

冠側副血行路に対する Nicorandil の
効果：供給冠動脈の差異による検討

*Effects of Nicorandil on Coronary
Collateral Circulation Depend on the
Donor Arteries*

梅澤 滋男*¹
小河原滋子
岡本 美弘
井川 昌幸
青沼 和隆
稲田美保恵
是永 正義
廣江 道昭*²
丸茂 文昭*²

Shigeo UMEZAWA, MD*¹
Shigeko OGAWARA, MD
Yoshihiro OKAMOTO, MD
Masayuki IGAWA, MD
Kazutaka AONUMA, MD
Mihoe INADA, MD
Masayoshi KORENAGA, MD
Michiaki HIROE, MD, FJCC*²
Fumiaki MARUMO, MD*²

Abstract

The effects of nicorandil on coronary collateral circulation during exercise-induced ischemia were compared between the different donor arteries in 13 patients with effort angina, 7 with complete obstruction of the left anterior descending artery (LAD) with well-developed collateral vessels from the right coronary artery (RCA) (LAD group), and 6 with complete occlusion of the RCA (segment 2-3) with well-developed collateral vessels from the LAD (RCA group). Initial percentage thallium (%Tl) uptake (thallium-201 single photon emission computed tomography) and washout rate were measured in the anterior, septal and posterior regions during ergometer exercise. The submaximal treadmill exercise test was also performed using a cardiopulmonary monitoring system to measure $\dot{V}O_2$ at anaerobic threshold (AT).

After the controls were obtained, nicorandil (15 mg/day) was administered for 4 weeks, during which ergometer exercise and treadmill exercise tests were carried out repeatedly. A significant improvement of initial %Tl uptake on exercise was observed in the LAD group with nicorandil therapy, but no improvement was shown in the RCA group. The AT significantly increased after nicorandil treatment in the LAD group ($13.9 \pm 0.38 \rightarrow 16.8 \pm 1.18$ ml/min/kg), reflecting the improvement of cardiac function through the increased collateral flow. However, in the RCA group, it remained unchanged, suggesting no improvement of cardiac function. Nicorandil was effective to increase collateral flow from the RCA, but ineffective on that from the LAD.

Nicorandil is an effective coronary dilator and is reported to affect both large and small coronary arteries. The effect on the collateral circulation is dependent on the donor artery supplying different areas. The vasodilator effect of nicorandil is mainly on the LAD, which is large enough to supply blood to a wider area of the heart, rather than the RCA.

Key Words

Angina pectoris, Collateral circulation, Exercise tests, Radioisotope (thallium-201 chloride), Vasodilator agents (nicorandil: Sigmart[®])

横須賀共済病院 内科：〒238 横須賀市米ヶ浜通り 1-16; *²東京医科歯科大学医学部 第二内科; *¹(現)春日部秀和病院 内科：〒344 埼玉県春日部市大沼 1-55

Division of Internal Medicine, Yokosuka Kyosai Hospital, Yokosuka; *²The Second Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine, Tokyo; *¹(present) Kasukabe Shuwa Hospital, Saitama

Address for reprints: UMEZAWA S, MD, Division of Internal Medicine, Yokosuka Kyosai Hospital, Komegahama-dori 1-16, Yokosuka 238

Manuscript received December 18, 1995; revised May 17 and August 8, 1996; accepted August 12, 1996

はじめに

冠側副血行路は jeopardized area の虚血に対し保護的に働き、冠閉塞時の心機能障害を軽減するとされる¹⁾。また、十分に発達した場合には安静時の心機能を保持し、運動耐容能を高めることが報告されている^{2,3)}。しかし、運動時の側副血行路に対する薬剤の効果を検討した研究は、左前下行枝を閉塞枝とし、右冠動脈を側副路の供給枝 (donor artery) とするものが多く⁴⁾、供給枝による差異に着目した検討は認められない。そこで本研究では、運動負荷時の心筋虚血に対する冠側副血行路の機能に及ぼす nicorandil の効果を、供給枝に着目し、冠灌流と運動耐容能の両面より検討した。

対象と方法

対象は左前下行枝 (left anterior descending artery: LAD) 近位部 (分節 6 あるいは 7) が完全閉塞し、右冠動脈 (right coronary artery: RCA) より良好な側副血行路 (Rentrop 分類 III 度)⁵⁾ を認めた一枝病変の労作狭心症 7 例 (LAD 群) と、右冠動脈の分節 2 あるいは 3 が完全閉塞し、左前下行枝より LAD 群と同様に良好な側副血行路を認めた一枝病変の労作狭心症 6 例 (RCA 群) で、いずれの症例も心筋梗塞の既往のないものとした (Table 1)。これらの症例に対し、臥位エルゴメーターによる症候限界性の多段階負荷 thallium-201 single photon emission computed tomography (TI-SPECT) と心肺運動負荷試験を、無投薬時と nicorandil 4 週間投与後にそれぞれ施行した。

多段階運動負荷 TI-SPECT: 既報のプロトコル⁶⁾ に従い無投薬時に施行した後、4 週間 nicorandil (15 mg/day) を経口投与した後、無投薬時と同様の検査を再度施行した。運動負荷 TI-SPECT の終点は 2 mm 以上の ST 低下、胸痛の出現、下肢疲労とし、nicorandil 投与時は無投薬時と同量の負荷量で終了した。結果は bull's eye 表示として、前壁、中隔、後・下壁領域にそれぞれ関心領域を設定し、最大 TI 摂取部位 (殆どの例で側壁にあたる) に対する局所の負荷時 TI 摂取率と洗い出し率を算出して冠灌流の指標とした⁷⁾ (Fig. 1)。

心肺運動負荷試験は運動負荷 TI-SPECT と同様に、無投薬時と nicorandil 投与下に施行した。運動負荷プロトコールには 2 分間安静、3 分間ウォーミングアップ後、30 秒ごとに負荷量を漸増するトレッドミルによ

Selected abbreviations and acronyms

AT=anaerobic threshold
LAD=left anterior descending artery
RCA=right coronary artery
TI-SPECT=thallium-201 single photon emission computed tomography

る直線的漸増負荷 (ramp 負荷) を用いた^{8,9)}。呼気ガス分析は breath-by-breath の呼気ガス分析機 (ミナト製 RM-300) を用い、酸素摂取量 ($\dot{V}O_2$)、二酸化炭素排出量 ($\dot{V}CO_2$)、分時換気量 ($\dot{V}E$) を測定し、V-slope 法により嫌気性代謝閾値 (anaerobic threshold: AT) を決定し (Fig. 2)、運動耐容能の指標とした。検査結果は平均値±標準偏差で示し、検定には Student の paired *t* 検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

結 果

1. 運動負荷 thallium-201 SPECT 時の血行動態の変化

無投薬時と nicorandil 投与下では脈拍、平均血圧、二重積 (double product) のいずれにおいても有意差は認められず、同等の負荷が掛けられたものと判断した (Table 2)。最大負荷時の ST 変化は、nicorandil 投与時、LAD 群で改善傾向が認められた。

2. 核医学的データ (Table 3)

無投薬時、LAD 群では全例に、RCA 群では 6 例中 5 例に明瞭な一過性の灌流欠損が認められた (Table 1)。LAD 群の TI 摂取率は nicorandil の投与により前壁で $52.3 \pm 10.3\%$ から $69.9 \pm 9.8\%$ 、中隔では $53.4 \pm 11.0\%$ から $67.7 \pm 11.6\%$ 、後・下壁でも $72.3 \pm 10.6\%$ から $88.2 \pm 15.7\%$ へとそれぞれ有意の改善を示した。これに対し RCA 群の TI 摂取率は前壁、中隔において無投薬時既に比較的高値を示すものの、nicorandil 投与前後では前壁、中隔、後・下壁のいずれにおいても有意の変化を示さなかった。洗い出し率の比較では LAD 群で前壁、中隔に有意ではないものの改善傾向が認められたが、RCA 群では認められなかった。

3. 心肺運動負荷試験の結果 (Fig. 3)

LAD 群の AT は nicorandil の投与により 13.9 ± 0.38 から 16.8 ± 1.18 ml/min/kg へと有意に増加し、運動耐

Table 1 Clinical characteristics and coronary angiographic data

Patient No.	Age (yr)	Sex	Occluded site*	LVEDP (mmHg)	LVEF (%)	RD
LAD group						
1	66	M	#6	6	66	+
2	39	M	#6	10	66	+
3	50	F	#6	11	58	+
4	68	F	#6	6	70	+
5	58	M	#7	11	64	+
6	62	M	#7	10	74	+
7	67	M	#7	11	62	+
RCA group						
1	40	M	#3	12	65	+
2	52	M	#2	15	63	+
3	65	M	#3	11	64	+
4	51	M	#2	11	62	+
5	61	F	#2	10	70	-
6	55	F	#2	10	60	+

*Segment by American Heart Association.

LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure; LVEF=left ventricular ejection fraction; RD=re-distribution by TI-SPECT.

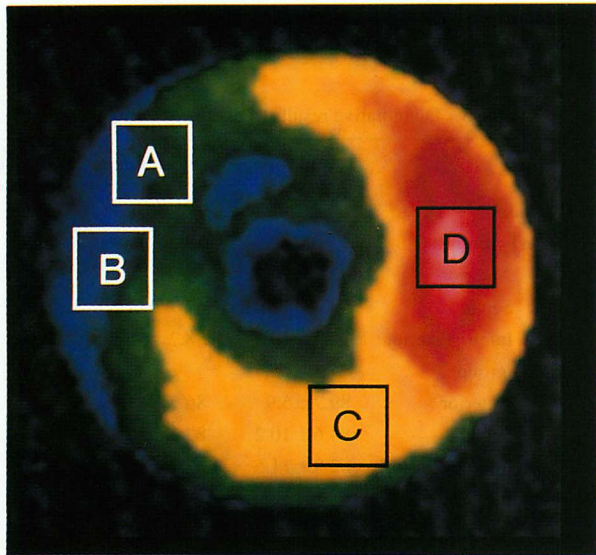


Fig. 1 Interpretation of thallium-201 SPECT

Four regions of interest were established on the bull's eye image, the anterior wall region (A), septal region (B), inferoposterior region (C), and a normal region (D). Average count of each region was calculated for quantitative analysis.

容能の改善が示唆された。これに対し RCA 群では、ややばらつく傾向がみられたが(13.2±3.1 から 13.0±2.9 ml/min/kg)、有意の変化は認めなかった。

4. 症例呈示

LAD 群の 1 例を Fig. 4 に示す。分節 6 の完全閉塞例

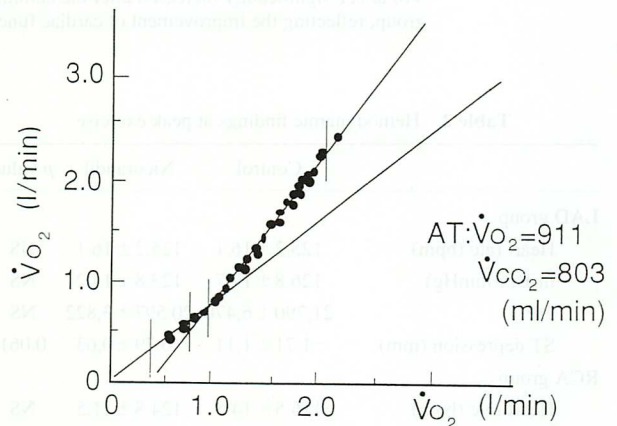


Fig. 2 Cardiopulmonary exercise testing

Breath-by-breath response in oxygen uptake ($\dot{V}O_2$) and carbon dioxide production ($\dot{V}CO_2$) to incremental treadmill exercise. Appearance of anaerobic metabolism is indicated using the V-slope method; the corresponding $\dot{V}O_2$ is termed AT.

で、nicorandil の投与後には初期像において良好な TI 摂取が認められるようになった。本例の AT 値は nicorandil 投与後 13.4 から 17.8 ml/min/kg と著明に改善した。

RCA 群の 1 例を Fig. 5 に示す。分節 2 の完全閉塞例で、本例では予想に反し nicorandil の投与でも TI 摂取に改善は認められず、AT 値も 10.5 から 9.9 ml/min/kg と不変であった。

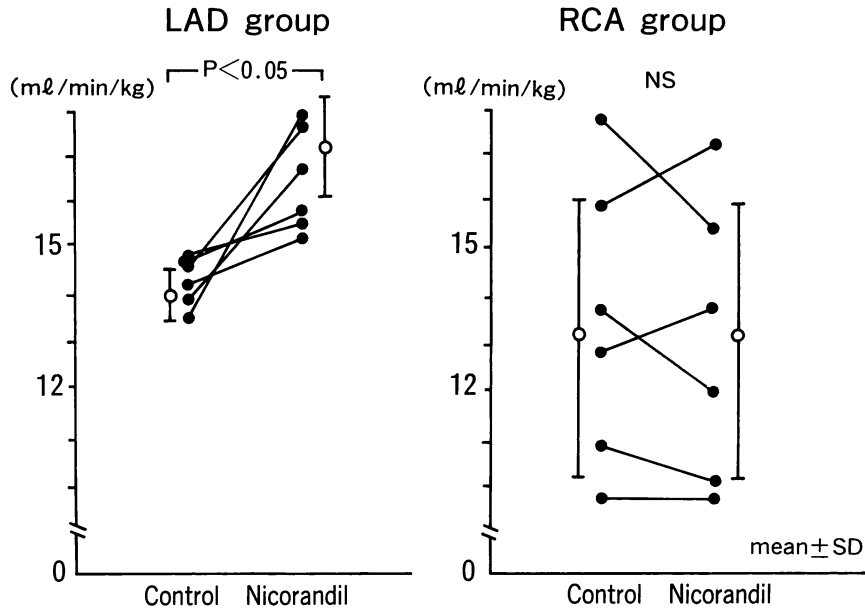


Fig. 3 Changes of $\dot{V}O_2$ at anaerobic threshold after administration of nicorandil were compared between the LAD group and RCA group

$\dot{V}O_2$ at AT significantly increased after the administration of nicorandil compared with the control state in the LAD group, reflecting the improvement of cardiac function, but remained unchanged after nicorandil in the RCA group.

Table 2 Hemodynamic findings at peak exercise

	Control	Nicorandil	p value
LAD group			
Heart rate (bpm)	125.2 ± 16.1	125.2 ± 16.1	NS
m-BP (mmHg)	126.8 ± 17.7	123.8 ± 15.2	NS
DP	21,790 ± 6,470	20,597 ± 3,822	NS
ST depression (mm)	-1.71 ± 1.11	-0.79 ± 0.63	0.061
RCA group			
Heart rate (bpm)	116.5 ± 14.3	124.8 ± 11.5	NS
m-BP (mmHg)	125.4 ± 5.7	125.1 ± 7.1	NS
DP	22,518 ± 3,530	23,078 ± 3,301	NS
ST depression (mm)	-1.0 ± 0.95	-0.75 ± 0.88	NS

m-BP=mean blood pressure; DP=double product.

考 察

冠側副血行路は jeopardized area の虚血に対し保護的に働き、冠閉塞時の心機能障害を軽減する方向に働くことが認められている¹⁾。側副血行が供給されている症例では、供給されていない症例に比べ、狭窄枝の冠血流予備能は同程度であっても運動耐容能は高いとされ、狭窄による冠予備能をある程度まで代償すると考えられる^{2,3)}。しかし、実際に運動時の側副血行に関して検討した報告は少ない。これは側副血行路の客観的

Table 3 Quantitative results of exercise thallium test

	Control	Nicorandil	p value
%TI-uptake			
LAD group			
Anterior	52.3 ± 10.3	69.9 ± 9.8	< 0.05
Septal	53.4 ± 11.0	67.7 ± 11.6	< 0.05
Inferoposterior	72.3 ± 10.6	88.2 ± 15.7	< 0.05
RCA group			
Anterior	89.7 ± 5.9	86.3 ± 6.4	NS
Septal	84.6 ± 10.2	83.2 ± 10.4	NS
Inferoposterior	62.8 ± 11.5	67.1 ± 9.9	NS
Washout rate			
LAD group			
Anterior	27.0 ± 18.0	36.7 ± 7.8	NS
Septal	27.1 ± 15.8	35.8 ± 10.4	NS
Inferoposterior	44.9 ± 5.9	45.5 ± 6.0	NS
RCA group			
Anterior	44.7 ± 8.3	44.9 ± 6.7	NS
Septal	43.8 ± 5.1	47.5 ± 5.5	NS
Inferoposterior	34.0 ± 11.0	38.5 ± 4.0	NS

評価法が冠動脈造影法に限られ、冠血流の定量的評価が困難なためと考えられる。近年、運動時の虚血の定量評価方法として負荷 TI-SPECT の有用性が認められ、本法により運動負荷時の冠灌流の評価や薬剤の効果を

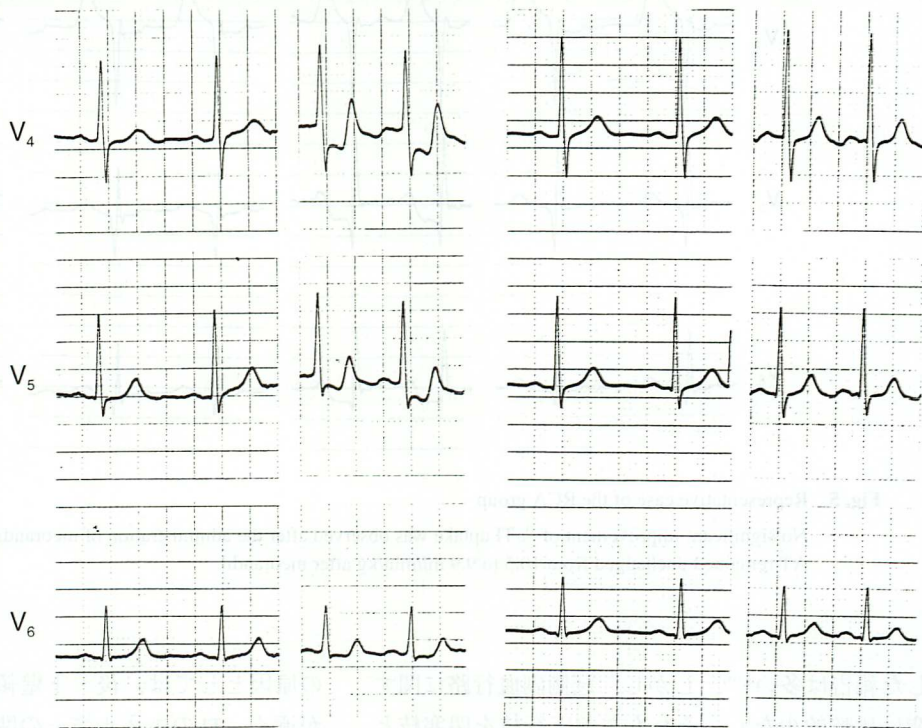
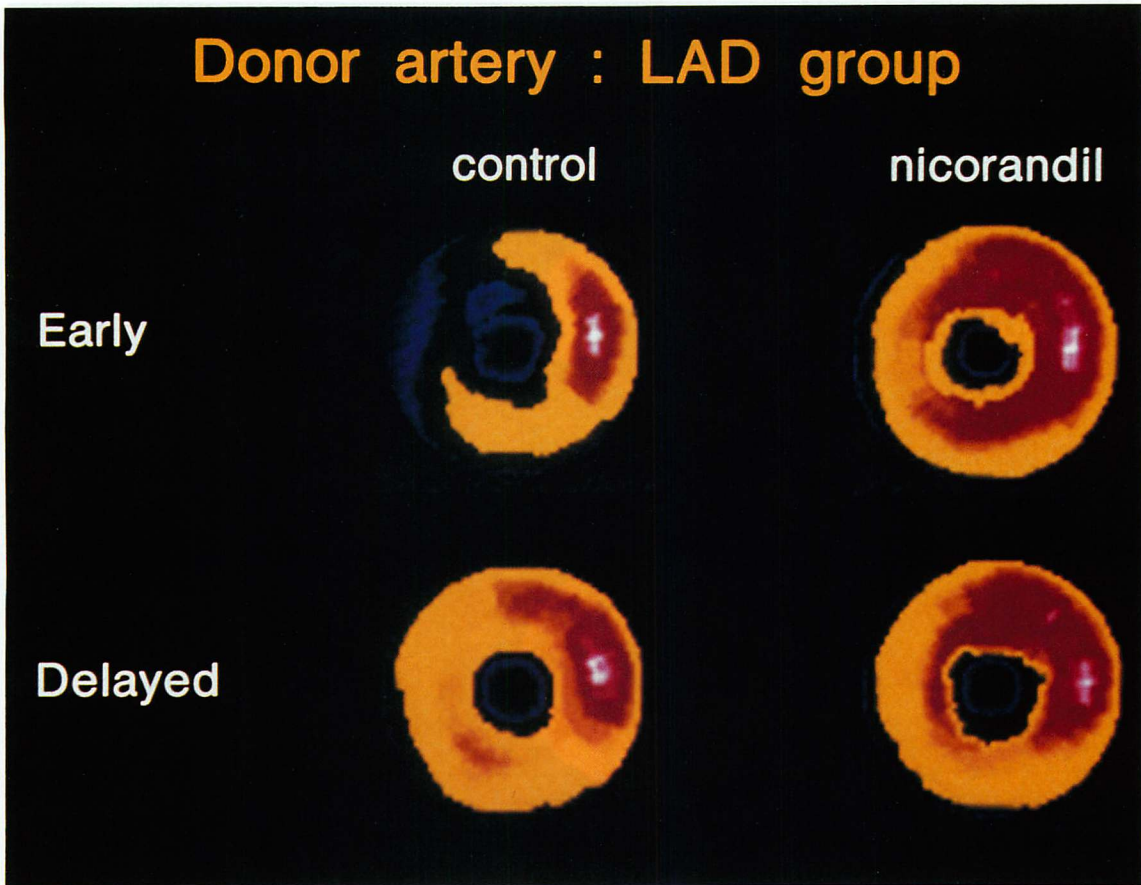


Fig. 4 Representative case of the LAD group

A definite improvement was observed in %TI uptake in the anterior wall and septal region of the initial images after the administration of nicorandil. Vo_2 at AT drastically increased from 13.4 to 17.8 ml/min/kg after nicorandil.

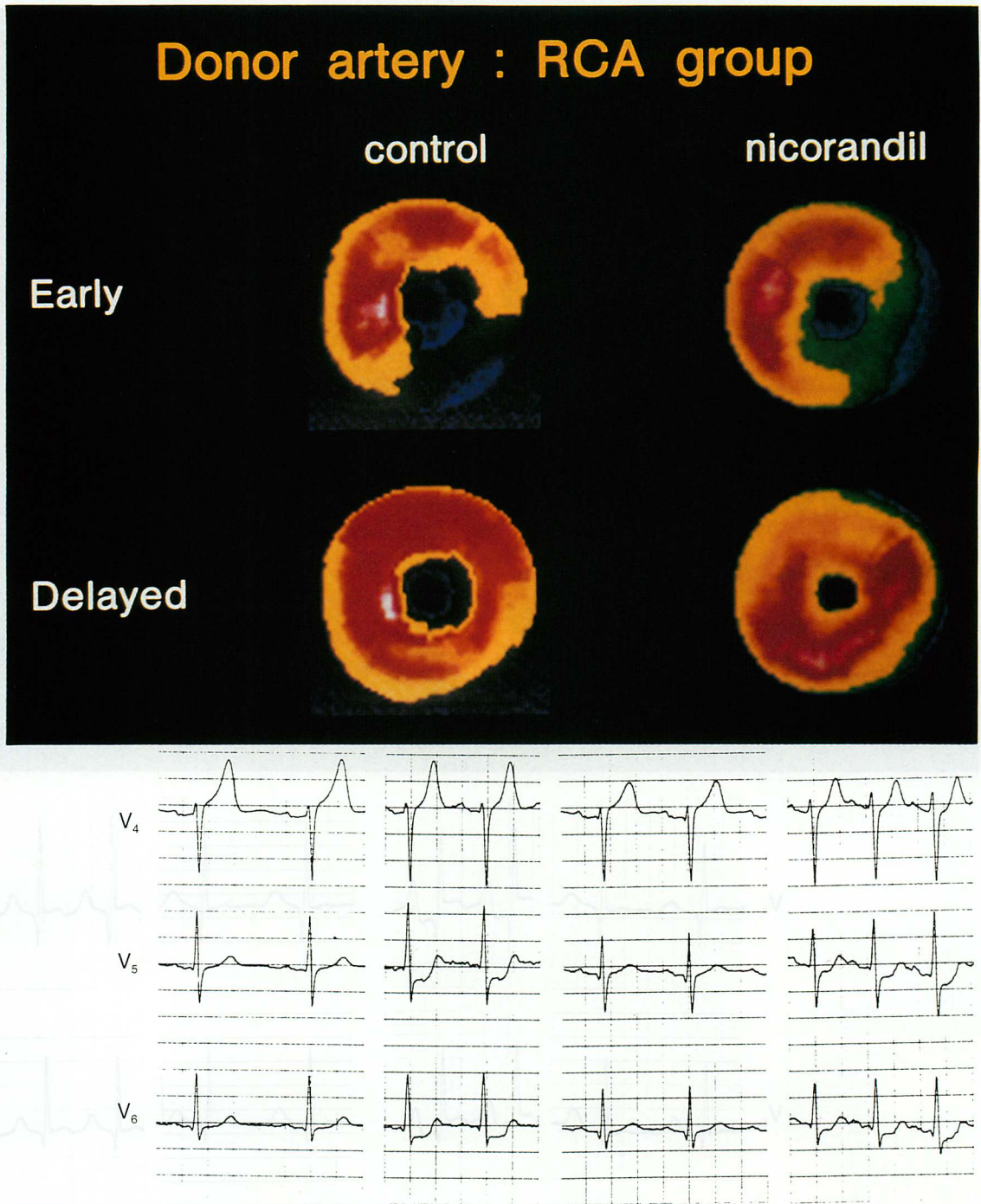


Fig. 5 Representative case of the RCA group

No significant improvement of %Tl uptake was observed after the administration of nicorandil. In this case, $\dot{V}O_2$ at AT remained unchanged from 10.5 to 9.9 ml/min/kg after nicorandil.

検討した報告は多い^{4,10)}。しかし、冠側副血行路に関する研究は比較的少なく、それも左前下行枝を閉塞枝とし、右冠動脈を側副路の供給枝とするものであり、供給枝による差異に着目した検討は認められない^{4,10)}。そ

の原因としては、後・下壁領域がγカメラからの距離が遠く、Tlのエネルギーの関係からγ線が減衰することや、横隔膜の影響を受けやすいなど、TI-SPECTの定量性に問題があると考えられるためである。そこで、

今回は薬剤による運動耐容能の改善の有無を検討項目に加えることにより、その点を補うこととした。

近年、AT が運動耐容能の指標として注目されている¹¹⁾。AT は最大負荷よりかなり低いレベルの運動で測定が可能であり、その安全性から健常者のみならず、心疾患患者に対しても運動耐容能評価や運動処方などに積極的に利用されるようになった。AT 値を呼気ガス分析において測定するにあたっては、直線的漸増負荷法である ramp 負荷法が用いられるが、本負荷法は急激な負荷量の増大もなく、安全性が高く、運動耐容能の再現性にも優れている。当初は自転車エルゴメーターにより行われていたが、最近ではトレッドミルにおいても ramp 負荷が可能となっており^{8,9)}、今回はトレッドミルによる ramp 負荷を用いて AT を測定し、運動耐容能の変化を観察した。

Nicorandil は 100–200 μm の比較的細い冠動脈抵抗血管をも拡張し、冠血流量を増加することにより抗狭心作用を発揮する薬剤である^{12–14)}。この直接的な冠血流増加作用は側副血行路に対して、冠血流をより増大する方向に作用するものと予想された。しかし、供給枝が右冠動脈の場合には薬剤の効果は冠灌流、運動耐容能の両面において非常に有効であることが明瞭に示されたのに対し、供給枝が左前下行枝の場合にはその効果は認められず、その差異は著しかった。AT は運動により増加した末梢運動筋での酸素需要に対し、酸素摂取量が相対的に不足して乳酸の蓄積が始まる時点であり、それを規定するものとして心機能(中枢効果)と運動筋の酸素摂取(末梢効果)が重要と考えられている。中枢効果としては、労作誘発性の心筋虚血が直接的に AT を規定するか否かについて、幾つかの報告があるが一定の見解はいまだ得られていない。むしろ、労作誘発性の虚血が必ずしも AT を規定するものでないとする報告も認められるが、灌流の比較的大きな例においては経皮的冠動脈形成術により虚血を解除すると AT が改善する例が認められている¹⁵⁾。

今回の 2 群の薬剤に対する反応の差異は、冠灌流と運動耐容能ともに明瞭であり、それに対する考察が必要である。田中らは右冠動脈より良好な冠側副血行路を有する左前下行枝完全閉塞例に運動負荷 TI-SPECT を施行し、前壁、中隔に TI の一過性灌流欠損を認めるとともに、多くの例で下壁領域にも再分布を認め、これは右冠動脈が正常であっても右冠動脈周囲に虚血を

生じる盗血現象のためとしている¹⁰⁾。今回の LAD 群では nicorandil 投与後、前壁、中隔に加えて、下・後壁の TI 摂取率にも有意の改善が認められ、nicorandil により右冠動脈を介する側副血流が改善し、盗血現象が不明瞭になったものと考えられる。このことは、LAD 群では前壁・中隔以外の領域の冠灌流の改善も加わることにより、運動時の心機能の増悪が抑制され、AT が著明に改善したものと考えられる¹⁶⁾。これに対し RCA 群では TI-SPECT で検討した冠灌流に薬剤投与前後で有意の変化が認められないこと、対象とした症例がトレーニング効果の関与については否定的な安定労作狭心症例であることから、やはり虚血による心機能の低下により AT が規定されたものと考えられる。

それでは、nicorandil の作用が側副血行路の供給血管によって異なることについてはどのような説明が可能であろうか? Nicorandil は硝酸薬と K チャネル開口薬のハイブリッド薬であり、その強力な冠拡張作用から抗狭心症薬として広く使用されており、臨床的に一番近い作用を有するものとしては dipyridamole が挙げられる¹²⁾。Bach らはカテーテル先端型ドップラー流速計(ドップラーカテーテル)を用いて検討し、adenosine を供給血管である右冠動脈に投与すると側副血行路を介して左前下行枝の血流が増大するとしている¹⁷⁾。Schaper らは、動物実験で供給枝が左前下行枝の場合を検討し、adenosine による左前下行枝の冠血流予備能の減少を報告し、その機序として左前下行枝 1 本が心臓全体を灌流することから、安静時、既に冠血流は表在冠動脈の容量限界近くに達しているためと考察している¹⁸⁾。本検討においても無投薬時、RCA 群の前壁、中隔における TI 摂取率は LAD 群における供給枝側である下・後壁に比し比較的高値を示しており、Schaper らのデータと一致する所見と考えられる。また、心臓外科領域においては側副血行路を有する冠動脈に対するバイパス手術の適応についての報告があり、受給枝に対するバイパスは、グラフト流量が供給枝例や側副血行路を有さない例に比し有意に少なく、特に左前下行枝を供給枝とする右冠動脈へのバイパスは、グラフト開存が得られない場合があり、これは支配領域の大きさが供給枝(左前下行枝)より小さく、グラフト流量が少ないことが原因の一つではないかと考えられている^{19,20)}。これらの報告は安静時の検討であるが、nicorandil の冠灌流ならびに運動耐容能に対する作用が

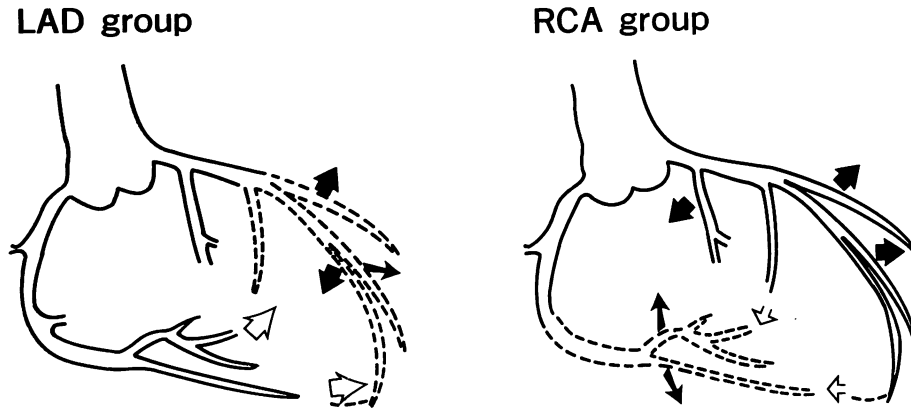


Fig. 6 Schematic explanation of hypothesis of nicorandil effects on the collateral circulation

The effect of nicorandil on the collateral circulation depends on the donor artery supplying area. The vasodilative effects redistribute the coronary blood flow from collaterals to the main branches of the donor artery, if the donor artery is large enough to supply a wide area of the heart as for the LAD.

供給枝により異なることとその支配領域の大きさが関連する可能性を示唆している。

Nicorandil が側副血行路を拡張させるとする直接的証明はなされていないが、本剤の冠拡張作用はKチャネル開口作用により細い冠血管に優位と考えられており、200 μm 以上の径をもつ側副血行路は nicorandil により拡張すると考えられる¹²⁾。こうした冠拡張作用は虚血性心疾患にとって有利と考えられる反面、太い冠動脈に有意狭窄が存在し狭窄部位の拡張が不十分の場合には、細い冠動脈のみが拡大すると盗血現象を引き起こし、むしろ心筋虚血を増悪させることが考えられる。事実、狭心症において nicorandil 投与後に虚血発現までの時間が短縮するといった悪化例も報告されている²¹⁾。Fig. 6 は本検討の結果から側副血行路に対する nicorandil の作用機序を推測したものである。Nicorandil は冠灌流圧を低下させないため、LAD 群では大きな灌流域を有する左冠動脈が拡張することにより、右冠動脈からの側副血流が増加し、冠灌流が改善したと考えることができる。しかし、RCA 群では nicorandil の投与により、供給枝である左冠動脈の灌流域が相対的に

大きいため、供給枝本幹の冠血流が増大して側副血行路の血流は期待するほど増加しないと考えると、本検討の結果はよく説明できるものと思われる。

結 論

1. 運動負荷時の心筋虚血に対する側副血行路の機能に及ぼす nicorandil の効果を供給冠動脈により分類し、TI-SPECT、心肺運動負荷試験を用いて検討した。
2. 右冠動脈を供給枝とする例では nicorandil により TI 摂取率が改善し、AT で観察した運動耐容能も改善した。
3. これに対し左冠動脈を供給枝とする例では、TI 摂取率の改善は認められず、AT も変化しなかった。
4. Nicorandil は比較的細い抵抗血管も拡張する薬剤であるが、その効果は供給血管によって異なり、これは血管床の大きさに影響されるものと考えられた。

稿を終えるにあたり、ご協力いただいた横須賀共済病院 中央放射線科 石島 宏氏、生理検査室 難波真砂美氏に深謝いたします。

要 約

運動負荷時の心筋虚血に対する冠側副血行路の機能に及ぼす nicorandil の効果を供給冠動脈に注目して比較し、冠灌流と運動耐容能の両面より検討した。

左前下行枝近位部が完全閉塞し、右冠動脈より良好な側副血行路を認めた一枝病変の労作狭心症 7 例 (LAD 群) と、右冠動脈 (分節 2-3) が完全閉塞し、左冠動脈より良好な側副血行路を認めた一枝病変の労作狭心症 6 例 (RCA 群) を対象とした。臥位エルゴメーターによる症候限界性の多段階負荷 TI-SPECT と心肺運動負荷試験を、無投薬時と nicorandil (15 mg/day) 4 週間投与後にそれぞれ施行した。TI-SPECT は bull's eye 表示とし、前壁、中隔領域、後・下壁に関心領域を設定し、TI 摂取率と洗い出し率を算出し、冠灌流の指標とした。心肺運動負荷試験ではトレッドミルを用いた直線的漸増負荷法を行い、V-slope 法より嫌気性代謝閾値 (AT) を求め、運動耐容能の指標とした。

その結果、nicorandil の投与による運動時の血行動態の変化は両群ともに認められなかったが、LAD 群では AT は 13.9 ± 0.38 から 16.8 ± 1.18 ml/min/kg へと有意に増加し、TI 摂取率も nicorandil の投与により前壁、中隔、後・下壁ともに有意に改善した。これに対し RCA 群では AT は不変、TI 摂取率も有意の変化は認められなかった。右冠動脈が供給枝の場合は冠拡張作用を有する nicorandil は明らかに有効と考えられ、一方、左冠動脈が供給枝の場合は有効ではなかった。これは冠灌流が供給枝の血管床の大きさにより、本薬剤の冠拡張作用がよい方向に働く場合と、むしろ供給枝本幹の灌流量のみを増加させ、側副血行を増加させない場合があるためと考えられた。

J Cardiol 1996; 28: 257-266

文 献

- Nohara R, Kambara H, Murakami T, Kadota K, Tamaki S, Kawai C: Collateral function in early acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983; **52**: 955-959
- Eng C, Patterson RE, Horowitz SF, Halgash DA, Pichard AD, Midwall J, Herman MV, Gorlin R: Coronary collateral function during exercise. *Circulation* 1982; **66**: 309-316
- 和井内由充子, 半田俊之介, 根岸耕二, 石川士郎, 岩永史郎, 鈴木雅裕, 吉川 勉, 阿部純久, 谷 正人: 狭心症患者の運動耐容能と側副血行: 冠血流予備能を指標として。呼吸と循環 1992; **40**: 77-81
- Aoki M, Sakai K, Koyanagi S, Takeshita A, Nakamura M: Effect of nitroglycerin on coronary collateral function during exercise evaluated by quantitative analysis of thallium-201 single photon emission computed tomography. *Am Heart J* 1991; **121**: 1361-1366
- Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA: Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985; **5**: 587-592
- Umezawa S, Taniguchi K, Takeuchi J: The effects of antianginal drugs on left ventricular function in patients with effort angina pectoris: Comparison among isosorbide dinitrate, nifedipine and propranolol by PANOVA. *Jpn Heart J* 1988; **29**: 19-33
- 梅澤滋男, 尾林 徹, 足立博雅, 稲田美保恵, 是永正義, 廣江道昭, 丸茂文昭: 心筋梗塞における急性期側副血行路の心筋 salvage に対する効果: Dual SPECT ならびに経時的 ²⁰¹Tl-SPECT による検討。心臓 1993; **25**: 18-24
- 村山正博: 日本人の運動時呼吸循環指標の標準値: 日本循環器学会・運動に関する診療基準委員会 1990 年度報告。Jpn Circ J 1992; **56** (Suppl V): 1514-1523
- 山本雅庸: トレッドミル ramp 負荷のための酸素摂取量予測式と臨床応用。臨生会誌 1993; **23**: 1-13
- 田中 健, 相澤忠範: 側副血行路の運動時の評価。循環器 1994; **35**: 399-403
- 谷口興一: Anaerobic threshold. 呼吸と循環 1988; **36**: 157-165
- 芦川絃一, 小丸達也, 関口展代, 金塚 完, 鈴木敏巳, 滝島任: 拍動心筋内微小循環の血流動態と評価法。脈管学 1989; **29**: 337-341
- Taira N, Satoh K, Yanagisawa T, Inai Y, Hiwatari M: Pharmacological profile of a new coronary vasodilator drug, 2-nicotinamidoethyl nitrate (SG-75). *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1979; **6**: 301-326
- Kinoshita M, Nishikawa S, Sawamura M, Yamaguchi S, Mitsunami K, Itoh M, Motomura M, Bito K, Mashiro I, Kawakita S: Comparative efficacy of high-dose versus low-dose nicorandil therapy for chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1986; **8**: 733-738
- 大西和彦, 河野義雄, 古川啓三, 松井浩之, 近藤盛彦, 東秋弘, 勝目 紘, 中川雅夫: 虚血性心疾患患者における労作性誘発性心筋虚血と嫌気性代謝閾値の関係。呼吸と循環 1993; **41**: 51-56

- 16) 小池 朗, 伊東春樹, 谷口興一, 辻野元祥, 田中千博, 前嶋満弘, 中村 滋, 杉本圭市, 高元俊彦, 宮原康弘: 心疾患患者の運動能に対する nicorandil の効果. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 1988; **19**: 223-224
- 17) Bach RG, Kern MJ, Donohue TJ, Wolford T, Moore JA, Flynn MS: Patterns of phasic coronary collateral flow velocity in patient. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995; **36**: 134-142
- 18) Schaper W, Wusten B: Collateral circulation. *in* The Pathophysiology of Myocardial Perfusion (ed by Schaper W). Elsevier, Amsterdam, 1979; pp 415-470
- 19) Shimizu T, Nakajima M, Shimazu K, Sakamoto S, Yuasa K, Aida H, Tsuji S, Takekoshi N, Murakami E: A comparison of the results of A-C bypass grafting in collateral and non-collateral groups. *J Cardiovasc Surg* 1986; **27**: 316-322
- 20) 藤原 巍, 勝村達喜, 土光莊六, 稲田 洋, 木曾昭光, 野上厚志, 正木久男, 中井正信, 山根尚慶, 山本 尚: 側副血行路を有する虚血性心疾患に対する AC バイパス術: グラフト流量およびグラフト閉塞に及ぼす側副血行路の影響. *日胸外会誌* 1986; **34**: 972-976
- 21) 劉 全, 中江一朗, 山田哲博, 高橋正行, 木之下正彦: Nicorandil と nitroglycerin の運動耐容能に対する効果の差異について. *Ther Res* 1994; **15**: 1402-1408