

29 動脈硬化症血管障害診療指標としての内皮依存血流介在 上腕動脈拡張反応検査の確立 (FMDJ 研究)

研究代表者名：山科 章

共同研究者名：富山博史

施設名：東京医科大学第二内科

#1 研究の概要

FMDJ 研究は、動脈硬化性心血管疾患診療指標としての血流介在上腕動脈血管拡張反応(Flow-mediated vasodilatation：FMD)検査の有用性の確立を研究課題とした多施設共同の臨床研究であり、以下研究 A、B、C より成り立っている。

【研究 A】 FMD の冠動脈疾患症例における予後予測指標としての有用性を検証する。

【研究 B】 FMD の高血圧・糖尿病症例における潜在性臓器障害進展予測指標としての有用性を検証する。

【研究 C】 一般健診者を対象に FMD の経年変化を評価する。

#2 研究の経過と実施状況

2-1：研究全体

本研究は 2010 年 8 月より研究登録が開始されている。研究 A および研究 B の参加施設は 22 施設であり、2012 年 8 月末にて登録を終了した。

総登録数は

研究 A：679 例

研究 B：971 例

が初回登録され、2013 年 5 月にベースラインデータの固定、及び 6 月からデータクリーニングを実施する。

その後、自治医科大学附属病院 企画経営部医療情報部 興梠貴英副部長の教室にてデータのスクリーニングを実施し、2013 年 8 月から断面研究データの解析を予定している。

2013 年 4 月に FMDJ 全体会議が開催され、以下の事項が決定された。

2-2：断面研究の解析

現在、データベースとして、研究 A、研究 B、研究 C の症例 3,000 名にて、主題研究として、1. FMD 検査の精度の検証；2. FMD 検査の血管径評価方法の検証；3. FMD・脈波速度と頸動脈プラーク性状の関連；4. FMD・脈波速度・頸動脈超音波所見と微量アルブミン尿の関連；5. FMD・脈波速度・頸動脈超音波所見・微量アルブミン尿と家庭血圧の関連；6. FMD・脈波速度・頸動脈超音波所見・微量アルブミン尿とプロテオミクス解析データの関連；の検討を予定している。

さらに、研究 A、B、C の症例に FMDJ 予備研究として実施した健診受診者および外来受診者（東京医大、広島大学、防衛医大および関連施設）、4,000 名、そして久留米大学循環器内科：池田教授との共同研究の 1,000 名を加え、概ね 10,000 名のデータベースにて

1. 健常者、疾患症例の対比による FMD 基準値の設定；2. 健常者における FMD 値と血管径の基準値の設定の検討を実施する予定である。

さらに、0.2ml の保存血清・血漿サンプルがあり、これらについては解析項目を公募している。また、各

参加施設に断面研究の解析項目も公募している。現在、1. 冠動脈重症度と血管機能の関連；2. 上腕動脈壁肥厚と FMD の関連などの研究の応募がある。

血液検体項目、データ解析項目の公募の締め切りは 2013 年 6 月末であり、7 月に運営委員会を開催し、各参加施設から応募された血液検体解析項目および断面研究の実施可否について決定する。

2-3：研究 A について

2012 年 5-7 月に経過観察開始後の初回イベント登録を実施した。2012 年 9 月にイベント評価委員会が開催され 21 例のイベントが確定された。2013 年度は 1 月にイベント登録が実施されており、5 月に第二回イベント評価委員会を実施予定である。

2-4：研究 B について

研究 B は概ね 1,000 例の登録があり、4 月の全体会議にて研究 B の症例においても高血圧における血管機能障害とイベント発生の関連を検討する追跡研究実施の提案がなされた。本案件については公益信託の会議に提案の予定である。

研究 B 参加で登録症例数の多い 6 施設で FMD と Endo-PAT の相同性を評価するサブ研究を 2012 年 2 月より開始した。本研究は両者が同じ指標か、異なる指標であるかを確認するため実施している。2012 年度で各施設とも 100 例前後の同時検査が実施されており、今後、断面研究としてデータ解析の予定である。

2-5：研究 C について

研究 C は初回登録 800 例を現在追跡中である。現在、一部の症例は 2 回目の検査が実施されており、健常者における FMD の経年変化の解析を実施予定である。

#3 研究成果と発表

FMDJ 研究計画論文は、International Heart Journal に掲載された (Int Heart J. 2012; 53 (3) :170-5)。また、当初の参加施設 3 施設での断面研究の結果は Circulation 誌に掲載された (circulation. 2012 jul 31; 126 (5) 598-603)。この断面研究の内容を以下に述べる。空腹で血中ビリルビン濃度の上昇する Gilbert 症候群は心血管疾患合併の少ないことが知られていたが、その機序の詳細は不明であった。今回の研究で Gilbert 症候群では酸化ストレスが少なく内皮機能障害も軽度であることがその機序の一部であることを証明した。

研究 B については一部の施設で FMD と Endo-PAT を同時測定しているが、東京医大ではさらに FMD/Endo-PAT 検査中の交感神経活動の変化を測定している。そして、この交感神経活動変化が Endo-PAT にのみ影響することを確認し、FMD と Endo-PAT は異なる病態を反映する検査であることを確認した。この成果は、2013 年 10 月に英国で開催される Artery 会議で発表予定であり、論文作成中である。

#4 2013 年度の予定

2013 年度のデータ解析予定については、#2 研究の経過と実施状況にて述べた。本年は、断面研究の成果を、2013 年 10 月の日本高血圧学会総会、2014 年 3 月の日本循環器学会学術集会でフォーカスセッションとして発表予定である。

また、FMD など血管機能検査の理解・実施の啓発活動として、2013 年 6 月・10 月に血管検査技師 (CVT) 講習会と共催で講習会を実施する。また、FMD 実施の教育ビデオを作成しホームページに掲載する予定である。