

## 冠循環調節と冠盗流現象

市原和夫\*, 高畑 治\*\*

## はじめに

冠循環によって心筋細胞が養われ、収縮のためのエネルギーを得て心臓は機能する。冠動脈に通過障害が起こると、心筋細胞におけるエネルギー産生が障害され、心臓機能が低下して虚血性心疾患が誘発される。現在、虚血性心疾患の治療薬として主に、表1に示すような薬物が臨床的に使用されている。ニトログリセリンに冠血管を拡張させる作用があることが見いだされて以来<sup>1)</sup>、虚血性心疾患の治療薬として、数多くの冠血管拡張薬が開発、供給されてきた。表1に示す薬物群の内、 $\beta$ 受容体遮断薬以外は大なり小なり冠血管拡張作用を期待させる薬物である。しかし、ニトログリセリンは確かに正常人の冠血流量を増加させるが、

冠不全のある狭心症患者の冠血流量を増加させないというたぐさんの報告がある<sup>2)</sup>。また、最近では冠血管拡張薬が必ずしも有効な狭心症治療薬とはならないことが指摘されている。例えば、ジピリダモールは強力な冠血管拡張作用を有するが、この薬物は狭心症患者に投与すると心筋虚血が誘発されるといふ<sup>3)</sup>。一方、現在でもニトログリセリンは、今起こっている狭心症発作を鎮めるほとんど唯一の薬物として使用されている。

筆者は心筋代謝変化を指標にして薬物の抗狭心症効果を観察している<sup>4)</sup>。すなわち、冠動脈閉塞が起こって心筋組織が虚血になると、その虚血心筋組織のエネルギー代謝は悪化し、嫌氣的糖代謝の亢進が認められる。如何なる作用機序にする薬物がこの虚血によるエネルギー代謝の悪化と、嫌氣的糖代謝の亢進を軽減するのであれば、虚血心筋組織の嫌氣性が軽減されていることになる。この様な考えに基づいて、種々の薬物の作用を検討していると、ニトログリセリンとアドレナリン $\beta$ 受容体遮断薬は虚血心筋の嫌氣的代謝変化を縮小するが、強力な冠血管拡張薬は概して心筋虚血部の嫌氣的代謝変化を増大させる傾向がある。局所心筋血流量を直接測定した経験はあまりないが、強力な冠血管拡張薬は心筋虚血部への血流減少、いわゆる冠盗流現象を引き起こしている可能性が考えられる。

動物によって種差が認められるが、冠循環系にも動脈間の吻合、すなわち側副血行路が存在する。循環薬理の研究によく用いられるイヌにはこの側副血行路がよく発達しているが、ヒトの冠循環系には正常な状態ではあまり側副血行路を認めることはない。しかし、病的状態、すなわち冠動脈不全によって心筋組織が虚血に陥った場合に、それまで閉じていた側副血管が開いたり、側副血行路

表1 狭心症治療薬

亜硝酸・硝酸エステル
ニトログリセリン
二硝酸イソソルビド
ニコランジン
冠血管拡張薬 (狭義)
ジピリダモール
$\beta$ アドレナリン受容体遮断薬
プロプラノロール
アテノロール
カルシウム拮抗薬
ニフェジピン
ニルジピン
ジルチアゼム
ベラパミル

\*北海道薬科大学薬理学教室

\*\*旭川医科大学麻酔・蘇生科

が発達して、心筋を虚血から保護しようとする機構が働くといわれている。イヌ冠動脈を結紮するとその結紮された血管中に末梢側から逆行性に動脈血が流れ込んでくることが知られており、ニトログリセリンはこの逆行性血流量を増加させる<sup>5)</sup>。このことは結紮された血管の末梢と他の冠動脈との間に吻合が存在することを示唆し、薬物がこの吻合を介しての側副血行に影響することを示す。

この小文では、筆者らの虚血心筋代謝変化の研究によって得られた情報と側副血行路の関連性、および冠盗流現象について考察する。

## 虚血心筋代謝変化とニトログリセリン

筆者は心筋の虚血の程度を代謝変化によって評価する方法で、種々の抗虚血薬の効果を調べているが、対照としての生理的食塩水投与群の結果を図1Aに、ニトログリセリンについての結果を図1Bに示す<sup>6)</sup>。麻酔開胸犬の左冠動脈前下行枝を結紮するとその支配領域の心筋組織のグリコーゲン分解酵素が活性化されて、グリコーゲン含有量が低下する。その結果、代謝産物であるグルコース6磷酸や乳酸含量が増加する。このことは心筋

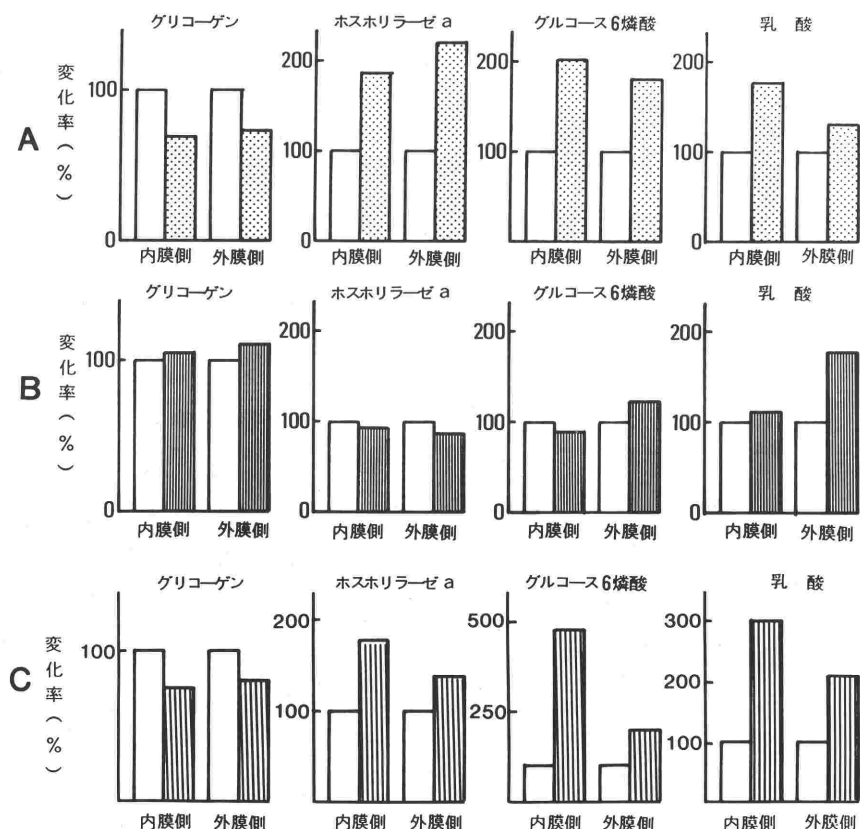


図1 虚血による心筋糖代謝変化とニトログリセリン、ジピリダモールの作用。

イヌ心臓の左冠動脈前下行枝の分枝を完全に結紮し、局所心筋虚血を作製した。冠動脈を結紮していない正常心筋の値(□)を100として、結紮3分後の虚血心筋の各代謝中間体および酵素活性の値(▨, ▧)を百分率(%)で示してある。対照群(A)は冠動脈結紮5分前に生理的食塩水を静脈内投与し、ニトログリセリン群(B)は結紮5分前にニトログリセリン20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を静脈内投与し、ジピリダモール投与群(C)は結紮5分前にジピリダモール250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を静脈内投与した動物から成っている。

組織が虚血になると嫌氣的代謝が亢進することを示す。冠動脈結紮5分前にニトログリセリン20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を静脈内投与しておく、虚血によって起こる嫌氣的代謝亢進はほとんど完全に抑制される。冠動脈結紮によって心筋組織は虚血になっているにも拘らず、その組織にまるで血液の供給があるように見える。ニトログリセリンの抗狭心症作用機序については諸説があるが、その一つにこの薬物は側副血行路からの虚血心筋への動脈血液供給を増加させることがある。正常な冠血管との吻合を介して動脈血が虚血部位に供給されるのであれば、上記の実験結果は納得できる。

### 虚血心筋代謝変化とジピリダモール

強力な冠血管拡張薬として知られるジピリダモールの虚血心筋代謝変化に対する作用を図1Cに示す<sup>6)</sup>。冠動脈結紮5分前にジピリダモール250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を静脈内投与しておいても、ニトログリセリン投与時とは全くことなり、虚血によって起こる嫌氣的代謝亢進はほとんど影響されていないか、解糖系代謝中間体の増加はむしろ増強されている。強力な冠血管拡張作用にも拘らず、心筋組織は虚血状態が改善されていない。

### 虚血心筋代謝変化とカルシウム拮抗薬

虚血によって起こる心筋の嫌氣的代謝変化の指標として、解糖系の中間代謝産物であるグルコース6磷酸 (G6P) とフルクトース6磷酸 (F6P) の和のフルクトース1, 6二磷酸 (FDP) に対する比を用いることがある<sup>6), 7)</sup>。この比は解糖系の重要な律速酵素であるホスホフルクトキナーゼ反応の速度を示す。上で心筋組織が虚血になると、嫌氣的解糖系が亢進すると記したが、生体の調節機構によって虚血の場合 (血流の途絶している場合)、かなり初期の段階で解糖系はホスホフルクトキナーゼ反応のステップで抑制がかかる。その結果として、虚血心筋では  $([\text{G6P}] + [\text{F6P}]/[\text{FDP}])$  は上昇する。図2に虚血による  $([\text{G6P}] + [\text{F6P}]/[\text{FDP}])$  比の変化と幾つかのカルシウム拮抗薬の作用を示す。生理的食塩水投与群では、非虚血心筋で2.97であった比は虚血3分後に約10倍に上昇し24.35になった。カルシウム拮抗薬であるジルチアゼム、ベラパミルが虚血によるこの比の上昇を抑制したのに対し、ニフェジピン、ニ

ルジピンはこの比の上昇をさらに増大させた。この事実はニフェジピン、ニルジピンは、心筋に対する虚血の影響を増強してしまうことを示唆する。平<sup>8)</sup>はニフェジピン、ニルジピンなどのジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は冠動脈に対して選択的に作用し、ジルチアゼム、ベラパミルは心筋にも作用すると報告している。ニフェジピン、ニルジピンは冠血管拡張作用が非常に強く現れる。

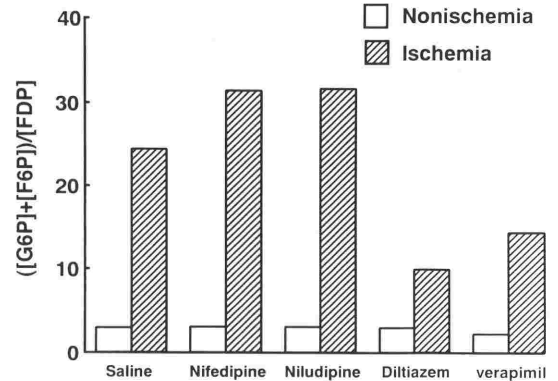


図2 虚血による  $([\text{G6P}] + [\text{F6P}])/[\text{FDP}]$  比の変化に対するカルシウム拮抗薬の作用。

イヌ心臓の左冠動脈前下行枝の分枝を完全に結紮し、局所心筋虚血を作製した。冠動脈を結紮していない正常心筋の値 (□) と結紮3分後の虚血心筋の値 (▨) を示してある。対照群 (Saline) は冠動脈結紮5分前に生理的食塩水を静脈内投与し、ニフェジピン (1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )、ニルジピン (10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )、ジルチアゼム (100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )、ベラパミル (100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) も冠動脈結紮5分前に静脈内投与された。

### 冠循環調節—Autoregulation

他の臓器組織の血管と同様に、心筋組織を栄養する冠血管にも自動調節能 (autoregulation) が備わっている。すなわち、組織代謝要求量が一定である限り、動脈圧の変化等により灌流圧が変化しても、冠血流量は一定に保たれる。図3に示すように冠灌流圧が変化すると、一時的に冠血流量も変化するが、すぐに冠血管抵抗が変化して冠血流量はもとに戻る<sup>9)</sup>。冠血流量は非常に限定された狭い範囲に保たれることになる。Autoregulationによって生理的に冠血流量が絶妙のバランスをとっている時に冠血管拡張薬を投与することが

果してその組織にとって好ましいことなのだろうか？図4に示すように、冠動脈に狭窄が存在する場合、狭窄部位、および狭窄より末梢側の血管の薬物感受性は正常部位のそれより低下している可能性がある。このような時強力な冠血管拡張薬を投与すると、正常部位にばかり血液が分配されて、虚血部位の血液供給量が減少することが考えられる。これを冠盗流現象という。

**冠血管拡張薬と冠盗流現象**

冠盗流現象には図4に示すように大きく分けて a, b, および c のタイプが考えられる。a のタイプは例えば、前下行枝に狭窄があって、ただでさえ虚血部位に血液が行き難い時に冠血管拡張薬を使用すると、回旋枝が拡張して血管抵抗が下がり、血液が正常部位に盗流される場合であり、b のタイプは心筋内膜側は心筋外膜側を走行する冠動脈からほぼ直角に枝分かれする冠血管によって栄養され、通常でも血液供給が不足しがちな領域であるが、冠拡張薬によって心筋外膜側の冠動脈が拡張して灌流圧が低下することによって、心内膜側への血液が盗流される場合である。c のタイプは虚血部位に側副血行路を介する血液供給がある時に、冠拡張薬を使用すると側副血行への灌流圧が減少して虚血部位への血液が盗流される場合である。

上述したように、虚血による心筋代謝変化を指標にして種々の薬物の抗虚血作用を調べると、冠血管拡張作用が強いといわれている薬物ほど心筋代謝面からみた虚血改善効果は非常に少ないか、かえって虚血の程度を悪化させる。これは単純に冠血管を拡張させるような薬物を使用すると、血液が拡張した正常な冠血管の支配領域に流れ、血液を本当に欲している心筋虚血部への血液供給がうまく行われなことを示す。つまり、冠盗流現象が起こっている可能性を示唆する。

**冠盗流現象と麻酔薬**

麻酔科の領域でしばしば問題になるのは、虚血性心疾患のある患者に吸入麻酔薬を使用する時、患者の心臓に吸入麻酔薬がどのように影響するかということである。というのは、現在使用されている吸入麻酔薬には冠血管拡張作用を有したり、

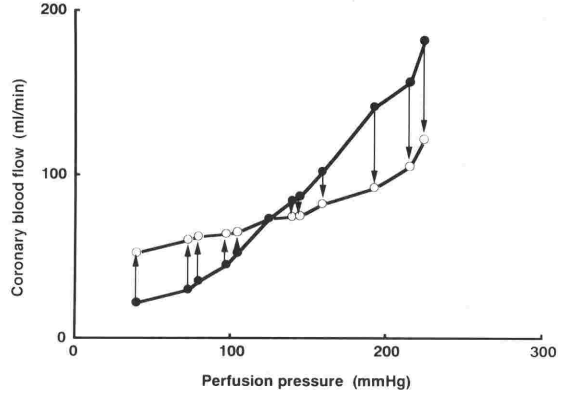


図3 冠血流量の autoregulation. 文献8) より引用.

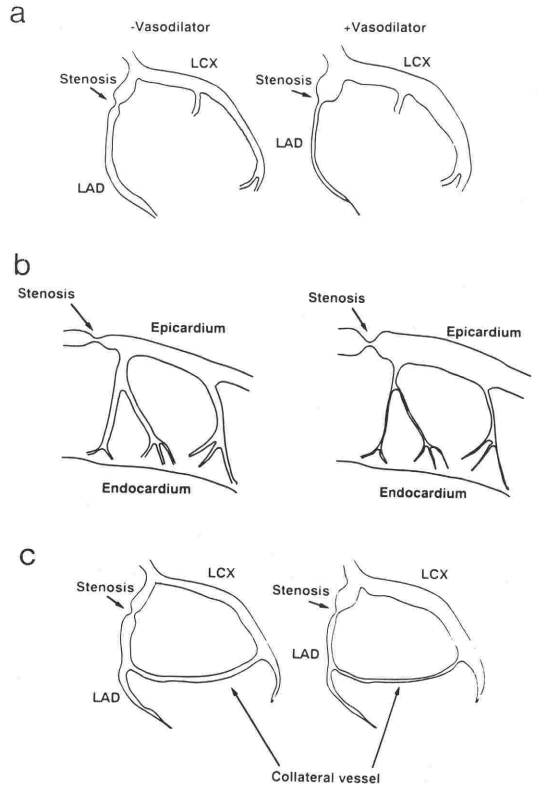


図4 冠血管拡張薬を使用した時に起こりうる冠盗流現象.

心機能を抑制して動脈圧の低下をもたらす薬物が少なくないからである。これらの作用は患者の虚血心筋部位のエネルギー供給を増大させ、エネルギー需要を減少させる反面、冠盗流現象をひきおこす可能性がある。Buffington ら<sup>10)</sup> はハロタン、亜酸化窒素は冠盗流現象を起こさないが、イソフルランは図4で示したbタイプやcタイプの冠盗流現象を引き起こすといっている。彼らの実験結果をわかりやすく改変して図5に示す。イソフルランは側副血行路で養われている心筋部位の血流を減らし、心筋内膜側への血流を減らしている。Becker<sup>11)</sup> は“Is isoflurane dangerous for the patient with coronary artery disease?”というタイトルの論文の中で、“Yes, in some patients, under some conditions”と答えている。

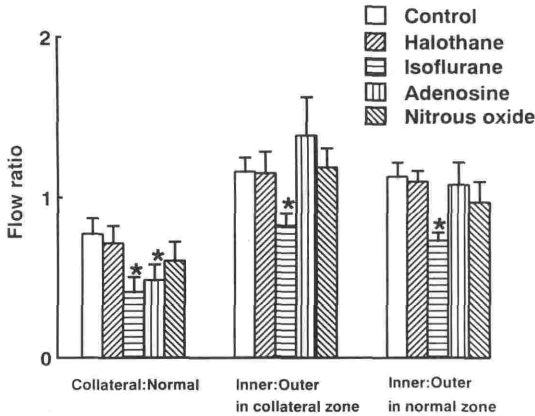


図5 心筋局所血流量に対する吸入麻酔薬とアデノシンの作用。

側副血行領域の局所血流量と正常領域の局所血流量の比(左), 側副血行領域の心内膜側局所血流量と心外膜側局所血流量の比(中), 正常領域の心内膜側局所血流量と心外膜側局所血流量の比(右)を示してある。いずれの比もイソフルランは減少させている。

文献9)の数値を図示して引用。

### 虚血心筋とセボフルラン

筆者らは吸入麻酔薬としてセボフルランを選び、虚血心筋に対する作用を多少検討したことがある。基礎麻酔としてペントバルビタールを使用したイヌにセボフルランを30分から60分間吸入させて、左冠動脈前下行枝を完全に閉塞した。もちろん、セボフルラン投与により血圧、心拍数は低下した。冠動脈を閉塞して3分後に非虚血部分と虚血部分から採取した心筋組織のエネルギー状態を調べた結果と、組織局所血流量を調べた結果を図6と図7にそれぞれ示してある。心筋組織のエネルギー状態は組織ATP, ADP, AMP含量から計算した  $([ATP] + 0.5 [ADP]) / ([ATP] + [ADP] + [AMP])$  で表される Energy charge potential で示すが、虚血心筋においてセボフルランを吸入させた方がこの値が高く、心筋のエネルギーは良好に保持されていることを示す。着色微粒子のトラップを利用して測定した虚血心筋局所血流量はセボフルラン吸入によって心筋内膜側に多く移行していることが観察され、セボフルランが虚血心筋組織のエネルギーを保存していたこととよく符合す。

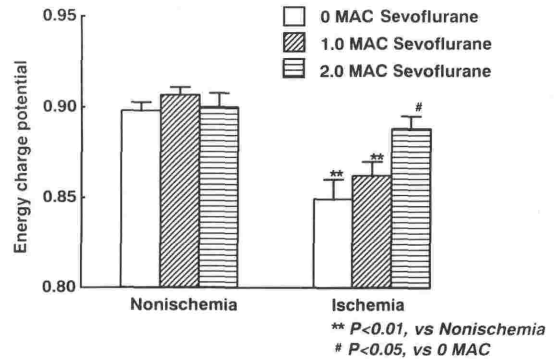


図6 虚血心筋エネルギー代謝に対するセボフルランの作用。

イヌに各濃度のセボフルランを1時間吸入させた後、左冠動脈前下行枝を結紮した。結紮3分後に虚血心筋を採取し、組織ATP, ADP, AMP含量を定量し、 $([ATP] + 0.5 [ADP]) / ([ATP] + [ADP] + [AMP])$ の値(Energy charge potential)を計算した。この値が高いほど心筋のエネルギー状態が良好である。

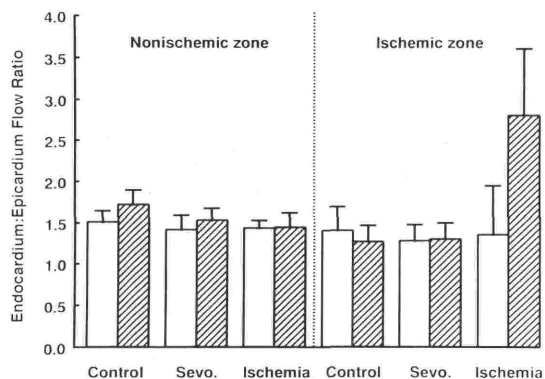


図7 心内膜側局所血流量と心外膜側局所血流量の比に対するセボフルランの作用。

着色された微粒子を用いて心筋局所血流量を測定した。セボフルラン(0 MAC, □:2.0 MAC, ▨)を30分間吸入させた後、左冠動脈前下行枝を結紮し、3分後に虚血領域の心筋と非虚血領域(回旋枝領域)の心筋を採取した。

る。文献的に3.0に近い局所血流量の心筋内膜側と心筋外膜側の比を見たことはなく、アーチファクトの可能性がないでもないが、虚血3分後というごく短時間の虚血では、セボフルランは本当に心筋内膜側へ血流を再分配しているのかもしれない。

### おわりに

虚血性心疾患は冠動脈による血液供給が減少して惹起されること、ニトログリセリンには冠血管拡張作用があることにとらわれて、本疾患の治療に単に冠血管拡張薬を投与する事ばかりを考えることはそろそろ止めをしたい。虚血になっている心筋細胞では何が起こっていて、何を必要としているのかをもっと詳しく調べて、虚血心筋細胞が本当に必要としていることをしてあげなければな

らない。狭窄部位のみ効いて冠動脈を再疎通させるとか、側副血行路を増やすとか、心筋にエネルギーを与えると、発想を180度転換して考えなければ、良い虚血性心疾患治療薬や安全な麻酔薬は生まれてこないと思う。

### 文 献

- 1) Essex HE, Wegeria R, Herrick JF, et al : Effects of certain drugs on the coronary blood flow of the trained dog. *Am Heart J* 19 : 554, 1940
- 2) Gorlin R, Brachfeld N, Macleod C, et al : Effect of nitroglycerin on the coronary circulation in patients with coronary artery disease or increased left ventricular work. *Circulation* 19 : 705, 1959
- 3) Albro PC, Gould KL, Westcott RJ, et al : Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacological coronary vasodilation. III. Clinical trial. *Am J Cardiol* 42 : 751, 1978
- 4) 市原和夫 : 虚血による心筋代謝変動におよぼす抗狭心症薬の作用に関する研究. *日本薬理学雑誌* 88 : 403, 1986
- 5) Fam WM, McGregor M : Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional coronary resistance. *Circ Res* 22 : 649, 1968
- 6) 市原和夫 : 代謝面からみた心筋虚血と冠盗流現象. *循環制御* 13 : 27, 1992
- 7) Ichihara K, Abiko Y : Crossover plot study of glycolytic intermediates in the ischemic canine heart. *Jpn Heart J* 23 : 817, 1982
- 8) Taira N : Differences between dihydropyridine and non-dihydro-pyridine calcium antagonists in inotropic, chronotropic and vascular effects: Differences in underlying mechanism. In: *Cardiovascular Effects of Dihydropyridine-Type Calcium Antagonists and Agonists*, Eds. Fleckenstein A, Van Breemen C, Gross R, Hoffmeister F. Springer-Verlag, Heidelberg, PP. 370
- 9) Berne RM, Levy MN : Coronary circulation and cardiac metabolism. In: *Cardiovascular Physiology*, 3rd ed. C. V. Mosby co., Saint Louis, 1977, pp. 221.
- 10) Buffington CW, Romson JL, Levine A, et al : Isoflurane induces coronary steal in a canine model of chronic coronary occlusion. *Anesthesiology* 66 : 280, 1987
- 11) Becker LC : Is isoflurane dangerous for the patient with coronary artery disease ? *Anesthesiology* 66 : 259, 1987