

氏名(生年月日)	シブ 渡	ヤ 谷	ヒロ 浩	タカ 孝
本籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第2281号			
学位授与の日付	平成16年9月17日			
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	Effect of the 5HT _{2A} receptor antagonist, sarpogrelate hydrochloride, on the rate of restenosis after percutaneous old balloon angioplasty (経皮的旧バルーン動脈形成術後の再狭窄に関する5HT _{2A} 受容体拮抗薬(塩酸サルボグレラート)の有用性)			
主論文公表誌	東京女子医科大学雑誌 第74巻 第3号 140-146頁 2004年			
論文審査委員	(主査) 教授 笠貫 宏 (副査) 教授 黒澤 博身, 尾崎 眞			

論文内容の要旨

〔背景〕

セロトニン受容体, 特に5HT₂受容体は血管収縮および血小板凝集に大いに関与し, また, 経皮的冠動脈形成術(PTCA)後の血管内皮機能障害の進行にも影響を及ぼしている。

〔目的〕

5HT_{2A}受容体拮抗薬(塩酸サルボグレラート)が経皮的旧バルーン動脈形成術(POBA)後の再狭窄率の減少に有用であるか否かアスピリンと対比し検討する。

〔対象および方法〕

1996年3月より1997年6月までに急性冠症候群の診断で入院となりPOBAを施行した56例(男性45例, 女性11例; 平均年齢63歳)について検討した。56例中無作為に抽出した26例に対し5HT_{2A}受容体拮抗薬150mg(分3)を投与し, 残りの30例に対してはアスピリン81mg(分1)を投与した。また, QCA法により計測し6ヵ月後(follow up時)の冠動脈造影上で標的血管に50%以上の狭窄を認めた場合を再狭窄と定義した。

〔結果〕

56例すべてにおいてfollow upを行った。POBA前後での両群間における対照血管最小血管径(MLD)に有意差は認めなかった(5HT_{2A}群 vs アスピリン群: $2.67 \pm 0.53\text{mm}$ vs $2.79 \pm 0.56\text{mm}$; $p=0.42$)。POBA後6ヵ月後(follow up時)のMLDは5HT_{2A}群の方がアスピリン群より有意に大きい結果であった(5HT_{2A}群 vs アスピリン群: $1.64 \pm 0.69\text{mm}$ vs $1.06 \pm 0.91\text{mm}$; $p=0.03$)。再狭窄率は5HT_{2A}群7/26(27%), アスピリン群13/30(43%)であった。

〔考察〕

5HT_{2A}受容体拮抗薬(塩酸サルボグレラート)がPOBA後の再狭窄率の減少に有用であった理由として, 主にアスピリンとは異なった薬理作用を有することが考えられる。凝集血小板から放出されたセロトニン(5HT)は主に5HT_{2A}受容体を介し動脈硬化を有する冠動脈を収縮させる働きがあり, また, 5HT_{2A}受容体の活性化により5HTは血管内皮細胞の増殖および血小板凝集能を促進させる。従って, 5HT_{2A}受容体拮抗薬はPOBAによって傷害を受けた血管内皮細胞の増殖および傷害部位の血小板凝集を抑制し再狭窄を予防したものと考えられる。5HT₂受容体拮抗薬であるケタンセリンの大規模臨床試験ではPTCA後の再狭窄率を減少させなかったが, 今回塩酸サルボグレラートが再狭窄予防効果を示した理由として本剤が, ①選択的5HT_{2A}受容体拮抗薬であり, ②血小板膜上および血管平滑筋細胞にある5HT_{2A}受容体に強い拮抗作用を有し, ③ケタンセリンよりも血管内皮細胞

の増殖抑制効果が強く、④コラーゲン由来、ADP 由来、アラキドン酸由来の血小板凝集を抑制する効果が非常に強いことが考えられる。

〔結語〕

5HT_{2A} 受容体拮抗薬（塩酸サルボグレラート）は POBA 後の再狭窄率の減少に有用かつ明らかな合併症を認めない安全な薬剤と考えられる。今後冠動脈内ステント植え込み術症例における検討も必要と思われる。

論 文 審 査 の 要 旨

急性心筋梗塞や不安定狭心症に対する経皮的冠動脈形成術（PTCA）の再狭窄率は 30～40% と高い。セロトニン受容体、特に 5HT₂ 受容体は血管収縮および血小板凝集に関与し、PTCA 後の血管内皮機能障害の進行にも影響を及ぼす。本研究の目的は、5HT_{2A} 受容体拮抗薬（塩酸サルボグレラート）が経皮的旧バルーン動脈形成術（POBA）後の再狭窄率の減少に有用であるか否かをアスピリンと対比し検討することにある。

急性冠症候群で POBA を施行した 56 例中、無作為に抽出した 26 例に対し 5HT_{2A} 受容体拮抗薬 150mg、30 例に対しアスピリン 81mg（分 1）を投与し、QCA 法により 6 ヶ月後の標的血管の再狭窄を検討した。POBA 前後での両群間における対照血管最小血管径（MLD）に有意差は認めなかった。POBA 後 6 ヶ月後の MLD は 5HT_{2A} 群の方がアスピリン群より有意に大きい結果であった。再狭窄率は 5HT_{2A} 群 27%、アスピリン群 43% であった。

従って本論文は、5HT_{2A} 受容体拮抗薬が POBA 後の再狭窄率の減少に有効かつ安全であることを示した臨床的意義の高い研究である。