

急性心筋梗塞症例における冠微小循環障害及び 左室リモデリングに対するスタチン療法の臨床効果

～ATP負荷心筋アンモニアPETを用いた検討～

福井大学医学部附属病院 循環器内科

石田 健太郎、下司 徹

中野 顕、宇隨 弘泰、見附 保彦、荒川 健一郎

森川 玄洋、天谷 直貴、嵯峨 亮、佐藤 岳彦、福岡 良友

森下 哲司、池田 裕之、村上 究、荒川 裕香、汐見 雄一郎

多田 美紀、藤井 亜湖、眞鍋 奈緒美

李 鍾大

福井大学医学部 高エネルギー医学研究センター

岡沢 秀彦

背景 (1)

- ◆ 急性心筋梗塞(AMI)症例における冠微小循環障害の程度は、左室リモデリングや合併症及び予後と密接に関連する事が報告されている¹⁾²⁾。
- ◆ HMG還元酵素阻害薬 (スタチン)は、抗炎症効果³⁾、抗血栓効果⁴⁾、血管内皮機能改善効果⁵⁾など、本来の脂質低下作用とは独立した多面的作用を有する事が明らかになっている。
- ◆ スタチンは、虚血性心疾患症例における冠微小循環障害を改善するとの報告があるが⁶⁾、AMI発症後早期の冠微小循環障害に対する影響や梗塞後左室機能との関連及びその機序については十分に検討されていない。

1) Yamamuro A, et al. *Circulation* 2002

2) Mengozzi G, et al. *Am J Cardiol* 2002

3) Rezaie-Majd A, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002

4) Undas A, et al. *Circulation* 2001

5) Fujimoto K, et al. *Am J Cardiol* 2004

6) Guethlin M, et al. *Circulation* 1999

背景 (2)

- ◆ 血管内皮における一酸化窒素 (NO) 産生を介した冠血管内皮機能は冠微小循環を制御する主要な因子である。
- ◆ 内因性の内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) 阻害物質である, asymmetric dimethylarginine (ADMA) は血管内皮障害の指標とされ⁷⁾、心筋血流予備能 (myocardial flow reserve; MFR) との相関が報告されている⁸⁾。

7) Miyazaki H, et al. *Circulation* 1999

8) Paiva H, et al. *J Am Coll Cardiol*
2002

目的

スタチン療法がAMI発症早期の冠微小循環障害や慢性期左室リモデリングに与える影響とその機序について検討する。

対象

AMI (35症例)

- ・初回発症
- ・発症12時間以内に再灌流に成功
- ・PCIによりTIMI 3の再灌流を獲得

LDL-chol ≥ 100 mg/dl
動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007

NO ↓

スタチン非投与群
Group NS (n = 19)

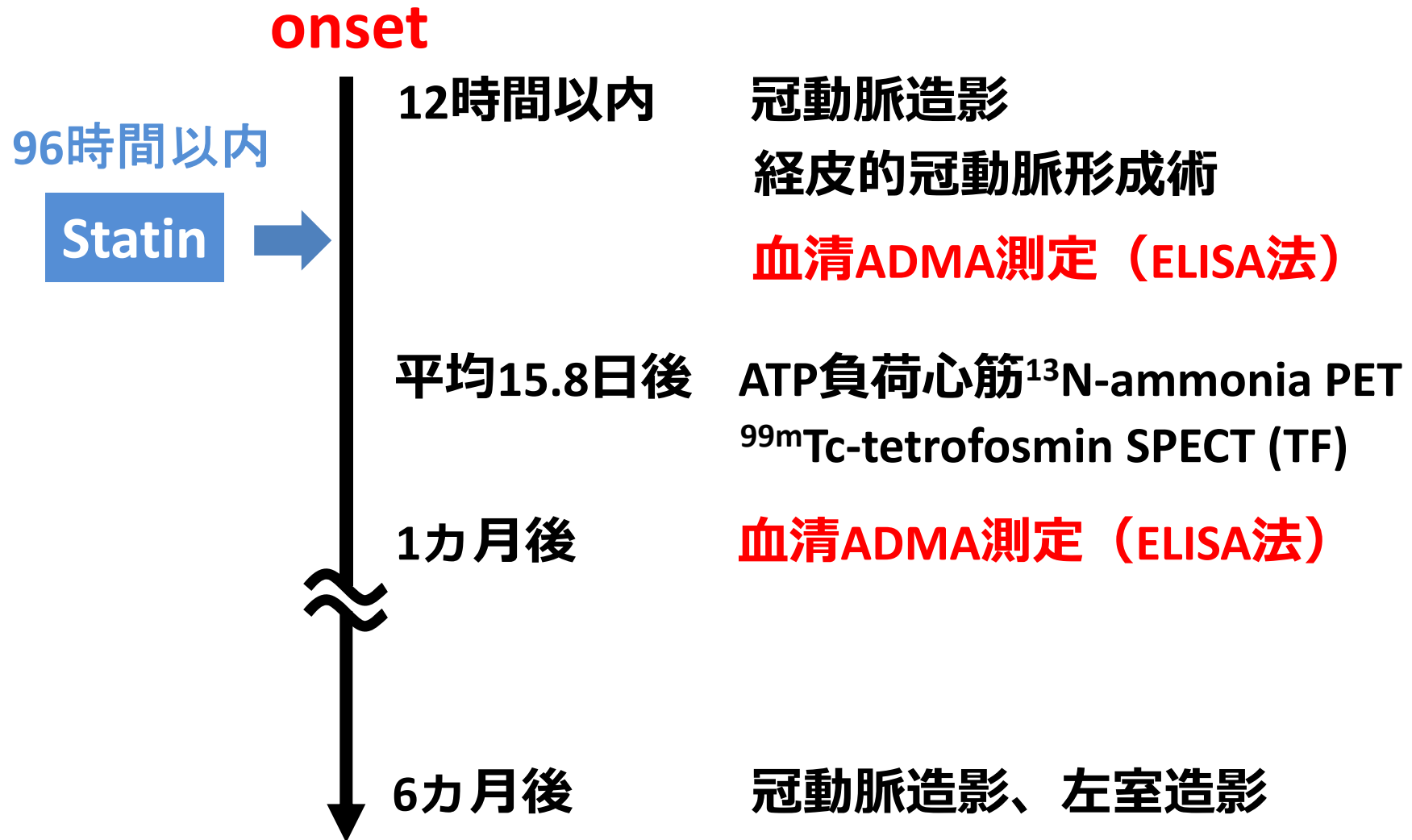
↓ YES

スタチン投与群
Group S (n = 16)

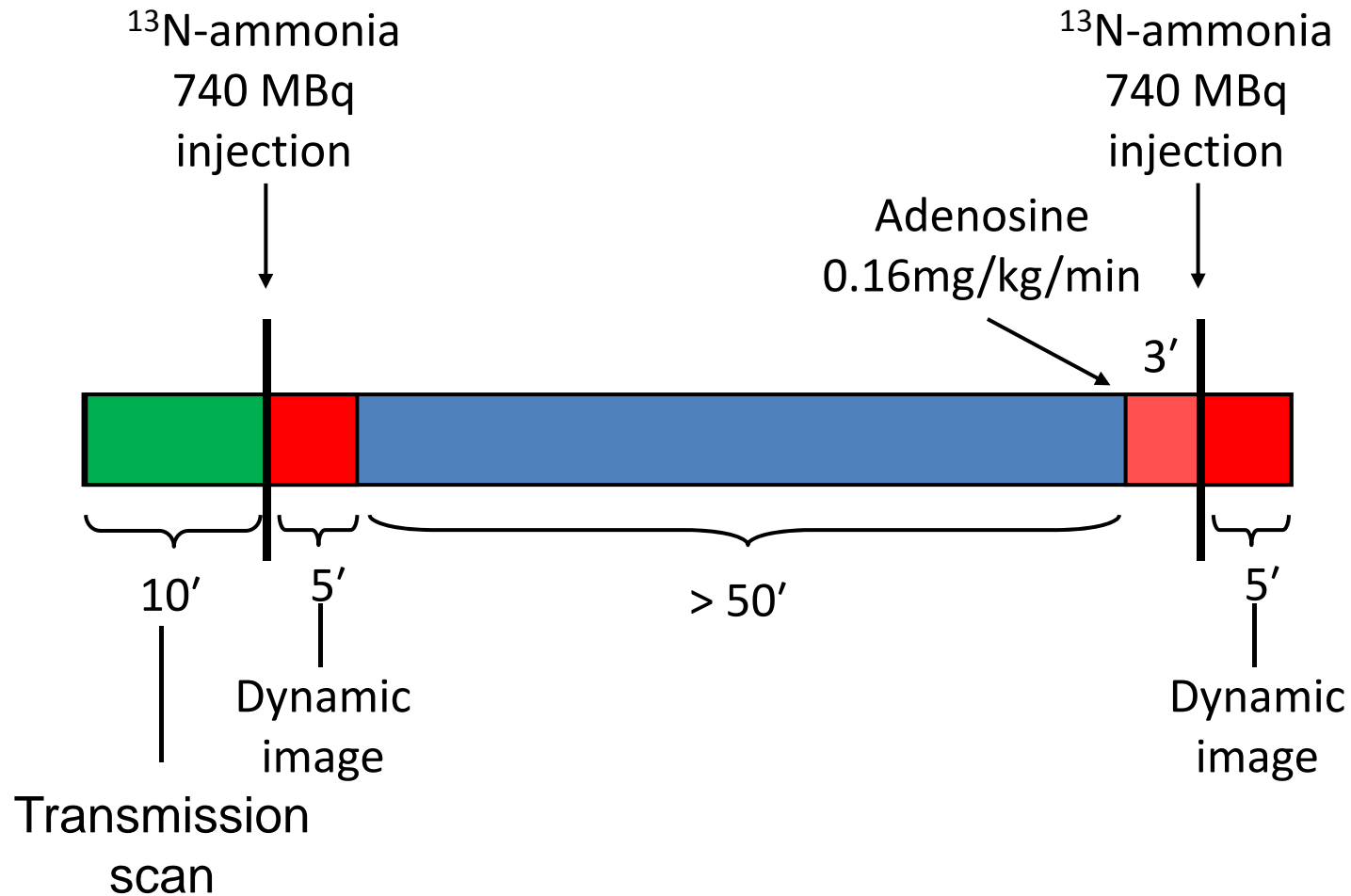
- ・Pravastatin 10mg/day (n = 7)
- ・Atorvastatin 10mg/day (n = 5)
- ・Pitavastatin 2mg/day (n = 4)

◆ 対象群 6例 (男性 4例, 平均 62.3歳: 冠動脈狭窄のない胸痛症候群患者)

研究プロトコール



^{13}N -ammonia PET protocol



¹³N-ammonia PET

心筋血流量 (Myocardial blood flow; MBF)は、dynamic dataから得られた左房入力関数を元にPatlak plot法を用いて定量し、作成したpolar mapをTFにおける20 segment modelと対応させて20分割し、各segmentのMBFを計測した。

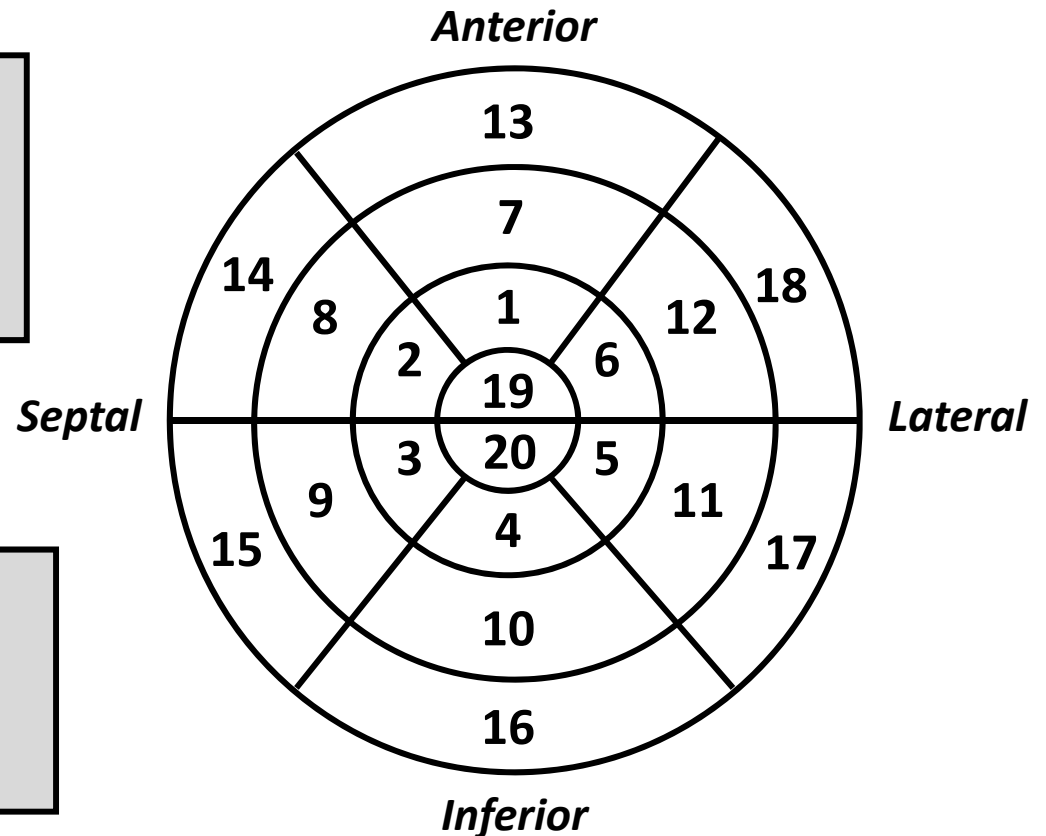
心筋血流予備能

**Myocardial flow reserve
(MFR)**

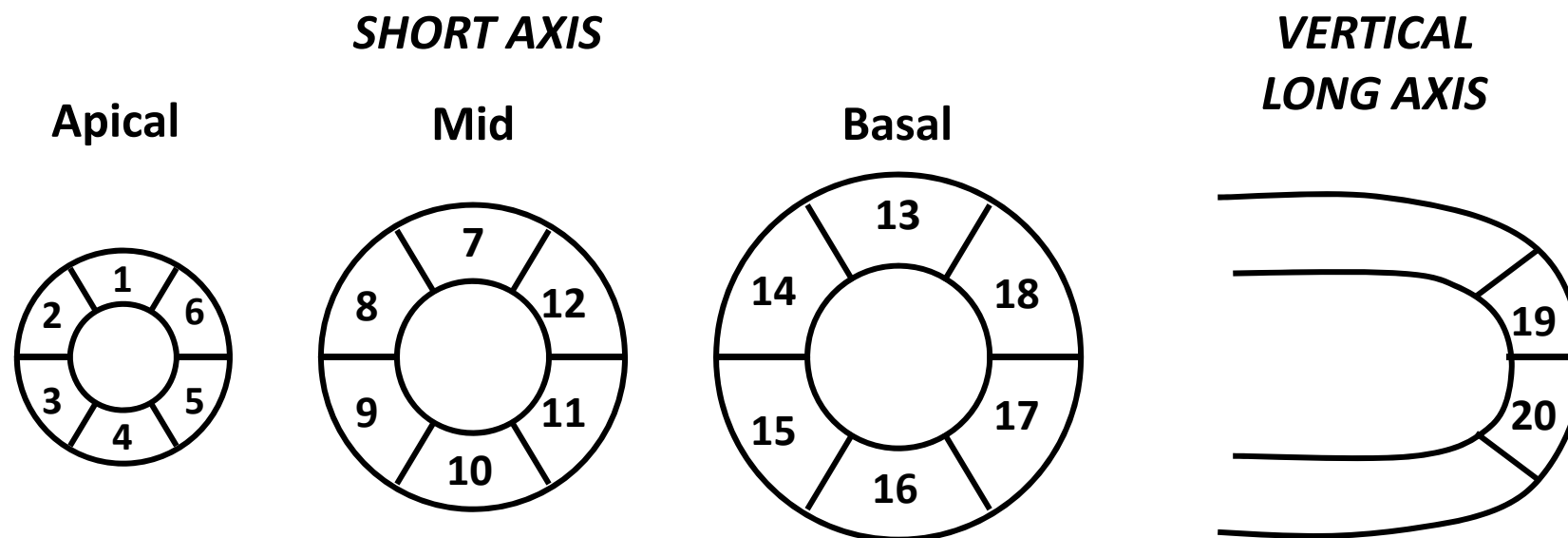
||

Hyperemic MBF

Baseline MBF



^{99m}Tc -tetrofosmin SPECT (TF)



梗塞領域 (Infarct area)

TFにおける拡張末期の%uptake <70%を示す
segment

- 0: No defect
- 1: Mildly reduced
- 2: Moderately reduced
- 3: Severely reduced
- 4: Defect

Summed extent score (SES) = Extent of infarction

Summed defect score (SDS) = Severity of infarction

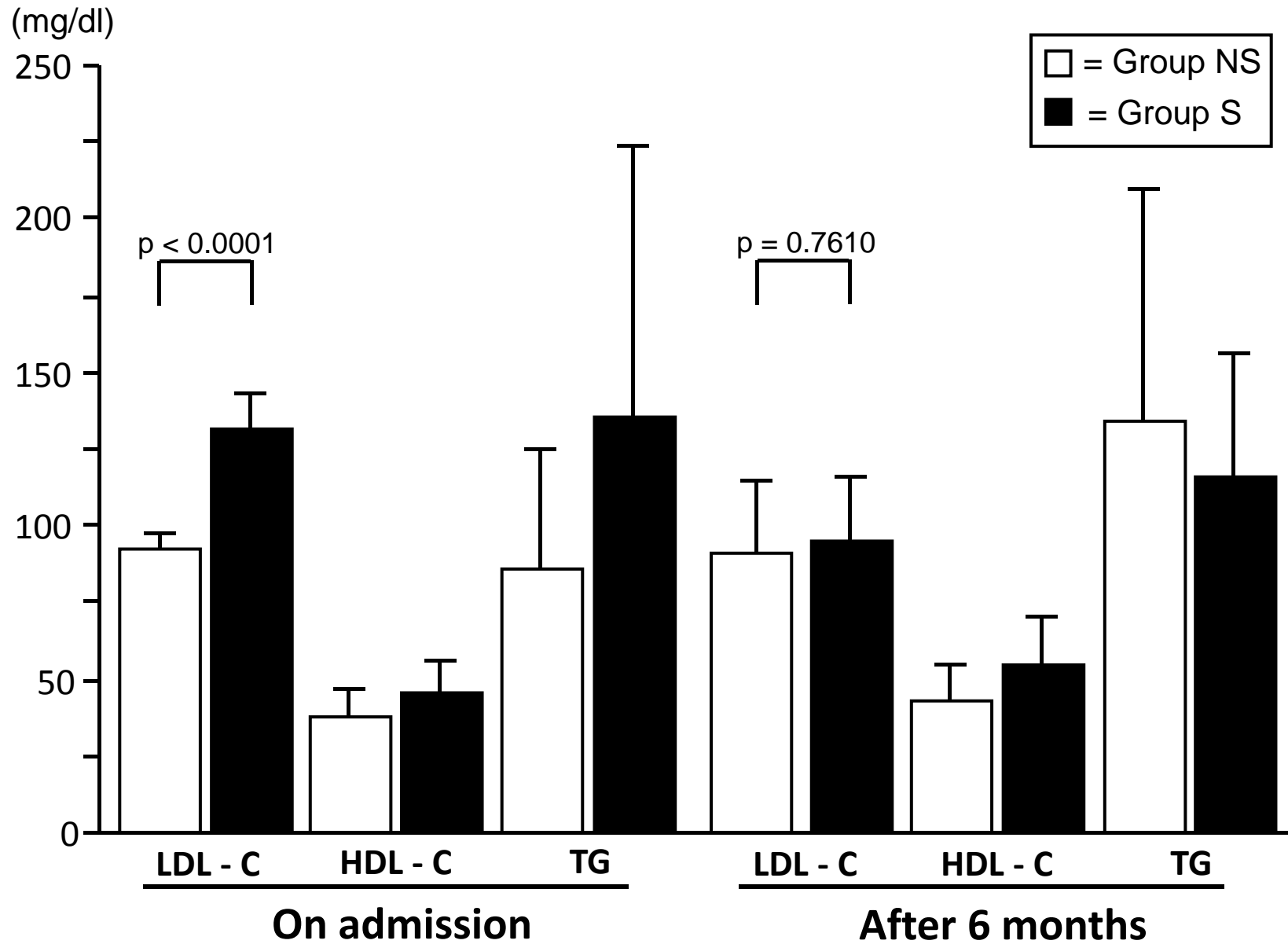
Sand NP, et al J Nucl Cardiol 1998
Ishida K, et al Int J Cardiol in press

患者背景

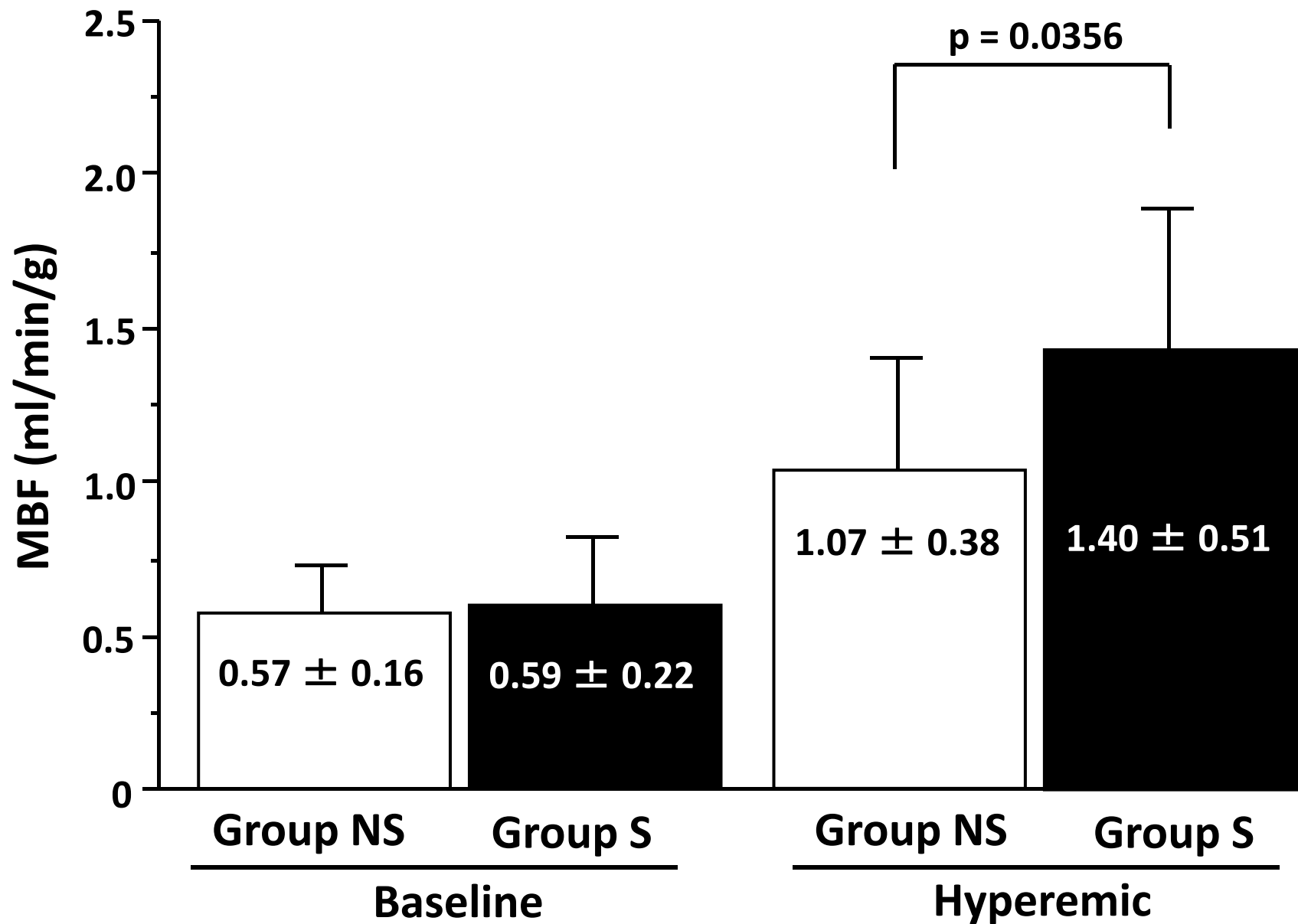
	Group NS (n=19)	Group S (n=16)	<i>p</i> value
Age (yrs)	66.9 ± 10.4	65.3 ± 10.9	0.66
Male (%)	15 (78.9)	10 (62.5)	0.28
Risk factors (%)			
Hypertension	9 (47.4)	9 (56.3)	0.60
Diabetes mellitus	8 (42.1)	9 (56.3)	0.40
Smoking	12 (63.2)	10 (62.5)	0.97
Medication (%)			
β-blocker	1 (5.2)	3 (18.8)	0.31
Nicorandil	19 (100)	16 (100)	1.00
ACE-I or ARB	18 (94.7)	15 (93.8)	1.00
Culprit lesions (%)			
Left anterior descending	11 (57.9)	9 (56.3)	1.00
Left circumflex	3 (15.8)	2 (12.5)	1.00
Right coronary artery	5 (26.3)	5 (31.2)	1.00
Elapsed time (min)	289 ± 84	265 ± 146	0.55
Peak creatinine kinase (IU/L)	3089 ± 2087	2627 ± 1542	0.47
Summed extent score	9.5 ± 4.5	9.3 ± 3.8	0.91
Summed defect score	21.7 ± 13.9	19.8 ± 12.2	0.67

ACE-I, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker

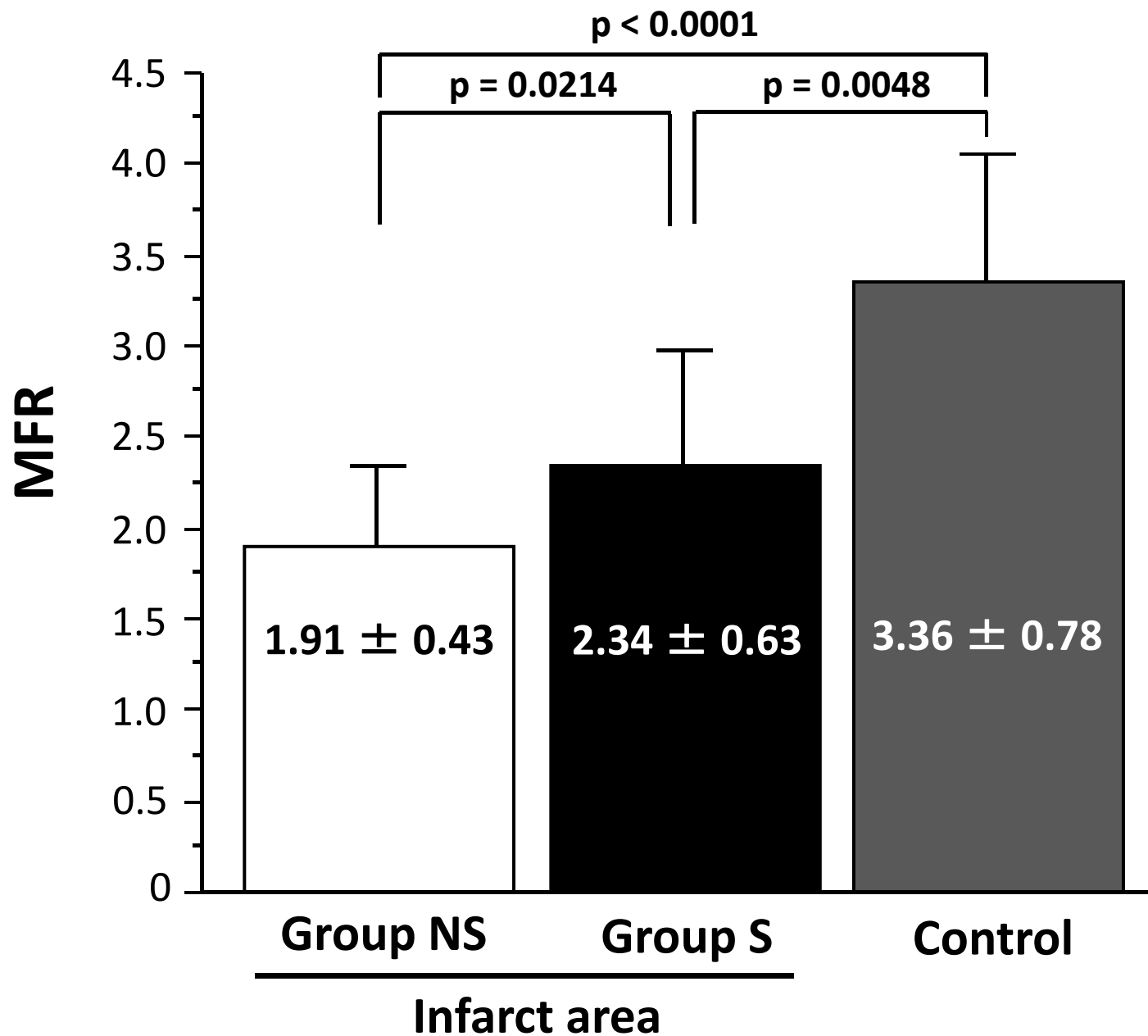
脂質データの推移



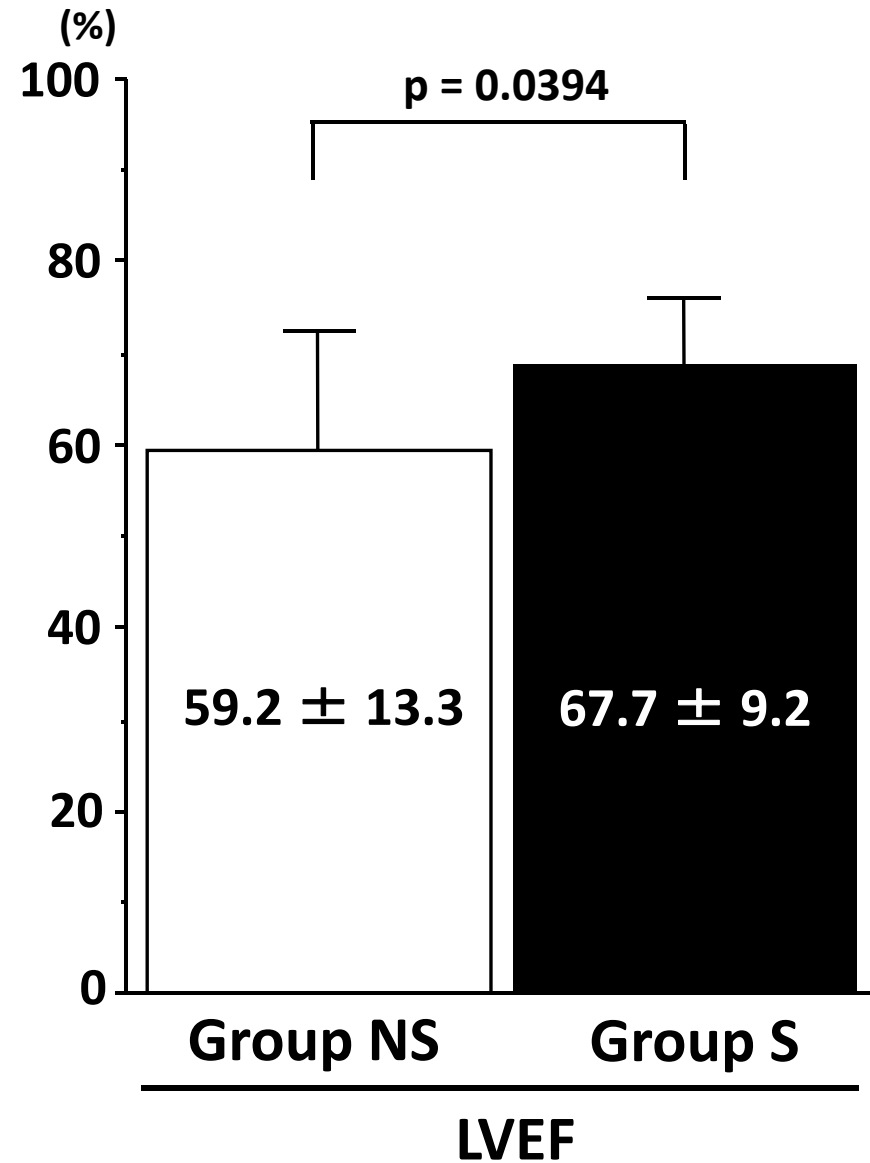
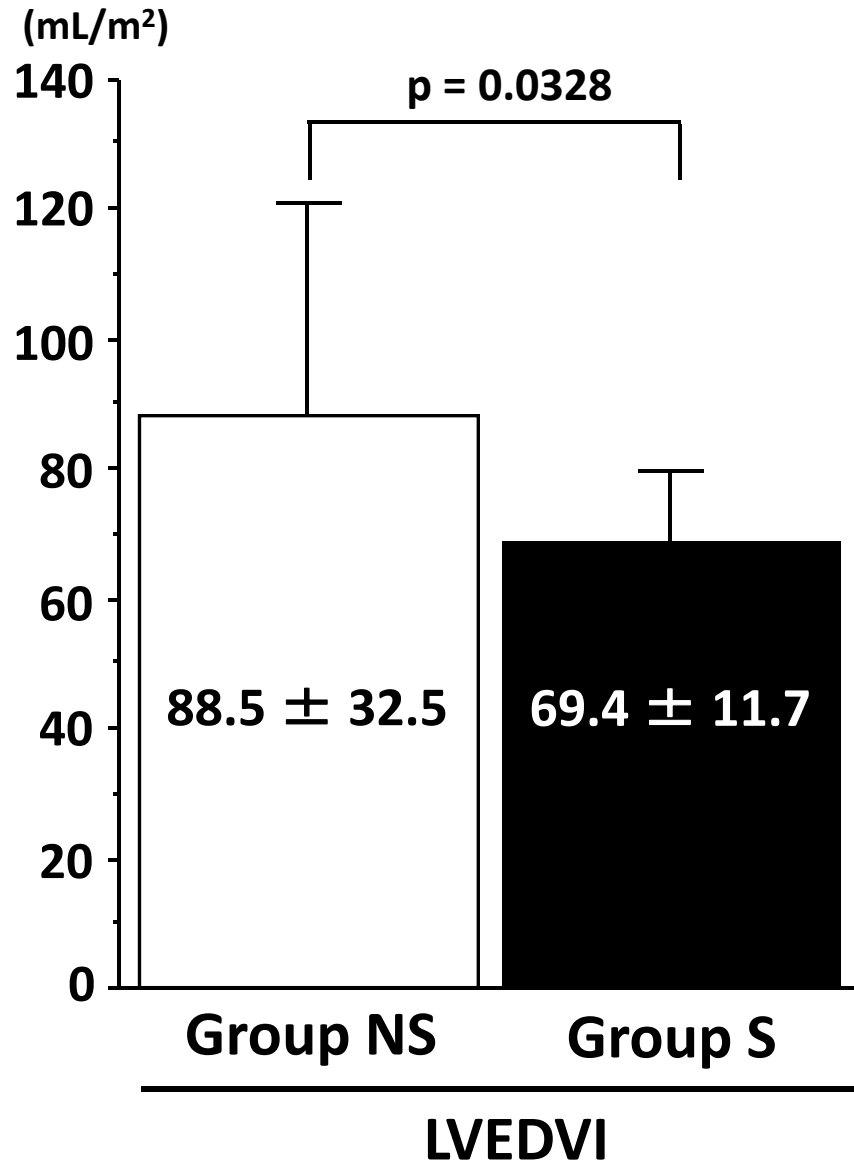
AMI発症2週間後における梗塞領域のMBF



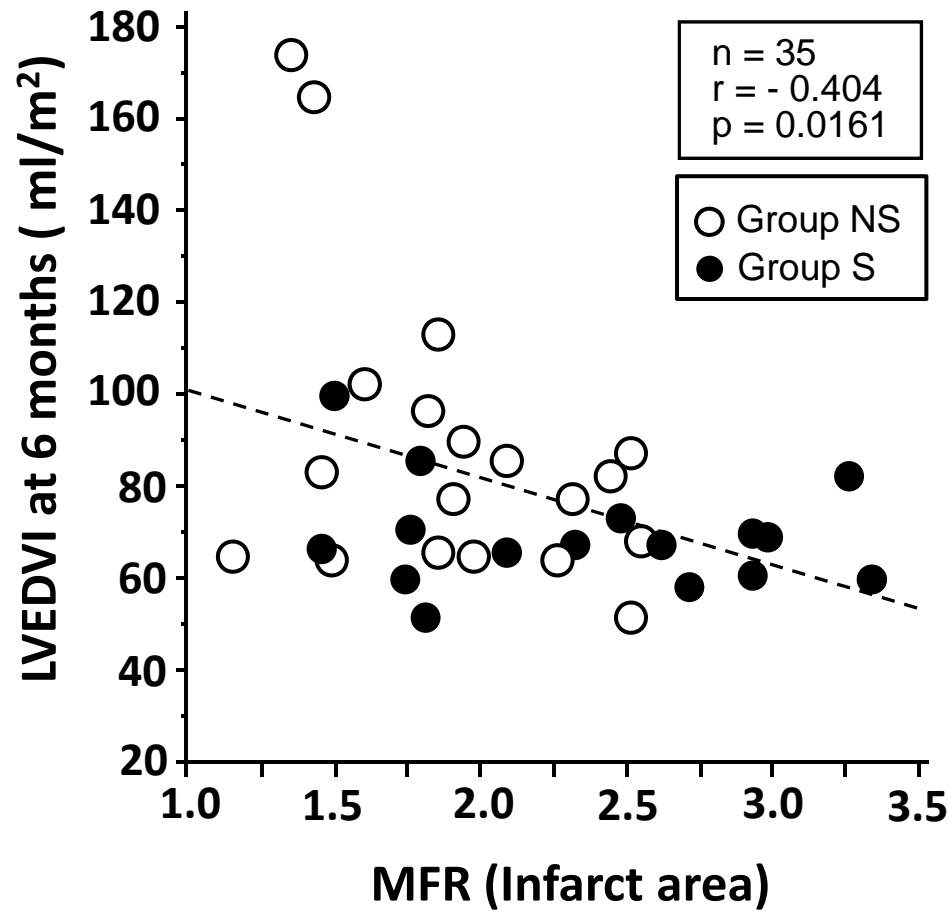
AMI発症2週間後における梗塞領域のMFR



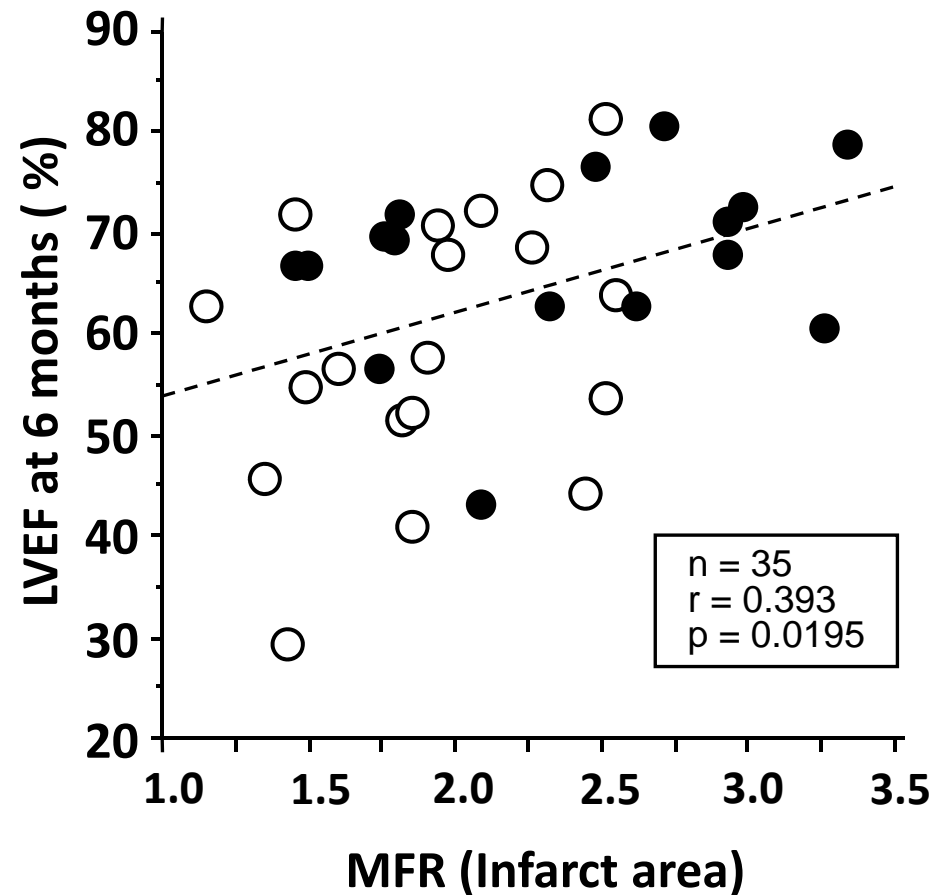
慢性期におけるLVEDVI・LVEF



梗塞領域の亜急性期MFRとLVEDVI・LVEFとの相関

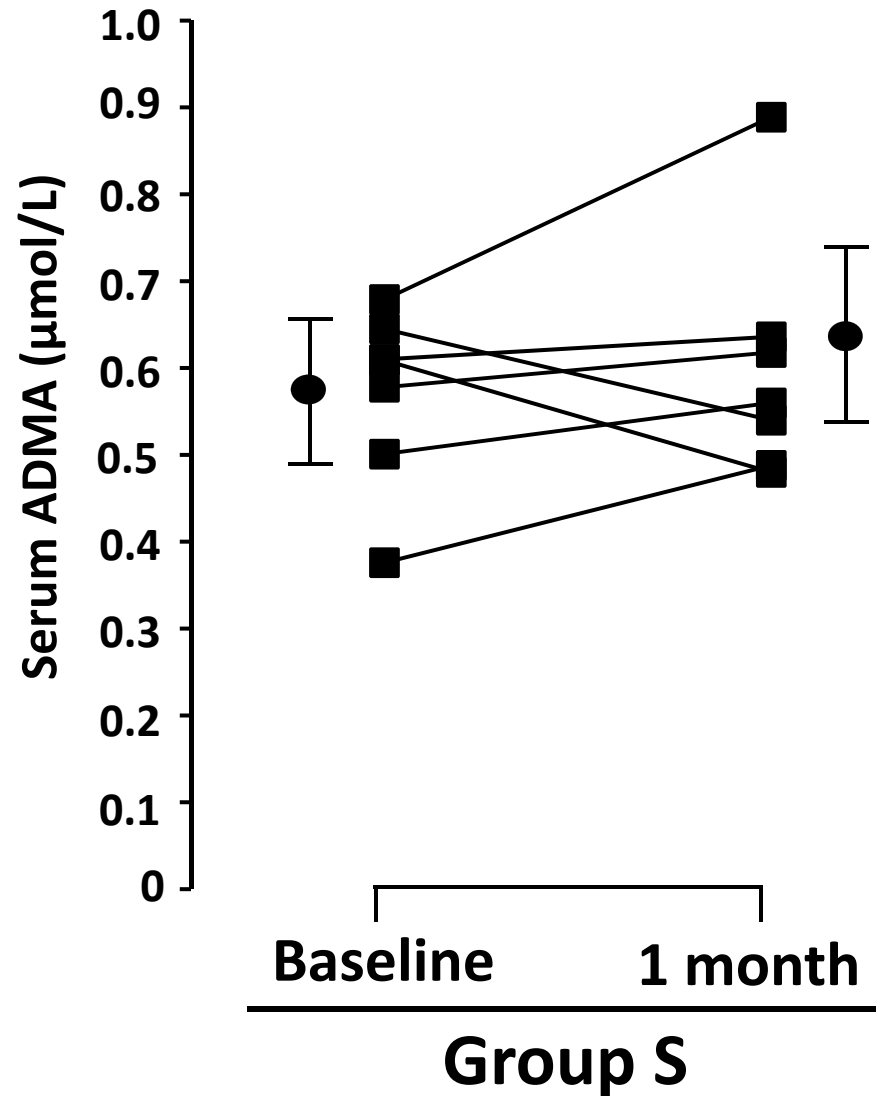
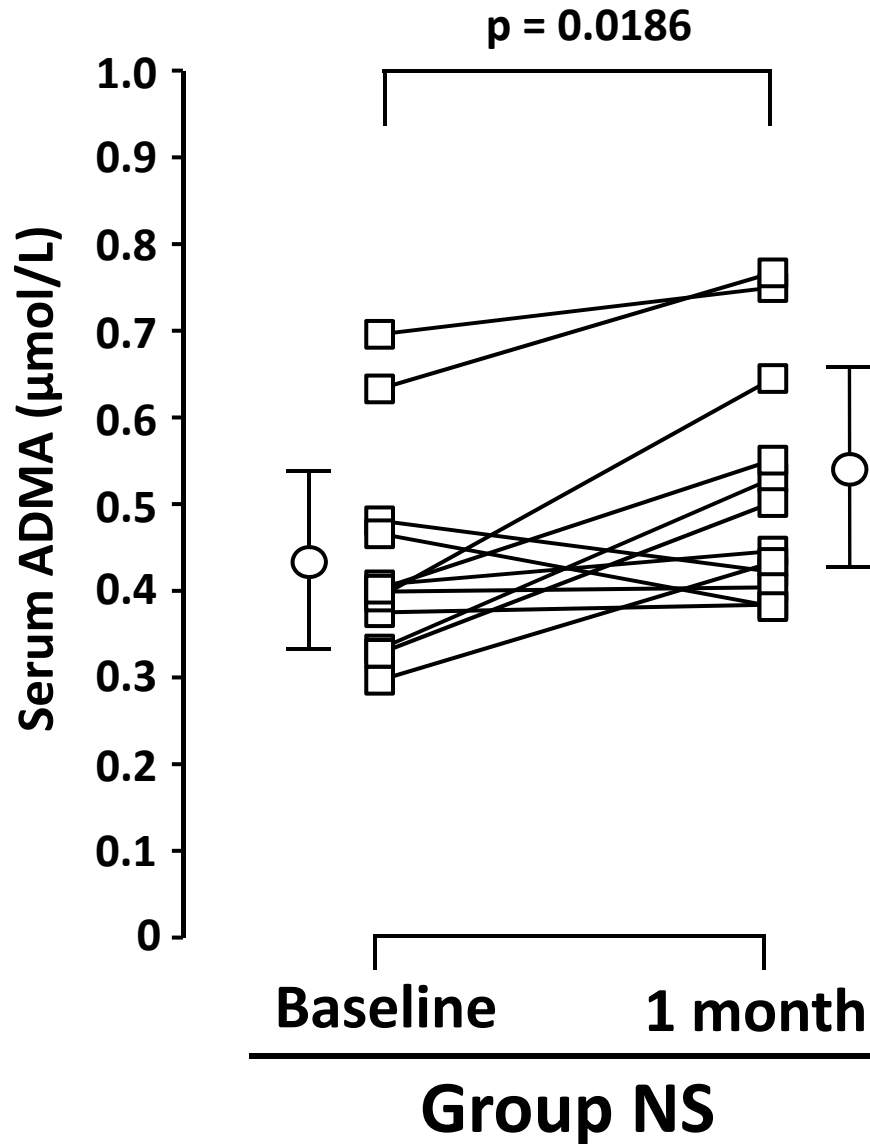


$Y = 119.449 - 18.909X ; R^2 = 0.163$



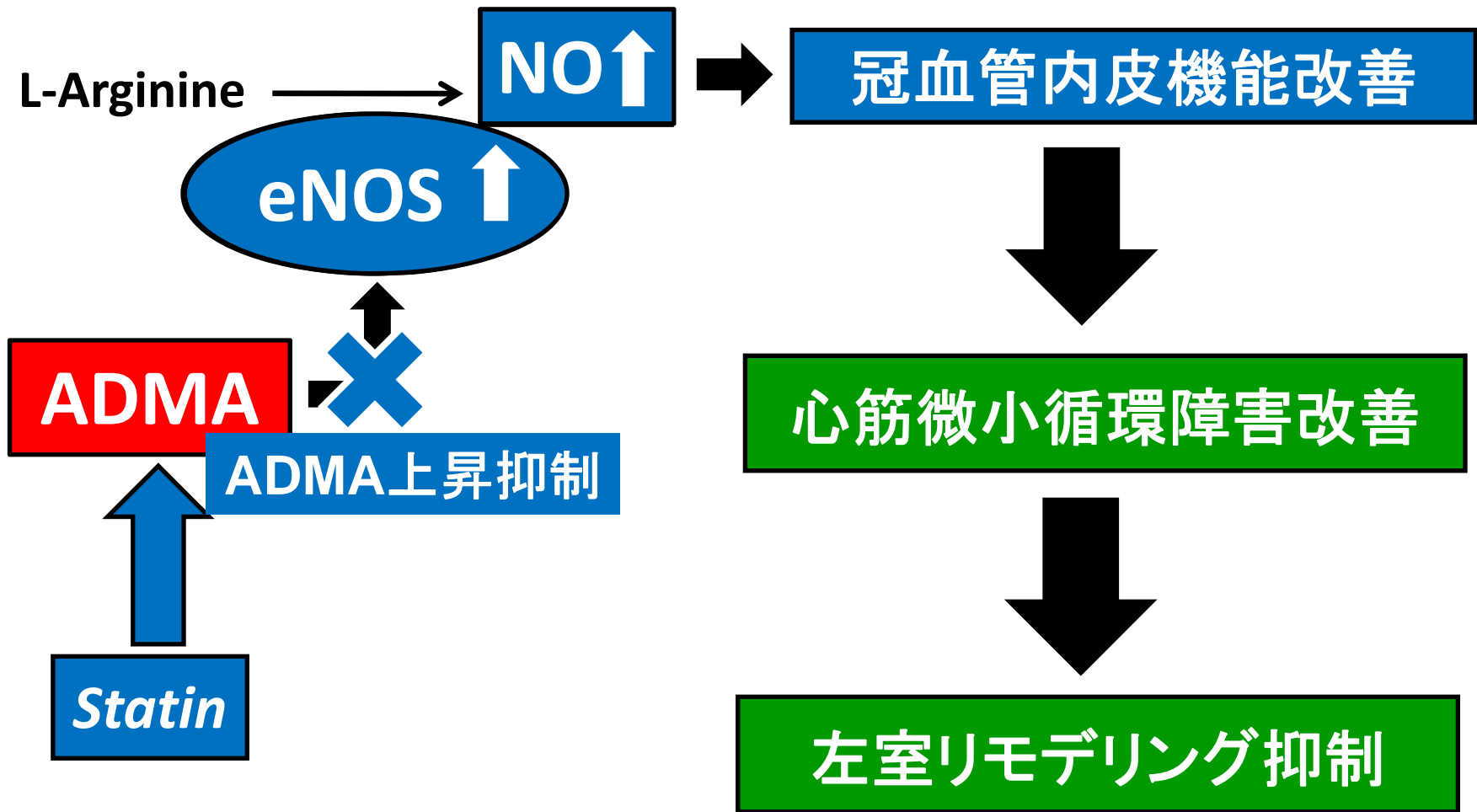
$Y = 45.373 + 8.425X ; R^2 = 0.155$

両群における血清ADMA濃度の推移



まとめ

- 両群間で背景因子・梗塞重症度・慢性期の脂質データに差を認めなかったが、スタチン療法は梗塞領域の心筋微小循環障害を早期に改善し、6ヵ月後の左室リモデリングを抑制した。
- 梗塞領域における亜急性期の心筋微小循環障害の程度は、6ヵ月後の左室リモデリングと関連していた。
- スタチン投与群では、入院時から1ヵ月後にかけての血清ADMA濃度の上昇が抑制されていた。



結 語

AMI症例に対するスタチン療法は、梗塞領域の冠微小循環障害を早期に改善し、慢性期の左室リモデリングを抑制した。内因性NOを介した冠血管内皮機能の保持効果がその機序の一つと考えられた。