

氏 名	山 路 正 之
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 6 3 1 号
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 授 与 年 月 日	平成 2 3 年 3 月 1 0 日
学 位 論 文 題 目	Serum Cortisol as a Useful Predictor of Cardiac Events in Patients with Chronic Heart Failure: The Impact of Oxidative Stress  (慢性心不全患者におけるコルチゾールの心事故予測効果：酸化ストレスの影響)
審 査 委 員	主査 教授 三 浦 克 之  副査 教授 堀 池 喜八郎  副査 教授 辻 川 知 之

## 論文内容要旨

※整理番号	636	氏 名	やまじ まさゆき 山路 正之
学位論文題目	Serum Cortisol as a Useful Predictor of Cardiac Events in Patients With Chronic Heart Failure: The Impact of Oxidative Stress (慢性心不全患者におけるコルチゾールの心事故予測効果：酸化ストレスの影響)		
<p>【目的】アルドステロンは心筋肥大・線維化、リモデリングに関与し、心不全の進展・悪化を引き起こし、高値の患者では予後が悪い。一方、ミネラルコルチコイドレセプター(MR)拮抗薬は、大規模臨床試験において、心不全の予後を改善することが示されているが、アルドステロン濃度が高くない患者においてもMR拮抗薬が有効であることが報告されている。MRに対してアルドステロンと等しい親和性を持ち、血中濃度が数百倍高いコルチゾールは、通常状態ではMRを活性化しないとされているが、細胞内の酸化ストレス(ROS: Reactive Oxygen Species)亢進状態ではMRを活性化することが実験的に示唆されている。本研究は、心不全患者において、コルチゾールの心事故予測効果について検討するとともに、酸化ストレスによる影響についても検討した。</p> <p>【方法】2003年～2008年に心不全症状にて入院となった319人の患者に対して、心不全治療後、心臓カテーテル検査時に採血し、B型ナトリウム利尿ペプチド(BNP: Brain Natriuretic Peptide)、ノルエピネフリン、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系、コルチゾール、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH: adrenocorticotrophic hormone)、酸化LDL(酸化ストレスの指標として)を含む神経体液性因子を測定し、その後平均33ヶ月追跡した。心事故は、突然死を含む心臓死と心不全による再入院と定義し、追跡期間中29人の患者に心事故(心臓死17人、心不全による再入院12人)が発生した。</p> <p>【結果】BNP、コルチゾール、酸化LDLは心事故の発生した患者群で有意に高値であった。多変量解析では、コルチゾール(<math>p=0.02</math>)、BNP(<math>p=0.0003</math>)、レニン(<math>p=0.002</math>)、酸化LDL(<math>p=0.002</math>)のみが独立した心事故の予測因子であった。BNP高値の患者群でも、コルチゾールが低い患者群に比べて高い患者群は3.4倍心事故発生の危険率が高かった(<math>p=0.04</math>)。コルチゾール高値でも酸化LDL低値であった患者群では心事故発生は少なく、コルチゾール高値かつ酸化LDL高値であった患者群においてのみ、心事故発生の危険率が有意に高かった(<math>p=0.008</math>)。コルチゾール濃度は、アルドステロン(<math>r=0.415</math>, <math>p&lt;0.0001</math>)、ACTH(<math>r=0.597</math>, <math>p&lt;0.0001</math>)、ノルエピネフリン濃度(<math>r=0.151</math>, <math>p=0.007</math>)と正相関を認めた。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【考察】大規模臨床試験で MR 拮抗薬の心不全患者への有効性が示唆され、現在のガイドラインでは MR 拮抗薬は重症心不全の標準的治療となっている。しかし、アルドステロンが低い患者においても MR 拮抗薬が有効であることから、アルドステロン以外の MR アゴニストの存在として親和性の等しいコルチゾールが考えられてきた。コルチゾールは非特異的なストレスマーカーであり、心不全患者において単に反応性に上昇しているだけなのか、直接的に病態に関与しているのかはわかっていない。MR に結合するコルチゾールは、通常 MR を活性化しない。しかし、基礎実験では、酸化ストレスによってコルチゾールが MR を活性化することが示唆されている。心不全では心臓局所で酸化ストレスが増加しており、コルチゾールが MR を活性化して予後を悪化している可能性があり、本研究ではこれまで基礎実験で示唆されてきた仮説を、初めて臨床的に裏付けた結果が得られた。

【結論】コルチゾールは心不全患者において、BNP とは独立した心事故の予測因子であり、その役割は、酸化ストレスが亢進した状態で重要であることが臨床的に示唆された。

## 学位論文審査の結果の要旨

整 理 番 号	6 3 6	氏 名	山 路 正 之
論 文 審 査 委 員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11 ポイント、600 字以内で作成のこと。)</p> <p>ミネラルコルチコイドレセプター(MR)拮抗薬は心不全の予後を改善するが、アルドステロン濃度が高くない患者においても有効であることが報告されている。MR に対してアルドステロンと等しい親和性を持ち、血中濃度が数百倍高いコルチゾールは、細胞内の酸化ストレス亢進状態では MR を活性化することが実験的に示唆されている。本研究は、心不全患者においてコルチゾールの心事故予測効果と、酸化ストレスによる影響を検討したものである。</p> <p>319 人の心不全患者においてコルチゾール、酸化 LDL(酸化ストレスの指標)を含む神経体液性因子を測定し、その後平均 33 ヶ月追跡した。追跡期間中 29 人の患者に心事故(心臓死または心不全による再入院)が発生した。</p> <p>コルチゾール、酸化 LDL は心事故発生群で有意に高値であった。多変量解析では、コルチゾール、BNP、レニン、酸化 LDL のみが独立した心事故の予測因子として選択された。コルチゾール高値でも酸化 LDL 低値であった患者群では心事故発生リスクは比較的 low、コルチゾール高値かつ酸化 LDL 高値であった患者群の心事故発生リスクは有意に高かった。</p> <p>本研究は心不全患者においてコルチゾールおよび酸化ストレスが予後を予測することを臨床研究で初めて明らかにし、心不全治療における MR 拮抗薬の意義を考える上での重要な情報を提供したといえる。以上より、博士(医学)の学位を授与するに値すると評価された。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 599 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 23 年 1 月 25 日 )</p>			