

【23】

氏 名	北原 慶次郎
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第819号
学位授与の日付	令和4年3月4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	Validity of flow-mediated dilation and reactive hyperemia index in coronary artery disease based on the new definition of Japan Society for Vascular Failure (日本血管不全学会の新定義に基づく冠動脈疾患におけるflow-mediated dilationとreactive hyperemia indexの有効性)
論文審査委員	(主査) 教授 藤田 朋恵 (副査) 教授 麻生 好正 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 dilatation：FMD）とreactive hyperemia-peripheral arterial tonometry（RH-PAT）は共に血管内皮機能検査として確立されている。日本血管不全学会はFMD（ $\geq 7.0\%$ ：正常値、 $7.0\% >$ かつ $\geq 4.0\%$ ：境界値、 $4.0\% >$ ：異常値）とRH-PATによるreactive hyperemia index（RHI）（ ≥ 2.10 ：正常値、 $2.10 >$ かつ > 1.67 ：境界値、 $1.67 >$ ：異常値）の新定義を提唱した。本研究では、新定義に基づいて冠動脈疾患（coronary artery disease：CAD）におけるFMDとRHIの臨床的意義を評価した。

【目的】

日本血管不全学会の新定義に基づいたFMDとRHIの同時測定によりCADのリスク層別化と重症度を予測できるかを評価した。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学病院臨床研究審査委員会によって承認され、各患者から書面によるインフォームド・コンセントを得た。

CADを疑い冠動脈造影検査を施行した131症例を対象にFMDとRH-PATの同時測定を行った。患者は日本血管不全学会の新定義に基づいてFMDとRHIをそれぞれの基準値で分類したサブグループ間で解析を行った。

データは、平均値±標準偏差（SD）または中央値と四分位範囲で表した。連続変数の分布の正規性は、Shapiro-Wilk 検定を用いて評価した。複数のグループの比較は、連続変数については一元配置分散分析とそれに続く post-hoc Bonferroni 検定を、カテゴリー変数については Fisher's exact 検定を用いて行った。2つの変数間の相関関係は、Pearsonの相関係数で評価した。

年齢、性別、冠危険因子のバイオマーカーと、FMD異常値、RHI異常値、FMD異常値かつRHI異常値を変数として、多枝CADを予測するため Logistic 回帰分析を行った。まず単変量解析で候補予測変数を選択し、それらを使用し多変量回帰分析を行った。統計学的な有意差に関しては、 $P < 0.05$ を有意とした。

【結 果】

患者全体ではFMDとRHIに有意な相関はなかった。まず、FMD正常値/RHI正常値、FMD正常値/RHI異常値、FMD異常値/RHI正常値、FMD異常値/RHI異常値の4群に注目した。各群において、多枝CADの頻度はそれぞれ0%、25%、36%、56% ($P=0.038$)であった。

次いで、日本血管不全学会の新定義に基づく境界値を含めた、FMD正常値/RHI正常値、FMD境界値/RHI境界値、FMD異常値/RHI異常値の3つのサブグループに分け追加解析を行った。FMD境界値/RHI境界値群では17%に多枝CADが認められた。3群間で多枝CADの頻度を比較したところ有意差がみられた ($P=0.006$)。

最後に、FMDおよびRHIが多枝CADの独立した予測因子になりうるかを評価するため単変量および多変量 Logistic 回帰分析を行った。単変量回帰分析では、年齢、性別、冠危険因子のバイオマーカーと、FMD異常値、RHI異常値、FMD異常値かつRHI異常値を変数としたとき、独立予測因子の候補はFMD異常値（オッズ比：2.508、95%信頼区間：1.124-5.598、 $P=0.025$ ）、RHI異常値（オッズ比：3.384、95%信頼区間：1.398-8.192、 $P=0.007$ ）、FMD異常値/RHI異常値（オッズ比：4.629、95%信頼区間：1.568-13.666、 $P=0.006$ ）であった。次いでこの3因子で多変量 Logistic 回帰分析を行ったところ、FMD異常値/RHI異常値群のみが多枝CADの独立した予測因子であることが示された（オッズ比：3.172、95%信頼区間：1.012-7.336、 $P=0.042$ ）。

【考 察】

本研究では、FMD正常値/RHI正常値、FMD正常値/RHI異常値、FMD異常値/RHI正常値、FMD異常値/RHI異常値の4群間で多枝CADの有病率が有意に異なっていた。FMD異常値/RHI異常値群では多枝CADの頻度が56%であったが、FMD正常値/RHI正常値群では0%であった。これは、進行したCAD患者では、導管動脈と末梢の抵抗動脈の両方で内皮機能が低下していることを示唆している。さらに、多枝CADを予測するための Logistic 回帰分析では、FMD異常値/RHI異常値群は、単変量、多変量回帰分析いずれにおいても、冠危険因子の各種マーカーの中で最も強い予測因子であった。導管動脈や末梢の抵抗動脈における内皮機能の低下は、冠動脈疾患の病態を強く表していると考えられる。

日本血管不全学会の新定義では、境界値を加えることで、CADのリスク層別化が可能となった。実際、今回の研究では、FMD正常値/RHI正常値、FMD境界値/RHI境界値、FMD異常値/RHI異常

値の3群で比較すると、多枝CADの頻度はそれぞれ0%、17%、56%と明確に層別化できた。

本研究では、FMD異常値/RHI正常値群では、FMD正常値/RHI異常値群に比べて多枝CADの有病率が高かった。しかし、Logistic回帰分析では、単変量回帰分析において、多枝CADの予測オッズ比は、FMD異常よりもRHI異常の方が高かった。したがって、FMDとRHIのどちらがCADの重症度を示すより感度の高い代用マーカーであるかはまだ不明である。一方、冠動脈に狭窄病変のない患者は、FMD正常値/RHI正常値、FMD異常値/RHI正常値の群には含まれているが、FMD正常値/RHI異常値、FMD異常値/RHI異常値のグループには含まれていない。これらの結果は、動脈硬化の初期段階からFMD値が異常値を示し、動脈硬化の進行とともにRHIにも異常値が現れることを示唆している。したがって、動脈硬化が進行する過程では、血管内皮の機能障害がまず導管動脈に現れ、次に末梢の抵抗動脈に現れると推定される。FMDとRHIの両方が異常値を示す患者は、より重度のCADであることが理解できる。

FMDとRHIは生理的な意味合いが異なるが、どちらもCADなどの動脈硬化性疾患の重要なマーカーである。両者を測定することで、動脈硬化性疾患の病態生理の理解、治療効果の判定、予後の予測がより明確になると考えられる。

【結 論】

新定義に基づいたFMDとRHIの同時測定はCADの重症度予測に有益となる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

血管内皮機能検査として、血流依存性血管拡張反応（flow-mediated dilatation：FMD）とreactive hyperemia-peripheral arterial tonometry（RH-PAT）がある。日本血管不全学会はFMD値（ $\geq 7.0\%$ ：正常値、 $7.0\% >$ かつ $\geq 4.0\%$ ：境界値、 $4.0\% >$ ：異常値）とRH-PATによるreactive hyperemia index（RHI）（ ≥ 2.10 ：正常値、 $2.10 \geq$ かつ > 1.67 ：境界値、 $1.67 >$ ：異常値）の新定義を提唱した。申請論文では、冠動脈疾患（coronary artery disease：CAD）を疑い冠動脈造影検査を施行した患者131例を対象にFMDとRHIの同時測定を行っている。FMD、RHIを新定義に基づいた基準値で分類したサブグループ間で解析し臨床的意義を評価している。結果、FMDが異常値かつRHIが異常値の群のみが多枝CADの独立した予測因子であると明らかにしている。さらに、新定義でこれまでになかった境界値に注目し、FMD正常値/RHI正常値、FMD境界値/RHI境界値、FMD異常値/RHI異常値の3群で比較し、多枝CADの頻度はそれぞれ0%、17%、57%とCADの重症度がより明確に層別化されたことを示している。FMDは導管動脈、RHIは抵抗動脈の内皮機能を反映することから、進行したCADではいずれの内皮機能も低下していることを示している。また、CADのない患者は、FMD正常値/RHI正常値、FMD異常値/RHI異常値の群には含まれていたが、FMD正常値/RHI異常値、FMD異常値/RHI異常値のグループには含まれていなかったことから、動脈硬化の初期段階からFMD値が異常値を示し、動脈硬化の進行とともにRHIにも異常値が現れるのではないかと予測している。新定義に基づいたFMDとRHIの同時測定により、動脈硬化性疾患の病態生理の理解、治療効果の判定、

予後の予測がより明確になると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、CADを疑い冠動脈造影検査を施行した患者において、日本血管不全学会の新定義を用いて、FMDとRHIの同時測定でのFMD値、RHI値と多枝CADを含むCADの特徴との関係性を解析している。単一施設での観察研究ではあるが、適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っており、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】

日本血管不全学会の新定義を用いた解析研究はまだ報告されていない。新定義の基準に基づきFMDとRHIの同時測定をすることで、より冠動脈疾患の重症度の予測、層別化が図れる可能性を示している。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、確立された統計解析を用いて、日本血管不全学会の新定義に基づいたFMDとRHIの同時測定の有用性を検討しており、そこから導きだされた結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、循環器学、生理学など関連領域における知見を踏まえても妥当である。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、非侵襲的に測定できるFMDとRHIの同時測定が血管内皮機能を測定するだけでなく、心血管疾患の重症度を予測する方法として有用であることを明らかにしている。他の血管不全疾患の発症機序や疾患個別の研究の進歩にも役立つ大変意義深い研究であると評価できる。

【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)

Vascular Failure

(5 : 31-37, 2021)