

学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	野呂 忠孝
学位論文題目			
Initial reduction of oxidative stress by angiotensin receptor blocker contributes long term outcomes after percutaneous coronary intervention (経皮的冠動脈インターベンション施行患者へのアンジオテンシン受容体拮抗薬による早期の酸化ストレスの抑制は、長期予後に寄与する)			
共著者名			
竹原有史、住友和弘、竹内利治、石井良直、 加藤淳一、川辺淳一、長谷部直幸			
<i>American Journal of Cardiovascular disease.</i> 2014;4(4):159-167.			
研究目的			
<p>アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)は、活性酸素種(ROS)に対するスカベンジャー作用をはじめとする多面的作用が指摘されており、冠動脈疾患(CAD)患者の予後改善効果が期待される。しかし、CAD患者に対し経皮的冠動脈インターベンション(PCI)前からARBを使用することが、その長期予後改善に有効であるか否かは未だ不明である。我々は、CAD患者に対してPCI前からARBを使用することによって得られる早期の抗酸化効果が、PCI後の長期予後に影響するのか否かを検討した。</p>			
材 料 ・ 方 法			
1. 研究デザイン			
<p>本研究は、3施設(旭川医科大学病院、市立旭川病院、旭川厚生病院)によるopenなランダム化前向き多施設共同研究である。各施設の倫理委員会の了承を得、全ての患者に書面で同意を得た後、実施された。</p> <p>待期的PCI予定患者52名が、バルサルタンを使用するARB群、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン(RAS)系阻害薬を使用しないnonARB群に封筒法によってランダム化された。ARB群の患者はPCI施行48時間前からバルサルタンを40-80 mg/dayで開始し、再評価までの6ヶ月継続することとした。除外基準は難治性高血圧、妊婦、RAS系阻害薬の禁忌とした。</p>			

本研究はARB投与による長期予後への影響を検討することが目的であるため、follow-upの冠動脈造影(CAG)までの期間にイベント発生した患者を除外し、follow-up終了時点からの主要脳心血管イベント(MACCE)の発生について評価した。酸化ストレスの指標として単核球(MNCs)のROS levelを、ROS消去能としてのsuper oxide dismutase(SOD)活性を、PCI直前とPCI 6ヵ月後に測定した。

2. 標的血管の評価と血行再建術

標的病変の分類はAHA/ACC分類に従った。PCIの手技・デバイスは、各施設で症例に合わせ担当医の判断により実施された。

3. エンドポイント

エンドポイントはMACCEとし、非致死性急性心筋梗塞、標的血管血行再建術(TLR)、脳卒中・心不全・狭心症による入院、末梢動脈の血行再建術が含まれた。TLRはステント内あるいはその前後5 mm内の狭窄に対する繰り返しの血行再建術と定義した。

4. 酸化ストレスの測定

血液のサンプルは空腹時のPCI直前と6ヵ月後の再評価時に採取した。SOD活性はSOD Activity Detection Kitを用いてNBT還元法で測定した。MNCsのROS levelは、H₂O₂の産生を指標に既報¹によるフローサイトメトリー法を用いて測定し、データの収集と解析にはFACS (Becton Dickinson)を使用した。

5. 統計解析

連続変数はmean±SDとした。2つの独立した群からのデータはt検定あるいはMann-Whitney U検定で解析、Baselineと治療後の値の間の差はpaired t testあるいはWilcoxon符号順位検定で解析した。カテゴリ数は χ^2 乗検定で解析した。MACCEのイベント解析はKaplan-Meier法を用い、群間差はlog-rank testで解析した。two-sided p-valueで<0.05を有意とした。統計分析はすべてSPSSを使用した。

成 績

1. 患者背景

56症例が登録され、脱落症例を除いた54症例(ARB群26例、nonARB群28例)にfollow-up CAGが施行された。この期間(平均196±5日)にMACCEは9症例発生した(脳梗塞1例、心不全入院1例、F-T bypass1例、狭心症2例、再血行再建4例)が、両群間に差は認めなかった。早期イベント発生例と追跡不能例を除外した43症例(ARB群21例、nonARB群22例)について追跡調査(中央値

56ヶ月)を行った。患者背景で性差、喫煙歴に両群間で差を認めたが、他の因子、パラメーターについて両群間で差を認めなかった。

2. 主要脳心血管エンドポイント

MACCEはnonARB群で6例、ARB群で発生例はなく、ARB群で有意に発症が抑制されていた。患者背景にて両群に差を認めた性差と喫煙歴について回帰分析を施行したがMACCEに対し影響はなく、ARB使用のみがMACCE発生の独立した規定因子として抽出された。

3. 酸化ストレス消去能としてのSOD活性

PCI前のbaselineでは2群間に差を認めなかった。PCI6ヶ月後でnonARB群ではSOD活性は有意な減弱を認めたが、ARB群では6ヶ月後においてもSOD活性は保たれており、ARB投与によるSOD活性減弱の有意な抑制効果を認めた($p=0.046$)。

4. 単核球中の酸化ストレス

PCI前のbaselineでは2群間に差は認めなかった。PCI6ヶ月後でnonARB群においてMNCsのROS levelの有意な上昇を認めたが、ARB群では上昇を認めず、MNCsのROS level上昇に対するARBの有意な抑制効果を認めた($p=0.035$)。

考 案

我々は本研究において、以下の事象を確認した。1)PCI予定患者へのPCI実施直前からのARB投与は、酸化ストレスを軽減させ、その効果はPCI後6か月まで持続した、2)ARBを投与した群のPCI成功患者の長期予後は改善した。

既報ではARBのPCI後イベント抑制効果に一定の見解が示されていない²。事実、本研究でもARB投与はfollow-up CAGまでの期間でMACCEを抑制できなかった。一方、PCI実施前のARB投与によりPCIで生じた酸化ストレスは6ヶ月後の時点においても抑制されていた。そしてこの現象が、本研究の主要評価である長期のMACCE発症抑制と関連する可能性が示唆された。一般にPCI後早期の心血管イベントは手技、そのストレスに影響をうける。このPCIによる急性障害で生じた酸化ストレスは、治療後早期にイベント発症しない群であっても、長期的には新たな心血管リスクとしてCAD患者の予後に影響を与える可能性がある³。ARB投与による酸化ストレス抑制効果は急性リスクの抑制は示さなかったものの、長期的な心血管イベント抑制に関与した可能性がありこれがARBのlegacy effectに関連する可能性が示唆されたことは非常に興味深い。本研究では、症例数が限られていたため結論づけることは難しいが、今後多数例での研究成果が期待される。

結 論

PCI施行直前からARB投与を開始する早期からの介入は、follow-up CAGまでの6か月間にわたるROS産生の抑制に有効であった。このARBによる早期のROSの抑制効果が、PCI患者の長期の脳心血管イベント抑制効果、いわゆるlegacy effectをもたらす可能性が示唆された。

引用文献

1. Aizawa H, Hasebe N and Kikuchi K, et al. Edaravone diminishes free radicals from circulating neutrophils in patients with ischemic brain attack. *Intern Med* 2006; 45: 1-4.
2. Sugihara M, Uehara Y and Saku K, et al. Safety and efficacy of antihypertensive therapy with add-on angiotensin II type 1 receptor blocker after successful coronary stent implantation. *Hypertens Res* 2009; 32: 625-630.
3. Hirohata A, Ohe T and Ito H, et al. Four-year clinical outcomes of the OLIVUS-Ex (impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) extension trial. *Atherosclerosis* 2012; 220: 134-138.

参考論文

1. Sakamoto N, Noro T, Horie M, Hasebe N, et al. Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy With Heterozygous Mutations in DSP and MYBPC3. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019; 12(6):e008913.
2. 西條泰明, 野呂忠孝, 西垣豊, 本田肇: 食道裂孔のOmental Herniationの1例. 日呼吸会誌1998; 36(1):67-70.