

総説

肥大心における冠状循環の異常について

小柳左門*

肥大心では冠循環に異常のあることが臨床的所見から示唆されている。進行した大動脈弁疾患では、冠動脈に有意の狭窄病変がないのにしばしば狭心症状が出現し、組織学的には心内膜下層の fibrosis が認められる。肥大心における EKG 上の ST-T 変化は、何らかの冠循環の異常を示唆する。肥大心の死後冠動脈造影では、正常心に比べて副血行路がより発達していることが報告されているが、これも心筋の Hypoxia に対する冠循環の適応現象と考えられる¹⁾。高血圧性心肥大のある症例では心筋梗塞に罹患した際の予後が著しく悪い²⁾。肥大心に伴うこのような冠循環の適応異常は基礎的あるいは臨床的研究によって、近年次第に明らかにされつつあるので、その主な知見についてここに述べる。

1. 冠毛細血管の異常

心筋に肥大がおきると、冠毛細血管間の距離は増大し、毛細血管の密度は減少する。実験的高血圧や大動脈狭窄に伴う肥大心では、正常心に比べ毛細血管密度は約10~30%低下している³⁻⁶⁾。単位毛細血管の血流量が不変ならば毛細血管の密度が低いほど心筋細胞にとりこまれる酸素の量が比較的少なくなると考えられる。但し肥大心筋細胞内の酸素分圧を計測した研究はまだないようである。心筋細胞の肥大に伴い、冠循環の terminal bed ことに毛細血管もある程度増成することが一般に認められているが、後天的肥大心すなわち、大動脈狭窄による左室肥大や肺動脈狭窄による右室肥大の実験モデルでは、冠毛細血管の増成は、心筋細胞の肥大の進行過程よりも遅れる^{3-5, 7)}。従って、安静時には心筋における酸素の需給のバランスがとれていても、運動などで心筋酸素消費

量が増大すると、肥大心では相対的な虚血に陥る可能性が示唆される。圧負荷による肥大心では、心筋細胞の肥大はとくに中層ないし心内膜下層に強く、心外膜下層では比較的弱い⁸⁻⁹⁾。これは心筋の stress が心内膜下層ないし中層でより高いことと関係しているようである。そしてこのような部位で、心筋の fibrosis も強い。

2. 冠動脈の異常

高血圧に起因する左室肥大のイヌやラットなどでは、冠動脈は中膜肥厚のため wall/lumen 比が増大する⁸⁾。このような血管では、壁が硬化するため血管拡張能が減少していると考えられる。肥大心では心臓あたりの総心筋酸素消費量が増大し、総冠動脈血流量が増大する。従って各々の冠血管あたりの血流量は増大するが、冠血管の stiffness のため血流増多の程度は抑制されている可能性がある。例えば、高血圧ラットの右室心筋には肥大はないが、右冠動脈には器質的変化が認められ、冠拡張能は低下している⁹⁾。

3. 肥大心における心筋血流量

近年、心筋血流量とその分布を放射性標識微粒子法を用いて計測した実験的研究が多く報告されている。主にイヌが用いられ、左室肥大は大動脈狭窄や腎血管性高血圧によって作成され左室重量は35~100%増加していた^{5, 10-13)}。これらの報告に共通した所見は、(1)安静コントロールの状態では、単位重量あたりの心筋血流量は約0.95~1.30 ml/min・g で正常心のそれとほぼ同様である。従って(2)心重量の増加した分だけ、総心筋血流量は増加している。(3)左室肥大の程度が比較的軽い場合(心重量増加<75%)は、心内膜側の血流量が心外膜側に比しやや多く(Endo/Epi 血流比=

*九州大学医学部循環器内科

1.05~1.25), これは正常心と差はない。しかし Rembert らの用いたより高度の左室肥大のモデルでは⁴⁾ (生後6週間の仔犬で大動脈狭窄を作成後12ヶ月飼育, 左室重量はほぼ2倍に増多), 平均冠血流は約30%増加し, 心外膜側2/6~3/6の部位で最も心筋血流量は多く, Endo/Epi 血流比は0.88と低下した。左室肥大では, 持続的な左室内圧の上昇に対して, 心筋は徐々に肥大するため, wall stress は正常化する¹⁴⁾。Wall stress は心筋酸素消費量を決める重要因子であるので, 心筋肥大が左室内圧に適応した状態では, 心筋血流量が正常と変わらないことは理解される。より高度の左室肥大では, wall stress の分布が正常心と異なるために血流分布が変化した可能性がある。

右室肥大では左室肥大とは異なる結果が得られている。Murray らは慢性肺動脈狭窄により, 右室肥大(約70%~110%の右室/体重比の増多)を作成したが, 右冠動脈総血流量は約3倍に, 平均心筋局所血流量は0.67~0.78 ml/min から約2倍に著増した⁷⁾。冠毛細血管と心筋細胞の数の比は不変であり, 右室肥大に伴う冠血管の増成はなかったことを示す。従って右室肥大における冠血流量の増加は, 単位重量当りの心筋酸素消費量の増加に応じた現象と考えられる。

何故左室と右室でこのような違いが現れるのかは不明であるが, 左室肥大のモデルでは冠動脈圧もまた慢性的に上昇するために, 冠血管の器質的な変化が出現し, 心筋血流量の増多が抑制されている可能性がある。右室肥大では冠灌流圧は正常であるので, ほぼ純粋に心筋肥大の冠循環に及ぼす影響をみていることになる。ただし, 右室と左室とでは, 心筋または冠循環そのものの response が異なるのかもしれない。結論は未だ得られていない。

4. 肥大心における冠予備能

冠循環が, 心筋肥大にどの程度適応しているかをみるためには, 冠予備能を知る必要がある。冠予備能の測定は, 冠動脈閉塞後の反応性充血の程度をみる方法や, アデノシンなどの冠拡張剤によって冠抵抗血管を最大に拡張させる方法などがある。放射性標識微粒子法によって心筋局所血流量の絶対値を測定するためには, 一定時間は流量が不変であることが望ましく, 従って冠拡張剤を用いて冠予備能をみる方法が主に用いられている。

左室肥大では一般に単位重量当りの最大心筋血流量は正常心よりわずかに低いか変わらない(3.0~5.0 ml/min·g)^{5,10-12)}。しかし冠灌流圧が左室肥大モデルでは高いために, 最小冠血管抵抗値は正常心よりも約30~60%増大している^{5,10-12)}。(図1) ことに最も stress が強くかかる心内膜下層

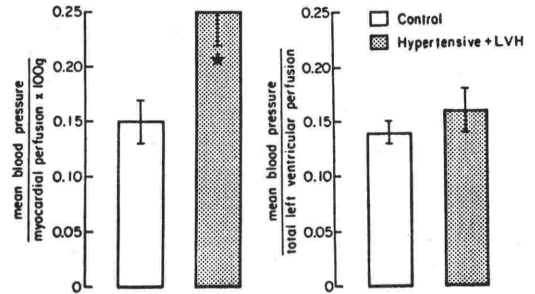


図1 正常犬と高血圧性心肥大犬における最小冠血管抵抗値(左図)と左室における総血管抵抗値(右図). 肥大心では冠血管抵抗値の有意の増大があるが, 総血管抵抗値は不変である。即ち冠血管床全体の cross-sectional area は肥大心でも不変であり, 冠毛細血管の増成が不十分であることを示す。(文献11より引用)

において血管抵抗値の増大が著しい。従って, 最大冠拡張時の Endo/Epi 血流比が正常心で0.75~0.95程度であるのに対し, 高度の左室肥大では0.50と低く, 心内膜下に虚血が齊らされ易いことを示唆している。

右室肥大では平常時においては心筋血流量が増大していることは前述の如くであるが, 冠血管最大拡張時には, むしろ正常心の心筋血流量の方が高い¹⁵⁾。即ち, 肥大心の冠拡張能は著しく軽減している。この傾向はとくに心内膜下層で明らかであった。このように左室肥大にも右室肥大にも共通してみられる特徴は, とくに心内膜下層の冠予備能が明らかに減少していることである。即ち心筋肥大に対して例え冠血管系の増成があったとしても, 十分に適応できていないと考えられる。

一方, 心筋肥大の刺激を生後早期に開始し, 長い期間に肥大心が形成された場合は, 冠予備能は正常と同様であるという報告もある¹⁷⁾。Wangler らは SHR を用いて冠予備能を種々の成長過程で計測した⁹⁾。その結果, 生後7ヶ月では左室肥大の程度は最大となり, 冠予備能は減少するが, 13~15ヶ月では左室肥大の程度は一定となり, 冠予備能は正常値にまで回復している。一方,

stroke-prone SHR では、左室肥大の程度が SHR よりも強く、冠予備能は成長した時期でも低下したままである。組織学的研究でも、より軽度の左室肥大を有する SHR では冠毛細血管密度が正常に復することが知られており、肥大心の程度とその発症時期や期間によっては、冠血管系の増成が心筋肥大に適応していくことが示唆される。

5. 頻拍、運動の冠血流に及ぼす影響

肥大心では冠予備能が低下しているため、運動や頻拍など心筋酸素需要を増す刺激に対しては、冠血流の供給が不足することが予想される。Bache らは、大動脈狭窄による左室肥大犬に覚醒下でペースングを施し、心拍数が 200/min までは正常心と同程度の心筋血流量を保つが、250/min になると、心内膜下血流量が低下し、Endo/Epi 血流比は正常心に比べて有意に低下することを認めた (1.03 VS 0.68)¹²⁾。さらにアデノシンによって冠最大拡張を斉しても、心拍数 250/min では冠血流量の増加は抑制され、とくに心内膜下層では血流量は全く増加しなかった。Bache らはさらに同様の方法で作成した左室肥大犬においてトレッドミル運動負荷の影響をみた¹³⁾。正常犬では運動の程度に応じて心筋血流量は増加し、心内膜下層と心外膜下層とで差がなかったが、左室肥大犬では、心内膜下層の心筋血流量増加の程度が抑制されていた。Murray らは右室肥大犬に運動を行わせると、運動中の右冠動脈血流量は正常犬に比べて増加の程度が著しく低く、かつ運動中止後にむしろ冠血流量が著増することを認め、運動中には右室心筋が虚血に陥ったため、反応性充血と同様の現象がおこったことを示した¹⁴⁾。

このように肥大心では、運動や頻拍などの刺激に対して十分に冠血流を増すことができず、相対的な心筋虚血に陥ることが証明された。その傾向はとくに心内膜下層に強く、ヒトの肥大心で心内膜下層に fibrosis を認めるのも、繰返しおこる虚血刺激に対する反応と考えることができる。

6. 肥大心における冠動脈閉塞の影響

高血圧および左室肥大のある患者では、心筋梗塞発症後の予後が極めて不良であり²⁾、その原因として心筋梗塞の範囲がより広い可能性があるが、臨床的には心筋梗塞の拡がりを定量的に評価

する方法が確立されておらず、上記の推論は証明されていない。著者らは、実験的にイスに慢性腎血管性高血圧を作成し、左室肥大が発達した時点で、覚醒時に冠動脈を閉塞し、同時に放射性標識微粒子で心筋局所血流量を計測した。冠閉塞 2 日後に心臓をとり出し、心筋梗塞の拡がりや閉塞冠動脈の支配領域 (Risk Area) を計測した¹⁸⁾。その結果、図 2 に示すように肥大心における心筋梗

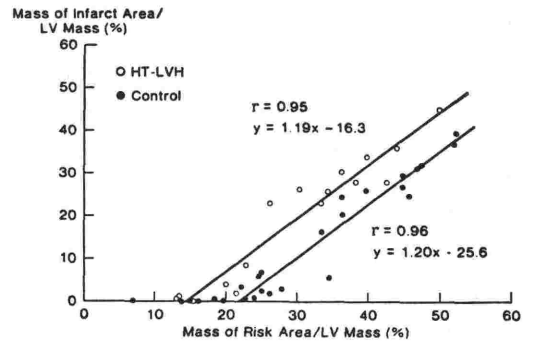


図2 閉塞冠血管支配領域 (X軸) に対する心筋梗塞サイズ (Y軸) を高血圧性心肥大と (HT-LVH) 正常心とで比較すると、梗塞サイズは常に心肥大群で大きい。(文献18より引用)

塞サイズは与えられた Risk area に対し、常に正常心よりも大きかった。Risk Area 内に占める心筋梗塞サイズの割合で見ると、肥大心では約50%の増大を認めた。心筋梗塞巢の拡大はことに心内膜下層ないし心筋中層にて有意であった。但し心筋梗塞部の冠血流量に明らかな差は認めなかった。さらに左室肥大犬では冠閉塞後48時間以内の急性死亡例が正常犬の約3倍と高かった⁹⁾。

Peter らはブタを使って右冠動脈にアモロイド環を装着し、徐々に閉塞させたが、正常心では心筋梗塞が全く生じなかったのに比べ、右室肥大では80%に心筋壊死を認めた²⁰⁾。このように冠閉塞に対する反応は、肥大心ではとくに強い。急死の多い原因として心筋梗塞の範囲が広いだけでなく、心筋肥大に伴う電気生理学的異常による不整脈の発現も関与していると思われる²¹⁾。

7. 肥大心における冠灌流異常：臨床的知見

近年、アイオワ大学の Marcus らは、suction cup を用いて冠動脈を傷つけることなく、その表面に直接とりつけることのできる Doppler probe を開発し、種々の心疾患手術時にヒトの冠動脈血

流速を測定したが²²⁾、その phasic flow pattern は従来、電磁流量計によって確かめられていた冠血流パターンと同じであった。この装置を用いて Marcus らは冠動脈を外部から約20秒間圧迫閉塞し、その後の反応性充血の程度から、冠拡張予備能を計測した。正常と考えられる心筋を灌流する冠動脈では、反応性充血のピーク値は、閉塞前の流量の約5.5倍(4~9倍)であるが、冠動脈病変のない大動脈弁狭窄症の患者では約2.1倍であり、冠予備能が著しく低下していた²³⁾。(図3) 弁置

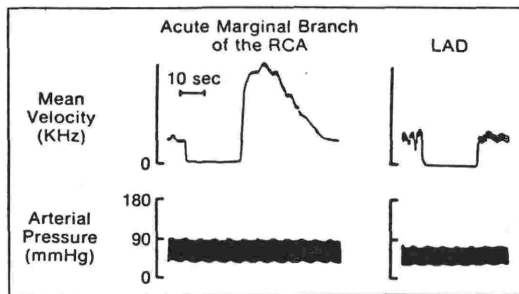


図3 大動脈弁狭窄症患者における冠血管反応性充血。心肥大のない右室に供給する右冠動脈(RCA)では冠血流速度は冠閉塞前値の約4倍に増多する。一方、高度の肥大を有する左室に供給する左冠動脈前下行枝(LAD)では反応性充血がほとんど見られない。即ち左室肥大では冠予備能が減少している。(文献23より引用)

換術後でも予備能の低下は同様であり、心筋内圧の上昇による冠動脈の extravascular compression が原因ではなく、肥大心筋に伴う冠循環の異常が示唆された。圧負荷による肥大心だけでなく、僧帽弁閉鎖不全や心房中隔欠損などの容量負荷心でも、冠予備能は正常のほぼ1/2に減少していた²⁴⁾。但し本法では冠血流量の絶対値が求められず、今後の開発が待たれる。

一方不活性ガスクリアランス法を用いて計測した心筋血流量は、phasic pattern や刻々と変化する血流パターンを調べるのには不適當だがかなり信頼性のある総冠血流量を調べることができる。本法を用いると、大動脈弁疾患により心肥大や心拡大のある患者では、単位重量当りの安静時血流量は正常心と変わらないか、やや減少している²⁴⁾。しかしジピリダモールなどにより冠拡張させた時の冠血流量の増加の程度は、これらの患者において、正常心よりも減少している。つまり動物実験

と同じく、臨床的研究からも心肥大においては冠予備能が低下していることが示されている。

肥大心における冠予備能の低下は、単に心筋肥大に基づく冠循環異常だけでなく、肥大の原因となった基礎疾患による面も大きい。例えば大動脈弁閉鎖不全症では冠動脈拡張期圧は低下しており、また多くの場合左室拡張期圧が上昇しているため、有効冠灌流圧は極めて低い。とくに心内膜下側でその影響が大きい。大動脈弁狭窄症では左室収縮期圧が大動脈圧よりも高く、左室拡張期圧も高いことが多い。従ってこのような大動脈弁疾患ではいわゆる DPTI/TTI 比が減少し、冠血流の相対的な不足が生じる。大動脈弁狭窄症ではさらに極度の心筋肥厚のため、収縮期における心筋の strain が正常心よりも強く冠血流に影響する可能性もある。

以上述べてきたように、肥大心を有する患者における心不全や狭心症の発現には、冠予備能の低下や心筋酸素需給の unbalance に基づく相対的虚血などが重要に関与していると考えられる。これらの冠循環の異常をふまえた上での治療が肥大心の患者では必要である。

文 献

- 1) Baroldi, G., Scmazzone, G.: Coronary circulation in the normal and the pathologic heart. Washington D.C., office of the Surgeon general, Dept of Army, 1967.
- 2) Kannel, W.B.: Role of blood pressure in cardiovascular morbidity and mortality. *Prog Cardiovasc Dis* 17: 5, 1974.
- 3) Rakusan, K.: Quantitative morphology of capillaries of the heart. Number of capillaries in animal and human hearts under normal and pathological conditions. *Methods Achiev Exp Pathol* 5: 272, 1971.
- 4) Rembert, J.C., Kleimman, L.H., Fedor, J.M., Wechsler, A.S., Greenfield, J.C.: Myocardial blood flow distribution in concentric left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 62: 379, 1978.
- 5) Holtz, J., Restorff, Bard, P., Bassenge, E.: Transmural distribution of myocardial blood flow of coronary reserve in canine left ventricular hypertrophy. *Basic Res Cardiol* 72: 286, 1977.
- 6) Henguell, L., Odonoff, C.L., Honig, C.R.: Intracapillary distance and capillary reserve in hypertrophied rat hearts beating in situ. *Circulation Research* 41: 400-408, 1977.
- 7) Murray, P.A., Baig, H., Fishbein, M.C., Vatner, S.F.: Effects of experimental right ventricular

- hypertrophy on myocardial blood flow in conscious dogs. *J Clin Invest* 64 : 421, 1979.
- 8) Yamori, Y., Mori, C., Nishio, T., Ooshima, A., Horie, R., Ohtaka, M., Soeda, T., Saito, M., Abe K., Nara, Y., Nakao, Y., Kihara, M.: Cardiac hypertrophy in early hypertension. *Am J Cardiol* 44 : 946, 1979.
 - 9) Wangler, R. D., Peters, K. G., Marcus, M. L., To-manek, R. J.: Effects of duration and severity of arterial hypertension and cardiac hypertrophy on coronary vasodilator reserve. *Circ Res* 51 : 10, 1982.
 - 10) O'Keefe, D. D., Hoffman, J. I. E., Cheitlin, R., O'Neill, M. J., Allard, J. R., Shapkin, E.: Coronary blood flow in experimental canine left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 43 : 43, 1978.
 - 11) Mueller, T. M., Marcus, M. L., Kerber, R. E., Young, J. A., Barnes, R. W., Abboud, F. M.: Effect of renal hypertension and left ventricular hypertrophy on the coronary circulation in dogs. *Circ Res* 42 : 543, 1978.
 - 12) Bache, R. J., Vrobel, T. R., Arentzen, C. E., Ring, W. S.: Effect of maximal coronary vasodilation on transmural myocardial perfusion during tachycardia in dogs with left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 49 : 742, 1981.
 - 13) Bache, R. J., Vrobel, T. R., Ring, W. S., Emery, R. W.: Andersen, R. W.: Regional myocardial blood flow during exercise in dogs with chronic left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 48 : 76, 1981.
 - 14) Sasayama, S., Ross, J., Franklin, D., Bloor, C. M., Bishop, S., Dille, R. B.: Adaptations of the left ventricle to chronic pressure overload. *Circ Res* 38 : 172, 1976.
 - 15) Murray, P. A., Vatner, S. F.: Reduction of maximal coronary vasodilator capacity in conscious dogs with severe right ventricular hypertrophy. *Circ Res* 48 : 27, 1981.
 - 16) Murray, P. A., Vatner, S. F.: Abnormal coronary vascular response to exercise in dogs with severe right ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 67 : 1314, 1981.
 - 17) Archie, J. P., Fixler, D. E., Ullyot, D. J., Buckberg, G. D., Hoffman, J. I. E.: Regional myocardial blood flow in lambs with concentric right ventricular hypertrophy. *Circ Res* 34 : 143, 1974.
 - 18) Koyanagi, S., Eastham, C. L., Harrison, D. G., M. L.: Increased size of myocardial infarction in dogs with chronic hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 50 : 53, 1982.
 - 19) Koyanagi, S., Eastham, C., Marcus, M. L.: Effects of chronic hypertension and left ventricular hypertrophy on the incidence of sudden cardiac death following coronary occlusion in conscious dogs. *Circulation* 65 : 1192, 1982.
 - 20) Peter, R. H., Ramo, B. W., Ratliff, N., Morris, J. J.: Collateral vessel development after right ventricular infarction in the pig. *Am J. Cardiol.* 29 : 56, 1972.
 - 21) Aronson, R. S.: Characteristics of action potentials of hypertrophied myocardium from rats with renal hypertension. *Circ Res* 47 : 443, 1980.
 - 22) Marcus, M. L., Wright, C., Doty, D., Eastham, C., Laughlin, D., Krumm, P., Fastenow, C., Brody, M.: Measurements of coronary velocity and reactive hyperemia in the coronary circulation of humans. *Circ Res* 49 : 877, 1981.
 - 23) Marcus, M. L., Doty, D. B., Hiratzka, L. F., Wright, C. B., Eastham, C. L.: Decreased coronary reserve—A mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N. Engl J Med* 307 : 1362-1367, 1982.
 - 24) Marcus, M. L.: The coronary circulation in health and disease. New York, McGraw Hill Co, 1983.

* *

* *

* *