

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	橋本 悠
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 Function Is Preserved in Patients with Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (野生型トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者の血管内皮機能は維持されている)			
論文審査担当者			
主 査	教授	高橋 信也	印
審査委員	教授	田中 暁生	
審査委員	准教授	石田 万里	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>野生型トランスサイレチン型アミロイドーシス (wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy : ATTRwt-CM) は、主に加齢が原因で、肝臓で作られたトランスサイレチン由来の異常線維が凝集し、心臓や末梢神経などに沈着することにより、臓器障害を引き起こす疾患である。ATTRwt-CM の予後は非常に悪く、診断されてからの 5 年生存率は 48.0% であり、死亡原因の 79% は心血管疾患であることが示されている。剖検例によると、高齢者における ATTRwt-CM の有病率は、12~25% と高いことが報告されているが、高齢者の心不全の原因として十分に認識されていない。しかし、近年の画像診断の進歩により、ATTRwt-CM と診断される患者が増加している。</p> <p>血管内皮機能障害は、動脈硬化発症の第一段階であり、さらに進行すれば心血管合併症を惹起する。心血管合併症の発症の危険因子であることも知られている。これまでの研究により、心不全患者の血管機能は低下していることが報告されている。心アミロイドーシスでは、心不全に有効とされているアンジオテンシン変換酵素阻害薬や β-blocker などの薬物治療に対する忍容性が低く、投与に注意が必要であり、通常的心不全とは異なる疾患群である可能性がある。血管内皮機能に関しては、ATTRwt-CM 患者の血管内皮機能が、他の心不全患者と同様に低下しているかどうかは不明である。今回、ATTRwt-CM 患者の血管内皮機能を評価した。</p> <p>2007 年 7 月から 2021 年 5 月に広島大学病院を受診した患者に対し、血管機能評価として血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated vasodilation : FMD) と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上腕動脈内膜中膜複合体厚 (intima-media thickness : IMT) と脈波伝播速度 (brachial-ankle pulse wave velocity : baPWV) の測定を行った。連続 3966 症例を対象に、ATTRwt-CM と血管機能、血管構造との関連性を横断的に評価した。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い、その後、前腕 5 分間の駆血解放後、連続的に上腕動脈血管径の測定を行い、$[FMD\% = (\text{駆血解除後の最大血管径} - \text{ベースライン血管径}) / \text{ベースライン血管径}] \times 100$ 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い、その後、ニトログリセリン 75 μg 舌下後、連続的に上腕動脈血管径の測定を行い、$[NID\% = (\text{ニトログリセリン舌下後の最大血管径} - \text{ベースライン血管径}) / \text{ベースライン血管径}] \times 100$ で算出した。上腕動脈 IMT は、上腕動脈を 3mm 幅以上の計測領域で 21 か所の IMT を測定した。それぞれ 10 イメージで測定し、その平均を上腕動脈 IMT と定義した。硝酸薬を内服している患者、ATTRwt-CM 以外のアミロイドーシス患者、ニューヨーク心臓協会の心機能分類 (NYHA) で IV 度の心不全患者は除外した。ATTRwt-CM 群 22 例と、ATTRwt-CM 以外の 3792 例で比較をしたが、2 群間で患者背景が大きく異なっていたため、プロペンシティスコアマッチング法を用いて、患者背景を一致させた ATTRwt-CM 群と対称群を比較した。N-terminal pro-brain natriuretic peptid (NT-proBNP) は、ATTRwt-CM 群</p>			

で有意に高値であり (2202 ± 1478 pg/mL versus 470 ± 677 pg/mL, $P < 0.001$), FMD は, ATTRwt-CM 群で有意に高値であった ($5.4 \pm 3.4\%$ versus $3.5 \pm 2.4\%$, $P = 0.038$)。NID, IMT, baPWV は 2 群間で同等であった。NT-proBNP と FMD に正の相関を認めた ($r = 0.485$, $P = 0.022$)。NT-proBNP は, NID, IMT, baPWV と相関を認めなかった。

本研究は, ATTRwt-CM 患者の血管内皮機能が維持されていることを示した最初の報告である。以前の報告では, 心不全患者の血管内皮機能は低下しており, 血管内皮機能の低下は心血管イベント発症の危険因子であることが示されている。また, NT-proBNP と FMD には, 負の相関があることが示されている。本研究において異なる結果となった理由として, ATTRwt-CM における BNP の血管内皮機能への役割の違いが想定される。一般に, ナトリウム利尿ペプチドは, 心臓や血管のプロテインキナーゼ G の活性化を通じて, 肥大, 線維化, アポトーシスの抑制や抗炎症などの生理活動に関わっている。心臓と血管に対する BNP の保護作用は, 心不全が重症化するまで, ATTRwt-CM 患者の内皮機能の維持または増強に働いていると考えられる。ATTRwt-CM 患者は, BNP を長期間上昇させることで心不全および血管不全を代償する機能を有していると考えられる。しかし, 今回除外した NYHA IV の 3 名の患者を調査すると, 596 ± 102 日の追跡調査期間中に 2 名が死亡しており, かつ, これらの患者の FMD 値はそれぞれ -0.7% , 1.8% と低下していた。NYHA IV の進行した心不全の条件下では, BNP の増加は ATTRwt-CM 患者の心不全に伴う血管内皮機能障害を代償することができない可能性が示唆される。ATTRwt-CM の診断に至る最も一般的な臨床症状は心不全であるが, 症状が出現する以前, あるいは, 少なくとも代償機能が働いている心不全早期に診断し, 治療を開始することが可能になれば, ATTRwt-CM 患者の予後を改善できることが期待される。

以上の結果から, 本論文は, ATTRwt-CM 患者は心不全が進行するまでは BNP を上昇させることで心臓と血管を保護する代償機能として働いており, その間に診断する意義を示した臨床的意義のある研究である。

よって審査委員会委員全員は, 本論文が橋本悠に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値のあるものと認めた。