

代謝面からみた心筋虚血と冠盗流現象

市原和夫*

I. はじめに

冠動脈不全があって、心筋に対する血液供給が不足するとその組織は虚血になり、臨床症状としては狭心症や心筋梗塞になる。ニトログリセリンに冠血管拡張作用が見いだされて以来¹⁾、このような虚血性心疾患の治療薬として、種々の冠血管拡張薬が臨床の場に供給されてきた。しかし、最近では冠血管拡張薬が必ずしも有効な狭心症治療薬とはならないことが指摘されている。例えば、ジピリダモールは強力な冠血管拡張作用を有し、現在でも狭心症治療に使用されているが、この薬物は狭心症患者に投与すると心筋虚血が誘発されるという。

虚血になって心筋組織への血流量が減少すると、その組織は酸素不足になりいろいろな代謝変化が起こる。組織アデノシン三リン酸 (ATP) やクレアチンリン酸などの高エネルギーリン酸化化合物含量が低下し、嫌氣的糖代謝が亢進し、心筋組織はアシドーシスになる。虚血心筋の代謝変動を指標にすると、薬物の冠血管拡張作用の有無にかかわらず、虚血部位の心筋組織が実際にその薬物によって酸素不足が改善されているか否かを判断することができる。本稿では、筆者のこれまでの研究から強力な冠血管拡張作用を示す薬物は虚血によって起こる上記代謝変化をかえって悪化することを述べ、これらの薬物が冠盗流現象を起こしているのかもしれないことを考察する。

II. ニトログリセリンとジピリダモール

麻酔開胸犬の左冠動脈前下行枝を完全に結紮すると心筋組織のグリコーゲンホスホリラーゼ活性

が上昇し、グリコーゲン含量は低下する。このグリコーゲン分解物は解糖経路に入り、中間体であるグルコース 6 磷酸 (G6P)、最終産物である乳酸の各含量が増加する (図 1 A)。すなわち、虚血によって心筋組織の代謝は変化する。この実験では採取した心筋組織を心筋内膜側と外膜側に分けて調べた。心筋内膜側の変化の方が外膜側と比較して大きいことがわかる。ニトログリセリン (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) あるいはジピリダモール (250 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を冠動脈結紮の 5 分前に静脈内投与して得られた結果も図 1 (B, C) に示す^{2), 3)}。ニトログリセリンを前投与しておくと同動脈を結紮しているにもかかわらず、虚血によって起こるはずの心筋代謝変化がほとんど起こっていない。一方、ジピリダモールを前投与しておいて冠動脈を結紮した場合は、虚血による代謝変化がむしろ増大している。ジピリダモールの冠血管拡張作用はニトログリセリンのそれと比較して、より強くまたより持続的である。しかし、代謝面からみる限り、ニトログリセリン前投与の場合は心筋組織が好氣的状態を保っているように見え、ジピリダモール前投与の場合は、心筋組織の嫌氣性がより進行しているように見える。

III. アドレナリン β 遮断薬

プロプラノロールを代表とするアドレナリン β 遮断薬は、血管拡張性の β_2 受容体を抑制してしまうので、むしろ冠血管を収縮させると考えられる。しかし、冠血管閉塞による虚血心筋代謝の変化はニトログリセリンの時と同様、プロプラノロール (1 mg/kg) 前投与で抑制される⁴⁾。つまり、プロプラノロールが存在すると虚血心筋組織にはある程度酸素が補給されているかのように見える。虚血などによって心筋組織が酸素不足になる

*旭川医科大学薬理学教室

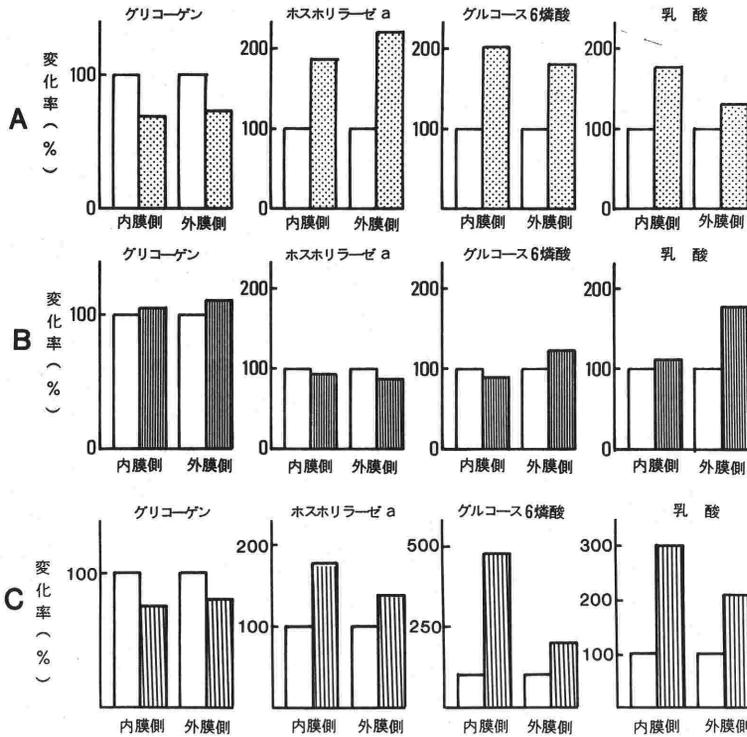


図1 虚血心筋代謝変化とニトログリセリン、ジピリダモールの作用。
 麻酔開胸犬の左冠動脈結紮前(□), 結紮3分後(▨, ▩)に心筋内膜側と外膜側に分けて、組織グリコーゲン含量, グリコーゲンホリラーゼ活性, グルコース6磷酸, 乳酸含量を測定した。生理的食塩水, ニトログリセリン (20 μg/kg), ジピリダモール (250 μg/kg) は冠動脈結紮5分前に静脈内投与された。
 A: 生理的食塩水投与群, B: ニトログリセリン投与群, C: ジピリダモール投与群。

と、その部位の pH が低下する、つまりアシドーシスになることは古くから知られている。筆者はガラス微小 pH 電極を用いて、拍動している心筋組織の pH を経時的に記録することを試みた。麻酔開胸犬の冠動脈を徐々に狭窄していくと心筋 pH は低下していき、その pH 低下は持続する。虚血 (冠血流量を虚血前値の約1/3となるような部分狭窄)によって低下した pH が安定した時点で、プロプラノロール (1 mg/kg) を投与すると低下していた心筋 pH が速やかに回復してくる (図2)⁵⁾。この事実は虚血によって嫌気の状態であった心筋組織がプロプラノロール投与によって見かけ上、好気の状態になることを示唆している。

IV. カルシウム拮抗薬

ニフェジピンをはじめとするカルシウム拮抗薬

は血管平滑筋の電位依存性カルシウム流入を抑制して細胞内遊離カルシウム濃度を低下し、血管拡張作用を示す。実際、正常の動物にカルシウム拮抗薬を投与すると、冠動脈拡張を引き起こし、冠血流量の著明な増加がもたらされる。したがって、カルシウム拮抗薬も冠血管拡張という観点から狭心症治療薬として広く応用されている。

虚血心筋の嫌气的解糖系を詳しく調べていくうちに、次の事実が明らかになった⁶⁾。冠動脈を結紮して心筋を虚血にすると、そのごく初期では不足したエネルギーを補おうとして、グリコーゲンの分解が起こり嫌气的エネルギー産生が起こる。しかし、その後すぐに、解糖系の重要な律速酵素であるホスホフルクトキナーゼが関与する段階で解糖系反応にブレーキがかかっしまう。酸素欠乏状態での解糖系の反応最終産物は乳酸であるの

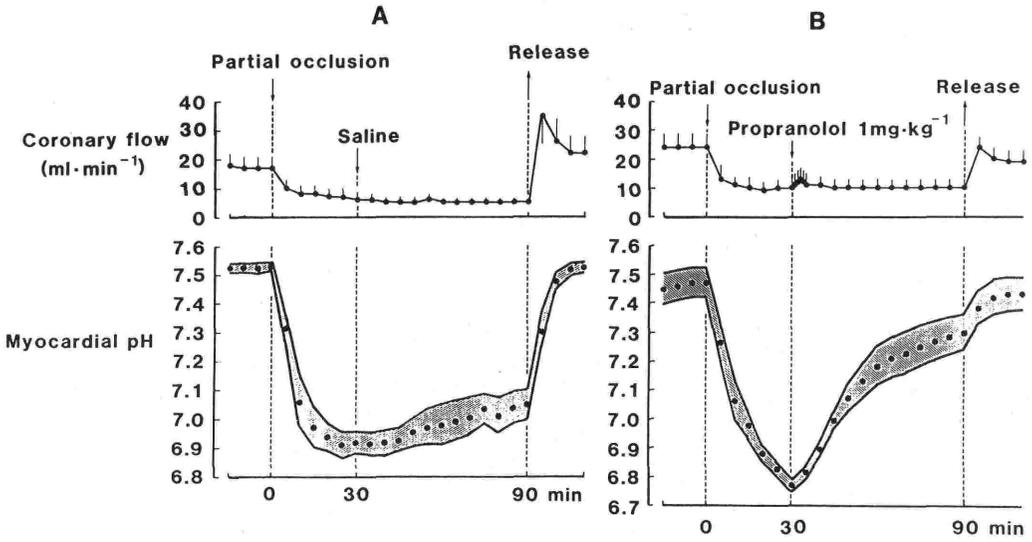


図2 虚血心筋 pH の変化とプロプラノロールの作用。
 麻酔開胸犬の左冠動脈前下行枝を徐々に狭窄し、冠血流量を結紮前値の約1/3になるようにした。狭窄30分の時点で生理的食塩水(A)、プロプラノロール (1 mg/kg) (B) を静脈内投与した。狭窄開始90分後、すなわち薬物投与60分後に狭窄を解除した。

で、血液の流れの途絶えた虚血心筋では解糖反応の促進によって乳酸がたまりすぎてしまう。確かに虚血心筋ではエネルギー不足になって、解糖系からのエネルギー供給が望まれるところであるが、その結果乳酸が組織に蓄積することは心筋細胞にとって好ましいことではない。したがって、虚血の場合は酸素不足にもかかわらず、解糖系が早い段階で抑制されると考えられる。解糖系がホスホフルクトキナーゼ段階で抑制されると、この酸素反応の基質であるフルクトース 6 磷酸 (F6P) やその前の段階の中間体である G6P が心筋組織に蓄積し、反応産物であるフルクトース1,6二磷酸 (FDP) が減少する。つまり、川の流れが堰止められて、上流に水が貯まり、下流の水が少なくなるのと同じ現象である。したがって、 $\frac{[G6P] + [F6P]}{[FDP]}$ の比を計算すると、虚血によってこの比は虚血前値の約10倍に増加し、心筋の虚血の程度を表す良い指標になる。ジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬として、ニフェジピン、ニルジピン、非ジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬としてジルチアゼム、ベラパミルを冠動脈結紮の5分前に投与したときの結果を表1および表2に示す^{7),8)}。冠動脈結紮3分後に採取した虚

表1 虚血心筋解糖系におよぼすジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の作用

	G6P	F6P	FDP	$\frac{[G6P] + [F6P]}{[FDP]}$
nmol/g				
Saline-treated (1%ethanol)				
nonischemia	190 ± 31	30 ± 7	74 ± 13	2.97
ischemia	727 ± 183	174 ± 47	37 ± 9	24.35
Nifedipine-treated (10 µg/kg)				
nonischemia	163 ± 22	29 ± 3	63 ± 7	3.05
ischemia	799 ± 208	142 ± 45	30 ± 5	31.37
Niludipine-treated (10 µg/kg)				
nonischemia	191 ± 34	35 ± 5	74 ± 11	3.05
ischemia	818 ± 140	193 ± 43	32 ± 11	31.59

表2 虚血心筋解糖系におよぼす非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の作用

	G6P	F6P	FDP	$\frac{[G6P] + [F6P]}{[FDP]}$
nmol/g				
Saline-treated				
nonischemia	212 ± 37	38 ± 9	113 ± 28	2.21
ischemia	1488 ± 301	353 ± 74	78 ± 16	23.60
Diltiazem-treated (100 µg/kg)				
nonischemia	170 ± 49	80 ± 14	78 ± 23	2.95
ischemia	795 ± 118	178 ± 33	98 ± 17	9.93
Verapamil-treated (100 µg/kg)				
nonischemia	150 ± 19	24 ± 3	79 ± 9	2.20
ischemia	487 ± 101	101 ± 29	41 ± 17	14.34

血心筋の G6P, F6P は増加し, FDP は低下し, $[(G6P)+[F6P)]/[FDP]$ の比は非虚血心筋の比と較べて, 約10倍増加した (Saline-treated). ニフェジピン (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$), ニルジピン (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$), ジルチアゼム (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) あるいはベラパミル (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を静脈内投与して5分後に冠動脈を結紮し, 同様の実験を繰り返した. 非ジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬を前投与しておく, 虚血による $[(G6P)+[F6P)]/[FDP]$ 比の増加は著明に抑制されたのに対して, ジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬を前投与しておいた場合は, $[(G6P)+[F6P)]/[FDP]$ 比の増加は抑制されず, かえって増大する傾向が認められた.

ニフェジピンとジルチアゼムの虚血による心筋組織 pH 低下に対する作用を図3に示す^{5),9)}. 冠動脈を徐々に狭窄することによって低下した心筋 pH が安定した時点で, ニフェジピン (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$), ジルチアゼム (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を静脈内投与した. ジルチアゼム投与によって, 低下していた心筋 pH は徐々に回復してきたが, ニフェジピン投与によっては, 心筋 pH の回復は全く観察されなかった. ニフェジピン投与量は 1,3,10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で試みたが, 結果はいずれも同じであった. 前述したアドレナリン β 遮断薬プロプラノロールが虚血心筋 pH

を回復させる作用よりもジルチアゼムの作用は軽度であった. 虚血という酸素不足によって心筋組織がアシドーシスになるのであれば, プロプラノロールやジルチアゼムは心筋の酸素不足を改善していることになり, ニフェジピンにはそのような作用がないことになる.

これらの実験で使用した用量での冠血流量増加作用はジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の方がむしろ強力である. 平¹⁰⁾はカルシウム拮抗薬の作用スペクトルがジヒドロピリジン系の薬剤とジルチアゼム, ベラパミルとはかなり異なっていると報告している. 前者は心臓に対してよりも, 冠血管に対して選択的に作用し, 後者は心臓に対しても作用する. 虚血心筋の代謝変化は心筋細胞で起こっていることであり, カルシウム拮抗薬の臓器選択性が虚血時の心筋代謝変化に対する作用の差異を生み出したのかもしれない.

V. 冠盗流現象

血管拡張薬は基本的に血管を別け隔だてなく拡張する. 器質的な狭窄が冠動脈に存在する場合, 冠血管拡張薬がその狭窄部位を拡張することは難しく, 他の正常な冠血管を拡張する. このような状況では, 血液は冠血管抵抗の小さくなった正常

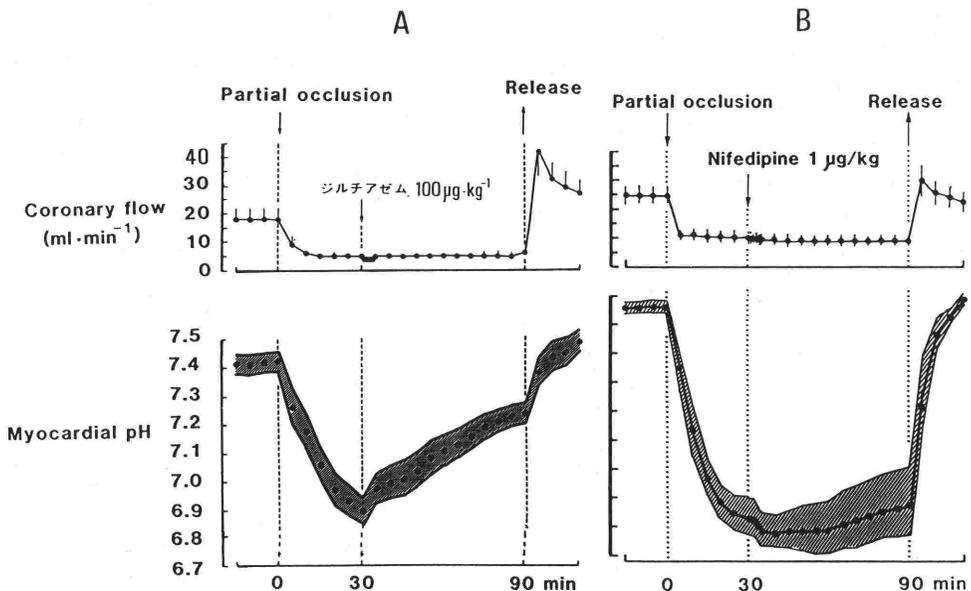


図3 虚血心筋アシドーシスに対するジルチアゼムとニフェジピンの作用.

実験方法は図2に準ずる.

A: ジルチアゼム投与群 B: ニフェジピン投与群

血管支配心筋領域に多く流れ込み、結果的に器質的な狭窄がある血管の支配する心筋への血流量は減少し、虚血心筋に対する血液供給はますます少なくなる。これを冠盗流現象と呼ぶ。

上で述べた筆者の研究において心筋組織の血流量を測定したことは全くない。しかし、冠血管拡張作用が強いといわれている薬物ほど、また冠血管に対する選択性が高いといわれている薬物ほど心筋代謝面からみた虚血の改善効果は非常に少ないか、ほとんどない。ジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬については非常にたくさんの種類の薬物で同様の実験を試みたが、結果はニフェジピンと同じであった。逆に冠血管選択性が低いカルシウム拮抗薬といわれているフルナリジンは虚血改善効果を示した⁸⁾。またアドレナリン α_1 遮断薬や、プロスタサイクリン誘導体、内皮依存性血管拡張因子 (EDRF) 遊離促進作用を有する物質など心筋組織にも何らかの作用をおよぼしているかもしれない薬物は程度の差こそあれ虚血改善効果を示す。以上のことは、単純に冠血管を拡張させるような薬物を使用すると、血液が拡張した正常な冠血管の支配領域に流れ、血液を本当に欲している心筋虚血部への血液供給がうまく行われなことを示す。つまり、冠盗流現象が起こっている可能性を示唆する (図4)。ニトログリセリンの冠血管拡張作用ばかりに眼を向けて狭心症治療薬を開発していると本当によい薬が指の間からすり抜けていっているような気がしてならない。

文 献

- 1) Essex, H. E., Wegeria, R., Herrick, J. F., Mann, F. C.: Effect of certain drugs on the coronary blood flow of the trained dog. *Am Heart J* 19: 554, 1940.
- 2) Ichihara, K., Abiko, Y.: Glycogen metabolism and the effect of nitroglycerin on the glycogen metabolism in the normal and ischemic canine myocardium. *Experientia* 31:477, 1975.
- 3) Ichihara, K., Abiko, Y.: Effect of dipyrindamole on the glycogen metabolism in the normal and

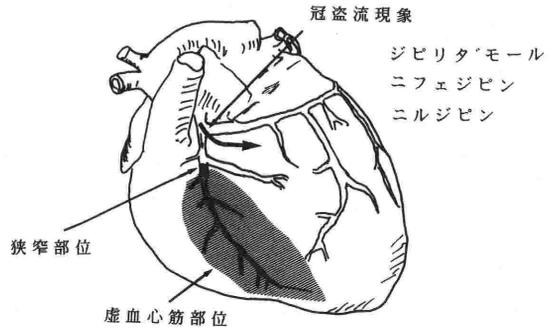


図4 冠血管拡張薬と冠盗流現象。

強力な冠血管拡張薬は正常心筋部位への血液分布を増大し、虚血心筋部位は血液不足が増大して、嫌氣的代謝が悪化する。

ischemic canine myocardium. *Experientia* 31: 1198, 1975.

- 4) Ichihara, K., Abiko, Y.: Inhibition of endo- and epicardial glycogenolysis by propranolol in ischemic heart. *Am J Physiol* 232:H349, 1977.
- 5) Ichihara, K., Abiko, Y.: Effect of diltiazem, a calcium antagonist, on myocardial pH in ischemic canine heart. *J Pharmacol Exp Ther* 222:720, 1982.
- 6) Ichihara, K., Abiko, Y.: Crossover plot study of glycolytic intermediates in the ischemic canine heart. *Japan Heart J* 23:817, 1982.
- 7) Ichihara, K., Ichihara, M., Abiko, Y.: Effect of verapamil and nifedipine on ischemic myocardial metabolism in dogs. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 29:1539, 1979.
- 8) Ichihara, K., Maie, S., Abiko, Y.: Effect of flunarizine on ischemic myocardial metabolism in dogs. *Eur J Pharmacol* 165:, 19, 1989.
- 9) Ichihara, K., Sakai, K., Abiko, Y.: Effect of nifedipine and niludipine on myocardial pH in the ischemic canine heart. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 280:58, 1986.
- 10) Taira, N.: Differences between dihydropyridine and non-dihydropyridine calcium antagonists in inotropic, chronotropic, dromotropic and vascular effects: Differences in underlying mechanism. In: *Cardiovascular Effects of Dihydropyridine-Type Calcium Antagonists and Agonists*, Eds. Fleckenstein A, Van Breemen C, Gross R, Hoffmeister F. Springer-Verlag, Heidelberg, p. 370.