

Experimental study on Measurement of Coronary Blood Volume -In reference to the Coronary Vasodilative Effect of Dipyridamole and Prostacyclin-

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7817

冠血液容量測定法に関する実験的研究

—ジピリダモールおよびプロスタサイクリンの
冠血管拡張作用の検討—

金沢大学医学部内科学第二講座 (主任: 竹田亮祐教授)

太 田 茂

(昭和60年8月2日受付)

冠拡張剤の冠循環に及ぼす影響を評価する目的で、冠血液容量を測定する方法を検討した。実験対象として18匹の成犬を用い、冠動脈より選択的にジアグノグリーンを放ち、冠静脈洞で色素濃度を検出する色素希釈法、およびウェプスターカテーテルを用いた熱希釈法により、それぞれ平均冠循環時間と冠静脈洞血流量の同時測定を施行し、両値より冠血液容量を算出した。本法による冠血液容量の測定値は、 8.1 ± 0.5 ml (3.6~13.0 ml)、 4.9 ± 0.3 ml/100 g 心重量 (2.9~8.7 ml/100 g 心重量) であった。次いでこの2つの方法を併用し、ジピリダモール3 mg、プロスタサイクリン1 μ gを各々冠動脈内に注入し、経時的に冠血流量、冠灌流圧、心拍数を測定し、冠血液容量、冠血管抵抗を算出した。ジピリダモールおよびプロスタサイクリン注入による冠灌流圧と心拍数の変化は共に少なかった。冠血液容量増加率と冠血管抵抗減少率との関係、ならびに冠血液容量増加率と冠血流量増加率との関係では、ジピリダモールは冠血管抵抗の減少および冠血流量の増加に比し、冠血液容量の増加が有意に小であった。一方、プロスタサイクリンでは、冠血管抵抗の減少および冠血流量の増加と、冠血液容量の増加との間に有意差は認めなかった。この結果より、ジピリダモールは細小動脈短絡を惹起するため、冠血流量の増加が有効冠血流の増加を反映しないことが示唆された。又、プロスタサイクリンによる冠血流量の増加はジピリダモールに比し、有効冠血流量増加作用によるものと推定された。以上、著者の考案した冠血液容量測定法は、有効冠血流の動態を推定することが可能であり、冠拡張剤の作用機序や有効性の検討に有用な手段になりうるものと思われる。

Key words coronary blood volume, dipyridamole, prostacyclin.

従来より冠血行動態の研究は冠血流量を中心とした内容のものがほとんどで、冠血液容量についての検討は少なく、その測定を冠循環動態の研究に応用した報告は数編¹⁻⁵⁾にとどまる。冠血液容量は心機能に対し2つの重要な役割を有している。まず第1に心室壁の弾性を決定する重要な因子である。第2には冠循環の貯留槽としての役割をなし、冠血流の急激な減少に対する緩衝作用をなすものである⁶⁾。冠血液容量は、冠動脈およびその細小動脈分枝、毛細血管、細小静脈の血液量を表わすが、このうち心外膜部の主幹冠動脈、冠静脈の容量は全冠血液容量の5%以下であり、細小血

管の容量がその主体をなしている。従って冠血液容量の変動は、主として予備細小血管血量の増減によるとされている⁷⁾。冠拡張部位について冠血液容量の動態を検討することは、各種薬剤の細小血管の動態、特に有効冠血流の動態、すなわち心筋代謝に関与する毛細血管の動態を解明する上で重要な意義を有するものと思われる。今回著者は、熱希釈法による冠静脈洞血流量測定と選択的冠循環色素希釈法による平均冠循環時間測定を併用して冠血液容量を測定する方法を考案した。次いでこの方法を用いて代表的な冠細小血管拡張薬であるジピリダモール、および強力な冠血管拡張作

Abbreviations: BW, body weight; CBV, coronary blood volume; CSF, coronary sinus flow; CVR, coronary vascular resistance; F_1 , volume of indicator; ICG, indocyanine green; LAD, left anterior descending artery; MTT, mean transit time; N.S., no significance; PGI₂,

用を有するとされるものの、詳細な機序が解明されていないプロスタサイクリンについて、冠血液容量を中心とした冠循環動態を検討したので報告する。

対象および方法

1. 冠静脈洞血流量および冠血液容量の測定の基礎的検討

体重 16.5~20.0 kg の雑種成犬 4 匹をベントバルビタール 25 mg/kg で静脈麻酔し、非開胸透視下で図 1

に示すように、熱希釈法による冠静脈洞血流量の測定および、選択的冠循環色素希釈法による平均冠循環時間測定の検討を行った。

左頸静脈より冠静脈洞血流量（冠血流量）測定用の Webster 熱希釈カテーテル CCS 7u-90B（図 1-a）（Webster カテーテル）を冠静脈洞に約 4 cm 挿入し、0°C の 5% ブドウ糖液の持続注入を行い、血液温度と注入液温度の差ならびに血液温度と混合血液温度の差を各々 2 チャンネル熱希釈法用記録器 OD20（エルマ

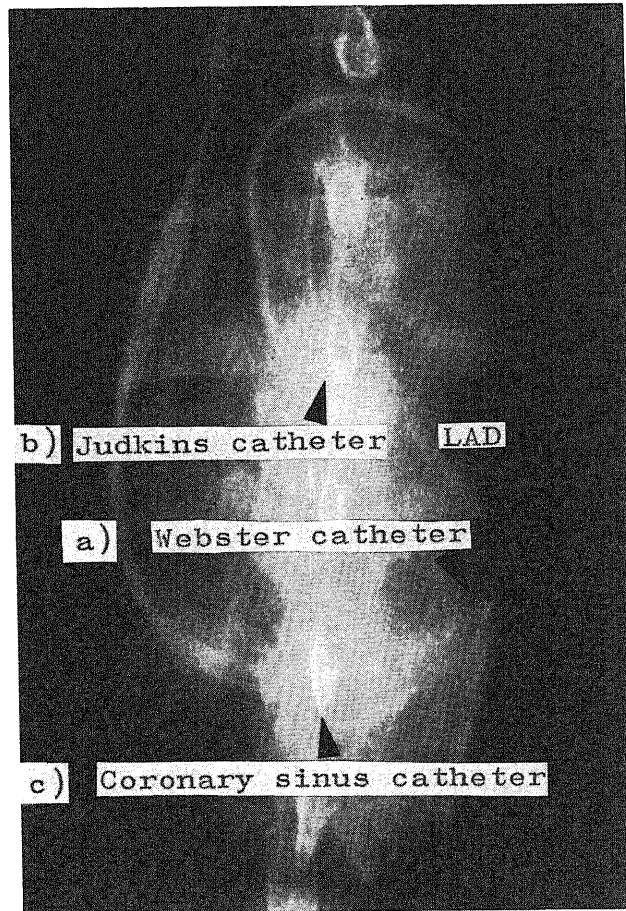


Fig. 1. Experimental preparation.

Diagnogreen was infused by means of a Judkins catheter. The coronary sinus blood was aspirated with a coronary sinus catheter. The dye concentration of the aspirated coronary sinus blood was determined, together with the determination of the mean transit time by the coronary sinus flow. LAD, left anterior descending artery.

prostacyclin; T_B , temperature of blood; T_I , temperature of indicator; T_M , temperature of mixture of blood and indicator.

社製、東京)を用いて記録し、以下の算定式により冠血流量を算定した。

$$CSF = F_1 \times 1.08 \left(\frac{1.018 \times 0.965}{1.045 \times 0.87} \right) \left(\frac{T_B - T_I}{T_B - T_M} - 1 \right) \text{ ml/分}$$

CSF: 冠静脈洞血流量 F_1 : 氷水注入速度

T_B : 血液温度 T_I : 注入液温度

T_M : 混合血液温度

冠血液容量算定に用いる平均冠循環時間の測定は選択的冠循環色素希釈法により行った。右大腿動脈より左冠動脈入口部に挿入した Judkins 7F カテーテル (図 1-b) より選択的に冠動脈にインドシアニンググリーン (indocyanine green, ICG) を注入し、右頸静脈より冠静脈洞に約 1 cm 挿入した先端多孔性の ICG 吸引用 7F カテーテル (図 1-c) より冠静脈洞血を吸引し、選択的冠循環色素希釈曲線を記録した。この曲線より Lilienfield Kovach 法⁸⁾により、平均冠循環時間を算出した。平均冠循環時間および冠血流量から冠血液容量を

冠血液容量 (ml) =

$$\text{冠血流量 (ml/分)} \times \text{平均冠循環時間 (秒)} / 60$$

の式に従い算出した。

冠血管抵抗の算出に用いるための大動脈圧は、左大腿動脈より大動脈弓部に挿入した Pigtail カテーテルから、Statham 25db トランスデューサーを用い、ミンゴグラフ MCM 8000 (フクダ電子社製、東京) に記録した。測定した平均大動脈圧を平均冠灌流圧とし、この値と冠血流量から冠血管抵抗を次式により算出した⁹⁾。

$$\text{冠血管抵抗 (dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}) =$$

$$\frac{\text{平均冠灌流圧 (mmHg)}}{\text{冠血流量 (l/分)}} \times 80$$

同時に心電図を記録し、心拍数を測定した。

上記の設定条件下で同時に冠血流量と平均冠循環時間を測定する場合の最適条件を決定するため次の如き基礎的検討を行った。

1. 冠血流量の測定条件の検討

1) Webster カテーテルからの 5%ブドウ糖液の注入速度の検討

2) 冠動脈に注入された ICG の冠血流量に与える影響

2. 平均冠循環時間の測定条件の検討

1) 冠静脈洞に挿入した ICG 吸引用カテーテルからの血液吸引速度および吸引位置の検討

2) 冠血流量測定手技の平均冠循環時間測定値に与

える影響

以上の 4 項目を主体に検討した。

II. ジピリダモールおよびプロスタサイクリンの冠血流量、冠血液容量に対する作用の検討

体重 25.0 ± 1.9 kg (mean \pm S.E.M.) の雑種成犬 14 匹をベントバルビタール (25 mg/kg) で静脈麻酔し、基礎的検討により決定した設定条件下で、冠血流量、冠血液容量、冠血管抵抗を測定し比較検討した。次いでジピリダモール 3 mg およびプロスタサイクリン 1 μ g を各々左冠動脈内へ直接注入し、注入前および注入後、30 秒より 180 秒まで経時的に上記の方法により、冠血流量、冠循環時間、大動脈圧、心拍数の測定を行い、この測定値より冠血管抵抗、冠血液容量を算出し、両薬剤の冠血管拡張作用の相違を検討した。ジピリダモールは、日本ベーリンガーインゲルハイム社製 (兵庫) を使用した。プロスタサイクリンは小野薬品社 (大阪) より提供を受けたものを用い、プロスタサイクリン 1 mg を 5 ml のエタノールで溶解し、グリシン緩衝液で 100 ml に希釈し用いた。両薬剤共に注入直前に 0.4 ml の自家血に溶解し注入した。

図 2 はジピリダモール (上段) とプロスタサイクリン (下段) を各々冠動脈内に注入し、冠静脈洞血流量 (冠血流量) と平均冠循環時間の同時測定を行った実例を模式化したものである。血液温度と注入液温度の差および血液温度と混合血液温度の差とより、薬剤負荷前、30 秒、90 秒、180 秒の冠血流量を算出した。この際、同時点で選択的冠循環色素希釈曲線を記録し (中段)、この曲線より平均冠循環時間を算出した。

III. 統計処理

各測定の前平均値は mean \pm S.E.M. (n) であらわした。冠血行動態指標の経時的変化の有意性は、対応のあるデータの t 検定で検討した。二変量間の相関と回帰については、相関係数を算出し有意性検定を行った。2 本の回帰式の差の検討は F 検定を用いた。

成 績

I. 冠血流量および冠血液容量の測定の基礎的検討

1. 冠血流量の測定条件の検討

1) Webster カテーテルからの 5%ブドウ糖液の注入速度の検討

冠血流量測定用の Webster カテーテルより 0°C、5%ブドウ糖液を 30 ml/分の速度で持続注入した場合の冠血流量は 34.4 ± 1.0 ml/分 (4)、6 ml/分の注入速度では 34.7 ± 0.7 ml/分 (4) であり、両注入速度間で冠血流量値に差は認められなかった。

2) 冠動脈に注入された ICG の冠血流量に与える影響

冠血流量を6 ml/分の注入速度で連続測定中、左冠動脈内に ICG を瞬時に注入した時の冠血流量の変化を図3に示した。1 mg ICG/0.4 ml 蒸留水希釈液を注入した場合はaに示すように冠血流量は約2.5倍に増加した。この変化は ICG 液温度を0°C, 15°Cおよび30°Cに変化させても同様であった。5%ブドウ糖液0.4 mlを冠動脈内に注入した際にも、冠血流量は22%の増加を示した(図3-b)。しかしヘパリン加自家血のみでは、冠血流量に影響は認められず(図3-c)、0.5 mg ICG/0.4 ml 自家血希釈液の注入では冠血流量は44%の増加を示したが、0.05 mg ICG/0.4 ml 自家血希釈液の注入では冠血流量に影響は認められなかった(図3-d)。

2. 平均冠循環時間の測定条件の検討

1) 冠静脈洞に挿入した ICG 吸引用カテーテルからの血液吸引速度および吸引位置の検討

0.05 mg ICG/0.4 ml 自家血希釈液を左冠動脈内に瞬時注入し、冠静脈洞に挿入した ICG 吸引用カテーテルから30 ml/分、15 ml/分、6 ml/分の吸引速度で冠静脈洞血の吸引を行い、各々の選択的冠循環色素希釈曲線を記録した。その曲線より平均冠循環時間を測定し

た。結果、吸引速度30 ml/分、15 ml/分の記録では平均冠循環時間は各々、 12.3 ± 0.4 秒、 12.1 ± 0.1 秒であり有意差はなかったが、6 ml/分の記録では 15.0 ± 0.4 秒と前2群より有意に循環時間の延長を認めた。

2) 冠血流量測定手技の平均冠循環時間測定値に与える影響

冠血流量を測定中、および非測定中の両条件下で選択的冠循環色素希釈曲線を記録し、その平均冠循環時間を測定した結果では、前者は 12.1 ± 0.1 秒(4)、後者は 12.0 ± 0.2 秒(4)で有意差は認められなかった。

以上の基礎的検討から選択的冠循環色素希釈法に際し、冠動脈に注入する ICG は0.05 mg/0.4 ml 自家血希釈液とし、冠静脈洞に挿入した ICG 吸引用カテーテルからの血液吸引速度は15 ml/分と決定した。また熱希釈法による冠血流量の測定に際して、Websterカテーテルからの0°C 5%ブドウ糖液の注入速度は6 ml/分と決定した。この条件下では冠血流量および平均冠循環時間の測定値に相互の影響がないことを確認した。本法で求められた成犬14匹の薬剤注入前の冠血液容量は 8.1 ± 0.5 ml(34)、 4.9 ± 0.3 ml/100 g 心重量であった。

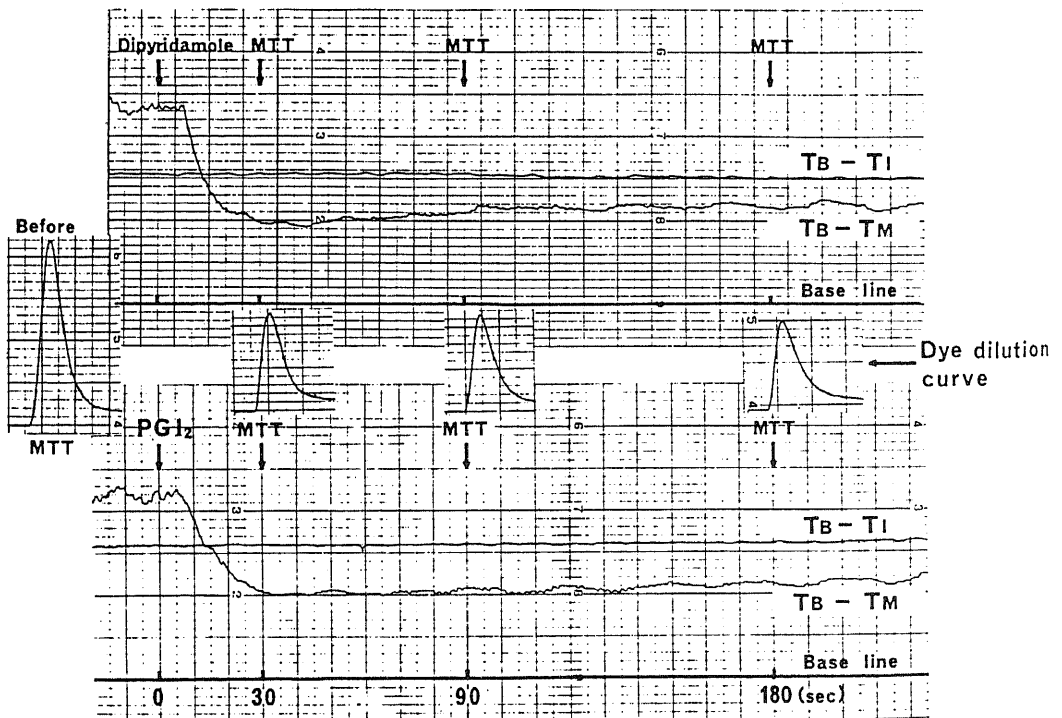


Fig. 2. Changes in coronary sinus flow and mean transit time after the infusion of Dipyridamole and Prostacyclin. PGI₂, prostacyclin; MTT, mean transit time; T_B, temperature of blood; T_M, temperature of mixture of blood and indicator; T_I, temperature of indicator;

II. ジピリダモールおよびプロスタサイクリンの冠血流量, 冠血液容量に対する作用の検討

表1, 図4はジピリダモールとプロスタサイクリンの冠動脈内注入前および注入後の血行動態指標を示したものである。ジピリダモール注入群とプロスタサイクリン注入群の両群の薬剤注入前値の比較では, 心拍数(HR), 冠灌流圧(PP), 冠血流量(CSF), 冠血液容量(CBV), 冠血管抵抗(CVR)のいずれにも有意差は認められなかった。

両群の薬剤注入後の変化を示すと, 心拍数(HR)は両群共に30秒より減少し, 90秒, 180秒共に減少した。ジピリダモール注入群では30秒より180秒まで前値に比し有意に減少し, プロスタサイクリン注入群では90秒値のみ前値に比し有意に減少した。しかし両群共にその変化率は5%以内であり注入後, 各時間毎の変化率には両群間で有意差を認めなかった。

冠灌流圧(PP)は注入後, 両群共に有意に減少を示した。しかしその最低値はジピリダモール注入群では 136 ± 5 mmHg(90秒値), プロスタサイクリン注入群では 138 ± 11 mmHg(180秒値)であり, 正常冠灌流圧の範囲内の変動であった¹⁰⁾。また薬剤注入後, 各時間毎の変化率には両群間に有意差は認められなかった。

冠血流量(CSF)は両群共に薬剤注入により増加し, 30秒で最高値に達し, その後, 徐々に前値に復したが, 180秒後でもまだ有意に増加していた。また有意差はないが常にジピリダモール注入群の増加率が, プロスタサイクリン注入群の増加率を上まわっていた。

冠血液容量(CBV)は注入後30秒で両群共に最高値に達し以後漸減した。その変化率は, 90秒以後の時点での増加率に有意差はないものの, プロスタサイクリン注入群の増加率がジピリダモール注入群の増加率を上まわっていた。

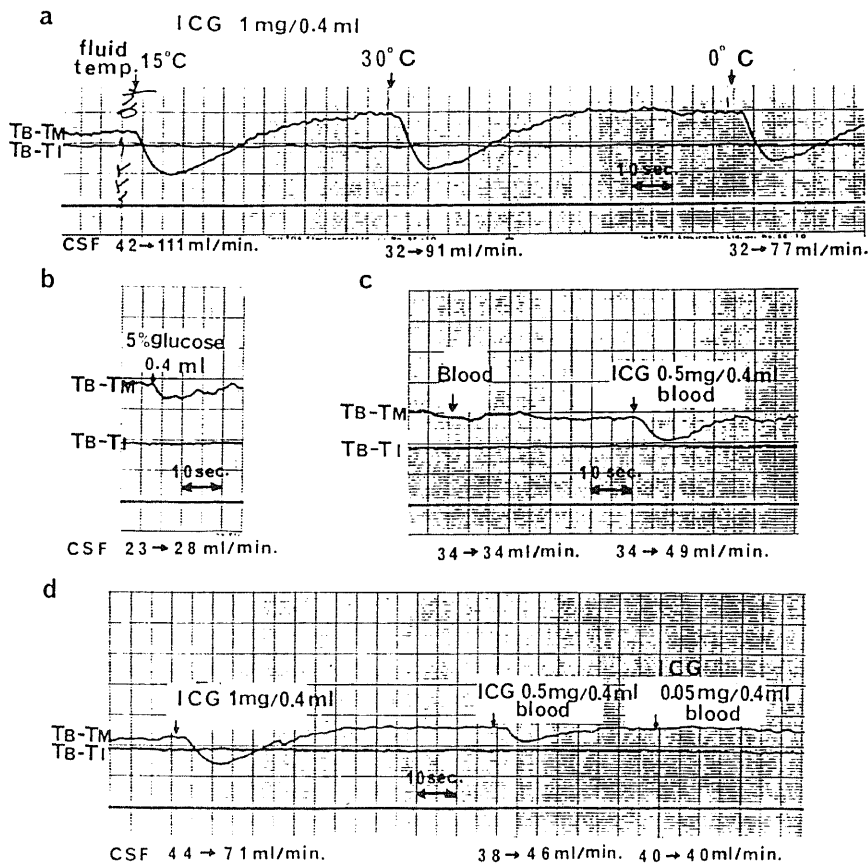


Fig. 3. Effect of infusion fluid on coronary sinus flow. ICG, indocyanine green; CSF, coronary sinus flow; As for abbreviations, refer to Fig. 2.

冠血管抵抗 (CVR) の変動はほぼ冠血流量の変動と鏡像を呈していた。その変化率に有意差はないものの、ジピリダモール注入群の減少率がプロスタサイクリン注入群の減少率を上まわっていた。

次に両群の各血行動態指標間の相関を検討した。

図 5 に示すように冠灌流圧変化率 (% Δ PP) と、冠血流量変化率 (% Δ CF) および冠血液容量変化率 (% Δ CBV) との関係では、両薬剤注入群共に冠灌流圧の変動は非常に小さいにもかかわらず、冠血流量および冠血液容量は共に大きく変動し、いずれの間にも有意の相関は認められなかった。

図 6 左に示した冠血流量変化率 (y) と冠血管抵抗変化率 (x) の関係については、ジピリダモール注入群では $y=4342x^{-0.815}$, $r=-0.966$, プロスタサイクリン注入群では $y=5108x^{-0.860}$, $r=-0.935$ で共に両対数変換後、統計的に有意な関係を示したが ($p<0.01$), 両薬剤注入群の回帰式共に極めて類似した曲線を示し、両曲線間に有意差は認めなかった。

図 6 中央に示した冠血液容量変化率 (y) と冠血管抵抗変化率 (x) との関係では、ジピリダモール注入群で

$y=755x^{-0.457}$, $r=-0.617$ プロスタサイクリン注入群で $y=1278x^{-0.555}$, $r=-0.706$ となり、共に両対数変換後、統計的に有意な相関を示した ($P<0.01$)。また両薬剤注入群の回帰式間には有意差を認め ($p<0.05$)、同一冠血管抵抗変化率では常にプロスタサイクリン注入群の冠血液容量変化率が大きかった。

図 6 右に示した冠血流量変化率 (y) と冠血液容量変化率 (x) の関係では、ジピリダモール注入群は $y=3.336x^{0.807}$, $r=0.708$ の関係を有したのに対しプロスタサイクリン注入群は $y=3.915x^{0.740}$, $r=0.633$ であり、両群共に両対数変換後、統計的に有意な関係を示した ($p<0.01$) を示した。また両回帰式の間には有意差を認め ($p<0.01$)、同一冠血流量変化率では常にプロスタサイクリン注入群の冠血液容量変化率が大きかった。

図 7 は両薬剤注入群について冠血液容量変化率 (% Δ CBV) と負の冠血管抵抗変化率 (-% Δ CVR) を経時的に対比したものである。ジピリダモール注入群では冠血液容量変化率と冠血管抵抗変化率はそれぞれ 30 秒で $37\pm 10\%$, $-43\pm 6\%$, 90 秒で $15\pm 7\%$, $-41\pm 6\%$, 180 秒で $6\pm 5\%$, $-30\pm 4\%$ の値を示し、

Table 1. Effect of Dipyridamole and prostacyclin on various hemodynamic parameters.

	Dipyridamole n=9 BW=25 \pm 2kg				Prostacyclin n=7 BW=25 \pm 2kg			
	Time after dose				Time after dose			
	Before	30sec.	90sec.	180sec.	Before	30sec.	90sec.	180sec.
HR /min	167 \pm 5	163 \pm 5*	160 \pm 4*	159 \pm 5**	165 \pm 5	164 \pm 4	159 \pm 5*	165 \pm 5
% Δ		-2 \pm 1	-4 \pm 2	-5 \pm 1		-1 \pm 1	-4 \pm 1	-3 \pm 2
PP mmHg	148 \pm 4	140 \pm 5*	136 \pm 5*	138 \pm 5*	154 \pm 9	151 \pm 9	139 \pm 10**	138 \pm 11**
% Δ		-6 \pm 2	-8 \pm 3	-7 \pm 2		-2 \pm 1	-10 \pm 3	-11 \pm 2
CSF ml/min	47 \pm 5	83 \pm 7***	71 \pm 5***	63 \pm 6**	49 \pm 5	79 \pm 10**	70 \pm 9**	58 \pm 7*
% Δ		83 \pm 13	58 \pm 12	36 \pm 8		63 \pm 9	44 \pm 9	19 \pm 4
CBV ml	7.9 \pm 0.5	10.8 \pm 1.2*	8.8 \pm 0.4*	8.2 \pm 0.4	7.6 \pm 1.3	9.9 \pm 1.6**	9.5 \pm 1.4**	8.7 \pm 1.3
% Δ		37 \pm 10	15 \pm 7	6 \pm 5		34 \pm 11	30 \pm 9	16 \pm 5
CVR $\times 10^4$ dyne.sec.cm $^{-5}$	27.4 \pm 2.8	14.0 \pm 1.0***	15.7 \pm 0.7***	18.9 \pm 1.6**	26.6 \pm 2.9	16.5 \pm 2.0***	17.4 \pm 2.4**	21.4 \pm 2.5*
% Δ		-43 \pm 6	-41 \pm 6	-30 \pm 4		-38 \pm 4	-34 \pm 7	-23 \pm 5

HR, heart rate; PP, perfusion pressure; CSF, coronary sinus flow; CBV, coronary blood volume; CVR, coronary vascular resistance; BW, body weight;

$$\% \Delta = \frac{\text{Value after dose} - \text{Value before dose}}{\text{Value before dose}} \times 100 (\%);$$

*, $p<0.05$; **, $p<0.01$; ***, $p<0.001$ versus values before; Data represent as mean \pm S.E.M.

30秒値をのぞき、冠血液容量変化率は負の冠血管抵抗変化率に比し有意に小さかった。しかしプロスタサイクリン注入群では両変化率の間にいずれの時点でも有意差は認められなかった。

図8は両薬剤注入群について冠血液容量変化率(% Δ CBV)と冠血流量変化率(% Δ CF)を経時的に対比

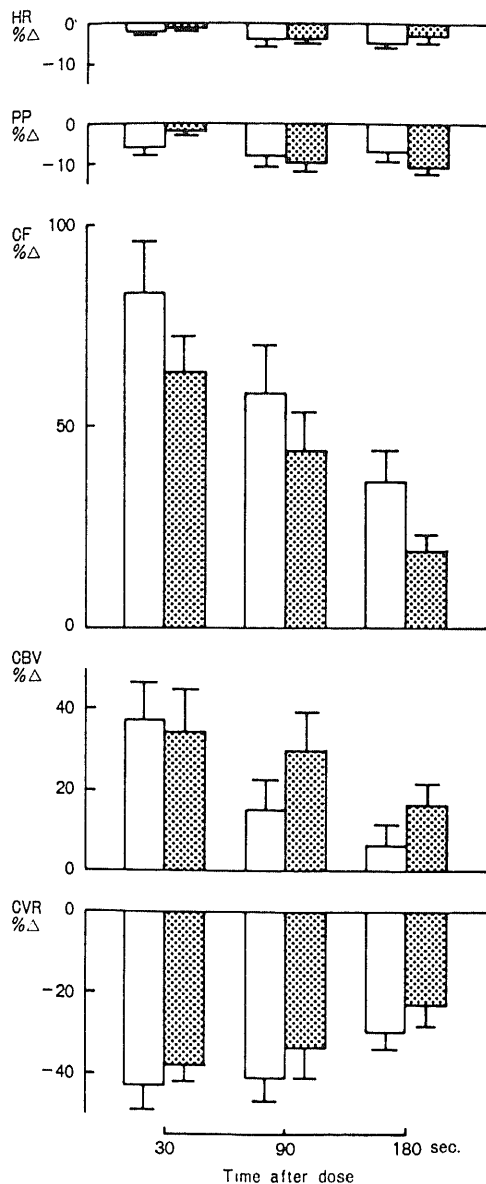


Fig. 4. Effect of Dipyridamole and Prostacyclin on various hemodynamic parameters.

□, Dipyridamole; ▨, Prostacyclin; Bars, mean \pm S.E.M.; As for abbreviations, refer to Table 1.

したものである。ジピリダモール注入群では両変化率はそれぞれ30秒で $37 \pm 10\%$ 、 $83 \pm 13\%$ 、90秒で $15 \pm 7\%$ 、 $58 \pm 12\%$ 、180秒で $6 \pm 5\%$ 、 $36 \pm 8\%$ の値を示し、いずれの時点でも冠血液容量変化率は冠血流量変化率に比し有意に小であった。しかしプロスタサイクリン注入群では両変化率の間に、いずれの時点でも有意差は認められなかった。

考 察

I. 冠血流量および冠血液容量の測定の基礎的検討

指示薬希釈法を応用した冠血液容量の測定はHircheらの報告¹⁾にはじまる。Hircheらは左冠動脈に色素を定量的に選択的に注入し、冠静脈洞でこれを吸引した単一色素希釈曲線から冠血液容量を算出している。その後Munfordら²⁾はRb⁸⁶による冠血流量の測定と色素希釈曲線の組み合わせから冠血液容量を算出しており、最近Virtanenら³⁾は電磁血流計による冠静脈洞血流量測定と色素希釈法の組み合わせから冠血液容量を測定している。これら諸家の方法を検討するとHircheの方法では、選択的に定量的に冠動脈に色素注入することに問題があり、Munfordらの方法では放射性物質を投与するため経時的に繰り返し測定出来ず、Virtanenらの方法は開胸下で行う欠点を有する。著者は血行動態への影響が少い閉胸下で恒常的に施行しうること、持続的に繰り返し施行しうることを目的としたため、Webster熱希釈法用カテーテルを用いた冠静脈洞血流量測定と選択的冠循環色素希釈法を併用する方法を考案した。

冠血流量を測定する場合、冠静脈洞に留置したWebsterカテーテルからの冷却水注入速度についてGanzら⁴⁾は成人で35 ml/分の条件で施行している。著者の施行した成犬の体重は、成人の約1/3であること、また経時的に繰り返し測定が可能であることを前提としたため、注入量を最小限にする必要があった。そこで注入量を30 ml/分と6 ml/分とに変えて測定したが、ほぼ同じ冠血流量値を示したため、注入速度は6 ml/分とした。

平均冠循環時間測定に関してICG吸引用カテーテルからの血液吸引速度は、中村ら⁵⁾によれば30~60 ml/分と記載されている。著者は必要かつ最小限の吸引量を決定するため、6、15および30 ml/分の3段階の吸引速度について検討した結果、15 ml/分と30 ml/分とは測定値に有意差はなかったが、6 ml/分では平均冠循環時間の有意な延長を認めたため15 ml/分で吸引することとした。

冠血流量測定と平均冠循環時間測定の相互の影響に於ける検討では、平均冠循環時間測定のため選択的

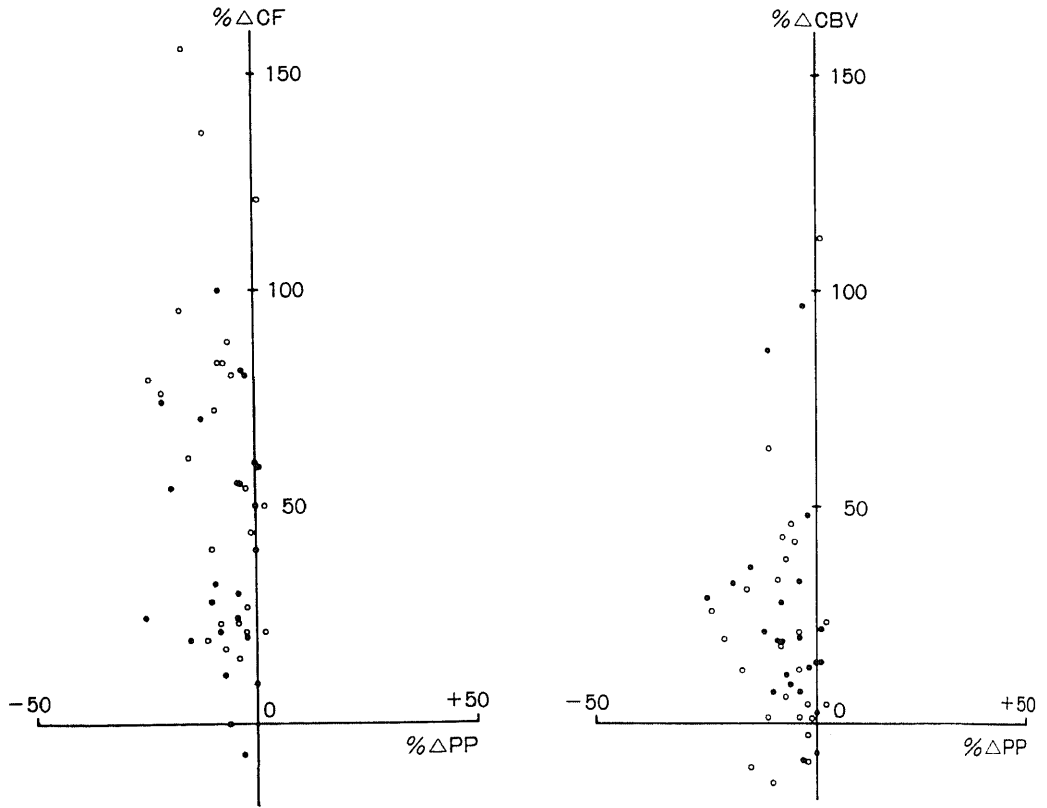


Fig. 5. Correlation between % Δ CF and % Δ PP (left), and % Δ CBV and % Δ PP (right).
 ○, Dipyridamole; ●, Prostacyclin; As for abbreviations, refer to Table 1.

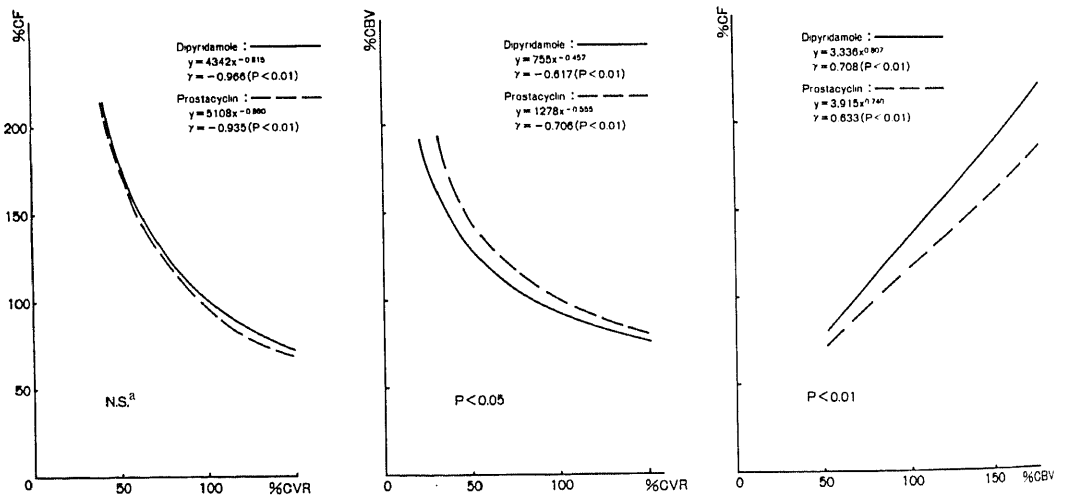


Fig. 6. Correlation between %CF and %CVR (left), %CBV and %CVR (middle), and %CF and %CBV (right);
 a, Difference between two lines; $\% = \frac{\text{Value after dose}}{\text{Value before dose}} \times 100 (\%)$; N.S., no significance; As for abbreviations, refer to Table 1.

に冠動脈へ5%ブドウ糖を注入すると、注入量の如何にかかわらず、また ICG では濃度によって冠血流量に影響が表われることを認めた。しかし自家血注入では血液量に対する影響は皆無であった。そこで注入色素は ICG 0.05 mg を 0.02 ml の注射用蒸留水で溶解し、ヘパリン加自家血で 0.4 ml に希釈し冠動脈内に注入することにした。次に ICG 吸引用カテーテルよりの血

液吸引が冠血流量測定値におよぼす影響を検討したところ、ICG 吸引用カテーテル先端を Webster カテーテル先端のサーミスターに近づけると、冠血流量の増加が記録されるため、Webster カテーテル先端は約 4 cm、一方 ICG 吸引用カテーテルは約 1 cm 挿入し、かつ測定毎にカテーテル相互の影響がないことを確認した。

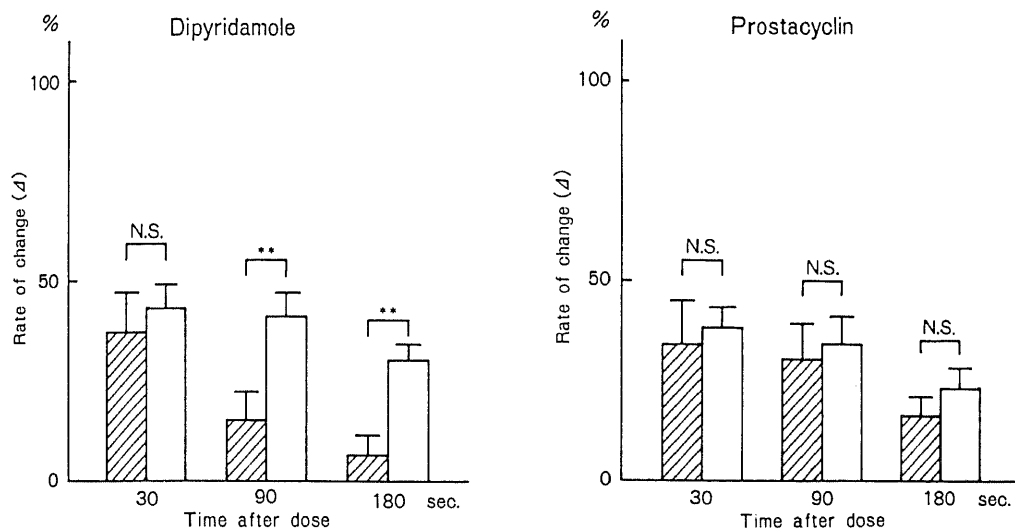


Fig. 7. Difference between $\% \Delta \text{CBV}$ and $-\% \Delta \text{CVR}$ and its time course.

▨ $\% \Delta \text{CBV}$ (coronary blood volume); □ $-\% \Delta \text{CVR}$ (coronary vascular resistance); Bars, mean \pm S.E.M.; As for abbreviations, refer to Table 1.

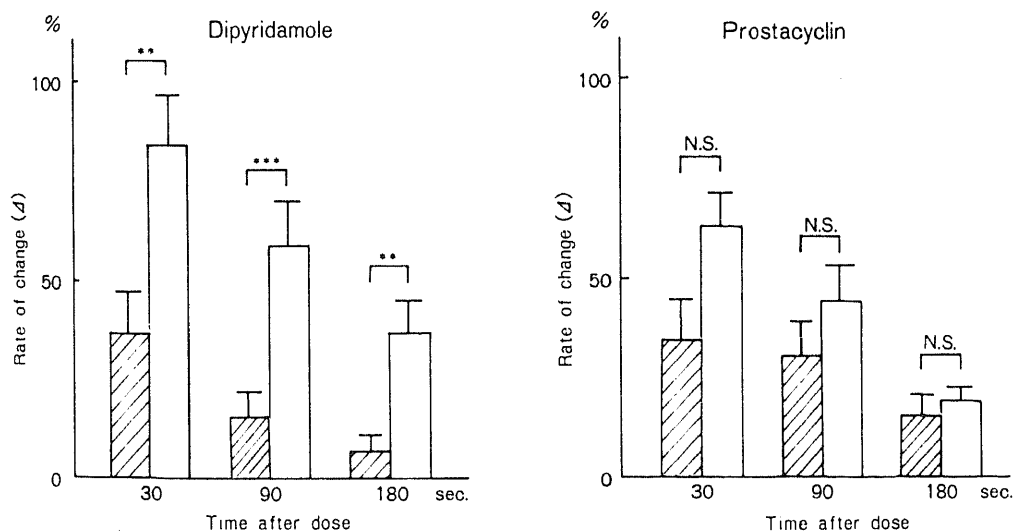


Fig. 8. Difference between $\% \Delta \text{CF}$ and $\% \Delta \text{CBV}$ and its time course.

▨ $\% \Delta \text{CBV}$ (coronary blood volume); □ $\% \Delta \text{CF}$ (coronary flow); N. S., no significance; Bars, mean \pm S.E.M.; As for abbreviations, refer to Table 1.

以上の検討により閉胸下で恒常的に連続測定可能な方法として、色素希釈法による平均冠循環時間と、熱希釈法による冠血流量の同時測定法を確立し、その両値を乗じて冠血液容量を算出した。本法により測定された冠血液容量値は 8.1 ± 0.5 ml (34), 4.9 ± 0.3 ml/100 g 心重量 (34) であった。著者の測定値を諸家の測定値と比較してみると、Hirche ら¹⁾は 15.6 ml/100 g 心重量の値を示している。また Munford ら²⁾は 14.2 ± 2.2 ml/100 g 心重量の値をなし、Virtanen ら³⁾は成犬心臓あたり 9.6 ± 2.5 ml の値を示している。このように諸家の報告に比較すると、開胸下と閉胸下の相違はあるが方法論的に類似した Virtanen 法の値に近似し、Hirche 法や Munford 法の値に比し低値を示した。著者の方法では、冠静脈洞血流量と平均冠循環時間を同時に測定する必要性から、両者の測定が相互に干渉するのを防ぐため、Webster カテーテルを大心静脈付近まで深く挿入している点があげられる。中沢ら¹³⁾が示す如く、大心静脈付近の位置では主に前下行枝の冠血流量が測定される。イヌの前下行枝の血流量は、冠血流量全体の 27% とされ、うち冠静脈洞へ流出する率は 58.4% にすぎない¹⁴⁾。それ故、回旋枝の一部の流量を含めて測定したとしても、著者の測定条件における冠血流量は全心筋の 1/3 程度にとどまり、諸家の測定値の約 1/2~1/3 の値になったものと思われる。

II. ジピリダモールおよびプロスタサイクリンの冠血流量、冠血液容量に対する作用の検討

今回の検討にあたっては、各個体間の冠血管系の解剖学的相違を考慮して、冠循環動態指標の薬剤注入前値を基準とした変化率で検討した。

薬剤の投与方法については、両薬剤の体循環系を介する冠循環系への影響を最小限にとどめるため冠動脈内注入法を用い、投与量は両薬剤がほぼ同程度の冠血流量増大を惹起し、また体循環系の変動が生理的変動内に留まる量としてプロスタサイクリンは $1 \mu\text{g}^{15)}$ 、ジピリダモールは $3 \text{mg}^{16)}$ の 1 回注入法とした。実際、両群共に薬剤注入前値はいずれも同等であり、注入後の心拍数、冠灌流圧も生理的変動内に留まり¹⁰⁾、冠血流量、冠血液容量の変動は冠灌流圧の変動に影響を受けていなかった。以上の成績は体循環系の冠循環系への影響は無視しうるものであり、各冠血行動態指標の変動は両薬剤の冠循環への直接作用と解釈される。ジピリダモールの冠血管拡張作用に関しては数多くの報告があり、抵抗血管である細小冠動脈の特異的拡張剤であることに異論はないようである^{16)~26)}。冠血液容量に対する検討では Hirche ら¹⁾は、冠血液容量、冠血流量共に増大すると報告しているがその意味づけは全くなされていない。これに対し Virtanen ら³⁾は開胸犬を用

いた検討で、冠血流量は増大するが冠血液容量は不変であると報告し、細小冠動脈拡張とその部位での動脈短絡により、血流は増大するが、有効冠血流の増大、すなわち心筋代謝に関与する毛細血管増生は惹起されないと推定している。著者の成績ではジピリダモールの冠動脈内注入により、冠血流量は増大し冠血管抵抗は減少を示し、諸家の報告と同様に細小冠動脈の拡張を示唆した。しかし冠血液容量は増大するものの、その増大率は冠血流量増大率、冠血管抵抗減少率のいずれよりも小であった。この成績は Virtanen ら³⁾の「ジピリダモールの冠血管拡張作用は細小冠動脈短絡の増大を惹起する」との推定を支持するものと思われるが、冠血液容量の増大も認め、有効冠血流の増大を否定しえなかった。Virtanen らの方法は著者の方法と類似しているが、開胸下でジピリダモール 0.5mg/kg の静脈内投与であり、体血圧は 70% に減少し全身血行動態に大きく影響された成績であるため、著者の成績のようにジピリダモールの冠循環系に対する作用のみを取り出し得たか否かについては疑問が残る。実際 Tormling²⁷⁾や Torsten ら²⁸⁾はジピリダモールによる冠毛細血管の増生作用を認めており、今回の冠血液容量が増大する成績は、無効血流の増大ばかりでなく、有効血流の増大も加味されているものと推定される。

プロスタサイクリンは冠循環の内因性調節物質と考えられ、心臓では主に冠動脈内皮細胞で合成される²⁹⁾³⁰⁾。近年その冠拡張作用や¹³⁾²⁹⁾、トロンボキサン A_2 と拮抗し³²⁾³³⁾、血小板凝集抑制³⁴⁾³⁵⁾および血栓形成抑制³⁶⁾、さらには心筋梗塞発生に対する抑制作用³⁷⁾などが注目されている。外因性的プロスタサイクリンによる冠循環動態に関する報告では、Imai らは、この薬剤が冠動脈、細小動脈のいずれの拡張作用も有し冠血流量増大を来たすと報告し³⁸⁾、Uchida らは冠動脈攣縮抑制作用を認めている³⁹⁾。臨床的にも冠動脈造影により、主幹冠動脈の拡張作用や攣縮の緩解作用が報告されている⁴⁰⁾⁴¹⁾。また微小循環作用について Higgs ら⁴²⁾は、ハムスターの頬囊における微小循環の検討を行い、プロスタサイクリンが用量依存性の細小冠動脈拡張作用を有し、その作用は他のプロスタグランジン系薬剤に比し約 8 倍も強力であったと報告している。

著者の成績では、冠血流量の増大、冠血管抵抗の減少作用はジピリダモールと同等に認められ、強力な細小冠動脈拡張作用があることは上記の Imai ら³⁸⁾や Higgs ら⁴²⁾の報告と矛盾しない結果であった。また経時的な冠血液容量の増大率に対する冠血流量、冠血管抵抗の変化率の検討では、ジピリダモールの場合と異なり、その変化率はそれぞれ同程度であり、これら 3 指標の相互関係の検討でも、ジピリダモール注入群と

同一冠血流量変化率, 同一冠血管抵抗変化率に対する冠血液容量の変化率では, プロスタサイクリン注入群はジピリダモール注入群に比し常に大であった。この結果から, プロスタサイクリンの冠血管拡張作用はジピリダモールの作用以上に有効冠血流の増大作用を有するものと推定される。

以上のように著者の考案した冠血液容量測定法は, 冠血液容量を中心とした冠循環動態の検討に有効な手段であり, 各冠循環指標の相互関係から有効冠血流の動態を推定することが可能である。したがって冠拡張剤の作用機序, 有効性の検討に有用な手段になりうるものと思われる。また閉胸下, 比較的少い侵襲で施行出来る利点を有し, 更に改良を加えることにより臨床応用も可能になるものと思われる。

結 論

平均冠循環時間と冠血流量を同時測定し, 冠血液容量を算出する方法を考案し, その基礎的検討成績にもとづき, ジピリダモールおよびプロスタサイクリンの投与時の冠血管抵抗, 冠血流量ならびに冠血液容量について検討し次の結論を得た。

1. 色素希釈法を用いた平均冠循環時間の測定と, 熱希釈法を用いた冠血流量の測定は, 相互の測定条件に影響を与えることなく同時に施行できることが示された。

2. ジピリダモールの注入により, 冠血液容量の増加率は, 冠血流量の増加率および冠血管抵抗の減少率に比し小であった。

3. プロスタサイクリンの注入により, 冠血液容量の増加率は, 冠血流量の増加率および冠血管抵抗の減少率と差を認めなかった。

以上より, ジピリダモールはプロスタサイクリンに比し, 細小冠動脈レベルでの動静脈短絡を惹起するため, 冠血流量の増加が有効冠血流の増加を反映しないことが示唆され, 本測定法は有効冠血流量の動態を推定する上に有用な手段になりうることが示された。

謝 辞

稿を終るにあたり, 御指導と御校閲を賜りました恩師竹田亮祐教授に深甚の謝意を表します。また終始, 御指導頂きました元田憲教授(金沢大学保健管理センター)に深く感謝し, 本研究の遂行に際し, 多大な御協力を頂きました金沢大学医学部第2内科循環器グループの各位に深く感謝致します。さらに生理学的検索に関し, 御指導, 御教示を賜りました第1生理学教室, 永坂鉄夫教授に深く感謝致します。

なお本論文の要旨は第20回日本脈管学会総会, 第44回日本循環器学会総会にて発表された。

文 献

- 1) Hirche, H. & Lochner, W.: Messung der Durchblutung und der Blutfüllung des coronaren Gefäßbettes mit der Teststoffinjektionsmethode am narkotisierten Hund bei geschlossenem Thorax. Pflügers Archiv., 274, 624-632 (1962).
- 2) Munford, R. S., McMullan, G. K. & Love, W. D.: Circulating Coronary Blood Volume. Circ. Res., 17, 155-158 (1965).
- 3) Virtanen, K. S., Järvinen, A., Alitalo, I. & Riihimäki, E.: Flow-volume relations in coronary circulation and distribution of coronary flow into nutritional and non-nutritional compartments. Clinical Physiology, 3, 349-357 (1983).
- 4) Salisbury, P. F., Cross, C. F. & Rieben, P. A.: Physiological factors influencing coronary blood volume in isolated dog hearts. Am. J. Physiol., 200, 633-636 (1961).
- 5) Scharf, S. M. & Barnea, B. B.: Influence of coronary flow and pressure on cardiac function and coronary vascular volume. Am. J. Physiol., 224, 918-920 (1973).
- 6) Oslen, C. O., Attarian, D. E., Jones, R. N., Hill, R. C., Sink, J. D., Lee, K. L. & Wechsler, A. S.: The coronary pressure-flow determinants of left ventricular compliance in dogs. Circ. Res., 49, 856-865 (1981).
- 7) Marcus, M. L.: The coronary circulation in health and disease, 1st ed., p17, Mcgraw-hill book Co., New York, 1983.
- 8) Lilienfield, L. S. & Kovach, R. D.: Simplified method for calculating flow, mean circulation time and down slope from indicator-dilution curves. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 91, 595-598 (1956).
- 9) 上田慶二: 心臓学(上田, 榊原編), 第1版, 751頁, 朝倉書店, 東京, 1978.
- 10) Fukushima, K. & Ueda, I.: Catecholamine induced cardiac arrhythmias during chloroform inhalation: The role of epinephrine tachyphylaxis. Respiration and Circulation, 11, 813-821 (1963).
- 11) Ganz, W., Tamura, K., Marcus, H. S., Donoso, R., Yoshida, S. & Swan, H. J. C.: Measurement of Coronary Sinus Flow by Continuous Thermodilution in Man. Circulation, 44, 181-195 (1971).
- 12) 中村 隆: 指示薬希釈法の臨床応用(中村, 香取,

- 渡部編), 第2版, 96-98頁, 中山書店, 東京, 1978.
- 13) 中沢博江・村上 晃: 冠状静脈灌流分布様式, 心臓, 11, 243-250 (1979).
- 14) 田村康二: 冠流入および流出血液量の分布率について, 心臓, 2, 668-674 (1970).
- 15) **Armstrong, J. M., Chapple, D., Dusting, G. J., Hughes, R., Moncada, S. & Vane, J. R.:** Cardiovascular actions of prostacyclin (PGI₂) in chloralose anaesthetized dogs. Proceedings of the B.P.S., 13th~15th, 136 (1977).
- 16) **Fam, W. M. & MacGregor M.:** Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional coronary resistance. *Circ. Res.*, 22, 649-659 (1968).
- 17) **Winbury, M., Howe, B. & Hefner, M. A.:** Effect of nitrates and other coronary dilators on large and small coronary vessels: An hypothesis for the mechanism action of nitrates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 168, 70-95 (1969).
- 18) **Fam, W. M. & McGregor, M.:** Effect of coronary vasodilator drugs on retrograde flow in areas of chronic myocardial ischemia. *Circ. Res.*, 15, 355-365 (1964).
- 19) **Brown, B. G., Josephson, M. A., Peterson, R. B., Pierce, C. D., Wong, M., Hecht, H. S. Bolson, E. & Dodge, H.:** Intravenous dipyridamole combined with isometric handgrip for near maximal acute increase in coronary flow in patients with coronary artery disease. *Am J of Cardiol.*, 48, 1077-1085 (1981).
- 20) **Beker, L. C.:** Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional left ventricular blood flow during coronary artery occlusion. *J of Clin. Invest.*, 58, 1287-1296 (1976).
- 21) **Takeda, K., Nakagawa, Y., Katano, Y. & Imai, S.:** Effects of coronary vasodilators on large and small coronary arteries of dogs. *Jap. Heart J.*, 18, 92-101 (1977).
- 22) **Takenaka, F., Matsuo, M. & Ishihara, T.:** Effects of drugs and sympathetic nerve stimulation on retrograde coronary blood flow in dogs with experimental coronary occlusion. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 214, 75-85 (1975).
- 23) **Crystal, G. J., Downey, H. F. & Bashour, F. A.:** Small vessel and total coronary blood volume during intracoronary adenosine. *Am. J. Physiol.*, 241, H194-H201 (1981).
- 24) **Tomoike, H., Ootsubo, H., Sakai, K., Kikuchi, Y. & Nakamura, M.:** Continuous measurement of coronary artery diameter in site. *Am. J. Physiol.*, 240, H73-H79 (1981).
- 25) **Noguchi, K., Tomoike, H., Ootsubo, H., Sakai, K. & Nakamura, M.:** Difference in site and time course of coronary dilating effects of trapidil, nitroglycerin and dipyridamole in anesthetized dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 219, 809-814 (1981).
- 26) **Crystal, G. J., Downey, H. F. & Bashour, F. A.:** Pressure induced changes in coronary flow and volume during reperfusion in canine hearts. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 9, 485-494 (1982).
- 27) **Tornling, G.:** Capillary neoformation in the heart of dipyridamole-treated rats. *Acta pathol. Microbiol. immunol. scand. Sect. A.*, 90, 269-271 (1982).
- 28) **Torsten, M. & Gerhard, M.:** Dipyridamole-induced capillary endothelial cell proliferation in the rat heart—a morphometric investigation. *Cardiovasc. Res.*, 17, 229-237 (1983).
- 29) **Furchgott, R. F. & Zawadzki, J. V.:** The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288, 373-376 (1980).
- 30) **Moncada, S. & Vane, J. R.:** Unstable metabolites of arachidonic acid and their role in haemostasis and thrombosis. *Br. Med. Bull.*, 34, 129-135 (1978).
- 31) **Dusting, G. J., Chapple, D. J., Hughes, R., Moncada, S. & Vane, J. R.:** Prostacyclin (PGI₂) induces coronary vasodilation in anaesthetised dogs. *Cardiovasc. Res.*, 12, 720-730 (1978).
- 32) **Moncada, S. & Vane, J. R.:** The role of prostacyclin in vascular tissue. *Federation Proc.*, 38, 66-71 (1979).
- 33) **Tada, M., Kuzuya, T., Inoue, M., Kodama, K., Mishima, M., Yamada, M. Inui, M. & Abe, H.:** Elevation of Thromboxane B₂ Levels in Patients with Classic and Variant Angina Pectoris. *Circulation*, 64, 1107-1115 (1981).
- 34) **Szczeklik, A., Nizankowski, R., Skawinski, S., Szczeklik, J., Glusko, P. & Gryglewski, R. J.:** Successful therapy of advanced arteriosclerosis obliterans with prostacyclin. *Lancet*, 26, 1111-1114 (1979).
- 35) **Szczeklik, A., Gryglewski, R. J., Nizankowski, R., Musial, J., Pieton, R. & Mruk, J.:**

- Circulatory and anti-platelet effects of intravenous prostacyclin in healthy men. *J. Pharmacol. Res. Comm.*, 10, 545-556 (1978).
- 36) Robertson, D., Friesinger, G. C., Timmons, S. & Hawiger, J.: Platelet aggregates in peripheral and coronary-sinus blood in patients with spontaneous coronary-artery spasm. *Lancet*, 18, 829-831 (1980).
- 37) Szczeklik, A., Szczeklic, J., Nizankowski, R. & Glusko, P.: Prostacyclin for acute coronary insufficiency. *Artery*, 8, 7-11 (1980).
- 38) Imai, S., Takeda, K., Nakagawa, Y., Nakazawa, M., Shimamoto, N. & Katano, Y.: Effects of prostaglandins and related compounds on the canine coronary artery and arteriole. *Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research*, edited by B. Samuelsson and Remwell P. Raven Press, New York, Vol. 11 pp401-403 (1983).
- 39) Uchida, Y. & Murao, S.: Effect of prostaglandin I₂ on cyclical reductions of coronary blood flow. *Jap. Circul. J.*, 43, 645-652 (1979).
- 40) 齊藤 颯・辻 正純・田村裕男・友部健太郎・徳竹英一・弓倉 整・日々谷和平・山本光明・市川正之・本田正信・小沢友紀雄・波田野道信: 虚血性心疾患患者における PGI₂ の効果—冠動脈造影からみた Prostacyclin の冠拡張作用と Coronary spasm の緩解作用について—, *呼と循*, 30, 1033-1038 (1982).
- 41) 是恒之宏・南都伸介・石川 澄・谷浦弘一・児玉和久・葛谷恒彦・山岸正和・多田道彦・井上通敏: 冠攣縮性狭心症に対する Prostacyclin の臨床応用—冠動脈内注入による PGI₂ の冠攣縮解除効果に関する検討—, *呼と循*, 30, 825-833 (1982).
- 42) Higgs, G. A., Cardinal, D. C. & Moncada, S.: Microcirculatory effects of prostacyclin in the hamster cheek pouch. *Microvasc. Res.*, 18, 245-254 (1979).

Experimental Study on Measurement of Coronary Blood Volume —In reference to the Coronary Vasodilative Effect of Dipyridamole and Prostacyclin— Shigeru Ohta, Department of Internal medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 — *J. J. Med. Soc.*, 94, 795—808 (1985)

Key words: coronary blood volume, dipyridamole, prostacyclin

Abstract

A new method for determining coronary blood volume was studied in 18 adult dogs to evaluate the effect of coronary dilators on the coronary circulation. The mean transit time and the coronary sinus flow were simultaneously determined by the dye dilution method in which the concentration of the dye in the coronary sinus was measured after selective infusion of diognogreen into the coronary artery, and by the thermodilution method by means of a Webster catheter. The coronary blood volumes calculated from the two values obtained by these methods were 8.1 ± 0.5 ml (mean \pm S.E.M.) (3.6-13.0 ml) and 4.9 ± 0.3 ml (mean \pm S.E.M.) (2.9-8.7 ml) per 100g of weight of the heart, respectively. Using these two methods simultaneously, the coronary blood flow, coronary perfusion pressure and heart rate were determined periodically after injection of 3mg of dipyridamole or 1μ g of prostacyclin into the coronary artery to calculate the coronary blood volume and coronary vascular resistance. There were few changes in the coronary perfusion pressure and the heart rate after injection of dipyridamole and prostacyclin. The relationship between the rate of increase in coronary blood volume and the rate of decrease in coronary vascular resistance or the rate of increase in coronary flow was determined. When dipyridamole was infused, the rate of increase in the coronary blood volume was significantly lower than that of decrease in coronary vascular resistance or that of increase in the coronary flow. When prostacyclin was infused, there was no significant difference between the rate of increase in the coronary blood volume and the rate of decrease in coronary vascular

resistance or the rate of increase in the coronary flow. These results suggest that the increase in coronary flow does not reflect an increase in the effective coronary flow because dipyridamole induces microarteriovenous shunt. In contrast with the case of dipyridamole, the increase in coronary flow caused by prostacyclin is inferred to be due to the increase in the effective coronary flow. In conclusion, the present method for determining coronary blood volume enables us to evaluate the kinetics of effective coronary flow, and to study the mechanism of action and the effectiveness of coronary dilators as well.