

学位（博士）授与の記録

て づか なお き
手 塚 尚 紀

学位の種類：学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2623号

学位授与の日付：平成23年8月31日

主 論 文：Rotational atherectomy における QT dispersion の意義

著 者：手塚 尚紀, 野呂 真人, 中村 正人, 杉 薫

公 表 誌：東邦医会誌 58:90-96, 2011

論文内容の要旨

【背景】冠動脈形成術による虚血の改善は心筋の空間的再分極異常を改善することが知られている。Rotational atherectomy (RA) は高度石灰化を伴う冠動脈病変の形成術に有用であるが、末梢循環不全による心筋虚血を高率に伴う欠点もある。この心筋虚血を鋭敏に感知する1つの指標として、QT dispersion (QTD) が知られている。しかし、RA後のQTDの変化に対する詳細な検討の報告はない。

【目的】今回RA後のQTDを経時的に測定し、QTDと心事故の関連性を検討することを目的とした。

【対象および方法】対象は、冠動脈造影での目視の評価で75%以上の有意狭窄が認められ、かつ労作時の胸痛などの自覚症状や核医学検査などで心筋の虚血が証明された患者の中で、高度石灰化のためにRAの適応と判断され初期治療が成功した連続83例（男性52例、平均年齢71±9歳）である。QTDは12誘導の中で、最大のQT corrected for heart rate (QTc) と最小QTcの差と定義し自動解析を行い、その測定はRA直前、直後、24時間後に行った。心事故は心臓死もしくは持続性心室性不整脈の発現と定義し、その発生はHolter心電図や外来での定期観察にて行った。

【結果】RA直前と比較してRA直後および24時間後のQTDは有意に延長した（54±22 ms vs 81±35 ms, 81±34 ms）が、RA直後および24時間後との間に有意差を認めなかった。RA前後において、creatinine kinase (CK)の上昇の有無によるQTDの有意差は認めなかった。551±121日間における観察期間中、8人が心事故（心臓死6例、持続性心室性不整脈5例、重複例3例）をきたした。持続性心室性不整脈のある症例はない症例に対し、直前および24時間後のQTDは有意（ $p=0.033$, $p=0.042$ ）に延長していた。24時間後のQTDは、心事故を生じなかった症例に比し心事故例で著明な延長が認められた（ $p<0.01$ ）。

【考察】本研究では末梢循環不全を反映する指標とされるQTDを用いて検討したところ、RA後の症例ではQTDが有意に増加し、24時間残存することが示され、これはRA後にCKの上昇を認めない症例でも同様であった。QTDは心筋梗塞や心筋虚血で増加するとの報告があり、また通常のパルーン拡張による形成術では虚血の改善に伴いQTDは減少することが報告されている。RA後のCK上昇例は、冠動脈の側枝閉塞もしくは、末梢の梗塞が考えられるが、CKの上昇しない、すなわち梗塞のない症例でもQTDの増加が認められた。RA後には心筋虚血の改善が期待され、QTDは減少すると予想したが、今回の研究ではQTDは増加し、24時間継続することが示された。この結果はQTDの増加はRAによる冠動脈の末梢循環不全に伴う心筋虚血が継続し、空間的再分極の異常が続いている可能性を示すものと考えられた。RA後の血管造影による視覚的評価でのslow flow現象の発現頻度は10%前後との報告があるが、QTDの評価ではslow flow現象を認めない症例でもQTDが増大していることより、視覚的評価では認識されない末梢循環不全に伴う心筋虚血の継続が、空間的再分極の異常として示されており、本指標は心筋虚血を鋭敏にかつ定量的に評価できる有用な指標と考えられる。またQTDの延長は空間的な心室筋再分極の異常を意味し、心室性不整脈の発生に深く関わっているといわれている。持続性心室性不整脈の有無におけるQTDの比較のみRA直前において有意差を認めたことは、本研究においても持続性心室性不整脈が記録された5例ではもともと心室性不整脈の発生に関わる器質があった可能性が考えられた。さらにRA後には冠動脈の末梢循環不全を生じ、それに伴い空間的心室筋再分極のばらつきを引き起こし、リエントリーあるいは撃発活動による心室性不整脈が発生しやすい状態を作りだしていると思われる。心事故の発生も同様に、この状態が関係した可能性が考えられた。このことからRA施行後には冠動脈の血流が視覚的評価で問題ない場合においても、不整脈

管理が必須であり、特に心電図上で QTD が延長している症例では嚴重な注意が必要であると思われた。

【結論】 以上のように RA 後に QTD は延長し 24 時間後にも継続したことは、RA による末梢循環不全に伴う心筋虚血が継続し、空間的再分極異常が続いている可能性を示唆するものと考えられた。心事故を呈した症例の 24 時間後における QTD の延長は RA 後の心事故予想の簡便な指標として有用である可能性が示唆された。

よし かわ ひさ お
吉 川 尚 男

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第 2624 号

学位授与の日付：平成 23 年 10 月 26 日

主 論 文：Impact of cilostazol on left ventricular geometry and function: Assessment by tissue Doppler imaging and two-dimensional speckle-tracking echocardiography
(Cilostazol が左室の構造、機能に及ぼす影響—組織ドプラ法、2D-speckle-tracking echocardiography 法による検討)

著 者：Yoshikawa H, Suzuki M, Hashimoto G, Otsuka T, Sugi K

公 表 誌：Echocardiography 28: 431-437, 2011

論文内容の要旨

【目的】 Cilostazol は phosphodiesterase (PDE) 阻害薬であり、末梢動脈疾患の治療、脳血管疾患の予防、心血管、頸動脈のステント留置後の抗血小板薬として使用されている。これらの効果は、cilostazol の抗血小板作用、血管拡張作用、脂質低下作用、血小板凝集抑制作用によるためである。これらの作用は、cilostazol が PDE3 を抑制することにより結果的に cyclic adenosine monophosphate (cAMP) を上昇させることにより起こる。一方で心収縮力を増強させ陽性変力、変時作用も引き起こす。Cilostazol の陽性変力、変時作用についての報告はみられるが cilostazol 内服による心機能への影響についての報告例はほとんどない。本研究の目的は、cilostazol 内服による心機能への影響について通常的心臓超音波法、組織ドプラ法と two-dimensional speckle-tracking echocardiography (2D-STE) を用いて検討することである。

【方法】 対象は左室駆出率 (left ventricular ejection fraction : LVEF) が正常な 35 例とした (男性 30 例, 女性 5 例)。LVEF < 50%, 心筋梗塞後, 心房細動, 高度弁膜症の患者は除外した。基礎疾患は末梢動脈疾患 : 22 例, 脳血管障害 : 13 例であった。全症例に対して cilostazol (200 mg/日) を内服にて投与した。Cilostazol 内服による心機能の変化を内服前と 6 カ月後に施行した心臓超音波検査, 組織ドプラ法, 2D-STE 法にて評価した。2D-STE 法を用い radial, circumferential, longitudinal の 3 方向に対して左室の中隔, 前壁中隔, 前壁, 側壁, 後壁, 下壁の 6 セグメントの peak strain と time to peak strain の平均値を測定した。2D-STE によって得られる peak strain をそれぞれ peak radial strain (PRS), peak circumferential strain (PCS), peak longitudinal strain (PLS), time to peak strain を time to PRS (T-PRS), time to PCS (T-PCS), time to PLS (T-PLS) と定義した。統計学的な比較は、測定変数には Student の *t* 検定, カテゴリー変数には χ^2 検定をそれぞれ使用した。測定値間の相関関係には単回帰解析も行った。 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

【結果】 患者背景は、年齢 75.5 ± 9.6 歳, 30 例 (86%) は男性であった。高血圧患者は 23 例 (66%), 糖尿病患者は 12 例 (66%) であった。心拍数は、内服後に有意に増加した (61.9 ± 10.8 vs 75.0 ± 11.2 bpm, $p < 0.0001$)。血圧は収縮期血圧, 拡張期血圧ともに有意な変化を示さなかった (収縮期血圧 : 132.4 ± 12.5 vs 130.9 ± 12.0 mmHg, $p = 0.3661$, 拡張期血圧 : 73.8 ± 12.0 vs 71.8 ± 11.4 mmHg, $p = 0.151$)。通常的心臓超音波法では、cilostazol 内服後に左室拡張末期径 (left ventricular end-diastolic dimension : LVDd) と左室収縮末期径 (left ventricular end-systolic dimension : LVDs) は有意に減少した (LVDd : 47.3 ± 5.2 vs 43.3 ± 4.9 mm, $p < 0.0001$, LVDs : 29.3 ± 6.4 vs 26.0 ± 5.5 mm, $p < 0.0001$)。LVEF は有意に増加した (70.6 ± 9.5 vs $72.7 \pm 7.8\%$, $p = 0.0381$)。左室流入血流速波の拡張早期波 (E 波), 心房収縮期波 (A 波) に有意な変化は認めなかったが E, A 波の比 (E/A) は有意に低下した (0.73 ± 0.22 vs 0.64 ± 0.10 , $p = 0.0158$)。内服前後で左室重量係数, 左心房径, 心室中隔壁厚, 左室後壁厚に有意な変化は認めなかった。組織ドプラ法では、収縮期僧帽弁輪部速度 (S') は cilostazol 内服後に有意に増加した (7.9 ± 1.7 vs 9.5 ± 3.1 cm/sec, $p < 0.0001$)。拡張早期僧帽弁輪部速度 (E'), E 波, E' の比 (E/

E')は有意な変化を示さなかった。2D-STE法では、PRS, PCS, PLSともに内服後に有意な増加を認めた(PRS: 63.0 ± 14.6 vs $69.4 \pm 12.2\%$, $p=0.0003$, PCS: -17.4 ± 4.4 vs $-20.5 \pm 4.2\%$, $p=0.0001$, PLS: -16.1 ± 2.4 vs $-17.3 \pm 2.4\%$, $p=0.0005$)。T-PRS, T-PCS, T-PLSは有意に短縮した(T-PRS: 467.8 ± 51.3 vs 386.1 ± 53.3 msec, $p<0.0001$, T-PCS: 524.1 ± 59.7 vs 436.5 ± 39.9 msec, $p<0.0001$, T-PLS: 540.9 ± 54.0 vs 440.2 ± 50.5 msec, $p<0.0001$)。心拍数とその他の測定値との間の単回帰解析ではLVEFは有意な相関関係を認めた($r=0.203$, $p=0.0309$)がS', PRS, PCS, PLS, T-PRS, T-PCS, T-PLSは有意な相関関係を認めなかった。

【結論】CilostazolのPDE阻害による陽性変力、変時作用を通常の心臓超音波検査法、組織ドブラ法、2D-STE法により示した。左室駆出率正常例において、その効果はLVEFに比してS', 3方向のpeak strain値およびtime to peak strain値により顕著であった。また、その効果はLVEFを除いて心拍数の変化によるものと独立していた。左室拡張能の指標については、cilostazol内服後にE/Aは有意に減少していたがE/E', E'は変化を認めなかった。E/Aの減少は心拍数の上昇によるものが考えられ、拡張能に対しての影響は少ないと思われた。CilostazolはLVDd, LVDsを減少させ構造上の変化を起こした。さらに左室収縮能や左室収縮速度の増加を引き起こすため、これらの影響について心エコーによる評価が必要である。

野本 淳
の もと じゅん

学位の種類: 博士(医学) 学位番号: 乙第2625号

学位授与の日付: 平成23年4月27日

主 論 文: Effects of edaravone on a rat model of punch-drunk syndrome
(パンチドランクシンドロームのラットモデルに対するエダラボンの効果)

著 者: Nomoto J, Kuroki T, Nemoto M, Kondo K, Harada N, Nagao T

公 表 誌: Neurol Med Chir (Tokyo) 51: 1-7, 2011

論文内容の要旨

【背景および目的】Punch drunk syndrome (PDS)は、ボクシング選手が頭部への衝撃を繰り返し受けた後、遅発的に運動障害や高次脳機能障害などを起こす病態をいう。本研究では、PDSの要因の1つとしてフリーラジカルに着目し、フリーラジカル消去薬であるエダラボンの効果を検討した。

【材料および方法】実験1では、頭蓋振盪後にエダラボンを投与し、その急性期の効果を組織学的に評価した。実験2では、頭蓋振盪による学習能力障害に対するエダラボンの効果や経時的な影響を検討した。実験1では、10~12週齢、体重260~330gの雄性のWistar系ラットを用いた。頭蓋振盪は、麻酔下にラット用頭蓋振盪機(周波数20Hz, 振幅4mm, 側方向60分間)で行った。エダラボン腹腔内投与(1mg/体重100g)の有無で、投与なしをA群、投与ありをB群とした。最終振盪後5日目の脳組織に、hematoxylin and eosin (HE), glial fibrillary acidic protein (GFAP), 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), 4-hydroxynonenal (4-HNE), advanced glycation end-product (AGE), terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate-biotin nick end-labeling (TUNEL)染色を行い、単位面積あたりの陽性細胞数で比較し $p<0.05$ を有意差ありとした。実験2では、実験1と同じ週齢のTokai High Avoider (THA)ラットを用いた。頭蓋振盪とエダラボン投与の有無の組み合わせで以下の3群とした。頭蓋振盪なしエダラボン投与なし(A群), 頭蓋振盪後にエダラボン投与なし(B群), 頭蓋振盪後にエダラボン投与あり(C群)。学習機能の評価は、Sidman型電撃回避学習試験(1回60分間)により行い、最終頭蓋振盪もしくは最終麻酔後5日目、および毎月1試行を9カ月間継続して行った。回避できなかった数を被ショック数とし、前半30分と後半30分に分け、 $p<0.05$ を有意差ありとした。

【結果】実験1の結果は、HE染色では神経細胞の明らかな脱落はみられず、8-OHdG, TUNEL, 4-HNE染色では、両群ともに陽性細胞がほとんどみられなかった。GFAP染色とAGE染色においては、エダラボン非投与群と比して、投与群は陽性細胞数の有意な減少が認められた。実験2の結果は、Sidman型電撃回避試験において記銘力と相関する後半30分間の被ショック数については、A群と比してB群が、5日後、1カ月後(早期)、6, 7, 9カ月後(慢性期)では有意な

増加がみられた。A群と比してC群は、早期に増加がみられた。また、B群と比してC群は、慢性期において有意な減少がみられた。

【考察】フリーラジカルの酸化作用によって産生される物質の1つであるAGEの染色で頭蓋振盪後に陽性細胞がみられ、エダラボン投与により陽性細胞数が減少した。本実験と全く同じ実験条件下で頭蓋振盪によりラットの脳表の血流量が低下するわれわれの報告と、実験的脳虚血再灌流後には脳内のフリーラジカルが増加する報告から、本実験条件の振盪は脳血流量の低下後の再灌流によりフリーラジカルが産生したことが推察された。産生されたフリーラジカルによる脳への影響は、4-HNE, 8-OHdG, TUNEL染色の結果から、本実験ではフリーラジカルの産生量が少なく、細胞障害性は少ないと評価した。また、エダラボン投与群でGFAP染色陽性細胞数は有意に減少した。アストログリアの活性化のマーカーであるGFAPとフリーラジカルとは直接の関連はないが、エダラボンが振盪後のアストログリアの活性化を抑制したことは、エダラボンが抗炎症作用を持っている報告と関連があると考えられた。しかし、アストログリアの活性化は障害された神経細胞にとって保護的に働くため、エダラボンのアストログリアを抑制したことが脳の機能保護の観点から好ましいのかは、組織学的所見だけでは判定できなかった。そのため、実験2で学習機能評価に適したTHAラットを用いて、学習機能を評価しエダラボンの影響を検討した。Sidman型電撃回避学習試験の後半30分間では、振盪による早期の学習障害は、エダラボン投与の有無にかかわらず低下がみられた。これは、振盪により産生された微量のフリーラジカルは、直接的な神経細胞の障害ではないと考えられ、実験1の組織学的結果と矛盾しなかった。以前に頭蓋振盪9カ月後のラットに瘢痕性変化を認めた報告をしており、このことはPDS患者の慢性期の組織変化にグリア瘢痕が多いことと類似性がある。グリア瘢痕により形成された物理的障壁が神経突起伸展を妨げ神経細胞のネットワークの形成障害の原因になることから、グリア瘢痕は遅発性学習機能障害の原因となりうる。実験1でエダラボンがアストログリアの活性化を抑制したことから、エダラボンによるグリア瘢痕の形成抑制が、遅発的な学習機能障害を抑制させたと考えられる。

【結論】PDSは、フリーラジカルによりグリア瘢痕が形成されることが原因の1つであると推察され、エダラボンがPDSの予防に臨床応用できると考えられた。