

平成 18 年度 厚生労働科学研究費補助金
(臨床研究基盤整備推進研究)
主任研究報告書

各種高脂血症治療薬の糖尿病性血管病予防効果の総合的研究
(若手医師・協力者活用に要する研究)

平成 19 年 4 月

主任研究者 川嶋成乃亮
神戸大学大学院医学系研究科 助教授

はじめに

厚生省労働科学研究費補助金『臨床研究基盤整備推進研究事業』、課題名『各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討（若手医師・協力者活用に要する研究）』に関して、平成18年度に行いました研究の研究成果をとりまとめ、研究成果報告書を作成いたしました。

専門分野の関係者各位のご参考にご供すると共に、さらに当該研究領域での今後の研究に寄与するものと期待しております。

研究組織

研究代表者 川嶋成乃亮（神戸大学大学院医学系研究科・助教授）

若手医師及び臨床研究協力者に対する指導者

志手淳也

若手医師 白木里織

篠原正和

臨床研究協力者 小嶋稔子

平成18年度厚生労働科学研究費補助金（臨床研究基盤整備推進研究）

主任研究報告書

各種高脂血症治療薬の糖尿病性血管病予防効果の総合的研究（若手医師・協力者活用に要する研究）

主任研究者 川嶋成乃亮 神戸大学大学院医学系研究科 助教授

研究要旨：糖尿病患者を含む冠動脈危険因子を有す患者において血清BH4/BH2比は内皮機能とよく相関し、高脂血症治療薬スタチンはBH4/BH2比を改善した。血清BH4/BH2は新規の内皮障害の血清マーカーになると考えられた。

A. 研究目的

内皮機能障害の判定は動脈硬化の初期病変の検出に有用である。

我々は、NO合成酵素の補酵素であるBH4、およびその酸化産物BH2の血中濃度が、内皮障害の血清マーカーになる可能性を考え、以下の検討を行った。

B. 研究方法

神戸大学医学部附属病院に入院した、種々の動脈硬化の危険因子を有す患者において、血清BH4、BH2をHPLCにて測定し、前腕における一過性血流遮断後の反応反応性充血時に生じる血流依存性の血管拡張反応(FMD)と比較検討した。

倫理面への配慮

すべての患者よりあらかじめインフォームドコンセントを文書にて受領した。

C. 研究結果

血清BH4値は前腕のFMDと正の相関を、BH2値は負の相関を示し、その結果、血清BH4/BH2比はFMDと強い正の相関を示した。

冠動脈危険因子の数が増加するのに従い血清BH4/BH2比は減弱した。

糖尿病・耐糖能異常患者に限り検討を行っても同様に血清BH4/BH2比はFMDと正の相関を示した。

また、メタボリックシンドロームの存在は、血清BH4/BH2比を低下させた。

高脂血症治療薬スタチンを3ヶ月間投与すると、前腕のFMDは改善したが、同様に、血清BH4/BH2比も増加した。

D. 考察

糖尿病・耐糖能異常では動脈硬化をはじめとした血管障害の初期段階における病態把握が重要である。内皮障害の最大の要因は酸化ストレスであり、この酸化ストレスによりBH4は内皮においてBH2へと酸化される。

今回の検討によりBH4/BH2比は内皮特異的な酸化ストレスのマーカーである可能性があり、内皮障害に焦点を当てた糖尿病血管障害の防止の有用なマーカーになりうると考えられた。

E. 結論

糖尿病患者において、糖尿病・耐糖能異常の存在は血管病・血管障害をもたらす。その初期段階把握し、血管病発症・進展防止には血清中、BH4/BH2比は有用なマーカーとなる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. Shiraki R, Inoue N, Kobayashi S, Ejiri J, Otsui K, Honjo T, Takahashi M, Hirata K, Yokoyama M, Kawashima S. Toll-like receptor 4 expressions on peripheral blood monocytes were enhanced in coronary artery diseases even in patients with low C-reactive protein. *Life Sci* 2006; 80: 59-66
2. Zhang JH, Kawashima S, Yokoyama M, Huang P, Hill CE. Increased eNOS accounts for changes in connexin expression in renal arterioles during diabetes. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2006; 288: 1000-1008

特許、実用新案登録 なし

作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について
厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
 - (1) 実施経過がわかるように具体的に記入すること。
 - (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と理解(インフォームドコンセント)に関わる状況、実験動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。
なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成14年文部科学省・厚生労働省告示第1号)、疫学研究に関する倫理指針(平成14年文部科学省・厚生労働省告示第2号)、臨床研究に関する倫理指針(平成15年厚生労働省告示第255号)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続きを行うこと。
3. 「C. 研究結果」について
全体の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. その他
 - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
 - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。

学会発表(国内)

Angiographical Analysis of Small Pulmonary Arteries in Pulmonary Hypertension
by Synchrotron Radiation Microangiography

第70回 日本循環器学会学術総会 2006

Shinohara M, Kawashima S, Sasaki N, Takaya T, Toh R, Umetani K, Yokoyama M

Local Overexpression of Toll-like Receptors at the Vessel Wall Induces Formation
of Atherosclerotic Lesion : Synergism of Toll-like Receptor 2 and Toll-like Receptor
4

第70回 日本循環器学会学術総会 2006

Shinohara M, Kawashima S, Sasaki N, Takaya T, Shiraki R, Yokoyama M

The Possible Role of Oxidative Stress Caused by Uncoupled eNOS in Left
Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction in Rats

第70回 日本循環器学会学術総会 2006

Masano T, Kawashima S, Toh R, Satomi-Kobayashi S, Kawai M, Shinohara M,
Takaya T, Yokoyama M

Myocardin Inhibits Beta-Adrenergic Agonist-Induced Cardiac Myocyte Apoptosis
by Enhancing Bcl-2 Expression

第70回 日本循環器学会学術総会 2006

Satomi-Kobayashi S Ueyama T, Kawai M, Toh R, Masano T, Yokoyama M,
Kawashima S

Mouse Cardiac Cross-Bridge Function Assessed in vivo by An X-ray Diffraction:
Effects of Adrenergic beta-stimulation

第70回 日本循環器学会学術総会 2006

Toh R, Yagi N, Shinohara M, Takaya T, Yamashita T, Sasaki N, Masano T,
Kawashima S, Yokoyama M

血管内皮機能の新たな血中マーカーとしての血中バイオプテリン濃度

第46回 日本脈管学会

武田匡史・川嶋成乃亮・篠原正和・山下智也・横山光宏

高血糖下では eNOS アンカップリングにより血管リモデリングは悪化する

第 46 回 日本脈管学会

佐々木直人・川嶋成乃亮・篠原正和・山下智也・横山光宏

Plasma biopterin levels as a biomarker of endothelial dysfunction

第 71 回 日本循環器学会学術集会 2007

武田匡史・篠原正和・山下智也・佐々木直人・政野智也・多和秀人・白木里織・杜隆嗣・小林成美・平田健一・横山光宏・川嶋成乃亮

An X-ray Diffraction Study on Mouse Cardiac Cross-Bridge Dynamics in vivo: Effects of Changing Heart Rate

第 71 回 日本循環器学会学術集会 2007

杜隆嗣・八木直人・篠原正和・政野智也・佐々木直人・武田匡史・山下智也・横山光宏

Myofilament Disarray in a Heart of Murine Dilated Cardiomyopathy Model: Evidence from X-ray Diffraction Study Using Synchrotron Radiation

第 71 回 日本循環器学会学術集会 2007

杜隆嗣・八木直人・篠原正和・政野智也・佐々木直人・武田匡史・山下智也・横山光宏

Augmentation of Vascular Remodeling by Uncoupled eNOS in a Mouse Model of Diabetes Mellitus

第 71 回 日本循環器学会学術集会 2007

佐々木直人・川嶋成乃亮・武田匡史・政野智也・高谷具史・篠原正和・白木里織・杜隆嗣・小林成美・山下智也・横山光宏

Atherosclerotic Plaque Imaging by Phase-Contrast X-ray Computed Tomography

第 71 回 日本循環器学会学術集会 2007

篠原正和・山下智也・多和秀人・武田匡史・佐々木直人・川嶋成乃亮・百生敦・横山光宏

Nectin-2 is Required to Prevent Cardiac Fibrosis and Dysfunction in Response to Chronic Pressure Overload

第 71 回 日本循環器学会学術集会 2007

小林成美・上山知巳・杜隆嗣・河合美樹・政野智也・佐古田剛・横山光宏・川嶋成乃亮

How to Regulate the Inflammation in Atherogenesis-Novel Vaccine Strategies for Prevention of Atherosclerosis

第71回 日本循環器学会学術集会 2007

山下智也・Wulf Palinski・横山光宏

学 会 発 表 (国外)

Augmentation of Vascular Remodeling due to Uncoupled eNOS in Diabetes

79th The Scientific Sessions of the American Heart Association 2006

佐々木直人・川嶋成乃亮・篠原正和・山下智也・横山光宏

Nectin-2 is Required to Prevent Cardiac Fibrosis and Dysfunction in Response to Chronic Pressure Overload

79th The Scientific Sessions of the American Heart Association 2006

小林成美・上山知巳・杜隆嗣・河合美樹・政野智也・佐古田剛・横山光宏・川嶋成乃亮

綜 説 論 文 (邦文)

Transient midventricular ballooning syndrome の2例 : Editorial comment

心臓 39:300, 2007

川嶋成乃亮

心機能・心肥大と血管反応性によりリスクを評価する。

—特集 心・脳・末梢血管イベントにおけるリスクの違いを極める

Vascular Medicine 3巻 2号 143-148, 2007

川嶋成乃亮

-特集-動脈硬化症の非侵襲的検査- 血管内皮機能検査

Angiology Frontier 6巻 1号 11-16, 2007

高谷具史、川嶋成乃亮

メタボリックシンドローム発症に関わる血管内皮機能障害

日本臨床 64巻 増刊号 311-316, 2006

川嶋成乃亮

心不全と内皮機能障害

医学の歩み (特集号: 心不全 Update) 218巻; 1131-1136, 2006

川嶋成乃亮

一酸化窒素の抗動脈硬化作用を探る

Vascular Medicine 2巻;25-32, 2006

川嶋成乃亮

メタボリックシンドロームにおける血管内皮機能,

内分泌・糖尿病科 21巻 427-433頁、2005

川嶋成乃亮

特集-動脈硬化性疾患の臨床の今後の展望: 動脈硬化、動脈硬化疾患の薬物治療の今後の展開 Atherothrombosis 8巻: 9-14頁、2005

川嶋成乃亮

特集-動脈硬化研究の最前線を探る: 一酸化窒素の抗動脈硬化作用を探る

Vascular Medicine 2巻、26-32頁、2006

川嶋成乃亮

メタボリックシンドローム: メタボリックシンドロームにおける血管内皮機能,

治療学 39巻、55-59頁、2005

川嶋成乃亮

特集: アテローム血栓症の一次予防: 内皮機能と血栓

血栓と循環 13巻、14-18, 2005

川嶋成乃亮

特集心筋症：内分泌、代謝疾患に合併する心筋症、 内科 95巻、672-676頁, 2005

川嶋成乃亮

心臓を守れ！麻酔科医：NOの心臓防御作用

LISA、12巻：134-139頁, 2005

川嶋成乃亮

高齢者・糖尿病患者の無症候性心筋虚血

日本医事新報 4262巻 87-88頁 2005

川嶋成乃亮

著書論文(邦文)

循環器の恒常性維持における役割とその功罪 循環器疾患と神経体液性因子

川嶋成乃亮

メディカル・サイエンス・インターナショナル社 2006

活性酸素種産生系—酸化窒素合成酵素—in 酸化ストレスと心血管病、

川嶋成乃亮、横山光宏、藤田敏郎監修、日本医学出版、pp31-34, 2007

原著論文(欧文)

Ventilator-induced lung injury is reduced in transgenic mice that overexpress endothelial nitric oxide synthase.

Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2006; 290: L1078-1089

Takenaka K, Nishimura Y, Nishiura T, Sakashita A, Yamashita T, Kobayashi K, Satouchi M, Ishida T, Kawashima S, Yokoyama M.

An X-Ray diffraction study on mouse cardiac cross-bridge function in vivo: effects of adrenergic β -stimulation.

Biophys J Vol.90 P.1723-1728 2006

Toh R, Shinohara M, Takaya T, Yamashita T, Masuda S, Kawashima S, Yokoyama M, Yagi N

Increased eNOS accounts for changes in connexin expression in renal arterioles during diabetes.

Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol 2006; 288: 1000-1008

Zhang JH, Kawashima S, Yokoyama M, Huang P, Hill CE.

Endothelial urocortin has potent antioxidative properties and is upregulated by inflammatory cytokines and pitavastatin.

J Vasc Res Vol.43 P.131-138 2006

Honjo T, Inoue N, Shiraki R, Kobayashi S, Otsui K, Takahashi M, Hirata K, Kawashima S, Yokozaki H, Yokoyama M

Relationships between nitric oxide-mediated endothelial function, eNOS coupling and blood pressure revealed by eNOS-GTP cyclohydrolase 1 double transgenic mice.

Exp Physiol 2007, 92: 119-126

Adlam D, Bendall JK, De Bono JP, Alp NJ, Khoo J, Nicoli T, Yokoyama M, Kawashima S, Channon KM.

Toll-like receptor 4 expressions on peripheral blood monocytes were enhanced in coronary artery diseases even in patients with low C-reactive protein.

Life Sci 2006; 80: 59-66

Shiraki R, Inoue N, Kobayashi S, Ejiri J, Otsui K, Honjo T, Takahashi M, Hirata K, Yokoyama M, Kawashima S.

A specific role for eNOS-derived reactive oxygen species in atherosclerosis progression
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007 in press.

Takaya T, Hirata K, Yamashita T, Shinohara M, Sasaki N, Inoue N, Yada T, Goto M, Fukatsu A, Hayashi T, Alp NJ, Channon KM, Yokoyama M, Kawashima S.

心機能・心肥大と血管反応性により リスクを評価する

川嶋 成乃亮

Kawashima Seinosuke

大阪府済生会中津病院総合診療内科

虚血性脳血管イベントのうち、心原性脳塞栓症は心房細動の存在、あるいは心機能低下と密接に関係する。一方、その他の脳血管イベントと心血管イベントの多くは動脈硬化を基盤として発症する。そのため、心・脳血管イベントの防止には動脈硬化の発症・進展のリスクをコントロールすることが重要であり、より早期に血管障害の存在を把握することが肝要と考えられる。心肥大の存在や血管内皮機能の低下は血管障害の存在を意味し、これらの要因が存在する場合は血圧、脂質などのリスク因子の厳重な管理が必要と考えられる。

KEY WORDS

心血管イベント 心肥大 血管内皮機能 心房細動 心原性脳塞栓症

はじめに

海外では Framingham 研究、わが国では久山町研究などの長期住民調査研究により、主要心・脳血管イベント、すなわち心筋梗塞・急性冠症候群と脳卒中のリスク因子としては、年齢、性差、収縮期血圧、糖尿病、喫煙、心・脳血管病の既往歴などが共通因子として明らかになっている。このことはすなわち、これらの主要な心・脳血管イベントが、動脈硬化の発症・進展を基盤として生じることを意味している。一方、これらの因子に加え、心筋梗塞では高脂血症の存在が、脳卒中では心房細動の有無、高血圧の治療歴の有無がリスク因子として重要であることが判明している。また血液粘調度の変化は、心血管イ

イベントよりも、脳血管イベント（脳梗塞）により深く関係し、さらに脳出血に限ると過度の飲酒もリスクとなることが判明しているなど、心血管イベントと脳血管イベントではそれぞれ特徴的なリスク因子の存在が認められる。

心筋梗塞・急性冠症候群の発症には冠血管の粥腫の破綻が大きな役割を果たしており、粥腫の性状決定には脂質が深く関与するため、脳卒中とくらべ心筋梗塞・急性冠症候群では、リスク因子としての血清脂質の重要性がより明確になっていると考えられる。これに対して脳卒中では、虚血性脳血管イベント（脳梗塞）とともに、非虚血性脳血管イベント（脳出血、くも膜下出血）が重要であること、脳卒中の発症には大血管壁の性状（動脈硬化性粥腫）という因子に加え、小血管の性状（高血圧を

基盤とするフィブリノイド壊死、動脈瘤など)、そしてそこを流れる血液性状という因子(易血栓性)、さらには心機能(心房細動など)など、多彩な因子がその発症機序に関与していることが、全体としてみた場合の心血管イベントと脳血管イベントのリスク因子の差につながっていると考えられる。

また上記の古典的リスク因子に加え、最近ではC反応性蛋白(CRP)や脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)あるいはN-terminal proBNPなどの血清マーカーも、独立した心血管イベントのリスク因子、予知因子となることが明らかになってきているが、脳血管イベントにおいてもBNPおよびN-terminal proBNPは独立したリスク因子となることが判明し、CRPに関しても虚血性の脳血管イベントに対しては関与が明らかになっている。

心・脳血管イベントの個々のリスク因子については本特集の他稿で述べられるため、本稿では他稿ではあまり触れられないリスク因子である、心機能、心肥大、そして血管の反応性からみた心・脳血管イベント発症リスクについて解説する。

● リスク因子としての心機能低下と心肥大

左室機能低下は心血管イベントのリスクとなる。心筋梗塞後患者においては当然ながら、心機能低下例では心不全の発症が多いが、心係数、駆出率の低下例は突然死のリスクが高いことも判明しており、その主原因は致死性心室性不整脈である。また、心機能低下例では脳血管イベントのリスクも高く、この場合の脳血管イベントとは主として心原性脳塞栓症を意味する。

左心機能低下に伴い左房負荷がもたらされると心房細動を生じやすくなり、心房細動は心原性脳塞栓症を引き起こす。一方、心房細動の非存在下でも、高度の心機能低下例やあるいは心室瘤を有す患者では左室内血栓が出現し、心原性脳塞栓症の原因となる。心機能低下に関しては、左室内径短縮率(%FS)25%以下が独立した心原性脳塞栓症のリスクとなるとされている¹⁾。

心房細動患者に対する抗凝固薬ワルファリンによる心

原性脳塞栓症の防止を目的とした治療は、心・脳血管イベント防止の試みのなかで最も有効性が認められる治療である。非弁膜症性心房細動患者を対象としたランダム化比較試験のメタ解析²⁾では、抗凝固薬ワルファリンの適正な使用により年間4.5%の脳梗塞発症が1.4%へと減少し、相対的リスク減少は68%に達すると報告されている。

一方、心機能とは別個に心肥大の存在もまた、リスク因子となる。すなわちまず Framingham 研究により、心電図上の心肥大の存在が独立した心血管イベントのリスク因子となることが明らかにされた。その後、より正確に心肥大を判定できる方法として心エコー法を用いた心重量値を指標とした検討が、1979~1983年にかけて同じく Framingham Heart 研究³⁾においておこなわれた。すなわち3,220人を対象とした4年間の追跡調査により、208人の心血管イベントが発症しており、M-モードエコー法にて判定した心肥大の存在により、男性では1.49倍、女性では1.57倍心血管病発症のリスクが増加し、心血管病による死亡は、男性では1.73倍、女性では2.12倍増加することが判明した。そして心肥大の存在は年齢、血圧、降圧治療の有無、肥満、コレステロール値、さらには心電図上の左室肥大の有無とは独立したリスク因子となることが明らかにされた。

この研究により、心肥大の存在が独立したリスク因子となることが確立したわけであるが、心肥大をもたらす最大の原因は高血圧であり、高血圧患者に対象を限った検討においても同様に心肥大が独立した予後決定因子であることが明らかにされている。さらに、降圧治療による心肥大の退縮の有無が予後と関係することも報告されている。左室肥大を伴う高血圧患者に対して、アンジオテンシンII受容体拮抗薬ロサルタンと、β遮断薬アテノロールの予後への影響を比較検討した大規模臨床試験LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) 試験においては、同等の降圧効果にかかわらず、ロサルタンが心・脳血管病の発症、心・脳血管死をより効果的に防止したことが示された。本研究のサブ解析⁴⁾においては、941人の高血圧患者において心エ

コーにより判定した降圧治療による心肥大の退縮の程度と予後との関係が検討された。そして降圧治療による心肥大の退縮の程度が強いほど、心・脳血管病の発症、および心・脳血管死が少なく、かつ影響は血圧、治療内容とは独立して予後に影響をあたえることが明らかにされ、とくにこの退縮による予後改善効果は、心筋梗塞にくらべ脳卒中に対する防止効果が大きいことが示された。また、同じく LIFE 試験のサブ解析⁵⁾では、単に心肥大の有無のみならず、心肥大の際に認められる心電図のストレインパターンが独立した心・脳血管イベントのリスク因子となることも報告されている。

それでは、なぜ心肥大が血圧から独立した心・脳血管病の発症、心・脳血管死の予後規定因子になるかであるが、心肥大をもたらす最大要因である血圧が、動脈硬化の発症・進展に大きくかかわっていることより、血圧をはじめとした因子が心筋細胞と、血管壁構成細胞の両者に影響をあたえているということが考えられる。

予後規定因子としての血管反応性

心血管病の多くにおいて内皮依存性血管拡張反応 (endothelium-dependent relaxation: EDR) が減弱している。EDR は血流ずり応力やアセチルコリンなどのアゴニスト刺激により、血管内皮に存在する内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) が活性化され、NO を産生することにより生じる現象である。この EDR の低下は、血管内皮が障害され、その結果内皮から産生・放出される NO の量、あるいは生物活性が低下していることを意味する。血管内皮障害は動脈硬化の発症・進展に必須であり、また NO は抗動脈硬化因子としてはたらいっているため、EDR の低下は動脈硬化発症の基盤の存在を意味する。そして動脈硬化の進展とともに EDR は減弱していき、しだいに内皮に依存しない血管拡張性もまた低下していく。高脂血症、糖尿病、喫煙、高血圧などの動脈硬化のリスク因子は EDR を低下させ、その機序としては eNOS の活性障害、および産生された NO のスーパーオキシドによる不活性化が大きく関与し、両者の共通事項として酸化スト

レスの増大があげられる⁶⁾。

EDR の測定は、初期病変を含めた血管の動脈硬化病変の程度を判定するのに有効な手段と考えられるが、最近になり EDR が心・脳血管イベントの予測因子となりうることがつぎつぎと報告されてきている。まず 2000 年に Schächinger ら⁷⁾により、冠動脈造影をおこなった 147 人の患者において、冠動脈内アセチルコリン注入による心外膜側冠動脈の拡張性の低下が、他のリスク因子と独立した虚血性心・脳血管イベントのリスクになることが、平均 7.7 年の追跡調査により明らかにされた。本研究で興味深いことには、内皮に依存しないニトログリセリンに対する血管拡張反応低下もリスク因子となることが判明したことであるが、これは前述したように、動脈硬化病変の進行を表す所見と理解される。さらに Halcox ら⁸⁾は、冠動脈造影を受けた患者の平均 46 ヶ月の追跡調査により、初回解析時の冠動脈病変の有無にかかわらず、アセチルコリン投与時の血管抵抗の低下、すなわち冠動脈抵抗血管における EDR、ならびに心外膜側冠動脈の拡張反応の程度が、その後の心筋梗塞、脳卒中、心臓死の予知因子となりうることが報告した。

EDR を判定する血管としては当初は冠動脈が用いられてきた。ただ末梢血管を用いたほうがより簡便であり、実際に臨床にフィードバックしやすいという利点を有す。やがて、前腕を用いた EDR と心血管病の予後との関係を検討した報告が多くなされるようになった⁹⁾¹⁰⁾ (表 1)。また EDR の検討の方法も、非侵襲的、かつ簡便という観点からアセチルコリンの動脈内投与による検討より、一過性に前腕血流をマンシェットにて圧迫し停止し、その後解放した際の反応性充血時に生じる前腕動脈の血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated vasodilation: FMD) を用いて観察する方法が一般化してきた。FMD はずり応力による EDR をみていることになる。FMD では大血管 (導管) の EDR を測定するわけであるが、前腕の抵抗血管の EDR は、アセチルコリンなどのアゴニストの動脈内注入の血流量増加をストレインゲージプレチスモグラフィにて測定することにより判定する。

そして、前腕と冠動脈の EDR の冠疾患発症の予知因

表① 内皮機能が将来の心血管イベントの予知因子になることを示した報告のまとめ

	患者数	対象	対象血管	観察期間	結果
冠動脈					
Schächinger ら ⁷⁾ (2000)	147	診断カテーテル	心外膜側冠動脈	82 ヶ月	Ach/FMD 反応は心・脳血管イベントの独立した予知因子
Halcox ら ⁸⁾ (2002)	308	診断カテーテル	心外膜側冠動脈 および微小冠動脈	46 ヶ月	Ach 反応は心・脳血管イベントの独立した予知因子
Al Suwaidi ら (2000)	157	冠動脈疾患患者	微小冠動脈	28 ヶ月	Ach による拡張の減弱した患者で心・脳血管イベント発症
末梢血管					
Heitzer ら (2001)	281	冠動脈疾患患者	前腕抵抗血管	54 ヶ月	Ach 反応は心・脳血管イベントの独立した予知因子
Perticone ら ¹²⁾ (2001)	225	高血圧患者	前腕抵抗血管	31 ヶ月	Ach 反応は心・脳血管イベントの独立した予知因子
Gokce ら (2000)	187	血管手術前患者	前腕動脈	1 ヶ月	FMD 反応は術後の心・脳血管イベントの独立した予知因子
Neunteufl ら (2000)	77	胸痛患者	前腕動脈	60 ヶ月	FMD 反応は心・脳血管イベントの独立した予知因子
Fathi ら (2004)	444	高リスク患者 冠動脈疾患患者	前腕動脈	40 ヶ月	FMD 反応は心・脳血管イベントの予知因子だが、独立した因子ではない
Fichtlscherer ら (2004)	198	急性冠症候群患者	前腕動脈	48 ヶ月	発症 5 日以内の Ach 反応は退院後の心・脳血管イベントの独立した予知因子
Karatzis ら (2006)	98	非 ST 上昇型 心筋梗塞患者	前腕動脈	25 ヶ月	入院後 24 時間以内の FMD 反応は心・脳血管イベントの独立した予知因子
Shimbo ら ¹⁴⁾ (2006)	842	明らかな心脳血管病 を有さない地域住民	前腕動脈	36 ヶ月	FMD 反応は心・脳血管イベントの予知因子だが、独立した因子ではない

Ach：アセチルコリンの冠動脈あるいは前腕動脈内への注入による血管拡張反応
FMD：血流依存性の血管拡張反応

子として効力は同等であるとの報告もなされている。すなわち、Takase ら¹¹⁾は冠動脈疾患を疑う患者 70 人にアセチルコリンを冠動脈および前腕動脈に投与し、それぞれの血管における血流増加の程度を求め、それらと平均 4 年半後での冠動脈イベント発症率とを比較したところ、冠動脈、前腕動脈の血管拡張反応は相関しており、両者の予知因子としてのパワーは同等であると結論づけている。ただ、これに関してはもう少し多くの症例数を用いた検討が必要であろう。

一方、当初は冠動脈疾患患者やあるいは冠疾患イベント発症のリスクの高い患者を対象とした報告が多かった

が、その後高血圧患者あるいは心不全患者の予後予知因子としても、EDR が有効との報告がなされ出した。なかでも、高血圧患者の予後の予知に前腕 EDR の測定が有効との報告は比較的多くの施設よりなされている。Perticone ら¹²⁾は、未治療の高血圧患者 225 人を対象とした平均 31.5 ヶ月間のフォローアップ研究では、19 人に冠血管イベントが、9 人に脳血管イベントが発症したが、投薬内容、また治療による到達血圧値には差がないにもかかわらず、観察開始時点における、プレチスモグラフィによる血流量測定にて求めた前腕抵抗血管の内皮機能が低下している群では、冠血管イベント、脳血管イ

イベント、いずれのイベント発症率が高かったと報告している。

そして、このような高血圧患者における予後規定因子の検討において興味ある報告がなされている。すなわち、前腕の EDR の減弱の程度と心肥大とが相関するというものである。同じく Perticone ら¹³⁾は治療歴のない高血圧患者において、前腕抵抗血管のアセチルコリンに対する血流量増加反応は、エコー法で求めた左室重量と逆相関しており、また左室肥大の有無により明らかに血流量増加反応に差が認められたとしている。そして重要なことは多変量解析により、アセチルコリンに対する血流量増加反応は、高血圧の程度やその期間との間に明らかな関係はなく、左室重量のみと逆相関したとしている。これはすでに述べたように、血管と心筋が血圧という共通因子により障害されているということを示しており、左室肥大の存在が予後の独立した危険因子であるということの説明になるかもしれない。すなわち、左室肥大が存在する場合は高度の血管障害があると考えられ、そのことが血管イベント発症と関係することを示すと解釈できる。

血管反応性の測定が心・脳血管病のリスク判定法として一般化するための問題点

最近では明らかな心・脳血管病を有さない人々を対象としたコホート研究においても、前腕の FMD が心血管イベント発症の予知因子となることが報告されている。このように EDR、とくに前腕の FMD が心・脳血管イベントの予知因子となることは広く認められてきており、実際の臨床の場に広がりつつある¹⁴⁾。ただそこで問題となるのは、どこでカットオフするかという点である。Framingham Offspring 研究においても FMD が測定されており、男性における平均値は 3.3%、女性では 2.4%とされている。しかしながらこれまでのリスク判定をおこなった検討においては、高リスク群と低リスク群とを分ける FMD 値は 2%から 10%と非常に大きな幅となっている。このことは FMD 測定法自身が有す問題点、すなわち再現性や測定の仕方によるばらつきが存在が大きく

かかわっており、測定に熟練を要することに加え、本法がある意味ではあまりにも鋭敏なため、測定時間帯、喫煙、運動などさまざまな要因で変化するということが大きく関係する。またそれゆえに、施設間での比較や、あるいは長期の変化の比較観察をおこないづらい短所をもっており、そのことが本法がルーチン検査として一般化していない要因となっている¹⁵⁾。

また、前腕の FMD に代表される内皮機能は、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙など多くのリスク因子により減弱する。それゆえ内皮機能が他のリスク因子と独立した予後の規定因子となりうるかが問題となってくる。これに対してはいまだ意見の一致をみておらず、初期の報告では FMD が心血管イベント発症の独立した予知因子となるとの報告が多く認められたが、最近では他にリスク因子で補正すると独立性は消え、FMD はあくまで多くのリスク因子の存在を表しているにすぎないとの報告も認められる。

心・脳血管病血管反応の測定、とくに前腕 FMD の測定は、心・脳血管病のリスク把握には非常に魅力的な方法であるが、このようなさまざまな問題を抱えている。より再現性のある超音波血管診断装置の開発や、測定方法の共通化などをおこなうことにより本法がさらに一般化されることが期待される。

おわりに

心・脳血管イベントのリスクについて心機能、心肥大、そして血管の反応性の観点から解説した。最初に述べたように、脳出血においては高血圧の存在が、そして心原性脳塞栓症においては心房細動の存在が非常に重要であるが、心筋梗塞、急性冠症候群の発症という心血管イベントと虚血性脳血管イベントのリスクの多くは、動脈硬化という共通の基盤から生じているため、両者のリスクもまた相似している。心・脳血管イベントの防止には動脈硬化の発症・進展のリスクをコントロールすることが重要であり、そのためにはより早期に血管障害の存在を把握することが肝要と考えられる。

文 献

- 1) Hart RG, Sherman DG, Easton JD *et al* : Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 51 : 674-681, 1998
- 2) Albers GW : Atrial fibrillation and stroke. Three new studies, three remaining questions. *Arch Intern Med* 154 : 1443-1448, 1994
- 3) Levy D, Carrison RJ, Savage DD *et al* : Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 322 : 1561-1566, 1990
- 4) Devereux RB, Wachtell K, Gerds E *et al* : Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension *JAMA* 292 : 2350-2356, 2004
- 5) Okin PM, Devereux RB, Nieminen MS *et al* : Electrocardiographic strain pattern and prediction of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 44 : 48-54, 2004
- 6) Cai H, Harrison DG : Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases : the role of oxidant stress. *Circ Res* 87 : 840-844, 2000
- 7) Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM : Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 101 : 1899-1906, 2000
- 8) Halcox JP, Schenke WH, Zalos G *et al* : Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 106 : 653-658, 2002
- 9) Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM *et al* : Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 41 : 1769-1775, 2003
- 10) Brevetti G, Silvestro A, Schiano V *et al* : Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease : additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation* 108 : 2093-2098, 2003
- 11) Takase B, Hamabe A, Satomura K *et al* : Comparable prognostic value of vasodilator response to acetylcholine in brachial and coronary arteries for predicting long-term cardiovascular events in suspected coronary artery disease. *Circ J* 70 : 49-56, 2006
- 12) Perticone F, Ceravolo R, Pujia A *et al* : Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 104 : 191-196, 2001
- 13) Perticone F, Maio R, Ceravolo R *et al* : Relationship between left ventricular mass and endothelium-dependent vasodilation in never-treated hypertensive patients. *Circulation* 99 : 1991-1996, 1999
- 14) Shimbo D, Grahame-Clarke C, Miyake Y *et al* : The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort. *Atherosclerosis* (in press), 2006
- 15) Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ *et al* : Flow-mediated vasodilation : a diagnostic instrument, or an experimental tool? *Chest* 127 : 2254-2263, 2005

川嶋 成乃亮 (かわしま・せいのみつ)

大阪府済生会中津病院 副院長
同総合診療内科 部長

1952年大阪府生まれ。77年神戸大学医学部卒業。ポス
トン大学、ロチェスター大学留学、兵庫医科大学助手、
神戸大学大学院医学系研究科助教授を経て、06年7月よ
り現職。◎血管内皮および一酸化窒素の研究に20年以
上取り組んできましたが、現在は卒後教育に力を注いで
います。

一酸化窒素の抗動脈硬化作用を探る

川嶋 成乃亮

Kawashima Seinosuke

神戸大学大学院医学系研究科循環呼吸器病態学

生体において、一酸化窒素 (NO) は 3 種の NO 合成酵素 (NOS) により産生され、そのなかで動脈硬化をはじめとした血管病と最も関係するのは、内皮型 NOS (eNOS) により産生される NO である。NO はその多彩な作用により、抗動脈硬化分子として作用すると *in vitro* の研究結果より考えられてきたが、近年、種々の NOS 遺伝子操作マウスの研究からも明らかになってきた。また、ヒトにおいても NO が抗動脈硬化にはたらくことは、eNOS 由来 NO によりもたらされる内皮依存性血管弛緩・拡張反応 (EDR) の減弱の程度が、その後の心血管イベントの予知因子となることから推察される。しかしながら高脂血症・動脈硬化においては、NOS の補酵素テトラヒドロビオプテリン (BH₄) の血管壁での含量の低下が生じるため、eNOS が効率的に NO を産生せず、スーパーオキシド (O₂⁻) を産生する。その結果、NO の作用が減弱する。eNOS と BH₄ をともに増加させるような治療法が、動脈硬化の進展防止には有効と考えられる。

KEY WORDS

一酸化窒素 動脈硬化 一酸化窒素合成酵素 テトラヒドロビオプテリン (BH₄)
遺伝子操作マウス

はじめに

血管内皮は多様な分子を産生・分泌し血管機能を調整しており、それ自身が重要な一種の臓器であると考えられる。内皮の作用には、血管トーンスの調節、血液の凝固線溶の制御、平滑筋細胞の増殖の制御などさまざまなものがあるが、全体として血管内皮は血管構築の維持、血管傷害からの防御にはたらいっているものである。そし

て内皮機能がさまざまな疾患で障害され、それが各疾患の病態形成に深く関与していることが明らかになってきた。

内皮が産生・分泌する物質の代表が一酸化窒素 (NO) である。NO は多彩な機能を有すガス状分子であるが、心血管領域において NO 研究が急速に広がったのは、内皮由来血管弛緩因子 (endothelium-derived relaxing factor: EDRF) の本体が NO であり、内皮依存性血管弛緩・拡張反応 (endothelium-dependent relaxation: EDR) が

NO によってもたらされることが解明されたことによる。高脂血症・動脈硬化との関連において、はじめに NO の役割が注目されたのは、これらの病態における EDR の減弱であり、その後、NO の多彩な生物作用が明らかになるにしたがい、NO は EDRF として作用する以外に、動脈硬化の発症・進展にも深く関与していると考えられるようになってきた。

本稿では動脈硬化における NO の役割、関与について、まず EDRF としての NO の作用、さらに重要な動脈硬化修飾分子としての NO の作用を述べる。

多彩な機能分子 NO は抗動脈硬化分子である

NO は L-アルギニンと酸素を基質として、NO 合成酵素 (NOS) により産生される。NOS には内皮型 NOS (eNOS)、誘導型 NOS (iNOS)、脳神経型 NOS (nNOS) の 3 種のアイソフォームがあり、血管においては内皮細胞に eNOS が、おもに外膜の神経末端に nNOS が存在し、血管への傷害や炎症が生じた場合には浸潤炎症細胞や平滑筋細胞に iNOS が誘導される。なかでも、内皮細胞に存在する eNOS は、血流のずり応力や、血中のブラジキニン、血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF)、インスリン、アセチルコリンなどにより、常に活性化され NO を恒常的に産生しており、血管トーンスの調整、血管構築の維持に重要な役割を果たしている¹⁾。

NO には EDRF として血管の弛緩・拡張を調整する作用以外に、表①に示すような多彩な機能があり、とくに内皮細胞-白血球接着の抑制、平滑筋細胞の増殖・遊走の抑制、血小板凝集の抑制作用は、それぞれ動脈硬化の発症・進展の重要な過程にはたらいている²⁾³⁾。なかでも内皮細胞への単球・白血球の接着は、その後これらの細胞が内皮下に侵入し粥腫を形成するうえでの必須なステップであるが、NO は内皮細胞ならびに白血球における接着分子の発現を抑制し、この接着を抑制する。これは高脂血症家兎において、NOS 遺伝子の血管壁への導入が内皮での接着分子発現ならびに血管壁への白血球浸潤

表① NO の多彩な作用のうち血管病 (とくに動脈硬化) と関係するもの

1. 内皮由来血管弛緩因子 (EDRF) として血管トーンスの調整
2. 内皮細胞-白血球接着の抑制
3. 平滑筋細胞の増殖・遊走の抑制
4. 種々の遺伝子発現の調節
5. 血小板の凝集抑制
6. LDL の酸化抑制
7. アポトーシスへの作用 (内皮由来の比較的少量の NO は抑制, 大量の NO では誘導)

(筆者作成)

を抑制したことからも明らかである⁴⁾。

また、種々の血管リモデリングの発症機序は動脈硬化の発症機序と類似しており、とくに新生内膜形成においては平滑筋細胞の増殖・遊走が中心的役割を果たす。この新生内膜形成を、種々の NOS 遺伝子の血管壁への導入が抑制すること、さらには後述の eNOS 遺伝子操作マウスにおいて、eNOS 遺伝子欠損、ならびに過剰発現が新生内膜をそれぞれ増強、抑制することを示唆するものである⁵⁾。また、動脈硬化の進展には LDL が酸化変性を受けることが必須と考えられるが、この LDL 酸化を NO が抑制することも考えられる⁶⁾。このような機能により、NO は抗動脈硬化分子としてはたらくと想定されている。

動脈硬化血管では eNOS/NO 系はどうなっているのか?

高脂血症・動脈硬化において EDR が減弱していることはよく知られている⁷⁾。この機序にはさまざまなことが考えられているが、主たるものは eNOS の酵素活性の低下、ならびに産生された NO がスーパーオキシド (O_2^-) により不活性化されることであり、その結果、血管壁からの NO 量が減少している⁸⁾。また最近の報告では、動脈硬化血管では平滑筋細胞での NO の標的分子である可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) の活性が低下し、さらには sGC により産生された cyclic GMP (cGMP) が作用する cGMP 依存性キナーゼ (cGK) の発現も低下し

ていることが報告されている。すなわち、動脈硬化血管では NO ばかりでなく、eNOS/NO 系の細胞内シグナルそのものも低下している可能性がある⁹⁾。

一方、内皮における eNOS 発現に関しては諸説があるが、動脈硬化の初期においては、EDR の減弱にもかかわらず eNOS 発現は増加しており、動脈硬化病変が進行すると eNOS 発現は減弱するとの考えが一般的であると考えられる¹⁰⁾。これに対し、iNOS は動脈硬化の初期では血管壁での発現はほとんど認められない。そして動脈硬化病変が進展するにしたがい、主として粥腫に浸潤した炎症細胞・マクロファージを中心として発現する。また、iNOS 発現部位と近接して、強い細胞傷害性を示すペルオキシナイトライト (ONOO⁻) の産生産物が認められる。また、nNOS に関しての報告はあまり見当たらないが、やはり正常血管ではほとんど発現が認められず、進行した動脈硬化病変では、内皮や浸潤炎症細胞に発現が認められるとの報告がなされている¹¹⁾。

遺伝子操作マウスにより明らかになった NO の抗動脈硬化作用とは？

生体において、それぞれの NOS より産生される NO がどのように動脈硬化の発症・進展とかかわっているかに関しては、それぞれの NOS 遺伝子欠損マウスを用いた研究により解明が進んだ。まず eNOS に関しては、eNOS 遺伝子欠損マウスと apoE 遺伝子欠損マウスの交配実験の結果が少なくとも 2 施設より報告されており、eNOS 遺伝子が欠損することにより動脈硬化が増悪すると報告されている¹²⁾¹³⁾。これは、生体において eNOS/NO 系が動脈硬化の抑制にはたっていることを意味する。しかしながら、eNOS 遺伝子欠損による動脈硬化病変の悪化は、血管局所における抗動脈硬化分子としての eNOS 由来 NO の作用の消失によるだけでなく、eNOS 欠損による血圧上昇も関係している可能性がある。一方、高コレステロール食負荷のマウス動脈硬化モデルにおいては、eNOS 遺伝子欠損により、動脈硬化病変が軽減するという、これらの論文と相反する結果を示

す報告も存在する¹⁴⁾。

血管壁におけるもう一つの NOS、iNOS に関しては、iNOS 由来の大量の NO は炎症惹起性にはたつき、LDL 酸化に関係していることが実験的に示されている。そして iNOS 遺伝子欠損マウスと apoE 遺伝子欠損マウスの交配実験が少なくとも 3 施設から報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。高コレステロール食の負荷条件により多少結果は異なるが、iNOS の非存在下では動脈硬化病変が減少し、また粥腫の組成も線維成分の多いより安定したものへと変化するとされている。以上より、動脈硬化の進展に伴い発現する iNOS により産生される NO は、病変をさらに進行させ、粥腫をより不安定なものへと変化させているものと推定される。これらに対し、nNOS に関しては nNOS 遺伝子欠損マウスと apoE 遺伝子欠損マウスの交配実験をおこなったところ、動脈硬化が進行するとの結果が学会抄録¹⁷⁾ として報告されているが詳細は不明である。

ヒトにおいて NO が動脈硬化を抑制するという証拠はあるのか？

ヒトにおいて、NO が動脈硬化の発症・進展と関係するかどうかを検証することはなかなか困難である。この原因として、ヒトにおける動脈硬化の進行が緩徐であることに加え、内因性 NO と同様の作用を血管壁にもたらしような外因性 NO を投与することの困難さがあげられる。硝酸薬は NO を放出することにより作用することはよく知られているが、硝酸薬によって動脈硬化を抑制できたという報告は動物実験においてもほとんど見当たらない。最近、Muller ら¹⁸⁾ はイソソルビドの大量投与 (200 mg/kg/日) が高コレステロール食負荷の家兎動脈硬化モデルにおいて、血管からの O₂⁻ 産生を低下させ、動脈硬化病変を軽減すると報告している。しかしながら、大量の外因性 NO の投与は NO 耐性を血管に生じさせることも考えられるため、この報告の意義は今後検証されなくてはならないと考える。

一方、ヒトにおいて NO が抗動脈硬化作用を有すということを示す間接的証拠はいくつかあげられる。この場

表② 内皮機能が将来の心血管イベントの予知因子になることを示した報告のまとめ

	患者数	対象	対象血管	観察期間	結果
冠動脈					
Schächinger ら (2000)	147	診断カテーテル	心外膜側冠動脈	82 カ月	Ach/FMD 反応は心血管イベントの独立した予知因子
Halcox ら (2002)	308	診断カテーテル	心外膜側冠動脈	46 カ月	Ach 反応は心血管イベントの独立した予知因子
Al Suwaidi ら (2000)	157	冠動脈疾患患者	および微小冠動脈 微小冠動脈	28 カ月	Ach による拡張の減弱した患者で心血管イベント発症
末梢血管					
Heitzer ら (2001)	281	冠動脈疾患患者	前腕抵抗血管	54 カ月	Ach 反応は心血管イベントの独立した予知因子
Perticone ら (2001)	225	高血圧患者	前腕抵抗血管	31 カ月	Ach 反応は心血管イベントの独立した予知因子
Gokce ら (2000)	187	血管手術前患者	とう骨動脈	1 カ月	FMD 反応は術後の心血管イベントの独立した予知因子
Neunteufl ら (2000)	77	胸痛患者	とう骨動脈	60 カ月	FMD 反応は心血管イベントの独立した予知因子

Ach：アセチルコリンの冠動脈あるいはとう骨動脈内への注入による血管拡張反応。
FMD：血流依存性の血管拡張反応。

(Landmesser U et al : *Circulation* 109 (suppl 1) : S27-S33, 2004 より改変引用)

合、EDR が重要な役割を果たす。すでに述べたように、EDR の減弱は内皮機能障害、そして eNOS により産生される NO 作用の低下を示すものである。すでにスタチンやアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬あるいはアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) による、血管内皮での eNOS 発現の増加に伴う EDR の改善、動脈硬化病変の進展抑制、さらには動脈硬化性疾患が主たる原因と考えられる心血管イベントの減少が報告されている。これらの薬剤は、内皮細胞への作用以外にも、血管に対し多彩な作用を有するため、これらの薬剤による動脈硬化病変の抑制効果が、すなわち eNOS/NO 系の増強効果を介したものであるとはいえないが、やはり内皮細胞由来 NO の抗動脈硬化作用を示唆するものである。

一方、この数年、血管内皮機能障害の程度が冠動脈疾患患者の予後に関係するとの報告がなされている(表②)。2002 年に Halcox ら¹⁹⁾は約 300 名の患者の平均 4 年間の追跡調査において、冠動脈内にアセチルコリンを投与した場合の血管反応と、観察期間における心血管イベント発症との関連を調べた。その結果、冠動脈抵抗血管での拡張反応の低下群、および冠動脈心外膜側の太い部位が拡張せずに収縮する群において、その後の心血管イベントの発症が多いことを報告した。この報告に先立って、Schächinger ら²⁰⁾は平均 7 年間、最長 10 年間の追跡調査

により、初回解析時の冠動脈病変の有無にかかわらず、冠動脈心外膜側の血管の種々の刺激に対する拡張反応の程度が、その後の心血管イベント発症の予知因子となりうることを報告した。この場合興味深いことに、アセチルコリンや血流増加に対する拡張反応の低下、すなわち内皮依存性の血管拡張反応の低下のみならず、ニトログリセリンによる血管拡張反応、すなわち内皮に依存しない反応までもが、心血管イベント発症の予知因子になることが明らかにされた。これは前述の家兎の進行した動脈硬化血管では、内皮のみならず平滑筋レベルにおいても NO に対する拡張反応性が低下しているとの報告と合致するものであり、動脈硬化においては内皮同様血管平滑筋にも機能異常が生じていることを示唆する所見と考えられる。さらにその後、冠動脈ばかりでなく、前腕動脈での血流依存性の血管拡張反応 (flow mediated dilatation : FMD) で判定した内皮機能が、心血管イベント発症に関係することもいくつかの施設から報告されてきている²¹⁾(表②)。

これらの報告は、心血管イベントの基盤に存在する動脈硬化病変の進展が、内皮機能に大きく影響を受けていることを意味すると解釈される。実際に、前述の Schächinger らの報告²⁰⁾においても、冠動脈造影において有意な狭窄病変を示さない冠動脈局所の経時的な観察において、