

スタニング

楠岡英雄*, 橋本克次*, 松田伸一*

1. はじめに

スタニング (stunning) とは、虚血後の再灌流時に、心筋の収縮機能を一過性に低下させることであり、このような状態にある心筋がスタン心筋 (stunned myocardium) である [1]。その特徴は、心筋は再灌流されており残存虚血がないこと、虚血がなくさらに非可逆的な形態変化が認められないにもかかわらず収縮不全があること、しかも、この収縮不全は一過性で数時間から数日を経て再び回復すること、である。

スタニングは、動物実験での検討から提起された概念である。1970年代後半にいたり、短時間の虚血後再灌流した心筋では、虚血や壊死がないにもかかわらず収縮機能の低下が認められることが報告されだした [2]。それまでは、収縮性の低下があるときには、虚血状態にあるか、あるいは、梗塞巣の混在により機能している心筋のユニット数の減少があると考えられていた。これに対し、スタニングという概念は、正常な灌流状態において心筋ユニットの発生張力が一過性に低下している状態が存在し得ることを指摘した点で重要視されるようになり、スタニングとわざわざ命名されるにいたった [1]。

その後、PTCR・PTCAの発達に伴い急性心筋梗塞の急性期に血行再建に成功する症例が増加するにつれ、臨床的にもスタニングが存在することが認識されてきた。臨床的にもスタニングがもたらされる病態としては、再灌流療法に成功した急性心筋梗塞、心筋梗塞を免れた不安定狭心症、異型

狭心症の重症発作、PTCA、開心術や移植心などが報告されている [3]。心筋が一過性の強い虚血にさらされたと考えられる後に、心エコーや左室造影にて左心室の壁運動の低下を認められ、その後、数日から数週間を経て低下していた壁運動が回復する場合などは臨床的スタニングに該当すると考えられる。しかし、心筋細胞の壊死がまったくないこと、残存する虚血がないことなどの証明は臨床的にむずかしく、本来のスタン心筋の概念にあてはまる病態の把握はしばしば困難である。

2. スタン心筋の実験モデル

スタン心筋を作製する実験的方法としては、大きく分けて2つある。第1は、in situ心を用いる方法である。開胸した動物の冠動脈を一時的に閉塞して、虚血再灌流を行い、スタン心筋を作成する方法である [2]。このモデルはやや複雑であるが、in vivo, in situモデルであるため、臨床的病像により近いというメリットがある [4]。これに対し、第2の方法は、摘出灌流心を用いた方法である。実験動物から心臓を摘出し、酸素化された電解質液で心臓を灌流する方法である。さらには、大動脈から逆行性に灌流する Langendorff法と、左房より順行性に灌流する working heart法に分けられる。いずれの方法においても、灌流をある一定時間停止させて虚血とし、その後再灌流すると、スタン心筋の概念にあてはまるモデルを作成することが可能である。このモデルは単純であるが、条件設定が容易であり、細胞内イオン濃度や代謝の測定も可能なため、スタン心筋の病態解明に大きく貢献している。

*大阪大学医学部バイオメディカル教育研究センター・トレーサ情報解析

3. スタン心筋における収縮性低下の機序

スタン心筋では、通常の組織学的検索や生化学的分析ではまったく正常と変わりがない。このことが、スタン心筋の収縮機能不全の機序の解明をかえって困難にしている[5]。しかし最近、スタン心筋の病態生理が解明されつつあり、そのいくつか紹介する。

(1) スタン心筋の興奮収縮連関

スタン心筋の張力発生低下の説明として、心筋の興奮収縮連関から考えて、二つの機序が提唱されている。収縮の引金となるカルシウム・イオン(Ca^{2+})の減少[6]と、収縮機構の Ca^{2+} に対する反応性の減少[7]である。収縮機構の Ca^{2+} に対する反応性の低下は、さらに Ca^{2+} に対する感受性の低下と、最大 Ca^{2+} 活性化張力の低下の二つに分けることができる。いずれの場合にも、心筋の発生張力は低下する(図1)。一方、スタン心筋は、カテコラミン刺激などに対し、正常と同様、陽性変力反応を示すが[8,9]、いずれの場合もこの現象を説明できる。

(2) スタン心筋の Ca^{2+} transients

近年、種々の Ca^{2+} 指示薬が開発され、細胞内 Ca^{2+} 濃度を測定することが可能となった。この方法がスタン心筋に応用され、スタン心筋では、収縮性の低下とは逆に、 Ca^{2+} transientsの振幅は不変ないし大きくなっていることが示されている[10]。このことより、スタン心筋における収縮性の低下は、少なくとも利用可能な Ca^{2+} の減少が原因ではないと考えられている。

虚血再灌流を繰り返した心筋における Na^+/K^+ -ATPase活性は低下していないが、細胞膜の Ca^{2+} -ATPase活性は低下していると報告されており[11]、これは細胞内 Ca^{2+} 濃度をむしろ高くする方向に働くと考えられる。その他、再灌流心筋では細胞内 Na^+ 濃度の上昇に伴い、 Ca^{2+} の細胞内への取り込み量が増加している[12]。再灌流直後のスタン心筋では、細胞内 Ca^{2+} 量は、むしろ増加しているという考え方が一般的である。

細胞内 Ca^{2+} 濃度を変える他の因子に、筋小胞体(SR)による Ca^{2+} 制御がある。心筋細胞は、SRからの Ca^{2+} 放出により収縮し、SRの Ca^{2+} 再取り込みにより弛緩する。このいずれが変化しても、 Ca^{2+} transientsは影響される。スタン心

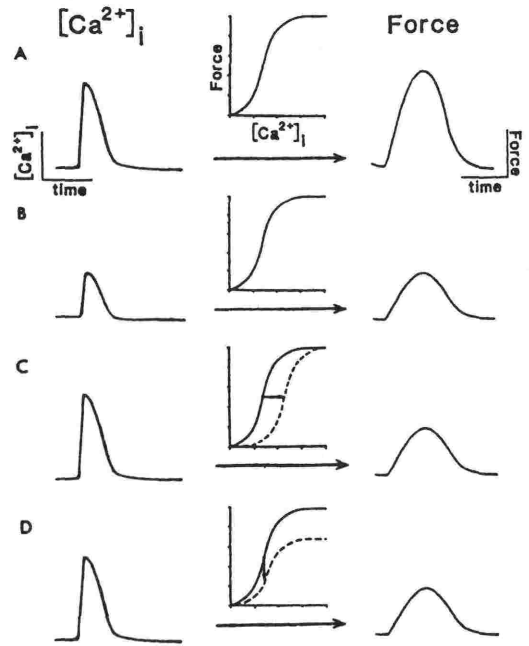


図1 心筋の張力発生に関する因子とその異常

Calcium transient (左)、心筋線維のカルシウム-張力関係(中)、張力発生(右)の関係を模式的に示す。Calcium transientは心周期における細胞内 Ca^{2+} 濃度の変化であり、Ca-張力関係の右端の点は、細胞内 Ca^{2+} 濃度が飽和したときの最大の発生張力、すなわち、最大 Ca^{2+} 活性化張力を、途中の Ca^{2+} 濃度におけるCa-張力関係は収縮蛋白の Ca^{2+} 感受性を与える。対照(A)に比し、Calcium transientの振幅の減少(B)、心筋線維の Ca^{2+} 感受性の低下(C)、最大 Ca^{2+} 活性化張力の低下(D)のいずれもが発生張力の低下をもたらす。

筋におけるSRからの Ca^{2+} 放出については、低下[13]と、増加[14]の両報告があり、一致をみえない。これに対し、SRの Ca^{2+} 再取り込みについては、低下しているとされる[13,15]。SRの Ca^{2+} 再取り込みの速度は、 Ca^{2+} transientsの下降脚に反映され、収縮弛緩速度として現れる。スタン心筋における拡張能障害は、SRの機能障害を反映している可能性も考えられる。

(3) 筋線維の Ca^{2+} 反応性

先に述べたように、スタン心筋においては、収縮性は低下しているにもかかわらず、 Ca^{2+} transientsは保たれている[10]。このことは、心筋の収縮機構の Ca^{2+} に対する反応性の低下を示唆している。実際、スタン心筋において、 Ca^{2+} -張力関係を考えた場合、両者の関係は高Ca側へシ

フトし、筋線維の Ca^{2+} 感受性が低下していることを示す [10] と同時に、最大 Ca^{2+} 活性化張力が低下していることが知られている [16].

筋線維の Ca^{2+} 感受性を低下させる機序としてまず考えられるものは、細胞内 pH と無機磷酸であるが、いずれも再灌流30秒以内に正常化するとされており [17], 持続する収縮性の低下因子としては考えにくい. 現在、他の因子として、細胞内マグネシウム・イオン (Mg^{2+}) の関与が考えられている. 細胞内 Mg^{2+} は、虚血中に上昇し、再灌流後も最低20分以上高値をとるとされている [18]. 一方、 Mg^{2+} は、 Ca^{2+} 一張力関係を高 Ca 側へシフトさせることが明らかにされている [19]. このことより、スタンニングにおける筋線維の Ca^{2+} 反応性の低下の一因として、 Mg^{2+} の上昇が有力視されている. しかし、細胞内 Mg^{2+} の上昇は Ca^{2+} 感受性の低下を説明するが、最大 Ca^{2+} 活性化張力の低下を説明することはできない. 最大 Ca^{2+} 活性化張力の低下の原因としては、再灌流直後のカルシウム・オーバーロードの関与が示唆されている [16].

4. スタニングの機序

スタニングの発生機序としては、これまで、表 1 に示すようなものが考えられてきた. 最近では、これらの内、虚血・再灌流に伴い発生する細胞内カルシウム・オーバーロードと、同じく再灌流時に発生するフリーラジカルが注目されている.

表 1 Stunned Myocardium の発症機序

- | |
|---------------------|
| 1. 心筋内 ATP の減少 |
| 2. 微小循環の異常 |
| 3. フリーラジカル |
| 4. 機能的交感神経遮断 |
| 5. カルシウム・ホメオスタシスの異常 |

(1) カルシウム・オーバーロード仮説

細胞内 Ca^{2+} 濃度は、虚血中に上昇し、再灌流後もしばらくの間、高値を持続することが知られている. カルシウム濃度を低くした灌流液での再灌流や pH の低い灌流液での再灌流は、機能回復をよくすることも知られている [16, 20]. また、再灌流時の心筋細胞への Ca^{2+} 取込みと収縮機能回復の程度は負の相関関係を示すという報告もあ

る [17]. 一方、頻拍後にみられるカルシウム・オーバーロードによっても、虚血はないにもかかわらず、スタニングと同様の収縮機能低下がもたらされる [21]. このように、再灌流時の Ca^{2+} の細胞内流入を防止することでスタニングは軽減され、逆に、虚血がなくともカルシウム・オーバーロードによってスタニングを模擬できることが知られている.

このように一過性の細胞内 Ca^{2+} の上昇は、心筋細胞に何らかの障害をもたらすと考えられる. カルシウム・オーバーロードによる細胞機能の障害の機序としては、現在、蛋白磷酸化酵素の活性化 [22, 23] による収縮蛋白の Ca^{2+} 親和性の修飾、カルシウム依存性の蛋白分解酵素の活性化 [24] などが考えられている. 特に、後者については、スタニングにより収縮蛋白の一部が脱落すること、この脱落が蛋白分解酵素阻害薬の前投与により軽減できることが報告されている [24].

(2) フリーラジカル仮説

フリーラジカルは、再灌流時に生成され、SOD などのフリーラジカル消去剤にはスタニングの防止効果が認められる. また、フリーラジカルの投与は収縮機能の障害をもたらす. これらの結果は、カルシウム・オーバーロードと同様、フリーラジカルの再灌流時の生成が、スタニングの機序の一つであることを示唆する [25].

しかし、フリーラジカル仮説とカルシウム・オーバーロード仮説とは、相いれないものでは決していないことに注意する必要がある. フリーラジカルには、解糖系の阻害作用がある. 心筋細胞において解糖系を阻害すると、カルシウム・ホメオスタシスが維持できなくなり、カルシウム・オーバーロードがもたらされることが示唆されている. このようにして、フリーラジカルはカルシウム・オーバーロードをもたらす、心筋機能を障害すると考えられる [26]. 一方、カルシウム・オーバーロード自体もフリーラジカルの産生をもたらすことが知られており、両者間には密接なつながりがあるものと考えられている.

5. おわりに

スタンニングの細胞レベルでの病態生理とスタニングの機序について、最近の知見を概説した. スタニングの機序をカルシウム・オーバーロード仮

説から模式的に示すと、図2のようになるであろう。スタニングは実験的研究から生まれた概念であるが、その後の臨床医学の発展により、臨床的にも重要な概念となりつつある。とくに、スタニングの防止法の開発は、急性心筋梗塞の再灌流療法の発展のためにも大切である。今後、臨床的に適用可能な、スタニング防止法の開発が期待される。

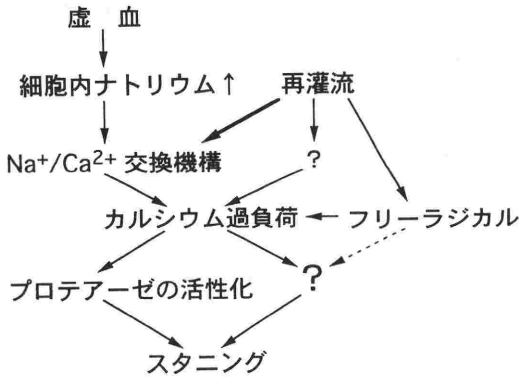


図2 スタニング発生の機序

文 献

- 1) Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; **66** : 1146-49.
- 2) Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, et al. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dog. *J Clin Invest* 1975; **56** : 978-85.
- 3) 楠岡英雄. Stunned myocardium の病態. *現代医療* 1992; **24** : 2575-80.
- 4) Jennings RB, Reimer KA. Factors involved in salvaging ischemic myocardium: Effects of reperfusion of arterial blood. *Circulation* 1983; **68** : I-25-36.
- 5) Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest* 1985; **76** : 1713-19.
- 6) Opie LH. Reperfusion injury and its pharmacological modification. *Circulation* 1989; **80** : 1049-62.
- 7) Marban E. Myocardial stunning and hibernation. The physiology behind the Colloquialisms. *Circulation* 1991; **83** : 681-88.
- 8) Becker LC, Levine JH, DiPaula AF, et al. Reversal of dysfunction in postischemic stunned myocardium by epinephrine and postextrasystolic potentiation. *J Am Coll Cardiol* 1986; **7** : 580-89.
- 9) Ito BR, Tate H, Kobayashi M, et al. Reversibly injured, postischemic canine myocardium retains normal contractile reserve. *Circ Res* 1987; **61** : 834-46.
- 10) Kusuoka H, Koretsune Y, Chacko VP, et al. Excitation-

contraction coupling in postischemic myocardium: does failure of activator Ca^{2+} transients underlie "stunning"? *Circ Res* 1990; **66** : 1268-76.

- 11) Chemnitz JM, Sasaki Y, Burger W, et al. The effect of ischemia and reperfusion on sarcolemmal function in reperfused canine hearts. *J Mol Cell Cardiol* 1985; **17** : 1139-50.
- 12) Tani M, Neely JR. Role of intracellular Na^+ in Ca^{2+} overload and depressed recovery of ventricular function of reperfused ischemic rat hearts. Possible involvement of $H^+ - Na^+$ and $Na^+ - Ca^{2+}$ exchange. *Circ Res*. 1989; **65** : 1045-56.
- 13) Limbruno U, Zucchi R, Ronca- Testoni S, et al. Sarco-plasmic reticulum function in the "stunned" myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1989; **21** : 1063-72.
- 14) Krause SM. Myocardial stunning open the Ca^{2+} release channel in cardiac sarcoplasmic reticulum. *circulation* 1989; **80** : II-601 (Abstr.).
- 15) Krause SM, Rozanski D. Effects of an increase in intracellular free $[Mg^{2+}]$ after myocardial stunning on sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} transport. *Circ Res* 1991; **84** : 1378-83.
- 16) Kusuoka H, Porterfield JK, Weisman HF, et al. Pathophysiology and pathogenesis of stunned myocardium: depressed Ca^{2+} activation of contraction as a consequence of reperfusion-induced cellular calcium overload in ferret hearts. *J Clin Invest* 1987; **79** : 950-61.
- 17) Allen DG, Orchard CH. Myocardial contractile function during ischemia and hypoxia. *Circ Res* 1987; **60** : 153-68.
- 18) Murphy E, Steenbergen C, Levy LA, et al. Cytosolic free magnesium levels in ischemic rat heart. *J Biol Chem* 1989; **264** : 5622-27.
- 19) Fabiato A, Fabiato F. Effects of magnesium on contractile activation of skinned cardiac cells. *J Physiol (Lond)* 1975; **249** : 497-517.
- 20) Kitakaze M, Weisfeldt ML, Marban E. Acidosis during early reperfusion prevents myocardial stunning in perfused hearts. *J Clin Invest* 1988; **82** : 920-27.
- 21) Koretsune Y, Marban E. Cell calcium in the pathophysiology of ventricular fibrillation and in the pathogenesis of post-arrhythmic contractile dysfunction. *Circulation* 1989; **80** : 369-79.
- 22) Hochachka PW. Defence strategies against hypoxia and hypothermia. *Science* 1986; **231** : 234-41.
- 23) Marban E, Koretsune Y, Corretti MC, et al. Calcium and its role in myocardial cell injury during ischemia and reperfusion. *Circulation* 1989; **80** : IV-17-22.
- 24) Matsumura Y, Kusuoka H, Inoue M, et al. Protective effect of the protease inhibitor leupeptin against myocardial stunning. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; **22** : 135-142.
- 25) Bolli R. Oxygen-derived free radicals and postischemic myocardial dysfunction ("stunned myocardium"). *J Am coll Cardiol* 1988; **12** : 239-49.
- 26) Corretti MC, Koretsune Y, Kusuoka H, et al. Glycolytic inhibition and calcium overload as consequences of exogenously generated free radicals in rabbit hearts. *J Clin Invest* 1991; **88** : 1014-25.