

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第	号
------	-----	---	---

氏 名 森田純生

論 文 題 目

Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor γ activator, suppresses coronary spasm

(ピオグリタゾン (ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ 活性化因子) は冠攣縮を抑制する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

古森公浩 

名古屋大学教授

委 員

碓氷章彦 

名古屋大学教授

委 員

松尾清一 

名古屋大学教授

指導教授

室原豊明 

論文審査の結果の要旨

今回、アセチルコリン負荷試験にて冠攣縮性狭心症と診断した患者を、通常の徐放性カルシウム拮抗薬のみの薬物療法を行った群 (Ctrl 群) と、徐放性カルシウム拮抗薬に加えてさらにピオグリタゾンを追加で介入した群 (PIO 群) との 2 群にわけ、介入半年後に再度アセチルコリン負荷試験にて冠攣縮の程度を評価した。また、介入前後で血液生化学所見・血管内皮機能を評価した。結果、PIO 群 Ctrl 群に比し、半年後に冠攣縮の有意な改善を認めた。また PIO 群では冠攣縮冠攣縮の病態背景である血管内皮機能の改善、炎症性指標の改善、インスリン抵抗性の改善を認めた。以上から、ピオグリタゾンは冠攣縮性狭心症の新しい治療の選択肢となりうる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

今回の介入で、ピオグリタゾンの投与量は 15mg/day、30mg/day の 2 群を設けたが、血管攣縮の改善にピオグリタゾンの投与量との相関は認められなかった。また、喫煙を継続している症例では冠攣縮の改善が乏しい傾向が軽度見られたが、患者背景や冠危険因子とくに有意差を認めた項目は無かった。冠攣縮の改善が認められるかどうかは単一の評価項目に依るものではなく、酸化ストレス・炎症・インスリン抵抗性などの冠攣縮の病態を改善させる因子 (ピオグリタゾン・運動など) と、悪化させる因子 (喫煙・インスリン抵抗性など) とのバランスに依ると考えられる。ゆえに、酸化ストレスに曝されている症例や慢性炎症を呈している症例ではピオグリタゾン投与でも冠攣縮の改善が乏しい、いわゆる non-responder となりうると考えられる。

また、PPAR γ の活性化は RhoA/ROCK を抑制し、カルシウム感受性亢進による血管平滑筋収縮を抑制することから、ピオグリタゾンが RhoA/ROCK 抑制を介して冠攣縮を改善する可能性も考えられる。

ピオグリタゾンの副作用として、体重増加・水分貯留・心不全・骨量低下や膀胱がん発症の報告がある。今回の検討のなかで、低血糖・骨量低下に伴う骨折・膀胱がん発症は認められなかったが、下腿浮腫が 3 例 (8.3%)、夜間頻尿増加が 5 例 (13.9%) に認められたことから、適応に注意する必要がある。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	森田純生
試験担当者	主査	古森公浩 碓氷章彦 松尾清一		
	指導教授	室原豊明		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 治療効果と投与量の関係について 2. Responder, Non-responderについて 3. 血管平滑筋に対する影響について 4. 非糖尿病患者にピオグリタゾン投与することの問題点について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、循環器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				