

## 冠動脈再灌流血管の内皮機能障害について

## *Endothelial Dysfunction of the Infarct-related Coronary Artery After Reperfusion Therapy*

久我由紀子  
西田 育功  
山崎 雅裕  
橋本 俊雄  
籠島 忠  
土肥 和紘

Yukiko KUGA  
Yasunori NISHIDA  
Masahiro YAMASAKI  
Toshio HASHIMOTO  
Tadashi KAGOSHIMA  
Kazuhiro DOHI

### Abstract

The response of the infarct-related coronary artery to acetylcholine (20, 30, 50  $\mu$ g) was investigated in 30 patients without restenosis during a 4-month follow-up period after direct percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) of the left proximal anterior descending coronary artery. The patients were divided into two groups according to wall motion as obtained by the centerline method from a left ventricular angiogram: moderate group ( $n=10$ ) with reduced wall motion with less than 20 abnormal contraction segments (moderate reduction at the infarcted site), severe group ( $n=20$ ) with reduced wall motion with 20 or more abnormal contraction segments (severe reduction). The acetylcholine-induced percentage changes in luminal diameter were assessed at the PTCA site and the distal portion of the coronary artery and the effect of acetylcholine was compared at the two sites. Coronary artery diameter in the moderate and severe groups displayed  $8.1 \pm 24.9\%$  and  $7.4 \pm 30.8\%$  contraction at the PTCA site and  $38.3 \pm 46.3\%$  and  $72.5 \pm 28.2\%$  contraction at the distal portion, respectively. Severe group had greater contraction at the distal portion than at the PTCA site.

Vasoconstriction of the patent infarct-related coronary artery tended to occur in the infarcted area where wall motion was severely affected. In addition, endothelial dysfunction appears to be induced by a lengthy interruption of epicardial coronary blood flow and is present in the patent infarcted coronary artery without restenosis.

### Key Words

vasomotion, acetylcholine, myocardial infarction, coronary artery, endothelium (endothelial dysfunction)

### はじめに

急性心筋梗塞に対する初期治療として血栓溶解療法や経皮的冠動脈形成術 (direct percutaneous transluminal coronary angioplasty: direct PTCA) などの再灌流療法が普及してきた。近年、とくに direct PTCA の有用性が確立されており、心破裂の減少、急性期死亡率の低

下、長期予後の改善などが報告されている<sup>1,2)</sup>。再灌流療法による心筋のサルベージ効果や左室リモデリングの抑制などは、梗塞責任血管の開存によるところが大きい。しかし、再灌流療法後の長期間に開存している梗塞責任血管の血管反応性についての検討はいまだ少ない。またバルーンによる機械的損傷を受けた PTCA 施行部での遠隔期における血管反応性については報告

奈良県立医科大学 第一内科：〒634 奈良県橿原市四条町 840

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University, Nara

Address for reprints: KUGA Y, MD, The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University, Shijo-cho 840, Kashihara, Nara 634

Manuscript received March 6, 1995; revised July 17, 1995; accepted August 3, 1995

されているが<sup>3-5)</sup>、虚血再灌流傷害後の PTCA 施行遠位部、つまり再灌流に成功した導管血管の血管反応性についての報告はない。

そこで今回われわれは、再灌流後の遠隔期に再狭窄を示さない梗塞血管の血管反応、とくに血管内皮機能障害を明らかにする目的で、低濃度 acetylcholine による内皮依存性弛緩反応について検討した。

## 対象と方法

### 1. 対 象

対象は左前下行枝を責任冠動脈とする前壁心筋梗塞患者であり、direct PTCA による再灌流療法後の遠隔期(平均 4±1 ヶ月後)に有意の再狭窄を示さなかった 30 例である。対象は全例が急性期の再灌流療法時に左前下行枝近位部(分節 6 または 7)の完全閉塞を示す一枝疾患例であり、側副血行路を有していた症例を除外した。

### 2. 方 法

急性期での再灌流療法は血栓溶解薬を使用せず、direct PTCA を選択した。PTCA は大腿動脈アプローチで実施した。カテーテルは 8F の左冠動脈用 Judkins ガイドカテーテル 4.0、ガイドワイヤーは 0.014 inch ワイヤーを基本的に使用した。バルーンカテーテルは over-the-wire システムで、標的血管径に至適サイズの non-compliant balloon を用いた。Direct PTCA における初期成功は、残存狭窄が 50% 以下に拡張した場合とした。遠隔期の心臓カテーテル検査は direct PTCA 施行後の遠隔期(平均 4±1 ヶ月後)に、すべての抗狭心症薬と血管拡張薬を 24 時間以上中止してから施行し、大腿動脈アプローチによる Judkins 法で左室と左右冠動脈を造影した。

冠動脈造影で再狭窄のないことを確認後、acetylcholine 負荷を 3 分ごとに施行した。すなわち、生理食塩水に溶解した各濃度(20, 30, 50 μg)の acetylcholine を 6F の Judkins カテーテルを介して 30 秒間で左冠動脈内に注入し、各注入 1 分後に冠動脈造影を施行した。また胸痛の出現時あるいは心電図で ST 変化を示した場合は造影を実施した。冠攣縮が誘発された場合は、acetylcholine 投与を中止し、nitroglycerin (1.0 mg) を冠動脈内に注入した。なお、再狭窄は初期獲得径(initial gain)に比して 50% 以上の狭窄が認められた場合と定

義した。

また検査は患者のインフォームドコンセントを得てから実施した。

### 3. 対象の群別と検討項目

#### 1) 左室壁運動と虚血傷害程度

左室造影右前斜位 30° 像の拡張終期および収縮終期での左室外周を Kontron 製 Cardio500 を用いてトレースし、そのトレース後にセンターラインを引いた。そのセンターラインを 100 等分し、垂線を引いて 100 のコードに分割した。各コードの fractional shortening を求めるセンターライン法<sup>6)</sup>で左室壁運動を解析した。正常壁運動例での平均 fractional shortening から偏位度(standard deviation: SD)を算出し、梗塞責任血管の支配領域での -2 SD 以下の壁運動低下を示すコードの総和に該当する異常収縮区域(abnormal contraction segments: ACS)を求めた(Fig. 1)。責任冠動脈の虚血傷害程度は梗塞サイズを反映する ACS 値<sup>6)</sup>で表した。ACS が 20 未満の 10 例を中等度虚血傷害群(中等度群; Fig. 1-A)、ACS が 20 以上の 20 例を高度虚血傷害群とした(高度群; Fig. 1-B)。

#### 2) 内皮障害に関与する因子

内皮障害に関与する因子として臨床的因子と PTCA 手技因子を検討した。

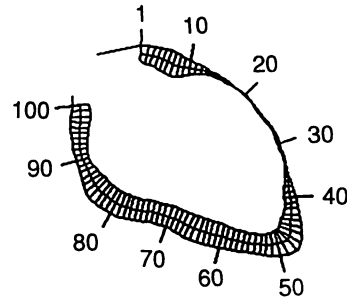
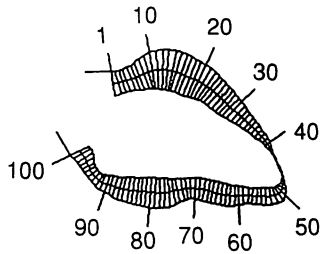
今回検討した臨床的因子は年齢、性別、喫煙歴、高血圧歴、総コレステロール値、高比重リポ蛋白コレステロール値、糖尿病歴、および梗塞発症から再灌流までの時間である。

また PTCA 手技因子は、PTCA に使用した最大バルーン径を PTCA 施行近位部の血管径で除して求めたバルーン血管径比、PTCA 実施時の最大バルーン拡張加圧、バルーンの延べ拡張時間、および direct PTCA 施行後の残存狭窄である。

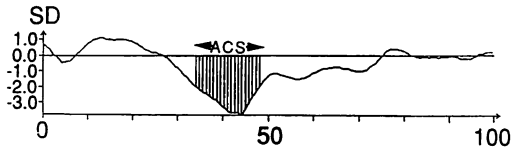
#### 3) 冠動脈の内皮障害程度

冠動脈径は Kontron 製 Cardio500 を用い、acetylcholine 負荷前後での冠動脈造影像(右前斜位 30°)を auto edge detection 法で計測した。すなわち、PTCA 施行部の最小冠動脈径、PTCA 施行部より遠位(PTCA 時のバルーン先端からバルーン長径長に相当する末梢部位)での平均冠動脈径、左回旋枝近位部(分節 11)と遠位部(分節 13)での冠動脈径を計測した。また冠動脈径変化率は次式から算出した。

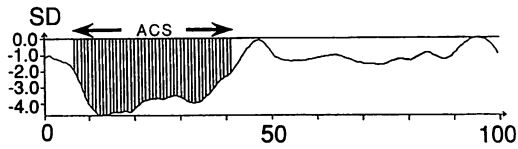
Wall curve



Standard deviation curve of RAO view



A. Moderate group



B. Severe group

**Fig. 1** Extent of abnormality of left ventricular wall motion in the infarcted area evaluated according to abnormal contraction segments (ACS) determined by the centerline method

Less than 20 ACS (moderate group: 10 patients) was considered moderate ischemic injury and 20 or more ACS (severe group: 20 patients) indicated severe ischemic injury. RAO=right anterior oblique; SD=standard deviation.

$$\text{冠動脈径変化率} = \frac{\text{ACh 負荷前冠動脈径} - \text{ACh 負荷後冠動脈径}}{\text{ACh 負荷前冠動脈径}} \times 100 (\%)$$

内皮依存性弛緩反応障害は低濃度 acetylcholine に対する冠動脈の血管反応性から検討した。

4. 推計学的検討

推計学的処理は acetylcholine 負荷前後の冠動脈径変化については対応のある Student's *t* 検定, 群間の比較については対応のない Student's *t* 検定と  $\chi^2$  検定を用いて実施した。有意水準は  $p < 0.05$  とした。また, すべての測定値は平均値  $\pm$  標準偏差で示した。

成 績

1. 患者背景と direct PTCA 施行時の手技的背景

1) 患者背景

平均年齢は, 中等度群が  $56 \pm 9$  歳, 高度群が  $58 \pm 11$  歳であり, 両群間に差がなかった。性差, 喫煙歴, 高血圧症の合併頻度, 総コレステロール値, 高比重リポ蛋白コレステロール値, 糖尿病の合併頻度などの冠危険因子も両群間に差がなかった。一方, 梗塞発症から再灌流までの時間は, 中等度群が  $3.4 \pm 0.2$  時間, 高度群が  $5.2 \pm 0.6$  時間であり, 中等度群で有意に短縮していた ( $p < 0.01$ ; **Table 1**)。

**Table 1** Patient characteristics

Variable	Moderate group (n=10)	Severe group (n=20)	Statistical significance
Age (yrs)	$56 \pm 9$	$58 \pm 11$	NS
Gender (male/female)	9/1	17/3	NS
Risk factor			
Smoking	6 (60%)	13 (65%)	NS
Hypertension	6 (60%)	10 (50%)	NS
Total cholesterol (mg/dl)	$212 \pm 48$	$218 \pm 30$	NS
HDL-cholesterol (mg/dl)	$45 \pm 12$	$44 \pm 11$	NS
Diabetes mellitus	2 (20%)	5 (25%)	NS
Reperfusion time (hrs)	$3.4 \pm 0.2$	$5.2 \pm 0.6$	$p < 0.01$

2) Direct PTCA 施行時の手技的背景

バルーン血管比は, 中等度群が  $1.0 \pm 0.2$ , 高度群が  $1.0 \pm 0.3$ , 最高バルーン拡張圧は, 中等度群が  $6.2 \pm 0.8$  気圧, 高度群が  $6.1 \pm 1.4$  気圧, 延べ拡張時間は, 中等度群が  $244 \pm 110$  秒, 高度群が  $236 \pm 128$  秒であり, いずれも両群間に差がなかった。PTCA 施行後の残存狭窄も, 中等度群が  $27.2 \pm 9.2\%$ , 高度群が  $24.6 \pm 13.7\%$  であり, 両群間に差がなかった (**Table 2**)。

2. PTCA 施行部と施行遠位部での acetylcholine 負荷による冠動脈径の変化

PTCA 施行部での最小冠動脈径は, 中等度群では平

**Table 2** Findings of direct PTCA

Variable	Moderate group	Severe group	Statistical significance
Vessel/balloon	1.0±0.2	1.0±0.3	NS
Max pressure (atm)	6.2±0.8	6.1±1.4	NS
Duration (sec)	244±110	236±128	NS
Residual stenosis (%)	27.2±9.2	24.6±13.7	NS

mean±SD.

均 2.3±0.4 から 2.0±0.5 mm, 高度群では平均 2.2±0.6 から 2.1±0.7 mm に収縮し, その変動は有意でなかった (Fig. 2).

PTCA 施行遠位部での平均冠動脈径は, 中等度群では平均 1.4±0.1 から 0.9±0.7 mm, 高度群では平均 1.6±0.3 から 0.4±0.4 mm に収縮したが, 高度群での変動が有意であった ( $p<0.05$ ; Fig. 3).

### 3. PTCA 施行部と施行遠位部での acetylcholine 負荷による冠動脈径の変化率

PTCA 施行部での冠動脈径の変化率は, 中等度群が 8.1±24.9%, 高度群が 7.4±30.8% であり, 両群間に差がなかった. しかし PTCA 施行遠位部での冠動脈径の変化率は, 中等度群が 38.3±46.3%, 高度群が 72.5±28.2% であり, 中等度群に比して高度群が有意に大であった ( $p<0.01$ ). また PTCA 施行遠位部の冠動脈径の変化率は, 両群で PTCA 施行部に比して有意に高率であった (中等度群  $p<0.05$ , 高度群  $p<0.01$ ; Fig. 4).

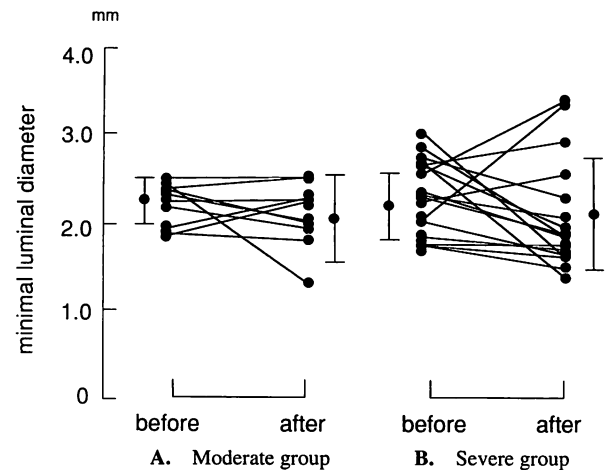
### 4. 非梗塞責任血管での acetylcholine 負荷による冠動脈径の変化

左回旋枝近位部の冠動脈径は, 中等度群で 2.87±0.40 から 2.76±0.36 mm, 高度群で 2.74±0.69 から 2.61±0.75 mm へ収縮したが, その変動は有意でなかった (Fig. 5).

左回旋枝遠位部の冠動脈径は, 中等度群では 1.42±0.36 から 1.49±0.36 mm へ弛緩, 高度群では 1.81±0.62 から 1.65±0.60 mm へ収縮したが, その変動は有意でなかった (Fig. 6).

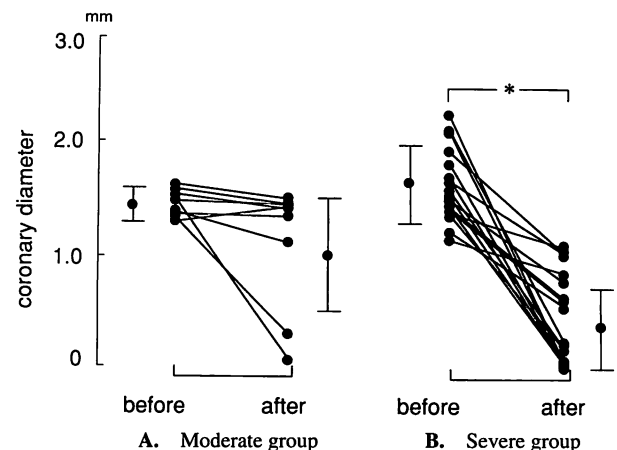
### 5. 梗塞責任血管と非梗塞責任血管での acetylcholine 負荷による冠動脈径の変化率

近位部での冠動脈径の変化率は, 左前下行枝 (梗塞責任血管) で 7.63±28.7%, 左回旋枝 (非梗塞責任血管)



**Fig. 2** Changes in minimal luminal diameter at the site of direct percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) in the infarct-related artery after acetylcholine loading in the late phases

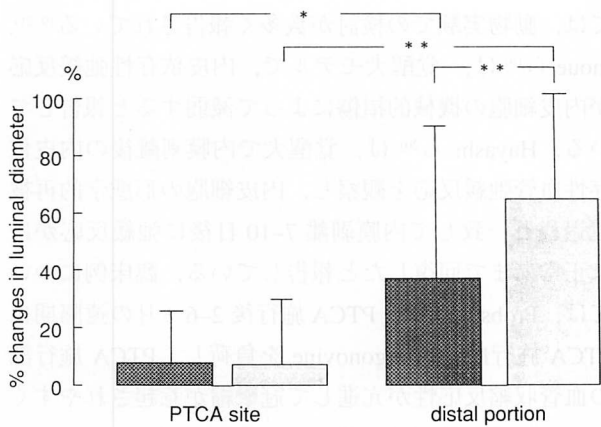
The difference in luminal change between the two groups was not significant, although individual variation in the severe group was more pronounced.



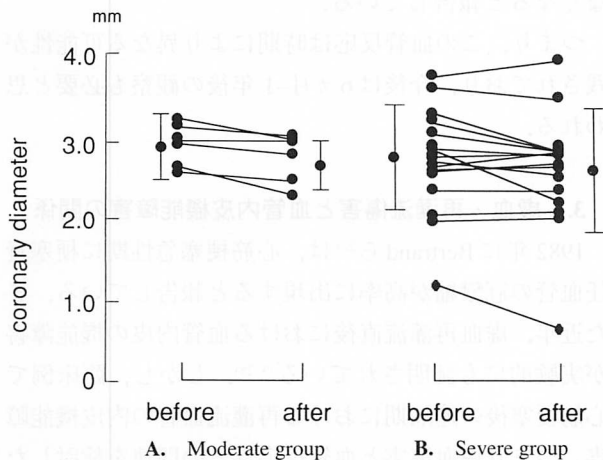
**Fig. 3** Changes in coronary diameter at the distal portion in the infarct-related artery after acetylcholine loading in the late phases

Significant contraction was only observed for the severe group. \* $p<0.05$ .

で 5.35±12.0% であり, 梗塞責任血管と非梗塞責任血管間には差がなかった. 遠位部での冠動脈径の変化率は, 左前下行枝 (梗塞責任血管) で 62.5±36.9%, 左回旋枝 (非梗塞責任血管) で 3.9±27.1% であり, 非梗塞責任血管に比して梗塞責任血管で有意に大であった ( $p<0.01$ ). また梗塞責任血管の遠位部での変化率は, 近位部に比して有意に大であった ( $p<0.01$ ). しかし非梗塞責任血管では近位部と遠位部間に差がなかった (Fig. 7).



**Fig. 4** Percentage changes in luminal diameter at the site of direct PTCA and the distal portion in the infarct-related artery after acetylcholine loading in the late phases  
Severe group demonstrated much more pronounced contraction at the distal portion, and the contraction in luminal diameter at the distal portion was greater than that at the PTCA site in both groups.  
■: Moderate group (ACS < 20), □: Severe group (ACS ≥ 20); \**p* < 0.05, \*\**p* < 0.01.  
Abbreviations as in Figs. 1, 2.

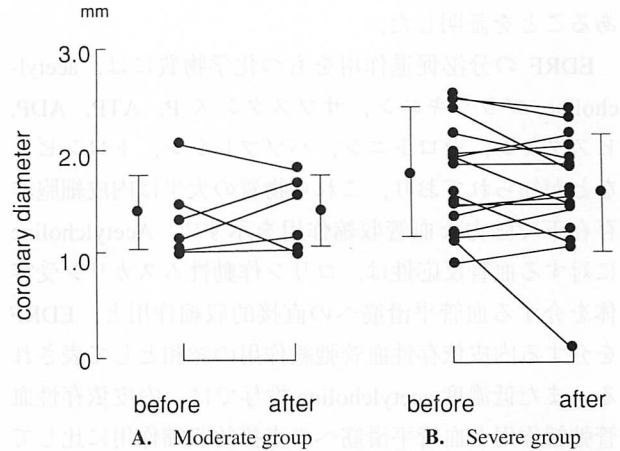


**Fig. 5** Changes in coronary diameter at the proximal portion in the noninfarct-related artery after acetylcholine loading in the late phases  
The difference in coronary diameter change before and after acetylcholine loading was not significant between the two groups.

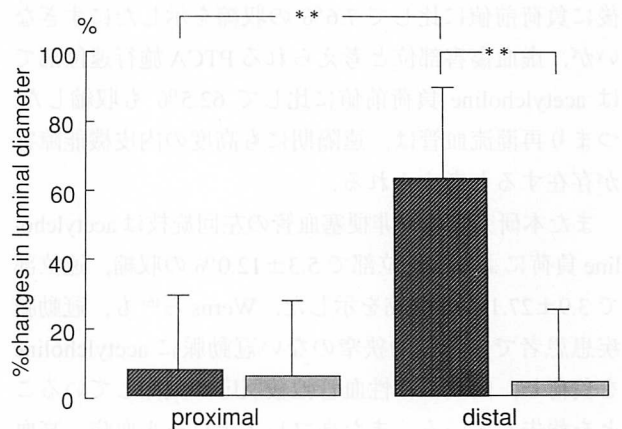
考 案

1. Acetylcholine と血管内皮機能障害

Furchgott ら<sup>7)</sup>は、単離したウサギ胸部大動脈に対する acetylcholine の弛緩反応を解析しており、血管弛緩因子が血管内皮細胞から放出されていることを報告し、この内皮細胞由来の弛緩因子を endothelium-derived relaxing factor (EDRF) と名付けた。現在では以下の知見



**Fig. 6** Changes in coronary diameter at the distal portion in the non-infarct-related artery after acetylcholine loading in the late phases  
The difference in coronary diameter change before and after acetylcholine loading was not significant between the two groups.



**Fig. 7** Percentage changes in luminal diameter at the proximal and distal portion of the left anterior descending artery (LAD) and the left circumflex artery (LCX) (comparing infarct-related artery with noninfarct-related artery)  
The distal portion of the LAD (infarct-related artery) was more contracted compared to the LCX (noninfarct-related artery).  
▨: LAD, □: LCX. \*\**p* < 0.01.

から、EDRFの本態は一酸化窒素(NO)であることが判明している。すなわちEDRFの作用は、硝酸薬から産生されるNOと作用が極めて類似しており、NOとEDRFは可溶性 guanylate cyclase を活性化して cyclic GMP を産生する<sup>8,9)</sup>。またNOとEDRFの弛緩作用はヘムによって抑制される<sup>10,11)</sup>。Palmer ら<sup>12)</sup>は、ビーズ上で培養したブタ大動脈内皮細胞にEDRFとオゾンガスを反応させた場合も、NOガスとオゾンガスの場合と同等の反応を示すことから、NOとEDRFが同一で

あることを証明した。

EDRF の分泌促進作用をもつ化学物質には、acetylcholine, ブラジキニン, サブスタンス P, ATP, ADP, ヒスタミン, セロトニン, バゾプレシン, トロンビンなどが知られており, これら物質の大半は内皮細胞非存在下で強力な血管収縮作用を示す<sup>13)</sup>。Acetylcholine に対する血管反応性は, コリン作動性ムスカリン受容体を介する血管平滑筋への直接的収縮作用と, EDRF を介する内皮依存性血管弛緩作用の総和として表される。また低濃度 acetylcholine 投与では, 内皮依存性血管弛緩作用が血管平滑筋への直接的収縮作用に比して優位を示す<sup>14,15)</sup>。しかし, 内皮障害の存在する冠動脈は低濃度 acetylcholine 負荷による弛緩反応が障害されているため, 逆に収縮反応が惹起されるという<sup>14)</sup>。本研究でも, 機械的傷害を受けたと考えられる梗塞責任血管の PTCA 施行部では, 冠動脈は acetylcholine 負荷後に負荷前値に比して 7.6% の収縮を示したにすぎないが, 虚血傷害部位と考えられる PTCA 施行遠位部では acetylcholine 負荷前値に比して 62.5% も収縮した。つまり再灌流血管は, 遠隔期にも高度の内皮機能障害が存在すると考えられる。

また本研究では, 非梗塞血管の左回旋枝は acetylcholine 負荷により, 近位部で  $5.3 \pm 12.0\%$  の収縮, 遠位部で  $3.9 \pm 27.1\%$  の収縮を示した。Werns ら<sup>16)</sup>も, 冠動脈疾患患者での器質的狭窄のない冠動脈に acetylcholine を負荷し, 内皮依存性血管弛緩反応が欠如していることを報告している。また高コレステロール血症, 高血圧症, 糖尿病, 加齢などの冠危険因子は, 内皮依存性血管弛緩反応を低下させることが報告されている<sup>17,18)</sup>。

われわれの成績も, 冠動脈疾患例の非梗塞血管には, 急性心筋梗塞や狭心症などによる虚血が出現する以前の早期から内皮機能障害が存在していることを示唆している。つまり, 内皮機能障害は虚血再灌流血管だけに存在するのではなく, 非梗塞血管にも動脈硬化や加齢に伴う血管病変の種々の程度の進展が観察される。したがって, direct PTCA 後の遠隔期に再狭窄を示さない症例に対しても冠危険因子をコントロールする必要があると思われる。

## 2. PTCA 施行部での血管内皮機能障害

PTCA 施行部における急性期の内皮機能障害につい

ては, 動物実験での検討が数多く報告されている<sup>19-21)</sup>。Inoue ら<sup>19)</sup>は, 覚醒犬モデルで, 内皮依存性弛緩反応が内皮細胞の機械的損傷によって減弱すると報告している。Hayashi ら<sup>20)</sup>は, 覚醒犬で内膜剥離後の内皮依存性血管弛緩反応を観察し, 内皮細胞の形態学的再被覆過程と一致して内膜剥離 7-10 日後に弛緩反応がほぼ正常にまで回復したと報告している。臨床例については, Probst ら<sup>3)</sup>は, PTCA 施行後 2-6 ヶ月の遠隔期に PTCA 施行血管に ergonovine を負荷し, PTCA 施行部の血管収縮反応性が亢進して冠攣縮が惹起されやすくなっていると述べている。

本検討も, PTCA 施行部は, PTCA 施行平均 4 ヶ月後には低濃度 acetylcholine 負荷により収縮傾向を示し, 血管弛緩反応性が低下していた。一方, 山崎ら<sup>4)</sup>は, acetylcholine に対する PTCA 施行部の血管弛緩反応性が PTCA 施行後 3 ヶ月では低下することにより収縮反応性は亢進するが, 6 ヶ月-1 年では収縮反応性も亢進しなくなると報告している。

つまり, この血管反応は時期により異なる可能性が残されており, 今後は 6 ヶ月-1 年後の観察も必要と思われる。

## 3. 虚血・再灌流傷害と血管内皮機能障害の関係

1982 年に Bertrand ら<sup>22)</sup>は, 心筋梗塞急性期に梗塞責任血管の冠攣縮が高率に出現すると報告している。また近年, 虚血再灌流直後における血管内皮の機能障害が実験的にも証明されている<sup>23-25)</sup>。しかし, 臨床例で心筋梗塞後の遠隔期における再灌流血管の内皮機能障害, つまり虚血傷害と血管反応性との関連を検討した報告<sup>26)</sup>は限られている。

本研究は, 梗塞領域を灌流する責任冠動脈での虚血傷害の程度を梗塞サイズの指標となる左室局所壁運動異常の程度で表し, 虚血傷害程度と梗塞責任冠動脈の血管反応性とを比較した。虚血傷害が高度と考えられる高度左室壁運動低下例では, 内皮依存性弛緩反応は PTCA 施行部に比して施行遠位部で有意に低下していた。また同一症例での梗塞血管と非梗塞血管との比較では, 再灌流血管の PTCA 施行遠位部は非梗塞血管の遠位部に比して acetylcholine 負荷による収縮が有意であり, 内皮依存性弛緩反応の低下を示した。以上の成績は, 虚血後再灌流した血管内皮の機能障害が再灌流後の遠隔期にも存在していること, しかも高度虚血症

例では内皮機能障害も高度であることを示唆している。したがって、direct PTCA 後遠隔期に再狭窄を示さない症例にも内皮障害を進展させないために冠危険因子の予防と冠血管拡張薬投与の継続が必要になるといえよう。

## 結 語

Direct PTCA の成功によって責任冠動脈が長期間 (4 ± 1 ヶ月) 開存している 30 例について、低濃度 acetylcholine による血管反応性と、さらに左室壁運動障害を虚血傷害の指標に用いてその程度と責任冠動脈の内皮依存性弛緩反応について検討し、以下の成績を得た。

1. Direct PTCA 施行後の遠隔期に再狭窄を示さなかった血管では、低濃度 acetylcholine による内皮依存

性弛緩反応は PTCA 施行部に比して施行遠位部で有意に低下していた。

2. 壁運動が高度に低下している左室心筋を灌流している梗塞責任血管遠位部で易収縮性が認められたことから、PTCA 施行遠位部血管の内皮機能障害は高度の虚血に起因するものと考えられる。

3. 再灌流後の遠隔期でも内皮機能障害が存在していることから、梗塞後の遠隔期に再狭窄を示さない症例にも冠血管拡張薬の投与が必要と考えられる。

本論文の要旨は、第 57 回日本循環器学会、第 41 回日本心臓病学会、第 21 回日本救急医学会、および第 16 回ヨーロッパ心臓病学会で発表した。

## 要 約

Direct PTCA 後の遠隔期、つまり再灌流後の長期間に開存している責任冠動脈の内皮依存性弛緩反応について検討した。対象は direct PTCA 後 4 ヶ月の遠隔期に再狭窄を示さなかった前壁心筋梗塞患者 30 例である。センターライン法により abnormal contraction segments (ACS) を求め、ACS20 未満の壁運動低下例を責任冠血管の中等度虚血群 (中等度群) 10 例、ACS20 以上の壁運動低下例を高度虚血群 (高度群) 20 例に区分した。遠隔期に低濃度の acetylcholine (20, 30, 50  $\mu\text{g}$ ) を投与し、PTCA 施行部 (機械的傷害部位) および PTCA 施行遠位部 (虚血・再灌流傷害部位) の冠動脈径を計測し、最大冠動脈径変化率 ( $\Delta\%$ ) を比較した。

遠隔期の acetylcholine 負荷前後での PTCA 施行部での最小冠動脈径は、中等度群で  $2.3 \pm 0.4$  から  $2.0 \pm 0.5$  mm、高度群で  $2.2 \pm 0.6$  から  $2.1 \pm 0.7$  mm へ収縮したが、その変動に有意差は認められなかった。PTCA 施行遠位部での平均冠動脈径は、中等度群で  $1.4 \pm 0.1$  から  $0.9 \pm 0.7$  mm、高度群で  $1.6 \pm 0.3$  から  $0.4 \pm 0.4$  mm へ収縮しており、高度群での変動が有意に大であった。PTCA 施行部での  $\Delta\%$  は、中等度群が  $8.1 \pm 24.9\%$ 、高度群が  $7.4 \pm 30.8\%$  であり、両群間に有意差はなかった。PTCA 施行遠位部での  $\Delta\%$  は、中等度群が  $38.3 \pm 46.3\%$ 、高度群が  $72.5 \pm 28.2\%$  であり、高度群が中等度群に比して有意に大であった。また PTCA 施行遠位部での冠動脈は、両群で PTCA 施行部に比して有意に収縮した。

以上の成績は、血管内皮の機能障害が再灌流後の遠隔期に存在すること、とくに高度の左室壁運動低下を示す領域での再灌流血管の遠位部が易収縮性を示すことを明らかにしたといえる。つまり、内皮依存性弛緩反応は虚血によって障害されることが示唆される。

*J Cardiol* 1995; 26: 273-280

## 文 献

- Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR: Percutaneous transluminal coronary angioplasty: Application for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; **53**: 117C-121C
- O'Neill W, Timmis GC, Bourdillon PD, Lai P, Ganahadarhan V, Walton J, Ramos R, Laufer N, Gordon S, Schork MA, Pitt B: A prospective randomized clinical trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; **314**: 812-818
- Probst P, Zangl W, Baumgartner C, Pachinger O: The inducibility of coronary artery spasm after successful PTCA. *Eur Heart J* 1988; **9** (Suppl C): 19-20
- 山崎憲蔵, 川村 淳, 大岡陸邦, 角田 誠, 渡辺一史, 中島久宜: PTCA 施行部位のアセチルコリンの反応性の検討. *循環器科* 1991; **29**: 414-417

- 5) Wolf GL, Lentini EA, LeVeen RF : Reduced vasoconstrictor response after angioplasty in normal rabbit aortas. *AJR* 1984; **142** : 1023–1025
- 6) Sheehan FH, Bolson EL, Dodge HT, Mathey DG, Schofer J, Woo HW : Advantages and applications of the centerline method for characterizing regional ventricular function. *Circulation* 1986; **74** : 293–305
- 7) Furchgott RF, Zawadzki JV : The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; **288** : 373–376
- 8) Ignarro LJ : Signal transduction mechanisms involving nitric oxide. *Biochem Pharmacol* 1990; **41** : 485–490
- 9) Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS, Chaudhuri G : Pharmacological evidence that endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide : Use of pyrogallol and superoxide dismutase to study endothelium-dependent and nitric oxide-elicited vascular smooth muscle relaxation. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; **244** : 181–189
- 10) Gruetter CA, Kadowitz PH, Ignarro LJ : Methylene blue inhibits coronary arterial relaxation and guanylate cyclase activation by nitroglycerin, sodium nitrite, and amyl nitrite. *Can J Physiol Pharmacol* 1981; **59** : 150–156
- 11) Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA : Nitric oxide physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; **43** : 109–142
- 12) Palmer RJM, Ferrige AG, Moncada S : Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; **327** : 524–526
- 13) Furchgott RF, Vanhoutte PM : Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* 1989; **3** : 2007–2018
- 14) Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P : Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; **315** : 1046–1051
- 15) Hodgson JM, Marshall JJ : Direct vasoconstriction and endothelium-dependent vasodilation : Mechanisms of acetylcholine effects on coronary flow and arterial diameter in patients with nonstenotic coronary arteries. *Circulation* 1989; **79** : 1043–1051
- 16) Werns SW, Walton JA, Hsia HH, Nabel EG, Sanz ML, Pitt B : Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. *Circulation* 1989; **79** : 287–291
- 17) Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, Vekshtein VI, Selwyn AP, Ganz P : Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990; **81** : 491–497
- 18) Yasue H, Matsuyama K, Matsuyama K, Okumura K, Morikami Y, Ogawa H : Responses of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment : Possible role of early coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990; **81** : 482–490
- 19) Inoue T, Tomoike H, Hisano K, Nakamura M : Endothelium determines flow-dependent dilation of the epicardial coronary artery in dogs. *J Am Coll Cardiol* 1988; **11** : 187–191
- 20) Hayashi Y, Tomoike H, Nagasawa K, Yamada A, Nishijima H, Adachi H, Nakamura M : Functional and anatomical recovery of endothelium after denudation of coronary artery. *Am J Physiol* 1988; **254** : H1081–H1090
- 21) Shimokawa H, Flavahan NA, Vanhoutte PM : Natural course of the impairment of endothelium-dependent relaxations after balloon endothelium removal in porcine coronary arteries. *Circ Res* 1990; **65** : 740–753
- 22) Bertrand ME, Lablanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MG, Chahine RA : The provocation of coronary arterial spasm in patients with recent transmural myocardial infarction. *Eur Heart J* 1983; **4** : 532–535
- 23) Forman MB, Puett DW, Virmani R : Endothelial and myocardial injury during ischemia and reperfusion : Pathogenesis and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1989; **13** : 450–459
- 24) VanBenthuyzen KM, McMurtry IF, Horwitz LD : Reperfusion after coronary occlusion in dogs impairs endothelium-dependent relaxation to acetylcholine and augments contractile reactivity in vitro. *J Clin Invest* 1987; **79** : 265–274
- 25) Lefer AM, Tsao PS, Lefer DJ, Ma XL : Role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of reperfusion injury after myocardial ischemia. *FASEB J* 1991; **5** : 2029–2034
- 26) Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Ogawa H, Morikami Y, Obata K, Sakaino N : Effect of acetylcholine on the highly stenotic coronary artery : Difference between the constrictor response of the infarct-related coronary artery and that of the noninfarct-related artery. *J Am Coll Cardiol* 1992; **19** : 752–758