

## 虚血侵襲に対応する心筋の妙

三浦 傳

### はじめに

虚血性心疾患例の左室壁に収縮異常を認める場合、虚血侵襲に曝された当該域の心筋が可逆性障害から心筋壊死に至る不可逆性障害までの様々な程度に受けた虚血性障害の表現から、当該域心筋の虚血性障害が新旧入り交じって混在し複雑化した状態の表現まで、その背景には実に多彩な病態が想定される。

ところで、心臓、なかんずく心筋の虚血侵襲に対する対応機転が次第に判明している。現在、その急性期(短期間)から慢性期(長期間)にわたり、虚血域にある心筋を中心に冠血管も含めいくつもの対応機転が知られる(**Table 1**)。

一般に、心筋虚血発生の急性期には仮死心筋と心筋虚血プレコンディショニングが、急性期から慢性期にかけては冬眠心筋が、そして慢性期には冠副血行路形成や心室リモデリングなどが主に関わり、経過とともに虚血侵襲に対応して心筋は様々に修飾され変容する。そのため、虚血侵襲下で一見同等の左心機能異常を示すにもかかわらず、心筋の *viability* が異なる例は少なくない。

そこで本稿では、左心機能異常の向こう側にある、心筋の持つ興味深い諸々の対応機転に関して、私たちの基礎的研究を軸に仮死心筋を中心に述べる。

### 仮死心筋(myocardial stunning; MS)の概念と展開

基礎的研究により、冠動脈を閉塞して心筋虚血を約 20 分以上続けると、不可逆性心筋障害が心内膜側から散在性、斑状に発現し始め、心外膜側に向かって進展していくことが知られ、その経過中に再灌流を生じると、虚血性障害はさらに進行する(再灌流障害)。

力学的には、不可逆性の虚血性心筋障害に至らない約 20 分以内に再灌流されても、左室収縮機能は元の状態に復する前に一過性に低下する。1982 年、Braunwald と

Kloner<sup>1)</sup>は、このような心筋壊死を生じない程度の短時間の心筋虚血後に再灌流されても、心筋収縮機能の低下が数時間から数週間にわたり遷延する現象を仮死心筋(myocardial stunning; MS)と概念づけた。すなわち、①冠血流は正常で残存する虚血はない、②不可逆性心筋細胞障害はないにもかかわらず収縮機能低下がある、③この収縮機能低下は数時間から数週間程度を経て虚血前の状態に復する、というものである。

基礎研究からでた概念である MS と呼ばれるこの現象は、虚血侵襲に対応する心筋の反応態度として防御機転に相当するとされたのは周知の通りである。

その後、心エコー、心臓カテーテル検査、心筋シンチグラフィ、心筋 PET などをはじめ各種検索手段の開発・発展や、再灌流療法、冠血行再建術などの治療法の展開と相俟って、臨床の場でも虚血侵襲に伴う心筋の力学面や代謝面における経時的変化が検討できるようになった。その結果、かつては貫壁性の心筋壊死と画一的に判定された Q 波梗塞例や壁運動消失例においても *viability* のある心筋が混在しており、その程度の多寡により、時間経過とともに壁運動機能の改善してくる例が少なくないこともわかってきた。

当初 Braunwald は可逆性虚血障害に止まるものに限り MS と定義したはずであったが、急性心筋梗塞例の再灌流療法後などにみられる MS 状態では可逆性障害心筋の中に少なからぬ壊死心筋が混在するため、不可逆性障害を免れた周囲心筋の機能回復による部分的 MS もその範疇に含めた<sup>2)</sup>。その結果、壊死心筋の混在する程度により当該域心筋の対応は様々に修飾され、MS に関する論議に混乱をもたらすことになった。

この点について、著者ら<sup>3)</sup>は研究結果に基づき、壊死心筋の混在しない可逆性の虚血性心筋障害を「狭義」の MS、混在する場合を「広義」の MS とすることを提唱し、混乱していた論点を明確にした(**Fig. 1**)。

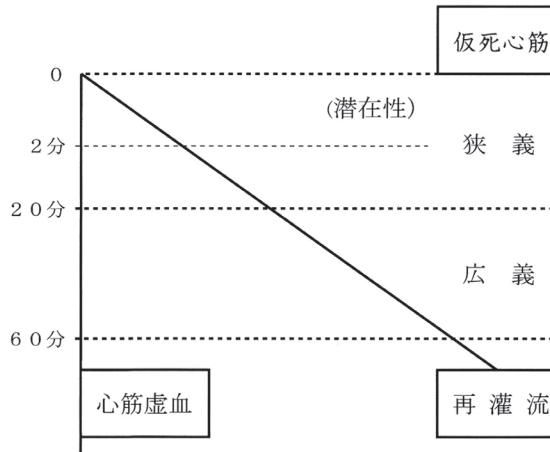
秋田大学名誉教授

秋田県成人病医療センター・名誉センター長

2010 年 10 月 21 日受付

**Table 1** 虚血侵襲に対する心筋・冠血管の対応機転

1	仮死心筋 (myocardial stunning)
2	心筋虚血プレコンディショニング (ischemic myocardial preconditioning : 心筋虚血耐性)
3	冬眠心筋 (myocardial hibernation)
4	冠副血行路形成 (coronary collateral formation)
5	心室リモデリング (ventricular remodeling : 心室再構築)
6	冠血管リモデリング (coronary vascular remodeling)



**Figure 1** 心筋虚血時間の長さと再灌流後に発生する狭義の仮死心筋と広義の仮死心筋との関係(本文参照)

因みに、虚血侵襲に対応してみられる虚血域心筋の収縮機能の推移には、短期的には可逆性障害に止まる心筋には狭義のMSが関わり、虚血障害度の高いレベルでは長期的には冠副血行路形成とともに広義のMSにみる残存心筋の代償性肥大と壊死心筋の瘢痕収縮、線維化などによる心室リモデリングの関与することなど多彩な病態が知られる<sup>4)</sup>。

### 心筋虚血の病態

虚血侵襲に曝された心筋の呈する病態を解明するには、力学面上に左室収縮機能異常が現れる際に生じる代謝面の推移を検討する必要がある。

そこで著者ら<sup>3,5)</sup>は、麻酔開胸下イヌ心モデルを作成し、冠動脈閉塞により設定した虚血域心筋について、現象として現れる力学面では左室収縮能(%SS)、虚血の本体を示す代謝面では心筋組織における代謝の最終産物

CO<sub>2</sub>(PCO<sub>2</sub>)とH<sup>+</sup>(pH)、さらに細胞外K<sup>+</sup>濃度について、冠閉塞90分間にわたりそれらの推移を検討した。

その結果、力学面では、虚血域心筋は虚血後直ちに伸展し始め、1分以内に収縮期膨隆を生じて%SSは急速に低下し数分程度ではほぼ定常状態となり、以後90分まで恒常的に持続した。心筋虚血発生の初期より急速に発現するこの力学面の推移からは、虚血性心筋障害の発生を推測する以外は全て不明のままである。

それでは、代謝面や細胞外K<sup>+</sup>濃度はどのように推移するのだろうか。

代謝面をみると、虚血域心筋のPCO<sub>2</sub>は可逆性心筋障害に相当する虚血初期の20分間に急速に上昇した後、この20分を分水嶺に下降に転じる逆転現象(late fall現象)を認め、pHはPCO<sub>2</sub>の推移と全く鏡像関係を示した。この2つの指標を代謝率(MR)で見ると、両指標とも虚血初期はプラスを示したが、20分以降は逆転し90分までマ

イナスにあり、不可逆性障害が発生し始めたことを示した。

また、心筋細胞外  $K^+$  濃度は、虚血発生直後から 10 分弱ほど急激に上昇した後、次の 10 分間強はほぼ水平に推移した。そして、それ以後 90 分に至るまで直線的に上昇し続けた。 $K^+$  平衡電位も以上の推移と全く同じ経過をたどった。

これを代謝面の指標の推移と併せ勘案すると、虚血当初の約 20 分間は可逆性心筋障害に相当する。また、それ以降は不可逆性心筋障害が発生し進展する時期に相当する。

心筋虚血発生の初期に急速に発現する力学面の推移は、代謝面および細胞外  $K^+$  濃度の推移と併せみると、可逆性障害から不可逆性障害まで虚血性心筋障害の発生および進展状況が窺われ興味深い。

### 短時間心筋虚血の病態

以上を念頭に、前述と全く同じ実験モデルを作成し、臨床でよくみる狭心症発作(短時間の心筋虚血発作)における前出の各指標に心表面心電図・ST 偏位量を加えて測定し、それらの推移を検討した<sup>5)</sup>。

その手段として、検討対象の心筋虚血について、その前後の 2 点において同じ極短時間(2 分間)冠動脈血流を遮断し、生じる心筋虚血中の各指標の推移を比較検討する、新たな方法を考案した。心筋虚血を知るに心筋虚血を用いる本法は心筋虚血プレコンディショニングの関与も推測され、あざといとの批判は避けられないことを承知で試みたのである。

狭心症発作に擬えた 5 分間心筋虚血群(虚血 A 群)と可逆性心筋障害の最長時間に近い 15 分間心筋虚血群(虚血 B 群)の 2 群を設定し、対象群(C 群)と対比検討した。

虚血 A、B 群間における虚血障害のレベルを検討するため、各虚血実施の 15 分前に予め 2 分間の冠動脈血流遮断(T1)を施行した。さらに、虚血 A 群では虚血後 90 分、虚血 B 群では虚血後 80 分、C 群では T1 の 110 分後と、T1 から同じ時間幅に設定した 2 分間の冠動脈血流遮断(T2)を施行した。そして 3 群について、T1 と T2 における力学面(% SS)、代謝面( $PCO_2$  と  $H^+$ )および電気生理面(細胞外  $K^+$  濃度と心表面心電図・ST 偏位量)の推移を比較検討した。

その結果、力学面では、虚血 A 群の % SS は C 群のそれと全経過中ほぼ同等で推移し、一見異常がないようにみ

えた。しかし、T2 を施行したところ、T1 に比べて早期収縮不全(early contractile failure)が認められた。この所見は、少しでも心筋虚血が再度加わると発現する MS が潜在している状態(潜在性 MS)を示しており、狭義の MS の中でも心筋障害のレベルは極めて軽度なことがわかる。

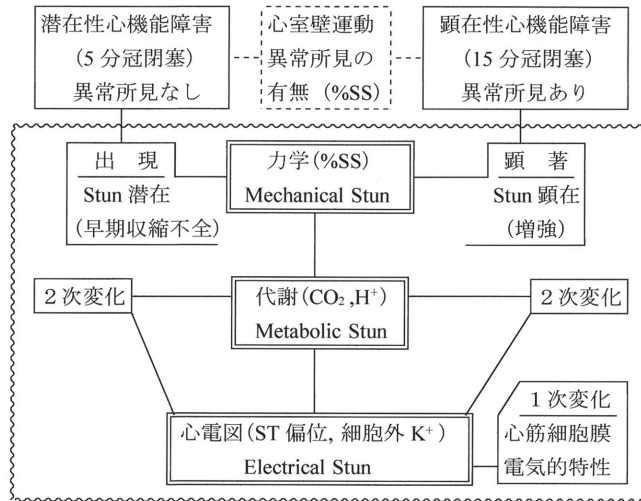
代謝面では、 $PCO_2$ 、 $H^+$  濃度とも MR において、虚血 A 群は C 群と較べて T1 に比し T2 で有意に抑制されており、代謝面での MS(metabolic stunning)が明らかである。また、電気生理面でも、ST 偏位量は、虚血 A 群では C 群に較べ T1 に比し T2 で有意な抑制をみ、細胞外  $K^+$  濃度も T1 に比し T2 で有意に抑制された。つまり、 $PCO_2$  および  $H^+$  濃度、さらに細胞外  $K^+$  などの変動が電気生理的变化に繋がり、2 次変化として ST 偏位量に影響して、電気生理面に MS(electrical stunning)を生じる<sup>6)</sup>。

一方、可逆性心筋障害の最強に近い 15 分間虚血の虚血 B 群では、力学面で % SS は全経過中明らかに低下し、顕在化した MS 状態(顕在性仮死心筋)を示しており、T2 でその状態はさらに増強した。

代謝面では、T1 と T2 の間の比較で虚血 A 群と同様の推移が認められ、metabolic stunning を呈した。また詳細は省くが、虚血 A 群および B 群の T2 における ST 偏位値と細胞外  $K^+$  濃度値との関係では、B 群では A 群に較べて細胞外  $K^+$  濃度値に対する ST 偏位値は顕著な低値を示した。また、電顕で心筋細胞膜に存在し  $K^+$  出入に係わる  $Na^+/K^+ATPase$  の虚血心筋細胞膜における分布状態をみた<sup>3)</sup>ところ、15 分間心筋虚血では明らかではなかったものの 30 分間心筋虚血でその分布は粗となった。以上を併せ考えると、心筋細胞膜自体に変化が生じ始めたことを窺わせる。15 分間心筋虚血ではこのような推移で細胞膜の電気的特性に変化を生じる 1 次変化が始まっており、これに 2 次変化も加わった和が ST 偏位量として現れる。

以上から判明した短時間心筋虚血における病態の成り立ちを Fig. 2 に示す<sup>5)</sup>。

また、詳細は述べないが、同じく設定した実験モデルで 1 分間冠動脈閉塞・1 分間再灌流を 5 回反復した極短時間反復閉塞群では、虚血域心筋における代謝面、細胞外  $K^+$  濃度の動向を含めた電気生理面とも T1 と T2 との間に有意な変動を認めないにもかかわらず、力学面では T1 に比し T2 は極早期に % SS が有意に低下することを著者らはみている<sup>5)</sup>。この所見は、心筋虚血プレコンディショニングとの関わりとともに、5 分間心筋虚血時に力学面



**Figure 2** 仮死心筋における力学面，代謝面，電気生理面にみる stunning とそれらの関係：虚血侵襲の前後で施行した2分間冠血流遮断 T1 と T2 の間の力学，代謝，電気生理各面における比較から(本文参照)  
%SS: % systolic shortening, Stun: stunning

上%SSに生じる早期収縮不全とも繋がるものであり、極めて短時間の虚血侵襲により潜在するMS(潜在性MS)を理解する上で興味深い。

これまで述べてきた著者らの検討から、心筋虚血発生当初の2分間はごく軽度の心筋障害レベルに留まり、再灌流後数分以内に回復することもわかっており、狭義のMSのうちでも潜在性MSに相当する。通常の狭心症発作時の心筋虚血時間は数分程度が多いが、これらは狭義のMSのうちでも潜在性MSの範疇に入ろう。

狭心症が短時間に頻繁に繰り返すにもかかわらず、それほど心機能に悪化をみない理由のひとつには、短時間の虚血侵襲にみる潜在性MSの早い回復性があげられる。また、本稿では触れる余裕のなかった心筋虚血プレコンディショニングの効果も重要である。

ここで触れたMSや、心筋虚血プレコンディショニングをはじめ、心筋には虚血侵襲に対するいくつかの対応機転が巧みに配され、防御に備えられている。

### おわりに

著者らの基礎的研究を軸に、虚血侵襲に曝されて生じる左心機能異常の向こう側にある、心筋側の持つ対応機転について、仮死心筋を中心に代謝面および電気生理面との関わりからその一端を概説した。虚血侵襲に対応し

て防御すべく幾重にも張り巡らされた心筋の妙、延いては心臓の妙には、全く驚かされる。

### 文 献

- 1) Braunwald E, Kloner RA: The stunned myocardium prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*, 1982, **66**: 1146-1149.
- 2) Braunwald E: The stunned myocardium: Newer insights into mechanisms and clinical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1990, **100**: 310-311.
- 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. *Jpn Circ J*, 1991, **55**: 868-877.
- 4) Bolli R: Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation*, 1990, **82**: 723-738.
- 5) 三浦 博: 第7章: 心筋の防御機転, I. 仮死心筋. 無症候性心筋虚血(三浦 博著), メディカルレビュー社, 大阪, 2006, 69-83.
- 6) Nakagomi A, Saito T, Kimura Y et al: Altered electrical and metabolic response of reperfused myocardium to ischaemia after recovery from preceding ischaemia: evidence for ischaemia sensitized myocardium. *Cardiovasc Res* 1993, **27**: 571-577.