

審査の結果の要旨

氏名 高田 宗典

本研究は内皮機能と大動脈と大動脈弁疾患の病態との臨床的な関わりについて検討を進めたものである。血管内皮機能については、主に血管内皮由来の血管拡張反応である FMD 法(flow mediated dilation)を使用し、各疾患と内皮機能との関係性において下記の結果を得ている。

1. 動脈硬化性疾患と独立した大動脈拡張疾患である Marfan 症候群では、体表面積で補正した上行大動脈径と FMD 値に有意な相関($R = -0.39$, $p = 0.013$)があることを確認した。多変量解析の結果からも、FMD 値は Marfan 症候群患者において年齢などの影響からも独立した血管拡張の寄与因子であることが確認された。すなわち、Marfan 症候群では内皮機能障害と血管拡張が関連があることが示された。

2. 大動脈弁狭窄症(aortic stenosis: AS)における血管内皮機能の臨床的意義について検討した。連続大動脈弁置換術(aortic valve replacement: AVR)前後での FMD 値および、上腕動脈径、臨床的評価項目とで関連性を調べ、AVR 術前後で FMD 値は有意に改善し($3.1 \pm 1.8\% \rightarrow 6.0 \pm 2.7\%$, $p < 0.0001$)、また術前の上腕動脈径は FMD 値がより改善した群と、あまり改善しなかった群において $3.7 \pm 0.7\text{mm}$ 対 $4.3 \pm 0.7\text{mm}$ ($p = 0.030$) となっており、術前に血管リモデリングを来している群での AVR による内皮機能改善効果が乏しいことが判明した。また、術前血管径について ROC 曲線を作成することで、cut off 値が 4.28 mm (70% sensitivity, 80% specificity)であることが判明した。このことから、AS における血管内皮機能障害が、弁狭窄によるものなのか、血管リモデリングなどの血管そのものの障害によるものかは、血管径を計測することで予測できることが示された。

3. 最後に弁の内皮細胞について着目した。弁の病理学的変化と 52 症例の AVR を施行された患者の切除された弁の組織を用いて、弁の内皮機能がどのような形で弁の変性に影響しているか、弁の内皮機能、血管の内皮機能、弁の変性の関係について組織学的に検討した。弁の変性については、切除弁断面積および石灰化面積を算出し、石灰化の占める割合から弁の変性が石灰化主体の変性(severely calcified 群 $n=33$)か、線維化主体(mildly calcified 群 $n=19$)の変性かの二群に分類した。severely calcified 群と mildly calcified 群の両群間で、mildly calcified を呈する方が若年であったが、術前心エコー検査での大動脈弁

圧格差といった理学的所見には有意差は認めなかった。その内、16例で術前に FMD を行っており、severely calcified 群 9 例と mildly calcified 群 7 例では mildly calcified 群で有意に FMD 値が高かった(4.7 ± 2.7 versus $2.3 \pm 1.6\%$, $p=0.0235$)。一方で、内皮由来の eNOS の発現は severely calcified 群で有意に多かった($n = 9$ (25.7%) 対 $n = 1$ (5.3%), $p = 0.0452$)。各患者の弁の組織においては、活性窒素(reactive nitrogen species: RNS)のマーカである 3-nitrotyrosin 陽性細胞数は severely calcified 群で mildly calcified 群に比べ増加(36.2 ± 17.3 対 $27.1 \pm 14.1/\text{HPF}$, $p=0.0271$) していた。severely calcified 群のみでの検討においても 3-nitrotyrosine 陽性細胞数と石灰化面積の割合に有意な正の相関($R = 0.38$, $p = 0.029$)が確認され、活性窒素と石灰化の関連が示唆された。

すなわち、弁の内皮機能が比較的保たれていた severely calcified 群で、弁の石灰化変性と並行して血管内皮機能が低下しており、一方、弁内皮機能が障害されていた mildly calcified 群では、血管内皮機能の障害は認めず弁自体の線維性変化が起こっていることが推測された。

今回の 3 つの検討で、内皮機能と血管拡張や大動脈弁疾患との関わりについて一部を解明する一助とはなったが、個々の疾患や病態において血管内皮の関わりは多様であり、それぞれの状況において、その関わりを検討することは、より病態の理解につながり、また新たな治療法の創出において有益な知見となり得ると考えられる。