

最終講義

冠側副血行循環に関する最近の見解

篠山重威

富山医科薬科大学内科学第2教室

本学の一員として最後の講義をするにあたって、過去8年間共に喜びと感動を分かち合い私の人生で最も充実した時を過ごさせてもらったことへの感謝の気持ちと、本学を去らねばならぬということへの愛惜の情が私の心の中で複雑に交錯している。

大学の美しさは時計台や蔦のからんだ校舎ではなくて真理を探求する行為にあると言った人があるが、一方で、人間はいかなる場合にも絶対的な真理に到達することは出来ない。William Osler は真理とは最大限の努力をして得られる最上のものであり、その追求には謙虚な気持ちと真摯な心を持つ必要があることを説いている。我々臨床家にとって真実の詩を読みとる力は日常診療の中で抱く疑問から生まれる。過去8年間、この大学でモットーとして来たことは精神の目を開き、眼前にある真理に気づかずに過ごす運命の悲劇を避けることであった。今日は、我々がこのような過程でどのような疑問を抱き、どのような解決法を求め、そこからどのようなメッセージを得ることが出来たかを話そうと思う。

これから話すテーマは70才の狭心症を訴えて来院した患者に出会ったことから始まった。この症例の血管造影を行ったところ、驚いたことに左前下行枝が完全に閉塞しているにもかかわらず、左室造影上壁運動の異常は軽微で駆出率も正常に保たれていた。これは右冠動脈から閉塞冠動脈の灌流部位に十分な側副血行循環が発達しており、その部位の心筋が死滅から免れているためであることが分かった。そこで、冠側副循環の生理的機能に注目することになった。

1. 冠動脈疾患における側副血行循環

ヒトで冠側副血行路がどのような生理機能を持っているかという点に関しては、以前から多くの議論が繰り返されてきた。冠動脈疾患患者で側副血行路

は灌流障害を生物学的に代償するものではなくて、局所心筋虚血が重篤であることを示す指標であるとする意見がある一方^{1,2)}、多くの臨床家は側副血行路は機能的に有益であって冠動脈閉塞の存在する心臓で正常の左室機能を維持する上に役立っていることを報告している³⁾。

側副血行路に関する初期の研究は剖検心を対象にして行われた。側副血行循環のネットワークの程度と生前の臨床所見との関係が検討され、虚血に基づく症状が長期に持続している患者ほどその発達が良好であることが認められた。また、側副血行路が虚血障害を阻止する重要な機能を持っていることを示す1つの証拠として“間接的（遠隔部の）心筋梗塞、infarction at a distance”の例がある。これは初期に、ある血管の閉塞や狭窄が生じて、側副血行が発達していればその支配下にある心筋の灌流は傷害されずにすむが、次に、その側副血管を供出している血管が閉塞した場合には、当該血管の灌流域から離れた側副血行依存領域が心筋梗塞に陥るといふのである⁴⁾。同様に、心室中隔は前下行枝と後下行枝により重複して血流を受けており、両者の間には多くの側副血行路が交通している。その結果、片方の枝が閉塞しても中隔の組織はしばしが死滅から免れる⁵⁾。

2. 側副血行の機能的意義

初期の剖検心の研究に替わって最近では、生体で冠動脈造影によって確認される側副血行の解剖学的形態と根底に存在する冠動脈疾患との関係が検討されるようになった。特に、急性の心筋梗塞で積極的な再灌流を目的として血栓溶解療法が行われているが、冠動脈閉塞の直後に冠動脈造影が得られることによって、側副血行の機能を評価する上に絶好の機会が与えられた。多くの研究者によって、急性心筋

梗塞で血栓溶解療法が不成功に終わった場合での梗塞責任血管に十分な側副血行が発達して残存血流が維持されていればその後の左室ポンプ機能や梗塞部局所心筋収縮機能には頻々改善が期待出来ることが示されている⁶⁻⁹⁾。側副血行は creatine kinase の時間活性曲線を決定すると考えられ、血栓溶解が失敗しても、血管造影上側副血行が描出されれば creatine kinase はそうでない患者に比して早期にピークに達する¹⁰⁾。このことは側副血行循環は間違いなくリスクを持った心筋を灌流していることを意味する(図1)。Habib¹¹⁾らは更に大規模な血栓溶解療法の治験を行って、同様に再灌流がもたらされなかった症例でも、側副血行路が造影されれば血清 creatine kinase レベルは有意に低値を示し、酵素的に推定される梗塞範囲も小さいことを報告した。また、側副血行を有する群では有さない群に比して退院時の駆

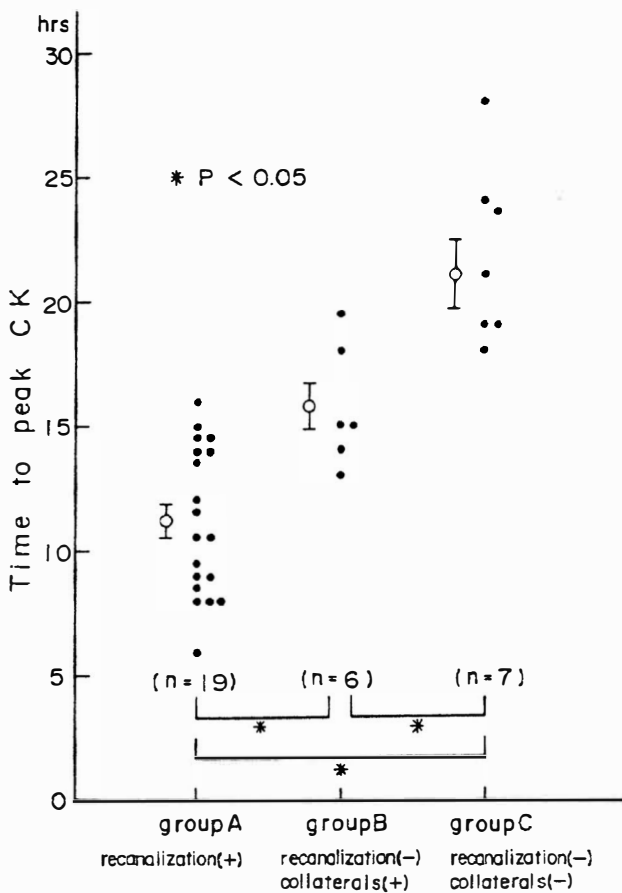


図1 血栓溶解療法によって再灌流が達成されたか否か、急性期の冠動脈造影で側副血行路が描出されるか否かによって分けた3群において、発症より最大 creatine kinase(CK)までの時間の比較(文献10より)。

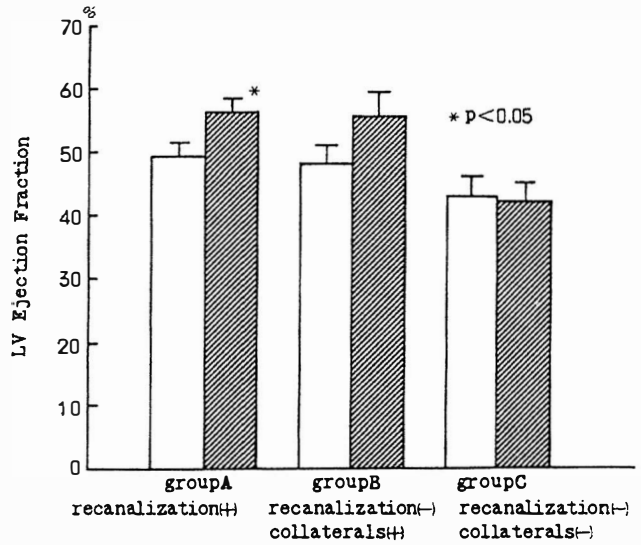


図2 再灌流と側副血行循環の発達が駆出率に及ぼす影響(文献9より)。
白：梗塞急性期、斜線：梗塞慢性期

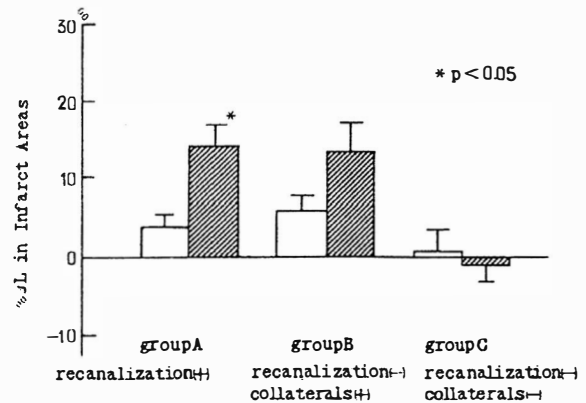


図3 再灌流と側副血行循環の発達が梗塞部の局所心筋収縮率(%ΔL)に及ぼす影響(文献9より)。
白：梗塞急性期、斜線：梗塞慢性期

出率は有意に大きかったという。

再灌流が不成功であった群でも冠側副血行は左室心室瘤の発生を防止する。我々は初回の急性前壁梗塞患者47例を対象にして、冠側副循環を局所心筋機能との関係と、後の左室心室瘤形成への影響を検討した⁹⁾。これらは全て左前下行枝近位部の完全閉塞を有し、症状発症後6時間以内に冠動脈内血栓溶解療法を受けた症例である。25例では再灌流が成功し、10例ではこれが不成功に終わったが側副血行路が十分に発達しており、残り12例では再開通は成功せず側副血行も認められなかった。慢性期に、前2者においては左室機能が更に増大するのが認められたが、

後者では回復を認めることが出来なかった(図2, 3)。これらの所見は、側副血行循環が虚血による心筋壊死を阻止する機能を持つことと、閉塞血管を再開通させる試みは機能の改善に有効であることを強く示唆するものである。しかしながら、例え極めて良好な側副血行路が発達しても、それによる組織への灌流は冠動脈内血栓溶解療法による効果とは同じとはいえず、機能を回復させる上には自ら限界がある。

心筋梗塞後に心室瘤が生じるのはリスクを持った心筋に対する残存血流が欠如していることによると考えられている。前述の再灌流が不成功に終わった患者群においてシネ左室造影像から検討した心室瘤の発生頻度は、側副血行路の発育の悪い患者で明らかに多いことが分かった(58% vs 10%) (図4)。不十分な側副血行路が心室瘤形成の原因となり得ることは既に以前から指摘されているが^{12,13)}、Formanら¹³⁾が前壁貫壁梗塞後に生じた左室心室瘤形成についてその原因となった因子を解析した報告は興味深い。この報告によると心室瘤は一般に前下行枝の側副血行路の発達が悪いところに完全閉塞が加わった

際に多く、また、側副血行路が良く発達した多枝病変や、前下行枝の完全閉塞が無い場合には心室瘤を見ることは少なかったという。残念ながらこれら遡及的研究では側副血行路が梗塞前に既に存在していたものか、梗塞後に発達したものを鑑別することは出来ない。我々が行った上述の解析はこの問題に対して初めて明確な解答を試みたもので、以前から存在する側副血管が虚血心筋を保護するという確証は得られなかったにしても、心室瘤の形成を阻止する上に重要な働きを示した。

心筋梗塞の進展や心室瘤形成が軽減する機序は未だ不明である。但し、側副血管が梗塞に陥った心筋を灌流することが出来る限り¹⁰⁾、心外膜下には死滅していない心筋細胞が島状に残存しており、これによって貫壁性に虚血の障害が広がるのが制限されるものと考えられる¹⁴⁾。

3. 側副血行発達の刺激

1) 側副血管の発達

冠動脈が突然閉塞されて心筋虚血が生じると24時間にわたって側副血流が次第に増加する¹⁵⁾。また、実験的に冠動脈の短時間の閉塞を何回も繰り返すと生来存在する側副血流が増大することが示されている^{16,17)}。我々もこの側副血行循環の発達には虚血が重要であることを次の実験で示した¹⁸⁾。まず、麻酔開胸犬で持続の異なる前下行枝の閉塞を総閉塞時間が等しくなるように3つの条件下に繰り返した。即ち、1) 10秒間の閉塞を1分間隔で30回、2) 1分間の閉塞を1分間隔で5回、3) 5分間の閉塞を持続的に1回である。この場合、3者共側副血行循環のネットワークの間に300秒の圧較差を生ずるが心筋虚血の程度は各々で異なることになる。この実験で左回旋枝から前下行枝支配領域への側副血流を、前下行枝の閉塞を解除した際回旋枝血流に直ちに目られるステップ状の血流減少によって評価した。このステップは回旋枝と前下行枝の間の圧較差が消失すると同時に回復した前下行枝の順行血流を反映するものと考えた(図5)。このようにして推定した側副血流は対照時の10秒間の試験閉塞時に1.6ml/minであった。10秒間の閉塞を30回繰り返した後も、この血流は変化しなかったが、1分間の閉塞5回と5分間の持続閉塞を行った後には各々3.0と3.5ml/minに増大した(図6)¹⁸⁾。

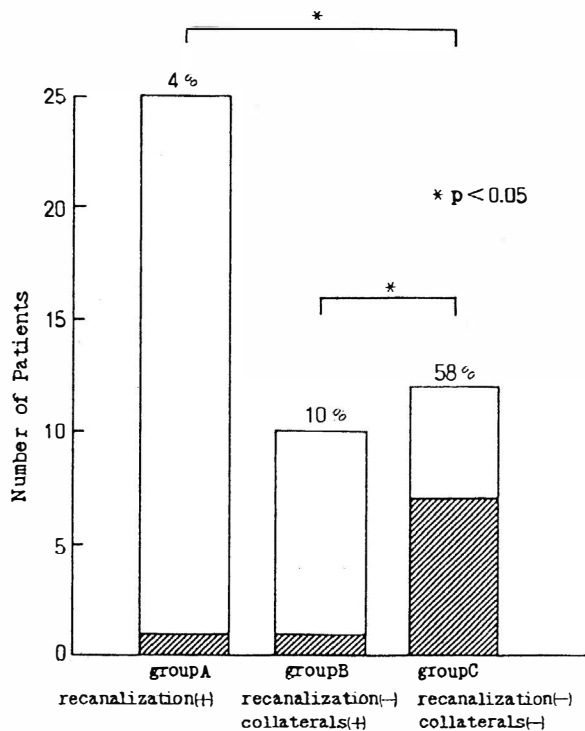


図4 急性心筋梗塞で冠動脈内血栓溶解療法を受けた患者における左室心室瘤発生の頻度(文献9より)。

白：心室瘤を持たない患者の数
斜線：心室瘤を有する患者の数

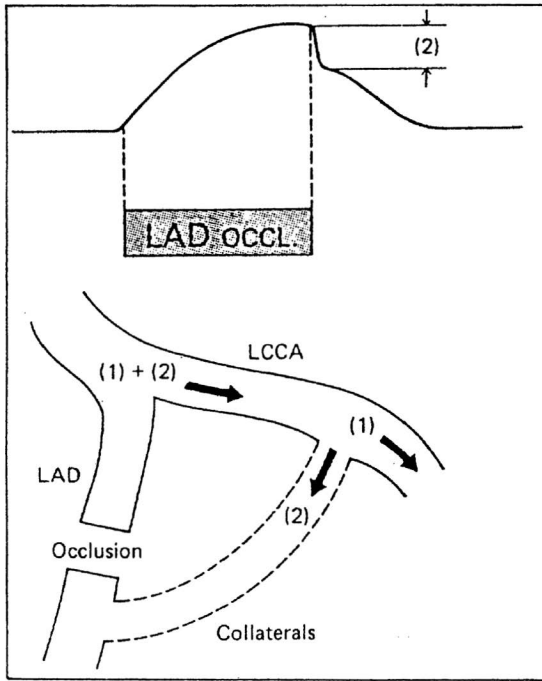


図5 左前下行枝 (LAD) の閉塞によって生じる左回旋枝血流の変化(文献18より)。矢印(1)は回旋枝灌流領域への血流, 矢印(2)は回旋枝から閉塞されている前下行枝灌流領域への側副血流を示す。

この所見からも、側副血行の成長は血管壁に作用する機械的な負荷によるものではなく、虚血心筋に基づく化学的な信号によって引き起こされることが示唆される。この際、側副血行循環の発達には心筋虚血に反応して血管内皮と平滑筋で成長因子受容体のアップレギュレーションや外在化 (externalization) が生じることが関係すると考えられる。このように、虚血心筋からの化学信号がDNA合成と側副血管の有糸分裂を促す^{19,20)}。臨床的にも、急性心筋梗塞発生時に血管造影上認められる側副血行は梗塞前に繰り返される狭心痛発作と強い相関を持つ(図7)²¹⁾。急性心筋梗塞自体もまた側副循環の発達の原因となり得る²²⁾。これらの結果すべてが、側副血管の発達に対して頻回の強い心筋虚血が必要であることを示唆する。

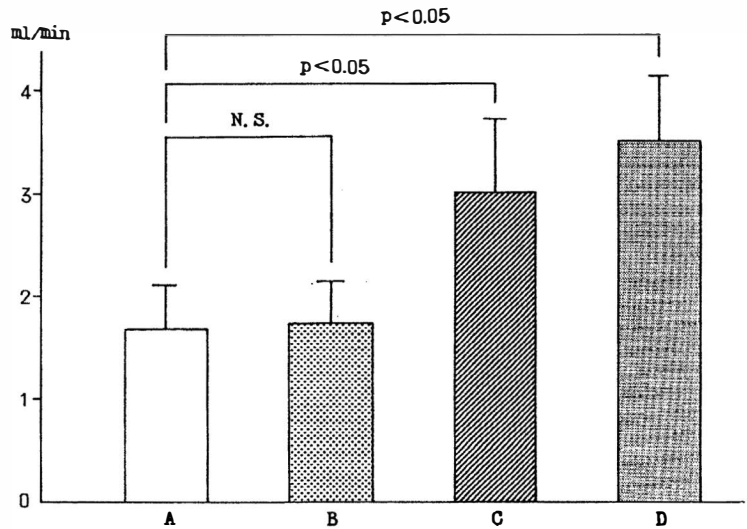


図6 10秒間の左前下行枝の閉塞中に左回旋枝から前下行枝灌流領域に流れる側副血流量(文献18より)。A: 初回10秒閉塞, B: 10秒閉塞を30回繰り返した後, C: 1分間の閉塞を5回繰り返した後, D: 5分間の閉塞を持続させた後

2) 成長因子と血管新生

以前から、慢性炎症において急速に成長する毛細血管や腫瘍の血管侵入部位の周辺に多くの肥満細胞が集積することが知られている²³⁾が、肥満細胞が何故血管新生を伴うかという点は不明のままであった。後に、Kesslerら²⁴⁾は腫瘍描出物の回りでは肥満細胞の密度が正常の40倍にも増加することを示したが、肥満細胞だけでは血管新生を生じることにはなかった。これらの所見からは肥満細胞は毛細血管の成長を促進するが、それを誘発するものではないと考えられた。この概念は、後に毛細血管の発芽形成で最初に肥満細胞が内皮細胞

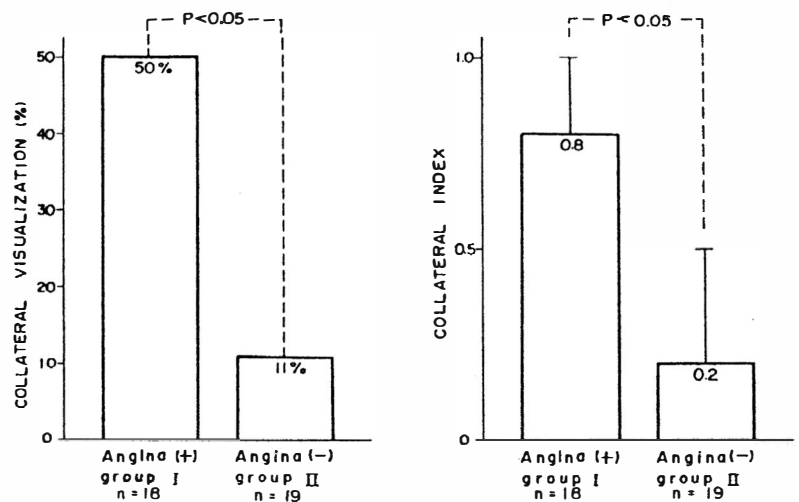


図7 梗塞前狭心症を有する患者と有さない患者における血管造影上認められる側副血行循環発達の程度(文献21より)。

左: 側副血管描出率, 右: 側副血管指数

の遊走を増加させるという所見が報告され²⁵⁾多くの支持を得た。この内皮細胞の遊走は、 $10\mu\text{g/ml}$ の濃度の heparin の存在下で更に増加するという²⁵⁾。1982年に Taylor と Folkman²⁶⁾はニワトリの胚の卵黄嚢に移植したヒトの肝腫瘍細胞の抽出物によって誘発される血管新生を heparin が促進することを示した。これらのデータは血管新生を制御するという heparin の機能の新しい側面を示唆するものであった。即ち、heparin は単独で血管新生を誘発することはないが、酸性線維芽細胞成長因子(acidic FGF)の細胞分裂活性を増強する²⁷⁾。heparin の血管新生促進作用の機序として、1) heparin が血管内皮の成長因子とレセプターの結合を増加すること²⁸⁾、2) heparin が FGF が非活性化されることを阻止すること²⁹⁾が挙げられる。

Taylor と Folkman²⁶⁾の報告を基に、藤田ら³⁰⁾はイヌにおいて頻回の冠動脈閉塞による側副血行の発達を heparin によってどれだけ促進されるかを検討した。8匹の対照犬では側副血行循環が十分に発達するまでに 129 ± 44 (SD) 回冠閉塞を繰り返すことを必要としたが、heparin 投与下にはこの回数が 81 ± 33 回に減少した。Unger³¹⁾も同様に、イヌの左前下行枝を狭窄し、内胸動脈を虚血部心筋に植え込んで側副血行路の発達を期するようにした実験モデルで内胸動脈内に heparin を直接注入することによって両者の間のアナストモーシスの形成がより加速されたことを報告した。これらの所見より heparin が生体内で側副血行循環を促進する作用を持つと考えられた。

3) heparin による労作性狭心症の治療

冠動脈の主要な枝が完全に閉塞されているにもかかわらず、壁運動の障害を来したり、心筋梗塞に陥ったりすることの無い症例が多く報告されており³²⁾、ここでも側副血行循環が心機能を保持する上に重要な機能を持つことが示される。そこで、我々は狭心症を有する患者に heparin 前処置の下で運動負荷を繰り返し側副血行を発達させることを試みた³³⁾。冠動脈の主要な枝が少なくとも1本完全

閉塞しており、しかも労作性狭心症を有する患者16例で Bruce のプロトコールに従って1日2回運動負荷試験を行った。このうち10例には各々の運動開始の10—20分前に heparin 5000単位を静脈内に投与した。残り6例は heparin の前処置なく運動負荷のみを繰り返した。heparin の投与によって運動持続時間が 6.3 ± 1.9 から 9.1 ± 2.2 分 ($p < 0.001$) に延長し心拍一血圧積 (double product) は最大値と狭心痛発現時の値が共に35%、STセグメントが 0.1mV 低下を示した時点の値が19%有意に増大した(図8, 9)。これに対して、heparin 非投与群では上記すべての指標は変化を示さなかった。更に冠動脈造影を行って側副血行路の発達の程度を実際に比較して治療後には明らかにそれが増加していることが認められた(図10)。このように heparin はヒトにおいて運動によって誘発される心筋虚血が刺激となって発達する側副血行循環を増加せしめる。また、heparin の投与だけで運動を加えない場合には狭心症患者の運動耐容能に変化は見られない³⁴⁾。従って、heparin は心狭虚血に基づく側副血行循環の発達を促進はするが、直接誘発するものではないと言える。

更に、ごく最近、我々は急性心筋梗塞患者で heparin の静脈内投与が側副血行循環を発達させる効果を持つかどうかを検討したが³⁵⁾、血管造影上、

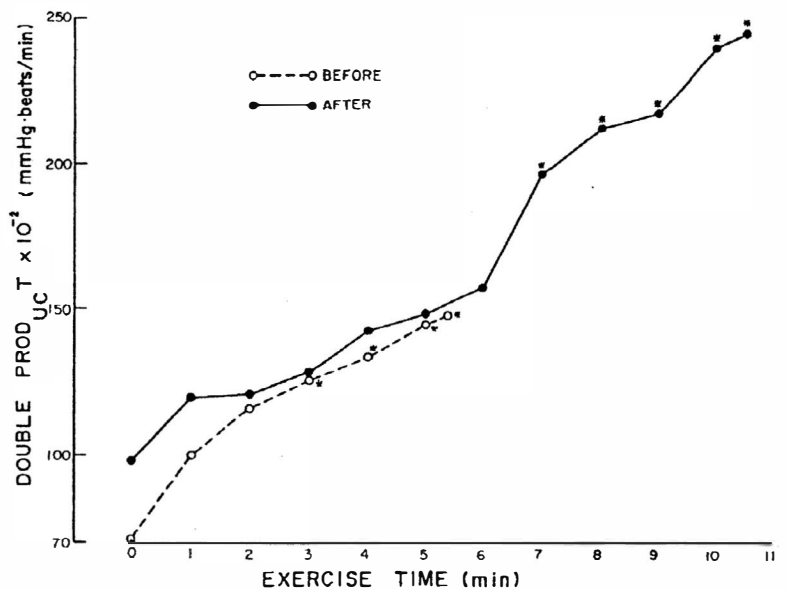


図8 トレッドミル運動負荷における運動持続時間と心拍・血圧積 (double product) の関係(文献33より)。…○…: heparin 前処置による運動負荷前、—●—: 運動負荷試験20回終了後、※印は狭心痛発作時を示す。

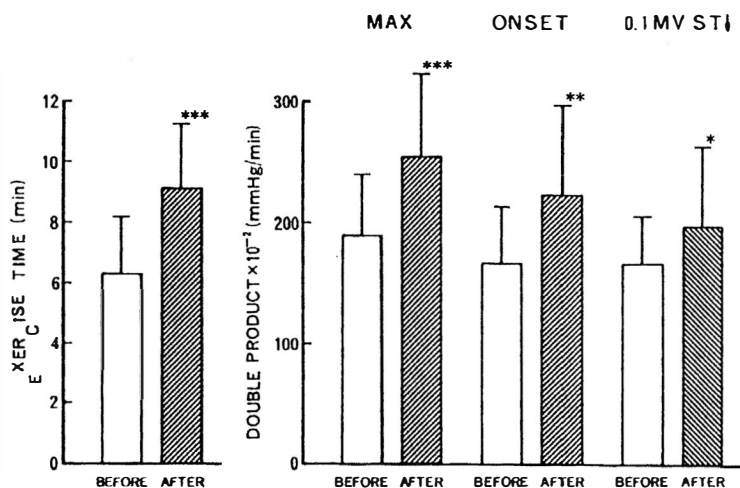


図9 10例の狭心症患者における heparin 前処置後20回の標準 Bruce プロトコールによる運動負荷開始前と終了後の運動持続時間(左)と、心拍・血圧積(double product)(右)。Max は最大運動時、ONSET は狭心痛発現時、0.1MVST↓は心電図に0.1mVのST低下が初めて認められた時点。治療開始前と終了後のデータを比較した際の有意性：* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

側副血行路の描出される程度は急性期に投与を受けた患者で有意に大であった。また、これらの患者では左室機能もより良好に維持されていることが分かった。

結論として、ここに述べた臨床の治験は症例数も少なく、無作為二重盲検によって検討したものではないが、虚血性心疾患は側副血行循環の発達を増大させる薬物によって治療出来る可能性があると考えられる。このような治療法は冠動脈の硬化の結果生じる多くの障害を緩和し、阻止するものであると期待する。

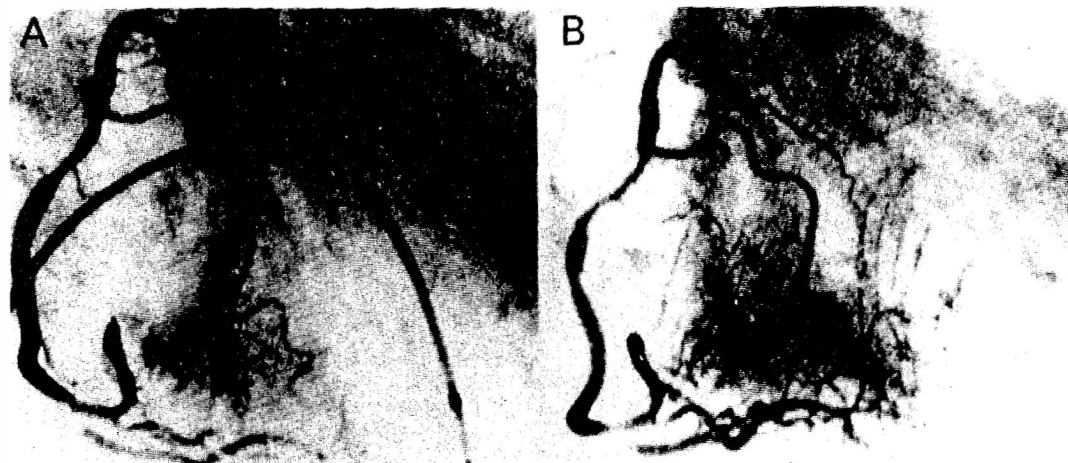


図10 heparin 運動療法前後における冠動脈造影。患者は63才女性、2年間典型的労作性狭心症を経験していて、治療によって運動時間は6から8分へ延長、最大心拍・血圧積は30%増大した。

今までの成果は、これから成し遂げられることのはんの発端を見たにすぎない。これからもこれまでの成果を踏み台にして新しい発展が続くことを信じて止まない。最後に Osler にならって John Keats の詩を引用して別れの挨拶にかえたい。

“われわれの後から、
若く澆刺とした完成がついてくる。
……われわれから生まれ
われわれを凌ぐ運命を持って……”

文 献

- 1) Helfant R. H. and Gorlin R. : The coronary collateral circulation. *Ann. Intern. Med.* 77 : 999—997, 1972.
- 2) Bergen B. C., Watson D. D., Taylor G. J. et al. : Effect of coronary collateral circulation on regional myocardial perfusion assessed with quantitative thallium-201 scintigraphy. *Am. J. Cardiol.* 46 : 365—370, 1980.
- 3) Cohen M. V. : Functional significance of coronary collaterals in man. In : *Coronary Collaterals, Clinical and Experimental Observation* : 93—185. Mount Kisco, N. Y., Futura Publ. Co., 1985.
- 4) Fulton W. F. M. : Anastomotic enlargement

- and ischaemic myocardial damage. *Br. Heart. J.* **26** : 1—15, 1964.
- 5) James T. N. : Coronary circulation in acute myocardial infarction. *Br. Heart. J.* **33** (Suppl.) : 138—144, 1971.
 - 6) Nohara R., Kambara H., Murakami T. et al. : Collateral function in early acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* **52** : 955—959, 1983.
 - 7) Schwartz H., Leiboff R. L., Katz R. J. et al. : Arteriographic predictors of spontaneous improvement in left ventricular function after myocardial infarction. *Circulation* **71** : 466—472, 1985.
 - 8) Saito Y., Yasuno M., Ishida M. et al. : Importance of coronary collaterals for restoration of left ventricular function after intracoronary thrombolysis. *Am. J. Cardiol.* **55** : 1259—1263, 1985.
 - 9) Hirai T., Fujita M., Nakajima H. et al. : Importance of collateral circulation for prevention of left ventricular aneurysm formation in acute myocardial infarction. *Circulation* **79** : 791—796, 1989.
 - 10) Hirai T., Fujita M., Sasayama S. et al. : Importance of coronary collateral circulation for kinetics of serum creatine kinase in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* **60** : 446—450, 1987.
 - 11) Habib G. B., Heibig J., Forman S. A. et al. : Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans : Results of phase I thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. *Circulation* **83** : 739—746, 1991.
 - 12) Aygen M. : Collateral circulation and regional myocardial function. *Bibl. Cardiol.* **36** : 136—140, 1977.
 - 13) Forman M. B., Collins H. W., Kopelman H. A. et al. : Determinants of left ventricular aneurysm formation after anterior myocardial infarction : A clinical and angiographic study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **8** : 1256—1262, 1986.
 - 14) Hochman J. S. and Choo H. : Limitation of myocardial infarction expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. *Circulation* **75** : 299—306, 1987.
 - 15) Shen Y. T., Knight D. R., Canfield D. R. et al. : Progressive change in collateral blood flow after coronary occlusion in conscious dogs. *Am. J. Physiol.* **256** : H478—H485, 1989.
 - 16) Yamamoto H., Tomoike H., Shimokawa H. et al. : Development of collateral function with repetitive coronary occlusion in a canine model reduces myocardial reactive hyperemia in the absence of significant coronary stenosis. *Circ. Res.* **55** : 623—632, 1984.
 - 17) Fujita M., McKown D. P., McKown M. D. et al. : Opening of coronary collaterals by repeated brief coronary occlusions in conscious dogs. *Angiology* **39** : 973—980, 1988.
 - 18) Yamanishi K., Fujita M., Ohno A. et al. : Importance of myocardial ischaemia for recruitment of coronary collateral circulation in dogs. *Cardiovasc. Res.* **24** : 271—277, 1990.
 - 19) Schaper W., Flameng W., Winkler B. et al. : Quantification of collateral resistance in acute and chronic experimental coronary occlusion in the dogs. *Circ. Res.* **39** : 371—377, 1976.
 - 20) Schaper W. : Biological and molecular biological aspects of angiogenesis in coronary collateral development, In : *Coronary Circulation in Physiological and Pathological States*, (Nakamura M. and Vanhoutte D. M. eds.) : 21—27. Springer-Verlag, Tokyo, 1991.
 - 21) Fujita M., Sasayama S., Ohno A. et al. : Importance of angina for development of

- collateral circulation. *Br. Heart J.* **57** : 139—143, 1987.
- 22) Fujita M., Sasayama S., Ejiri M. et al. : Coronary collateral development after acute myocardial infarction. *Clin. Cardiol.* **11** : 525—528, 1988.
- 23) Rebuck J. W., Hudson J. M., Priest R. J. et al. : Basophilic granulocytes in inflammatory tissues of man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **103** : 409—426, 1962.
- 24) Kessler D. A., Langer R. S., Pless N. A. et al. : Mast cells and tumor angiogenesis. *Int. J. Cancer* **18** : 703—709, 1976.
- 25) Azizkhan R. G., Azizkhan J. C., Zetter B. R. et al. : Mast cell heparin stimulates migration of capillary endothelial cells in vitro. *J. Exp. Med.* **152** : 931—944, 1980.
- 26) Taylor S. and Folkman J. : Protamine is an inhibitor of angiogenesis. *Nature* **297** : 307—312, 1982.
- 27) Ehrlich H. P., Jung W. K., Costa D. E. et al. : Effects of heparin on vascularization of artificial skin grafts in rats. *Exp. Mol. Pathol.* **48** : 244—251, 1988.
- 28) Schreiber A. B., Kenney J., Kowalski W. J. et al. : Interaction of endothelial cell growth factor with heparin : Characterization by receptor and antibody recognition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **82** : 6138—6142, 1985.
- 29) Gospodarowicz D. and Cheng J. : Heparin protects basic and acidic FGF from inactivation. *J. Cell Physiol.* **128** : 475—484, 1986.
- 30) Fujita M., Mikuniya A., Takahashi M. et al. : Acceleration of coronary collateral development by heparin in conscious dogs. *Jpn. Circ. J.* **51** : 395—402, 1987.
- 31) Unger E. F., Sheffield C. D. and Epstein S. E. : Heparin promotes the formation of extra-cardiac to coronary anastomoses in a canine model. *Am. J. Physiol.* **260** : H1625—H1634, 1991.
- 32) Fujita M., Sasayama S., Ohno A. et al. : Functional significance of coronary collateral perfusion in preserving myocardial integrity. *Clin. Cardiol.* **10** : 394—398, 1987.
- 33) Fujita M., Sasayama S., Asanoi H. et al. : Improvement of treadmill capacity and collateral circulation as a result of exercise with heparin pretreatment in patients with effort angina. *Circulation* **77** : 1022—1029, 1988.
- 34) Fujita M., Yamanishi K., Hirai T. et al. : Comparative effect of heparin treatment with and without strenuous exercise on treadmill capacity in patients with stable effort angina. *Am. Heart J.* **122** : 453—457, 1991.
- 35) Ejiri M., Fujita M., Miwa K. et al. : Effects of heparin treatment on collateral development and regional myocardial function in acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* **119** : 248—253, 1990.