

## 心筋虚血軽減効果に与える経皮的冠動脈形成術のバルーン拡張時間間隔の影響

## Effects of the Time Interval Between the First and Second Balloon Inflations on Ischemic Preconditioning During Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty

田中 茂博  
岡 由紀子  
俵 穆子  
定 利勝  
吉良 有二

Takahiro TANAKA, MD  
Yukiko OKA, MD  
Ineko TAWARA, MD  
Toshikatsu SADA, MD  
Yuji KIRA, MD

### Abstract

Ischemic preconditioning is an attenuation of myocardial ischemia by repeated brief coronary occlusions observed during percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). The effects of the time delay between balloon inflations during PTCA on ischemic preconditioning were investigated in 48 patients with chronic stable angina but no rich collateral vessels. After successful predilatation, two 2-min balloon inflations were performed and the ST segment elevation in the electrocardiogram and chest pain were measured during each balloon inflation and compared. Patients were divided into three groups according to the interval between balloon inflations; 1 min (I<sub>1</sub>), 2 min (I<sub>2</sub>) and 5 min (I<sub>3</sub>). There were no significant differences in ST elevation (3.4, 3.2 and 3.7 mm) and chest pain during the first balloon inflation between these three groups. ST elevation and chest pain were decreased in groups I<sub>2</sub> and I<sub>3</sub> (2.6 and 2.8 mm) during the second balloon inflation compared with those during the first balloon inflation. However, there was no significant difference in ST elevation and chest pain during the first and second (3.7 mm) balloon inflations in group I<sub>1</sub>. ST elevation and chest pain were reduced more in group I<sub>3</sub> than in I<sub>2</sub>. These results suggest that an interval of more than 2 min between balloon inflations is necessary to obtain the effect of ischemic preconditioning during PTCA.

### Key Words

ischemic preconditioning, myocardial ischemia, percutaneous transluminal coronary angioplasty

### はじめに

動物実験において短時間の心筋虚血を繰り返すことにより、心筋梗塞の範囲が軽減化するという心筋虚血軽減効果 (ischemic preconditioning) の概念が1986年Murryら<sup>1)</sup>により提唱され、以来、その機序について様々な研究がなされている。臨床的には、梗塞前に狭心症を有する症例は有さない症例に比べ心筋梗塞の範囲が狭いこと<sup>2)</sup>、経皮的冠動脈形成術 (percutaneous

transluminal coronary angioplasty : PTCA) 時に先行する心筋虚血が心電図上 ST の上昇や自覚症状を軽減させること<sup>3-6)</sup>が報告されており、これらはいずれも虚血軽減効果によるものと考えられている。PTCAをモデルとした虚血軽減効果を評価する報告において、先行する虚血の強さ、虚血時間、虚血間隔時間が各報告ごとに異なっており<sup>3-6)</sup>、これらの要因が虚血軽減効果に影響を及ぼす可能性が考えられるが、この点について詳細な検討を行ったものは認められない。

公立昭和病院 循環器科：〒187 東京都小平市天神町 2-450

Division of Cardiology, Showa General Hospital, Kodaira, Tokyo

Address for reprints : TANAKA T, MD, Division of Cardiology, Showa General Hospital, Tenjin-cho 2-450, Kodaira, Tokyo 187

Manuscript received December 21, 1995; accepted March 29, 1996

今回我々は、バルーン拡張による虚血の時間間隔に着目し、1回目拡張の心電図のST上昇の程度、および虚血時間を一定にした条件下における心電図のST上昇や自覚症状の変化を指標にして、1回目と2回目のPTCAバルーン拡張時間間隔が虚血軽減効果に及ぼす影響を検討した。

## 対象と方法

待期的PTCAを施行した狭心症48症例(男38例、女10例、平均年齢 $59 \pm 10$ 歳)を対象とし、側副血行路を認める症例、および心筋梗塞の既往を有する症例は除外した。

8Fのガイドカテーテルを用い、2.5–3.5 mmのバルーンで十分狭窄を解除した。なお前拡張施行の際、ガイドワイヤー通過、バルーン通過時に心電図変化および自覚症状は全ての症例で認められなかった。同様のバルーンあるいはサイズを変更したバルーンにより2分間の拡張を2回行った(Fig. 1)。その際、1回目および2回目の各拡張部位、拡張気圧、ガイドワイヤーの位置は全て同一とした。

1回目と2回目の虚血時間間隔により1分群(13例; 男9例、女4例、平均年齢 $58 \pm 12$ 歳)、2分群(17例; 男12例、女5例、平均年齢 $62 \pm 9$ 歳)、5分群(18例; 男16例、女2例、平均年齢 $58 \pm 10$ 歳)の3群に分類した。全例PTCA前8時間は休薬とし、各群間に内服状況、前投薬に差は認めなかった。

1回目と2回目のバルーン拡張時に12誘導体表面心電図を記録し、STをそれぞれ記録した。STは拡張2分後に最もSTの上昇が大きかった誘導で、J点より80 msec後の値とした。1回目のバルーン拡張時にST上昇を認めなかった例は本研究から除外した。また1回目と2回目のバルーン拡張時の自覚症状を10段階に分け、自制しえない最大の症状を10として自覚症状を半定量化し、それぞれの変化を評価した。

冠血管径、狭窄率は、西本産業製 Cinedensitometry CAD-98により計測した。

統計学的処理はpaired, unpaired Student's *t* 検定および $\chi^2$  検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

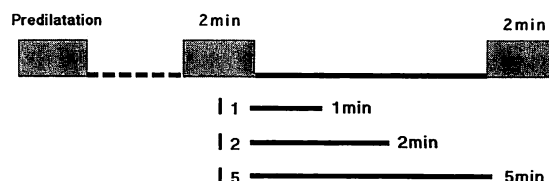


Fig. 1 Study protocol

Time interval between the first and second balloon inflations;  $I_1 = 1$  minute;  $I_2 = 2$  minutes;  $I_5 = 5$  minutes.

## 成 績

### 1. 患者背景

対象冠動脈について、前下行枝/回旋枝/右冠動脈はそれぞれ、1分群: 11/1/1例、2分群: 11/3/3例、5分群: 11/3/4例で、各群間に有意差は認めなかった。病変枝数は一枝病変/二枝病変はそれぞれ、1分群: 11/2例、2分群: 15/2例、5分群: 17/1例であり、各群とも三枝病変はなかった。また、これら3群での拡張前狭窄率はそれぞれ、 $89 \pm 4\%$ 、 $89 \pm 6\%$ 、 $90 \pm 7\%$ で、各群間に有意差は認めなかった(Table 1)。

### 2. 1回目拡張時のST上昇値と胸痛の比較

1回目拡張時の心電図ST上昇値はそれぞれ、1分群:  $3.4 \pm 2.1$ 、2分群:  $3.2 \pm 2.1$ 、5分群:  $3.7 \pm 1.8$  mmで、各群間に有意差は認めなかった。また、各群での胸痛はそれぞれ $3.6 \pm 3.8$ 、 $3.1 \pm 2.9$ 、 $4.3 \pm 2.8$ であり、各群間に有意差は認めなかった(Fig. 2)。

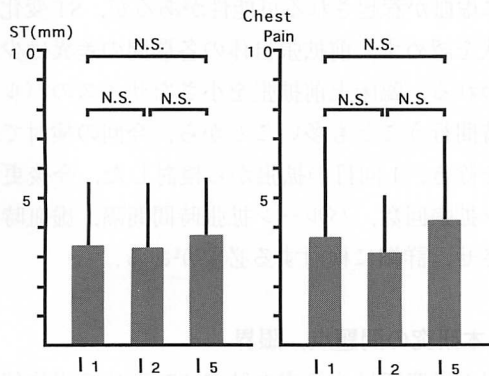
### 3. 1回目および2回目拡張時の心電図ST変化の比較

1回目および2回目のバルーン拡張時のST変化は、1分群の13例中6例ではSTは1回目に比べむしろ2回目拡張時に上昇し、6例は1回目と2回目拡張のST上昇は同程度、1例のみが2回目拡張時にST上昇の軽減を認め、全体としては有意差を認めず( $3.4 \pm 2.1$  vs  $3.7 \pm 2.2$  mm)、むしろ虚血の増強傾向を認めた。2分群では1回目に比べ2回目拡張時には17例中8例でST上昇が軽減、9例は不変で、ST上昇が増強した症例はなく、全体としてST上昇の軽減を認めた( $3.2 \pm 2.1$  vs  $2.6 \pm 1.5$  mm,  $p < 0.05$ )。また、5分群でも18例中16例がST上昇の軽減を認め、2例が不変、全体としてST上昇の軽減を認めた( $3.7 \pm 1.8$  vs  $2.8 \pm 1.4$  mm,  $p < 0.001$ ) (Fig. 3)。

**Table 1** Patient characteristics

	I <sub>1</sub> (n=13)	I <sub>2</sub> (n=17)	I <sub>5</sub> (n=18)
Age (yr)	58±12	62±9	58±10
Sex (m : f)	9 : 4	12 : 5	16 : 2
LAD/CX/RCA	11/1/1	11/3/3	11/3/4
Coronary disease			
1 vessel	11	15	17
2 vessels	2	2	1
3 vessels	0	0	0
Stenosis (%)	89±4	89±6	90±7

LAD=left anterior descending coronary artery; CX=left circumflex coronary artery; RCA=right coronary artery. Other abbreviations as in Fig. 1.



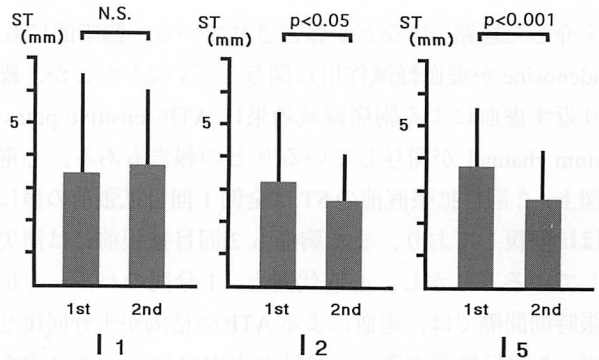
**Fig. 2** ST elevation and chest pain during the first balloon inflation. There were no significant differences between the groups. NS=not significant. Other abbreviations as in Fig. 1.

**4. 1回目および2回目拡張時の胸痛の比較**

1回目および2回目のバルーン拡張時の胸痛は、1分群では2回目拡張時、13例中4例は胸痛の増強、7例は不変、2例に胸痛の軽減を認めたが、全体としては有意な変化を認めず(3.6±3.8 vs 3.9±3.5)、むしろ胸痛の増強傾向を認めた。2分群では1回目に比べ2回目拡張時には7例が軽減、9例は不変、1例のみ胸痛の増強を認め、したがって全体では胸痛は軽減した(3.1±2.9 vs 2.1±2.0,  $p<0.05$ )。また、5分群でも胸痛は13例で軽減、5例で不変、全体としては胸痛の軽減を認めた(4.3±2.8 vs 3.1±2.6,  $p<0.01$ ; Fig. 4)。

**考 案**

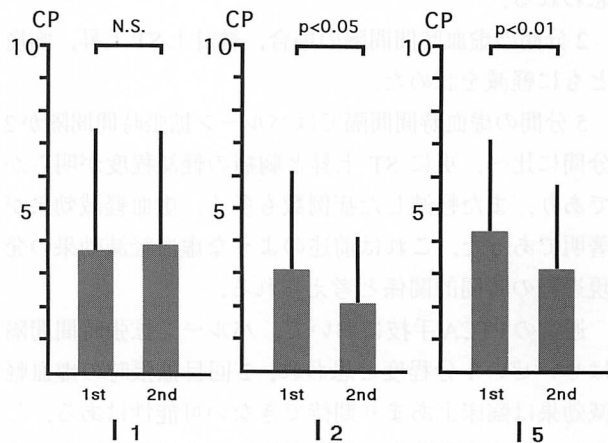
心筋虚血軽減効果は本来実験動物モデルにおいて心筋梗塞巣の縮小効果として認められたりものであるが、臨床的にも虚血軽減効果がPTCA時に認められると報告されている<sup>3-6)</sup>。しかしながら、その効果に関しては報告ごとに異なり、その理由としては、PTCA拡張時



**Fig. 3** Comparison of ST elevation during the first and second balloon inflations

Group I<sub>1</sub> showed no significant differences between the two inflations. Groups I<sub>2</sub> and I<sub>5</sub> had reduced ST elevation during the second balloon inflation.

1st=first balloon inflation; 2nd=second balloon inflation. Other abbreviations as in Figs. 1, 2.



**Fig. 4** Comparison of chest pain during the first and second balloon inflations

Group I<sub>1</sub> showed no significant differences between the two inflations. Groups I<sub>2</sub> and I<sub>5</sub> had reduced chest pain (CP) during the second balloon inflation.

Abbreviations as in Figs. 1-3.

間、拡張時間間隔などの条件が異なることにありと考えられる。我々の今回の結果より、バルーン拡張時間間隔の差により心筋虚血軽減効果に差が出現することが判明した。

**1. 心筋虚血軽減効果の差異**

1分間のバルーン拡張時間間隔では、統計上、1回目と2回目拡張時のST上昇、および胸痛には有意差を認めなかった。

動物実験において、心筋虚血軽減の機序には虚血により adenosine が産生され、ATP-sensitive potassium channel を活性化する<sup>7-10)</sup>ことや、また protein kinase C

を介した経路<sup>11-13)</sup>などが報告されている。臨床的にも、adenosineが虚血軽減作用に関与している<sup>14,15)</sup>とか、繰り返す虚血による胸痛軽減効果にATP-sensitive potassium channelが関与している<sup>16)</sup>との報告もある。心電図上、2回目拡張直前のSTは全例1回目拡張前の値にほぼ回復しており、また胸痛も2回目拡張前には消失している。しかし、心筋代謝上、1分間のバルーン拡張時間間隔では、虚血によるATPの枯渇が十分回復せず、2回目拡張の際、1回目の虚血に加え、更に虚血が増強する可能性、更にまた、これらの細胞内伝達機構が働くには時間的に不十分である可能性が考えられる<sup>17,18)</sup>。今後、これらの点を明らかにするには、それぞれの遮断薬や刺激薬などによる詳細な研究が必要と思われる。

2分間の虚血時間間隔の場合、統計上ST上昇、胸痛ともに軽減を認めた。

5分間の虚血時間間隔ではバルーン拡張時間間隔が2分間に比べ、更にST上昇と胸痛の軽減程度が明らかであり、また軽減した症例数も多く、虚血軽減効果が著明であった。これは前述のような虚血軽減効果の発現過程の時間的關係と考えられる。

通常のPTCA手技において、バルーン拡張時間間隔はせいぜい1分程度と思われ、2回目拡張時の虚血軽減効果は临床上あまり期待できない可能性はある。しかし、1回目拡張時の自覚症状が非常に強い場合、またバルーン拡張時の虚血により不整脈が惹起される場合などでは、追加拡張を行う際、拡張時間間隔を十分開けることで合併症の減少が期待される。

## 2. 1回目拡張時のST変化、胸痛の比較

1回目と2回目拡張を比較する際、1回目の心筋虚血の程度が問題となる。今回の検討では、1回目のバルーン拡張時に心電図上ST上昇を認めなかった症例、また明らかな側副血行路を認める症例は除外しており、1回目拡張でも虚血が惹起されていると考えられる。また、1回目拡張時の虚血の程度は、ST上昇、胸痛いずれも1分群、2分群、5分群間に有意差を認めず、1回目拡張時の虚血の程度は各群で同じ程度と考えられた。

なお、拡張前の狭窄が各拡張時の虚血に与える影響<sup>19)</sup>が考えられる。今回の検討では1回目拡張前に十分狭窄を解除したが、狭窄による心筋虚血が心筋代謝

に影響を与えるという、いわゆる冬眠(hibernation)<sup>20)</sup>については核医学的検討や心機能評価は行っておらず、その詳細について言及することは不可能である。

また、狭窄を十分に解除する前拡張(predilatation)が1回目拡張時の虚血に与える影響が本研究の問題点となる。PTCAによる虚血軽減に関する報告は第1回目の拡張(本研究では前拡張)から検討することが多い。本研究では各群間で前拡張が1回目拡張に与える影響を同一にするため、前拡張を可能な限り統一した。前拡張のバルーン拡張時間は全例2分間であり、また前拡張の施行前に、ガイドワイヤーやバルーンが通過した際に虚血が惹起される可能性があるが、ST変化や胸部症状を認めず、前拡張自体の各群間の差異は少ないと思われる。臨床上前拡張を小さなサイズのバルーンで短時間行うことも多いことから、今回の検討では前拡張を除き、1回目の拡張から検討した。今後更にバルーン拡張回数、バルーン拡張時間間隔、虚血時間を変化させ、詳細に検討する必要がある。

## 3. 本研究の問題点、限界

今回の研究では心筋虚血時のST変化の平均値を検討していることから、対象冠動脈を前下行枝などに限定したほうがより厳密な検討を行えると考えられる。本研究では右冠動脈、回旋枝の症例は少なく十分な評価はできないが、前下行枝に限定した場合、1回目および2回目拡張時ST変化はそれぞれ1分群( $3.5 \pm 1.8$  vs  $3.8 \pm 1.5$  mm, 有意差なし), 2分群( $3.8 \pm 2.1$  vs  $2.9 \pm 2.2$  mm,  $p < 0.05$ ), 5分群( $4.0 \pm 2.2$  vs  $3.2 \pm 1.4$  mm,  $p < 0.05$ ), また1回目および2回目拡張時の胸痛の変化はそれぞれ1分群( $3.6 \pm 3.6$  vs  $3.8 \pm 3.8$ , 有意差なし), 2分群( $3.2 \pm 2.9$  vs  $2.3 \pm 3.1$ ,  $p < 0.05$ ), 5分群( $4.2 \pm 3.2$  vs  $2.9 \pm 3.0$ ,  $p < 0.01$ )でそれぞれほぼ同様な傾向が得られた。

また、バルーン拡張時の心筋虚血軽減効果に側副血行が関与していることも報告されている<sup>3)</sup>。本研究では明らかに側副血行を認めた症例は除外し、バルーン拡張中ST変化や胸痛が軽減した症例は認めなかったが、バルーン拡張中に出現する側副血行については否定できないため、今後ドップラーガイドワイヤーや圧測定が可能なガイドワイヤーなどを用いた検討が必要となる。また、微細なST変化を評価するため、冠動脈内心電図などを併用することで、より厳密な検討を

行うことが可能と考えられる。

## 結 論

1. PTCA 時のバルーン拡張時間間隔が1分間の場合、バルーン拡張時の ST 上昇、胸痛は1回目と2回目拡張時との間に有意差を認めず、むしろ2回目拡張時に増強する傾向を認めた。

2. PTCA 時のバルーン拡張時間間隔が2分間、5分間の場合、ST 上昇、胸痛は1回目に比べ、2回目拡張時に軽減した。また、5分間のほうが軽減効果は大きかった。

3. PTCA 時に虚血軽減効果を得るためには、2分以上のバルーン拡張時間間隔が必要と考えられた。

## 要 約

先行する心筋虚血が次の虚血を軽減させること (ischemic preconditioning) が経皮的冠動脈形成術 (PTCA) 時にも認められることが知られている。今回我々は、PTCA バルーン拡張時間間隔を1回目と2回目で変えることによってバルーン拡張時の心筋虚血の軽減効果が変化するかどうかを検討した。

冠動脈造影上側副血行路を認めない労作性狭心症 48 例 (男 38 例, 女 10 例, 平均年齢 59 ± 10 歳) に待期的 PTCA を施行し、十分な前拡張を行った後、2分間の拡張を2回行った。バルーン拡張の時間間隔を1分、2分、5分の3群に分け、1回目および2回目の拡張時の心電図の ST 上昇、および胸痛 (10 段階評価) を比較検討した。

結果は、3群間で年齢、性差、対象血管、拡張前狭窄率には有意差を認めなかった。1回目の拡張では3群間で ST 上昇、胸痛には有意差を認めなかった (それぞれ 3.4, 3.2, 3.7 mm)。拡張時間間隔 5分および2分では1回目に比べ2回目で ST 上昇、胸痛ともに有意に軽減した (それぞれ 2.6, 2.8 mm) が、その程度は5分のほうが大であった。1分では1回目、2回目間に ST 上昇、胸痛に有意差は認められなかった (3.7 mm) が、むしろ ST 上昇および胸痛の増強傾向を認めた。

この結果から、先行する心筋虚血が軽減効果を得るためには、バルーン拡張には少なくとも2分以上の時間間隔が必要であると考えられた。

J Cardiol 1996; 27: 303-308

## 文 献

- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; **74**: 1124-1136
- Nakagawa Y, Ito H, Kitakaze M, Kusuoka H, Hori M, Kuzuya T, Higashino Y, Fujii K, Minamino T: Effect of angina pectoris on myocardial protection in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction: Retrospective clinical evidence of "preconditioning". *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**: 1076-1083
- Criber A, Korsatz L, Koning R, Rath P, Gamra H, Stix G, Merchant S, Chan C, Letac B: Improved myocardial ischemic response and enhanced collateral circulation with long repetitive coronary occlusion during angioplasty: A prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1992; **20**: 578-586
- Koning R, Criber A, Korsatz L, Stix G, Chan C, Eltchaninoff H, Letac B: Progressive decrease in myocardial ischemia assessed by intracoronary electrocardiogram during successive and prolonged coronary occlusions in angioplasty. *Am Heart J* 1993; **125**: 56-61
- Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG, Hirshfeld JW, Herrmann HC, Laskey WK: Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty: Clinical, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation* 1990; **82**: 2044-2051
- Vaikus PT, Miller JM, Buxton AE, Josephson ME, Laskey WK: Ischemia-induced changes in human endocardial electrograms during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1994; **127**: 1481-1490
- Yao Z, Gross GJ: A comparison of adenosine-induced cardioprotection and ischemic preconditioning in dogs: Efficacy, time course, and role of K<sub>ATP</sub> channels. *Circulation* 1994; **89**: 1229-1236
- Kitakaze M, Hori M, Minamino T, Kamada T: Role of cardioprotection of adenosine in ischemic preconditioning. *Kokyu to Junkan* 1994; **42**: 215-225 (in Japanese)
- Asakura Y, Tani M: Role of ATP-sensitive K channel in ischemic preconditioning. *Kokyu to Junkan* 1994; **42**: 245-252 (in Japanese)
- McPherson CD, Pierce GN, Cole WC: Ischemic cardioprotection by ATP-sensitive K channels involves high-energy phosphate preservation. *Am J Physiol* 1993; **265**: H1809-H1818
- Armstrong S, Downey JM, Ganote CE: Preconditioning of iso-

- lated rabbit cardiomyocytes : Induction by metabolic stress and blockade by the adenosine antagonist SPT and calphosin C, a protein kinase C inhibitor. *Cardiovasc Res* 1994; **28** : 72-77
- 12) Przyklenk K, Sussman MA, Simkhovich BZ, Kloner RA : Does ischemic preconditioning trigger translocation of protein kinase C in the canine model? *Circulation* 1995; **92** : 1546-1557
- 13) Bugge E, Ytrehus K : Ischemic preconditioning is protein kinase C dependent but not through stimulation of  $\alpha$ -adrenergic or adenosine receptors in the isolated rat heart. *Cardiovasc Res* 1995; **29** : 401-406
- 14) Bardenheuer HJ, Fabry A, Hofling B, Peter K : Adenosine: A sensitive marker of myocardial ischemia in man. *Cardiovasc Res* 1994; **28** : 656-662
- 15) Lawson CS : Does ischemic preconditioning occur in the human heart? *Cardiovasc Res* 1994; **28** : 1461-1466
- 16) Tomai F, Crea F, Gaspardone A, Versaci F, De Paulis R, de Peppo AP, Chiariello L, Gioffrè PA : Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel blocker. *Circulation* 1994; **90** : 700-705
- 17) Van Wuylen DGL : Effect of ischemic preconditioning on interstitial purine metabolite and lactate accumulation during myocardial ischemia. *Circulation* 1994; **89** : 2283-2289
- 18) Murry CE, Richard VJ, Reimer KA, Jennings RB : Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circ Res* 1990; **66** : 913-931
- 19) Ovize M, Przyklenk K, Kloner RA : Partial coronary stenosis is sufficient and complete reperfusion is mandatory for preconditioning the canine heart. *Circ Res* 1992; **71** : 1165-1173
- 20) Marban E : Myocardial stunning and hibernation : The physiology behind the colloquialisms. *Circulation* 1991; **83** : 681-688