

心内膜側冠微小血管における拍動特性について

矢田 豊隆, 平松 修, 千葉 容子, 徳田 周子, 後藤 真己, 小笠原康夫,
辻岡 克彦, 梶谷 文彦

我々はニードルプローブ・CCD ビデオマイクロスコープを用いることによって, 心内膜側微小血管の拍動パターンを評価することを初めて可能にした.

Control condition において, 心内膜側細動・静脈ともに心筋収縮により, 大きく約20%血管径は減少し, 一方, 心外膜側細動脈は心周期を通してほとんど変化を認めず, 心外膜側細静脈は収縮期に増大した. 延長した拡張期には細動脈の血管径は大動脈圧の減少と共に減少し, 一方, 細静脈の血管径は反対に増加し, 血液貯留のためのキャパシターとして働いていることが明らかとなった. 心内膜側における冠予備能が少ないのは, 今回の反応性充血反応の評価より, 血管拡張反応が少ないことによるものではなく, 心筋収縮弛緩による心内膜側細動脈の大きな拍動性が主因と窺われた. (平成6年6月7日採用)

Phasic Pattern of the Diameter of the Coronary Subendocardial Microvessels

Toyotaka Yada, Osamu Hiramatsu, Yoko Chiba, Chikako Tokuda,
Masami Goto, Yasuo Ogasawara, Katsuhiko Tsujioka and
Fumihiko Kajiya

We were able to observe the phasic pattern of the internal diameter of the subendocardial microvessels with a portable needle-probe videomicroscope including a CCD camera.

Under control conditions, the vascular compression by cardiac contraction decreased the diameters of subendocardial arterioles and venules by about 20%, whereas subepicardial arterial diameter changed very little during the cardiac cycle and subepicardial venules increased in diameter during systole. During prolonged diastoles, when coronary arterial inflow ceases, subendocardial arteriolar diameter decreases without any visible collapse, whereas venular diameter increases. The smaller coronary flow reserve of the endocardium is not caused by the decreased coronary vasodilatory capacity, but rather by the larger myocardial compression of subendocardial arterioles during reactive hyperemia. (Accepted on June 7, 1994)

Kawasaki Igakkaishi 20 Suppl : 187-197, 1994

Key Words ① Subendocardial microcirculation ② Coronary circulation
③ Cardiac cycle ④ Beating porcine heart
⑤ Needle-probe videomicroscope

はじめに

心臓の冠血流拍動パターンは他臓器と大きく異なり、主に拡張期に動脈血が心筋内に流入し、心筋内の静脈血は収縮期に流出することを、1695年に Scaramucci¹⁾ が推論した。Scaramucci の推論については、1950年以後の血流計測法の進歩によって検証され、ヒトおよび動物における左冠動脈中枢部で計測された血流波形の拡張期順流成分は心周期全体の60~80%を占める²⁾ことが示された。さらに、最近の超音波およびレーザ計測法の進歩により心表面末梢部および心筋内の計測が可能になった。それによると、冠動脈血流はほとんど拡張期のみ、冠静脈血流は収縮期のみに限られることが明らかにされた³⁾⁻⁶⁾ (Fig. 1)。このことは、拡張期に心筋内冠血管に貯えられた血液が、次の収縮期圧上昇により心筋内冠血管の血液貯留相 (キャパシタンス) から心筋外冠静脈に搾り出されることを意味するものと考えられている⁷⁾。これを直接実証するためには、心筋内冠微小血管の心周期における

血管径の拍動パターンの変化をみる必要がある。

近年の生体顕微鏡の開発は、心外膜側微小循環の血管径の計測を可能にしたが⁸⁾⁻¹¹⁾、心収縮弛緩に伴う血流搾出および貯留が生じる場所である心筋内微小血管の観察が不可能であった。最近、我々は新しく導入したニードルプローブ・ビデオマイクロスコープを用いることによって、初めて拍動下心内膜側微小血管の血管イメージングを得ることに成功し、同部での血管動態評価が可能となった¹²⁾⁻¹⁴⁾。心内膜側微小血管の観察は、病的な状態である狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患においても、心内膜側に生じやすいことから、その観察は病態生理学的にも必要とされていたものであった。

本研究では、(i) 心内膜側冠微小血管径における拍動特性について心外膜側に比較し、併せて血管径の違いによる拍動特性の差異について述べる。ついで、(ii) 心内膜側冠微小血管の拡張期における機能的役割を解析するため、拡張期を人為的に延長した時の心内膜側細動・静脈径の変化について、最後に (iii) 心内膜側細動脈の反応性充血反応について血管径による応答の差異およびその拍動特性について述べることにする。

実験方法

1. ニードルプローブ・ビデオマイクロスコープのシステム構成

Figure 2 はニードルプローブ・CCD (Charge Coupled Device) ビデオマイクロスコープのシステム構成を示す。システムは本体ユニットとカメラプローブよりなり、さらにプローブの先端にニードルを取りつけた。ニードル内にあるレンズは Gradient-Index (GRIN) レンズで直径4.5 mm、長さ180 mmである。

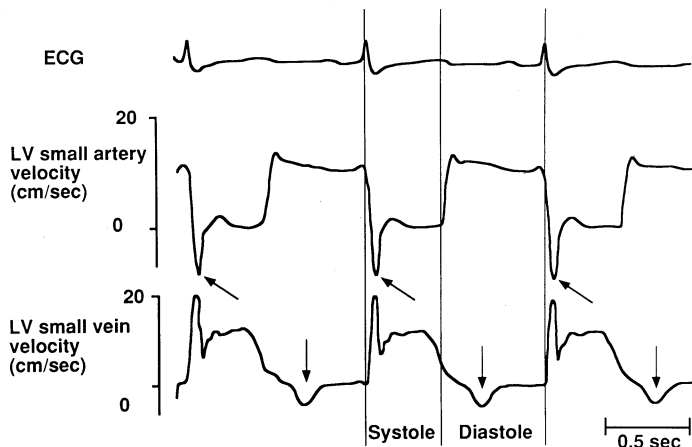


Fig. 1. An example of velocity waveforms in a small epicardial artery of the left ventricle just before its penetration into the myocardium, and in a small vein just after its emergence from the myocardium. The velocity waveform of coronary arterial inflow is almost exclusively diastolic, while the coronary venous outflow is predominantly systolic. In addition, there were small reverse flows both in the arterial (systolic) and venous (diastolic) flows (arrows). (From Kajiyama et al. (4))

この GRIN レンズは円筒状で厚み変化はないが、レンズの中心部から周辺部に屈折率の変化を持たせているためレンズ効果を持っている。光源はハロゲンランプ (150 W) を用い、光源より出た光はグリーンフィルター (中心波長 $540 \mu\text{m}$) を通り、光ファイバを通してカメラプローブ先

端のレンズ周囲にある集光ガイドに集められ被写体を照射する。血液の色である赤の補色であるグリーンフィルターを用いることにより、血管を鮮明に描出可能となった。被写体像は対物レンズにより拡大され、CCD (約25万画素) に結像され、ここで電気信号に変換される。この

電気信号は、テレビ信号に変換され、15インチテレビモニタ上に被写体像がリアルタイムに200倍または400倍に拡大された映像が得られる。これをビデオデッキで録画後、最終的にコンピューターを使い、血管径の計測を行った。なお、ニードルプローブ・CCDビデオマイクロスコープの性能は1/2インチでインターライン転送機能を持ち、標準テレビフレーム数30フレーム/秒を有す。空間分解能はGRINレンズを用いた200倍の対物レンズで約 $5 \mu\text{m}$ であった (USAF 1951 test target)。

本装置の最も大きな特徴の一つは、ダイナミックな形態変化をリアルタイムにとらえることが可能な点である。これにレンズの付いたニードルをカメラプローブの先端に付けることによって、心内膜側血管径の計測が可能となった。また、アクセス法の問題で、これまでの生体顕微鏡で計測が困難であった心臓の側壁や心尖部の測定も可能となった。

2. 動物実験の Setup

Figure 3 は、心内膜側微小血管を観察するためのニードルプローブのアクセス法を示す。なお、説明のために左心室を切り開いた図にしてあ

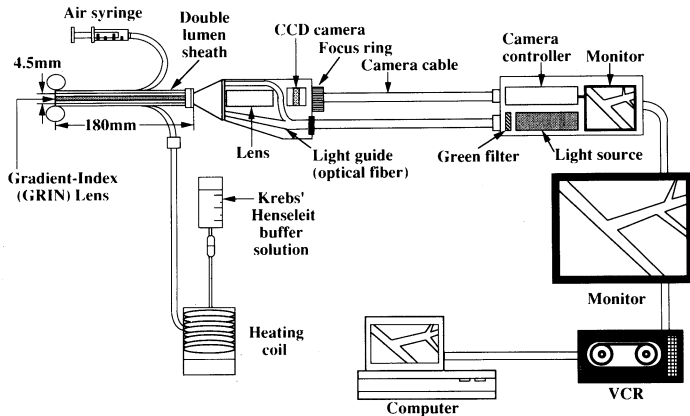


Fig. 2. Illustration of the needle-probe videomicroscope with a CCD camera.

The microscope system consists of a needle-probe, a camera body containing a CCD camera, a lens and light guide, a control unit, a light source, a monitor, and videocassette recorder. A needle-probe containing a gradient-index (GRIN) lens with a length of 180 mm is used to obtain the images of the subendocardial microcirculation of the left ventricle. (From Yada et al. (12))

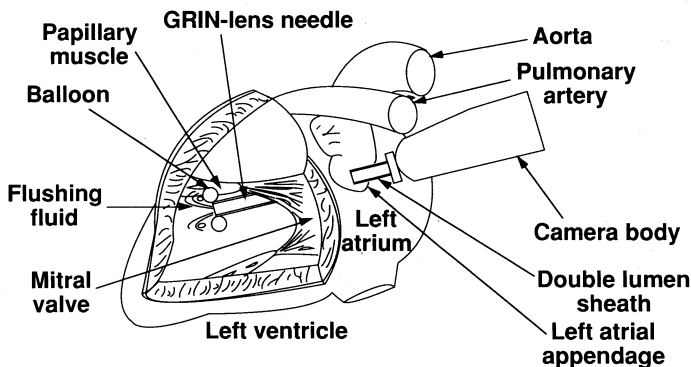


Fig. 3. Experimental preparation to obtain an access for the needle-probe to subendocardial microvessels.

The sheathed needle-probe was introduced into the left ventricle through an incision in its appendage through the mitral valve. The balloon was inflated to prevent direct compression of the subendocardial microvessels by the needle-tip and the intervening blood between the needle-probe and endocardium was flushed away with a Krebs-Henseleit buffer solution. (From Yada et al. (12))

る。ニードルの部分には、血管を圧迫しないように先端にドーナツ型バルーンの付いたダブルルーメンシースを付けている。バルーンを付けることにより、心周期にわたり血管イメージを追従することが可能である。ニードルの先端より約 $250\ \mu\text{m}$ 離れた部分まで、観察可能である¹²⁾。また、シース内のチューブには、37度で加温された Buffer を流し、測定部位の生理的条件の維持と心室腔内の血液の排除を可能とした。シースを装着したニードルプローブを左心耳より僧帽弁を通して左心室内に挿入した。挿入後、プローブ先端のバルーンを膨らませ、心内膜側の微小血管を圧迫しないように観察した。鮮明な血管イメージが得られた後、これをビデオデッキで録画後、最終的にコンピューターを使い、血管径の計測を行った。拡張末期および収縮末期は心電図の R 波の直前および大動脈波形の切痕部直前とした。

得られたイメージの評価は2つの方法の Visual

Border Tracing (VBT) と Gray level Scanline Evaluation (GSE)¹²⁾ を用いた。各々 5 周期の血管径の平均値を算出し、両者を比較後、良好な相関の得られたものを選択した。

細動・静脈の鑑別は左冠動脈前下行枝の diagonal branch から indocyanine green (ICG, $5\sim 10\ \text{mg/ml}$) を注入し、グリーン・フィルターなしの状態で行った。ICG 注入により、最初に色素が出現するのが細動脈で次いで細静脈が出現する。この方法で鑑別困難な場合、迷走神経刺激による拡張期を延長させた場合、血管径の減少する方が細動脈であり、増加する方が細静脈と鑑別した¹³⁾。

結果と考察

1. 心周期における心内膜側細動・静脈の血管拍動特性

Figure 4 は、心内膜側細動・静脈の拡張末期

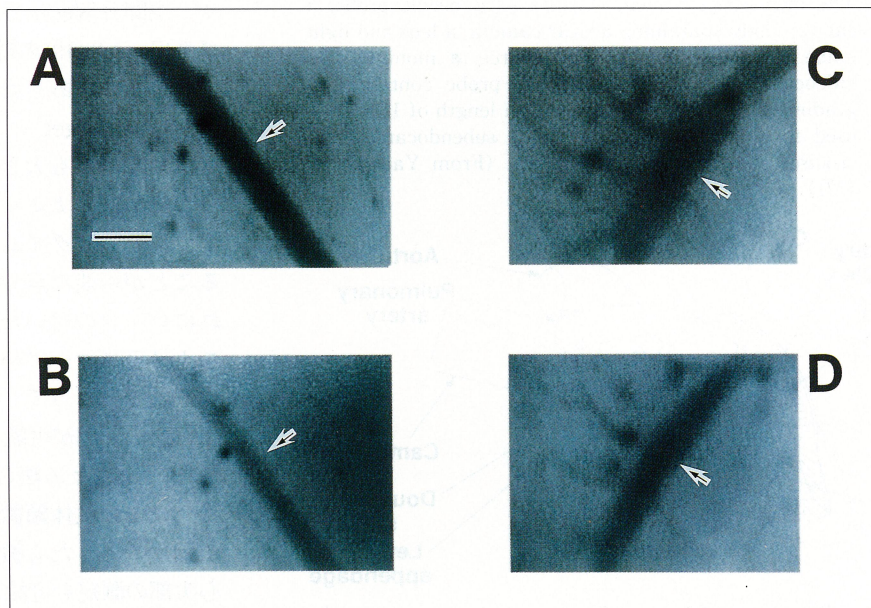


Fig. 4. Images of a subendocardial arteriole (left) and venule (right) in end-diastole and end-systole.

A green filter was used to contrast the images of the vessels against surrounding tissue. A ; image of a subendocardial arteriole in end-diastole ; arrowhead = $120\ \mu\text{m}$, B ; image of a subendocardial arteriole in end-systole ; arrowhead = $90\ \mu\text{m}$, C ; image of a subendocardial venule in end-diastole ; arrowhead = $195\ \mu\text{m}$, D ; image of a subendocardial venule in end-systole ; arrowhead = $135\ \mu\text{m}$. Bar = $200\ \mu\text{m}$.

と収縮末期の血管イメージを示す。心内膜側細動・静脈の血管径は、拡張末期から収縮末期にかけて減少した。しかし、収縮期にこれらの血管の虚脱は観察されなかった。極くまれに、segmentalな虚脱や、心内膜側細動・静脈の部分的な pinching や kinking が観察された。

Figure 5 は、心内膜側細動・静脈の拡張末期から収縮末期にかけての血管径の変化率を示す。心内膜側細動脈の血管径(Fig. 5-A)は、拡張末期から収縮末期にかけて24%減少し、心内膜側細静脈の血管径(Fig. 5-B)は、拡張末期から収縮末期にかけて17%減少した。これに比較して心外膜側細動脈の血管径(Fig. 5-C)は、拡張末期から収縮末期にわずかに2%減少するのみであった。一方、心外膜側細静脈の血管径(Fig. 5-D)は、拡張末期から収縮末期にかけ

て19%増加した。これまで拍動下心内膜側微血管の血管径を *in vivo* で評価されたものはないが、最近ラット¹⁵⁾およびウサギ¹⁶⁾の心筋内血管径についてそれぞれ収縮期と拡張期に停止固定された標本で検討されている。固定標本と生理条件では実験条件が大きく異なるが、固定標本でも収縮期に血管径ないし血管容量が減少し、我々の観察結果と一致している。また、ラット固定心の血管容量をみると¹⁵⁾、収縮期には拡張期に比して約40%減少したと報告されている。この容量変化は、径変化に換算すると我々が示した約20%の血管径変化に相当するものであり、興味をもたれる。

心筋内の冠血管を圧迫する血管外圧について、現在2つのモデルが考えられている。その1つは“心筋ポンプモデル”¹⁷⁾であり、他の1つは、

Sugaら¹⁸⁾の心筋エラストランスの概念より導かれたもので、“エラストランスモデル”¹⁹⁾と呼ばれる。心筋ポンプモデルは、左心室圧が心筋を介して血管外圧として働くとするものであり、左心室腔近傍では最も高い圧がかかり、心外膜側ではその圧が小さくなる。一方、エラストランスモデルは心筋が収縮期が進むにつれて、次第に心筋が硬くなることによって心筋内冠血管を圧迫とするもので、この力には心内膜・外膜側の差異はあまりない。我々は、この2つのモデルを組み合わせたコンピューター・シミュレーション実験によって、今回得られた結果の解釈を行っている。モデル実験によると²⁰⁾、心筋の硬さ(エラストランス)が小さい収縮早期には左室圧に基づく血管圧迫力(心筋ポンプ)が優勢で、心筋の硬さが増す収縮末

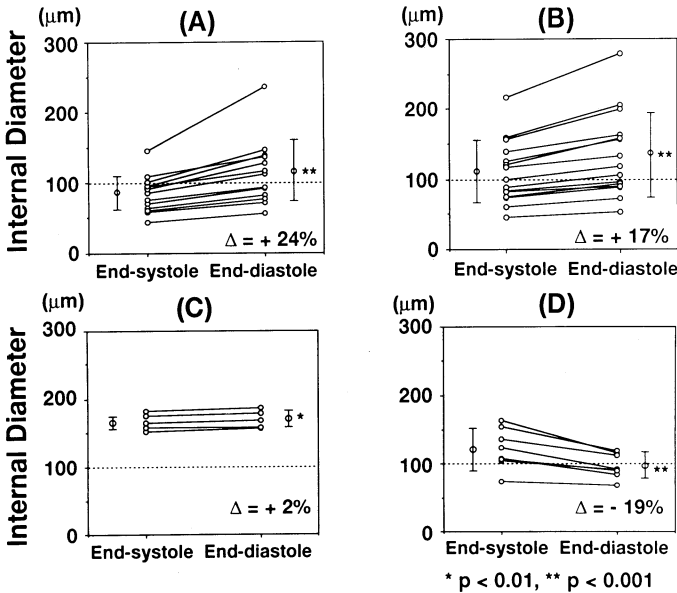


Fig. 5. Effect of cardiac contraction on the diameter changes of subendocardial arterioles and venules. Panel (A) : subendocardial arterioles, Panel (B) : subendocardial venules, Panel (C) : subepicardial arterioles, Panel (D) : subepicardial venules. Subendocardial arteriolar diameter decreased by $24 \pm 6\%$ and venular diameter decreased by $17 \pm 4\%$ from end-diastole to end-systole. Subepicardial arteriolar diameter decreased slightly by $2 \pm 1\%$ and venular diameter increased by $19 \pm 7\%$ from end-diastole to end-systole. The horizontal dotted lines indicate the vascular diameter of $100 \mu\text{m}$. $\Delta\%$ indicate percent change in diameter from end-diastole to end-systole. (From Yada et al. (12))

期には、エラストランスによる血管圧迫力が優勢になる。今回の実験で細動・静脈の心周期における径変化がほぼ等しいことが示されたが、収縮期・拡張期におけるエラストランスの変化によってこれを説明しうることが示された (Fig. 6)。

心外膜側血管について、Kanatsuka ら²¹⁾は、intravital floating microscopic system を用いて左室心外膜側細動脈血管径の心周期変化を評価し、拡張期から収縮期にかけて血管径がわずかに約1%減少することを示した。Nellis ら²²⁾は、transillumination microscope を用いて右室心外膜側細静脈血管径の心周期変化を評価し、拡張期から収縮期にかけて約20%血管径が増大 (心内膜側では逆に減少) することを示した。われわれも今回ニードルプローブ・ビデオマイクロスコープを用いて麻酔開胸ブタの左室心外膜側細動脈および細静脈の血管径を計測し

たが、細動脈径は拡張期から収縮期にかけてわずかに約2%血管径が減少し、細静脈径は拡張期から収縮期にかけて約20%血管径が増大し、これまでの諸家と同様の結果を得た。

心外膜側細動脈は心内膜側細動脈と異なり、拡張期から収縮期にかけてほとんど血管径は変化しなかった。これは主に、心外膜側が心内膜側に比べ、左室圧に関連した extravascular compressive force が弱いためと考えられ、エラストランス効果が関与しているものと思われる。

心外膜側細静脈は収縮末期に血管径が約20%増加し、一方、心内膜側細静脈は約20%減少した。この差異については、2つのことが考えられる。第1に深部静脈から表在静脈への venous outflow の収縮期増加は intraluminal venous pressure を結果として上昇させている可能性がある。第2に細動脈と同様に心外膜側が心内膜側に比べ、左室圧に関連した extravascular compressive force が弱いためと考えられる。

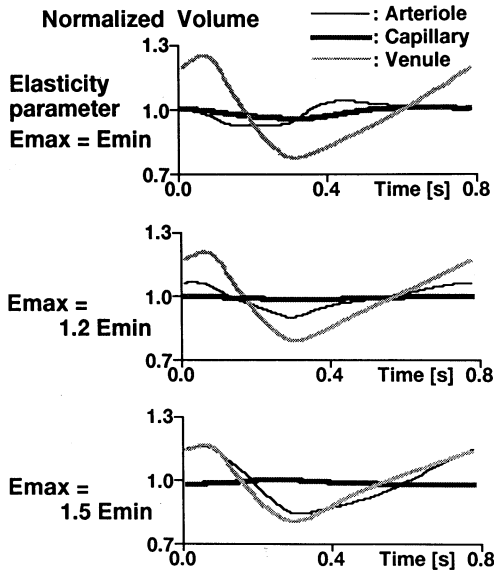


Fig. 6. Simulation results of vascular volume in subendomyocardial arteriole, capillary and venule.

Upper panel: Myocardial elastance was kept constant at the low level of the minimum end-diastolic value (E_{min}) through a cardiac cycle, middle panel: E_{max} at end-systole was set at the value 1.2 times greater than E_{min} , lower panel: $E_{max}=1.5$ times greater than E_{min} . (From Ohta et al. (20))

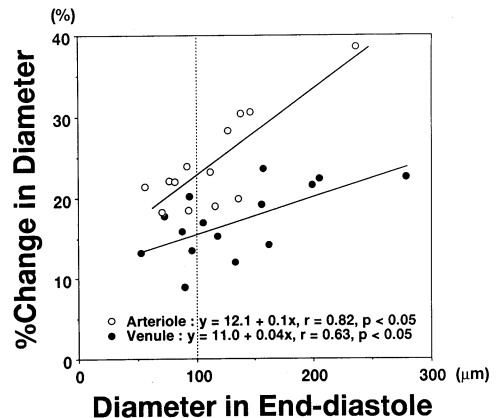


Fig. 7. Correlation between diameter in end-diastole (horizontal axis) and corresponding percent change in diameter from end-diastole to end-systole (vertical axis).

The percentage change in the diameter showed a significant correlation with the end-diastolic vascular diameter both in subendocardial arterioles and venules. The vertical dotted lines indicate a vascular diameter of $100 \mu m$. (From Yada et al. (12))

2. 心内膜側細動・静脈血管径による血管拍動特性の差異

Figure 7 は、心内膜側細動・静脈の拡張末期の血管径と拡張末期から収縮末期への血管径の変化率を対比したものである。両者の間に良好な正の相関（細動脈： $r=0.82$ ，細静脈： $r=0.63$ ，ともに $p<0.05$ ）を示した。Judd と Levy¹⁵⁾ は $100\ \mu\text{m}$ 以上の比較的大きな血管の方が $100\ \mu\text{m}$ 以下の比較的小きな血管に比べ、拡張期と収縮期の血管容量が大きく変動すること

を明らかにした。今回示した Figure 7 からは、動・静脈ともに正の勾配のほぼ一次式で近似することができ、血管径が小さい程、径の拍動変化が小さいことが明らかになった。これは血管壁特性の差異にも一部依存するであろうが、主たる理由は小さな血管ほど血液移動に対する抵抗が高いためと思われる。この際、比較的大きな細動脈の径変化の結果として、一部心筋外冠動脈への逆流が生じるものと思われる。

3. 延長した拡張期における心内膜側微小血管の形態変化

冠動脈血流は、収縮期にはほとんど流れず、心筋が弛緩する拡張期に心筋に流入する。そのため、人為的に延長した拡張期における冠血流動態が解析されてきた。また、拡張期における微小冠血管の形態変化を生体顕微鏡を用いて直接評価した結果が報告されているが、これまでの計測は、心筋表面の微小冠血管に限られ、特に重要となる心筋内膜側での評価は行われていない。そこで、人為的に拡張期を延長した際の心筋内膜側の細動脈および細静脈を直接観察した。

Figure 8 は延長した拡張期における血管イメージの一例を示す。中央に細動脈、両側に細静脈が走行している。拡張期を延長すると大動脈圧は減少するが、それに併せ細動脈の血管径は、 $64\ \mu\text{m}$ から $48\ \mu\text{m}$ に減少した。しかし、虚脱は示さなかった。一方、細静脈の径は大動脈圧の低下とともにしだいに増加し、この例では $119\ \mu\text{m}$ から $126\ \mu\text{m}$ に増加した。

Figure 9 は延長した拡張期における圧一流量関係と血管径の変化率を示す。血流は大動脈圧の低下にほぼ直線的に減少し、大動脈圧が約 $20\ \text{mmHg}$ で血流がゼロになる。この際の細動脈の血管径は大動脈圧の減少と共に減少し、しだいに血管抵抗が上昇していることがわかる。一方、細静脈の血管径は反対に増加していき、血液貯留のためのキャパシターとして働いていることがわかる。また、血流が止った時の圧は静脈圧より高い圧であり、血管が虚脱しているかどうか論議されてきた。しかし、血流がゼロになった時点の血管径は約 20% 減少するものの虚脱は

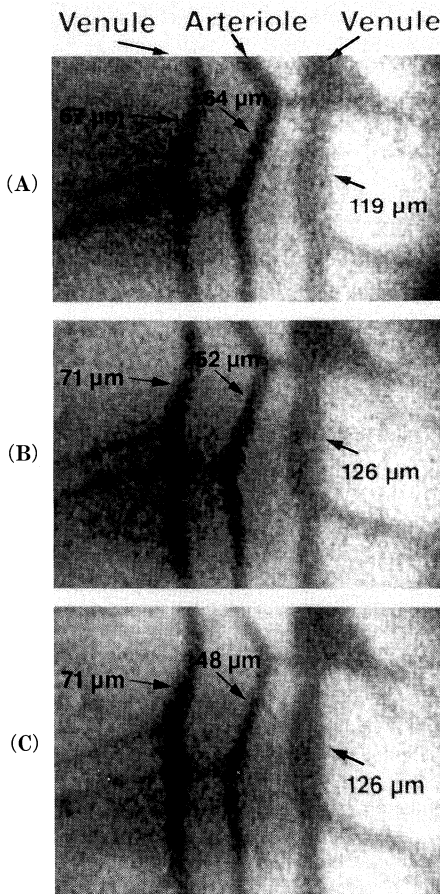


Fig. 8. Representative images of subendocardial arteriole and venules during a prolonged diastole. One arteriole running center accompanied by two venules running with it. Panel (A) : aortic pressure = $85\ \text{mmHg}$, Panel (B) : aortic pressure = $50\ \text{mmHg}$, Panel (C) : aortic pressure = $36\ \text{mmHg}$. (From Hiramatsu et al. (13))

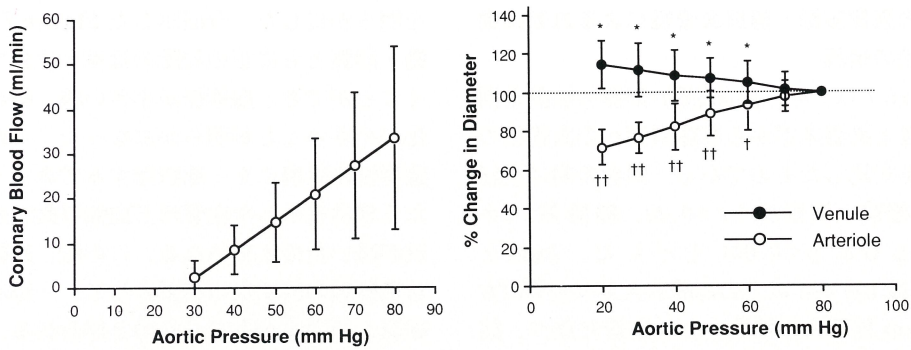


Fig. 9. Coronary blood flow (left panel) and vascular diameters (right panel) during a prolonged diastole referring to the aortic pressure. The coronary blood flow decreased linearly with aortic pressure (left panel). The arteriolar diameter which was normalized by the value at aortic pressure of 80 mmHg decreased with aortic pressure, but the venular diameter increased (right panel) ($n=16$). * $p<0.05$, † $p<0.001$, †† $p<0.001$ vs. the value for the pressure of 80 mmHg. (From Hiramatsu et al. (13))

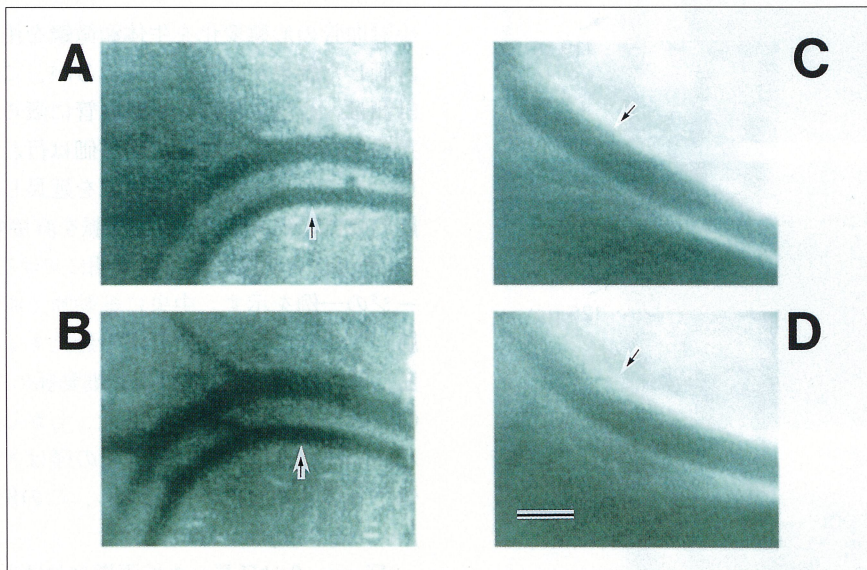


Fig. 10. Images of a subendocardial microvessels during reactive hyperemia. A ; image of a subendocardial small arteriole under control condition ; arrowhead= $97\mu\text{m}$, B ; image of a subendocardial small arteriole during reactive hyperemia ; arrowhead= $116\mu\text{m}$, C ; image of a subendocardial large arteriole under control condition ; arrowhead= $166\mu\text{m}$, D ; image of a subendocardial large arteriole during reactive hyperemia ; arrowhead= $192\mu\text{m}$. Bar= $200\mu\text{m}$.

示さなかった。

4. 心内膜側血管における反応性充血の血管反応とその拍動特性

反応性充血とは、冠動脈を一時的に閉塞後、再灌流をさせると一過性の血流増加が見られ、その後、血流は次第に減少し元の状態に戻る現象

をいう。反応性充血の機序には、代謝性因子、筋性因子、血管内皮由来因子や血管キャパシタンス効果等の関与が考えられている。反応性充血は冠血管予備能の指標としても知られているが、心外膜側に比べ心内膜側冠血管の予備能が少ないことも知られている²³⁾。

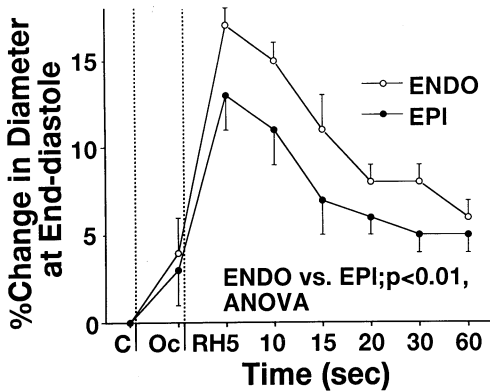


Fig. 11. Time course of reactive hyperemic response on the subendocardial and subepicardial arterioles.

After 20 sec occlusion of left anterior descending coronary artery, the ratio of diastolic diameters during reactive hyperemia to control diameters in subendocardial arterioles was significantly larger than that of subepicardial arterioles. C; Control, Oc; Occlusion, RH; Reactive hyperemia.

Figure 10 は、イヌ心内膜側冠血管の反応性充血前後の心内膜側細動脈径の変化を示す例である。左図は比較的小きな細動脈 ($<100 \mu\text{m}$, 矢印, 無印は細静脈), 右図は比較的大きな細動脈 ($>100 \mu\text{m}$) である。A・C は冠動脈閉塞前, B・D は反応性充血時である。一般的に小さな細動脈は比較的大きな細動脈よりも血管拡張率は大きい。心外膜側細動脈の反応性充血時の血管反応性について, 金塚ら²⁴⁾ はイヌを用いた解析結果から, 反応性充血時の血管反応は比較的小きな細動脈 ($<100 \mu\text{m}$) で大きく, $100 \mu\text{m}$ 以上の大きな細動脈で小さいことを示している。

したがって, 反応性充血時における細動脈の segmental な反応 (血管径依存性) には心内膜側・外膜側間であまり差異がないといえる。また, 反応性充血時の血管拡張の程度は, むしろ内膜側の反応性の方がより高かった²⁵⁾ (Fig. 11)。一方, 血管の拍動性も, 心内膜側・外膜側細動脈で大きく異なる。先に述べたように, 心内膜側細動脈は拡張期から収縮期にかけて20%管径が小さくなる。これに対して心外膜側細動脈ではほとんど管径が変化しない。ところが, 反応性充血のピーク時の心内膜側細動脈の管径の心拍動変化率は約30%にもなる。心外膜側細動脈も反応性充血時に拍動性が増すが, もちろん, その程度は心内膜側に比して小さい。

以上より, 心内膜側における冠予備能が小さい理由として, 血管拡張時の力学的因子が大きく寄与しているものと推論される。

結 語

以上, 冠微小血管の心周期における拍動パターンに関して, 生理拍動時, 延長した拡張期時および反応性充血時について, 心外膜側と心内膜側を比較しながら違いを述べた。心内膜側側の易虚血性について考察する場合, 心内膜側と外膜側の冠血管拍動特性の差異はきわめて重要である。

本研究の一部は川崎医科大学プロジェクト研究費 (4-107) の援助によって行われたものである。

文 献

- 1) Scaramucci J: Theoremata familiaria viros eruditos consulentia de variis physico-medicis lubricationibus juxta leges mecanicas: Apud Joannem Baptistam Bustum 70-81, 1695
- 2) Olsson RA, Bungler R, Spaan JAE: Coronary circulation. In The Heart cardiovascular System, Second Edition, Fozzard HE, Haber E, Jennings RB, Katz AM, and Morgan HE (Eds.), Chap. 53, New York, Raven Press. 1992, pp 1393-1425
- 3) Chilian WM and Marcus ML: Phasic coronary flow velocity in intramural and epicardial coronary arteries. Circ Res 50: 775-781, 1982
- 4) Kajiya F, Klassen GA, Spaan JAE, Hoffman JIE: Evaluation of coronary blood flow by fiber-optic

- laser doppler velocimeter. *In* Coronary Circulation: Basic Mechanism and Clinical Relevance. Tokyo, Springer-Verlag. 1990, pp 43—50
- 5) Kajiya F, Tsujioka K, Goto M, Wada Y, Tadaoka S, Nakai M, Hiramatsu O, Ogasawara Y, Mito K: Evaluation of phasic blood flow velocity in great cardiac vein by laser Doppler method. *Heart Vessels* 1: 16—23, 1985
 - 6) Canty JM Jr, Brooks A: Phasic volumetric coronary venous outflow patterns in conscious dogs. *Am J Physiol* 258: H1457—H1463, 1990
 - 7) Chilian WM, Eastham CL, Layne SM, Marcus ML: Small vessel phenomena in the coronary microcirculation: phasic intramyocardial perfusion and coronary microvascular dynamics. *Prog Cardiovasc Dis* 31: 17—38, 1988
 - 8) Tillmanns H, Ikeda S, Hansen H, Sarma JSM, Fauvel JM, Bing RJ: Microcirculation in the ventricle of the dog and turtle. *Circ Res* 34: 561—569, 1974
 - 9) Nellis SH, Liedtke AJ, Whitesell L: Small coronary vessel pressure and diameter in an intact beating rabbit heart using fixed-position and free-motion techniques. *Circ Res* 48: 342—353, 1981
 - 10) Chilian WM, Eastham CL, Marcus ML: Microvascular distribution of coronary vascular resistance in beating left ventricle. *Am J Physiol* 251: H779—H788, 1986
 - 11) Ashikawa K, Kanatsuka H, Suzuki T, Takishima T: Phasic blood flow velocity pattern in epimyocardial microvessels in the beating canine left ventricle. *Circ Res* 59: 704—711, 1986
 - 12) Yada T, Hiramatsu O, Kimura A, Goto M, Ogasawara Y, Tsujioka K, Yamamori S, Ohno K, Hosaka H, Kajiya F: *In vivo* observation of subendocardial microvessels of the beating porcine heart using a needle-probe videomicroscope with a CCD camera. *Circ Res* 72: 939—946, 1993
 - 13) Hiramatsu O, Goto M, Yada T, Kimura A, Tachibana H, Ogasawara Y, Tsujioka K, Kajiya F: Diameters of subendocardial arterioles and venules during prolonged diastoles in canine left ventricles. *Circ Res* (in press), 1994
 - 14) Yada T, Hiramatsu O, Goto M, Ogasawara Y, Kimura A, Yamamoto T, Tsujioka K, Kajiya F: Effects of Nitroglycerin on Diameter and Pulsation-Amplitude of Subendocardial Arterioles in Beating Porcine Heart. *Am J Physiol* (in press), 1994
 - 15) Judd RM and Levy BI: Effects of barium-induced cardiac contraction on large- and small-vessel intramyocardial blood volume. *Circ Res* 63: 217—225, 1991
 - 16) Goto M, Flynn AE, Doucette JW, Jansen CMA, Stork MM, Coggins DL, Muehrcke DD, Hussein WK, Hoffman JIE: Cardiac contraction affects deep myocardial vessels predominantly. *Am J Physiol* 261: H1417—H1429, 1991
 - 17) Spaan JAE, Breuls NPW, Laird JD: Diastolic-systolic flow difference are caused by intramyocardial pump action in the anesthetized dog. *Circ Res* 49: 584—593, 1981
 - 18) Suga H: Total mechanical energy of a ventricular model and cardiac oxygen consumption. *Am J Physiol* 236: H498—H505, 1979
 - 19) Krams R, Sipkema P, Westerhof N: Can coronary systolic-diastolic flow difference be predicted by left ventricular pressure or time varying intramyocardial elastance? *Basic Res Cardiol* 84: 149—159, 1989
 - 20) 太田 茂, 岡山卓爾, 小笠原康夫, 松本健志, 梶谷文彦: 心筋内における血流動態のモデル解析. 電子情報通信学会論文誌 D-II J77-D-II: 441—448, 1994
 - 21) Kanatsuka H, Lamping KG, Eastham CL, Dellsperger KC, Marcus ML: Comparison of the effects of increased myocardial oxygen consumption and adenosine on the coronary microvascular resistance. *Circ Res* 65: 1296—1305, 1989
 - 22) Nellis SH, and Whitesell L: Phasic pressures and diameters in small epicardial veins of the unre-

- strained heart. *Am J Physiol* 257 : H1056—H1061, 1989
- 23) Guyton RA, Mcclenathan JH, Newman GE Michaelis LL : Significance of subendocardial S-T segment elevation caused by coronary stenosis in the dog. *Am J Cardiol* 40 : 373—380, 1977
- 24) Kanatsuka H, Sekiguchi N, Sato K, Akai K, Wang Y, Komaru T, Ashikawa K, Takishima T : Microvascular sites and mechanisms responsible for reactive hyperemia in the coronary circulation of the beating canine heart. *Circ Res* 71 : 912—922, 1992
- 25) 矢田豊隆, 平松 修, 木村昭洋, 立花博之, 千葉容子, 徳田周子, 後藤真己, 小笠原康夫, 辻岡克彦, 梶谷文彦 : 反応性充血時の拍動下心内膜側冠細動脈の血管拡張反応および拍動特性について. *Jap Circ J* 58 : 168, 1994 (abstract)