

## 虚血心疾患の治療と最近の話題

Recent Advances in Therapy of the Ischemic Heart Disease

第470回新潟医学会

日時 平成3年7月20日(土)午後2時  
会場 新潟大学医学部研究棟 第II講義室

司会 和泉 徹講師(内科学第一)

演者 仲澤幹雄(薬理学), 田村雄助(内科学第一), 松岡東明(立川綜合病院循環器内科), 小田弘隆(新潟市民病院循環器内科), 中沢 聡(外科学第二), 小幡明博(内科学第一)

発言者 大塚英明(こばり病院循環器内科), 豊嶋英明(公衆衛生学)

和泉 シンポジウム<虚血性心疾患の治療と最近の話題>を行いたいと思います。日本はこれから非常に成熟した社会を迎えるわけです。本邦で戦争が無くなってからはや45年が経っております。そういたしますと、日本人の年齢構成というものはどういうふうになってくるのかという問題がでてきます。世界の文明国の中で唯一戦争を知らない層というのはアメリカの女性達であります。その女性達がどういう風な人口構成をなして社会の成熟化がはかられてきたのかをみてみましょう。勿論、戦争も含めまして災害や感染症、悪性新生物等で失われていって構成が変わってくるわけですが、1990年と1980年を比べてみると、明らかに人口構成の直角化がみられます。直角化という意味は、ある年齢までぎりぎりに生きてそこから急に失なわれるということがあります。文明が進んでいけば進む程この直角化を妨げるものの要因というのはより明確化してくるわけですが、それは日本の場合には今後間違いなく動脈硬化症が大きな要因になると予測されております。特に21世紀に

入ればそれはより確実視されるでしょう。動脈硬化症のなかで重要なものは脳血管障害と虚血性心疾患であります。日本の死亡率をみますと、脳血管障害では男性で世界で9番目、虚血性心疾患ではずーっと下位にいるわけです。今本邦で、人口10万人あたり、だいたい虚血性心臓病で亡くなる人は平均で50人くらいでないかと言われているわけです。けれども、確実に増えていくだろうと予想されています。増えていってどこまでいくかということについては、明確な解答はありません。Ni-Hon-San Study なんかのデータをみますと大体2.2倍までは増加していくだろうと予想されます。そして近年、この虚血性心疾患に対して有力な治療法が出て来ました。いわゆる生存曲線に対してバイアスをかけられるぐらい強力な武器がでてまいりました。それらがどういうふうな成果を納めつつ、また今後どういうふうな課題を担っているだろうか、ということについて今日は議論してみたいと思います。では早速、シンポジウムを始めていきたいと思っております。

## 1) 基礎から見た虚血

新潟大学医学部薬理学教室 (主任: 今井昭一教授)

仲澤幹雄

## Ischemic Myocardium

Mikio NAKAZAWA

*Department of Pharmacology, Niigata University School  
of Medicine, Niigata 951, Japan  
(Director: Prof. Shoichi IMAI)*

In the ischemia of isolated perfused hearts, heart ceased its beating within 10 min and creatine phosphate (CP) rapidly disappeared. ATP was decreased and disappeared around at 20min of ischemia. Intracellular pH was decreased from 7.2 to 6.0 until 20min of ischemia and sustained this value during the ischemic period. If the heart was reperfused at 15 min after ischemia, CP was recovered completely but, because of the loss of total adenine nucleotide contents, ATP was not. Intracellular  $\text{Na}^+$  content was increased during ischemia and it is believed that this  $\text{Na}^+$ , in turn, increases  $\text{Ca}^{2+}$  content, a key substance of the irreversible damage of the myocardium, upon reperfusion. The course of  $\text{Na}^+$  gain during ischemia was not fully understood. The responsibility of  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchange to this  $\text{Na}^+$  gain has been suggested. Therefore, we have studied that whether or not  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchange operates during ischemia using its specific inhibitor, ethylisopropyl amirrolide (EIPA).  $10^{-5}\text{M}$  of EIPA which almost completely blocked  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchange during normoxia had no effect on the ischemia-induced pH change. Thus, we concluded that  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger did not operate during ischemia.

Key words: myocardial ischemia, energy metabolism, intracellular pH,  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchange

心筋虚血, エネルギー代謝, 細胞内 pH,  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換系

心筋の虚血は心筋の酸素需要 (エネルギー需要) と心筋への血流供給とのアンバランスとして理解されている。極端な事例として心筋梗塞があげられる。その治療を考える場合、再灌流を行わなければ心筋は確実に細胞死に至るので、再灌流が必須となる。しかし一方で、再灌流

障害の発生等も念頭に置く必要がある。再灌流時に起こる現象の原因は全てが虚血中に発生していると考えて良いので、虚血時に心筋で起こっている現象を理解することが重要になる。今回のシンポジウムでは虚血により心筋に発生する現象を概説し、更に心筋のイオン環境の維

Reprint requests to: Mikio NAKAZAWA,  
Department of Pharmacology, Niigata  
University School of Medicine,  
Asahimachi-dori 1, Niigata City, 951,  
JAPAN.

別刷請求先: 951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部薬理学教室

仲澤幹雄

持機構のうち、細胞膜に存在する Na/H 交換系の虚血中での働きについて教室で得られた最近の知見を述べる。

1. エネルギー需給のバランス

良く知られているように、心筋はそのエネルギー獲得手段を好氣的な代謝に依存している臓器であるとともに、冠静脈血中酸素濃度は大変低く、通常でも血中の酸素を最大限に摂取している。従って、心筋の酸素需要が増加する場合、冠動脈の血流量を増加させる以外に酸素摂取を増加させる方法がない。そのため冠動脈の狭窄性疾患は心筋を容易に虚血に陥れる。

冠動脈狭窄性の疾患では冠血流の予備能のお蔭で、安静状態では心筋にエネルギー需給のアンバランスを生じない。しかし、心筋の酸素需要が増加する状況では、需要の増加に見合うだけの血流増加が得られないため、心筋は虚血に陥る。労作性狭心症がそれである。一方、最も単純な虚血は冠動脈血流の途絶によるものであり、異型狭心症、あるいは心筋梗塞にあたる。

2. エネルギー需給のアンバランス (虚血) により心筋に生ずる現象

実験には多くが冠血流の完全停止を使用している。我々の摘出心灌流標本を用いた研究では、図 1 に示すように、冠動脈の血流が停止すると、その直後から心筋は虚血に陥り ATP あるいは creatine phosphate (CP) の減少および心筋の収縮が低下、数分で停止、虚血20分前後から拡張終期圧の上昇が始まる。ATP および CP の減少に呼応して pH は正常値 7.2 から20分後に 6.0

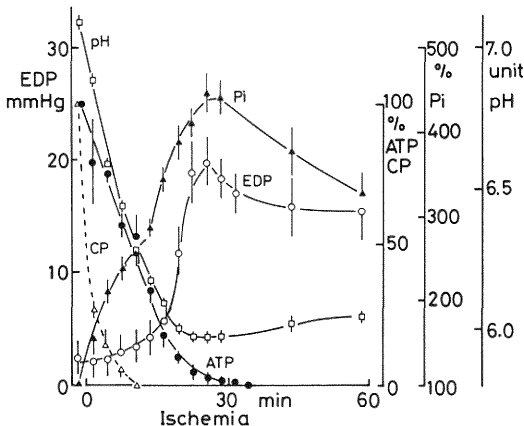


図 1 rat 摘出灌流心を用いた global ischemia での心筋 ATP, CP, pH, 無機リン (Pi) および拡張終期圧 (EDP) の変化。ATP, CP, pH および無機リンは NMR を使用して測定。

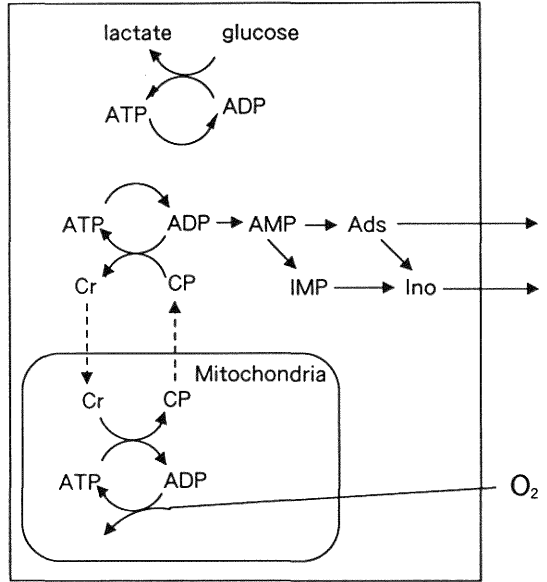


図 2 心筋細胞のエネルギー代謝の模式図。酸素供給が十分な場合、ミトコンドリアの酸化的リン酸化により作られた ATP はミトコンドリア内で CPK により CP に変換され細胞質に拡散する。細胞質の CPK により ADP にリンを転移され creatine (Cr) となり再びミトコンドリアに戻る (creatine phosphate shuttle)。酸素供給が停止すると酸化的リン酸化は停止するので ATP 産生は解糖系のみになる。解糖系が停止すると全ての ATP 産生は停止する。種々の ATPase により ATP は ADP に分解するがさらに AMP, IMP, adenosine (Ads) および inosine (Ino) に分解する。

程度まで低下してほぼ一定になる。

心筋のエネルギー代謝経路の概念図を図 2 に示す。正常灌流時に十分な酸素供給のもと、ミトコンドリアの酸化的リン酸化により産生された ATP はミトコンドリア内のクレアチンキナーゼ (CPK) により CP となり細胞質に拡散し、細胞質に存在する CPK により ADP を ATP に変換する<sup>1)</sup>。そのためできた creatine は再びミトコンドリアに戻り CP となる。酸素供給が停止すると、ミトコンドリア機能が停止するためこのシャトルが停止し細胞質への ATP 供給が激減する。ミトコンドリアの酸化的リン酸化が停止すると解糖系の昂進が起こり少量の ATP が作られ、lactate の蓄積が起こる。細胞内 pH の低下あるいは中間代謝産物の増加により解糖系が停止するため解糖系による ATP 合成も最終

的には停止する<sup>2)</sup>。

ATP は収縮蛋白系を含む種々の ATPase により分解され ADP となり, ADP はさらに AMP, IMP に分解, 細胞内 5'-nucleotidase により adenosine および inosine になり, nucleoside transporter により細胞外に遊離され, 再灌流時に心臓外に流出, 細胞内全 adenine nucleotides 量が減少してしまう。15分程度の虚血でミトコンドリアの機能障害が無いような場合にも ATP が再灌流により虚血前値に回復しないのはこのためであると考えられている。

ATP の減少および ADP などの増加に伴って, 細胞内に存在する多くの ATPase は機能しなくなり, Na の増加などの細胞内イオン環境の変化が起こる。最近, ATP によって制御されている K<sup>+</sup> channel が, 虚血による細胞内Kの減少あるいは不整脈との関連で注目されている<sup>3)</sup>。

代謝は嫌氣的代謝に移行するため lactate の蓄積が起こる。ATP の分解と lactate の蓄積が細胞内酸性の原因となる。また多くの代謝産物が増加するため細胞内の浸透圧が上昇し細胞の膨潤の原因となり, 時としては細胞膜の破綻が起こる。

### 3. 再灌流で起こること

虚血時間が極短時間であれば, 虚血後の再灌流により心機能は完全に回復する。しかし, 短時間の虚血後, 細胞機能には不可逆的な変化が無くても再灌流による心機能の回復が起こらなくなる, これを stunned myocardium と呼んでいる<sup>4)</sup>。この原因として, ATP の不完全回復, あるいは代謝的な障害も考えられているが, 現在のところその原因は, 細胞内での Ca の regulation の障害ではないかと考える説が有力となっている (free radical による SR の障害など)<sup>5)</sup>。

一方さらに虚血時間が長くなると, 再灌流しても機能回復のない不可逆的な障害が発生する。この原因は, ミトコンドリアの機能障害や細胞内 Ca<sup>2+</sup> 量の増加による細胞構築の破綻と考えられている。虚血再灌流による, Ca 濃度の増加は, 再灌流時にカルシウム拮抗薬を投与しても抑制されないで, Ca<sup>2+</sup> チャンネルを通しての Ca<sup>2+</sup> 流入ではないと思われる<sup>6)</sup>。他の機構として Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> 交換系を介した細胞内への Ca<sup>2+</sup> 流入が考えられている。この場合虚血中あるいは再灌流中に細胞内に増加した Na<sup>+</sup> が引金となっている。Na<sup>+</sup> の増加の原因として心筋細胞に存在する Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 交換系の役割が注目されている。しかしこの交換系が虚血中の Na 増加に役割を担っているのかについては明確ではない。

### 4. 虚血中に Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 交換系は働いていない

虚血中の Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 交換系の役割について, その特異的な阻害薬である ethylisopropylamirolide (EIPA) を使用して検討を行った。正常灌流で Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 交換系をほぼ完全に抑制する 10<sup>-5</sup> M を使用しても, 虚血中の pH 低下は増強されることはなかったので, 虚血中 Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 交換系は機能していないと思われる<sup>7)</sup>。これは, Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 交換系が虚血中の細胞外 pH の低下により抑制されるためと考えられる。しかし, 再灌流により細胞外 pH の上昇が起こるとこの交換系が活性化され Na<sup>+</sup> の細胞内への流入を増加させている可能性は充分にある。

### 5. まとめ

虚血により心筋細胞にはエネルギー産生 (ATP) の停止が起こり, 細胞内イオン環境を含めた恒常性が破綻する。ATP は ADP, AMP, adenosine へと分解し細胞内 nucleotides 含量が減少する。この減少を抑制することで再灌流障害を抑制できる可能性がある。さらに虚血が存在した為か否かは明確ではないが, 再灌流により急激に大量の酸素供給がなされるためその初期に酸素 free radical による細胞機能の障害が問題となっている。薬理的に虚血障害を防御する方法として cardiopregia が存在するが, これはあくまで虚血前投与であるので, より直接的な再灌流障害の防御, すなわち再灌流時に投与して再灌流心筋を救う方法の開発が課題となっている。

### 参 考 文 献

- 1) Moreadith, R.E. and Jacobus, W.E.: Creatine kinase of heart mitochondria. Functional coupling of ADP transfer to the adenine nucleotide translocase. *J. Biol. Chem.*, **257**: 899~905, 1982.
- 2) Neely, J.R. and Morgan, H.E.: Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle. *Ann. Rev. Physiol.*, **36**: 413~459, 1974.
- 3) Noma, A.: ATP regulated K<sup>+</sup> channels in cardiac muscle. *Nature*, **305**: 147~148, 1983.
- 4) Braunwald, E. and Kloner, R.A.: The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*, **66**: 1146~1149, 1982.
- 5) Krause, S.M., Jacobus, W.E. and Becker, L.C.: Alterations in cardiac sarcoplasmic reticulum calcium transport in the postischemic "stunned" myocardium. *Circ. Res.*, **65**: 526~530, 1989.

- 6) **Shiga, T., Nakazawa, M. and Imai, S.:** 1987.  
 Ventricular pressure heart rate product before  
 induction of ischemia as a determinant of the  
 reperfusion-induced accumulation of calcium within  
 myocardium. *Japan. J. Pharmacol.*, **45**: 379~387,
- 7) **Imai, S., Shi, A.-Y., Ishibashi, T. and  
 Nakazawa, M.:**  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchange is not  
 operative under low flow ischemic conditions.  
*J. Mol. Cell. Cardiol.*, **23**: 505~517, 1991.

## 2) 臨床からみた心筋虚血

新潟大学医学部内科学第一教室 (主任: 柴田 昭教授)

田村 雄助

### Clinical Evaluation of Myocardial Ischemia

Yusuke TAMURA

*First Department of Internal Medicine,  
 Niigata University School of Medicine  
 (Director: Prof. Akira SHIBATA)*

The severity of myocardial ischemia cannot always be predicted by coronary arteriography alone. The clinical methods for the evaluation of myocardial ischemia can be classified as follows: electrocardiography, measures of coronary blood flow or myocardial perfusion, assessment of cardiac mechanical function, and detection of metabolic derangement. Among these, resting and exercise electrocardiography, echocardiographic or angiographic assessment of left ventricular wall motion, and thallium-201 myocardial perfusion imaging combined with exercise or dipyridamole are routinely used today. Although none of these does not have complete accuracy, myocardial ischemia and viability can be evaluated with acceptable reliability by combining these examinations. Newer methods of cardiac imaging may further improve the diagnostic accuracy.

---

Key words: myocardial ischemia, myocardial viability, non-invasive examinations, myocardial scintigraphy.

心筋虚血, 心筋 viability, 非侵襲的検査, 心筋シンチグラフィ

---

Reprint request to: Yusuke TAMURA,  
 First Department of Internal Medicine,  
 Niigata University School of Medicine,  
 Asahimachi-dori 1, Niigata City, 951,  
 JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
 新潟大学医学部内科学第一教室

田村 雄助