氏　名（本籍）	筒　井　　崇（京都府）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	博士第445号
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学位授与年月日	平成15年３月27日
学 位 論 文 題 目	Plasma oxidized low-density lipoprotein as a prognostic predictor in patients with chronic congestive heart failure （慢性心不全患者の予後予測因子としての血漿酸化LDL濃度）
審査委員	主査　教授　岡　村　富　夫 副査　教授　上　島　弘　嗣 副査　教授　浅　井　　徹

論 文 内 容 要 旨

【背　景】

慢性心不全の病態に酸化ストレスの関与が注目されている。大動脈結紮により作成した心不全において心不全の発症とともに酸化マーカーの上昇が認められ、活性酸素種は心筋細胞の形態異常を引き起こし収縮不全を来すことが実験的に報告されている。また活性酸素種の消去系の一つであるsuperoxide dismutase欠損のマウスの心臓では心室の拡大や収縮不全といった拡張型心筋症様の変化が認められる。このように酸化ストレスは心不全の重要な増悪因子であり、心不全の予後を規定する因子となることが予想される。患者を対象としてフリーラジカルを直接測定することは困難なため、臨床的には脂質過酸化物（TBARS）などを測定し酸化マーカーとして利用している。心不全患者において種々の酸化マーカーの血中や心嚢液中での上昇が報告されているが、酸化マーカーと予後の関係についての報告はなされていない。我々は以前に血漿酸化LDL濃度が拡張型心筋症の患者で上昇し、更にこれらの患者の冠循環中で増加し、この局所での増加量と心機能低下とが相関することをつきとめた。一方これまで酸化マーカーとして最もよく利用されてきたTBARSではこのような増加を認めなかったことから、血漿酸化LDL濃度は拡張型心筋症による心不全患者の心臓においてより鋭敏な酸化ストレスの指標となりうることを報告した。

【目　的】

慢性心不全患者の予後と血漿酸化LDL濃度の関係を検討した。

【対　象】

拡張型心筋症または陳旧性心筋梗塞を原因とする慢性心不全患者、84例を対象とした。悪性新生物、炎症性疾患、腎不全合併例、先天性心疾患、心筋梗塞発症後３ケ月以内および明らかな虚血症状を有する狭心症例は除外した。胸痛にて心臓カテーテル検査を施行し正常心と診断された18例を正常対照群とした。

【方　法】

心臓カテーテル検査または心エコー図検査にて心機能を評価し、同時に末梢静脈より採血し、血漿酸化LDL、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）、ノルエピネフリン濃度を測定し、その時点から心血管イベントによる死亡または再入院をエンドポイントとして、前向きに予後を追跡した。酸化LDL濃度は酸化phosphatidylcholineに対するDLH3とヒト抗アポＢ抗体を用いたELISA法にて測定した。

【結　果】

末梢血中の酸化LDL濃度は正常及び中等度心不全に比べ重度心不全で有意に高値であった。酸化LDL濃度と左室駆出率（EF）とに負の相関を認め、酸化LDL濃度と血漿ノルエピネフリン濃度に正の

相関を認めた。

経過観察中に26件の心血管イベントが発生し、その内14件が心血管イベントにより死亡された。Kaplan-Meier法により死亡率、イベント発生率は、ともに血漿酸化LDL濃度高値群で低値群より有意に高かった。BNP、ノルエピネフリン高値、EF低値は予後と関係を認めたが、多変量解析の結果、酸化LDL濃度は他の心不全指標とは独立した予後の規定因子であった。

【考　察】

⑴心不全における血漿酸化LDL濃度上昇の機序

末血中での酸化LDL濃度は心不全の心臓での酸化ストレスを反映している可能性がある。我々は以前拡張型心筋症患者の大動脈起部、冠状静脈洞、大腿静脈で同時に血漿酸化LDL濃度を測定し、冠状静脈洞では大動脈起部や大腿静脈より有意に酸化LDL濃度が高く、大動脈起部と大腿静脈では差はなかったことから末梢組織よりも心筋組織で発生したフリーラジカルにより、LDLの酸化が亢進していると考えた。本研究の対象患者の末梢静脈血で上昇している酸化LDLも末梢組織よりもむしろ心臓由来であることが示唆される。

本研究では拡張型心筋症だけでなく陳旧性心筋梗塞患者も含まれるが、いずれの疾患においても同様に酸化LDLは心不全の重症度に比例して高値を示した。他施設の報告にあるように、冠動脈疾患においては冠動脈内のプラークが破綻することにより酸化LDLが血中に逸脱し、血漿酸化LDL濃度上昇に寄与することも考えられる。このような症例は臨床的に急性冠症候群を呈する患者群である。本研究では明らかな虚血症状を有する症例は除外しており、陳旧性心筋梗塞で拡張型心筋症と同様に酸化LDL濃度が上昇していたのは主として心筋での酸化ストレスの亢進に伴うものと考えた。

⑵血漿酸化LDL濃度と心不全患者の予後

これまでの多くの研究で様々な酸化マーカーが心不全患者で重症度とともに上昇し、またEFと逆相関すると報告されている。本研究において酸化LDL濃度も同様の結果であった。それゆえ酸化ストレスは心不全の進行を促進する因子と考えられるが、酸化マーカーと予後に関する報告はこれまでなかった。本研究で血漿酸化LDL濃度が心不全患者の予後を規定すること、更には酸化ストレスは心不全の予後を左右する重要なファクターであることが示唆された。

【結　論】

酸化ストレスの指標である血漿酸化LDL濃度が心不全患者の予後の独立した予測因子であったことから、酸化ストレスは心不全増悪の重要な因子であることが示唆された。

学 位 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

心不全の病態に酸化ストレスの関与が示唆されている。そこで、血漿酸化LDL濃度（高感度ELISA法）を酸化ストレスの臨床指標として測定し、心不全患者の予後との関係を検討した。慢性心不全患者84例を対象に、心血管イベントによる死亡または再入院をエンドポイントとして、予後を前向きに調査した。平均追跡期間は780日間であった。酸化LDL濃度は心不全の重症度につれて上昇し、心機能低下と正相関したが、動脈硬化危険因子の保有とは関連を認めなかった。心血管イベントは26例に発生し、14例が死亡した。酸化LDL高値群で死亡率、イベント発生率は有意に高値であった。NYHA心機能分類、左室駆出率、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）、ノルエピネフリン濃度を含む多変量解析の結果、酸化LDLとBNPが心不全予後に関する独立した推測因子であった。

以上の結果より、酸化ストレスは心不全の悪化に関与することが示唆された。

本研究は、酸化LDL濃度と心不全患者予後との関係を初めて明らかにしたものであり、博士（医学）の学位授与に値すると認められた。