

冠循環の計測とモデル

梶谷文彦*

1. はじめに —計測とモデル—

冠循環系の研究の歴史は古く、その名づけ親は Galen (131-201) であり、それが心臓自体に血液を供給する血管系であることを主張したのが Harvey (1578-1659) である。その血流様式は他の臓器血流とは全く異なり、心臓の血液駆出期には冠動脈血流はほとんどなく、動脈圧が低くなる拡張期に多く流れるという“拡張期優位”性を示す。このような冠循環の血流動態の特徴は、冠血管が収縮、弛緩を繰り返す心筋内を走行しているためである。心収縮は冠動脈流入に対しては“締め付け効果”を冠静脈に対しては“搾り出し効果”を持つ。従って、冠循環系を理解するためには、心筋内冠血管に対する心筋収縮の“締め付け”効果および“搾り出し”効果と心筋内血流動態との関連解析が必要である。しかし、方法論的制約のため、心筋内、とくに心筋内膜側での血行動態についてはほとんど情報が得られていないのが現状である。

このように計測が行き届かない場合、モデル論的アプローチが有効である。しかし、計測情報とモデルのレベルが整合していない場合、モデルは単なる“お話”になってしまう危険があるので、現存の計測情報から逸脱しない範囲においてモデルを構築することが特に重要である。このような計測とモデルの整合性を考えると、冠動脈側からみた冠循環モデル、冠静脈からみたモデル、拡張期に限定した場合の冠循環モデルなど制約条件をつけたモデルを設定する必要がある。

一方、計測の場でも最近心外膜側心筋血流計測

や心筋貫入直前の末梢部冠動脈、冠静脈血流計測などにおいて新たな展開がみられている。そこで、ここではまず、新しい計測法とそれによって得られた冠血流情報について触れた後、我々がタッチした冠循環モデルについて述べることにする。

2. 冠血流計測と冠循環動態の特徴

血流計測法の進歩は、冠循環研究の発展に不可欠であり、研究推進の核になってきた。冠血流計測を歴史的にみると、差圧法、ローターメータ法、熱線流量計を経て、電磁流量計、超音波連続波法およびパルスドプラ法、そしてレーザドプラ法などの方法論的発展が見られ、これらによって新たな知見が次々と加えられた。ここでは、我々が独自に開発した2つの方法、すなわち、主に実験用に開発した光ファイバ型レーザドプラ血流速計と、ヒト冠血流計測を目標として開発したマルチゲート型 20 MHz 超音波パルスドプラ血流計の概要ならびに、それらを用いて得た冠循環血行動態の特徴について述べる。

2-1 光ファイバ型レーザドプラ血流速計

1964年 Yeh, Cummins らがレーザドプラ流速計 (LDV) を発表したが¹⁾、生体血流計測に関しては、主に眼底血管や皮膚表在血管など光透過が可能な限定された部位での血流計測が行われてきた。そこで我々は光透過性の低い血管の血流計測をも可能とする光ファイバ型レーザドプラ血流速計を開発した^{2),3)}。

開発したシステムは、光ファイバによって光を生体内へガイドし、そのファイバ先端で血流計測を行うものである。その特徴は1) 時間・空間分解能に優れていること、2) 電氣的障害がないこと、3) accessibility に富むこと、4) MR 計測

*川崎医科大学医工学

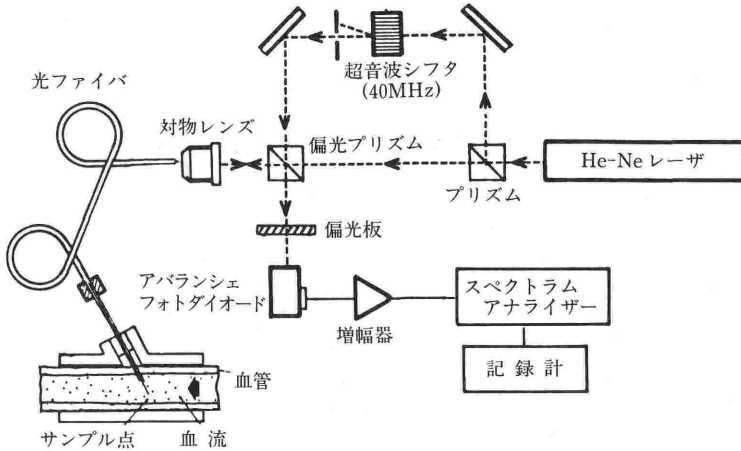


図1 光ファイバ型レーザドプラ血流速計のシステム図

ち入射光は光ファイバの中を通過して、光ファイバ端面へガイドされ、出射端面から血流中へ照射される。出射したレーザ光はファイバ端面近傍を流れる血球によって後方散乱され、一部が再び同一の光ファイバを経て光学系へ導かれる。この散乱光の周波数は血球の速度に応じて周波数シフトしているため、このシフト周波数 Δf から血球速度を求める。すなわち血流速度 v は $v = \Delta f \times \lambda / 2n \cos \theta$ として算出できる。ただし、 n は血液の屈折率 ($n=1.334$)、 λ はレーザ光の波長 ($\lambda=632.8 \text{ nm}$)、 θ はレーザ光の入射角度である。

我々は、このシステムを用いてこれまで計測が困難であった拍動している心臓の冠循環系における中枢側・末梢側心筋外冠状動脈内血流プロファイルを明らかにしてきた。また、冠静脈での流れの特徴についても計測を進めてきたが、最近では心筋内の細い冠静脈、冠動脈での血流速度計測も可能になってきた^{4),5)}。

図2に冠循環系の流入側である冠動脈中枢側および末梢側血流速度プロファイルの典型例を示す⁵⁾。それぞれの特徴のみを列記すると、1) 中枢側は末梢側よりも速度が速い、2) 中枢側で血流速度プロファイルはプラントであり末梢側で放物線状で、よく発達している、3) 収縮期成分は中枢側が多い、などである。

図3に我々が最近初めて計測に成功した心筋内の細い冠静脈の血流速度を示す。これは、血流計測用の光ファイバを直接心筋内の数百 μm 径の静

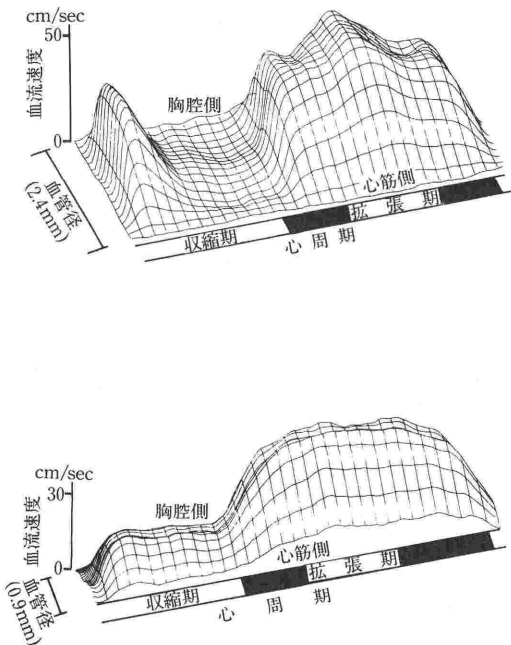


図2 光ファイバ型レーザドプラ血流速計で計測した冠動脈血流の三次元表示(上: 中枢部血流, 下: 末梢部血流)

時の強い磁場内のような特殊な環境下での計測が可能なこと、などである。本システム(図1)については既に発表しているので簡単に述べると、まず He-Ne レーザ光(波長 $\lambda=632.8 \text{ nm}$)をビームスプリッターで光ファイバへ向かう入射光と、シフタへ向かう参照光とに2分する。このう

脈血管に刺入したうえで心筋表面上にファイバを瞬間接着剤をもちいて固定した上で計測したものである。心筋内の冠静脈血流はとくに心筋収縮力の影響を強く受けるため等容性収縮期に急峻に立ち上り拡張期に急速に減少しているなど図2に示した冠動脈血流とは逆のパターンを示していることがよくわかる。

2-2 マルチゲート型 20 MHz 超音波パルスドプラ血流計

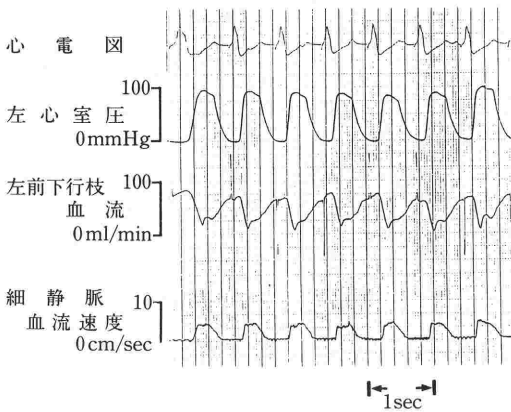


図3 光ファイバ型レーザドプラ血流速計で計測した心筋内微小冠静脈血流波形

超音波パルスドプラ法は音波のコヒーレンス性などから精度や分解能の点で前項に示したレーザドプラ法より優れているとはいえないが、血管・血流に対する非侵襲性、軽便さなど臨床医学的には優れた特徴を持つ。1974年 Hartley らによって、高い分解能を得るためにこの超音波法の高周波数化が計られた⁶⁾。我々は、実用的な臨床計測を目的として、

- 1) マルチゲート化による実時間血流速度プロフィール計測
- 2) 流れの乱れ分析が可能な FFT 実時間分析などを特徴とする 20 MHz 超音波パルスドプラ血流速計を開発した^{7),8)}。

本システムの原理・構成を図4に示す。20 MHz の PZT 素子超音波トランスデューサ($0.5^2\pi \times 0.1 \text{ mm}^3$) を $20 \mu\text{sec}$ (50 KHz) 毎に $0.2 \mu\text{sec}$ 間駆動し、同じトランスデューサで血管内散乱粒子(赤血球)からの散乱波を受信し、ドプラ信号を得る。この際、駆動パルスからサンプリングを行うまでの時間を多数時点に設定することによりサンプリング回路のマルチゲート化、すなわち、血管内多数サンプル点におけるドプラ信号検出が可能となる。我々は、この深さ方向のサンプル数を80点としており、本装置の最大測定深度は15 mm であるため、深さ方向の分解能は約 0.19 mm である。

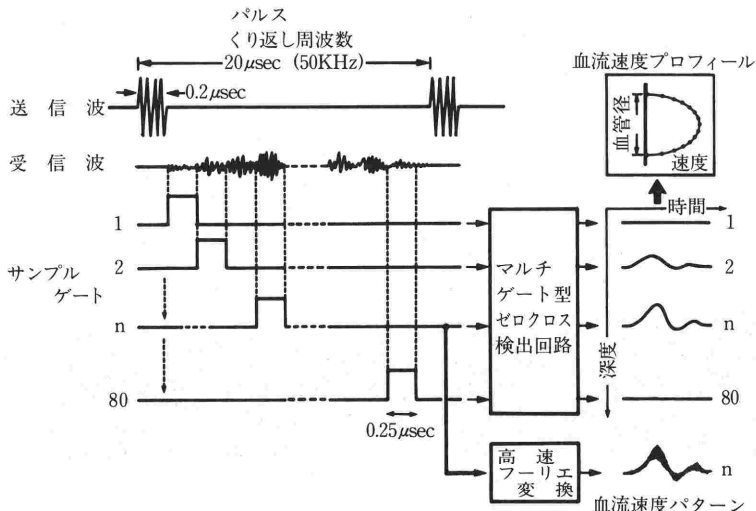


図4 20 MHz 超音波パルスドプラ血流速計の構成図

80 ch のマルチゲートでサンプリングしたドプラ信号の周波数分析にはマルチゲート化したゼロクロス法と 1 ch のフーリエ変換法を併用するシステムとした。マルチゲート化したゼロクロス法を用いることにより80ポイントの血管内血流速度プロフィールをリアルタイムで表示し得るようにした。フーリエ変換法を併用した理由であるが、我々のシステムは高周波数超音波 (20 MHz) を用いたパルスドプラ法のため、サンプルボリュームが小さく、通常ゼロクロス法でも良好な血流情報が得られる。しかし、流れに乱れがある場合などには、サンプルボリューム内、サンプル時間内に多数の血流速度成分が同時に存在し得る。そこでこのような場合を想定して、必要なチャンネルのドプラ信号分析に高速フーリエ変換法を併用し得るようにした。

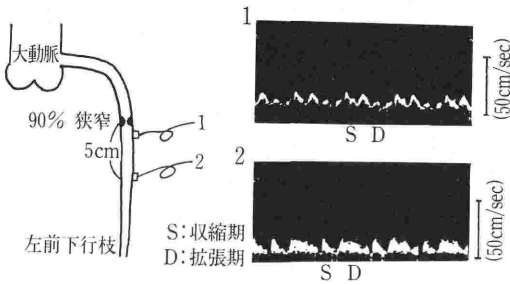


図5 ヒト冠動脈狭窄における狭窄部下流側の血流波形

我々は開発した高周波数超音波パルスドプラ血流速度計を用いて、冠動脈狭窄における大動脈-冠動脈間バイパス術 (A-Cバイパス術) ならびに、大動脈弁閉鎖不全症における大動脈弁置換術などを対象とし、術中に冠動脈血流を計測している^{8),9)}。図5に左冠動脈前下行枝の90%狭窄例において、バイパス術前に狭窄部直後および末梢側約5cmの位置で冠血管を剥離することなく計測した結果を示す。正常な冠動脈血流は拡張期優位の流れパターンを示すのに対し、このような狭窄例では、まず、狭窄部下流側で大きな収縮期成分があり、非生理的な流れとなっていることが判る。次に、流れの乱れを示すスペクトルパターンの拡がりを見ると、それが末梢に向かうほど拡大しており、狭窄直後から狭窄部末梢側に流れの乱れが広がっていることが認められる。

左冠動脈前下行枝の90%狭窄例において大動脈-冠動脈バイパス術後に計測した結果を図6に示す。バイパス吻合部より末梢冠動脈を非剥離下で計測したものであるが、バイパスを一時的に閉塞して本来の狭窄部よりの流れとした状態と、バイパスを開いた状態で計測した結果を比較したものである。拡張期血流波形は、バイパスを閉塞した状態では大きく障害されわずかに小さな成分しか認められないが、バイパスを開くと明らかに拡張期優位な血流となっている。すなわち、このことはバイパス術によって心筋内部にいたる有効な冠灌流が得られたことを意味するものであり、この

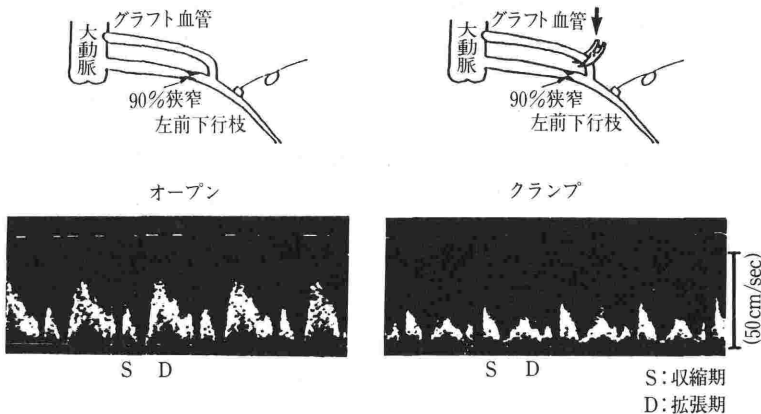


図6 大動脈-冠動脈バイパス術後のグラフト吻合部末梢側の冠血流量波形

ような比較はバイパス術の効果を評価する上で重要である。一方、バイパス吻合部末梢側の収縮期血流波形は、バイパス閉塞時・開通時ともにピークを有する尖鋭なパターンを呈した。このような鋭いピークを有する収縮期波形はバイパス部で計測した血流には認められず、狭窄部からのジェット流を主に反映したものと考えられる。

大動脈弁閉鎖不全症例に対して、大動脈弁置換術前後の左冠動脈前下行枝の血流計測を行った例を図7に示す。大動脈弁閉鎖不全症が、冠循環不全に陥り易いことはよく知られているが、図をみると術前（上段）には収縮期優位のピーク流と、拡張期の振動的なパターンを示し明らかに病的な流れを示している。また流速成分分布は広がっており、流れの乱れの存在も窺われる。これに対して、弁置換術を行うと図下段のごとく、収縮期のピーク流が著明に減少し、拡張期優位の生理的に

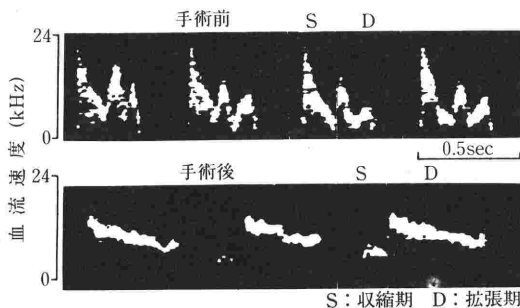


図7 大動脈弁置換術前後の冠動脈血流波形

近い冠動脈の流れとなった。また、流速成分分布は狭くなり、乱れが少なくなったことが示された。すなわち、弁置換術により冠血行動態が短時間に正常化されることが示唆された¹⁶⁾。

3. 冠循環動態の評価モデル

3-1 冠循環動態における心筋内容量血管の役割

冠血流は、さきに述べたように、冠動脈側では拡張期優位の血流パターンを、冠静脈側では収縮期優位の血流パターンを示す。すなわち、冠流入血は、心筋収縮による圧迫力が解かれた拡張期に心筋内容量血管床へと流れ込み、貯留した血液は、収縮期に心筋収縮によって静脈側に搾り出されるものと考えられる。これをより明確にするため、頸部迷走神経刺激により延長させた拡張期での大心静脈血流速度を計測した（図8）。まず、冠動脈血流量が通常の場合（コントロール）には、5～7秒間の拡張期にわたり冠動脈への血液流入があるにもかかわらず、冠静脈血流速度は基線にとどまり、優位な血流の出現は認められない（同図(a)）。一方、アデノシンの投与により、冠動脈血流を増加させると、長い拡張期早期に冠静脈血流はいったん基線にもどった後、緩徐に増減するパターンを示した（同図(b)）。これらの結果より、心筋内冠血管のキャパシティはかなり大きく、コントロール時に冠動脈から流入した拡張期血流をほぼ完全に貯留しうる能力を有するものと判断される。しかし、アデノシン投与時には冠動脈流入量は著増し、心筋内容量血管の容量を上回ったも

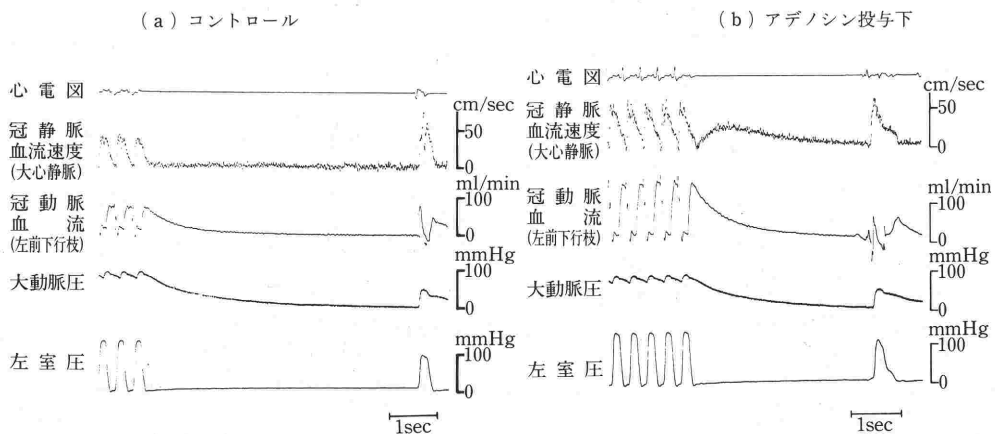


図8 延長した拡張期における大心静脈血流速度波形

のと考えられる。

したがって、心筋内の容量血管は、拡張期に冠動脈から流入する血液を一旦貯留する受け皿として機能し、続く収縮期には静脈血流の起源になると考えられてきた。このように、冠循環の流れのメカニズムを考える際には、心筋内容量血管の存在が中心的課題となる。

我々は、このような冠容量血管の機能的特性を定性的かつ定量的に解析した。話の都合上、まず結果について述べると、心筋内容量血管は、血液を Stress なしで (ゼロ transmural pressure 時に) 貯留しうる Unstressed Volume と、通常の圧に依存して貯留するキャパシタンスよりなるモデルで表しうることを示した (図9)¹⁰⁾。このモデルは、拡張期に冠動脈側より注入した血液は、まず図中央の Unstressed Volume の部分に貯留され、その容量を越えるとキャパシタンス部分にも溜められる。収縮期になるとピストンで示した心筋内圧により、心筋内に貯留している血液が冠静脈系へ搾りだされることを示している。このモデルより心筋内容量血管に関して主に二つの課題があることが明らかである。そのひとつは、拡張期に貯留しうる血液量、すなわち Unstressed Volume とキャパシタンスの値はいくらかと言う点である。もう一つは心筋内に貯留された血液がどのように搾り出し量を規定するか、ひいては冠静脈血流量を規定するかである。以下では、これらの点について検討した結果を示す。

3-2 心筋内容量血管の機能的特性

これまで、心筋内容量血管の特性に関する定量的解析がほとんど行われていない主な理由は、心

筋内容量血管への input である冠動脈血流の計測は容易であったが、それよりの out flow である冠静脈末梢部での安定した血流計測が困難であったためである。我々は、この点を光ファイバ型レーザドプラ血流速計のもつ優れた accessibility と零流量の安定性を利用して克服した。実際の実験 setup を図10に示す。麻酔開胸犬の左冠動脈前下行枝中樞部と左鎖骨下動脈を硬貨カニューレで接続し、途中に閉鎖型リザーバを連結して冠灌流圧を制御可能とした。15秒間左冠動脈前下行枝灌流を途絶した後心停止させ、1秒後にステップ状の

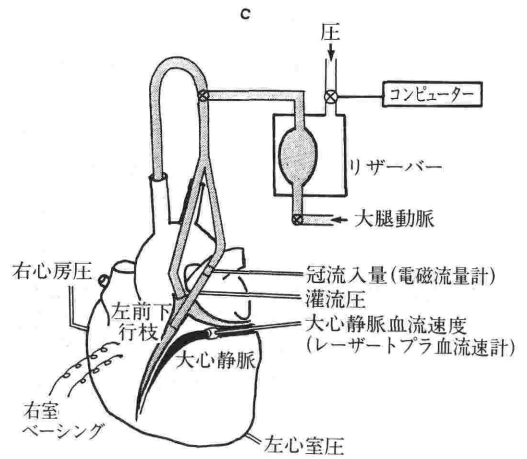


図10 実験の設定

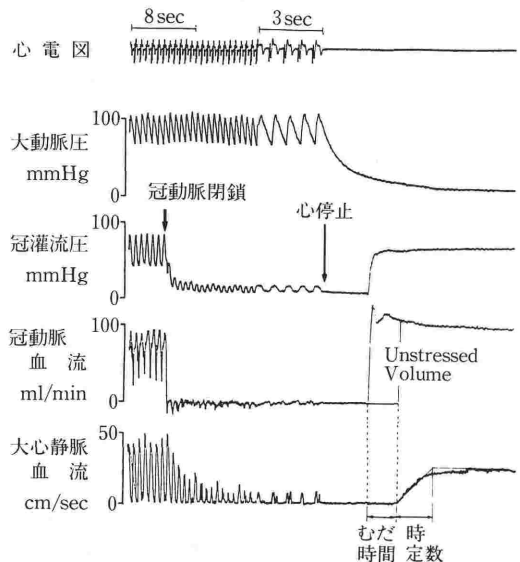


図11 再灌流後の冠静脈血流の応答波形

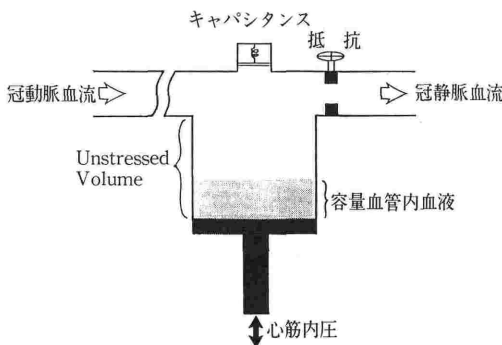


図9 心筋内容量血管モデル

冠灌流圧を加え、大心静脈血流の応答を計測した。なお、実験では血管のトーンを一定にするため、アデノシンの持続投与を行っている。また、側副血行路の影響を除くため、左主冠動脈へもカニューレーションをし、計測対象の左冠動脈前下行枝と同じ灌流圧を加えた。

ここでの実験プロトコルの意味を述べると、まず15秒間冠動脈を閉塞して拍動を続けたのは、心筋内容量血管内の血液を十分に搾り出すためである。つぎに、冠静脈血流がなくなった時点で、心拍動を停止して延長した拡張期に再灌流を行うと、Unstressed Volume に血液が貯留する。次いで、Unstressed Volume から overflow し冠静脈側より血流が流出される。この過程から心筋内容量血管の特性を見ようとしたものである。

実際の計測の一例を図11に示す。再灌流を行うと大心静脈血流は血流がゼロであるムダ時間を経て出現し、一次遅れを示しながら定常値に集束した。このムダ時間の期間中に流入した血液が心筋内容量血管の Unstressed Volume である。その値を求めると、心筋重量の $5.2 \pm 2.2\%$ であった。この値は一拍動当りの冠循環血液量の数倍に相当することがわかる。一方、一次遅れの時定数を冠循環抵抗で除すと通常のキャパシタンスが求められるが、その値は $0.08 \pm 0.04 \text{ ml/mmHg per } 100 \text{ g}$ であった¹⁰⁾。

このような過程を経て、心筋内容量血管が機能的に、圧変化を伴わずに容積が変化する Unstressed Volume と通常のキャパシタンスからな

ることがわかった。このうち、Unstressed Volume は、心筋内細動脈、毛細管、細静脈、静脈のいずれにも存在すると考えられるが、主体は、より虚脱しやすい細静脈系にあると考えられる。我々が求めた通常のキャパシタンス値も、これまで報告されている心筋表面や細動脈より中枢側の冠動脈のキャパシタンス値よりも一桁大きい値を示し^{11), 12)}、それが細動脈より末梢側の冠血管系に主に基づいていることが窺われた。

3-3 冠血流量の規定因子としての心筋内容量血管の意義

拡張期における心筋内容量血管の機能的特性について前項で検討したが、ここでは拍動時における心筋内容量血管内の血液の搾り出し効果について検討する。

実験 setup は前項と同じであるが、実験は単純で、一定圧で灌流した後、冠動脈を閉塞し、冠容量血管内の血液の搾り出しを行い、冠静脈血流の計測により、搾り出し過程を観測する。この際、先程と同様、血管トーンはアデノシン投与によって最小にし、心拍数も一定に保っている。図12に計測例を示す。定圧灌流後、左主冠動脈を閉塞した際の大心静脈平均血流は、図のように閉塞後ほぼ指数関数的に減少した後ゼロとなった。閉塞後の大心静脈血流の積分値、すなわち、心筋内血液の搾り出し量の積算値は、心筋内容量血管から搾り出しうる血液の総量を表す。言い換えれば冠動脈閉塞前の定圧灌流時に心筋内容量血管の中に貯留していた血液量（搾り出し可能な）を表現している。この総搾り出し量は拍動下に心筋内容量血管内に貯留されている血液量であるのにたいして、前項の Unstressed Volume は拡張期にゼロ transmural pressure で貯留されうる最大血液量であるのでその相違に注意されたい。

ここで大心静脈血流と総搾り出し量 V_0 および大心静脈血流の減衰の時定数 τ の関係について考えてみると、閉塞前の大心静脈血流を F_0 とすると、閉塞により大心静脈血流は時定数 τ で指数関数的に減少することから、

$$\text{大心静脈血流} = F_0 \times \exp(-t/\tau) \quad (1)$$

で表される。 V_0 は大心静脈血流を積分したものであるから、

$$\begin{aligned} V_0 &= \int F_0 \times \exp(-t/\tau) dt \\ &= F_0 \tau \end{aligned} \quad (2)$$

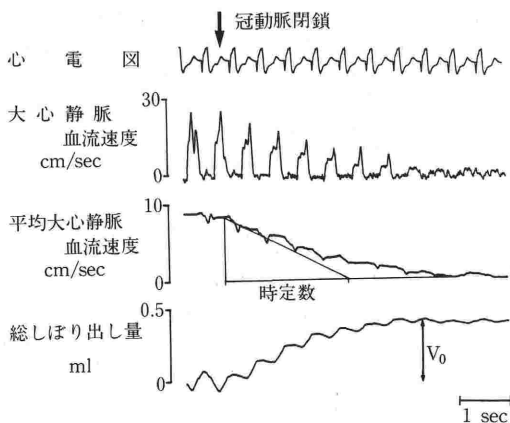


図12 冠動脈閉塞後の冠静脈血流の応答

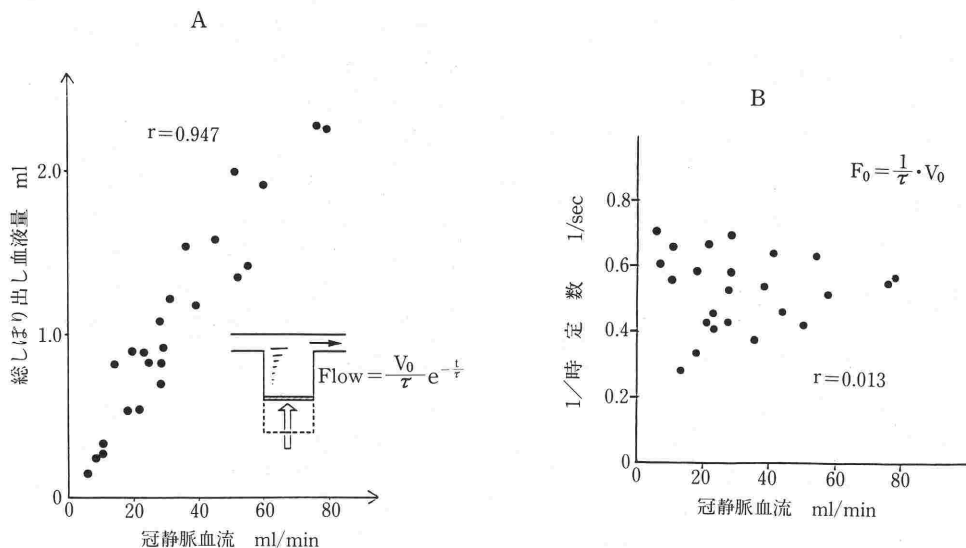


図13 冠血流量 F_0 と総搾り出し量 V_0 および搾り出し時定数 τ との関係 (a : F_0-V_0 関係, b : $F_0-\tau$ 関係)

となる。したがって、閉塞前の大心静脈血流量 F_0 は次式で示される。

$$F_0 = V_0 / \tau \quad (3)$$

すなわち、この式から、閉塞前の大心静脈血流 F_0 は最初に心筋内容量血管に貯留していた血液量 V_0 と時定数 τ で決定されることが判る。閉塞前の冠静脈血流は冠動脈血流と大局的に釣り合っているの、言いかえれば、冠血流量は心筋内容量血管内に貯留していた血液量 V_0 と時定数 τ によって規定されることにもなる。そこで、冠静脈血流量 F_0 の増減に関する V_0 と τ のそれぞれの寄与について検討した。冠動脈閉塞前の冠血流量 F_0 を、灌流圧を種々の値に調整することによって変化させ、 F_0 と V_0 、 F_0 と τ との関係を求めた (図13)。その結果、冠血流量 F_0 と V_0 との間に良好な相関を認めしたが、 F_0 と時定数 τ との間には相関を認めなかった。すなわち、少なくともこのような実験設定において冠静脈血流量の調節は、心筋内容量血管に貯留されている血液量の増減による調節が主体であり、冠静脈側への血液の搾り出し時定数の役割はあまりないことがわかる。なお、今回ふれなかったが、冠動脈流入側からみたモデルについては、Spaan¹¹⁾ と Kloche¹²⁾ の review を参照されたい。今後、心筋の収縮性や心拍数を变化させた場合について検討する必要がある。

4. ま と め

新しい計測法とそれを用いて得た冠循環動態の特徴について述べるとともに、冠循環モデルを示した。このモデルを用いた冠容量血管の拡張期における静的な機能特性の解析からさらに進んで、心筋収縮による冠容量血管内血液の搾り出し特性の解析を行った。そして、冠静脈血流量の調節は、主に冠容量血管内に貯留されている血液量によるものであることを示した。

参考文献

- 1) Y. Yeh & H. Z. Cummins: Localized fluid flow measurement with He-Ne laser spectrometer, Appl. Phys. Lett., 4:176-179 (1964).
- 2) H. Nishihara, et al.: Optical fiber laser Doppler velocimeter for high-resolution measurement of pulsatile blood flows, Appl. Optics, 21:1785-1790 (1982).
- 3) F. Kajiya, et al.: A laser Doppler velocimeter using an optical fiber and its application to local velocity measurement in the coronary artery, Experimentia, 37:1171-1173 (1981).
- 4) F. Kajiya, et al.: Evaluation of local blood flow velocity in proximal and distal coronary arteries by laser Doppler method, J. Biomech. Eng. (Transactions of the ASME), 107:10-15 (1985).
- 5) F. Kajiya, et al.: Evaluation of phasic blood flow velocity in the great cardiac vein by a laser Doppler method, Heart and Vessels, 1:16-23 (1985).

- 6) C. J. Hartley & J. S. Cole: An ultrasonic pulsed Doppler system for measuring blood flow in small vessels, *Journal of Applied Physiology*, **37** (4): 626-629 (1974).
- 7) Y. Ogasawara, et al.: Evaluation of blood velocity profile by high frequency ultrasound pulsed Doppler velocimeter by a multigated zerocross method together with a Fourier transform method, *IEEE Computers in Cardiology*, 447-450 (1984).
- 8) F. Kajaya, et al.: Evaluation of human coronary blood flow during cardiac surgery by an 80 channel 20 MHz pulsed Doppler velocimeter employing zerocross and Fourier transform methods, *Circulation*, **74** (Suppl. III):(1986) (in press).
- 9) 藤原 巍, 他: 大動脈弁閉鎖不全症の冠動脈血流特性と手術の効果, *胸部外科* **39**(12): 938-941, 1986.
- 10) F. Kajiya, et al.: Functional characteristics of intramyocardial capacitance vessels during diastole in the dog, *Circ. Res.*, **58** (4):476-485 (1986).
- 11) J. A. E. Spaan: Coronary diastolic pressure-flow relation and zero flow pressure explained on the basis of intra-myocardial compliance, *Circ. Res.*, **56**:293-309 (1985).
- 12) F. J. Klocke, et al.: Coronary pressure-flow relationships; Controversial issues and probable implications. *Circ. Res.*, **56**:310-323 (1985).