

氏名(本籍)	樽谷 康弘(滋賀県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第503号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成17年3月25日
学位論文題目	Brachial Artery Flow-Mediated Vasodilation Is Correlated with Coronary Vasomotor and Fibrinolytic Responses Induced by Bradykinin  (上腕動脈血流依存性血管拡張反応はブラジキニンの冠循環における血管拡張能および線溶能と相関する)
審査委員	主査 教授 柏木 厚典 副査 教授 岡村 富夫 副査 教授 山路 昭

## 論文内容要旨

※整理番号	507	(ふりがな) 氏名	たるたに やすひろ 樽谷 康弘
学位論文題目	<p>Brachial Artery Flow-Mediated Vasodilation Is Correlated with Coronary Vasomotor and Fibrinolytic Responses Induced by Bradykinin.</p> <p>(上腕動脈血流依存性血管拡張反応はブラジキニンの冠循環における血管拡張能および線溶能と相関する。)</p>		
<p>【目的】</p> <p>血管内皮細胞は血管の緊張だけでなく、凝固・線溶系の調節に重要な役割を担っている。冠動脈および上腕動脈における内皮機能障害が心血管事故の予測因子であることが近年明らかとなった。上腕動脈における血流依存性血管拡張反応 (FMD) は非侵襲的に血管内皮機能の評価する方法として汎用されている。線溶能の低下は急性冠症候群の発症に重要であるが、上腕動脈における内皮機能が冠循環における線溶能を反映するかについては未だ明らかにされていない。</p> <p>一方、ブラジキニンは一酸化窒素、プロスタサイクリン、内皮由来過分極因子を産生し内皮依存性に血管を拡張する物質である。またヒト冠循環において組織プラスミノゲンアクチベータ(tPA)を産生することをわれわれは以前に報告した。</p> <p>そこで、冠動脈疾患が疑われる患者にブラジキニンを用いて冠循環における血管拡張能および線溶能を評価し、上腕動脈の血流依存性血管拡張反応との関係を検討した。さらに、冠血管と上腕動脈の血管作用に対する冠危険因子の影響について検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>方法は、学内倫理委員会において承認されており、心電図異常精査の目的で心臓カテーテル検査を施行し、冠動脈に有意狭窄を認めなかった 77 名の患者を対象とした。心筋梗塞、冠攣縮性狭心症、うっ血性心不全患者は除外し、循環器系薬剤は検査 72 時間前に中止した。</p> <p>内皮依存性血管拡張反応である上腕動脈 FMD の測定は、高解像度超音波断層装置 (7-15MHz) を用いて行った。血圧計マンシェットにて右上腕動脈を駆血し、解除後の反応性充血時の血管径を計測し、反応性充血によって拡張した血管径の差を安静時の上腕動脈径で除した値を上腕動脈%FMD とした。またニトログリセリン(300<math>\mu</math>g)を舌下投与し内皮非依存血管拡張反応を同様に測定した。</p> <p>冠動脈造影検査終了後、左冠動脈前下行枝近位部にドプラーガイドワイヤーを留置し、定量的冠動脈造影とドプラーフロー法により冠動脈径と冠血流量を解析した。ブラジキニン(0.2, 0.6, 2.0 <math>\mu</math>g/min)を各 2 分間、ニトログリセリン(250<math>\mu</math>g)、パパペリン(12mg)を順次左冠動</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

脈内に投与した。冠静脈洞と大動脈基部より採血を行い、冠循環における tPA 抗原の産生量を (冠静脈洞の tPA-大動脈基部の tPA 抗原濃度) ×冠血流量× { (100-ヘマトクリット) /100} の式によって求めた。血漿中 tPA および PAI-1 抗原値は ELISA 法により定量した。

#### 【結果】

ブラジキニン投与により冠循環における血流量増加作用、tPA 濃度較差、tPA 総産生量はいずれも用量依存的に増加した。PAI-1 抗原値は変化を認めなかった。またパパベリン投与では冠血流量は増加したが、tPA および PAI-1 抗原値には変化は認めなかった。負荷前の血中 tPA 抗原値は負荷前の血中 PAI-1 抗原値と正相関を示したが、これらはいずれもブラジキニン投与による冠血流量増加作用、tPA 総産生量とは相関を認めなかった。

上腕動脈 FMD はブラジキニン(0.2, 0.6, 2.0  $\mu\text{g}/\text{min}$ )投与による冠血流増加率、冠循環の tPA 濃度較差および総産生量のいずれとも有意な正の相関を認めた。しかしパパベリンによる冠血流増加作用とは相関を認めなかった。一方、ニトログリセリン投与による上腕動脈の内皮非依存性拡張反応はブラジキニン投与による冠血管作用と相関を認めなかった。

末梢血の tPA および PAI-1 抗原値は上腕動脈、冠動脈いずれの内皮機能とも相関を認めなかった。

II型糖尿病患者 14 名は非糖尿病患者 63 名に比して、上腕動脈 FMD、ブラジキニンによる冠血流増加作用および冠循環での tPA 総産生量がいずれも有意に低下していた。

#### 【考察】

上腕動脈における血流依存性血管拡張作用はブラジキニンの内皮依存性冠拡張能だけで無く、冠循環における線溶能と相関することが明らかとなり、上腕動脈における血流依存性血管拡張作用の評価が冠血管機能の推測に有用である可能性が示唆された。上腕動脈の FMD がブラジキニンによる冠血管反応と強く相関することは局所でのキニン・カリクレイン系の賦活化が血管壁における血流依存性拡張反応の関与している可能性を示唆する。またアンジオテンシン変換酵素の阻害が前腕動脈の血流依存性血管拡張反応を増強させたという報告もこれを支持する。さらにII型糖尿病患者では上腕動脈および冠動脈における内皮依存性血管拡張反応のみでなく冠循環における線溶能も低下しており、動脈硬化と血栓が関わる冠動脈疾患の発症、進展に寄与すると考えられる。

#### 【結論】

上腕動脈における血流依存性血管拡張反応は、冠循環における内皮機能および線溶能と相関した。II型糖尿病等の冠危険因子を有する患者において、非侵襲的で簡便な上腕動脈における血流依存性血管拡張反応の検査は心血管事故防止のために有用である可能性が示唆された。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	507	氏名	樽谷 隼弘
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>血流依存性血管拡張反応(FMD)は、非侵襲的に血管内皮機能を評価する方法として確立されているが、線溶能を含む冠血管内皮機能との関係については不明な点が多い。本研究は、ブラジキニン(BK)を用いて BK 濃度依存性の冠血管拡張能および組織 plasminogen activator (tPA)の遊離にて線溶能を評価し、上腕動脈 FMD との関係を検討したものである。その結果、1) 冠血流量、冠動脈 tPA 産生量は BK 投与により濃度依存性に増加した。2) 上腕動脈 FMD は BK による冠循環での血流増加および tPA 産生作用と正相関した。3) 2型糖尿病患者では、上腕動脈 FMD と BK による冠血流量の増加および tPA 産生促進作用が減弱していた。以上より、上腕動脈 FMD は冠血管内皮依存性拡張能だけでなく、冠循環における線溶能を反映することが明らかとなった。</p> <p>本研究は心血管事故発症に関わる冠血管内皮機能を拡張能、線溶能の両面から解析し、末梢血管内皮機能との関係を初めて明らかにしたもので、2型糖尿病等の冠危険因子を有する患者の心血管事故の予防に重要な情報を提供したと言える。よって、博士(医学)の学位を授与するに値すると評価された。</p>			
(平成17年2月17日)			