

再疎通時間および心筋壊死
進展過程からみた急性心筋
梗塞における再灌流の意義

Serial myocardial lactate
metabolic changes after
intracoronary throm-
bolysis in evolving
myocardial infarction

駒村 和雄
南都 伸介
平山 篤志
朝田 真司
大原 知樹
松村 泰志
岡崎 康司
三嶋 正芳
児玉 和久

Kazuo KOMAMURA
Shinsuke NANTO
Atsushi HIRAYAMA
Shinji ASADA
Tomoki OOHARA
Yasushi MATSUMURA
Yasushi OKAZAKI
Masayoshi MISHIMA
Kazuhisa KODAMA

Summary

To ascertain whether early intracoronary reperfusion (<3 hours) preserves aerobic myocardial metabolism in acute myocardial infarction, serial changes in trans-cardiac lactate extraction after intracoronary thrombolysis were examined in 35 patients with acute anteroseptal myocardial infarction. Eight patients without intracoronary reperfusion served as controls. In the chronic phase, we also observed abnormally contracting myocardial segments as an index of infarct size and the regional ejection fraction as an index of chronic regional cardiac function.

In the early reperfusion group (<3 hours; 15 cases), positive lactate extraction was restored; there were small abnormally-contracting segments and a high regional ejection fraction. However, the intermediate reperfusion group (3~5 hours; 10 cases) had sustained anaerobic lactate extraction, large abnormally-contracting segments and a low regional ejection fraction. The late reperfusion (>5 hours; 10 cases) group showed apparent aerobic lactate extraction, but had large abnormally-contracting segments and a low regional ejection fraction. Thus, early reperfusion preserves aerobic lactate metabolism and good ventricular function in the chronic phase.

Key words

Acute myocardial infarction Reperfusion Lactate metabolism

大阪警察病院 心臓センター 内科
大阪市天王寺区北山町 10-31 (〒543)

Cardiovascular Division, Osaka Police Hospital, Kita-
yama-cho 10-31, Tennoji-ku, Osaka 543

Received for publication November 14, 1988; accepted March 24, 1989 (Ref. No. 35-K6)

はじめに

心筋梗塞急性期の治療として血栓溶解療法・PTCA (経皮経管的冠動脈形成術) が広く行われ, その評価も次第に一定のものとなりつつある. しかしながらその効果の限界を規定している再疎通時間は, 血栓閉塞部位と同様, 梗塞サイズを決定する極めて重要な因子である. 心筋壊死に陥らなかった部分が, そのまま完全に救済された心筋であるとはいえない. 心筋が代謝を行いながらも, 収縮に寄与しない, いわゆる stunning あるいは hibernation の部分を残すからである. 最近に残存心筋の糖代謝を positron emission CT などで捉え¹⁾, PTCA・CABG (大動脈-冠動脈バイパス術) の対象とする試みが行われている. したがって, 梗塞急性期に心筋代謝がいかなる過程をたど

るか, そして再疎通後はどのように変化するかを臨床的に把握することは, 有効な再疎通の時期と後療法を選択するという観点から重要である.

血栓溶解療法により冠再疎通を得た急性心筋梗塞において, 梗塞巣縮小の過程を臨床的に観察した報告は少ない. 我々は再疎通時間が心筋代謝と心筋酸素消費の経時的推移, および慢性期左室壁運動に与える効果につき検討した.

対 象

発症後 6 時間以内に来院した急性前壁中隔梗塞のうち, 再疎通例 35 例, 非再疎通例 8 例を対象とした. 発症から再疎通までの時間により, 再疎通時間が 3 時間未満の早期群 15 例, 3 から 5 時間の中期群 10 例, 5 時間以降の晚期群 10 例の 3 群に分類した.

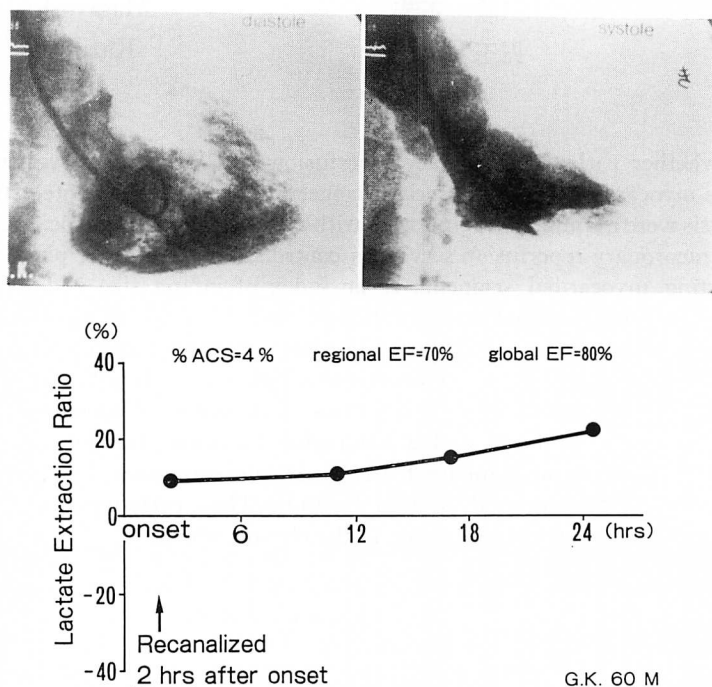


Fig. 1. Left ventriculograms and lactate metabolism in a representative case of the early reperfusion group.

Lactate extraction was positive at any time during the study. This case had excellent ventricular function during the follow-up period.

方 法

大心静脈中に Wilton Webster 製 multithermistor flow catheter を留置し、血栓溶解療法の前後および発症後 24 時間まで、6 時間ごとに大心静脈血流量および血行動態の測定、採血を行った。計測項目は乳酸摂取率 (LER), 動静脈酸素較差 ($AVDO_2$), 大心静脈血流量 (GCVF), および前二者から算出される局所心筋酸素消費量 (MVO_2) である。また発症後約 1 ヶ月後の慢性期に冠動脈造影と左室造影を行い、左室壁運動異常の範囲を abnormally contracting segments (ACS) で表わし、異常収縮の程度を局所駆出率 (rEF) として算出した。再疎通例の 3 群と非再疎通例において、発症後 24 時間までの前壁領域の局所乳酸代謝と慢性期壁運動とを対比した。

結 果

1. 各群間に年齢, 性差, 罹患冠動脈数, 側副血行路の有無, 残存狭窄度において有意差は認められなかった。

2. 局所乳酸摂取率の経時的推移: Figs. 1~3 に早期群・中期群・晩期群における乳酸摂取率の推移の典型例を示す。

Fig. 4 に各群の平均値の推移を示す。再疎通直後は 3 群ともに乳酸産生を示す負の値 (早期群: $-2.1 \pm 35.0\%$, 中期群: $-22.4 \pm 27.9\%$, 晩期群: $-2.8 \pm 26.3\%$) となり, 対照群 ($19.4 \pm 14.0\%$) に比し有意に ($p < 0.05$) 低値となった。LER の平均値は早期群では発症後 6 時間以降は正の値 ($4.7 \pm 7.4 \sim 8.8 \pm 4.6\%$) となり, 乳酸摂取の状態を示した。中期群では再疎通直後から 12 時間後まで

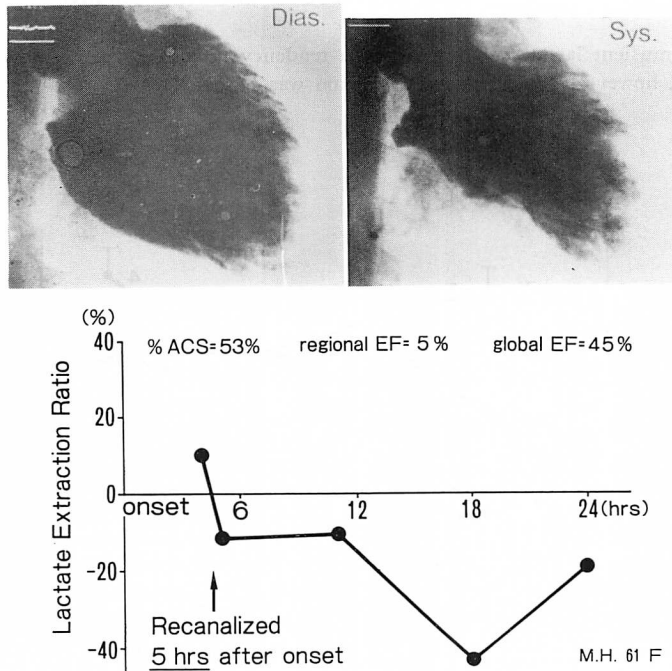


Fig. 2. Left ventriculograms and lactate metabolism in a representative case of the intermediate reperfusion group.

Lactate production continued throughout the study. In this case, follow-up ventriculogram shows remarkably poor performance.

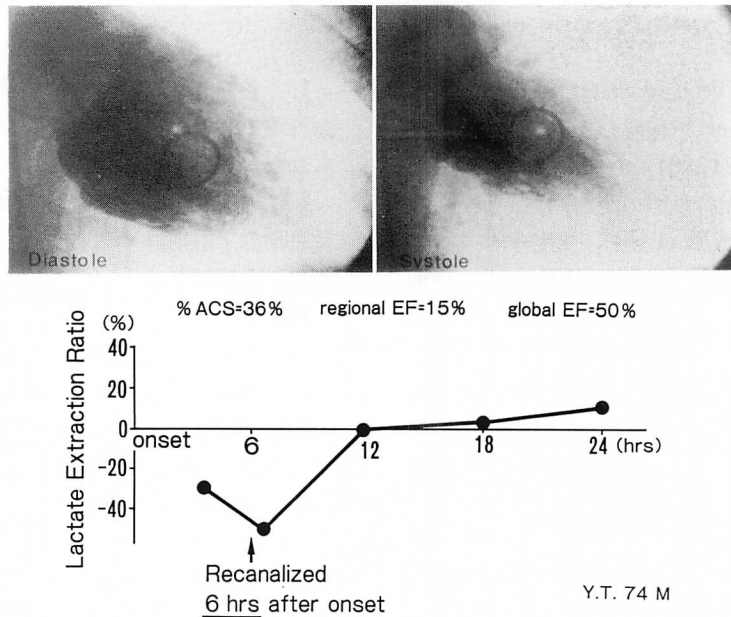


Fig. 3. Left ventriculograms and lactate metabolism in a representative case of the late re-perfusion group.

This case had transient lactate production and a tendency to restore lactate metabolism. During the chronic phase, however, deteriorated wall motion was observed.

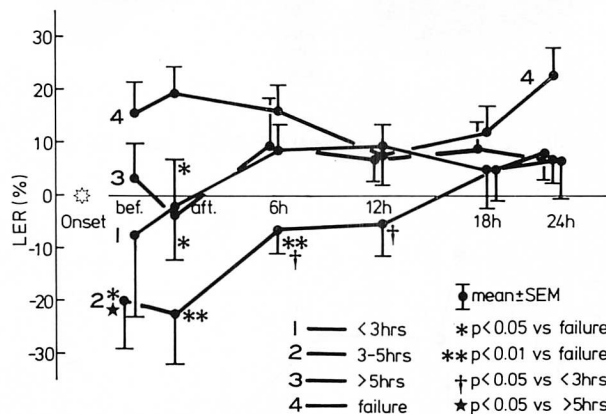


Fig. 4. Lactate extraction ratio (LER) before and after recanalization in 4 groups.

The early (1) and the late (3) groups did not demonstrate lactate production into the great cardiac vein 6 hours after onset, and the control group (4) did not demonstrate lactate production at any time during the study. Only in the intermediate group (2), lactate production was observed up to 12 hours from onset and these values are significantly lower than those in the control group.

bef.= before; aft.=after.

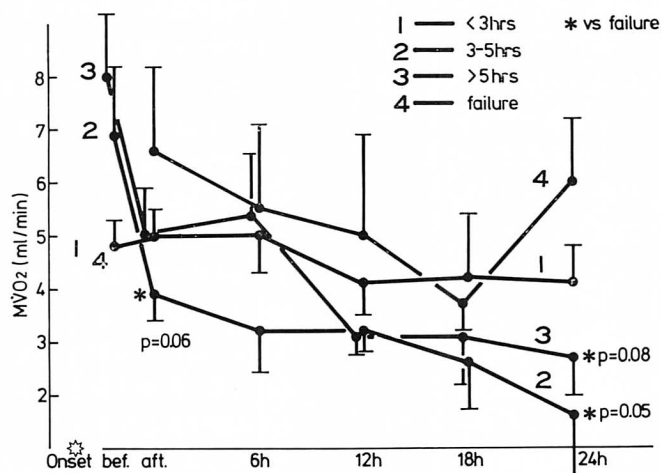


Fig. 5. Myocardial oxygen consumption (MDO₂) before and after recanalization.

The early (1) and the control (4) groups demonstrated a constant level of myocardial oxygen consumption throughout the study. On the contrary, in the intermediate (2) and the late (3) groups, oxygen consumption gradually decreased and became significantly lower 24 hours after onset.

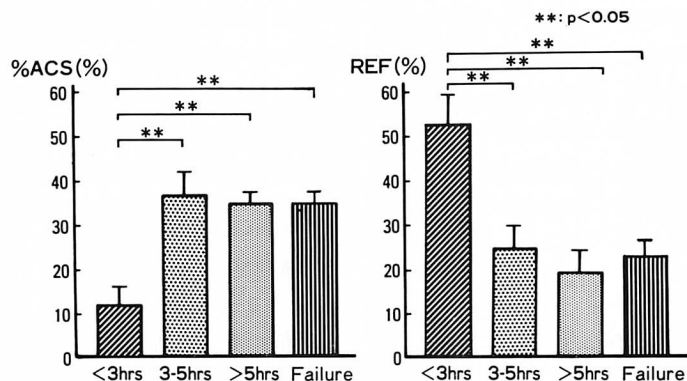


Fig. 6. Mean percentage of abnormally contracting segments (ACS) and regional ejection fraction (REF) against the elapsed time from onset of infarction.

% ACS in the early group is significantly smaller than that in the intermediate, late and control groups. REF in the early group is significantly greater than those in the intermediate, late and control groups.

負の値 ($-6.2 \pm 5.4 \sim -3.8 \pm 6.8\%$) を取り、局所乳酸産生を認めた。晩期群では LER は発症後 6 時間以降は正の値 ($1.0 \pm 8.1 \sim 9.1 \pm 4.6\%$) で経過した。対照群は経過中、常に正の値を示した。

3. 局所心筋酸素消費量の経時的推移 (Fig. 5): 早期群では、MVO₂ は直後から 24 時間まで一定

の値を保持した ($4.5 \pm 1.7 \sim 4.8 \pm 1.6\%$)。対照群では若干の変動を示すものの ($4.5 \pm 4.1 \sim 8.5 \pm 2.0\%$)、有意ではなかった。中期群と晩期群はおのおの 12 時間目以降に、前値に比し有意な ($p < 0.05$) 低下を示した ($6.9 \pm 3.4 \sim 2.9 \pm 2.6\%$, $8.0 \pm 2.9 \sim 2.7 \pm 1.4\%$)。

4. 慢性期左室壁運動異常 (Fig. 6): ACS は早期群で $12.0 \pm 14.4\%$, 中期群 $36.7 \pm 15.9\%$, 晚期群 $34.8 \pm 6.7\%$, 対照群 $35.0 \pm 13.6\%$ と, 早期群において有意に ($p < 0.05$) 低値であった。また rEF は早期群 $52.4 \pm 24.2\%$, 中期群 $24.6 \pm 16.0\%$, 晚期群 $19.2 \pm 13.0\%$, 対照群 $24.0 \pm 14.1\%$ で, 早期群が有意に ($p < 0.05$) 高値であった。

考 察

心筋細胞レベルでは, 虚血時間の延長に伴い, 可逆的心筋障害から好氣的代謝の停止する不可逆的心筋障害へと移行する。しかしこの時点ではまだ細胞膜の破壊は起こらず, 嫌氣性糖代謝による乳酸産生が持続する。遂には細胞膜も破壊され, 代謝は完全に停止する。

臨床的に観察されるのは心筋細胞レベルの変化ではなく, 灌流域全体としての推移である。我々は梗塞責任冠動脈の灌流域全体でも, 個々の糖代謝が総和され, 同様の推移を辿ると仮定した。ヒトにおいては心筋梗塞巣は 5, 6 時間かかって心内膜側より灌流域全体に波及すると考えられている。灌流域は全体として当初好氣的糖代謝であったものが梗塞巣の波及につれて嫌氣性代謝の部分(梗塞周辺部)が増えてゆき, その後, 梗塞巣が大きな領域を占めるようになると, 糖代謝もまったく認められなくなると想定した。

急性心筋梗塞に対する血栓溶解療法は発症後短時間に冠再疎通を得なければ, 有効な臨床効果を得られない。心機能上有効な再疎通は, 好氣的心筋代謝を灌流領域の広い部分で維持するということであると考えられる。再灌流領域の乳酸代謝の推移は再疎通の有効性を示すであろうか。再疎通直後に各群が一過性の乳酸産生を示すのは, 梗塞領域に蓄積した lactate の washout であろう²⁾。しかしながら中期群でのみ lactate の持続的な流出が認められると言うことは, この現象が単に一過性の washout ではなく, 持続的な lactate の産生であることを意味する。対照群においては大心静脈血流は梗塞領域を shunt していると考えら

れ, 非梗塞領域の乳酸摂取状態を反映した。一方, 前壁領域の心筋酸素消費量の推移は, 3 時間以内の再疎通によってのみ, 非梗塞領域を反映する対照群と同様のレベルを維持したが, それ以降では徐々に酸素消費は低下し, 心筋 viability を再疎通が維持し得なかったことが分かる。

各群においてこれら二者の推移を総合すると, 3 時間以内の再疎通では梗塞領域の好氣的な代謝が維持されたのに対し, 3~5 時間後の再疎通では嫌氣性代謝がある程度持続した後に梗塞領域は死滅し, 全く乳酸代謝を示さないために, 非梗塞領域の乳酸摂取を反映するが, 嫌氣性糖代謝のみでは心筋 viability を保持し得なかったと考えられる。5 時間以降はもはや嫌氣性代謝すら維持し得ずに死滅してしまうため, 非梗塞領域の乳酸摂取を反映し, かつ梗塞領域の酸素消費は低下する。慢性期壁運動にはこれら急性期に保持し得た心筋 viability が反映され, 3 時間以内の群においてのみ壁運動異常を認めなかったことは, 嫌氣性糖代謝の保持のみでは機械的心機能を維持し得なかったことを意味する。血栓溶解療法後の再疎通部位は 90% 以上の高度狭窄を有することがほとんどであり, 慢性期左室壁運動異常はこのため hibernation が関与している可能性もある。また良好な側副血行路を有している症例や, 99% with delay などで冠血流が断続的に途絶える症例では, 発症時間の推定が困難な上に, 3 時間以降の再疎通でも十分心筋救済が得られる場合がある。

以上より, 症例により当てはまらぬ場合もあるが, 梗塞領域の好氣的糖代謝を保持し, 良好な壁運動を維持するためには, 3 時間以内の冠再疎通を得ることが必要である。

要 約

血栓溶解療法が心筋代謝を回復させ得る制限時間を明らかにしようとして, 以下の検討を行った。

急性前壁中隔梗塞再疎通例 35 例を 3 時間以内の再疎通例, すなわち早期群 15 例, 3~5 時間の中期群 10 例, 5 時間以降の晚期群 10 例の 3 群に

分けた。非再疎通例 8 例を対照として、局所乳酸摂取率 (LER) (%), 心筋酸素消費量 (MVO_2) (ml/min) を大心静脈中の thermistor flow catheter にて計測、さらに慢性期の梗塞周囲径 (ACS) (%), 局所駆出率 (REF) (%) を左室造影より算出し、以上の 4 群間で比較検討した。

早期群では局所乳酸摂取率は大、異常収縮を示す心筋は少なく、局所駆出率は大であった。中期群では、これに対し、嫌氣的乳酸摂取が保たれ、異常収縮を示す心筋は大、局所駆出率は低かった。晚期群では明らかに好氣的乳酸摂取がみられたが、異常収縮を示す心筋は大、局所駆出率も大であった。このように、3 時間以内に再疎通した群

では局所乳酸摂取率は速やかに回復、心筋酸素消費量も高値を保ち、慢性期壁運動は良好であった。3 時間以降の群では嫌氣的代謝を行いながらも心筋が死滅したと考えられ、この時点が再灌流の限界と考えられた。

文 献

- 1) Schelbert HR: Probing the heart's biochemistry with positron emission tomography. *Jpn Circ J* 50: 1-29, 1986
- 2) Hattori R, Takatsu Y, Yui Y, Sakaguchi K, Susawa T, Murakami T, Tamaki S, Kawai C: Lactate metabolism in acute myocardial infarction and its relation to regional ventricular performance. *J Am Coll Cardiol* 5: 1283-1291, 1985