

外来血圧変動と循環器病の関連の多面的検討および新規治療戦略の確立

大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学
河合 達男

【目的】

高血圧が心血管疾患の強力なリスク因子であることはよく知られている。近年、外来血圧変動が心血管イベント発症の独立した予測因子となりうる事が報告されているが、血圧変動と腎内動脈硬化との関連や、外来血圧変動がどのように心血管疾患発症や予後に寄与するのかは明らかでなかった。

【方法と結果】

我々はまず、大阪大学医学部附属病院老年・高血圧内科病棟にて腎血流ドプラを施行し、その前後で外来を6回以上受診し血圧測定を行うことができた連続143例を対象に、外来血圧変動と、腎血流ドプラにおいて腎機能および腎内血管障害を鋭敏に反映する指標とされる resistive index (RI) および、尿蛋白を含む複数のパラメーターとの相関を検討した。その結果、外来血圧変動の大きい患者は有意にアルブミン尿を有する率が高く、RIが高値であり、腎機能低下および腎内血管障害が進展していることが示された。また多変量解析により、外来血圧変動は他の古典的リスクファクターとは独立して、有意に腎機能低下に寄与していることが示された。

次に我々は、本態性高血圧患者を対象に動脈硬化度と心血管イベント予後との関連を検討した臨床研究である NOAH study にエントリーされた患者のうち、外来にて6回以上血圧測定を行うことができた連続503例を対象に、外来血圧変動と各種検査項目・予後との相関を前向きに検討した。その結果、外来血圧変動が大きい群は有意に血圧脈波、頸動脈エコーによって評価された内皮中膜肥厚、プラークスコア、Resistive index、心エコーによって評価された左室重量係数が有意に高値であり、また eGFR が有意に定値であった。外来血圧変動が大きい群では有意に心血管疾患発症や総死亡が多いことが示され、さらに外来血圧変動は、血管抵抗の増大を介してこうした心血管疾患の発症を増加させていることが示された。

最後に我々は、当科に通院中の本態性高血圧患者のうち、アムロジピン 5mg/day 内服中であり、至適血圧に到達していない 82 名を対象とし、カルシウム拮抗薬をアムロジピン 5mg/day

からアゼルニジピン 16mg/day へ切り替え、その前後で外来血圧変動、外来心拍変動、平均血圧、平均心拍、生化学検査結果の比較をおこなった。その結果、アゼルニジピンに切り替え前後で平均収縮期血圧に有意な差はなかったが、外来血圧変動は切り替え後に有意に低下していた。また、切り替え後には平均心拍および外来心拍変動が有意に低下していた。

【結論】

外来血圧変動が大きい群では有意に腎内血管抵抗の増大を認め、全身の動脈硬化性変化も進行していた。また外来血圧変動が大きい群は有意に心血管予後が悪く、その予後の悪化には血管機能変化が関与していた。さらに、薬剤間で外来血圧変動に与える影響に違いがあることが示された。これらの結果をもとに、より個々の患者の病態に応じた治療が可能となることが期待される。

		アムロジピン期	アゼルニジピン期	P値
収縮期血圧	Mean (mmHg)	142.1 ± 13.0	141.6 ± 11.4	0.3522
	SD	11.74 ± 7.56	10.16 ± 4.72	0.0439
拡張期血圧	Mean (mmHg)	82.7 ± 9.2	80.4 ± 9.3	0.0007
	SD	6.35 ± 3.45	6.55 ± 5.57	0.6178
心拍数	Mean (bpm)	77.2 ± 13.7	72.7 ± 13.8	< 0.0001
	SD	7.60 ± 6.34	5.59 ± 2.98	0.0043

四肢駆血による短期虚血の慢性心不全に対する効果試験に向けたプロトコル作成研究

大阪市立大学大学院医学研究科 循環器内科学 准教授
島田 健永

日本において、高齢化と合わさって今後 20 年間で心不全患者は急速な勢いで増加することが予測される。おそらく世界でも有数の心不全大国になる事が予測される。心不全に対する内服薬はある程度臨界点に達している。最近 10 年間で新しい作用機序の抗心不全薬は臨床試験においてことごとく失敗している。非薬物療法が重要視されており、心臓リハビリテーションの必要性和重要性が見直されている。これからの非薬物心不全治療・リハビリテーションに求められる事は以下に集約される。

1. Non-invasive
2. Simple
3. Safe
4. Cheap
5. By patients
6. At home

2007 年に初めて、四肢駆血による remote ischemic conditioning (RIC) が豚冠動脈閉塞モデルにおいて心筋梗塞サイズを減少させることが報告された。2010 年に同じグループから、急性心筋梗塞患者のインターベンション前の四肢駆血が心筋梗塞サイズを減少させたこと、randomized control study にて報告された。心臓に対して、遠隔での虚血状態が保護的に作用することが臨床でも確認された。慢性心不全の病態生理として、初期のポンプ失調からはじまり、持続性の様々な代償機構の活性化がある。交感神経系、レニン/アンジオテンシン系、サイトカイン系の活性化が基礎、臨床の両面から証明されている。この RIC の作用機序は種々のサイトカイン抑制効果であり、まさしく慢性心不全に対する治療である。我々は、上記 6 つをすべて満たす非薬物心不全治療として四肢駆血装置を開発し心不全患者に用いた。図 1 の装置は駆血時間、持続時間が自由に入力設定可能である。

心不全の既往を有する入院患者を選択し、最小化法を用いて、通常的心不全に対する薬物療法群と薬物療法に RIC を追加した RIC 群を比較した。毎日 5 分駆血を 4 回、朝、夕に施行した。1 週間連続で施行し、血中マーカー、心機能を評価した。結果を表 1～4 に示す。

残念ながら、心エコー図による拡張能障害改善は無かったが、10例の心不全患者で施行した、経胸壁心エコー図による冠血流予備能 (Coronary flow reserve; CFR) は改善しており (図2)、今後長期のRICで心機能改善が期待された。

今後は症例数と期間を増やして多施設で施行する予定である。



図1 駆血機器

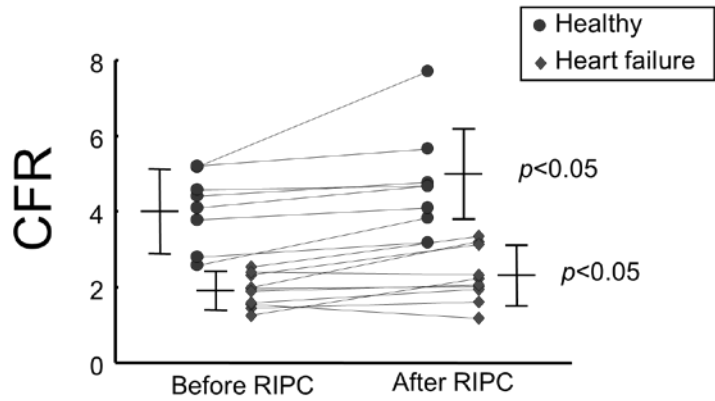


図2 四肢駆血による冠血流増加

表1 患者背景因子

	RIC group	controls	p value
Age, year	61±11	64±11	0.4
Male gender, n (%)	23 (92)	14 (78)	0.2
Height, cm	163±7	162±9	0.5
Weight, kg	66±12	62±12	0.2
Body mass index, kg/m ²	24.6±3.6	23.3±3.9	0.3
Risk factor			
Hypertension, n (%)	21 (84)	16 (89)	0.6
Hypercholesterolemia, n (%)	18 (72)	9 (50)	0.1
Diabetes, n (%)	9 (36)	7 (39)	0.8
Smoking, n (%)	10 (40)	7 (39)	0.9
Atrial fibrillation, n (%)	9 (36)	9 (50)	0.4
Ischemic cardiomyopathy, n (%)	10 (40)	8 (44)	0.8
Cardiac medications			
Diuretic, n (%)	22 (88)	15 (83)	0.7
Beta-blockers, n (%)	13 (52)	14 (78)	0.1
Calcium channel blockers, n (%)	5 (20)	4 (22)	0.3
ACE inhibitors or ARB, n (%)	14 (56)	10 (56)	0.9
Statin, n (%)	10 (40)	7 (39)	0.9
Antiplatelet agent, n (%)	15 (60)	10 (56)	0.8

Data are presented as mean value ± SD or number (%) of patients. ACE = angiotensin-converting enzyme, ARB = angiotensin receptor blockers.

表2 採血データ

	RIC group		controls		p value
	0 day	7 day	0 day	7 day	
White blood cell, /mm ³	7082±1959	6528±1797#	6514±1928	6198±2220	
Total cholesterol, mg/dl	170±49	168±55	164±41	159±35	
Triglyceride, mg/dl	152±84	153±90	142±55	138±48	
HDL-C, mg/dl	40±11	39±13	42±13	41±11	
High-sensitive TNT, ng/ml	0.031±0.025	0.024±0.019#	0.032±0.024	0.029±0.025	
SM C, ng/ml	164±73	167±73	144±79	141±56	
アルドステロン, ng/dl	18.7±15.1	22.8±13.2	16.4±12.8	20.0±16.1	
レニン活性, ng/ml/h	13.1±15.1	12.5±12.9	9.6±10.8	15.9±15.4	

表3 採血データ

	RIC group		controls		p value
	0 day	7 day	0 day	7 day	
BNP, pg/ml	255±313	164±197	340±467	235±367#	
High-sensitive IL6, pg/ml	7.4±7.5	3.3±2.5#	4.7±5.1	4.6±5.7	
High-sensitive TNF-α, pg/ml	1.7±1.1	1.5±0.9	1.3±0.6	1.5±0.7	
High-sensitive CRP, mg/dl	0.49±0.68	0.27±0.44	0.56±1.12	0.48±1.50	

#p<0.05 vs the corresponding parameter of 0 day, *p<0.05 vs the corresponding parameter of RIC group. HDL-C=high-density lipoprotein-cholesterol, CRP = c-reactive protein,

表4 心エコー図による計測

	RIC group		controls		p value
	0 day	7 day	0 day	7 day	
Heart rate, beats/min	77±12	74±15	72±11	72±13	
Systolic blood pressure, mmHg	119±17	116±21	121±21	116±20#	
EDV/BSA, ml/m ²	95±41	92±47	80±29	81±32	
ESV/BSA, ml/m ²	68±38	65±42	53±24	54±28	
Ejection fraction, %	31±9	32±10	35±9	34±7	
E, cm/s	67±23	59±23#	71±26	70±22	
e', cm/s	4.0±1.3	3.9±1.2	4.6±2.1	5.0±2.2*	
E/e' ratio	17.7±8.0	16.0±7.6	17.8±8.1	16.1±7.7	
CFR	1.9±0.4	2.3±0.7#			

#p<0.05 vs the corresponding parameter of 0 day, *p<0.05 vs the corresponding parameter of RIC group. CFR= coronary flow reserve.

不全心における炎症発症機構の解明と治療への応用

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学 助教
山口 修

【背景・目的】

心不全の臨床的重症度や生命予後が TNF α や IL-6 などの炎症性サイトカイン血中濃度と相関すると報告されている。しかし大部分の症例で、不全心においてしばしば認められる非感染性炎症の原因は不明であった。私たちは近年その原因の一つにミトコンドリア DNA のオートファジー性分解不全が関与していることを見出した (*Nature* 2012)。本研究では細菌 DNA と同様の特徴を有するミトコンドリア DNA 蓄積が、自然免疫に関わる Toll 様受容体である TLR9 を介して心筋細胞でのサイトカイン産生や炎症細胞浸潤に寄与している点に着目し、TLR9 の心不全治療新規創薬分子標的としての可能性について検討を行った。

【方法】

TLR9 阻害薬剤 (低分子化合物) の心筋細胞内サイトカイン産生に対する影響の検討を行った。10 週齢雄性成獣マウス (野生型 C57BL/6J マウスまたは TLR9 欠損マウス) 心より、コラゲナーゼ灌流法を用いて心筋細胞を単離培養した。ミトコンドリア脱共役剤としてカルボニルシアニド-*m*-クロロフェニルヒドラゾン (Carbonyl cyanide *m*-chlorophenyl hydrazone、CCCP) の投与を行い、刺激 12 時間後に心筋細胞から RNA を抽出しクリーンアップ後に逆転写反応により cDNA を得た。得られた cDNA を template に定量的 PCR 法にて interleukin-6 (IL-6) および interleukin-1beta (IL-1beta)、コントロールとして GAPDH の定量を行った。

【結果】

野生型マウス心筋細胞に CCCP を投与後 12 時間に濃度依存性に IL-6 および IL-1beta の発現量上昇が認められた。CCCP100nM にてそれぞれ 5.7 倍および 10.4 倍の上昇が認められたため、以下の実験では 100nM CCCP 12 時間刺激を用いることとした。本刺激による炎症性サイトカインの発現上昇が野生型マウス心筋細胞と比し、TLR9 欠損マウス心筋細胞では抑制されていたことから、TLR9 を介した反応であることが確認された。HEK293 細胞などの cell line における本 TLR9 阻害剤の IC50 は 10~200nM と報告されている。十分な効果を得るために高用量における細胞毒性の検討を行った結果、10 μ M においても対照群と比し有意な細胞毒性は認めなかった。

ため、10 μ M の阻害剤を用いることとした。しかし IL-1beta の部分的抑制を除き、CCCP100nM による心筋細胞における IL-6 発現を十分に抑制することは出来なかった。

【考察】

現段階では本阻害剤による心筋細胞における炎症反応抑制効果は十分に得られなかった。今回用いた阻害剤の細胞種特異性による可能性も考えられるため、今後は他の阻害剤も含めた検討、及び炎症反応誘導条件や阻害剤の投与条件の再検討を行う。また in vivo においては長時間にわたって十分な阻害効果が得られることが判明しており、in vitro 実験に先立って心不全病態モデル動物による検討を行うことも考慮する。