

氏名(本籍)	堀部 永俊 (岐阜県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第 1394 号
学位授与日付	平成 16 年 10 月 20 日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Sarpogrelate, a 5-HT ₂ Receptor Blocker, may Have a Preconditioning-Like Effect in Patients With Coronary Artery Disease
審査委員	(主査) 教授 藤原 久義 (副査) 教授 小澤 修 教授 竹村 博文

論文内容の要旨

心筋組織において、セロトニン (5-hydroxytryptamine; 5-HT) は血中血小板、マスト細胞、交感神経末端内に存在するが、5-HT₂受容体は血小板内のみ存在する。放出されたセロトニンは血小板を凝集させ、さらに血管収縮を引き起こす。

5-HT₂受容体ブロッカーであるサルボグレラートが、血小板凝集抑制作用ならびに血管拡張作用により側副血行を増強させることは知られている。2002年の清水らによる報告では、側副血行を有さないウサギ心臓においてサルボグレラートが心筋梗塞サイズを縮小させ、そのメカニズムとしてprotein kinase C (PKC) の活性化を介してミトコンドリアATP感受性カリウムチャネルの開口というプレコンディショニング様効果があるとされている。2000年に我々は、冠動脈疾患に対する冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention; PCI) 施行患者を対象とした評価によって、ATP感受性カリウムチャネル開口薬であるニコランジルが薬剤性プレコンディショニング効果を有すると報告した。本研究の目的は同様のプロトコールによってサルボグレラートの冠動脈疾患に対する虚血耐性効果と、そのメカニズムを明らかにすることである。

対象と方法

待機的PCIを施行した左前下行枝近位部のみに中等度狭窄 (病変長20mm以下) を持つ1枝病変の安定狭心症20例を対象とし、無作為に10例ずつ2群に分け、各々にPCI60分前にサルボグレラート錠200mg (サルボグレラート群) またはプラセボ錠 (対照群) を経口投与した。両群には、冠動脈血栓を予防するためにアスピリン (81mg) とチクロピジン (100mg) の内服投与とPCI直前に5000単位のヘパリン静注を行い、他の薬剤は手技1週間前に中止した。局所麻酔後、右大腿動脈から6Frガイディングカテーテルを挿入し左大腿動脈から5Fr造影カテーテルを挿入した。120秒間バルーン拡張によるPCIを施行し、バルーン拡張中の30秒後と90秒後に冠動脈造影による側副血行の評価を行った。12誘導心電図はPCIバルーン拡張直前、バルーン拡張中にモニターし、J点より80 msecでのST上昇の最大を Δ STmaxとしST上昇の総和を Σ STとして計算をした。

結果

全症例で合併症のない良好な血行再建が得られた。両群において、年齢、性別、冠動脈危険因子に有意差はなくまたPCI前後における対象冠動脈病変の狭窄度に有意差はなかった。また冠動脈造影上、両群における側副血行は軽度以下で、バルーン拡張中にも変化はなかった。収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数は、サルボグレラート経口投与前、バルーン拡張直前、バルーン拡張中に大きな変化はなく、両群に有意差はなかった。バルーン拡張開始30秒後、60秒後、90秒後と120秒後の両群における Δ STmaxと Σ STを比較すると、PCIバルーン拡張時の虚血前半 (30秒後・60秒後) では両群に有意差はなかったが、虚血後半 (90秒後・120秒後) においてサルボグレラート群が有意にST上昇が抑制された。

考察

PCIバルーン拡張中における冠動脈閉塞状態の心筋虚血評価として、種々の方法のうち最も鋭敏で有用な体表

面12誘導心電図のST上昇の程度で行った。

本研究において、5-HT₂受容体ブロッカーであるサルボグレラートがPCIバルーン拡張時の虚血後半(90秒~120秒)でST上昇が有意に抑制された。2000年に我々は、ミトコンドリアATP感受性カリウムチャンネルの開口薬であるニコランジルが、本研究と同様の方法において、PCIバルーン拡張時の虚血前半(30秒~60秒)でST上昇が有意に抑制されたことを報告した。サルボグレラートが、血小板凝集抑制ならびに血管拡張作用により側副血行を増強させることは知られている。一般的に側副血行は虚血の程度が強く、虚血時間が長いほど発達し、180秒以上と言われている。本研究では側副血行の影響を避けるため、左前下行枝近位部のみに中等度狭窄を持つ1枝病変の安定狭心症20例を対象とし、PCI虚血時間を120秒までとした。またPCIバルーン拡張中の30秒後と90秒後に冠動脈造影による側副血行の評価を行い、サルボグレラート群と対照群の両群には側副血行の増強あるいは有意差はなかった。これらにより、サルボグレラート群の心筋虚血耐性効果が側副血行を介していないことを示唆する。2002年に清水らにより、側副血行を有さないウサギ心臓においてサルボグレラートが心筋梗塞サイズを縮小させ、かつ、この効果がPKC阻害薬であるchelerythrineならびにミトコンドリアATP感受性カリウムチャンネルブロッカーである5-hydroxydecanoate (5-HD)の前投与により打ち消されることが報告されている。すなわちサルボグレラートの心筋梗塞サイズ縮小効果には、PKC活性化を介したミトコンドリアATP感受性カリウムチャンネルの開口という虚血プレコンディショニング効果と同様のメカニズムが関与する。さらに心筋虚血時に心筋間質液中のセロトニン(5-HT)が上昇し、この上昇はサルボグレラートにより止められることが清水らにより報告されている。虚血心筋組織のなかでセロトニンが放出されるのは、血中血小板、マスト細胞、交感神経末端からであり、その大部分が血小板からである。血小板のみに5-HT_{2A}受容体が存在し、心筋間質液中のセロトニンの上昇は、さらにこの受容体を介して凝集した血小板からセロトニンの放出を促す。この放出されたセロトニンは心筋虚血時のPKC活性化を抑制し、心筋梗塞のサイズを拡大化させる。サルボグレラートは、血小板からのセロトニンの放出を抑制することによりPKC活性化を介したミトコンドリアATP感受性カリウムチャンネルを開口し、虚血心筋細胞の保護をする。一方、ニコランジルは直接にミトコンドリアATP感受性カリウムチャンネルを開口させることにより虚血心筋細胞の保護をするため、サルボグレラートと比較し約60秒速く作用発現をするものと思われる。

1991年磯貝らによる報告によれば、サルボグレラート200mgの経口投与後約60~120分後にその血中濃度はピークに達するため、本研究においてはPCI60分前にサルボグレラート200mgの経口投与を行った。5-HT₂受容体ブロッカーのうち、サルボグレラートのみが閉塞性動脈硬化症に対して臨床的治療薬として使用されており、1998年田中らによる報告ではサルボグレラートの側副血行の増強が冠動脈疾患の運動耐用能の改善をさせたことである。しかし、本研究の結果によれば、サルボグレラートには側副血行の増強以外にも冠動脈疾患の心筋虚血に対する改善効果を有するものと思われる。さらなる臨床的検討が必要である。

結語

サルボグレラートは、PCIバルーン拡張時の虚血後半(90秒~120秒)において、側副血行循環の増強とは関係なく虚血耐性効果を有しており、これはおそらく薬剤性プレコンディショニング効果によるものと思われる。この結果は、今後の病態生理学および冠動脈心疾患に対する治療に寄与するものと思われる。

論文審査の結果の要旨

申請者 堀部永俊は、PCI施行患者を対象とした評価によってサルボグレラートが側副血行を介することなく、虚血耐性効果を有することを明らかにした。本研究は循環器病学の進歩に少なからず寄与するものと思われる。

[主論文公表誌]

Sarpogrelate, a 5-HT₂ Receptor Blocker, may Have a Preconditioning-Like Effect in Patients With Coronary Artery Disease

Circulation Journal 68, 68-72 (2004).