

別記様式第6号（第16条第3項，第25条第3項関係）

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	岸本 真治
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 Dysfunction and Abnormal Vascular Structure Are Simultaneously Present in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (駆出率の保持された心不全における血管内皮機能障害と血管構造異常)			
論文審査担当者			
主査	教授	浅野 知一郎	印
審査委員	教授	東 幸仁	
審査委員	講師	栗栖 智	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>心不全患者の中で駆出率の保持された心不全（heart failure with preserved ejection fraction：HFpEF）患者は増加してきており，年齢・性別をマッチさせた対象群と比較しても，予後が悪い。しかし，HFpEFの病因・病態が解明されておらず，有効な治療方法も見つかっていない。HFpEFと動脈硬化との関連性に関しては，細動脈の血管内皮機能低下がHFpEF患者の心血管イベントの予測因子であることや，内頸動脈内膜中膜複合体厚がHFpEF患者で肥厚しているとの報告がされており，血管内皮機能低下と血管構造の異常は，駆出率の保持された心不全の病因の一つである可能性が示唆されている。HFpEFにおいて，上腕動脈の血管内皮機能に関して，一定の見解がなく，さらに，HFpEFにおいて血管内皮機能と血管構造を同一血管で評価したものはない。今回我々は，HFpEF患者における血管内皮機能と血管構造を同時に評価することで，HFpEFとこれらの関連性を検討した。</p> <p>2007年6月から2015年7月に，広島大学病院外来を受診し，HFpEFと診断された41名（男性23名，平均年齢66±12歳）と，心不全の無い患者165名（男性95名，平均年齢54±16歳）において，血管機能評価として血流依存性血管拡張反応（flow mediated dilation：FMD）とニトログリセリン誘発性血管拡張反応（nitroglycerine-induced vasodilation：NID）を，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）を同時に評価した。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分間の駆血解放後に連続的に上腕動脈血管径の測定を行い，以下の計算式で算出した[FMD%=(駆血解除後の最大血管径-ベースライン血管径)/ベースライン血管径]×100。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75μg舌下後に連続的に上腕動脈血管径の測定を行い，以下の計算式で算出した[NID%=(ニトログリセリン舌下後の最大血管径-ベースライン血管径)/ベースライン血管径]×100。上腕動脈IMTは，上腕動脈を3mm幅以上の計測領域で21か所の測定を行った。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。</p> <p>FMDは，HFpEF群で対照群に比し有意に低下していた(2.9±2.1% versus 4.6±2.7%，P=0.0002)。NIDは，HFpEF群で対照群に比し低下していた(9.3±4.1% versus</p>			

12.9±4.9%, P<0.0001)。また、上腕動脈 IMT は、HFpEF 群で対照群に比し肥厚していた (0.35±0.06 mm versus 0.31±0.07 mm, P=0.0002)。baPWV は、HFpEF 群で対照群に比し上昇していた (1948±434 cm/s versus 1632±367 cm/s, P<0.0001)。年齢、性別、高血圧、高脂血症、糖尿病での調整後にも、HFpEF と FMD (odds ratio, 0.79; 95% confidence interval, 0.66-0.92; P=0.0032)、NID (odds ratio, 0.88; 95% confidence interval, 0.80-0.96; P=0.0039) や上腕動脈 IMT (odds, 1.08; 95% confidence interval, 1.01-1.17; P=0.033) の間に関連を認めた。HFpEF と baPWV (odds, 1.00; 95% confidence interval, 1.00-1.00; P=0.051) の間には、関連を認めなかった。さらに、HFpEF 患者 41 名と年齢、性別、高血圧、高脂血症、糖尿病をマッチさせた心不全の無い患者 41 名において比較検討を行った。FMD は、HFpEF 群で低下していた (2.9±2.1% versus 4.8±2.5%, P=0.0003)。NID は、HFpEF 群で低下していた (9.3±4.1% versus 12.6±4.7%, P=0.0016)。また、上腕動脈 IMT は、HFpEF 群で肥厚していた (0.35±0.06 mm versus 0.31±0.05 mm, P=0.0024)。baPWV は、両群で差を認めなかった (1948±434 cm/s versus 1829±397 cm/s, P=0.22)。

血管機能障害と血管構造異常は、HFpEF の病因の一つである可能性が示唆された。血管内皮機能と血管構造への治療介入は、HFpEF への治療につながることを期待される。

以上の結果から、本論文は疾患概念及び治療法が確立されていない HFpEF において、血管代謝 (血管機能と血管構造) からアプローチしたものである。本研究の知見は HFpEF 患者の転帰予測や今後の治療標的の策定、治療法の確立に寄与するものと評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	岸本 真治
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 Dysfunction and Abnormal Vascular Structure Are Simultaneously Present in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (駆出率の保持された心不全における血管内皮機能障害と血管構造異常)			
最終試験担当者			
主査	教授	浅野 知一郎	印
審査委員	教授	東 幸仁	
審査委員	講師	栗栖 智	
〔最終試験の結果の要旨〕			
判定合格			
上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成29年11月2日の第71回広島大学研究科発表会（医学）及び平成29年11月2日日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。			
1 HFpEFにおける心機能と血管機能の関連			
2 HFpEFの病態と発症機序			
3 HFpEF, HFmrEF, HFrEFの連続性			
4 HFpEF発症、維持、進展における一酸化窒素（NO）の関与			
5 高血圧性心不全とHFpEFの相違点			
6 HFpEFに対する新規治療薬LCZの効果とその機序			
これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。			