

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

山本智幸より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 592 号

学位申請者 : 山 本 智 幸

学位審査論文 : The effect of nitroglycerin on arterial stiffness of the aorta and the femoral-tibial arteries -Monitoring with a stiffness parameter  $\beta$ - derived vascular index-

(ニトログリセリンによる、大動脈および大腿から脛骨動脈の血管弾性への効果について -血管指標スティフネスパラメタ  $\beta$  を用いた観察-)

著 者 : Tomoyuki Yamamoto, Kazuhiro Shimizu, Mao Takahashi, Ichiro Tatsuno, Kohji Shirai

公 表 誌 : Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 24 (10) : 1048-1057, 2017

論文内容の要旨 :

心臓足首血管弾性指標 Cardio ankle vascular index(CAVI)は大動脈から下肢までの動脈弾性を反映する生理機能的指標である。CAVI の原理は林らの $\beta$ 理論に基づき、長さのある動脈弾性を脈波伝搬速度と対数変換された血圧から非侵襲的に求めるものである。CAVI は原理的に測定時の血圧に依存しないため、血圧の変化を伴う病態の評価にも適している。現在CAVI は、冠動脈疾患、脳梗塞、慢性腎臓病などの動脈硬化性疾患のサロゲートマーカーとして確立されつつある。最近この指標を動脈硬化のサロゲートマーカーだけではなく、血管機能を評価する目的で利用することが試みられている。我々は、先行研究として健康者と狭心症もしくは心筋梗塞を起こした動脈硬化患者において、ニトログリセリン (NTG) を投与し動脈の機能的変化をCAVIを用いて観察し報告した。基礎値のCAVIは動脈硬化群で有意に高値であったが、投与後5分の経過で同程度にCAVIは低下した。

先行研究の結果から加齢や動脈硬化により器質的な動脈弾性が亢進しても、機能的な動脈弾性は維持されているということだった。動脈のもつ機能をより詳細に理解するために、我々は心臓から大腿部までと大腿から足首までの動脈弾性を分けて計測するシステムを開発した。そして、大動脈と下肢動脈でそれぞれが有する血管弾性に差があるか否かを明らかにすることを本研究のテーマとした。

研究対象としては、清水らの先行研究に参加した対象者を中心に本研究参加の同意を書面で得た。

本研究は、東邦大学医学部の倫理委員会で承認された。(承認番号 26001)

対象群は2群に分かれ、健常者(HP群)25名、心筋梗塞や狭心症で冠動脈血管形成術の既往のある動脈硬化患者(AP群)25名とした。方法は、ニトロペン0.3mgを舌下投与し、投与前から投与20分後まで、1分毎に血管弾性を計測した。

ニトログリセリンに対する動脈の部位別変化は以下のとおりである。

この研究では計測部位を心臓～大腿と大腿～足首に分け、CAVIの基本理論であるBETAで計算し、それぞれ、心臓から大腿をheart thigh(htBETA)、大腿から足首をthigh ankle(taBETA)と定義した。

#### ① 心臓～足首の動脈弾性(CAVI)の変化

基礎値のCAVIは、健常群6.76、動脈硬化群10.47であった。(P<0.05)

NTG投与後5分で、健常群のCAVIは、6.76→5.50、動脈硬化群は、10.47→9.71、とどちらも有意に低下した。(P<0.001)

最も低下した8分後の基礎値からの変化量( $\Delta$ )に差は認められなかった。(ΔHP-1.10 vs ΔAP-1.08)

#### ② 心臓～大腿の動脈弾性(htBETA)

基礎値のhtBETAは、健常群5.10、動脈硬化群12.00で有意な差があった。(P<0.001)

NTG投与後、5分で健常群のhtBETAは、5.10→3.96と有意に低下したが、動脈硬化群は、12.00→11.81と有意な変化を認めなかった。

#### ③ 大腿～足関節の動脈弾性(taBeta)

基礎値のtaBETAは、健常群14.41、動脈硬化群18.55で有意な差があった。(P<0.001)

NTG投与後5分で、健常群のtaBETAは、14.41→10.72、動脈硬化群は、18.55→12.37と有意に低下した。

Δは10分後以降に動脈硬化群が健常群と比較して有意に低下した。(ΔHP-1.98 vs ΔAP-4.35, p<0.05)

以上のごとく、心臓から足首までの動脈は部位によって血管弾性機能が異なっていた。

即ち、動脈硬化をきたしてはいる動脈といえども、下肢動脈ではニトログリセリンに対する反応性は維持されていたという結果をえた。

CAVIの理論を各動脈に当てはめると、それぞれの動脈の弾性能力が計測でき、我々の開発した手法を用いると、それぞれの血管特性を解析できることになり、本研究を基礎として、血管機能学の発展に寄与できる可能性が示された。

1. 学位審査の要旨および担当者

|              |     |         |
|--------------|-----|---------|
| 学位番号甲第 592 号 | 氏 名 | 山 本 智 幸 |
| 学位審査担当者      | 主 査 | 武 城 英 明 |
|              | 副 査 | 諸 井 雅 男 |
|              | 副 査 | 池 田 隆 徳 |
|              | 副 査 | 並 木 温   |
|              | 副 査 | 中 村 正 人 |

学位審査論文の審査結果の要旨 :

心臓足首血管弾性指標 Cardio ankle vascular index (CAVI) は大動脈から下肢までの動脈弾性を反映する生理機能学的指標であり、冠動脈疾患、脳梗塞、慢性腎臓病など動脈硬化性疾患のリスクとなる可能性が示されている。これまでに申請者らは、健常者と狭心症もしくは心筋梗塞を起こした動脈硬化患者で、CAVI の基礎値は動脈硬化群で高値だったが、ニトログリセリン (NTG) 投与により同程度に CAVI が低下することを観察し、動脈硬化により器質的な動脈弾性が亢進しても、機能的な動脈弾性能は維持されていることに遭遇した。本研究は、心臓から大腿部までと大腿から足首までの CAVI 計測を分け、弾性動脈である大動脈と筋性動脈である大腿脛骨動脈の NTG 反応性による血管弾性能を解析した。対象は健常者 25 名、心筋梗塞や狭心症で冠動脈血管形成術の既往のある動脈硬化患者 25 名で、ニトロペン 0.3mg を舌下投与し投与前から投与 20 分後まで 1 分毎に血管弾性を計測した。その結果、動脈硬化患者の心臓～大腿の動脈弾性基礎値は健常者に比べて有意に高値であり、NTG 投与後 5 分で健常者は有意に低下したが動脈硬化患者では有意な変化を認めなかった。大腿～足関節の動脈弾性の基礎値も動脈硬化患者は健常者に比べて有意に高値だったが、NTG 投与後 5 分で健常者、動脈硬化患者ともに有意に低下した。10 分後以降の変化量は動脈硬化患者は健常者に比べて有意に大きかった。以上の結果から、心臓から足首までの動脈は部位によって NTG 投与後の CAVI 反応性が異なり、動脈硬化性疾患を有する患者の下肢動脈ではニトログリセリンに対する反応性が維持されていることが明らかになった。今後、弾性動脈と筋性動脈に分けて CAVI を測定することで、血管病、心血管イベント時、薬剤投与時の血管弾性機能の制御機構が明らかになる可能性がある。

過日行われた学位審査会では、以下のような多くの質問がなされた。すなわち、本研究の目的、対象者の選択基準、統計学解析の方法、解析における動脈硬化と年齢の関与、変化量を指標とすることの妥当性、他のリスクとの関連、結果から推測される機序、今回の測定法の意義など、本研究の機序から臨床的有用性に渡り詳細な質疑が行われた。申請者は、一つ一つの質問に対して的確な回答を述べ本研究の意義を考察した。本研究により明らかになった血管部位による血管弾性の差異を解析することは、基礎生理学、臨床医学領域に貢献するものと考えられ、本研究はたいへん意義があると評価された。

以上より、本研究は血管機能学分野において重要で新規な知見をもたらすものとして評価され十分に学位に値するものと判断された。