

心筋梗塞再灌流後慢性期の冠血流： ニコランジルとパパベリンに対する 反応性の比較

Coronary Flow After Successful Angioplasty in Patients With Acute Myocardial Infarction: Comparison Between Coronary Flow Reserve by Nicorandil and Papaverine

泉 知里
近藤 博和
田村 俊寛
猪子 森明
北口 勝司
廣實 俊郎
日村 好宏
伊賀 幹二
玄 博允
小西 孝

Chisato IZUMI, MD
Hirokazu KONDO, MD
Toshihiro TAMURA, MD
Moriaki INOKO, MD
Shoji KITAGUCHI, MD
Toshiro HIROZANE, MD
Yoshihiro HIMURA, MD
Kanji IGA, MD
Hiromitsu GEN, MD
Takashi KONISHI, MD

Abstract

In order to evaluate coronary flow response to 2 different vasodilators, nicorandil and papaverine, in patients with myocardial infarction, we measured coronary flow reserve using a Doppler guide wire in infarct-related and non infarct-related arteries. The study group consisted of 28 patients with first acute myocardial infarction 3 weeks after successful coronary angioplasty within 6 hr after symptom onset. Twelve patients with atypical chest pain served as the control group.

Coronary flow reserve induced by intracoronary papaverine (12 mg) was lower in infarct-related arteries than in non infarct-related arteries, but there were no differences in coronary flow reserve induced by intracoronary nicorandil (1 mg) between infarct-related and non infarct-related arteries. Coronary flow reserve induced by nicorandil was lower than that by papaverine in non infarct-related arteries and the control group. However, there were no differences between coronary flow reserve induced by nicorandil and papaverine in infarct-related arteries.

Vasodilatory response induced by nicorandil was relatively preserved in infarct-related arteries compared with papaverine. These results suggest that impairment of coronary microvascular response in infarct myocardium varies in the different sites acted on by different vasodilator agents.

J Cardiol 2000; 35(3): 175-180

Key Words

■ Doppler ultrasound (Doppler guide wire)

■ Coronary microcirculation (nicorandil)

■ Coronary circulation (coronary flow reserve)

■ Myocardial infarction, treatment

■ Reperfusion (angioplasty)

はじめに

近年、ドップラーガイドワイヤーで冠血流予備能を

測定することにより、冠微小循環の情報を得ることができるようになった¹⁻⁵⁾。血管作動薬の冠循環に及ぼす影響の評価において、ドップラーガイドワイヤーが

天理よろづ相談所病院 循環器内科：〒632-0015 奈良県天理市三島町200

Department of Cardiology, Tenri Hospital, Nara

Address for reprints: IZUMI C, MD, Department of Cardiology, Tenri Hospital, Mishima-cho 200, Tenri, Nara 632-0015

Manuscript received February 15, 1999; revised June 18 and November 1, 1999; accepted November 2, 1999

用いられている⁶⁻⁸⁾。一方、ニコランジルは亜硝酸薬としての効果に加えアデノシン三リン酸(adenosine triphosphate: ATP)感受性Kチャンネル開口薬としての性質を併せて持ち⁹⁻¹¹⁾、微小血管に対して他の薬剤と異なった経路で作用し、急性心筋梗塞における再灌流傷害の抑制¹²⁻¹⁴⁾や、虚血心筋に対する保護作用において期待される薬剤の一つであり、心筋梗塞急性期に投与することにより慢性期の左室壁運動が改善するという報告が多くみられる¹⁵⁻¹⁷⁾。しかし、ニコランジルの心筋梗塞例における報告の多くは急性期投与に関するものであり、慢性期の梗塞心筋における微小循環に対するニコランジルの効果についての報告は少ない。今回我々は、梗塞心筋における冠微小循環に対するニコランジルの効果を評価するため、心筋梗塞再灌流後慢性期の梗塞責任血管と非梗塞血管の冠血流速パターンにおけるニコランジルとパパペリンの反応性の違いを、ドップラーガイドワイヤーを用いて比較検討した。

対象と方法

一枝病変の初回急性心筋梗塞で発症6時間以内に再灌流に成功し、3週後に再狭窄が認められなかった28例(男性23例、女性5例、平均年齢62歳)を対象とし、梗塞責任血管と非梗塞血管において、以下に示す手順で、安静時の平均最高血流速、ニコランジル、パパペリンの冠動脈内注入による冠血流予備能を測定した。

急性心筋梗塞再灌流後3週で心臓カテーテル検査を施行し、冠動脈造影で50%以上の狭窄のないことを確認した後、ドップラーガイドワイヤーによる測定を施行した。なお心臓カテーテル検査前に運動負荷心電図または負荷T1心筋シンチグラフィーを施行し、虚血所見のないことを確認したうえで、心臓カテーテル検査の2日前からニトログリセリン以外の内服薬を中止した。

ドップラーガイドワイヤー挿入前にヘパリン3,000 Uを静脈内投与し、ドップラーガイドワイヤーの測定時に硝酸イソソルビド5 mgを冠動脈内注入し、太い冠動脈(導管血管)を最大に拡張させた状態で安静時の平均最高血流速を測定した。ついでニコランジル1 mgを冠動脈内注入し、平均最高血流速、冠血流予備能を測定した。その後、平均最高血流速が安静時の値に戻った時点でパパペリン12 mgを冠動脈内注入し、同様に平均最高血流速、冠血流予備能を測定し

た。

28例の梗塞責任血管の内訳は左前下行枝16例、左回旋枝3例、右冠動脈9例で、経皮的冠動脈形成術部位の遠位部までドップラーガイドワイヤーを挿入して測定した。非梗塞血管の測定は、梗塞責任血管が前下行枝の場合は左回旋枝または右冠動脈、梗塞責任血管が左回旋枝または右冠動脈の場合は左前下行枝で行った。右冠動脈の測定部位はAmerican Heart Association分類の分節3の末梢側とした。また、最近では、no reflow現象を予防するために用いるニコランジルの冠動脈内注入の容量として2 mgを使用する報告が多いため、ニコランジル1 mgと2 mgそれぞれによる冠血流の差をみる目的で、連続5例の梗塞責任血管、非梗塞血管において、ニコランジル1 mgの冠動脈内注入による平均最高血流速、冠血流予備能を測定した後、2 mgで同様に測定し比較した。

一方、対照群は胸痛の精査目的で心臓カテーテル検査を施行した非定型胸痛症12例(男性8例、女性4例、平均年齢57歳)17枝とした。非定型胸痛症の診断は運動負荷心電図陰性で、冠動脈造影で器質病変およびエルゴノピン負荷で冠攣縮が認められなかった症例とした。対照群の17枝の内訳は前下行枝10枝、左回旋枝3枝、右冠動脈4枝であった。

各群内での2剤における冠血流予備能の比較および梗塞責任血管と非梗塞血管の冠予備能の比較はpaired *t* 検定で行い、対照群と梗塞責任血管または非梗塞血管との比較はunpaired *t* 検定で行い、 $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

結 果

梗塞責任血管、非梗塞血管ともに、安静時と比較してニコランジル投与時およびパパペリン投与時の動脈圧は、収縮期、拡張期ともに有意に低値を示し、心拍数は有意に高値を示したが、ニコランジル投与時とパパペリン投与時の動脈圧、心拍数の比較ではともに有意差はなかった(Table 1)。

梗塞責任血管、非梗塞血管における両剤による冠血流予備能は、対照群に比べて低下していた。梗塞責任血管と非梗塞血管との間の比較では、パパペリンによる冠血流予備能は、梗塞責任血管でより低値を示した。ニコランジルによる冠血流予備能は、梗塞責任血管においても非梗塞血管と同等に保たれていた(Table 2)。

Table 1 Hemodynamic data at baseline and after administration of nicorandil and papaverine

	Infarct-related			Non infarct-related		
	Baseline	Nicorandil	Papaverine	Baseline	Nicorandil	Papaverine
Blood pressure (mmHg)						
Systolic	113±21	105±18*	101±17*	112±18	103±17*	101±17*
Diastolic	64±9	59±10*	58±9*	64±10	59±10*	57±9*
Heart rate (beats/min)	70±10	72±11*	72±10*	70±10	74±10*	76±9*

**p*<0.01 vs baseline. Values are mean±SD.

Table 2 Coronary flow reserve induced by intracoronary administration of nicorandil and papaverine

	MI patients (n=28)		Control (n=17)
	Infarct-related	Non infarct-related	
APV (baseline, cm/sec)	20±7	24±8	16±5
CFR (nicorandil)	2.0±0.8	2.1±0.8	2.7±0.6
CFR (papaverine)	2.1±0.7**	2.4±0.8*	3.1±0.8*

p*<0.05 vs nicorandil, *p*<0.05 vs non infarct-related. Values are mean±SD.

APV=average peak velocity; CFR=coronary flow reserve; MI=myocardial infarction.

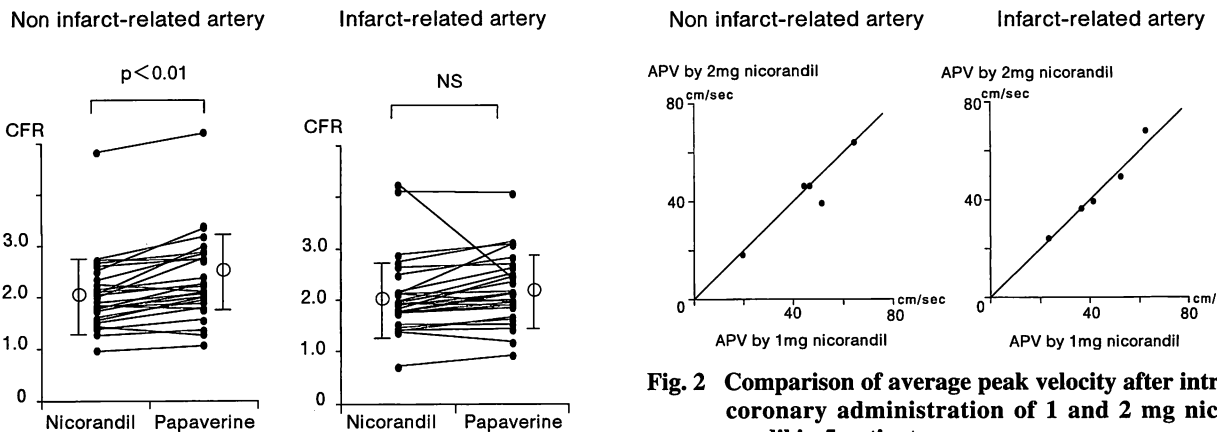


Fig. 1 Coronary flow reserve induced by intracoronary administration of nicorandil and papaverine in non infarct-related and infarct-related arteries
Abbreviation as in Table 2.

Fig. 2 Comparison of average peak velocity after intracoronary administration of 1 and 2 mg nicorandil in 5 patients
Abbreviation as in Table 2.

各血管でのパパペリンとニコランジルによる冠血流予備能の比較では、対照群および非梗塞血管においてパパペリン 12mg に比べニコランジル 1mg のほうが有意に低値を示したが、梗塞責任血管では、これら2剤による平均最高血流速、冠血流予備能に差はみられなかった (Table 2, Fig. 1).

ニコランジル 1mg, 2mg の両用量を冠動脈内注入した5例において、梗塞責任血管、非梗塞血管とも両用量による平均最高血流速、冠血流予備能に差はみら

れなかった (Fig. 2).

考 察

ニコランジルは血管平滑筋のATP感受性Kチャンネルを開口させ、細胞外へKを流出させて過分極を引き起こし、それにより間接的にCaの流入を抑制し、血管平滑筋を弛緩させる⁹⁻¹¹⁾。一方、パパペリンはホスホジエステラーゼを阻害し、サイクリック・アデニル酸およびサイクリック・グアニル酸を増加させ血管平滑筋を弛緩させる。そのほかアデノシンはレセプターを介して、ジピリダモールはホスホジエステラーゼを

阻害してサイクリック・アデニル酸を増加させ、またCa拮抗薬は直接CaチャネルをブロックしてCaの流入を阻害する。各薬剤がさまざまな経路で、また密接に関係しながら作用しているが、ニコランジルは微小血管に対して他の薬剤と異なった経路で作用するといえる。ATPが低下した虚血部位では、ATP感受性Kチャネルは開口しやすく、正常部位よりもニコランジルの効果が現れやすいといわれている^{18,19)}。

今回の検討では、冠動脈造影上再狭窄がなく、また運動負荷検査においても明らかな虚血所見が認められない症例を対象としているが、梗塞心筋では過去の報告でも正常心筋に比べて冠血流予備能が低下しており^{2,3)}、微小循環が傷害されていると考えられ、微小血管レベルの虚血が存在する可能性がある。対照群および非梗塞血管ではパパベリン12mgに比べニコランジル1mgで十分な冠拡張が得られなかったが、梗塞責任血管ではニコランジル1mgでパパベリン12mgと同等の冠拡張が得られた。このことから、梗塞領域の冠微小循環において、ニコランジルによる血管拡張反応の経路はパパベリンに比べて相対的に保たれていると考えられた。梗塞領域では有意な狭窄がなくても冠微小循環は傷害されており、冠微小循環における血管拡張反応はその経路により傷害の程度が異なる可能性が示唆された。心筋梗塞急性期におけるニコランジルの効果については過去に多く報告されているが¹²⁻¹⁷⁾、慢性期においてもニコランジルが梗塞心筋の冠微小循環の改善に効果がある可能性があると思われた。今回の検討では、ニコランジルの梗塞心筋に対する遠隔期の効果についてのデータはなく、今後の検討が必要であると考えられた。

過去の報告をもとに²⁰⁻²³⁾、今回は28例の冠血流予備能の評価に、パパベリンは12mg、ニコランジルは1mgという用量を使用した。しかし最近では、no reflow現象を予防するために用いるニコランジルの冠動脈内注入の用量として2mgを使用する報告が多い。対照群および非梗塞血管でパパベリン12mgに比べてニコランジル1mgによる冠血流予備能が有意に低値を示したのは、1mgという用量がニコランジルによる最大冠拡張を得るには少なすぎた可能性も考えられる。過去の報告²²⁾では、左冠動脈では1.5mg、右冠動脈では1mgのニコランジル冠動脈内注入で、パパベリンによる最大冠拡張に匹敵する反応が得られるとさ

れている。そのため5例においてニコランジル2mgによる冠血流速も同時に測定し比較した。症例数が少ないため確定はできないが、ニコランジル1mgと2mgにおいて冠血流速に差はなく、1mgという用量でニコランジルによる冠血流予備能を評価しても問題はないと考えられた。

今回の検討では、全例でニコランジルを先に投与し、その後パパベリンを投与した。ニコランジルの作用時間は、用量にもよるが、ピークまで20秒前後、投与前の値に復するまでに50-80秒と報告されており²²⁾、したがってパパベリン投与時にはすでにニコランジルの効果は失われていると考えてよい。しかし、パパベリン単独よりもニコランジル注入後にパパベリンを投与したほうが、パパベリンによる冠血流予備能が高値を示すとの過去の報告もある²¹⁾。したがって、今回の2剤の投与順序が結果に影響を与えている可能性は否定できない。非梗塞血管および対照群において、パパベリンによる冠血流予備能が有意に高値を示したのは、ニコランジルによる効果の増強作用が関与している可能性がある。しかし、梗塞責任血管、非梗塞血管ともに同じ順序で2剤を投与しており、梗塞責任血管で平均最高血流速、冠血流予備能に差がみられなかったことより、梗塞領域の冠微小循環においてはパパベリンによる血管拡張反応は傷害されているが、ニコランジルによる血管拡張反応は非梗塞血管と同程度に保たれていると考えられた。症例数が限られているため、投与順序を逆にした症例と比較することはできなかった。

さらに今回の検討では、測定枝を左前下行枝に限定せず、また心筋梗塞群と対照群とで測定枝を厳密にマッチングさせていないが、右冠動脈の測定部位をAmerican Heart Association分類の分節3の末梢側にすることにより、各枝においてフローパターンや薬剤間の反応に差がみられなかった。

結 論

心筋梗塞再灌流後慢性期の責任血管では、ニコランジルによる血管平滑筋弛緩作用はパパベリンに比べ相対的に保たれていた。また梗塞領域では、冠微小循環における血管拡張反応は、その経路により傷害の程度が異なる可能性が示唆された。

要 約

心筋梗塞再灌流後慢性期の梗塞責任血管と非梗塞血管の冠血流において、ニコランジルとパパペリンの反応性の違いについて、ドップラーガイドワイヤーを用いて比較検討した。

一枝病変の初回急性心筋梗塞(左前下行枝16例, 左回旋枝3例, 右冠動脈9例)で発症6時間以内に再灌流に成功し, 3週後に再狭窄が認められなかった28例を対象とし, 梗塞責任血管と非梗塞血管において, ニコランジル1mgおよびパパペリン12mgの冠動脈内注入による冠血流予備能を測定した。対照群は非定型胸痛症12例の17枝とした。

パパペリンによる冠血流予備能は梗塞責任血管では非梗塞血管に比べて低下していたが, ニコランジルによる冠血流予備能は梗塞責任血管においても非梗塞血管と同等に保たれていた。対照群および非梗塞血管ではパパペリン12mgに比べてニコランジル1mgによる冠血流予備能は有意に低値を示したが, 梗塞責任血管ではこれら2剤による冠血流予備能に差はみられなかった。

梗塞責任血管では, ニコランジルによる血管平滑筋弛緩作用はパパペリンに比べ相対的に保たれていた。梗塞領域の冠微小循環における血管拡張反応は, その経路により傷害の程度が異なる可能性が示唆された。

J Cardiol 2000; 35 (3): 175-180

文 献

- Oflin EO, Kern MJ, Labovitz AJ, St Vrain JA, Segal J, Aguirre FV, Castello R: Analysis of coronary blood flow velocity dynamics in angiographically normal and stenosed arteries before and after endolumen enlargement by angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**: 308-316
- Nakamura M, Tsunoda T, Wakatsuki T, Ui K, Degawa T, Yabuki S, Yamaguchi T: Distal coronary flow velocity immediately after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1996; **132**: 251-257
- Ishihara M, Sato H, Tateishi H, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Sakai K: Time course of impaired coronary flow reserve after reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; **78**: 1103-1108
- Crea F, Davies G, Crake T, Gaspardone A, Galassi A, Kaski JC, Maseri A: Variability of coronary blood flow reserve assessed by Doppler catheter after successful thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1993; **125**: 1547-1552
- Clayes MJ, Vrints CJ, Bosmans J, Krug B, Blockx PP, Snoeck JP: Coronary flow reserve during coronary angioplasty in patients with a recent myocardial infarction: Relation to stenosis and myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 1712-1719
- Drexler H, Fischell TA, Pinto FJ, Chenzbraun A, Botas J, Cooke JP, Alderman EL: Effect of L-arginine on coronary endothelial function in cardiac transplant recipients: Relation to vessel wall morphology. *Circulation* 1994; **89**: 1615-1623
- Nunez BD, Miao L, Kuntz RE, Ross JN, Gladstone S, Baim DS, Gordon PC, Morgan JP, Carrozza JP Jr: Cardiogenic shock induced by cocaine in swine with normal coronary arteries. *Cardiovasc Res* 1994; **28**: 105-111
- Sudhir K, MacGregor JS, Barbant SD, Foster E, Fitzgerald PJ, Chatterjee K, Yock PG: Assessment of coronary conductance and resistance vessel reactivity in response to nitroglycerin, ergonovine and adenosine: In vivo studies with simultaneous intravascular two-dimensional and Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**: 1261-1268
- Taira N: Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators. *Am J Cardiol* 1989; **63**: 18J-24J
- Yoneyama F, Satoh K, Taira N: Nicorandil increases coronary blood flow predominantly by K-channel opening mechanism. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; **4**: 1119-1126
- Kinoshita M, Sakai K: Pharmacology and therapeutic effects of nicorandil. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; **4**: 1075-1088
- Sakata Y, Kodama K, Komamura K, Lim YJ, Ishikura F, Hirayama A, Kitakaze M, Masuyama T, Hori M: Salutary effect of adjunctive intracoronary nicorandil administration on restoration of myocardial blood flow and functional improvement in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1997; **133**: 616-621
- Alam MS, Ku K, Hashimoto M, Nosaka S, Saitoh Y, Yamauchi M, Masumura S, Nakayama K, Tamura K: Hydroxyl radical scavenging effect of nicaraven in myocardial and coronary endothelial preservation and reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 1997; **33**: 686-692
- Mitani A, Kinoshita K, Fukamachi K, Sakamoto M, Kurisu K, Tsuruhara Y, Fukumura F, Nakashima A, Tokunaga K: Effects of glibenclamide and nicorandil on cardiac function during ischemia and reperfusion in isolated perfused rat hearts. *Am J Physiol* 1991; **261**: H1864-H1871
- Ohno Y, Minatoguchi S, Uno Y, Kariya T, Arai M, Yamashita K, Fujiwara T, Fujiwara H: Nicorandil reduces myocardial infarct size by opening the K(ATP) channel in rabbits. *Int J Cardiol* 1997; **62**: 181-190
- Mizumura T, Nithipatikom K, Gross GJ: Effects of nicorandil and glyceryl trinitrate on infarct size, adenosine release, and neutrophil infiltration in the dog. *Cardiovasc Res* 1995; **29**: 482-489
- Kobayashi Y, Goto Y, Daikoku S, Itoh A, Miyazaki S,

- Ohshima S, Nonogi H, Haze K: Cardioprotective effect of intravenous nicorandil in patients with successful reperfusion for acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1998; **62**: 183-189
- 18) 市原和夫, 上垣正彦, 安孫子 保: 虚血心筋障害の防御機構とATP感受性Kチャンネル. *Ther Res* 1993; **14**: 814-815
- 19) 山田 明, 江頭健輔, 稻生哲治, 丸岡雄二, 目野 宏, 広岡良隆, 竹下 彰: 冠循環ならびに冠予備能に対するNicorandilの効果: 労作性狭心症患者における検討. *Ther Res* 1991; **12**: 1895-1903
- 20) 三羽邦久, 井川晃彦, 山西一門, 大野 晃, 猪子森明, 宮城裕子, 藤田正俊, 篠山重威: 冠動脈内Nicorandil注入の太い冠動脈と冠抵抗血管に及ぼす効果. *Ther Res* 1992; **13**: 1816-1822
- 21) 藤田 勉, 腰山博昭, 山崎誠治, 舟山直樹: Nicorandil冠動脈注入時の冠血流評価について. *Ther Res* 1995; **16**: 825-828
- 22) Hongo M, Takenaka H, Uchikawa S, Nakatsuka T, Watanabe N, Sekiguchi M: Coronary microvascular response to intracoronary administration of nicorandil. *Am J Cardiol* 1995; **75**: 246-250
- 23) Wilson RF, White CW: Intracoronary papaverine: An ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious human. *Circulation* 1986; **73**: 444-451