

閉塞性動脈硬化症と血管内皮機能

東 幸仁^{1,2}

要 旨：生活習慣病の増加に伴い閉塞性動脈硬化症(PAD)の患者が急増している。動脈硬化は血管内皮機能障害を第一段階として発症し、進展する。動脈硬化の最終段階にある PAD においても高度の血管内皮機能障害が存在している。PAD の血管内皮機能障害は運動療法、適切な薬物療法、血管新生療法にて改善可能である。血管内皮機能障害を改善することは将来的に心、脳血管障害発症を抑制し、生命予後を改善することが期待される。(J Jpn Coll Angiol, 2010, 50: 673-679)

Key words: peripheral arterial disease, endothelial function, nitric oxide, serotonin

はじめに

現在、わが国において、末梢動脈疾患(PAD)患者は閉塞性動脈硬化症が 600 万人以上、ビュルガー病は約 1 万人と推定されている。近年、生活習慣病の増加に伴い閉塞性動脈硬化症の患者が急増している。動脈硬化は血管内皮機能障害を第一段階として発症し、進展する。さらに進行すれば心血管合併症を惹起すると考えられている。冠危険因子が集積し動脈硬化の最終段階にある PAD においても高度の血管内皮機能障害が存在している¹⁻⁵⁾。これまで、PAD の重症度と血管内皮機能障害の程度に相関があること¹⁾、血管内皮機能が PAD の予後規定因子となりえること²⁾、適切な薬物療法や運動療法の介入により PAD の血管内皮機能障害が改善することなどが報告されている³⁾。さらに、従来の薬物治療、補充療法、生活習慣の修正などのインターベンションでは改善不可能であった重症末梢血管疾患の血管内皮機能障害が骨髓細胞移植による血管新生療法により、改善することも示されている⁴⁾。血管内皮増殖因子のプラスミド投与による血管新生療法においても血管内皮機能改善作用が確認されている⁶⁾。レニン・アンギオテンシン阻害薬、スタチン、5-HT_{2A}拮抗薬、PDE 阻害薬などの薬剤が血管内皮機能改善のみならず新生血管の保護、維持に有

効であることも確認されている⁵⁾。これらの組み合わせは新しい重症 PAD の治療戦略となりえる。本稿では、PAD と血管内皮機能の関連について概説したい。

血管内皮の構造ならびに生理的機能

血管内皮は解剖学的には血管の最も内層に位置しており、一層の細胞層よりなっている。血管内皮は血管内腔と血管壁を隔てるバリアーのようなものと考えられていたが、血管内皮からは一酸化窒素(NO)、プロスタグランジン I₂、C 型ナトリウム利尿ペプチド、内皮由来血管過分極因子などの血管拡張因子、さらにエンドセリン、アンジオテンシン II、プロスタグランジン H₂、トロンボキサン A₂などの血管収縮因子をはじめとした多くの生理活性物質が産生・分泌されることが明らかとなってきた^{7,8)}。これら生理活性物質のなかでもとくに、NO は動脈硬化において非常に重要な役割をはたしている。正常な血管内皮は血管の拡張と収縮、血管平滑の増殖と抗増殖、凝固と抗凝固作用、炎症と抗炎症作用、酸化と抗酸化作用を有しておりこれらのバランスにより血管トーンや血管構造の調節・維持に働いている。全身の血管内皮を集めることができると仮定すると、総重量は肝臓に匹敵し、一面に敷き詰めることができれば、総面積はテニスコート 6 面に、一列に繋げることができるとすれば 10 万キロメートル、地球 2 周半にも相当する(Fig. 1)⁹⁾。

¹広島大学大学院医歯薬学総合研究科心臓血管生理医学

²広島大学病院再生医療部

2010 年 4 月 15 日受理

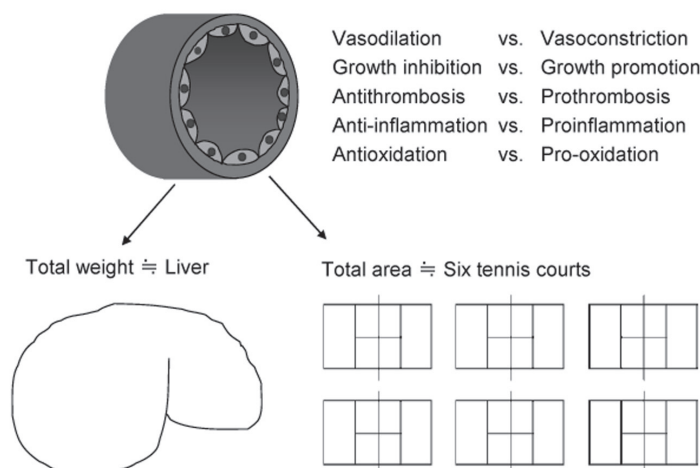


Figure 1 Structure and function of endothelial cell. (modified from Ref. [9])

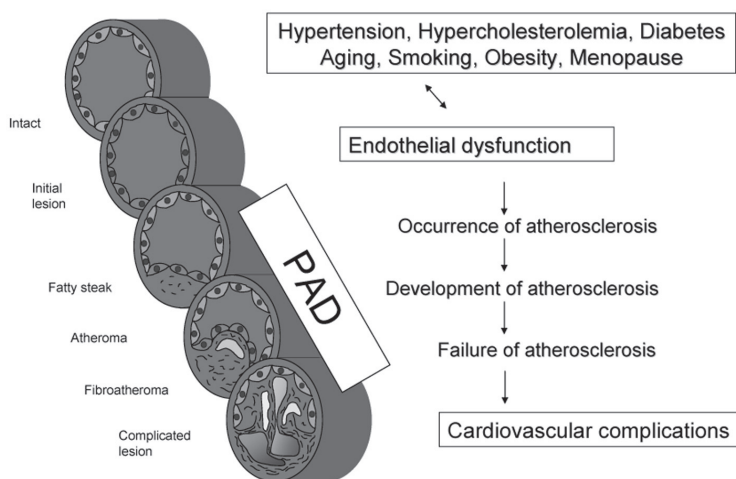


Figure 2 PAD is associated with advanced atherosclerosis and advanced endothelial dysfunction.

PAD と血管内皮機能

血管内皮が障害されると正常血管内皮が本来有している動脈硬化と抗動脈硬化のバランスが崩れ血管トーンズや血管構造の破綻へとつながる。高血圧、高脂血症、糖尿病などの病態、肥満、運動不足、喫煙、塩分の過剰摂取、閉経などの冠危険因子が血管内皮の障害に働く^{10~15)}。動脈硬化は血管内皮機能傷害を第一段階として発症し、進

展する。さらに進行してプラークの破綻をきたすと、心筋梗塞や脳卒中を発症する。PADは、高血圧、高脂血症、糖尿病といったさまざまな疾患や冠危険因子を背景としており、高度な血管内皮機能障害を有している(**Fig. 2**)。実際、血管内皮機能の指標の一つである反応性充血後の下腿血流量(LBF)は、PAD群ではコントロール群に比し、明らかに低下している(**Fig. 3**)¹⁾。また、反応性充血後のLBFとPADの重症度を示す足関節上腕血圧比(ABPI)は

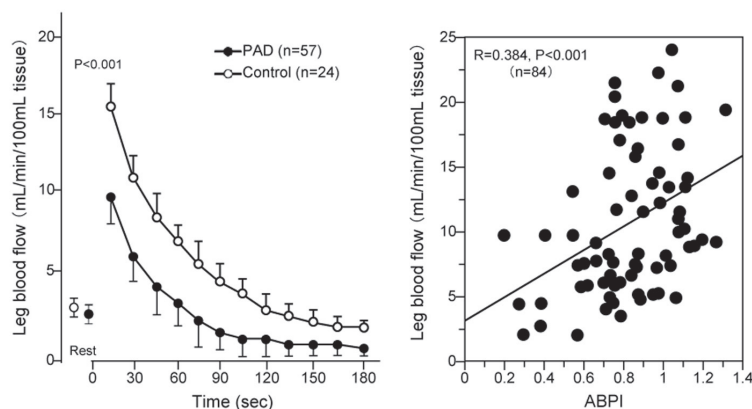


Figure 3 Leg blood flow during reactive hyperemia, an index of endothelial function, in patients with PAD and control patients (left). Correlation between ABPI and endothelial function (right). (modified from Ref. [1])

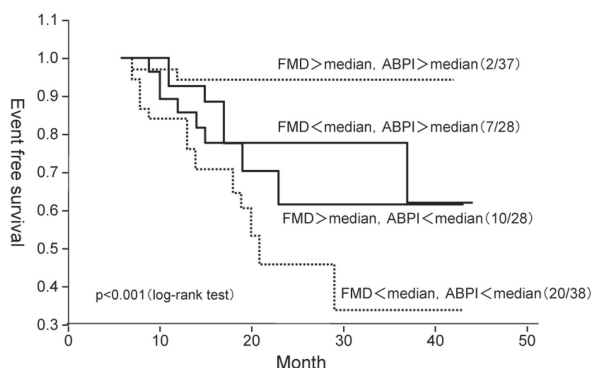


Figure 4 Combination of FMD and ABPI to cardiovascular event in PAD. (modified from Ref. [3])

正の相関があり、PADの重症度に伴い血管内皮機能が低下する事も明らかとなった(**Fig. 3**)¹⁾。さらに、flow-mediated dilation(FMD)とABPIで4群に層別化して長期予後を検討したところ、FMD低値かつABPI低値群(血管内皮機能障害が強く、PADのより重症群)において予後が悪いことが示されている(**Fig. 4**)³⁾。PAD患者においても血管内皮機能評価は生命予後のサロゲートエンドポイントとして有用である。

PADにおける血管内皮機能異常の機序

PADはさまざまな疾患や危険因子を背景に発症してくるため、それぞれの危険因子に伴った多様な機序により血管内皮機能障害を惹起している。共通しているのは酸

化ストレス、炎症が存在することである。最近、活性酸素の産生増加によるNO捕捉(NOの不活性化)が血管内皮機能異常の機序の一つとして注目されている¹⁶⁾。活性酸素はNOと非常に高い結合親和性を有しており、NOの不活性化に寄与する。さらに、産生された活性酸素はNOと結合することにより非常に強い細胞毒性を有するペルオキシナイトライトに変換される。これにより、血管壁細胞の直接的障害、さらに血管内皮細胞や血管平滑筋細胞でのNOの生物学的活性の低下を生じる。酸化ストレス状態はNOの産生低下とNOの不活性化により血管内皮機能障害に働き、血管内皮機能障害はフィードバックして動脈硬化を進展させる悪循環を形成する。また、酸化ストレス状態は血管内皮機能障害惹起するとともに、

レドックス感受性の血管平滑筋増殖、肥大、アポトーシスを誘導し、血管壁肥厚やリモデリングを惹起する。血管構造自体の変化が二次的に血管内皮機能障害に関与することも考えられる¹⁷⁾。心血管疾患と酸化ストレスの存在は悪循環を形成し、動脈硬化の維持・進展につながると考えられる¹⁸⁾。

セロトニンはPADの病態さらには血管内皮機能障害に密接に関連している。血中のセロトニン大部分は血小板内に貯蔵されているが、血小板の活性化に伴い血中に放出される。セロトニン受容体には、複数のサブタイプが存在しており、血管内皮細胞に存在する5-HT₁受容体に結合すれば、NOが産生され血管拡張に働く。ところが、血管平滑筋細胞や血小板に存在する5-HT_{2A}受容体に結合すると、血管収縮に働き、NO産生も減少する。通常、血管内皮機能が正常であれば、セロトニンに対する血管の拡張と収縮は保たれているが、血管内皮機能が障害された状態では、セロトニンは相対的に5-HT_{2A}受容体に結合する率が高くなり、血管を収縮させ、血小板を凝集させる。血小板の凝集は、セロトニンの血中への放出を増加させ、さらに血管収縮、NOの減少へとつながる。したがって、動脈硬化の第一段階として血管内皮機能が障害されると、障害内皮への血小板の粘着、凝集が起これ、セロトニンが放出され、5-HT_{2A}受容体へ優先的に結合する。その結果、血管収縮、血小板凝集、各種血管収縮因子の反応性増強、血管平滑筋細胞増殖が生じ、血小板凝集、セロトニン放出、さらなる内皮機能障害を惹起するという悪循環を形成する。セロトニンはこのような悪循環形成に強く関与するキープレイヤーの一つである。

そのほか、NO自体の産生低下、内因性NO阻害物質(ADMA)の増加、アンジオテンシンII、エンドセリン、トロポキサンA₂といった内皮由来血管収縮物質の増加などもPADの血管内皮機能異常に関与していると考えられている。

PADによる血管内皮機能障害の治療

血管内皮機能は動脈硬化の治療ターゲットとして捉えることも可能である。障害された血管内皮機能が可逆的か否かは臨床上重要な問題である。血管内皮機能障害は適切な薬物療法、補充療法、生活習慣修正などのインターベンションを加えることにより改善可能である。血管内皮傷害から心血管合併症に至るプロセスを断ち切る

ことは非常に重要である。PADの合併症を適切に治療することは、血管内皮機能障害の改善に有効であると考えられる。報告はないが、これまで血管内皮機能改善効果が確認されているACE阻害薬、アンジオテンシンIIタイプ1受容体阻害薬、スタチン、チアゾリン誘導体などの薬剤はPAD患者の血管内皮機能障害を改善することが期待される。また、抗酸化物質(ビタミンCやE)¹⁹⁾、NOの基質であるL-アルギニン²⁰⁾、さらにはNO合成酵素の補酵素であるテトラヒドロピオプテリンの補充療法²¹⁾、あるいは女性におけるエストロゲン補充療法なども²²⁾、血管内皮機能を改善する。また、適度な酸素運動、減量、禁煙や食塩摂取制限などの生活習慣修正によっても内皮機能を回復することが示されている^{10~15)}。最近、5-HT_{2A}受容体拮抗薬サルボグレレートが、PAD患者の下肢血管内皮機能障害を改善することを確認した³⁾。興味深いことに、直接障害されている下肢の血管だけではなく、前腕の血管内皮機能も改善していた(Fig. 5)。このことは、PAD患者の血管内皮機能障害は下肢に限定されたものではなく、全身で障害されており、5-HT_{2A}受容体を選択的に阻害することで改善できる可能性を示唆している。

脳梗塞あるいは心筋梗塞などの重篤な心血管合併症を有する非常に重症な高血圧ではACE阻害薬による軽症から中等症の高血圧にみられた血管内皮機能改善効果が認められなかった²³⁾。この結果は血管内皮機能障害が不可逆になる前に治療することの必要性を示唆している。重症末梢血管疾患の血管内皮機能障害も通常の薬物治療では改善不可能な最終的な段階にあると考えられる。最近、筆者らは従来の薬物治療、補充療法、生活習慣の修正などのインターベンションにより改善不可能であった重症末梢虚血性血管疾患患者の血管内皮機能が骨髓細胞移植による血管新生療法により、わずかではあるが改善できることを報告した(Fig. 6)⁴⁾。さらに、前述の5-HT_{2A}受容体拮抗薬サルボグレレートを併用すると血管新生療法による血管内皮機能がより改善される可能性を示した(Fig. 7)⁵⁾。血管内皮増殖因子のプラスミド投与による血管新生療法においても血管内皮機能改善作用が確認されている⁶⁾。

おわりに

PADは動脈硬化がかなり進展した状態であり、血管内皮機能は高度に障害されていることが多い。PADに併

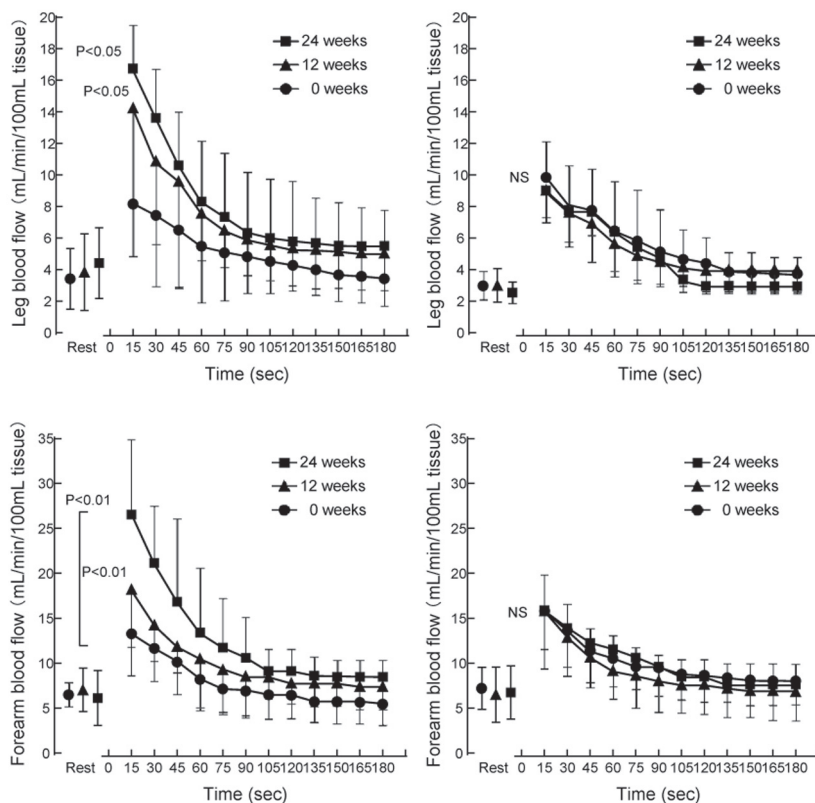


Figure 5 Effects of sargogrelate on endothelial function of leg circulation (upper) and forearm circulation (right) in patients with PAD. (modified from Ref. [19])

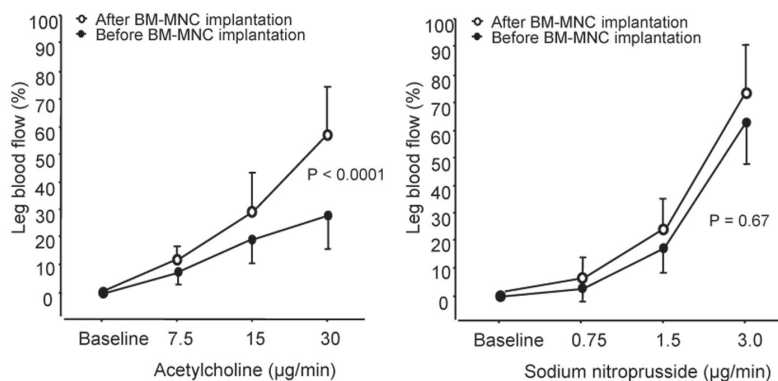


Figure 6 Effect of bone-marrow mononuclear cell implantation on endothelial function in patients with critical limb ischemia. (modified from Ref. [4])

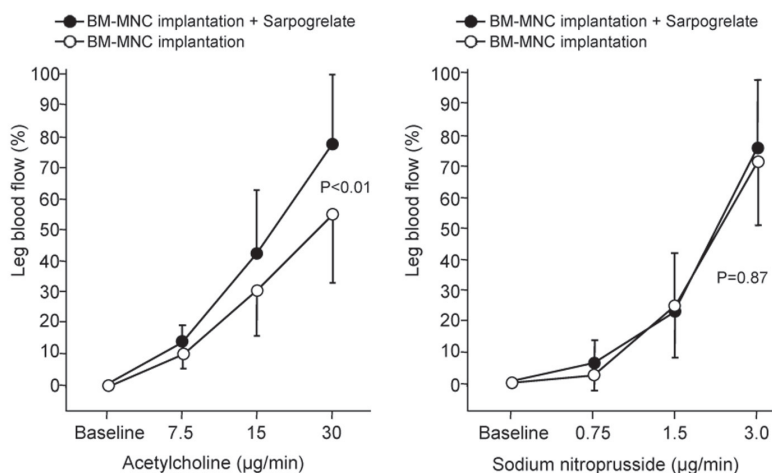


Figure 7 Combination of bone-marrow mononuclear cell implantation and sarpogrelate on vascular function in patients with critical limb ischemia. (modified from Ref. [5])

発する心血管合併症の発症予防，さらに治療戦略を立てるうえでも血管内皮機能に介入することは重要である。直接のエビデンスは報告されていないが，PADの血管内皮機能改善が心血管病発症の予防につながる事が期待される。

文 献

- 1) Sanada H, Higashi Y, Goto C et al: Vascular function in patients with peripheral arterial disease: a comparison of upper and lower extremities. *Atherosclerosis*, 2005; **178**: 179–185.
- 2) Brevetti G, Silvestro A, Schiano V et al: Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation*, 2003, **108**: 2093–2098.
- 3) Miyazaki M, Higashi Y, Goto C et al: Sarpogrelate hydrochloride, a selective 5-HT_{2A} antagonist, improves vascular function in patients with peripheral arterial disease. *J Cardiovasc Pharm*, 2007, **49**: 221–227.
- 4) Higashi Y, Kimura M, Hara K et al: Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation improves endothelium-dependent vasodilation in patients with limb ischemia. *Circulation*, 2004, **109**: 1215–1218.
- 5) Higashi Y, Miyazaki M, Goto C et al: Sarpogrelate, a selective 5-HT_{2A} antagonist, augments autologous bone-marrow mononuclear cell implantation-induced improvement in endothelium-dependent vasodilation in patients with critical limb ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010, **55**: 56–61.
- 6) Rajagopalan S, Shah M, Luciano A et al: Adenovirus-mediated gene transfer of VEGF₁₂₁ improves lower-extremity endothelial function and flow reserve. *Circulation*, 2001, **104**: 753–755.
- 7) Vanhoutte PM: Endothelium and control of vascular function. *Hypertension*, 1989, **13**: 658–667.
- 8) Lucher TF: Imbalance of endothelium-derived relaxing and contracting factors. *Am J Hypertens*, 1990, **3**: 317–330.
- 9) Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M et al: Oxidative stress and endothelial function in cardiovascular diseases (review). *Circ J*, 2009, **73**: 411–418.
- 10) Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S et al: Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects—role of endothelium-derived nitric oxide—. *Circulation*, 1999, **100**: 1194–1202.
- 11) Steinberg HO, Bayazeed B, Hook G et al: Endothelial dysfunction is associated with cholesterol levels in the high normal range in humans. *Circulation*, 1997, **96**: 3287–3293.
- 12) Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D et al: Cigarette smoking is associated with does-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*, 1993, **88**: 2149–2155.
- 13) Steinberg HO, Chaker H, Leaming R et al: Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Imple-

- cations for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest*, 1996, **97**: 2601–2610.
- 14) Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A et al: Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med*, 1994, **121**: 936–941.
 - 15) Sasaki S, Higashi Y, Nakagawa K et al: A low-calorie diet improves endothelium-dependent vasodilation in obese patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*, 2002, **15**: 302–309.
 - 16) Higashi Y, Yoshizumi M. Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients (review). *Pharmacol Ther*, 2004, **102**: 87–96.
 - 17) McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF: Endothelial function in hypertension: the role of superoxide anion. *Hypertension*, 1999, **34**: 539–545.
 - 18) Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K et al: Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. *N Engl J Med*, 2002, **346**: 1954–1962.
 - 19) Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al: Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation*, 1998, **97**: 2222–2229.
 - 20) Bode-Boger SM, Boger RH, Alfke H et al: L-arginine induces nitric-oxide dependent vasodilation in patients with critical limb ischemia. A randomized, controlled study. *Circulation*, 1996, **93**: 85–90.
 - 21) Stroes E, Kastelein J, Cosentino F et al: Tetrahydrobiopterin restores endothelial function in hypercholesterolemia. *J Clin Invest*, 1997, **99**: 41–46.
 - 22) Sanada M, Higashi Y, Sasaki S et al: Relationship between the angiotensin-converting enzyme genotype and forearm vasodilation response to estrogen replacement therapy in postmenopausal. *J Am Coll Cardiol*, 2001, **37**: 1529–1535.
 - 23) Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K et al: The severity of hypertension affects improved resistance artery endothelial function by angiotensin converting enzyme inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2002, **39**: 668–676.

Peripheral Arterial Disease and Endothelial Function

Yukihito Higashi^{1,2}

¹Department of Cardiovascular Physiology and Medicine, Department of Regeneration and Medicine, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima, Japan

²Division of Regenerative Medicine, Hiroshima University Hospital, Hiroshima, Japan

Key words: peripheral arterial disease, endothelial function, nitric oxide, serotonin

Peripheral artery disease (PAD) is one of the major manifestations of atherosclerosis. PAD is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. The vascular endothelium is involved in the release of various vasodilators, including nitric oxide (NO), prostacyclin, and endothelium-derived hyperpolarizing factor, as well as vasoconstrictors. NO plays an important role in the regulation of vascular tone, inhibition of platelet aggregation, and suppression of smooth muscle cell proliferation. Endothelial dysfunction is an initial step in the development of atherosclerosis, leading to increases in the incidences of vascular diseases. Patients with PAD have severe endothelial dysfunction. Recently, several investigators have shown that endothelial dysfunction in patients with PAD is reversible. Some interventions, including treatment with antiplatelet agents, aerobic exercise, and therapeutic angiogenesis improve endothelial function in PAD patients. Improved endothelial function is expected to lead to reduced cardiovascular morbidity and mortality in patients with PAD.

(*J Jpn Coll Angiol*, 2010, **50**: 673–679)