

冠血流動態に及ぼす高血圧性肥大心の効果

Left ventricular hypertrophy secondary to systemic hypertension: Its effect on coronary hemodynamics

忠岡信一郎
和田 佳文
木村 昭洋
矢田 豊隆
田中 淳二
長谷川浩一
鼠尾 祥三
沢山 俊民
辻岡 克彦*
梶谷 文彦*

Shinichiro TADAOKA
Yoshifumi WADA
Akihiro KIMURA
Toyotaka YADA
Junji TANAKA
Koichi HASEGAWA
Shoso NEZUO
Toshitami SAWAYAMA
Katsuhiko TSUJIOKA*
Fumihiko KAJIYA*

Summary

To clarify the characteristics and possible causes of phasic blood velocity patterns in pressure overload hypertrophy, we measured blood flow velocities in the left anterior descending coronary arteries in 16 patients with left ventricular hypertrophy secondary to systemic hypertension. These measurements were made with a 20MHz Doppler catheter. All patients had normal coronary arteriograms. The blood flow velocity patterns were characterized by the decrease in the rise of early diastolic inflow velocity. Prolongation in the time from the onset of diastole to peak velocity (TDPV) correlated with the degree of left ventricular hypertrophy. TDPV was prolonged in proportion to the increase in the peak left ventricular systolic pressure and left ventricular ejection fraction. The flow reserve calculated from the ratio of the diastolic mean velocity after the intracoronary injection of papaverine to the resting flow showed a trend toward the decrease proportional to the prolongation in TDPV due to an increase of wall thickness.

In conclusion, preceding systolic vascular compression and systolic vascular strain can be factors causing early diastolic inflow disturbance in left ventricular hypertrophy secondary to hypertension. The decrease of coronary reserve may partially be attributable to the decrease in the rise of early diastolic inflow velocity.

川崎医科大学 循環器内科
*同 医用工学システム循環器学
倉敷市松島 577 (〒701-01)

Division of Cardiology, Departments of Medicine and
*Medical Engineering, Kawasaki Medical School,
Matsushima 577, Kurashiki 701-01

Received for publication February 5, 1990; accepted July 3, 1990 (Ref. No. 37-PS104)

Key words

Pressure overload hypertrophy
artery velocimetryCoronary flow velocity
Coronary flow reserve

20 MHz Doppler catheter

Coronary

目 的

高血圧などの圧負荷が生じた場合、心肥大は壁応力を緩和する代償過程であると考えられている。そして心肥大による壁応力の正常化により、安静時単位心筋あたりの酸素消費量や心筋灌流量は正常と差がなくなる^{1,2)}。しかし、圧負荷肥大心では多くの冠血流動態異常が生じていることが知られている。たとえば、冠予備能の低下や最小冠血管抵抗の上昇などである^{3,4)}。この冠血管拡張能の低下は特に心内膜側冠血管において顕著で、安静時でも心内膜側と心外膜側の血流分布が正常に比し変化しているとの報告がある^{5,6)}。しかし、冠血管拡張能低下が生じる根本的機構はいまだ明らかでない。可能性のある説明の1つとして、収縮期心筋内冠動脈圧迫の履歴が拡張期冠血液流入に対して影響を与えるのではないかと考えられている。この機構の解明には動的な心筋内血流動態の解析が必要となる。そこで、心筋外の冠動脈血流を計測することにより、心筋内への血液流入を推定しようとする努力が重ねられてきた。Marcusら⁷⁾や Fujiwaraら⁸⁾は、20 MHz 超音波パルス・ドップラー法を用いて、開心術中に冠動脈血液計測を行なった。特に Fujiwaraらは、大動脈弁狭窄患者の大動脈弁置換術前後において、冠血流速度計測を行なった。しかし高血圧性肥大心では術中に冠血流速度を計測することは不可能である。

最近、Sibleyら⁹⁾により外径1 mmの20 MHz ドップラーカテーテルが開発され、心臓カテーテル検査時に冠動脈血流速度計測が可能となった。そこで本研究ではこの20 MHz ドップラーカテーテル (Model DC101) を用いて、高血圧性肥大心の冠血流動態の特徴を明らかにし、その上で、その特徴を形成し得る原因について解析することを目的とした。

対象ならびに方法

胸痛を主訴に来院した16例の高血圧患者を対象とした。年齢は37歳から71歳(51±9, 男性13例, 女性3例)で、川崎医科大学循環器内科外来を受診するまで降圧剤は投与されていなかった。全例冠動脈造影にて、有意狭窄を示さず、アセチルコリン冠動脈投与で冠スパズムは生じなかった。降圧剤は、心臓カテーテル検査の3日前に中止した。

左冠動脈前下行枝 segment 6 あるいは7 (AHA分類)¹⁰⁾に20 MHz ドップラーカテーテルの先端を置き、冠血流速度を計測した。計測時には8Fの左冠動脈用ガイディングカテーテル (angio-medics PTCA guiding catheter) を左冠動脈入口部より上行大動脈に移動し、20 MHz ドップラーカテーテルを測定冠動脈部位に導いた直径0.014インチのUSCI製ガイドワイヤー (steerable guide wire®) は抜去した。20 MHz ドップラーカテーテルの詳細は既に発表されているので、ここではその概略を示すにとどめる⁹⁾。主発振器はキャリア周波数20 MHzであり、基本周期を32分割して、62.5 KHzの繰り返し周期をつくり、0.8 msecの間に20 MHzを16サイクル送信プローブに増幅して送る。また受信時期に受けた音圧は受信器により増幅され感知器に取り込まれる。送信、受信のシグナルは90°の位相に分けて比較され、それぞれ16 msecの受信時期に位相差として捉え電圧に変換される。クリスタル面から感知領域まで1~10 mmの調節が可能であり、良好なドップラー信号の得られる部位を選ぶことができる。

安静時の冠血流速度波形を Fig. 1 に示す。計測は特に拡張期血流の立ち上がりから最大流速にいたるまでの時間 (TDPV) に注目して行なった。拡張期血流の立ち上がりの開始は、大動脈圧

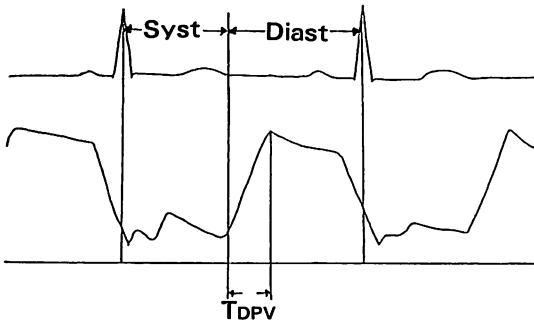


Fig. 1. Schematic illustration of a variable extracted from the zero-cross display of the phasic blood flow velocity waveform in the left anterior descending coronary artery.

Syst=systole; Diast=diastole; TDPV=time from the onset of diastole to diastolic peak velocity in milliseconds.

(Gould 製 P-10EZ) の dicrotic notch とした。

冠予備能の評価は、塩酸パパペリンを 6~12 mg 20 MHz ドップラーカテーテルを介して冠動脈内に投与して行なった¹¹⁾。塩酸パパペリン投与前後の血流速度波形は、データレコーダー(TEAC R210)およびポリグラフ(日本光電製 RM6000)に連続記録した。冠予備能の指標は、塩酸パパペリン投与前の平均血流速度に対する塩酸パパペリン投与後の最大平均血流速度の比として求めた¹²⁾。

大動脈圧と左室圧(Millar 製 SPC-484A)は、20 MHz ドップラーカテーテルによる冠血流速度計測前に測定した。左室駆出率は、Kennedy ら¹³⁾に従い、右前斜位 30°の角度にて左室造影を行ない計測した。左室肥厚度は、心臓カテーテル検査施行前 1 週間以内に施行した心エコー図より次のように求めた。胸骨左縁第 3 肋間より長軸像を描出し、腱索のみられるレベルでの拡張末期中隔径と左室内径比を左室肥厚度とした^{14,15)}。拡張末期は心エコー図と同時に記録した心電図の Q 波の時点とした。Fig. 2 は最大収縮期圧と左室肥厚度との関係である。両者には有意な正相関がみられ、対象とした高血圧性肥大心 16 例すべてが慢性的な圧負荷に対しての代償として、その程度に比

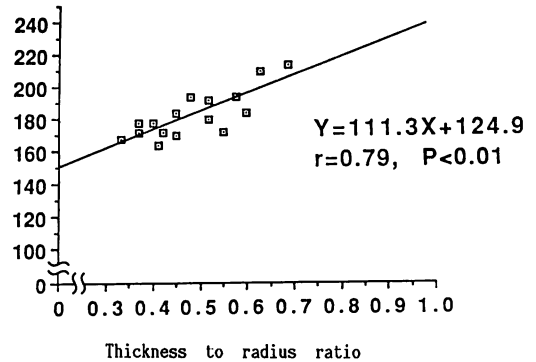


Fig. 2. Relationship between the aortic systolic peak pressure and left ventricular wall thickness to radius ratio.

Aop=aortic systolic peak pressure.

例して心肥大が起こっているものと思われた。

なお、以上の計測は本学倫理委員会(委員長:勝村達喜)の承認と患者の同意を得た上で行なった。

計測値は平均±標準偏差で記載し、有意差は 5% または 1% 有意水準で検定した。

結 果

左冠動脈前下行枝血流速度波形は、拡張期優位の特徴的なパターンを示した。Fig. 3 はその 1 例で、“正常例”の血流速度波形(同図右)は心肥大のほか器質的心疾患を有さない胸痛を主訴に来院した患者のものである。高血圧性肥大心では、拡張期血流の立ち上がりから最大流速にいたるまでの時間(TAPV)が延長し、拡張早期血液流入障害を認めた。

Fig. 4 は左室肥厚度(thickness to radius ratio)と TDPV の関係である。肥厚の程度の増大により拡張早期血液流入時間の延長をみた。左室最大収縮期圧と TDPV の関係を Fig. 5 に示す。左室最大収縮期圧が高いほど TDPV が延長した。拡張期心筋内冠血管圧迫力となる左室拡張末期圧と TDPV には有意な相関がなかった($r=0.04$)。Fig. 6 は左室造影より求めた左室駆出率と TDPV の関係である。高血圧患者 16 例の左室駆出率は

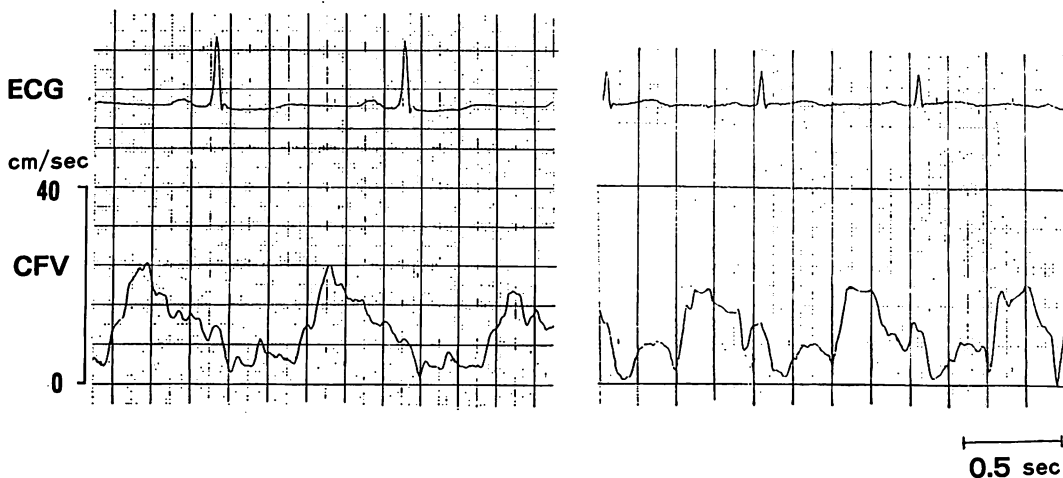


Fig. 3. A representative coronary flow velocity waveform in a patient with arterial hypertension (right: normal control).
CFV = coronary flow velocity.

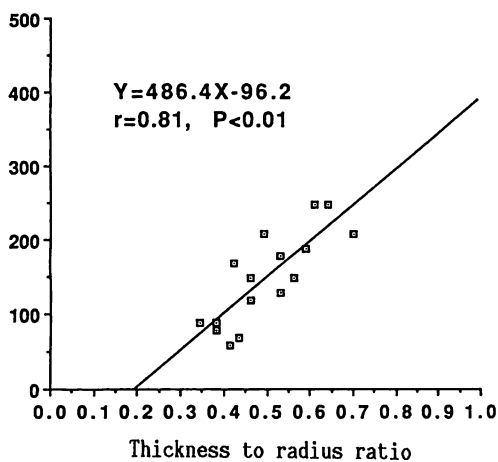


Fig. 4. Relationship between the time from the onset of diastole to peak flow velocity and the left ventricular thickness to radius ratio.

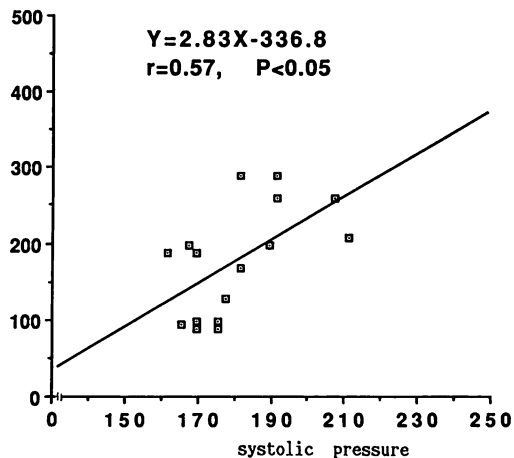


Fig. 5. Relationship between the time from the onset of diastole to peak flow velocity and peak left ventricular systolic pressure.

52% から 74% の間に分布していたが, 高血圧性肥大心では, 左室駆出率の上昇により拡張早期血液流入の遅延が生じた. Fig. 7 は TDPV および左室肥厚度と冠予備能の関係をまとめたものである. 左室肥厚度の増大により, 冠予備能は低下し, TDPV の遅延により冠予備能の低下傾向を

みた.

考 察

本研究により, 高血圧性肥大心例の拡張早期冠血流動態の特徴が初めて明らかにされた主な結果は, 1) 肥大の程度 of 増大により拡張早期血液流

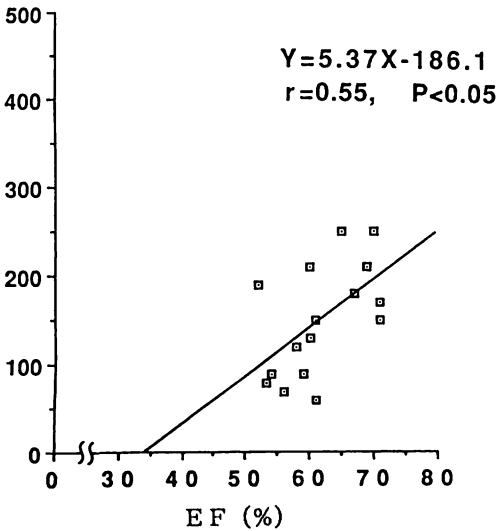


Fig. 6. Relationship between the time from the onset of diastole to peak flow velocity and left ventricular ejection fraction.

EF=left ventricular ejection fraction.

入の遅延をみること、2) 左室最大収縮期圧や左室駆出率の増大により、拡張早期血液流入が遅延すること、3) 拡張早期血液流入遅延が冠予備能低下の一因となり得ること、である。

本研究では、20 MHz ドップラーカテーテルを用いて高血圧性肥大心例の冠血流計測を行なった。しかし左冠動脈前下行枝内にドップラーカテーテルを留置して血流を計測しているため、ドップラーカテーテルによる流れの乱れが計測精度に影響を及ぼす可能性が考えられる。Sibley ら⁹⁾はモデル流路、イヌの股動脈や心筋外冠動脈を用いて基礎的検討を行なった結果、20MHzドップラーカテーテルによる血流計測は流量の相対的な変化の計測には有用であるとした。我々は¹⁶⁾、モデル流路とターンテーブルを用いて、1) カテーテル挿入方向と順方向での血流計測は、逆方向の血流計測より低値であること、2) カテーテル先端から4mmのサンプル点で計測した流速は、流れの方向と関係なく既知速度との間に良好な直線関係があること、3) ドップラーカテーテルを血液の流れと同じ方向に挿入した時に得たドップラー信号を高速フーリエ分析して求めたパワースペクトラムは、絶対値が比較的小さく、かつスペクトラムの拡がりを見ること、4) モデル流路(半径7mm)の管中央部にカテーテルを留置して、レイノルズ数400の定常流を計測した結果、カテーテル先端から4mmの部位では既知速度より流速は遅く、

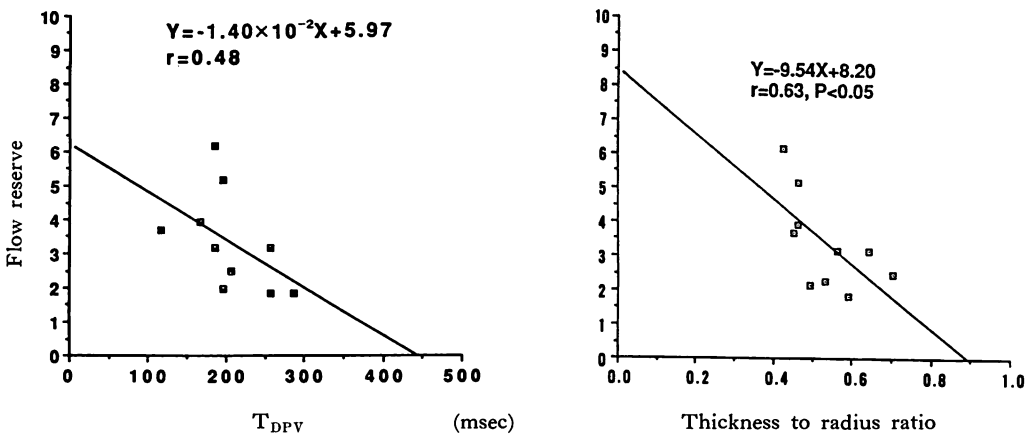


Fig. 7. Relationship between the flow reserve and the time from the onset of diastole to peak flow velocity (left); the thickness to radius ratio (right).

管径の6倍末梢の部位で既知速度に復することを観察した。

以上の結果は、ドップラーカテーテルによる血流速度計測は、流速の絶対値は過少評価するが、流速の相対的な変化の計測には有用であることをうかがわせる。さらに我々¹⁶⁾は、80チャンネル20 MHz 血流速度計を用い、僧帽弁狭窄症患者の開胸的交連切開術時に左冠動脈前下行枝の血流速度を計測し、術前に20 MHz ドップラーカテーテルを用いて計測した血流速度波形と比較している。その結果、両者の血流速度波形はよく一致し、ドップラーカテーテルは拍動流においても、流速の相対的な変化の計測には有用であることを示している。

高血圧などの圧負荷が生じた場合、心肥大は壁応力を緩和する代償過程であると考えられている。そして心肥大により壁応力が正常化すると、総心筋重量や左室腔の変化は壁応力が正常化した時点に比し増大することはないといわれている^{17,18)}。ここでいう壁応力は接線応力であり、心肥大の進行とともにその応力は低下していく^{19,20)}。しかし心筋内冠血管の主な圧迫力となる垂直応力の左室との境界値は左室圧であり、胸腔とのそれは胸腔圧である。もちろん、応力計算の仮定にもよるが、近似的に垂直応力は、心内膜側から心外膜側にかけて直線状に低下する²¹⁾。したがって、心肥大による代償過程は垂直応力に対して働きにくいと考えられる。左室最大収縮期圧と拡張期の立ち上がりから最大流速にいたるまでの時間との関係を見ると、左室最大収縮期圧の増大により拡張早期血液流入の遅延がみられた (Fig. 5)。この結果から、高血圧によって心肥大が生じてても垂直応力の代償が不十分で、心筋内冠血管の収縮期圧迫力増大の履歴が拡張早期血液流入に障害を及ぼしていることがうかがわれた。高血圧患者16例の左室駆出率は、52% から74% の間に分布していたが、この左室駆出率の増大も拡張早期血液流入障害の要因となる可能性が示された (Fig. 6)。胸痛を有するが心肥大のほか器質的心

疾患を有さない胸痛を主訴に来院した患者では、左室駆出率と拡張早期流入時間延長の間に有意な相関をみなかった(未発表データ)。したがって肥大心における左室ストレインの増大は、拡張早期血液流入に不利であることがうかがわれた。

圧負荷肥大心において、冠予備能の低下や最小冠血管抵抗の上昇が起こることは、ほぼ認められた見解である^{3,4)}。我々の結果でも、肥大の程度が増大するに従って冠予備能の低下をみた (Fig. 7)。Chilian と Marcus は、冠予備能が圧負荷肥大心において低下する機序を、心筋量と抵抗冠血管横断面積との関係から説明している²²⁾。その一つは、心筋量の増加に比例して抵抗冠血管が増加せず、心筋量に占める抵抗血管密度が低下するか、あるいは抵抗血管の絶対数が低下するいわゆる“抵抗血管の希薄化”である。しかし、圧負荷肥大心で、この抵抗血管密度が低下あるいは希薄化が生じるか否かには、一定した見解が得られていない。Breisch ら²³⁾は、30日間上行大動脈を狭窄して作成した肥大心において、100 μm 以下の抵抗血管密度は低下したという。一方、Tomanek ら²⁴⁾は、Goldblatt モデルにより7ヵ月間高血圧が持続した高血圧性肥大心では、200 μm 以下の抵抗血管密度は低下しなかったという。第二の機序としては、抵抗血管の壁肥厚が生じることによる冠予備能の低下である。Tomanek ら^{24,25)}は、上記のモデルにより作成した高血圧性肥大心では、抵抗血管の壁肥厚は生じなかったと報告している。しかし O'Keefe ら²⁶⁾は、上行大動脈狭窄により作成した肥大心において100~300 μm の抵抗血管の壁肥厚が生じたとし、圧負荷肥大心で抵抗血管の壁肥厚が存在するか否かについても一定した見解をみていない。第三の機序としては、抵抗血管横断面積の機能的減少による冠予備能の低下である。この機序については、本研究における拡張早期血液流入が、左室最大収縮期圧や左室駆出率の増大により障害された結果より十分うなずける。つまり、心筋内冠血管圧迫の履歴、左室ストレインの増大が、拡張早期血液流入

障害を起こす一つの因子であり、この拡張早期血液流入障害が冠予備能を低下させる可能性があると考えられた。

結 論

20 MHz ドップラーカテーテルを用いて、高血圧性肥大心患者の左冠動脈前下行枝の血流計測を行なった。高血圧性肥大心患者の冠血流速度波形の特徴は、拡張早期血液流入障害が存在することで、肥大の程度の増大によりその障害は増強した。この機序として、収縮期心筋内圧迫の履歴、収縮期左室ストレインの影響がうかがわれた。そして拡張早期血液流入障害が圧負荷肥大心の冠予備能低下の一因となることが示唆された。

要 約

圧負荷肥大心の冠血流速度波形の特徴とその原因を明らかにするため、高血圧性肥大心 16 例を対象に左冠動脈前下行枝の血流を計測した。血流計測には 20 MHz ドップラーカテーテルを用いた。全例冠動脈造影所見は正常であった。高血圧性肥大心の冠血流速度波形の特徴は、拡張早期血液流入の遅延であった。拡張期の立ち上がりから最大流速にいたる時間 (TDPV) は左室壁肥厚度とよく相関した。TDPV は、最大左室収縮期圧と左室造影より求めた左室駆出率が増加するに従って遅延した。パパベリン投与前後の平均拡張期流速比より求めた冠予備能は、TDPV の遅延に比例して低下した。

以上より、心筋内冠血管圧迫の履歴と左室ストレインが、拡張早期血液流入障害を生じる一つの原因であり、この拡張早期血液流入障害が冠予備能を低下させる一因であると考えられた。

文 献

- 1) Malik AB, Abe T, O'Kane H, Geha AS: Cardiac function, coronary flow, and oxygen consumption in stable left ventricular hypertrophy. *Am J Physiol* **225**: 186-191, 1973
- 2) Bache RJ, Vrobel TR, Ring WS, Emery RW,

- Anderson RW: Regional myocardial blood flow during exercise in dogs with chronic left ventricular hypertrophy. *Circ Res* **48**: 76-87, 1981
- 3) Peters KG, Wangler RD, Tomanek RJ, Marcus ML: Effect of long-term cardiac hypertrophy on coronary vasodilator reserve in SHR rats. *Am J Cardiol* **54**: 1342-1348, 1984
- 4) Wangler RD, Peters KG, Marcus ML, Tomanek RJ: Effects of duration and severity of arterial hypertension and cardiac hypertrophy on coronary vasodilator reserve. *Circ Res* **51**: 10-18, 1982
- 5) Mueller TM, Marcus ML, Kerber RE, Young JA, Barnes RW, Abboud FM: Effect of renal hypertension and left ventricular hypertrophy on the coronary circulation in dogs. *Circ Res* **42**: 543-549, 1978
- 6) Rembert JC, Kleinman LH, Fedor JJ, Wechsler AS, Greenfield JC Jr: Myocardial blood flow distribution in concentric left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* **62**: 379-386, 1978
- 7) Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, Wright CB, Eastham CL: Decreased coronary reserve: A mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary artery. *N Engl J Med* **307**: 1362-1367, 1982
- 8) Fujiwara T, Nogami A, Masaki H, Yamane H, Matsuoka S, Yoshida H, Fukuda H, Katsumura T, Kaiya F: Coronary flow velocity waveforms in aortic stenosis and the effects of valve replacement. *Ann Thorac Surg* **48**: 518-522, 1989
- 9) Sibley DH, Millar HD, Hartley CJ, Whitlow PL: Subselective measurement of coronary blood flow velocity using a steerable Doppler catheter. *J Am Coll Cardiol* **8**: 1332-1340, 1986
- 10) Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LSC, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB: AHA committee report: A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* **51**: 5-40, 1975
- 11) Wilson RF, White CW: Intracoronary papaverine: An ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. *Circulation* **73**: 444-451, 1986
- 12) Wilson RF, White CW: Does coronary artery bypass surgery restore normal maximal coronary flow reserve? The effect of diffuse atherosclerosis and focal obstructive lesions. *Circulation* **76**: 563-571, 1987
- 13) Kennedy JW, Trenholme SE, Kasser IS: Left ventricular volume and mass from single-plane cineangiogram: A comparison of anteroposterior and right anterior oblique methods. *Am Heart J*

80: 342-352, 1970

- 14) Ford LE: Heart size. *Circ Res* **39**: 297-303, 1976
- 15) Gaasch WH, Andrias CW, Levine HJ: Chronic aortic regurgitation: The effect of aortic valve replacement on left ventricular volume, mass and function. *Circulation* **58**: 825-836, 1978
- 16) Tadaoka S, Kagiya M, Hiramatsu O, Ogasawara Y, Tsujioka K, Wada Y, Sawayama T, Kajiya F: Accuracy of 20MHz Doppler catheter coronary artery velocimetry for measurement of coronary flow velocity. *Cathet Cardiovasc Diagn* **19**: 205-213, 1990
- 17) Bürger SB, Strauer BE: Left ventricular hypertrophy in chronic pressure load due to spontaneous essential hypertension: I. Left ventricular function, left ventricular geometry, wall stress. *in* *The Heart in Hypertension* (ed by Strauer BE), Springer Verlag, Berlin, 1981, pp 13-35
- 18) Meerson FZ: The myocardium in hyperfunction, hypertrophy and heart failure. *Circ Res* **25**: II-1-II-163, 1969
- 19) Feit TS: Diastolic pressure-volume relations and distribution of pressure and fiber extension across the wall of a model left ventricle. *Biophys J* **28**: 143-166, 1979
- 20) Tozeren A: Static analysis of the left ventricle. *J Biomech Engng* **105**: 39-46, 1983
- 21) Jan K: Distribution of myocardial stress and its influence of coronary blood flow. *J Biomechanics* **18**: 815-820, 1985
- 22) Chilian WM, Marcus ML: Coronary vascular adaptations to myocardial hypertrophy. *Ann Rev Physiol* **49**: 477-487, 1987
- 23) Breisch EA, White EC, Nimmo L, Bloor CM: The interrelationship of coronary vascular structure and flow during pressure overload hypertrophy. *Circulation* **72** (Suppl): III-76, 1985 (abstr)
- 24) Tomanek RJ, Schalk KA, Marcus ML, Harrison DG: Coronary angiogenesis during long-term hypertension and left ventricular hypertrophy in dogs. *Circ Res* **65**: 352-359, 1989
- 25) Tomanek RJ, Palmer PH, Peiffer GL, Schreiber KL, Eastham CL, Marcus ML: Morphometry of canine coronary arteries, arterioles, and capillaries during hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circ Res* **58**: 38-46, 1986
- 26) O'Keefe DD, Hoffmann JIE, Cheitlin R, O'Neill MJ, Allard JR, Shapkin E: Coronary blood flow in experimental canine left ventricular hypertrophy. *Circ Res* **43**: 43-51, 1987