

氏名(本籍)	林 優 (島根県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与の要件	博士第412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14年3月25日
学位論文題目	Intravenous atrial natriuretic peptide prevents left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction

(初回急性前壁心筋梗塞患者における心房性ナトリウム利尿ペプチドの静注療法は左室リモデリングを抑制する)

審査委員	主査 教授	松 浦 博
	副査 教授	岡 村 富 夫
	副査 教授	山 路 昭

## 論文内容の要旨

### 【目的】

左室リモデリングは急性心筋梗塞(AMI)後の長期予後を決定する主要な要因である。AMI急性期におけるニトログリセリン(GTN)の左室リモデリング抑制効果はすでに報告されているが、GTNは、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン(RAA)系や交感神経系を賦活化させる可能性がある。一方、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)は、左室リモデリングを促進するRAA系、交感神経系を抑制することが知られている。AMI急性期には、内因性のANP分泌能が低下していることはすでに報告したが、ANPが持つRAA系抑制作用などの心保護作用を考えると、外因性にANPを投与するなど、心臓利尿ペプチドの作用を増強させる治療が左室リモデリング抑制に有用である可能性がある。したがって、AMI患者へのANP静注投与がAMI後左室リモデリング抑制に有用か否かをGTNと比較検討した。

### 【方法】

初回前壁梗塞で滋賀医科大学病院CCUに入院し、冠動脈造影でTIMI分類0もしくは1度を対象とした。心源性ショック、左室拡張末期血圧35mmHg以上の患者は除外した。インフォームドコンセントは試験開始前に全患者から得た。60人をランダムにANP群、GTN群に割り付けた。全患者に責任冠動脈に対し冠動脈形成術を行い、血行再建後、左室造影を行った。CCU到着後、試験薬の投与(平均2.5日)を行った。試験薬投与終了後、全例にACE阻害剤を投与した。1ヶ月後、再度血管造影検査を施行し、責任冠動脈の開存度と左室機能を評価し、責任冠動脈に再狭窄をきたした症例は除外した。左室造影で左室駆出率(LVEF)、左室拡張末期容積係数(LVEDVI)、左室収縮期末容積係数(LVESVI)の計測を行った。血行動態指標の測定、レニン濃度、アンジオテンシンII(AngII)、アルドステロン(ALD)、エンドセリン-1(ET-1)、ノルエピネフリンを測定するための採血は試験薬投与直前、投与1時間後、試験薬中止直前に行った。ANP、ALD、ET-1、AngII、レニン濃度は、RIA法で、ノルエピネフリンはHPLC法で測定した。

### 【結果】

試験対象60人の患者背景に両群間で有意差は認めなかった。血行動態指標は開始時点の血行動態指標に両群間で有意差なく、試験薬投与1時間後、中止直前にも両群間に有意差を認めなかった。平均動脈圧、肺動脈楔入圧、平均肺動脈圧の一連の変化も両群間で差を認めなかった。急性期のLVEF、LVEDVI、LVESVIに両群間で差を認めなかった。1ヶ月後には、両群ともLVEFは有意に改善していたが、ANP群のほうがGTN群よりも改善の効果は有意に良好であった。ANP群におけるLVEFの改善はGTN群に比べ有意に大きかった( $7.70 \pm 1.3\%$  vs.  $4.08 \pm 1.1\%$ ,  $p < 0.05$ )。1ヶ月後のLVEDVIは、GTN群では有意にLVEDVIが拡大していた。ANPはLVEDVIの拡大を抑

制したが、GTNは抑制しなかった。1ヶ月後のLVESVIは、GTN群で拡大の傾向がありANP群で有意に縮小していた。ノルエピネフリン、レニン濃度、Ang II、ALD、ET-1濃度は試験薬投与前は両群間で差を認めなかった。投与1時間後、ANP群のALDは有意に抑制された。Ang II、ALD、ET-1濃度はGTN群に比べANP群において有意に抑制されていた。一方、ノルアドレナリン、レニン濃度は投与中両群間で変化に差は認めなかった。

#### 【考 察】

本研究では、ANPはGTNに比較して有意にALD、Ang II、ET-1を抑制した。われわれはALDは心臓に取り込まれ、取り込み量とLVEDVIとが正相関し重要な左室リモデリング調節因子であることを報告した。ALDは心臓でのコラーゲン合成を促進し、局所のミネラルコルチコイド受容体を介して線維芽細胞の分化を促進することが示されている。ANPは直接作用によりALDの分泌を抑制し、また、Ang IIが持つALD分泌促進作用を減弱させる。ゆえにANPが持つ有用な効果の一部にANPが血中ALDを下げるものが関与していると考えられる。ANP群において有意にAng IIとET-1濃度が減少するが、Ang IIとALDは、おのおのに心筋の再構築と心室の線維化作用が認められるが両方が高値であると単独で高値の場合にくらべ、より早く線維化組織の誘導が起こる。本研究では、ANPはAng IIとET-1両方を有意に抑制しているため、このANPの効果もANP群の左室リモデリング抑制に関与していると考えられる。AMI患者のET-1に関して、その血中濃度の上昇が梗塞サイズおよび予後と関連することが示されている。ET-1は左室線維化やリモデリングを促進し、エンドセリン受容体のブロックにより左室リモデリングが防がれ、心機能が改善することが認められる。血中ET-1は不全心に取り込まれ、LVEDVIとの間に有意な正相関がある。ANPはET-1の生合成と分泌を抑制する。これらより、ANPが持つET-1低下作用もまた、リモデリングを抑制した機序の一つと考えられる。最後に、内因性のANP直接作用で心筋細胞の肥大と、心筋線維芽細胞のコラーゲン合成を抑制し心筋細胞の肥大化を制御していることが示されている。それゆえ、外因性のANPは生物学的受容体を介して直接的に左室リモデリングに影響している可能性もある。

#### 【結 論】

急性前壁梗塞患者において、directPTCA後直ちにANP静注療法を開始することが左室拡張を予防し、LVEFを改善することが示された。この機序の一部に、ANPがALD、Ang II、ET- Iを抑制することが関与していると考えられる。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

左室リモデリングは急性心筋梗塞後の長期予後を決定する主要な要因である。本研究は、初回発症の急性前壁心筋梗塞患者に対して、冠動脈再疎通療法成功後の急性期に心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) を投与し、その梗塞後左室リモデリング抑制効果を、同様に急性期に投与したニトログリセリン (GTN) と比較検討したものである。

急性前壁梗塞患者60例に対して、再疎通後から平均2.5日間、ANP (0.028  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ; n=30) もしくはGTN (0.476  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ; n=30) の持続投与を行い、急性期と1ヶ月後に左室造影により梗塞後左室リモデリングの程度を評価した。また、これらの薬剤投与中に神経体液性因子と血行動態の測定を行い、両薬剤の急性心筋梗塞急性期治療中の相異について検討した。

ANP投与群ではGTN投与群に比し、1ヶ月後の梗塞後左室リモデリングの程度は有意に抑制された。その作用機序は、血行動態に対する作用ではなく、ANPがGTNに比しアンギオテンシン II (Ang II)、アルドステロン (ALD) およびエンドセリン-1 (ET-1) の持つリモデリング促進効果を抑制したことによると考えられた。

本研究は、急性前壁心筋梗塞患者において急性期治療薬としてのANPが、梗塞後左室リモデリング抑制に有用であるとの新しい知見を示したものであり、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。