

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第400号	氏名	田原功道		
審査委員会委員	主査氏名	穴井博文 (印)			
	副査氏名	柴田洋孝 (印)			
	副査氏名	松本重清 (印)			
論文題目					
Role of polyunsaturated fatty acids in Japanese patients with coronary spastic angina (日本人冠攣縮性狭心症患者における多価不飽和脂肪酸の役割)					
論文掲載雑誌名					
Journal of Cardiology					
論文要旨					
本研究は、冠攣縮性狭心症 (CSA) と血清 n-3 系多価不飽和脂肪酸 (PUFA) レベルの関連性を年齢依存的に検討したものである。 冠動脈造影検査中にエルゴノビン負荷試験 (ETT) を受けた 406 例の患者を (1) 若年者 (65 歳以下)、ETT 陽性群 (n = 32)、(2) 若年者、ETT 陰性群 (n = 134)、(3) 高齢者 (66 歳以上)、ETT 陽性群 (n = 36)、(4) 高齢者、ETT 陰性群 (n = 204) に分類し、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、アラキドン酸 (AA)、ジホモ-γ-リノレン酸 (DHGLA) の血中濃度を測定した結果と CSA との関連を評価した。 若年者群において、EPA および DHA の血中濃度は、ETT 陽性群で ETT 陰性群よりもそれぞれ有意に高かった。しかし高齢者群においては、EPA や DHA の血中濃度と CSA との間に関連は認めなかった。CSA の有無を予測する単変量解析の結果、若年者群では、血清 EPA 高値、血清 DHA 高値、喫煙、現在の喫煙、および飲酒は、CSA と関連していた。高齢者群では、血清 LDL コレステロール高値とアルコール摂取が CSA と関連していた。多変量解析では、若年者において、EPA、および DHA が CSA 発症に関連していた。 PUFA の摂取は、虚血性心疾患の発症リスクおよび死亡率を低下させることが報告されているが、本研究では、若年者において血清 EPA および DHA 高値が CSA と関連していた。CSA の発症機序として、血管内皮障害と自律神経系の影響が考えられている。自律神経の影響については、一般的に CSA は夜間から朝方に多く発症するため、副交感神経系の亢進が関与していると考えられている。本研究の結果から血中 EPA および DHA 濃度が高いと、副交感神経が亢進し、交感神経と副交感神経のバランスが崩れ、その結果として冠攣縮が誘発される可能性が考えられた。 本研究は、一般的に虚血性心疾患の発症リスク、死亡率を低下させるとされる多価不飽和脂肪酸高値が、若年者冠攣縮性狭心症の危険因子であることを示すものであり、新規性があり今後の冠攣縮性狭心症の診断・治療において有用な研究といえる。 このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。					

~~最終試験~~の結果の要旨
学力の確認

審査区分 課・論	第400号	氏名	田原功道
審査委員会委員	主査氏名	穴井博文 (印)	
	副査氏名	柴田洋孝 (印)	
	副査氏名	松本重清 (印)	

学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。

1. この研究で新たに明らかになったことを説明せよ。
2. 若年者ETT陽性群のEPA、DHA値は高齢者の値と変わらない、むしろ若年者ETT陰性群のEPA、DHAが低値であると言えるのではないか。
3. ETT陽性者とETT陰性者それぞれで若年者群と高齢者群間の比較をしてはどうか。
4. 若年者CSAには喫煙とアルコール摂取が大きく関与するという結果に過ぎないのではないか。
5. 若年者と高齢者ではCSAの発症機序に違いがあるのか。
6. 研究において、オプトアウト文書を作成し、研究の実施については情報公開されているのか。
7. エルゴノビン負荷試験を行う場合、DHLAやAA、EPA、DHAはルーチン検査なのか。
8. 研究期間が2011年から2024年とかなり長期間であり、それが結果に影響した可能性はあるか。
9. 必要症例数の検討にpower analysisは行っているか。
10. 喫煙率で調整すれば高齢者と若年者が同様の結果になった可能性はないか。
11. CSA陰性の若年者ではEPA/AA比が0.26と低値であり、主要冠動脈イベントはおこりやすいが、冠攣縮はおこりにくいという解釈になるのか。
12. CSAの病態機序には炎症も大きく関与しており、EPAの強力な抗炎症作用はCSAに対して有益となるのではないか。
13. EPAは末梢においてもシナプス前ニューロンからのセロトニン放出を増加させているのか。
14. 本邦のCSAの有病率が高いのは異なる誘発薬剤を用いていることが影響しているのか。
15. 薬剤としてEPA、DHA製剤を内服するとEPA/AA比はどの程度まで実際に上昇するのか。
16. EPA/AA比は推奨されているカットオフ値よりかなり低値であることを考慮すると、魚の摂取の推奨はCSAのリスクになるのか。
17. EPA、DHAがCSA発症に寄与する程度は喫煙、飲酒と比べると少ないと考えて良いのか。
18. 血清EPA、DHA濃度の上昇が副交感神経優位を誘導したことが若年者のCSA陽性と関連するというのが機序の考察であるが、実際に心電図指標などを用いて副交感神経活性を評価しているか。
19. 本研究の成果を臨床面にどのように反映させるのか。

これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 田原 功道

論 文 題 目

Role of polyunsaturated fatty acids in Japanese patients with coronary spastic angina

(日本人冠攣縮性狭心症患者における多価不飽和脂肪酸の役割)

要 旨

背景

日本人は n-3 系多価不飽和脂肪酸 (PUFA) を含む魚を常食してきたが、近年の食生活の欧米化に伴い、魚の消費量は減少し、肉類の消費が増加している。日本人は白人と比較して冠攣縮性狭心症 (CSA) の発症率が 3 倍高いことが報告されており、年齢分布から、CSA は高齢者よりも若年者に多い傾向があるとされている。これらのことから、我々は食生活が CSA の発症に影響を及ぼしている可能性があると考えた。本研究では、CSA と血清脂肪酸レベルの関連性を年齢依存的に検討した。

研究対象および方法

2011 年 6 月から 2023 年 2 月までに、大分大学医学部附属病院で CSA の評価のため、冠動脈造影検査中にエルゴノビン負荷試験 (ETT) を受けた 406 例の患者を登録した。ETT 陽性者は、全例が胸痛、息切れなどの狭心症状と心電図変化を認め、CSA と診断された。患者を年齢と ETT の結果によって以下のように分類した：(1) 若年者 (65 歳以下)、ETT 陽性群 (n = 32)、(2) 若年者、ETT 陰性群 (n = 134)、(3) 高齢者 (66 歳以上)、ETT 陽性群 (n = 36)、(4) 高齢者、ETT 陰性群 (n = 204)。ETT

を受けた全症例において、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、アラキドン酸 (AA)、ジホモ- γ -リノレン酸 (DHHLA) の血中濃度を測定し、CSA との関連を評価した。

結果

若年者群において、EPA ($64.3 \pm 37.7 \mu\text{g/mL}$ vs. $49.4 \pm 28.8 \mu\text{g/mL}$, $p = 0.015$) および DHA ($135.7 \pm 47.6 \mu\text{g/mL}$ vs. $117.4 \pm 37.6 \mu\text{g/mL}$, $p = 0.020$) の血中濃度は、ETT 陽性群で ETT 陰性群よりもそれぞれ有意に高かった。しかし高齢者群においては、EPA や DHA の血中濃度と CSA との間に関連は認めなかった。CSA の有無を予測する単変量解析の結果、若年者群では、血清 EPA 高値 (OR, 1.014; 95% CI: 1.002-1.025; $p = 0.021$)、血清 DHA 高値 (OR, 1.011; 95% CI: 1.002-1.021; $p = 0.022$)、喫煙 (OR, 1.011; 95% CI: 1.002-1.021; $p = 0.022$)、現在の喫煙 (OR, 2.535; 95% CI: 1.162-5.685; $p = 0.019$) および飲酒 (OR, 1.106; 95% CI: 1.106-5.388; $p = 0.027$) は、CSA と関連していた。高齢者群では、血清 LDL コレステロール高値 (OR, 1.012; 95% CI: 1.000-1.024; $p = 0.046$) とアルコール摂取 (OR, 2.455; 95% CI: 1.140-5.169; $p = 0.023$) が CSA と関連していた。多変量解析では、若年者において、EPA ($p=0.028$) および DHA ($p=0.049$) が、CSA 発症に関連していた。

考察

n-3 系 PUFA の摂取は、虚血性心疾患の発症リスクおよび死亡率を低下させることが報告されている。しかし我々の研究では、若年者において血清 EPA および DHA 高値が CSA と関連していた。CSA の発症機序として、血管内皮障害と自律神経系の影響が考えられている。自律神経の影響については、一般的に CSA は夜間から朝方に多く発症するため、副交感神経系の亢進が関与していると考えられている。n-3 系 PUFA の投与により副交感神経系が優位になり、不整脈を抑制し、血圧を低下させることが報告されている。我々の研究から血中 EPA および DHA 濃度が高いと、副交感神経が亢進し、交感神経と副交感神経のバランスが崩れ、その結果として冠攣縮が誘発される可能性が考えられた。一方高齢者群においてこの関連は認められなかった。

結論

若年者において血清中の EPA および DHA の濃度が高いことが、自律神経のバランスを崩し、副交感神経を優位にすることで、CSA の発症に関与している可能性が示唆された。