

急性心筋虚血の検出にはどの算出法
による左室圧降下の時定数が鋭敏か

Which Time Constant of Left Ventricular Relaxation is the Most Sensitive Measure in Acute Myocardial Ischemia?

山門 徹
大道 近也
前田 貢
大西 孝宏
山田 典一
垣本 斉
中村 真潮
寺村 忍
中野 赳

Tetsu YAMAKADO
Chikaya OOMICHI
Mitsugu MAEDA
Takahiro ONISHI
Norikazu YAMADA
Hitoshi KAKIMOTO
Mashio NAKAMURA
Shinobu TERAMURA
Takeshi NAKANO

Abstract

To investigate which time constant of isovolumic left ventricular pressure (LVP) decay is the most sensitive measure in acute myocardial ischemia, the time constant of isovolumic relaxation (IR) was calculated by two different models, the semilogarithmic model assuming a zero of LVP decline (T_L) and an exponential model (T_{exp}) with an asymptote (extrapolated baseline pressure to which LVP would fall if decay continued indefinitely), in 10 patients before and during ergonovine-induced vasospastic angina. Two time constants were derived from the exponential method as the times for LVP at peak negative dP/dt to decline by $1/e$ ($T_{exp}(1/e)$) and by one half ($T_{exp}(1/2)$). Three changes in LVP during isovolumic relaxation were analyzed and fitted to the two models described above: the LVP from the peak negative dP/dt 1) to when LVP fell to 5 mmHg above LV end-diastolic pressure (EDP), 2) until 40 msec had passed, and 3) to the LVP level 5 mmHg above LVEDP during coronary spasm. There were significant increases in T_L , $T_{exp}(1/e)$ and $T_{exp}(1/2)$ in each period of the LVP during vasospastic angina. However, no significant change in T_{exp} or asymptote was observed during angina. We concluded that T_L measured by the semilogarithmic model assuming a zero of LVP decline and $T_{exp}(1/e)$ or $T_{exp}(1/2)$ derived from the exponential model are adequately sensitive for detecting acute myocardial ischemia due to coronary spasm.

Key Words

acute myocardial ischemia, left ventricular relaxation, coronary vasospasm

はじめに

急性心筋虚血時には、心室の収縮機能のみならず、拡張機能もともに障害されることが知られている。心筋虚血時の左室拡張機能不全の血行動態上の特徴は弛緩能の障害、拡張期伸展性の低下である。臨床的には

弛緩能は等容弛緩期の左室圧降下の時定数として表されている。この時定数の算出については、現在までにいくつかの方法が報告されているが、急性心筋虚血の検出にどの方法による時定数算出が適当であるかについては、あまり知られていない。本研究の目的は、冠攣縮による狭心症発作時にカテ先マノメーターにより

左室圧を記録し、急性心筋虚血の検出にどのような方法に基づく等容弛緩期圧降下の時定数が鋭敏かについて検討することである。

方 法

対象は、冠攣縮性狭心症が疑われて心臓カテーテル検査を行い、ergonovine 負荷による狭心症発作前後で左室圧測定、左室造影を施行できた10例である。症例はすべて男で、年齢は36-64歳、平均年齢は55歳であった。

方法は、Seldinger法によりSwan-Ganzカテーテルを右心系に挿入して心内圧、心拍出量を測定後、Judkins法により左右の冠動脈造影を施行した。次いで大動脈圧、左室圧測定および左室造影を施行した。左室圧はカテ先マノメーター (Millar 製) で測定し、150 mm/secの紙送り速度で記録した (Fig. 1)。左室造影は、カテ先マノメーターにより左室圧を同時に記録しながら、造

影剤 iohexol (オムニパーク) 40 ml を 12 ml/sec の速度で左室内へ注入し施行した。1回目の左室造影後、左室血行動態が元に復したのを確認後、ergonovine 0.05, 0.10, 0.20 mg をそれぞれ3分間隔で、胸痛、心電図変化が出現するまで静脈内投与した。発作出現後、再び左室圧測定と左室造影を同時施行した。なお左室収縮期圧が 70 mmHg 以下に低下した例や心室性期外収縮が多発した例には、左室造影は施行しなかった。左室造影後、冠動脈造影で冠攣縮を確認後、nitroglycerin の静脈内あるいは冠動脈内投与を行い、冠攣縮を緩解させた。

左室像は右前斜位 30°, 左前斜位 60° の2方向ともに左室内縁をトレースして biplane area length 法で左室容積、駆出率を算出した。

左室弛緩能の指標としての等容弛緩期圧降下の時定数は、以下の方法により求めた。まず左室圧最小 dP/dt からの等容弛緩期の左室圧を 5.00-6.66 msec ごとに用手法で計測して、次の (1), (2) 式に fit させ、以下の4つの時定数を求めた。

$$P = a \cdot e^{bt} \quad (1)$$

$$P = c \cdot e^{dt} + f \quad (2)$$

P: 左室圧 (mmHg), t: 時間 (msec), a, b, c, d: 定数

(2) 式の fit は、(f) を 0 から -150 mmHg まで 0.5 mmHg ずつ変化させ、最もよい相関係数が得られる f 値から c, e を決定した。(1), (2) 式から求められる $-1/b$, $-1/d$ を、それぞれ時定数 $T_L^{(1)}$, $T_{exp}^{(2,3)}$ として算出するとともに、(2) 式に fit させた後、左室圧最小 dP/dt 時の圧がその $1/e$ ($=0.368$), $1/2$ に至るまでの時間を、それぞれ時定数 $T_{exp}(1/e)$, $T_{exp}(1/2)$ として求め³⁾、計4つの時定数 (T_L , T_{exp} , $T_{exp}(1/e)$, $T_{exp}(1/2)$) を算出した。この時、時定数算出は等容弛緩期のどの範囲の左室圧を対象とするかで異なるので⁴⁾、左室圧の範囲を次の3つに定めた。すなわち、左室圧最小 dP/dt より、1) ergonovine 投与前後のそれぞれの拡張末期圧の 5 mmHg 上まで、2) 40 msec まで⁴⁾、3) ergonovine 投与前後で比較して拡張末期圧が高いほうの左室圧における拡張末期圧より 5 mmHg 上の値までを時定数算出の範囲とした。1) の範囲は時定数算出に通常汎用されているものであり、2) は同じ時間内の左室圧、3) は同じ左室拡張末期圧までの時定数算出を目的とした。なお 3) の期間による時定数算出は、左室収縮期圧が著明に低下した1例で左室拡張末期圧は不変であった

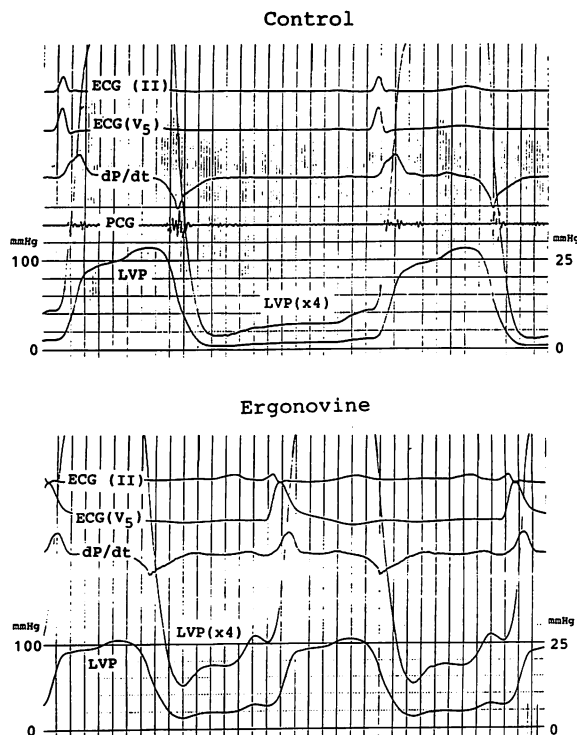


Fig. 1 Left ventricular pressure (LVP) tracings in the control state (upper) and during ergonovine-induced vasospastic angina (lower)

Electrocardiographic ST segment elevation in lead V_5 and an increase in LV end-diastolic pressure were noted during angina attack.

ECG=electrocardiogram; PCG=phonocardiogram; dP/dt = first derivatives of LVP

Table 1 Hemodynamic data in the control state and during coronary vasospasm ($n=10$)

	HR (bpm)	LVPSP (mmHg)	LVEDP (mmHg)	LVEDV (ml)	LVESV (ml)	EF
Control	65±7	125±11	11±4	144±30	50±30	0.67±0.12
Vasospasm	69±7	126±33	23±6*	162±37*	75±24*	0.54±0.09*

mean±SD * $p<0.01$

HR=heart rate; LVPSP=left ventricular peak systolic pressure; LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure; LVEDV=left ventricular end-diastolic volume; LVESV=left ventricular end-systolic volume; EF=ejection fraction

が、その他は ergonovine 投与後(狭心症発作時)で高値を示したので、実際には投与後の拡張末期圧より 5 mmHg 上までの共通した値までの左室圧から算出した。

以上、2つの式に3つの異なった期間での等容弛緩期の左室圧を fit させ、1つの左室圧から合計12個の時定数を求めるとともに、同時に(2)式より漸近線値である f 値も求め、狭心症発作前後で比較した。ergonovine 投与前後の時定数、および血行動態の変化は、paired t -test を用い、 $p<0.05$ をもって有意とした。

結 果

1. 左室血行動態

Ergonovine 投与後の狭心症発作時の心電図変化は ST 上昇8例、ST 低下2例であった。発作前後の左室血行動態を **Table 1** に示す。心拍数、左室収縮期圧には有意な変化がなかったが、左室拡張末期圧は全例増加し、平均11から23 mmHgへ有意に変化した。左室拡張末期容量、収縮末期容量はともに増加し、それぞれ平均144から162 ml、平均50から75 mlへと全例で有意に変化し、左室駆出率は0.67から0.54へと有意に減少した。

2. 左室等容弛緩期圧降下の時定数、漸近線値の変化

左室圧の(2)式への fit は良好で、すべて相関係数0.99以上であった。3つの異なった等容弛緩期間の左室圧から求めた狭心症発作前後の T_L 、 T_{exp} 、 $T_{exp}(1/e)$ 、 $T_{exp}(1/2)$ の変化を、それぞれ **Figs. 2-4** に示す。

1) 左室圧最小 dP/dt より拡張末期圧 5 mmHg 上までの左室圧から求めた時定数 (**Fig. 2**)

T_L 、 $T_{exp}(1/2)$ は全例で増加し、平均44.1から59.1 msec、34.2から42.5 msecへと有意に延長した。 T_{exp}

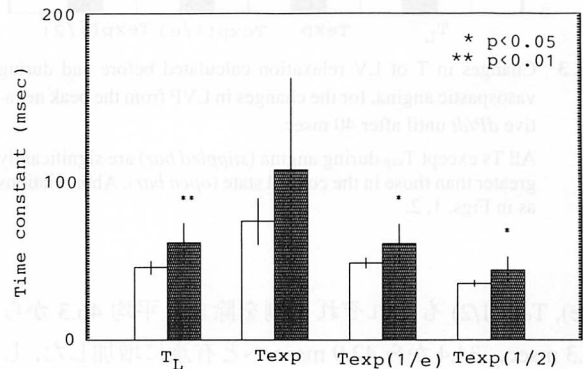


Fig. 2 Changes in time constant (T) of LV relaxation calculated before and during vasospastic angina, for the changes in LVP from the peak negative dP/dt to when LVP fell to 5 mmHg above LVEDP

All T s except T_{exp} during angina (stippled bar) are significantly greater than those in the control state (open bar). $T_{exp}(1/e)$ and $T_{exp}(1/2)$ are the times required for the LVP at peak negative dP/dt to be reduced by $1/e$ and by one half according to the exponential method, respectively.

$T_L = T$ using the semilogarithmic model assuming the asymptote to be zero; $T_{exp} = T$ using the exponential model with asymptote. Other abbreviations as in Fig. 1 and Table 1.

($1/e$) は10例中9例で増加し、47.0から58.5 msecへ有意に延長した。しかし T_{exp} は8例でのみ増加し、72.2から104.0 msecへ延長したが、有意な差ではなかった。

2) 左室圧最小 dP/dt より 40 msec までの左室圧から求めた時定数 (**Fig. 3**)

T_L 、 $T_{exp}(1/e)$ 、 $T_{exp}(1/2)$ は、いずれも10例中9例で増加し、平均48.6から61.4 msec、46.6から58.9 msec、34.5から42.3 msecへと、それぞれ有意に延長した。これに対し T_{exp} は、平均94.7から98.9 msecへ変化した。4例で増加したのみで、その差は有意ではなかった。

3) 左室圧最小 dP/dt より ergonovine 投与前後で比較し、より高値の拡張末期圧から 5 mmHg 上まで求めた時定数 (**Fig. 4**)

T_L は平均47.8から59.4 msecへ全例増加した。 T_{exp}

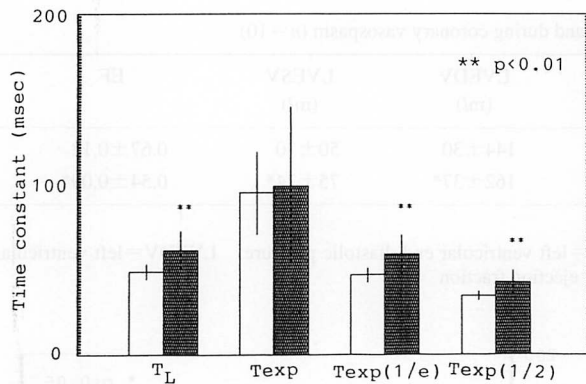


Fig. 3 Changes in T of LV relaxation calculated before and during vasospastic angina, for the changes in LVP from the peak negative dP/dt until after 40 msec.

All Ts except T_{exp} during angina (stippled bar) are significantly greater than those in the control state (open bar). Abbreviations as in Figs. 1, 2.

(1/e), $T_{exp}(1/2)$ もそれぞれ 1 例を除き, 平均 46.3 から 59.3 msec, 34.4 から 42.9 msec へと有意に増加した。しかし T_{exp} は一定の方向へ変化せず, 平均 94.5 から 101.8 msec へ増加するものの有意ではなく, 3 例で延長したのみであった。

4) 漸近線値

左室圧最小 dP/dt より 1)–3) の左室圧の範囲で, (2) 式による時定数算出時に得られる漸近線値 (f) は, それぞれ平均 -23.3 から -29.1 mmHg, -44.5 から -26.0 mmHg, -42.3 から -26.9 mmHg へ変化したが, 1) では 10 例中 5 例, 2) では 8 例, 3) では 7 例で減少したにとどまり, いずれも有意ではなかった。

考 察

冠攣縮による急性心筋虚血例で左室等容弛緩期圧降下における時定数の変化を調べた結果, 方法により時定数はすべて延長しないことが示された。 T_L , $T_{exp}(1/e)$, $T_{exp}(1/2)$ は有意に延長して心筋虚血を反映したが, T_{exp} , 漸近線値は一定の方向へ変化せず, 心筋虚血検出には鋭敏ではないと考えられた。

左室圧降下の時定数の算出法にはさまざまな方法がある。上述の (2) 式で漸近線 (f) (asymptote) を 0 とする Weiss らによる方法 (T_L)¹⁾, 漸近線を 0 とせず数学的に最も適合させる best fit 法 (T_{exp})^{2,3,5)} がその算出法として使用されてきた。しかし, その問題点として, 前者では左室下降圧が 0 mmHg へ必ずしも収束しないこと, また拡張末期圧に依存することが挙げられる²⁾。後

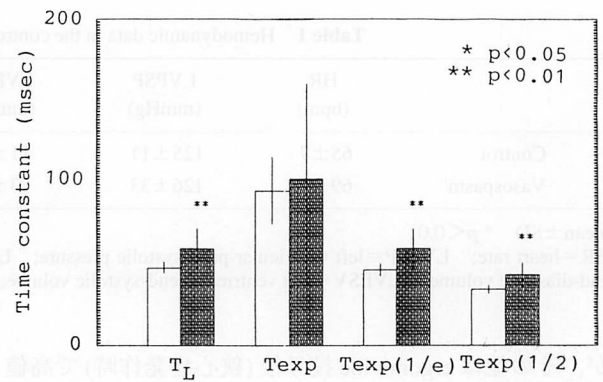


Fig. 4 Changes in T of LV relaxation calculated before and during vasospastic angina, for the changes in LVP from the peak negative dP/dt to the LVP level 5 mmHg above LVEDP observed during coronary spasm

All Ts except T_{exp} during angina (stippled bar) are significantly greater than those in the control state (open bar). Abbreviations as in Table 1 and Figs. 1, 2.

者では, 漸近線値が生理的な意味を持たないこと, その結果漸近線値も関与した時定数に問題があった³⁾。これらの点を解決するものとして, (2) 式に fit させた後, 今回のように最小 dP/dt 時の左室圧がその 1/e, 1/2 に至るまでの時間を $T_{exp}(1/e)$, $T_{exp}(1/2)$ として求める方法も報告されている³⁾。

狭心症患者で高頻拍心臓ペースング, 経皮的冠動脈形成術 (PTCA) 中の心筋虚血時に左室時定数の変化を調べたいくつかの報告があるが, どの算出法が適当かについて一致した見解はない。Wijns らは PTCA 時に, 左室圧最小 dP/dt より 40 msec までの時定数 T_L は, 9 例中 8 例で平均 19 msec 延長したと報告している⁶⁾。Kass らも PTCA 時の拡張末期圧の 5 mmHg 上までの時定数 T_L は平均 11 msec と有意に延長したことを示した⁷⁾。Simari らは PTCA 開始後 30 秒, 60 秒で左室時定数を算出したが, T_{exp} は 60 秒で有意な変化を示さなかった⁸⁾。また時間と $-dP/dt$ の関係より得られ, T_{exp} とほぼ同様な値を示す時定数 T_D および漸近線値も有意に変化せず, 心筋虚血の発見には鋭敏でないことを示した⁸⁾。

これに対し Thompson ら⁵⁾, Carroll ら⁹⁾ は, 冠動脈疾患における高頻拍ペースング中や運動中の心筋虚血時では, T_{exp} , T_D は心拍数増加のため短縮するが, その程度は正常例より小さく, これらの時定数による弛緩能評価の妥当性を報告している。また漸近線値も虚血時に有意に増加することを報告した⁹⁾。一方, Mirsky は高頻拍ペースングによる虚血前後で, 拡張末期圧の

5 mmHg 上までの時定数を算出したが⁹⁾, T_L , $T_{exp}(1/e)$, $T_{exp}(1/2)$ はすべて虚血後有意に延長した。しかし T_{exp} はわれわれの成績と同じく、平均 6 msec 増加したが有意ではなく、心筋虚血の検出には適当ではないとしている⁹⁾。

Bronzwaer らは、12 例の同一冠動脈疾患患者で、高頻拍ペーシング後と PTCA 中の虚血時の左室機能の変化を観察しているが¹⁰⁾, 拡張末期圧の 5 mmHg 上までの時定数 T_{exp} はペーシング後 9 例で平均 13 msec, PTCA 中は 10 例で 35 msec, それぞれ有意に延長した。しかし T_L は PTCA 中 11 例で 23 msec 延長したが、ペーシング後では 8 例で 8 msec 延長したのみで有意ではなかったことを報告している¹⁰⁾。

以上の報告より、冠血流量減少による心筋虚血 (supply ischemia) では T_L はよい指標となること、 T_{exp} は運動中やペーシング中の心筋虚血以外では、鋭敏な指標とはならないと考えられる。心筋虚血時に T_{exp} が一定した変化を示さない原因として、漸近線が生理学的な意味を持たないことや、また虚血時の等容弛緩期の asynchrony による左室圧の歪みを best fit させるさいに生じる変動の大きさが挙げられよう。事実、Simari らは心拍ごとの時定数算出の変動は T_L で 5.9% と少なく、 T_{exp} で 23% と大きかったことを報告している⁹⁾。一方、 T_L 算出上の問題点は、左室下降圧が 0 mmHg へ収束するとは限らないこと、また心室拡張末期圧の程度に左右されることである。しかし、Vantrimpont ら

は PTMC 中の左室充満が生じていないときに左室拡張期圧を測定したところ、実際の拡張期圧は best fit 法の asymptote に一致せず、むしろ 0 mmHg に近く、理論的にも T_L の妥当性を支持する結果を報告している¹¹⁾。その他虚血時に拡張末期圧が上昇するが、これに依存する傾向のある時定数 T_L がそのために延長することも、その可能性として考えられる。しかし今回、拡張末期圧の影響を除外するため、虚血前後で同一の時間 (40 msec) 内の左室圧、同一の左室圧までの時定数を算出したが、いずれも T_L は有意に延長したことから、拡張末期圧の上昇のみによっているとは考えにくい。

本研究では、主として臨床的な制約から、時定数と虚血範囲との関係、冠血流量が減少してから刻々と変化すると考えられる時定数の変化を明らかにすることができなかった。これらについてはさらに検討する必要があるが、時定数 T_L , $T_{exp}(1/e)$, $T_{exp}(1/2)$ は、冠血流量低下に伴う急性心筋虚血の鋭敏な弛緩機能の指標となる可能性が示唆された。

結 語

冠攣縮による心筋虚血検出に、どの方法による左室等容弛緩期圧降下の時定数が鋭敏であるかについて検討した。虚血時、 T_{exp} , 漸近線は有意な変化を認めなかったが、 T_L , $T_{exp}(1/e)$, $T_{exp}(1/2)$ は有意に延長し、これらの時定数が急性心筋虚血の検出に鋭敏である可能性が示された。

要 約

急性心筋虚血の検出にどの方法による左室等容弛緩期圧降下の時定数が鋭敏かを検討するため、ergonovine による冠攣縮性狭心症発作前後でカテ先マノメーターで記録した左室圧よりいくつかの時定数を算出した。左室拡張期圧が 0 に収束するとする semilogarithm 法による T_L , 数学的に最も fit させ漸近線 (asymptote) を同時に求める exponential 法による T_{exp} , exponential 法に fit させた後左室圧最小 dP/dt 時の左室圧が $1/e$, $1/2$ に下降するまでの時間である $T_{exp}(1/e)$, $T_{exp}(1/2)$ の合計 4 つの時定数を算出した。対象とする左室圧の範囲は最小 dP/dt から、1) 虚血前後でのそれぞれの拡張末期圧の 5 mmHg 上まで、2) 40 msec まで、3) 虚血前後とも虚血時の拡張末期圧の 5 mmHg 上までの同じ左室圧値までの 3 つの範囲に定めて時定数を求めた。

心筋虚血後、左室圧の範囲を問わず時定数 T_L , $T_{exp}(1/e)$, $T_{exp}(1/2)$ は有意に延長した。しかし T_{exp} , 漸近線には有意な変化を認めなかった。このことから急性心筋虚血の検出には左室弛緩能の時定数のうち、 T_L , $T_{exp}(1/e)$, $T_{exp}(1/2)$ が鋭敏である可能性が示唆された。

文 献

- 1) Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML : Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest* 1976; **58** : 751-760
- 2) Martin G, Cosin GJ, Guilien MI : Time constant of isovolumic pressure fall : New numerical approaches and significance. *Am J Physiol* 1984; **247** : H283-H294
- 3) Mirsky I : Assessment of diastolic function : Suggested methods and future considerations. *Circulation* 1984; **69** : 836-841
- 4) Rousseau MF, Pouleur H, Detry JMR, Brasseur LA : Relationship between changes in left ventricular inotropic state and relaxation in normal subjects and in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1981; **64** : 736-743
- 5) Thompson DB, Waldron CS, Juul SM, Naqvi N, Swanton RH, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM : Analysis of left ventricular pressure during isovolumic relaxation in coronary artery disease. *Circulation* 1982; **65** : 690-697
- 6) Wijns W, Serruys PW, Slager CJ, Grimm J, Krayenbuehl HP, Hugenholtz PG, Hess OM : Effect of coronary occlusion during percutaneous transluminal angioplasty in humans on left ventricular chamber stiffness and regional diastolic pressure-radius relations. *J Am Coll Cardiol* 1986; **7** : 455-463
- 7) Kass DA, Midei M, Brinker J, Maughan WL : Influence of coronary occlusion during PTCA on end-systolic and end-diastolic pressure-volume relations in humans. *Circulation* 1990; **81** : 447-460
- 8) Simari RD, Bell MR, Schwartz RS, Nishimura RA, Holmes DR : Ventricular relaxation and myocardial ischemia : A comparison of different models of tau. *J Am Coll Cardiol* 1991; **17** (Suppl A) : 27 (abstr)
- 9) Carroll JD, Hess OM, Hirzel HO, Krayenbuehl HP : Exercise-induced ischemia : The influence of altered relaxation on early diastolic pressures. *Circulation* 1983; **67** : 521-528
- 10) Bronzwaer JGF, de Bruyne B, Ascoop CAPL, Paulus WJ : Comparative effects of pacing-induced and balloon coronary occlusion ischemia on left ventricular diastolic function in man. *Circulation* 1991; **84** : 211-222
- 11) Vantrimpont P, Stockbroeckx J, Couck B, Paulus WJ : Which time constant is the best measure of left ventricular relaxation rate? : Assessment in the non-filling human left ventricle. *Circulation* 1991; **84** : II-212 (abstr)