

### 3. 心筋虚血と生化学的モニタリング —心筋虚血とプロスタグランディン—

多田道彦\*

序

心臓は、循環ポンプとしての機械的 (mechanical) 機能を有することから、従来そのポンプ性能、あるいは失調を形態的、心血力学的に解析・把握することに重点が置かれてきた。しかしながら、諸種侵襲・負荷に対する心臓の適合現象あるいはその異常に基づく各種の病態をより実体として理解するには、上記手法に加え、代謝・生化学的アプローチが必要であることは言うまでもない。

心筋虚血の病態生理を理解する上においては冠循環制御機構とその破綻の面からアプローチすることが当然必要となる。冠動脈牽縮・血栓形成など冠循環失調の仕組みを、代謝生化学的観点から眺めることは比較的容易であり、プロスタグランディン (PG) を初めとする種々の生理活性物質の役割が研究され始めてきた。本稿では、われわれ

が手がけてきた PG をとり挙げ心臓における PG 生成に関する知見を要約するとともに、虚血心における PG の意義について自験例を中心に考察を加えてみたい。

1. 心筋虚血とプロスタグランディン

心臓に諸種の負荷を加えると、PG 合成能が亢進し、灌流液中に PG が遊離されることが知られていた。たとえば単離心にアラキドン酸、ブラジキニン、アンジオテンシン II など化学物質を投与した場合<sup>1)</sup>、さらには低酸素<sup>2)</sup>虚血<sup>3)</sup>等の刺激で上記現象が観察される。

PG は細胞膜リン脂質から遊離したアラキドン酸を基質としてサイクロオキシゲナーゼ、リポキシゲナーゼの酵素反応により生成される生理活性物質で (図 1)、局所ホルモンとして生成した局所で強く作用を発揮することから、各種 (心) 負

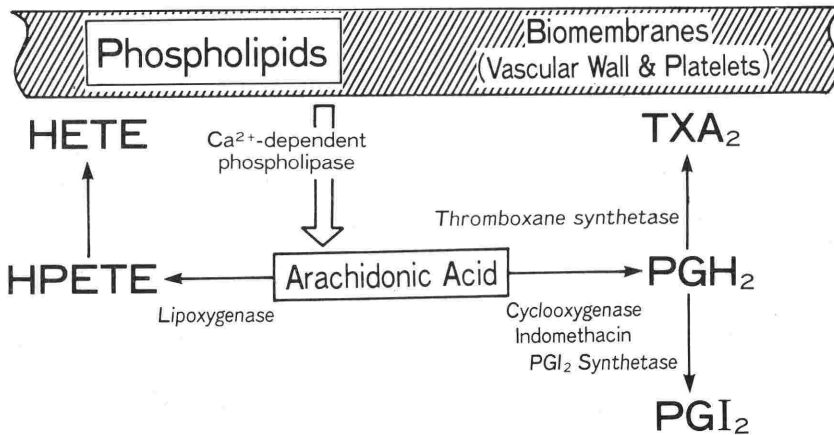


図 1. 血小板・血管壁におけるプロスタグランディン生成経路

\*大阪大学第一内科・病理病態

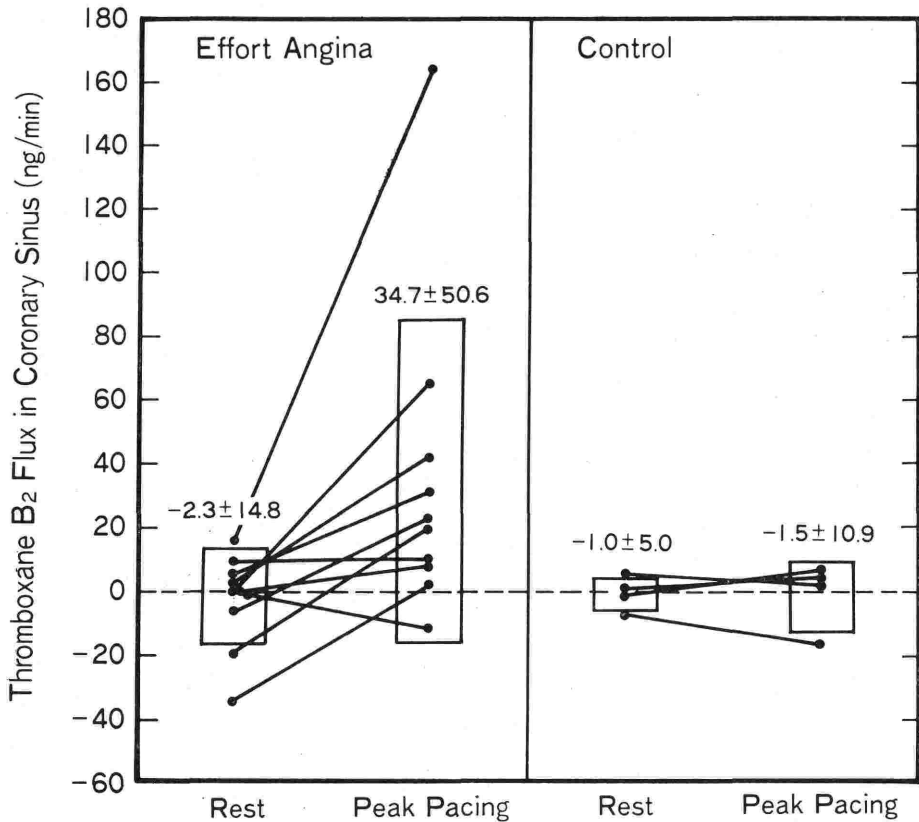


図 2. 労作性狭心症における心房ペースング負荷心筋虚血誘発時の冠循環血中TXB<sub>2</sub>流出量の変化 (文献7より引用)

荷に対する心臓の応答機構のメディエータあるいは微調整因子として作動すると想定された。Bergerら<sup>3)</sup>は非開胸犬の冠動脈をバルーンで狭窄して実験的に心筋虚血を作製し冠静脈血中のPGE・PGF様物質を測定したところ、両者が虚血心より産生遊離されることを見出した。

彼ら<sup>4)</sup>は、冠動脈疾患患者に心房ペースング負荷を行い心筋虚血状態を再現したさいにも同様の現象を見ている。心臓のどの組織・細胞からどのタイプのPGが産生されたかについて不明の点が残るが、これら成績は心筋虚血にさいし心臓でのPG合成賦活化が起こることを示した点意義深い。

1970年代後半 Samuelsson, Vaneらのグループによってそれぞれ血小板・血管平滑筋作用の強いPG(トロンボキサンA<sub>2</sub>: TXA<sub>2</sub>, プロスタサイクリン: PGI<sub>2</sub>)が血小板、血管壁から産出されることが見出されて以来、心血管系調節におけるPGの問題はこれら新しいタイプのPGに焦点が絞ら

れつつある<sup>5,6)</sup>。冠循環中でTXA<sub>2</sub>が過剰に産生されるとその強い血小板凝集・血管収縮作用を介して、心筋虚血を誘起し得ることが実験的に明らかにされ、一方PGI<sub>2</sub>はその血小板凝集抑制、血管弛緩作用により血流障害(血栓形成、血管収縮)の発生の防御因子として重要な働きをなすことが推定された。Bergerらの知見を考慮すれば、心虚血時にこのような血小板・血管作動性の強いプロスタノイドがどのような代謝変動を示すかきわめて興味深い。私共はこのような観点から冠循環不全発現・促進因子と心筋虚血との相関を探る目的で、血中TXB<sub>2</sub>、(TXA<sub>2</sub>、の安定代謝物質)を、ラジオイムノアッセイで定量し、狭心症、急性心筋梗塞患者における血中TXA<sub>2</sub>変動を追跡したので、その成績<sup>7)</sup>を紹介したい。

## 2. 狭心症と冠循環血中TXB<sub>2</sub>変動

主幹冠動脈に強い狭窄病変を有する労作性狭心症

(EA) に心房ペースング負荷を施行すると、狭心発作(一過性心筋虚血)を誘発することが出来る。著者らはこのさい、冠動脈入口部ならびに冠静脈洞に留置したカテーテルより冠動静脈血を同時採取し、血中TXB<sub>2</sub>、乳酸濃度をもとめるとともに、冠静脈洞血流量(熱希釈法)も併せて測定した。EA群全例においてペースング負荷(130~150 beats/min)により、乳酸摂取率(平均値±SD)は33±14%から4±20%と低下し、そのうち8例において典型的狭心痛が誘発された。この時の冠循環血中TXB<sub>2</sub>量の変化を冠静脈洞TXB<sub>2</sub>流出量(ng/min)で表わすと、負荷前TXB<sub>2</sub>流出量(平均値±SD)は、正常群、EA群それぞれ-1.0±5.0、-2.3±14.8を示したが、ペースング負荷により正常群は-1.5±10.9と変化をみなかったのに対し、EA群では34.7±50.6と著明に増加した(図2)。図3に冠動脈左前下行枝

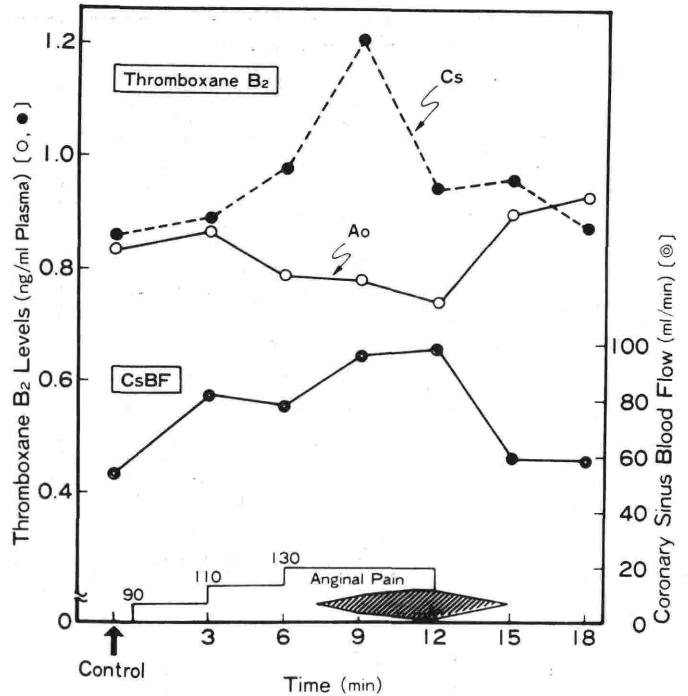


図3. 左前下行枝主幹部に99%狭窄を有する労作性狭心症患者の心房ペースング負荷時TXB<sub>2</sub>の動態  
Ao=冠動脈入口部 Cs=冠静脈洞 CsBF=冠静脈洞血流量  
下段の数字はpacing rateを示す。

(文献7より引用)

に高度の狭窄病変を有する典型例での結果を示す。この例ではペースング頻度130/minで、狭心痛が誘発されるとともに一過性に冠静脈洞TXB<sub>2</sub>濃度が増加し、ペースング中止後速やかに負荷前値に復した。こその成績は、心筋虚血に伴って冠循環血中にTXA<sub>2</sub>が産生遊離されたことを示唆する。

同様の結果は、不安定狭心症<sup>8)</sup>や冠縮性狭心症<sup>9)</sup>の発作時においても観察されている。冠動脈疾患例では冠静脈洞血中の血小板数が大動脈血中に比して減少しているとともに、ペースング負荷心筋虚血時、冠静脈洞血中の血小板凝集能が増大していたという報告<sup>10)</sup>があり、上記の結果は冠循環通過中の血小板崩壊の亢進と関連している可能性が考えられる。一方、虚血により心筋組織からアラキドン酸が遊離されることを指摘したSivakoffら<sup>11)</sup>の成績を考慮すると、これが循環血小板のTXA<sub>2</sub>産生を促した可能性も考えられる。血中TXA<sub>2</sub>の増加が血管収縮、血小板血栓形成を誘起し心筋虚血を発現するのか、あるいは心筋虚血の結果、血小板が活性化されTXA<sub>2</sub>産生を招来

するのか不明であるが、いずれにせよTXA<sub>2</sub>産生亢進は、心筋虚血の増悪・進展に何らかの役割を果たしている可能性は十分推察される。

### 3. 急性心筋梗塞とTXA<sub>2</sub>

心筋梗塞発症の主病像をなす冠動脈血栓(血管収縮)形成の初期相に血小板から産生されるTXA<sub>2</sub>が少なからず関与することは想像に難くないが、この連関を明確に論じ得るほど確かな証拠は未だ得られていない。しかしながら心筋虚血にさいし何らかの機作を介して冠循環血中にTXA<sub>2</sub>の産生亢進がみられることは先に述べた臨床的観察からも明らかであり、実験的にも確かめられている。以上のことから、心筋梗塞の進展過程において、過剰にTXA<sub>2</sub>が産出されるならば、更に血小板血栓形成、血管収縮を誘起し心筋虚血の増悪・進展をもたらす可能性は十分考えられる。著者らは、心筋梗塞発症早期(6時間以内)に入院した急性心筋梗塞患者の血中TXA<sub>2</sub>変動を追跡し興味深い知見を得た<sup>12)</sup>。

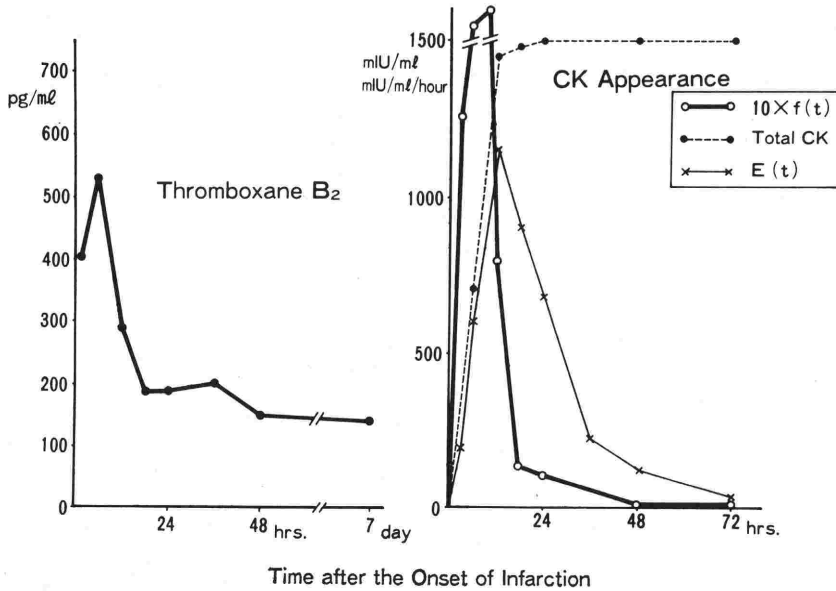


図 4. 急性心筋梗塞症における血中 Thromboxane B<sub>2</sub>, Creatine Kinase (CK) 動態

心筋梗塞の約2/3は発症早期に末梢循環血中において TXB<sub>2</sub>が一過性に増量することを見出した。図4はその典型例を、同時に測定した心筋逸脱酵素クレアチンキナーゼ (CK) の動態とともに示した。臨床的には、血中 CK 活性の経時的推移からそのピーク値を知り、更には血中からの減衰率から心筋より血中に遊離される CK 速度 ( $f_{(t)}$ ) を算出、その時間積分値とCK(総CK遊出量)を求めることによって酵素(学的)に梗塞(壊死)サイズを半定量化し得る<sup>13)</sup>。梗塞急性期血中 TXB<sub>2</sub>ピーク値と血中 CK ピーク値との相関を多数例で検討してみると両者には有意の正相関 ( $r=0.56$ ,  $P<0.05$ ) が認められた。そこで梗塞急性期に血中 TXB<sub>2</sub>の高値 ( $\geq 300$  pg/ml) を示した例 (A群) と、終始低値 ( $< 300$  pg/ml) を示した例 (B群) の二群に分けてその臨床像を対比してみると(表 1) A群では心電図学的貫壁性梗塞の占める率が高く、総CK遊出量も ( $1173 \pm 134$  mIU/ml) とB群 ( $393 \pm 104$  mIU/ml) に比して著しく高値を示した。B群では非貫壁性梗塞例が多く、CKピーク値に達するまでの時間もA群に比して有意に短縮されていることから、閉塞冠動脈の再開通の可能性など心筋梗塞発症病理の多様性も考えられ、この成績だけから虚血の増幅因子としての TXA<sub>2</sub>の意義を論ずることは困難と言わざるを得ない。この点

表 1. TXB<sub>2</sub>上昇例 (A群), 正常例 (B群) における心筋梗塞急性期病像

	Group A (n=22)	Group B (n=9)
Age (years)	56.5 ± 2.1	60.7 ± 2.7
Killip class 1/11 ratio on admission	16/6	8/1
Transmural/nontransmural MI	20/2	2/7*
Total CK release (mIU/ml)	1173 ± 134	393 ± 104*
Peak CK release (mIU/ml)	563 ± 54	243 ± 52†
Timing of peak CK release (hours)	21.4 ± 1.7	15.3 ± 1.4†

\*  $P<0.001$  vs Group A

†  $P<0.01$  vs Group A

†  $P<0.05$  vs Group A

mean ± SEM

を更に明らかにする目的で、貫壁性梗塞例を無作為に抽出し、入院直後より選択的 TXA<sub>2</sub>合成阻害剤<sup>14)</sup> (OKY-1581, 3 μg/kg/min) を発症後48時間まで静脈投与し、無処置群と対比検討を試みた。OKY-1581を投与するとほとんどの例で初期に高値を示した TXB<sub>2</sub>は漸減し発症12時間以内に 300 pg/ml以下に達した。OKY 1581投与群では総CK遊出量  $978 \pm 97$  mIU/ml, CKピーク値  $476 \pm 35$  mIU/ml といずれも、無処置群のそれ (総CK遊出量  $1295 \pm 95$  mIU/ml, CKピーク値  $643 \pm 63$  mIU/ml)

表 2. OKY-1581投与群, 非投与群における  
貫壁性心筋梗塞の病像比較

	Control (n = 13)	Treated (n = 11)
Age (years)	55.1 ± 2.8	54.5 ± 2.8
Killip class 1/11 ratio on admission	10/3	8/3
Anterior/inferior MI ratio	5/8	5/6
Total CK release (mIU/ml)	1295 ± 95	978 ± 97*
Peak CK release (mIU/ml)	634 ± 63	476 ± 35*
Timing of peak CK release (hours)	25.3 ± 2.7	21.3 ± 1.2

\*P &lt; 0.05 vs Control

mean ± SEM

と比較して有意に低値であった(表 2). OKY-1581の投与を梗塞発症3時間以内に開始し得た6例においてはこの差は更に顕著に認められた. 以上に示す成績は心筋梗塞急性期に多くの例で血小板TXA<sub>2</sub>産生亢進が生じ, これが梗塞周辺部の微小循環不全(血小板凝集, 血管収縮)を促進することによって虚血巣(壊死)の進展拡大に少なからず寄与している可能性を示唆するものと考えられる. イミダゾール(TXA<sub>2</sub>合成阻害剤)が梗塞の進展防止に有効であることが, 実験的心筋梗塞においても報告されている<sup>15)</sup>が, 血小板TXA<sub>2</sub>産生亢進が心筋虚血にさいし, どのような機構を介して惹起されるかは未だよく分かっていない.

#### 4. 冠循環と心筋代謝—研究展望—

冠循環系はその巧みな自己調節能により, 効率良く, 心筋のエネルギー代謝を支えている. しかし冠動脈硬化など病的状態下に冠循環失調を招来し, 心筋虚血を発生する場合, 冠循環系と心筋代謝とのあいだにどのような相互反応が生じるかは不明の点が多い. この問題は, 虚血に伴う不可逆性の心筋細胞障害を未然に防ぐ方策を見出す上においても, また心筋壊死進展の防止を図る上においても重要と言える. 著者らは, 心筋虚血に伴って生じる一連の代謝的变化, カテコールアミンの遊離, フォスホリパーゼの活性化, リゾゾームからの諸種水解酵素の放出等が冠循環制御を司る血小板・血管壁PG産生系に何らかの作用を及ぼし, 病的連鎖反応を惹起する可能性を指摘した. 心筋虚血にさいし心灌流液中に6-keto-PGF<sub>1α</sub>

(PGI<sub>2</sub>の安定代謝物質)が増量すること<sup>5)</sup>, PGI<sub>2</sub>はリゾゾーム安定化作用を有することが実験的に示された<sup>16)</sup>ことから血管組織で産出されるPGI<sub>2</sub>は虚血心筋細胞の庇護に重要な因子として作動している可能性が考えられる. 著者らも, 心筋虚血に伴うPGI<sub>2</sub>代謝変化ならびにその意義について現在検討を進めている.

本稿では心筋虚血の発生・進展について冠循環制御破綻の面から, PGに焦点を当て論じた. 心筋虚血の機構を探る場合, 一方では, 細胞虚血の状態を正確に把握する手段を持つ必要がある. この面での著しい進歩は<sup>31</sup>P-NMR(<sup>31</sup>Pの核磁気共鳴法)による細胞内高エネルギーリン酸量の定量が可能になったことである. 心筋ではATPの利用・消費に応じてATP合成が行われることから, 細胞内ATP量を求めれば, 心筋細胞活動(viability)の指標を得ることが出来る. 従来, 切除した心筋組織を瞬間凍結し生化学的にこれらの定量を試みられてはきたが, 本法を用いることによって拍動心の状態で連続的にかつ反復して高エネルギーリン酸代謝をモニターすることが可能となり, 冠循環と心筋エネルギー代謝の相関の仕組みについて新しい研究展開がもたらされつつある<sup>17,18)</sup>. 今後これら手法・装置の開発が進めば, 生体のままの状態で心筋局所のviabilityを調べる道が開けるであろう.

#### 文 献

- 1) Needleman, P., Marshall, G. R. and Sobel, B. E. : Hormone interaction in the isolated rabbit heart; synthesis and coronary vasomotor effects of prostaglandins, angiotensin, and bradykinin. *Circ. Res.* **37** : 802~805, 1975.
- 2) Needleman, P., Key, S. L., Isakson, P. C. and Kulkarni, P. S. : Relationship between oxygen tension, coronary vasodilation and prostaglandin biosynthesis in the isolated rabbit heart. *Prostaglandins* **9** : 123~134, 1975.
- 3) Berger, H. J., Zaret, B., Speroff, L., Cohen, L. S. and Wolfson, S. : Regional cardiac prostaglandin release during myocardial ischemia in anesthetized dogs. *Circ. Res.* **38** : 566~571, 1976.
- 4) Berger, H. J., Zaret, B. L., Speroff, L., Cohen, L. S. and Wolfson, S. : Cardiac prostaglandin release during myocardial ischemia induced by atrial pacing in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* **39** : 481~486, 1977.

- 5) Dusting, G. J., Moncada, S. and Vane, J. R. : Prostaglandins, their intermediates and precursors; Cardiovascular actions and regulatory roles in normal and abnormal circulatory systems. *Progr. Cardiovasc. Dis.* **21** : 405~430, 1979.
- 6) 多田道彦, 葛谷恒彦, 山田 真, 福島正勝, 児玉和久, 井上通敏, 阿部 裕 : 冠動脈壁代謝とProstanoids. *心 臓* **11** : 554~564, 1979.
- 7) Tada, M., Kuzuya, Y., Inoue, M., Kodama, K., Mishima, M., Yamada, M., Inui, M. and Abe, H. : Elevation of thromboxane B<sub>2</sub> levels in patients with classic and variant angina pectoris. *Circulation* **64** : 110~1115, 1981.
- 8) Lewy, R. L., Wiener, L., Walinsky, P., Lefer, A. M., Silver, M. J. and Smith, J. B. : Thromboxane release during pacing-induced angina pectoris ; Possible vasoconstrictor influence on the coronary vasoculture. *Circulation* **61** : 1165~1171, 1980.
- 9) Robertson, R. M., Robertson, D., Roberts, L. J., Maas, R. L., FitzGerald, G. A., Friesinger, G. C. and Oates, J. A. : Thromboxane A<sub>2</sub> in vasotonic angina pectoris. Evidence from direct measurements and inhibitor trials. *New Engl. J. Med.* **304** : 998~1003, 1981.
- 10) Mehta, J., Mehta, P. and Pepine, C. J. : Platelet aggregation in aortic and coronary venous blood in patients with and without coronary artery disease. *Circulation* **58** : 881~886, 1978.
- 11) Sivakoff, M., Pure, E., Hsueh, W. and Needleman, P. : Prostaglandins and the heart. *Fed. Proc.* **38** : 78~82, 1979.
- 12) Hoshidb, S., Tada, M., Kuzuya, T., Inoue, M., Abe, H., Fukui, S. and Minamino, T. : Augmented thromboxane A<sub>2</sub> generation and efficacy of its blockade in acute myocardial infarction. *Circulation* **68**(Supp. III) : 397, 1983.
- 13) Sobel, B. E., Bresnahan, G., Shell, W. E. and Yoder, R. D. : Estimation of infarct size in man and its relation to prognosis. *Circulation* **46** : 640~648, 1972.
- 14) Miyamoto, T., Taniguchi, K., Tanouchi, T. and Hirata, F. : Selective inhibitor of thromboxane synthetase; Pyridine and its derivatives. *Advan. Prost. Thromb. Res.* **6** : 443~445, 1980.
- 15) Smith, E. F., III, Lefer, A. M. and Smith, J. B. : Influence of thromboxane inhibition on the severity of myocardial ischemia in cats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **58** : 294, 1977.
- 16) Araki, H. and Lefer, A. M. : Role of prostacyclin in the preservation of ischemic myocardial tissue in the perfused cat heart. *Circ. Res.* **47** : 757~763, 1980.
- 17) Jacobs, W. E., Taylor, G. I., Hollis, D. P. IV, et al. : Phosphorus nuclear magnetic resonance of perfused working rat hearts. *Nature* **265** : 756~758, 1977.
- 18) 楠岡英雄, 常岡 豊, 井上通敏, 阿部 裕, 亘 弘 : 磷核磁気共鳴法 (<sup>31</sup>P-NMR) による心筋内高エネルギー-磷酸動態の解析. *NMR医学* **2** : 41~48, 1982.