



# 岐阜大学機関リポジトリ

## Gifu University Institutional Repository

Title	Increased plasma adenosine concentration in the subacute phase may contribute to attenuation of left ventricular dilation in the chronic phase in patients with acute myocardial infarction( 内容 と審査の要旨(Summary) )
Author(s)	畑佐, 匡紀
Report No.(Doctoral Degree)	博士(医学) 甲第1110号
Issue Date	2019-06-19
Type	博士論文
Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12099/78510">http://hdl.handle.net/20.500.12099/78510</a>

この資料の著作権は、各資料の著者・学協会・出版社等に帰属します。

氏名（本籍）	畑 佐 匡 紀 （岐阜県）		
学位の種類	博 士（医学）		
学位授与番号	甲第 1110 号		
学位授与日付	令和元年 6 月 19 日		
学位授与要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
学位論文題目	Increased plasma adenosine concentration in the subacute phase may contribute to attenuation of left ventricular dilation in the chronic phase in patients with acute myocardial infarction		
審 査 委 員	（主査）教授 土井 潔		
	（副査）教授 森田 啓之	教授 小倉 真治	

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的、緒言】

内因性アデノシンは、心筋虚血に対するプレコンディショニングの誘因となる物質である。また、アデノシンやアデノシンアナログを事前投与しておくこと、虚血に対する心筋保護作用を示し、梗塞サイズを縮小させることも報告されている。イヌの実験において、高度な心不全に対して、アデノシン A1 レセプターアゴニストは、左室機能やリモデリングを改善させるとされている。我々は、以前、慢性心不全患者の血漿アデノシン濃度を測定し、左室駆出率（EF）低下や左室拡張末期径（LVDD）が拡大している症例においては血漿アデノシン濃度が上昇していることを報告した。本研究では、急性心筋梗塞において内因性アデノシン濃度がどのように変化するのか、および内因性アデノシンが急性心筋梗塞発症後 6 か月経過した慢性期の左室機能に与える影響を調べた。

### 【対象と方法】

持続する胸痛、心電図での ST 上昇、冠動脈造影検査にて冠動脈の閉塞で急性心筋梗塞と診断された 58 症例（AMI 群）、何らかの胸部症状を訴えたが、心電図および心臓超音波検査にて心疾患なしと判断した 14 症例（control 群）を対象とし、急性心筋梗塞患者については、発症当日、発症翌日、7 日後、14 日後に血漿アデノシン濃度を測定した。血漿アデノシン濃度は親水性相互作用クロマトグラフィーカラムを用いた高感度液体クロマトグラフィー質量分析法を用いて測定した。発症 7 日後までを急性期、14 日後を亜急性期と定義した。AMI 群は経皮的冠動脈形成術（PCI）後に標準的薬物療法を行った。AMI 群で 6 か月以降の慢性期まで経過観察できたのは 38 症例であった。EF および LVDD を急性心筋梗塞発症 7 日以内の急性期と 6 か月経過した慢性期に心臓超音波検査にて測定した。

### 【結果】

- ① 発症当日の血漿アデノシン濃度は AMI 群 ( $211.5 \pm 150.2$  nM) と control 群 ( $136.0 \pm 50.9$  nM) で有意差はなかった。
- ② 血漿アデノシン濃度は、AMI 発症 day 0 ( $211.5 \pm 150.2$  nM), day 1 ( $192.7 \pm 141.3$  nM), day 7 ( $218.8 \pm 154.1$  nM) よりも day 14 ( $321.1 \pm 195.4$  nM) で有意に高かった。
- ③ 血漿アデノシン最高濃度 (Max adenosine) は、AMI 群で control 群より有意に高値であった。
- ④ Max adenosine は、peak creatine kinase (CK) が 1000 IU 未満と 1000 IU 以上で有意差はなかった。
- ⑤ 血漿アデノシン濃度の変化量 ( $\Delta$  adenosine, Max adenosine - minimum adenosine) は、CK が 1000 IU 未満と 1000 IU 以上で有意差はなかった。
- ⑥ Max adenosine や  $\Delta$  adenosine は梗塞サイズの指標とされる CK の積算量が 30000 IU 未満と

30000 IU以上で有意差はなかった。

- ⑦ AMI群において、 $\Delta EF$ （慢性期のEF－急性期のEF）はMax adenosineや $\Delta$ adenosineと相関関係はなかった。
- ⑧ Max adenosineは $\Delta LVDD$ （慢性期LVDD－急性期LVDD）と逆相関の傾向はあったが有意差はなかった。
- ⑨  $\Delta$ adenosineも $\Delta LVDD$ と逆相関の傾向はあったが有意差はなかった。
- ⑩ Max adenosineは $\Delta LVDD$ が0以下の症例で、0より大きい症例と比較し、有意に高値であった（ $p=0.036$ ）。
- ⑪  $\Delta$ adenosineも $\Delta LVDD$ が0以下の症例で、0より大きい症例と比較し、有意に高値であった（ $p=0.038$ ）。

#### 【考察】

アデノシンは心保護作用があるとされているが、急性心筋梗塞の急性期には血漿アデノシン濃度は増加しておらず、14日後に有意に増加していた。その明らかな機序は不明であるが、心筋虚血自体よりもその他の要因の影響を強く受けている可能性がある。我々は、以前、左室収縮能低下および左室拡張の症例では、代償的に血漿アデノシン濃度が増加していることを報告した。本研究においても、左室収縮能低下や左室拡張が血漿アデノシン濃度増加の原因となっている可能性がある。

Max adenosineと $\Delta$ adenosineが $\Delta LVDD$  0以下の症例で、0より大きい症例と比較し有意に高値であるとの結果から、急性心筋梗塞の亜急性期に増加した血漿アデノシン濃度は慢性期の左室拡張を減少させている可能性が示唆された。亜急性期の血漿アデノシン濃度の増加量を測定することで、慢性期の左室拡張を予測できる可能性がある。Max adenosineと $\Delta$ adenosineが $\Delta EF$ と相関していなかった結果から、急性心筋梗塞後の内因性アデノシン放出は慢性期の左室機能を改善するには不十分であると考えられた。慢性期の左室機能を改善するためには、アデノシンアゴニストやアデノシン産生薬が必要かもしれず、実際に、急性心筋梗塞の慢性期にdipyridamoleを投与し血漿アデノシン濃度を上昇させることで、左室機能を改善し、左室リモデリングや慢性心不全の急性増悪を減少させたという報告もある。

#### 【結論】

急性心筋梗塞患者において、血漿アデノシン濃度は亜急性期に増加した。内因性アデノシンは急性心筋梗塞慢性期の左室拡張を抑制することが示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

申請者 畑佐 匡紀は、血漿アデノシン濃度が心筋梗塞急性期から亜急性期にかけて有意に上昇することを示した。また慢性期に左室拡張末期径が縮小した症例と拡大した症例を比較すると、急性期～亜急性期にかけての血漿アデノシン濃度の最高濃度および変化量は、縮小した症例で有意に高くなることを明らかにした。本研究は心筋梗塞慢性期の左室機能を改善する目的で、アデノシンアゴニストやアデノシン産生薬が有用である可能性を示唆し、循環器病学の発展に貢献するものと認める。

---

#### [主論文公表誌]

Masanori Hatasa , Toshiki Tanaka , Shingo Minatoguchi , Yoshihisa Yamada , Hiromitsu Kanamori , Masanori Kawasaki , Kazuhiko Nishigaki , Yukihiko Esaka , Bunji Uno , Shinya Minatoguchi : Increased plasma adenosine concentration in the subacute phase may contribute to attenuation of left ventricular dilation in the chronic phase in patients with acute myocardial infarction

Circ J 83, 783–792 (2019) . doi : 10.1253/circj.CJ-18-1107