

Digital subtraction angiography による局所心筋内血流量と局所収縮機能との関連: 臨床的ならびに実験的検討

Comparison of myocardial perfusion assessments by digital subtraction angiography with those of left ventricular wall dynamics

大谷 望
松崎 益徳
三浦 俊郎
片山 和裕
河野 通裕
矢野 雅文
小野 史朗
藤井 崇史
村田 和也
小川 宏
松田 泰雄
楠川 禮造

Nozomu OHTANI
Masunori MATSUZAKI
Toshiro MIURA
Kazuhiro KATAYAMA
Michihiro KOHNO
Masafumi YANO
Shiro ONO
Takashi FUJII
Kazuya MURATA
Hiroshi OGAWA
Yasuo MATSUDA
Reizo KUSUKAWA

Summary

In clinical and experimental studies we assessed images of digital subtraction coronary angiography (DSA) for evaluating regional myocardial perfusion. Myocardial perfusion was assessed by injecting contrast medium into the coronary artery, and by imaging the regional myocardium using DSA. On the time-density curve obtained from the myocardial region of interest, we calculated the time to peak concentration (TPC) and the exponential washout rate (T).

TPC and T were measured in five patients with stable effort angina pectoris (AP) and left anterior descending (LAD) lesions before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). The values of $1/T$ increased significantly from 0.09 ± 0.02 l/sec to 0.21 ± 0.04 l/sec ($p < 0.01$) after PTCA, but $1/TPC$ did not change. No significant difference in ejection fractions was observed between the patients with AP and the normal subjects ($n=7$), while the regional percent area shrinkage

山口大学医学部 第二内科
宇部市小串 1144 (〒755)

The Second Department of Internal Medicine, Yamaguchi University School of Medicine, Kogushi 1144, Ube 755

Received for publication June 26, 1989; accepted October 2, 1989 (Ref. No. 36-282)

in the anterolateral and apical regions supplied by the LAD was significantly decreased in the patients with AP compared with those of normal subjects (anterolateral: $39.8 \pm 8.8\%$ vs $51.3 \pm 6.8\%$, apical: $36.6 \pm 8.4\%$ vs $52.4 \pm 13.4\%$, both $p < 0.01$).

In 10 anesthetized dogs with varying degrees of reduction in the left circumflex coronary artery (LCX) blood flow (CBF: categories of stenosis (S1~S5)), we compared 1/TPC and 1/T with regional myocardial function (systolic wall thickening: %WTh). With varying LCX stenosis, there were no significant changes in heart rate and mean aortic pressure and significant linear correlations were observed between %WTh and 1/TPC ($r=0.51$), between %WTh and 1/T ($r=0.55$). At S1 (CBF: 100~90% of the control), neither %WTh nor 1/TPC differed from that of the controls, but 1/T was significantly decreased (80% of the controls, $p < 0.01$). From S3 (CBF: 79~60%) to S5 (CBF: 39~0%), %WTh, 1/TPC and 1/T were significantly decreased from those of the control levels (all $p < 0.01$). However, at S5 (CBF: 39~0%) the values of 1/TPC (71% of controls) and 1/T (33%) did not differ from those at S4; whereas, %WTh was markedly reduced and the systolic thinning of the ventricular wall occurred at S5.

Therefore, in critical coronary stenosis, 1/T was more sensitive than 1/TPC or wall dynamics for assessing myocardial ischemia. Both 1/TPC and 1/T, as well as %WTh, were useful for assessing moderate myocardial ischemia; however, these DSA indices had considerable limitations for evaluating the severity of myocardial ischemia when CBF was markedly reduced.

Key words

Digital subtraction angiography

Myocardial perfusion

Wall dynamics

緒 言

心筋虚血時に心室壁運動低下がおこることは、以前より多数報告されている。心筋虚血時の局所壁動態は実験的に詳細は検討されており、その解析は局所の心筋虚血の程度を評価するうえで鋭敏な指標であるとされている¹⁻⁴⁾。臨床においても、狭心症発作時や高度心筋虚血時に認められる壁運動異常が、薬物使用や冠動脈バイパス手術による心筋虚血の改善とともに正常化することも、すでに数多く報告されている⁵⁾。临床上、局所壁運動は心エコー図法や左心室造影によって評価され、壁動態から判定される心筋虚血評価の妥当性については心筋シンチグラフィから求めた心筋灌流との比較もなされている。近年、臨床的に心筋灌流を評価する目的で、digital subtraction angiography (DSA) を用いた冠動脈造影が行われるようになり、冠動脈造影による心筋内関心領域 (ROI) 内での時間-濃度曲線の分析より得られる心筋灌流指標が、冠動脈血流量や冠動脈予備能と

よく相関すると報告されている⁶⁻¹⁰⁾。

今回我々は、DSA より得られる局所心筋灌流指標と、局所心筋虚血を知る鋭敏な指標である局所壁動態との関係を知る目的で、経皮経管冠動脈形成術 (PTCA) 成功例で、DSA による心筋灌流指標の PTCA 前後における変化と、PTCA 前の安静時左心室造影より求めた左室壁動態を比較した。また冠狭窄モデル犬を用い、急性冠狭窄時の DSA による心筋灌流指標と局所心筋壁厚増加率との関係について検討し、DSA による心筋灌流評価の有用性およびその限界について検討した。

対象および方法

1. 臨床的検討

対象は心筋梗塞の既往のない左前下行枝 (LAD) 一枝病変を有する安定労作性狭心症患者 5 例で、全例に通常の左心室造影および DSA による冠動脈造影を施行した。また対照として冠動脈疾患および他の心疾患を有しない健常者 7 名を用いた。左心室造影はウログラフィン 76%®

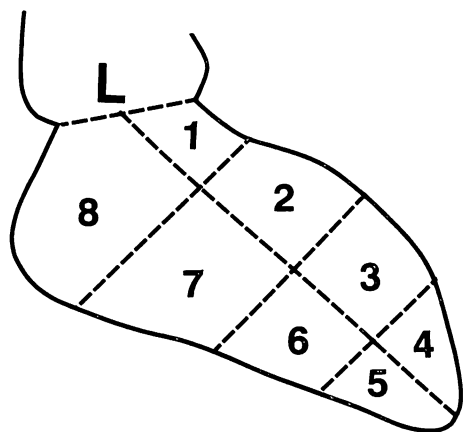


Fig. 1. Schematic illustration of the method of analyzing of left ventricular regional wall motion.

Outline of the left ventricle in right anterior oblique projection (30°) and the ventricular cavity are divided into 8 regions for calculating regional ejection fraction changes (% area shrinkage).

L=long axis (aortic valve to apex).

(40 ml, 13 ml/sec) を用い、右前斜位 30°, 左前斜位 60° の二方向より行った。左室壁運動の解析は右前斜位 30° 方向の画像で行い、左心室駆出率 (EF) と平均円周短縮率 (mean Vcf) を求めた。局所収縮性の指標として、Fig. 1 に示すごとく、左心室造影を長軸に沿って 8 分割し、各々の拡張末期面積 (ED area) と収縮末期面積 (ES area) を求めた。ED area と ES area の差の ED area に対する百分率を求め、局所の面積収縮率 (%area shrinkage) とした¹¹⁾：

$$\% \text{area shrinkage} = (\text{ED area} - \text{ES area}) / \text{ED area} \times 100$$

健常例についても同様の方法で局所心室壁動態を解析し、各局所の正常値を求め、狭心症例と対比検討した。

冠動脈造影には Judkins 法を用い、吸気停止、心電図同期のうえ、ウログラフィン 76%®, 3 ml を 2 ml/秒の速度で注入した。冠動脈造影中はペーシングカテーテルを右房におき、毎分 80 回で右房ペーシングを行った。撮影は左前斜位 60° 方

向で X 線撮影システム (Siemens Cardoskop U) と digital subtraction image-processing computer system (ADAC DPS-4100) の複合システムで行い、冠動脈造影イメージは 1 フレーム/1 心拍を心電図同期モード (R-R 間隔の 80% の時相：拡張中期) で採取した。

DSA による冠動脈造影後、PTCA を施行し、PTCA 終了後再び Judkins 法を用いて冠動脈造影を行い、冠動脈の開存が十分な例に対して再度 DSA による冠動脈造影を行った。

画像解析：画像の採取にあたっては、X 線の出力条件を一定に設定し、X 線イメージインテンシファイアー上の映像は直接 512×512 pixel, 8 bit (256 gray scale) の image-processing computer に入力した。イメージは造影剤の注入前の 2 ないし 3 フレームをマスク像とし、サブトラクションを行った。冠動脈造影にて左前下行枝の毛細管相の認められる心筋内に、10×10 pixels の関心領域 (ROI) を設定した。さらに心筋外に ROI (back ground) を設定し、両者の差から造影剤の時間-濃度曲線 (time-density curve) を求めた。この曲線より心筋内血液灌流の指標として、1) TPC (time to peak concentration): 造影剤注入開始から曲線の最大値までの時間、2) T (time constant): 時間-濃度曲線の下降脚を指数関数に回帰した場合の時定数 ($D = e^{At+B}$, $T = -1/A$) の 2 つを求めた。この 2 つの指標は時間-濃度曲線が一峰性のカーブを呈し、しかもその下行曲線を指数回帰した場合の相関係数が 0.95 以上のもののみ採用した。

2. 実験的検討

実験動物：10 頭の雑種成犬 (体重 12~27 kg) を塩酸モルヒネ (5 mg/kg) および α -クロラロース (30 mg/kg) にて麻酔後挿管し、ハーバードポンプにて調節呼吸を行った。吸入ガスは O₂ 混合のルームエアを用い、動脈血中の PaO₂ および PaCO₂ の濃度は正常範囲内に保った。麻酔の深度を一定にするため、 α -クロラロースは実験中に適宜追加した。左第 5 肋間より開胸し心膜切開

後, 心尖部より左室圧測定用のカテ先マンメーター (Millar 製, pc-471) を挿入した. また大動脈圧測定用のカテ先マンメーター (Millar 製, PC-484A) を右大腿動脈より挿入した. 左冠動脈回旋枝を剝離した後に, ドップラー流量計 (20 MHz, Valpey-Fisher 製) を装着した. 局所壁厚を経時的に測定するため, 左心室後壁に1対の超音波 microcrystal (5 MHz) を装着した¹²⁾. 洞結節を破壊した後に, 毎分 120 回にて左房ペー

シングを行った. 冠動脈造影用カテーテル (modified Judkins 5F) を左内頸動脈より挿入し, 左回旋枝が選択的に造影される位置に留置した.

実験手技: 冠動脈造影は臨床例と同様の手技で行い, 造影剤はイオパミロン 370®, 1 ml を 1.5 ml/秒の速度で左回旋枝内へ注入した¹³⁻¹⁶⁾. 撮影は側面方向で冠動脈造影は 1 フレーム/1 心拍で 15 秒間 (30 フレーム) 採取した. まずコントロールの状態では血行動態の安定するのを確認した

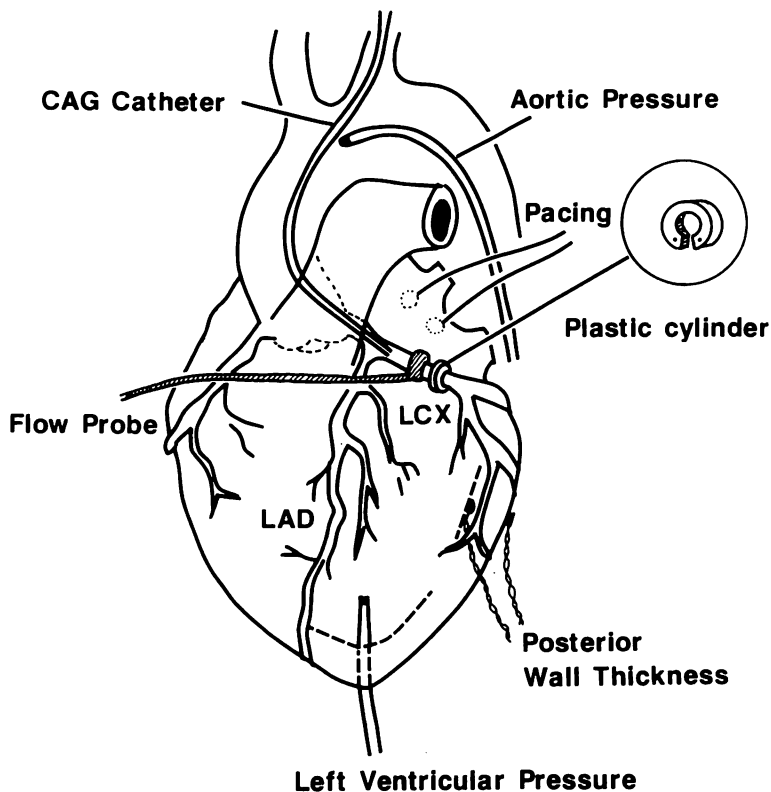


Fig. 2. Instrumentation in the experiment.

A Doppler flow probe of an appropriate inside diameter was placed around the left circumflex coronary artery (LCX). A radiolucent plastic cylinder (4.0 mm in length) was placed on the LCX distal to the flow probe for producing various degrees of LCX stenosis. Catheter-tip manometers were introduced through the apex and right femoral artery to measure left ventricular and ascending aortic pressures, respectively. A pair of ultrasonic microcrystals was implanted in the left ventricular posterior free wall to measure transmural systolic wall thickening. Pacing wire was sutured onto the left atrium. A modified Judkins catheter was inserted from the carotid artery to the LCX via the aorta to perform super-selective LCX arteriography.

後、呼気停止の状態、左心室圧、大動脈圧、収縮期壁厚増加、左回旋枝血流量をマルチチャンネルレコーダー (E for M VR-12, USA) に紙送り速度 150 mm/秒で同時記録し、その直後に冠動脈造影を行った。冠動脈造影中も上記指標を連続して記録し、X線パルスと造影剤注入マーカも同時記録した。コントロール状態での撮影後、X線透過性で狭窄度の異なる occluder (plastic cylinder) を左回旋枝に装着し、各段階の冠狭窄を冠血流量をモニターしながら作製した (Fig. 2)。作製後、血行動態が十分安定した後に、コントロール状態と同様に DSA を施行した (Fig. 3)。

データ解析：心周期の時相の決定は左室圧一次微分の陽性部分が急峻に立ち上がる時点を拡張末期とし、陰性部分のピークから 20 msec 前を収縮末期と定めた。壁厚は収縮末期壁厚 (ESWTh) と拡張末期壁厚 (EDWTh) の差を取り、収縮期壁厚増加 (ΔWTh) を求め、EDWTh に対する ΔWTh の比である収縮期壁厚増加率 (%WTh) を算出した

$$\%WTh = (ESWTh - EDWTh) / EDWTh \times 100$$

冠狭窄の程度を冠血流量のコントロール状態に対する比率 (%) によって、5つのカテゴリーに分類した。S-1 はコントロール時冠血流量の 90~

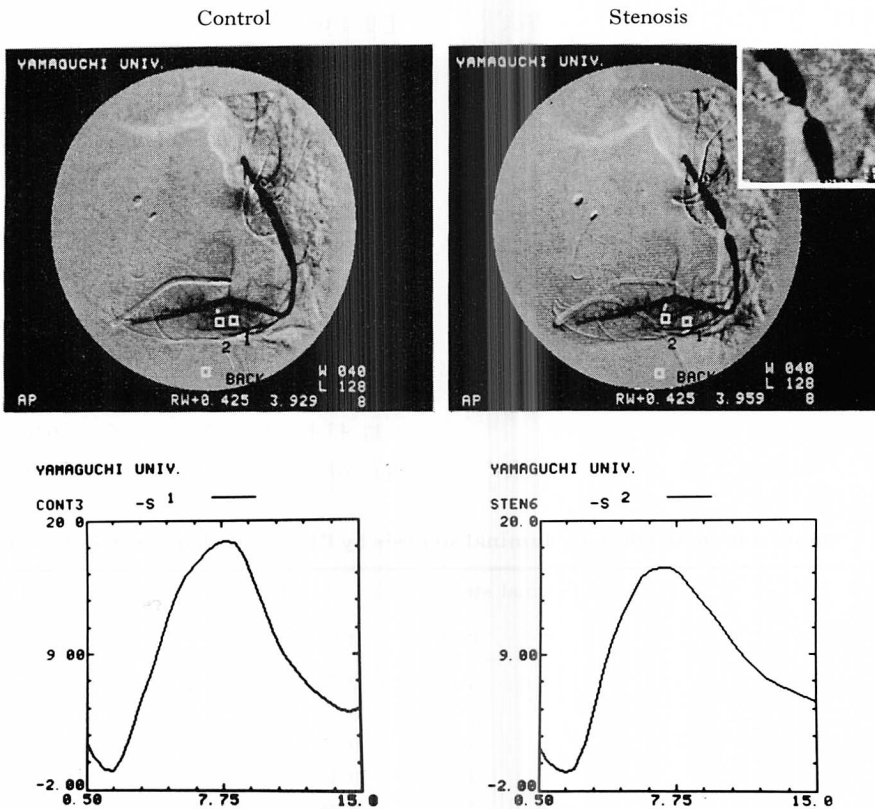


Fig. 3. Digital subtraction angiograms of the LCX (upper panels) and time-density curves obtained in the myocardial regions of interest (lower panels) with (right panel) and without (left panel) coronary stenosis (right panel) in an experimental dog.

In the right upper panel, there is approximately 85% of luminal stenosis as indicated in the right upper magnified view.

99%, S-2 は 80~89%, S-3 は 60~79%, S-4 は 40~59%, S-5 は 39% 以下とした. またコントロール状態において, 30 秒間の冠動脈完全閉塞を行い, 急速な再灌流を行った後の反応性充血 (reactive hyperemia) 時の冠血流量を REACTIVE とした.

実験犬の間の差異を基準化するため, 各々の冠狭窄時の冠血流量はコントロール値を 1.0 として, その比を表示した (normalized LCX flow).

収縮期壁厚増加率も同様にコントロール値を 1.0 とし, 各冠狭窄時の値はコントロール値に対する比で表示した (normalized %WTh).

また, DSA より求めた局所心筋内血液灌流の指標である TPC と T は, Whiting らの方法¹¹⁾ に従い, 逆数 1/TPC と 1/T とし, 各カテゴリーの値のコントロールに対する比を求め, normalized 1/TPC, 1/T とした.

3. 統計処理

本文および Table 中の数値はすべて mean ±SD で表わした. 統計処理には分散分析 (analysis of variance) を用い, 危険率 5% 以下を有意とした.

結 果

臨床的検討

PTCA 前後の冠動脈狭窄率と DSA より求め

た局所心筋内血液灌流の指標を Table 1 に示す. 全例で罹患冠動脈への側副血行路は認められなかった. 対象者の平均冠動脈内径狭窄率は PTCA 前は 87±6% であったが, PTCA 後は 21±8% になった (p<0.01). 1/TPC は PTCA 前で 0.18±0.03(1/sec) であったが PTCA 後で 0.24±0.08 (1/sec) となり, 増加傾向を示すものの, 有意差は認められなかったのに対して, 1/T は 0.09±0.02(1/sec) が 0.21±0.04(1/sec) となり, 有意に増加した(p<0.05).

PTCA 患者と健常者の安静時左心室造影から求めた結果を Table 2 に示す. PTCA 患者の左室駆出率 (EF) は 58.4±10.7%, 平均円周短縮速度 (meanVcf) は 0.86±0.22 (circ/sec) で, 健常者の値と比べて有意差は認められなかった. しかし安定労作性狭心症例での局所心室壁動態の指標である面積収縮率は左前下行枝支配領域である areas 3, 4 で 39.0±8.8%, 36.6±8.4% で, 健常者の値 51.3±6.8%, 52.4±13.4% に比べて低下していた (p<0.05).

実験的検討

1. 左回旋枝血流量からの各カテゴリーの設定:

各カテゴリーでの左回旋枝血流量 (コントロール時 43.4±19.5 ml/分) は S-1: 0.94±0.03 (fraction of control value), S-2: 0.85±0.03, S-3:

Table 1. Improvement of coronary luminal stenosis by PTCA and changes in indices of DSA

Patient	Age (yrs)	Sex	ETT	% luminal stenosis (%)		1/TPC (1/sec)		1/T (1/sec)	
				pre	post	pre	post	pre	post
1. M. M.	70	F	(+)	90	20	0.23	0.37	0.09	0.28
2. T. F.	67	M	(+)	90	30	0.16	0.29	0.06	0.15
3. A. T.	53	M	(+)	80	30	0.17	0.19	0.08	0.22
4. T. H.	62	M	(+)	80	10	0.17	0.17	0.09	0.18
5. M. K.	70	M	(+)	95	15	0.16	0.19	0.11	0.18
mean±SD	64.4±6.4			87±6	21±8*	0.18±0.03	0.24±0.08	0.09±0.02	0.21±0.04**

PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty; DSA = digital subtraction angiography; ETT = exercise tolerance test; (+) = positive; pre = pre-PTCA; post = post-PTCA.

* p<0.01 vs pre-PTCA, ** p<0.05 vs pre-PTCA.

0.72±0.06, S-4: 0.53±0.05, S-5: 0.25±0.16 で、すべてのカテゴリーを有意差 ($p<0.01$) をもって分類することができた。

2. 血行動態:

各カテゴリーでの左回旋枝血流量と血行動態的諸指標を **Table 3** に示す。血行動態の諸指標で

Table 2. Left ventricular function and regional area shrinkage

	Control (n=7)	LAD lesion (n=5)
Ejection fraction (%)	66.2±4.9	58.4±10.7
Mean Vcf (circ/sec)	1.03±0.08	0.86±0.22
Area shrinkage(%)		
A1	55.6±14.2	45.8±14.5
A2	52.0±8.9	42.8±12.8
A3	51.3±6.8	39.0±8.8*
A4	52.4±13.4	36.6±8.4*
A5	56.0±10.7	45.4±14.4
A6	48.0±15.5	47.2±18.3
A7	42.0±12.1	45.8±14.3
A8	26.9±10.6	32.0±8.3

LAD=left anterior descending artery

Values are mean±SD.

* $p<0.01$ vs Control

は各カテゴリー間で、心拍数、最大左室圧、平均大動脈圧および左室圧一次微分最大値には有意差は認められなかったが、S-5 においてのみ左室拡張末期圧が上昇を示した ($p<0.05$)。以上より S-1 から S-4 にかけては、全体の左心機能の障害は軽度であることが示唆された。

3. 局所心機能の変化:

各カテゴリーでの収縮期壁厚増加率、および DSA より求めた局所心筋内血液灌流の指標である $1/T$ と $1/TPC$ のデータを **Table 4** に示す。一連の実験において計測し得たすべてのデータから、収縮期壁厚増加率と左回旋枝血流量の間には、 $Y=1.64X-0.65$ ($r=0.79$, $p<0.001$) と良好な正相関が認められたが (**Fig. 4**)、S-1, S-2 における壁厚増加率は、コントロールと比べ、有意な低下は認められなかった。S-3, S-4, S-5 においては、コントロールにも、それぞれの間にも有意差がみられた。

4. DSA より求めた局所心筋内血液灌流指標の変化:

各カテゴリー全体では、 $1/TPC$ と左回旋枝血流量の間には、 $Y=0.47X+0.55$ ($r=0.89$, $p<$

Table 3. Hemodynamic data for seven categories of coronary flow

Category	LCX flow (ml/min)	HR (beats/min)	LVPSP (mmHg)	LVEDP (mmHg)	AOmP (mmHg)	+dP/dt (mmHg/sec)
Control	43.4±19.5	121.5±9.5	113.4±13.6	7.6±3.0	95.5±12.2	2,064±548
S1	0.94±0.03	122.6±12.3	114.0±11.3	7.8±3.4	92.4±10.2	2,043±490
S2	0.85±0.03	123.7±10.9	111.4±11.2	8.3±3.5	90.5±12.6	2,228±417
S3	0.72±0.06	122.5±12.1	116.6±15.7	7.9±5.6	97.1±17.5	2,290±458
S4	0.53±0.05	119.7±12.6	113.6±14.7	7.3±1.5	95.9±14.3	1,924±400
S5	0.25±0.16	132.8±14.0	107.3±20.2	15.6±9.4*	83.2±20.9	1,984±441
Reactive	2.57±0.56	125.5±13.5	106.0±18.5	11.3±5.9	85.2±15.8	2,254±791

(mean±SD)

LCX flow=left circumflex coronary flow; HR=heart rate; LVPSP=left ventricular peak systolic pressure; LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure; AOmP=aortic mean pressure; +dP/dt=peak first derivative of left ventricular pressure.

Values of LCX flow for S1 to S5 are function values against the control. In LCX flow, there was a significant difference between any two different categories ($p<0.01$).

* $p<0.05$ from other categories.

Table 4. Indices of myocardial perfusion from DSA and systolic wall thickening for seven categories of coronary flow

Category	1/TPC (1/sec)	1/T (1/sec)	%WTh (%)
Control	0.17±0.05	0.22±0.10	20.8 ±6.2
S1	1.00±0.09	0.80±0.26 ^A	1.09±0.14
S2	0.98±0.14	0.71±0.18 ^A	0.94±0.23
S3	0.85±0.06 ^{ACD}	0.61±0.29 ^{AB}	0.60±0.48 ^{ACD}
S4	0.83±0.13 ^{ACD}	0.46±0.20 ^{ACD}	0.13±0.50 ^{ACDF}
S5	0.71±0.24 ^{ACD}	0.33±0.11 ^{ACDE}	-0.55±0.49 ^{ACDFG}
Reactive	1.74±0.42 ^H	1.77±0.65 ^H	

(mean±SD)

Values of parameters in each category are normalized as a fraction against the Control (shown in absolute value). TPC=time to peak concentration. T=exponential washout rate; %WT=percent wall thickening.

A=p<0.01 vs Control, B=p<0.05 vs S1, C=p<0.01 vs S1, D=p<0.01 vs S2, E=p<0.05 vs S3, F=p<0.01 vs S3, G=p<0.01 vs S4, H=p<0.01 vs other categories.

0.001) の良好な正相関が認められた。しかし, 1/TPC は S-1 から S-2 にかけてはコントロールと比べて有意に変化せず, S-3 から S-5 において, コントロール値, S-1 値, S-2 値に対してそれぞれ有意に低下した (p<0.01)。しかし, S-3 から S-5 相互間では減少傾向はみられるものの, 有意差は認められなかった (Fig. 5: 上段)。

1/T と左回旋枝血流量の間には, $Y=0.64X+0.19$ (r=0.71, p<0.001) の正相関が認められた。1/T はすべてのカテゴリーとコントロールの間に有意差がみられ (各々 p<0.01), S-2 から S-5 では, S-2-S-4 間, S-3-S-5 間, および S-2-S-5 間で有意に減少した (Fig. 6: 上段)。

5. 局所心筋内血液灌流と局所心機能:

各カテゴリー全体での 1/TPC と壁厚増加率の間には $Y=0.19X+0.80$ (r=0.55, p<0.001), また 1/T と壁厚増加率の間には $Y=0.32X+0.48$ (r=0.51, p<0.001) の粗な正相関が認められた。冠狭窄が存在するも冠血流量低下がごく軽度の S-1 (冠血流量がコントロールの 94%) では, 1/TPC, 壁厚増加率ともにコントロールと比べて有意差はみられなかったが, 1/T はコントロール値の 80% まで有意に低下していた。S-2 から

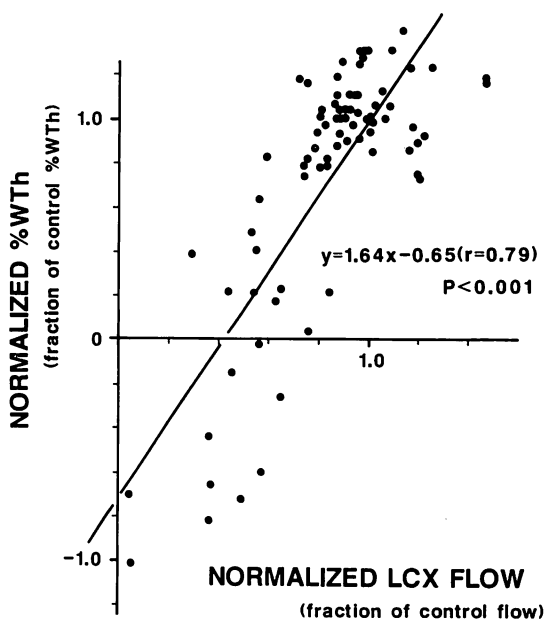


Fig. 4. Relationship between LCX blood flow and systolic wall thickening with varying LCX stenosis in 10 experimental dogs.

Data were defined as fractions of control values. Overall regression analysis demonstrates that a linear fit describes the data well ($y=1.64x-0.65$, $r=0.79$, solid line).

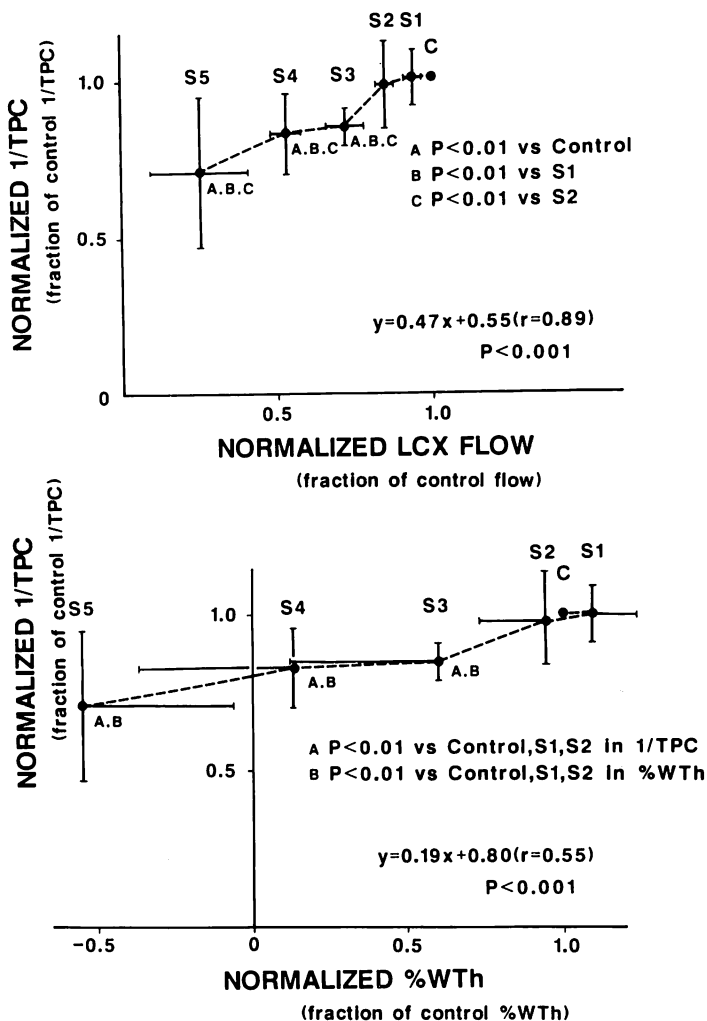


Fig. 5. Relationship between reciprocals of time to peak concentration (1/TPC) and left circumflex coronary blood flow (LCX FLOW: upper panel) and systolic wall thickening (%WTh: lower panel).

All data were normalized as fractions of the control values. In the upper panel, regression analysis demonstrates a linear fit that described the data ($y=0.47x+0.55$, $r=0.89$). In the lower panel, regression analysis demonstrates a linear fit that described the data ($y=0.19x+0.80$, $r=0.55$). At S1 and S2, LCX blood flow was reduced by less than 15% from the control value, both 1/TPC and %WTh were not significantly changed from the control values, indicating that both indices might be insensitive to detect a mild reduction in coronary flow.

S-4 までは、1/TPC と壁厚増加率は 0.19 の傾きを持つ正相関を認め、1/T と壁厚増加率は 0.31 の傾きを持つ正相関を認めた。S-4 では壁厚増加

率はコントロールの 13% で severe hypokinesia から akinesia, S-5 ではコントロールの -55% で dyskinesia と著明に壁運動の障害が出現し、また

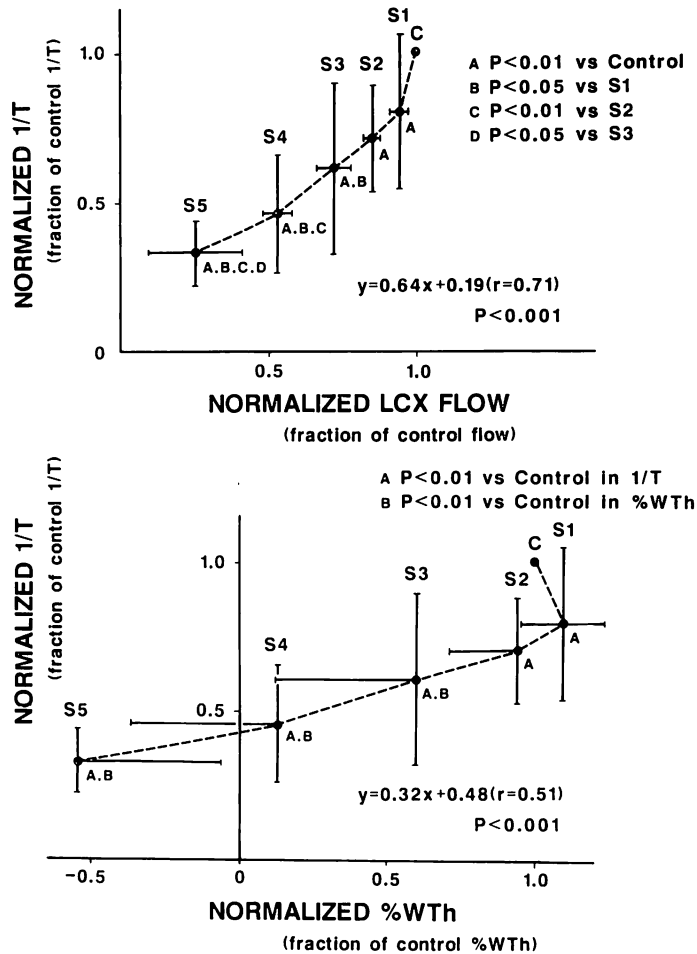


Fig. 6. Relationships between reciprocal of time constant (1/T) and left circumflex coronary blood flow (LCX FLOW: upper panel) and systolic wall thickening (%WTh: lower panel).

All data were normalized as fractions of control values. In upper panel, regression analysis demonstrates a linear fit that describes the data well ($y = 0.64x + 0.19$, $r = 0.71$). In the lower panel, regression analysis demonstrates a linear fit that described the data ($y = 0.32x + 0.48$, $r = 0.51$). At S1, LCX FLOW was reduced by only 6% from the control value; whereas, 1/T was significantly decreased from the control value ($p < 0.01$), indicating that 1/T is a valuable index for evaluating critical coronary stenosis.

S-5 での壁厚増加率は S-4 に比し低下を示した ($p < 0.001$) のに対し, 1/TPC および 1/T はともに S-4 に比して S-5 では低下傾向を示すものの, 有意ではなかった。

考 察

選択的冠動脈造影は, 冠動脈の形態学的情報の

ほかに, 血流情報を含んでいる. 従来, 狭窄度の判定には形態学的診断に重点が置かれていたが, 近年, 従来の冠動脈狭窄の評価が必ずしも生理学的冠血流障害の程度を示す指標とはならないことが報告されており^{17,18)}, このため, 血流情報の重要性がクローズアップされてきている. DSA を用いた血流情報の解析方法として, Vogel ら⁶⁾は

臨床例において心筋 ROI 内での時間-濃度曲線の解析を行っている。また Nissen ら⁹⁾や Whiting ら¹⁰⁾は本実験と同様の指標を用い、この指標と冠血流とが良好な相関を持つことを示した。本研究では心筋虚血を評価するうえで、DSA からの血流情報がどの程度有用であるかを、臨床研究ならびに動物実験による局所壁動態の解析と比較検討した。

臨床対象とした安定労作性狭心症では、安静時の左室の EF, meanVcf は健常例とほぼ同様に保たれているにもかかわらず、左前下行枝狭窄部支配領域の %area shrinkage は健常例に比し有意に低下していた。慢性の虚血により左室壁運動が障害されるという報告はあるが^{19,20)}、本研究の対象例でも、冠動脈狭窄による慢性的な局所心筋虚血 (hibernation), あるいは繰り返して発現した狭心症発作による微細な組織変化^{5,19)}が、安静時の壁運動低下をもたらしているのかもしれない。壁運動障害部位における血液灌流の指標は、PTCA 前後を通じ、1/TPC は有意に変化せず、1/T のみが有意に変化した。Kusukawa ら²¹⁾は、critical な冠狭窄例において PTCA 前後での 1/TPC と 1/T の変化を検討しており、1/TPC は安静時冠血流量、1/T は冠予備能をよく反映することを示している。本研究での臨床例における検討では、1/TPC は PTCA 前後で有意に変化しなかったが、この理由として、Gould ら²²⁾が示しているように、冠動脈内径狭窄率が 80% 前後では冠予備能は明らかに低下するが、安静時冠血流量はほとんど低下していないこと、また PTCA 前も安静時は無症状で心電図変化を伴わないことより、安静時の心筋虚血は軽度であるとも考えられる。このため 1/TPC は PTCA 前後で有意に変化しなかったものと考えた。以上、臨床例では軽度の局所心筋虚血の評価には 1/T と局所壁運動が有用であったが、心筋虚血の程度が変化した際に 1/TPC, 1/T, 局所壁運動がどのように変化するかを実験モデルにて検討した。

心臓局所収縮動態をよく反映するといわれてい

る収縮期壁厚増加率と心筋全層の血流量の関係については、Gallagher ら^{1,2)}が microsphere 法を用いて検討しており、心筋全層の血流量と収縮期壁厚増加率の間に、 $Y=1.49X-0.53$ ($r=0.83$) という直線相関を示している。本研究における冠血流量と局所壁厚増加率の間にも、 $Y=1.64X-0.65$ ($r=0.79$) の正相関を認め、Gallagher らとほぼ同様の結果が得られた。DSA より求めた心筋内血液灌流の指標である 1/TPC, 1/T については、冠動脈血流量とそれぞれ $r=0.89, 0.71$ の直線相関がみられた。直線の傾きは 1/TPC と冠動脈血流量は 0.47 であり、1/T と冠動脈血流量は 0.64 であった。Whiting ら¹⁰⁾は 1/TPC, 1/T と冠動脈血流量との間に、本研究と同様、それぞれに直線相関が成立することを示しているが、両指標間で直線の傾きおよび切片には有意差を認めなかったと述べている。彼らの報告では 1/TPC, 1/T と冠動脈血流量を絶対値を用いて比較しているが、本研究のごとくコントロール値からの変化率 (fraction of control) を用い、その各々の指標の変化を比較すると、冠血流量の低下に対して 1/T の方が 1/TPC よりも変化が大であった。このことより、冠狭窄の程度が軽度である場合の冠予備能を評価するには、1/T の方が 1/TPC よりもより鋭敏であると判断した。

1/T は冠動脈血流量がコントロールの 50% までの減少に対してはよく変化したが、50% 以下では 1/T の減少度は小さくなった。この理由として、第一に冠血流量が高度に低下した状態 (コントロールの 30% 以下) では、時間-濃度曲線の最高値の低下やその時間的遅れ、また下降脚の延長が生じ、冠静脈洞から右房内へ流出する造影剤が心筋 ROI と重なってくるなど、画像上の誤差を生じ易くなり、そのため、時間-濃度曲線が正常冠血流時にみるような急峻な一峰性がみられなくなり、1/T を正確に知ることが困難となるために、誤差が増大する可能性が考えられる。また第二に、心室壁運動の低下 (akinesis から dyskinesis) が著しくなるため、心筋収縮による毛細

管レベルでの血液の絞りだし効果も減少することが推定される。これらのことより、高度な冠血流量低下状態での $1/T$ の変動には、限界があるものと考えられた。一方、 $1/TPC$ は、臨床例と同様、ごく軽度の虚血に対してはこれを判別できなかったが、軽度から中等度までの冠血流量の低下には鋭敏に反応し、その値は減少した。しかし中等度以上の冠血流量低下では、その値の変化は少なくなった。高度な冠血流量低下時でも $1/TPC$ がさほど低下しない理由としては、時間-濃度曲線上の濃度の最高値の低下がおり、明確な一峰性を示さなくなるためであると思われる。これは、冠動脈狭窄部位よりも末梢で、低い冠灌流圧による心筋内血流速度の極端な低下に由来するものであろう。したがってこの部位の造影剤の最高濃度到達時間の決定には、画像上の誤差の入る可能性が大きい。高度冠狭窄時 (S-5) の本指標の標準偏差が大きいのもそのためであろう。

局所壁動態は心筋虚血の指標として有用とされており、本研究においても冠血流量との間に既報の結果と同様の結果が得られた。壁厚増加率は冠血流量の低下がどのレベルにあっても同様に变化し、特に心筋虚血が高度になるほど心筋内血流量とよく相関した。一方、局所壁動態と $1/TPC$, $1/T$ の関係では、直線回帰にて有意な相関が得られたが、心筋内血流状態を表す指標である $1/TPC$ と $1/T$ は、特に軽度の冠血流量低下状態下では壁厚増加率との間に異なる関係を示した。コントロールと S-1, S-2 間では壁厚増加率および $1/TPC$ には変化はみられなかったが、このような軽度の冠血流量低下時においても、すでに $1/T$ は有意に減少した。壁厚増加率と $1/TPC$ がコントロールに対して、有意差をもって変化したのは S-3 (コントロール冠血流量の 72%) からであった。Vatner ら⁴⁾は局所壁動態は冠血流量低下がコントロールの 6% 減では正常に保たれ、10~20% 減で有意に低下することを示したが、本研究でも同様の結果を得た。Kusukawa ら²¹⁾が示したように、 $1/T$ のみが僅かな心筋虚血 (S-1:

コントロール冠血流量の 94% : いわゆる critical stenosis) に対しても変化を示すのは、この指標が冠動脈の造影剤に対する反応性充血の程度に依存しているためと思われる。したがって $1/T$ は壁厚増加率や $1/TPC$ よりも、critical stenosis 状態での心筋虚血の指標としては鋭敏であると判断した。冠血流量低下が中等度の状態では三者ともに心筋虚血の指標として有用であったが、冠血流量低下が高度になれば、さきに示したように $1/TPC$, $1/T$ ともに指標として限界が出現するため、局所壁動態のみが定量的な心筋虚血の指標として有用であった。

結 語

Digital subtraction angiography (DSA) から局所心筋内血液灌流の指標として $1/TPC$ および $1/T$ を求め、PTCA 患者および実験モデルにて局所壁動態と比較した。

1. 臨床例では PTCA 前後で $1/T$ は有意に変化し、心筋虚血の評価には DSA による冠動脈造影が有用であった。
2. 実験モデルでは $1/TPC$, $1/T$ はそれぞれ冠血流量とよく相関した。
3. $1/TPC$, $1/T$ は局所心筋収縮期壁厚増加率ともよく相関した。
4. 冠血流量低下がごく軽度の心筋虚血の指標としては、 $1/T$ が局所心筋収縮期壁厚増加率よりも鋭敏であった。
5. 中等度の冠血流量低下では $1/TPC$, $1/T$ がともに心筋虚血の指標として有用であった。
6. 高度な冠血流量低下例では、 $1/TPC$, $1/T$ ともに心筋虚血を表わす指標としては限界があり、digital subtraction angiography からは詳細な虚血の定量化は困難であると結論した。

要 約

Digital subtraction angiography (DSA) を用いて求めた局所心筋灌流指標と局所収縮性の関連について、臨床的および実験的検討を行った。経

皮経管冠動脈形成術 (PTCA) を行った左前下行枝一枝病変の安定労作性狭心症患者 5 例に対して、術前に左心室造影および術前後に DSA による冠動脈造影を施行した。左心室造影を長軸に沿い 8 分割し、各部分の面積収縮率を求め局所収縮性の指標とし、健常者 7 例の値と比較した。DSA による冠動脈造影では心筋内に関心領域 (ROI) を設定し、ROI 内の造影剤時間 - 濃度曲線より最高濃度到達時間 (TPC) および曲線下降脚の時定数 (T) を求め、各々の逆数 $1/TPC$, $1/T$ を心筋灌流の指標とした。左室駆出率は両群に差はなかったが、PTCA 施行群で前壁の面積収縮率は健常群に比し有意に低下していた。また同部の $1/T$ は PTCA 後、有意に増加した。

心筋虚血の程度を変化させたときの局所心筋灌流指標と局所収縮性の関係を知る目的で、以下の実験を行った。麻酔開胸犬 10 頭を用い、左回旋枝に血流計および occluder を装着し、局所心機能の指標として microcrystal により収縮期壁厚増加率 (%WTh) を求めた。左回旋枝の狭窄の程度を変化させ、各段階にて DSA により選択的左回旋枝造影を行い、%WTh との関係を見た結果、 $1/TPC$, $1/T$ とともに %WTh と有意な正相関を示した。冠血流量低下が軽度 (コントロール値の 90%) では $1/TPC$, %WTh とともにコントロール値より変化しなかったが、 $1/T$ は有意に低下した。中等度冠血流量低下時では $1/TPC$, $1/T$ は %WTh と同様に变化した。しかし高度冠血流量低下時は %WTh のみ中等度冠血流量低下時の値より低下した。

以上より critical な冠狭窄時の心筋灌流評価には、 $1/T$ の方が壁運動解析よりも有用であるが、高度な狭窄状態における心筋虚血の定量的評価は、 $1/TPC$, $1/T$ によっては困難であると結論した。

文 献

- 1) Gallagher KP, Matsuzaki M, Koziol JA, Kemper WS, Ross J Jr: Regional myocardial perfusion and wall thickening during ischemia in conscious dogs. *Am J Physiol* **147**: H727-738, 1984
- 2) Gallagher KP, Kumada T, Koziol JA, McKown MD, Kemper WS, Ross J Jr: Significance of regional wall thickening abnormalities relative to transmural myocardial perfusion in anesthetized dogs. *Circulation* **62**: 1266-1274, 1980
- 3) Weintraub WS, Hattori S, Agarwal JB, Bodenheimer MM, Banka VS, Helfant RH: The relationship between myocardial blood flow and contraction by myocardial layer in the canine left ventricle during ischemia. *Circ Res* **48**: 430-438, 1981
- 4) Vatner SF: Correlation between acute reductions in myocardial blood flow and function in conscious dogs. *Circ Res* **47**: 201-207, 1980
- 5) Flameng W, Suy R, Schwarz F, Borgers M, Piesens J, Thones F, vanErmen H, deGeest H: Ultrastructural correlates of left ventricular contraction abnormalities in patients with chronic ischemic heart disease: Determinants of reversible segmental asynergy postrevascularization surgery. *Am Heart J* **102**: 846-857, 1981
- 6) Vogel R, LeFree M, Bates E, O'Neill WW, Foster R, Kirilin P, Smith D, Pitt B: Application of digital techniques to selective coronary arteriography: Use of myocardial contrast appearance time to measure coronary flow reserve. *Am Heart J* **107**: 153-164, 1984
- 7) Hodgson JM, Legrand V, Bates ER, Mancini GBJ, Aueron F, O'Neill WW, Simon SB, Beauman GJ, Lefree MT, Vogel RA: Validation in dogs of a rapid digital angiographic technique to measure relative coronary blood flow during routine cardiac catheterization. *Am J Cardiol* **55**: 188-193, 1985
- 8) Cusma JT, Toggart EJ, Folts JD, Peppler WW, Hangiandreou NJ, Lee CS, Mistretta CA: Digital subtraction angiographic image of coronary flow reserve. *Circulation* **75**: 461-472, 1987
- 9) Nissen SE, Elion JL, Booth DC, Evans J, De-Maria AN: Value and limitations of computer analysis of digital subtraction angiography in the assessment of coronary flow reserve. *Circulation* **73**: 562-571, 1986
- 10) Whiting JS, Drury JK, Pfaff JM, Chang BL, Egler NL, Meerbaum S, Corday E, Nivatpumin T, Forrester JS: Digital angiographic measurement of radiographic contrast material kinetics for estimation of myocardial perfusion. *Circulation* **73**: 789-798, 1986
- 11) Gelberg HJ, Brundage BH, Glantz S, Parmley

- WW: Quantitative left ventricular wall motion analysis: A comparison of area, chord and radial methods. *Circulation* **59**: 991-1000, 1979
- 12) Sasayama S, Franklin D, Ross J Jr, Kemper WS, McKown D: Dynamic Change in left ventricular wall thickness and their use in analyzing cardiac function in the conscious dog. *Am J Cardiol* **38**: 870-879, 1976
 - 13) Mancini GBJ, Bloomquist JN, Bhargava V, Stein JB, Lew W, Slutsky RA, Shabetai R, Higgins CB: Hemodynamic and electrocardiographic effects in man of a new nonionic contrast agent (Iohexol): Advantages over standard ionic agents. *Am J Cardiol* **51**: 1218-1222, 1983
 - 14) Friedman HZ, DeBoe SF, McGillem MJ, Mancini GBJ: The immediate effects of iohexol on coronary blood flow and myocardial function in vivo. *Circulation* **74**: 1416-1423, 1986
 - 15) Bassan M, Ganz W, Marcus HS, Swan HJC: The effect of intracoronary injection of contrast medium upon coronary blood flow. *Circulation* **51**: 442-445, 1975
 - 16) Gerber KH, Higgins CB, Yuh YS, Koziol JA: Regional myocardial hemodynamic and metabolic effects of ionic and nonionic contrast media in normal and ischemic states. *Circulation* **65**: 1307-1314, 1982
 - 17) Hutchins GM, Bulkley BH, Ridolfi RL, Griffith LSC, Lohr FT, Piasio MA: Correlation of coronary arteriograms and left ventriculograms with postmortem studies. *Circulation* **55**: 32-37, 1977
 - 18) White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, Harrison DG, Marcus ML: Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* **310**: 819-824, 1984
 - 19) Markis JE, Joffe CD, Roberts BH, Ransil BJ, Cohn PF, Herman MV, Gorlin R: Evolution of left ventricular dysfunction in coronary artery disease: Serial cineangiographic studies without surgery. *Circulation* **62**: 141-148, 1980
 - 20) Braunwald E, Kloner RA: The stunned myocardium: Prolonged, posts ischemic ventricular dysfunction. *Circulation* **66**: 1146-1149, 1982
 - 21) Kusakawa R, Matsuzaki M, Kohtoku S, Ohtani N, Ozaki M, Katayama K, Kohno M, Yano M, Ono S, Tohma Y, Moritani K, Ogawa H, Matsuda Y: Analysis of digital subtraction coronary angiography for estimation of flow reserve in critical coronary stenosis. *Am J Cardiol* **63**: 52E-59E, 1989
 - 22) Gould KL, Lipscomb K: Effects of coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* **34**: 48-55, 1974