

# 冠動脈疾患における動脈硬化関連因子に対するベラプロストナトリウムの急性効果の検討

# Effects of Acute Administration of Beraprost Sodium on Parameters Related to Atherosclerotic Vascular Damage in Coronary Artery Disease

富山 博史  
新井 富夫  
広瀬 健一  
小路 裕  
本部 広輝  
山家 実  
山科 章

Hirofumi TOMIYAMA, MD  
Tomio ARAI, MD  
Ken-ichi HIROSE, MD  
Yutaka KOJI, MD  
Kohki MOTOBE, MD  
Minoru YAMBE, MD  
Akira YAMASHINA, MD,

### Abstract

**Objectives.** The present study was conducted to examine the effects of acute administration of prostacyclin derivatives on plasma levels of adhesion molecules, endothelial function, and pulse wave velocity in patients with coronary heart disease.

**Methods.** In 20 patients with coronary heart disease, plasma levels of vascular cell adhesion molecule-1, P-selectin, and  $\beta$ -thromboglobulin, endothelial function, and pulse wave velocity were assessed before and after the cold pressor test. These assessments were performed again 2 hr after the oral administration of prostacyclin derivatives (beraprost sodium 40  $\mu$ g) or placebo. Endothelial function was assessed by changes in forearm blood flow before and after reactive hyperemia. Pulse wave velocity was determined by the volume rendering method.

**Results.** Prostacyclin derivatives significantly improved endothelial function and decreased plasma  $\beta$ -thromboglobulin level, but did not affect blood pressure and pulse wave velocity. Prostacyclin derivatives did not prevent the elevations of blood pressure and pulse wave velocity induced by the cold pressor test, but did prevent the elevations of P-selectin and  $\beta$ -thromboglobulin induced by the cold pressor test.

**Conclusions.** Prostacyclin derivatives improved endothelial function and prevented platelet activation induced by the cold pressor test. Prostacyclin apparently has an anti-atherogenic effect.

J Cardiol 2004 Feb; 43(2): 53 - 58

### Key Words

- Prostacyclin
- Endothelium
- Atherosclerosis
- Platelets
- Coronary artery disease

## はじめに

動脈硬化進展に炎症反応の関与が重要な役割を果たすとされている<sup>1)</sup>。その過程で流血中の炎症関連細胞の動脈壁への浸潤には血管内膜および血小板由来の接着分子の活性化が関与することが示されている<sup>2)</sup>。こ

れら接着分子はメンタルストレスや寒冷負荷によっても変化し、活性の変動が動脈硬化の進展に影響することから動脈硬化の早期指標になると考えられている<sup>3,4)</sup>。一方、動脈硬化病巣ではその初期より内皮細胞から分泌される血管作動物質の活性も変化するため、その評価法である非侵襲的動脈内皮機能検査も接着分

東京医科大学 第二内科: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1

The Second Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University, Tokyo

Address for correspondence: TOMIYAMA H, MD, The Second Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University, Nishishinjuku 6-7-1, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023

Manuscript received August 6, 2003; revised October 20, 2003; accepted October 20, 2003

子と同様，動脈硬化の早期指標と考えられている<sup>5)</sup>．一方，従来の測定方法に比べて簡便な脈波速度測定法が導入され<sup>6)</sup>，心血管疾患の予後指標としての有用性が注目されている<sup>7)</sup>．プロスタサイクリンは抗炎症作用，抗血小板・凝固作用および血管拡張作用を有するため<sup>8)</sup>，接着分子の活性化抑制や血管機能改善を介して抗動脈硬化作用を発する可能性がある．しかし，プロスタサイクリンが閉塞性動脈硬化症患者において心血管事故の発症を抑制することは報告されている<sup>9)</sup>，動脈硬化進展の予防効果あるいは動脈内皮機能や脈波速度への影響は不明である．

そこで，本研究では冠動脈疾患例における経口プロスタサイクリン製剤の動脈硬化関連接着分子，動脈内皮機能および脈波速度への効果を安静時，さらに寒冷負荷により検討し，プロスタサイクリンの抗動脈硬化作用の可能性についての評価を行った．

## 対象と方法

### 1. 対 象

対象は冠動脈造影検査施行目的で東京医科大学病院に入院し，冠動脈バイパス術の既往およびアスピリン以外の抗血小板薬の服用歴がなく，文書で検査および結果の公表および同意の得られた冠動脈疾患20例である．

検査は冠動脈造影検査前夜から当日の絶食により施行した．午前8時に左前腕に20Gのプラスチックニードルを留置し，安静仰臥位15分後に採血，血圧測定および前腕動脈内皮機能検査を施行した．その後，寒冷負荷試験を施行した．一連の検査終了後，無作為に有効服用量とされるプロスタサイクリン製剤プロサイリン(ベラプロストナトリウム，Kaken Seiyaku Co. Ltd. 40 μgの服用<sup>10)</sup>)と非服用の2群に振り分けを行った．2時間後に再度，採血，血圧測定，前腕動脈内皮機能検査，寒冷負荷試験を施行した．

### 2. 方 法

#### 1) 血液検査

採血は2回の寒冷負荷前後に施行した．可溶性vascular cell adhesion molecule-1(VCAM-1)(R&D system Co. Ltd.)はenzyme-linked immunosorbent assayにより，可溶性Pセレクトイン(TAKARA Biomedical Co. Ltd.)およびトロンボグロブリン(Roche Diagnostic Co. Ltd.)

はラジオイムノアッセイにより測定した．

#### 2) 前腕動脈内皮機能検査

5分の阻血前後での前腕血流の変化をプレチスモグラフィ(Hokkanson Co. Ltd.)により評価した．血流の測定は阻血前と阻血開放30，60，90，120秒後に行い，阻血前に対する阻血後の血流量増加を血流増加率で表して内皮機能の指標とした．本方法はすでに確立された方法として使用されている<sup>11)</sup>．

#### 3) 上腕-足首間脈波速度

容積脈波法によりForm/ABI(Colin Co. Ltd.)を使用し，血圧と心拍数の同時測定を行った．本方法の再現性・精度については以前，我々が報告している<sup>6)</sup>．

#### 4) 寒冷負荷試験

4℃の水に手首まで30秒浸ける負荷を15秒間隔で3回繰り返した．この負荷前後でForm/ABIを用いて血圧，心拍数の変化を測定し，その後，寒冷負荷後の採血を行った．

なお，このプロトコルは東京医科大学倫理委員会の承認を得て施行された．

### 3. 統計処理

数値は平均±標準偏差で示し，統計処理はSPSS統計パッケージ(SPSS Co. Ltd.)を用いた．群間比較は対応のあるおよび対応のないt検定を用い，相関は直線回帰分析を行った． $p < 0.05$ を有意差の判定とした．

## 結 果

Table 1にベラプロスト服用例および非服用例の臨床背景を示す．ベラプロスト服用は血圧，心拍数，脈波速度，VCAM-1およびPセレクトイン濃度に有意な影響を与えなかったが(Table 2)，動脈内皮機能を有意に上昇させた．寒冷負荷は血圧，心拍数，脈波速度，Pセレクトインおよびトロンボグロブリンを有意に上昇させたが，VCAM-1には有意な影響を与えなかった(Table 2, Fig. 1)．ベラプロストは，トロンボグロブリンを有意に低下させた．また，寒冷負荷に伴う血圧，心拍数，脈波速度の上昇には有意な作用を示さなかったが，Pセレクトインおよびトロンボグロブリンの上昇を有意に抑制した(Fig. 1)．

## 考 案

今回の検討でプロスタサイクリン製剤ベラプロスト

**Table 1 Clinical characteristics**

	Beraprost group (n = 10)	Control group (n = 10)	p value
Age( yr, mean ± SD )	68 ± 10	64 ± 7	NS
Sex( male/female )	7/3	7/3	NS
Blood pressure( mmHg, mean ± SD )	136 ± 19/79 ± 14	134 ± 14/82 ± 8	NS
Body mass index( kg/m <sup>2</sup> , mean ± SD )	24 ± 2	26 ± 2	NS
Smoking( number of subjects )	4	3	NS
Number of diseased vessels( number of subjects )			
Single-vessel	6	6	NS
Two-vessel	2	3	NS
Three-vessel	2	1	NS
Angioplasty	4	3	NS
Complications( number of subjects )			
Hypertension	8	6	NS
Dyslipidemia	4	4	NS
Diabetes mellitus	6	5	NS
Medication( number of subjects )			
Beta-blocker	7	5	NS
Calcium antagonist	8	6	NS
Angiotensin converting enzyme inhibitor	3	2	NS
Angiotensin blocker	1	2	NS
Nitrates	7	8	NS

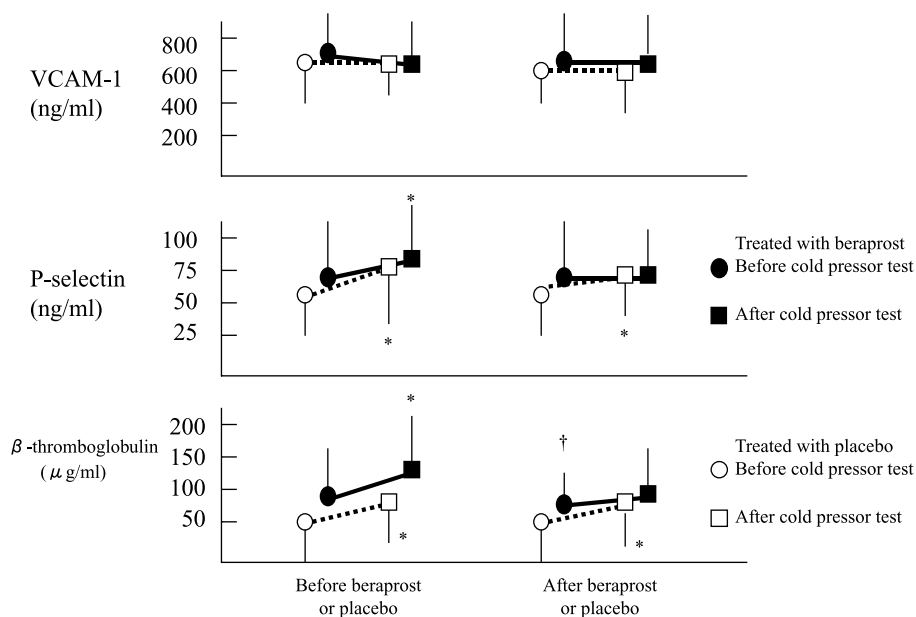
**Table 2 Changes in parameters before and after the administration of beraprost or cold pressor test**

	Before beraprost		After beraprost	
	Before	After	Before	After
Beraprost group( n = 10 )				
SBR( mmHg )	136 ± 19	143 ± 22*	135 ± 18	141 ± 20*
DBP( mmHg )	79 ± 8	83 ± 9*	78 ± 10	80 ± 11*
HR( beats/min )	62 ± 10	64 ± 10*	63 ± 6	65 ± 8*
baPWV( cm/sec )	1,798 ± 255	1,905 ± 307*	1,850 ± 314	1,910 ± 333*
END( % )	314 ± 32		337 ± 38 <sup>†</sup>	
Control group( n = 10 )				
SBR( mmHg )	134 ± 15	141 ± 18*	134 ± 187	139 ± 18*
DBP( mmHg )	82 ± 7	85 ± 6*	83 ± 8	85 ± 8*
HR( beats/min )	61 ± 6	64 ± 7*	63 ± 8	65 ± 8*
baPWV( cm/sec )	1,776 ± 557	1,825 ± 580*	1,684 ± 322	1,724 ± 293*
END( % )	293 ± 89		307 ± 72	

Values are mean ± SD. \*p < 0.05 vs before cold pressor test. <sup>†</sup>p < 0.05 vs before the administration of beraprost.

Beraprost group : Subjects treated with beraprost. Control group : Subjects treated with placebo.

Before beraprost = before the administration of beraprost ; After beraprost = after the administration of beraprost ; Before = before cold pressor test ; After = after cold pressor test ; SBP = systolic blood pressure ; DBP = diastolic blood pressure ; HR = heart rates ; baPWV = brachia-ankle pulse wave velocity ; END = endothelial function.



**Fig. 1** Changes in adhesion molecules and  $\beta$ -thromboglobulin before and after the administration of beraprost or cold pressor test

\*  $p < 0.05$  vs before cold pressor test. †  $p < 0.05$  vs before the administration of beraprost.

VCAM-1 = vascular cell adhesion molecule-1. Other abbreviations as in Table 2.

服用の急性効果の検討では、血中可溶性接着分子 VCAM-1, Pセレクトイン, 脈波速度に有意な影響を与えなかった。しかし、この服用は動脈内皮機能を改善し、寒冷負荷での血小板の活性化を抑制することが示された。

動脈硬化には炎症機序が大きく関与することが知られており<sup>1)</sup>、その機転として単球などの炎症関連細胞が重要な役割を担うことが示されている<sup>2)</sup>。動脈内皮細胞の活性化は内皮表面の接着分子の発現を亢進させ、炎症関連細胞が流血中から動脈壁への接着浸潤を誘導する動脈硬化進展の初期段階と考えられている<sup>2)</sup>。事実、いくつかの研究で血中 VCAM-1, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) 濃度が動脈硬化性心血管疾患や高血圧など動脈硬化危険因子疾患により上昇していることが報告されている<sup>12,13)</sup>。一方、血小板の活性化も血小板からの細胞成長因子や白血球活性化因子を放出して動脈硬化に関与している<sup>14)</sup>。Pセレクトインおよび  $\beta$ -トロンボグロブリンは血小板活性化の指標である<sup>15)</sup>。とくにPセレクトインは心血管疾患発症の予後予測因子となることが示され、臨床的にもその活性化が動脈硬化進展に寄与することが推測されている<sup>16)</sup>。前述のように接着分子の活性は変動を有しながら動脈

硬化進展に関与するが<sup>3)</sup>、今回の検討で急性効果ではあるが、プロスタサイクリン製剤が寒冷に伴う血小板の活性化を抑制することが示された。

近年、非侵襲的かつ比較的簡便に動脈内皮機能の評価が可能となった<sup>10,17)</sup>。阻血後の反応性充血の評価は動脈硬化の内膜の早期障害を反映すると考えられており、動脈硬化疾患の予後予測因子となることも報告されている<sup>18)</sup>。プロスタサイクリン製剤が血管内皮機能に及ぼす影響は検討されていないが、プロスタサイクリンには強い血管拡張作用があり、間接的な血管機能改善効果は推測されていた。そして、今回の検討ではプロスタサイクリン製剤が内皮機能を有意に改善した。血管内皮機能に日内変動があることが示されているが、そうした変動は動脈硬化を認めない症例でみられ、動脈硬化例ではその変動が消失することが報告されている<sup>19)</sup>。今回の検討対象とした冠動脈疾患例の対照群で血管内皮機能の日内変動を認めなかったことは、これまでの結果に合致する所見である。

脈波速度は動脈硬化重症度の絶対的な指標ではないが、動脈壁硬化度の指標であり動脈硬化性心血管疾患発症の予後予測指標となることが示されている<sup>6)</sup>。プロスタサイクリンの血管拡張作用は血管トーンにも

影響し、脈波速度を減少させる可能性があるが、本検討では脈波速度に有意な影響を与えなかった。

プロスタサイクリン製剤は経皮的冠動脈形成術後の再狭窄予防における有効性に乏しいことが報告されているが<sup>20)</sup>、経皮的冠動脈形成術後の再狭窄には血管のリコイルやリモデリングが関与しており、動脈硬化の病態とは必ずしも同一でない<sup>21)</sup>。これまでに閉塞性動脈硬化症例におけるプロスタサイクリン製剤の慢性服用が心血管事故の発症を減少させることが報告されている<sup>9)</sup>。今回の検討でプロスタサイクリン製剤が血管内皮機能を改善し、ストレスに伴う血小板活性の亢進を抑制したことは、今後、プロスタサイクリンの抗動脈硬化作用について、さらなる検討が必要であることを示唆している。

これまでの報告では寒冷ストレスでVCAM-1、ICAM-1などの動脈内皮関連接着分子が活性化するこ

とが報告されている<sup>4)</sup>。今回の検討ではこうした分子の活性化を確認できなかったが、負荷の時間が短かったことも一因として推測できる。今回の対象は全例アスピリンを服用していた。最近、アスピリンがNF-kappaB経路を介して血管内皮の活性化を抑制することが示されており<sup>22)</sup>、アスピリンがストレスに影響される変動的動脈内皮の活性化を抑制する方向に作用する可能性があり、今後の検討が必要である。

## 結 論

今回の検討でプロスタサイクリン製剤が、血管内皮機能を改善させ冠動脈疾患の寒冷負荷に伴う血小板の活性化を抑制する作用が確認された。今後、プロスタサイクリンの抗動脈硬化作用について、さらなる検討が必要である。

## 要 約

目的: 冠動脈疾患におけるプロスタサイクリン製剤の動脈硬化関連接着分子および動脈内皮機能への効果を安静時および寒冷負荷時で検討した。

方法: 冠動脈疾患20例においてペラプロスト(ペラプロストナトリウム)40 μg服用前後での可溶性接着分子、動脈内皮機能、脈波速度の変化を寒冷負荷試験による変化とともに評価した。接着分子はvascular cell adhesion molecule-1, Pセレクトリンおよびトロンボグロブリンを測定した。動脈内皮機能は5分の阻血前後での前腕血流量の変化をプレチスモグラフィにより測定し評価した。脈波速度は容積脈波法により上腕-足首間脈波速度を測定した。

結果: ペラプロスト服用は動脈内皮機能を有意に上昇させ、トロンボグロブリンを有意に低下させたが、血圧および脈波速度には有意な影響を与えなかった。一方、寒冷負荷は血圧、心拍数、脈波速度、Pセレクトリンおよびトロンボグロブリンを上昇させたが、ペラプロスト服用はPセレクトリンおよびトロンボグロブリンの上昇を有意に抑制した。

結論: プロスタサイクリン製剤は冠動脈疾患において血管内皮機能を改善させ、寒冷負荷に伴う血小板の活性化を抑制する作用が確認された。今後、プロスタサイクリンの抗動脈硬化作用についての検討が必要と考えられる。

*J Cardiol* 2004 Feb; 43(2): 53 - 58

## 文 献

- 1) Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; **420**: 868 - 874
- 2) Krieglstein CF, Granger DN: Adhesion molecules and their role in vascular disease. *Am J Hypertens* 2001; **14**: 44S - 54S
- 3) Black PH, Garbutt LD: Stress, inflammation and cardiovascular disease. *J Psychosom Res* 2002; **52**: 1 - 23
- 4) Buemi M, Allegra A, Aloisi C, Corica F, Alonci A, Ruello A, Montalto G, Frisina N: Cold pressor test raises serum concentrations of ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin in normotensive and hypertensive patients. *Hypertension* 1997; **30**: 845 - 847
- 5) Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A: Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; **23**: 168 - 175
- 6) Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, Koji Y, Hori S, Yamamoto Y: Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-

- ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* 2002; **25**: 359 - 364
- 7) Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG: Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: An integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; **106**: 2085 - 2090
- 8) Dormandy JA: Prostanoid drug therapy for peripheral arterial occlusive disease: The European experience. *Vasc Med* 1996; **1**: 155 - 158
- 9) Lievre M, Morand S, Besse B, Fiessinger JN, Boissel JP, for the Beraprost et Claudication Intermittente( BERCI ) Research Group: Oral beraprost sodium, a prostaglandin I (2) analogue, for intermittent claudication: A double-blind, randomized, multicenter controlled trial. *Circulation* 2000; **102**: 426 - 431
- 10) 加藤隆一, 宇治康明, 松本和久: 経口 prostacyclin 誘導体 beraprost sodium( TRK-100 )の第一相臨床試験: 単回投与試験. *臨床薬理* 1989; **20**: 515 - 527
- 11) Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Ueda T, Yoshimizu A, Kurisu S, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T: A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: A multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 284 - 291
- 12) Hansson GK: Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; **21**: 1876 - 1890
- 13) Galen FX: Cell adhesion molecules in hypertension: Endothelial markers of vascular injury and predictors of target organ damage? *J Hypertens* 2002; **20**: 813 - 816
- 14) Ruggeri ZM: Platelets in atherothrombosis. *Nat Med* 2002; **8**: 1227 - 1234
- 15) Rand ML, Leung R, Packham MA: Platelet function assays. *Transfus Apheresis Sci* 2003; **28**: 307 - 317
- 16) Ridker PM, Buring JE, Rifai N: Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001; **103**: 491 - 495
- 17) Kiowski W: Endothelial dysfunction in hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999; **21**: 635 - 646
- 18) Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Rand WM, Udelson JE, Karas RH: Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**: 1843 - 1849
- 19) Shaw JA, Chin-Dusting JP, Kingwell BA, Dart AM: Diurnal variation in endothelium-dependent vasodilatation is not apparent in coronary artery disease. *Circulation* 2001; **103**: 806 - 812
- 20) Knudtson ML, Flintoft VF, Roth DL, Hansen JL, Duff HJ: Effect of short-term prostacyclin administration on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1990; **15**: 691 - 697
- 21) Hoffmann R, Mintz GS: Coronary in-stent restenosis: Predictors, treatment and prevention. *Eur Heart J* 2000; **21**: 1739 - 1749
- 22) Costanzo A, Moretti F, Burgio VL, Bravi C, Guido F, Leviero M, Puri PL: Endothelial activation by angiotensin through NFkappaB and p38 pathways: Involvement of NFkappaB-inducible kinase( NIK ), free oxygen radicals, and selective inhibition by aspirin. *J Cell Physiol* 2003; **195**: 402 - 410