

学位の種類	博 士	氏 名	太田 貴文
<p>学位論文題目</p> <p>Unequal Effects of Renin Angiotensin System Inhibitors in Acute Cardiac Dysfunction Induced by Isoproterenol (イソプロテレノールによる急性心機能障害に対するレニン-アンジオテンシン系阻害薬 の効果の差異に関する研究)</p> <p>共著者名</p> <p>長谷部直幸、辻史郎、井澤和真、金殿鉄、木戸伸介、名取俊介、佐藤元彦、菊池健次郎</p> <p>旭川医科大学第一内科学講座</p> <p><i>Am J Physiol -Heart Circ Physiol</i>. 2004, 287 (6):H2914-H2921. (Epub 2004 Aug 5).</p> <p>研究目的</p> <p>レニン-アンジオテンシン系(RAS)は、うっ血性心不全の病態にきわめて重要な役割を果たしている。RAS 阻害薬であるアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)とアンジオテンシン II (A II)1 型受容体拮抗薬 (ARB)は、心不全によって引き起こされる血行動態の悪化や心臓交感神経活性の障害を改善させ、心血管系のリモデリングを抑制することが知られている。RAS の抑制以外に、ACEI はブラジキニン(BK) の分解を抑制することにより一酸化窒素(NO)の産生を増強させる作用を持ち、一方、ARB は相対的にA II 2型受容体の刺激増大作用を合わせ持っている。ACEI と ARB はこのように異なる副次作用を持つが、多くの大規模臨床試験の結果では、両薬剤の慢性心不全の治療効果に大きな差異は認められていない。しかし急性心機能障害において ACEI と ARB の効果が同等であるか否かはいまだ明らかになっていない。</p> <p>心不全では、交感神経系が賦活化され、血中カテコラミン(CA)濃度は著しく上昇する。過剰の CA は心機能障害をさらに悪化させ、RAS 系との間に悪循環を形成することが知られている。我々はβ-刺激薬であるイソプロテレノール(ISO)の大量投与による急性心機能障害モデルを、ヒトと同様キマ-ゼ系を有するイヌを用いて作成した。β-受容体の過剰刺激により脱感作が起こることが知られている。我々はこのモデルを用いて、ISO 過剰投与によってもたらされる急性心機能障害やβ-受容体の脱感作を ACEI と ARB が同等に</p>			

抑制するか否かを検討した。

方法・対象

22頭の雑種成犬を用い、ペントバルビタール(30mg/kg)の静脈麻酔、人工呼吸器管理下に左第4肋間を開胸し、下行大動脈周囲に大動脈オクルーダー、左心耳に双極ペーシングリードを留置し、各々体血圧(AO)・心拍数(HR)を一定に制御する目的に使用した。大腿静脈から薬物投与用のためのカテーテル、左頸動脈から体血圧(AO)測定および採血用のカテーテルを挿入した。右総頸動脈から左心室にカテ先圧トランスデューサーを挿入し、左室圧(LVP)、左室拡張末期圧(LVEDP)、左室dP/dt (LVdP/dt)を測定し、LVP波形から拡張能の指標である左室時定数 τ を測定した。経食道心エコープローブを左室後壁に留置し、左心室の内径の変化を測定した。

実験対象のイヌは、ISO 1 μ g/kg/minを持続静注するControl群と、ISO投与15分前に、AIIの昇圧(0.05 μ g/kg + 57.0 mmHg)を十分に抑制しかつ体血圧に影響しないolmesartanの最大量0.05mg/kgを静脈内投与するARB群、さらにアンジオテンシンI(AI)の昇圧(1.0 μ g/kg + 56.5 mmHg)を十分に抑制し、かつ体血圧に影響を及ぼさないtemocaprilatの最大量0.05mg/kgを静脈内投与するACEI群の3群に振り分けた。各群ともISO持続静注前のbaselineと、投与3時間後に15分の休止期を設け、血行動態の変化を観察し採血した後ISO 0.025~0.2 μ g/kg/minに対する反応性を検討した。この際、血圧と心拍数はbaseline値を維持するように大動脈オクルーダーと左心耳ペーシングで制御した。ACEI群の結果をふまえ、ACEIとともにBKのB2受容体拮抗薬であるHOE-140の持続静注を併用するACEI+HOE-140群を追加し同様の検討を行った。HOE-140の投与量はBKによる降圧効果(2.0 μ g/kg, -50 mmHg)をほぼ完全に抑制し、かつ体血圧に影響を与えない0.05 μ g/kg/minを選択した。採取血液検体から、血漿レニン活性、アルドステロン濃度、AII、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)、過酸化脂質(LPO)を測定した。

結果

1、ISO持続静注による左室機能の変化

Baselineの血行動態および左室収縮能の指標である駆出率(EF)、左室内径短縮率(%FS)には4群間に有意な差異は認められなかった。心拍数と体血圧は心房ペーシングと大動脈オクルーダーでほぼ一定に保たれ、ISO投与3時間後も4群間で有意な差異を示さなかった。

Max LV dP/dtはISO投与3時間後にControl群で有意に低下したが、ARB群ではこの低下が有意に抑制された(1819 \pm 99 vs 2128 \pm 154 mmHg/s, $p < 0.05$)。ACEI群でも低下が認められたが、HOE-140の併用によりこの低下は消失した(1837 \pm 71 vs 1949 \pm 60 mmHg/s.)。

左室収縮能の指標(LVEF, %FS)はISO投与3時間後、Control群で有意に低下した。これらの低下は

ARB 群で有意に抑制されたのに対し、ACEI 群では抑制傾向にとどまり、ACEI と HOE-140 の併用群では有意に抑制された。

左室拡張能の指標では、LVEDP は ISO 投与 3 時間後に、ARB 群を除く 3 群で有意な上昇を認め、その上昇度は Control 群、ACEI 群に比べ ARB 群、ACEI + HOE-140 群で有意に抑制された。時定数 τ は、Control 群で ISO 投与 3 時間後に有意な延長を認めたが、他の 3 群では明らかな延長は認めなかった。

2、ISO 用量依存性反応の変化

a、baseline での反応

左室の max LVdP/dt を指標に ISO の反応性を検討したところ、Control 群では用量依存性の増強が認められ、ARB 群でも Control 群とほぼ同等の反応を示したが、ACEI 群では有意な反応性の減弱を認めた ($p < 0.05$)。しかし ACEI に HOE-140 を併用することにより ACEI における反応性の減弱はほぼ完全に抑制された。

b、ISO 投与 3 時間後の反応

高容量 ISO 投与 3 時間後に、同様に行った ISO 用量依存性反応は、baseline の反応に比べ、Control 群と ACEI 群で有意に減弱していた。ACEI に HOE-140 を併用した群でもこの反応性の減弱を完全に抑制することは出来なかったが、ARB 群では baseline と 3 時間後の反応に有意差を認めなかった。

3、血漿レニン活性、血中 ANP、A II、アルドステロン濃度の変化

Baseline では各群に有意差を認めなかった。血漿レニン活性および血中 ANP 値は Control 群と ACEI 群で 3 時間後有意に上昇したが、ARB 群では有意な上昇を認めなかった。ACEI + HOE-140 群では上昇は認めるものの、Control 群や ACEI 群に比べ軽度にとどまった。血中 A II 濃度は ISO 投与 3 時間後すべての群で有意に上昇したが、特に ARB 群で高値の傾向を示した。血中アルドステロンは ISO 投与後 ARB 群でのみ有意に低下し、血中アルドステロンの最低値は、Control 群に比べ ARB 群で有意な低値を示した。

4、血中 LPO 濃度の変化

Baseline での各群の LPO 値には有意差はなく、高濃度 ISO 投与 3 時間後の LPO 濃度は Control 群でのみ有意に増加し、その値は Control 群に比べ ARB 群で有意な低値を示した。

考察

本研究の結果、急性心不全の病態モデルである ISO 大量負荷による急性心機能障害を、ARB はほぼ完全に抑制するが、ACEI は部分的にしか抑制できないことが明らかになった。さらに、ACEI に BK-B2 受容体拮抗薬である HOE-140 を併用することにより、ACEI 単独投与に比し明らかに心保護効果が増強することが確認された。一般的に ACEI の臓器保護効果には、ACE 阻害による A II 産生抑制と、BK の分解抑

制を介する NO、PGI₂ 産生の促進が関与すると考えられている。しかし今回の急性心機能障害モデルでは ACEI による BK 分解の抑制は心機能障害を増大させる可能性のあることが判明した。さらに興味深いことに低用量 ISO に対する用量依存性陽性変力作用は ARB 投与下では不変であったのに対して、ACEI では減弱し、この減弱は HOE-140 を併用することにより完全に打ち消された。In vitro の実験系では、BK 自体が心筋に対して陰性変力作用を発揮すること、また、BK を介する NO 産生の亢進は、 β 受容体刺激による心筋の陽性変力作用を抑制することが知られており、本研究の結果もこれらの成績と軌を一にすると考えられる。

大規模臨床試験の中で、OPTIMAAL や VALIANT など急性心筋梗塞発症後 12 時間以上経過してから ARB もしくは ACEI を比較投与した試験では、両薬剤ともほぼ同等の効果を認めたと報告されている。しかし CONSENSUS II や GISSI-3 のサブ解析のように、急性心筋梗塞発症後の超急性期に ACEI を投与した試験では生存率の改善が認められなかったと報告されている。その機序は明らかではなく、過度の血圧低下や適度の A II による心筋治癒過程の促進の阻害の可能性などが議論されている。本研究の結果は、急性心筋梗塞後の超急性期における ACEI の投与による BK 系の活性化が陰性変力作用を発揮し、急性期の心機能障害をより悪化させる可能性を強く示唆するもので、急性心筋梗塞の診療における ACEI の使用時期および方法について大きく貢献し得ると考えられる。

ARB と ACEI の心保護作用の対比については、ラットを対象とした心不全や心筋梗塞などの基礎研究では、両者は同等か前者がやや劣ると報告されている。しかし A II がほぼすべて ACEI によって産生されるラットに比し、ヒトやイヌでは ACEI 以外にキマーゼ系など他の A II 産生経路を有している。したがって、ヒトやイヌでの A II の作用は、ACEI によっては不完全にしか抑制されず、ARB によってほぼ完全に抑制されると考えられ、この点でヒトの臨床では ARB と ACEI に相違が生じる可能性がある。今回我々が対象動物にイヌを用いたのは、この相違を見逃さないためでもあった。

高用量 ISO 投与で酸化ストレスのマーカーのひとつである血中 LPO 濃度は有意に上昇し、ARB および ACEI の投与はこれを有意に抑制した。この成績は、ARB や ACEI の心保護効果の有力な機序のひとつに、酸化ストレスの抑制作用がある事を示唆するものであり、この点では両者に差異は認められなかった。また ISO の大量負荷による RAS 系の活性化や、ANP の分泌促進も認められたが、血中 ANP 濃度の上昇は ARB によってのみ抑制されており、このモデルの心保護作用における ARB の優位性は液性因子の面からも支持された。

結論

β -受容体過剰刺激によって引き起こされる急性の左室機能障害と β 受容体の脱感作は、ARB 投与によ

ってほぼ完全に抑制され、ACEI 投与による抑制効果は部分的であった。ACEI 投与によってもたらされる BK 系の活性化は、急性心機能障害による心不全の超急性期にはむしろ好ましくない効果を生じる可能性が示唆された。

引用文献

1. Schrier RW and Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Eng J Med.* 1999, 341:577-585
2. Balcells E, Meng QC et al. Angiotensin II formation from ACE and chymase in human animal hearts: methods and species considerations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1997, 273:H1769-H1774
3. Swedberg FG, Held P et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Eng J Med.* 1992, 327: 678-684

参考論文

1. Takafumi Ohta, Naoyuki Hasebe, Kenjiro Kikuchi et al. Effect of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker on Cardiac Dysfunction Induced Isoproterenol in Dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001, 38 (Suppl.1): S63-67
2. 太田貴文、原田貴之、加藤淳一ほか。緊急冠動脈造影で3枝完全閉塞であった急性心筋梗塞の1例。旭川厚生病院医誌 第6巻1号 page 45-48 (1996, 06)
3. 太田貴文、渡辺尚吉、佐々木偉夫ほか。胃と腸に発生した重複癌の一例。岩見沢市立総合病院医誌 第17巻第1号 page 121-125 (1991, 04)
4. Yin-Tie Jin, Naoyuki Hasebe, Takafumi Ohta, Kenjiro Kikuchi et al. Magnesium Prevents Left Ventricular Dysfunction Induced by Isoproterenol in Dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999, 34 (Suppl.4): S33-37
5. Takayuki Fujino, Takafumi Ohta, Naoyuki Hasebe et al. Relationship between serum lipoprotein(a) level and thrombin generation to the circadian variation in onset of acute myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2001 Mar;155(1):171-178.

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏名	太田 貴文
審査委員長 高井 章 ㊞			
審査委員 原 明義 ㊞			
審査委員 菊池 健次郎 ㊞			
学位論文題目			
Unequal effects of rennin angiotensin system inhibitors in acute cardiac dysfunction induced by isoproterenol			
「イソプロテレノールによる急性心機能障害に対するレニン-アンギオテンシン系阻害剤の効果の差異に関する研究」			
<p>本研究は、雑種成犬においてイソプロテレノール(ISO)大量投与 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)により誘発した急性心機能障害モデルを用い、アンギオテンシン(AT)変換酵素阻害剤(ACEI; temocaprilat)と AT II 受容体 1 型(AT₁)の拮抗剤(ARB; olmesartan)の効果の差異を検討したものである。</p> <p>方法としては、カテーテル法により心内血行動態を、エコープローブ法により左室の動的形態変化を、いずれも実時間でモニターしつつ、各種薬剤の効果を詳細に調べている。また、並行して、採取血液検体から、血漿レニン活性、アルドステロン、AT II、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)、過酸化脂質(LPO)の濃度を測定している。</p> <p>実験動物としてイヌを用いた理由は、イヌではヒトと同様、chymase (肥満細胞由来キモトリプシン)による AR I の AT II への転換が著明に起こることが知られているためである。</p>			
(次ページに続く)			

得られた結果の概要は次の通りである。

1. ISO で誘導された心不全様の血行動態変化、ならびに β 刺激への応答性の低下は、ARB (0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を静注した群、およびブラジキニン(BK)受容体 2 型(B_2)の阻害剤 HOE-140 (2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を ACEI (0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$) と同時に投与した群では完全に消失したが、ACEI (0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$) のみを静注した群ではある程度の抑制傾向に止まった。
2. ISO は、血漿レニン活性と ANP 値を高めたが、これらの変化も ARB 群ならびに ACEI+HOE-140 群で消失、ACEI 単独投与群では部分抑制に止まった。
3. ARB 群では、血中アルドステロンの低下も見られたが、他の群では見られなかった。
4. ISO は、血中 LPO の上昇を起こしたが、これは 3 種類の処理群のいずれでも有意に抑制された。特に ARB 群のみでは対照値よりも低値となった。

これらの結果は、ISO により誘導される急性心機能障害の成因として、AT II 上昇に伴う AT_1 受容体刺激が主要な役割を演じていることを示唆するものといえる。

HOE-140 により B_2 受容体を抑制すると ACEI も基本的に ARB と同等の効果を示すようになったところから、筆者らは、ACEI 群の心機能回復機能が部分的に止まったのは、加水分解酵素活性阻害による不活性化の抑制ため BK が上昇し、 B_2 受容体刺激が起ったものと解釈した。また、ACEI 群で chymase (ACEI に抑制されない) により産生された AT II の関与は少ないものと結論している。

本論文は、適切な方法を用いて行った実験の結果に基づいて注意深い議論を展開しており、急性心不全の治療における ACEI および ARB の使用法に有用な新知見を提供したものと評価できる。

論文提出者は、3 名の審査員による個別の口頭試問において、本論文の内容とその重要性について明確に説明し、また、関連領域についての試問でも適切な回答を与えた。それにより、当人がこの領域に置いて十分な知識と経験を有することを確認できた。

以上より、本審査委員会は、本論文が学位授与に値するものと判定した。