

原 著

梗塞後左室リモデリングにおけるアンジオテンシン 変換酵素遺伝子多型性の役割

何 媛 富田 喜文 草間 芳樹 宗像 一雄
岸田 浩 高野 照夫

日本医科大学内科学第1教室

A Role of Angiotensin-converting Enzyme Gene Polymorphism in Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction

Yuan He, Yoshifumi Tomita, Yoshiki Kusama, Kazuo Munakata,
Hiroshi Kishida and Teruo Takano

The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Background: Left ventricular remodeling (LVR) process is one of the important secondary sequela after acute myocardial infarction (AMI) However, little is known about the relationship between LVR and angiotensin converting enzyme(ACE)gene polymorphism as well as endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphism.

Methods: Coronary angiography and left ventriculography were performed within 24 hours and 30 ± 7 days after AMI onset. All consecutive 24 patients (57 ± 6 years) had acute anterior MI with one vessel disease of left anterior descending artery and successful revascularization therapy during acute phase. Patients were divided into three groups according to the change of end-diastolic volume index(EDVI) Δ EDVI = EDVI 1 month - EDVI within 24 hrs) LVR(+) Δ EDVI > 7.0 ml/m^2 , n = 5) LVR(-) Δ EDVI < -7.0 ml/m^2 , n = 13) and LVR(+ / -) $-7.0 < \Delta$ EDVI < 7.0 ml/m^2 , n = 6) groups. The polymorphisms of ACE and eNOS gene were determined with PCR method after an extraction of genomic DNA from peripheral leukocytes.

Results: There were no significant difference among three groups as to baseline characteristics, including coronary risk factors, medications, serum CPKmax and patency of infarct-related artery. The incidence of *DD* genotype of ACE gene is significantly higher in LVR(+) than in the other two groups (0.60; 0 ; 0, respectively, $\chi^2 = 13.150$, $p < 0.01$) The incidence of *D* allele of ACE gene is also significantly higher in LVR (+) than in the other two groups (0.70; 0.17; 0.19, respectively, $\chi^2 = 10.221$, $p < 0.01$) Δ EDVI of *DD* genotype was significantly greater than in the other two groups (*DD* genotype = 30.1 ± 18.1 ; *ID* genotype = -13.0 ± 27.4 ; *II* genotype = $-8.2 \pm 11.5 \text{ ml/m}^2$, respectively, $p < 0.05$). There was no significant difference in eNOS gene polymorphism among three groups. By stepwise regression analysis, the significant independent predictors of Δ EDVI were EDVI within 24 hrs and *DD* genotype ($F = 16.88$ and 8.641 , respectively, $p = 0.0024$)

Conclusion: These results showed that left ventricular dilatation is related to *DD* genotype of ACE gene after successful reperfusion therapy of anterior AMI. Thus, renin-angiotensin sys-

tem may play an important role in left ventricular remodeling after AMI. (J Nippon Med Sch 2000; 67: 96-104)

Key words: post-myocardial infarction, left ventricular remodeling, angiotensin-converting enzyme gene polymorphism, left ventricular end-diastolic volume index

緒言

急性心筋梗塞では、冠血流の突然の遮断により、梗塞に陥った部分の心筋細胞が壊死・脱落し、コラーゲン線維などの線維組織に置換される^{1,2}。この梗塞部位は収縮力を欠き、心収縮に伴い上昇する心内圧に耐えきれず、壁が伸展し菲薄化する^{3,5}。一方、非梗塞部の心筋は、低下した心機能を代償するため、心筋細胞が肥大し、間質(細胞外マトリックス)が増加する^{6,7}。この代償機構が過剰に反応すると、非梗塞部の心筋の収縮力が低下し、心機能がさらに悪化し、心内腔が拡大する⁸。この一連の過程が左室リモデリングと呼ばれるものであるが、梗塞巣が小さい場合には、左室拡大は出現しない。したがって、梗塞巣を縮小させる治療法が梗塞後の左室リモデリング予防に重要である^{9,10}。

一方、左室リモデリング過程における神経体液性因子の役割の重要性¹¹、特に renin-angiotensin 系の重要性が指摘されている¹²⁻¹⁴。梗塞後の左室リモデリングおよび心不全発生、しいては生命予後の延長が、アンジオテンシン変換酵素阻害薬使用により改善されることが示されている¹⁵⁻¹⁸。また、再灌流療法後の冠血流回復には、血管内皮細胞より放出される NO の重要性も指摘されている¹⁹。さらに、angiotensin II type 1 receptor 遺伝子多型性と左室心筋量との関係も指摘されている²⁰。したがって血中および組織中のアンジオテンシン濃度に関与し²¹、心筋梗塞の危険因子とされる²² ACE 遺伝子多型性や NO 濃度に関与すると思われる ecNOS 遺伝子多型性が左室リモデリングに影響を与えることが予想されるが、この点に関する研究は少ない。

本研究では、左室リモデリングに影響を与える因子を簡略化するため、前壁梗塞でかつ急性期に再灌流に成功した例を対象として、左室リモデリングと ACE および ecNOS 遺伝子多型性との関係を検討した。

対象と方法

(1) 対象

1996年8月20日から1997年8月27日の期間に急性心筋梗塞の診断で当院集中治療室へ入室し、発作急

性期に再灌流療法が施行され、再灌流療法に成功した連続例のうち、再灌流前および回復期に冠動脈造影・左室造影が実施されており、前下行枝一枝のみ病変を認める24例(男性23例、女性1例;平均年齢 57 ± 6 歳、45~71歳)を対象とした。対象を急性期および慢性期に実施した左室造影より算出した左室拡張末期容積係数(EDVI)の変化(Δ EDVI)(回復期のEDVI - 発作後24時間以内のEDVI)より、 Δ EDVIが 7.0 ml/m^2 以上の remodeling (+) (LVR(+), 5例)、 Δ EDVIが -7.0 ml/m^2 以下の remodeling (-) (LVR(-), 6例)、 Δ EDVIが -7.0 ml/m^2 より 7.0 ml/m^2 の remodeling (+/-) (LVR(+/-), 13例)の3群に区分した。

(2) 冠動脈・左室造影

冠動脈造影および左室造影は、大腿動脈穿刺によるJudkins法により通常の方法で、心筋梗塞発症後24時間以内および 30 ± 7 日の2回測定した。実施された再灌流療法の内訳は、血栓溶解療法3例、血栓溶解療法+PTCA3例、血栓溶解療法+PTCA+ステント術4例、PTCA単独6例、PTCA+ステント術8例であった。TIMI grade III²³以上の血流が得られた場合を再灌流成功とし、慢性期に同様の冠血流が保持されている場合開存性があると定義した。第一斜位における左室造影より area-length 法により、左室拡張末期容積係数(EDVI, ml/m^2)および左室収縮末期容積(ESVI, ml/m^2)を算出し、1回拍出係数(SVI= $\text{EDVI} - \text{ESVI}$, ml/m^2)および左室駆出率(LVEF= $\text{SVI}/\text{EDVI} \times 100$, %)を求めた。また、梗塞部の局所壁運動を第一斜位における左室造影のセンターライン法(左室全周を100 chordsに区分)により検討し、width of hypokinetic region, sum of chords in hypokinetic region, mean of chords in hypokinetic region および Σex (sum of chords in hypokinetic region - (threshold) \times number of chords in hypokinetic region) を求めた。

(3) DNA 分析

すべての患者より、DNA抽出のため約5mlのヘパリン添加血液を採取した。Genome whole blood DNA isolation キット(BIO 101, INC CA, USA)を用い、genomic DNAを末梢白血球より抽出した。ecNOS および ACE genotype は、PTC 100 programmable thermal cycler (MJ Research Inc.)において、それぞれに特異的な oligonucleotide primer を使用し、polymerase ch-

ain reaction (PCR) による断片 DNA の増幅により決定した .

ecNOS の多型性は , イントロン 4 の 27 bp の反復を評価することによる行った²⁴ . ecNOS の forward primer として 5 ' AGG CCC TAT GGT AGT GCC TTT 3 ' , reverse primer として 5 ' TCT CTT AGT GCT GTG GTC AC 3 ' を使用した . 両 primer (25 pmol) , dNTP (40 μ M) , MgCl₂ (2.5 mM) , Taq DNA polymerase (1.25 unit) , Mg 無添加 10 \times PCR Buffer (5 μ l ; Gibcobl) と 500 ng genomic DNA で , 総量 50 μ l の標準 PCR 液を使用した . 各々の混合反応は , 5 分間の 95 の denaturation , それに継続する 1 分間の 94 の denaturation (35 cycles) , 1 分間の 56 の annealing , 2 分間の 72 の extension により行い , 5 分間の 72 の最終 extension により終了した .

ACE 遺伝子の多型性は , イントロン 16 への 287bp の Alu 配列の挿入 (insertion ; I) および欠失 (deletion ; D) を評価した²⁵ . ACE の forward primer とし 5 ' CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT 3 ' , reverse primer として 5 ' GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T 3 ' を用いた . 両 primer (15 pmol) , dNTP (40 μ M) , MgCl₂ (2.5 mM) , Taq DNA polymerase (1.25 unit) , Mg 無添加 10 \times PCR Buffer (5 μ l ; Gibcobl) と 300 ng genomic DNA で , 総量 50 μ l の標準 PCR 液を使用した . 各々の混合反応は , 3 分間の 95 の denaturation , それに継続する 45 秒間の 94 の denaturation (35 cycles) , 30 秒間の 55 の annealing , 90 秒間の 72 の extension により行い , 10 分間の 72 の最終 extension により終了した . 双方の PCR 産物は , 2 % agarose gel 中で電気泳動下で分離し , ethidium bromide 染色により検出した . イントロン 4 における ecNOS gene は 2 つの allele , a allele (4 回反復) と b allele (5 回反復) を示し , 電気泳動上それぞれ 420 bp と 393 bp のバンドとして同定される . したがって , ecNOS genotype は 3 種のパターンをとる ; 420 bp のみバンドを持つ b/b genotype , 420 と 393 bp の双方にバンドを持つ a/b genotype , および 393 bp のみバンドを持つ a/a genotype の 3 種類である . また , ACE gene も同様に 2 つの allele , D allele (deletion) と I allele (insertion) を有する . D と I allele はそれぞれ 190 bp と 490 bp のバンドとして同定されるので , ACE genotype もまた電気泳動上 3 種のパターン ; 190 bp のみバンドを持つ DD genotype , 190 bp と 490 bp の双方にバンドを持つ ID genotype , および 490 bp のみバンドを持つ II genotype の 3 種類である . ACE と ecNOS gene の多型性の典型的電気泳動パ

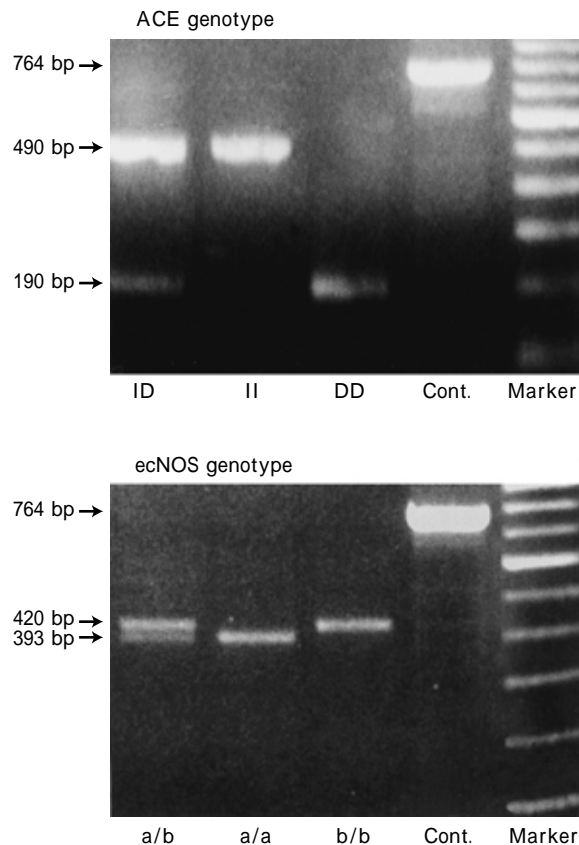


Fig. 1 The representative results of electrophoresis on each gene polymorphism
The polymorphism of ACE gene had two alleles, *D* allele (deletion) and *I* allele (insertion) . As the *D* and *I* allele are identified as a band of 190 bp and 490 bp, respectively, the ACE genotype has three kinds of pattern; a band of only 190 bp (*DD* genotype) , bands of both 190 bp and 490 bp (*ID* genotype) , and a band of only 490 bp (*II* genotype) . The polymorphism of ecNOS gene also had two alleles, *a* allele and *b* allele . The *a* and *b* allele are identified as a band of 393 bp and 420 bp, respectively . Therefore, the ecNOS genotype has three kinds of pattern; a band of only 420 bp (*b/b* genotype) , bands of both 420 and 393 bp (*a/b* genotype) , and a band of only 393 bp (*a/a* genotype) . *ID*: *ID* genotype; *II*: *II* genotype; *DD*: *DD* genotype; Cont.: control DNA, BDNF (brain-derived neurotrophic factor) with a band of 764 bp; *a/b*: *a/b* genotype; *a/a*: *a/a* genotype; *b/b*: *b/b* genotype.

ターンを Fig. 1 に示す . ACE 遺伝子の *DD* genotype , *ID* genotype および *II* genotype はそれぞれ , 3 例 , 8 例 および 11 例 で認められ , ecNOS 遺伝子は *a/a* genotype は認められず , *a/b* genotype および *b/b* genotype はそれぞれ 5 例 および 19 例 に認められた .

(4) 統計解析

Table 1 Baseline characteristics

	Remodeling(+) n = 5	Remodeling(+ / -) n = 6	Remodeling(-) n = 13	P
onset age(years)	54 ± 5	58 ± 9	58 ± 8	NS
sex(male %)	100	100	91	NS
angina before AMI(%)	40	50	38	NS
CPKmax(mg/dl)	5,918.5 ± 4,188.9	1,809.5 ± 205.6	3,931.2 ± 2,680.1	NS
CPK-MBmax(mg/dl)	415.5 ± 369.5	165.0 ± 25.9	286.4 ± 245.5	NS
ACEI(%)	60	83	62	NS
-blocker(%)	40	33	23	NS
nitrates(%)	80	83	77	NS
mitral regurgitation(%)	0	0	0	NS
collatera(%)	20	0	23	NS
patency(%)	80	83	77	NS

AMI: acute myocardial infarction; CPK: creatine phosphokinase; CPK-MB: myocardial band creatine phosphokinase; ACEI: angiotension converting enzyme inhibitor; n: number of patient; p: probability; NS: not significant.

Table 2 Baseline hemodynamic parameters

	Remodeling(+) n = 5	Remodeling(+ / -) n = 6	Remodeling(-) n = 13	P
Killip(I/II/ III/IV)	4/1/0/0	6/0/0/0	12/0/0/1	NS
Forrester(I/II/ III/IV)	3/1/0/0	3/0/0/0	6/2/1/0	NS
EDVI(ml/m ²)	88.0 ± 23.7	80.5 ± 10.1	122.1 ± 47.4	0.07
ESVI(ml/m ²)	34.3 ± 16.3	36.5 ± 10.6	49.9 ± 23.0	NS
SVI(ml/m ²)	53.6 ± 18.8	44.0 ± 10.9	72.2 ± 32.9	NS
LVEF(%)	61.6 ± 16.2	54.8 ± 11.7	58.4 ± 14.1	NS
width of hypokinetic region	31.4 ± 21.7	18.7 ± 13.1	39.5 ± 19.2	NS
sum of chords	- 113.9 ± 87.4	- 63.5 ± 59.0	- 135.0 ± 77.6	NS
mean of chords	- 3.5 ± 0.5	- 3.0 ± 1.0	- 3.4 ± 0.7	NS
ex	- 51.1 ± 44.7	- 26.2 ± 34.6	- 55.9 ± 40.1	NS

EDVI: end-diastolic volume index; ESVI: end-systolic volume index; SVI: stroke volume index; ex: sum of chords - (threshold × width) n: number of patient; p: probability; NS: not significant.

図および表における数値は平均値 ± 標準偏差で表示した。LVR(+)群, LVR(+ / -)群および LVR(-)群の3群間における性別, 梗塞前狭心症の有無, genotype および各 allele などのカテゴリー変数頻度差の検定には χ^2 検定を, 年齢, 最大 CPK 値, 左室容量変化などの数値変数の差の検定には分散分析法を用いた。ΔEDVI を規定する要因を検討するためステップワイズ回帰検定を実施した。独立変数として ΔEDVI, 非独立変数として最大 CPK 値, 最大 CPK-MB 値, 24 時間以内の EDVI, 24 時間以内の ESVI, 慢性期標的病変の開存の有無, ACE 阻害薬使用の有無, β 遮断薬使用の有無, ACE 遺伝子多型性および ecNOS 遺伝子多型性を用いた。すべての統計学的解析および有意差検定は StatView software (version 4.5) を用い実施した。p < 0.05 を統計学的に有意とした。

結果

1. 患者背景

LVR(+)群, LVR(+ / -)群および LVR(-)群の3群間における梗塞発症年齢, 性別, 梗塞前狭心症の有無, 最大 CPK 値, 最大 CPK-MB 値, 服用している薬剤 (ACE 阻害薬, β 遮断薬および硝酸薬), 僧帽弁閉鎖不全の有無, 側副血行路の有無および再灌流療法の慢性期における開存性については, 有意な差を認めなかった (Table 1)。

2. 梗塞時における血行動態および左室造影所見

LVR(+)群, LVR(+ / -)群および LVR(-)群の3群間において, 入院時の Killip 分類および Forrester 分類に有意の差は認めなかった。再灌流療法前

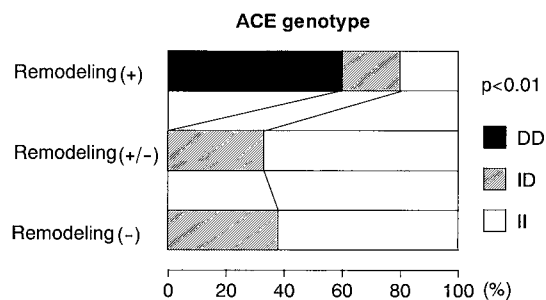


Fig. 2 ACE gene polymorphism and left ventricular remodeling

DD genotype of ACE gene was seen only in remodeling (+) group. The frequencies of the *DD*, *ID* and *II* genotypes of ACE gene among the remodeling (+) group were 60%, 20%, 20%, and among the remodeling (+ / -) group were 0%, 33%, 67%, and among the remodeling (-) group were 0%, 38%, 62%, respectively. The frequency of *DD* genotype was significantly higher in remodeling (+) group than in the other two groups ($\chi^2 = 13.150$, $p < 0.01$) *DD*: *DD* genotype; *ID*: *ID* genotype; *II*: *II* genotype.

における左室造影所見上のパラメータ, EDVI, ESVI, SI, LVEF, width of hypokinetic region, sum of chords, means of chords および Σex は, 3 群間で有意の差は認められなかったが, LVR (+ / -) 群で EDVI が低値である傾向が認められた ($p = 0.07$) (Table 2).

3. 遺伝子多型性と左室リモデリングの関係

ACE 遺伝子多型性と左室リモデリングとの関係を検討すると, LVR (+) 群では, *DD* genotype が 60%, *ID* genotype が 20% および *II* genotype が 20% に認められたのに対し, LVR (+ / -) 群および LVR (-) 群では, *DD* genotype は認められず, *ID* genotype および *II* genotype がそれぞれ 33%, 67%, および 38%, 62% に認められ, ACE 遺伝子多型性と左室リモデリングとの間に有意な関係が認められた ($\chi^2 = 13.150$, $p < 0.01$) (Fig. 2). また, *D* allele および *I* allele の頻度は, LVR (+) 群で, それぞれ 70% および 30%, LVR (+ / -) 群で 17% および 83%, LVR (-) 群で 19% および 81% で, LVR (+) 群で *D* allele が有意に多かった ($\chi^2 = 10.221$, $p < 0.01$).

一方, eNOS 遺伝子多型性と左室リモデリングとの関係を検討すると, 3 群間で *b/b* genotype および *a/b* genotype の頻度に有意な差はなく ($\chi^2 = 0.805$, NS) (Fig. 3), *a* allele および *b* allele の頻度にも有意の差は認めなかった (LVR (+) 群 vs LVR (+ / -) 群 vs LVR (-) 群; 10% vs 17% vs 8%; 90% vs 83% vs

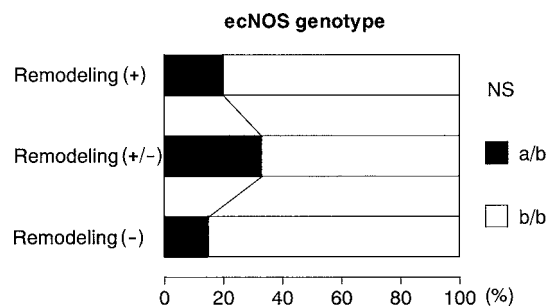


Fig. 3 eNOS gene polymorphism and left ventricular remodeling

There was no *a/a* genotype of eNOS gene in this study. The frequencies of the *a/b* and *b/b* genotypes of eNOS gene among the remodeling (+) group were 20%, 80%, among the remodeling (+ / -) group were 33%, 67%, and among the remodeling (-) group were 15%, 85%, respectively. And there was no significant difference in eNOS gene polymorphism among the three groups ($\chi^2 = 0.8505$, NS) *a/b*: *a/b* genotype; *b/b*: *b/b* genotype.

92%, $\chi^2 = 0.711$, NS).

4. ACE 遺伝子多型性と左室容量の変化との関係

ACE 遺伝子多型性と左室リモデリングとの関係が認められたことより, 左室容量の変化と ACE 遺伝子多型との関係を検討した. *DD* genotype における $\Delta EDVI$ は 30.1 ± 18.1 ml/m² で, *ID* genotype および *II* genotype 群の -13.0 ± 27.4 および -8.2 ± 11.5 ml/m² に比し有意に大であった ($p < 0.05$). $\Delta ESVI$ および ΔSI は *DD* genotype で大である傾向を認めたが, 有意の差はなかった. また, $\Delta LVEF$ は 3 群間で差を認めなかった (Fig. 4). なお, 図表には示さないが, Δ width of hypokinetic region, Δ sum of chords, Δ mean of chords および $\Delta \Sigma ex$ については, 3 群間で有意の差は認めなかった (*DD* genotype 群 vs *ID* genotype 群 vs *II* genotype 群; 0.1 ± 0.2 vs 0.1 ± 0.3 vs 0.1 ± 0.3 , 31.6 ± 104.3 vs 0.05 ± 46.2 vs 42.0 ± 64.9 , -0.2 ± 1.0 vs 0.5 ± 1.1 vs 0.8 ± 1.1 , 12.9 ± 67.3 vs 2.4 ± 25.3 vs 27.1 ± 41.3).

5. ステップワイズ回帰検定の結果

$\Delta EDVI$ を規定する因子として有意であったものは, 24 時間以内に測定した EDVI および *DD* genotype であった ($F = 16.88$ と 8.641 , $p = 0.0024$).

考案

本研究により, 再灌流に成功した前壁梗塞後の約 1

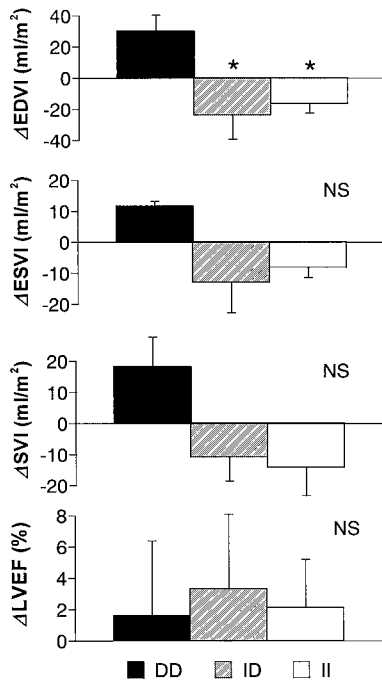


Fig. 4 ACE gene polymorphism and the change of left ventricular volume

The relationship of ACE gene polymorphism with changes of left ventricular volume was very close. The change of EDVI (Δ EDVI) was significantly greater in DD genotype than in ID and II genotype ($p < 0.05$). Δ EDVI: the change of end-diastolic volume (EDVI 1 month - EDVI within 24 hrs) Δ ESVI: the change of end-systolic volume(ESVI 1 month - ESVI within 24 hrs) Δ SVI: the change of stroke volume (SVI 1 month - SVI within 24 hrs) Δ LVEF: the change of left ventricular ejection fraction (LVEF 1 month - LVEF within 24 hrs) DD: DD genotype; ID: ID genotype; II: II genotype.

カ月間の左室リモデリングに ACE 遺伝子多型性が関連しており、D allele の存在が左室リモデリングを増長させていることが示された。

冠閉塞による心筋梗塞発症後、左室リモデリング過程は、梗塞初期の梗塞巣³ および梗塞責任冠動脈の開存性²⁶ に大きく影響を受ける。したがって、この点を考慮し、患者背景を一定にし、左室リモデリングに対する種々の影響を検討する必要がある。本研究では、対象症例は減少したが、対象を前下行枝一肢障害例で、なおかつ急性期に再灌流療法に成功した例を限定し、冠血流の影響を最小限にとどめた。再灌流療法は、心筋梗塞急性期に閉塞した冠動脈を再疎通させ、冠動脈血流を維持し梗塞巣を減少させる治療で、血栓溶解療法、PTCA および冠動脈バイパス術などがあるが、前二者が広く用いられている。再灌流療法の大規模試験の結

果、高率の再疎通が得られ、急性心筋梗塞の短期および長期予後は明らかに改善されることが示された^{19, 27, 35}。このような再灌流療法による予後改善効果は、再灌流療法により梗塞巣が縮小し、左室リモデリングが最小限に抑制されたため、心機能低下が抑制された結果と想定されている。心筋梗塞回復期における冠血流状態も、慢性期の梗塞責任冠動脈の開存率が3群とともに80%前後で、差がなかったことより、本研究で認められた左室リモデリングへの急性期および回復期の冠血流状態の影響はないものと考えられる。一方、ステップワイズ回帰検定の結果では、 Δ EDVI の予測変数として、24 時間以内の EDVI が最も有意なものをして検定されたが、心筋逸脱酵素および梗塞部位の局所壁運動の評価の点から検討すると、3 群間に有意差を認めなかったことより、3 群の梗塞巣の大きさには差がないものと考えられ、梗塞巣の左室リモデリングの影響もないものと考えられる。したがって、本研究で認められた左室リモデリング発生は、梗塞巣の大きさや梗塞責任冠動脈の血流状況以外の他の要因により影響を受けていると考えられる。

左室リモデリングに影響を与える他の要因として、梗塞発症後亢進する renin-angiotensin 系や交感神経系などの神経体液性因子が考えられる^{11, 14, 36, 37}。renin-angiotensin 系の関与は、多くの急性心筋梗塞後の ACE 阻害薬予後の効果を検討した大規模試験^{7, 8, 17, 18, 38-40}により示唆される。対象とされた患者の心機能の程度、ACE 阻害薬の開始時間、使用された ACE 阻害薬は、各試験により異なるが、実薬群とプラシーボ群との間に長期死亡率に差を認めなかった CONSENSUS II¹⁵を除く、他のすべての臨床試験で ACE 阻害薬の有用性が確認されたことより、左室リモデリングに renin-angiotensin が強く関与していることが示唆される。また、 β 遮断薬 carvedilol の左室リモデリングに対する心エコー法を用い左室腔の変化を直接検討した研究でも、急性心筋梗塞の発症直後より投薬することにより、左室リモデリングが抑制されると報告されており^{41, 42}、左室リモデリングに交感神経系も関与していることが示唆される。このように服用している薬剤の左室リモデリングへの影響も無視できないものであるが、本研究では試験期間中に服用している薬剤について3群間で差は認めなかった。

本研究では、対象を限定したことにより、ACE や eNOS 遺伝子多型性の影響を、より純粋に検討することが可能であったと思われる。左室リモデリングと ACE 遺伝子多型性との関係についての従来の報告は多くないが、本研究の結果と概ね一致する。Ohmichi ら⁴³ は、

梗塞後の左室容積の変化を、梗塞後一週間および4カ月の時点で、心エコー法により検討し、ACE 遺伝子多型性との関連を検討している。DD および ID genotype では、LVEDVI および LVESVI の増加が、II genotype 群に比し有意に大であったとしている。対象、検査時期、再灌流の有無などの点で、詳細は本研究と異なるが、梗塞後の左室リモデリングに ACE 遺伝子多型性が影響するという点で合致する。また、Ohmichiらの研究⁴³では、LVESVI についても有意の差を認められたが、本研究では認められなかった。この相違は、本研究では左室リモデリングの変化を梗塞発症前と発症後1カ月の時点で比較したこと、および全例が急性期再灌流成功例であったことより、左室リモデリングが Ohmichiらの場合より制限されているためであると思われる。

日本人の健常人における ACE 遺伝子多型性⁴⁴ および ecNOS 遺伝子多型性⁴⁵ の各 genotype と allele の頻度は、本研究の結果より DD genotype と D allele が多かった。しかし、ecNOS 遺伝子多型性には、差を示しなかった。ACE 遺伝子多型性の頻度差は、今後多数例での検討が必要であることを示唆している。

本研究で認められた左室リモデリングは、左室全体の容量の変化であった。左室リモデリング過程により梗塞部位は伸展し菲薄化し、梗塞部としては拡大することが予想されるが、本研究では、この点についての影響はほとんど認められなかった (Δ width of hypokinetic region, Δ sum of chords, Δ mean of chords および Δ Σex は、3群間で差がない)。これは、本研究では全例が再灌流成功例であったことに起因すると思われる。また、この結果は梗塞部の大きさに関係なく、健常部の左室リモデリングは、心筋梗塞という一定の刺激により惹起され、それが ACE 遺伝子多型性の違いにより異なることが示唆される。

本研究では遺伝子多型性のより純粋な影響を検討するため、対象を再灌流成功例でかつ前壁梗塞・前下行枝一病変例に限定した。そのため症例数が少なくなっており、本研究で得られた新知見の妥当性については、多数例での検討が必要とされる。また、多枝障害例、下壁梗塞、再灌流不成功例および再灌流未実施例などを含めた心筋梗塞全体に適用出来るか否かは、今後の研究に待たなければならない。いずれにしろ本研究の結果より、心筋梗塞の長期予後に関する臨床試験において、左室リモデリングの観点からその有効性を論じる場合には、ACE 遺伝子多型性の影響を念頭に置く必要があることが示唆される。さらに本研究では、梗塞後約1カ月以内の左室リモデリングについて検討

したが、梗塞後左室リモデリングは長期に及ぶ可能性があり、長期に渡る左室リモデリングに対する ACE 遺伝子多型性の影響についても今後検討されるべきである。

総論

再灌流療法に成功した前下行枝一病変の前壁梗塞24例を対象に、急性心筋梗塞後の左室リモデリングとアンジオテンシン変換酵素(ACE)遺伝子多型性および内皮細胞由来 nitric oxide synthase(ecNOS)遺伝子多型性との関連について検討した。左室リモデリングに ACE 遺伝子の DD genotype が関与するとの結果が得られ、急性心筋梗塞後の左室リモデリングに renin-angiotensin 系が重要な役割を果たしていることが示唆された。今後多枝障害例、下壁梗塞、再灌流不成功例および再灌流未実施例などを含めた心筋梗塞全体にあてはめることが出来るか否か、長期に渡る左室リモデリングに対する ACE 遺伝子多型性の影響については、今後の研究を待たなければならない。

文献

1. Fishbein MC, MacLean D, Maroko OR: The histopathologic evolution of myocardial infarction. *Chest* 1978; 73: 843-849.
2. Pfeffer MA: Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Annu Rev Med* 1995; 46: 455-466.
3. Zanolli L, Marino P, Golia G, Anselmi M, Zardini P, Borghi C, Ambrosioni E: The extent of regional wall motion abnormalities identifies patients at risk of extensive left ventricular remodeling: implications for the design of post myocardial infarction trials. *Giornale Italiano di Cardiologia* 1999; 29: 20-26.
4. Pfeffer MA, Braunwald E: Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observation and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-1172.
5. Pouleur HG, Konstam MA, Udelson JE, Rousseau MF: Changes in ventricular volume, wall thickness and wall stress during progression of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (suppl A): 43A-48A.
6. Anversa P, Beghi C, Kikkawa Y, Olivetti G: Myocardial infarction in rats: infarct size, myocyte hypertrophy, and capillary growth. *Circ Res* 1986; 58: 26-37.
7. Rubin SA, Fishbein MC, Swan HJC: Compensatory hypertrophy in the heart after myocardial infarction in the rat. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 1435-1441.
8. McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, Markis JE, Come PC, Nakao S, Alderman JD, Ferguson JJ, Safian RD, Grossman W: Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion.

- Circulation 1986; 74: 693 702.
- 9 . Hochman JS, Choo H: Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. *Circulation* 1987; 75(1) 299 306.
 - 10 . Hale SL, Kloner RA: Left ventricular topographic alterations in the completely healed rat infarct caused by early and late coronary artery reperfusion. *Am Heart J* 1988; 116: 1508 1513.
 - 11 . Wollert KC, Drexler H: The kallikrein-kinin system in post-myocardial infarction cardiac remodeling. *Am J Cardiol* 1997; 80(3A) 158A 161A.
 - 12 . Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E: Effect of Captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 80 86.
 - 13 . Pfeffer JM, Fischer TA, Pfeffer MA: Angiotensin-converting enzyme inhibition and ventricular remodeling after myocardial infarction. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 805 826.
 - 14 . Blaufarb IS, Sonnenblick EH: The renin-angiotensin system in left ventricular remodeling. *Am J Cardiol* 1996; 77: 8C 16C.
 - 15 . Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Rydén L, Wedel H: Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: Results of the cooperative new Scandinavian enalapril survival study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 678 684.
 - 16 . The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators: Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821 828.
 - 17 . Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B: The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 80 85.
 - 18 . Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbæk J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC, Aliot E, Persson S, Camm AJ: A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitortrandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670 1676.
 - 19 . Blebea J, Bacik B, Strothman G, Myatt L: Decreased nitric oxide production following extremity ischemia and reperfusion. *Am J Surg* 1996; 172(2) 158 161.
 - 20 . Takami S, Katsuya T, Rakugi H, Sato N, Nakata Y, Kamitani A, Miki T, Higaki J, Ogiwara T: Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with increase of left ventricular mass but not with hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 316 321.
 - 21 . Rigat B, Hubert C, Alhenc Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F: An insert/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343 1346.
 - 22 . Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard S, Tiret L, Amouyel P, Alhen-Gelas F, Soubrier F: Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641 644.
 - 23 . Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P, Markis JE, Mueller H, Passamani ER, Powers ER, Rao AK, Robertson T, Ross A, Ryan TJ, Sobel BE, Willerson J, Williams DO, Zaret BL, Braunwald E: Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76: 142 154.
 - 24 . Wang XL, Sim AS, Badenhop RF, McCredie RM, Wilcken EL: A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene. *Nature Med* 1996; 2: 41 45.
 - 25 . Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F: PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res* 1992; 20: 1433.
 - 26 . Marcassa C, Galli M, Bolli R, Temporelli PL, Campini R, Giannuzzi P: Heterogeneous fate of perfusion and contraction after anterior wall acute myocardial infarction and effects on left ventricular remodeling. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1457 1462.
 - 27 . Gruppo Italiano Per Lo Studio Della Streptochinasi Nell' Infarto Miocardico (GISSI) Study Group: Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; i: 397 401.
 - 28 . Gruppo Italiano Per Lo Studio Della Streptochinasi Nell' Infarto Miocardico (GISSI) Study Group: Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: Final report of the GISSI study. *Lancet* 1987; ii: 871 874.
 - 29 . International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics: Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction(INJECT) trial to investigate equivalence. *Lancet* 1995; 346: 329 336.
 - 30 . The GUSTO Investigators: An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673 682.
 - 31 . Williams DO, Braunwald E, Knatterud G, Babb J, Bresnahan J, Greenberg MA, Raizner A, Wasserman A, Robertson T, Ross R, TIMI investigators: One-year results of the thrombolysis in myocardial infarction investigation (TIMI) phase II trial. *Circulation* 1992; 85: 533 542.
 - 32 . Wall TC, Califf RM, George BS, Ellis SG, Samaha JK, Kereiakes DJ, Worley SJ, Sigmon K, Topol EJ: Accelerated plasminogen activator dose regimens for coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 482 489.
 - 33 . Califf RM, Topol EJ, Stack RS, Ellis SG, George BS, Kereiakes DJ, Samaha JK, Worley SJ, Anderson JL, Harrelson-Woodlief L, Wall TC, Phillips III HR, Abbottsmith CW, Candela RJ, Flanagan WH, Sasahara AA, Mantell SJ, Lee KL: Evaluation of combination

- thrombolytic therapy and timing of cardiac catheterization in acute myocardial infarction: results of thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction-phase 5 randomized trial. *Circulation* 1991; 83: 1543-1556.
- 34 . The TIMI Research Group: Immediate vs delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: TITMI II A results. *JAMA* 1988; 260: 2849-2858.
- 35 . Gibson CM, Cannon CP, Greene RM, Sequeira RF, Margorien RD, Leya F, Diver DJ, Baim DS, Braunwald E: Rescue angioplasty in the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) Ⅳ trial. *Am J Cardiol* 1997; 80: 21-26.
- 36 . Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y, Miyao Y, Kobayashi Y, Morii I, Daikoku S, Matsumoto T, Miyazaki S, Matsuoka H, Takishita S, Kangawa K, Matsuo H, Nonogi H: Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 135: 21-28.
- 37 . Sun Y, Weber KT: Angiotensin II receptor binding following myocardial infarction in the rat. *Cardiovas Res* 1994; 28: 1623-1628.
- 38 . Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico: GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-1122.
- 39 . ISIS-4(Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-685.
- 40 . Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
- 41 . Senior R, Basu S, Kinsey C, Schaeffer S, Lahiri A: Carvedilol prevents remodeling in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 137: 646-652.
- 42 . Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, MacMahon S, Sharpe N: Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1060-1066.
- 43 . Ohmichi N, Iwai N, Maeda K, Shimoike H, Nakamura Y, Izumi M, Sugimoto Y, Kinoshita M: Genetic basis of left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1996; 53: 265-272.
- 44 . Nakai K, Itoh C, Miura Y, Nakai K, Syo T, Musya T, Hiramori K: Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene associates with increased risk for ischemic heart diseases in the Japanese. *Jpn J Clin Pathol* 1995; 43: 347-352.
- 45 . Ichihara S, Yamada Y, Fujimura T, Nakashima N, Yokota M: Association of a polymorphism of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene with myocardial infarction in the Japanese population. *Am J Cardiol* 1998; 81: 83-86.

(受付 : 1999 年 11 月 5 日)
(受理 : 1999 年 12 月 14 日)