

冠 循 環 に つ い て

野原隆司* 神原啓文**

盗流現象すなわち“steal”という言葉は1961年に“subclavian steal syndrome”としてはじめて使われ、椎骨動脈を介して血流が脳から逆方向に流れることにより脳虚血を起こす現象として記載された¹⁾。その後、数多くの血管性盗流に基づく局所虚血が報告されている²⁾が、冠動脈の盗流に関しては3種類になるようである。すなわち、1) 生来もっている冠動脈の奇形によるもの、2) 動脈閉塞性疾患（動脈硬化性病変を含む）によって生じるもの、そして、3) 動脈硬化性冠動脈疾患に血管拡張薬を投与して生じるものである。また解剖学的には、1) intercoronary steal, 2) intracoronary steal, 3) arteriovenous steal と分類される³⁾。

今回この冠動脈の盗流による冠動脈虚血を前記の分類に従って概説し、さらに現在興味もたれている冠拡張薬による冠盗流の機序、および臨床応用について述べてみたい。

1. 冠動脈の奇形による冠盗流

通常よく認められる先天的冠動脈奇形による冠盗流は、肺動脈主幹部より左あるいは右冠動脈が起始している場合である。左冠動脈の起始異常では、生下時に肺動脈圧が下がるために高圧系の右冠動脈から低圧系の左冠動脈へ側副血行を作成、さらに肺動脈へと巨大な動-静脈シャントを生じ、右冠動脈領域の冠盗流による心筋の虚血、及び左室機能異常を生じる⁴⁾。

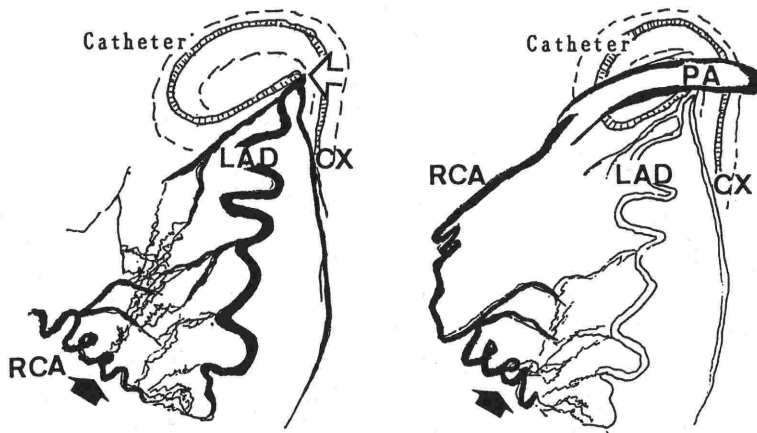


図1 右冠動脈が肺動脈から先天性奇形として生じていることを示す選択的冠動脈造影所見。左図は左冠動脈造影で側副血行を介して右冠動脈 (RCA) が造影され始めたところ。右図は同じ造影の後半の造影所見であるが、右冠動脈と肺動脈より起始した異常動脈が写し出されている（文献3より引用改変）。

*京都大学第3内科

**京都大学医療技術短期大学部（教授）

また右冠動脈が肺動脈主幹部から派生する場合に³⁾は(図1), ^{99m}Tc でラベルされた microsphere を左冠動脈に注入すると, その84%が側副血行路を介して右冠動脈から肺動脈に達している. この症例では労作時に狭心症を生じ, 心電図的に前壁の虚血性変化と心筋シンチグラフィで前壁の灌流低下がみられている. すなわち前下行枝領域の血流が労作により冠盗流を受けたことを示している. この症例は右冠動脈を大動脈へ移植する形成術により正常化した.

著者らも先天的な右冠動脈-気管支動脈瘻 (coronary-to-bronchial arterial anastomosis) によると思われる下壁心筋硬塞例を報告しているが⁵⁾, その例では下壁を灌流している右冠動脈から気管支動脈への盗流が下壁部虚血の原因と考えられた.

また冠動脈-左室瘻 (coronary artery-left ventricular fistula) による心筋虚血の報告もみられる⁶⁾. これも先天的な, 冠動脈から心室内への血管を経た冠盗流が考えられ, 労作時の心筋灌流の低下と心機能の低下が盗流現象により招来されたとしている. この症例では, β -blocker が効果的であった.

2. 動脈閉塞性疾患によるもの

Olsen らは⁷⁾内胸動脈を用いた冠動脈バイパス術後に, 内胸動脈起始部の鎖骨下動脈中枢部に狭窄ないし閉塞を生じ, 冠動脈から内胸動脈-鎖骨下動脈末梢への冠盗流を生じた9例を報告している. これらの症例は何らかの心筋虚血症状を呈している. 無症状のものについてはおよそ0.44%の発生率と報告される⁸⁾. 動脈硬化性疾患が鎖骨下動脈に生じる可能性は低い(0.5-1.0%)が, 内胸動脈による冠動脈バイパス術は増えており, 非侵襲的な検査の必要性は高いと述べている. これらの患者では頸動脈-鎖骨下動脈のバイパス手術が有効である.

また, Befeler ら⁹⁾は冠動脈バイパス術後に生じた興味ある冠盗流の症例を報告している(図2). この症例では大伏在静脈を用いてY字型グラフトが行われた. Y字型の一端は上行大動脈に, 他の2本の静脈端は, それぞれ前下行枝と回旋枝の鈍縁枝に吻合された. 上行大動脈のバイパス起始部が閉塞したため, 回旋枝と前下行枝とがグラフトを通じてシャントする形となり, 回旋枝領域

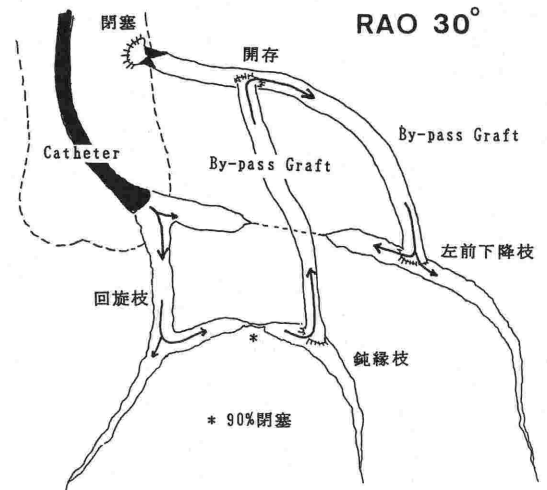


図2 近位部が閉塞したY字型バイパスグラフトにおける冠動脈血流の方向(右前斜位像). 鈍縁枝領域の冠動脈血流はバイパスグラフトを経て左前下行枝にも流れる.(文献9より引用改変)

の血流が冠盗流を受ける形になった. すなわち intercoronary steal の形である.

これらの症例はいずれも, 2つの主要な動脈系が交通していて, 一方の動脈系の血管抵抗が変化すると, 高圧系の動脈系から交通血管を通じて低圧系の動脈系へシャントする血流量の変化をきたして, これらの2つの動脈系の間には血流の再分配が生じたものである.

3. 動脈硬化性冠動脈疾患に血管拡張薬を用いた場合

虚血性心疾患の冠盗流現象についての論文は, dipyridamole の使用と関係して数多く報告されている. 歴史的には, 1968年に Mantero¹⁰⁾が, また1971年には Wilcken¹¹⁾が, 不安定狭心症に dipyridamole を静注して狭心発作の誘発されたことを報告している. また1987年には, Keltz ら¹²⁾が冠血行再建術予定の多枝病変を有する不安定狭心症患者に, 静脈注射による dipyridamole 誘発性の虚血変化をきたした4症例を報告した. そして当時の冠血行再建術前の dipyridamole による routine therapy に警鐘を発した. これは, いわゆる dipyridamole による冠盗流現象 (steal phenomenon) と考えられ, その

機序に興味をもたれた訳である。この冠拡張薬による冠盗流現象の機序とその応用、すなわち冠盗流による虚血性心疾患の診断について、以下にまとめる。

冠拡張薬による冠盗流現象とは：一般的には、冠動脈拡張薬を投与したときに、側副血行によって灌流されている心筋領域の絶対的な灌流量の低下を来す現象とされる¹³⁾。冠拡張薬としては通常 dipyrindamole や adenosin が揚げられる。この現象については、理論的なモデルによる検討や¹⁴⁾、動物実験^{15, 16)} が行われており、また臨床的にも低灌流と虚血の誘発が34%の例で報告されている¹⁷⁾。

Picano¹⁸⁾ が示した horizontal steal と呼ばれる intercoronary steal は、後に触れる vertical steal と対比される。これは従来いわれてきた典型的な冠盗流を指すもので、その発生機序は一般的に次のように考えられる。すなわち、2つの動脈系が側副血行路によって交通しているときに、いっぽうの側副血行を出している冠動脈の中枢側に狭窄があるか、正常冠動脈の場合には血流量が多く粘性抵抗の上昇により灌流圧の低下が生じる場合に発生する。側副血行によって灌流されているもう一方の動脈系は、虚血のため既に血管は細動脈レベルで充分開大しており、側副血行供給側の冠動脈の圧低下に対して供給側の動脈灌流域のコンダクタンスが上昇できるのに対して、側副血行を受ける側のコンダクタンスの変化は少ない。この両

者の差が側副血行を挟んで血流配分の差を生じる。この意味では盗流という言葉は誤解を生じ易い。すなわち冠盗流現象は、決して側副血行が安静時に対して逆流を起こして正常部へ戻るのではなく、単に側副血行量が減じて、側副血行を受ける側に虚血を誘発するということである¹⁹⁾ (図3)。

冠動脈の生理をみると、冠血管の抵抗は少なくとも3種類の動脈により構成されている。すなわち、心外膜側の伝導血管、最小動脈の抵抗血管、及び心筋内の網細血管である。心外膜下の大血管は血管抵抗全体の5%を占め、反応性充血時には20%に達する。血管抵抗の大半は最小動脈の血管抵抗である²⁰⁾。もし組織の低酸素状態があると、この最小動脈の自動制御によりこの血管は最大限の拡張を示し、残る冠血流のコントロールは心外膜下の冠動脈あるいは側副血行路に依存するようになる。従って、側副血行を受ける側における血管抵抗の予備能が少ない状態で、側副血行を出している側の血管抵抗が大きく変化する時、あるいは血管拡張薬（特に抵抗血管に作用するもの）により抵抗が変化する時に、血流分布が大きな影響を受ける。すなわち、冠血流量は、側副血行を受ける側で著しく低下して虚血を呈するようになる¹⁴⁾。

この Gould の説明には3つの仮定が入るが²¹⁾、これらは次にあげる文献的な考察より妥当のものと考えられる。

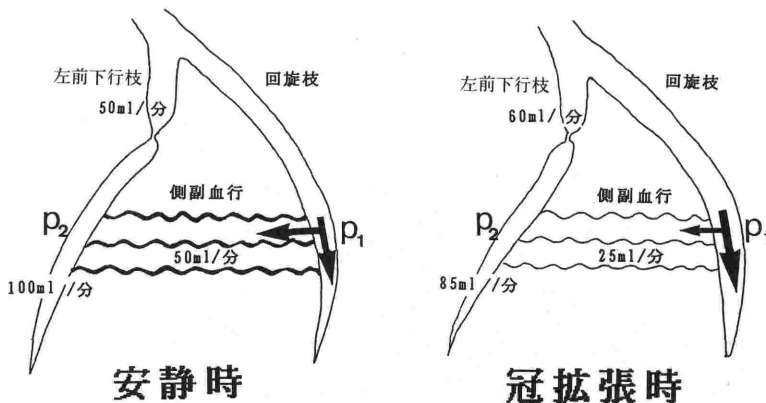


図3 冠盗流モデル。回旋枝が供給血管であり、左前下行枝は側副血行で灌流される。P₁ は回旋枝の側副血行を出している部位の灌流圧、P₂ は左前下行枝の圧で、中枢側に強い狭窄を有する。冠拡張薬で前下行枝の灌流量が減少する。詳説文中（文献14より引用改変）。

仮定1) 側副血管抵抗は無視し得ない

慢性犬による冠側副血行の検討では、側副血行とその血行を受ける末梢の血管抵抗は、最小正常血管抵抗に比べて10倍の抵抗を有し、さらに発達した側副血行でも正常の4倍の抵抗を有する²²⁾。

仮定2) 冠側副血行路を出している供給血管の末梢血管拡張により、中枢側の狭窄の有無に関わらず灌流圧は低下する

Becker ら²³⁾ は側副血行路を出している血管に、最大反応性充血を半分に減ずるような狭窄を作り、さらに血管拡張薬により 30 mmHg の圧較差を生じさせると、冠盗流が生じるので、冠盗流には狭窄が必要であるとした。しかし正常冠動脈であっても、冠灌流量が増えれば圧較差が容易に生じ²³⁾、大動脈から側副血行を出す直前の部位までに20%の圧低下の生じることが報告されている。これは粘性抵抗を考慮に入れた圧方程式 ($P=fQ$, $f=8\pi\mu l/A^2$; P =圧較差, Q =血流量, μ =血液粘性, l =血管長, A =冠動脈平均断面積) からも類推され、必ずしも冠狭窄がなくても灌流圧の低下を生じることが示す。

仮定3) 冠側副血行を受けている血管には血管拡張予備能が充分無いこと

これについては Gould らの電氣的類似回路による general network model による詳細な検討がある^{14, 21)}。

従って、intercoronary steal (vertical steal) の発生機序に関しては Gould らの説は充分説得力があると思われる。

Vertical steal (coronary subendocardial steal): これは dipyridamole 投与時に、心外膜下血流の増加あるいは変化が無い状態で、心内膜下の絶対的血流低下を生じることがをいう。すなわち前述の冠側副血行が無い状態で、冠動脈に強い狭窄を有する場合に生じる。この冠盗流では、心内膜下の冠動脈は最大限拡張しており、コンダクタンスはほぼ固定している。Dipyridamole の投与により、心外膜側の冠動脈コンダクタンスは充分増加するが、心内膜側の血管では代償できず、冠動脈全体の血流量は増加したとしても、心内膜側へ向かう血流量は減少して、心内膜下心筋の虚血を生じる。有意な冠狭窄病変、冠拡張予備能の低下した心内膜下抵抗血管、及び冠拡張薬に反応する末梢血管があれば vertical steal を生じる素地

ができる。従って、その機序は前記の collateral steal にしろ subendocardial steal にしろ同様と考えられるが、解剖学的には両者はことなる。これらの冠盗流は臨床的²⁴⁾、実験的²⁵⁾ に実証されている。

冠盗流を応用した虚血性心疾患の診断: Dipyridamole による冠拡張及び冠盗流を用いて虚血性心疾患の診断がなされる。虚血誘発の機序としては、前出の horizontal steal, vertical steal のほか、受動的冠動脈虚脱 (passive collapse)、全身盗流 (systemic steal)、そして贅沢灌流 (luxury perfusion) により、組織の酸素供給を減じ、虚血を生じる¹⁸⁾。受動的虚脱とは、コンプライアンスの良い高度の狭窄が冠拡張に伴う圧の低下により虚脱を生じて狭窄度を増すというもの²⁶⁾、全身盗流は大動脈拡張期圧低下による冠灌流圧の低下であるが、dipyridamole によるこの低下は我々の検討では、あまり大きいものではなかった²⁷⁾。贅沢灌流は、組織の酸素供給に有効とならない冠動脈の拡張による虚血心筋部の微小循環効率の低下²⁸⁾ であるが、いずれも冠盗流によるものほど影響を及ぼすものではない。ところで、dipyridamole にはダブル・プロダクトに多少の増加がみられ心筋酸素消費量の増大効果を示すが²⁹⁾、虚血誘発の主要な役割は演じていない。

虚血の誘発を期待して dipyridamole 負荷試験が³⁰⁾ なされる。負荷試験には負荷心電図法、負荷心筋シンチグラフィ法 (SPECT, PET)、負荷心プール法、負荷心エコー法等がある。心電図、心エコー図、心プールは虚血による心筋の2次的変化を追跡するものなので、ここでは虚血時の循環動態を直接画像化する ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィについて触れておく。

²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィは、心筋血流あるいは生存心筋を評価する簡便で精度の高い診断法である。運動時に心筋に ²⁰¹Tl の一過性取り込み低下をみる場合、その部位に生存心筋と有意な冠狭窄病変があることを示す³¹⁾。一方、梗塞の場合には持続的な欠損を示す。

Dipyridamole による心筋 ²⁰¹Tl シンチグラフィは運動負荷シンチグラフィにも匹敵する好結果が報告されている。Gould ら^{32, 33)} は dipyridamole 0.14 mg/kg を4分かけて注入する方法により62症例を検討し、運動負荷シンチグラ

DYNAMIC SPECT T. K. 65 M CAG:7-90%

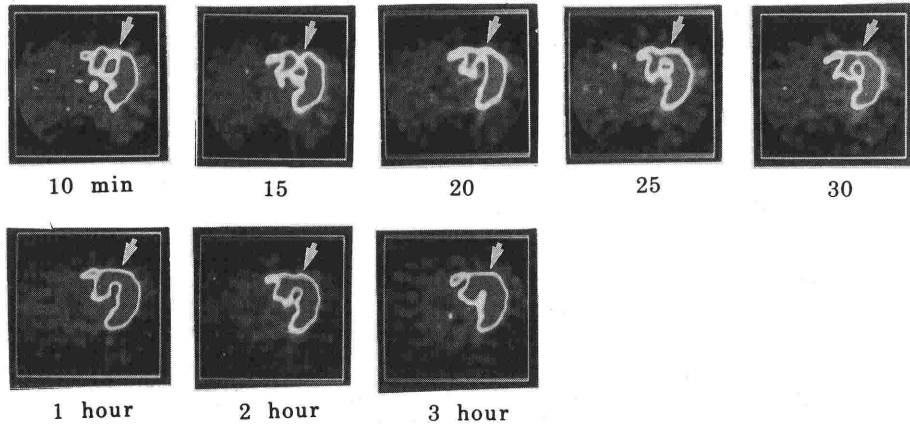


図4 65歳，男性，狭心症例。ここに示したのは5分ごとの dynamic scan 像であるが，dipyridamole 負荷後，図中矢印のように虚血性の灌流欠損像が生じたが，3時間後までに完全に再灌流した。患者は前下行枝に90%狭窄を有した。

フィーと同等ないしそれ以上の画像が得られたとし，50%以上の冠狭窄を有意狭窄とした場合にその sensitivity, specificity は運動時のものと同等（各々，67%，91%）であったと報告している。

Dipyridamole 静注により正常部冠血流量は4-5倍増大するが， ^{201}Tl の心筋摂取量は50-60%の増加にとどまり，心筋イメージ上で欠損となる〔正常部/虚血部〕比が2以上³⁴⁾にならない場合もある。我々は心筋の dipyridamole 静注による心筋 ^{201}Tl -washout をみる方法を用い，短時間で行え，精度の高い方法として報告した²⁷⁾。また冠血流をさらに増加させ，バック・グラウンドとのコントラストの良い画像を作成し，中等度の冠狭窄をも検出しようということで，dipyridamole 負荷にハンドクリップ負荷を加える報告もある³⁵⁾。

また Leppo³⁶⁾，Boucher³⁷⁾ は dipyridamole- ^{201}Tl 負荷試験は心筋梗塞後の予後や末梢血管手術中の心事故の予測に良いとしている。また，positron emission computed tomography (PET) の flow tracer として開発された ^{82}Rb ³⁸⁾ や $^{13}\text{NH}_3$ ³⁹⁾ でも dipyridamole 負荷が検討されているが，まだ臨床応用の段階ではなく，より詳細な心筋血流の評価あるいは心筋代謝との関係で²⁹⁾ 検討が進められている。

4. まとめ

冠盗流について，先天奇形，動脈閉塞性疾患，

さらに虚血性心疾患に冠拡張薬を用いて生じる場合をあげ，その発生機序について述べた。また，冠盗流を臨床応用した dipyridamole 負荷による心筋血流シンチグラフィーについても触れた。

謝 辞

終わりにこの論文の図表の作成にあたっていただいた京大第3内科の奥田和美先生に感謝します。

参考文献

- 1) Relvich, M., Holling, E. H., Roberts, B., et al.: Reversal of blood flow through the vertebral artery and its effect on cerebral circulation. *N Engl J Med* 265:878-885, 1961.
- 2) Kern, M. J., Miller, J. T.: Coronary spasm, steal and stenosis: Implications for management of ischemic heart disease. *Year book Medical Publishers, Inc*, pp. 25-36, 1986, Chicago.
- 3) Mints, G. S., Iskardrian, A. S., Bemis, C. E., et al.: Myocardial ischemia in anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary trunk. *Am J Cardiol* 51:610-612, 1983.
- 4) Wright, N. L., Brue, A. E., Baum, S.: Coronary artery steal due to an anomalous left coronary artery originating from the pulmonary artery. *Thorac Cardiovasc Surg* 59:461-469, 1990.
- 5) Nohara, R., Kambara, H., Murakami, T., et al.: Giant coronary-to-bronchial arterial anastomosis complicated by myocardial infarction. *Chest* 184:722-724, 1983.
- 6) Cheng, T. O.: Left coronary artery to left ventricular fistula: Demonstration of coronary steal phenomenon. *Am Heart Journal* 104:870-872, 1981.
- 7) Olsen, C. O., Danton, R. F., Maggs, P. R., et al.:

- Review of coronary-subclavian steal following internal mammary artery-coronary artery bypass surgery. *Am Thorac Surg* 46:675-678, 1988.
- 8) Tyras, D. H., Barner, H. B.: Coronary-subclavian steal. *Arch Surg* 112:1125-1129, 1977.
 - 9) Befeler, B., Wells, D. E., Machado, H., et al.: Inter coronary steal syndrome resulting from aorto-coronary bypass surgery. *Am Heart J* 89:633-637, 1975.
 - 10) Mantero, O., Conti, F.: A paradoxical clinical response to dipyridamole. Bertelli A (ed) *Circulatory drugs*. North Holland Publishing Company, Amsterdam: pp. 118-123, 1969.
 - 11) Wilcken, D. E. L., Peoloni, H. F., Eikens, E.: Evidence for intravenous dipyridamole (Persantine) producing a 'coronary steal' effect in the ischemic myocardium. *Aust NZ Med* 1:8-14, 1971.
 - 12) Kelts, T. N., Innerfield, M., Gilter, B., et al.: Dipyridamole-induced myocardial ischemia. *JAMA* 257:1516-1517, 1987.
 - 13) Gould, K. L.: Coronary steal. Is it clinically important? *Chest* 96:227-228, 1989.
 - 14) Demer, L., Gould, K. L., Kirkeeide, R.: Assessing stenosis severity: Coronary flow reserve, collateral function, quantitation coronary arteriography, positron imaging, and digital subtraction angiography: A review and analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 30:307-322, 1988.
 - 15) Becker, L. C.: Conditions for vasodilator induced coronary steal in experimental myocardial ischemia. *Circulation* 57:1103-1110, 1978.
 - 16) Schaper, W., Gunter, G., Winkler, B., et al.: The collateral circulation of the heart. *Prog Cardiovasc Dis* 31:57-77, 1988.
 - 17) Chambers, C. E., Brown, K. A.: Dipyridamole induced ST-segment depression during thallium-201 imaging in patients with coronary artery disease: Angiographic and hemodynamic determinant. *J Am Coll Cardiol* 12:37-41, 1988.
 - 18) Picano, E.: Dipyridamole-echocardiographic test: Historical background and physiological basis. *Eur Heart J* 10:365-376, 1989.
 - 19) Gould, K. L.: Coronary steal. *Chest* 96:227-228, 1989.
 - 20) Winbury, M. M., Howe, B. B., Hefner, M. A.: Effect of nitrate and other coronary dilators on large and small coronary vessels: An hypothesis for the mechanism of action of nitrate. *J Pharmacol Exp Ther* 168:70-95, 1969.
 - 21) Gould, K. L.: Coronary artery stenosis. Elsevier Science Publishing Co. pp. 169-178, 1991, New York.
 - 22) Schaper, W., Flamery, W., Winkler, B., et al.: Quantification of collateral resistance in acute and chronic experimental coronary occlusion in the dog. *Circ Res* 39:371-377, 1976.
 - 23) Wyatt, D., Lee J., Downey, J. M.: Determination of coronary collateral flow by a load line analysis. *Circ Res* 50:663-670, 1983.
 - 24) Picano, E., Somonetti, I., Masinn, M.: Transient myocardial dysfunction during pharmacologic vasodilator as an index of reduced coronary reserve: A coronary hemodynamic and echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 8:84-90, 1986.
 - 25) Fung, A. Y., Gallagher, K. P., Buda, A. J.: The physiologic basis of dobutamine as compared with dipyridamole stress intervention in the assessment of critical coronary stenosis. *Circulation* 76:943-951, 1987.
 - 26) Brown, G., Bolson, E. L., Dodge, H. T.: Dynamic mechanism in human coronary stenosis. *Circulation* 70:917-922, 1984.
 - 27) Hayashi, M., Kambara, H., Nohara, R., et al.: Evaluation and clinical use of early washout ratio of thallium-201 in normal and ischemic myocardium after dipyridamole-induced vasodilator using ring-type emission computed tomography. *Jap Circ J* 55:194-203, 1991.
 - 28) Marshall, R. J., Parratt, J. R.: The effect of dipyridamole on blood flow and oxygen handling in the acutely ischemic and normal canine myocardium. *Br J Pharmacol* 49:391-399, 1973.
 - 29) 小野晋司, 野原隆司, 神原啓文, 他: ^{11}C -Acetate PET による心筋代謝予備能の評価. *J Cardiology* (in print), 1992.
 - 30) 安井昭二, 久保田功: Dipyridamole 負荷試験. 呼吸と循環 38:971-980, 1990.
 - 31) Nohara, R., Kambara, H., Suzuki, Y., et al.: Stress scintigraphy using single-photon emission computed tomography in the evaluation of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 53:1250-1254, 1984.
 - 32) Gould, K. L., Westcott, R. J., Albro, P. C., et al.: Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilator. II. Clinical methodology and feasibility. *Am J Cardiol* 41:279-287, 1978.
 - 33) Albro, P. C., Gould, K. L., Westcott, R. J.: Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilation III Clinical trial. *Am J Cardiol* 42:751-759, 1978.
 - 34) Gould, K. L.: Non invasive assesment of coronary stenosis by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. I. Physiologic basis and experimental vasodilation. *Am J Cardiol* 41:267-278, 1978.
 - 35) Brown, B. G., Josephson, M. A., Peterson, R. B.: Intravenous dipyridamole combined with isometric handgrip for near maximum acute increase in coronary flow in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 48:1077-1087, 1981.
 - 36) Leppo, J. A., O'Brien, J., Rothendler, et al.: Dipyridamole-thallium-201 scintigraphy in the prediction of future cardiac events after acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 310:1014-1018, 1984.
 - 37) Boucher, C. A., Brewster, D. C., Darling, R. C., et al.: Determination of cardiac risk by

- dipyridamole thallium imaging before peripheral vascular surgery. *New Engl J Med* 312:389-394, 1985.
- 38) Gould, K. L., Goldstein, R. A., Mullan, N. A., et al.: Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial perfusion imaging during pharmacological vasodilator. VIII Clinical feasibility of positron cardiac imaging without a cyclotron using generator-produced Rubidium-82. *J Am Coll Cardiol* 7:775-789, 1986.
- 39) Schelbart, H. R., Wisenberg, G., Phelps, M. E., et al.: Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial imaging during pharmacological vasodilator. VI. Detection of coronary artery disease in human beings with intravenous N-13 ammonia and positron computed tomography. *Am J Cardiol* 49:1197-1207, 1982.