

## 血管不全における血管周囲脂肪組織の役割

佐田政隆

徳島大学医歯薬学研究部 循環器内科学分野

我々は、モデル動物や、手術中に得られたサンプルを用いて、血管不全の病態における血管周囲脂肪組織の役割を検討している。

肥満によって血管周囲脂肪組織への炎症細胞浸潤が増加し、炎症性サイトカインの発現が亢進し、アディポネクチンの発現が低下した。このような血管周囲脂肪組織の性状変化は、ワイヤー傷害後の血管病変形成の増悪を伴った。また、痩せたマウスの皮下脂肪移植では病変形成が抑制され、肥満マウスの内臓脂肪移植では病変形成が促進した。

冠動脈疾患患者では非冠動脈疾患患者と比較して、心外膜脂肪の蓄積が増加しており、各種サイトカインの発現や炎症細胞浸潤が増強していた。

本講演では、血管、特に冠動脈周囲に豊富に存在する脂肪組織がアディポサイトカインの分泌を通して、血管の慢性炎症、血管不全、動脈硬化に深く関与しているという私たちの最近の研究成果を紹介したい。

## 頸動脈エコーを臨床にどう活かすか？

松尾 汎

医療法人松尾クリニック

生活習慣に影響を受けることから「生活習慣病」と称されるようになった動脈硬化性危険因子は、加齢と共に「動脈硬化」による循環器疾患（脳卒中、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症、大動脈瘤など）を来し、生命やQOLを脅かす。動脈硬化の進展過程は、先ず「内皮機能」の障害、そして動脈の「弾性」が低下・硬化を来す。これらは機能的変化として評価が可能で、更に進行すると器質的変化が生じ、内膜が肥厚する。さらに動脈硬化が進むと、「プラーク」が出現し、そして「狭窄、閉塞」へと動脈硬化性病変は進行する。

動脈硬化診療における最大の課題は、「心血管イベントを発症させないこと」であり、「心血管イベント発症時の処置」と共に重要な課題である。生活習慣病診療に際して、血圧や血液データと共に「動脈硬化程度」も参考にして診療する方が、より実効性が高い筈である。動脈硬化を直接評価できる低侵襲的な検査法で、無侵襲且つ簡便に観察でき、再現性にも優れる頸動脈エコーについて、その有用性を概説する。

## 血管不全評価と 上腕一足首間脈波速度

富山博史<sup>1)</sup>、宗像正徳<sup>2)</sup>

- 1) 東京医科大学 循環器内科学分野
- 2) 東北労災病院生活習慣病研究センター

上腕一足首間脈波速度 (baPWV) は血管平滑筋肥大・機能異常や膠原線維増殖など血管壁の機能的・器質的異常を反映し、血管の硬さの指標である。約1万5千人を対象とした individual participants data メタ解析 (JBAVEL 研究) で baPWV が Framingham risk score で補正しても有意な予後指標であることが確認された。すなわち、baPWV は独立した予後予測指標であり、特に一般住人などリスクの低い対象での予後評価の有用性が確認された。baPWV がリスクとして作用する機序として動脈の硬さ亢進に伴う血行動態異常が冠灌流障害、心後負荷増大、微小血管障害などが挙げられる。リスク評価には 14m/sec 18m/sec がリスク評価の大まかな目安と考えられ、本シンポジウムにてその解説を行いたい。

## PWV、FMD、 EndoPAT、CAVI に ついて指針案の発表 と討議

丸橋達也<sup>1)</sup>、木原康樹<sup>1)</sup>、  
富山博史<sup>2)</sup>、東 幸仁<sup>3)</sup>

- 1) 広島大学病院 循環器内科
- 2) 東京医科大学病院 循環器内科
- 3) 広島大学 原爆放射線医科学研究所ゲノム障害病理研究分野／広島大学病院 未来医療センター

血管内皮機能障害は、動脈硬化の第一段階であるとともに、動脈硬化の進展・維持、心血管疾患発症にも密接に関与する。血管内皮機能評価方法のひとつである flow-mediated vasodilation (FMD) は、多くの臨床研究において、心血管イベント発症リスクの推定に有用であることが示されている。しかし、FMD の測定方法は統一されておらず、施設や臨床研究により異なっているため、FMD の正常値・境界値・異常値の設定は困難である。日本では、多施設共同研究である FMD-J 研究が行われ、測定方法の標準化が進んだ。FMD-J 研究のプロトコルで測定された FMD データが蓄積されてきているが、FMD と心血管イベントの関連を前向きに検討した研究は少ない。FMD の基準値を設定するためには、今後さらなる臨床研究が必要であるが、現在までに得られたデータをもとに、正常値・境界値・異常値を提示させていただき、みなさまのご意見を頂戴したい。

## 血管不全診断指針： EndoPAT

松澤泰志<sup>1)</sup>、杉山正悟<sup>2)</sup>

- 1) 横浜市立大学附属市民総合医療センター 心臓血管センター
- 2) 陣内病院 糖尿病治療センター 循環器内科

血管内皮は血管の収縮拡張の調節、凝固線溶系の調節、血小板粘着抑制、炎症細胞の粘着・遊走の抑制などを行うことで血管の健康を保っている。血管内皮は古典的リスク因子、非古典的リスク因子、未知の因子を含む様々な要因で障害される。血管内皮機能障害は動脈硬化進行の全ての過程において重要な寄与因子である。これまで侵襲的な検査を含む種々の血管内皮機能検査が開発されてきたが、EndoPATは非侵襲的な血管内皮機能検査の一つである。上腕を5分間駆血し、その後の反応性充血を指先の脈波を計測することで血管内皮機能を評価する。コンピューターにより自動で解析されるため、客観的な評価となる。EndoPAT検査により測定されるReactive hyperemia index (RHI)は種々の動脈硬化リスクファクターと関連すると報告され、また、冠動脈疾患の存在、将来の心血管イベント発生と関連することも報告されている。このセッションでは過去の報告を元にRHIのカットオフ値について議論する。

## Clinical utility of Cardio-ankle vascular index (CAVI)

三好 亨

岡山大学病院 循環器内科

CAVIは、血圧に理論的に依存しない動脈の硬さ(arterial stiffness)を簡易にかつ正確に測定できるわが国で開発された非観血的動脈硬化指標である。CAVIは、stiffness parameter  $\beta$ 理論を基にBramwell-Hillの式を応用することで血管の硬さを定量化した。CAVI測定の再現性については、変動係数は5%未満で安定している。健常例の男女の日本人データでは、CAVIには性差がみられ、男性で女性より約0.2即ち血管年齢が4~5歳高い。男女ともに年齢と直線的に上昇し、10歳毎に約0.5増加するので、予測CAVI値を求め、血管年齢を推定できる。動脈硬化疾患とCAVIの関連については多くの報告があり、CAVIによって冠動脈疾患などの存在リスクを評価することも可能である。また、心血管イベント発症とCAVIの関連についても少しずつデータが蓄積されている。本セッションではCAVIのこれまでのエビデンスをもとに、臨床における有用性と限界について述べたい。

## CAVIの基準値の 妥当性についての検証

甲谷友幸、苅尾七臣

自治医科大学 内科学講座 循環器内科学部門

【抄録】 CAVIは血圧に依存しない動脈指標として、近年広く行われてきている。BaPWVは動脈硬化ガイドラインでその基準値が定められているが、CAVIの基準値ははっきりと決められてはいない。われわれは今回のガイドライン策定に当たり、CAVIの概念、測定法、エビデンスを記載してオーバービューし、CAVIの基準値の提唱を行い、その数値の妥当性を検討した。今回のガイドラインでは、CAVI8未満がnormal、9以上がabnormal、その間をborderlineとしたが、これらの数値については今後様々な対象集団での前向き研究での追試が必要である。さらにわれわれは、CAVI登録研究(Coupling registry)におけるCAVIとbaPWVの値の比較検討を行って、baPWV 14m/s および baPWV 18m/s に相当するCAVI値を算出した。上記のCAVIの基準値の妥当性を検証したところ、十分に認容されるものであった。今回のセッションではこのデータも提示し、今後のCAVIの基準値の運用について議論したいと考えている。

## 血管不全の定義と生理学的診断基準の策定

田中敦史、野出孝一

佐賀大学医学部循環器内科

血管不全は、血管内皮機能障害、血管平滑筋機能障害、血管代謝機能障害を主な構成概念としている。動脈硬化のサブクリニカルな初期段階からプラーク形成及び血管内腔の狭小化に至る一連の動脈硬化進展プロセスと密接に関連する包括的な血管障害を示す概念である。その影響は動脈硬化のみならず、その原因たるインスリン抵抗性やメタボリックシンドロームに加え、組織・臓器における循環障害、さらには血管の構造異常など多岐に渡っている。また、その影響は心血管系のみにとどまらず、血管及び循環が関連する非心血管疾患（例えば、癌や認知症）など幅広い領域との関連も推定される。つまり、血管不全を有する症例は、日常診療に多く潜んでいる可能性が考えられるが、そのヘテロな性質故に明確な診断基準は策定されておらず、血管不全の概念を臨床の場に十分応用出来てきただろうか。本講演では、血管不全の診断基準の策定へ向け、その概念を再度整理したい。

## 高血圧患者における血清尿酸値は臨床生理学的な血管障害指標と横断的かつ縦断的に関連する

田中敦史<sup>1)</sup>、川口 淳<sup>2)</sup>、野出孝一<sup>1)</sup>

On Behalf of the FMD-J Study Collaboration

1) 佐賀大学医学部循環器内科

2) 佐賀大学病院臨床研究センター

**【背景】**尿酸は高血圧を始めとした Cardiometabolic 症候群及び心血管疾患の発症に深く関連している。近年、「Endothelial dysfunction-Arterial stiffness-Atherosclerosis Continuum」は高血圧患者における動脈硬化進展における血管障害の病態生理学的機序の新たな概念として注目されている。しかし、高血圧患者における尿酸とこの Continuum の臨床的関連は不明である。そこで本研究の目的は、血清尿酸値とこの Continuum を形成する臨床生理学的血管障害指標との横断的かつ縦断的関連を検討することである。

**【方法】**FMD-J 研究に登録された計 648 名の高血圧患者において、登録時の血清尿酸値と各種血管機能検査；flow-mediated dilatation (FMD)、brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV)、common carotid artery intima-media thickness (CCA-IMT) を計測し、1.5 年と 3 年後に FMD を再検査した。回帰直線の傾きが統計学上最も有意に変化する点を検出し得る SPLINE モデルを用いて、血清尿酸値とそれぞれ血管障害指標との関連について検討した。

**【結果】**登録時のデータを用いた横断的解析において、男性では関連を認めなかったが、女性の血清尿酸値は FMD と有意な関連 ( $r = -0.171$ ) を示し、関連する交絡因子を用いた多変量解析においても女性の血清尿酸値は独立して FMD との関連を示した。また baPWV は、男性の血清尿酸値  $>6.2$  mg/dL 及び女性の血清尿酸値  $\leq 6.1$  mg/dL にてそれぞれ有意な関連 ( $r = -0.122$ 、 $r=0.217$ ) を示した。さらに、CCA-IMT も女性においてのみ血清尿酸値  $\leq 5.5$  mg/dL にて有意な関連 ( $r=0.156$ ) を示した。縦断的解析において、男性では登録時の血清尿酸値と 1.5/3 年後の FMD に関連は認められなかったが、女性においては、1.5 年後の FMD と直線的な関連 ( $r=-0.211$ ) が認められ、3 年後の FMD は血清尿酸値  $>4.0$  mg/dL にて有意な関連 ( $r=-0.166$ ) を認めた。

**【結論】**血清尿酸値は、血管障害進展プロセスにおける臨床生理学的な血管障害指標と横断的かつ縦断的に関連するが、その関連は性差により異なることが示唆された。



## 1

## 動脈硬化性疾患発症予防を目的とした新しい血管内皮機能測定器改良型 ezFMD の有用性

梶川正人<sup>1)</sup>、森本陽香<sup>2)</sup>、松井翔吾<sup>3)</sup>、小田 望<sup>3)</sup>、岸本真治<sup>3)</sup>、橋本東樹<sup>3)</sup>、丸橋達也<sup>3)</sup>、平野陽豊<sup>4)</sup>、日高貴之<sup>3)</sup>、中島 歩<sup>5)</sup>、野間玄督<sup>6)</sup>、木原康樹<sup>3)</sup>、鶴川貞二<sup>2)</sup>、辻 敏夫<sup>7)</sup>、東 幸仁<sup>6)</sup>

1) 広島大学病院 未来医療センター

2) 日本光電工業 (株)

3) 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 循環器内科学

4) 静岡大学工学部電気電子工学科

5) 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 幹細胞応用医科学 共同研究講座

6) 広島大学原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害医科学センター 再生医科学部門

7) 広島大学大学院工学研究院

**【背景】** 循環器疾患は発症すると重篤な障害や死亡につながるため、その予防は健康寿命の伸長に大きく貢献し医療費抑制の観点からも切実な課題である。その大きな要因である動脈硬化は血管内皮機能障害を第一段階として発症する。現在、血管内皮機能評価方法として FMD が最も汎用されているが、高価な超音波装置が必要であること、検者の熟練が必要であること等の問題がある。これらの問題を解決するために、自動血圧測定器の測定原理であるオシロメトリック法を用いた血管内皮機能測定器 ezFMD (日本光電社) を開発した。ezFMD は、血圧測定を行うのと同様に上腕にマンシュートを巻くだけで、自動で血管内皮機能を測定できる検査機器であり、従来 FMD と比較し簡便で、検者による測定誤差も少ない。我々は ezFMD が FMD と有意に相関すること、ezFMD で評価した血管内皮機能がその後の心血管イベント発症を予測することを報告してきた。しかし、従来型 ezFMD は、検査中に平均血圧が大きく変動する症例では測定できないという問題点があった。そこで改良型 ezFMD (日本光電社) を開発した。

**【目的】** 改良型 ezFMD の血管内皮機能測定における有用性を評価する。

**方法と結果:** 健常人、動脈硬化危険因子を有する患者、心血管疾患既往を有する患者 251 名 (平均年齢 55 ± 21 歳) を対象とした。改良型 ezFMD は FMD ( $r=0.53$ ,  $P<0.001$ )、従来型 ezFMD ( $r=0.69$ ,  $P<0.001$ ) と有意な相関を認めた。改良型 ezFMD による測定値は、健常人 ( $39.3 \pm 15.5\%$ ) に比し、動脈硬化危険因子を有する患者 ( $30.4 \pm 16.3\%$ ;  $P<0.001$ )、心血管疾患既往を有する患者 ( $20.1 \pm 14.7\%$ ;  $P<0.001$ ) において障害されており、年齢 ( $r=-0.43$ ,  $P<0.001$ )、血糖値 ( $r=-0.23$ ,  $P=0.005$ )、推算糸球体濾過量 ( $r=0.34$ ,  $P<0.001$ )、高感度 C 反応性蛋白 ( $r=-0.27$ ,  $P=0.02$ )、喫煙指数 ( $r=-0.16$ ,  $P=0.01$ )、フラミンガムリスクスコア ( $r=-0.24$ ,  $P=0.005$ ) と有意な相関を認めた。

**【結論】** 改良型 ezFMD は、血管内皮機能測定に有用であることが示唆された。

## 2

## 中膜石灰化機序の考察：終末糖化産物による血管平滑筋細胞のアポトーシスと骨芽細胞様細胞への形質転換

矢野彰三<sup>1)</sup>、小池抄代<sup>2)</sup>、Sheikh AM<sup>1)</sup>、多田裕子<sup>2)</sup>、田中小百合<sup>2)</sup>、杉本利嗣<sup>2)</sup>、長井 篤<sup>1)</sup>

1) 島根大学医学部 臨床検査医学

2) 島根大学医学部 内科学第1

【目的】高齢者や糖尿病、慢性腎臓病（CKD）患者における血管石灰化では、粥状硬化や内腔狭窄を伴わない中膜部分の石灰化が高頻度に認められる。この中膜石灰化の形成機序として、血液中あるいは局所でのリン、カルシウム濃度の上昇、石灰化抑制因子の減少などが知られている。また、血管平滑筋細胞の骨芽細胞様形質獲得やアポトーシスによる石灰化の進展機序が考えられている。そこで、私どもは、糖尿病やCKDで増加する終末糖化産物（advanced glycation end-products: AGEs）による石灰化進展機序について検討した。

【方法】ラット血管平滑筋細胞の cell line である A7r5 を用い、通常の条件下では D-MEM で培養し、石灰化誘導に  $\beta$ -glycerophosphate を添加した。グリコールアルデヒド 0.1M を BSA に添加、精製したものを AGE として用いた。アポトーシスは ELISA 法による DNA 断片化の定量と TUNEL 法による染色で検討した。

【結果】AGE は control BSA に比べて有意に石灰化を促進し、caspase 阻害剤添加により抑制されたため、石灰化にはアポトーシスの関与が示唆された。次に、AGE 濃度を変えて検討したところ、100 $\mu$ g/ml からアポトーシスを促進した。さらに、AGE 誘導性アポトーシスは Nox 阻害剤で抑制されたため、NAD(P)H oxidase による reactive oxidative species (ROS) の関与が示唆された。NAD(P)H 構成分子である Nox4 および p22<sup>phox</sup> の発現は、AGE 添加により RNA、蛋白ともに増加していた。一方、骨芽細胞マーカーである Runx2、osteopontin、osteocalcin の発現は、AGE 添加3日後から増加を認めた。さらに、Nox4、p22<sup>phox</sup> の siRNA を用いたサイレンシングを行ったところ、AGE による石灰化、アポトーシス、骨芽細胞マーカーの発現誘導はいずれも有意に抑制された。

【結論】AGE 誘導性に中膜石灰化が促進される。これには、NAD(P)H 由来の ROS による血管平滑筋細胞のアポトーシスと骨芽細胞様細胞への形質転換の2つの機序があることが示された。



## Rivaroxaban, a direct factor Xa inhibitor, attenuates endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic mice

Pham Tran Phuong<sup>1)</sup>、Daiju Fukuda<sup>2)</sup>、Shusuke Yagi<sup>1)</sup>、Takeshi Soeki<sup>1)</sup>、  
Michio Shimabukuro<sup>2)</sup>、Masataka Sata<sup>1)</sup>

1) Department of Cardiovascular Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School

2) Department of Cardio-Diabetes Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School

**Background:** Activated factor X (FXa) plays a key role in the coagulation cascade, whereas accumulating evidence suggests that it also contributes to the development of vascular dysfunction through the activation of protease-activated receptor PAR-1 and PAR-2. In this study, we tested the hypothesis that rivaroxaban, the direct FXa inhibitor, attenuates endothelial dysfunction in diabetic mice.

**Methods and results:** Eight-week-old male wild-type mice were injected streptozotocin (STZ, 180 mg/kg) by a single intraperitoneal injection to induce diabetes mellitus. Chow diet containing rivaroxaban (5 mg/kg/day) was administered after STZ injection for 3 weeks. Rivaroxaban administration ameliorated impaired eNOS<sup>Ser1177</sup> phosphorylation in the abdominal aorta and attenuated endothelial dysfunction as determined by acetylcholine-dependent vasodilation compared with untreated group ( $P < 0.05$  and  $P < 0.001$ , respectively) without the alteration of blood glucose level. The expression of PAR1 and PAR2 in the thoracic aorta significantly increased in diabetic mice compared with non-diabetic mice. We also induced diabetes to PAR-1-deficient (PAR-1<sup>-/-</sup>) mice and PAR-2-deficient (PAR-2<sup>-/-</sup>) mice by STZ injection. Endothelial function was impaired in diabetic PAR-1<sup>-/-</sup> mice ( $P < 0.05$ ), but not in diabetic PAR-2<sup>-/-</sup> mice compared with non-diabetic counterparts. Quantitative RT-PCR analysis revealed that induction of diabetes promoted the expression of inflammatory molecules such as vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) and intercellular adhesion molecular 1 (ICAM-1) in the thoracic aorta in wild-type mice or PAR-1<sup>-/-</sup> mice, but not in PAR-2<sup>-/-</sup> mice. In addition, the ex-vivo experiments using aortic rings obtained from wild-type mice showed that FXa and PAR-2 specific agonist significantly impaired endothelial function, but PAR-1 specific agonist did not. In vitro studies using human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) demonstrated that FXa promoted phosphorylation of JNK and reduced phosphorylation of eNOS<sup>Ser1177</sup>. FXa also increased the expression of inflammatory molecules such as VCAM-1 or ICAM-1 in HUVEC.

**Conclusion:** Rivaroxaban attenuates the development of endothelial dysfunction by the inhibition of the PAR2 signaling in diabetic mice. FXa-PAR2 signaling might be a potential therapeutic target for diabetes-induced endothelial dysfunction.

## 1

## Association Between Total Cholesterol and Ratio of Direct to Total Bilirubin in Serum

峰 政貴<sup>1)</sup>、眞崎暢之<sup>2)</sup>、久田哲也<sup>1)</sup>、中西貴士<sup>3)</sup>、池田奈保子<sup>3)</sup>、高瀬凡平<sup>2)</sup>、足立 健<sup>1)</sup>

- 1) 防衛医科大学校病院循環器内科
- 2) 防衛医科大学校病院集中治療部
- 3) 航空医学実験隊

**【背景】** ビリルビンとコレステロールは共に肝胆道系より排泄され、心血管疾患に関係があるとされているが、その相互関係は明らかではない。

**【方法】** 2012年度から2016年度の間に身体検査を受けた被検者を、スタチン治療の有無等を考慮し回析した。ビリルビン比の定義として血清直接ビリルビンを血清総ビリルビンで除した値を採用した。

**【結果】** 年度に関係なく、ビリルビン比は血清総コレステロールと相関を認めた (2012:  $r = -0.753$ ,  $n = 740$ ; 2016:  $r = -0.763$ ,  $n = 792$ ; 共に  $p < 0.001$ )。この関係は2012年度から2016年度の各値の変化率及びスタチン治療開始後についても保持された。

**【結論】** 血清総コレステロール値とビリルビン比に相関を認めた。これによりビリルビンと心血管疾患の関係の一部を説明できる可能性が考えられる。

## 2

## カカオプロシアニジンの血圧・糖脂質代謝異常に対する効果の検討

椎名一紀、藤井昌玄、富山博文、近森大志郎

東京医科大学病院循環器内科

【背景・目的】先行研究ではカカオプロシアニジンを含むチョコレート摂取により、血圧低下および血管内皮機能の改善、インスリン抵抗性の改善、心疾患リスクの低減などが報告されているが、多くは欧米人を対象として実施されたものでありアジア人での研究は少ない。そこで本研究では、HbA1c が 5.8% 以上 6.5% 未満の日本人を対象に、カカオプロシアニジンを含む植物抽出物の、血圧指標、糖脂質代謝異常、血管機能に対する効果について検討した。

【方法】HbA1c が 5.8% 以上 6.5% 未満の被験者 23 人を対象に、プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験で、カカオプロシアニジンを含む植物抽出物の 4 週間摂取が、診察室血圧、家庭血圧、血糖脂質関連値、各種血管機能検査に及ぼす効果について検討した。

【結果】全対象での解析では、カカオプロシアニジン摂取により各種指標に有意差な改善を認めなかったが、女性のみを対象とした層別解析では、診察室血圧（収縮期血圧  $119 \pm 17$  mmHg  $\rightarrow$   $112 \pm 12$  mmHg,  $P < 0.05$ ; 拡張期血圧  $73 \pm 7$  mmHg  $\rightarrow$   $69 \pm 9$  mmHg,  $P < 0.05$ ) と LDL コレステロール ( $163 \pm 46$  mg/dL  $\rightarrow$   $138 \pm 37$  mg/dL,  $P < 0.05$ ) の有意な低下と、中心血圧、HOMA-R の低下傾向を認めた。

【結語】耐糖能異常を有する女性において、カカオプロシアニジンの摂取は糖脂質代謝異常の改善を介して血圧関連指標を改善する可能性が示唆された。

## 心臓カテーテル検査器具より回収した血管内皮細胞を用いた eNOS 活性と VCAM-1 発現の検討

眞崎暢之<sup>1)</sup>、山下洋平<sup>2)</sup>、峰 政貴<sup>2)</sup>、山田敏之<sup>3)</sup>、橋本賢一<sup>1)</sup>、高瀬凡平<sup>1)</sup>、足立 健<sup>2)</sup>

1) 防衛医大病院 集中治療部

2) 防衛医大病院 循環器内科

3) 国立病院機構東京医療センター心臓血管外科

【背景】血管内皮型一酸化窒素合成酵素は (eNOS) は、一酸化窒素 (NO) の合成によって血管拡張や血小板凝集抑制など血管機能に重要な役割を果たしている。また、細胞壁の炎症とそれに伴う白血球の血管内皮細胞への接着は動脈硬化の発症に必須であり、接着因子として血管細胞接着分子-1 (VCAM-1) が有名である。しかし、動脈硬化疾患患者で eNOS 機能、VCAM-1 発現を直接的に知ることは難しい。今回、新しい血管機能評価法として、心臓カテーテル検査器具付着した血管内皮細胞を洗浄し回収する方法を開発した。eNOS は Ser1177 部位のリン酸化で活性化されるため、心血管患者の血管内皮細胞にある P-eNOS Ser1177, VCAM-1 の評価を行った。

【方法と結果】心臓カテーテル検査患者 47 人 (male/female 38/9, 63 ± 12 y/o) から新鮮血管内皮細胞を採取しスライドに定着させ、抗 P-eNOS Ser1177 抗体、抗 VCAM-1 抗体で染色し蛍光顕微鏡によって蛍光強度を定量化した。検者内信頼性、検者間信頼性は級内相関テストにおいて 0,759、0,917 であった。P-eNOS Ser1177 は、年齢とともに上昇し ( $r=0.323$ ,  $p=0.027$ )、PCI の既往 ( $p=0.019$ )、閉塞性動脈硬化症 ( $p<0.001$ )、高脂血症 ( $p=0.010$ )、SU 剤 ( $p=0.001$ ) の内服がある患者で増加していた。また、ヘマトクリット値と逆相関していた ( $r=-0.374$ ,  $p=0.010$ )。血管機能検査との比較では、CAVI が高値であるほど P-eNOS Ser1177 が高かった ( $r=0.443$ ,  $p=0.014$ ,  $n=30$ )。一方で、VCAM-1 の発現は腎機能が低下するほど上昇していた ( $r=-0.460$ ,  $p=0.016$ ,  $n=27$ )。

【結語】我々の検討では、動脈硬化疾患、危険因子がある方が平常時の eNOS 活性や VCAM-1 の発現が上昇していることが分かった。過去の文献より、動脈硬化患者では eNOS 活性化が有効な NO 産生につながっていない可能性があり、今後の検討が必要である。

## 虚血性心疾患と Flow Mediated-Dilation (FMD) 値、reactive hyperemia index(RHI) の臨床的関連性の検討

佐久間理吏、田島愛美、床井聖子、松本久枝、豊田 茂、阿部七郎、中島敏明、井上晃男

獨協医科大学 心臓・血管内科

【目的】非侵襲的に血管内皮機能を検査する血流依存性血管拡張反応測定法 FMD と Reactive Hyperemia Arterial Tonometry(RH-PAT) 法はともに確立された血管内皮機能検査であるが、上腕動脈（導管）と手指細動脈（抵抗血管）の測定血管の違いから、対象疾患の病態と血管内皮機能測定値との相関が異なる可能性がある。今回我々は虚血性心疾患を考慮した冠動脈造影検査施行症例を対象に FMD 値と RHI の臨床的関連性を検討した。

【方法と結果】虚血性心疾患を考慮し冠動脈造影検査施行した 131 症例を対象に FMD 値と RHI の同時測定を施行した。全症例における FMD 値と RHI 指数には相関は認めなかった。そこで対象患者を FMD 値正常 RHI 指数正常群 (n=22)、FMD 値正常 RHI 指数低下群 (n=7)、FMD 値低下 RHI 指数正常群 (n=81)、FMD 値低下 RHI 指数低下群 (n=21) の 4 群に分け比較検討した。年齢、性別、高血圧、脂質異常症、糖尿病は 4 群間に有意差を認めなかったが、冠動脈多枝病変で有意な群間差を認めた。多重ロジスティック回帰分析では FMD 値低下 RHI 指数低下が冠動脈多枝病変の独立した予測因子であった (odds ratio: 4.160, 95% confidence interval: 1.505-11.500, P=0.006)。FMD 値低下症例において、RHI 値はベースラインの血管径 (R=-0.268, P=0.0065) と FMD 測定時の最大血管径 (R=-0.266, P=0.0069) とで有意な負の相関を認めた。一方 FMD 値正常症例ではこれらの相関は認めなかった。

【結語】非侵襲的血管内皮機能評価法である FMD 値と RHI 同時測定は、異なる測定部位から得られた動脈硬化の病態生理学的関連性と虚血性心疾患の重症度を予測できる可能性が示唆された。



1

## DPP-4 阻害薬と $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬の血管内皮機能に対する比較研究

田中敦史<sup>1)</sup>、野出孝一<sup>1)</sup>、On Behalf of the EFFORT Study Collaboration

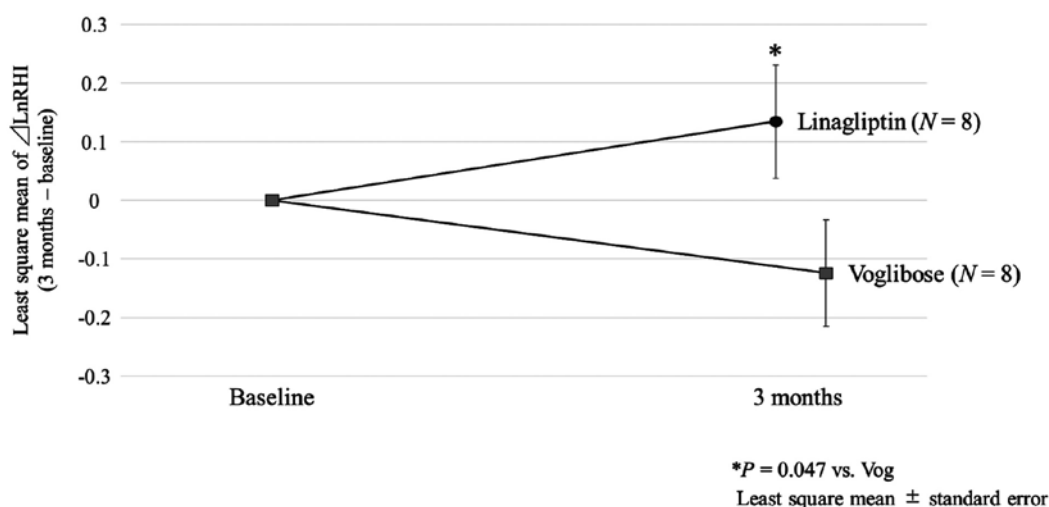
1) 佐賀大学医学部循環器内科

【背景】血管内皮機能障害は心血管代謝異常における重要なリスク指標であり、治療ターゲットである。既報では、本邦で頻用される dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬の血管内皮機能に対する影響は一定ではない。そこで、他の DPP-4 阻害薬とは一部異なる薬理学的作用を有する linagliptin (Lina) の血管内皮機能に及ぼす影響について、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬である voglibose (Vog) と比較検討した。

【方法】計 16 名の冠動脈疾患を有し糖尿病薬未投与かつ HbA1c6.5%未満の糖尿病患者を Lina 群と Vog 群に無作為化した。ベースラインと 3 カ月後に 75g oral glucose tolerance test、reactive hyperemia-peripheral arterial tonometry (RH-PAT) により血管内皮機能を測定し、年齢・性別・ベースライン値で調整した ANCOVA モデルを用いて二群間の変化量を比較した。

【結果】Vog 群と比較して、Lina 群では血糖及び血清インスリンの 2 時間値が有意に低下した。対数化 RH-PAT index の変化量は、Lina 群  $0.135 \pm 0.097$ 、Vog 群  $-0.124 \pm 0.091$  であり、両群間に有意差を認めた ( $P = 0.047$ )。

【結論】Lina は冠動脈疾患を有する軽度糖尿病患者の血管内皮機能を改善した。



## 原発性副甲状腺機能亢進症における早期動脈硬化因子の検討

濱口浩敏

北播磨総合医療センター 神経内科

【目的】 原発性副甲状腺機能亢進症 (primary hyper-parathyroidism; 以下 PHPT) は、高 Ca 血症で偶然発見されることが多く、早期から動脈硬化を来することが示唆されている。今回、PHPT 患者について、頸動脈 max IMT、baPWV を測定し、早期動脈硬化への関与を検討した。

【対象・方法】 臨床的に PHPT と診断した未治療の患者 17 例 (年齢  $72.2 \pm 9.9$  歳、男性 3 例、女性 14 例) につき、頸動脈超音波検査、baPWV、血清 Ca、P、Ca  $\times$  P、intact-PTH を測定し、各々の関係を解析した。また、同時期に検査を施行した動脈硬化危険因子のない正常患者 24 例 (年齢  $66.6 \pm 10.4$  歳、男性 9 例、女性 15 例) を対象群として、max IMT 及び baPWV の比較検討を行った。max IMT 値については、左右それぞれの総頸動脈 far wall を基準とし、プラークが存在する場合は同部位を max IMT と規定した。baPWV の計測は、max IMT の計測に続いて計測した。

【結果】 正常患者と比較して、PHPT 患者では max IMT 値に有意差を認めなかったが、baPWV 値においては有意に増加していた ( $P < 0.05$ )。血清 Ca 値、i-PTH 値と max IMT、baPWV 値には有意な相関を認めなかった。

【考察・結語】 PHPT 患者では無症候ながらも高 Ca 血症が持続している。本検討により動脈硬化の進展については、石灰化主体の動脈壁硬化を促進する可能性が示唆された。その際、動脈硬化の肥厚度が増加するのではなく、むしろ末梢動脈硬化促進因子となる可能性が考えられた。

## 3

## Superb Micro-vascular Imaging(SMI) で プラーク内血流を観察し得た 1 例

鳥居裕太<sup>1)</sup>、山田博胤<sup>2)</sup>、西尾 進<sup>1)</sup>、湯浅麻美<sup>1)</sup>、松本真依<sup>1)</sup>、松本力三<sup>1)</sup>、  
平田有紀奈<sup>1)</sup>、天野里江<sup>1)</sup>、楠瀬賢也<sup>3)</sup>、佐田政隆<sup>3)</sup>

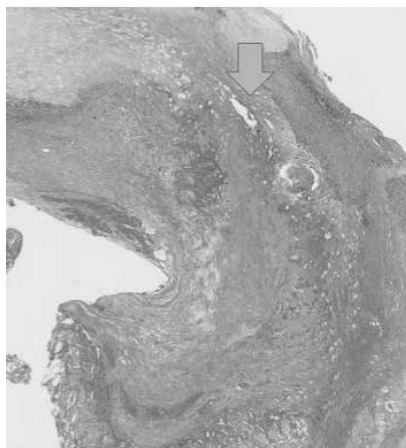
1) 徳島大学病院超音波センター

2) 徳島大学大学院医歯薬学研究部地域循環器内科学

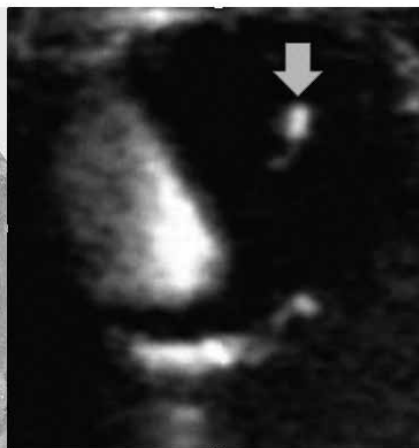
3) 徳島大学病院循環器内科

78 歳、男性。主訴は歩行障害。糖尿病、高血圧既往歴がある。20XX 年 3 月、歩行障害が出現し、近医を受診した。MRI 検査で左内頸動脈起始部の高度狭窄および左放線冠、右小脳に脳梗塞を認め、当院脳神経外科に紹介となった。頸動脈エコー検査で、左内頸動脈起始部に低輝度で潰瘍形成を伴うプラークを認め、狭窄率は NASCET 法で 75% であった。同部位に PSV 2.4 m/s の加速血流を認め、高度狭窄と考えた。低流速の血流を非造影で描出できる新しいイメージング技術 Superb Micro-vascular Imaging (SMI) を用いると、プラーク内に血流シグナルを認めた。引き続き造影超音波検査を施行し、同部位に造影剤の流入を認めたことから、プラーク内血流と診断した。有症状であり、内膜剥離術が施行され、病理組織学検査でもプラーク内に血管構造を認めた。プラーク内血流は不安定プラークを示唆する所見であり、心血管イベントと密接に関連している。今回、プラーク内血流の診断に非造影技術である SMI が有用であった症例を経験した。

病理組織学検査



超音波検査(SMI法)



## SphygmoCor-XCEL の使用経験～ HEM-9000AI との比較～

森田沙瑛<sup>1)</sup>、西尾 進<sup>1)</sup>、林 修司<sup>2)</sup>、楠瀬賢也<sup>2)</sup>、松本力三<sup>1)</sup>、平田有紀奈<sup>1)</sup>、  
鳥居裕太<sup>1)</sup>、天野里江<sup>1)</sup>、山尾雅美<sup>1)</sup>、西條良仁<sup>2)</sup>、山田博胤<sup>2)</sup>、佐田政隆<sup>2)</sup>

1) 徳島大学病院超音波センター

2) 徳島大学病院循環器内科

**【背景】** 中心血圧は、上腕血圧よりも鋭敏な左室の後負荷の指標であり、臓器障害との関連が強く、心血管イベント発症の予測や予後予測指標として優れている。中心血圧は従来、カテーテルを用いて計測されていたが、中心血圧を非侵襲的に計測する装置としては、トノメトリ法を用いたフクダコーリン社の HEM-9000AI (HEM) または、AtCor. Medical 社の SphygmoCor が普及していた。今回、新たにオシロメトリック法を用いた SphygmoCor-XCEL (SCX) が販売された。SCX は上腕に血圧計のカフを巻くだけで簡便に計測でき、測定時間も短い。今回、従来法である HEM と比較して、新しい方法である SCX との相関について検討した。

**【方法】** 当院、超音波センターで心エコー検査を施行した患者および健常ボランティア 25 例 (平均年齢 50 ± 19 歳、男性 14 名) を対象とした。10 分間の安静の後、座位で HEM および SCX を用いて AI および中心血圧を計測した。統計解析は、MedCalc を用い、Speaman の相関係数 (r) を用いて評価した。

**【結果】** 中心血圧は SCX で 113 ± 16 mmHg、HEM で 126 ± 23 mmHg であり、相関係数は  $r=0.86$ 、 $p<0.001$  で良好な相関関係が得られたが、SCX の方が HEM より 13 mmHg 程度低値を示した。SCX で計測した大動脈 AI は 18 ± 12%、HEM で計測した橈骨動脈 AI は 70 ± 18% であり、測定方法は異なるものの両者は相関係数  $r=0.70$  ;  $p<0.001$  で良好な相関関係が得られた。

**【結語】** SCX は HEM と比較して、中心血圧は低値を示す傾向があったが、SCX と HEM の相関は良好であった。測定方法も簡便である SCX が、今後、中心血圧測定装置として普及する可能性は十分に考えられる。

## 1

## PAD と AAA 患者におけるトレンド解析結果の比較検討

今野なお<sup>1)</sup>、三木 俊<sup>1)</sup>、三木未佳<sup>1)</sup>、後藤 均<sup>2)</sup>、上月正博<sup>3)</sup>

1) 東北大学病院 生理検査センター

2) 東北大学病院 移植再建内視鏡外科

3) 東北大学医学部医学系研究科 内部障害学分野

【背景・目的】血管機能評価に用いられる FMD(flow mediated dilation) や NMD (nitroglycerin mediated vasodilation) は超音波診断装置を用いた簡便な測定である。従来より、FMD 検査の指標は最大拡張径に着目されていたが、近年開発された装置では血管機能評価の補完として拡張時間や拡張時定数を含めたトレンド解析機能が備わっている。そこで本研究では、PAD および AAA 患者における最新装置のトレンド解析結果について比較検討を行った。

【対象】2016年9月～2017年12月、当院にて FMD および NMD 検査を実施した PAD 患者 20 名 (50～84 歳、平均 67.6 歳、男:女=18:2)、AAA 患者 20 名 (56～87 歳、平均 74.1 歳、男:女=20:0) を対象とした。

【方法】測定機器にはユネクス社製ユネクスイーエフを使用し、駆血部位は右前腕部、測定部位は右上腕動脈とした。トレンド解析結果項目 (拡張時間、拡張時定数など) を指標とした。統計学的検定には t 検定、Spearman の順位相関係数を用いた。

【結果】拡張時間は、FMD では PAD と AAA に有意差はみられなかったが (PAD:23.5s、AAA:23.3s、 $p=0.960$ )、NMD では AAA で PAD より延長していた (PAD:477.9s、AAA:657.7s、 $p=0.002$ )。一方、拡張時定数は FMD では PAD と AAA に大きな差がない一方で (PAD:42.60、AAA:43.1、 $p=0.979$ )、NMD では AAA は PAD より延長した (PAD:238.3、AAA:650.4、 $p=0.164$ )。その他のトレンド解析結果項目において、有意差はみられなかった。

【考察】大動脈瘤で亢進する炎症メディエーターは平滑筋細胞死を誘導することが知られているが、今回の結果において、NMD での拡張時間および拡張時定数を AAA と PAD で比較すると、AAA は PAD より延長しており、血管平滑筋障害の可能性が示唆された。一方、FMD での拡張時間および拡張時定数は AAA と PAD に有意差がみられなかったことより、FMD 単独ではなく NMD を併用することの重要性が確認された。拡張時間や拡張時定数に着目することで、血管脆弱性の早期発見につながるのではないかと考えられる。



## Canagliflozin, a SGLT-2 Inhibitor, Prevents Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis in Diabetic Apolipoprotein-E Deficient Mice

Arief Rahadian<sup>1)</sup>、Daiju Fukuda<sup>2)</sup>、Hotimah Masdan Salim<sup>1)</sup>、Shusuke Yagi<sup>1)</sup>、Takeshi Soeki<sup>1)</sup>、Michio Shimabukuro<sup>2)</sup>、Masataka Sata<sup>1)</sup>

1) Department of Cardiovascular Medicine, Institute of Biomedical Science, Tokushima University Graduate school

2) Department of Cardio-Diabetes Medicine, Institute of Biomedical Science, Tokushima University Graduate school

**Background:** Canagliflozin, a selective SGLT-2 inhibitor, is novel type of drug for type 2 diabetes mellitus. Canagliflozin has a low risk of hypoglycemia and reduces blood pressure, albuminuria, body weight, and cardiovascular events. Despite the good cardiometabolic effect of canagliflozin, the mechanism on vascular endothelial cell, a key player for maintaining vascular function is not well established.

**Method and Results:** Eight-week-old apolipoprotein-E deficient (ApoE<sup>-/-</sup>) mice were treated with streptozotocin (STZ) 75 mg/kg/dose in three consecutive days by intraperitoneal injection to induce diabetes mellitus. Canagliflozin (30mg/kg/day) was administered by gavage to diabetic ApoE<sup>-/-</sup> mice for 12 weeks or 8 weeks to examine the effect on atherosclerosis or endothelial function, respectively. Canagliflozin significantly decreased blood glucose level (P<0.001), triglyceride level (P<0.05), and total cholesterol level (P<0.05). In diabetic ApoE<sup>-/-</sup> mice, canagliflozin decreased atherosclerotic lesion progression as determined by Sudan IV staining on the aortic arch (P<0.05) and reduced the expression of inflammatory molecules, such as ICAM-1 (P<0.05), in the aorta compared to non-treated diabetic ApoE<sup>-/-</sup> mice. Canagliflozin also attenuated the development of endothelial dysfunction as determined by acetylcholine dependent vasodilation (P<0.05). In *in vitro* experiment, incubation with methylglyoxal (MGO), a precursor of advanced glycation end products, significantly increased the expression of inflammatory molecules such as VCAM-1 and MCP-1 in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) (P<0.05, respectively). MGO also decreased the phosphorylation of eNOS<sup>Serine 1177</sup> (P<0.05), Akt (P<0.01), and increased the phosphorylation of p38 MAPK.

**Conclusion:** Canagliflozin prevents endothelial dysfunction and atherogenesis in diabetic ApoE<sup>-/-</sup> mice. Anti-inflammatory potential due to the reduction of glucose toxicity is one of the mechanisms.

## Inhibition of P2Y12 receptor ameliorates endothelial dysfunction and prevents atherogenesis in apolipoprotein-E-deficient Mice

Byambasuren Ganbaatar<sup>1)</sup>、Daiju Fukuda<sup>2)</sup>、Hotimah Masdan Salim<sup>1)</sup>、  
Shusuke Yagi<sup>1)</sup>、Takeshi Soeki<sup>1)</sup>、Masataka Sata<sup>1)</sup>

1) Department of Cardiovascular Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School

2) Department of Cardio-Diabetes Medicine, Institute of Biomedical Science, Tokushima University Graduate School

**Background:** Ticagrelor, a P2Y12 receptor antagonist, reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. Recent studies have suggested that antiplatelet drugs exert anti-atherosclerotic effects independent of anti-thrombotic effect. Inhibition of P2Y12 expressed in vascular cells including endothelial cells may contribute to the suppression of atherogenesis. However underlying mechanisms are still obscure. In this study, we investigated whether ticagrelor attenuates vascular dysfunction and inhibits the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient (ApoE<sup>-/-</sup>) mice.

**Methods and Results:** Eight-week-old male ApoE<sup>-/-</sup> mice were fed a western type diet (WTD) supplemented with 0.1% ticagrelor. Non-treated animals on WTD served as control. Ticagrelor treatment for 20 weeks significantly attenuated atherosclerotic lesion progression in the aortic arch as determined by en-face Sudan IV staining compared with control (p<0.05). Ticagrelor administration for 8 weeks mitigated endothelial dysfunction in ApoE<sup>-/-</sup> mice as determined by acetylcholine-dependent vasodilation (p<0.01). Results of histological analyses revealed that ticagrelor decreased lipid deposition, macrophage accumulation, and the expression of adhesion molecules such as VCAM-1 in atherosclerotic plaques. Ticagrelor and JNK inhibitor ameliorated endothelium-dependent vasodilation impaired by adenosine diphosphate (ADP) in wild-type mouse aortic segments. Quantitative RT-PCR analysis showed that ticagrelor reduced the expression of inflammatory molecules such as monocyte chemoattractant protein-1 and adhesion molecules in the abdominal aorta (p<0.05, respectively). Ticagrelor also decreased the phosphorylation of JNK (c-Jun N-terminal kinase) in the aorta of ApoE<sup>-/-</sup> mice compared with control (p<0.05). Furthermore, in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC), ticagrelor and JNK inhibitor reduced the expression of inflammatory molecules which were promoted in the presence of adenosine diphosphate (ADP) (p<0.001). Ticagrelor also inhibited ADP-induced JNK activation in HUVEC (p<0.05).

**Conclusion:** Ticagrelor attenuated vascular dysfunction and atherogenesis through the inhibition of inflammatory activation of endothelial cells. These effects might be a potential mechanism by which ticagrelor decreases cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome.

## Gender disparities of epicardial adipose tissue thickness and its impact on coronary artery disease

Gulinu Maimaituxun<sup>1)</sup>、Michio Shimabukuro<sup>2,3)</sup>、Daiju Fukuda<sup>1)</sup>、Shusuke Yagi<sup>1)</sup>、Yukina Hirata<sup>1)</sup>、Takashi Iwase<sup>1)</sup>、Shoichiro Takao<sup>4)</sup>、Tomomi Matsuura<sup>1)</sup>、Takayuki Ise<sup>1)</sup>、Kenya Kusunose<sup>1)</sup>、Takeshi Tobiume<sup>1)</sup>、Koji Yamaguchi<sup>1)</sup>、Hirotosugu Yamada<sup>1)</sup>、Takeshi Soeki<sup>1)</sup>、Tetsuzo Wakatsuki<sup>1)</sup>、Masafumi Harada<sup>4)</sup>、Masataka Sata<sup>1)</sup>

1) Department of Cardiovascular Medicine,

2) Department of Cardio-Diabetes Medicine and

4) Department of Diagnostic Radiology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan;

3) Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, School of Medicine, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan

**Background:** Growing evidence suggests that epicardial adipose tissue (EAT) may contribute to the development of coronary artery disease (CAD). In recently, we explored the gender disparities of EAT volume (EATV) and found that it is strongly associated with coronary atherosclerosis in men comparing to the women. However, the regional epicardial adipose tissue thickness and its gender specific impact on CAD remains unknown.

**Purpose:** To elucidate local EAT thickness gender specific impact on CAD, we examined the associations between different EAT measurements and various atherosclerotic parameters of the entire coronary tree and individual coronary arteries.

**Methods:** local EAT thickness was quantified by using 320-multidetector computed tomography coronary angiography (CTA), in patients with or without coronary artery disease (CAD). The study population consisted of 208 consecutive patients who were clinically referred for CTA for evaluation of CAD. Patients were classified to CAD (luminal narrowing  $\geq 50\%$  at least in one of three coronary vessels) or non-CAD group in men (n=130) and women (n=78), respectively. Thickness of the visceral layer of the epicardium was measured at right coronary artery (EAT<sub>RCA</sub>), left anterior descending artery (EAT<sub>LAD</sub>), left circumflex artery (EAT<sub>LCX</sub>). The EAT thickness was defined as the dimension of smallest measure between the epicardium and the heart surface. EATV index (EATVI, mm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>) was determined as: EAT volume, the sum of the EAT area from the base to the apex of the heart (mm<sup>3</sup>) /body surface area (m<sup>2</sup>).The measurement was done in four-chamber view with axial image and adipose tissue was determined as the density range between -190 to -30 Hounsfield unit.

**Results:** Although EAT<sub>RCA</sub> and EAT<sub>LCX</sub> were comparable between two groups, EATLAD was larger in the CAD group than those in the non-CAD group in men (5.2  $\pm$  2.0 mm vs. 6.8  $\pm$  1.7 mm, p<0.001); Linear regression analysis showed that EATLAD was strongly associated with CAD in men but not in women (R=0.377, p<0.001). However, type 2 diabetes mellitus was considerably correlated with CAD in women. Additionally, significant association was found between EAT<sub>LAD</sub> and visceral fat area in men but not in women (R=0.225, p= 0.010 vs. R=0.159, p=0.164). Multiple regression analysis indicated that in men EAT<sub>LAD</sub> thickness was determinant for CAD independent of total EATV index (R = 0.282, p = 0.002).However, in women Type 2 diabetes mellitus but neither total EATV index nor local EAT thickness was determinant for CAD (R = 0.315, p = 0.011).

**Conclusion:** EAT thickness is gender specific and linked to coronary atherosclerosis in men.

## 1

## Vascular protective effect of combined treatment with vildagliptin, a DPP-4 Inhibitor, and metformin in non-diabetic Apolipoprotein-E deficient mice

Kunduziayi Aini<sup>1)</sup>、Daiju Fukuda<sup>2)</sup>、Shusuke Yagi<sup>1)</sup>、Takeshi Soeki<sup>1)</sup>、Masataka Sata<sup>1)</sup>

1) Department of Cardiovascular Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School

2) Department of Cardio-Diabetes Medicine, Institute of Biomedical Science, Tokushima University Graduate School

**Background;** We and others have reported that dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, a new class of anti-diabetic drug, have various cellular effects that are associated with vascular protection. Recent studies suggested the pleiotropic effects of metformin, a classic anti-diabetic drug, which ameliorates atherosclerosis and vascular senescence.

**Purpose;** Our study aimed to investigate whether the combination of vildagliptin, a DPP-4 inhibitor, and metformin have additive beneficial effects on endothelial function and atherogenesis in non-diabetic apolipoprotein-E deficient (ApoE KO) mice.

**Methods and Results;** Eight-week-old ApoE KO mice fed a Western-type diet were divided into four groups: vehicle (0.5% CMC), vildagliptin (Vilda, 50 mg/kg/day), metformin (Met, 150 mg/kg/day), and Vilda (50 mg/kg/day) + Met (150 mg/kg/day). After 20 weeks of treatment, there were no differences in metabolic parameters including blood glucose level among each group. All treatment regimens reduced the development of atherosclerotic lesions in the aortic arch as determined by en-face Sudan IV staining compared with the vehicle group, while the effect was enhanced in Vilda+Met group ( $P<0.01$ ). After 8 weeks of treatment, endothelium-dependent vascular reactivity was examined in all groups. All treatment protocols significantly attenuated the impairment of endothelial function in ApoE KO mice compared with vehicle group without alteration of metabolic parameters. Vilda+Met group demonstrated amelioration of endothelial function compared with Vilda group or Met group ( $P<0.05$ , respectively). Furthermore, aortic segments obtained from C57BL/6 mice were pre-incubated with 1nM exendin-4 (Ex-4), a GLP-1 analog or 0.1nM Met for 16 hours, incubated with 400uM PA in the presence or absence of Ex-4 or Met for another 8 hours. Ex-4 or Met ameliorated palmitic acid (PA)-induced impairment of endothelial function. Combination of Ex-4 and Met demonstrated additive effects on the improvement of endothelial function compared with single treatments ( $P<0.05$  respectively). In in vitro experiment, human umbilical vein endothelial cells treated with 0.1nM Met or 10nM Ex-4 for 4 hours were stimulated with 400uM PA for another 4 hours. Treatments of Met or Ex-4 significantly decreased the expression of inflammatory molecules (e.g., MCP-1 and NOX-4) induced by PA. Combination treatment of Ex-4 and Met further reduced the expression of these molecules ( $P<0.0001$ ).

**Conclusion;** Combination of Vilda and Met effectively attenuated the development of endothelial dysfunction and atherogenesis in non-diabetic ApoE KO mice compared with single treatments. These results suggested that the combination of a DPP-4 inhibitor and Met may have additive beneficial effects on vascular inflammation and be a potential therapeutic option for preventing vascular complications in diabetic patients.

## Association of epicardial adipose tissue thickness with left ventricular diastolic dysfunction

Gulinu Maimaituxun<sup>1)</sup>、Michio Shimabukuro<sup>2,3)</sup>、Daiju Fukuda<sup>1)</sup>、Shusuke Yagi<sup>1)</sup>、Yukina Hirata<sup>1)</sup>、Takashi Iwase<sup>1)</sup>、Shoichiro Takao<sup>4)</sup>、Tomomi Matsuura<sup>1)</sup>、Takayuki Ise<sup>1)</sup>、Kenya Kusunose<sup>1)</sup>、Takeshi Tobiume<sup>1)</sup>、Koji Yamaguchi<sup>1)</sup>、Hirotosugu Yamada<sup>1)</sup>、Takeshi Soeki<sup>1)</sup>、Tetsuzo Wakatsuki<sup>1)</sup>、Masafumi Harada<sup>4)</sup>、Masataka Sata<sup>1)</sup>

1) Department of Cardiovascular Medicine

2) Department of Cardio-Diabetes Medicine and

4) Department of Diagnostic Radiology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan;

3) Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, School of Medicine, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan

**Background:** Although epicardial adipose tissue (EAT) is another marker of visceral adiposity which has received much attention recently due to its paracrine effects on coronary circulation and myocardium, the association between total EAT volume/Body surface area (EATV index) versus local EAT thickness and left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) remains unclear.

**Purpose:** To elucidate which measurement of EAT best reflects its regional impact on LVDD, we examined the association between different EAT measures and echocardiography parameters.

**Methods:** Total of 252 consecutive patients who underwent echocardiography examination, multi-detector computed tomography before diagnostic coronary angiography and with left ventricular (LV) ejection fraction  $\geq 50\%$ , without atrial fibrillation and valvular heart disease were studied. The EAT thickness was measured and defined as the dimension of smallest measure between the epicardium and the heart surface. Thickness of the visceral layer of the epicardium was measured at right coronary artery (EAT<sub>RCA</sub>), left anterior descending artery (EAT<sub>LAD</sub>), left circumflex artery (EAT<sub>LCX</sub>), right ventricle (EAT<sub>RV</sub>), left ventricle (EAT<sub>LV</sub>), right atria (EAT<sub>RA</sub>) and left atria (EAT<sub>LA</sub>). The measurement was done in four-chamber view with axial image and adipose tissue was determined as the density range between -190 and -30 Hounsfield unit. Left atrial volume index (threshold  $> 34 \text{ mL/m}^2$ ), tricuspid regurgitation (threshold  $V_{\text{max}} > 2.8 \text{ m/s}$ ) and mitral inflow velocities, and average mitral annular tissue velocity (threshold  $E/e' \geq 14$ ) were used to define LVDD using an algorithm based on the 2016 American society of Echocardiography /European association of Echocardiography/European association of Cardiovascular imaging (ASE/EAE/EACI) recommendations. Study subjects were divided into the LVDD and non-LVDD group.

**Results:** Although EAT<sub>RCA</sub> and EAT<sub>LAD</sub> were comparable between two groups, EAT<sub>LCX</sub> was larger in the LVDD group than those in the non-LVDD group ( $9.4 \pm 3.4 \text{ mm}$  vs.  $10.8 \pm 3.8 \text{ mm}$ ,  $p=0.004$ ); Multiple regression analysis showed that EAT<sub>LCX</sub> but no other EAT measures, was significantly associated with LVDD even after adjustments for age, gender, body mass index and other traditional LVDD risk factors ( $R=0.178$ ,  $p<0.001$ ). Furthermore, the multiple regression analysis to estimate lateral  $e'$  or  $E/e'$  and septal  $e'$  or  $E/e'$  shows that EAT<sub>LCX</sub> was considerably associated with lateral wall relaxation ( $R=0.322$  and  $R=0.141$ ,  $p<0.001$ ). However, no significant relationship was found between EAT<sub>LCX</sub> and septal wall relaxation echo markers. Area under the curve (AUC) by receiver operating characteristic curve analysis for estimating LVDD were: Traditional risk factors (Model 1,  $\text{AUC}=0.675$ ) < Model 1 + EAT<sub>LCX</sub> (Model 2,  $\text{AUC}=0.706$ ) < Model 1+ LV mass index (LVMI) + EAT<sub>LCX</sub> (Model 3,  $\text{AUC}=0.765$ ). Among the various EAT measures, EAT<sub>LCX</sub> combined with LVMI significantly increased the predictive power for LVDD on top of classical risk factors (Model 1 vs. Model 3,  $p=0.009$ ; Model 2 vs. Model 3,  $p=0.041$ ).

**Conclusion:** Thickness of EAT in the left atrioventricular groove provides a more accurate assessment of its risk for LVDD than total EATV index. EAT<sub>LCX</sub> has at least but not less impact on left ventricular diastolic dysfunction. Regional distribution of EAT for detection of LVDD.



## 3

## Hyperuricemia and inflammation in the increase in arterial stiffness and development of hypertension

Masatsune Fujii MD、Kazuki Shiina MD、Chisa Matsumoto MD BPH、  
Shunsuke Komatsu MD、Kazutaka Kimura MD、Taishiro Chikamori MD、  
Akira Yamashina MD、Hirofumi Tomiyama MD

Department of Cardiology, Tokyo Medical University Hospital

**Objectives:** Uric acid (UA) is a risk for the cardiovascular disease, but the underlying mechanisms of this development has not been fully clarified. The present prospective observational study examined whether UA is associated with the increase of arterial stiffness and the development of hypertension via inflammation.

**Methods:** In 3274 middle-aged Japanese men (aged  $42 \pm 9$  years old) without hypertension at the study baseline, the brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV), blood pressure, serum C-reactive protein levels (CRP) and serum UA level were measured annually over a 9-year period.

**Results:** Hyperuricemia at the baseline was associated with a significant odds ratio for the presence of hypertension (odds ratio = 1.31; 95% CI = 1.16–1.49;  $p < 0.01$ ) and for the increase of the baPWV to the highest tertile range (odds ratio = 1.58; 95% CI = 1.02–2.46;  $p = 0.01$ ) at the end of the study period. The mixed model linear regression analysis revealed a significant and direct longitudinal association of hyperuricemia with each of increase of the baPWV (estimate = 6.59,  $p = 0.02$ ), the elevation of the blood pressure (estimate = 0.02,  $p < 0.01$ ) and elevation of the serum CRP level (estimate =  $0.08 \times 10^{-1}$ ,  $p = 0.02$ ). In addition, elevated serum CRP showed a significant direct longitudinal association with elevation of the blood pressure and increase of the baPWV (estimate = 91.30,  $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** Hyperuricemia might also trigger affect inflammation, which can contribute, at least in part, to increased arterial stiffness and the development of hypertension. Thus, hyperuricemia may be a key player in the early stage of development of the cardiovascular disease.

多施設共同研究 FMD-J から  
見えてきたもの

1

## 多施設共同研究 FMD-J の成果と今後

東 幸仁

広島大学原爆放射線医科学研究所  
ゲノム障害医学研究センター再生  
医科学部門／広島大学病院未来医  
療センター

ヒトの血管内皮機能が初めて測定されてから30年あまりが経過した。これまでの膨大な知見の集積に加えて、現在も、血管内皮に関する基礎的臨床的な新たな発見や可能性が報告されている。動脈硬化は、血管内皮機能障害を第一段階として発症し、動脈硬化の進展から粥種の破綻による心筋梗塞、脳卒中などの血管合併症をきたす。血管内皮機能を正確に測定することは重要である。血管内皮機能を評価するために様々な試みがなされている。その中でも flow-mediated vasodilation (FMD) が最も広く用いられている。これまでの多施設共同研究 FMD-J の成果を、FMD 正常値のカットオフ値や各疾患に対するカットオフ値を含めて紹介したい。今後、さらなる知見の集積により、FMD 測定が正確に行われるようになることを願いたい。FMD は動脈硬化の治療ターゲットとしてあるいは心血管イベント発症のサロゲートエンドポイントとしての可能性も大いに期待できる。FMD の動脈硬化における機能診断の現況と将来の可能性についてもお話ししたい。

多施設共同研究 FMD-J から  
見えてきたもの

2

## 血管機能と内皮機能

富山博史

東京医科大学 循環器内科

血管内膜障害が動脈硬化の早期病態の一つと考えられている。動脈内膜や血管の拡張収縮、血栓・線溶調節、障害修復などの機能を有し、動脈硬化性血管障害発症・進展と共にこうした機能も障害されると考えられる。ゆえに、前腕阻血前後の上腕動脈径の変化を評価する内皮機能検査 (Flow-mediated Vasodilatation : FMD) は、動脈硬化性血管障害早期指標であり、さらに、最近のメタ解析では、予後予測指標としての有用性も報告されている。

本シンポジウムでは、

1. 動脈硬化性血管障害評価の対象となる症例数は、普遍性の高い検査が必要である。ゆえに、# FMD の普遍性、# FMD の基準値、# FMD 測定手技上の注意事項、# 臨床使用されているその他の内皮機能検査との相溶性などについて解説する。
2. 最近、我が国では FMD を含む血管機能検査の臨床指標としての有用性を検証する多施設共同研究が実施された。その知見をもとに、他の血管機能検査との関連や、FMD が心血管疾患発症のリスクとなる機序についても言及する。
3. 内皮機能の改善には生活習慣や嗜好品も影響すると考えられ、そうした影響も解説したい。

新しい血管指標 AVI、API の臨床応用について

1

## 新血管指標による 早期動脈硬化と DVT のリスク評価

榛沢和彦

新潟大学医歯学系呼吸循環外科

震災の影響で DVT が多い小千谷市と十日町市、柏崎市、岩手県三陸沿岸地域で毎年深部静脈血栓症 (DVT) 検診を行ないパセーサによる AVI も測定している。また沼田脳神経外科循環器病院外来患者で頸動脈エコー、経食道心エコー検査 (TEE)、AVI 測定を脳梗塞患者などに行っている。小千谷市と十日町市の DVT 検診受診者 3084 人における AVI は 17-19 才、20 才台、30 才台、40 才台、50 才台、60 才台、70 才台、80 才台、90 才台でそれぞれ 13.7、14.8、14.9、16.5、19.8、23.7、25.6、27.4、26.1 であった。外来患者 293 人の頸動脈エコーによる Max-IMT が 0.9mm 以下、1.0-1.4mm、1.5-1.9mm、2.0mm における AVI は 24、24.8、26、27.5 であった。同様に TEE による大動脈の Max-IMT が 0.9-2.9mm、3.0-4.9 mm、5-9.6mm の AVI はそれぞれ 24.5、27.6、27.2 であった。頸動脈の Max-IMT が 1.5mm 以上で早期動脈硬化、2.0mm 以上が全身動脈硬化とされ、大動脈 Max-IMT は 4-5 mm 以上で脳梗塞が多いことから、AVI は 26-27 で早期動脈硬化が、28 以上で動脈硬化進行が疑われた。中越沖地震地域で DVT のリスク因子として多変量解析で AVI>26 と D ダイマー >0.5  $\mu$  g/ml がオッズ比 1.8、2.43 であった ( $p<0.005$ )。同様に岩手三陸地域では AVI>27 と D ダイマー値 0.5  $\mu$  g/ml がオッズ比 2.02、2.79 であった ( $p<0.05$ )。さらに全身を循環する微小栓子を頸動脈で微小栓子シグナル (HITS/MES) として検出することができるが、柏崎市の DVT 検診で 271 人において HITS/MES 有り群 ( $n=23$ ) で AVI 37.5、無し群で 32.2 であり有意差を認めた ( $p<0.05$ )。微小栓子は心房細動、大動脈や頸動脈などの動脈硬化性病変から発生すると考えられることから AVI 高値は動脈硬化性病変の存在を反映していると考えられた。

新しい血管指標 AVI、API の臨床応用について

2

## 循環器疾患と新しい 血管機能指標 A P I、 A V I の臨床応用

石上友章、中島理恵、  
土肥正志、木野旅人、  
峯岸慎太郎、杉山美智子、  
寺中紗絵、田村功一公立大学法人横浜市立大学医学部  
循環器・腎臓・高血圧内科学

高血圧・脂質異常・糖尿病といった生活習慣病は、心血管イベント（脳血管障害、虚血性心疾患）のリスク因子と考えられており、健康な長寿の実現のために、その制圧は国民・国家の重大な関心事である。これらのリスク因子は、血管内皮障害をもたらし、アテローム性動脈硬化症をもたらし、プラーク破綻・血栓塞栓の形成により、心血管イベントをもたらすと考えられている。生活習慣病の治療標的は、一次的には高血圧、高血糖、脂質異常の是正にあるが、その究極は、致死的・非致死的な心筋梗塞といった虚血性心疾患や、致死的・非致死的脳血管障害の抑制・回避にある。API・AVI は、AVE-1500 を用いることにより血圧と同時に、簡便に評価することができる新たな指標である。我々の解析を含めた、これまでのデータからは、生活習慣病患者において、心血管イベントの顕在化前に、動脈硬化症を評価しうる有用な指標であると考えられる。

## 高血圧および糖尿病 患者における脈波解 析指標 AVI の臨床的 意義

櫃本孝志

ひつもと内科循環器科医院

近年、種々のバイオマーカーが開発され、その臨床的な有用性が報告されている。血中高感度トロポニン T 濃度は、心筋障害を反映するマーカーとしてのみならず、心血管イベント発症予測指標としての意義や、高血圧患者の左室リモデリングと関係することが示されている。一方、糖尿病患者において、血糖値や HbA1c といった従来の血糖指標に加え、終末糖化産物 (AGEs) の測定が皮下の蛍光法を用い非侵襲的に測定することが可能になった。さらに、尿中のアルブミン濃度は、糖尿病腎症進展の指標としてのみならず、全身の血管内皮機能を反映し、心血管イベント発症と密接に関係することが明らかにされている。本シンポジウムにおいて、これらのバイオマーカーと AVI の関係について、昨年発表した 2 つの論文をもとに述べたい。

## 血流障害と BPH/ LUTS — その診断と 治療 —

堀江重郎

順天堂大学大学院医学研究科  
泌尿器外科学

前立腺肥大症 (BPH) で現在医療機関を受診している患者は約 40 ~ 50 万人と言われているが、排尿に関する症状が軽いか医師に相談するのは恥ずかしいと言った、所謂「隠れ BPH 患者」を含めると 400 万人以上にのぼるとも言われています。このような男性の排尿症状を BPH/LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms) と呼んでいます。一昔前は、この様な症状は前立腺が大きくなる事により起こると考えられていましたが、現在は加齢や生活習慣病による膀胱や前立腺の血流障害、機能障害が主な要因とされています。

本セミナーでは、BPH/LUTS を概説するとともに、2017 年に発刊された「男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン」に基づき、一般医の方が BPH/LUTS の適切な診断・治療が出来るように解説します。また、近年話題となっている PDE5 阻害薬の作用についても触れてみたいと思います。

## 血圧脈波検査 CAVI/ PWV の現状と問題点

三木 俊

東北大学病院生理検査センター

PWV (PWV:Pulse Wave Velocity) は心臓が収縮した際、大動脈弁口部に生じた振動が動脈壁を伝わる速さのことである。測定は一般に距離Dを隔てた2点間の脈波を同時記録し、2つの脈波曲線の時間差 ( $\Delta T$ ) を測定することにより得ることができる。1999年コーリン社が開発したbaPWV (Brachial - Ankle Pulse Wave Velocity) はその測定の簡便さから普及し、臨床データの蓄積が行われた。しかし、baPWV は測定時の血圧に依存する可能性があり、血圧が高く血管内圧が高い状態では脈波は速く伝わり、baPWV も高値になる。

CAVI (CAVI : cardio ankle vascular index) はPWVの問題点を改良した測定法であり、 $\text{Stiffness} \propto \frac{1}{\beta}$  の式とBramwell - Hill の式を組み合わせることで血圧に依存しない (血圧非依存性) 血管弾性の指標として算出している。CAVIは2015年AHAから発表された動脈弾性研究の改善と標準化のための声明にClass1エビデンスレベルBと推奨され、今後エビデンスレベルがあがる可能性がある。本セッションではこれらの検査法についての現状と問題点について述べたい。

## 頸動脈エコーの新しい 評価法と課題

三木 俊

東北大学病院生理検査センター

現在、頸動脈評価法として、日本超音波医学会より統一された「超音波による頸動脈病変の標準的評価法2017」がリリースされ、実臨床で使用されている。この評価法ではエビデンスと実診療に基づいた検査法や治療法の推奨度を示す「有効性による分類 (推奨度) A・B・C 1・C 2・D」と「研究デザインによる分類 (エビデンスレベル) I・II・III・IV・V・VI」に分類され、治療戦略や検査法について臨床に使用できる内容になっている。内中膜厚 (IMT: intima-media thickness) は臨床における疾患リスク層別化を目的とした場合、mean IMT よりも max IMT の方が有用であり、mean IMT は複数ポイントのIMTの平均を計測する方法よりも一定の範囲を自動トレースし多数点のIMTの平均を自動計測する方法が推奨されている。また、新しい測定法のIMT-C10はIMTの経年変化として中心的な計測法となる可能性が高い。本セッションでは頸動脈エコーの新しい評価法と課題について述べたい。