

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	弘前大学大学院医学研究科循環病態科学循環病態内科学 分野 4 年 氏名 遠藤 知秀
<p>Low Serum Eicosapentaenoic Acid Level is a Risk for Ventricular Arrhythmia in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Possible Link to J-waves</p> <p>低血清エイコサペンタエン酸は急性心筋梗塞患者における心室性不整脈のリスクである:虚血性 J 波への関与</p>	
<p><u>目的</u>: 急性心筋梗塞による突然死の原因のほとんどは心室頻拍や心室細動(VT/VF)の重篤な心室性頻脈性不整脈である。したがって、突然死を減らすために心筋梗塞の急性期で虚血によって引き起こされた心室性頻脈性不整脈を抑える有効な戦略を開発することは非常に重要である。n-3 不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸(EPA)には、これまでの動物実験において様々なイオンチャンネルに作用し抗不整脈作用を有することが報告されている。また、臨床試験でも突然死の予防効果が報告されている。しかしながら、抗不整脈作用の詳細なメカニズム、急性心筋梗塞における EPA の心室性頻脈性不整脈に対する予防効果は明らかになっていない。一方、心電図上 QRS 波の後に出現する J 波は良性の変化とみなされてきたが、近年、急性心筋梗塞発症時に心電図上で著明な J 波を示し、重篤な心室性頻脈性不整脈を伴う例が多く報告されるようになった。本研究の目的は、急性心筋梗塞患者における VT/VF の発生と血清 EPA 濃度の関連を明確にし、さらに J 波の関係を検討することである。</p> <p><u>方法</u>: 2010 年 8 月から 2012 年 4 月に急性心筋梗塞発症後 12 時間以内に弘前大学医学部附属病院循環器内科で経皮的冠動脈ステント留置術を施行し再灌流が得られた連続 200 例の患者を対象とした。入院時に採血し、血清 EPA 濃度、生化学検査データを収集した。入院時に記録した 12 誘導心電図を用い、J 波の有無、その他の心電図変化の解析を行った。診療録から入院中の心血管イベント、発症後の VT/VF の有無を調査し、血清 EPA 濃度と VT/VF の関係およびその際の J 波の有無を検討した。連続 200 例のうち、J 波の有無について判断できないペースメーカー調律(n=4)および脚ブロックを有する症例(n=12)を除外した。ROC 曲線を用いて求めた血清 EPA 濃度のカットオフ値(2.94%)を用い LOW group(n=103)と HIGH group (n=81)の 2 群に分け</p>	

比較検討した。

**結果：**患者背景では LOW group が HIGH group に比べ若年であった(60±13 vs 70±11 p<0.01)以外には 2 群間で差は認めなかった。心電図解析では RR 間隔、QRS 幅、QT 時間は 2 群間で差は認めなかったものの、J 波の出現率は LOW group で HIGH group に比べ発生頻度が高かった(35% vs 20% p=0.02)。VT/VF 発生率は LOW group で HIGH group に比べ発生頻度が高かった(19% vs 6%, p=0.02)。また、LOW group のうち J 波を有する患者が最も VT/VF の発生率が高く(28%)、HIGH group で J 波を有さない患者が最も発生率が低かった(5%)(p=0.01)。多変量解析では低血清 EPA 濃度は VT/VF 発生の独立した予測因子の 1 つであった(HR,2.72; 95% CI, 1.01-7.30, p=0.048)。

**考察：**EPA 濃度低値群では、高値群に比して、急性虚血時の心室性不整脈発生頻度が高く、EPA 自体の不整脈抑制作用が示唆された。一方、EPA 濃度低値群では、高値群に比して、虚血性 J 波の出群頻度が高く、さらに EPA 濃度が低値で J 波を認める患者群において、VT/VF の発生頻度はもっとも高かった。虚血性 J 波は、心筋虚血の際に細胞内 ATP 濃度が減少し、K<sub>ATP</sub> チャンネルが活性化することで出現することが報告されている。その結果、活動電位持続時間が短縮し、重篤な心室性不整脈が発生するものと考えられる。我々の研究結果より、EPA には虚血により活性化された K<sub>ATP</sub> チャンネルを抑制し、J 波の出現を減少させる作用があると考えられる。これらが心筋梗塞の急性期における VT/VF の発生を減少させる可能性が示唆された。

1. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (1999) Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 354:447-455
2. Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE (2003) Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 107:2646-2652
3. Tsuburaya R, Yasuda S, Ito Y, Shioto T, Gao JY, Ito K, Shimokawa H (2011) Eicosapentaenoic acid reduces ischemic ventricular fibrillation via altering monophasic action potential in pigs. *J Mol Cell Cardiol* 51:329-336

4. Jastrzebski M, Kukla P (2009) Ischemic j wave: Novel risk marker for ventricular fibrillation? Heart Rhythm 6:829-835

