

論文概要

- 論文題目 大動脈縮窄・離断症患者における術後遠隔期高血圧の有病率と機序の
解明に関する研究

- 指導教員

人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 堀米仁志 教授

(所属) 筑波大学大学院 人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻

(氏名) 野崎 良寛

目的： 大動脈縮窄症術後遠隔期患者において、高血圧の有病率は高く、高血圧と関連した心筋梗塞や脳血管障害などにより生命予後も不良である。しかし、まだ高血圧に至る機序については十分に解明されていない。血管内皮機能障害は高血圧の増悪因子だけでなく、きっかけにもなり得る。ヒトにおける血管内皮機能は flow mediated dilation(FMD)と peripheral artery tonometry (PAT)で評価することができ、どちらも駆血解放後の血流加速より、血管内皮細胞から nitric oxide 分泌される現象(血流反応性血管拡張)を利用した検査法である。FMD は導管血管、PAT は抵抗血管の内皮機能を反映する。大動脈縮窄症術後遠隔期の血管内皮機能を評価した先行研究に、FMD と PAT を同時に検討し比較したものはなく、大動脈縮窄症術後の血管内皮機能障害に局在があるか両者を用い検討した。

また、FMD と PAT は安静を保ち必要があり、小児特に乳幼児では評価が困難で、血管内皮機能障害のサロゲートマーカーが望まれる。一方、高血圧の合併症として、脳梗塞や心筋梗塞などの血栓形成疾患が多く、その背景に血管内皮機能障害が凝固線溶異常を起こすためと考えられている。血管内皮機能障害を反映する物質のうち、凝固線溶に関連するものとしてプラスミンアクチベーターインヒビター(PAI-1)とフォンウィルブランド因子(vWF)が知られており、これらを代表とした凝固線溶指標と血管機能

の関連について検討した。

対象と方法： 筑波大学附属病院通院中の大動脈縮窄術後患者 17 名と大動脈離断症術後 1 名の計 18 名(女性 5 名) (r-CoA)について、右上腕動脈 FMD, 右指 PAT, 血液検査、24 時間携帯血圧計、頸動脈超音波検査、心臓超音波検査、上腕足首脈波伝達速度検査(baPWV)を行い 17 名の年齢をマッチさせた健康者(control)と比較した。血液検査は糖代謝（空腹時血糖、HbA1c、インスリン）、脂質代謝（総・HDL・LDL コレステロール、中性脂肪）、ALT、尿酸、高感度 CRP に加え、凝固線溶系マーカーとしてフィブリノーゲン、フィブリン・フィブリノーゲン分解産物、D-ダイマー、トロンビン・アンチトロンビン複合体、プラスミン- $\alpha 2$ プラスミンインヒビター複合体、t-PAI-1、vWF を測定した。

また、r-CoA 群のうち、高血圧を有したものを r-CoA-HT 群、正常血圧であったものを r-CoA-NT 群として Control 群と 3 群で比較検討した。

さらに血管機能検査(FMD, RHI, 24 時間平均収縮期血圧、baPWV、頸動脈 IMT)と、高血圧・動脈硬化に関連したマーカーとして耐糖能、高感度 CRP, そして凝固線溶系指標である t-PAI-1, vWF との関連についての相関を検討した。

結 果 : 評価時の患者群の r-CoA は 22.0 ± 6.9 歳で、月齢 2(中央値:interquartile

range 日齢 15 - 年齢 7.0) で初回の大動脈再建術を受けており、13 名 (72%) が乳児期に初回治療を受けていた。最終治療後の経過年数は 16.7 ± 6.2 年であった。5 名がすでに高血圧に対して降圧療法を受けていた。24 時間血圧計により新たに 3 名が高血圧と診断された。

血管機能に関して、r-CoA 群では FMD が有意に低値 ($3.8 \pm 1.5\%$ vs $6.6 \pm 2.5\%$, $p < 0.001$) で、頸動脈の内膜中膜複合体厚 (0.63 ± 0.17 mm vs 0.47 ± 0.09 mm, $p = 0.001$)、左室心筋重量 (91.4 ± 24.6 g/m² vs 73.4 ± 17.3 g/m², $p = 0.017$) が有意に増大していた。PAT (refractory hyperemia index, 1.86 ± 0.43 vs 1.99 ± 0.59 , $p = 0.48$) と baPWV は両群間に有意差はなかった。

高血圧のない r-CoA-NT 群と Control 群との比較では FMD ($4.2 \pm 1.6\%$) は有意に小さく他の血管機能検査で有意差はなかった。

凝固線溶因子については、t-PAI-1 (41.3 ± 20.4 vs 36.8 ± 20.7 ng/mL, $p = 0.521$) をはじめ r-CoA 群と Control 群間で有意差はなかった。

各血管機能指標と凝固線溶指標については、左総頸動脈 IMT と t-PAI-1 に有意な相関があった ($r = 0.430$, $p = 0.01$) が、血管内皮機能検査 (FMD、PAT) と相関を示した凝固線溶系マーカーはなかった。

考 察 : 本研究は大動脈縮窄症術後において、FMD と PAT の両者を同時に用

いた初めての研究で、導管血管指標である FMD のみ障害されていること示した。この結果から、大動脈縮窄症術後患者における血管内皮機能障害は抵抗血管よりも導管血管において有意に生じていると推察された。さらに高血圧の有無で群別すると、r-CoA-NT 群で高血圧がないにもかかわらず FMD が有意に低下しており、内皮機能障害が先行しのちに高血圧に至る可能性が示唆された。

本研究で大動脈縮窄症術後に導管血管機能の低下が生じることが示唆されたが、機能低下は NO の産生低下に由来するのか、NO に対する反応性の低下に由来するのかは今後明らかにする必要がある。

血管内皮機能と t-PAI-1、vWF をはじめとした凝固線溶指標との検討では有意な結果を得られなかった。大動脈縮窄症術後遠隔期において、他の血管内皮機能障害の血液マーカーに関する研究結果も一致しておらず、血管内皮機能のサロゲートマーカーとなる血液学的指標についてはさらなる検討が必要である。

結 論 : 大動脈縮窄症術後患者において、血管内皮機能は抵抗血管では健常者と同様に保たれているのに対し、導管血管では有意に低下していた。大動脈縮窄症術後の遠隔期高血圧に、導管血管の内皮機能低下が寄与しており FMD が有用な可能性がある。