

分子トレーサ法による心筋微小循環血流の不均一性解析

松本 健志, 立花 博之, 小笠原 康夫

Microheterogeneity of Regional Myocardial Blood Flow Evaluated by a Molecular Tracer

Takeshi MATSUMOTO, Hiroyuki TACHIBANA and Yasuo OGASAWARA

キーワード：冠微小循環障害, 心筋血流不均一性, トレーサ・デジタルラジオグラフィ

概 要

冠微小動脈の各部位は、心拍動によるメカニカルストレスを受けながら心筋エネルギー代謝と密にカップリングし (mechanoenergetic interaction), 精緻な血流調節を行っている。しかし、樹状分岐構造の非対称性および冠血管トーンスの不均一分布に起因する各血行路の抵抗不均一性により、心筋灌流は不均一性を呈する。心筋メカニカルストレス・エネルギー代謝の貫壁性変化に起因して心筋灌流の不均一性も心内膜側で高く、心内膜側の易虚血性の一因であると考えられる。ここでは冠循環の不均一性、特に心筋微小循環レベルの血流不均一性を中心に紹介する。

1. 心筋血流の不均一性と冠微小循環単位

心筋局所への血液灌流は、おもに心筋エネルギー代謝と密接にカップリングした冠微小動脈系によって調節されている。最近の研究では心筋への血液灌流 (酸素供給) と心筋酸素消費—これらはともに空間的不均一性を呈する^{1,2)}—が通常良くバランスし、心筋には過不足のないエネルギー供給が行われていることが明らかにされている^{3,4)}。しかし、内在する冠予備能 (冠血流増加をもたらす余力) の不均一性により⁵⁾、あるいは冠微小血管病など一部の領域で冠拡張能が障害されている病態^{6,7)}においては、過度に心筋酸素需要が増大した時や冠狭窄で酸素供給が減少した時などに一部の微小領域で酸素需給のバランスが崩れ、機能的不均一性⁸⁾が発生する可能性がある。図1は低酸素灌流時のラット摘出灌流心であるが、酸素供給の不足領域がNADH 蛍光として散在性に現れ、そのサイズは解剖学的な冠微小循環単位 (毛細血管へ分岐する直前の細動脈が灌流する500ミクロン程度の領域)⁹⁾と同じスケールである。また、重度の冠狭窄モデルでは、心筋内の血流不均一性の増大とともに冠微小循環単位ほどの心筋壊死が心内膜側に限定的に散在することも報告されてい

る¹⁰⁾。すなわち、冠微小循環単位は解剖学的・機能的な心筋の基本最小単位であるといえる。

そこで、冠微小循環の空間的不均一性の病態生理学的な意義を解明するためには、冠微小循環単位に対応する空間分解能、すなわち数百ミクロンサイズの局所心筋血流を計測・評価する必要がある。現在、微小心筋血流の評価に最も適した方法は分子血流トレーサを利用する方法である。本稿では我々が確立した心筋血流トレーサ・デジタルラジオグラフィを紹介し、心筋微小循環血流の計測例を紹介する。

2. 分子血流トレーサ

高解像度血流分布計測に要求されるトレーサの特徴として、1) 血流を障害あるいは攪乱しないこと、2) 一回の通過でほぼ完全に取り込まれること、3) wash-

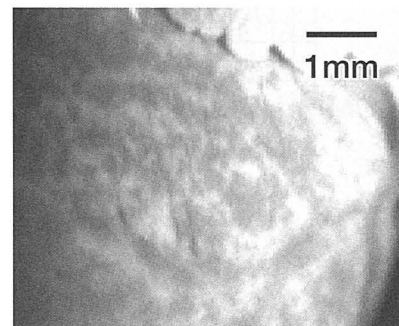


図1 低酸素灌流下 (20% O₂) のラット・ランゲンドルフ心におけるNADH 蛍光の不均一パターン

(平成14年10月22日受理)

川崎医療短期大学 臨床工学科

Department of Clinical Engineering, Kawasaki College of Allied Health Professions

out 効果が非常に小さいこと, 4) 組織内に拡散しないこと, 5) 100ミクロンレベルの分解能の計測に適応可能なことがあげられる. 近年, 放射光の利用によってマイクロスフェアによる局所血流計測の精度も向上しているものの¹¹⁾, 第一の条件は決して満たされない. これらのすべての特徴を備えたトレーサとして, デスマチルイミプラミン分子 (DMI) が心筋血流計測に利用可能であることが報告されている¹²⁾. DMI は毛細管の α_2 レセプターのアンタゴニストであるために, 心筋灌流中に速やかに血管内皮に取り込まれ, 心筋内に保持される. したがって, DMI をラジオアイソトープで標識し, これをデジタルラジオグラフィで検出すれば, 血流に比例して心筋に分配されたトレーサの分布を比較的広い範囲でしかも高解像度で計測することができる^{13,14)}. 図2はトリチウム標識の DMI (50 μ Ci 投与) を利用して心筋血流を計測した例である. サンプルはクリオスタットにより心表面に平行にスライスされたウサギ左室自由壁である. 局所血流はグレースケールに対応し (高流量→濃灰色), 空間分解能は100 μ mである. なお, トレーサ投与による血行動態への影響は皆無であり, 放射線による冠循環への急性的障害は認められない.

最近, 我々はトリチウム標識に加え, ヨード125標識の DMI を利用したダブル分子トレーサ・デジタルラ

ジオグラフィを開発し, 同一心筋内で微小循環血流の変化をとらえることを可能とした¹⁵⁾. これはエネルギーの異なる2つの核種を感度の異なるイメージングプレートで検出・分離する方法 (サブトラクション・デジタルラジオグラフィ) で, 分解能は冠微小循環単位とほぼ等しい400 μ mである (図3). また, DMI と別の代謝トレーサを組み合わせて利用すれば, 血流変化のみならず血流と代謝の局所的な対応づけも容易に可能で

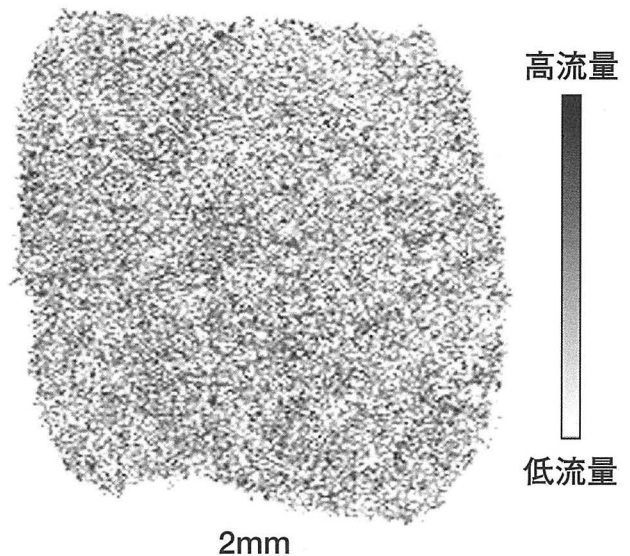
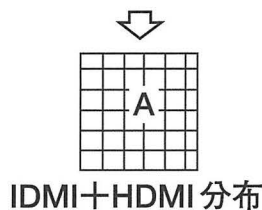
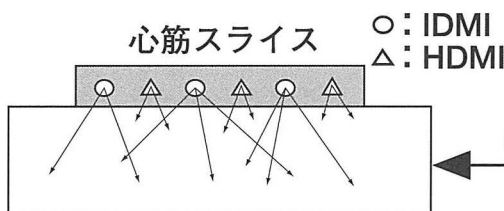


図2 ウサギ左室自由壁の心筋血流デジタルラジオグラム

高感度イメージングプレート



低感度イメージングプレート

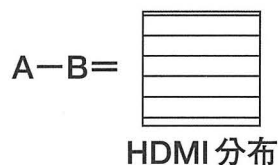
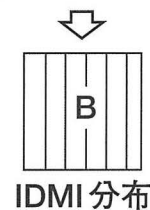
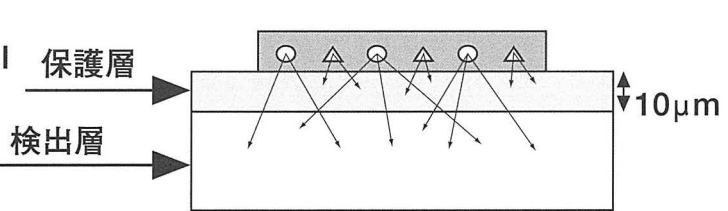


図3 ダブル分子トレーサ・デジタルラジオグラフィの原理

低感度イメージングプレートには保護層があるためにトリチウムの放射活性は検出されない. HDMI: トリチウム標識デスマチルイミプラミン, IDMI: ヨード125標識デスマチルイミプラミン

ある。

3. 冠微小循環レベルにおける心筋血流分布計測

心内膜側は心外膜側に比べて心筋酸素需要・メカニカルストレスが大きく、局所心筋血流の主要な決定因子である冠血管トーンもこの違いに応じて貫壁方向に異なる¹⁶⁾。このため、心筋血流分布も貫壁性に变化する。図4Aはウサギ心内膜側、心外膜側の血流分布である。心内膜側の血流分布は高い不均一性を示し、また、血流クラスター（高血流域と低血流域の形成）が認められる。心内膜側の高い血流不均一性は冠血管アナトミーおよび心拍動メカニカルストレスに基づくもので^{17,18)}、血流クラスターリングは高い心筋酸素需要に応じた血管トーンに起因していると考えられる。図4Bは分解能を数段階にわたって低下させながら、すなわちピクセルサイズを増加させながら近接ピクセル間の血流相関値を計算した例である。両心筋層ともピクセルサイズとともに相関は増加し、0.4mm以上のピクセルサイズではほぼプラトーになっている。これより、約400 μ mに渡る心筋領域への灌流—ほぼ1本の最小細動脈に支配されている—が局所的に均一になるような調節が働いていることが推測され、冠循環単位が解剖学および機能的な基本単位であることが窺われる。この結果はまた、血流不均一性が全くランダムな分布ではなく自己相似スケールリングしている可能性も示す。実際に図5からわかるように、血流不均一性の指標である局所血流の変動係数CV（=標準偏差/平均）のピクセル面積Aへの依存性は、リファレンスサイズ A_{ref} に対して次式のようにスケールリングする：

$$CV(A) = CV(A_{ref}) \cdot (A/A_{ref})^{1-D}$$

ここでDはフラクタル次元と呼ばれる定数である。心筋血流では一様分布(D=1)とランダム分布(D=1.5)の間の中間値をとる。心内膜側では心外膜側(1.30)に比べてDの値は低値(1.25)を示し、血流分布のランダム性が高いことがわかる¹³⁾。心筋血流不均一性の自己相似性(フラクタル性)の形成については、冠血管分岐パターンの関連性が指摘されている。しかし、樹状構造と編目構造が交錯する冠血管ネットワークと血球流動の複雑性が背景にあるマイクロレベルにおいては、このフラクタル性を形成するメカニズムは明らかにされていない。

冠血管トーンは灌流条件に応じて変化し、心筋血流の再分布が行われる。図6は動脈血 O_2 分圧が正常(100 mmHg)および低下(30 mmHg)した場合の心

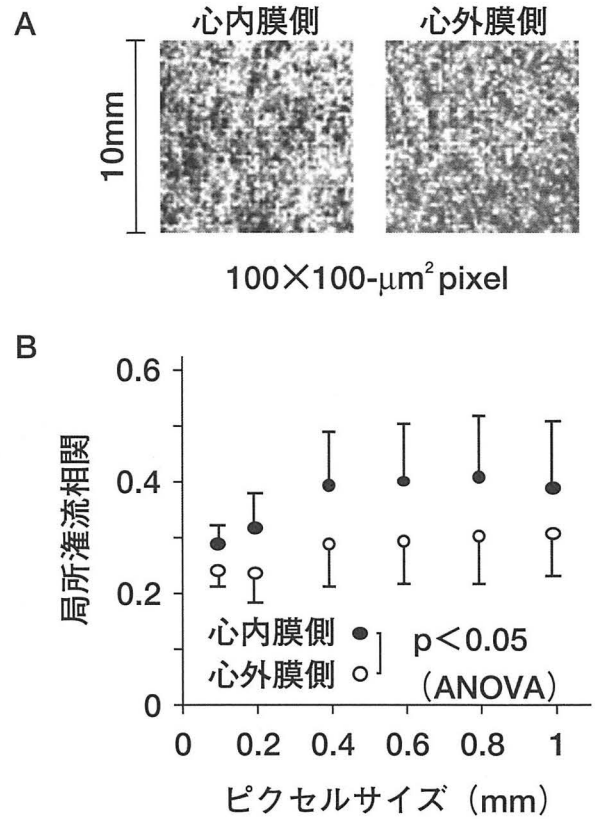


図4 A: ウサギ心内膜側および心外膜側の血流分布. B: 局所灌流相関(近隣領域間の血流相関値)の空間分解能依存性。一様ランダムな分布では0、局所灌流量に類似性があれば有限値(<1)を示す

筋中層の血流分布(ウサギ)を異なる分解能で示している。低酸素灌流時には冠血流は増加するが、加えて血流不均一性は低下し、血流クラスターリングは増大する。すなわち、血流分布はより平坦で変化はなだらかになる。ただし、その違いは分解能800 μ mではほとんど確認できず、より微視的なレベルにおける血流パターンの変化である。この変化は全心筋層にわたって共通であるが、心内膜側に比べ心外膜側で著しい。心筋酸素需要が高い心内膜側では、既に安静時でも血管トーンによる血流調節が比較的強く働き、酸素供給の悪化に対する血流調節の余力は心外膜側に比べて乏しいと考えられる。

4. 最後 に

空間的な心筋血流パターンはほぼ安定しているため、その不均一性は冠微小循環障害の潜在的因子として以前より注目されていた。しかし、血行路方向にも階層的不均一性を有する冠血管トーンが¹⁹⁾、どのように微小循環レベルの心筋血流パターンを形成・調節してい

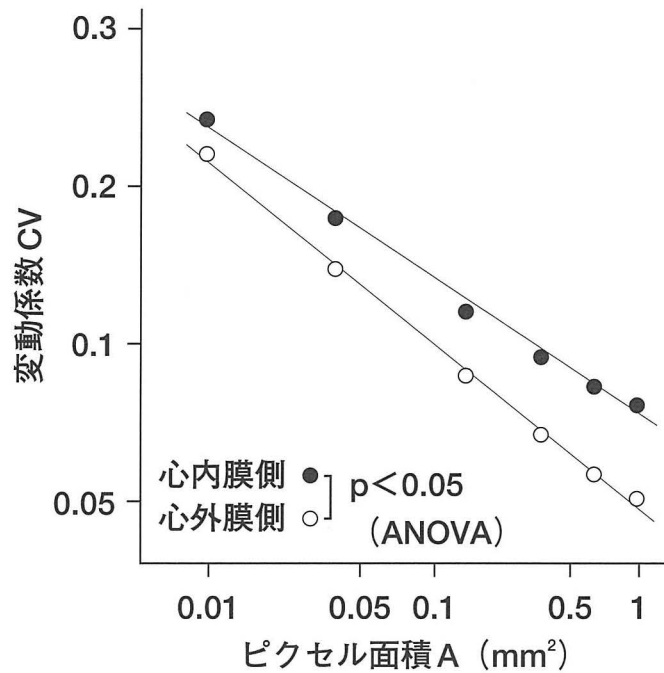


図5 心筋血流不均一性のフラクタル性
フラクタル次元Dは心内膜側では1.25, 心外膜側では1.3である

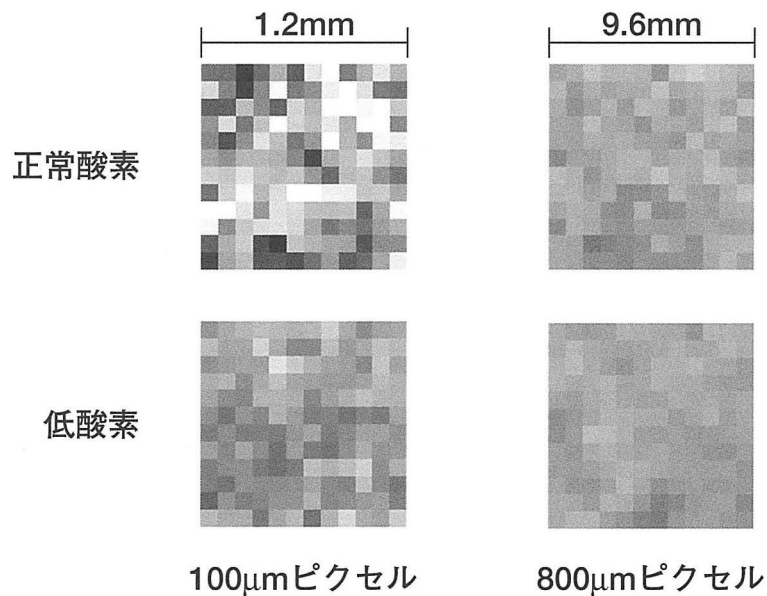


図6 正常および低酸素灌流時におけるウサギ心筋血流分布
左列は右列中央領域を8倍の分解能で示した場合の分布, 分解能減少とともに血流不均一性も減少する

るのかは不明である。最近、心筋微小循環レベルにおける赤血球流動がストキャスティックではなくカオティックであることが確認され、微小心筋灌流の背後に微小血管トーンの非線形運動性が存在していることが示された²⁰⁾。すなわち、微小心筋血流の不均一性は、局所的あるいは大域的に連成した個々の微小血管運動（非線形子）を介して形成される極めて複雑な現象で

あると考えられる。心筋血流トレーサ・デジタルラジオグラフィは比較的広領域の心筋血流分布を冠微小循環単位レベルの高分解能で記述する有効な手段である。現在製品化はされていないが、DMIは核医学検査でも利用されているヨード123で標識することも可能であり、これを心筋血流シンチグラフィへ応用すればより詳細な血流情報が得られるであろう。

本研究の一部は、日本心臓財団研究奨励、日本アイ・ビー・エムによる日本心臓財団研究助成、および日本学術振興会科学研究費によって行われた。

参考文献

- 1) Hoffman JIE : Heterogeneity of myocardial blood flow, *Basic Res. Cardiol.* 90 : 103-111, 1995.
- 2) Decking UK, Skwirba S, Zimmermann MF, Preckel B, Thamer V, Deussen A and Schrader J : Spatial heterogeneity of energy turnover in the heart, *Pflugers Arch.* 441 : 663-73, 2001.
- 3) Bassingthwaite JB and Li Z : Heterogeneities in myocardial flow and metabolism : exacerbation with abnormal excitation, *Am. J. Cardiol.* 83 : 7 H-12H, 1999.
- 4) Schwanke U, Deussen A, Heusch G and Schipke JD : Heterogeneity of local myocardial flow and oxidative metabolism, *Am. J. Physiol.* 279 : H1029-H1035, 2000.
- 5) Loncar, R, Flesche CW and Deussen A : Coronary reserve of high- and low-flow regions in the dog heart left ventricle, *Circulation* 98 : 262-270, 1998.
- 6) Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, Tagawa H, Ichiki T, Shimokawa H and Takeshita A : Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm, *Lancet* 351 : 1165-1169, 1998.
- 7) Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y and Takeshita A : Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms, *N. Engl. J. Med.* 328 : 1659-1664, 1993.
- 8) Zuurbier, CJ, van Iterson M and Ince C : Functional heterogeneity of oxygen supply-consumption ratio in the heart, *Cardiovasc. Res.* 44 : 488-497, 1999.
- 9) Kassab GS and Fung YC : Topology and dimensions of pig coronary capillary network, *Am. J. Physiol.* 267 : H319-H325, 1994.
- 10) Kudej RK, Ghaleh B, Sato N, Shen YT, Bishop SP and Vatner SF : Ineffective perfusion-contraction matching in conscious, chronically instrumented pigs with an extended period of coronary stenosis, *Circ. Res.* 82 : 1199-1205, 1998.
- 11) Mori H, Chujo M, Haruyama S, Sakamoto H, Shinozaki Y, Mohammed MU, Iida A and Nakazawa H : Local continuity of myocardial blood flow studied by monochromatic synchrotron radiation-excited X-ray fluorescence spectrometry, *Circ. Res.* 76 : 1088-1100, 1995.
- 12) Little SE and Bassingthwaite JB : Plasma-soluble marker for intraorgan regional flows, *Am. J. Physiol.* 245 : H707-H712, 1983.
- 13) Matsumoto T, Ebata J, Tachibana H, Goto M and Kajiya F : Transmural microcirculatory blood flow distribution in right and left ventricular free walls of rabbits, *Am. J. Physiol.* 277 : H183-H191, 1999.
- 14) Matsumoto T, Goto M, Tachibana H, Ogasawara Y, Tsujioka K and Kajiya F : Microheterogeneity of myocardial blood flow in rabbit hearts during normoxic and hypoxic states, *Am. J. Physiol.* 270 : H435-H441, 1996.
- 15) Matsumoto T, Tachibana H, Ogasawara Y and Kajiya F : New double-tracer digitalradiography for the analysis of spatial and temporal myocardial flow heterogeneity, *Am. J. Physiol.* 280 : H465-H474, 2001.
- 16) Hoffman JIE : Transmural myocardial perfusion, *Prog. Cardiovasc. Dis.* 29 : 429-464, 1987.
- 17) Austin RE Jr, Smedira NG, Squiers TM and Hoffman JIE : Influence of cardiac contraction and coronary vasomotor tone on regional myocardial blood flow, *Am. J. Physiol.* 266 : H2542-H2553, 1994.
- 18) Holmes JW, Takayama Y, LeGrice I and Covell JW : Depressed regional deformation near anterior papillary muscle, *Am. J. Physiol.* 269 : H262-H270, 1995.
- 19) Tiefenbacher CP and Chilian WM : Heterogeneity of coronary vasomotion, *Basic Res. Cardiol.* 93 : 446-454, 1998.
- 20) Barclay KD, Klassen GA and Young C : A method for detecting chaos in canine myocardial microcirculatory red cell flux, *Microcirculation* 7 : 335-346, 2000.

