

氏 名	小 田 中 豊
(ふ り が な)	(おだなか ゆたか)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 授 与 番 号	甲 第 号
学 位 審 査 年 月 日	平成 30 年 1 月 31 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 名	Microvascular endothelial function in Japanese early adolescents (日本人の思春期における微小血管内皮機能)
論 文 審 査 委 員	(主) 教授 石 坂 信 和 教授 星 賀 正 明 教授 今 川 彰 久

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《緒言》

血管内皮機能の低下は、動脈硬化の初期段階として生じ、成人期の心血管イベントを引き起こす。指尖容積脈波を用いて反応性充血 (Reactive Hyperemia index : RHI) を求める方法が、末梢の血管機能を評価するための非侵襲的な検査として用いられている。小児期や思春期においても早期に動脈硬化を評価することは、血管内皮機能障害が疑われる肥満児や糖尿病患児などの生活習慣病、川崎病などの血管炎の患児において重要であると考えられる。日本人の思春期における報告はなく、我々は健康な思春期の RHI の基準値について検討した。

《対象》

生活習慣病健診をおこなっている岡山の中学生（157人、男子：75人、女子：82人、平均年齢は、 13.7 ± 0.9 歳）を対象とした。糖尿病、高脂血症、高血圧、腎臓病および川崎病などの血管炎の既往のある生徒やbody mass index（BMI）が95%tile以上の肥満、また喫煙習慣のある生徒は除外した。

《方法》

対象者に対して血管内皮機能検査を行い、身体計測および動脈硬化度を測定し、関連を検討した。身体計測は、身長、体重、腹囲、体脂肪率、収縮期・拡張期血圧および心拍数を測定した。動脈硬化度については、脈波伝播速度（pulse wave velocity：PWV）および足関節上腕血圧比（Ankle brachial pressure index：ABI）を測定した。血管内皮機能検査には、EndoPAT2000を用いて反応性充血（Reactive Hyperemia Index：RHI）を評価した。統計学的手法としては、JMP11を用いて、単回帰分析および重回帰解析を行った。

《結果》

① 性差

年齢、BMIパーセンタイル値、血圧、RHI、PWVおよびABIにおいて男女差は認めなかった。身長、体重および腹囲では男性で有意に高く、脂肪率および心拍数は女性で高値であった。

② RHIと年齢および性差

RHIは、全体で 1.85 ± 0.6 、男児で 1.82 ± 0.66 、女児で 1.87 ± 0.54 であった。性別や年齢における差は認めなかった。各年齢での男女別のRHIを以下に示す。男児：12歳： 1.67 ± 0.55 、13歳： 1.78 ± 0.7 、14歳： 2.09 ± 0.86 、15歳： 1.87 ± 0.53 、女児：12歳： 1.65 ± 0.45 、13歳： 2.14 ± 0.57 、14歳： 1.96 ± 0.6 、15歳： 1.96 ± 0.49 。

③ RHIと他のパラメーターの関連

単回帰分析では、RHIは収縮期血圧および拡張期血圧にて負の相関を認めたが、その他

のパラメーターとは相関を認めなかった。重回帰分析においても、RHIは収縮期血圧および拡張期血圧と負の相関を認めた。

《考察》

① 人種

本研究は、アジア人における健康な思春期の血管内皮機能について、RHIを用いて評価した初めての報告であり、サンプルサイズとしても比較的多い。既報告では、スウェーデン人の平均RHIは1.7、アメリカ人では1.98およびカナダ人で1.92であり、日本人でも類似した値であった。

② 年齢

既報告では、RHIは年齢に伴い増加することが報告されているが、本研究では年齢との関連は認められなかった。その原因として、本研究では12歳以下の対象が含まれていない可能性がある。12歳と13歳以上を比較すると13歳以上で高値を示した。

③ BMI

RHIは小児肥満において低下しており、食生活の改善や運動により改善することが報告されている。本研究において、RHIとBMI percentileとの関連は見られなかったが、これは本研究の対象が健常者で肥満児が除外されていることが要因と考えられる。

④ 血圧

高血圧は血管内皮機能障害を引き起こし、一酸化窒素(NO)産生の低下や酸化ストレスを増加させる。本研究においては、RHIは収縮期および拡張期血圧と負の相関を示しており、その要因は不明であるが、血管内皮機能において血圧は重要な因子となると考えられた。

⑤ 動脈硬化

動脈硬化は、心血管病の独立した強い予後予測因子である。近年、肥満や糖尿病および川崎病などの血管炎の患児において、PWVが高値を呈することが報告されている。1,000人の日本人を対象とした研究では、PWVは加齢とともに上昇すること、および

男児で高値を呈することが報告されている。本研究の被験者では性別や年齢による差は認めなかった。

《結論》

日本人の思春期の血管内皮機能を、EndoPAT2000を用いてRHIとして評価した。RHIは性差を認めず、収縮期血圧および拡張期血圧と有意な負の相関を認めた。糖尿病や高脂血症などの生活習慣病、または川崎病などの血管炎に罹患して、血管内皮機能障害が疑われる小児期あるいは思春期の子どもにおいて、本法を用いたRHIの評価は臨床的に有意義であると考えられる。

論文審査結果の要旨

小児期や思春期においても生活習慣病や川崎病などの血管炎の患児に血管内皮障害が報告されており、血管内皮機能障害の早期診断と治療は動脈硬化の予防や心合併症に対する生命予後の改善に重要である。指尖容積脈波を用いて反応性充血 (Reactive Hyperemia index : RHI) を求める方法が、血管機能を評価するための非侵襲的検査として用いられている。しかし、日本人の小児期や思春期における RHI 値には明確な基準値が存在しない。そこで、申請者は、日本人健常者の思春期の RHI について検討している。

生活習慣病健診をおこなっている岡山の中学生 (157 人、男子 : 75 人、女子 : 82 人、平均年齢は、 13.7 ± 0.9 歳) を対象とし、糖尿病、高脂血症、高血圧、腎臓病および川崎病などの血管炎の既往のある生徒や body mass index (BMI) が 95%tile 以上の肥満、また喫煙習慣のある生徒は除外している。

対象者に対して、EndoPAT2000 を用いた血管内皮機能検査を行って RHI を評価し、身体計測 (身長、体重、腹囲、BMI、BMI percentile、体脂肪率、血圧、心拍数) および動脈硬化度 (脈波伝播速度 (pulse wave velocity : PWV) および足関節上腕血圧比 (Ankle brachial pressure index : ABI)) との関連を検討している。また、統計学的手法としては、JMP11 を用いて、単回帰分析および重回帰分析を行っている。

RHI は、全体で 1.85 ± 0.6 、男児で 1.82 ± 0.66 、女児で 1.87 ± 0.54 であり、性別や年齢における差は認めなかった。単回帰分析では、RHI は収縮期血圧および拡張期血圧にて負の相関を認め、重回帰分析においても同様に RHI は収縮期および拡張期血圧にて負の相関を認めた。血圧は血管内皮機能に関連する因子と考えている。

以上により、本論文は本学大学院学則第11条第1項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition 61(3): 228-232, 2017