

論文内容要旨

Endothelial Function Assessed by Automatic Measurement of Enclosed Zone Flow-Mediated Vasodilation Using an Oscillometric Method Is an Independent Predictor of Cardiovascular Events

(オシロメトリック法を用いた血管内皮機能評価 (ezFMD) は心血管イベントの予測因子となりうる)

Journal of the American Heart Association,
2016;5:e004385.

主指導教員：東 幸仁教授
(原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害病理)

副指導教員：田代 聡教授
(原爆放射線医科学研究所 細胞修復制御)

副指導教員：浅野 知一郎教授
(基礎生命科学部門 医科学)

森本 陽香

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

心筋梗塞、脳血管障害などの心血管疾患は、日本人の死因の約 25%を占め、その罹患人口は増加している。その大きな要因である動脈硬化は血管内皮機能障害を第一段階として発症する。内皮機能の測定により動脈硬化のハイリスク群を早期に同定し、適切な介入を行うことで心血管合併症の発症を予防できる可能性がある。現在、血管内皮機能評価に対して血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated vasodilation ; FMD) が最も広く汎用されている。FMD を測定するには高価な超音波装置が必要であり、安定した測定をするためには検者の熟練が必要であるなどの問題がある。これらの問題点から、自動血圧測定器の測定原理であるオシロメトリック法を用いて血管内皮機能を測定する新たな検査器 Enclosed zone flow-mediated vasodilation (ezFMD) を広島大学で開発した (Med Biol Eng Comput. 2012; 50: 1239-1247) 。ezFMD は、上腕動脈にマッシュネットを巻くだけで、自動で血管内皮機能を測定できる検査機器であり、FMD と比較して簡便であり、検者によるバラツキも少ないため、今後広く普及していくことが期待される。我々はこれまでの研究で、健常者において ezFMD が FMD と有意に相関することを確認した (Atherosclerosis. 2013; 229: 324-330) 。さらに、動脈硬化性疾患を有する症例での検討においても、ezFMD が FMD 以外にも年齢、血圧、血糖値などのさまざまな動脈硬化と関連のあるパラメーターと有意に相関していることから、有用な血管内皮機能測定器であることを報告した。これらの結果より ezFMD で評価した血管内皮機能は、心血管疾患における新規マーカーとなり得る可能性や、冠危険因子や心血管疾患に対しての治療標的になることが期待される。本研究の目的は、ezFMD で評価した血管内皮機能とその後の心血管イベント発症との関連について検討することである。

広島大学病院で ezFMD を測定した連続 272 例 (平均年齢 55±20 歳、男性 195 例) を対象とした。カルテおよび電話調査により、心血管死、心筋梗塞、脳梗塞、血行再建、心不全による入院の有無の調査を行った。まず、年齢、血圧、血糖・脂質等の動脈硬化と関連のあるパラメーター、心血管疾患発症予測スコアであるフラミンガムリスクスコアなど動脈硬化評価指標と ezFMD との関連について検討を行った。次に、ezFMD と複合心血管イベント (心血管死、心筋梗塞、脳梗塞、血行再建) との関連について検討を行った。単回帰分析で ezFMD は年齢 ($\rho = -0.467$, $P < 0.001$)、推算糸球体濾過量 ($\rho = 0.312$, $P < 0.001$)、中性脂肪値 ($\rho = -0.153$, $P = 0.02$)、血糖 ($\rho = -0.314$, $P < 0.001$)、高感度 C 反応性蛋白 ($\rho = -0.173$, $P = 0.04$)、喫煙指数 ($\rho = -0.223$, $P < 0.001$)、フラミンガムリスクスコア ($\rho = -0.259$, $P < 0.001$) と相関を認めた。中央値 36.1 か月の観察期間中、6 例に心血管死、3 例に脳梗塞、8 例に血行再建、10 例に心不全入院を認めた。観察期間中に心筋梗塞を発症した症例はいなかった。複合心血管イベント (心血管死、脳梗塞、血行再建) は 16 例に発症した。複合心血管イベント発症リスク判別に対する ezFMD の有用性を Receiver-Operator Curve (ROC) にて解析すると、ROC 下面積は 0.76 であった。複合心血管イベント発症リスク判別のカットオフ値は 20.6% であった。次に、272 例を ezFMD の高値群 (ezFMD >32.3%)、中間群 (ezFMD 19.5%~32.3%)、低値群 (ezFMD <19.5%) の 3 群に分けて、ezFMD とその後の心血管イベント発症の有無との関連について検討を行った。その結果、カプランマイヤー解析において、ezFMD 低値群がそれ以外の群

と比較し、有意に複合心血管イベント ($P=0.004$)、心血管死 ($P=0.002$)、心不全による入院 ($P=0.028$)、すべての原因による死亡 ($P=0.008$) が多く観察された。脳梗塞 ($P=0.25$)、血行再建 ($P=0.27$) は有意な差を認めなかった。さらに、年齢、性別、冠危険因子による補正後も、ezFMD 低値群は ezFMD 高値群と比較し、心血管イベント (Hazard ratio : 6.47、confidence interval : 1.09-125.55、 $P=0.038$) が多く発症していた。

以上より、カフの着脱のみで測定できるという非常に簡便な血管内皮機能測定方法である ezFMD は、心血管疾患発症予測因子である可能性が示唆された。また、ezFMD は、心血管疾患発症予測のサロゲートマーカーになることも期待される。