

## 急性心筋梗塞における発症時間と治療

藤田正俊\*

## はじめに

急性心筋梗塞, 突然死, 脳梗塞, 心筋虚血の発症時刻に午前中にピークを有する日内変動が存在することが注目されてきた<sup>1)</sup>. 本稿では, 血管トーンスの日内変動, 急性心筋梗塞の発症時刻の日内変動, 急性心筋梗塞に対する冠動脈内血栓溶解療法成功率の日内変動に関して自験例を中心に概説する.

## 血管トーンスの日内変動

心筋虚血が午前中に生じ易いとの報告<sup>2)</sup>から, 我々は午前中の冠血管トーンスは午後と比較して亢進しているとの仮説をたてた. 血管トーンス, すなわち冠血管抵抗が上昇していれば, 同じ冠灌流圧下では冠血流量が低下する. 心筋酸素消費量が同じであれば, この冠血流量の低下は冠動静脈間酸素含量較差を大きくすることにより代償される. このような仮説のもとに, 左回旋枝起始部にカフ型の Doppler 血流速計を装着した意識のあるイヌを用いて, 安静時の冠血流量を午前 8~9 時と午後 4~5 時に測定した<sup>3)</sup>. 図 1 に示したように, 心筋酸素消費量の各指標すなわち心拍数, 左室収縮および拡張期末圧, 左室最大 (+) dp/dt, 超音波ディメンジョンゲージによる局所収縮率, 局所一回仕事量がすべて同じ条件下で午後の冠血流量は午前の冠血流量より平均 12.8% だけ大きかった. この傾向はほとんどすべてのイヌで認められた. 以上から, 正常意識下のイヌにおいては, 午前中の血管トーンスは午後と比較して亢進しているという事実が判明した. 安定労作性狭心症患者においても午前中に血管トーンスが亢進してい

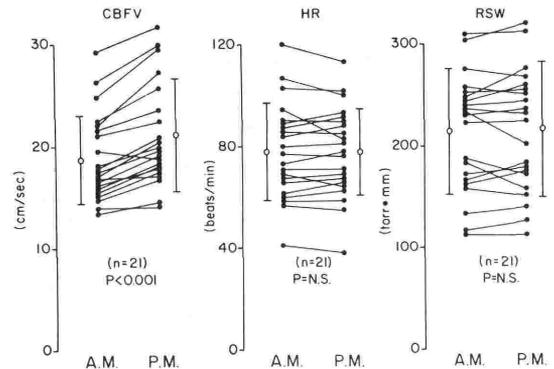


図 1 平均冠血流速(CBFV), 心拍数(HR), 局所心筋一回仕事量(RSW)の日内変動. 平均±標準偏差.

ることは, Quyyumi らによって実証された<sup>4)</sup>. 彼らは同程度の心筋虚血発現時 (0.1 mV ST 低下) すなわち冠抵抗血管が十分開大した時の冠血流量をダブルプロダクトで推測し, 午前中の値が午後と比較して平均 8% だけ小さいことを報告した. このように午前中に心筋虚血が生じ易いのは心拍数, 血圧等の日内変動だけでなく, 血管トーンスの日内変動にも依存していることが示された.

## 急性心筋梗塞の発症時刻の日内変動

急性心筋梗塞の発症頻度に, 午前中に多い日内変動が存在することは多くの報告の一致するところである<sup>1)</sup>. その機序としては, 午前中には血圧, 心拍数が高くなり血管トーンスが亢進しているので, 粥腫に対する機械的負荷が大きくなり破裂し易い. 更に午前中には血液の粘性, 血小板凝集能が高まり, 線溶能が低下しているため粥腫の崩壊に引き続いて血栓が形成され易い状態となっている<sup>1)</sup>. 著者らの 336 例の検討でも午前中 (午前 6 時~正午) に発症した症例は 117 例 (35%) と偏

\*京都大学医療技術短期大学部

りが認められた。注目すべきことに、糖尿病患者、特に未治療の患者では発症時刻の日内変動が消失していた<sup>5)</sup>。合併症を有する糖尿病患者では、自律神経障害のため血圧、心拍数の日内変動が消失することに、その原因を求めることができるかも知れない。また、糖尿病患者の粥腫は不安定でこわれ易いため、小さな機械的負荷によってこわれるので、一日中いつでも梗塞が生じる可能性があるとも考える。このように午前中に発症時刻が偏ることを考慮して、治療計画（梗塞の予防）をたてるべきである。

### 急性心筋梗塞に対する冠動脈内血栓溶解療法成功率の日内変動

冠動脈内血栓溶解療法による梗塞責任冠動脈の再疎通成功率は、血栓溶解薬の種類、用量、発症から投与までの時間によって大きく左右される。また、著者らは梗塞責任動脈の発症前器質的狭窄度が強いほど、すなわち梗塞責任冠動脈へ向かっての側副血行循環が発達している患者では冠閉塞部位での血栓の関与が小さくなるため、再疎通成功率が低くなることを報告した<sup>6)</sup>。一方、午前中には tissue plasminogen activator 活性が低下し、plasminogen activator inhibitor (PAI) 活性が上昇して線溶能が低下している<sup>1)</sup>。この事実から、午前中に発症した急性心筋梗塞の血栓は、血栓溶解薬が高い PAI 活性により速やかに不活化されるため、十分溶解されないのではとの仮説をたてた<sup>7)</sup>。発症6時間以内に、ウロキナーゼ96万単位投与による冠動脈内血栓溶解療法を受けた初回急性心筋梗塞患者60例の結果を図2に示す。午前6時から正午までに発症した患者数は、24例(40%)と他の時間帯より多かった。残存狭窄度が90%以下(TIMI分類3度の灌流程度)を再疎通成功とすると、午前中では8/24(33%)と他の時間帯の24/36(67%)より有意に成功率が低かった。以上より、午前中の発症例は血栓溶解薬を十分量用いて治療すること、primary PTCA(経皮経管的冠動脈形成術)の選択も考慮することなどが示唆された。

### 結 語

心筋虚血発作、急性心筋梗塞の発生頻度には起

床直後から午前中にピークを有する日内変動が存在する。さらに午前中には、急性心筋梗塞に対する冠動脈血栓溶解療法の成功率が低い。したがって、このような時間帯に有効な薬物の血中濃度を十分高くする時間生物学的治療方針(chronobiological therapeutic approach)が、内科的治療の原則となる。

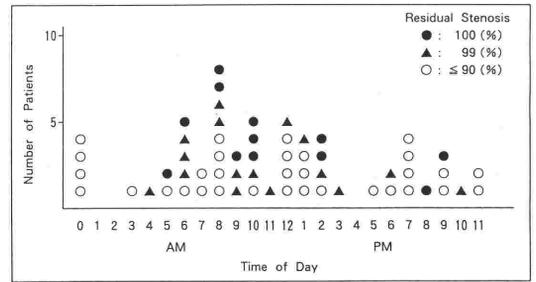


図2 急性心筋梗塞発症の日内変動と冠動脈内血栓溶解療法の結果。梗塞責任冠動脈の残存狭窄度は3種類の符号で示されている。

### 文 献

- 1) Muller JE, Tofler GH, Stone PH: Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 79:733-743, 1989
- 2) Rocco MB, Barry J, Campbell S, et al: Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 75:395-400, 1987
- 3) Fujita M, Franklin D: Diurnal changes in coronary blood flow in dogs. *Circulation* 76:488-491, 1987
- 4) Quyyumi AA, Panza JA, Diodati JG, et al: Circadian variation in ischemic threshold: a mechanism underlying the circadian variation in ischemic events. *Circulation* 86:22-28, 1992
- 5) Tanaka T, Fujita M, Tamaki S, et al: Modification of the circadian variation of onset of acute myocardial infarction by diabetes mellitus. *Coronary Artery Dis* (in press)
- 6) Araie E, Fujita M, Ohno A, et al: Relationship between the preexistent coronary collateral circulation and successful intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 123:1452-1455, 1992
- 7) Fujita M, Araie E, Yamanishi K, et al: Circadian variation in the success rate of intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 71:1369-1371, 1993