

一 文献紹介一

I

脳出血群と脳梗塞群の間における左室肥大および左心室機能低下の差異について

Masugata H, Senda S, Goda F, et al: Differences in left ventricular hypertrophy and dysfunction between patients with cerebral hemorrhage and those with cerebral infarction. *Tohoku J Exp Med* 2008; 215: 159-65.

高血圧に基づく左室肥大と左室機能低下は、高血圧患者の脳卒中にとってリスクファクターであることは常識的な知識である。

脳出血と脳梗塞の患者群間で左室肥大と左室機能低下に差があるかどうかを検討した。

23例の脳梗塞を発症した高血圧患者、25例の脳出血を発症した高血圧患者、そして24例の正常血圧群をコントロールとした。超音波検査を行い、左室肥大の指標としてLV massを、またエコードプラーで左室拡張期圧と拡張期僧帽弁口流速を測定した。LV mass indexは脳出血群で正常群に比し高く、脳梗塞群でのLV massは正常群と変わらなかった。拡張期心機能を示す指標は脳出血群、脳梗塞群で差がなかった。したがって、高血圧による左室肥大と心機能低下は脳出血群で脳梗塞群より明らかにriskが高いといえる。

ST上昇型心筋梗塞における心筋コントラストエコー法：近づくその時代？

Hayat SA, Senior R: Myocardial contrast echocardiography in ST elevation myocardial infarction: ready for prime time? *Eur Heart J* 2008; 29: 299-314.

急性心筋梗塞(acute myocardial infarction: AMI)は先進国では依然として重要な問題であり、また途上国でも大きな問題となりつつある。ST上昇型心筋梗塞(ST elevation myocardial infarctions: STEMI)は、米国における年間67万例のAMIのほぼ40%を占めている。心筋梗塞後生存者も、再梗塞、突然死、心不全などのさらなる心臓合併症の高いリスクに曝される。したがって、STEMI急性期における早期評価とリスクの層化は重要である。さら

に、どんな初期治療介入が行われた後でも、その有効性を早期評価しておくことは、以降の管理を円滑にするためばかりでなく、アウトカムをさらに改善する新しい治療アルゴリズムやアプローチの展開のために必須である。AMIにおける再灌流治療の目的は、単に心筋表層の冠血流を急速に復元するだけでなく、微小循環のレベルでも灌流を復元することである。マイクロバブルを利用する心筋コントラストエコー法(myocardial contrast echocardiography: MCE)により、心筋血流はリアルタイムで評価できる。それにより心血流と心機能は単一検査で評価できるようになるが、その結果、リスク領域でどの程度まで心筋再灌流が達成できたかが確認できるようになる。また、AMI後の安定した患者では、MCEより左室(LV)機能、残存心筋の生存能(viability)、虚血が評価できるようになる。これらはすべてアウトカムの強力な予測マーカーである。携帯性、データ獲得-解釈の速度、そして放射線被曝がないことは、MCEを理想的なベッドサイド技法にしている。

心不全患者の死亡率と入院治療の減少に心周期再同期療法が果たす役割-臨床試験からの分析-

Rossi A, Rossi G, Piacenti M, et al: The current role of cardiac resynchronization therapy in reducing mortality and hospitalization in heart failure patients: a meta-analysis from clinical trials. *Heart Vessels* 2008; 23: 217-23.

直近の20年、うっ血性心不全に対する臨床上の重要な進歩を得、また病態の早期診断や遠隔期フォローも可能となってきた。しかし、新しい薬物により良好な長期遠隔が得られてはきたものの、この病態は依然として重症であり死亡率も高い。

近年発達してきた心房同期両室ペーシング(心再同期療法, cardiac resynchronized therapy: CRT)は、左室駆出率低下症例や電気的力学的心室非同期症例に有効であるとされている。これらの効果については多くの報告があり、1994年から2006年10月までの報告をレビューし、とくに直近2年の多施設共同研究に注目した。8,040の報告から140の論文を抽出し、さらに6つの報告を選出した。

4つのtrialで統計学的有意差はないが、死亡率は減少した。はっきりした有意差が1 trialに認め

られた。また心不全の悪化による入院も減少した。植込型除細動器(ICD)単独とICD+CRT合併施行例ともに有意差を持って心不全入院を減少させた。(聖路加国際病院 小柳 仁)

II

心不全における β blockerの中樞神経系を介した有用性

Gourine A, Bondar SI, Spyer KM, et al: Beneficial effects of the central nervous system β -adrenoceptor blockade on the failing heart. *Circ Res* 2008; 102: 633-6.

心不全患者に対して有用性を示す β blockerは脂溶性を示すことから、血液脳関門を通過し中枢神経系に作用している可能性が示唆される。本研究は、脂溶性をもつ β blockerであるメトプロロール(Met)の心不全に対する有益効果が脳を介したものであることを示したものである。

(研究概要)ラット心筋梗塞モデルを作成し、48時間後から脳室内にMetを投与し6週間後の左室容量(LVv)や左室拡張末期圧(LVEDP)の評価を行った。梗塞サイズが30%未満の群では、Metの脳室内投与で、有意にLVEDPおよびLVvの減少を認め、梗塞サイズが30%以上の群でも、LVEDPの有意な低下を認めた。なお、Metを皮下投与した群では、いずれの効果も認めなかった。また、この研究では、中枢神経系のどの部位にMetが作用するか検討するため、中枢性循環調節に関与するいくつかの神経核に直接Metを投与し、延髄孤束核がそのターゲットであることを明らかにした。さらに、同部位における β_1 receptorの存在を免疫染色で確認した。

心不全において過剰な交感神経活性化がその増悪に大きく関与することが明らかであるが、一部の β blockerに関しては直接中枢神経に作用して交感神経活動抑制効果を示すことを示した本研究は、心不全治療における薬剤選択の重要性や今後の創薬のターゲットとしての脳の重要性を再認識させるものである。

脳内へのアルドステロン合成酵素阻害剤投与によって脳内Na濃度上昇によって生じる交感神経活性化と血圧上昇は抑制される

Hung BS, White RA, Ahmad M, et al: Central infusion of aldosterone synthase inhibitor prevents sympathetic hyperactivity and hypertension by central Na^+ in Wistar rats. *Am J Physiol* 2008; 295: R166-72.

正常血圧モデルでも脳脊髄液中(CSF)のNa濃度を上昇させると交感神経活性化と血圧上昇を来すことが知られている。この研究論文は、脳脊髄液中のNa濃度上昇による交感神経活性化と血圧上昇には、視床下部局所でのアルドステロン(Aldo)合成亢進とそれによるMRの活性化が重要であることを示したものである。

(研究概要)Wistar ratの脳室内に高NaCSFを2週間持続投与すると視床下部におけるAldoおよびコルチコステロン(Cor)の濃度増加(海馬や血中では増加は認められない)を生じた。また安静時血圧上昇、air-stressに対する交感神経活性化増強および動脈圧受容器反射の低下を認めた。しかし、脳室内にAldo合成酵素阻害剤(FAD286)を同時投与すると視床下部でのCor濃度は増加するが、Aldo濃度増加は抑制され、同時に上記血圧上昇や交感神経活性化、動脈圧受容器反射低下の反応も抑制された。

脳内においてMRはAldoのみならずCorによっても活性化されることが知られており、通常アルドステロンとコルチコステロンはMRに対して同程度の親和性を有するとされている。しかし、本研究は、CSF中のNa濃度上昇によって生じる視床下部でのAldoおよびCor増加のうち、特にAldo増加がMRの活性化および交感神経活性化の主要なアゴニストと働いていることを示したものである。

心不全における運動療法は視床下部でのグルタミン酸刺激による過剰な交感神経活性化を正常化する

Kleiber AC, Zheng H, Schultz HD, et al: Exercise training normalizes enhanced glutamate-mediated sympathetic activation from the PVN in heart failure. *Am J Physiol* 2008; 295: R1863-72.