

第 69 回年会 基礎と臨床の接点 S-04

基礎疾患下での虚血障害と薬物の効果

樋口マキエ¹⁾, 梅村 和夫²⁾

近年、高齢化社会を迎え、糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化などの基礎疾患を持った高齢者が増加している。これらの基礎疾患下では、わずかな変化でも臓器や組織が虚血に陥りやすく、更に、虚血時の代謝異常や生理活性物質に対する感受性・反応性の変化による微小循環障害などにより、虚血障害が亢進することが考えられる。薬理学的研究上、最終的には病態下での検討が重要となってくる。また、血流の完全途絶の状態より、その周辺部あるいはその前段階の低流量灌流状態が病態の進展の上からも薬物療法上からも重要だと思われる。不完全虚血時の臓器局所循環調節は、臓器特異性があり、またいろいろな因子が複雑に関連しているので、少なくとも臓器、最終的には生体位での検討が必要となる。

本シンポジウムでは、1) 虚血：不完全虚血、2) 生体位または摘出臓器、3) 基礎疾患（全身性の疾患）：糖尿病、高脂血症、高血圧症、動脈硬化症、4) 薬物の効果、という4つのキーワードのもとに下記の6つの講演を行った。これらの基礎疾患が不在又は存在する個体の心臓・腎臓・下肢・脳といった各種臓器における虚血時の循環・代謝の臓器特異性と低灌流障害、そしてこれらに対する薬物の効果について基礎および臨床面より質疑討論を行った。主要臓器の虚血に関し、糖尿病心臓の虚血障害と薬物の効果について樋口マキエが、心臓と腎臓の微小循環について開発した針プローブ型生体顕微鏡を用い梶谷文彦が、末梢循環障害については長年糖尿病壊疽の治療・研究をしている島田孝夫が、循環器全般の虚血に関し脂質代謝異常の面より田中孝生が、脳虚血に関しては抗酸化等の有害物質除去の面より田中淳二が、凝固・線溶系等を含め主に血流改善の面から梅村和夫が各々講演を行った。

1. 基調講演：基礎疾患と不完全虚血；臓器障害および薬物効果の差異（樋口マキエ：琉球大・医・薬理）。

まず、上半身肥満、耐糖能異常、高中性脂肪血症、高

血圧および動脈硬化等の基礎疾患下では、代謝異常や有害物質の産生がみられ、お互い悪影響を及ぼしながら、最終的には、血管内腔の狭窄、血栓形成傾向、NO産生能低下、血管平滑筋収縮傾向、心肥大などで組織の血流予備能は低下し、虚血傾向へと進む展開を示した。組織に流入する血液量と流出量とは同じとしても、その微小循環に血液が流れてこそ、有効な血流となるわけで、細小動脈硬化や内皮細胞障害、自律神経の変性等があると、必要な時に有効血流が得にくい状態になると考えられる。実際、基礎疾患下の臓器は虚血に陥り易く、且つ虚血障害を受け易いのか？臓器特異性があるのか？生理活性物質に対する反応性は量的に異なってくるのか？これらを考慮して動物実験および臨床結果より不完全虚血の話を進めた。虚血臓器への対策として、可逆的障害の間に有効血流量を増し酸素を供給し、有害産生物を除去し、エネルギー消費量を減少させる等がある。薬物による虚血の制御の上で重要と思われる、生体において虚血時産生され、保護的にまたは増悪的に作用する生理活性物質（アデノシン、熱ショックタンパク、アンジオテンシンIIや神経伝達物質等）の一部を紹介した。

次に、実験糖尿病心臓において、低灌流下の薬物効果が顕著に変化してくることに注目を促した。1) 生体位心臓と同様に摘出灌流心臓でも、冠流量減少に依存した心筋障害には部位特異性があり、左心室外膜下層心筋より内層心筋で顕著である。虚血時の心筋エネルギー代謝異常に対する薬物の効果は、少なくとも臓器での検討が必要であり、またその全身循環動態に対する作用を反映するので、最終的には生体位の実験が求められることを示した。2) 基礎疾患として糖尿病があると、非糖尿病心臓では心筋梗塞を起こさない程度の軽度の心筋虚血によっても容易に重い心機能不全がもたらされ、薬物に対する反応も変化してくることを示した(1)。即ち、①糖尿病心臓の方が低灌流障害を受け易いが、低灌流初期に

¹⁾ 琉球大学医学部薬理学教室、²⁾ 浜松医科大学薬理学教室

は高濃度蓄積されたグリコーゲンが利用され虚血障害防止に働く故、その障害の程度は、低灌流の程度や時間および糖尿病の重症度で異なる。②両心臓で虚血時の左心室ステフネス増加は内層心筋の ATP 減少とよく相関しているが、糖尿病心臓の方が軽度の ATP 減少で容易にステフネスは増加し相関曲線は一致しない。非糖尿病と糖尿病心臓間で障害度を比較評価する場合、単純に心筋細胞内総 ATP 量で判断出来ないことを示し、糖尿病心臓の細胞内 ATP 分画や Ca^{2+} 恒常性変動に関する研究の必要性を提示した。③糖尿病心臓では、 β_1 -アドレナリン受容体を介する反応は低下しているが、この受容体を介し虚血障害は増悪される。また、低灌流下の K_{ATP} チャンネル開口による心筋保護効果は、非糖尿病心臓の方が感受性が高くその寄与度も大きいことを示した。

2. 心臓・腎臓における微小循環の in vivo 可視化

(梶谷文彦：川崎医大・医用工学)。

まず、ブタ生体位心臓を用いて、心内膜側の血流と心外膜側の血流は全く異なるという拍動時の冠循環の特徴を示した(2)。心筋収縮により外側では小静脈内径のみ大きくなり、小動脈内径には変化なく心周期を通しほぼ血流は順流であるが、内側の冠細小動・静脈内径は共に約 20% 減少し且つ細動脈においては収縮期を通して逆流がみられる。冠狭窄による灌流圧低下により拡張期の血流は減少し収縮期の逆流は増し、冠血流減少は内層の方が顕著で虚血に陥り易いことを示した。反応性充血よりみた血管反応性は内層の方がよく、その拡張反応の差には NO が関与する。即ち 100μ 以上の血管の拡張は外層ではほとんど見られず、見かけ上の血管予備能はむしろ外層で大きいことが示唆された。ニトログリセリン冠動脈内投与は 100μ 以上の血管を主に拡張するが、 100μ 以下の血管も一時的に拡張させる。次に腎臓の微小循環について、表面と深部のネフロンでは、また輸入と輸出動脈ではアデノシン等の薬物に対する感受性に相違があることを示した。腎微小血管の解析度に関する質問、また、局所的心筋収縮力低下によるバルジング部の心内膜側の血管径はどの様になるかという、心機能と冠血管変形の関係について、会場と興味ある活発な討論がなされた。

3. 基礎疾患下での微小循環障害と薬物の作用 (島田孝夫：慈恵会医大・内科 3)。

糖尿病性下肢壊疽について臨床データを示し、末梢循環状態と薬物の効果をよく把握できる方法および薬物療法について講演した(3)。①Lipo プロスタグランジン (PG) E_1 は糖尿病で障害されやすい細動脈レベルの血

管に作用する。② PGE_1 は短期大量療法ではシャント血流を増加させるが、長期間投与することにより自律神経機能を改善させる。③Lipo PGE_1 と経口 PGI_2 を比較すると、軽症例には経口 PGI_2 がよく、Lipo PGE_1 は重症例ほど有効であった。④シロスタゾールは細動脈より末梢の血管に作用する。⑤糖尿病性末梢循環障害に対する α 刺激薬の有効性が示唆された。末梢循環障害における抗血小板療法をこの検査方法はどうか捉えるのかという質問があった。

4. 虚血時の FABP (fatty acid binding protein) の役割 (田中孝生：大阪医大・内科 3)。

長鎖脂肪酸を特異的に結合しその輸送・利用に関与している、細胞内、特に心筋細胞内に多量に存在する、低分子量で水溶性の臓器特異性のタンパク (FABP) について講演した。この FABP は、虚血時に増加し細胞機能を障害する長鎖脂肪酸中間代謝産物も結合し、これらの有害作用を緩衝するし、不完全虚血や虚血再灌流時に発生する活性酸素の消去系としても働くと考えられている。また、心筋梗塞時クレアチンホスホキナーゼ (CPK) より早期に血中や尿中に排泄され、心筋傷害の特異的マーカーとなり、超早期の診断と治療を可能にする(4)。その逸脱量より、再灌流療法や梗塞サイズの推定への応用が期待された。心筋梗塞前段階の軽度の心筋傷害状態でも逸脱してくる可能性が示され、虚血心筋保護作用との兼ね合いはまだ不明である。FABP の逸脱量と細胞機能障害との関係について質問があったが、基礎疾患下での FABP の役割についてと同様、今後の課題とされた。

5. 脳虚血障害と薬物による組織保護 (田中淳二：第一製薬・東京 R&D センター)。

まず、動物実験脳虚血モデルにおいて、脳虚血時の梗塞拡大を抗酸化作用を持つ薬物、エブセレンが改善することより、脳虚血障害におけるフリーラジカルの関与を示唆した(5)。次に、脳虚血時のリン酸化タンパク質の変化について述べた。加齢によるリン酸化タンパク質の変化が知られているが、脳虚血-再灌流時にはその恒常性は保たれていることを示した。フリーラジカルの検出方法による相違点およびフリーラジカルの産生はどの時点でみられるかとの質問があり、再灌流障害に対するフリーラジカルの関与は大きい、不完全虚血時でも産生はみられるとの討議があった。

6. 脳梗塞進展に関わる因子 (梅村和夫：浜松医大・薬理)。

光増感反応を利用した血管内皮傷害による血栓形成法

を中大脳動脈に応用した。その血栓モデルを用いて、脳梗塞の進展に対し、血小板の大きな関与を示唆した(6)。深部組織 O_2 分圧測定より、薬物による早期の血流再開の重要性を示した。自然発症高血圧ラット(SHR)では、脳虚血時において血流保持能の低下やグルタミン酸放出の亢進がみられ、脳梗塞面積はより拡大する。興奮性アミノ酸受容体のうち NMDA 受容体は虚血直後に、AMPA 受容体は長期にわたり神経細胞障害に寄与していることを示した。脳梗塞の進展に、虚血周辺部での OH-ラジカルも関与していることが示唆された。血圧上昇前の SHR や脳卒中易発症性 SHR (SHRSP) における脳梗塞の進展について、また脳にはリスク領域とか側副血行路はあるのかの質疑があった。血流と細胞保護作用の関係は更なる検討を要すると締めくくった。

文 献

- 1) Higuchi M, Miyagi K, Nakasone J and Sakanashi M: Role of high glycogen in underperfused diabetic rat hearts with added norepinephrine. *J Cardiovasc Pharmacol* **26**, 899-907 (1995)
- 2) Yada T, Hiramatsu O, Kimura A, Goto M, Ogasawara Y, Tsujioka K, Yamamori S, Ohno K, Hosaka H and Kajiya F: In vivo observation of subendocardial microvessels of the beating porcine heart using a needle-probe video-microscope with a CCD camera. *Circ Res* **72**, 939-946 (1993)
- 3) Shimada T, Isogai Y, Suzuki H and Kawakami K: Using nuclear medicine and ultrasonography to study the acting site of lipo PGE1 in peripheral artery disease. *脈管学* **34**, 449-454 (1994)
- 4) Sohmiya K, Tanaka T, Tsuji R, Yoshimoto K, Nakayama Y, Hirota Y, Kawamura K, Matsunaga Y, Nishimura S and Miyazaki H: Plasma and urinary heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in coronary occlusion and reperfusion induced myocardial injury model. *J Mol Cell Cardiol* **25**, 1413-1426 (1993)
- 5) Tanaka J and Yamada F: Ebselen (PZ-51) inhibits the formation of ischemic brain edema. *In Selenium in Biology and Medicine*, Edited by Wendel A, pp165-168, Springer-Verlag, Heidelberg (1989)
- 6) Umemura K, Wada K, Uematsu T and Nakashima M: Evaluation of the combination of tissue type plasminogen activator, SUN9216, and a thromboxane A2 receptor antagonist, vapiprost in rat middle cerebral artery thrombosis model. *Stroke* **24**, 1077-1081 (1993)