

依頼論文

# 心血管病を克服する ~私とキリンと温泉と~

長谷部 直 幸\*

【要 旨】

心血管病の克服は21世紀の私たちに課せられた命題です。病態進展機序の解明から予防・治療の進歩を、私自身の医学研究の歴史を辿りながらご紹介致しました。肺高血圧、動脈硬化性心血管疾患、肥大・虚血への適応と破綻をもたらす心不全、気絶心筋の病態、動脈硬化の進展、心血管リモデリングの機序とその治療、慢性腎臓病と心腎連関、降圧薬による臓器保護効果の相違など解明すべき課題が尽きることはありません。芸術的な適応を示すキリンの循環系への感動、酸化ストレスと熱ショック蛋白への興味が駆り立てる温泉や森林浴の抗動脈硬化作用の探求。さらに「温泉から再生まで医療に夢を広げる」を合言葉に、一丸となって「元気が出る教室」を目指す我が教室の将来展望も紹介致しました。

**キーワード** 動脈硬化、肥大、虚血、気絶心筋、酸化ストレス、熱ショック蛋白

旭川医科大学第一内科学講座は、昭和48年初代小野寺壮吉先生（図1左）によって開設され、先進的な循環器・呼吸器診療の導入と医学生教育の充実に力が注がれました。肺循環・肺塞栓症の基礎・臨床に力を入れられ、私も犬摘出肺葉を拍動性に灌流する装置を用いて、肺塞栓・低酸素性肺血管収縮の昇圧機序を明らかにしました（図2）。その後、肺循環と心機能の相互連関を追及し、一酸化窒素（NO）吸入が左心系の

前負荷増大をもたらす機序を解明しました（図3）。

平成4年、第二代教授として菊池健次郎先生が就任されました（図1右）。徹底した患者病態の把握を基に、専門的知識を持つ general physician を理想とすることを説かれました。新たに、腎・高血圧、循環器救急、水・電解質代謝の重要性が教室員に浸透しました。心血管病（CVD）には、危険因子から動脈硬化の進展を介して発病し死に至る一連の流れが存在しますが、

**旭川医科大学 第一内科学講座**  
 （現 循環・呼吸・神経病態内科学講座）

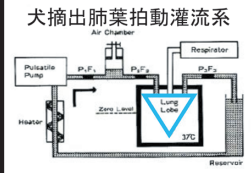


小野寺壮吉 初代教授  
 1973年9月～1992年3月  
 （昭和48年）（平成4年）



菊池健次郎 第二代教授  
 1992年8月～2007年3月  
 （平成4年）（平成19年）

図1

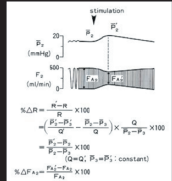


犬摘出肺葉拍動灌流系  
 Air Chamber, Respiration, Reservoir, Pump, Air Chamber, Respiration, Reservoir

**肺塞栓 (エコノミークラス症候群)**  
**低酸素性肺血管収縮**

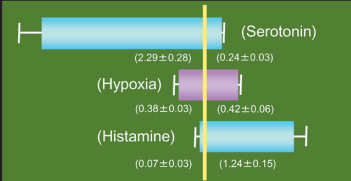
順行灌流: 肺動脈から肺静脈へ  
 逆行灌流: 肺静脈から肺動脈へ

順行灌流



$\% \Delta P_{L} = \frac{P_{L2} - P_{L1}}{P_{L1}} \times 100$   
 $\% \Delta F_{L} = \frac{F_{L2} - F_{L1}}{F_{L1}} \times 100$

逆行灌流



(Serotonin) (2.29±0.28) (0.24±0.03)  
 (Hypoxia) (0.38±0.03) (0.42±0.06)  
 (Histamine) (0.07±0.03) (1.24±0.15)

Hasebe N, et al. *Circ J* 56: 837-846, 1992  
 Kawamura Y, Hasebe N, et al. *Circ J* 55: 463-464, 1991

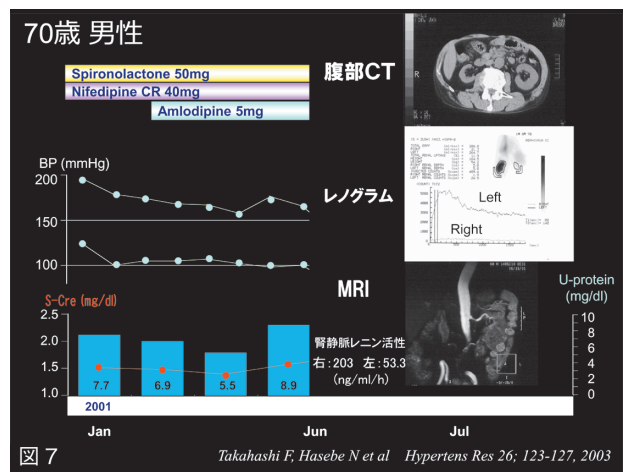
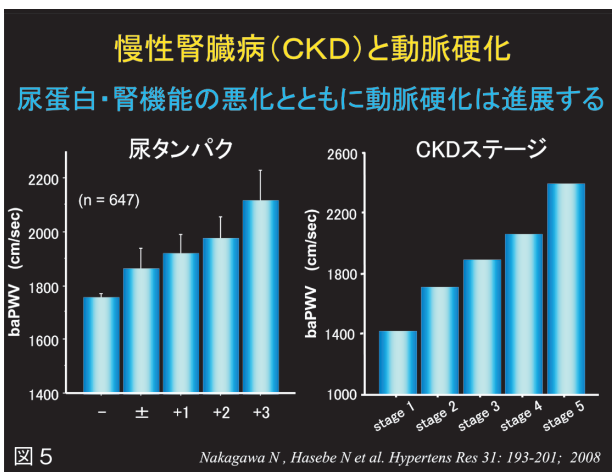
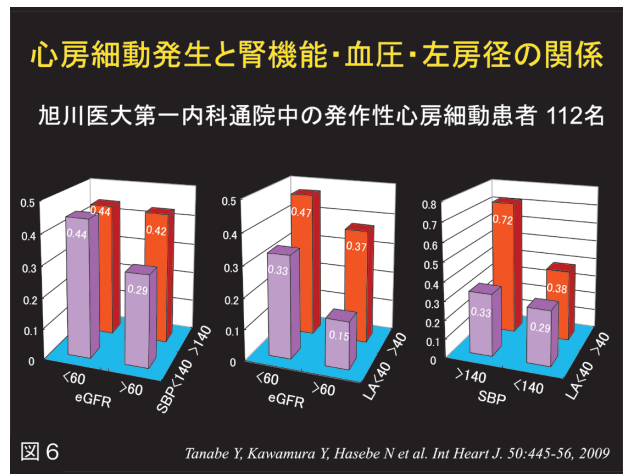
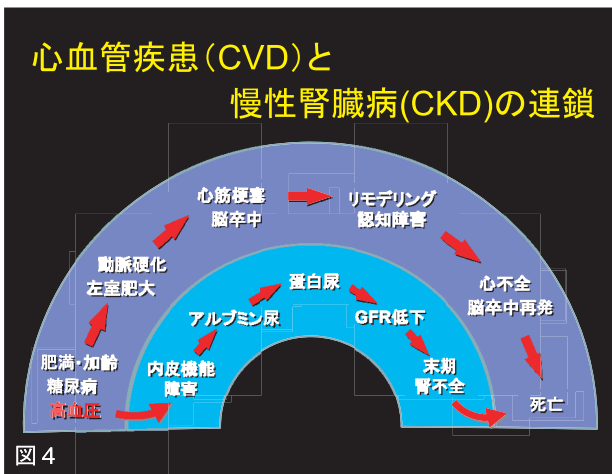
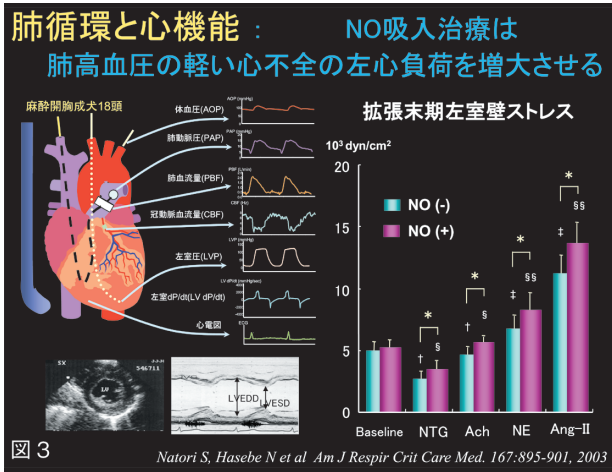
図2

\*旭川医科大学 循環・呼吸・神経病態内科

この背景に内皮機能障害からタンパク尿、末期腎不全（透析）に至る慢性腎臓病（CKD）の流れが存在し、お互いが連鎖・増悪させる心腎連関は近年の臨床的課題のひとつです（図4）。CKDは尿タンパクと糸球体濾過値（腎機能）で腎臓病を理解する画期的な概念ですが、確かに尿タンパク・腎機能の増悪と動脈硬化は

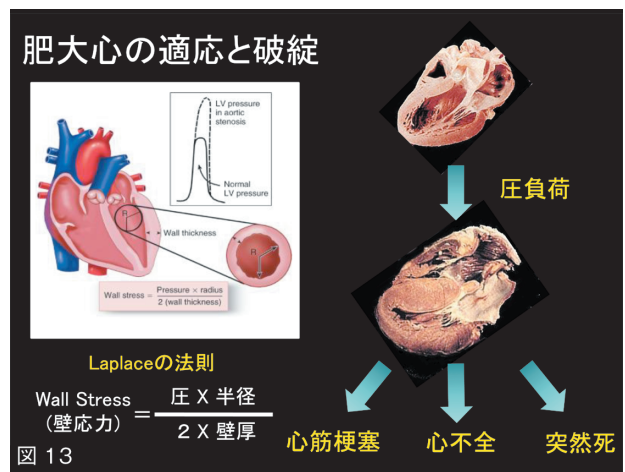
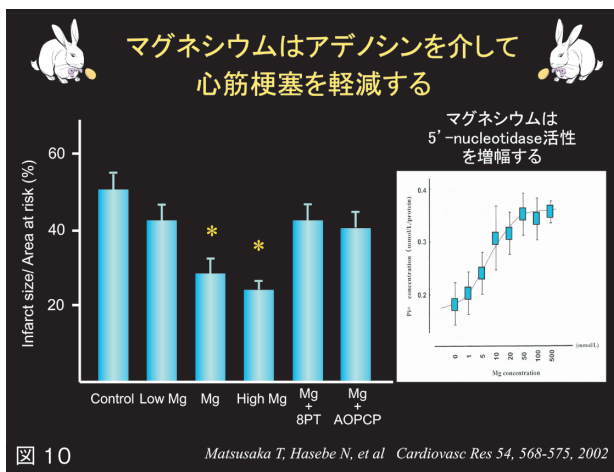
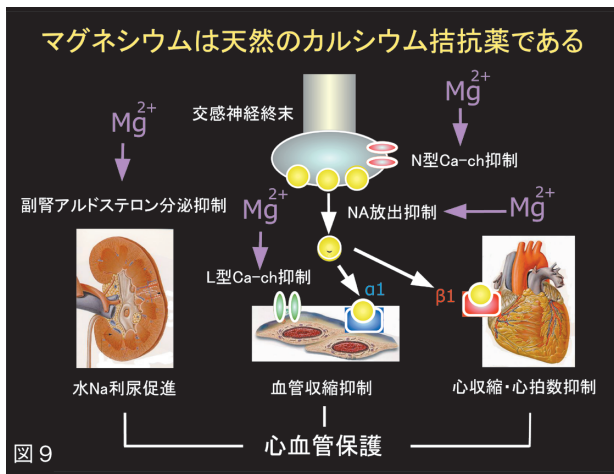
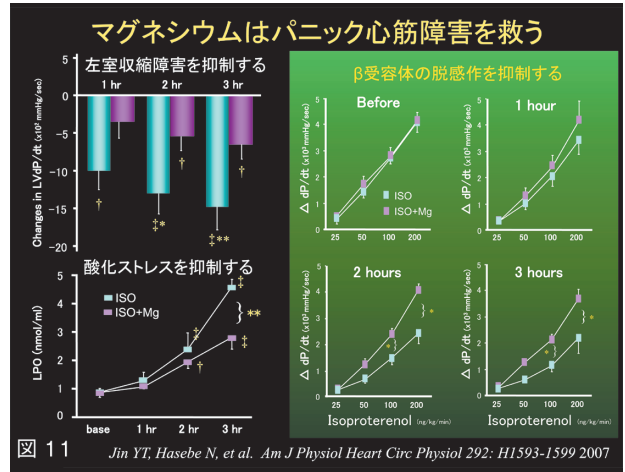
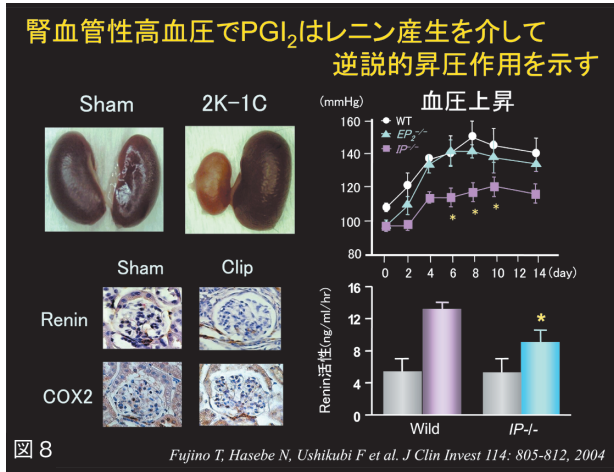
綺麗な相関を示します（図5）。CKDは高血圧を増悪させ、心肥大を助長しますので、心房細動の発作との間にこれら三者の密接な関係が存在することも分かっています（図6）。動脈硬化が腎動脈に生じると腎血管性高血圧を呈し、両側性の腎動脈病変の場合などには、治療に難渋するケースも少なくありません（図7）。私達は、一般に血管拡張性と認識されるPGI<sub>2</sub>が、腎血管性高血圧ではレニン産生を介して昇圧作用を示すことを明らかにしました（図8）。菊池教授は電解質の中でも特にMgに注目しておられました。「Mgは天然のCa拮抗薬」と言われるほど、心血管に対して多くの保護作用を示します（図9）。私達は、Mgが虚血心筋でのアデノシン産生を促進して心筋梗塞を軽減すること（図10）、また交感神経の過剰興奮による酸化ストレスを軽減し、心筋障害を軽減して、β受容体の脱感作を防ぐことによる、新たな心保護機序が存在することを明らかにしました（図11）。

私は、平成19年から第一内科の第三代教授として教



室を主宰しております。平成2年から3年間、ハーバード大学の Vatner 教授（図12右）の下に留学し、大動物の生理機能と分子生物学的手法を統合しながら研究を進める研究室の在り方に感心しながら、心筋虚血・心肥大・心不全の研究に没頭した経験があります。当時 Vatner が編集長を務める循環器学のトップジャー

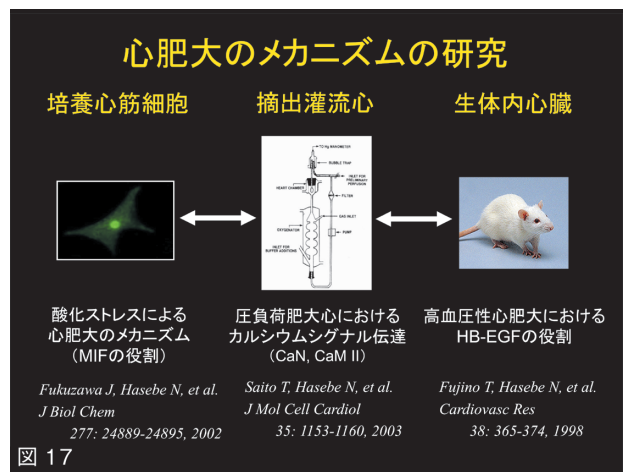
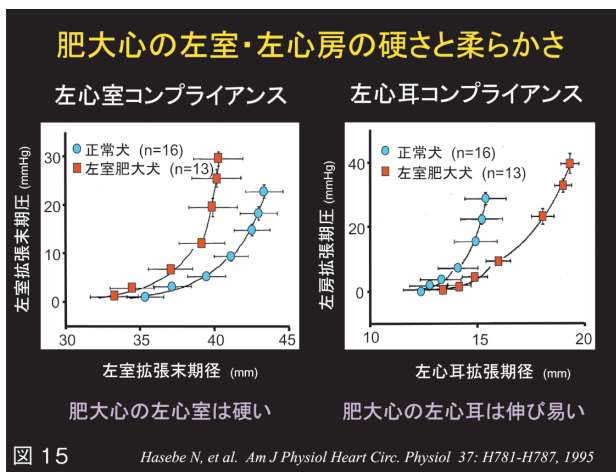
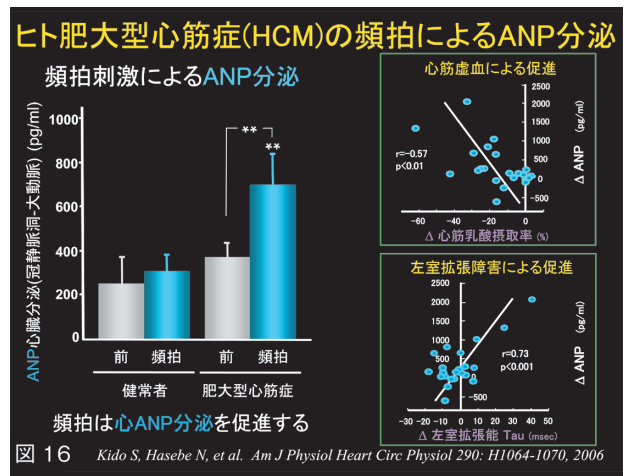
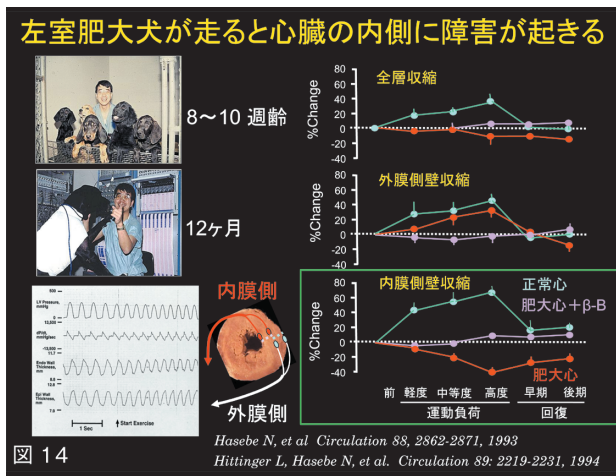
ナルの一つである *Circulation Research* の review の作業も任せてもらい、世界標準の論文の作成過程を学ぶことができたのも大きな収穫でした。私が Vatner を尊敬するのは、医学者として実に単純な、憎めない彼の好奇心に共感するからでもあります。彼の最初の論文は、ケニアに出かけて、キリンの血圧を実際に測っ





たという、馬鹿馬鹿しくもロマンに溢れるものでした(図12左)。キリンは4 mの高さにある脳に血液を送るため、高い左室圧を維持しており、左室肥大を呈しています。肥大は圧負荷に対する重要な適応機序ですが、肥大心は心筋梗塞、心不全、突然死などのイベントを生じる危険因子です(図13)。私は、覚醒下の高度左室肥大犬(キリンの収縮期血圧とはほぼ同じ圧負荷状態)を用いて、運動時の心内膜側特異的な壁運動障害に対して $\beta$ 遮断薬が有効であることや(図14)、左室肥大の硬い左室とは好対照に左心房は柔らかく、容量負荷時には容易に伸展してANPを分泌し、負荷を代償する適応と破綻の機序を明らかにしました(図15)。ヒトでも肥大型心筋症(HCM)の患者さんでは、頻拍時に生じる心筋虚血と拡張障害によって分泌されるANPの量が予後を規定することを明らかにしました(図16)。肥大心メカニズムに関しては、多くの意欲溢れる教室員のおかげで培養心筋細胞から生体心まで様々な研究を、推進することができました(図17)。

心筋虚血は私の大好きな研究課題のひとつです。Vatnerは心筋が短時間の完全な虚血にさらされると、血流が100%回復しても心機能は緩やかにしか改善しないという事実を初めて報告した人であり、7年後、彼の師匠に当たる循環器学の大家 Braunwaldは、この現象を気絶心筋(Myocardial Stunning)と命名しました(図18)。私もこの現象の機序を追求し、当時 Molecule of the Year で脚光を浴びたNOが血流調節とは独立して気絶心筋を保護すること(図19)や、局所的には内膜側でわずかに増強するのみで、一見代償されているかに見える左室肥大の気絶心筋が、ポンプ機能には絶大な影響を及ぼすことに驚きを持って報告しました(図20)。左室肥大心のこのような内膜側特異的な虚血障害の増強には、従来信じられてきた毛細血管構築の不均衡は主体的な役割を果たしておらず、むしろ線維化の増強が重要であることを指摘しました(図21)。一般的に心筋虚血は内膜側に強く生じるのですが、これに対して冠静脈を間欠的に加圧閉塞するだけで、側副血行血流を増強し内膜側虚





血を解除できることを明らかにし、静脈洞から逆行的に虚血心筋を救済する coronary sinus intervention 法として開発報告しました (図22)。

レニン・アンジオテンシン系 (RAS) を修飾する薬剤として、ACE 阻害薬 (ACEI) が良いのか ARB が良いのかは大きな臨床的命題でもあります (図23)。

我々は、心筋梗塞や心不全の極期に、爆発的に賦活される交感神経活性 (過剰なカテコールアミン) がもたらす心筋障害に着目し、アポトーシスと酸化ストレスの面から両薬剤の効果を比較致しましたが、両者とも同等の心筋保護効果を示すことが分かりました (図24)。しかし興味深いことに、心機能に対しては両者

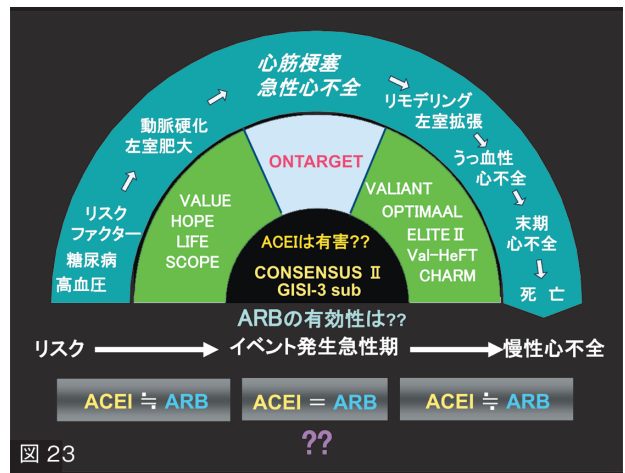
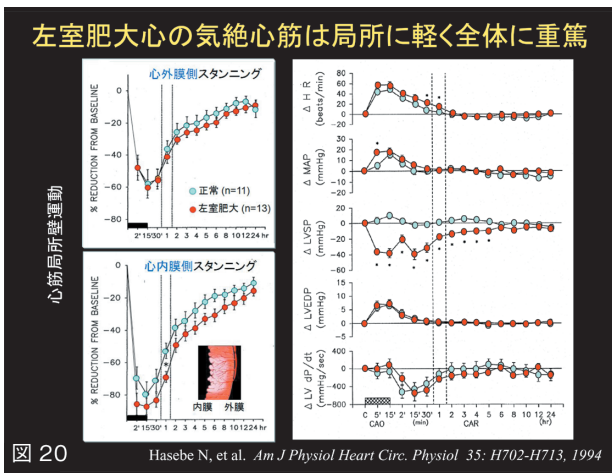
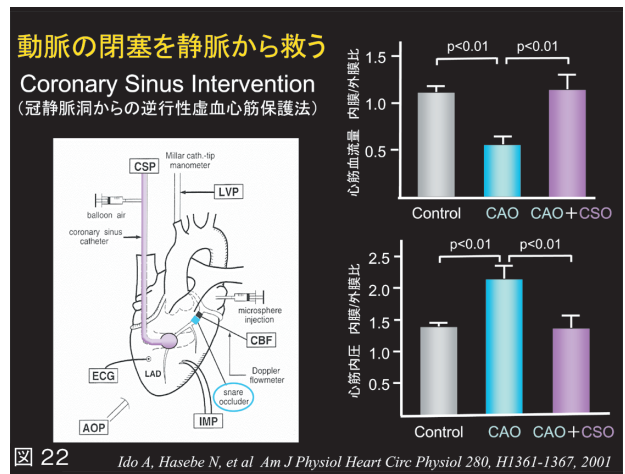
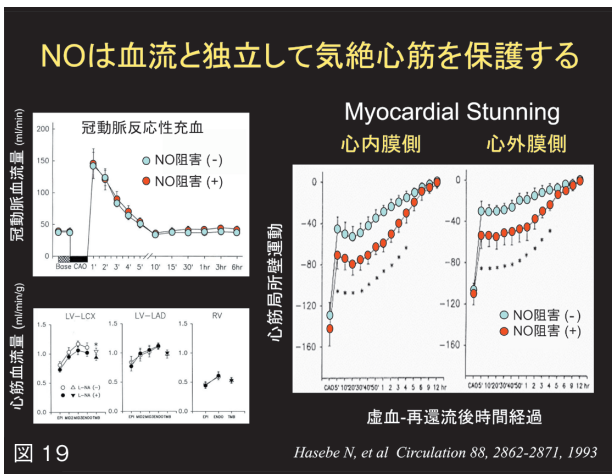
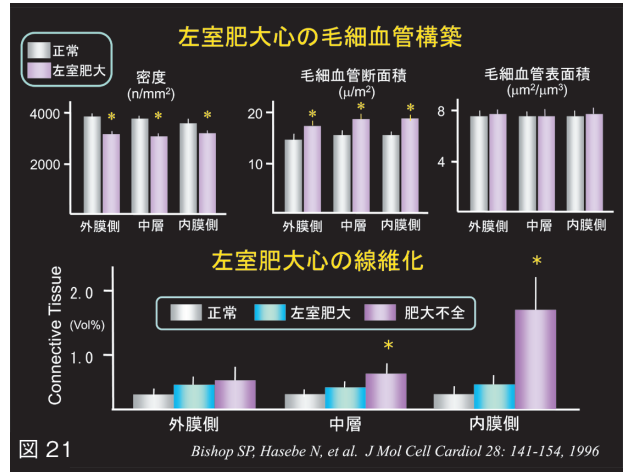
### Myocardial Stunning を世に出した二人の医学者



**Stephen F. Vatner**  
J Clin Invest. 1975; 56: 978-85

**Eugene Braunwald**  
Circulation. 1982; 66: 1146-9

図 18

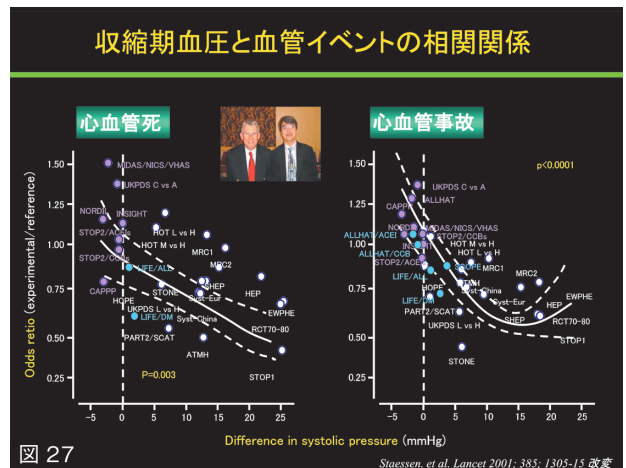
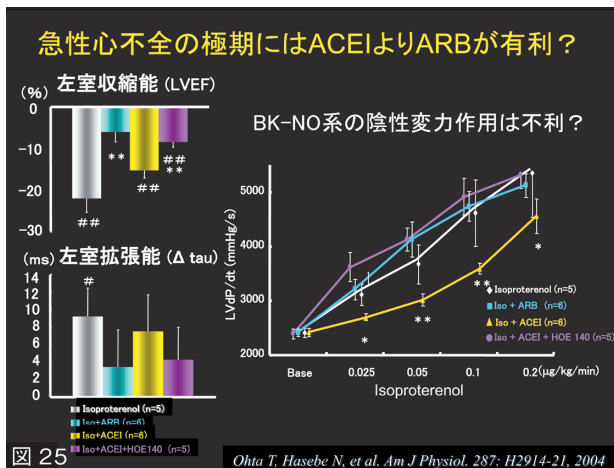
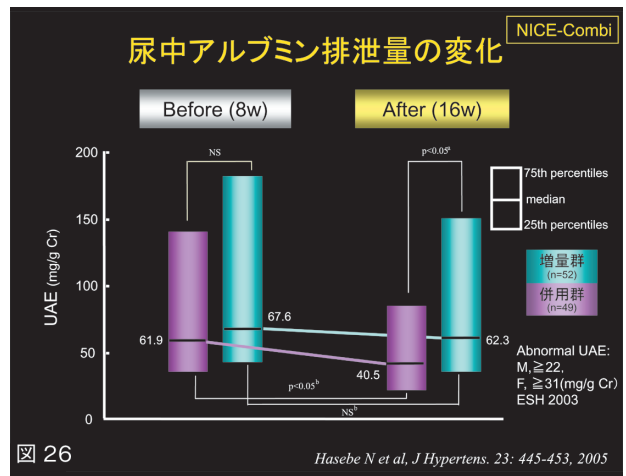
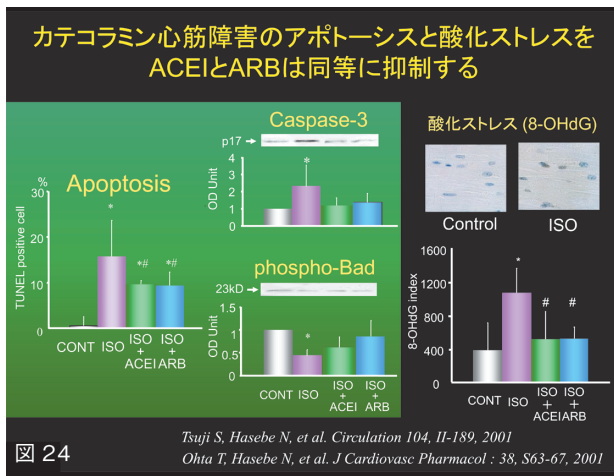


に大きな相違があり、ACEIによって賦活化されるBK-NO系の陰性変力作用は、心不全の極期には左室収縮能・拡張能の抑制につながる可能性を報告しました(図25)。一方、心不全の慢性期には、BK-NO系は極めて有用な因子であることも周知の事実です。降圧治療では、RAS抑制が臓器保護につながることを示す多くのエビデンスが報告されております。我々はNICE-Combi試験で、RAS抑制を増強するよりも降圧自体を徹底することが本態性高血圧患者ではより臓器保護的であることを明らかにしておりますが(図26)、この考えはStuessen先生が示すように、どの薬剤を使って降圧したかではなく、どこまで降圧できたかで心血管イベントの予後が決まるとの考え方を支持するものです(図27)。

動脈硬化に関しても様々な知見を報告しております。糖尿病のインスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン誘導体は、NOを介して血管平滑筋のアポトーシスを誘導するため、これが新たな血管リモデリングの抑制

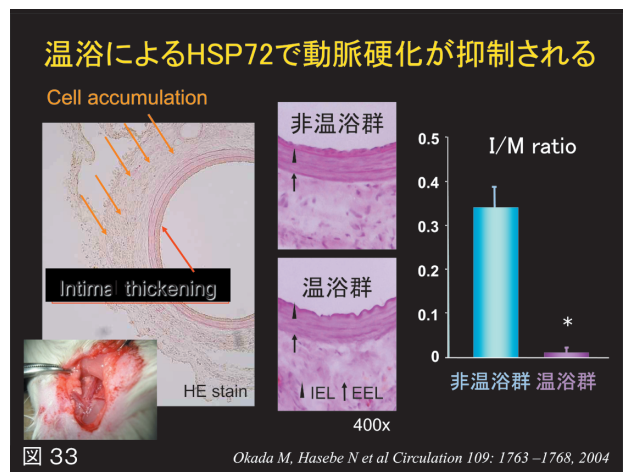
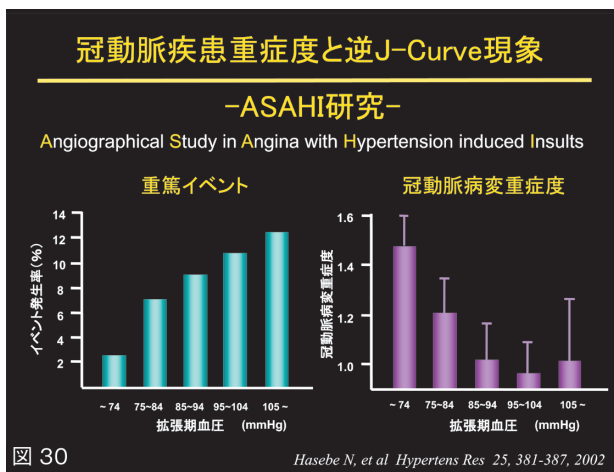
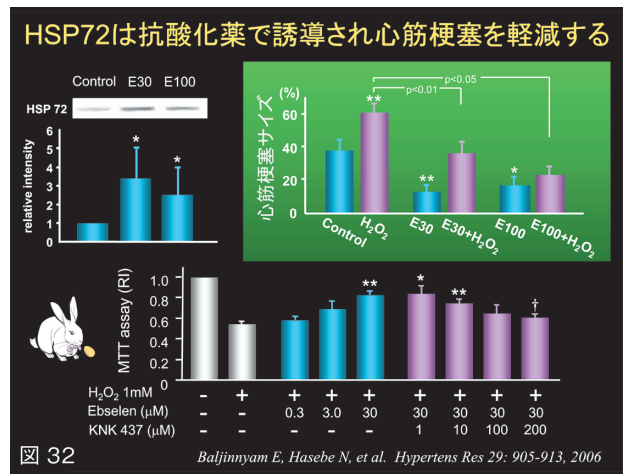
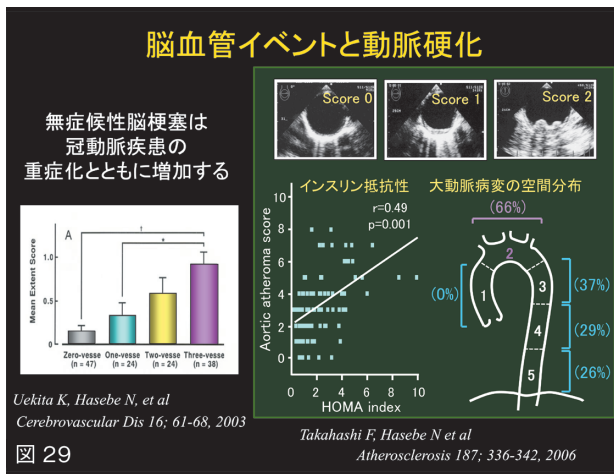
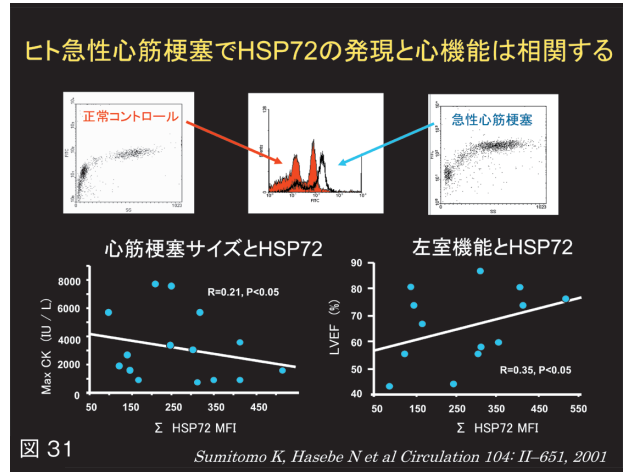
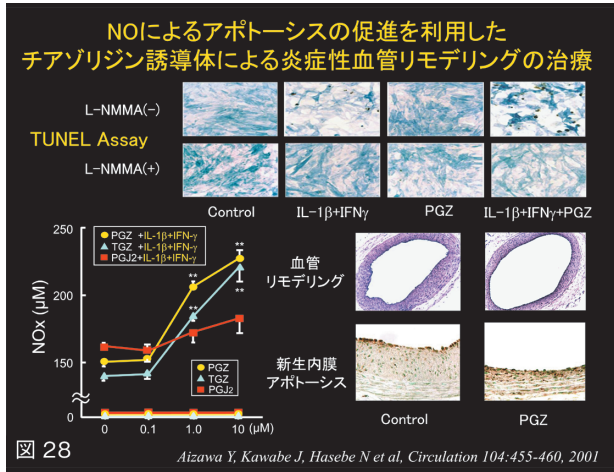
手法になることを報告しましたが(図28)、その後の大規模臨床試験の結果はこれを支持するものとなりました。脳血管イベントに関しても、冠動脈病変の重症度と無症候性脳梗塞の間に有意の相関があること(図29左)や、胸部大動脈の複雑病変はインスリン抵抗性によって増幅され、これが大動脈弓部に好発することから、脳血管イベントの重要な発生源になることに警鐘をならしました(図29右)。一定以上の降圧で冠動脈疾患患者のイベント発生が増加するというJ型カーブ現象が古くから言われておりますが、関連病院の多施設共同試験として行ったASAHI研究では、J型カーブは降圧の結果ではなく、元來動脈硬化病変の強い者が、動脈コンプライアンスの低下を反映して、低い拡張期血圧を示すことの反映に過ぎないことを明らかにし、J型カーブ現象を否定しました(図30)。

我々の大きな関心のひとつは熱ショックタンパク(HSP)です。虚血・低酸素・温熱負荷など種々のストレスで誘導されるHSPは、心血管保護に作用する



重要なタンパクでもあります。心筋梗塞患者では、HSP72の発現量が梗塞サイズや心機能と相関することを見ております(図31)。HSPは、ストレスばかりではなく、薬剤によっても誘導することが可能です。動物実験では、ある種の抗酸化薬の投与で心筋に誘導されるHSP72が、心筋梗塞サイズを縮小することを

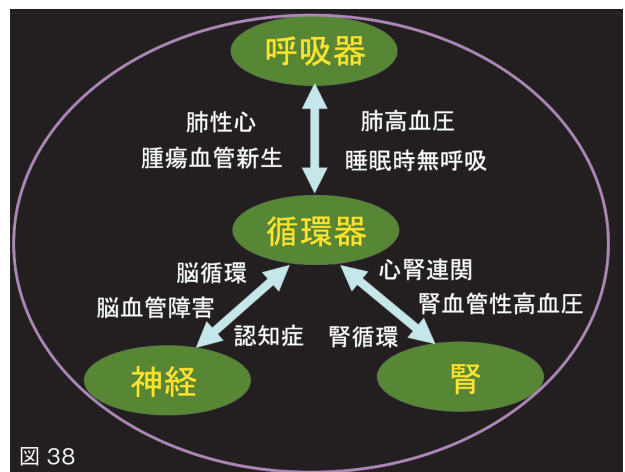
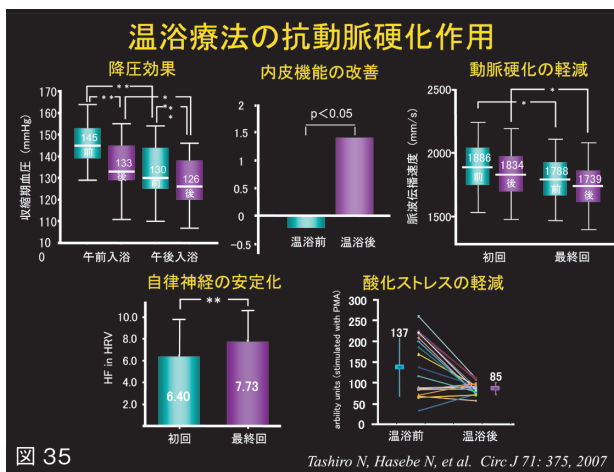
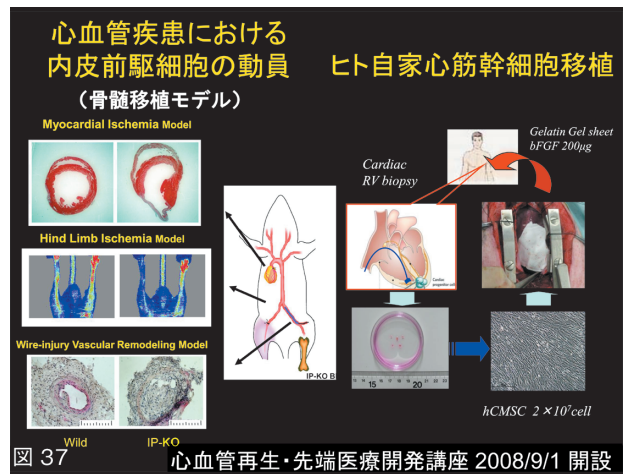
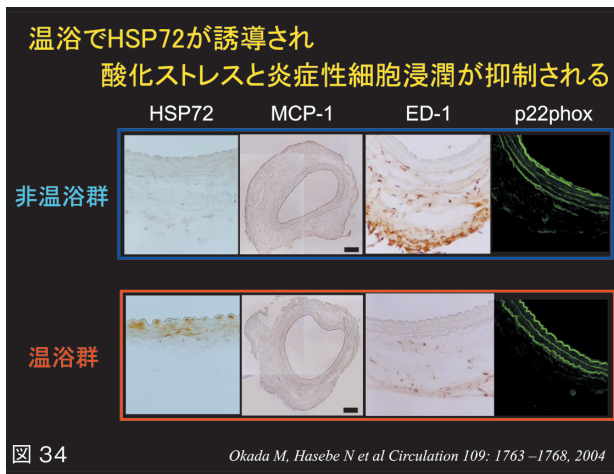
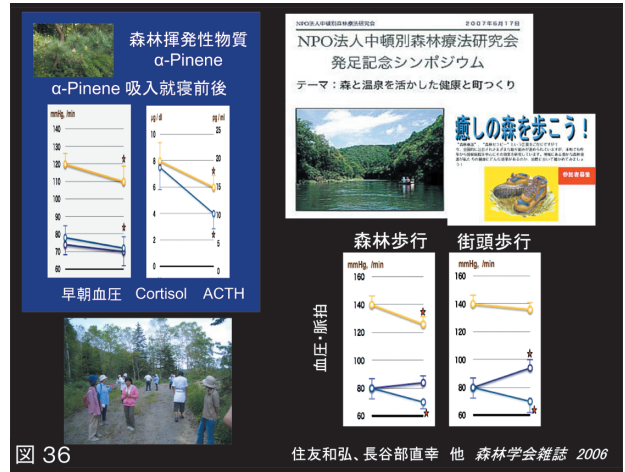
明らかにしました(図32)。温浴によっても当然HSP72は発現し、動脈硬化モデル動物の新生内膜肥厚は温浴を反復することによって抑制され(図33)、その機序として、HSP72の中膜での発現と、炎症性細胞浸潤の抑制、さらに酸化ストレスの軽減が関与していることを明らかにしました(図34)。動物で良い





のであれば、ヒトでも良いだろうということで、私の外来の患者さんを募って、花神楽温泉への6週間の温浴療法ツアーを試みました。その結果、まず降圧効果が維持され、内皮機能の改善、動脈硬化指標の改善、自律神経の安定化、酸化ストレスの軽減効果が示唆されました(図35)。古来、湯治を行う日本の風習は科学的にも正しいものと考えられました。温浴が良いのであれば、森林浴も良いだろうということになります。ボランティアの方々に、森林揮発性物質が降圧作用を示すことを確認した後、中頓別町で森林浴歩行と街頭歩行をクロスオーバーで比較検討し、森林浴歩行が降圧と心拍数上昇軽減効果に優ることを明らかに致しました(図36)。現在同町にNPO法人を作り、地域おこしを兼ねた新たなビジネスモデルの提案を行っています。昨年9月から心血管再生・先端医療開発講座を開設し、血管・心筋再生の基礎・臨床研究に着手すると同時に、この講座を教室の基礎研究の基地として機能させたいと考えております(図37)。

道内の先生達と組織した大規模臨床研究を進めながら、イラク、アフガニスタンなど海外からの留学生も積極的に受け入れ、呼吸器、神経、腎に連携を広げる循環器診療・研究を目指しつつ(図38)、「温泉から再生まで医療に夢を広げる」を合言葉に「元気が出る教室作り」を目指しております(図39)。



# 元気が出る教室



旭川医科大学

循環・呼吸・神経病態内科

図 39

# Let's Breast Cardiovascular Disease ~My Way via Giraffe to Spa~

HASEBE Naoyuki\*

---

## Summary

Cardiovascular disease is one of our major clinical targets. In this issue, I interpreted the mechanism of disease progression, the advancement of strategy for prevention and treatment of cardiovascular disease, along with my history of medical research. There are many interesting scientific targets, such as pulmonary hypertension, arteriosclerotic cardiovascular disease, heart failure induced by maladaptation to hypertrophy and myocardial ischemia, mechanism of myocardial stunning and arteriosclerosis, cardiovascular remodeling, cardio-renal interaction and differential organ protective effects of antihypertensive drugs. The fine adaptation mechanism of giraffe's circulation system is artistically impressive. Our scientific interest in oxidative stress and heat shock protein drove us into the research of anti-atherosclerotic effects of spa and forest walking. Finally, I introduced the future perspective of our laboratory.

**Key words** arteriosclerosis, cardiac hypertrophy, myocardial ischemia, stunned myocardium, oxidative stress, heat shock protein

---

\*Asahikawa Medical College, Department of Internal Medicine, Cardiovascular, Respiratory and Neurology Division