

狭心症非発作時における心筋収縮の低下

Reduction of myocardial segment shortening during angina-free period in patients with angina pectoris

金政 健
石川 欽司
大里修一郎
大貝 俊弘
小田 明夫
大野 允
森下 昌亮
門脇 宏之
小川 巖
香取 瞭

Ken KANAMASA
Kinji ISHIKAWA
Shuichiro OSATO
Toshihiro OGAI
Akio ODA
Makoto ONO
Masataka MORISHITA
Hiroyuki KADOWAKI
Iwao OGAWA
Ryo KATORI

Summary

In 16 patients with angina pectoris who had no histories of myocardial infarction, myocardial segment shortening was studied during angina-free periods. Myocardial segment length in the anterior wall of the left ventricle was calculated by measuring the spatial length between two points identified as junctions of ramifying branches of the left coronary arteries using biplane coronary cineangiography. Segment shortening was classified according to the severity of coronary arterial stenosis. The patients were categorized according to the severity of coronary arterial stenosis: as 1) the 0% stenosis (normal); 2) the 50% stenosis group; and 3) the 75-90% stenosis group. Total segment shortening in the normal group was the same as that in the 50% stenosis group ($10.4 \pm 2.5\%$). However, in the 75-90% stenosis group, segment shortening was reduced to $7.3 \pm 2.5\%$. Effective segment shortening during the ejection period was reduced ($5.0 \pm 1.8\%$) in the 75-90% stenosis group, as compared with the normal group ($8.4 \pm 2.4\%$) and the 50% stenosis group ($7.2 \pm 3.6\%$).

This study demonstrated that segment shortening was reduced at rest in patients with angina pectoris who had had no previous infarction. A possible mechanism of this reduced segment shortening during angina-free periods may be irreversible myocardial alteration from recurrent ischemic attacks.

Key words

Angina pectoris Segment length Ischemic attack

近畿大学医学部 第一内科
大阪府南河内郡狭山町西山 380 (〒589)

The First Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine, Sayama-cho, Osaka 589

Received for publication March 26, 1986; accepted June 2, 1986 (Ref. No. 31-62)

はじめに

狭心症患者の虚血発作は可逆的で、発作時には心筋収縮の異常を示すが、非発作時には異常を示さないと一般には考えられている。この考えを支持する報告として、冠動脈を15分間閉塞して虚血を起こさせても、再灌流により心筋壊死は残らないという実験がある¹⁾。しかし、最近、再灌流後の心筋収縮回復は意外に遅く^{2,3)}、15分間の閉塞を解除した後対照時の値に完全に回復するには24時間という長い時間がかかるという報告がある³⁾。更に、最近の動物実験成績によれば、発作が反復すれば、非発作時にも非可逆的な収縮異常が残存することが報告されている。Geftら⁴⁾はイヌで冠閉塞再灌流を繰り返して行い、心内膜下心筋壊死を認めたとしており、これに反して Langeら⁵⁾は、同様の実験では心筋壊死は生じないが、心筋細胞内微細構造の変化を認め、これを収縮異常の原因としている。ヒトでは冠動脈狭窄部下流の心筋のみについて収縮様式を検討することは困難なため、この問題の解決が遅れている。我々は既報の冠動脈二方向同時撮影法⁶⁻⁸⁾による局所 segment 計測法を用いて、この点に検討を加えたので報告する。

方 法

対象は Table 1 に示すように、心筋梗塞の既往のない狭心症16例(労作狭心症6例, 安静狭心症4例, 異型狭心症6例)である。朝食後6時間以上の空腹時、フェノバルビタール100mg筋注1時間後に、右鼠径部より Seldinger 法によりカテーテルを右心系に挿入、心内圧を測定し、ついでカテ先マンメーター (Millar 製 PC481) 付心カテーテルを左室に挿入、圧測定を行った。心血管造影は高分解イメージンスファイアー (Siemens 製 Sirecon-2 duplex 25/15) と Arritechno 35 mm シネカメラ (50 frames/秒) を用いて、背面および右側面にレ線管球 (Siemens 製 Röhre Bi 150/30/50 RGS) をおき、前胸壁面お

よび左側面にそれぞれイメージンスファイアーをおいた。造影中の左室内在、心電図および注入信号を電磁オシロスコープ記録器 (Hewlett-Packard 製 4588) を用い、200 mm/秒の紙送り速度にて記録した。76% ウログラフィン (amidotrizoate sodium meglumine) 40 ml を定速注入器 (Siemens 製 CONTRAC CMKMB 600 型) を用いて 15 ml/秒の速度で左室へ注入し、左室映画造影を施行した。右前斜位 30 度による二方向左室造影終了後、左鼠径部より Seldinger 法により Judkins カテーテルを大動脈起始部に挿入、被験者を仰臥位とし、76% ウログラフィン 8 ml を用いて選択的左冠動脈造影を施行した。

冠動脈分枝間距離 (segment length) の解析方法の要点は以下のごとくである⁶⁻⁸⁾。左冠動脈は左室外壁に密着して走る所以この動脈の2カ所の距離は左室外壁の弦の長さ (冠動脈分枝間距離: segment length: L) を表わし、L は

$$L = \sqrt{(X_n - X_m)^2 + (Y_n - Y_m)^2 + (Z_n - Z_m)^2}$$

として計算される。

但し、 (X_n, Y_n, Z_n) , (X_m, Y_m, Z_m) はそれぞれの二点の立体座標を示す。この計算を心周期全体にわたって行えば、心周期に伴う segment length の伸縮様式が知れる。座標点の分析は 35 mm シネフィルムをモーションアナライザー (Vanguard 製) に投影し、ソナーペンを用いてマーカーの座標位置をコンピューター (HP2100A) (Hewlett-Packard 製) に1コマずつ入力した。撮影は 50 frames/秒 であるので算出値は 20 msec 間隔となる。以下に述べる segment length の各指標の値は、前後 3 frame 40 msec 間の平均にて算出した。

L_{max} : segment length の最大値 (maximum length)

L_{min} : segment length の最小値 (minimum length)

$L_{ECG R}$: 心電図 R 波での値 (length at the R wave on the electrocardiogram)

L_{ES} : 収縮末期での segment length の値 (収縮末期の時点は Weissler ら⁹⁾によつ

Table 1. Patients' profiles including on coronary arteriographic findings

Stenosis of LAD	Diagnosis	CAG findings	Drugs	Frequency of angina	History of angina	Duration between last angina and cath.
0%	Effort AP	Seg 3: 90%	β	3+	5Y	0D
	Effort AP	Seg 1: 99%	Ca	1+	1Y1M	1M
	Variant AP	Seg 1: 90% (ergonovine)	Nitrate	2+	6M	12D
	Effort AP	Seg 7: wall irregularity	Nitrate	1+	1Y	1M12D
	Effort AP	Seg 1: 90%, seg 3: 50%, seg 12: 90%	Ca	1+	7M	2M17D
50%	Effort AP	Seg 7: 50%, seg 9: 100%, seg 11: 50%, seg 1: 50%	Ca	3+	1Y4M	2M21D
	Variant AP	Seg 6: 50%	Ca	1+	4M	1M19D
	Variant AP	Seg 7: 50% \rightarrow 100% (ergonovine)	(-)	1+	5M	12D
	Variant AP	Seg 7: 50%	Ca	1+	2Y6M	3M3D
	Effort AP	Seg 7: 50%, seg 9: 75%, seg 4: 90%	(-)	3+	5Y	4M17D
75-90%	Variant AP	Seg 7: 50 \rightarrow 90% (ergonovine)	Nitrate, Ca	3+	1Y5M	2M
	Rest AP	Seg 6: 75%	Nitrate, Ca	3+	8M	0D
	Rest AP	Seg 7: 75%, seg 13: 50%	β , Ca	3+	3Y	0D
	Rest AP	Seg 7: 90%, seg 13: 50%	Ca	2+	6M	25D
	Variant AP	Seg 6: 90% \rightarrow 100% (ergonovine)	Nitrate	3+	3M	3D
	Effort AP	Seg 9: 75%	Nitrate	3+	5Y	2M8D

Abbreviations: LAD=left anterior descending artery; CAG=coronary arteriogram; rest=resting; AP=angina pectoris; RCA=right coronary artery; LCX=left circumflex artery; ergonovine=ergonovine provocation test; β = β -blocker; Ca=calcium antagonist, Y=year; M=month, D=day; frequency of angina: (3+)=more than once a day; (2+)=once for 1-7 days; (1+)=once for more than 8 days.

Table 2. Hemodynamic parameters in the three groups of angina pectoris

Stenosis of LAD	HR (beats/min)	LVSP (mmHg)	LVEDP (mmHg)
0%	74 \pm 17(\pm SD)	148 \pm 22	11 \pm 5
50%	79 \pm 7	143 \pm 15	9 \pm 3
75-90%	85 \pm 8	152 \pm 31	8 \pm 3

Abbreviations: HR=heart rate; LVSP=left ventricular systolic pressure; LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure; SD=standard deviation

た)

$100 \times (L_{\max} - L_{\min}) / L_{\max}$: segment length の全短縮率

$100 \times (L_{\text{ECGR}} - L_{\text{ES}}) / L_{\text{ECGR}}$: segment length の収縮期短縮率

Segment length は心臓の局所部位差の影響を

除くため、左前下行枝上の segment を対象とした。左前下行枝の狭窄の程度によって症例を分類した。その方法は AHA 分類により、左前下行枝に狭窄を認めない群、50% 狭窄を有する群、75-90% の狭窄を有する 3 群とした。

成 績

心拍数、左室収縮期圧、左室拡張末期圧は、左前下行枝に狭窄のない群、50% 狭窄群、75-90% 狭窄群の 3 群間でいずれも有意差を認めなかった (Table 2)。Segment length の最大値 (L_{\max})、最小値 (L_{\min})、心電図 R 波時 (L_{ECGR}) および収縮末期での segment length の値 (L_{ES}) はいずれも 3 群間で有意差を認めなかった (Table 3)。

Fig. 1 に狭窄のある領域 (Fig. 1 右) とない領域 (Fig. 1 左) の segment length の心周期におけ

Table 3. Segment shortening in the three groups of angina pectoris

Stenosis of LAD	L_{max} (mm)	L_{min} (mm)	$L_{ECG R}$ (mm)	L_{ES} (mm)	$100 \times \frac{L_{max} - L_{min}}{L_{max}}$ (%)	$100 \times \frac{L_{ECG R} - L_{ES}}{L_{ECG R}}$ (%)
0%	57.3 ± 19.4 (±SD)	51.1 ± 17.7	56.2 ± 19.2	51.5 ± 17.7	11.0 ± 2.9	8.4 ± 2.4
50%	67.2 ± 20.7	60.2 ± 18.6	66.0 ± 20.0	61.3 ± 19.1	10.4 ± 2.5	7.2 ± 3.6
75-90%	67.3 ± 20.9	62.5 ± 19.9	66.4 ± 20.8	63.1 ± 19.9	7.3 ± 2.5	5.0 ± 1.8

Abbreviations: L_{max} =maximum length; L_{min} =minimum length; $L_{ECG R}$ =segment length at the R wave on the electrocardiogram; L_{ES} =segment length at end-systole; SD=standard deviation.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

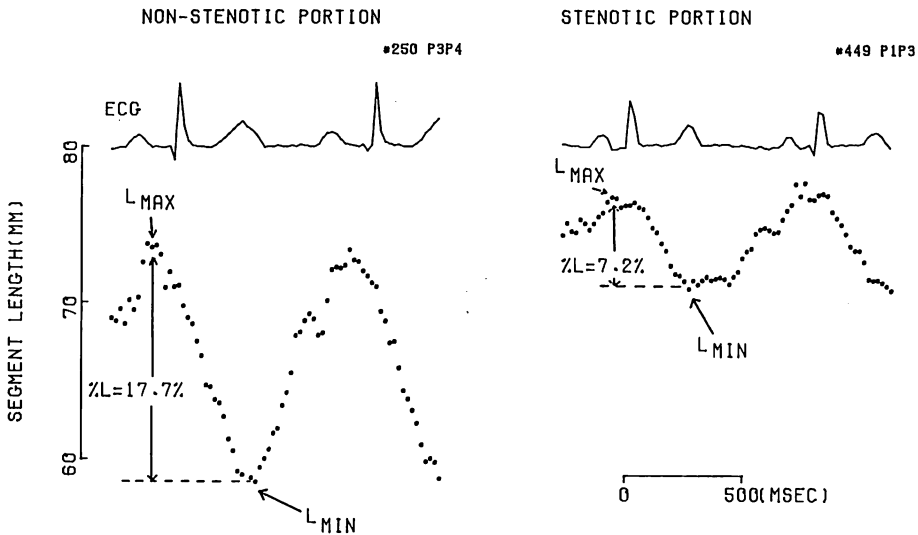


Fig. 1. An example of reduced segment shortening in the stenotic portion during angina-free period.

る変化を示す. 狭窄のない領域の全短縮率は 17.7% であったが, 90% 狭窄を有した領域では 7.2% と著しい低値を示した. 対象 16 例の全短縮率は, Fig. 2 のように, 狭窄のない時 $11.0 \pm 2.9\%$ に比べ, 50% 狭窄群では $10.4 \pm 2.5\%$ で有意差はなかったが, 75-90% 狭窄群では $7.3 \pm 2.5\%$ と著明に減少し, 他の 2 群との差はいずれも有意であった ($p < 0.01$). 収縮期短縮率は狭窄のない群の $8.4 \pm 2.4\%$ に比べ, 50% 狭窄群では $7.2 \pm 3.6\%$ と, 有意差はなかったが, 75-90% 狭窄群

では $5.0 \pm 1.8\%$ で, 著明な低値を示し, 狭窄のない群とは $p < 0.001$, 50% 狭窄群とは $p < 0.05$ で有意な差があった (Fig. 3).

考 按

左前下行枝の冠狭窄が 75-90% に達する有意な冠動脈狭窄群では, それ以下の狭窄群に比し, segment length の短縮率が著明に低下していることが示された. 被験者は検査時, 胸痛を訴えず, また心電図に変化はみられなかったので, 狭

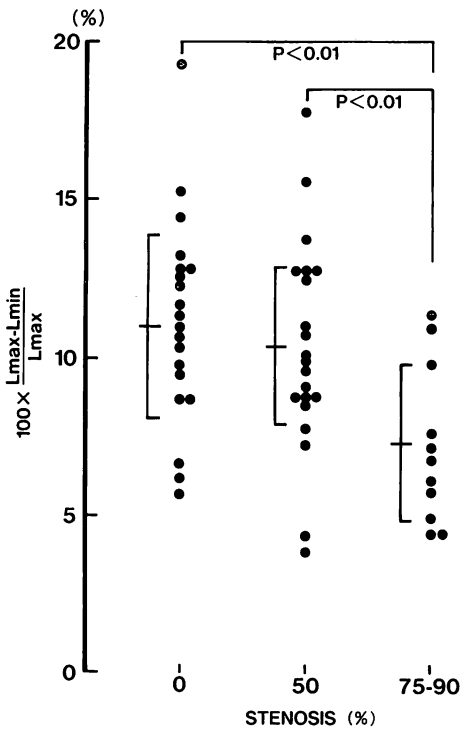


Fig. 2. Reduced total segment shortening in the portion perfused by the severely stenotic coronary artery (75-90% stenosis).

We can measure 1 to 3 segments in each case. Accordingly, the numbers of dot are more than the numbers of case (16 cases).

心症の非発作時にあったと考える。このように、非発作時において心筋短縮率が低下している理由として、2つのことが考えられる。第一は心筋虚血の徴候はないが、75-90%の冠狭窄が存在することにより局所心筋収縮力を低下させる可能性、第二は虚血発作が反復した結果として、局所心筋収縮力が低下しているということ^{4,5)}である。

Table 1 に示したように、冠狭窄 75-90% 群では 5 例中 4 例が安静狭心症であり、他群に比べて狭心発作の頻度が多かった。検査時に心筋虚血の徴候はなかったが、75-90% 狭窄群の症例で虚血を生ずるほどの冠血流減少が生じていたかどうかは難しい問題である。我々は冠狭窄 75-90% 群の冠動脈造影で、いずれも造影の遅延を認めたこ

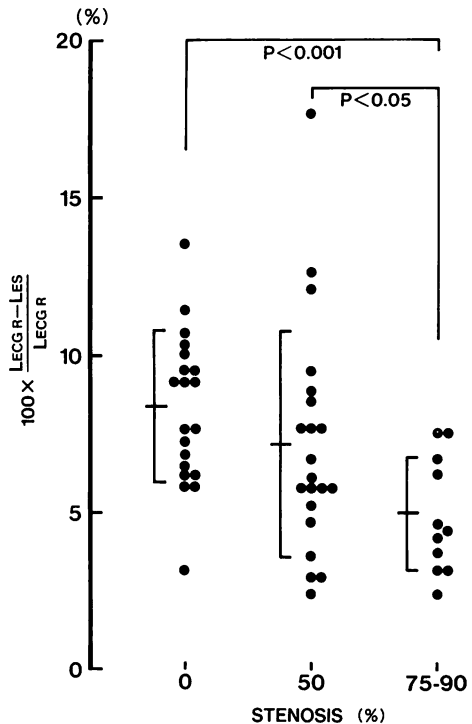


Fig. 3. Comparison of effective segment shortening during ejection phase.

Same as in Fig. 2, segment shortening is reduced in the portion perfused by the severely stenotic coronary artery (75-90% stenosis).

とはなかった。Gould ら¹⁰⁾は sodium diatrizoate による冠動脈の hyperemia を観察し、冠狭窄が 85% までは安静時冠血流量の変化はないが、冠血流を減少させる critical な冠狭窄は 88 から 93% の間にあるとしている。冠血流量を測定していないので推定としかいえないが、75-90% 狭窄群では安静時に虚血を生じているとは考えにくい。

反復する虚血発作が続いた場合、局所心筋短縮率が低下することは、実験的に確認されている⁴⁾。冠動脈を結紮して心筋梗塞を生ぜしめる平均閉塞時間は、おおむね約 40 分とされている¹¹⁾。Geft ら⁴⁾はイヌで 15 分間冠閉塞、15 分間再灌流を 18 回繰り返すことによって、心内膜下心筋壊死と、

不可逆的な微細構造の障害が 24 頭中 7 頭に生じたと報告している。これに対して, Lange ら⁵⁾は閉塞 15 分間, 再灌流 30 分間を 3 回行った実験で, 心筋壊死は生じなかったとしている。ただし, 心筋壊死は認められなかったが, 微細構造の変化は存在したと報告している。Geft ら⁴⁾と Lange ら⁵⁾の相違点は, 後者で再灌流時間が長く, 回数が少いことである。Lange ら⁵⁾は臨床的応用のモデル設定には, 冠閉塞再灌流は 3 回が妥当であろうと述べている。

我々の成績では, 臨床的に心筋梗塞の検査所見とか徴候は認められないので, 狭心症非発作時の心筋収縮低下の理由として, 以下の原因が考えられる。第一に心筋に微細構造の変化が生じ, それによって心筋収縮性の低下を生じた¹²⁾, 第二に虚血心筋においては, 高エネルギーリン酸化合物(ATP)の生成障害の結果, 心筋内 ATP 量の減少が認められるが^{13,14)}, この減少が狭心症非発作時にも存在している, 第三は虚血時の細胞内 pH 低下のため, sarcoplasmic reticulum の Ca⁺イオンに対する親和性が増強し, Ca⁺イオンの解離が障害されたり¹⁵⁾, 解離された Ca⁺イオンとトロポニンとの正常な結合が阻害される¹⁶⁾ので, 心筋収縮性の低下が生じた, などである。

以上, 非発作時の心筋収縮低下の原因を考察した。

結 論

1. 心筋梗塞の既往のない狭心症 16 例で, 二方向冠動脈造影を用い, 冠動脈分枝間距離を測定し, 冠狭窄下心筋の短縮様式を検討した。
2. 冠狭窄 75-90% 群の心筋短縮率は, 0% 群, 50% 群と比べて著明に低下していた。
3. 冠狭窄 75-90% 群の局所短縮率の低下は, 虚血発作の反復による心筋の不可逆的变化によると考えられた。

要 約

心筋梗塞の既往のない狭心症患者 16 例で, 狭

心症非発作時の局所心筋収縮様式を二方向冠動脈造影法による冠動脈分枝間距離(segment length: L)測定法により計測した。L は左室前壁の segment を対象とし, 左前下行枝の冠狭窄の程度によって 3 群に分け検討した。全短縮率は, 正常群 11.0±2.9 (±SD) % に比し, 50% 狭窄群では 10.4±2.5% と差を認めなかったが, 75-90% 狭窄群では 7.3±2.5% と, 有意に低値を示した。収縮期短縮率は正常群 8.4±2.4% に比し, 50% 狭窄群 7.2±3.6% と差を認めなかったが, 75-90% 狭窄群では 5.0±1.8% で, 有意に低値を示した。75-90% 狭窄群で非発作時でも局所心筋収縮が低下した理由は, 反復する虚血発作のためと考えられた。

文 献

- 1) Whalen DA Jr, Hamilton DG, Ganote CE, Jennings RB: Effect of a transient period of ischemia on myocardial cells. *Am J Pathol* **74**: 381, 1974
- 2) Darsee JR, Kloner RA, Braunwald E: Time course of regional function of 1- to 120-min duration. *Am J Physiol* **240**: H339, 1981
- 3) Heyndrickx GR, Millard RJ, Maroko PR, Vatner SF: Regional myocardial function and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* **56**: 978, 1975
- 4) Geft IL, Fishbein MC, Ninomiya K, Hashida J, Chux E, Yano J, Y-Rit J, Genov T, Shell W, Ganz W: Intermittent brief periods of ischemia have a cumulative effect and may cause myocardial necrosis. *Circulation* **66**: 1150, 1982
- 5) Lange R, Ware J, Kloner RA: Absence of a cumulative deterioration of regional function during repeated 5 or 15 minute coronary occlusions. *Circulation* **69**: 400, 1984
- 6) Kong Y, Morris JJ Jr, McIntosh HD: Assessment of regional myocardial performance from biplane coronary cineangiograms. *Am J Cardiol* **27**: 529, 1981
- 7) 石川欽司, 林 健郎, 小橋泰之, 大谷昌平, 金政健, 山門 徹, 田仕雅洋, 大里修一郎, 香取 瞭: ヒト冠動脈二方向同時撮影による左心室外壁収縮様式の検索. *J Cardiogr* **9**: 293, 1979
- 8) Ishikawa K, Osato S, Ogai T, Kanamasa K, Katori R: Regional differences in shortening and

- relaxation characteristics of the left ventricular wall of normal subjects as studied by biplane coronary cineangiograms. *Jpn Circ J* **47**: 1377, 1983
- 9) Weissler A, Harris WS, Schoenfeld CD: Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation* **37**: 149, 1968
- 10) Gould KL, Lipscomb KL, Hamilton GW: Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. *Am J Cardiol* **33**: 87, 1974
- 11) Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB: The wavefront phenomenon of ischemic cell death: 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* **56**: 786, 1977
- 12) Jennings RB, Baum JH, Herdson PB: Fine structural changes in myocardial ischemic injury. *Arch Pathol* **79**: 135, 1965
- 13) Michal G, Naegle S, Danforth WH, Ballard FB, Bing RJ: Metabolic changes in heart muscle during anoxia. *Am J Physiol* **197**: 1147, 1959
- 14) Benson ES, Evans GT, Hallaway BE, Phibbs C, Freier EF: Myocardial creatine phosphate and nucleotides in anoxic cardiac arrest and recovery. *Am J Physiol* **201**: 687, 1961
- 15) Schwartz A, Wood JM, Allen JC, Bornet EP, Entman ML, Goldstein MA, Sorfahl LA, Lewis RM: Biochemical and morphologic correlates of cardiac ischemia. *Am J Cardiol* **32**: 46, 1973
- 16) Katz AM: Effects of ischemia on the contractile processes of heart muscle. *Am J Cardiol* **32**: 456, 1973