

冠動脈内塩酸パパベリン投
与時の心筋酸素摂取動態：
冠血流と心筋酸素摂取率と
の関連について

Inverse relationship be-
tween coronary flow ve-
locity and myocardial
oxygen extraction during
intracoronary infusion
of papaverine

三国谷 淳
東山 明弘
三上 雅人
藤野 安弘
佐々木直裕
佐々木正則
福士 智久
成田 豊人
小野寺庚午
大池弥三郎*

Atsushi MIKUNIYA
Akihiro HIGASHIYAMA
Masato MIKAMI
Yasuhiro FUJINO
Naohiro SASAKI
Masanori SASAKI
Tomohisa FUKUSHI
Toyohito NARITA
Kogo ONODERA
Yasaburo OIKE*

Summary

The relationship between coronary blood flow velocity (CBFV) and myocardial oxygen extraction (O_2 -Ext) was investigated during rapid changes of CBFV after intracoronary papaverine infusion. In 6 patients without stenosis of the left anterior descending artery (LAD), one with hypertrophic cardiomyopathy, 2 with syndrome X and 3 with effort angina pectoris, simultaneous measurements of CBFV using the Doppler catheter system and coronary venous oxygen saturation using the fiberoptic catheter system were continuously performed before and during intracoronary infusion of papaverine. When O_2 -Ext was related to CBFV in every cardiac cycle, there was a good, inverse linear relationship, both in the increase ($r=0.81\pm 0.24$) and decrease ($r=0.93\pm 0.04$) phases of CBFV. The increase in cross-sectional area of segment 6 in the LAD as observed on orthogonal coronary angiograms was $6.0\pm 2.0\%$.

These results imply that the increase in CBFV during intracoronary papaverine infusion seems parallel to that of coronary blood flow, and that papaverine induces no significant change in myocardial oxygen consumption. Myocardial oxygen extraction in response to changes in coronary flow is regulated readily to meet the myocardial oxygen demand.

弘前大学医学部 第二内科
弘前市在府町 5 (〒036)
*黎明郷リハビリテーション病院
青森県南津軽郡碓ヶ関村湯向川添 30 (〒038-01)

The Second Department of Internal Medicine, Hiro-
saki University School of Medicine, Zaifu-cho 5,
Hirosaki 036
*Reimeikyo Rehabilitation Hospital, Ikarigasaki,
Aomori 038-01

Received for publication March 7, 1991; accepted October 5, 1991 (Ref. No. 38-PS52)

Key words

Coronary blood flow velocity Coronary venous oxygen saturation Myocardial oxygen extraction
Papaverine hydrochloride Coronary vasodilation

はじめに

冠血流量は心臓の酸素消費量に依存して変化する。すなわち、心筋への酸素供給は組織における血流量と組織が血中から酸素を摂取する酸素摂取率の積によって決定されるが、心筋の摂取率は安静時において既に約 70% と高いので、酸素消費増大時には主として冠血流量の増大により対処される¹⁾と考えられている。しかし、非常に高度な運動時や出血性ショックのような極限状態²⁾では勿論のこと、臨床レベルで行なわれる負荷時^{3,4)}にも心筋酸素摂取率は変動し、心筋の酸素供給に関与していることが明らかとなった。それゆえ、心筋の酸素動態を評価するうえで冠血流変化と心筋酸素摂取動態との関連は極めて興味深い事柄と考えられる。

本研究ではカテーテル型 Doppler 血流計^{5,6)}と冠静脈血中酸素飽和度連続測定システム³⁾を用いて、塩酸パパペリンの冠動脈内注入時における冠血流変化と心筋酸素摂取動態との関連について臨床的に検討した。

対 象

対象は、胸痛などの精査のため、心臓カテーテル検査時に冠血流速度 (CBFV) と冠静脈血中酸素飽和度 (CSO₂-Sat) を同時に測定した肥大型心筋症 1 例, syndrome X 2 例, 労作狭心症 3 例の合計 6 例である (Table 1)。対象の年齢は 35 歳から 72 歳にわたり、平均年齢は 57.7 歳であった (男性 5 例, 女性 1 例)。対象のうち、労作狭心症の患者では主要冠動脈枝のいずれかに高度冠狭窄が認められたが、左前下行枝に狭窄病変を有した症例はなかった。また、他の症例においても左前下行枝に狭窄病変は認められなかった。

Table 1. Subjects

| Case | Age (yrs) | Sex | Diagnosis | CAG |
|------|-----------|-----|------------|-----------------------------|
| 1 | 35 | M | HCM | (-) |
| 2 | 60 | F | Syndrome X | (-) |
| 3 | 60 | M | EAP | seg 2 (90%) |
| 4 | 60 | M | EAP | seg 3 (90%) seg 9 (75%) |
| 5 | 72 | M | EAP | seg 4 (90%) seg 13 (95%) |
| 6 | 59 | M | Syndrome X | (-) |
| Mean | 57 | | | |
| ±SD | ±12 | | | |

CAG=coronary angiography; (-)=no stenosis; seg=segment; HCM=hypertrophic cardiomyopathy; EAP=effort angina pectoris; M=male; F=female.

方 法

1. 研究のプロトコール

対象とした患者では、心臓カテーテル検査の少なくとも 48 時間前からすべての薬剤投与を中止した。診断用のカテーテル検査を終了し血行動態が安定した時点で、冠血管面積 (cross sectional area: CSA) 測定のため、RAO 30° と LAO 60° の同時 2 方向で左冠動脈造影を施行した。続いて透視下の状態で Doppler catheter を左冠動脈前下行枝 segment 6 に、fiberoptic catheter を大心静脈に挿入し、カテーテル位置確認のための撮像を行なった。以上から、CSA 測定部位と Doppler catheter の位置を一致させ、心電図、大動脈圧 (AoP), CBFV, ならびに CSO₂-Sat の同時記録下に、生理食塩水で 2 ml に希釈した塩酸パパペリン 6-12 mg を左冠動脈内に急速に注入した時の諸血行動態変化を連続的に検討した。この時、

CBFV 測定に際して、塩酸パパベリン投与前ならびに投与後では guiding catheter を左冠動脈入口部から抜き、catheter の CBFV に及ぼす影響を除外した。また、血行動態が塩酸パパベリン投与前とほぼ同じ状態に回復後、Doppler catheter を左冠動脈前下行枝から引き抜き、さらに同量の塩酸パパベリンを左冠動脈内に注入し、30 秒の時点で 2 方向の左冠動脈造影を施行した。

2. CSA の計測⁷⁾

CBFV 測定部位の断面積を直交する 2 方向の同時冠動脈造影像から算出した。すなわち、暗幕に拡大投影された 2 方向の左冠動脈造影像を 3 名で判定し、左前下行枝 segment 6 の口径 La と Lb をカテーテル先端の口径を参照に、精密ノギス (Mitsutoyo 製) を用いて測定した。得られた La と Lb の値から、CSA は $CSA = \pi(La \times Lb) / 4$ の式により求められた。

3. CBFV の測定

測定には Millar 製の MIKROTIP Doppler catheter (Model DC-101) と Velocimeter (Model MDV-20) を用いた^{8,9)}。Doppler catheter は先端の外径が 3F (1 mm) で 0.014 インチの guide wire (HI-TORQUE) が挿入できる内腔をもつ。8F の catheter (Tonokura 製, SOFTIP) を左冠動脈入口部に留置後、0.014 インチの guide wire を使用して Doppler catheter を目的とする部位に誘導することができた。誘導後、guide wire を左冠動脈入口部近くまで引き抜き CBFV の測定を行なった。血流速度の計測は Doppler catheter の先端トランスデューサークリスタル面から 2-3 mm 離れたところをサンプリング部位とし、発振周波数 20 MHz、繰り返し周波数 62.5 KHz、ゼロクロス法で 15 Hz の高域遮断フィルターを用いて血流速度波形の記録を行なった。また、パソコン (NEC-9801 RA) とデジターザー (Logitec 製, K-510 mk2) を用いて、得られたすべての血流速度波形について一心拍毎の時間平均血流速度を算出、CBFV とし、心筋酸素摂取率との real time における検討に供した。

4. CSO₂-Sat の測定と心筋酸素摂取率 (O₂-Ext)

CSO₂-Sat の連続測定には Oximetrix 製 Shaw Catheter System OA 1270A reflectometer と fiberoptic catheter を用いた。同方法については既に報告³⁾してあるが、概略すると、血液の酸化ヘモグロビンの %飽和度を、反射光式分光方式を用いて、5 秒間の平均値として 2 秒毎に更新表示するものである。それゆえ、CSO₂-Sat の変化は秒単位で連続的に測定される。ここで O₂-Ext は冠動脈の血中酸素飽和度により決定されるので、冠動脈血中酸素飽和度が不変の時には、CSO₂-Sat の変化として表わされる。本研究では、塩酸パパベリン投与前に左冠動脈入口部近くに留置したカテーテルから血液を採取して冠動脈血中酸素飽和度 A_o-Sat を求め、その値が一定として $O_2-Ext = (A_o-Sat - CSO_2-Sat) / (A_o-Sat) \times 100$ から O₂-Ext を算出した。なお、CBFV と O₂-Ext との間の関連の検討に際しては、CSO₂-Sat の time delay を考慮して CBFV を 5 秒前の O₂-Ext と対比した³⁾。

以上のデータを平均値±標準偏差で示し、推計学的検討には Student の paired, あるいは unpaired t-test を用いた。

結 果

1. 記録の実例とその症例における CBFV と CSO₂-Sat との関係

Fig. 1 は症例 3 のカテーテル位置、実記録例、ならびに real time での CBFV と CSO₂-Sat との関係を示している。塩酸パパベリン 6 mg を左冠動脈内に bolus に注入後、左前下行枝 segment 6 の CSA は 7.2 mm² から 7.8 mm² に変化した。CBFV は 8.2 cm/sec から 23.2 cm/sec に、CSO₂-Sat は 26% から 78% に変化した。また、CSO₂-Sat の time delay (5 秒) を考慮したうえで、CBFV と CSO₂-Sat との関連を各心拍毎に検討すると、冠血流増大時 (正相関, r=0.93) にも減少時 (正相関, r=0.89) にも、CBFV と CSO₂-Sat は良い直線関係にあった。

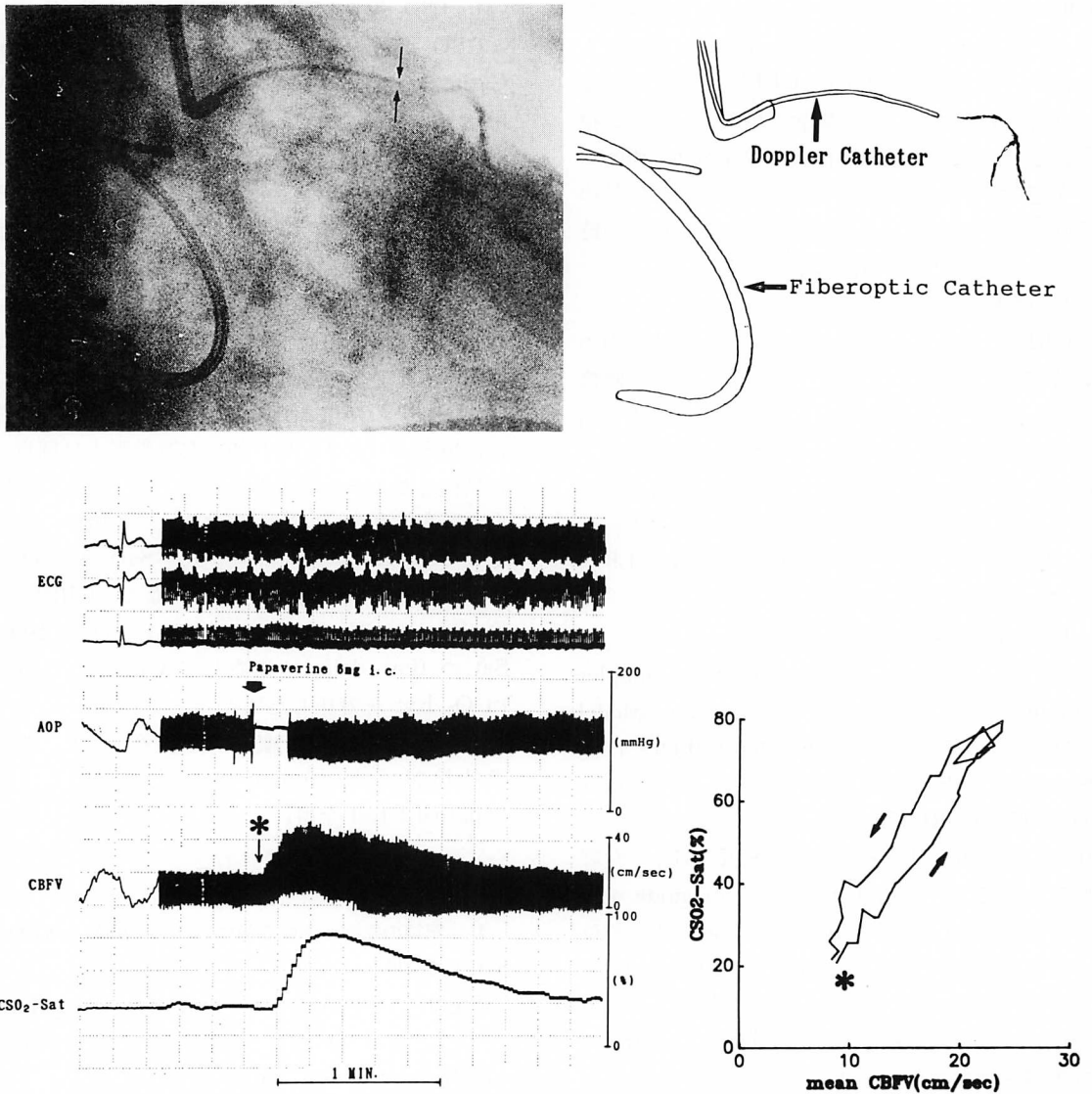


Fig. 1. An angiogram demonstrating catheter location (top), hemodynamic tracings, and CBFV-CSO₂-Sat loop (bottom) in Case 3.

With the initiation of intracoronary papaverine infusion (*), CBFV and CSO₂-Sat increased rapidly and decreased gradually thereafter (bottom). Note that CBFV-CSO₂-Sat relation in every beat after papaverine infusion depicts a 45-degree line (bottom).

ECG=electrocardiogram; AOP=aortic pressure; CBFV=coronary blood flow velocity; CSO₂-Sat=coronary sinus oxygen saturation.

Table 2. Changes in HR, AoP, CSA, CBFV and CSO₂-Sat during intracoronary papaverine infusion

| Case | PAP (mg) | HR (bpm) | | AoP (mmHg) | | CSA (mm ²) | | CBFV (cm/sec) | | CSO ₂ -Sat (%) | |
|-------------|----------|-----------|-----------|------------|-----------|------------------------|--------------|---------------|----------------|---------------------------|------------|
| | | Control | PAP | Control | PAP | Control | PAP | Control | PAP | Control | PAP |
| 1 | 8 | 91 | 96 | 100 | 98 | 7.8 | 8.4 | 16.8 | 14.1 | 37 | 89 |
| 2 | 6 | 70 | 68 | 78 | 76 | 6.9 | 7.1 | 4.2 | 14.0 | 52 | 87 |
| 3 | 10 | 79 | 82 | 92 | 89 | 7.2 | 7.8 | 8.2 | 23.2 | 26 | 78 |
| 4 | 10 | 69 | 70 | 108 | 106 | 9.4 | 9.9 | 7.5 | 22.3 | 29 | 84 |
| 5 | 8 | 71 | 74 | 110 | 108 | 9.3 | 9.6 | 5.3 | 18.4 | 32 | 76 |
| 6 | 12 | 64 | 66 | 108 | 106 | 7.6 | 7.8 | 15.7 | 71.9 | 24 | 57 |
| Mean ±SD | 9 ±2 | 74 ±10 | 76 ±11 | 99 ±12 | 97 ±13 | 8.0 ±1.1 | 8.4* ±1.1 | 9.6 ±5.3 | 31.8* ±21.7 | 33 ±10 | 79* ±12 |

*: probability (versus control) < 0.05 by Student's t test.

PAP=papaverine; HR=heart rate; CSA=cross sectional area.

Other abbreviations: see Fig. 1.

2. 塩酸パパベリン投与による心拍数 (HR), AoP, CSA, CBFV, ならびに CSO₂-Sat の変化

塩酸パパベリン投与前後における体循環と冠循環動態, ならびに心筋酸素摂取動態の変化を Table 2 に示した. 塩酸パパベリン注入後に胸痛や虚血性心電図変化が出現した症例はなく, HR や AoP にも明らかな変動は認められなかった. また, Fig. 2 に示すように, CBFV は対照時の 9.6 ± 5.3 cm/sec (平均値±標準偏差) から注入終了後 18.6±2.9 秒には最大時の 31.8 ± 21.7 cm/sec へと平均 227% 増大した. 84.8±9.8 秒後には 9.7 ± 5.7 cm/sec とほぼ前値に復した. CSO₂-Sat は対照時の $33 \pm 10\%$ から注入終了後 17.0±3.8 秒には $79 \pm 12\%$ へと平均 146% 増大し, 102.2±9.8 秒後には対照値に近い $32 \pm 9\%$ になった. また, CSA は最大冠血流速がみられた塩酸パパベリン注入終了後 30 秒の時点では, 対照時の 8.0 ± 1.1 mm² から 8.4 ± 1.1 mm² へと平均 6% 増大していた.

3. CBFV と O₂-Ext との関連

Fig. 3 は塩酸パパベリン投与による CBFV と O₂-Ext との関連を一心拍毎の変化として表わしたものである. 二次元ループでみると, CBFV と O₂-Ext の関係は CBFV 変化時に 4 例

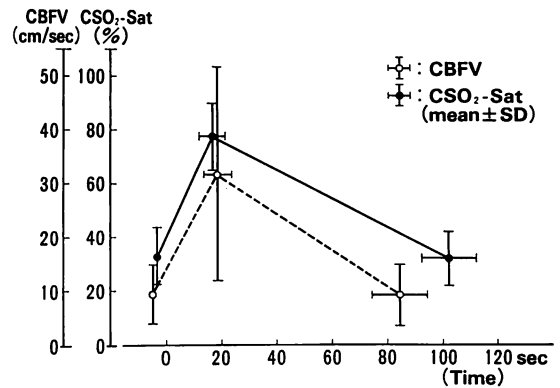


Fig. 2. Time courses of CBFV and CSO₂-Sat after intracoronary infusion of papaverine.

CBFV and CSO₂-Sat increased to peak values within 20 seconds after papaverine infusion, and returned to the control levels in about 80 seconds thereafter. Note the coincidental change between CBFV and CSO₂-Sat.

Abbreviations: see Fig. 1.

では時計方向に回転し, 2 例では反時計方向に回転した. しかし, いずれの症例においても CBFV 増大時に O₂-Ext は減少し, CBFV 減少時に O₂-Ext は増大する方向にあった. 6 例全体についてみると, CBFV と O₂-Ext との間には CBFV 増大時 ($r=0.81 \pm 0.24$, $n=6$) にも, CBFV 減少時

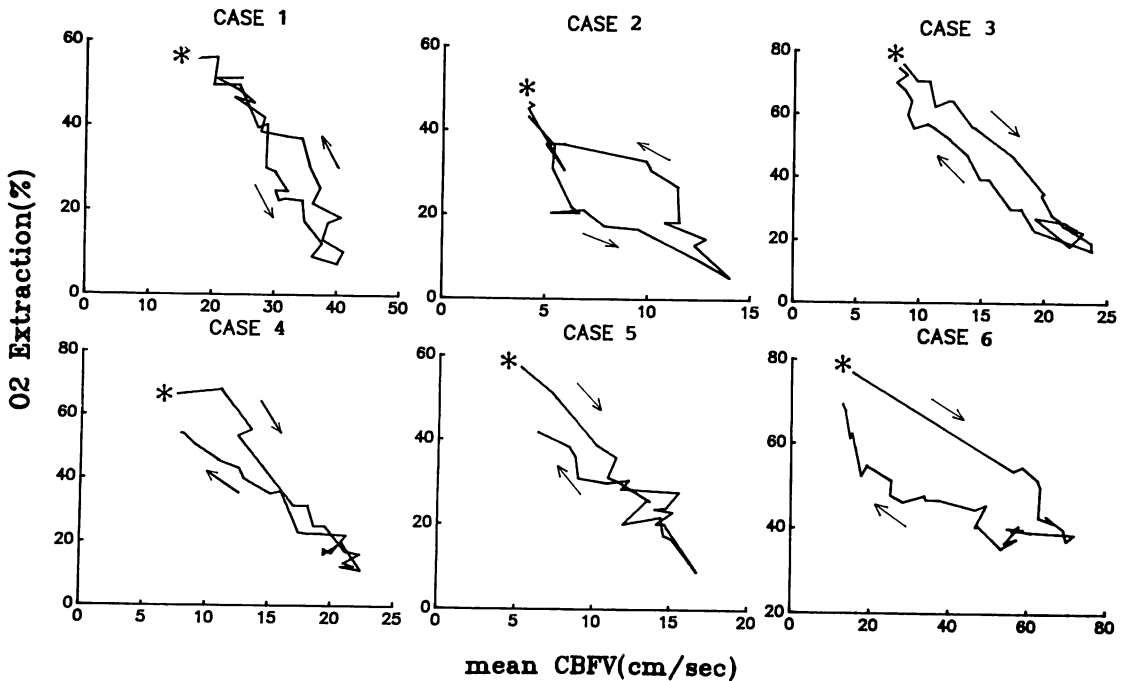


Fig. 3. Relationship between CBFV and O₂-Ext in 6 cases.

O₂-Ext was related to CBFV in every cardiac beat after intracoronary infusion of papaverine. As-terisks indicate the starting point of CBFV·O₂-Ext relation and the arrows indicate the direction of the movement during papaverine loading.

O₂-Ext=myocardial oxygen extraction ratio. Other abbreviations : see Fig. 1.

($r=0.93\pm 0.04$, $n=6$) にも良い負の直線関係が認められた。また、CBFV と O₂-Ext で示された点は塩酸パパベリン投与から 84.8 ± 9.8 秒後には変動開始点に一致するか近くにあった。

考 按

本研究では塩酸パパベリン冠動脈内注入時の心筋酸素摂取動態を、冠血流速度と心筋酸素摂取率の一心拍毎の変化から検討した。主な所見は、塩酸パパベリン負荷による冠血流速度の増大は、冠血管面積の変化からみて、ほぼ冠血流量の増大を反映するものであり、その時に冠血流速度と心筋酸素摂取率との間に良い負の相関関係が認められたことである。心筋の酸素摂取機構は冠血流変化時に極めて迅速に働き、需要に見合う酸素摂取調

節を行なっていると推察される。

塩酸パパベリンは急速に最大冠血管拡張を起こす、作用時間が短い、体循環動態に影響しないことなどから冠血管予備能を検索するうえで理想的な冠血管拡張薬といわれている¹⁰⁻¹²⁾。塩酸パパベリン 6-12 mg を左冠動脈内に急速に投与した本研究では、注入後 30 秒以内に最大 227% の冠血流速度の増大がみられ、作用時間は平均 85 秒、平均大動脈圧の変化は 4 mmHg 以内であり、これらの結果は従来の報告^{12,13)}と一致するものであった。また、最大冠血流速度増大時における血流測定部位(左前下行枝 segment 6)の断面積の変化が平均で 6% と極めて小さかったことから、測定された冠血流速度の変化はほぼ冠血流量変化を反映し、塩酸パパベリンは血管口径 200 μm 以下の

いわゆる冠抵抗血管を拡張して、血流を増大させる薬剤¹⁴⁾であることが再認識された。

ここで注目されるのは、このような急激な冠血流増大時における心筋の酸素摂取動態¹⁵⁾である。心筋酸素消費量は冠血流量と冠動静脈酸素較差の積として表わされるから、心筋酸素需要が一定で冠血流量が増加する場合には、冠動静脈酸素較差はそれに伴って減少すると考えられる。冠血流速度と心筋酸素摂取率を一心拍毎の変化として検討した本研究の結果は、両者の間に高い相関性の負の直線関係が成り立つことを示すものであった。それゆえ、臨床的に行なっている塩酸パパベリン負荷時に冠血流量は増大するが、それに対応して心筋酸素摂取率が減少するため、心筋への酸素供給はあまり変わらずに保たれていると考えられる。この推察は、冠血流速度と心筋酸素摂取率で示される変動点が、塩酸パパベリン投与から 84.8 ± 9.8 秒後には変動開始点に一致またはその近くにあった所見からも支持される。すなわち、冠動脈内に投与された塩酸パパベリンは心仕事量を増大させることはないといえる。

二次元ループからみた冠血流速度変化時の冠血流速度と冠静脈血中酸素飽和度の対応は興味深い。冠血流速度変化時に4例では時計方向に回転し、2例では反時計方向に回転する結果であった。また、syndrome Xの症例2と症例6では、冠血流速度増大時と減少時のループの開きが他の症例に比しより大であった。これらの所見がどのような臨床的意義を有しているのかは、現在のところ不明である。今後、症例を重ねて検討する予定である。

結 語

冠動脈内塩酸パパベリン注入の心筋酸素摂取動態に及ぼす影響を、冠血流と心筋酸素摂取率との関連から検討した。冠血流増大時にも減少時にも、両者間には負の直線関係が成り立ち、心筋の酸素摂取機構は冠血流変化時に極めて迅速に働き、需要に見合う酸素摂取調節を行なっていると

推察された。本研究で用いた方法ならびに結果は、冠循環動態と心筋酸素代謝との関連を臨床的に評価するうえでの frame work と考えられる。

要 約

冠動脈内塩酸パパベリン注入の心筋酸素摂取動態に及ぼす影響を、冠血流速度と心筋酸素摂取率との関連から検討した。対象は肥大型心筋症1例、syndrome X 2例、労作狭心症3例の計6例(男性5例、女性1例、平均年齢57.7歳)、いずれの症例にも左前下行枝に狭窄病変はみられなかった。心臓カテーテル検査時に Doppler catheter を用いて左前下行枝 seg 6 の冠血流速度、fiber-optic catheter 法を用いて冠静脈血中酸素飽和度をそれぞれ測定し、塩酸パパベリン 6-12 mg 冠動脈内注入の影響を検討した。冠動静脈血酸素飽和度から心筋酸素摂取率を算出し、冠血流速度と心筋酸素摂取率との関連を一心拍毎の変化としてみると、両者の間には冠血流の増大時 ($r=0.81 \pm 0.24$) にも、減少時 ($r=0.93 \pm 0.04$) にも直線で近似される高い負の相関関係が認められた。この時、冠動脈造影から得られた左前下行枝 segment 6 の冠血管面積変化は $6.0 \pm 2.0\%$ にすぎなかった。

以上から、冠動脈内塩酸パパベリン投与による冠血流速度の増大はほぼ冠血流量の増大を示し、塩酸パパベリン負荷時に心筋酸素消費量は著変しないものと考えられる。心筋の酸素摂取機構は冠血流変化時に極めて迅速に働き、需要に見合う酸素摂取調節を行なっている。

文 献

- 1) Gibbs CL, Chapman JB: Cardiac energetics. *in* The Cardiovascular System vol 1, The Heart: The Handbook of Physiology (ed by Berne RM). Am Physiol Society, Maryland, 1979, pp 775-804
- 2) Reimer KA, Jennings RB: Myocardial ischemia, hypoxia, and infarction. *in* The Heart and Cardiovascular System (ed by Fozzard HA). Raven Press, New York, 1986, pp 1133-1201
- 3) 三国谷 淳, 菊池文孝, 花田裕之, 小松 隆, 小野寺 庚午, 高明休, 三上雅人, 成田弘達, 松井哲郎, 大池弥三郎: 冠静脈血中酸素飽和度連続モニターリ

- ングによる心筋虚血の早期検出. 呼吸と循環 **37**: 295-299, 1989
- 4) 三国谷 淳, 菊池文孝, 三上雅人, 成田豊人, 高橋昌久, 佐藤 充, 佐々木直裕, 小野寺庚午, 大池弥三郎: 冠静脈血中酸素飽和度の連続測定からみた労作性狭心症の心筋酸素摂取動態. 呼吸と循環 **38**: 1115-1120, 1990
 - 5) Cole JS, Hartley CJ: The pulsed Doppler coronary artery catheter: Preliminary report of a new technique for measuring rapid changes in coronary artery flow velocity in man. *Circulation* **56**: 18-25, 1977
 - 6) Marcus M, Wright C, Doty D, Eastham C, Laughlin D, Krumm P, Fastenow C, Brody M: Measurements of coronary velocity and reactive hyperemia in the coronary circulation of humans. *Circ Res* **49**: 877-891, 1981
 - 7) Harrison DG, White CW, Hiratzka LF, Doty DB, Barnes DH, Eastham CL, Marcus ML: The value of lesion cross-sectional area determined by quantitative coronary angiography in assessing the physiologic significance of proximal left anterior descending coronary arterial stenoses. *Circulation* **69**: 1111-1119, 1984
 - 8) 和井内由充子, 半田俊之介, 岩永史朗, 根岸耕二, 西川泰弘, 阿部純久, 大西祥平, 中村芳郎: ドブラカテーテル流速計を用いた冠血流の測定: 冠動脈形成術前後の冠血流予備能の変化. 呼吸と循環 **37**: 675-681, 1989
 - 9) 古川敬三, 川田公一, 東 秋弘, 中村隆志, 寺嶋知史, 大西和彦, 松原欣也, 辰巳哲也, 杉原洋樹, 勝呂 紘, 中川雅夫: カテーテル型ドプラ流速計による虚血性心疾患患者での冠動脈血流速波形の検討. 心臓 **22**: 747-754, 1990
 - 10) Parker PE, Bashour FA, Downey HF, Boutros IS: Coronary reperfusion: Effects of vasodilators (papaverine and adenosine). *Am Heart J* **93**: 66-72, 1977
 - 11) Zijlstra F, Serruys PW, Hugenholtz PG: Papaverine: The ideal coronary vasodilator for investigating coronary flow reserve? A study of timing, magnitude, reproducibility and safety of the coronary hyperemic response after intracoronary papaverine. *Cathet Cardiovasc Diagn* **12**: 298-303, 1986
 - 12) Wilson RF, White CW: Intracoronary papaverine: An ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. *Circulation* **73**: 444-451, 1986
 - 13) Zijlstra F, Reiber JHC, Serruys PW: Does intracoronary papaverine dilate epicardial coronary arteries? *Cathet Cardiovasc Diagn* **14**: 1-6, 1988
 - 14) Needleman P, Corr PB, Johnson EM Jr: Drugs used for the treatment of angina. *in* The Pharmacological Basis of Therapeutics (ed by Gilman AG, et al). 7th ed, MacMillan, New York, 1985, pp 822-823
 - 15) Ruiter JH, Spaan JAE, Laird JD: Transient oxygen uptake during myocardial reactive hyperemia in the dog. *Am J Physiol* **235**: H87-H94, 1978