

# 高血圧は早期に冠動脈血管抵抗を上昇させる

## —腹部大動脈クリッピング高血圧ラット肥大心モデルにおける検討—

畠 田 泰 之\*

### 要 旨

【目的】高血圧，心肥大の進展とともに冠循環の悪化がいつ出現するのか，実験的検討を行うこと。

【方法】ラット腹部大動脈にクリップにて狭窄を作成し，高血圧モデルを作成。

【成績】頸動脈血圧は，術後2週目から有意に上昇，左室重量，冠動脈血管抵抗は，術後1週目から有意に上昇，虚血後の左室駆出圧，左室拡張終期圧は有意差を認めなかった。

【結語】本モデルにおいて，左室への圧負荷は，高血圧が進行する前から，左室肥大を招き，早期に冠循環を悪化させた。虚血後の左室機能には影響はなかったものの，冠動脈血管抵抗の上昇は冠動脈バイパスには不利と思われる。高血圧の早期から冠循環障害は認められうるので，冠動脈保護のために早期からの降圧治療が必要と考える。

キーワード：心肥大，虚血再灌流障害，冠循環，心機能，ラット

### はじめに

心臓肥大は心血管事故の重要な危険因子とされている<sup>1)</sup>。著者らはこれまで高血圧による左室肥大が致命的不整脈（虚血再灌流による）を招き，冠循環も悪化させることを実験的に示してきた<sup>2,3)</sup>。冠動脈バイパス術は心筋虚血解消の有力な手段であるが，その効果はグラフト開存率に依存する<sup>4)</sup>。グラフト開存にとって冠動脈血管抵抗は重要な因子と考えられる。しかしながら高血圧

による左室肥大，冠循環の悪化はいつ発生するのか，明らかではない。冠動脈バイパス術も冠循環が悪化する前に行うことが，その成績向上に重要と考える。本実験の目的は，高血圧，心肥大の進展とともに冠循環の悪化がいつ出現するのか，実験的検討を行い，その時期を同定することにある。

### 方 法

本実験は「The Home Office Guidance on the Operation of the Animals (Scientific Procedures) Act 1986, published by Her Majesty's Stationery Office, London」を忠実に遵守して行われた。体重170gのWistar雄性ラットをバルビタール静脈麻酔下に開腹し，腎動脈直上の腹部大動脈にチタニウムクリップにて狭窄を作成した<sup>2)</sup>。コントロールとして開腹，腹部大動脈剥離手術を行った。術後1，2，3週目にバルビタール静脈麻酔下に頸動脈カニューレーションを行い血圧を測定，しかる後犠牲死させ，摘出心を Krebs-Henseleit 液にてランゲンドルフ灌流した。15分間，37℃の全虚血の後，45分間の再灌流を行い，左室駆出圧（LVDP），左室拡張終期圧（LVEDP），冠動脈血管抵抗を測定，さらに左室重量を測定した。虚血再灌流後の心機能，LVDPは虚血前値に対する虚血後値の百分率比として表した。統計は student-T test にてクリップ群とシャム手術群を比較した。結果は平均値±標準偏差で表し，p値は5%未満を有意とした。尚，各群のnは6である。

### 結 果

頸動脈血圧はコントロール群に対し，術後2週目から有意に上昇，3週目にはさらに高値を示し

\*京都府立医科大学心臓血管外科

た(図1). 左室重量は, 術後1週目には有意に上昇, 2, 3週目も肥大の程度は同程度であった(図2). 虚血後の左室駆出圧, 左室拡張終期圧は術後1, 2, 3週目でコントロールに対し有意差を認めなかったが(図3, 4), 冠動脈血管抵抗の上昇は1週目から有意に高値で, 2, 3週目にはさらに上昇した(図5).

考 案

本モデルにおいて, 左室への圧負荷は, 高血圧が進行する前から, 左室肥大を招き, 早期に冠循

環を悪化させた. 機序は多岐にわたると思われる. 心筋内の繊維組織増加は機序として有力と考えられているが<sup>3)</sup>, 著者らの実験では週単位の早期におこることが示されている<sup>2)</sup>. 虚血後の左室機能には影響はなかったことから, 術中心筋虚血を余儀なくされる冠動脈バイパス術は安全に施行可能と思われる. しかしながら, 冠動脈血管抵抗の上昇はグラフト開存には不利と思われる. 臨床においても著者らは冠血管抵抗と術後の心機能が有意に関連することを既に示した<sup>5)</sup>. 虚血性心疾患を有する高血圧患者に対して, 心肥大と冠循環の悪

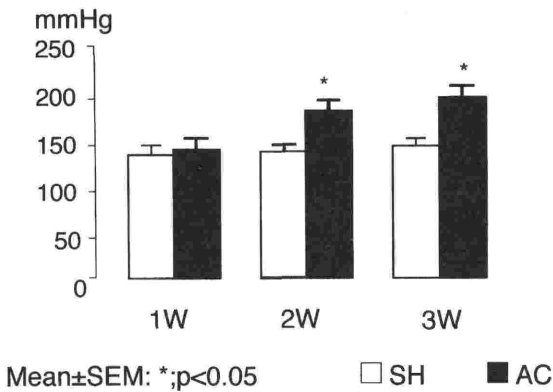


図1 血圧(頸動脈)

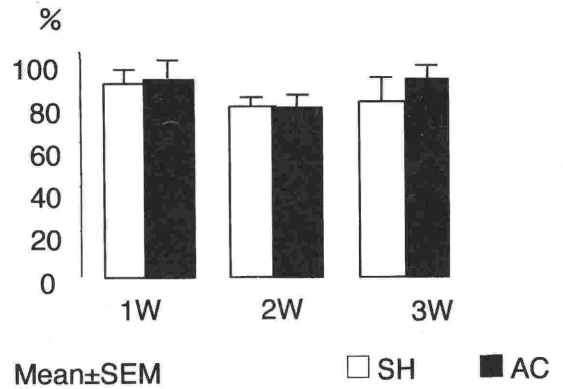


図3 左室駆出圧回復率

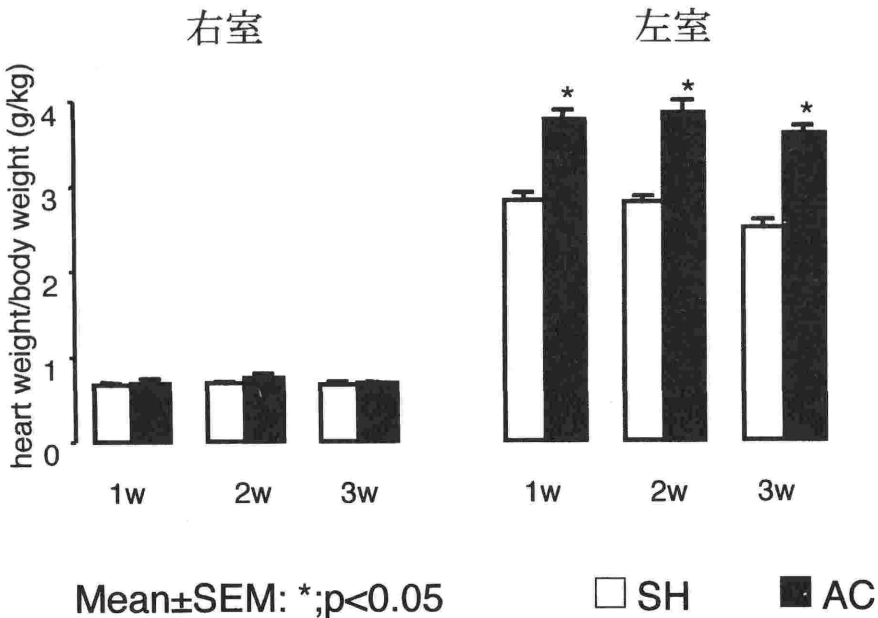


図2 心室重量

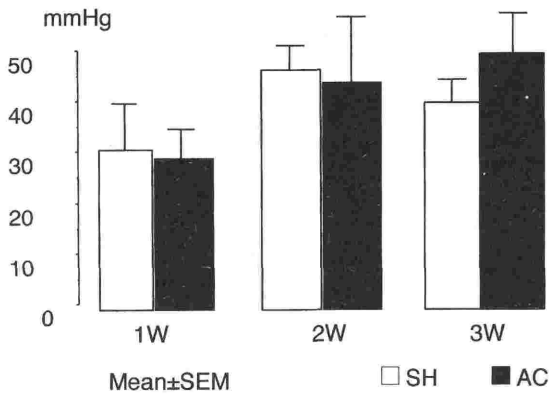


図4 左室拡張末期圧

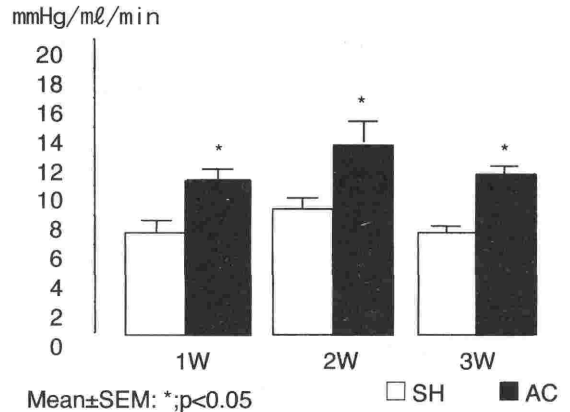


図5 冠動脈血管抵抗

化を来す前、すなわち可及的早期の降圧治療が必要と考える。高血圧発現前から心肥大、最小冠動脈血管抵抗の上昇を認めることから、この変化には、血圧上昇以外の要因（恐らくはレニンアンジオテンシン系の亢進を含む神経体液因子）が関与し、昇圧はこの変化を維持する働きをしていると考えられる<sup>2,3)</sup>。単に降圧のみならず、こうした神経体液因子を遮断する薬物（ACE阻害薬など）が有効であると考えられる<sup>2,3,5)</sup>

**本論文の限界**

ラットの急性動物実験モデルを、慢性に経過するヒト高血圧治療にあてはめるのは、臨床応用上難点がある。特に、降圧剤投与時期は本実験から決定する事は困難である。しかしながら、心電図上左室肥大を認める場合、高血圧発症前でも治療対象となりうる可能性がある<sup>1)</sup>。今後、慢性動物実験を継続してゆく所存である。

**まとめ**

(1) 本モデルにおいて、左室への圧負荷は、高血圧が進行する前から、左室肥大を招き、早期に冠循環を悪化させた。

(2) 虚血後の左室機能には影響はなかったものの、冠動脈血管抵抗の上昇は冠動脈バイパスには不利と思われる。  
 (3) 高血圧の早期から冠循環障害は認められ得るので、冠動脈保護のために早期からの降圧治療が必要と考える。

**文 献**

- 1) Levy D, Anderson KM, Savage DD, et al : Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: The Framingham heart study. *Am J Cardiol* 60 : 560-565, 1987
- 2) Shimada Y, Gunasegaram S, Yokoyama H, et al : Inhibition of angiotensin converting enzyme reduces susceptibility of hypertrophied rat myocardium to ventricular fibrillation. *Circ J* 66 : 1045-1053, 2002
- 3) Shimada Y, Avkiran M : Left and right coronary circulation in left ventricular hypertrophy: effects of ACE inhibition. *Circ J* 66 : 1168-1172, 2002
- 4) 夜久 均, 畠田泰之, 高橋章之ら : Off pumpの手術成績と問題点: CABGの morbidity を下げられるか?. *日本冠疾患学会雑誌* 7 : 185-188, 2002
- 5) Shimada Y, Yaku H, Shuntoh K, et al : Impact of myocardial angiotensin converting enzyme activity on coronary vascular resistance and serum BNP concentration in coronary bypass surgery. *Circ J* 67 : in press, 2003

## Effects of Ventricular Hypertrophy on Coronary Circulation and Post-ischemic Cardiac Function in Rat Heart

Yasuyuki Shimada\*

\*Cardiovascular Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

We studied coronary circulation in pressure overload-induced left ventricular (LV) hypertrophy. Wistar male rats (n=6/group) were subjected to abdominal aortic constriction or to sham-operation. At 1, 2 and 3 weeks after surgery, we measured blood pressure in the carotid artery in vivo. The hearts were isolated and subjected to Langendorff perfusion. After 15min of global ischemia, hearts were perfused for 45 min. LV developing pressure (LVDP), LV end-diastolic pressure (LVEDP), coronary vascular resistance

(mmHg/ml/min) and heart weight were determined. Aortic constriction resulted in a significant increase in blood pressure at 2 and 3 weeks after surgery. LV weight, and coronary vascular resistance significantly increased at 1, 2, and 3 weeks after surgery. LVDP and LVEDP did not change significantly throughout study period. These results suggest that LV pressure overload deteriorates coronary circulation quickly and that early stage anti-hypertensive treatment may be important for maintenance of coronary circulation.

**Key words** : Left ventricular hypertrophy, Coronary vascular resistance, Coronary bypass surgery, Rat

(Circ Cont 24 : 131~134, 2003)