

PAF 患者の肺静脈内の micro reentry の形成を容易とし、肺静脈の不整脈源性を増強するものであり、PAF の維持に重要な役割を果たすと考えられた。また、左右肺静脈における自律神経分布の相違の可能性も明らかにされた。通常、右肺静脈の前面には迷走神経遊離終末を有する脂肪組織が位置している。それに対して、左肺静脈の近傍には Marshall 靭帯、Marshall 静脈が存在しており、これらの組織は交感神経活動に対して感受性が高いと言われている。このような解剖学的背景から、左心房の左側、左肺静脈は交感神経優位であることが予想されていたが、この研究は人において、薬物負荷にて左肺静脈の交感神経活動の優位性を証明している画期的なものとなった。

以上のように、本研究により、PAF 患者の両上肺静脈の交感神経活動に対する感受性の亢進がはじめて明らかになった。またこの反応は左肺静脈においてより顕著であることも証明された。これらの結果は PAF の持続に関する病態解明について、新たな知見が加わるものと考えられ、学術的にも、実臨床においても価値の高い研究と認められる。

よって審査委員は、規定の各審査試験ならびに博士学位論文公聴会(平成 17 年 2 月 1 日)を行って慎重に審議した結果、本論文を博士(医学)学位論文に値するものと認めた。

氏 名	い く た しんいちろう 生 田 新一郎
学位の種類	博 士 (医学)
学位記番号	医 第 8 4 6 号
学位授与の日付	平成 17 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	アンジオテンシン II 受容体ブロッカーの頸動脈内 膜中膜複合体肥厚度に対する進展抑制効果
論文審査委員 (主 査)	教授 石 川 欽 司
(副主査)	教授 古 田 格
(副主査)	教授 金 政 健

論文内容の要旨

【研究の目的】

頸動脈エコー図法は動脈硬化のスクリーニングとして活用され、この頸動脈エコー図法で測定される内膜中膜複合体肥厚度 (intima-media thickness; IMT) の進展は、全身の動脈硬化の悪化を表すとされている。アンジオテンシンIIは、その受容体を介し動脈硬化に促進的に働くと言われている。現在までの報告では、アンジオテンシン変換酵素阻害剤 (angiotensin converting enzyme inhibitor ACEI) を用い IMT の進展を抑制した報告はあるが、異なる作用機序でレニン-アンジオテンシン系を阻害するアンジオテンシンII受容体ブロッカー (angiotensin receptor blocker ARB) での効果は明らかでない。そこで我々は ARB の頸動脈 IMT 進展抑制効果を、頸動脈エコー図法を用い検討した。

【方法】

虚血性心疾患を有する患者 155 人に対し ARB 投薬群 (valsartan80mg・day)、ACEI 投薬群 (任意の ACEI)、ARB と ACEI 両方を用いる併用群、ARB と ACEI を用いない非投薬群の 4 群へ無作為に振り分けを行った。調査開始時と 12 か月後に頸動脈エコー図法を行い総頸動脈 IMT の測定を行った。

【結果】

頸動脈 IMT の変化は非投薬群では 0.83±0.09 mm から 0.87±0.09mm へと有意な進展 (p<0.01) を示したのに対し ARB 群では 0.83±0.11mm から 0.81±0.11mm、ACEI 群では 0.84±0.10 mm から 0.82±0.09mm、併用群では 0.85±0.11 mm から 0.84±0.11mm へと進展は認めなかった。IMT と同時に測定した stiffness parameter β の値は非投薬群では 13.2±3.0 から 14.8±5.6 と有意に悪化したのに対し (p<0.05)、ARB 群では 12.9±4.5 から 10.6±4.2、ACEI 群では 13.9±5.7 から 11.2±5.3、併用群では 14.2±3.3 から 11.9±3.6 と有意に改善した (p<0.01)。

【考察】

アンジオテンシンIIは血管平滑筋を収縮させ強力な昇圧作用をもたらすのみならず、慢性的には血管平滑筋細胞の増殖、肥大をもたらし、動脈硬化に促進的に働くと考えられている。アンジオテンシンIIの働きを抑え、動脈硬化を抑制する試みは、現在まで ACEI での報告のみであったが、我々は ARB での IMT 進展抑制効果を確認した。また stiffness parameter β の値も改善しており、血管中膜での肥厚を抑制し、血管の機能を改善していることが考えられた。

【結論】

頸動脈エコー図法を用い、ARB が頸動脈 IMT の進展を抑制する事を初めて明らかにすることができた。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2004 年 月 日 公表予定	出版物名 近畿大学医学雑誌 第 29 巻 第 3 号
	公 表 内 容	2004 年 月 日 発行予定
	全 文	

論文審査結果の要旨

本論文は、アンジオテンシン II 受容体ブロッカー (angiotensin receptor blocker; ARB) での頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (intima-media thickness; IMT) 進展抑制効果を初めて明らかとした。ARB の抗動脈硬化作用を証明した本論文の結果は、今後の診療において新しい evidence を提唱し、学位授与に値すると評価されたものである。

動脈硬化性疾患は血管の狭窄や閉塞により引き起こされるが、血管内腔の狭小化が生じるよりも早い段階で IMT の肥厚は進展している。本論文では頸動脈エコー図法を用い早期の動脈硬化進展抑制効果を判定した。

レニン-アンジオテンシン系 (rennin-angiotensin system; RAS) の産物であるアンジオテンシン II は血管平滑筋細胞の増殖、肥大をもたらし、動脈硬化に促進的に働くと考えられている。この RAS を抑制する薬剤としてアンジオテンシン変換酵素阻害剤 (angiotensin converting enzyme inhibitor; ACEI) と ARB の 2 種類が現在臨床で使用することができる。ACEI と ARB は作用機序が異なり ACEI より後に開発された ARB での臨床上の evidence はいまだ少なく特に IMT 進展抑制に対する効果は報告されていない。

本論文は上記の問題に対し ARB での IMT 進展抑制効果を動脈硬化の進展が他と比べ早いとされる虚血性心疾患群に対し、頸動脈エコー図法を用い検討したものである。虚血性心

疾患を有する患者 155 人に対し ARB 投薬群, ACEI 投薬群, ARB と ACEI 両方を用いる併用群, ARB と ACEI を用いない非投薬群の 4 群へ無作為に振り分けを行った。調査開始時と 12 か月後に頸動脈エコー図法を施行し総頸動脈 IMT の測定を行った。IMT の測定は総頸動脈と頸動脈球部変曲点から中枢側へ 10mm の範囲で平均 IMT を記録した。本論文では IMT の測定誤差を最小とするため手動での IMT 測定を行わずコンピュータ上にて IMT の境界面を検出し自動解析を行なった。血管の弾性度の指標である Stiffness Parameter β は収縮期最大血管径と拡張末期血管径を B モード上で計測を行ない、水銀血圧計で測定した血圧値を用い算出した。拍動性の指標である pulsatility index は、ハルスドブラ法を用い最大流速値、拡張期流速値、平均流速値を測定し算出した。

結果は、頸動脈 IMT の変化は非投薬群では 0.83 ± 0.09 mm から 0.87 ± 0.09 mm へと有意な進展 ($p < 0.01$) を示したのに対し ARB 群では 0.83 ± 0.11 mm から 0.81 ± 0.11 mm, ACEI 群では 0.84 ± 0.10 mm から 0.82 ± 0.09 mm, 併用群では 0.85 ± 0.11 mm から 0.84 ± 0.11 mm へと進展は認めなかった。IMT の変化率は ARB 群, ACEI 群, 併用群では非投薬群と比べ有意に抑制していた。ACEI 群と ARB 群の間では有意な差はなかった。血圧の変化率と IMT の変化率の間に

は有意な相関はなかった。IMT と同時に測定した Stiffness Parameter β , pulsatility index の値は非投薬群で悪化したのに対し、ARB 群, ACEI 群, 併用群では有意な改善を認めた。

血管の弾性度や拍動性は主に血管中膜での平滑筋細胞の肥厚やコラーゲンの増加に影響を受けると考えられており、ARB を用い血管中膜での肥厚を抑制し、血管の機能を改善していることが IMT 進展抑制に現れたと考えられた。

以上の様に ARB での IMT 進展抑制効果を初めて明らかにする事ができ、その効果は ACEI に劣らないものであることも証明する事ができた。ACEI はその特有の副作用である空咳の出現にて投薬中止となる症例がある。本論文結果は ACEI に忍容性のない症例でも ARB 用いることで抗動脈硬化作用を得ることができると考えられ、今後我々が臨床を行なっていく上での新しい evidence を得る事ができたと考えられた。

これらの結果を示した本論文は今後の循環器内科診療において非常に有意義で価値のある論文であると認められる。よって審査委員は、規定の各審査試験ならびに博士学位論文公聴会(平成 17 年 2 月 1 日)をもって慎重に審議した結果、本論文を博士(医学)学位論文に値するものと認めた。