

学 位 論 文 題 名

Elevated Plasma Plasminogen Activator Inhibitor 1 is
an Independent Predictor of
Coronary Microvascular Dysfunction in Hypertension

(高血圧において血漿プラスミノゲンアクチベーター1は
冠微小循環障害の独立した予測因子である)

学位論文内容の要旨

I. 背 景

高血圧は冠動脈疾患の主要な危険因子である。冠微小循環は冠危険因子の数が多いほど障害され、その重症度は将来の心血管イベントへの独立した危険因子である。一方で、血漿プラスミノゲンアクチベーター1 (PAI-1) 活性の上昇も心血管イベントと関係する。しかしながら、高血圧患者において血漿 PAI-1 活性が冠微小循環障害にどの程度関与しているかは明らかではない。¹⁵O 標識水とポジトロンエミッショントモグラフィ (PET) を用いることで非侵襲的に心筋血流量を定量測定することが可能である。

II. 目 的

高血圧患者において血漿 PAI-1 活性を含めたさまざまな動脈硬化関連因子が冠微小循環にどのように関与しているかについて検討をおこなった。

III. 方 法

29 名の未治療軽症本態性高血圧患者 (平均 52.8 ± 11.5 歳) と 10 名の健常人 (平均 50.1 ± 9.7 歳) を対象に前向き研究を行った。高血圧は収縮期血圧 ≥ 140 mmHg あるいは拡張期血圧 ≥ 90 mmHg とした。HbA1c が 5.8% 以上の糖尿病、総コレステロールが 260 mg/dl 以上の高脂血症および冠動脈疾患を有する患者は除外した。¹⁵O 標識水と PET を用いて安静時およびアデノシン 3 リン酸 (ATP) 投与 (0.16 mg/kg/min) による最大冠血管拡張時の心筋血流量 (MBF) を測定した。冠血流予備能 (CFR) は最大冠血管拡張時血流 (ATP-MBF) を安静時血流で割って求め、冠微小循環機能の指標とした。動脈硬化に関連する血中のバイオマーカー (LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、インスリン抵抗性 [HOMA-IR]、高感度 CRP および PAI-1 活性) および心エコーによる心重量比も測定し、冠微小循環障害との関係について検討した。

IV. 結 果

高血圧患者では健常人と比較して血圧値が高値であった ($150 \pm 12/100 \pm 12$ vs. $118 \pm 11/66 \pm 8$ mmHg; $p < 0.001$)。他の臨床所見は両群で有意差を認めなかった。ATP-MBF と CFR は健常人と比較して高血圧患者で有意に低下していた (ATP-MBF: 2.77 ± 0.82 vs. 3.49 ± 0.71 ml/g/min; $p < 0.02$, CFR: 2.95 ± 1.06 vs. 4.25 ± 0.69 ; $p < 0.001$)。単変量解析では CFR は HDL コレステロール ($r = 0.46$, $p < 0.02$) と正相関し、HOMA-IR ($r = -0.39$, $p < 0.05$) および PAI-1 活性 ($r = -0.61$, $p < 0.001$) と有意な負の相関を示した。多変量解析において血漿 PAI-1 活性の上昇は他の動脈硬化関連因子とは独立した CFR 低下の予測因子であった。

V. 考 察

未治療高血圧患者において ^{15}O 標識水 PET を用いて測定した冠微小循環は健常人に比し障害されていた。また、多変量解析により血漿 PAI-1 活性の増加は冠微小循環障害を規定しており、高血圧における冠微小循環障害に線溶系の低下が関与することが示された。

冠微小循環障害は血圧値および心重量比といった高血圧の重症度とは関連していなかった。一方で、HDL コレステロールおよびインスリン抵抗性と相関していた。このことから、早期の冠微小循環障害を評価する際には高血圧の重症度よりもメタボリックマーカーの方が価値があると考えられた。

多変量解析により血漿 PAI-1 活性は他の動脈硬化関連因子と独立した冠微小循環障害の予測因子であった。PAI-1 は線溶系の主要な調節因子であり、その上昇は線溶系機能の低下を意味する。また、PAI-1 は細胞の遊走やマトリックスの集積を介して血管内膜の肥大到関係し、プラークの不安定化にも関与することから PAI-1 高値は将来の心血管イベントと関連することが報告されている。さらには、PAI-1 は血管トーンスを調節し末梢血管内皮機能の障害にも関与していることが知られている。今回の研究により、血漿 PAI-1 活性が心血管イベントと直接関係する冠微小循環障害にも関与していることを明らかにした。さらには、血漿 PAI-1 活性の測定は、高血圧患者において冠微小循環障害の高リスク患者の予測に有用であることが示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 松 居 喜 郎

副 査 教 授 筒 井 裕 之

副 査 教 授 玉 木 長 良

学 位 論 文 題 名

Elevated Plasma Plasminogen Activator Inhibitor 1 is an Independent Predictor of Coronary Microvascular Dysfunction in Hypertension

(高血圧において血漿プラスミノゲンアクチベーターインヒビター 1 は
冠微小循環障害の独立した予測因子である)

高血圧は冠動脈疾患の主要な危険因子である。冠微小循環は冠危険因子の数が多いほど障害され、その重症度は将来の心血管イベントへの独立した危険因子である。一方で、血漿プラスミノゲンアクチベーターインヒビター 1 (PAI-1) 活性の上昇も心血管イベントと関係する。しかしながら、高血圧患者において血漿 PAI-1 活性が冠微小循環障害にどの程度関与しているかは明らかではない。 ^{15}O 標識水とポジトロンエミッショントモグラフィ (PET) を用いることで非侵襲的に心筋血流量を定量測定することが可能である。したがって、高血圧患者において血漿 PAI-1 活性が冠微小循環にどのように関与しているかについて検討をおこなった。

方法: 29 名の未治療低リスク本態性高血圧患者 (平均 52.8 ± 11.5 歳) と 10 名の健常人 (平均 50.1 ± 9.7 歳) を対象に前向き研究を行った。 ^{15}O 標識水と PET を用いて安静時およびアデノシン 3 リン酸 (ATP) 投与 (0.16 mg/kg/min) による最大冠血管拡張時の心筋血流量 (MBF) を測定した。冠血流予備能 (CFR) は ATP 投与時 MBF を安静時血流で割って求め、冠微小循環機能の指標とした。動脈硬化に関連する血中のバイオマーカー (LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、インスリン抵抗性 [HOMA-IR]、高感度 CRP および PAI-1 活性) および心エコーによる心重量比も測定し、冠微小循環機能との関係について検討した。

結果: 高血圧患者では健常人と比較して血圧値が高値であった ($150 \pm 12/100 \pm 12$ vs. $118 \pm 11/66 \pm 8 \text{ mmHg}$; $p < 0.001$)。ATP-MBF と CFR は健常人と比較して高血圧患者で有意に低

下していた (ATP-MBF: 2.77 ± 0.82 vs. 3.49 ± 0.71 ml/g/min; $p < 0.02$, CFR: 2.95 ± 1.06 vs. 4.25 ± 0.69 ; $p < 0.001$)。単変量解析では CFR は HDL コレステロール ($r = 0.46$, $p < 0.02$) と正相関し、HOMA-IR ($r = -0.39$, $p < 0.05$) および PAI-1 活性 ($r = -0.61$, $p < 0.001$) と有意な負の相関を示した。多変量解析において血漿 PAI-1 活性の上昇は他の動脈硬化関連因子とは独立した CFR 低下の予測因子であった。

考察：冠微小循環障害は高血圧の重症度とは関連していなかった。一方で、HDL コレステロールおよびインスリン抵抗性と相関していた。このことから、早期の冠微小循環障害を評価する際には高血圧の重症度よりもメタボリックマーカーの方が価値があると考えられた。PAI-1 は線溶系の主要な調節因子であり、その上昇は線溶系機能の低下を意味する。また、PAI-1 は細胞の遊走やマトリックスの集積を介して血管内膜の肥大に関係し、プラークの不安定化にも関与することから PAI-1 高値は将来の心血管イベントと関連することが報告されている。さらには、PAI-1 は血管トーンスを調節し末梢血管内皮機能の障害にも関与していることが知られている。今回の研究により、血漿 PAI-1 活性が心血管イベントと直接関係する冠微小循環障害にも関与していることを明らかにした。さらには、血漿 PAI-1 活性の測定は、高血圧患者において冠微小循環障害の高リスク患者の予測に有用であることが示唆された。

口頭発表に際し、玉木教授から冠血流予備能と心肥大および血液バイオマーカーとの関係について質問がなされた。ついで筒井教授からメタボリック症候群と冠血流予備能との関係について、また、PAI-1 と血管構築の関係についての質問がなされた。最後に松居教授から PAI-1 の動脈硬化進展をきたす機序および拡張型心筋症での PAI-1 の役割についての質問がなされた。いずれの質問に対しても、申請者は研究結果および文献的知識により、適切な回答を行った。

この論文は、血漿 PAI-1 活性の増加は冠微小循環障害を規定しており、高血圧における冠微小循環障害に線溶系の低下が関与することが示したものとして意義のあるものと評価され、審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。