

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

戸田和辰氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 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

論文の要旨及び判定理由

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。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。また、ノルエピネフリンのアナログである¹²³I-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、心筋の交感神経系の異常を検出するのに有用である。

初発ST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、MRAであるeplerenoneがCSNAを改善するという仮説を、¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ、心エコー、血中PⅢNP濃度を用いて検証した。

後方視的にSTEMI患者をMRA群(n=42)と非MRA群(n=42)に分け、入院3週後の¹²³I-MIBGシンチグラフィ、入院時、および入院3週後の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(left ventricular end-systolic volume: LVESV)、また血漿中のⅢ型プロコラーゲンペプチド(TypeⅢ Procollagen Peptide: PⅢNP)濃度を2群間で比較した。

2群間の患者背景に臨床的な特徴、投薬内容に有意な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し、非MRA群に比べてLVEFの改善の程度が有意に高く、LVESV/EDVの増加の程度が有意に低かった。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、H/M比は有意に高かった。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。

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の改善を認めており、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が示唆された。

本研究は、心筋梗塞後の心交感神経活性、および心筋リモデリングのeplerenoneによる抑制効

果を示し、¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ、心エコー、PⅢNP測定が診断・治療の一助となる可能性があると認められ、博士(医学)の学位に値するものと判定した。

審査委員

主査 群馬大学教授（医学系研究科）

臨床検査医学分野担任 村上 正巳 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）

腎臓・リウマチ内科学分野担任 廣村 桂樹 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）

産科婦人科学分野担任 岩瀬 明 印

参考論文

1. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction
(EPHESUS試験, 心筋梗塞後左室機能不全患者に対する選択的アルドステロン拮抗薬エプレレノンの効果)
2. Aldosterone, mineralocorticoid receptor activation, and cardiovascular remodeling
(アルドステロン, ミネラルコルチコイド受容体活性, 心血管リモデリング)
3. Cardiac sympathetic dysfunction contributes to left ventricular remodeling after acute myocardial infarction
(急性心筋梗塞後の左室リモデリングに対する心交感神経機能不全)
4. Prognostic value of cardiac sympathetic nerve activity evaluated by [¹²³I]m-iodobenzyl guanidine imaging in patients with ST-segment elevation myocardial infarction
(ST上昇型心筋梗塞患者における¹²³I-MIBGイメージングによる心臓交感神経活性の予後予測)
5. Effects of spironolactone on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodelling after reperfusion therapy in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction
(急性心筋梗塞に対する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スピロラクソンの効果)