

冠狭窄を作成した実験的大動脈弁閉鎖不全犬において血管拡張剤(Hydralazine)が心行動態と局所心筋に及ぼす効果に関する研究

覚 前 哲

冠狭窄を作成した実験的大動脈弁閉鎖不全(AR)犬で、血管拡張剤(hydralazine, H)の心行動態と局所心筋に及ぼす効果について検討した。雑種成犬28頭を対象に、バスケットカテーテルを用いてARを作成し、心拍数は、洞結節を破壊し右房ペースング(毎分140拍)にて一定とした。H 0.4 mg/kgを経静脈的に投与し、非冠狭窄群と冠狭窄群(20~40%の冠血流量減少)において、心行動態指標、局所心筋壁運動と乳酸代謝を測定した。H投与により、冠狭窄群では、平均大動脈圧と冠血流量は有意に減少し、冠狭窄領域における心筋短縮率と乳酸摂取率は有意に低下した。非冠狭窄群では、全および前方一回心拍出量は有意に増加し、逆流量は有意に減少したが、冠狭窄群では全一回心拍出量(TSV)に一定の変動はみられなかった。TSVが低下する例では、H投与前の平均大動脈圧は有意に低値で、H投与後の冠血流量減少は有意に大であった。さらに、TSVの変化は冠血流量のそれと有意に相関した。

以上の結果から、冠狭窄を有するARでは、血管拡張剤の心行動態に及ぼす効果は、冠血流量減少に伴う局所心筋虚血の有無と程度に左右されるものと考えられた。

(平成元年9月22日採用)

Effects of Vasodilator Therapy on Cardiac Hemodynamics and Regional Ischemia in Experimental Aortic Regurgitation with Coronary Stenosis

Satoshi Kakumae

To assess the effects of vasodilator therapy on cardiac hemodynamics and regional myocardial ischemia in aortic regurgitation (AR) with coronary stenosis, 28 anesthetized dogs were studied. Acute AR (regurgitant fraction of 50–80%) was created by using a basket catheter, and the heart rate was kept constant by right atrial pacing. The effects of hydralazine (H, bolus administration of 0.4 mg/kg) on hemodynamic parameters, regional myocardial wall motion and lactate metabolism were evaluated in two groups (group I: without coronary stenosis, group II: partial coronary occlusion with 20–40% reduction of coronary blood flow). After administration of H, the mean aortic pressure and coronary blood flow were significantly decreased and myocardial segmental

shortening and the lactate extraction ratio in the coronary stenotic area were significantly reduced in group II. In group I, the total and forward stroke volumes (SV) were significantly increased and regurgitant volume was significantly decreased, but the total SV was variably changed in group II. In group II, the mean aortic pressure before H was significantly lower, and coronary blood flow after H was significantly more decreased in the case of decreased total SV than in increased total SV. The changes in total SV and coronary blood flow after H correlated with each other. Thus, it was concluded that in AR with coronary artery stenosis, the hemodynamic effects of vasodilator therapy would not be consistent. Its effects may be influenced by myocardial ischemia related to decrease in blood pressure. (Accepted on September 22, 1989) *Kawasaki Igakkaishi* 15 (3) : 391-404, 1989

Key Words ① Aortic regurgitation ② Vasodilator therapy
③ Coronary stenosis

はじめに

心不全における血管拡張療法は、後負荷の軽減を介して左室駆出抵抗を低下、心拍出量を増加させ、前負荷の軽減を介してうっ血を改善させる手段としてその有用性が報告されている。^{1),2)} また近年、大動脈弁閉鎖不全 (aortic regurgitation, AR) に代表される逆流性の弁膜疾患例に対してもその有効性が確立されてきた。^{3)~10)} すなわち、後負荷の軽減は逆流量を減少させ、前方心拍出量を増加させ、逆流率の改善をもたらすとされている。

一方、血管拡張療法に伴う動脈圧の低下は、虚血性心疾患に合併した不全心に対しては、冠灌流圧低下から冠血流量の減少をきたし心筋虚血を増悪させる懸念性のあることが示されている。^{11)~14)} しかし、逆に心筋虚血が改善するとの報告もあり一定した見解は得られていない。^{15)~18)}

また、臨床の場において、冠動脈疾患を合併した AR 例を経験することがあり、その頻度は諸家の報告によると 14~37% とされる。^{19)~21)} しかし、冠狭窄を合併した AR における血管拡張療法の効果について検討した報告はみられない。

今回著者は、実験的急性 AR 犬を作成し、心拍数一定の条件下で、AR における血管拡張剤

(hydralazine) の効果について以下の検討を行った。

- 1) 冠狭窄の有無が、hydralazine の心行動態に与える効果にいかなる影響を及ぼすか。
- 2) 冠狭窄を有する場合、hydralazine 投与が局所心筋にいかなる影響を及ぼすか。

対象と方法

雑種成犬 (体重 13~30 kg) 28 頭を用いて、ペントバルビタール (25 mg/kg) にて静脈麻酔後、レスピレーターによる人工呼吸下に第 5 肋間で左側開胸を行い、心外膜を切開し心臓および上行大動脈を露出した (Fig. 1)。クライオサーージェリーにて洞結節を破壊した後、右心耳に針電極またはクリップ型の電極を装置し、毎分 140 拍の右房ペースングにて心拍数を一定とした。AR は、Figure 2 に示すバスケット型カテーテルを心尖部から大動脈弁口部に挿入することにより作成した。上行大動脈起始部を剝離した後、同部に電磁流量計 (日本光電製、MFV-1200) 用プローブを装着し、大動脈血流量を測定した。さらに、大動脈血流量波形から全 1 回心拍出量 (total stroke volume, TSV) と大動脈弁逆流量を計測し (Fig. 3)、前方 1 回心拍出量 (forward stroke volume, FSV) と逆流率を次式により求めた。

FSV (ml)=TSV (ml)-逆流流量 (ml)
 逆流率 (%)=逆流流量 (ml)/TSV (ml)
 右大腿動脈から上行大動脈内に体外型トラン

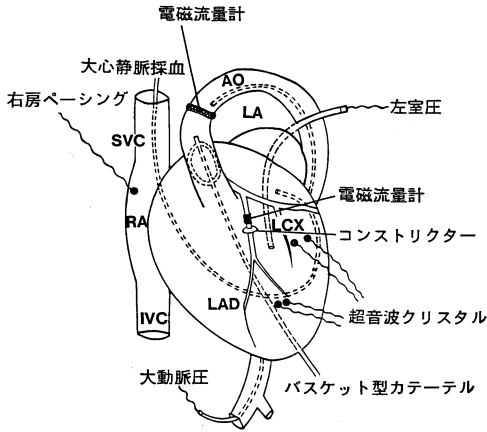


Fig. 1. Schematic diagram of experimental preparations

Abbreviations: AO=aorta; LA=left atrium; LAD=anterior descending branch of left coronary artery; LCX=circumflex branch of left coronary artery; RA=right atrium; SVC=superior vena cava; IVC=inferior vena cava

スデューサ式カテーテルを、右心耳から左室内にマイクロチップトランスデューサ (Millar 社製) を挿入し、大動脈圧、左室圧および左室 dp/dt を測定した。左冠動脈前下行枝を第1対角枝の分枝前で剝離した後、同部位に電磁流量計 (日本光電製, MFV-3200) 用プローブを装着し冠血流量を測定した。さらに、プローブの末梢側にスクリュー型のコンストリクターを装着し冠狭窄の作成に用いた。左冠動脈前下行枝灌流領域および回旋枝灌流領域の左室心筋内

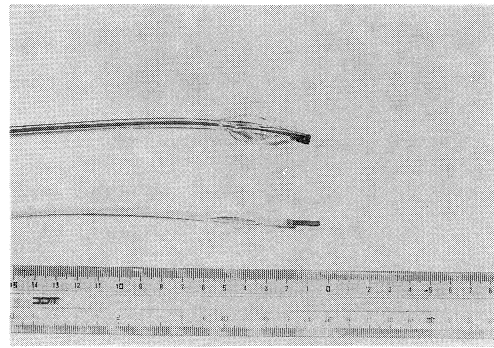


Fig. 2. Photograph of basket catheter

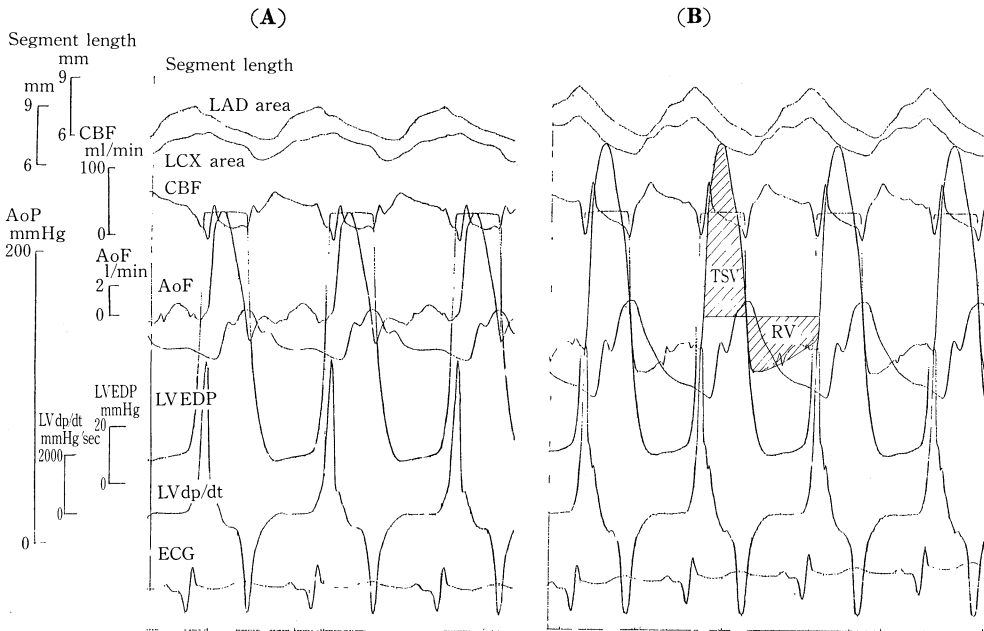


Fig. 3. Original tracings of hemodynamic data before AR (A) and during steady-state AR (B)

Abbreviations: TSV=total stroke volume; RV=regurgitant volume
 Other abbreviations: See Table 1

膜下側にそれぞれ一対の超音波クリスタルを植え込み, ultrasonic dimension unit (Mediland Inc., UDM-5) を介して局所心筋長を記録し, 各計測値は AR 作成後の拡張末期長を 10 mm として補正して求めた. 各指標 (大動脈圧, 左室圧と dp/dt, 大動脈血流量, 冠血流量, 局所心筋長) と第 II 誘導心電図を日本光電製ポリグラフを介してジェット・インク書き記録器 (日本光電製, RIJ-5608) 上に 100 mm/sec の紙送り速度で同時記録し, 各測定値は 5 心拍の平均値で求めた. また, 全末梢血管抵抗を以下の式より求めた.

$$\text{全末梢血管抵抗} = \frac{\text{平均大動脈圧(mmHg)} \times 80}{\text{心拍出量(l/min)}} \quad (\text{dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5})$$

$$\text{心拍出量} = \text{FSV} \times \text{心拍数}$$

さらに, 右頸静脈より冠静脈洞を介して大心静脈まで挿入した Cournand カテーテルと, 大動脈起始部に挿入したカテーテルより採血を行い, 乳酸キット (ペーリンガー・マンハイム社製) を使用し紫外外部吸光度測定器 (日立社製, ダブルビーム分光光度計 100-60 型) を用いて乳酸濃度を測定し, 乳酸摂取率を次式により求めた.

$$\text{乳酸摂取率} (\%) = \frac{\text{動脈血乳酸濃度 (mg/dl)} - \text{大心静脈血乳酸濃度 (mg/dl)}}{\text{動脈血乳酸濃度 (mg/dl)}}$$

実験手順

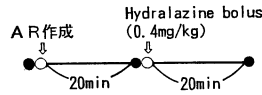
1) 非冠狭窄群

雑種成犬 10 頭を用いて, コントロール (AR 作成前) の諸指標 (大動脈圧, 左室圧と dp/dt, 大動脈血流量, 冠血流量, 局所心筋長) を測定した後, 前述したバスケットカテーテルを用いて逆流率 50~80% の AR を作成した (平均逆流率 $64 \pm 3\%$, mean \pm SE). 血行動態の安定が得られる作成 20 分後に上記諸指標を測定し, その後 hydralazine 0.4 mg/kg の bolus 投与を行った. 最大効果が得られ始める投与 20 分後に上記諸指標を測定した (Fig. 4 ①).

2) 冠狭窄群

雑種成犬 18 頭を用いて, 1) と同様にコント

① 非冠狭窄群



② 冠狭窄群

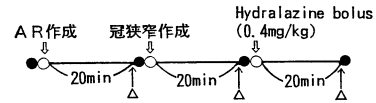


Fig. 4. Experimental procedures

Closed circle: data recording

Open triangle: blood sampling

ロールの諸指標を測定した後, 逆流率 50~80% の AR を作成した (平均逆流率 $65 \pm 2\%$, mean \pm SE). AR 作成 20 分後に上記諸指標の測定と乳酸濃度測定のための採血を行った. その後, 冠血流量を 20~40% 減少させる冠狭窄を作成し 20 分後に上記諸指標の測定と採血を行った. 次に, 1) と同様に hydralazine を投与し, 20 分後に諸指標の測定と採血を行った. なお, 乳酸測定用の採血は 6 頭で行った (Fig. 4 ②).

統計学的検討

対応のない 2 群間の有意差検定には Student's t-test を用い, 同一犬における同一計測項目の有意差検定には paired t-test を用い, 統計学的には 5% 以下の危険率で差を認めた場合に「有意差あり」と判定した.

結果

1) 非冠狭窄群に対する hydralazine の効果 (Table 1, Fig. 5 ①)

hydralazine 投与により, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 平均血圧はそれぞれ 139 ± 7 (平均値 \pm SE, 以下同じ) から 124 ± 6 mmHg, 71 ± 6 から 60 ± 6 mmHg, 94 ± 6 から 81 ± 5 mmHg へ有意に低下 (いずれも $p < 0.01$) し, 全末梢血管抵抗は 11778 ± 1618 から 6894 ± 649 dynes \cdot sec \cdot cm $^{-5}$ ($p < 0.01$) へ有意に低下した. 左室拡張末期圧は 11.1 ± 0.4 から 9.6 ± 0.5 mmHg

Table 1. Effects of hydralazine on cardiac hemodynamics and regional wall motion in 10 dogs

		Control	AR	Hydralazine
AoP (mmHg)	systole	139±7	139±7	124±6††
	diastole	114±6	71±6**	60±6††
	mean	122±6	94±6**	81±5††
LVEDP (mmHg)		7.6±0.5	11.1±0.4**	9.6±0.5+
LV max dp/dt (mmHg/sec)		4950±756	5800±426**	6290±468††
TSR (dynes · sec · cm ⁻⁵)		14279±1665	11778±1618	6894±649††
SV (ml)	total	—	14.1±1.2	15.3±1.2††
	forward	5.4±0.6	4.9±0.4	7.0±0.5††
RV (ml)		—	9.2±1.0	8.2±0.9††
RF (%)		—	64±3	53±2††
CBF (ml/min)		16.9±2.2	24.4±3.3**	28.6±3.3+
LAD area	EDL	8.67±0.11	10**	9.92±0.05
	ESL	7.81±0.16	8.23±0.20	8.00±0.18††
	% short.	9.3 ±1.8	17.8 ±1.8**	19.8 ±1.4+
LCX area	EDL	8.85±0.24	10**	9.93±0.05
	ESL	7.50±0.27	7.68±0.20	7.38±0.20††
	% short.	15.2 ±2.0	22.4 ±1.6*	25.6 ±2.0††

Abbreviations: AoP=aortic pressure; LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure; LV max dp/dt=maximal first derivative of left ventricular pressure; TSR=total systemic resistance; SV=stroke volume; RV=regurgitant volume; RF=regurgitant fraction; CBF=coronary blood flow; LAD=anterior descending branch of left coronary artery; LCX=circumflex branch of left coronary artery; EDL=end-diastolic length; ESL=end-systolic length; % short.= % shortening

All parameters are shown as mean value±standard error.

* p<0.05 ** p<0.01 vs control + p<0.5 †† p<0.01 vs AR

(p<0.05)へ有意に低下し、左室 max dp/dt は 5800±426 から 6290±468 mmHg/sec (p<0.01)へ有意に増加した。心拍出量は、TSV および FSV とともにそれぞれ 14.1±1.2 から 15.3±1.2 ml, 4.9±0.4 から 7.0±0.5 ml へ有意に増加 (いずれも p<0.01) し、逆流量と逆流率は 9.2±1.0 から 8.2±0.9 ml, 64±3 から 53±2%へ有意に減少 (いずれも p<0.01) した (Fig. 5 ①)。冠血流量は 24.4±3.3 から 28.6±3.3 ml/min (p<0.05)へ有意に増加した。

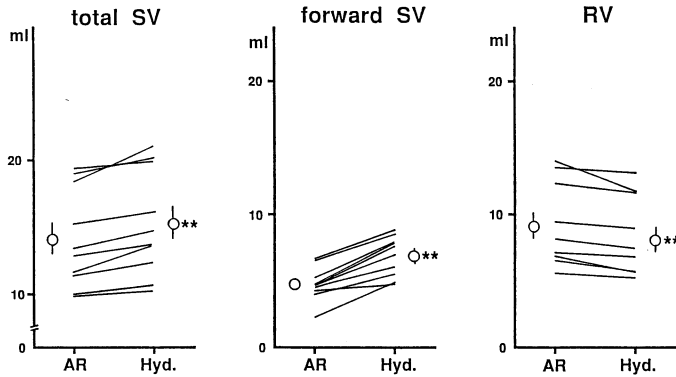
局所心筋壁運動は、左冠動脈前下行枝灌流

領域および回旋枝灌流領域ともに同様に変化し、左室拡張末期長 (end diastolic length, EDL)は有意に変化せず、左室収縮末期長 (end systolic length, ESL) はそれぞれ 8.23±0.20 から 8.00±0.18, 7.68±0.20 から 7.38±0.20 へ有意に短縮 (p<0.01) し、左室心筋短縮率は 17.8±1.8 から 19.4±1.4% (p<0.05), 22.4±1.6 から 25.6±2.0% (p<0.01)へ有意に増大した。

2) 冠狭窄群に対する hydralazine の効果 (Table 2, Fig. 5 ②)

hydralazine 投与により、収縮期血圧、拡張

① 非冠狭窄群



② 冠狭窄群

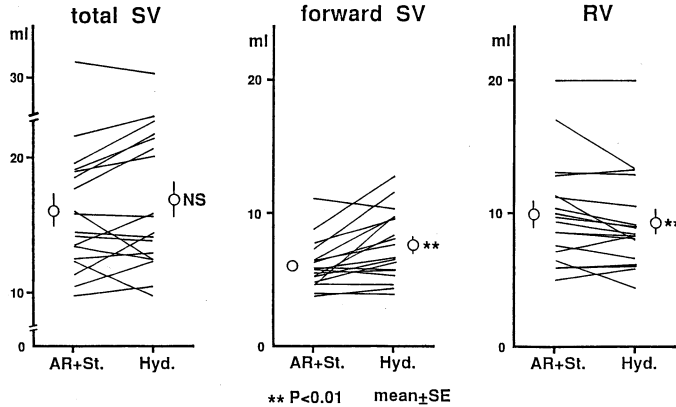


Fig. 5. Changes in stroke volumes, regurgitant volumes and regurgitant fraction before and after hydralazine

Abbreviations: St.=stenosis; Hyd.=hydralazine

Other abbreviations: See Table 1

P vs AR+stenosis

期血圧, 平均血圧 および 全末梢血管抵抗は非冠狭窄群と同様にそれぞれ 145 ± 3 から 124 ± 3 mmHg, 74 ± 2 から 55 ± 2 mmHg, 98 ± 2 から 78 ± 2 mmHg, 9759 ± 655 から 6271 ± 523 dynes \cdot sec \cdot cm⁻⁵ へ有意に低下 (いずれも $p < 0.01$) した. 左室拡張末期圧と左室 max dp/dt はいずれも有意差を認めなかった. FSV は 6.1 ± 0.4 から 7.6 ± 0.6 ml ($p < 0.01$) へ有意に増加したが, TSV は有意差を認めなかった. 逆流量は 10.0 ± 0.9 から 9.3 ± 0.9 ml ($p < 0.01$) へ有意に減少し, 逆流率は 61 ± 2 から 55 ± 2 % ($p < 0.05$) へ有意に低下した (Fig. 5 ②). 冠血流量は 21.1 ± 1.9 から 17.2 ± 1.8 ml/

min ($p < 0.01$) へ有意に減少した.

TSV の個々の変化をみると (Fig. 5), 冠狭窄群では, 増加するものと減少するものがあり, 一定の傾向が見られなかった. Figure 6 に非冠狭窄群と冠狭窄群における hydralazine 投与による TSV の変化率を示す. 非冠狭窄群では全頭増加したが, 冠狭窄群では 11 頭が増加 (TSV 増加群) し, 7 頭 (TSV 減少群) が減少した.

局所心筋壁運動に及ぼす影響をみると (Fig. 7), 左前下行枝灌流領域 (冠狭窄領域) では, EDL は変化なく, ESL は延長したが有意ではなかった. 左室心筋短縮率は 15.9 ± 1.7 から 12.9 ± 2.3 % ($p < 0.05$) へ有意に減少した. 回旋枝領域 (非冠狭窄領域) では, EDL は変化せず, ESL は 8.14 ± 0.11 から 7.98 ± 0.12 ($p < 0.01$) へ有意に短縮し, 左室心筋短縮率は 18.1 ± 1.2 から 19.5 ± 1.3 % ($p < 0.01$)

へ有意に増大した. また, 大心静脈での乳酸摂取率は, hydralazine 投与により 14.4 ± 3.0 から 2.5 ± 4.7 % ($p < 0.05$) へ有意に減少した (Fig. 8).

3) TSV 増加群と TSV 減少群における比較

(1) 心行動態と局所心筋壁運動に及ぼす hydralazine の効果 (Table 3)

hydralazine 投与により, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 平均血圧および全末梢血管抵抗は両群とも有意に低下 (いずれも $p < 0.01$) した. 左室拡張末期圧は両群とも有意な変化はなく, 左室 max dp/dt は TSV 増加群では有意差は

Table 2. Effects of hydralazine on cardiac hemodynamics and regional wall motion in 18 dogs (Abbreviations: See **Table 1**)

		Control	AR	AR+Stenosis	Hydralazine
AoP (mmHg)	systole	136±7	146±3**	145±3	124±3§§
	diastole	104±6	68±2**	74±2††	55±2§§
	mean	115±5	94±2**	98±2+	78±2§§
LVEDP (mmHg)		6.7±0.5	11.0±0.4**	11.1±0.5	10.4±0.4
LV max dp/dt (mmHg/sec)		4806±427	6072±407**	5744±384††	5378±426
TSR (dynes·sec·cm ⁻⁵)		10088±1069	9474±833	9759±655	6271±523§§
SV (ml)	total	—	17.9±1.4	16.1±1.2††	16.9±1.3
	forward	7.6±0.8	6.4±0.6	6.1±0.4	7.6±0.6§§
RV (ml)		—	11.6±0.9	10.0±0.9††	9.3±0.9§§
RF (%)		—	65±2	61±2	55±2§
CBF (ml/min)		21.4±1.6	29.6±2.8**	21.1±1.9††	17.2±1.8§§
LAD area (ischemic area)	EDL	8.88±0.12	10**	10.10±0.08	10.27±0.16
	ESL	7.50±0.18	7.84±0.15*	8.51±0.22††	8.96±0.35
	% short.	15.7 ± 1.4	21.6 ± 1.5**	15.9 ± 1.7††	12.9 ± 2.2§
LCX area (non-ischemic area)	EDL	9.33±0.10	10**	9.94±0.05	9.91±0.06
	ESL	7.88±0.16	8.16±0.11**	8.14±0.11	7.98±0.12§§
	% short.	15.5 ± 1.1	18.3 ± 1.1**	18.1 ± 1.2	19.5 ± 1.3§§

* p<0.05 ** p<0.01 vs control + p<0.05 †† p<0.01 vs AR
 § p<0.05 §§ p<0.01 vs AR+stenosis

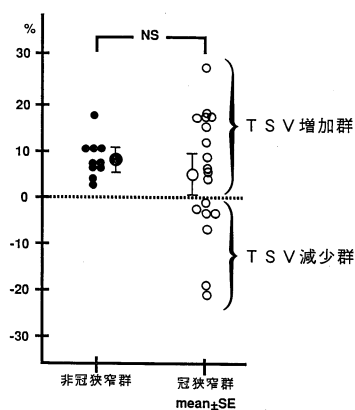


Fig. 6. Percent changes in total stroke volumes after hydralazine

なかったが、TSV 減少群では有意に減少 ($p < 0.05$) した。TSV 増加群では、FSV は有意に増加 ($p < 0.01$) し、逆流率は有意に減少 ($p < 0.01$) したが、TSV 減少群では 2 指標とも有意な変化を認めなかった。冠血流量は両群

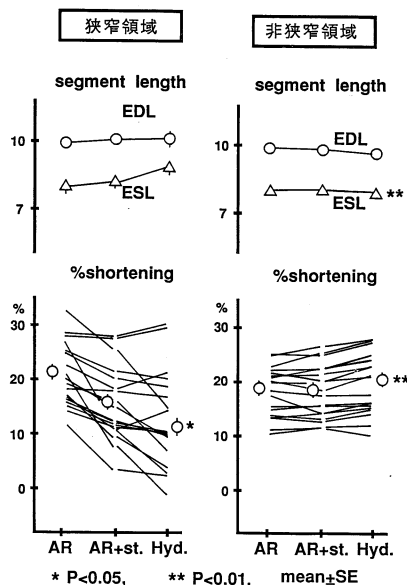


Fig. 7. Changes in regional wall motion before and after hydralazine in ischemic and non-ischemic areas
 Abbreviations: See **Table 1** and **Fig. 5**
 P vs AR+stenosis

とも有意に減少 ($p < 0.05$) した。

局所心筋壁運動では、左前下行枝灌流領域 (冠狭窄領域) での左室心筋短縮率は、TSV

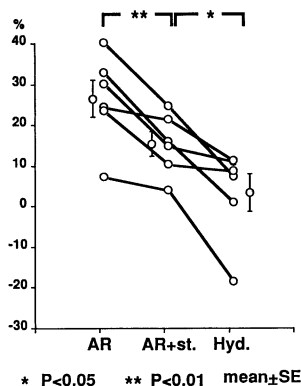


Fig. 8. Changes in myocardial lactate extraction ratio before and after hydralazine

Abbreviations: See **Fig. 5**

増加群では変化しなかったが、TSV減少群では有意に減少 ($p < 0.05$) した。回旋枝領域では、TSV増加群でESLは有意に短縮 ($p < 0.01$) し、左室心筋短縮率は有意に増大 ($p < 0.01$) したが、TSV減少群では有意な変化を認めなかった。

(2) 両群における hydralazine 投与前の血行動態と冠狭窄度、および hydralazine 投与後の冠血流変化率 (**Table 4**)

hydralazine 投与前の血行動態指標のうち、収縮期血圧、左室拡張末期圧、左室 max dp/dt、全末梢血管抵抗、逆流率は、両群間で差はなかったが、拡張期血圧と平均血圧は TSV 増加群ではそれぞれ 83 ± 4 mmHg, 105 ± 4 mmHg であったのが、TSV 減少群では 60 ± 7 mmHg, 86 ± 6 mmHg で、いずれも TSV 減少群において有意に低値であった (それぞれ $p < 0.01$,

Table 3. Effects of hydralazine on cardiac hemodynamics and regional wall motion in two groups (Abbreviations: See **Table 1**)

		TSV 増加群		TSV 減少群	
		AR+Stenosis	Hydralazine	AR+Stenosis	Hydralazine
AoP (mmHg)	systole	150±5	132±6**	138±10	110±13**
	diastole	83±4	64±4**	60±7	41±7**
	mean	105±4	87±4**	86±6	64±8**
LVEDP (mmHg)		11.0±1.4	10.6±1.1	11.3±0.8	10.2±1.2
LV max dp/dt (mmHg/sec)		5780±461	5770±449	5690±721	4760±828*
TSR (dynes·sec·cm ⁻⁵)		10515±880	6328±789**	8571±840	6183±602**
SV (ml)	total	15.7±1.3	17.8±1.4**	16.7±2.5	15.4±2.6*
	forward	6.0±0.5	8.6±0.7**	6.1±0.9	6.0±0.8
RV (ml)		9.6±1.1	9.2±0.9	10.6±1.7	9.4±1.9*
RF (%)		60±3	51±2**	63±2	60±3
CBF (ml/min)		20.3±2.4	18.0±2.3*	22.4±3.3	16.0±3.0*
LAD area (ischemic area)	EDL	10.16±0.12	10.30±0.19	10.10±0.06	10.23±0.30
	ESL	8.60±0.33	9.00±0.51	8.37±0.22	8.90±0.47
	% short.	15.5±2.6	13.0±3.5	16.4±2.0	12.6±2.7*
LCX area (non-ischemic area)	EDL	9.91±0.08	9.90±0.07	10.00±0.07	9.94±0.12
	ESL	8.14±0.13	7.94±0.14**	8.14±0.23	8.04±0.23
	% short.	17.8±1.3	19.7±1.4**	18.4±2.6	19.1±2.8

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ vs AR+stenosis

$p < 0.05$). また, hydralazine 投与前の冠狭窄作成による冠血流減少率は, TSV 増加群で $27.8 \pm 1.6\%$, TSV 減少群で $29.3 \pm 2.6\%$ と両群で差はなかったが, 投与後の冠血流変化率は, TSV 増加群が $-11.7 \pm 3.5\%$, TSV 減少群が $-28.8 \pm 7.4\%$ で, 減少率は後者の方が有意に大であった.

4) hydralazine 投与による血圧, 冠血流量, 局所心筋壁運動, 心拍出量変化の関連

Figure 9 は平均血圧と冠血流量変化の関係を示したものである. 平均血圧 90 mmHg 前後

Table 4. Cardiac hemodynamics before hydralazine and percent changes of coronary blood flow after hydralazine in two groups (Abbreviations: H=hydralazine Other abbreviations: See Table 1)

		TSV 増加群	TSV 減少群	P
H 投与前の血行動態				
AoP (mmHg)	systole	150±5	138±10	NS
	diastole	83±4	60±7	$p < 0.01$
	mean	105±4	86±6	$p < 0.05$
TSR (dynes · sec · cm ⁻⁵)		10515±880	8571±840	NS
LVEDP (mmHg)		11.0±1.4	11.3±0.8	NS
LV max dp/dt(mmHg/sec)		5780±461	5690±721	NS
RF (%)		60±3	63±2	NS
冠狭窄による冠血流減少率 % Δ CBF (%)		27.8±1.6	29.3±2.6	NS
H 投与後の冠血流変化率 % Δ CBF (%)		-11.7±3.5	-28.8±7.4	$p < 0.05$

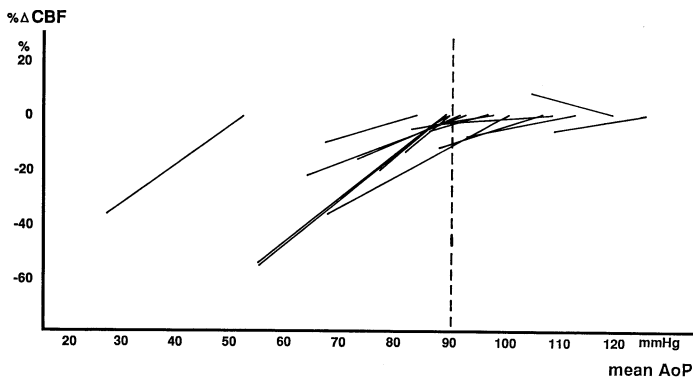


Fig. 9. Relations between mean aortic pressure and coronary blood flow change before and after hydralazine

Abbreviations: See Table 1

を境界に, 血圧がそれ以下では冠血流減少の程度が大なる傾向が認められた. さらに冠血流量変化と局所心筋壁運動 (冠狭窄領域), TSV との関連 (Fig. 10) は, $r = 0.66$ ($p < 0.01$), $r = 0.65$ ($p < 0.01$) とそれぞれ正の相関を示した.

考 案

(1) 非冠狭窄群について

AR における血管拡張療法の効果を検討した研究は多くみられる^{3)~10)}が, 従来の報告と異なり, 本実験での独創的な点は心拍数を一定とした条件下で検討したことにある. AR では, 心拍数が増加すると拡張期時相が短縮し, このことにより逆流量が減少し, 血行動態が改善するとされている.^{22)~24)}したがって, AR の心血行動態に

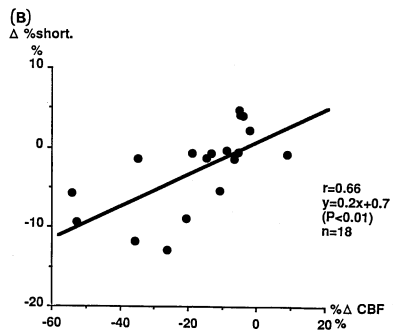
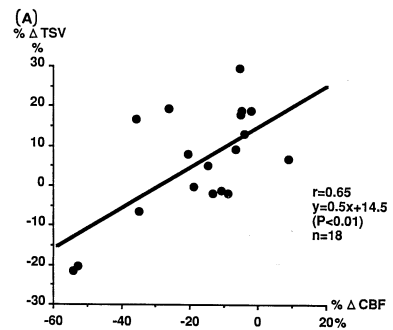


Fig. 10. Relations between percent change of coronary blood flow and total stroke volume after hydralazine (A). Relations between percent change of coronary blood flow and change of segmental shortening after hydralazine (B).

Abbreviations: See Table 1

対する血管拡張剤の効果は、後負荷と前負荷の軽減による効果に加えて心拍数増加の効果が加味されることになるが、心拍数を一定とした条件下でこのことを検討した報告はみられない。したがって、本研究は、hydralazine の後負荷軽減作用を一定の条件下で検討したものと考えられる。

1) 非冠狭窄群における hydralazine の効果

非冠狭窄群では (Table 1, Fig. 5 ①), hydralazine により、大動脈圧と全末梢血管抵抗は低下、FSV は増加、逆流量は減少したことから、大動脈から左室への逆流率は改善した。AR において hydralazine による TSV の変動を検討した報告はまれであるが、Greenberg ら⁴⁾ は、臨床例で左室造影法を用いて AR に対する hydralazine の急性効果を検討したところ、TSV には変化がなく、前方心拍出量と逆流量の分画が改善されたという。しかし、本実験では彼らの報告と異なり、TSV は増加した。両者の差異は、彼らの成績では本剤により心拍数が増加したことが一因と考えられるが、一定の心拍数下においては本剤により TSV は増加し、さらに前方心拍出量と逆流量の比率が改善するものと考えられた。

また本剤により、左室収縮能の指標である左室 max dp/dt は増加し、左前下行枝および回旋枝灌流領域における心筋短縮率は増大した。このことは hydralazine は陽性変力作用を有するため、^{25), 26)} 後負荷の軽減に同効果が加わり、左室収縮能が改善したものと考えられた。また、前負荷の指標である左室拡張末期圧は、諸家の報告^{3), 4)} と同様に減少した。

hydralazine は動脈系優位の拡張剤であり、²⁷⁾ したがって AR の逆流量が減少、左室収縮能が改善したために、左室拡張末期圧が低下したものと考えられた。

hydralazine は、冠血管に対して心拍数の増加と心筋収縮力の増強による心筋酸素需要の増加を介して、あるいは直接的に冠血管を拡張させることにより冠血流を増加させる。^{28), 29)} 本実験でも、hydralazine 投与により冠血流量

は有意に増加し、従来の報告と一致した。

(2) 冠狭窄群について

近年、急性心筋梗塞などの虚血性心疾患例に対しても血管拡張療法の有用性が報告されている。^{30), 31)} Luz ら^{16), 17)} は、実験的梗塞犬を用いて nitroprusside の効果を検討した結果、全心機能と局所虚血心筋の機械的、代謝的機能がともに改善したという。また、Kirk ら¹⁸⁾ は、実験的虚血心犬を用いて nitroprusside の効果を検討した結果、虚血心筋の心内膜下側では血流が増加し心筋酸素消費が減少したという。一方、Miller ら¹²⁾ は、虚血性心疾患に対する nitroprusside の効果を実験的、臨床的に検討した結果、血圧の低下は局所心筋虚血を悪化させることを示唆している。Sasayama ら、¹³⁾ Isoyama ら¹⁴⁾ は、同様に、血管拡張剤により後負荷が低下すると全心機能は改善するが、血圧の低下は逆に局所心筋の壁運動を悪化させることを示している。

このように、虚血心筋に対して血管拡張剤を投与すると、後負荷と前負荷を軽減することにより局所心筋の酸素需要が減少し、さらには虚血が改善されるが、逆に血管拡張剤により血圧が低下すると、冠灌流圧の低下は冠血流量の減少をきたし、その結果心筋への酸素供給が減少し虚血が増強するとされ、一定した見解は得られていない。

さて、AR に対する血管拡張療法の有用性を検討した報告は多くみられるが、冠動脈疾患合併例を対象にした検討はない。

そこで著者は、さらに冠狭窄を作成した実験的急性 AR 犬を用いて、hydralazine の心行動態と局所心筋に及ぼす効果について検討した。

1) 冠狭窄群における hydralazine の効果

冠狭窄群では (Table 2), hydralazine を投与すると、大動脈圧と全末梢血管抵抗は低下し、冠狭窄部の血流量は有意に減少した。今回作成した冠狭窄は、平均冠血流量を 20~40% 減少させる程度のもので、これは、内径が高度に狭窄した状態に相当し、^{32), 33)} 冠予備能が極度

に低下した状態といえる。^{32), 33)} したがって、hydralazine 投与により血圧が低下し、その結果、冠狭窄部の血流量が減少したものと考えられた。また、超音波クリスタルを用いて局所心筋の壁運動を計測したところ、冠狭窄部の末梢領域における心筋短縮率は有意に減少し、局所心筋の壁運動は悪化した。さらに、大心臓静脈で測定した乳酸摂取率は有意に減少し (Fig. 7), これによって虚血の増強が示された。

以上の結果から、高度の冠動脈狭窄を有する AR に対して hydralazine を投与すると、局所心筋に対しては、血圧の低下を介して冠血流量が減少、虚血が増強し、局所の機械的、代謝的な異常を引き起こすものと考えられた。このことは、本剤が虚血心に対しては局所心機能を悪化させるとする従来の報告と一致した。^{12)~14)}

一方、心行動態の面からは、非冠狭窄群と同様、大動脈圧と全末梢血管抵抗は低下し、FSV は増加、逆流量は減少し、逆流率は改善した。しかし、TSV には有意な変化がみられず、しかも個々の例については、TSV が増加するものと減少するものがあった (Fig. 5 ②)。従来の虚血心を対象とした報告では、^{12)~14)} 本剤によって全心機能は改善するとされるが、著者の AR 犬での結果では、TSV の変化には一定の傾向がみられなかった。

そこで著者は、本剤の TSV に影響を及ぼす因子を明確にするために、TSV 増加群と TSV 減少群に分類して検討した。

2) TSV 増加群と TSV 減少群における比較

両群における hydralazine 投与前の心行動態指標の差をみると (Table 4), 全末梢血管抵抗、左室拡張末期圧、左室 max dp/dt, 逆流率には両群で差がなかったが、拡張期血圧と平均血圧が TSV 減少群において有意に低値であった。また、投与前の冠狭窄度 (狭窄による冠血流減少率) には差がなかったが、投与後の冠血流減少率は、TSV 減少群において有意に大であった。さらに、hydralazine 投与による局所心筋壁運動をみると (Table 3), 冠狭窄

部末梢領域の心筋短縮率は、TSV 増加群では変化しなかったが、TSV 減少群では有意に減少した。さらに、個々の例における平均血圧値と冠血流量との関連 (Fig. 9) ならびに冠血流量と局所心筋の壁運動および TSV との関連 (Fig. 10) をみると、平均血圧値が 90 mmHg 前後以下の場合には、冠血流量は減少の程度が大なる傾向がみられ、さらに冠血流量と局所心筋の壁運動および TSV との間には有意な正相関がみられた。

これらのことから、TSV 減少群では、hydralazine 投与前の平均血圧が低値なため、冠血管の自己調節機序が作動しにくい状態にあり、投与後は血圧が下降することによって冠血流量がより著明に減少し、局所心筋の虚血が増強することによって局所の壁運動が一層悪化し、TSV が減少したものと考えられた。

一方、非冠狭窄領域での局所壁運動は、TSV 増加群では、EDL の短縮を介して心筋短縮率は増大したが、TSV 減少群では変化を示さなかった。AR では冠予備能が低下しているとされ、^{32)~36)} Griggs らの研究では、大動脈の拡張期圧が低下するとともに心筋の内膜側と外膜側の乳酸濃度比が増大し、³⁴⁾ Feldman らは重症 AR では、反応性充血と内膜側と外膜側の血流比が特に著明に低下することを示している。^{32), 33)} さらに Pichard,³⁵⁾ Nitenberg ら³⁶⁾ は、thermodilution catheter を用いて検討した結果、AR 例では冠予備能が低下していることを示している。

以上の報告を参考にすると、本実験における TSV 減少群は、hydralazine 投与後に平均血圧が 64 ± 8 mmHg と著明に低下しており、非狭窄領域の心筋においても、心内膜側の虚血が増強したため壁運動が増大しなかったものと推測される。また、収縮能の一指標である左室 max dp/dt は TSV 減少群において有意に低下した。したがって、TSV 減少群では、hydralazine 投与後は、冠狭窄領域心筋の局所壁運動がより悪化し、非冠狭窄領域心筋の壁運動が増大しないため、全心機能が低下し、TSV が減少したものと考えられた。また、TSV 減

少群ではFSVが増加せず、逆流率も改善しなかった。以上の結果から、高度な冠狭窄を有するARにおいて、hydralazineの心血行動態と局所心筋に及ぼす効果は、Hydralazine投与前の平均血圧値に依存し、平均血圧が低い場合には冠狭窄領域心筋の虚血が増強し、非冠狭窄領域での虚血も加わり、その結果心血行動態が悪化するものと考えられた。

ま と め

冠狭窄(20~40%の冠血流量減少)を作成したAR(逆流率50~80%)犬において、血管拡張剤(hydralazine)の心血行動態と局所心筋に及ぼす影響について検討した。その結果、hydralazineの心血行動態に対する効果には一定の傾向がみられず、TSVが増加するものと減少するものがあった。

TSVが減少する場合は、hydralazine投与前の平均血圧値が低値、投与後の冠血流量減少が大で、局所心筋(冠狭窄領域および非冠狭

窄領域)では虚血が増強した。また、TSVの減少はFSVの減少を伴い、逆流率も改善しなかった。

以上から、高度な冠狭窄を有するARでは、hydralazineの心血行動態と局所心筋に及ぼす効果は、hydralazine投与前の平均血圧値に依存し、平均血圧が低い場合には冠狭窄領域心筋の虚血が増強し、非冠狭窄領域における虚血も加わり、その結果、心血行動態が悪化するものと考えられた。

稿を終るにあたり御指導御校閲を賜った川崎医科大学循環器内科 沢山俊民教授に深甚の意を表するとともに、直接御指導いただいた同科 鼠尾祥三助教授をはじめ、本研究に御協力いただいた同内科教室各位に深く感謝いたします。また種々の面で御指導いただいた本学医工学教室 梶谷文彦教授並びに辻岡克彦助教授に深く感謝いたします。

なお、本論文の要旨は第53回日本循環器学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Mason, D. T.: Afterload reduction and cardiac performance. *Am. J. Med.* 65: 106—125, 1978
- 2) Cohn, J. N.: Physiologic basis of vasodilator therapy for heart failure. *Am. J. Med.* 71: 135—139, 1981
- 3) Greenberg, B. H. and Rahimtoola, S. H.: Long-term vasodilator therapy in aortic insufficiency. *Ann. intern. Med.* 93: 440—442, 1980
- 4) Greenberg, B. H., Demots, H., Murphy, E. and Rahimtoola, S. H.: Mechanism for improved cardiac performance with arteriolar dilators in aortic insufficiency. *Circulation* 63: 263—268, 1981
- 5) Mckay, C. R., Nana, M., Kawanishi, D. T., Elkayam, U., Chandraratna, P. A. N., Weiss, J. N. and Rahimtoola, S. H.: Importance of internal controls, statistical methods, and side effects in short-term trials of vasodilators: A study of hydralazine kinetics in patient with aortic regurgitation. *Circulation* 72: 865—872, 1985
- 6) Greenberg, B. H., Massie, B., Bristow, J. D., Cheitlin, M., Siemenczuk, D., Topic, N., Wilson, R. A., Szlachcic, J. and Thomas, D.: Long-term vasodilator therapy of chronic aortic insufficiency. *Circulation* 78: 92—103, 1988
- 7) Slosky, D. A., Hindman, M. C., Peter, R. H. and Wallace, A. G.: Effects of oral hydralazine on rest and exercise hemodynamic in patients with aortic or mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Clin. Cardiol.* 4: 162—167, 1981
- 8) Bolen, J. and Alderman, E.: Hemodynamic consequences of afterload reduction in patients with chronic aortic regurgitation. *Circulation* 53: 879—883, 1976

- 9) Miller, R. R., Vismara, L. A., Demaria, A. N., Salel, A. F. and Mason, D. T.: Afterload reduction therapy with nitroprusside in severe aortic regurgitation: Improved cardiac performance and reduced regurgitant volume. *Am. J. Cardiol.* 38: 564—567, 1976
- 10) Shen, W. F., Roubin, G. S., Hirasawa, K., Uren, R. F., Hutton, B. F., Harris, P. J., Fletcher, P. J. and Kelly, D. T.: Noninvasive assessment of acute effects of nifedipine on rest and exercise hemodynamics and cardiac function in patients with aortic regurgitation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 4: 902—907, 1984
- 11) Wyatt, H. L., da Luz, P. L., Waters, D. D., Swan, H. J. C. and Forrester, J. S.: Contrasting influences of alterations in ventricular preload and afterload upon systemic hemodynamics, function, and metabolism of ischemic myocardium. *Circulation* 55: 318—324, 1977
- 12) Miller, R. R., Awan, N. A. and Mason, D. T.: Nitroprusside therapy in acute and chronic coronary heart disease. *Am. J. Med.* 65: 166—167, 1978
- 13) Sasayama, S., Osakada, G., Takahashi, M., Shimada, T. and Kawai, T.: Modification of regional function of ischemic myocardium by the alteration of arterial pressure in dogs. *Cardiovasc. Res.* 14: 93—102, 1980
- 14) Isoyama, S., Maruyama, Y., Ashikawa, K., Sato, S., Suzuki, H., Watanabe, J., Shimizu, Y., Ino-Oka, E. and Takishima, T.: Effects of afterload reduction on global left ventricular and regional myocardial function in the isolated canine heart with stenosis of a coronary arterial branch. *Circulation* 67: 139—147, 1983
- 15) Hindman, M. C., Slosky, D. A., Peter, R. H., Newman, G. E., Jones, R. H. and Wallace, A. G.: Rest and exercise hemodynamic effects of oral hydralazine in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation* 61: 751—758, 1980
- 16) da Luz, P. L., Forrester, J. S., Wyatt, H. L., Tyberg, J. V., Chagrasulis, R., Parmley, W. W. and Swan, H. J. C.: Hemodynamic and metabolic effects of sodium nitroprusside on the performance and metabolism of regional ischemic myocardium. *Circulation* 52: 400—407, 1975
- 17) da Luz, P. L. and Forrester, J. S.: Influence of vasodilators upon function and metabolism of ischemic myocardium. *Am. J. Cardiol.* 37: 581—587, 1976
- 18) Kirk, E. S., Lejemtel, T. H., Nelson, G. R. and Sonnenblick, E. H.: Mechanism of beneficial effects of vasodilators and inotropic stimulation in the experimental failing ischemic heart. *Am. J. Med.* 65: 189—196, 1978
- 19) Hakki, A. H., Kimbiris, D., Iskandrian, A. S., Segal, B. L., Mintz, G. S. and Bemis, C. E.: Angina pectoris and coronary artery disease in patient with severe aortic valvular disease. *Am. Heart J.* 100: 441—449, 1980
- 20) Pathak, R., Padmanabhan, V. T., Tortolani, A. J., Ong, L. Y., Hall, M. H. and Pizzarello, R. A.: Angina pectoris and coronary artery disease in isolated, severe aortic regurgitation. *Am. J. Cardiol.* 57: 649—651, 1986
- 21) Timmermans, P., Willems, J. L., Piessens, J. and Geest, H. D.: Angina pectoris and coronary artery disease in severe aortic regurgitation. *Am. J. Cardiol.* 61: 826—829, 1988
- 22) Warner, H. R. and Toront, A. F.: Effect of heart rate on aortic insufficiency as measured by a dye-dilution technique. *Circ. Res.* 9: 413—417, 1961
- 23) Firth, B. G., Dehmer, G. J., Nicod, P., Willerson, J. T. and Hillis, L. D.: Effect of increasing heart rate in patients with aortic regurgitation. *Am. J. Cardiol.* 49: 1860—1867, 1982
- 24) Laniado, S., Yellin, E. L., Yoran, C., Strom, J., Hori, M., Gabbay, S., Terdiman, R. and Frater, R. W. M.: Physiologic mechanism in aortic insufficiency. *Circulation* 66: 226—235, 1982

- 25) Leier, C. V., Desch, C. E., Magorien, R. D., Triffon, D. W., Unverferth, D. V., Boudoulas, H. and Lewis, R. P.: Positive inotropic effects of hydralazine in human subjects: Comparison with prazosin in the setting of congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 46: 1039—1044, 1980
- 26) Khatri, I., Vemura, N., Notargiacomo, A. and Freis, E. D.: Direct and reflex cardiostimulating effects of hydralazine. *Am. J. Cardiol.* 40: 38—42, 1977
- 27) Koch-Weser, K.: Hydralazine. *N. Engl. J. Med.* 295: 320—323, 1976
- 28) Maekawa, K., Liang, C., Tsui, A., Chen, B. T. and Kawasima, S.: Vasodilative effect of hydralazine in awake dogs: The roles of prostaglandins and the sympathetic nervous system. *Circulation* 70: 908—915, 1984
- 29) Chelly, J. E., Doursout, M., Begaud, B. and Hartley, C. J.: Effects of hydralazine on regional blood flow in conscious dogs. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 238: 665—669, 1986
- 30) Miller, R. R., Vismara, L. A., Zelis, R., Amsterdam, E. A. and Mason, D. T.: Clinical use of sodium nitroprusside in chronic ischemic heart disease. *Circulation* 51: 328—336, 1975
- 31) Chatterjee, K., Swan, H. J. C., Kaushik, V. S., Jobin, G., Magnusson, P. and Forrester, J. S.: Effects of vasodilator therapy for severe pump failure in acute myocardial infarction on short-term and late prognosis. *Circulation* 53: 797—802, 1976
- 32) Feldman, R. L., Nichols, W. W., Pepine, C. J. and Conti, C. R.: Influence of aortic insufficiency on the hemodynamic significance of a coronary artery narrowing. *Circulation* 60: 259—268, 1979
- 33) Feldman, R. L., Nichols, W. W., Conti, C. R. and Pepine, C. J.: Influence of acute aortic insufficiency on the hemodynamic importance of a coronary artery narrowing. II. Various magnitudes of aortic insufficiency. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1: 1281—1289, 1983
- 34) Griggs, D. M. and Chen, C. C.: Coronary hemodynamics and regional myocardial metabolism in experimental aortic insufficiency. *J. clin. Invest.* 53: 1599—1606, 1974
- 35) Pichard, A. D., Smith, H., Holt, J., Meller, J. and Gorlin, R.: Coronary vascular reserve in left ventricular hypertrophy secondary to chronic aortic regurgitation. *Am. J. Cardiol.* 51: 315—320, 1983
- 36) Nitenberg, A., Foul, J., Antony, I., Blanchet, F. and Rahali, M.: Coronary flow and resistance reserve in patients with chronic aortic regurgitation, angina pectoris and normal coronary arteries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 11: 478—486, 1988