

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

田邊 康宏

専攻分野：内科学

コース：循環器内科

指導教授：明石 嘉浩

主論文の題目：

Effects of Early Intensive Statin Therapy on Endothelial Function in Patients with ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction -A Pilot Study-.
(ST 上昇型急性心筋梗塞患者に対する早期スタチン強化療法の血管内皮機能への効果～パイロット研究～)

共著者：

Ken Arai, Tomoo Harada, Yoshihiro J. Akashi

緒言

急性冠症候群において発症早期からの強化スタチン治療は心血管イベントを抑制することが報告されているが、その機序は明らかでない。また、急性冠症候群患者では、急性期の血管内皮機能は慢性期と比較して低下していることは報告されているが、発症早期の血管内皮機能の推移について報告した研究は認められない。今回我々は ST 上昇型急性心筋梗塞患者の発症早期の血管内皮機能の推移と、スタチン用量が内皮機能に及ぼす影響を評価した。

方法・対象

2012年8月から2013年12月までに東京都立広尾病院に ST 上昇型急

性心筋梗塞のために入院し、本研究に参加の同意が得られた 22 例の患者を対象とした。カテーテルによる再灌流療法後に、無作為に Loading(+)群(N=11)；ロスバスタチン 10mg 服用後に 5mg/日投与と、Loading(-)群(N=11)；ロスバスタチン 2.5mg/日投与群に割り当てた。血管内皮機能の影響を及ぼす薬剤である ACE(Angiotensin Converting Enzyme)阻害薬とβ遮断薬については、エナラプリル 2.5mg/日、カルベジロール 2.5mg/日を全例に投与した。血管内皮機能は RH-PAT(reactive hyperemia peripheral arterial tonometry)を用いて、急性期（発症から 1-2 日）と亜急性期（発症から 7-14 日）に RHI (reactive hyperemia peripheral arterial tonometry index) を計測した。

2 群の比較において、正規分布に従う変数は Student's t-test、従わない変数は Mann-Whitney U-test、頻度の違いはカイ 2 乗テストを用い、統計学的有意水準は 5%とした。

本研究は、東京都立広尾病院倫理委員会（平成 24 年度受付番号 11）の承認を得たものである。

結果

①急性期の内皮機能の推移

全 22 症例を対象とした解析では、急性期の RHI は 1.61 ± 0.51 と低下していたが、亜急性期には 2.03 ± 0.53 と有意に改善した ($P=0.008$)。

②Loading(+)群と Loading(-)群の比較

登録時の臨床的背景として年齢、性別、身長、体重、冠危険因子、内服薬、入院時のバイタルサイン、血液検査所見、責任冠動脈、再灌流時間、PCI 手技について評価したが、両群間で差を認めなかった。

Loading(+)群では全例において急性期と比較して亜急性期の血管内皮機能は改善し、RHI は急性期 1.52 ± 0.37 から亜急性 2.01 ± 0.47 と有意に増加していた ($P=0.007$)。一方、Loading(-)群では 8 例で改善を示したが 3 例では増悪しており、RHI は急性期 1.70 ± 0.62 、亜急性期

2.06±0.60 と有意な改善を示さなかった(P=0.21)。

考察

血管内皮機能は動脈硬化の初期段階から障害され、心血管有害事象の予測因子となることが報告されている。RH-PAT は上肢駆血解除後のNO(Nitric Oxide)依存性血管拡張反応を指尖脈波で評価する新しい非侵襲的内皮機能検査法である。本研究は症例数の少ないパイロット研究ではあるが、急性心筋梗塞の発症早期の内皮機能の推移を明らかにした最初の報告である。全22症例の検討では、発症早期にRHI1.52と低下していたが、亜急性期に2.03まで改善していた。本研究では、ロスバスタチン以外にエナラプリル2.5mg、カルベジロール2.5mgも投与されており、これらの薬剤に加えて病態の自然経過も内皮機能に影響したと考えられるが、スタチン、ACE阻害薬、βブロッカーによる現在の標準的な治療法により、心筋梗塞患者の内皮機能が急性期から亜急性期に改善していることを示した点で意義がある。

スタチンは脂質低下作用以外に、抗酸化作用、抗炎症作用、免疫修飾作用などの多面的な作用により内皮機能改善効果を示す。急性冠症候群において、脂質代謝異常の有無に関わらず、発症早期からのスタチン高用量投与が低用量と比較して、急性期の心室性不整脈を抑制することや、3年までの心血管有害事象を抑制することが報告されているが、その機序は不明であった。本研究では、Loading(+)群は11例全例で亜急性期の血管内皮機能は急性期と比較して改善し、統計学的に有意な改善を示したが、Loading(-)群では11例中8例は改善していたものの3例で悪化し、統計学的に有意ではなかった。症例数が少なく断定的な結論を下すことはできないが、発症早期からのスタチン高用量投与による速やかな内皮機能の改善が、急性期および慢性期の心血管有害事象を抑制する機序の一つであると推測された。

結論

ST 上昇型急性心筋梗塞患者において発症早期からのスタチン高用量投与が急性期の血管内皮機能を改善する可能性がある。