

【42】

氏 名	安 樂 幸 悦
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第807号
学位授与の日付	令和3年2月26日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	Impact of vascular endothelial function on comorbid chronic kidney disease in patients with non-ischemic heart failure (慢性腎臓病を合併した非虚血性心不全患者における血管内皮機能)
論文審査委員	(主査) 教授 田 口 功 (副査) 教授 石 光 俊 彦 教授 麻 生 好 正

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

血管内皮機能不全は虚血性心疾患や脳卒中などの動脈硬化性疾患の発症、進展に密接に関連する。また心不全の病態にも関与し、心不全患者における血管内皮機能不全の存在はその罹患率や死亡率の増加を助長する。また慢性心不全患者では、しばしば慢性腎臓病を併発し、両者の合併により生存率は著しく減少する。そして慢性腎臓病も血管内皮機能不全がその病態に深く関わることが知られている。

これまでも心不全において慢性腎臓病にフォーカスをあてて血管内皮機能を検討した報告はあるが、虚血性心不全での報告のみであり、非虚血性心不全で慢性腎臓病合併の有無で血管内皮機能を比較検討した研究はない。

【目 的】

本研究の目的は非虚血性心不全患者における血管内皮機能を慢性腎臓病合併例と非合併例とで比較検討することである。

【対象と方法】

フラミンガム心不全診断基準によって診断した慢性非虚血性心不全患者33名を対象として、全症例で血流依存性血管拡張反応（Flow-mediated dilation：FMD）とReactive hyperemia-peripheral arterial tonometry（RH-PAT）の同時測定を行い、それぞれ導管血管および微小血管（抵抗血管）の内皮機能を評価した。経胸壁心エコー図検査は血管内皮機能検査前後7日以内に施行した。慢性腎

臓病は $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ と定義した。統計解析は連続変数の場合、Shapiro-Wilk testで正規分布の有無を検討した。2群間の比較は、正規分布変数についてはunpaired t test、非正規分布変数についてはMann-Whitney U testで行った。非正規分布変数については対数変換後のunpaired t testも行った。FMD値とRH-PATで得られた反応性充血指数（RHI値）の群間比較に関しては、背景因子のうち有意差が認められた項目を交絡因子としてanalysis of covariance（ANCOVA）で補正した。2変数間の相関はPearson correlation coefficientを用いて検討した。P値は $P < 0.05$ を統計的有意性ありとした。

本研究は獨協医科大学生命倫理委員会の承認を得て、書面によるインフォームドコンセントをすべての患者から取得して実施した。

【結 果】

全33症例において、FMD値とRHI値は正の相関傾向にあった（ $R=0.326$, $P=0.064$ ）。FMD値は慢性腎臓病合併例（18例）で $4.37 \pm 1.89\%$ 、非合併例（15例）で $6.31 \pm 3.42\%$ であり慢性腎臓病合併例で有意に低値であった（ $P=0.048$ ）。RHI値も慢性腎臓病合併例で 1.65 ± 0.46 、非合併例で 2.24 ± 0.65 であり慢性腎臓病合併例で有意に低値であった（ $P=0.004$ ）。慢性腎臓病合併例と非合併例の心不全患者間で、ベースライン患者背景で有意差のあった年齢、収縮期血圧、FMD値、RHI値で調整してもなおFMD値（ $P=0.005$ ）およびRHI値（ $P=0.003$ ）いずれも慢性腎臓病合併例が非合併例に比し有意に低値であった。

【考 察】

慢性非虚血性心不全患者において、慢性腎臓病合併例では非合併例に比べ、FMD値、RHI値ともに低値であった。本研究は非虚血性心不全では慢性腎臓病の合併が血管内皮機能低下と関連することを示した初の研究である。

心不全患者における血管内皮機能不全についてはこれまでに数多くの報告がある。特にFMDに関しては、FMD低値が心不全患者の予後と関連すると報告されている。また非虚血性心不全患者でもFMD値が低値を示すこと、非虚血性心不全よりも虚血性心不全でよりFMD値と関連するといった報告があるが、心不全患者においてRH-PATを用いて血管内皮機能を評価した報告は少なく、特に非虚血性心不全患者での報告はない。したがって今回の我々の研究が非虚血性心不全患者におけるRHI値を評価した初の報告である。

慢性心不全患者において、血管内皮機能低下はすでに存在する血管収縮をさらに悪化させ、後負荷が増大し、その結果心筋のダメージを増大させる。全身の血管内皮機能不全は冠動脈の内皮機能低下を伴い、心筋還流を減弱させ、冠血流の減少、左室機能の低下、さらに心拍出量の低下へとつながる。心拍出量の減少は、血管内皮のshear stressを増加させ、eNOSの発現を誘導する。しかし一旦eNOS発現がdown regulateするとNO産生が減少し、全身の内皮依存性血管拡張反応が抑制され、その結果血管収縮に傾く。ゆえに血管内皮機能不全と左室機能低下は悪循環を形成する。

慢性腎臓病は心不全患者の30-50%に認められ、心不全の重要な予後悪化因子である。一方糖尿病および高血圧の両者は慢性腎臓病、血管内皮機能いずれにも関連する。両者は動脈硬化性疾患の危険

因子であると同時に非虚血性心不全の病態とも関連する。しかしながら本研究では対象となった非虚血性心不全患者において、糖尿病、高血圧の罹患率は慢性腎臓病合併例、非合併例で同等であった。一方慢性腎臓病合併例では収縮期血圧が低く、年齢が高かった。そこでANCOVA解析を行いこれらの交絡因子で補正した結果、それでもなお慢性腎臓病合併例ではFMD値、RHI値とも有意に低値であった。これらの結果からFMD値、RHI値の低値は非虚血性慢性心不全患者に併存する慢性腎臓病の独立した危険因子である可能性が示唆された。

【結 論】

非虚血性慢性心不全患者において、慢性腎臓病合併例が非合併例に比べ血管内皮機能はより高度に低下していた。血管内皮機能の低下は非虚血性心不全患者における慢性腎臓病の存在と関連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】

慢性非虚血性心不全患者33例を対象として、血管内皮機能検査法である血流依存性血管拡張反応（flow-mediated dilation：FMD）およびreactive hyperemia-peripheral arterial tonometry（RH-PAT）を用い、FMD値と反応性充血指数（reactive hyperemia index：RHI）の臨床的意義を検証している。結果、1）全33症例において、FMD値とRHIは正の相関傾向にあったこと、2）FMD値とRHIともに慢性腎臓病合併例で有意に低値であったこと、3）慢性腎臓病合併例と非合併例の心不全患者間で、ベースライン患者背景で有意差のあった年齢、収縮期血圧、FMD値、RHI値で調整した共分散分析（ANCOVA）での補正後もなおFMD値およびRHIいずれも慢性腎臓病合併例が非合併例に比し有意に低値であったことを明らかにしている。この結果からFMD値およびRHIの低値は、非虚血性慢性心不全患者に共存する慢性腎臓病の独立した危険因子であることを結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、獨協医科大学病院の慢性非虚血性心不全患者を用いて、血管内皮機能の標準的な検査方法であるFMDとRH-PATの同時測定を行っている。FMDは導管血管、RH-PATは抵抗血管の内皮機能を評価しているが、本研究で用いられた方法はすでにTomiyamaらが確立した方法であり妥当である。統計解析も、群間比較に関しては共分散分析（ANCOVA）で補正した解析を行っており、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】

これまでも慢性心不全患者において慢性腎臓病にフォーカスをあて血管内皮機能を検討した報告はあるが、虚血性心不全患者を対象とした報告のみであり、非虚血性心不全患者において慢性腎臓病合併の有無で血管内皮機能を比較検討した研究はない。申請論文では非虚血性心不全患者における血管内皮機能を慢性腎臓病合併例と非合併例とで比較検討している。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、非虚血性慢性心不全患者において、慢性腎臓病合併例が非合併例に比べ血管内皮機能はより高度に低下しており、血管内皮機能の低下は非虚血性心不全患者における慢性腎臓病の存在と関連していると言及している。そこから導き出された結論は論理的に矛盾するものでなく、また、循環器病学、血管不全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】

申請論文は、非虚血性慢性心不全患者において慢性腎臓病合併の有無で血管内皮機能を比較検討した初めての報告である。今後慢性心不全の病態生理解明、および新規治療開発に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、循環器病学や血管不全学の理論を学び実践した上で、研究背景を考え、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代表的な学会誌に掲載が予定されており、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 Failure

(4 (1) : 32-38, 2020)