

# 交感神経作働薬の心筋内血流分布 におよぼす影響

(交叉熱電対法による実験的研究)

岡山大学医学部第一内科 (主任: 長島秀夫教授)

上 田 稔

(昭和53年2月14日受稿)

## 緒 言

心筋梗塞などの虚血性病変は心内膜下筋層に著しいことは剖検心<sup>1)</sup>あるいは実験的に作製された心筋梗塞<sup>2)</sup>で認められている。このように心内膜下筋層に虚血性病変の強い理由として、左室心筋の心内膜側と心外膜側で冠血管の走行、分布が異なること<sup>3)</sup>、心筋組織圧が収縮期に心内膜側で最も高く、心内膜側の血管は血管外圧の影響を受けやすいことがあげられる<sup>4-6)</sup>。このような理由により、心筋酸素需要の増大に応じた冠血流量の増加が冠動脈狭窄により制限される場合には、心内膜下筋層の方がより虚血に陥りやすいとされている<sup>7,8)</sup>。

次に、心筋梗塞発症直後および狭心症発作時に、血中および尿中 catecholamine が増量することが古くから報告されている<sup>9-12)</sup>。また、adrenaline, isoproterenol を動物に投与することにより、容易に心筋壊死を生じせしめる<sup>13-15)</sup>。臨床的には、Levine<sup>6)</sup>はadrenalineを狭心症の誘発テストとして使用し、本邦でも木村ら<sup>16)</sup>は少量の isoproterenol が狭心症の診断に有用であることを報告している。このように心筋梗塞や狭心症の発症に交感神経系の作働が重要な意味をもつが<sup>18-21)</sup>、その関連性や機序についての検討は未だ十分に解明されたとはいえない。生体にストレスが加わると交感神経系は緊張し、副腎髄質が作働され、その結果 catecholamine が分泌、放出される。この catecholamine が心、血管系に働いて、その機能や代謝を亢進させる。catecholamine の種々の薬理学的作用のうち、心筋梗塞または狭心症の発症要因と考えられるものに、a) 心負荷の増加にともなう心筋酸素消費量の増大、b) 冠循

環の変化、c) 脂質代謝への影響、d) 血液凝固能の促進、などが考えられる<sup>22)</sup>。著者は以上の要因のうち、比較的検討のすすんでいない冠循環の変化についての検討を試みた。

近年の方法論的進歩により、実験動物での冠血流量の測定、部位別および層別の血流量測定が可能となった<sup>23-25)</sup>。これまでも交感神経作働薬の冠循環にあたる影響についての報告は数多くなされているが<sup>26-29)</sup>、心筋局所血流量への影響についての検討は報告も少なく、とりわけ冠動脈狭窄下領域での心筋局所血流におよぼす影響については、ほとんど検討されていない。そこで著者は心筋局所血流の連続測定が可能である交叉熱電対法をもちい、交感神経作働薬のうち、生体内に存在する catecholamine である adrenaline, noradrenaline と、比較的 $\alpha$ 作用、 $\beta$ 作用<sup>30)</sup>がはっきりとしており、日常临床上よく使用される isoproterenol と methoxamine の、心筋局所血流、および心筋内血流分布に及ぼす影響を、その他の循環諸量との関連について検討した。

## 方 法

雑種成犬 39頭 (体重 10~25kg) をもちい pentobarbital 麻酔 (25~30mg/kg) し、人工呼吸下に左側第5肋間で開胸した。次いで心包を切開した後に、左冠動脈の廻旋枝の起始部、一部で左前下降枝の起始部を剝離し、MF26型矩形波電磁血流計 (日本光電工業製) のプローブを装着し、冠動脈血流量を測定した。また、股動脈から逆行性に大動脈内にカテーテルを挿入、頸動脈から逆行性に左室内へカテーテルを挿入し、それぞれMP-0.5型電気血圧計 (日本光電工業製) により大動脈血圧、左室内圧を測定

した。更に左室壁収縮曲線を得るために、左冠動脈廻旋枝灌流領域の左室自由壁の長軸方向と平行になるように、脚間距離10mmのHDS-1T変位型収縮カピックアップ(日本光電工業製)を縫着した。心筋局所血流は交叉熱電対法(シニエイ製交叉熱電対組織血流計CTE202)をもちいて測定した。交叉熱電対の電極は、Fig. 1の下段に示すように、直径100 $\mu$ の銅およびコンスタンタンからなり、加熱部の長さ1mm、加熱接点と測定接点の距離が4mmのwire typeのものを使用した。加熱電流はすべて400mAとした。交叉熱電対の縫着部位は左冠動脈廻旋枝灌流領域(一部では左前下降枝領域)の心表面に露出している分枝と分枝の間で血管より4~5mm以上離れた部位とした。電極の縫入に際しては、2本の交叉熱電対がほぼ平行に、一本が内層(心内膜側)に、他方が外層(心外膜側)となるように、また交叉熱電対の両接点于心内膜、または心外膜から同距離となるように注意した。縫着した交叉熱電対が意図した冠動脈の灌流領域にあるかどうかは、剝離した冠動脈の起始部を15~30秒間結紮した後に解放し、結紮によって心筋局所血流が減少すること、および解放によって反応性充血を生じることにより確認し、同時にいわゆる逆転現象を生じないことも確認した。またゼロレベルの決定は実験終了時に静脈内にKClを投与し、心停止時の水平を保つレベルとした。測

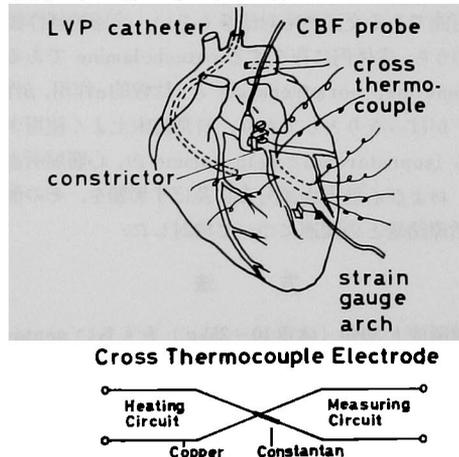


Fig. 1 Top) Schematic representation of the experimental procedure. CBF probe = probe of electromagnetic flow-meter for measuring coronary blood flow; LVP catheter = catheter for measuring left ventricular pressure. Bottom) A wire type electrode of cross-thermocouple (see text).

定値は相対的な値として $\mu$ Vであらわし、心筋血流分布の指標として内層血流対外層血流比(以下I/O比)を算出した。縫着した交叉熱電対の接点在实际に心筋のどの層にあったかは実験終了後の摘出心で確認した。その際両接点の位置が心外膜・心内膜よりそれぞれ2mm以内のものは外気温・心腔内血流の影響を考慮し、成積から除外した。左室自由壁心筋は便宜上三層にわけ、心外膜に近いものから、外層(outer layer)、中層(middle layer)、内層(inner layer)とし、乳頭筋領域のものは別に区分した。今回の検討には2本の交叉熱電対の電極の一方が内層に、他方が外層にあるものだけを取りあげた。心筋局所血流および他の循環諸量はFR-301電磁オシログラフ(三栄測器製)により記録した。記録の紙送り速度は2mm/sec.としたが、左室拡張終期圧、左室壁収縮曲線の測定の場合には50mm/sec.とした。

冠動脈狭窄は左冠動脈廻旋枝に装着した電磁流量計のプロープの末梢にプラスチック製のscrew typeのconstrictorをもちいて作製した。狭窄の程度はこのconstrictor末梢部を15~30秒間結紮し間放後の冠血流量の増加、すなわち反応性充血の程度を観察し、反応性充血がほとんど消失する程度の狭窄に調節した。この状態が十分安定していることを確認した後、各種の交感神経作働薬を投与した。投与した薬剤は体重1kgにつきadrenaline 0.2 $\mu$ g, noradrenaline 0.4 $\mu$ g, isoproterenol 0.2 $\mu$ g, methoxamine 0.1mgで、それぞれ股静脈から約5秒間で投与した。同一の犬に2剤以上の薬剤を投与する場合は、薬効の作用時間を考慮し、充分投与間隔をとるようにした。

## 成 績

急性冠動脈狭窄を作製しなかった20頭の犬を健常群とし、心拍数、平均血圧、平均冠血流量、心筋局所血流(内層および外層)、左室拡張終期圧を測定し、次に各薬剤の影響を検討した。各薬剤の投与前のパラメーターはTable 1の如くである。

健常犬20頭のうち平均冠血流量および局所血流の測定を左冠動脈廻旋枝領域でおこなったものは15頭、前下降枝領域でおこなったものは5頭である。

急性冠動脈狭窄を作製した犬は19頭で、そのうち、左冠動脈廻旋枝領域で狭窄を作製したものは15頭、前下降枝で実験をおこなったものは4頭である。冠動脈狭窄群の薬剤投与前のパラメーターをTable 2

Table 1. Mean value and standard deviation of each hemodynamic parameter before the administration of the sympathomimetic amines (In the normal dogs).

	before ADR	before NDR	before IS P	before MEX
HEART RATE (beats/min.)	155±25	154±26	153±33	155±24
MEAN BLOOD PRESSURE (mmHg)	102±25	93±26	93±27	94±24
MEAN CORONARY BLOOD FLOW (ml/min./100g)	73±24 (n = 15)	63±33 (n = 12)	73±28 (n = 12)	71±26 (n = 12)
RMBF (μV)				
INNER LAYER	10.7±4.1	11.7±3.6	10.9±3.3	11.1±4.2
OUTER LAYER	10.1±1.1	11.1±3.5	11.1±3.3	10.7±3.3
I/O RATIO	1.09±0.44 (n = 10)	1.13±0.48 (n = 12)	0.99±0.23 (n = 12)	1.08±0.39 (n = 12)
LVEDP (mmHg)	7.9±5.0 (n = 10)	9.5±4.1 (n = 10)	8.4±3.6 (n = 10)	10.4±6.2 (n = 10)

Abbreviations: ADR=adrenaline; NDR=noradrenaline; ISP=isoproterenol; MEX=methoxamine; RMBF=regional myocardial blood flow; I/O ratio=blood flow ratio of inner- to outer-layer; LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure.

Table 2. Mean value and standard deviation of each hemodynamic parameter before the administration of the sympathomimetic amines (In the dogs with coronary constriction).

	before ADR	before NDR	before IS P	before MEX
HEART RATE (beats/min.)	154±25	147±25	162±26	150±24
MEAN BLOOD PRESSURE (mmHg)	89±25	89±25	89±28	85±13
MEAN CORONARY BLOOD FLOW (ml/min./100g)	51±19 (n = 15)	49±17 (n = 14)	56±19 (n = 12)	56±27 (n = 12)
•RMBF (μV)				
INNER LAYER	9.2±1.9	9.6±3.7	9.0±2.2	8.8±3.2
OUTER LAYER	12.2±3.9	12.4±4.0	12.2±4.3	12.9±4.9
I/O RATIO	0.84±0.21 (n = 15)	0.78±0.26 (n = 15)	0.80±0.26 (n = 14)	0.73±0.26 (n = 14)
LVEDP (mmHg)	9.8±3.5 (n = 10)	10.3±2.5 (n = 10)	9.7±2.9 (n = 10)	10.9±3.5 (n = 10)

Abbreviations: See Table 1.

に示す。

健常群と冠動脈狭窄群の間で心拍数、平均血圧、外層の心筋局所血流には推計学的な有意差を認めなかった。しかし、平均冠血流量、内層の心筋局所血流、I/O比は狭窄群が推計学的に有意に減少した。また左室拡張終期圧(LVEDP)は冠動脈狭窄群で高い傾向にあった。

I 冠動脈狭窄の心筋局所血流および心筋血流分布におよぼす影響。

左冠動脈廻旋枝または前下降枝を15~30秒間結紮し開放すると、Fig. 2の左のような冠動脈血流の反応性充血を認める。そこで冠動脈に狭窄を段階的に加えると、Fig. 2の右に示すように反応性充血の認められない状態が得られるようになる。この程度の冠動脈狭窄を作製すると、平均冠血流量は約36%減少(P<0.01)した。その結果、狭窄冠動脈領域の心筋局所血流は内層で12.3μVから9.6μVとなり22%の減少(P<0.05)したのに対し、外層血流は13.6

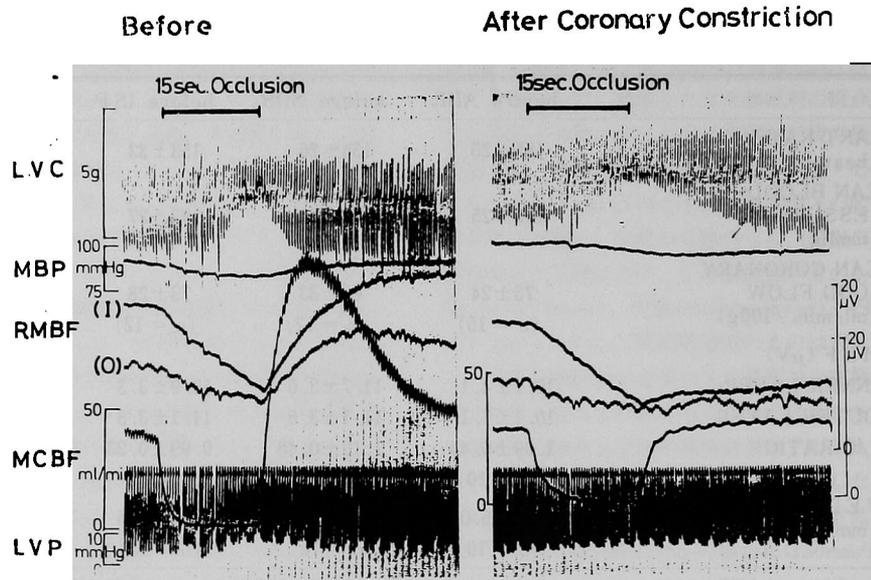


Fig. 2 The left panel illustrates a typical case showing marked myocardial reactive hyperemia following 15second-occlusion of the left circumflex coronary artery. The right panel illustrates the reactive hyperemia of the same case after coronary constriction. Almost no reactive hyperemia is present in the coronary and regional blood flow in the perfused myocardium.

Abbreviations: LVC= left ventricular wall contraction; MBP = mean aortic blood pressure; RMBF=regional myocardial blood flow; (I)=inner layer of the left ventricular wall; MCBF=mean coronary blood flow; LVP =left ventricular pressure.

### Effect of Coronary Constriction on R.M.B.F.

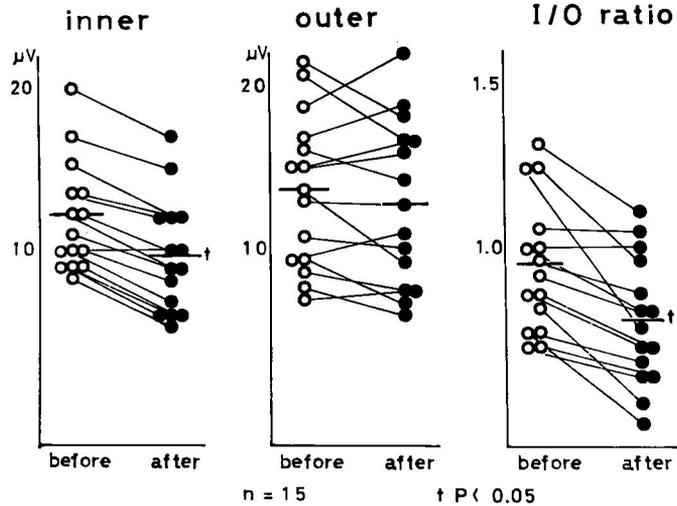


Fig. 3 Effect of coronary constriction on the regional blood flow in the perfused myocardium.

Abbreviations: RMBF = regional myocardial blood flow; I/O ratio = blood flow ratio of inner- to outer-layer.

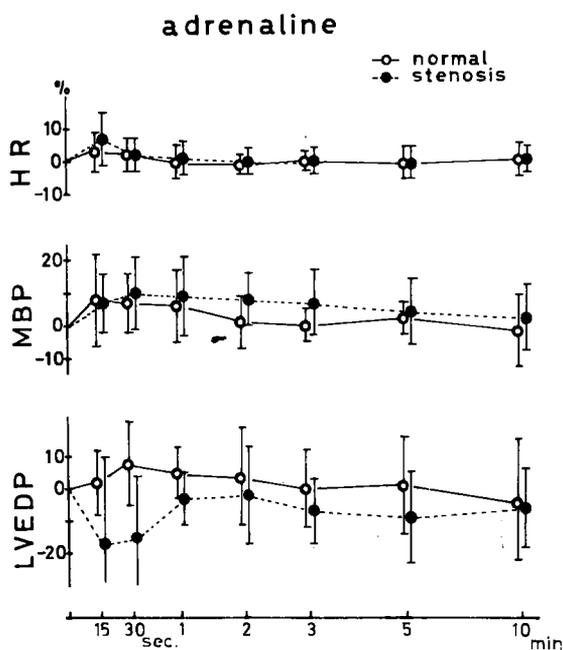


Fig. 4a. Effect of adrenaline on systemic hemodynamics in the normal dogs and the dogs with coronary constriction.

Abbreviations : HR=heart rate;MBP = mean aortic blood pressure;LVEDP =left ventricular end-diastolic pressure.

$\mu\text{v}$  から  $12.8\mu\text{v}$  とわずかに減少し、推計学的には有意差を認めなかった。したがって I/O 比は  $0.95$  から  $0.78$  となり明らかに減少 ( $P < 0.05$ ) した (Fig. 3)。

II 各薬剤の心筋局所血流およびその他の血行動態におよぼす影響。

1. Adrenaline 投与による変化。

(Fig. 4a, Fig. 4b)

1) 健常群。

心拍数は投与15秒後に3%増加 ( $P < 0.05$ ) した。平均血圧は15秒後から1分後まで9%上昇 ( $P < 0.05$ ) し、その後前値に復した。左室拡張終期圧は推計学的に有意な変動を示さなかった。平均冠血流量は投与30秒後に21%増加 ( $P < 0.01$ ) した。

心筋局所血流の内層では、投与15秒後から1分後まで7%増加 ( $P < 0.01$ ) した。外層血流も15秒後から1分後まで10%増加 ( $P < 0.01$ ) した。したがって I/O 比はやや減少する傾向にあったが、推計学

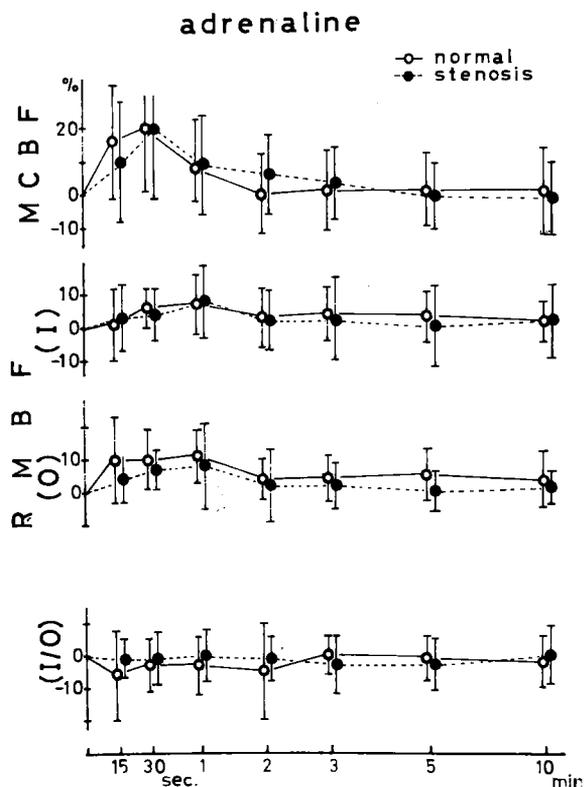


Fig. 4b. Effect of adrenaline on MCBF and RMBF of the normal dogs and the dogs with coronary constriction.

Abbreviations : MCBF =mean coronary blood flow;RMBF =regional myocardial blood flow;(I)=inner layer;(O)=outer layer;I/O ratio=blood flow ratio of inner-to outer-layer.

的には有意差を認めなかった。

2) 冠動脈狭窄群

心拍数は投与15秒後に8%増加 ( $P < 0.01$ ) した。平均血圧は15秒後から2分後まで約10%上昇 ( $P < 0.01$ ) した。左室拡張終期圧は15秒後から30秒後まで18%減少 ( $P < 0.05$ ) した。心筋局所血流の内層では、投与1分後に7%増加 ( $P < 0.05$ ) し、外層血流も30秒後には5%の増加、1分後には7%増加 ( $P < 0.001$ ) した。I/O比には有意の変化を認めなかった。

Fig. 5aは、健常犬に adrenaline を投与した実例をしめす。30秒後から1分後にかけて平均血圧は上昇し、平均冠血流および心筋局所血流の内層、外層はともに増加を認めた。

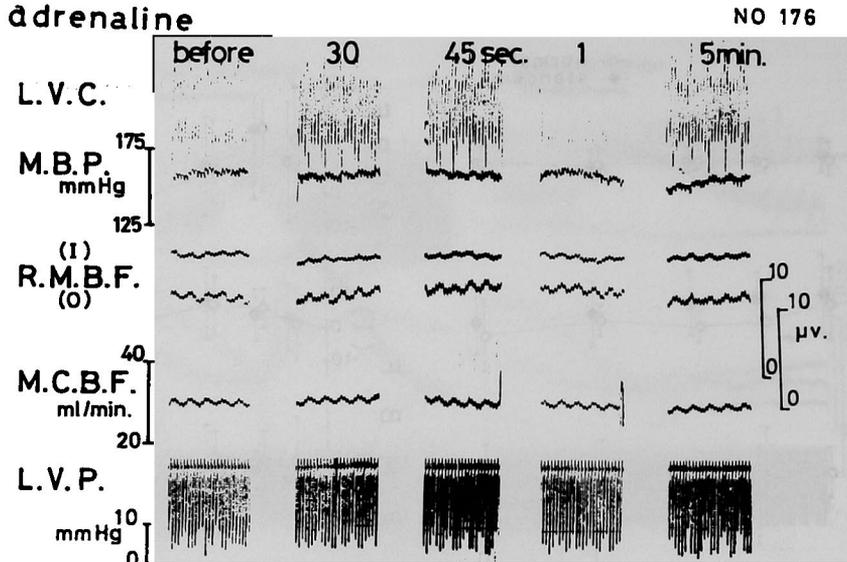


Fig. 5a. Effect of adrenaline on hemodynamics in a normal dog  
(See text). Abbreviations : See Fig. 2.

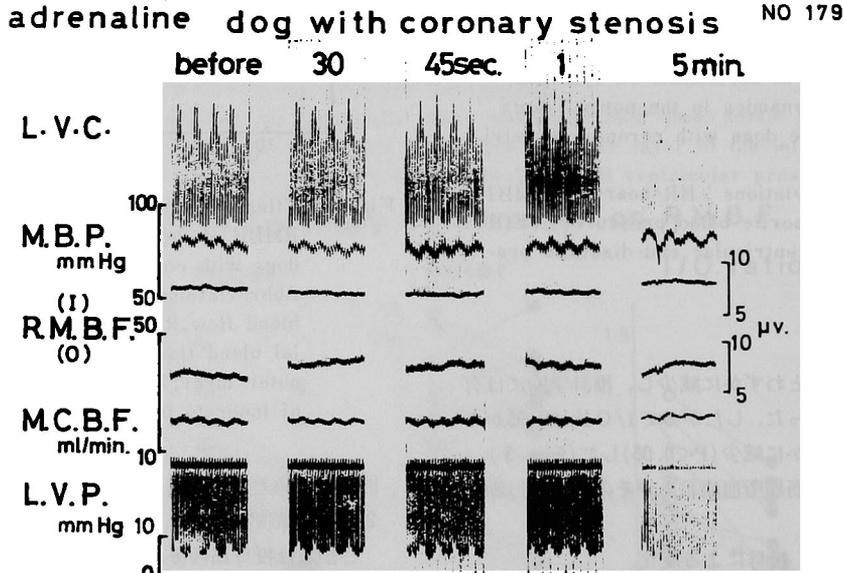


Fig. 5b. Effect of adrenaline on hemodynamics in a dog with  
coronary constriction (See text). Abbreviations : See Fig. 2.

Fig. 5bは、冠動脈狭窄犬に adrenaline を投与した実例であり、健常群と同じような変化を認める。

## 2. Noradrenaline 投与による変化

(Fig. 6a, Fig. 6b).

### 1) 健常群.

心拍数は投与15秒後に5%増加 ( $P < 0.05$ ) し、平均血圧は15秒後から1分後まで有意に上昇し、30秒後には22%上昇 ( $P < 0.01$ ) した。左室拡張終期

圧は有意の変化をしめさなかった。平均冠血流量は投与15秒後から1分後まで有意に増加し、30秒後には42%増加 ( $P < 0.01$ ) した。心筋局所血流は内層では30秒後から1分にかけて有意に増加し、最大増加は22% ( $P < 0.01$ ) であった。外層血流も30秒後には19%増加 ( $P < 0.01$ ) した。I/O比は30秒後、1分後と増加する傾向を認めたが、推計学的には有意ではなかった。

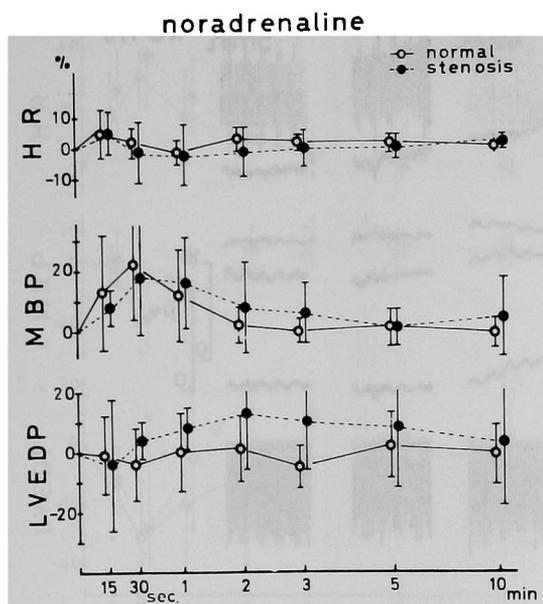


Fig. 6a. Effect of noradrenaline on systemic hemodynamics in the normal dogs and the dogs with coronary constriction. Abbreviations: See Fig. 4a.

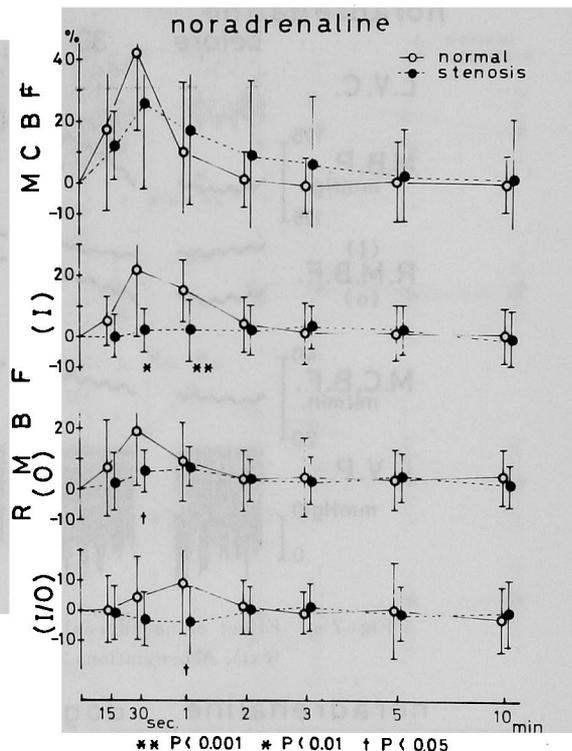


Fig. 6b. Effect of noradrenaline on MCBF and RMBF of the normal dogs and the dogs with coronary constriction.

Abbreviation: See Fig. 4b.

## 2) 冠動脈狭窄群

心拍数は投与15秒後に5%増加 ( $P < 0.05$ ) し、平均血圧は15秒後から1分後まで有意に上昇し、30秒後には最高18%上昇 ( $P < 0.01$ ) した。左室拡張終期圧は30秒後から5分後にかけて増加する傾向を認めた。平均冠血流量は投与15秒後から1分後まで有意に増加し、30秒後には26%増加 ( $P < 0.01$ ) した。心筋局所血流の内層では、ほとんど増加を認めなかった。外層血流は30秒後から1分後にかけて8%増加 ( $P < 0.01$ ) した。したがってI/O比は30秒後から1分後まで減少する傾向にあった。

内層血流は健常群で増加したが、冠静脈狭窄群ではほとんど増加せず、またI/O比は健常群では増加傾向を示したのに対し、冠動脈狭窄群では減少傾向をとり、その変化は推計学的に有意であった。

Fig. 7aは、健常犬にnoradrenalineを投与した実例である。平均血圧は30秒後から1分後にかけて著明に上昇し、平均冠血流量、心筋局所血流の内層・外層とも血圧の変動と一致した増加を認める。

Fig. 7bは、冠動脈狭窄犬にnoradrenalineを投与した実例である。平均血圧は30秒後から1分後にかけて上昇し、平均冠血流量、心筋局所血流外層血流もほぼ同時期に増加するが、内層血流はほとんど増加しない。

## 3. Isoproterenol 投与による変化(Fig. 8a, Fig. 8b)

### 1) 健常群.

心拍数は投与15秒後から2分後にかけて増加し、30秒後には30%増加 ( $P < 0.001$ ) した。平均血圧は30秒後に19%減少 ( $P < 0.001$ ) し、その後徐々に前値に復した。左室拡張終期圧は30秒後、1分後には20%以上も減少 ( $P < 0.001$ ) した。平均冠血流量は投与15秒後から5分後まで有意に増加し、30秒後から2分後まで30%以上の増加 ( $P < 0.001$ ) を認めた。心筋局所血流の内層は、15秒後から1分後まで最大をしめす。30秒後から1分後にかけて平均血圧は上昇し、平均冠血流量および心筋局所血流の内層・外層はともに増加を認めた。

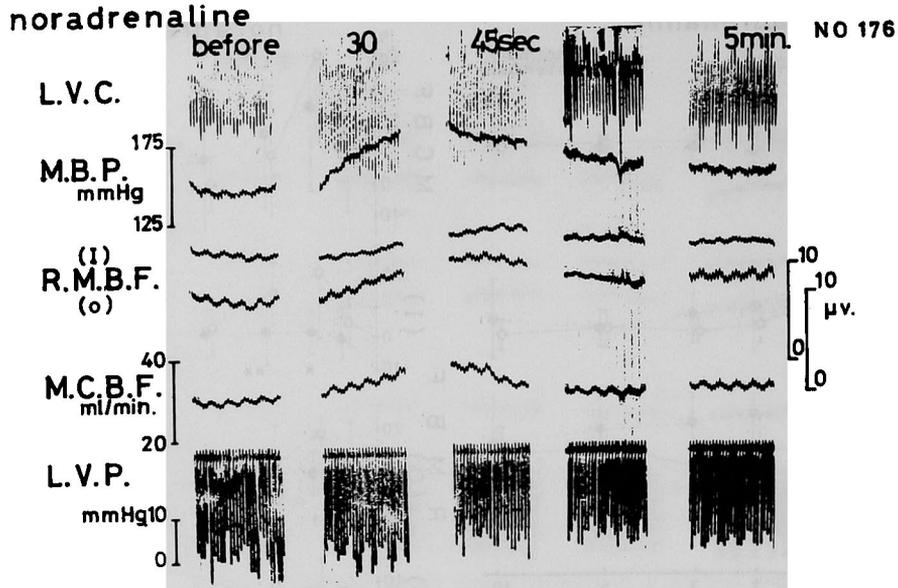


Fig. 7 a. Effect of noradrenaline on hemodynamics in a normal dog (See text). Abbreviations: See Fig. 2.

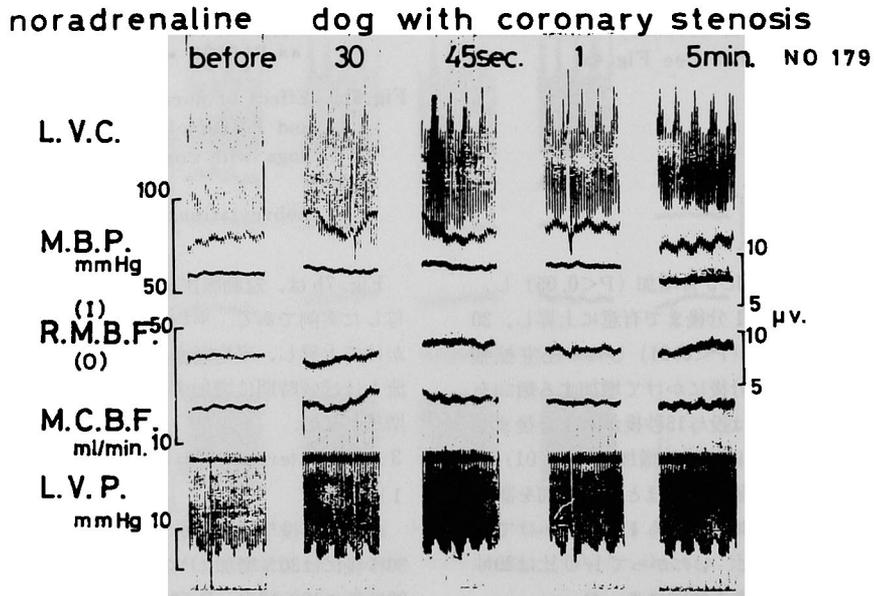


Fig. 7 b. Effect of noradrenaline on hemodynamics in a dog with coronary constriction (See text). Abbreviations: See Fig. 2.

16%増加 ( $P < 0.01$ ) した。

外層血流は15秒後から3分後まで有意に増加し、30秒後から2分後まで有意に増加し、30秒後から2分後まで20%以上の増加 ( $P < 0.01$ ) を認めた。したがってI/O比は、30秒後から2分後にかけて約10

%減少 ( $P < 0.01$ ) した。

## 2) 冠動脈狭窄群

心拍数は投与15秒から2分後にまで有意に増加し、30秒後には38%増加 ( $P < 0.01$ ) した。平均血圧は30秒後から1分後に約20%下降 ( $P < 0.001$ ) した。

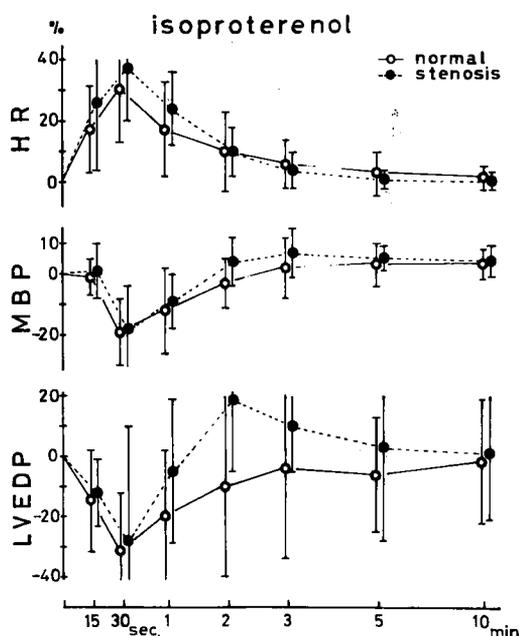


Fig. 8 a. Effect of isoproterenol on systemic hemodynamics in the normal dogs and the dogs with coronary constriction.  
Abbreviations; See Fig. 4a.

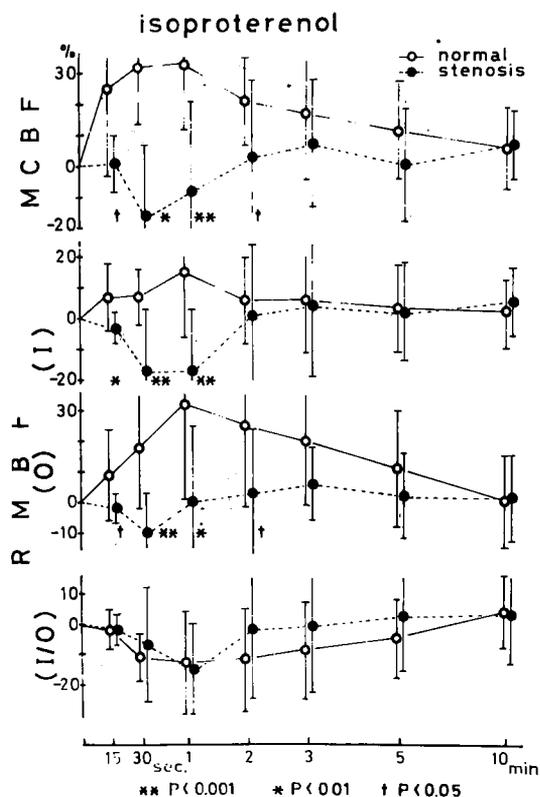


Fig. 8 b. Effect of isoproterenol on MCBF and RMBF of the normal dogs and the dogs with coronary constriction.  
Abbreviations : See Fig. 4b.

2分後には前値に復したが、3分後・5分後には5%前後であるが前値より上昇する傾向が認められた。

左室拡張終期は、15秒後、30秒後にそれぞれ10%、30%と減少 ( $P < 0.05$ ) し、1分後には前値に復し、2分後には18%上昇したのち、徐々に前値に復した。平均冠血流量は投与30秒後には16%減少 ( $P < 0.05$ ) し、血圧の上昇につれて前値に復した。心筋局所血流の内層は、投与15秒後より1分後まで有意に減少し、30秒後には約20%減少 ( $P < 0.01$ ) した。外層血流は30秒後には10%減少 ( $P < 0.05$ ) した。I/o比は減少傾向を認め、投与1分後には14%減少 ( $P < 0.01$ ) した。

すなわち、isoproterenol 投与により、健常群では平均冠血流量、心筋局所血流、内層・外層とも増加するのに対し、冠動脈狭窄群ではいずれも減少し、両群間で有意差を認めた。I/O比は両群とも減少し有意差を認めなかった。

Fig. 9a は、健常犬に isoproterenol を投与した実例である。平均血圧は投与30秒後から45秒には下降し、平均冠血流量は2峰性に増加する。心筋局所血流は内層では、45秒後から1分後まで増加し、外層血流も45秒後から1分後まで著明な増加を認める。

Fig. 9b は、冠動脈狭窄犬に isoproterenol を投与した実例である。平均血圧は30秒後から1分後まで下降し、平均冠血流量も減少する。心筋局所血流は内層では減少するが、外層血流は軽度の増加を認める。

#### 4. Methoxamine 投与による変化 (Fig. 10a, Fig. 10b)

##### 1) 健常群

心拍数は投与15秒後から5分後まで有意に減少し、30秒後から1分後には10%の減少 ( $P < 0.001$ ) を認めた。平均血圧は30秒後から2分後まで20%以上上昇 ( $P < 0.001$ ) し、10分後でも有意な上昇を示した。

## isoproterenol

NO 176

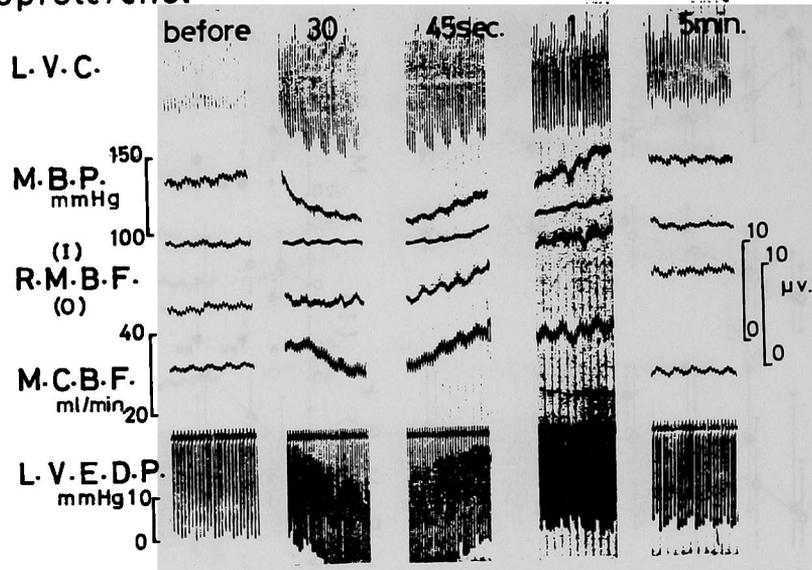


Fig. 9 a. Effect of isoproterenol on hemodynamics in a normal dog (See text).

Abbreviations: See Fig. 2.

## isoproterenol dog with coronary stenosis

NO 179

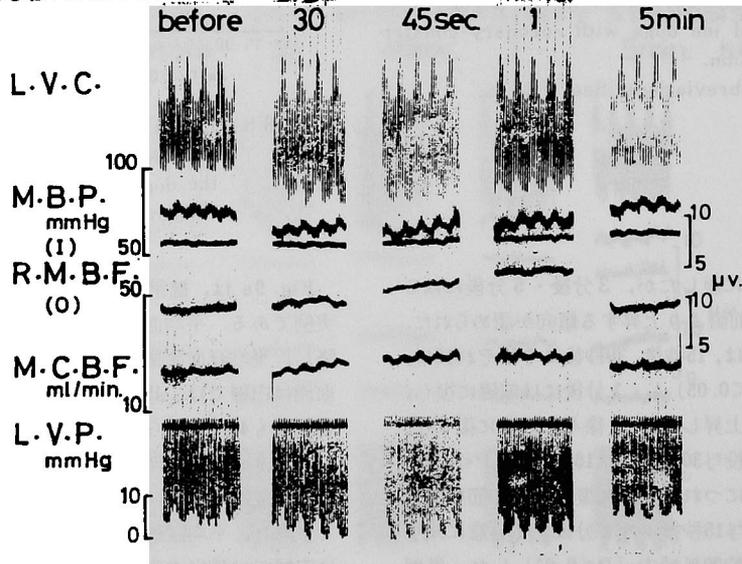


Fig 9 b. Effect of isoproterenol on hemodynamics in a dog with coronary constriction (See text).

Abbreviations: See Fig. 2.

左室拡張終期圧は15秒後から2分後まで有意に上昇 ( $P < 0.01$ ) した。平均冠血流量は投与15秒後から2分後まで有意に増加し、30秒後には20%増加 ( $P < 0.001$ ) した。心筋局所血流の内層は15秒後から2分後まで有意に増加し、30秒後には20%増加 ( $P <$

$0.001$ ) した。外層血流は15秒後から5分後まで有意に増加し、30秒後、1分後には20%増加 ( $P < 0.01$ ) した。I/O比は有意の変化を認めなかった。

## 2) 冠動脈狭窄群。

心拍数は投与15秒後から5分後まで有意に減少し、

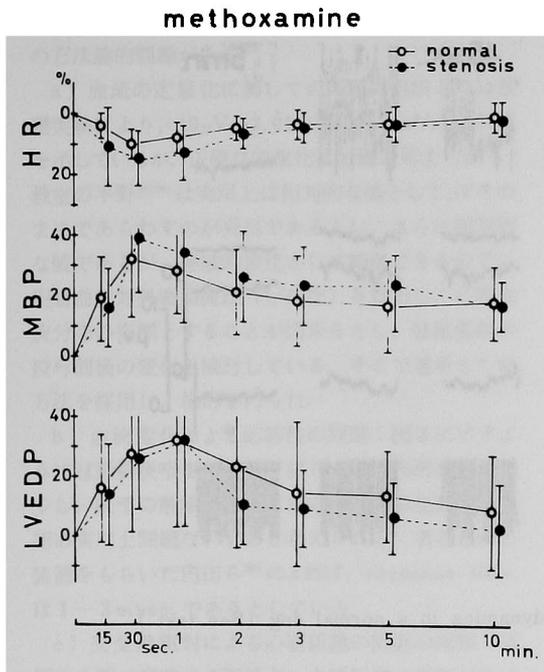


Fig.10a. Effect of methoxamine on systemic hemodynamics in the normal dogs and the dogs with coronary constriction.

Abbreviations : See Fig. 4 a.

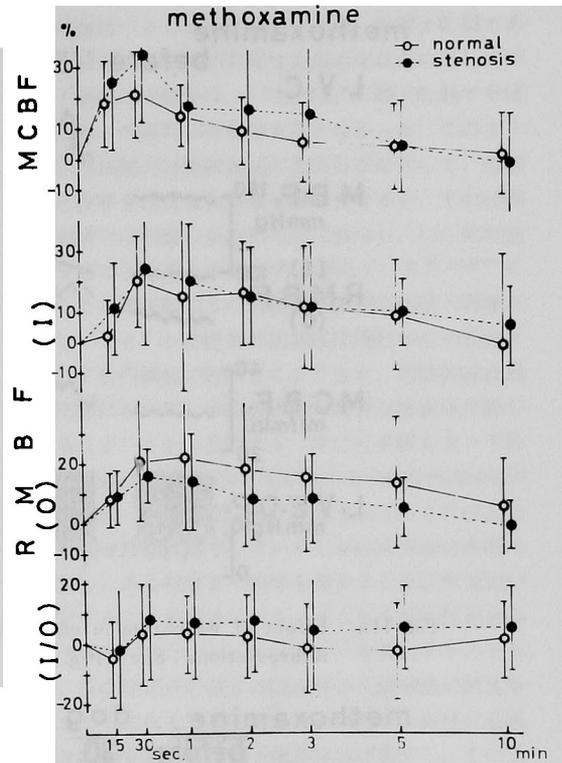


Fig.10b. Effect of methoxamine on MCBF and RMBF of the normal dogs and the dogs with coronary constriction.

Abbreviations : See Fig. 4 b.

30秒後, 1分後では15%減少 ( $P < 0.001$ ) した。平均血圧は15秒後から有意に上昇し, 10分後でも15%の上昇を示した。左室拡張終期圧は投与15秒後から2分後まで有意に上昇 ( $P < 0.01$ ) した。平均冠血流量は投与15秒後から1分後まで有意に増加し, 30秒後には32%増加 ( $P < 0.001$ ) した。心筋局所血流の内層は, 15秒後から2分後まで増加し, 30秒後には27%増加 ( $P < 0.01$ ) した。外層血流量は投与15秒後より1分後まで有意に増加し, 30秒後, 1分後には15%増加 ( $P < 0.001$ ) した。I/O比は投与30秒後から増加する傾向を認めたが, 推計学的には有意ではなかった。

Fig. 11a は, 健常犬に methoxamine を投与した実例である。投与30秒後から1分後にかけて著明な平均血圧の上昇を認め, 平均冠血流量, 心筋局所血流の内層・外層ともほぼ同程度の増加を認める。

Fig. 11b は, 冠動脈狭窄犬に methoxamine を投与した実例である。投与30秒後から平均血圧は上昇

し, 平均冠血流量, 心筋局所血流の内層・外層ともほぼ同程度の増加を認める。

### 考 察

#### I 交叉熱電対法による心筋局所血流の測定

心筋の局所血流の測定方法<sup>24)</sup>としては, a) 放射化カリウムクリアランス法, b) 放射化微粒子法, c) 不活性ガス洗い出し法, d) 熱希釈法, e) 組織酸素電極法がある。著者のもちいた交叉熱電対による心筋局所血流の測定は熱希釈法であり, 意図する組織の局所血流が連続的に測定できる点において組織血流測定法の中で特異な位置をしめている。測定原理は Carslaw の等式  $I^2 R = 4K\pi r Q$  ( $I^2$ : 加熱に用いた電流,  $R$ : 加熱体の抵抗,  $K$ : 熱伝導率,  $r$ : 小球体の半径,  $Q$ : 球体の上昇温度) に基づいており, 一定の medium 中の一球体を電気的に加熱するとき, その部の熱産生と熱喪失が恒常状態となると  $I, R, r,$  は一定としうるので  $K$  は  $Q$  の単純なる函

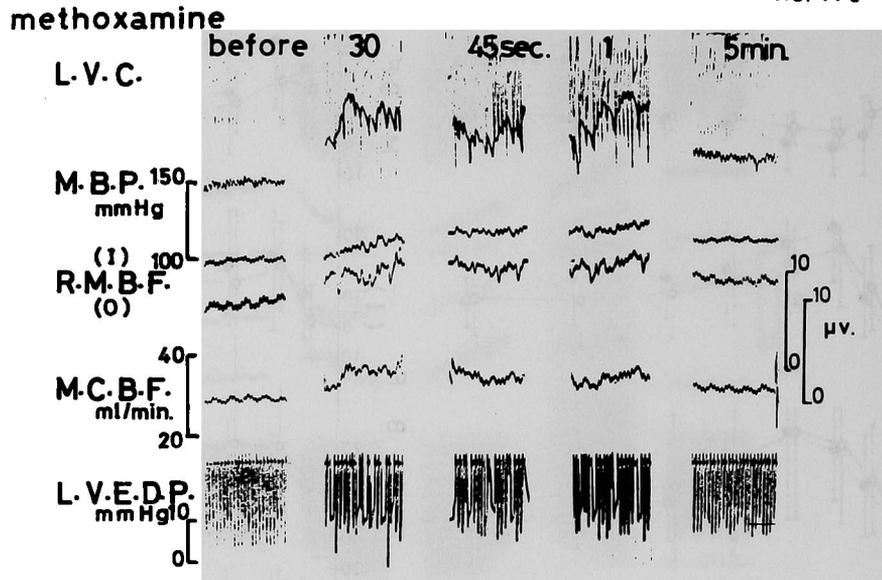


Fig 11a. Effect of methoxamine on hemodynamics in a normal dog (See text ).  
Abbreviations : See Fig. 2 .

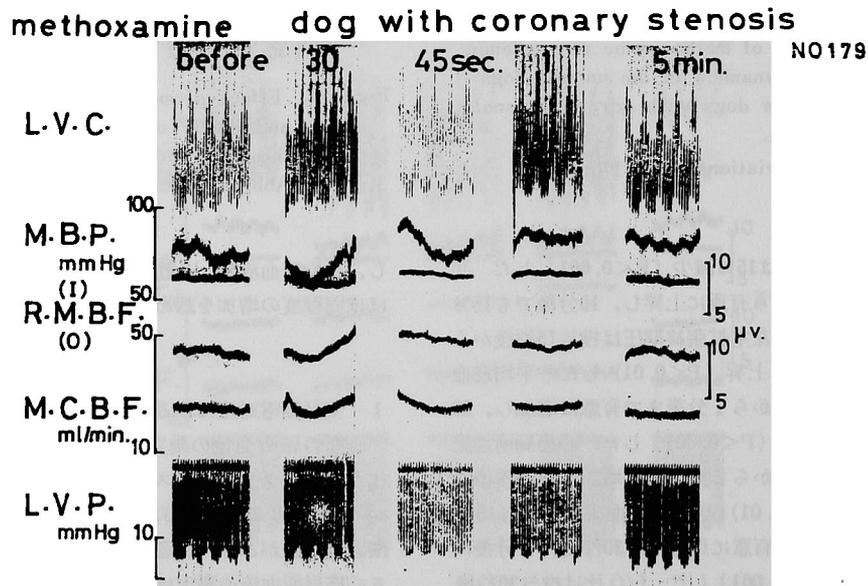


Fig 11b. Effect of methoxamine on hemodynamics in a dog with coronary constriction  
(See text).

Abbreviations : See Fig. 2 .

数となる。Grayson<sup>31)</sup>は交叉熱電対の加熱接点と非加熱接点を組織内の比較的近いところにおき、両接点の温度差を測定し、 $I^2 = FQK$  (F : element定数) から求められる熱電導率から血流量を求めた。熱伝導率の変化が血流の変化に比例することは、その後

Henzel<sup>32)</sup> Betzら<sup>33)</sup>も認めている。交叉熱電対による心筋組織の血流測定は Graysonら<sup>34)</sup> Betzら<sup>35)</sup> 飯島ら<sup>35)</sup>によってなされたが、いずれもある一領域の心筋組織血流を測定したものである。心筋の層別の局所血流測定に初めて応用したのは内田ら<sup>36)</sup>である。

交叉熱電対による心筋局所血流の測定にはいくつかの方法論的問題がある<sup>37)</sup>

a) 血流の定量化に関しての問題: 内田ら<sup>38)</sup>は基礎実験により,  $10\mu V=2.01\pm 0.1\text{ml}/\text{cm}^3/\text{min}$  の値を示しているが, 正確な定量化は困難と考えられる. 教室の平野<sup>39)</sup>は実用上は相対的な値として $\mu V$ そのままであらわすのが妥当であるとし, さらに相対的な値であるが, 連続的な変化として観察できるので, 内層血流対外層血流比 (I/O 比) を算出し, 心筋血流分布の指標とすることが出来るとし, 冠拡張剤の投与前後の変化を検討している. そこで著者もこの方法を採用し, 検討を行った.

b) 血流変化による応答性の問題: 図3に示すように冠動脈狭窄を加えると直ちに心筋局所血流も減少し, 狭窄の解除によって反応性充血の血流増加を認め実用上問題ないものと考えられる. 著者と同じ装置をもちいた内田ら<sup>36)</sup>によれば, response time は1~3 msec. であるとしている.

c) 交叉熱電対による心筋組織の損傷の問題: 電極を心筋に縫着する関係上, 血管組織の損傷が避けられないが, Grayson<sup>40)</sup>らにより損傷が少ないことが報告されている. 著者のもちいた電極は直径100 $\mu$ のflexibleなwire typeのものであり, 組織への損傷は比較的少ないと考えられるが, ある程度の手技上の熟練を要する.

d) 電極のスリッピングの問題: 拍動心でおこなう以上電極のスリッピングが考えられる. 内田ら<sup>36)</sup>は電極の固定のため棘のついたelementを使用した. 平野<sup>39)</sup>は電極の一方を接着剤にて心表面に固定する方法を使用しているが, 著者もこの方法を採用した.

以上のようにいくつかの方法論的問題点を有しているが, 現在のところ同時に2ヶ所以上の心筋局所血流の変化を連続的に測定できる方法は他にみられず, 本法は有用な方法と考えられる.

## II 冠動脈狭窄の心筋局所血流および心筋内血流分布におよぼす影響.

冠動脈の血流が制限されない状態で左心室心筋の内層血流と外層血流との間の差の有無については, 心筋局所血流の測定方法により様々で, 外層血流の方が内層血流より多いとするもの<sup>41)</sup>外層血流, 内層血流に差がないとするものもあるが<sup>42)</sup>最近のmicrosphereをもちいた研究では, 内層血流が外層よりもやや多いとされている<sup>43)</sup>交叉熱電対をもちいた内田ら<sup>38)</sup>の成績では心外膜側の方が心内膜側より多いとしている. 教室の平野<sup>39)</sup>の成績では内層

と外層につきI/O比を求めた結果,  $0.97\pm 0.13$ であり内層と外層の間に有意な血流の差はないとしている. 著者の成績では, I/O比は,  $1.09\pm 0.44$ であり内層・外層間で有意差を認めなかった. このような正常状態の冠動脈領域の血流分布に比して, 冠動脈に狭窄を加え冠血流量を減少させると, その冠動脈領域では内層の血流が有意に減少し, I/O比が低下することは多くの研究者が認めている<sup>44)</sup>このことは臨床的にも心筋梗塞病変が心内膜下筋層に著しいこと<sup>45)</sup>心筋梗塞の組織修復機転は心外膜側に比して心内膜側で遅れること<sup>46)</sup>また, 実験的冠状動脈閉塞において心内膜側により著明な梗塞を作製しうること<sup>47)</sup>とよく合致する. 次に冠動脈を5~7秒以上結紮して開放すると反応性充血の最高血流は対照象の300~700%増加する<sup>48)</sup>またKhouryら<sup>49)</sup>は犬の冠動脈を徐々に狭窄していくと反応性充血は次第に減少し, ある程度まで狭窄を強めると反応性充血が消失することを認めている. すなわち反応性充血は冠予備能 (coronary reserve) を表わすものであり, 反応性充血の減少は冠血管の代償機能の障害を示すことになる<sup>50)</sup>反応性充血が消失する程度に冠動脈に狭窄を加えると冠予備能はほぼ消失し, このような状態で心筋の酸素需要が増加すれば, 冠血管のより以上の拡張がのぞめないため, 需要に応じた酸素供給が充分なされず心筋に虚血を生じやすいものと考えられる. 著者は以上のような理由で, 冠動脈狭窄の実験モデルとして犬の左冠動脈分枝に反応性充血がほとんど消失する程度の狭窄を加えたものを用いた.

## III 薬剤の投与量について.

心筋梗塞発症時および狭心症発作時の血中および尿中 catecholamine 濃度が非発作時に比して有意に高いことは古くから報告されている<sup>51)</sup>小柳<sup>52)</sup>は虚血性心疾患患者で発作時と非発作時の血中 catecholamine 濃度を比較し, adrenaline は発作時には  $0.308\pm 0.057\mu\text{g}/\text{l}$  で, 非発作時の  $0.216\pm 0.040\mu\text{g}/\text{l}$  に比して有意に増加しており, また noradrenaline も発作時には  $0.991\pm 0.265\mu\text{g}/\text{l}$  で非発作時の  $0.671\pm 0.133\mu\text{g}/\text{l}$  に比して有意に増加していることを認めている. さらに小柳<sup>52)</sup>は, 狭心症患者に catecholamine を投与して, 自然発作に近い血中濃度は adrenaline の  $0.05\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , noradrenaline の  $0.1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の投与で得られるが, 実際の発作誘発には adrenaline  $0.1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , noradrenaline  $0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  が適当であるとしている. 著者

もこの量で検討してみたが、血行動態への影響がやや不十分であり、麻醉下の動物実験ということを考慮し、adrenaline 0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , noradrenaline 0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を投与した。更にその機序をより明確にするために、 $\alpha$ 作用、 $\beta$ 作用をそれぞれ比較的純粋にもっている isoproterenol 0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , methoxamine 0.1  $\text{mg}/\text{kg}$  を投与した。

IV 各薬剤の心筋局所血流、心筋内血流分布におよぼす影響。

### 1. Adrenaline 投与による変化

adrenaline は冠動脈を一次的には収縮<sup>51)</sup>させ、心筋の酸素消費量の増加等による二次的な作用として冠動脈拡張をひきおこすと考えられていたが、最近では直接的な冠動脈拡張作用を持つことが認められている。<sup>24)27)52)</sup>

著者の成績では健常群において、平均冠血流は有意に増加しており、また心筋局所血流の内層、外層ともほぼ同程度の増加で、I/O比には有意の変化を認めなかった。冠動脈狭窄群では、健常群とほぼ同様の変化をきたし、心筋局所血流の内層・外層とも同程度の増加で、I/O比に有意の変化を認めなかった。

adrenaline の心筋局所血流への影響についての報告は少ない。Parratt<sup>53)</sup>は交叉熱電対を用いて、adrenaline が心筋局所血流を増加させることを認めている。若林<sup>54)</sup>らは冠動脈狭窄犬をもちい、adrenaline の冠動脈内投与の影響を心機能、心筋代謝の面から検討し、著者とはほぼ同程度の狭窄下では、adrenaline は心筋酸素消費量を $26 \pm 8\%$ も増大させるのに比し、冠血流量は $6 \pm 6\%$ の増加にすぎず、冠動脈血乳酸格差の低下、LVEDPの上昇傾向、心電図のST低下度の増強を認めている。すなわち微量のadrenalineは、心筋代謝を促進させ、冠動脈狭窄が強くなるにつれて、嫌気性代謝の亢進および心機能の低下があらわれ、心筋虚血が著明になるとしている。

著者の成績では、冠動脈狭窄群においても、平均血圧の上昇、冠血流量の増加とともに心筋局所血流の内層・外層ともほぼ同程度の増加をみると、心筋血流分布異常はきたさなかった。

### 2. Noradrenaline 投与による変化

noradrenaline の冠動脈への直接作用は一過性の冠動脈の収縮、それにつづく冠動脈拡張作用であるが<sup>24)29)</sup>生体内に投与した場合は心仕事量の増加、心筋酸素消費量の増加、冠灌流圧の上昇のため、冠血

流量の増加として表現される。<sup>55)</sup>著者の成績でも正常群、冠動脈狭窄群とも血圧の増加につれて冠血流量は、それぞれ40%と25%の増加を認めた。

健常群において心筋局所血流は外層・内層とも推計学的に有意に増加した。内田ら<sup>56)</sup>はnoradrenaline投与による変動は、星状神経節刺激時と類似の変動パターンをとり、外層では全例2峰性に増加し、内層では増加するもの、減少するものが相半ばしたとしている。内層血流について著者の成績と若干の差異がみられるが、内田ら<sup>56)</sup>は推計学的検討を加えていないので詳細は不明である。<sup>56)Rb</sup>を用いたLoveら<sup>45)</sup>の検討では、左室心内膜側血流の増加を認めており、Moir<sup>44)</sup>も同様の結果を報告している。

冠動脈狭窄状態でのnoradrenalineの心筋局所血流への影響については、著者の知るかぎりではほとんど検討されていない。著者の成績では、外層血流は増加するが内層血流はほとんど増加しないため、I/O比は低下する傾向にあり、投与1分後では健常群との間に有意差を認めた。

adrenaline投与では健常群、冠動脈狭窄群ともに心筋血流分布異常をきたさないのに、noradrenaline投与では冠動脈狭窄群で心筋血流分布異常を惹起させている機序については、著者の使用したnoradrenalineの投与量がadrenalineの2倍量であったことと、adrenalineとnoradrenalineの冠循環における作用機序が若干異なっているためと考えられる。Hirsche<sup>23)</sup>によるとadrenalineは、冠血流、冠静脈 $\text{PO}_2$ を両者とも増加させるのに対し、noradrenalineは、冠血流を増加させるが、冠静脈洞 $\text{PO}_2$ は増加させない。すなわち、adrenalineは直接の冠血管拡張をひきおこすのに対し、noradrenalineは心筋の代謝亢進による二次的な冠血管の拡張であるとしている。しかしその後の多くの研究により、adrenalineだけでなくnoradrenalineにも直接的冠血管拡張作用があることが認められているが、冠血管と心筋とは作用強度が異なるものと考えられている。<sup>57)</sup>近年、 $\beta$ 受容体には $\beta_1$ と $\beta_2$ との二つのSubtypeが考えられており、<sup>58)</sup> $\beta_1$ 受容体は心拍数増加、心収縮力増強、腸管抑制、Lipolysisに働かし、 $\beta_2$ 受容体は血管拡張、気管支拡張、glycogenolysisに働らくとされcatecholamineの効力順位は、 $\beta_1$ に対してはisoproterenol, noradrenaline, adrenalineの順序であり、 $\beta_2$ に対しては、isoproterenol, adrenaline, noradrenalineの順序とされている。心筋の $\beta$ 受容体は $\beta_1$ であることが認められているが<sup>58)59)</sup>

冠動脈の $\beta$ 受容体の Subtype については、 $\beta_1$ とするもの<sup>57)60)61)</sup>  $\beta_2$ とするもの<sup>62-64)</sup>があり、必ずしも見解が一致していない。Ross<sup>65)</sup>によれば、この違いは in vivo と in vitro との差によるものであり、in vivo の実験では冠動脈の $\beta$ 受容体は $\beta_2$ であるとするものが多いとしている。著者の実験は in vivo の実験であり、したがって冠動脈の $\beta$ 受容体は $\beta_2$ とするのが妥当と考えられる。すなわち noradrenaline の $\beta_1$ 作用は adrenaline より強く、心筋に対してはより強い収縮をひきおこす。ところが冠動脈の受容体は $\beta_2$ なので adrenaline の方がより冠動脈拡張的に働く。そこで冠予備力のある正常群では、両薬剤とも差が認められないが、冠動脈狭窄群では冠動脈はすでに最大拡張状態にあり、noradrenaline の強い心筋収縮作用が、心筋酸素消費量の増加とともに、内層血流の増加に不利に働くものと考えられる。著者ら<sup>66)</sup>の strain gauge arch をもちいた実験では、健常群において adrenaline, noradrenaline とほぼ同程度の収縮振幅の増強を認めたが、冠動脈狭窄群では noradrenaline の収縮振幅の増強は adrenaline のそれよりも大きい傾向にあったことも、この考え方を支持するものと思われる。

### 3. Isoproterenol 投与による変化.

isoproterenol は比較的純粋に $\beta$ 作用をもっており、心原性のショック等に繁用される。しかし一方では状態の悪い心臓には、かえって投与後の心機能低下をきたすとの報告も多い<sup>70-72)</sup> isoproterenol の冠循環への影響は冠血流を増加し、冠静脈洞  $Po_2$  を増加させる<sup>73)</sup> すなわち心拍数の増加、心収縮力の増強等による心筋酸素消費の増加によるものと、isoproterenol の冠動脈を直接的に拡張させる<sup>77)</sup> 作用によると考えられる。著者の成績では、健常群で平均冠血流量は投与30秒から1分にかけて約30%の増加を認めたが、冠動脈狭窄群では投与30秒後には約20%減少した。このことは冠動脈狭窄により、狭窄部より末梢側の冠動脈は最大拡張状態にあり、それ以上の冠動脈の拡張が得られないばかりか isoproterenol の血圧低下が冠灌流圧の低下となり、冠血流が減少するものと考えられる。

isoproterenol の心筋局所血流への影響については比較的よく検討されている。<sup>66)74-77)</sup> 著者の成績では健常群においては内層血流・外層血流とも投与前に比して有意に増加したが、外層血流の増加(約30%)に比して、内層血流の増加は軽度(約20%)にとど

まるため、I/O比は減少した。内田ら<sup>56)</sup>の検討では isoproterenol 投与により、外層ではほぼ全例が2峰性増加型であり、内層では18頭中6例で2峰性増加型、12例で減少型であり、すなわち外層血流は増加、内層血流は減少という傾向を認めている。しかし内田ら<sup>56)</sup>の成績でも内層血流の増加しているものがかかなりみられ、また著者の成績が心筋を3等分して内層と呼んでいるのに対し、内田ら<sup>56)</sup>は4等分した内層であり、内田の中層2は、著者の内層に含まれ、その中層2では半数以上が増加型をとっている。さらに内田らと著者とは、isoproterenol の投与量も若干異なっている。著者の実験でもいくつかの例で内層血流の減少を認めるものもあったが、推計学的には有意に増加した。杉下ら<sup>75)</sup>の microsphere をもちいた検討では、isoproterenol は内層血流を減少させ、外層血流を増加させる傾向にあるとしている。Buckberg<sup>76)</sup>は少量の isoproterenol は内層血流、外層血流とも増加させるのに対し、大量投与では外層血流は増加させるが、内層血流は減少させ、I/O比を低下させるとしている。杉下の使用した isoproterenol は  $2 \mu\text{g}/\text{kg}$  で著者の10倍量である。

冠動脈狭窄群においては心筋局所血流は、平均冠血流の減少に応じて、内層血流、外層血流とも減少したが、外層血流の減少(約10%)よりも内層血流の減少(約20%)がより著明なため、I/O比は低下した。

このように isoproterenol は、健常群、冠動脈狭窄群とも心筋血流分布異常をきたすが、この原因として内田ら<sup>56)</sup>は trans-mural pressure gradient が増加し、冠動脈圧が低下するために、心内膜下筋層に血流が流入しにくくなること、心拍数の増加により心筋血流量の filling period が短縮すること、収縮の増大により心内膜側筋層の血流が心外膜側筋層に squeeze out されるという機作を考えている。

Buckberg<sup>76)</sup>も頻脈による拡張期の短縮を重視し、拡張期血流の支配をより強くうける内層がより虚血に傾きやすいとしている。また Neillら<sup>78)79)</sup>は冠動脈狭窄犬をもちい、1分間196の頻拍時に正常冠動脈領域では有意の変化をきたさないが、狭窄冠動脈領域では内層の虚血をきたすことを認めている。心内膜下筋層の血流にとって拡張期血流が重要な意味をもつことはすでに述べたが、松谷<sup>41)</sup>は心内膜側血管床容積が心外膜側のそれよりも有意に大であることをみだし、拡張期血流の重要性を指摘している。以上の血行学的な変化に加えて isoproterenol は心

筋代謝の亢進をおこし心機能に深い影響を与えているものと考えられる。<sup>79)80)</sup>したがって冠動脈が正常な場合はもとかく、冠動脈病変を有する場合には isoproterenol により心内膜下の心筋病変を発生あるいは、拡大する可能性があり、その使用にあたっては慎重な配慮を要すると考えられる。

#### 4. Methoxamine 投与による変化.

methoxamine は比較的純粋に  $\alpha$  作用をもっており、心拍数、心収縮力を増強することなく、血圧を上昇<sup>81)</sup>させ、冠血流量を増加させる<sup>82)</sup>。

著者の成績では、健常群、冠動脈狭窄群とも平均血圧は約30%増加、心拍数は約10%減少し、左室拡張終期圧は上昇する傾向を認めた。

心筋局所血流は正常群においては、内層血流、外層血流ともほぼ同程度増加し、I/O 比は有意の変化を認めなかった。内田ら<sup>83)84)</sup>の成績では平均冠血流量は全例で増加したが、心筋局所血流は必ずしも冠血流量と同方向の変動を認めず、外層血流は全例が増加型をとるのに対し、内層血流は増加型、減少型が半々であったとしている。内田ら<sup>83)</sup>は内層血流が減少する機序として、methoxamine 投与により心筋が伸展され、その非生理的伸展による左室内分枝の圧迫、伸展、屈曲がおこり、心内膜側に血流が流入困難となる可能性を想定している。しかし methoxamine 投与により、a) 心拍数が減少することで心筋内血流の filling period が延長すること<sup>84)</sup>、b) transmural pressure gradient が増加しないこと<sup>85)</sup> c) 冠灌流圧の増加すること、d) 交感神経の興奮が抑制されること<sup>84)</sup>等を考えると、心筋内層血流は増加する方向に向うと考える方が妥当であろう。

冠動脈狭窄群においても、内層血流、外層血流ともほぼ同程度の有意の増加を認めた。したがって I/O 比は有意の変化を認めなかった。すなわち冠動脈狭窄により最大拡張した末梢側冠動脈に、より高い冠灌流圧をかければ狭窄下でも平均冠血流量は増加し、かつ心拍数の減少により充分な有効灌流時間が得られ、心内膜側の血流増加をきたすものと考えられる。<sup>86)</sup>最近、心筋梗塞等による心原性ショックの治療に、大動脈内バルーンポンピングの有用性が認められていること<sup>87)</sup>また心筋梗塞に対し nitroglycerin と methoxamine の併用が効果的であることが報告されている。<sup>88)89)</sup>これらの方法は冠灌流圧を保ち、心拍数を抑制するので、心筋局所血流とくに内層血流の観点からも望ましい方法と考えられる。

## 結 論

交叉熱電対法をもちい、麻酔開胸犬に作用機序の異なる各種の交感神経作働薬を投与し、健常冠動脈領域および冠動脈狭窄領域の心筋局所血流、心筋内血流分布の変化を他の循環諸量との関連について検討し次の結果を得た。

1. 反応性充血がほぼ消失する程度の冠動脈狭窄では、外層血流はほとんど変化しないが、内層の血流はあきらかに減少した。したがって内層対外層血流比 (I/O 比) は低下し、心筋内血流分布は不均等となった。しかし、心拍数、平均血圧は冠動脈狭窄により影響を受けなかった。

2. adrenaline (0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 投与により、健常群および冠動脈狭窄群において、心筋局所血流は内層、外層とも同程度の増加をきたし、したがって I/O 比は有意の変化を示さなかった。

3. noradrenaline (0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 投与により、健常群では心筋局所血流は内層、外層とも同程度の増加をきたし、I/O 比は有意の変化を示さなかった。冠動脈狭窄群においては、投与30秒後から1分後にかけて外層血流が有意に増加したが、内層血流は殆んど増加しなかった。したがって I/O 比は低下し、健常群と冠動脈狭窄群との間に差異を認めた。

4. isoproterenol (0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 投与により、健常群では内層血流・外層血流ともに増加するが、投与30秒後から2分後まで I/O 比は有意に減少した。冠動脈狭窄群では、内層血流は投与30秒後から1分後まで有意に減少し、外層血流も減少する傾向にあった。I/O 比も投与1分後には有意に減少した。健常群と冠動脈狭窄群との間には、内層血流は15秒後から1分後まで、外層血流は15秒後から2分後まで有意差を認めた。

5. methoxamine (0.1  $\text{mg}/\text{dl}$ ) 投与により、健常群では内層血流、外層血流とも、投与30秒後から2分後まで有意に増加した。I/O 比は有意の変化を示さなかった。冠動脈狭窄群においては、内層血流の増加が外層血流の増加より大きい傾向があり、したがって I/O 比も増加する傾向を認めたが推計学的には有意差を認めなかった。

以上の点から虚血域心筋の内層血流には冠灌流圧、心拍数、心収縮力が大きい影響をおよぼしているものと考えられる。

に深甚なる謝意を表するとともに、御指導をいただいた  
原岡昭一助教授に深謝いたします。また実験に際し、直  
接御指導、御協力いただいた、斎藤太治博士、平野和博

学士に感謝いたします。

本論文の要旨は第40回日本循環器学会総会で発表した。

## 文 献

- 1) Master, A. M., Jaffe, L. E. and Donoso, E.: *Ann. Int. Med.*, **45**: 561, 1956.
- 2) Salisbury, P. F., Cross, C. E. and Rieben, P. A.: *Am. Heart J.*, **66**: 650, 1963.
- 3) Estes, E. H., Entman, M. L., Dixon, H. B. and Hackel, D. B.: *Am. Heart J.*, **71**: 58, 1966.
- 4) Kirk, E. S. and Honig, C. R.: *Am. J. Physiol.*, **207**: 661, 1964.
- 5) Armour, J. A. and Randall, W. C.: *Am. J. Physiol.*, **220**: 1833, 1971.
- 6) Brandi, G. and McGregor, M.: *Cardiovasc. Res.*, **3**: 472, 1969.
- 7) Griggs, D. M. and Nakamura, Y.: *Am. J. Physiol.*, **215**: 1082, 1968.
- 8) Moir, T. W.: *Circulation Res.*, **30**: 621, 1972.
- 9) Hayashi, K. D., Moss, A. J. and Yu, P. N.: *Circulation*, **40**: 473, 1969.
- 10) Richardson, J. A.: *Prog. Cardiovasc. Dis.*, **6**: 56, 1963.
- 11) Videbaek, J., Christensen, N. J. and Sterndorff, B.: *Circulation*, **44**: 846, 1972.
- 12) Lukomsky, P. E. and Oganov, R. G.: *Am. Heart J.*, **83**: 182, 1972.
- 13) Szakács, J. E. and Cannon, A.: *Am. J. Clin. Path.*, **30**: 425, 1958.
- 14) Rona, G., Chappel, C. I., Balazs, T. and Gaudry, R.: *A. M. A. Arch. Path.*, **67**: 443, 1959.
- 15) Maling, H. M. and Highman, B.: *Am. J. Cardiol.*, **5**: 628, 1960.
- 16) Levine, S. A., Ernsterne, A. C. and Jacobson, B. M.: *Arch. Int. Med.*, **45**: 191, 1930.
- 17) 木村栄一, 牛山清司, 菊池英雄, 馬淵原一: *日内会誌*, **57**: 644, 1968.
- 18) Raab, W.: *Am. Heart J.*, **72**: 538, 1966.
- 19) 小柳崇: *札幌医誌*, **38**: 122, 1970.
- 20) 浜上裕一, 飯村攻: *札幌医誌*, **43**: 301, 1974.
- 21) Miyahara, M.: *Jap. J. Med.*, **7**: 204, 1968.
- 22) 細田蹇一, 松本陽子: *呼吸と循環*, **19**: 15, 1971.
- 23) Love, W. D., Munford, R. S. and Jackson, R. A.: *J. Lab. Clin. Med.*, **66**: 423, 1965.
- 24) 中村元臣, 野瀬善明: *呼吸と循環*, **21**: 803, 1973.
- 25) Dwyer, E. M. Jr.: *Circulation*, **40**: 4, 1972.
- 26) Berne, R. M.: *Circulation Res.*, **6**: 644, 1958.
- 27) Lewis, F. B., Coffman, J. D., and Gregg, D. E.: *Circulation Res.*, **9**: 89, 1961.
- 28) Hirche, H.: *Pflüg. Arch. Ges. Physiol.*, **288**: 162, 1966.
- 29) Gaal, P. G., Kattus, A. A. Kolin, A. and Ross, G.: *Br. J. Pharmacol.*, **26**: 713, 1966.
- 30) Ahlquist, R. P.: *Am. J. Physiol.*, **153**: 586, 1948.
- 31) Grayson, J.: *J. Physiol.*, **118**: 54, 1952.
- 32) Hensel, H. und Ruef, J.: *Pflüg. Arch. Ges. Physiol.*, **259**: 267, 1954.
- 33) Betz, E., Hensel, H. und Rochemont, W. M.: *Pflüg. Arch. Ges. Physiol.*, **288**: 389, 1966.
- 34) Grayson, J. and Parratt, J. R.: *J. Physiol.*, **187**: 465, 1966.
- 35) 飯島一彦: *麻酔*, **20**: 610, 1971.
- 36) 内田康美, 上田英雄, 近藤泰: *Jap. Circulation J.*, **34**: 443, 1970.
- 37) 佐藤真杉, 恒川謙吾, 竹内英三郎, 相馬敬司: *脈管学*, **13**: 127, 1973.

- 38) 平野和博：岡山医誌，**88**：605，1976.
- 39) 平野和博：岡山医誌，**89**：223，1977.
- 40) 丸山幸男：東北医誌，**85**：217，1971.
- 41) 松谷公夫：阪大医誌，**17**：173，1965.
- 42) 黒岩昭夫，江頭泰幸，浜中保男，友池仁暢，野瀬善明，中垣修，福山尚哉，中村元臣：脈管学，**13**：355，1973.
- 43) Cutarelli, R. and Levy, M. : *Circulation Res.*, **12** : 322, 1963.
- 44) Moir, T.W. and DeBra, D.W. : *Circulation Res.*, **21** : 65, 1967.
- 45) Love, W.D. and Burch, G.E. : *J. Clin. Invest.*, **36** : 479, 1957.
- 46) 杉下靖郎，村尾覚：総合臨床，**22**：670，1973.
- 47) Mallory, G. K., White, P. D. and Salcedo-Salger, J. : *Am. Heart J.*, **18** : 647, 1939.
- 48) Olsson, R. A. and Gregg, D. E. : *Am. J. Physiol.*, **208** : 224, 1965.
- 49) Khouri, E. M., Gregg, D. E. and Lowensohn, H. S. : *Circulation Res.*, **23** : 99, 1968.
- 50) Gould, K. L. and Lipscomb, K. : *Am. J. Cardiol.*, **34** : 48, 1974.
- 51) Grayson, J. and Mendel, D. : *Am. J. Physiol.*, **200** : 968, 1961.
- 52) Pitt, B., Elliot, E. C. and Gregg, D. E. : *Circulation Res.*, **21** : 75, 1967.
- 53) Parratt, J. R. : *Br. J. Pharmacol.*, **24** : 601, 1965.
- 54) 若林央，飯村攻：脈管学，**14**：531，1974.
- 55) Yurchak, P. M., Rolett, E. L., Cohen, L. S. and Golin, R. : *Circulation*, **30** : 180, 1964.
- 56) 内田康美，上田英雄：最新医学，**26**：1382，1971.
- 57) Zuberbuhler, R. C. and Bohr, D. F. : *Circulation Res.*, **16** : 431, 1965.
- 58) Lands, A. M., Arnold, A., McAuliff, J. P., Luduena, F. P. and Brown, T. G. : *Nature*, **214** : 597, 1970.
- 59) Adams, K. R., Boyles, S. and Scholfield, P. C. : *Br. J. Pharmacol.*, **40** : 534, 1970.
- 60) Bohr, D. F. : *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **139** : 799, 1967.
- 61) Baron, G. D., Speden, R. N. and Bohr, D. F. : *Am. J. Physiol.*, **223** : 378, 1972.
- 62) Mark, A. L., Abboud, F. M., Schmid, P. G., Heistad, D. D. and Mayer, H. E. : *J. Clin. Invest.*, **51** : 279, 1972.
- 63) Bayer, B. L., Mentz, P. and Förster, W. : *Eur. J. Pharmacol.*, **29** : 58, 1974.
- 64) Parratt, J. R. and Wadsworth, R. M. : *Br. J. Pharmacol.*, **39** : 296, 1970.
- 65) Ross, G. : *Circulation Res.*, **39** : 461, 1976.
- 66) 上田稔，平野和博，藤本俊夫，斉藤大治，荻野泰洋，原岡昭一：日本循環器学会中四国地方会第31回総会（広島）1976.
- 67) Krasnow, N., Rolett, E. L., Yurchak, P. M., Hood, W. B. and Gorlin, R. : *Am. J. Med.*, **37** : 514, 1964.
- 68) Elliot, W. C. and Gorlin, R. : *JAMA*, **197** : 93, 1966.
- 69) Dodge, H. T., Lord, J. P. and Sandler, H. : *Am. Heart J.*, **60** : 94, 1960.
- 70) Cronin, R. F. P. : *Am. Heart J.*, **74** : 387, 1967.
- 71) Gunner, R. M., Loeb, H. S., Pietras, R. J. and Tobin, J. R. : *JAMA*, **202** : 1124, 1967.
- 72) Mueller, H., Ayres, S. M., Gregry, J. J., Giannelli, S. Jr. and Grace, W. J. : *J. Clin. Invest.*, **49** : 1885, 1970.
- 73) Klocke, F. J., Kaiser, G. A., Ross, J. Jr. and Braunwald, E. : *Circulation Res.*, **16** : 376, 1965.
- 74) Uchida, Y. and Ueda, H. : *Jap. Heart J.*, **14** : 32, 1973.
- 75) Sugishita, Y., Kaihara, S., Yasuda, H., Ito, M., Murao, S. and Ueda, H. : *Jap. Heart J.*, **12** : 60, 1971.

- 76) Buckberg, G. D. and Ross, G. : *Cardiovasc. Res.*, **7** : 429, 1973.
- 77) Neill, W. A., Oxendine, J., Phelps, N. and Anderson, R. P. : *Am. J. Cardiol.*, **35** : 30, 1975.
- 78) Neill, W. A., Phelps, N. C., Oxendine, J. M., Mahler, D. J. and Sim, D. N. : *Am. J. Cardiol.*, **32** : 306, 1973.
- 79) Griggs, D. M. Jr., Tchokev, V. V. and DeClue, J. W. : *Am. Heart J.*, **82** : 492, 1971.
- 80) Daniell, H. B., Bagwell, E. E. and Walton, R. P. : *Circulation Res.*, **21** : 85, 1965.
- 81) 河村謙二, 塩田亮三, 青地修, 藤田俊夫, 谷向光 : *臨床外科*, **13** : 1153, 1958.
- 82) 山口佳晴, 小杉功, 岡田和夫, 吉川秀康, 印南比呂志, 川島康男, 山村秀男 : *呼吸と循環*, **24** : 155, 1976.
- 83) 内田康美, 上田英雄 : *最新医学*, **27** : 1016, 1972.
- 84) Imai, S., Shigei, T. and Hashimoto, K. : *Circulation Res.*, **9** : 552, 1961.
- 85) Goldberg, L. I., Bloodwell, R. D., Braunwald, E. and Morrow, A. G. : *Circulation*, **22** : 1125, 1960.
- 86) Smith, E. R., Redwood, D. R., McCarron, W. E. and Epstein, S. E. : *Circulation*, **47** : 51, 1973.
- 87) Maroko, P. R., Bernstein, E. F., Libby, P., DeLaria, G. A., Covell, J. W., Ross, J. Jr. and Braunwald, E. : *Circulation*, **40** : 1150, 1970.
- 88) Hirshfeld, J. W. Jr., Borer, J. S., Goldstein, R. E., Barrett, M. J. and Epstein, S. E. : *Circulation*, **49** : 291, 1974.
- 89) Myers, R. W., Scherer, J. L., Goldstein, R. E., Kent, K. M. and Epstein, S. E. : *Circulation*, **51** : 632, 1975.

**Effect of sympathomimetic amines on distribution of blood flow  
in the normal and in the ischemic myocardium  
(A experimental study using cross-thermocouples)**

by

**Minoru UEDA**

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

(Director : Prof. Hideo Nagashima)

Effects of sympathomimetic amines on the regional blood flow (RMBF) in the intact and ischemic myocardium of the left ventricular free wall were studied using thirty-nine anesthetized open-chest dogs. The regional myocardial blood flow in the inner third-(subendocardial) and the outer third-(subepicardial) layer of the left ventricular wall was continuously monitored by heated cross-thermocouples designed according to Grayson's heat exchange method. The left circumflex coronary artery was constricted by a screw type constrictor until myocardial reactive hyperemia following 15 second-occlusion of the vessel nearly disappeared. The drugs were injected into the right femoral vein. The results were as follows:

1) No significant difference in RMBF between the inner- and outer-layer was shown in the normal myocardium. After coronary constriction, the flow ratio through the inner- to the outer-layer (I/O ratio) in the ischemic myocardium decreased.

2) Adrenaline ( $0.2\mu\text{g}/\text{kg}$ ) produced the flow increment through the inner- as much as the outer-layer in the normal myocardium. In the ischemic myocardium, adrenaline produced changes of RMBF in the same manner.

3) Noradrenaline ( $0.4\mu\text{g}/\text{kg}$ ) produced the flow increment in the inner- and outer-layer of the normal myocardium. I/O ratio was not changed. In the ischemic myocardium, the flow through the inner-layer was not increased, while the flow through the outer-layer was increased. I/O ratio was reduced.

4) Isoproterenol ( $0.2\mu\text{g}/\text{kg}$ ) produced an increase in RMBF through both layers in the normal myocardium, whereas I/O ratio was reduced for less increase in the flow through the inner layer. In the ischemic myocardium, RMBF in the both layers were reduced according to a fall in aortic blood pressure. I/O ratio in the ischemic myocardium was further lowered after isoproterenol.

5) Methoxamine ( $0.1\text{ mg}/\text{kg}$ ) produced no significant change of I/O ratio in normal myocardium, since the blood flow through the outer-layer was increased as much as the inner-layer. In ischemic myocardium, however, I/O ratio was slightly increased with a rise in aortic blood pressure and a decrease in heart rate.

These results might suggest that heart rate and/or blood pressure have closed relations to the flow through the inner-layer, especially in the ischemic myocardium.