

(第7号様式)

学位論文審査結果の要旨

氏名	城徳 昌典
審査委員	主査 川本 龍一 副査 横山 雅好 副査 大沼 裕 副査 小原 克彦 副査 加納 誠

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」

学位論文の要旨

【背景】

高血圧、高血糖、脂質異常は、動脈硬化をもたらす重要な危険因子として知られており、これらは既に多くのすぐれた薬剤の開発によりコントロールが容易になりつつある。一方で、残存リスクの解明と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り、血中ホモシステイン濃度が高値であるほど脳梗塞や心筋梗塞等の動脈硬化性疾患の発症増加が報告されているが、その機序については未だ不明である。最近、ホモシステインが末梢血単球数の増加をもたらし、その単球が血管壁に侵入後活性酸素負荷や炎症を誘導するなどの動脈硬化性疾患の進展に重要な役割を演じることが報告されている。

本研究では、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について、ホモシステインが動脈硬化を促進する機序に関して炎症に焦点を絞り検討した。

【方法】

対象者は当院に通院している本態性高血圧患者 67 例であり、外来受診時、座位・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である。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、動脈硬化の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 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 で行い、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 154.8/92.4mmHg、Body Mass Index (BMI) は 25.1kg/m² であった。平均 eGFR は 76mL/min/1.73m²、平均 PI は 0.64 であった。PI 値により対象を 2 群に分類したところ、PI 高値群では PI 低値群と比較して BMI、IMT、末梢血単球数、ホモシステインが有意に高かった。PI に相関する因子はホモシステイン、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 を独立変数として PI について多変量解析を行ったところ、末梢血単球数と年齢が PI の有意な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ホモシステイン、BMI、男性、HDL-C および TNF- α であった。これらの因子を独立変数として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。

【結論】

本研究は、以前から動脈硬化の危険因子として注目されているホモシステインに着目し、同一対象者で動脈硬化の指標である PI と末梢血単球数との関連および末梢血単球数とホモシステインとの関連を明らかにしたものであり、医学的にも高く評価され当該領域における発展に寄与するものと考えられる

審査会のまとめ

本論文の公開審査は平成 27 年 2 月 9 日に開催された。申請者は研究内容について明確に発表し、以下の内容を含む多くの質疑に対する的確に回答した。

- 1) ホモシステインと末梢血単球数との因果関係、2) 対象における喫煙や降圧剤の影響はどうか、3) IMT の測定では、平均値の代わりに最大径を指標とするとどうか、4) PI の測定を総頸動脈ではなく内頸動脈で行うとどうか、5) PI の独立説明変数として脈拍も加えるとどうか、6) PI は速度の比率をみており、速度の絶対値を指標とするとどうか、7) 末梢血白血球総数ではなく単球数が PI に関係していた機序、8) ホモシステインの源と上昇する機序、9) ホモシステインによる単球の質的变化、10) ホモシステインの骨髄への影響、11) 臨床応用として総合ビタミン剤によりホモシステインが低下すると末梢血単球数も低下し、さらに PI の改善にもいたるのか、12) 今後の研究への展望などの質問がなされた。申請者はこれらの質問やコメントに対して明確に回答し、本研究は学位に値すると審査員全員一致で合格と判定した。