

梗塞責任血管における再灌流後の冠微小循環障害の検討

—冠予備能と冠コンダクタンスによる評価—

奈良県立医科大学救急医学教室

林 照 剛

STUDIES ON IMPAIRMENT OF CORONARY MICROCIRCULATION IN THE INFARCT RELATED ARTERY AFTER REPERFUSION THERAPY —RELATIONSHIP BETWEEN CORONARY FLOW RESERVE AND CORONARY CONDUCTANCE—

TERUTAKE HAYASHI

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nara Medical University

Received October 15, 1999

Abstract: Previous studies have utilized coronary flow reserve (CFR) to evaluate coronary microcirculation. However, the limitations of CFR in the assessment of coronary microcirculation have been well described. Recently, coronary conductance can be measured in patients with ischemic heart disease. Measurements of coronary conductance are obtained from the slope of the instantaneous end-diastolic relation between coronary flow velocity and aortic pressure using spectral analysis of the intracoronary Doppler signal. It has been reported that coronary conductance may be able to evaluate coronary microcirculation less affected by hemodynamic conditions than CFR. The purpose of this study was to investigate whether evaluation of coronary microcirculation in the infarct related artery by coronary conductance is more useful than CFR. We studied 15 anterior myocardial infarction patients with single vessel disease. Follow-up coronary angiography was performed 3 months after successful direct angioplasty, where no restenosis occurred. In the acute phase and chronic phase, we assessed the phasic coronary flow velocity pattern of the infarct related artery (IRA) and the non-infarcted artery (NIA) using a 0.014-inch Doppler guidewire (FloWire, Cardiometrics, Inc.) at rest and during hyperemia induced by intravenous administration of adenosine triphosphate disodium ($150 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). CFR was obtained from the hyperemic/baseline flow velocity ratio. We also calculated coronary conductance at rest and during hyperemia.

As a result, the CFR values were found to be lower in the IRA than the NIA in the acute phase. However, in the chronic phase there were no significant differences between the CFR values obtained in the IRA and in the NIA. The recovery of CFR in the IRA was sufficient 3 months after successful direct angioplasty. There were no significant differences between coronary conductance at rest in the IRA and in the NIA, although coronary conductance during hyperemia was lower in the IRA than the NIA both in the acute and chronic phases. The recovery of coronary conductance in the IRA was insufficient 3 months after successful direct angioplasty. These results have been taken to suggest that impair-

ment of coronary microcirculation in the IRA remains for a period of 3 months after successful direct angioplasty. (奈医誌. J. Nara Med. Ass. 50, 531~542, 1999)

Key words : myocardial infarction, coronary microcirculation, coronary flow reserve, coronary conductance

結 言

冠予備能(coronary flow reserve)は、冠血管最大拡張時と安静時での冠血流量の差、あるいは冠血管最大拡張時と安静時での血流量の比から算出される指標である。従来、冠血流は、ドブラカテーテル血流速計を用いる方法で測定されていた。しかし、ドブラカテーテルによる測定は、直径が3Fであるため、測定部位が冠動脈の太い部位に限定される。しかも、ドブラカテーテル法は、測定部位の血流が側枝の影響を受けることや、カテーテル自体が血流に影響を与えるという欠点をもっていた¹⁾。近年になって、開発されたドブラガイドワイヤ(Cardiometrics社, FloWire[®])²⁾は、より正確で安定した冠血流速度が冠動脈末梢で測定できるようになった。ドブラガイドワイヤを使用することで、冠予備能は、塩酸パバペリンの冠動脈注入やジピリダモールあるいはアデノシンの静脈内投与による反応性充血時の平均冠血流速度を安静時の平均冠血流速度で除することで算出される。

健常人での冠予備能は、安静時の冠血流速度に比して3~5倍に増加するとされる。この冠予備能は、従来では冠微小循環障害が存在する場合には低値を示すとされており、冠微小循環障害の指標にした検討が報告されてきた^{3,4,5)}。しかし、冠予備能は、厳密には冠灌流圧、脈拍、前負荷、PTCA後の反応性血流増加などの影響を受けるので^{6,7)}、冠微小循環障害の程度の指標とするには議論が多い^{4,8)}。

一方、冠コンダクタンス指標は、冠予備能に比して負荷条件の影響を受けにくく、全身の血行動態の変化にも左右されにくいと考えられている⁹⁾。この冠コンダクタンス指標は、冠血流速度・冠灌流圧関係から求められる拡張後期の傾きである。本研究は、心筋梗塞症例での急性期と慢性期に梗塞責任血管と非梗塞責任血管での冠予備能と冠コンダクタンス指標を測定し、冠コンダクタンス指標が再灌流血管での冠微小循環障害の検出と評価に対する有用性について冠予備能と比較した。

対 象

対象は、1997年2月~1998年3月までの期間に direct percutaneous transluminal coronary angioplasty

(direct PTCA)が施行された急性心筋梗塞患者(92例)のうち、発症12時間以内に左前下行枝への direct PTCAに成功し、平均3か月後の遠隔期再造影時に再狭窄(% diameter stenosisが50以上)を示さなかった前壁心筋梗塞患者15例(男性10例、女性5例、平均61歳)である。direct PTCAの成功基準は、重篤な合併症(急性冠閉塞、心破裂、出血性ショック、冠動脈穿孔、脳卒中)がなく、冠動脈造影で狭窄率が50%未満に改善したものとした。しかも、対象は、全例が初回梗塞患者であり、初回冠動脈造影時に左前下行枝に Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) grade 1以下の完全閉塞を呈し¹⁰⁾、梗塞責任病変以外には有意狭窄を示さなかったものとした。

なお、ドブラガイドワイヤ施行についての患者の同意は、口頭で得た。

方 法

1. 冠血流速度の測定方法

冠血流速度は、Cardiometrics社製ドブラガイドワイヤ(FloWire[®])。用い、パルスドブラ法で測定した。FloWire[®]は、先端に12MHzのドプラトランスデューサーを取り付けた直径0.014インチ、長さ175cmのPTCAガイドワイヤであり、ガイドカテーテルを通して冠動脈内の目的とする部位に留置した。計測範囲は、サンプルボリュームをFloWireの先端から5mm、直径2.25mmとした。得られたドブラ信号は、ドブラ血流監視装置(Cardiometrics社, FloMap[®])に入力して高速フーリエ変換することで、ドブラ血流波形として表示される。なお、ドブラ血流は、繰り返し周波数が17~96KHzの範囲で可変性があり、最高400cm/secまでの流速測定が可能になる。

なお、冠血流速度を測定する前に、ニトログリセリン0.5mgを冠動脈内に投与した。

2. 冠血流測定のプロトコール

(1) 急性期

インターベンションは、10,000単位のヘパリンを静脈内に注入後、大腿動脈穿枝に通常の8Fガイドカテーテルを挿入して施行した。Direct PTCA施行後、FloWire[®]の先端を左前下行枝の梗塞責任病変末梢の、良好でしか

も安定した冠血流波形が得られる部位に留置した。良好の冠血流波形が得られることを確認した後に、冠血流速度、冠動脈入口部圧、および心電図を同時に記録した。左回施枝の末梢でも、同様の記録をした。

(2) 慢性期

Direct PTCA 施行後、全例に 81~162 mg/日のアスピリンと 40 mg/日の硝酸イソソルビドを継続投与した。ステント挿入例には、200 mg/日のチクロピジンを追加した。左前下行枝の梗塞責任病変に再狭窄がないことを冠動脈造影で確認後、急性期と同様に、左回施枝と左前下行枝の末梢部での冠血流速度を測定し、冠動脈入口部圧と心電図を同時に記録した。

3. 冠予備能の測定

周波数分析された冠血流波形から、FloMap 内のオンライン・コンピュータで平均最大血流速度を求めた。冠予備能は、アデノシン三リン酸二ナトリウム(ATP)の静脈内投与(150 μ g/kg/分)で得られた反応性充血時の平均

最大血流速度を安静時の平均最大血流速度で除して求めた¹¹⁾(Fig. 1)。

4. 冠コンダクタンス指標の解析

冠血流波形、冠動脈入口部圧、および心電図は、12 ビットのアナログ・デジタル変換器(BIOPAC system 社製)。接続したコンピュータに同時記録され、専用のソフト(BIOPAC system 社、Acqknowledge)で解析されてコンピュータの画面に表示される(Fig. 2)¹²⁾。冠コンダクタンス指標は、安静時と反応性充血時で冠血流速度-冠動脈入口部圧の関係から得られた拡張後期でのすべての値を一次直線式に回帰し、その傾きとして算出した¹³⁾(Fig. 3)。

5. 推計学的処理

梗塞責任血管と非梗塞責任血管の比較と、群間の経時の変化に関する連続変数の比較はpaired-*t* testで推計学的処理をした。本文中の測定値は平均値±標準偏差で表記し、有意水準は危険率が5%未満とした。

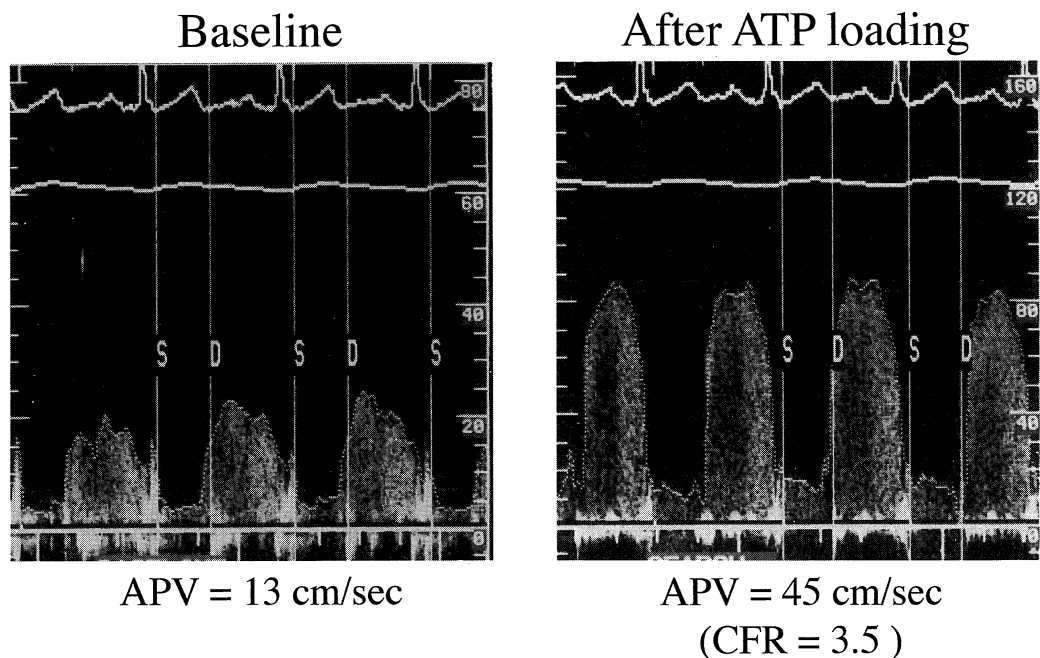


Fig. 1. A sample of coronary flow velocity spectrum in the non-infarcted artery. Average peak velocity (APV) increased from 13 cm/sec to 45 cm/sec after intravenous adenosine triphosphate disodium (ATP): The calculated coronary flow reserve (CFR) was 3.5.



Fig. 2. ECG, aortic pressure and peak velocity of the same beats acquired in a digital format. The maximal velocity is used as the start point, the rapid decrease in velocity due to the beginning of myocardial constriction as end point for the analysis of the diastolic hyperemic pressure-velocity relation.

成 績

1. 患者背景

対象とした心筋梗塞患者 15 例の年齢は 46~76 歳(平均 61 ± 10 歳)であり, 性別は男性が 10 例, 女性が 5 例であった. 緊急 PTCA は発症 6 ± 3 時間後に施行, peak CK は $4,955 \pm 3,748$ IU/L であった. 冠動脈の閉塞部位, 側副血行の有無, 再灌流時間, 追跡造影期間, および冠危険因子については, Table 1 に示した.

2. 急性心筋梗塞に対する ATP 静脈内投与の安全性

急性心筋梗塞に対する再疎通後に, ATP の静脈内投与で胸痛を訴えた症例は存在しなかったが, 4 例に動悸と 3 例に軽度の頭痛が出現した. しかし, 動悸と頭痛は, ATP 投与中止 10 分以内に, 全例で消失した. また, ATP の静脈内投与によっても, 心電図所見に有意の ST-T 変

化は認められなかった.

3. 冠予備能

梗塞責任血管の冠予備能は, 心筋梗塞急性期が 1.5 ± 0.4 , 慢性期が 2.5 ± 1.0 であり, 急性期に比して慢性期で有意に上昇した ($p < 0.05$). 一方, 非梗塞責任血管の冠予備能は, 心筋梗塞急性期が 2.5 ± 0.6 , 慢性期が 2.8 ± 0.7 であり, 両者に差がなかった (Fig. 4). また, 心筋梗塞急性期の冠予備能は, 梗塞責任血管が 1.5 ± 0.4 , 非梗塞責任血管が 2.5 ± 0.6 であり, 非梗塞責任血管に比して梗塞責任血管で有意に低下していたが ($p < 0.05$), 慢性期には梗塞責任血管と非梗塞責任血管の間には差がなかった (2.5 ± 1.0 vs 2.8 ± 0.7) (Fig. 5).

4. 冠コンダクタンス指標

(1) 安静時の冠コンダクタンス指標

急性期と慢性期との比較: 梗塞責任血管で安静時冠コ

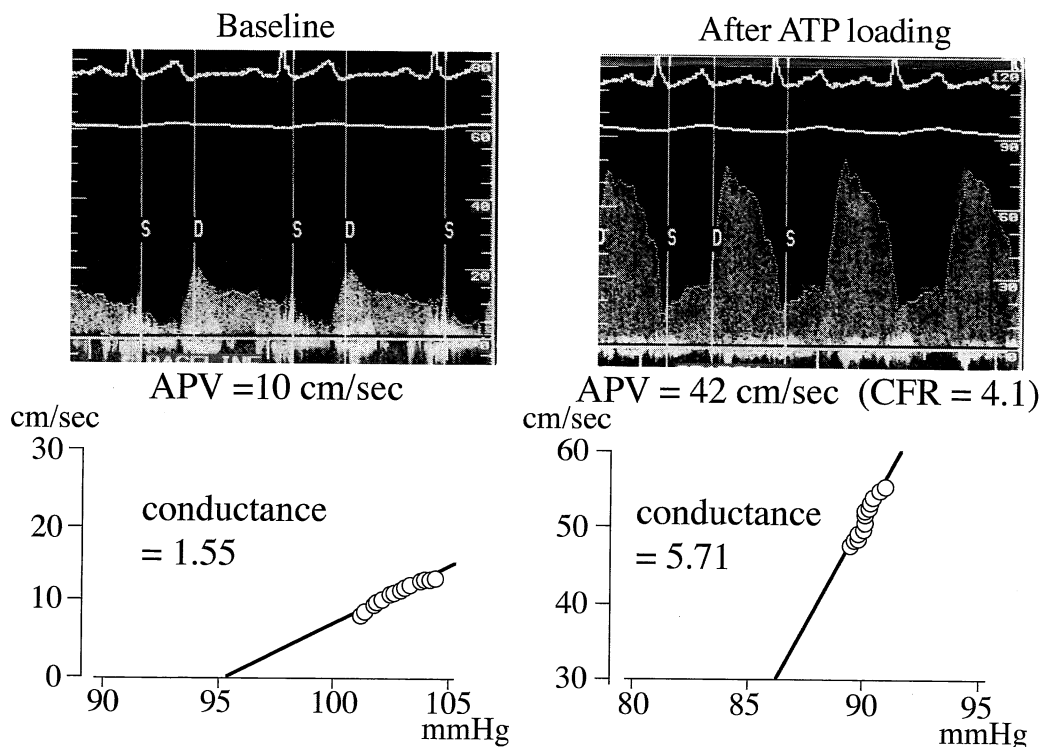


Fig. 3. The slope of the instantaneous end-diastolic relation between coronary flow velocity and aortic pressure. Coronary conductance are calculated from this slope.

Table 1. Patient profile

No.	Sex	Age	Lesion	Collat.	Peak CK	Reperfusion time (hrs.)	Follow-up periods (mo.)	Risk factors
1	F	55	#7	-	3,206	5	2	HT, HL, OB
2	M	66	#6	+	2,036	5	4	HT, OB
3	M	52	#6	+	9,401	11	5	DM, HL
4	M	58	#6	-	621	3	2	S
5	F	67	#7	+	2,287	3	2	HT
6	M	73	#7	+	2,633	12	3	S, OB
7	M	48	#7	-	4,740	6	3	DM, HL, OB
8	F	46	#6	+	3,122	5	3	HT, DM, S, HL
9	M	68	#6	+	4,815	6	4	S
10	M	59	#7	+	3,410	4	3	HT
11	M	67	#6	+	876	7	2	S
12	M	49	#7	+	8,446	7	4	DM, OB
13	F	76	#6	-	10,650	8	4	HL
14	F	71	#6	-	6,940	5	3	S
15	M	55	#6	+	5,899	4	2	HT, HL
		61±10			4,955±3,748	6±3	3±1	(mean±SD)

Collat. : collateral circulation, CK : creatine kinase, F : female, M : male, # : AHA Committee Report, HT : hypertension, HL : hyperlipidemia, OB : obesity, DM : diabetes mellitus, S : smoking

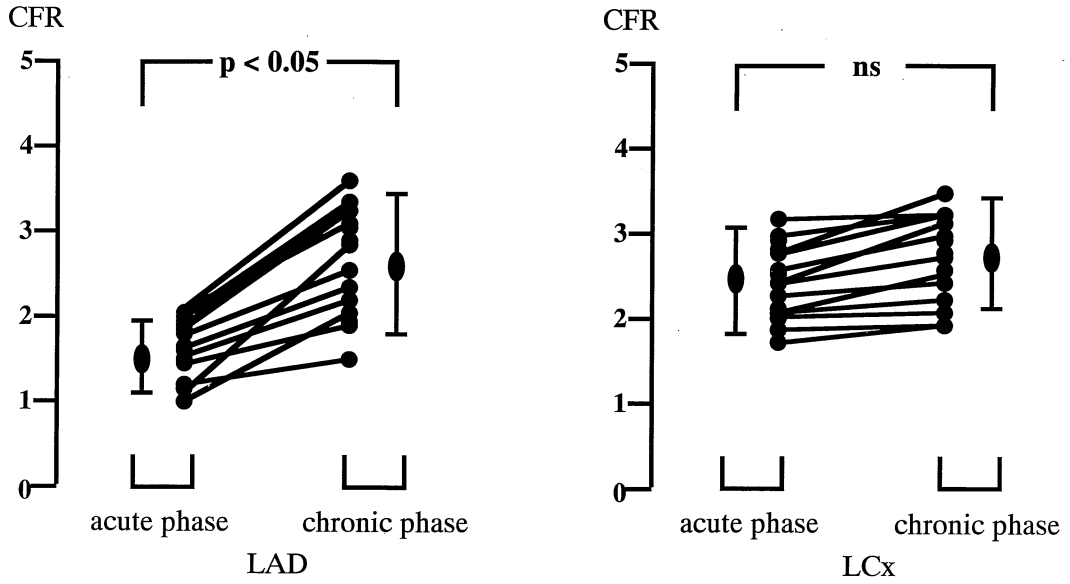


Fig. 4. Comparison of CFR between both acute and chronic phase in LAD and LCx.
CFR : coronary flow reserve, LAD : left anterior descending coronary artery, LCx :
left circumflex coronary artery, ns : not significant.

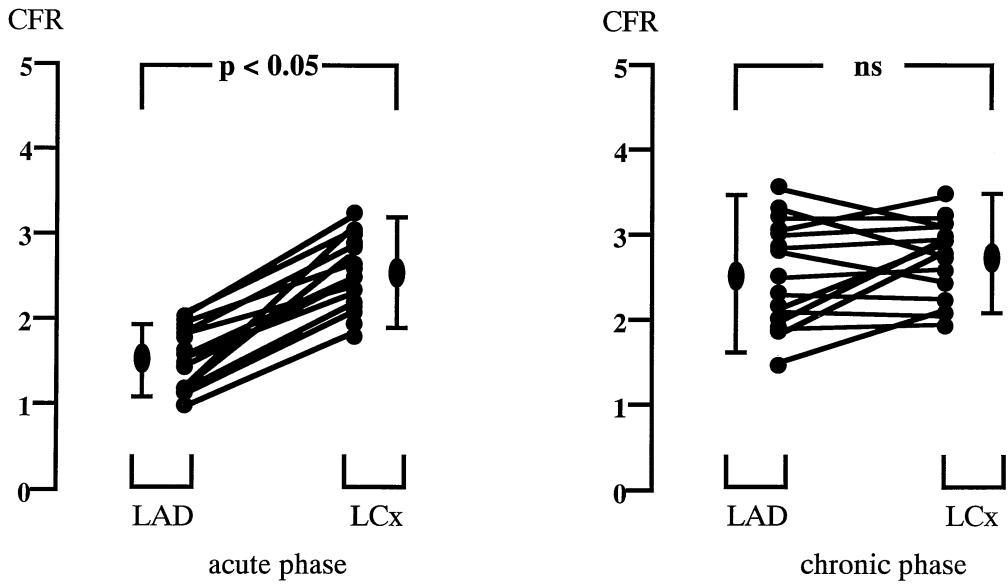


Fig. 5. Comparison of CFR between both LAD and LCx in acute and chronic phase.
CFR : coronary flow reserve, LAD : left anterior descending coronary artery, LCx :
left circumflex coronary artery, ns : not significant.

ンダクタンス指標は、急性期が 1.1 ± 0.4 (cm/秒/mmHg)、慢性期が 1.7 ± 0.7 であり、両者に差がなかった。また、非梗塞責任血管での安静時冠コンダクタンス指標も、急性期が 1.3 ± 0.2 (cm/秒/mmHg)、慢性期が 1.7 ± 0.4 であり、両者に差がなかった(Fig. 6)。

梗塞責任血管と非梗塞責任血管の比較：急性期での安静時冠コンダクタンス指標は、梗塞責任血管が 1.1 ± 0.4 (cm/秒/mmHg)、非梗塞責任血管が 1.3 ± 0.2 であり、両者に差がなかった、また、慢性期での安静時冠コンダクタンス指標も、梗塞責任血管が 1.7 ± 0.7 (cm/秒/mmHg)、非梗塞責任血管が 1.7 ± 0.4 であり、両者に差がなかった(Fig. 7)。

(2) ATP 負荷時の冠コンダクタンス指標

急性期と慢性期の比較：梗塞責任血管での最大反応性充血時の冠コンダクタンス指標は急性期が $1.8 \pm$

0.6 (cm/秒/mmHg)、慢性期が 2.7 ± 0.5 であり、両者に差がなかった。また、非梗塞責任血管での最大反応性充血時の冠コンダクタンス指標も、急性期が 3.5 ± 0.4 (cm/秒/mmHg)、慢性期が 4.4 ± 0.5 であり、両者に差がなかった(Fig. 8)。

梗塞責任血管と非梗塞責任血管の比較：急性期での最大反応性充血時の冠コンダクタンス指標は、梗塞責任血管が 1.8 ± 0.6 (cm/秒/mmHg)、非梗塞責任血管が 3.5 ± 0.4 であり、梗塞責任血管に比して非梗塞責任血管で有意に上昇していた($p < 0.05$)。また、慢性期での最大反応性充血時の冠コンダクタンス指標も、梗塞責任血管が 2.7 ± 0.5 (cm/秒/mmHg)、非梗塞責任血管が 4.4 ± 0.5 であり、梗塞責任管に比して非梗塞責任血管で有意に上昇していた($p < 0.05$)(Fig. 9)。

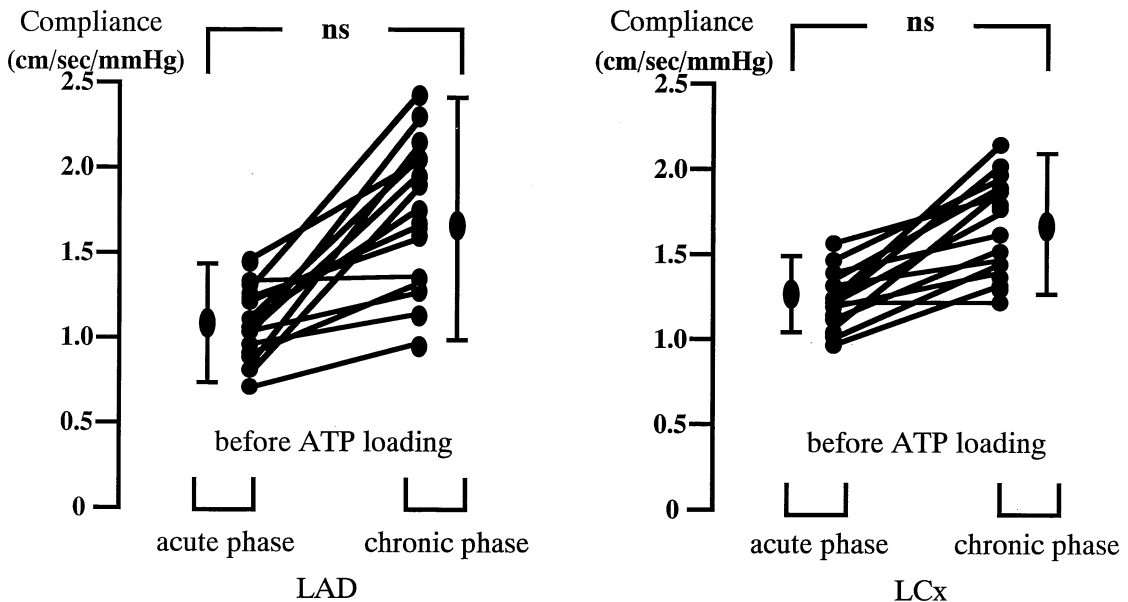


Fig. 6. Comparison of conductance at rest between both acute and chronic phase in LAD and LCx.

LAD: left anterior descending coronary artery, LCx: left circumflex coronary artery, NS: not significant.

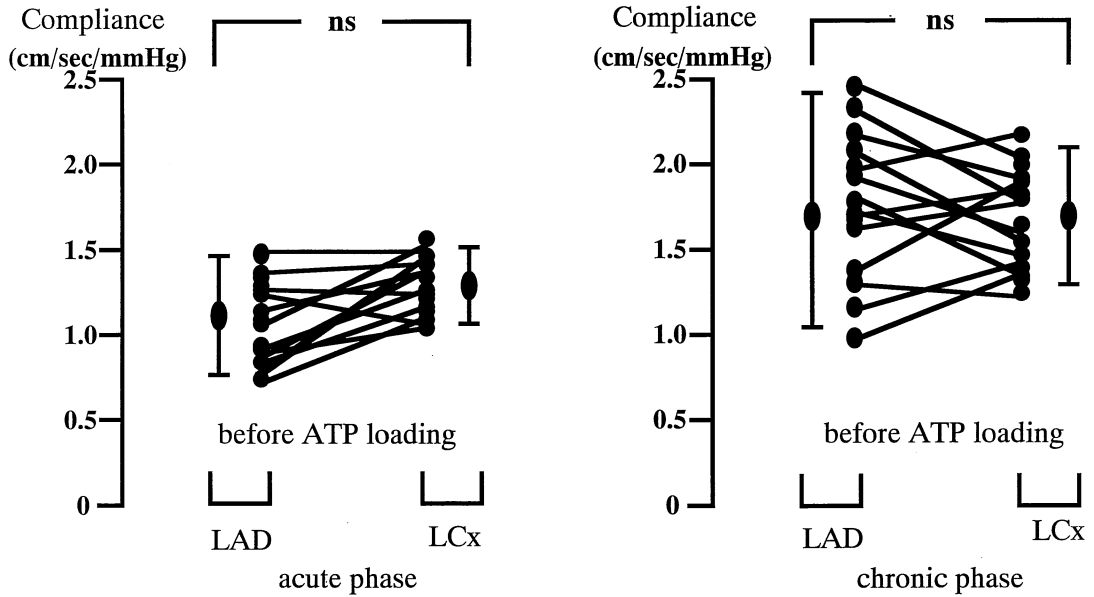


Fig. 7. Comparison of conductance at rest between LAD and LCx in acute and chronic phase. LAD : left anterior descending coronary artery, LCx : left circumflex coronary artery, ns : not significant.

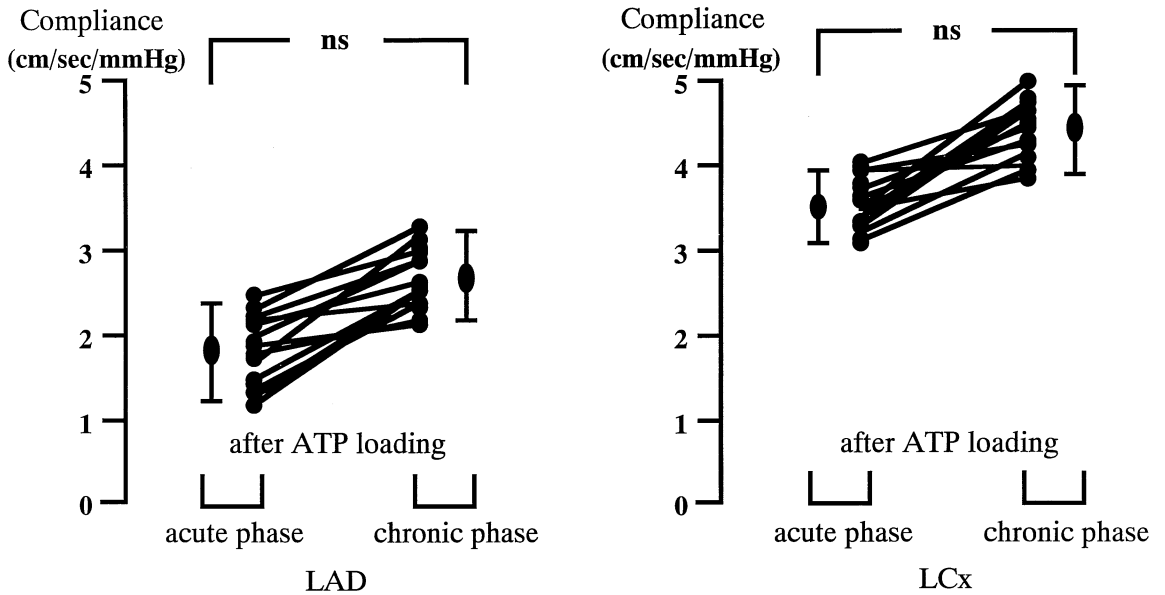


Fig. 8. Comparison of conductance during hyperemia between both acute and chronic phase in LAD and LCx. LAD : left anterior descending coronary artery, LCx : left circumflex coronary artery, ns : not significant.

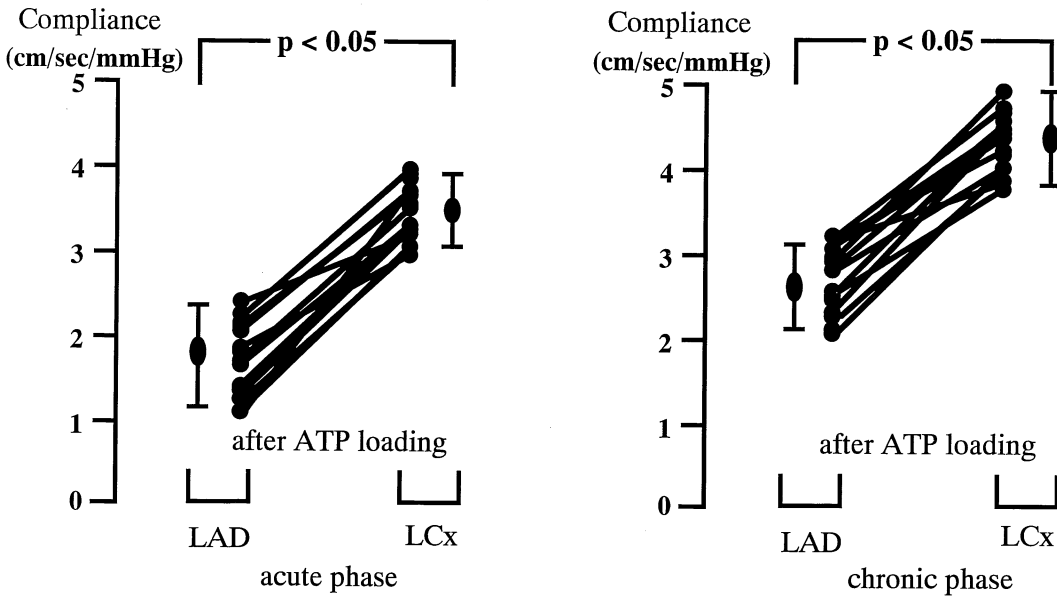


Fig. 9. Comparison of conductance during hyperemia between both LAD and LCx in acute and chronic phase.

LAD: left anterior descending coronary artery, LCx: left circumflex coronary artery, ns: not significant.

考 察

1. 虚血・再灌流障害と冠微小循環異常

心筋スタニング、心筋壊死のような心筋障害は、心筋虚血・再灌流障害で発生することがよく知られている。これまでに虚血・再灌流の過程が心筋に直接、障害を及ぼすことが、心筋スタニングや心筋壊死の主因であると考えられていた。つまり、心筋障害は、心筋ATPレベル低下、 $\text{Na}^+/\text{H}^+-\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換系活性化による Ca^{2+} 過負荷、フリーラジカルによる心筋細胞膜の障害を介して発生する。しかし近年、冠微小循環障害が虚血・再灌流障害に重要な役割を果たすことが明らかになっており¹⁴⁾、この冠微小循環障害の評価には今回検討した冠予備能と冠コンダクタンス指標以外に心筋コントラスト・エコー¹⁵⁾や心筋シンチグラフィ¹⁶⁾が用いられている。

2. 心筋コントラスト・エコーによる評価

心筋コントラスト・エコーは、心筋内血液灌流の機能的評価が期待される有用な検査法である。同法は、5%ヒト血清アルブミン血漿の超音波攪拌法(sonication method¹⁷⁾)や市販のアルブネックス®などのマイクロバブル(直径が $10\ \mu\text{m}$ 以下の微小気泡)をコントラスト溶液として冠動脈内に注入し、心筋内バブルを検出するも

のである。このマイクロバブルは、冠血流で心筋組織内の冠微小循環に輸送され、赤血球動態と同様に心筋内を浮遊してコントラスト源になる。この心筋染影性が心筋内微小灌流量と相関していると考えられている。一方、心筋コントラスト・エコー法は、直径が $30\sim 40\ \mu\text{m}$ 以上の大きな気泡が混在した場合には微小血管系に塞栓が出現し、胸痛、不整脈、あるいは血行動態の悪化を招くことがある。また、同法は、超音波反射に影響を与える因子(微小気泡のサイズや数、ゲイン設定)による少しの画像変化も心筋染影性に影響を与えるので、エコー輝度が増強している心筋領域の判定に困難を伴いやすく、評価の再現性に問題が残されている^{14,18,19)}。

3. 心筋シンチグラフィによる評価

心筋シンチグラフィでは、ポジトロンエミッショントモグラフィ(PET)が冠微小循環の評価に用いられている¹⁶⁾。実際には、窒素-¹³標識アンモニア(¹³NH₃)を心筋血流のトレーサーとした用いたPETによって心筋レベルでの血流量が測定されることが多い。¹³NH₃は、初回循環での心筋摂取率がほぼ100%の高率であり、冠血流量に比例して冠微小血管まで運ばれて心筋に取り込まれるので心筋血流の定量化に使用されている。しかし、心筋血流の評価としては、PET装置の解像力や感度が低い

ことに加え、心拍動や心腔内の大量の血液が得られた画像の解像度の低下にさらに拍車をかけるという問題がある⁶⁾。

4. 冠予備能と冠コンダクタンス指標による評価

前述したように、心筋コントラスト・エコーと心筋シンチグラフィは、冠微小循環の評価には限界がある。そこで、本研究は、冠微小循環をFloWire[®]を用いて冠コンダクタンス指標と冠予備能という2つの指標から評価した。

今回の成績では、急性心筋梗塞症例への冠動脈再疎通直後には冠動脈に残存狭窄が認められていない場合でも、梗塞領域の冠予備能とATP投与による最大反応性充血時の冠コンダクタンス指標はいずれも高度に低下していた。しかし、梗塞領域の冠予備能は約3カ月後の慢性期に回復していたが、ATP投与で求めた最大反応性充血時の冠コンダクタンス指標は回復が十分でないことが明らかになった。この慢性期での冠予備能と最大反応性充血時の冠コンダクタンス指標の回復が相違した原因として、冠予備能が前述したように全身の血行動態の変化に左右されやすく、急性期と慢性期での血行動態(血圧、脈拍、心拍出量、左室拡張末期圧)の変化が冠予備能に影響したためと推察される。さらには、ATP投与による冠微小血管拡張時に梗塞心筋領域の冠微小血管への血流は増加せず、他の冠微小血管に血流が流出する(スチール現象)ことで冠血流速度が上昇し、冠予備能の低下が見かけ上で改善したためと考えられる。石原ら²⁰⁾は、急性心筋梗塞発症の急性期と2~3週後の慢性期に冠予備能を測定し、冠予備能が慢性期に梗塞領域で改善傾向を示すが、対照例に比して低値であることから完全には回復していないと報告している。

以上の成績と、発症約3カ後に梗塞領域の冠予備能が非梗塞領域と同じレベルまで回復していた本研究での成績は、梗塞領域の冠微小循環内でスチール現象による血流が徐々に増加し、冠予備能の低下が見かけ上で改善していくことを示唆するものと考えられる。つまり、心筋梗塞領域の冠微小循環障害が予測される場合でも冠予備能が正常値を示す症例が存在するので冠予備能による冠微小循環障害の定量には限界があるといえよう。したがって、全身の血行動態や負荷条件の影響が少ない冠コンダクタンス指標は、冠予備能に比して梗塞領域での冠微小循環の評価に有用と考えられる。

先に述べたように、direct PTCAで残存狭窄のない再疎通に成功したにもかかわらず、急性期には梗塞領域の冠予備能と冠コンダクタンス指標はいずれも低下していた。この成績は、梗塞領域の冠血管抵抗が増加していた

ことを示唆している。この原因としては、急性心筋梗塞症例に対する再疎通後には、梗塞領域の心筋や間質組織に浮腫が発生して血管外圧を増加させるので、冠微小血管での血流の増加が妨げられることが考えられる²¹⁾。また、再疎通後には梗塞領域での冠微小循環系が障害されるので、梗塞領域の血流が回復しないことが実験的に知られている(no reflow現象)²²⁾。このnoreflow現象の成因としては、白血球による冠微小循環系の閉塞²³⁾以外に、冠微小循環系における血管内皮の浮腫²⁴⁾、血管緊張の増加²⁵⁾、血栓による冠微小循環系の閉塞²⁶⁾などが提示されている。

今回の検討は、心筋内の冠微小循環障害が冠コンダクタンス指標から慢性期にも残存していることが示唆された。つまり、再疎通療法によって血流が血管造影上で回復していても、前述したno reflow現象が少なからず発生することから、心筋梗塞急性期には冠微小循環が急激に障害されることが推察される。しかも今回の成績から、冠微小循環の障害は、急性心筋梗塞発症の約3カ月後にも十分には回復していないと考えられた。したがって、急性期の冠微小循環を軽微に留める手段が急性心筋梗塞患者の再灌流療法に不可欠と考えられる。したがって、再灌流時のニコランジルやベラパミルの投与がno reflow現象の軽減に役立つとされているが^{27,28)}、今後のさらなる検討が必要になろう。

冠微小循環障害は、虚血心筋代謝障害を増悪させ、不可逆的心筋障害への進展に重要な役割を果たしていると考えられる。今後は、冠微小循環レベルでの心筋虚血の改善方法を考案し、さらにそれが長期的予後に及ぼす影響について検討することが欠かせない。

結 語

1. 非梗塞責任血管の冠予備能は再灌流時と慢性期には有意の変化を示さなかったが、梗塞責任血管の冠予備能は慢性期に改善していた。
2. 安静時の冠コンダクタンスは、再灌流時と慢性期の両時期に梗塞責任血管と非梗塞責任血管で差を示さなかった。
3. 反応性充血時での梗塞責任血管の冠コンダクタンスは、非梗塞責任血管に比して再灌流時と慢性期で有意に低値を示した。

以上から、ATP投与で求めた梗塞責任血管の冠コンダクタンスは慢性期にも低値であり、冠予備能では評価しえない再灌流血管での冠微小循環障害が慢性期にも残存していることが示唆される。

本論文の要旨は、第46回日本心臓病学会学術集会(1998年9月, 東京)で発表した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導とご校閲を賜りました奈良県立医科大学救急医学講座の宮本誠司教授に心から恩謝の念を捧げるとともに、ご校閲とご助言を賜りました内科学第1講座の土肥和紘教授と外科学第3講座の谷口繁樹教授に感謝いたします。また、本研究に終始ご協力いただきました第1内科教室心臓グループの諸兄姉に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Johnson, E. L., York, P. G., Hargrave, V. K., Srebro, J. P., Manubens, S. M., Seitz, W. and Ports, T. A. : Assessment of severity of coronary stenosis using a doppler catheter. Validation of a method based on the continuity equation. *Circulation* 80 : 625-635, 1989.
- 2) Doucette, J. W., Corl, P. D., Payne, H. M., Flynn, A. E., Goto, M., Nassi, M. and Segal, J. : Validation of a doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation* 85 : 1899-1911, 1992.
- 3) Marcus, M. L., Doty, D. B., Hiratzka, L. F., Wright, C. B. and Eastham, C. L. : Decreased coronary reserve : a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N. Engl. J. Med.* 307 : 1362-1366, 1982.
- 4) Klein, L. W., Agarwal, J. B., Schneider, R. M., Hermann, G., Weintraub, W. S., and Helfant, R. H. : Effects of previous myocardial infarction on measurements of reactive hyperemia and coronary vascular reserve. *J. Am. Coll. Cardiol.* 8 : 357-363, 1986.
- 5) White, C. W. : Clinical applications of doppler coronary flow reserve measurements. *Am. J. Cardiol.* 71 : 10D-16D, 1993.
- 6) 廣坂 朗, 斎藤富善, 丸山幸夫 : 冠予備能の測定方法とその評価. 血管と内皮. 8 : 559-565, 1998.
- 7) Marcus, M. L., Wilson, R. D. and White, C. W. : Methods of measurement of myocardial blood flow in patients : a critical review. *Circulation* 76 : 245-253, 1987.
- 8) Zijlstra, F., Reiber, J. C., Juilliere, Y. and Serruys, P. W. : Normalization of coronary flow reserve by percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 61 : 55-60, 1988.
- 9) de Bruyne, B., Bartunek, J., Sys, S. U., Pijls, N. H., Heyndrickx, G. R., and Wijns, W. : Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans : Feasibility, reproducibility, and hemodynamic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation* 94, 8 : 1847-1849, 1996.
- 10) The TIMI study group : The thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. *N. Engl. J. Med.* 312 : 932-936, 1985.
- 11) kern, M. J., Deligonul, U., Tatineni, S., Serota, H., Aguirre, F., and Hilton, T. C. : Intravenous adenosine : Continuous infusion and low dose bolus administration for determination of coronary vasodilator reserve in patients with and without coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 18 : 718-729, 1991.
- 12) Di Mario, C., Krams, R., Gil, R. and Serruys, P. W. : Slope of the instantaneous hyperemic diastolic coronary flow velocity-pressure relation : A new index for assessment of the physiological significance of coronary stenosis in humans, *Circulation* 93 : 1215-1224, 1994.
- 13) Nanto, S., Masuyama, T., Hori, M., Shimonagata, T., Ohara, T. and Kubori, S. : Zero flow pressure in human coronary circulation. *Angiology* 47 : 115-122, 1996.
- 14) Ito, H., Tomooka, T., Sakai, N., Yu, H., Higashino, Y., Fujii, K., Masuyama, T., Kitabatake, A., and Minamino, T. : Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis : A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 85 : 1699-1705, 1992.
- 15) 別府慎太郎 : 画像医学プログレスシリーズ1, 心臓超音波. 中山書店, 東京, p 265-277, 1992.
- 16) Gould, K. L., Ornish, D., Scherwitz, L., Brown, S., Edens, R. P., Hess, M. J., Mullani, N., Bolomey, L., Armstrong, W. T., Merritt, T., Ports, T., Sparler, S. and Billings, J. : Changes in myocardial perfusion abnormalities by

- positron emission tomography after long-term, intense risk factor modification. *JAMA*. **274** : 894-901, 1995.
- 17) **Keller, M. W., Glasheen, W., Teja, K., Gear, A. and Kaul, S.** : Myocardial contrast echocardiography without significant hemodynamic effect or reactive hyperemia : A major advantage in the imaging of regional myocardial perfusion. *J. Am. Coll. Cardiol.* **12** : 1039-1047, 1988.
 - 18) **Ito, H., Iwakura, K., Oh, H., Masuyama, T., Hori, M., Higashino, Y., Fujii, K. and Minarino, T.** : Temporal changes in myocardial perfusion patterns in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction : Their relation to myocardial viability. *Circulation* **91** : 656-662, 1995.
 - 19) **Lim, Y. J., Nanto, S., Masuyama, T., Kohama, A., Hori, M. and Kamada, T.** : Myocardial salvage : Its assessment and prediction by the analysis of serial myocardial contrast echocardiograms in patients with acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* **128** : 649-656, 1994.
 - 20) 石原正治, 佐藤 光, 立石博信, 川越卓司, 安信祐治, 嶋谷祐二, 植田 篤, 栗栖 智 : 急性心筋梗塞に対する再疎通後における梗塞領域の冠予備能に関する検討. *心血管インターベンション*. **9**(Suppl II) : 35-41, 1994.
 - 21) **Powers, E. R., DiBora, D. R. and Powell, W. J. Jr** : Myocardial cell volume and coronary resistance during diminished coronary perfusion. *Am. J. Physiol.* **247** : H 467-477, 1984.
 - 22) **Kloner, R. A., Ganote, C. E. and Jennings, R. B.** : The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J. Clin. Invest.* **54** : 1496-1508, 1974.
 - 23) **Engler, R. L., Schmid-Schonbein, G. W. and Pavelec, R. S.** : Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog. *Am. J. Pathol.* **111** : 98-111, 1983.
 - 24) **Armiger, L. C. and Gavin, J. B.** : Changes in the microvasculature of ischemic and infarcted myocardium. *Lab. Invest.* **33** : 51-56, 1975.
 - 25) **Hellstorm, H. R.** : The injury-spasm (ischemia-induced hemostatic vasoconstrictive) and vascular autoregulatory hypothesis of ischemic disease : resistance vessel-spasm hypothesis of ischemic disease. *Am. J. Cardiol.* **49** : 802-810, 1982.
 - 26) **Folts, J. D., Crowell, E. B. and Rowe, G. G.** : Platelet aggregation in partially obstructed vessels and its elimination with aspirin. *Circulation* **54** : 365-370, 1976.
 - 27) **Taniyama, Y., Ito, H., Iwakura, K., Masuyama, T., Hori, M., Takiuchi, S., Nishikawa, N., Higashino, Y., Fujii, K. and Minamino, T.** : Beneficial effect of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **30** : 1193-1199, 1997.
 - 28) **Sakata, Y., Kodama, K., Komamura, K., Lim, YJ., Ishikura, F., Hirayama, A., Kitakaze, M., Masuyama, T. and Hori, M.** : Salutary effect of a djunctive intracoronary nicorandil administration on restration of myocardial blood flow and functional improvement in patients with acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* **133** : 616-621, 1997.