

(様式4)

学位論文の内容の要旨

(高橋 伸弥) 印

(学位論文のタイトル)

Assessment of therapeutic effects of statin on cardiac sympathetic nerve activity after reperfusion therapy in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction and normal low-density lipoprotein cholesterol

LDL 正常範囲内の初発急性心筋梗塞再灌流患者におけるスタチンの心交感神経活性に対する治療効果に関する検討

【背景と目的】

急性心筋梗塞の死亡率はカテーテル治療の進歩により改善を得た。しかし、心筋梗塞の影響で左室リモデリングが進行した慢性心不全症例の長期予後が悪いことは広く知られている。左室リモデリングには交感神経系が深く関与しており、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィは心交感神経活性を評価する代表的な検査である。HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるスタチンは LDL コレステロール(以下 LDL-C)を下げることで虚血性心疾患のイベントを低下させるだけでなく、心交感神経活性亢進及び左室リモデリングを抑制することも報告されている。しかし、スタチンと ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィの関連について研究した報告は少ない。本研究では ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィを用いて、急性心筋梗塞患者におけるスタチンの心交感神経活性への効果を検討した。

【研究方法】

急性心筋梗塞に対して緊急再灌流実施し、且つ発症3週間後に ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィを行った後ろ向き連続症例、合計213例を対象とした。そのうち LDL-C が 120mg/dl と正常範囲内かつ statin 導入が不可能であった症例は30例であった。その30例に対してプロペンシティブスコアマッチングを用いて LDL-C が 120mg/dl 未満かつスタチン導入例を30例抽出し、2群(Statin vs Non-statin)に分けた。Statin 群の30例はすべて Strong statin が導入された。2群間における患者背景、lipid parameters、心臓超音波検査による LV parameters、MIBG 心筋シンチグラフィによる交感神経活性、Plasma procollagen type III amino terminal peptide(PⅢNP:心筋線維化マーカー)などを評価した。

【結果】

Statin 及び Non-statin の2群間において再灌流時間、責任病変、年齢、冠危険因子、CPK 値などといった患者背景に関して有意差は認められた項目はなかった。

Lipid parameters については、総コレステロール(TC)、中性脂肪(TG)、LDL-C、HDL-C の 4 項目を評価した。Statin 群では、急性心筋梗塞発症時(Baseline)と 3 週間後を比較すると、Lipid parameters は 4 項目すべてにおいて有意に低下していた(TC ; P<0.001, TG ; P<0.05, LDL-C ; P<0.05, HDL-C ; P<0.001)。これに対し、Non-statin 群では急性心筋梗塞発症時と 3 週間後の Lipid parameters は 4 項目ともに有意差を認めなかった。

心臓超音波検査による LV parameters では左室拡張終期容積(LVEDV)、左室収縮期終期容積(LDES)、左室駆出率(LVEF)の 3 項目を評価した。Baseline と 3 週間後の変化量を算出すると、Statin 群の方が Non-statin 群と比較して有意差をもって 3 項目すべての数値が改善していた(Δ LVEDV ; P<0.05, Δ LDES ; P<0.05, Δ EF ; P<0.05)。

発症 3 週間後に実施した MIBG 心筋シンチグラフィに関しては、lower delayed total defect score (22.4 ± 8.1 vs 29.6 ± 10.5 ; P<0.01)、washout rate ($30.4 \pm 8.9\%$ vs $40.1 \pm 11.4\%$; P<0.005)、heart/mediastinum count ratio (2.17 ± 0.38 vs 1.96 ± 0.30 ; P<0.05) と各パラメーターにおいて、Statin 群の方が Non-statin 群よりも有意差をもって良好な結果であった。

心筋線維化マーカーである Plasma procollagen type III amino terminal peptide

(PⅢNP)に関しては、Statin 群、Non-statin 群ともに baseline と 3 週間後の数値は有意に増加していた。しかし、増加量(Δ PⅢNP)に関しても statin 群と Non-statin 群と比較すると Statin 群の方が有意に小さかった。

【考察】

123 I-MIBG(meta-iodobenzylguanidine)は norepinephrine (NE)のアナログであり、交感神経終末において取込み、貯蔵、放出ともに NE と同様の動態を示すため、心交感神経活性を可視・定量化する検査である。虚血性心疾患では、NE の放出が亢進し、再取り込みが低下することが知られている。ATP 感受性 K チャネルは NE の放出と再取り込みを調整することが報告されているが、Statin は ATP 感受性 K チャネルを活性化させることで心筋灌流を増大して、虚血心筋の酸素化を改善させたことで MIBG 心筋シンチグラフィの結果に関連したと考える。また、 123 I-MIBG 心筋シンチグラフィは心血管イベントの予測にも有用であり、我々が研究した 213 症例の急性心筋梗塞患者の解析では Washout Rate (WR) が最も関連する因子であった。本研究でも WR では両群間に有意差を認めており、60 例の主要有害心イベントの有無を追跡して評価していくことも重要と考える。

左室容積は急性心筋梗塞患者の予後に関連するが、慢性心不全患者において炎症性サイトカインは左室リモデリングの進行や心筋細胞死の増加に深く関与していることが Kan らによって報告されている。Statin には抗炎症作用及び炎症性サイトカインの抑制効果を有することから、Statin 群において左室容積変化が有意に小さかったと考えられる。

心不全における心筋線維化や左室リモデリングの生化学マーカーである PⅢNP に関して 2 群間で比較した。急性心筋梗塞発症直後と 3 週間後の PⅢNP 血中濃度は 2 群とも有意に上昇したが、変化量に関しては有意に Statin 群の方が小さかった。したがって左室容積以外の評価項目でも Statin の心筋線維化及び左室リモデリングの抑制作用が示された。

123 I-MIBG 心筋シンチグラフィの各パラメーターにおいて Statin 群の方が有意に良好な数

値であったことから、Statinには心交感神経活性を抑制する効果があると考えられた。さらにLV parametersやPⅢNPの結果に関しても2群間で有意差を認めたことから、Statinには心筋の繊維化や左室リモデリングを抑制する効果があると推測される。

【制限】

合計で60例と症例数が少ないため、今後症例数を増やして検討する必要がある。また、PET検査は¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィと比較してより詳細な心交感神経活性及び心筋灌流評価を実施できると考えられるが、臨床的意義は確定されていない部分に加え、費用面の問題などから実施できなかった。今後、¹¹Cなどを用いてPET検査で評価も追加する必要があると考える。

【結論】

初発ST上昇型急性心筋梗塞再灌流後患者におけるスタチン投与は心交感神経活性亢進及び左室リモデリング、心筋線維化を改善すると考えられる。