

急性心筋梗塞における側副 血行路生成の時期

Coronary collateral vessels during the early period of acute myo- cardial infarction: Their development

中村 正人	Masato	NAKAMURA
宇井 克人	Katsuto	UI
中村 茂	Shigeru	NAKAMURA
當間 三弘	Mitsuhiro	TOHMA
吉村 宏	Hiroshi	YOSHIMURA
久保 博	Hiroshi	KUBO
出川 敏行	Toshiyuki	DEGAWA
二宮 健次	Kenji	NINOMIYA
矢吹 壮	So	YABUKI
町井 潔	Kiyoshi	MACHII

Summary

The aim of this study was to investigate the incidence and development of coronary collateral circulations in patients with acute myocardial infarction (AMI). We categorized 165 patients with persistent 100% occlusion of the infarct-related artery into 6 groups according to the time from the onset of AMI to angiography. Group I consisted of 55 patients evaluated within 6 hours after the onset of AMI; Group II, 28 patients, between 6 and 12 hours after the onset; Group III, 12 patients, between 12 and 24 hours after the onset; Group IV, 11 patients, between 2 and 13 days after infarction; Group V, 46 patients, between 14 and 44 days after infarction; and Group VI, 13 patients, more than 45 days after infarction. Collateral vessels were applied a numerical score between 0 and 3 according to the degree of opacification of the native vessel distal to the occlusion.

In 58%, 79%, 67%, 73%, 89%, and 92%, patients of Groups I to VI had evidence of collateral vessels, respectively. Well-developed collaterals were observed in 24% of Group I compared with 50%, 58%, 55%, 73% and 69% of patients in Groups II to VI, respectively. The mean coronary collateral scores were 0.9 ± 0.1 , 1.4 ± 0.2 , 1.4 ± 0.3 , 1.6 ± 0.4 , 2.0 ± 0.2 and 2.2 ± 0.3 for Groups I to VI, respectively. Patients with preinfarction angina had more well-developed collateral circulations than did patients without it, however, there was no significant correlation between the duration of previous angina and extent of coronary collaterals.

東邦大学医学部附属大橋病院 第三内科
東京都目黒区大橋2-17-6 (〒153)

The Third Department of Internal Medicine, Toho
University School of Medicine, Ohashi Hospital,
Ohashi 2-17-6, Meguro-ku, Tokyo 153

Received for publication August 15, 1990; accepted September 7, 1990 (Ref. No. 36-146)

The results of this study showed that the establishment of well-developed collateral vessels was infrequent (24%) within 6 hours after the onset of AMI but they increased during the initial 24 hours. Angina pectoris which precedes occlusion of the artery supplying the infarcted area may play an important role in developing collateral circulations.

Key words

Development of coronary collateral vessel

Acute myocardial infarction

目的

急性心筋梗塞に対する再灌流療法は、その死亡率の減少効果が最近明らかにされ^{1,2)}、より積極的に施行されるようになった。しかし、本療法が心筋壊死を防ぐことによって左心機能を温存し得るか否かという問題に関しては、早期再灌流、良好な側副血行路例など、幾つか条件が揃った限られた症例においてのみ実証されているにすぎない^{3~6)}。心筋梗塞の急性期冠状動脈側副血行路は、梗塞サイズを決定する因子の一つとして重要な働きを担っているものと推測されているが、側副血行路生成の過程、すなわち心筋梗塞急性期の側副血行路発生頻度および側副血行路発達度の経時的变化に関しては、いまだ詳細は不明である。急性期冠動脈造影は、心筋梗塞発症早期の冠動脈像を把握することを可能とした。そこで、今回我々は、心筋梗塞発症後異なった時期に施行された冠動脈造影の所見を比較することにより、側副血行路の経時的变化を推定しようと試みた。

方 法

対象は1985年7月から1988年5月までに当院に入院した初回貫壁性梗塞例のうち、冠動脈造影により梗塞責任病変の完全閉塞が確認された連続165例である。側枝閉塞例と多枝閉塞例は対象例から除外した。対象例の内訳は男性130例、女性35例で、年齢は32歳から80歳、平均62±11歳である。全例がニトログリセリンで寛解しない、30分以上持続する前胸部の圧迫感の既往を有し、入院時心電図上、2誘導以上のST上昇または異常Q波が確認されている。また入院中にcrea-

Table 1. Numerical score for collateral vessels

Grade 0 (none): no collaterals

Grade 1 (poor): faint opacification of the distal segment of the stenotic vessels

Grade 2 (moderate): more obvious than grade 1, but not as uniformly and completely opaque as grade 3

Grade 3 (good): dense opacification of the distal segment of the stenotic vessel

Collateral vessels were applied numerical scores between 0~3 according to the degree of opacification of the native vessel distal to its occlusion.

tine kinase (CK) の有意な上昇が認められた。冠動脈造影は Sones 法または Judkins 法にて行ない、造影剤には 76% Urograffin を用いた。冠攀縮の関与を除外するため、ニトログリセリンの舌下またはニトログリセリン 0.3~0.5 mg の選択的冠動脈内注入、非責任冠動脈の造影を最初に行なってから側副血行路の評価を行ない、次いで責任冠動脈の造影を施行した。

側副血行路の評価：冠動脈造影上の所見から Cohen らに準じ、閉塞冠動脈末梢の充影度によって none, poor, moderate, good の4段階に分類し⁷⁾、それぞれを grade 0~3 (collateral score) に対応させた。右冠動脈と左冠動脈の両方から側副血行路が供給されている場合には、両者の score を合計した。ただし grade 3 を最大とした。本研究においては、側副血行路により閉塞冠動脈本幹が造影される moderate および good を発達良好と定義した (Table 1)。

対象例を冠動脈造影施行時期によって以下の6群に分類し、側副血行路発達度を比較した。I群：

発症後 6 時間以内に冠動脈造影を施行した 55 例, II 群: 同じく発症後 6~12 時間の 28 例, III 群: 同じく発症後 12~24 時間の 12 例, IV 群: 同じく発症後 2 日から 13 日の 11 例, V 群: 同じく発症後 14 日から 44 日の 46 例, VI 群: 発症後 45 日を過ぎて冠動脈造影を施行した 13 例.

急性期ならびに退院前再評価時の冠動脈造影で、そのいずれもが責任冠動脈の完全閉塞を示した 21 症例では、急性期ならびに退院時冠動脈造影の側副血行路発達度を比較した。

発症後 12 時間以内に冠動脈造影を施行し得た 83 症例については、梗塞前狭心症病態期間によって突然発症群: 28 例、病態期間 1 週間以内群: 23 例、病態期間 1 カ月以内群: 12 例、病態期間 1 カ月以上群: 20 例の 4 群に分類し、それぞれの側副血行路発達度を比較検討した。

統計: 得られた平均値は平均±標準誤差で表示し、差については 2 群間では Student's t-test、多群間では Duncan's multiple range test を用いて有意差検定を行なった。出現率には χ^2 検定

を用いた。なお $p < 0.05$ をもって有意とした。

結果

対象例のうち 94 例 57% が前壁中隔梗塞であり、下壁梗塞は 41 例 25% であった。I 群から VI 群の各群間には、年齢、性別、梗塞部位、罹患血管枝数に有意差は認められなかった。梗塞前狭心症はいずれの群でも約 60% の症例で認められ、各群間に有意差は認められなかった (Table 2)。

側副血行路: 各群における側副血行路発達度を比較すると、発症後 6 時間以内の I 群では 55 例中 23 例 42% と、約半数の症例は側副血行路の認められない grade 0 の例であったが、経時に発達度は変化し、45 日以上経過したのちに冠動脈造影を施行した VI 群では、grade 0 は 13 例中 1 例、8% にすぎなかった (Fig. 1)。閉塞血管本幹が造影され、grade 2 以上の発達良好と考えられた症例の頻度を各群間で比較すると、I 群は 13 例 24% と著しく低率で、II 群、III 群、IV 群との間に $p < 0.05$ 、V 群、VI 群との間に $p < 0.01$

Table 2. Clinical and angiographic findings

Group	I	II	III	IV	V	VI
Cases (No.)	55	28	12	11	46	13
Age (yrs)	63±11	62±11	58±9	62±11	65±15	64±9
Male (%)	68	78	83	73	89	92
Infarct-related artery						
LAD	30	21	7	6	24	6
RCA	16	4	4	2	11	4
Cx	9	3	1	3	11	3
CAD						
1 vessel	42	21	8	6	37	12
2 vessels	10	5	2	4	6	1
3 vessels	3	2	2	1	3	0
Duration of angina						
Sudden onset	19	9	3	2	14	3
<1 week	14	9	6	3	15	5
1 week to 1 month	10	2	0	2	5	2
>1 month	12	8	3	4	12	3

CAD=coronary artery disease; LAD=left anterior descending artery; RCA=right coronary artery; Cx=circumflex coronary artery.

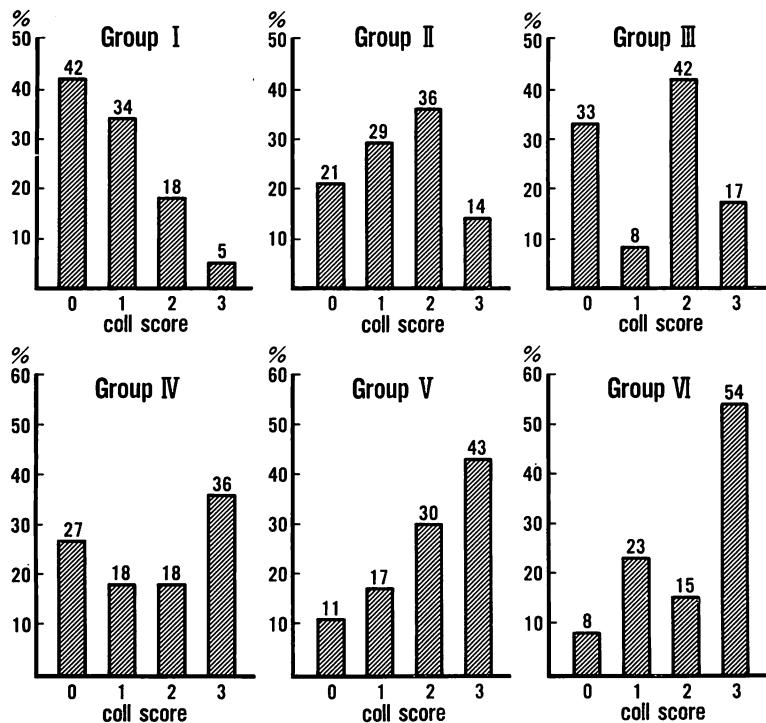


Fig. 1. Distribution of the coronary collateral scores in the 6 groups according to the interval of post-infarction angiogram.

の有意差が認められた。側副血行路の発達度は経時的に変化し、発症後2週間以上経過したV群、VI群では、それぞれ73%、69%の症例で発達良好な側副血行路が認められた(Fig. 2)。各群での平均側副血行路スコアを比較すると、I群: 0.9 ± 0.1 、II群: 1.4 ± 0.2 、III群: 1.4 ± 0.3 、IV群: 1.6 ± 0.4 、V群: 2.0 ± 0.2 、VI群: 2.2 ± 0.3 であり、I群とIV群、V群、VI群との間に $p < 0.01$ の有意差が認められ、II群、III群とVI群との間に $p < 0.01$ の有意差が認められた(Table 3)。以上の結果は、側副血行路が経時に発達することを示していると考えられる。

より具体的に経時的变化を検討するため、対象例中、急性期冠動脈造影と退院前再評価時冠動脈造影のいずれにおいても完全閉塞を示した21症例で、それぞれの側副血行路の発達度を比較すると、側副血行路の発達度が低下していたのは21

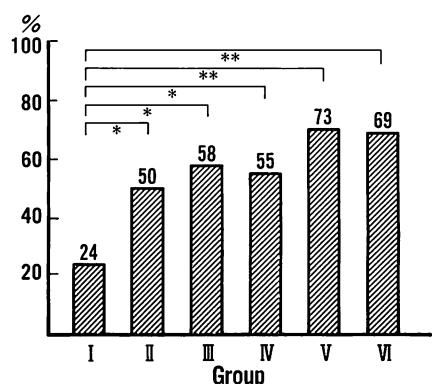


Fig. 2. Percentage of patients in each group with well-developed collaterals.

*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$.

例中1例のみであり、不变が6例(3例は急性期側副血行路スコア3)であった(Fig. 3)。平均側副血行路スコアは 1.4 ± 0.2 から 2.3 ± 0.2 と、有意

Table 3. Comparison of mean collateral scores among the 6 groups according to the interval of post-infarction angiograms

Group	Mean score \pm SEM
I	0.9 \pm 0.1
II	1.4 \pm 0.2
III	1.4 \pm 0.3
IV	1.6 \pm 0.4
V	2.0 \pm 0.2
VI	2.2 \pm 0.3

SEM=standard error of the mean.

* = $p < 0.01$.

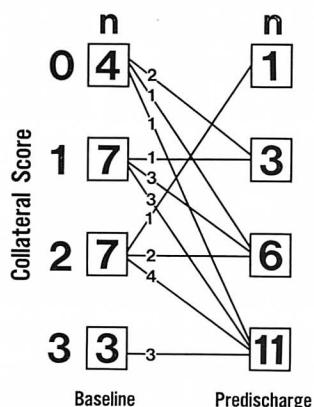


Fig. 3. Comparison of collateral scores between baseline (early period of AMI) and predischarge angiography in patients with AMI.

Table 4. Comparison of mean collateral scores between the early period of AMI and predischarge angiographic findings

	Mean score \pm SEM
Baseline	1.4 \pm 0.2
Predischarge	2.3 \pm 0.2

$p < 0.01$

に発達度が良好となつた (paired-t: $p < 0.01$) (Table 4).

側副血行路発達に影響する因子として、梗塞前狭心症病歴期間と側副血行路発達度の関係を、発症後 12 時間以内に冠動脈造影を施行し得た症例

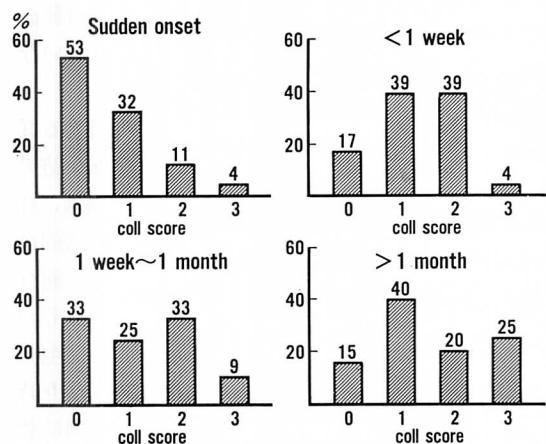


Fig. 4. Distribution of coronary collateral scores in the 4 groups according to the different duration of preceding angina pectoris.

で比較した。Fig. 4 に示すごとく、突然発症例では約半数 (53%) の症例で側副血行路が認められず、grade 2 以上の発達良好例は 15% に過ぎなかつた。病歴期間 1 週間以内の症例では、側副血行路が全く認められなかつたのは 17% と著しく減少し、発達良好例は 43% と増加したが、まだ半数に満たなかつた。病歴期間 1 カ月以内の症例では grade 0 が 33%，1 カ月以上の症例では grade 0 は 15% のみであった。平均側副血行路スコアは突然発症群 0.6 ± 0.2 であり、他の梗塞前病歴期間のあった群に比し、有意に発達不良であつた。しかし、狭心症病歴を有する各群間では、病歴期間の長さによって側副血行路発達度には有意差は認められなかつた。

考 按

側副血行路が心筋梗塞の梗塞サイズを縮小し得るかという問題に関する従来の検討は、慢性期冠動脈造影の所見に基づくものが多かつたが、近年再疎通療法が施行されるようになり、慢性期よりも急性期に認められる側副血行路が、梗塞サイズ規定因子としてより重要であると認識されるようになった^{5,6,8,9)}。しかし、心筋梗塞例における急性

期側副血行路出現の頻度、ならびにその後の側副血行路発達に関してはいまだ良く検討されていない。

心筋梗塞急性期側副血行路発生頻度に関する従来の trial の報告では、13~56% と、様々な結果が得られている^{10~15)}。このばらつきの理由は、対象例の全例が完全閉塞病変例でないこと、側副血行路評価方法が一律でないこと、冠動脈造影施行までの時間が異なることなどに起因しているものと考えられる。今回我々は対象を 100% の完全閉塞例に限定して検討した。その結果、発症後 6 時間以内の症例では側副血行路は 58% の症例に認められ、grade 2 以上の発達良好な側副血行路は 24% と、1/4 の症例で認められた。我々と同様に 0~3 の score system を用いた Schwartz らの検討では、発症後 6 時間以内の症例の平均側副血行路スコアは 0.6 であり、grade 2 以上は 16%，何らかの側副血行路は 48% の症例で認められたと報告している¹⁶⁾。我々の結果もそれとほぼ同様である。

側副血行路発達に関する動物実験によれば、Eckstein らは冠状動脈結紮後 1 週間までは側副血行路を介しての retrograde flow の増加はなかったとし¹⁷⁾、Blumgart らは機能的に側副血行路が役立つには 7 週間が必要であると報告している¹⁸⁾。一方、冠状動脈閉塞後、側副血行路は直ちに機能を開始するという報告もある¹⁹⁾。側副血行路の経時的変化についての本研究結果によると、平均側副血行路スコアは I 群 0.9 ± 0.1 から VI 群 2.2 ± 0.3 まで、漸増的に増加した。すなわち発達良好な側副血行路は I 群では 13 例 24% であったものが、VI 群では 69% の症例で認められた。したがって心筋梗塞発症後にみられるごく早期の発達良好な側副血行路は比較的稀であるが、かかる血行路は経時にしかも比較的早期に発達するものと推測された。さらに具体的に急性期ならびに慢性期の冠動脈造影で、いずれも責任冠動脈が完全閉塞であると確認された症例で側副血行路を比較すると、平均側副血行路スコアは $1.4 \pm$

0.2 から 2.3 ± 0.2 と、有意にその発達度は良好となつた。

側副血行路発達促進因子として心筋虚血は重要な一因である。狭心症と側副血行路発達に関する結果は様々であるが^{20~23)}、Blanke らが狭心症例で有意に多くの側副血行路が認められたと報告しているように、両者間に関係があるとするものが多い¹⁴⁾。今回の検討による結果でも、狭心症の既往を有する例に比し、心筋梗塞が突然に発症した例の側副血行路発達度は有意に低く、このことは心筋虚血が側副血行路の発達に関与していることを推測させる。一方、病歴期間と側副血行路発達度に関する検討は少なく、両者の因果関係は解明されていない²⁴⁾。我々の検討では否定的な成績しか得られていないが、これは多枝病変例に関しては、狭心症責任冠動脈が心筋梗塞責任冠動脈と一致するとはいえない、また完全ないし亜完全閉塞といった強い冠動脈狭窄がなければ、側副血行路が発達しないことなどの要因があるためであると考えられる。今回の検討における問題点として、軽度の胸痛発作で終った症例や急性期冠動脈造影が不可能な症例は対象から除外され、発症後に狭心症が残ったために冠動脈造影を施行した症例が含まれているなど、対象例の選択に多少のバイアスがかかっている可能性があり、側副血行路発達度に関しても過大評価している可能性がある。また今回の冠動脈造影上の発達度が、機能と一致するものであるか否かという問題が残っている。

まとめ

- 完全閉塞が確認された発症後 6 時間以内の急性心筋梗塞例の 58% に側副血行路が認められ、発達良好な側副血行路はそのうち 24% の症例で認められた。
- 急性心筋梗塞急性期側副血行路は比較的稀であったが、経時に比較的早期に側副血行路の発達が認められた。
- 梗塞前狭心症を有した症例は、突然発症例に比し、有意に発達良好な側副血行路を有してい

た。

4. 梗塞前病歴期間と側副血行路発達度には、有意な関係は認められなかった。

要 約

心筋梗塞の急性期における側副血行路の発生頻度およびその後の経時的な血行路発達様式を検討するため、責任冠動脈の完全閉塞が確認された心筋梗塞 165 例を対象とし、冠動脈造影施行時期によって以下の 6 群に分類し、各群の側副血行路発達度を比較検討した。I 群：発症後 6 時間以内に冠動脈造影が施行された 55 例、II 群：同じく 12 時間以内の 28 例、III 群：同じく 24 時間以内の 12 例、IV 群：同じく発症後 2 日から 13 日の 11 例、V 群：同じく 14 日から 44 日の間の 46 例、VI 群：同じく 45 日以上の 13 例。側副血行路は冠動脈造影によって閉塞冠動脈末梢の充影度により 0 から 3 の 4 段階に分類し評価した (0: none, 1: poor, 2: moderate, 3: good)。

I 群では側副血行路が 58% の症例で認められ、grade 2 以上の発達良好な側副血行路は 24% であった。一方、側副血行路は II 群から VI 群までそれぞれ 79%, 67%, 73%, 89%, 92% で認められ、発達良好な側副血行路は II 群から VI 群までそれぞれ 50%, 58%, 55%, 73%, 69% で認められた。平均側副血行路スコアは I 群: 0.9 ± 0.1 、II 群: 1.4 ± 0.2 、III 群: 1.4 ± 0.3 、IV 群: 1.6 ± 0.4 、V 群: 2.0 ± 0.2 、VI 群: 2.2 ± 0.3 であった (I 群 vs IV, V, VI 群: $p < 0.01$, II, III 群 vs VI 群: $p < 0.01$)。

梗塞前狭心症を有した症例では、突然発症例に比し、有意に発達良好な側副血行路が認められたが、梗塞前狭心症病歴期間と側副血行路発達度の間には有意な関係は認められなかった。したがって心筋梗塞急性期に発達良好な側副血行路は比較的稀であるが、側副血行路は経時に、しかも比較的早期に発達するものと推測された。さらに梗塞前狭心症は側副血行路発達の重要な促進因子であることが推測された。

文 献

- 1) Gruppo Italiano Per Lo Studio Della Streptochinasi Nell Infarto Miocardigo (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* **I**: 397-401, 1986
- 2) ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* **II**: 349-360, 1988
- 3) Sheehan FH, Mathey DG, Schofer J, Dodge HT, Bolson EL: Factors that determine recovery of left ventricular function after thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* **71**: 1121-1128, 1985
- 4) Mathey DG, Sheehan FH, Schofer J, Dodge HT: Time from onset of symptoms to thrombolytic therapy: A major determinant of myocardial salvage in patients with acute transmural infarction. *J Am Coll Cardiol* **6**: 518-525, 1985
- 5) Rentrop P, Blanke H, Karsch KR, Rutsch W, Schartl M, Merx W, Dorr R, Mathey D, Kuck K: Changes in left ventricular function after intracoronary streptokinase infusion in clinically evolving myocardial infarction. *Am Heart J* **102**: 1188-1193, 1981
- 6) Rogers WJ, Hood WP Jr, Mantle JA, Baxley WA, Kirklin JK, Zorn GL, Nath HP: Return of left ventricular function after reperfusion in patients with myocardial infarction: Importance of subtotal stenoses or intact collaterals. *Circulation* **69**: 338-349, 1984
- 7) Cohen M, Rentrop KP: Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation in human subjects: A prospective study. *Circulation* **74**: 469-476, 1986
- 8) Rentrop KP, Thornton JC, Feit F, van Buskirk M: Determinants and protective potential of coronary artery collaterals as assessed by an angioplasty model. *Am J Cardiol* **61**: 677-684, 1988
- 9) Sedlis SP, Cohen KH, Sequeira JM, El-Sherif N: Preservation of left ventricular function in patients with total occlusion of the left anterior descending coronary artery and wide caliber distal vessel filling by collateral vasculature. *Cathet Cardiovasc Diagn* **15**: 139-142, 1988
- 10) Anderson JL, Marshall HW, Bray BE, Lutz JR, Fredrick PR, Yanowitz EG, Datz FL, Klausner SC, Hagen AD: A randomized trial of intracoronary streptokinase in the treatment of acute myo-

- cardial infarction. *N Engl J Med* **308**: 1312–1318, 1983
- 11) Schwarz F, Faure A, Katus H, vonOlshausen K, Hofmann M, Schuler G, Manthey J, Kubler W: Intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction: An attempt to quantitate its effect by comparison of enzymatic estimate of myocardial necrosis with left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* **51**: 1573–1578, 1983
 - 12) Dewood MA, Heit J, Spores J, Berg R Jr, Selinger SL, Rudy LW, Hensley GR, Shields JP: Anterior transmural myocardial infarction: Effects of surgical coronary reperfusion on global and regional left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* **1**: 1223–1234, 1983
 - 13) Stadius ML, Maynard C, Fitz JK, Davis K, Ritchie JL, Sheehan F, Kennedy JW: Coronary anatomy and left ventricular function in the first 12 hours of acute myocardial infarction: The Western Washington randomized intracoronary streptokinase trial. *Circulation* **72**: 292–301, 1985
 - 14) Blanke H, Cohen M, Karsch KR, Fagerstrom R, Rentrop KP: Prevalence and significance of residual flow to the infarct zone during the acute phase of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **52**: 827–831, 1985
 - 15) Nohara R, Kambara H, Murakami T, Kadota K, Tamaki S, Kawai C: Collateral function in early acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* **52**: 955–959, 1983
 - 16) Schwartz H, Leiboff RH, Bren GB, Wasserman AG, Katz RJ, Varghese PJ, Sokil AB, Ross AM: Temporal evolution of the human coronary collateral circulation after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **4**: 1088–1093, 1984
 - 17) Eckstein RW, Gregg DE, Pritchard WH: The magnitude and the development of the collateral circulation in occluded femoral, carotid, and coronary arteries. *Am J Physiol* **132**: 351–361, 1941.
 - 18) Blumgart H, Schlesinger M, Davis D: Studies on the relationship of the clinical manifestation of angina pectoris, coronary thrombosis, and myocardial infarction to the pathologic findings. *Am Heart J* **19**: 1–91, 1940
 - 19) Khouri EM, Gregg DE, McGranahan GM Jr: Regression and reappearance of coronary collaterals. *Am J Physiol* **220**: 655–661, 1971
 - 20) Pierard LA, Dubois C, Smeets JP, Boland J, Carrier J, Kulbertus HE: Prognostic significance of angina pectoris before first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* **61**: 984–987, 1988
 - 21) Fujita M, Sasayama S, Ohno A, Nakajima H, Asanoi H: Importance of angina for development of collateral circulation. *Br Heart J* **57**: 139–143, 1987
 - 22) Matsuda Y, Ogawa H, Moritani K, Matsuda M, Naito H, Matsuzaki M, Ikei Y, Kusukawa R: Effects of presence or absence of preceding angina pectoris on left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am Heart J* **108**: 955–958, 1984
 - 23) Williams DO, Amsterdam EA, Miller RR, Mason DT: Functional significance of coronary collateral vessels in patients with acute myocardial infarction: Relation to pump performance, cardiogenic shock, and survival. *Am J Cardiol* **37**: 345–351, 1976
 - 24) Juilliere Y, Danchin N, Grentzinger A, Suty-Selton C, Lethor JP, Courtalon T, Pernot C, Cherrier F: Role of previous angina pectoris and collateral flow to preserve left ventricular function in the presence or absence of myocardial infarction in isolated total occlusion of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol* **65**: 277–281, 1990