

特集

無症候性心筋虚血の病態生理と治療

栗田 明* 高瀬 凡平* 上畑 昭美*
 西岡 利彦* 永吉 広和* 疋田 浩之*
 三谷 秀樹* 里村 公生* 丸山 寿晴*
 水野 杏一**

要 旨

無症候性心筋虚血 (SMI) の病態生理に β エンドルフィン (END), ブラジキニン (BK) がどのように関与しているかを調べるため, 安定労作性狭心症の症例を対象に PTCA 施行時と運動負荷時に調べ, diltiazem (90 mg 3×) と bepridil (150 mg 2×) の SMI についての影響につき検討した. その結果 PTCA 施行例 (n=10) は全例胸痛が発生し, END と BK はともに上昇した. 運動負荷時の検査で胸痛群と非胸痛群に分けると, 非胸痛群 (n=19) の END は運動により胸痛群 (n=16), 正常対照群 (n=12) と比べて有意に上昇した. BK の値は, 胸痛群が他の2群と比べて有意に高値であった. diltiazem (n=15) では心拍数の増加する群の SMI は有意に減少したが, 心拍数の上昇を伴わない群の SMI は有意の減少は得られなかった. なお bepridil (n=10) は心拍数に関係なく SMI が減少した. 以上より END と BK は SMI の発症と関係があると言える. また SMI を治療する際は, 心拍数を上昇させない抗狭心症薬が有効であることが示唆された.

無症候性心筋虚血の病態生理と治療

狭心痛は一過性の心筋虚血の結果生ずる胸痛発作を言うが, その発症機序は未だ充分解明されていない. Kimura ら¹⁾, Hashimoto ら²⁾ は疼痛発現物質としてブラジキニンの関与を実験的にまた

臨床例で報告している.

他方, 最近無症候性心筋虚血 (SMI) に β エンドルフィンの関与が報告されている³⁾⁻⁵⁾ がブラジキニンと同時に調べた報告はない. そこで我々はいろいろな条件下におけるこれらの疼痛関連物質を調べるとともに, また一部の症例については, 抗狭心症薬の SMI に及ぼす影響についても検討した.

(1) PTCA 施行時における検討

(対象及び方法) ; 10例の労作性狭心症 (年齢60±12歳) を対象に PTCA (経皮的冠動脈再建術) 施行中にバルーンの inflation 前, deflation 直後, 及び PTCA のほぼ終了した頃の3段階に分けて右室より約 10 ml 採血し直ちに遠沈後に血清を -80°に冷凍保存し RIA 法により血漿 β エンドルフィン, ブラジキニン値を測定した. なお当施

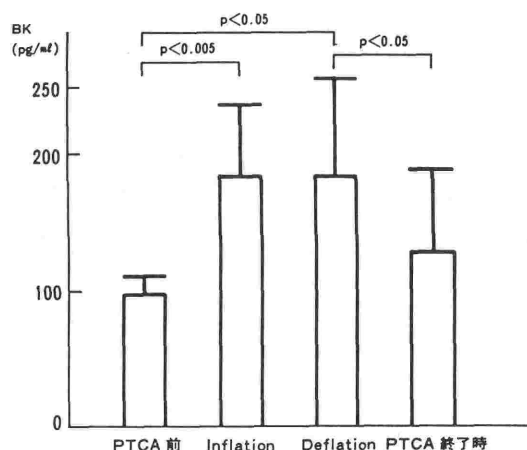


図1 PTCA 施行時における血漿ブラジキニン値の変動

*防衛医科大学第一内科

** 同 救急部

設における正常値はそれぞれ 7.02 ± 0.26 pg/ml, 13.26 ± 1.58 pg/ml であり, 回収率は $84.5 \pm 4\%$, $98.2 \pm 5.4\%$ である。

(結果) ; 心電図の ST の変化で判定すると10例中8例までが ST が上昇したのに対して心電図の変化のなかったのは2例のみであった。その際図1に示すように血漿ブラジキニンは 98 ± 5 pg/ml から 196 ± 30 まで有意 ($p < 0.05$) に上昇し, その上昇は deflation 時までも続き 190 ± 25 として PTCA の終了時には 120 ± 25 と低下した。他方 β

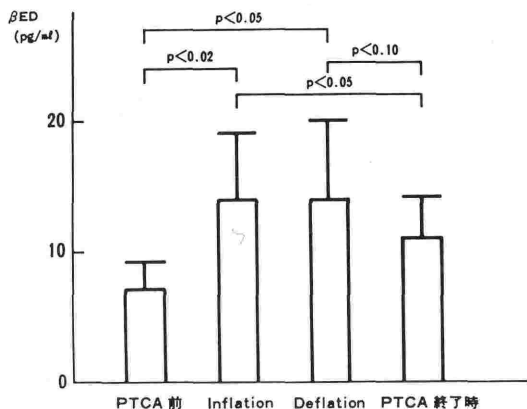


図2 PTCA 施行時における血漿β-エンドルフィン値の変動

エンドルフィン値もほぼ同様の変動を示した。すなわち図2に示すように PTCA により 8 ± 4 pg/ml が 14 ± 5 に有意に上昇し, その上昇はやはり deflation 時までも続き 14 ± 5 pg/ml 終了時もやや 12 ± 5 と高かった。

(2) 運動負荷試験による検討

(対象及び方法) ; 本試験の施行1年以内の冠動脈造影で冠動脈に有意狭窄を有する36例の安定労作性狭心症(一部陳旧性心筋梗塞も含む)を対象に Bruce プロトコール⁶⁾による運動負荷試験を実施した。その中止基準は胸痛の発現, 虚血性の ST の降下 ($ST \geq 1.5$ mm, J点から 80 msec), 目標心拍数(年齢別最大心拍数の85%)とした。また運動負荷試験により胸痛の発現のない群(Group I, $n=19$, 58 ± 4 歳)と胸痛を発現した群(Group II, $n=16$, 59 ± 6 歳)に分けた。さらにこれらの2群を冠動脈造影検査で有意狭窄がなく同様のプロトコールで運動負荷試験を実施した対照群(Cont Sub, $n=12$, 52 ± 5 歳)と比較した。これらの3群は全例午前10時から11時頃に運動負荷試験を実施した。なお運動負荷試験施行前に Droste ら⁷⁾に準じて我々の依頼製作した疼痛発現装置により各症例の疼痛閾値を調べた。βエン

表1 無症候性心筋虚血(Group I), 有痛性心筋虚血(Group II) および対群(Cont Sub)の運動負荷試験と疼痛閾値

	Group I (n=19)	Group II (n=16)	Cont Sub (n=12)
Treadmill Testing			
Exercise time (sec)	419 ± 126	410 ± 93	$754 \pm 89^*$
Peak exercise heart rate (bpm)	143 ± 12	138 ± 14	$178 \pm 10^{**}$
Max ST depression (CM_5' , mm)	-1.5 ± 0.6	-2.0 ± 0.7	$-0.1 \pm 0.5^{**}$
Pain Threshold (mA)	$2.6 \pm 2.3^\dagger$	1.2 ± 0.3	1.5 ± 0.5
Pain Tolerance (mA)	32 ± 19	29 ± 19	25 ± 12

Cont=control, Sub=subject,

** $p < 0.01$ Cont Sub vs Group I and Group II, $\dagger p < 0.05$ Group I vs Group II

表2 無症候性心筋虚血(Group I) と有痛性心筋虚血(Group II) の Holter-ECG 所見

Holter ECG	Group I (n=19)	Group II (n=16)
Frequency of ST depression (/48 hr)		
painless	$2.0 (1-14)^\dagger$	$1.0 (0-5)$
painful	$0.2 (0-2)$	$0.4 (0-4)$
Duration of ST depression (min/48 hr)		
painless	$41.9 (2-343)^\dagger$	$11.5 (0-74)$
painful	$2 (0-51)$	$1.5 (0-50)$

$\dagger p < 0.05$ Group I vs Group II

表3 無症候性心筋虚血, 有痛性心筋虚血 (Group II) および対照群 (Cont Sub) の血漿 β -endorphin および bradykinin の変化

	Rest			Ex		
	Group I	Group II	Cont Sub	Group I	Group II	Cont Sub
β -end	6.0 (3 - 12)	6.0 (3 - 11)	5.0 (3 - 7)	10.0 (3-17)*†	5.0 (3-11)	8.09 (5 - 9)*
BX	7.1 (2.2-41)	16.4 (4.3-69)††	8.2 (4-18)	11.2 (3-33)*	15.3 (5-78)	14.2 (3-23)*

β -end=beta-endorphin (pg/ml), BK=bradykinin (pg/ml)

* $p < 0.05$ vs rest, † $p < 0.05$, †† $p < 0.01$ (vs Group I and Cont Sub)

ドルフィンとブラジキニンは運動負荷試験の前と直後に前腕静脈より真空採血し直ちに遠沈を行い既述の方法で RIA 法により測定した。なお Holter 心電図は48時間装着した記録を Marquette 8500 を用い、8000T により解析した。また大部分の症例は負荷試験終了後に装着したが一部の症例は Holter 心電図に続いて運動負荷試験を実施した。なお Holter 心電図の SMI の診断は Cohn ら⁸⁾ に従い、1 mm 以上の ST の降下が 60 msec, J 点で 60 sec 以上続く場合を陽性と判定した。

(結果) ; (a) 運動負荷試験と Holter 心電図(表 1, 2) ; 運動負荷試験と Holter 心電図および疼痛閾値の結果を表 1, 2 に示す。同表に示すように運動負荷試験の成績は Group I と II では運動負荷時間, 中止時の心拍数, ST の降下には差がなかった。また, 両群ともに Cont Sub の対照群に比べて有意に運動負荷時間, 心拍数は低値で, ST の降下度も高値であった。また疼痛閾値は Group I は他の 2 群に比べて有意 ($p < 0.05$) に高く, また疼痛耐容能はやや高かったが有意ではなかった。

(b) β エンドルフィン, ブラジキニン値 (表 3) ; β エンドルフィンの値は表 3 に示すように安静時には各群ともに有意の差は認められなかった。しかし運動負荷終了時には Group I は他の 2 群に比べて有意 ($p < 0.05$) に高く, またこの群は安静時に比べて有意 ($p < 0.05$) に上昇していたが, 他の 2 群は運動による有意な上昇は認められなかった。ブラジキニンの値は同表の下段に示すように安静時に Group II が他の 2 群に比べて有意に高値 ($p < 0.01$) であった。また運動により Group I と II は有意 ($p < 0.05$) に上昇した。しかし Group II は他の 2 群に比べてやや高値であるもののその変動は有意ではなかつた, 運動によ

る影響も顕著ではなかった。

(3) Diltiazem 及び bepridil の SMI に及ぼす影響

(対象及び方法) ; Cohn III型⁸⁾ に属する15例の安定労作性狭心症 (56±6 歳) を対象に研究 2 の終了後に diltiazem 90 mg/日 (×3) を約 4 週間投与し, SMI に及ぼす影響につき比較検討した。また10例には bepridil 150 mg/日 (×2) 投与し同様の検査を行った。そのプロトコールはまず placebo を最低 2 週間投与した後の single blind 試験で実施した。Holter 心電図の ST の解析は Cherchia ら⁹⁾ に準じ, SMI の出現する 5 心拍前の心拍数が上昇する群を Group A とし, 心拍数に変化のない群を Group B として 2 群に分けて分析した。既述としたごとく全例運動負荷試験も Holter 心電図記録に引続き実施した。

(結果) ; Diltiazem 及び bepridil の SMI に及ぼす影響 (図 3, 4, 5, 6) ; Diltiazem については胸痛発作を 1.3±1.0/48 hr から 0.5±0.6 に減少したが SMI の出現頻度には有意な減少は認められなかった。なお心拍数は 69±5 bpm から 64±7 に有意 ($p < 0.01$) に減少した。

SMI についての影響を詳細に調べると図 3 に示すように Group A では, SMI の出現頻度を 80 No./48 hr から 40 に有意 ($p < 0.05$) に減少したが, Group B では, 逆に 51 No./48 hr から 61 と上昇した (NS)。図 4 と 5 に Group A と B の各時間帯の推移を示す。同図に示すように SMI の出現は午前中が多く, Group A の SMI が減少しているのに対し, Group B は殆ど減少していなかった。他方 bepridil は図 6 に示すように Group A, B ともに有意 ($p < 0.05$) に SMI の出現頻度は減少した。すなわち Group A は 38 No./48 hr が 7 に, Group B で 56 No./48 hr が 14 にいずれもそれぞれ減少した。

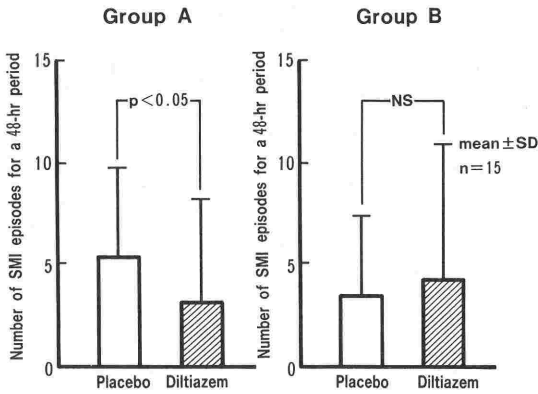


図3 DiltiazemのSMIに対する効果

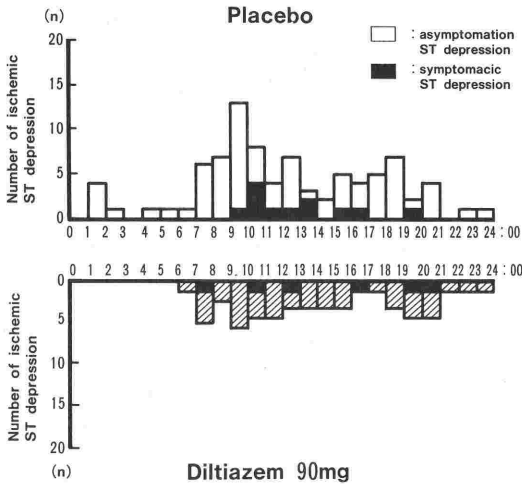


図4 心拍数増加に伴うSMI (Group A)

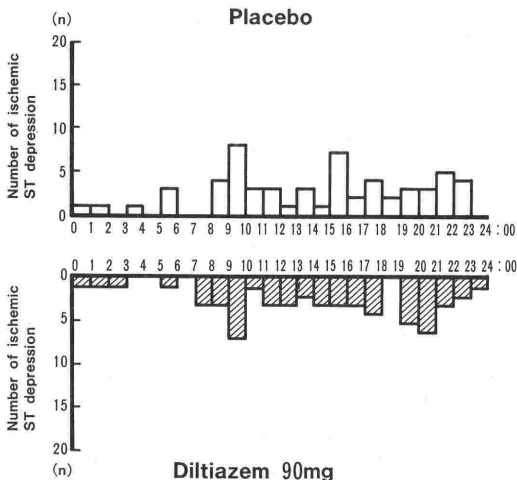


図5 心拍数増加のないSMI (Group B)

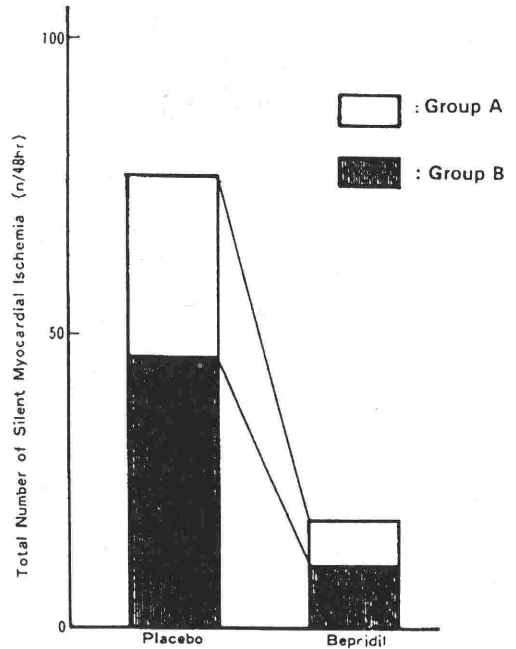


図6 Comparative Effects of Bepridil on Two Types of Silent Myocardial Ischemic Episodes

考 案

(1) SMIの発症機序について

SMIの発症機序を調べるには確実に心筋虚血が生じた状態で検討する必要がある。その意味で本研究で我々はPTCA施行時と運動負荷時に検討することにした。これらは日常比較的容易に心筋虚血のモデルを臨床例で得られ、またそのモデルとして理想的であるの言うまでもない。まずPTCAを施行した際のβエンドルフィン、ブラジキニンに注目して検討したが、PTCAの終了時には、βエンドルフィンとブラジキニンの変動はPTCA施行前と比べて有意に上昇した。ただし、全例PTCAにより胸痛が発生したのでこのモデルでのSMIの発症機序の検討は十分出来なかった。

PTCA施行時にバルーンのinflation時間を短くし、心電図のSTが変化しているのに胸痛が誘発されない状態で採血すれば良かったが、このような状態は実際のPTCA実施時にはなかなか遭遇せず、またその際、冠動脈の拡張は十分得られない可能性もある。また今回検討し得た症例は少数であること、及び採血の条件がカテーテルを介

しているのでカテーテルによるアーチファクト、採血場所が冠静脈洞内でないことや PTCA 施行時に使用されている諸薬剤の影響なども考慮し再検討する必要がある。

つぎに運動負荷試験の前後での検討では、疼痛はあくまでも個人的な自覚症状であるので、出来るだけ採血条件を一定にして行った。すなわち午前10時から11時に運動負荷試験を実施し、疼痛閾値も全例運動実施前に調べ、また Holter 心電図は48時間記録することとし、運動負荷試験の前後で調べることにした。その結果 Group I の運動により胸痛を生じなかった群の β エンドルフィン値は運動後に他の2群に比べて有意に高値であった。このことは β エンドルフィンが疼痛発現と関係があることを示唆していると言える。 β エンドルフィンとは主として下垂体前葉で産生され血中に分泌される。またエンドルフィンとは運動によって増加することが知られている¹⁰⁾、このほかに ACTH, beta-LPH と平行するとされ、中枢神経、交感神経節、副腎髄質、消化管、胎盤などに免疫活性が存在し、これらの組織の異常をきたす Cushing 症候群、Nelson 症候群、Addison 氏病、慢性アルコール中毒、妊娠末期などに上昇すると言われている¹¹⁾。本研究で上昇したのは Group I が他の2群に比べて交感神経の異常状態がより顕著であったことが言えるかも知れない。いずれにしても同時に記録した Holter 心電図を用いて心拍数変動を検討し交感神経活動を調べるとより明らかになると思われる。他方ブラジキニンの値は安静時においてすでに Group II が他の2群より高値であった。ブラジキニンはセロトニンと同様に協力的な発痛物質であり血管拡張作用や毛細管透過性の亢進作用を有する内因性活性物質と言われている¹²⁾。またブラジキニンは phospholipase A₂ を活性化作用を有しているのでその化学反応により TXB₂, prostacyclin が産生される¹³⁾。我々のこれまでの研究でも^{14,15)} このことを確認しているが、いずれも運動時に末梢静脈か動脈で採血したデータであり、肺でその活性化が失われるので運動による差が出なかったのかも知れない。いずれにしても安静時より高値であったので今後そのメカニズムを究明する必要がある。

(2) SMI に及ぼす diltiazem と bepridil の検討

欧米においては SMI に及ぼす抗狭心薬の効果は報告されているが^{16,17)}、わが国においてはまとまった報告は少ない。我々が本研究においてカルシウム拮抗薬のうち通常のカルシウム拮抗薬である diltiazem と、新しいタイプの徐放型のカルシウム拮抗薬である bepridil について検討した。このことは最近徐放薬が用いられる頻度が増加しつつあること、前者の徐放錠が本試験実施時に入手困難であったことなどによる。その結果 diltiazem では有意な SMI の抑制効果が認められなかった。しかし、Cherchia ら⁹⁾ に準じて心拍数の上昇する群と非上昇群とを詳細に検討すると心拍数の増加と関係する Group A 群の SMI の出現頻度を有意に抑制した。また心拍数の増加に関係しない Group B では SMI の出現頻度を有意に抑制しなかったが、bepridil では SMI の出現頻度を有意に減少した。このことは SMI の発症と心拍数と関係があることが示唆され、抗狭心薬の Holter 心電図を用いた検討にはこの点を十分考慮する必要がある¹⁹⁾。同様な事実は metoprolol と nifedipine を比較した Ardissino らの報告と類似している¹⁸⁾。すなわち bepridil は血管拡張作用に伴う反射性の心拍数の上昇がそれ程強くなく洞結節に対する抑制作用が強い薬剤であることによると思われる。また本剤は心筋の活動電位の持続時間をも延長するほかに Na, K チャンネルにも影響を及ぼす作用があるとされる²⁰⁾ ので抗不整脈作用が diltiazem と比べてより強いことなどによるかも知れない。いずれにしても血管拡張作用が強く低血圧を起こし反射性の頻脈を来すような抗狭心薬は SMI の治療のさい十分注意しなければならない。

結 語

以上より β エンドルフィン、ブラジキニンは SMI の発症にかかわっている可能性があることが示唆された。また SMI の治療には心拍数を抑制する抗狭心薬の方が SMI の出現頻度を減少させることが示唆された。

文 献

- 1) Kimura, E., Hashimoto, K., Furukawa, S., et al.: Changes in bradykinin level in coronary sinus blood after the experimental occlusion of a cor-

- onary artery. *Am. Heart J.* **85**:635-647, 1973.
- 2) Hashimoto, K., Hanamoto, H., Honda, Y., et al.: Changes in components of kinin system and hemodynamics in acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* **95**:619-625, 1978.
 - 3) Heller, G. V., Garber, E., Connolly, M. J., et al.: Plasma beta-endorphin levels in silent myocardial ischemia by exercise. *Am. J. Cardiol.* **59**:735-739, 1987.
 - 4) Sheps, D. S., Adams, K. F., Hinderliter, A., et al.: Endorphins are related to pain perception in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* **59**:523-527, 1987.
 - 5) Falcone, C., Specchia, G., Rondanelli, R., et al.: Correlation between beta-endorphin plasma levels and anginal symptoms on patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **11**:719-723, 1988.
 - 6) Bruce, R. A., MoDonough, J. R.: Stress testing in screening for cardiovascular disease. *Bull. N. Y. Acad. Med.* **45**:1288-1305, 1980.
 - 7) Droste, C., Greenlee, M. W., Roskamm, H.: A defective angina pectoris pain warning system: Experimental findings of ischemic and electrical pain test. *Pain* **26**:199-209, 1986.
 - 8) Cohn, P. F.: Silent myocardial ischemia: Classification, prevalence and prognosis. *Am. J. Cardiol.* **79(Suppl)**:2-6, 1985.
 - 9) Cherchia, S., Glazier, J. J., Gerosa, S. A.: A single-blind, placebo-controlled study of effects of atenolol of transient ischemia in "mixed" angina. *Am. J. Cardiol.* **60**:36 A-40A, 1987.
 - 10) Fraioli, F., Moretti, D., Pauucci, E., et al.: Physical exercise stimulates marked concomitant release of β -endorphin and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in peripheral blood in man. *Experientia* **36**:987-989, 1980.
 - 11) 加藤 謙: β -エンドルフィン, *日本臨床*, **47**:1047-1051, 1989.
 - 12) Needleman, P., Key, S. L., Denny, S. E. et al.: Mechanism and modification of bradykinin-induced coronary vasodilation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **72**:2060-2063, 1975.
 - 13) Staszewska-Barczak, J., Ferreira, S. H., Vane, J. R.: An excitatory nociceptive cardiac reflex elicited by bradykinin and potentiated by prostaglandins and myocardial ischemia. *Cardiovasc. Res.* **10**:314-317, 1976.
 - 14) Kurita, A., Takase, B., Uehata, A., et al.: The role of prostacyclin during exercise in patients with chronic stable angina pectoris. *Jpn. Heart J.* **29**:401-413, 1988.
 - 15) 菅原博子: 運動負荷時の血管作動性物質の変化の変化と心筋代謝—虚血性心疾患例における検討—。脈管学, **29**:221-226, 1989.
 - 16) Kurita, A., Takase, B., Uehata, A., et al.: Differences in plasma endorphin and bradykinin levels between patients with painless or with painful myocardial ischemia. *Am. Heart J.* **123**:304-309, 1992.
 - 17) Ardissino, D., Savonitto, S., Egstrup, K., et al.: Transient myocardial ischemia during daily life in rest and exertional angina pectoris and comparison of effectiveness of metoprolol versus nifedipine. *Am. J. Cardiol.* **67**:946-952, 1981.
 - 18) Theroux, P., Baird, M., Juneau, M., et al.: Effect of diltiazem on symptomatic and asymptomatic episodes of ST segment depression occurring during daily life and during exercise. *Circulation* **84**:15-22, 1991.
 - 19) Takase, B., Kurita, A., Uehata, A., et al.: Effect of diltiazem on silent ischemic episodes, plasma bradykinin and prostaglandin metabolism. *Int. J. Cardiol.* **37**:177-188, 1992.
 - 20) 沖重 薫, 鈴木文夫, 原田智雄, ら: Bepridil 静注のヒト刺激伝導系に対する作用に関する電気生理的研究. *心電図*, **8**:61-69, 1988.