

氏名	星 智也
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博乙第 2756 号
学位授与年月	平成 27 年 6 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	経皮的冠動脈形成術を施行する虚血性心疾患における薬物治療に関する研究
主査	筑波大学 教授 博士 (医学) 山縣 邦弘
副査	筑波大学 教授 博士 (医学) 堀米 仁志
副査	筑波大学 助教 博士 (神経科学) 小金澤禎史
副査	筑波大学 教授 博士 (医学) 渡辺 重行

論文の内容の要旨

(目的)

経皮的冠動脈形成術を施行する急性冠症候群症例に対する薬物治療としてランジオロールの血行動態への影響ならびに PCI 治療に先行するスタチン前治療の造影剤腎症発症低減効果があるかどうか検証した。

(対象と方法)

研究課題 1 心拍数 70 回/分以上を呈し PCI 治療が施行される急性冠症候群症例 22 例 (63 ± 9 歳、男性 15 例) を対象とした。PCI 治療前にランジオロールの持続投与を開始した。心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧をランジオロール投与の前後で測定した。

研究課題 2 : 茨城県で PCI 治療を施行した虚血性心疾患患者 2657 例中腎機能評価の施行された 2198 例を解析対象とした。主要評価項目は、造影剤腎症の発症 (造影剤投与後 7 日以内に血清クレアチニン値が前値より 0.5mg/dl 以上または 25% 以上の上昇と定義) とした。副次評価項目は、透析導入もしくは死亡の発生とした。スタチン前治療に関する傾向スコアを算出し、スタチン前治療有無の 2 群で同じ傾向スコアを呈する症例を 1 : 1 にマッチングを行い解析した。

(結果)

研究課題 1：投与前の収縮期血圧 $133 \pm 22\text{mmHg}$ 、拡張期血圧 $76 \pm 18\text{mmHg}$ 、心拍数は 87 ± 11 回/分であった。ランジオロール投与の前後で収縮期血圧および拡張期血圧には有意な変化が認められなかったが、ランジオロール投与の 20 分後には心拍数 72 ± 8 回/分に有意に低下した。さらにランジオロール投与前の心拍数と心拍数低下には正の相関が観察された ($r = 0.687$, $P < 0.001$)。ランジオロールの平均維持投与用量は $17.8 \pm 6.0 \mu\text{g/kg/min}$ であった。ランジオロールを投与した 22 例中の 2 例では再灌流後に生じた反応性徐脈のためランジオロール投与を中断したが、著明な血圧低下、心原性ショック、心不全の増悪など重大な有害事象は観察されなかった。

研究課題 2：造影剤腎症の発症率は 8.7% (192 例) であった。スタチン前治療は 839 例で行われていた。傾向スコアを用いて 565 例 (合計 1130 例) がマッチングされた。傾向スコア・マッチング症例において 2 群間で患者背景に有意差を認めなかった。造影剤腎症の発症は、スタチン前治療有群で 3.5%、スタチン前治療無群で 10.6% であり、両群間に有意差を認めた ($P < 0.001$)。多変量解析においても、スタチン前治療は造影剤腎症発症に関する負の独立規定因子 (オッズ比 0.31、95%信頼区間 0.18-0.53、 $P < 0.001$) であった。副次評価項目に関しては、傾向スコア・マッチング症例においては両群間で有意差を認めなかった。

(考察)

ランジオロールは、周術期および集中治療管理における心房細動をはじめとする頻脈性不整脈に対して心拍数調節や洞調律回復効果に優れていると報告されているが、PCI 治療中の急性期効果に関する報告はこれまでにない。本研究では、頻脈を呈する急性冠症候群症例に対するランジオロールの速やかな心拍数低下が確認され、心筋虚血の急性期治療に有用である可能性が考えられた。この急性期ランジオロール投与が、急性期効果のみでなく慢性期予後や心機能改善に効果的であるかどうかは今後の検証が必要である。またレジストリーを用いた観察研究で傾向スコアを用いた解析を行い、スタチン前治療は造影剤腎症発症の低減と関連していることが示された。造影剤による腎障害の発症機序として、腎血管収縮、尿細管傷害、内皮傷害、活性酸素などが想定されている。スタチンは抗酸化作用、抗炎症作用、血管内皮機能改善作用などの多面的効果を有し、動物実験においてはスタチンが活性酸素を減少させることで腎尿細管細胞のアポトーシスを抑制し、造影剤腎症の発症を抑制することが報告されている。日本人は欧米人に比較してスタチン感受性が異なることが報告されている。日本人においてスタチン前治療が造影剤腎症の発症を低減するかどうかに関する報告はこれまでになく、本研究で得られた結果は日常診療での治療戦略を考えるうえで重要なデータになると考えられる。

審査の結果の要旨

(批評)

急性冠症候群に PCI 治療中にランジオロール投与を行い、速やかな心拍数低下効果が確認された。超短時間作用型というランジオロールの特徴から、心筋虚血を呈する急性期治療においてもランジオロールは安全に投与可能であると考えられた。しかしながら本研究では、コントロール群が無い点、長期的な心保護効果の検討が無い点などが指摘された。現在著者らにより前向きランダム化比較研究を実施して、この問題点の解決に向け検討を進めていることが確認できた。また PCI 治療を施行する冠動脈疾患

患者において、傾向スコアを用いた解析ではスタチン前治療は造影剤腎症発症の低減に寄与していた。しかし透析導入や死亡率の低減との関連は認められず、長期的な造影剤腎症の腎保護効果については更なる検討が必要である。また使用したスタチンの種類による効果の差、その効果発現機序についても基礎実験を含めた検討が必要と考えられる。これらの点も現在、前向き研究による検討にて明瞭にする方向性が確認できた。

平成27年4月8日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

なお、学力の確認は、人間総合科学研究科学学位論文審査等実施細則第11条を適用し免除とした。よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。