

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 693 号	学位申請者	川畑 孟子
審査委員	主査	西尾 善彦	学位
	副査	井戸 章雄	副査
	副査	曾我 欣治	副査
			博士 (医学)
			嶽崎 俊郎
			武田 泰生

主査および副査の5名は、令和5年1月5日、学位申請者川畑 孟子 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) コントロール不良群の収縮期血圧の平均値は、コントロール良好群と未治療群の間にあると思われたが、未治療群とコントロール不良群の収縮期血圧は有意差を認めていない結果である。コントロール不良群の詳細な情報があるのか。

(回答) コントロール不良群における詳細な内服薬の種類や罹病期間は不明である。コントロール不良群で有意に高齢であり、降圧薬内服下でも血圧コントロールが不良なのは、年齢が影響していると考えた。

質問2) CAVIのカットオフ値8.0と9.0で解析されているが、これまでに他の大規模研究などで8.0, 9.0を基準値とした、イベント発症などの報告があるのか。

(回答) 無症状の一般集団において冠動脈CTで評価した冠動脈狭窄50%以上とCAVI値が8.0が関連したという報告がある。また、冠動脈造影検査での有意狭窄に対し、CAVI値8.81がカットオフ値であったとの報告がある。

質問3) 多変量ロジスティック解析の、CAVIのカットオフ値を8.0とした結果では、未治療群とコントロール良好群のオッズ比が同等になっている。年齢等をすでに調整し、糖尿病・脂質異常症、飲酒、喫煙等は、むしろコントロール良好群の方が通院することで介入されているはずだが、それにも関わらずなぜ未治療群とコントロール良好群では同じオッズ比になるのか。

(回答) CAVIに最も影響する因子は年齢である。多変量ロジスティック解析で年齢も補正はしているが、動脈硬化の早期をみているCAVI8.0をカットオフにした際には、治療介入よりも年齢が影響したと考えられる。

質問4) 血圧コントロール率が低いのは、医師の処方の問題があるのか、服薬状況の問題があるのか、降圧目標値をよく理解していないのか、原因は何か。

(回答) 難治性高血圧の20-40%で内服アドヒアランス不良が原因と言われており、また医師や患者の降圧目標の認識不足や妥協があると考えられる。コントロール率を上げるためには、自宅血圧測定遵守やガイドラインの啓蒙が必要と考える。

質問5) コントロール不良群の中に様々な要因が混在しており、詳細の検討が必要だ。例えば、複数の作用機序の薬剤投与状況なのか、処方医は専門または専門外なのか、アドヒアランスはどうか、血管の形態としての動脈硬化評価ではどうか、などまで検討できれば、今後の日常診療の血圧コントロールに踏み込んでいける。

最終試験の結果の要旨

(693)

(回答) 貴重なご意見ありがとうございます。今後、検討していきたいと思います。

質問 6) 基本的だが、CAVIと血圧に相関があるか。

(回答) 異なる測定者、日時でもCAVIの再現性は高いと報告されている。

質問 7) CAVI 9.0 をカットオフとした際、多変量解析でリスクファクターを調整された結果であるが、4群間の背景を揃えての解析は行ったか。

(回答) 今回は症例数が少なく解析は行っていない。

質問 8) 日本でのコントロール率が36%に対し、韓国で70%と高いのはなぜか。

(回答) 韓国では、高血圧教育や健康診断のための国家プログラムがあり、国家的な減塩対策を行なっているためと思われる。

質問 9) カルシウム拮抗薬を用いれば確実に降圧できるのではないのか。

(回答) カルシウム拮抗薬は、血管が硬いタイプの高血圧に血管収縮を抑えることで降圧作用を示す。一般的に使用されるが、高血圧のタイプや併存疾患による臓器保護を観点に薬剤を選択している。

質問 10) 尿酸がCAVIに影響があると論文のイントロダクションに記載されているが、今回の解析で調整に入れなかった理由はなぜか。

(回答) 尿酸の測定は行っていないため解析の調整因子に入れなかった。

質問 11) コントロール不良群の血圧が非常に高いがこれは参加者が当日の朝に内服薬を飲まずにコホート研究に参加した可能性はないか。またその場合、降圧薬の効果はどうか。

(回答) 参加日の食事や内服制限は設けていないが、当日の内服の有無の確認はできていない。また、作用時間から、1回の内服中断での血圧への影響は少ないと考えている。

質問 12) CAVI 9.0 の単変量解析でコントロール良好群のオッズ比が有意差があるのに対し、多変量解析で有意差がないことから、交絡のためと考えられるがそれぞれのオッズ比はどうだったか。単変量に一つずつ調整因子を入れてみて、大きく変わるものが交絡の影響が強いと考えられる。また、群間で年齢だけでも揃えて解析すればより良いかと思う。

(回答) ご意見ありがとうございます。検討したいと思います。年齢、男性、BMI 低値ではオッズ比は血圧管理で分けた群よりも高かった。

質問 13) CAVIが高いと血圧のコントロールも難しくなるのではないのか。

(回答) ご指摘の通り、動脈硬化が強いほど血圧コントロールも難渋すると報告されている。

質問 14) 治療薬で動脈硬化の抑制の効果が違うのか。

(回答) CAVI でみた動脈硬化抑制効果としては、Ca 拮抗薬では薬剤間で違い、レニン-アンジオテンシン系抑制薬では有効性が示されている。また、糖尿病薬に関しては、インスリン抵抗値を改善することがCAVIの改善につながる。

質問 15) 今回は参加時の血圧だが、家庭血圧との関連性はあるのか。

(回答) 関連性はあるが、白衣血圧や仮面血圧のように差があることもある。2019年のガイドラインでは、家庭血圧の方が診察室血圧よりも信頼性が高いとされており、家庭血圧を指標に降圧治療が推奨されている。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。