

震災により生じた ストレス因子

本項では、震災により生じ、心血管病発症のリスクとなったと考えられるストレス因子についてまとめる。

(1) 急性期ストレス

●地震

急性期には主に震災そのものによる精神的ストレスが大きかったと考えられる。本震直後から断続的な余震が続く、これも被災者に多大な不安感を与えた(図2)。

●津波

東日本の沿岸部は広範囲にわたって、津波による甚大な被害を受けた。宮城県のみでも、2012年3月23日現在、

死亡者9,530人のうち、99.9%にあたる9,523人が太平洋地域に面した市町村の住民であり、全半壊家屋の95.9%にあたる222,407戸が同地域のものであった⁴⁾。このデータからも今回の震災における津波の被害が、いかに大きかったかが推測できる。

これらの結果、被災者が多大なる精神的ストレスを被ったことは想像にかたくないが、現在、今回の震災に関するストレスを評価した研究を施行中である。大震災に伴うストレスに関する研究では、2005年にパキスタン北部で生じた地震の後、生存者の約50%が心的外傷後ストレス症候群(posttraumatic stress disorder; PTSD)の症状を認めており、さらに、70%以上の人々が、抑うつや不安感を訴えたと報告さ

れている⁵⁾。

また、1999年9月21日に台湾中部で発生したマグニチュード7.6の地震による精神的ストレスが、交感神経に与える影響について検討した研究が報告されている。これは地震当時、震源から50km以内に居住し、偶然Holter心電図を装着していた12名を対象としたもので、交感神経活性の指標としてRR間隔から算出されるLF/HF(低周波成分/高周波成分)比を算出している。12名中、β遮断薬を内服していなかった9名では、地震直後からLF/HF比が上昇し(図3)、交感神経が活性化されたことが報告された⁶⁾。

(2) 亜急性期～慢性期ストレス

●避難所(生活リズムの変化、睡眠障害、プライバシー問題)

本震災により、ピークには45万人を超える人々が避難所生活を余儀なくされた。長期間にわたって、避難所生活を要した方も多く、生活環境の変化、睡眠障害などが精神的・肉体的ストレスの原因となった。

●寒冷

発災当日の最低気温は3.8度と低値であった。また、避難所は体育館などの施設が多く、ガス、電気などのライフラインが寸断され屋内でも低温に曝露することになったと考えられる。

●感染

避難所での生活は人々が密集した状況での集団生活であり、また、十分な食料が行き届かなかったことも加わり、気道感染症を中心とした感染性疾患が

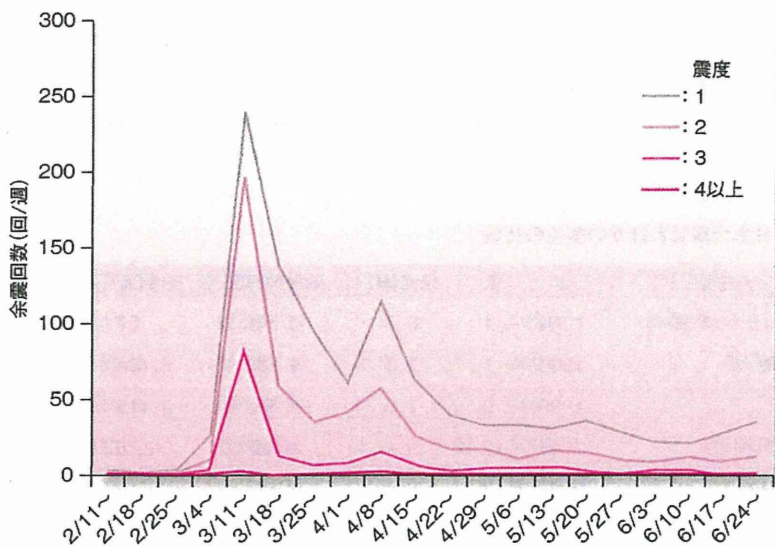


図2 東日本大震災と余震

蔓延しうる環境であった。阪神大震災に関する研究では、肺炎の増加が報告されており⁷⁾、本震災でも津波によって引き起こされた肺炎や避難所生活で発症した肺炎症例の報告がある^{8,9)}。

●保存食の摂取

道路の寸断、ガソリンの不足から物流が停止し、被災地域では、食料品を求めのために人々はスーパーなどに行列をつくった。生鮮食料品の不足から、おのずと比較的塩分量の多い保存食(カップラーメンや缶詰など)を摂取せざるをえず、心血管イベントの引き金になった可能性がある。

●内服薬の欠乏

宮城県内では薬品卸倉庫が壊滅的な被害を受け、また、交通網も甚大な被害を受けたため薬品の供給が非常に不安定となった。津波による被害で家屋を流された住民は、翌日から使用する内服薬もなくなり、内服を中断せざるをえなかった症例も存在した。降圧薬や抗血小板薬の中断が、心血管疾患の発症に影響を与えた可能性があると考えられる。

ストレスによる心血管疾患の増加の機序

(1) 塩分摂取量の増加・塩分感受性の亢進

震災後は生鮮食料品の欠乏から、保存食を摂取する機会が増え、震災後には塩分摂取量が増加したと予想されるが、今のところ、震災後の塩分摂取に

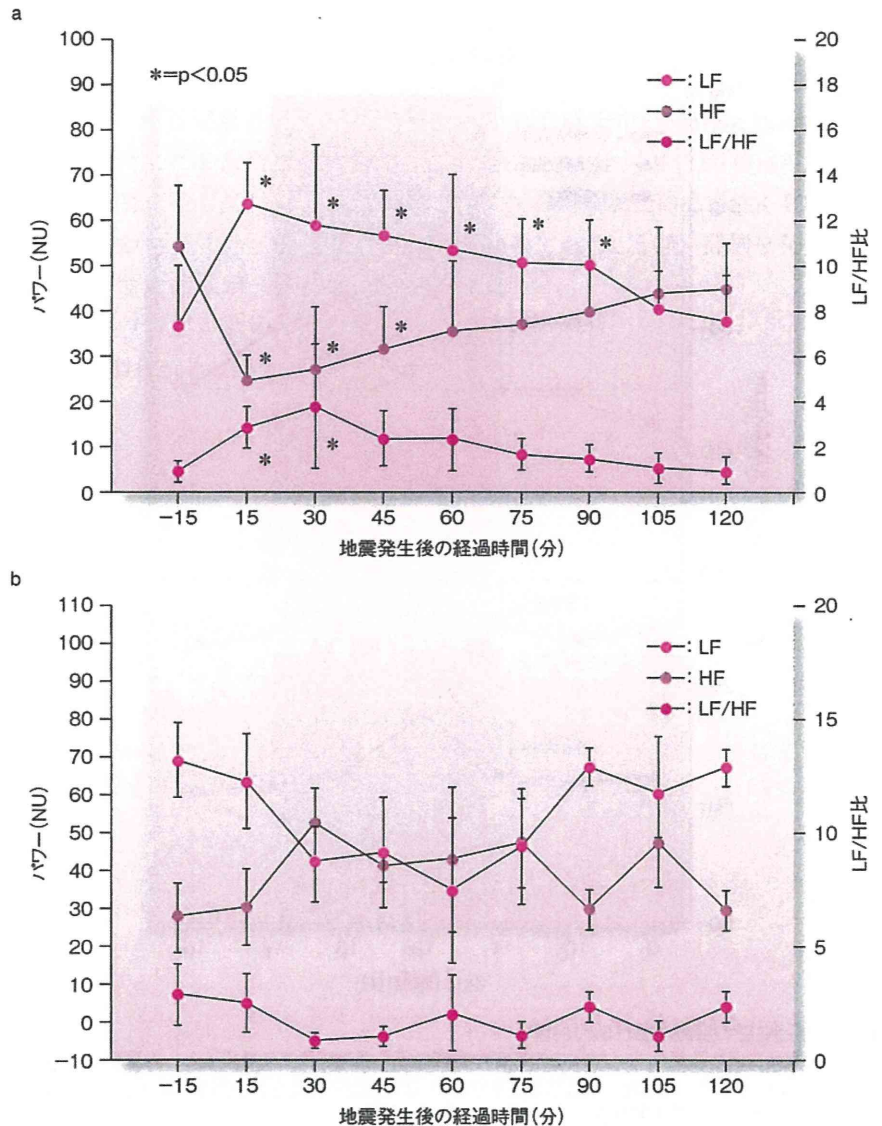


図3 地震と心拍変動(文献6より引用)

a: β遮断薬非内服群

b: β遮断薬内服群

aでは地震15分後にはLF/HF比が上昇し、交感神経が活性化されていることがわかる。

ついて詳細に検討した報告はない。一方で、臨床研究のデータでは、ストレス下での塩分負荷は、血圧の上昇を惹

起しやすいという報告があり¹⁰⁾、さらに最近、交感神経が活性化した状態では塩分感受性が亢進するということ

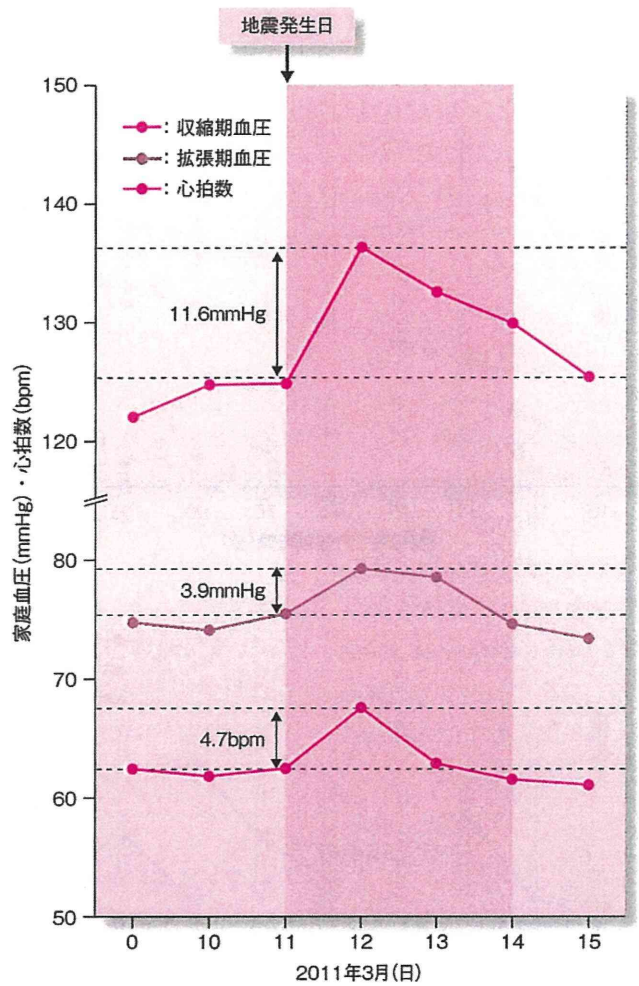


図4 地震と血圧の変動(文献15より引用)

地震前から家庭血圧を測定していた10名の患者の家庭血圧を震災前後で比較すると、内服状況には変化がないにもかかわらず、震災後、収縮期血圧で平均11.6mmHgの血圧上昇を認めている。心拍数に関しても平均で4.7bpmの上昇を認める。

が報告されている¹¹⁾。すなわち、震災後のストレス状況下では、交感神経が活性化し、塩分摂取量の増加がなくても、塩分感受性が亢進する可能性があり、その結果、血圧の上昇を招いた可能性があると考えられる。

(2) 血液凝固能の亢進

阪神大震災後を対象とした研究によると震災後、フィブリノーゲン、von Willebrand因子などが増加したと報告されている。この増加は精神的ストレスが強かった群でのみ認められてお

り、精神的ストレスが血液凝固能の亢進を介して心血管疾患発症の危険因子となりうることが示された¹²⁾。

(3) 交感神経の活性化

震災直後の交感神経の活性化について心拍変動(heart rate variability; HRV)を用いて検討した研究については前述のとおりである。しかし、慢性期のストレスが交感神経の活性化に与える影響について検討した報告はほとんどない。

地震ではないが、ハリケーンの被災者について、HRVを用いて災害が自律神経へ与える影響を明らかにした報告がある。2005年8月下旬、アメリカ南東部に多大な被害をもたらしたハリケーン(カトリーナ)に関する研究によると、被災者はコントロール群に比し、PTSDや抑うつを生じる頻度が高く、HF/LF比が高い、つまり交感神経が活性化された状態であったと報告されている。この研究は災害から約1年が経過した2006年9月から2007年4月に行われており、災害が交感神経の活性化に与える影響が、比較的長期にわたることがわかる¹³⁾。

(4) 血圧の上昇

詳細については他稿に譲るが、阪神大震災、新潟中越沖地震後に血圧が上昇したという報告があり^{12,14)}、東日本大震災においても当院通院中の患者で家庭血圧が上昇したという報告がある(図4)¹⁵⁾。血圧上昇の機序としては、交感神経の活性化や内服の中断などが関

与していると考えられる。このような血圧の上昇が心血管疾患の発症増加に寄与した可能性が高いと思われる。

まとめ

震災、災害時には前述のようにさまざまなストレス因子が複雑に影響し、

心血管疾患の発症に関与しているものと思われる。当科では救急車の搬送件数や当院通院患者のデータから、東日本大震災と心血管疾患の関連について研究を行っている。救急車の搬送件数の解析では、震災後に、心不全、急性冠症候群、脳梗塞、心肺停止患者の増加が認められ、植込み型除細動器(implantable cardioverter

defibrillator ; ICD)あるいは両室ペーシング機能付き植込み型除細動機(cardiac resynchronization therapy with defibrillator ; CRT-D)植込み患者においては、震災後の心室性不整脈増加を認めており、今後、詳細を発表予定である¹⁶⁾。

文献

- 1) 東北電力ホームページ.
<http://www.tohoku-epco.co.jp>.
- 2) 厚生労働省ホームページ.
<http://www.mhlw.go.jp>.
- 3) 日本ガス協会ホームページ.
<http://www.gas.or.jp/main.html>.
- 4) 宮城県ホームページ.
<http://www.pref.miyagi.jp>.
- 5) Hashmi S, Petraro P, Rizzo T, et al: Symptoms of anxiety, depression, and posttraumatic stress among survivors of the 2005 pakistani earthquake. *Disaster Med Public Health Prep* 5: 293-299, 2011.
- 6) Huang JL, Chiou CW, Ting CT, Chen YT, Chen SA: Sudden changes in heart rate variability during the 1999 Taiwan earthquake. *Am J Cardiol* 87: 245-248, A9, 2001.
- 7) Takakura R, Himeno S, Kanayama Y, et al: Follow-up after the Hanshin-Awaji earthquake: diverse influences on pneumonia, bronchial asthma, peptic ulcer and diabetes mellitus. *Intern Med* 36: 87-91, 1997.
- 8) Inoue Y, Fujino Y, Onodera M, et al: Tsunami lung. *J Anesth* 2011.
- 9) Suzuki M, Uwano C, Ohru T, et al: Shelter-acquired pneumonia after a catastrophic earthquake in Japan. *J Am Geriatr Soc* 59: 1968-1970, 2011.
- 10) Sawai A, Ohshige K, Yamasue K, Hayashi T, Tochikubo O: Influence of mental stress on cardiovascular function as evaluated by changes in energy expenditure. *Hypertens Res* 30: 1019-1027, 2007.
- 11) Mu S, Shimosawa T, Ogura S, et al: Epigenetic modulation of the renal β -adrenergic-WNK4 pathway in salt-sensitive hypertension. *Nat Med* 17: 573-580, 2011.
- 12) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Yamamoto K, Shimada K: Earthquake-induced potentiation of acute risk factors in hypertensive elderly patients: possible triggering of cardiovascular events after a major earthquake. *J Am Coll Cardiol* 29: 926-933, 1997.
- 13) Tucker P, Pfefferbaum B, Jeon-Slaughter H, Khan Q, Garton T: Emotional stress and heart rate variability measures associated with cardiovascular risk in relocated Katrina survivors. *Psychosom Med* 74: 160-168, 2012.
- 14) Azuma T, Seki N, Tanabe N, et al: Prolonged effects of participation in disaster relief operations after the Mid-Niigata earthquake on increased cardiovascular risk among local governmental staff. *J Hypertens* 28: 695-702, 2010.
- 15) Satoh M, Kikuya M, Ohkubo T, Imai Y: Acute and subacute effects of the great East Japan earthquake on home blood pressure values. *Hypertension* 58: e193-194, 2011.
- 16) Shimokawa H, Aoki T, Fukumoto Y: The East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases. *Circ J* 76 (Suppl 1): I-542, 2012.

特集

大震災と循環器・呼吸器疾患

震災と心不全，たこつぼ型心筋症

青木 竜男 福本 義弘

呼 吸 と 循 環

第60巻 第9号 別刷

2012年9月15日 発行

医学書院

震災と心不全，たこつぼ型心筋症*

青木 竜男¹ 福本 義弘

はじめに

東日本大震災は宮城県沖を震源とし，日本で生じた地震では最大級のマグニチュード9.0を記録した。これにより東北地方を中心とした東日本は多大なる被害を受け，特に太平洋沿岸地域では津波による被害が著しく，壊滅的な打撃を受けた。震災から約1年が経過した2012年4月25日現在の被害状況は，死者15,857人，行方不明者3,057人，負傷者6,029人であり，近年生じた大震災と比較しても，その被害は過去最大級である(表1)。

実際に被災地では，地震により道路や鉄道が大被害を受け，物流の停止や食料不足に加え，電気・水道・ガスなどのライフラインの寸断が深刻

であった。停電戸数は480万戸以上(東北電力管内)¹⁾，断水は約180万戸²⁾，ガス停止戸数は45万戸³⁾に上り，被害が大きかった地域では復旧までに多くの時間を要した。

このような大規模な震災の後，様々な心血管疾患が増加したとの報告が相次いでいる。本稿では，これまで報告のなかった震災後心不全の増加と，新潟県中越地震後に増加したとされるたこつぼ型心筋症について概説する。

震災と心不全の増加

これまで，震災と心血管病との関連を指摘する多くの報告がなされてきたが，震災後に心不全が増加するという報告はなかった。今回われわれは，東日本大震災後に心不全が増加したことに関

表1 東日本大震災とほかの震災の比較

大震災	年	月	規模(M)	地震の種類	死者(人)	負傷者(人)
ノースリッジ(米国)	1994	1	6.7	直下型	57	5,400
阪神淡路	1995	1	7.3	直下型	6,434	43,792
台湾	1999	9	7.6	直下型	2,415	11,306
スマトラ沖	2004	12	9.1	海溝型	22万	13万
新潟県中越	2004	10	6.8	直下型	68	4,805
四川	2008	5	7.9	直下型	69,197	18,222
東日本大震災	2011	3	9.0	海溝型	15,854	6,025

* Earthquake and Heart Failure, "Takotsubo" Cardiomyopathy

¹ 東北大学大学院医学系研究科循環器内科学(〒980-0872 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1) Tatsuo Aoki, Yoshihiro Fukumoto: Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

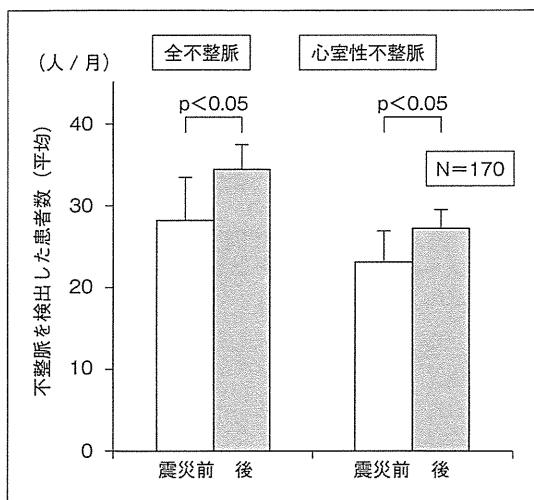


図1 震災前後6カ月間の頻脈性不整脈の頻度
ICDあるいはCRT-Dが植込まれた患者において、震災前後6カ月間に不整脈イベントが記録された患者数を検討した。震災後、心室性不整脈を含めた頻脈性不整脈の発作を生じた患者数は震災前に比し有意に増加していた。(文献⁹⁾より引用)

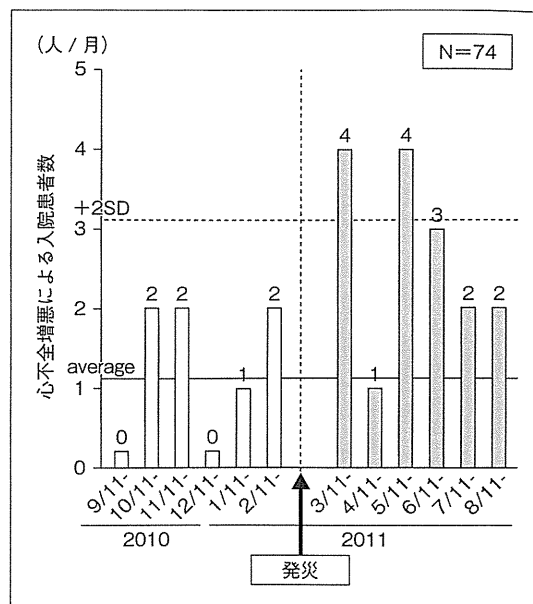


図2 震災前後6カ月間の心不全入院患者数
ICDあるいはCRT-Dが植込まれた心不全患者において、震災後、心不全増悪による入院は震災前に比し増加していた。(文献⁹⁾より引用)

するいくつかの解析を行った。まず、震災後の救急車出動件数を解析した研究では、2008年から2011年までの1月から6月までの期間、宮城県内のすべての救急車出動記録を解析し、心不全を含めた心血管病が震災後に増加したか否かの調査を行った結果、2011年3月11日の震災後、心不全が急増していることが明らかになった⁴⁾。次いで、当科通院中の患者の内、CRT-Dあるいは、ICDが植込まれた患者について、不整脈増加の有無、心不全増悪による入院の増加についても検討を行った⁵⁾。これによると、震災前の期間と比し、デバイスで検出された心室性頻脈性不整脈の頻度は震災後に有意に増加していた(図1)。さらに、対象患者のうち心不全を有する患者の検討では、震災後に心不全増悪による入院が増加していた(図2)。

心不全増加の機序

震災後の心不全増加の機序には以下に挙げるような因子が影響したと考えられる。

1. 震災による精神的、肉体的ストレス
言うまでもなく、震災後急性期には地震や津

波、そのものによる精神的ストレスが大きかったと考えられる。さらに、本震直後から断続的な余震が続き、これも被災者に多大な不安感を与えた(図3)。

震災後、ピークには45万人を超える方が避難所での生活を余儀なくされた。長期間にわたって、避難所生活を要した方も多く、生活環境の変化、睡眠障害などが精神的・肉体的ストレスの原因となったと考えられる。

また、東日本の沿岸部は、津波により広範囲に渡って甚大な被害を受けた。宮城県に関して言えば、死亡者9,530人の内、99.9%にあたる9,523人が太平洋地域に面した市町村の住民であり、全半壊家屋の95.9%にあたる222,407戸が同地域のものであった(2012年4月6日現在)⁶⁾。このデータからも、津波の被害が、いかに大きかったかが分かる。

このような状況下で、被災者が多大なる精神的・肉体的ストレスを被ったことは想像に難くない。大震災に伴うストレスに関する研究では、2005年にパキスタン北部で生じた地震に関する

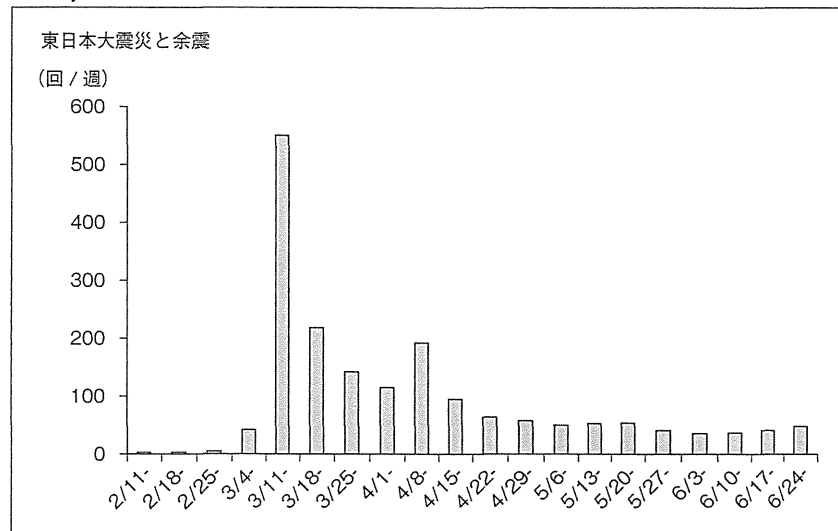


図3 東日本大震災と余震

宮城県内では、東日本大震災後6週間に渡って余震が頻りに記録され、震度1以上の余震は1,200回以上観測された。

報告がある。この研究では、地震後に生存者の約50%で post-traumatic stress disorder (PTSD) の症状を認めており、さらに、70%以上の方が、不安感や抑うつを訴えたと報告されている⁷⁾。以前より、不安や抑うつは心不全増悪因子の一つと言われており⁸⁾、本震災でも精神的ストレスが心不全増悪に寄与した可能性がある。現在、当科では今回の震災によるストレスを評価し、心不全増悪との関連を調査中である。

2. 交感神経の活性化

地震は交感神経を活性化させるという報告がある。1999年9月21日に台湾中部で発生したマグニチュード7.6の地震が、交感神経に与えた影響について検討した研究がある。これは地震当時、震源から50km以内に居住し、偶然Holter ECGを装着していた12名を対象としたもので、交感神経活性の指標としてRR間隔から算出されるLF/HF比を算出したものである。12名中、βブロッカーを内服していなかった9名では、地震直後からLF/HF比が上昇し、地震による交感神経の活性化が示唆された⁹⁾。一方、震災による慢性期のストレスが交感神経の活性化に与える影響について検討した報告はほとんどないが、ハリケーンの被災者について、HRVを用いて災害が自律神経へ与える影響を明らかにした報告がある。2005年8月下旬、アメリカ南東部に多大な被害

をもたらしたハリケーン(カトリーナ)に関する研究によると、被災者はコントロール群に比し、PTSDや抑うつを生じる頻度が高く、HF/LF比が高い、つまり交感神経が活性化された状態であったと報告されている。この研究は災害から約1年が経過した2006年9月から2007年4月に行われており、災害が交感神経の活性化に与える影響が、比較的長期に渡ることが分かる¹⁰⁾。

上記のように、震災は急性期のみならず、その後も長期に渡って交感神経を活性化させる可能性があり、不整脈の増加や血圧の上昇を介して、心不全増悪に関与した可能性がある。

3. 寒冷

震災当日の最低気温は3.8度と低温であった。また、避難所は体育館などの施設が多く、ガス、電気などのライフラインが寸断され屋内でも低温に暴露することになった。低温は血圧上昇の引き金にもなりうるため、心不全増悪の一因になったと考えられる。

4. 感染

避難所での生活は人々が密集した状況での集団生活であり、また、十分な食料が行き届かなかったことも加わり、気道感染症を中心とした感染性疾患が蔓延しうる環境であった。阪神大震災に関する研究では、肺炎の増加が報告されており¹¹⁾、本震災でも津波によって引き起こされた肺炎や避

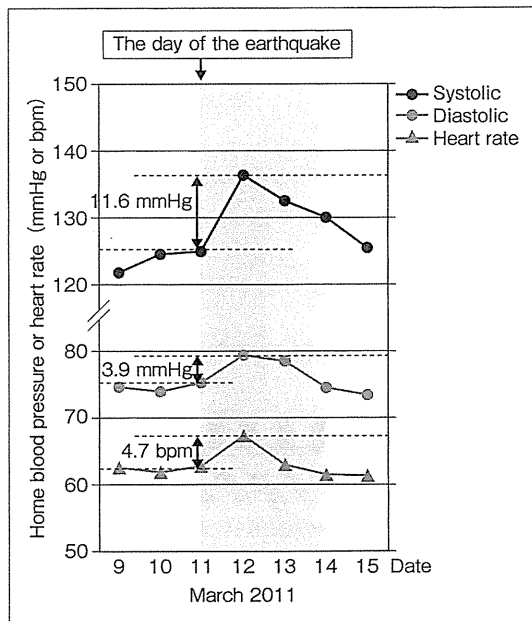


図4 地震と血圧の変動

地震前から家庭血圧を測定していた10名の患者の家庭血圧を震災前後で比較すると、内服状況には変化がないにもかかわらず、震災後、収縮期血圧で平均11.6 mmHgの血圧上昇を認めている。心拍数についても平均で4.7 bpmの上昇を認めた。(文献¹⁸⁾より引用)

難所生活で発症した肺炎症例の報告がある^{12,13)}。前述のわれわれの検討でも、本震災後に肺炎が増加したことを報告している⁴⁾。感染が、心不全増悪の原因となることから、心不全増悪の一因となった可能性が高い。

5. 内服薬の欠乏

宮城県内では薬品卸倉庫が壊滅的な被害を受け、また、交通網も甚大な被害を受けたため薬品の供給が非常に不安定となった。津波による被害で家屋を流された住民は、翌日から使用する内服薬もなくなり、内服を中断せざるを得なかった症例も存在した。内服の中断が、心不全増悪を来した例もあったと推察される。

内服薬を紛失した場合、その内容が分からず、処方苦慮した例も多く、今後、災害時でも情報が得られるような医療情報ネットワークの構築が必要と考えられる。

6. 塩分摂取の増加・塩分感受性の亢進

震災後は生鮮食料品の欠乏から、保存食を摂取する機会が増加し、震災後には塩分摂取量が増加したと予想される。しかし、今のところ、震災後の塩分摂取について詳細に検討した報告はない。一方で、臨床研究のデータでは、ストレス下での塩分負荷は、血圧の上昇を惹起しやすいという報告があり¹⁴⁾、さらに最近、交感神経が活性化した状態では塩分感受性が亢進するということが報告されている¹⁵⁾。すなわち、震災後のストレス状況下では、交感神経が活性化し、塩分摂取量の増加がなくても、塩分感受性が亢進する可能性があり、その結果、血圧の上昇や心不全増悪を招いた可能性がある。

7. 血圧の上昇

詳細については他稿に譲るが、阪神大震災、新潟中越沖地震後に血圧が上昇したという報告があり^{16,17)}、東日本大震災においても当院通院中の患者で家庭血圧が上昇したという報告がある(図4)¹⁸⁾。血圧上昇の機序としては、交感神経の活性化や内服の中断などが関与していると考えられる。高血圧症は、後負荷を増大させ、心不全を生じさせることがあり、心不全の発症増加に寄与したと思われる。

8. まとめ

以上のような、様々な因子が作用して、震災後に心不全の発症が増加したと考えられる(図5)。震災後に、心不全が増加したという報告は、これまでにない新しい知見であり、今後、詳細についてさらに検討を行い、災害時の心不全予防に活用する必要がある。

震災とたこつぼ型心筋症の増加

新潟県中越地震後にたこつぼ型心筋症が増加したという報告が、震災との関連を初めて明らかにしたものである。新潟県中越地震は2004年10月に新潟県中越地方を震源として発生した、マグニチュード6.8の大規模な地震である。この地震の後、たこつぼ型心筋症は前年と比し有意に増加した¹⁹⁾。震災後1カ月間に、震源に近い地域で16例のたこつぼ型心筋症の発症を認め、震災前と比較すると約24倍の発症率となっていた²⁰⁾。また、

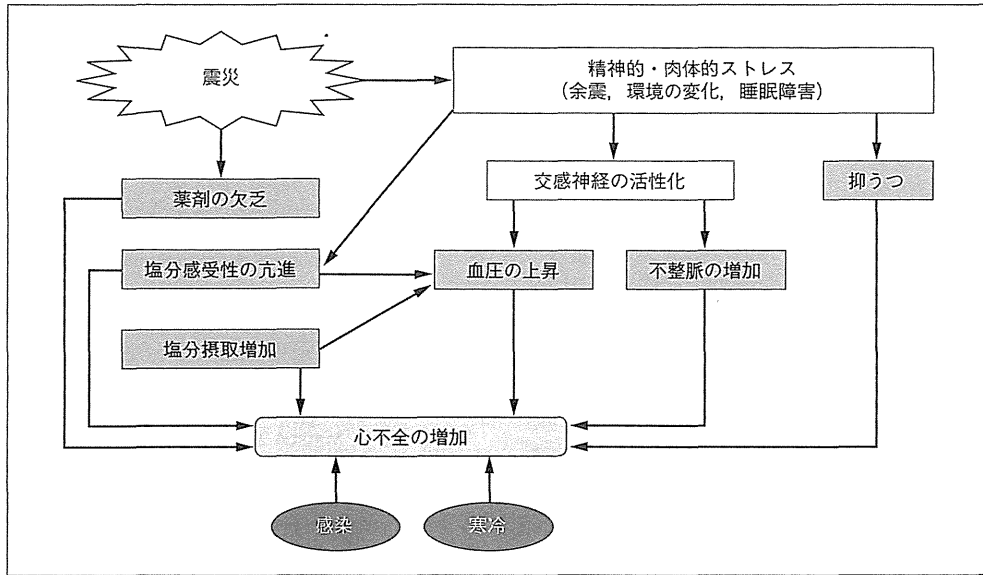


図5 震災時の心不全増加の機序

震災は、精神的・肉体的ストレスを介し、交感神経を活性化し、血圧を上昇させ、また、不整脈を増加させる。一方で、PTSDや抑うつ状態を惹起することも知られており、前述の因子とともに心不全増悪に寄与したと考えられる。また、薬剤の欠乏、保存食の摂取増加に伴う塩分摂取過多、発災時の低温環境や感染症の増加も心不全発症に影響した可能性がある。

たこつぼ型心筋症は、一般的に予後良好な疾患であると考えられているが、致死性不整脈の合併も報告されており、突然死の原因となる可能性も否定できない。当科の検討でも、震災後に心肺停止患者の搬送件数が増加したという結果が得られており、たこつぼ型心筋症と突然死の関係については、今後さらに検討が必要と考えられる。

1. たこつぼ型心筋症増加の機序

たこつぼ型心筋症の発症機序には、いくつかの仮説が提唱されており、未だ結論は出ていないのが現状である。しかし、突発する精神的ストレスに晒された後に発症するケースも多く報告されており、stress induced cardiomyopathyと呼ばれることもある。Wittsteinらは、精神的ストレスをきっかけに発症したたこつぼ型心筋症の19例について、血中カテコラミン濃度の検討を行った。Killip3の比較的重症な7例の心筋梗塞症例と比較しても、たこつぼ型心筋症患者ではアドレナリン、ノルアドレナリン、ドパミンのすべてが高値を示し、その発症にカテコラミンが関与している可能性が示唆された²¹⁾。前述のように、震災

後には、一過性の交感神経の活性が生じることが報告されており⁹⁾、交感神経の活性化によってもたらされる血中カテコラミン濃度の上昇が、震災後のたこつぼ型心筋症発症に影響を与えている可能性がある。

また、たこつぼ型心筋症の発症に冠動脈攣縮が関与するという報告もあり、多枝の冠動脈攣縮が生じた結果、心尖部の心筋がstunningを生じるという機序が推定されている。実際、精神的ストレス下では冠攣縮が生じやすくなるという報告もあり²²⁾、震災が精神的ストレスを介して冠攣縮を増悪させる可能性がある。しかしながら、たこつぼ型心筋症を発症した患者で冠攣縮が誘発される症例は一部であり、阿部らは精神的ストレスを契機に発症したたこつぼ型心筋症を対象に冠動脈攣縮の誘発試験を行い、対象症例7例の内、1例のみで冠攣縮が誘発されたと報告している²³⁾。

2. まとめ

本震災後に被災者のストレス強度について検討した研究は、未だ発表されていないが、地震、津波、環境の変化などによる身体的、精神的ストレ

スは計り知れないものであったと推定され、たこつぼ型心筋症の発症リスクになったと考えられる。今後の発表に注目したい。

文 献

- 1) 東北電力ホームページ. <http://www.tohoku-epco.co.jp>
- 2) 厚生労働省ホームページ. <http://www.mhlw.go.jp>
- 3) 日本ガス協会ホームページ. <http://www.gas.or.jp/main.html>
- 4) Shimokawa H, Aoki T, Fukumoto Y: The East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases. *Circ J* 76:I-542, 2012
- 5) Nakano M, Kondo M, Wakayama Y, et al: Increased incidence of tachyarrhythmias and heart failure hospitalization in patients with implanted cardiac devices after the great East Japan earthquake disaster. *Circ J* 76:1283-1285, 2012
- 6) 宮城県ホームページ. <http://www.pref.miyagi.jp>
- 7) Hashmi S, Petraro P, Rizzo T, et al: Symptoms of anxiety, depression, and posttraumatic stress among survivors of the 2005 pakistani earthquake. *Disaster Med Public Health Prep* 5:293-299, 2011
- 8) Jiang W, Kuchibhatla M, Cuffe MS, et al: Prognostic value of anxiety and depression in patients with chronic heart failure. *Circulation* 110:3452-3456, 2004
- 9) Huang JL, Chiou CW, Ting CT, et al: Sudden changes in heart rate variability during the 1999 Taiwan earthquake. *Am J Cardiol* 87:245-248, 2001
- 10) Tucker P, Pfefferbaum B, Jeon-Slaughter H, et al: Emotional stress and heart rate variability measures associated with cardiovascular risk in relocated Katrina survivors. *Psychosom Med* 74:160-168, 2012
- 11) Takakura R, Himeno S, Kanayama Y, et al: Follow-up after the Hanshin-Awaji earthquake: diverse influences on pneumonia, bronchial asthma, peptic ulcer and diabetes mellitus. *Intern Med* 36:87-91, 1997
- 12) Inoue Y, Fujino Y, Onodera M, et al: Tsunami lung. *J Anesth* 26:246-249, 2011
- 13) Suzuki M, Uwano C, Ohru T, et al: Shelter-acquired pneumonia after a catastrophic earthquake in Japan. *J Am Geriatr Soc* 59:1968-1970, 2011
- 14) Sawai A, Ohshige K, Yamasue K, et al: Influence of mental stress on cardiovascular function as evaluated by changes in energy expenditure. *Hypertens Res* 30:1019-1027, 2007
- 15) Mu S, Shimosawa T, Ogura S, et al: Epigenetic modulation of the renal β -adrenergic-WNK4 pathway in salt-sensitive hypertension. *Nat Med* 17:573-580, 2011
- 16) Azuma T, Seki N, Tanabe N, et al: Prolonged effects of participation in disaster relief operations after the Mid-Niigata earthquake on increased cardiovascular risk among local governmental staff. *J Hypertens* 28:695-702, 2010
- 17) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al: Earthquake-induced potentiation of acute risk factors in hypertensive elderly patients: possible triggering of cardiovascular events after a major earthquake. *J Am Coll Cardiol* 29:926-933, 1997
- 18) Satoh M, Kikuya M, Ohkubo T, Imai Y: Acute and subacute effects of the great East Japan earthquake on home blood pressure values. *Hypertension* 58:e193-194, 2011
- 19) Watanabe H, Kodama M, Okura Y, et al: Impact of earthquakes on Takotsubo cardiomyopathy. *JAMA* 294:305-307, 2005
- 20) Sato M, Fujita S, Saito A, et al. Increased incidence of transient left ventricular apical ballooning (so-called 'Takotsubo' cardiomyopathy) after the mid-Niigata Prefecture earthquake. *Circ J* 70:947-953, 2006
- 21) Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al: Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 352:539-548, 2005
- 22) Yoshida K, Utsunomiya T, Morooka T, et al: Mental stress test is an effective inducer of vasospastic angina pectoris: comparison with cold pressor, hyperventilation and master two-step exercise test. *Int J Cardiol* 70:155-163, 1999
- 23) Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, et al: Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol* 41:737-742, 2003

炎症と免疫

別刷

発行：株式会社 先端医学社

〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町 2-17-8 KDX浜町ビル

Rho キナーゼ経路の重要性

福本義弘*

肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) の成因には器質的肺動脈病変および肺動脈攣縮が大きく関与しており, 進行性の肺血管抵抗上昇および肺動脈圧上昇が特徴で, 近年さまざまな薬剤が開発され治療オプションが増えてきたものの, いまだにきわめて予後不良な疾患ある。その一方で, われわれを含めたこれまでの一連の研究により, Rho キナーゼ阻害薬であるファスジル塩酸塩水和物が, PAH の動物モデルに対しても, 臨床研究においても, 急性投与することで PAH 患者の肺血管抵抗を有意に減少させることを示した。さらに最近, PAH 患者の末梢血白血球および肺組織において Rho キナーゼ活性が亢進している直接的な証拠を得た。現在, Rho キナーゼ阻害薬の臨床応用が待たれている。

はじめに

肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) の成因には器質的肺動脈病変および肺動脈攣縮が大きく関与しており, 近年さまざまな薬剤が開発され治療オプションが増えてきたものの, 進行性の肺血管抵抗上昇および肺動脈圧上昇が特徴で, いまだにきわめて予後不良な疾患である。その一方で, われわれを含めたこれまでの一連の研究により, Rho キナーゼ阻害薬であるファスジル塩酸塩水和物 (以下ファスジル) が, 冠攣縮性狭心症や高血圧における血管過収縮抑制作用を示すこと, さらに, PAH の動物モデルに対して有効であることが明らかとなった。また, 臨

床研究においても, ファスジルの急性投与が PAH 患者の肺血管抵抗を有意に減少させることを示し, さらに最近, PAH 患者の末梢血白血球および肺組織において Rho キナーゼ活性が亢進している直接的な証拠を得ることができた。現在, PAH 患者における経口 Rho キナーゼ阻害薬の臨床的検討をおこなっているところである。著者らはこれまで, Rho キナーゼ阻害薬であるファスジルを用いた研究をおこなってきており, 本稿では, Rho キナーゼが関与する生理機能や病態生理学的意義および Rho キナーゼ阻害薬 (ファスジル) の将来展望について概説する。

1. 細胞内機構における Rho キナーゼの役割

Rho キナーゼは¹⁾, 1990 年代半ばのほぼ同時期に, 2つの日本の研究グループと1つのシンガポールのグループから, 低分子量グアノシン三リン酸 (GTP) 結合蛋白質 Rho の標的蛋白質として同定された細胞内セリンスレオニンリン酸化酵素であり, 収縮, 増殖, 遊走, 遺伝子発現誘導など

[キーワード]
肺動脈性肺高血圧症
Rho キナーゼ発現
Rho キナーゼ活性
肺動脈攣縮

*FUKUMOTO Yoshihiro/東北大学大学院医学系研究科循環器内科学

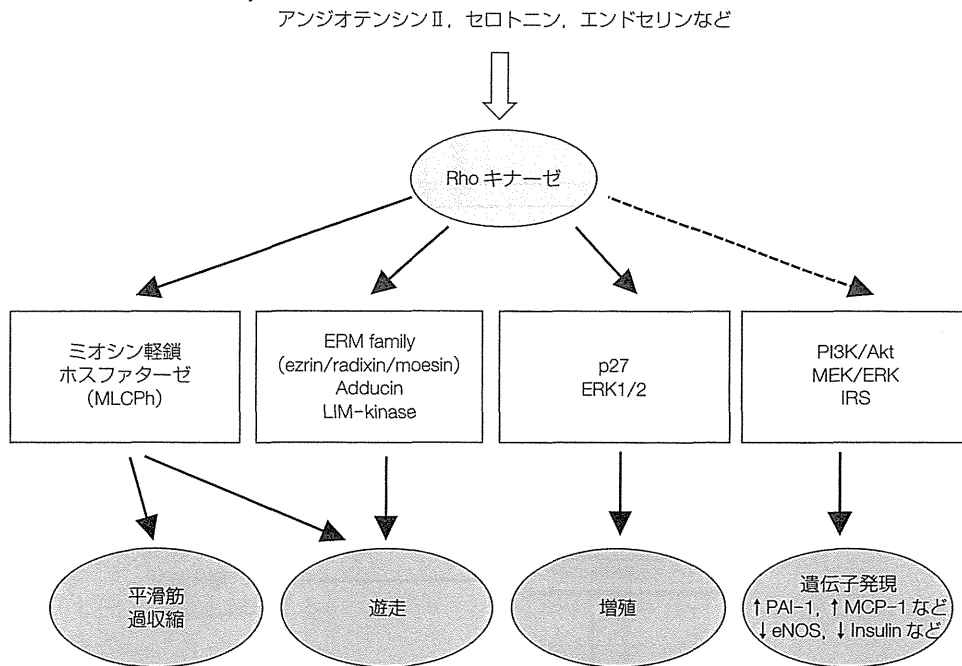


図 1. Rho キナーゼの生理機能 (Tawara S *et al*, 2007¹⁴⁾より引用)

Rho キナーゼは、収縮、増殖、遊走、遺伝子発現誘導など細胞のさまざまな生理機能に関与している。

細胞の生理機能に深く関与していることが明らかとなっている^{2)~4)}(図 1)。このことは、さまざまなアゴニスト刺激が Rho キナーゼを介してその作用を発現していることを示唆する。今日までの研究により、アンジオテンシンⅡ、セロトニン、トロンビン、エンドセリン、ノルエピネフリン、血小板由来増殖因子 (platelet-derived growth factor: PDGF)、一部の P2Y 受容体を介した細胞外ヌクレオチド、ウロテンシンⅡなどが Rho キナーゼを介して作用を発現することが知られている。

血管平滑筋のおもな生理機能である収縮弛緩は、交感神経や血管作動物質の刺激に反応して惹起される。この血管平滑筋の機能により生体は血管径を変化させることで血圧や臓器への血液の分配などの循環調節をおこなっている。血管平滑筋における収縮弛緩制御は、ミオシン軽鎖キナーゼ (myosin light chain kinase: MLCK) 活性とミオシン軽鎖ホスファターゼ (MLCPh) 活性のバランス

により決定されるミオシン軽鎖 (MLC) のリン酸化が中心的役割を果たしている^{2)~5)}(図 2)。

血管平滑筋細胞は、アンジオテンシンⅡなどの収縮性血管作動物質の刺激に反応して、細胞内の G 蛋白に共役したホスホリパーゼ C (PLC) の作用により、イノシトール 3 リン酸 (IP₃) を生成する。IP₃ は細胞内の Ca²⁺ 貯蔵部位 (筋小胞体) 上の Ca²⁺ チャネルを開口することにより Ca²⁺ 放出を惹起し、細胞内の Ca²⁺ 濃度を上昇させる。また細胞膜にも Ca²⁺ チャネルが存在し、さまざまな刺激に反応してチャネルが開口し、細胞外からの Ca²⁺ 流入が引き起こされる。筋小胞体からの放出、および細胞外からの流入により上昇した細胞内 Ca²⁺ は、カルモジュリンと結合して Ca²⁺/カルモジュリン複合体を形成し、MLCK の触媒サブユニットに結合して MLCK を不活性型から活性型に変換する。活性型 MLCK が MLC をリン酸化すると、ミオシン頭部に存在する Mg²⁺-ATPase

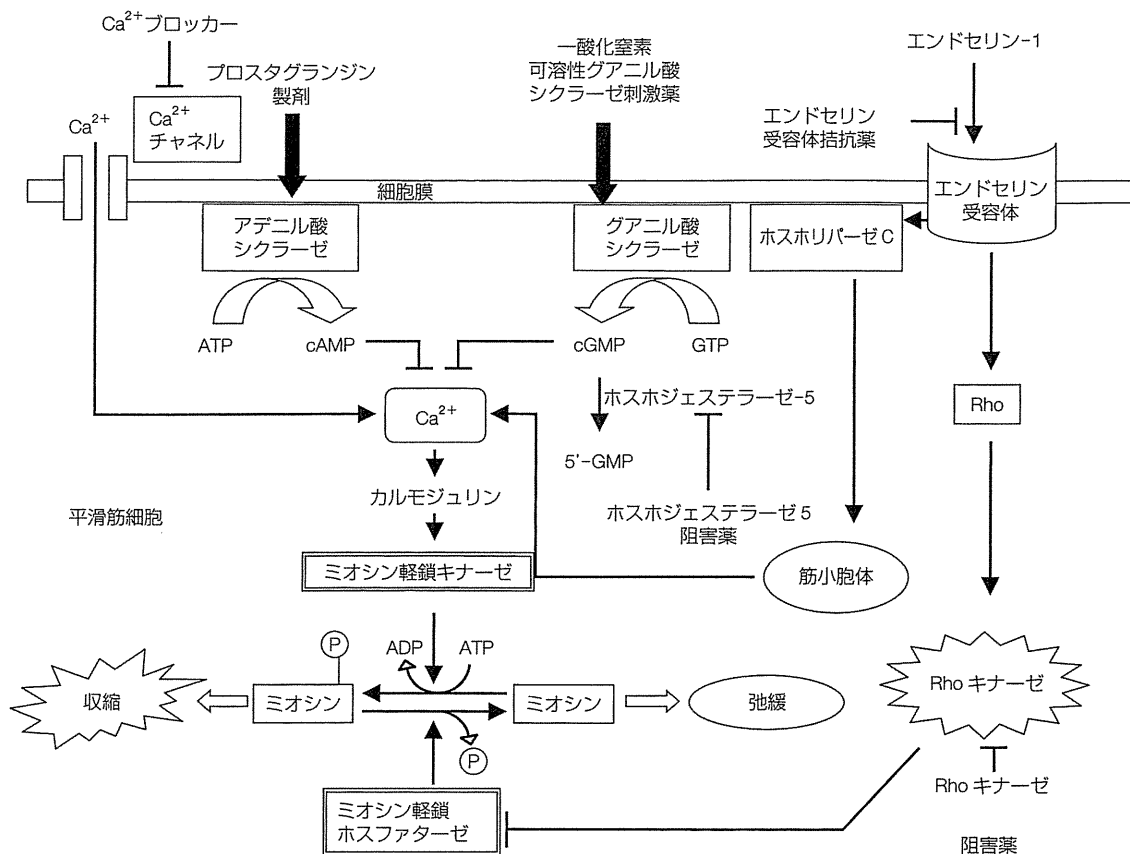


図 2. 血管平滑筋収縮の細胞内機構 (Shimokawa H *et al.* 2005³⁾より引用)

Rho キナーゼは、細胞内 Ca^{2+} 濃度非依存的に血管平滑筋の収縮弛緩を制御する。すなわち、収縮性血管作動物質の刺激により低分子量 G 蛋白質である Rho が活性化され、その標的蛋白の 1 つである Rho キナーゼが活性化される。活性化された Rho キナーゼは、MLCPh の MBS をリン酸化することによりその活性を阻害し、MLCK/MLCPh 活性のバランスが崩れ、MLC のリン酸化が上昇することで血管平滑筋は収縮する。

のアクチンによる活性化が引き起こされ、血管平滑筋は収縮する。その後、細胞内 Ca^{2+} 濃度が低下すると、 Ca^{2+} はカルモジュリンから解離して MLCK は不活性化される。その結果、MLCPh が優位になり、MLC は脱リン酸化されて血管平滑筋は弛緩する (図 2)。

一方、Rho キナーゼは、細胞内 Ca^{2+} 濃度非依存的に血管平滑筋の収縮弛緩を制御することが知られている。すなわち、収縮性血管作動物質の刺激により、G 蛋白に共役した受容体を介して低分子量 G 蛋白質である Rho が活性化され、その標的蛋白の 1 つである Rho キナーゼが活性化される。

活性化された Rho キナーゼは、MLCPh のミオシン結合サブユニット (myosin-binding subunit: MBS) をリン酸化することによりその活性を阻害する。その結果、MLCK/MLCPh 活性のバランスが崩れ、MLC のリン酸化が上昇することで血管平滑筋は収縮する (図 2)。

2. 肺高血圧症に対する新たな治療ターゲットとしての Rho キナーゼ

1) 基礎研究

われわれはモノクローリン誘発性ラット肺高血圧モデル (MCT モデル) において⁶⁾、モノクローリ

ン投与時にファスジルの経口投与を開始する(予防プロトコル)と、生存率が著明に改善することを明らかにした。ついで、MCTモデルにおいて、PAHを発症させた後にファスジル投与を開始(治療プロトコル)しても、生存率が有意に改善することを示した。MCTモデルの肺動脈ではRhoキナーゼの活性が亢進しており、内皮機能の低下、血管平滑筋の過収縮がみられることを示した。また組織学的検討ではMCTモデルで認められる肺動脈の中膜肥厚、微小肺動脈の筋性化がいずれもファスジル投与により抑制された。さらに、われわれは低酸素誘発性PAHマウスにおいても⁷⁾、ファスジル経口投与が有効であることを示した。また、種々のPAHモデルにおいて、ファスジルまたはY-27632を急性吸入投与することにより、

肺動脈圧が低下することも報告されている⁸⁾。

2) 臨床研究

一方、臨床的検討として、酸素、一酸化窒素、カルシウム拮抗薬の急性投与に抵抗性を示した重症PAH患者において、ファスジルの点滴が肺血管抵抗を有意に低下させたことを報告した⁹⁾。また最近われわれはファスジル吸入が肺動脈圧を低下させる急性効果も報告した¹⁰⁾。これらの結果から、PAHの成因(内皮細胞障害、肺動脈病変形成、肺動脈持続的過収縮)にRhoキナーゼが深く関与している可能性が示唆されていたが、最近われわれはPAH患者における、全身性もしくは局所的なRhoキナーゼ活性を検討した¹¹⁾。まずPAH患者および健常者の末梢血由来多型核白血球におけ

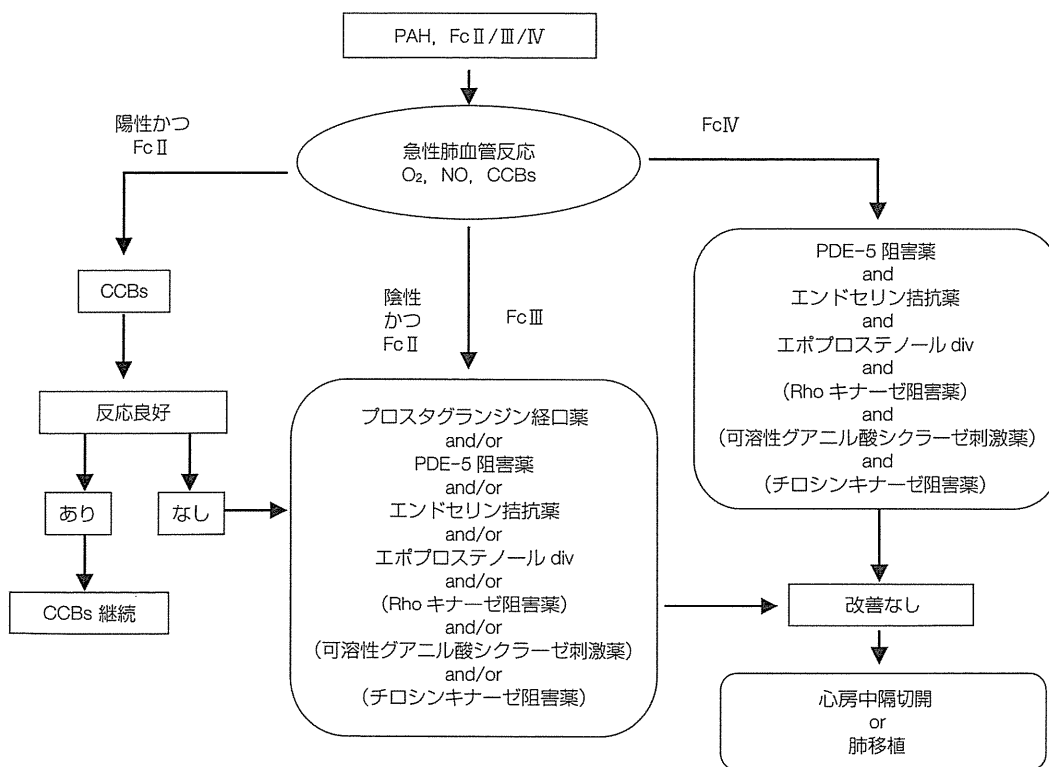


図 3. PAH の治療アルゴリズム (Fukumoto Y *et al*, 2011¹²⁾より引用)

現時点では、プロスタグランジン製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE5 阻害薬で加療しているが、Rho キナーゼ阻害薬の有効性が示されれば、重要な治療オプションとなりうる。

る Rho キナーゼ活性の検討をおこなった。Western blot 法により Rho キナーゼの基質である MBS のリン酸化体および総 MBS の比 (Rho キナーゼ活性) が、PAH 患者の末梢血由来多型核白血球では健常者に比し、有意に亢進していることを認めた。つぎに、肺移植を受ける PAH 患者の肺組織およびコントロール (肺がん患者) の正常肺組織に対し、Rho キナーゼ発現および活性を免疫組織染色法および摘出血管にて検討をおこなったところ、免疫組織学的に Rho キナーゼの発現および活性が、PAH 患者ではコントロールとくらべて有意に亢進していることが認められた。さらに PAH 患者の摘出肺動脈において、内皮依存的弛緩反応低下およびセロトニンに対する過収縮を認め、この平滑筋過収縮は Rho キナーゼ阻害薬によって抑制された。これらのデータから、はじめて PAH 患者における Rho キナーゼ活性の亢進が証明され、PAH の発症、進展における Rho キナーゼ経路の関与が示された¹¹⁾。

3) 新しい PAH の治療アルゴリズム

PAH の治療アルゴリズムを図 3 に示す¹²⁾。カルシウム拮抗薬に関しては、反応例では予後がよいと報告されているが、有効例が少ないのが現状である。現在わが国で使用されているプロスタグランジン製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ (PDE)5 阻害薬に加え、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬・チロシンキナーゼ阻害薬なども開発されてきている。PAH に対する治療は単剤より複数のコンビネーションがよりよいとも報告されており、なるべく多くの薬剤の投与が望ましい¹³⁾。Rho キナーゼ阻害薬も開発が進んでおり、新たな治療ターゲットの開発が望まれている¹²⁾。

おわりに

本稿では、Rho キナーゼの基礎的知見と PAH における Rho キナーゼ薬の将来性について、こ

れまでに得られてきた知見を中心に解説した。しかしながら、PAH の発症メカニズムは非常に複雑であり、Rho キナーゼ経路の役割に関しても、まだ明らかにすべき点は多い。現在われわれは図 3 に示すようなアルゴリズムで PAH の治療をおこなっているが¹²⁾、今後 Rho キナーゼ阻害薬を含めた新しい薬剤の有効性が示されれば、非常に重要な併用療法オプションになると期待される。現在は、臨床で長期投与可能な経口 Rho キナーゼ阻害薬が開発中であり、今後の展開が期待される。

参考文献

- 1) Ishizaki T *et al* : The small GTP-binding protein Rho binds to and activates a 160 kDa Ser/Thr protein kinase homologous to myotonic dystrophy kinase. *Embo J* 15 : 1885-1893, 1996
- 2) Shimokawa H : Cellular and molecular mechanisms of coronary artery spasm : lessons from animal models. *Jpn Circ J* 64 : 1-12, 2000
- 3) Shimokawa H *et al* : Rho-kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25 : 1767-1775, 2005
- 4) Shimokawa H : Rho-kinase as a novel therapeutic target in treatment of cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 39 : 319-327, 2002
- 5) Fukumoto Y *et al* : Recent progress in the treatment of pulmonary arterial hypertension : Expectation for Rho-kinase inhibitors. *Tohoku J Exp Med* 211 : 309-320, 2007
- 6) Abe K *et al* : Long-term treatment with a Rho-kinase inhibitor improves monocrotaline-induced fatal pulmonary hypertension in rats. *Circ Res* 94 : 385-393, 2004
- 7) Abe K *et al* : Long-term inhibition of Rho-kinase ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 48 : 280-285, 2006
- 8) Nagaoka T *et al* : Inhaled Rho kinase inhibitors are potent and selective vasodilators in rat pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 171 : 494-499, 2005
- 9) Fukumoto Y *et al* : Acute vasodilator effects of a

- Rho-kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonary hypertension. *Heart* 91 : 391-392, 2005
- 10) Fujita H *et al* : Acute vasodilator effects of inhaled fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart Vessels* 25 : 144-149, 2010
- 11) Do e Z *et al* : Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 73 : 1731-1739, 2009
- 12) Fukumoto Y *et al* : Recent progress in the management of pulmonary hypertension. *Circ J* 75 : 1801-1810, 2011
- 13) Miura Y *et al* : Identification of new prognostic factors of pulmonary hypertension. *Circ J* 74 : 1965-1971, 2010
- 14) Tawara S *et al* : Progress of the study of Rho-kinase and future perspective of the inhibitor. *Yakugaku Zasshi* 127 : 501-514, 2007

●特集／新しい心不全治療薬

2. グアニル酸シクラーゼ刺激薬

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学

福本 義弘

Guanylate Cyclase Enhancer

Yoshihiro FUKUMOTO

Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine
1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan

Post-capillary pulmonary hypertension (pc-PH) is defined as mean pulmonary arterial pressure ≥ 25 mmHg and mean pulmonary capillary wedge pressure > 15 mmHg, and is classified into 2 types depending on the status of pulmonary vascular resistance (PVR) or trans-pulmonary pressure gradient (TPG): reactive pc-PH with elevated PVR (> 2.5 WU) and/or TPG (> 12 mmHg), and passive pc-PH with normal PVR (≤ 2.5 WU) and TPG (≤ 12 mmHg). The pathogenesis of passive pc-PH is a simple backward transmission of elevated left atrial pressure, whereas reactive pc-PH is caused by functional and/or structural changes of pulmonary arteries as a result of chronic elevation of pulmonary venous pressure. Indeed, a high prevalence of pc-PH has been reported in patients with advanced systolic heart failure, diastolic heart failure, valvular heart diseases including mitral valve disease, and advanced heart failure referred for heart transplantation. Especially, reactive pc-PH is a significant prognostic factor regardless of heart failure etiology (ischemic vs. non-ischemic) and left ventricular ejection fraction (reduced vs. preserved).

Future studies are required to clarify this issue and to develop a new therapeutic target for pc-PH. Riociguat is a novel, first-in-class oral drug that directly stimulates soluble guanylate cyclase, both independent of the endogenous vasodilator NO and synergistic with NO. Phase III clinical trials of riociguat evaluating the long-term safety and clinical effectiveness of the agent in pc-PH are on-going, which may demonstrate that riociguat is effective in patients with pc-PH.

(Jpn J Clin Pharmacol Ther 2012; 43(5): 311-315)

Key words : riociguat, pulmonary hypertension, structural pulmonary arterial lesions, pulmonary artery spasm

1. はじめに

慢性心不全は、虚血性心臓病・高血圧性心臓病・弁膜症・心筋症などのあらゆる心疾患の末期像である。慢性心不全には、左室収縮能が低下する「収縮不全による心不全 (HFrEF)」と、収縮機能は正常であっても心室への血液の流入が障害される拡張不全「収縮機能の保たれた心不全 (HFpEF)」があり、左心系心疾患による肺高血圧症の観点からは、その2つに加え、弁膜症の3種類に分類される。慢性心不全の予後は悪く、欧米やわが国の疫学研究から、5年生存率50~60%であることが明らかとなっている¹⁾。その予後規定因子は左室収縮能ではなく、左心系心疾患に伴う肺高血

圧症の有無であることが明らかとなってくる。これは、弁膜疾患や左室流入障害をきたす左心系心疾患²⁾ (Table 1) に起因する左房圧の上昇が肺循環へ受動伝播した結果生じる³⁾ (Fig. 1)。近年、左心系心疾患による肺高血圧が注目される理由として、①収縮不全患者の60%、拡張不全患者の70%、有症状の僧帽弁疾患のほぼ100%、有症状大動脈弁疾患の65%に合併し⁴⁾、肺高血圧症の原因疾患として最も頻度が高く、②右心不全への進展、死亡や心不全再入院、心移植後右心不全のリスク因子となり、③高齢化、生活習慣の欧米化に伴う心不全患者の急速な増加から、肺高血圧を合併した心不全患者の増加も予想されること、などが挙げられる。一方、病態の解明、診断基準やリスク分類、

治療エビデンスの確立は十分とは言えず、今後の課題である。本稿では、慢性心不全における肺循環の意義および新たな慢性心不全治療戦略としての肺血管拡張薬に関し、とくに新しい心不全治療薬として期待され

ているグアニル酸シクラーゼ刺激薬について概説する。

2. 左心系心疾患による肺高血圧症

1) 病態

左心系心疾患による肺高血圧症は、初期には上昇した左房圧が肺静脈圧の肺動脈へ受動的に伝播し生じる(受動的肺高血圧症, Fig. 1)³⁻⁵⁾。心不全の病態の進行に伴い、神経体液性因子の活性化、サイトカインの産生、低酸素、遺伝的要因などのストレスが血管内皮障害を惹起し、肺血管のリモデリングが出現・進行し、反応性肺高血圧症を来すと考えられている。肺血管リモデリングには、機能的過収縮と器質的血管病変からなるとされている。

機能的収縮には肺血管トーンスを決定する内皮依存性血管作動反応が重要であり、平滑筋の弛緩をもたらす一酸化窒素(NO)と、収縮・細胞増殖作用を有するエンドセリンの局所放出バランスにより決定される⁶⁾。器質的肺血管病変の病理学的所見としては、肺

Table 1 肺高血圧症をもたらす左心系心疾患

左室収縮障害
虚血性心筋症
特発性/家族性拡張型心筋症
左室拡張障害
高血圧
冠動脈疾患
肥大型心筋症
拘束型心筋症
収縮性心膜炎
弁膜症
僧帽弁狭窄症/僧帽弁閉鎖不全症
大動脈弁狭窄症/大動脈弁閉鎖不全症
左房粘液腫/血栓
三心房心

文献2より引用改変

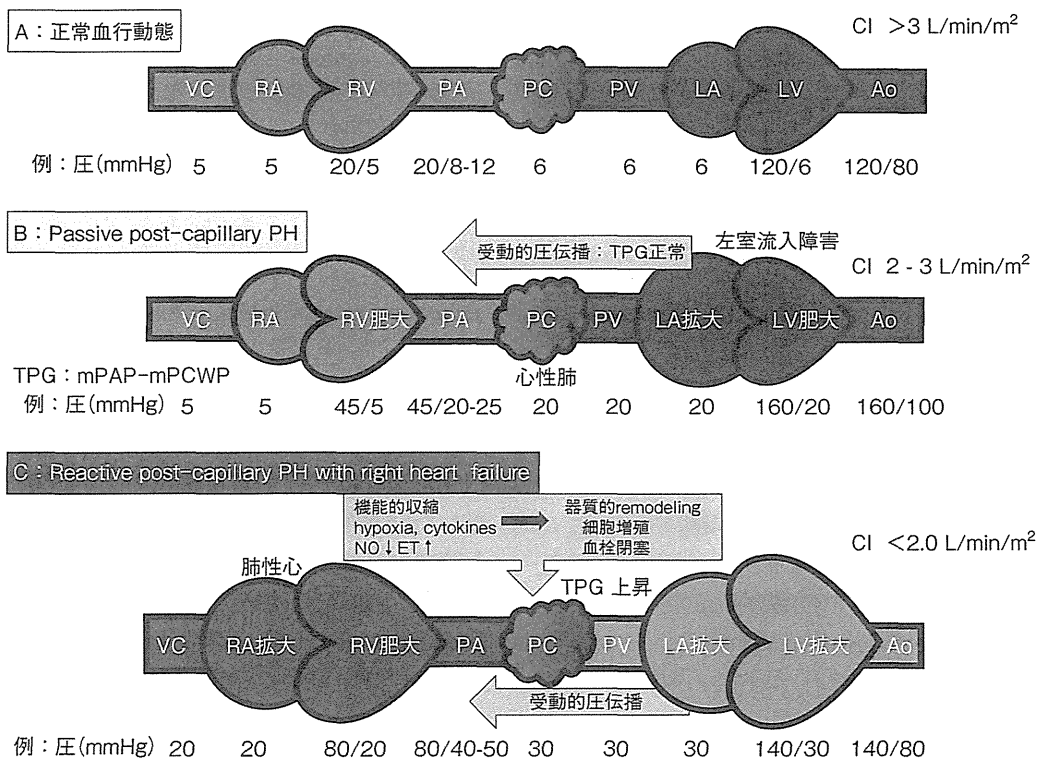


Fig. 1 左心系心疾患による肺高血圧症の病態

A: 正常範囲の心係数, 左房圧.

B: 左室流入障害による右心房圧の上昇と肺動脈圧への圧受動的伝播.

C: 受動的圧伝播に加え, 肺動脈の反応性収縮が加わり TPG が上昇する.

Ao: 大動脈, CI: 心係数, LA: 左心房, LV: 左心室, PA: 肺動脈, PC: 肺微小循環, PV: 肺静脈, RA: 右心房, RV: 右心室, TPG: 経肺圧較差, VC: 大静脈

(文献3より引用)