

第6回 循環器セラピューティック・フォーラム

仮死心筋をめぐる2, 3の話題

三浦 博*

はじめに

近年、基礎的な研究成果をふまえて、急性心筋梗塞や不安定狭心症の極期に血栓溶解療法、経皮的冠動脈形成術などの冠血行再開をねらった再灌流療法が積極的に施行されるようになった。それとともに、発症早期に血行が再開された症例のうち、数週以上の経過をたどりながら心筋収縮能の回復を示す例のあることが分かってきた。この可逆性に遷延性収縮能低下を示す病態は仮死心筋(stunned myocardium: SM)として、今日では基礎のみならず臨床においても広く注目されている。本稿ではこの仮死心筋を中心に概説する。

仮死心筋の概念

通常不可逆的な心筋細胞障害をきたさないとされる比較的短時間の虚血後であっても、冠血流の再開により心筋の収縮機能は直ちに虚血前のレベルに復することができず、回復に数時間ないし数週間を要する。BraunwaldとKloner¹⁾は、この可逆性の遷延性心筋機能低下の状態にある心筋を仮死心筋と概念づけた。仮死心筋の程度と回復に要する時間の長さは虚血の強さと虚血時間の長さに規定され、実験的には5分間の完全冠閉塞時では最長約60分、15分虚血では6時間以上とされ、報告によっては、1週間以上を要する。また彼らは、同時に壊死心筋の混在する虚血域の可逆性障害に留まる心筋の機能が回復する部分的な仮死状態にある場合も含めており、比較的長い虚血後でも、

再灌流心筋の遷延性心機能低下状態として取り扱っている。

心筋に虚血侵襲が加わると、当初可逆性細胞障害の範疇にあった心筋は約18分で虚血域中心部の心内膜側に不可逆性細胞障害を生じはじめ、以後虚血時間の延長とともに主に心外膜側に向かってwave-front的に広がっていく。したがって、18分以上続く虚血後に再灌流された場合には、細胞死に陥った心筋細胞が次第に混在しはじめる。なお、いわゆるlateral border zoneはあっても、健常域よりの酸素拡散に依存した1~2mmのごく狭い範囲で、側方への拡大波及はないと考えられる。しかし、再灌流後の慢性期にみる壁運動の改善には残存心筋の機能回復のみならず代償肥大、さらには壊死心筋の癒痕収縮や線維化などのいわゆる心室再構築(ventricular remodeling)²⁾も与ることになる。つまり、急性期にみる様々な程度の仮死心筋状態に心室再構築の機序が加わるため、臨床的に評価するのは必ずしも容易ではない。

このようなBraunwaldらによる仮死心筋における定義の曖昧さが、以後の研究者や臨床家の間に様々な論議や混乱を生むこととなった。この点を明確にするために、著者ら³⁾は完全に可逆性心筋障害にあるものを狭義の、不可逆性心筋障害の混在するものを広義の仮死心筋と区別することを提唱している。ただし、現在のところ臨床的に両者を区別することは難しいため、生命予後をふまえて壊死巣や癒痕巣が混在する広義の仮死心筋が用いられる傾向にある。

Bolli⁴⁾によると、広義の仮死心筋は発生転機から次のようにされる。

*秋田大学医学部第二内科

- 1) 1回の可逆性心筋虚血後にみられる
- 2) 複数回の可逆性心筋虚血後にみられる
- 3) 1回の部分的に不可逆性的心筋虚血後にみられる
- 4) 摘出心の global ischemia 後にみられる
- 5) cardioplegia による心停止後にみられる
- 6) 運動誘発性心筋虚血 (いわゆる2次性虚血に相当) 後にみられる

現在、臨床的にはその鑑別が必ずしも容易ではない仮死心筋の広義と狭義の区別や、心室再構築との鑑別を明確にすることが求められる。

仮死心筋の病態

仮死心筋とは心室壁運動機能低下にみられる力学的な特性を表現する概念としてはじまった mechanical stunning と称すべき病態である。その基盤には代謝面の変化を含め様々な細胞機能の変化や障害が想定される。虚血侵襲にさらされた心筋において、電顕などにとらえられる心筋細胞の超微細形態における最初の変化はグリコーゲン顆粒の減少～消失である。これは、虚血が始まるとともに嫌氣的解糖系が作動し、内因性グルコースの供給源である貯蔵グリコーゲンの利用度亢進によると考えられる。最近では、臨床においても Positron Emission Tomography などの代謝を検索できる手段の開発により、再灌流心筋でのグルコース取り込み亢進⁵⁾ が分かってきた。この現象は虚血再灌流により心筋の代謝特性に転換を生じた所見である。正常の心筋ではエネルギー代謝の基質としてその多くを脂肪酸に依存するが、虚血のような低酸素状態では好氣的代謝は抑制され、代わって主にグルコースを基質として嫌氣的代謝により組織の生存を図ろうとする。一定時間以上の虚血侵襲を受けた心筋はグリコーゲンの著明な貯蔵低下をみるが、再灌流により間もなく回復する。再灌流後に心筋に取り込まれるグルコースの一部は消費されたグリコーゲン貯蔵の回復に供されるとみられるが、再灌流心筋では脂肪酸代謝の抑制がみられ、グルコースが優先的に利用される。

著者ら⁶⁾ は、糖代謝 modulator のひとつでグルコース摂取を充め好氣的代謝を促進する作用のある dichloroacetate (DCA) を再灌流直後より持続的に投与して、仮死心筋における収縮能低下の明らかな改善をみた。仮死心筋の状態では、収縮能

の低下にかかわらず心筋酸素摂取率は不変～増加⁷⁾ しており、DCAにより収縮能の改善した状態でも心筋酸素消費量の変化しないことは仮死心筋の病態生理を考えるうえできわめて興味深い。これは再灌流心筋の基質指向性はグルコースに偏っているが、同時にその利用制限を示唆する。

虚血性心筋障害の存続性

ごく短時間の虚血侵襲が心筋の収縮能におよぼす影響については様々な基礎的研究がある。例えば5分冠閉塞すると収縮能低下は30分以内とするものから6時間以上とするものまで、報告は多岐にわたる。これらは、用いた動物種、麻酔の有無をふくめ実験方法の違いなどに規定されるため、同等には論じられないが、心筋障害の存続性を示す証左のひとつである。

著者ら⁸⁾ は、このような障害が心筋にどの程度存続するかを明らかにするために、臨床で遭遇しやすい5分冠閉塞と可逆性虚血障害の最長時間に近い15分冠閉塞の二つの虚血侵襲として設定し、麻酔開胸イヌ心で検討した。再灌流後の心筋機能におよぼす影響を虚血域心室壁に挿入した sonocrystal により90分にわたり観察した結果、虚血域の局所心筋機能は15分閉塞では再灌流80分後でも低下し仮死心筋の状態を呈していたが、5分閉塞では90分後には完全に虚血前のそれに復したようにみえ、他の報告とも一致していた。ところが、5分冠閉塞の虚血侵襲の20分前に行った2分冠血流遮断 (trial 1 : T1) 時の局所心筋短縮率 (% systolic shortening : % SS) と再灌流90分後に行った2分冠血流遮断 (trial 2 : T2) 時の % SS を比較したところ、図1のように、対象群では両 trial 間に有意差はみられなかったが、5分間閉塞群では T2 の開始後10～60秒にかけて T1 に比し早期収縮不全の早期進展を認めた。駆出期短縮率でも同様の所見をみている。同時に T1 と T2 について、局所心筋代謝を虚血域に刺入した二酸化炭素分圧および pH センサーにより各々 PCO_2 と pH を測定し、 K^+ センサーにより細胞外 K^+ 濃度を測定した。その結果、細胞外 K^+ 濃度の変動度は T2 は T1 に比し減少 (図2) し、 PCO_2 、pH の代謝率も減少 (図3) しており、metabolic viability の低下、すなわち仮死心筋の代謝面における病態 (metabolic stunning) が観察された。ま

%Systolic Shortening

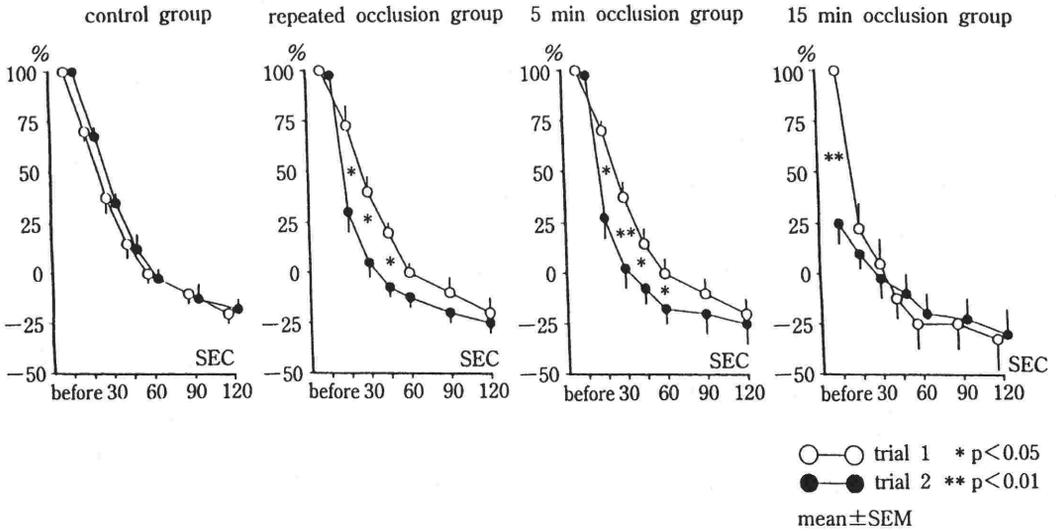


図1 虚血性心筋障害の存続性：収縮能

麻酔イヌ心を次の4群に分け、収縮能として虚血部局所の心筋収縮率(% Systolic Shortening : %SS)を比較検討した。trial 1, trial 2とも2分間冠血流遮断し、両trial時の%SSを比較する手法をとった(本文参照)。

- 1) 対象群：trial 1と灌流110分後のtrial 2の%SS。
- 2) 反復閉塞群(1分閉塞1分灌流を5回反復)：反復閉塞20分前のtrial 1と再灌流86分後のtrial 2の%SS
- 3) 5分閉塞群：閉塞20分前のtrial 1と再灌流90分後のtrial 2の%SS
- 4) 15分閉塞群：閉塞20分前のtrial 1と再灌流80分後のtrial 2の%SS

た、心表面心電図のST偏位量とTQ-shiftの変動度も同様の成績を示し(図4), electrical stunningの状態にあることをみている。著者らは、この潜在性心筋障害(latent myocardial damage)を潜在性仮死心筋(latent myocardial stunning)と称している。5分冠閉塞の虚血侵襲が90分以上にわたりこのような心筋障害を存続させることは、顕在する仮死心筋に先行する重要な病態である。つまり、虚血に対する心筋の応答性が先行する虚血により大きく修飾されることを示している。このように、虚血により心筋に感作を生じたようにみえる心筋状態の全体像を、著者らは ischemia-sensitized myocardiumと概念づけているが、これは ischemic preconditioning (IP)とも関連する。

なお、虚血持続時間がさらに短い1分冠閉塞を1分間隔で5回反復した場合は、図1のように、虚血域局所の%SSはT1に比しT2で有意に悪化したが、ST偏位量および細胞外K⁺濃度、Pco₂,

pHの変化量は両trial間に有意差はなかった(図2, 3, 4)。この力学面と代謝、電気生理面との間の解離は仮死心筋を検討するうえで興味深い現象である。

虚血性心筋障害の累積性

不安定狭心症や異型狭心症で狭心症発作を繰り返すうちに、心電図上に梗塞性Q波の出現をみることも少なくない。このように、短時間の虚血侵襲を受けた心筋が元の状態に完全に復する前に繰り返し虚血にさらされた場合、心筋の対応は如何なるものであろうか。Bolliによる広義の仮死心筋の項目にもあるように、冠閉塞を反復すると心機能は漸次低下する。心筋壊死を生じた報告もある。

著者ら⁹⁾はイヌ心で、実験的に通常の狭心症発作に相当する4分冠閉塞を20分間隔で3回繰り返したところ、虚血域局所の%SSは閉塞前値を100

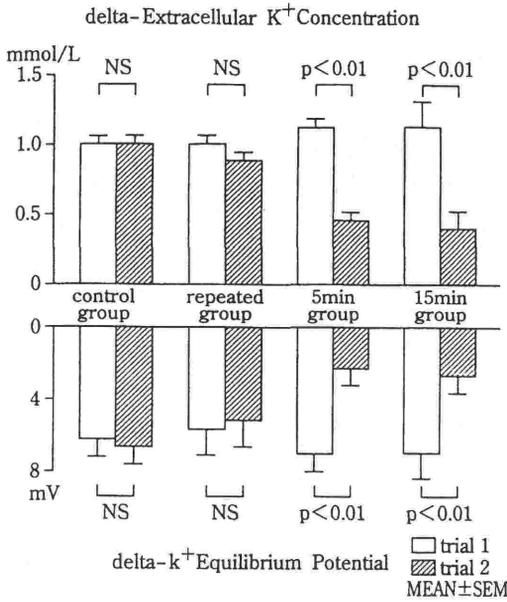


図2 虚血性心筋障害の存続性：細胞外 K⁺ 濃度と K⁺ 平衡電位

図1に示す4群について、各々の trial 1, trial 2 時の細胞外 K⁺ 濃度と K⁺ 平衡電位を比較検討した (本文参照)。

% とすると第1回再灌流20分時69.4±5.7%, 第2回48.6±5.4, 第3回44.4±5.2と冠閉塞反復毎に低下した (p<0.01)。また表1のように、心表面心電図における ST 偏位量や TQ-shift 変動量、および細胞外 K⁺ 濃度, CO₂, pH の変動度も閉塞毎に低下した。これは心筋代謝の最終産物たる CO₂ およびプロトンの産生量を低下させて細胞内の electrical neutrality を維持しようとし、その結果細胞外への K⁺ 平衡電位の変動を低下させることにより、心電図の TQ-shift を減少させて ST 偏位量の低下を生じると考えられる (図5)。つまり、同一の虚血侵襲でも心筋の応答は同一ではないことを示しており、虚血により生じる代謝変動は先行の虚血により抑制される病態で、IP 効果に相当し、結果として虚血障害の軽減が図られる。さらに5分冠閉塞を8回繰り返して、その時の心表面心電図 ST 偏位量および細胞外 K⁺ 濃度, PCO₂, pH の変動度を検討したところ、初回閉塞後の変動がもっとも大きく、2回目閉塞ではその変動幅は小さくなり、3回以降では変動はほとんどみられなくなった。

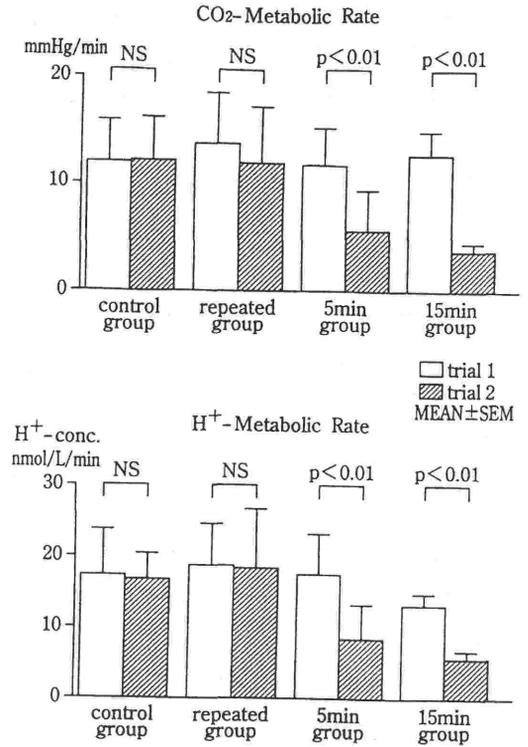


図3 虚血性心筋障害の存続性：PCO₂ と pH

図1に示す4群について、各々の trial 1, trial 2 時の心筋組織 PCO₂ と pH を比較検討した (本文参照)。

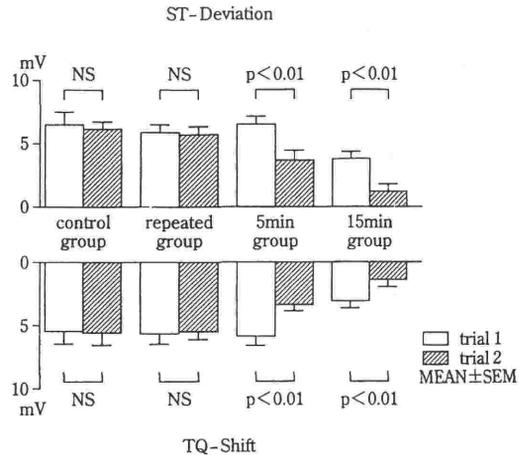


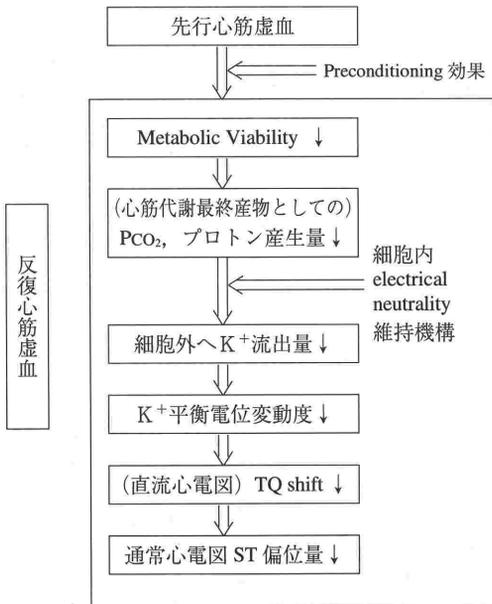
図4 虚血性心筋障害の存続性：ST 偏位と TQ shift

図1に示す4群について、各々の trial 1, trial 2 時の心表面心電図の ST 偏位と TQ shift を比較検討した (本文参照)。

表1 虚血性心筋障害の累積性
4分冠閉塞20分再灌流を3回反復した時の各指標の変動を示す。全指標とも反復毎に変動幅は減少した。

指標	閉塞	第1回閉塞		第2回閉塞		第3回閉塞	
		前	4分	前	4分	前	4分
ST 偏位 (mV)		0	6.5±0.6	0	5.1±0.4	0	3.8±0.5
TQ shift (mV)		0	6.4±0.6	0	5.0±0.5	0	3.8±0.4
細胞外K ⁺ 濃度 (mmol/l)		3.71±0.12	5.52±0.31	3.71±0.2	5.06±0.24	3.70±0.11	4.68±0.23
K ⁺ 平衡電位 (mV)		-87.8±0.9	-77.2±1.6	-87.8±0.8	-79.5±1.3	-87.9±0.8	-81.7±1.4
PCO ₂ (mmHg)		38±2	104±7	37±2	82±4	36±2	68±5
CO ₂ 代謝率 (mmHg/min)			16.5±1.8		11.2±1.0		8.0±1.2
pH (pH unit)		7.30±0.01	6.95±0.04	7.30±0.01	7.02±0.02	7.31±0.01	7.09±0.02
H ⁺ 代謝率 (nmol/l/min)			41.5±2.5		36.5±1.2		32.8±1.2

* : p < 0.05, ** : p < 0.001 (Student's paired t-test)



臨床で狭心症発作を頻繁に繰り返しながらもなかなか心筋梗塞に至らない理由として、このような仕組みのあることが重要である。

仮死心筋の臨床

仮死心筋は心筋の虚血再灌流において観察される現象で、臨床では次のような病態において認められる。

- 1) 急性心筋梗塞後の再灌流療法時
- 2) 経皮的冠動脈形成術後
- 3) 不安定狭心症
- 4) 労作狭心症の狭心症発作時ないし労作時
- 5) 人工心肺からの離脱
- 6) 高度の左室肥大
- 7) 移植心

仮死の程度と持続時間は、先行虚血の程度と持続時間に規定されると同時に、再灌流の様式にも大きく影響される。再灌流開始時の冠動脈狭窄度により gradual reperfusion あるいは abrupt reperfusion となるが、後者に比し前者の方が心筋障害は軽度である。臨床で血栓溶解療法により冠血行再

図5 心筋虚血反復時における虚血域心筋の代謝変動の病態

開を得た場合は冠動脈に狭窄をみるのが普通であるが、これが必ずしも不利にならない点興味深い。このように、症例毎に再灌流様式の異なる臨床においてはきわめて多彩な病像を呈するため、基礎的検討により得られた病態との間には一見相反する現象のみられることもしばしばで、解釈には注意を要する。さらに、広義の仮死心筋を把握するためには、心室再構築との鑑別が重要である。

虚血侵襲に対する心筋の急性期および慢性期の対応の主なものを図6に示す¹⁰⁾。

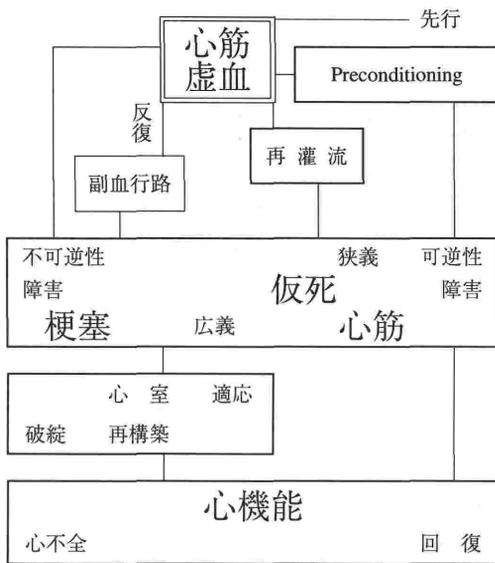


図6 虚血侵襲に対する心筋の急性期および慢性期の対応

おわりに

仮死心筋について、虚血性心筋障害の存続性と累積性を中心に力学面、代謝面、および電気生理面から多面的に概説した。

心筋の viability に関わる本概念のさらなる解明を期待するとともに、臨床的な評価手段の開発が つよく望まれる。

文 献

- 1) Braunwald E, Kloner RA : The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66 : 1146-1149, 1982
- 2) 三浦 博, 齊藤 崇, 長谷川仁志 : 微小循環障害と Remodeling. *現代医療* 26 : 639-645, 1994
- 3) Miura M, Matsuoka H, Saito T, et al : The pathophysiology of myocardial stunning. Reversibility, accumulation and continuity of the ischemic myocardial damage after reperfusion. *Jan Circ J* 55 : 868-877, 1991
- 4) Bolli R : Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation* 82 : 723-738, 1990
- 5) Camici P, Ferrannini E, Opie LH : Myocardial metabolism in ischemic heart disease: basic principles and application to imaging by positron emission tomography. *Prog Cardiovasc Dis* 3 : 217-238, 1989
- 6) 木村 裕, 齊藤 崇, 中込 晃ら : 再灌流心筋における虚血時代謝応答減弱とその成立機構 : dichloroacetate の作用からみた検討. *心筋の構造と代謝* 15 : 107-113, 1993
- 7) Kobayashi M, Schmidt T, Schaper W : Regional myocardial function in "stunned" myocardium of the pig. *Circulation* 76 (Suppl) : IV-379, 1987
- 8) 松岡一志, 齊藤 崇, 三浦 博 : 虚血再灌流心筋の病態生理. *Jpn Circ J* 57 (SupplIV) : 1321-1323, 1993
- 9) 三浦 博 : 再灌流をめぐる。 *心臓* 22 : 842-855, 1990
- 10) 三浦 博 : 虚血耐性獲得への新しい試みと治療への応用。はじめに. *Therapeutic Research* 17 : 3475-3476, 1996