



Depletion of Antioxidants is Associated with No-reflow Phenomenon in Acute Myocardial Infarction

松本, 英成

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2004-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲2976

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1002976>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 1 2 6 】

氏 名・(本 籍) 松本 英成 (兵庫県)

博士の専攻分野の名称 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博い第1586号

学位授与の 要 件 学位規則第4条第1項該当

学位授与の 日 付 平成16年3月31日

【 学位論文題目 】

Depletion of antioxidants is associated with no-reflow
phenomenon in Acute Myocardial Infarction

(抗酸化物質の枯渇は急性心筋梗塞における no-reflow
現象に関連する)

審 査 委 員

主 査 教 授 大北 裕

教 授 杉村 和朗

教 授 秋田 穂束

(緒言)

急性心筋梗塞 (AMI) に対する再灌流療法は広く行われ、その予後を改善することが報告されている。しかし責任冠動脈の再疎通により必ずしも心筋の salvage が得られるわけではない。これは AMI に対する冠動脈インターベンション (PCI) 施行後の約 1/3 に見られる no-reflow 現象のためである。no-reflow 現象は血管造影上明らかな機械的閉塞の所見がないにも関わらず十分な心筋灌流が得られないもので、その機能的・臨床的予後は不良である。冠微小循環障害が no-reflow 現象の原因であることが報告されているが、正確な機序は明らかにされていない。

一方、活性酸素種 (ROS) は一酸化窒素の不活性化や直接的な内皮障害などにより血管機能に大きな影響を及ぼす。冠血管の再疎通により梗塞領域の炎症細胞から多くの ROS が産生され、酸化ストレスが no-reflow 現象において重要な役割をしている可能性が考えられる。今回、我々は抗酸化物質の枯渇が no-reflow 現象に関連すると考え、この仮説を検討するために AMI 患者における再灌流前の抗酸化物質を測定し検討した。

(方法)

対象は発症 24 時間以内に Primary PCI を行い再疎通に成功した初回 AMI 患者 26 名である。PCI 施行前に冠状静脈洞より採血を行い、血清または血漿中の抗酸化ビタミン (vitamin C、vitamin E、 β -carotene) および抗酸化酵素 (extracellular glutathione peroxidase (GPX)、superoxide dismutase (SOD)、catalase) を測定した。PCI 施行後の冠微小循環障害の評価として、PCI 施行後に責任血管における corrected TIMI frame count (CTFC) を測定した。TIMI grade 3 が得られた症例を reflow 群 (R 群)、十分な PCI の結果にもかかわらず TIMI grade 2 以下となった症例を no-reflow 群 (NR 群) とした。

(結果)

1. 患者背景と臨床結果

R 群は 6 名、NR 群は 20 名ですべて TIMI grade 2 であった。患者背景としての年齢、性別、冠危険因子、再灌流時間、peak CPK、血行動態に 2 群間で差は認められなかった。冠動脈造影所見では CTFC は NR 群で R 群に比して有意に高値を示した (46.3 ± 9.3 vs. 25.4 ± 6.5 , $P < 0.01$)。責任血管、罹患血管数、PCI 施行前の TIMI grade、collateral grade、ステントの使用および QCA のパラメーターには 2 群間に差は認められなかった。

2. 抗酸化物質濃度

PCI 前の vitamin C (0.08 ± 0.20 $\mu\text{g/ml}$ vs. 1.05 ± 1.25 $\mu\text{g/ml}$, $P < 0.05$)、vitamin E

(9.45 ± 2.10 $\mu\text{g/ml}$ vs. 12.71 ± 3.39 $\mu\text{g/ml}$, $P < 0.05$)、GPX (26.52 ± 7.30 $\mu\text{g/ml}$ vs. 41.47 ± 19.16 $\mu\text{g/ml}$, $P < 0.05$) において NR 群で R 群に比して有意に低値を示した。 β -carotene、SOD、catalase には 2 群間に有意な差は認められなかった。抗酸化物質濃度と CTFC との関係では、2 群間で有意差が認められた vitamin C、vitamin E、GPX において CTFC との間に有意な負の相関が認められた ($r = -0.415$, $P < 0.05$; $r = -0.482$, $P < 0.05$; and $r = -0.434$, $P < 0.05$)。 β -carotene、SOD、catalase と CTFC との間には有意な相関は認められなかった。

(考察)

本研究では、PCI 施行後 no-reflow 現象が認められた患者では測定した複数の抗酸化物質の血中濃度が PCI 施行前より著明に低下しており、これらの抗酸化物質の血中濃度と PCI 施行後の CTFC との間に負の相関が認められた。抗酸化物質濃度には高血圧・糖尿病・高脂血症および喫煙などいくつかの因子が影響するが、患者背景因子には 2 群間に差はなく、これらの結果は抗酸化物質が no-reflow 現象に重要な役割を担うことを示している。

no-reflow 現象は白血球・血小板による微小血管の閉塞、プラーク片による微小塞栓、血管攣縮および再灌流障害などによる冠微小循環障害が原因と考えられている。再灌流に伴い多量のフリーラジカルが産生され、酸化ストレスの増大は no-reflow 現象だけでなく心機能障害にも関連する。酸化ストレスに対する防御機構を担う抗酸化物質は PCI による再灌流によって産生されるフリーラジカルを消去するが、その血中濃度は予後に大きな影響を与えらると思われる。抗酸化物質は AMI における再灌流障害に対しても防御作用を持つという様々な報告があり、今回の結果もこれらを支持するものである。

(まとめ)

AMI に対する PCI 施行後に no-reflow 現象をきたした患者では、PCI 施行前より抗酸化物質である vitamin C、vitamin E、GPX が低下しており、これらの血中濃度と CTFC との間に負の相関関係が認められた。この結果から AMI 患者における no-reflow 現象に抗酸化物質の枯渇に関連していることが示唆された。no-reflow 現象を防止する手段はまだ完全には確立していない。本研究は、抗酸化物質が AMI に対する PCI 施行後の no-reflow 現象を防止する可能性を示唆するものである。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲第 1589 号	氏 名	松本英成
論文題目	“Depletion of antioxidants is associated with no-reflow phenomenon” “抗酸化物質の枯渇は急性心筋梗塞における no-reflow 現象に関連する”		
審査委員	主 査 大北 裕 副 査 杉村 和朗 副 査 沢田 純平		
審査終了日	平成 16 年 3 月 1 日		

（要旨は1,000字～2,000字程度）

急性心筋梗塞（AMI）に対する再灌流療法は広く行われ予後を改善することが報告されている。しかし責任冠動脈の再疎通により必ずしも心筋の salvage が得られるわけではない。これは AMI に対する冠動脈インターベンション（PCI）後の約 1/3 に見られる no-reflow 現象のためである。no-reflow 現象は血管造影上明らかな機械的閉塞の所見がないにも関わらず十分な心筋灌流が得られないもので、その機能的・臨床的予後は不良である。冠微小循環障害が no-reflow 現象の原因であることが報告されているが、正確な機序は明らかにされていない。

一方、活性酸素種（ROS）は一酸化窒素の不活性化や直接的な内皮障害などにより血管機能に大きな影響を及ぼす。冠血管の再疎通により梗塞領域の炎症細胞から多くの ROS が産生され、酸化ストレスが no-reflow 現象において重要な役割をしている可能性が考えられる。今回、我々は抗酸化物質の枯渇が no-reflow 現象に関連すると考え、この仮説を検討するために AMI 患者における再灌流前の抗酸化物質を測定し検討した。

（方法）

対象は 24 時間以内に Primary PCI を行い再疎通に成功した初回 AMI 患者 26 名。PCI 前に冠状静脈洞より採血を行い、血清または血漿中の抗酸化ビタミン（vitamin C、vitamin E、 β -carotene）および抗酸化酵素（extracellular glutathione peroxidase (GPX)、superoxide dismutase (SOD)、catalase）を測定した。PCI 後の冠微小循環障害の評価として、PCI 後に責任血管における corrected TIMI frame count (CTFC) を測定した。TIMI grade 3 が得られた症例を reflow 群（R 群）、十分な PCI の結果にもかかわらず TIMI grade 2 以下となった症例を no-reflow 群（NR 群）とした。

（結果）

1. 患者背景と臨床結果

R 群は 20 名、NR 群は 6 名ですべて TIMI grade 2 であった。患者背景は年齢・性別・冠危険因子・再灌流時間・peak CPK・血行動態に 2 群で差は認められなかった。冠動脈造影所見では CTFC は NR 群で R 群に比して有意に高値を示した (46.3 ± 9.3 vs. 25.4 ± 6.5 , $P < 0.01$)。責任血管・罹患血管数・PCI 前の TIMI grade・collateral grade・ステントの使用および QCA のパラメーターには 2 群間に差は認められなかった。

2. 抗酸化物質濃度

PCI 前の vitamin C ($0.08 \pm 0.20 \mu\text{g/ml}$ vs. $1.05 \pm 1.25 \mu\text{g/ml}$, $P < 0.05$)、vitamin E

($9.45 \pm 2.10 \mu\text{g/ml}$ vs. $12.71 \pm 3.39 \mu\text{g/ml}$, $P < 0.05$)、GPX ($26.52 \pm 7.30 \mu\text{g/ml}$ vs. $41.47 \pm 19.16 \mu\text{g/ml}$, $P < 0.05$)においてNR群でR群に比して有意に低値を示した。 β -carotene、SOD、catalaseには2群間に有意な差は認められなかった。抗酸化物質濃度とCTFCとの比較では、2群間で有意差が認められた vitamin C、vitamin E、GPX において CTFC との有意な負の相関が認められた ($r = -0.415$, $P < 0.05$; $r = -0.482$, $P < 0.05$; and $r = 0.434$, $P < 0.05$)。CTFC と β -carotene、SOD、catalase には有意な相関は認められなかった。

(考察)

本研究では、PCI 後 no-reflow 現象が認められた患者ではいくつかの抗酸化物質の血中濃度が PCI 前より著明に低下しており、これらの抗酸化物質の血中濃度と PCI 後の CTFC との間に負の相関が認められた。抗酸化物質濃度には高血圧・糖尿病・高脂血症および喫煙などいくつかの因子が影響するが、患者背景には2群間に差はなく、これらの結果は抗酸化物質が no-reflow 現象に重要な役割を担うことを示している。

no-reflow 現象は白血球・血小板による微小血管の閉塞、プラーク片による微小塞栓、血管攣縮および再灌流障害などによる冠微小循環障害が原因と考えられている。再灌流に伴い多量のフリーラジカルが産生され、酸化ストレスは no-reflow 現象だけでなく心機能障害にも関連する。酸化ストレスに対する防御機構を担う抗酸化物質は PCI による再灌流に伴うフリーラジカルを消去し、その血中濃度は予後に大きな影響を与えると思われる。抗酸化物質は AMI における再灌流障害に対しても防御作用を持つという様々な報告があり、今回の結果もこれらを支持するものである。

(まとめ)

AMI における酸化ストレス物質の発生は PCI による再灌流後の冠動脈毛細血管レベルでの組織灌流に大いに関係している。本論文では AMI に対する PCI 施行後に no-reflow 現象をきたした患者では、既に PCI 施行前より抗酸化物質である vitamin C、vitamin E、GPX が低下しており、これらの血中濃度と CTFC との間に負の相関関係が認められた。この結果から AMI 患者における no-reflow 現象に抗酸化物質の枯渇が関連していることが示唆された。今後、酸化物質の定量化、その antagonist、その投与方法の開発などに期待がかかるが、現在のところ no-reflow 現象を防止する手段はまだ完全には確立していない。本研究は、抗酸化物質が AMI に対する PCI 施行後の no-reflow 現象を防止する可能性を示唆するものである。

本研究は急性心筋梗塞患者における酸化ストレスについて研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった抗酸化物質の枯渇と再灌流後の no-reflow 現象との関

連について重要な知見を得た物として価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。