

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 670 号		学位申請者	四道 瑠美
審査委員	主査	橋口 照人	学位	博士(歯学)
	副査	齋藤 充	副査	佐藤 友昭
	副査	松永 明	副査	安田 久代
<p>主査および副査の5名は、令和4年7月8日、学位申請者 四道 瑠美 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) 共同研究者の過去の報告によると、全身麻酔を実施した手術後の心筋虚血イベントは血管内皮機能障害が関与しており、プロポフォール使用時に比べセボフルラン使用時には内皮機能の回復が遅延していた。本研究では手術に使用した麻酔薬の種類について検討しなかったのか。</p> <p>(回答) 麻酔薬の種類については検討しなかった。本研究の対象患者は高齢であり、極一部の例を除き循環抑制の少ないセボフルランを使用した。我々のグループの先行研究では、プロポフォールによる全身麻酔に比してセボフルラン使用後は血管内皮機能の回復が遅延したことを報告しているが、一方で術後の心筋虚血イベントの発生率は全身麻酔にセボフルランを使用した例とプロポフォールの例の間で差は無いとする報告が多い。</p> <p>質問2) Figure 1は四分位点を示す箱ヒゲ図になっているが、外れ値の様に示されているものはなにか。</p> <p>(回答) ヒゲの端点は最高値・最低値ではなく90%点・10%点を示しており、それらの外側の値を外れ値として描記するように作図ソフトを設定した。</p> <p>質問3) Table IVでは、説明変数として、4つのバイオマーカーに、E/e' lateral、入院時の収縮期血圧、高血圧症の有無という3つのパラメータの内の1つを加えて二項多重ロジスティック解析をしているが、これらのパラメータをまとめて解析することはできなかったのか。</p> <p>(回答) それらの3つのパラメータが交絡因子になっている可能性があり別個に検討した。また、二項ロジスティック解析における説明変数の個数の上限は、一般的に目的変数のより少ない方の群の例数を10で割った数とされている。本研究では術後異常高血圧(HT)発症群の例数32を10で割った数である3.2、つまり上限は3個である。上記の3パラメータを同時に追加すると説明変数が計7個となり適切でないと考えたため実施しなかった。</p> <p>質問4) NT-proBNPとhs-TnTがHT発症の独立予測因子であるとの結論だったが、これらの2つのパラメータの条件を組み合わせると予測精度を上げられないか。</p> <p>(回答) NT-proBNP 125 pg/mL、hs-TnT 14 ng/Lを境界とし4つのグループに分け多変量解析を行ったところ、HT発症を予測できなかった。ただ、心不全患者でNT-proBNPとhs-TnTを組み合わせると術後の心筋虚血イベントを予測できるという報告があるため、統計方法を再検討することでより精度の高い予測が可能になると考えている。</p> <p>質問5) Table IIIとTable IVの多変量解析で分散拡大係数(VIF)について検討したか。</p> <p>(回答) 論文ではVIFについて検討していなかったが、後日の解析でいずれのバイオマーカーでも多重共線性がある目安とされるVIFは5~10以上になっていなかったことから、多重共線性の問題は無かったと考えている。</p> <p>質問6) HTは生命にどの程度悪影響を及ぼすのか。</p> <p>(回答) 一過性の血圧上昇は生命に重大な影響を及ぼさず、高血圧治療ガイドラインにも緊急降圧の対象ではないと記載されているが、高血圧状態が持続すると心筋虚血のリスクが高まることから、本研究でHTの予測因子の解明に取り組んだ。</p> <p>質問7) セボフルランが内皮機能障害を起こす機序は知られているのか。プロポフォールは注入時に血管痛を惹起することから、むしろプロポフォールの方が内皮を障害するのではないかと考えていたが違うのか。</p> <p>(回答) セボフルランによる内皮機能障害の機序には様々な説があるが、スーパーオキシドやヒドロキシラジカルの産生により内皮細胞依存的な血管拡張能を阻害されると考えられている。プロポフォール注入時の血管痛は、プロポフォールが静脈に存在する侵害受容器に作用することにより生じると考えられている。</p> <p>質問8) hs-TnTとhs-TnIの違いはなにか。トロポニンBは筋収縮に関わるタンパクであるが、左室拡張機能障害とどのような関係があるのか。またなぜ、hs-TnIで有意差が出なかったのか。</p> <p>(回答) トロポニンIサブユニットは細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度が低い弛緩した筋線維においてアクチンとミオシンの結合を阻</p>				

(670)

## 最終試験の結果の要旨

害するよう働き、Tサブユニットはアクチンフィラメントに対するトロポミオシンの位置を決めトロポニン複合体として筋収縮を制御している。左室拡張機能が低下すると左室拡張末期圧が上昇し左室負荷が増大する。負荷の増加によりレニン・アンジオテンシン系、交感神経系、サイトカイン系が亢進することで心筋が障害され、細胞質および筋原線維からトロポニンが血中に流出するとされている。実際に日本循環器学会・日本心不全学会の急性・慢性心不全診療ガイドラインでも血中トロポニン濃度を測定することが推奨されており、心不全を惹き起こす拡張機能障害で確認すべきバイオマーカーである。hs-TnI が HT 発症の独立予測因子とならなかったのは、測定限界の 4 ng/L を下回った例が多かったためだと考えられる。

質問 9) NT-proBNP が HT 発症の予測因子とされた一方で、BNP がそうでないのは腎機能の影響によるのか。

(回答) BNP と NT-proBNP は proBNP から等モル生成されるが、NT-proBNP は生体内で代謝されず腎排出によってのみ除去されるのに対し、BNP には腎排出以外にも酵素による分解や細胞内取込を受け減少していく。そのため、生体内での NT-proBNP の半減期は 90~120 分で、BNP の半減期は 22 分と差がある。しかし、本研究の対象患者では採血前に循環器系の急性変化があった訳ではなく、BNP と NT-proBNP の血中濃度は定常的で、体内での半減期の差は結果に影響していないと考えられる。ただ、BNP に関しては採血後のサンプル中で分解が進み得ることから、その影響は否定できない。

質問 10) 心房細動の患者では BNP、NT-proBNP が高値となるが、このことは結果に影響を及ぼしていないか。

(回答) 御指摘の通りであり、BNP や NT-proBNP を解析対象とする臨床研究では、一般的に心房細動患者を被験者から除外している。よって本研究でも除外すべきであったと考えている。

質問 11) 降圧薬を服用している者は、そのために HT を発症していないのではないか。

(回答) HT 群と正常群の間で降圧薬服用者の割合に有意差が無かったことから、術後の降圧薬の服用によって HT 発症が抑えられたとは考えにくい。

質問 12) 左室拡張機能障害が高血圧を生じる機序はなにか。

(回答) 交感神経が緊張し内臓の容血血管が収縮し、循環血液量が急増する。前負荷の増大は血圧を上昇させる方向に作用するが、拡張機能障害を認める硬い心臓の場合は心室コンプライアンスが小さいため特に左室拡張末期圧が大きく上昇する。

質問 13) Figure 2 で NT-proBNP と hs-TnT は E/e' lateral と正の相関があると言っているが、Pearson の積率相関係数 R はそれぞれ 0.25 と 0.28 で相関として弱くはないか。特に、E/e' lateral ≤ 12 では相関していないように見える。

(回答) R は低い値だが、 $P < 0.05$  であり統計的に有意に相関している。

質問 14) Figure 3 で、E/e' lateral ≥ 12 の NT-proBNP と hs-TnT のカットオフ値が 117 pg/mL と 11 ng/L であるのに対し、HT 発症のカットオフ値はそれぞれ 176 pg/mL と 17 ng/L であった。E/e' lateral ≥ 12 で HT 発症した人はどれほどいたか。

(回答) E/e' lateral ≥ 12 が 23 例でそのうち HT を発症したのは 5 例だった。

質問 15) 本研究を今後どのように臨床に活かしていくか。

(回答) 術前に術後異常高血圧のリスクを評価することにより、術後心筋虚血を生じ得る患者を判別し、術後に心電図モニタリングを行う等の慎重な管理を行うことで、実際に虚血発作が起こった際に迅速に対応できる。

質問 16) 収縮機能障害による左室駆出率(LVEF)の低下は HT 発症と関連しているのか。

(回答) LVEF が 50%未満であったのは 8 例で、その内 HT を発症したのは 2 例だった。HT 群と正常群の 2 群間で収縮機能障害がある患者の割合に有意差はなかった。

質問 17) 血圧測定はいつ行ったか。

(回答) 手術当日及び翌日は交感神経活動が上昇していると考え、3 時間に 1 回程度測定したが、循環変動が不安定な患者についてはより短い間隔とした。手術後 2~3 日になると交感神経活動も落ち着いており 1 日 3 回測定した。

質問 18) 降圧剤として用いられるアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARBs)やアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬は術前に休薬したとのことだが、休薬の有無は HT 発症にどう影響したか。

(回答) ほとんどの患者が多剤服用しており、ARBs や ACE 阻害薬単独の影響を解析することができる条件ではなく不明である。

質問 19) 術前の血圧ではなく、入院時の血圧が HT 発症を予測する因子となっている理由はなにか。

(回答) 高血圧症患者では動脈硬化の影響で圧受容体反射が障害され、交感神経は興奮しやすい状態にある。交感神経活動により血圧は上昇するが、ストレスの感受性や自律神経の活動性、血圧変動には個人差がある。入院時の高血圧は、入院時の緊張等によるストレスに対する高い感受性や血圧の不安定さを反映していると考えられる。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(歯学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。