

学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

戸田 和辰 印

(学位論文のタイトル)

Effects of mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling after reperfusion therapy in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction

(ST上昇型心筋梗塞への再灌流療法後の患者における、心交感神経活性と左室リモデリングに対するミネラルコルチコイド受容体拮抗薬エプレレノンの作用)

Journal of Nuclear Cardiology (in press)

Kazuyoshi Toda, Shu Kasama, Takuji Toyama, Masato Kasahara, Masahiko Kurabayashi

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

アルドステロンは心筋と腎の両方に作用し、左室リモデリングや心臓交感神経活動(cardiac sympathetic nerve activity; CSNA)に大きな影響を与える。Eplerenone Post-acute myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS試験)で、左室機能障害を伴う急性心筋梗塞に対するミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(mineralocorticoid receptor antagonist; MRA)であるeplerenoneが急性心筋梗塞患者の死亡率を低下させること、また心筋コラーゲン合成の抑制と左室リモデリングの予防に関連することが示された。

一方、ノルエピネフリンのアナログである<sup>123</sup>I-メタヨードベンジルグアニジン(meta-iodobenzylguanidine: MIBG)を用いた心筋イメージングは、急性心筋梗塞患者における心筋の交感神経系の異常を検出するのに有用である。これまでの研究では、アルドステロンを阻害することで、ヒトの心不全における自律神経制御が正常化することが報告されている。

我々は、初めてSTセグメント上昇型心筋梗塞(ST-elevation myocardial infarction: STEMI)を発症し、経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention: PCI)を受けた患者において、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬であるeplerenoneがCSNAを改善するという仮説を検証した。

後方視的にSTEMI患者をプロペンシティスコアマッチングを用いてMRA群(n=42)と非MRA群(n=42)に分けた。入院3週後に<sup>123</sup>I-MIBGシンチグラフィを撮影し、画像から心/縦隔(heart-to-media stinum: H/M)比、ウォッシュアウト率(washout rate: WR)、総欠損スコア(total defected score: TDS)を算出した。入院時、および入院3週後に心エコー図にて算出した左室拡張末期容積(left ventricular end-diastolic volume: LVEDV)、収縮末期容積(LV end-systolic volume: LVESV)、および駆出率(LV ejection fraction: LVEF)の変化、また血漿中のIII型プロコラーゲンペプチド(Type III Procollagen Peptide: PIIINP)濃度を2群間で比較した。

2群間で臨床的な特徴、投薬内容に有意な差はみられなかった。年齢、性別、責任病変の局在、冠危険因子、再灌流時間、最大クレアチンホスホキナーゼ(CPK)濃度は両群で同等だった。エプレレノンを除き、投薬の用量、期間に差はみられなかった。

心エコー図において、MRA群では、LVEFは3週間の治療後に有意に増加( $p < 0.01$ )し、非MRA群に比べてLVEFの改善の程度が有意に高く( $p < 0.01$ )、LVSDVの増加の程度が有意に低かった( $p < 0.05$ )。123I-MIBGシンチグラフィではMRA群は非MRA群に比べてTDS、WRは有意に低く(TDS:  $22.8 \pm 8.1$  vs.  $32.2 \pm 11.5$ ,  $p < 0.005$ ; WR:  $31.1 \pm 9.0\%$  vs.  $42.7 \pm 9.9\%$ ,  $p < 0.001$ )、H/M比は有意に高かった( $2.23 \pm 0.41$  vs.  $2.03 \pm 0.36$ ,  $p < 0.05$ )。

両群とも血漿中のPIIINP濃度は治療3週間後に有意に上昇したが、MRA群のPIIINPの変化は非MRA群に比べて有意に低かった( $p < 0.005$ )。

また、MRA群ではPIIINP濃度の変化量とLVEDV( $r = 0.628$ ,  $p < 0.001$ )、LVESV( $r = 0.616$ ,  $p < 0.001$ )との間に有意な相関関係が認められた。一方、非MRA群ではこれらのパラメータの間には相関関係がなかった。

本研究の結果から、標準治療にeplerenoneを加えることにより、従来の標準治療のみの場合と比較して初発STEMI患者のCSNAを改善し、左室リモデリングを予防できることが証明された。また、eplerenoneを追加することで、標準治療のみの場合と比較して123I-MIBGシンチグラフィ所見に有益な効果があることがわかった。したがって、今回の結果はeplerenone投与、すなわちアルドステロン遮断がSTEMI患者のCSNAに有益な効果をもたらし、患者の予後を改善する可能性を示していると考えられる。