

## 仲村 佳典 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

急性心筋梗塞患者における抗酸化剤の臨床的意義についての検討

(The effect of antioxidant in patients with acute myocardial infarction)

### 要旨

心筋梗塞患者の予後は、早期再灌流療法の開発及び普及により急速に改善した。しかし近年、再灌流に伴って生じるフリーラジカルが虚血心筋の細胞死からの回避を減弱するという、いわゆる再灌流傷害という病態が注目されている。近年、フリーラジカルを消去する作用を有する薬剤としてエダラボン (3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one) が知られている。申請者等は以前に急性心筋梗塞患者において再灌流療法施行直前にエダラボンを投与することが再灌流傷害を抑制し、慢性期臨床転帰の改善に寄与しうることを示したが、その詳細な機序については不明であった。心筋梗塞を含む急性冠症候群の心筋傷害の病態形成において monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) が重要な役割を果たすことが示されているので、本研究では再灌流療法後の MCP-1 値の変化の検討を行い、エダラボン前投与による再灌流傷害抑制の機序について考察を行った。

方法として、緊急冠動脈造影にて冠動脈閉塞を確認した急性心筋梗塞患者 45 例をエダラボン投与群 25 例 (男性 17 例、平均年齢  $64 \pm 2$  歳) と対照群 20 例 (男性 15 例、平均年齢  $66 \pm 3$  歳) の 2 群に無作為に割り付けた。診断後直ちに、エダラボン投与群はエダラボン 30mg を、対照群は生理食塩水を静脈内に投与し、その後両群で一般的な再灌流療法を施行した。再灌流直前、再灌流治療終了 24 時間後、3、5、7、14 日後に血中 MCP-1 値の測定を行った。心筋梗塞の梗塞病変サイズの指標として血清中の心筋逸脱酵素であるクレアチンキナーゼ (CK) およびその心筋特異的アイソフォーム CK-MB を測定した。また、左室駆出率を経時的に心エコーを用いて測定し心機能の評価を行った。心筋梗塞後の慢性期臨床転帰の評価は、心臓死、亜急性冠閉塞、致死性不整脈を心関連主要イベントとし、その発生および心筋梗塞後 12 ヶ月までの心不全入院について追跡調査した。

対照群と比較してエダラボン投与群では最大 CK-MB 値と再灌流 3 日後の MCP-1 値が有意に低値であった。再灌流療法直後の左室駆出率はエダラボン投与群で有意に高く、再灌流傷害による心機能抑制の軽減効果が示唆された。再灌流治療 12 ヶ月後までの心不全入院は対照群において 4 例に認められたが、エダラボン投与群では 1 例も認めなかった。再灌流 12 ヶ月後の左室駆出率はエダラボン投与群において対照群と比べ有意に高く保たれていた。以上の結果より、再灌流傷害によってもたらされる心機能障害の機序として MCP-1 が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

審査の過程において、MCP-1 値の標準値、再灌流療法後の MCP-1 の主要な分泌源、エダラボンの投与量と効果の関連、エダラボン投与後の血行動態、他の炎症性サイトカインや炎症マーカー (CRP など) の変動、再灌流療法後のエダラボン持続投与での効果増強の可能性、急性冠症候群の慢性期転帰と MCP-1 値との関連に関する既報の大規模臨床試験の結果と本研究の結果との整合性、酸化ストレスと MCP-1 との関連性、再灌流後のマクロファージや MCP-1 の経時的役割、緊急症例の臨床研究参加へのインフォームドコンセントのあり方などについて質疑応答がなされ、申請者からは概ね適切な回答と考察がなされた。

本研究の結果より、急性心筋梗塞患者の再灌流療法に伴う再灌流傷害に MCP-1 が関与していることが示された。さらに再灌流療法施行直前にエダラボンを投与することによって、再灌流に伴って生じるフリーラジカル及び血中 MCP-1 値が減少し、心筋の再灌流傷害が抑制されることが示され、エダラボン投与が慢性期予後に対しても有効な臨床転帰をもたらさう心保護治療戦略として有用であることが示唆された。

審査委員長 分子遺伝学担当教授

佳典 氏

# 審査結果

学位申請者： 仲村 佳典

専攻分野： 循環器病態学

学位論文名：

急性心筋梗塞患者における抗酸化剤の臨床的意義についての検討

(The effect of antioxidant in patients with acute myocardial infarction)

指導： 小 川 久 雄 教 授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文での再審査

可

不可

平成21年11月2日

審査委員長 分子遺伝学分野担当教授

尾地 雄一

審査委員 細胞病理学担当教授

竹 尾 元 裕

審査委員 生体機能薬理学担当教授

光 山 勝 慶

審査委員 心臓血管外科学担当教授

川 筋 道 雄