

急性心筋梗塞患者の再灌流時における心筋灌流状態の評価と壁運動改善度との関係

Relationship Between Myocardial Perfusion State Immediately After Reperfusion Therapy and Left Ventricular Wall Motion Improvement in Patients With Acute Myocardial Infarction

西崎 進
大家 政志
正岡 佳子
毛利 聡
三河内 弘
西崎 良知

Susumu NISHIZAKI
Masashi OHKE
Yoshiko MASAOKA
Satoshi MOHRI
Hiroshi MIKOUCHI
Yoshitomo NISHIZAKI

Abstract

The relationship between myocardial contrast echocardiography and improvement of the left ventricular wall motion was studied as an indicator of the prognosis of patients with acute myocardial infarction. Ten patients with acute anterior myocardial infarction who demonstrated successful reperfusion (improved to TIMI grade III) and patency of the responsible coronary artery during the chronic stage (one month after the onset) were selected. The contrast study used 2 ml of sonicated iopamidol injected into the left coronary artery.

Two-dimensional echocardiograms were taken at the level of papillary muscle on the short axis for recording in VTR. The results of the contrast study were evaluated using a contrast defect score based on the degree and width of the contrast defect. Percent wall motion improvement was measured as an index of improvement of the left ventricular wall motion and CK_{max} was used for estimating the extent of myocardial necrosis.

There was a good correlation between contrast defect score and CK_{max} ($r=0.853$) or % wall motion improvement ($r=0.77$). No correlation was found between coronary occlusion time and CK_{max} nor between coronary occlusion time and % wall motion improvement.

The results suggest that if the score is high, recovery of left ventricular wall motion cannot be expected in patients with acute myocardial infarction who demonstrate successful reperfusion. In such cases, myocardial perfusion has not been effectively restored and myocardial necrosis extended over a wide area. If the score is low, recovery of the wall motion can be expected in the chronic stage even though abnormal left ventricular wall motion area is extensive immediately after reperfusion therapy. Contrast defect score is a useful prognostic indicator because improvement of the left ventricular wall motion during the chronic stage in patients with acute myocardial infarction depends on the myocardial perfusion immediately after reperfusion therapy.

Key Words

myocardial infarction (acute), reperfusion, myocardial contrast echocardiography, no reflow phenomenon, left ventricular wall motion

はじめに

急性心筋梗塞発症時、再灌流療法を施行することにより梗塞範囲が局限されたり^{1,2)}、左心機能が温存されるため生命予後が改善することは、広く認められている³⁻⁶⁾。しかしながら個々の症例においては、比較的早期に再灌流が得られたにもかかわらず、広範な梗塞を残す症例や、冠動脈閉塞部は完全に解除され再開通が得られても、冠動脈造影上は著明な造影遅延が認められ、結局は梗塞に陥ってしまう症例もしばしば経験される^{7,8)}。

心筋コントラストエコー図法 (myocardial contrast echocardiography: MCE) は微小気泡を含む超音波コントラスト剤を冠動脈内に注入することにより心筋灌流状態を評価する方法であり、心筋梗塞にも応用され、その有用性は確立されている^{7,8)}。

今回われわれは急性心筋梗塞再灌流療法施行直後に心筋コントラストエコー図法を施行し、エコー輝度欠損の程度と領域の広さをスコア化し、心筋壊死の程度および心機能の改善度との比較を行った。

また急性心筋梗塞再灌流療法施行直後に冠動脈造影で造影遅延を認めた症例に対し、urokinase を用いた intracoronary thrombolysis (ICT) を追加することにより著明な改善が得られた症例を経験したので、併せて報告する。

対象と方法

1992年2月-1993年3月に当院において51例の急性心筋梗塞に対して再灌流療法を施行した。そのうち前壁梗塞は26例であり、心筋コントラストエコー図法施行対象は初回発症の急性前壁梗塞で発症後6時間以内に再灌流療法に成功し、1ヵ月後の冠動脈造影で冠動脈の開通が確認され、かつエコー撮影困難例、血行動態不安定例を除いた13例であった。そのうち2例は画像が不鮮明なため除外し、他の1例(症例11)はICTによりエコー輝度欠損範囲が改善したため別途本文中で症例報告を行ったので、10症例(男6例、女4例、平均年齢55.7歳)を対象として比較検討を行った (Table 1)。

プロトコールは当院で急性心筋梗塞の診断がついた時点で、禁忌例を除き、t-PA (alteplase 2.4×10^7 IU または tisokinase 1.44×10^7 IU) の静脈内投与を開始し、本

人および家族の承諾書を取得してから心臓カテーテル室に搬送し、冠動脈造影を施行した。T-PA の静脈内投与により冠動脈造影上すでに TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) grade III の冠血流が得られていた症例に対しては続いてコントラスト法を施行し、TIMI grade II 以下であった症例に対しては経皮的冠動脈形成術を追加したうえでコントラスト法を施行し、エコー輝度欠損範囲が広範であった症例に対しては、事情が許せばさらに20分間 urokinase 24×10^4 IU で ICT を追加し、再度コントラスト法を施行した。

心筋コントラストエコー図法のコントラスト剤として iopamidol を Heat System 製超音波攪拌器 Microson の 20 kHz のチタニウムチップを使用し、30W・30秒間ソニケーションを行い2 ml を左冠動脈内に注入し、灌流域の心筋エコー輝度が上昇し消退する経過を、断層心エコー図法 (東芝製 SSH-140A, 2.5 MHz 探触子使用) で短軸像乳頭筋レベルで観察し、VTR に S-VHS モードで記録した。

コントラスト法の安全性評価の目的でコントラスト剤投与前後において自覚症状、12誘導心電図、血圧、心拍数、不整脈の有無についてのモニターを行った。

コントラスト法の評価はエコー輝度欠損の範囲と程度により contrast defect score (CDS) を設定した。前下行枝灌流範囲のエコー輝度を3段階に分け、回旋枝領域と同等の輝度を示す範囲を grade 0、輝度上昇は認めるが明らかに回旋枝領域より低い範囲を grade 1、ほとんどエコー輝度上昇の認められない範囲を grade 2 とした。エコー輝度欠損の広がり範囲は、左室短軸像の円の中心より輝度欠損の占める角度により測定した。CDS は輝度欠損の程度と範囲(角度)を乗じたものの総和とし、Fig. 1 に示すごとく、症例10では CDS=370 となった。

左室壁運動障害の程度を表現する目的で CDS と同じ断面で、wall motion abnormality score (WMAS) を設定した。壁運動障害の程度も3段階に分類し、hyperkinetic/normal=0, hypokinetic=1, akinetic/dyskinetic=2 とし、また壁運動異常の広がり範囲は CDS と同様の方法で測定し、WMAS は壁運動 grade と壁運動異常範囲を乗じたものの総和とした。Fig. 2 に示すごとく、症例10では WMAS=380 となった。

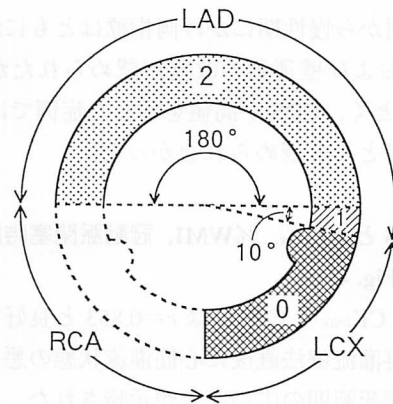
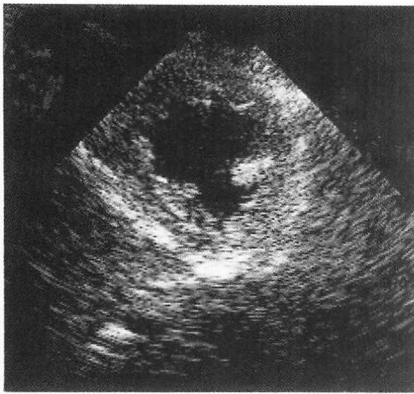
また再灌流療法施行直後と1ヵ月後の壁運動の改善度を示す目的で % wall motion improvement (% WMI) を

Table 1 Clinical data of patients with anterior acute myocardial infarction

Patient No.	Age (yrs)	Gender	Coronary occlusion time	CK _{max} (IU)	GOT _{max} (IU)	CDS (acute)	CDS (chronic)	CDI (acute)	WMAS (acute)	WMAS (chronic)	%WMI
1	40	M	4:20	4,062	369	0	0	0	200	98	51
2	59	M	3:20	2,130	249	0	0	0	99	15	85
3	50	M	4:15	2,391	559	134	0	1.34	194	104	46
4	54	F	4:20	10,886	837	340	251	1.93	360	347	4
5	57	F	4:30	2,534	243	154	0	1.00	331	0	100
6	68	M	4:30	3,178	360	153	45	1.14	306	236	29
7	65	F	4:00	9,514	738	247	228	1.67	247	234	5
8	65	F	5:30	2,693	178	0	0	0	215	0	100
9	54	M	2:30	1,108	126	79	9	0.63	203	0	100
10	45	M	2:00	10,788	756	370	354	1.95	380	368	3
11	42	M	3:30	10,690	1,099	406	208	1.94	406	281	31
						(271)		(1.30)	(406)		

In case 11, the numbers in the parentheses show the score after intracoronary thrombolysis.

CDS=contrast defect score; CDI=contrast defect index; WMAS=wall motion abnormality score; %WMI=% wall motion improvement



Contrast Defect Score (CDS)

$$= 1 \times 10 + 2 \times 180$$

$$= 370$$

Contrast Grade

Same as LCX Area = 0

Moderate Enhancement = 1

No Enhancement = 2

Fig. 1 Contrast defect score and method of calculation

LAD=left anterior descending artery; RCA=right coronary artery; LCX=left circumflex coronary artery

設定し、%WMI=WMAS (再灌流直後)-WMAS (1ヵ月後)/WMAS (再灌流直後)×100 の計算式で算出した。

心筋壊死量の指標としては、6時間ごとに測定したCKピーク値(CK_{max})を採用した。また冠動脈閉塞時間(発症より冠動脈造影施行まで、またはTIMI grade IIIの冠血流が得られるまで)についても検討した。

推計学的処理は unpaired Student's *t*-test を使用し、*p* < 0.05 を有意差のあるものとした。

結 果

1. 安全性

コントラスト剤の冠動脈内注入による胸痛の増悪、血行動態の悪化、不整脈の出現などの副作用は認められなかった。

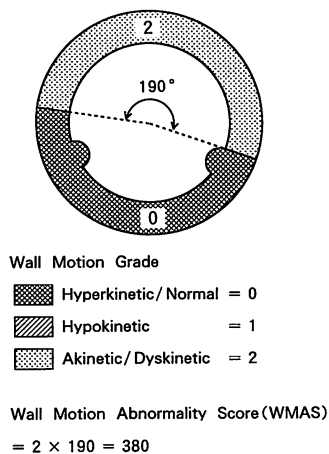


Fig. 2 Wall motion abnormality score and method of calculation

2. 急性期および慢性期の CDS, WMAS の変化 (Fig. 3)

全症例で急性期から慢性期にかけ両指標はともに減少し、心筋灌流および壁運動の改善が認められたが、症例 4, 7, 10 のごとく、CDS が高値を示した症例では、壁運動の改善がほとんど認められなかった。

3. 急性期 CDS と CK_{max}, %WMI, 冠動脈閉塞時間との相関 (Fig. 4)

急性期 CDS と CK_{max} との間には $r=0.853$ と良好な相関が得られ、再灌流療法直後に心筋灌流状態の悪いものほど、心筋壊死範囲の広いことが示唆された。また急性期 CDS は %WMI に対しても $r=0.77$ とよい相関を示し、急性期 CDS が大きいほど慢性期の壁運動の改善が悪いという相関が認められたが、一方、急性期に壁運動異常範囲が広い場合でも、心筋灌流状態が良好であれば、慢性期に壁運動の改善が期待できることが示唆された。急性期 CDS と冠動脈閉塞時間との間により相関は認められなかった。

4. Urokinase 24×10⁴ 単位による ICT 追加により CDS 値の低下を認めた 1 例

本研究で CDS が大きく、urokinase 24×10⁴ 単位による ICT の対象になったのは症例 4, 7, 10, 11 の 4 例であったが、症例 4, 7 はカテーテル室のスケジュールの都合で施行できなかった。症例 10 は ICT を施行したが、カテーテルの先端が左冠動脈開口部よりはずれており、また CDS も ICT 前と不変で判断の対象にでき

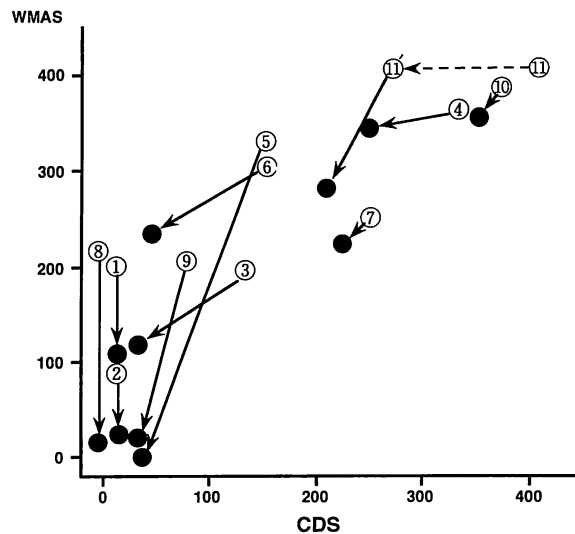


Fig. 3 Change in CDS and WMAS from acute phase to chronic phase
○: acute phase and patient No., ●: chronic phase
Abbreviations as in Table 1.

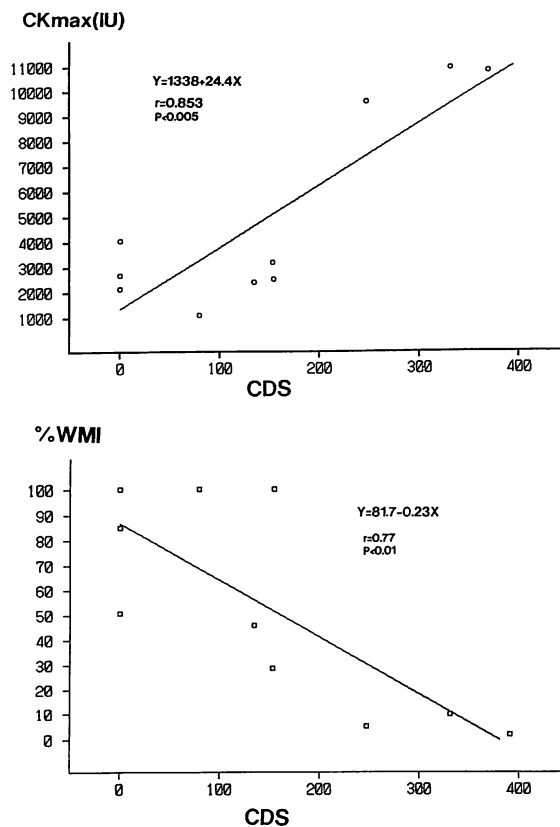


Fig. 4 Relationship between CDS and CK_{max}, %WMI in acute phase
Abbreviations as in Table 1.

なかったので、症例 11 についてのみ報告する。

症例 11 42 歳、男、中学校教諭

急性心筋梗塞発症後約 2 時間で当院へ搬入された。T-PA 点滴静注開始後冠動脈造影を施行したところ、TIMI grade 2 までの冠血流の再開が得られていたが、著明な造影遅延が認められたため、経皮的冠状動脈形成術を追加した。前下行枝分節 6 の病変部は 14% 狭窄にまで拡大したにもかかわらず造影遅延は改善せず、造影剤注入開始より第 3 対角枝起始部までの到達時間は、シネフィルムで 126 フレーム (2.10 秒) であった。コントラスト法では前下行枝支配領域全域にわたりエコー輝度欠損が認められ、CDS=406 であった (Figs. 3, 5-A)。

プロトコルに従い urokinase 24×10^4 IU を 20 分間で注入して ICT を行ったところ、第 2 対角枝には造影遅延が残ったが、前下行枝では第 3 対角枝起始部までの造影剤到達時間が 93 フレーム (1.55 秒) と著明に改善し、コントラスト法でも明らかな輝度上昇を認め、CDS=271 に改善した (Figs. 3, 5-B)。

心尖部からの長軸像で、心室中隔心尖部寄り 1/3 の位置にコントラスト法の関心領域を設け、time-intensity curve を描かせると、ICT 後 (Fig. 5-B) では施行前に比し明らかなピークを伴ったエコー輝度上昇が認められ、心筋灌流が ICT 追加により改善されたことが示唆された (Fig. 5-C)。1 ヶ月後の冠動脈造影では第 2 対角枝の造影遅延も消失しており、第 3 対角枝までの造影剤到達時間は 94 フレーム (1.57 秒) であった。短軸像乳頭筋レベルでは第 2 対角枝の支配領域でのみエコー輝度上昇が認められず、CDS=208 であった (Figs. 3, 5-D)。壁運動においても ICT 後コントラスト法で再灌流の得られた部位は hypokinetic であったが、再灌流の得られなかった第 2 対角枝領域は akinetic のままであり、%WMI=31 であった。左室造影による左室駆出率は 53% であった。

以上より、再灌流直後、ICT の追加によって心筋再灌流が得られた左前下行枝領域では心筋が温存され、no reflow のままであった第 2 対角枝領域では心筋壊死が進行してしまっただけでなく示唆された。

考 察

急性心筋梗塞症例に対する再灌流療法が奏効し、冠血流が再開した場合においても、心筋コントラストエ

コー図法を行えば、責任冠動脈灌流領域にエコー輝度が上昇する症例と欠損する症例があり、前者は後者に対し、慢性期に明らかに心機能が温存されていると、1992 年、Ito ら⁹⁾が報告し、以後、冠血流再開が必ずしも心筋再灌流を意味しないことが広く知られるようになった。われわれも以前より同様の事実に注目し、エコー輝度欠損度を数値化することにより、予後の予測およびさらに ICT などの積極的な治療追加への指標になる可能性を考え、contrast defect score (CDS) を設定した。壁運動異常についても同じ断面で計測できる wall motion abnormality score (WMAS)、およびそれから導き出される % wall motion improvement (%WMI) を設定した。心筋壊死量の指標としては、再灌流療法では洗い出し効果が加味されるため問題は残るが、測定しやすい CK_{max} を採用した。

なお CDS は輝度欠損の程度とその範囲により合成される数値であるので、たとえば grade 1 の範囲が 90° である症例と grade 2 で 45° の症例は、ともに CDS が 90 であるが、心筋灌流評価法としては問題が残る。そこで輝度欠損の状態を普遍化するため、CDS を責任冠動脈の支配領域の角度で除した contrast defect index (CDI) を設定したところ (Table 1)、%WMI とは $r=0.78$ と CDS と同様によい相関を得た (Fig. 6)。そしてこの図においても、CDI が 1 以下なら壁運動の改善度はよく、CDI が 1 を超えると壁運動改善度が次第に悪くなり、2 近くなるとほとんどその改善を望めない様子が示されており、再灌流療法直後の心筋灌流状態が、壁運動の改善に密接に関与していることが示唆された。

Contrast grade と wall motion grade とが対応するならば、Fig. 3 において、各症例ともに $y=x$ の線上付近に集まるはずである。ところが再灌流直後 (○) に、ほとんどすべての症例が上方に偏位している。これは再灌流直後の心筋は気絶状態のために壁運動が回復しておらず、1 ヶ月後 (●)、 $y=x$ の方向への集束がみられるのは、気絶状態から壁運動が回復してきた所見であると考えられる。また症例 7, 8 では WMAS は 247 と 215 とほぼ同等であるが、CDS は 247 と 0、%WMI は 5% と 100% とまったく異なっており、症例 8 は劇的な改善を示している。この 2 症例は同程度の梗塞範囲でありながら、CDS の差により対照的な壁運動の改善を示した症例として興味もたれる。

以上の結果より、急性心筋梗塞再灌流療法施行後も

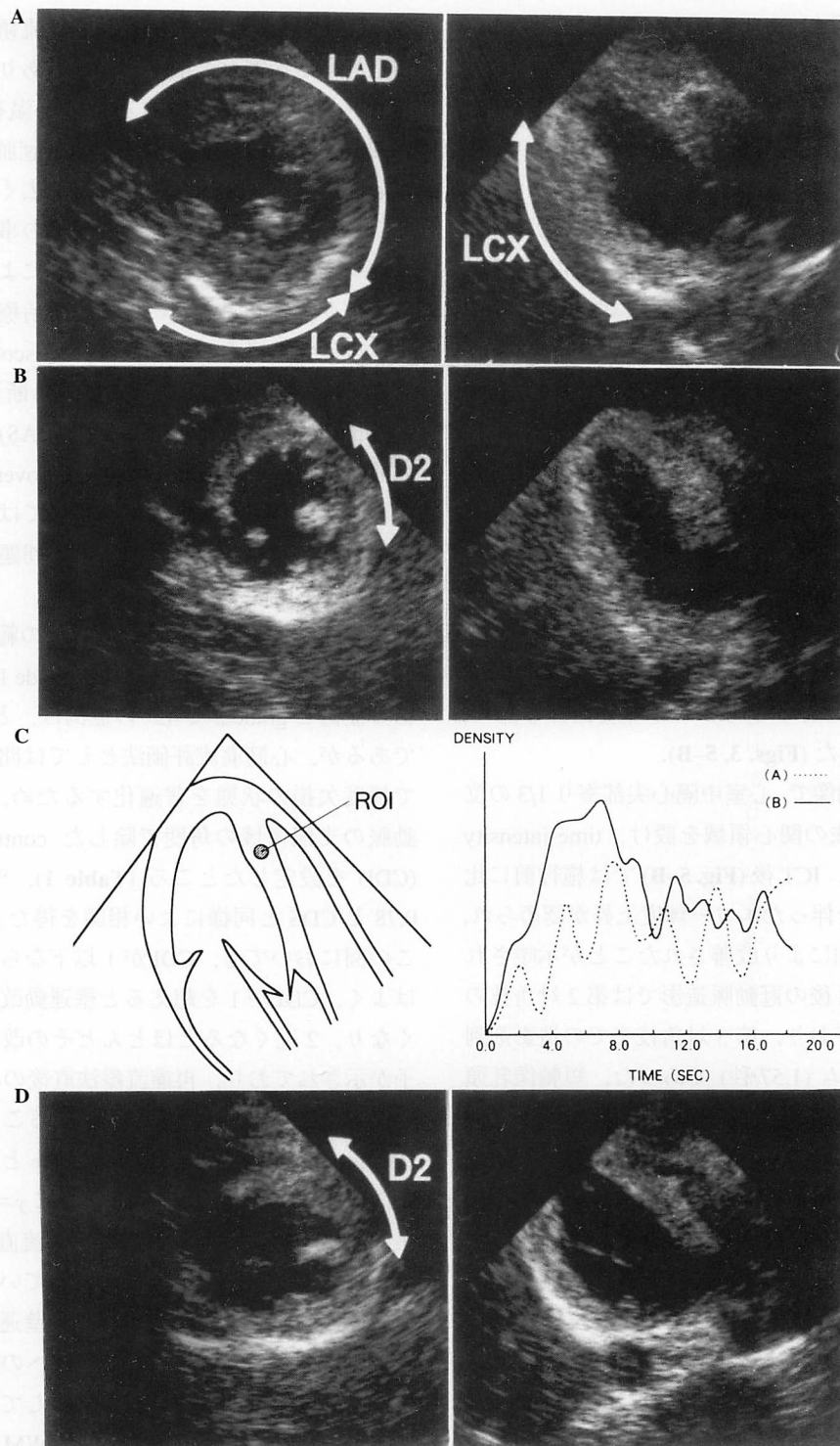


Fig. 5 Echograms for MCE study of case 11

A : After PTCA. An increase in contrast was found in the perfused area of the LCX, but not in the perfused area of the LAD.

B : After intracoronary thrombolysis (ICT) using 24×10^4 IU of urokinase.

C : Time-intensity curve before ICT (A) and after ICT (B).

D : One month after PTCA. An increase in contrast was found in the LAD perfused area but not in the D2 perfused area.

MCE = myocardial contrast echocardiography; D2 = second diagonal branch; ROI = region of interest. Other abbreviations as in Fig. 1.

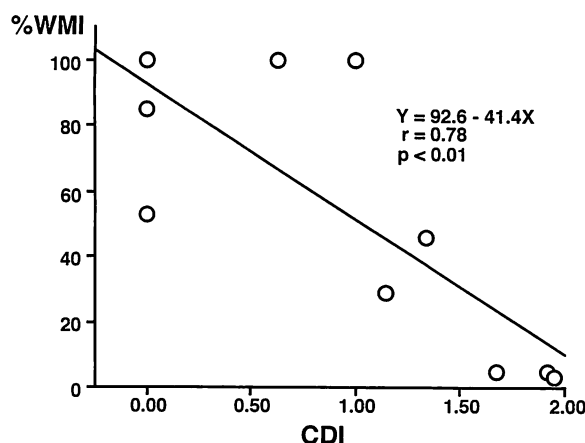


Fig. 6 Relationship between CDI in acute phase and %WMI
Abbreviations as in Table 1.

CDS 値が大きければ有効な心筋再灌流は得られておらず、結局は広範な心筋壊死が起こり壁運動の回復は期待できないが、一方、急性期に WMAS が大きい場合でも、CDS 値が小さく心筋灌流が改善していれば、慢性期には壁運動の改善が期待できることが示唆された。

CDS は心筋コントラストエコー図法上の no reflow 領域を数値化したものであるが、no reflow 現象自体は、1974 年、Kloner ら¹⁰⁾がイヌの実験で病理組織学的検討で証明したものであり、近年 Ambrosio ら¹¹⁾や Jeremy ら¹²⁾は、イヌの実験で、90 分間冠閉塞をした後の再灌流直後には no reflow region はほとんど認めないが、冠血流が保たれているにもかかわらず no reflow region は徐々に広がり、3-4 時間で冠閉塞時の危険領域にまで達すると報告している。

われわれはヒトの急性期心筋梗塞再灌流療法施行直後に心筋コントラストエコー図法で認められる no reflow 現象と、イヌの実験で認められる no reflow 現象とは、本質的に異なっているのではないかと考えている。動物実験の場合は冠動脈を周りから圧迫閉塞した後、急激に解除されたものであるため、心筋はむしろ過灌流になっている¹²⁾。ところが本研究では、Fig. 3 に示すように、ほとんどすべての症例で慢性期 CDS のほうが、過灌流になっているはずの急性期 CDS より改善

しているのは、動物実験で示された no reflow 現象とは相容れない結果であると思われる。一方、ヒトの心筋梗塞の場合はアテローム病変のある狭窄部に血栓ができて冠閉塞を起こし、以後徐々に冠血管末梢にまで血栓が伸び、それが血流再開で末梢に流されて毛細血管を閉塞し、微小循環レベルでの no reflow が起こると思われる。そしてそれがイヌの実験ではコントラストエコー図上でむしろエコー輝度が上昇するが、ヒトの場合は反対にエコー輝度欠損として現れているのではないかと推察される。もちろんイヌの実験で示された no reflow も同時に進行しているはずであるが、再灌流療法直後のコントラストエコー図所見は血栓による修飾をかなり受けている可能性がある。

症例 11 で ICT を追加することにより再灌流が得られたことは、微小循環を閉塞していた血栓が溶解されたことを示唆し、有意狭窄は認められなかったが、著明な造影遅延の残った第 2 対角枝灌流領域の心筋を温存できなかったことを考え合わせると、ICT 追加は no reflow 改善に非常に有効な治療であったと考えられた。

上記症例の経験より、急性心筋梗塞症例に対する再灌流療法施行直後に心筋コントラストエコー図法を行い、広範な no reflow を認めた場合、ICT の追加により冠動脈末梢の血栓溶解を行えば、血栓の関与した心筋壊死の進行が阻止され、心筋壊死範囲はイヌの実験で示された no reflow region に限局されるので、予後が改善される症例が増加するのではないかと考えられる。

おわりに

急性心筋梗塞再灌流療法施行症例の慢性期における左室壁運動の改善度および予後は、再灌流直後の心筋灌流の改善度に影響され、contrast defect score は予後の予測に有用であると考えられた。またその値の大きな症例に対する ICT 追加は、予後改善の有効な手段となる可能性があると考えられた。

本研究は (財) 循環器病研究振興財団の平成 4 年度研究助成により行われた。

要 約

初回急性前壁梗塞に対して再灌流療法に成功 (TIMI grade 3 に改善) し、慢性期 (1 ヶ月後) にも責任冠動脈の開存を認める 10 症例に対して心筋コントラストエコー図法 (MCE) を施行し、慢性期左室壁運動改善度との関連について検討した。

心筋コントラストエコー図法は sonicated iopamidol 2 ml を左冠動脈内に注入し、断層心エコー図法を短軸乳頭筋レベルで行い VTR に記録した。コントラスト効果の評価はエコー輝度欠損の程度と広がりにより contrast defect score (CDS) を設定した。急性および慢性期の左室壁運動改善度の指標として % wall motion improvement (%WMI) を設定した。心筋壊死量の指標としては CK_{max} を使用した。

CDS と CK_{max} は $r=0.853$ の良好な相関を示し、%WMI との間でも $r=0.77$ のよい相関を示した。冠動脈閉塞時間と CK_{max}、%WMI の間にはよい相関は認められなかった。

これらの結果から、急性心筋梗塞に対して再灌流療法を施行し血行再開が得られても、CDS が大きければ実際には有効な心筋灌流は得られておらず、心筋壊死範囲が広く壁運動の回復は期待できないが、一方、再灌流直後に壁運動異常範囲が広い場合でも、CDS が小さければ慢性期に壁運動の改善が期待できることが示唆された。

以上より、急性心筋梗塞の慢性期における壁運動の改善度は、再灌流療法施行直後の心筋灌流状態の程度に影響され、CDS は予後の予測に有用であると考えられた。

—J Cardiol 1995; 25: 105–112—

文 献

- 1) The ISAM Study Group: A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM): Mortality, morbidity and infarct size at 21 days. *N Engl J Med* 1986; **314**: 1465–1471
- 2) Yusuf S, Collins R, Peto R: Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: Overview of results on mortality, reinfarction and side effects from 33 randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1985; **6**: 556–585
- 3) Stack R, Phillips H, Grierson D: Functional improvement of jeopardized myocardium following intracoronary streptokinase infusion in acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 1983; **72**: 84–95
- 4) Simoons ML, Serruys PW, van den Brand M: Early thrombolysis in acute myocardial infarction: Limitation of infarct size and improved survival. *J Am Coll Cardiol* 1986; **7**: 717–728
- 5) Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; **I**: 397–402
- 6) Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB, Fritz JK: Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; **309**: 1477–1482
- 7) Tei C, Kondo S, Meerbaum S, Ong K, Maurer G, Wood F, Sakamaki T, Shimoura K, Cordy E, Shah PM: Correlation of myocardial echo contrast disappearance rate (washout) and severity of experimental coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1984; **3**: 39–46
- 8) Maurer G, Ong K, Haendchen R, Torres M, Tei C, Wood F, Meerbaum S, Shah P, Cordey E: Myocardial contrast two-dimensional echocardiography: Comparison of contrast disappearance rates in normal and underperfused myocardium. *Circulation* 1984; **69**: 418–429
- 9) Ito H, Tomooka T, Sakai N, Hisahiro Y, Higashino Y, Fujii K, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T: Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992; **85**: 1699–1705
- 10) Kloner R, Ganote C, Jennings R: The "no reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974; **54**: 1496–1508
- 11) Ambrosio G, Weisman H, Mannisi J: Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow. *Circulation* 1989; **80**: 1846–1861
- 12) Jeremy R, Links J, Becker L: Progressive failure of coronary flow during reperfusion of myocardial infarction: Documentation of the no reflow phenomenon with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; **16**: 659–704