

学位論文の要約 (研究成果のまとめ)

氏名 城徳 昌典

学位論文名 本態性高血圧患者における血清ホモシステインおよび末梢血単球数の
頸動脈血行動態との関連の検討

学位論文の要約

【背景】

高血圧、高血糖、脂質異常は強力な動脈硬化の危険因子であるが、これらのコントロールは薬剤の開発により容易になってきた。現在、残存リスクのコントロールの重要性が叫ばれており、その1つが高ホモシステイン血症である。ホモシステインはメチオニンからシステインが生合成される際の必須中間生成物である。遺伝性ホモシステイン尿症が若年で脳卒中や心筋梗塞を発症すること、血中ホモシステイン濃度が高値であるほど脳卒中や心筋梗塞等の動脈硬化疾患の発症が増加することが報告されている。しかし葉酸や各種ビタミンによる血清ホモシステイン低下療法が心血管病の発症を抑制することは証明されておらず、また高ホモシステイン血症が心血管病の発症リスクを高める機序は依然不明である。最近、ホモシステインが末梢血単球数を増やし単球が血管壁に侵入し活性酸素負荷や炎症を誘導し、動脈硬化性疾患の進行に重要な役割を演じることが報告されている。

動脈硬化の評価に頸動脈エコーが汎用されている。総頸動脈の intima media thickness (IMT) は粥状動脈硬化を、Doppler エコー法を用いた血流速度 (flow velocity : V) 波形からは arterial stiffness の評価が可能である。

【目的】

本態性高血圧患者を対象に血中ホモシステイン濃度と頸動脈エコーで評価した動脈硬化性変化との関連を明らかにし、ホモシステインが動脈硬化を促進する機序を炎症に焦点を絞って明らかにすることである。

【対象者および方法】

対象者は当院に通院している本態性高血圧患者 67 例。外来受診時、坐位・安静時の血圧測定によ

って、収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上の患者、または降圧薬を内服中の患者を高血圧と診断した。V 測定値に影響を及ぼす可能性のある冠動脈疾患、弁膜症、脳血管障害、甲状腺疾患を有する患者および二次性高血圧の患者は除外した。本研究に同意の得られた患者に対して安静時採血を施行し、従来の動脈硬化危険因子としてホモシステイン、中性脂肪、HDL-C、LDL-C、推定糸球体濾過量(eGFR)、HbA1c、および炎症性マーカーとして TNF- α 、IL-6、CRP、末梢血白血球数およびその分画を測定した。ホモシステイン、TNF- α 、IL-6 および CRP は正規分布を来さないため自然対数(ln)で表記した。頸動脈エコーで総頸動脈 IMT および同部で Doppler 法により最大血流速度(maxV)、最小血流速度(minV) および平均血流速度(meanV)を測定し、末梢血管抵抗の指標である Pulsatility Index(PI) = (maxV-minV) / meanV を算出した。2 群間の比較および関連はそれぞれ Student T 検定および Pearson' s correlation coefficient、PI および末梢血単球数の独立した規定因子の同定は Stepwise regression 法を用いた。

【結果】

対象の平均年齢は 62.3 歳で、27 例が男性であった。平均収縮期および拡張期血圧は 154.8/92.4 mmHg、Body Mass Index (BMI)は 25.1kg/m²であった。平均の eGFR は 76mL/min/1.73m²であった。平均 PI は 0.64 であった。PI 値により対象を 2 群に分類した。PI 高値群と低値群の比較では BMI、IMT、末梢血単球数、ln ホモシステインが PI 高値群で有意に高かった。PI に相関する因子は ln ホモシステイン、末梢血単球数、IMT、年齢、IL-6、BMI であった。また末梢血単球数、性別、年齢、IL-6、BMI を独立変数とし PI について多変量解析を行ったところ、末梢血単球数、年齢が PI の独立した規定因子であった。末梢血単球数と相関する因子は ln ホモシステイン、BMI、男性、HDL-C、および lnTNF- α であった。これらの因子を独立変数とし末梢血単球数について多変量解析を行ったところ、HDL-C と ln ホモシステインが末梢血単球数の独立した規定因子であった。IMT と相関する因子は eGFR および年齢であった。

【考察】

本研究において末梢血管抵抗・atrial stiffness の指標である PI の独立した規定因子は末梢血単球数および年齢であった。一方末梢血単球の独立した規定因子は HDL-C とホモシステインであった。基礎研究でホモシステインは炎症や酸化ストレスを介して末梢血単球を増加させることが報告されている。以上の結果から、本態性高血圧患者においてホモシステインは末梢血単球数の増加を介して arterial stiffness の増加に関連していることが示唆された。葉酸やビタミンの摂取を増やして血清ホモシステイン濃度を低下させることは、動脈硬化進展予防に重要であることがあらためて示唆された。

なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文にすでに公表済みである。

主論文 : Masanori Jotoku, Takafumi Okura, Ken-ichi Miyoshi, Jun Irita, Tomoaki Nagao, Masayoshi Kukida, Akiko Tanino, Kayo Kudo, Daijiro Enomoto, Zouwei Pei, Jitsuo Higaki: Carotid hemodynamics is associated with monocyte count determined by serum homocysteine level in patients with essential hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension* 2014 Oct 27: 1-6 Epub ahead of print