

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

臨床のあゆみ (1986.09) 6巻9号:18~22.

Ca拮抗剤の心筋保護
—基礎から—

市原和夫、安孫子保

Ca拮抗剤の心筋保護

—基礎から—

市原 和夫* 安孫子 保**

カルシウム拮抗剤には心筋保護作用があるといわれている。しかし、心筋保護作用とはどのようなことなのか、そのメカニズムは何なのかについては、はっきりしない部分が多い。カルシウムイオンは生体のあらゆる細胞において重要な役割を果たしているため、カルシウム拮抗剤の作用も非常に多岐にわたる。心循環におけるカルシウム拮抗剤の大切な作用としては、冠血管の拡張作用と心抑制作用（収縮力抑制と伝導抑制）がある。これらの作用がカルシウム拮抗剤の心筋保護作用をもたらすのであろうか。現在、カルシウム拮抗剤も、その作用強度や組織選択性などの違いでいろいろな分類が試みられている。したがって、ここではカルシウム拮抗剤の性質の違いによって、この薬剤の心筋保護作用をながめてみようと思う。

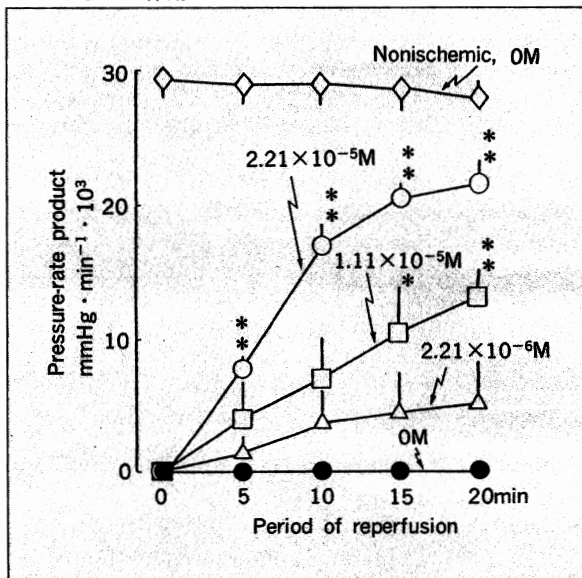
はじめに

種々のカルシウム拮抗薬は虚血心筋保護効果を有することが知られている¹⁾。心筋保護という言葉は主に心臓外科の領域で使われる。開心術を行なう際には、体外循環装置の助けを借りて大動脈を遮断し心臓の拍動を停止させなければならない。心拍動が停止すると、体循環のみならず心臓を養っている冠循環も途絶えていわば心筋組織は虚血状態になってしまい、心筋細胞に養分や、酸素が行かなくなる。すると、せっかく手術が成功して大動脈遮断を解除して血流を再開しても、その時は心筋細胞が死んでいて心拍動が回復しないことになる。このような事態を防ぐためにカリウムを主体にした心筋保護液や、心臓を冷却する心筋保護法などが利用される。最近、この心筋保護法の一つとして薬物、特にカルシウム拮抗薬の応用が考えられている。しかし、この小文では開心術の時の話ではなく、筆者らが得た動物実験の結果をもとに虚血心筋全般に対するカルシウム拮抗薬の保護効果について述べる。

I. 灌流ラット心臓を用いた実験

虚血による心筋障害の程度を表わすにはいろいろ

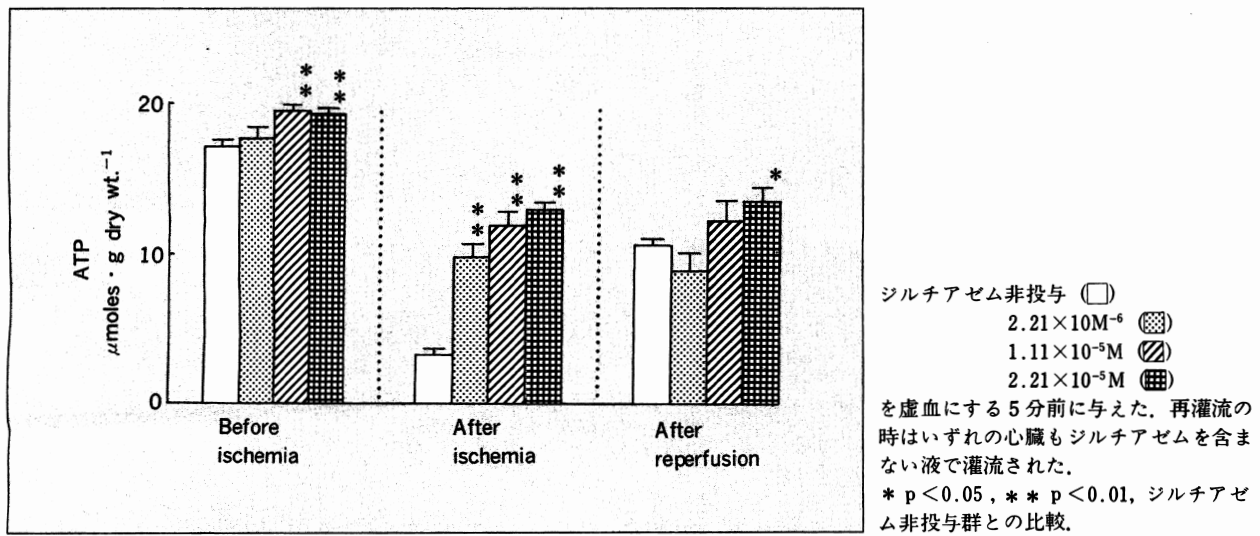
図1 虚血後再灌流による心機能回復に及ぼすジルチアゼムの作用



虚血20分後に心臓を再灌流した。心機能は大動脈圧に心拍数を乗じた値で示した。いずれの場合も虚血時には心臓の拍動は停止していた。* p < 0.05; ** p < 0.01, 同一再灌流時間のジルチアゼム非投与群(0 M)との比較。

* 旭川医科大学薬理学 助教授
** 旭川医科大学薬理学 教授

図2 虚血あるいは虚血後再灌流による心筋ATP含量の変化



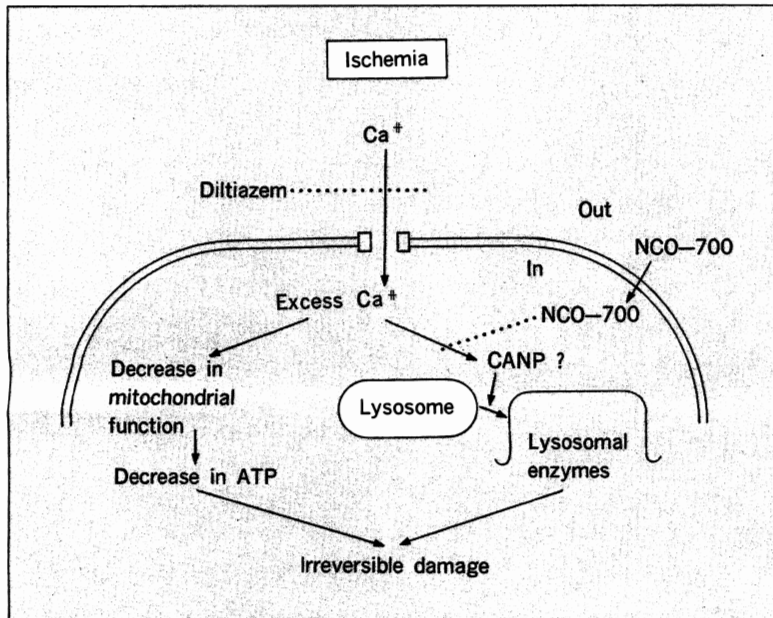
ろな方法がある。心臓は本来、血液を全身に送り出すポンプとして働いているのであるから、筆者らは栄養液を用いてworking heart法で灌流した摘出ラット心臓のポンプ機能を指標として虚血による心筋障害の程度を表現した¹⁾。working heart法で灌流すると、心臓は正常に収縮—弛緩を繰り返す、大動脈を経て栄養液を拍出する。この時の大動脈圧は約100mmHg、心拍数は約300beats/minに達する。虚血にすると5分以内に心臓の拍動は停止し、心臓はポンプとして動かなくなる。ところが、虚血を解除して心臓を再灌流すると、虚血によって心筋が受けた障害の程度によって、心臓のポンプ機能が回復してくる。つまり障害の程度が軽微な場合は再灌流によって心臓は再び拍動を開始するが、障害の程度が重篤になると、再灌流しても心臓の拍動が戻らなくなってくる。図1に示すようにworking heart法で灌流しているラット心臓を20分間虚血に曝した後に再灌流しても、もはや心臓の拍動は回復しなかった。しかし、心臓を虚血に曝す前にカルシウム拮抗薬であるシルチアゼムによって処置しておくと、虚血20分後の再灌流によって、心機能はその薬物の濃度に依存して回復してきた。この結果はカルシウム拮抗

薬が虚血による心筋障害を軽減したことを示唆する。虚血直前、虚血20分後および再灌流20分後の各点で心筋を液体窒素で凍結固定し、心筋組織中のアデノシン三リン酸(ATP)含量を測定した結果を図2に示す。心筋を虚血にするとその20分後にATPは著しく減少していた。虚血20分後に心臓を再灌流すると、低下していた心筋ATP含量はある程度回復したが、完全にもとのレベルに戻ることはなかった。シルチアゼム1.11 × 10⁻⁵ M, 2.21 × 10⁻⁵ Mを含む灌流液に切替えただけで、わずかではあるが、ATP含量は有意に増加した。シルチアゼムが存在すると、同じように20分間虚血にしても心筋ATPの減少は少なく、また再灌流によるATPの回復の程度も大きかった。図1と図2から明らかなように、虚血時に心筋ATPが残っていればいるほど、心臓のポンプ機能は、その後の再灌流によって良好に回復してくる。したがって、シルチアゼムは虚血時の心筋ATPを高く保つことによって心筋を虚血障害から保護しているように見える。

虚血時の心筋障害の原因は、いくつか考えられる。筆者らはその一つの原因として心筋細胞内のリソゾーム顆粒の関与を考え、最近実験を進めて

PART ②

図3 虚血による心筋細胞障害における心筋ATPとリソゾーム顆粒の役割



虚血時に細胞内に過剰に流入するカルシウムがミトコンドリアの機能を障害してATP産生を低下させ、リソゾーム顆粒から蛋白質分解酵素を遊出させて細胞構造を破壊する。

きた²⁾。リソゾーム顆粒内には蛋白質分解酵素、核酸分解酵素などがたくさん含まれており、リソゾームは細胞内の“清掃屋”として知られている。このリソゾームは種々の刺激によって破裂し、中に含まれている分解酵素が細胞質中に遊出し、心筋細胞を破壊する。もし、虚血によってリソゾーム顆粒が破裂して蛋白質分解酵素などが細胞質に出てきて、心筋細胞の構築を壊すとすると、虚血時の心筋障害にリソゾーム顆粒も関係しているかもしれない。working heart 法で灌流している心臓を虚血にしてから心筋を採取し、リソゾーム由来の酵素(カテプシンD、 β -N-グルコサミニダーゼ、酸ホスファターゼ)を測定すると、虚血心筋のこれらの酵素はリソゾーム顆粒内よりも、細胞質中の方に多く検出された。このことは虚血によって心筋細胞内のリソゾーム顆粒が破裂し、中に含まれていた蛋白分解酵素が細胞質中に遊出して、細胞構造を破壊していることを示唆している。ところが、シルチアゼムを前もって処置しておいてから心臓を虚血にすると、この虚血によるリソゾー

ーム破裂が防止されることがわかった。また、カルシウム拮抗薬ではないが、最近開発されたNCO-700という蛋白質分解酵素阻害薬も虚血によるリソゾーム顆粒の破裂を抑制した³⁾。このNCO-700は特に、カルシウムによって活性化されるcalcium activated neutral protease(CANP)という酵素を阻害することが知られている。

以上述べてきたことから筆者らは、図3に示すようなことを想像している。つまり、虚血になると心筋細胞内に異常なカルシウムの流入が起こる。細胞内に増加したカルシウムはミトコンドリアの機能を低下させ、心筋ATP含量の減少を招く。ATPは心筋収縮のためばかりでなく、細胞のホメオスタシスを維持するためにも必要なエネルギー供給物質であるので、ATP低下は心筋細胞の障害を引き起こす。一方、増加したカルシウムはCANP活性を上昇させる。CANPがリソゾーム膜に働くか否かは不明であるが、NCO-700が虚血時のリソゾーム顆粒の破裂を抑制したことから、活性化されたCANPがリソゾーム膜の蛋白質成分

表 [(G6P)+(F6P)]/(FDP)比に及ぼす各種カルシウム拮抗薬の影響

	G6P	F6P	FDP	[(G6P)+(F6P)]/(FDP)
	nmol/g wet tissue			
Saline containing 1% ethanol-treated				
nonischemia	190± 31	30± 7	74±13	2.97
ischemia	727±183	174±47	37± 9	24.35
Nifedipine-treated (10 µg/kg)				
nonischemia	163± 22	29± 3	63± 7	3.05
ischemia	799±208	142±45	30± 5	31.37
Niludipine-treated (10 µg/kg)				
nonischemia	191± 34	35± 5	74±11	3.05
ischemia	818±140	193±43	32±11	31.59
Saline-treated				
nonischemia	212± 37	38± 9	113±28	2.21
ischemia	1,488±301	353± 74	78±16	23.60
Diltiazem-treated (100 µg/kg)				
nonischemia	170± 49	60±14	78±23	2.95
ischemia	795±118	178±33	98±17	9.93
Verapamil-treated (100 µg/kg)				
nonischemia	150± 19	24± 3	79± 9	2.20
ischemia	487±101	101±29	41±17	14.34
Flunarizine-treated (1 mg/kg)				
nonischemia	113± 29	27± 7	55±20	2.55
ischemia	620±112	148±30	87±17	8.83

イヌ心臓の左冠動脈前下行枝を結紮し、3分後に虚血部から心筋を切出し液体窒素で凍結した。凍結した心筋標本から内膜側のみを分取し定量に供した。nifedipine, niludipine投与の対照として1%ethanolを含むsalineを投与した。

に働いてリソゾーム顆粒を破裂させると考えることはおもしろい。いずれにしても、リソゾーム顆粒から出てきた蛋白質分解酵素は細胞を破壊し、心筋に重篤な障害をもたらす。カルシウム拮抗薬は虚血によって起こる細胞内へのカルシウムの異常流入を防ぐことによってATPの減少やリソゾーム顆粒の破裂を抑制し、虚血による障害から心筋を保護しているのかもしれない。

II. イヌ心臓を用いた実験

虚血時の心筋代謝変化は一般に、低酸素やアノキシアの時の心筋代謝変化と類似しているとみなされ、虚血時にもアノキシア時と同様に心筋では嫌氣的糖代謝の亢進が起こっていると信じられていた。しかし、筆者らはアノキシア条件下では確かに心筋解糖系は促進されるが、虚血条件下のそれは促進されずに抑制されることを見出した⁴⁾。

虚血になると解糖経路の重要な律速酵素であるホスホフルクトキナーゼ(PFK)が抑制され、心筋組織にはPFK反応の基質であるフルクトース6-リン酸(F6P)やその前物質であるグルコース6-リン酸(G6P)が増加し、反応生成物であるフルクトース1,6-二リン酸(FDP)が減少していた。心筋虚血部では冠血流量が非常に少ないために、糖代謝が亢進する結果生ずる乳酸や他の老廃物を心筋外に排除することができず、心筋に障害を及ぼす物質がたくさんたまってしまふ。したがって、有害な代謝産物の異常な蓄積を防ぐためには解糖経路も抑制されるほうが、生体にとっては合目的なのかもしれない。

代謝産物の虚血による異常な蓄積を防ぐために心筋解糖系が抑制されるのであれば、代謝産物の蓄積が多くなるほど、心筋解糖系の抑制は強まるはずである。すなわち、解糖系の抑制が強くなる

PART ②

ことは、心筋に対する虚血の影響が著しくなっていることを意味する。したがって、虚血時の心筋解糖系抑制を軽減するような薬剤は、虚血心筋を改善しているのかもしれない。Weishaarら⁵⁾は $[(G6P) + (F6P)] / (FDP)$ の比を指標にして虚血心筋の解糖系抑制の程度を表わし、カルシウム拮抗薬であるジルチアゼムの作用について調べた。この比はPFK反応の質量作用比を表わすわけではないが、虚血によるG6PとF6Pの増加とFDPの減少を反映すると思われる。すなわち $[(G6P) + (F6P)] / (FDP)$ が大きくなれば、解糖系が抑制されていることを示し、小さくなれば、解糖系の抑制が解除されていることを示す。筆者らは、イヌ心臓の左冠動脈前下行枝を結紮して作製した虚血心筋を切出し、液体窒素温度下に凍結固定して心筋組織内のG6P、F6P、FDP含量を測定し、虚血による $[(G6P) + (F6P)] / (FDP)$ の変化を調べ、その比の変化に及ぼす各種カルシウム拮抗薬の作用を検討した⁶⁾。結果を表に示す。冠動脈結紮によって作製した虚血心筋組織内のG6P、F6P含量は増加しており、FDP含量は減少していた。したがって、 $[(G6P) + (F6P)] / (FDP)$ は2.21から虚血によって23.60へと増加した。この事実は虚血によってPFKの段階で解糖経路が抑制されていることを意味する。カルシウム拮抗薬の代表として挙げられるジヒドロピリジン系のニフェジピンやニルジピンはその強力な冠血管拡張作用にもかかわらず、虚血によって起こるPFKの段階での心筋解糖系抑制を軽減しなかった。これはニフェジピンやニルジピンが心筋に対する虚血の影響を軽減しないことを示唆する。一方、ジルチアゼムやベラパミルはその虚血心筋保護効果がすでに知られているが、これらのカルシウム拮抗薬は虚血時のPFKの段階における心筋解糖系の抑制を軽減した。このことはジルチアゼムとベラパミルが、心筋に対する虚血の影響を少なくしていることを意味している。フルナリジンは冠血管に対する作用が非常に弱いといわれているカルシウム拮抗薬であるが、虚血

時の心筋糖代謝抑制をジルチアゼムと同程度に軽減した。この薬剤は冠拡張および心臓に対する作用が少ないために、虚血性心疾患に対する適応は全く顧みられなかったが、冠血管拡張作用や心臓抑制作用がなくても虚血の影響を軽減しうることは非常に興味深い。ただし、この章で扱った虚血心筋標本は、冠動脈のスパズムが関与する安静時狭心症のような病態には全くあてはまらない。したがって、ここで述べた議論はカルシウム拮抗薬がそのカルシウム拮抗作用によって冠動脈スパズムを寛解し、抗狭心症効果を現わすという考えを否定するものではない。

おわりに

確かにある種のカルシウム拮抗薬には虚血心筋保護作用が観察される。しかし、この小文では、筆者らが以前から主張している「冠血管拡張作用を有する薬剤がすべて狭心症治療薬になるとは限らない」こと、また、「カルシウム拮抗薬の範疇に入る薬物がすべて心筋に対する虚血の影響を軽減するわけではない」ことを繰り返して述べた。したがって、カルシウム拮抗薬の虚血心筋保護作用についても、その本体が何であるか筆者らにも見当がつかず、単に冠拡張作用や心臓抑制作用だけで説明できる問題でないことだけは確かのようなのである。

〔文 献〕

- 1) K. Ichihara & Y. Abiko: Effects of diltiazem and propranolol on irreversibility of ischemic cardiac function and metabolism in the isolated perfused rat heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 5: 745, (1983).
- 2) 羽根田 俊, 他: Diltiazemの虚血心筋保護作用—リソゾーム酵素の関与, 心筋の構造と代謝, 7: 187, (1984).
- 3) 市原和夫, 他: 虚血による心筋リソゾーム顆粒の変化におよぼすNCO-700の効果. 第36回日本薬理学会北部会口演要旨集, P. 6, (1985).
- 4) K. Ichihara & Y. Abiko: Crossover plot study of glycolytic intermediates in the ischemic canine heart. *Japan. Heart J.*, 23: 817, (1982).
- 5) R. Weishaar, et al.: Effect of diltiazem, a calcium antagonist, on myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.*, 43: 1137, (1979).
- 6) 市原和夫, 安孫子 保: Ca拮抗薬の心筋代謝に及ぼす影響, カルシウム拮抗薬—基礎と臨床—, 平 則夫, 中村元臣編集, 医薬ジャーナル社, (印刷中).