

## 【29】

氏 名	和 久 隆太郎 わ く りゅうたろう
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第794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>Flow-mediated vasodilation and reactive hyperemia index in heart failure with reduced or preserved ejection fraction</b> <b>(左室駆出率の低下または維持された心不全における血流依存性血管拡張反応と反応性充血指数)</b>
論文審査委員	(主査) 教授 石 光 俊 彦 (副査) 教授 福 田 宏 嗣 教授 麻 生 好 正

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

血管内皮機能不全は心不全の病態生理に関連している。しかし心不全患者に対する血流依存性血管拡張反応（flow-mediated dilation：FMD）と反応性充血末梢動脈トノメトリー（reactive hyperemia peripheral arterial tonometry：RH-PAT）による反応性充血指数（reactive hyperemia index：RHI）の同時測定を使用して、導管動脈と微小血管系の両方の血管内皮機能が評価されたという報告は無く、駆出率の低下した心不全（heart failure reduced ejection fraction：HFrEF）と駆出率の保たれた心不全（heart failure preserved ejection fraction：HFpEF）で血管内皮機能が比較されたという報告も無い。

#### 【目 的】

心不全は代償不全のエピソードを特徴とする複雑な症候群であり、世界人口の1～2%が罹患している。心不全に関連した死亡と入院の発生率は、高齢化社会で増加している。血管内皮機能障害は、心不全の病態と進行に関連しており導管動脈の血管内皮機能を表すFMDを使用したいくつかの研究では、血管内皮機能障害が心不全患者の重症度と臨床転帰に関連していることが示されている。

同時測定の方法を使用してFMDとRHIの両方が虚血性心疾患（ischemic heart disease：IHD）患者で相関しなかったことを報告したが、心不全患者のFMDとRHIの両方の同時測定を使用して導管動脈と微小血管系の両方の血管内皮機能が評価されたという報告は無い。本研究は慢性心不全患者の導管動脈と微小血管系の両方の血管内皮機能を解明するために行われ、HFrEFとHFpEFの患者間で

比較した。

### 【対象と方法】

本研究は獨協医科大学審査委員会が研究プロトコルを承認し、書面によるインフォームドコンセントを各患者から同意を得て行った。

88人の慢性心不全の患者でFMDとRH-PATの同時測定を行った。心不全はFraminghamの心不全診断基準に基づいて定義された。New York Heart Association (NYHA) 分類Ⅳ°、急性冠症候群、心房細動および粗動、恒久的ペースメーカー植え込み術後、大動脈解離、悪性腫瘍、慢性肝疾患、維持透析患者といった重症心不全は除外している。

測定の前に、検査室にて仰臥位で15分間安静にした。血圧は適切なサイズのカフ付きの血圧計を使用して左腕で測定した。血圧測定後、FMDを測定するために右上腕動脈近位部に10-MHz超音波プローブを置き、マンシェットを前腕部に巻いた。RH-PATでは、末梢動脈トノメトリープローブを右第2指に置き、対照トノメトリープローブを交感神経の影響を排除するために左第2指に置いた。

FMDの測定では、ベースラインの超音波縦断像を記録し、その後右前腕部を収縮期血圧より50mmHg高いカフ圧で5分間圧迫し、カフ圧を解除する30秒前から解除後の2分以上後まで継続的に超音波縦断像を記録した。上腕動脈の拡張期径はソフトウェアを使用して半自動で決定した。FMDはベースライン値と比較した、充血中の最大拡張時の上腕動脈径の変化率として推定された。RH-PATでは、RHI値は両手間の反応性充血の比率として計算された。

連続変数の分布の非正規性はShapiro-Wilk検定を使用して評価された。グループ内比較はMann-Whitney U testを使用して実行した。P<0.05を有意であるとみなした。

### 【結 果】

心不全の基礎疾患として、IHD患者ではFMDはHF<sub>r</sub>EFとHF<sub>p</sub>EFの2つのグループ間で差が無く、RHIはHF<sub>p</sub>EF患者よりもHF<sub>r</sub>EF患者で低かった。対照的に非IHD患者では、FMDはHF<sub>p</sub>EF患者の方がHF<sub>r</sub>EF患者よりも低かったが、RHIではHF<sub>r</sub>EFとHF<sub>p</sub>EFの2つのグループ間で差が付かなかった。

### 【考 察】

本研究では、非IHD群のHF<sub>p</sub>EF患者よりHF<sub>r</sub>EF患者の方がFMDは低く、導管血管の内皮機能が非IHDの左心室収縮機能障害に依存していることを示唆している。一方IHD群では、FMDはHF<sub>r</sub>EFとHF<sub>p</sub>EFの2つのグループ間で差が無く、導管血管の内皮機能がIHDなどの進行性アテローム性動脈硬化症患者の心臓機能とは無関係であることを示唆している。

血管内皮機能の障害は慢性心不全では微小血管にまで及ぶ可能性がある。RHIが心不全患者で評価された報告はわずかだが、RHIはHF<sub>r</sub>EF患者の将来の心不全の有害事象に関連していることが示されている。さらに、非心不全患者と比較してHF<sub>p</sub>EF患者のRHIは低く、RHIが低いことは将来の心血管イベントと関連していた。本研究の結果、RHIはIHD群のHF<sub>p</sub>EF患者よりもHF<sub>r</sub>EF患者の方が低かったが、非IHD群のHF<sub>r</sub>EF患者とHF<sub>p</sub>EF患者の間で差が無かった。メカニズムは不明だが、微小血管内皮機能はIHDなどの進行性アテローム性動脈硬化症の場合、収縮機能よりも左心室拡張機能に

関連していると考えられる。

以前にFMDとRHIがIHD患者で相関していないことを示したが、本研究では心不全患者の関係も評価したところ両者は相関していた。興味深いことに相関関係は以前と同様に、IHD患者には存在しなかったが非IHD患者には存在していた。さらに、HFrEF患者では相関関係がないが、HFpEF患者では相関関係があることが分かった。

#### 【結 論】

心不全における内皮機能の臨床的及び病態生理学的意義は、導管動脈と微小血管系の間で異なる可能性があり、これらの違いはHFrEFとHFpEF、およびIHDと非IHDの心不全の病態生理学に寄与すると考えられる。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

#### 【論文概要】

血管内皮機能は虚血性心不全のみならず、非虚血性心不全においてもその病態に深く関与しており、血管内皮機能障害の存在は心不全の罹患率や死亡率の増加を助長する。血流依存性血管拡張反応（flow-mediated dilatation：FMD）値や反応性充血-末梢動脈トノメトリー法（reactive hyperemia-peripheral arterial tomometry：RH-PAT）による反応性充血指数（reactive hyperemia index：RHI）は、臨床的に用いられる代表的な血管内皮機能指標である。今まで駆出率が低下した心不全（heart failure with reduced ejection fraction：HFrEF）と駆出率が維持された心不全（heart failure with preserved ejection fraction：HFpEF）とに分けて血管内皮機能を比較した報告は無い。そのためHFrEFおよびHFpEFにおいて、導管血管および抵抗血管それぞれの内皮機能を同時測定して比較した。

申請論文では、フラミンガム心不全診断基準によって診断した慢性心不全88症例をHFrEF群とHFpEF群に分けてFMD値とRHIを比較した。さらに虚血性心不全（ischemic heart disease：IHD）と非虚血性心不全（non-ischemic heart disease：non-IHD）とに分けて、それぞれのアームごとにFMD値とRHIをHFrEF群とHFpEF群とで比較した。結果は、FMD値はHFrEF群とHFpEF群で差は認めなかったが、RHIは統計的には有意では無いがHFrEF群で低い傾向にあった。IHD群とnon-IHD群で比較したところ、FMD値はIHD群でより低値であったが、RHIは差を認めなかった。IHDアームのみでの検討では、FMD値はHFrEF群とHFpEF群で差は認めなかったが、RHIはHFrEF群でより低値であった。対照的にnon-IHDアームのみでの検討では、FMD値はHFpEF群でより低値であったが、RHIは両群間で差を認めなかった。これらの結果から、詳細な機序は不明ではあるが、導管血管と抵抗血管それぞれの内皮機能が、HFrEF、HFpEFそれぞれの、さらにはIHD、non-IHDそれぞれの病態に関わることが示唆された。

#### 【研究方法の妥当性】

申請論文は、HFrEFとHFpEFにおいて導管血管および抵抗血管の血管内皮機能を同時測定して比較検討した研究である。本研究は特に被験者に負担なく行われ、得られた検査結果を客観的に解析し

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、慢性心不全患者における血管内皮機能の病因学的および病態学的意義は、導管血管と抵抗血管の間では異なる可能性を示唆した。このような違いがHFrEFとHFpEF、IHDとnon-IHDの間における病因、病態の違いに寄与している可能性を示唆した。HFrEFとHFpEFの病態解明に迫り得る独創性に優れた結果であるといえる。

#### **【結論の妥当性】**

申請論文では、少数の症例ではあるが、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、導管血管と抵抗血管それぞれの内皮機能とHFrEF、HFpEF、さらにはIHD、non-IHDの関係を位置付けている。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、導管血管と抵抗血管それぞれの内皮機能が、HFrEF、HFpEFそれぞれの、さらにはIHD、non-IHDそれぞれの病態に関わることを示唆した。これは今後のHFrEFとHFpEFの病態解明の進歩、また確立された治療法のないHFpEFに関しては治療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、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断した。

#### **(主論文公表誌)**

The Tohoku Journal of Experimental Medicine

(252 : 85-93, 2020)