パネルディスカッション

虚血性心疾患の発症と病態進展の機序について

冠動脈攣縮による突然死、血管内腔の器質的 狭窄の進展、心筋梗塞の発生について*

——ミニ豚を用いた実験的研究——

空 閑 毅** 田 川 博 章** 友 池 仁 暢**

I. 目 的

冠動脈攣縮は異型狭心症の原因であることは広く認められているが、冠攣縮が突然死、冠動脈内腔狭窄の進展や心筋梗塞の発症に関与していることを示唆する報告も少なくない^{1,2)}。虚血性心臓病の症状発現と病態進展の機序に冠攣縮が重要な役割を果たしていると推測されるが実証的研究はほとんどない。

われわれは、ゲッチング種ミニ豚に限局性の冠動脈硬化を発生させ、セロトニンを冠動脈内に注入することにより同部に再現性よく冠攣縮が生じる疾患動物モデルを開発した³⁾。本モデルは、冠注するセロトニンの量や冠注する回数を変えることにより、冠攣縮の強さおよび持続時間を任意に調節できる利点があり、ある条件で冠動脈攣縮をおこすことにより内皮細胞の傷害および粥腫内出血が誘発されることを報告した。本研究では、冠攣縮の発生の仕方やその持続時間が致死的不整脈の発生、器質的狭窄度の進展、心筋梗塞の発症にどのように関わるかを検討した。

II. 方 法

動物モデルの作成

月齢5か月の雄性ゲッチング種ミニ豚を2%コレステロールを含む合成飼料で飼育し1か月後、麻酔下に左冠動脈の内膜をバルーンカテーテルで剝離した。内膜剝離は1週間隔で2回繰り返した。ついで2,3か月後に内膜剝離部にX線を限局的に照射した。X線照射より1か月後には、組織学的に人の粥状硬化病変に類似の冠動脈硬化病変を有し、セロトニンの冠動脈内注入によ

り異型狭心症に類似の冠動脈攣縮を再現性よく誘発できる動物モデルが作成できた。

冠攣縮の誘発

X線照射より1か月後、麻酔下に冠動脈造影を行い以下の2群に分け冠動脈攣縮を誘発した。

A群：セロトニン10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を5分ごとに5回冠動脈内に注入 ($n=10$)。

B群：セロトニン0.1, 0.3, 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を5分ごとに冠動脈内注入後、B1群はセロトニン10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を5分ごとに5回 ($n=4$)、B2群は5分ごとに24回冠注した ($n=6$)。

A群では、75%以上の冠動脈内腔狭窄がセロトニンの冠動脈注入直後より誘発され、25分間持続した。B群では、徐々に冠攣縮が強くなり20分後に75%以上となり、B1群では25分間、B2群では120分間75%以上の高度の冠攣縮が持続した。これらの誘発は、ヘパリン5,000単位の前投与下に行い、特にB2群については血栓形成による冠閉塞を避けるためにさらにウロキナーゼ60万単位を持続点滴静注した。12誘導心電図、2方向左心室造影、2方向冠動脈造影（ニトログリセリン投与下）を攣縮誘発前、直後、24時間後、7日後に行った。実験終了後心臓を摘出し、冠動脈を生理的な加圧下でグルタルアルデハイドを灌流し固定した。冠動脈、心筋の病理組織学的所見はヘマトキシリンエオジン染色標本について検討した。

III. 成 績

A, B群間に、血清コレステロール値、体重、血圧、心拍数の差はなかった。

(1) 冠動脈攣縮誘発中A群6例、B群2例に心室細動が出現し全例その直後に死亡した。

(2) 粥腫内出血が組織学的に確認されたのは、A群

*1991年6月、第23回日本動脈硬化学会総会において発表

**九州大学医学部循環器内科

9例, B群2例とA群に有意に多かった($p<0.01$). いずれも攣縮部にみられた. また粥腫内に新生した毛細血管の破断部からの出血であることも確認された.

(3) 粥腫内出血のある12例中2例は冠動脈造影上, 5例は組織学的に, 出血により器質的冠動脈狭窄の程度が進展していることが確認された. そのうち3例は出血により血管内腔は完全に閉塞していた.

(4) 粥腫内出血により完全閉塞となった冠動脈の灌流領域に心筋梗塞が認められた.

(5) B2群では冠攣縮誘発後冠動脈は開存していたが心電図, 左室造影上および組織学的に心筋梗塞の発生が確認された.

IV. 考 察

(1) 強い冠動脈攣縮が急速に発生すると, 粥腫内出血が高頻度に出現した. しかし, 同程度の冠攣縮でも緩徐に発生すると粥腫内出血は起こりにくかった. 出血は粥腫内に新生した毛細血管が攣縮によるずり応力で破断することにより生じたものと考えられる.

(2) 粥腫内出血によって粥腫内容積が増加し器質的内腔狭窄が強くなり, 時には出血により完全閉塞となり心筋梗塞が誘発された.

(3) 冠動脈攣縮が120分持続することにより心筋梗塞が発生した. ヘパリン, ウロキナーゼで予防できなかったこと, D-dimer や FDP が上昇しなかったことなどからカテーテル操作に起因する血栓形成や血流停止に起因する二次的血栓形成を介する可能性はないと考えられた.

以上より冠攣縮は, 狭心症のみならず器質的冠動脈狭窄の進展, 心筋梗塞の発症に密接に関連していることが示唆された. Fig. 1に冠攣縮と心筋梗塞発症との関係を示した. 実線はわれわれの冠攣縮モデルにて確認された事実であるが, 破線はわれわれのモデルでは確認されていないが臨床病理学的に確認ないし受け入れられているものである. すなわち, 突然高度の冠攣縮が発生すると粥腫内に出血がおこり内腔狭窄が増強する. 場合によっては, 出血により完全閉塞となり灌流領域に心筋梗塞が発生する. 一方, 冠攣縮が長く続くことによっても心筋壊死を生じるが, この場合ニトログリセリン投与後冠動脈は開存している. 心筋梗塞の主因と考えられている粥腫の破裂とそれに引き続く冠動脈内血栓は, われわれの実験モデルでは確認できなかった. しかし, 攣縮による内皮細胞の傷害が粥腫内出血による粥腫内圧の亢進とあいまって粥腫の破裂がおこる可能性は否定できず, 攣縮がどのような様式でおこり攣縮部の動脈硬化病変がどの

Fig. 1 冠攣縮と心筋梗塞発症の関係.

ような状態のときに粥腫破裂がおこるのかさらなる検討が必要である.

文 献

- 1) Epstein, S. E. and Palmerl, S. T.: Mechanisms contributing to precipitation of unstable angina and acute myocardial infarction: Implications regarding therapy. *Am. J. Cardiol.*, **54**: 1245-1252 (1984).
- 2) Dalen, J. E., Ockene, I. S. and Alpert, J. S.: Coronary spasm, coronary thrombosis and myocardial infarction: A hypothesis concerning the pathophysiology of acute myocardial infarction. *Am. Heart J.*, **5**: 1119-1124 (1982).
- 3) Nagasawa, K., Tomoike, H., Hayashi, Y., Yamada, A., Yamamoto, T. and Nakamura, M.: Intramural hemorrhage and endothelial changes in atherosclerotic coronary artery after repetitive episodes of spasm in X-irradiated hypercholesterolemic pigs. *Circ. Res.*, **65**: 272-282 (1989).

Sudden Death, Progression of Organic Coronary Stenosis and Acute Myocardial Infarction in a Swine Model of Coronary Artery Spasm with Coronary Atherosclerosis

Takeshi KUGA*, Hirofumi TAGAWA* and Hitonobu TOMOIKE**

*Research Institute of Angiocardiology and Cardiovascular Clinic, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

**First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Yamagata University, Yamagata