

## 心肥大発現のメカニズム(2) hormonal factor と心肥大

木下訓光, 山崎 元, 大西祥平, 勝川史憲

心筋や心筋細胞と液性因子, ホルモンとの関係についての報告は多い。カテコラミンや甲状腺ホルモン, アルドステロンなどのホルモンを始め, FGF, TGF, PDGF, EGF, IGF-1 など多数にのぼる。カテコラミンは  $\beta_1$  および  $\beta_2$  受容体を介して心筋細胞肥大を来すことが知られており, 細胞内情報伝達レベルでの研究報告も多い。またアンジオテンシンIIやアルドステロンが心筋肥大における間質コラーゲン増生に関与していることも事実である。これらの液性因子が心肥大の過程を修飾していることは相違ない。なかでもとりわけ最近注目されているのはアンジオテンシンIIである。アンジオテンシンIIが心不全や心肥大などの予後に大きく関与する要因であることが, 精力的に研究される最大の理由でもある。肥大心の形成過程やその予後を検討する際このような神経液性因子の関与を考慮していくことが不可欠となってきている。

左室肥大が独立した冠危険因子であることが確立されてきていることをふまえ, この左室肥大と冠危険因子を橋渡しをしている可能性のある液性因子について総括する。

### 1. インスリンと心肥大

以前よりインスリンやインスリン抵抗性と高血圧, あるいは左室肥大の関係は様々な切り口で取りあげられてきている。特にこの関係は糖尿病患者における心臓ということにおいてももちろんだが, 肥満における心肥大という軸の中で論じられることも多い。

疫学的な調査から, インスリン抵抗性やそれに

関連した高インスリン血症は独立した冠危険因子として認識されており, 一方で肥満者におけるインスリン抵抗性や高インスリン血症はその特徴のひとつである上に, 病態に密接に関連しているということが知られている。

初期の研究はインスリンと高血圧の関連性から始まっている。シンドロームXの概念登場の背景には高血圧, 糖尿病, 肥満のいずれかを有する者の70~80%はその他の病態を合併しているという統計学的観察があったことは言うまでもない。これらの病態の関連を解明するための研究は精力的に行われており, 高血圧とインスリン抵抗性の関係についてもしかりである。現在肥満という状態を別に考えても, 高血圧とインスリン抵抗性は密接に関連した病態であるとの見方がなされている。そのメカニズムとしてはインスリンがカルシウム依存性の平滑筋収縮を抑制することからインスリン抵抗性の状態は末梢の血管収縮性を亢進させるという説, インスリンが腎臓におけるナトリウムイオンの再吸収を促進させるという説, あるいはインスリンによる交感神経活性亢進説などがある。

このような背景を受けて肥満, 高血圧, インスリン抵抗性という軸の中で肥満者の左室肥大をとらえる試みもされている。Sharp と Williams<sup>1)</sup> は1992年51名の高血圧症患者と51名のコントロールを比較解析し, 高血圧例においては空腹時インスリン値が左室心筋重量の最も強力な予測因子であったことを報告している。さらにインスリン自体が成長因子であることをふまえ, 1993年Sasson<sup>2)</sup> は肥満者におけるインスリン抵抗性と左室心筋重量の直接的な関連性を指摘している。彼らは

BMIが25kg/m<sup>2</sup>以上の肥満症例で高血圧、糖尿病、耐糖能異常、不整脈、心筋虚血、妊娠、ステロイド・遮断薬・ACE阻害薬・利尿薬などの投薬歴がある者を除外した40名を対象に、IVGTTによってインスリン抵抗性を評価し心エコー法より求めた左室心筋重量と比較した。その結果インスリン抵抗性(空腹時インスリン値、90分値、インスリン曲線面積、k値にて評価)の高い群で身長補正した左室心筋重量が有意に大きかった。また多重回帰分析の結果、インスリン90分値とk値は左室心筋重量の独立した予測因子であり、BMIと心筋重量の相関は低かった。彼らはインスリン抵抗性および高インスリン血症と左室心筋重量の関係について、インスリンのインスリン受容体あるいはIGF-1受容体を介した同化作用に由来するという考察をしている。

このIGF-1や成長ホルモンと心筋肥大との関連についてはしばしば注目されており、心筋細胞と非心筋細胞(線維芽細胞など)との間でこれら液性因子との相互作用に相違を認めることなどが知られてきている。

## 2. 成長ホルモンと心肥大

従来成長ホルモン(GH)の心形態や心機能に及ぼす影響は先端肥大症患者やGH欠損症の患者において観察されてきた。先端肥大症の患者の場合、いくつかの心血管系合併症が知られているが、最も多いのが心肥大である。また3分の1の例で高血圧を合併する。この他心室性不整脈や冠状動脈硬化、うっ血性心不全などの合併が報告されている。冠状動脈硬化の合併はその頻度も報告によりまちまちで、十分コンセンサスがあるとは言い難いが、心肥大に関してはほとんど異論は無い。

同疾患患者の心臓は両心室とも求心性肥大をきたすことが、多くの心エコーを用いた研究を通して明らかとなっている<sup>3)4)5)6)</sup>。高血圧を合併する場合、この傾向は顕著となるが、正常血圧の患者においても観察される所見である。当然ながらこの疾患では体格も大きくなるわけであり、心臓を始めとする臓器肥大の所見は、体格の変化に伴う

見掛けの肥大ではないかといった懸念があるものの、左室心筋重量係数を用いた評価においても同様の結果が得られている<sup>3)4)5)6)</sup>。

この肥大の質的評価に関しては、ヒトの場合成績は限られたものになる。27例の先端肥大症患者の剖検所見に基づいた研究<sup>7)</sup>では、肥大心筋は広範な間質の線維化を伴っており、また多くの症例で心筋炎を思わせるリンパ球浸潤などの炎症所見を認めたという。

このような変化に関連して、先端肥大症患者の心臓には機能的な異常も伴うことが知られている。初期にはGHの心筋への直接効果によって収縮性は亢進し、末梢血管抵抗の低下に相俟って高拍出状態となるが、その後心筋の線維化が進むにつれて安静時の拡張能障害、運動耐用能の低下を認め、最終的には心拡大と駆出率の低下をきたし、うっ血性心不全の状態となる<sup>8)</sup>というのが古典的な臨床像である。

さてこの先端肥大症患者の心肥大が、GHの直接効果にもとづくものなのか、あるいは二次的に発生した高血圧や体液量増加などの力学的変化に対する代償なのか、ということであるが、1)高血圧を合併していない患者においても心肥大を来す、つまり収縮期壁応力の増大がなくとも求心性肥大をきたす<sup>2)</sup>、左室のみならず右室においても肥大現象がおきる<sup>3)4)</sup>、心不全の合併がなければ、循環血液量の増加に伴う左室拡張末期圧の増大は観察されず<sup>8)</sup>、また前負荷増大に対する代償は内径拡大という形で起こる(遠心性肥大)。このような臨床的観測から、同疾患における心肥大にはGHの直接効果が影響していると推察される。

in vitroにおいてもこれらを支持する所見が報告されている。例えば心筋におけるGH受容体遺伝子<sup>9)</sup>やIGF-1受容体遺伝子<sup>10)</sup>の発現、下垂体摘出後のGH投与による心筋IGF-1含量の増加<sup>11)</sup>などである。

また動物実験では、GHの心筋線維への生化学的影響についても検討されており、代表的なものでは心筋のATPase活性やミオシン重鎖アイソフォームの変化についての報告がある。Rubinら<sup>12)</sup>はGHの細胞株を皮下に移植したラットを用い

て5週間ホルモン過剰下におき、心筋の生化学的特性の変化を検討している。体重、左室重量、右室重量いずれも増加したものの、心筋総重量の体重に占める割合はやや減少、一方心筋の光顕所見では、間質浮腫、線維化、細胞内器官などの変化を認めなかった。全麻下で測定した左室拡張末期圧はわずかながら上昇し、peak dP/dt, peak -dP/dtはともに低下、生化学的所見では抽出したミオシンのATPase活性が低下していたと同時に、ミオシン重鎖アイソフォ-ム $\beta$ の比率において、V1の低下、V3の上昇を認めた。V3アイソフォ-ムは、ATPase活性が低く、糖尿病や老化にて発現するタイプのミオシンで収縮速度も遅い。しかしいずれの変化も高血圧や大動脈弁逆流症などにおける病的負荷に伴う変化に比して、軽度の変化であったとしている。

これに対してTimsitら<sup>13)</sup>は、同様の実験系を用いて18週間GH過剰下においた検討をしている。同ラットでは体重・心筋重量ともに著しく増加したが、その比は変化しなかった。またRubinらの結果と同様、ミオシン重鎖アイソフォ-ム $\beta$ はV1からV3への移行が見られた。にもかかわらず摘出した左室乳頭筋における非負荷の状態での最大収縮速度は変わらず、最大能動収縮力は増大、力-速度曲線の上方移動が観察された。また凍結切片にて比較した総ATPase活性に差はなかった。

GH過剰によるこのような所見は、いずれにしても甲状腺機能亢進症などの慢性負荷状態ではミオシン重鎖アイソフォ-ム $\beta$ のV3への移行に比例して、Vmaxや最大能動収縮力が低下をするという事実と相反する結果である。前出のTimsitらは、過剰な成長ホルモンが活性化した酵素反応部位すなわち架橋部位の増加をもたらし、収縮力や収縮効率を改善させるため、と推察している。

このようなGH産生腫瘍を用いた実験の場合、下垂体腫瘍の細胞株を使用しているため、他のホルモンの影響の問題もある。これに対して、GHを外から投与して検討した結果も報告されている。Cittadiniら<sup>14)</sup>は雌の成熟ラットに、GH、IGF-1、その両方、およびプラセボを4週にわたり投与、その結果、GHを投与したラットではpeak dP/dtが

上昇、 $\beta$ の短縮を認め、一方摘出心筋の光顕所見ではいずれの群でも心筋線維の径増大を認めたが、間質線維化の所見はなかった。

これらの変化が、GHの直接効果に基づくものなのか、GH過剰による血行動態の変化に基づくものなのかは、これらのin vivoの実験系からは厳密に決定しがたいと思われる。そのためには培養心筋細胞に対する効果を評価しなければならないが、最近の研究は培養細胞についてはIGF-1の影響を検討したものが多く、この背景には、ラットなどの系でGH投与によって心筋IGF-1含量、メッセンジャー-RNAが増加する、ヒトやラットの心筋細胞におけるIGF-1受容体の発現、といった観察事実にもとづくものと思われる、GHの心筋への作用もその他多くの臓器と同様、IGF-1のparacrine, autocrine作用による部分が大きいと考えられている。

もちろんGH受容体の心筋細胞における発現等の所見を始め、GH自体の直接的な効果を示唆するものもあるが、現時点で心筋に対するGHとIGF-1の役割を明確に区別することはできていない。

ところで先述したGH過剰における心筋の組織学的変化については、動物実験とヒトにける臨床的観察とはやや異なる結果が得られている。動物実験ではGHによって心筋線維自体の径増大は認めても間質の線維化は認めない。一方Lieら<sup>7)</sup>の先端肥大症患者27名の剖検結果では23名に広範な線維化と炎症所見を認めている。生前の高血圧の合併との関連は明らかではないが、高血圧を合併していたものは27名のうち12名であり、正常血圧の先端肥大症患者にも心筋間質の線維化が起きていたことを伺わせる。ヒトとラットの違い、動物実験における短期的調査に基づいたGHの急性効果と剖検対象における年余のGH過剰効果の違いがあるにせよ興味深い所見である。

また先端肥大症患者ではNa貯留をきたすことが知られているが、GHがその他のホルモンの与える影響との関連でも研究されている。すなわちレニン-アンギオテンシン、アルドステロン、心房性ナトリウム利尿ペプチドなどへおよぼす影響

である。現在までのところ過剰なGHはレニン-アンジオテンシンやアルドステロンの分泌亢進を促す<sup>15)</sup>という成績と、大きな影響はない<sup>16)</sup>とする成績とがあり、不明である。しかし病的代償破綻の道をたどる先端肥大症患者の心臓と、純粋な成長ホルモンの心筋への効果とには一線を画す過程があることが想像され(スポ - ツ心臓を含め)心肥大におけるGHの役割を考える上で、レニン・アンジオテンシン系との関連は大変興味深い部分である。

### 3. インスリン様成長因子1 (IGF-1) と心肥大

IGF-1と心肥大の関係についても、当然GHと心臓に関する研究を踏襲する形で調査されている。IGF-1はラットの培養心筋細胞に対して細胞容積の増大、ミオシン軽鎖、トロポニンIなどのメッセンジャ - RNA 発現量の増加をもたらす<sup>17)</sup>こと、圧負荷によって心筋のIGF-1メッセンジャ - RNA 発現量の増加をきたす<sup>18)</sup>こと、など心肥大形成におけるIGF-1の役割を示唆する報告は多い。また腎性高血圧においては主に左室心内膜下におけるIGF-1発現量に変化をきたし、右室においてはその変化はほとんど無いとする成績<sup>18)</sup>や、逆にラットにおける容量負荷によってIGF-1メッセンジャ - RNA 発現量は左室ではなく右室において増加する<sup>19)</sup>という所見もまた興味深い。つまり機械的負荷における心肥大に関しては、前回指摘したように機械的負荷自体が心筋細胞に対して肥大刺激を引き起こすわけだが、それと同時に心筋局所における成長因子が関与することをうかがわせる事実であり、機械的因子と液性因子の2つの軸で心肥大現象をとらえる視点が必要であるといえる。

### 4. レニン - アンジオテンシン, アルドステロン と心肥大

心肥大の代表的なモデルとして、また患者数の多さ、合併症の重大性その他の理由から臨床的にも最も精力的に研究されている一つが高血圧であ

り、またその病態におけるレニン - アンジオテンシン系の役割、ACE阻害薬の効果などから、同ホルモンは心肥大研究のなかでも最も注目を浴びている液性因子であることについては周知の通りである。数々の研究成果については枚挙にいとまが無く、優れた総説も多数ある<sup>20) 21) 22)</sup>ため、これまでの成果の詳細についてはそれらを参照していただきたい。ここでは現在までに知られている事実について簡単に整理する。

心筋細胞膜にはアンジオテンシンII受容体が存在し、培養心筋細胞においては、アンジオテンシンII刺激によってRNA含量タンパク合成が亢進する<sup>23)</sup>ことから、その直接的作用によって心筋細胞肥大をきたすものと考えられる。またアンジオテンシンIIには交感神経末端や副腎髄質よりのノルアドレナリン分泌促進作用があり、カテコラミンを介した間接的心筋肥大作用を有するとも考えられる。一方、心筋組織内レニン・アンジオテンシン系の存在も証明され、ラットの圧負荷モデル<sup>24)</sup>や、大動脈 - 大静脈シャントによって作った容量負荷による肥大心<sup>25)</sup>においても、心筋内ACEのメッセンジャ - RNA含量が増加するという報告もあり、IGF-1同様局所のレニン・アンジオテンシン系が肥大心形成に関与することが示唆されている。

さらにアンジオテンシンIIは、心筋細胞のみならず、間質の線維芽細胞に対してコラ - ゲン合成促進作用を持つことが知られ、病的肥大心における心機能異常の原因とも関連すると推察される。

またアンジオテンシンII同様、アルドステロンにも心筋間質の線維化促進作用があることが知られており、これはまたアンジオテンシンIIとは独立して作用する系でもある。

### 5. 心肥大における間質増生

心肥大においては心筋細胞とその他の非心筋細胞(線維芽細胞や内皮細胞)の肥大または増生を別々に考えなくてはならない。それぞれの肥大・増生は独立して生じることが知られ、したがって心肥大という場合、質的には次の3つに分ける

ことができる<sup>22)</sup> . 1) 心筋細胞の肥大を伴わない, 非心筋細胞の肥大・増生, 2) 非心筋細胞の肥大・増生を伴わない心筋細胞肥大, 3) 両方の肥大・増生 .

これを間質増生のパターンから考えてみると, まず心筋細胞や間質が平行して増生し, コラ - ゲン濃度が不変である場合, 心筋コンプライアンスは通常変わらないことが多い . スポ - ツ心臓や, 慢性貧血, 動静脈瘻, サイロキシンや成長ホルモン投与などにおける肥大心はこの範疇に入るといわれる . 一方高血圧や弁膜疾患では, 心筋コラ - ゲン濃度は増加, さらにコラ - ゲン線維の配列に異常をきたし, 心筋コンプライアンスの低下をもたらす .

これまでふれてきたように, 心肥大に伴う線維化の過程は決して単純なものではなく, 様々な要素が関連しあって生ずる . したがって必ずしも時間依存性の現象というわけでもなく, また当初適応性に肥大し, 心筋コラ - ゲン濃度が変わらないものであっても, 病的肥大へ移行するということが起こりうる . このような多様性, 複雑性が, 心肥大における heterogeneity を生む原因となっている .

### 6 . スポ - ツ心臓における考え方

高血圧性心肥大におけるアンジオテンシンIIの役割をみるまでもなく, 現在肥大心やその臨床的予後を考える際, 背景にある複雑な要素を考慮に入れなければ, 一元的な議論はできない . 肥大だから悪いという発想は, もはや短絡的と言わねばなるまい .

スポ - ツ心臓については, 動物実験やヒトにおける観察から, 異常な間質増生をきたす病的肥大とは一線を画していると考えられる . またこの背景には線維化あるいは心筋細胞肥大に関与するホルモン系が複数存在し ( レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系と GH - IGF1系など), それぞれが異なった関り方をしているという事実があると考えられる ( 図) .

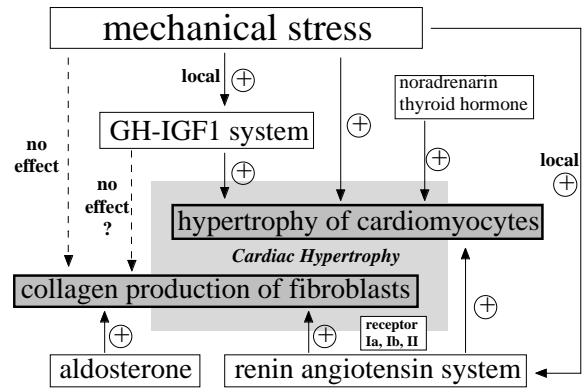


図 Mechanical and Endocrinological Background of Cardiac Hypertrophy

当然, 慢性的な運動負荷によって血中の IGF-1 濃度が上昇するという報告<sup>26) 27)</sup> は, スポ - ツ心臓形成の機序を解明するうえでも興味深い事実である . それ以外にも例えば, 同じ容量負荷でもスポ - ツ心臓におけるレニン・アンジオテンシン系の役割は全く不明であり, また GH-IGF-1系と心臓に対してどのような相互作用( 抑制や促進といった)を及ぼしあうのかということも考慮に入れねばなるまい . さらにアンジオテンシンIIには3種の受容体が存在するが ( typeIa, typeIb, typeII ), 心肥大におけるおのこの役割の違いも解明されていない . したがってスポ - ツ心臓における心肥大の差別化は, そのメカニズムの面から考えると未だ十分に知見の得られていない分野と言える .

このようなことは臨床の現場でスポ - ツ心臓の評価・検討・判断を行う際に, これから必要に迫られてくるであろう概念であり, かつスポ - ツ心臓を長期的に観察していく場合にも大切といえ, 常に慎重かつ謙虚な判断をする姿勢が望まれよう . 特に中高年者の長期的運動経験者の心臓を見る際にも必要な視点であろう .

今後この分野での研究が一層盛んになることが期待される .

### 文献

1) Sharp SD, Williams RR: Fasting insulin and left ventricular mass in hypertensives and normotensive controls. *Cardiology*. 81(4-5): 207-212, 1992

- 2) Sasson Z, et al.: Insulin resistance is an important determinant of left ventricular mass in the obese. *Circulation*. 88: 1431-1436, 1993
- 3) Morvan D, et al.: Cardiac hypertrophy and function in asymptomatic acromegaly. *Eur Heart J*. 12: 666-672, 1991
- 4) Fazio S, et al.: Evidence for biventricular involvement in acromegaly: a Doppler echocardiographic study. *Eur Heart J*. 14: 26-33, 1993
- 5) Bertoni PD, et al.: Impaired left ventricular diastolic function in acromegaly: an echocardiographic study. *Acta Cardiol*. 42: 1-10, 1985
- 6) Hradec J, et al.: Long-term echocardiographic follow-up of acromegalic heart disease. *Am J Cardiol*. 72: 205-210, 1993
- 7) Lie JT, et al.: Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J*. 100: 41-52, 1980
- 8) Sacca L, et al.: Growth hormone and the heart. *Endocrine Rev*. 15: 555-573, 1994
- 9) Mathews LS, et al.: Regulation of rat growth hormone receptor gene expression. *J Biol Chem*. 17: 9905-9910, 1989
- 10) Guse AH, et al.: Identification and characterization of insulin-like growth factor receptors on adult rat cardiac myocytes: linkage to inositol 1,4,5-triphosphate formation. *Endocrinology*. 130: 145-151, 1992
- 11) Flyvbjerg A, et al.: Inhibitory effect of octreotid on growth hormone-induced IGF-I generation and organ growth in hypophysectomized rats. *Am J Physiol*. 260: E568-E574, 1991
- 12) Rubin SA, et al.: Cardiac physiology, biochemistry and morphology in response to excess growth hormone in the rat. *J Mol Cell Cardiol*. 22: 429-438, 1990
- 13) Timsit J, et al.: Effects of chronic growth hormone excess on cardiac contractility and myosin phenotype in the rat. *Acta Paediatr Suppl*. 383: 32-34, 1992
- 14) Cittadini A, et al.: Differential cardiac effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the rat: a combined in vivo and in vitro evaluation. *Circulation*. 93: 800-809, 1996
- 15) Ho KY, Weissberger AJ: The antinatriuretic action of biosynthetic human growth hormone in man involves activation of the renin-angiotensin system. *Metabolism*. 39: 133-137, 1990
- 16) Møller J, et al.: Expansion of extracellular volume and suppression of atrial natriuretic peptide after growth hormone administration in normal man. *J Clin Endocrinol Metab*. 72: 768-772, 1991
- 17) Ito H, et al.: Insulinlike growth factor-I induces hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes. *Circulation*. 87: 1715-1721, 1993
- 18) Wahlander HM, et al.: Left ventricular insulin-like growth factor I increases in early renal hypertension. *Hypertension*. 19: 25-32, 1992
- 19) Friberg P, et al.: Right but not left ventricular insulin-like growth factor 1(IGF-1) and growth hormone(GH)-receptor levels increase after induction of volume overload. *Hypertension*. 22: 418(A65), 1993
- 20) Dzau VJ: Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern Med*. 153: 937-942, 1993
- 21) Howard E, et al.: Cardiac hypertrophy: mechanical, neural, and endocrine dependence. *Circulation*. 83: 13-25, 1991
- 22) Karl T, et al.: Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. *Circulation*. 83: 1849-1865, 1991
- 23) Baker KM, Aceto JF: Angiotensin II stimulation of protein synthesis and cell growth in chick heart cells. *Am J Physiol*. 259: H610-8, 1990
- 24) Baker KM, et al.: Renin-angiotensin system involvement in pressure-overload cardiac hypertrophy in rats. *Am J Physiol*. 259: H324-32, 1990
- 25) Iwai N, et al.: Cardiac renin-angiotensin system in the hypertrophied heart. *Circulation*. 92: 2690-2696, 1995
- 26) Kelly PJ, et al.: Somatomedin-C, physical fitness and bone density. *J Clin Endocrinol Metab*. 70: 718-723, 1990
- 27) Poelman ET, et al.: Influence of physical activity on insulin-like growth factor-I in healthy younger and older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 71: 1468-1473, 1990