

## 【8】

氏 名	河野 かのり
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第773号
学位授与の日付	令和3年3月3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／循環器）)
学位論文題目	<b>Vascular endothelial dysfunction and autonomic nervous hyperactivity among premenopausal women with cold-sensitivity constitution (hiesho)</b> (閉経前冷え症女性における血管内皮機能障害と交感神経活動の亢進)
論文審査委員	(主査) 教授 倉 沢 和 宏 (副査) 教授 麻 生 好 正 教授 尾 林 聡

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

冷え症は、女性に多い不調として知られ女性全体の約半数にみられる。従来は、エストロゲン分泌が低下する更年期女性に多いとされていたが、近年では若年女性においても増加が報告されている。冷え症は交感神経活動の亢進を介した末梢循環障害と考えられ、また末梢循環は血管内皮機能に影響を受ける。我々の知る限り、女性の冷え症における血管内皮機能と自律神経活動の関与を調べた報告はなく、また冷え症の有無を本人の自覚症状の有無に委ねている報告が多く、冷え症の客観的基準も確立されていない。

#### 【目 的】

閉経前健常女性を対象に卵胞期と黄体期各期においてreactive hyperemia index (RHI) と自律神経活動指標、皮膚温、血管の炎症と酸化ストレスに関連するバイオマーカーを測定し冷え症群と非冷え症群で比較検討した。また、冷え症者を40歳未満群と40歳以上群に分けて比較検討した。

#### 【対象と方法】

閉経前健常女性43名（年齢：18～47歳、27.6±9.5歳）を対象に2018年10月～2019年4月、2019年12月～2020年2月に獨協医科大学病院心臓・血管／循環器内科外来で行った。被験者の体位をベッド上安静仰臥位とし心拍数、自律神経活動指標、末梢皮膚表面温（右手背・右足背・右母趾）、血圧、血管内皮機能、鼓膜温を測定し、採血を行った。測定は卵胞期と黄体期の2回行った。鼓膜温と母趾皮膚温の差が6℃以上で冷え症、6℃未満で非冷え症と判定した。

自律神経活動指標は、心拍数とheart rate variability (HRV) を用いて心拍変動の周波数解析を行い、0.04~0.15Hzの成分をlow frequency (LF)、0.15~0.5Hzの成分をhigh frequency (HF) とし、副交感神経系の活動指標をHF、交感神経系の活動指標をLF/HFとした。炎症マーカーとしてInterleukin-8 (IL-8)、vascular endothelial growth factor (VEGF) を、ELISA法を用いて求めた。酸化ストレス・抗酸化度として、reactive oxygen metabolites test (d-ROMs)、biological antioxidant potential test (BAP) をフリーラジカル解析装置FREE Carrio Duoで解析した。

データは平均値±SDで示した。t-test、もしくはMann-Whitney U testを用いて2群を比較した。VEGFは下限値以上を陽性、下限値以下を陰性としカイ二乗検定を行った。 $p < 0.05$ を統計的有意とした。獨協医科大学生命倫理委員会の承認を受け、被験者の同意を得て行った。

## 【結 果】

閉経前健常女性43名のうち25名(58.1%)が卵胞期と黄体期の両時期で冷え症であるsustained cold-sensitivity constitution (CSC)、8名(18.6%)が両時期で非冷え症であるnon-CSC、10名(23.3%)が卵胞期と黄体期いずれかで冷え症であるoccasional CSCに分類された。occasional CSCの80%が黄体期で冷え症であり、20%が卵胞期で冷え症であった。RHIはsustained CSCとnon-CSCで有意差は認められなかった。交感神経活動は、sustained CSCの方がnon-CSCと比較して、卵胞期に高く( $p=0.042$ )、黄体期に高い傾向であった( $p=0.053$ )。sustained CSCの25名のうち、40歳未満( $n=15$ )の方が40歳以上( $n=10$ )と比較して、RHIは、卵胞期( $p=0.045$ )で低く、黄体期( $p=0.071$ )で低い傾向であった。加えて黄体期のIL-8レベルも低く( $p=0.021$ )、VEGFは陽性者の割合が少ない傾向であった( $p=0.058$ )。

## 【考 察】

各月経周期で客観的指標に基づいて冷え症の有無を判定したところ、月経周期によって冷え症の有無が変化する者occasional CSCが存在することがわかった。一般に黄体期ではプロゲステロン濃度の増加により核心温が上昇し、それに伴い末梢皮膚血流量が低下する。またエストロゲン濃度が減少し血管拡張反応が低下し交感神経活動が亢進する。つまり交感神経活動の亢進を介した末梢血管収縮により末梢血流量が低下し冷え症が生じやすいと推測される。本研究は少数例の検討であるので現時点でoccasional CSCの意味するところは不明であり、月経周期に依らないsustained CSCが、冷え症の機序をより反映するものと考え、sustained CSCとnon-CSCの血管内皮機能および自律神経活動を比較することとした。

Sustained CSCとnon-CSCの比較では、交感神経活動亢進は冷え症に関与していたが、血管内皮機能は冷え症の有無に影響されなかった。これは本研究の対象が閉経前女性であるため生来の内皮機能は比較的保たれていることによると考えられた。しかしsustained CSCのうち40歳以上と若年者との比較で、若年sustained CSCでは内皮機能は有意に低下していた。また若年冷え症女性では黄体期において脈管形成に関与するIL-8レベルが低下しVEGF陽性率も低く、若年冷え症女性では何らかの内皮機能異常が冷え症の機序に関わっている可能性が示唆された。

以上から冷え症の診断では、対象者の月経周期を明確にし、各周期で核心温と皮膚表面温を評価す

ることが必要であると考え。また体温の測定に加えて自律神経活動と血管内皮機能の評価も、その機序解明には有用であると考えられる。

#### 【結 論】

冷え症は月経周期の影響を受け交感神経活動の亢進と関係していることが示された。40歳未満の若年女性における冷え症の発症機序には交感神経活動の亢進以外に、血管内皮機能障害が関与している可能性が示唆された。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

#### 【論文概要】

冷え症は、エストロゲン分泌が低下する更年期女性に多いとされていたが、近年では若年女性においても増加が報告されている。申請論文では、閉経前健常女性を対象に、鼓膜温と母趾皮膚温の差を冷え症の判定指標として、冷え症群と非冷え症群に分類し、血管内皮機能と自律神経活動指標、月経周期との関連を明らかにすること、および冷え症者を40歳未満群と40歳以上群に分けて比較検討することを目的としている。結果、1) 閉経前健常女性43名のうち25名(58.1%)が卵胞期と黄体期の両時期で冷え症、8名(18.6%)が両時期で非冷え症、10名(23.3%)が卵胞期と黄体期のいずれかで冷え症であり、いずれかの時期で冷え症である者の80%が黄体期で冷え症であり、20%が卵胞期で冷え症であったこと、2) reactive hyperemia index (RHI) は冷え症群と非冷え症群で有意差は認められなかったが交感神経活動は、冷え症群の方が非冷え症群と比較して亢進していたこと、3) 冷え症者のうち40歳未満群の方が40歳以上群と比較して、RHIの低下、黄体期のIL-8レベルの低下、VEGF陽性者の割合の低下がみられたことを明らかにしている。これらの結果から、冷え症は月経周期の影響を受け交感神経活動の亢進と関係していることが示され40歳未満の若年女性における冷え症の発症機序には交感神経活動の亢進に加えて、血管内皮機能障害が関与している可能性がある結論づけている。

#### 【研究方法の妥当性】

申請論文では正常月経周期を有する閉経前健常女性を対象にRHIとheart rate variabilityを測定しenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) によりInterleukin-8 (IL-8)、vascular endothelial growth factor (VEGF) を解析している。本研究は特に被験者に負担なく行い、得られた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】

冷え症の病態生理は明らかではなく、冷え症の客観的基準も確立されていない。申請論文では、鼓膜温と末梢皮膚温の較差が6℃以上であることを冷え症の判定指標として、各月経周期で血管内皮機能と自律神経活動指標を評価した。冷え症は月経周期の影響を受け交感神経活動が亢進していること、若年の冷え症女性では血管内皮機能障害が関与している可能性を初めて明らかにしている。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

### 【結論の妥当性】

申請論文では、適切な対象群の設定の下、確立された実験手法と統計解析を用いて、冷え症の発症機構における血管内皮機能および自律神経活動との関係を明らかにしている。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、また、循環器学、産科婦人科学など関連領域における知見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、冷え症の診断では各周期における核心温と皮膚表面温の評価、および自律神経活動と血管内皮機能の評価が有用であることを明らかにしている。これは閉経前女性における冷え症の発症機序の他、男性の冷え症、年齢層別の冷え症に関する研究の進歩にも大いに役立つ大変意義深い研究と評価できる。

### 【申請者の研究能力】

申請者は、生理学や循環器学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、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国際的な英文総合医学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)

The Tohoku Journal of Experimental Medicine  
(253 (1) : 51-60, 2021)