

氏名	野崎 良寛		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第	8762	号
学位授与年月	平成	30年	4月 30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	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		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	渡辺 重行
副査	筑波大学教授	医学博士	石井 幸雄
副査	筑波大学講師	博士（医学）	松原 宗明
副査	筑波大学講師	博士（医学）	村越 伸行

論文の内容の要旨

野崎良寛氏の博士学位論文は、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を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

（目的）

著者はまず大動脈縮窄症について、先行研究を概観している。それによると、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った一方、高血圧に至る機序については未だ十分に解明されていなかった。そこで著者は高血圧の増悪因子となる血管内皮機能障害に着目した。一般に、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、FMD は導管血管、PAT は抵抗血管の内皮機能を反映するものである。著者によると、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 を同時に比較検討したものはなく、本研究は著者がそれらを同時に評価し内皮機能障害に局在があるか両者を用い検討したものである。また一方、FMD と PAT はその測定には、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、著者は血管内皮機能障害のサロゲートマーカーが望まれると述べている。そこで著者は血管内皮機能障害を反映する物質として、凝固線溶に関連する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) に着目、これらの凝固線溶指標と血管機能の関連について検討した。

（方法）

著者は、対象を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 (r-CoA 群) とし、17 名の年齢をマッチさせた健常者 (control 群) と比較している。著者は対象に対して、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) を行った。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- α 2 プラスミンインヒビター複合体、t-PAI-1、vWF であった。さらに著者は、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 群との 3 群でも比較検討している。さらに著者は、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 との間の関連についても検討している。

(結果)

著者は、血管機能に関し、r-CoA 群では FMD が有意に低値で、頸動脈の内膜中膜複合体厚)、左室心筋重量が有意に増大していたことを示している。一方、PAT と baPWV は両群間に有意差はなかった。また著者は、高血圧のない r-CoA-NT 群と Control 群との比較において、FMD(4.2 \pm 1.6%)は前者で有意に小さく、他の血管機能検査で有意差はなかったことを示している。凝固線溶因子については、t-PAI-1 をはじめ r-CoA 群と Control 群間で有意差はなかったと述べている。さらに著者は、各血管機能指標と凝固線溶指標について関連を検討し、左総頸動脈 IMT と t-PAI-1 に有意な相関があったが、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ことを報告している。

(考察)

著者は、本研究が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あると述べ、導管血管指標である FMD のみ障害されていることを示したことを強調している。この結果は、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ると述べている。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に高血圧に至る可能性が示唆されると述べている。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究は、大動脈縮窄症術後患者の血管内皮機能は、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ことを初めて示したものである。このことは、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いることを示し、その評価に FMD が有用である可能性を示した大変貴重な発見である。一方、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関連を認めず、血管内皮機能のサロゲートマーカーとなる簡便な血液学的指標の発見についてはさらなる検討が必要である。

平成 30 年 3 月 5 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。