

心房ペーシング負荷時の冠循環動態ならびに心筋乳酸代謝からみた冠側副血行路の機能

Coronary collateral function evaluated by coronary hemodynamics and myocardial lactate metabolism during rapid atrial pacing

三国谷 淳
戸塚 英徳
藤野 安弘
三上 雅人
田村 太志
佐々木直裕
東山 明弘
花田 裕之
小野寺庚午
大池弥三郎

Atsushi MIKUNIYA
Hidenori TOTSUKA
Yasuhiro FUJINO
Masato MIKAMI
Hiroshi TAMURA
Naohiro SASAKI
Akihiro HIGASHIYAMA
Hiroyuki HANADA
Kogo ONODERA
Yasaburo OIKE

Summary

To elucidate coronary collateral function in the ischemic myocardium, we studied coronary hemodynamics and myocardial lactate metabolism of the collateral-dependent myocardium before and during rapid atrial pacing. Subjects consisted of 38 patients who were categorized into 3 groups according to their coronary and coronary collateral arteriographic findings: 14 patients with normal coronary arteriograms (Group A), 15 with significant stenosis in the left anterior descending coronary artery (LAD) without collaterals (Group B), and 9 with LAD stenosis and collaterals (Group C). Estimates of cross-sectional area (CSA) obtained from the orthogonal coronary arteriograms, and the great cardiac vein flow (GCVF) and myocardial lactate extraction ratio (MLER) before and during rapid atrial pacing were used as parameters to evaluate coronary stenosis. The results were as follows:

1. The cross-sectional areas in Groups B and C were 86% and 91% of that in Group A, respectively.
2. In Group B, there was a good linear relationship between cross-sectional area and %ΔGCVF, as shown in $\% \Delta GCVF = 2.90 + 36.22 \times CSA$ ($r=0.61$, $p<0.05$). This relationship was modified in Group C, increasing %ΔGCVF against CSA.

弘前大学医学部 第二内科
弘前市在府町 5 (〒036)

The Second Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine, Zaifu-cho 5, Hirosaki 036

Received for publication June 8, 1990; accepted December 20, 1990 (Ref. No. 37-43)

3. Myocardial lactate extraction ratio in Groups B and C decreased significantly after rapid atrial pacing, while, it remained unchanged in Group A. This ratio after rapid atrial pacing did not differ significantly between the 2 groups.

4. In 3 of 4 patients with total LAD occlusions, GCVF and anterior coronary resistance before and during rapid atrial pacing were similar to those of Group A. However, significant decreases in myocardial lactate extraction ratio after pacing loading were observed in 2 patients.

These results suggest that coronary collaterals greater than grade 2 according to Rentrop's grading improve coronary flow reserve in the collateral-dependent myocardium, and that coronary collateral function may depend not only on collateral flow but also on the extent of collateral-dependent myocardium.

Key words

Coronary collateral pathway
nary artery stenosis

Coronary hemodynamics

Rapid atrial pacing

Myocardial lactate metabolism

Coro-

はじめに

局所壁機能が冠血流量とよく相関し¹⁾、また、冠動脈疾患において冠側副血行路が有効的に機能していることはよく知られている^{2~4)}。しかし、冠動脈造影上みられる冠側副血行路が、それに依存する心筋領域の冠予備能や心筋代謝に及ぼす影響については、いまだ十分に明らかにされていない。

本研究では、心房ペーシング負荷前後の虚血領域における冠血流動態ならびに心筋乳酸代謝の変動から、冠側副血行路の虚血心筋に及ぼす意義と機能を臨床的に検討した。

対象および方法

対象は胸痛の精査のため冠動脈造影ならびに冠血流測定を施行した結果、正常冠動脈像であった14例と、左冠動脈前下行枝(LAD)のsegment(seg)6あるいはseg7に狭窄病変を有した24例の計38例(58±14歳、平均値±標準偏差)である。検討に際し、対象を冠動脈造影像と右冠動脈(RCA)からLAD領域への側副血行所見⁵⁾とから、

冠動脈正常例(Group A: 14例)、

LAD狭窄病変+側副血行路なし(Group B: 15例)、

LAD狭窄病変+側副血行路あり(Group C: 9例)

の3群に分けて検討した。なお、側副血行路のdonor arteryであるRCAに狭窄所見のある例、既往歴、標準12誘導心電図、臨床所見等から心筋梗塞が疑われた症例は、本研究の対象から除外した。Group CにはLADの完全閉塞にかかわらず、梗塞所見が認められなかった4症例が含まれている。

冠動脈狭窄病変は、直交する冠動脈造影像から断面積(cross-sectional area: CSA)を算出して評価した⁶⁾。冠動脈のシネフィルムを暗幕に拡大投射後、カテーテルの口径を参照に精密ノギスDigitalmatic(Mitsutoyo製)を用いて、Group Aではseg7の口径を、Group BならびにGroup Cでは最大狭窄部の口径を計測し断面積を求めた。

造影所見による側副血行路の評価には、Rentropの分類⁵⁾を参考にした。すなわち、

0度: RCAからの側副血行路がない

1度: 側副血行路がLAD本幹まで達しない

2度: 側副血行路によりLAD本幹の一部が造影されるが、閉塞部位まで達しない

3度: LAD本幹が側副血行路により造影されるもの

負荷法としては心房ペーシング負荷を用いた。90 beats/minから開始し、3分ごとに20 beatsずつ

Table 1. Cross-sectional area, coronary hemodynamics and myocardial lactate metabolism in 3 groups before and during rapid atrial pacing

	Group A	Group B	Group C
CSA (mm ²)	8.7±0.6	1.2±0.6*	0.8±0.6*†
DP (mmHg × bpm) × 10 ²			
Before	99±34	122±42	128±26
During	177±31*	216±35**	248±42**
GCVF (ml/min)			
Before	68±14	61±21	67±17
During	117±29*	91±26**	90±21**
CRa (mmHg/ml/min)			
Before	1.43±0.30	2.05±0.80*	1.80±0.53*
During	0.95±0.32*	1.42±0.50**	1.48±0.44**
MLER (%)			
Before	33±10	29±10	32±8
During	35±13	17±18**	5±24**

CSA=cross-sectional area; DP=double product; GCVF=great cardiac vein flow; CRa=coronary vascular resistance of the anterior left ventricle; MLER=myocardial lactate extraction ratio.

* p<0.05: Group A vs Group B or Group C; † p<0.05: Group B vs Group C; * p<0.05: before vs during.

つ増加させ、強い狭心発作、0.2 mV 以上の ST 低下、あるいは 150 beats/min の 3 分間負荷をもって終了とした。ここで心房ペーシング負荷前ならびに最大負荷時に、持続的熱希釈法により大心静脈血流量 (GCVF) を測定した。そして平均大動脈圧/GCVF から冠血管抵抗 (CRa) を算出した。また、大動脈血と冠静脈血の採血から酵素法で乳酸濃度を測定し、既報のごとく⁷⁾、心筋乳酸摂取率を求めた。

すべてのデータは平均値±標準偏差で示され、推計学的検討には Student の paired, unpaired t-test, あるいは分散分析法を用いた。また p<0.05 をもって有意の変化とした。

結 果

1. 冠側副血行路と責任冠狭窄病変

左前下行枝の seg 6 あるいは seg 7 に狭窄病変を有する Group B と Group C では最大狭窄部の断面積を、正常冠動脈造影像の Group A では seg 7 でその断面積を算出し、Table 1 に示し

た。個々の症例の冠動脈口径の違い、狭窄部位の相違はあるものの、正常冠動脈像を呈した Group A を基準に側副血行路と断面積との関係をみると、側副血行路がみられなかった Group B では 86% の断面積の減少、明らかな側副血行路を伴った Group C では 91% の CSA の減少があった。以上から、造影上みられる側副血行路に関連する critical な断面積の減少は 90% 前後と考えられた。

2. 心房ペーシング負荷による循環動態の変化

心房ペーシングによる double product (DP) の変化を Table 1 ならびに Fig. 1 に示した。心房ペーシング負荷前の DP は、Group A に対して他の 2 群でやや大であったが、ペーシング負荷量を示す DP の差 (Δ DP) は 3 群でほぼ同様であった (Fig. 1)。この時の大心静脈、冠血管抵抗の変化率をペーシング負荷前値を基準に検討した成績が Fig. 2 である。Group B ならびに Group C の大心静脈血流量の増加率 (% Δ GCVF) は Group A よりも有意に小であったが (いずれも

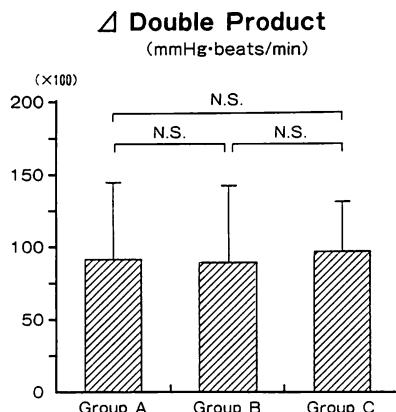


Fig. 1. Changes in double product during rapid atrial pacing loading.

Differences of double product are compared among the 3 groups.
Mean \pm SD.

$p < 0.01$), 他の 2 群ではほぼ同様であった。また冠血管抵抗の減少率 ($\% \Delta CRa$) は Group A で

他の 2 群よりも明らかに大であったが (いずれも $p < 0.05$), Group B と Group C との間には有意差はなかった。

3. 責任冠狭窄病変と冠血流増加率との関係ならびにその関係を修飾する冠側副血行路の影響

種々の程度の狭窄病変を有するが冠側副血行路がみられなかった Group B の 15 例について、断面積と大心静脈血流量増加率 ($\% \Delta GCVF$) との関係を検討したのが Fig. 3 左である。両者の間には $\% \Delta GCVF = 2.90 + 36.22 \times CSA$ ($r = 0.61$, $p < 0.05$) で示される正の直線関係がみられた。すなわち、責任冠動脈の狭窄病変が大になるにつれ、冠血流増加率は小になった。

そこで側副血行がみられた Group C の 9 例について断面積と $\% \Delta GCVF$ との関係をみると、断面積は Group B に比し Group C で有意に小であったが (Table 1), Fig. 3 右に示すように、 $\% \Delta GCVF$ は回帰直線の上に存在するものが多

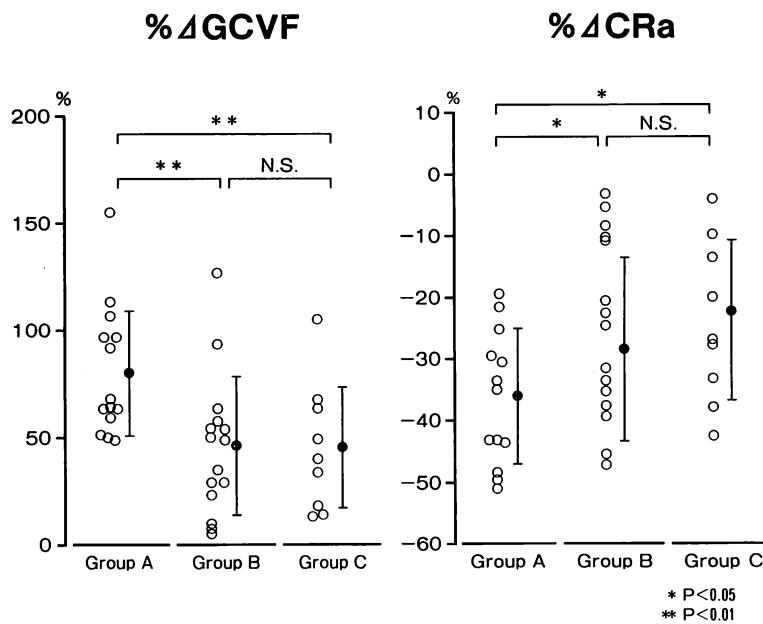


Fig. 2. Percent changes in great cardiac vein flow (GCVF) and anterior coronary resistance (CRa) during rapid atrial pacing loading.

Percent changes in GCVF and CRa were significantly lower in groups B and C than in group A, but there was no significant difference between groups B and C.

Mean \pm SD.

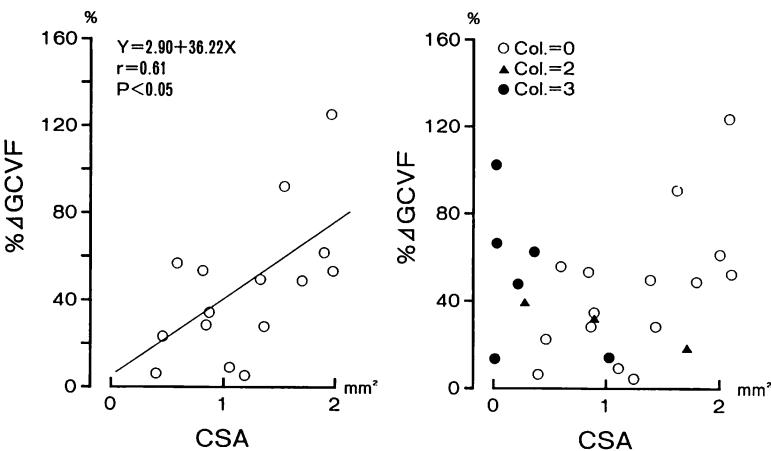


Fig. 3. Relationship between cross-sectional area of the coronary artery (CSA) and % Δ GCVF in groups without and with collaterals.

In the group without collaterals, there was a good linear correlation between CSA and % Δ GCVF (left panel). The relationship was modified in the group with collaterals, % Δ GCVF increased against CSA (right panel).

% Δ GCVF=percent increase in great cardiac vein flow.

かった。すなわち、責任冠動脈病変と冠血流増加率との関係は冠側副血行路により修飾されることが示された。

4. 心筋乳酸摂取率からみた冠側副血行路の効果

心房ペーシング負荷による心筋乳酸摂取率の変化を Table 1 ならびに Fig. 4 に示した。負荷前、心筋乳酸摂取率は 3 群間で有意差はなかった。最大ペーシング負荷時の心筋乳酸摂取率は Group A では負荷前とほぼ同様であったが、他の 2 群では有意に低下した。しかし、最大負荷時の摂取率は両群間で有意差はなかった。以上から、Group C では責任冠動脈の狭窄程度がより高度にもかかわらず、発達した側副血行路により、虚血領域の心筋代謝はある程度改善されていることが示された。

5. 左前下行枝完全閉塞の 4 例における冠循環動態と心筋乳酸代謝

明らかな心筋梗塞所見が認められなかった左前下行枝完全閉塞 4 例で、心房ペーシング負荷前ならびに最大負荷時における大心静脈血流量、冠血管抵抗および心筋乳酸摂取率の変化を Fig. 5 に

示す。4 症例はいずれも RCA から 3 度の冠側副血行路を有していた。正常冠動脈像の 14 例 (Group A) のデータを平均値±標準偏差として点線領域内に示すと、負荷前の大心静脈血流量は seg 6 に高度狭窄 (断面積=0.3 mm²) を有する 1 例を除いた 3 例中 2 例では、負荷前の冠血管抵抗が Group A と同等であった。また、負荷前の心筋乳酸摂取率は全 4 症例で Group A と同等と思えた。しかし最大負荷時には、2 例で大心静脈血流量と冠血管抵抗は Group A と同程度であり、心筋乳酸摂取率にも著変がなかったものの、他の 2 例で摂取率の低下が著明であった。すなわち、seg 6 に高度狭窄を有した上述の症例では、摂取率は負荷前の 24% から最大負荷時に -36% へと低下し、また、他の seg 7 病変の 1 例でも 33% から 4% に低下した。それに対して、他の 2 例 (ともに seg 7 病変例) では、最大負荷時においても心筋乳酸摂取率はあまり変わらなかった。それゆえ、同じ 3 度の冠側副血行路により灌流されていても、その領域の冠予備能や心筋乳酸代謝は症例により異なると考えられた。

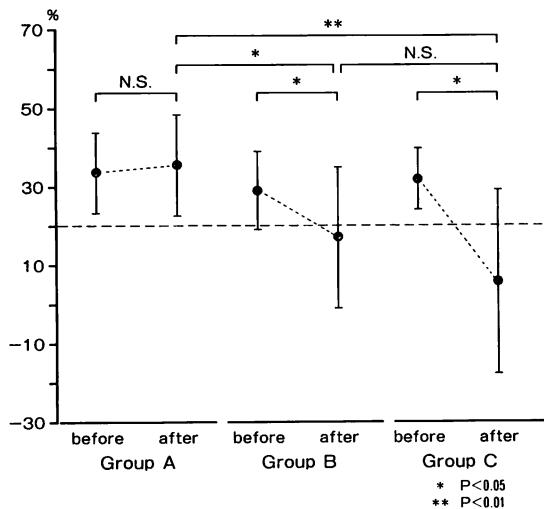


Fig. 4. Changes in myocardial lactate extraction ratio (MLER) during rapid atrial pacing loading.

MLER decreased significantly after rapid atrial pacing in Groups B and C, but it remained unchanged in Group A. However, no significant differences in MLER after rapid atrial pacing were observed between Groups B and C.

考 察

造影上、冠側副血行路が認められなかった左前下行枝病変例において、冠狭窄部の面積と冠血流増加率との間には正の直線関係がみられた。この関係は Rentrop 分類の 2 度以上の冠側副血行路の発達により修飾され、これらの血行路の発達には血管の断面積で 90% の減少が critical と思われた。また、左前下行枝完全閉塞の 4 例ではいずれも 3 度の冠側副血行路により灌流されていたが、側副血行路依存領域の冠予備能や心筋乳酸代謝は必ずしも一様ではなかった。これらの事柄は、虚血心筋に働く冠側副血行路の臨床的意義を考える上で興味ある所見と思われる。

局所壁機能が冠血流量と相関し、冠狭窄がその冠予備能を低下させることはよく知られている。Vatner¹⁾ は意識犬を用いた実験で、局所壁機能と組織血流量とは指數関数の関係にあることを明ら

かにした。一方、Wilson ら⁸⁾は冠動脈内への塩酸パパベリン投与後の冠血流速度と冠狭窄 (area stenosis) との関係を検討し、冠狭窄が 60% を越えると冠血流速度の増加率が低下することを報告している。今回の我々の検討でも、断面積が 2 mm² 以下の症例では、心房ペーシング負荷時の冠血流量増加率は断面積の減少に比例してほぼ直線的に低下しており、Wilson ら⁸⁾の報告と同様の結果であった。

ここで興味のあることは、冠狭窄と冠側副血行路発達との関係、また、そのような冠側副血行路の臨床的意義である。まず冠狭窄と冠側副血行路発達との関係についてみると、Rentrop ら⁹⁾は 70% 以上の冠狭窄例 (口径) に造影上冠側副血行路が認められたとしている。本研究では、2 度以上の冠側副血行路は 90% 以上の断面積減少例で観察され、ほぼ同様の結果といえる。従来から、冠側副血行路の発達に関しては native collaterals の存在、冠灌流圧較差、心筋虚血、native collaterals を拡大させる自律神経などの関与^{10,11)}が指摘され、なかでも、冠灌流圧較差と心筋虚血は冠側副血行路発達に関わる大きな要素と考えられている。近年、Mohri ら¹²⁾、Yamanishi ら¹³⁾は、実験的検討から、冠側副血行路発達には冠灌流圧較差に加えて、十分量の心筋虚血刺激が必要であることを明らかにしている。それゆえ、冠動脈造影像でみられる 70% の冠血管口径の縮小あるいは 90% の断面積減少は冠灌流圧較差を生じ、かつ心筋酸素需要時に容易に心筋虚血発作を発生させ、冠側副血行路発達を促す critical point なのであろう。

冠側副血行路の存在の有無が心機能に影響を及ぼすことについては、既に多くの報告^{2~4,14~16)}があり、自明のことである。しかし、冠側副血行路造影所見と冠側副血行路依存心筋領域の冠予備能、ならびに心筋乳酸代謝との関連を臨床的に検討した報告は少ない。Feldman ら¹⁷⁾は左前下行枝完全閉塞中の大心静脈血流量を測定し、造影で冠側副血行路が認められなかった群に対し、それ

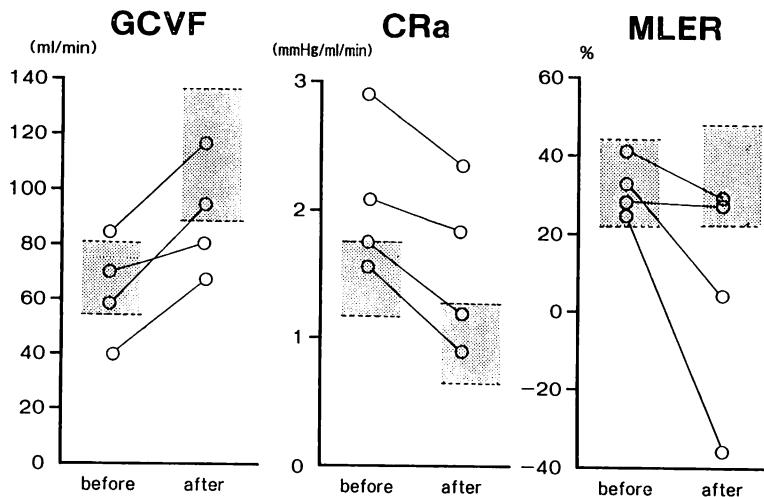


Fig. 5. Changes in GCVF, CRa and MLER during rapid atrial pacing in patients with total LAD occlusion.

In 2 of 4 patients, GCVF and CRa before and during the pacing loading were similar to those in Group A. In the other 2 patients, MLER after the pacing loading decreased markedly.

LAD=left anterior descending coronary artery.

Other abbreviations: see Table 1.

が認められた群ではその血流量は大であったと報告している。McFallら¹⁸⁾は冠側副血行循環で供給される、心筋梗塞所見のない主要冠動脈枝完全閉塞側の心筋血流量を、ポジトロンエミッショントモグラフィーで測定した結果、安静時では健常例と有意差はないが、ジピリダモールによる冠拡張時の血流増加率は、健常例に比べ低下していたと報告している。

今回の我々の検討では、造影所見で2度以上の冠側副血行路はその領域の冠予備能を改善し、また、3度の冠側副血行路は安静時の心筋酸素需要に見合う血流を供給していると考えられた。しかし、3度の冠側副血行路といえども、症例によっては心筋酸素需要亢進時の心筋代謝を補うほど十分ではなかった。その理由としては、造影所見による冠側副血行路の分類が必ずしも適切でないことの他に、灌流領域の相違が考えられる。壇合ら¹⁹⁾は、左前下行枝病変例では、病変部位が第1対角枝より中枢側か末梢側かにより、その障害灌流領域が大いに異なることを明らかにしている。

それゆえ、flow-limitingな状態では、病変部位の違いが冠側副血行路の機能に大きな影響を及ぼすものと考えられる。

以上から、冠側副血行路の機能を評価する上では、冠側副血行血流のみならず、狭窄病変部位によって規定される灌流領域の拡がりをも考慮する必要があるといえる。

結 語

2度以上(Rentrop分類)の冠側副血行路は90%以上の冠動脈断面積の減少に際して認められる。そのような冠側副血行路は関連領域の冠予備能を改善させる方向に働いているが、冠側副血行路の機能の評価には、冠血流量のみならず、狭窄病変部位によって規定される灌流領域の拡がりをも考慮する必要がある。

要 約

冠動脈造影像でみられる冠側副血行路の機能をより明らかにするため、冠側副血行依存心筋の冠

循環動態ならびに心筋乳酸代謝を心房ペーシング前後で検討した。対象は正常冠動脈例ならびに左冠動脈前下行枝（LAD）病変例の38例であるが、右冠動脈から左前下行枝領域への冠側副血行路造影所見（Rentrop分類）により、以下の3群に分類した。A群：冠動脈正常例（14例）、B群：LAD狭窄病変+側副血行路なし（15例）、LAD狭窄病変+側副血行路あり（9例）。冠狭窄度を直交する冠動脈造影像から断面積（CSA）として求め、心房ペーシング負荷前ならびに最大負荷時の大心静脈血流量、ならびに心筋乳酸摂取率を算出した。

1. 正常冠動脈像のA群に比べ、B群では86%の断面積減少、明らかな側副血行路を伴ったC群では91%の断面積の減少がみられた。
2. 側副血行がみられなかったB群では、断面積と大心静脈血流変化率（%ΔGCVF）との間には、 $\% \Delta GCVF = 2.90 + 36.22 \times CSA$ ($r=0.61$, $p<0.05$)で示される正の直線関係がみられた。側副血行路がみられたC群の%ΔGCVFは、この回帰直線上に存在するもの多かった。
3. 最大ペーシング負荷時、心筋乳酸摂取率はA群では負荷前とほぼ同様であったが、B群ならびにC群では有意に低下した。しかし、最大負荷時の摂取率はA、B群間に有意差はなかった。
4. 明らかな心筋梗塞所見が認められなかった左前下行枝完全閉塞の大心静脈血流、冠血管抵抗は4例中2例でA群と同等であった。しかし、他の2例では心筋乳酸摂取率は負荷後に著明に低下した。

以上から、造影像でみられる2度以上の冠側副血行路は、関連領域の冠予備能を改善させる方向に働いているが、冠側副血行路の機能の評価には、冠血流量のみならず、狭窄病変部位によって規定される灌流領域の拡がりをも考慮する必要があると考えられた。

文献

- 1) Vatner SF: Correlation between acute reductions in myocardial blood flow and function in conscious dogs. Circ Res 47: 201-207, 1980

- 2) Schwarz F, Flameng W, Ensslen R, Sesto M, Thormann J: Effects of coronary collaterals on left ventricular function at rest and during stress. Am Heart J 95: 570-577, 1978
- 3) 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 stenosis on intact collaterals. Circulation 69: 338-349, 1984
- 4) Epstein SE: Influences of stenosis on coronary collateral development and importance of collaterals in maintaining left ventricular function during acute coronary occlusion. Am J Cardiol 61: 866-868, 1988
- 5) Harrison DG, White CW, Hiratzka LF, Doty DB, Barnes DH, Eastham CL, Marcus ML: The value of lesion cross sectional area determined by quantitative coronary angiography in assessing the physiologic significance of proximal left anterior descending coronary arterial stenoses. Circulation 69: 1111-1119, 1984
- 6) Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips R: Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. J Am Coll Cardiol 5: 587-592, 1985
- 7) 三国谷淳、福原泰樹、高明休、百瀬篤、菊池文孝、加藤正史、山中朋子、秋元久衛、宮重希典、金沢武道、小野寺康午、大池弥三郎: ST上昇型およびST下降型安静時狭心症の冠循環動態と心筋代謝。心臓 17: 388-398, 1985
- 8) Wilson RF, Marcus ML, White CW: Prediction of the physiologic significance of coronary arterial lesions by quantitative lesion geometry in patients with limited coronary artery disease. Circulation 75: 723-732, 1987
- 9) Rentrop KP, Thornton JC, Feit F, Buskirk MV: Determinants and protective potential of coronary arterial collaterals as assessed by an angioplasty model. Am J Cardiol 61: 677-684, 1988
- 10) Gregg DE: The natural history of coronary collateral development. Circ Res 35: 335-344, 1974
- 11) Schaper W, Wusten B: Chapt 13, Collateral circulation. in The Pathophysiology of Myocardial Perfusion (ed by Schaper W). Elsevier/North Holland, Biomedical Press, Amsterdam, 1979, p 415
- 12) Mohri , Tomoike H, Noma M, Inoue T, Hisano K, Nakamura M: Duration of ischemia is vital for collateral development: Repeated brief coronary artery occlusions in conscious dogs.

Circ Res **64**: 287-296, 1989

- 13) Yamanishi K, Fujita M, Ohno A, Sasayama S: Importance of myocardial ischaemia for recruitment of coronary collateral circulation in dogs. *Cardiovasc Res* **24**: 271-277, 1990
- 14) Carroll RJ, Verani MS, Falsetti H: The effect of collateral circulation on segmental left ventricular contraction. *Circulation* **50**: 709-713, 1974
- 15) 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
- 16) Cohn PF, Maddox DE, Holman BL, See JR: Effect of coronary collateral vessels on regional myocardial blood flow in patients with coronary artery disease: Relation of collateral circulation to vasodilatory reserve and left ventricular function. *Am J Cardiol* **46**: 359-364, 1980
- 17) Feldman RL, Pepine CJ: Evaluation of coronary collateral circulation in conscious humans. *Am J Cardiol* **53**: 1233-1238, 1984
- 18) McFalls EO, Araujo LI, Lammertsma A, Pupita G, Jones T: The assessment of coronary flow and flow reserve in patients with collateral-dependent myocardium using positron emission tomography (PET). *Circulation* **80** (Suppl): II-639, 1989
- 19) 堀合恭弘, 沢井通彦, 村山晋, 丹野恒明, 三国谷淳, 小野寺庚午, 西沢一治, 兼平二郎, 岡本勝博, 鎌田斎: ^{201}Tl 心筋 SPECT による灌流領域図と心筋梗塞部位の自動診断. *核医学* **25**: 293-299, 1988