

【322】

氏 名（本籍）	鈴 木 祥 司（千 葉 県）		
学 位 の 種 類	博 士（医 学）		
学 位 記 番 号	博 乙 第 2137 号		
学位授与年月日	平成 17 年 6 月 30 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当		
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科		
学 位 論 文 題 目	Comparison of the effect of ATP-Sensitive Potassium Channel Opener, YM934, with that of Nitroglycerin on Impaired Coronary Circulation in Dogs. (高度心筋虚血下イヌモデルにおける ATP 感受性カリウムチャンネル開口薬 YM934 およびニトログリセリンの効果の比較)		
主 査	筑波大学教授	医学博士	榎 原 謙
副 査	筑波大学教授	医学博士	宮 内 卓
副 査	筑波大学助教授	博士（医学）	竹 越 一 博
副 査	筑波大学助教授	医学博士	永 瀬 宗 重
副 査	筑波大学助教授	医学博士	範 江 林

論 文 の 内 容 の 要 旨

（目的）

ATP 感受性 K⁺ チャンネル開口薬（K-op）は、虚血心筋に対する梗塞縮小効果を有することが報告されている。本実験では、高度の冠狭窄がある場合の一過性冠血流途絶、再灌流に及ぼす K-op の効果について同一実験系において硝酸薬と比較して検討した。

（対象と方法）

体重 10 ～ 13kg のビーグル犬（n=7）を静脈麻酔の後、挿管し人工呼吸器下にて実験モデルを作成した。麻酔開胸下に左冠動脈回旋枝（LCx）の近位側より血流測定プローブ、hydraulic occluder、冠血管径測定超音波クリスタルを装着。

また、LCx 末梢からチューブを挿入し LCx 末梢圧を、さらに LCx 城壁運動を超音波クリスタルで記録した。安静時の冠血流は保持したまま、反応性充血が消失するように高度冠狭窄を作成し、以後一定にこれを保持した。この条件下で 15 秒間 LCx 血流を途絶し、再灌流後の LCx 血流、末梢圧、および壁運動の変化を、baseline、高度冠狭窄作成後、さらに Nitroglycerin（NTG）持続静注時および K-op（YM934）の静注後の 4 条件で比較した。

（結果）

高度冠狭窄作成下において、一過性冠血流途絶、再灌流後の末梢圧および壁運動の回復時間は遅延した（ $p<0.05$ ）。高度冠狭窄を維持したままで NTG を持続投与したところ、近位冠動脈径は拡大した（ $p<0.05$ ）が、LCx 冠血流量、LCx 末梢血管抵抗および壁運動の回復時間は有意な改善は認めなかった。一方、高度冠狭窄下にて K-op を投与したところ、近位冠動脈径は不変であったが、LCx 末梢圧は低下傾向となり、LCx 冠血流量は増加して壁運動の回復時間は有意に改善した（ $p<0.05$ ）。

(考察)

K-op および硝酸薬はいずれも冠動脈を拡張し心筋虚血を軽減する。しかし、K-op と硝酸薬の心血管への効果は異なり、主に硝酸薬は冠動脈の導管を拡張し、K-op は抵抗血管を拡張する。これまで臨床研究において硝酸薬が心血管疾患患者の予後を改善したという報告はまだない。一方、K-op を心筋虚血発作前に投与すると心機能障害および心筋梗塞を予防することが報告されている。さらに K-op と硝酸薬のハイブリッドであるニコランジルは、安定労作性狭心症患者の心血管イベントを減少させたことが報告されている (IONA study)。ニコランジルは PCI における no-reflow 現象を改善し、左室機能を改善し、梗塞巣を減少させたとの報告もあるが、pure K-op での臨床報告はまだない。このような背景から高度に障害された冠循環においては、K-op の方が硝酸薬よりも効果的であることが予想される。しかし、同一実験系で pure K-op と硝酸薬の効果を比較した報告はない。そこで本実験では、高度冠循環障害下におけるイヌ実験モデルを作成して、pure K-op である YM934 と NTG の効果を比較した。その結果、高度冠循環障害下において、NTG に比べて YM934 は一過性冠血流途絶後の冠血流を改善させるとともに、壁運動回復時間を著明に改善した。

(結論)

高度冠狭窄存在下に一過性冠血流途絶を行うと、冠血流の回復に時間を要し、この冠血流途絶の反復は心筋傷害をもたらす。しかし、K-op 投与は末梢冠動脈を拡張させることにより一過性冠血流途絶後の冠血流回復を促進させ、心筋傷害を予防しうることが示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は International Heart Journal 誌に論文として採用・掲載予定となったものである。内容としては、不安定狭心症に使用する薬剤として、ATP 感受性カリウムチャンネル開口薬が有効であることを示す研究がなされている。大動物を用い臨床の即した観点から詳細な検討がなされており、臨床的にも価値の高い研究と判断された。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。