

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 ( 医学 )	氏名	松井 翔吾
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1, 2 項該当		
論文題目 Endothelial dysfunction, abnormal vascular structure and lower urinary tract symptoms in men and women (血管機能障害および血管構造異常と下部尿路症状の関連)			
論文審査担当者			
主査	教授 河本 昌志	印	
審査委員	教授 吉栖 正生		
審査委員	准教授 亭島 淳		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>下部尿路症状(lower urinary tract symptoms: LUTS)は、高齢者において頻度の高い症状であり、生活の質を大きく低下させる。LUTS の原因は前立腺肥大、神経疾患や薬剤性など多岐にわたるが、肥満や糖尿病などの動脈硬化疾患を有する患者においても、LUTS を高率に認めることが報告されている。さらに、腸骨動脈の動脈硬化モデルにおいて、膀胱血流障害が、膀胱壁内神経の除神経により排尿筋過活動を引き起こすことが報告されている。近年、動脈硬化が、LUTS の一因として注目されている。しかし、臨床研究において、動脈硬化の初期段階である血管機能障害および血管構造異常と LUTS の関連を検討した研究はない。我々は、成人男女における血管機能障害および血管構造異常と LUTS の関連について検討した。</p> <p>2016 年 4 月から 2017 年 7 月に、広島大学病院外来を受診した 434 名 (男性 287 名、平均年齢 63±16 歳) を対象とした。血管機能評価として血流依存性血管拡張反応 (flow mediated vasodilation : FMD) 、ニトログリセリン誘発性血管拡張反応 (nitroglycerine-induced vasodilation : NID) 、血管構造評価として脈波伝播速度 (brachial-ankle pulse wave velocity : baPWV) を同時に評価した。FMD は、安静後にベースラインの上腕動脈血管径の測定を行った後に、前腕 5 分間の駆血解放後に、連続的に上腕動脈血管径の測定を行い、<math>[FMD\% = (\text{駆血解除後の最大血管径} - \text{ベースライン血管径}) / \text{ベースライン血管径}] \times 100</math> で算出した。NID は、安静後にベースラインの上腕動脈血管径の測定を行った後に、ニトログリセリン 75 <math>\mu</math>g 舌下後に、連続的に上腕動脈血管径の測定を行い、<math>[NID\% = (\text{ニトログリセリン舌下後の最大血管径} - \text{ベースライン血管径}) / \text{ベースライン血管径}] \times 100</math> で算出した。baPWV は、左上腕と右足首に脈波を計測するトランスデューサーを置き、両者間を脈波が伝播するのに要した時間 (t) および距離 (D) を用い、<math>[baPWV\text{cm/s} = (D) / t]</math> で算出した。LUTS の評価として、国際前立腺症状スコア (international prostate symptom score: IPSS) を用いた。IPSS は、排尿障害および蓄尿障害に関する 7 項目の質問から構成され、各項目は 0~5 点で評価された。対象患者は、合計点により軽症 LUTS (8 点未満) および中等症/重症 LUTS (8 点以上) の 2 群に分類された。</p> <p>IPSS は、一般的な動脈硬化リスク、FMD、NID、baPWV と有意な相関を認めた。多重ロジスティック回帰分析では、中等症/重症 LUTS (オッズ比 1.83、95% CI 1.02-3.30、<math>P=0.04</math>) は、冠動脈疾患の既往に対し独立した関連を認めた。男性において、中等症/重症 LUTS 群は、軽症 LUTS 群に比べ、FMD (<math>2.1 \pm 2.0\%</math> vs. <math>4.0 \pm 3.0\%</math>, <math>P&lt;0.001</math>) および NID (<math>9.3 \pm 6.1\%</math> vs. <math>12.8 \pm 6.6\%</math>, <math>P&lt;0.001</math>) の有意な</p>			

低下を認めた。baPWV は、中等症/重症 LUTS 群で、有意に高値であった (1722±386 cm/s vs. 1509±309 cm/s,  $P<0.001$ )。多重ロジスティック回帰分析では、FMD(オッズ比 0.83、95% CI 0.72-0.95、 $P=0.008$ )は、男性における中等度/重度 LUTS に対し、独立して関連していたが、女性では、関連を認めなかった。男性および女性において、NID および baPWV は、中等度/重度 LUTS との関連を認めなかった。

FMD を用いて評価した血管内皮機能は、男性における LUTS との関連を認めたが、女性では、血管内皮機能と LUTS との関連を認めなかった。動脈硬化性疾患と LUTS の合併はこれまでも報告されており、当研究の結果は、動脈硬化性疾患が血管内皮機能障害を介して、LUTS の原因となっている可能性を示唆するものであった。本研究の知見は、実臨床における動脈硬化性疾患の早期発見やリスク層別化の確立に寄与するものと評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

別記様式第7号（第16条第3項関係）

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	松井 翔吾
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Endothelial dysfunction, abnormal vascular structure and lower urinary tract symptoms in men and women (血管機能障害および血管構造異常と下部尿路症状の関連)			
最終試験担当者			
主査	教授	河本 昌志	印
審査委員	教授	吉栖 正生	
審査委員	准教授	亭島 淳	
〔最終試験の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成31年1月7日の第77回広島大学研究科発表会（医学）及び平成30年1月9日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 膀胱を栄養する責任血管の動脈硬化や末梢動脈疾患とLUTSの関連</li> <li>2 勃起障害とLUTS、動脈硬化の因果関係</li> <li>3 LUTSの治療薬であるPDE5阻害薬や<math>\alpha</math>遮断薬が血管機能に与える影響</li> <li>4 疾患群に対する年齢の影響</li> <li>5 男性LUTSと女性LUTSを同一の方法で扱うことの妥当性や、男女間での異なる結果の解釈</li> <li>6 前立腺肥大と動脈硬化の関連</li> <li>7 血管内皮機能障害は排尿障害、蓄尿障害のいずれに関与するか</li> <li>8 対象患者の受診動機</li> <li>9 連続変数と名義変数を同時に多変量解析で扱うことに統計学的妥当性</li> <li>9 問診スコアの再現性</li> </ol> <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			