

冠側副循環に対する心行動態並びに心臓交感神経の影響

小川 振作

札幌医科大学内科学第2講座 (主任 飯村攻 教授)

吉田 茂夫

札幌医科大学機器診断部 (主任 福田守道 教授)

Effects of Hemodynamics and Sympathetic Tone on the Coronary Collateral Circulation

Shinsaku OGAWA

*Department of Internal Medicine (Section 2), Sapporo Medical College
(Chief : Prof. O. Imura)*

Shigeo YOSHIDA

*Department of Ultrasound and Medical Diagnosis, Sapporo Medical College
(Chief : Prof. M. Fukuda)*

ABSTRACT It is well known that coronary collateral flow is one of the important determinants of myocardial infarct size, lethal arrhythmia, cardiac function and prognosis after coronary occlusion, and that improved coronary collateral flow is a meritorious therapeutic goal. However, a paucity of data have been reported regarding the influences of hemodynamic and neural factors on collateral flow in situ.

Therefore, this study was designed to evaluate the quantitative effects of heart rate (HR), systemic blood pressure (BP), left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) and cardiac sympathetic nerve stimulation (SNSt) on coronary collateral flow.

The left anterior descending coronary artery (LAD) was cannulated and perfused from the left carotid artery in 23 anesthetized open-chest dogs. A side branch went into a small graduated cylinder for measurement of retrograde flowing blood (RF) from the distal LAD.

A polyethylene T type tube connected with a reservoir was inserted into the thoracic aorta to change and/or stabilize the BP for desired levels.

Twenty minutes after completion of the preparation, ECG, BP, LVEDP, coronary blood flow and coronary arterial pressure were recorded under the control perfused condition. And then, the perfusion line from the left carotid artery was clamped on, and after measuring peripheral coronary pressure (PCP), the side branch was clamped off for collecting the RF.

Coronary collateral flow (CCF) was measured using modified load line analysis, $CCF = RF (1.61 -$

Abbreviations

HR	: heart rate	CBF	: coronary blood flow
mBP	: mean systemic blood pressure	CCF	: coronary collateral flow
LVEDP	: left ventricular end-diastolic pressure	mPCP	: mean peripheral coronary pressure
max dP/dt	: maximum value of the derivation of the left ventricular pressure	CCVR	: coronary collateral vascular resistance
LAD	: left anterior descending coronary artery	RF	: retrograde flow
		SNSt	: cardiac sympathetic nerve stimulation

mPCP/0.8 mBP).

After complete recovery, the above protocol was repeated with a change of HR, BP, LVEDP and cardiac sympathetic tone, independently.

In 8 dogs, HR was decreased from 145.0 ± 3.3 to 111.3 ± 3.9 bpm by electrical vagal stimulation, and increased to 195.7 ± 6.4 bpm by right atrial pacing. CCF was not significantly affected by the change in HR.

Pentobarbital sodium was infused into the left main coronary artery to elevate a desired LVEDP in 7 dogs. The mean LVEDP value was 5.9 ± 1.3 mmHg before infusion and 10.8 ± 1.5 mmHg after pentobarbital sodium administration. CCF significantly decreased after pentobarbital sodium, and had a negative correlation with LVEDP.

In 8 dogs, blood pressure was reduced by lowering the blood reservoir level, and elevated by raising it. CCF decreased parallel with lowering BP, and increased with rising BP. A positive relationship was observed between BP and CCF.

The anterior ansa of left stellate ganglion was electrically stimulated by 4Hz, 10V, 2msec duration (SNS_t) to reveal the effect of cardiac sympathetic tone on coronary collateral circulation in 8 dogs. SNS_t significantly increased CCF independent of the change of HR, BP and LVEDP.

From these results, it is suggested that coronary collateral circulation, in situ, is affected by change in BP, LVEDP and sympathetic tone in acute coronary occlusion.

(Received October 5, 1988 and accepted October 21, 1988)

Key words: Acute myocardial ischemia, Coronary collateral circulation, Hemodynamic changes, Cardiac sympathetic nerve

1 緒 言

心筋梗塞が冠動脈の閉塞により発症する¹⁾ことは周知である。そしてその際の虚血領域には、冠側副循環を介してわずかな血流が維持される²⁾。しかし、このわずかな冠側副血流も、虚血性不整脈の抑制^{3,4)}、梗塞面積の縮小⁵⁾、左心機能の維持⁶⁾にかなり重要な役割をはたしているものと考えられている。従って、冠側副血流量(CCF)が如何にして調整されるかを知ることは、この疾患の病態の解明のみならず、治療上の方策をうる上にも極めて重要な意義をもつものとなる。

一方、心筋梗塞急性期や狭心症発作発症時には、随伴する疼痛、心不全のため、心拍数や体血圧、左室拡張終期圧(LVEDP)などの心行動態^{7,8)}や、交感神経緊張度に変化がおこる⁹⁾こともよく知られている。

しかし、これらの心行動態の変化や交感神経の緊張が、冠側副循環に如何に影響するかを検討した報告は少なく、心筋梗塞急性期の CCF を最大に保ちうる心拍数、血圧値、心筋収縮状態、左室圧等は現在もなお不明といわざるをえない。

そこで本研究では、心拍数、体血圧、LVEDP などの心行動態の変化や心臓交感神経刺激が、冠側副循環

に如何に影響するかを明らかにすべく、動物標本を用い、それ以外の指標を極力一定にした条件下で、各指標ごとに CCF に対する影響を検討した。

2 実験方法

2・1 実験標本の作製

体重 10~15 kg の雑種成犬 23 頭を用い、以下の手順で実験標本を作製した。まず、pentobarbital sodium 30 mg/kg 静注による麻酔後気管内挿管と Harvard 型陽圧人工呼吸器を用いた人工呼吸下に、左第 5 肋骨より開胸した。心膜を開いて心を懸垂した後、左冠動脈前下行枝(LAD)を剝離、露出した上で縫合糸を通し、第 1 対角枝分岐直後の LAD に内部抵抗 0.05~0.07 mmHg/ml/min の低抵抗金属 cannula を挿入して結紮・固定した。さらに、左頸動脈に内径 2 mm の polyethylene cannula の一端を挿入し、他端を上述の金属 cannula に連結して、頸動脈から LAD への自己動脈血灌流回路を作製した。この回路内には、圧 transducer (日本光電, TP-200T) 及び冠血流量測定用矩形波電磁流量計 probe (日本光電, MF26) を装着した。また、大腿動脈より大動脈内へ挿入した catheter と、心尖部より左心室に挿入した catheter にも同様の圧 trans-

ducer を接続した。

次に、体血圧を制御するため、以下の手順で大動脈を約 3 cm にわたり剥離し、2 本の縫合糸を通し、中極側と末梢側に大動脈鉗子をかけ、その間に横切開を加えて polyethylene T tube (内径 5~10 mm) を挿入し、前述の縫合糸で結紮・固定した。この T tube の一端を、37℃ に保温した donor 犬からの動・静脈混合血で満たした血液 reservoir (容量 2 l) に連結した。上述の実験標本を示すと Fig. 1 のようになる。

以上により、大動脈圧、左室圧、冠動脈圧、冠動脈血流量 (CBF) 並びに心電図第 II 誘導を多用途記録装置 (日本光電, 8-channel, RM6000) を用いて連続的に同時記録した。

冠側副循環の諸指標は以下の如くして求めた。末梢冠動脈圧 (PCP) は灌流回路の頸動脈側 (Fig. 1, X 点) を遮断して測定した。この時、LAD 側にある灌流回路側管 (Fig. 1, Y 点) を開放すると、LAD 末梢領域からの冠動脈逆流血の採取が可能となり、これを冠動脈逆流血流量 (RF) として計量した。そして、得られた大動脈の平均動脈圧 (mBP), 平均 PCP (mPCP), RF から、modified load line analysis 法^{10,11)}に従い、CCF を次式により算出した。すなわち、

$$CCF = RF (1.61 - mPCP / 0.8 \text{ mBP})$$

次に、実験動物を 3 群に分け、第 1 群 (Fig. 1, A) では心拍数、第 2 群 (Fig. 1, B) では LVEDP、第 3 群 (Fig. 1, C) では血圧と心臓交感神経刺激、それぞれの冠側副循環に対する影響を検討すべく以下の手順を追

加した。

2・1・1 心拍数増加及び減少モデルの作製

右頸動脈に伴走する迷走神経を剥離し、白金双極針を刺入し、これらを rubber 片にて包み、白金双極針は isolator (日本光電 SS230J) を介し電気刺激装置 (日本光電 SEN-3201) に連結した。この装置により、迷走神経に 4 Hz, 2 msec duration の矩形波電気刺激を行い、刺激電圧を徐々に上げて、心拍数を低下させた。

次に、右房に白金双極針を刺入し、前述の電気刺激装置に連結し、房室ブロックが生じない範囲で、右房の電気刺激により心拍数を上昇させた。

以上の実験標本を Fig. 1, A に示す。

2・1・2 LVEDP 上昇モデルの作製

右頸動脈より左冠動脈主幹部に外径 0.96 mm, 内径 0.58 mm の polyethylene tube を挿入した。この tube を用い、pentobarbital sodium を冠動脈内に注入して LVEDP を上昇させた。Pentobarbital sodium (50 mg/ml) は生理食塩水で 2 倍に希釈し、持続注入ポンプ (IVAC 700IJ) で 0.5 mg/min の注入速度から開始し、LVEDP の明らかな上昇が得られる量まで増やし、その後はその量の持続注入を継続した。

以上の実験標本は、Fig. 1, B に示されている。

2・1・3 血圧調節及び心臓交感神経刺激モデルの作製

前述の大動脈に装着した血液 reservoir の位置を下げて血圧を低下させ、逆にこれを上げ、同時に末梢側に置かれた snare で大動脈を banding して血圧を上昇させた。

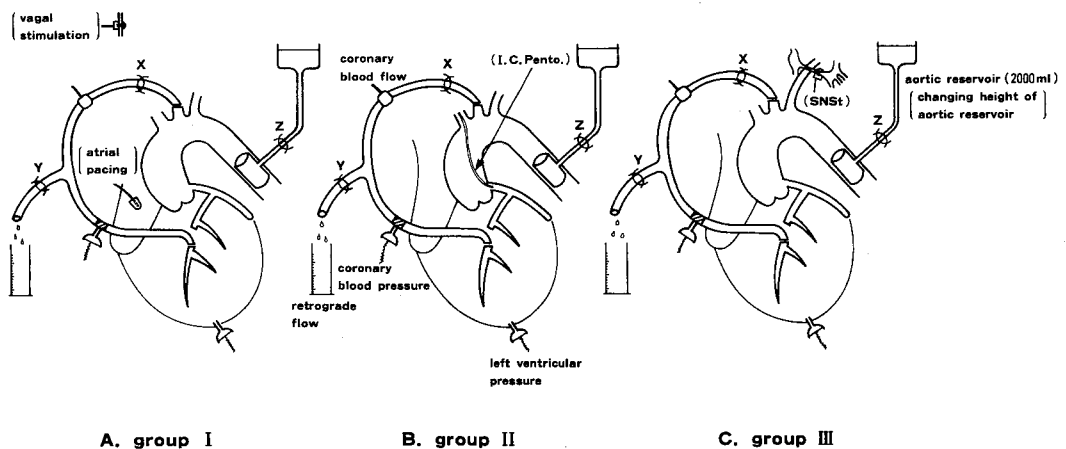


Fig. 1 Schematic representation of the experimental models.

The left anterior descending artery (LAD) is cannulated and perfused from the left carotid artery when the site X in the circuit is open and the side branch Y is closed. LAD is occluded by clamping the circuit at the site X and the retrograde flow is measured if Y is open during LAD occlusion.

他方、左星状神経節前枝を剝離し、これに白金双極針を刺入した後、生理食塩水を浸したガーゼ付きの rubber 片で全体を包み、isolator を介した電気刺激装置にて 4Hz, 10V, 2msec duration の矩形波電気刺激 (SNS_t) を行った。この刺激設定値は教室在来の方法に準じたものである。すなわち、狭心症発作中の患者と同じレベルの血漿 noradrenaline 値をうる noradrenaline 投与量の 2 倍量 (0.4 μg/kg/min) を、左冠動脈内に投与した際と同程度の max dP/dt 上昇が得られる刺激量である^{9,12)}。SNS_t が十分に作動しているか否かは、明らかな max dP/dt の増大と、reservoir を clamp した状態で平均体血圧が 10 mmHg 以上上昇することにより確認した。

以上の実験標本を Fig. 1, C に示す。

2・2 実験プロトコール

上記実験標本作製後約 20 分間放置し、心行動態が安定し、かつ動脈血ガス分析値が正常範囲内にあることを確認した上で以下の実験を開始した。

まず、対照・非虚血期として正常灌流状態で大動脈圧、左室圧、冠動脈圧、CBF、心電図第 II 誘導を記録した後、各群で次に述べる実験を施行した。

なお、虚血期はいずれも 3 分間とし、LAD の閉塞 (Fig. 1 の回路 X 点閉鎖) 下に RF の採取 (Fig. 1 の回路 Y 点開放) を行った。RF の計測は LAD 閉塞 2 分後からの 1 分間とした。また、虚血期の後には最低 20 分間の回復期を置き、充分な回復をまって無作為的に選択した順番に従い、上述の各種の行動態の変化、SNS_t を反復施行し、それぞれの前後で諸量を計測した。

以下に各プロトコールについて述べる。

心拍数の影響は第 1 群の 8 頭を用い、1) 自己心拍下、2) 迷走神経刺激による心拍数減少時、3) 右房 pacing による心拍数増加時、それぞれに上述の虚血操作を行い、諸量を同時測定した。

LVEDP の影響の検討には第 2 群の 7 頭を用い、1) pentobarbital sodium 非投与時の対照期と 2) pentobarbital sodium 冠動脈内投与により LVEDP が上昇した時点、それぞれで同様の虚血操作を行い、諸量を測定した。

体血圧変動の冠側副循環に与える影響の検討には、第 3 群の 8 頭を用い、1) reservoir を clamp (Fig. 1, C, Z 点閉鎖) した自己血圧下、2) reservoir の clamp を解除 (Fig. 1, C, Z 点開放) し、その位置を下げることによる低血圧時、3) reservoir の位置の上昇と大動脈の banding による血圧上昇時、それぞれに前述の虚血操作を行った。

次に、SNS_t の影響を検討する目的では、同じく第 3 群の 8 頭で、reservoir を開放 (Fig. 1, C, Z 点開放) し、血圧を一定とし、1) 非 SNS_t 時と 2) SNS_t 時に同様の虚血操作を行った。

2・3 統計処理

測定値は平均値±標準誤差として示し、推計学的検定は paired t-test を用いた。

3 成績

3・1 心拍数の冠側副循環に及ぼす影響

心拍数の影響を検討した 8 頭の全身及び冠循環動態を Table 1 に示す。

Table 1 Effects of heart rate on systemic and coronary hemodynamics in the anesthetized open-chest dogs (n=8).

HR : heart rate, mBP : mean blood pressure, LVEDP : left ventricular end-diastolic pressure, CBF : coronary blood flow, mPCP : mean peripheral coronary pressure, RF : retrograde flow, CCF : coronary collateral flow.

	Control	ischemia		
		basal HR	low HR	high HR
HR (bpm)	130.0±8.9	145.0±3.3	111.3±3.9**	195.7±6.4**
mBP (mmHg)	90.5±3.3	82.3±7.1	76.3±6.8	75.0±5.7
LVEDP (mmHg)	5.0±2.3	4.0±1.8	4.3±1.7	4.3±1.7
CBF (ml/min)	15.2±3.9	—	—	—
mPCP (mmHg)	N. D.	21.8±4.7	24.0±3.7	23.3±5.0
RF (ml/min)	N. D.	5.3±0.8	4.9±0.8	4.8±0.8
CCF (ml/min)	N. D.	6.5±1.0	5.9±1.0	5.6±1.0

N. D. : not determined, #: p<0.05 vs control, *: p<0.01 vs basal.

対照非虚血期の心拍数(HR)は130.0±8.9 bpm, 平均血圧(mBP)は90.5±3.3 mmHg, LVEDPは5.0±2.3 mmHg, CBFは15.2±3.9 ml/minであった。自己心拍下の対照虚血期のHRは145.0±3.3 bpm, mBPは82.3±7.1 mmHg, LVEDPは4.0±1.8 mmHgとなり, 非虚血期に比し, 軽度のHR増加とmBP低下を認めたが, いずれも有意な変化ではなかった。また対照虚血期のmPCPは21.8±4.7 mmHg, RFは5.3±0.8 ml/min, CCFは6.5±1.0 ml/minであった。

これに対し, 迷走神経刺激中の虚血期心拍数 (low HR)は111.3±3.9 bpmと有意に低下したが, 血液reservoir使用下の本実験ではmBP, LVEDPに著変をみなかった。またmPCPは24.0±3.7 mmHg, RFは4.9±0.8 ml/min, CCFは5.9±1.0 ml/minとなり, 冠側副循環には自己心拍時の対照虚血期と差異を認めなかった。

一方, 右房 pacing 時の虚血期心拍数 (high HR)は195.7±6.4 bpmと有意に増加したが, mBP, LVEDPなどの全身的血行動態や心機能に変化はなく, 冠側副循環動態もmPCP 23.3±5.0 mmHg, RF 4.8±0.8 ml/min, CCF 5.6±1.0 ml/minと不変であった。

つまり, Fig. 2に示すごとく, 上述の範囲内で心拍数を変化させても, RFやCCFには著変を及ぼさないと成績をえた。

3・2 LVEDPの冠側副循環に及ぼす影響

LVEDPの影響を検討した7頭の全身及び冠循環動態をTable 2に示す。

対照非虚血期のHRは127.2±10.4 bpm, mBPは

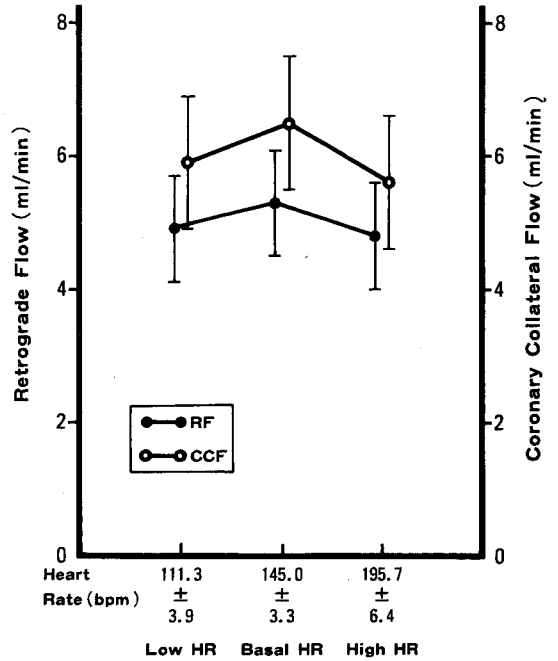


Fig. 2 Effects of heart rate on retrograde flow and coronary collateral flow in the anesthetized open-chest dogs (n=8). HR: heart rate, RF: retrograde flow CCF: coronary collateral flow

86.2±9.2 mmHg, LVEDPは7.0±1.6 mmHg, max dP/dtは2,167±418 mmHg/sec, CBFは14.6±2.4 ml/minであった。

Pentobarbital sodium 非投与時の対照虚血期には, HR 130.2±12.1 bpm, mBP 83.2±12.8 mmHg,

Table 2 Effects of left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) on systemic and coronary hemodynamics (n=7).

max dP/dt: maximum value of the derivation of the left ventricular pressure. Other abbreviations are referred to Table 1.

	Control	ischemia	
		basal LVEDP	elevated LVEDP
HR (bpm)	127.2± 10.4	130.2± 12.1	123.8± 9.9
mBP (mmHg)	86.2± 9.2	83.2± 12.8	82.2± 11.1
LVEDP (mmHg)	7.0± 1.6	5.9± 1.3	10.8± 1.5*
max dP/dt (mmHg/sec)	2167 ±418	1933 ±491	1943 ±502
CBF (ml/min)	14.6± 2.4	—	—
mPCP (mmHg)	N. D.	26.2± 4.2	25.2± 3.3
RF (ml/min)	N. D.	5.3± 1.0	4.0± 0.8*
CCF (ml/min)	N. D.	6.1± 1.1	4.8± 0.9*

N. D.: not determined, *: p<0.05 vs basal.

LVEDP 5.9 ± 1.3 mmHg, max dP/dt $1,933 \pm 491$ mmHg/sec と、全身の血行動態と心機能に非虚血期との変化を認めなかった。また、この時の mPCP, RF, CCF はそれぞれ 26.2 ± 4.2 mmHg, 5.3 ± 1.0 ml/min, 6.1 ± 1.1 ml/min であった。

以上に対し、pentobarbital sodium 冠動脈内投与時には、LVEDP が 10.8 ± 1.5 mmHg と対照虚血期に比較して有意 ($p < 0.05$) に上昇したが、HR, mBP, max dP/dt などの諸量には変化が認められなかった。また、冠循環動態で mPCP は 25.2 ± 3.3 mmHg と不変であったが、RF は 4.0 ± 0.8 ml/min, CCF が 4.8 ± 0.9 ml/min といずれも有意 ($p < 0.05$) に低下した。

LVEDP 上昇時の RF, CCF の変化は、個々の例のそれを Fig. 3 に、また全例の平均値を Fig. 4 に示す。LVEDP 上昇による RF, CCF 低下は全例に認められた。つまり、RF, CCF は LVEDP の上昇によって明らかに抑制される所見がえられた。

3.3 体血圧の冠側副循環に及ぼす影響

体血圧の影響を検討した 8 頭の全身及び冠循環動態を Table 3 に示す。

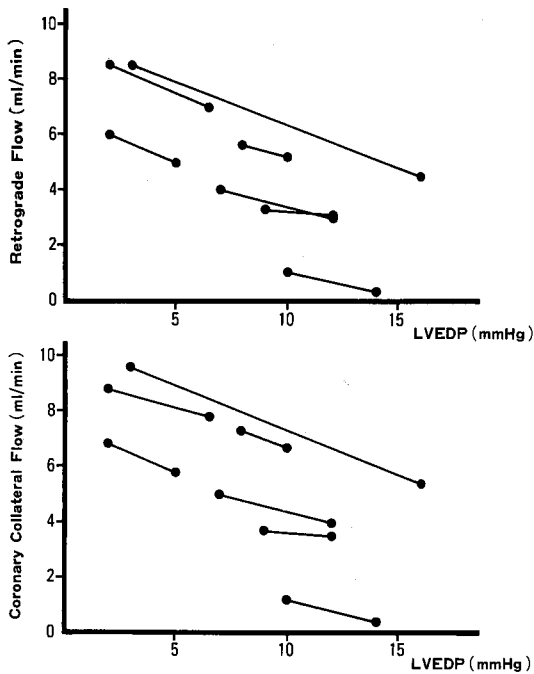


Fig. 3 Effects of LVEDP on retrograde flow and coronary collateral flow in each experimental animal (n=7).
LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure

対照非虚血期の HR は 142.5 ± 20.4 bpm, mBP は 84.8 ± 5.9 mmHg, LVEDP は 4.4 ± 0.8 mmHg, max dP/dt は $3,725 \pm 541$ mmHg/sec, CBF は 19.8 ± 2.4 ml/min であった。

一方、血液 reservoir を clamp した状態の自己血圧下の対照虚血期の HR は 137.7 ± 11.9 bpm, mBP は 87.4 ± 5.5 mmHg と非虚血期と差異がなく、LVEDP は 8.3 ± 1.7 mmHg とやや上昇, max dP/dt は $2,937 \pm 173$ mmHg/sec とやや低下したが、いずれも有意な変化には至らなかった。冠循環動態は mPCP は 19.7 ± 3.1 mmHg, RF は 5.1 ± 1.5 ml/min, CCF は 6.6 ± 2.0 ml/min であった。

これらに対し、低血圧時の虚血期 (low BP) mBP は 50.1 ± 4.6 mmHg と、対照虚血期に比し有意に低下し、同時に LVEDP, max dP/dt も明らか ($p < 0.05$) に低下した。冠循環動態では、mPCP が 12.9 ± 1.4 mmHg, CCF は 3.6 ± 0.9 ml/min といずれも有意 (共に $p < 0.05$) に低下し、RF (2.9 ± 0.8 ml/min) にも同様の傾向がうかがわれた。

次に高血圧時の虚血期では、mBP が 103.2 ± 3.1

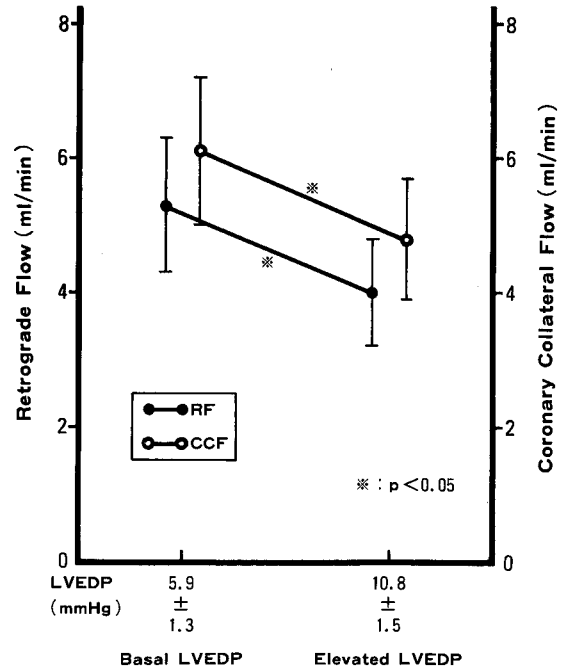


Fig. 4 Effects of LVEDP on retrograde flow and coronary collateral flow as shown in mean value of 7 experimental animals.
LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure
RF: retrograde flow
CCF: coronary collateral flow

Table 3 Effects of blood pressure on systemic and coronary hemodynamics ($n=8$). Abbreviations are referred to Table 1 and 2.

	Control	ischemia		
		basal BP	low BP	high BP
HR (bpm)	142.5 ± 20.4	137.7 ± 11.9	119.4 ± 11.9	129.2 ± 17.1
mBP (mmHg)	84.8 ± 5.9	87.4 ± 5.5	50.1 ± 4.6**	103.2 ± 3.1**
LVEDP (mmHg)	4.4 ± 0.8	8.3 ± 1.7	4.1 ± 1.6*	6.5 ± 2.0
max dP/dt (mmHg/sec)	3725 ± 541	2937 ± 173	1888 ± 171**	2910 ± 291
CBF (ml/min)	19.8 ± 2.4	—	—	—
mPCP (mmHg)	N. D.	19.7 ± 3.1	12.9 ± 1.4*	22.1 ± 2.1
RF (ml/min)	N. D.	5.1 ± 1.5	2.9 ± 0.8	8.4 ± 1.9*
CCF (ml/min)	N. D.	6.6 ± 2.0	3.6 ± 0.9*	11.0 ± 2.4*

N. D.: not determined, #: $p < 0.05$ vs control, *: $p < 0.05$ vs basal.

mmHg と対照虚血期のそれより有意 ($p < 0.05$) に上昇したが、他の心行動態には著変をみなかった。しかし、冠循環動態は RF が 8.4 ± 1.9 ml/min, CCF は 11.0 ± 2.4 ml/min と共に有意 ($p < 0.05$) な上昇となった。これらの変化を図示すれば Fig. 5 の如くなる。

3.4 SNSt の冠側副循環に及ぼす影響

SNSt の影響を検討した 8 頭の全身及び冠循環動態を Table 4 に示す。

本群における対照非虚血期の HR 142.5 ± 20.4 bpm,

mBP 84.8 ± 5.9 mmHg, LVEDP 4.4 ± 0.8 mmHg, max dP/dt $3,725 \pm 541$ mmHg/sec, CBF 19.8 ± 2.4 ml/min であった。

一方, SNSt 非施行時の対照虚血期には, HR が 133.3 ± 11.2 bpm, mBP は 85.9 ± 5.0 mmHg と非虚血期のそれぞれと著変なく, LVEDP は 8.0 ± 1.5 mmHg とやや高値ではあったが, 有意な変化とはいえない。ただし, max dP/dt のみは $2,695 \pm 207$ mmHg/sec と有意 ($p < 0.05$) に低下した。冠循環動態は mPCP 18.9 ± 2.8 mmHg, RF 4.8 ± 1.4 ml/min, CCF 6.2 ± 1.8 ml/min であった。

一方, SNSt 施行時の虚血期と対照虚血期との比較では, 前者の max dP/dt ($3,333 \pm 401$ mmHg/sec) 高値 ($p < 0.05$) 以外には心行動態に有意差をみなかった。しかし, 冠循環動態では RF が 6.1 ± 1.7 ml/min, CCF は 7.7 ± 2.1 ml/min と, いずれも有意 ($p < 0.05$) な上昇となった。

Fig. 6 に SNSt による各例の RF の変化を, また Fig. 7 には全例平均値の変化を示す。両図からも明らかごとく, SNSt は HR, mBP, LVEDP を一定にした条件下でも, RF, CCF を明らかに増加せしめた。

4 考 察

最近, 虚血性心疾患の臨床に冠動脈造影法が広く応用されるようになってきた。それと同時に, 冠側副血行路の発達した症例が未発達例に比べ, 左心機能⁹⁾, 局所壁運動^{13,14)}, 予後¹⁵⁾ の面で優れていることが報告されるようになり, 冠側副循環の重要性がいつそう注目されるようになってきた。また動物実験における基礎的な検討でも, 良好な冠側副循環が梗塞面積の縮小⁵⁾

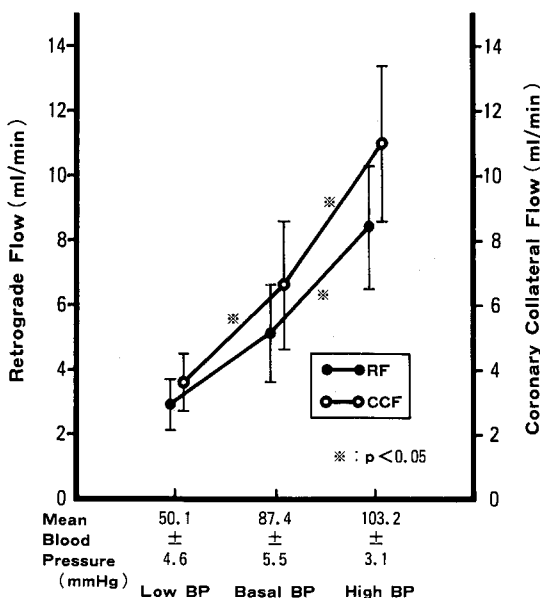


Fig. 5 Effects of blood pressure on retrograde flow and coronary collateral flow ($n=8$). BP: blood pressure, RF: retrograde flow CCF: coronary collateral flow

Table 4 Effects of cardiac sympathetic nerve stimulation (SNSt) on systemic and coronary hemodynamics (n=8).
Abbreviations are referred to Table 1 and 2.

	Control	ischemia	
		SNSt (-)	SNSt (+)
HR (bpm)	142.5 ± 20.4	133.3 ± 11.2	134.4 ± 12.4
mBP (mmHg)	84.8 ± 5.9	85.9 ± 5.0	86.9 ± 4.8
LVEDP (mmHg)	4.4 ± 0.8	8.0 ± 1.5	7.9 ± 1.5
max dP/dt (mmHg/sec)	3725 ± 541*	2695 ± 207*	3333 ± 401*
CBF (ml/min)	19.8 ± 2.4	—	—
mPCP (mmHg)	N. D.	18.9 ± 2.8	19.3 ± 2.8
RF (ml/min)	N. D.	4.8 ± 1.4	6.1 ± 1.7*
CCF (ml/min)	N. D.	6.2 ± 1.8	7.7 ± 2.1*

N. D.: not determined, #: p < 0.05 vs control, *: p < 0.05 vs SNSt (-)

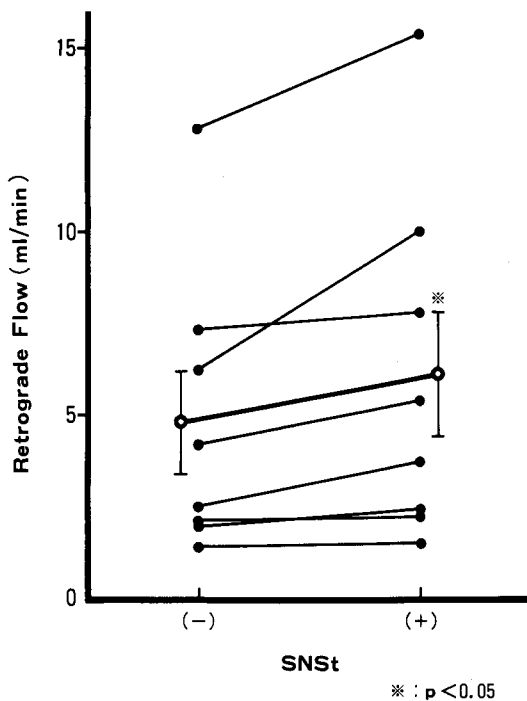


Fig. 6 Effects of cardiac sympathetic nerve stimulation on retrograde flow in each experimental animal (n=8).
SNSt: cardiac sympathetic nerve stimulation; electrical stimulation of the left stellate ganglion by 4 Hz, 10 V, 2 msec duration.

や虚血性不整脈の軽減^{3,4)}をもたらし、虚血心に対して保護効果を現わすことが報告されている。

しかし、心筋梗塞急性期や狭心症発作発症時における心拍数、体血圧、LVEDPなどの心行動態の変

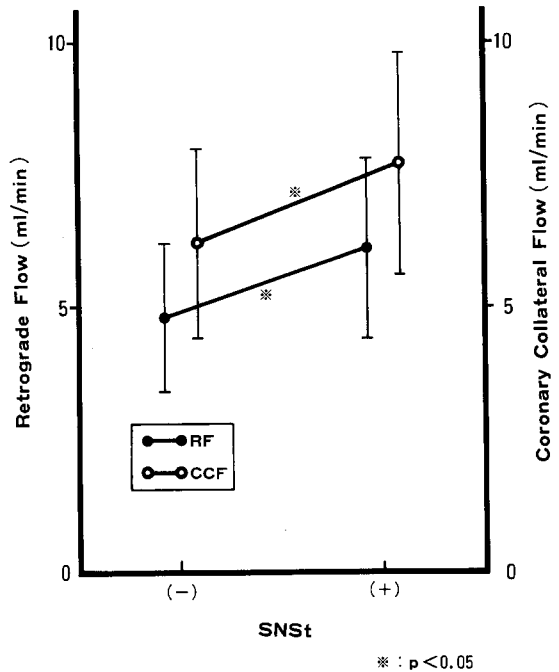


Fig. 7 Effects of cardiac sympathetic nerve stimulation on retrograde flow and coronary collateral flow (n=8).
RF: retrograde flow
CCF: coronary collateral flow

化^{7,8)}や交感神経の緊張⁹⁾が、冠側副循環に及ぼす影響を与えるかの報告は意外に少なく、ことさらこれらを総合的に検討した研究は見当たらない。そこで本研究では、可能な限り他の因子を一定の条件下に保ち、心拍数、体血圧、LVEDP、心臓交感神経刺激、それぞれの冠側副循環に対する影響を検討した。

4-1 CCFの測定法

臨床的に冠側副循環を評価することは極めて難しく、その報告も冠動脈造影所見に基づくもの^{5,13,14,15)}がほとんどである。しかし、このようにして評価された冠側副循環にも、冠動脈 bypass 術中の PCP, RF などから計測された CCF 値とよく一致する¹⁶⁾、冠動脈造影法では 100~200 μm 以下の冠側副血管は認識できず¹⁷⁾、真の CCF を反映しえない¹⁸⁾、などの賛否両論をみる。他方、最近では CCF の測定法として冠動脈内注入コントラストエコー法¹⁹⁾、xenon 洗い出し曲線法²⁰⁾等が報告されるが、方法の煩雑なことや、得られた値の正確度等に問題が残され、未だ広い臨床応用をみるには至っていない。

他方、動物実験では幾つかの定量的 CCF 測定法が確立され、既に各種の応用もこころみられる段階となっている。ことに欧米では、現在、radioactive microsphere 法の広い普及がある。しかし、この方法では、CCF が低すぎると十分にカウント出来る microsphere 数が組織内に入らない、正常組織が混入すると測定値が不正確になる^{21,22)}、使い得る microsphere の種類が限定される、同一個体で反復測定が出来ない、などの欠点を有し、加えて放射性同位元素管理のための施設面の制約も大きい。

本研究では CCF の測定法として、閉塞冠動脈末梢からの逆流血 (RF) 計測法を用いた。RF は冠側副血行の指標として既に 1920 年代から用いられてきた²³⁾ものである。だが、計測された RF 値が真の CCF 値より高く評価される^{10,24,25)}のか、あるいは逆に過小評価される^{11,26,27)}のか、未だ両説があり、完全な見解の一致をみない。しかし、本研究の如く、冠側副血行を供給する側の灌流圧と、受ける側の末梢圧とにより補正して CCF を算出する load line analysis 法を用いると、radioactive microsphere¹⁰⁾や¹³³xenon clearance を用いた方法と極めてよく一致^{11,27)}し、かなり正確に CCF を算出しようと考えられている。また RF 法は本実験の如く、同一個体で反復測定したり、短時間の CCF の変化を検討する場合に、最も妥当な測定法とされ²⁸⁾、本研究においてもこの方法を採用した。

4-2 冠側副循環に対する心行動態の影響

冠側副循環に対する心行動態の影響には少なくとも 2 つの要因を考えざるをえない。その第 1 は供給側の灌流圧であり、その第 2 は冠側副血行の血管抵抗 (CCVR) である。そして、さらにこの CCVR には、血管自体の tonus に加え、心収縮に伴う血管周囲からの圧力、extravascular resistance の関与を考慮しなければ

ならない。

本研究の成績は、体血圧の上昇は明らかな CCF の増加をきたし、その低下は逆に CCF の低下をもたらすことを明らかにした。体血圧の上昇は、冠動脈の perfusion pressure を増すことにより、CCF を増加させることは当然予測しうることはあるが、本研究における体血圧の変化は生理的範囲内におけるものであり、かつ mPCP は変化せず (Table 3)、このような条件下でも体血圧は CCF に顕著な影響を与える因子となることが確認された。ただ、今回は冠側副循環の灌流圧を体血圧の 80%¹⁰⁾と固定して考えたが、血圧上昇時にもこの比率が維持されるか否かについては明らかでない。この点については今後さらに慎重な検討が必要となる。CCF に対する体血圧の影響に関して、Flameng *et al.*²⁹⁾は radioactive microsphere を用いた検討で、30 mmHg から 130 mmHg の範囲では CCF が平均大動脈圧とよく正相関すると述べる。また、Kaul *et al.*³⁰⁾は後負荷を一定にした条件下で、冠側副血行の perfusion pressure のみを増すと、CCF は増加し、虚血領域の壁運動は改善すると述べている。これらの報告は、体血圧、つまり冠側副血行に対する perfusion pressure の上昇が CCF を増大するという点で著者らの成績とよく一致する。ただし、体血圧を更に上昇させた場合には、特に後負荷性不全心のような例で、心拡大とともに冠側副血管に対する extravascular resistance が高くなり、逆に CCF を低下させる機序が作動する可能性も考慮しておかねばならない。

一方、今回の検討では、迷走神経刺激や右房 pacing で心拍数を変化させても、CCF には明らかな影響を認めなかった。Johansson *et al.*³¹⁾も、⁸⁵Kr clearance 法で測定した CCF は、心拍数を変化させても影響を受けなかったとし、我々の結果と同様の見解を述べる。これに対し、Brown *et al.*³²⁾は RF 法で CCF を測定し、心拍数の上昇はわずかながら CCF の減少をもたらしたと報告する。また、Raff *et al.*³³⁾は、心拍数の上昇は相対的に収縮期の割合を増し、extravascular resistance を増大させ、その結果 CCF は低下すると述べている。これらの報告では、体血圧を一定に保っていないこと、検討した心拍数が 60 から 220 bpm と本研究 (110~200 bpm) に比し広範囲にすぎること、などによって結果も相違したものと考えたい。

次に本研究では、体血圧を一定にした条件下で、LVEDP の上昇が CCF の減少、つまりは CCVR の上昇をもたらすことを明らかにした。この CCVR の上昇は主に心筋内の組織圧、いわゆる extravascular resis-

tanceの増大に基づくものと思われる。今回の成績ではLVEDP 4.9 mmHgの上昇によりCCVRは28%増大したが、この点に関し、Raff *et al.*³³⁾はadenosine前投与による最大拡張冠動脈を用いた開胸犬の検討で、LVEDP 10 mmHgの上昇はextravascular resistanceを11%増大したと報告している。また、Kjekshus³⁴⁾はradioactive microsphereでCCFを測定し、LVEDPを5 mmHgから18 mmHgに上昇させるとCCFの低下が生じ、この低下はことに心内膜側で著しいことを示している。いずれの報告も、LVEDPの上昇はCCVRの増大によりCCFが低下する所見を述べており、我々の成績とよく一致する。

以上の如く、心行動態のうち、体血圧の上昇はperfusion pressureの増大としてCCFを増加させる効果を生じ、LVEDPの上昇はCCVR、特にextravascular resistanceを上げてCCFを減少させる方向に働くが、心拍数の変化はCCFに対してさしたる影響を与えないと考えられた。

4・3 冠側副循環に対する交感神経の影響

今回の検討では、SNSStによりわずかではあるが有意なCCFの増加が認められた。現在まで、同様の検討をこころみた報告はなく、極めて重要な問題にもかかわらず不問に付されていた。この背景には、この種の検討に関する方法的な困難性も見逃すわけにはいかない。本研究では、できるだけ生理的条件に近く、かつ他因子を一定にするという極めて慎重な条件下で、CCFに対するSNSStの影響を検討した。その結果、心臓交感神経の刺激がCCFを上昇させることを明らかにしたが、その機序自体は不明で、ここではいくつかの可能性を推察するにとどめざるをえない。

その可能性の第1は冠側副血管に対する交感神経の直接的な拡張作用である。Sink *et al.*³⁵⁾は人工心肺下に体血圧を一定に保ち、心室細動としたイヌに α -agonistのphenylephrineを投与し、CCFの増加を認めたと報告する。これに対し、Harrison *et al.*³⁶⁾は、冠側副血管に α -receptorは存在せず、Sink *et al.*³⁵⁾の成績は大量のphenylephrineによる、 β -receptorを介した冠側副血管の拡張に基づくCCFの増加の可能性があると述べる。これらの報告の如く、冠側副血管には α -receptorがなく、 β -receptorのみが存在するとすれば、SNSStにより冠側副血管が拡張し、CCFが増大する機序の説明もより容易なものとなりえよう。しかし、未発達冠側副血管壁自体に収縮・拡張能が存在しうるのか、また虚血のためすでに充分拡張した冠側副血管がさらに拡張しうるのか、などには少なからざる疑

問をのこす。

第2は、冠側副血行の供給冠動脈である回旋枝の抵抗血管がSNSStにより収縮し、冠側副循環のperfusion pressureが体血圧の80%以上に上昇して、CCFが増加する可能性である。しかし、在来の報告^{37,38)}では、SNSSt時には心筋の酸素需要の増大のため、正常灌流領域(回旋枝)の抵抗血管は代償性に拡張するとされ、第2の可能性は決して高いものとは思われない。ただ、今回のモデルでは、SNSSt中もreservoirにより体血圧を一定に保ったため、既報のモデルより酸素需要の増大が少なく、 α -receptorを介した血管収縮が優位となり、回旋枝の抵抗血管が収縮した可能性は否定できない。

第3は、SNSStによる心行動態の変化を介したCCFの増大である。我々の成績では、SNSStによりmax dP/dtつまり心収縮性は増大したが、心拍数、LVEDPは不変であった。また、血液reservoirを介したため、体血圧も一定に保ちえた。しかも、心収縮性の増大はextravascular resistanceを増し、CCFの低下をもたらす^{33,39)}とされる。それ故、SNSStによるCCFの増加に、心行動態を介する機序が関わる可能性も極めて少ないと考えたい。

第4は、SNSStにより虚血領域の抵抗血管が収縮し³⁷⁾、末梢に流れるCCFが減少したために、見掛け上のRFが増大した可能性である。だが、本研究ではSNSSt中のPCPは不変であり(Table 4)、この可能性も少ないものと思われる。

以上、SNSStによるCCF増大の機序を幾つかの面から推察したが、明確な結論を導き出すには至らず、残された検討課題として、より詳細な成果を今後に求めていきたい。

5 結 論

冠側副循環に対する心行動態の変動と交感神経刺激の影響を明らかにすべく、麻酔開胸犬の左前下行枝(LAD)への自己動脈血灌流回路を作製した。そして、LAD閉塞時に虚血領域における末梢側からの逆流血(RF)を計量し、modified load line analysis法により冠側副血流量(CCF)を求め、これに対する心拍数、体血圧、LVEDPの変化、交感神経刺激の影響を検討し以下の結果をえた。

(1) 心拍数を迷走神経刺激及び右房pacingで111.3 \pm 3.9, 145.0 \pm 3.3, 195.7 \pm 6.4 bpmに変化させても、CCFには明らかな影響を認めなかった。

(2) LVEDPを、pentobarbital sodiumの冠動脈内投与により、5.9 \pm 1.3 mmHgより10.8 \pm 1.5 mmHg

に上昇させると, CCF は 6.1 ± 1.1 ml/min から 4.8 ± 0.9 ml/min と有意 ($p < 0.05$) に低下した。

(3) 体血圧を, 血液 reservoir の高さの変化と大動脈の banding により, 50.1 ± 4.6 , 87.4 ± 5.5 , 103.2 ± 3.1 mmHg と上昇させると, CCF は 3.6 ± 0.9 , 6.6 ± 2.0 , 11.0 ± 2.4 ml/min といずれも有意 ($p < 0.05$) に増加した。

(4) 左星状神経節前枝の 4 Hz, 10 V, 2 msec duration の電気刺激による心臓交感神経刺激 (SNSt) を行くと, CCF は 6.2 ± 1.8 ml/min より 7.7 ± 2.1 ml/min と有意 ($p < 0.05$) に増大した。

以上より, 急性冠閉塞時の冠側副循環は, 心行動態や交感神経の影響を受け, 容易に変化しうる事が明らかとなった。これらの所見は, 急性期心筋梗塞の病態解明のみならず, 本症の治療・対策上にも多くの基礎的知見を呈示するものと考えた。

謝 辞

稿を終えるにあたり, 御指導, 御校閲を賜った札幌医科大学内科学第 2 講座飯村攻教授に深謝いたします。同時に, 本研究に御協力いただいた教室の諸先生と札幌医科大学機器診断部福田守道教授に感謝いたします。

文 献

- DeWood, M. A., Spores, J., Notske, R., Mouser, L. T., Burroughs, R., Golden, M. S. and Lang, H. T.: Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.** **303**, 897-902 (1980).
- Feldman, R. L., Joyal, M., Conti, R. and Pepine, C. J.: Effect of nitroglycerin on coronary collateral flow and pressure during acute coronary occlusion. **Am. J. Cardiol.** **54**, 958-963 (1984).
- Yoshida, S. and Downey, J. M.: Relationship between incidence of early ventricular arrhythmia, ischemic zone size, and coronary collateral flow in the dog. **Can. J. Cardiol.** **2**, 295-302 (1986).
- 中田智明, 東海林哲郎, 吉田茂夫: 実験的心筋梗塞急性期の心室性不整脈発生と心筋代謝に及ぼす冠側副循環の意義。札幌医誌 **56**, 233-246 (1987)。
- Miura, T., Yellon, D. M., Hearse, D. J. and Downey, J. M.: Determinants of infarct size during permanent occlusion of a coronary artery in the closed chest dog. **J. Am. Coll. Cardiol.** **9**, 647-654 (1987)。
- Schwarz, F., Flameng, W., Ensslen, R., Sesto, M. and Thormann, J.: Effect of collaterals on left ventricular function at rest and during stress. **Am. Heart J.** **95**, 570-576 (1979)。
- Perez-Gomez, F., DeDios, R. M., Rey, J. and Aguado, A. G.: Prinzmetal's angina: Reflex cardiovascular response during episode of pain. **Br. Heart J.** **42**, 81-87 (1979)。
- Bourdillon, P. D., Lorell, B. H., Mirsky, I., Paulus, W. J., Wynne, J. and Grossman, W.: Increased regional myocardial stiffness of the left ventricle during pacing-induced angina in man. **Circulation** **67**, 316-323 (1983)。
- 飯村 攻: 虚血性心疾患と catecholamine。呼と循 **28**, 1129-1136 (1980)。
- Wyatt, D., Lee, J. and Downey, J. M.: Determination of coronary collateral flow by a load line analysis. **Circ. Res.** **50**, 663-670 (1982)。
- 吉田茂夫, 飯村 攻, 米倉修二, Downey, J. M.: 冠側副血行血流測定に関する研究。心筋の構造と代謝 **7**, 195-204 (1984)。
- 吉田茂夫, 大野克幸, 今井政治, 近藤明文, 佐藤良二, 野原邦彦, 東海林哲郎, 飯村 攻: 冠動静脈血 catecholamine 動態よりみた心機能, 心筋代謝変動に与える交感神経刺激, 右房 pacing, 冠動脈内 catecholamine 投与の相違。呼と循 **29**, 717-721 (1981)。
- Hamby, R. I., Aintablian, A. and Schwarz, A.: Reappraisal of the functional significance of the coronary collateral circulation. **Am. J. Cardiol.** **38**, 305-309 (1976)。
- Rowe, G. G.: An angiographic and clinical study of coronary collateral circulation. **Basic Res. Cardiol.** **73**, 131-141 (1979)。
- Webster, J. S., Mobery, C. and Rincon, G.: Natural history of severe proximal coronary artery disease as documented by coronary cineangiography. **Am. J. Cardiol.** **33**, 195-200 (1974)。
- Goldstein, R. E., Stinson, E. B., Scherer, J. L., Seningen, R. P., Grehl, T. M. and Epstein, S. E.: Intraoperative coronary collateral function in patients with coronary occlusive disease: Nitroglycerin responsiveness and angiographic correlation. **Circulation** **49**, 298-308 (1974)。
- Marcus, M. L.: The coronary circulation in health and disease. 234, McGraw-Hill, New York (1983)。
- Schaper, W. and Wusten, B.: Collateral circulation, In: Schaper, W.: The pathophysiology of myocardial perfusion. North-Holland Biomedical Press, Amsterdam (1979)。
- Armstrong, W. F.: Assessment of myocardial perfusion with contrast enhanced echocardiogra-

- phy. **Echocardiography** **3**, 355-365 (1986).
20. Cannon, P. J.: Measurement of coronary blood flow and evaluation of regional myocardial perfusion by intracoronary injection techniques. **Prog. Nucl. Med.** **6**, 85-95 (1980).
 21. Buckberg, G. D., Luck, J. C., Payne, D. B., Hoffman, J. I. E., Archie, J. P. and Fixler, D. E.: Some sources of error in measuring regional blood flow with radioactive microspheres. **J. Appl. Physiol.** **31**, 598-604 (1971).
 22. Cohen, M. V.: Quantitation of collateral and ischemic flows with microspheres and diffusible indicator. **Am. J. Physiol.** **234**, 487-495 (1978).
 23. Anrep, G. V. and Hausler, H.: The coronary circulation. I. The effect of changes of the blood pressure and of the output of the heart. **J. Physiol.** **65**, 357-373 (1928).
 24. Gregg, D. E.: Coronary circulation in health and disease. 187-192, Lea and Febiger, Philadelphia (1950).
 25. Eckstein, R. W.: The ineffectiveness of cortisone on functional coronary interarterial anastomoses. **Circ. Res.** **2**, 466-470 (1954).
 26. Prinzmetal, M., Bergman, H. C., Kruger, H. E., Schwarz, L. L., Schwarz, L. L., Simkin, B. and Sobin, S. S.: Studies on the coronary circulation. III. Collateral circulation of beating human and dog hearts with coronary occlusion. **Am. Heart J.** **35**, 689-717 (1948).
 27. Yoshida, S., Akizuki, S., Gowski, D. and Downey, J. M.: Discrepancy between microsphere and diffusible tracer estimates of perfusion to ischemic myocardium. **Am. J. Physiol.** **249**, 255-264 (1985).
 28. Cohen, M. V.: Coronary collaterals. 258, Futra Publishing Company, New York (1985).
 29. Flameng, W., Wusten, B., Winkler, B., Pasyk, S. and Schaper, W.: Influence of perfusion pressure and heart rate on local myocardial flow in the collateralized heart with chronic coronary occlusion. **Am. Heart J.** **89**, 51-59 (1975).
 30. Kaul, S., Pandian, N. G., Guerrero, J. L., Gillam, L. D., Okada, R. D. and Weyman, A. E.: Effects of selectively altering collateral driving pressure on regional perfusion and function in occluded coronary bed in the dog. **Circ. Res.** **61**, 77-85 (1987).
 31. Johansson, B., Linder, E. and Seeman, T.: Effect of heart rate and arterial blood pressure on coronary collateral flow in dogs. **Acta Physiol. Scand.** **68**, 33-46 (1966).
 32. Brown, B. G., Gundel, W. D., Gott, V. L. and Covell, J. W.: Coronary collateral flow following acute coronary occlusion: A diastolic phenomenon. **Cardiovasc. Res.** **8**, 621-631 (1974).
 33. Raff, W. K., Kosche, F. and Lochner, W.: Extravascular coronary resistance and its relation to microcirculation: Influence of heart rate, end-diastolic pressure and maximal rate of rise of intraventricular pressure. **Am. J. Cardiol.** **29**, 598-603 (1972).
 34. Kjekshus, J. K.: Mechanism for flow distribution in normal and ischemic myocardium during increased ventricular preload in the dog. **Circ. Res.** **33**, 489-499 (1973).
 35. Sink, J. D., Hill, R. C., Chitwood, W. R. Jr., Abriss, R. and Wechsler, A. S.: Effects of phenylephrine on transmural distribution of myocardial blood flow in regions supplied by normal and collateral arteries during cardiopulmonary bypass. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.** **78**, 236-243 (1979).
 36. Harrison, D. G., Chilian, W. M. and Marcus, M. L.: Absence of functioning α -adrenergic receptors in mature canine coronary collaterals. **Circ. Res.** **59**, 133-142 (1986).
 37. Heusch, G. and Deussen, A.: The effect of cardiac sympathetic nerve stimulation on perfusion of stenotic coronary arteries in the dog. **Circ. Res.** **53**, 8-15 (1983).
 38. Kopia, G. A., Kopaciewicz, L. J. and Ruffolo, R. R.: Alpha adrenoceptor regulation of coronary artery blood flow in normal and stenotic canine coronary arteries. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** **239**, 641-647 (1986).
 39. Russel, R. E., Chagrasulis, R. W. and Downey, J. M.: Inhibitory effect of cardiac contraction on coronary collateral flow. **Am. J. Physiol.** **233**, 541-546 (1977).

別刷請求先:

(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学内科学第2講座 小川振作