

## 高血圧性肥大心モデルラットにおける 心筋梗塞後リモデリングに対するCa拮抗薬の影響

京都薬科大学 臨床薬理学分野 小原 幸

人口の高齢化に伴い心血管疾患、中でも心不全の増加が報告されている。心不全のおもな原因の一つに心筋梗塞があげられ、その発症予防とともに心筋梗塞後リモデリングの抑制が注目されている。心筋梗塞が生じると、梗塞部心筋が壊死し、やがて線維芽細胞やコラーゲン線維に置換され、代償的に非梗塞部の心筋細胞肥大及び間質の線維化が起こる。その後、慢性期には左心室壁への圧が増大し収縮機能が低下することで心不全をきたす。この一連の病態を心筋梗塞後左室リモデリングと呼ぶ<sup>1)</sup>。高血圧は心筋梗塞の危険因子の1つであり、かつ高齢者に罹患率が高いため、降圧療法中患者の急性心筋梗塞発症がしばしば認められる。心筋梗塞後の降圧療法は、治療指針に従いACE阻害薬が中心となるが<sup>2,3)</sup>、十分な降圧に至らずCa拮抗薬投与の追加が必要とされる場合もある。しかしCa拮抗薬による降圧治療の継続が、高血圧を伴う心筋梗塞後リモデリングに与える影響、またCa拮抗薬間での効果の差違については明らかでない。本稿では、L/N型Ca拮抗薬であるシルニジピン及びL型Ca拮抗薬であるアムロジピン<sup>4)</sup>で降圧療法中の自然発症高血圧モデルラット (SHR/Ism) に左冠動脈閉塞による心筋梗塞を施し、その後の左室リモデリングに対する影響を比較検討した結果について紹介する。

	Sham	MI	MI+Cil	MI+Aml
収縮期血圧(mmHg)	187.6±6.5	154.2±8.4*	137.1±6.5**	133.9±6.6**
心拍数(/分)	328.9±8.5	336±15.8	307±10.2	330.1±10.2
心体重量比(mg/g)	3.7±0.1	5.6±0.2*	5.0±0.1**	5.4±0.2*
左室拡張末期径(mm)	5.8±0.1	10.9±0.3*	9.1±0.3**	10.7±0.2*
左室内径短縮率(%)	74.3±2.1	9.8±1.7*	21.1±2.7**	9.8±1.4*
左室拡張末期圧(mmHg)	3.2±0.5	22.1±2.6*	13.0±1.3**†	20.2±1.8*
+dP/dt(mmHg/sec)	10210±375	6961±47+6*	7816±321*	7003±368*
τ (秒)	0.012±0.001	0.017±0.001*	0.010±0.001**	0.014±0.001

表 心筋梗塞4週間後の心重量、心臓超音波検査、及び血行動態データ  
\*p<0.05 vs. Sham, #p<0.05 vs. MI, †p<0.05 vs. MI+Aml, n=7-10

17週齢の雄性SHR/Ismを4群に分けた。心筋梗塞は気管挿管、人工呼吸器管理下に開胸し、左冠動脈前下行枝を30分間閉塞、その後再灌流することで作成した。また、左冠動脈を結紮しない群をSham群とした。Ca拮抗薬投与群としては心筋梗塞作製1週間前より10 mg/kg/dayの用量でシルニジピンあるいはアムロジピンを5週間連続経口投与したMI+Cil群、MI+Aml群を設定した。溶媒として、カルボキシメチルセルロースを用いSham群、薬物非投与MI群にはこれを投与した。心筋梗塞作製後毎週テールカフ法により血圧の経時的変化を測定し4週間後に心機能測定として心臓超音波検査を行い、さらに頸動脈からカテ先圧マノメーターを挿入し心腔内圧測定を行い屠殺した。両Ca拮抗薬はともに有意に血圧を低下させ、その降圧度は実験期間中同程度であった。心体重量比はMI群において顕著に増加したが、シルニジピン投与群 (MI+Cil群) のみで増加が軽減された。心臓超音波検査の結果は、MI群ではSham群に比べ左室拡張期径の顕著な拡大を認め、左室収縮機能の指標とされる左室内径短縮率 (FS) の有意な低下を認めた。また、MI群と比較して左室拡張期径、左室内径短縮率ともにMI+Cil群で有意に改善されたが、MI+Aml群では改善が認められなかった。心腔内圧測定では、左室拡張末期圧はSham群に比べMI群で有意に増加し、MI+Cil群で有意に改善された。次に左室収縮能の指標である+dP/dtはMI群で有意に低下し薬物投与による有意な改善は見られなかった。一方左室拡張

17週齢の雄性SHR/Ismを4群に分けた。心筋梗塞は気管挿管、人工呼吸器管理下に開胸し、左冠動脈前下行枝を30分間閉塞、その後再灌流することで作成した。また、左冠動脈を結紮しない群をSham群とした。Ca拮抗薬投与群としては心筋梗塞作製1週間前より10 mg/kg/dayの用量でシルニジピンあるいはアムロジピンを5週間連続経口投与したMI+Cil群、MI+Aml群を設定した。

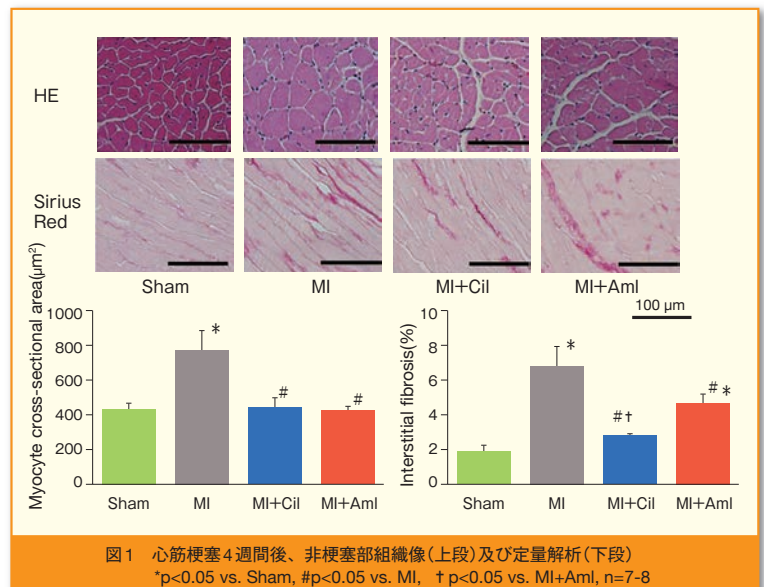


図1 心筋梗塞4週間後、非梗塞部組織像(上段)及び定量解析(下段)  
\*p<0.05 vs. Sham, #p<0.05 vs. MI, †p<0.05 vs. MI+Aml, n=7-8

能の指標である  $\tau$  はSham群と比べMI群で有意に延長し、シルニジピンのみこれを短縮した(表)。

組織学的検討としては、摘出心のヘマトキシリン・エオジン(HE)染色及び、シリウスレッド染色を行った。HE染色標本を用いて評価した心筋梗塞サイズは、両薬剤による影響を認めなかった。心筋梗塞後左室リモデリング時に認められる非梗塞領域の心筋細胞肥大及び心筋間質線維化はMI群において顕著に認められた。両Ca拮抗薬ともに心筋細胞肥大を軽減したが、線維化の抑制効果はシルニジピン投与群でより優位であった(図1)。

以上より、心筋梗塞後左室リモデリングに際し、シルニジピンはアムロジピンに比し心体重量比の増加、心拡大、心機能、及び心筋間質線維化の改善をもたらした。既報において高津らはDahl食塩感受性高血圧肥大大心ラットにおいて、アムロジピン、シルニジピンによる降圧療法の心臓への影響を検討し、圧負荷に伴う心筋間質線維化やCollagen I発現の抑制がシルニジピン投与群で勝ると報告しており今回の結果と合致していた<sup>5)</sup>。また当施設において、以前deoxycorticosterone acetate(DOCA)食塩感受性ラット腎障害モデルにおいてアムロジピンに比し、シルニジピンでレニンアンジオテンシン(RA)系の抑制効果が優れており腎保護効果を示すことを報告してきた<sup>6)</sup>。そこで、今回の検討におけるシルニジピンのリモデリング抑制効果における優位性の機序について検討するため、摘出心非梗塞部心筋における、線維化に関連するTGF $\beta$  mRNA, その上流シグナルとして知られるRA系の酵素であるACEのmRNA発現及び活性測定を行った。TGF $\beta$ , ACE mRNA発現及びACE活性はいずれもMI群で著増していたが、シルニジピン投与(MI+Cil)群のみ有意な抑制効果を示した。さらに、一部心臓で実験期間終了後、再度人工呼吸器管理のもと左室非梗塞部に透析膜を留置し、マイクロダイアリシス法で心筋間質液を採取しHPLCにてノルエピネフリン濃度を測定した。心筋間質ノルエピネフリン濃度は、心不全に伴いMI群で増加していたが、こちらもMI+Cil群のみ増加を軽減した(図2)。

心筋梗塞後は交感神経活性亢進、RA系の活性化により、心肥大、線維化などの左室リモデリングが起こり心不全が引き起こされる。また、交感神経系とRA系は密接な関係にあり、お互い増幅し合う関係にあることが知られている。高血圧性肥大大心における心筋梗塞発症後、アムロジピン、シルニジピンはともにL型Caチャンネルを阻害することによって降圧し、心肥大を抑制した。加えてシルニジピンは交感神経終末に存在するN型Caチャンネルを阻害することによって交感神経活性、RA系を抑制し、心筋梗塞後リモデリングを優位に改善した可能性が示唆された。

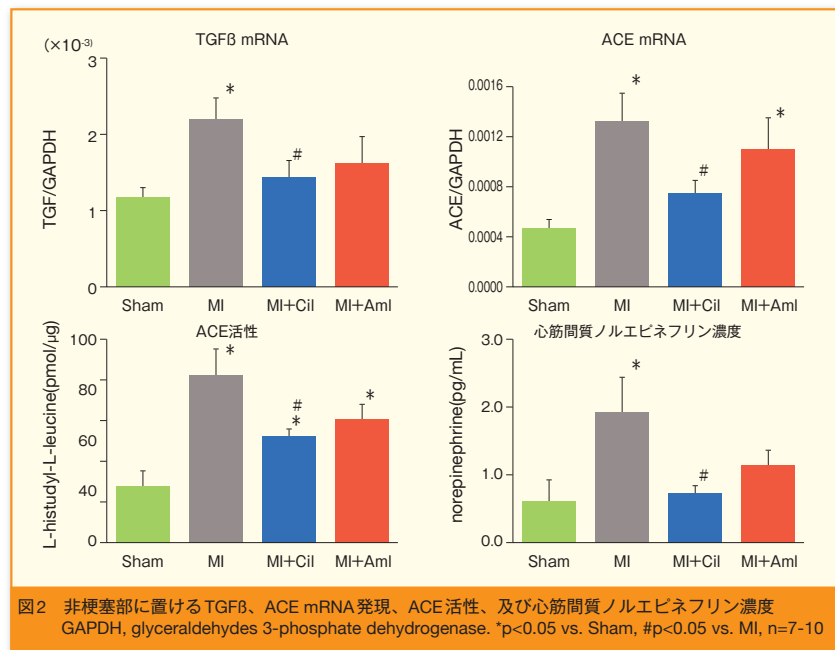


図2 非梗塞部に置けるTGF $\beta$ , ACE mRNA発現, ACE活性, 及び心筋間質ノルエピネフリン濃度  
GAPDH, glyceraldehydes 3-phosphate dehydrogenase. \*p<0.05 vs. Sham, #p<0.05 vs. MI, n=7-10

#### 参考文献

1. Kurrelmeyer K, et al. Clin Cardiol. 1998;12 Suppl 1:114-9.
2. Frigerio M, et al. Am J Cardiol. 2005;96:10L-18L.
3. 小川久雄 他. 心筋梗塞二次予防に関するガイドライン(2011年改訂版). 日本循環器学会; 2011.
4. Catterall WA. Cooid Spring Hard Perspect Biol 2011;3:a003947
5. Takatsu M, et al. J Hypertens. 2012;30:1845-55.
6. Toba H, et al. Hypertens Res. 2011;34:521-9.