



# 岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Three minute, but not one minute, ischemia and nicorandil have a preconditioning effect in patients with coronary artery disease

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2008-02-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 松原, 徹夫 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12099/15018">http://hdl.handle.net/20.500.12099/15018</a>

氏名 (本籍)	松原 徹夫 (岐阜県)
学位の種類	博士 (医学)
学位授与番号	乙第 1254 号
学位授与日付	平成 12 年 9 月 13 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	Three minute, but not one minute, ischemia and nicorandil have a preconditioning effect in patients with coronary artery disease
審査委員	(主査) 教授 藤原 久義 (副査) 教授 廣瀬 一 教授 植松 俊彦

### 論文内容の要旨

**【目的】**動物モデルにおいて、短時間の虚血は、その後の長時間の虚血に対し、強い虚血心筋保護作用を持つ (ischemic preconditioning)。このメカニズムにK ATP channelが関与する。しかし、ヒトにおいてもpreconditioning効果があるか、またK ATP channel openerとnitrate作用を共に有する抗狭心症薬nicorandilが同様の効果を持つかは不明である。そこで、ヒトの経皮的冠動脈形成術 (PTCA) に於いて、preconditioning ischemiaの時間、及びK ATP channel openerに焦点を絞りpreconditioningとの関係を検討した。

**【対象】**安定狭心症で以下を満足する症例とした。①冠動脈造影にて左前下行枝近位部に器質的狭窄病変を有する1枝病変。②狭窄度は、AHA分類で75%~90%とし99%以上の高度狭窄は除外。③初回PTCAで、心筋梗塞、糖尿病、重症高血圧の既往があるものは除外。④12誘導心電図が正常。心房細動、脚ブロック等STレベルの測定に支障をきたすものは除外。以上を満足する46例を対象とした。

**【方法】**46例を無作為に4群に分けた。Group 1: PTCA時に2回のballoon inflationを行ない、1回目のinflationによる虚血時間を60秒とした (PC60群, n=12)。Group 2: PTCA時に2回のballoon inflationを行ない、1回目のinflationの時間を180秒とした (PC180群, n=12)。Group 1および2においては、1回目のballoon inflation後、preconditioning reperfusionを5分間行い、その後2回目のinflationを120秒間行った。Group 3: balloon inflationによるpreconditioning ischemiaを作成するかわりに、nicorandil 80  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を1分間で静脈内投与しその後5分で120秒間のballoon inflationを行なった (NC群, n=12)。Group 4: 同様に、isosorbide dinitrate (ISDN) 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を1分間で静脈内投与しその後balloon inflationを行なった (ISDN群, n=10)。体表12誘導心電図で、ST上昇の最も大きな誘導でのJ点より80msec後のレベル ( $\Delta\text{STmax}$ ) を測定し、さらにSTが上昇した全誘導の総和 ( $\Sigma\text{ST}$ ) を測定した。そして、PC60群とPC180群の1回目のinflation時のSTレベルをコントロールとし、4群間に於けるPC効果の違いを120秒間のinflation時の $\Delta\text{STmax}$ ,  $\Sigma\text{ST}$ より検討した。全例で全ての薬剤を1週間前より中止し、術中ヘパリン5000単位のみを使用した。統計学的処理は、a one-way analysis of variance (ANOVA) により群間比較を行いFisher検定にて検討し、 $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

**【結果】**全例でPTCAは成功した。PC60群, PC180群, NC群, ISDN群の4群間で、年齢、性に差はなかった。造影で確認された側副血行路及びPTCA前後での病変部の血管径も4群間で差はなかった。1回目のinflation時の $\Delta\text{STmax}$ ,  $\Sigma\text{ST}$ は、PC60群, PC180群の両群で差を認めなかったため、これらを合わせてコントロールとした。preconditioningの効果判定となる2回目又はnicorandil, ISDN投与後のinflation時の $\Delta\text{STmax}$ ,  $\Sigma\text{ST}$ をinflation 30秒, 60秒, 90秒, 120秒の各時点で比較検討した。PC60群は、各時点でコントロールと有意差をみとめなかった。PC180群は、全ての時点で $\Delta\text{STmax}$ ,  $\Sigma\text{ST}$ 共にコントロールに比し有意に低値であった。NC群は、30秒と60秒の時点のみコントロールに比し有意に低値であった。ISDN群は、各時点でコントロールと有意差をみとめ

なかった。

【結語】ヒトのPTCAモデルに於いてpreconditioning ischemiaの時間が180秒ではpreconditioning効果を認めるが、60秒ではその効果を認めない。さらにnicorandilにもpreconditioning効果を認める。しかしISDNでは、効果を認めなかった。Nicorandilは、K ATP channel opener作用と、nitrate作用を合わせ持つ薬剤であるため、nicorandilのpreconditioning効果は、K ATP channel opener作用に依存するものと考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

申請者 松原徹夫は、ischemic preconditioning効果がヒトでもあるか、およびnicorandilがヒトにおいてischemic preconditioningと同様の効果があるかを検討した。その結果、ヒトにおいて3分間のischemiaはpreconditioning効果があり、nicorandilはK ATP channel opener作用を通じて、虚血心筋保護作用があることを示した。本研究の成果は循環器学の発展に少なからず寄与するものと認める。

---

#### [主論文公表誌]

Three minute, but not one minute, ischemia and nicorandil have preconditioning effect in patients with coronary artery disease

Journal of the American College of Cardiology Vol.35, No.2 : 345~51, 2000