

# 常圧および低圧灌流状態における,イヌ大腿動脈および冠動脈血管床に対するカテコラミンの効果

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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8842">http://hdl.handle.net/2297/8842</a>

## 常圧および低圧灌流状態における、イヌ大腿動脈および冠動脈血管床に対するカテコラミンの効果

金沢大学医学部内科学第一講座 (主任: 服部 信 教授)

(指導: 杉本恒明助教授)

寺 田 康 人

(昭和55年5月31日受付)

心筋が必要としている血液需要に対し、量的あるいは質的に充分な心筋への血液供給がみられない場合を冠不全という。その原因としては、冠動脈硬化症・大動脈弁疾患・大動脈炎・ショック・貧血その他の血中酸素濃度低下を来たす病態などをはじめ種々のものをあげることができる。狭心症は、この冠不全が原因で発作性に胸部圧迫感やそれに伴う放散痛を呈し、このような症状が亜硝酸剤によって軽快するなどの特徴をもつ症候群である。この病態生理として最も一般的なのは、運動により心筋酸素消費量の増大があり、これに対する心筋血流増大が冠動脈硬化のため充分に起り得ないといった労作性狭心症にみられる状態である。さらに近年、狭心症の成因の一つに冠動脈の攣縮をみる事が知られるに至り、このような血管攣縮を生ずる要因としての自律神経の関与が注目されるに至った<sup>1)2)</sup>。この血管攣縮は病変のみられない冠動脈にも起りうるが、狭窄性病変をもつ冠動脈においてとくに起り易いといわれている<sup>3)~5)</sup>。自律神経性血管攣縮が狭心症を発見しうるような高度の冠動脈攣縮となりうるか、またなりうるとすればどのような条件においてあるかという点が、狭心症発生機序研究の重要な課題となってきた。そこで、著者は交感神経性アミンの血管収縮作用が血管床の灌流状態によってどのように修飾されるかを知ることにより、この問題の解明の手がかりを得ようとした。なお、交感神経性アミンの冠循環に対する作用は通常その心臓収縮性に対する作用におおわれるので、大腿動脈についてもこれを検討し、その成績をふまえながら冠動脈に対する効果を考察することとした。

### 対象および方法

#### I. 大腿動脈での実験

7~17 kgのイヌ11頭を対象とした。Sodium pentobarbitalを体重1 kgあたり30 mg静注して麻酔し、呼吸はHarvard型人工呼吸器でコントロールした。Heparinは5000単位を静注した。図1のごとく一側大腿動脈の近位側にカニューレを挿入し、これから

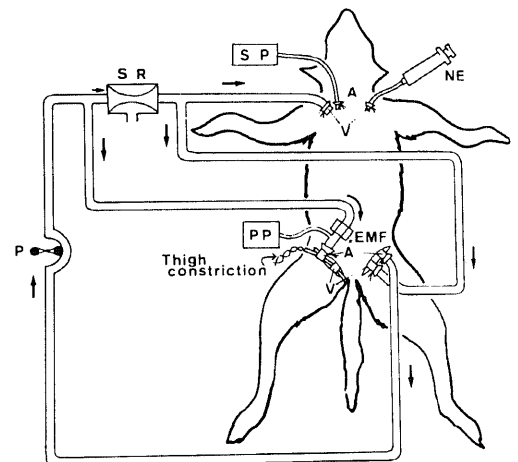


図1 実験方法の模式図 (大腿動脈灌流実験)  
P: 可変流量ポンプ, SR: Starling 型抵抗器, EMF: 電磁流量計, SP: 体血圧測定用電気血圧計, PP: 灌流圧測定用電気血圧計, NE: Norepinephrine 注入, A: 動脈, V: 静脈, 矢印は灌流回路の血流の方向を示す。

Effects of catecholamine on vascular beds of canine femoral and coronary arteries under normal and low pressure perfusion. Yasuhito Terada, The First Department of Internal Medicine (Director: Prof. N. Hattori and Assoc. Prof. T. Sugimoto), School of Medicine, Kanazawa University.

の血液を他側大腿動脈遠位側に挿入したカニューレを経て灌流させた。回路には可変流量ポンプ(泉工医科)を置きポンプ流量は一定とし、これと2か所の静脈とを連結した Starling 型抵抗器の圧を加減することにより一定の灌流圧での灌流、すなわち定圧灌流状態とした。流量変化を電磁流量計(日本光電, FE070S 型)で、また灌流圧を電気血圧計(日本光電, MP4T 型)で測定した。記録は多用途監視装置(日本光電, RM150 型)によるインク書き記録装置(日本光電, レクテコーダー)で行った。なお、一部の実験では Green ら<sup>6)</sup>の側副血行を小さくする方法に従い、大腿動静脈の下を潜らせた針金で皮膚を含めた後肢を鼠徑部のやや末梢部で絞扼した。Norepinephrine (以下 NE と略)は Harvard 型注入ポンプを使い 4 $\mu$ g/kg/min の速度で外頸静脈に注入し、体血圧が定常状態となった時から圧・流量関係の測定を開始した。

II. 冠動脈での実験

7~25 kg のイヌ 17 頭を対象とし、I と同様の方法で麻酔し呼吸を管理した。左第 4 肋骨間で開胸し、Heparin5000 単位静注後、図 2 のごとく右大腿動脈近位側に挿入したカニューレからの血液を I と同じ可変流量ポンプを介して、左冠動脈回旋枝に灌流させた。冠動脈側のカニューレ挿入部位は、左冠動脈主幹部か

ら分岐後約 1 cm 末梢の回旋枝とした。冠灌流圧(以下 CPP と略)は Starling 型抵抗器により種々のレベルに調節し一定に保ち、それぞれの CPP における左冠動脈回旋枝血流量(以下 CBF と略)を測定し、圧・流量関係を調べた。CBF は電磁流量計(日本光電, FE030S 型)で測定した。記録には I と同じ装置を使用した。また同時に左総頸動脈よりカテーテルを逆行性に左心室まで挿入し、左心室内圧とその一次微分曲線をもあわせて記録した。NE は 0.2 $\mu$ g を循環回路末梢側の側管から回旋枝内に bolus injection した。この注入量については Vatner ら<sup>7)</sup>や Barger ら<sup>8)</sup>の実験方法に基づき、適切な量と考えた。また NE のもつ  $\beta$  受容体刺激作用を除外する目的から、一部の実験では propranolol 0.5mg/kg をあらかじめ全身的に静注した。心電図変化については標準第 II 誘導を記録した。

成 績

I. 大腿動脈での実験

図 3 は実際の記録を示す。上段 A は平均灌流圧を階段状に低下させて流量変化をみ、下段 B は灌流圧を下げるに際してその都度対照の圧から低下させて流量変化をみたものである。いずれの場合も圧変化に伴う流量変化には差がなかったので、以下の成績は灌流圧を

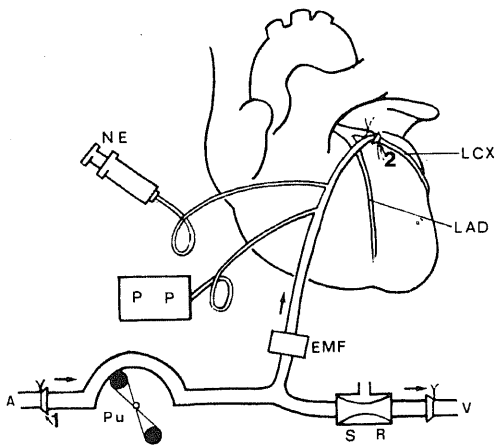


図 2 実験方法の模式図(冠動脈灌流実験)  
NE: Norepinephrine 注入, PP: 灌流圧測定用血圧計, EMF: 電磁流量計, SR: Starling 型抵抗器, Pu: 可変流量ポンプ, LCX: 左冠動脈回旋枝, LAD: 左前下行枝, A: 右大腿動脈, V: 左大腿静脈, 1 は大腿動脈カニューレ挿入点を表わし、これからの血液は 2 の冠動脈カニューレ挿入部へと灌流される。矢印は灌流回路の血流の方向を示す。

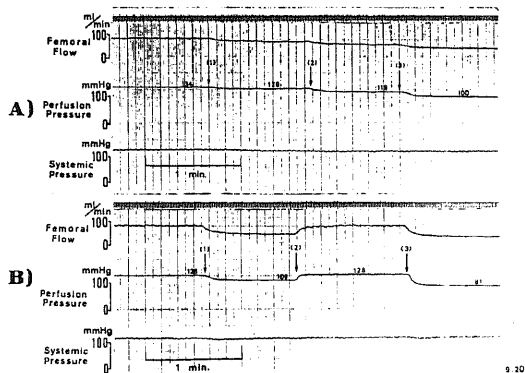


図 3 異なる圧変化方法での流量変化の実験記録(大腿動脈)

- A) 灌流圧を階段状に低下させたもの ((1)では 134mmHg から 128mmHg に, (2)では 128mmHg から 119mmHg に, (3)では 119mmHg から 100mmHg に低下させている.)
  - B) 灌流圧をその都度、対照の圧から低下させたもの ((1)では 128mmHg から 109mmHg に, (2)で一旦対照の 128mmHg に灌流圧を戻してから, (3)で 81mmHg に低下させている.)
- A) B) 両者で圧・流量関係に差がなかった。

階段状に下降させて圧・流量関係を観察し、得られた。

### 1. NE 投与前の圧・流量関係

9 頭について検討した。横軸に灌流圧、縦軸に流量をとると、その代表例の図 4 にみるごとく、灌流圧が 80 ~ 100 mm Hg のあたりに変曲点をもつ灌流圧軸に対し凸の曲線として圧・流量関係が描かれる傾向がみられ、100 mm Hg 以上の灌流圧では流量増大の勾配は急峻であるのに対し 80 mm Hg 以下の灌流圧では勾配は緩やかであった。

### 2. NE 投与後の圧・流量関係

図 4 に示した例では、NE 投与後の大腿動脈血流量は NE 投与前に対し低灌流圧側でより少ない値を示した。このように、NE 投与前後の圧・流量関係をみた 5 例について、灌流圧を常圧 (100 ~ 120 mm Hg) と低圧 (50 ~ 70 mm Hg) とに分けて流量変化を比較したのが図 5 である。NE 投与後の血流減少は低圧灌流で著しかった ( $p < 0.05$ )。

### 3. 大腿絞扼後の圧・流量関係と NE の効果

5 例について検討した。そのうちの 1 例では絞扼前に灌流圧の下降に伴い流量が直線的に減少したのに対し、絞扼後には灌流圧を下降させても流量がほとんど

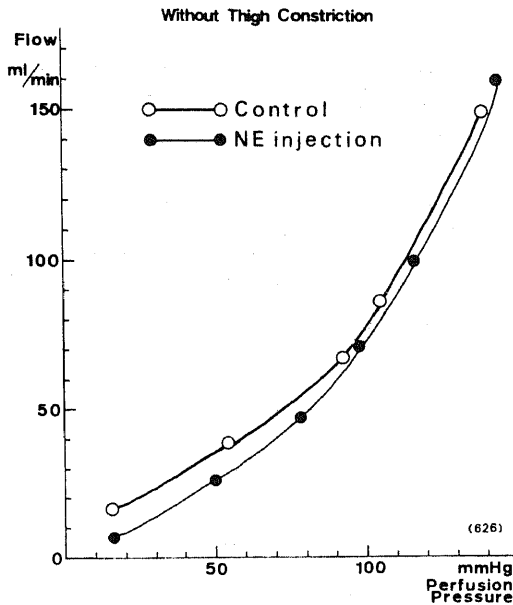


図 4 大腿絞扼前における Norepinephrine (NE) 投与前後での圧・流量関係の代表例  
NE 投与前 (Control) では、灌流圧が高くなると流量増大の勾配は急峻である。NE 投与後もこの関係がみられる。NE 投与後は投与前に比し、低灌流圧側で流量はより少ない値となっている。

不変となり、絞扼後に自己調節機序の存在することが示唆された。しかし、この圧・流量関係に自己調節機序の存在することが明らかとなったのはこの 1 例のみで、他の 4 例では絞扼後の圧・流量関係は絞扼前と大差がなかった。つぎに大腿絞扼後で NE 投与後には、いずれも流量は投与前に比べ減少し、なかには低圧灌流時に流量減少が著しい例もみられた。しかし、全体としては NE 投与後の圧・流量曲線は NE 投与前に類似した勾配のまま、流量軸に対し下方に偏位した。

## II. 冠動脈での実験

冠動脈での実験では、平均灌流圧が 120 mm Hg 未満で 70 mm Hg 以上の場合を常圧とし、70 mm Hg 未満の場合を低圧として以下の成績を得た。

### 1. 圧・流量関係

#### 1) 自己調節機序

図 6 は冠動脈での圧・流量関係に自己調節機序の存在がみられた例の実験記録である。Propranolol 投与後のものであるが、CPP を 180 mm Hg から 142 mm Hg、140 mm Hg から 105 mm Hg、さらに 105 mm Hg から 68 mm Hg へと低下させた場合、いずれも CBF はそのつど一旦減少するものの、その後やや増大し CPP を低下させる前の CBF 値に近い値となった。この例について、CPP 値を CBF 値で除した値を平均冠抵抗として求め、この値の増減率をみると 180 mm Hg から 142 mm Hg への CPP 低下では 6 % 増、140 mm Hg から 105 mm Hg への低下では 17 % 減の平均冠抵抗変化が生じており、灌

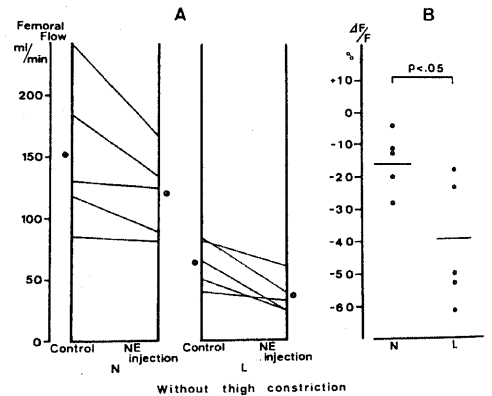


図 5 NE 投与後における大腿動脈血流量変化の灌流圧別での検討 (大腿絞扼前)。

A は実測値の変化を、B は NE 注入後の血流変化量を NE 投与前の血流量値で除した値 ( $\Delta F/F$ ) を示す。いずれも常圧灌流 (N) と低圧灌流 (L) に分けて検討したものの、 $\Delta F/F$  は L で有意に小さかった。

流圧が低くなるにつれ平均冠抵抗の減少が生じることがわかる。

## 2) Propranolol 投与前の NE の注入効果

図7は propranolol 投与前の状態、CPP を 84 mm Hg (図中A) と 37 mm Hg (図中B) の定圧灌流とした

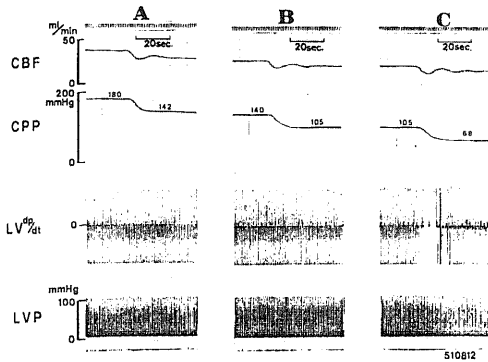


図6 冠動脈での圧・流量係りに自己調節機序の存在した実験例 (Propranolol 投与後)。

CBF: 冠血流量, CPP: 冠灌流圧, LV dp/dt: 左心室内圧一次微分曲線, LVP: 左心室内圧  
Aでは CPP を 180mmHg から 142mmHg に、  
Bでは 140mmHg から 105mmHg に、  
Cでは 105mmHg から 68mmHg に低下させて CBF の変化をみている。CBF は CPP 低下に伴い一旦減少するが、その後対照値に近い値に戻る。

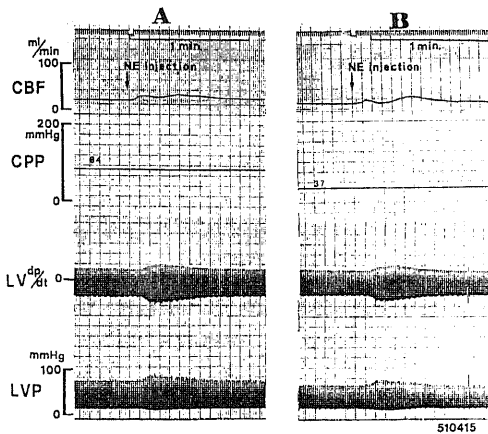


図7 NE 注入による冠血流量の変化の実験記録 (Propranolol 投与前)。

CBF: 冠血流量, CPP: 冠灌流圧, LV dp/dt: 左心室内圧一次微分曲線, LVP: 左心室内圧  
Aは CPP が 84mmHg の常圧灌流, Bは CPP が 37mmHg の低圧灌流での記録。いずれの場合も、NE 注入後 CBF は 2 峰性に増加している。

際に NE の注入を試みたものである。いずれの圧記録でも CBF は注入直後から 2 峰性の曲線を描きながら増加し、約 40 秒後には注入前よりやや大きい CBF 値となり一定している。第 1 の峰の立上りは左心室内圧 (LVP) およびその一次微分曲線 (LVdp/dt) の変化よりも早い時相にあり、かつ NE の代わりに生理的食塩水を注入しても、これと同じ時相に持続の短い単峰性の CBF 増加がみられた。したがって、第 1 の峰は電磁流量計が NE 注入端よりも下流にあるために生じた変化で、第 2 の峰が NE 自体による流量変化である。この見かけ上の CBF 増加を除くために、一部の実験では図 2 のごとく電磁流量計を NE 注入端よりも回路の上流に設置して実験を行った。図 8 の上段の A・B は propranolol 非投与下で、NE 注入前後の CBF について常圧灌流時と低圧灌流時とで検討したものである。上段の A は NE 注入前の CBF と NE 注入後の CBF の最大変化時の実測値を、常圧灌流と低圧灌流に分けて示し、B は NE 注入による CBF の最大変化量を NE 注入前の CBF 値で除した値を示したものである。Propranolol 非投与下では CBF は常圧で増加し、低圧では増加の程度は小さく、減少するものもみられた。また、NE 投与による CBF 変化率の平均値は常圧の方が低圧より大であった ( $p < 0.05$ )。

## 3) Propranolol 投与後の NE の注入効果

図9は propranolol 投与後の NE の注入効果をもった実験の 1 例である。これでは CBF の減少が 2 度生じている。第 1 の谷は注入とほぼ同時に生じており、これは電磁流量計が NE 注入端よりも回路の上流側にあるために、NE 注入が流量計に対し back flow を生じたためである。第 2 の谷が NE 自体の効果である。図 7 に比し NE 注入後の左心室内 (LVP) およびその一次微分曲線 (LVdp/dt) に大きな変化がないことも特徴で、propranolol 前処置によって NE の  $\beta$  受容体刺激作用がほとんどみられなくなったと解される。図の A は CPP110 mm Hg, B は 30 mm Hg の記録であるが、CBF は常圧灌流で 11% 減、低圧灌流で 29% 減と低圧灌流の方が常圧灌流下よりも CBF 減少が大であった。また平均冠抵抗の変化率も、常圧灌流で 14% 増、低圧灌流で 42% 増といずれも NE により血管収縮が生ずることを示したが、低圧灌流下における収縮度が著しく大であった。Propranolol 投与後に NE 注入前後の CBF についてまとめたのが、図 8 の下段の A・B である。Propranolol 投与後は一部の例で前述の実験例のごとく低圧灌流下で CBF の減少が大きくなるものがあったが、全体としては CPP のいかんによる CBF 変化率に大差がなかった。

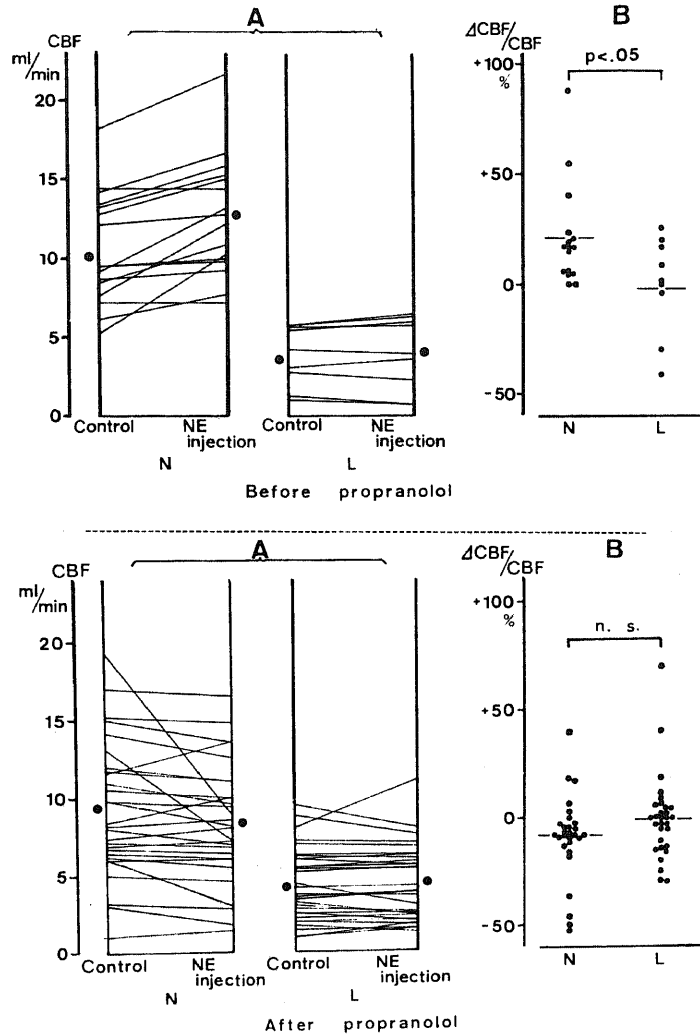


図8 NE投与前後における冠血流量変化

CBF: 冠血流量, N: 常圧灌流, L: 低圧灌流

AはCBFの実測値のNE投与前後の変化を, BはNE投与後のCBF変化量をNE投与前のCBFで除した値( $\Delta\text{CBF}/\text{CBF}$ )をNとLで比べたもの. 上段A・Bはpropranolol投与前, 下段A・Bはpropranolol投与後である. Propranolol投与前,  $\Delta\text{CBF}/\text{CBF}$ は常圧で有意に大であった.

## 2. 心電図変化

図10はNE注入時の第II肢誘導心電図変化の記録である. この実験例はpropranolol投与後のものでST低下が著明にみられた例であるが, NE注入後の心電図変化は低圧灌流の場合により著明であった. ST変化は必ずしも常に著明ではなく, かつ定量的表現が困難であるので, 実験例全例についてNE注入後のT

波をCPPの常圧と低圧の別に検討した(図11). なお, T波は全例で実験中は陰性であった. Propranolol非投与下(図11, 上段A・B)では, NE注入後にT波は深く陰性化した, T波のNE注入による最大変化量( $\Delta T$ )をNE注入前のT波の深さで除した値( $\Delta T/T$ )の平均値は, 常圧灌流時と低圧灌流時で有意の差がなかった. また, propranolol投与後(図11, 下

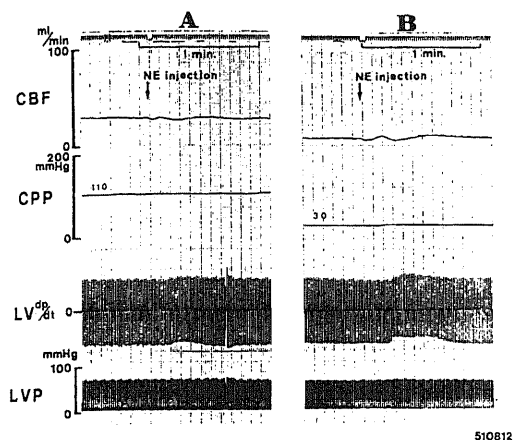


図9 NE注入による冠血流量の変化の実験記録 (Propranolol投与後)

CBF: 冠血流量, CPP: 冠灌流圧, LVdp/dt: 左心室内圧一次微分曲線, LVP: 左心室内圧  
AはCPPが110mmHgの常圧灌流, BはCPPが30mmHgの低圧灌流での記録。いずれも, NE注入後にCBFの減少が2度生じている。

段A・Bは、非投与時に比しT波の変化率( $\Delta T/T$ )は小さくかつ異なるCPP間で差がなかった。

## 考 察

### 1. 大腿動脈に対するカテコラミンの効果

NEの大腿動脈収縮作用は低圧灌流状態では常圧灌流状態より大きかった。このことは、低圧灌流下で血管床が自己調節機序を介して拡張状態となっている時、交感神経性血管収縮はより起り易くなると解することができる。この現象を冠動脈におきかえると、狭窄があって末梢が低灌流状態にある時には、交感神経性冠動脈収縮作用は増強されるであろうという推測が可能である。

一般に交感神経刺激に対する抵抗血管の反応は、刺激前の血管の緊張度によって異なるという考え<sup>9)</sup>と異なるという見解<sup>10)</sup>とがある。イヌの後肢の大腿動脈灌流領域における圧・流量関係について、Greenら<sup>6)</sup>は出血性血管収縮時と除神経性血管拡張時とで、いずれにおいても灌流圧が高い時に血管緊張度の変化は大となることを示しているが、灌流圧の低い時の血管収縮性の変化については論じていない。大腿動脈に自己調節機序の存在を認めていないPappenheimer<sup>11)</sup>も同様の成績をみている。これに対し、Liaoら<sup>12)</sup>は急性出血性低血圧時に脛骨動脈領域において、交感神経刺激による血管収縮反応の亢進をみている。大腿動脈領域

は側副血行路に極めて富むところであるが、この影響を除き本来の自己調節機序の存在をこの部位で明らかにするためには、大腿動脈と大腿静脈を残して後肢を切断する必要がある。したがって、著者の場合、Greenら<sup>6)</sup>の方法に従い大腿動脈と大腿静脈の下を潜らせた針金により後肢を絞扼し側副血流を遮断したのであるが、明らかな自己調節機序は1例においてみられたのみであった。しかし、定圧灌流と定流量灌流とでは血管収縮反応に違いが生ずる<sup>13)</sup>とさえ言われており、異なる灌流圧での交感神経性血管反応の差について観察者により異なる成績が得られているのは、こうした実験条件の違いのためである可能性がある。

### 2. 冠動脈に対するカテコラミンの効果

$\beta$ 遮断薬で前処置しない状態では、NEの冠動脈内注入により冠血流は増加した。この増加は時間的に注入後遅れてみられること、左心室内圧の上昇や収縮性の指標とされるその微分波の増大を伴うことなどから、NEが冠動脈に対しその直接作用として冠血管を拡張したのではなく、NEによる心収縮力増大とこれに伴う心筋酸素需要の増加によって二次的に冠血管の抵抗減少が生じたものと思われる。ここで注目されるのは、このCBFの増加がCPPの保たれている時に大きく、CPPの低い時に小さかったことである。CPPが低い時には図6にみられたように、自己調節機序に基づく血管拡張が既に生じているため、さらにこれに加える形でのNEによる代謝性需要増大由来の血管拡張は生じにくかったものと思われる。 $\beta$ 遮断薬にて処置した後にはNEの心収縮力増強効果は減弱するので、二次的な冠動脈の拡張はみられなかった。また、 $\beta$ 刺激作用を遮断することによりむしろ増強すると推測されたNEの $\alpha$ 刺激作用である冠動脈収縮は、それ程大きいものではなく、かつCPPが低い時その作用は増強するという事実もないことが明らかにされた。

冠循環に対する交感神経刺激あるいはNEの効果については多数の報告<sup>14)~17)</sup>がある。一般的には、NEの冠動脈内注入により冠動脈抵抗は増大ついで減少と2相性に変化する。前者はNEの冠動脈に対する $\alpha$ 作用、後者は $\beta$ 作用ないしは心筋収縮性の増大に伴う2次的血管拡張作用とされている<sup>16)17)</sup>。また、前者は $\alpha$ 遮断薬で消失し後者は $\beta$ 遮断薬で消失する。麻酔下に $\beta$ 遮断薬を用いた状態でNEを投与しても、その血管収縮作用は増大しないとされている<sup>7)</sup>。しかし、これらの成績は実験条件すなわち麻酔の種類や有無、あるいは動脈血 $PO_2$ のいかん等によっても異なり、例えば無麻酔状態では血管収縮作用は大となる<sup>7)</sup>。しかし従来試みられたこのような観察は、いずれも生理的条件下での冠

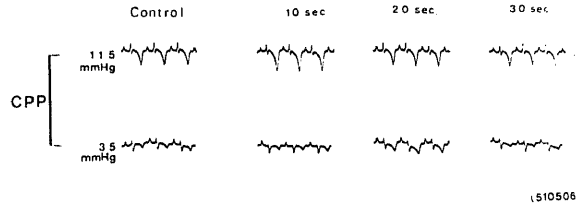


図10 NE 注入時の心電図変化 (標準第II肢誘導)  
 この例は propranolol 投与後のものである. ST 低下は低  
 圧灌流の 35mmHg の方が常圧灌流時よりも著明に生じて  
 いる.

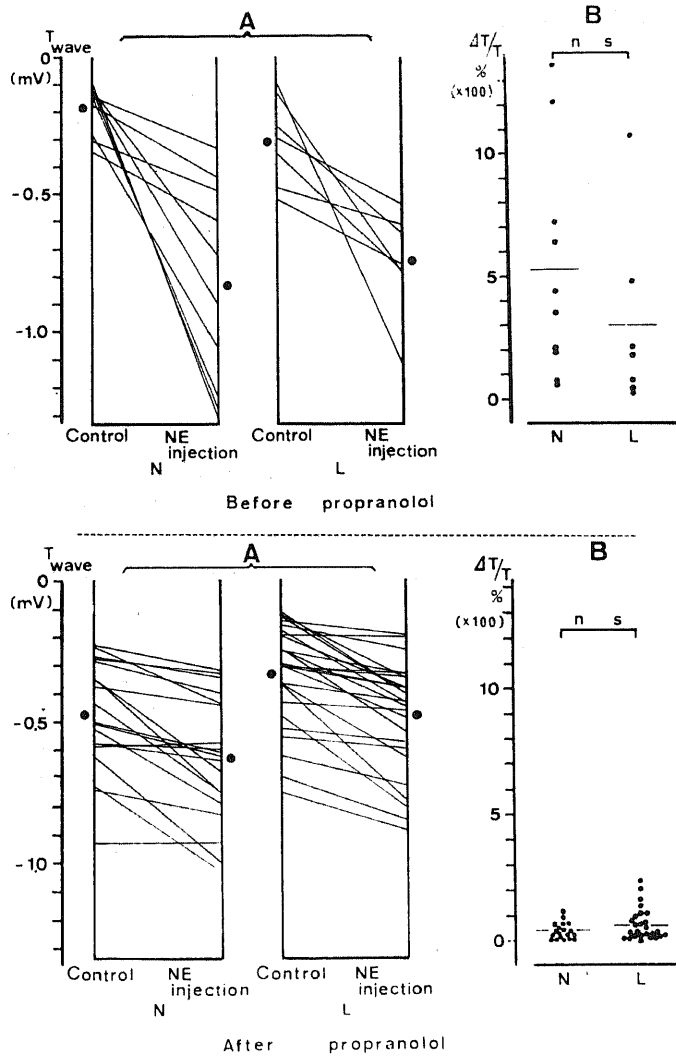


図11 NE 注入前後の陰性T波の深さの変化  
 Nは常圧灌流, L: 低圧灌流  
 Aは陰性T波の実測値の変化を, Bは NE 注入後の陰性T波の変化量を  
 NE 注入前の値で除した値 ( $\Delta T/T$ ) を示す. 上段A・Bは propranolol  
 投与前の状態, 下段A・Bは propranolol 投与後の状態である.



動脈に対する交感神経刺激または交感神経性アミンの作用をみようとするものであり、臨床でしばしばみられるような冠循環の病的状態下での交感神経作用をみたものではない。そこで本実験では交感神経性アミンの冠血管に対する作用を、灌流圧の保たれている場合と低値である場合とに分けて上記の通り検討した。

著者と同様の観点から冠動脈を段階的に狭窄させながら、交感神経刺激を行った実験に内田ら<sup>18)</sup>のものがある。内田ら<sup>18)</sup>は冠動脈にクリップをかけて狭窄を作製し、交感神経の電気刺激を行うと冠動脈狭窄のない状態ではCBFの増加を生ずるが、末梢冠動脈圧が50%以下になる程の狭窄をあらかじめ加えておいた場合には逆にCBFは減少することをみている。またこの場合、狭窄の度を増すと交感神経刺激によるCBF減少の持続時間が長くなることが示されている。ところで最近、Schwartzら<sup>19)</sup>は冠動脈の一部を一時的に結紮しその後その結紮を解除した場合にみられる反応性充血が、結紮部の末梢にあらかじめ狭窄部を作製しておくとしなくなり、逆にその部のCBFの減少が続くことを実験的に観察している。この説明として、あらかじめ加えておいた狭窄のためにその末梢部の血管が拡張し、末梢の灌流圧が低下したためであるとしている。この結果から内田ら<sup>18)</sup>の実験を考えると、狭窄を加えた後の交感神経刺激によるCBF減少は末梢部の血管拡張のためであり、かならずしも冠動脈攣縮を意味するものではないという見方もできる。著者の $\beta$ 遮断薬を用いない状態での実験では、NEの冠動脈内注入による冠動脈拡張効果はCPPが低い時には減弱したが、内田ら<sup>18)</sup>のように反応が逆転する現象はみられなかった。また $\beta$ 遮断薬処置後も図8下段に示したごとく、CPPの低い時にNEの血管収縮作用が増大したものはあったが、全体としてはかならずしも一定の傾向をみなかった。

本実験の成績は次の2つの可能性を示唆する。第1に、大腿動脈を用いた実験を考慮するならば、実験条件のいかんによっては低灌流圧状態では交感神経刺激による血管収縮は増強し、このため狭心症を生じうる可能性があるというものである。第2に、交感神経興奮は単独では狭心症を生ずる程の血管収縮を来すものではなく、灌流圧の低下している時には交感神経興奮は心筋収縮力増大にみあう冠血流増加を阻む点に、狭心症の成因としての「血管緊張状態と交感神経活動の関係」の意義があるとする結論である。前述の考察は今のところこの後者の結論を支持する。

### 3. 心電図所見に対するカテコラミンの効果

イヌ心は立位心であることから、心電図変化は標準

肢第IIまたは第III誘導で観察するのが妥当であるとする今までの経験に基づいて、本実験において第II誘導でのST・T変化をみた。これによれば、陰性T波はNE注入後その深さを増したが、その変化の程度は灌流圧の常圧と低圧とで差がなかった。またpropranolol投与後は、陰性T波はNE注入後やはり深くなったがpropranolol投与前に比し変化は軽度であった。

今回の実験は左冠動脈回旋枝の灌流実験であり、心電図所見は主に左心室側後壁のできごとを反映していると考えられる。そこで、この第II誘導での陰性T波が単に左心室側後壁心内膜下層の虚血を示すものと解すると、 $\beta$ 遮断薬使用前でかつNE注入前の状態で低灌流圧時の方が正常灌流圧時の場合よりもCBFが明らかに少いにもかかわらず、T波の深さに大差ないことは理解しにくい。イヌでの星状神経節刺激で、血行動態変化のための2次的変化でなくしてT波の変化が生じる<sup>20)</sup>ことが知られている。これらのことより、今回みられたT波の変化は左心室側後壁の虚血というよりも、NEの直接効果であるとするべきであろう。

これに関してRaabら<sup>21)</sup>のよく知られた実験がある。Raabら<sup>21)</sup>は冠動脈の左前下行枝にナイロン糸をかけて狭窄を作り、交感神経刺激またはNEを静注し冠動脈狭窄のある時に左心室表面心電図のST上昇が容易に起こることをみ、冠動脈に狭窄のある時には狭窄のために拡張が制限され、心筋虚血が容易に生ずると説明した。この現象は本実験の成績によれば、狭窄のために冠動脈末梢部が拡張状態にあり、NE注入後の代謝性血管拡張が起りにくくなったためと解釈される。

### 4. 本実験の臨床的意義

狭心症の成因として冠動脈の攣縮があり、これには自律神経が関与しているということは近年注目されているところであり、本邦においても遠藤ら<sup>22)</sup>、泰江ら<sup>23)</sup>が早くから $\alpha$ 受容体刺激の関与を指摘している。冠動脈の交感神経性反応の臨床的意義を重視するRossら<sup>11)</sup>は、その総説において、かかる際の冠動脈の血管反応は冠動脈の攣縮・側副血路・梗塞の大きさ・心原性ショックなど4つの面で狭心症や心筋梗塞の機序あるいは病態とかわってくることを示唆している。

一方、交感神経活動の冠循環に対する影響については、これまでの研究の方法論をもってしては狭心症発症に積極的役割をもつといえる程の成績は得られていない。著者の今回の実験は灌流圧の低下という、1つの特異な病状下での交感神経性血管収縮について観察したものであるが、いくつか例示したような大きな変化または差がみられるものがあったものの、全体としては予期された程の血管収縮効果はみられなかった。

交感神経性冠動脈収縮は、代謝性機序による冠動脈拡張と拮抗するものであるが、その程度は後者の30%までを限度とするとされている<sup>24)</sup>。しかしながら、本実験で大腿動脈と冠動脈とで交感神経性血管収縮の態度に若干の違いがあった。これについては、動物の種類による違い、血管の部位による差、麻酔の条件または有無による差が影響していると思われるし、また交感神経刺激の場合は生体内において冠動脈の受容体のみを特異的に興奮させることもあると考えられる。冠動脈の狭窄は、それが末梢部に低圧灌流の状態を招くことによるのではなく、冠動脈壁の障害そのものにより種々の交感神経性血管収縮反応を示すという可能性もある<sup>25)</sup>。狭心症の成因としての交感神経性血管収縮については、単に低圧灌流ではなく以上に述べた種々の病態における交感神経活動の影響として検討されるべきであろう。

#### 結 論

狭心症の要因としての冠動脈収縮の機序について検討する目的で、イヌの大腿動脈と冠動脈について交感神経性アミンの1つであるNEの血管収縮作用を、常圧および低圧灌流の状態を観察し以下の成績を得た。

1. 大腿動脈においてはNEの血管収縮作用は低圧灌流状態の方が、常圧灌流状態におけるより大であった。
2. 冠動脈においては、NEは心筋収縮力を増大させることにより冠動脈を拡張させたが、この血管拡張作用は低圧灌流状態では常圧灌流状態におけるより小さかった。
3.  $\beta$ 遮断薬使用後はNEの冠動脈収縮作用がみられたが、その程度は軽くかつ常圧と低圧灌流による差もみられなかった。

以上より、1) 狭心症を生じ得る程の冠動脈収縮はNEでは得られなかった。2) 低圧灌流状態でのNEの血管収縮作用の増強効果は、大腿動脈ではみられたが冠動脈ではみられなかった。3) したがって、狭心症の要因としての交感神経活動の意義は今回の実験成績だけからすると、冠動脈収縮というよりは心筋代謝増大により強く関係していると考えられ、その際に冠動脈が低圧灌流状態にある時は冠動脈拡張不全のために心筋虚血を生じうるという点にあると結論した。

稿を終るにあたりご指導とご校閲を賜った恩師服部 信教授に対し衷心より深謝の意を表します。また終始ご指導とご鞭撻を賜った杉本恒明助教授(現、富山医科薬科大学第二内科教授)、ならびに終始ご協力とご援助を戴いた金沢大学医学部第一内科循環器班および富山医科薬科大学第二内科循環班

の諸先生に深く感謝いたします。

#### 文 献

- 1) Ross, G. : Adrenergic responses of the coronary vessels. *Circ. Res.*, **39**, 461-465 (1976)
- 2) Helfant, R. H. : Coronary arterial spasm and provocative testing in ischemic heart disease. *Amer. J. Cardiol.*, **41**, 787-789 (1978)
- 3) Oliva, P. B., Potts, D. E. & Pluss, R. G. : Coronary arterial spasm in Prinzmetal angina. Documentation by coronary arteriography. *New Engl. J. Med.*, **288**, 745-751 (1973)
- 4) Maseri, A., Mimmo, R., Chierchia, S., Marchesi, C., Pesola, A. & L'Abbate, A. : Coronary artery spasm as a cause of acute myocardial ischemia in man. *Chest*, **68**, 625-633 (1975)
- 5) Wiener, L., Kasparian, H., Duca, P. R., Walinsky, P., Gottlieb, R. S., Hanckel, F. & Brest, A. N. : Spectrum of coronary arterial spasm. Clinical, angiographic and myocardial metabolic experience in 29 cases. *Amer. J. Cardiol.*, **38**, 945-955 (1976)
- 6) Green, H. D., Lewis, R. N., Nickerson, N. D. & Heller, A. N. : Blood flow, peripheral resistance and vascular tonus, with observations on the relationship between blood flow and cutaneous temperature. *Amer. J. Physiol.*, **141**, 518-536 (1944)
- 7) Vatner, S. F., Higgins, C. B. & Braunwald, E. : Effects of norepinephrine on coronary circulation and left ventricular dynamics in the conscious dog. *Circ. Res.*, **34**, 812-823 (1974)
- 8) Barger, A. C., Herd, J. A. & Liebowitz, M. R. : Chronic catheterization of coronary artery : Induction of ECG pattern of myocardial ischemia by intracoronary epinephrine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **107**, 474-477 (1961)
- 9) Folkow, B. : Nervous control of the blood vessels. *Physiol. Rev.*, **35**, 629-663 (1955)
- 10) Browse, N. L., Lorenz, R. R. & Shepherd, J. T. : Response of capacity and resistance vessels of dog's limb to sympathetic nerve stimulation. *Amer. J. Physiol.*, **210**, 95-102 (1966)
- 11) Pappenheimer, J. R. & Maes, J. P. : A quantitative measure of the vasomotor tone in

- the hindlimb muscles of the dog. *Amer. J. Physiol.*, **137**, 187-199 (1942)
- 12) **Liao, J. C., Zimmerman, B. G. & Van Bergen, F. H.** : Adrenergic responses in canine cutaneous vasculature during acute hemorrhagic hypotension. *Amer. J. Physiol.*, **228**, 752-755 (1975)
- 13) **Davis, D. L. & Baker, C. H.** : Arterial segment constriction under constant-pressure and constant - inflow perfusion. *Amer. J. Physiol.* **227**, 1149-1157 (1974)
- 14) **Imai, S., Otrii, T., Takeda, K. & Katano, Y.** : Coronary vasodilatation and adrenergic receptors in the dog heart and coronary. *Jap. J. Pharmacol.*, **25**, 423-432 (1975)
- 15) **Kuramoto, K., Murata, K., Fujii, J., Kurihara, H., Kimata, S., Matsushita, S., Kuramochi, M. & Nakao, K.** : Sympathetic coronary vasoconstriction after adrenergic beta blockade. *Tohoku J. Exp. Med.*, **91**, 95-101 (1967)
- 16) 東海林哲郎, 飯村攻, 若林央: 実験的冠不全犬の冠循環, 心筋代謝, 心機能に及ぼすノルアドレナリンの影響. *脈管学*, **18**, 375-386 (1978)
- 17) **Malinzak, G. S., Jr., Van Dyke, A. H., Green, H. D., & Meredith, J. H.** : Alpha and beta adrenergic receptors in the coronary vascular bed. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **197**, 112-122 (1972)
- 18) **Uchida, Y. & Murao, S.** : Sustained decrease in coronary blood flow and excitation of cardiac sensory fibers following sympathetic stimulation. *Jap. Heart J.*, **16**, 265-279 (1975)
- 19) **Schwarz, J. S., Carlyle, P. F. & Chon, J. N.** : Effect of dilation of the distal coronary bed on flow and resistance in severely stenotic coronary arteries in the dog. *Amer. J. Cardiol.*, **43**, 219-224 (1979)
- 20) 村山正博, 春見健一, 真島三郎, 下村克郎, 村尾覚: 交感神経とT波. *心臓*, **10**, 755-763 (1978)
- 21) **Raab, W., Van Lith, P., Lepeschkin, E. & Herrlich, H. C.** : Catecholamine-induced myocardial hypoxia in the presence of impaired coronary dilatability independent of external cardiac work. *Amer. J. Cardiol.*, **9**, 455-470 (1962)
- 22) **Endo, M., Hirosawa, K., Kaneko, N., Hase, K., Inoue, Y. & Konno, S.** : Prinzmetal's variant angina. Coronary arteriogram and left ventriculogram during angina attack induced by methacholine. *New Engl. J. Med.*, **294**, 252-255 (1976)
- 23) **Yasue, H., Touyama, M., Kato, H., Tanaka, S. & Akiyama, F.** : Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor-mediated coronary artery spasm: Documentation by coronary arteriography. *Amer. Heart J.*, **91**, 148-155 (1976)
- 24) **Mohrman, D. E. & Feigel, E. O.** : Competition between sympathetic vasoconstriction and metabolic vasodilation in the canine coronary circulation. *Circ. Res.*, **42**, 79-86 (1978)
- 25) **Hellstrom, H. R.** : The injury-vasospasm hypothesis of ischemic heart disease, revisited. *Amer. Heart J.*, **94**, 642-648 (1977)

**Effects of Catecholamine on Vascular Beds of Canine Femoral and Coronary Arteries under Normal and Low pressure perfusion** Yasuhito Terada, The First Department of Internal Medicine (Director: Prof. N. Hattori and Assoc. Prof. T. Sugimoto), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan. *J. Juzen Med. Soc.*, 89, 422-432 (1980).

**Abstract** In order to study the mechanism of coronary artery spasm as a causative factor of angina pectoris, vasoconstrictive effect of norepinephrine (NE) was investigated in the canine femoral artery (11 dogs) and coronary artery (17 dogs) at normal and low perfusion pressures.

In the femoral artery, NE ( $4\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ) showed more potent vasoconstrictive effect at low perfusion pressure (50-70mmHg) than at normal perfusion pressure (100-120mmHg). The coronary artery was dilated by intracoronary administration of NE ( $0.2\mu\text{g}$ ) due to the increment of myocardial contractility. This vasodilating effect of NE was significantly smaller in grade at low perfusion pressure (under 70mmHg) than at normal perfusion pressure (100-120mmHg). After propranolol ( $0.5\text{mg}/\text{Kg}$ ), the coronary artery showed vasoconstriction with NE, though the effect was small and almost the same in amount at normal and at low perfusion pressures.

Electrocardiographically, the deepening of negative T wave was observed after intracoronary NE injection. There was no difference in grades of changes in the depth of negative T waves between at normal and low perfusion pressures, and this change was abolished after propranolol.

These results demonstrated that coronary vasoconstriction enough to induce angina pectoris was not obtained with an injection of NE into the coronary artery, and that the vasoconstrictive effect of NE was enhanced at low perfusion pressure on the femoral artery but not on the coronary artery.

In conclusion, the sympathetic nerve activity seems to be significant as a causative factor of angina pectoris because of its effect of increasing myocardial metabolism rather than its coronary vasoconstrictive effect. At low perfusion pressure, myocardial ischemia will take place by sympathetic stimulation because the coronary artery fails to dilate enough.