



Carvedilol improves endothelium-dependent dilatation in patients with coronary artery disease

松田, 康章

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2004-03-10

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2738

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002738>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 176 】

氏 名・(本 籍) 松田 康章 (兵庫県)

博士の専攻分野の名称 博士(医学)

学 位 記 番 号 博ろ第1907号

学位授与の 要 件 学位規則第4条第2項該当

学位授与の 日 付 平成16年3月10日

【 学位論文題目 】

Carvedilol improves endothelium-dependent dilatation
in patients with coronary artery disease

冠動脈疾患患者の内皮依存性血管拡張反応は
カルベジロールの長期投与により改善する

審 査 委 員

主 査 教 授 尾原 秀史

教 授 奥村 勝彦

教 授 久野 高義

【緒言】

Nitric oxide (NO) は血流の変化や血管作動物質等の刺激により血管内皮から分泌され血流の調節に重要な役割を果たす。内皮依存性血管拡張反応の低下を特徴とする内皮機能障害は冠動脈疾患など動脈硬化性疾患患者で観察される。内皮機能低下の詳細な機序は解明されていないが、動脈硬化血管で過剰なフリーラジカルが産生されているといった報告などからも、酸化ストレスの増加により NO が不活化され内皮機能が低下すると考えられている。

最近の臨床研究で β 遮断薬であるカルベジロールが陳旧性心筋梗塞や狭心症といった冠動脈疾患患者の症状や予後を改善することが示された。基礎研究においてもカルベジロールが抗酸化作用を有することが確かめられており、これは構造上カルバゾール骨格が存在するためである。冠動脈疾患患者に対する有益な効果は抗酸化作用を有するためと推察できるが、臨床研究でこの抗酸化作用の重要性は明らかにされていない。

冠動脈疾患患者において前腕動脈の内皮依存性血管拡張反応が低下しているが、この障害は冠動脈の内皮機能障害とよく相関している。以上のことより我々は冠動脈疾患患者の内皮依存性血管拡張反応がカルベジロールの抗酸化作用により改善するかを検討した。

【方法】

対象

17 人の急性心筋梗塞 (AMI) および 12 人の労作性狭心症 (EAP) からなる 29 人の冠動脈疾患 (CAD) 患者を試験の対象とした。性と年齢をマッチさせた CAD および冠危険因子を持たない 13 人をコントロール群 (男性 8 人、平均年令 55 \pm 4 才) とした。CAD 群は無作為にカルベジロール投与群 19 人 (男性 15 人、平均年令 61 \pm 2 才) とプラセボ投与群 10 人 (男性 9 人、平均年令 61 \pm 3 才) の 2 : 1 に振り分けた。カルベジロール投与群は 10 人の AMI 患者と 9 人の EAP 患者よりなる。プラセボ投与群は 7 人の AMI 患者と 3 人の EAP 患者よりなる。AMI は急性期にカテールによる再灌流療法が成功し、発症後平均 14 日経過時にエントリーした。EAP は運動負荷時に胸痛、心電図変化を示し、冠動脈造影上 75% 以上の有意狭窄を認める。

血管拡張反応

仰臥位安静にて肘部より近位部の上腕動脈を 7.5MHz の B モード超音波プローブで観察し血管内径を計測する。前腕をマンシェットで 5 分間駆血後解除し、

反応性充血により拡張する血管径を 1 分後に計測する。血管径の前値と比較し拡張した割合を算出し血管内皮機能とした。次に内皮非依存性の血管拡張反応を調べるため 15 分経過後にニトログリセリン 0.3mg を舌下スプレーし、5 分後に血管径の変化を計測し内皮非依存性の血管拡張能とした。また、同時にドップラー法にて血流量も計測した。

上記検査を薬剤投与開始前、急性効果を見るためにカルベジロール 20mg あるいはプラセボ投与 2 時間後、慢性効果を見るために平均 3.8 ヶ月後の 3 回施行した。

全ての被験者に口頭ならびに書面で研究に対する十分な説明がなされインフォームドコンセントを得たうえで研究が施行された。

血中過酸化脂質

血漿中の脂質酸化レベルを評価するため薬剤投与開始前および平均 3.8 ヶ月の慢性投与後に静脈血を採血し、Thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) を測定した。

統計学的検討

各数値は平均 \pm 標準誤差で示した。患者背景、血管径、血管径の変化、血流量は Fisher exact 検定、短期、長期のカルベジロールの効果については Mann-Whitney t 検定、異なる群間の比較は unpaired t 検定を用いて行った。いずれも $p < 0.05$ を有意と判定した。

【結果】

患者背景

コントロール群、カルベジロール投与群、プラセボ投与群の 3 群間において喫煙習慣、高血圧、高脂血症、糖尿病の頻度に差は無かった。試験を行った 2 群間 (CAD 群) でアンジオテンシン変換酵素阻害薬投与の割合に差は無かった。

内皮依存性血管拡張反応はコントロール群で $8.8 \pm 0.5\%$ 、治療開始前のカルベジロール群で $5.1 \pm 0.4\%$ 、プラセボ群で $4.7 \pm 0.5\%$ と CAD 群で有意に低下していた。内皮非依存性の血管拡張反応に 3 群間で差は無かった。

急性効果

CAD 患者のカルベジロール 20mg 投与急性期の反応性充血による血管内皮機能は投与前 $5.1 \pm 0.4\%$ 、投与 2 時間後 $5.0 \pm 0.7\%$ と変化を認めなかった。プラセボ群も同様であった。内皮非依存性の拡張反応にもカルベジロールの急性投与

は影響しなかった。

慢性効果

カルベジロール群で血圧、心拍数は 6.3%、6.2%とそれぞれ有意に低下した。反応性充血による血管内皮機能は $5.1 \pm 0.4\%$ から $7.8 \pm 0.3\%$ へ有意に改善した。プラセボ群の血管内皮機能に変化は無かった ($4.7 \pm 0.5\%$ → $5.2 \pm 0.5\%$)。慢性期の内皮機能をカルベジロール群とプラセボ群で比較してみると、カルベジロール群が有意に改善していた。

ニトログリセリン投与による内皮非依存性血管拡張反応には両群とも有意な変化は無かった。

過酸化脂質

血中 TBARS 濃度はプラセボ群で $5.9 \pm 0.4\text{nmol/ml}$ から $5.8 \pm 0.4\text{nmol/ml}$ と変化無かった。カルベジロール群では $5.8 \pm 0.4\text{nmol/ml}$ から $4.6 \pm 0.3\text{nmol/ml}$ と有意に低下を認めた。

【考察】

これはカルベジロールの血管内皮機能に与える影響をみた最初の研究である。カルベジロールは β 遮断作用と α 遮断作用を併せ持つが、同時に抗酸化作用を持つことも知られている。基礎実験および臨床研究においてこの抗酸化作用によるとと思われる有用性が確かめられつつある。

今回カルベジロールの投与 2 時間後の急性内皮機能改善効果は認めず、約 4 ヶ月の長期投与により内皮依存性の血管拡張反応に改善を認めた。急性効果を認めなかつた点は同じく抗酸化作用を持つビタミン C の効果と対照的である。ひとつにはカルベジロールの抗酸化作用は時間依存性で、*in vitro* において酸化ストレスからの保護効果は数十分の暴露に比して一週間の暴露で 10 倍以上の効果を認めた。これはカルベジロールが脂溶性で細胞膜や低比重リポ蛋白に集積し作用を発揮するためと思われる。第二に血中に認めるカルベジロールの代謝産物がカルベジロール自身と比べ約 50 倍の抗酸化作用を持つためと思われる。

カルベジロール 20mg 投与で血中濃度は最高 0.1mM になり、この濃度で十分な β 遮断作用を発揮する。しかし、投与 2 時間後の急性期には血管拡張反応の改善を認めなかつた。したがつて長期投与による内皮機能の改善に β 遮断作用の影響は無いと思われる。また、Panza らの研究によると高血圧患者を対象に β 遮断薬を投与しても末梢動脈のアセチルコリンによる血流量に変化は無かつた。

α 遮断によつても血管拡張作用が認められる。高コレステロール食負荷を行つた動物モデルにおいてドキサツシンとプラゾシンは血管内皮機能改善作用を認めたが、これらは両薬剤の抗酸化作用と脂質低下作用のためと思われる。したがつて α 遮断作用自身に内皮機能改善は無いと思われる。

カルベジロールの長期投与により血圧は $136 \pm 5\text{mmHg}$ から $124 \pm 4\text{mmHg}$ に 8.9% 減少した。しかし最近の臨床研究によれば降圧薬の血圧低下作用のみでは内皮機能は改善しないことより、カルベジロールの内皮機能改善に降圧作用の影響は少ないとと思われる。

カルベジロールの長期投与により冠動脈疾患患者において反応性充血による内皮依存性血管拡張反応は改善した。以上のことより酸化ストレスの増大が冠動脈疾患患者の血管内皮機能障害に関与し、カルベジロールの抗酸化作用により内皮機能が改善したことが示唆された。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第 1910 号	氏 名	松田 康章
論文題目	<p>Carvedilol improves endothelium-dependent dilatation in patients with coronary artery disease 冠動脈疾患患者の内皮依存性血管拡張反応は カルベジロールの長期投与により改善する</p>		
審査委員	主 査	尾原、秀史	
	副 査	奥村、勝彦	
	副 査	久野、高義	
審査修了日	平成 16 年 2 月 26 日		

（要旨は 1,000 字～2,000 字程度）

Nitric oxide (NO) は血流の変化や血管作動物質等の刺激により血管内皮から分泌され血流の調節に重要な役割を果たす。内皮依存性血管拡張反応の低下を特徴とする内皮機能障害は冠動脈疾患など動脈硬化性疾患患者で観察される。内皮機能低下の詳細な機序は解明されていないが、動脈硬化血管で過剰なフリーラジカルが産生されているといった報告などからも、酸化ストレスの増加により NO が不活化され内皮機能が低下すると考えられている。

最近の臨床研究で β 遮断薬であるカルベジロールが陳旧性心筋梗塞や狭心症といった冠動脈疾患患者の症状や予後を改善することが示された。冠動脈疾患患者に対する有益な効果は抗酸化作用を有するためと推察できるが、臨床研究でこの抗酸化作用の重要性は明らかにされていない。

以上のことでより我々は冠動脈疾患患者の内皮依存性血管拡張反応がカルベジロールの抗酸化作用により改善するかを検討した。

17 人の急性心筋梗塞 (AMI) および 12 人の労作性狭心症 (EAP) からなる 29 人の冠動脈疾患 (CAD) 患者を試験の対象とした。CAD 群は無作為にカルベジロール投与群 19 人 (男性 15 人、平均年齢 61 ± 2 才) とプラセボ投与群 10 人 (男性 9 人、平均年齢 61 ± 3 才) の 2 : 1 に振り分けた。カルベジロール投与群は 10 人の AMI 患者と 9 人の EAP 患者よりなる。プラセボ投与群は 7 人の AMI 患者と 3 人の EAP 患者よりなる。

血管拡張反応

仰臥位安静にて上腕動脈を B モード超音波プローブで観察し血管内径を計測する。前腕をマンシェットで 5 分間駆血後解除し、反応性充血により拡張する血管径を 1 分後に計測する。血管径の前値と比較し拡張した割合を算出し血管内皮機能とした。次に内皮非依存性の血管拡張反応を調べるために 15 分経過後にニトログリセリン 0.3mg を舌下スプレーし、5 分後に血管径の変化を計測し内皮非依存性の血管拡張能とした。

上記検査を薬剤投与開始前、急性効果を見るためにカルベジロール 20mg あるいはプラセボ投与 2 時間後、慢性効果を見るために平均 3.8 ヶ月後の 3 回施行した。

全ての被験者に口頭ならびに書面で研究に対する十分な説明がなされインフォームドコンセントを得たうえで研究が施行された。

血中過酸化脂質

血漿中の脂質酸化レベルを評価するため静脈血を採血し、Thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) を測定した。

急性効果

CAD 患者のカルベジロール 20mg 投与急性期の血管内皮機能は投与前 $5.1 \pm 0.4\%$ 、投与 2 時間後 $5.0 \pm 0.7\%$ と変化を認めなかった。

慢性効果

カルベジロール群で血圧、心拍数は 6.8%、6.2%とそれぞれ有意に低下した。反応性充血による血管内皮機能は $5.1 \pm 0.4\%$ から $7.8 \pm 0.3\%$ へ有意に改善した。プラセボ群の血管内皮機能に変化は無かった ($4.7 \pm 0.5\% \rightarrow 5.2 \pm 0.5\%$)。慢性期の内皮機能をカルベジロール群とプラセボ群で比較してみると、カルベジロール群が有意に改善していた。ニトログリセリン投与による内皮非依存性血管拡張反応には両群とも有意な変化は無かった。

過酸化脂質

血中 TBARS 濃度はプラセボ群で $5.9 \pm 0.4\text{nmol/ml}$ から $5.8 \pm 0.4\text{nmol/ml}$ と変化無かった。カルベジロール群では $5.8 \pm 0.4\text{nmol/ml}$ から $4.6 \pm 0.3\text{nmol/ml}$ と慢性期に有意に低下を認めた。

これはカルベジロールの血管内皮機能に与える影響をみた最初の研究である。カルベジロールは β 遮断作用と α 遮断作用を併せ持つが、同時に抗酸化作用を持つことも知られている。

今回、投与 2 時間後の急性内皮機能改善効果は認めず、約 4 ヶ月の長期投与により内皮依存性の血管拡張反応に改善を認めた。これはカルベジロールが脂溶性で細胞膜や低比重リポ蛋白に集積し作用を発揮するためと思われる。第二に血中に認めるカルベジロールの代謝産物がカルベジロール自身と比べ約 50 倍の抗酸化作用を持つためと思われる。

カルベジロール 20mg 投与で血中濃度は最高 0.1mM になり、この濃度で十分な β 遮断作用を発揮する。しかし、投与 2 時間後の急性期には血管拡張反応の改善を認めなかった。したがって長期投与による内皮機能の改善に β 遮断作用の影響は無いと思われる。カルベジロールの長期投与により血圧は $136 \pm 5\text{mmHg}$ から $124 \pm 4\text{mmHg}$ に 8.9% 減少した。しかし最近の臨床研究によれば降圧薬の血圧低下作用のみでは内皮機能は改善しないことより、カルベジロールの内皮機能改善に降圧作用の影響は少ないと思われる。

カルベジロールの長期投与により冠動脈疾患患者において反応性充血による内皮依存性血管拡張反応は改善した。以上のことより酸化ストレスの増大が冠動脈疾患患者の血管内皮機能障害に関与し、カルベジロールの抗酸化作用により内皮機能が改善したことが示唆された。

本研究は、 β 遮断薬であるカルベジロールについて、その抗酸化作用により心筋梗塞、狭心症といった冠動脈疾患患者でみられる血管内皮機能障害が改善するかを研究したものであるが、従来ほとんど行われなかつた臨床でのカルベジロールの抗酸化作用と内皮機能の改善について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。