

氏名	かぶとや ともゆき 甲谷 友幸
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 682 号
学位授与年月日	平成 26年 2月 20日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	血流依存性血管拡張反応の経時的計測で得られる新しい血管内皮機能障害の指標の臨床的意義
論文審査委員	(委員長) 教授 藤村 昭夫 (委員) 教授 豊島 秀男 教授 興 梶 貴 英

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

血管内皮機能障害は動脈硬化の初期の段階で、血流依存性血管拡張反応 (flow mediated vasodilation; FMD)で簡便かつ非侵襲的に測定できる。さらに、経時的に血管径を測定することで得られる指標 (連続測定でプロットされた曲線の最大の傾きや、曲線下の面積 (area under the curve; AUC) で示される積分値) の臨床的意義についても提唱されているが、どの指標が優れているのかは不明である。

家庭血圧は外来血圧に比べて心血管イベントをよく予測でき、外来血圧が正常でも家庭血圧が高値の仮面高血圧では、心血管イベントが増加したり高血圧性臓器障害が進んでいることが報告されている。しかし、外来血圧が正常で家庭血圧が高値で定義される仮面高血圧と FMD の関連については報告がない。

本研究の目的は、心血管リスクを持つ患者において、経時的に連続測定可能な FMD 機器を用いて、新たな FMD の指標と心血管リスク、家庭血圧、仮面高血圧との関連について明らかにすることである。

### 2 研究方法

心血管リスク (高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙) のうち1つ以上をもつ257名を対象とした。エントリーしたすべての患者からインフォームドコンセントを得た。

外来血圧、家庭血圧ともに自動血圧測定器 (オムロン社製 HEM-5001) を用いて測定した。この血圧計では、15秒の間隔を置いて、3回の自動血圧・脈拍測定が行われる。高血圧ガイドラインに則り、家庭血圧は2週間の期間で、起床後と就寝前にいずれも坐位で2分の安静の後に測定した。家庭血圧値は、これらの平均値を用いた。外来血圧は上記の2週間の家庭血圧測定期間の前後に2機会、計6回の血圧測定を行った。外来血圧は5分の安静の後に坐位で測定された。外来血圧が収縮期血圧<140mmHgかつ拡張期血圧<90mmHgで家庭血圧が<135mmHgかつ拡張期血圧<85mmHgのものを正常血圧、外来血圧が収縮期血圧 $\geq$ 140mmHgまたは拡張期血圧 $\geq$ 90mmHgで家庭血圧が<135mmHgかつ拡張期血圧<85mmHgのものを白衣高血圧、外来血圧が収縮期血圧<140mmHgかつ拡張期血圧<90mmHgで家庭血圧が $\geq$ 135mmHgまたは拡張期血圧 $\geq$ 85mmHg

のものを仮面高血圧、外来血圧が収縮期血圧 $\geq 140\text{mmHg}$ または拡張期血圧 $\geq 90\text{mmHg}$ で家庭血圧が $\geq 135\text{mmHg}$ または拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$ のものを持続性高血圧と定義した。

FMD測定においては、FMD機器（UNEX EF 18G, ユネクス、名古屋）の10MHzのリニア型トランスデューサーで、経時的に上腕動脈径を測定した。安静時にベースライン径を描出した後に、収縮期血圧+50mmHgで5分間右前腕を加圧し、カフ圧を解除後2分間上腕動脈の計測を行った。自動計測した上腕動脈径を1心拍毎にプロットすることで、横軸を時間（秒）、縦軸を上腕動脈(mm)とする曲線が描かれる。 $\Delta\text{FMD}$ は（最大拡張反応時の血管径－ベースラインの血管径） $\times 100 /$  ベースラインの血管径、最大拡張速度（the maximum dilation rate; FMD-MDR）は曲線の最大の傾き、FMDの積分値は拡張後の径と曲線で得られる積分値で、60秒までの積分値をFMD-AUC<sub>60</sub>、120秒までの積分値をFMD-AUC<sub>120</sub>と定義した。最大拡張反応後の血管反応について、カフ解放後90秒時の血管拡張反応を（カフ解放後90秒の血管径－ベースラインの血管径） $\times 100 /$  ベースラインの血管径、カフ解放後120秒の血管拡張反応を（カフ解放後120秒の血管径－ベースラインの血管径） $\times 100 /$  ベースラインの血管径で定義した。

年齢、外来血圧、喫煙、総コレステロール、HDLコレステロールをもとにフラミンガムリスクスコア（10年あたりの冠動脈疾患発症率）を算出した。

### 3 研究成果

FMD-AUC<sub>60</sub>、FMD-AUC<sub>120</sub>はフラミンガムリスクスコアと有意な逆相関を示した（FMD-AUC<sub>60</sub>:  $r=-0.15$ ,  $p=0.023$ ; FMD-AUC<sub>120</sub>:  $r=-0.17$ ,  $p=0.007$ ）。 $\Delta\text{FMD}$ とFMD-MDRはフラミンガムリスクスコアと有意な相関は見られなかった。FMD-AUC<sub>120</sub>の下位3分位では上位3分位に比べて有意にフラミンガムリスクスコアが高く（ $12.9 \pm 8.7$  vs.  $8.6 \pm 7.8\%$ ,  $p=0.002$ ）、FMD-AUC<sub>60</sub>の下位3分位と上位3分位では有意な差は見られなかった。FMD-AUC<sub>60</sub>、FMD-AUC<sub>120</sub>を同時にモデルに入れた多変量解析を行うと、FMD-AUC<sub>120</sub>の下位3分位のみが有意にフラミンガムリスクスコアに関連していた（ $\beta=0.19$ ,  $p=0.002$ ）。

$\Delta\text{FMD}$ は有意に家庭収縮期血圧と関連していたが（ $r=-0.13$ ,  $p=0.041$ ）、外来収縮期血圧とは関連していなかった。FMD-AUC<sub>120</sub>は家庭収縮期血圧（ $r=-0.23$ ,  $p<0.001$ ）とも外来収縮期血圧（ $r=-0.16$ ,  $p=0.011$ ）とも有意な逆相関を示した。家庭収縮期血圧は他の因子と独立してFMD-AUC<sub>120</sub>と関連していたが（ $\beta=-0.27$ ,  $p=0.003$ ）、 $\Delta\text{FMD}$ とは有意に相関していなかった。FMD-AUC<sub>120</sub>は仮面高血圧群で正常血圧群に比べて有意に低値であったが（ $7.7 \pm 6.7$  vs.  $11.5 \pm 8.8\text{mmxs}$ ,  $p=0.048$ ）、 $\Delta\text{FMD}$ は仮面高血圧群と正常血圧群で有意な差は見られなかった。

外来収縮期血圧と家庭収縮期血圧は、90秒の時点での血管拡張反応に有意に関連していた（外来収縮期血圧:  $r=-0.14$ ,  $p=0.025$ ; 家庭収縮期血圧:  $r=-0.20$ ,  $p=0.001$ ）。120秒の時点での血管拡張反応は家庭収縮期血圧とは関連していたが（ $r=-0.18$ ,  $p=0.004$ ）、外来収縮期血圧とは相関しなかった。

### 4 考察

本研究の主要な結果は、心血管リスクをもつ患者において、経時的計測を利用した新しい血管内皮機能障害の指標であるFMD-AUC<sub>120</sub>は、1) 心血管リスクをよく反映し、2) 外来収縮期血圧と独立して家庭収縮期血圧に関連し、3) 外来血圧が正常だが家庭血圧が高値である仮面高血圧群

では正常血圧群に比べてFMD-AUC<sub>120</sub>が低値であったことである。

#### FMD-AUC<sub>120</sub>とフラミンガムリスクスコアとの関連

FMD-AUC<sub>120</sub> は拡張反応の持続を60秒までではなく120秒まで測定することで、より長い上腕動脈の血管拡張反応を反映している。本研究での最大拡張反応はカフ解放後平均71±25秒であったが、その後の90秒の時点での血管拡張反応と外来収縮期血圧には有意な相関が見られた。したがって、最大拡張反応以降の拡張反応は血圧レベルに関係しており、最大拡張反応以降の血管拡張反応を観察しFMD-AUCとして定量化することで、ハイリスク患者での心血管リスクを反映する指標になり得た。

#### FMD-AUC<sub>120</sub>と家庭血圧との関連

家庭収縮期血圧はカフ解放後90秒のみならずカフ解放後120秒の時点での血管拡張反応にも関連していた。家庭血圧は外来血圧より強く拡張反応後の血管拡張反応と関連していて、FMD-AUC<sub>120</sub>は最大拡張反応後の血管拡張を含んだ積分値であり、 $\Delta$ FMDより家庭血圧との相関が強い要因と考えられた。仮面高血圧は家庭血圧測定で初めて診断できるため、家庭血圧を測定して適切に治療することが重要である。

#### FMD-AUC<sub>120</sub>と仮面高血圧との関連

FMD-AUC<sub>120</sub>は仮面高血圧に関連する動脈硬化の進展において、動脈硬化の初期の段階を鋭敏に反映している可能性がある。また、スクリーニングでFMD-AUC<sub>120</sub>を用いることで、外来血圧が良好にコントロールされている患者で仮面高血圧を見出し、コントロール不良の家庭血圧に介入できる可能性がある。

#### $\Delta$ FMDの問題点とFMD-AUC<sub>120</sub>の利点

FMD-AUC<sub>120</sub>は、本研究のようにハイリスクの中老年患者でも心血管リスク因子に関連していて、ベースラインの血管径に影響を受けず、 $\Delta$ FMDにない利点をもっていた。 $\Delta$ FMDの計測は5分間のカフによる駆血の後、駆血解除後に2分間の測定が推奨されている。FMDは0.01mm単位の正確な計測を要し、わずかな体動でもプローブの位置のずれにより誤差が生じるため、患者の安静の保持が重要となる。FMD-AUC<sub>120</sub>はベースラインの血管径の計測を必要とせず、解放後の径の曲線のみで得られる値であり、カフ解放後2分間の安静のみで計測できる利点がある。

#### 今後の展望

ハイリスク患者では $\Delta$ FMDと心血管リスクは関連が低く、本研究のハイリスク患者ではFMD-AUC<sub>120</sub>は心血管リスクに関連しており、ハイリスク患者でFMD-AUC<sub>120</sub>をサロゲートマーカーとして適切なリスク管理を行うことで心血管リスクを抑制することにつなげたい。

## 5 結論

今回の研究は、心血管リスクを持つ患者において、経時的計測で評価したFMD-AUC<sub>120</sub>が心血管リスクをよく反映し、FMD-AUC<sub>120</sub>が外来血圧と独立して家庭血圧に関連していたことを示した最初の臨床研究である。循環器診療において、FMD-AUC<sub>120</sub>を測定し臓器障害のマーカーとして用いて、家庭血圧などを指標とした適切なリスク管理を行うことで、高血圧性臓器障害の進展抑制や、ひいては心血管イベント抑制につながることが期待できる。

## 論文審査の結果の要旨

近年、血流依存性血管拡張反応(flow mediated vasodilation; FMD)が早期の血管内皮機能障害の指標として注目されているが、その評価法は未だ確立されていない。そこで本研究は、FMD測定によって得られる諸パラメータと、1) フラミンガムリスクスコア (スコアが大きいほど冠動脈疾患発生率が高まる)、2) 家庭血圧・仮面高血圧、との関連性を検討し、評価法を確立することを目的に行なった。

高血圧、脂質異常症等の心血管リスクを1つ以上有する患者を対象として、FMD測定および家庭血圧測定を行なった。さらに FMD 測定によって得られた曲線より、以下のパラメータを算出した:  $\Delta$  FMD; (最大拡張反応時の血管径-ベースラインの血管径)  $\times$ 100/ベースラインの血管径、FMD-MDR; 最大拡張速度、FMD-AUC<sub>60</sub> および FMD-AUC<sub>120</sub>; カフ圧解除後 60 秒間および 120 秒間の時間曲線下面積。その結果、以下の知見が得られた。

### フラミンガムリスクスコアとの関連性

10年あたりの冠動脈疾患発生率を反映しているフラミンガムリスクスコアと  $\Delta$  FMD あるいは FMD-MDR には有意の相関は認めなかったが、FMD-AUC<sub>60</sub> および FMD-AUC<sub>120</sub> には有意の負の相関を認めた。さらに多変量解析によって、FMD-AUC<sub>120</sub> の下位 3 分位のみが有意にフラミンガムリスクスコアと関連していることが明らかになった。

### 家庭血圧、仮面高血圧との関連性

家庭収縮期血圧と FMD-AUC<sub>120</sub> には有意の負の相関を認めたが、 $\Delta$  FMD には有意の相関はなかった。さらに、FMD-AUC<sub>120</sub> は正常血圧群と比べて白衣高血圧群で有意差はなかったが、仮面高血圧群および持続性高血圧群で有意に小であった。一方、 $\Delta$  FMD にはこのような群間差はなかった。

以上より、FMD 測定によって得られる諸パラメータの中で FMD-AUC<sub>120</sub> が血管内皮機能障害の程度を良く反映すること、および仮面高血圧患者でも血管内皮機能が障害されていることが明らかになった。仮面高血圧は家庭血圧測定によってのみ診断され、適切な治療を要するが、本研究によって家庭血圧測定の重要性が明らかにされた。本研究成果は、血管内皮機能障害の評価法の向上に貢献するものと期待され、学位を授与するに値すると全員一致して判断した。

## 試問の結果の要旨

申請者は、心血管リスクを持った多くの患者を対象にして血流依存性血管拡張反応を用いて血管内皮機能の評価しており、本研究の背景やその意義は理解していた。論文発表は明快であったが、研究成果の解釈に関してやや不十分な点があった。申請者は本研究に関する知識を十分持っており、周辺の知識に関する質疑に対して十分対応することが出来た。

以上より、申請者は学位を授与するに値すると全員一致して判断した。