

[Ang-(1-7)]に変換させることにより、心機能および動脈圧を制御することが明らかとなってきた。本論文では、ACE2 遺伝子における ACE 阻害剤の効果を明らかにするため、ACE2 への ACE 阻害剤の影響についての検討を行った。

リシノプリル、ロサルタンおよび両者を 12 日間 Lewis ラットに投与を行い、血圧、心拍数、Ang II および Ang-(1-7) の血漿中と心筋組織中の濃度、心筋 ACE2, neprilysin, Ang II type 1 receptor, mas receptor の mRNA を測定した。

ACE 阻害剤投与群では血漿中 Ang-(1-7) が 1.8 倍増加し、Ang II は減少した。心筋中 ACE2 mRNA は増大したが、活性に変化は認められなかった。ロサルタンは血漿中 Ang-(1-7), Ang II, 心筋中 ACE2 の mRNA および活性をそれぞれ増大させた。併用群においてはリシノプリルと同様の結果であったが、心筋中 ACE2 の mRNA はコントロールと同程度であった。リシノプリルでは認められなかったが、ロサルタン投与群では心筋組織中 Ang II および Ang-(1-7) は増大した。

ACE 阻害の優れた効果は Ang II 生成と Ang-(1-7) 代謝の減少によるものかもしれないが、AT₁ アンタゴニストの抗高血圧作用は、一部分は ACE2 による Ang II の代謝亢進によることが示唆された。

要約：ACE 阻害の優れた効果は Ang II 生成と Ang-(1-7) 代謝の減少の可能性があるが、AT₁ アンタゴニストの抗高血圧作用は、一部分は ACE2 による Ang II の代謝亢進によることが示唆された。

スタチンと結腸直腸がんの危険性

Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, et al: Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2184-92.

スタチンは 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A 還元酵素阻害薬であり、脂質を低下させる作用がある。スタチンは大腸がん細胞の増殖を阻害し、全てではないもののいくつかの臨床試験において結腸直腸がんの危険性を減少させることが示唆されている。本論文では、結腸直腸がんの分子疫学研究を行った。

年齢、性別、診療所、民族でマッチングさせたコントロール群と、北イスラエルで 1998 年から

2004 年の間に結腸直腸がんの診断を受けた患者を対象とした症例対象研究とした。スタチンの使用を確定するためにインタビューを行い、処方歴が調査できる患者の処方を調査し自己報告のスタチン使用と一致しているか確認を行った。

1953 名の結腸直腸がん患者と 2015 名の対照を解析することにより、少なくとも 5 年間スタチンを使用することが、結腸直腸がんの相対危険率の著しい減少と関係した(オッズ比 0.50)。この関係は、アスピリンあるいは非ステロイド性抗炎症薬の使用、身体活動性、高コレステロール血症、結腸直腸がんの家族歴の有無、野菜摂取の程度においても著明であった(オッズ比 0.53)。

スタチンの使用により、結腸直腸がんの危険率は相対的に 47%減少した。絶対的な危険率の減少は低いと思われるため、結腸直腸がんを予防するための総合的な利益に関する更なる調査が必要である。

要約：スタチンの使用により、結腸直腸がんの危険率は相対的に 47%減少した。

(大阪薬科大学臨床薬理学教室 加藤 隆児)

II

安定冠動脈疾患患者におけるアトルバスタチンによる強力な脂質低下

LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 1425-35.

背景：急性冠症候群では LDL コレステロールレベルを推奨値以下に下げることが有効であることが示唆されている。本研究では安定した冠動脈疾患患者に対して LDL コレステロールレベルを 100 mg/dL (2.6mmol/L) 以下に下げた際の有効性及び安全性を前向きに評価した。

方法：臨床的に明らかな冠動脈疾患を有し LDL コレステロール値が 130mg/dL (3.4mmol/L) 以下の患者 10,001 名に対して一日 10mg あるいは 80mg のアトルバスタチンのいずれかを無作為に二重盲見法で振り分け投与し、平均 4.9 年のフォローアップを行った。冠動脈疾患による死亡、非致死性心筋梗塞、心停止からの蘇生あるいは脳卒中で定

義される心血管イベントを一次エンドポイントとした。

結果：アトルバスタチン 80mg 投与群で平均 LDL コレステロール値は 77mg/dL (2.0mmol/L)，10mg 投与群で 101mg/dL (2.6mmol/L) であった。肝臓逸脱酵素の上昇が前者で 1.2%，後者で 0.2% と有意に高かった。イベント発症率は前者で 8.7%，後者で 10.9% であり，アトルバスタチン 80mg 投与群で 10mg 投与群と比較して，主要心血管イベントの絶対低下率は 2.2% であり，22% の危険率の減少が認められた (ハザード率：0.78, $P < 0.001$)。

結論：安定した冠動脈疾患患者におけるアトルバスタチン 80mg 投与による強力な脂質低下療法は，10mg 投与群よりさらなる臨床的な効果があることが示唆された。

コメント：LDL コレステロール値を安定した冠動脈疾患患者で 100mg/dL 以下まで下げることの有用性を示した点で意義深い研究である。しかも，日本人では通常考えられない 80mg という量を用いている。言い換えるならば欧米ではこの量まで使用しないと目標に到達しない患者が多いことを示唆する。この結果が日本人においてそのまま当てはまるか否かは我が国におけるエビデンスが必要であろう。なお，興味深いことに横紋筋融解症の発症は 5 名で投与量に関係しなかったことがあげられる。

心筋梗塞及び左室機能異常あるいは心不全，その両者を有する患者における突然死

Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJV, et al: Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005; 352: 2581-8.

背景：心源性突然死は左室収縮機能低下を伴う急性心筋梗塞の生存者において増加する。著者らは急性心筋梗塞後のハイリスクを有する患者における危険及び突然死の時間経過を評価した。

方法：急性心筋梗塞後左室機能異常，心不全，あるいはその両者を有する 14,609 名の患者で左室駆出率に関係して予期せぬ突然死あるいは心停止の発症率及びそのタイミングを検討した。

結果：14,609 名の内，7% である 1,067 名が心筋梗塞後平均 180 日の間にイベントが生じた。903

名は突然死し，164 名は心停止の状態から蘇生された。その危険は心筋梗塞後 30 日までに最も高かった。すなわち，月 1.4% であり，2 年後には 0.14% にまで低下した。左室駆出率 30% 以下の患者で 2.3% と最も危険が高かった。全ての突然死あるいは蘇生を伴う心停止の 19% は心筋梗塞後最初の 30 日で生じ，それらの内 83% は退院後最初の 30 日以内に生じた。最初の 30 日間で，左室駆出率が 5% 低下すると突然死及び蘇生を伴う心停止は 21% 増加した。

結論：突然死の危険は，左室機能異常，心不全，あるいはその両者を合併する患者は，心筋梗塞後最初の 30 日に最も高い。したがって，突然死予防の早期の対策が特定の患者群では必要であるかも知れない。

コメント：我が国でも急性心筋梗塞のための入院期間は冠動脈形成術の施行などにより縮小されている。しかし，急性心筋梗塞を生じていることは事実であり，その合併症は重症不整脈や心破裂などによる突然死も含め重篤なものが多いことが忘れられていることが多い。本研究では，左室機能低下あるいは心不全，あるいはその両者を合併した場合特に注意が必要であることを指摘しており，一部の患者に対しては植え込み型除細動器の使用の可能性まで言及されている。なお，本研究は VALIANT (the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) の substudy であることを申し添える。

入院患者における静脈血栓症予防のための電子警報システム

Kucher N, Koo S, Quiroz R, et al: Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005; 352: 969-77.

背景：入院患者の深部静脈血栓症に対する予防はなされていない。著者らはその予防を勧めることになるコンピューターによる警報プログラムの使用がリスクの高い入院患者に対する深部静脈血栓症の頻度を減らすことにつながるか否かを検討した。

方法：著者らは予防が行われていない深部静脈血栓症のリスクが高い入院患者を確認し患者データベースにリンクしたコンピュータープログラム

を開発した。警報システムをつけた 1255 名の患者群と使用しない 1251 名の対照患者群との間で 90 日後の深部静脈血栓症あるいは肺塞栓症の診断を一次エンドポイントとした。警報装置患者群では、医師は警報を知らされ、弾性ストッキング、ヘパリン、ワーファリンなどによる予防を必要であると判断した場合行った。

結果：対照群より警報装置群でより多く静脈血栓症の予防が施行された。一次エンドポイントである深部静脈血栓症あるいは肺塞栓症は、警報装置群で 61 名 (4.9%) に対して対照群では 103 名 (8.2%) であった。カプラン-マイヤー法で評価した深部静脈血栓症が発症しない可能性は警報装置群で 94.1% に対して対照群では 90.6% であった ($P < 0.001$)。コンピューター警報システムは 90 日後の深部静脈血栓症あるいは肺塞栓症のリスクを 41% 低下させた。

結論：コンピューター警報プログラムは入院患者の深部静脈血栓症及び肺塞栓症に対する医師が予防法を講ずる頻度を増加させること、深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発症を減ずる。

コメント：入院患者における深部静脈血栓症や肺塞栓症の発症は決して稀ではない。このシステムはあらためて医師にその注意を促す意味で重要である。治療は必ずしもコンピューターに置き換わるわけではなく、判断も医師の仕事である。しかし、便利な道具として使用できるものを生かすことは賢明であると考えられる。

Rho-kinase 阻害薬は心不全患者の末梢血管抵抗増加及び減弱した血管拡張反応を改善する

Kishi T, Hirooka Y, Masumoto A, et al: Rho-kinase inhibitor improves increased vascular resistance and impaired vasodilation of the forearm in patients with heart failure. Circulation 2005; 111: 2741-7.

背景：Rho-kinase は心不全動物モデルにおける血管収縮反応亢進に重要な役割を果たしている。心不全患者は血管収縮及び反応性充血や運動時の血管拡張反応の低下によって特徴づけられる。本研究の目的は、Rho-kinase 阻害作用を有するファスジルを用いて心不全患者の末梢循環異常に Rho-kinase が関与しているか否かを明らかにすることであった。

方法及び結果：心不全患者 (26 名) と年齢のマッチした対照群 (26 名) において研究を行った。前腕血流量を静脈閉塞プレチスモグラフ法により測定し、上腕動脈内へファスジルあるいはニトロプルシドを微量注入し前腕血流量の変化を測定した。前腕血管抵抗基礎値は心不全群で有意に高かった。ファスジルによる前腕血流量増加反応は心不全群で対照群に比べ有意に大きかった。心不全群で増加していた前腕血管抵抗はファスジル投与によって対照群と同程度まで低下した。一方、ニトロプルシドによる前腕血流量の変化には両群間で差がなかった。ファスジルは心不全群で低下していた反応性充血による血管拡張反応を増強したが、対照群では変化はなかった。ファスジルは対照群においてフェニレフリンにより心不全群と同程度に血管抵抗を増加させても血管拡張反応を生じなかった。

結語：以上の成績は、心不全患者における増加した前腕血管抵抗及び減弱した血管拡張反応を改善することを示唆する。

コメント：本研究は、心不全患者における末梢循環異常に Rho-kinase の活性化が関与することを示唆し、心不全患者の運動耐容能低下に関与しているかも知れない。Rho/Rho-kinase 系の上流にはアンジオテンシン II、エンドセリンなど心不全で活性化される因子が存在するため、新しい治療法としても期待される。

(九州大学循環器内科学 廣岡 良隆)