

冠状不全発生の要因としての 循環諸量変化の検討

金沢大学医学部内科学第1講座(主任:武内重五郎教授)

平 沢 邦 彦

(昭和47年6月12日受付)

本論文の要旨は1970年3月28日第34回日本循環器学会総会で発表した。

冠状動脈の狭窄は、冠状不全の成りたちにあたって大きな役割を演じているが、ときには高度の狭窄が存在するにもかかわらず、何らの心筋病変をともしない場合があり、また逆に狭窄は軽度であるにもかかわらず、臨床的あるいは病理学的に明らかな冠状不全像をみることがある。このことは心筋の冠状血流に対する需要の変化を考慮することにより説明される。心筋への血液供給が制限されている状態にあるときに、心筋の酸素消費量を変化させるような心筋収縮性ないしは循環諸量の変化が生じた場合、心筋の血液の需要と供給のバランスがくずれ、冠状不全が起りうると考えられる。Raabら¹⁾は、実験的に冠状動脈を狭窄した状態で、心臓交感神経を刺激するかあるいはカテコールアミンを静注して、著明なSTの上昇とT変化をみ、虚血性心疾患の成立にはカテコールアミンの役割が重要であることを強調した。これはカテコールアミンによる心筋代謝ないしは心筋収縮性の変化が酸素消費量をたかめたためとして説明できよう。心拍、血圧など循環量の動きについても古くから注目されており、1936年 Riseman²⁾は、臨床的に運動負荷による狭心症発症に関して、心拍、血圧は重要な因子ではないとしたが、その後 Robinson³⁾は、狭心症は心筋の仕事量がある限界値に達することにより発生し、心拍、血圧はそのさいの重要な因子であることを示した。

ところで、心拍数・血圧・静脈還流量などは心筋の酸素需要を変化させると同時に、冠状循環にも影響し、したがって心筋に対する血流の需要と供給の二つの面から冠状不全の発生に関与しうると考えられる。そこで著者は血圧(大動脈圧)、心拍数、静脈還流量(大静脈血流量)を任意の値に変化・維持可能とした

イヌの in situ 心について、冠状動脈に狭窄を作成し、冠状不全発生のいたるときの冠状動脈狭窄度と、これらの循環諸量のそれぞれの変化の程度との関係について検討した。

実験方法

実験は9～17kgの雑種イヌ12頭を用いておこなった。Sodium pentobarbital 30～35mg/kg静注により麻酔し、必要に応じて追加麻酔した。Harvard式人工呼吸器による陽圧呼吸のもとに左第IV肋間で開胸した。ヘパリン5000単位静注後、第I～III肋間動脈を結紮し、下行大動脈を切断して、その近位端と遠位端および左頸動脈遠位側との間に電磁流量計(日本光電製MF2型)、Starling typeの圧抵抗器、血液貯溜槽、可変流量ポンプ(泉工医科製)からなる循環回路を挿入した(図1)。血液貯溜槽には供血イヌから脱血してえた血液をみだし、38°C前後に保温した。右頸動脈より大動脈起始部に、また左心耳および冠状動脈左前下行枝第3分枝の末梢枝にそれぞれ直接カテーテルを挿入し、電気血圧計(日本光電製MP-4T型)に接続して大動脈圧、左心房圧、冠状動脈圧をそれぞれ測定した。左鎖骨下動脈から左心室内にカテーテルを挿入し、左心室内圧曲線を記録し、Sarnoffら⁴⁾の方法に従い tension-time index(以下TTIと略す)を計測した。右心房壁に双極電極を縫着し、電子管刺激装置(日本光電製MSE-3型)によるパルス幅2 msec、刺激電圧10 voltsの電気刺激をおこない心拍数を調節した。冠状動脈狭窄作成のため、冠状動脈左前下行枝本幹に微調節可能なスクリュークランプをかけた。記録は大動脈圧、大動脈血流量、左心房圧、冠状動脈圧、左心室圧および

Analysis of Hemodynamic Variables as Factors Precipitating Coronary Insufficiency.
Kunihiko Hirasawa, Department of Internal Medicine (I), (Director: Prof. J. Takeuchi),
School of Medicine, Kanazawa University.

図1：実験模式図

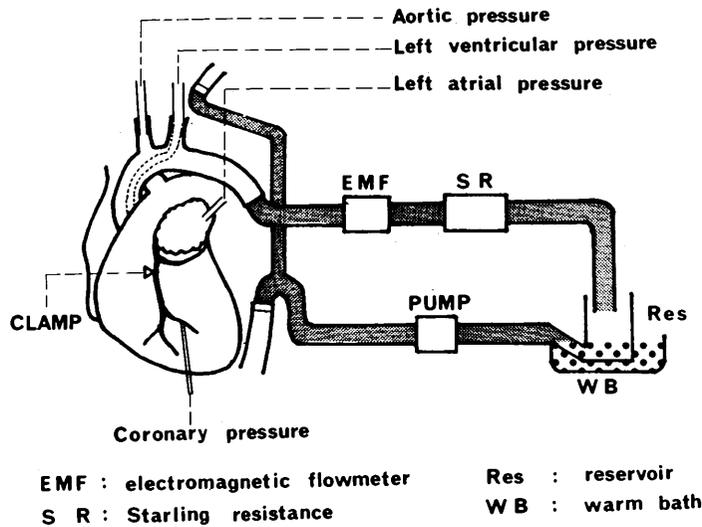
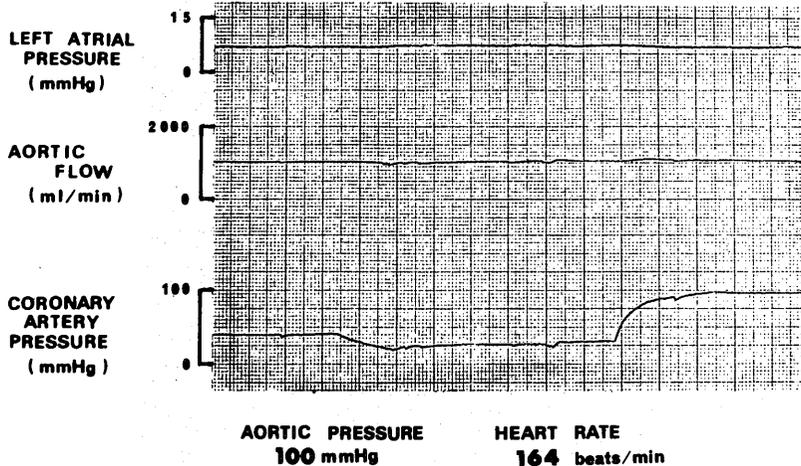


図2：実験記録

平均大動脈圧を100mmHg、心拍数を164/minに維持して、冠状動脈を狭窄し、冠状動脈圧が25mmHgになったとき、左心房圧の上昇がみられた。この場合、大動脈血流量1000ml/minにおけるCCPを25mmHgと判定した。



心電図（標準肢第Ⅱ誘導）について、多用途監視記録装置（日本光電製RM-150型）によるインク描き記録装置（日本光電製WI-180型）でおこなった。

以上のような循環回路を用いることにより、大動脈圧、心拍数、大動脈血流量をそれぞれ任意のレベルに維持しえた。なおここでいう大動脈血流量とは、冠状動脈血流量をのぞく心拍出量をあらわす。

大動脈圧、心拍数、大動脈血流量をそれぞれ任意の値に維持し、冠状動脈左前下行枝本幹にかけたスクリ

ュークランプを徐々に狭窄し、冠状動脈圧を階段状に下げて左心房圧の変化を約1分間観察し、左心房圧が上昇し始めるとき冠状不全と判定し、そのときの冠状動脈圧を限界冠状動脈圧（Critical Coronary Pressure : CCP）とした。この後ただちにスクリュークランプによる狭窄をとき、左心房圧がコントロール値に回復するのを見て、この冠状不全性の変化が可逆性であることを確かめた。図2はその実験記録の1例を示す。

成 績

大動脈血流量と心拍数を一定のレベルに維持したまま、平均大動脈圧をいくつかのレベルに変化させ、それぞれのレベルにて測定したCCPの値を図3に示す。大動脈血流量を1000ml/min、心拍数を162~180/minに維持した場合、平均大動脈圧が50から150mmHgに変化するにともない、CCPは平均20から53mmHgに変化した。平均大動脈圧が高くなるにつれてCCPは高値を示したが、図中45°の線からの偏位としてしめされる平均大動脈圧とCCPとの圧較差は、平均大動脈圧が高くなるほど大きくなることがみられた。

図4は、心拍数の変化とCCPとの関係を示したものである。平均大動脈圧を100mmHg、大動脈血流量を

1000ml/minと一定に維持したとき、心拍数が110から210/minに増加するにともない、CCPは平均29から60mmHgと変化した。

図5に大動脈血流量のいくつかのレベルにおけるCCPの値を示す。平均大動脈圧を100mmHg、心拍数を150~180/minと維持した場合、大動脈血流量が60から210ml/min/kgに増加するにともない、CCPは平均33から68mmHgに上昇した。

つぎに大動脈圧、心拍数、大動脈血流量などの循環諸量の変化を、従来広く心筋酸素消費量を規定する因子として用いられている Sarnoff ら¹¹⁾のTTI変化としてあらわし、これとCCPとの関係を検討した。図6にその成績を示す。TTIの増加はつねにCCPの上昇をともなったが、とくに同一量のTTIの増加であっ

図3：平均大動脈圧とCCPとの関係

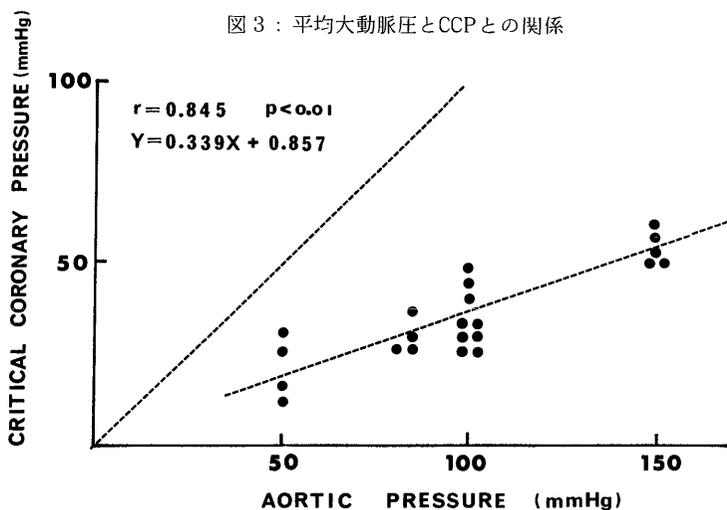


図4：心拍数とCCPとの関係

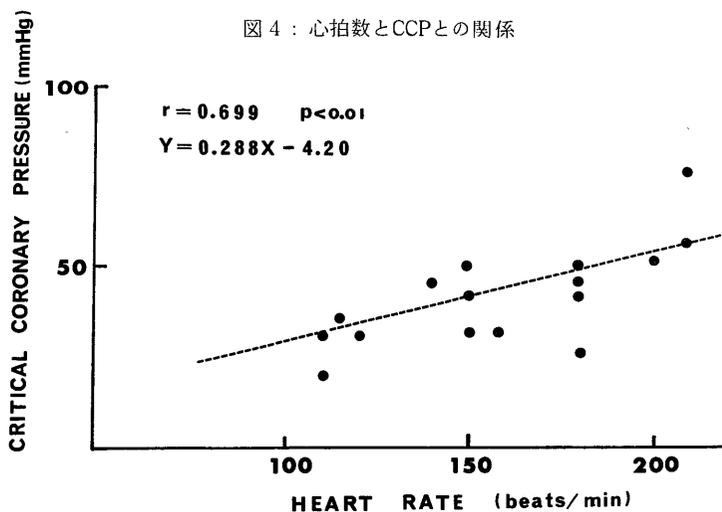


図5：大動脈血流量とCCPとの関係

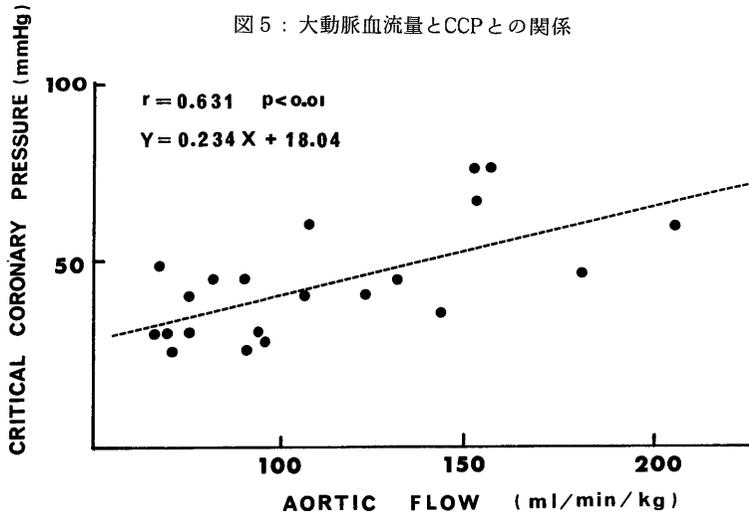
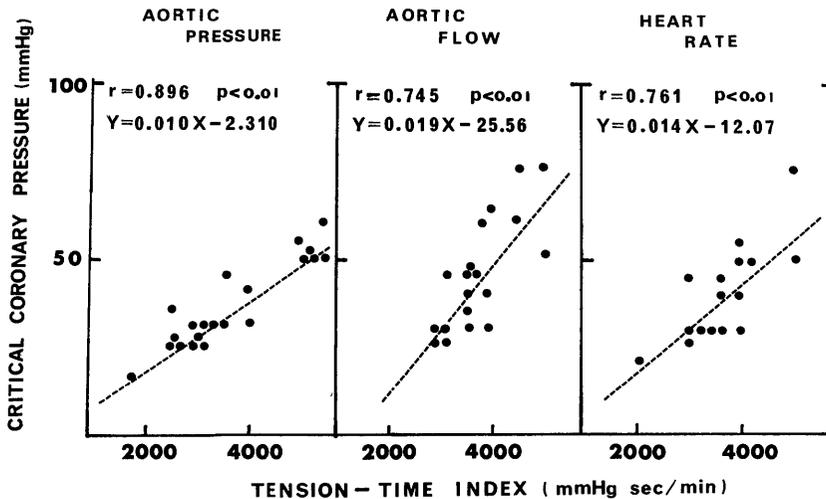


図6：TTI変化とCCPとの関係



ても、それが大動脈血流量変化によるとき、CCPの上昇はもっとも著明となることがみられた。

考 察

著者はこの実験において、循環諸量を一定としたまま冠状動脈を狭窄し左心房圧の上昇をみるにいたったときの冠状動脈圧をCCPとした。冠状動脈を狭窄したさい、左心房圧の上昇がみられることは古くから知られており、冠状不全による左心室機能不全を示すものとされていた³⁾。しかし最近では、これを左心室機能不全によるものとするものと⁸⁾⁷⁾と、心筋虚血にもとづく左心室complianceの低下によるものとする考え⁸⁾⁹⁾とがある。著者は左心室機能不全、左心室compliance

の低下のいずれによるとしても、左心房圧の上昇は、心筋虚血すなわち冠状不全にもとづくものであるとみなし、したがってCCPを冠状不全にいたるときのcriticalな冠状動脈灌流圧と考え、以下の考察を試みた。

冠状血流量を決定する基本的な因子は、冠状動脈灌流圧と冠状血管抵抗である。前者は大動脈圧と冠状動脈狭窄の程度により、後者は収縮にともなう冠状血管の圧迫、拡張期流入時間の長さなどの機械的因子、心筋の需要にともなう代謝性・自己調節性機序により決まる。したがって大動脈圧は、冠状動脈の流入圧として冠状血流量を支配する主要因子の一つであるとみなされるが、一方大動脈圧の変化すなわち左心室内圧の

変化が心筋酸素需要を変化させること、また心に加わる直接の圧負荷として心筋機能にも影響することを考慮しなければならない。大動脈圧の生理的な範囲では、冠状動脈灌流圧の冠状血流量に対する影響は、自己調節性機序による冠状血管抵抗の変化におおわれるとされるが¹⁰⁾、冠状動脈灌流圧がこの範囲をこえて変動する場合は問題となる。これについての著者の実験成績は、CCPの値は心拍数、大動脈血流量を一定にしたとき、大動脈圧の高いほど高値を示した。これは大動脈圧が高いほど心筋の酸素消費がたかまることを考えれば当然のことであるが、また同時に、左心室に対する圧負荷の増大のために、左心室機能不全が生じやすくなったことにもよるであろう。しかし一方狭窄の程度という意味での大動脈圧とCCPとの圧較差は、大動脈圧が高いほど大きくなることがみられた。このことは、狭窄の程度が変らなければ、大動脈圧が高いほど冠不全は起こりにくくなることを意味するものと考えることができる。このような大動脈圧の心機能に対する影響については、実験的冠状動脈結紮心において、下行大動脈を軽度狭窄して大動脈圧が上昇した場合、冠状血流量が増大し、大動脈の狭窄をおこなわなかった群に比して心筋硬塞部の範囲が縮小したという観察¹¹⁾、ショックをともなう実験的心筋硬塞心では、腹部大動脈閉塞によって大動脈圧をショックレベルより上昇させることにより、冠状血流量、心拍出量、左心室の機械的効率が増大したという報告¹²⁾がある。これらの実験成績は、機械的な大動脈圧の上昇が冠状動脈灌流圧の上昇となって冠状血流量を増大し、左心室に対する圧負荷の増大という不利益にもかかわらず、心筋の機能を改善することができることを示唆しており、著者の今回の観察は、こうした考え方をさらに定量的に立証したものといえる。

狭心症発生の要因として心拍数を重視するものと、そうでないものとの考えがあるが、Robinson³⁾は、臨床的に心房ペースティングをおこなうことにより狭心症を誘発できることをしめし、以来心房ペースティング法は狭心症の診断、その病態生理の研究に広く利用されている。心拍数が冠状血流量に及ぼす影響については、心拍数が114から174/minの範囲では冠状血流量には変化がないという観察¹³⁾があり、また心拍数にもなって増減するという観察もある¹⁴⁾¹⁵⁾。一般的には、心拍数の増加は拡張期を短縮するため、機械的には冠状血流量を増しにくくする¹⁶⁾一方、心筋の仕事量を増大し、心筋の酸素消費量をますとされている⁴⁾¹⁵⁾

Berglundら¹⁷⁾は、冠状動脈正常群では、冠状血流量

量は心拍数の増加につれて増大するが、冠状動脈狭窄群では、心拍数が150~160/minに達するとその後は増加せず、左心房圧の上昇とともに心拍出量の低下がみられたとしている。冠状動脈に狭窄がある場合には、心拍数の増加により冠不全が発生しうることを示した最初の実験的観察であろう。著者の実験成績においても、心拍数が増加するにともないCCPは高値を示した。すなわち冠状動脈に狭窄がある場合には、心拍数が多いほど冠不全が発生しやすくなることを示すものである。Linhartら⁹⁾は、冠状動脈正常例では、心房ペースティングによる心拍数の増加によって、左心室拡張終期圧が減少し、心電図では、虚血性のSTの低下はみられなかったが、冠状動脈疾患例では、左心室拡張終期圧の上昇と、狭心痛発作直前に心電図上STの低下がみられたことを示し、またLauら¹⁸⁾もほぼ同様の結果をえている。以上の臨床的所見も考えあわせて、本実験成績は、冠状動脈疾患を有する患者では、心拍数が増加したとき、心筋の酸素需要の増加に対し冠状血流量は十分に補われず、冠不全が容易にひきおこされること、さらに冠不全を生ずるにいたる心拍数のレベルによって冠状動脈狭窄の程度を推測することが許されることをしめしていると考えられる。

つぎに静脈還流量すなわち大動脈血流量の影響について、従来心の同一仕事量の増加にさいしては、仕事量が流量増加によって増加する場合には、それが大動脈圧の上昇によって増大する場合よりも心筋の酸素消費量は少くすむとされている⁴⁾。一方流量増加は、hypoxicな機序による冠状血管の抵抗の減少をきたすことはあっても、機械的にはとくに冠状血流量を増加するような条件を作らない。実験的には、流量増加にともない冠状動脈血酸素較差の増大がみられやすい¹⁹⁾ことは、流量負荷の場合、その必要があっても冠状血流量は増加しにくいことを示すものと思われる。このように考えるとき、流量の変化が冠不全の発生にどのように関与するかについては極めて興味深いところである。著者の実験成績では、大動脈圧、心拍数を一定に維持して大動脈血流量を増加した場合、その増加にともないCCPは高値を示した。すなわち大動脈血流量が多い場合には、冠状動脈狭窄の程度が軽度であっても冠不全が発生しやすくと解釈される成績をえた。流量負荷と冠不全発生との関係についての検討はこれまでの報告に見当たらないが、最近Parkerら²⁰⁾は、狭心症患者に心房ペースティング法による狭心症誘発試験を行なったさい、平均276mlの汚血により、狭心痛が著明に改善し、左心室機能の回復が

みられ、再輸血により狭心痛が再度認められたことを示している。さらに近年ニトログリセリンの狭心症治療効果の機序を全身血圧と流量を減少させることによる心筋の酸素需要の低下にもとめるものがあるが²¹⁾、今回の実験成績は、こうした流量負荷の増大、心室容量の増大は充分に冠状不全発生の一要因となることを示唆するものと思われる。

Sarnoff ら⁴⁾は、心筋の酸素消費量は収縮のさいに起こる筋線維の張力により決定され、それにもっともよい相関を示す指標として TTI を報告した。そこで著者は、冠状不全に及ぼす大動脈圧、心拍数、大動脈血流量のそれぞれの影響の大きさを相互に比較するために、これらの変化を TTI 変化としてあらわし、これと CCP との関係について検討した。いずれの場合も TTI の増加はつねに CCP の上昇をともなったが、とくに大動脈血流量増加による TTI 増大が、もっとも大きく CCP を変化させた。このことは一つには、大動脈血流量の増加はその必要にもかかわらず冠状血流量の増加には有利な条件をつくらないと考えられる。ただし心筋酸素消費量を規定する因子は多様であり²²⁾、ある条件によっては、必ずしも TTI は心筋酸素消費量を反映するものではないといわれる。心筋酸素消費量の目安として TTI を代用することについては批判もあるであろうが、これまであまりかえりみられていない流量負荷が冠状不全発生の重要な因子たりうることをよく示しているといえることができる。

結 論

大動脈圧、心拍数、大動脈血流量などの循環諸量のそれぞれの変化の程度と冠状不全発生の関係について、麻酔開胸したイヌの *in situ* 心で、冠状動脈狭窄を作成し検討した。

1. 大動脈圧、心拍数、大動脈血流量の増大は、いずれも冠状不全をきたしうる冠状動脈圧のレベル (CCP) を上昇させた。大動脈圧については、検討した大動脈圧の範囲では、狭窄の程度という意味での大動脈圧と CCP との圧較差は、大動脈圧が高くなるほど大きくなった。すなわち大動脈圧が高いほど冠状不全は起りにくいといえることができる。心拍数増加は冠状不全を起りやすくし、冠状不全にいたる心拍数のレベルによって冠状動脈狭窄度を推測できることが示唆された。大動脈血流量増加も冠状不全発生の要因となることが示された。

2. Tension-time index (TTI) の増加はつねに CCP の上昇をともなったが、この傾向は、大動脈血流量増加による TTI 増加のとき、もっとも著明で

あった。このことは大動脈血流量の冠状不全発生の関与する因子としての重要性を意味する。

稿を終るにあたりご指導ご校閲を賜った恩師武内重五郎教授に対し衷心より深謝の意を表します。さらに終始ご指導ご鞭撻を賜った杉本恒明講師、ならびに終始ご協力ご援助を戴いた武内内科循環器班の諸先生に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Raab, W., Lith, P. V., Lepesehkin, E. & Herrlich, H. C. : Am. J. Cardiol., 9, 455 (1962).
- 2) Riseman, J. E. F. : Am. Heart J., 12, 53 (1936).
- 3) Robinson, B. F. : Circulation, 35, 1075 (1967).
- 4) Sarnoff, S. J., Braunwald, E., Welch, G. H., Jr., Case, R. B., Stainsby, W. N. & Macrug, R. : Am. J. Physiol., 192, 148 (1958).
- 5) Case, R. B., Berglund, E. & Sarnoff, S. J. : Circulation Res., 2, 319 (1954).
- 6) Parker, J. O., Di Giorgi, S. & West, R. O. : Am. J. Cardiol., 17, 470 (1966).
- 7) Parker, J. O., Ledwich, J. R., West, R. O. & Case, R. B. : Circulation, 39, 745 (1969).
- 8) Wiener, L., Dwyer, E. M., Jr. & Cox, J. W. : Circulation, 38, 240 (1968).
- 9) Linhart, J. W., Hildner, F. J., Barold, S. S., Lister, J. W. & Samet, P. : Circulation, 40, 483 (1969).
- 10) Mosher, P., Ross, J. Jr., McFate, P. A. & Shaw, R. F. : Circulation Res., 14, 250 (1964).
- 11) Villagrana, B. C., Buzzi, R. & De Baky, M. E. : Surgery, 52, 648 (1962).
- 12) Kuhn, L. A., Kline, H. J., Marano, A. J., Jr., Hamby, R. I., Cestero, J., Cohn, L. J., Weinrauch, H. & Berger, M. : Circulation Res., 19, 1086 (1966).
- 13) Katz, L. N., Jochim, K. & Bohning, A. : Am. J. Physiol., 122, 236 (1938).
- 14) Laurent, D., Bolene-Williams, C., Williams, F. L. & Katz, L. N. : Am. J. Physiol., 185, 355 (1956).
- 15) Eckenhoff, J. E., Hofkemschiel, J. H. & Landmesser, C. M. : Am. J. Physiol., 148, 582 (1947).
- 16) Gregg, D. E. : Coronary circulation in health and disease, Philadelphia, Lea and Febiger, (1950).
- 17) Berglund, E., Borst, H. G., Duff, F. & Schreiner, G. L. : Acta Physiol. Scand., 42, 185 (1958).

- 18) Lau, S. H., Cohen, S. I., Stein, E., Haft, J. I., Kinney, M. J., Young, M. W., Helfant, R. H. & Damato, A. N. : *Circulation*, **38**, 711 (1968). 19) Braunwald, E., Sarnoff, S. J., Case, R. B., Steinsby, W. N. & Welch, G. H., Jr. : *Am. J. Physiol.*, **192**, 157 (1958).
- 20) Parker, J. O., Case, R. B., Khaja, F., Ledwich, J. R. & Armstrong, P. W. : *Circulation*, **41**, 593 (1970). 21) Najimi, M., Griggs, D. M., Jr., Kasparian, H. & Novack, P. : *Circulation*, **35**, 46 (1967). 22) Sonnenblick, E. H., Ross, J., Jr. & Braunwald, G. H., Jr. : *Am. J. Physiol.*, **192**, 157 (1958).

Abstract

In the heart with coronary artery stenosis, coronary insufficiency will be precipitated by an increase of myocardial oxygen consumption resulting from the changes in hemodynamic variables such as aortic pressure, heart rate and aortic flow rate. The experimental study was designed to evaluate the role of these hemodynamic variables participating in the development of coronary insufficiency.

Dogs weighing 9–17 Kg were anesthetized with sodium pentobarbital and a left thoracotomy was performed at the fourth intercostal space. The aorta was cannulated to introduce in series an external blood circuit which consisted of an electromagnetic flowmeter, a pneumatic resistance, a blood reservoir and a rate-adjustable pump. The heart was paced through the right atrium. Thus, each of the hemodynamic variables could be controlled at any desired levels. The left anterior descending coronary artery was constricted with a small screw clamp placed around it. The critical coronary pressure (CCP) was defined as the coronary pressure below which a rise of left arterial pressure was observed.

An increase of aortic pressure was followed by an elevation of CCP. It was noted, however, that, as aortic pressure was raised, there was an increase of the pressure gradient between the aortic pressure and the CCP. The augmentation of heart rate and aortic flow rate were also associated with the elevation of CCP. An increase of tension-time index, which had been known to provide a rough estimate of the amount of myocardial oxygen consumption, was always associated with the elevation of CCP. The changes in CCP were found to be most remarkable when the tension-time index was increased by aortic flow rate change.

Conclusively, it is suggested that a decrease rather than an increase, of aortic pressure will precipitate coronary insufficiency in the heart with coronary stenosis, that the level of pacing rate which is responsible for the induction of coronary insufficiency is a useful index in assessing the degree of coronary stenosis, and that, among hemodynamic variables, an augmentation of aortic flow rate is an important factor to initiate coronary insufficiency.