

- intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction: Japan-Working groups of acute myocardial infarction for the reduction of necrotic damage by ANP (J-WIND-ANP). *Circ J* 68: 95-100, 2004
- 34) Minamino T, Jiyoong K, Asakura M et al. The J-WIND Investigators: Rationale and design of a large-scale trial using nicorandil as an adjunct to percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction: Japan-Working groups of acute myocardial infarction for the reduction of necrotic damage by a K-ATP channel opener (J-WIND-KATP). *Circ J* 68: 101-106, 2004  
(浅沼 博司・北風 政史)

リソレイション内科

# 心筋梗塞・狭心症を探る

編著

奥村 謙

弘前大学 教授



永井書店

## 総論

## 4

## 冠循環と心筋虚血・心筋壊死



## 冠循環調節機構

## 1. 冠循環の解剖

心筋に血液を供給する冠循環は、左右の冠動脈が心外膜側を走行しながら、直径1 mm以下の小動脈となって心筋層内に入り、さらに冠動脈造影上判読不能となる直径数100  $\mu$ m以下の細動脈、中膜平滑筋が不連続となるメタ細動脈、毛細血管前細動脈を経て、内皮細胞と基底膜とからなる直径8~10  $\mu$ mの毛細血管へと移行する。そして毛細血管後細静脈を経て、直径数100  $\mu$ m前後の細静脈から、大部分は冠静脈洞を経て右房に還流する。一般に、細動脈から細静脈までの心筋層内の冠循環は冠微小循環とよばれ、抵抗血管として生理的な状態での冠循環調節の主役となる。

## 2. 冠循環の特徴と調節機構

冠循環の特徴は第1に、心臓はエネルギー消費の最も大きな臓器であるため、大量の血液供給を必要とする(安静時約1 ml/g/min)。しかし、他臓器への分配血液量の低下を防ぐために、必要最小限に抑えられている(心拍出量の約5%)ため、冠血流供給が制限されると心筋は容易に虚血に陥る。

第2に、心内膜側は収縮期に高圧となるため、十分な組織灌流が得られない。冠動脈狭窄などで冠血流が低下すると、心内膜側・心外膜側血流比は容易に0.7くらいまで低下し、心内膜側より虚血が生ずる<sup>1)</sup>。このため冠血流が低下すると、心内膜側より容易に虚血が生じる(wavefront現象)。

第3に、冠循環は脳循環とともに多少の灌流圧の変動にかかわらず冠血流量を維持する自己調節能(auto regulation)を有する点で、他臓器とは異なっている。冠微小血管トーンスは、主に平滑筋自体の特性にて制御されているが、神経・体液性因子の影響も受ける。

## 3. 冠微小血管トーンスの神経性調節

冠動脈は全身の動脈のなかで最も豊富に神経が分布し、precapillaryレベルまで神経支配を受けており<sup>2)</sup>、冠血流量の調節やスパズムに関連している。冠動脈は、交感神経系と副交感神経系の両者から豊富な支配を受けており、副交感神経は太い血管の外膜のみに分布し、運動性および知覚性の神経線維を含む。交感神経は無髄運動神経線維を有し、細動脈レベルに至るまで分布し、中膜平滑筋細胞に入り込む。

近位部の冠血管では $\alpha$ 交感神経刺激による血管収縮作用が優位で、遠位部の細血管では、 $\alpha$ 作用が消失していく<sup>3)</sup>。また、 $\alpha$ 交感神経受容体刺激による冠血管収縮作用の約70%は、太い冠動脈の収縮によるが、残りの30%は冠抵抗血管に起因することが示されており<sup>4)</sup>、冠抵抗血管は $\beta$ 交感神経のみならず、 $\alpha$ 交感神経活性による制御も受けており、互いが拮抗して冠血流量を調節している。副交感神経刺激では、冠血管は拡張する<sup>5)</sup>。

## 4. 冠微小血管トーンスの体液性調節

心筋組織でのpH、 $PO_2$ が低下すれば冠血流量が増加する。ATPの代謝産物であるアデノシンは、冠血流量の制御に重要な役割を果たしている<sup>6)</sup>。アデノシンは容易に細胞膜を通過し、細胞外に出て冠血管のアデノシン $A_2$ 受容体に作用し、冠血管平滑筋細胞内のサイクリックAMP(cAMP)レベルを増加させ、平滑筋を弛緩させる。アデノシンは主に直径200  $\mu$ m以下の冠微小血管に作用して冠血管抵抗を低下させる。また、アデノシンは心筋酸素需要増大や心筋虚血の程度に応じて、反応性に冠血流量を増加させるのに十分な量が遊出され、冠血管に対して耐性が生じにくい。

一方、心筋虚血や低酸素により細胞内ATPレベルが低下するが、このATPレベル低下に呼応して $K_{ATP}$ チャンネルが開く<sup>7)</sup>、冠血流量を低下させると直径100  $\mu$ m以下の冠微小血管が拡張するが、その作用は $K_{ATP}$ チャンネル遮断薬であるグリベンクラミドに

て抑制される。

また、アセチルコリンなどが血管内皮細胞の受容体に結合することにより、 $Ca^{2+}$ の流入をもたらす。血管内皮細胞に局在する血管内皮型NO合成酵素(eNOS)を活性化して、NOを継続的に産生する。NOはただちに血管平滑筋に取り込まれ、グアニル酸シクラーゼの活性化によりサイクリックGMP(cGMP)が産生され、cGMP依存性タンパク質リン酸化酵素の活性化を介して血管平滑筋を弛緩させる。

これらアデノシン、 $K_{ATP}$ チャンネル開口およびNOの三者が協調的に冠血流量調節に働いている<sup>8)</sup>。そのほか、内皮由来過極因子(endothelium-derived hyperpolarizing factor: EDHF)、 $PGI_2$ などもトーン調節に関与している。



## 心筋虚血の病態生理

### 1. 冠循環の変化が心筋収縮および拡張に及ぼす影響

#### 1) 冠血流低下による心筋収縮の変化

心内膜下局所心筋短縮率または壁厚増加率が低下し始める臨界灌流圧(critical perfusion pressure)または自己調節能(autoregulation)の限界は、麻酔犬では約70mmHg、覚醒犬では40mmHgといわれている。

#### 2) 冠血流遮断による心筋収縮の変化

冠動脈の近位部を結紮すると、灌流領域中心部の心筋短縮率が結紮10秒後には30%低下する。虚血がさらに持続すると心筋は収縮しなくなり、逆に収縮期を通じて伸展されるようになる。

#### 3) 心筋虚血時の左室拡張機能の変化

心筋虚血時の左室拡張機能の変化として重要なものは、拡張早期にみられる弛緩速度の低下と拡張中期から後期における拡張期スティフネス(コンプライアンスの逆数)の変化の2点である。一般的に、心筋虚血が起こると収縮期よりも拡張期の指標のほうが先に障害される。

弛緩速度の低下の原因は、心筋虚血が起こるとATPが減少するが、筋小胞体への $Ca^{2+}$ の取り込みにはATPを要するため、収縮蛋白の不活性化が遅延するためと考えられている。

拡張期スティフネスは、心筋虚血の状態では冠灌流圧が一定であれば冠血流量が増加するため、coronary turgorの増加(garden hose effect)や間質浮腫により増加し、冠血流遮断が1時間以上持続すると心筋のATPが枯渇してアクチン-ミオシン結合が解離できなくなり、不可逆性の虚血性拘縮のため著明に増加する<sup>9)</sup>。

### 2. 心筋壊死巣の形成過程

心筋虚血による心筋壊死は心内膜側心筋より生じ、虚血時間が長くなるにつれて心外膜側心筋に伝播する。イヌの冠動脈を結紮し、40分、3時間、96時間後の心筋梗塞巣の形成過程を検討したところ、15分以内の虚血では心筋壊死は生じず、40分で心内膜側心筋に散在性に心筋壊死が生じた。さらに3時間では、心内膜側心筋の壊死は完成し、96時間後には心筋壊死が心外膜側まで進行し貫壁性梗塞が完成すると報告されている(wavefront現象)<sup>10)</sup>。wavefront現象を修飾する因子としては、側副血流量や虚血プレコンディショニング現象、前負荷・後負荷、薬剤などが重要な因子としてあげられる。実際、側副血行路の不良なブタでは冠動脈結紮後40分で心内膜側(1/3)に心筋壊死が生じ、1時間後には約80%、2時間で貫壁性梗塞が完成することが知られている。ヒトの心筋梗塞では、発症後3~6時間以内に貫壁性梗塞が完成すると考えられている。心筋壊死巣の形成には、空間的進展と時間的進展が関与する。

### 3. 心筋壊死巣形成の寄与因子

#### 1) 側副血行路

側副血行路が発達しているイヌと側副血行路が乏しいブタを比較すると、心筋壊死形成に要する時間が異なることが知られていることから、側副血流量は梗塞サイズの重要な規定因子であることが考えられる<sup>11)</sup>。イヌにおける検討では、冠動脈結紮後20分後の心筋外層・中層・内層への側副血流量はおおの非虚血時の6、9、22%で、心内膜側により強い虚血障害が生じる。側副血行は、非虚血領域の心外膜側冠動脈の分枝により供給されるため、側副血管は心外膜側より心内膜側に穿通する。この側副血管は心筋内圧が高いために心内膜側を十分に灌流できない可能性がある。さらに、心筋虚血が長時間持続すると不可逆性心筋障害が生じ、その周囲に出血・炎症・浮腫などが生じ側副血管を圧迫したり、トーン亢進を惹起するためと考えられる。

#### 2) 虚血プレコンディショニング

虚血プレコンディショニングとは、短時間心筋虚血の先行により、その後生じる長時間虚血による心筋細胞障害に対して保護的に作用する現象である。急性心筋梗塞患者において、先行する狭心症発作を有する症例の予後や心機能が比較的良好であることは、経験的に知られていた。1986年にMurry CEらによってin vivoの急性心筋梗塞モデルで実験的に報告され、その後心筋だけでなくほかの臓器でも同様の現象が報告され、虚血プレコンディショニングは臓器保護の観点か

ら普遍的な概念となった<sup>12)</sup>。プレコンディショニングにより長時間虚血中心筋内ATP含量の低下が抑制されるが、心筋ATP含量が低下すれば不可逆性心筋障害が惹起されることから、ATPレベル低下の抑制は心筋保護の観点から重要であると考えられている。プレコンディショニングには、心筋保護効果が1~2時間で消失するearly phaseプレコンディショニングと心筋保護効果が24時間~48時間後に再び出現するlate phaseプレコンディショニングとがある。early phaseプレコンディショニングは蛋白リン酸化が関与するのに対して、late phaseプレコンディショニングは蛋白合成を伴った現象であると考えられている。プレコンディショニングの分子メカニズムとして、early phaseプレコンディショニングでは、アデノシンやブラジキニンなどのトリガー受容体からprotein kinase C (PKC) 活性化を経て、ATP感受性K<sup>+</sup> (K<sub>ATP</sub>) チャンネルが活性化され心筋保護作用を惹起することが知られている。また、PKCは、アデノシン産生酵素 (ecto-5'-nucleotidase) をリン酸化・活性化する。このecto-5'-nucleotidase活性化により、プレコンディショニング中のアデノシン産生が増強され、より効果的にプレコンディショニングの心筋保護作用の獲得が可能となる<sup>13) 14)</sup>。その他、P38MAPKおよび熱ショック蛋白 (HSP) 27などが関与することが報告されている。一方、late phaseプレコンディショニングの分子メカニズムについてはiNOSを介するNO産生増加-HSP72-MnSOD連関およびPKC-ecto-5'-nucleotidase誘導-アデノシン連関の相加および相乗作用により惹起されるものものと考えられている。

### 3) 再灌流障害

近年、急性心筋梗塞発症早期の再灌流療法の普及により、死亡率が低下し、予後が大きく改善している。しかし、早期灌流療法の施行にもかかわらず、1) 心

筋壊死、2) 心筋スタニング、3) 再灌流性不整脈、4) no reflow現象の出現などさまざまな新しい病態が生じることが認識され、これらの病態は、再灌流障害と考えられるようになった。再灌流障害はCa<sup>2+</sup>過負荷、活性酸素・フリーラジカルの産生、血管内皮・好中球・血小板の活性化、エンドセリン、レニン-アンジオテンシン系、サイトカイン、交感神経活性化などが複雑に関連して生じることが明らかにされている。さらに、最近、虚血再灌流の動物実験モデルにおいてアポトーシスのマーカーである核のfragmentation、すなわち核のladderingやnick end labellingが陽性となることが報告され、収縮帯壊死がアポトーシスだとすると、壊死という呼び方はおかしいということになり、収縮帯をもった心筋細胞死ということになる。ただ、アポトーシスがどの程度虚血性心疾患の心筋のバイアピリティーに関与しているのかははまだ不明である。

### 4. 心筋スタニング

実験的に冠動脈を短時間結紮したあと、再灌流すると組織学的にほとんど異常がないにもかかわらず心筋収縮能の低下が数時間~数日持続する。この再灌流後の心筋収縮不全は、1982年、Braunwaldらによって"stunned myocardium (気絶心筋)"と命名された。臨床的には、虚血・再灌流後、スタニング心筋と壊死心筋は混在するため、その回復過程には個体差がみられる。虚血心における心筋収縮能の低下は、心筋酸素消費量を低下させ、合目的な現象とも考えられるが、stunned myocardium時の局所の酸素消費量は、むしろ増大しており、エネルギー代謝の面でも、スタン心筋では脂肪酸取り込みが低下し、糖取り込みが亢進しており、非効率的なエネルギー代謝が行われていることから、一種の再灌流障害とも考えられる。

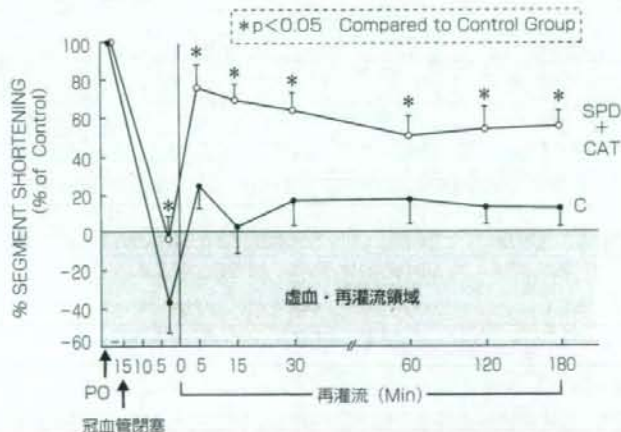


図1 虚血・再灌流領域における心筋短縮率  
15分虚血刺激後の心筋短縮率低下はSOD+カタラーゼ投与により抑制される。

(Gross GJ, et al, 1986<sup>15)</sup>)

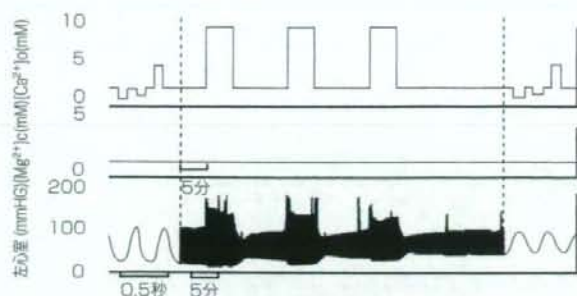


図2 一過性  $\text{Ca}^{2+}$  過負荷の左室発生圧におよぼす影響

Ferret の Langendorff 心標本において、細胞外  $\text{Ca}^{2+}$  を一過性に増加させると、左室発生圧は低下する。

(Kitakaze M, et al, 1988<sup>21)</sup>)

心筋スタニングの原因としては、心筋細胞内の代謝異常による心筋内 ATP 濃度低下が考えられた。確かに心筋虚血の程度や持続時間に比例して心筋 ATP 含量は減少するが、15 分間の虚血による心筋 ATP 含量低下は対照時の 40～60% であり、この程度の低下では myofilament ATPase 活性や  $\text{Ca}^{2+}$  ポンプ活性の低下はみられない。現在、心筋スタニングの原因として、1) フリーラジカル発生、2) 心筋細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  過負荷、の 2 つのメカニズムが考えられている。Gross らは、ラットのランゲルドルフ心標本において superoxide dismutase 投与により酸素ラジカルを抑制すると虚血・再灌流によるスタニングが改善することを報告した (図 1)<sup>15)</sup>。また、Bolli らは、水酸化ラジカルスカベンジャーである MPG 投与により虚血・再灌流による心機能低下が抑制されることを報告している<sup>16)</sup>。したがって、再灌流時に産生される  $\text{O}_2^-$  や  $\text{OH}^-$  による細胞膜や膜上のイオンチャンネル障害がスタニングの要因と考えられる。

一方、 $\text{Ca}^{2+}$  過負荷がスタニングの原因となっていることは、(1) 低  $[\text{Ca}^{2+}]$  灌流液 (または血液) で再灌流すると、スタニングは抑制されること (低  $\text{Ca}^{2+}$  再灌流)<sup>17) 18)</sup>、(2) 徐々に灌流したり、酸性溶液添加によりアシドーシスの回復を緩徐にすると、スタニングが抑制されること (段階的再灌流、酸性再灌流)<sup>19) 20)</sup>、(3) 細胞外液の  $\text{Ca}^{2+}$  レベルを上昇させると、一過性には陽性変力作用を示すが、これを繰り返すと発生張力が低下することより、 $\text{Ca}^{2+}$  過負荷により心筋陽性変力作用の  $\text{Ca}^{2+}$  感受性が低下することから支持される (図 2)<sup>21)</sup>。

フリーラジカルが心筋に発生すると、種々の膜タンパクや酵素が変性するとともに  $\text{Ca}^{2+}$  過負荷が生じることはよく知られているが、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交換系の関与が報告され注目されている。心筋は虚血に陥ると  $\text{H}^+$  が増加するが  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換系が備わっているので、 $\text{H}^+$  を排出し、 $\text{Na}^+$  が流入する。虚血中は、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交換系は  $\text{H}^+$  により抑制されているが、再灌流すると迅速に  $\text{H}^+$  による抑制がとれて、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交換系を

介して  $\text{Na}^+$  が排出され、 $\text{Ca}^{2+}$  が流入する。しかし、 $\text{Ca}^{2+}$  ポンプ活性は ATP 依存性であるため、虚血状態では活性が低下するため、一過性に増加した  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  をすみやかに細胞外に排出することができない。これらの要素が重なり、再灌流直後に一過性の  $\text{Ca}^{2+}$  過負荷が生じる。

なぜ  $\text{Ca}^{2+}$  過負荷がスタニングを惹起するのは明らかでないが、われわれは、細胞骨格蛋白であるマイクロチューブルが障害を受け、その障害程度が心機能低下と相関することから、細胞骨格の障害がスタニングの要因となっていると考えている<sup>17)</sup>。近年、Marban らは、stunned myocardium に認められるトロポニン I の分解産物を過剰発現させたマウスでは心機能の抑制が認められることを報告した<sup>22)</sup>。また、 $\text{Ca}^{2+}$  が結合することにより、actin-myosin のスライディングが生じるトロポニン C の障害であることも報告されており、 $\text{Ca}^{2+}$  に関係した収縮蛋白の障害が関与するものと思われる。

## 5. ハイバネーション “hibernating myocardium (冬眠心筋)”

心筋ハイバネーションは、冠血流量が低下しても心筋は酸素供給に見合うように心機能を低下させ虚血性代謝変化を呈さない状態をいう。この概念は臨床的に、冠動脈狭窄のある患者が冠動脈バイパス術をうけたあと、心機能の改善がみられることから提唱されたものである。臨床的に左室造影、心エコー・核医学検査で akinesis や dyskinesis を示した領域の 7% に、また hypokinesis を示した領域の 52% に剖検で正常心筋組織が含まれていることから<sup>23)</sup>、壊死に陥っていない心筋にも収縮能低下が認められることは確かである。一方、冠血管再建術により心機能の改善がみられ<sup>24)</sup>  $^{201}\text{Tl}$  心筋シンチグラム像でも欠損が消失する症例が少なくない。ブタの冠動脈を 80% 狭窄すると、5 分で冠静脈血の pH は低下し局所心筋短縮率も減少し明らかな虚血変化を呈するが、40 分後には収縮性の低下は存在するにもかかわらず、乳酸産生および冠静脈血 pH

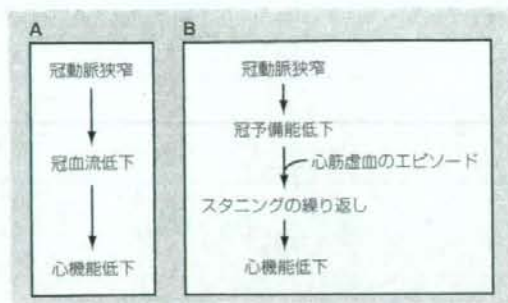


図3 ハイパネーションの機序

ハイパネーションの機序として、冠動脈狭窄の持続による心筋収縮力の低下(A)と、冠動脈狭窄による虚血(スタニング)の繰り返しによる心筋収縮力の低下(B)が考えられる。

は回復する<sup>24)</sup>。このような低灌流に対する適応のメカニズムは明確でないが、低灌流圧や冠血流量に依存して心収縮性が変化するGregg現象が一因と考えられている<sup>25)</sup>。PETでハイパネーション心筋を観察すると、<sup>201</sup>Tlの局所取り込みは低下し局所血流が少ないにもかかわらず、糖(FDG)の取り込みは上昇している<sup>26)</sup>。したがって、解糖系によるATP産生は亢進しており、ハイパネーションは、心筋代謝が虚血状態に適応している可能性が高い。

しかし、一方で心筋ハイパネーションには繰り返す心筋虚血が関与しているとする考えもある。慢性冠動脈疾患の患者のホルター心電図解析により、無症候性心筋虚血が高頻度に生じていることがわかっている。Rahimtoolaらは、心筋ハイパネーションを「安静時には無症候であるが可逆的な心筋虚血が持続している左心室機能異常である」との仮説を唱えている<sup>27)</sup>。したがって、心筋ハイパネーションは種々の虚血状態よりなる病態である可能性がある(図3)。

## 6. 左室リモデリング

心筋梗塞後リモデリングは、急性心筋梗塞発症後、左室内腔がしばしば進行性に拡大する現象であり、左

室内腔の拡大は、梗塞発症数日以内に起こる梗塞部伸展(infarct expansion)と、梗塞発症数週間～数カ月～数年に及ぶ非梗塞部の心筋肥大、心拡大によるものがある。梗塞部の瘢痕形成が完成すると、梗塞部の伸展は進行しなくなり、非梗塞部は、心拍出量の低下を補うために拡大する。そこで、非梗塞部心筋は壁応力の増大が最小限になるように心筋肥大をもって代償しようとするが、やがて間質細胞の増殖、結合組織の増生から次第に心筋組織の立体構造が変化し、心臓の収縮・拡張機能の障害が引き起こされ心不全に陥る。左室リモデリングは、機械的な伸展負荷と神経・体液性因子によって引き起こされる。

一般に左室リモデリングが起こりやすいとされるのは、左室の20%以上の広範囲心筋梗塞<sup>28)</sup>や、曲率半径の大きい前壁心筋梗塞<sup>29)</sup>、梗塞責任血管が開存しているか否か<sup>30)</sup>、および貫壁性梗塞などである。左室リモデリングのメカニズムとして、1) レニン・アンジオテンシン系、2) 交感神経系、3) BNP・ANP、4) マトリックス・メタロプロテアーゼ(MMP)の関与が報告されている。これらの因子のなかでも、レニン・アンジオテンシン系が最大の因子であることは、基礎研究および臨床研究の結果から明らかである<sup>31)~33)</sup>。また、慢性心不全患者を対象としたRALES試験で、スピロラクトンが生命予後を改善することでアルドステロンの役割が再認識されている。この試験では、スピロラクトンが心筋の線維化を抑制することで左室リモデリングを改善したことが示された。交感神経系は、 $\alpha_1$ 受容体刺激によりGqタンパクを介してイノシトール3リン酸、PKC、MAP kinaseなどの肥大シグナルを活性化させ、 $\beta$ 受容体刺激により心筋細胞が肥大することが報告され、急性心筋梗塞再灌流療法後の心機能障害に対する、カルベジロールの効果を検討した大規模臨床試験(CAPRICORN試験)で、 $\beta$ 受容体遮断薬であるカルベジロール投与群がプラセボ投与群に比し全死亡が23%少なかったことが報告されている。

### 参考文献

- 1) Boatwright RB, Downey HF, et al: Transmural variation in autoregulation of coronary blood flow in hyperperfused canine myocardium. *Circ Res* 47: 599-609, 1980
- 2) Provenza DV, Scherlis S: Coronary circulation dog's heart: demonstration of muscle sphincters in capillaries. *Circ Res* 7: 318-324, 1959
- 3) Zuberbuhler RC, Bohr DF: Responses of coronary smooth muscle to catecholamines. *Circ Res* 16: 431-440, 1965
- 4) Kelley KO, Feigl EO: Segmental alpha-receptor-mediated vasoconstriction in the canine coronary circulation. *Circ Res* 43: 908-917, 1978
- 5) Blumenthal MR, Wang HH, et al: Effects of acetylcholine on the heart. *Am J Physiol* 214: 1280-1287, 1968
- 6) Hori M, Kitakaze M: Adenosine, the heart, and coronary circulation. *Hypertension* 18: 565-574, 1991 Review
- 7) Daut J, Maier-Rudolph W, et al: Hypoxic dilation of coronary arteries is mediated by ATP-sensitive potassium channels. *Science* 247: 1341-1344, 1990

- 8) Kuo L, Chancellor JD : Adenosine potentiates flow-induced dilation of coronary arterioles by activating KATP channels in endothelium. *Am J Physiol* 269 : H541-H549, 1995
- 9) Wyman RM, Farhi ER, et al : Comparative effects of hypoxia and ischemia in the isolated, blood-perfused dog heart : evaluation of left ventricular diastolic chamber distensibility and wall thickness. *Circ Res* 64 : 121-128, 1989
- 10) Reimer KA, et al : The wavefront phenomenon of ischemic cell death. I : Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 56 : 786-794, 1977
- 11) Reimer KA, et al : The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest* 40 : 633-744, 1979
- 12) Murry CE, Jennings RB, et al : Preconditioning with ischemia : a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 74 : 1124-1136, 1986
- 13) Kitakaze M, Hori M, et al : Ischemic preconditioning increases adenosine release and 5'-nucleotidase activity during myocardial ischemia and reperfusion in dogs. Implications for myocardial salvage. *Circulation* 87 : 208-215, 1993
- 14) Kitakaze M, Hori M, et al : Infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning is blunted by inhibition of 5'-nucleotidase activity and attenuation of adenosine release. *Circulation* 89 : 1237-1246, 1994
- 15) Gross GJ, Farber NE, et al : Beneficial actions of superoxide dismutase and catalase in stunned myocardium of dogs. *Am J Physiol* 250 : H372-377, 1986
- 16) Bolli R, Jeroudi MO, et al : Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion. Evidence that myocardial "stunning" is a manifestation of reperfusion injury. *Circ Res* 65 : 607-622, 1989
- 17) Sato H, Kitakaze M, et al : Reperfusion after brief ischemia disrupts the microtubule network in canine hearts. *Circ Res* 72 : 361-375, 1993
- 18) Kusuoka H, et al : Pathophysiology and pathogenesis of stunned myocardium. Depressed Ca<sup>2+</sup> activation of contraction as a consequence of reperfusion-induced cellular calcium overload in ferret hearts. *J Clin Invest* 79 : 950-961, 1987
- 19) Hori M, et al : Staged reperfusion attenuates myocardial stunning in dogs. Role of transient acidosis during early reperfusion. *Circulation* 84 : 2135-2145, 1991
- 20) Kitakaze M, et al : Acidosis during early reperfusion prevents myocardial stunning in perfused ferret hearts. *J Clin Invest* 82 : 920-927, 1988
- 21) Kitakaze M, et al : Contractile dysfunction and ATP depletion after transient calcium overload in perfused ferret hearts. *Circulation* 77 : 685-695, 1988
- 22) Murphy AM, Kogler H, Georgakopoulos D, et al : Transgenic mouse model of stunned myocardium. *Science* 287 : 488-491, 2000
- 23) Cabin HS, Clubb KS, et al : Regional dysfunction by equilibrium radionuclide angiography : a clinicopathologic study evaluating the relation of degree of dysfunction to the presence and extent of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 10 : 743-747, 1987
- 24) Fedele FA, Gewirtz H, et al : Metabolic response to prolonged reduction of myocardial blood flow distal to a severe coronary artery stenosis. *Circulation* 78 : 729-735, 1988
- 25) Kitakaze M, Marban E : Cellular mechanism of the modulation of contractile function by coronary perfusion pressure in ferret hearts. *J Physiol* 414 : 455-472, 1989
- 26) Bonow RO, Dilisizian V, et al : Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with 18F-fluorodeoxyglucose. *Circulation* 83 : 26-37, 1991
- 27) Rahimtoola SH : The hibernating myocardium. *Am Heart J* 117 : 211-221, 1989
- 28) Gaudron P, Eilles C, et al : Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. *Circulation* 87 : 755-763, 1993
- 29) Warren SE, Royal HD, et al : Time course of left ventricular dilation after myocardial infarction : influence of infarct-related artery and success of coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 11 : 12-19, 1988
- 30) Jeremy RW, Hackworthy RA, et al : Infarct artery perfusion and changes in left ventricular volume in the month after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 9 : 989-995, 1987
- 31) Pfeffer MA, Pfeffer JM, et al : Survival after an experimental myocardial infarction : beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation* 72 : 406-412, 1985
- 32) Pfeffer MA, Braunwald E, et al : Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 327 : 669-677, 1992
- 33) Kober L, Torp-Pedersen C, et al : A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 333 : 1670-1676, 1995



## 《合併症の診断と治療》

# 虚血性心疾患

朝倉正紀 北風政史\*

### 要旨

- 虚血性心疾患は、死因の上位を占める疾患であり、虚血性心疾患の発症を抑制することが世界的な課題となっている。
- 虚血性心疾患への対策は、冠動脈内に形成される粥腫の不安定化を抑制することが重要であり、スタチンが標準的治療となっている。また、粥腫が破綻したあとに形成される血栓への対策として、aspirin に代表される抗血小板治療が行われている。
- 近年、糖尿病患者における虚血性心疾患の発症に対する対策の重要性が目されるようになってきた。いくつかの糖尿病治療薬を用いた臨床研究において、糖尿病患者の虚血性心疾患の発症が抑制されることが明らかになってきた。
- 糖尿病患者の治療において、虚血性心疾患の発症予防という観点からの対策がより必要となってきている。
- 本総説においては、現在における知見を概説する。

### 虚血性心疾患対策の重要性○

世界における死亡原因の第一位は、心血管疾患である。日本でも今後ますます虚血性心疾患が増加するのは確実で、虚血性心疾患の治療のみならず、予防はきわめて重要な課題である。虚血性心疾患を引き起こす危険因子として、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙、家族歴が知られている。多くの循環器医は、高血圧、高脂血症、喫煙、家族歴に対する対策は積極的に進めてきたが、糖尿病に対する対策は糖尿病医に任せる風潮があり、虚血性心疾患の発症予防を目的とした糖尿病に対する介入には消極的であった感がある。

しかし、近年、虚血性心疾患の発症に関わる疾患として、慢性腎疾患(CKD)と並んで、糖尿病が

クローズアップされている。これは、糖尿病薬を用いた大規模臨床試験が報告され、糖尿病に対する積極的な介入が、心血管イベント発症抑制に重要であることが明らかになってきたことによる。

### 虚血性心疾患の成り立ち○

虚血性心疾患は、従来、狭心症と心筋梗塞という2つの概念に分けられていた。すなわち、不安定狭心症は狭心症が進行したものであり、不安定狭心症と狭心症は同様の発症メカニズムであると考えられていた。しかし、病理学的検討や血管内イメージングの発達により、急性冠症候群(acute coronary syndrome)という概念が1990年代後半より提唱されるようになった<sup>1)</sup>。

この急性冠症候群という概念であるが、不安定狭心症は、急性心筋梗塞の発症メカニズムと同様に、血管壁の不安定な粥腫が破綻することにより発症することがわかってきた。破れた粥腫は、破

\* M. Asakura (医長), M. Kitakaze (部長): 国立循環器病センター臨床研究開発部(〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1)。

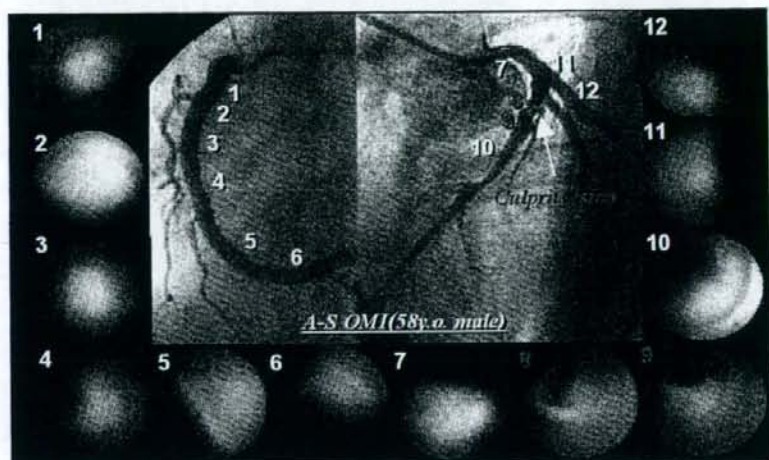


Fig. 1. 心筋梗塞は血管全体の病気である

[Asakura M et al : J Am Coll Cardiol 37 : 1284, 2001 より引用]

絞部位で血液と直接触れることになり、急激な血栓形成が起こる。この血栓形成が冠動脈を一瞬にして閉塞させ、血流を途絶させることにより、急性心筋梗塞や不安定狭心症を発生することがわかってきた。すなわち、冠動脈造影による冠動脈の狭窄の程度では、急性心筋梗塞や不安定狭心症の発症は予測できないということである。

また 2000 年に入り、急性心筋梗塞の病態が、冠動脈の一部の局所病変でなく、冠動脈全体の疾患であることが提唱されるようになった。これは、心筋梗塞発症 1ヵ月後の 20 患者において冠動脈 3 枝全体の観察を行った結果、梗塞責任病変においては、21 病変中 19 病変 (90%) と高頻度に黄色粥腫が観察された一方、梗塞責任血管を除いた梗塞非責任血管においても 37 冠動脈中 35 冠動脈 (95%) に黄色粥腫が観察された。

一方、心筋梗塞および狭心症の既往のない高脂血症患者の冠動脈 3 枝を同時に観察すると、冠動脈 3 枝とも黄色粥腫が存在する症例は 38% にすぎなかった。心筋梗塞を発生した患者での冠動脈は、梗塞責任病変だけでなく冠動脈 3 枝全体に動脈硬化がかなり進行していることがわかり、冠動

脈の局所を治療するだけでは限界があることがわかってきた (Fig. 1)<sup>2)</sup>。

このため、急性心筋梗塞に代表される急性冠症候群の発症予防には、粥腫形成をいかに予防するか、さらに形成された粥腫の不安定化をいかに抑制するかが重要なテーマとなっている。この粥腫の不安定化を抑制する効果がある薬剤として、スタチンが積極的に使用されているわけである。また、いったん破綻した粥腫により形成される血栓形成を最小限に抑制するために、aspirin をはじめとした抗血小板療法が行われている。

このように、虚血性心疾患の予防としては、不安定粥腫形成抑制を目的としたスタチンと血栓形成抑制を目的とした aspirin が重要とされている。しかし、これらの虚血性心疾患発症予防に対する基礎的対策に加えて、糖尿病患者や慢性腎疾患患者に対する積極的な対策が必要であることが、近年明らかになってきた。

#### 糖尿病と虚血性心疾患○

糖尿病が心血管疾患の危険因子であることは、種々の疫学研究から明らかとなっている。Fram

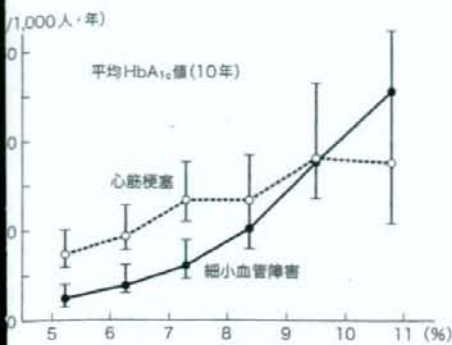


Fig. 2. UKPDS: 心筋梗塞と細小血管障害の発生頻度

HbA<sub>1c</sub> 10% 以下では大血管障害と細小血管障害の発生頻度が逆転する。

ingham Study や Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) などの研究では、糖尿病罹患が、心血管疾患の死亡リスクを高いもので数倍にすると報告されている<sup>3,4)</sup>。わが国においても久山町研究や JDCS (Japan Diabetes Complications Study) によって、同様の結果が報告されている<sup>5,6)</sup>。また 2 型糖尿病患者のなかで、虚血性心疾患を有していない患者の心筋梗塞発症リスクは、心筋梗塞既往のある非糖尿病患者と同等であることが、Finnish study で明らかにされた<sup>7)</sup>。

では、糖尿病のどの病期から虚血性心疾患が発症するかに関して、舟形 Study から興味深い結果が報告されている。糖尿病患者と耐糖能異常 (impaired glucose tolerance: IGT) 患者の心血管疾患による、死亡に対する累積生存率がほぼ同程度であったというものである。また UKPDS において、HbA<sub>1c</sub> 10% 以下では細小血管障害よりも心筋梗塞のほうが発症頻度が高いことが示された (Fig. 2)。DECODE Study によれば、空腹時血糖よりも OGTT 2 時間値の上昇が総死亡率の相対危険度を高めるとされる。これらの研究結果から、虚血性心疾患の発症リスクとなるのは空腹時血糖だけでなく、食後高血糖が重要であることがわかる。食後高血糖が虚血性心疾患の発症を高める

メカニズムとして、持続する高血糖よりも血糖変動が血管内皮細胞機能を傷害する可能性がある。

糖尿病を有する患者に対する虚血性心疾患の発症予防を検討した介入試験が、最近、いくつか報告されるようになった。UKPDS では、インスリンを用いた強化療法を行ったが、心筋梗塞をはじめとする大血管障害の発症リスクをさほど抑制しなかった<sup>8)</sup>。STOP NIDDM trial では、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬 acarbose を投与すると OGTT 2 時間値が低下し、心血管疾患発症率が抑制されることが示された (Fig. 3)<sup>9)</sup>。

ハイリスク糖尿病患者における心血管イベント抑制効果の検討を目的とした、薬剤介入大規模試験 (PROactive 試験) が発表された。心血管疾患既往のある約 5,600 例の 2 型糖尿病患者を対象に、標準治療に加えて pioglitazone を追加するか否かでの検討である。大血管障害の primary endpoint では、 $p = 0.095$  と pioglitazone の効果は認められなかった。しかし、心血管イベント (総死亡、非致死性心筋梗塞、脳卒中) においては、 $p = 0.023$  と pioglitazone 追加の効果が認められた (Fig. 4)<sup>10)</sup>。さらに、pioglitazone 投与により、致死性・非致死性心筋梗塞のイベント発症は 28% 抑制し、心血管複合イベント (心臓死、非致死性心筋梗塞、PCI、CABG、急性冠症候群) の発症も 19% 抑制した。

このように、糖尿病患者に対する積極的介入が、心血管疾患発症予防をもたらすことが明らかとなってきた。しかし、心血管疾患の発症を起こすリスクとなる軽症糖尿病や IGT に関しては、介入によるエビデンスはまだ少なく、いかなる対策を取っていいかの明確な指針はないのが現状である。

Scandinavian Simvastatin Survival Study でのサブグループ解析では、IGT で simvastatin を投与された群では心血管疾患死亡が 56% も減少することが示された。われわれが取り組んでいるのが、J-WIND2 (Japan-Working Group of Acute Myocardial Infarction for the Reduction of Necrotic Damage) である。J-WIND2 の試験デザインは、心筋梗

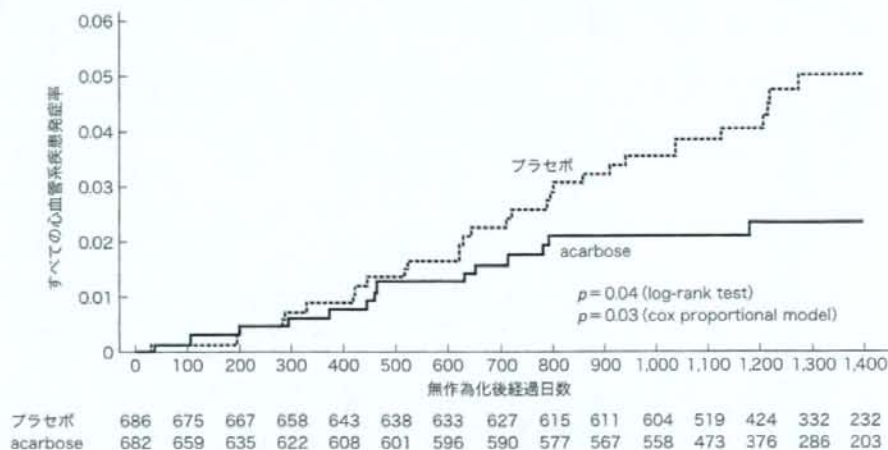


Fig. 3. 心血管系イベントの発生率(初回のイベントのみ)

[Chiasson JL et al: JAMA 290: 486, 2003 より引用]

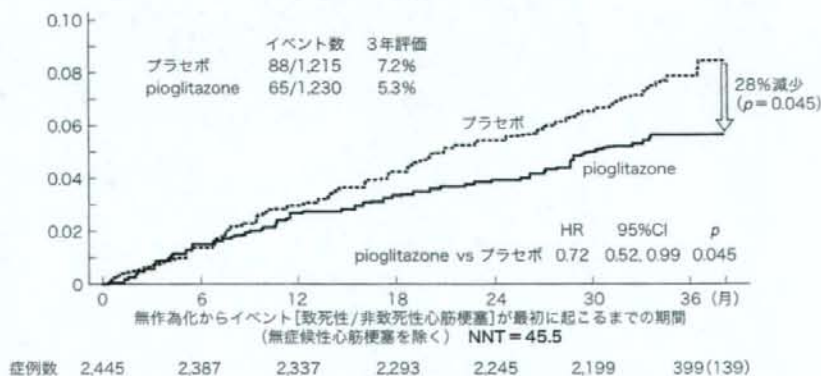


Fig. 4. 致死性/非致死性心筋梗塞発生率

[Erdmann E et al: AHA Scientific sessions, 2005, Dallas より引用]

塞の既往がある HbA<sub>1c</sub> 6.5% 未満の患者を対象とし、75g-OGTT で耐糖能を評価して2群に分け薬剤介入を行う。75g-OGTT で IGT 型と判定された患者に対してはαグルコシダーゼ阻害薬 voglibose を投与し(ABC Study)、糖尿病型と判定された患者に対してはチアゾリジン誘導体 pioglitazone を投与し(PPAR Study)、2年間フォロー

アップする研究である。本臨床試験の結果が明らかになれば、新しいエビデンスの構築が形成されるものとなることを期待している。

#### おわりに○

虚血性心疾患発症の予防は、冠動脈における不安定粥腫形成抑制を目的としたスタチンと、血栓

形成抑制を目的とした aspirin が確立した治療となっている。糖尿病を有する患者においては、軽症の段階から、心血管疾患発症のリスクになることがわかってきた。そのため、糖尿病患者においては、従来の治療に加えて、心血管疾患発症抑制を目的としたより強固な治療が必要となってくると思われる。

#### 文献

- 1) Fuster V et al : The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). N Engl J Med 326 : 242, 1992
- 2) Asakura M et al : Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction : an angioscopic study. J Am Coll Cardiol 37 (5) : 1284, 2001
- 3) Kannel WB, McGee DL : Diabetes and cardiovascular risk factors : the Framingham study. Circulation 59 : 8, 1979
- 4) Stamler J et al : Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 16 : 434, 1993
- 5) Shimizu H et al : Relationship between plasma glutathione levels and cardiovascular disease in a defined population : the Hisayama Study. Stroke 35 : 2072, 2004
- 6) Sone H et al ; JD Study Group : Related Articles, Links Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes : the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) study design, baseline analysis and three year-interim report. Horm Metab Res 34 (9) : 509, 2002
- 7) Haffner SM et al : Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 339 : 229, 1998
- 8) Stratton IM et al : Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. BMJ 321 : 405, 2000
- 9) Chiasson JL et al : STOP-NIDDM Trial Research Group : Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance : the STOP-NIDDM trial. JAMA 290 : 486, 2003
- 10) Dormandy JA et al : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. Lancet 366 : 1279, 2005

## 現場で使える輸液・栄養クイックブック

著◆伊東明彦

新書判・268頁 2007.6. ISBN978-4-524-24715-8 定価3,360円(本体3,200円+税5%)

病院薬剤師や研修医など、輸液・栄養療法に携わる医療従事者が「ベストサイド」で輸液・栄養療法をすばやく理解し、実践できるように図表にまとめた。

