

【31】

氏 名	わた ひき まな み 綿 引 愛 美
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第796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	Comparing the heart-thigh and thigh-ankle arteries with the heart-ankle arterial segment for arterial stiffness measurements (心臓－大腿動脈、大腿－足首動脈と心臓－足首動脈における血管の硬さの比較)
論文審査委員	(主査) 教授 濱 口 眞 輔 (副査) 教授 福 田 宏 嗣 教授 田 口 功

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

現在、世界的には動脈弾性の評価法として頸動脈－大腿動脈間脈波伝播速度（Carotid-femoral pulse wave velocity：cfPWV）が一般的に用いられており、この方法はゴールドスタンダードとされている。しかし、脈波伝播速度（PWV）は血圧に依存するため、心臓足首血管指数（Cardio-Ankle Vascular Index：CAVI）がPWVの欠点を補うために、stiffness parameter β 理論を基に算出された血圧に依存しない血管の弾性指標として用いられている。しかし、CAVIの測定部位は心臓から足首までであり、cfPWVに含まれていない大腿から足首動脈までの筋性血管の部位が含まれているため、この影響を検討すべきと考えられる。

【目 的】

弾性血管である大動脈の心臓－大腿動脈領域の弾性（htBETA）と脚の中型筋性血管である大腿－足首動脈領域の弾性（taBETA）に分けて臨床的および生理的意義を検討し、心臓－足首動脈領域の血管弾性（haPWV）に及ぼす影響を検討した。さらに各々の指標による冠動脈疾患の診断率についても比較検討した。

【対象と方法】

健診者と胸痛を有し冠動脈造影にて1枝病変と診断された患者を対象とした。以前報告されている1枝病変の有無によるCAVIのROC曲線下面積（AUC）の平均値、標準偏差値から、検出力を0.85とし、サンプルサイズを2：1（健常者：冠動脈疾患）、5%の症例脱落を考慮し算出した結果、必要

域の弾性 (taBETA) に分けて臨床的および生理的意義を検討し、心臓－足首動脈領域の血管弾性 (haBETA) に及ぼす影響を検討し、各々の指標による冠動脈疾患の診断能力についても比較検討した。その結果、haBETAとhtBETAは年齢に依存したが、taBETAは収縮期、拡張期血圧に関連しhtBETAの3倍高値を示し、健常群と冠動脈疾患群に差はなかった。冠動脈疾患に対するROC解析からhtBETAはhaBETAに比べ診断能力の改善はなかった。したがって、中高年の冠動脈疾患患者において、htBETA (大動脈の弾性) は、測定部位を心臓から大腿領域に加えて足首領域まで伸ばしても (haBETA：容量血管である大動脈の弾性＋中型筋性動脈の弾性)、診断能力に影響しないと結論づけた。

【研究方法の妥当性】

対象のサンプルサイズを統計的に決定するために、以前報告されている1枝病変の冠動脈疾患患者におけるCAVIのROC曲線下面積 (AUC) の平均値と標準偏差値を用いて、サンプル数を2：1の割合にして (健常者：冠動脈疾患比)、5%の症例脱落を考慮して算出した。その結果、必要な症例数は81人 (最終解析は90人) の健常者と冠動脈疾患患者41例となり、症例数は統計学的に妥当であると考えられた。また、すべての研究参加者からインフォームド・コンセントを得ており、研究プロトコールはヘルシンキ宣言に従って、獨協医科大学の倫理委員会によって承認されている。測定方法についても、実臨床ですでに実用化されており、大腿カフ (カフ圧は低圧で50mmHg) を新たに加えたのみであり安全性に問題なく、侵襲的な方法ではない。理論的な計算式についても確立されたおり広く普及されているため測定値についても妥当と思われる。

【研究結果の新奇性・独創性】

今まで、人において容量血管と筋性血管に分けて血管弾性を比較し、指標と関係ならびに冠動脈疾患の診断能について考察した論文はなく、筋性血管を含んだCAVI値を総合的な血管の弾性指標として用いることが可能かどうかについても検討がなされていなかった。検討の結果、心臓から足首までの血管弾性に対する中型の筋性血管 (大腿から足首まで) 弾性の占める影響は小さく、この部分を含めても冠動脈疾患に対する診断率に影響しないことを初めて明らかにした。さらに、中高年においては動脈の弾性に比べ中型の筋性血管の弾性は年齢に依存せず3倍大きく、虚血性心疾患と健常者で差がないことが明らかになった。これら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】

以前の報告から筋性血管の硬さは年齢に依存せず血圧に関連しており、CAVIは胸部大動脈の脈波伝搬速度が測定値により強く反映することが報告されている。さらに今回と同様な方法で算出したhtPWVが一般的な方法で測定されたcfPWVと良好な相関を示すことも報告されており、今回の測定結果は信頼でき妥当な結論であると思われる。

【当該分野における位置付け】

申請論文ではhtBETA、taBETA、haBETAに分節し、各々の比較ならびに冠動脈疾患に対する診断の有用性を考察している。今回、haBETA、言い換えればCAVI (htBETAの計算式にaとbの定数

を入れ補正しているもの)の妥当性が示され、CAVIが冠動脈疾患の早期発見の一助となる検査であることが明らかになった。冠動脈疾患の2次予防だけでなく、1次予防としても利用できる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、血管機能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誌に掲載されており、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)

Vascular Health and Risk Management

(16 : 561-570, 2020)