

# 心筋保護におけるニコランジルの役割

原 哲也\*, 澄川 耕二\*

## はじめに

心筋虚血再灌流傷害の予防と治療は循環制御における重要な課題である。虚血傷害の予防には心筋酸素需給バランスの維持が重要であるが、すべての心筋虚血を予防することは不可能であり、虚血後の再灌流傷害を軽減する治療法が必要となる。ニコランジルは硝酸薬としての作用に加えプレコンディショニング(PC)効果を有し、虚血性心疾患の管理に大きく貢献することが期待されている。本稿ではプレコンディショニングから見たニコランジルの心筋保護効果について、基礎研究の成果を踏まえ、内科的管理と周術期管理にわけて論じる。

## プレコンディショニング

Murry らは、先行する短時間の心筋虚血により耐性を生じ、後の長時間虚血において心筋梗塞サイズの縮小効果が得られる現象を報告した<sup>1)</sup>。彼らはイヌの実験で、先行する5分間4回の虚血により、40分間の冠動脈閉塞による心筋梗塞サイズが、対照群の25%に縮小することを明らかにした(図1)。この効果は虚血プレコンディショニング(IPC)と呼ばれ、「先行する短時間虚血により耐性を生じ、後の長時間虚血において虚血再灌流傷害の軽減が得られる現象」として定義される。この心筋保護効果は先行虚血から2時間以上経過すると消失するが、24時間以上経過すると再び回復することも明らかとなっている<sup>2)</sup>。IPCにおいてはアデノシン

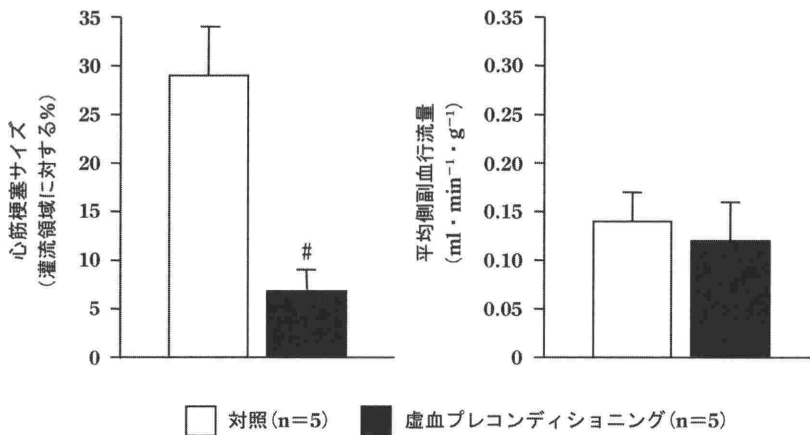


図1 虚血プレコンディショニングによる心筋梗塞サイズの縮小(文献1より改変・引用)

40分間虚血による心筋梗塞サイズ(左)と冠側副血行流量(右)。灌流領域に対する心筋梗塞サイズは虚血プレコンディショニングにより有意に縮小する。冠側副血行流量には有意差を認めず、虚血プレコンディショニング効果は灌流領域の大きさや冠血流量とは無関係に発揮される。

#: 対照群と比較して有意差あり(p<0.001)。値は平均値±標準誤差。

\*長崎大学医学部麻酔学教室

三リン酸感受性カリウム ( $K_{ATP}$ ) チャンネルの開口が重要である。心筋の  $K_{ATP}$  チャンネルはミトコンドリアとサルコレンマ (細胞膜) に存在する。IPC は効果的な心筋保護法であるが、人為的先行虚血の危険性や倫理的問題がある。これに代わり薬剤で  $K_{ATP}$  チャンネルを開口させ心筋保護作用を得る試みがなされ、薬理的 PC と呼ばれている。

### ニコランジルと $K_{ATP}$ チャンネル

ニコランジルは硝酸薬に類似する作用と  $K_{ATP}$  チャンネルの開口作用を有している<sup>3)</sup>。一酸化窒素 (NO) の増加は冠動脈の拡張による冠血流量の増加だけでなく、PC とも強く関連している。Kuno らはウサギの心筋細胞を用い、ニコランジルによるミトコンドリア  $K_{ATP}$  チャンネルの開口には、直接的な機序と NO-PKG の活性化を介した機序の両方が関与することを報告している<sup>4)</sup>。

動物実験における心筋保護効果は、責任冠動脈の灌流領域に対する心筋梗塞サイズの縮小、気絶心筋における心筋収縮能の回復促進、虚血による致死的不整脈の抑制などで評価されている。Tuchida らはウサギの摘出灌流心を用い、30 分間虚血、120 分間の再灌流による心筋梗塞モデルを作製し、虚血直前の 10 分間に投与したニコランジル ( $100\mu\text{mol/L}$ ) により、心筋梗塞のサイズが縮小すること、この心筋保護効果がミトコンドリア  $K_{ATP}$  チャンネルの遮断薬では消失するが、サルコレンマ  $K_{ATP}$  チャンネルの遮断薬には影響されないことを報

告している (図2)<sup>5)</sup>。これはニコランジルの心筋保護効果がミトコンドリア  $K_{ATP}$  チャンネルの開口を介した薬理的 PC であることを示唆している。Tang らは慢性装置埋め込みウサギを用い、30 分間虚血、72 時間再灌流による心筋梗塞モデルを作製し、虚血の 24 時間前に投与したニコランジル ( $100\mu\text{g/kg} + 30\mu\text{g/kg/分} \times 60$  分間) により、虚血 72 時間後の心筋梗塞サイズが縮小することを報告している<sup>6)</sup>。これはニコランジルによる PC が 24 時間後という遠隔期に起こる虚血に対しても心筋保護効果を発揮することを示している。ニコランジルは気絶心筋に対しても有効である。我々は急性装置埋め込みイヌを用いた 15 分間虚血、90 分間再灌流の気絶心筋モデルを作製し、虚血直前に投与したニコランジルの効果を検討した。虚血直前に 15 分間投与したニコランジル ( $100\mu\text{g/kg} + 25\mu\text{g/kg/分}$ ) により再灌流後の心筋収縮能の回復が促進されるが、この心筋保護効果はミトコンドリア  $K_{ATP}$  チャンネルの遮断薬で消失する (図3)。これは気絶心筋に対するニコランジルの保護効果がミトコンドリア  $K_{ATP}$  チャンネルを介して発揮されることを示唆している。Horinaka らはラットの生体モデルを用い、左冠動脈結紮による心筋虚血を作製し、虚血 10 分後から投与したニコランジル ( $3\text{mg/kg/日}$ ) により致死的不整脈が有意に減少し、虚血後の生存率が向上傾向となることを報告している<sup>7)</sup>。この機序の詳細は不明であるが、NO および  $K_{ATP}$  チャンネルが関与している可能性が高い。

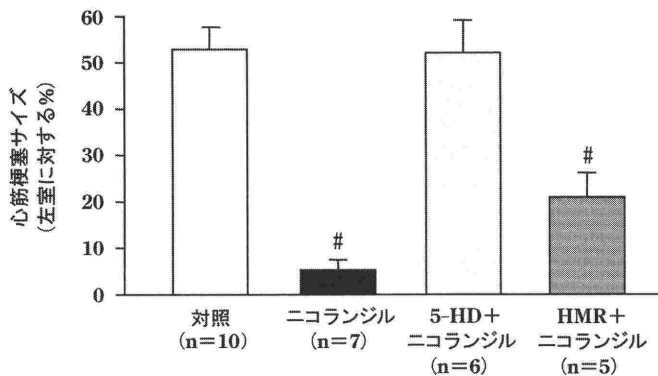


図2 心筋梗塞サイズの縮小 (文献5より改変・引用)

30 分間の虚血による心筋梗塞サイズはニコランジルの虚血前投与で有意に縮小する。この心筋保護効果はミトコンドリア  $K_{ATP}$  チャンネルの遮断薬である 5-HD (5-hydroxydecanoate) により消失する。サルコレンマ  $K_{ATP}$  チャンネル遮断薬である HMR (HMR1098) には影響を受けない。

# : 対照群と比較して有意差あり ( $p < 0.05$ )。値は平均値 ± 標準誤差。

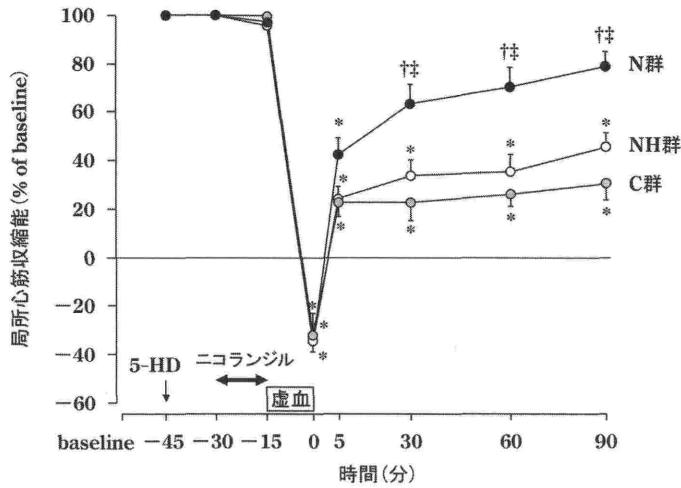


図3 気絶心筋の回復

15分間虚血により低下した局所心筋収縮能はニコランジルの虚血前投与により回復が促進される。

\* : baselineと比較して有意差あり, †: C群と比較して有意差あり, ‡: NH群と比較して有意差あり (p<0.05). 値は平均値±標準誤差. C群: 対照群, NH群: ニコランジル+5-HD群, N群: ニコランジル群.

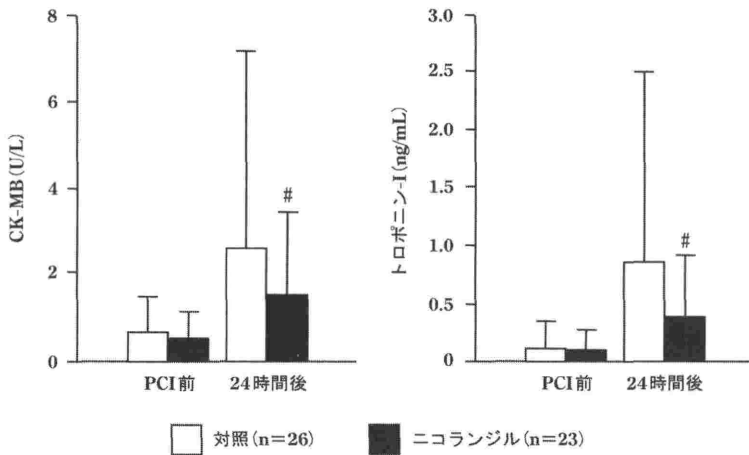


図4 経皮的冠動脈インターベンションにおける心筋保護効果(文献8より改変・引用)

経皮的冠動脈インターベンションから24時間後のCK-MB, トロポニン-Iの上昇は処置前から投与したニコランジルにより抑制される. #: 対照群と比較して有意差あり (p<0.05). 値は平均値±標準偏差.

### 内科的管理

ニコランジルは不安定狭心症治療薬として臨床応用が始まった. 内科的管理においては経皮的冠動脈インターベンション(PCI)時の静脈内投与, 冠動脈内投与に加え, 長期経口投与による心筋保護効果が認められている.

Isonoらは虚血性心疾患患者49名を対象として, 待機的PCIの前に投与したニコランジルの静脈内投与(4mg+6mg/時×24時間)によりPCIから24

時間後の心筋逸脱酵素の上昇が抑制され, 左室造影で評価した左室収縮能が改善することを報告している(図4)<sup>8)</sup>. Fujiwaraらは急性心筋梗塞患者62名を対象として, PCIの前に投与したニコランジルの静脈内投与(4mg+8mg/時×24時間)により, 心筋梗塞から2日および4日後のmatrix metalloproteinase活性が低下し, 6ヵ月後の左室造影における拡張終期左室容積係数が縮小することを報告している. ニコランジルによる心筋梗塞後左室リモデリングの抑制とうっ血性心不全の予防が期待

表1 心筋梗塞後の長期予後の改善(文献10より改変・引用)

	対照 (n=183)	ニコランジル (n=185)	危険率 (95%信頼区間)	P 値
心イベント	30 (16.4%)	12 (6.5%)	0.39 (0.20-0.76)	0.0058
心血管死亡	10 (5.5%)	6 (3.2%)	0.59 (0.22-1.64)	
うっ血性心不全による 予期せぬ入院	20 (10.9%)	6 (3.2%)	0.29 (0.11-0.71)	

経皮的冠動脈インターベンション時の再灌流時に投与したニコランジルにより5年後の心イベントが減少する。

される<sup>9)</sup>。Ishiiらは心筋梗塞患者368名を対象として、PCI時の再灌流前に投与したニコランジルの静脈内投与(12mg)による心筋保護効果を検討している<sup>10)</sup>。ニコランジルによりPCI直後のTIMI gradeや心電図上虚血性変化の改善が得られるばかりでなく、PCIから5年後の心イベント(心原性死亡、うっ血性心不全による予期せぬ入院)が減少する(表1)。Ikedaらは急性心筋梗塞患者60名を対象として、ニコランジルと硝酸イソソルビドの心筋保護効果を比較検討している<sup>11)</sup>。両者ともに入院時からその72時間まで6mg/時の静脈内投与に加え、再灌流直後に2mgを冠動脈内投与した結果、PCIの30分後、3週間後に評価した虚血性ST変化の正常化率、局所壁運動、冠血流量はいずれもニコランジル群で高かった。ニコランジルの心筋保護効果には硝酸イソソルビドにはないPC効果が大きく貢献していることが示唆される。

ニコランジルの心筋保護効果は経口投与でも発揮される。DargieらのIONA Study Groupは安定狭心症患者5,126名を対象として、ニコランジルの経口投与(最初の2週間は20mg/日、以後40mg/日)により心イベント(冠動脈疾患による死亡、非致死性心筋梗塞、胸痛による予期せぬ緊急入院)がプラセボ群の15.5%から13.1%へ有意に減少することを報告している<sup>12)</sup>。KasamaらはPCI時にニコランジルを静脈内投与された急性心筋梗塞患者40名を対象として、PCI後の長期経口投与が心機能に与える影響を核医学的手法で検討している<sup>13)</sup>。ニコランジル(15mg/日×6ヵ月)によりPCIから6ヵ月後の心臓交感神経活動は改善し、左室リモデリングが抑制される。しかし、ニコランジルが神経体液性因子に与える詳細な機序は不明であり、長期投与による薬剤耐性の問題も含め、今後の展開が期待される。

一方、ニコランジルの心筋保護効果に否定的な

報告もある。Kitakazeらは急性心筋梗塞患者のうちニコランジル群276例、対照群269例を対象に、静脈内投与(0.067mg/kg+1.67μg/kg/分×24時間)が心筋梗塞サイズと左室駆出率に与える影響を検討している<sup>14)</sup>。平均2.5年追跡調査した結果、ニコランジルによる予後の改善は認められなかったが、この研究におけるニコランジルの投与量は比較的低用量であり、十分な量のニコランジルを投与するべきであった。

Iwakuraらは2007年10月までに発表された17論文を対象としたmeta-analysisを報告している<sup>15)</sup>。PCI時に投与したニコランジルにより、心筋微小循環障害(TIMI grade≤2)が0.63倍に減少し、左室機能が3.7%増加し、拡張終期左室容積係数が8.8mL/kg減少することから、その心筋保護効果は臨床的に十分期待できるものであることを示している。内科的領域におけるニコランジルの役割は、冠動脈再灌流療法における心筋傷害の軽減、心筋梗塞後の心室リモデリングの抑制、狭心症患者の生存率の向上にあると考えられる。

#### 周術期管理

硝酸薬はNOの供給源であり、心筋酸素需要を減少させ、冠血流量を増加させる。動物実験ではニトログリセリンの有用性を支持する報告がある<sup>16)</sup>ものの、周術期心筋梗塞に対するニトログリセリンの予防的投与の有効性は明らかではない<sup>17)</sup>。非心臓手術患者の周術期心血管評価のためのACC/AHAガイドライン2007<sup>18)</sup>においても、狭心症の治療に硝酸薬を使用している、ハイリスクの非心臓手術患者に対するニトログリセリンの予防的投与の有効性は確立されていない。

ニコランジルは硝酸薬としての作用に加え、ミトコンドリアK<sub>ATP</sub>チャネルの開口作用を合わせ持っているため、周術期の心筋保護効果が期待でき

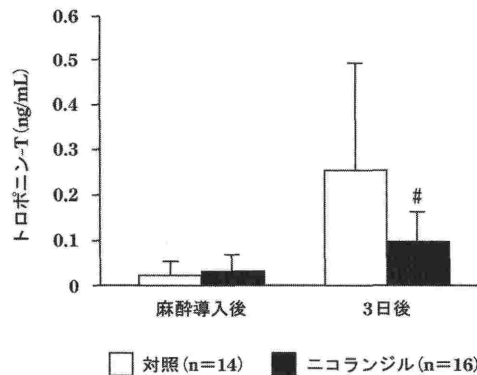


図5 冠動脈バイパス術における心筋保護効果(文献20より改変・引用)

術後3日目のトロポニン-T値の上昇は麻酔導入後から投与したニコランジルにより抑制される。  
#: 対照群と比較して有意差あり ( $p < 0.05$ )。値は平均値±標準偏差。

る。また、急性心不全薬としての臨床使用が可能となったため、その応用範囲が広がっている。Kanekoらは開腹手術を受ける虚血性心疾患患者248名を対象として、ニコランジルの予防的投与による心筋保護効果を検討している<sup>19)</sup>。対照群では26.3%に心電図上の虚血性ST-T変化が発生したのに対し、ニコランジル低用量群(0.04mg/kg+0.04mg/kg/時)では12.6%、ニコランジル高用量群(0.08mg/kg+0.08mg/kg/時)では1.2%と、ニコランジルは用量依存性に術中の虚血性変化を減少させる。さらに、周術期心筋梗塞はプラセボ群の3名に発症したが、ニコランジル群での発症はなかった。心臓手術における有用性も示唆されている。Yamamotoらは冠動脈バイパス手術を受ける患者32名を対象に、術後の心筋傷害に与える影響を検討している<sup>20)</sup>。麻酔導入後から投与したニコランジル(0.1mg/kg+0.1mg/kg/時、人工心肺離脱の2時間後に0.05mg/kg/時へ減量し、手術終了時に中止)は、循環動態には影響を与えずに、術後の心筋トロポニン-T値の上昇を抑制する(図5)。Kawamuraらは冠動脈バイパス術を受ける患者40名を対象に、人工心肺で惹起される炎症反応に対する影響を検討している<sup>21)</sup>。手術開始時から投与したニコランジル(6mg/時)により、循環動態は影響を受けず、炎症性サイトカインであるIL-6、IL-8の産生、CK-MB、troponin-Tの上昇が抑制される。心筋保護効果は人工心肺を用いない心臓手術でも確認されている。Itoらはオフポンプ冠動脈バイパス術を受ける患者24名を対象に、周術期の心筋逸脱酵素に対する影響を検討している<sup>22)</sup>。麻酔開始時から

投与された1 $\mu$ g/kg/分のニコランジルにより、術後の心筋逸脱酵素であるヒト脂肪酸結合蛋白の上昇が抑制される。この研究でもニコランジルによる循環動態の変動は認めない。周術期心筋保護においては冠灌流圧の低下による心筋保護への悪影響を避けることが重要であろう。

ニコランジルは硝酸薬として心筋酸素需給バランスを改善するとともに、KATPチャネル開口薬としてPC効果を発揮する。しかも、前負荷の減少を誘因とする血圧低下による冠灌流圧の低下を来し難いため、心筋保護への悪影響が少ない。周術期心筋保護薬として評価の定まらないニトログリセリンに代わって、期待できる薬剤である。今後は、周術期心イベントの予防が予後の改善につながるような研究成果の報告が望まれる。

## まとめ

ニコランジルは低血圧を来しにくい冠動脈拡張作用とPC効果を合わせ持っている。内科的管理、周術期管理のいずれにおいても、心筋虚血の予防と虚血再灌流傷害の軽減に貢献できる薬剤である。

## 文献

- 1) Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-36.
- 2) Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N, et al: Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res* 1993; 72: 1293-9.
- 3) Taira N: Nicorandil as a hybrid between nitrates and

- potassium channel activators. *Am J Cardiol* 1989; 63: 18-24J.
- 4) Kuno A, Critz SD, Cohen MV, et al: Nicorandil opens mitochondrial  $K_{ATP}$  channels not only directly but also through a NO-PKG-dependent pathway. *Basic Res Cardiol* 2007; 102: 73-9.
  - 5) Tsuchida A, Miura T, Tanno M, et al: Infarct size limitation by nicorandil: roles of mitochondrial  $K_{ATP}$  channels, sarcolemmal  $K_{ATP}$  channels, and protein kinase C. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1523-30.
  - 6) Tang XL, Xuan YT, Zhu Y, et al: Nicorandil induces late preconditioning against myocardial infarction in conscious rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H1273-80.
  - 7) Horinaka S, Kobayashi N, Yabe A, et al: Nicorandil protects against lethal ischemic ventricular arrhythmias and up-regulates endothelial nitric oxide synthase expression and sulfonylurea receptor 2 mRNA in conscious rats with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004; 18: 13-22.
  - 8) Isono T, Kamihata H, Sutani Y, et al: Nicorandil suppressed myocardial injury after percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2008; 123: 123-8.
  - 9) Fujiwara T, Matsunaga T, Kameda K, et al: Nicorandil suppresses the increases in plasma level of matrix metalloproteinase activity and attenuates left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 2007; 22: 303-9.
  - 10) Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, et al: Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2005; 112: 1284-8.
  - 11) Ikeda N, Yasu T, Kubo N, et al: Nicorandil versus isosorbide dinitrate as adjunctive treatment to direct balloon angioplasty in acute myocardial infarction. *Heart* 2004; 90: 181-5.
  - 12) IONA Study Group: Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1269-75.
  - 13) Kasama S, Toyama T, Sumino H, et al: Long-term nicorandil therapy improves cardiac sympathetic nerve activity after reperfusion therapy in patients with first acute myocardial infarction. *J Nucl Med* 2007; 48: 1676-82.
  - 14) Kitakaze M, Asakura M, Kim J, et al: Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet* 2007; 370: 1483-93.
  - 15) Iwakura K, Ito H, Okamura A, et al: Nicorandil treatment in patients with acute myocardial infarction. A meta-analysis. *Circ J* 2009; 73: 925-31.
  - 16) Hill M, Takano H, Tang XL, et al: Nitroglycerin induces late preconditioning against myocardial infarction in conscious rabbits despite development of nitrate tolerance. *Circulation* 2001; 104: 694-9.
  - 17) Dodds TM, Stone JG, Coromilas J, et al: Prophylactic nitroglycerin infusion during noncardiac surgery does not reduce perioperative ischemia. *Anesth Analg* 1993; 76: 705-13.
  - 18) Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2007; 116: e418-e500.
  - 19) Kaneko T, Saito Y, Hikawa Y, et al: Dose-dependent prophylactic effect of nicorandil, an ATP-sensitive potassium channel opener, on intra-operative myocardial ischaemia in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2001; 86: 332-7.
  - 20) Yamamoto S, Yamada T, Kotake Y, et al: Cardioprotective effects of nicorandil in patients undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22: 548-53.
  - 21) Kawamura T, Kadosaki M, Nara N, et al: Nicorandil attenuates NF- $\kappa$ B activation, adhesion molecule expression, and cytokine production in patients with coronary artery bypass surgery. *Shock* 2005; 24: 103-8.
  - 22) Ito I, Hayashi Y, Kawai Y, et al: Prophylactic effect of intravenous nicorandil on perioperative myocardial damage in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: 501-6.