

第 38 回日本脈管学会総会を振り返る

石井 當男

はじめに

最近 10 年間における心血管疾患診療の進歩には目覚ましいものがある。筆者は第 38 回日本脈管学会総会のお世話をさせていただいたが、当時を振り返ると諸々の行事が懐かしく思い出される。本稿では第 38 回総会の概要を紹介したい。

第 38 回総会の概要と特徴

第 38 回総会は 1997 年 10 月 23 日から 25 日までの 3 日間、パシフィコ横浜で開催された。3 日間の総会参加者は約 1500 名であり、発表には 6 会場を準備した。本総会の第 1 の特徴は、発表は全て口演発表としたことである。一般演題発表には 289 題が採択された。演題数が最も多かった分野は血行再建に関する発表 49 題であり、次いで冠動脈疾患に関する発表 43 題、動脈硬化に関する発表 35 題、動脈瘤に関する発表 33 題、静脈疾患に関する発表 21 題等の順であった。

第 2 の特徴は、一般演題のうち話題性が高い演題あるいは関心が高いと思われるテーマに関する演題を 6~7 演題まとめて、ラウンドテーブルディスカッションというセッションを設け、座長を 2 名とし質疑応答の時間を十分に確保するようにしたことである。ラウンドテーブルディスカッションに取り上げたテーマは「NO と微小循環調節」、「特殊な状況下の血管外科」、「動脈閉塞の評価」、および「大動脈弓部手術の問題点」の 4 テーマである。

第 3 の特徴は昼休み時間帯を利用してランチョンビデオセミナーを企画したことである。本学会では発表に動画を提示することは時々試みられてきたが、3 日間の学会期間中毎日開催され、好評であった。また、昼食時にはランチョンセミナーも企画された。

西丸記念講演、招待講演、教育講演、シンポジウム等については別項で紹介・解説する。

西丸記念講演および招待講演

1) 西丸記念講演

西丸記念講演には、国立循環器病センター名誉総長の尾前照雄先生に『高血圧研究の回顧と展望』と題したご講演をいただいた。先生は、降圧薬の歴史と臨床応用の経緯、降圧薬評価の問題点、非薬物療法の意義、そして降圧薬の研究を通して高血圧の成因・病態の一部を明らかにすることが可能であろうと述べられた。有効な降圧薬が登場したのは 1950 年の初期であり、第 38 回の本総会が開催された時点では、すでに作用機序が異なる降圧薬が広く使用されていた。

高血圧研究の今後の課題と展望として、今日、収縮期血圧 140 mmHg、拡張期血圧 90 mmHg が診断と治療の基準とされているが、その妥当性を検討する必要性があり、そのためには家庭血圧測定あるいは 24 時間モニタリングを積極的に利用する必要があると述べた。高血圧の最も多い本態性高血圧の発症には多くの環境因子と遺伝的要因が関与すると考えられ、予防と新しい治療法を開発する必要性を挙げられ、そのためには多施設共同研究と医療経済の評価が重要であると結ばれた。

2) 招待講演

(1) 初日の招待講演は、英国グラスゴー大学の内科学教授の John L. Reid 教授にお願いした。教授はこれまで高血圧の臨床研究に多くの業績を挙げられた方で、本総会では“Hypertension, vascular disease, and stroke”と題して講演された。

降圧薬治療は脳卒中を減少させたが、冠動脈疾患への効果は明確ではない原因を検討するため、まず脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット(SHR-SP)を用いて脳血管の特殊性を検討した成績を紹介した。脳動脈内皮の超酸化物と一酸化窒素(NO)産生を測定し、SHR-SPの脳血管内皮では超酸化物の産生が亢進しており、これが血管

内皮における NO 産生を阻害している可能性を示した。この変化は雌よりも雄の SHR-SP でより顕著であるという。

次に教授は SHR における血圧に及ぼす薬剤の影響をテレメトリー法で 4 週間検討した成績を紹介した。NO 産生阻害薬である N^G-nitro-L-arginine methyl ester(L-NAME)は、この薬物自体血圧を上昇させ、左室肥大をまねくが、さらにアンジオテンシン変換酵素阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の降圧効果を減弱するという。

脳卒中の予防は高血圧治療の重要な目標の一つであるが、治療下にある高血圧患者のうち満足すべき効果が得られている割合は 40%に過ぎないという。最近カルシウム拮抗薬、ACE 阻害薬、およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬が注目されているが、これらの作用の異なる降圧薬を少量ずつ組み合わせることが適切であろうと述べた。生活習慣の適正化ももちろん大切であり、総コレステロールのみならず LDL- コレステロールに注目することが重要であると述べた。

(2)第 2 日目の招待講演は D. Eugene Strandness, Jr. 教授にお願いした。教授は米国ワシントン大学外科の教授である。“Diagnostic and therapeutic approaches to acute and chronic venous disease”と題して講演された。

現在静脈疾患の診断に盛んに使用されている二重超音波走査装置が、初めて用いられたのは 1974 年頃であったが、その後種々の改良が行われ、B- モード超音波画像とドプラー効果画像を組み合わせた装置が静脈疾患の診断に威力を発揮しているとの解説があった。この二重走査装置を用い如何に急性の深部静脈血栓症を診断するか、またその予後診断あるいは移植した静脈の追跡を如何に行うかの講演を行った。

深部静脈血栓症の後遺症候群(post-thrombotic syndrome: PTS)の主な要因は血栓の残存と静脈弁損傷による静脈血逆流である。66 名の患者の 69 肢について急性深部静脈血栓症発症後 1~6 年間追跡した結果、27 肢に PTS の症状がみられ、42 肢では無症状であったという。PTS の症状のある場合には伏在静脈と大腿静脈合流部の弁不全は 26%であるが、一方無症状の場合には 19%であったという(有意差なし)。また、膝下静脈および脛骨静脈での血栓症では PTS の頻度が高いという。

(3)第 3 日目には、英国のロンドン大学の Patrick Vallance 教授が“Nitric oxide in the human cardiovascular system”の演題で講演された。近年、循環調節における一酸化窒素

(NO)の役割が注目されているが、この領域の進歩は Vallance 教授等の先駆的研究によるところが大きい。

Furchgott と Zawadzki がアセチルコリンのウサギの大動脈を弛緩させる作用は内皮由来の物質であることを示し、本物質は内皮依存性血管拡張因子(endothelium-derived relaxing factor: EDRF)と命名された。Vallance 教授は先ず、EDRF 研究の歴史を紹介し、EDRF はヒトでも存在すること、EDRF はアミノ酸の L- アルギニンから産生される NO であること、L- アルギニンからの NO 産生は L- アルギニンの類似物質であるグアニジンの窒素基にメチル基がついた N^Gmonomethyl-L-arginine(L-NMMA)により特異的に阻害されることを示した。L-NMMA の動脈に対する作用は静脈におけるほど顕著ではないことを示し、これはおそらく動脈ではコリン作動性神経等を介すること、およびアセチルコリン以外の血管拡張作用機序が作動しているためであろうとした。NO 産生の低下は高血圧を含む循環調節のみならず、アテローム性動脈硬化の進展にも関与していると述べた。

NO は不安定であり、体内における半減期は僅か数秒であり、速やかに亜硝酸塩(NO₂⁻)に変化し、NO₂⁻ はヘモグロビン等により容易に硝酸塩(NO₃⁻)に変化する。¹⁵N^Gmonomethyl-L-arginine から遊離する¹⁵NO₃⁻ 産生を測定することにより NO 産生能を推測する方法が試みられている。しかし、食事等の影響が大きく、正確な測定と評価は今後の課題であるとした。

L-NMMA はアルギニン類似の構造をしいることから、L-NMMA 様物質が生体内で産生される可能性がある。実際に生体資料から L-NMMA に類似した作用をもつ asymmetric dimethylarginine(ADMA)ならびに symmetric dimethylarginine(SDMA)が見出されていること、そしてこれらの物質は L- アルギニンからの NO 産生を阻害することを示した。

NO 産生酵素(NOS)には 3 種類の同位酵素が同定されている。一つは内皮での NO 産生に関わる内皮型 NOS (eNOS)、二つ目は神経組織に存在する神経型 NOS (nNOS)であり、三つ目は炎症等で誘導される誘導型 NOS(iNOS)である。eNOS および nNOS は循環調節に密接に関与すると考えられるが、iNOS は感染症等に際して発現し、生体防御反応に関係しているという。

会頭講演

会頭講演には筆者自身が深く関わってきた話題を取り

上げたいと考え、演題名を『血圧薬物療法の変遷と展望』とした。

約 60 年前に比べると、高血圧の薬物療法は格段に進歩した。このことは悪性高血圧の患者に遭遇することが極めて少ないことから窺われる。降圧薬の効果を調べるため、欧米においては米国在郷軍人協会病院の共同研究をはじめとして既に多くの事実に基づく(evidence-based medicine: EBM)臨床研究の成績が報告されているが、我が国では皆無である。筆者はこのような状況を少しでも改善したいと考え、1990～1996 年の期間、登録制を用いる降圧薬の大規模市販後調査を企画した。調査対象とした降圧薬は β 遮断薬、カルシウム拮抗薬および ACE 阻害薬である。2 年間の治療を継続しえた症例は 9461 例であり、129 例の死亡が経験された。脳心血管疾患発症が最も低かった血圧区分は収縮期血圧では 130～139 mmHg、拡張期血圧では 80～84 mmHg であった。最近、遅ればせながら我が国においても EBM を重視した降圧薬治療効果を検証する大規模臨床研究が実施され、国際誌に発表されることとなった。

教育講演

(1)『我が国の高血圧合併症の特徴』と題する講演は終山幸志郎教授(琉球大, 第 3 内科)により行われた。

我が国では欧米に比べ虚血性心疾患に比べて脳卒中が多いことが知られているが、その詳細は明らかではない。終山教授らは沖縄県全住民を対象に 3 年間の追跡調査を行った。その結果人口 10 万人当たりの発症率は、脳卒中中では 70 人、心筋梗塞では 19 人、および腎不全では 15 人であった。心筋梗塞の発症は血清コレステロール値に比例することが判明したことから、食生活の欧米化に警鐘を鳴らした。

(2)『エンドセリンと循環調節及び心血管系の発生分化』と題する講演は矢崎義雄教授(東大, 第 3 内科)により行われた。

エンドセリン(enndothelin: ET)は、1988 年に培養血管内皮細胞の抽出液から分離された強い血管収縮作用を持つアミノ酸残基 21 個からなるペプチドである。ET には ET-1, ET-2, および ET-3 のアイソフォームが存在する。教授は ET-1 に注目し、ET-1 ノックアウトマウスは頭頸部および心血管系の奇形をもたらし、ET-1 が神経堤細胞発生分化に重要であることを示した。ET-1 ノックアウトヘテロ接合体では血圧上昇があること、一方 ET-1 過

剰発現トランスジェニックマウスでは血圧上昇はないが、加齢とともに腎硬化症をきたすという。以上のように、ET-1 は発生、血圧調節、老化にわたり生理作用を発揮すると述べた。

(3)『心筋内皮循環研究の進歩』と題して梶谷文彦教授(川崎医大, 医用工学)が講演した。

心筋内微小循環の測定のため、これまで色素希釈法やマイクロスフェアを用いる法、あるいは侵襲的直性測定法等が試みられてきた。冠動脈還流圧が低下すると、まず心内膜側血流が減少し、次いで心外膜側血流が減少する。冠血流予備は心外膜側に比べて心内膜側で少ない。演者らは独自に開発したニードル型微小循環(CCD)顕微鏡を用いて種々の条件下の心筋内循環動態を調べた。その結果、反応性充血時の血管拡張反応は、心外膜側に比べ心内膜側で大きいことを観察した。そして、このような貫壁性の血管拡張反応の差は、心筋の部位により NO 産生に差があるためであろうと述べた。

(4)『上大静脈症候群の診断と治療』の講演は長谷川嗣夫教授(自治医大, 胸部外科)が行った。

上大静脈症候群(superior vena cava syndrome: SVCS)は 1757 年 はじめて Hunter により記載された。1950 年代以前は良性が 40%, 悪性が 60% であったが、近年は 90% が悪性腫瘍によるという。診断には理学的所見に注意するとともに、造影 CT スキャン, MRI, MRA, および静脈造影が必要である。腫瘍や良性腫瘍による SVCS の症状は病因除去により改善されるが、特発性縦隔線維症では早期に血栓形成が進むため、静脈再建が必要な場合がある。SVCS の治療に左内頸静脈と右心房間にバイパスグラフトを用いることが試みられているという。SVCS の最近 20 年間の予後は改善したが、肺癌あるいはその他の悪性縦隔腫瘍による場合の 5 年生存率は極めて低く、集学的発展と進歩が期待されると述べた。

(5)『血管細胞とカルシウムイオン—最近の知見』と題し、豊岡照彦教授(東大, 第 2 内科)が講演した。

細胞内の微量のカルシウムイオン(Ca^{2+})は各種筋細胞の収縮のみならず、蛋白・糖・脂質・核酸代謝を介して細胞および組織の分化・肥大・増殖に関与している。教授はまず血圧および血流する重要な細胞である血管平滑筋細胞における Ca^{2+} 動態の最近の知見を詳しく解説し、講演の後半には教授らが開発した生体内血管の Ca^{2+} 観測装置を用いてラット腸管膜動脈の平滑筋内 Ca^{2+} 動態と血管径ならびに血圧との関係を画像で供覧した。

シンポジウム

シンポジウムには『内皮および血小板機能と動脈硬化』、『血栓性静脈疾患の治療の進歩』、『冠動脈インターベンション後の再狭窄の機序と対策』、『血管外科におけるニューテクノロジー』、『閉塞性動脈疾患の治療と問題点』、『動脈硬化の治療の進歩』、『解離性大動脈瘤の診断と治療—ガイドライン作成をめぐる—』、『血管内エコーおよび血管内視鏡の進歩』、および『血管壁に分泌機能

と循環調節—基礎と臨床—』の九つのテーマを企画した。活発な意見交換が行われたが、紙面の関係で発表・討論の紹介は割愛する。

むすび

第 38 回総会の概要を述べた。筆者が総会のお世話をさせていただいてから、早くも 13 年が経過した。拙稿が、近年における心血管系疾患の研究の進歩を認識するに際しお役にたてば幸いである。