

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

脈管学 (1995.11) 35巻11号:1095～1100.

冠側副血行に及ぼす冠静脈洞内圧上昇の意義  
—冠静脈洞閉塞法による検討—

井門 明、長谷部直幸、松橋浩伸、名取俊介、幸村 近、  
川村祐一郎、菊池健次郎

# 冠側副血行に及ぼす冠静脈洞内圧上昇の意義

—冠静脈洞閉塞法による検討—

## Significance of an Elevated Coronary Sinus Pressure on Coronary Collateral Flow —Effects of Coronary Sinus Occlusion Procedure—

井門 明\* 長谷部直幸\* 松橋 浩伸\* 名取 俊介\*  
幸村 近\* 川村祐一郎\* 菊池健次郎\*

キー・ワード: Coronary sinus occlusion, Coronary sinus pressure, Coronary artery collaterals, Regional myocardial blood flow

〔要旨〕 冠静脈洞閉塞 (CSO) による冠静脈洞内圧上昇が、虚血部心筋への冠側副血行に及ぼす影響を及ぼすかを、麻酔開胸犬を用いて検討した。CSO は、78%の例で虚血域の心筋血流量を増加させ、この際の虚血域心筋血流の変化量と冠静脈洞内圧との間には有意な正の相関が認められた。また、冠動脈閉塞解除後の反応性充血における %velocity と CSO 時の虚血域血流の変化量および最大冠静脈洞内圧との間には、有意な負の相関が認められた。これらの成績は、CSO により十分な冠静脈洞内圧の上昇が得られる場合には、非虚血域から虚血域への側副血行血流の増加を介する心筋虚血軽減効果が期待されることを示唆する。

### 序 言

近年、急性心筋梗塞の治療や冠血行再建術、あるいは開心術中における虚血心筋保護を目的として、間歇的冠静脈洞閉塞法 (Intermittent coronary sinus occlusion, ICSO) や心電図同期冠静脈逆行灌流法 (Synchronized coronary venous retroperfusion) など、冠静脈系からの逆行性の心筋虚血治療法が試みられている<sup>1-3)</sup>。そして、ICSO には心筋保護効果のあること、その機序には虚血時に蓄積される toxic metabolites の washout や浮腫の軽減<sup>4, 5)</sup>、冠側副血行の増加などの関与が推測されている<sup>6, 7)</sup>。われわれは、色素注入法を用いて ICSO による心筋保護の機序を検討し、ICSO により冠静脈系から虚血域への逆行性灌流の増加と非虚血域から虚血域への側副血行血流の増加を報告した<sup>8)</sup>。しかし、このときの実験系は閉塞冠動脈末梢部を大気圧に開放した条件下であり、側副血行血流を過大評価する可能性があった。また側副血行血流と冠静脈系からの逆行血流の明確な区別が困難であるなどの問題点を含んでいた。そこで本研究では、

より生体の冠循環動態に近い環境下における心筋虚血時の、虚血域、非虚血域それぞれの局所心筋血流分布および冠側副血行に及ぼす冠静脈洞閉塞 (coronary sinus occlusion, CSO) の効果について、colored microsphere 法<sup>9)</sup>を用いて検討した。

### 実験動物ならびに方法

体重 9~16 kg の雑種成犬18頭に sodium pentobarbital (25 mg/kg) による静脈麻酔を行い、気管内挿管した後人工呼吸器 (Harvard 613) にて調節呼吸を行い、動脈血酸素分圧を生理的範囲内 (80~100 Torr) に保った。第5肋間から胸骨横断両側開胸し、心臓は pericardial cradle に吊垂した。右外頸静脈から、特殊な整形を施した先端孔 7F balloon catheter を用手的に冠静脈洞内に誘導し、可及的に開口部に近い部位で、balloon 膨脹時 catheter が脱落しない位置に固定して冠静脈洞の閉塞、開放を可能とした。同時に MPU 0.5 型圧 transducer を用いて冠静脈洞内圧 (CSP) を測定した。左冠動脈前下行枝 (LAD) の第一対角枝分岐直前に snare occluder を装着し、さらに同部の中樞側に超音波ドップラー血流計を装着して LAD 血流を測定した。同時に計測した大動脈圧 (AOP)、左室圧 (LVP)、その他の血行動態指標と

\* 旭川医科大学第一内科学教室  
1994年11月7日受付  
1995年3月8日受理

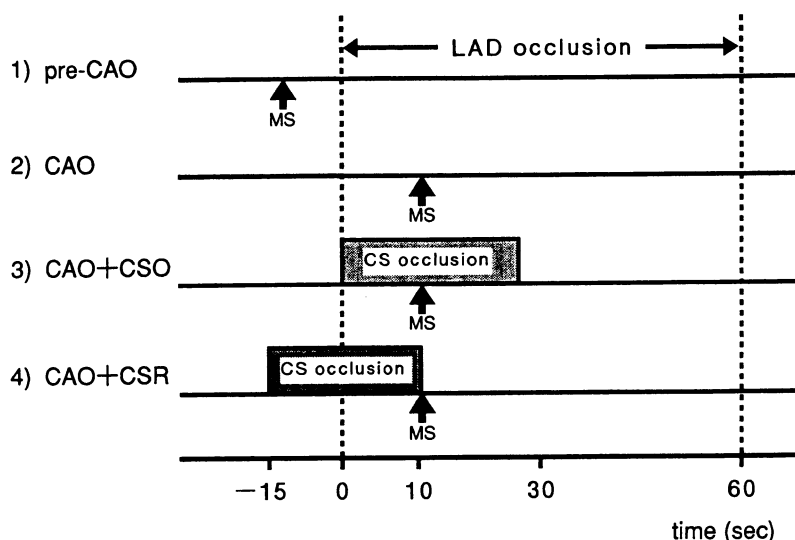


図2 実験プロトコール

pre-CAO: 左冠動脈前下行枝 (LAD) 非閉塞時の血流評価, CAO: LAD 閉塞時の血流評価, CAO+CSO: LAD 閉塞下の冠静脈洞閉塞中の血流評価, CAO+CSR: LAD 閉塞下の冠静脈洞開放直後の血流評価, CS: 冠静脈洞, MS: microsphere 注入。

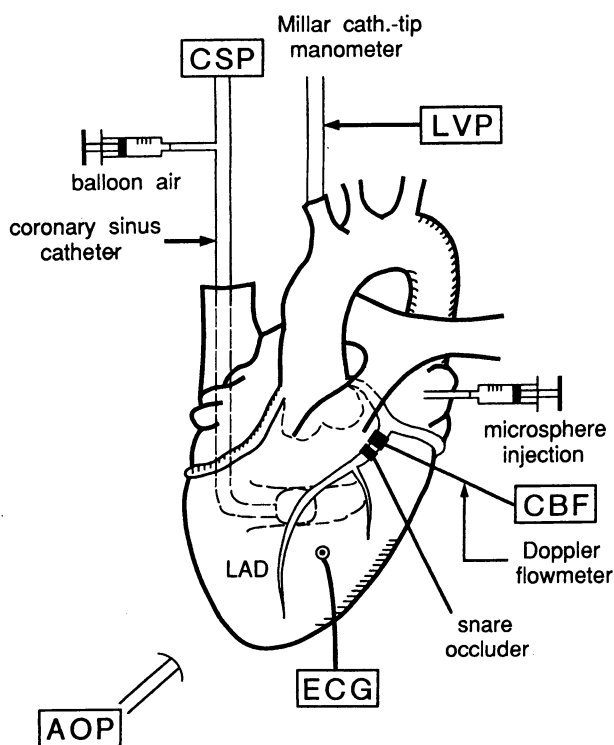


図1 実験系の模式図

AOP: 大動脈圧, LVP: 左室内圧, CSP: 冠静脈洞内圧, ECG: 心電図, CBF: 冠動脈血流量

ともに, 8チャンネルポリグラフ (NIHON KOHDEN, polygraph system RM 6200) を用いて連続記録した。また左心耳に小切開を加え, 左房内に colored microsphere (E-Z TRAC, 015-10) を注入するための catheter を留置した (図1)。実験プロトコールを図2に示した。LAD は1分間の完全閉塞とし, 同一個体で ① LAD 非閉塞時 (pre-CAO), ② LAD 閉塞時 (CAO), ③ LAD 閉塞下の冠静脈洞閉塞中 (CAO+CSO), ④ LAD 閉塞下の冠静脈洞開放直後 (CAO+CSR) の各条件下で microsphere を注入し, 局所心筋血流量 (RMBF) を求めた。上記①から④のプロトコールの施行順序は無作為化し, 反復虚血の実験結果への修飾を回避するよう配慮した。Colored microsphere (直径  $15.0 \pm 0.1 \mu\text{m}$ ) は, 1 ml 中約1,000万個を生理食塩液と混和し総量 10 ml とし, 高速振盪により攪拌後, 血行動態が安定し, 不整脈が出現していないことを確認したうえで10秒間で左房内に注入した。その際, 腹部大動脈内に挿入した採血用の catheter より microsphere 注入10秒前から1分間にわたり 10 ml の血液を採取し, 心筋局所血流量算出の際の基準血液とした。実験終了後, 摘出心臓を0.1%エバンスブルーと生理食塩液の二重灌流法<sup>10)</sup>を用いて, 虚血域と非虚血域を染別した。両領域から2~3gの組織切片を採取し, 基準血液とともにそれぞれ薬物処理を行い, microsphere を抽出した。各領域および血液中の microsphere 数を光学顕微鏡下に算定して, Hale らの方法<sup>9)</sup>に従い microsphere 濃度および基準血液回収率から RMBF を算出した。超音波ドップラー血流計により,

表1 血行動態の変化

	pre-CAO	CAO	CAO+CSO	CAO+CSR
Heart Rate (beats/min)	154 ± 5	159 ± 5	152 ± 6	151 ± 6
mean AOP (mmHg)	107 ± 7	110 ± 7	116 ± 6	112 ± 6
systolic LVP (mmHg)	134 ± 8	138 ± 8	136 ± 7	139 ± 7
systolic CSP (mmHg)	4 ± 1	4 ± 1	34 ± 3*	4 ± 1

pre-CAO : 左冠動脈前下行枝(LAD)非閉塞時、CAO : LAD閉塞時、CAO+CSO : LAD閉塞下の冠静脈洞閉塞中、CAO+CSR : LAD閉塞下の冠静脈洞開放直後  
 AOP : 大動脈圧、LVP : 左室内圧、CSP : 冠静脈洞内圧、  
 mean±SE、\*p<0.01 vs pre-CAO, CAO, CAO+CSR

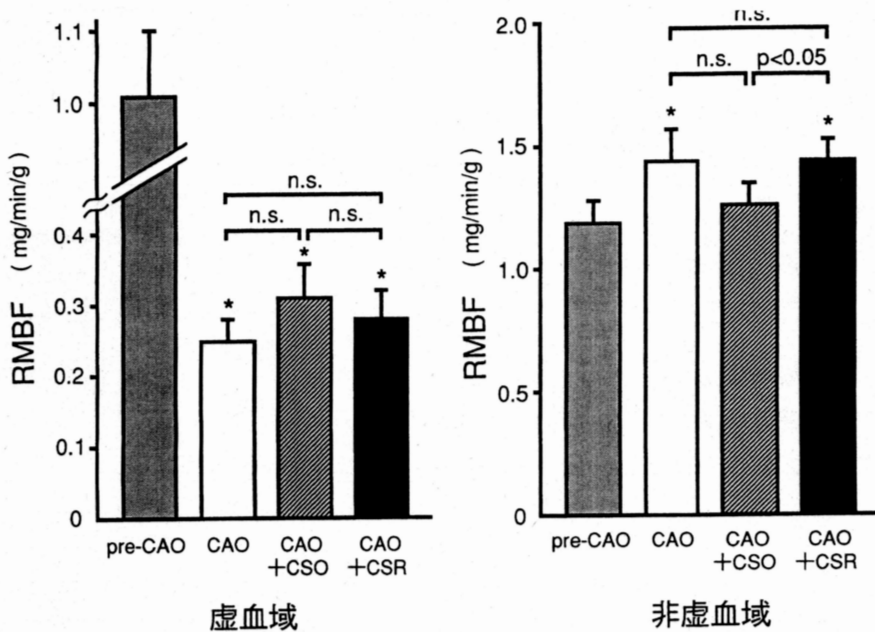


図3 局所心筋血流量の変動

pre-CAO : 左冠動脈前下行枝 (LAD) 非閉塞時の血流評価, CAO : LAD 閉塞時の血流評価, CAO+CSO : LAD 閉塞下の冠静脈洞閉塞中の血流評価, CAO+CSR : LAD 閉塞下の冠静脈洞開放直後の血流評価, RMBF : 局所心筋血流量, mean±SE, \*p<0.01 vs pre-CAO.

LAD 閉塞前の基準血流速度および LAD 開放後の反応性充血による最大血流速度を測定し、その比 (最大血流速度/基準血流速度 : %velocity) を虚血の程度の指標とした<sup>11)</sup>。心筋虚血時の、CSO による RMBF の変化量 (ΔRMBF) および CSP, %velocity との関連について検討した。

結果はすべて平均値±標準誤差をもって表記した。平均値の差の検定には一元配置分散分析法を、相関関係の検定には Pearson の相関係数を用い、危険率 0.05 未満を

もって統計学的に有意とした。

## 結果

### 1. 心行動態 (表 1)

各プロトコル間で心拍数、体血圧および左室内圧には有意な変化を認めなかった。冠静脈洞の収縮期圧は、前値 4±1mmHg から CSO に伴い脈動的漸増<sup>12)</sup>を示し、34±3mmHg まで上昇した。

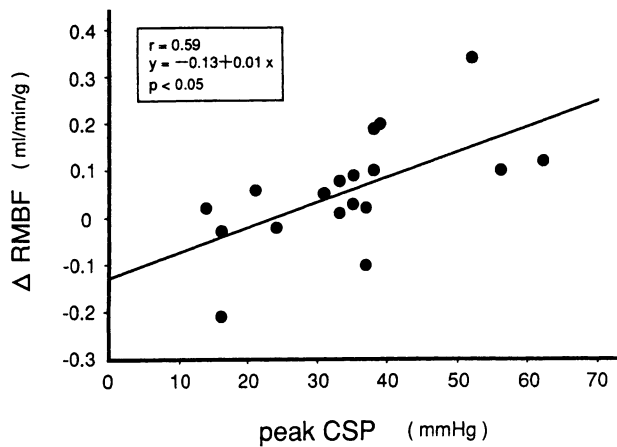


図4 冠静脈洞閉塞時の虚血域  $\Delta$ RMBF と peak CSP との関係

$\Delta$ RMBF：局所心筋血流の変化量，CSP：冠静脈洞内圧

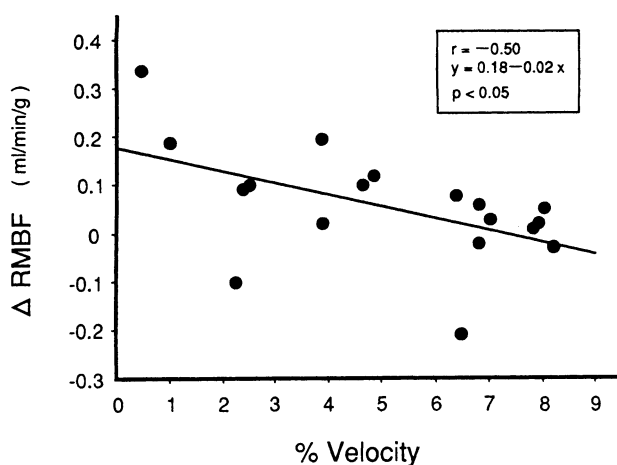


図5a 冠静脈洞閉塞時の虚血域  $\Delta$ RMBF と %Velocity との関係

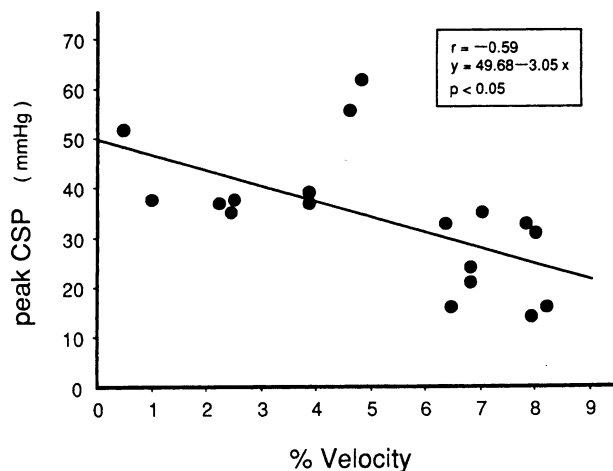


図5b peak CSP と %Velocity との関係

## 2. 局所心筋血流 (図3)

1) pre-CAO の RMBF は，虚血域が  $1.01 \pm 0.09$  ml/min/g，非虚血域は  $1.19 \pm 0.09$  ml/min/g であり，両者間に有意差を認めなかった。

2) CAO の RMBF は，虚血域で  $0.25 \pm 0.03$  ml/min/g と pre-CAO に比し有意 ( $p < 0.01$ ) に減少したが，非虚血域では  $1.44 \pm 0.13$  ml/min/g と有意 ( $p < 0.01$ ) な増加を示した。

3) CAO+CSO の RMBF は，虚血域において78%の例で増加し，全体としても  $0.31 \pm 0.05$  ml/min/g と増加を示したが，その程度は統計学的有意差をみるには至らなかった。非虚血域の RMBF は，CSO の併用により  $1.26 \pm 0.09$  ml/min/g と減少する傾向を示したが有意ではなかった。

4) CAO+CSR の RMBF は，虚血域では CAO に比し有意ではないが増加傾向を示し，非虚血域では  $1.44 \pm 0.09$  ml/min/g と CAO+CSO に比し有意 ( $p < 0.05$ ) に増加した。

## 3. 局所心筋血流の変化量と冠静脈洞内圧との関係

CAO+CSO の収縮期最大冠静脈洞内圧 (peak CSP) は，虚血域の  $\Delta$ RMBF と有意 ( $r = 0.59$ ,  $p < 0.05$ ) に正相関した (図4) が，非虚血域の  $\Delta$ RMBF との間に有意な関係は認めなかった。

## 4. 局所心筋血流の変化量および冠静脈洞内圧と反応性充血との関係

%velocity と CAO+CSO の虚血域  $\Delta$ RMBF ( $r = -0.50$ ,  $p < 0.05$ , 図5a) および peak CSP ( $r = -0.59$ ,  $p < 0.05$ , 図5b) との間には，いずれも有意な負の相関が認められた。

また，CAO の虚血域 RMBF と  $\Delta$ RMBF との間にも有意な ( $p < 0.01$ ) 正相関が得られた。

## 考案

ICSO による心筋保護効果の機序について，Moser, Mohlら<sup>4,5)</sup> は，虚血時に生ずる toxic metabolites の蓄積を washout したり，浮腫を軽減することによると述べ

ている。しかし、冠側副血行が少ないとされるブタを用いた実験では、ICSOの有効性が認められないことより、冠側副血行の重要性も指摘される<sup>6,7)</sup>などその詳細には不明点が残されている。われわれは、過去に色素注入法を用いてICSOの心筋保護効果に寄与する冠側副血行の役割を検討し、ICSO時には、虚血域への冠静脈系からの逆行性の灌流増加と非虚血域からの側副血行血流の増加の両者が生ずることを報告した<sup>8)</sup>。しかし、この実験系では遮断した虚血域灌流血管を大気圧に開放して逆流血を導いたため、非虚血域から虚血域への灌流圧較差が増大され、側副血行血流を過大評価する可能性があった。また、側副血行血流と冠静脈からの逆行血流も明確に区別することが困難であった。そこで本研究では、colored microsphere法<sup>9)</sup>を用い、より生体内の冠循環動態に近い環境下で、CSPと冠側副血行血流との関連について検討を加えた。その結果、単回のCSOにより虚血域の血流量、すなわち非虚血域からの側副血行血流は全体としては統計学的有意差をみるには至らなかったものの、78%の例で増加を示した。

本研究の結果で注目すべきは、CSOに伴う虚血域心筋血流の変化量とCSPとの間に正相関が得られたことである。すなわち、この成績はCSOによるCSPの上昇度が大きいほど側副血行血流の増加が大きいことを示すものである。元来、虚血領域では、冠動脈血流量自体の減少と心筋収縮力の低下の両者によって、冠血管内圧は低下している<sup>6)</sup>。LAD閉塞下に冠静脈洞閉塞を行うことによって組織灌流の圧較差が増大し、非虚血域から虚血域への側副血行血流が増加するという機序を想定すると本研究の成績はよく理解でき、CSPの上昇度がこれを規定するものと思われるが、現在のところこの直接的な証拠はない。

CSOによるCSP上昇を規定するものとしては、以下の要因が考えられる。まず第一にThebesian veinなど心腔内へ直接開口する静脈や、冠静脈洞とは別に右房へ開口する前心静脈の発達程度<sup>10)</sup>、第二にはballoonとの位置関係で冠静脈洞閉塞部よりも末梢の右房側へ開口する冠静脈枝の存在などがあげられる。これら静脈の発達が良好な場合には、冠静脈洞閉塞時の圧の逃げ道が多く、CSPが上昇しにくいことが予想される。第三には、虚血域の大きさも重要な要因となり得る。虚血域が大きいほど冠静脈洞への流出血流量の減少が大きく、冠静脈洞閉塞時のCSPの上昇程度が小さくなると考えられる<sup>14)</sup>。

CAOの虚血域RMBFと $\Delta$ RMBFとの間に正相関が得られたことから、潜在する側副血行路の発達が良好であるほど、CSOにより側副血行を介する虚血域RMBFの増加が期待できるものと考えられる。本研究におい

て、側副血行による虚血軽減程度の指標として用いた% velocity<sup>11)</sup>が、CAO+CSOの虚血域 $\Delta$ RMBFおよびpeak CSPといずれも有意な負の相関を示したことは、われわれのこの推論を裏づけるものといえよう。

以上、本研究の結果は、単回のCSOによる虚血域への側副血行血流の増加には、CSPの上昇程度が一つの大きな規定因子であることを示したものであり、CSOを反復施行するICSOの場合には、その効果が増幅される可能性も考えられる。しかし、ICSOによるCSP上昇がどの程度虚血軽減にかかわるのか、またその他の規定因子がいかなる修飾効果をもつのかなど、今後の検討が必要と思われる。

#### まとめ

CSOにより虚血域の心筋血流量、すなわち非虚血域からの側副血行血流は78%の例で増加した。CSO時の虚血域 $\Delta$ RMBFとCSPの間には有意な正相関を認め、冠動脈閉塞解除後の反応性充血の程度はCSPの上昇度と負の相関を示した。このことから、CSOによるCSPの上昇度が、非虚血域から虚血域への側副血行血流を規定する重要な因子の一つであることが示唆された。

#### 文 献

- 1) Mohl, W., Glogar, D. H., Mayr, H. et al. : Reduction of infarct size induced by pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion. *Am. J. Cardiol.*, **53** : 923~928, 1984.
- 2) Berland, J., Farcot, J. C., Barrier, A. et al. : Coronary venous synchronized retroperfusion during percutaneous transluminal angioplasty of left anterior descending coronary artery. *Circulation*, **81** (suppl. IV) : IV 35~42, 1990.
- 3) Incorvati, R. L., Tauberg, S. G., Pecora, M. J. et al. : Clinical applications of coronary sinus retroperfusion during high risk percutaneous transluminal angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **22** : 127~134, 1993.
- 4) Moser, M., Mohl, W., Gellach, E. et al. : Optimization of pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion intervals by density measurement. In: *The coronary sinus*, ed. by Mohl, W., Wolner, E. and Glogar, D., Steinkopff Verlag, New York, pp. 529~536, 1984.
- 5) Mohl, W., Punzenbruber, C., Moser, M. et al. : Effect of pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion on regional ischemic myocardial function. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **5** : 939~947, 1985.
- 6) Toggart, E. J., Nellis, S. H. and Liedtke, A. J. :

- The efficacy of intermittent coronary sinus occlusion in the absence of coronary artery collaterals. *Circulation*, **76** : 667~677, 1987.
- 7) Fedele, F. A., Capone, R. J., Most, A. S. et al. : Effect of pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion on pacing-induced myocardial ischemia in domestic swine. *Circulation*, **77** : 1403~1413, 1988.
  - 8) 松橋浩伸, 長谷部直幸, 幸村 近他 : 間歇的冠静脈洞閉塞法が冠側副血行に及ぼす影響. *脈管学*, **32** : 81~85, 1992.
  - 9) Hale, S. L., Alker, K. J. and Kloner, R. A. : Evaluation of nonradioactive, colored microspheres for measurement of regional myocardial blood flow in dogs. *Circulation*, **78** : 428~434, 1988.
  - 10) Hasebe, N., Shen, Y-T., Kiuchi, K. et al. : Enhanced postischemic dysfunction selective to sub-endocardium in conscious dogs with LV hypertrophy. *Am. J. Physiol.*, **266** : H702~713, 1994.
  - 11) Marcus, M., Wright, C., Doty, D. et al. : Measurements of coronary velocity and reactive hyperemia in the coronary circulation of humans. *Circ. Res.*, **49** : 877~891, 1981.
  - 12) Matsuhashi, H., Hasebe, N. and Kawamura, Y. : The effect of intermittent coronary sinus occlusion on coronary sinus pressure dynamics and coronary arterial flow. *Jpn. Circ. J.*, **56** : 272~285, 1992.
  - 13) Ratajczyk-Pakalska, E. and Kolff, W. J. : Anatomical basis for the coronary venous outflow. In: *The coronary sinus*, ed. by Mohl, W., Wolner, E. and Glogar, D., Springer Verlag, New York, pp. 40~46, 1984.
  - 14) Aigner, A., Mohl, W. and Timischl, W. : Effect of PICSO on hemodynamic parameters. In: *The coronary sinus*, ed. by Mohl, W., Wolner, E. and Glogar, D., Springer Verlag, New York, pp. 437~444, 1984.

## Significance of an Elevated Coronary Sinus Pressure on Coronary Collateral Flow

### —Effects of Coronary Sinus Occlusion Procedure—

Ido, A., Hasebe, N., Matsuhashi, H., Natori, S., Kohmura, C., Kawamura, Y. and Kikuchi, K.

First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College, Asahikawa, Japan

**Key Words** : Coronary sinus occlusion, Coronary sinus pressure, Coronary artery collaterals, Regional myocardial blood flow

The effects of an elevated coronary sinus pressure, induced by coronary sinus occlusion (CSO), on coronary collateral flow and regional myocardial blood flow (RMBF) were studied in 18 anesthetized open chest dogs. During CSO, RMBF in the ischemic region increased in 78% of dogs. There was a significant positive correlation between the increase of RMBF ( $\Delta$  RMBF) in the ischemic region and the peak coronary sinus pressure during CSO ( $r=0.59$ ,  $p<0.05$ ). Moreover, the % velocity of coronary arterial blood flow

following coronary arterial occlusion and reperfusion correlated negatively with  $\Delta$  RMBF in the ischemic region ( $r=-0.50$ ,  $p<0.05$ ), and coronary sinus pressure during CSO ( $r=-0.59$ ,  $p<0.05$ ), respectively. These results suggest that the elevated coronary sinus pressure during CSO enhances coronary arterial collateral flow from the non-ischemic region to the ischemic region, and it may contribute to the protection of the ischemic myocardial damage.