

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	原田 崇弘
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目			
Short stature is associated with low flow-mediated vasodilation in Japanese men (日本人男性において低身長は血流依存性血管拡張反応が低値となることと関連している)			
論文審査担当者			
主査	教授	高橋 信也	印
審査委員	教授	吉栖 正生	
審査委員	講師	太田 浩平	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>心血管イベントは、主要な死亡原因である。心血管イベントを予防するためには、心血管危険因子への介入が必要である。心血管イベントのリスクが高く、治療介入が可能な心血管危険因子を厳格に管理すべき対象者を層別化することは、心血管イベント抑制のために重要である。さらに、心血管イベントのリスク層別化に役立つ因子を同定することは臨床上、非常に重要である。これまで、多くの研究者が、身長が心血管イベントのリスク層別化に有用である可能性について報告しているが、低身長と心血管イベントとの関連性の正確なメカニズムは不明である。</p> <p>動脈硬化の進展に伴い、心血管イベントが発症するリスクが上昇することはよく知られている。血管内皮機能障害は、動脈硬化の初期段階であり、動脈硬化の進展、維持や心血管イベントの発症に関連する。血流依存性血管拡張反応（flow-mediated vasodilation：FMD）の測定は、血管内皮機能障害を評価するための方法であり、最も普及している。同法は、非侵襲的であること、繰り返し実施できることから、非常に有用である。FMDによって測定される血管内皮機能障害は、心血管リスク因子と強い相関があることや心血管イベントの独立した予測因子であることも報告されている。今回、血管内皮機能障害と身長を同時に評価することで、FMDで評価される血管内皮機能と身長に関連性を検討した。</p> <p>FMD-Japan（FMD-J）studyに登録された日本人男性5051名と、2010年8月から2016年8月の間に広島大学病院を受診した日本人男性2631人の合計7682名を対象とした。血管内皮機能障害評価の方法としてFMDを用いた。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、<math>[FMD\% = \frac{(\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。全参加者を身長によって、&lt;155.0 cm 未満、155.0～164.9 cm、165.0～174.9 cm、175.0 cm 以上の4群に分けた。</p> <p>単変量回帰分析の結果、身長は、FMDと有意な正の相関を示した（<math>r=0.14</math>, <math>p&lt;0.001</math>）。FMDは、155.0 cm 未満の群で <math>4.6 \pm 3.1\%</math>、155.0～164.9 cm の群で <math>5.2 \pm 3.1\%</math>、165.0～174.9 cm の群で <math>5.7 \pm 3.1\%</math>、175.0 cm 以上の群で <math>6.1 \pm 3.2\%</math>であった。また、FMDと身長の相関係数は、FMDと体重の相関係数よりも大であった（<math>r=0.14</math> versus</p>			

r=-0.08)。FMD は、身長が増加に伴い有意に増加した。多重ロジスティック回帰分析において、年齢、高血圧・脂質異常症・糖尿病の有無、現在の喫煙、上腕動脈径を調整した上で、高身長群（175.0 cm 以上）は、155.0cm 未満の群と比較して、FMD が低いリスクの減少と有意に関連していた。（155.0～164.9 cm: odds ratio, 0.54; 95% confidence interval, 0.35-0.82, p=0.004, 165.0～174.9 cm: odds ratio, 0.53; 95% confidence interval, 0.35-0.81, p=0.003, 175 cm 以上: odds ratio, 0.51; 95% confidence interval, 0.33-0.80, p=0.003）。また、年齢、高血圧・脂質異常症・糖尿病の有無、現在の喫煙、上腕動脈径に降圧薬内服の有無、脂質異常症治療薬内服の有無を加えて調整しても、高身長群（175.0 cm 以上）では、有意に FMD 低値リスクは小であった（155.0～164.9 cm: odds ratio, 0.53; 95% confidence interval, 0.35-0.82, p=0.004, 165.0～174.9 cm: odds ratio, 0.54; 95% confidence interval, 0.35-0.82, p=0.003, 175 cm 以上: odds ratio, 0.51; 95% confidence interval, 0.33-0.81, p=0.003）。

以上の結果から、低身長者は、高身長者と比べて血管内皮機能が低下していた。低身長における心血管イベントの増加は、血管内皮機能が低下していることが一因となることが示唆された。本論文は、低身長自体が、血管内皮機能の独立した危険因子であること、低身長に加えて、他の心血管イベント発症リスク因子を有する際には、さらに積極的な治療介入が必要である可能性を示した非常に臨床的意義のある研究である。審査委員会委員全員は、本論文が申請者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。