

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	阿部直之
論文審査担当者	主査 駒津 光久 副査 山田 充彦 ・ 岡田 健次
論文題目	A 2-year follow-up of oxidative stress levels in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: A subanalysis of the ALPS-AMI study (ST 上昇型急性心筋梗塞患者における酸化ストレスの 2 年間の追跡調査)
(論文の内容の要旨)	<p>【目的】</p> <p>生体内において、酸化反応と抗酸化反応の均衡が酸化側へと傾いた結果生じる酸化ストレスには心血管イベントとの関連があると報告されている。しかしながら、過去の報告は研究開始時点での酸化ストレスを元にした比較的短期間での検討であり、長期に追跡調査した酸化ストレスと心血管イベントとの関連については、これまで十分に検討はなされていない。</p> <p>そこで、本研究では経皮的冠動脈形成術 (PCI) で再血行再建に成功した急性心筋梗塞 (AMI) の患者において、治療後の心血管イベントと長期に追跡調査した酸化ストレスとの関連について検討をした。</p> <p>【方法】</p> <p>本研究は 500 症例の AMI 患者を対象に脂溶性スタチン (atorvastatin) と水溶性スタチン (pravastatin) の有用性について検討した多施設共同研究 (ALPS-AMI study) のサブグループ解析である。</p> <p>2008 年 7 月から 2010 年 6 月までに AMI に対して当院で PCI により再血行再建に成功した 69 例 (65±7 歳、男性 78.4%) を対象とした。酸化ストレスの指標には、diacron-reactive oxygen metabolite (d-ROM) と biological antioxidant potential (BAP) を採用し、2 年間の観察期間中、入院時 (PCI 前)、治療後 6 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月と連続して測定した。全患者に対して、心血管イベント (全死亡、急性心筋梗塞、脳卒中、入院を要する心不全、あらゆる再血行再建治療) の発症の有無につき、前向きに 2 年間追跡調査をした。</p> <p>【結果】</p> <p>観察期間中の心血管イベントは 26 例 (再血行再建治療: PCI 17 例、冠動脈バイパス術 (CABG) 3 例、心血管死亡: 4 例、入院を要する心不全: 2 例) に観察された。イベント群と非イベント群の両群間の研究開始時点の患者背景において、年齢、性別、酸化ストレスを含む各種血液検査、血管内治療内容等に有意差はなかった。長期追跡における酸化ストレスの比較では、各測定時点において酸化反応の指標である d-ROM 平均値に両群間で有意差はなかった。しかしながら、抗酸化反応の指標である BAP 平均値は、全観察期間を通じて各測定時の平均値が右肩上がりを示した非イベント群に対して、イベント群では治療後 6 ヶ月時に一過性に低下し、さらに同時点での平均値は非イベント群と比較し有意に低値となった (2456μmol/L vs. 2849.1μmol/L, $p<0.001$)。心血管イベントの大半は治療後 6 ヶ月から 12 ヶ月の間で観察された。受信者動作特性曲線 (ROC 曲線) を用いた心血管イベントを予測し得る治療後 6 ヶ月時の BAP 平均値のカットオフ値は 2718μmol/L となり、曲線下面積 0.65、感度 50.0%、特異度 75.9%であった ($p=0.03$)。BAP のカットオフ値による比較では、BAP 平均値 2718μmol/L 以下の患者群はそれを超える患者群と比較して有意に予後不良であった (log-rank $p=0.02$)。年齢、腎機能で調整した Cox 比例ハザードモデル解析において、治療 6 ヶ月時の BAP 平均値 2718μmol/L 以下は心血管イベントの独立した予後予測因子であった (ハザード比 2.45、95%信頼区間 1.10-5.78、$p=0.04$)。</p>

【考察】

本研究では AMI 患者における心血管イベントの予測因子を検討し、治療後 6 ヶ月時の BAP 低値が予測因子と考えられた。

従来、酸化ストレスと心血管イベントとの関連を示唆する報告は複数存在するが、2 年間の長期にわたり酸化ストレスを測定し、心血管イベントとの関連の検討は本研究が初めてである。酸化ストレスは年齢や高血圧、糖尿病、喫煙、腎機能障害など複数の要因によって修飾を受けるとされるが、全観察期間を通じてイベント群と非イベント群の両群間で患者背景に差を認めなかった。過去の報告とは異なり、本研究では研究開始時点での d-ROM と BAP 平均値は両群間で同等であり、AMI 患者の長期予後の予測因子としてのこれらの有用性は示されなかった。しかしながら、治療後 6 ヶ月時の BAP 低下と心血管イベントに有意な関連が示されて、心血管イベントを予測するうえで BAP の長期追跡の重要性が示唆された。また、酸化反応よりも抗酸化反応の減弱が心血管イベントと関連する可能性のあることが示唆された。

本研究では、心血管イベントの 73.1%は治療後 6 ヶ月から 12 ヶ月の間に観察され、さらにその 89.5%が再血行再建治療であった。ステント留置後に見られる酸化ストレスの増加が新生内膜増生を惹起し、その結果としての再狭窄が報告されている。治療後 6 か月時の一過性の BAP 低下は心血管イベントの好発時期との一致を認めたが、これについては事象の原因であるか結果であるかについては不明である。

本研究は比較的少数の患者での検討であり、より多くの患者群において更なる研究を遂行し、本研究で得られた AMI 患者の心血管イベント予測における BAP 低下の有用性につき、再検証していく必要がある。