

氏名(本籍) かな つか ひろし  
金 塚 完

学位の種類 医 学 博 士

学位記番号 医 第 2188 号

学位授与年月日 平 成 2 年 2 月 28 日

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

最終学歴 昭 和 52 年 3 月  
大 阪 医 科 大 学 卒 業

学位論文題目 Diameter Change and Pressure -Red Cell  
Velocity Relationships in Coronary Micro-  
vessels during Long Diastoles in the Canine  
Left Ventricle.

(拡張期における冠微小血管径変化と灌流圧-微  
小血管内赤血球速度関係)

(主 査)  
論文審査委員 教授 滝 島 任 教授 田 中 元 直  
教授 毛 利 平

## 論 文 内 容 要 旨

冠循環で延長した拡張期の灌流圧—血流量関係がほぼ直線を示し、右房圧より高い灌流圧で血流が停止することがBellamy等によって報告されて以来、冠循環がVascular Waterfall理論で解釈し得るか否か、即ち冠循環の抵抗は延長した拡張期には一定か、血流の停止時には冠微小血管の特定の部位に内腔の閉塞(critical closure)が起こるか、の検討が多くの研究で為されている。本研究では、冠微小血管の直接観察法を用いて、1) 拡張期冠血管抵抗は一定か、2) 如何なる灌流圧で微小血管内血流は停止するか、3) 低冠灌流圧に於いて冠微小血管にcritical closureは起こるかを検討した。

### 【 方 法 】

実験には16頭の雑種犬を用い、麻酔にはurethane(500 mg/kg)及びchloralose(60 mg/kg)を用いた。人工呼吸下に左第5肋間で開胸後、右頸動脈及び右外頸静脈よりカテーテルを挿入し、大動脈圧と右房圧を測定した。洞結節にformaldehyde(10%, 0.3-0.5 ml)を局注した後、左房pacingにて心拍数を毎分140拍で一定に保った。adenosine potentiator(Dilazep, 150 μg/kg, i. v.)で冠動脈をほぼ最大に拡張した後、両側頸部迷走神経刺激と左房pacingの停止で拡張期を延長せしめた。延長した拡張期に於いて大動脈圧と右房圧を測定しつつ、左心室表面の冠微小循環を、我々の開発した浮動型対動レンズを備えた顕微鏡と高速度カメラ法で撮影した。照明は、左室心筋に刺入した直径0.9 mmの金属針に挿入した光ファイバーを介して行なった。浮動型対物レンズは拍動心表面の微小循環の光学の実像を特定の部位に結ばせる事により、拍動心表面の微小循環の連続観察を可能とする装置である。撮影したシネフィルムをスクリーンに投影し、冠微小血管内径及び冠微小血管内赤血球速度を計測した。測定した微小血管径の変化より次式を用いて冠微小血管抵抗(Hindrance: H)の変化を推定した。

$$H(\%) = \frac{1/r_x^4}{1/r_{100}^4} \times 100$$

$r_{100}$ : 大動脈圧 100 mmHg 時の管径

$r_x$ : 大動脈圧  $x$  mmHg 時の管径

### 【 結 果 】

延長した拡張期直前の収縮期及び拡張期大動脈圧、左室拡張末期圧、右房圧は各々  $117 \pm 13$ ,

70 ± 14, 4.9 ± 2.2, 3.3 ± 0.8 mmHg (mean ± SD, 以下同) であった。冠微小動脈径は 6 頭で計測され、拡張初期 (大動脈圧 100 mmHg) に 40 - 221 μm (116 ± 69 μm, n = 12) であった、拡張期大動脈圧の低下に伴い何れの微小動脈径も減少し、拡張末期 (大動脈圧 19 ± 6 mmHg) で 89 ± 52 μm (p < 0.01 vs. 拡張初期) であった。微小動脈径の減少は大動脈圧 35 mmHg 以下で著明であった。微小動脈径の減少より推定された血管抵抗の増加は、拡張末期で初期の約 4 倍であった。微小静脈径は 5 頭で計測され拡張初期 (大動脈圧 88 ± 9 mmHg) に 48 - 183 μm (85 ± 46 μm, n = 7) であった、拡張期大動脈圧の低下に伴う微小静脈径変化は認められず、拡張末期 (大動脈圧 25 ± 4 mmHg) でも 82 ± 46 μm (NS vs. 拡張初期) であった。微小血管内 (微小動静脈, 毛細血管) の赤血球停止時の大動脈圧は 13.6 ± 1.7 mmHg で、右房圧 (3.2 ± 4.4 mmHg) 及び左室拡張末期圧 (8.6 ± 2.7 mmHg) より高い値を示した。この時、何れの微小血管でも内腔の閉塞は起こらなかった。微小血管内の赤血球速度と大動脈圧より得た圧-赤血球速度関係は、大動脈圧 30 mmHg 以上では、ほぼ直線であったが、これ以下では圧軸に対して凸の曲線を示した。

#### 【 考 案 】

以上の結果より次の結論を得た。延長した拡張期に於いては、1) 冠微小動脈径は大動脈圧低下に伴い漸減する。2) この時、何れの微小血管においても内腔の閉塞は起こらない。3) 冠微小静脈径は一定に保たれる。4) 拡張期の圧-赤血球速度関係は曲線を示し、5) 微小血管内の血流は右房圧及び左室拡張末期より高い灌流圧で停止する。此等の所見から、延長した拡張期に於いては冠血管抵抗は連続的に増加することが示唆され、拡張期の圧-流量関係がほぼ直線を成す場合でも、異なった抵抗の圧-流量関係上を連続的に移動した結果である可能性が示唆された。又、微小血管内の血流は右房圧及び、左室拡張末期圧より高い灌流圧で停止するが、この機序として微小血管の critical closure 以外の要素、即ち rheological factor, 冠静脈洞の Starling's resistor 作用等が考えられる。

## 審査結果の要旨

本論文は、近年Bellamy等に依って報告された冠動脈の拡張期灌流圧－血流量関係の直線性、及び高い血流停止圧の発生機序の解析を目的としている。即ち、灌流圧－血流量関係は拡張期に於いてほぼ直線を成し、血流は右房圧より高い灌流圧で停止するが、この時、拡張期冠血管抵抗は一定か、如何なる灌流圧で冠微小血管内血流は停止するか、血流停止時に冠微小血管内腔の閉塞（critical closure）が起こるか、此等を冠微小血管の直接観察法を用いて検討している。観察された結果より、拡張期灌流圧－血流量関係がほぼ直線を成す場合でも、抵抗血管である冠細小動脈径の漸減により抵抗は漸増する、血流停止時にも冠微小血管内腔の閉塞は起こらない、以上の結論を得ている。

Bellamy等の報告以来、冠動脈の拡張期灌流圧－血流量関係を決定する因子の解析をめぐって幾多の研究がなされてきた。しかし、何れに於いても方法に限界があり、間接的な所見よりこれらを推定しており、この結果、相容れない多くの推定がなされ、確定的な結論には至っていない。本論文はこの点に於いて初めて直接的に冠血管抵抗の漸増、及び冠微小血管内腔の閉塞が起こらない事を明らかにしており、独創性に優れ、この分野に於いて重要な意義を持つものである。本研究に用いられたfloating objective法は、心外膜側心筋微小血管の観察に限られる、照明用及び心拍動抑制の為に細い金属針の刺入が必要である等、限界はあるが、現在、拍動心に於いて冠微小血管を連続的に観察し得る唯一の方法であり、この点に於いて独創的である。また画像、及び時間分解能は、本研究を行なうにあたり十分なものと考えられる。結果としては、冠微小動脈径の変化、此等における赤血球速度を大動脈圧、及び右房圧と共に計測しており、明確であり且つ、本論文の結論を導くに十分なものである。考察に於いては、観察が最大冠拡張時に於いてなされ、心外膜側心筋微小血管に限られた点、floating objective法の問題点等に関し十分な検討が為されている。また、本研究において得られた結果と、従来なされた報告との関連に関しても納得し得る考察がなされている。

此等の点より、本論文は研究対象が明確であり、得られた結果と結論は一貫しており、考察も納得し得るものである。よって学位論文に値するものとする。