

## $\alpha$ 受容体を介する冠血管収縮は心内膜側血流に利するか — slosh 現象との関連について —

森田 浩一

拡張期優位に心内膜側心筋に流入した冠動脈血の一部は、心筋収縮により収縮期逆流として心外膜側へ搾り出される (slosh 現象)。この slosh 現象は、心筋内血流分布を規定する重要な因子である。一方、運動時の交感神経活性、特に  $\alpha$  受容体刺激を介する冠動脈収縮は、心筋内血流の均一性の維持に重要であり、心内膜側から心外膜側への血液の移動 (transmural steal) を減少させて心内膜側血流の維持に寄与している。本研究では、 $\alpha$  受容体刺激の心筋内血流動態、特に slosh 現象に及ぼす影響について、anti-transmural steal 現象と関連付けながら検討した。麻酔開胸犬 ( $n=12$ ) を用いて、20MHz 超音波ドップラ血流計を用いて左冠動脈中隔枝の血流を計測することにより、心筋内冠動脈血流パターンを評価した。 $\alpha$  受容体刺激の効果をみるため、ノルエピネフリン持続静注状態で、 $\alpha$  受容体遮断を行い、その前後での血流を比較した。 $\alpha$  受容体遮断には、フェノキシベンザミンを用い、大動脈のバンディングにより冠灌流圧は  $\alpha$  受容体遮断前後で一致させた。 $\alpha$  受容体を遮断することにより、収縮期逆流は増加し、収縮期逆流の拡張期流入血流に対する割合 (slosh 率) も増加した。なお、 $\alpha$  受容体遮断前後で左室の maximum dP/dt に変化は認められなかった。ノルエピネフリン投与下に  $\alpha$  受容体を遮断すると収縮期逆流が増大する機序としては、 $\alpha$  受容体遮断により心外膜側よりの比較的太い冠動脈の拡張を生じ、心筋内冠動脈から心外膜側へ血液が移動した (transmural-steal) と考えられた。以上より、 $\alpha$  受容体刺激は収縮期逆流を減少させることにより、slosh 現象を抑制し、有効な心内膜側血流の維持に寄与し得ることが示された。

(平成 5 年 10 月 26 日採用)

### $\alpha$ -adrenergic Vasoconstriction Reduces Systolic Retrograde Blood Velocity in Septal Artery

Koichi Morita

To evaluate the effects of  $\alpha$ -adrenergic vasoconstriction on instantaneous blood flow in the myocardium, we measured septal arterial blood velocities in anesthetized open-chest dogs ( $n=12$ ) using a 20-MHz multichannel pulsed Doppler velocimeter. The systolic retrograde velocity area (SR), diastolic forward velocity area (DF) and their ratio were compared between norepinephrine (N) infusion ( $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , div) and N +  $\alpha$ -adrenergic receptor blockade, phenoxybenzamine (P) infusion ( $0.5 \text{mg}/\text{kg}$ , iv). Aortic pressure was maintained in a basal level by aortic band

ing; heart rate was controlled by RV pacing (80, 140 and 200 bpm); and maximum left ventricular dP/dt was not altered after P infusion. For every pacing rate, systolic retrograde velocity and the ratio systolic retrograde velocity/diastolic forward velocity increased significantly ( $p < 0.05$ ) after P infusion, indicating that  $\alpha$ -vasoconstriction reduced systolic retrograde flow by causing a transmural difference in vasomotor tone. In conclusion,  $\alpha$ -vasoconstriction of the intramyocardial vessels reduces systolic retrograde blood flow from the deep myocardium, which may favor endomyocardial perfusion by the anti-slosh effect. (Accepted on October 26, 1993) *Kawasaki Igakkaishi* 19(4): 347-354, 1993

**Key Words** ①  $\alpha$ -receptor mediated coronary vasoconstriction  
 ② Slosh phenomenon  
 ③ Intramyocardial blood velocity ④ Transmural steal

## はじめに

冠動脈には $\alpha$ 受容体が存在し、一般に $\alpha$ 受容体刺激により冠動脈収縮が認められるが<sup>1)~3)</sup>、その反応には、血管の太さによる差異が認められる<sup>1)2)</sup>。すなわち、*in vivo*で $\alpha$ 受容体刺激を行うと、心外膜側冠動脈では、100 $\mu$ mより太い冠動脈に血管収縮がみられるのに対して、100 $\mu$ m未満の細動脈では血管拡張が認められる<sup>4)</sup>。また、アデノシンによる冠動脈の拡張状態で、交感神経刺激を行うと心外膜側血流を減少させるにもかかわらず、心内膜側血流は維持されることが示されている<sup>5)</sup>。このことは、 $\alpha$ 受容体を介する冠動脈収縮は、血管の太さによる反応の違いのみならず、心筋の部位により血管反応性が異なることを示す。すなわち、 $\alpha$ 受容体刺激により心外膜側血管をより収縮させる。このことは、収縮期に心内膜側から心外膜側への血液の移動を抑制することにより、心筋内血流分布の均一性の維持に有用であると考えられている<sup>6)</sup>。特に、冠動脈狭窄時や運動負荷時には、 $\alpha$ 受容体を介する冠動脈収縮は、心内膜側から心外膜側への血液の移動(transmural steal)を減少させて心内膜側血流を維持している可能性がある<sup>5)7)</sup>。

最近、われわれは20MHz、80チャンネル超音波ドップラ血流計や光ファイバー型レーザドッ

プラ血流計を開発し、心筋内動脈血流の計測に成功した<sup>8)9)</sup>。その結果、心筋内冠動脈血流は、ほぼ拡張期のみには流れるが、収縮期には逆流が認められる。この収縮期逆流現象は、拡張期に心内膜側心筋に流入した血液が収縮期に心外膜側へ再び搾り出されるものであり、心筋灌流にとって無効な血流である。これをわれわれは冠動脈の“slosh現象”と呼んでいる<sup>10)</sup>。そこで、本研究では、 $\alpha$ 受容体刺激が心筋内血流にどのような影響を及ぼすかについて、特に“slosh現象”に注目しながら解析した。運動負荷時の $\alpha$ 受容体刺激を想定して心拍数を増減させ、ノルエピネフリン投与時とノルエピネフリン+ $\alpha$ 受容体遮断薬投与時を比較しながら検討した。

## 方 法

対象は、体重15から25kgの雑種成犬12頭で、ketamine (200 mg, im) および sodium pentobarbital (30 mg/kg, iv) で麻酔導入し、気管内挿管後に人工呼吸器 (Harvard Apparatus, MA) で呼吸管理を行った。動脈血ガス分析を頻繁に行い血液ガスを生理的状态に維持した。体温はheating blanketを用いて37度に維持した。頸静脈から血管確保を行い、胸骨正中および左第4肋間開胸し、心膜を切開して心臓を露出させた。実験のセットアップを Figure 1

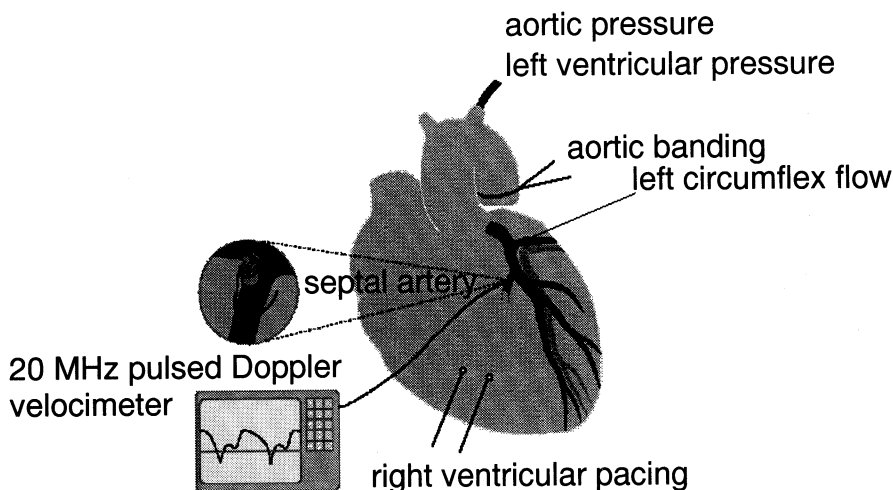


Fig. 1. Illustration of experimental preparation. Septal arterial blood velocity was measured using 20-MHz multichannel pulsed Doppler velocimeter. Aortic pressure, left ventricular pressure and left circumflex flow were also measured.

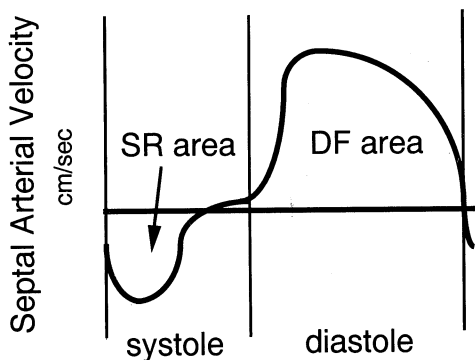


Fig. 2. Illustration of septal arterial velocity waveform. One cardiac cycle was divided into systolic and diastolic phase. Systolic retrograde velocity area (SR area) and diastolic forward velocity area (DF area) were defined as shown in this figure.

に示す。頸動脈から圧センサー付きカテーテル (Millar, Houston, TX) を挿入し、大動脈圧と左心室圧を測定するとともに左回旋枝の血流量を電磁血流計で計測した。心筋内冠動脈の拍動性血流パターンを測定するために、左冠動脈第1中隔枝の前方部分を注意深く剝離し、第1中隔枝に20 MHz、80チャンネル超音波パルスドップラ血流計<sup>8)</sup>のプロープホルダーを装着した。血流測定用プロープは、血管を圧迫しないよう

にして良好な血流信号が得られる位置に固定した。血流波形は、fast Fourier transform (FFT) を用いて解析し、FFT の envelope (順方向では最高速度、逆方向では最高逆流速度) 波形から、収縮期の逆流部分の velocity area を収縮期逆流 (SR) 面積とし、拡張期の順流部分の velocity area を拡張期順流 (DF) 面積と定義した (Fig. 2)。心拍数をコントロールするために房室結節にホルマリンを注入して完全房室ブロックを作成して、右室ペーシングを行った。なお、 $\alpha$  受容体遮断前後の冠動脈灌流圧を一致させるために、下行大動脈部にバンディングを行った。すべての計測が終了してから、左回旋枝より色素 (Evans Blue) を注入して左回旋枝の灌流領域の重量を測定して心筋 1g 当りの血流量を算出した。

心筋内冠動脈血流の測定は、ノルエピネフリンの持続静注状態で  $\alpha$  受容体の遮断前後で、血行動態が安定した時期に行った。心拍数は80、140 および 200 bpm に設定した。まず、心拍数 100 bpm に設定して、ノルエピネフリン  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ( $0.5\gamma$ ) の静脈投与を開始し、血行動態が安定してから、心拍数を 80 bpm、140 bpm および 200 bpm の順で測定を行った。ノルエピネ

フリンの持続静注状態での測定の終了後に心拍数を再び100 bpmにし、 $\alpha$ 受容体遮断薬のフェノキシベンザミン(0.5 mg/kg)を10分間で静脈投与し、10分間待機してから、不足の場合にはフェノキシベンザミンを追加後待機し、血行動態が安定してから、心拍数を80 bpm、140 bpm および200 bpm で測定を行った。測定時には下行大動脈部のバンディングの程度を変化させることで大動脈圧を $\alpha$ 受容体遮断前値に一致させた。

測定データは、平均値 $\pm$ 1標準偏差で表示し、 $\alpha$ 受容体遮断前後での測定値の統計学的検討にはpaired t-testを用いて、 $p < 0.05$ を有意とした。

## 結 果

ノルエピネフリン投与下の $\alpha$ 受容体遮断前後の血行動態の変化をTable 1に示す。心拍数80 bpmにおいて、 $\alpha$ 受容体遮断により拡張期大動脈圧に有意の低下が認められた。しかし、心拍数140、200 bpmにおいては、収縮期大動脈圧、拡張期大動脈圧および左室のmaximum dP/dtいずれも、 $\alpha$ 受容体遮断前後における有意な変化は認められなかった。なお、100 bpmにおけるノルエピネフリン投与前の血圧は、収縮期112 $\pm$ 15、拡張期72 $\pm$ 21 mmHgであり、ノルエピネフリン投与後約1.5倍に上昇した。

心拍数140 bpmにおけるノルエピネフリン投与下 $\alpha$ 受容体遮断前後の第1中隔枝の血流パターンのFFT表示をFigure 3に示す。 $\alpha$ 受容体

遮断前から収縮期前期に逆流(SR)が認められることが特長である。この収縮期逆流は、 $\alpha$ 受容体遮断により著明に増大している。一方、拡張期順流(DF)には $\alpha$ 受容体遮断前後で著変は認められない。心拍数80、140 および200 bpmにおける $\alpha$ 受容体遮断前後の収縮期の逆流部分のvelocity area (SR)、拡張期の順流部分のvelocity area (DF) およびDFに対するSRの割合slosh率(%SR/DF)をTable 2に示す。いずれの心拍数においても、 $\alpha$ 受容体遮断によりSRの有意な増大が認められ、slosh率(%SR/DF)も有意に増大した(Fig. 4)。なお、DFについては心拍数の増加により減少したが、 $\alpha$ 受容体遮断前後でDF値の変化は認められなかった。電磁血流計で測定した左回旋枝領域の心筋重量当りの血流量(ml/g/min)をTable 3に示す。左回旋枝領域の血流量は、 $\alpha$ 受容体遮断により有意に増大した。

## 考 察

冠動脈系においては、 $\alpha_1$  および $\alpha_2$ 受容体が存在し、冠動脈においては、一般に $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 受容体刺激は血管収縮を起こす。in vivoで $\alpha$ 受容体を刺激すると心外膜側冠動脈では、100 $\mu$ mより太い冠動脈には血管収縮がみられるが、100 $\mu$ m未満の細動脈では血管拡張作用が認められている<sup>4)</sup>。このような血管による $\alpha$ 受容体刺激に対する反応性の差には、 $\alpha$ 受容体分布の不均一性の可能性や $\alpha$ 受容体刺激によるEDRFを介する血管拡張性<sup>11)</sup>の部位別の差異などが考えられるが、

Table 1. Hemodynamic data before and after phenoxybenzamine administration

Heart Rate beats/min	Systolic Aortic Pressure mmHg		Diastolic Aortic Pressure mmHg		maximum left ventricular dP/dt mmHg/sec	
	N	N+P	N	N+P	N	N+P
80	153 $\pm$ 26	144 $\pm$ 25	104 $\pm$ 28	82 $\pm$ 31*	2696 $\pm$ 679	2689 $\pm$ 699
140	154 $\pm$ 21	160 $\pm$ 21	120 $\pm$ 25	113 $\pm$ 25	3446 $\pm$ 934	3339 $\pm$ 1311
200	141 $\pm$ 19	141 $\pm$ 18	117 $\pm$ 22	110 $\pm$ 18	3462 $\pm$ 1044	3616 $\pm$ 1018

N : before phenoxybenzamine, N+P : after phenoxybenzamine

\* $p < 0.05$  : N vs N+P

比較的大い冠細動脈収縮を代償するより細い細動脈の拡張 (autoregulatory escape) が生じた可能性も考えられる<sup>4)</sup>。また、 $\alpha$  受容体を介する冠動脈収縮は、貫壁性にも異なることが知られており、心内膜側に比して心外膜側で高度である<sup>6)</sup>。本研究では、ノルエピネフリン投与下において非特異的な  $\alpha$  受容体遮断薬であるフェノキシベンザミンを用いることにより、 $\alpha$  受容体刺

激の心筋内血流動態に及ぼす影響について検討した。その結果、 $\alpha$  受容体遮断時には心筋内冠動脈から心外膜側ないし心筋外冠血管への血液の移動を生じ得ることが示され、 $\alpha$  受容体遮断は“slosh 現象”を増加することが示された。このことは、 $\alpha$  受容体刺激が“slosh 現象”を少なくして心内膜側心筋への血液流入に利することを示唆する。

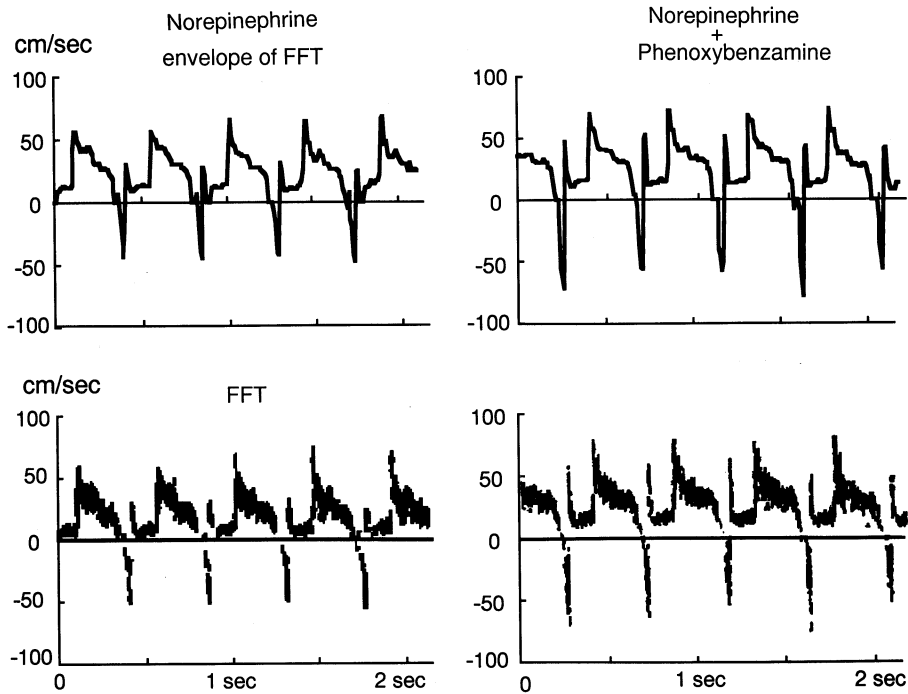


Fig. 3. Typical waveform of septal arterial velocity under norepinephrine infusion before (left) and after phenoxybenzamine administration (right). Velocity areas were measured from envelope of FFT (upper) obtained from original FFT (lower). Note that phenoxybenzamine increased the systolic retrograde flow, while it did not alter the diastolic flow.

Table 2. Changes of septal arterial velocity areas before and after phenoxybenzamine administration

Heart Rate beats/min	Systolic retrograde velocity area SR area (cm)		Diastolic forward velocity area DF area (cm)		Slosh Ratio SR area/DF area (%)	
	N	N+P	N	N+P	N	N+P
80	1.30±0.88	1.68±0.70*	12.02±1.69	10.97±3.40	11.2±7.9	17.5±9.9*
140	0.93±0.96	1.21±1.14*	7.71±1.40	7.66±1.97	11.6±11.6	17.8±14.2 <sup>+</sup>
200	0.84±0.99	1.27±1.09*	6.22±1.51	6.68±2.08	12.7±15.4	19.5±14.1*

N : before phenoxybenzamine, N+P : after phenoxybenzamine  
\*p<0.05, <sup>+</sup>p<0.01 : N vs N+P

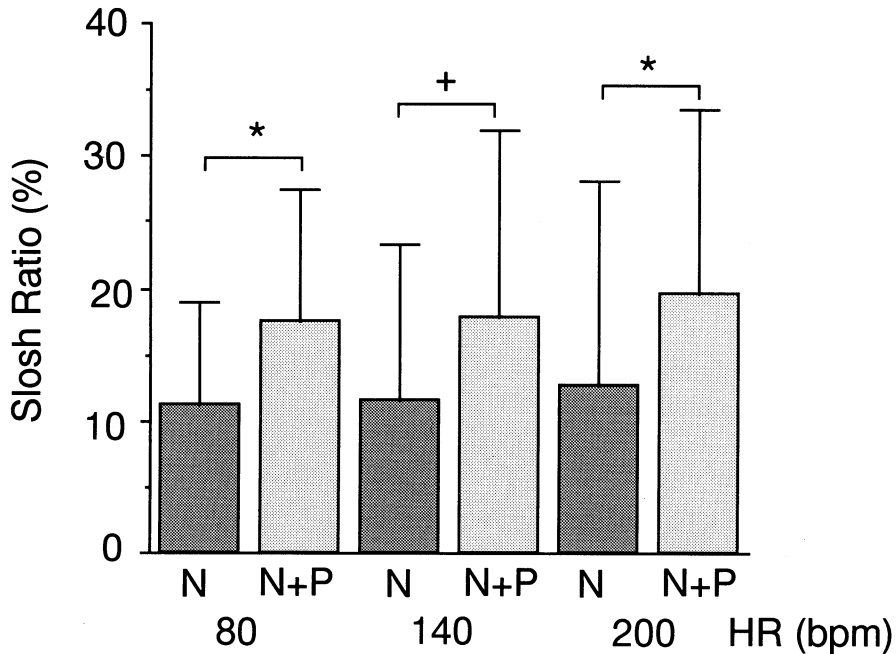


Fig. 4. Changes of slosch ratio under norepinephrine infusion before and after phenoxybenzamine administration. Slosch ratio (% SR/DF) was derived from percentage of SR area divided by DF area.

N : before phenoxybenzamine, N+P : after phenoxybenzamine

\* $p < 0.05$ , + $p < 0.01$  : N vs N+P

Table 3. Changes of left circumflex (LCX) flow before and after phenoxybenzamine administration

Heart Rate beats/min	LCX flow ml/g/min	
	N	N+P
80	1.02±0.58	1.35±0.76*
140	1.40±0.79	1.87±1.28*
200	1.71±1.02	2.49±1.76*

N : before phenoxybenzamine, N+P : after phenoxybenzamine

\* $p < 0.05$  : N vs N+P

ここで、 $\alpha$  受容体遮断による slosch 現象増大の理由であるが、1 つには  $\alpha$  受容体遮断による冠動脈の拡張が、心内膜側に比して心外膜側に高度に生じることから心内膜側から心外膜側への心筋血流の移動が生じたものと考えられる。また、それに伴い同部のキャパシタンスが増加して、心筋内血液の収容をより容易にすることにより slosch 現象の増大が起こったと考えられる。また、太い細動脈は主としてキャパシター機能を有するので、 $\alpha$  受容体刺激によって心外膜側

の比較的太い冠血管を収縮すれば、anti-slosch 効果を発揮するであろう。マイクロスフェアを用いた検討をみても、 $\alpha$  受容体遮断時の心筋血流量の増加は心外膜側で大きいことが示され<sup>(6),7),12)</sup>、われわれの推論を裏付けている。本研究でも、 $\alpha$  受容体遮断により左回

旋枝の血流量が有意に増加したが、これは主として心外膜側冠動脈血流の増大を反映しているものと考えられた。以上より、 $\alpha$  受容体刺激は、心筋内血液の移動を抑制するいわゆる anti-slosch 効果によって心内膜側心筋の灌流に有利に作用し得ることが示された。

$\alpha$  受容体刺激は、EDRF 以外にも他のモジュレータとの相互作用を有する。たとえば、 $\alpha_1$  受容体刺激は、心筋虚血時のアデノシン分泌を促進し<sup>13)</sup>、 $\alpha_2$  受容体刺激は、アデノシンの血管拡張

作用を増強する<sup>14)</sup>ことが報告されている。 $\alpha$ 受容体遮断時には、冠血管におけるアデノシンを介する血管拡張作用が低下し、心筋内細動脈の収縮を増強し得る。これによって、 $\alpha$ 受容体遮断は slosh 現象を変化させる可能性があると考えられる。また、 $\alpha$ 受容体遮断による EDRF 遊離の減少も slosh 現象に影響し得ると考えられるが、その詳細については明らかではない。 $\alpha$ 受容体遮断時の心筋収縮性の変化にもとづく slosh 現象への影響の可能性については、 $\alpha$ 受容体遮断前後で左心室の maximum dP/dt などには変化は認められず、心筋収縮性の影響の可能性は小さいと考えられた。

今回の検討は、心拍数を80、140および200 bpm に設定し、いずれの心拍数においても  $\alpha$  受容体遮断により slosh 現象の増大が示された。頻脈の状態、すなわち autoregulatory escape を小さくした状態でも、心拍数による slosh の変化率の差異は認められなかった。これは、autoregulatory escape の有無にかかわらず、 $\alpha$  受容体刺激が anti-slosh 効果を示していると考えられ

る。

## 結 語

$\alpha$  受容体を介する交感神経刺激の心筋内血流動態、特に slosh 現象に及ぼす影響について検討した。ノルエピネフリン投与下で  $\alpha$  受容体遮断を行うと心筋内冠動脈の収縮期逆流は増加し、slosh 現象の増大が認められた。心拍数を80、140および200 bpm に変化させても slosh 率は変化せず、心拍数によらず  $\alpha$  受容体刺激は anti-slosh 効果を有し、心内膜側血流に利していること結論された。

## 謝 辞

終始、ご指導、ご激励いただいた福永仁夫教授（川崎医科大学放射線医学（核医学）教室）に深謝いたします。また、本研究に対してご指導していただいた梶谷文彦教授（川崎医科大学医用工学教室）、同教室の先生方、研究補助員の皆様に謝意を表します。

## 文 献

- 1) Zuberbuhler RC, Bohr DF : Response of coronary smooth muscle to catecholamines. *Circ Res* 16 : 434-440, 1964
- 2) Toda N : Response of isolated monkey coronary arteries to catecholamines and transmural electrical stimulation. *Circ Res* 49 : 1228-1236, 1981
- 3) Mark AL, Abboud FM, Schmid PG, Heistad DD, Mayer HE, Johannsen UJ : Difference in direct effect of adrenergic stimuli on coronary, cutaneous, and muscular vessels. *J Clin Invest* 51 : 279-287, 1972
- 4) Chilian WM, Layne SM, Eastham CL, Marcus ML : Heterogenous microvascular coronary  $\alpha$ -adrenergic vasoconstriction. *Circ Res* 64 : 376-388, 1989
- 5) Johansen UJ, Mark AL, Marcus ML : Responsiveness to cardiac sympathetic nerve stimulation during maximal coronary dilatation produced by adenosine. *Circ Res* 50 : 510-517, 1982
- 6) Buffington CW, Feigl EO : Effect of coronary artery pressure on transmural distribution of adrenergic vasoconstriction in the dog. *Circ Res* 53 : 613-621, 1983
- 7) Nathan HJ, Feigl EO : Adrenergic vasoconstriction lessens transmural steal during coronary hypoperfusion. *Am J Physiol* 250 : H645-H653, 1986
- 8) Kajiya F, Ogasawara Y, Tsujioka K, Nakai M, Goto M, Wada Y, Tadaoka S, Matsuoka S, Mito K, Fujiwara T : Evaluation of human coronary blood flow with an 80 channel 20-MHz pulsed Doppler velocimeter and zero-cross and Fourier transform methods during cardiac surgery. *Circulation* 74 (Suppl III) : III-53-III-60, 1986

- 9) Kajiya F, Tsujioka K, Ogasawara Y, Hiramatsu O, Wada Y, Goto M, Yanaka M : Analysis of the characteristics of the flow velocity waveforms in left atrial small arteries and veins in dog. *Circ Res* 65 : 1172—1181, 1989
- 10) Kimura A, Hiramatsu O, Yamamoto T, Ogasawara Y, Yada T, Goto M, Tsujioka K, Kajiya F : Effect of coronary stenosis on phasic pattern of septal artery in dogs. *Am J Physiol* 262 : H1690—H1698, 1992
- 11) Cocks TM, Angus JA : Endothelium-dependent relaxation of coronary arteries by noradrenaline and serotonin. *Nature* 305 : 627—630, 1983
- 12) Feigl EO, Buffington CW, Nathan HJ : Adrenergic coronary vasoconstriction during myocardial underperfusion. *Circulation* 75 (*Suppl 1*) : I-1-I-5, 1987
- 13) Kitakaze M, Hori M, Tamai J, Iwakura K, Koretsune Y, Kagiya T, Iwai K, Kitabatake A, Inoue M, Kamada T :  $\alpha_1$ -Adrenoreceptor activity regulates release of adenosine from the ischemic myocardium in dogs. *Circ Res* 60 : 631—639, 1987
- 14) Hori M, Kitakaze M, Koretsune Y, Iwai K, Iwakura K, Kagiya T, Kitabatake A, Inoue M, Kamada T : Alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor activity exerts dual control of the coronary blood flow in the canine coronary artery : Augmentation of the vasodilatory effect of adenosine and direct vasoconstriction. *Am J Physiol* 255 : H250—H260, 1988