

TT1-1

急性期脳出血に対する積極的降圧療法の血腫増大予防効果は、発症から治療開始までの時間により異なるか？：INTERACT試験

有馬 久富¹、Craig Anderson¹、Yining Huang²、Ji Guang Wang³、Emma Heeley¹、Candice Delcourt¹、Bin Peng⁴、Christian Skulina¹、Qiang Li¹、John Chalmers¹

¹The George Institute for International Health, The University of Sydney and the Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia, ²Peking University First Hospital, Beijing, China, ³Shanghai Institute of Hypertension, Shanghai, China, ⁴Peking Union Medical College Hospital, Beijing, China

【目的】INTERACT試験は、急性期脳出血に対する積極的降圧療法の効果を検討した無作為割付試験である。以前、我々は、急性期脳出血に対する積極的降圧療法が、重篤な有害事象を増加させずに血腫増大を予防する可能性があることを報告した(Lancet Neurol 2008;7:391-399)。今回、急性期脳出血に対する積極的降圧療法の血腫増大予防効果を、発症から治療開始までの時間別に検討したので報告する。【方法】INTERACT試験は、研究者主導型の国際共同、無作為化オープン試験である。頭部CTで確定診断にいたった発症6時間以内の脳出血患者の中で、収縮期血圧が150-220mmHgで、積極的降圧療法を開始することができると考えられた404名の対象者を、積極的降圧療法群(降圧目標：収縮期血圧140mmHg未満)あるいはAHA/ASA脳出血治療ガイドラインに基づく通常治療群(降圧目標：収縮期血圧180mmHg未満)に無作為に割り付けた。治療開始前、24時間後および72時間後に実施された頭部CTのデジタル画像を用いて、2名の神経学者が盲検下に自動測定プログラム(MISter version 3.2)を用いて血腫量を測定した。統計解析には血腫の絶対および相対増加量を繰り返し測定変数として扱う一般化推定方程式を用い、積極的降圧療法の72時間にわたる血腫増大予防効果を検討した。【成績】24および72時間後に頭部CTを実施することのできた296名を本研究の対象とした。対象者を発症から無作為割付までの時間の四分位で2.9時間未満、2.9-3.6時間、3.7-4.8時間および4.9-6.0時間の4群に分けて、積極的降圧療法の血圧および血腫増大に対する効果を検討した。無作為割付後1-24時間の収縮期血圧平均値は、積極的降圧療法によりそれぞれ14.2mmHg (95%信頼区間[95% CI] 7.5-20.9mmHg)、6.3mmHg (95% CI -1.7-14.3mmHg)、13.5mmHg (95% CI 7.3-16.7mmHg)および12.5mmHg (95% CI 4.4-20.6mmHg)低下したが、4群間に明らかな違いを認めなかった(p trend=0.88)。血腫の絶対増加量をみると、積極的降圧療法群では通常治療群に比べ、それぞれ6.50ml (95% CI 0.48-12.52ml)、3.25ml (95% CI 0.49-6.01ml)、0.93ml (95% CI -0.98-2.84ml)および0.64ml (95% CI -1.05-2.33ml)血腫増大が抑制された。同様に血腫の相対増加量をみると、積極的降圧療法群では通常治療群に比べ、それぞれ20.8% (95% CI 15.5-26.1%)、15.3% (95% CI 11.4-19.2%)、6.8% (95% CI 2.8-10.8%) および3.7% (95% CI -3.2-10.5%)血腫増大が抑制された。血腫増大予防効果は発症から治療開始までの時間が短いほど大きい傾向にあった(絶対増加量p trend=0.12、相対増加量p trend=0.02)。【結論】急性期脳出血に対する積極的降圧療法の血腫増大予防効果は、早期に治療を開始するほど大きい傾向にあった。血腫増大は脳出血の重要な予後規定因子なので、脳出血急性期に対する積極的降圧療法は早期に開始するほど有用である可能性がある。

TT1-2

高血圧患者におけるロサルタンまたはアムロジピンによる家庭血圧の厳格あるいは緩和な降圧が尿アルブミンと腎機能に及ぼす長期効果：HOSPサブスタディ 5年間の結果

河野 雄平、堀尾 武史、神出 計、岩嶋 義雄、吉原 史樹、中村 敏子

国立循環器病センター 高血圧腎臓内科

【目的】高血圧が腎障害をもたらすことは明らかであり、腎保護のために厳格な降圧とレニン・アンジオテンシン系抑制薬の使用が推奨されている。しかし、腎障害を伴う高血圧患者における降圧目標の達成度は低く、腎障害を伴わない高血圧患者における腎障害予防のための適切な降圧治療については明らかではない。また、家庭血圧は外来血圧より、収縮期血圧は拡張期血圧より臓器障害や心血管予後に強く関連し、早朝血圧も心血管イベントに関係している。本研究は、朝の家庭収縮期血圧に基づいた降圧治療の無作為臨床試験HOSP 研究 (Hypertension Control Based On Home Systolic Pressure Study) のサブスタディとして、明らかな腎障害を伴わない高血圧患者におけるロサルタンまたはアムロジピンを基礎薬とする早朝家庭血圧の厳格あるいは緩和なコントロールが、尿アルブミン排泄量 (UAE) および腎機能に及ぼす長期効果を明らかにすることを目的とした。【方法】HOSP研究に登録された明らかな腎障害 (蛋白尿や血清クレアチニン:SCr高値) を伴わない本態性高血圧患者80名 (平均年齢64才) を対象とした。4週間の無治療観察期の後、朝の家庭収縮期血圧に基づく2つの降圧目標 (130 mmHg未満あるいは130以上140 mmHg未満) と、2種類の降圧薬 (Ca拮抗薬アムロジピンとARBロサルタン) が無作為に割り付けられた。単剤で目標血圧に達しない場合は他の降圧薬を追加し、5年間治療された。24時間蓄尿によりUAEを測定し、SCrと年齢より推定糸球体濾過率 (eGFR) を算出した。家庭血圧は朝と夜に各3回測定され、受診前3日間の値を平均した。【成績】5年後の結果は59名について得られた。治療前の外来血圧および朝と夜の家庭血圧の平均値は、それぞれ159/95、150/91、143/87 mmHgであった。5年後の朝の家庭血圧平均値は、130 mmHg未満群126/80 mmHg、140 mmHg未満群135/82 mmHgで、ともに目標は達成され、アムロジピン群とロサルタン群は同等であった。治療前のUAEは平均41 mg/day、SCrは0.68 mg/dl、eGFRは82 ml/minであった。5年後はUAEは平均16 mg/dayに減少し、SCrは上昇 (0.76 mg/dl)、eGFRは低下した (71 ml/min)。UAEの減少は厳格降圧群 (5年後平均値9 mg/day) およびロサルタン群 (8 mg/day) で有意で、緩和降圧群 (27 mg/day) とアムロジピン群 (23 mg/day) では有意でなかった。SCrの上昇とeGFRの低下は各群において認められ、その程度は同等であった。【結論】明らかな腎障害を伴わない高血圧患者において、長期間の家庭血圧の厳格なコントロールおよびロサルタンは緩和な降圧およびアムロジピンと比較して、尿アルブミンを著明に減少させることから腎保護にはたらくことが示唆される。しかし、前2者は5年間の腎機能の低下度に関しては後2者と同等であり、効果には限界があると考えられる。

菊池 健次郎^{1,2}、長谷部 直幸²、藤野 貴行²、中川 直樹²¹ 北海道循環器病院 循環器内科、² 旭川医科大学内科学講座循環・呼吸・神経病態内科学分野

〔背景と目的〕 GUARD試験においてACE阻害薬と利尿薬の併用は、ACE阻害薬とカルシウム拮抗薬(CCB:アムロジピン) の併用に比して、尿中アルブミン排泄量 (UAE) 減少効果に優れるが、推算糸球体濾過値 (eGFR) を有意に大きく低下させることが報告されている。一方、我々はNICE Combi Study (無作為化二重盲検群間比較試験:DB) において、ARB通常用量と長時間作用型ニフェジピン製剤 (ニフェジピンCR:Nif-CR 20mg) の併用が、ARB単独最大用量までの増量投与よりも、いずれも有意に優れた降圧効果とUAE減少効果を発揮することを明示した(J Hypertens 2005; 23: 445)。そこで本研究では、NICE Combi Studyのサブ解析として、日本腎臓学会の日本人用の計算式を用いe-GFRを算出、これとUAEの変化との関係を解析し、UAE減少がeGFR低下に由来するか否かを検討した。

〔方法〕 対象はNICE-Combi Studyに登録された患者のうち試験開始時に微量アルブミン尿を呈する101例である。8週間のARB単剤通常用量投与後に、無作為割付けされたARB+Nif-CR併用群 (N群:n=49) とARB単剤最大用量増量群 (A群:n=52) について、DB治療8週後の降圧効果、eGFRとUAEの変化を比較した。さらに、症例全体、ならびに各群のeGFRならびにUAEのそれぞれの変化量 (δ) の相関関係を検討した。

〔成績〕 DB治療8週後の血圧は両群で有意に低下 (N群:155 $\pm$ 2/98 $\pm$ 1 $\rightarrow$ 144 $\pm$ 2/92 $\pm$ 1 mmHg, $P<0.001$ 、A群:160 $\pm$ 2/98 $\pm$ 1 $\rightarrow$ 154 $\pm$ 2/95 $\pm$ 1 mmHg, $P<0.001$; Student t-test) した。UAEは (N群:61.9 $\rightarrow$ 40.5mg/gCr, $P<0.05$; A群:67.6 $\rightarrow$ 62.3mg/gCr, NS; Wilcoxon) とN群でのみ有意に減少したが、eGFRは (N群:67.1 $\pm$ 24.4 $\rightarrow$ 65.2 $\pm$ 21.6 ml/min/1.73m², NS; A群:63.5 $\pm$ 17.3 $\rightarrow$ 63.5 $\pm$ 18.1 ml/min/1.73m², NS; Student t-test) と両群ともに有意な変化を示さなかった。DB治療8週後の、UAEは降圧レベルと両群とも有意な正相関を示したが、 δ UAEと δ eGFRの間には、両群とも有意な相関は認められなかった。次に、ARB単剤通常治療8週間の δ GFRとDB治療8週間の δ GFRとの関係を検討すると、全例で有意な負の相関 ($\gamma=-0.328$, $P=0.001$) が認められ、この相関はN群でのみ有意 ($\gamma=-0.381$, $P=0.007$) であった。同様の検討を δ UAEについて行くと、両群でARB通常治療期とDB治療期の δ UAEの間には、いずれも有意な負の相関が認められた (N群: $\gamma=-0.354$, $P=0.013$ 、A群: $\gamma=-0.534$, $P<0.001$)。

〔考案・結論〕 以上より、1)ARBの単独増量またはARBとCCB(Nif-CR)の併用はeGFRを減少させずにUAEを改善させるが、これはGUARDにおけるACE阻害薬と利尿薬併用時の成績とは異なること、2)ARBとNif-CR併用療法は有意に優れた降圧効果とUAE減少効果に加え、ARB単独投与時のeGFR低下例の腎機能を改善する可能性が示され、3)UAEを伴う高血圧患者へのARBと長時間作用型CCB (Nif-CR) 併用の有用性が強く示唆された。

今井 潤^{1,2}¹ 東北大学大学院医学・薬学系研究科臨床薬学分野、² 日本高血圧学会生涯教育委員会

〔背景〕日本高血圧学会は、5年ぶりに日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン2004 (JSH2004ガイドライン) を改訂し、JSH2009ガイドラインを上梓した。日本高血圧学会は、これまでガイドラインの普及に努めて来たが、実際にこれ等ガイドラインが日常診療にどれだけの影響を与えているかという事後評価を行っていなかった。本邦の多くの医師がJSH2004、JSH2009ガイドラインについてどのような考えを持っているかに関する現状把握は、将来の高血圧学会の活動にとって、極めて重要であると考えられる。そこで、今後のガイドラインの普及や将来のガイドライン改定に役立てるために、JSH2004、JSH2009ガイドラインの認識等に関わる現状を調査・分析することとした。〔方法〕2009年2月以降、日本各地で行われた高血圧学術講演会に出席した医師等を対象に、JSH2004、JSH2009ガイドラインに関する自記式アンケート調査を行った。講演会開始前にアンケート用紙を配布・記入することとした。アンケート調査内容は、一般的な高血圧診療に関わる知識、JSH2004、JSH2009ガイドラインの存在および主として高血圧の診断と治療に関するガイドラインの内容、回答医師の実際の高血圧診療に関する内容とした。〔結果〕2009年4月30日現在で、12967名に調査票が配布され、5923名分の調査票が回収されている (回収率45.7%)。現在データの入力・集計を行っている。〔考察〕本調査結果は、今後のガイドラインの普及やガイドラインの改定に役立つ情報となることが予想される。なお、本調査は日本高血圧学会理事・評議員のご協力のもと実施された。

TT1-5

大規模統合コホートデータを用いた日本高血圧学会血圧分類による循環器疾患死亡リスクの検討

EPOCH-JAPAN 研究グループ

【目的】日本人の大規模統合コホートデータを用い、日本高血圧学会血圧分類（JSH2009基準）による長期循環器疾患死亡リスクを検討する。【方法】“Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan” (EPOCH-JAPAN) 研究による循環器疾患死亡データベース（90,528人）はわが国の代表的な10のコホート研究を個人レベルで統合したデータベースである。本報告ではベースライン調査時に循環器疾患の既往を有する者、収縮期・拡張期血圧（SBP・DBP）が欠損値の者を除く40歳以上90歳未満の男女74,835人を解析対象とした。対象者を至適血圧群（SBP<120かつDBP<80mmHg）、正常・非至適血圧群（120-129/80-84）、正常高値血圧群（130-139/85-89）、I度高血圧群（140-159/90-99）、II度高血圧群（160-179/100-109）、III度高血圧群（ $\geq 180/\geq 110$ ）に分類し、比例ハザードモデルを用いて各群の多変量調整ハザード比（HR）（年齢、BMI、総コレステロール値、喫煙、飲酒を調整）を男女別に算出した。【成績】対象者の年齢（標準偏差）は男58.0（10.7）歳、女57.8（10.1）歳であった。平均追跡期間10.0年中に観察された全循環器疾患（CVD）、脳卒中、冠動脈疾患による死亡数（うち男性%）は、それぞれ2,230（52%）、1,045（51%）、439（58%）であった。至適血圧群を比較レベルとした多変量調整後のCVD死亡HR（95%信頼区間）は、正常・非至適血圧群、正常高値血圧群、I度高血圧群、II度高血圧群、III度高血圧群の順に、男性で1.21（0.91-1.61）、1.57（1.21-2.04）、2.09（1.64-2.67）、2.83（2.18-3.66）、3.97（2.96-5.33）、女性で1.65（1.25-2.19）、1.55（1.18-2.05）、2.24（1.73-2.88）、2.93（2.23-3.85）、4.23（3.10-5.77）と、血圧レベルの上昇とともに段階的に上昇する傾向を示した。この関連は70歳未満、70歳以上のサブグループで共に認められたが、男女とも70歳未満の者でHRがより大きかった。同様に、脳卒中、冠動脈疾患死亡においても血圧レベルの上昇に伴いリスク上昇が観察された。【結論】日本人の大規模統合コホートデータによる解析において、日本高血圧学会による血圧分類とCVD死亡リスクとの間に段階的なリスク上昇を認めた。CVD死亡リスクは至適血圧群が最も低く、また70歳未満では70歳以上に比べ血圧上昇による相対リスクが大きかった。日本人において血圧をより低く保つことの重要性が示された。

TT1-6

血圧正常域未投薬者における運動負荷時の血圧過剰昇圧反応が10年後の血圧値に及ぼす影響

伊藤 克之¹、有田 幹雄¹、内川 友紀子¹、岩根 幹能²、麦谷 耕一²、茂原 治²

¹和歌山県立医科大学 保健看護学部、²財団法人 和歌山健康センター

【目的】運動負荷時の血圧は、運動負荷によって一過性に交感神経系やレニン・アンジオテンシン系が賦活化された状態と考えられる。よって、運動負荷時の血圧昇圧反応は将来の高血圧発症リスクと推測されるが一定の見解が見られない。さらに、SBPが10mmHg上昇すると冠動脈疾患罹患や脳卒中のリスクが15%～20%増加すると言われ、早期に将来の高血圧リスクを評価し予防することが重要である。そこで、本研究は正常域未投薬者を対象に運動負荷時の血圧昇圧反応の差が将来の血圧に及ぼす影響と高血圧の予測因子であるか検討した。【方法】対象は1996年6月～1998年5月の間に職域で運動負荷試験を実施した男性3846名のうち、同一運動負荷試験を実施し、安静時血圧が正常域（140mmHg未満/90mmHg未満）且つ、未投薬者1534名を2008年まで追跡した733名（平均41±9歳）とした。調査開始時にBMI、安静時血圧（SBP/DBP）、T-cho、HDL-cho、TG、随時血糖、運動負荷中心拍数・血圧（SBP/DBP）、推定VO₂maxの測定を行った。運動負荷試験は、自転車エルゴメーターを用い予測最大酸素摂取量から推定される3段階の漸増負荷試験法で12分間の負荷を行った。追跡調査は、運動負荷試験から得られた負荷中の最大SBPを200mmHg以上（高値群:203例）、180-199mmHg（中程度群:263例）、180mmHg未満（低値群:267例）に分類し10年間血圧の推移を毎年調査した。さらに、調査開始時の年齢、BMI、安静時血圧、血液などの影響因子と10年後の血圧との関係を調査した。【成績】追跡開始時の血圧は低値群（120±11/72±8 mmHg）、中程度群（125±9/74±9 mmHg）、高値群（128±8/76±8 mmHg）に対し、2008年時の血圧は低値群（128±13/82±8 mmHg）、中程度群（135±14/85±9 mmHg）、高値群（141±15/88±9 mmHg）と増加し各群とも有意（ $p<0.001$ ）に増加した。10年間の増加を比較すると低値群（8±14/10±9 mmHg）に比べ高値群（13±15/12±10 mmHg）が有意に増加した（ $p<0.001$ ）。各群の高血圧移行割合は低値群（16%）、中程度群（30%）、高値群（36%）であった。10年後の安静時SBPを目的変数として追跡開始時の影響因子との関係をみると安静時SBP、運動負荷最大SBP、運動負荷最大DIA、推定VO₂max、TG、随時血糖、BMI、年齢、T-choの順に有意な相関関係を認めた。多変量解析（ステップワイズ）では、安静時SBP（ $R=0.260$ ）、運動負荷最大SBP（ $R=0.207$ ）、年齢（ $R=0.133$ ）、BMI（ $R=0.074$ ）の順に有意な相関が認められた。【結論】血圧正常域未治療者を運動負荷による血圧昇圧反応の違いで10年間追跡調査を行なった結果、昇圧反応が高値群は低値群に比べSBPの増加が大きく高血圧移行割合も高かった。以上より、運動負荷時の血圧過剰昇圧反応は将来の高血圧予測因子になり得ることが確認された。さらに、正常血圧域者であっても、従来の危険因子に運動負荷時の血圧昇圧反応を加味することで高血圧発症リスクを評価でき、より早期の予防対策が可能になると考えられた。

Lars H Lindholm

Department of Public Health and Clinical Medicine, Umeå University, Sweden

From time to time, concerns have been expressed about how well hypertension research is doing. It has been said that the major achievements have already been made and that there is very little left to do. Moreover, few new advances in drug research are foreseen. Recent analyses of total cardiovascular risk, putting high blood pressure as one of several factors into the cardiovascular risk equation, have been taken to question the importance of high blood pressure treatment, and of course also the research appeal of hypertension.

However, there are several areas of hypertension research that provide good opportunities to improve treatment. Within most antihypertensive drug classes we now have compounds which lower blood pressure (and cardiovascular risk) at an affordable cost. However, studies have shown again and again that the percentages of patients who attain their treatment goals are low, and often no better than 15-30%.

Hence, there is a considerable gap between expert recommendations based on randomized, controlled trials and practice in effectively controlling high blood pressure. Blood pressure treatment is often started or intensified too late when organ damage has already developed to a level where regress is difficult and the best we can do is to slow it down.

There are many possible explanations to the poor attainment of treatment goals often referred to as “resistant” hypertension. To mention a few, patients’ compliance could be suboptimum, doctors’ inertia could be involved, and new drugs which lower systolic blood pressure may be needed. There could also be considerable misunderstandings when doctors interpret new hypertension guidelines.

In my “Key note address” I will address different aspects of “resistant” hypertension” and also share some new data from an early phase III trial of treatment with Darusentan, an Endothelin-A-receptor blocker in patients with “resistant” hypertension Lancet 2009 (in press)

TT2-7

糸球体血管内皮透過性制御における内皮細胞Glycocalyxの役割

桑原 篤憲、佐藤 稔、城所 研吾、西 佑子、依光 大祐、長洲 一、作田 健夫、小林 伸哉、
駒井 則夫、富田 奈留也、佐々木 環、柏原 直樹

川崎医科大学 内科学（腎）

【背景】糸球体血管内皮細胞は、細胞表面のみならずfenestra内も陰性荷電を持つglycocalyxによって覆われている。In vitroの実験では、glycocalyxの消失に伴い血管透過性が亢進することが判明している。Glycocalyxは主にヘパラン硫酸プロテオグリカンで構成されており、その分解はheparanaseによって行われ、heparanaseはreactive oxygen species (ROS) によってその発現が増加する。しかし、In vivoにおける糸球体血管内皮glycocalyxの合成分解の機序及び血管透過性制御については不明である。そこで我々は、「酸化ストレス亢進によるheparanase発現増強が、糸球体血管内皮glycocalyx減少を引き起こし、透過性を亢進させる」と仮説を立て、以下の実験を行った。

【方法】6週齢雄性Zucker Fattyラット (ZF群; n= 10) とZucker Leanラット (ZL群; n=10) を12週間飼育した。尿中アルブミン排泄量はELISAにて測定した。糸球体内皮glycocalyxは腎組織のwheat germ agglutinin (WGA) 染色及び硝酸ランタン灌流後の電子顕微鏡像にて評価した。糸球体内ROS産生は、糸球体単離後2,7'-dichlorodihydrofluoresceinで染色し評価した。また、NAD(P)H oxidase活性はlucigenin assayで計測した。Heparanase発現は単離糸球体から抽出した蛋白を用い、Western blot法で解析した。糸球体macromolecule濾過状態はレーザー顕微鏡を用いたreal-time in vivo imagingで観察した。また、培養ヒト糸球体内皮細胞を24時間の高血糖 (400 mg/dl Glucose) 条件で培養し、heparanaseの遺伝子発現、蛋白発現を正常血糖 (100 mg/dl Glucose) 条件と比較した。また、angiotensin 受容体拮抗剤Irbesartan (5μM) のheparanase発現に対する効果も検討した。

【結果】ZF群ではZL群に比較し、有意にアルブミン尿が増加した (2.20 ± 0.20 mg/g・Crn vs 0.18 ± 0.10 mg/g・Crn, $P<0.05$)。ZF群では糸球体ROS産生の増加も認めた。NAD(P)H oxidase活性の亢進もZF群で認めた。糸球体でのheparanase蛋白発現はZF群でZL群に比較し増加した。WGA染色、電子顕微鏡で評価した糸球体内のglycocalyx量もZF群で低下した。このときの糸球体macromoleculeの透過性はZL群に比較し亢進した。培養ヒト糸球体内皮細胞への高血糖刺激によりheparanaseの発現は増加した。これはIrbesartan添加により減少した。

【結論】Glycocalyx減少に伴い糸球体のmacromoleculeの透過性は亢進していた。Glycocalyx減少には、ROS産生亢進によるheparanase蛋白発現増加が関与していた。糸球体の酸化ストレス亢進はglycocalyxを減少させ、アルブミン尿出現の原因となる。微量アルブミン尿が内皮細胞機能障害を反映したものであるなら、糖尿病のみならず、高血圧、肥満、高脂血症で広く認められる内皮細胞障害はCVDリスク減少の治療ターゲットとなる。この場合、glycocalyxを治療指標とし、内皮機能を評価することも考えられる。

TT2-8

透析患者の血管内皮前駆細胞(EPC)におけるエリスロポエチン(EPO) レセプターサブタイプとEPO誘発性血圧上昇の関連について

鶴岡 秀一¹、井岡 崇²、浅原 孝之³、山縣 邦弘¹、藤村 昭夫⁴、草野 英二²¹筑波大学 腎臓内科、²自治医科大学 腎臓内科、³東海大学 再生医学、⁴自治医科大学 臨床薬理学

【背景・目的】腎性貧血治療のためのEPO療法中には血圧が上昇するが、その程度には個人差がある。この血圧上昇はEPOが血管内皮細胞のNO/cGMP産生に影響するためと報告されている。またEPOレセプター (EPOR) には完全長型(EPOR-F)の他に、細胞内シグナル伝達障害を示す細胞内領域欠損型(EPOR-T)がある。血管内皮細胞にもEPORが存在するがその役割は不明である。近年、流血中のEPCが血管内皮の状態を反映することが明らかになった。そこで本研究はEPO使用する患者からEPCを採取し、EPCにおけるEPORサブタイプ発現・EPO依存性cGMP産生を評価し、EPO療法による血圧上昇の程度と関連があるのか否かを明らかにすることを目的とした。【方法】透析患者(n=56)から採血しEPCを培養したのち、リアルタイムPCRでEPORサブタイプmRNAの発現を評価した。またこのEPCにEPO 10U/mlを添加しcGMP産生量をex vivoにおいて測定した。更にEPO療法開始前と4週間後における透析直前の血圧変化も後ろ向きに調べた。一方ヒト血管内皮培養細胞(HUVEC)にEPORサブタイプcDNAを含むプラスミドを導入し、EPORサブタイプmRNAの発現量とEPO依存性cGMP産生量の関連も評価した。【結果】患者EPCにおけるEPOR-T/(EPOR-T+EPOR-F)mRNA比はEPO療法開始後の血圧変化と有意な正の相関を示した($R=0.36$; $P=0.02$)。EPO依存性高血圧に影響すると報告されている因子 (ヘモグロビン濃度の上昇程度や高血圧の既往・家族歴など) を考慮しても、このmRNA比はEPO依存性血圧上昇の独立した決定因子であった。また、EPCのEPOR-T/(EPOR-T+EPOR-F)mRNA比はEPO依存性cGMP産生量と有意な負の相関を示した($R=-0.31$; $P=0.02$)。更にEPORサブタイプを導入したHUVECにおいてもEPOR-T/(EPOR-T+EPOR-F)mRNA比はEPO依存性cGMP産生量と有意な負の相関を示した($R=-0.92$; $P<0.001$)。【結論】患者EPCのEPOR-T/(EPOR-T+EPOR-F)mRNA比を測定することは、EPO誘発性血圧上昇程度の個人差を評価するために有効である。EPOR-Tによるシグナル伝達障害が相対的に過剰となると血管内皮細胞におけるEPO暴露後NO/cGMP産生を抑制し、昇圧・降圧系のバランスに影響する可能性がある。

TT2-9

ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬はCaチャンネル拮抗作用とは独立した新規ミネラルコルチコイド受容体拮抗作用を有する

栗原 勲、柴田 洋孝、三石 木綿子、武田 彩乃、伊藤 裕

慶應義塾大学 医学部 腎臓内分泌代謝内科

【目的】アルドステロン(Ald)の作用過剰は、心血管疾患の強いリスク因子であり、ミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗薬の臨床における重要性は高い。最近、ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬(dp-CCB)にMR拮抗作用があることが報告された(Hypertension, 2008)。本研究では、日本で用いられているCCBのMRやその他のステロイドホルモン受容体(SR)への作用および分子機構につき検討した。

【方法】1) SR転写活性への影響: COS-7細胞におけるMR, グルココルチコイド受容体(GR α), アンドロゲン受容体(AR), エストロゲン受容体(ER α), プログステロン受容体(PR)転写活性を既報のレポーターアッセイで測定した。dp-CCBとしてニモジピン(Nimo), ニフェジピン(Nife), アムロジピン(Aml), シルニジピン(Cilni)を用い、非dp-CCBとしてジルチアゼム(Dil), MR拮抗薬としてエブレノン(Ep), Caキレート剤としてBAPTA-AMを用いた。2) 内因性MR標的遺伝子の発現: 293-MR細胞 (MR安定発現細胞株)における内因性SGK-1 mRNAの発現をreal-time RT-PCR法にて検討した。3) 細胞内局在: HEK293細胞にMRを発現させ、Ald処置後の核移行に対する薬剤の影響を、免疫蛍光染色にて検討した。4) 臨床データ: 当院の原発性アルドステロン症患者50症例における腎臓MR作用に対するdp-CCBの影響を、尿中K排泄の指標を用いて比較検討した。

【成績】1) MR転写活性に対して、NimoはEpと同程度の、Nife, Aml, CilniはEpの50%程度の抑制効果を示したが、Dilは抑制効果を示さなかった。また、各dp-CCBは、GR及びPR転写活性の抑制効果を示したが、AR及びER α 転写活性には影響を示さなかった。Cilniは、PRに対して最も強い抑制効果を示し、dp-CCB間で多様な受容体選択性を認めた。また、BAPTA-AM存在下でもdp-CCBは同様のMR拮抗作用を認めた。2) dp-CCBは、Aldによる内因性SGK-1 mRNAの発現上昇を同様に抑制した。3) dp-CCBは、AldによるMR核移行を阻害し、その程度は転写活性の抑制度に比例した。一方、EpはAldの有無にかかわらず、MRの核移行を誘導した。4) dp-CCB服用群では、降圧薬非投与群に比し、尿中K排泄の用量依存性の抑制効果を認めた。

【結論】dp-CCBの新たな降圧機構として、CCB作用とは独立した、MRの核移行阻害によるMR拮抗作用がヒト生体において初めて示された。このMR拮抗作用の機序はEpとは明らかに異なっており、GR及びPRの拮抗作用も様々な程度で認め、dp-CCBの降圧効果を超えた新たな臓器保護作用との関連が示唆された。

大村 昌夫¹、笹野 公伸²、西川 哲男¹¹横浜労災病院 内科 内分泌代謝科、²東北大学 病理診断学分野

【目的】 原発性アルドステロン症(PA)は新規高血圧の発症原因となる最も頻度の高い二次性高血圧である。片側副腎からのアルドステロン(Aldo)過剰分泌によるPAは、その原因側副腎を外科的に摘除することで治癒が期待できるため、副腎静脈採血(AVS)は手術を予定するPA患者では必須の検査である。AVSはAldo過剰分泌が両側副腎性か片側副腎性か、また片側副腎性の場合は右副腎か左副腎かを診断可能であるが、両側副腎からのAldo過剰分泌を生じる両側アルドステロン産生腺腫(Blt-APA)と特発性アルドステロン症(IHA)の鑑別は不可能であり、本来は外科治療が選択されるべきBlt-APAで内科治療が選択されてきた。またAVSは片側副腎からのAldo過剰分泌を診断できるが、Aldo過剰分泌が生じている副腎内に発見されている腫瘍がAldo過剰分泌の原因と特定できないため、腫瘍を含めた片側副腎全摘が行なわれる。このPA診断上の問題を解決する目的で、我々は先端両側に側孔を設けた2.2Frマイクロカテーテルを用い、通常採血を行なう副腎中心静脈よりさらに上流の副腎静脈分枝で採血を行なう超選択的ACTH負荷副腎所脈採血(SS-ACTH-AVS)を開発し、PAの病型診断の精度向上に役立つことを確認したので報告する。【方法】 内分泌検査でPAが診断された21例でSS-ACTH-AVSを行ない、左右副腎中心静脈と左右副腎分枝1カ所以上で採血しAldoとコルチゾールを測定した。【成績】 採血を行なった副腎中心静脈と副腎静脈分枝の全てでAldo>1400ng/dlであった7例は臨床的にIHAと診断した。両側副腎中心静脈と腫瘍からの静脈分枝でAldoが増加し、他の分枝でAldo<1400ng/dlのためBlt-APAが疑われた2例は、画像検査で確認された副腎腫瘍を核出し病理検査でAPAと診断された。片側副腎腫瘍の存在する副腎からの片側Aldo過剰分泌が確認された7例中1例で片側副腎全摘、2例で腫瘍の核出術を行ない、病理検査でAPAが診断された。腫瘍の確認されていない片側Aldo過剰症5例は、1回のSS-ACTH-AVSでAldo過剰分泌部位を副腎内の特定部位に限定し、2例で片側副腎全摘術を行ない病理検査でアルドステロン産生微小腺腫(APmicroA)が確認された。【結論】 SS-ACTH-AVSは、従来手術を選択できなかったBlt-APAの外科手術適応を可能とし、CTで確認可能なAPAの治療を片側副腎全摘から腫瘍核出術へ縮小し、さらにCTで診断不能なAPmicroAの副腎内局在診断を可能とすることでAPmicroAの治療を現在の片側副腎全摘術から将来片側副腎亜全摘術へ縮小する可能性が示唆された。SS-ACTH-AVSはAPAの局在診断をより明確化し適切な術式を決定する診断法と考えられた。

董 一飛¹、片岡 恵一郎¹、中村 太志¹、福田 仁也¹、名幸 久仁¹、Liu, Lei¹、徳富 芳子¹、小川 久雄²、光山 勝慶¹

¹ 熊本大学大学院医学薬学研究部 生体機能薬理学、² 熊本大学大学院医学薬学研究部 循環器病態学

【目的】レニン阻害薬はAT1受容体ブロッカー（ARB）と異なる薬理作用を介してレニン・アンジオテンシン系（RA系）を阻害するので、両薬剤の併用は、より強力にRA系を阻害できる可能性がある。そこで、2型糖尿病性腎症モデルマウスにおけるレニン阻害薬とARBの併用投与の有用性について検討をおこなった。【方法】肥満、2型糖尿病モデルであるdb/dbマウスは、ヒトの糖尿病性腎症と類似した腎障害を呈することが知られている。db/dbマウスを、(1)コントロール群（ビークル投与）、(2)アリスキレン（レニン阻害薬）（3 mg/kg/day）投与群、(3)バルサルタン（ARB）（5 mg/kg/day）投与群、(4)アリスキレン（3 mg/kg/day）とバルサルタン（5 mg/kg/day）の併用群、および(5)ヒドララジン（80mg/kg/day）投与群に分け、6週間薬剤投与を行い腎症に対する効果を詳細に比較検討した。【成績】アリスキレン（3 mg/kg/day）はdb/dbマウスの血圧を有意に低下させなかったが、尿中アルブミン排泄を低下させ、糸球体の炎症細胞浸潤や増殖を抑制し、糸球体硬化の進展を抑制した。さらに、糖尿病性腎症の機序に中心的役割を演じているTGFβ-1、IV型コラーゲン、ネフリンに対する効果を調べた。db/dbマウスの糸球体ではTGFβ-1やIV型コラーゲンの発現が著明に増加していたが、アリスキレン投与により有意に低下した。一方、尿アルブミン排泄と密接な関連のある糸球体上皮細胞のネフリンがdb/dbマウスでは著明に減少していたが、アリスキレン投与により有意に増加した。さらに、アリスキレンはdb/dbマウスのp22phoxの発現増加やNADPHオキシダーゼ活性増加を抑制し、糸球体での酸化ストレスを減少させた。バルサルタン（5 mg/kg/day）もアリスキレンと同様にdb/dbマウスの糖尿病性腎症を抑制した。しかし、バルサルタンにアリスキレンを併用すると、それぞれの単独投与よりも有意にアルブミン尿や糸球体硬化の発現を抑制した。その機序には上述のTGFβ-1、IV型コラーゲン、ネフリン、マクロファージ浸潤、NADPHオキシダーゼを介する酸化ストレスの改善作用の増強が関与していた。一方、ヒドララジン投与による降圧はdb/dbマウスの糖尿病性腎症を有意に改善しなかった。【結論】(1)アリスキレンは血圧非依存的に2型糖尿病性腎症の進行を抑制する。その機序には酸化ストレスや炎症抑制、TGFβ-1やIV型コラーゲン発現抑制、および糸球体上皮細胞のネフリンの発現増加作用が関与する。(2)さらに、バルサルタンにアリスキレンを併用することにより上述の腎保護作用は有意に増強された。従って、ARBとレニン阻害薬の併用療法は2型糖尿病性腎症に対する有用な治療戦略であると考えられる。

胡 春艶¹、森 建文^{1,2}、郭 其¹、孫 穎¹、米城 淑美¹、大崎 雄介¹、中道 崇¹、佐藤 博¹、宮田 敏男³、伊藤 貞嘉¹

¹ 東北大学 腎高血圧内分泌科、² 東北大学 保健管理センター、³ 東北大学 創生化学センター

【目的】腎髄質外層は高血圧や糖尿病による腎虚血の初発部位になっているが、この部位の血流は傍髄質糸球体の輸出細動脈や腎髄質の直血管により調節を受けている。また、T型Ca²⁺チャネルは傍髄質糸球体の輸出細動脈や直血管に発現していることが報告され、我々も以前に選択的にT型Caチャネル阻害薬R(-)エホニジピン（R(-)EFO）の静脈投与により腎髄質血流が増加することを観察した。本研究ではR(-)EFOの静脈もしくは腎髄質投与後の局所血流を腎皮質と腎髄質に分けて評価し、R(-)EFOの腎髄質に対する選択的な作用を検討した。【方法】麻酔したSprague-Dawleyラットの呼吸、体液および体温を管理し、選択的T型Ca²⁺チャネル拮抗薬のR(-)EFO（1.25mg/h）を静脈内に投与した。次に、別のラットでR(-)EFO（0.25mg/h）を静脈もしくは腎髄質内に投与した。左腎を固定の上、その髄質外層及び皮質表在に光ファイバーを挿入し、その先端の局所血流をレーザードップラー法で90分間観察した。血圧は大腿動脈に挿入したカテーテルより経時的に測定した。最後に、一酸化窒素合成酵素阻害薬であり、L-NAME（1μg/kg/min）を直前及び同時に静脈内投与し、R(-)EFO（0.25mg/h）による腎髄質および皮質血流の変化を検討した。【成績】高投与量R(-)EFO（1.25mg/h）では血圧を低下したにもかかわらず腎髄質血流を維持した。一方、低投与量R(-)EFO（0.25mg/h）の静脈内もしくは腎髄質投与は血圧と皮質血流に影響なく特異的に髄質血流をそれぞれ24±7%（n=8）、20±5%（n=6）増やした。R(-)EFOの静脈内投与はコントロールに比べ尿中ナトリウム排泄量が有意に上昇したが、尿中過酸化水素排泄量を有意に抑制した。L-NAMEの投与によりR(-)EFOによる腎髄質血流が抑制された。【結論】T型Ca²⁺チャネルは腎皮質表在血流を変えずに腎髄質血流を特異的に調節することが明らかになった。また、選択的なT型Ca²⁺チャネル阻害薬のR(-)EFOはNOの増加により、特異的に腎髄質血流を増やし腎保護作用を示す可能性が示唆された。

川俣 彰裕¹、森 建文^{1,2}、細谷 拓真²、米城 淑美²、三井 栄子¹、長谷川 洋子¹、太田 美智¹、伊藤 めぐみ¹、佐藤 洋美¹、情野 千文¹、佐藤 寿伸³、伊藤 貞嘉²、飛田 渉¹

¹ 東北大学 保健管理センター、² 東北大学 腎・高血圧・内分泌科、³ 東北大学 血液浄化療法部

【背景】肥満にはしばしば食塩感受性高血圧がみられることが報告されているがこれらの病態では酸化ストレスの亢進が知られ、慢性腎臓病（CKD）および心血管病のリスクにもなっている。また最近我々はカルボニル物質であるメチルグリオキサル（MGO）もまたCKDの進行に伴い増加し、食塩感受性高血圧やインスリン抵抗性、CKDの進展に関与することを報告した。そこで本研究では若年者の肥満、食塩感受性高血圧およびCKDとの関連について着目し、これらの病態に対する酸化ストレスとカルボニルストレスの役割を検討した。

【方法】男性大学入学時健診受診者1794名、平均年齢18.4歳を対象とした。早朝尿から尿中Na排泄(UNa)、尿中アルブミン排泄(UAE)、尿中TBARS排泄(U-TBARS)、また一部の学生では上記以外に尿中メチルグリオキサル排泄(U-MGO)を測定した。予測24時間クレアチニン排泄量で一日の排泄量を推定後、それらの値とBMI、腹囲および収縮期血圧(SBP)との関連を検討した。

【結果】BMIおよび腹囲の増加に伴いSBPの上昇およびU-TBARSの増加を認め、BMIの増加に伴いU-MGOは増加した。U-TBARS、U-MGOおよびUNaの間にそれぞれ有意な正の相関を認め、UAEはBMI30以上ではそれ以下の群に比べ有意な増加を認めた。BMI30以上ではそれ未満の群に比べUAE、UNa、U-TBARSおよびSBPが有意に高値であり、UNaとSBP間に有意な正の相関を認めた。

【結語】BMI30以上の男子学生では食塩摂取と血圧との間に関連があり、尿中アルブミン排泄が高かったことから食塩感受性高血圧とCKDの潜在が疑われた。また、BMI30以上の男子学生では酸化ストレスおよびカルボニルストレスを介して食塩感受性高血圧に関与している可能性が示唆された。さらに簡便で安価な尿の酸化ストレスおよびカルボニル物質マーカーは食塩感受性高血圧や慢性腎臓病スクリーニングの補助に有用である可能性が考えられた。

菅野 厚博^{1,5}、目時 弘仁²、菊谷 昌浩¹、浅山 敬³、井上 隆輔³、寺脇 博之⁴、中山 昌明⁴、宍戸 洋⁵、戸恒 和人¹、大久保 孝義³、今井 潤¹

¹ 東北大学 大学院 臨床薬学分野、² 東北大学 大学院 遺伝病学分野、³ 東北大学 大学院 医薬開発構想寄付講座、

⁴ 東北大学 大学院 腎不全対策寄附講座、⁵ 緑の里クリニック

【目的】24時間自由行動下血圧測定(ABPM)及び随時血圧(CBP)によって定義された、仮面・白衣高血圧と慢性腎臓病(CKD)有病率との関連を検討する。【方法】岩手県花巻市大迫町でABPMを含む検診を受けた1023例を対象とした。蛋白尿は試験紙法で(1+)以上を陽性とし、推算糸球体濾過量(eGFR)にはイヌリンクリアランスを基に算出された日本人のGFR推算式を使用した。CKDは蛋白尿陽性かつ/またはeGFR<60ml/min/1.73m²と定義した。ABPMの昼間血圧(dayABP)とCBPにより、対象を持続高血圧(dayABP≥140/85mmHgかつCBP≥140/90mmHg)、仮面高血圧(dayABP≥140/85mmHgかつCBP<140/90mmHg)、白衣高血圧(dayABP<140/85mmHgかつCBP≥140/90mmHg)、正常血圧(dayABP<140/85mmHgかつCBP<140/90mmHg)の4群に分類した。基準としたdayABP 140/85mmHgはIDACO研究(Circulation 2007)の結果を用いた。白衣高血圧については、更に昼間血圧高値群(130/75mmHg≤dayABP<140/85mmHg)及び昼間血圧低値群(dayABP<130/75mmHg)の2群に分類し検討した。蛋白尿、CKDの有病オッズ比(OR)は多重ロジスティック回帰分析にて算出した。【結果】CKD有病率は16.0%であり、正常血圧に比べてCKDの有病リスク[OR(95%信頼区間)]は、持続高血圧2.88(1.70-4.85)、仮面高血圧2.36(1.49-3.72)、白衣高血圧1.71(1.05-2.76)とそれぞれ有意に高値を示した。白衣高血圧を2分割した検討では、正常血圧に比べて蛋白尿を有するORは昼間血圧高値群にて2.59(1.07-6.25)と有意差を認めたものの、昼間血圧低値群では有意差を認めなかった。CKDに関しては両群ともに有意差を認めなかった。【結論】仮面高血圧は高いCKD有病リスクと有意に関連し、ABPMの有用性が示唆された。白衣高血圧もCKDとの関連が示唆されるとともに、特に昼間血圧が正常範囲であっても比較的高値な場合は蛋白尿との関連を認め、臓器障害進展抑制の観点から血圧管理目標値を含めた更なる検討が必要と考えられた。

大田 祐子、土橋 卓也、尾中 宇蘭、宮田 恵里

国立病院機構九州医療センター 高血圧内科

【目的】高血圧治療ガイドラインでは厳格な降圧目標が提唱されているが、血圧管理状況は必ずしも十分ではない。また随時血圧は良好でも家庭血圧が管理不十分な仮面高血圧が心血管病のリスクとなることが報告されており、家庭血圧を含めた血圧管理の重要性が強調されている。本研究では高血圧患者における仮面高血圧を含む家庭血圧の管理状況について検討を行った。【方法】対象は九州医療センターに通院中で家庭血圧を測定し、記録を持参した降圧薬服用中の高血圧患者333名（男性137名、女性196名、平均年齢 67 ± 12 歳）。連続2機会の受診時の座位血圧平均値、背景因子、降圧薬を調査した。また受診前3日間の家庭における朝の血圧値の平均値を用いて家庭血圧の管理状況も調査した。【成績】全対象者の随時血圧平均値は $133\pm 12/73\pm 10$ mmHg、降圧薬数は 2.1 ± 1.1 であった。随時収縮期血圧140 mmHg未満達成率は73.0 %で、そのうち27.3 %が仮面高血圧、45.7 %が血圧管理良好群であった。一方、随時拡張期血圧90 mmHg未満達成率は95.5 %で、そのうち17.1 %が仮面高血圧、78.4 %が血圧管理良好群と、収縮期血圧の管理が特に不十分であった。随時血圧値で140/90 mmHg未満達成率は70.6 %で、家庭血圧値で135/85 mmHg未満達成率は49.6 %であった。随時、家庭血圧ともに基準値以下の管理良好群は37.3 %であったのに対し、両者ともに基準値以上の管理不良群が17.1 %、仮面高血圧群は33.3 %、白衣高血圧群は12.3 %であった。仮面高血圧群は管理良好群と比較して年齢、性、BMIには差異を認めなかったが、使用降圧薬数は管理良好群に比し有意に多かった（ 2.3 ± 1.2 vs. 1.9 ± 0.9 , $p<0.05$ ）。また降圧薬の種類に関してはどの群においてもCa拮抗薬とARBを中心に使用していたが、 α 遮断薬の使用頻度は仮面高血圧群（33.3 %）、管理不良群（31.6 %）で、管理良好群（14.5 %）に比し有意に高かった（ $p<0.01$ ）。仮面高血圧群では、利尿薬の使用頻度も高い傾向を認めたが、それでも16.2 %にとどまっていた。【結論】ガイドラインが提唱する降圧目標の達成はまだ不十分である。特に約3分の1の症例に仮面高血圧を認めたことにより、積極的な利尿薬の使用を含む、併用療法の強化が必要と思われる。

PL2-6

劇症型脳卒中発症モデルラットの作成とポジショナルクロニング

加藤 規弘、梁 一強、ザイディ アリ、竹内 史比古

国立国際医療センター研究所 遺伝子診断治療開発研究部

【目的】高血圧治療が普及するにつれて、脳卒中の発症率は低下してきた。しかし依然として脳卒中患者の絶対数は多く、寝たきり、認知症などの、高齢者における日常的活動障害の主たる原因となっている。その成因、病態の解明を目指して、既存の脳卒中モデルをさらに改変することにより、劇症型（自然発症）脳卒中易発症ラットを作成することを目的とする。【方法】脳卒中易発症自然高血圧発症ラット（SHRSP）と対照のWistar Kyoto (WKY)ラットとの間で染色体1番の49Mb領域を組み換えたコンジュニック・ラット[advanced (Adv)-SHRSP]を作成し、脳卒中発症率、血圧等の生理学的指標の測定、遺伝子多型マーカー（マイクロサテライト、SNP）を用いた同祖性（identity by descent）マッピング、DNAマイクロアレイによる遺伝子発現解析を行なった。なお、飼育期間中の脳卒中発生は、全例、脳を解剖して病変の有無を確認した。【成績】標的とする49Mbの染色体断片を、donorのWKYからrecipientのSHRSPに組み換えたコンジュニック・ラット(Adv-SHRSP)を作成し20週齢まで通常食（SP diet、船橋農場）下で飼育したところ、極めて高率に脳卒中を自然発症した：雄57匹中46匹（81%）、雌47匹中19匹（40%）が脳卒中を発症。同様にSHRSPを飼育した場合、雄13匹中1匹（8%）、雌21匹中0匹（0%）が脳卒中を発症した。さらに食塩負荷（12週齢以後、1%食塩水を投与）を行なったところ、Adv-SHRSPでは雄雌全例が、SHRSPでは雄全例と雌43%が8週以内に脳卒中を発症したが、発症までの日数は約20日間、Adv-SHRSPの方がSHRSPよりも早くなっていた。通常食餌下では、雌ではAdv-SHRSPの方が血圧上昇傾向を示したが、雄では系統間に差が見られず、食塩負荷時には、雄雌とも血圧に系統間の有意差が見られなかった。責任遺伝子は、同祖性の情報に基づいて、計18Mb断片内に存在する122遺伝子に絞り込まれた。またマイクロアレイ解析では、臓器特異的に顕著な発現変動を示す遺伝子群が見られたが、なかにはTrub1などの、普遍的に有意な系統差を示す遺伝子も存在した。これらはstructural variant（機能に影響する遺伝子多型）に依るものと推測される。【結論】ラット染色体1番のWKY由来のゲノム断片上に、脳卒中を劇症化する遺伝子の存在が確認され、その推定リストが~120程度にまで絞り込まれた。脳卒中を発症した個体では経時的な血圧モニタリングができないために、「正味の」血圧値をAdv-SHRSPとSHRSP間で比較することは困難であるが、少なくとも系統間の顕著な血圧差は存在せず、血圧上昇が脳卒中劇症化の一義的原因とは考えにくい。現在、さらにサブコンジュニック・ラインの作成等を進めており、脳卒中遺伝子の同定が期待される。

高良 洋平、一色 政志、武藤 明子、西本 光宏、安東 克之、藤田 敏郎

東京大学医学部付属病院 腎臓・内分泌内科

【目的】近年、家族性の巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）や後天性の蛋白尿疾患においてCa²⁺チャネルの一つであるTRPC6の機能亢進異常および、発現亢進が報告され、糸球体疾患の病態生理に広く本チャネルの活性変化が関与する可能性が示唆されている。糸球体においてTRPC6は主にポドサイトに発現しており、アルドステロン（ALD）は酸化ストレス（ROS）を介してポドサイト障害と蛋白尿を呈するとされる。本研究では、ポドサイトにおけるALDおよびROSのTRPC6チャネル-Ca²⁺シグナルへの影響を検討した。【方法】培養ポドサイトまたは内皮細胞において、1) TRPC6刺激剤OAGに対する細胞内カルシウムイオン濃度（[Ca²⁺]_i）変化を、Ca²⁺蛍光指示薬fluo4を細胞内に負荷して共焦点レーザー顕微鏡で測光した。また、ALD、抗ALD薬エプレノン（EPL）、抗酸化薬テンポール（TEMP）、過酸化水素（H₂O₂）の[Ca²⁺]_i変化への影響を検討した。2) ALD、H₂O₂処置に対するTRPC6とその機能的類似アイソフォームであるTRPC3蛋白発現変化、および膜画分の変化はウェスタンブロットング法で検討した。3) TRPC6を過剰発現させてOAGに対する[Ca²⁺]_i応答の変化を観察し、さらにH₂O₂投与の影響を観察した。更に、4) TRPC6-GFPを遺伝子導入してH₂O₂投与による局在変化をイメージングにより解析し、5) ALD投与によるROS産生をジプロロエチジウムで検出した。【成績】1) OAG刺激により、細胞外からのCa²⁺流入による[Ca²⁺]_i上昇反応が観察された。この[Ca²⁺]_i上昇反応はALD（10⁻⁸M, 8時間）およびH₂O₂（100uM, 15分）の前投与により増強し、EPLまたはTEMP前処置により[Ca²⁺]_iはコントロールレベルに復した。2) ALD処置（10⁻⁸M, 8時間）によりTRPC6蛋白発現の総量・膜画分の増加を認めたが、TRPC3の発現は不変であった。EPLによりALDによるTRPC6発現の変化は抑制され、TEMPにより膜画分の増加は抑制された。また、H₂O₂処置（500uM, 20分）により膜画分TRPC6の増加が認められた。3) TRPC6過剰発現細胞のOAGに対する[Ca²⁺]_i応答はコントロールと差がなかったが、H₂O₂投与後の[Ca²⁺]_i上昇はTRPC6過剰発現による相加的増強効果を認めた。4) TRPC6-GFPは主に細胞膜に発現しており、H₂O₂投与によりその局在がダイナミックに変化し、一部膜辺縁に集中した。5) ALD 10⁻⁸M, 8時間投与によりROS産生が増強した。【結論】ALDはTRPC6発現増加と、ROSを介したTRPC6の膜移行を促進することにより細胞内Ca²⁺シグナルを増強させると考えられた。

酒井 俊¹、蕨 栄治²、稲葉 博子²、原田 春美²、柳川 徹²、鈴木 栄子³、友尾 孝³、青沼 和隆¹、石井 哲郎²¹筑波大学 人間総合科学研究科 循環器内科、²筑波大学人間総合科学研究科、³ノバルティスファーマ株式会社開発本部

【目的】A170はマウス腹腔マクロファージにおいて見出された酸化ストレスで誘導される約60kDaのタンパクである。ヒトではチロシキナーゼp56^{lck}のSH2ドメインに結合するp62/SQSTM1がA170のホモログとして同定されている。培養細胞を用いた研究では、A170は微量な過酸化水素やヒ素刺激などの酸化ストレスに対し、転写因子NF-E2 related factor 2 (Nrf2)の制御により転写誘導される。我々は、生体におけるA170機能を調べるため遺伝子欠損（KO）マウスを作製した。本研究では、このKOマウスの表現型解析の一貫としてテレメトリーシステムを用いて血圧変動を解析した。【方法・成績】KOの体重増加速度は野生型よりも有意に速く、50週齢での体重差は約1.8倍大であった。体重増加は摂餌量の増加に比例しており、食餌量を制限することで肥満が抑制されたことから、過食が原因の肥満と考えられた。脳室内に摂食抑制作用を有するレプチンを投与すると、野生型では摂食抑制が認められたのに対し、KOでは摂食抑制が認められず、レプチン抵抗性であることが示された。KOでは内臓脂肪の沈着が著明であり、脂肪肝も認められた。野生型に比しKOでは、食後の中性脂肪の増加が有意に大であり、耐糖能異常・インスリン抵抗性も認められた。次に、頸動脈に無線送信機を埋め込み、テレメトリーシステムを用いて自由行動下の24時間の血圧動態を検討した。野生型（n=5）に比しKO（n=5）では、休息期（明期）において有意に血圧が上昇していた（P<0.05）。しかし、活動期（暗期）では血圧の有意差は両群間に認められなかった。一方、KOにおける心拍数も、休息期において有意な増加が認められたが（P<0.05）、活動期では有意差は認められなかった。また、両群間の身体活動については有意差は認められなかった。尿中カテコラミンの一日量を測定すると、ノルアドレナリン・アドレナリン量は野生型に比しKOにおいて約3倍大であった。胸部大動脈のリング標本を用いた薬理実験において、アセチルコリンによる内皮依存性血管弛緩反応は両群間に有意差は認められなかった。【結論】SQSTM1/A170/p62ノックアウトマウスは、メタボリック症候群を呈する有用なモデルマウスであることが示された。このKOマウスの血圧動態は、休息期に血圧上昇を呈するnon-dipper型であることが示された。KOでは、尿中カテコラミンが高値であることから、休息期の血圧上昇の原因の一部として交感神経系活性の亢進が関与していることが示唆された。

小松 一俊¹、伊藤 哲¹、飯塚 陽子²、後藤田 貴也³、矢島 愛治¹、藤田 敏郎⁴¹ 日本大学 医学部 循環器内科、² 東京大学 糖尿病代謝内科、³ 東京大学大学院 臨床分子疫学、⁴ 東京大学 腎臓内分泌内科

【目的】 Non-dipperなどの睡眠時血圧変動が高血圧臓器障害の進展に関与している。しかしNon-dipperを示す実験モデルの報告は少なく、その成因も明らかではない。kynurenine aminotransferase-1 (KAT-1)はkynurenineから内因性興奮性アミノ酸拮抗物質であるkynurenic acidへの変換酵素である。我々は高血圧自然発症ラット(SHR)の高血圧発症に吻側延髄腹外側野(RVLM)におけるKAT-1のミスセンス変異の関与を報告した。そのKAT-1ミスセンス変異が圧受容体反射や血圧日内変動に影響を及ぼす可能性がある。今回SHRの睡眠時血圧変動をテレメトリーシステムで詳細に解析し、RVLMにおけるKAT-1の役割に関して検討した。【方法】 (1) テレメトリーシステムで送信器植え込み2週後より記録開始し(明期 6:00-18:00)、1週間にわたり血圧・心拍概日リズムを確認した17週齢雄性SHR/Izm (n=28)とWKY/Izm (n=25)の連続血圧波形を24時間(1KHz)測定した。自律神経活動を連続的にWavelet解析で評価した。明期(非活動時)に血圧(MAP)の一過性の上昇(AP surge)を認めた。AP surgeをMAP最頻値(Mode)より20mmHg以上かつ1秒間以上の昇圧と定義し明期5時間(11:00-16:00)のAP surgeの積分値MagnitudeとFrequencyを求めた。(2) 17週齢SHR/Izmの両側RVLMにwild type KAT-1遺伝子を含む組み換えアデノウイルス(AdKAT-1; n=6)とAdLacZ (n=7)を導入し同様な検討を行った。【成績】 SHRはWKYに比べMAPの上昇と心拍数(HR)の低下を認めた。明期(非活動時)でMAP、HRともに両群で低下していた。SAP-LF:交感神経指標はSHRで高値であり明期で低下した。pulse interval(PI)-HF:副交感神経指標はSHRで高値であり明期で増加した。AP surgeはMagnitude、FrequencyともにSHRで有意に大であった。(Magnitude; WKY 416.4, SHR 4263.7 mmHg×sec/hr, Frequency; WKY 20.2, SHR 54.9 /hr)。(2) SHRのRVLMへのKAT-1導入でLacZと比べ明期暗期ともに降圧を認めた。KAT-1導入でMagnitudeは低下したが、Frequencyは変化しなかった。(Magnitude; LacZ 4233.7 to 4750, KAT-1 4888.9 to 2994.7 mmHg×sec/hr, Frequency; LacZ 51.3 to 57.1, KAT-1 63.1 to 49.9 /hr)【結論】 無麻酔無拘束SHRでは交感神経系機能亢進と同時に代償性副交感神経系機能亢進が起こっていた。明期(非活動時)においては交感神経系の低下、副交感神経系の亢進を認めた。SHRでは交感神経活動の日内変動と独立して睡眠時のAP surgeの増大を認めた。AP surgeはREM睡眠時に出現し視床下部、脳幹で調節されていると報告されている、RVLMにおけるKAT-1のミスセンス変異の是正で血圧変動が低下したことよりSHRのREM睡眠時の血圧変動にRVLMの興奮性アミノ酸活動の入力不均衡の関与が示唆された。血圧日内変動の回数が制限された間欠的測定は再現性に問題がある。連続測定によるAP surgeを評価することでSHRはNon-dipperモデルとしても有用と考えられた。

PL2-10

心筋細胞におけるATRAP(AT1受容体結合性蛋白)発現量の増加はアンジオテンシンIIにより惹起される心肥大応答を完全に抑制する

前田 晃延¹、田村 功一¹、涌井 広道¹、出島 徹¹、増田 真一郎¹、重永 豊一郎¹、東 公一¹、松田 みゆき¹、矢花 真知子¹、戸谷 義幸¹、南澤 享²、梅村 敏¹¹ 横浜市立大学大学院 医学研究科 病態制御内科学、² 早稲田大学先進理工学部生命医科学科

【背景】 AT1受容体系シグナルの活性化は、心肥大を惹起する主要な因子である。以前、我々はAT1受容体のC末端に特異的に結合する蛋白を同定しATRAPと命名し(JBC 1999, BBRC 2000, Mol Biol Cell 2003)、心筋細胞や血管平滑筋細胞を用いたin vitroでの検討結果から、ATRAPがAT1受容体のconstitutiveなinternalizationを促進し、アンジオテンシンII (AngII)を介した心肥大応答や動脈硬化反応を抑制することを明らかにした(FEBS Lett 2005, Cur Hyp Rep 2007, Hypertens 2007)。しかしながら、in vivoにおいて、心肥大応答におけるATRAPの意義は明らかにされていない。【目的】今回in vivoにおいて、心肥大応答における意義ATRAPの機能的意義を明らかにするために、心筋細胞特異的ATRAP高発現マウスを作製し、Ang II負荷による心肥大応答に与える影響について検討した。【方法】MHC promoterの下流にATRAP cDNAを連結させて心筋細胞特異的ATRAPトランスジェニックマウス(Tg)を作製した。7～11週齢の正常マウス(Wt)およびTgの皮下に浸透圧ポンプを埋め込み、生食投与群、Ang II投与群(200ng/kg/min)に分けて飼育した。投与開始前、1週間後、2週間後に血圧、体重、脈拍を測定し(tail cuff法)、投与開始前および2週間後に経胸壁心エコー検査を施行した。また、Ang II投与開始から2週間後、左室重量/体重比を測定し、心肥大に関連するmRNA (BNP, ANP)発現を定量的PCR法により評価した。さらに、両群のマウスにおいて、Ang II投与15分後、30分後、60分後、3日後、14日後の、Ang II刺激による心肥大応答に重要とされる左室MAPKのリン酸化(p38MAPK, ERK, JNK)をWestern blot法により評価した。【成績】 Ang II投与により、収縮期血圧は両群ともに変わらなかった。しかしながら、左室重量/体重比はWtにおいてのみ有意に増加し(3.34mg/g vs 3.61mg/g, p<0.05)、Tgでは不変であった。心エコー所見では、Ang II投与によりWtのみ左室後壁の肥厚を認めた。また、心肥大に関連するmRNA (BNP, ANP)発現もWtマウスにおいてのみ有意に増加した。さらに、Ang II投与により、Wtではp38MAPKの2層性の活性化を認めたが、Tgではみられなかった。【結論】 心筋細胞特異的なATRAPの過剰発現は、AT1受容体系シグナルを抑制し、Ang IIを介した心肥大応答を完全に抑制した。したがって、ATRAPは心肥大に対する新たな治療の標的となると考えられる。

高嶋 直敬^{1,2}、三浦 克之²、奥田 奈賀子^{1,2}、藤吉 朗²、長澤 晋哉^{1,2}、岡村 智教^{2,3}、早川 岳人⁴、
村上 義孝²、門脇 崇²、岡山 明^{2,5}、上島 弘嗣^{1,2}

¹ 滋賀医科大学 生活習慣病予防センター、² 滋賀医科大学 医学部 社会医学講座、³ 国立循環器病センター 予防検診部、

⁴ 福島県立医科大学 医学部 衛生学・予防医学講座、⁵ 財団法人結核予防会 第一健康相談所

【目的】高齢者を含まない中壮年期の循環器危険因子を明らかにするには長期の追跡が必要である。60歳未満の降圧薬非服用の日本人成人における血圧レベルと長期循環器疾患死亡リスク、特に病型別脳卒中死亡リスクとの関連について、日本人を代表する24年追跡のコホートデータであるNIPPON DATA80を用いて検討した。

【方法】1980年に循環器疾患基礎調査を受診した30歳以上60歳未満の降圧薬非服用で循環器疾患の既往を持たない男女6764名（男2992人、女3772人）を対象とした24年間追跡データを解析した。JNC7に基づいた血圧分類と循環器疾患死亡との関連についてCox比例ハザードモデルを用いて正常血圧群に対する多変量調整ハザード比を算出した。さらに過剰死亡、人口寄与危険割合についても計算した。

【成績】追跡期間中に206名の循環器死亡を認め、うち脳卒中は98名、さらにそのうち脳梗塞は40名、脳出血は29名であった。多変量調整ハザード比は正常血圧群(120/80mmHg未満)に対して高血圧前症(120-139/80-89mmHg)、Stage 1高血圧(140-159/90-99mmHg)、Stage 2高血圧(160/100mmHg以上)において全循環器疾患(P for trend<0.001)、全脳卒中(<0.001)、脳梗塞(<0.001)、脳出血死亡(<0.001)の全てで有意な上昇傾向を認めた。高血圧前症のハザード比(95% CI)は全循環器疾患で1.92 (1.03-3.58)、全脳卒中1.99 (0.76-5.19)、脳梗塞1.33 (0.28-6.30)、脳出血1.50 (0.31-7.29)であった。Stage 2高血圧のハザード比(95% CI)は全循環器疾患で5.39 (2.86-10.16)、全脳卒中7.45(2.85-19.48)、脳梗塞5.08 (1.13-22.75)、脳出血9.16 (1.91-44.01)に達した。また循環器死亡、脳卒中死亡の人口寄与危険割合は高血圧前症でそれぞれ14.0%、13.2%、Stage1高血圧でそれぞれ21.1%、20.2%であった。

【結論】脳卒中のタイプにかかわらず、中壮年期での血圧レベルの上昇は長期的な将来にわたって脳卒中死亡リスクを著明に上昇させることが示された。また中壮年期からより低いレベルに血圧を維持する重要性が示された。

小久保 喜弘¹、神出 計²、中村 敏子³、東山 綾¹、岡村 智教¹、岡山 明⁴、河野 雄平³

¹ 国立循環器病センター 予防検診部、² 大阪大学大学院医学系研究科 老年腎臓内科、³ 国立循環器病センター高血圧腎臓内科、

⁴ 財団法人結核予防会

【目的】我々は、正常高値血圧が都市部一般住民において循環器病(CVD)発症のリスクであることを報告した(Hypertension 2008)。今回、都市部一般住民を対象に血圧カテゴリー別の糖尿病、慢性腎疾患(CKD)とCVD発症との関係について明らかにし、高血圧治療ガイドラインに資することを目的とした。

【方法】平成元年に吹田市の住民台帳から性年齢別に無作為抽出し、平成元年～4年度の初診時に脳卒中、心筋梗塞既往のない5,494名を解析対象とした。初診後より、2005年末まで新規の脳卒中、心筋梗塞発症の有無を追跡した。血圧は水銀血圧計で2、3回目の平均値を用い、2009年高血圧治療ガイドラインの至適血圧、正常血圧、正常高値血圧、高血圧に区分した。降圧剤服薬者は高血圧群に入れた。境界型は空腹時血糖100 mg/dl 以上126 mg/dl 未満、糖尿病型は空腹時血糖126 mg/dl 以上または糖尿病治療と定義した。推定腎機能(GFR)は初診時クレアチニン値から算出し、GFR <60 ml/分/1.73m²をCKDと定義した。解析は、年齢、喫煙、飲酒、BMI、現病歴（脂質異常症、[糖尿病]）による調整Cox比例ハザード比を用いて解析した。

【成績】64,391人年の観察（平均追跡期間11.7年間）より、脳卒中213人、心筋梗塞133名の発症が確認された。血糖正常群を基準にすると、CVDの年齢調整ハザード比は、男性の糖尿病型で1.7 (95%信頼区間:1.1-2.8)、女性の境界型で1.6 (1.1-2.3)、糖尿病型で3.3 (1.8-6.0)であった。心筋梗塞の年齢調整ハザード比は、女性の糖尿病型で4.1 (1.5-10.9)であった。血圧カテゴリー順にCVDと糖尿病との関係では、血糖正常かつ至適血圧群を基準に調整ハザード比が、血糖正常群で1.6、2.3、2.5、境界群で1.5、1.9、2.2、3.1、糖尿病群で3.7、5.5、5.1、3.8（ $P < 0.05$ ）であった(糖尿病型別、血圧カテゴリー別のCVD発症に対する交互作用 $P = 0.04$)。また、GFR ≥ 90 ml/分/1.73m²を基準に、GFRが60-89、50-59、<50 ml/分/1.73m²の調整ハザード比は順に、CVDで1.2 (95%信頼区間: 0.9-1.6)、1.8 (1.2-2.5)、2.5 (1.6-3.9)であり、CKDの調整ハザード比はCVDで1.7 (1.3-2.2)であった。これらの結果は男女ともほぼ同じ結果で、脳卒中、心筋梗塞でも同様の結果であった。CKDを有しており、高血圧を有するとCVDのリスクがより高くなった(CKDと血圧カテゴリー別のCVDに対する交互作用 $P = 0.04$ [男性]、0.49[女性])。

【結論】都市部一般住民において、至適血圧を基準にしたとき、男性の正常血圧群から、女性の高血圧群からCVDのリスクが有意に高かった。また糖尿病型、CKDはCVD発症の独立した危険因子であり、糖尿病型、CKDを有すると血圧高値でCVDのリスクを高めることがわかった。研究協力者：渡邊達・小野優(国立循環器病センター予防検診部)、吉政康直・宮本恵宏・横野久士(国立循環器病センター代謝内科)、古川曜子(奈良女子大学生生活環境学部)・川西克幸(吹田市医師会)

井上 隆輔¹、大久保 孝義²、菊谷 昌浩³、目時 弘仁³、浅山 敬²、原 梓³、廣瀬 卓男³、菅野 厚博³、小原 拓³、星 晴久⁴、戸恒 和人³、佐藤 洋⁵、根東 義明¹、今井 潤³

¹ 東北大学病院メディカル IT センター、² 東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座、

³ 東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野、⁴ 大迫地域診療センター、⁵ 環境保健分野

【目的】白衣高血圧は必ずしも無害ではないことが示されている。しかし、白衣効果そのものが予後に影響するかどうかは明らかではない。そこで、診察室血圧(CBP)測定による収縮期血圧と、朝の家庭血圧(HBP)測定による収縮期血圧の差(Δ SBP)によって定義された白衣効果が、未治療HBP正常血圧者において脳卒中発症と関連するかを検討した。

【方法】降圧薬を服用しておらず、HBPが正常範囲内(収縮期血圧<135mmHgかつ拡張期血圧<85mmHg)にあり、脳卒中および一過性脳虚血発作既往のない35歳(平均55歳)以上の岩手県花巻市大迫町の一般住民1416名(男性496名)を対象とした。 Δ SBPと初回脳卒中発症の関連はCox比例ハザードモデルにより解析し、 Δ SBPを均等四分割した際の第一分位を参照値として相対ハザードおよび95%信頼区間を算出した。Coxモデルは性別、年齢、喫煙歴、心疾患既往歴、糖尿病既往歴、高コレステロール血症既往歴にて補正した。

【成績】各群の追跡開始時の Δ SBPおよび平均収縮期/拡張期血圧値(mmHg)は、第一分位: Δ SBP -8、HBP 119/72、CBP 111/66、第二分位: Δ SBP 4、HBP 116/71、CBP 120/70、第三分位: Δ SBP 13、HBP115/70、CBP 128/73、第四分位: Δ SBP 27、HBP 113/68、CBP 141/78であった。

平均12年の追跡期間中に、76例の初回脳卒中が観察された(うち脳梗塞49例、脳出血21例、くも膜下出血6例)。各群の1000人年あたりの脳卒中粗発症率は、第一分位2.7、第二分位4.7、第三分位4.1、第四分位5.8であった。

脳卒中発症に対する相対ハザードは Δ SBPの上昇とともに段階的に増大した。各群の相対ハザード(95%信頼区間)は、第二分位:1.81 (0.89-3.70)、第三分位:1.86 (0.89-3.89)、第四分位:2.28 (1.14-4.57)(trend $p=0.027$)であり、第四分位において有意な相対ハザードの上昇が認められた。HBPを補正した場合も結果は同様であった。

【結論】未治療HBP正常血圧者において、白衣効果が大きい者は脳卒中発症リスクが高いことが示された。HBPが正常範囲でもCBPが高値の者は、積極的に経過観察するべきであると考えられる。

大島 瑞保¹、宗像 正徳^{1,2}、池田 多聞³、三浦 幸雄²、伊藤 貞嘉⁴、亘理町研究 グループ¹

¹ 東北労災病院 高血圧内科、² 東北労災病院 勤労者予防医療センター、³ 秋田労災病院 内科、⁴ 東北大学腎、高血圧、内分泌科

【目的】微量アルブミン尿は、高血圧や糖尿病はもちろん、一般住民においても、心血管疾患発症や末期腎不全発症の予測因子となることが明らかになっている。しかし、正常高値血圧や正常高値血糖が微量アルブミン尿の危険因子になるか否かは不明である。本研究の目的は、正常高値血圧や正常高値血糖がメタボリックシンドロームと独立して微量アルブミン尿のリスクになるか否かを一般住民を対象として検討することである。【対象】宮城県南部に位置する亘理町において、平成20年度の一般住民の特定健診受診者3044名(平均年齢61±11才、男性40%)において、微量アルブミン尿(クレアチニン補正、随時スポット尿)を測定した。身長、体重、腹囲、空腹時採血(肝機能、脂質、糖代謝、クレアチニン、尿酸)、既往歴、治療歴も調査した。30mg/gCr,300mg/gCrをそれぞれ、微量アルブミン、顕性蛋白尿のカットオフ値とした。【成績】微量アルブミン尿、顕性蛋白尿はそれぞれ、7.2%、0.45%にみられた。多重ロジステック回帰分析からみた、微量アルブミン尿の有意な危険因子は、収縮期血圧、空腹時血糖、血清クレアチニン(いずれも、 $p<0.0001$)、メタボリックシンドローム(オッズ比 1.41; 95% CI:1.04 ~ 3.91, $p<0.05$)と喫煙(オッズ比 1.82; 95% CI:1.25 ~ 2.65, $p<0.005$)であった。収縮期血圧130-139 mmHg群の130 mmHg未満群に対する補正オッズ比は1.66 (95% CI:1.14 ~ 2.42, $p<0.01$)であった。さらに、空腹時血糖100-109 mg/dL群の100 mg/dL未満群に対する補正オッズ比は、1.52 (95% CI:1.03 ~ 2.29, $p<0.05$)であった。【結論】日本人の一般住民において、正常高値血圧と正常高値血糖がメタボリックシンドロームとは独立して微量アルブミン尿のリスクとなることが示された。特定健診において、動脈硬化や腎障害を早期から予防するには、メタボリックシンドロームの有無にかかわらず、正常高値血圧、正常高値血糖に介入することが重要であると思われる。

伊藤 貞嘉、Juliana CN Chan、今井 圓裕、羽田 勝計、横野 博史

ORIENT study investigators

目的：糖尿病性腎症は透析導入の第一位を占め、また、心血管病の発症頻度も高い高リスク群である。糖尿病性腎症の進行抑制にはレニン・アンジオテンシン系（RAS）の抑制による降圧療法が重要であることが示されている。ARBを用いた国際共同臨床試験であるRENAAL試験においては特にアジア人での有効性が示唆されている。そこで、我々は、アジア人の顕性糖尿病性腎症患者において、ARBオルメサルタンの効果を検証する多施設共同臨床試験ORIENT（Olmesartan Reducing Incidence of End stage renal disease in diabetic Nephropathy Trial）を行った。

方法：2型糖尿病患者（日本377人、香港200人）で以下の基準に合う患者が試験に組み入れられた：1）年齢30-70、2）早朝尿で尿中アルブミン/クレアチニン(ACR)が300以上、3）血清クレアチニン（Scr）女性1.0-2.5mg/dl、男性1.2-2.5mg/dl。6週間のスクリーニング期間の後、患者はランダムにプラセボまたはオルメサルタン10mg/日群に割り付けられ、4週後、8週後のそれぞれ20mg/日、40mg/日へと増量された。降圧目標は130/85mmHgであった。試験開始時にACE阻害薬を服用しているものはそのままの用量を試験終了時まで継続した。平均3.2年の観察期間であった。主要評価項目は腎複合エンドポイント（血清クレアチニンの倍化、末期腎不全、死亡）、副次評価項目は1）脳心血管複合エンドポイント、2）尿蛋白の変化、3）Scrの逆数による腎機能の変化であった。

結果：組み入れられた患者は高い水準の治療をすでに受けていた（ベースラインの血圧141/77 mmHg、ACE阻害薬服用73%、HbA_{1c} 7.0%、脂質降下薬服用50%以上）が、尿蛋白は2g/gCr、Scrは1.6mg/dlであった。主要評価項目に達したのはオルメサルタン、プラセボ群でそれぞれ、116 (41.1%)および129 (45.4%)であった：補正HR 0.97 (95% CI: 0.75-1.24, P=0.79)。脳心血管複合エンドポイントはそれぞれ、40 (14.2%)及び53 (18.7%)例で見られた：補正HR 0.64 (0.43-0.98, P=0.039)。オルメサルタン群はプラセボ群に比べて降圧（SPB 2.8mmHgの差）、尿蛋白減少（ベースラインから12週での変化：-20% vs. 10%）およびScrの逆数の変化（-0.071dl/mg/year vs. 0.089dl/mg/year, P=0.044）が小さかった。

結論：ACE阻害薬等を含む標準的な治療をすでに受けている2型糖尿病顕性腎症患者において、オルメサルタンは尿蛋白を減少させ、腎機能の低下を抑制し、心血管事故の発症を抑制した。しかし、腎のエンドポイントには影響を与えなかった（NCT00141453）

Differential Effects Between a Calcium Channel Blocker and a Diuretic When Used in Combination With Angiotensin II Receptor Blocker on Central Aortic Pressure in Hypertensive Patients

Yoshio Matsui¹, Kazuo Eguchi¹, Michael F. O'Rourke², Joji Ishikawa¹, Hiroshi Miyashita¹, Kazuyuki Shimada¹, Kazuomi Kario¹

¹Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University School of Medicine, Tochigi, Japan

²University of New South Wales/St. Vincent's Clinic, Sydney, Australia

The aim of this study was to compare the effects between calcium channel blockers and diuretics when used in combination with angiotensin II receptor blocker on aortic systolic blood pressure (BP) and brachial ambulatory systolic BP. We conducted a prospective, randomized, open-label, blinded end point study in 207 hypertensive patients (mean age: 68.4 years). Patients received olmesartan monotherapy for 12 weeks, followed by additional use of azelnidipine (n=103) or hydrochlorothiazide (n=104) for 24 weeks after randomization. The central BP, aortic pulse wave velocity (PWV), and ambulatory BP were assessed at baseline and 24 weeks later. After adjustment for baseline covariates, the extent of the reduction in central systolic BP in the olmesartan/azelnidipine group was significantly greater than that in the olmesartan/hydrochlorothiazide group (the between-group difference was 5.2 mmHg; 95% CI: 0.3 to 10.2 mmHg; $P=0.039$), whereas the difference in the reduction in brachial systolic BP between the groups was not significant (2.6 mmHg; 95% CI: -2.2 to 7.5 mmHg; $P=0.29$). The aortic PWV showed a significantly greater reduction for the olmesartan/azelnidipine combination than for the olmesartan/hydrochlorothiazide combination (0.8 m/s; 95% CI: 0.5 to 1.1 m/s; $P<0.001$) after adjustment for covariates. The extent of the reduction in brachial ambulatory systolic BP was similar between the groups. These data showed that the combination of olmesartan (20 mg) and azelnidipine (16 mg) had a more beneficial effect on central systolic BP and arterial stiffness than the combination of olmesartan (20 mg) and hydrochlorothiazide (12.5 mg), despite the lack of a significant difference in brachial systolic BP reduction between the 2 treatments.

Continuous Activation of Renin-Angiotensin System Impairs Cognitive Function in Renin/Angiotensinogen Transgenic Mice

Shinji Inaba^{1,2}, Masaru Iwai¹, Megumi Furuno¹, Yumiko Tomono¹, Harumi Kanno¹, Izumi Senba¹, Hideki Okayama², Masaki Mogi¹, Jitsuo Higaki², Masatsugu Horiuchi¹

¹Department of Molecular Cardiovascular Biology and Pharmacology, Ehime University Graduate School of Medicine, Shitsukawa, Ehime, Japan, ²Department of Integrated Medicine and Informatics, Ehime University Graduate School of Medicine, Shitsukawa, Ehime, Japan

Background: We examined the possibility that continuous activation of the human brain renin-angiotensin system causes cognitive impairment, using human renin (hRN) and human angiotensinogen (hANG) gene chimeric transgenic mice.

Methods and Results: Cognitive function was evaluated by the shuttle avoidance test once a week from 10 to 20 weeks of age. The avoidance rate in wild-type (WT) mice gradually increased. In contrast, the avoidance rate in hRN/hANG-Tg mice also increased; however, no further increase in avoidance rate was observed from 14 weeks of age, and it decreased thereafter. Cerebral surface blood flow (CBF) was markedly reduced in 20-week-old hRN/hANG-Tg mice. Superoxide anion production in the brain was already higher in 10-week-old hRN/hANG-Tg mice and further increased thereafter with an increase in NADPH oxidase activity. Moreover, expression of p47^{phox} and Nox4 in the brain of hRN/hANG-Tg mice also increased. Administration of an AT₁ receptor blocker, olmesartan, attenuated the increase in blood pressure and ameliorated cognitive decline with enhancement of CBF and a reduction of oxidative stress in hRN/hANG-Tg mice. On the other hand, hydralazine did not improve the decrease in avoidance rate, and did not influence CBF or oxidative stress in hRN/hANG-Tg mice, in spite of a similar reduction of blood pressure to that by olmesartan. Moreover, we observed that treatment with tempol improved impaired cognitive function in hRN/hANG-Tg mice.

Conclusion: These results suggest that continuous activation of the brain RAS impairs cognitive function via stimulation of the AT₁ receptor with a decrease in CBF and an increase in oxidative stress.

Masahiro Kikuya¹, Takayoshi Ohkubo², Hirohito Metoki^{1,3}, Kei Asayama², Azusa Hara¹, Taku Obara¹, Ryusuke Inoue⁴, Haruhisa Hoshi⁶, Kazuhito Totsune¹, Hiroshi Satoh⁵, Yutaka Imai¹

¹The Departments of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences and Medicine, Sendai, Japan; ²The Drug Development and Clinical Evaluation, ³The Department of Medical Genetics,

⁴The Department of Medical Informatics, ⁵The Environmental Health Sciences, ⁶The Ohasama Hospital, Iwate, Japan.

Day-by-day blood pressure and heart rate variability defined as within-subject standard deviation of home measurements can be calculated from long-term self-measurement. We investigated the prognostic value of day-by-day variability in 2455 Ohasama residents (baseline age, 35-96 years; 60.4% women). Home blood pressure and heart rate were measured once every morning for 26 days (median). A total of 462 deaths occurred over a median of 11.9 years, comprising 168 cardiovascular deaths (stroke, n=83; cardiac, n=85) and 294 noncardiovascular deaths. Using Cox regression, we computed hazard ratios while adjusting for baseline characteristics including blood pressure and heart rate level, sex, age, obesity, current smoking and drinking habits, history of cardiovascular disease, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and treatment with antihypertensive drugs. An increase in systolic blood pressure variability of +1 between-subject standard deviation was associated with increased hazard ratios for cardiovascular (1.27; $P=0.002$) and stroke mortality (1.41; $P=0.0009$), but not for cardiac mortality (1.13; $P=0.26$). Conversely, heart rate variability was associated with cardiovascular (1.24; $P=0.002$) and cardiac mortality (1.30; $P=0.003$), but not stroke mortality (1.17; $P=0.12$). Similar findings were observed for diastolic blood pressure variability. Additional adjustment of heart rate variability for systolic blood pressure variability and vice versa produced confirmatory results. Coefficient of variation, defined as within-subject standard deviation divided by level of blood pressure or heart rate, displayed similar prognostic value. In conclusion, day-by-day blood pressure variability and heart rate variability by self-measurement at home is a simple method of providing useful clinical information for assessing cardiovascular risk.

Akinori Hobo^{1,2}, Yukio Yuzawa², Tomoki Kosugi², Noritoshi Kato^{1,2}, Naoto Asai², Waichi Sato², Shoichi Maruyama², Yasuhiko Ito², Hiroyuki Kobori³, Shinya Ikematsu⁴, Akira Nishiyama⁵, Seiichi Matsuo², Kenji Kadomatsu¹

Departments of Biochemistry¹ and Nephrology², Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan. ³Department of Physiology and Hypertension and Renal Center of Excellence, Tulane University Health Sciences Center, New Orleans, Louisiana.

⁴Department of Bioresources Engineering, Okinawa National College of Technology, Okinawa, Japan. ⁵Department of Pharmacology, and Hypertension and Kidney Disease Research Center, Kagawa University Medical School, Kagawa, Japan.

The renin-angiotensin system plays a pivotal role in regulating blood pressure and is involved in the pathogenesis of kidney and other diseases. Here, we report a novel regulator of the renin-angiotensin system. 5/6 nephrectomy induced hypertension, which was accompanied by renal damage and elevated plasma angiotensin II levels, and was ameliorated by an angiotensin converting enzyme inhibitor and an angiotensin receptor blocker. Notably, angiotensin converting enzyme activity, expression of the growth factor midkine in the lung, and plasma midkine levels were increased after 5/6 nephrectomy. Midkine protein enhanced angiotensin converting enzyme expression in primary cultured lung microvascular endothelial cells. Consistent with these findings, hypertension was not induced and renal damage was less severe in midkine-deficient mice. Supplemental administration of midkine protein to midkine-deficient mice restored angiotensin converting enzyme expression in the lung and hypertension after 5/6 nephrectomy. Oxidative stress might be involved in midkine expression, since NADH/NADPH oxidase-1, -2 and -4 expression was induced in the lung after 5/6 nephrectomy. Indeed, the anti-oxidative reagent tempol reduced midkine expression and plasma angiotensin II levels, and consequently ameliorated hypertension. Therefore, the results suggest that midkine regulates the renin-angiotensin system, and mediates the kidney-lung interaction after 5/6 nephrectomy.

Koji Ikeda¹, Haruhiko Yamada², Thomas Quertermous³ and Hiroaki Matsubara¹¹Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto Prefectural University School of Medicine, Japan. ²Division of Cardiovascular Medicine, Stanford University, USA. ³Department of Ophthalmology, Kansai Medical University, Japan

Endothelial apoptosis is a pivotal process for angiogenesis during embryogenesis as well as postnatal life. By using a retrovirus-mediated signal sequence trap method, we identified a novel gene, termed ARIA that regulates endothelial apoptosis and angiogenesis. ARIA was expressed in blood vessels during mouse embryogenesis as well as in endothelial cells both *in vitro* and *in vivo*. ARIA is a unique protein with no homology to previously reported conserved domain structures. Knockdown of ARIA in HUVEC using siRNA significantly reduced endothelial apoptosis without affecting either cell migration or proliferation. ARIA-knockdown significantly increased the inhibitor of apoptosis (cIAP)-1 and cIAP-2 expression, and simultaneous knockdown of cIAP-1 and cIAP-2 abolished the anti-apoptotic effect of ARIA-knockdown. Using yeast two-hybrid screening, we identified the interaction of ARIA with 20S proteasome subunit α -7. Thereafter, we found that ARIA positively regulates the proteasomal degradation of cIAP-1 and cIAP-2 in endothelial cells, and consequently regulates endothelial apoptosis. *In vivo* angiogenesis was studied using Matrigel-plug assay, mouse ischemic retinopathy model, and tumor xenograft model, and ARIA was knocked down by mixing siRNA in the plug, intravitreal injection of siRNA, and intratumoral injection of siRNA respectively. In all the models, ARIA-knockdown significantly enhanced the *in vivo* angiogenesis. Taken together, our data indicate that ARIA is a novel factor regulating endothelial apoptosis as well as angiogenesis through modulating the proteasomal degradation of cIAP-1 and cIAP-2 in endothelial cells. Since ARIA is preferentially expressed in endothelial cells, ARIA is an attractive new target for pharmacotherapeutic agents to treat ischemic diseases.

池田 康将¹、佐藤 香²、Pimental David³、Sam Flora⁴、Walsh Kenneth²、玉置 俊晃¹

¹ 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 薬理学、² ボストン大学 医学部 ワイタッカー心血管研究所、

³ ボストン大学 医学部 心臓生物学部門、⁴ ボストン大学 医学部 心臓リモデリング研究室

【目的】 LKB1遺伝子は、その変異がPeutz-Jeghers syndromeの原因遺伝子となることから腫瘍抑制遺伝子として知られている。またLKB1遺伝子はserine/threonine kinaseをエンコードしており、AMP-activated protein kinase(AMPK) スーパーファミリーの上流キナーゼでもある。そのためLKB1は生体内におけるエネルギー代謝ならびに恒常性維持において重要な因子である。しかし心臓におけるLKB1の機能的役割は未だ不明な点が多い。【方法】 LKB1 floxマウスとalpha-myosin heavy chain Creプロモータートランスジェニックマウスを用いて心臓特異的LKB1欠損(KO)マウスを作成して、雄性LKB1KOマウスと雄性コントロールマウスを比較検討した。また培養心筋細胞を用いてLKB1 siRNAを導入してin vitroにおいても検討を加えた。【成績】 LKB1KOマウスは、心房拡大および心機能低下を伴った心室肥大を呈し、それに加えて4週齢で心房細動を自然発症した。4週齢LKB1KOマウスの心房に明らかな線維化は認められなかったが、gap junction proteinであるconnexin40,43ならびに45の発現の低下を認めた。またLKB1KOマウスの心房・心室においてAMPKリン酸化の低下ならびにmTORとp70S6 kinaseのリン酸化の亢進およびeEF2リン酸化の低下を認めた。培養心筋細胞における検討においてLKB1 siRNA導入により心筋細胞は肥大を呈し、またconstitutively-active AMPKアデノウイルス導入ならびにラパマイシン添加によってLKB1 siRNA導入による心筋細胞肥大は抑制された。さらにLKB1KOマウスの心房・心室における毛細血管密度は有意に減少しており、VEGF発現の低下が認められた。【結論】 心臓においてLKB1遺伝子はAMPK-mTORならびにeEF2経路を介した心肥大抑制とAMPK-VEGF依存性の毛細血管構築に関与しており、正常な心臓成長と血管新生のバランス制御に必須の因子である。

中川 裕介、池田 宏二、赤壁 佳樹、小出 正洋、浦岡 真季、中野 律子、松原 弘明

京都府立医科大学 循環器内科

【目的】 血管石灰化は心血管疾患発症の重大な危険因子であるとともに患者の生命予後に影響する独立した危険因子でもある。血管石灰化は以前は血中の余剰なカルシウム、リンが血管壁に沈着して発症すると考えられていたが、最近になって血管局所における骨石灰化関連因子が血管石灰化を積極的に制御していると考えられるようになってきた。今回我々は、血管平滑筋細胞由来BMP-2のメンケベルグ型および粥状動脈硬化の発症、進展における機能を解析した。【方法】 血管平滑筋細胞においてBMP-2を過剰発現するトランスジェニックマウス(BMP2-Tg)を作成し活性型ビタミンD投与にて血管石灰化を誘導した。ApoE KOマウスと掛け合わせてBMP2-Tg/ApoE-KOを作成し、粥状動脈硬化を作成した。【成績】 wild typeマウスでは活性型ビタミンDを負荷しても血管石灰化は誘導されなかったのに対してBMP2-Tgでは血管中膜の明らかな石灰化が認められた。さらに石灰化したBMP2-Tgの血管壁においてRUNX-2陽性の骨芽細胞様細胞の存在を確認した。ApoE-KOおよびBMP2-Tg/ApoE-KOに8週間高脂肪食を負荷した後に動脈硬化巣を検討したところいずれの群においても明らかな粥状の石灰化は認めなかった。しかし、BMP2-Tg/ApoE-KOでは粥腫の形成が明らかに抑制されていることを見出した。粥腫内の α SMA陽性平滑筋細胞はBMP2-Tg/ApoE-KOにおいて有意に減少していた。さらに我々はBMP-2がマクロファージの泡沫化抑制作用や血管内皮細胞のアポトーシス抑制作用を有することをin vitroの系で明らかとした。【結論】 BMP-2 は生体内において血管中膜石灰化を促進する。またBMP-2 は粥状硬化の進展に対しては抑制的に働き、その機序としては1.平滑筋細胞の増殖抑制、2.マクロファージの泡沫化抑制、3.血管内皮細胞保護作用が考えられた。

五十殿 弘二^{1,2}、高橋 知三郎^{1,2}、井本 裕子^{1,2}、小形 岳寛²、浅田 聡^{1,2}、足立 敦郎^{1,2}、上山 知巳^{1,2}、王 英正²、松原 弘明^{1,2}

¹ 京都府立医科大学 循環器内科、² 京都大学医学部付属病院 探索医療センター

【目的】持続する高血圧は心肥大と、引き続く心不全を引き起こすが、その分子機構は不十分にしか理解されていない。心不全に対する薬物・非薬物療法の進歩は、心不全患者の予後と生活の質の改善に寄与してきたが、依然として有病率は高く、その予後は不良であり、新たな治療法の開発が囑望されている。心筋細胞に特異的に発現する新たな分子の同定とその解析は、新たな治療標的の同定と治療法の開発に有用と考え、分泌タンパク、膜タンパクなどのcDNAを選択的に単離できるsignal sequence trap (SST) 法にて心筋細胞に特異的に発現する新規遺伝子を同定し、その機能解析を行うことを目的とした。【方法】ラット新生仔心筋細胞でのSST法にて、心筋細胞特異的に発現する遺伝子を同定した。高血圧性心肥大モデルであるDahl食塩感受性ラットに高食塩食を与え、経時的に遺伝子発現を解析した。ラット新生仔培養心筋細胞で肥大刺激、炎症性サイトカイン刺激、ERストレスを与え、遺伝子発現を検討し、また、同定された遺伝子の発現をsiRNAにて抑制することにより細胞形質に与える影響を検討した。【成績】SST法にて、PARM-1 (prostatic androgen-repressed message-1)が心筋細胞特異的に発現することを同定した。免疫組織染色によりPARM-1は心筋細胞endoplasmic reticulum (ER)に局在することが確認された。Dahlラットを用いた高血圧性心肥大モデルにおいて、心肥大から心不全への移行期でERストレス反応が活性化され、それに伴いPARM-1の発現量は著明に増加した。ラット培養心筋細胞において、PARM-1の発現量は肥大刺激では変化なく、炎症性サイトカイン刺激、ERストレス刺激により増加した。また培養心筋細胞においてERストレス刺激によりアポトーシスによる心筋細胞死が誘導されるが、siRNAによりPARM-1の発現を抑制することにより、心筋細胞におけるERストレス誘導性アポトーシスは著明に増強された。また、PARM-1の発現抑制によりGRP78、Caspase-12では蛋白発現・活性化に差を認めなかったが、CHOPは有意に発現が増強された。【結論】新規心筋特異的ERタンパクPARM-1は、ERストレスにより発現誘導され、心筋細胞においてアポトーシスに対して防御的に働いていることが明らかとなり、高血圧性心疾患における心臓リモデリングに関与することが示唆された。

涌井 広道、田村 功一、池谷 裕子、前田 晃延、出島 徹、増田 真一郎、重永 豊一郎、東 公一、松田 みゆき、戸谷 義幸、梅村 敏

横浜市立大学大学院 医学研究科 病態制御内科学

【背景】尿細管でのAT1受容体(AT1R)はNa⁺などのイオン再吸収調節に関わり、特に食塩感受性の血圧制御や水電解質代謝の調節に重要な役割を担い、高血圧の発症進展への関与が指摘されている。ATRAPはAT1RのC末端に特異的に直接結合する蛋白であり、我々は今までに、AT1Rの内在性抑制因子として機能することを報告してきた(JBC 1999, BBRC 2000, Mol Biol Cell 2003, FEBS Lett 2005, Cur Hyp Rep 2007, Hypertens 2007)。生体において、ATRAPはAT1Rと一致して多くの組織で内在性発現を認めるが、腎臓でも高発現であり、特に遠位尿細管から皮質集合管にかけて多い。【目的】今回、尿細管特異的ATRAP過剰発現マウスを作製し、腎尿細管におけるATRAPの機能的意義を検討した。【方法】食塩感受性マウスとして知られるC57BL/6Jマウスをbackgroundとして尿細管(遠位曲尿細管～皮質集合管)特異的ATRAP過剰発現トランスジェニックマウス(Tg)を作製し、正常マウス(Wt)と比較した。WtおよびTgの採血尿を行い、血漿浸透圧や電解質、クレアチニンクリアランスなどを測定した。また、WtおよびTgに4% NaCl高塩分食を2週間投与し、投与開始前、1週間後、2週間後にtail cuff法で血圧を測定するとともに、投与期間中、代謝ケージを用いて、体重、食餌摂取量、飲水量、尿量、尿浸透圧および尿電解質などを毎日測定した。さらに、WtとTgの腎皮質における主要なNa⁺トランスポーター (NHE3, NKCC2, NCC, ENaC subunits)の発現量をウェスタンブロット法により検討した。【成績】通常食(0.3% NaCl)摂取下では、WtとTgにおいて、体重、血圧、脈拍、血漿浸透圧および電解質、クレアチニンクリアランスなどに差を認めなかった。2週間の高塩分食投与により、Wtでは収縮期血圧が上昇したが(124±2mmHg vs 134±2mmHg, p<0.05)、Tgでは血圧の上昇を認めなかった。塩分負荷期間中、WtとTgで食餌摂取量は同等であったが、尿中ナトリウム排泄量(尿Na/Cr比)は、高塩分食投与2日後、9日後、11日後においてTgで有意に多かった。2週間後の体重増加率の平均値もTgはWtに比べて少なかった。さらに、TgはWtに比べて、腎皮質におけるリン酸化NCCレベルが有意に低下していた(70±8%, p<0.05)。【結論】遠位曲尿細管～皮質集合管におけるATRAP発現量の増加は、NCCの活性化を抑制し、塩分負荷時に尿中ナトリウム排泄量を増加させ血圧上昇を抑制する。すなわち、ATRAPは食塩感受性高血圧症の新たな治療の標的になりうると思われる。

曾根 正勝¹、田浦 大輔¹、本間 康一郎^{1,2}、伊藤 裕²、中尾 一和¹

¹ 京都大学大学院 医学研究科 内分泌代謝内科、² 慶應義塾大学 腎臓内分泌代謝内科

【目的】

我々はこれまでに、マウス・サル・ヒトES細胞から血管細胞（内皮細胞・平滑筋細胞）へと至る分化過程の解明に成功しており（Nature 2000, Circulation 2003, ATVB 2007）、さらにマウス虚血モデルへの移植により、これらES由来血管細胞が宿主の血管に取り込まれ血流を回復させるという結果を得ている（PLoS ONE 2008, J Transl Med 2008）。しかし、ヒト成人の培養血管細胞を移植に用いたところほとんどが生着せず同様の効果を得ることが出来なかった。一方、最近、成体の細胞にいくつかの遺伝子を導入することによりES細胞と同等の性質を持つiPS細胞が樹立され、その応用が期待されている。そこで、我々は、ヒトiPS細胞からの血管細胞の分化誘導を行うとともに、ヒト成人の大動脈由来血管内皮細胞（HAEC）、ヒトES由来の血管内皮細胞（ESEC）、ヒトiPS由来の血管内皮細胞（iPSEC）の細胞機能の比較検討を行った。

【方法】

まず、Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Mycの4つの遺伝子を導入して作製されたB6, B7、およびc-Mycを除く3つの遺伝子を導入して作製されたG1, G4の4つのiPSセルラインを用いて、我々がすでに確立しているヒトES細胞からの血管細胞の分化誘導法にて血管細胞を誘導し、ヒトES細胞セルラインH9、HES3、KhES-1との比較検討を行った。また、HAEC、ESEC、iPSECの内皮細胞機能の比較検討を行い、その細胞機能差を規定する因子の同定を行った。

【成績】

iPS細胞から分化誘導されたFlk1陽性TRA1-60陰性VEcadherin陽性細胞は、CD34、CD31、eNOSも陽性で管腔構造を形成する血管内皮細胞に分化した。Flk1陽性TRA1-60陰性VEcadherin陰性細胞からさらに分化誘導を行うと、α平滑筋アクチン、カルポニン、平滑筋ミオシン重鎖陽性の血管平滑筋細胞が出現した。それらの分化過程はヒトES細胞とほぼ同等で、BセルラインとGセルライン間で有意な差は認められなかった（ATVB 2009）。また、ESEC・iPSECの細胞増殖能、内皮欠損修復能、酸化ストレス耐性能、管腔構造形成能はHAECに比べ有意に高かった。両者間の遺伝子発現を比較したところ、いくつかの老化関連因子の発現に差が認められ、siRNAによるノックダウンにより両者間の機能差は消失した。

【結論】

ヒトiPS細胞からの血管細胞の分化過程はヒトES細胞と同等であることが示された。また、ESEC・iPSECの血管再生細胞材料としての可能性が示唆されるとともに、それらを用いた血管老化機構の解明が期待された。

松本 太郎¹、入部 雄司¹、福田 昇²、上野 高浩³、松本 紘一³、Dimberg Anna⁴、Claesson-Welsh Lena⁴

¹ 日本大学 医学部 先端医学系 細胞再生・移植医学、² 日本大学大学院 総合科学研究科 生命科学、

³ 日本大学医学部 内科学系 腎臓高血圧内分泌内科、

⁴ Department of Genetics and Pathology, Uppsala University, Uppsala, Sweden

【目的】 血管内皮細胞が分化し管腔形成する過程において、細胞極性の変化や細胞骨格の再構築などを制御する種々の細胞内シグナル伝達経路の関与が示唆されるが、その詳細については十分に解明されていない。本研究では血管内皮細胞をコラーゲンゲル内で三次元的に培養することにより管腔様構造形成を誘導し、この時に特異的に発現亢進するタンパク分子群を、プロテオソーム解析を用いて網羅的に取得し、得られたタンパク分子の血管新生に対する機能を明らかにすることを目的として検討を行った。【方法】 通常付着培養したウシ毛細血管内皮(BCE)細胞と、コラーゲンゲル内で培養し管腔形成を誘導したBCE細胞から、それぞれ細胞溶解液を抽出し、二次元電気泳動により管腔形成特異的に発現亢進するタンパク質スポットを同定した。トリプシン消化後、質量分析計を用いてこの分子の同定を行った。そしてこれらの分子のBCE細胞および組織血管内皮細胞における発現および局在解析、siRNAや遺伝子改変動物を用いた機能欠損解析を行った。【成績】 管腔形成に伴い特異的に発現増加が認められる21個のタンパク質スポットを同定し、質量分析による解析の結果、alpha B crystallin, phosphatidylethanolamine binding protein, phosphoglycerate kinaseなどの分子を同定した。alpha B crystallinに関して発現・機能解析を行った結果、このタンパク質分子が、BCE細胞のみならず、胎生期や腫瘍組織内の血管内皮細胞に高発現していることが明らかとなった。またalpha B crystallinに対するsiRNAは、BCE細胞の管腔形成を有意に抑制し、アポトーシスを誘導した。さらにalpha B crystallinノックアウトマウスでは腫瘍内血管が異常構造を示し、腫瘍内血管形成が抑制された。【結論】 alpha B-crystallinは、血管内皮細胞の分化に伴い発現し、管腔形成や細胞生存を制御する。特に病的血管新生の進展に重要な役割を果たしていることが示唆された。

片岡 恵一郎¹、中村 太志¹、福田 仁也¹、名幸 久仁¹、董 一飛¹、Liu, Lei¹、徳富 芳子¹、
小川 久雄²、光山 勝慶¹

¹ 熊本大学大学院医学薬学研究部 生体機能薬理学、² 熊本大学大学院医学薬学研究部 循環器病態学

【目的】 Apoptosis signal-regulating kinase(ASK) 1は、酸化ストレス応答に重要な役割を果たしているMAPKKKであることが知られている。食塩負荷は、心血管病のリスクを増加させることはよく知られているが、その分子機序については不明である。今回我々は、ASK1ノックアウトマウス(ASK1KO)を用いて、食塩負荷による臓器障害におけるASK1の役割を検討した。【方法】 18週齢の ASK1KO、野生型マウス(WT)をそれぞれ、正食塩食群(0.5% NaCl)と高食塩食群(8% NaCl)に分け、10週間の高食塩負荷に対する反応を比較検討した。血圧はtail cuffで測定し、飲水量、尿量はメタボリックケージで測定した。食塩負荷10週後に解剖し、胸部大動脈で血管弛緩反応を調べ、また心臓、血管の組織学的な評価を行った。【成績】 高食塩食を投与すると、WT, ASK1KOともに、尿量、飲水量が顕著に増加したが、その反応には両群間で有意差はなかった。また、尿中のNa排泄にも両群間で有意差を認めなかった。血圧の推移もWTとASK1KO間に大きな差は認めなかった。血漿レニン活性、血中アルドステロン濃度は食塩負荷により、WT, ASK1KOともに低下し、両群間で差はなかった。心臓組織中のASK1とその下流分子であるp38のリン酸化をウェスタンブロットにて調べたところ、食塩負荷により、WTではASK1、p38のリン酸化が増加したが、ASK1KOではp38のリン酸化が増加しなかった。10週間の食塩負荷後、心臓の線維化を評価したところ、WTでは心臓の著明な線維化がみられたが、ASK1KOでは線維化は有意に少なかった。WTでは、食塩負荷により心臓組織中のスーパーオキシド産生および炎症細胞(CD45 and/or CD68陽性細胞)浸潤が増加していたが、ASK1KOでは食塩負荷により有意な増加を認めなかった。

また、TGF- β の発現を免疫染色で評価したところ、WTでは食塩負荷によりTGF- β の発現が亢進していたが、ASK1KOでは、有意な増加を認めなかった。胸部大動脈のアセチルコリンによる内皮依存性弛緩反応を調べたところ、WTでは食塩負荷により有意な低下を認めたが、ASK1KOでは変化しなかった。血管組織における、スーパーオキシド産生および炎症細胞浸潤も、心臓と同様、WTでは食塩負荷により増加したが、ASK1KOでは、変化をしなかった。【結論】 (1)食塩負荷によりASK1とその下流分子であるp38が活性化され、それが心臓の線維化に関与する。その機序には酸化ストレス増加、炎症促進、TGF- β 発現亢進が関与する。(2)食塩負荷による血管内皮障害にもASK1が酸化ストレスや炎症を介して関与する。

桑迫 健二¹、北村 和雄²、永田 さやか²、加藤 丈司¹

¹ 宮崎大学 フロンティア科学実験総合センター 生理活性物質探索分野、² 宮崎大学 医学部 内科学講座 循環体液制御学分野

【背景・目的】 降圧ペプチドのAMは、酸化ストレスや心血管リモデリングを強力に抑制し、多彩な臓器保護効果を発揮する。1回膜貫通型の受容体活性調節蛋白2(RAMP2)は、G蛋白共役型受容体(GPCR)のカリトニン受容体様受容体(CRLR)をAM₁受容体(CRLR/RAMP2複合体)として機能させる。AM₁受容体はAM₂受容体(CRLR/RAMP3複合体)よりAMの特異性が高い。しかも、AM₂受容体と異なり、胎生期の血管・リンパ管形成に重要であることが判明した。一般に、GPCRの細胞内移行(internalization)は、シグナル伝達の再感作のために不可欠であり、様々なシグナル蛋白(PKA, PKC, GRKなど)が関与する。なかでも、セリン/スレオニンキナーゼのGRK2~5は、高血圧や心不全、心肥大などの病態に密接にリンクしている。本研究では、ヒトAM₁受容体のリガンド依存性の細胞内移行とcAMP産生の関連性に加え、それらに関わるシグナル蛋白についても検討した。【方法】 ヒトCRLRの73アミノ酸残基からなる細胞内C末端領域(C-tail)を系統的に欠失させたV5タグ付き変異体(8つ)を独自に作製して、ヒトRAMP2の安定発現系(クローン化)に遺伝子導入した。必要に応じて、非網膜型のGRK2~6を個別に共発現させた。その48時間後に各変異体の細胞膜発現と細胞内移行をflow cytometryで定量(FACS解析)し、AMの結合性と反応性をbinding assayとcAMP assayで評価した。【成績】 CRLRのC-tail(429-501)を完全に欠失させると、¹²⁵I-AMの結合性は変わらずに、AMによるcAMP産生と細胞内移行が著明に減少した(野生型CRLRの5%)。CRLRの(429-444)がcAMP産生(Gs蛋白の結合)に不可欠な領域であることが判明した。大変興味あることに、(463-469)を含まないCRLR変異体のcAMP産生は野生型CRLRの2.4倍に増加した。このレベルは百日咳毒素(20ng/mL)で前処置した時の野生型CRLRのcAMP産生に匹敵した。従って、(463-469)の領域にcAMP産生の抑制性Gi蛋白が結合する。野生型CRLR(1-501)と同等以上のcAMPを産生させるCRLR(1-444)変異体は、AMによる細胞内移行を惹起しなかった。GRK2, -3, -4を共発現させると、AM₁受容体(野生型)の細胞内移行が有意に促進した(GRK5, -6は無関与)。その細胞内移行に重要な領域は9個のセリン/スレオニンを含む(449-468)であり、この領域を含まないCRLRの細胞内移行はGRK2, -3, -4の共発現により促進しなかった。【結論】 RAMP2とAM₁受容体を形成するCRLRのC-tailは、AMによるcAMP産生と細胞内移行に不可欠である。そのC-tailの異なる領域にGs蛋白とGi蛋白が結合して、cAMP産生を制御している。AM₁受容体の細胞内移行は、GRK2, -3, -4がセリン/スレオニンを多く含むCRLRの領域に結合することによって促進され、Gs蛋白の結合(cAMP産生)には依存しない。

車 姫善、沖垣 光彦、勝目 あさ子、木下 英吾、山口 真一郎、松原 弘明

京都府立医科大学 循環器内科

bFGFは強力な血管内皮細胞(EC)に対する遊走・増殖を介した血管新生作用を持つことから近年虚血性疾患に臨床応用されている。一方、虚血性疾患は動脈硬化由来の血管閉塞が主要原因であるが、動脈硬化に血管内皮細胞のbFGF作用が如何なる影響を及ぼすかについて未だ明らかでない。【方法】恒常活性型の2型FGF受容体をTie2プロモーターにより血管内皮細胞特異的に2倍程度過剰発現させたマウス(FGFR-Tg)を作製し、更にそれらをApoE欠損マウスと交配しFGFR-Tg/ApoE-KOダブルトランスジェニックマウス(Tg/ApoE-D)を作製した。4週齢のマウスを2~8週間高コレステロール食で飼育し大動脈の粥状硬化病巣を脂肪染色にて検討した。WTとFGFR2-Tgの大動脈からECの初代培養を樹立した。【結果】1) Tg-ECではWTに比べFGFRとその器質であるFRS2のリン酸化が約3倍に亢進し(各 $p<0.01$)、更にPI3K活性依存性の遊走が2倍以上に亢進($p<0.01$)、マウス皮下での血管新生も2倍に促進された。2) 8週目のTg/ApoE-Dにおける大動脈弁輪部・大動脈内膜面の動脈粥状硬化巣の面積はApoE-KOにくらべ各々2倍程度増加した(各 $p<0.05$)。3) 2週目の大動脈におけるVCAM-1mRNAレベル、大動脈の血管内膜のTUNEL陽性アポトーシス細胞数は各々2.1倍、3.4倍に増加した(各 $p<0.05$)。3) Tg-ECではSTAT1活性が亢進し、細胞周期抑制蛋白p21の発現が増加、VEGFによる増殖反応が抑制された。4) Tg-ECはPDGF、およびbFGFの発現がそれぞれ2.5倍、および2.1倍に増加し、その転写因子であるEgr-1、Ets-1mRNA発現量とその核内への移行が増加し、またEgr-1、Ets-1のsiRNA処理によりTg-ECにおけるPDGF・bFGFの発現は抑制された。5) 免疫染色で2週目のTg/ApoE-Dの大動脈でPDGFおよびPDGF-Rの発現が各々内膜・中膜でApoEに比べ亢進していた。6) 2週目のTg/ApoE-Dの大動脈中膜で増殖指標であるBrdU取り込みがApoE-KOに比べ2.1倍上昇し、またTg-EC由来のCondition Medium(CM)はWT-EC由来に比べ、培養VSMCのDNA合成を2.5倍促進した。ROS発現も内膜・中膜で亢進した。【結論】ECにおける恒常活性型FGF受容体シグナルは、EC障害を促進し、またPDGF・bFGFの発現過剰によるVSMCの増殖を促進させ、動脈硬化を促進させる。

田浦 大輔、曾根 正勝、本間 康一郎、野口 倫生、森 栄作、小山田 尚史、田村 尚久、細田 公則、中尾 一和

京都大学大学院医学研究科 内分泌代謝内科

【目的】近年になり血管・脂肪組織ともに自ら種々のホルモンを産生する内分泌臓器であることが解明された。これら内分泌臓器としての脂肪・血管の作用機序解明はメタボリックシンドローム、さらにはそれによって引き起こされる動脈硬化の病態解明、予防、治療に大きく役立つと考えられる。このため、脂肪・血管を多能性幹細胞から分化誘導するシステムを構築することは、再生医療分野のみならず、メタボリックシンドロームの病態解明、ホルモン作用機序の解明といった点に関しても大きな貢献が期待できる。我々は既に血管分化に関してはヒトES細胞から血管内皮細胞および壁細胞の分化誘導、単離に成功し、実験動物虚血モデルへの移植にも成功している。一方、山中らにより本邦にて近年開発されたヒトiPS細胞は、体細胞にリプログラミングを施すことによりES細胞と同様の無限増殖能・多分化能を獲得した細胞であり、再生療法のマテリアルとして倫理・実用面でES細胞より優れていると考えられる。このため、我々は血管分化および脂肪分化に関してヒトES細胞との比較検討を行った。【方法】ヒトES細胞としてH9、HES3、KHES1の3ライン、ヒトiPS細胞として2世代4ライン(B6,B7,G1,G4)を用いた。血管分化誘導に関しては我々が既にヒトES細胞において確立した分化誘導法をiPS細胞に対しても用い、脂肪分化誘導に関してはEmbryoid Body形成の後にさらに10日間追加で脂肪誘導した。【成績】血管分化誘導後に得られたflk-1陽性細胞から血管内皮細胞および血管壁細胞がヒトES細胞と同様の分化過程で得られることを見出した。分化誘導後フローサイトメリーを用いてflk-1陽性VE-cadherin陽性分画をソーティングすることにより得られたiPS由来血管内皮細胞は、免疫染色にてCD31およびeNOsの血管内皮に特徴的な染色パターンを示し、マトリゲル上で培養することにより管腔構造を形成した。分化タイムコース、分化誘導効率はヒトES細胞3ライン、ヒトiPS細胞4ライン間で有意な差を認めなかった。また、脂肪分化誘導に関してもES、iPS細胞ともにoil red O染色にて脂肪滴を認め成熟脂肪マーカーであるPPAR γ 2、Leptin等の遺伝子発現を有する脂肪細胞が出現した。【結論】ヒトES細胞を用いた血管および脂肪の分化研究の成果はヒトiPS細胞にも応用可能であることが示唆され、またヒトiPS細胞は血管・脂肪の再生医療においてヒトES細胞に代わる新たな細胞材料として有用であることが示唆された。今後、これらの分化誘導システムを疾患特異的iPS細胞に応用することは、血管・脂肪分化に関する新たな理解、各遺伝子の機能解明につながると期待できる。

山末 耕太郎、朽久保 修、櫻井 希、水嶋 春朔

横浜市立大学大学院 医学研究科 情報システム予防医学

【目的】 各人の塩分感受性のレベルに応じた減塩指導が高血圧予防に有効である。従来の塩分感受性の検出方法は高塩分食を1週間、低塩分食を1週間摂らせ、各週の終わりの平均血圧 (MBP) の変化のレベルから推定するのが一般的であるが、被験者にかなりの負担がかかり倫理的にも問題があった。夜間尿中の塩分量を測定し、計算式で日々の塩分摂取量を推定する電子式塩分計を用い、毎朝の塩分測定と家庭血圧の測定からより簡便に塩分感受性のレベルを推定する方法を検討した。【方法】 正常高値血圧者から高血圧者の降圧剤服用者も含め、103名 (19 ~ 82歳、平均54.5歳、内男性73名) が平均32日間、電子式塩分計 (河野エムイー研究所製) で夜間尿 (就寝後、起床後1回目までの約8時間分) から1日の推定の塩分排泄量を測定し、朝食前に、家庭血圧計で日本高血圧学会推奨条件で血圧測定を実施した。2週目から、各人の努力で減塩にチャレンジしてもらった。塩分量の7日移動平均および平均血圧の3日移動平均を求め、塩分量の各7日間の変動係数が0.2以下で、2週の塩分量の差がマンホイットニーのU検定で有意差がある被験者を選び、最大の週と最小の週の平均の塩分量とそれぞれの週末の3日移動平均の平均血圧を調べた。この2週末の3日移動平均血圧の差を各週の平均塩分量の差で割った逆圧-利尿曲線の勾配(a, mmHg/g)を塩分感受性の指標 (SSI) として求めた。【結果】 2週の塩分排泄量の変動係数および塩分差の目標条件を達成したのは103名中の69名 (内男性50名、降圧剤服用者19名) であった。この69名の平均のSSI値は1.75であった。最大の週の塩分排泄量の平均値は10.3g/日、最低の週の平均値は7.9であった。通常の方法での塩分感受性のあるとされているSSI値は1.0以上であるが、本研究では1.0以上の比率を示したのは44名 (64%) であった。勾配aを目的変数にして、年齢、性別、BMI、測定期間中の平均のMBP、塩分排泄量、降圧剤有無を説明変数にして、重回帰分析を実施した結果、性別 ($p=0.0354$)、年齢 ($p=0.0412$)、BMI ($p=0.0472$) が有意な寄与を示した。男性よりは女性、年齢とBMIは高い方が塩分感受性の指標が高い方に寄与することが確認された。この結果は従来法での塩分感受性の高い方向と類似していた。【結論】 約1月間の毎朝の電子式塩分計による夜間尿での塩分排泄量の測定と家庭血圧計での血圧測定から、7日移動平均尿塩分排泄量と3日移動平均MBPを求め、7日間の塩分排泄量に有意差があり、変動係数の少ない2週を求め、その2週間の塩分量、MBPの違いからSSIを求める方法は塩分感受性のレベルを推定する簡易な方法として使用できる可能性がある。きめこまかい減塩教育、減塩指導を行えば更にSSIを測定できる対象者が増えることが期待される。

BO3-12

脳卒中易発症性自然発症高血圧ラットにおける交感神経活動および動脈圧受容器反射機能の日内リズム異常

小河 清寛、廣岡 良隆、岸 拓弥、砂川 賢二

九州大学 大学院 医学研究院 循環器内科学

【目的】 高血圧および高血圧による臓器障害の発症進展において、血圧の日内リズムの異常が関与している。交感神経活動亢進が高血圧の発症・維持に深く関与している脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット (SHRSP) においても高血圧を発症するのみならず血圧の日内リズムが消失していることが報告されている。最近の臨床疫学研究から自律神経機能の重要な指標である動脈圧受容器反射機能 (BRS) は循環器疾患の予後規定因子であることが注目されている。本研究の目的は、SHRSPにおける交感神経活動およびBRSを正常血圧ラット (WKY) と比較し、SHRSPで減弱しているBRSが、日内リズムでどのような異常をきたしているかを明らかにすることであった。

【方法】 14-16週齢のSHRSPとWKY ratを用い、血圧・心拍数はラジオテレメトリーシステムにより15分間の測定を1時間毎に、無麻酔覚醒下かつ12時間毎の明暗環境下で測定した。交感神経活動の指標は、収縮期血圧変動を自己回帰モデルで周波数解析を行い、その低周波領域成分を総周波数パワーで除した標準化低周波領域 (LFnuSBP) を用いた。BRSは、連続測定した収縮期血圧とRR間隔の変動から測定するspontaneous sequence methodを用いて測定した。

【成績】 WKYでは、血圧・心拍数・LFnuSBP・BRSともに夜間活動時で高く昼間睡眠時に低い日内リズムが認められ (平均血圧: 120 ± 8 mmHg vs 102 ± 6 mmHg, 心拍数: 332 ± 14 bpm vs 312 ± 16 bpm, LFnuSBP: $51 \pm 3\%$ vs $44 \pm 2\%$, BRS: 29 ± 2 ms/mmHg vs 21 ± 2 ms/mmHg, $n=5$ for each, $P<0.05$)、いずれもピークは夜間活動時の早期であった。SHRSPでは、血圧・心拍数・LFnuSBP全て日内リズムが消失して昼間睡眠時で下がらず (平均血圧: 173 ± 11 mmHg vs 169 ± 14 mmHg, 心拍数: 351 ± 23 bpm vs 343 ± 26 bpm, LFnuSBP: $71 \pm 4\%$ vs $68 \pm 5\%$, $n=5$ for each, NS)、WKYとの差はより顕著であった。BRSは夜間活動時・昼間睡眠時ともにWKYより有意に減弱しており、日内リズムは保たれているが昼間睡眠時の低下の程度が少なかった (14 ± 2 ms/mmHg vs 11 ± 2 ms/mmHg, $n=5$, $P<0.01$)。さらに、ピークがWKYに比し遅く、夜間活動時の中間であった。

【結論】 WKYでは血圧・心拍数・交感神経活動・動脈圧受容器反射機能のダイナミックな日内変動が認められ、モーニングサージの時間帯が動脈圧受容器反射機能のピークであった。一方、SHRSPでは血圧・心拍数・交感神経活動の日内変動が消失し、動脈圧受容器反射機能も悪化しているだけでなく日内変動が小さくなりピークの時間も遅くなっていた。このことが、SHRSPの血圧上昇や脳卒中発症に関与している可能性が考えられた。

森 典子、王 紅、穆 勝宇、上竹 勇三郎、下澤 達雄、藤田 敏郎

東京大学附属病院 腎臓・内分泌内科

目的：アルドステロン受容体（MR）は中枢神経系において血圧調節中枢である弧束核や記憶制御を行う海馬に多く発現しており、中枢でのストレス反応や血圧調節に関わるとされている。一方、末梢組織においてMRシグナルは酸化ストレスシグナル(ROS)を増強することが知られている（Funders JW, Curr Opin Nephrol Hypertens. 2001, Iwashima et al. Endocrinology, 2008）。今回中枢において、転写を介さないMRシグナルが、Src-Rac1の活性化を介し、NADPHoxdase活性を調節するかどうかを検討した。方法：4-6週令のオスSprague-Dawley Ratを用い、海馬スライスを作製し、field recording法により、海馬CA3-CA1のシナプス応答を測定した。RU486, Spironolactone, Eplerenone, Apocynin, PP2, Rac1 inhibitorは30分以上preincubateしている。海馬CA1領域のC-Srcおよびリン酸化Srcのwestern blotおよびRac1-GTP pull downを行った。結果：100nM Corticosterone（CS）投与により、3-5分でシナプス応答の増強が認められた（ $130.3 \pm 8.7\%$, $n=5$ ）。この作用は、Actinomycin D存在下でも同様の反応がみられた。更に1 μ M RU486では抑制されず、1 μ M Spironolactoneあるいは50 μ M Eplerenoneで抑制されたことからMRを介するnon genomic effectであると考えられた。一方 1 μ M NADPHによりNADPH oxydaseを活性化させたところ $128.7 \pm 4.4\%$ （ $n=4$ ）のシナプス増強が認められ、1 μ M NADPHおよび100nM CS両者を投与すると $158.8 \pm 14.0\%$ （ $n=5$ ）の増強が認められた。CSおよびNADPHの作用が独立して作用しているかを検討するために1 μ M Spironolactone存在下でCS投与およびNADPH投与を行った所、いずれの反応も抑制された。更にApocynin(100 μ M)存在下ではCSの作用が消失した。またApocyninによりAldosteroneのnon genomic 作用も抑制された。CS投与により、Srcのリン酸化およびRac1の活性化が認められた。PP2, Rac1 inhibitor存在下ではCSおよびNADPHの反応も抑制された。結論：中枢神経系においても、MRによるnon genomic作用が認められ、更にこの作用はSrc-Rac1の活性化を介したNADPH oxydase活性の上昇が認められた。これらは急性のストレスに対する急性反応の一端を担うものと考えられる。

矢島 愛治、小松 一俊、鈴木 敏郎、平塚 淳、金井 孝司、平山 篤志

日本大学 医学部 内科学系 循環器内科分野

【目的】延髄吻側腹外側野(RVLM)は圧受容体からの求心性入力や上位中枢からの緊張性投射などを介し血圧調節に関与していると考えられている。この中枢を介した血圧調節機構については、加齢に伴い、反応性の変化が認められると考えられるが、詳細は不明である。我々は、先に80週令以上の比較的高週令ラットを用い、加齢に伴うRVLMの交感神経活性について報告したが、交感神経系と副交感神経系の詳細については不明であった。今回我々は、wavelet解析法を用い、比較的高週令群（80週令以上）と若年群（16～24週令）について、昇圧物質による昇圧反応とその際の徐脈反応、血管拡張物質による降圧反応とその際の頻脈反応、及び血管運動中枢を刺激した際の反応について、交感神経系の指標となるSBP-LFと副交感神経系の指標となるPI-HFを計測し、加齢に伴う交感神経・副交感神経の血圧調節性の変化を検討した。【方法】雄性WKYそれぞれ正常群と加齢群を、覚醒・無麻酔下、並びに α -クロラロース麻酔、人工呼吸器下にて、経静脈的に末梢血管から昇圧薬または降圧薬を、マイクロシリッジを用いて投与した際の、平均血圧、脈拍数の最大変化と、グルタミン酸(1nmol)をRVLMへpico pumpを用いて微量注入するガラス管注入法を用いた際の平均血圧、脈拍数の最大変化とを、それぞれwavelet解析法を用いて測定し、交感神経活性の指標となるSBP-LF、副交感神経の指標となるPI-HFも計測し比較検討した。【成績】覚醒下並びに麻酔下の正常血圧ラットにおいて、加齢群では正常群と比較し交感神経活性の指標・副交感神経系指標ともに減弱しており、昇圧薬（Phenylephrine）を投与した際のSBP-LFの最大変化は加齢群において減弱していた。一方、経静脈的に投与した昇圧薬または降圧薬（Sodium Nitroprusside）による血圧変化には有意差がなかった。また、麻酔下において、RVLMを刺激した際の反応については加齢群で減弱していた。【結論】正常血圧ラットにおいては末梢血管投与による血圧の反応性の変化について、加齢による影響は見かけ上少ないが、交感神経系の反応には、変化が生じており、興奮性交感神経活性の調節は、その一部に血管運動中枢のRVLMにおける反応性の減弱が関与している可能性が示唆された。

中村 太志¹、片岡 恵一郎¹、福田 仁也¹、名幸 久仁¹、董 一飛¹、Liu, Lei¹、徳富 芳子¹、
小川 久雄²、光山 勝慶¹

¹熊本大学大学院医学薬学研究部 生体機能薬理学、²熊本大学大学院医学薬学研究部 循環器病態学

【目的】慢性腎臓病の発症、進展にはRA系亢進や、NOとROSのアンバランスが深く関与していることが知られているが、その詳細な機序は不明である。我々は、食塩過剰摂取による高血圧や腎障害における内皮型NO合成酵素(eNOS)由来NOの役割を、eNOS欠損マウス(eNOS^{-/-})を用いて検討した。【方法】(実験1)野生型マウス(WT)とeNOS^{-/-}に、それぞれ通常食(0.5%食塩含有食)あるいは高食塩食(8%食塩含有食)を与え、血圧や飲水量、尿量を経時的に測定した。食塩負荷4週後に、胸部大動脈における血管収縮反応や、腎障害を比較検討した。(実験2)高食塩食で飼育したeNOS^{-/-}を、コントロール群(ピークル群)、ARB(イルベサルタン)投与群、抗酸化薬(テンポール)投与群に分け、RA系や酸化ストレスの関与について検討した。【成績】(実験1)高食塩食により、WTとeNOS^{-/-}ではともに飲水量、尿量が著明に増加したが、飲水量や食餌摂取量、尿量、尿中ナトリウム排泄量に差はなかった。しかし、eNOS^{-/-}は、WTと比べ高食塩食により血圧が著明に上昇した。すなわち、腎ナトリウム排泄に関係なく、eNOS^{-/-}は食塩感受性に血圧が上昇することがわかった。また、eNOS^{-/-}におけるフェニレフリンによる血管収縮反応は、WTとは異なり、食塩負荷により有意に増強した。一方、WTで食塩負荷により認められた尿中NO代謝産物の著明な増加は、eNOS^{-/-}でみられなかった。このことから、eNOS由来のNO不足が、食塩負荷による血管収縮増強作用に関与していることが示唆された。さらに、eNOS^{-/-}では、WTと比べ、尿中アルブミンの排泄増加と、糸球体における炎症細胞の浸潤やMCP-1 mRNA発現の増加がみられ、これらは高食塩食によりさらに増強された。また、通常食ではWTとeNOS^{-/-}の間に、尿中アンジオテンシノーゲン(AGT)排泄や腎臓AGT mRNAの発現に差はなかったが、食塩負荷によりeNOS^{-/-}でのみ有意な増加がみられ、糸球体硬化も進行した。(実験2)eNOS^{-/-}における食塩感受性の血圧上昇はイルベサルタン、テンポールの投与で有意に低下した。また、eNOS^{-/-}における食塩負荷での血管収縮増強作用はイルベサルタンの投与により血圧非依存性に抑制され、テンポールの投与でも有意に抑制された。さらに、食塩負荷でみられた尿中アルブミンやAGTの排泄増加、AGT mRNAの発現増加、糸球体硬化、炎症細胞の浸潤、MCP-1の発現増加も、両薬剤の投与によりいずれも有意に抑制された。すなわち、食塩過剰摂取によって産生されるeNOS由来のNOが不足することは、腎臓でのAGTの発現増強やRA系亢進、酸化ストレスの増加を介し、血管収縮増強と腎障害の進展に関与していることが示唆された。【結論】食塩感受性高血圧や食塩負荷によるアルブミン尿の出現には、食塩負荷によって産生されるeNOS由来NOの不足が関与している。NOの不足により引き起こされる腎臓でのRA系活性化や酸化ストレスの増加は、慢性腎臓病の進展に密接に関連している。

勝目 あさ子、沖垣 光彦、松井 朗裕、山口 真一郎、木下 英吾、車 姫善、山田 浩之、松原 弘明
京都府立医科大学 循環器内科

〔背景〕Ca依存性チロシキナーゼPYK2は様々なストレス刺激により活性化され、細胞の遊走や生存、炎症に関与する分子である。動脈硬化形成は単球と大動脈壁の関与する炎症に起因するが、PYK2の動脈硬化形成における役割は未だ不明であり、今回検討を行った。〔方法、結果〕PYK2ノックアウトマウス(P-KO)をApoEノックアウトマウス(E-KO)と交配、PYK2 / ApoEダブルノックアウトマウス(AP-DKO)を作成した。E-KO、AP-DKO両群に生後4週より高脂肪食を8週間投与し、胸部大動脈と大動脈弁輪部における動脈硬化面積を比較した(n=15)。結果、AP-DKOの動脈硬化面積はE-KOに比し著明に抑制されていた(55%～65%、いずれもp<0.01)。両群間の骨髄移植モデルを作成し大動脈および大動脈弁輪部動脈硬化形成を観察したところ、AP-DKO骨髄を移植したE-KOでは動脈硬化面積が縮小し、E-KO骨髄を移植したAP-DKOではAP-DKOよりも動脈硬化面積が増大しており、内皮におけるPYK2の動脈硬化促進機序につき検討を進めた。高脂肪食開始7日目の胸部大動脈においてsenescence associated β gal 染色陽性領域がE-KOマウスで出現するも、AP-DKOでは認めなかった。同時期に上行大動脈内皮においてp21発現がE-KOにおいて増強し14日目で低下するのに対し、AP-DKOではp21の発現増強は認めなかった。また7日目に大動脈におけるMCP-1、VCAM-1のmRNA発現はAP-DKOで有意に抑制され(43～58%、P<0.05)、同時期の動脈内皮細胞の活性酸素(ROS)発現もAP-DKOにて抑制されていることを8-OHdG染色にて確認した。野生型マウス(WT)、P-KOの大動脈より培養した内皮細胞をTNF- α およびLysophosphatidylcholine (LPC)で刺激したところp21の蛋白発現がP-KOで有意に抑制されていた。LPC刺激によるROS発現(DCF染色)およびJNKリン酸化、TNF- α 刺激によるVCAM-1、MCP-1、転写因子ETS-1のmRNA発現はP-KOにて抑制された。〔結論〕PYK2は単球やマクロファージの遊走能を介して動脈硬化形成に関わっているだけでなく、高脂肪食投与に起因する末梢血単核球からのサイトカイン分泌および高コレステロール血症により、投与後ごく早期からROS産生を介したサイトカイン産生、JNKを介したp21発現に関与し、動脈硬化形成を促進する非常に重要な役割を果たしている分子である。

相馬 友和¹、阿部 倫明¹、秋山 泰利¹、豊原 敬文¹、塩飽 博美¹、竹内 陽一¹、三島 英換¹、鈴木 健弘¹、種本 雅之¹、阿部 高明^{1,2}、伊藤 貞嘉¹

¹ 東北大学大学院 腎高血圧内分泌学分野、² 東北大学大学院医工学研究科 生体再生医工学講座 分子病態医工学分野

【背景】蛋白尿は腎臓病の進行の予後因子であるとともに、病因因子でもあることが知られている。特に脂肪酸を結合したアルブミンが近位尿細管細胞に取り込まれると、活性酸素が産生され、炎症を惹起、線維化および腎機能障害の進展、高血圧が生じると示唆されてきている。また、この近位尿細管は、重炭酸イオンの再吸収を通じて体の酸-塩基平衡維持に重要な働きを担っており、近位尿細管管腔内は重炭酸イオンの再吸収に伴ってpH6.2前後の酸性環境となることが知られている。この酸性環境が脂肪酸を結合したアルブミンによる活性酸素産生にどのような役割を持つかはわかっていない。加えて、近位尿細管におけるpHセンサーとして知られるproline-rich tyrosine kinase2 (Pyk2)はアンジオテンシン2による活性酸素産生に関与するとされ、尿細管管腔内酸性化と活性酸素産生を結ぶシグナル伝達分子であることが推測される。【方法および結果】オレイン酸結合アルブミン (OA-Alb) は、脂肪酸結合蛋白のうち原尿中で最多で、最も腎線維化に関与するとされている。そこで、ヒト近位尿細管由来培養細胞 (HK-2細胞) にOA-Alb (15g/L) を投与し、活性酸素産生を蛍光顕微鏡下で観察した。活性酸素産生は蛍光指示薬Dihydroethidiumを用い、Ethidium産生速度として測定した。OA-Albによる急性刺激にてpH6.4およびpH6.0の酸性条件ではEthidium産生速度はそれぞれOA-Alb刺激なし群と比較して7倍、14倍と有意に上昇した ($p<0.0001$)。pH7.0およびpH6.6では活性酸素産生はOA-Alb刺激なし群と比較して有意な上昇は認められなかった。そして、活性酸素産生はApocyninによる前処理にて56%抑制された ($p<0.003$)。免疫沈降実験にて細胞内機序を検討したところ、pHセンサーであるPyk2は酸性環境pH6.4でOA-Alb刺激が加わると、経時的なリン酸化の増強が認められた。さらに、リン酸化c-SrcはPyk2と共沈した。PAK-PBDビーズを用いたRac1活性化実験においてRac1の活性化が酸性環境pH6.4でOA-Alb刺激が加わることで示された。【考察】本研究結果より、脂肪酸結合蛋白刺激による近位尿細管細胞の活性酸素産生が尿細管管腔内の酸性化により増強することが示された。この活性酸素産生にはPyk2、c-Srcの活性化、Rac1の活性化が関与していると考えられた。慢性腎臓病患者におけるアンドロシス補正の新しい治療意義を示唆する結果であると思われる。

吉田 伸一郎¹、橋本 達夫¹、安崎 弘晃¹、木原 実¹、野村 幸一郎¹、今井 のぞみ¹、石田 純治²、一原 直昭¹、小林 雄祐¹、田村 功一¹、石上 友章¹、平和 伸仁^{1,3}、戸谷 義幸¹、深水 昭吉²、梅村 敏¹

¹ 横浜市立大学 医学部 循環器・腎臓内科学、² 筑波大学 先端学際領域研究センター、³ 横浜市立大学附属市民総合医療センター

【目的】angiotensin II(AII)の受容体であるAT1受容体(AT1)とhomologyを有するAPJ受容体(APJ)は、その特異的ligandであるapelinの作用で血管平滑筋の酸化ストレス惹起・増殖を伴う動脈硬化形成に関与していること、更にAPJの発現はAIIが惹起するsuperoxideの酸化ストレスによって促進されることを我々は本学会で報告してきた。AIIや酸化ストレスによって動脈硬化は促進されることが知られているが、このメカニズムにapelin-APJ系が関与するかは未だ検討されていない。本研究はAIIの酸化ストレス惹起能・動脈硬化形成作用がapelin-APJ系の作用に依存しているかの評価を含め、酸化ストレス感受性受容体APJの病的意義を見出すことを目的とした。

【方法】in vitroでは野生型(APJ^{+/+})およびAPJ遺伝子欠損(APJ^{-/-})マウス大動脈由来の培養血管平滑筋細胞(VSMC)に、in vivoではApoE欠損マウス(APJ^{+/+}ApoE^{-/-})および交配によって作成したマウスAPJ^{-/-}ApoE^{-/-}に各種刺激を行い、VSMCないし単離した胸部大動脈血管平滑筋組織(VSM)に発現する各種遺伝子はReal-time定量PCRで、蛋白はWestern blotで検討。大動脈内腔に形成された動脈硬化病変の占有率も計測した。

【成績】in vitroでは、AII(10⁻⁵M)刺激によってAPJ^{+/+}由来のVSMCでは亢進・遷延する酸化ストレス関連物質NOX1・Id3の遺伝子発現について、APJ^{-/-}由来のVSMCでは刺激初期の亢進が認められるのみに留まった。in vivoでは、普通食下17~23週齢時浸透圧ポンプによってAII(0.7mg/kg/日)刺激されたAPJ^{+/+}ApoE^{-/-}のVSMにおけるId3遺伝子発現は生理的食塩水(NS)投与群に比較して有意に亢進しており、AII+tempol(50mg/kg/日;superoxide除去薬)同時投与群や同一週齢でAII刺激されたAPJ^{-/-}ApoE^{-/-}の群で亢進は認められなかった。APJ^{+/+}ApoE^{-/-}のVSMにおけるAPJの遺伝子・蛋白発現もAII投与群でのみ亢進を認めたが、AT1の遺伝子・蛋白発現はAPJ^{-/-}ApoE^{-/-}を含めた全ての群間で有意差を認めなかった。APJ^{+/+}ApoE^{-/-}の動脈硬化病変はNS投与群(0.57%)に比較してAII投与群で増大しており(4.0%)、AII+tempol同時投与により軽減された(1.1%)。同一週齢でAII刺激されたAPJ^{-/-}ApoE^{-/-}の動脈硬化病変はAPJ^{+/+}ApoE^{-/-}に比べ軽微(0.38%)であった。

【結論】AIIによって促進される動脈硬化病変形成にはsuperoxideによる酸化ストレスひいては、酸化ストレスによって亢進していると考えられるapelin-APJ系が関与していることが初めて明らかとなった。これはAII-AT1系からapelin-APJ系への酸化ストレスを介した促進的クロストークが動脈硬化の病態において発生していることを意味し、apelin-APJ系の阻害によって動脈硬化が抑制される可能性の新たな根拠が示されたといえる。

坂田 暁子^{1,2}、茂木 正樹²、岩波 純²、佃 架奈²、関 莉娟²、景 斐²、岩井 将²、伊藤 昌春¹、堀内 正嗣²

¹愛媛大学 大学院 医学系研究科 生殖病態外科学、²愛媛大学大学院医学系研究科 分子心血管生物・薬理学

【目的】2型糖尿病やメタボリックシンドロームは脳梗塞のリスクファクターであるだけでなく、認知機能障害にも影響していることが報告されている。最近、性差医学が注目され特に心血管病において検討が行われているが、昨今脳疾患における性差医学が注目されている。2型糖尿病や肥満を合併した女性は男性に比べて認知機能が悪化しやすいことや、女性では脳卒中後の予後が男性より悪いという臨床報告があり、男性と比較して女性では脳ダメージが大きい可能性が示唆される。しかし、脳ダメージの性差や糖尿病の影響に関して臨床的に対象を一定にしての検討は難しく、詳しい動物実験を用いた検討が望まれるが殆ど施行されていない。そこで今回、2型糖尿病モデルであるKKAYマウスを用いて認知機能と脳梗塞における性差に糖尿病が与える影響について検討した。

【方法】野生型マウスとKKAYマウスを用い、KKAYマウスは雄、雌、卵巣摘出群(OVX)、卵巣摘出後のエストロゲン(E2)補充群(OVX+E2)の4群に分けて認知機能と虚血性脳障害を比較した。認知機能は電撃回避試験およびモリス水迷路試験で評価し、脳梗塞サイズは中大脳動脈閉塞手技による虚血性脳障害作成24時間後の梗塞体積を比較した。また、KKAYマウスに経口糖負荷試験(OGTT)、インスリン負荷試験(ITT)を行い血糖値および血中インスリン値を測定した。また脳内のPPAR- γ 、AT₁受容体、p47^{phox}の発現をリアルタイムPCR法にて検討した。

【成績】野生型マウスにおいて、認知機能および脳梗塞巣の大きさに雌雄差は認められなかった。一方KKAYマウスでは、雌性において、雄性及び野生型雌性と比較して有意な認知機能の低下と梗塞サイズの増大を認めた。また、雌性においてOGTT、ITTの結果からインスリン抵抗性の悪化が示唆され、PCRアレイより脳内での発現に性差が認められた遺伝子の一つであるPPAR- γ の発現が雄に比べて有意に低下していることが確認された。さらに脳内のAT₁受容体、p47^{phox}の発現は雄性に比べて雌性では増加しており酸化ストレスの増大が示唆された。OVX群ではインスリン抵抗性の改善傾向、梗塞体積の増大、酸化ストレスの増加を認め、OVX+E2群では認知機能の改善傾向、インスリン抵抗性の著明な改善、梗塞体積の減少、酸化ストレスの低下を認めた。

【結論】以上より、糖尿病は認知機能と虚血性脳障害の性差に影響を与えていることが示唆された。最近、糖尿病やメタボリックシンドロームを伴った患者の将来的な脳ダメージの増加が危惧され、今後社会的にも問題になることが予想される。今回の実験結果から、糖尿病患者では特に女性においてより脳ダメージへの対策が必要であると考えられた。

徳山 博文、脇野 修、原 義和、鷺田 直樹、長谷川 一宏、水口 斉、末安 慶子、吉岡 恭子、本間 康一郎、立松 覚、林 晃一、伊藤 裕
慶應義塾大学 医学部 腎臓内分泌代謝科

【目的】われわれはMetsに伴う腎障害の発症進展にRho/Rhoキナーゼ経路の亢進が重要であることを報告してきた。一方、アルドステロンの腎障害が注目されているが、Mets腎症におけるアルドステロンの関与ならびにRho/Rhoキナーゼ経路との関連は明らかでない。今回、Mets腎症におけるアルドステロン/Rho/Rhoキナーゼ経路の関与をC57BL/6Jマウスを用い検討した。

【方法】6週齢のC57BL/6Jマウスを3群に分け、2群に高脂肪食(60kcal%脂肪食)、1群に低脂肪食(10kcal%脂肪食)により12週間飼育した。高脂肪食群の1群にはアルドステロン拮抗薬のエプレノン100mg/kg/日を経口投与した。

【成績】高脂肪食群では低脂肪食群に比し著しい肥満を認め、エプレノン群では肥満の抑制が見られた(低脂肪食群30±3g、高脂肪食群48±3g、 $p<0.05$ vs 低脂肪食群、エプレノン群 38±3g、 $p<0.01$ vs. 高脂肪食群)。腎重量も同様の变化を示した。尿蛋白量は高脂肪食群で有意に増加し、エプレノン群では抑制された(低脂肪食群10.5±1.0mg/g Cr、高脂肪食群 20.7±3.0 mg/g Cr、 $p<0.05$ vs 低脂肪食群、エプレノン群 8.9±1.1 mg/g Cr、 $p<0.01$ vs. 高脂肪食群)。血圧は3群間で差異を認めなかったが、腎組織では高脂肪食群において糸球体肥大、メサンギウム細胞増殖および炎症細胞の浸潤がみられ、エプレノン群ではこれらを抑制した。高脂肪食群では腎組織においてRhoキナーゼの活性化を認め、PDGF-B、TNF- α 、MCP-1が高発現し、エプレノン群ではこれらを抑制した。さらに、高脂肪食群では血中アルドステロン濃度は上昇しないにもかかわらず(高脂肪食群 297±12pg/ml、低脂肪食群278±14pg/ml)ミネラルコルチコイド受容体(MR)の核内移行およびSGK-1の誘導がみられ、高脂肪食によるMRの活性化を示唆し、エプレノン群ではそれらの抑制が見られた。一方、高脂肪食群では腎組織においてERK、p38などMAPKの活性化を認めなかった。In vitroでは、メサンギウム細胞において、アルドステロンによるMRの刺激は用量依存的にRhoキナーゼを活性化し、この作用はエプレノンの前投与により抑制された。

【結論】Metsにおいて、血中アルドステロン非依存性に腎MRが活性化し、続いてRhoキナーゼを活性化し、PDGF-B、TNF- α 、MCP-1を誘導し腎障害を誘導する可能性が示唆された。アルドステロン拮抗薬の早期投与がMets腎症の発症・進展抑制に有効であると考えられた。

華山 真理¹、楽木 宏実¹、美馬 亨²、安達 康夫²、勝谷 友宏¹、小原 正治³、青笹 克之³、荻原 俊男⁴、西本 憲弘²

¹ 大阪大学 医学部 老年腎臓内科、² 和歌山県立医科大学 免疫制御学講座、³ 大阪大学 医学部 病態病理学講座、

⁴ 大阪府立急性期・総合医療センター

【目的】高脂血症が腎疾患の促進に関与していることは、これまで臨床や基礎研究で報告されてきたが、その腎障害のメカニズムは未だ明確にされていない。その病因の一つとして、高脂血症により引き起こされた炎症が、腎障害に重要な役割を担っている事が示唆されている。本研究では、炎症性サイトカインであるインターロイキン6 (IL-6) の腎障害への関与を、重度の高脂血症を発症するApoE欠損マウスを用いて検討を行った。【方法】ApoE欠損マウスに6週齢より高脂肪食を与え、同時に無作為に3群に分け、抗IL-6レセプター抗体であるMR16-1、コントロール抗体であるrat IgG、および生食のそれぞれを、各群週1回の皮下注射を4週間行った。それぞれの群のマウスに対して、6週齢と10週齢で採血と血圧測定、10週齢で解剖を行い、尿タンパク量と腎臓の病理組織学的変化を評価し、抗マウスIL-6抗体およびCD68を用いて腎臓の免疫組織染色を行った。【成績】試験開始時の6週齢では、3群共に血液検査結果、血圧、体重に差は認めなかった。高脂肪食負荷を行った10週齢では、各群共に血中総コレステロール、トリグリセリド、中性脂肪の著明な増加を認めており、有意な差は認めなかった。また、血中グルコース値、血圧、脈拍数、体重、心臓重量、脂肪重量、腎臓重量も3群間において差は認めなかった。しかし、観察中の死亡数は、各群20匹中、生食群で8匹、rat IgG群とMR16-1群で各3匹ずつと差を認めていた。腎機能測定では、尿素窒素は3群間で差は認めなかったが、尿蛋白量は、生食群とrat IgG群で増加を認めていたのに対して、MR16-1群では有意に低値であった ($P < 0.05$)。尿アルブミン値 (クレアチニン補正) は、生食群で 55.2 ± 54.2 mg/g、rat IgG群で 60.3 ± 78.1 mg/gと増加を認めていたのに対して、MR16-1群で 10.6 ± 3.7 mg/gと有意に低値を認めていた ($P < 0.05$)。腎臓の組織学的所見は、生食群とrat IgG群において、糸球体毛細血管に脂肪滴の著名な沈着と、メサングウム細胞の増殖が認められたが、MR16-1群においては、これらの変化の重症度は有意に抑制されていた ($P < 0.01$)。免疫組織学的所見は、メサングウム細胞におけるIL-6の発現は、MR16-1群において、コントロールの2群と比較して減少を認めていたのに対して、マクロファージのマーカーであるCD68の発現は3群間で差は認めなかった。【結論】抗IL-6レセプター抗体は、ApoE欠損マウスにおける著名な高脂血症に伴う尿蛋白、糸球体の脂肪滴の沈着およびメサングウム細胞の増殖を抑制した。これらの結果より、IL-6は高脂血症により促進される腎障害の病因として重要な役割を担っていることが明らかとなった。

原 義和¹、脇野 修¹、徳山 博文¹、立松 覚¹、吉岡 恭子¹、本間 康一郎¹、長谷川 一宏¹、水口 斉¹、鷺田 直樹¹、末安 慶子¹、林 晃一¹、伊藤 裕¹、斉藤 麻希²、田辺 由幸²、中山 貢一²

¹ 慶應義塾大学 医学部 腎臓内分泌代謝内科、² 岩手医科大学 分子細胞薬理学講座

【背景および目的】低分子量GTP結合蛋白Rhoとその標的分子であるRho-kinaseが肥満における高血圧および耐糖能異常に関与していることを我々の研究グループでは報告してきた。今回、脂肪組織・脂肪細胞におけるRho-kinase経路の活性化機構および肥満発症における意義につき検討した。【方法】脂肪細胞におけるRho-kinase活性化のメカニズムを検討するため、3T3-L1細胞を既報の方法で成熟脂肪細胞へ分化(分化誘導後day8)させた後、長期(day16まで)に培養し脂肪蓄積を継続させた。そして、長期培養に伴うRho-kinaseの活性化およびアディポサイトカインの発現をそれぞれImmunoblottingおよびReal-time PCRで検討した。また3T3-L1細胞をシリコンチャンバー上で培養し、成熟脂肪細胞へ分化させた後、伸展率110%および120%の機械的伸展刺激を加えた。Rho-kinaseの活性化をImmunoblottingで検討するとともにその下流のストレスファイバー形成を免疫蛍光染色法で検討した。さらにin vivoにおける脂肪組織でのRho-kinase活性化の意義を検討する目的で、AP-2プロモーターを用い脂肪細胞特異的にDominant Negative RhoA遺伝子を過剰発現させRho-kinase活性を抑制したマウスを作製した。12週間の高脂肪食投与後にDominant Negative RhoA過剰発現(DN)マウスとwild type(WT)マウスとで全身および脂肪組織の表現型を比較検討した。【結果】3T3-L1細胞が成熟脂肪細胞へ分化後、肥大化するにつれRho-kinaseの活性化を認め、MCP-1およびTNF- α の発現の上昇、Adiponectinの発現の低下を認めた。成熟脂肪細胞は伸展刺激によりRho-kinaseが活性化し、ストレスファイバーの発現が認められた。遺伝子改変マウスでの検討において、DNマウスでは、WTマウスにおける高脂肪食による体重増加が抑制された。DNマウスではWTマウスに比べ、白色および褐色脂肪量の減少、脂肪細胞面積の低下、脂肪組織におけるMCP-1およびTNF- α の発現の低下、Adiponectinの発現の上昇、マクロファージの浸潤の減少が認められた。DNマウスとWTマウスでは血圧に有意差は認められなかったが、DNマウスにおいてWTマウスで認められたOGTTの異常が改善した。【結論】脂肪細胞におけるRho/Rho-kinase経路は、脂肪細胞の肥大化に伴う機械的な伸展刺激で活性化し、肥満発症の病態に関与していることが示唆された。

中村 太志¹、片岡 恵一郎¹、福田 仁也¹、名幸 久仁¹、董 一飛¹、Liu, Lei¹、徳富 芳子¹、
小川 久雄²、光山 勝慶¹

¹ 熊本大学大学院医学薬学研究部 生体機能薬理学、² 熊本大学大学院医学薬学研究部 循環器病態学

【目的】アルドステロン(Aldo)の直接的な心血管障害作用が注目されているが、その分子機序は不明である。今回、MAPKKKのひとつであるASK1が、Aldoの心血管障害の機序に中心的役割を演じていることを初めて証明した。【方法】野生型マウスとASK1ノックアウトマウス(ASK1^{-/-})に1%食塩水を飲水として投与し、それぞれのマウスを、(1)生理食塩水投与群(コントロール群)、(2)Aldo投与群、(3)Aldo投与+カリウム補充群の3群に分けた。浸透圧ポンプを用いて生理食塩水あるいはAldoを4週間持続注入後、心血管および腎障害、炎症、酸化ストレス系、およびRA系の影響について比較検討した。【成績】Aldoの投与により血圧上昇と尿アルブミン排泄の増加、血中カリウム値の低下を認めたが、野生型マウスとASK1^{-/-}間で有意差はなかった。すなわち、ASK1はAldoによる高血圧、腎障害、低カリウム血症に関与しないことがわかった。野生型マウスでは、Aldo投与により心臓でのASK1のリン酸化が亢進し、その下流の分子であるp38も活性化された。さらに、Aldo投与により著明な冠動脈周囲や心筋間質でのマクロファージ浸潤、心筋間質線維化、MCP-1 mRNA発現の増加、TGF- β 1やI型コラーゲンのmRNA発現増加がみられたが、Aldoによるこれらの障害は野生型マウスと比べてASK1^{-/-}で著明に減少した。また、カリウム補充により低カリウム血症を補正しても、Aldoによる心血管障害は同様にASK1^{-/-}で有意に減弱された。以上から、血圧上昇、腎機能障害、低カリウム血症とは無関係に、ASK1はAldoによる心血管での炎症や線維化の促進機序に直接的に関与していることがわかった。さらに、Aldoによる心血管の炎症や線維化の機序にNADPHオキシダーゼやRA系の関与が証明されていることから、これらの因子とASK1の関連性について検討した。野生型マウスでは、Aldo投与により心臓でのNADPHオキシダーゼ活性化を介するスーパーオキシドの著明な増加、心臓のACEとAT1受容体のmRNAおよび蛋白の著明な発現増加がみられたが、これらの増加はASK1^{-/-}で有意に減少した。また、野生型マウスでは、Aldo投与によりNADPHオキシダーゼサブユニットであるNox2の発現増加がみられたが、ASK1^{-/-}で著明に減少した。すなわち、Aldoによる心臓での酸化ストレス亢進、RA系活性化にASK1が関与していることがわかった。【結論】(1) Aldoによる心臓の間質および冠動脈周囲の炎症、線維化の機序にはASK1の活性化が関与している。(2) ASK1は、Nox2を介したNADPHオキシダーゼ活性化に由来するスーパーオキシド産生増加と、ACEやAT1受容体のupregulationによる局所RA系の活性化を介して、Aldoによる心血管障害に関与している。以前から、Aldoを介する心血管障害にRA系活性化と酸化ストレスが関与していることが指摘されていたが、今回、初めてその分子機序を明らかにした。

林 香、篠村 裕之、石黒 喜美子、坂巻 裕介、伊藤 裕

慶應義塾大学 医学部 腎臓内分泌代謝内科

【目的】糸球体硬化は不可逆性・進行性の病態と考えられているが、一度確立した糸球体硬化の退縮(regression)を確実に引き起こす方法が開発されれば医学的意義は大きい。最近我々は、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)高用量一過性投与が腎臓の細動脈肥厚の退縮と高血圧の退行に有効であると報告した(Hypertension 53: 83-89, 2009)。今回、ARB高用量投与が、既に確立した糸球体硬化病変に与える影響とMMP発現との関連を検討した。【方法】(実験1) 雄性FVB/Nマウスにアドリアマイシン(ADR 18 mg/kg iv)を投与し糸球体硬化を惹起した。糸球体硬化が確立したADR投与8週後の時点で各種濃度ARB(カンデサルタン0-50 mg/kg/day)を2週間投与し、投与終了時点で腎障害の改善効果を比較検討した。(実験2) 糸球体硬化が確立したマウスに高用量ARB(カンデサルタン50 mg/kg/day)を投与し、経時変化を投与開始日から3ヶ月後まで検討した。(実験3) ヒト培養糸球体上皮細胞を用いて、ARB(カンデサルタン10-6M)を添加した際の培養上清MMP-2濃度の時間経過、および各種濃度のARB(カンデサルタン10-5-9M)を添加した際の培養上清MMP-2濃度を比較検討した。(実験4) 糸球体硬化が確立したマウスにARB投与3日前から投与終了時までMMP阻害剤であるDoxycyclineを同時投与し投与終了時点の腎障害の改善効果を比較検討した。【成績】(実験1) ADRによる著明な蛋白尿と巣状糸球体硬化は投与8週後に完成していた。ADR投与8週後の時点でARBを2週間投与すると、血圧に関しては有意差を認めなかったが、用量依存的な蛋白尿の減少を認めた。また高用量投与前の所見に比して明らかに糸球体硬化の改善を認めSirius Red、IV型コラーゲン染色によるコラーゲン定量でも同様であった。(実験2) ARB高用量投与により、投与開始7日後から有意に蛋白尿減少および糸球体硬化の改善を認め、薬剤中止3ヶ月後でも持続していた。highly sensitive in situ zymographyおよびMMPの免疫蛍光染色では、ARB投与によるMMP-2活性・発現の有意な上昇を認めた。(実験3) 培養糸球体上皮細胞上清MMP-2活性はARB添加3日後から有意に上昇を認め、ARB濃度依存性に上昇していた。(実験4) ARB高用量投与による尿蛋白抑制および糸球体硬化の退縮効果はDoxycyclineの併用により減弱した。【結論】ARB高用量一過性投与は既に確立した糸球体硬化の退行を血圧非依存性にもたらしことが示唆され、その機序には糸球体のMMP-2活性の上昇が関与している可能性がin vivo, in vitroの実験より示唆された。以上の結果を踏まえて、このような治療の臨床的有用性を確認することが今後の課題と考えられた。

波多 のぞみ¹、橋本 達夫¹、木原 実¹、吉田 伸一郎¹、川名 一朗¹、矢澤 卓也²、北村 均²、梅村 敏¹

¹横浜市立大学 医学部 病態制御内科学、²横浜市立大学 医学部 病態細胞生物学

【目的】アンジオテンシン変換酵素阻害薬やAT1受容体(AT1R)拮抗薬は腫瘍関連血管新生を抑制することにより腫瘍進展を抑制する可能性が報告されている。アンジオテンシンII(AII)による血管内皮増殖因子(VEGFa)産生を抑制する機序が示唆されているが、詳細は十分に解析されていない。我々は前回、マウス肺癌細胞を1a型アンジオテンシンII受容体遺伝子欠損マウスに皮下移植し、腫瘍進展において宿主側および腫瘍側のAT1Rが重要な役割を担っていることを明らかにした。本研究では、間葉系細胞であるサルコーマ細胞(S-180)を用いてアンジオテンシンノーゲン欠損マウス(atg-/-)に皮下移植し、レニン-アンジオテンシン系による腫瘍進展の新たなメカニズムを明らかにすることを目的とした。【方法】まず、S-180を野生型(WT)マウスとatg-/-マウスに皮下移植し、3週後に腫瘍組織重量、血管密度、腫瘍組織中のVEGFa蛋白の発現、マウス血中のAIIレベルを比較検討した。次にin vitroにおいてAIIのS-180増殖、VEGFa産生への影響の検討を行った。【成績】皮下移植モデルの検討で、atg-/-マウスではWTマウスに比べ腫瘍重量、腫瘍内血管新生、VEGFaの発現がそれぞれ44% (p<0.05), 68% (p<0.05), 36% (p<0.01)と有意に低値を示した。また、腫瘍内RASを阻害するためにatg siRNAを腫瘍内投与した群では、vehicle投与群に比べ腫瘍重量、腫瘍内血管新生、VEGFaの発現がそれぞれ48% (p<0.05), 57% (p<0.01), 68% (p<0.01)とさらに抑制された。培養S-180は、AT1Rを発現しており、培養S-180へのAII添加により、VEGFa蛋白の有意な産生亢進がみられた。AIIの作用はAT1R拮抗薬により阻害された。また、培養S-180へのAII添加による直接の増殖促進効果やAT1R拮抗薬による増殖抑制効果が見られた。【結論】血中AIIは検出されないatg-/-マウスにおいて腫瘍重量、血管新生およびVEGFa発現が有意に抑制されたことから、宿主由来のAIIがS-180による腫瘍進展に重要な役割を果たしていることが示された。一方、atg-/-マウスに移植された腫瘍内へatg siRNAを投与すると腫瘍の進展はさらに抑制されたことから、腫瘍組織内RAS由来のAIIも少なくとも一部は腫瘍の進展に関与していると考えられた。宿主並びに腫瘍内RASは間質細胞およびS-180からVEGFaを産生し腫瘍血管新生を誘導することにより、腫瘍進展を促進されていることが示唆された。RASを介する腫瘍進展メカニズムは、腫瘍進展における新たな作用点となる可能性がある。

康田 典鷹、赤澤 宏、秦 穎潔、小室 一成

千葉大学 大学院医学研究院 循環病態医科学

【目的】アンジオテンシンII (AngII) 1型 (AT₁) 受容体は、心肥大などの様々な心血管障害の病態形成に重要な役割を果たしている。我々は、AT₁受容体がAngII非依存的にメカニカルストレスである伸展刺激によって活性化され、その活性化がインバースアゴニスト活性を有するAT₁受容体阻害薬 (ARB) により抑制されることを報告した。本研究ではARBの化学構造とインバースアゴニスト活性との因果関係を明らかにするために、オルメサルタンの構造機能解析を行った。【方法】オルメサルタンはARBに共通の基本構造であるビフェニルテトラゾールリングに加えて、イミダゾールリングにカルボキシル基と水酸基の2つの特徴的な側鎖構造を有している。また、AT₁受容体の恒常持続活性に対するインバースアゴニスト活性には、オルメサルタンのカルボキシル基とAT₁受容体のLys¹⁹⁹及びHis²⁵⁶、そして水酸基とTyr¹¹³との相互作用が重要であることが報告されている (J. Biol. Chem. 281,19288,2006)。そこで我々は、オルメサルタンのカルボキシル基を欠損する誘導体R-239470と水酸基を欠損する誘導体R-90929、そして基本構造であるビフェニルテトラゾールリングを欠損する誘導体R-88145を用いて、これらの官能基のメカニカルストレスに対するインバースアゴニスト活性への役割を検討した。【成績】AT₁受容体を強制発現させたHEK293細胞では伸展刺激によってもERKsが活性化するが、オルメサルタンはこの伸展刺激によるERKsの活性化を抑制した。しかし、R-239470およびR-90929は、AngII刺激によるERKsの活性化は抑制したが、伸展刺激によるERKsの活性化は抑制できなかった。さらに基本構造であるビフェニルテトラゾールリングを欠損させた誘導体R-88145でも伸展刺激によるERKsの活性化は抑制できなかった。また、ビフェニルテトラゾールリングはAT₁受容体のGln²⁵⁷と相互作用するが、オルメサルタンはAT₁-Y113F、AT₁-K199Q、AT₁-H256A、AT₁-Q257Aの変異受容体の伸展刺激による受容体活性化を抑制できなかった。このことから、オルメサルタンのカルボキシル基と水酸基および基本構造であるビフェニルテトラゾールリングと受容体との相互作用が、AT₁受容体の伸展刺激による活性化の抑制に重要な役割を果たしていることが明らかになった。【結論】これらの結果から、オルメサルタンは多面的な薬物-受容体相互作用によりAT₁受容体と強力に結合することで、メカニカルストレスに対するインバースアゴニスト活性を発揮することが示唆された。

入田 純、大蔵 隆文、長尾 知明、城徳 昌典、榎本 大次郎、倉田 美恵、三好 賢一、檜垣 實男

愛媛大学 大学院 医学系研究科 病態情報内科学

【目的】最近私達は、腎線維芽細胞においてアルドステロン（ALDO）により誘導されるコラーゲン産生に炎症性サイトカインであるオステオポンチン（OPN）が深く関与していることを報告した。本研究の目的はOPN欠損マウス（OPN KO）を用いて、ALDO負荷腎障害モデルを作成し、ALDOによって惹起される腎線維化におけるOPNの役割、腎線維化のメカニズムの解明することである。【方法】27-30gのOPN KOまたはC57/BL6Jマウス(WT)を用いて、片腎摘出・1% NaCl水負荷を行い、浸透圧ミニポンプにてアルドステロン(0.15 μ g/時間)もしくはVehicleを持続注入した。4週後、血圧・尿中アルブミン排泄量・血液生化学検査・形態学的変化（PAS染色・Masson Trichrome染色）・免疫組織学的検査・real time PCR法による遺伝子発現量・Western blot法によるタンパク発現量を4群間で比較・検討した。【成績】血清Crに関しては、群間に差を認めなかった。ALDO投与群では、Vehicle群と比較して血清K濃度は有意に低下したが、WT群とOPN KO群では有意差を認めなかった。WT群においてALDO負荷は、血圧、一日尿中アルブミン排泄量、OPN及び線維化関連遺伝子であるfibronectin, I・III・IV型コラーゲン遺伝子発現を有意に増加させた。さらにMasson Trichrome染色では、尿細管間質の線維化が著明に増強された。免疫組織染色では尿細管にOPNの発現増加を認め、FSP-1（線維芽細胞）やF4/80（マクロファージ）陽性細胞の尿細管間質への浸潤を認めた。さらにWT群においてALDO負荷は、酸化ストレス関連因子（p47phox, p67phox, NOX2）の遺伝子発現増加を示した。一方OPN KO群では、ALDOによる血圧上昇はWT群と比較して差を認めなかったが、尿中アルブミン排泄量は有意に低下し、腎線維化も著明に抑制されていた。また、尿細管間質への線維芽細胞やマクロファージの細胞浸潤は抑制され、線維化関連遺伝子発現や酸化ストレス関連物質遺伝子発現は有意に低下していた。【結論】ALDOによって誘導される腎線維化は、OPNの発現を抑制することで改善した。ALDOは、OPNを介して線維芽細胞増殖やマクロファージを遊走させ、酸化ストレスを惹起することで腎線維化を起こしていることが示唆された。そしてOPN発現抑制は、酸化ストレスの抑制、腎線維化抑制を介して腎保護的に作用することが示された。

富樫 信彦、太田 英喜、横山 豊、田中 希尚、茂庭 仁人、百石 雅哉、伊藤 洋輔、吉田 英昭、

宮崎 義則、島本 和明

札幌医科大学 内科学第2講座

【目的】我々は、若年期アンジオテンシンII(Ang II)投与が、投与中止4週間を経過しても炎症性サイトカイン発現亢進を介してインスリン抵抗性・高血圧を惹起・維持させることを報告してきた。今回我々は若年期Ang II投与による炎症性サイトカイン発現亢進持続の機序について検討した。【方法】4週齢の雄性Sprague-Dawleyラットを3群に分け、2群には8週齢時までの4週間 Ang II(200ng/kg/min)をミニ・ポンプにて持続皮下投与し、うち1群には同時にテンポール(TMP: 1 μ mol/litter of drinking water: AngII+TMP群)を飲水中に混ぜて投与。残りの1群のコントロール群にはvehicleをミニ・ポンプにて投与した。血圧はtail-cuff法にて測定し、8週齢時にミニ・ポンプを除去、12週齢時に一部のラットでグルコース・クランプ(GC)法にてインスリン感受性(M値)を測定した。また、12週齢時のラットより、PBS bufferで血液灌流の後にヒラメ筋及び長指伸筋を摘出し、骨格筋内のTNF- α をELISA法にて測定、そしてヒラメ筋における炎症系の細胞内シグナルをウェスタン・ブロットにて測定した。【成績】Ang II群でAng II投与中は著明な血圧上昇を認め、TMP投与はこの血圧上昇に影響を与えなかった。Ang IIの持続投与中止4週間後の12週齢時にも血圧高値は持続していたが、TMP投与はAng IIによる血圧増加を抑制しコントロール群との差を消失させた。12週齢時に行ったGC法にて得られたM値は、Ang II群ではコントロール群に比較して有意に低下したが、TMP投与はこれをコントロール群と同程度まで改善させた。骨格筋内TNF- α は、ヒラメ筋及び長指伸筋のいずれにおいても、Ang II群で有意に高値を認め、TMP投与はこれらを有意に低下させた。ヒラメ筋細胞内で、p38MAPK、ERK、JNK、Rac-1、NF- κ B、p47phoxの蛋白量をアクチンとの比較で検討したが、Rac-1のみAng II群で有意に高値(225 $\pm$ 47%、 $p < 0.05$ vs. コントロール群)を認め、TMP投与でこれを有意に低下(105 $\pm$ 16%、 $p < 0.05$ vs. Ang II群)させた。【結論】Ang II作用亢進によるインスリン抵抗性及び血圧上昇には、TNF- α などの炎症性サイトカイン発現亢進が寄与し、このサイトカイン発現亢進に骨格筋細胞内Rac-1の上昇が関連している可能性が示された。一方、酸化ストレスの抑制はこれに対し予防・治療的効果を有する可能性がある。

清末 有宏、長田 太助、高橋 政夫、里中 弘志、平田 恭信、永井 良三

東京大学医学部附属病院循環器内科

【目的】オステオポンチン(OPN)は白血球や血管平滑筋から分泌されるサイトカインで、動脈硬化部位での産生亢進が知られている。アルドステロン(Aldo)は古典的にはミネラルコルチコイドとしてナトリウム保持により血圧上昇をもたらすが、近年Aldoが各種臓器の炎症惹起により動脈硬化に直接関与していることが報告されている。OPNはそのようなAldoの非古典的作用の介在物質として注目されており、いくつかの細胞系ではAldo刺激によりOPN転写活性が亢進することが報告されているが、その機序に関する報告は乏しい。今回我々はラット血管平滑筋細胞(rVSMC)におけるAldoのOPN転写活性化機序、およびOPNによる血管作用機序を検討した。

【方法・成績】rVSMCをAldoで刺激すると炎症関連ケモカインであるMCP-1の転写活性が亢進した。rVSMCに対する 10^{-6} M Aldo刺激はOPN転写を時間依存性に増加させた(最大24時間で2.33倍, $p=0.004$)。また 10^{-10} - 10^{-6} Mの間で濃度依存性の転写亢進を認めた(最大 10^{-6} Mで2.41倍, $p=0.016$)。OPN 転写亢進は選択的ミネラルコルチコイド(MR)受容体拮抗剤であるエプレレノン添加によって有意に減弱した($p=0.035$)。 10^{-7} M Aldo刺激によるOPN promoter領域のluciferase (luc) promoter assayを行ったところ、-1599bpまでの欠損promoterは完全長promoterと同等の活性化を認めたが(1.83倍, $p=0.019$)、-1300bpまでの欠損promoterでは有意な活性化はみられなかった。転写調節部位として-1400bp近辺にAldo-MR複合体が結合するglucocorticoid response element (GRE)があり、そのGREを完全に欠損したpromoterではAldo刺激による活性化はみられず、さらにGREのコンセンサス配列のみ欠損したpromoterも同様に活性化を失っていた。CREBなどその他の転写調節部位を欠損しても活性化は抑制されなかった。GRE配列をprobeとしたgel shift assayでAldoによるMRの結合活性の上昇を認め、さらにsuper shift assayによりMRのGREへの結合を確認した。また麹菌に遺伝子導入し作成した合成ラットOPNでrVSMCを刺激したところ、Srcのリン酸化が認められた。

【結論】AldoによるOPN転写亢進に関与する新規調節部位を見出した。またOPNの血管作用にはSrc系が関与している可能性が考えられた。

アルドステロンの非ゲノム作用発現には、MR/HSP90をScaffoldingとしたPYK2/Src/EGFR/AT1-R分子複合体形成によるチロシンキナーゼ・1型アンギオテンシンII受容体活性化が必須である

山口 真一郎、沖垣 光彦、勝目 あさ子、木下 英吾、松原 弘明

京都府立医科大学 循環器内科

アルドステロン(アルド)はミネラルコルチコイド受容体(MR)と結合後核内へ移行し遺伝子発現を介する古典的ゲノム作用の他、刺激後数分で作用発現する非ゲノム作用が存在しアルドの向炎症作用に関わる。非ゲノム作用はSrc/EGFRキナーゼが重要と考えられるが詳細は不明である。MRは細胞質においてはHSP90と結合しその立体構造が安定に保たれている。一方ストレス反応性チロシンキナーゼPYK2はチロシンキナーゼSrcと相互活性化し、外因性ストレス刺激やサイトカインなどにより活性化され組織炎症を促進する。我々はPYK2欠損マウスの心血管疾患モデルの解析によりPYK2がNO産生・血管新生・血管トーン・血管透過性・動脈硬化・アンギオテンシンII作用に必須であることを明らかにした。今回、アルドの非ゲノム作用発現にMR/PYK2/Src/HSP90が果たす新規な役割を見出した。【方法】5週齢の野生型(WT)マウスおよびPYK2欠損(PYK2-KO)マウスの大動脈より血管平滑筋細胞(VSMC)を単離培養しアルド(10^{-7} mol/L)で刺激し、免疫沈降法で蛋白相互作用を解析した。【成績】1) WT-VSMCにおいてアルド刺激後、MRとHSP90の結合が促進し、ひきついでHSP90をScaffoldingとしてPYK2, Srcが結合、相互に活性化した。MR阻害薬の同時処理で上記蛋白結合は抑制された。2) HSP90-SiRNA処理により、アルド刺激後のPYK2, Srcの結合・および活性化が抑制された。3) アルド刺激後1型アンギオテンシンII受容体(AT1-R)もHSP90に結合、更にEGF-RがSrc/HSP90と結合しEGF-R活性が上昇した。Src阻害薬処理でEGF-Rの活性化が抑制された。4) AT1-R阻害薬処理にてアルド刺激後のEGF-R活性化が抑制された。5) PYK2-KO-VSMCにおいて、アルド刺激後のHSP90/Src/EGF-R複合体形成が阻害されSrc/EGF-Rの活性化は低下した。6) 免疫染色においてアルド刺激後HSP90/PYK2/Src/EGF-Rが細胞膜で共局在した。7) 培養尿細管上皮細胞ではアルド刺激後のMR/HSP90/キナーゼの分子結合は促進されなかった。【結論】VSMCにおけるアルド/MRの非ゲノム作用は、MR/HSP90をScaffoldingとしたSrc/PYK2の結合活性化とひきついでEGF-R/AT1-RのHSP90への結合によるチロシンキナーゼ活性化・アンギオテンシン受容体活性化による。

松浦 広英¹、市来 俊弘²、武田 宏太郎²、砂川 賢二¹¹九州大学 大学院医学研究院 循環器内科学、²九州大学 大学院医学研究院 先端心血管治療学

【目的】生体が低酸素に暴露されると適応現象として転写因子hypoxia-inducible factor-1(HIF-1)が誘導される。HIFは血管内皮増殖因子(VEGF)、エリスロポエチンなどの遺伝子群の誘導を介し、血管新生、造血、解糖系などを亢進させる。通常HIF-1レベルは主にprolyl hydroxylase domain protein(PHD)による水酸化とそれに引き続く分解により負に調節されている。低酸素状態ではPHDの活性が阻害される結果HIF-1が蓄積し転写活性が上昇する。さらに近年PHDはHIF-1以外の分子を介する作用を持つことが明らかになった。レニン・アンジオテンシン(RA)系は心血管病の病態に重要な役割を果たし、低酸素状態はRA系を活性化するとされるが、この過程におけるPHD/HIF-1の役割は十分には解明されていない。そこで、血管平滑筋細胞(VSMC)において低酸素及びPHD阻害剤である塩化コバルトがアンジオテンシンIIタイプ1受容体(AT1R)の発現に与える効果について検討した。【方法】SDラット胸部大動脈由来の培養VSMCを用いた。AT1R及びVEGFのmRNA発現レベルはNorthern blot法で測定した。AT1R遺伝子のプロモーター活性およびHIF依存性転写活性はルシフェラーゼ法で測定した。【成績】AT1R mRNAの発現は、低酸素負荷(酸素濃度1%、24時間)で有意に抑制され、塩化コバルトによっても用量・時間依存性に抑制された。同様の刺激は、VEGF mRNAを有意に増加させ、PHDの阻害とHIF-1の活性化が生じていることが確認された。AT1R遺伝子のプロモーター活性は、低酸素及び塩化コバルトとともに有意に抑制された。塩化コバルトは、AT1R mRNAの安定性も減弱させたが、その不安定化は抗酸化剤であるN-Acetyl-L-cysteine (NAC)前処置により抑制され、活性酸素種を介することが示唆された。水酸化を受けない恒常的活性型HIF-1 α 発現ベクターをVSMCに導入したが、AT1Rのプロモーター活性は抑制されなかった。【結論】低酸素及び塩化コバルトによるPHD阻害は、HIF-1を介さずにAT1R mRNAの発現を転写および転写後のレベルで抑制した。この機序に活性酸素種の関与が示唆された。低酸素状態では血中のRA系は活性化されると報告されているが、AT1Rの発現は抑制され、過剰なアンジオテンシンIIの作用を打ち消すように制御されている可能性が考えられた。

長内 智宏、櫛引 基、山田 雅大、奥村 謙

弘前大学大学院医学研究科 循環呼吸腎臓内科学

【目的】Coupling factor 6 (CF6) はミトコンドリアATP合成酵素の1つのcomponentであり、ATP産生に促進的に作用する。最近我々は、CF6が血管内皮細胞の酸性化を介してprostacyclinとnitric oxide産生を抑制し、昇圧活性を有することを報告した。更に、CF6の昇圧活性は高レニン性高血圧で亢進することを明らかにした。本研究の目的は、CF6とレニン・アンジオテンシン系のcross-talkを明らかにし、CF6の高血圧における役割を解明することである。【方法】1) CF6過剰発現マウス(TG)の作製: Human elongation factor 1 promoter、分泌シグナル (Met1-Arg84)、並びにヒトCF6からなるDNA断片をC57/BL6Jマウスembryoに導入し、TGを作製した。導入遺伝子はすべての組織で発現し、1.5-2.0倍の発現亢進が認められた。2) 摘出細動脈の収縮活性: TGと野生型マウス (WT) より腸間膜細小動脈 (60-160 μ m) を採取し、内圧60cmH₂Oにて血管径を測定した。Angiotensin II (AngII) に対する収縮反応を両群で比較した。更に、c-Src阻害薬PP1 (50 μ M) 又はCF6抗体 (1,000倍希釈) 前投与の影響を検討した。3) 血管平滑筋細胞内Ca濃度: CF6受容体発現亢進ラット (SHR) と対照ラット (WKY) の腸間膜動脈平滑筋細胞を用いて、AngII投与に対する細胞内Ca濃度の変化をFura-2で測定した。更に、CF6並びにPP1前投与の影響を検討した。c-Src のtyrosineリン酸化はWestern blot法で測定した。【成績】1) 摘出腸間膜細小動脈のAngII 投与前の血管径は両群で差がなかった。AngII (10⁻¹¹-10⁻⁶M) による収縮反応はTGがWTに比較して約1.5倍有意に大であった。AngIIによる収縮反応はPP1の前投与並びにCF6抗体の前投与により著明に抑制 (PP1: -79 $\pm$ 5%, CF6抗体: -85 $\pm$ 5%) され、TGとWT間の差は消失した。非特異的IgGの前投与はAngIIによる収縮反応に影響を与えなかった。また、PP1並びにCF6抗体前投与はKClに対する収縮反応に影響を与えなかった。2) AngII 10⁻⁷M投与による細胞内遊離Ca濃度の上昇はCF6 10⁻⁷M前投与により増強され、その程度はSHRがWKYに比較して大であった (412 $\pm$ 26 vs 162 $\pm$ 14 nM, p<0.05)。また、CF6によるAngII依存性細胞内Ca濃度上昇の増強作用はPP1の前投与により消失した。CF6 10⁻⁷M投与によるc-Srcのtyrosineリン酸化は、SHRがWKYに比較して2倍大であった。【結論】細動脈局所に発現したCF6はcSrcの活性化を介してAngIIの収縮反応に関与し、その作用はCF6中和抗体の前投与によりほぼ完全に抑制された。従って、細動脈局所のCF6阻害はレニン・アンジオテンシン系阻害薬と同様に、AngIIに対して拮抗的に作用する可能が示唆された。

木股 正樹、的場 聖明、金井 恵理、中村 英夫、星野 温、中岡 幹彦、平海 良美、片村 真紀、辰巳 哲也、松原 弘明

京都府立医科大学 医学部 循環器内科

【目的】 マウス圧負荷モデルにおいて、代償性心肥大から心不全に至るメカニズムにp53が関与していることが報告され、近年大きな注目を集めている。また心不全では心筋の代謝異常が背景に存在することが明らかになり、代謝調節による新規治療法の開発が期待されている。我々はp53がミトコンドリア代謝を制御しマウスの運動耐用能を規定することを報告したが、p53と心不全の代謝異常の関係は明らかではない。そこでp53と心筋代謝変化の関係を明らかにするために以下の実験を行った。

【方法】 ラット新生仔心筋培養細胞を用いて低酸素刺激を行い、p53とその下流タンパクの発現、心筋細胞の代謝変化、エネルギー状態、細胞死について検討した。

【成績】 低酸素刺激によりp53タンパクが誘導され、上清中のglucoseは徐々に低下し、反対にlactateは増加し嫌氣的解糖が亢進していた。しかしp53をsiRNAを用いてknockdownすると、p53は誘導されず、このとき解糖系はさらに亢進していた。この作用を来す分子を検索し、p53によって転写調節され解糖系を抑制するTIGAR (TP53-Induced Glycolysis and Apoptosis Regulator) が、ラット心筋細胞において低酸素刺激でp53に伴って誘導されることを見出した。TIGARはp53 siRNAやp53の抑制薬であるpifithrin- α (PFT- α)の投与により、その発現が抑制された。次にTIGARはFructose-2,6-bisphosphate (Fru-2,6-P2)を減少させて解糖系を抑制すると報告されているため、Fru-2,6-P2の活性を測定したところ、低酸素下でのFru-2,6-P2活性がPFT- α や、siRNA p53, TIGARによってさらに増加しており、p53による解糖系調節はTIGAR, Fru-2,6-P2を介していることが示唆された。細胞内高エネルギーリン酸化合物を測定すると、ATPレベルは低酸素刺激早期には保たれていた。一方エネルギーリザーブとして働くphosphocreatineレベルは低酸素刺激によりATPよりも早期から低下したが、PFT- α 投与やsiRNA p53, TIGARによる解糖系亢進状態ではより高値に保持されていた。またミトコンドリア膜電位も低酸素刺激により低下したが、解糖系が亢進しているとの低下度が減少した。低酸素刺激により時間依存的に心筋細胞のアポトーシスは増加したが、解糖系が亢進しているとアポトーシスが減少した。

【結論】 心筋細胞において、低酸素刺激により亢進する嫌氣的代謝はp53, TIGARの誘導後に抑制されており、エネルギー代謝の悪化がアポトーシスを増加させることが示された。p53, TIGARを抑制することで心筋細胞のエネルギー状態が保たれアポトーシスが減少し、心筋梗塞、心不全に対する新たなアプローチとして代謝調節治療への応用が期待される。

小出 正洋、池田 宏二、栗本 律子、浦岡 真季、中川 裕介、赤壁 佳樹

京都府立医科大学 大学院医学研究科 循環器内科学

【背景】 Inhibitor of apoptosis (IAP)は様々な細胞においてアポトーシスを制御する重要な抗アポトーシス分子である。IAPは血管内皮細胞にも発現しており、その発現レベルによって血管内皮アポトーシスが制御されていることが示唆されているが、その分解経路は現在も全く不明である。【目的】 IAPの中でもBIRドメインを介してCaspaseと直接結合し、その活性を阻害することが知られているX-linked IAP (XIAP)、cIAP-1およびcIAP-2の血管内皮細胞における分解経路を明らかにする。【方法】 XIAP、cIAP-1/2はBIRドメインの他にユビキチンE3リガーゼであるRINGドメインを有している。一方、cIAP-1/2だけがタンパク間相互作用に重要とされるCARDドメインを有しているがその機能は未だ不明である。私達はXIAPにCARDを追加、あるいはRINGを除去したmutantや、cIAP-1およびcIAP-2のCARDを除去、またはRINGを除去したmutantの発現コンストラクトを作成し、血管内皮細胞中における各リコンビナント蛋白の分解経路を検討した。【結果】 XIAPはRING除去により蛋白の半減期が著しく延長したが、cIAP-1/2ではRING除去による半減期の延長は限定的であった。次に、プロテアソーム阻害剤で処理したところ、XIAP、cIAP-1/2ともに蛋白発現が増加したが、この効果はいずれもRING除去により消失し、CARD追加あるいは除去によっては変化しなかった。以上よりIAPは血管内皮細胞においてRING依存性、CARD非依存性にプロテアソームで分解されていると考えられた。次にライソゾーム阻害剤で処理すると、XIAPの蛋白発現は変化しなかったが、cIAP-1/2の発現は有意に増加した。興味深いことにCARDを加えたXIAPはライソゾーム阻害剤により発現が有意に増加し、さらにcIAP-1/2のライソゾーム阻害剤による発現増加はCARD除去により消失した。すなわちCARDはcIAP-1/2がライソゾームで分解されるために必須の働きをしていることが初めて示された。【まとめ】 XIAP、cIAP-1およびcIAP-2は、血管内皮細胞中でRING依存性CARD非依存性にプロテアソームで分解される。さらにcIAP-1およびcIAP-2はCARD依存性にライソゾームにおいても分解されることが初めて示された。今回明らかとなったIAPの分解経路を制御することは血管内皮細胞のアポトーシスを調節し、血管新生を制御する新しい手法となり得ることが期待される。

川田 典孝、守山 敏樹、長澤 康行、猪阪 善隆、今井 圓裕、柴木 宏実

大阪大学 医学部 老年腎臓内科学

【背景】シクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)遺伝子欠失マウスではPGE₂とTxA₂の産生障害と食塩感受性が認められる。我々は、腎臓でのPGE₂産生障害が、尿細管のNa輸送活性化を介して塩分貯留と食塩感受性を生じるとの仮説に基づき、これまでに、培養マウス皮質集合管細胞(M-1)へのPGE₂受容体タイプ4(EP₄)の選択的作動薬(EP4AG; ONO-AE1-329, 10⁻⁶M)負荷がamiloride-sensitive epithelial sodium transporter (ENaC)のmRNA発現とAktとSgk1の蛋白リン酸化を抑制することを報告してきた。EP₄がadenylate cyclase活性化に伴うcAMP産生により、protein kinase A (PKA)を活性化することはよく知られている。【目的】EP4AGのENaC発現への作用を、PKAおよび非PKA経路に区別して検討する。【成績】M-1細胞へのEP4AG負荷によるβ-, γ-ENaC mRNA発現低下とAkt蛋白リン酸化抑制は、選択的PKA阻害薬(H89, 10⁻⁶M)により抑制されたが、α-ENaC mRNA発現低下とSgk1リン酸化抑制にはH89は無効であった(β:+41%, γ:+50%, p<0.01 vs EP4AG; n=5)。一方、H89前処置M-1細胞では、EP4AGはα-, β-, γ-ENaC mRNA発現を低下、Aktリン酸化を抑制し、MKP-1 mRNAを誘導した(α:-24%, β:-27%, γ:-42%, MKP-1:+3100%, p<0.01 vs Veh; n=5)。MKP-1による脱リン酸化のターゲットであるp38のリン酸化はEP4AGにより抑制され、p38の選択的阻害薬(SB203580)により、ENaC mRNA発現は抑制された(SB203580, 10⁻⁵M for 6hrs; α:-14%, β:-16%, γ:-40%, p<0.01 vs Veh; n=4)。【結論】EP4AGによるENaC mRNA発現抑制とAktとSgk1蛋白リン酸化抑制にはPKAと非PKA経路が関与する。非PKA経路によるENaC mRNA発現抑制機序として、MKP-1の誘導に伴うp38経路の抑制が関与する可能性が示唆された。COX-1遺伝子欠失マウスの食塩感受性の原因の一つに、腎臓内でのPGE₂欠乏によるENaCの活性化が関与すると考えられる。

泉 康雄、岩尾 洋

大阪市立大学大学院 医学研究科 分子病態薬理学

【目的】Heat shock protein 70s (Hsp70s) は分子シャペロンとして知られているが、熱や活性酸素に対する生体防御系であるストレスタンパク質としての機能も有する。Hsp70sは動脈硬化病巣で発現が亢進しており、それ故、動脈硬化への関与が示唆されている。本研究では、Hsp70sの中でストレスによって発現誘導されないheat shock cognate protein 70 (Hsc70) の内皮機能への関与について検討した。【方法】1) 血管内皮増殖因子(VEGF: 10 ng/ml) が誘導するヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVECs) の遊走能をTrans well assayにて、血管新生能をtube formation assayにて評価した。さらに、VEGFにより誘導されるAktリン酸化、eNOSリン酸化について、Western blottingにて評価した。次に、Hsp70s阻害薬のKNK437 (100 μM) 前処置による影響について検討した。さらに、Hsc70に対するsiRNA (Hsc70 siRNA: 10 nM)を作製し、その効果について検討した。2) C57BL/6Jマウスに対して下肢虚血モデルを作成し、手術日よりKNK437 (50 μg/g/日)を腹腔内投与し、虚血後の血流回復をレーザードップラーにて測定し、健常側に対する虚血側の血流比 (I/N比) を算出した。さらに、抗CD31抗体を用いて、血管密度を計測した。また、KNK437によるAktリン酸化への影響について調べた。【結果】1) VEGF刺激によって誘導された遊走能および血管新生能は、KNK437前処置により有意に抑制された。また、Aktリン酸化、eNOSリン酸化もKNK437あるいはHsc70 siRNA前処置により抑制された。Hsc70 siRNA前処置により、KNK437と同様にVEGFが誘導する細胞遊走、tube formation、AktおよびeNOSリン酸化は有意に抑制された。さらに、Hsc70 siRNA処置により、PI3Kのタンパク発現が低下していた。2) 虚血5日目のI/N比はコントロール群に比べ、KNK437投与群で45%にまで抑制された。5日目の血管密度もKNK437投与群では有意に減少していた。下肢虚血後の虚血側大腿内転筋でのAktリン酸化は健常側に比して著明に増加しており、KNK437の前投与はこのリン酸化を完全に抑制した。【結論】Hsp70ファミリーの中でも特にHsc70はPI3Kを介してAktの活性を減弱させることで内皮機能を制御している。Hsc70は血管新生に重要な役割を演じている可能性がある。

武藤 明子¹、一色 政志²、西本 光宏²、藤田 敏郎²¹ 琉球大学 大学院 医学研究科 臨床薬理学、² 東京大学 大学院 医学系研究科 腎臓・内分泌内科

【目的】 ミネラルコルチコイド受容体 (MR) 阻害薬エプレレノンは、低用量で血圧非依存的にメタボリックシンドロームモデルラットの血管内皮機能を改善し、またeNOS抑制分子であるcaveolin-1 (cav1) の発現を大動脈組織及び培養血管内皮細胞において低下し、培養内皮細胞のNO産生を増加する事を我々は昨年の本総会で報告した。またエプレレノンは様々な心血管障害を改善することが報告されているが、その機序には不明な点が多い。今回我々はエプレレノンによる内皮機能改善作用の詳細な機序を検討した。

【方法】 エプレレノンによるcav1発現低下とeNOS Ser¹¹⁷⁹リン酸化の関係を明らかにするため、培養ウシ内皮細胞へのcav1過剰発現がeNOS Ser¹¹⁷⁹リン酸化に及ぼす影響を検討した。また機序の検討のため、培養ウシ内皮細胞を各種薬剤 (MRリガンドであるアルドステロン(1x10⁻⁹ M)、MR阻害薬スピロラクトン(1x10⁻⁹, 1x10⁻⁵ M)、NOS阻害剤L-NAME(1x10⁻⁴ M)、NOドナーであるSNP(1x10⁻⁸ M)) を3日間処置しcav1発現を検討した。さらにcav1の転写に影響する転写因子SREBP-1の活性に対するエプレレノンの影響をウエスタンブロットにより検討した。

【成績】 cav1の過剰発現はeNOS Ser¹¹⁷⁹リン酸化を抑制し、cav1発現レベルがeNOS Ser¹¹⁷⁹リン酸化レベルと逆相関することが示唆された。またアルドステロン、スピロラクトンはcav1発現に対して影響を与えず、従ってエプレレノンによるcav1発現低下はMR非依存的作用であることが示唆された。L-NAME、SNPはcav1発現に影響せず、NO自体の作用であることが否定された。またエプレレノン処置は活性化型SREBP-1を増加し、さらに活性化型SREBP分解酵素阻害剤ALLNによる活性化型SREBP-1の増加にエプレレノンの効果は上乘せられなかったことにより、エプレレノンはSREBP-1を活性化することが示唆された。

【結論】 脂肪酸、コレステロール合成を制御する転写因子SREBP-1はcav-1プロモーターに結合し、その発現を負に調節することでも知られている。本研究からエプレレノンは血管内皮においてMR非依存的にSREBP-1の活性を上昇させ、cav-1発現を低下することで、eNOS活性を増強し血管内皮機能改善作用を発揮すると考えられた。

郭 其¹、森 建文^{1,2}、孫 穎¹、大崎 雄介¹、胡 春艶¹、佐藤 博¹、須山 享三³、宮田 敏男⁴、伊藤 貞嘉¹¹ 東北大学 腎高血圧内分泌科、² 東北大学 保健管理センター、³ 仙台大学 体育学部、⁴ 東北大学 創成応用医学研究センター

【目的】 メラミンによる腎障害の原因にはシアヌル酸との化合物による腎尿細管結晶の可能性が示唆されているが未だ不明な点が多い。Methylglyoxal(MGO)などのカルボニル物質は慢性腎臓病で増加し病態進展に関与することが報告されているが、メラミンと化学反応することが知られている。したがって本研究ではメラミンとカルボニル物質の反応による腎障害メカニズムについて検討した。

【方法】 7週齢の雄Sprague Dawley (SD) ラットを1)コントロール(CONT)群、2)1% MGOの経口飲水投与(MGO)群、3)メラミン (400 mg/kg/day) 経口投与(MEL)群、4)MGOとMEL併用 (MGO+MEL) 群および5) MGO+MELにカルボニル物質の消去剤であるピロキサン治療(600mg/kg/day) (B6)群の4群に分けそれぞれ5日間観察した。全ての実験期間中に代謝ケージで飼育し、毎日の24h尿サンプルを採集した。また、実験開始前と最終日にテールカフ法で血圧を測定した。最終日に麻酔下で腎を生理食塩液で灌流後、腎臓を摘出した。腎のPAS染色と免疫染色を行い、糸球体硬化指数(IGS)と腎臓間質線維化指標である間質平滑筋型 α -アクチン (α -SMA) の発現面積を算出した。

【成績】 血圧及びIGSはいずれの群でも有意な差はみられなかった。MGOおよびMEL群はCONT群に比べ有意な尿中アルブミン排泄増加はみられなかったが、MGO+MEL群で増加した。腎皮質及び髄質の α -SMA発現面積はCONT、MGOとMEL 3群の間に有意差は見られなかったが、この3群に比べMGO+MEL群で有意に増大した。MGO+MEL群に比較して、B6群の腎皮質及び髄質の α -SMA発現面積はともに有意に減少した。

【結論】 SDラットにおいてMGOとMELはそれぞれ単独で腎障害が認められない容量でも、両者の併用は尿細管の障害と間質の線維化を誘導した。この腎障害はビタミンB6により改善し、カルボニル物質はメラミン腎障害の病態進行に関与することが示唆された。この腎障害にはアミン-カルボニル化学反応の関与が推測され、カルボニル物質の高い慢性腎臓病でもアミンの存在が腎障害進展メカニズムになり得ることが考えられた。

中村 太志¹、片岡 恵一郎¹、福田 仁也¹、名幸 久仁¹、董 一飛¹、Liu, Lei¹、徳富 芳子¹、
小川 久雄²、光山 勝慶¹

¹ 熊本大学大学院医学薬学研究部 生体機能薬理学、² 熊本大学大学院医学薬学研究部 循環器病態学

【目的】 心血管リモデリングの抑制にアルドステロンブロッカーが有用であることが注目されているが、高血圧治療における位置づけは不明である。(1)我々は食塩感受性高血圧ラットにおけるアルドステロンブロッカーとカルシウム拮抗薬の心血管保護効果を比較し、(2)さらに両薬剤の併用投与の意義について検討した。【方法】 8%食塩含有食で飼育したダール食塩感受性ラットをコントロール群(ベークル投与)、エプレレノン単独群(100mg/kg)、アムロジピン単独群(10mg/kg)、両薬剤併用群(エプレレノン100mg/kg+アムロジピン10mg/kg)に分け、投与7週間後に心血管リモデリング、心機能、血管内皮機能等に対する効果を比較検討した。【成績】 (1)ダールラットは、食塩負荷により著明な低レニン性高血圧を発症したが、エプレレノン投与により血圧はまったく低下せず心肥大も抑制されなかった。一方、アムロジピン投与では50mmHg程度の降圧がみられ、有意に心肥大が抑制された。しかし、エプレレノン投与は、ダールラットの心臓間質のマクロファージ浸潤、心筋間質や冠動脈周囲の繊維化、および冠動脈肥厚をすべて有意に抑制し、その抑制効果は著明な降圧を示したアムロジピンと同程度であった。さらに、エプレレノンは、アセチルコリンによる内皮依存性の血管弛緩反応を有意に改善した。すなわち、エプレレノンは血圧非依存的に、食塩感受性高血圧における心筋リモデリング、冠動脈リモデリング、血管内皮機能障害を改善することがわかった。(2)アムロジピンとエプレレノンの併用投与は、アムロジピン単独群と比べ降圧効果および心肥大抑制効果に差はなかった。しかし、両薬剤併用投与は、心筋でのマクロファージ浸潤、心筋間質や冠動脈周囲の繊維化、心臓拡張機能障害(心エコーによる左室流入血流速比E/Aで測定)を、アムロジピン単独投与よりも有意に改善した。その機序には、ダールラットにおける心臓でのスーパーオキシド産生増加、MCP-1およびTGF- β 1の発現増加が両薬剤併用投与により相加的に抑制されることが関与していた。また、両薬剤併用投与は、各単独投与と比べ血管内皮機能障害をさらに改善し、その機序としてeNOSリン酸化を介するNO産生の増強、NADPHオキシダーゼ由来スーパーオキシドの減少作用の増強が関与していた。【結論】 (1)エプレレノンは、ダールラットにおける心臓間質の炎症および繊維化、冠動脈リモデリング、血管内皮機能障害を血圧非依存的に抑制し、その効果は著明な降圧を示したアムロジピンと同程度であった。(2)エプレレノンとアムロジピンの併用療法は、心臓の酸化ストレス、MCP-1やTGF- β 1の発現を相加的に抑制し、また血管eNOSリン酸化を介するNO産生を増強することによりダールラットの心血管リモデリング、心機能、血管内皮障害を相加的に改善することが示された。両薬剤の併用療法は低レニン性食塩感受性高血圧の心血管合併症に有用な治療戦略と考える。

松田 晋¹、梅本 誠治²、吉野 敬子¹、中島 忠亮¹、伊藤 真一³、青木 浩樹⁴、吉村 耕一⁵、
村田 智昭⁶、松崎 益徳¹

¹ 山口大学大学院 医学系研究科 器官病態内科学、² 山口大学 臨床試験支援センター、³ 山口県済生会下関総合病院、

⁴ 久留米大学循環器病研究所、⁵ 山口大学 分子脈管病態学、⁶ 山口大学 総合科学実験センター

＜目的＞アンジオテンシンII (ATII) は心筋の酸化ストレスを増加させ、心肥大を促進させて心不全を惹起する。一方Jun NH2-terminal Kinase2 (JNK2)の発現は酸化ストレスに依存しており、Toll-like receptor 4(TLR 4)はJNK2の発現を促進させるとともに、心不全の病態に関与することが報告されている。しかし、AT IIにより増加した酸化ストレスによるJNK 2の発現とTLR4、心機能の関係は明らかではない。そこで今回我々はATII負荷高血圧において、心筋におけるTLR 4の酸化ストレスとJNK2ならびに心機能への影響について検討を行った。＜方法＞wild-typeマウス(WT)とTLR4欠損マウス(TLR4^{lps-d})にATIIまたはNEを2週間Osmotic minipumpを用いて持続皮下投与を行った。薬剤投与2週間後、経胸壁心エコーにて、左室壁厚(心室中隔、後壁)、左室拡張末期径(LVEDd)、左室内径短縮率(%FS)及び左室流入血流速波形(TMf)を計測した後、心重量を測定した。また共焦点レーザー顕微鏡を用いてdye hydroethidine(DHE)染色を行った凍結心筋組織におけるsuperoxide含量を画像解析にて測定した。さらに心筋におけるJNK2, ERKの発現をWestern blot法、MCP-1の発現を免疫染色法にて測定した。＜成績＞WTとTLR4^{lps-d}マウスともに薬剤投与前の血圧と心機能に差はなかった。ATII及びNE負荷により、全研究期間を通じてWTとTLR4^{lps-d}マウスともに収縮期血圧は同等に上昇した。経胸壁心エコーで求めたLVEDdは薬剤投与前後で両群に有意差はなかった。さらにWTマウスにおいて、AII負荷により左室壁厚は増加し、%FS及びTMfから求めたE/A比は低下した。一方TLR4^{lps-d}マウスでは、ATII負荷はこれらの指標にほとんど影響を及ぼさなかった。さらにWTマウス心筋において、コントロールマウスと比較してATIIはsuperoxide含量を5倍増加させたが、TLR4^{lps-d}マウスではsuperoxide 含量は2倍しか増加しなかった。さらにWTにおいて、ATIIは心筋におけるJNK 2の発現を2.5倍、MCP-1の発現を2倍それぞれ増加させたが、ERKには変化なく、TLR4^{lps-d}マウスではこれらの発現はコントロールマウスと差がなかった。一方、NE負荷ではWTあるいはTLR4^{lps-d}マウスともにこれらの指標に有意な差は認めなかった。＜結論＞ATII負荷高血圧において、TLR4は酸化ストレスを増加させてJNK2を活性化し、炎症を惹起して心機能を低下させることが示唆された。

中岡 幹彦、金井 恵理、的場 聖明、木股 正樹、中村 英夫、星野 温彦、片村 真紀、平海 良美、
松原 弘明

京都府立医科大学 大学院 循環器・腎臓内科

〔背景〕交感神経は高血圧症でしばしば亢進し、心不全など臓器合併症の進展を促す。一方最近、ヒトの不全心で、生体の恒常性維持に働く自食のメカニズム“オートファジー”が観察されることがわかってきた。しかし、その病因における役割はよくわかっていない。〔目的〕交感神経系の神経伝達物質であるノルエピネフリンが心筋オートファジーに及ぼす影響を検討し、心筋障害の進展における役割を明らかにすることを目的とする。〔方法〕In vivoでは、C67/BL6 miceに、Osmotic pumpを用いて15mg/kg/dayのノルエピネフリンを二週間持続投与し、心エコーで心機能を、Monodansylcadaverine(MDC)染色とZ-stacsを用いて蛍光顕微鏡下に心筋オートファジーを評価した。In vitroでは、オートファゴゾームの表面にあるMicrotubule-associated protein light chain(LC3)を検出するべく、遺伝子工学的に作製したGFP-LC3をラット培養心筋細胞に導入し、蛍光顕微鏡下にオートファジーを評価した。また、抗LC3抗体を用いてWestern blottingを施行した。心筋アポトーシスの評価はTUNEL法とAnnexin Vのフローサイトメトリーで行った。さらに、RNA interference (RNAi)を用いたAutophagy-related gene 5(ATG5)のknock downや3-methyladenine (3MA)でオートファジーの抑制実験を行った。〔結果〕In vivoにおいて、ノルエピネフリンはマウスの心収縮能を有意に低下させ、心筋内のMDC陽性率(% surface of MDC fluorescence)を増加させた($0.3 \pm 0.06\% \rightarrow 2.1 \pm 0.28\%$)。In vitroでは、ノルエピネフリンは2時間をピークに、心筋細胞内のオートファゴゾームを増加し($10 \pm 2.6\% \rightarrow 38 \pm 4.7\%$)、同時にLC3の発現を亢進した。オートファゴゾームの増加は、オートファジーの最終ステップを抑えるChloroquineやBafilomycin A1でさらに増強し(それぞれ $44 \pm 5.3\%$ 、 $45 \pm 3.2\%$)、ノルエピネフリンはオートファジーの流れ-Autophagic Fluxを刺激することを示した。アポトーシスの評価では、ノルエピネフリンは刺激後24時間でTUNEL陽性細胞を $8 \pm 1.5\%$ から $41 \pm 4.5\%$ に増加し、またAnnexin Vのフローサイトメトリーでも有意に陽性細胞を増加した。このアポトーシス誘導効果は、同時にRNAiによるATG5のknock downや3MAでオートファジーを抑制すると、さらに増強した。〔結論〕ノルエピネフリンはIn vivo、In vitroの両方において心筋オートファジーを誘導した。オートファジーを抑制すると心筋アポトーシスがさらに増強したことから、ノルエピネフリンによる心筋オートファジーは心保護的に働くことが示唆された。

長洲 一、佐藤 稔、桑原 篤憲、作田 健夫、依光 大祐、浪越 為八、富田 奈留也、佐々木 環、
柏原 直樹

川崎医科大学 内科学(腎)

〔目的〕慢性腎臓病(CKD)の基礎疾患として糖尿病・高血圧・メタボリックシンドロームなどが増加している。その共通病態の一つに交感神経活性の亢進があり、CKDにおける血圧上昇の原因となる。腎交感神経活性の上昇は、血圧依存性・非依存性に腎障害進展因子となる。また、腎臓局所に障害を起こすと中枢性交感神経の亢進が生じることから、腎交感神経活性と全身交感神経活性とは密接な関係にある事が示されている。しかしながら、交感神経系制御による腎保護効果は十分検討されていない。今回、交感神経活性亢進高血圧モデルであるDahl食塩感受性(DS)ラットに対して片腎摘出後に除神経を行い、その腎保護効果の有無を検討した。〔方法〕7週齢雄性DSラットに対して右片腎摘出を行った。2週間後に左腎除神経を行い(RDNX群 n=10)、6週間高塩食にて飼育し、除神経を行わなかったDSラット(non-DNX群 n=10)と比較した。また、7週齢雄性SDラットから単離した糸球体を使用し、カテコールアミンによる活性酸素産生経路の検討も行った。〔成績〕高塩食飼育にて血圧は両群共に有意に上昇したが、両群に有意差を認めなかった。尿中ノルアドレナリン排泄量は両群に有意差を認めなかったが、腎組織ノルアドレナリン含有量はnon-DNX群に比較しRDNX群で著減していた。RDNX群はnon-DNX群に比較して尿中蛋白排泄量は有意に減少し、血清クレアチニン値も有意に低値であり、糸球体硬化病変も有意に改善していた。糸球体におけるNAD(P)H Oxidase由来の活性酸素産生はnon-DNX群に比較しRDNX群で有意に抑制されていた。NAD(P)H oxidaseのcomportmentのp47phox、p67phoxのmRNA発現、Rac1の蛋白発現量はnon-DNX群に比較しRDNX群で有意に抑制されていた。Ex vivoで単離糸球体へ $\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ -agonistを投与したところ、 $\alpha 1$ 、 $\beta 2$ -agonist投与ではNAD(P)H oxidase活性変化は認められなかったが、 $\beta 1$ -agonist投与により有意にNAD(P)H oxidase活性の上昇が確認できた。〔結論〕腎神経切除により局所の交感神経活性は抑制され、糸球体酸化ストレスの軽減、硬化病変の抑制を認めた。また、交感神経活性の上昇は $\beta 1$ アドレナリン受容体を介して糸球体内の酸化ストレス亢進をきたすことが示唆された。Dahl食塩感受性ラットに対する除神経は、NAD(P)H Oxidase活性の抑制を介し腎保護作用を有する事が確認された。

森 建文^{1,2}、長澤 将¹、大崎 雄介¹、郭 其¹、米城 淑美¹、中道 崇¹、細谷 拓真¹、井上 英行¹、
胡 春艶¹、江 悦¹、佐藤 博¹、伊藤 貞嘉¹

¹ 東北大学 腎高血圧内分泌科、² 東北大学 保健管理センター

【緒言】慢性腎臓病においてアルブミン尿の出現は早期診断のために重要な所見であるとともに脳心血管病のリスクが増加する指標であるが、糖尿病や高血圧性腎障害では早期に傍髄質および髄質外層（傍髄質）障害が認められる。しかしながらアルブミン尿と傍髄質障害の関連については明らかになっていない。本研究ではアルブミン尿が脳血管障害とともに高血圧性傍髄質障害の指標になっているかを検討した。【方法】実験1:6週齢の脳卒中易発症高血圧自然発症ラット(SHR-SP)に4%食塩食を与え、脳卒中がみられる直前の12週齢まで観察した。週一回、尿を代謝ケージで回収し、血圧をテールカフ法で測定した。12週齢で尿中アルブミン排泄量(UAE)が5mg/日以上以上の群とそれ未満の群に分け、脳腎の組織標本から脳血管障害、糸球体障害、糸球体前血管および尿細管間質障害について検討した。さらに酸化ストレスおよび炎症の関与を検討するためにTGF- β 、8-OHdGおよびMCP-1の免疫染色を行った。実験2:別の9週齢SHR-SPに4%食塩食下にnifedipineを(80mg/kg/day)を脳卒中がみられる直前の2週間経口投与し、脳腎障害を上記試験と同様にコントロール群と比較した。また腎髄質外層のTGF- β およびMCP-1のmRNA発現をリアルタイムPCRで検討した。【結果】実験1においてUAEが5mg/日以上以上の群ではそれ未満の群に比べ収縮期血圧および皮質糸球体障害に差はなく傍髄質糸球体、傍髄質糸球体輸入細動脈および髄質外層間質の障害が増大した。また5mg/日以上以上の群では傍髄質の尿細管を中心に8-OHdG、MCP-1 およびTGF- β の発現が増加しており、周囲の間質にED-1陽性細胞の増加と α -smooth muscle actin (α SMA)発現の増加が認められた。この時、脳動脈穿通枝の血管障害も伴っていた。実験2でnifedipine群はcontrol群に比べ有意に収縮期血圧が低下し、尿中アルブミン排泄の上昇がほぼ完全に抑制された。この時、傍髄質の糸球体輸入細動脈障害、腎髄質外層の尿細管障害および間質の線維化は有意に抑制され、同部のMCP-1 およびTGF- β mRNA発現も減少していた。【結論】本研究ではアルブミン尿が酸化ストレスや炎症を伴って傍髄質障害に関連しnifedipineによる降圧でアルブミン尿の減少とともに傍髄質障害を改善したことから、高血圧性腎障害においてアルブミン尿は傍髄質障害の指標になることが示唆された。また脳卒中のみられる直前の12週齢では共にアルブミン尿と脳血管障害に関連があり、脳動脈穿通枝と傍髄質糸球体の輸入細動脈間にはStrain vesselとして構造および機能的関連があることが推測された。

池田 和也¹、福田 昇^{1,3}、遠藤 守人²、山元 智衣³、上野 高浩¹、松本 紘一¹

¹ 日本大学 医学部 内科学系 腎臓高血圧内分泌内科、² 八戸大学人間健康学部、³ 日本大学大学院総合科学研究科生命科学

【目的】我々は高血圧ラット(SHR)由来血管平滑筋細胞(VSMC)はAng IIを産生し、過剰増殖を示し、補体C3が転写因子KLF-5を介してVSMCを合成型形質に変換している事を認めた。そこで補体C3が免疫系と独立して、ペプチドとして、高血圧症におけるVSMCや腎メサンジウム細胞を合成型にし、過剰な増殖やAng II産生に関わっている可能性がある。今回、高血圧症性心血管腎臓病における補体C3の役割を検討した。【方法】In vitroの実験として4週齢WKY及びSHR胸部大動脈由来VSMC、腎皮質 由来MCを単離し、継代培養した。細胞増殖は5%血清での細胞数の増加、基礎のDNA生合成はBrdUの取り込みで評価した。収縮型形質マーカー SM22a、合成型形質マーカー Osteopontin 及びMatrix Gla mRNA発現を評価した。無血清培養VSMCの上澄、細胞抽出物をSep-Packカラムで精製し、Ang IIをRIAにて測定した。内因性C3の抑制方法としてpre-pro C3に対するアンチセンスODNまたはC3a受容体拮抗剤(SB290157)を24時間投与し、C3の関与を検討した。In vivoの実験としてWKY/Izm、SHR/Izm、SHR-SP/IzmにALZET浸透圧ポンプを用いてSB290157 (60 mg/kg/day)を2週間投与。収縮期血圧、体重を前、7、14、21日目に測定。21日目にBrdU 40 mg/ratを3日間腹腔内投与、大動脈、腎臓でBrdUの免疫染色を行った。【成績】Pre-pro C3に対するアンチセンスODNはSHR由来VSMCの増殖を抑制した。C3a受容体拮抗剤はSHR由来VSMC及びMCの増殖を抑制した。SB290157はSHR由来VSMCの合成型形質マーカー Osteopontin 及びMatrix Gla mRNA発現を抑制し、収縮型形質マーカー SM22a mRNA発現を増加した。SB290157はSHR由来VSMCで増加したKLF-5 mRNA発現を抑制した。SB290157はSHR由来VSMCで増加したAng II産生を抑制した。In vivoでSHRにSB290157を全身投与すると、血圧は下降しなかったが、腎臓の増殖を抑制した。【結論】補体C3は免疫系とは独立して、間葉系細胞を合成型形質に変換するペプチドとして高血圧症に伴う心血管リモデリング、腎硬化症の発症因子として関与していると考えられた。

山崎 秀憲、供田 文宏、小池 勤、劉 和幸、大原 麻衣子、廣瀬 雅代、絹野 裕之、鍵谷 聡志、井上 博

富山大学 医学部 第2内科

【目的】近年、高尿酸血症は、高血圧や心血管系疾患の危険因子になることが注目されている。高血圧では高率に高尿酸血症を合併するが、本症での高尿酸血症の循環動態や心血管系の構造に及ぼす影響に関しては、不明な点が多く、その発症機序の違いによる特徴も明らかではない。今回、本態性高血圧患者において、高尿酸血症の合併例での循環動態と心血管系の構造を調べ、尿酸産生亢進型と尿酸排泄低下型で比較検討した。【方法】蛋白尿が陰性（0.3 g/day未満）でクレアチニン・クリアランス（Ccr）が ≥ 60 mL/min以上の未治療本態性高血圧患者196名（男/女=115/81、平均年齢 54 ± 11 歳）を対象とした。外来にて採血検査、一日蓄尿及び24時間の血圧記録を施行した。次に、左室重量係数（LVMI）、総頸動脈内中膜厚（IMT）をそれぞれ心エコー、頸動脈エコーから求めた。【成績】血清尿酸値が ≥ 6.0 mg/dL未満の尿酸正常（N）群は104例、 ≥ 6.0 mg/dL以上の高尿酸血症（H）群は92例、H群のなかで尿中尿酸排泄量（Uua） 0.48 mg/kg/hr以上かつ尿酸クリアランス（Cua） 6.2 mL/min以上の尿酸産生亢進（S）群は33例、Uua 0.48 mg/kg/hr未満かつCua 6.2 mL/min未満の尿酸排泄低下（E）群は58例、混合型は1例であった。24時間血圧は、S群とE群でともにN群に比し高値（ 139 ± 2 in N群、 145 ± 3 in S群、 145 ± 2 mmHg in E群）であったが、脈拍は3群間で差を認めなかった。血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度は3群間で差はなかった。一方、血中アディポネクチンはS群とE群でN群に比べて低く、血漿アンジオテンシン変換酵素活性、血中インスリン濃度とhomeostasis model assessment（HOMA）indexはS群とE群で上昇していたが、これらの指標はS群とE群では差はなかった。尿中アルブミン排泄量、LVMIおよびIMTは、S群とE群でともにN群に比し大であったが、S群とE群では差がなかった（ 19.4 ± 1.9 , 116 ± 3 , 0.77 ± 0.02 in N群、 32.7 ± 8.5 , 140 ± 6 , 0.87 ± 0.04 in S群、 33.6 ± 7.8 mg/day, 128 ± 5 g/m², 0.85 ± 0.03 mm in E群）。また、全例では、血中尿酸値は、24時間血圧、尿中アルブミン排泄量およびLVMIと正の相関関係（ $r = 0.20, 0.16, 0.18$ ）を認めた。【結論】高尿酸血症を合併する本態性高血圧患者では、持続性の血圧上昇とともにアルブミン尿、左室肥大および内頸動脈の壁肥厚の進展を認めたが、その程度には尿酸産生亢進型と尿酸排泄低下型で違いはなかった。高尿酸血症の合併例での危険因子の集積の背景には、インスリン抵抗性と血管内皮障害があるものと思われた。

星出 聡、島田 和幸、菊尾 七臣

自治医科大学 循環器内科

【目的】夜間血圧レベルや血圧変動は臓器障害や心血管イベントとの関連が報告されている。夜間血圧レベルを規定する因子としては様々な要因があるが、その一つとして夜間睡眠の質があげられる、そしてそれは夜間血圧レベルだけでなく血圧変動も規定している可能性がある。今回、睡眠の質、夜間血圧レベル、血圧変動及び臓器障害との関連を検討した。【方法】対象者は、心血管疾患の危険因子（高血圧、脂質代謝異常、糖尿病、喫煙、肥満）を1つ以上もつ降圧薬は未服用者の外来通院患者103人（平均年齢 61 ± 14 歳、男性48%）。全患者において、アクチグラフィが付随した24時間血圧計を施行した。患者アンケート、アクチグラフィをもとに就寝時間、起床時間を決定し、覚醒時、睡眠時血圧を定義し、血圧変動は各時間帯の標準偏差（SD）を使用した。覚醒時のアクチグラフィの総和を覚醒時活動度、睡眠時のアクチグラフィの総和を夜間睡眠の質として評価した。また頭部MRIにて無症候性ラクナ梗塞を評価した。【成績】夜間収縮期血圧（SBP）は、年齢（ $r = 0.41$, $P < 0.001$ ）、夜間睡眠の質（ $r = 0.29$, $P < 0.01$ ）及び夜間睡眠の質と覚醒活動度の比（ $r = 0.36$, $P < 0.001$ ）とは正の相関を認め、覚醒時活動度と負の相関を認めた（ $r = -0.29$, $P < 0.01$ ）。夜間SBPのSDは、年齢（ $r = 0.40$, $P < 0.001$ ）、夜間睡眠の質（ $r = 0.33$, $P < 0.001$ ）及び夜間睡眠の質と覚醒活動度の比（ $r = 0.37$, $P < 0.001$ ）と相関を認めた。これらの関係は年齢で補正しても、夜間SBPは夜間睡眠の質（ $r = 0.19$, $P = 0.054$ ）と正の相関の傾向を認め、夜間睡眠の質と覚醒活動度の比（ $r = 0.23$, $P < 0.05$ ）とは正の相関を認めた。夜間SDについても、夜間睡眠の質（ $r = 0.24$, $P < 0.05$ ）及び夜間睡眠の質と覚醒活動度の比（ $r = 0.24$, $p < 0.05$ ）と相関を認めたままであった。夜間SBP及びSDを2分位し4群に分類したところ、夜間SBPとSDの両者が上位の群は他群に比べ有意に無症候性脳梗塞の数が多かった（3.0 vs. 1.3/人, $p < 0.05$ ）。重回帰分析にて、夜間SBP上位群とSD上位群の無症候性脳梗塞に対する相乗効果を検討したところ、各々の群に独立して有意であった（ $P = 0.045$ ）。【結論】アクチグラフィで評価した睡眠の質は、睡眠時血圧と血圧変動に関連をしていた。また、睡眠時血圧および血圧変動が高値の集団において無症候性脳梗塞の進行を認めた。睡眠の質の改善は、夜間血圧レベルや血圧変動を低下させ臓器障害の進行を抑制するかもしれない。

若松 良斉、武田 裕、山本 浩司、杉浦 知範、山下 純世、土肥 靖明、木村 玄次郎

名古屋市立大学 医学部 心臓・腎高血圧内科学

【目的】早朝高血圧は予後や臓器合併症と関連する可能性が指摘されているが、その発生機序は解明されていない。我々は早朝高血圧が、循環の自律的制御の変調に関連して生ずるとの仮説に基づき、unloaded pedaling時の循環応答と早朝高血圧の関連を検討した。【方法】対象は本態性高血圧症を有する14名(男性7名・女性7名;年齢は 55 ± 16 歳)。自由行動下24時間血圧計測(ABPM、計測は30分毎)ならびに自転車エルゴメータによるunloaded pedaling(0W×3分間)時の血圧・心拍数・酸素運搬量の変化を評価した。【成績】24時間平均血圧値は $143 \pm 22/91 \pm 18$ mmHgで、起床前2時間・後2時間の平均血圧値はそれぞれ $132 \pm 23/88 \pm 20$ mmHg・ $145 \pm 20/94 \pm 16$ mmHgであった。また、unloaded pedalingにより、血圧は $140 \pm 22/87 \pm 17$ mmHgから $167 \pm 25/100 \pm 17$ mmHg、心拍数は 81 ± 15 拍/分から 91 ± 19 拍/分、酸素運搬量は 0.21 ± 0.06 l/分から 0.37 ± 0.07 l/分($p=0.001$)に上昇した。起床前2時間の収縮期血圧と起床後2時間のそれとの比(起床前後収縮期血圧比)とunloaded pedalingによる収縮期血圧・心拍数・酸素摂取量の変化率の間には、有意な相関が認められた(それぞれ $r=0.62$ ・ $p=0.019$; $r=0.60$ ・ $p=0.001$; $r=0.73$ ・ $p=0.003$)。【結論】起床後の血圧上昇が大きいほど、unloaded pedaling時の血圧・心拍数・酸素運搬量の上昇も大きいことが観察された。一般にunloaded pedalingでは軽度の心拍量増加、全身血管抵抗の低下が観察され血圧上昇はわずかであるが、早朝高血圧を呈する患者ではunloaded pedalingに対して過大な循環機能の変動を来することが示された。サージ型の早朝高血圧の発症には動的負荷に対する昇圧反応亢進の関与が推測される。

富山 博史、松本 知沙、小平 真理、山田 治広、吉田 雅伸、椎名 一紀、山科 章

東京医科大学 第二内科

【目的】慢性腎症発症(CKD)は新たな心血管疾患発症の危険因子として注目されており、その発症・進展予防は重要である。動脈の硬さ亢進は心血管疾患発症の独立したリスクとされるが、その機序のひとつに大血管のクッション作用減弱による圧脈動の直接伝播に伴う脳や腎臓など血液灌流の豊富な臓器での微小血管障害が提唱されている。しかし、CKD発症・進展への動脈の硬さの関与は十分明らかでない。本断面研究は、明らかな腎機能障害を有さない職域集団にて脈波速度で反映される動脈の硬さ亢進が腎機能障害進展およびCKD発症に関連するかを5年以上の追跡研究にて検討した。【方法】職域健診集団において健康診査実施時に上腕一足首間脈波速度(baPWV)測定および血液・尿生化学検査を実施し推定糸球体ろ過率(eGFR)を算出した。5-6年の経過観察後、再度同様の検査を実施した。【成績】2002年度健診受診2354例のうち2175例において平均5.8年の追跡が可能であった。このうち、良好なbaPWVが得られ観察開始時にCKD(GFR60 ml/min per 1.73 m²未満または蛋白尿陽性)を有さない2084例(40±8歳、男性1670例、女性414例)を解析の対象とした。経過観察中にeGFRは 79 ± 10 から 75 ± 12 ml/min per 1.73 m²へ有意に低下し、多変量解析でCKD発症の危険因子(年齢、血圧、血糖、コレステロール、中性脂肪、喫煙、Body mass index、薬物治療、観察開始時eGFR)で補正しても観察開始時baPWVはeGFRの変化と有意な関連を示した($\beta = -0.07$ $p < 0.01$)。経過観察中205例がCKDを発症し、ロジステク解析にて上述のCKD発症の危険因子で補正しても観察開始時baPWVはCKD発症に対して有意なOdds(1.17(1.06 - 1.28), $p < 0.01$)を示した。さらにCKD発症危険因子を一つ以上有する症例($n=1781$)および二つ以上有する症例($n=980$)においても観察開始時baPWVは有意なCKD発症予測指標であった。【結論】明らかな腎機能障害を有さない中年日本人において動脈の硬さ亢進が腎機能障害進展に寄与する独立した因子であることが確認され、この硬さの亢進は全研究対象だけでなく腎機能障害進展のリスクを有する集団においても有意なCKD発症の予測指標となった。動脈の硬さ評価はCKD発症リスクの高い症例の選別に有用と考えられた。

井上 勝次¹、岡山 英樹¹、西村 和久¹、川上 大志¹、永井 啓行¹、鈴木 純¹、大木元 明義¹、大塚 知明¹、齋藤 実²、日浅 豪²、吉井 豊史²、住元 巧²、檜垣 實男¹

¹愛媛大学大学院 病態情報内科学、²喜多医師会病院 循環器内科

【背景】高血圧症例において左室肥大ならびに左室geometryの変化は左室拡張能異常を招来し、さらには心血管イベントの発生と密接な関連があると言われている。ハイレーム2Dスペクトルトラッキング法を用いたストレインレートの評価は肥大心における詳細な左室拡張能評価が可能とした。【目的】本態性高血圧症例において2Dスペクトルトラッキング法を用いたストレインレート解析を行い、正常geometry群と求心性肥大群における異なるmyocardial fiber方向の左室拡張能の相違について検討した。【方法】対象は本態性高血圧群40例（平均年齢60±13歳）である。Ganauらの分類を用い正常geometry群（N群: 22例）と求心性肥大群（C群: 18例）に分類した。超音波心エコー装置はGE社製Vivid 7 Dimensionを用いた。2Dスペクトルトラッキング法を用いた左室拡張能指標として左室長軸方向等容拡張期ストレインレート（LSR_{IVR}）および左室円周方向等容拡張期ストレインレートを算出した。一方左室収縮能指標として左室長軸方向収縮期ピークストレインレート（LSR_{sys}）および左室円周方向収縮期ピークストレインレートを算出した。【結果】両群間に左室駆出分画、左室充満圧指標（E/e'）に有意差は認められなかった（平均左室駆出分画 64%、平均E/e' 14）。円周方向では両群間に収縮・拡張能指標に有意差は認められなかったが、長軸方向ではC群はN群に比し有意に収縮・拡張能指標の低下を認めた（LSR_{sys}: -0.8±0.2 vs -0.9±0.2 sec⁻¹, p= 0.04, LSR_{IVR}: 0.1±0.1 vs 0.3±0.2 sec⁻¹, p= 0.0001）。さらに本対象例においてLSR_{IVR}は左室重量係数と有意な負の相関を認めた（R²= 0.496, p<0.0001）。【結論】左室駆出分画が保たれている高血圧症性求心性肥大心では円周方向に比し長軸方向における左室拡張能異常が高度であり、その重症度は左室重量と密接に関連していた。

中嶋 寛¹、大西 勝也²、栗田 泰郎¹、加藤 真吾³、永田 幹紀³、北川 覚也³、土肥 薫¹、宮原 真敏¹、中村 真潮¹、佐久間 肇³、伊藤 正明¹

¹三重大学 医学部 付属病院 循環器内科、²三重大学大学院臨床検査医学、³三重大学大学院放射線科

【背景】高血圧(HTN)と左室肥大(LVH)を有する患者では、心筋血流予備能(MPR)が低下していることがすでに示されている。しかし、こうした患者における心筋血流異常のtransmural differenceについては十分に解明されていない。

【目的】本研究の目的は薬剤負荷心筋血流MRIを用いて、高血圧および高血圧性左室肥大患者における心筋血流量(MBF)とtransmural differenceの異常をパトック解析により定量評価することである。

【方法】対象は当院において心臓MRIが施行され、虚血性心疾患や心筋症などが否定された122例で、高血圧患者群(HTN; n=83, 男性72%, 66歳±10歳), 高血圧性左室肥大患者群(HTN+LVH; n=18, 男性67%, 67±12歳), 正常血圧群(Control; n=21, 男性67%, 63±10歳)の3群に分けて解析した。安静時および薬剤負荷時心筋血流MRIをパトック解析してMBFとMPRを求め、各群における値を比較した。シネMRIから心筋重量指数(LVMI)を測定し、男性106 g/m²以上、女性80 g/m²以上をLVHと定義した。

【成績】HTN+LVH群における安静時MBF(1.77ml/min/g±1.38)は、HTN群 (1.08 ml/min/g±0.63) およびControl群 (0.93 ml/min/g±0.55) より高かったが、有意差は認められなかった(p=0.12, p=0.06, respectively)。HTN群およびHTN+LVH群におけるMPRはControl群よりも有意に低かった(3.01±1.45, 2.06±1.32, 4.83±2.35, respectively, p<0.01)。一方、HTN+LVH群における心筋心内膜側MPRは、HTN群およびControl群と比較して有意に低値であった(1.95±1.18, 2.89±1.32, 4.56±1.94, respectively, p<0.01)。

【結論】左室肥大を合併する高血圧患者では、左室肥大を合併しない高血圧患者に比べ心内膜側の心筋血流予備能が低下していた。今回の結果から、左室肥大を合併する高血圧患者ではびまん性の心内膜下虚血を生じやすいことが示唆された。

難波 多挙、野村 英生、島津 智子、玉那覇 民子、白井 健、田上 哲也、島津 章、成瀬 光栄

国立病院機構 京都医療センター 内分泌代謝科

【目的】 原発性アルドステロン症 (PA) は従来、高血圧では稀な疾患と考えられてきたが、近年では高血圧患者の約5%～10%程度を占めると報告されている。そのため、common diseaseである高血圧患者からcost/benefitを考慮して、いかに効率的に診断するかが臨床的課題といえる。日本内分泌学会はARR>200によるスクリーニング検査が陽性で、カプトプリル試験 (CCT)、フロセミド立位試験 (FUT)、生理食塩水試験 (SIT) のうち2試験以上の機能確認検査が陽性の場合に「PA暫定診断」としている。しかしながら、スクリーニング陽性例で実施される機能確認検査の診断的意義や適切な実施組み合わせについては一定の見解がない。今回、ARRによるスクリーニング検査が陽性でPAが疑われた高血圧患者および手術あるいは副腎静脈サンプリング (AVS) でPAと確認された症例におけるARRと各機能確認検査との関連および検査実施の適応について検討を行った。【対象と方法】 対象はARR>200からPAが疑われ、CCT (cutoff, ARR (60分、90分) >200)、FUT (cutoff, 120分PRA<2.0ng/ml/h)、SIT (cutoff, 4hPAC>85pg/ml) のうち、少なくとも1種類の機能確認検査を実施した高血圧患者 (n=44) および手術あるいはAVSでPAと確認した症例 (n=22) である。各機能確認検査の陽性率、ARRと各機能確認検査との相関、ARR<1000、ARR≥1000における各機能確認検査の陽性率、3試験実施例 (n=20) における各機能確認検査の陽性率について検討した。【結果】 各機能確認検査の陽性率は、全例 (n=44) での検討ではCCT 83.7%、FUT 96.9%、SIT 54.5%であり、手術あるいはAVSでPAと確認された症例ではCCT 100%、FUT 100%、SIT 46.2%であった。ARR値と各機能確認検査との相関については、ARRとカプトプリル負荷後ARRおよび生理食塩水負荷後PACにて有意な相関を認めた。ARR≥1000の症例ではいずれの機能確認検査も陽性率は極めて高く (CCT 88.9%、FUT 92.3%、SIT 90.9%)、手術あるいはAVSでPAと確認された症例でも同様の傾向を認めた (CCT 100%、FUT 100%、SIT 100%)。3試験実施例の95%が2試験以上陽性で、暫定PAと診断された。【結論】 スクリーニングARR陽性例の多くは機能確認検査も陽性で暫定PAと診断された。ARR≥1000の症例では機能確認検査が省略できる可能性が示唆された。生理食塩水試験の臨床的意義については再検討が必要と考えられた。

佐藤 文俊、森本 玲、工藤 正孝、松田 謙、岩倉 芳倫、村上 治、伊藤 貞嘉

東北大学病院 腎高血圧内分泌科

【目的】 原発性アルドステロン症 (PA) は高血圧症の約5-10%を占め、治療抵抗性高血圧症においてはその頻度が極めて高い。本症に合併が多い脳心血管腎等の臓器障害を未然防ぐためにも、本症の早期診断と適切な治療選択は高血圧を治療する者の責務であると我々は考えている。今回、東北大学病院が医師会等を通じて診療圏の地域連携を中心にPAの早期診断を呼びかけ (一部地域を超えた一般医家・病院からのご紹介もあり)、2007年度と2008年度の2年間に当科外来に紹介されたPA疑い患者中、同一の診断法・基準でPA患者を確定診断した。確定PA患者中、何症例入院となり副腎静脈サンプリング(AVS)を施行してアルドステロン(A)過剰分泌の局在診断を行い、うち何症例手術治療を施行し、何症例薬物治療をしたか、また何症例入院せず外来と紹介元の医療機関との地域連携で経過観察したかを解析することを目的とした。【方法】 宮城県を中心に地域医師会等の勉強会・研究会等を通じて、高血圧患者で、比較的若年者、治療抵抗性・重症高血圧患者、急に血圧コントロールが悪くなった患者、低カリウム血症の患者、または高血圧初診時に血漿アルドステロン濃度(PAC)と血漿レニン活性(PRA)の測定を呼びかけ、降圧剤治療中ならそのまま安静座位10分間採決でPAC(ng/dl)/PRA(ARR)>20、またはPAC>12ng/dlかつPRA<1の場合、メール、電話やFAX等の問い合わせ、および直接紹介いずれも大歓迎として、外来では30分安静臥床後2つの確定診断法を施行し、カプトプリル50mg負荷後もARR>20またはPRA<1、かつACTH250μg負荷後のPAC>20ng/dlをPA確定診断とした。PA確定診断者中、60歳未満の患者、治療抵抗性・重症患者、低カリウム血症患者および強く希望する患者等は比較的積極的に入院・AVSを施行し、A過剰の局在診断後に手術または薬物治療とした。入院を希望しない患者、高齢者、一剤で十分降圧が可能なPA初期患者等は、降圧剤を決定して地域連携で薬物治療し、4～6か月毎に経過観察した。【成績】 2年間にPA疑い患者724症例を紹介した。ただし328例(45%)のPAを確定診断した。入院精査・AVS治療PA患者は204症例であり、外来・地域連携の経過観察治療PA患者は124症例であった。202例(99%)でAVSは成功し、既報に基づいて局在診断し、片側A過剰が80例(40%)、両側A過剰が107例(53%)、A過剰を認めない症例は15例(7%)であった。鏡視下手術治療は両側アプローチを含む90例でありそれ以外は手術待機患者を含めてMRブロッカーを含む薬物治療を続けている (外来経過観察群の軽症者を除いて)。エプレレノン使用PA患者は120例に上った。治療の実際は本学会で詳述する。【結論】 地域連携を利用して2年間で300例以上のPA患者の確定診断が可能であった。

赤堀 宏州¹、辻野 健¹、江角 章¹、若林 可奈¹、合田 亜紀子¹、中尾 伸二¹、内藤 由朗¹、
大塚 美里¹、松本 美佳¹、吉田 千佳子¹、川端 正明¹、坂田 泰史³、山本 一博³、大柳 光正²、
増山 理¹

¹ 兵庫医科大学 循環器内科、² 兵庫医科大学 冠疾患科、³ 大阪大学 循環器内科

【背景】近年リウマチ性の大動脈弁狭窄症は減少傾向にあるがそれをはるかに上回る勢いで加齢変性による大動脈弁狭窄症が急増している。欧米からの報告では、加齢変性による大動脈弁狭窄症の病因は動脈硬化と類似していると考えられている。高血圧も大動脈弁狭窄症の危険因子と考えられているが、高血圧患者において血圧コントロールが大動脈弁狭窄症の進行にどのような影響を及ぼすかは検討されていない。【目的】軽度の大動脈弁狭窄を有する高血圧患者においてJSH2009血圧値分類と大動脈弁狭窄の進行の関連を検討すること。【方法】対象は2005年2月から2007年3月までの間に心エコー検査を受け、大動脈弁口部ピーク血流速2.0 m/s 以上で、6ヶ月以上前にも心エコー検査を受けており、高血圧と診断される患者（降圧薬内服中または収縮期血圧140mmHg以上もしくは拡張期血圧90mmHg 以上）206例とした。機械弁、二尖弁、重症弁逆流は除外した。連続波ドプラ法にて大動脈ピーク血流速（PVm/s）を算出し、各症例においてこれらの指標の増加分を経過日数で除し、365を掛けることにより、年次変化量 ΔPV m/s/yrを求めた。初回心エコー時の収縮期血圧により、JSH2009血圧値分類に従い、患者群を正常血圧群（130mmHg未満）、正常高値血圧群（130～139mmHg）、高血圧群（140mmHg以上）の3群にわけて年次変化量 ΔPV m/s/yrと血圧との関係を検討した。また3群間において他の動脈硬化増悪因子（年齢、性別、BMI、脂質異常の状態、糖尿病、収縮期血圧、スタチンの使用の有無）の頻度についても検討した。【結果】正常血圧群、正常高値血圧群、高血圧群の3群間で年齢、性別、BMI、脂質異常の状態、糖尿病、収縮期血圧、スタチンの使用の有無に差を認めなかった。 ΔPV は血圧が高いほど高値であった（正常血圧群 vs. 正常高値血圧群 vs. 高血圧群: 0.11 ± 0.30 vs. 0.15 ± 0.26 vs. 0.23 ± 0.34 m/s/yr, $p < 0.05$, Kruskal-Wallis test）。【結語】日本の軽症大動脈弁狭窄を有する高血圧患者において、血圧が正常範囲にコントロールされている患者の大動脈弁狭窄の進行はそうでない患者よりも緩やかであった。厳密な血圧コントロールが大動脈弁狭窄症の進行を抑制する可能性が示唆された。

CO2-10

高血圧患者における心内膜側心筋層の収縮能の検討

西村 和久¹、岡山 英樹¹、永井 啓行¹、井上 勝次¹、鈴木 純¹、大木元 明義¹、大塚 知明¹、齋藤 実²、
吉井 豊史²、日浅 豪²、住元 巧²、檜垣 實男²

¹ 愛媛大学大学院 病態情報内科学、² 喜多医師会病院 循環器科

【背景】高血圧心臓の心収縮能評価には、心内膜の計測であるendocardial fractional shortening (eFS)は収縮力を過大評価するためmidwall FSがより正確であるとされている。しかし、midwall FSは簡便に使用できず、これまで心内膜側の収縮能を直接計測することは困難であった。近年開発された2D speckle tracking法を使用することで非侵襲的に心筋局所での機能評価が可能となった。【目的】高血圧心における心内膜側の収縮能と心肥大の関係を2D speckle tracking法を用いて検討すること。方法：心肥大を認めない正常geometry(NG群)20例と求心性心肥大(CH群)26例を合併した高血圧患者 46名(平均年齢 63±12 歳、うち男性29名)と年齢、性別をマッチさせた健常コントロール 24名(C群:平均年齢 62±8歳、うち男性14名)を対象とした。【方法】Vivid 7 Dimension(GE)を用いて経胸壁心エコー図検査を施行した。左室乳頭筋レベルの短軸像を撮像し、EchoPAC PC (GE Healthcare)にて心筋全層(whole layer)および心内膜側(inner layer)のradial strain (RS)を2D speckle tracking法にて求め、心室中隔、前壁中隔、前壁、側壁、後側壁、下壁の計6領域の平均値を算出した。【成績】C群、NG群とCH群の3群間で、endocardial fractional shortening(eFS, $39 \pm 11\%$, $41 \pm 8\%$, $38 \pm 10\%$)に有意差は認められなかった。左室心筋重量係数(LVMI)は、CH群がC群、N群に比較して有意に高値であった($142 \pm 27 \text{ g/m}^2$ vs $86 \pm 20 \text{ g/m}^2$, $85 \pm 13 \text{ g/m}^2$, $P < 0.01$)。心筋全層のRS (RSw)はNG群がCH群に比較し有意に高値であったが($52.9 \pm 21\%$ vs $73 \pm 16\%$, $P < 0.01$)、壁応力(δ)で補正したRSw/ δ は、3群間で有意差は認められなかった。心内膜側RS(RSi)はCH群がC群ならびにNG群に比較し有意に小であった(各々 $38 \pm 17\%$, $69 \pm 21\%$, $79 \pm 17\%$, $P < 0.001$)。壁応力で補正したRSi/ δ も同様にCH群がC群およびNG群に比較し有意に小であった(各々 $0.61 \pm 0.3\%$, $1.06 \pm 0.4\%$, $1.18 \pm 0.5\%$, $P < 0.001$)。RSw/ δ とLVMIには有意な相関は認めなかったが、RSi/ δ とLVMIに有意な負の相関が認められた ($R^2=0.15$, $P=0.01$)。年齢、性、平均血圧、LVEF, LVMI, relative wall thickness, E/e'で多変量解析を行うと、LVMIがRSiを規定する唯一の独立した規定因子であった($\beta=-0.457$, $P < 0.001$)。【結論】高血圧心では肥大が高度になるにしたがって心内膜側の収縮能が低下することが示唆された。

芝宮 拓¹、小原 拓^{1,2}、新木 貴大¹、目時 弘仁³、浅山 敬⁴、菊谷 昌浩¹、大久保 孝義⁴、今井 潤¹、
 J-HOME-Morning 研究グループ

¹ 東北大学大学院 薬学・医学系研究科 臨床薬学講座、² 東北大学病院 薬剤部、³ 東北大学大学院 医学系研究科 遺伝病学講座、

⁴ 東北大学大学院 薬学系研究科 医薬開発構想寄附講座

【目的】家庭血圧が外来血圧よりも臓器障害と強く関連していることが広く知られている。本研究の目的は、本邦の降圧治療中患者において、家庭血圧値およびその変化と心電図上左室肥大改善との関連を縦断的に検討することである。【方法】本研究はJ-HOME (The Japan Home versus Office blood pressure Measurement Evaluation) - Morning研究の一環として行った。対象は日本全国の主治医の下で家庭血圧測定を行っている降圧薬服用中の本態性高血圧患者である。患者の基礎特性、家庭・外来血圧値、服用降圧薬、12誘導心電図などの情報が収集されている。家庭血圧は日本高血圧学会のガイドラインに従い早朝・就寝前の1機会につき1回測定された2週間のそれぞれの平均値を用いた。外来血圧は2回の来院時にそれぞれ2回測定した計4回の平均値を用いた。今回の検討では、研究登録時およびその約1年半後の調査において心電図データが得られ、その間ペースメーカーの植え込みがなく、かつ脚ブロックを有していなかった1226人を解析対象者とした。なお、本研究における心電図上左室肥大はSokolow-Lyon voltage ≥ 35 mmかつまたはCornell voltage duration product ≥ 2440 mm $\times$ msと定義した。【結果】全対象者1226人(登録時の平均年齢は67.4 $\pm$ 10.2歳、女性は57.9%)のうち、登録時に心電図上左室肥大が認められたのは222人(18.1%)であった。この222人中、追跡後に左室肥大が認められなかった対象者(改善群)は110人であった。改善の有無で登録時の性・年齢に有意な差は認められなかったが、改善群において降圧薬治療期間が有意に短く、脳卒中・腎臓病既往の割合が有意に低かった。降圧度は非改善群に比べ改善群において有意に大きかった(改善群 vs. 非改善群、早朝家庭収縮期/拡張期血圧降圧度:-3.5 $\pm$ 11.5/-2.7 $\pm$ 6.4 vs. 1.8 $\pm$ 13.4/0.3 $\pm$ 7.0 mmHg、就寝前家庭血圧降圧度:-2.8 $\pm$ 11.2/-1.9 $\pm$ 7.0 vs. 1.0 $\pm$ 10.8/1.1 $\pm$ 7.0 mmHg、外来血圧降圧度:-5.6 $\pm$ 14.9/-3.0 $\pm$ 8.8 vs. -0.4 $\pm$ 12.0/-0.4 $\pm$ 7.8 mmHg、all $P < 0.05$)。各種降圧度を2種類ずつ同時にモデルに入れた多変量解析において、収縮期血圧、拡張期血圧ともに早朝家庭血圧の降圧度が外来血圧の降圧度よりも有意に左室肥大改善と強く関連していた。また、改善群において、登録時および追跡後早朝家庭収縮期血圧の平均値が有意に低値を示したが、早朝家庭収縮期血圧の降圧度と平均値を同時にモデルに入れた解析においても、降圧度のみが有意に左室肥大改善と関連していた。また、改善群において、追跡期間中に α 遮断薬を追加された割合が有意に高率であった。【結論】本邦の降圧治療中患者において、早朝家庭血圧は外来血圧に比べてより密接に心電図上左室肥大の改善と関連していた。本研究の結果から早朝家庭血圧の適切な管理の重要性が示唆された。

端 孝樹¹、東 幸仁²、曾我 潤子¹、日高 貴之¹、藤井 雄一¹、出井 尚美¹、藤村 憲崇¹、吉栖 正生²、
 木原 康樹¹

¹ 広島大学病院 循環器内科、² 広島大学 心臓血管生理学

【背景】これまでの多くの研究により本態性高血圧症患者においては、血管内皮機能が低下していることが報告されている。今回、我々は、選択的アルドステロンブロッカーであるエプレレノンが本態性高血圧患者の血管内皮機能に与える影響を検討した。【方法】対象は未治療本態性高血圧症患者18例(平均年齢61 $\pm$ 15歳、男性9例、女性9例)とした。エプレレノンを投与前、投与4週後、12週後に血圧、心拍数測定、採血を施行し、内皮依存性血管拡張反応の指標として虚血反応充血後(前腕駆血法で5分間駆血)のflow-mediated vasodilation (FMD)を、また血管内皮非依存性血管拡張の指標としてニトログリセリン(NTG; 75 μ g)舌下による血管拡張反応を血管径自動追跡システム(eTRACKING system)内蔵の超音波にて測定した。また、エプレレノン投与前後における血管内皮前駆細胞(EPC: CD34+/CD133+/CD45low)数をFACS caliberを用いて測定した。【結果】エプレレノン投与4週後に、血圧は、153.8 $\pm$ 14.9/87.9 $\pm$ 10.0mm Hgから135.5 $\pm$ 16.2/80.7 $\pm$ 13.2 mmHg ($p < 0.01$)と有意に低下し、12週後には131.5 $\pm$ 14.3/75.8 $\pm$ 9.8 mmHg ($p < 0.01$)と降圧が維持されていた。脈拍は、エプレレノン投与前後で有意な変化はなかった。FMDは、エプレレノン投与前5.5 $\pm$ 3.2%から4週後10.8 $\pm$ 5.2% ($p < 0.05$)と有意に改善を認め、12週後9.8 $\pm$ 6.0% ($p < 0.05$)も改善効果の持続が認められた。NTGによる拡張反応は、エプレレノン投与前後で同等であった。EPC数は、エプレレノン投与前750.5 $\pm$ 218.3/mlから4週後901.8 $\pm$ 251.1/ml ($p < 0.05$)と有意に上昇した。【結語】エプレレノンは本態性高血圧症患者において、EPC数の増加を介して血管内皮機能異常を選択的に改善することが示唆された。

大田 祐子、土橋 卓也、尾中 宇蘭、宮田 恵里

国立病院機構九州医療センター 高血圧内科

【目的】食塩制限は、高血圧に対する生活習慣の修正の中で最も重要であり、高血圧治療ガイドラインは食塩摂取量6g/日未満を提唱している。今回、24時間家庭蓄尿を10回以上実施した外来高血圧患者に対して、長期的減塩遵守の実態について検討した。【方法】国立病院機構九州医療センター高血圧外来で24時間家庭蓄尿を5年以上の観察期間に10回以上施行した103名（男性44名、女性59名、平均年齢 67 ± 9 歳）を対象とした。24時間蓄尿による尿中食塩排泄量を測定するとともに、随時座位血圧値、背景因子、降圧薬を調査し、食塩排泄量6g/日未満の遵守状況の推移について検討した。【成績】平均観察期間 8.6 ± 1.3 年で24時間家庭蓄尿を平均 11.4 ± 1.3 回施行した103名において、最終蓄尿時の尿中食塩排泄量は、初回蓄尿時に比し有意に減少し（ 8.2 ± 3.1 g/日 vs. 9.6 ± 3.7 g/日, $p<0.01$ ）、最終時の食塩排泄量6g/日未満の遵守率は26.2 %と初回の18.5 %に比し増加した。同様に、最終時の血圧は、初回に比し有意に低下（ $130\pm 14/69\pm 11$ vs. $145\pm 17/86\pm 12$ mmHg, $p<0.01$ ）し、最終時の $140/90$ mmHg未満、 $130/85$ mmHgの降圧達成率は、それぞれ初回に比し増加した（70.8 vs. 39.2 %, 39.6 vs. 13.7 %, $p<0.01$ ）。最終時の体重、総コレステロール値、血糖値、蛋白尿は、初回に比し有意に低下した（ 59.8 ± 10.9 vs. 60.8 ± 10.4 kg, $p<0.01$; 202 ± 29 vs. 210 ± 30 mg/dl, $p<0.05$; 100 ± 15 vs. 106 ± 20 mg/dl, $p<0.01$; 0.46 ± 1.22 vs. 0.24 ± 0.70 g/日, $p=0.06$ ）。また最終時の使用降圧薬数、ARBと利尿薬の使用頻度は、初回時に比し有意に増加した（降圧薬数: 1.9 ± 0.9 vs. 1.2 ± 0.9 , $p<0.01$, ARB: 75.7 vs. 11.7 %, $p<0.01$, 利尿薬: 8.8 vs. 1.9 %, $p<0.05$ ）。期間中の血圧低下を目的変数とした多変量回帰分析では、体重減少と使用降圧薬数増加が有意な説明変数として検出された（ $p<0.01$, $p<0.05$ ）。一方、蛋白尿減少に対しては、血圧低下と体重減少が有意な因子として検出された（ $p<0.01$, $p<0.05$ ）。【結論】定期的な尿中食塩排泄量の測定を行うことにより食塩排泄量の低下がみられたことから、24時間家庭蓄尿は減塩指導の手段として有用であることが示唆された。しかし、ガイドラインが提唱する減塩6g/日未満の遵守はきわめて困難であった。また血圧値が低下し、降圧目標の達成率が増加した要因として、減塩や体重減量など生活習慣修正の指導と降圧薬併用療法の寄与が示唆された。

守永 友希、土橋 卓也、大田 祐子、尾中 宇蘭、宮田 恵里

国立病院機構九州医療センター 高血圧内科

【目的】減塩は高血圧に対する生活習慣修正の基本であるが、その遵守は容易でない。高血圧に限らず生活習慣病予防のために幼児期から適切な食習慣を形成することは極めて重要なことである。本研究では幼児の食塩摂取量とその規定要因について検討した。【方法】2008年4月から2009年3月までの1年間、福岡市早良保健所で3歳児健診を受けた幼児のうち保護者の同意が得られた1424名（男子745名、女子679名）の早朝尿を用いて尿中ナトリウム（Na）、カリウム（K）、クレアチニン（Cr）値を測定した。さらに保護者に対して生活環境や日常の食生活に関するアンケート調査を行い、食塩摂取量との関連について検討した。【成績】対象となった3歳児1424名（身長 93 ± 3 cm、体重 14 ± 2 kg）の尿中Na、K、Crの平均値はそれぞれ 140 ± 67 mEq/l、 67 ± 41 mEq/l、 68 ± 33 mg/dlであった。3歳児の1日尿量は約500mlと推定されていることから、1日Cr排泄量を約300mgと仮定すると、推定Na排泄量（mEq/300mg・Cr）は 75 ± 47 mEq/日（食塩相当4.4 g/日）であった。しかし、排泄量は幅広く分布しており、100 mEq/日以上が336名（23.6%）、200 mEq/日以上が32名（2.2%）に認められた。Na排泄量はK排泄量（ 36 ± 26 mEq/300mg・Cr）と有意な相関を認めた（ $r=0.37$, $p<0.01$ ）。対象児が第1子の場合に比し、第2子以降では推定Na排泄量は有意に多く（ 72 ± 45 vs. 78 ± 49 mEq/日, $P<0.05$ ）、Na/K比も高値を示した（ 2.7 ± 2.2 vs. 3.0 ± 2.7 , $P<0.01$ ）。また毎日間食をする習慣がある群は、そうでない群に比し、推定Na排泄量が多い傾向を示し（ 76 ± 48 vs. 71 ± 44 mEq/日, $P=0.07$ ）、幼児の体格の指標となるカウプ指数が有意に高かった（ 15.8 ± 1.1 vs. 15.6 ± 1.1 , $P<0.01$ ）。さらに果物摂取の頻度に関する分析では、毎日果物を食べる群では、そうでない群と比し、K排泄量が有意に多く（ 39 ± 29 vs. 33 ± 23 mEq/日, $P<0.01$ ）、Na/K比も有意に低かった（ 2.6 ± 2.0 vs. 3.2 ± 2.7 , $P<0.01$ ）。【結論】3歳児の食塩摂取量は広範囲に分布しており、摂取過剰と考えられる者も少なからず認められた。食塩摂取に関連する因子として年上の兄弟の存在や間食の習慣などが挙げられたこと、果物を多く摂取する群ではK摂取量の増加とNa/K比の低下がみられたことより家族構成や食生活に対する親の意識などがNa、K摂取量に影響することが示唆された。

甲谷 友幸、星出 聡、松井 芳夫、柴崎 誠一、江口 和男、石川 譲治、島田 和幸、菊尾 七臣

自治医科大学 内科学講座 循環器内科学

【目的】習慣的飲酒者が24時間自由行動下血圧や家庭血圧で測定された早朝高血圧に関連することが知られている。また、 α 遮断薬の就寝前投与が早朝高血圧の早朝の降圧に有用であることが示されている。しかし、習慣的飲酒者の早朝高血圧に対する α 遮断薬の就寝前投与の降圧効果については明らかでない。本研究では早朝高血圧に対する就寝前の α 遮断薬の降圧効果を調べたJMS-1研究で、 α 遮断薬投与群に割りつけられた対象者の中で、習慣的飲酒者における α 遮断薬の早朝の降圧効果を調べた。【方法】治療中高血圧患者を対象としたJMS-1研究に参加した611人のうち α 遮断薬投与群に割りつけられた308人を対象とした。早朝血圧が135/85mmHg未満になるように α 遮断薬（ドキサゾシン）を1mgから投与して4mgまで漸増し、カルデナリン4mgの就寝前投与を行っても治療目標に達しない場合 β 遮断薬（アテノロール25mg）を追加し6か月の降圧治療を行った。【成績】対象の平均年齢は70 $\pm$ 9歳、男性が45%であった。習慣的飲酒者では、2.5, 6か月時の降圧目標達成率（早朝血圧<135/85mmHg）が非飲酒者と比較して有意に少なかった（2か月時 19% vs. 34%, $p=0.034$, 5か月時 34% vs. 49%, $p=0.021$, 6か月時 31% vs. 48%, $p=0.008$ ）。観察終了時点で、 α 遮断薬のみでは降圧目標を達成できずに β 遮断薬の追加投与を必要としたものは、必要としないものと比較して高齢で（71 $\pm$ 9 vs. 68 $\pm$ 9歳）、飲酒者が多く（39% vs. 25%）ベースライン時の早朝血圧（156 $\pm$ 13 vs. 146 $\pm$ 11歳）、診察室血圧が高かった（159 $\pm$ 18 vs. 151 $\pm$ 16歳）。これらの有意な因子を補正した多変量解析でも習慣的飲酒者は β 遮断薬の追加投与を必要とする群の有意な独立した規定因子であった（オッズ比2.54, 95% 信頼区間1.21-5.32, $p=0.014$ ）。【結論】習慣的飲酒者では α 遮断薬による降圧効果が不良であった。飲酒者の早朝の交感神経活性の亢進が非飲酒者と比べて α 遮断薬で十分に抑制されなかったことが一因かもしれない。

橋本 朋子、石藤 智子、大和田 雅彦、菅原 隆、川村 実

岩手県立中央病院総合内科

【目的】簡便でしかも正確に食塩摂取量を評価できる方法がないことが食塩制限指導を困難にしている。我々は起床後第2尿法による食塩摂取量評価法（川崎法）が健常者のみならず高血圧患者にもその有力な方法であることを報告している（Hypertens Res 2006;29:397）。川崎法は起床排尿後2番目尿を採取する方法であるが、この2番目尿を採取するまでの姿勢についての指示が目下明確となっていない。そこで今回我々は食塩制限下の入院患者での2番目尿採取までの姿勢がスポット尿法による食塩摂取量評価への影響について検討した。

【方法】対象は日常生活が自立しており、生活習慣改善目的にて入院した高血圧を有する患者であった。入院中の降圧薬内服状況は不変であり、食塩摂取量は一日7グラムとした。入院1週目に24時間蓄尿を実施して、実測クレアチニン（cre）値と予測cre値の比が $\pm 30\%$ 以内であり、ナトリウム排泄量が170 mEq以下を蓄尿正確かつ食事摂取正確者として以後の姿勢の影響についての検討を実施した。朝6時排尿後8時排尿（2番目尿）を安静臥位のみ下、座位のみ下と、座位（1時間）と立位（1時間）との生活行動下の3日間で採取した。スポット尿中のナトリウムとクレアチニン濃度を測定し、性、年齢と体重の因子によって川崎らの方法（Clin Exp Pharmacol physiol 20: 7-14, 1993）に従って一日尿中ナトリウム排泄量を計算し、その食塩換算値を一日食塩摂取量とした。値は平均 $\pm$ 標準偏差であった。

【結果】96名（男性52名）からの結果が得られ、年齢は59 $\pm$ 14歳、身長は160 $\pm$ 9cm、BMIは25.0 $\pm$ 4.4kg/m²であった。24時間蓄尿から得られた一日食塩摂取量は6.4 $\pm$ 1.5グラムであった。川崎法から得られた一日食塩摂取量は臥位のみ下、座位のみ下、座位と立位との生活行動下ではそれぞれ10.9 $\pm$ 2.5グラム、7.5 $\pm$ 2.1グラム、6.4 $\pm$ 1.8グラムであり、姿勢によって食塩摂取量の値が変化することが判明した。臥位下では過大評価となることが判明した。座位と立位との生活行動下での姿勢での食塩摂取量が24時間蓄尿と最も一致した。

【結論】今回の検討により2番目尿までの時間帯での臥床は川崎法による食塩摂取量評価に影響をおよぼすことが明らかとなった。この時間帯の臥位にならないことを指導する必要がある。特に入院患者での場合、ベッドで臥位になりがちとなるので注意を要する。座位のみの生活と座位と立位との生活行動下での川崎法による食塩摂取量評価量の差は1グラム程度であり、採尿までの座位と立位との時間的区別は不要と思われる。外来通院患者の日常生活では通常この時間帯座位と立位の生活をしているので、外来通院者への指導は起床時から外来受診まで臥位にならないで生活していただくという説明で良いと思われる。

等々力 英美¹、大屋 祐輔²、東上里 康司²、仲本 みのり²、佐々木 敏³¹ 琉球大学 医学部 医学科 衛生学公衆衛生学分野、² 琉球大学 医学部 医学科 循環系総合内科学、³ 東京大学大学院 医学系研究科 公共健康医学専攻 疫学保健学講座 社会予防疫学分野

【背景・目的】 DASH食の栄養組成に近い伝統的沖縄型食事パターンを無作為割付により米国人に適用したところ、血圧予防に有効である可能性が示されたが(第31回日本高血圧学会)、ベースラインの食塩摂取量が多い日本人においても同様な結果が得られるか不明であった。

【方法】 対象者は、主に神奈川県、東京都に居住している健康な40歳以上69歳未満の日本人男女である。介入試験に登録した対象者は315名(男性146名、女性169名)であった。平均年齢は52.2歳であった。介入方法は伝統的沖縄食を現代風レシピに改良したチルド食8食分/1週(月～木)、ゴーヤジュース約0.5L/1週(土日)を配送し、食してもらった。これ以外の食事は従来どおりに自由に摂取してもらった。対照群では従来の食事を継続摂取するように指導した。介入前後に食事調査、空腹時採血、24時間蓄尿、1週間の家庭血圧測定を行った。

【成績】 前半介入の結果では、沖縄食介入群で、尿中ナトリウム排泄(-0.9g/日; 95% CI -1.1 ~ -0.6)、体重(-0.3kg; 95% CI -0.5 ~ -0.2)は減少、血圧は低下した(介入前126/78mmHg、収縮期 -4.6mmHg; 95% CI -5.6 ~ -3.4、拡張期 -2.4mmHg; 95% CI -3.1 ~ -1.7)。対照群では、尿中ナトリウム排泄(0.03g/日; 95% CI -0.2 ~ 0.3)、体重(-0.1kg; 95% CI -0.2 ~ 0.03)は変化せず、血圧(介入前124/77mmHg、収縮期 -1.9mmHg; 95% CI -2.9 ~ -0.9、拡張期 -1.1mmHg; 95% CI -1.8 ~ -0.4)は低下した。対照群のこの血圧低下は沖縄食群と比較して有意に小さかった。沖縄食介入群で血中ビタミンC(0.37μg/ml; 95% CI 0.1 ~ 0.7)では増加、対照群では減少した(-0.7μg/ml; 95% CI -1.0 ~ -0.3)。これらの測定項目の変化の各群間の差は有意(p=0.0001 ~ 0.03)であった。介入後における脱落率は13%であった。

【結論および考察】 日本人においても米国人と同様に、伝統的沖縄食事パターンによる介入で血圧の減少が見出された。沖縄食介入群で収縮期および拡張期血圧の減少幅は、同一の介入食を摂取した米国人の結果とほぼ同程度であり、欧米型食事を基礎にして作られたDASH食とは異なる伝統的沖縄型食事が、高血圧を含めた生活習慣病の予防や治療において、食事パターンへの介入が有効な方略となりうると考えられた。

 小黑 亮輔¹、神出 計¹、小久保 喜弘⁴、堀尾 武史²、岩嶋 義雄²、勝谷 友宏⁵、島岡 泉¹、
 Ada Congrains¹、大石 充¹、岡村 智教⁴、宮田 敏行³、河野 雄平²、樂木 宏実¹
¹ 大阪大学大学院 医学系研究科 老年・腎臓内科、² 国立循環器病センター 高血圧腎臓内科、³ 国立循環器病センター 研究所、⁴ 国立循環器病センター 循環器病予防検診部、⁵ 大阪大学大学院 医学系研究科 臨床遺伝子治療学

【目的】 Klotho遺伝子欠損マウスは早期老化症状によく似た表現形を示し、動脈硬化や血管内皮機能障害を有する。東洋人においてKlotho遺伝子の一塩基多型(SNP)と冠動脈疾患との関連が報告されている。我々はKlothoの動脈硬化抑制の機序として、in vitroにおいてKlotho蛋白がH₂O₂で誘導される血管内皮細胞のアポトーシスを抑制すること、Klotho蛋白がTNF-α刺激下の血管内皮細胞でVCAM-1、ICAM-1の発現を抑制すること報告してきた。本研究ではKlotho遺伝子のSNPと全身の動脈硬化の指標とされる頸動脈IMTとの関連を検討する。【方法】 書面による遺伝子解析のインフォームドコンセントが得られ国立循環器病センター高血圧腎臓内科に受診中の高血圧患者853人、および書面による遺伝子解析のインフォームドコンセントが得られた吹田地区住民検診受診者1783人を対象に解析を行った。これらの研究対象者に対してB-mode頸動脈エコーにて総頸動脈内中膜肥厚(IMT)を計測した。IMT≥1.1mm以上をIMT肥厚ありと定義した。遺伝子解析は、プロモーター、全コーディングならびに近傍イントロン領域に対してダイレクト・シーケンシングを行いSNPを同定し、連鎖不平衡(r²>0.5)を考慮しハプロタイプブロックを求めた。その中でマイナー・アレル頻度5%以上を示した4SNP(rs7323281;intron1、rs5644481;exon4、rs3752472;exon3 Pro→Ser、rs650439;intron4)についてTaqMan PCR法にて遺伝子型の決定を行った。【成績】 高血圧患者においてIMT肥厚の頻度をアレル間でχ²乗検定を行ったところ、rs3752472(CC+TC vs. TT: P=0.036)とrs650439(TT vs. TA vs. AA: p=0.024, TT+TA vs. AA: p=0.012)で有意な関連を認め、交絡因子補正後の多重ロジスティック解析においてもrs650439(TT vs. TA vs. AA: p=0.0055, TT+TA vs. AA: p=0.0034)に有意性を認めた。アレル間のIMT値の比較を交絡因子を考慮した共分散分析したところrs650439で多型間のIMT値に有意差を認めた(TT+TA vs. AA: p=0.047)。また一般住民検診者においても同様の解析を施行したところ、多重ロジスティック解析でrs650439(TT vs. TA vs. AA: p=0.042, TT+TA vs. AA: p=0.032)に有意性を認めた。【結論】 Klotho遺伝子のSNP(rs650439)は日本人において頸動脈IMTの肥厚に2つの独立した集団で有意な関連性が認められたことより、動脈硬化形成に関与する可能性が示唆された。

並河 徹¹、安井 菜穂美²、池田 克巳²、奈良 安雄³、家森 幸男⁴¹ 島根大学 医学部 病態病理学、² 武庫川女子大学 薬学部、³ 就実大学 薬学部、⁴ 武庫川女子大学 国際健康開発研究所

【目的】 Asymmetric dimethylarginine (ADMA)は内因性のNO産生酵素阻害物質であり、心血管系の各種の病態に関連することが明らかとなっている。NOが酸化ストレスの制御や血管拡張、腎尿細管機能調節に関与することから、ADMAと食塩感受性との関連が示唆されている。本研究では、タンザニアで行ったボランティア実験をもとに食塩感受性とADMAとの関連について検討した。【方法】 2003年にタンザニアで実施したCARDIAC studyにおいて、25-35歳のアフリカ系男性ボランティア31名を対象とした。すべての参加者から同意書を得、研究プロトコルは武庫川女子大の倫理委員会承認を受けた。食塩負荷実験は加藤ら (Hypertens Res 2002;25:809) の方法によって実施した。エントリー時に血圧測定と血液、尿検体採取を行い、最初の7日間は通常の食事に加えて1日140mEq (8g) のNaClを錠剤やコンソメスプとして服用した。7日目に血圧測定、検体採取を行い、次の7日間は通常の食事に加えて利尿剤 (hydrochlorthiazide 25mg/day) を服用した。利尿剤服用4日目に血圧測定、7日目に血圧測定と検体採取を行った。L-arginine (Arg), ADMAはOPAによるpost-column labeling法を用いHPLCにて測定した。【成績】 食塩負荷7日目と利尿剤投与4日目の平均血圧の差 (Δ MBP) は2峰性の分布を示した。血圧降下の大きかった者 (-7.3 ± 2.7 mmHg, $n=8$) を食塩感受性群 (SS)、その他 (3.4 ± 4.2 mmHg, $n=23$) を非感受性群 (SR) として解析した。SS群はSR群に比べてADMAの基礎値が有意に高かった (SS: 0.57 ± 0.09 μ mol/L, SR: 0.49 ± 0.06 μ mol/L, $p=0.006$) が、食塩負荷、利尿剤投与で値の増減は見られなかった。Arg/ADMA比はSS群で食塩負荷により低下傾向を示し、利尿剤投与で基礎値に戻った。食塩負荷時から利尿剤投与時への変化はSS群で有意に大きかった ($p=0.04$)。Arg/ADMA比の食塩負荷時から利尿剤投与時への変化は Δ MBPと有意な相関を示した ($r=0.53$, $p=0.002$)。多変量回帰分析で Δ MBPに有意な影響を与える独立変数としてArg/ADMA比の変化 (log 利尿剤投与時/食塩負荷時) ($\beta=37.7 \pm 10.2$, $p=0.001$) とADMA基礎値 ($\beta=23.5 \pm 9.3$, $p=0.02$) 血清Cl値の変化 ($\beta=0.9 \pm 0.3$, $p=0.001$) が残ったが、BMI, eGFR、血清Na値の変化は有意な独立変数とはならなかった (adjusted $r^2=0.62$)。【結論】 Arg/ADMA比の変化が食塩感受性と関連することが示唆された。

岸 拓弥、廣岡 良隆、砂川 賢二

九州大学 大学院 医学研究院 循環器内科学

【目的】 メタボリックシンドローム (MetS) においてアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) がインスリン抵抗性改善や血管内皮機能改善作用を有することが報告されている。しかし、MetSにおける心血管病発症の原因となる交感神経活動活性化・動脈圧受容器反射機能異常に対する効果は明らかではない。本研究の目的は、ARBであるtelmisartanが、MetS患者においてARBのclass-effectではない血管内皮機能改善作用や交感神経活動抑制・動脈圧受容器反射機能改善作用を有するか否かを明らかにすることであった。

【方法】 MetS診断基準を満たす高血圧患者で、かつインスリン抵抗性を有する (HOMA-IRが高値でhigh-molecular weight (HMW)-adiponectinが低値) 60名を、栄養指導のみ群 (DIET群、 $n=20$)、栄養指導+telmisartan群 (TLM群、 $n=20$)、栄養指導+candesartan群 (CAN群、 $n=20$) にランダム割付を行い、6ヵ月間治療を行った。また、対象群として、MetS診断基準項目を有さない、年齢を合わせたcontrol群 (CNT群、 $n=10$) を設けた。血管内皮機能として、静脈閉塞プレシスモグラフィ法を用いて算出した前腕血流量および前腕血管抵抗 (forearm vascular resistance; FVR) のアセチルコリン (Ach)・ニトロプルシド動注による変化を測定した。交感神経活動は収縮期血圧変動の周波数解析 (低周波領域成分のnormalized unit; LFnuSBP) で、動脈圧受容器反射 (baroreflex sensitivity; BRS) はspontaneous sequence methodで、それぞれ治療前後で測定した。

【成績】 CNT群に比し、治療前のTLM・CAN・DIET群とも有意に高い平均血圧・心拍数・FVR・LFnuSBPと、低いAchによるFVR低下反応・BRSを認めた。治療後は、TLM・CAN群ともに治療前に比し有意かつ同程度にHOMA-IR低下・血圧低下 (平均血圧: -18 ± 3 mmHg vs -17 ± 2 mmHg, $n=20$ for each, NS) を認めたが、HMW-adiponectinはTLM群でCAN群に比し有意に上昇 (6 ± 2 mg/ml vs 3 ± 2 mg/ml, $n=20$ for each, $P<0.05$) を認めた。FVRはTLM・CAN群ともに治療前より低下したが、その程度およびAchによるFVR改善の程度はTLM群でCAN群に比し有意に大きかった。LFnuSBPはCAN群では治療前後での有意な改善は認められなかったが、TLM群では有意な改善 ($-14 \pm 3\%$, $n=20$, $P<0.01$) を認めた。BRSはTLM・CAN群ともに治療前後で有意な改善を認めたが、その程度もTLM群でCNT群よりも有意に大きかった (7 ± 2 ms/mmHg vs 4 ± 2 ms/mmHg, $n=20$ for each, $P<0.05$)。

【結論】 MetSの高血圧治療において、telmisartanの内服治療はARBのclass-effectではない血管内皮機能改善・交感神経活動抑制・動脈圧受容器反射機能改善を有している。

粟飯原 賢一¹、藤中 雄一¹、木内 美瑞穂¹、吉田 守美子¹、鈴木 麗子²、倉橋 清衛¹、
遠藤 逸朗¹、八木 秀介³、岩瀬 俊³、平田 陽一郎³、赤池 雅史³、佐田 政隆³、松本 俊夫¹

¹ 徳島大学 大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 生体情報内科学、² 徳島大学病院 アンチエイジング医療センター、

³ 徳島大学 大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 循環器内科学

【目的】メタボリックシンドロームは、病的な内臓脂肪の蓄積により種々の炎症性・血栓性のアディポサイトカインの増加と、それらと拮抗するアディポネクチンの低下を来すことが知られており、内臓脂肪蓄積の抑制が心血管イベントの予防につながると思われる。しかしながら、この内臓脂肪蓄積を制御する因子については、これまで十分解明されていない。本研究では内臓脂肪の蓄積に関与する臨床的パラメーターの探索を目的とした。【方法】2008年3月から12月までメタボリックシンドローム検診で徳島大学病院を受診した107名（男性53名、女性54名、平均年齢62+/-11歳）を対象とした。全例に臍部レベルで腹部単純CTを撮影し、脂肪面積解析ソフト・ファットスキャン（東日本技術研究所）を用いて内臓脂肪面積（VFA）を計測した。VFAを体表面積で除したものと心血管リスク因子（血圧・脂質プロファイル・HbA1c・クレアチニン・尿中アルブミン）との相関を多変量解析にて検討した。【成績】体表面積のVFAは女性よりも男性で増大していた（75.2+/-26.2cm²/m² vs 59.3+/-23.6cm²/m², p<0.01）。LDL-Cは正に（係数0.202, p<0.05）、HDL-Cは負に（係数-0.419, p<0.05）VFAと相関していた。また高脂血症の病歴はLDL-CやHDL-Cの測定値と独立してVFA増大に寄与していた（係数11.709, p<0.05）。収縮期血圧値はVFAと有意な相関がなかったが、高血圧症の病歴はVFA増大に関与していた（係数14.803, p<0.05）。尿中アルブミンはCr値に関わらずVFA増大に寄与しており、特に100mg/g・Cr以上の場合、顕著であった（係数0.071, p<0.05）。【結論】内臓脂肪の増大抑制には脂質プロファイルの修正が必要であり、メタボリックシンドロームの構成要素ではないLDL-Cの改善も必要である。高血圧症の発症とアルブミン尿の増加にはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系活性化の関与が大きいことから、RAA系の抑制が内臓脂肪増大を抑制する可能性がある。以上のことから、メタボリックシンドロームの病態進展予防には、ライフスタイルの改善とともに、比較的早期にLDL-C降下薬やRAA系の抑制薬を用いて病態の悪循環を遮断する必要がある。

宗像 正徳^{1,2}、大島 瑞保²、伊藤 貞嘉³、三浦 幸雄¹、亘理町研究 グループ¹

¹ 東北労災病院勤労者予防医療センター、² 東北労災病院高血圧内科、³ 東北大学腎、高血圧、内分泌科

【目的】我々は、一般住民における検討で、正常高値血糖が微量アルブミン尿の独立した危険因子となることを報告した。本研究の目的は、軽度血糖上昇を示した一般住民における微量アルブミン尿発症の機序を明らかにすることである。【対象と方法】対象は宮城県亘理町の特健診において、空腹時血糖が100-120mg/dLまたはHbA1cが5.2-6.0%を呈した軽度血糖上昇者138名である（男性46名、平均年齢59才）。Overnight fastingで来院してもらい、まず上腕一足首脈派伝播速度を測定した。ついで、75g経口ブドウ糖負荷試験をおこない、空腹時、30分、60分、120分に血糖とインスリンを測定した。同時に空腹時採血で、肝機能、腎機能、脂質の計測もおこなった。尿微量アルブミン排泄量（UAE）をスポット尿で測定した。【成績】糖負荷2時間後の血糖が140mg/dL以上群をIGT群（30名）、140mg/dL未満群をNG群（108名）とすると、IGT群では、NGに比べいずれの時間帯でも血糖が高値であったが、両群でUAEに差異を認めなかった（8.1±8.7 vs. 9.2±10.1 mg/gCr）。次に、UAE 10 mg/gCr以上群（MA群；21名）と10mg/gCr未満群（NA群；117名）に分けて検討すると、MA群ではNA群に比べ、収縮期血圧が有意に高い（138±26 vs. 128±17, p<0.05）、血清クレアチニン値が有意に低い（0.62±0.14 vs. 0.69±0.12 mg/dL, p<0.05）、糖負荷30分後のインスリン値が有意に高い（43.9±27.5 vs. 29.5±18.2, μU/mL, p<0.05）値を示した。MA群とNA群の0,30,60,120分の血糖には差異を認めなかった（それぞれ、90.8±6.5 vs. 92.2±9.0 mg/dL, 146.5±21.1 vs. 147.8±30.2 mg/dL, 133.8±34.6 vs. 151.4±48.9 mg/dL, 116.6±24.3 vs. 116.4±32.3 mg/dL）。また、MA群とNA群で年齢、性、BMIに差異を認めなかった。微量アルブミンの有無を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析を行うと、糖負荷30分後のインスリンは有意な説明変数であり（p<0.05）、収縮期血圧は有意傾向（p=0.09）であった。30分後のインスリン値から4分位に分類すると、1分位から3分位まで微量アルブミン尿に差異はみられなかったが、4分位でUAEの有意な増加を認めた。【結論】軽度血糖上昇群における微量アルブミン尿の発生には、インスリン抵抗性によるインスリン過剰分泌が関連している。その機序として、インスリン過剰分泌によりひきおこされる糸球体過剰濾過が関連する可能性が示唆された。

石川 譲治¹、灰本 元²、星出 聡¹、江口 和男¹、島田 和幸¹、菊尾 七臣¹¹自治医科大学 循環器内科、²灰本クリニック

【目的】腹部内臓脂肪の増加がメタボリックシンドロームの病態と関連しているが、腹部内臓／皮下脂肪比と治療抵抗性高血圧の関連を示す報告は少ない。【方法】我々は、いずれかの心血管危険因子を持つ 572名の患者において（男性270名、女性302名）、腹部CTで測定された腹部内臓／皮下脂肪比が診察室血圧もしくは家庭血圧で診断された治療性高血圧（降圧薬を3剤以上内服中にも関わらず診察室血圧>140/90 mmHgもしくは家庭血圧>135/85 mmHg）と関連しているかどうかを検討した。【成績】登録患者の中で、61名（22.6%）の男性、24名の女性（7.9%）患者が治療抵抗性高血圧であった。男性においては、腹部内臓／皮下脂肪比の増加 [1標準偏差（1.69）の上昇のオッズ比 1.69、95%信頼区間1.07-1.91、 $P=0.015$] および習慣性飲酒（オッズ比2.18、95%信頼区間1.07-4.42、 $P=0.031$ ）が、メタボリックシンドロームの存在、血中インスリンレベルとは独立した有意な治療抵抗性高血圧の予測因子であった。しかし、治療抵抗性高血圧の診断基準に利尿薬の使用を含めて同様の解析をした場合、腹部内臓／皮下脂肪比の有意差は消失し（ $P=0.060$ ）、習慣性飲酒（オッズ比4.47、95%信頼区間1.78-11.18、 $P=0.001$ ）および推定糸球体濾過量の低下（オッズ比0.73、95%信頼区間0.58-0.93、 $P=0.011$ ）が治療抵抗性高血圧の予測因子となった。これらの関連を家庭血圧で診断した治療抵抗性高血圧に対して行った場合も上記と同様の結果であったが、習慣性飲酒はその有意な予測因子とはならなかった。女性においては、腹部内臓／皮下脂肪比は、診察室血圧、家庭血圧の両方の治療抵抗性高血圧の予測因子ではなかった。【結論】腹部内臓／皮下脂肪比の増加は、男性における治療抵抗性高血圧のリスクであるが、利尿薬の使用（すなわち体液量の増加）が関連している可能性がある。

松井 芳夫、江口 和男、柴崎 誠一、志水 元洋、石川 譲治、島田 和幸、菊尾 七臣

自治医科大学 医学部 循環器内科

【目的】家庭血圧における早朝と就寝前の血圧差（ME差）は、降圧薬治療中の高血圧患者において左室心筋重量係数（LVMI）やB-type natriuretic peptideなどの高血圧性心臓障害の指標と有意な関連があることが報告されている。しかし、降圧薬未治療の高血圧患者においてME差と左室肥大との関連を検討した報告はこれまでになく、また、LVMIとは独立した心血管予後予測因子である左室リモデリングとの関連をみた報告も存在しない。そこで本研究は、未治療高血圧患者において、ME差はこれら心臓障害の独立した規定因子となりうるのか検討した。【方法】地域一般病院の内科外来において、未治療高血圧患者356人（平均年齢67歳、男性47%）を対象に、家庭・外来血圧測定、心エコー測定、上腕-足首脈波伝播速度（baPWV）の測定を行った。家庭血圧は、14日間連続で早朝と就寝前に、それぞれ5分間の安静後に15秒間隔で3回連続して測定してもらった。家庭血圧計は、血圧メモリー機能が付いているものを使用し、1日目の家庭血圧値は解析から除外した。【成績】ME収縮期血圧差は、LVMI（ $r=0.28$ 、 $P<0.001$ ）、左室相対壁厚（RWT）（ $r=0.21$ 、 $P<0.001$ ）と有意な単相関を示した。ME収縮期血圧差は、年齢、性、高血圧歴、習慣性飲酒、喫煙、糖尿病、ME収縮期血圧平均、心拍数とは独立して、LVMI（ $\beta=0.14$ 、 $P=0.004$ 、 $R^2=0.37$ ）、RWT（ $\beta=0.11$ 、 $P=0.044$ 、 $R^2=0.26$ ）の有意な規定因子となっていた。ME収縮期血圧差により4分位に分けた際に、最も差が大きい群であるQ4は、他の群と比べてより高齢で、男性と習慣性飲酒者の比率が高く、動脈ステイフネスの指標である脈圧とbaPWVも高値であった。共変量で補正した多重ロジスティック回帰分析において、最も差の小さいQ1と比較して、Q4では求心性左室肥大を有するオッズ比は2.63（95% CI: 1.20-5.87、 $P=0.008$ ）であった。【結論】ME差はME平均とは独立した左室肥大の有意な規定因子であり、さらに左室リモデリングにも影響をおよぼすことが明らかにされた。高血圧患者の初診においては、家庭血圧のME平均を評価するだけでなく、ME差も同時に評価することにより、患者の心臓リスクを正確に把握できるようになる可能性がある。

堀尾 武史¹、岩嶋 義雄¹、吉原 史樹¹、中村 敏子¹、徳留 健²、神出 計³、河野 雄平¹¹ 国立循環器病センター 高血圧腎臓内科、² 国立循環器病センター研究所、³ 大阪大学 老年・腎臓内科

【目的】2009年1月に改訂された高血圧治療ガイドライン（JSH2009）では、暫定的ながら家庭血圧に関する年齢別、各種疾患合併例別の降圧目標値が新たに設定された。本研究では、高血圧専門施設におけるガイドライン改訂前の時点での外来および家庭血圧のコントロール状況を新ガイドライン基準に照らし合わせて評価し、とくに家庭血圧の目標降圧レベルがどの程度達成されているか検討した。また、外来血圧と家庭血圧の関係にもとづいた真の血圧コントロール良好および不良者の割合を年齢別、合併症別に評価した。【方法】当院高血圧腎臓内科外来にて降圧治療中の高血圧患者597例（男性289例、女性308例、平均年齢67±12歳）を対象とした。対象患者の内訳は、高齢者378例、若中年者219例、糖尿病合併136例、慢性腎臓病（CKD：各種腎疾患の診断、推定糸球体濾過率<60 mL/min/1.73m²または尿蛋白≥1+と定義）合併200例であった。外来血圧は2007年1月～12月の全外来受診時血圧の平均値とし、家庭血圧は同期間における外来受診前3日間の全ての平均値とした。高齢者、若中年者および糖尿病・CKD合併例における降圧目標値は、外来血圧140/90、130/85および130/80 mmHg未満、家庭早朝血圧135/85、125/80および125/75 mmHg未満とした。また、各対象群において外来および家庭血圧のそれぞれ異なった基準値をもとに、コントロール良好（いずれの血圧も目標域に達している）、白衣高血圧（外来血圧のみが高値）、仮面高血圧（家庭血圧のみが高値）およびコントロール不良（いずれの血圧も高値）の4群に分類した。【成績】全対象者の外来血圧、家庭早朝血圧（n=446）および家庭就寝前血圧（n=385）の平均値は137/79、134/79および129/76 mmHgであり、全体としてのコントロール状況は比較的良好と考えられた。しかしながら、年齢、合併症別にみた場合、外来血圧の降圧目標到達率は高齢者では56%あったが、若中年者では28%にとどまり、糖尿病およびCKD患者でも27%および18%と低率であった。さらに家庭血圧の降圧目標到達率は、高齢者では45%認めたものの、若中年者では10%にしか達せず、糖尿病およびCKD患者では6%および4%と極めて低い到達率であった。外来および家庭血圧の両基準値により評価したコントロール良好、白衣高血圧、仮面高血圧、コントロール不良者の割合は、高齢者で31%、14%、25%、30%、若中年者で5%、5%、20%、70%、糖尿病患者で2%、4%、27%、67%、CKD患者で1%、3%、18%、78%となり、若中年者ならびに糖尿病およびCKD合併例では、コントロール不良が大半を占め、真のコントロール良好患者はそれぞれ数%にしか達していない状況であった。【結論】降圧治療中の外来高血圧患者において、JSH2009ガイドライン基準にもとづいて外来および家庭血圧を評価した場合、若中年者、糖尿病患者およびCKD患者でのとくに家庭血圧の降圧目標到達率が極めて低いことが明らかとなった。

江口 和男¹、松井 芳夫¹、柴崎 誠一¹、石川 譲治¹、星出 聡¹、石川 鎮清²、甲谷 友幸¹、島田 和幸¹、
菊尾 七臣¹¹ 自治医科大学 循環器内科、² 自治医科大学地域医療学教室

【目的】糖尿病(DM)合併高血圧において血圧管理は重要であるが、DMにおける家庭血圧測定の意義についてはよくわかっていない。早朝高血圧の患者における降圧治療の臓器保護効果がDM合併の有無および血圧測定法の違いによって異なるかどうかを検討する。【方法】降圧治療中であっても早朝家庭血圧>135mmHgを示す本態性高血圧患者551名（DM群99名、非DM群452名）を対象とし、登録時にドキザゾシン14mg（必要な場合β-blockerを追加）を使用する積極治療群とそのままの通常治療群に割り付け、6ヶ月間フォローした。DM群、非DM群における外来血圧および家庭血圧の変化と尿中微量アルブミンの変化の関係について解析した。【成績】DM群と非DM群では外来、早朝、就寝前血圧の降圧度は同等であった。登録時の血圧レベルと降圧度の関係は外来、早朝、就寝前血圧とも負の相関関係を示したが、外来血圧についてはDM(r=-.24, P=0.02)で非DM(r=-.51, P<0.001)よりも相関が弱かった(z検定、P=0.006)。各血圧指標の降圧度と尿中微量アルブミンの低下度の相関をみたところ、非DM群では外来、早朝、就寝前血圧いずれも尿中微量アルブミンの低下度と有意な相関を示した（すべてP<0.01）。一方、DM群では早朝血圧(r=0.23, P=0.02)と就寝前SBP(r=0.39, P<0.001)、就寝前DBP(r=0.31, P=0.002)で有意な相関を示したが、外来血圧とは相関がなかった。それらの関係は積極治療の有無とは独立していた。【結論】糖尿病合併高血圧における降圧治療の効果判定では、外来血圧よりも家庭血圧のほうが有用であった。非DM群における尿中微量アルブミンの低下は外来、家庭血圧降下のいずれとも相関があったが、DMでは早朝血圧に加えて就寝前血圧で強い相関が見られた。すなわち、糖尿病合併高血圧では早朝血圧に加えて、就寝前血圧も管理していくことが重要であると示唆された。

嶋崎 美奈子、安田 隆、永田 晃平、白井 小百合、柴垣 有吾、佐藤 武夫、木村 健二郎

聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科

【目的】CKDと睡眠呼吸障害（Sleep Disordered Breathing: SDB）は共に血圧上昇因子であり、CVDの危険因子であるが、血圧に対する両者の相互作用は明らかにされていない。一方、SDBの様々な要因の中で、睡眠中の間歇的低酸素血症が血管障害に最も関連することが明らかとなっている。本研究では、CKDに間歇的低酸素血症が合併した場合の血圧への影響を明らかにすることを目的とした。【方法】当科にて加療中の高血圧、もしくは透析患者を除くCKD患者372例（平均年齢61.2歳、男性61.0%、平均BMI 24.0%）を対象とし、24時間自由行動下血圧測定（ABPM）及び同時期にパルスオキシメーターによる夜間酸素飽和度モニターを施行。1時間あたり3%以上の酸素飽和度の低下回数を算出し、5回以上をSDB群とした。【結果】372例をeGFR（ml/min）別に、60以上（162例）、30以上60未満（CKD stage 3; 133例）、15以上30未満（stage 4; 48例）、15未満（stage 5; 29例）の4群に分けて検討した。SDBの合併は全体で53.8%、腎機能悪化群ほど合併率は増加する傾向がみられた。腎機能別に、各時間帯の収縮期血圧（SBP）へのSDBの影響を比較した。eGFR60以上とCKD Stage3の2群では、SBPは夜間を中心にSDB群で有意に高値であった。しかし、CKD stage 4とstage 5では有意差はなかった。また、尿蛋白（UP）の有無で比較すると、eGFR60以上とCKD Stage 3の2群においてUP陽性群では24時間にわたりSBPは有意に高値であった。次に、UP群と非UP群に分けて、SDBの24時間血圧への影響を検討した。UP群では、eGFR60以上とCKD Stage3において、夜間のSBPの差（SDB群-非SDB群）は、それぞれ20 mmHgと11 mmHgであり、SDB群で夜間血圧が有意に高かった（ $p < 0.05$ ）。しかし、CKD stage 4と5では夜間のSBPの差は見られなかった。非UP群では、腎機能に関わらず、夜間のSBPに差は認めなかった。【結論】睡眠中の間歇的低酸素血症は血圧を上昇させたが、その影響は腎機能低下とともに減少した。eGFR60以上とCKD Stage3の症例においては、間歇的低酸素血症の血圧上昇作用は尿蛋白陽性例で増強した。したがって、尿蛋白がある場合には間歇的低酸素血症による血圧への影響が増強されることが示唆された。尿蛋白陽性患者においては、良好な血圧コントロールのために積極的にSDBのスクリーニングを行うことが必要である。

矢野 裕一郎¹、井ノ口 崇²、金丸 吉昌³、星出 聡¹、島田 和幸¹、苅尾 七臣¹¹自治医科大学循環器内科、²県立宮崎病院整形外科、³美郷町西郷病院

【目的】「脆弱」な高齢者（Frail elderly）の指標である身体機能および認知機能の低下が、治療中高齢者高血圧患者における夜間血圧高値と関連するかを検討する。【方法】治療中高齢者高血圧（>60歳）患者148名を対象に（平均年齢: 75.5歳、男性30%）、24時間血圧測定、身体機能評価（10m歩行速度とTimed Up-and-Goテスト: TUG）、認知機能評価（Mini-mental state examination: MMSE）、そして動脈硬化の進展の指標として頸動脈エコー（Carotid intima-media thickness: cIMT）を測定し、横断的に検討した。夜間血圧は収縮期血圧絶対値レベルと、夜間降圧度（Dipping）を評価した。【成績】歩行速度の低下とMMSEスコアの低値は夜間収縮期血圧レベルと有意に関連し（それぞれ $\gamma = -0.201$ と $\gamma = -0.321$; ともに $P < 0.05$ ）、年齢、BMI、診察室血圧、cIMTで補正後も有意であった（ともに $P < 0.01$ ）。夜間降圧度は歩行速度と独立して関連し（ $\gamma = 0.277$; $P < 0.01$ ）、24時間血圧レベルで補正後も有意であった（ $\beta = 0.184$; $P = 0.009$ ）。一方、昼間の血圧レベルと歩行速度あるいはMMSEスコアは関連がなかった。次に本集団を歩行速度の中央値（1.55 m/秒）とMMSEスコアの中央値（27ポイント）の前後で4群に分類し、夜間収縮期血圧レベルと夜間降圧度を共分散分析（Analysis of covariance; ANCOVA）にて評価した。結果、歩行速度・MMSEスコアともに低値である群は、歩行速度あるいはMMSEスコアそれぞれ単独で低下した群や、歩行速度・MMSEスコアともに高値の群に比べて、夜間収縮期血圧レベルが有意に高く（135.1+20.2 mmHg vs. 123.5+24.3 mmHg vs. 130.6+19.3 mmHg vs. 117.5+14.2 mmHg; $P = 0.008$ by ANCOVA）、夜間降圧度は有意に低下しており（-7+11 % vs. -13+11 % vs. -10+10 % vs. -16+8%; $P = 0.022$ by ANCOVA）、それらの関係は年齢や性、血糖値、高比重リボタンパクレベルで補正後も有意であった。【結論】治療中高齢者高血圧患者における身体機能および認知機能の低下は夜間血圧高値と有意に関連しており、特に身体機能・認知機能ともに低下しているケースでは夜間血圧高値が顕著であった。夜間血圧高値は心血管イベントと最も密に関連する指標であるため、高血圧患者において身体機能および認知機能を評価することは、心血管のハイリスク群を検出する有効な手段である。

山崎 文靖¹、宮野 伊知郎²、小澤 利男²、西永 正典²、土居 義典²¹ 高知大学 医学部 検査部、² 高知大学 医学部 老年病科・循環器科

【目的】上腕でのカフを用いたコロトコフ法血圧測定は、衣服を着けない上腕で測定することとされているが、実際は服の袖の上から測定することも多い。挟み込む生地が厚ければ、圧迫が不十分となり高い血圧値が測定されることが予測されるが、今までの報告は左右それぞれの上腕での血圧測定を順次行ったもので、時間的な血圧の変動を考慮したものはほとんど見られない。そこで、衣服の種類が血圧測定値に及ぼす影響を両上腕同時測定により検討する。【方法】対象は健康成人ボランティア31例(男性20例、女性11例、平均年齢38±8歳)。安静臥位で、両側上腕に血圧測定カフをまき、Y字チューブを用いて同圧をかけた。カフ圧は前もって測定した収縮期圧+20mmHgを目安にし、約3mmHg/secで減圧した。肘動脈上に膜型聴診器を置き、聴診器チューブ内に挿入した小型マイクロフォンからコロトコフ音をPCに記録した。左右の収縮気圧に10mmHg以上の差がないことを確認し、右腕カフと皮膚の間に、シャツ生地(0.2 mm)、トレーナー生地(1 mm)、シャツ生地+ニット生地(薄:2 mm)、シャツ生地+ニット生地(中:4 mm)、シャツ生地+ニット生地(厚:7 mm)を順次巻き込み、左右同時測定し、記録したコロトコフ音より左右差を検討した。また、聴診器が皮膚上か生地上かでの違いも検討した。【成績】1) 収縮期圧では、聴診器を皮膚上に置いた場合、測定値の差(mmHg)は、順に、0.9±3.2、0.2±2.9、0.8±3.0、3.4±3.8、4.9±2.7でありシャツ生地、トレーナー生地、シャツ生地+ニット生地(薄)では有意な差を認めなかったが、それ以上の厚さの生地では測定値が有意に増大した。聴診器を生地上に置いた場合では、0.6±3.1、0.2±3.2、2.0±2.7、1.0±2.9、3.0±3.6であり、シャツ生地+ニット生地(中)で有意差を認めなかったほかは、皮膚上に置いた場合と同様であった。2) 拡張期圧では、聴診器を皮膚上に置いた場合、順に、0.9±2.4、1.0±2.8、1.9±2.6、2.8±2.3、3.8±2.2で、シャツ生地、トレーナー生地では有意な差を認めなかったが、それ以上の厚さの生地では測定値が有意に増大した。聴診器を生地上に置いた場合は、0.8±2.5、1.0±2.3、1.7±2.5、2.7±3.7、4.2±2.6であり、皮膚上に置いた場合と同様であった。【結論】上腕でのカフを用いたコロトコフ法血圧測定では、ニット生地以上の厚さの衣服の上から測定すると、測定血圧値が有意に高く測定される。

小川 晋¹、中山 恵輔²、中山 昌明²、森 建文³、奈古 一宏¹、伊藤 貞嘉¹¹ 東北大学病院 腎高血圧内内分泌科、² 東北大学腎不全対策研究講座、³ 東北大学高等教育センター

背景:Methylglyoxal (MG)は、主としてfructose-1,6-bisphosphateから産生されるアルデヒドでtoxic AGE前駆物質であり、糖尿病で増大する。ラットへのMG投与は血圧上昇やアルブミン尿増大を惹起する。よってMGは糖尿病(DM)における腎血管障害や高血圧の進展に深く関連していると考えられる。しかしMGは測定時点の腎血管障害、高血圧、酸化ストレス、炎症などと関連はするがこれらの独立した危険因子ではなかった。(2008JDS) よってMGは測定時点よりもその後の腎血管障害や高血圧の進展と関連すると考えられるが、その臨床的検討はない。研究仮説: MGはDMにおける腎血管障害を促進する物質であり、血中MG濃度は数年後の腎血管障害や高血圧進展の独立した危険因子である。目的: 上記仮説を臨床的に明らかにする。方法: 2型DM50例を対象に、血中MGおよび3-deoxyglucosone (DG: 対照アルデヒド)、5年間の尿中アルブミン排泄量(ACR)、intima-media thickness (IMT)、血圧(BP)、血清クレアチニン(Cr)を測定。5年間のACR、IMT、BP、Cr変化率とMG、DGとの相関を検討する。またACR、IMT、BP、Cr変化率を目的変数、MG、DGを含めた臨床因子を説明変数として重回帰分析を行い、MGが腎血管障害と高血圧の独立危険因子であることを検討する。MG、DGはLiquid Chromatography/TOF-Mass Spectrographyを用いて測定した。結果: ACR、IMT、BP、Crは、いずれも5年間で増大した。MGはACR、IMT、BP、Cr変化率と有意な相関を示したが、DGはACR変化率とのみ相関を示した。また重回帰分析では、MGはIMTおよびBPの変化率の独立した危険因子であったが、ACRおよびCrの変化率の独立危険因子ではなかった。DGはACR変化率のみの独立した危険因子であった。本研究対象者のrenin angiotensin system inhibitors (RASi)服用者およびbiguanide服用者はbasekineで34名と28名、5年後では43名と36名であった。考察: MGは高血圧および血管障害の予測因子となりうることが示された。よって糖尿病における動脈硬化や血圧上昇の予防治療としてMG抑制の重要性が確認された。一方、MGによる血圧上昇やACR増大はRASiやbiguanide投与により抑制されることから、早期からのRASi、biguanide投与が重要と思われる。またMGがACR増大の独立した危険因子にならなかった理由として、RASiおよびbiguanide服用例が多数存在したことが考えられる。さらにDGがACR増大の独立危険因子であったことから、MG障害抑制治療 (RASiやbiguanide投与など)のみならず、DG障害抑制治療 (血糖コントロール?) もACR抑制に重要であると考えられる。

水口 斉、脇野 修、末安 慶子、吉岡 恭子、長谷川 一宏、原 義和、鷺田 直輝、立松 覚、徳山 博文、林 晃一、伊藤 裕

慶應大学医学部腎臓内分泌内科

＜背景＞インスリン抵抗性 (insulin resistance, IR) は内皮機能障害を引き起こし、動脈硬化の原因となり心血管事故発症のリスクとなる。IRを引き起こす病態として肥満、本態性高血圧とともに慢性腎臓病 (CKD) が重要であり、我々はCKDにともなうIRをrenal insulin resistance syndrome (RIRs) として報告してきた。しかしCKDにおけるIRの発症機序は不明な点が多い。一方心血管ホルモンであるアルドステロン (Ald) とインスリン抵抗性との関連が指摘されている。今回RIRs発症におけるAldの役割につき臨床的検討を行った。＜方法＞対象は当院腎臓病外来患者186名。CKD Stage1は5名、Stage2は89名、Stage3は78名、Stage4は6名、Stage5は8名であった。糖尿病患者除外のため、空腹時血糖126mg/dL以上またはGA 16.0%以上は対象外とした。各症例の早朝空腹時の採血検尿よりeGFR、代謝パラメータ、アルドステロン (Ald) 値を含めた血中ホルモン値を測定した。インスリン抵抗性はHOMA-IR(homeostasis model assessment-insulin resistance)で評価した。解析は分散分析、単回帰分析、多重線形回帰分析にて行った。さらに介入試験としてスピロラクトン (Spi) 投与を行った。＜結果＞HOMA-IRはCKDステージの進行に伴って有意に増加傾向であり、単回帰分析にてeGFRと有意な相関を認め、RIRsの存在が証明された。一方血中Aldはその調節因子であるARC (active renin concentration)、ACTHと正の相関を認め、eGFRとは負の相関を認めた。Aldに対するステップワイズ解析にては、eGFRのみが β 値 -0.874、P値0.0017で採択され、CKDにおいてAldはeGFRに強く規定されるという結果が得られた。さらにHOMA-IRとAldは有意な正の相関を認め、HOMA-IRに対するステップワイズ解析にては、AldがTG、eGFR、BMIとともに採択された。Spi介入試験では、スピロラクトン投与群はコントロール群と比較して有意なHOMA-IRの改善を認めた。(HOMA-IR低下率:スピロラクトン投与群:30.8%コントロール群:0.02%、 $P<0.05$)＜結論＞RIRsの発症機序には、eGFRの低下に伴うAldの上昇が重要な役割を果たす可能性が示唆された。

小林 麻裕美^{1,2}、平和 伸仁¹、谷津 圭介¹、小林 雄祐²、山本 有一郎^{1,2}、坂 早苗^{1,2}、田村 功一²、戸谷 義幸²、安田 元¹、梅村 敏²

¹横浜市立大学附属市民総合医療センター 腎臓内科、²横浜市立大学大学院医学系研究科病態制御内科学

【目的】心腎連関が注目される中、心臓の腎臓の関係に比較し、脳と腎臓の関連についての報告は少ない。我々は、脳と腎臓、特に無症候性脳梗塞(SBI)と慢性腎臓病(CKD)について検討しその関連性を報告した (Nephrol Dial Transplant 24:475-482, 2009)。今回我々は、腎と脳の細動脈レベルでの血行動態の類似性に注目し、脳の高血圧性臓器障害であるSBIの有無は腎での細動脈硬化の程度を示唆し、その後の腎障害の進行と関係があるのではないかと仮説をたて、CKD患者におけるSBIの有無が腎機能障害進行を予測する因子となりうるかを前向きに検討した。【方法】対象は2006年8月から2007年7月の間に当院で腎臓病の教育入院をした慢性腎臓病患者。脳梗塞やTIAの既往のある例、透析患者または過去に透析の既往のある例、推定GFR10 ml/min/1.73 m²未満の例、MRI検査が施行不可能な例は除外した。追跡期間は18ヵ月、エンドポイントを腎イベント発生 (血清クレアチニン値の2倍化もしくは透析導入) とした前向きコホート研究である。登録時に問診、理学所見、血液学検査に加え、頭部MRIを施行しSBIの有無を評価した。追跡期間中、全対象が腎臓内科医により外来管理され、3ヵ月毎に、血清クレアチニン、尿素窒素、ヘモグロビン、アルブミン、尿中蛋白/クレアチニン比、および収縮期・拡張期血圧、降圧剤の内服状況を評価した。【結果】登録患者は152人(SBIあり93人、SBIなし59人、平均GFR 27.6±18.5 ml/min/1.73 m²)であった。登録時、SBIのある群はない群と比較し、年齢、収縮期血圧が有意に高く、GFR、ヘモグロビンが有意に低かった。血圧に関しては、登録後両群ともにRAS系阻害薬を第一選択薬とした積極的降圧を行い、6ヵ月後より両群間で差を認めなかった。RAS系阻害薬の使用頻度も両群間で差を認めなかった。平均追跡期間は15.4±4.7ヵ月であり、SBIあり群93人中24人およびSBIなし群59人中8人、計32人がエンドポイントに達した(血液透析導入23人、腹膜透析導入1人、血清クレアチニン値2倍化8人)。Kaplan-Meier曲線で、腎イベント累積発生率はSBIあり群で有意に高かった(log-rank test $p=0.038$)。Cox hazard modelを用いた腎イベント発生に関する多変量解析では、SBIの有無は登録時のGFR、収縮期血圧、ヘモグロビン値、アルブミン値、尿中蛋白/クレアチニン値とは独立して腎イベント発生に関与していた(ハザード比[95%信頼区]: 2.81 [1.02-7.73], $p=0.046$)。【結論】CKD患者においてSBIを認める群は、有意に腎機能の低下が速かった。CKD患者において、SBIの有無は、GFRや蛋白尿と独立した予後予測因子であると思われる。

水野 晶紫、福田 道雄、友斉 達也、山中 環、美浦 利幸、市川 匡、宮城 壮太、白澤 祐一、伊藤 彰典、吉田 篤博、木村 玄次郎

名古屋市立大学大学院医学研究科 心臓・腎高血圧内科学

【目的】慢性腎臓病 (CKD) において夜間降圧が障害されnon-dipper型血圧日内リズムを呈するのは、日中に排泄し切れずに貯留したNaを夜間の圧-利尿によって排泄促進するための代償機構であると我々は提唱してきた [Kidney Int 2004; Med Hypotheses 2006]。更にnon-dipperの本態は、睡眠後夜間降圧までの時間dipping time (DT) が延長することにあることを報告した [Hypertension 2008]。これらの視点からCKDにおける早朝高血圧は、non-dipperが早朝まで降圧しないsustained型が主体ではないかと検討した。【方法】86例のCKD (男43例、45±17歳、血清クレアチニン1.6±1.8 mg/dL、24時間クレアチニン・クリアランスCcr 80±48 mL/min) について24時間血圧を測定しsustained型早朝高血圧を規定する因子を検討した。平均血圧 (MAP) の夜間/日中比90 %未満をdipper、90 %以上をnon-dipper、夜間血圧が日中血圧の90 %未満まで低下するのに要する時間をDT、夜間血圧が120/70 mmHgを下回らず早朝の血圧が135/85 mmHg以上をsustained型早朝高血圧と定義した。【結果】Ccrを腎機能の指標として対象を4分割 [quartile (Q)]: Ccr 108-250, n=22; Q2: Ccr 82-107, n=21; Q3: Ccr 46-82, n=21; Q4: Ccr 6-44 mL/min, n=22]すると腎機能の低下 (Q1→2→3→4)につれsustained型早朝高血圧のリスク (性別・年齢・原疾患で補正) は増加した [OR, 95 % CI vs Q1: 2.5, 0.4-16.6 (Q2); 6.7, 1.1-39.2 (Q3); 10.8, 1.7-64.9 (Q4)]。DTは腎機能低下につれて延長 ($p=0.53$, $p<0.0001$) し、1時間延長するとsustained型早朝高血圧のリスクは1.3倍に増加した (95% CI 1.1-1.5, $p=0.002$)。いかなる定義に基づいてもsurge型早朝高血圧を伴う症例は認めなかった。【考察】CKDの早朝高血圧は本質的にはサージではなく、non-dipperのまま高血圧が持続するsustained型が主体であり、non-dipperのうち夜間降圧までに特に長時間を要する重症亜型集団と考えられた。腎機能障害が強いほどDTが延長しsustained型早朝高血圧のリスクが増大した。

木村 健二郎¹、吉村 吾志夫²、梅村 敏³、遠藤 正之⁴、鎌田 貢壽⁵

¹ 聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科、² 昭和大学藤が丘病院 腎臓内科、

³ 横浜市立大学大学院医学研究科 循環器・腎臓内科学、⁴ 東海大学 腎代謝内科、⁵ 北里大学 腎臓内科

KVT研究グループ 【目的】高血圧を有する腎機能障害の進行したCKD患者にvalsartanを追加投与することで腎機能障害と心機能障害の進展が抑制されるかどうかを2群間で比較検討する。【方法】血清Cr 2.0 mg/dl以上かつ血圧130/85 mmHg以上の患者を対象とした。4週間以上ARBを含まない降圧薬で治療を行った後に無作為にvalsartan (V) 群と通常治療 (C) 群に割り付けた。降圧目標は130/85 mmHg未満とし3年間観察した。試験計画はIRBの承認を得て神奈川県内5大学と関連病院で行った。【成績】登録患者総数は312例 (V群150例、C群153例) であった。血圧、eGFRおよび尿蛋白量の推移は両群間で有意差はなかった。しかし、血清Crの倍化または透析導入の複合エンドポイントの累積発症率はV群でC群よりも明らかに低かった (Log rank検定 $p=0.01$ 、相対リスク減少率33.4%)。心機能の推移および心関連イベントの発症は両群間に有意差を認めなかった。登録時の尿蛋白量で層別化して検討した結果では、尿蛋白1g/日未満を基準とすると、複合エンドポイントの累積発症率は1-3.5g/日では1.8倍 ($p=0.004$)、3.5g/日以上では5.4倍 ($p=0.0001$) となった (Cox比例ハザードモデル)。Valsartanの効果は尿蛋白1g/日未満で顕著であった。登録時のeGFRが15ml/分未満では15ml/分以上に比して累積発症率は2.6倍 ($p=0.0001$) であった。Valsartanの効果はeGFR 15ml/分以上で明らかであった。試験開始時、試験開始3か月および6か月の時点いずれにおいても、収縮期血圧140mmHg未満の患者は140mmHg以上の患者と比べて累積発症率は低かった (いずれも $p<0.01$)。血圧が140mmHg以上でvalsartanの効果は顕著であった。【結論】進行したCKD患者において、valsartanを通常治療に追加投与することで腎機能障害の進展が抑制された。試験開始時の尿蛋白量高値と腎機能低下さらに血圧高値は腎予後悪化の要因として重要であった。Valsartanの腎保護効果は試験開始時の尿蛋白量1g/日未満、eGFR15ml/分以上、収縮期血圧140mmHg以上で顕著であった。

福田 道雄、山中 環、美浦 利幸、水野 晶紫、友斉 達也、市川 匡、宮城 壯太、白澤 祐一、伊藤 彰典、吉田 篤博、木村 玄次郎

名古屋市立大学 心臓・腎高血圧内科学

【目的】慢性腎臓病 CKDにおいて腎機能が低下するにつれ血圧と尿中Na排泄に関する夜間/日中比が共に上昇することを我々は発見した(Kidney Int 2004)。これらの結果は、CKDにおけるnon-dipper型日内リズムの発現には日中に排泄し切れなかったNaを夜間の圧・利尿により排泄するための代償機転が関与すると提唱している(Hypertension 2008)。そこで、Na排泄能低下を立位負荷時のNa排泄動態によって検知できないか検討した。【方法】19例のCKD(男8例、平均47±20歳、血清クレアチニン1.3±1.0 mg/dL、推算糸球体濾過量70±40 mL/min/1.73m²)を対象とし、日中(6:00-21:00)・夜間(21:00-6:00)および立位負荷時の臥位(1h)・立位(0.5h)それぞれにおける平均血圧 MAPと尿中Na排泄 UNaVを測定した。立位負荷時のMAP、UNaVの変化とそれらの日内リズムとの関係を検討した。起立性低血圧(立位3分以内に血圧が20/10 mmHg以上低下もしくは立ちくらみを自覚)は除外した。【成績】日中および夜間の血圧は、121±22/70±13, 121±24/68±12 mmHgであり、UNaVは日中 4.5±3.3 から夜間 3.8±2.1 mmol/hrへと減少した。立位負荷によって臥位129±24/74±12, 立位124±20/77±16 mmHgと有意な変化を示さなかった。またMAPの夜間/日中比は、血圧の立位/臥位比と相関しなかった。UNaVは、臥位8.8±5.3から立位 5.1±3.4 mmol/hrへと有意に減少し(p<0.0001)、UNaVの立位/臥位比は、UNaVの夜間/日中比(r=-0.54 ; p=0.02)およびMAPの夜間/日中比(r=-0.47; p=0.04)と負の相関を示した。UNaVの夜間/日中比は血圧の夜間/日中比と正(r=0.70; p=0.0008)、推算糸球体濾過量と負(r=-0.62; p=0.004)の相関を示した。【考察】血圧の夜間/日中比は単純に体位による血圧の変化では説明が出来ず、立位に伴うNa排泄低下と逆相関した。立位負荷時に尿中Na排泄が低下するような腎予備能不全があると日中の活動下では十分にNaを排泄できず、夜間も血圧を高く維持し、Naを排泄し続ける必要があり、血圧日内リズムがnon-dipper型となると考えられた。non-dipperの発症機序に腎におけるNa排泄能低下が関与することが強く示唆された。Non-dipperは血圧の食塩感受性と密接に関連していることから、外来における立位負荷時の尿中Na排泄動態に基づいて、血圧の食塩感受性や日内リズムを予測することが可能と考えられる。詳細な機序については今後検討する必要がある。

高遠 哲也^{1,4}、世古 義規¹、大西 由希子²、北里 博仁²、吉田 洋子²、佃 克則²、菊池 方利²、赤沼 真夫³、芦田 映直¹

¹ 朝日生命成人病研究所附属丸の内病院 循環器科、² 朝日生命成人病研究所附属丸の内病院糖尿病代謝科、

³ 朝日生命成人病研究所附属丸の内病院消化器科、⁴ ベックメディカルクリニック

【目的】高血圧は頻度が多く、循環器科のみならず多くの診療科で治療されている。また高血圧治療における家庭血圧測定と降圧薬服用アドヒアランス(A)の問題はますます重要になっている。しかし各診療科の高血圧患者を比較した報告は少ない。そこで今回朝日生命成人病研究所(A院)循環器科(循科)、糖尿病代謝科(糖科)、消化器科(消科)及び一般クリニックで同時期に、通院中の患者に家庭血圧測定と服薬の状況に関して実態調査を行ない比較した。【方法】対象はA院通院患者4416例(年齢66±11歳)(男性72%)、及びベックメディカルクリニック内科(B院)通院患者325例(年齢66±9歳)(男性46%)である。A院、B院とも今年1～3月の外来診察時に、すべて同一様式のアンケート調査用紙を渡し内容を説明した後、家庭血圧計の有無、家庭血圧測定回数、降圧薬服用の有無、降圧薬の飲み忘れ、サプリメント(サ)服用について診察終了後に記入して提出させた。【成績】高血圧患者の家庭血圧計保有率は、A院循科1040例中984例(95%)、糖科1629例中1350例(83%)、消科81例中70例(86%)、B院325例中294例(91%)であり、循科は他科より有意に大であった。高血圧患者の頻度は、A院循科83%、糖科56%、消科47%、B院99%であった。家庭血圧計保有高血圧患者の血圧測定頻度は、毎日測定する者はA院循科46%、糖科37%、消科53%、B院46%であり、循科は糖科より大であった(p<0.001)。全く測らない者はA院循科15%、糖科24%、消科26%、B院12%であり、循科は糖科・消科より有意に小であった。降圧薬服用者で、降圧薬を週1回以上飲み忘れる患者(A不良者)の頻度は、A院循科75例(8.0%)(年齢A良好者68±10歳、A不良者65±12歳)、糖科136例(9.6%)(A良好者67±10歳、A不良者64±10歳)、消科12例(18%)(A良好者69±9歳、A不良者65±12歳)、B院25例(8.1%)(A良好者67±9歳、A不良者61±12歳)であった。A不良者の頻度は、男性では循科は糖科・消科より有意に小であったが、女性では有意差がなかった。消科を除いてすべての科でA不良者はA良好者より年齢が有意に小であった。降圧薬服用者でサ服用の頻度は、A院循科31%、糖科24%、消科25%、B院29%であり、循科は糖科より大であった(p<0.001)。降圧薬服用者の血圧は循科A良好者132±14/77±10、A不良者135±13/80±11mmHg、糖科A良好者132±16/73±11、A不良者133±18/74±12mmHg、消科A良好者129±15/76±11、A不良者137±12/79±11mmHg、B院A良好者143±18/74±12、A不良者140±19/79±14mmHgであり、循科では、A不良者はA良好者より収縮期血圧、拡張期血圧共に大であった(p<0.04)。B院ではA不良者はA良好者より拡張期血圧が大であった(p<0.05)。【結論】A院各診療科間及びB院を比較すると、循科の高血圧患者は他科の高血圧患者に比べて家庭血圧計保有者が多く、家庭血圧測定頻度も高く、サ服用も多く、男性ではA不良者が有意に少なく、高血圧治療に、より積極的であることが示唆された。

伊賀瀬 道也¹、小原 克彦¹、田原 康玄²、永井 勲久¹、越智 雅之¹、越智 南美子¹、城戸 知子¹、
上谷 英里¹、三木 哲郎¹

¹愛媛大学 大学院 加齢制御内科、²愛媛大学大学院統合医科学

【目的】われわれは平成18年2月から動脈硬化性疾患の一次予防を目的に大学内に抗加齢センターを立ち上げ、動脈硬化に特化した人間ドック「抗加齢ドック」を開始した。のべ1,000名を超える受診者の平均年齢は約68歳であるが、特に女性では脂質異常症のみが異常所見として指摘される症例があり、その多くが動脈硬化の進展（機能的変化）を呈している。今回の研究では抗加齢ドック受診者のうち55歳以上の更年期女性でかつ2007年度版動脈硬化疾患予防ガイドライン（日本動脈硬化学会）により中リスク群（年齢以外の主要危険因子が1個以下）と診断される症例についてスタチンによる動脈硬化改善作用があるかどうかを明らかにすること。【方法】研究同意を得られた対象者40名を無作為に2群に分け2.5mg/日のロスバスタチンあるいは5.0mg/日のアトルバスタチンを投与した。治療開始12週目、6カ月目、12カ月目に各種血液検査に加えて動脈硬化進展度を評価した。動脈硬化の機能的変化の評価はオムロンコーリン社製FORM/ABIを用いたbaPWVおよびアロカ社製Pro Sound α-10の超音波エコー-trackingシステムを用いた頸動脈のstiffnessβ「carotid stiffnessβ」により評価した。動脈硬化の器質的変化の評価は頸動脈IMT(内膜中膜肥厚度)で行った。【成績】メタボリックシンドロームの診断基準にあてはまるものは2例のみであった。ストロングスタチンによる治療開始後12週後より、LDL-Cは53%の低下を示し、この効果は1年後まで継続した。トリグリセリドは低下しHDL-Cは上昇したが統計学的に有意な改善作用ではなかった。一方baPWVは治療後12週後の時点で左右ともに有意な改善を示した。さらにcarotid stiffnessβも同様の改善効果を示し、この傾向は治療開始後12カ月まで持続した。平均IMTは治療開始後12カ月後に改善が認められた。なお試験期間中、収縮期血圧および心拍数に治療前後で有意な変化は認めなかった。baPWV、carotid stiffnessβともに3症例では増悪例が認められた。baPWV、carotid stiffnessβの改善度と脂質プロファイルの改善との間には今回の検討では有意な相関は認めなかった。ロスバスタチン群とアトルバスタチン群の2つの治療群の効果を比較したところ両治療群ともに有意なbaPWVおよびcarotid stiffnessβの改善がありスタチンの種類による差は明らかでなかった。【結論】更年期早期には年齢と独立してbaPWVの増加が生じることが報告されており、ここに閉経によるエストロゲンの低下が関与していると考えられている。今回器質的動脈硬化のほとんどない症例で早期よりbaPWVおよびcarotid stiffnessβの改善があることから、脂質異常症をとまう更年期女性に対するスタチン治療により早期より機能的動脈硬化の改善、長期的には器質的な動脈硬化改善作用があることが確認された。

松本 実佳¹、辻野 健²、川端 正明²、内藤 由朗²、赤堀 宏州²、佐古田 剛³、大柳 光正³、
増山 理²

¹兵庫医科大学 臨床検査部、²兵庫医科大学 循環器内科、³兵庫医科大学 冠疾患科

目的：高血圧性心不全は左室駆出率（LVEF）が保持されている心不全（preserved EF, PEF）を呈することが多い。心不全（CHF）のうち約半数はPEFであるが、これらの患者の予後はLVEFが低下した心不全（systolic dysfunction, SDF）と同じくらい悪いといわれている。心不全でレニン-アンジオテンシン(RA)系を抑制することの有用性は、多くの大規模臨床試験で証明されている。しかし、これらの試験の対象はCHF with SDFである。近年欧米で行われたCHF with PEFを対象にしたI-preserved試験の結果が報告されたが、ARBのイルベサルタンは、CHF with PEFの予後を改善しなかった。CHF with PEFでは、まだ治療法を確立するようなエビデンスは得られていない。そこで我々は、日本人のCHF with SDFとCHF with PEFにおいて、RA系の抑制が予後を改善させるかどうかをみるため、後ろ向き試験を行った。方法：対象は当院に慢性心不全の急性増悪で入院した193症例（女性72人、男性121人、平均年齢72歳、入院時のNYHA分類クラス3～4度）である。入院時の心エコーにてLVEF <45%の124例をSDF群、≥45%69例をPEF群とした。退院時、SDF群では18人、PEF群では10人がACE阻害剤もしくはARBの投与がなかった。エンドポイントを全死亡または心不全増悪による再入院とし、退院後からフォローアップした。成績：平均追跡期間は497±312日であった。Kaplan-Meier法では、SDF群においてACE阻害剤/ARB投与群の予後は非投与群よりも良好であった（event free survival: 75% vs. 58%, log-rank p<0.05）。しかし、PEF群ではACE阻害剤/ARBの投与の有無は、予後に関係しなかった（ACE阻害剤/ARB投与群 vs. 非投与群: 75% vs. 78%）。Cox比例ハザードモデル（共変量：年齢、性、血圧、貧血、BNP、腎機能、ACE阻害剤/ARB投与、βブロッカー投与）では、SDF群で、ACE阻害剤/ARBの投与のみが、ハザード比0.42（95%信頼区間0.182～0.991, P<0.05）であり予後に関係していたが、PEF群ではすべての因子が予後に関係していなかった。結果：日本人においても、ACE阻害剤/ARBはCHF with SDFの予後を改善したがCHF with PEF患者の予後を改善しなかった。

齊藤 郁夫¹、久代 登志男²、平松 且稔³、松下 泰之⁴¹ 慶應義塾大学 保健管理センター、² 日本大学 医学部 総合健診センター、³ 第一三共株式会社 学術調査部、⁴ 第一三共株式会社 データサイエンス部

【目的】慢性腎臓病（CKD）合併高血圧に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）、とカルシウム拮抗薬（CCB）の有効性と安全性について比較検討した。

【方法】オルメサルタンメドキシミル（OLM）、あるいはアゼルニジピン（AZ）の初回投与例を12週間追跡する前向きコホート研究対象例（OLM6,261例、AZ5,032例）、およびOLM初回投与例を2年間追跡する前向きコホート研究（OLM長期研究）526例のうち、投与前のeGFRが算出可能で、重篤な腎機能障害患者を除外したCKD合併高血圧（(1)投与前eGFR 60mL/min/1.73m²未満、(2)投与前尿蛋白2+以上、(3)投与前尿蛋白+かつ腎疾患の合併あり のいずれかを満たす）を対象とした。各群の例数は、OLM群1,317例、AZ群952例、OLM長期研究109例であった。【成績】収縮期血圧／拡張期血圧（平均±標準偏差）は、OLM群で投与前163.7±19.1/89.8±13.0mmHgから12週 後139.1±14.8/77.9±10.2mmHgへ、AZ群で投 与 前166.2±19.9/91.3±13.3mmHgから12週 後142.9±14.5/79.3±10.1mmHgへ各々有意に低下した（全てp<0.0001；Dunnett型の検定）。eGFRはOLM群で投与前52.43±11.77mL/min/1.73m²から12週 後53.24±13.47mL/min/1.73m²へ、AZ群で投与前50.96±8.07mL/min/1.73m²から53.38±11.67 mL/min/1.73m²へ各々有意に増加した（p=0.0050, p<0.0001；t検定）。尿蛋白が改善したのは、OLM群で20.6%、AZ群で12.9%であった（p<0.0001, p=0.0004；符号検定）。副作用発現率はOLM群で4.56%、AZ群で3.89%であった。OLM長期研究において、血圧は投与前159.4±20.7/87.1±13.0mmHgから観察終了時137.9±17.4/77.0±10.4mmHgへ有意に低下（各々p<0.0001；Dunnett型の検定）し、eGFRは投与前53.94±14.09 mL/min/1.73m²から観察終了時55.47±17.16 mL/min/1.73m²へ増加したが、有意な変化ではなかった（p=0.2287；t検定）。尿蛋白改善率は、34.2%であった（p=0.0003；符号検定）。

【結論】OLM、AZともにeGFRを改善させた。降圧は同様であっても、eGFRの増加率は、AZがOLMより大きく、尿蛋白の改善率はOLMがAZより大きかった。CKD合併高血圧では、ARBはeGFRを低下させ、尿蛋白を減少させるとする欧米における知見とは異なっていた。

新木 貴大¹、小原 拓^{1,2}、大久保 孝義³、後ノ上 健太¹、芝宮 拓¹、目時 弘仁⁴、浅山 敬³、菊谷 昌浩¹、今井 潤¹、J-HOME-HR 研究グループ⁵¹ 東北大学大学院 薬学・医学系研究科 臨床薬学講座、² 東北大学病 院薬剤部、³ 東北大学大学院 薬学研究科 医薬開発構想寄附講座、⁴ 東北大学大学院 医学系研究科 遺伝病学講座、⁵ J-HOME-HR

【目的】心拍高値は血圧と独立して脳心血管疾患死亡と関連していることが数々の疫学研究により明らかとなっており、特に家庭血圧測定時に得られる家庭心拍は予後予測能が高いことが報告されている。しかしながら、家庭心拍が高い高血圧患者において、家庭心拍を低下させるような薬物治療の効果を定量的に検討した報告はない。そこで、家庭心拍の高い高血圧患者において、心拍低下効果を有するβ遮断薬の投与が、家庭心拍・家庭血圧、家庭心電図に及ぼす効果を検証することを目的として本研究を実施した。

【方法】全国26施設において家庭血圧自己測定を行っている外来降圧治療中の本態性高血圧患者のうち、早朝家庭血圧平均値が収縮期135 mmHgかつ/または拡張期85 mmHg以上で、早朝家庭心拍平均値が65 bpm以上の者を対象とし、除外基準は年齢80歳以上、1ヶ月以内の降圧薬処方変更あり、重症糖尿病・甲状腺機能亢進症・慢性心房細動、等とした。アテノロール25mgを投与後8週間追跡し、患者の基礎特性、服用降圧薬、家庭血圧・心拍、外来血圧・心拍、12誘導心電図、家庭心電図を収集した。家庭血圧は日本高血圧学会のガイドラインに従い測定し、アテノロール投与開始日と投与8週後の受診日の直近5日間の早朝と就寝前それぞれの平均値を用いた。主要評価項目は家庭心拍、副次評価項目は家庭血圧、不整脈の検出、心拍変動性指標とした。なお、不整脈の検出および心拍変動性指標の評価には家庭用携帯型心電計HCG-801 IC (OMRON Life Science Co. Ltd, Tokyo, Japan)を用いており、測定は家庭血圧測定と同条件とした。

【成績】本研究は現在進行中である。目標症例数は50名であるが、現時点の終了者29名(平均年齢62.1±11.1歳、男性48.3%、服用降圧剤数は平均2.9±1.6剤)における中間解析の結果を以下に示す。アテノロール25mg投与8週後に家庭心拍は有意に低下[早朝:72.3±8.3→61.6±8.6 bpm (p<0.0001)、就寝前:76.3±11.2→65.7±9.0 bpm (p<0.0001)]し、同様に家庭血圧も有意に低下[早朝:136.1±6.8 / 80.3±7.8→127.8±14.3 / 73.2±7.4 mmHg (p=0.0006 / p<0.0001)、就寝前:122.5±10.8/72.6±9.5→117.4±11.3 / 66.2±5.8 mmHg (p=0.02 / p<0.0001)]していた。有害事象による投薬中止は認められなかった。

【結論】家庭血圧高値かつ家庭心拍高値の治療中高血圧患者において、β遮断薬投与により十分な心拍低下作用および降圧効果を有する可能性が示唆された。なお、家庭心電計によって同定された不整脈に対するβ遮断薬の効果についても報告する予定である。

今井 潤

東北大学大学院医学・薬学系研究科臨床薬学

【目的】 中心収縮期血圧（中心血圧）は上腕収縮期血圧に比較して、予後予測能がすぐれていることが報告されている。2009年1月に発表された高血圧治療ガイドライン(JSH2009)に於いては、中心血圧測定の重要性が記載された。近年、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)と少量利尿薬の併用療法が血圧降下に有効であることが報告されているが、中心血圧への影響は明らかではない。そこで本研究ではARB/利尿薬の合剤による中心収縮期血圧の降圧効果をARB最大用量と比較することを目的とした。【方法】 ARB単剤で治療中の本態性高血圧患者のうち、通常用量では目標血圧（家庭血圧で135/85mmHg未満）を達成していない症例を無作為に2群に割り付けて、ロサルタン/少量利尿薬への切り替え（合剤群）もしくはARB最大用量（ロサルタン100mg、カンデサルタン12mg、バルサルタン160mg、テルミサルタン80mg、オルメサルタン40mg）への増量（ARB高用量群）を行い4週間後、8週間後の中心血圧、診察室の上腕収縮期血圧（CSBP）そして家庭収縮期血圧（HSBP）の三者で比較した。中心血圧はHEM-9000AI（オムロンヘルスケア社製）を用いて測定した。【成績】 全197症例（男性112、60.9±10.5歳）を8週間観察したところ、合剤群(97症例)、ARB高用量群(100症例)ともにCSBPおよび中心血圧を低下させた(P<0.01)。さらに合剤群はARB高用量群よりも有意に大きく中心血圧、CSBP、HSBPの全てを低下させた（P<0.05）。若壮年男性（60歳未満）を対象にCSBPと中心血圧の降下度を比較すると、合剤群に於いてはCSBP(-6.8mmHg)も中心血圧(-8.0mmHg)も同等の降圧作用を有したが、ARB高用量群に於いてはCSBP(-4.4mmHg)よりも中心血圧(-7.3mmHg)の降圧量が著しかった(P<0.05)。また脈波増幅の指標である"SBP-SBP2"（SBP：上腕血圧、SBP2：撓骨動脈波形から算出される収縮期後方血圧）において、合剤群（+0.7mmHg）よりもARB高用量群（+2.3mmHg）の方がより脈波増幅を改善した。このときHSBPの降圧度は合剤群（-7.6mmHg）、ARB群（-6.1mmHg）であった。【結論】 ロサルタン/少量利尿薬の合剤は、ARB最大用量よりも効果的にCSBP、中心血圧、そしてHSBPを低下させることが明らかになった。ARB高用量を服用している若壮年男性において、上腕収縮期血圧よりも中心血圧がよく低下したのは、ARBが利尿薬よりも反射波成分をより減衰させたためかもしれない。事実、血管内皮機能の改善しやすい若壮年者でこれは顕著に観察された。この現象には脈波増幅の影響が関与しているかもしれない。

大久保 孝義^{1,2}、浅山 敬²、井上 隆輔³、目時 弘仁^{1,4}、小原 拓^{1,5}、三浦 幸雄⁶、今井 潤¹、HOMED-BP 研究グループを代表して

¹ 東北大学 大学院 薬学医学系研究科 臨床薬学分野、² 東北大学 大学院 薬学研究科 医薬開発構想寄附講座、

³ 東北大学病院 メディカル IT センター、⁴ 東北大学 大学院 医学系研究科 遺伝病学分野、⁵ 東北大学病院 薬剤部、⁶ 東北労災病院

【目的】 HOMED-BP研究は家庭自己測定血圧（家庭血圧）に基づいた未治療本態性高血圧患者における降圧治療の evidence構築を目的とした大規模介入試験である。インターネットを利用し、各医療施設の端末からホストコンピュータへの家庭血圧データの転送と同時に、その送信されたデータに基づいてホストコンピュータから端末側へ降圧薬処方内容などの返送を行う「双方向性」を特長とする。本研究はパイロット試験を経て2002年3月に本試験を開始したが、2008年8月における状況分析の結果、中途終了の予定となった。以下にその経過と根拠について述べる。【方法】 2008年8月20日までのエンドポイント発生・割付者数の推移・降圧目標2群間における家庭血圧値の推移を分析した。【成績】 ランダム割付が行われた3400例における一次エンドポイント発生率は2.5/1000人年であり、サンプルサイズ算出に用いられた仮定である13/1000人年に比べ極めて少なかった。ランダム割付後6ヵ月以上経過した2763例において、降圧目標高値群(家庭血圧収縮期125 mmHg以上135 mmHg未満、かつ拡張期80 mmHg以上 85 mmHg未満)・降圧目標低値群(家庭血圧収縮期125 mmHg未満かつ拡張期80 mmHg未満)間の最終観察時収縮期血圧差はわずかに1.4mmHgであった。サンプルサイズ算出に用いられた仮定である、降圧目標2群間における20%の一次エンドポイントのリスク差は、少なくとも2群間における収縮期血圧7mmHgの差を前提としたものであり、ここで観察されている差は、この仮定に遠く及ばなかった。また割付者数の伸びは、2003年6月をピークに鈍化していた。また、上述のように、一次エンドポイントの発生率が低く、降圧目標2群間での血圧差がない状況で20%の一次エンドポイントのリスク差を検出するためには、当初の目標である9000例では不十分であり、少なくとも数万人の対象者が必要と予測された。しかしながら、それだけの対象者を集めることはほぼ不可能と考えられた。上記の分析に基づき、研究の中途終了について登録委員・参加施設医師を含めて検討し、当初の研究目的を達成できない可能性が高いことから2010年4月末で追跡を終了することを決定した。【結論】 上記の出来事は全て新しい知見である。何故9000例の目標が7年間で3500例の登録で終わるのか、7年以上という期間に生じた様々な予期せぬ問題、IT技術を用いた双方向性の介入試験の困難さと可能性、家庭血圧測定のハード並びにソフト面の問題点、大規模介入試験に対する国、企業等の支援体制の問題、極めて少ないイベント発症の意味するところ、家庭血圧降圧目標に対する医師・患者の認識と実践の乖離の問題に加え、個々の臨床薬理学的、病態生理学的、遺伝薬理学的、医療経済学的等様々な視点からの詳細な解析を検討中である。まずは追跡データ含むすべてのデータの確認・問い合わせ作業を行い、2011年に主要結果を公表する予定である。

大工原 裕之

坂出市立病院 内科

【目的】国内外の高血圧治療ガイドラインで少量利尿薬の有用性が述べられているが、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）単独で降圧不十分の2型糖尿病合併高血圧において、少量利尿薬併用による血圧と代謝面への影響について検討する。【方法】当院通院中の2型糖尿病合併高血圧患者のうち、テルミサルタン40mgでJSH2009治療ガイドライン降圧目標（130/80mmHg未満）未達成の40例にインダパミド1mgを併用投与した（T/I群）。同様にバルサルタン80mg、ロサルタン50mgで上記降圧目標未達成の各々40例にインダパミド1mgを追加投与した（V/I群）、（L/I群）。またロサルタン50mgで目標未達成の別の40例はロサルタン50mg+ヒドロクロロチアジド12.5mg合剤に切り替え投与した（L/H群）。上記4群160例において、外来血圧、早朝家庭血圧、脈拍数、糖・脂質代謝、血清クレアチニン、尿酸値、カリウム値の推移を、少量利尿薬併用またはARB/利尿薬合剤切り替え後、24週間にわたり検討した。【成績】外来血圧はT/I群が $142 \pm 12/85 \pm 9$ から $125 \pm 11/78 \pm 8$ （ $p < 0.01$ ）、V/I群が $141 \pm 12/85 \pm 10$ から $126 \pm 11/78 \pm 9$ （ $p < 0.01$ ）、L/I群が $140 \pm 11/84 \pm 8$ から $124 \pm 11/77 \pm 8$ （ $p < 0.01$ ）、L/H群が $140 \pm 12/84 \pm 9$ から $124 \pm 11/77 \pm 8$ （ $p < 0.01$ ）で4群とも有意に低下したが、4群間では有意差なし。早朝家庭血圧もT/I群、V/I群、L/I群、L/H群とも有意に低下し、4群間で有意差なし。脈拍数は4群とも不変。HbA_{1c}、随時血糖値、LDL-C、HDL-C、中性脂肪、血清クレアチニン、カリウム値は4群とも有意な検査値異常を認めず。しかし尿酸値はT/I群で 6.3 ± 1.4 mg/dlから 7.3 ± 1.6 mg/dl（ $p < 0.001$ ）、V/I群で 6.1 ± 1.4 mg/dlから 7.1 ± 1.5 mg/dl（ $p < 0.001$ ）に上昇した。L/I群は 5.5 ± 1.3 mg/dlから 5.7 ± 1.4 mg/dl（NS）、L/H群は 5.4 ± 1.3 mg/dlから 5.6 ± 1.4 mg/dl（NS）で有意差なし。【結論】2型糖尿病合併高血圧でARB単独で降圧不十分症例に少量利尿薬を併用すると、利尿薬に由来懸念された糖・脂質代謝、電解質に異常はみられず、十分な降圧が達成された。ただしテルミサルタンとインダパミド1mg併用、バルサルタンとインダパミド1mg併用では尿酸値の上昇を認めた。ロサルタンはインダパミド1mg併用でもヒドロクロロチアジド12.5mg合剤でも尿酸値の有意な上昇を認めなかった。ロサルタンはARBの中で唯一尿細管での尿酸再吸収を抑制する独自の作用が報告されており、今回の研究からもそれを裏付ける結果が得られた。L/I群とL/H群で降圧度に有意差なく、代謝面への影響も認められなかったことより、インダパミド1mgとヒドロクロロチアジド12.5mgはほぼ同等の有効性と安全性を有すると考えられた。数種類のARB/利尿薬合剤が臨床で使用可能となっているが、今回の4群160例の比較検討結果より、ロサルタン以外のARB/利尿薬合剤を2型糖尿病合併高血圧に投与する場合、尿酸値の上昇に注意を払う必要があると考えられた。

石光 俊彦¹、大野 絵里¹、中野 信行¹、古堅 聡¹、赤芝 聖¹、南 順一¹、沼部 敦司¹、松岡 博昭²¹ 獨協医科大学 循環器内科、² 宇都宮中央病院

【目的】慢性腎臓病（CKD）患者においては130/80mmHg未満の厳格な降圧治療を行うことが推奨されているが、この降圧目標を達成するためには多くの場合2剤以上の降圧薬の併用が必要とされる。わが国では、降圧薬としてCa拮抗薬（CCB）とアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）が多く使用されており、両者が併用される場合も多く、この組合せは副作用を来すことが少ない。一方、ARBとサイアザイド系利尿薬（TZD）の組合せは作用機序が相乗的であり、K⁺、糖代謝など互いに副作用を相殺する効果が期待され、わが国でも両者の合剤が使用されるようになった。本研究では、CKD患者においてARBとCCBの併用あるいはARBとTZDの合剤による治療効果を比較検討した。【方法】血清クレアチニン（Cr）より推算したeGFR30-59mL/分あるいは蛋白尿陽性のCKD患者で、中等用量のARBにより血圧130-159/80-99mmHgで降圧目標に達しない18例（男11例、25-79歳）を対象とした。ロサルタン50mg/ヒドロクロロチアジド12.5mgの合剤投与あるいはロサルタン50mgにニフェジピン徐放剤20-40mgの併用投与を、それぞれ3-4ヵ月ずつ併用投与する無作為交叉試験を行った。各併用治療期の終了時に血液・尿検査とともに動脈硬化度の指標として脈波伝導速度よりCardio Ankle Vascular Index（CAVI）の測定を行った。【成績】血圧は、ARB単独時 $138 \pm 9/88 \pm 6$ mmHg、TZD合剤時は $131 \pm 9/85 \pm 6$ mmHg、CCB併用時は $124 \pm 10/82 \pm 8$ mmHgで、CCB併用時の方が収縮期血圧の降圧が大きかったが（ $p = 0.008$ ）、脈拍数に有意差はなかった（ 73 ± 13 vs 73 ± 10 bpm）。両治療期で血清Kは有意な違いを示さなかったが、尿酸はTZD合剤時の方が高値であり（ 6.2 ± 1.2 vs 5.6 ± 1.3 mg/dL, $p = 0.037$ ）、尿中アルブミン排泄に有意差はなかったが、TZD合剤時の方が血清Crが高く（ 0.97 ± 0.22 vs 0.90 ± 0.24 mg/dL, $p = 0.007$ ）、eGFRが低値であった（ 55 ± 15 vs 61 ± 17 mL/分, $p = 0.005$ ）。空腹時血糖、血清インスリン、HDLコレステロールは両治療期で同等であり、トリグリセリドの違いも有意ではなかったが（ 124 ± 59 vs 105 ± 36 mg/dL, $p = 0.057$ ）、LDLコレステロールはTZD合剤時の方が高値であった（ 115 ± 28 vs 104 ± 22 mg/dL, $p = 0.017$ ）。血中の炎症マーカーである高感度CRPや酸化ストレスの指標である酸化LDLには両治療期で有意差は認められなかったが、CAVIはTZD合剤期の方が高値を示した（ 9.2 ± 1.4 vs 8.8 ± 1.5 , $p = 0.039$ ）。【結論】CKD患者に対する降圧治療において、ARBとCCBの併用はARBとTZDの合剤に比べ、血圧コントロールに優れるとともに尿酸や脂質代謝への影響が少なく、腎機能や動脈壁弾性の維持に有利であると考えられる。

仲本 みのり¹、崎間 敦^{1,2}、仲田 清剛³、古波蔵 健太郎¹、大城 克彦¹、新里 朋子¹、山里 正演¹、石田 明夫¹、井関 邦敏⁴、大屋 祐輔¹

¹ 琉球大学医学部循環系総合内科学、² 琉球大学保健管理センター、³ 敬愛会 ちばなクリニック、⁴ 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部

【目的】高血圧患者は高尿酸血症の合併頻度が高いこと、SHEP研究では利尿薬投与による1mg/dl以上の血清尿酸値（以下UA値）の上昇は冠動脈疾患のイベントを抑制できなかったこと、LIFE研究でもUA値が心血管イベントの発症に関与すると報告されている。これより、利尿薬を用いる際には、UA値の変動を追跡する必要がある。今回、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）服薬下の高血圧患者において、少量サイアザイド系利尿薬追加投与による1mg/dl以上のUA値上昇の規定因子について検討した。【方法】ARBを基礎薬として治療中の高血圧患者（血清クレアチニン値2.0mg/dl未満）に、主治医の判断で少量サイアザイド系利尿薬の追加あるいは他剤の増量もしくは追加を行った。尿酸降下薬服薬中の患者を除外した後に、利尿薬併用の有無により対象患者を利尿薬併用群（以下併用群：n=80）と対照群（n=237）に分け、6ヶ月後の外来血圧およびUA値の推移について比較した。【成績】ベースラインの対象患者の年齢、性別および高尿酸血症の頻度は、それぞれ、60.6±11.3歳、女性51.7%、19.9%であった。併用群は対照群と比較して収縮期血圧（152±17 vs. 143±16mmHg p<0.0001）と年齢（65.3±9.5 vs. 59.1±11.4歳、p<0.0001）が有意に高値であった。6ヶ月後に両群とも有意に降圧し（併用群：152±17/82±11 vs. 136±13/75±9 mmHg、p<0.0001、対照群：143±16/82±11 vs. 134±14/77±10mmHg、p<0.0001）、併用群ではUA値の有意な上昇を伴った（0.33±1.17mg/dl、p<0.02）。併用群における1mg/dl以上のUA値上昇の頻度は25.0%であった。1mg/dl以上のUA値上昇した群の収縮期血圧は1mg/dl以上のUA値上昇しなかった群より有意に高く（158±12 vs. 149±18 mmHg、p<0.05）、降圧も有意に大であった（-21±13 vs. -13±15 mmHg、p<0.05）。1mg/dl以上のUA値上昇を目的変数とした多重ロジスティック解析では、ベースラインの収縮期血圧が正の規定因子として検出されたが（1 mmHgの上昇に対する単位オッズ比=1.0418、95%信頼区間=1.0056-1.0842、p<0.05）、年齢、性、糖尿病、慢性腎臓病、高尿酸血症、脂質異常症および肥満は規定因子ではなかった。一方、対照群では、6ヶ月後のUA値に有意な変化はなく、1mg/dl以上のUA値上昇の規定因子もなかった。両群とも観察期間中に糖・脂質代謝および血清カリウム値の有意な変化はなかった。【結論】ARB服薬下の高血圧患者にサイアザイド系利尿薬の追加投与を行なう際には、追加前の血圧値が1mg/dl以上のUA値上昇を予測しうることから、血圧高値の症例ほどUA値の推移を注意深く追跡する必要がある。

宮川 政昭

宮川内科小児科医院

【目的】早朝高血圧は心血管系イベントを引き起こす因子の一つとして注目されており、家庭血圧測定は患者自身が簡便に測定できることから、高血圧診断および血圧コントロールの指標として今後ますます広まっていくものと考えられる。降圧効果と安全性に優れたアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）はJSH2009の第一選択薬にも推奨されており、本態性高血圧患者のFirst Choiceとして本邦で繁用されている。ARBのクラス内で降圧効果に差があるか否かは、随時血圧やABPMを指標とした海外での二重盲検比較試験から得られているが、本邦にて再試験を行うことは困難である。昨年の本学会にて、家庭血圧を指標として、ARB4剤全てをそれぞれの患者に連続切替することによる降圧効果の比較検討試験の中間成績を報告したが、今回最終報告を行う。【方法】当院外来受診中の未治療本態性高血圧症患者71例を対象とし、初期治療薬としてカンデサルタン8mg/日（CAN）、バルサルタン80mg/日（VAL）、テルミサルタン40mg/日（TEL）、オルメサルタン20mg/日（OLM）の4剤を無作為割付し、いずれかのARBの投与を開始した。12週間以上の治療期を経て順に次のARBへと変更し、患者それぞれが1年6ヶ月の試験期間中にARB4剤の全てを服用するスケジュールとし、治療効果は家庭血圧を用いて検討した。測定は家庭血圧測定条件設定の指針に準拠し、各治療期の最終7日間を連続測定し、各日1回目の平均値を解析に用いた。なお、すべての患者から文書により同意を取得した。【成績】投与前の早朝収縮期血圧値は151±16mmHgであり、CAN治療期：140±15mmHg、VAL治療期：139±14mmHg、TEL治療期：139±15mmHg、OLM治療期：136±14mmHgとなり、OLM治療期が各ARB治療期のうち有意に低い血圧値を示した。また、目標値を135mmHgとした降圧目標達成率においてもOLM投与期が51%と最も高かった。【結論】同一クラスの降圧薬を選択する際に、早朝高血圧に対して優れた降圧効果をもつ薬剤を選択することは、厳格かつ適切な高血圧治療を目指す上でも非常に重要である。今回の最終報告において海外の成績と同じく、OLM治療期が他ARB治療期よりも3～4mmHgの有意な降圧差があったことから、外来血圧やABPMのみならず早朝高血圧の管理にもOLMがARBの中で最も優れていることが示された。

大西 浩文¹、斎藤 重幸¹、赤坂 憲¹、三俣 兼人¹、千葉 瑞恵¹、古堅 真¹、古川 哲章¹、森 満²、
島本 和明¹

¹ 札幌医科大学医学部内科学第二講座、² 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座

【目的】2009年1月にJSH2009ガイドラインが発表され、その中で血圧と危険因子の保有状況から脳心血管リスクを層別化して評価することの重要性が示されている。これまでに高血圧未治療の地域一般住民においてJSH2009ガイドラインのリスク層別化を行うことで将来の心血管疾患イベントの予測能を評価した研究は少ない。今回我々は端野・壮瞥町住民健診受診者を対象に地域一般住民におけるJSH2009ガイドラインのリスク層別化と心血管疾患イベントリスクとの関連について検討を行った。【方法】1994年の端野・壮瞥町住民健診受診者2008名中、JSH2009ガイドラインの層別化に必要なデータの欠損者と高血圧治療中の者を除いた1458名を対象とした。JSH2009ガイドラインのリスク層別化に基づいて正常高値血圧、I度高血圧、II度高血圧、III度高血圧とリスク第一層、第二層、第三層と分類し、それぞれ付加リスクなし群、低リスク群、中等リスク群、高リスク群に分類した。また正常高値血圧未満の血圧者は正常血圧とし、リスク保有状況によってそれぞれ第一層、第二相、第三層と分類した。正常血圧に関しては第一層、第二相をリスク付加なし群、第三層を低リスク群と判定した。エンドポイントは心血管疾患の発症及びそれによる死亡とし、1994年から2007年までの最大13年間の追跡を行った。Kaplan-Meier法により、リスク付加なし、低リスク、中等リスク、高リスクの4群における累積生存曲線を比較し、Cox比例ハザードモデルにより各群の心血管疾患イベントに対するハザード比を算出した。【成績】平均追跡期間は11.2±3.6年であり、付加リスクなし群397名から21名、低リスク群368名から29名、中等リスク群204名から24名、高リスク群489名から83名の計157例の心血管疾患イベントを観察した。累積生存曲線を描くと付加リスクなし群と比し中等リスク群と高リスク群において有意に累積生存率は低値を示した。Cox比例ハザードモデルにより各群の心血管イベントに対するハザード比を求めると、リスク付加なし群を対照群として低リスク群では1.56 (95% CI:0.89-2.74)、中等リスク群では2.33 (95% CI:1.30-4.19)、高リスク群では3.68 (95% CI:2.28-5.93)であった。男女別に検討すると男性では中等リスク群と高リスク群が有意なリスクとして採択され、そのハザード比は2.01 (95% CI:1.01-4.05)、3.77 (95% CI:2.09-6.81)であった。女性では高リスク群のみが有意なリスクとして採択され、そのハザード比は3.96 (95% CI:1.75-8.97、p=0.001)であった。【結論】地域一般住民高血圧未治療者においてもJSH2009ガイドラインのリスク層別化によるリスクカテゴリが高くなるにつれて、心血管イベント発生リスクは高くなること示された。心血管疾患イベント予防の観点から血圧レベルと危険因子保有状況によって将来のリスクを評価するJSH2009ガイドラインのリスク層別化の重要性が確認された。

福原 正代¹、米本 孝二¹、秦 淳¹、土井 康文²、谷崎 弓裕¹、松村 潔²、飯田 三雄²、清原 裕¹

¹ 九州大学 大学院 医学研究院 環境医学、² 九州大学 大学院 医学研究院 病態機能内科

【目的】近年、高血圧管理のツールとして家庭血圧の測定が推奨されているが、家庭血圧の測定によって、一般住民の血圧レベルと臓器障害の実態を評価した報告は少ない。そこで本報告は、福岡県久山町の中高年住民の大多数を対象に家庭血圧測定を行い、地域住民における仮面高血圧、白衣高血圧の頻度および臓器障害との関連を検討した。【方法】2007年に、40歳以上の久山町住民を対象に循環器健診を行うとともに、家庭血圧を測定した。この健診受診者のうち、朝の家庭血圧を測定した2,993名（男性1,302名、女性1,691名）を本研究の対象とした（受診率70%）。健診では、座位血圧を自動血圧計で3回測定し、解析にはその平均値を用いた。健診の前後で、受診者に上腕型家庭血圧計（HEM-7080IC、オムロン社）を貸与し、4週間家庭血圧を測定していただいた。家庭血圧は、朝（起床後1時間以内の排尿後かつ朝食前かつ服薬前）と就寝前に測定し、本報告では朝3回測定の平均値を用いた。高血圧は、健診血圧では140/90mmHg以上、家庭血圧では135/85mmHg以上とした。健診血圧と家庭血圧の血圧レベルを用いて、対象者を正常血圧（NT）群、白衣高血圧（WHT）群、仮面高血圧（MHT）群、持続高血圧（SHT）群の4群に分類し、臓器障害との関連を検討した。臓器障害の指標として、心電図異常（左室肥大、ST低下、心房細動、完全左脚ブロック）と尿蛋白（+以上）を用いた。【成績】対象者の平均年齢は63±12（±SD）歳、降圧薬服用率は32%であった。健診血圧と脈拍の平均値はそれぞれ132±19/80±11mmHg、73±11/分、朝の家庭血圧と脈拍の平均値は132±19/78±10mmHg、66±10/分であった。血圧分類別にみると、NT群1,417名（47.3%）、WHT群223名（7.5%）、MHT群619名（20.7%）、SHT群734名（24.5%）であった。心電図異常の頻度は、NT群9.2%、WHT群10.8%、MHT群21.5%、SHT群26.7%で、NT群に比べMHT群とSHT群で有意に高かった（p<0.01）。NT群を基準にすると、性・年齢調整後の心電図異常のオッズ比は、WHT群1.0、MHT群2.0、SHT群2.7で、MHT群とSHT群で有意に高かった（p<0.01）。尿蛋白の頻度は、NT群2.6%、WHT群8.5%、MHT群7.0%、SHT群11.9%で、NT群に比べWHT群、MHT群、SHT群で有意に高かった（p<0.01）。NT群に対する性・年齢調整後の尿蛋白のオッズ比は、WHT群3.0、MHT群2.1、SHT群3.8で、WHT群、MHT群、SHT群のいずれの群でも有意に高かった（p<0.01）。【結論】久山町の地域住民では、仮面高血圧の頻度が高く、仮面高血圧のみならず白衣高血圧でも臓器障害の合併がみられないことが示唆される。地域住民の高血圧者の多くは管理不十分であり、家庭血圧測定によるきめ細かな日常の血圧管理が必要と考えられる。

林 克剛¹、浅山 敬²、大久保 孝義²、保坂 実樹²、今井 潤¹、佐藤 洋³

¹ 東北大学 大学院薬学研究科 臨床薬学分野、² 東北大学 大学院薬学研究科 医薬開発構想寄附講座、

³ 東北大学 大学院医学系研究科 環境保健医学分野

【目的】 Tohoku Study of Child Development (TSCD)は、生活環境由来の化学物質による周産期曝露の影響を明らかにするため、2001年に開始された前向き出生コホート調査である。今回我々は、小児での測定を可能とした家庭血圧計を用いてTSCD対象の生後84ヶ月(7才)児とその母親の来所時随時血圧ならびに家庭血圧測定を実施し、出生体重を含む様々な要因との関連性を分析した。

【方法】 対象は、2008年2月から2009年3月までに調査会場に来所した小児とその母親 152組である。随時血圧・家庭血圧測定には同一のHEM-7080ICを用いたが、小児用には先行調査で精度検定を行い特に小児用に調整した HEM-7080ICを用いた。十分な安静の後に座位で血圧を1回測定し、母親の随時血圧とした。各家庭では、日本高血圧学会のガイドラインに準拠して起床後(朝)ならびに就寝前(晩)の家庭血圧を測定し、朝・晩それぞれ1回目の血圧の平均値を家庭血圧とした。母親ともに朝・晩の家庭血圧を 3日以上測定した124組を解析対象として、7才児の家庭血圧値の分布、ならびに出生時体重と家庭血圧の関連を調べた。

【成績】 対象児の随時血圧は $90.6 \pm 9.8/54.1 \pm 9.3$ mmHg、朝の家庭血圧は $92.8 \pm 6.6/55.1 \pm 6.1$ mmHg、晩の家庭血圧は $92.3 \pm 6.6/53.0 \pm 5.9$ mmHgであり、男児 (65名)にくらべ女児 (59名)の朝の家庭血圧は $3.1/2.3$ mmHg、晩の家庭血圧は $2.6/1.1$ mmHg低値であった。また、男児の95パーセンタイル(%)値は朝の家庭血圧 $103.9/65.3$ mmHg、晩の家庭血圧 $105.1/62.9$ mmHg、女児の95値は朝の家庭血圧 $102.3/65.2$ mmHg、晩の家庭血圧 $103.0/63.3$ mmHgであった。母における随時血圧と家庭血圧の相関は強かった ($r > 0.6$)が、児における相関は弱かった($r < 0.35$)。また、母と児の随時血圧に有意な相関を認めず、母と児の家庭血圧との間の相関も強いものではなかった($r < 0.21$)。一方、児の血圧値を目的変数とし、性別・在胎週数・児の調査日齢・出生体重・検診時の児のBMIを説明変数とした重回帰分析では、出生体重が低くなるほど朝の家庭血圧が有意に高値を示したが(収縮期・拡張期ともに $P = 0.02$)、出生体重と晩の家庭血圧や随時血圧との間に有意な関連は認められなかった ($P > 0.1$)。

【結論】 7才児の朝の家庭血圧は随時血圧よりも高値であった。一方、出生体重が低値の児童で家庭血圧が高値であったことは、胎児発育遅延と成人以後の心血管疾患との関連を指摘したBarker仮説 (DOHaD仮説)が胎児発育遅延と小児血圧の関係にも及ぶことを示した結果であり、小児期の家庭血圧に関する知見の集積が必要と考えられた。

篠崎 智大¹、大橋 靖雄¹、上島 弘嗣²、日本動脈硬化縦断研究 (JALS)

¹ 東京大学 医学系研究科 公共健康医学専攻 生物統計学分野、² 滋賀医科大学 生活習慣病予防センター

【目的】

高血圧は脳卒中の最大のリスク因子であるが、疫学研究において血圧値と脳卒中発症の関連を検討する際、追跡開始時点の値(ベースライン値)のみを用いることが多い。脳卒中発症につながるetiologicな曝露効果を検討するためには、経時的な血圧の変化を考慮することが重要であるが、経時的に測定された血圧をどのように評価するか十分な検討がなされていない。また、血圧は測定誤差が大きく、回帰モデルにおいて、測定誤差の大きな説明変数は回帰係数のattenuation(回帰直線が寝る現象)を引き起こし、リスクを過小評価する方向にバイアスが入ることが問題となる。そこで本研究では、JALS0次統合研究のデータを用いて、血圧値をモデルに組み込む方法を複数検討し、attenuationによるバイアスを減少できるかどうか検討した。

【方法】

日本動脈硬化縦断研究 (Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study: JALS) の0次統合研究 (1985 ~ 2000年にベースラインデータを測定)の対象者66,691名のうち、血圧の複数回測定データを有し解析に必要な項目が測定されている21,559名を解析対象とした。解析にはCox比例ハザードモデルを用い、共変量としての血圧値を1. ベースライン値のみ、2. 各発症時点直前の1時点の値を用いた時間依存性共変量、3. 各発症時点前5年間の移動平均、4. 以下で説明する2段階法、の4つの方法により取り扱い、脳卒中発症ハザード比を算出した。2段階法は、第1段階で個人ごとに血圧値が直線的に変化する様子を、個人効果を変量で考慮しモデル化する。第2段階でそのモデルから予測値(最良線型不偏予測量: BLUP)を求めCox回帰で用いる手法である。

【成績】

解析対象者21,559名(総観察年184,968人年、登録時平均年齢60.2歳、追跡期間中央値8.29年)中878名が脳卒中を発症した。Cox回帰による、収縮期血圧10mmHg増加に対するハザード比の推定値(95%信頼区間)は、1. ベースライン血圧のみを用いた手法で1.20 (1.16 - 1.24)、2. 各発症時点直前の1時点の値を用いた手法で1.20 (1.16 - 1.24)、3. 5年間の移動平均を用いた手法で1.24 (1.20 - 1.29)、4. BLUPを共変量として用いた2段階法で1.38 (1.31 - 1.45)であった。

【結論】

JALS0次統合研究のデータでは、単に血圧を経時的に扱い、その移動平均を用いてもリスク推定にほとんど影響がなかった。これは、JALS0次データでは個人ごとの測定回数が少なく、平均することによっても測定誤差の影響を除けなかったためだと考えられる。一方で、測定誤差の影響を補正することのできるBLUPを用いた2段階法では、他の手法と比較してハザード比が大きく推定された。従来のように1時点の血圧値のみを利用する方法ではリスク推定結果にバイアスが入ることが示唆され、疫学研究における経時測定データの効率的な利用、また血圧リスクの正確な把握という観点から、2段階法が有用であると考えられた。

長澤 晋哉^{1,2}、三浦 克之²、チョル シン³、門脇 崇²、ナカタ カツミ⁴、モトヤマ ケニス⁴、オタケ テルオ⁴、
 チョー ジナ^{3,4}、エバンス ロバート⁴、クーラー ルイス⁴、カーブ デイビッド⁵、上島 弘嗣^{1,2}、関川 暁⁴

¹ 滋賀医科大学 生活習慣病予防センター、² 滋賀医科大学 公衆衛生学部門、³ 高麗大学、⁴ ピッツバーグ大学、⁵ ハワイ大学

【目的】多価不飽和脂肪酸（PUFA）の摂取と血圧との関連についての研究は散見されるが、一致した結果は得られておらず、またその血中濃度と血圧との関連についての研究はほとんど認めない。ERA-JUMP研究は日本、米国、韓国の3カ国4集団の40歳代男性における高度に標準化された断面調査である。本研究では4集団における血清PUFA濃度の中で特にn-6系PUFAと血圧との関連を検討した。【方法】日本、米国（米国白人、ハワイ日系人）、韓国の3カ国4集団において無作為抽出された40歳代一般住民男性でかつ心血管疾患の既往のない、それぞれ313人、310人、303人、301人、計1227人を対象とした。全ての参加者において標準化された方法で血圧測定、身体測定、および各種脂肪酸の血清濃度の測定を行った。血清脂肪酸濃度測定は米国のラボで一括して行った。本研究では降圧剤服用中の120人を除外した計1107人を分析対象とした。n-6系PUFA血清濃度と血圧との関連の検討は交絡因子（年齢、BMI、飲酒、喫煙）を調整した重回帰分析で行い、各集団および4集団全体で行った。【成績】総脂肪酸の血清濃度は4群間において有意な差は認めなかった。n-6系PUFAの割合の平均値は日本人35.5%、韓国人34.1%、ハワイ日系人42.5%、米国白人42.3%であり、いずれもその中でリノール酸が最も多くを占めた。また血圧（収縮期血圧/拡張期血圧）の平均値は4集団それぞれ124.5/76.0、121.0/75.7、126.3/76.9、122.1/72.6 mmHgであった。n-6系PUFAは収縮期血圧/拡張期血圧と、4集団いずれにおいても負に関連する傾向を示し、日本人と韓国人では多変量調整後も有意な関連であった。4集団全体をプールした分析においては、収縮期・拡張期とも有意な負の関連を示し（ $P<0.001$ ）、n-6系PUFA1%上昇あたり収縮期/拡張期血圧が0.36/0.33 mmHg低下した。n-6系PUFAで最多のリノール酸についての解析では、日本人、韓国人、および4集団全体において同様の有意な負の関連を、収縮期・拡張期とも示した（ $P<0.001$ ）。【結論】日米韓の多彩な集団において、血清n-6系PUFAは血圧と負の関連を認めた。n-6系PUFA、特にリノール酸摂取により集団の血圧が低下する可能性が示唆された。

奥田 奈賀子¹、三浦 克之¹、Turin Tanvir C¹、中川 秀昭²、中村 幸志²、由田 克士³、松村 康弘⁴、
 岡山 明⁵、上島 弘嗣¹

¹ 滋賀医科大学 公衆衛生学、² 金沢医科大学 健康増進予防医学、³ 国立健康・栄養研究所 国民健康・栄養プロジェクト、

⁴ 桐生大学 医療保健学部、⁵ (財) 結核予防会 第一健康相談所

【目的】本邦の高血圧者は約4,000万人にのぼり、循環器疾患の危険因子として極めて重要である。1980年実施の第3次循環器疾患基礎調査受診者の追跡研究であるNIPPON DATA80は、基本的な生活習慣や検査結果と生命予後の関連を明らかにするものとして重要な研究成果をあげてきたが、食事要因として十分な栄養摂取状況の把握はできていなかった。本邦では血圧に影響する生活習慣因子として食塩過剰摂取が重要であるが、詳細な栄養調査に基づいた食塩摂取量と血圧値の関連について検討した大規模研究はほとんどない。本研究ではNIPPON DATA80対象者が同時に受検した1980年国民栄養調査の統合データセットを用いて、食塩摂取量と血圧の関連を検討した。国民栄養調査結果の使用については、目的外使用の許可を受けた。【方法】NIPPON DATA80と国民栄養調査の統合データセットより、30歳以上の男女10,422名（男性4,585、女性5,837名）を解析対象とした。食塩摂取量は栄養素摂取量は、国民栄養調査結果の世帯分摂取量を、性・年齢を考慮して案分計算したものを対象者個人の摂取量とした。国民栄養調査では食品の摂取量は秤量記録法により調査された。男女別に食塩摂取量五分位を作成し、各五分位における多変量調整後の平均値（年齢(歳)、BMI(kg/m²)、飲酒習慣の有無、カリウム摂取量(mg/日)、総エネルギー摂取量(kcal/日)を調整)を共分散分析により計算し多重比較を行った。【成績】平均食塩摂取量は、男性で15.1g/日、女性で13.0g/日であった。食塩摂取量の第1五分位の平均食塩摂取量は男性で8.6g/日、女性で7.6g/日、第5五分位では男性で23.4g/日、女性で20.2g/日であった。男女ともに、食塩摂取量五分位と年齢に一定の傾向を認めなかった。食塩摂取量が多い群ほどBMIは高値であり、カリウム摂取量、総摂取エネルギー量は多かった。調整平均血圧は、男性では収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)ともに食塩摂取量が多い群ほど高くなる傾向を示したが、女性では五分位間で有意差はなかった。SBPでは調整平均値の第1五分位と第5五分位の差は、4.31mmHgであった(第1五分位と第4、5五分位の差がそれぞれ有意(ともに $p<0.001$))。DBPでは1.32mmHgだった(第1五分位と第4、5五分位の差がそれぞれ有意($p=0.035$, $p=0.047$))。降圧剤内服中の者を除いた解析でも同様の結果であった。【結論】NIPPON DATA80国民栄養調査統合データセットにおいて、追跡対象者のベースライン時の食塩摂取量が多いほど、特に男性において収縮期血圧が高かった。我が国を代表する一般集団において、詳細な栄養調査より得た食塩摂取量と血圧値との正の関連が示された。

村谷 博美¹、笹栗 俊之²、土橋 卓也³、上園 慶子⁴

¹九州産業大学 健康・スポーツ科学センター、²九州大学大学院 医学研究院 臨床薬理学、

³国立病院機構 九州医療センター 高血圧内科、⁴九州大学 健康科学センター

【目的】夜勤業務への従事が循環器疾患のリスクを増すという報告があるが、その機序については定説がない。今回、夜勤業務が血圧上昇やメタボリック症候群と関連するかを、職域集団で調べた。

【方法】ある新聞社の従業員（男性 481人、女性 71人、年齢はそれぞれ 44.9±10.8歳、42.5±12.0歳）を対象に、夜勤業務と血圧値、メタボリック症候群（MetS）との関連を調べた。血圧値は、定期健康診断時の測定値を採用し、MetSは、8学会の合同委員会の基準（日内会誌 94: 794-809, 2005.）によって判定した。

【成績】122人の男性（45.2±9.7歳）と13人の女性（37.5歳±12.4歳）が、夜勤業務に従事していた。女性は夜勤従事者が少なく、血圧が正常高値以上であったのは、夜勤従事者 1人、非従事者 7人、MetSと判定されたのは、それぞれ 1人と 2人であった。以後の分析は男性を対象とした。夜勤従事者と非従事者の年齢に、有意差はなかった。血圧は、男性の夜勤従事者では 130±20/81±14 mmHg、非従事者では 123±18/76±11 mmHgで、両群の血圧差は、収縮期、拡張期ともに有意であった。血圧が正常高値以上であったのは、夜勤従事者 58人（48%）、非従事者 120人（33%）で、夜勤従事者のほうが有意に高率であった。男性夜勤従事者の 64人（52%）、非従事者の 168人（47%）が、腹囲≥85 cmの基準を満たした。両者の比率の差は有意ではなかった。MetSと判定されたのは男性夜勤従事者 29人（24%）、非従事者 50人（14%）で、夜勤従事者中のMetS有病率は非従事者に比べて有意に高かった。MetSの従業員に限っても、夜勤従事者、非従事者の年齢に有意差はなかった（46.5±8.1歳 vs 48.5±9.0歳）。MetSでかつ血圧が正常高値以上であったのは、夜勤従事者 28人、非従事者 38人であった。MetSと判定された男性の血圧は、収縮期、拡張期ともに、夜勤従事者（148±15/92±11 mmHg）の方が、非従事者（140±17/85±11 mmHg）より有意に高かった。MetSの基準を満たさなかった男性の血圧は、夜勤従事者 123±18/76±13 mmHg、非従事者 120±16/74±11 mmHgで、両群間の差は有意ではなかった。MetSと判定された男性の中では、LDL-コレステロール値が夜勤従事者において非従事者より有意に高かったが（152±36 mg/dl vs 128±24 mg/dl）、中性脂肪、HDL-コレステロール、血糖、ヘモグロビンA1cの値には、夜勤従事者と非従事者の間に有意差がなかった。

【結論】夜勤従事者の血圧は非従事者より高い。正常高値以上の血圧を示す比率も高く、夜勤従事者におけるMetS有病率の高値をもたらしている。これは心血管リスクの上昇につながると考えられる。夜勤従事者の血圧管理に特に力をいれる必要がある。

我が国における女性のメタボリックシンドロームの腹囲基準を再評価する ～一般検診における検討～

滝沢 英毅¹、浦 信行²、赤坂 憲⁵、塙 なぎさ⁴、山地 泉¹、佐々木 晴樹³、田中 繁道³

¹手稲溪仁会病院 腎臓内科、²手稲溪仁会病院 総合内科、³手稲溪仁会病院 循環器内科、⁴溪仁会円山クリニック、

⁵札幌医科大学 第二内科

【目的】我々はすでに420例の病院受診者の検討より、日本人のメタボリックシンドローム（Mets）における腹部肥満に関して、心血管危険因子の集積を最も鋭敏に検出する内臓脂肪面積は男性92cm²、女性63cm²であり、これに相当する腹囲は男性83cm、女性78cmであることを報告した。今回一般ドック検診受診者において同様の検討を試みた。【方法】2008年1月1日から12月31日までの1年間に、溪仁会円山クリニックにおいてドック健診を受診した32,070名（男性19,101名、女性12,969名、平均年齢45.0±12.9歳）を対象に断面での調査を行った。腹囲を含めた身体測定、問診、内科診察を行い、安静後に血圧測定、血液検査、尿検査を行った。一部の対象者に腹部CTを行った。本邦のMets基準に準じて、収縮期血圧130mmHg以上もしくは拡張期血圧85mmHg以上、血糖値110mg/dl以上、中性脂肪150mg/dl以上もしくはHDLコレステロール40mg/dl未満の3つを心血管危険因子と定義した。全ての対象者から、文書によるインフォームドコンセントを得た。

【成績】対象の平均年齢は男性45.4歳、女性44.4歳であり、平均BMIは男性23.9 kg/m²、女性21.7 kg/m²、平均腹囲は男性84.8cm、女性78.7cmであった。心血管危険因子3つのうち2つ以上を有する場合を危険因子集積と定義し、危険因子の集積を最も鋭敏に検出する腹囲をreceiver operating characteristic curveを用いて検討したところ、男性は86.6cm、女性は80.3cmとなった。健診項目に加えて腹部CT検査を施行されている対象者（男性390名、女性118名）において、内臓脂肪面積と腹囲の関係を検討したところ、ともに有意な正の相関を認めるものの、男性と女性では直線の傾きが大きく異なっており（男性4.27、女性2.55）、内臓脂肪面積100cm²に対応する腹囲は男性と女性でそれぞれ87.3cm、100.4cmであった。一方、危険因子の集積と密接な男性86.6cm、女性80.3cmの腹囲に対応する内臓脂肪面積は男性96.9cm²、女性48.8cm²であった。【結論】我々の施設での断面調査による検討では、特に女性において、危険因子の集積と内臓脂肪蓄積を反映する腹囲径のカットオフ値が異なっていた。男性では現行の基準である85cmに近い値となっていたが、女性では危険因子の集積を反映する値は現行の基準より小さく80cm程度であった。さらにリスクの集積に対応する内臓脂肪の量は男性で100cm²であるが、女性では50cm²程度であった。これらの結果より女性では腹囲の基準を再評価する必要があると考えられた。

赤坂 憲、斎藤 重幸、大西 浩文、三俣 兼人、古堅 真、千葉 瑞恵、古川 哲章、島本 和明
札幌医科大学 医学部 内科学第二講座

【目的】わが国の基準においては、メタボリックシンドロームの診断における腹囲基準を男性85cm、女性90cmと定めている。しかしながら、この腹囲基準については、心血管疾患の発症を予測するために適しているか様々な議論がある。今回我々は、北海道端野町、壮瞥町の健診から得られたデータから、特に女性において、メタボリックシンドロームが心血管疾患発症に及ぼす影響と最も適した腹囲基準を明らかにする目的で検討を行った。【方法】対象は1994年8月に住民健診を受診した北海道端野町、壮瞥町住民2,008名（男性851名、女性1,157名）とした。健診は早朝空腹時に行い、腹囲の測定を含めた身体計測、問診、検尿検査、採血検査、内科診察、心電図検査、眼底検査が行われた。腹囲は立位、腹部弛緩の状態で臍周囲径を測定した。本研究の対象者を1994年8月から2007年12月31日まで前向きに追跡を行い、心血管疾患の発症を調査した。心血管疾患の内訳は、急性心筋梗塞、心臓突然死、狭心症、解離性大動脈瘤、脳出血、くも膜下出血、脳梗塞と定義した。それぞれの診断はWHO MONICAの基準に基づいて行い、対象者が受診した医療機関において病歴を閲覧することにより確定した。メタボリックシンドロームの基準は、米国NCEP-ATPIII基準のうち腹囲基準を男性85cm、女性90cmとしたもの（NCEP変法基準）と日本基準の2つで検討した。【成績】本研究の対象者2,008名のうち、女性は1,157名でありその平均年齢は59.7±11.9歳であった。女性のBMIは平均23.6±3.2kg/m²であり、女性の腹囲径は平均75.9±9.0cmであった。前向き追跡調査の結果、女性1,157名中150名に心血管疾患が発症した。平均追跡期間は134カ月であった。Kaplan-Meier法により、メタボリックシンドロームの有無と心血管疾患発症の関連を検討したところ、NCEP変法基準と日本基準のどちらにおいてもメタボリックシンドロームを有する対象者で心血管疾患を多く発症していたが、ログランク検定を行ったところNCEP変法基準においてのみ、有意な差が認められた。この結果は、Cox比例ハザードモデルを用いて年齢、血清総コレステロール、喫煙状況で補正しても同様であり、メタボリックシンドロームの心血管疾患発症に対するハザード比は2.44となった。また、ROC曲線による解析から、追跡期間中の心血管疾患の発症を最も鋭敏に予測するベースラインの腹囲径を検討したところ、女性では80cmという結果が得られた。【結論】端野・壮瞥町の女性の対象においては、NCEP変法基準のメタボリックシンドロームは心血管疾患発症を有意に予測しているが、日本基準では有意にはならなかった。さらに、追跡期間中の心血管疾患発症を予測する腹囲径は80cmとなった。今回の結果からは、女性において、少なくとも90cmより小さい値が腹囲基準として適していることが示された。

原 梓¹、大久保 孝義^{1,2}、菊谷 昌浩¹、橋本 貴尚¹、中下 愛実²、寺田 志保¹、目時 弘仁^{1,4}、井上 隆輔⁵、浅山 敬²、菅野 厚博¹、廣瀬 卓男²、戸恒 和人¹、星 晴久⁶、佐藤 洋³、今井 潤¹

¹ 東北大学大学院臨床薬学、² 東北大学大学院医薬開発構想寄附講座、³ 東北大学大学院環境保健医学、⁴ 東北大学大学院遺伝病学、

⁵ 東北大学病院メディカル IT センター、⁶ 大迫地域医療センター

【目的】これまでの高血圧診療においては医療環境下における血圧測定（外来血圧測定）が主に用いられてきたが、近年、家庭における血圧自己測定（家庭血圧測定）の有用性が明らかにされている。頸動脈超音波検査は動脈硬化の進展を非侵襲的に評価できる優れた検査である。そこで本研究では、日本の一般地域住民において、家庭血圧と頸動脈病変進展との関連を検討した。

【方法】岩手県花巻市大迫町の55歳以上の一般地域住民のうち、頸動脈エコー検査および家庭血圧測定を3年以上の間隔で2回以上施行した309名（平均年齢63.8歳）を対象とした。高血圧基準値として、家庭血圧135/85mmHgおよび検診時血圧140/90mmHgを用い、それぞれ初回検査時および再検査時における血圧値に基づき、「正常血圧（初回）・正常血圧（再）群（NT・NT群）」、「正常血圧（初回）・高血圧（再）群（NT・HT群）」、「高血圧（初回）・正常血圧（再）群（HT・NT群）」、「高血圧（初回）・高血圧（再）群（HT・HT群）」の4群に分類した。頸動脈病変は、Bモード超音波検査により測定した。総頸動脈の左右及び遠位・近位の内膜中膜複合体肥厚の平均（Mean Intima-Media Thickness; Mean IMT）を頸動脈病変の指標とした。初回検診時におけるMean IMT、および各種危険因子で補正した共分散分析を用いて、各群における年間のMean IMTの肥厚率を求めた。

【成績】初回検診時および再検診時のMean IMTはそれぞれ0.70±0.11mm、0.71±0.12mmであり、平均5.7年間でのMean IMT年間肥厚率は2.53±32.92μm/年であった。家庭血圧を用いて4群に分類した場合、共分散分析において、HT・HT群のMean IMT年間肥厚率はNT・NT群、HT・NT群に比較して有意に大であった（NT・NT群:197名、0.14μm/年、NT・HT群:60名、5.24μm/年、HT・NT群:23名、-0.80μm/年、HT・HT群:29名、15.79μm/年、P=0.04）。一方、検診時血圧で分類した場合、Mean IMTの変化に一定の傾向は認められなかった（NT・NT群:41名、1.47μm/年、NT・HT群:98名、-0.75μm/年、HT・NT群:24名、3.42μm/年、HT・HT群:146名、4.87μm/年、P=0.5）。上記の結果は、降圧薬服用者・非服用者においてもほぼ同様であった（いずれも均質性検定のP>0.3）。

【結論】一般地域住民において、家庭血圧高値の持続が、頸動脈病変進展と関連することが示された。家庭血圧の管理が、動脈硬化進展抑制の観点からも重要であることが示唆される。

小原 拓^{1,2}、拓 芝宮¹、新木 貴大¹、目時 弘仁^{1,3}、浅山 敬⁴、井上 隆輔⁵、菊谷 昌浩¹、大久保 孝義^{1,4}、
眞野 成康²、今井 潤¹、J-HOME-Elderly 研究グループ⁶

¹ 東北大学大学院医学・薬学系研究科臨床薬学、² 東北大学病院薬剤部、³ 東北大学大学院遺伝病学、

⁴ 東北大学大学院医薬開発構想寄附講座、⁵ 東北大学病院メディカル IT センター、⁶ J-HOME-Elderly 研究グループ

〔背景〕高齢者高血圧患者の薬物治療に関するエビデンスは十分ではない。また、実地臨床における高齢者高血圧患者の血圧管理状況に関する報告も限られている。本研究の目的は、高齢者高血圧患者における早朝家庭血圧管理、患者の血圧に対する主治医の評価、および降圧治療の関連を明らかにすることである。〔方法〕対象は、高齢者高血圧患者における家庭血圧の管理状況と将来の合併症発症の関連を検討するために2005年から開始された追跡研究であるJ-HOME-Elderly研究 (The Japan Home versus Office blood pressure Measurement Evaluation in Elderly study) へ登録された、60歳以上でかつCa拮抗薬以外の降圧薬を服用中の高齢者高血圧患者である。研究登録時の一次調査およびその約1年半後の二次調査の両調査において患者背景、早朝家庭血圧、および降圧治療状況が明らかな811名を対象に、年代別 [I群:60-64歳 (137名)、II群:65-74歳 (408名)、III群:75歳以上 (266名)] で、高血圧管理状況および患者の血圧に対する主治医の評価 ('不良'、'まずまず良好'、'極めて良好'の3段階) を比較した。家庭血圧は日本高血圧学会『家庭血圧測定条件設定の指針』に基づき、5日間測定された平均値を用いた。〔結果〕一次調査時における本研究対象者811名の平均年齢は71.4±6.6歳、女性は62.5%であった。一次調査時の早朝家庭血圧が135/85mmHg以上の患者の割合は、年代別の各群において、それぞれI群:45.3%、II群:46.1%、III群:46.2%であり、いずれの年代においても半数弱であった。しかしながら、一次調査時の早朝家庭血圧が135/85mmHg以上の患者のうち、主治医によって早朝家庭血圧を'不良'と評価されている患者の割合はそれぞれI群:0.0%、II群:5.3%、III群:2.4%と極めて低率であった。一方、一次調査から二次調査までの間に降圧薬の追加が行われた患者は、それぞれI群:17.7%、II群:26.1%、III群:27.6%であり、Ca拮抗薬への切り替えまたは追加が行われた患者は、それぞれI群:24.2%、II群:24.5%、III群:25.2%であった。二次調査時に、早朝家庭血圧が135/85mmHg以上の患者の割合は、それぞれI群:40.9%、II群:38.7%、III群:42.5%と、いずれの年代においてもほぼ同程度に減少していたが、その減少の程度はわずかであった。〔結論〕本研究に参加した60歳以上かつCa拮抗薬以外の降圧薬を服用中の高齢者高血圧患者において、135/85mmHg以上の早朝家庭血圧を主治医が'不良'と評価している割合は年齢に関わらず数%程度であった。一方、早朝家庭血圧が135/85mmHg以上であった患者において、その後約1年半の間に降圧薬の変更・増量が行われていたのは4分の1の程度であり、早朝家庭血圧が135/85mmHg以上である患者の割合の低下もわずかであった。本研究結果は、高齢者高血圧患者における降圧治療において考慮すべき問題点を示唆するものと考えられる。

A.H. Jan Danser

Division of Vascular Pharmacology & Metabolism, Department of Internal Medicine, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

Renin inhibitors are a new class of antihypertensive agents that act by blocking the renin-angiotensin system (RAS) at the highest level in the chain of events. The first drug of this class, aliskiren, is now clinically available.

Angiotensin II, the end-product of the RAS, is involved in blood-pressure control and osmoregulation, and contributes to the development/ progression of cardiovascular and renal disease. It is present both in blood and at tissue sites. The beneficial effects of RAS blockers are believed to be mainly due to interference with tissue angiotensin. Such tissue generation, particularly in the heart and vascular wall, depends on the uptake of kidney-derived renin and/or its inactive precursor, prorenin, from the circulation. Therefore, renin inhibitors have a pharmacokinetic advantage over existing RAS blockers in that they may already bind to renin/prorenin on their way to tissue sites (i.e., in blood), whereas the other blockers first have to penetrate into tissues in order to exert their effect. According to this concept, accumulation of the renin-aliskiren complex will slowly occur at tissue sites during aliskiren treatment, eventually replacing most or all 'free' renin. From this point of view it is not surprising that the aliskiren effects on blood pressure last much longer than expected on the basis of its half life (Oh et al., *JACC* 2007): it takes more time to wash away the aliskiren that has accumulated at tissue sites, including the kidney (Krop et al., *Hypertension* 2008).

Furthermore, although renin will rise during renin inhibitor treatment (as it does during any type of RAS blockade), this renin cannot be enzymatically active due to the presence of the renin inhibitor. Thus, this should result in more effective angiotensin suppression, in contrast to the so-called angiotensin II 'escape' during other types of RAS blockade. Clinically, this might translate into more effective blood pressure-lowering effects (Oparil et al., *Lancet* 2007, Schmieder et al., *J Hypertens* 2009) and a greater protection against end-organ damage (Parving et al., *NEJM* 2008, McMurray et al., *Circ Heart Failure* 2008). According to some reports, the renin rise is much larger during aliskiren treatment than during other types of RAS blockade (Sealey & Laragh, *Am J Hypertens* 2007). Although this supports superior Ang II suppression (based on the concept that the better one blocks the RAS, the higher the renin rise will be (Azizi et al., *Hypertension* 2004)), it may also be the consequence of an assay artifact (allowing the detection of prorenin as renin (Krop et al., *Hypertension* 2008), and/or a change in (pro)renin clearance (Batenburg et al., *ATVB* 2008).

Moreover, prorenin, when bound to the recently discovered (pro)renin receptor (which binds prorenin with higher affinity than renin), displays full enzymatic activity and induces signaling (Batenburg et al., *J Hypertens* 2007; Feldt et al., *Hypertension* 2008). Since prorenin occurs at >10-fold higher levels than renin, while the (pro)renin receptor is present at multiple tissue sites, prorenin might be a more important contributor of local angiotensin production than renin. Renin inhibitors will block such prorenin-induced angiotensin generation, as these drugs are also capable of binding to the active site of prorenin. In addition, given the rise in (pro)renin, these drugs will downregulate the (pro)renin receptor, because high levels of renin and prorenin, like many other agonists, downregulate their own receptor (Scheffé et al., *J Hypertens* 2008). They do not block the binding of renin/prorenin to their receptor or the signaling that subsequently occurs (Feldt et al., *Hypertension* 2008).

Taken together, renin inhibitors are likely to provide a more complete suppression of the RAS than the existing RAS blockers. Possibly they also block/suppress (pro)renin receptor-induced effects. This talk will address the principle of renin inhibitors, comparing them with ACE inhibitors and AT₁ receptor blockers, and taking into consideration the role of prorenin and the (pro)renin receptor.

LS-1-2-1

ACE阻害薬の多面的作用：線溶系における意義

松本 鉄也

滋賀医科大学 呼吸循環器内科

血管内皮は血管拡張、抗凝固・抗血栓作用、線溶系活性化作用、抗炎症作用を担っており、血管内皮機能は心血管イベントの規定因子である。内皮細胞においてアンジオテンシンII (A II) はプラスミノゲンアクチベーター (PAI)-1を産生する。ブラジキニン (BK) はB₂受容体を介して、血管を拡張させるだけでなく、組織型プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) を産生させる。すなわち、レニン-アンジオテンシン系とキニン-カリクレイン系によって線溶系は制御されている。

不安定狭心症や心筋梗塞、高血圧、肥満、インスリン抵抗性、高中性脂肪血症、低HDL血症等では血中PAI-1値は上昇する。血中PAI-1値は、朝方に高値を示し、日内変動がある。心血管疾患や冠危険因子があると、血中PAI-1の上昇に伴い、血管内皮細胞におけるt-PAの恒常的な分泌も亢進する。

虚血性心疾患の患者において、RAS系阻害薬は、血管内皮機能を改善させ、心血管事故を低下させる。さらに、ACE阻害薬は、A IIの産生抑制によりPAI-1の産生を抑制し、BKの分解抑制によりt-PAの産生を増強する。

心臓カテーテル検査を施行した高血圧患者の冠循環における線溶能に対するACE阻害薬とアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) の効果について検討したところ、ブラジキニンの冠動脈内投与により冠循環のt-PA産生が認められたが、ACEI群はARB群に比べ冠血流の増加作用以上にt-PA産生の程度は大であった。高血圧患者においてACE阻害薬はPAI-1を低下させるという報告が多い一方、ARBに関しては報告は一定しない。近年、ヒトの末梢循環においてACE阻害により内因性のtPA分泌が亢進することも報告された。

2004年にARBは心筋梗塞を増やすという報告がなされた。その後、ARBは心筋梗塞を増やすことはないが、減少させることもないと報告された。そして、世界保健機構と国際高血圧学会により開始された疫学調査であるBlood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC) において2007年にメタ回帰分析結果が発表された。即ち、ACE阻害薬とARBの脳卒中と心不全のイベント抑制効果には差は認められなかったが、冠動脈イベントに関しては血圧降下に依存しない効果として、ACE阻害薬で9%のイベント抑制を認めたのに対し、ARBでは降圧を超えた効果は認められなかった。両薬剤の降圧を超えた冠動脈イベント抑制効果には有意差が認められた。従って、ACEの阻害が心血管事故を低下させる機序として、BKを介する冠循環の線溶能活性化は重要な因子である可能性がある。

Roberto Fogari

Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia, Italy

Aim of the study was to compare the effect of imidapril (I) and candesartan (C) on insulin sensitivity (IS), and on fibrinolysis in mild to moderate hypertensive patients.

Sixty-six outpatients aged 18-65 years with mild to moderate hypertension (DBP > 90 < 105 mmHg and SBP ≥ 140 < 180 mmHg) and normal BMI (≤ 25 Kg/m²) were screened for this parallel arm PROBE study. After 2 weeks placebo period 62 patients were randomized to I 5 to 20mg od or to C 8 to 32mg od for 12 weeks. Clinical BP as well as plasma PAI-1 antigen and t-PA activity have been evaluated after 1, 2, 4, 8, and 12 weeks of treatment. At the end of the placebo period and of each treatment period, patients performed an euglycemic hyperinsulinemic clamp (IS has been evaluated by glucose infusion rate [GIR] during the last 30 minutes of the clamp) and a desmopressin test (with desmopressin infusion in brachial artery) to evaluate the endothelial ability to release t-PA.

Both I and C induced a significant and similar SBP/DBP reduction (-16.0/12.6 mmHg and -15.9/12.2 mmHg, p< 0.001, respectively). I significantly increased GIR (+1.14 μmol/min/Kg, p< 0.001 vs baseline), while C did not change it (+ 0.16 μmol/min/Kg, ns vs baseline, p< 0.05 vs I). PAI-1 showed a progressive decrease with I from 21.8±10.7 ng/ml to 15.3±6.7 ng/ml at week 12 (p< 0.001 vs baseline), while with C at week 12 it increased from 20.9±10.9 ng/ml to 24.5±10.3 ng/ml (p< 0.05 vs baseline, p< 0.001 vs I). t-PA activity showed a small increase with I (from 0.47±0.1 IU/ml to 0.49±0.1 IU/ml, p< 0.05) and a decrease with C (from 0.48±0.1 IU/ml to 0.43±0.1 IU/ml, p< 0.01 vs baseline, p< 0.01 vs I). t-PA activity response to desmopressin test showed an increase of 1.33 IU/ml with C (p< 0.001) and of 3.05 IU/ml with I (p< 0.001 vs baseline, p< 0.01 vs C).

These results indicate that in normal weight hypertensive patients, I significantly improved IS as well as fibrinolytic balance, while C did not induce any clinically relevant change, despite similar BP reduction. It suggests that ACE-I action on IS and fibrinolysis is mediated by specific mechanisms independent of their antihypertensive effect.

LS-1-3-1

高血圧治療におけるカルシウム拮抗薬とアルドステロン

柴田 洋孝

慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科

高血圧は日常診療において最も多く遭遇する疾患であり、血圧管理の状況がその後の動脈硬化症の発症・進展を左右する。種々の降圧薬の中でアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)は中心的な薬剤であり、その理由としては降圧効果を超えた臓器保護作用とインスリン感受性改善作用があげられる。また、カルシウム拮抗薬(CCB)もARBと並んでよく用いられているが、最近は臓器保護のエビデンスが多いレニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害薬に押されている印象がある。しかし、CCBは降圧に優れ、副作用も少なく、併用療法においてもRAS阻害薬のみでなく、利尿薬、β遮断薬などとの組み合わせも有用性が高く、優れた降圧に基づく冠動脈保護作用などが示されている。

日本高血圧学会からJSH2009が発表され、あらためて厳格な高血圧治療の重要性が示された。二次性高血圧の中で、原発性アルドステロン症(PA)の頻度が高血圧患者の5%~15%と高く、その診療ガイドラインが日本内分泌学会、日本高血圧学会、米国内分泌学会より発表された。PAは脳卒中、心筋梗塞などの心血管疾患の合併症が多く、副腎摘出術またはミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗薬による治療が不可欠である。スピロラクトンに加えて、選択的MR拮抗薬のエプレレノンの登場によりPA診療に有用な選択肢が与えられた。PAは治療抵抗性高血圧が多く、併用療法を余儀なくされるが、CCBとの併用が非常に有用である。最近の研究から、ジヒドロピリジン系CCBには、強力な血管拡張作用に加えて、副腎におけるアルドステロン産生を抑制する作用やMR拮抗作用があることが明らかとなっていった。この新しい作用は、CCBであまり強調されていなかった臓器保護効果につながるものであり、この点につき、基礎研究と臨床データの両面から検証してみたい。現在用いられているほとんどの降圧薬は、RASを抑制することにより降圧効果がみられるが、CCBもこれらの新しい作用をふまえると、RAS抑制作用を有することになる。今後、モデル動物や臨床研究によりCCBの新たな臓器保護効果やメカニズムを実証することにより、よりの確な降圧薬の併用治療の確立やさらに優れた「スーパー CCB」の創薬が期待される。本講演では、厳格な高血圧治療におけるCa拮抗薬の位置づけにつきアルドステロンやMRの抑制作用に焦点をあてて議論したい。

佐藤 文俊

東北大学病院 腎高血圧内分泌科

原発性アルドステロン症（PA）は最近特に診断数が増加している二次性高血圧であり、従来考えられていたよりも高頻度（5-10%）であるとする報告が多い。発症初期には症状は高血圧のみであり、かつては重症化したり、低カリウム血症を示したり、また副腎腫瘍が発見されると、PACとPRAを測定して初めて診断される場合が多かったが、最近一般医家でのPA診断に対する意識は高くなり、発症初期でのPA診断も珍しくなくなった。PAは進行すると脳・心血管・腎などの標的臓器の障害が少なくないことから早期診断・治療が重要である。PAは20代から80代のすべての高血圧で疑う必要があるが、特に60歳未満の高血圧患者ではできる限り初診でスクリーニングを行うことである。もちろん低カリウム血症合併高血圧でのPA頻度は高いし、治療抵抗性高血圧では20%以上、II度以上の重症高血圧では10%以上がPAである可能性が高く、積極的にスクリーニングをおこなう。また良好だった血圧コントロールが急に悪化した場合、偶発副腎腫瘍が合併している場合もPAのスクリーニングを行う。ARBやACE-I使用中に血清カリウムが 3.8mEq/L 未満である場合もPAを積極的にスクリーニングする価値がある。また尿中Kと尿中Naの測定は有用であり、血清Kが 3.8mEq/L 未満で尿中K/尿中Na >0.4 ならKの排泄亢進を意味し、PAを診断する契機になる。

地域医師会等の勉強会・研究会等を通じて、高血圧患者で、比較的若年者、治療抵抗性・重症高血圧患者、急に血圧コントロールが悪くなった患者、低カリウム血症の患者、または高血圧初診時に血漿アルドステロン濃度(PAC)と血漿レニン活性(PRA)の測定を呼びかけ、降圧剤治療中ならそのまま安静座位10分間採血でPAC(ng/dl)/PRA(ARR) >20 、またはPAC $>12\text{ng/dl}$ かつPRA <1 の場合、メール、電話やFAX等の問い合わせ、および直接紹介いずれも大歓迎として、外来では30分安静臥床後2つの確定診断法を施行し、カプトプリル50mg負荷後もARR >20 またはPRA <1 、かつACTH250 μg 負荷後のPAC $>20\text{ng/dl}$ をPA確定診断とした。PA確定診断者中、60歳未満の患者、治療抵抗性・重症患者、低カリウム血症患者および強く希望する患者等は比較的積極的に入院・副腎静脈サンプリング(AVS)を施行し、A過剰の局在診断後に手術または薬物治療とした。入院を希望しない患者、高齢者、一剤で十分降圧が可能なPA初期患者等は、降圧剤を決定して地域連携で薬物治療し、4～6か月毎に経過観察した。2年間にPA疑い患者724症例を紹介いただき328例(45%)のPAを確定診断した。入院精査・AVS治療PA患者は204症例であり、外来・地域連携の経過観察治療PA患者は124症例であった。202例(99%)でAVSは成功し、既報に基づいて局在診断し、片側A過剰が80例(40%)、両側A過剰が107例(53%)、A過剰を認めない症例は15例(7%)であった。鏡視下手術治療は両側アプローチを含む90例でありそれ以外は手術待機患者を含めてMRブロッカーを含む薬物治療を続けている（外来経過観察群の軽症者を除いて）。エプレレノン使用PA患者は120例に上った。地域連携を利用して2年間で300例以上のPA患者の確定診断が可能であった。

高血圧学会高血圧治療ガイドライン2009の治療目標血圧に達していない高血圧症例は極めて多く、高頻度存在するPAの早期診断・治療の意義は大きい。その最前線に立たされているのは一般医家であり、CKDや脳・心血管障害の予防の最大の担い手である。

菊尾 七臣

自治医科大学内科学講座循環器内科学

日本高血圧学会・高血圧治療ガイドライン2009（JSH2009）では、初めて高血圧診療における血中BNP検査の有用性を取り上げ、「本邦で単離同定された脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）の血中レベルは、左室収縮機能不全ならびに拡張機能不全による症候性心不全患者において著明に増加し、その診断と治療効果の判定に広く臨床応用されている。臨床的には、呼吸困難を伴う高血圧患者においての心不全のスクリーニング検査として有用である。」と明記した。

これまでの研究から、呼吸困難を伴う患者の心不全診断における血中BNPの有用性は確立している。一方、心不全のない高血圧患者においても、血中BNPが20-100pg/mL程度の軽度上昇を認めることが多い。このような高血圧患者にみられるBNPの軽度上昇は、診察室血圧よりも、24時間血圧レベルとより密接に関連しており、持続性高血圧の血中BNPは白衣高血圧よりも低い。さらに、血中BNPは血圧日内変動とも関連している。24時間血圧レベルが全く正常血圧である地域住民においても、正常夜間血圧下降を示すdipper型に比較して、夜間血圧下降が減少しているnon-dipper型血圧日内変動異常では、血中BNPが高い。また、家庭血圧で測定した早朝血圧と就寝前血圧の差（ME差）が大きい早朝高血圧や、その早朝高血圧とも関連している起立性高血圧も、血中BNPが増加している。このように、血中BNPは、診察室血圧よりも、24時間血圧ならびにその血圧変動異常と関連していることが明らかである。したがって、診察室血圧が正常な場合においても、血中BNPが高値である場合には、診察室外に血圧が上昇している夜間・早朝高血圧、さらに昼間のストレス高血圧などの仮面高血圧を考える必要がある。

これら高血圧患者でみられる軽度の血中BNPの上昇は、症候性心不全の全段階である左室肥大、特に求心性心肥大や拡張障害においてみられることから、心筋の圧負荷、虚血、線維化などの何らかの障害を反映した高血圧性心疾患の指標であることには疑いの余地がない。以上より、臨床的には、BNPが高値であった場合、心エコーによる高血圧性心疾患の精査と、家庭血圧やABPMを用いた診察室外血圧の評価が望ましい。

地域一般住民を対象としたフラミンガム研究においても、ごく軽度の血中BNP増加が将来の心不全や心房細動、さらに脳卒中を含む心血管イベントのリスクになることが示されている。したがって、高血圧診療における血中BNP測定の位置づけとして、呼吸困難を伴う患者の心不全のスクリーニング検査として利用するのみならず、心血管リスクの層別化にも有用であると考えられる。今後、さらに高血圧患者のデータを蓄積し、将来の心血管リスクを予測する血中BNPのカットオフ値を明確にする必要がある。

斎藤 能彦

奈良県立医科大学 第1内科学教室

高血圧治療ガイドライン (JSH2009) の発刊に伴い厳格な降圧の重要性が再認識されたが、降圧目標値までの達成は未だ困難である。J-HOME (Obara.T et al; J.Hypertens, 23(9): 1653, 2005) によると降圧薬服用中の高血圧症例の42%が血圧コントロール不良であると報告されている。

なぜ、ヒトには高血圧症が多く、また、コントロールが難しいのであろうか？ 進化医学的に考察すると、その理由は海中で誕生した生命が上陸したことと無関係ではないと思われる。すなわち、海中から陸上への移動に伴って、海中ではナトリウムを無尽蔵に摂取することが可能であったが、陸上には食塩がきわめて少量しか存在しないために、食塩を上手に摂取する性質「食塩嗜好性」や、摂取したナトリウムを体内に貯蔵するシステムを獲得することが必要であった。また、重力に逆らって血液を頭まで供給するための強力な心臓と血圧を高く維持する昇圧系が発達する必要があった。我々の先祖の1日食塩摂取量は1g以下であったが、その状態でも低血圧にならないようにレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系が活性化していた。人類も、このように遺伝的にプログラムされつつ進化してきたと考えられる。

しかし、現在では飽食の時代となり、ナトリウムも豊富に摂取することができるようになり、RAA系と食塩との相乗効果で、高血圧とその臓器合併症が惹起されやすい環境になっている。

アルドステロンもアンジオテンシンⅡと同様に食塩の影響により顕著に臓器障害をもたらすことが証明された。その受容体であるミネラルコルチコイド受容体 (MR) 拮抗薬であるエプレレノンによる臓器保護効果が報告されており (Yamamuro.M et al; Endocrinology, 147, 1314, 2006) 我々もNP系とのアンバランスによる心筋リモデリングの抑制効果をエプレレノンで報告した (Hypertens Res 2008; 31: 1251)。

また、食塩の過剰摂取はレニン活性の低下をもたらすため、ARBの降圧効果が減弱することが懸念される。本邦におけるエプレレノンの適応症は高血圧であるが、これら食塩の影響によって低レニンを呈する症例にも優れた降圧効果が得られることからRA系抑制薬で効果不十分な症例への追加投与による降圧効果と心・腎保護効果が期待できる。

本セミナーではこれまでのエプレレノンの臨床効果を自験例も交えて紹介することで、厳格な降圧目標達成に向けた併用療法の一助になれば幸いである。

LS-1-5-2

アルドステロンブロッカーによる心血管保護作用の機序と臨床的意義

光山 勝慶

熊本大学大学院 医学薬学研究部 生体機能薬理学分野

アルドステロンが腎臓でのナトリウム再吸収作用だけでなく、直接的に心血管障害を引き起こすことが明らかとなり、アルドステロンブロッカーによる臓器保護戦略が注目されている。アルドステロンによる心血管障害に関しては、特に冠動脈周囲や心臓間質での炎症や線維化が特徴的であると報告されている。さらに、その機序として局所レニン・アンジオテンシン系 (RA系) の発現亢進やNADPHオキシダーゼを介する酸化ストレスの増加が関与していることが示されている。すなわち、アルドステロンとRA系のクロストークがアルドステロンによる心血管障害に関与している。我々は以前からアンジオテンシンⅢによる心血管障害の分子機序について検討をおこなっており、Apoptosis Signal Regulating Kinase1 (ASK1) がアンジオテンシンⅢによる心血管障害に関与していることを報告してきた (*Circ Res* (2003); *ATVB* (2007); *Hypertension* (2008))。そこで、アルドステロンによる心血管障害におけるASK1の役割について検討した (*Nakamura et al., Hypertension* (in press))。アルドステロンは心臓のASK1を活性化することによりAT1受容体とACEの発現を亢進し、Nox2含有NADPHオキシダーゼを介する酸化ストレスを増加させることにより、心臓での炎症細胞浸潤や線維化を引き起こすことがわかった。また、アルドステロンによる血管内皮障害にもASK1活性化が関与していることがわかった。我々は、アルドステロンによる心血管障害の新たな分子機序を明らかにした。

高血圧治療におけるアルドステロンブロッカーの位置づけについては不明である。一方、カルシウム拮抗薬は、強力な降圧効果と豊富なエビデンスに基づいて高血圧ガイドラインでも第一選択薬として中心的な薬剤に位置づけられている。そこで、エプレレノンによる高血圧治療の意義について検討するために、カルシウム拮抗薬の最も代表的薬剤であるアムロジピンとエプレレノンの併用効果について、低レニン性の食塩感受性高血圧ラット (ダールラット) を用いて検討した (*Nakamura et al., Manuscript, in preparation*)。アムロジピンで降圧することによりダールラットの心臓のマクロファージ浸潤、線維化や血管内皮機能障害は改善した。さらに、アムロジピンに非降圧用量のエプレレノンを併用するとアムロジピンによる上述の臓器保護作用は著明に増強された。また、その増強の機序には酸化ストレスの抑制やeNOS/NO酸化の増強作用が関与していた。すなわち、カルシウム拮抗薬にエプレレノンを併用することは、カルシウム拮抗薬の臓器保護作用を増強する。従って、両薬剤の併用は高血圧治療の一つの有用な戦略として期待できる。

勝谷 友宏

大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝子治療学

近年、高血圧治療は目覚ましい進歩を遂げ、治療薬もCa拮抗薬、ARBをはじめ多くの種類を組み合わせることで治療を進める事が可能となっている。最近ではARBと少量利尿薬の合剤も臨床の場で処方できるようになったことに加え、一部のARBでは高用量剤型も発売され、コンプライアンスを低下させずにより多くの患者さんの病態に適した治療の選択、いわゆるテーラーメイド治療が可能になってきたと言える。今回は、様々な高血圧治療の中で、特にARBの使い方について考えてみたい。

JSH2009ガイドラインにおいて新しく盛り込まれた内容として、ARBを用いた非常に多くの臨床試験の結果、様々な合併症や臓器障害を伴う病態にARBの適応が増えた点があげられる。しかしながら、根拠となる臨床試験の内容を精査してみると、海外における多くの試験が我が国における通常用量を超えた用量で実施されており、「通常」用量よりも、心血管保護を目的とした「至適」用量の投与を考える必要がある。この「至適」用量や「至適な降圧薬の組み合わせ」を考える上で、日本人の体質を知ることは重要である。既に米国では、人種を勘案した薬剤投与が推奨されており、黒人に対する食塩感受性を考慮した降圧療法などはその良い例とされている。

日本人は、黒人ほどではないにしても、欧米白人に比し、食塩摂取過多や肥満に対して遺伝的に脆弱であると考えられており、より早期から介入する必要があると考えられる。実際、高血圧患者で肥満、慢性腎臓病を有する場合には、薬剤選択によって心血管病発症のみならず死亡に至るリスクが大きく異なることが明らかになっているほか、腎保護や蛋白尿改善のためには、レニン-アンジオテンシン系のより厳格な阻害が必要であり、用量依存性に効果が認められることがARBを用いた我が国における各種研究で示されている。

本セミナーでは、日本人の体質における食塩感受性や肥満感受性を遺伝子レベルから考えるとともに、ARBを第一選択薬すべき病態、より高用量の投与が望ましい病態などを、日常臨床の経験も踏まえ、私見を交えながら述べたいと思う。

LS-2-1

Combined benefits from blood pressure and lipid lowering – new evidence from ASCOT

Peter Sever

International Centre for Circulatory Health, Imperial College London

We have recently reported the combined benefits of blood pressure lowering with an amlodipine-based regimen compared with an atenolol-based regimen, and lipid lowering with atorvastatin compared with placebo, on coronary (CHD) and other cardiovascular events in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). From previous studies on the benefits of blood pressure reduction and lipid lowering, in those assigned atorvastatin, we predicted reductions in CHD events of about 50% and stroke events of a similar magnitude. However in the trial, in those assigned the amlodipine-based treatment and atorvastatin we observed a greater than expected reduction in CHD events (79%). [Int J Cardiol 2009;135:218-222]

In further analyses we have demonstrated synergy between the amlodipine-based regimen and atorvastatin, with a greater effect of atorvastatin versus placebo on CHD events in those assigned the amlodipine-based regimen compared with the atenolol-based regimen (53% and 14% relative risk reduction respectively). [Eur Heart J 2006;24:2982-2988]

We have recently published an hypothesis [Int J Cardiol.2009;Jun 10.epub ahead of print] on the molecular and cellular mechanisms which may form the basis of this interaction leading to stabilisation of vulnerable plaques and reduced coronary events.

Further details are now emerging from ASCOT substudies which shed further light on this important interaction. In the presence of atorvastatin, the amlodipine-based regimen lowers carotid artery pressure to a significantly greater degree than the atenolol-based regimen possibly due to beneficial effect on endothelial function. In further studies we have demonstrated that in-trial between visit blood pressure variability is a powerful predictor of stroke and CHD outcome and that the amlodipine- compared with the atenolol-based regimen has a much greater effect on reducing blood pressure variability. This beneficial effect again seems to be enhanced in the presence of atorvastatin.

These new findings add substantial support for the hypothesis that there is synergy between amlodipine-based treatment and atorvastatin and the findings have significant implications for clinical practice.

今井 潤

東北大学大学院 薬学・医学系研究科 臨床薬学分野

血圧測定は、高血圧診療において最も基本的かつ本質的な評価項目である。高血圧の診断は基本的に血圧レベルに依存するが、高血圧の予後は血圧レベルのみによって決定されるものではない。様々な心血管病リスク要因と血圧の組み合わせにより、その予後は左右される。しかしながら、高血圧診療においては、まず正しく血圧が測定されなければならない。

今日もなお診療室血圧（CBP）測定は、高血圧診療のゴールドスタンダードである。JSH2009高血圧ガイドラインにおいても標準的なCBP測定が強く推奨され、その測定法が一覧として提示されている。しかしながら、実際の臨床現場において、このCBP測定の標準化は極めて難しい現状がある。これは、標準的測定法に難しさがあるのではなく、測定者の教育、認識、忍容性に問題があると考えられる。したがって、標準化されたCBP測定に変わるべき信頼性の高い血圧情報の獲得が求められる。JSH2009では大迫研究などの報告からCBPよりも優れた生命予後の予知因子であるとして、家庭血圧測定の重要性が強調されている。欧米諸国ガイドラインでは家庭血圧はCBPを補完するものとして位置づけられているが、本邦においては、既に3000万台以上の家庭血圧計が普及していることから家庭血圧に基づく高血圧診断と治療を主流にすべきと考えられる。さらには、近年注目されている中心大動脈血圧（中心血圧）は上腕収縮期血圧に比較して、予後予知能がすぐれていることが報告されており、JSH2009においても中心血圧測定の重要性が記載された。

一方、本邦の降圧治療患者における血圧管理の実態としては、大迫研究において約半数の患者がCBPで判定しても家庭血圧で判定しても、血圧管理が不十分であることを示した。さらに全国の主治医のもとで既に降圧治療を受けている患者の家庭血圧測定による治療状況を調べたJ-HOME研究では、1533人の高血圧患者の内、約半数が管理不十分であった。JSH2009においてより厳格な血圧管理目標値が示されたことを受け、日本人の血圧目標値達成は急務である。こうした状況下、本邦においても降圧達成率の向上を目指し、患者にとっても医療経済にとっても効率的な薬剤である合剤が本邦でも導入されている。このことからこれらの薬剤を使用した臨床現場における有用性のエビデンスを構築する必要性は高い。

J-HOME AI研究は、ARB/利尿薬合剤とARB高用量の降圧効果をCBP、家庭血圧、中心血圧など各降圧パラメータを直接比較した無作為コントロール比較試験として本邦初の多施設共同研究の成果である。極めて高い家庭血圧の再現性と正確なランダム化を重視し、オムロン社製HEM-7080 ICに内蔵されているICメモリーに記録された血圧値をPCにダウンロード後、中央事務局に全データをインターネットにより転送する方式で本研究はランダム化され、実施された。本セミナーでは研究の概要とその成果を中心に紹介する。

LS-2-3

エビデンスから考える 糖尿病合併高血圧の降圧治療戦略

山崎 力

東京大学大学院医学系研究科 臨床疫学システム講座

本講演では、高血圧治療ガイドライン2009（JSH2009）で推奨された降圧治療を裏付けるエビデンスをいくつか紹介し、今後、どのような薬物治療を行うべきか考えていきたい。

疫学調査によると、糖尿病と高血圧は高い頻度で合併している。糖尿病合併高血圧における厳格な血圧管理の有用性は、UKPDSや久山町研究でも明らかにされている。JSH2009における糖尿病合併高血圧の降圧目標は130/80mmHg未満、尿蛋白1g/日以上においては125/75mmHg未満とさらに厳格な設定となっている。これは糖尿病患者が高リスク患者に分類され、心血管イベントを発症しやすい背景があるからである。さらに考慮すべき事は、糖尿病合併高血圧患者の合併症についてである。特に日本人の2型糖尿病患者における腎障害合併率は42%であり、それらの患者はさらに高血圧を合併することが多く、その頻度は73%にのぼる。糖尿病腎症患者の腎障害が進展すると最終的には腎不全に至るが、一方でUKPDSでは、腎不全に至る前の段階から心血管疾患の発症率が上昇することが示されている。従って、腎障害の進展抑制を考慮しながら、厳格な血圧管理を実現する降圧療法が求められる。全身血圧の上昇が糸球体高血圧による腎障害を引き起こし、さらに腎障害が血圧を上昇させるという負のスパイラル、悪循環を断ち切るためである。

JSH2009における糖尿病合併高血圧患者の第一次選択薬は、レニン・アンジオテンシン系（RA系）抑制薬が推奨され、これは糖代謝やインスリン感受性、臓器保護を念頭におきながら降圧する必要からであり、厳格な血圧管理の面から第二選択薬として長時間作用型のジヒドロピリジン系Ca拮抗薬と利尿薬の併用もしくはRA系抑制薬の増量が推奨されている。3剤の薬剤の増量や多剤併用による厳格な血圧管理によって130/80mmHg未満の血圧管理を求めていることによる。

第一次薬で降圧不十分な場合の次の一手はRA系抑制薬の増量か、Ca拮抗薬もしくは降圧利尿薬の追加併用か。最近、数々の大規模臨床試験の蓄積が進んでいる中、様々なエビデンスから次の一手を考えたい。ARB常用量で降圧不十分な場合の次の手段としてCa拮抗薬を追加併用すべきかARBを増量すべきかを糖尿病合併高血圧患者を対象に検討したADVANCED-J試験がある。また、代謝系への悪影響が懸念される利尿薬の併用には、ADVANCE試験から考えたい。

試験計画時より糖尿病を対象とした試験は比較的少ない。大規模臨床試験ADVANCED-J、IRMA 2、IDNT、ADVANCEを始めとして糖尿病を対象とした試験から、RA系抑制薬やCa拮抗薬、利尿薬の併用、増量、さらにそれら薬剤がドラッグエフェクトによるものなのか、クラスエフェクトによるものなのか、糖尿病合併高血圧の降圧治療戦略について考えたい。

吉村 道博

東京慈恵会医科大学 循環器内科

近年、RAA系抑制薬の臨床的意義については広く認識され、その薬理作用の研究が進んでいる。一方、Ca拮抗薬もかなり以前からその有用性が認められており、薬理作用の研究も当然ながら進んでいるが、未だ議論の絶えない興味深い薬剤である。

これまでのCa拮抗薬の薬理作用についてはL型チャネル阻害が主体と思われていたが、近年、L型阻害と同時にN型やT型も阻害するものがあることが分かってきた。この様な薬剤は臓器保護効果が強いとする意見が多い。また、RAA系を抑制する作用も報告されている。かつての短時間作用型L型Caチャネル拮抗薬では、急激の血圧低下に伴いRAA系は亢進されることが多かった。RAA系を同時に抑制することができれば臨床的な有用性がさらに上がるであろう。RAA系のコンポーネントの中でアルドステロンの位置付けは大きい。昨今の研究でその意義がさらに強調されつつあるが、Ca拮抗薬との関係については未だ十分な知見は得られていない。本研究では、ヒト副腎皮質球状層由来細胞（H295R細胞）を用いてアルドステロンの発現にかかわるCa拮抗薬、特にcilnidipineの効果を検討した。これまでに副腎皮質からのアルドステロン分泌にはL型およびT型カルシウムチャネルが関与していることが報告されている。しかしながらN型カルシウムチャネルの副腎皮質細胞における存在およびその機能は未だ検討されていない。そこで我々は本研究においてヒト副腎皮質球状層由来細胞（H295R細胞）でのN型カルシウムチャネルの存在の可能性を探り、アルドステロン分泌に与える影響を調べた。そして、Ca拮抗薬のアルドステロン分泌抑制作用を検討した。

実験の結果、まず、H295R細胞におけるCav2.2（N型カルシウムチャネルサブユニット）の存在をRT-PCR法で確認した。アンジオテンシンII刺激によるH295R細胞からのアルドステロン分泌を ω -CgTXは抑制した。また、cilnidipineおよびefonidipineは100 nMで有意に抑制したが、nifedipineは1000 nM以上の高濃度でのみアルドステロン分泌を抑制した。

今回の研究から、H295R細胞にN型カルシウムチャネルが存在することが初めて明らかとなった。そして、同チャネルがアルドステロン合成に関与していることが示された。また、cilnidipineはアルドステロン分泌を抑制した。その作用にはN型、L型の双方が関与していると思われるが、特にN型チャネル阻害が有効であることが示唆された。

ARBやACE阻害薬がアルドステロン分泌抑制作用を有するが、Ca拮抗薬に関してもある程度期待できる可能性がある。今後のさらなる検討を要するが、cilnidipineにはアルドステロン分泌抑制作用がヒトの細胞であるH295Rにおいて示されたことから、臨床的にも期待が持てると思われる。

LS-2-5

心血管疾患発症予防を考慮した降圧療法 - ABPMの重要性とARBの pleiotropic effect -

鈴木 洋

昭和大学藤が丘病院 循環器内科

心臓は高血圧の重要な標的臓器の1つである。高血圧と心疾患の関連は、脳卒中よりも関連は弱いながら同様の関連を示す。心疾患を冠動脈疾患に限定しても同様である。男性では、収縮期血圧が10 mmHg上昇すると、冠動脈疾患罹患・死亡のリスクは約15%増加するといわれている。

心血管病の発症予測においてABPM（24時間自由行動下血圧測定）は診察室血圧以上に有用である。特に白衣高血圧、コントロール不良高血圧、治療抵抗性高血圧の診断や降圧薬の薬効評価に有用である。近年ABPMの短期変動性の増大が心血管病の危険因子となることが明らかにされ、新たな臨床的意義として注目されている。また、2008年4月より保険適応となったことから、より広汎な使用とその診断、治療における役割が期待されている。

一方、冠動脈疾患の発生、進展においては高血圧、糖尿病、脂質異常症以外にも多くの因子が影響を及ぼすがその中で酸化ストレス、アディポネクチン、PPAR- γ 等が注目されている。酸化ストレスの増加は血管内皮細胞における一酸化窒素の産生を減弱させ、その結果血管拡張作用が失われ血小板凝集も亢進する。アディポネクチンは傷害を受けた血管壁に集積する特徴を有することから、直接的な抗動脈硬化作用を有することが推察されている。特に動脈硬化の初期反応を、アディポネクチンが抑制することが示されている。PPAR- γ の活性化は血管壁において直接的、間接的に抗炎症、抗酸化作用を発揮し、動脈硬化症に対して保護的に働くことが見出されてきている。近年、スタチンのみならずRA系が動脈硬化病変の進展や急性冠症候群の発症にも関与することが明らかとなっており、RA系を効果的に抑制することで酸化ストレスを軽減し、炎症性サイトカイン（IL-6, TNF- α など）や接着分子（VCAM-1, ICAM-1）の発現を抑制することで、動脈硬化病変の進展抑制が期待される。またRA系阻害薬の一部には抗酸化ストレス作用、アディポネクチン亢進作用、PPAR- γ 活性化作用を有するものが報告されている。本セミナーにおいては、ARBの心血管疾患発症予防に必要な降圧効果の持続作用と、その多面的作用についてイルベサルタンを題材に自験例を交えながら紹介する。

荻尾 七臣

自治医科大学内科学講座 循環器内科学部門

近年、循環器疾患の新規リスク因子としての睡眠の重要性が指摘されており、最近発表された日本高血圧学会・高血圧治療ガイドライン JSH2009 においても、睡眠時間と睡眠の質を病歴聴取項目に明記した。

睡眠時間の短縮は死亡や心血管イベントを増加させ、肥満やメタボリックリスクを増悪させる。健常人においても睡眠時間の短縮は24時間血圧を上昇させ、抑うつ状態や高齢者の睡眠障害では夜間高血圧や夜間血圧non-dipper型血圧日内変動異常を引き起こす。一方、睡眠ホルモン・メラトニンの投与で、高血圧患者の24時間血圧が有意に低下する。また、睡眠時無呼吸症候群（SAS）では心血管疾患の夜間発症リスクが2-3倍増加しており、2次性高血圧や治療抵抗性夜間・早朝高血圧の原因となる。夜間高血圧を示すSAS患者では、炎症・血栓傾向が増強しており、よりリスクが高い。SASの無呼吸発作時には、覚醒反応に続く交感神経活動の著しい亢進により血圧上昇が生じ、心血管イベントの誘因となる可能性がある。

本シンポジウムでは、我々の行っている日本時間高血圧プログラム研究（NICE8）の最新成績を紹介し、新規心血管リスクの視点より、睡眠と高血圧に関する最新知見を総括する。

LS-3-1-1

心房細動を合併した高血圧患者に出会ったら
—満足度向上に必要なこととは—

山下 武志

財団法人心臓血管研究所

心房細動に出会ったら、私の診療は、「心房細動をあえて見ない」ことから始まります。

ステップ1:「患者の全体像を把握」し、高血圧や心不全など、心房細動の背景因子に対処する。

ステップ2: 重篤な併発症である「脳梗塞を予防」する。

ステップ3:「症状を取り除く」

上記の手順で進め、つまり、心房細動そのものの治療はLast Stepと位置づけています。

心房細動は、わが国の患者数もすでに100万人を超え、高血圧との合併率は40-50%と高く、循環器専門医だけでは到底対処できない common diseaseです。また近年、著名人との関わりが大きく報道されたり、大規模エビデンスが次々と発表されたりと、（古くから知られているにもかかわらず）まるで新しい不整脈のように注目されています。

JSH2009では、心房細動の予防にRA系阻害薬が推奨されていますが、慢性心房細動患者のレートコントロールにおいては、 β 遮断薬を考慮することが明記されています。わが国では、 β 遮断薬の降圧薬としての位置づけはやや低い傾向にありますが、海外では今も主役の1剤として汎用されています。「心房細動と β 遮断薬」、一見古典的な組み合わせに思えますが、患者の「満足度向上」を図るためには、今こそ注目すべき関係にあります。

本セミナーでは、明日にも出会ってしまうかもしれない心房細動患者が、我々医師に何を求めているのか、そして我々は個々の患者の「満足度向上」のために何をすべきなのか、多くの先生方とディスカッションしたいと考えております。

筒井 裕之

北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学

高血圧治療の目標は、脳・心・腎などの主要臓器の合併症を予防・治療し、生命予後を改善することである。高血圧の心合併症は虚血性心疾患、心肥大と心不全である。高血圧は、糖尿病、メタボリックシンドロームなどのリスクファクターとともに、血管内皮障害から、動脈硬化、心筋梗塞を生じ、心筋リモデリングを経て最終的には心不全に至るという一連の心血管病の連鎖（Cardiovascular disease continuum）を引き起こす。高血圧による心合併症を予防するには、厳格な降圧が必要である。

高血圧は、虚血性心疾患とともに慢性心不全の主たる基礎心疾患である。収縮不全による慢性心不全に対しては、RA系抑制薬とβ遮断薬が予後を改善するというエビデンスが積み重ねられ、first line drugとして確立している。特に、β遮断薬は突然死を含め生命予後の改善効果が大きい。収縮不全ではしばしば血圧が正常か低い場合もあるが、これらの薬剤の使用は必ずしも降圧が目的ではない。アルドステロン拮抗薬もRALES試験の結果をふまえ併用されるが、より軽症例に対する有効性はEMPHASIS-HF試験で検証される。さらに、レニン阻害薬Aliskirenは心不全患者を対象としてBNP低下効果が示され（ALOFT試験）、今後臨床の有用性が明らかになることが期待される。

近年、収縮機能（左室駆出率）が正常近くに保持された心不全（Heart failure with preserved ejection fraction; HFPEF）が注目されているが、基礎疾患として高血圧が最も重要である。このような患者は高齢、女性で、糖尿病、心房細動の合併が多く、その多くは拡張不全によると考えられている。拡張不全の予後を改善する治療に関するエビデンスは乏しく、利尿薬によるうっ血の軽減が有効である。ただし、利尿薬による左室充滿圧の過度の低下は、低血圧や腎機能悪化を引き起こす危険性があり投与量を調節する。さらに拡張不全では血圧コントロール、心房細動のレートコントロール、および虚血の改善が重要であり、β遮断薬の有効性に期待が寄せられており、わが国のJ-DHF試験で検証される予定である。

β遮断薬は、高血圧から心不全に至るまで、数々のエビデンスによってその有用性が検証され、JSH2009では心疾患を合併した高血圧に対する『心保護薬』として積極的に推奨されている。本セミナーでは、高血圧・心不全治療におけるエビデンスの現状と将来についてβ遮断薬を中心に概説したい。

阿部 雅紀

日本大学医学部 内科学系 腎臓高血圧内分泌内科学分野

慢性腎臓病（CKD）患者における高血圧治療の第一選択薬はレニン・アンジオテンシン系（RAS）阻害薬であるが、RAS阻害薬のみでは通常、降圧目標を達成できず、二次薬を併用することが多い。CKD診療ガイド高血圧編においても、第2選択薬として、輸出細動脈を拡張し、蛋白尿抑制効果のあるCa拮抗薬（CCB）を考慮するとされている。RAS系阻害薬はいずれも輸出細動脈を拡張することにより糸球体後負荷を軽減し糸球体内圧を下げ、血行動態的に蛋白尿を抑制する効果がある。腎輸出細動脈にはN,T型チャネルが存在する。L/N型CCBであるシルニジピンがL型CCBであるアムロジピンに比較し、尿蛋白抑制効果があると報告されている。そこで、L/T型CCBであるベニジピンの尿蛋白抑制効果について検討したので、その結果について報告する。対象は最高用量のARB内服下でも血圧140/90mmHg以上で、かつ蛋白尿>300mg/gCrを有するCKD stage 3からstage 5までの患者48例。アムロジピン（2.5-10 mg/日）投与群とベニジピン（4-16 mg/日）投与群の2群間で血圧と尿蛋白に対する影響を6ヶ月間検討した。6ヶ月の治療により、両群とも血圧は有意に低下し、同等のコントロールであった。最終用量はアムロジピン7.6mg/日、ベニジピン11.7mg/日であった。尿蛋白はアムロジピン群で $-7.9 \pm 6.9\%$ と有意な低下は認められなかったが、ベニジピン群では $-29.4 \pm 5.9\%$ と有意な低下が認められた。次に、最高用量のARB内服下でも血圧140/90mmHg以上で、かつ蛋白尿>300mg/gCrを有するCKD stage 1からstage 5までの患者157例を対象に、ベニジピン（2-8 mg/日）投与群とシルニジピン（5-20mg/日）投与群の2群間で血圧、尿蛋白に対する影響を12ヶ月間検討した。両群とも血圧は有意に低下し、同等であった。また、尿蛋白も両群で有意な差は認められなかった。しかし、糖尿病（DM）群においては、ベニジピンが有意な尿蛋白抑制効果を示した。CKD stage 3-5の中等度から高度の腎機能障害例においては、RAS阻害薬に次ぐ第2選択薬として、L/T型CCBであるベニジピンが腎保護効果に優れることが示唆された。CKDの降圧治療の第2選択薬として、T-またはN-型のCCBを選択すべきであると考えられた。また、DMに対する効果はN型とT型CCBで異なる可能性が示唆された。

宇津 貴

滋賀医科大学 内分泌代謝・腎臓・神経内科学

高血圧治療の目的は、高血圧の持続によってもたらされる標的臓器障害の発症・進展・再発を抑制することである。心血管とともに腎もまた高血圧の標的臓器となるが、腎が障害され蛋白尿や腎機能低下が生じた慢性腎臓病（CKD）の病態において心血管障害のリスクが高まることが明らかにされてきた。腎は、標的臓器であるとともにその障害が心血管リスクを高めるため、高血圧診療において評価を行うことが必須とされる。さらに、加齢、肥満、メタボリック症候群、糖尿病などの心血管危険因子は、CKDの危険因子であるため、高血圧から標的臓器を保護するために、CKDの合併を考慮した高血圧患者の診療が今後ますます重要になるものと考えられる。

高血圧診療において、目標降圧を達成することが重要な課題であるが、適宜臓器障害の評価を行い治療によって臓器保護が得られているかを確認することも必要である。前述のように、微量アルブミン尿・蛋白尿は腎障害のマーカーであるとともに心血管危険因子であることは、広く認知されている。では、治療によって微量アルブミン尿・蛋白尿が減少すれば、腎のみではなく心血管リスクも低下するのであろうか。我々は、滋賀医科大学糖尿病経過外来患者を追跡調査し、2型糖尿病患者において微量アルブミン尿の減少が得られた患者群では、腎機能低下のみではなく心血管イベントの発症も抑制されていることを見出した。目標降圧を達成するとともに、微量アルブミン尿・蛋白尿の出現抑制または減少を目指す診療が、臓器保護を考えた高血圧診療には必要と考えられる。

多くの動物実験や臨床研究から、レニン-アンジオテンシン系（RAS）抑制薬は、降圧とともに、降圧に依存しない微量アルブミン尿や蛋白尿の減少作用を発揮することが示唆されている。しかし、その降圧効果は食塩過剰摂取があれば減弱することが知られている。さらに、我々は、ARB単剤で治療されている2型糖尿病患者において、24時間尿中ナトリウム排泄量と夜間/日中の血圧比が正相関すること、すなわち食塩摂取量が多ければ、夜間降圧が障害されることを見出した。高血圧治療ガイドライン2009では、CKD、糖尿病、メタボリック症候群などの第一選択薬としてRAS抑制薬が推奨されているが、これらの疾患ではいずれも血圧の食塩感受性が亢進しているため、RAS抑制薬単剤では十分な降圧が得られないのみではなく、夜間降圧障害を生じている可能性が高い。食塩制限が不十分な場合、ナトリウム排泄作用を有する薬剤がRAS抑制薬との併用薬として有利であるが、カルシウム拮抗薬であるベニジピンは、圧利尿曲線の傾きを大きくし食塩感受性高血圧を非感受性にシフトさせる作用を有しているため、併用時の臓器障害抑制効果が期待される。

LS-3-3-1

抗酸化作用を介した交感神経系の抑制

廣岡 良隆

九州大学病院循環器内科

高血圧の病態には酸化ストレスが深く関わっている。事実、高血圧は血圧調節異常がその病態の本質であるため自律神経系と体液性因子に関する研究が数多くなされており、降圧薬の開発経緯もそれに準じている。酸化ストレスとレニン・アンジオテンシン系に関する研究は多い。しかし、交感神経系との関連を検討した研究は少ない。我々は高血圧では脳内酸化ストレスが増加しており、それは交感神経活動を規定する中枢でも認められ、同部位で酸化ストレスを減ずると交感神経系抑制を介した降圧効果が認められることを報告した（Circulation 2004）。一方、我が国では降圧薬として依然カルシウム拮抗薬の使用頻度が高いという事実がある。それは降圧効果が確実で強力であるからである。多くのエビデンスから24時間にわたる降圧効果が期待される時代となった現代、カルシウム拮抗薬で懸念されているのは反射性の交感神経活性化である。これは短時間作用型カルシウム拮抗薬で顕著であるが長時間作用型でも同様の懸念はある。アゼルニジピンは比較的新しい長時間作用型カルシウム拮抗薬であり脂溶性で組織親和性も高い。我々は高血圧モデルラットを4週間経口投与し、血圧・心拍数・交感神経活動を評価した。同時に治療による交感神経中枢である頭側延髄腹外側野（RVLM）の酸化ストレスを調べた（J Cardiovasc Pharmacol 2008）。高血圧モデルラットでは正常血圧ラットに比べ脳内RVLMの酸化ストレスが増大していた。アゼルニジピンによる治療は血管拡張薬であるヒドララジンと同程度の降圧効果をもたらした。心拍数はアゼルニジピン群でやや低下していたがヒドララジン群では増加した。交感神経活動は尿中ノルエピネフリン排泄量で評価したが、高血圧モデルラットでは正常血圧ラットより増加していたがアゼルニジピン治療群では減少した。ヒドララジン群ではむしろ増加した。Thiobarbituric acid-reactive substances（TBARS）法で評価した脳内RVLMの酸化ストレスもアゼルニジピン治療群で低下したがヒドララジン群では増加した。酸化ストレスが増大する原因として活性酸素産生源であるNAD(P)H oxidase活性と消去系であるCu/Zn-SODとMn-SODの活性を調べたところ、アゼルニジピン治療により前者の低下、後者の増加が認められた。つまり、活性酸素産生抑制、消去低下が生じていることが判明した。以上の成績は、アゼルニジピンは抗酸化作用を有しており、RVLMでその効果が認められたことは他の成績と合わせ考えると抗酸化作用を介した交感神経抑制効果を生じることを強く示唆する。これらの成績は、カルシウム拮抗薬の中でアゼルニジピンの特徴・有効性として位置づけられる。

文献

1. Kishi T, Hirooka Y, Kimura Y, et al. Circulation 109: 3257-3262.
2. Kimura Y, Hirooka Y, Sagara Y, et al. Clin Exp Hypertens 29: 13-21, 2007.
3. Konno S, Hirooka Y, Kishi T, et al. J Cardiovasc Pharmacol 52: 555-560, 2008.

竹石 恭知

福島県立医科大学医学部 循環器・血液内科学講座

長時間作用型カルシウム拮抗薬は優れた降圧作用を有し、高血圧治療に有効な薬剤である。アゼルニジピンは心拍数抑制効果を有しており、他のカルシウム拮抗薬と異なる特徴を合わせもつ。抗動脈硬化作用、抗酸化作用によって臓器保護効果を示すという動物実験や臨床研究の結果が報告されている。我々の検討でも、アゼルニジピンは酸化ストレスによる心筋細胞死を抑制し、cell viability を改善した。また、アゼルニジピン投与後、反射性頻脈をきたすことなく、糖代謝や脂質代謝に影響せず、有効な降圧効果が得られた。投与6か月後にはIMTは退縮傾向を示し、PWVは改善し、高感度CRP値は低下した。また、IL-6、TNF- α といった炎症性サイトカインや酸化ストレスマーカーである尿中8-OHdGが低下することも報告されている。

アゼルニジピンは優れた降圧効果が得られるだけでなく、抗酸化作用、抗炎症作用による血管保護効果を期待できる。

LS-3-4-1

血清尿酸値とメタボリックシンドローム、および慢性腎臓病のパラメータとの関連

石坂 信和

東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学

高血圧では、組織の低酸素、腎尿細管・間質障害による尿酸排泄低下から、また、インスリン抵抗性亢進状態では、インスリンによる尿細管からの尿酸の再吸収促進により、高尿酸血症が生じる。一方、尿酸降下療法により血管内皮機能が改善すること、高血圧、脂質異常症、糖尿病などの病態が緩和されることなどの報告がある。メタボリックシンドロームと尿酸値高値は、双方向性に連関している病態であるといえる。われわれは、人間ドックの受診症例のうち、尿酸降下薬、降圧剤、脂質代謝改善薬を投与されていない症例において、血清尿酸値がメタボリックシンドロームのパラメータとどのように関連しているかについて検討した。その結果、血清尿酸値の第1四分位群(尿酸値4.5 mg/dL以下)に対する第4四分位群(尿酸値6.5 mg/dL以上)の各アウトカムに対するオッズ比は以下のとおりであった(性別、年齢、BMIで補正。*は統計的に有意)。

収縮期/拡張期血圧 130/85mmHg以上 : 1.8*、中性脂肪150mg/dL以上 : 2.7、

HDLコレステロール40/50(男/女)mg/dL未満 : 1.9*、空腹時血糖110mg/dL以上 : 1.5

尿酸値の管理が慢性腎臓病(CKD)の進行を抑制するために重要である可能性が、本邦のデータでも近年示されている。そこで、慢性腎臓病のコンポーネント、LDLコレステロール高値をアウトカムとした場合の尿酸値第4四分位群のオッズ比を求めた。

eGFR 60mL/min/1.73m²未満 : 5.9*、微量/顕性アルブミン尿(尿アルブミン30mg/g・Cr以上) : 1.7、

LDLコレステロール140mg/dL以上 : 1.4*

次に、われわれは人間ドックを2年連続受診した症例のデータを解析し、1年間の尿酸の変化率とCKDのコンポーネントの変化率の関連について検討した。血清尿酸値の変化率の第1四分位群(尿酸変化率 -7.5%以下)に対する第4四分位群(尿酸変化率 +7.3%以下)の各アウトカムに対するオッズ比は、以下のとおりであった(性別、年齢、BMIの変化率で補正。*は統計的に有意)。

eGFRの0.7%以上の減少 : 4.0*、尿アルブミンの41.1%以上の増加 : 1.2、LDLの8.0%以上の増加 : 1.7

血清尿酸値が高いほどCKDのコンポーネント、LDLコレステロール高値の頻度が高く、その関係は、肥満度(BMI)とは独立していること、尿酸値の増加率が大きいほど、eGFRの低下率およびLDLコレステロール値の増加率が大きく、その関係は BMIの変化率とは独立であることが明らかになった。今後、血清尿酸値のコントロールがメタボリックシンドローム、CKDのパラメータの変化にどのように影響をあたえるかについて、尿酸降下薬を投与されている症例も含め、より長いフォローアップに基づいた検討が必要である。

久留 一郎

鳥取大学大学院医学系研究科 再生医療学部門

インスリン抵抗性は高血圧、糖尿病、肥満、脂質代謝異常ならびに高尿酸血症を惹起する。メタボリック症候群は内臓脂肪蓄積による脂肪細胞からのアディポサイトカインの分泌異常からインスリン抵抗性が惹起され、血圧上昇・血糖上昇ならびに脂質代謝異常といったメタボリック症候群の主要コンポーネントのみならず高尿酸血症が合併しやすいことが知られている。メタボリック症候群が高尿酸血症を発症する機序として、高インスリン血症が腎の近位尿細管に発現している尿酸トランスポーターであるURAT1を活性化して排泄低下型高尿酸血症をおこす腎臓機序に加えて、肝臓ならび骨格筋での細胞エネルギー危機に伴うATP分解や脂肪細胞のXO活性亢進による産生過剰型高尿酸血症が想定されている。近年、脂肪細胞にもURAT1が発現し、高尿酸血症ではURAT1を介して脂肪細胞の中に入った尿酸がアディポサイトカインの分泌障害のリスクとして働き得ることが報告された。そこでURAT1の阻害は高尿酸血症の治療に有効であるのみならず、脂肪細胞からのアディポサイトカイン分泌改善、ひいてはメタボリック症候群の改善作用が期待できる。実際に実験的な検討からURAT1の阻害が脂肪細胞のアディポネクチンの分泌を改善し、また臨床的にはbenzbromaroneがアディポネクチンの分泌改善やHOMA-IRを改善させることが明らかとなってきた。フェノフィブラートもURAT1阻害作用があり、脂質代謝異常の改善に加えて、尿酸低下と共にインスリン抵抗性の改善が期待できる。一方で、メタボリック症候群に合併する高血圧は食塩感受性高血圧であり、ARBに対して治療抵抗性を示す。我々の検討ではARBに対して抵抗性を示す高血圧患者では血中のアディポネクチン値が低く、リスク集積型であり、いわゆるメタボリック症候群を合併し易かった。さらにアディポネクチンの基礎値が低い高血圧ではARBの増量を行っても血圧コントロールが悪く、食塩感受性高血圧が疑われ、少量の利尿薬の併用で大きく血圧を下げることから、ARB/利尿薬合剤に期待が寄せられる。しかし、ロサルタン以外のARBに少量利尿薬を併用すると血清尿酸値が1.0mg/dl程度上昇し、痛風発症や腎障害・心血管疾患のリスクとなり得る。benzbromaroneはURAT1のみならず、最近発見された近位尿細管細胞の基底膜側に発現する尿酸トランスポーター URATv1も抑制できる。そこで我々はbenzbromarone 12.5mgの少量併用の療法を検討し、尿酸を1.0mg/dl程度低下させることが出来た。メタボリック症候群に合併した食塩感受性高血圧に対してのARB/利尿薬合剤の使用に伴って発生する高尿酸血症の治療にbenzbromarone12.5mgの投与は適すと考えている。

LS-3-5

2型糖尿病における血糖管理戦略の新たな動向
—最新のエビデンスをふまえて—

絵本 正憲

大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学

近年、我が国においても糖尿病患者は増加の一途をたどり、平成19年度国民健康・栄養調査結果の概要によると、『糖尿病を強くうたがわれる人』は890万人、その予備軍を合わせると2210万人と推計され、その治療戦略の重要性はますます高まっている。2型糖尿病における血糖管理は、厳格な血糖管理は細小血管症の発症・進行阻止のみにとどまらず、その生命予後に直結する冠動脈疾患や脳卒中、閉塞性動脈硬化疾患などの心血管疾患の発症抑制も重要な治療目標となる。従来、高血圧や脂質異常症に対する強力な治療介入は心血管疾患発症の抑制効果がエビデンスとして確立され、さらに、Steno研究では厳格な血糖管理も含めた多因子への治療介入による抑制効果が示された、多因子の危険因子を治療管理することが、現在の糖尿病診療の基本的な考え方になっている。

しかしながら、厳格な血糖管理が心血管疾患発症抑制にいたるかどうかについては、現時点においても、その治療ゴールとともに十分なコンセンサスに至っていない。2008-9年に発表されたACCORD、ADVANCE、VADTの3つの大規模臨床試験の結果ではいずれも厳格な血糖管理による心血管疾患による死亡率抑制効果は認められず、むしろ治療戦略によっては死亡率が悪化したことが報告された。一方、より早期からの厳格な長期の血糖管理は、治療介入後長期間においても心血管疾患発症抑制効果を示すことが、最近のDCCTやUKPDSの長期的なフォローアップ試験で示されている。これらのことは、治療介入や観察期間の問題のみならず、血糖管理の治療戦略、すなわち、どのレベルまで、いかにして血糖コントロールするかが重要なカギとなることを示している。

このような現況をふまえて、本セミナーでは、1) 厳格な血糖管理と心血管疾患発症抑制に関する臨床試験の結果と解釈、2) 経口血糖降下薬の新知見とその臨床応用へのポイント、3) 変貌しつつあるインスリン療法—特に、インスリン治療導入方法として最近増加しつつある経口薬と持効型インスリンとの併用療法（Basal supported oral therapy）の有用性と限界—を中心に、最新のエビデンスをふまえて、2型糖尿病診療における血糖管理戦略について概説し議論したい。

伊藤 貞嘉

東北大学大学院医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野

レニン・アンジオテンシン系（RAS）による腎機能の調節は、元来食塩の摂取が困難な環境で、血圧と体液量を維持し、かつ、安定したGFRを維持するために極めて精巧に設計されている。すなわち、食塩摂取が多くても少なくても、血圧が変動しても、安定した多量のGFR(150L/日)が保障され、かつ、RASの強力なナトリウム貯留作用により、老廃物を排泄し、体液の量や組成の恒常性を保っている。一方、現代では食塩やカロリーの過剰摂取のために、RASは高血圧や糖尿病の発症やそれによる臓器障害を促進することになってしまった。したがって、RASを阻害することにより、降圧と共に臓器保護作用が得られると期待される。実際、HOPE、AASK、RENAAL、IDNTなど多くの研究により、RAS阻害薬の、脳・心・腎保護作用が証明されている。一方、ACE阻害薬とARBの併用を検討したONTARGET試験ではACE阻害薬とARBの高用量の併用は好ましくない可能性も示された。さらに最近では、PEACE、DIRECTやTRANSCEND研究ではRAS抑制薬の臓器保護効果が限定的であること報告された。このような違いは、対象疾患により、RASや血圧の臓器障害にかかわる程度が違うことなどが考えられる。ごく最近では、2型糖尿病顕性腎症患者におけるARBの作用が発表された。この講演では、精巧な腎機能調節における食塩とRASとの関係、及び、RAS阻害薬の臓器保護作用について、特に、最近の知見を述べる。

AF-1-2-1

メタボリックシンドローム合併高血圧の治療戦略

島本 和明

札幌医科大学医学部 内科学第二講座

厚生労働省の調査によると、わが国におけるメタボリックシンドロームが強く疑われる人の割合は40～74歳の男性の25.5%に上るとされている。メタボリックシンドロームは内臓脂肪蓄積・インスリン抵抗性を基盤として高血圧、糖尿病、脂質異常症などを発症し、動脈硬化から虚血性心疾患や腎不全などに至らしめると考えられる。Fordは、メタボリックシンドローム患者の新規糖尿病発症リスクは、非メタボリックシンドローム患者に比し3倍高いと報告し、また我々の行っている端野・壮瞥町研究では、メタボリックシンドローム患者における心血管イベントリスクは1.9倍、新規糖尿病発症は2.3倍高いと報告している。また、同研究のメタボリックシンドローム患者男性約900例における検討では、血圧高値は59%とリスクの中で最も頻度が高く、最も強い心疾患発症の危険因子であったと報告している。

過栄養・肥満などの生活習慣と高血圧、循環器疾患の関連を考慮した際の治療手段は多岐にわたるが、高血圧治療を主眼においた場合、その成因として関連が示唆される肥満やインスリン抵抗性にも配慮した治療法の選択が重要である。メタボリックシンドロームを伴う高血圧患者の治療法としては、有用性に関するエビデンスが集積されているRAS抑制薬への期待が高まっており、高血圧治療ガイドライン2009でもRAS抑制薬が推奨されている。ARB自体がクラスエフェクトとしてインスリン抵抗性を改善させることは知られているが、中でも選択的PPAR γ 活性化作用という他のARBにない付加価値を併せ持つテルミサルタンは強力かつ持続的な降圧効果に加え、より優れたインスリン抵抗性改善作用を示すと考えられる。すなわち、テルミサルタンはメタボリックシンドロームを伴う高血圧患者により適した治療薬であるといえる。さらに、昨年公表された史上最大規模の大規模臨床試験であるONTARGET（On going Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial）試験やTRANSCEND（Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease）試験などの最近のサブ解析の結果から、テルミサルタンが糖尿病や心血管イベントを抑制することが証明された。以上のような背景を踏まえた上で、メタボリックシンドロームを伴う高血圧の病態について言及するとともに、その治療手段について作用機序ならびにエビデンスの観点から考察したい。

Lars H Lindholm

Department of Public Health and Clinical Medicine, Umeå University, Sweden

Cardiovascular disease (CVD) is the number one cause of disability and premature death globally, and is projected to remain the leading cause of death. An estimated 17.5 million people died from CVD in 2005, representing 30% of all global deaths. Of these deaths, 7.6 million were due to coronary heart disease (CHD) and 5.7 million were due to stroke. If appropriate action is not taken, by 2015 an estimated 20 million people will die from CVD annually, mainly from heart disease and stroke. Hence, cardiovascular disease contributes substantially to the escalating costs of health care in the world. It is a major public health challenge, particularly for low and middle income countries, where 80% of these deaths occurred and where there are competing health priorities and limited resources for health care.

High blood pressure, glucose, and cholesterol as well as high body mass index are manifestations of unhealthy behaviours and are major risk factors that determine cardiovascular risk. For successful prevention and control of CVD the current distribution of risk factors within the population has to be reduced. A combination of population-based strategies and strategies that focus on high risk groups is essential to achieve this objective. In the World Health report from the World Health Organization (WHO), high blood pressure was pointed out as the number one killer of the preventable risk factors.

The underlying abnormality in coronary heart disease (CHD) and stroke is atherosclerosis, which develops over many years and is usually advanced by the time symptoms become manifest. Acute life-threatening events such as heart attacks and strokes more often occur in middle age. Acute coronary and stroke events frequently happen suddenly, and are often fatal. Modification of risk factors reduces mortality and morbidity in people with diagnosed or undiagnosed cardiovascular disease. Health systems in low and middle income countries do not have the basic infrastructure to support resource-intensive risk-prediction tools, particularly in primary health care. To the best of my knowledge, there have been no globally applicable risk-stratification systems until now to predict the risk of heart attacks and strokes that are applicable for different populations in low and middle income countries as well as in high income countries such as Japan.

Recommendations from WHO and the International Society of Hypertension (ISH), published in 2007 will help to improve the effectiveness of cardiovascular risk-management, even in low-resource settings. The risk prediction charts in these guidelines, enable the risk of heart attacks and strokes to be predicted, even in settings which do not have sophisticated technology. The charts use easily measurable indicators to quantify the 10-year cardiovascular risk and represent an important step forward in this area. These guidelines provide recommendations for reducing disability and premature deaths from CHD, stroke, and peripheral vascular disease in people at high risk, who have not yet experienced a cardiovascular event. They should be used together with regional and national recommendation for CVD prevention such as those adopted by the Japanese Society of Hypertension (JSH) in Sapporo last year and published early this year (2009).

Treatment of high blood pressure is affordable in most populations and there are many different drug classes to use. To keep side effects at a minimum and increase efficacy, combinations of several blood pressure lowering drugs at low dosages are recommended. Moreover, it is important to treat patients individually with combinations of drugs that lower systolic blood pressure adequately without causing side effects. However, side effects of treatment may vary in different populations. One example, which would favour treatment with Angiotensin-receptor blockers (ARB) over Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-I) in Asian patients, is the high frequency of cough by the latter treatment group.

A shift from management of single risk factors to total cardiovascular risk-prediction and management will enable limited health-care resources to be targeted to those who are most in need and most likely to benefit from interventions. Hence, it is an important step forward. Further work is in progress through the collaboration between WHO, ISH and national societies such as the JSH.

AF-1-3

ARBのクラスエフェクトとドラッグエフェクト

三浦 伸一郎

福岡大学医学部 心臓・血管内科学

アンジオテンシンII (Ang II) 1型 (AT₁) 受容体ブロッカー (ARB) は、G蛋白共役型受容体ファミリーに属するAT₁受容体へ選択的に結合してAng IIの働きを阻害する。ARBは、レニン・アンジオテンシン系抑制薬であり、高血圧の発症・進展抑制とともに心・腎疾患の発症や死亡を減少させ、安全性も確立され、降圧治療の中心的な存在となってきた。

日本では、現在まで6種類のARBが使用されているが、どのARBにも共通した効果 (クラスエフェクト) と、各ARBには異なる効果 (ドラッグエフェクト) が存在するといわれている。すべてのARBには、降圧とともに心・腎保護作用があり、クラスエフェクトの存在は明らかである。しかし、保護作用の強弱、さらには酸化ストレスや炎症の抑制作用の有無などには違いがあるといわれており、ドラッグエフェクトの部分も存在すると考えられる。

ARBの効果の違いは、生化学・薬理的に考えると、AT₁受容体からの解離作用やAng II拮抗作用、AT₁受容体への結合様式やインバーサゴニズムの有無などによる。したがって、ドラッグエフェクトは、その名の通り根本的なARBの化学構造に関わっていると推測されたため、私たちは様々な基礎研究を実施し、わずかなARBの化学構造の違いがAT₁受容体の異なったアミノ酸部位を認識するといった分子学的な特性に起因していることを証明した。

このセミナーでは、ドラッグエフェクトに関連する各種ARBとAT₁受容体との結合様式の分子メカニズム、さらには、ARBの中でもイルベサルタンのAng II拮抗作用や炎症抑制作用などを中心に概説する。しかし、このドラッグエフェクトがどこまで臨床的な効果に違いをもたらすかは明らかではなく、ARBの基礎的な特性から推定される臨床的な効果の違いを様々な臨床試験の結果をもとに検証する。

藤田 敏郎

東京大学大学院医学系研究科 内科学

古くから、交感神経活性の亢進が高血圧の原因となるだけでなく、疫学研究の結果から心拍数が生命予後の規定因子の一つであることが知られている。しかし、現在ガイドラインでは、高血圧治療の第一選択薬としてCa拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、利尿薬、 β ブロッカーの5剤のみが推奨され、一方、中枢性交感神経抑制薬や α ブロッカーは大規模臨床試験のエビデンスに欠くことから第一選択薬から外されている。しかしながら、降圧に伴う交感神経活性亢進は降圧効果を減ずるだけでなく、心腎の臓器保護効果を相殺することになりかねない。実際、短時間作用型のCa拮抗薬は心筋梗塞の発症を増加させることが古くから報告されており、降圧薬の選択やその組み合わせにおいて交感神経系への影響を考慮する必要がある。更に、交感神経の亢進はインスリン抵抗性を招くことが知られており、 α ブロッカーはヒトにおいてインスリン抵抗性を改善することがクランプ法によって実証された唯一の降圧薬である。

生活習慣の欧米化により、肥満者が増え、現在メタボリックシンドロームを伴う高血圧患者が増加している。メタボリックシンドロームは交感神経系の亢進を伴うことが良く知られている。腎交感神経活性の亢進は腎臓におけるナトリウム貯留により、血圧上昇を生じることから、肥満による高血圧発症の重要な因子である。更に、交感神経活性の亢進はインスリン抵抗性を生じることより、メタボリックシンドロームの本態に深く関っている。すなわち、インスリン抵抗性に伴う代償性高インスリン血症は腎臓におけるナトリウム貯留を促し、血圧上昇に拍車をかける。実際、肥満高血圧は減塩が有効であり、食塩感受性高血圧 (Fujita T et al. *Am J Med* 1980; *Circulation* 1984) を呈することが知られている。最近、中国の疫学研究において、メタボリックシンドローム患者では食塩感受性が亢進していることを報告している (*Lancet* 2009)。

更に、そのメカニズムに関して、私達は腎交感神経活性の亢進は中枢を介しており (Fujita T *J Clin Invest* 1998)、空気ストレス刺激に対する腎交感神経活性増加反応の亢進により、尿中ナトリウム排泄が低下することを示した (Fujita T *Am J Physiol* 1990)。更に最近、中枢における酸化ストレス過剰産生が中枢・交感神経活動亢進に関与することを報告した (Fujita M et al. *Hypertension* 2007; *Circulation* 2008)。以上の結果、食塩の過剰摂取と肥満が脳内酸化ストレスの産生過剰を生じ、その結果、腎交感神経系活動の亢進を介して、体内ナトリウム貯留を招き、食塩感受性高血圧を呈しているものと考えられる。これに関連して、治療抵抗性高血圧患者において腎交感神経切除術により著明な降圧がみられたとのオーストラリアからの最近の興味ある報告がある (Esler M, et al. *Lancet* 2009)。それ故、交感神経抑制薬や α ブロッカーを再評価すべき時が到来した。

本セミナーでは、古くて新しい話題の“交感神経と高血圧”を取り上げ、降圧療法におけるピットホールを解説し、高血圧の日常診療の糧を提供したい。

白井 厚治

東邦大学医療センター佐倉病院 内科学講座

動脈硬化の進行度を定量的に表す指標が長年求められてきたが、2006年に我国でcardio ankle vascular stiffness index (CAVI) = 心臓足首血管弾性指数が開発、提示された (1)。本法については基礎、臨床データが近年急速に集積しその解析が進むにつれ、その有用性が確立されつつある。その中で、正確に血管弾性を測れる指標が確立されると、新たな「血管機能学」が拓かれる可能性が出てきたように思われる。本セミナーでは、これまでのCAVIの特性に関する基礎検、いわゆる動脈硬化性疾患で動向、動脈硬化性疾患死に対する予後調査結果、加えて、心臓-動脈連関の意味、循環動態の新しい解析の可能性などについて述べる。

1. CAVIの理論と特性に関する基礎検

CAVIは、局所血管の固さを反映する β の概念を長さのある動脈に当てはめるため敷衍したものであり、次の式で求められる。 $CAVI = \ln(Ps/Pd) \times (PWV)^2 \times 2\rho / \Delta P$ 。Ps: 収縮期血圧 Pd: 拡張期血圧、Ln: eを底とする自然対数、 ΔP : 脈圧
一言でいうと「動脈の口径が一定伸びるに必要な圧」であるので、測定時の血圧には理論上影響を受けない。しかし実証されていないことから、これを試みるため、降圧作用のある $\alpha 1$ ブロッカーと $\beta 1$ ブロッカーを投与した。3-4時間後、ともに血圧は低下したが、 $\alpha 1$ ブロッカー (ドキサゾシン) では、CAVIは低下したが、 $\beta 1$ ブロッカー (メプロロール) では、CAVIの低下は見られなかった。

2. 動脈硬化性疾患、およびその危険因子との関係

脳梗塞、心血管イベントでCAVIは高値、冠動脈病変数とともに増加、メタボリックシンドロームで高値、高血圧、糖尿病で、高値を呈した。一方、最近、種々の動脈硬化危険因子、特に血圧、脂質、体重、糖尿病コントロールの改善や禁煙、また運動が、CAVIを改善する報告がなされた。これらの臨床研究から、CAVIに反映する動脈の弾力性は、可逆的と非可逆な部分があり、前者には平滑筋細胞の攣縮度がかかり、これには交感神経や昇圧ホルモンさらに血管拡張因子が、後者にはマトリックス成分が主に関わるが、CAVIは、後者の基礎値のもとに前者が合わさった総合値であり、今後、これらを考慮して評価する必要がある。生活習慣に関する肥満減量、禁煙、運動がCAVIに影響を有している点、今後、興味を持たれる。

3. 冠動脈疾患、動脈硬化性疾患死に対する予後調査

CAVIに関する予後調査結果の報告も見られるようになり、透視患者では5年間の観察で生命予後と有意に関係のあることが、また近年、冠動脈疾患のイベント発生にも差がみられたとの報告があり、「生命は血管の若さに依存する」ことが示唆されつつある。

4. 心機能、末梢循環動態とCAVI

心臓機能とCAVI、また末梢循環動態についてはFMDとCAVIとの関わりが報告があり、今後、血管機能と全身臓器機能との関連が明らかにされる可能性がある。

文献: 1. Shirai K, Utino J, et. al. *J Arteriosclerosis Thrombosis*, 2006, 13: 101-107

2. Nakamura K, Tomaru T, Noike H, Cir J. 72:598-604,2008

堀内 正嗣

愛媛大学大学院医学系研究科 分子心血管生物・薬理学

木村 玄次郎

名古屋市立大学大学院医学研究科 心臓・腎高血圧内科学

利尿薬、特にサイアザイドは、緩徐かつ安定した降圧効果を発揮する。最近の大規模臨床試験でも心血管事故に対する予後改善効果が再確認された。そこで、見直し機運にある利尿薬について、降圧機序や病態生理に基づいて特にレニン-アンジオテンシン (RA) 系抑制薬と利尿薬の併用/合剤の有用性を再検討してみたい。

I. 利尿薬の降圧機序

利尿薬はNaを排泄することにより体液量を減少させ、血圧を下げる。利尿薬によって尿細管に於けるNa再吸収が抑制されると、糸球体濾過量および尿細管へのNa負荷量が正常のままであれば、Naバランスは負に傾くため当然、体液量は減少し血圧が低下する。血圧低下に伴って糸球体濾過量および尿細管Na負荷量が減少して初めて、抑制されたNa再吸収量との間でNaバランスを維持できるようになる。ループ利尿薬は強力であるが作用持続時間が短く、RA系を刺激することや遠位部での抗利尿が発現し抵抗性に陥り易い欠点がある。

II. 利尿薬による心血管事故抑制のエビデンス

ALLHAT最大規模研究で、利尿薬がCa拮抗薬やACE阻害薬と同等に心血管事故を抑制しうることが改めて証明された。特に心不全と脳卒中で有用性の高いことがメタ解析でも確認されている。また、PROGRESS研究などでは利尿薬が併用されてこそRA系抑制薬の臓器保護効果が発揮されたと考えられる。冠動脈疾患を除くRA系抑制薬の臓器保護効果は、利尿薬を併用してこそ達成されたとすら考えられる。

III. 利尿薬の低用量化

高血圧をサイアザイド利尿薬で治療した場合、用量依存性に突然死の危険性が上昇する。用量を減量するかK保持性利尿薬を併用すれば突然死を抑制できる。ただし、低用量でも低K血症を来した場合は心血管事故抑制効果がないとのSHEP研究の再解析結果にも注目する必要がある。

IV. 併用薬としての有用性

食塩感受性で体液量が貯留した病態ほど利尿薬の降圧効果は大きい。RA系抑制薬など血圧を食塩感受性にする薬剤に利尿薬を併用すると降圧効果が相乗的に増強される。一方、利尿薬抵抗性は、利尿薬に対する利尿反応の減弱にあるのではなく、むしろ体液量減少に対する過剰な血管収縮反応に起因している。したがって、他剤との併用は相乗的に降圧効果を発揮する。また、併用により、利尿薬の副作用を軽減することもできる。

V. 利尿薬特有の有益作用

血圧を食塩非感受性にすることが可能で、心不全などで過剰な体液量を正常化させ得ることは勿論、食塩摂取量の多い集団や食塩感受性の亢進した糖尿病やメタボリック症候群、腎疾患、高齢者で著明な降圧効果を発揮する。RA系抑制薬投与下では血圧が食塩感受性になっており相乗的降圧が得られる。一方、血圧日内リズムをnon-dipperからdipperへ正常化させることによって循環系への負荷を大きく軽減し、心不全や脳卒中抑制に寄与する。

青鹿 佳和

一橋病院 内科／東京女子医科大学 循環器内科

β 遮断薬を、一部の国や地域で本態性高血圧に対する第一選択薬から外す動きが出てきている。“ β 遮断薬と血管拡張性降圧薬を比較したいいくつかの大規模臨床試験の結果、 β 遮断薬の臓器合併症予防効果が、他の血管拡張薬に比べて劣る”という理由からである。それは本当に正しいのであろうか？ 近年高血圧治療における厳格な降圧の重要性が指摘されており、実際JSH2009においても、“降圧薬の心血管病抑止効果の大部分は、その種類よりも降圧度によって規定される”と記載されている。高血圧の成因は多岐に渡り、一部の二次性高血圧を除いてはその成因も様々であろうことから、個々における降圧薬の効果も異なることが予想される。よって、厳格な降圧を達成するためには、個々の患者における至適降圧薬を適切に選択するための指標が重要であると考ええる。そこで、現在我々は外来にてインピーダンスカルディオグラフィ（ICG）を用いて非侵襲的な血行動態測定を行い、その結果を指標に至適降圧薬を選択する試みを行っている。具体的には外来にて心拍出量、末梢血管抵抗、胸郭水分指標（≒体液指標）を測定し、ストラテジー（当日供覧）に沿って降圧薬を選んでいる。これらの値は予想された通り、症例によりかなりバラツキが認められた。そこで、 β 遮断薬は通常薬理学的に心拍数を抑え、心拍出量を低下させることが知られていることから、心拍出量が高値で末梢血管抵抗が正常である高血圧（高心拍出性高血圧）23例に対し β 遮断薬を単剤にて投与し、その効果を血行動態的に評価した。その結果、これも予想通り、 β 遮断薬は有意に心拍数および心拍出量を低下させ、全例にて有効な降圧が得られた。では、実際の臨床において、この高心拍出性高血圧患者はどの程度存在するのであろうか？ 何の降圧薬も服用していない本態性高血圧患者136名の外来における血行動態調査を行った結果、約20%が高心拍出性高血圧であることが判明した。つまりこれらの症例に対しては第一選択降圧薬として β 遮断薬が至適である可能性がある。しかし、残り80%においては末梢血管抵抗が高値で、血管拡張薬が有効な高血圧であり、大規模臨床試験における β 遮断薬不利の一因はここにあると考える。よって β 遮断薬の必要性を大規模臨床の結果だけで論じることは適切ではない。一方、 β 遮断薬の選択に当たっては、 β_1 選択性の高いISA(-)の β 遮断薬では、過度に徐脈となったり（特に高齢者）、末梢血管抵抗を上昇させてしまう傾向があるため、期待される降圧効果が得られないこともあるが、ISA(+)で β_1 選択性が高い β 遮断薬セレクトール[®]では、過度な徐脈が生じにくく、さらに β_2 受容体の部分刺激作用（ β_2 -ISA）による血管拡張作用を有するため、高血圧治療においては理想的な β 遮断薬と言える。以上、 β 遮断薬（特に血管拡張性 β 遮断薬）は本態性高血圧に対する第一選択薬として必要かつ有用であるが、その使用法に注意が必要であり、その適応例を明らかにする指標としてICGを使った非侵襲的血行動態測定は有用である。

ES-1-4-1

血管（血管内皮）を観る：血管内皮機能測定の過去、現在、未来

東 幸仁

広島大学大学院医歯薬学総合研究科心臓血管生理医学

病態の理解、動脈硬化進展への関与、治療方針の決定など多くの局面において血管内皮機能の臨床的意義が明らかとなってきた。従って、ヒトにおける血管内皮機能を正確に測定することは重要である。現在、ヒトにおける血管内皮機能を評価する手段としてプレチスモグラフあるいは超音波が広く用いられている。前者は一酸化窒素（NO）のアゴニストあるいはL-NMMAなどのNOアンタゴニストを四肢の動脈に選択的に投与することにより血流量の変化で評価する方法である。この方法は、抵抗血管レベルでの血管内皮機能を反映していると考えられる。後者の超音波を用いての方法は四肢の虚血反応性充血後の血管径の変化（血流依存性血管拡張反応:FMD）で評価するものであり、導管血管（太い動脈）レベルでの血管内皮機能を反映していると考えられる。現段階では、プレチスモグラフによる方法がgold standardと考えられるが、カテーテルを前腕動脈や冠動脈に挿入することや検査時間が長時間にわたるため被検者への負担が大きくなるといったデメリットもある。FMDもやや特異性は劣るものの非常に簡便で非侵襲的に血管内皮機能を評価できる方法のひとつである。FMDを用いた病態の解明、治療効果の評価、サロゲートエンドポイントとしての利用の可能性を示した臨床データも蓄積されつつある。その他、冠動脈においても、血管作動物質を直接投与して血管径や血流量を測定することにより内皮機能を評価することが可能である。腎動脈でも、内皮機能の評価は可能であるが、直接血流量を測定されたものではなくクリアランス法によって測定したものを代用している。血中あるいは尿中のバイオマーカーを測定することが最も簡便で非侵襲的であるが、残念なことに評価に耐えうるだけのバイオマーカーが存在していないのが現状である。今回、動脈硬化における血管内皮機能の意義、血管内皮機能測定標準化の必要性、血管内皮機能評価における新規バイオマーカーとして血管内皮前駆細胞（EPC）やRho kinase activity測定の可能性について概説したい。

富山 博史

東京医科大学 第二内科

動脈硬化の発生・進展には内皮の障害が重要な役割を果たし、内皮機能障害は動脈硬化の早期段階として認知されている。内皮機能障害は生化学的・生理的手法を用いることにて臨床的に評価可能である。内皮機能障害に関連した動脈硬化進展にはNitric oxide (NO)が重要な役割を有し、Flow-Mediated Vasodilatation:FMDは内皮由来のNO動態を反映する検査法である。

FMDは前腕の阻血前後の上腕動脈の血管径の変化を評価する検査である。従来、この血管径の変化の評価は画面上の目視にて実施されてきたため、普遍性や再現性に問題があり日常臨床への応用には限界があった。しかし、最近、複数の日本のメーカーが半自動的に血管径の変化を評価するFMD専用検査機器/専用解析システムを販売するようになった。このためFMD検査を実施する施設の数も増加してきている。今後FMDが動脈硬化関連の検査方法として確立されるには、普遍化のためのFMD検査手技の統一化、FMD基準値の設定、独立した臓器障害進展・予後予測指標としての付加価値、治療にともなうFMD改善と予後改善の関連などについて明確にする必要がある。

現在、こうした課題を解決するための多施設共同研究の実施を準備中である。本セミナーでは、その前段階としていくつかの検診施設で実施した健常者のデータ解析結果を示す。その概要として

1. 動脈硬化診療指標としてのFMD検査の位置付
2. 性・年齢のFMDへの影響
3. 日本人における各動脈硬化危険因子（喫煙、血圧、糖・脂質代謝、肥満）のFMDへの影響
4. 動脈径とFMDの関連
5. 血管拡張反応の時間的変化とその影響因子
6. FMDとその他血管障害評価指標の関連
7. FMD測定の手技的Pitfall
8. などについて述べる予定である。