

# 学 位 論 文 要 旨

氏 名

鎌田裕実



論 文 題 目

「心血管疾患の基盤となる左室肥大と動脈硬化の進行に関与する因子  
の検討—高血圧症患者および維持血液透析患者を対象とした解析—」

指 導 教 授 承 認 印

増 田 卓



## 心血管疾患の基盤となる左室肥大と動脈硬化の進行に關与する因子の検討 —高血圧症患者および維持血液透析患者を対象とした解析—

氏 名 鎌田裕実

心血管疾患は、左室肥大や動脈硬化が基盤となり、本邦においては主要な死因のひとつとなっている。心血管疾患の発症率や死亡率を減少させるために、左室肥大や動脈硬化の進行を予防することは、本邦の医療において重要な課題と考えられる。心血管疾患の最も強力な危険因子は高血圧であり、血圧が高くなると左室肥大の頻度が高くなる。一方、維持血液透析患者は、動脈硬化の危険因子を多く合併し、さらに腎機能障害および透析療法による血管炎症や酸化ストレスの亢進が動脈硬化の進行を促進しているといわれている。

本研究は、高血圧症患者における左室肥大や、維持血液透析患者における動脈硬化に着目し、心血管疾患の基盤となる左室肥大および動脈硬化の進行に關与する因子を検討することを目的とした。

### 研究 1：高血圧症患者における下肢筋力と左室心筋重量との関係

【背景】高血圧症患者は、自律神経活動の不均衡から運動時に交感神経活動の過剰な亢進を生じ、血圧上昇や動脈伸展性の低下から左室負荷が増大して、左室心筋重量が増加する。一方、下肢筋力が低下すると、運動時に骨格筋内の代謝受容器反射が活性化するため筋交感神経活動が過剰に亢進する。本研究は、高血圧症患者における下肢筋力の低下が、運動時の交感神経活動の亢進や血圧上昇、動脈伸展性の低下を介して左室負荷の増大に關与することで、左室心筋重量の増加につながるか否かを検討した。

【方法】血圧が管理された高血圧症患者 86 例（ $69 \pm 8$  歳、男 46 例）の血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド、左室心筋重量係数、等尺性膝伸展筋力を測定し、それぞれ左室負荷、左室心筋重量、下肢筋力の指標とした。トレッドミル運動負荷試験による最高心拍数の 75% を目標心拍数として、19 分間の自転車エルゴメーター運動負荷試験を実施した。運動負荷前に対する負荷後の血漿ノルアドレナリンの差（ $\Delta$  ノルアドレナリン）を交感神経活動の指標、運動負荷前後の脈波伝播速度（PWV）の差（ $\Delta$  PWV）を動脈伸展性の指標とした。また、安静時と自転車エルゴメーター運動負荷試験時の最大収縮期血圧（SBP）の差（ $\Delta$  SBP）を運動時の血圧上昇の指標とした。下肢筋力、 $\Delta$  ノルアドレナリン、 $\Delta$  PWV、

△SBP、脳性ナトリウム利尿ペプチドおよび左室心筋重量係数における相互の関係を、Spearman の順位相関係数を用いて評価した。左室心筋重量の増加に関与する因子を抽出するために、左室心筋重量係数を従属変数、年齢、性別、body mass index、安静時の収縮期血圧、ヘモグロビン A1c、LDL コレステロール、推算糸球体濾過量、下肢筋力を独立変数として重回帰分析を行った。

【結果】 下肢筋力は、△ノルアドレナリン、△PWV、△SBP、脳性ナトリウム利尿ペプチドおよび左室心筋重量係数と有意な負の相関を示した(それぞれ、 $r = -0.202$ ,  $P = 0.048$ ;  $r = -0.328$ ,  $P = 0.002$ ;  $r = -0.230$ ,  $P = 0.033$ ;  $r = -0.265$ ,  $P = 0.014$ ;  $r = -0.307$ ,  $P = 0.031$ )。△PWV および △SBP は左室心筋重量係数と有意な正の相関を示した(それぞれ、 $r = 0.246$ ,  $P = 0.023$ ;  $r = 0.307$ ,  $P = 0.004$ )。また、下肢筋力が左室心筋重量係数に対する規定因子として抽出された( $\beta = -0.331$ ,  $P = 0.010$ )。

【結語】 高血圧症患者における下肢筋力は、左室心筋重量に対する独立した規定因子であった。さらに、下肢筋力の低下した高血圧症患者ほど運動による交感神経活動の亢進と動脈伸展性の低下が顕著となり、運動時の過度な血圧上昇による左室負荷の増大から左室心筋重量を増加する可能性が示された。

## 研究 2：維持血液透析患者におけるカルニチンと動脈硬化との関係

【背景】 血液透析患者では、酸化ストレスの増大による終末糖化産物 (AGEs) の過剰生成と腎機能の低下による AGEs の排泄機構の破綻から、AGEs の蓄積が増加して動脈硬化が促進する。一方、カルニチンは、糖代謝や酸化ストレスを改善することで AGEs の蓄積を抑制する。本研究は、血液透析患者におけるカルニチンの減少が AGEs 蓄積の増加および動脈硬化の進行に関与するか否かを検討した。

【方法】 血液透析患者 116 例 (62 ± 13 歳、男 62 例) の血清遊離カルニチンを血液透析前に測定した。AGEs の指標として皮膚 AGEs (SAF) を測定し、動脈硬化の指標として頸動脈内膜中膜複合体肥厚 (cIMT) を測定した。遊離カルニチン、SAF および cIMT における相互の関係を、Spearman の順位相関係数を用いて評価した。動脈硬化の進行に関与する因子を抽出するために、cIMT を従属変数、年齢、性別、糖尿病の有無、body mass index、収縮期血圧、LDL コレステロール、クレアチニン、アルブミン、補正カルシウム、無機リン、遊離カルニチンを独立変数として重回帰分析を行った。

**【結果】**遊離カルニチンは、SAF および cIMT と有意な負の相関を示した（それぞれ、 $r = -0.204$ ,  $P = 0.031$ ;  $r = -0.343$ ,  $P = 0.001$ ）。SAF は、cIMT と有意な正の相関を示した（ $r = 0.265$ ,  $P = 0.005$ ）。また、遊離カルニチンは cIMT に対する規定因子として抽出された（ $\beta = -0.194$ ,  $P = 0.037$ ）。

**【結語】**維持血液透析患者におけるカルニチンは、動脈硬化に対する独立した規定因子であることが示された。さらに、カルニチンが減少した血液透析患者ほど組織の AGEs 蓄積が増加して、動脈硬化が進行する可能性が示された。