

日本臨牀 65 卷 増刊号 8 (2007 年 10 月 28 日発行) 別刷

医薬品副作用学

—薬剤の安全使用アップデート—

II. 副作用概論

薬効群別副作用

高脂血症治療薬

福本義弘 下川宏明

II. 副作用概論

薬効群別副作用

高脂血症治療薬

Lipid-lowering medications

福本義弘 下川宏明

Key Words : スタチン, 腎機能低下, 併用注意, 筋肉痛, 横紋筋融解症

はじめに

近年我が国では、食生活の欧米化とともに高脂血症や肥満が多く認められるようになった。それに加え、高血圧、糖尿病、喫煙、ストレスなどの多くの因子が関与し、冠動脈粥状硬化が進展、その粥状硬化プラークが破綻することにより冠動脈内が血栓により閉塞して、急性心筋梗塞を発症する症例が増えている。現在、虚血性心疾患による死亡率は増加傾向にあり、日本での死亡率は第2位である。したがって急性心筋梗塞の予防には、生活習慣を是正し、これら多数のリスクファクターを修正する必要がある。そのためにはまず食生活を改善し、適度な運動を継続する習慣をつけ、禁煙、塩分制限、飲酒制限に努め、ストレスに関するカウンセリングなどを行い、更に必要に応じ薬物療法を行うことになる。

本稿では、その一環としての高脂血症の治療方法およびその意義、高脂血症治療薬の副作用について概説する。

1. 生活習慣の是正

a. 食事療法

我が国では食生活の欧米化とともにコレステロール値の増加が認められているが、その一方、

オリーブ油摂取習慣のある地中海沿岸諸国では、総コレステロール値が低く虚血性心疾患の発症頻度が低い。このことからオレイン酸のLDL低下作用が注目されている。また、青魚を多く食するエスキモーに虚血性心疾患の発症率が低いことから、青魚に多く含まれるEPA(eicosapentaenoic acid)やDHA(docosahexaenoic acid)などの ω -3系多価不飽和脂肪酸も注目を浴びている。これら不飽和脂肪酸摂取は、リポ蛋白に対する直接効果以外に血栓症の抑制や免疫反応の低下などのメカニズムによって動脈硬化形成を抑制する可能性がある。ただし動脈硬化の進展予防のために魚、野菜を多く食事に取り入れることは好ましいが、特に補助食品を使用する必要はない。

すなわち野菜、海藻、魚介類などを多く摂取し、肉類は脂肪の少ない鶏肉(皮、卵を除く)や子牛などにし、卵やレバーなどコレステロールの多い食品や飽和脂肪酸の多い乳製品、牛肉などはなるべく避ける。ショ糖を多く含む菓子類や果糖の多い果物、アルコールの過剰摂取はトリグリセリド値を上昇させるので、これらを制限する。食物繊維は胆汁酸中のコレステロール再吸収を阻害する作用があり1日25-30g摂取するようにする。抗酸化作用のあるビタミンA、C、E摂取量の増加により心血管系のリスクが

Yoshihiro Fukumoto, Hiroaki Shimokawa: Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine 東北大学大学院医学系研究科 循環器病態学

低下すると疫学的成績があり、これらを多く含む野菜や薬物の摂取は望ましいし、紅茶や赤ワインには抗動脈硬化作用が示唆されているポリフェノール系抗酸化物の総称であるフラボノイドが含まれており、これらも好ましい。また肥満は虚血性心疾患の独立した危険因子であることがフラミンガム研究で示されており、食事療法、運動療法により是正する必要がある。

b. 運動療法

フラミンガム研究によると、身体活動が低い者ほど冠動脈疾患や血管疾患が増加することが示されている。心筋梗塞後は運動療法を中心とした心臓リハビリテーションにより活動能力の向上、心筋灌流の改善、治療コンプライアンスの向上、QOLの改善、心血管系死亡の減少、虚血症状の軽減、粥状硬化の安定化、その後の冠動脈イベントリスクの低下などの効果が期待できる。運動療法に用いられる処方、トレッドミルテストなどより運動終了時に得られた最大心拍数の60-80%または最大酸素摂取量の40-85%に相当する歩行、ジョギング、水泳、サイクリングなど全身運動を20-30分、その前後で5-10分間のウォーミングアップとクーリングダウンを設け、週3-5回程度行うものが一般的に推奨されている¹⁾。このような運動療法により、運動耐容能の増加、安静時および一定運動負荷時における心筋酸素消費量の低下が得られる。運動療法は自律神経系に対しても効果的で、心筋梗塞後は交感神経が早期に回復し、副交感神経は3-5カ月にわたり、あるいは更に時間をかけて徐々に回復するようである。しかしながら、検査室における運動負荷試験と日常生活における運動では性質を異にし、日常生活で急に階段を上ったり、バスや電車で遅れまいと急に走り出したりすると、胸痛を訴えることがあることを考慮する必要がある。日常生活における各種運動時の患者自身による管理としては自己脈の計り方(10秒の6倍もしくは15秒の4倍)を指導し、最高心拍数をコントロールする。

c. 禁煙指導

我が国の喫煙人口は先進国の中では最も高い。次第に減少傾向にはあるものの、若年者と女性

の喫煙率はむしろ増加している。喫煙が日本人の虚血性心疾患における危険因子であることは明らかであり、特に若年発症の虚血性心疾患患者の大部分は喫煙者である。急性心筋梗塞患者において、禁煙は必須であり、禁煙を実行すると、禁煙後1年で再梗塞率と死亡率はほぼ半減し、その後徐々に減少し数年で非喫煙者のレベルに達する。しかしながら3割~半数の急性心筋梗塞患者は禁煙後6-12カ月以内に喫煙を再開している。禁煙開始直後の患者ではニコチンガムまたはニコチンパッチにより、ニコチン禁断症状が緩和されることが示されている。この製剤の活性物質ニコチンには交感神経様作用があるため、心筋梗塞急性期での使用は推奨されないが、ガムやパッチに含有されるニコチン量はタバコよりも非常に低いため、急性離脱症状がみられる場合には、喫煙の再開よりもこれらの製剤の方がよいと思われる。また最近、受動喫煙の問題が注目されており、受動喫煙者は軽喫煙者に匹敵するレベルで頸動脈壁が肥厚し、内皮依存性血管拡張作用低下、運動耐容能低下、HDLコレステロール低下、LDLコレステロール上昇、血小板凝集能亢進などが生じる。梗塞後の受動喫煙については今後の研究が必要であるが、著者らは可能なかぎり受動喫煙を回避するよう指導している。

d. 飲 酒

日系米国人を調査したホノルル研究によると、飲酒は虚血性心疾患の発症を抑制し、フラミンガム研究においても、男性では飲酒により心筋梗塞、狭心症が減少、女性では狭心症が減少することが示された。適度な飲酒はHDLコレステロールを上昇させ、動脈硬化性病変を減少させるが、過剰になると肝でのVLDL合成が促進され、血中トリグリセリドが上昇し、HDLコレステロールが低下する。アルコールの過剰摂取は高トリグリセリド血症の主要な原因になっているので、こうした例では適量の飲酒に減らすよりもむしろ禁酒が望ましい。

著者らは日常診療において、まず上記のように生活習慣を是正するよう指導している。一部

表1 高脂血症治療薬の薬効別分類

LDL コレステロール低下	スタチン
	陰イオン交換樹脂
	フィブラート
	ニコチン酸誘導体 プロブコール
トリグリセリド低下	フィブラート
	ニコチン酸誘導体
	イコサペント酸エチル
HDL コレステロール上昇	フィブラート
	ニコチン酸誘導体
	スタチン

の患者では十分是正されるが、多くの場合不十分である。したがって薬物療法を行うことになる。

2. 高脂血症に対する薬物療法と注意点

a. コレステロール治療目標

生活指導、食事療法によっても LDL コレステロール 125 mg/dl 以上の患者には高コレステロール血症薬物療法を行う。これまでの欧米および日本で行われた大規模臨床試験の結果から、HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)投与により虚血性心疾患患者の死亡率低下が明らかとなっており、既に冠動脈疾患を発症している患者の高脂血症治療は、一次予防の患者より更に厳重に行う必要がある。日本動脈硬化学会動脈硬化性疾患診療ガイドラインでは、冠危険因子の有無により治療目標値は異なるが、冠動脈疾患を有する場合は、LDL コレステロール 100 mg/dl 未満(総コレステロール 180 mg/dl 未満)である。我が国で高コレステロール血症に投与できる薬物は、スタチン、プロブコールおよび陰イオン交換樹脂(レジン)、更にトリグリセリド低下効果を合わせもつ薬物として、フィブラート、ニコチン酸誘導体があげられる(表1)。最もコレステロール低下作用の強いスタチンでは、LDL コレステロール値 20-50%の低下が期待でき、最も使用頻度の高い高脂血症治療薬である。

b. スタチン

コレステロール生合成経路において、スタチ

ンは HMG-CoA からメバロン酸への過程を触媒する律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を特異的・拮抗的に阻害することによりコレステロール合成を抑制する。これにより肝細胞内コレステロール含量を低下させ、LDL 受容体活性が増強し、血中から肝細胞内への LDL の取り込みが増加することで、血清中の LDL コレステロールが低下する。

水溶性スタチンであるプラバスタチン 10 mg で LDL コレステロールが約 22% 低下し、脂溶性スタチンであるフルバスタチン 30 mg で LDL コレステロールが約 28% 低下、シンバスタチン 30 mg で LDL コレステロールが約 30% 低下、アトルバスタチン 10 mg で LDL コレステロールが約 40% 低下する²³⁾。スタチンの副作用として、特に注意が必要なのが横紋筋融解症であり、高齢者および腎機能低下例における筋肉痛、CK 上昇、血中・尿中ミオグロビンの上昇では薬剤を中止すべきである。特にフィブラート、ニコチン酸製剤、シクロスポリン、エリスロマイシンなどとの併用でその頻度が高まる。スタチンの禁忌として過敏症の既往歴、重篤な肝障害、妊娠が、原則禁忌として、腎機能低下時におけるフィブラートの併用があげられるが、必要であれば、患者にその旨を十分説明し、定期的な問診と採血(一般的には最初の3カ月は毎月、その後は3カ月ごと)を含めた注意深い観察が必要である(表2)。

c. プロブコール

コレステロールの胆汁中への異化排泄促進作用が主で、総コレステロールを低下させるが、HDL コレステロールも低下させることが多い。本薬剤には強い抗酸化作用があり、これに関連すると考えられる抗動脈硬化作用があるが、失神発作を伴う心室性不整脈が出現する可能性があるため注意が必要である。多源性心室性期外収縮の多発など重篤な心室性不整脈を有する患者や、テルフェナジンもしくはアステミゾール投与中だと QT 延長、心室性不整脈を引き起こすため禁忌である(表2)。

d. 陰イオン交換樹脂(レジン)

腸管内で胆汁酸と結合してその糞中排泄量を

表 2 高脂血症治療薬

	一般名(主な製品名)	禁 忌	原則禁忌
スタチン	プラバスタチン (メバロチン)	本剤過敏症, 妊婦, 授乳婦	腎機能低下時にフィブラートと併用
	シンバスタチン (リボバス)	本剤過敏症, 重篤な肝障害, 妊婦, 授乳婦, イトラコナゾールまたはミコナゾール投与中	腎機能低下時にフィブラートと併用
	フルバスタチン (ローコール)	本剤過敏症, 重篤な肝障害, 妊婦, 授乳婦	腎機能低下時にフィブラートと併用
	アトルバスタチン (リピトール)	本剤過敏症, 肝機能低下(急性・慢性肝炎の急性増悪, 肝硬変, 肝癌, 黄疸), 妊婦, 授乳婦	腎機能低下時にフィブラートと併用
	ピタバスタチン (リバロ)	本剤過敏症, 重篤な肝障害または胆道閉塞, 妊婦	腎機能低下時にフィブラートと併用 シクロスポリンとの併用禁忌
	ロスバスタチン (クレストール)	本剤過敏症, 肝機能低下(急性・慢性肝炎の急性増悪, 肝硬変, 肝癌, 黄疸), 妊婦, 授乳婦, シクロスポリン投与中	腎機能低下時にフィブラートと併用 シクロスポリンとの併用禁忌
陰イオン交換樹脂	コレステラミン (クエストラン)	完全胆道閉塞, 本剤過敏症, イオパノ酸を用いた胆嚢・胆管撮影患者	
	コレステナミド (コレバイン)	胆道完全閉塞, 本剤過敏症	

増大させることにより, 外因性コレステロールの吸収を阻害, また排泄量増大による胆汁酸減少を補償するために, 肝ではコレステロールから胆汁酸への異化が充進し, 血中コレステロールを低下させる。したがって, 胆道閉塞により

胆汁が腸管に排泄されない患者では禁忌である。なお LDL コレステロールは低下するが, トリグリセリドが上昇することが多いので注意が必要である(表 2)。

の注意点

相互作用	副作用
フィブラート, 免疫抑制薬, ニコチン酸との併用注意	重大な副作用は横紋筋融解症, 肝障害, 血小板減少, ミオパチー, 末梢神経障害, 過敏症状, その他の副作用は発疹, 下痢, 胃不快感など
イトラコナゾール, ミコナゾールとは併用禁忌, フィブラート, ニコチン酸, シクロスポリン, エリスロマイシン, クラリスロマイシン, HIVプロテアーゼ阻害薬との併用注意	重大な副作用は横紋筋融解症, 肝障害, 肝炎, 黄疸, 血小板減少, ミオパチー, 末梢神経障害, 過敏症候群, その他の副作用は発疹, そう痒, 腹痛, 嘔気, 嘔吐, 筋肉痛, 頭痛, 倦怠感, 下痢, 便秘, AST・ALT・LDH・CK上昇など
フィブラート, 免疫抑制薬, ニコチン酸, エリスロマイシン, ワルファリン, コレスチラミン, ベザフィブラート, シメチジン, ラニチジン, オメプラゾール, リファンピシン, ジゴキシンとの併用注意	重大な副作用は横紋筋融解症, 肝障害, ミオパチー, 過敏症候群, その他の副作用はAST・ALT・ γ -GTP・LDH・CK上昇, 胃不快感, 発疹, 嘔気, 胸やけ, 腹痛, 下痢など
フィブラート, 免疫抑制薬, ニコチン酸, アゾール系抗真菌薬, エリスロマイシン, クラリスロマイシン, 陰イオン交換樹脂, ジゴキシン, 絛口避妊薬, HIVプロテアーゼ阻害薬との併用注意	重大な副作用は横紋筋融解症, 肝障害, ミオパチー, 黄疸, 過敏症, 血小板・出血凝血障害, 皮膚・皮膚付属器障害, その他の副作用は胃不快感, そう痒感, 手指しびれ, 不眠, 下痢, 胸やけ, 便秘, 頭痛, 全身倦怠, AST・ALT・ γ -GTP・LDH・CK上昇, テストステロン低下など
フィブラート, ニコチン酸, コレスチラミンとの併用注意	重大な副作用は横紋筋融解症, ミオパチー, 肝障害, 黄疸, 血小板減少, その他の副作用はじんま疹, 紅斑, 口内炎, 頻尿, 筋けいれん, 脱力感, 不眠, AST・ALT・ γ -GTP・LDH・CK上昇, 発疹, 胃不快感など
フィブラート, ニコチン酸, アゾール系抗真菌薬, マクロライド, ワルファリン, 制酸剤との併用注意	重大な副作用は横紋筋融解症, 肝障害, 肝炎, ミオパチー, 黄疸, 過敏症, その他の副作用は筋肉痛, そう痒症, 発疹, じんま疹, 腹痛, 便秘, 頭痛, 全身倦怠, AST・ALT・ γ -GTP・LDH・CK上昇, 活動性めまい, 蛋白尿, 嘔気, 無力症など
イオパノ酸は併用禁忌, アカルボース, ワルファリン, チアジド系降圧利尿薬, クロルタリドン, メチクラン, メフルシド, フェニルブタゾン, テトラサイクリン, フェノバルビタール, バンコマイシン, ステロイド薬, 甲状腺ホルモン製剤, ジギタリス, フルバスタチン, ケノデオキシコール酸, プロスシラリジンなどは併用注意	便秘, 胃・腹部膨満感, 食欲不振, 嘔気・嘔吐, AST・ALT・ALP上昇など
酸性薬物(フェニルブタゾン, ワルファリン, クロロチアジドなど), テトラサイクリン, フェノバルビタール, 甲状腺ホルモン製剤, ジギタリス, ケノデオキシコール酸, イオパノ酸との併用注意	便秘, 腹部膨満感, 嘔気, 腹痛など

e. フィブラート

VLDLの異化促進, 合成阻害により, 主にトリグリセリドが低下する. またLDLコレステロールの低下, HDLコレステロール増加も認める. 腎機能低下を有する患者は原則禁忌で,

特にスタチンとの併用は治療上やむを得ない場合にかぎり, 患者への十分な説明と定期的な問診と採血(一般的には最初の3カ月は毎月, その後は3カ月ごと)を含めた注意深い観察が必要である(表2).

(表 2 つづき)

	一般名(主な製品名)	禁忌	原則禁忌
ファイブ ブ ラ ー ト	クロフィブラート (デリバ)	胆石, 妊婦, 授乳婦	腎機能低下時にスタチンと併用
	ベザフィブラート (ベザトールSR, ベザリップ)	人工透析患者, 重篤な腎障害, 血清クレアチニン値 2.0mg/dl 以上, 本剤過敏症, 妊婦	腎機能低下時にスタチンと併用
	フェノフィブラート (リピディル)	本剤過敏症, 肝障害, 中等度以上の腎障害(血清クレアチニン値 2.5mg/dl 以上), 胆嚢疾患, 妊婦, 授乳婦	腎機能低下時にスタチンと併用
ニコチン 酸 誘 導 体	ニコチン酸トコフェロール (ユベラニコチネート, ユベラN)		
	ニコモール (コレキサミン)	重症低血圧症, 出血の持続患者	
	ニセリトロール (ペリシット)	重症低血圧症, 動脈出血, 本剤過敏症	
その他	プロプコール (シンレスタール, ロレルコ)	本剤過敏症, 重篤な心室性不整脈, テルフェナジンまたはアステミゾール投与中の患者, 妊婦	
	イコサペント酸エチル (エパデール, エパデールS)	出血患者	

f. ニコチン酸誘導体

消化管からのコレステロールおよびトリグリセリドの吸収を抑制し, コレステロールの排泄促進によりコレステロールおよびトリグリセリドを低下させる。血小板凝集抑制作用を有しているため, 出血が持続している患者には禁忌であり, 末梢血管拡張作用を有しているため, 重症低血圧患者にも禁忌である。眼内圧が上昇する可能性があり, 緑内障患者にも慎重投与の必要がある(表 2)。

3. 高脂血症治療が粥状動脈硬化症に与える影響

急性冠症候群は, 冠動脈内不安定プラークの

破綻およびそれに続く冠動脈内血栓形成に起因すると考えられており⁴⁷⁾, その治療戦略は動脈硬化の退縮よりはむしろ, プラークの安定化と血栓形成防止である。プラークの安定化には, 十分厚い fibrous cap と小さく活動性の低い lipid core がその安定性を規定するが, 厚い fibrous cap にはコラーゲンをはじめとする細胞外マトリックスとその産生細胞である血管平滑筋が含まれている。そして主に lipid core に存在するマクロファージから産生されるコラーゲン分解酵素が fibrous cap に存在するコラーゲン含有量を決定する大きな役割を果たしている⁷⁾。高脂血症ウサギの大動脈粥状硬化病変を用いた著者らの検討では, コレステロール低下

相互作用	副作用
スタチンは原則併用禁忌、ワルファリン、経口糖尿病薬は併用注意	重大な副作用は横紋筋融解症、その他の副作用は白血球数変動、肝腫脹、AST・ALT・LDH・CK上昇、胆石、筋肉痛、発疹、頭痛、悪心、食欲不振、胃部不快感、便秘、下痢、胸部圧迫感、心悸亢進、不整脈、性欲減退など
スタチン、ワルファリン、グリベンクラミドは併用注意	重大な副作用は横紋筋融解症、アナフィラキシー様症状、肝機能障害、黄疸、皮膚粘膜眼症候群、その他の副作用はAST・ALT・CK・クレアチニン・BUN上昇など
スタチン、ワルファリン、グリベンクラミド、陰イオン交換樹脂は併用注意	重大な副作用は横紋筋融解症、肝障害、その他の副作用は胃部不快感、嘔気、発疹、黄疸、筋症状、AST・ALT・ γ -GTP・CK・クレアチニン・BUN上昇、好酸球増加、赤血球数減少など
	食欲不振、胃部不快感、胃痛、悪心、下痢、便秘など
スタチンは併用注意	顔面潮紅、熱感、発疹、発赤など
スタチンは併用注意	重大な副作用は血小板減少、その他の副作用は潮紅、発赤、そう痒感、食欲不振など
シクロスポリン、クロフィブラートは併用注意	重篤な副作用は心室性不整脈、失神、消化管出血、末梢神経炎、横紋筋融解症、その他の副作用は下痢、腹痛、嘔気、嘔吐、食欲不振、発疹、そう痒など
抗凝固薬、抗血小板薬は併用注意	発疹、そう痒感、貧血、悪心、胃部不快感、下痢、AST・ALT・ γ -GTP・CK・ALP上昇、黄疸、女性化乳房など

に伴い、粥状硬化病変のコラーゲン含有量が増加し、プラークが安定化することを示した⁸⁻¹⁰⁾。そのほかにも、コレステロール低下は、粥状硬化病変局所における血栓形成性や血管内皮機能を改善するなど、動脈硬化病変の質的変化を来すことが示されており、それらの質的改善が急性冠症候群の発症を減少させる大きな機序の一つであると考えられる。

おわりに

昨今、多数のスタチン・フィブラートに関する

大規模臨床試験が発表されており、コレステロール低下が心血管イベントを抑制することが、欧米のみならず、日本でも証明されている¹¹⁾。ただし動脈硬化の進展には高脂血症だけでなく、高血圧、糖尿病、喫煙といった複数の因子が強く関与しており、多くの因子を治療する必要が生じる。高脂血症治療はその中の一つであり、特に薬物療法においては副作用の発現に十分留意しながら、治療を行っていく必要がある。

■ 文 献

- 1) 日本循環器学会“運動に関する診療基準委員会”(班長 村山正博): 運動負荷試験に関する診療基準(1988年度報告), 運動療法に関する診療基準(1989年度報告). *Jpn Circ J* 55: 379-397, 1991.
- 2) 中谷矩章: 各スタチンの常用量と脂質降下作用の比較. *薬のサイエンス* 2: 59, 1999.
- 3) Edmundowicz D, et al: Comparing treatment success with statins: Results from the atorvastatin comparative cholesterol efficacy and safety study (ACCESS). *Atherosclerosis* 151(1): 277, 2000.
- 4) Fuster V, et al: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 326: 242-250, 1992.
- 5) Fuster V, et al: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 326: 310-318, 1992.
- 6) Davies MJ, et al: Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 69: 377-381, 1993.
- 7) Libby P: Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 91: 2844-2850, 1995.
- 8) Aikawa M, et al: Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: a potential mechanism of lesion stabilization. *Circulation* 97: 2433-2444, 1998.
- 9) Aikawa M, et al: An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 103: 276-283, 2001.
- 10) Fukumoto Y, et al: Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation* 103: 993-999, 2001.
- 11) Nakamura H, et al: MEGA Study Group: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 368: 1155-1163, 2006.

Anti-ischemic Effects of Fasudil, a Specific Rho-Kinase Inhibitor, in Patients With Stable Effort Angina

Yoshihiro Fukumoto, MD, PhD, Masahiro Mohri, MD, PhD, Kosuke Inokuchi, MD, Akira Ito, MD, PhD, Yoji Hirakawa, MD, PhD, Akihiro Masumoto, MD, PhD, Yoshitaka Hirooka, MD, PhD, Akira Takeshita, MD, PhD, and Hiroaki Shimokawa, MD, PhD

Abstract: Epicardial coronary stenosis causes myocardial ischemia; however, the role of coronary microvessels is poorly understood in the pathogenesis of effort angina. We have previously demonstrated that Rho-kinase pathway is substantially involved in coronary arterial hyperconstriction in patients with vasospastic angina and those with microvascular angina. In the present study, we tested our hypothesis that Rho-kinase is involved in coronary microvascular constriction in patients with effort angina. Intracoronary administration of fasudil (300 μ g/min for 15 min), a specific Rho-kinase inhibitor, significantly increased oxygen saturation in coronary sinus vein from $37 \pm 3\%$ to $41 \pm 3\%$ ($P < 0.05$) but not in six age-matched controls (from $42 \pm 3\%$ to $43 \pm 3\%$, $P = \text{NS}$). Furthermore, the fasudil treatment significantly ameliorated pacing-induced myocardial ischemia in patients with effort angina (magnitudes of symptom: 1.5 ± 0.6 to 0.6 ± 0.4 , $P < 0.01$; ischemic ST-segment depression, 1.8 ± 0.3 to 1.0 ± 0.2 mm, $P < 0.01$; percent lactate production, $50 \pm 17\%$ to $0.4 \pm 7\%$, $P < 0.01$) without significant hemodynamic changes. These results provide the first evidence that Rho-kinase is substantially involved in coronary microvascular dysfunction associated with myocardial ischemia in patients with effort angina, suggesting that Rho-kinase can be a novel therapeutic target in ischemic heart disease.

Key Words: Rho-kinase, effort angina, microvascular dysfunction, coronary blood flow

(*J Cardiovasc Pharmacol*TM 2007;49:117–121)

The goal of the management of angina pectoris is to improve myocardial ischemia in daily life by pharmacological and/or interventional treatment and to improve long-term prognosis.¹ A number of studies have focused on the pathogenic

role of epicardial coronary atherosclerosis as the cause of myocardial ischemia.^{2,3} However, the role of coronary microcirculation in the pathogenesis of myocardial ischemia in stable effort angina remains to be fully elucidated.

We have previously demonstrated that Rho-kinase pathway plays an important role of arterial constriction.^{4–6} Rho-kinase inhibits myosin phosphatase activity by phosphorylating the myosin-binding subunit of the enzyme, resulting in the augmented vascular smooth muscle contraction in a calcium-independent manner.^{7,8} We also have recently demonstrated that Rho-kinase inhibition with a specific Rho-kinase inhibitor, fasudil, reduces myocardial ischemia in patients with epicardial coronary artery spasm⁹ and in those with coronary microvascular spasm.¹⁰ In the present study, we tested our hypothesis that Rho-kinase is involved in microvascular dysfunction in effort angina. In the present study, we thus examined the effects of fasudil on pacing-induced myocardial ischemia in patients with stable effort angina.

METHODS

The Ethical Committees of Kyushu University Hospital approved the study protocol and all patients provided written informed consent. The study was performed during cardiac catheterization with continuous measurement of hemodynamic variables. Medications, including calcium antagonists, beta-blockers, and nitrates, were continued in all patients.

Protocols

Protocol 1

We tested the acute effects of fasudil on coronary microcirculation under control conditions to examine the possible differential contribution of Rho-kinase pathway in six patients with effort angina (one with one vessel disease and five with multivessel disease) and six control subjects with atypical chest pain (angiographically normal coronary arteries without coronary epicardial spasm or microvascular angina; Table 1). Before and after intracoronary administration of fasudil (300 μ g/min for 15 min, dissolved by 5% glucose) to the left coronary artery, we measured oxygen saturation in coronary sinus venous blood and epicardial left coronary artery diameters by quantitative coronary angiography in both groups. We have previously confirmed that this dose of fasudil is sufficient to inhibit Rho-kinase activity in humans.⁹

Received for publication August 30, 2006; accepted November 14, 2006.
From the Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, Fukuoka, Japan.

Supported in part by the Grant for Clinical Vascular Function, Kimura Memorial Foundation, Japan (Y.F) and grants-in-aid (nos. 15256003, 16209027) from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Tokyo, Japan, and the Program for Promotion of Fundamental Studies in Health Sciences of the Organization for Pharmaceutical Safety and Research of Japan.

Reprints: Yoshihiro Fukumoto, MD, PhD, Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan (e-mail: fukumoto@cardio.med.tohoku.ac.jp).

Copyright © 2007 by Lippincott Williams & Wilkins

TABLE 1. Patient Characteristics in Protocol 1

	Control	Effort Angina	P Value
n	6	6	
Age	60.5 ± 2.5	66.3 ± 5.0	NS
Sex (male/female)	3/3	5/1	NS
Coronary artery disease vessels (n)	0	2.3 ± 0.8	<0.01
Blood pressure (mm Hg)	127 ± 9/79 ± 3	136 ± 9/71 ± 5	NS
Heart rate (beats/min)	72 ± 5	66 ± 4	NS
Risk factors			
Diabetes mellitus	2 (33%)	2 (33%)	NS
Hypertension	3 (50%)	3 (50%)	NS
Hyperlipidemia	4 (67%)	3 (50%)	NS
Current smoking	1 (17%)	0 (0%)	NS
Renal function			
Serum creatinine (mg/dL)	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.1	NS
C-reactive protein levels (mg/dL)	0.17 ± 0.11	0.73 ± 0.31	NS
Lipid profile (mg/dL)			
Total cholesterol	173 ± 14	178 ± 26	NS
Triglyceride	198 ± 72	203 ± 99	NS
High-density lipoprotein	46 ± 9	35 ± 4	NS
Low-density lipoprotein	88 ± 11	127 ± 17	NS

Results are shown as means ± SEM. Comparisons between the two groups were made by unpaired *t* test for continuous variables and chi-square test for categorical variables.

Protocol 2

We studied the effects of intracoronary administration of fasudil (300 µg/min for 15 min, dissolved by 5% glucose) to left coronary artery on pacing-induced myocardial ischemia in 10 patients with effort angina who were not enrolled in the protocol 1 (two with one vessel disease and eight with multi-vessel disease; Table 2). Because coronary sinus catheterization was required for this protocol, we only enrolled patients with effort angina but not control subjects for ethical reasons. We performed atrial tachypacing at 100/min for 2 min and then at a maximum rate (130 ± 30/min) for 2 min before and after the fasudil treatment. We evaluated the magnitudes of symptom, the magnitudes of maximal ST-segment depression on electrocardiogram, and percent change of myocardial lactate production before and after the maximum atrial pacing. In the present study, we defined the magnitudes of symptom with the level of maximum symptom ever experienced counted as 10. We also calculated the myocardial lactate extraction ratio as the ratio of the coronary arterial-venous difference in lactate concentration to the arterial concentration.¹⁰ Myocardial lactate production (negative extraction ratio) was considered to be an evidence of myocardial ischemia.^{9,10} Electrocardiogram, arterial pressure, and heart rate were continuously monitored and recorded with a polygraph system (Nihon Kohden, Tokyo) during the study.

Data Collection

Baseline demographic information (including age and sex) and coronary risk factors (hyperlipidemia, hypertension, diabetes mellitus, and current smoking) were recorded for

TABLE 2. Patient Characteristics in Protocol 2

	Effort Angina Pectoris
n	10
Age	68.7 ± 3.5
Sex (male/female)	8/2
Coronary artery disease vessels (n)	2.3 ± 0.3
Blood pressure (mm Hg)	135 ± 9/69 ± 3
Heart rate (beats/min)	63 ± 3
Risk factors	
Diabetes mellitus	3 (30%)
Hypertension	4 (40%)
Hyperlipidemia	5 (50%)
Current smoking	1 (10%)
Renal function	
Serum creatinine (mg/dL)	0.9 ± 0.1
C-reactive protein levels (mg/dL)	0.70 ± 0.22
Lipid profile (mg/dL)	
Total cholesterol	185 ± 17
Triglyceride	156 ± 60
High-density lipoprotein	39 ± 3
Low-density lipoprotein	128 ± 14

Results are shown as means ± SEM.

each patient. Hyperlipidemia was defined as total cholesterol ≥220 mg/dL, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol ≥140 mg/dL, or the use of lipid-lowering drug(s). Hypertension was defined as systolic blood pressure >140 mm Hg and/or diastolic blood pressure >90 mm Hg or the use of antihypertensive drugs. Diabetes was defined as fasting blood sugar ≥126 mg/dL, blood sugar during a 75 g oral glucose tolerance test ≥200 mg/dL, or the use of antidiabetic drug(s).

Statistical Analysis

Results were expressed as means ± SEM. Comparisons between the two groups were made by unpaired *t* test for continuous variables and χ^2 test for categorical variables with Stat View (SAS Institute, Cary, NC). *P* values less than 0.05 were considered to be statistically significant.

RESULTS

In protocol 1, oxygen saturation in coronary sinus vein was not significantly different in patients with effort angina when compared to control subjects. In the control subjects, intracoronary administration of fasudil (300 µg/min for 15 min) did not change oxygen saturation in coronary sinus vein (Fig. 1A), while in the patients with effort angina, fasudil significantly increased the value (Fig. 1B) without significant changes in hemodynamics (data not shown) or coronary artery diameters.

In protocol 2, which enrolled patients with effort angina, intracoronary administration of fasudil did not significantly change coronary diameters at either normal or most stenosed coronary segments (Fig. 2A), systemic blood pressure, or heart rate (Fig. 2B). Before the fasudil treatment, atrial tachypacing (130 ± 30/min) caused chest pain symptoms (Fig. 3), ST-segment depression (Fig. 4), and myocardial

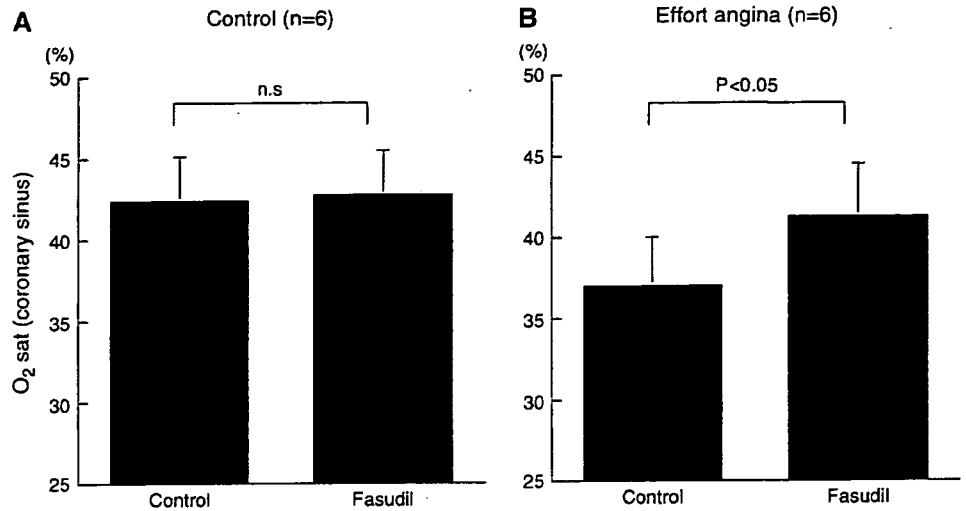


FIGURE 1. Oxygen saturation in coronary sinus venous blood from control subjects (A) and patients with effort angina (B). Intracoronary administration of fasudil did not significantly change oxygen saturation in control subjects but significantly increased in patients with effort angina. O₂ sat = oxygen saturation. Results are expressed as means ± SEM.

lactate production, a direct marker of myocardial ischemia (Fig. 5). The fasudil treatment significantly ameliorated the pacing-induced chest pain symptoms (Fig. 3) and ST-segment depression (Fig. 4), and prevented the development of myocardial ischemia (Fig. 5).

No adverse effects of fasudil were noted in the present study.

DISCUSSION

The novel findings of the present study were that coronary blood flow is impaired in patients with stable effort angina who have already taken vasodilators such as calcium channel blockers or nitrates, because calcium channel blockers or nitrates can not enough dilate coronary microvessels in such patients, and that fasudil also ameliorated pacing-induced myocardial ischemia without any systemic hemodynamic effects in such patients. These results suggest that Rho-kinase pathway in coronary microcirculation is not functional in normal hearts, but is upregulated under pathological conditions including stable effort angina. This notion is consistent with our previous data, in which we directly measured coronary blood flow before and after intracoronary administration of fasudil in patients with epicardial coronary vasospasm but without epicardial coronary artery stenosis.⁹

We and others have previously demonstrated that the long-term oral treatment with fasudil exerts antianginal effects in patients with stable effort angina.^{11,12} However, the direct demonstration of the beneficial effects of fasudil on myocardial ischemia remains to be examined. The present study provides the first evidence that Rho-kinase activation is functionally involved in the increased coronary vascular resistance in stable effort angina, both under control conditions and in response to increased myocardial oxygen demand.

Fasudil is a potent and selective inhibitor of Rho-kinase, with the inhibitory effect on Rho-kinase being 10 and 100 times more potent than on protein kinase C and myosin light chain kinase, respectively.^{7,13-15} We have previously measured fasudil concentrations in the coronary circulation in humans and found that the concentrations peaked to 3.7 ± 0.4 μmol/L immediately after the 15 min intracoronary infusion of 300 μg/min.⁹ As we and others have previously shown that fasudil potently inhibits the Rho-kinase activity in a dose-dependent manner (IC₅₀ 1.9 μmol/L) in vitro,^{13,14} the achieved concentrations (mean value, 3.7 μmol/L) are considered to be high enough to effectively inhibit Rho-kinase activity.

Accumulating evidence indicates that Rho-kinase is substantially involved in the pathogenesis of coronary vasospasm.¹⁶ The activity and expression of Rho-kinase are

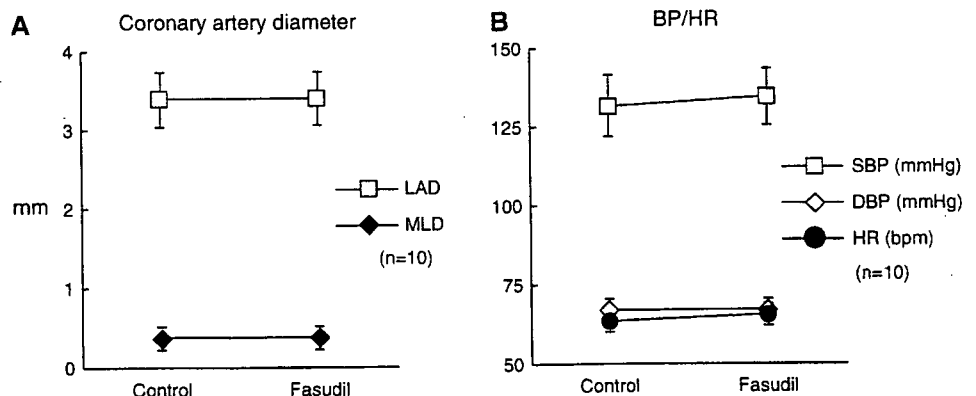


FIGURE 2. Intracoronary administration of fasudil did not significantly change coronary arterial diameter (A) or hemodynamics (B) in patients with effort angina. LAD = left anterior descending coronary artery, MLD = minimal luminal diameter, BP = blood pressure, HR = heart rate, SBP = systolic blood pressure, DBP = diastolic blood pressure. Results are expressed as means ± SEM.

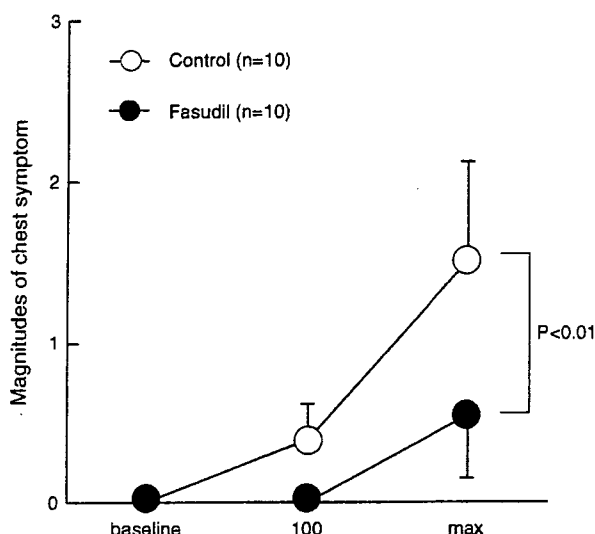


FIGURE 3. Intracoronary administration of fasudil significantly improved the magnitudes of tachypacing-induced symptom in patients with effort angina. Results are expressed as means ± SEM.

enhanced at the inflammatory/arteriosclerotic coronary lesions.^{4,16} Thus, intracoronary administration of fasudil or hydroxyfasudil markedly inhibits coronary vasospasm in a porcine model treated with interleukin-1b,^{13,17} monocyte chemoattractant protein 1,¹⁸ and remnant lipoproteins obtained from patients with sudden cardiac death.^{13,17-19} Furthermore, we have demonstrated that Rho-kinase inhibition by fasudil

also is quite effective in suppressing epicardial coronary vasospasm,⁹ microvascular spasm,¹⁰ and intractable severe coronary spasm resistant to intensive conventional vasodilator therapy.^{9,10,20}

Several limitations should be mentioned for the present study. First, we did not directly measure coronary blood flow in the present study due to technical difficulties in the presence of epicardial coronary stenosis. However, our present results with myocardial lactate production indicate that fasudil exerts anti-ischemic effects in pacing-induced myocardial ischemia in patients with effort angina. It also was demonstrated that fasudil increases regional coronary blood flow in the ischemic myocardium and exerted anti-ischemic effects in a canine model of effort angina.²¹ Second, the mechanisms for Rho-kinase activation in coronary microcirculation in patients with stable effort angina remain to be elucidated. Third, although we were able to demonstrate the acute anti-ischemic effects of fasudil in the present study, it obviously remains to be examined whether long-term treatment with fasudil improves prognosis of patients with effort angina as well. Fourth, we did not evaluate the effects of fasudil on myocardial metabolism and autonomic nervous system in the present study.

CONCLUSIONS

In the present study, we were able to demonstrate that fasudil is an effective antianginal drug for effort angina, confirming our notion that Rho-kinase is a novel therapeutic target for the treatment of ischemic heart disease.^{4,16} Because Rho-kinase activation also is associated with the development and progression of atherosclerosis, the long-term treatment

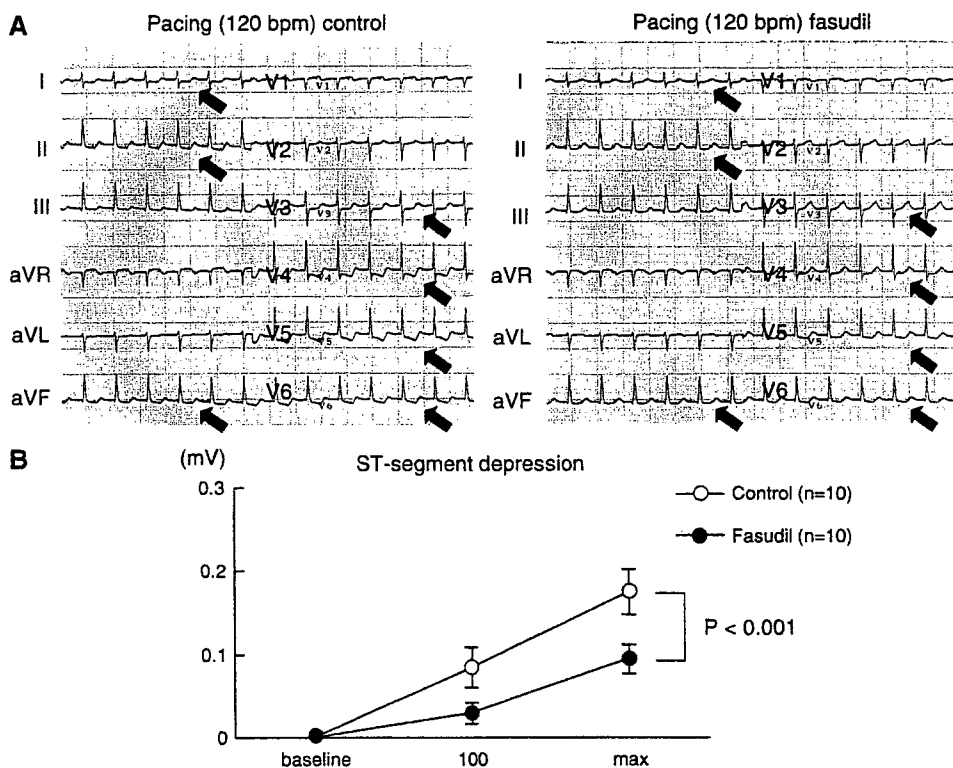


FIGURE 4. Intracoronary administration of fasudil improved ST-segment depression during atrial pacing at 120 bpm for 2 min (A, arrows). The maximum ST-segment depression during atrial tachypacing at 100/min and a maximum rate showed that fasudil significantly improved ST-segment depression induced by atrial tachypacing (B). Results are expressed as means ± SEM.

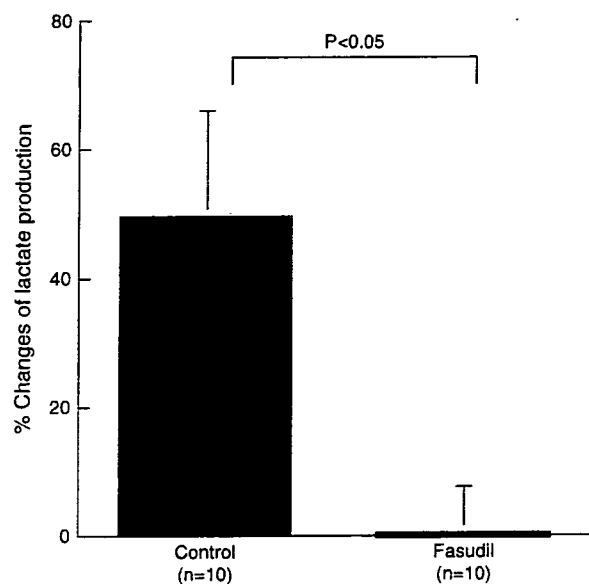


FIGURE 5. Intracoronary administration of fasudil significantly improved percent changes of lactate production before and after atrial tachypacing (maximum rate) in patients with effort angina. Results are expressed as means ± SEM.

with fasudil could inhibit the process of atherosclerosis or even causes regression of the process.^{4,16} Importantly, no adverse effects of fasudil were noted in the present study.

REFERENCES

1. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107:149–158.
2. Fukumoto Y, Shimokawa H, Kozai T, et al. Tyrosine kinase inhibitor suppresses the (re) stenotic changes of the coronary artery after balloon injury in pigs. *Cardiovasc Res*. 1996;32:1131–1140.
3. Langeveld B, Roks AJ, Tio RA, et al. Renin-angiotensin system intervention to prevent in-stent restenosis: an unclosed chapter. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;45:88–98.
4. Kandabashi T, Shimokawa H, Miyata K, et al. Inhibition of myosin phosphatase by upregulated rho-kinase plays a key role for coronary

- artery spasm in a porcine model with interleukin-1beta. *Circulation*. 2000;101:1319–1323.
5. Shimokawa H. Rho-kinase as a novel therapeutic target in treatment of cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002;39:319–327.
6. Fukumoto Y, Matoba T, Ito A, et al. Acute vasodilator effects of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonary hypertension. *Heart*. 2005;91:391–392.
7. Uehata M, Ishizaki T, Satoh H, et al. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. *Nature*. 1997;389:990–994.
8. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. *J Physiol*. 2000;522 Pt 2:177–185.
9. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, et al. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation*. 2002;105:1545–1547.
10. Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, et al. Rho-kinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:15–19.
11. Shimokawa H, Hiramori K, Iinuma H, et al. Anti-anginal effect of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, in patients with stable effort angina: a multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002;40:751–761.
12. Vicari RM, Chaitman B, Keefe D, et al. Efficacy and safety of fasudil in patients with stable angina: a double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1803–1811.
13. Shimokawa H, Seto M, Katsumata N, et al. Rho-kinase-mediated pathway induces enhanced myosin light chain phosphorylations in a swine model of coronary artery spasm. *Cardiovasc Res*. 1999;43:1029–1039.
14. Davies SP, Reddy H, Caivano M, et al. Specificity and mechanism of action of some commonly used protein kinase inhibitors. *Biochem J*. 2000;351:95–105.
15. Sward K, Dreja K, Susnjar M, et al. Inhibition of Rho-associated kinase blocks agonist-induced Ca²⁺ sensitization of myosin phosphorylation and force in guinea-pig ileum. *J Physiol*. 2000;522:33–49.
16. Shimokawa H, Takeshita A. Rho-kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1767–1775.
17. Katsumata N, Shimokawa H, Seto M, et al. Enhanced myosin light chain phosphorylations as a central mechanism for coronary artery spasm in a swine model with interleukin-1beta. *Circulation*. 1997;96:4357–4363.
18. Miyata K, Shimokawa H, Kandabashi T, et al. Rho-kinase is involved in macrophage-mediated formation of coronary vascular lesions in pigs in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2351–2358.
19. Oi K, Shimokawa H, Hiroki J, et al. Remnant lipoproteins from patients with sudden cardiac death enhance coronary vasospastic activity through upregulation of Rho-kinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:918–922.
20. Inokuchi K, Ito A, Fukumoto Y, et al. Usefulness of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, to treat intractable severe coronary spasm after coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44:275–277.
21. Utsunomiya T, Satoh S, Ikegaki I, et al. Antianginal effects of hydroxyfasudil, a Rho-kinase inhibitor, in a canine model of effort angina. *Br J Pharmacol*. 2001;134:1724–1730.

日本臨牀 65巻 増刊号4 (2007年4月28日発行) 別刷

心不全 上

—最新の基礎・臨床研究の進歩—

VIII. 診断学・検査の進歩

CT, MRI 検査

一瀬あずさ	高瀬 圭	加賀谷 豊
下川宏明	高橋昭喜	

CT, MRI 検査

Cardiac CT and MRI

一瀬あずさ^{1*} 高瀬 圭¹ 加賀谷 豊² 下川宏明² 高橋昭喜¹**Key Words** : CT, MRI, 心不全

はじめに

循環器領域において画像診断は重要な役割を担っている。従来はカテーテルによる血管造影検査が gold standard とされてきたが、近年の CT (特に multidetector CT: MDCT)・MRI の進歩は目覚ましく、これらの画像診断が重要な役割を果たしている。

心不全症例ではその病態や原因、重症度、予後予測などを速やかに評価し治療に進まなければならない。MDCT や MRI は低侵襲にデータを収集でき、形態診断にとどまらず、心機能評価や心筋灌流、心筋性状診断などの機能評価もでき、心不全の評価に有用と思われる。

本稿では、心不全評価における MDCT・MRI の適応・検査方法・評価と今後の展望について解説する。

1. MDCT

a. 適 応

MDCT の利点は短時間で広範囲の断層画像を収集できることと、高い空間分解能にある。通常の CT でも心不全の原因となり得る虚血性心疾患・心奇形の有無など器質的心疾患の評価がある程度可能であるが、MDCT にて心電図同期下に収集されたデータは R-R 間隔の任意の

時相で再構成可能であり、拡張期には心臓のほぼ静止した画像を得られ、より詳細な診断が可能である。しかし、心房細動などの不整脈症例では心拍ごとに同位相で再構成できないため、頭尾方向での画像のずれを生じる。頻拍症例でも時間分解能の限界から画質が低下するため、冠動脈まで評価する際には 70 心拍/min 以下が理想である。

64 列 MDCT では心臓全体の撮像に 5 秒、16 列 MDCT では 20 秒程度の息止めが必要である。

肺動静脈の状態、胸腹水、心嚢液など周囲臓器の付随所見も同時に評価でき、肺うっ血・肝うっ血の程度などを評価することにより右心不全・左心不全の鑑別や心不全の重症度も評価できる。

b. 検査方法

心臓自体の詳細な評価には心電図同期 CT を用いる。原則として右腕の尺側皮静脈より確保した静脈ラインから 300-350 mgI/ml 濃度の造影剤約 80 ml 程度を 3-4 ml/sec で急速注入しながら撮影する。テストインジェクション法あるいはポーラストラッキング法にて撮影と造影のタイミングを合わせる。できるだけ低被曝で撮影するため適切に条件を設定する必要がある。

胸部から上腹部全体の評価には非同期撮影を用いる。

¹Azusa Ichinose, Kei Takase, Shoki Takahashi: Department of Diagnostic Radiology, Tohoku University Graduate School of Medicine (*present position: Department of Radiology, Sendai Hospital of the East Japan Railway Company) 東北大学医学部 量子診断学分野 (*現: JR 仙台病院 放射線科) ²Yutaka Kagaya, Hiroaki Shimokawa: Department of Cardiovascular Medicine 同 循環器内科

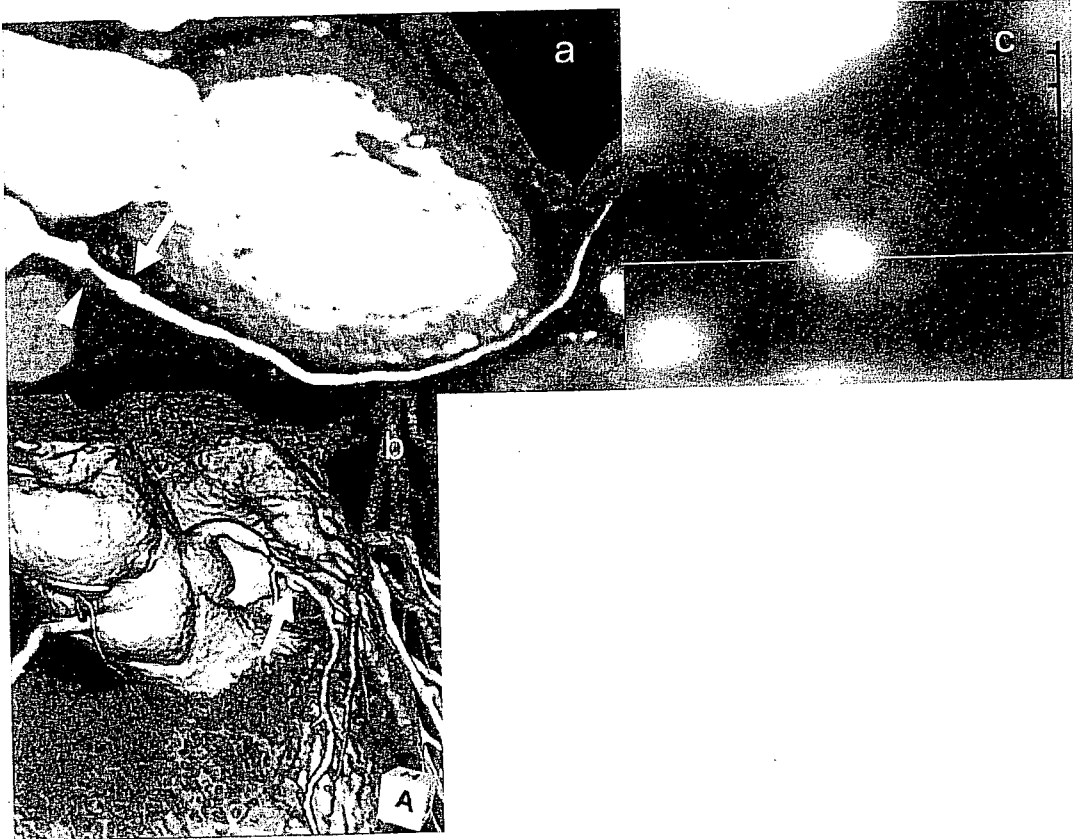


図1 16列MDCTにおける冠動脈の描出

カテーテル検査にて#6に90%狭窄を認めた。a: CPR(curved planar reconstruction)画像, b: VR(volume rendering)画像。いずれも狭窄部位(矢頭)と石灰化(矢印)が描出される。CPR画像ではプラークの分布を確認できる。c: 狭窄部位(a, b 矢頭レベル)における血管に垂直な断面。厚いプラークと偏心性に内腔を認める。

c. 検査所見・評価方法

1) 心電図同期CT

通常は拡張末期に最も心臓の動きが少なく、きれいな再構成画像が得られるが、右冠動脈は症例によっては収縮末期の画質が勝ることがあるため、最も良好な位相を選んで評価する。機能評価ではR-R間隔の5-10%ごとに画像を再構成し、心臓の4次元データを収集する。心電図同期CTでは以下のことが評価可能である。

・形態評価：心拡大の程度、先天性心血管奇形の有無、血栓や腫瘍性病変の描出、僧帽弁や大動脈弁の形態や石灰化の有無など。

・心筋評価：心筋の厚さの計測やCT値から心筋脂肪変性を評価することが可能で、不整脈源性右室心筋症(arrhythmicogenic right ventricu-

lar cardiomyopathy)などの心筋症を鑑別し得る¹⁾。

・冠動脈の評価：狭窄度評価(図1)、プラーク性状評価、石灰化の程度。プラークのCT値を測定することによりプラークの安定性を評価できる(不安定プラーク:CT値<50HU, 安定性プラーク:CT値>120HU)²⁾。

・心機能評価：拡張末期と収縮末期で再構成し、心室の体積を計測することにより駆出率を計測することができる。ワークステーションにより局所壁運動や局所拡張末期壁厚をbull's eye表示できる。

・心筋灌流評価：研究段階ではあるが、同一レベルでのdynamic scanにて心筋内・心室内のCT値の変化をとらえることにより、心筋灌

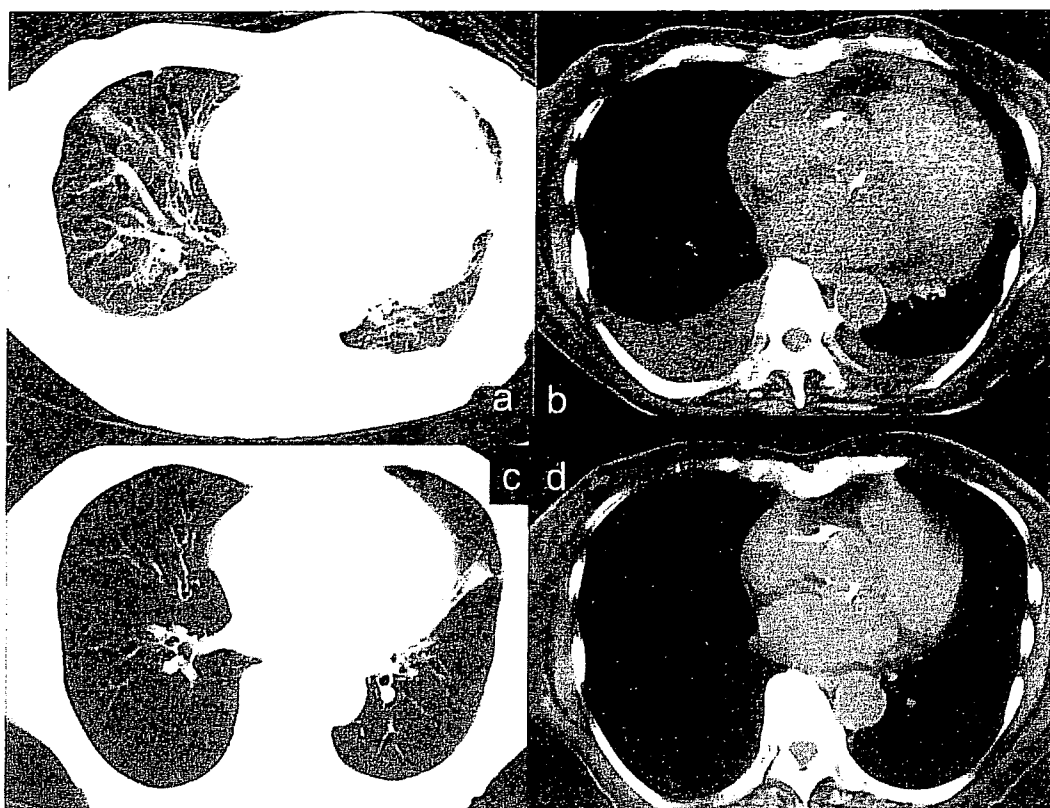


図2 心不全症例の心電図非同期 CT

心不全急性増悪時肺野条件 (a) では肺血管の拡張と肺野のスリガラス状濃度上昇を認める。同一スライス縦隔条件 (b) では心嚢液貯留と両側胸水を認める。治療後にはこれらの所見はほぼ消失している。(c: 治療後の肺野条件, d: 同一スライスの縦隔条件)

流評価が可能と報告されている³⁾。

2) 心電図非同期 CT

左心不全症例は肺動脈楔入圧の上昇を反映して、初期(肺動脈楔入圧 17-20 mmHg)には間質性肺浮腫を来し、より重症となると肺泡性肺水腫を来す。CT上、間質性肺水腫は小葉間隔壁の肥厚、血管影の不明瞭化、葉間胸膜の肥厚として認識される。肺泡性肺水腫は、CT上斑状影が融合する浸潤影、肺門側優位の浸潤影として認識される⁴⁾。これらの肺水腫では陰影は通常上葉優位に認める。ほかに胸水や心嚢液貯留、肺動静脈の拡張、気管支壁の肥厚も出現する(図2)。

右心不全症例では、肝静脈の拡張や他の静脈系の拡張を認める。浮腫性変化を反映して、皮下脂肪織などの全体的な濃度上昇も出現する。

通常の造影CTにて心筋梗塞巣が造影欠損となって描出されることがある。心電図非同期下であっても心臓に関しては心拡大の有無だけでなく、心筋の造影増強効果や厚さ、心室瘤や心室・心房内血栓の有無などに留意すべきである。右心負荷の原因となる肺動脈疾患、血栓塞栓症、負荷の程度を示す心室中隔の扁平化にも留意する。

d. 限界と今後の展望

CTの欠点は、①時間分解能が低いこと、②被曝があること、③石灰化周囲のアーティファクト、④造影剤を使用することがあげられる。

X線の特徴から、石灰化や金属など非常にCT値の高いものの周囲は評価が困難となる (beam hardening 効果)。このため、石灰化の強い冠動脈や stent 留置部の狭窄度評価は過大評価にな

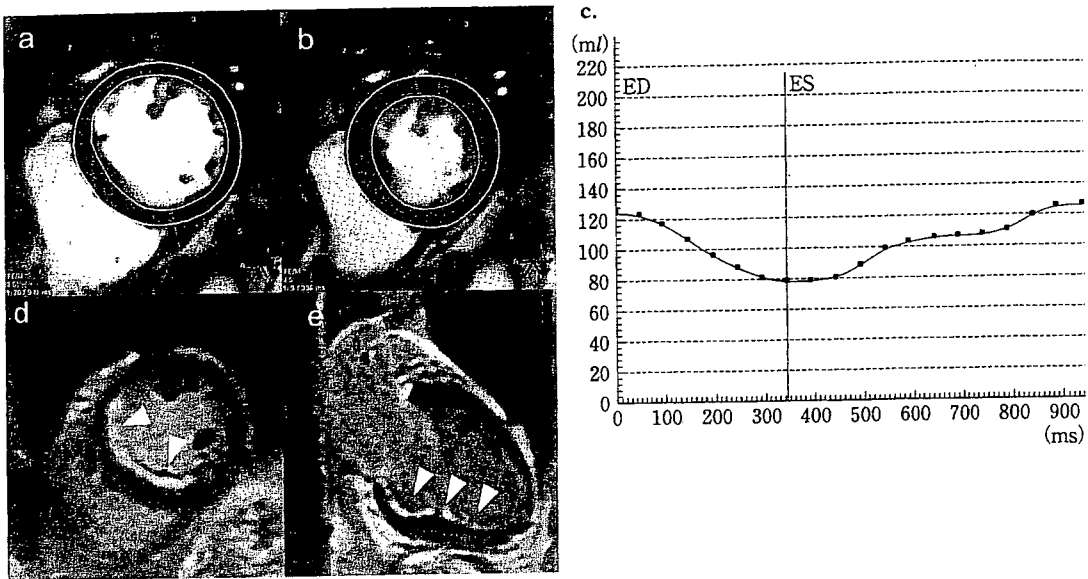


図3 Cine MRIと遅延造影MRI

cine MRIでは、拡張期(a)と収縮期(b)の心内膜側と心外膜側をトレースすることにより、心機能解析ができる(c:左室容積曲線)。遅延造影MRI(d:短軸像, e:長軸像)では、下壁から心室中隔にかけての心内膜下に造影増強効果を認め(矢頭)、内膜下梗塞が示唆される。

らないよう注意が必要である。

時間分解能は管球の回転速度に依存するため、検出器の多列化での改善は期待できない。管球を2個搭載することで1/4回転にて1画像を撮影できる2管球CTが2005年に登場し⁹⁾、時間分解能が従来の半分に短縮された。256列CTなど更なる検出器の多列化や被曝低減の工夫も進んでおり循環器領域での有用性はますます増していくと考えられる。

2. MRI

a. 適応

CTと比較し、MRIは時間分解能と組織コントラストに優れる。心不全症例の正確な機能評価や心筋性状診断に有用である。

MRIの欠点は、撮像時間が長いこと、強磁場内での撮像となることである。通常の輸液ポンプは強磁場内へ持ち込めないため、重症心不全症例は基本的にMRIを撮像できない。撮像に息止めを繰り返すことから、心不全急性増悪の危険性に留意する必要がある。ペースメーカー症例は禁忌である。これまでステント留置直後

のMRIの撮像は控えられていたが、CYPHER stent留置直後のMRI撮像が米国食品医薬品局(FDA)にて承認された。

b. 検査方法と評価

心臓MRIの主な撮像シーケンスは以下のものがあげられる⁶⁾。東北大学では症例当たり撮像時間が1時間程度で収まるように適切なシーケンスを選択している。

1) Cine MRI

1回の息止めでおおむね3スライス20フェーズ程度のcine MRIを撮像できる。心尖部から心基部までの連続した短軸像、長軸像と四腔像を撮像する。左室短軸像の各スライスの心外膜縁と心内膜縁をトレースすることにより、左室内腔や心筋面積を積算する(図3)。Simpson法を用いて、正確で再現性の高い左室容量や心筋重量、駆出率を計測できる。拡張末期壁厚や局所壁運動も正確に計測できる。steady state法を用いたcine MRIでは時間分解能が約20 msecと高く、拡張能の評価にも有用である。

2) Black blood T2強調画像

double IR(インバージョンリカバリー)法を

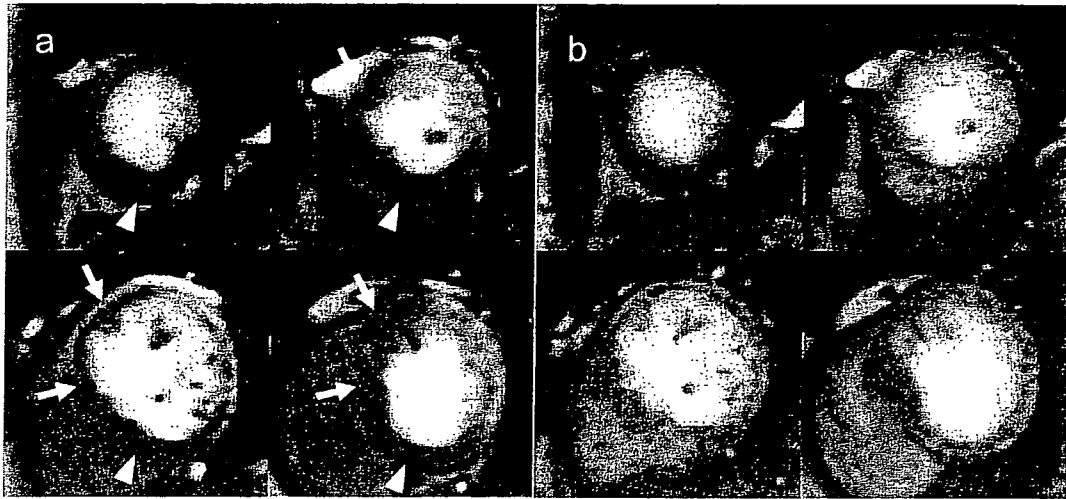


図4 Perfusion MRI

- a: 負荷 perfusion MRI. 下壁から一部中隔にかけてはほぼ貫壁性の強い perfusion defect を認める (矢頭). 前壁中隔には心内膜下に perfusion defect を認める (矢印).
- b: 同じタイミングの安静時 perfusion MRI では, これらの所見ははっきりしない. カテーテル検査にて #2 に 99% 狭窄, #6-7 に 90% 狭窄を認めた.

用いて, 血流信号が抑制されほぼ0となるようにした画像を得る. 浮腫性変化を来した急性期病変が高信号に描出される. 急性心筋梗塞では梗塞巣とその周囲の浮腫性変化を来した心筋が診断できる⁷⁾. 急性心筋炎や活動期の心サルコイドーシスでも心筋が高信号を呈する^{8,9)}.

3) 負荷および安静時 perfusion MRI (図4)

負荷薬剤としてはアデノシン, ジピリダモール, ATPなどがあげられる. 作用時間が短いATPを使用する場合, 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で約4分間注入後, 別のラインより0.05 mmol/kg のGd造影剤とフラッシュ用の20 mlの生食を4 ml/secで注入しながら, 負荷 perfusion MRIをダイナミック撮像する. ATPの注入を止めて数分待ってから同様に安静時 perfusion MRIを撮像する¹⁰⁾.

心筋血流SPECTと比較して空間分解能が高く, 心内膜下虚血も描出できる. 負荷 perfusion MRIからの半定量解析にて, 冠動脈狭窄の診断能は感度88%, 特異度90%と良好な成績が報告されている¹¹⁾.

4) 遅延造影MRI

造影剤注入後10-15分経ってから撮像する. 呼

吸停止下にIR法を用いて, 正常心筋の信号が抑制されるようにTI値(インバージョン時間)を適切に調整することが重要である.

本法では, 障害心筋が高信号域として描出される. 心筋梗塞では心内膜側に遅延造影領域を認める(図3). 遅延造影MRIは心筋 viability の評価に有用と報告されており, 梗塞部の遅延造影領域の壁内深達度が50%以下の心筋は viability ありと評価される¹²⁾. 肥大型心筋症では肥大した癒痕化心筋に一致して遅延造影を認める. 拡張型心筋症では遅延造影を認める症例は約41%で, 中層に認めることが多いと報告されている¹³⁾. 心筋炎や心サルコイドーシスでは, 血管支配に一致しない遅延造影を心外膜優位に多く認める^{14,15)}.

5) 冠動脈MRA

steady state法を用いることにより, Gd造影剤を用いなくとも高画質なMRAが撮像できる. ナビゲーターエコーにて横隔膜の位置をモニターし, 呼吸同期下・心電図同期下に心臓全体のデータを収集する.

c. 限界と今後の展望

MRIの欠点は①撮像に時間がかかる, ②空