

(様式4)

学位論文の内容の要旨

佐野 宏和 印

(学位論文のタイトル)

Effects of Statin Therapy on Cardiac Sympathetic Nerve Activity and Left Ventricular Remodeling in Patients With Chronic Heart Failure : A Propensity Score-Matched Analysis

(慢性心不全患者の心臓交感神経活性および左室リモデリングに対するスタチン療法の効果 : 傾向スコアマッチング解析)

(学位論文の要旨)

【背景と目的】

HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）は、脂質代謝異常、虚血性心疾患、脳血管疾患を含む種々の疾患の患者において死亡率および罹病率を低下させる。スタチンは慢性心不全患者において心臓交感神経活性を抑制し、また左室リモデリングも抑制することが報告されている。

ノルエピネフリンのアナログである¹²³I-MIBGを用いた心筋イメージングは、慢性心不全患者の心臓交感神経系の異常を同定し、その予後評価に有用である。スタチン療法が、慢性心不全患者の¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ所見や左室パラメータに及ぼす影響は知られていない。本研究は、慢性心不全患者においてスタチン療法が¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィで評価した心臓交感神経活性を改善するかどうか、また左室リモデリングを抑制するかどうかを評価するために行われた。

【対象と方法】

入院を要する急性非代償性心不全であり、かつ5か月以上心イベントを起こしていない心不全患者（左室駆出率(EF) 45%未満）を対象とした。すべての患者に対して標準的な心不全治療を行った。

入院中と6か月後に¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィと心エコー検査を行った。¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィで後期像の除神経率(% denervation)、後期像の心縦隔比(H/M ratio)、そして洗い出し率(WR)を測定した。心エコーで左室拡張末期容積(LVEDV)および収縮末期容積(LVESV)、左室駆出率(EF)を計測した。対象患者を傾向スコアマッチング法を用いてスタチン群 (n=82)と非スタチン群 (n=82)へ振り分けた。

スタチンは入院中に開始され、フォローアップ期間中は継続された。さらに、β遮断薬にスタチンを上乗せすることによる心臓交感神経活性への影響を評価するために、β遮断薬投与群(n=77)と非投与群(n=87)の両群についても評価した。

【結果】

両群において% denervationおよびH/M ratioはベースラインから6か月後で有意に改善した。WRはスタチン群で有意に改善し、非スタチン群では有意差は認められなかった。¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィのいずれのパラメータも、その改善度はスタチン群のほうが非スタチン群よりも有意に大きかった。

心エコーの各パラメータ(LVEDV、LVESV、EF)は、両群においてベースラインと比較して6か月後で有意に改善していた。LVEDVおよびLVESVの改善度はスタチン群のほうが非スタチン群よりも有意に大きかった。LVEFの改善度はスタチン群のほうが非スタチン群よりも大きい傾向にあったが、統計学的有意差は認められなかった。

さらにスタチン群では、¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ所見の改善度と、LVEDVの改善度の間に有意な相関関係を認めた。またLVESVの改善度との間にも有意な相関関係を認めた。一方で、非スタチン群ではこ

これらのパラメータ間に相関は認められなかった。

単回帰および重回帰分析の双方において、年齢、 β 遮断薬非投与、そしてスタチン非投与がWR増悪に対する独立規定因子であることが分かった。 β 遮断薬治療を受けた患者においても、単回帰および重回帰分析で年齢とスタチン非投与がWR増悪に対する独立規定因子であった。 β 遮断薬治療を受けていない患者においては、単回帰分析では年齢、ACE阻害薬非投与、スタチン非投与が独立規定因子であった。重回帰分析では年齢とスタチン非投与が独立規定因子であった。

【考察】

炎症性サイトカインは心不全の発症と進行に大きな影響を及ぼし、左室リモデリング、内皮機能障害、心筋細胞のアポトーシスに関与している。スタチンは抗炎症作用を持ち、不全心において炎症性サイトカインを抑制することが知られており、左室のリモデリングに影響を及ぼす可能性がある。左室リモデリングが進行すると、心不全患者の予後が悪化することは一般に知られている。心不全患者において、スタチン療法が左室容量を減少させることが報告されている。本研究でも同様に、非スタチン群と比較してスタチン群では6か月間の加療後にLVEDV、LVESVが有意に減少した。標準治療にスタチンを追加することで心不全患者の左室リモデリングを抑制できる可能性がある。

心不全患者へのACE阻害薬、ARB、 β 遮断薬、スピロラクトン治療が心臓交感神経活性を改善することが、 ^{123}I -MIBG心筋シンチ所見をもとに多く報告されている。しかしながら、心不全患者の心臓交感神経活性に対するスタチン治療の効果は知られていない。本研究により、スタチン療法が心不全患者の ^{123}I -MIBG心筋シンチ所見を改善することが示された。重回帰分析にてスタチン非投与が、WR増悪に対する独立規定因子であった。我々は過去にWRの経時的変化が最も有用な心不全患者の予後予測因子であることを報告しており、本研究の結果はスタチンが心不全患者の心臓交感神経活性を改善し、心イベントを抑制する薬剤であることを示した。さらに両群とも β 遮断薬投与例と非投与例を含んでおり、重回帰分析ではスタチン非投与がWR増悪に対する独立規定因子であることが明らかになった。ゆえにスタチン療法は β 遮断薬非投与下でも心臓交感神経活性を改善させる可能性がある。

【結語】

スタチン療法は心不全患者の心臓交感神経活性を改善し、左室リモデリングを抑制する可能性が示唆された。