

氏名(本籍)	横濱 洋(石川県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与の要件	博士第418号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位論文題目	Coronary Endothelium-Dependent and-Independent Vasomotor Responses in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy (肥大型心筋症における内皮依存性および非依存性冠動脈作用)
	審査委員 主査 教授 岡村 富夫 副査 教授 上島 弘嗣 副査 教授 野坂 修一

論文内容の要旨

【目的】

肥大型心筋症患者(HCM)における心筋虚血の機序は不明である。著名な心筋肥大による酸素の需要と供給の不均衡、左心室内圧の上昇による心内膜下虚血、冠血流予備能の低下、冠動脈攣縮など多様な因子の関与が報告されている。冠攣縮性狭心症では冠血管内皮機能の障害が重要な因子であると報告されているが、HCMにおいて冠血管内皮機能の役割はまだ明らかでない。アセチルコリンは冠攣縮誘発試験に用いられるが、ヒトの冠血管では内皮依存性血管拡張作用だけでなく直接的な血管中膜平滑筋の収縮作用も有しているため、アセチルコリンだけで正確に冠血管内皮機能を評価することは困難である。一方、ブラジキニンは内皮依存性血管拡張作用を有し、血管平滑筋に対する直接作用は有しない血管作動物質である。さらに、内因性のブラジキニンはヒトの冠血流量を制御していると報告されている。そこで、われわれはアセチルコリン、ブラジキニンなどの血管作動物質を用いてHCMにおける心外膜冠動脈と冠抵抗血管の内皮機能、冠血流予備能を解析し、心筋虚血の機序を考察した。

【方法】

対象はHCM患者14例と胸痛症候群の対照患者11例であり、全例に心臓カテーテル検査を施行した。方法は学内倫理委員会で承認されている。HCMの診断は心臓超音波検査と右心室心筋生検により確定された。通常的心臓カテーテル検査の施行後、ブラジキニン(0.2、0.6、2.0 μ g/分、各2分間)を持続的に左冠動脈に投与し、さらに、アセチルコリン100 μ g、パパベリン12mg、ニトログリセリン250 μ gを冠動脈内に投与した。各血管作動物質の投与前後で定量的冠動脈造影とドプラーガイドワイヤーによる左冠動脈前下行枝(LAD)近位部の冠血流速度の測定を施行し、左冠動脈前下行枝の冠動脈径と冠血流量を算出した。

【結果】

14例のHCMのうち9例に非対称性心室中隔肥厚を、3例に心尖部肥厚を、2例に心室中隔および前側壁に肥厚を認めた。HCM群全例において右心室生検の所見は小動脈の血管壁の肥厚、内腔の狭小化は軽度であったが、心筋細胞の錯綜配列所見、間質組織の増大所見を認めた。両群間で年齢、性、血圧、脈拍数、脂質値、喫煙率に有意差は認めなかった。心室中隔壁厚、左心室拡張終期圧、左心室心筋重量はそれぞれHCM群で有意に高値であった。血管作動物質負荷前の血圧、脈拍数、LADの冠動脈径、冠血流量は両群間で差がなかった。ブラジキニンによるLAD拡張作用と冠血流量増加作用はHCM群で低い傾向にあったが、両群間で有意差は認めなかった。ニトログリセリンによるLAD拡張作用は両群間で差は認めなかった。パパベリンによる冠血流量増加作用はHCM群で有意に低値であり冠血流予備能の低下を認めた。ニトログリセリンによるLAD拡張作用で補正したBKによるLAD拡張作用は両群間に差は認めなかった。また、パパベリンによる冠血流量増加作用で補正したブラジキニンによる冠血流量増加作用も両群間に差は認めなかった。HCM

群の3症例でアセチルコリンにより冠攣縮が誘発されたが、HCMの冠攣縮群と非冠攣縮群の間でブラジキニンによるLAD拡張作用と冠血流量増加作用は差は認めなかった。

【考 察】

本研究によりHCM患者の心外膜冠動脈および冠抵抗血管における内皮および平滑筋機能が明らかにされた。HCMにおける冠攣縮の合併が報告されてきたが、これまで冠血管の内皮機能については不明であった。HCMにおいては冠血流予備能の著しい低下を認めたが、心外膜冠動脈および冠抵抗血管のブラジキニンによる内皮依存性拡張作用は保たれていた。また、アセチルコリンにより冠血管の収縮または攣縮を生じた症例においてもブラジキニンの作用は保たれていた。従って、HCMに合併する冠攣縮は冠血管内皮機能の障害ではなく中膜平滑筋の過剰収縮に因ると考えられる。HCMにおける冠血流予備能の低下はこれまで様々な方法で評価されているが、われわれの結果も一致した。肥大した心筋細胞では酸素需要が増加し冠予備能が低下すると考えられているが、高血圧患者での検討では冠予備能の低下は必ずしも心肥大の程度と相関がなかったと報告されている。また、HCMでは冠抵抗血管の密度の減少や内腔狭窄が冠予備能の低下と相関したとの報告もされている。HCMにおける冠血流予備能の低下が冠抵抗血管の拡張能の低下に因るか、心筋の障害に因るか、その両者に因るかはさらなる検討が必要である。

【総 括】

HCMにおいては冠血流予備能の低下にも関わらず、心外膜冠動脈および抵抗冠血管における内皮依存性血管拡張作用は保持されている。HCMにおける心筋虚血の機序として冠循環においては内皮細胞機能ではなく平滑筋細胞機能の障害が主体である可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

肥大型心筋症（HCM）における心筋虚血の機序に、冠血流予備能の低下、冠攣縮の関与が報告されているが、冠血管内皮機能の役割は不明である。本研究はHCMにおいて心外膜冠動脈（ECA）と冠抵抗血管の内皮機能ならびに冠血流予備能を解析したものであり、以下の結果を得ている。

1. HCM群におけるブラジキニンによるECA拡張作用と冠血流量増加作用は非HCM群との間に差はなかった。パパベリンによる冠血流量増加作用はHCM群で有意に低値であった。
2. HCM群の3症例でアセチルコリンにより冠攣縮が誘発されたが、ブラジキニンによるECA拡張作用と冠血流量増加作用は他の11例との間に差はなかった。

これらの結果はHCMでは冠血流予備能の低下にも関わらず、ECAおよび冠抵抗血管の内皮依存性拡張作用は保持されていること、心筋虚血の機序として冠循環においては内皮機能ではなく平滑筋機能の障害が主体であることを示唆している。

本研究の成果は、今後HCMに合併する冠動脈疾患の診断および治療に寄与すると考えられることから、博士（医学）の学位に値するものと認める。