

の細胞外浸透圧が高浸透圧変化を来した事によるものであると考えられる。

以上のように、本実験において、AQP の11種類あるサブタイプの中で、脳での水移動にはAQP-4が最も関与している可能性を指摘した。そして細胞外環境が高浸透圧になるとAQP-4の発現が上昇し、脳浮腫を悪化させる事が初めて証明された。これらの結果は、様々な脳疾患に合併する脳浮腫に対する治療法の開発に対して有意義な知見であり、臨床的な意義が期待できるものである。

よって、審査委員は、規定の各審査試験ならびに博士学位論文公聴会（平成17年1月28日）を行って、慎重に審査した結果、本論文を博士（医学）学位論文に十分値すると認めた。

氏 名	井 野 <sup>ひかる</sup> 光
学位の種類	博 士（医学）
学位記番号	医 第 8 5 9 号
学位授与の日付	平成 17 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	異型狭心症を合併した陳旧性心筋梗塞患者の各種薬剤による心筋梗塞 2 次予防

論文審査委員（主 査） 教授 石 川 欽 司

（副主査） 教授 金 政 健

（副主査） 教授 佐 賀 俊 彦

論文内容の要旨

【目的】

心筋梗塞2次予防では、β遮断薬や抗血小板薬が有効で、カルシウム拮抗薬や硝酸薬の有効性はない。一方、異型狭心症ではカルシウム拮抗薬や硝酸薬が有効で、β遮断薬はむしろ冠攣縮を誘発するために一般的には使用されない。しかし異型狭心症を合併した心筋梗塞症例の2次予防にどの薬剤が有効か明らかにした報告はない。冠攣縮は本邦では発生頻度が高く、欧米では少ない。それ故に欧米では異型狭心症を対象とした臨床研究の報告は少なく、冠攣縮の病態解明においてわが国の貢献度は高い。本研究の目的は異型狭心症を合併した陳旧性心筋梗塞患者の各種薬剤による2次予防効果を明らかにすることである。

【方法】

調査対象は1986年1月から1999年2月までの約13年間に近畿大学循環器内科で陳旧性心筋梗塞として加療した延べ6602例のうち、異型狭心症を合併した延べ358例で、平均年齢は55.3±10.5歳(平均±標準偏差)、平均観察期間は14.3±18.0ヵ月であった。異型狭心症を合併した358例につき、各薬剤別に心事故発生頻度を後ろ向きに調査した。観察終了は心事故で、心事故とは非致死性再梗塞、致死性再梗塞、突然死、心不全死とした。

【結果】

各種薬剤処方の有無別心事故発生率は、抗血小板薬(処方群 vs 非処方群、1.0 vs 6.3%、p<0.05、オッズ比0.18、95%信頼区間0.05-0.74)、硝酸薬(2.6 vs 4.9%)、カルシウム拮抗薬(3.0 vs 4.3%)、ワルファリン(1.9 vs 3.9%)、高脂血症治療薬(2.5 vs 3.8%)、ニコランジル(2.5 vs 3.6%)、ACE阻害薬(3.8 vs 3.2%)、β遮断薬(3.8 vs 3.1%)で、抗血小板薬のみ有効で他はいずれも有意差はなかった。複数の患者背景因子の影響を除外するためにCox-hazard modelによる多変量解析も行ったが、抗血小板薬のみが有効であった。

【考察】

異型狭心症では発作時攣縮により虚血が発生するばかりでなく、凝固能亢進、線溶能低下、血小板凝集能活性化などを経て血栓が形成され易くなり、また血栓形成の過程で血管収縮性物質が放出されることによって冠攣縮が増強し、さらに血栓が形成されていくという悪循環に至ることが考えられる。たとえ冠攣縮が消失しても血栓による冠動脈閉塞が生じ心筋梗塞が発生することも考えられ、アスピリンなどの抗血小板薬は異型狭心症での心筋梗塞発生を予防しうることを示唆している。

【結論】

本研究で、異型狭心症を合併した陳旧性心筋梗塞患者の心筋梗塞2次予防には抗血小板薬が有効な薬剤であることが初めて明らかとなった。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2004年12月 日 公表予定	出版物名 近畿大学医学雑誌29巻2号
	公 表 内 容	
	全 文	2004年12月 日 掲載予定

論文審査結果の要旨

本論文では、異型狭心症を合併した陳旧性心筋梗塞患者の各種薬剤による心筋梗塞2次予防効果を解析したところが発表された。その結果この報告は、今後の診療に役立つ初めての結果が提唱され、学位論文に値すると評価された。

本論文の背景であるが、心筋梗塞2次予防ではβ遮断薬や抗血小板薬、HMG-CoA還元酵素阻害薬などが有効で、カルシウム拮抗薬や硝酸薬の有効性はない。一方、異型狭心症ではカルシウム拮抗薬や硝酸薬が有効で、β遮断薬はむしろ冠攣縮を誘発するとの主張がある。しかし、異型狭心症を合併した心筋梗塞症例の2次予防にどの薬剤が有効か明らかにした報告はない。異型狭心症は本邦で発生頻度が高く、欧米では少ない。それ故にわが国においてこの点を明らかにする必要がある。その結果、異型狭心症を合併した陳旧性心筋梗塞患者の2次予防には抗血小板薬のみが有効であることが初めて明らかとなった。

調査対象は1986年1月から1999年2月までの約13年間に近畿大学循環器内科で陳旧性心筋梗塞として加療した延べ6602例のうち、異型狭心症を合併した延べ358例で、平均年齢は55.3±10.5歳(平均±標準偏差)で、1例あたりの平均観察期間は14.3±18.0ヵ月であった。調査薬剤はカルシウム拮抗薬、硝酸薬、ニコランジル、抗血小板薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、β遮断薬、ワルファリン、高脂血症治療薬の計8薬剤であり、本研究は各薬剤につき処方有無別に心事故発生頻度を後ろ向きに調査したものである。

各種薬剤処方の有無別心事故発生率は、抗血小板薬(処方群 vs 非処方群、1.0 vs 6.3%、p<0.05、オッズ比0.18、95%

信頼区間 0.05-0.74)、硝酸薬 (2.6 vs 4.9%)、カルシウム拮抗薬 (3.0 vs 4.3%)、ワルファリン (1.9 vs 3.9%)、高脂血症治療薬 (2.5 vs 3.8%)、ニコランジル (2.5 vs 3.6%)、ACE 阻害薬 (3.8 vs 3.2%)、 $\beta$  遮断薬 (3.8 vs 3.1%) で、抗血小板薬のみ有効で他はいずれも有意差はなかった。本研究は後ろ向き調査のため抗血小板薬服用非服用群で患者背景の差があった。本論文ではこれを考慮して subgroup 分析を実施している。その結果でも、多くの subgroup で抗血小板薬は有効であった。カプランマイヤー法による心事故回避曲線においても同様の結果が得られた。また、複数の患者背景因子の影響を除外するために Cox-hazard model による多変量解析も行ったが、抗血小板薬のみが有効であった。

異型狭心症に対するカルシウム拮抗薬の有効性はすでに多くの研究で確立されているが、本研究のような陳旧性心筋梗塞患者の場合は有意差がなかった。このような諸家の報告との相違について、背景の違いを細かく分析しその原因についても論じている。特に罹患血管数が少ない場合は、陳旧性心筋梗塞患者を対象とした本研究についてカルシウム拮抗薬の効果がある可能性についても述べている。

$\beta$  遮断薬はその作用により交感神経  $\alpha$  作用が増強され冠攣縮をおこしやすくなるため、異型狭心症例には一般的に処方されないのが現状である。しかし本結果では  $\beta$  遮断薬が有意に心事故を増加させることはなかった。もちろん今後も調査対象を増やし調査検討すべきであり、現時点で  $\beta$  遮断薬が心事故を増加させることはない結論づける事はできないが、 $\beta$  遮断薬が必ずしも冠攣縮を伴う虚血性心疾患の予後を悪化

させわけではないことを示すものであり、欧米に比して異型狭心症の多い本邦において、従来とは違った新たな方向性を指摘する論文の一つになるかもしれない。

8 薬剤のうち抗血小板薬のみが心事故予防に効果のある薬剤であったが、これについての考察として、異型狭心症では発作時攣縮により冠動脈内径が狭小化し虚血が発生するばかりでなく、凝固能亢進、線溶能低下、血小板凝集能活性化を経て血栓が形成され易くなり、また血栓形成の過程でトロンボキサン<sub>A<sub>2</sub></sub>やセロトニンなどの血管収縮性物質が放出されることによって冠攣縮が増強し、さらに血栓が形成されていくという悪循環に至ることが考えられ、逆にアスピリンなどの抗血小板薬はこの悪循環を断ち切り、異型狭心症での心筋梗塞発生を予防しうることを説明している。他の動物実験や臨床研究結果を引用した上で整合性のある考察を論じている。他の薬剤についても詳細に分析し、結果を導きだしている。

本研究で、異型狭心症を合併した陳旧性心筋梗塞患者の心筋梗塞2次予防には抗血小板薬が唯一有効な薬剤であることが初めて明らかとなり、今後われわれが診療を行っていく上で新しい evidence を得ることができた。欧米に比して異型狭心症の多いわが国にとって非常に有意義で価値のある論文である。よって、審査委員は、規定の各審査試験ならびに博士学位論文公聴会(平成17年2月1日)を行って慎重に審議した結果、本論分を博士(医学)学位論文に値するものと認めた。