

【14】

氏 名	田 島 愛 美 <small>た じま え み</small>
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第730号
学位授与の日付	平成31年3月6日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（心臓・血管）)
学位論文題目	The comparison of endothelial function between conduit artery and microvasculature in patients with coronary artery disease (冠動脈疾患患者における導管血管と微小血管の内皮機能の比較)
論文審査委員	(主査) 教授 麻 生 好 正 (副査) 教授 安 隆 則 教授 田 口 功

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

血流依存性血管拡張反応（flow-mediated dilation：FMD）とreactive hyperemia-peripheral arterial tonometry（RH-PAT）は、ともに血管内皮機能を評価する方法として確立しており、ともに心血管イベントを予測できると言われているが、測定する血管が異なることから、臨床的意義が異なる可能性がある。

【目 的】

この研究の目的は、FMDとRH-PATから得られる反応性充血指数（reactive hyperemia Index：RHI）の臨床的意義を検証することである。

【対象と方法】

獨協医科大学病院において、冠動脈疾患が疑われ、冠動脈造影を行った連続131例（安定狭心症、陳旧性心筋梗塞、冠攣縮性狭心症、胸痛症候群）を対象に、FMDとRH-PATの同時測定を行なった。全患者にプロトコールを示し、インフォームドコンセントを得た。尚、本研究は生命倫理委員会の承認を受けている。

統計解析は連続変数の場合、Shapiro-Wilk testで正規分布を証明し、複数群の比較は、一元配置分散分析を行い、その後post-hoc Bonferroni testを行った。またカテゴリー変数の場合はFisher exact testを用いて行った。群内の比較は、unpaired t testを用いて検定した。2変数の間の相関は、Pearson correlation coefficientを用いて検討した。年齢、性別、リスク因子、血管内皮機能のパラ

メーター等を使用して多枝病変を予想するために、多重ロジスティック回帰分析を行った。統計的有意性は $P < 0.05$ とした。

【結 果】

全131症例において、FMDとRHIの間に有意な相関はなかった。そこで、カットオフ値であるFMD 6%とRHI 1.67で4つの群に分けた。多枝病変は、FMD 6%以下、RHI 1.67以下の群で最も多かった(52%)。また年齢、性別、様々な冠危険因子と「FMD 6%以下かつRHI 1.67以下」を独立因子とした多重ロジスティック回帰分析では、FMD 6%以下、RHI 1.67以下であることのみが多枝病変の独立した予測因子であることが示された(odds ratio : 4.160, 95% confidence interval : 1.505-11.500, $p=0.006$)。さらにFMD 6%以下の群ではベースライン ($r=-0.268$, $p=0.0065$) と前腕駆血解除後の最大反応性充血時 ($r=-0.266$, $p=0.0069$) いずれの上腕動脈血管径においてもRHIとの間に負の相関がみられた。一方FMD 6%以上の群では両者の相関はみられなかった。

【考 察】

FMDとRH-PATとともに、血管内皮機能を評価する極めて効果的で非侵襲的な方法であるが、評価する血管に依存して、生理学的、臨床的な違いがある。今回の研究では全患者でのFMD値とRH-PAT値両者の間に相関はなかった。しかしながら、4群に分けることで、新たな情報がもたらされた。多枝病変はFMD 6%、RHI 1.67以下の群で最も多かった。この結果は、FMDとRHIがともに低値であることが重症冠動脈疾患の強いリスク因子になることを示唆する。さらに、年齢、性別、様々な冠危険因子と「FMD 6%以下かつRHI 1.67以下」を独立因子とした多重ロジスティック回帰分析では「FMD 6%以下、RHI 1.67以下」が多枝病変の独立した予測因子となった。Wooらは冠動脈疾患患者でFMDとRHIを比較し、多枝病変や複雑病変を持つ患者ではいずれも有意に低いことを見出した。また、FMDとRHIは冠動脈疾患の存在とその複雑性を予測するのに同等の検出力があることが示された。そして彼らはRH-PATは、検者依存性がないことと非侵襲的であることから、血管内皮機能評価ツールとしてFMDよりも有用であると結論付けた。しかし最近の研究ではFMDとRH-PATを同時に測定し、導管血管と抵抗血管双方の血管内皮機能を評価することが重症冠動脈疾患を予測する上でより有用である可能性が示唆されている。

我々の研究のもう1つの新規性は、FMD 6%以下の群では、ベースラインと前腕駆血解除後の最大反応性充血時いずれの上腕動脈血管径においてもRHIとの間に負の相関がみられたことである。すなわちベースラインの上腕動脈径が大きいほどRHIは低下する。このことは、抵抗血管における前腕駆血解除後の反応性充血は導管血管の血管リモデリングに関係していることを示唆する。血管内皮は一酸化窒素(nitric oxide : NO)や内皮由来過分極因子(endothelium-derived hyperpolarizing factor : EDHF)を含む内皮由来弛緩因子(endothelium-derived relaxing factor : EDRF)を分泌することで血管平滑筋のトーンスを調節している。抵抗血管の拡張はNOとEDHF両方に調節されているのに対し、導管血管の拡張は主にNOによって調節されている。低FMD群では、ベースラインのNOの生物学的利用率が低下していると考えられる。NOの生物学的利用率低下は導管血管の陽性リモデリングをもたらすことから、冠動脈疾患におけるFMD低値例では、内皮依存性血管拡張反応は導

管血管のNOよりも抵抗血管のEDHFがより貢献することが推察される。

【結 論】

冠動脈疾患症例においてはFMD値とRHI値双方を同時測定することで、より詳細な病態生理学的情報がもたらされると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

血流依存性血管拡張反応（flow-mediated dilation：FMD）と反応性充血指数（reactive hyperemia-peripheral arterial tonometry（RH-PAT））は、ともに血管内皮機能を評価する方法として確立している。両者はいずれも心血管イベントを予測できると言われているが、前者は導管血管、後者は抵抗血管と測定する血管サイズが異なることから、臨床的意義が異なる可能性がある。

申請論文では、冠動脈疾患が疑われ、冠動脈造影を行った連続131例を対象に、FMDとRH-PATの同時測定を行なった。まず全131症例においてFMD値とRH-PATによるreactive hyperemia index（RHI）値との関係をみたところ、両者に有意な相関はなかった。次にFMD 6%、RHI 1.67をカットオフ値として4つの群に分けたところ、FMD、RHIがともに低値であることが重症冠動脈疾患の強いリスク因子になることが示唆された。さらに、年齢、性別、各種冠危険因子と「FMD 6%以下かつRHI 1.67以下」を独立因子とした多重ロジスティック回帰分析では「FMD 6%以下、RHI 1.67以下」が多枝病変の独立した予測因子となった。また、FMD 6%以下の群では、FMD計測時のベースラインと前腕駆血解除後の最大反応性充血時の上腕動脈血管径はいずれもRHIとの間に負の相関がみられ、抵抗血管における前腕駆血解除後の反応性充血は導管血管の血管リモデリングに関係していることが示唆された。一酸化窒素（nitric oxide：NO）の生物学的利用率低下は導管血管の陽性リモデリングをもたらすことから、FMD低値例では、抵抗血管における内皮依存性血管拡張反応はNOよりも内皮依存性過分極因子（endothelium-derived hyperpolarization factor：EDHF）がより貢献することが推察されたと考察している。そして最後に冠動脈疾患症例においてはFMD値とRHI値双方を同時測定することで、より詳細な病態生理学的情報がもたらされると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文は、冠動脈疾患患者において、FMDとRH-PATの同時測定を行ない、その臨床的意義を検証した研究である。本研究は特に被験者に負担なく行い、得られた検査結果を客観的に統計解析しており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

申請論文では、「FMD 6%以下、RHI 1.67以下」が多枝病変の独立した予測因子となり、FMD 6%以下の群では、ベースラインと前腕駆血解除後の最大反応性充血時いずれの上腕動脈血管径においてもRHIとの間に負の相関がみられるという結果を得た。本研究はFMD値とRHI値双方を同時測定することの意義を検証した独創性に優れた研究であるといえる。

【結論の妥当性】

申請論文では、適切な対象群の設定の下、確立された測定法と統計解析を用いて、多数の冠動脈疾患患者の症例において同時測定を行ったFMD値およびRHI値について検証している。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、これまで報告されてきた研究の結果を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、冠動脈疾患症例においてはFMD値とRHI値双方を同時測定することで、より詳細な病態生理学的情報がもたらされる可能性を示した。これは今後の冠動脈疾患患者の評価方法の研究の進歩にも役立つ意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、臨床循環器学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、研究デザインを立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の専門誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Cardiology Journal
(27 : 38-46, 2020)