

質疑応答

(質問) ベッドサイドにおける心筋保護の考え方をご教示下さい。
(岐阜県：H・A)

(回答) 南野哲男*, 堀 正二*

はじめに

「心筋保護」は循環器病学における最終治療目標の一つである。現在ではあらゆる心筋障害から心筋を守るための方策として広義に用いられていることが多いが、本稿では、心筋虚血・再灌流障害に対する心筋保護を中心に述べていきたい。心筋梗塞急性期治療の基本は早期冠血流再開である。しかし、たとえ、再灌流に成功しても、No-reflow 現象をはじめとする再灌流障害が生じうる。そのため、近年、No-reflow 現象を抑制する薬物や再灌流障害を軽減する虚血プレコンディショニングについての検討が進んでいる。また、虚血性心疾患の二次予防に関しては大規模臨床試験により得られた知見が急速に増加している。

心筋梗塞後早期再灌流と梗塞サイズ

急性心筋梗塞では心筋壊死により、収縮・拡張不全が生じる。Pageらによると、心筋壊死量が左室の10%以上になると左室駆出率の低下、15%以上で左室拡張末期容量・拡張末期圧の増加、20%以上で心拍出量の低下、及び肺うっ血の心不全症状の出現、40%以上で心原性ショックとなり、予後不良としている¹⁾。このことから、急性心筋梗塞発症早期の症例には、再灌流療法により壊死心筋のサイズ縮小を図ることが、その後の心機能維持及び予後を改善する上で重要である。再灌流療法には、経皮的冠動脈形成術(PTCA)や血栓溶解療法がある。血栓溶解療法はその簡便さに利点があるが、残存狭窄が生じやすい難点がある。実際、組織プラスミノゲンアクチベーターを用

いた血栓溶解療法に比較して、急性心筋梗塞後の direct PTCA は出血の合併症が少なく、再梗塞および死亡を減少させることが示されており (PAMI 試験)²⁾、日本の心臓救急病院では direct PTCA を採用するところが多い。また、PTCA の技術的進歩や機器の改良により成績は安定してきたが、その一方、その限界も明らかになり、ステントをはじめとする種々のデバイスが開発されている。さらに、最近、冠動脈病変部血栓を吸引除去するカテーテルが開発された。このカテーテルを用いることにより、末梢塞栓や No-reflow 現象(後述)を起こすことなく血流を回復させ、器質的狭窄を明らかにし、ステントを安全に用いることができる。これらのインターベンションに加え、薬物による adjunctive therapy を検討する大規模臨床試験が日本で開始された。すなわち、急性心筋梗塞を対象として、インターベンション後の KATP チャンネル開口薬(ニコランジル)・心房性利尿ホルモン投与が梗塞サイズを縮小し、予後を改善するか否かを全国規模で検討する、J-WIND 試験(虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬物効果比較試験)が開始されており、その成果が期待される。

心筋虚血・再灌流後の No-reflow 現象

No-reflow 現象は、心筋虚血-再灌流後の微小循環障害により組織灌流が不十分な状態であり、その成因は、①白血球、血小板などの血球成分による血管内腔の閉塞および障害、②冠血管自体のトーマス亢進、③浮腫による毛細血管の圧排や内腔狭窄、に大別される。本現象は、1)対象血管の灌流領域に占める No-reflow 領域の割合が高いほど慢性期の壁運動異常を生じやすいことから、再

*大阪大学大学院医学研究科病態情報内科学

灌流後の心機能や心室リモデリングに大きな影響を及ぼすこと、2)種々の new device の登場により再灌流療法合併症として高頻度に検出されること、3)末梢静脈から注入できる超音波コントラスト剤の開発や心エコー装置の進歩により簡便かつ高感度に No-reflow 現象が検出できること、4)さらには、アデノシン、ATP 感受性 K⁺チャネル開口薬、Ca²⁺チャネル拮抗薬など No-reflow 現象を抑制する治療法の開発が進んでいること、などの理由から注目を集めている³⁾。

虚血プレコンディショニング

短時間心筋虚血の先行により、心筋は虚血耐性を獲得し、その後生じる長時間虚血による心筋細胞障害に対して保護的に作用する現象は、虚血プレコンディショニングとして知られている。虚血プレコンディショニングは最初、動物実験において報告されたが、心筋梗塞発症前に狭心症を有した症例は同症状を有さない症例に比し、慢性期駆出率の改善や No-reflow 発生頻度の低下が認められることなどが報告され、ヒトにおいても虚血プレコンディショニングが成立すると考えられている。そのため、基礎的検討にて虚血プレコンディショニング成立に重要な役割を果たすことが示されているアデノシンを用いた臨床試験 (AMISTAD study) が行われた。AMISTAD study によると、急性心筋梗塞再灌流時にアデノシンを投与すると、梗塞サイズが縮小傾向にあることが報告された⁴⁾。著者らも現在アデノシン前駆体である ATP の急性心筋梗塞症に対する効果を多施設前向き試験にて検討中である (COAT study)。

虚血性心疾患の二次予防

虚血性心疾患の二次予防に対しては、まずは冠動脈危険因子を嚴重に管理する必要があり、適切な薬物療法と十分な患者教育が重要である。薬物療法に関しては、抗血小板薬、β遮断薬、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、ACE 阻害薬が心筋梗塞の二次予防に対する有効性が報告されている。また、近年、大阪地域の心臓救急病院25施設で組織する大阪急性冠症候群研究会 (OASIS)⁵⁾にて、心筋梗塞患者における抑うつ気分は、一年心血管イベントの発生の独立した予後規定因子であることが示され、抑うつ気分治療薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬の二次予防効果を検討する臨床試験 OASIS Depression 試験が進行中である。

文 献

- 1) Page DL, Caulfield JB, Kastor JA, et al : Related Articles Myocardial changes associated with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 285 : 133-137, 1971
- 2) Grines CL, Browne KF, Marco J, et al : A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 328 : 673-679, 1993
- 3) Ito H : No reflow phenomenon in coronary heart disease. *J Cardiol* 37 : 39-42, 2001
- 4) Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata NA, et al : Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. *J Am Coll Cardiol* 34 : 1711-1720, 1999
- 5) Kinjo K, Sato H, Sato H, et al : Circadian variation of the onset of acute myocardial infarction in the Osaka area, 1998-1999: characterization of morning and nighttime peaks. *Jpn Circ J* 65 : 617-620, 2001