

冠循環および心行動態に及ぼす 冠静脈洞閉鎖の影響

第 1 編

冠静脈洞閉鎖時の血行動態および前下行枝 結紮後の心室細動発生率について

—実験的研究—

岡山大学医学部第一内科学教室（主任：長島秀夫教授）

西 山 修

（昭和58年9月7日受稿）

Key words: 冠静脈洞閉鎖

反応性充血

逆行性血圧

心室細動

心筋酸素摂取率

緒 言

CCU の発達により心筋梗塞急性期の不整脈死¹⁾²⁾ は減少したが、やはり重大な死因の1つである。

現在、心筋梗塞に合併する心室性期外収縮の治療には negative inotropic action の弱いといわれるリドカインの注射が広く行なわれている。しかし Krämer ら³⁾は冠動脈結紮による心室細動に対して常用量のリドカインには予防効果がないと述べている。事実大量のリドカインの使用にもかかわらず心室細動に移行する例が少なからず存在することは周知の事実である。1935年 Robertson⁴⁾が冠静脈洞（以下 CS）あるいは大心静脈の閉鎖により冠動脈結紮による梗塞域の拡大が防止できるとしたが、CS の閉鎖が急性心筋虚血時に発生する不整脈にどのような影響を与えるかについては言及していない。CS の閉鎖が冠動脈結紮による梗塞巣を縮小し得るならば、当然虚血時に生じる不整脈にも何らかの影響を与えることが予測される。そこで著者は犬を使って急性心筋虚血作成時の心室細動発生率を求め、CS の閉鎖が心室

細動の発生にどのような影響を与えるかについて検討した。さらに CS 閉鎖により冠静脈圧は著明に上昇するがこの冠静脈圧上昇が、冠動脈の血流予備能、心筋酸素代謝あるいは虚血領域への側副血行路等にどのような影響を与えるかを検討することは、CS 閉鎖による梗塞領域の縮小効果や不整脈に対する作用を理解する上で不可欠と考えられる。そこで CS を閉鎖することにより生じた静脈系のうっ滞による影響を、冠動脈血流量、冠動脈の反応性充血、血流波形、虚血部への逆行性血圧、CS 内圧波形、および心筋酸素代謝の面から検討した。

方 法

雑種成犬48頭（体重9～25 kg）を用い、pentobarbital で静脈麻酔（25～30 mg/kg）後、人工呼吸下に左第5肋間で開胸した。心のう切開後、図1のごとく左冠動脈前下行枝（以下 LAD）及び大動脈の起始部を剥離し、矩形波電磁血流計（Model MFV 1100, 日本光電工業社製）のプローブを装着し、冠動脈血流量（以下 CBF）と心拍出量（以下 CO）を記録した。CBF のプローブの末梢には、自作の occluder を

装着し、CBF のゼロレベルを決定するのに使用した。また、右頸動脈より逆行性に上行大動脈内に、心尖部より左室内にカテーテルを挿入して、それぞれ大動脈血圧（以下 BP）および左室内圧（以下 LVP）を電気血圧計（Model MPU-0.5, 日本光電工業社製）により測定した。なお右心耳より自作のバルーンカテーテルを CS 内に挿入し、その先端で CS 内圧（以下 CSP）を測定しつつバルーンにより CS の開放閉鎖を行なった。このバルーンカテーテルはダブルルーメンを有し、1つはカテーテル先端に開き、他の1つは先端より約5 mm 中樞側に位置したバルーンに通じている。バルーンはふくらませた時に、CSP が最も上昇する位置で固定した。動脈血ガスは呼吸数と吸気酸素濃度の調節および1 Mの NaHCO_3 の点滴によりほぼ生理的狀態に維持し、以下の項目の記録を行なった。

- 1) 大動脈血圧 (BP)
- 2) 冠静脈洞内圧 (CSP)
- 3) 左室内圧 (LVP) およびその一次微分 (LV dp/dt)
- 4) 冠血流量 (CBF)
- 5) 心拍出量 (CO)
- 6) 結紮冠動脈末梢の逆行性血圧 (RGP)

データの計測は原則として1呼吸における平均値を使用し、以下の5項目に関する検討を行なった。

実験Ⅰ：CS 閉鎖による血行動態の検討

10頭について CS 閉鎖後10分間における血行動態を経時的に記録し、閉鎖前と比較した。また別の犬3頭に atropine (1 mg i.v.) を投与して5分後に同様の実験を行ない、副交感神経が CS 閉鎖による血行動態の変化にどのような役割を果たしているかについて検討した。

実験Ⅱ：CS 閉鎖が冠動脈の反応性充血に及ぼす影響の検討

CS 開放で LAD を20秒間閉鎖し、反応性充血⁵⁾⁶⁾⁷⁾ (以下 RH) を記録した。5～10分後 CS を閉鎖し、血行動態が安定した時点で前と同様の方法で RH を記録した。最後に再度 CS 開放のままで5～10分後同様の実験を繰り返し、最初に行なった CS 開放時のデータとの平均をとり、CS 閉鎖時のデータと比較した。

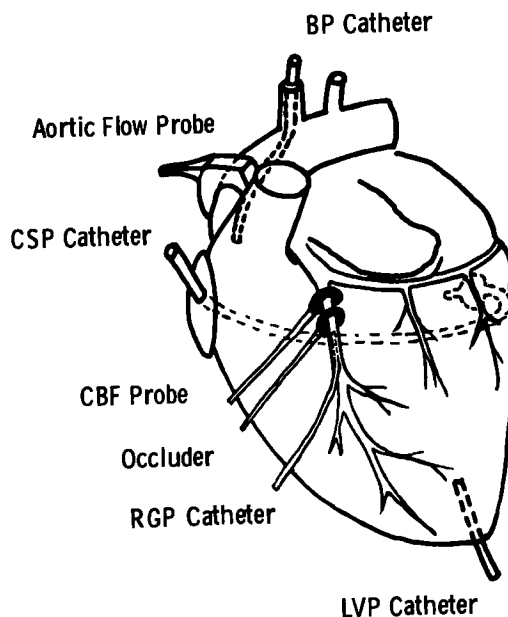


Fig. 1. Schematic representation of the experimental procedure.

Abbreviations: BP, aortic blood pressure; CSP, coronary sinus pressure; CBF, coronary blood flow; RGP, retrograde pressure; LVP, left ventricular pressure. CSP catheter is used for both CSP measurement and coronary sinus occlusion.

実験Ⅲ：CS 閉鎖が心筋酸素代謝に及ぼす影響の検討

CS 開放時および CS 閉鎖10分後に大動脈および CS 内より血液を採取し、心筋酸素摂取率を求めた。この際、CS 内に貯留停滞した血液が測定に用いられることを避けるため、毎回、冠静脈洞から採取した血液のうち最初の2 ml は測定に用いなかった。

実験Ⅳ：CS 閉鎖が心室細動発生率に与える影響の検討

CS 閉鎖5分後、LAD の起始部を完全結紮し、その後30分間における心室細動（以下 VF）の発生率を観察した。対照として CS 開放のまま LAD を結紮した群を用い、CS 開放群と閉鎖群との配分は無作為に行なった。

実験Ⅴ：CS 閉鎖が虚血部逆行性血流に与える影響の検討

LAD 結紮時の冠動脈逆行性血圧および逆行性血液採取のため図1のごとく結紮部のすぐ末

梢側の LAD に細い polyethylene tube を挿入し、血圧測定は電気血圧計により行なった。まず CS 開放下に LAD を結紮し、4～5 分後に逆行性冠動脈圧の測定および逆行性血液の採取を行なった。次に CS を閉鎖し 4～5 分後同様の測定を行なった。最後に再度 CS を開放し、最初の CS 開放時のデータとの平均をとり、CS 閉鎖時と比較した。

記録は Siemens-Elema 社製 Mingograph Model 804 を使用し、紙送り速度は 2.5 mm/sec, あるいは 100 mm/sec で行なった。血液ガスの測定には Corning 社製の Model 165/2 ガス分析装置を使用した。なおバルーンにより CS の閉鎖が完全に行なわれていることを確認するため、4 頭の犬においては実験終了後、CSP カテーテルより逆行性にバリウムを注入し、バルーン周囲からの漏れの有無を検討した。

統計処理は paired および unpaired Student's t-test により行ない、 $p < 0.05$ をもって有意水準と考えた。また心室細動発生率の比較には χ^2 検定を用いた。

成 績

I. CS 閉鎖が CBF および心行動態に及ぼす影響

10 頭の CS 閉鎖前の値を表 1 にまとめて示した。

a) CS 閉鎖後 10 分間における血行動態の経時変化 (図 2)

左室拡張末期圧 (以下 LVEDP) を除くパラメーターはいずれも CS 閉鎖直後に減少を示し、最大減少率は心拍数 (以下 HR) で 6%, 平均血圧 (以下 m-BP) で 19%, 心拍出量 (以下 CO) で 10%, 左室圧最大上昇速度 (LV max·dp/dt) で 15% であった。これらのパラメーターは以後ゆっくりと前値に回復する傾向を示したが、4～5 分後頃よりほぼ定常状態となり m-BP, CO, LV max·dp/dt はいずれも CS 閉鎖前値より 5～10% の低値を示した。m-CBF もほぼ同様の傾向を示したが、その減少率は最も大きく、15 秒後には 28%, 定常状態に達した 5 分後でも CS 閉鎖前に比べて 14% の減少を示した。これに対し LVEDP は CS 閉鎖の影響を殆ん

Table 1. Mean value and standard deviation of hemodynamic measurements before coronary sinus occlusion.

HR	141 ± 11	beats/min
m-BP	92 ± 12	mmHg
m-CBF	88 ± 22	ml/min/100g
CO	1.4 ± 0.4	l/min
LVEDP	6 ± 3	mmHg

Abbreviations: HR, heart rate; m-BP, mean aortic blood pressure; m-CBF, mean coronary blood flow; CO, cardiac output; LVEDP, left ventricular end diastolic pressure.

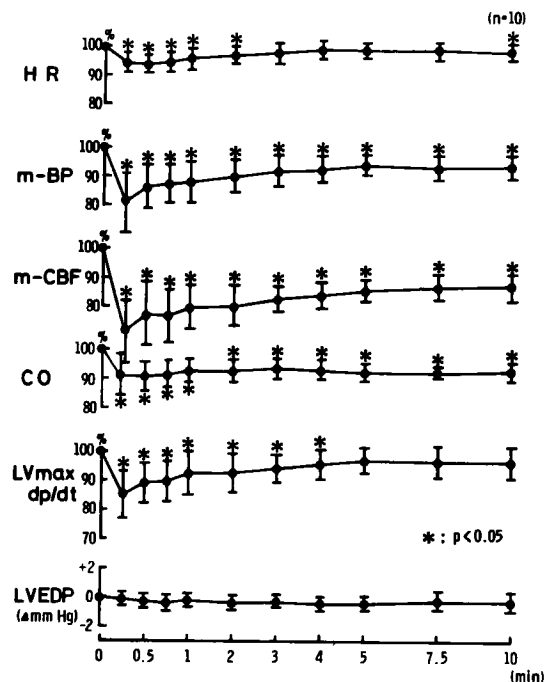


Fig. 2. Time course of hemodynamics after coronary sinus occlusion.

Abbreviations: HR, heart rate; m-BP, aortic blood pressure; m-CBF, mean coronary blood flow; CO, cardiac output; LVEDP, left ventricular end-diastolic pressure; *, statistically significant from preocclusion values at level of $p < 0.05$.

ど受けなかった。

b) CS 開放及び閉鎖時の血行動態の phasic pattern の比較

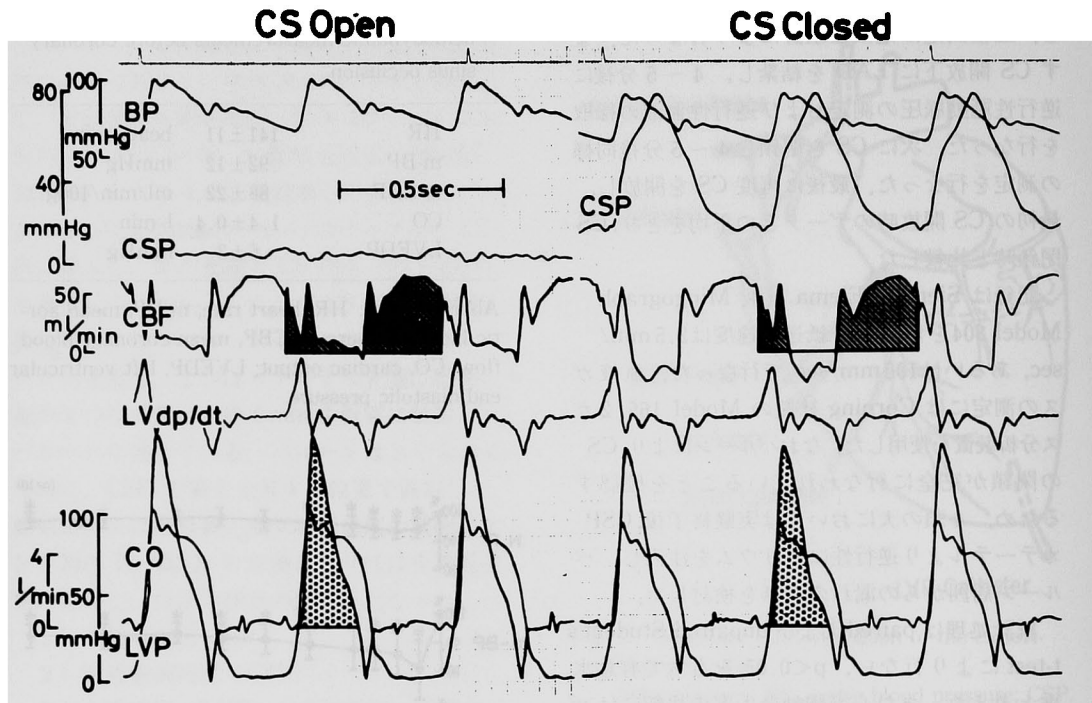


Fig. 3. Instantaneous hemodynamic tracing with open (left panel) and closed (right panel) coronary sinus. Oblique line area and dotted area indicate stroke coronary blood flow and aortic blood flow, respectively.

CS 閉鎖時の値は血行動態が安定する CS 閉鎖 5～10分後を用いた。事例を図 3 に示す。BP は収縮期、拡張期ともに低下し脈圧は殆んど変化しなかった。CS 開放時の CSP は収縮初期には低下し収縮中期には軽度回復した後、この値が拡張中期まで持続した。次いで拡張末期には明らかに上昇して最高値を示したが、CSP の変動は収縮期、拡張期を通じて 7 mmHg 以下と極めて小さかった。CS 閉鎖により CSP は拡張期にも 23 ± 12 mmHg (mean $\pm$ SD) と明らかに上昇したが、LVP の上昇から約 50 msec 遅れて心筋収縮とともに著明に上昇し、収縮中期に 65 ± 20 mmHg と最高値を示した。その後拡張中期まではほぼ直線的に低下し、拡張末期に小上昇を認め、全体としては左室圧波形に類似したパターンを示した。

なお CS 閉鎖時には CSP は拡張期のほぼ全期間を通じて LVP を越えていた。

図 4 は CBF 波形を詳細に検討したものである。1 心拍における CBF は CS 閉鎖により平

均約 16% 減少したが、systolic CBF の減少が主体で、多くの例で systolic back flow を示した。図 4 の下段に示す如く CS 開放時の stroke CBF を 100% とした場合、収縮期血流は約 30% を占めるのに対し、CS 閉鎖により stroke CBF は 16% の減少を示し、収縮期対拡張期の血流比は 11 : 73 (収縮期血流は stroke CBF の約 13%) となった。これに対し diastolic CBF の減少は軽度であり、systolic CBF の減少率と CSP の上昇幅との関連が示唆された。そこで CS 閉鎖による systolic CBF の stroke CBF に対する減少率を縦軸 (Y) に、mean CSP の上昇幅を横軸 (X) にとってプロットしたのが図 5 である。Y = $0.81X - 7.6$, $r = 0.94$ ($p < 0.01$) と両者の間に密接な正相関が認められた。

c) atropine 前投与時の CS 閉鎖による血行動態の変化

表 2 に 3 頭の犬より得た計 4 回の測定値を示す。CS 閉鎖による HR の減少は atropine の前処置で明らかに ($p < 0.01$) に抑制された。

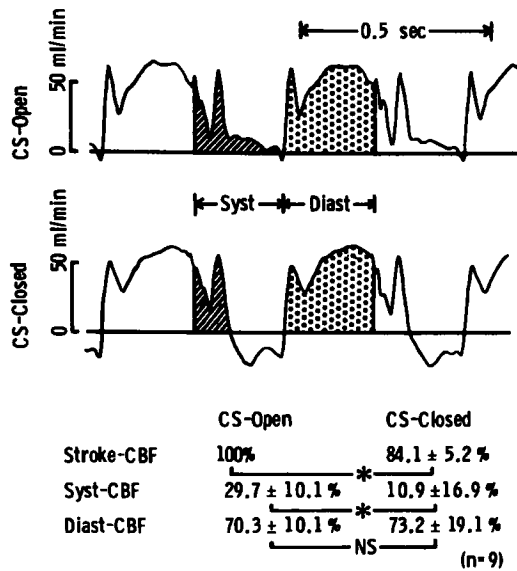


Fig. 4. Phasic tracing of coronary blood flow when coronary sinus is open (upper) and coronary sinus is closed (middle). Oblique line area is systolic coronary blood flow and dotted area is diastolic coronary blood flow. Lower panel indicates that mean value and standard deviation of stroke coronary blood flow, systolic coronary blood flow and diastolic coronary blood flow. Values are represented as stroke CBF during open coronary sinus is 100%.

Abbreviations: CS, coronary sinus; CBF, coronary blood flow; NS, no significant difference; *, $p < 0.05$.

m-BP, m-CBF にも同様の傾向を認めたが、有意ではなかった。

II. CS 閉鎖が冠動脈の反応性充血に及ぼす影響

a) flow debt と reactive hyperemia flow への影響

実験に使用した11頭の犬の CS 開放時の血行動態は m-BP 90 ± 14 mmHg, m-CSP 7 ± 3 mmHg, HR 138 ± 12 beats/min, CBF 82 ± 35 ml/min/100g であり, CS 閉鎖時のそれは m-BP 88 ± 15 mmHg, m-CSP 43 ± 9 mmHg, HR 134 ± 12 beats/min, CBF 73 ± 31 ml/min/100g であった。

LAD を20秒間閉塞したときの実例を図6に示す, flow debt, peak reactive hyperemia flow, reactive hyperemia flow⁷⁾ (以下 RH

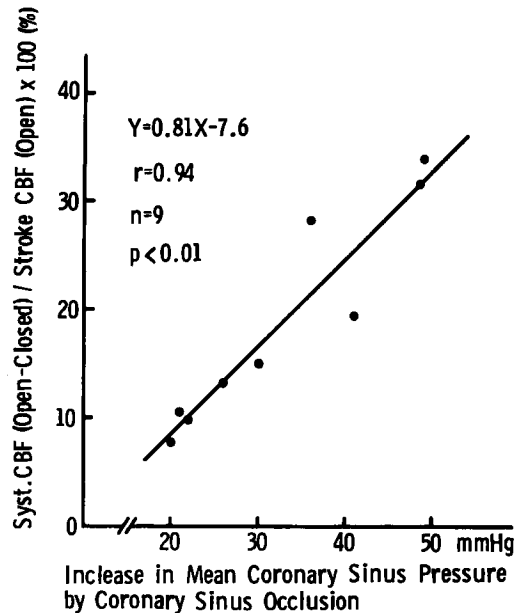


Fig. 5. Relation between increase in mean coronary sinus pressure by coronary sinus occlusion and systolic coronary blood flow (open - closed) / stroke coronary blood flow (open) x 100. Abbreviations: Syst. CBF, systolic coronary blood flow; Open, coronary sinus is open; Closed, coronary sinus is closed.

flow) はともに減少し, repayment は151%から94%へと著明に低下した。11頭の平均値を図の下段に示したが, CS 開放時の flow debt を100として%表示してある。CS 閉鎖時, flow debt は約89%に減少するが, RH flow はCS開放時に比較してより著明に減少するため, repayment はCS 閉鎖時には開放時の約71%の値を示した。

次に冠動脈閉塞前および反応性充血 (以下RH) ピーク時の冠血流抵抗を冠灌流圧を大動脈圧 (BP) としたものの (CFR) と, 大動脈圧と冠静脈洞内圧との差 (BP - CSP) としたものの (CFR') とで比較したのが図7である。図中のCはCS 閉鎖, OはCS 開放, PHは反応性充血のピークを意味する。PH時には冠動脈は最大限に拡張しており, 冠血管抵抗は最小と考えられる。これで見ると CFR ではCS 閉鎖時の方が大であり, CFR' ではCS 開放時の方が大であった。これはCS 閉鎖時に下流圧としてCSPを使用

Table 2. Hemodynamic measurements before and after atropine administration.

		Control				After atropine administration(1mg i.v.)			
Dog		HR (beats/min)	BP (mmHg)	CSP (mmHg)	CBF (ml/min/100g)	HR (beats/min)	BP (mmHg)	CSP (mmHg)	CBF (ml/min/100g)
1	Open	135	95	9	81	141	94	9	81
	Closed	129	91	54	72	144	93	55	72
2	Open	126	94	9	77	132	94	9	79
	Closed	120	89	45	64	132	92	45	72
3(a)	Open	150	103	3	86	156	101	3	86
	Closed	138	67	50	59	153	84	46	68
3(b)	Open	153	100	4	82	156	96	5	84
	Closed	141	69	40	54	153	83	37	70
m±SD	Open	141±11	98±4	6±3	81±3	146±10	96±3	7±3	83±3
m±SD	Closed	132±8	79±11	47±5	62±7	146±9	88±5	46±6	71±2

Abbreviations: HR, heart rate; BP, aortic blood pressure; CSP, coronary sinus pressure; CBF, coronary blood flow; m±SD, mean ± standard deviation.

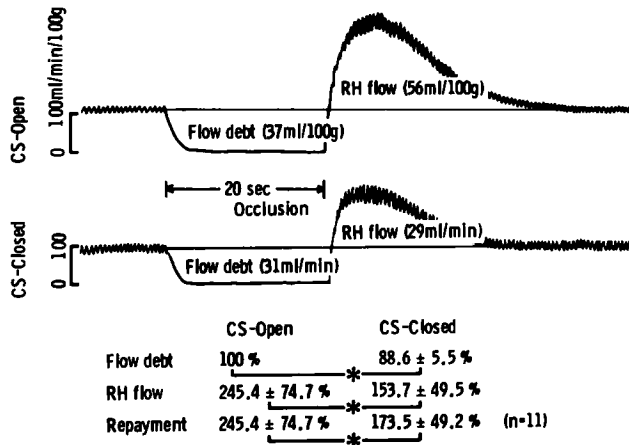


Fig. 6. Reactive hyperemia when coronary sinus is open (upper) and coronary sinus is closed (middle).

Lower pannel indicates that mean value and standard deviation of flow debt during coronary occlusion, reactive hyperemia flow and repayment. Values are represented as flow debt during open coronary sinus is 100%.

Abbreviations: RH flow, reactive hyperemia flow; *, $p < 0.05$.

することが不適当であることを意味する。このときの m-BP, m-CSP は表 3 に示した。

III. CS 閉鎖が心筋酸素代謝に及ぼす影響

CS 開放時の心筋酸素摂取率は $60 \pm 8\%$ であり、CS 閉鎖により $69 \pm 7\%$ と約 9% の有意な ($p < 0.05$) 上昇を示した。CSP の上昇と心筋酸素摂取率の変化との関係を見るため、CS 開放

時と閉鎖時との心筋酸素摂取率の差を縦軸に、mean CSP の差を横軸にとったものが図 8 である。mean CSP の上昇と心筋酸素摂取率の上昇とは有意な正相関 ($r = 0.66$, $p < 0.01$) を示した。

IV. CS 閉鎖が LAD 結紮後の心室細動発生率に及ぼす影響 (表 4)

32頭で LAD の起始部を結紮し、30分間にわたり心室細動 (以下 VF) の発生を観察した。CS 閉鎖の場合は血行動態の安定する CS 閉鎖 5~10分後に LAD を結紮し、1頭の大での実験は CS 開放または閉鎖の 1 回限りとした。CS 開放群では 17頭中 8 頭 (47%) に VF が発生したのに対し、CS 閉鎖群では 15頭中 1 頭 (7%) に発生したに過ぎず、CS 閉鎖群の VF 発生率は CS 開放群に比して有意に ($p < 0.05$)

低値であった。VF 発生までの時間を表 4 に示した。VF の発生は結紮後 3 分から 20 分にわたったが、大部分は 5 分前後に集中していた。実験終了後摘出心について虚血部の心筋重量を測定し、左室重量に対する比率を算出した。これによると CS 開放群の VF 発生例では $22.8 \pm$

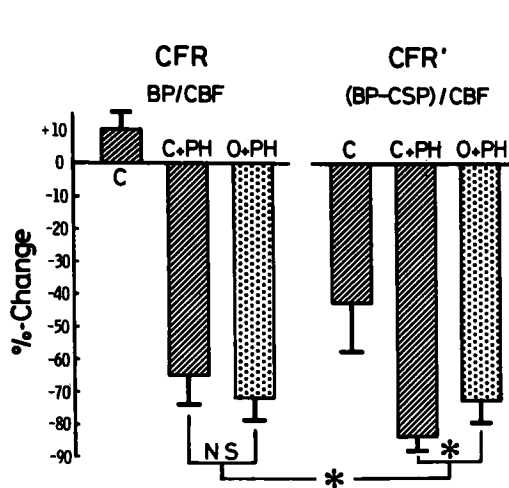


Fig. 7. Changes in coronary flow resistance when perfusion pressure is aortic pressure (left), and perfusion pressure is difference between aortic pressure and coronary sinus pressure (right). Abbreviations: O, CS open; C, CS closed; PH, peak reactive hyperemia; NS, no significant difference; *, $p < 0.05$

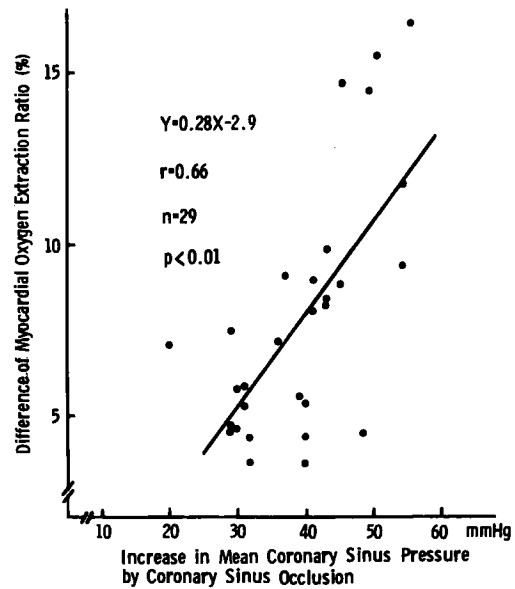


Fig. 8. Relation between increase in mean coronary sinus pressure by coronary sinus occlusion and difference of myocardial oxygen extraction ratio.

Table 3. Mean value and standard deviation of aortic blood pressure (m-BP) and coronary sinus pressure (m-CSP) before LAD occlusion and at peak reactive hyperemia following release of the occlusion.

		CS-Open	CS-Closed
m-BP (mmHg) (n=12)	before LAD occlusion	91 ± 14	88 ± 13
	at PH	89 ± 14	88 ± 13
m-CSP (mmHg) (n=12)	before LAD occlusion	7 ± 3	44 ± 9
	at PH	9 ± 5	48 ± 7

Abbreviations: CS, coronary sinus; LAD, left anterior descending coronary artery; PH, peak reactive hyperemia.

Table 4. The incidence of ventricular fibrillation by LAD occlusion during CS-open and CS-closed.

	Number of experiments	Number of VF	Percent	Time to VF (min)
CS-Open	17	8	47.1%	7.1 ± 5.1 (mean ± SD) (3.0, 4.0, 4.0, 5.0, 5.5, 7.0, 8.5, 20.0)
CS-Closed	15	1	6.7%	7.0

Values in parenthesis are obtained from an individual dog. Abbreviations: See table 3.

Table 5. Mean value and standard deviation of pressures in CS-open and CS-closed.

	CS-Open	CS-Closed	P
m-BP (mmHg)	89 ± 13	86 ± 12	N.S.
m-CSP (mmHg)	7 ± 4	38 ± 9	<0.01
LVEDP (mmHg)	4 ± 2	4 ± 2	N.S.
m-RGP (mmHg)	22 ± 4	33 ± 7	<0.05

Abbreviations: m-RGP, mean retrograde pressure; N.S., no significant difference.

Table 6. Oxygen content of blood (ml/100ml) in aorta, coronary sinus, and peripheral coronary artery.

Dog	AO	CS		PC	
		CS-Open	CS-Closed	CS-Open	CS-Closed
4	14.0	7.5	6.5	13.5	7.5
5	15.7	6.4	5.1	15.5	10.3
6	15.8	7.1	5.5	15.7	13.2
7	16.0	8.0	6.0	15.9	12.5
8	16.1	7.0	4.9	15.4	11.4
m ± SD	15.5 ± 0.8	7.2 ± 0.5	5.6 ± 0.6	15.2 ± 0.9	11.0 ± 2.0

Abbreviations: AO, aorta; CS, coronary sinus; PC, peripheral coronary artery; m ± SD, mean ± standard deviation.

5.7%, VF 非発生例では21.7 ± 4.3%であり, CS 閉鎖群で VF 発生例は22.8%, VF 非発生例は26.2 ± 5.8%であり, 4 群間には差を認めなかった.

V. LAD 結紮時の逆行性冠動脈圧 (以下 RGP) と逆行性血液の酸素含量

5 頭における各部の血圧の平均値を表 5 に示す. LAD 結紮により末梢での RGP は平均 22 ± 4 mmHg であった. パラメーターが安定したのを確認した後, CS を閉鎖することにより, CSP は 7 ± 4 mmHg から 38 ± 9 mmHg へと著明に上昇した. これに伴い RGP はすみやかに上昇し平均 33 ± 7 mmHg と約 50% の上昇を示した. 一方 mean BP と LVEDP は有意な変化を示さなかった. LAD 結紮後 CS 開放時および CS 閉鎖時に大動脈 (以下 AO), CS および虚血部末梢冠動脈 (以下 PC) より採取した血液ガス分析の結果を表 6 に示した. CS 開放時には PC 血の酸素含量は AO に近く動脈血の性状を有するのに対し, CS 閉鎖時には PC 血は

CS の酸素含量と AO のそれとの中間の値を示した.

最後に摘出心 4 例において CSP カテーテルより CS 閉鎖の状態ではバリウムを注入したが, 全例 CSP 120 mmHg まではバルーン周囲からのバリウムの漏れは認められなかった. 一部の例では小心中静脈や中心静脈などを経て直接右房に流出した.

考 案

CS 閉鎖により HR, mean BP, mean CBF, CO はともに減少した. これは Robertson ら⁴⁾の報告とほぼ同様であるが, この機序に関してはほとんど検討されていない. 心拍数, 血圧および心拍出量の低下は副交感神経の緊張亢進ないし交感神経の緊張低下を示唆する.

副交感神経即ちコリン作動神経の心臓内の分布に関しては, 神経伝達物質と考えられているアセチルコリンを直接証明する組織化学的方法が確立されていないので, アセチルコリンエステラーゼを証明することによりコリン作動神経の分布を検索するのが一般的である. 大塚ら⁸⁾によるとイヌなどでは心房, 心室ともコリン作動神経の分布を認めるが, 分布密度は心房の方が心室より高く, 左右差はなかったとしている. また刺激伝導系に属する洞房結節, 房室結節の分布密度は上記に比して極めて高く, 房室束ではやや低下していると報告している. CS 内のバルーンをふくらすことにより CS を閉鎖すると, 冠静脈系は著明にうっ血し, 血管周辺に分布している副交感神経を刺激することが考えられる. .そこで上記の心行動態の変化に対する副交感神経の関与を検討するため, atropine 1 mg (i.v.) 前投与時の血行動態を観察した. これによると CS 閉鎖による HR の減少はほぼ完全に抑制されたが, mean BP, mean CBF ではそ

の傾向を認めるも有意ではなかった。これについては実験例数が少ないため明確には言及できない。しかし CS 閉鎖による心拍数の変化は迷走神経を介しているが、血圧に対する作用は迷走神経以外の機序も関与しており、交感神経の抑制あるいは冠静脈系のうっ血のために直接心機能を抑制すると考えることが妥当であろう。

主要冠動脈枝の収縮期血流パターンは心筋内圧、即ち冠動脈の extravascular compression と密接に関連することはよく知られている。従って心筋収縮による extravascular compression の低い右冠動脈では 1 心拍中の冠血流量 (stroke CBF) に占める収縮期血流量の比率が大きく⁹⁾、逆に心筋収縮の影響の大きい心室中隔枝では収縮期冠血流量は極めて小さく、殆ど例で著明な逆流相が認められる¹⁰⁾¹¹⁾。本研究における CBF の phasic pattern の変化はかなり特徴的である。CS 閉鎖により収縮期血流が著明に減少し、殆ど全例で systolic back flow の出現、増大を示し、この収縮期血流量の減少は mean CSP の上昇と密接な正相関を示した。これは冠静脈系のうっ血による冠静脈の怒張拡大が冠動脈系に extravascular compression の増大として作用したためと考えられる。

心筋酸素摂取率が CS 閉鎖により上昇した理由として、(1) CBF が減少し、心筋の虚血状態を生じた、(2) 血液のうっ滞、血流速度の低下により血流と心筋細胞の接触時間が延長し、心筋酸素摂取率が上昇したことが考えられる。しかし本研究では CS 閉鎖時の心筋酸素摂取率は 70% 前後と正常範囲内にあり、冠動脈自体は正常で、冠動脈閉鎖時の反応性充血も比較的良好に保たれていた。さらに正常冠動脈で心筋虚血が考えられない状態でも心筋酸素摂取率がある程度上昇しうるとする von Restorff ら¹²⁾ の報告を考慮すると、心筋虚血が生じたと考えるより、血液停滞により血流と心筋細胞の接触時間の延長に由来すると考える方が妥当と思われる。

LAD 結紮時、その末梢における RGP は CS 開放時には低く、逆流血は動脈血であった。CS を閉鎖すると RGP は明らかに上昇し、そのとき末梢冠動脈より採取した血液は、動脈血と CS から得た血液との中間の酸素含量であった。こ

れは CS を閉鎖すると静脈血 (CS 内の血液) が逆行性に結紮部末梢の冠動脈にも流れ得ることを示すものである。Schäperclaus¹³⁾ は冠動脈閉塞時の RGP は心筋血流をよく反映していると述べている。従って CS 閉塞により RGP の上昇とともに虚血部への血流は増加し、虚血部への酸素供給の増加、および代謝産物の wash out の増大に寄与していると考えられる。心筋内を流れる血液は、心筋への酸素および代謝基質の供給と代謝産物の wash out という 2 つの重要な役割を果たしていると考えられる。wash out に関しては杉下ら¹⁴⁾ の報告がある。これは 3 分間の冠動脈閉塞群と無酸素タイロード液灌流群とでその後に見られる反応性充血の差を検討したものである。後者において明らかに反応性充血が小さく、心機能の低下も極く軽度であったことを認めている。これは閉塞した冠動脈領域の心筋内に蓄積した代謝産物がタイロード液により wash out されたためと考えられ、代謝産物の除去が心機能維持に重要な役割を果たしていることを示している。従って虚血部への血流増大は、たとえそれが静脈血で心筋への酸素供給はわずかであっても、代謝産物を wash out することにより、心機能のある程度維持し、VF の発生を抑制すると考えられる。

一方、結紮部末梢の逆流血中の酸素含量に関して、CS 開放時には虚血心筋への逆行性血流は動脈血であることは多くの報告¹⁵⁾ がある。これに対し Gregg ら¹⁶⁾ は CS 閉鎖時の虚血冠動脈への逆流血は CS 内よりも低値であったと報告している。CS 閉鎖により冠静脈血は毛細血管を逆行して内圧の低下した虚血部冠動脈へ流入する。この際、心筋は静脈血からさらに O₂ を摂取し、動脈側へ流入する血液の O₂ 含量は CS 血よりも低値になることが考えられる。しかし、CS 開放時に有意の量の逆行性動脈血が流入していたところへ CS を閉鎖したのであるから、両者の中間の酸素含量を示すことも考えられる。従って著者の成績と Gregg らの報告の差は、起源を異にする両流入血液量の比によって決定されるものであろう。

1953 年の Eckstein ら¹⁷⁾ の報告によると、CS と大動脈間にバイパスを作成すると、心電図上、

軽い心筋虚血の変化を示すが、冠動脈の完全閉塞を加えると対照群に比して虚血はやや軽度に留る。このときの心筋酸素摂取量は平常時の14～25%であり、正常収縮は望めないが、おそらくVFは防ぎ得るだろうと述べている。1974年、Bhayama ら¹⁸⁾は羊を用いてLAD結紮と同時にCSをretrograde arterializationした結果、LAD結紮により生ずる心電図変化(STの変化)はretrograde arterializationにより明らかに改善し、シャント血流は20～90 ml/minであったと報告している。次いで1975年、Benedict ら¹⁹⁾は18頭の犬と3人の臨床例で検討し、その有効性を発表している。一方、1976年、Zajtchuk ら²⁰⁾は同様の実験を行なっているが、心筋梗塞に対して一時的な防衛効果は認めるものの、灌流されている静脈の内膜線維化、内腔の狭窄や閉塞のため、短時間しか役に立たなかったと述べている。1978年、Rhodes ら²¹⁾がmicrosphereを用いた検討では、選択的冠静脈閉塞では平均の心筋内血流は低下したが、心内膜下への比率は増加したとしている。また冠静脈の選択的retrograde arterializationでは正常灌流心筋では有意差は認めないが、急性虚血部では冠動脈閉塞による血流減少を50%以内にとどめることができたと述べている。今回の成績ではLAD結紮により対照群では約半数にVFが出現したのに対し、CS閉塞群では15例中わずか1例(6.7%)にVFを認めたに過ぎなかった。この理由はCS閉塞により次の3つのことが考えられる。

- 1) 虚血部に蓄積した代謝産物のwash outの増大
- 2) 心筋酸素摂取率の増大
- 3) 迷走神経を介してのVF域値の上昇²²⁾²³⁾

酸素摂取率はCS閉鎖により約9%増大したが、これは酸素量にして血液100mlあたりわずか1.4mlの増加に過ぎない。この程度の増加では、その効果は無視できないにしてもVFの発生をこれほど減少させるとは考えにくい。また、VF発生に対する迷走神経の役割については今回の実験からは明確には言及できない。しかしCS閉鎖中にHRが次第に回復してくるにもかかわらずVFの発生が抑制されている点から副

交感神経が主役を演じているとは考えられない。よって、1) 虚血部に蓄積した代謝産物のwash outの増大、が最も可能性が高いと思われる。

なお今回LAD結紮後観察期間を30分間に限定したのは次の2つの理由による。第1はHaris²⁴⁾の第一相不整脈が冠動脈結紮直後から30分後までとしている点、第2は小川ら²⁵⁾²⁶⁾の報告で、VFを起こすまでの時間が冠動脈結紮後4～5分後と17～18分後に2つのピークがあり、30分以後にはほとんど認められなかったという点の2つによる。著者の実験でも表4のごとく3分後から8.5分後の間に集中し、1例のみ20分後であり、小川らの報告とよく一致していた。

今回の実験結果は急性心筋虚血で心室性不整脈が難治性の場合、CS閉鎖にてVFへの移行を一時的に抑制し得る可能性を示唆するものと考えられる。

結 語

冠静脈洞(以下CS)をバルーンにより閉鎖し、開放時と比較検討した。

1) 心拍数(以下HR)、血圧(以下BP)、冠血流量(以下CBF)、心拍量ともに軽度減少したが、左室拡張末期圧は不変であった。これらの変化はatropine前処置により軽減するも、HR以外は有意ではなかった。よって静脈系のうっ血による直接の心機能抑制が主因と思われた。HRはCS閉鎖3分後からは有意な減少は認めなかった。phasic patternでみると、CBFは収縮期には有意に減少したが拡張期にはほとんど変化しなかった。CSPは左室圧波形に類似し、extravascular compressionにより形成されていると考えられた。また拡張期にはほぼその全期間を通じて左室圧を上まわっていた。

2) 反応性充血においては、flow dept, peak flow, reactive hyperemia flow, repaymentとともに減少した。

3) O₂-extraction ratioは約9%増加し、CS内圧の上昇幅とは正相関した。

4) 左冠動脈前下行枝結紮時のretrograde pressureは22±4 mmHgから33±7 mmHgへと上昇し、心室細動発生率は著明に低下した。機序として心筋内代謝産物のwash outが示唆

された。

(稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を頂いた長島秀夫教授に深甚なる謝意を表するとともに、直接

御指導を頂いた原岡昭一教授に深謝いたします。

また実験に際し、直接御指導、御協力頂いた斎藤大治講師、草地省蔵学士に感謝いたします。なお本論文の要旨は第21回日本脈管学会総会で発表しました。)

文 献

1. Bainton, C.R. and Peterson, D.R.: Deaths from coronary heart disease in persons fifty years of age and younger. *N. Engl. J. Med.* **268**, 569—575, 1963.
2. 平沢邦彦, 横田裕光, 舘田邦彦, 柴田淳一: 急性心筋梗塞早期収容例の不整脈の検討, *ICU と CCU* **4**, 889—896, 1980.
3. Krämer, B., Gülker, H. and Meesmann, W.: The effects of lidocaine on the ventricular fibrillation threshold and primary ventricular fibrillation following acute experimental coronary occlusion. *Basic Res. Cardiol.* **76**, 29—43, 1981.
4. Robertson, H.F.: The reestablishment of cardiac circulation during progressive coronary occlusion—An experimental study on dogs. *Am. Heart J.* **10**, 533—541, 1935.
5. Olson, R.A.: Myocardial reactive hyperemia. *Circ. Res.* **37**, 263—270, 1975.
6. Coffman, J.D. and Gregg, D.E.: Reactive hyperemia characteristics of the myocardium. *Am. J. Physiol.* **199**, 1143—1149, 1960.
7. 堀川宗之, 内藤政人, 大鈴木孝, 服部成彦, 綾正二郎, 高橋正人, 中村芳郎: 冠血管反応性充血の研究. *慶応医学* **54**, 557—562, 1977.
8. 大塚長康, 西立訓, 井上浩一: 心臓に分布する迷走神経に関する組織学的, 電子顕微鏡的研究. *自律神経* **12**, 119—122, 1975.
9. Kolin, A., Ross, G., Goal, P. and Austin, S.: Simultaneous electromagnetic measurement of blood flow in the major coronary arteries. *Nature* **203**, 148—150, 1964.
10. Eckstein, R.W., Moir, T.W. and Dricol, T.E.: Phasic and mean blood flow in the canine septal artery and estimate of systolic resistance in deep myocardial vessels. *Circ. Res.* **12**, 203—211, 1963.
11. Berne, R.M.: Regulation of coronary blood flow. *Physiol. Rev.* **44**, 1—29, 1964.
12. von Restorff, W., Holtz, J., and Bassenge, E.: Exercise induced augmentation of myocardial oxygen extraction in spite of normal coronary dilatory capacity in dogs. *Pflügers Arch.* **372**, 181—185, 1977.
13. Schaper, W.: *The Collateral Circulation of the Heart*. North-Holland Pub. Co. Amsterdam & London, 1971.
14. Sugishita, Y., Kakihana, M. and Murao, S.: Decreased reactive hyperemia after coronary perfusion with nonoxygenated solution. *Am. J. Physiol.* **234**, 625—628, 1978.
15. Hammond, G.L., Juca, E.R. and Austern, W.G.: The nature of intracoronary arterial flow in the normal heart. *Am. Heart J.* **78**, 559—568, 1969.
16. Gregg, D.E. and Dewald, D.: The immediate effects of the occlusion of the coronary veins on the dynamics of the coronary circulation. *Am. J. Physiol.* **124**, 444—456, 1938.
17. Eckstein, R.W., Hornberger, J.C. and Sano, T.: Acute effects of elevation of coronary sinus pressure. *Circulation* **7**, 422—436, 1953.
18. Bhayana, J.N., Olsen, D.B., Byrne, J.P. and Kolff, W.J.: Reversal of myocardial ischemia by arterIALIZATION of the coronary vein. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **67**, 125—132, 1974.

19. Benedict, J.S., Buhl, T.L. and Henney, R.P.: Cardiac vein myocardial revascularization. *Ann. Thorac. Surg.* **20**, 550—557, 1975.
20. Zajtchuk, R., Heydorn, W.H., Miller, J.G., Strevey, T.E. and Treasure, R.L.: Revascularization of the heart through the coronary veins. *Ann. Thorac. Surg.* **21**, 318—321, 1976.
21. Rhodes, G.R., Syracuse, D.C. and McIntosh, C.L.: Evaluation of regional myocardial nutrient perfusion following selective retrograde arterialization of the coronary vein. *Ann. Thorac. Surg.* **25**, 329—335, 1978.
22. Sammel, N.L., Norris, R.M., Hughes, C.F., Johnson, R.N., Ashton, N.G. and Elliott, R.L.: Severity of Canine myocardial infarcts in relation to indices of oxygen demand: preservation of myocardial creatine kinase activity by vagal stimulation and propranolol. *Cardiovasc. Surg.* **17**, 50—60, 1983.
23. Kent, K.M., Smith, E.R., Redwood, D.R. and Epstein, S.E.: Electrical stability of acutely ischemic myocardium influences of heart rate and vagal stimulation. *Circulation* **47**, 291—298, 1973.
24. Harris, A.S., Estandia, A. and Tillotson, R.F.: Ventricular ectopic rhythms and ventricular fibrillation following cardiac sympathectomy and coronary occlusion. *Am. J. Physiol.* **165**, 505—512, 1951.
25. Kaplinsky, E., Ogawa, S., Balke, C.W. and Dreifus, L.S.: Two periods of early ventricular arrhythmia in the canine acute myocardial infarction model. *Circulation* **60**, 397—403, 1979.
26. Ogawa, S., Nakamura, Y., Dreifus, L.S. and Kaplinsky, E.: Ventricular arrhythmias in acute coronary ligation in dogs: Electrophysiological mechanism and its relation to the severity of myocardial ischemia. *Jpn. Circ. J.* **45**, 517—523, 1981.

**Effect of coronary sinus occlusion on coronary
circulation and hemodynamics**

**Part 1. Effect of coronary sinus occlusion on coronary
hemodynamics and incidence of ventricular fibrillation
during acute myocardial ischemia in dogs**

Osamu NISHIYAMA

**The First Department of Internal Medicine,
Okayama University Medical School, Okayama**

(Director : Prof. H. Nagashima)

The effect of coronary sinus (CS) occlusion produced with a specially designed balloon catheter on coronary hemodynamics and ischemia-induced ventricular fibrillation was studied in anesthetized open-chest dogs.

Heart rate (HR), aortic blood pressure (BP), left ventricular max dp/dt, coronary blood flow (CBF) and cardiac output decreased slightly with coronary sinus occlusion, while left ventricular end-diastolic pressure was not affected. These changes were attenuated but did not disappear, by pre-treatment with atropine. This result suggests that, at least partly, these changes were direct effects of venous congestion in the ventricular wall. CBF decreased in the diastolic, but increased in the systolic phase. Coronary sinus pressure (CSP) markedly increased especially in systole after CS occlusion, resulting in a pressure pattern resembling the left ventricular pressure pattern. The CSP exceeded the left ventricular pressure in the diastolic phase.

Peak flow, reactive hyperemia flow, and repayment after a brief coronary artery occlusion were all decreased.

Myocardial O₂ extraction increased by about 9%, and the increase correlated well with the elevation of mean CSP.

When the left anterior descending coronary artery was occluded, CS-occlusion increased retrograde pressure from 22 ± 4 mmHg to 33 ± 7 mmHg, and the incidence of ventricular fibrillation was decreased. Washout of the metabolites by retrograde flow from the ischemic myocardium would seem to be responsible for this reduction of ventricular fibrillation.