

右冠動脈反応性充血の検討 — 左冠動脈との比較 —

岡山大学医学部第一内科学教室 (指導: 辻 孝夫教授)

渡 辺 博 史

(平成2年11月6日受稿)

Key words: 反応性充血, 自動調節能, 冠予備能, 右冠動脈

緒 言

近年, 心行動態の測定方法が進歩するにつれて, 多くの臓器で灌流圧が変化しても一定の血流量を維持しようとする血流自動調節能の存在が指摘されている。この自動調節能は左冠動脈にも存在することが報告されており, 左冠動脈では灌流圧が60から140mmHgの範囲で変化しても冠血流量は比較的一定に維持される¹⁾²⁾。右冠動脈でも同様な自動調節能を有することが考えられるが, 最近の報告では右冠動脈の自動調節能は弱く, 従って左冠動脈より予備能が小さいことが報告されている³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾。一方, 右冠動脈の反応性充血は左冠動脈より大きく, 更に, 心筋酸素需要の増加に対して, 右室は左室と異なり, 冠血流量とともに生理的な刺激に対しても心筋酸素摂取率を増加させるため, 右冠動脈の予備能が小さいとは考えにくい報告もある⁷⁾。従って, 現在まで右冠動脈の自動調節能や予備能については一定の見解は得られておらず, 不明な点も少なくない。しかも右冠動脈における自動調節能や冠予備能を明かにすることは, 右室負荷を生じる疾患や右冠動脈の障害による虚血性心疾患の病態や右心機能を検討するうえで極めて重要と考えられる。そこで本研究は, 反応性充血を用いて左右冠動脈の拡張能を比較検討し, 右冠動脈の予備能について検討した。

対象と方法

体重12kg以上の雑種成犬31頭を用い, Ketamine-HCl(0.1mg/kg, sc)で鎮静後, sodium

pentobarbitalにて静脈麻酔(30mg/kg, iv)した。気管内挿管して空気と酸素の混合気により陽圧人工呼吸下に胸骨正中切開を行った後, 心膜を切開して心臓を露出し, 心膜にて心臓をハンモック状に保持した。1回換気量, 呼吸回数及び吸気酸素濃度を調節し, 必要に応じて7% NaHCO₃を静脈内に点滴投与することにより, 動脈血酸素分圧80-100 mmHg, 炭酸ガス分圧30-45 mmHg, pH 7.30-7.45に維持した。

実験1: 右冠動脈(以下RCA)起始部及び左冠動脈前下行枝(以下LAD)の第一対角枝末梢部を剝離し, 各々に矩形波電磁流量計 probeを装着した。また各 probe末梢側に自作の occluderを装着し, 冠動脈の一過性閉塞に用いた。上行大動脈圧, 右室圧, 左室圧を strain gauge arch transducerにて測定し, 冠血流量とともに直記式 jet recorderを用いて, 紙送りの速度2.5mm/secで連続記録しながら必要に応じ100 mm/secで記録した。まず左右冠動脈を5, 10, 15, 20, 30, 45, 60秒間閉塞し, 開放後の反応性充血及び血行動態を記録してコントロール値とした。次いで以下の2種類の心筋酸素需要の増加をもたらす負荷を加え, 血行動態が安定した後に, 右冠動脈を5, 10, 20, 30, 45, 60秒間閉塞して反応性充血を観察した。1) surgical tapeを用いて肺動脈本幹部の狭窄により右室圧を約30%上昇, または2) isoproterenol 25 ng/kg/minの静脈内持続投与を行った。負荷の順序は無作為とした。負荷終了後血行動態が前値に復したのを確認した後, 同様に冠動脈を閉塞して反応性充血を観察し, 負荷後コントロール値と

した。反応性充血の大きさの指標として、最大血流速度よりコントロール時血流速度を引いた値を、コントロール時血流速度で除したものを corrected percent peak flow rate of reactive hyperemia (%PRHC) として算出し、Hofstee line⁸⁾により %PRHC を閉塞時間で割ったものを横軸に、%PRHC を縦軸にとって直線回帰した。この方法により最大 %PRHC の理論値は直線の Y 切片として求められ、最大 %PRHC の 1/2 の冠拡張を引き起こす閉塞時間を求め、これを $T_{1/2}$ として使用した (図 1)。

実験 2 : RCA 起始部, LAD の第一対角枝末梢部及び右頸動脈を剥離し、ヘパリン 5000 単

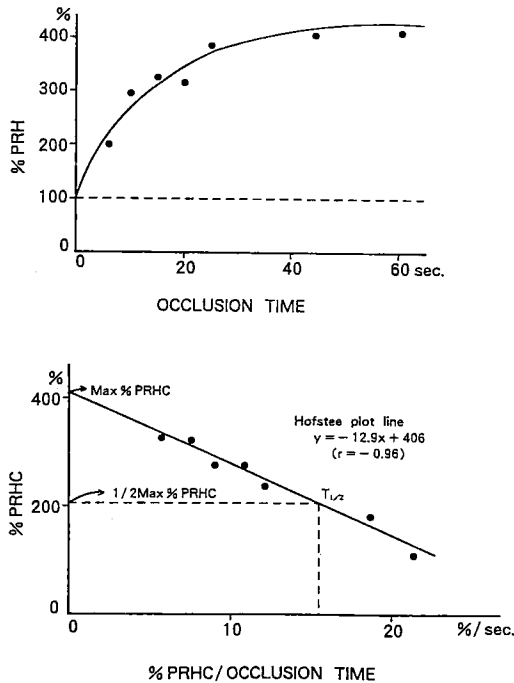


Fig. 1 Relationship between %PRH and occlusion time (top). Plotting % PRH against %PRHC/(occlusion time) shows a linear relationship between the two parameters (bottom). Maximum %PRHC is indicated as Y-intercept. The duration of occlusion that produced one-half of the maximum %PRHC was obtained from the slope of the line, and was termed as $T_{1/2}$.
%PRHC : %PRH - 100

位を投与して血液凝固を阻止した後、各々に cannulation を行い Y チューブを用いて頸動脈から各冠動脈への自己血灌流回路を作成した (図 2)。冠血流量は回路内に体外式電磁流量を挿入し、冠灌流圧は cannula の冠動脈挿入部で strain gauge arch transducer を用いて測定し、直記式 jet recorder 上に連続記録した。図 2 に示すように頸動脈近くで灌流回路を狭窄し、冠灌流

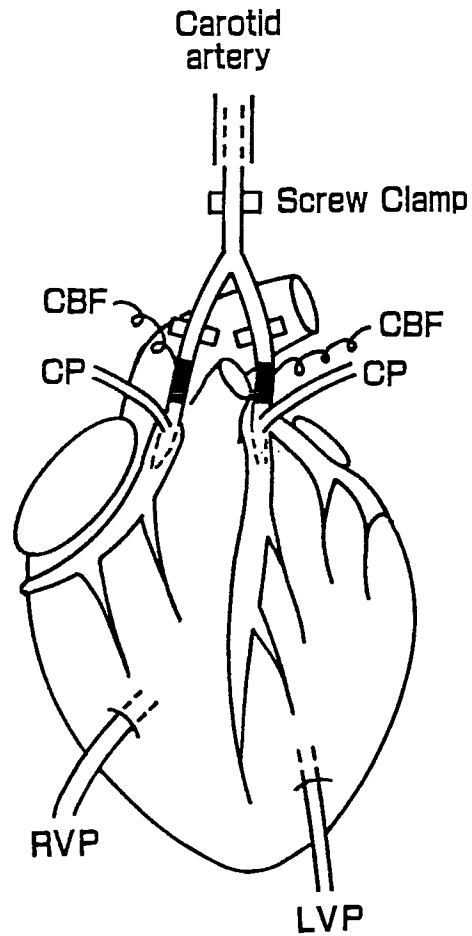


Fig. 2 Schematic diagram of the perfusion system of the right and left coronary arteries.

CBF : coronary blood flow. CP : coronary perfusion pressure. BP : blood pressure. RVP : right ventricular pressure. LVP : left ventricular pressure. Screw clamp (open or closed)

圧を100から20mmHgまで段階的に変化させた。この方法により RCA と LAD の灌流圧を完全に同一レベルでコントロールすることが可能となった。各狭窄段階で血行動態が安定した後 RCA は60秒、LAD は30秒間閉塞して反応性充血を観察した。尚、最大の反応性充血を求めるためにあらかじめ他の7頭の犬を用いて、15秒から90秒間まで5秒ごとに段階的に冠閉塞時間を変えて左右冠動脈の反応性充血を観察した。その結果、RCA では60秒間、LAD では30秒間の閉塞を行えば7頭の全例で各冠動脈の最大の反応性充血が得られることが確認された。実験終了後、心腔内へ飽和塩化カリウム溶液を注入して心停止させ、Evans Blue 溶液を RCA に、Hematoxylin 溶液を LAD にそれぞれ注入し、実験に使用した各冠動脈の支配領域を明瞭にした上で切除し、心筋重量を測定した。

統計解析

各測定値の左右冠動脈間の比較には The Student's paired t-test を使用し、コントロール時と負荷時の比較には、analysis of variance, randomized complete block design (ANOVA) を使用し、 $p < 0.05$ を有意水準とした。尚、測定値は平均 \pm SEM で表わした。

結果

実験1：コントロール状態下での8頭の血行動態の平均値は、心拍数 155 ± 4 /分、左室収縮期圧 113 ± 3 mmHg、右室収縮期圧 28 ± 1 mmHgであった。冠血流量は LAD で 103 ± 4 ml/min/100g、RCA で LAD の約1/2の 63 ± 4 ml/min/100gであった。次に、LAD 及び RCA を5～60秒間閉塞開放後の反応性充血では、PRH は、冠動脈閉塞時間の延長とともに増大したが、Hofstee line から求めた最大%PRHの理論値は、RCA $577 \pm 15\%$ 、LAD $445 \pm 8\%$ で、RCA が有意に大きかった($p < 0.05$)。しかし、最大%PRH時の冠血流量は RCA 362 ± 15 ml/min/100g、LAD 452 ± 17 ml/min/100g と明らかに RCA が小さく($p < 0.01$)、従って最大 coronary conductance は RCA 3.3 ± 1.4 ml/min/100g/mm Hg、LAD 4.3 ± 1.5 ml/min/100g/mmHg と RCA が有意に

低値を示した ($p < 0.05$)。Hofstee line から算出した $T_{1/2}$ は RCA 11.4 ± 2.3 sec、LAD 5.9 ± 1.4 secで、RCA は LAD のそののほぼ2倍の時間を示した ($p < 0.05$)。

肺動脈狭窄により、右室収縮期圧を 27 ± 3 mmHg から 35 ± 5 mmHgと約30%上昇させても心拍数、血圧には有意な変化は認められなかった。Hofstee line による検討では、直線は右方に平行移動して Y 軸との切片で示される最大%PRHC は減少した。その結果 $T_{1/2}$ は 13.6 ± 5.1 秒から 6.2 ± 3.2 秒となりコントロール時の約1/2に短縮した。

isoproterenol 負荷により、心拍数は増加傾向を示したが、統計学的には有意ではなかった。右室収縮期圧は約40%上昇したが、大動脈血圧には有意な変化を認めなかった。最大%PRHC 及び $T_{1/2}$ いずれも肺動脈狭窄による右室負荷の場合と同様に、コントロール時の約1/2となった(図3)。

実験2：自己灌流回路作成後の、心拍数、血圧及び右室収縮期圧はそれぞれ 166 ± 16 /分、 110 ± 2 mmHg、 23 ± 2 mmHgで、いずれも cannulation 前と比べて有意な変化は認められなかった。冠血流量は RCA 58 ± 2 ml/min/100g、LAD 106 ± 2 ml/min/100g であった。また反応性充血(%PRH)は、RCA $407 \pm 14\%$ 、LAD $323 \pm 14\%$ と実験1の値と比較して RCA、LAD ともにやや低値を示すもののいずれも300%以上の反応性充血を有し、冠動脈の反応性は十分に保たれていると考えられた。冠灌流圧と冠血流量の関係では、冠灌流圧が、RCA で約50 mmHg、LAD で約60 mmHg以上では、両冠動脈ともほぼ一定の冠血流量を保っているが、それ以下では図4に見るように両者の関係は急峻となり、血流自動調節能は消失していると考えられた。そこで冠灌流圧と%PRHの関係をプロットすると図5のように RCA 及び LAD ともに両者には良好な相関係数が得られ、RCA は、

$$\%PRH = 4.73 \times (\text{灌流圧}) - 151.2,$$

$$r = 0.96,$$

LAD は、

$$\%PRH = 4.69 \times (\text{灌流圧}) - 194.6,$$

$$r = 0.97$$

で直線回帰された。反応性充血が消失す冠灌流

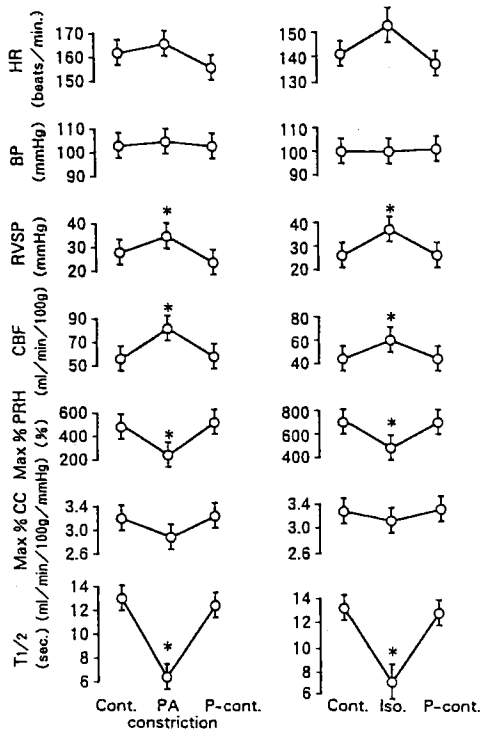


Fig. 3 Hemodynamic effects of PA constriction and isoproterenol infusion.

PA constriction : pulmonary artery constriction, HR : heart rate, BP : blood pressure, RVSP : right ventricular systolic pressure, CBF : coronary blood flow, Max%PRH : maximum percent peak flow rate of reactive hyperemia, MaxCC : maximum coronary conductance, Iso. : isoproterenol, Cont. : control, P-cont.: post-control.

Values are mean \pm SEM

*Significantly different from control and post-control at the level of $p < 0.05$

圧即ち直線の X 切片を critical pressure として求めると, RCA 32.2 mmHg, LAD 41.5 mmHg と, LAD に比して RCA は約 10 mmHg 低い冠灌流圧まで反応性充血が認められた (図 5)。

考 察

今回の検討により右冠動脈は左冠動脈に比して一過性虚血に対してより強い拡張能を有し, これは左右心室の心筋酸素需要の差に起因して

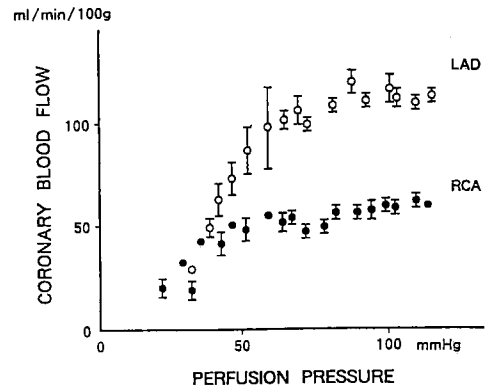


Fig. 4 Relationship between coronary blood flow and coronary perfusion pressure in right coronary artery (closed circle) and left anterior descending coronary artery (open circle).

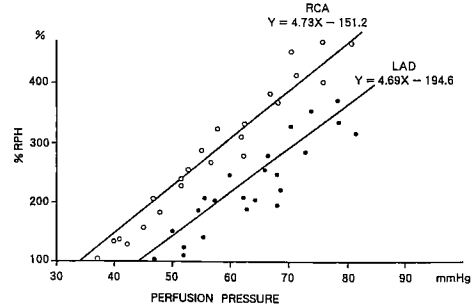


Fig. 5 Relationship between %PRH and coronary perfusion pressure in the right and left anterior descending coronary artery. %PRH : percent peak flow rate of reactive hyperemia. RCA : right coronary, LAD : left anterior descending coronary artery.

いること, 及び右冠動脈には左冠動脈より強い血流自動調節能があり, 反応性充血が完全に消失する冠灌流圧は約 10 mmHg 低値を示すことが明らかになった。冠動脈の自動調節能に関する研究では, 左冠動脈を用いた報告は多いが⁹⁾¹⁰⁾, 右冠動脈に関しては極めて少ない。しかし右室と左室では心仕事量が著しく異なり, また心筋内での冠動脈の走行にも差があるため, 各心室に分布する右冠動脈と左冠動脈とでは, 心筋虚血

や冠灌流圧の変化に対する反応に違いがあることが推測される。そこで著者は閉塞時間と反応性充血の関係及び冠動脈の圧一流量関係、冠灌流圧と反応性充血の関係などから左右冠動脈に反応様式の差について検討した。既に我々は、安静時の心筋酸素摂取率は右室が左室より低値であり、負荷により心筋酸素消費量を増加させると、左室では心筋酸素摂取率は変化せず主として冠血流量の増加で応じるが、右室は冠血流量の増加に加えて心筋酸素摂取率の上昇が関与することを報告している⁷⁾。反応性充血(%PRH)は冠動脈閉塞時間の延長とともに増大し、閉塞時間が60秒付近ではほぼ最大冠拡張が得られた。そこで閉塞時間と冠拡張能との関係を数量的に表現するために Hofstee line を用いて解析をしたところ、最大 %PRH の 1/2 を得るのに必要な冠閉塞時間 ($T_{1/2}$) は RCA では LAD の約 2 倍であった。肺動脈狭窄及び、isoproterenol 負荷により、右室酸素需要が増大すると $T_{1/2}$ は減少し、即ち最大の反応性充血が出現する閉塞時間は短くなった。これは、安静時には右室心筋酸素消費量が左室のその約半分であり、RCA の coronary conductance が LAD のそれより低く、一定の冠拡張を引き起こすには比較的長い時間の虚血が必要であること、即ち一過性虚血に対する冠拡張予備能が大きいことを示している。さらに右室の心筋酸素消費量の増加によりこの予備能力が消費され、左室のそれに近づくことを示している。しかし冠動脈の反応性充血を観察する時、collateral flow の存在の影響を無視できない。Scheel ら¹¹⁾によれば、左冠動脈から RCA の分布領域に向かう collateral flow は正常犬では RCA の血流の 3%未満であり、この collateral flow は RCA 閉塞によって生じる虚血には有意な影響は与えないと報告している。一方、左冠動脈の前下行枝と回旋枝の間には多数の collateral が存在する。Schaper ら¹²⁾によれば、LAD を閉塞しても閉塞前の約 16%の血流、即ち collateral flow が存在する。従って LAD を閉塞した場合、collateral flow により虚血が軽減し、その結果反応性充血は collateral flow のない場合に比べて減少することが考えられる。今回の成績に collateral flow の関

与があるとすれば、その影響は主として LAD に現れ、LAD 閉塞時には、collateral flow が無い場合よりも軽い虚血に留まると考えられる。その結果、見かけ上の $T_{1/2}$ は延長していることになり collateral flow を除外した時の真の $T_{1/2}$ はもっと短いと推測される。

Yonekura ら⁶⁾は、RCA の冠予備力は LAD より小さいことを報告し、これは一部には左右心室の心筋酸素消費量の差に起因するが、pacing により右室心筋酸素消費量を左心系のそれに近づけても尚 RCA は LAD より低い冠予備能を示すにすぎないことを報告している。Willholte ら⁴⁾も RCA にもある程度の自動調節能が存在するが、やはり LAD よりはその能力が小さいことを認めている。しかしながら、RCA は LAD と同じ冠灌流圧で灌流されており、一方、右室の心筋酸素消費量は左室の約 2/3 である点、RCA の自動調節能が左冠動脈より小さいとは考えにくい。著者の成績と Yonekura ら及び Willholte らの報告との違いの原因は不明であるが、本実験では、左頸動脈より RCA 及び LAD に直接灌流を行ったのに対し、Yonekura らはリザーバーを使用し、空気をリザーバーに送りこむことにより冠灌流圧を調節している。従って Yonekura らの方法に比べて本研究の実験方法は極めて単純で且つより生理的である。リザーバー及び長い灌流回路は、灌流血に変化を生じ、冠動脈の反応性をも変えてしまう可能性がある。さらに自動調節能を検討する場合には冠灌流圧を変化させてから血流が安定するまでには一定の時間を要する。本研究でも、冠灌流圧が低いときには、新しい安定状態に達するまでに 1 分以上要し、さらに LAD より RCA が新しい安定状態に達するまでに長い時間を要した。Yonekura らの報告にはこのような記載はないが、リザーバーなど非生理的方法を用いた実験では長時間安定した心行動態を維持することは必ずしも容易ではなく、より生理的な実験モデルを使用した成績との比較は困難と考えられる。事実 Smolich ら¹³⁾のリザーバーを使用せず、かつ microsphere で心筋血流を測定した検討では、灌流圧が 78 から 133 mmHg の間で変化しても冠血流量はほぼ一定の値を維持しており、比較的狭い範

囲内での冠灌流圧の変化ではあるが、著者の成績と一致する結果を報告している。

Norris ら¹⁴⁾は、closed-loop gain を用いて、上腸管膜動脈の自動調節能を観察している。この表現法は、一定の範囲の灌流圧の自動調節能の平均を意味しており、ある一定の灌流圧値での真の自動調節能を意味していない。そこで本研究では、各灌流圧での真の自動調節能を観察するため、各冠動脈の最大拡張を生じる冠閉塞、即ち RCA では60秒間、LAD では30秒間の冠閉塞時間で反応性充血を観察し、最大冠血流量及び %PRH を冠予備能の指標として比較検討した。この方法により冠予備能は冠灌流圧を変化させた時の自動調節能の予備力、肯ち反応性充血の大きさとして観察できる。さらに反応性充血が完全に消失する冠灌流圧を測定することにより、冠拡張能が完全に消失する critical な冠灌流圧も容易に観察できる。今回の成績では100 mmHgから30mmHgの冠灌流圧では %PRH は冠灌流圧と良好な直線回帰が得られた。しかも RCA と LAD はほぼ平行な直線となり、反応性充血の大きさより冠予備能を比較することが極めて容易であった。灌流圧-%PRH 関係の直線は RCA が LAD よりも明らかに右方に位置し、いずれの灌流圧でも RCA が LAD より大きい冠予備能を持つことが明らかとなった。さらに反応性充血が消失する critical な冠灌流圧は RCA が LAD よりも約10mmHg低値を示しており、RCA はより低い冠灌流圧まで、自動調節能を維持していることが示された。これには右室心筋酸素需要が、左室の約 1/2 と低値であるため、冠血流量がより少なく済むこと、及び心室発生張力の差により右室心筋内圧は左室心筋内圧よりも明らかに小さいため、冠血流の阻害因子として作用する coronary extravascular

compression が小さいことなどが関与していると考えられた。

結 論

冠動脈にも冠予備能の存在が指摘されている。しかし左冠動脈を用いた報告は多いが、右冠動脈に関しては極めて少なく、現在まで一定の見解は得られていない。本研究では、反応性充血を用いて肺動脈狭窄、isoproterenol 投与時の血行動態を検討し、さらに自己灌流回路により左右冠動脈の冠灌流圧を変化させて反応性充血を観察した。その結果、正常では右冠動脈の最大の反応性充血は左冠動脈より大きく、最大反応性充血を引出す冠閉塞時間は、右冠動脈は左冠動脈のそれのほぼ2倍であった。負荷時の右冠動脈の反応性充血は正常の左冠動脈の反応性充血の様式に類似した。冠灌流圧-流量関係では、左右冠動脈とも自動調節能を有し、冠灌流圧を下げていくと、一定の冠血流量を維持できなくなる圧は、右冠動脈が左冠動脈より低値であった。最大の反応性充血を引き出す冠閉塞時間での反応性充血が完全に消失する冠灌流圧は右冠動脈が左冠動脈より低値であった。以上により右冠動脈は左冠動脈より大きな冠予備能を持つことが示唆された。

稿を終えるにあたり、御指導を頂いた当教室の辻孝夫教授に深甚なる謝意を表わします。また、直接の御指導と御助力を頂いた当大学医学部臨床検査医学教室の原岡昭一教授、斎藤大治講師に深謝致しますと共に、実験に際し、直接、御指導、御協力いただいた当教室の草地省蔵助手、谷 秀樹博士、日名一誠博士に感謝します。

本研究の要旨は平成元年3月30日第53回日本循環器学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Dole WP, Montville WJ and Bishop VS : Dependency of myocardial reactive hyperemia on coronary artery pressure in the dog. *Am J Physiol* (1981) **240**, H 706—H 715.
- 2) Johnson PC : Review of previous studies and current theories of autoregulation. *Circ Res* (1964) **15** Suppl 1, 2—9.
- 3) Urabe Y, Tomoike H, Ohzono K, Koyanagi S and Nakamura M : Role of afterload in determining

- regional right ventricular performance during coronary underperfusion in dogs. *Circ Res* (1985) **57**, 96—104.
- 4) Willhoite DJ, Barnes DH, Marcus ML and Harrison DG : A comparison of myocardial blood flow autoregulation in the right and left ventricles. *Fed Proc* (1984) **43**, 1048.
 - 5) Yonekura S, Watanabe N, Gaugl JF, Caffrey JL and Downey HF : Simultaneous comparison of pressure-flow autoregulation in left and right coronary circulation. *Fed Proc* (1986) **45**, 750.
 - 6) Yonekura S, Watanabe N, Caffrey JL, Gaugl JF and Downey HF : Mechanism of attenuated pressure-flow autoregulation in right coronary circulation of dogs. *Circ Res* (1987) **60**, 133—141.
 - 7) Kusachi S, Nishiyama O, Yasuhara K, Saito D, Haraoka S and Nagashima H : Right and left ventricular oxygen metabolism in open-chest dogs. *Am J Physiol* (1982) **243**, H 761—H 766.
 - 8) Hofstee BHJ : On the evaluation of the constants V_m and K_m in the enzyme reactions. *Science* (1952) **116**, 329—331.
 - 9) Dole WP : Autoregulation of the coronary circulation. *Prog Cardiovasc Dis* (1978) **XXIX**, No. 4, 293—323.
 - 10) Dole WP and Nuno DW : Myocardial oxygen tensions determines the degree and pressure range of coronary autoregulation. *Circ Res* (1986) **59**, 202—215.
 - 11) Scheel KW, Broady DA, Ingram LA and Keller F : Effects of chronic anemia on the coronary collateral vasature in dogs. *Circ Res* (1976) **38**, 553—559.
 - 12) Schaper W and Pasyk S : Influence of collateral flow on the ischemic tolerance of the heart following acute and subacute coronary occlusion. *Circulation* (1976) **53**, 57—62.
 - 13) Smolich JJ, Weissberg PL, Broughton A and Korner PI : Comparison of left and right ventricular blood flow responses during arterial pressure reduction in the autonomically blocked dog : evidence for right ventricular autoregulation. *Cardiovasc Res* (1988) **22**, 17—24.
 - 14) Norris CP, Barnes GE, Smith EE and Granger HJ : Autoregulation of superior mesenteric flow in fasted and fed dogs. *Am J Physiol* (1979) **237**, H 174—H 177.

**A comparison of reactive hyperemic response
in the right and left coronary arteries**

Hirofumi WATANABE

First Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. T. Tsuji)

Flow reserve of the right coronary artery (RCA) was studied in open-chest dogs and compared with that of the left anterior descending coronary artery (LAD). The maximum percent peak reactive hyperemia (%PRH) of the RCA was greater, and the duration of occlusion that produced one-half of the maximum coronary vasodilation ($T_{1/2}$) in the RCA was about twice that in the LAD. With an increase in right ventricular $\dot{M}\dot{V}O_2$ produced by constriction of pulmonary artery or isoproterenol infusion, $T_{1/2}$ of the RCA was shortened significantly. For estimating the quantitative contribution of the perfusion pressure to coronary flow reserve, we occluded the RCA for 60 sec and the LAD for 30 sec, during which each vessel reached maximum vasodilation with various perfusion pressure in the range of 100 to 20 mmHg. %PRH decreased with a reduction in perfusion pressure, and perfusion pressure below which the RH abolished was significantly lower in the RCA than the LAD: 32.2 ± 5.7 VS 41.5 ± 5.0 mmHg. Thus, the RCA has a greater flow reserve than the LAD, and lower cardiac work and less extravascular artery compression of the right ventricle would account for this finding.