

○ 医療総合検索 ○ MT記事検索 ○ 添付文書 ○ 医療判例

検索



ようこそ 新藤 先生

- 会員情報変更
- ログアウト

- ホーム
- MT Pro記事
- Medical Tribune記事
- Q&Aコミュニティ
- 学会カレンダー
- 医療求人情報

- ホーム
- MT本紙記事
- M3613041

- ヘルプ
- 文字サイズ
 - 小
 - 中
 - 大

[2003年2月27日 (VOL.36 NO.13) p.04]

特別企画

高血圧の基礎と臨床をつなぐ—大学病院訪問シリーズ

18. 日本医療の伝統と歴史を担うトップランナーは分子生物学から 疫学研究まで幅広く対応

—東京大学大学院医学系研究科循環器内科学講座

さまざまな研究の業績とともに、あらゆる疾患治療のリーダー的役割を果たしている大学病院。

今回は、わが国で最も長い伝統を誇り、さまざまな分野での研究、教育に対して指導的立場を担う東京大学を訪問した。10の学部、14の大学院、12の研究所（先端科学技術研究センターを含む）を持つ同大学は、研究重視型大学として世界でも確固たるポジションを得ており、附属病院は先端的医療技術を創出する使命を帯び、特定機能病院として常に高度な先端医療に取り組んでいる。ここでは、永井良三教授率いる同大学大学院医学系研究科循環器内科学講座の沿革や最近の研究業績を紹介す

る。

また、高血圧領域で得られた知見がどのように臨床現場に生かされているのかを、高血圧治療薬バルサルタンを用いた症例を通して報告する。

教授インタビュー 講座の沿革と研究方針

学問研究の自由は学問的 真実の国民への還元が前提 分子生物学から疫学研究 まで幅広く対応

東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学講座教授 永井良三氏

東京大学内科学の各教室に置かれていた循環器グループは、臓器別教室・診療科編成への移行に伴い、1998年6月、初代教授・矢崎義雄氏のもと循環器内科学講座として新たなスタートを切った。

1999年4月、第二代教授に就任した永井良三氏は、この改革について「ナンバー一内科時代は、臨床・研究において、各循環器グループが互いに切磋琢磨して研鑽していましたが、教室の臨床の在り方はあくまでもgeneral physicianの育成を念頭に置いたものであり、高度に専門分化した臨床活動を開拓することは非常に困難なことでし永井良三氏」と話す。

2001年9月、全病床の4割を各科共通病床とする新病棟が竣工し、心臓外科との共通病床として6床のCCU、さらに15床の内科系高度集中治療室（HCU：High Care Unit）が開設されたことにより、救急医療を含めた循環器臨床の基盤が高度に整備された。これについて、永井氏は「都内に新たな循環器病センターが設けられたとお考えいただいてよいでしょう」と話す。既に現在、同科の入院患者数は年間1,000例、心臓カテーテル件数は1,200例を超えており、



「臨床医学は単に多数の症例を経験すればよいわけではなく、なんらかの新しい概念を生み出すことが必要です」（同氏）との認識のもと、全国約200施設と共同で虚血性心疾患症例約1万5,000例の治療法別の予後を3年間フォローアップするJapanese Coronary Artery（J-CAD）studyを開始している。「EBMの目指すところは、個々の患者さんに最善の医療を提供することであり、画一的な医療を行うことではありません」と語る永井氏は、EBMのより良き実践を支える3要件として、患者中心の臨床研究、患者の志向・人生観の重視、医師の経験を挙げている。

さまざまな分野での研究、教育に対して指導的立場を担う同大学において、2004年度からの独立行政法人化、卒後研修義務化など大変革の時代に臨む同氏の表情は厳しいが、医局員111人（内部72人、国外留学9人、国内外勤・留学30人）には常々、次のようなエールを送っているという。

「大学に籍を置く者は、学問研究の自由を与えられていますが、それは学問的真実を市民生活に反映させて初めて本来の在り方が成立するものです。大学における研究は、ややもすると病態解明を目指した基礎的研究が主体となりますが、それだけではなく低コスト、フリーアクセス、ハイクオリティーのすべてを満足させる、わが国独自の医療制度の模索という難問にも取り組んで欲しいと期待しています」

研究テーマと最新トピックス

心臓血管病の病態解明、治療法の開発に邁進

東京大学内科学各教室の循環器グループを統合・再編して発足した循環器内科学講座は現在、永井氏を中心に心臓血管病の病態解明、治療法の開発に邁進している。ここでは、Heme oxygenaseと虚血性心疾患、骨髄細胞と血管病、遺伝子変異マウスを用いた循環器疾患の病態解析を巡る諸研究の成果と展望を紹介する。

Heme oxygenase、COが動脈硬化の進展を阻止

同講座講師の大野実氏率いる研究グループは、Heme oxygenase (HO)、一酸化炭素 (CO) の生理的意義を明らかにすることで、虚血性心疾患の治療に結び付けようというテーマに取り組んでいる。

1987年の一酸化窒素 (NO) の発見は、ガス状物質のendogenousな生産が生命活動に非常に有用であるとの概念を提供したが、その当時から生体内で生成される別のガス分子の存在が知られていた。

それは、hemeの分解酵素であるHOにより產生されるCOであり、さらにHO自体もさまざまな血管障害因子に対する反応を減弱し、動脈硬化の進展を阻止する機能を持つ重要な酵素であると考えられている。

HOはhemeを分解し、COと抗酸化物質として働くビリルビリン、生体に有害な遊離鉄を生成するが、遊離鉄は素早くferritinにトラップされるという。この反応をつかさどる酵素にはHO-1, HO-2, HO-3の3種類があり、HO-1は種々の酸化ストレスに対するcytoprotectiveな機能を有することが明らかになっている。

最近、HO-1のヒトにおける遺伝子多型性の存在が報告され、HO-1遺伝子のプロモーター領域でGTの繰り返し (GT repeat) が長いほど、酸化ストレスに対するHO-1の反応が悪いことが明らかにされている。

大野氏らは、高脂血症や高血圧、スモーカーで狭心症の疑いがあつて心臓カテーテル検査を受けた症例を、冠動脈病変（75%以上の狭窄）の有無により2群に分け、遺伝子多型性の解析を行った。その結果、「冠動脈病変のない群にはGT repeatが27未満と短いものが有意に多く、GT repeatが長いほどHO-1の遺伝子活性が高いため、高脂血症やその他のリスクがあつても冠動脈硬化が起きにくいうことが示唆されました」という（図1）。ヒトにおける冠動脈硬化の抑制因子であることが考えられるHOの臨床応用が今後の展望になってくる。

一方、かつてCOはNOと同様に有害と考えられていたが、同氏はCOを0.1～0.05%程度の濃度で吸入するとNOと同等以上の心筋保護作用を示すのではないかと見ており、「少量のCOを用いた心筋保護という概念の確立に注目しています。同じ研究テーマに取り組んでいる米国のグループには負けられません」と話している。

血管病と骨髄細胞の関連を世界に先駆けて報告

動脈硬化、経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 後の再狭窄、移植後動脈硬化といった血管病変では、平滑筋細胞の増殖が認められるが、その詳細な機序は不明であり、有効な治療法は確立していない。

血管は、内腔を覆う1層の内皮とその周囲を覆う中膜から構成されている。従来、血管病変で認められる平滑筋細胞の増殖は、もともと中膜にあった平滑筋細胞が炎症をきっかけに形質変換し、内皮下に遊走して内腔側に蓄積されると考えられていた。

しかし、正常の血管を機械的に傷害すると、ほぼ100%平滑筋細胞からなる新生内膜が形成されるが、この病変形成の初期に中膜平滑筋細胞が内腔側に遊走する現象を捉えた報告はほとんどない。また、新生内膜の平滑筋細胞は、消化管や血管中膜のそれとは遺伝子パターンが著しく異なり、むしろ炎症細胞に酷似している。

佐田政隆氏は、こうしたことから「内膜の平滑筋細胞は中膜平滑筋細胞が脱分化したものではなく、白血球が傷害血管に付着したのち、機械的な刺激や液性因子に応答して平滑筋細胞様に分化することもあるのではないかと仮説を立てました」と言う。

佐田氏らは、種々の動脈硬化モデルを用いて検討した結果、骨髄細胞が流血中に前駆細胞として動員されたのちに傷害血管に定着し、平滑筋もしくは内皮細胞に分化して増殖することで、血管のリモデリングに関与することを世界に先駆けて報告した（図2）。

意義深いこの研究の今後の方向性について、佐田氏は「骨髄由來の血管前駆細胞を標的に新たな治療法が開発されることが期待される一方、骨髄幹細胞から平滑筋細胞や内皮細胞を分化させることにより、生体になじみやすいバイオ人工血管を創生することも可能と考えられます」と語っている。

遺伝子改変マウスで循環器疾患の病態生理を解明



大野 実氏

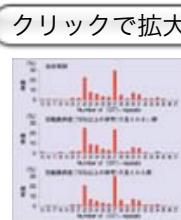


図1

クリックで拡大



佐田政隆氏

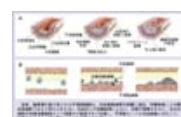


図2

クリックで拡大

新藤隆行氏らの研究グループは、種々の遺伝子改変マウスを用いて循環器疾患の病態生理の解明に取り組んでおり、新規の治療法開発への懸け橋となる成果も多く発表している。

その1つが、同氏らが分離同定した転写因子KLF5/BTEB2をノックアウトしたマウスを用い、KLF5/BTEB2が実際に生体において、心血管系リモデリングや臓器線維化にかかわることを明らかにした研究である。

正常血管の分化型平滑筋細胞は収縮に特化した機能を示すが、血管傷害などのストレスに応答して分化型から脱分化型へと形質転換し、この脱分化した平滑筋細胞が心血管リモデリングに重要な役割を示すことが知られている。

新藤氏らがKLF5/BTEB2のノックアウトマウスを用いて検討したところ、動脈硬化やアンジオテンシンII(AII)による心肥大と線維化が減弱し、血小板由来増殖因子PDGFの発現が減少していた。

こうしたことなどから、心血管リモデリングにはAII→KLF5/BTEB2→PDGFという軸が重要と考えられ、同氏らは合成レチノイン酸受容体リガンドのAm80とLE135によりKLF5/BTEB2の転写活性を変化させることを見出している。

一方、同氏らは血管作動性ペプチドであるアドレノメデュリン(AM)、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)、エンドセリン、さらに新規のメタロプロテアーゼであるADAM-TS1についても、遺伝子改変マウスを用いて解析を進めているという。

同氏は「このような発生学的手法を用いることで、初めてAMが血管拡張物質であると同時に血管の発生・分化に深くかかわること、CGRPが交感神経機能調節に重要な役割を担うこと、ADAM-TS1が血管新生の抑制物質であることなどが明らかになりました」と話している。



新藤隆行氏

高血圧治療における方向性とARBの位置付け バルサルタンの臨床成績

蓄積されるエビデンス、今後のARBの有用性と可能性におおいに期待

東京大学循環器内科は現在、年間入院患者数約1,000例、心臓カテーテル検査約1,200例の実績を上げ、日増しに首都圏における循環器病センターとしての期待が高まっている。そうしたなか、高血圧治療の方向性について、永井氏は「ARBは降圧効果も期待でき、副作用も少なく、使いやすい薬剤であると言えます」と評価したうえで、「ARBのエビデンスはおもに欧米で行われた大規模臨床試験により示されたものであり、今後は日本人に対する臓器保護効果、長期予後の改善効果などを吟味していく必要があるでしょう」と指摘した。

同講座講師の平田恭信氏は「ARBは降圧薬としてさまざまな病態の患者さんに投与しやすいと思いますが、特に心肥大、虚血性心疾患、腎障害、糖尿病の発症リスクの高い人にはあらかじめ基礎薬として投与しておくことが望ましいと考えます。そのうえで、降圧不十分な場合は利尿薬やCa拮抗薬で十分な降圧を図ることが重要です」と評価している。

また、大野氏も「ARBはACE阻害薬による空咳のような副作用がなく、ガイドラインに示された『緩やかな降圧』という勧告にも沿った作用が期待できますし、臓器保護のエビデンスもありますので、使いやすい薬剤だと思います」と語る。

新藤氏は、現在のARBにおける薬剤選択について「ACE阻害薬に勝るエビデンスを持っているのはバルサルタンだけですので、その意味では信頼性は最も高いと言えます。また、バルサルタンはAT₁受容体に対する選択性が非常に高いので、AT₁受容体が深くかかわる心肥大、線維化、動脈硬化などの抑制にもより期待が持てます」と話す。



平田恭信氏

Valsartan Reality —バルサルタンにより降圧を得た症例

症例1：バルサルタン80mgにより 良好的な血圧コントロールが得られた 冠動脈バイパス術後の症例

同講座の今井靖氏はCa拮抗薬の投与を受けていた88歳の男性に対し、ARB・バルサルタンを40mg、80mgと增量し、良好な血圧コントロールが得られた症例を呈示した。

クリックで拡大

本症例は1987年ごろより労作性狭心症があり、Ca拮抗薬、硝酸薬投与により経過観察されていた。1997年、S状結腸の大腸癌重症の診断を受け、術前

に虚血性心疾患の精査目的に心臓カテーテル検査を施行、3枝病変であったことから、冠動脈バイパス術を先に行い、引き続きS状結腸切除術を施行した。

術後経過は良好であり、血圧に関してもジルチアゼム90mgにて130～140/70～80mmHgに良好にコントロールされていた。しかし2002年8月ごろより血圧上昇傾向が認められ、バルサルタン40mg投与を開始、さらに2002年11月には80mgまで增量したところ、血圧も138/72mmHgと良好な血圧コントロールが得られている。

本症例におけるバルサルタンの降圧効果について、今井氏は「バルサルタンは心疾患合併症例においてもその十分な降圧効果と心保護作用から第一選択薬として使用すべき薬剤と言えます」とコメントしている。

症例2：バルサルタン160mgへの增量で 血圧を良好にコントロールした1例

次に今井氏は、高血圧治療中ARB・バルサルタンの增量により副作用が改善し、良好な血圧コントロールを得た症例を呈示した。

本症例は41歳の男性で、2002年2月に胸の違和感を訴えて同科を受診し、Ca拮抗薬、β遮断薬、バルサルタン80mg/日を処方した。

しかし、同年5月、インポテンツの副作用のためβ遮断薬を中止し、Ca拮抗薬徐放剤を投与した。1か月後の6月の受診時に血圧が156/99mmHgに上升していたため、この時点でバルサルタンを120mgへ增量したが、さらに8月にはバルサルタンを160mgに增量するとともに徐放剤を減量した。

その結果、インポテンツの訴えも消失し、現在まで特に副作用を自覚することなく、120/70mmHg台の安定した血圧コントロールが得られている。なお、初診時に1.8mg/dLであったクレアチニン値は2002年10月7日も1.8mg/dLと変化が見られなかった。

本症例について、今井氏は「β遮断薬中止のみでは改善しなかったEDがバルサルタン投与による内皮機能改善を介して改善した可能性が考えられるとともに腎症の進行もバルサルタン投与により抑制できています」と話した。

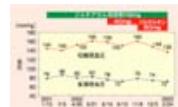


図1



図2

本ページはノバルティス ファーマ株式会社の提供です

[検索結果に戻る](#)

[TOPページに戻る](#)

[前のページに戻る](#)

[このページの先頭に戻る](#)





新着掲載記事

- [リラグルチドの便益とリスクを米FDAがレビュー \(2/18\)](#)
- [千葉大・山本氏らがセコムと死亡時画像病理診断サービスで業務提携 \(2/18\)](#)
- [崖っぷちERドクターの「2つの目」<16>ERと漢方 \(2/18\)](#)
- [料理人は気を付けよう！ 高温油の調理による煙でナフタレン類 \(2/18\)](#)
- [臨床研修制度激変緩和 基幹型指定は2012年度研修まで延長 \(2/18\)](#)

[もっと見る](#)



前回のアクセスランキング

【2月5日～11日掲載分】

- [もはや脂質異常症治療薬の枠を超えた？！LDL-C正常範囲のハイリスク患者にも](#)
- [どんな患者に厳格血糖管理をすると死亡率が上昇しやすいか](#)
- [佐藤優氏、在ソ連外交官時代の経験踏まえ日医外交に指南](#)
- [日本人の有病率3%、レストレスレッグス症候群の診断方法とは](#)
- [エストロゲン単独HRTで喘息発症リスクが増加](#)

[月別ランキングを見る](#)



- [本サイトのご利用について](#)
- [お問い合わせ](#)
- [プライバシーについて](#)
- [会社概要](#)
- [インプレスグループサイト](#)
- [インプレスグループTop](#)



impress