

時津 孝典 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Clinical significance of pulse pressure in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction

(左室駆出率が保たれた心不全における脈圧測定の臨床的意義)

近年慢性心不全は収縮能が低下した心不全 (heart failure with reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF)) と左室駆出率が保たれた心不全 (heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF)) に分類される。HFpEF 患者は HFrEF 患者と同様に予後が悪いと報告されているが、明確な治療のエビデンスはなく病態解明が急務である。脈圧は血管抵抗や心拍出量と比例し、心不全を始め様々な心血管疾患の危険因子と認識されているが、HFpEF における意義については明らかになっていない。本研究は HFpEF 患者における脈圧測定の臨床的意義を検証することを目的とした。

方法として、2007 年から 2013 年にかけて熊本大学医学部附属病院に入院となった HFpEF 患者 512 人を対象とし、脈圧を測定した。脈圧は心不全が安定した時期に足関節上腕血圧比 (ankle brachial index (ABI)) 装置で測定し、同時に脈波伝導速度 (pulse wave velocity (PWV)) も記録した。HFpEF 患者を脈圧値に従って 5 群に分類して各種バイオマーカーとの関連やその後の心血管イベントについての解析を行った。結果として、HFpEF 患者において脈圧値は PWV 値や心拍出係数と有意な正の相関を示し、推定糸球体濾過量やヘモグロビン値と有意な負の相関を示した。更に HFpEF 患者を脈圧値で 5 群 (45mmHg 未満、45-54mmHg、55-64mmHg、65-74mmHg、75mmHg 以上) に分類して各群を比較すると、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 値は、脈圧値が 45mmHg 未満の最も低い群と 75mmHg 以上の最も高い群でその他の脈圧値の群よりも有意に高値であった。総心血管イベント率と心不全イベント率は、脈圧値が 45mmHg 未満の最も低い群と 75mmHg 以上の最も高い群で高率であり、U 字型及び J 字型のカーブを描いた。更に冠動脈関連 (非致死性心筋梗塞、不安定狭心症、冠血行再建) のイベント率は脈圧値が高値になるに従って高率となった。Kaplan-Meier 解析では、総心血管イベント率と心不全イベント率は、脈圧値が 45mmHg 未満の最も低い群と 75mmHg 以上の最も高い群でその他の群と比較して有意に高率であった。しかし、冠動脈関連のイベントは脈圧値が 75mmHg 以上の最も高い群でのみその他の群と比較して有意に高率であった。

審査の過程において、患者背景を分類した場合の解析結果、正常集団では脈圧によって同様の評価ができるのか、本研究による将来的な治療への影響、脈圧高値の群が女性に多い理由、ホルモン補充療法などで脈圧が改善し得るか、妊娠高血圧症候群は将来の HFpEF のリスクになり得るか、HFpEF と HFrEF を分類する意義、両者で脈圧の予後への影響が異なる理由の解釈、動脈コンプライアンスが低下するメカニズムや年齢が脈圧に与える影響について、年齢が若くても脈圧が高い患者はイベントを起こしうるか、勃起不全が心不全イベントの早期予測因子となり得るか、脈圧高値群と低値群それぞれの心機能の病態、イベントの違い、Cox 解析で収縮期血圧や拡張期血圧を含めない理由などについて質問がなされ申請者から概ね満足すべき回答がなされた。

本論文は、HFpEF 患者において脈圧値が心血管疾患の危険因子である可能性を示唆した点で、学位の授与に値すると評価した。

審査委員長 生体機能薬理学 担当教授

光山 勝慶