

論文内容要旨

第1章. 血清 Mg 濃度 (sMg)・24 時間自由行動下血圧 (ABP) と頸動脈硬化との関連

【目的】 sMg と頸動脈硬化指標との関連, 及びその関連に血圧が与える影響について検討した。

【方法】 岩手県花巻市大迫町の 55 歳以上の一般地域住民 707 名 (平均年齢 66.6 歳) を対象とした。高血圧の指標として $ABP \geq 130/80\text{mmHg}$ を用いた。頸動脈硬化指標として, 平均内膜中膜複合体厚 (Mean IMT) 及び頸動脈プラークの有無を用いた。統計解析には共分散分析・多重ロジスティック回帰分析を用いた。

【成績】 sMg が高値であるほど, Mean IMT ($P=0.001$) 並びに頸動脈プラーク 2 個以上を有するオッズ比 (OR) (Trend $P=0.009$) が直線的且つ有意に低値を示した。さらに, 血圧基準に ABP を用いた場合, sMg が低値であるほど, また, 血圧が高値であるほど Mean IMT (単位: mm) が有意に高値であった; sMg 低値・高血圧 0.77 ($P<0.0001$) (図 1(a))。頸動脈プラーク 2 個以上を有する OR についても同様であった; sMg 低値・高血圧: $OR=2.36$ ($P=0.01$) (図 1 (b))。

【結論】 sMg 低値と血圧高値は, 相加的に独立して頸動脈硬化と関連していた。動脈硬化進展抑制のためには, ABP を用いた非医療環境下における適切な血圧測定に加え, sMg を考慮することの重要性が示唆された。

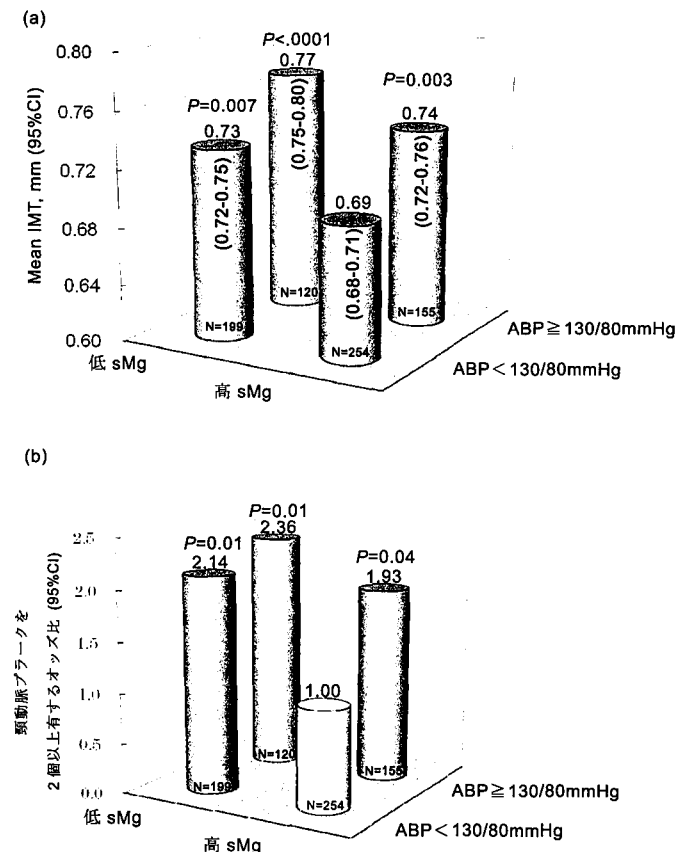


図 1

第2章。喫煙習慣は男性における家庭血圧値・血圧日間変動の脳卒中発症リスクを上昇させるか？

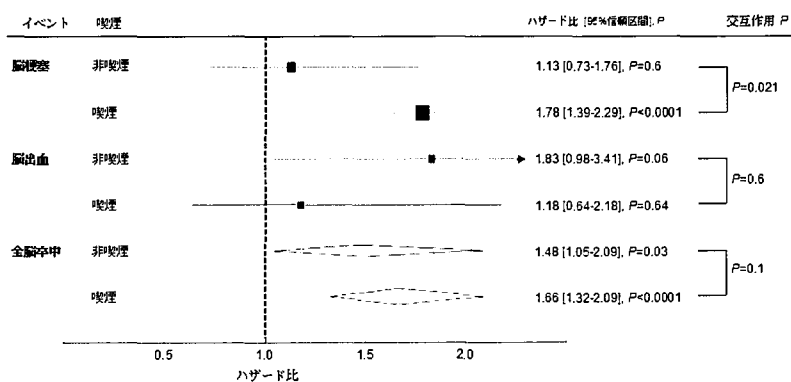
【目的】家庭血圧値・血圧日間変動の脳卒中発症予測能に喫煙習慣が及ぼす影響について検討した。

【方法】35歳以上で脳卒中既往のない男性902名（平均年齢59歳，喫煙率57%）を対象とした。血圧日間変動は家庭血圧測定初期10日間の個人内標準偏差（SD）と定義した。統計解析にはCox比例ハザードモデルを用いた。

【成績】中央値13.1年の追跡期間中に123名の脳卒中発症（脳梗塞89名，脳出血28名，くも膜下出血4名，その他2名）が観察された。脳梗塞発症において血圧値あるいは日間変動と喫煙との間に有意な交互作用が認められた（いずれも $P=0.02$ ）。層別分析では，喫煙者において，収縮期血圧1SD（15mmHg）並びに収縮期変動1SD（3.1mmHg）上昇毎のHRは，全脳卒中（血圧値HR1.7， $P<0.0001$ ；日間変動HR=1.3， $P=0.02$ ）並びに脳梗塞発症（HR=1.8， $P<0.0001$ ；HR=1.4， $P=0.006$ ）と有意な関連を認めた。非喫煙者では有意な関連は認められなかった。（図2）

【結論】家庭血圧値並びに血圧日間変動と喫煙習慣は，有意且つ交互作用的に将来の脳卒中発症を予測した。本知見はCVD予防のための禁煙の有用性に対し，脳卒中発症を予測した。本知見は，CVD予防のための禁煙の有用性に対しさらなる科学的裏付けとして寄与できる可能性が示唆された。

(a)収縮期血圧1SD上昇毎の脳卒中発症ハザード比



(b)収縮期変動1SD上昇毎の脳卒中発症ハザード比

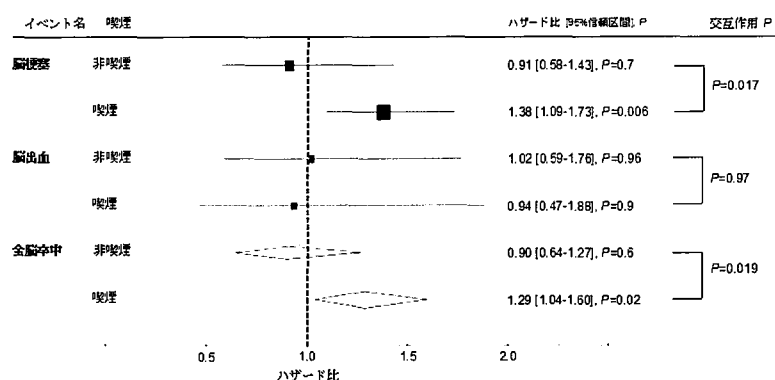


図2

審査結果の要旨

岩手県大迫地区住民を対象とする地域コホート研究（以下、大迫研究）の一環として遂行された臨床疫学的研究論文である。大迫研究は、これまでも高血圧や心血管障害に関して国内のみならず世界的にも高く評価される疫学データを輩出しており、本論文もそれに続くものである。

第1章「血清 Mg 濃度 (sMg)・24 時間自由行動下血圧 (ABP) と頸動脈硬化との関連」では、日常の臨床で見逃されがちな血清マグネシウム濃度 (sMg) に着目し、sMg と頸動脈硬化との関連、及びそれに対する血圧の影響を検討している。具体的には、岩手県花巻市大迫町の 55 歳以上の一般地域住民 707 名（平均年齢 66.6 歳）を対象とし、高血圧の指標として $ABP \geq 130/80\text{mmHg}$ 、頸動脈硬化の指標として平均内膜中膜複合体厚 (Mean IMT) 及び頸動脈プラークの有無を用い、共分散分析・多重ロジスティック回帰分析による統計解析を行った結果、sMg が高値であるほど Mean IMT ($P=0.001$) 並びに頸動脈プラーク 2 個以上を有するオッズ比 (Trend $P=0.009$) が直線的且つ有意に低値を示す成績が得られた。さらに、ABP を血圧基準に用いた場合、sMg が低値であるほど、また血圧が高値であるほど Mean IMT が有意に高値であることが確認された。sMg 低値と血圧高値が相加的に独立して頸動脈硬化と関連することを示した今回の結果は、動脈硬化の進展を抑制するストラテジーのうえで、ABP を用いた非医療環境下における適切な血圧測定に加えて sMg を考慮することの重要性を示唆するものである。

第2章「喫煙習慣は男性における家庭血圧値・血圧日間変動の脳卒中発症リスクを上昇させるか？」は、脳卒中既往のない 35 歳以上の男性 902 名（平均年齢 59 歳、喫煙率 57%）を対象として、家庭血圧値・血圧日間変動の脳卒中発症予測能に喫煙習慣が及ぼす影響を検討した研究である。中央値 13.1 年の追跡期間中に 123 名の脳卒中発症（脳梗塞 89 名、脳出血 28 名、くも膜下出血 4 名、その他 2 名）が観察され、その中で、脳梗塞発症において血圧値あるいは日間変動と喫煙との間に有意な交互作用を認めている。層別分析では、喫煙者において収縮期血圧 1SD 並びに収縮期変動 1SD 上昇毎のハザード比が全脳卒中および脳梗塞発症と有意に関連したが、非喫煙者では有意な関連が認められなかった。家庭血圧値並びに血圧日間変動と喫煙習慣が有意且つ交互作用的に将来の脳卒中発症を予測するという今回の結果は、心血管障害予防における禁煙の有用性を裏付ける一つの科学的根拠として寄与するものである。

第1章、第2章を合わせ、今回の高血圧性臓器障害に関連する臨床マーカーの検討は、動脈硬化性血管病変に関わる疫学研究の流れに新しい側面を切り開くものである。

よって、本論文は博士（薬学）の学位論文として合格と認める。