

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 明倫
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Vascular Function and Intima-media Thickness of A Leg Artery in Peripheral Artery Disease: A Comparison of Buerger Disease and Atherosclerotic Peripheral Artery Disease (末梢動脈疾患の下肢動脈における血管機能と内膜中膜複合体厚：バージャー病と閉塞性動脈硬化症の比較)			
論文審査担当者			
主 査	末田 泰二郎	印	
審査委員	東 幸仁		
審査委員	今井 克彦		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>末梢動脈疾患(peripheral artery disease: PAD)は, 心血管イベントや動脈硬化疾患の独立したリスクファクターである。しかし, 同じ PAD でも閉塞性動脈硬化症は, 心血管病の罹患率や死亡率が高いことが知られている。一方, バージェャー病は, 年齢調節したコントロール群と比し, 心血管病の罹患率や死亡率が変わらないことが報告されている。近年, 内膜中膜複合体厚(intima-media thickness: IMT)は, 動脈の構造的変化の指標として確立されている。特に, 内頸動脈の IMT は, 心血管病のリスクファクターとして独立した心血管病の予後予測因子でもある。最近, 上腕動脈の IMT も内頸動脈の IMT と同様に, 動脈硬化進展の指標として有用であることを報告した。また, 血管内皮機能障害は, 動脈硬化の第一段階であり, さらに進行すれば狭心症, 心筋梗塞, 脳卒中などの心血管合併症を惹起する。血管内皮機能が, 心血管イベントの予後規定因子であることも明らかとなっている。内皮依存性血管拡張反応の指標として flow-mediated vasodilation (FMD)が, 内皮非依存性血管拡張の指標として nitroglycerine-induced vasodilation (NID)が, よく用いられている。FMD は心血管イベントの独立した予測因子であること, FMD と NID の低下は, 冠動脈疾患や PAD の患者において心血管病のリスクファクターであることを報告してきた。NID の低下自体が, FMD の低下と同様に心血管病の予後規定因子であることも明らかにしてきた。一般集団において, FMD で測定した血管内皮機能と IMT に有意な相関が認められる。これまでの報告では, FMD は上腕動脈で測定され, IMT は内頸動脈で測定されるといったように異なった血管を用いて評価されてきた。また, バージェャー病を含めた PAD における下肢の血管内皮機能に関しての報告は少なく, バージェャー病と閉塞性動脈硬化症との違いも明らかでない。そこで, バージェャー病と閉塞性動脈硬化症患者において同じ下肢動脈を用いて, FMD, NID と IMT の評価を行った。</p> <p>バージャー病患者(20例), 閉塞性動脈硬化症患者(30例)と, それぞれ年齢, 性別を調整した同数のコントロール群(バージャー病のコントロール群として20例, 閉塞性動脈硬化症のコントロール群として30例)を対象とした。全例で, FMD, NIDとIMTの評価を行った。バージャー病の診断は, 身体所見, 症状や血管造影所見などをShinomiyaらの診断基準に基づいて行った。基礎疾患にリウマチ因子やlupus anticoagulantsなどの血栓素因のあるものは除外した。閉塞性動脈硬化症は, 間欠性跛行の症状を有してankle-brachial index (ABI) <0.9, 慢性虚血に伴う安静時疼痛や潰瘍, 動脈閉塞に伴う壊疽, 血管内治療やバイパス術, あるいは下肢切断の既往があるものと定義し</p>			

た。患者は腹臥位にて、超音波診断装置を用いて膝窩動脈のIMTとベースラインの膝窩動脈血管径が測定された。その後、腓腹部を5分間の駆血解放後に、連続的に膝窩動脈血管径の測定を行った。FMDは、以下の式[(駆血解放後の最大血管径—ベースライン血管径)/ベースライン血管径]×100で算出した。続いて、ニトログリセリン75 μ gを舌下後、連続的に膝窩動脈血管径の測定を行った。NIDは、以下の式[(駆血解放後の最大血管径—ベースライン血管径)/ベースライン血管径]×100を用いて算出した。膝窩動脈に狭窄や閉塞が認められたものは除外した。バージャー病においては、コントロール群と比しHDLコレステロールとABIが有意に低値であったが(49.0 \pm 11.3 vs. 63.1 \pm 20.5 mg/dL, P=0.03, 0.82 \pm 0.25 vs. 1.20 \pm 0.05, P<0.01), その他のパラメーターに有意差は認められなかった。閉塞性動脈硬化症においては、コントロール群と比しbody mass indexとABIが有意に低下しており(21.9 \pm 3.2 vs. 23.7 \pm 3.1 kg/m², P=0.03, 0.83 \pm 0.21 vs. 1.15 \pm 0.07, P<0.01), 心拍数と冠動脈疾患の既往が有意に高値であったが(79.0 \pm 13.0 vs. 69.3 \pm 10.5 bpm, P<0.01, 50.0% vs. 23.3%, P=0.03), その他のパラメーターに有意差は認められなかった。IMTは、バージャー病、閉塞性動脈硬化症共にコントロール群と比し有意な肥厚を認めたが(0.63 \pm 0.20 vs. 0.50 \pm 0.07 mm, P=0.01, 0.80 \pm 0.22 vs. 0.65 \pm 0.14mm, P<0.01), FMDとNIDは閉塞性動脈硬化症にのみコントロール群と比較し有意な低下が認められた(3.9 \pm 1.1% vs. 5.0 \pm 1.8%, P<0.01, 6.1 \pm 2.0% vs. 8.4 \pm 2.1%, P<0.01)。

これらの結果からは、下肢動脈において、閉塞性動脈硬化症では血管機能、血管構造共に障害されているが、バージャー病においては血管内皮機能が保たれていることが示唆された。

以上の結果から、本論文は、PAD患者の同一下肢病変血管における血管機能ならびに血管構造を初めて明らかにしたものであり、バージャー病の予後がコントロール群と同様であるのに比し、閉塞性動脈硬化症では、心血管病発症率や心血管イベントが有意に上昇している機序の一端を説明している可能性がある。また、バージャー病の診断、閉塞性動脈硬化症との鑑別に、下肢病変血管における血管機能ならびに血管構造の測定が有用である可能性を示唆する研究である。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。