

京都大学	博士（医学）	氏 名	塚下 将樹
論文題目	Spironolactone alleviates late cardiac remodeling after left ventricular restoration surgery. （スピロノラクトン [®] は左室容量減少手術の慢性期における心臓リモデリングを緩和させる）		
（論文内容の要旨）			
緒言			
心筋梗塞後の左心室瘤または虚血性心筋症に対して左室形成術（LVR）は非常に有効な手術手技である。しかし、左室形成術後慢性期に心臓が再拡大、心機能低下を示す可能性がラットでの実験および臨床的にも明らかになっている。レニン・アンギオテンシン系の活性化は心筋間質の線維化、心臓リモデリングを促進することが分かっており、当グループでもアンギオテンシン転換酵素阻害薬（ACE-I）やアンギオテンシン受容体拮抗薬（ARB）などによる左室形成術後の心臓再拡大抑制効果につき発表してきた。しかし臨床的には左室形成術後の患者は術後の低心拍出量状態に置かれていることが多く、ACE-I や ARB などによる低血圧、腎機能障害は致死的にもなりうる。また ACE-I や ARB の長期投与がアルドステロンエスケープ現象を引き起こし、次第にこれらの薬剤の有効性が低下することが知られるようになってきた。これらを踏まえ、本研究ではスピロノラクトンの左室形成術後の心臓再拡大抑制効果につき検討した。			
方法			
生後 7 週の SD ラットの左前下行枝を結紮して心筋梗塞を作成した。4 週間後、ラット心臓前面には左心室瘤が出現した。心臓全周の 30%以上の十分大きな心室瘤が出現したラットのみを使用した。心室瘤をプレジェット付き 5-0 プロリン糸で縫縮した（LVR 手術）。ラットをスピロノラクトン（100 mg/kg/日）投与群（14 匹）とプラセボ（LVR 手術のみ）投与群（14 匹）に無作為に振り分けた。			
結果			
4 週間後に心エコー、心臓カテーテル検査、左室心筋組織採取を行い評価した。心エコーではスピロノラクトン投与群はプラセボ投与群と比較して有意に左心室再拡大が抑制され（左室拡張末期断面積 LVEDA: 0.51 ± 0.03 cm², 0.63 ± 0.03 cm², P<0.05）、左室機能は温存された（左室短縮率 FAC: 48.8% ± 3.0%, 35.8% ± 2.4%, P<0.01）。心臓カテーテル検査ではスピロノラクトン投与群はプラセボ投与群と比較して左室収縮機能（最大収縮末期圧-容量関係 Emax: 0.38 ± 0.03 mmHg/□L, 0.11 ± 0.04 mmHg/μ L, P<0.01）および左室拡張機能（τ: 18.5 ± 1.5 sec, 23.1 ± 1.4 sec, P<0.05）が有意に良好であった。組織学的にはスピロノラクトン投与群で、心筋梗塞部位（すなわち左室縫縮部分）から離れた心筋の間質線維化（5.6% ± 1.3%, 12% ± 1.0%, P<0.01）およびプレジェット周囲の線維化が抑制された。リアルタイム PCR を用いたメッセンジャーRNA 発現は心筋内の TGF-β 1, BNP 発現がスピロノラクトン投与群で有意に抑制されていた（TGF-β 1: 0.13 ± 0.02, 0.28 ± 0.02, P<0.01; BNP: 0.99 ± 0.14, 1.54 ± 0.18, P<0.05）。収縮期血圧および心拍数はグループ間で有意差はなかった。			

結論
スピロノラク톤は TGF-β 1, BNP の遺伝子発現を抑制し、左室形成術後慢性期の左室再拡大、左室機能低下を血圧を下げることなく抑制した。スピロノラク톤は左室形成術後の心臓リモデリングを抑制する薬剤として選択肢の一つとなりうる薬剤である。
（論文審査の結果の要旨）
虚血性心筋症に対する左室形成術は有効な手段であるが、術後慢性期に心臓が再拡大(リモデリング)し、徐々に心機能が低下することが知られている。我々はレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系の活性化に着目し、アンギオテンシン転換酵素阻害薬(ACE-I)やアンギオテンシン受容体拮抗薬(ARB)が左室リモデリングを抑制することを報告した。しかし最近 ACE-I や ARB の長期投与がアルドステロンエスケープ現象を引き起こし、次第に治療効果が低下することが報告されている。そこで本研究では直接的なアルドステロン受容体拮抗薬であるスピロノラク톤の左室形成術後の左室リモデリング抑制効果につき検討した。
ラットに心筋梗塞を作成し、4 週間後に出現した左室瘤に対し左室形成術を行い、その後スピロノラクトン投与群とプラセボ投与群に無作為に振り分け、4 週間後に各種評価を行った。スピロノラクトン投与群では間質の線維化が有意に抑制され、左室収縮機能、拡張機能の維持がともに良好であった。心筋内の TGF-β、BNP の mRNA 発現はスピロノラクトン投与群で有意に抑制されていた。
本研究によりラット心筋梗塞モデルにおいてスピロノラク톤は左室形成術後慢性期の左室リモデリングによる心機能低下を緩和することが明らかになった。以上の研究は左室形成術後の左室リモデリング予防に寄与するところが多いと思われる。
したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、平成 21 年 2 月 18 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。
要旨公開可能日： 年 月 日 以降