

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	岩本 由美子
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目			
Chronic Kidney Disease Is Associated with Vascular Smooth Muscle Dysfunction But Not with Endothelial Dysfunction (慢性腎臓病は血管平滑筋機能障害と関連があるが内皮機能障害とは関連がない)			
論文審査担当者			
主 査	教授	正 木 崇 生	印
審査委員	教授	松 原 昭 郎	
審査委員	講師	石 田 万 里	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>血管内皮機能障害は、動脈硬化の発症・維持・進展過程に大きく関与している。近年、臨床において様々な血管内皮機能測定法が用いられているが、中でも、血流依存性血管拡張反応（flow-mediated vasodilation：FMD）の測定が血管内皮機能評価として最も広範に使用されている。一方、一般的に、ニトログリセリン誘発性血管拡張反応（nitroglycerine-induced vasodilation：NID）は、FMD が血管平滑筋機能や血管構造異常の影響を受けず血管内皮に依存した血管拡張の結果であることを確認するためのコントロールテストとして測定される。しかし、最近の研究では、NID 自体が心血管危険因子や心血管病の既往で低下すること、NID の低下により心血管イベントの発生率が高くなることが報告されており、上腕動脈の NID が、血管障害の診断マーカーとしてだけでなく予後予測因子として使用可能であることを示している。また、慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）は、心血管イベントの独立した予測因子であり、CKD と血管障害の関連も強く示唆されている。特に、末期 CKD 患者においては、心血管イベントの発症率が上昇し、NID が低下していることが示されているが、末期でない CKD と NID の関連は十分に検討されていない。そこで、今回、我々は末期でない CKD と NID の関連を、背景因子がしっかりと確認された（well-characterized）多数の対象で検討することとした。</p> <p>広島大学病院を受診し、上腕動脈の FMD と NID を両方とも測定された 1862 人から、硝酸薬内服治療を受けている患者、慢性透析患者、eGFR が 15 mL/min/1.73m² 未満の患者は除外し、末期 CKD のない 1567 人[男性 995 人、女性 572 人、平均年齢 59.0±16.9 歳 (18-92 歳)]を対象とした。1567 人のうち 341 人 (28%) が、CKD 患者であった。CKD は eGFR が 60 mL/min/1.73m² 未満と定義した。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い、その後、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、以下の計算式で算出した[FMD%= (駆血解除後の最大血管径－ベースライン血管径) /ベースライン血管径×100]。</p>			

血管平滑筋機能障害は、NIDの下位 1/4 (NID<8.3%)、血管内皮機能障害は、FMDの下位 1/4 (FMD<1.7%)と定義した。eGFRは、NIDと有意な相関が認められた ($r=0.23$, $P<0.001$)。NIDは、CKDのない対象よりCKDのある対象の方が有意に低く ($10.8\pm 6.0\%$ vs $12.7\pm 5.7\%$, $P<0.001$)、血管平滑筋機能障害の有病率は有意に高かった (37.5% vs 21.5% , $P<0.001$)。多変量解析において、CKDは血管平滑筋機能障害と有意な関連が認められた (OR:1.36, 95%CI:1.02-1.81, $P=0.04$)。FMDは、CKDのない対象よりCKDのある対象の方が有意に低く ($3.1\pm 2.8\%$ vs $4.0\pm 3.0\%$, $P<0.001$)、血管内皮機能障害の有病率は有意に高かった (31.7% vs 23.1% , $P=0.002$)。しかし、年齢と性別で調整すると、CKDは血管内皮機能と有意な関連はなく (OR:0.95, 95%CI:0.71-1.26, $P=0.72$)、心拍数、高血圧、脂質異常、糖尿病、喫煙、心血管病を含めた他の危険因子で調整してもCKDと内皮機能障害に有意な関連を認めなかった (OR:0.98, 95%CI:0.73-1.32, $P=0.90$)。

これらの結果から、末期でないCKDは、血管平滑筋障害と有意な関連があるが血管内皮機能とは有意な関連はないことを示した。CKD患者におけるNID低下は、患者の加齢、高血圧、糖尿病、脂質異常などの古典的心血管危険因子による結果の可能性もあるが、今回の我々の研究結果では、古典的心血管危険因子で調整した後もCKDと血管平滑筋機能障害には有意な関連が認められた。また、血管平滑筋機能障害の有病率は、糖尿病や降圧薬治療の状態に関わらず有意に高値であった。

以上の結果から、CKDは単なる古典的心血管危険因子のマーカーではなく血管平滑筋機能障害の独立した危険因子である可能性が示唆された。本研究の知見はCKD患者の転帰予測や今後の治療標的の策定、治療法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。

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	岩本 由美子
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目			
Chronic Kidney Disease Is Associated with Vascular Smooth Muscle Dysfunction But Not with Endothelial Dysfunction (慢性腎臓病は血管平滑筋機能障害と関連があるが内皮機能障害とは関連がない)			
最終試験担当者			
主査	教授	正木 崇生	印
審査委員	教授	松原 昭郎	
審査委員	講師	石田 万里	
〔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30年1月4日の第72回広島大学研究科発表会（医学）及び平成29年12月27日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"> 1 Chronic kidney disease (CKD)における血管機能低下の機序 2 CKDの原因としての血管機能障害の位置付け 3 Nitroglycerine-induced vasodilation(NID)とCKDステージの関連 4 NID低下とflow-mediated vasodilation(FMD)低下に最も寄与する因子 5 FMD/NID測定の妥当性、信頼性 6 血管機能測定におけるPDE5阻害薬、降圧薬や性ホルモンの影響 7 血管機能測定において前腕血管径、シェアストレスの影響 8 CKD分類に蛋白尿での分類を加味していない理由 <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>			