

学 位 論 文 要 旨

氏 名

亀田 良



論 文 題 目

「心臓突然死の原因となる疾患の発症メカニズム解明と
その診断的・治療的戦略」

指 導 教 授 承 認 印

阿古 雅哉



背景: 循環器系疾患は、病死の主たる原因疾患であるばかりでなく、その有病率も高く、医療経済の観点からも、循環器疾患の治療や予防はわが国の国民生活において重要な課題となっている。その中でも心臓突然死は、「急性の症状が発症した後、1 時間以内に突然意識喪失を来す心臓に起因する内因死」と定義され、これは、基礎疾患の有無に関わらず、発症の仕方も時期も予測できない突然の死亡である。よって、突然死は誰でも起こりうる可能性があり、突然死を回避するためには、それを予知し、予防手段を講じる必要がある。今回、突然死の最たる原因疾患である虚血性心疾患の研究として、薬剤溶出性ステントを用いた経皮的冠動脈形成術(PCI: percutaneous coronary intervention)を施行された虚血性心疾患患者におけるステントストラットの早期被覆化の検討(研究Ⅰ)を行った。そして冠動脈疾患罹患患者の二次予防として新たな心疾患イベントの出現を予知するバイオマーカーの検討を行い(研究Ⅱ)、また突然死の原因でありながら、病態の解明がまだ不十分であり、1次予防として確立した治療が存在しない不整脈死に関して、自律神経の観点から着目し、新たなペプチドホルモンの測定を行い、検討した(研究Ⅲ)。具体的には、下記のような内容でそれぞれ研究を行った。

【研究Ⅰ】 薬剤溶出性ステント治療における早期被覆化の検討

【背景】 虚血性心疾患における PCI は、再狭窄率の低下から薬剤溶出性ステント(DES: drug-eluting stent)の使用が主流である。一方で DES は治療後遠隔期に遅発性ステント血栓症の発症が問題であり、この原因の一つとしてステント留置部位の新生内膜被覆遅延が考えられている。ステント被覆化は、主に使用されている第 2 世代 DES(エベロリムス溶出性ステント; EES 及びバイオリムス溶出性ステント; BES)では、8 か月以内に認められると報告されているが、3 か月未満の早期被覆化については報告がない。

【目的】 OCT(optical coherence tomography: 光干渉断層法)を用いて第 2 世代 DES における早期被覆過程の経時的推移と、ステントの種類による早期被覆過程の差異を調査し、DES の使い分けを検討することを目的とした。

【方法】 第 2 世代 DES を用いた待機的 PCI を少なくとも 2 回以上予定され、多枝病変を有する安定狭心症患者、連続 30 症例(EES 15 例、BES 15 例)を対象とした。2 回目の PCI 時に、1 回目のステント留置部位を OCT にて観察し、新生内膜被覆化過程を経時的に評価した。主要評価項目は、ステントストラットの被覆率(%)とした。

【結果】 EES、BES ともに被覆化の割合は経時的に増加傾向であった。また、EES と比べ BES ではより早期から被覆化を認めた [BES:EES 被覆率(P 値) 1 か月後; 60.6% : 37.3% ($P<0.05$)、2 か月後; 77.2% : 45.5% ($P<0.01$)、3 か月後; 79.3% : 61.2% ($P<0.01$)]。血栓は 5 例に認められたが、ステント血栓症は観察期間中の発症は認められなかった(BES 3 例: 留置後 1, 2, 3 か月、EES 2 例: 留置後 1, 2 か月)。

DES 留置後のステント血栓症致命率は約 30%前後であり、早期に心血管イベント発症を診断するツールが必要不可欠である。また、このような冠動脈疾患罹患患者における二次予防は重要であり、心不全発症といった新たな心疾患イベントの出現を予知するバイオマーカーの確立を目的として研究Ⅱを行った。

【研究Ⅱ】冠動脈疾患罹患患者における、心血管病の進展を予知しうる新たなバイオマーカーの検討

【背景】近年、心臓疾患におけるバイオマーカー診断が進歩し、特に高感度トロポニン T は心筋特異性に優れ、心筋傷害の早期検出・リスク層別化・予後予測に、また BNP は心不全の診断、重症度判定、予後予測に有用であることが確立された。そのような中、血管内皮増殖因子は、心血管のリモデリングや動脈硬化の進展を起こしうるという報告があるが、その内因性阻害因子である sFlt-1 に関して、心疾患との関わりには不明な点が多い。

【目的】冠動脈疾患罹患患者において、sFlt-1 が心血管病の進展を予知しうるバイオマーカーであるかを検討した。

【方法】北里大学東病院二次予防センターにおいて、2006 年から 2010 年までの間に冠動脈疾患罹患患者および糖尿病罹患患者の心血管高リスク患者 88 名を対象とし、5 年間の経過を追った。88 例において、冠危険因子(コレステロールや糖尿病、高血圧など)や BNP と言ったバイオマーカーの変化、そして心筋シンチグラフィを用いて、左心機能の経時的推移を評価し、sFlt-1 との関係を検討した。

【結果】冠動脈疾患罹患患者群において、非冠動脈疾患罹患患者群と比較した結果、測定開始時の sFlt-1 と測定開始時から 5 年後までの BNP の変化量と有意な正の相関を示し($r=0.303$, $P<0.05$)、かつ BNP の変化量と左室拡張期末期容量の変化量とは有意な正の相関が得られた($r=0.379$, $P<0.05$)。また冠動脈疾患罹患患者の中で sFlt-1 の値が高値であった群は BNP の変化量と、より強い正の相関が得られた($r=0.511$, $P<0.01$)。

突然死の主たる原因である不整脈死に関しては、1 次予防として確立した治療が存在しない。このような不整脈死はもちろん、さきほどでも検討した、虚血性心疾患に関しては、自律神経のアンバランスによる事が報告されており、今回、サリューシン- β というペプチドホルモンに着目した。この物質は、未知の副交感神経刺激因子であると考えられ、その全身投与により、心原性ショック様の病態を生じることが明らかになっているが、その機序やヒトの病態にどのように関わっているかについては、これまでのところ不明であった。よって、今回、サリューシン β が自律神経に深くかかわっていることが証明できれば、突然死の 1 次予防のバイオマーカーとなりえるのではないかと考え、研究Ⅲを行った。

【研究Ⅲ】神経調節性失神におけるサリューシン- β の役割についての検討

【背景】失神の原因の一つに神経調節性失神がある。本疾患は自律神経の過剰反射による循環応答異常が原因と考えられており、Head-up Tilt test で自律神経の調節異常の起こりやすさを診断するが、その詳細な機序については明らかになっていない。しかし、七里らが発見したサリューシン- β は、未知の副交感神経刺激因子であると考えられ、その全身投与により、心原性ショック様の病態を生じることが明らかになっている。

【目的】本研究では、神経調節性失神が起こる機序として副交感神経の過剰興奮が起こることから、サリューシン β が本病態の原因物質ではないかと推測し、神経調節性失神におけるサリューシン- β の病態生理学的役割を明らかにすることを目的とした。

【方法】2010 年 4 月から 2012 年 3 月までに Head-up tilt test (HUT) を施行された、連続 27 症例を

対象とした。HUT中に経時的に採血を行い、検査中に失神、もしくは失神前駆症状の出現や血圧が低下したものを陽性とし、陽性群と陰性群に分類し検討した。評価項目は基礎疾患を含む臨床背景、血液検査所見、心拍変動解析(HRV)、カテコラミン3分画、Salusin- β を測定し検討した。

【結果】 HUT陽性群は16例、陰性群は11例となり、陽性群は陰性群と比較して、安静時において、Salusin β が有意な高値を示した(陽性群:5.3 pmol/mL vs 陰性群:2.8 pmol/mL, $P<0.01$)。また経時的に採血を行った平均値も陽性群が有意な高値を示していた(陽性群:5.0 pmol/mL vs 陰性群:3.9 pmol/mL, $P<0.01$)。

考察と今後の展望:

突然死の解明は、循環器疾患診療にとっては、極めて重要であり、解決していかなければならない課題である。突然死の主たる原因である、虚血性心疾患に対するPCI治療では現在DESが約7割の症例で使用されているが、合併症であるステント血栓症は致死率が高い。そのため血栓症予防目的で抗血小板薬が長期間投与され出血性合併症も増加している。今回の研究結果から、第2世代DES留置後における早期被覆化の差異は、ステントの薬剤コーティングに関与している可能性が示唆された(EES:全周性、ZES:血管側のみ)。本研究である早期被覆過程の解明は、血栓症リスクの評価、高齢者や抗凝固薬併用者などの出血性合併症高リスク患者における至適抗血小板薬内服期間の決定、あるいは症例に応じた適切なステントの種類を決定する上で、臨床的意義が高いといえる。

冠動脈疾患罹患患者に対するバイオマーカー研究では、sFlt-1の値が高値である場合、その後BNP値の上昇を認めた。この結果より、冠動脈疾患罹患患者において、高sFlt-1は、その後心血管病が進行していく可能性を示唆する、有益なバイオマーカーになりえる事が示唆された。

今回、研究の意義としては、急性期における、sFlt-1の動向は、先行論文ではいくつか報告があるが、慢性期、特に5年に渡って評価したものは、報告がない。今回の研究で、急性期の治療が終わり、慢性期に入った際の、冠動脈罹患患者における、sFlt-1について述べた結果であり、注目すべき内容と考えている。今後は、冠動脈疾患罹患患者の2次予防として、予後予測に応用できるバイオマーカーに発展させたい。

また、心筋梗塞発症後など、器質的心疾患に伴う、心室性不整脈はしばしば致死性であり、日本においては、その他、Brugada症候群や、QT延長症候群などプライマリー不整脈疾患による不整脈死が多く含まれているのが特徴である。その中で、心室性不整脈については、2次予防として、ICDが最も有効で治療の第一選択となっているが、1次予防としては、確立したものはないのが現状である。しかし、今回の研究によって、サリューシン β が内因性副交感神経刺激因子の可能性があり、これまで病因が明らかではなかった神経調節性失神の病態について、原因物質になり得る可能性が考えられた。またこの結果が不整脈死に対する、有用なバイオマーカーになり得る可能性がある、有用な臨床データと考える。

今回の一連の研究を通じ、今後、益々高齢化が進む時代を迎え、部分的な動脈硬化症の治療だけではなく、総合的に突然死の様々な循環器疾患を的確に診断および治療し、さらに予防することの重要性を推進して行く必要がある。

(3955字) 基準:4000字以内