

心筋梗塞急性期の無収縮分節は再灌流療法後に改善するか: 心筋コントラストエコー法による検討

Does Left Ventricular Wall Motion of Akinetic Segment Improve After Reperfusion Therapy in Patients With Acute Myocardial Infarction?: Assessment by Myocardial Contrast Echocardiography

杉山 祐公
梶山 浩史
原田 昌彦
鈴木 真事
平井 寛則

Yuko SUGIYAMA, MD
Hirofumi KAJIYAMA, MD
Masahiko HARADA, MD
Makoto SUZUKI, MD
Hironori HIRAI, MD, FJCC

Abstract

The relationship between myocardial perfusion and left ventricular wall motion was studied by myocardial contrast echocardiography in 22 patients with acute myocardial infarction treated by successful direct percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA).

Myocardial contrast echocardiography was performed 4 times to assess the serial changes of wall motion score and opacification score, before and immediately after PTCA, and 2 weeks and 3 months after the onset of infarction, by injecting 2 ml Alburnex® into the infarct-related artery. Two-dimensional echocardiography was visualized at the level of the papillary muscle on the short-axis view or apical long-axis view. Wall motion score was graded visually as grade 0: dyskinesia/akinesis, to 3: normokinesis/hyperkinesis and opacification score was graded as grade 0: no opacification, to 2: homogeneous opacification using the 6-segment model of the short-axis view or 5-segment model of the apical long-axis view.

Immediately after PTCA, we observed 30 segments with the dyskinesia/akinesis, which were divided into 3 groups (no opacification group, partial opacification group and homogeneous opacification group) by opacification score immediately after PTCA. The recovery of left ventricular wall motion in the partial opacification group (10 segments) and homogeneous opacification group (7 segments) were significantly better than the no opacification group (13 segments). Six (46%) of 13 segments in the no opacification group had improved contrast enhancement 3 months later, and 4 of these 6 segments showed improved left ventricular wall motion.

The area opacified immediately after PTCA showed recovery of left ventricular wall motion in the chronic stage. However, some segments of the no-opacified area immediately after PTCA also showed improved myocardial opacification as well as improved left ventricular wall motion in the chronic stage.

The results suggest that myocardial contrast echocardiography is an important method to predict myocardial viability, but it is difficult to assess the viability by contrast enhancement performed only in the acute stage of acute myocardial infarction.

J Cardiol 1998; 32(6): 371-377

Key Words

- Myocardial infarction (acute)
- Contrast echocardiography
- Myocardium (viability)
- Microcirculation
- No reflow phenomenon

東邦大学医学部附属大橋病院 第三内科: 〒153-8515 東京都目黒区大橋2-17-6

The Third Department of Internal Medicine, Ohashi Hospital, Toho University School of Medicine, Tokyo

Address for reprints: SUGIYAMA Y, MD, The Third Department of Internal Medicine, Ohashi Hospital, Toho University School of Medicine, Ohashi 2-17-6, Meguro-ku, Tokyo 153-8515

Manuscript received December 19, 1997; revised July 7 and October 14, 1998; accepted October 15, 1998

はじめに

近年、心筋コントラストエコー法は心筋内血流の視覚的評価を可能にし、心筋灌流に対する特異的な検査法として注目されている。従来から、急性心筋梗塞患者においては、血管造影上の再疎通成功が心筋における再灌流成功とみなされてきた。しかし心筋内微小循環の状態を反映する心筋コントラストエコー法による検討から、造影上の再疎通が必ずしも再灌流の成功を意味しないことが明らかとなった。

すなわち、心筋梗塞急性期に再灌流療法によって責任冠動脈の再疎通が得られても、有効な心筋内血流が得られない場合がある。この現象は no reflow¹⁻⁴⁾ と呼ばれ、その有無により左室壁運動の予後を予測しうるとされてきた。この現象を認めた場合は、慢性期左室壁運動の改善が不良であると報告されている⁴⁾。

今回我々は、急性心筋梗塞例における再灌流療法直後の無収縮分節に注目し、その染影性と壁運動との関係を心筋コントラストエコー法により経時的に検討して、急性期の染影度が慢性期の壁運動改善といかなる関係にあるかをみた。

対象と方法

1993年4月-1996年5月に急性心筋梗塞患者63例に対して心筋コントラストエコー法を施行した。そのうち、初回発症例で急性期のダイレクト経皮的冠動脈形成術(direct percutaneous transluminal coronary angioplasty: direct PTCA)により再灌流療法に成功し、慢性期の冠動脈造影で造影遅延を伴う再狭窄や再閉塞がなく、かつ急性期から慢性期にかけて経時的に4回心筋コントラストエコー法を施行しえた22例を対象とした[男性18例, 女性4例; 平均年齢60(39-82)歳]。梗塞部位は前壁中隔18例, 下壁4例であった。全例にインフォームドコンセントを得た後、PTCA前後で心筋コントラストエコー法を施行した。心筋梗塞発症から再灌流までの時間は平均10(2-30)時間、各症例の最大CKは223-15,700, 平均4,353 IU/mlであった。なお4例はQ波のない非貫壁性梗塞であった。

心筋コントラストエコー法は、責任冠動脈内に5%ヒトアルブミンで4倍希釈したアルブネックス(Albunex[®])約2mlを0.5 ml/secの速度で手動的に注入して行った。施行時期は経時的に再灌流前、再灌流直

Selected abbreviations and acronyms

OS = opacification score

WMS = wall motion score

後、退院前(2週後)および慢性期(3ヵ月後)の計4回である。

超音波装置は東芝製(東京)SSH-140A, 発振周波数3.75 MHzを用い、左室乳頭筋レベルの短軸断層像もしくは心尖部長軸断層像を描出した。その上で短軸像は6分節、心尖部長軸像は5分節に分割し、各分節に対する壁運動指数(wall motion score: WMS)と心筋染影指数(opacification score: OS)を、2名以上の循環器内科医師の観察により求めた。

壁運動指数は0-3の4段階で、奇異性運動(dyskinesis)もしくは壁運動消失(akinesis)を0点、重篤な壁運動低下(severe hypokinesis)を1点、壁運動低下(hypokinesis)を2点、壁運動正常(normokinesis)もしくは壁運動亢進(hyperkinesis)を3点とした。染影指数は0-2の3段階で、非染影を0点、部分染影を1点、均一染影を2点としてスコア化した(Fig. 1)。

壁運動および心筋染影の評価は、対象22例(左室短軸断層像での記録6例, 心尖部長軸断層像での記録16例)の全116分節のうち、再灌流療法直後の壁運動指数が0点であった30分節に関して行った。更に、これらの30分節を再灌流療法直後の染影指数により3群に分類した。すなわち再灌流療法直後の染影指数が0点の分節を非染影群、1点の分節を部分染影群、2点の分節を均一染影群とした。

統計学的検討は、平均値の検定にはANOVAの分散分析を行い、多重比較検定としてはBonferroni法を用いて、 $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

結 果

1. 無収縮領域30分節における再灌流療法直後の心筋染影度

無収縮領域30分節のうち、再灌流療法直後に染影されなかった群は13分節、部分的に染影された群は10分節、均一に染影された群は7分節であった。

2. 壁運動指数および染影指数の経時的変化

再灌流療法直後の無収縮領域30分節の壁運動指数

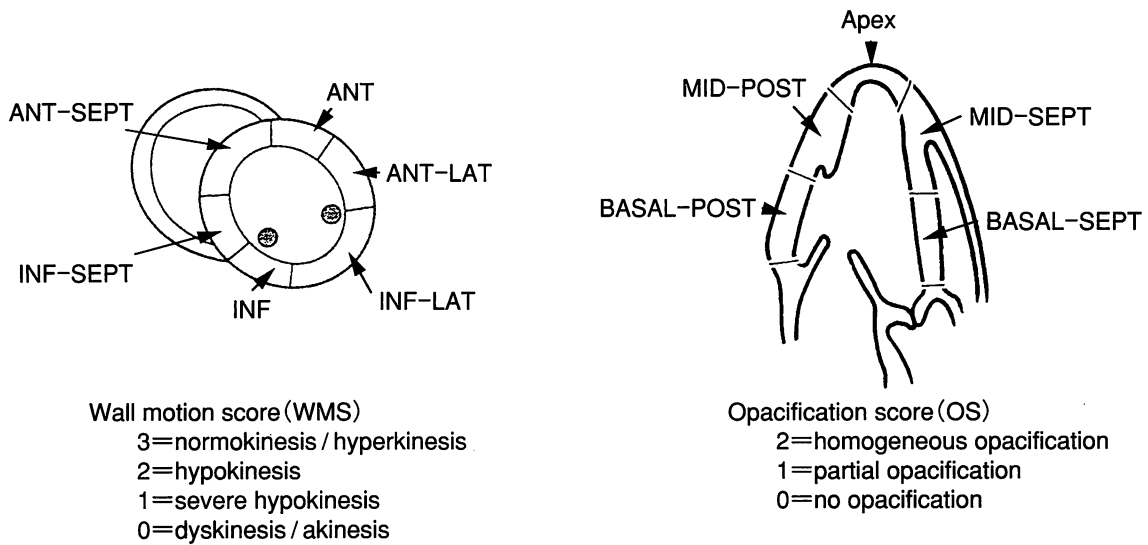


Fig. 1 Wall motion score (WMS) and opacification score (OS) graded semiquantitatively using the 6-segment model of the short-axis view or 5-segment model of the apical long-axis view
 ANT = anterior; ANT-LAT = antero-lateral; ANT-SEPT = antero-septum; BASAL-POST = basal-posterior; BASAL-SEPT = basal-septum; INF = inferior; INF-LAT = infero-lateral; INF-SEPT = infero-septum; MID-POST = mid-posterior; MID-SEPT = mid-septum.

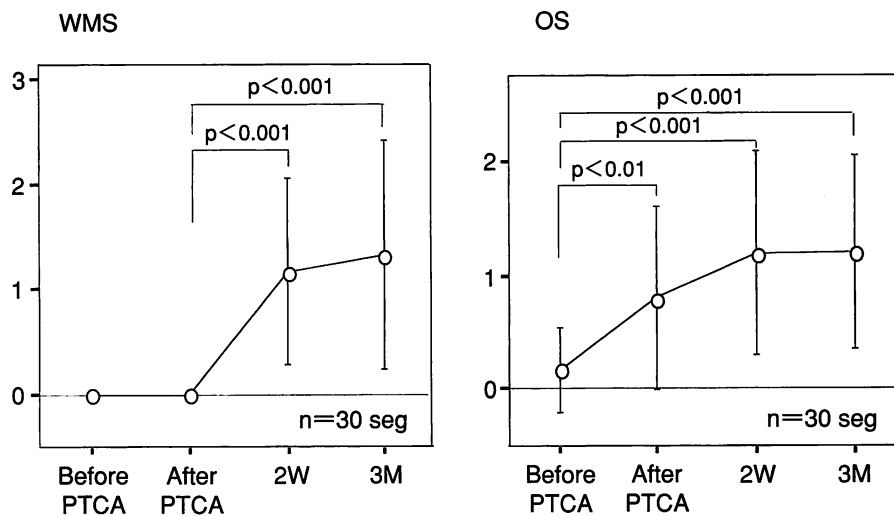


Fig. 2 Serial changes of WMS (left) and OS (right) in the 30 segments
 PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty; W = weeks; M = months.

は、心筋梗塞発症2週間後には有意に改善した (Fig. 2-左)。一方、染色指数は再灌流前と比較し再灌流直後から有意に改善した (Fig. 2-右)。

3. 再灌流療法直後の染色度の違いによる壁運動と心筋染色性の経時的変化
 無収縮領域30分節を再灌流療法直後の染色度の違

いから3群に分け、各群の壁運動指数と染色指数の経時的変化を検討した。

1) 壁運動

再灌流療法直後に心筋染色を認めた部分染色群および均一染色群では、心筋染色を認めなかった非染色群と比較し、2週間後および3ヵ月後の壁運動指数は有意に改善した。一方、非染色群においても、再灌流療

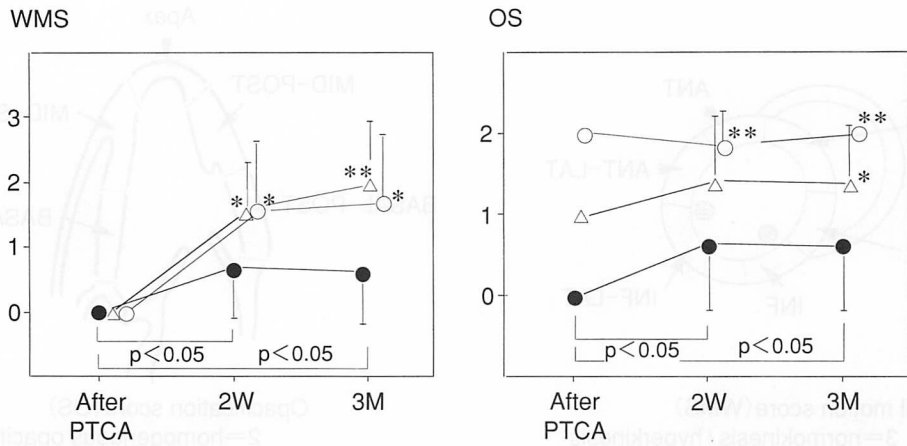


Fig. 3 Serial changes of WMS (left) and OS (right) in the 3 groups
 * $p < 0.05$ vs no opacification group, ** $p < 0.01$ vs no opacification group.
 ●: No opacification group ($n = 13$ segments), △: Partial opacification group ($n = 10$ segments), ○: Homogeneous opacification group ($n = 7$ segments).
 Abbreviations as in Fig. 2.

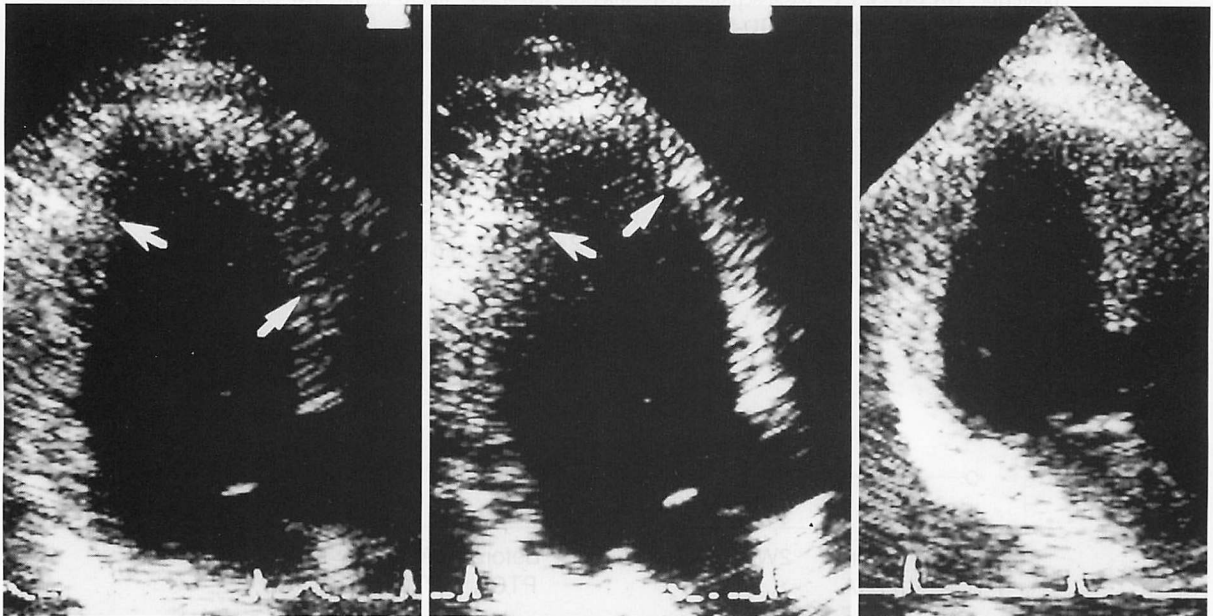


Fig. 4 Myocardial contrast echocardiograms in a patient with acute antero-septal infarction before (left), immediately after PTCA (middle), and 3 months later (right)
 Immediately after PTCA, a contrast defect was seen at the apex, but 3 months later, the apex was clearly enhanced.
 Abbreviation as in Fig. 2.

法直後と比較し、2週間後には壁運動指数が有意に改善した (Fig. 3-左)。

2) 心筋染色

再灌流療法直後は非染色であった非染色群も、2週間後の染色度は有意に改善した (Fig. 3-右)。

4. 症例提示

心筋梗塞急性期の再灌流療法直後は非染色であったが、慢性期に心筋染色を認め、壁運動が改善した症例を提示する (Fig. 4)。

症例 62歳、男性。前壁中隔梗塞例

発症6時間後、急性期再灌流療法である direct PTCA

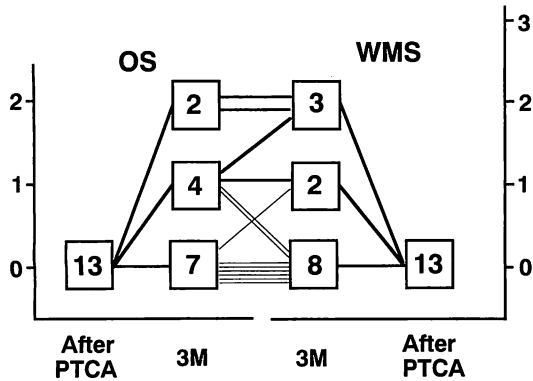


Fig. 5 Relationship between OS and WMS in the no opacification group in the chronic stage
Abbreviations as in Fig. 2.

に成功した。再灌流前のアルブネックス左冠動脈内注入では、後壁基部から後壁中部および中隔基部に染色を認めた。再灌流直後は、中隔中部にまで染色を認めたが、心尖部のみは非染色であった。しかし3ヵ月後の慢性期には心基部から心尖部まで均一な染色を認め、左室壁運動も改善した。

5. 各群における慢性期の心筋染色と壁運動

1) 非染色群13分節における3ヵ月後の染色指数と壁運動指数 (Fig. 5)

13分節のうち、7分節は3ヵ月後も非染色のままであったが、6分節(46%)では心筋染色を認めるようになった。6分節のうち4分節は壁運動も改善したが、2分節は壁運動の改善は認められなかった。慢性期心筋染色を認め、かつ壁運動も改善した4分節(4症例)の最大CKは平均2,203 IU/mlで、全例が心筋梗塞発症から6時間以内の早期再灌流例であったのに対し、慢性期心筋染色を認めたが壁運動は改善しなかった2分節(1症例)のそれは7,750 IU/mlで、発症から再灌流までの時間が11時間の晩期再灌流例であった。

2) 部分染色群10分節における3ヵ月後の染色指数と壁運動指数

10分節のうち4分節は3ヵ月後も部分染色のままであったが、5分節は均一染色となり、逆に1分節は非染色となった。慢性期非染色となった1分節は心尖部長軸断層像の中隔中部に相当し、最大CKが14,849 IU/mlの広範囲前壁中隔梗塞例であった。また壁運動指数に関しては、10分節のうち1分節は無収縮のままであったが、9分節では壁運動の改善を認めた。慢性期

も無収縮のままであった1分節と慢性期非染色となった1分節とは、同一の分節であった。

3) 均一染色群7分節における3ヵ月後の染色指数と壁運動指数

7分節の全てが3ヵ月後も均一染色のままであった。壁運動指数は7分節のうち1分節は無収縮のままであったが、6分節では壁運動が改善した。慢性期も無収縮のままであった1分節は、心尖部長軸断層像の中隔中部に相当し、最大CKが6,547 IU/ml、発症から再灌流までの時間が30時間という晩期再灌流例であった。

考 案

心筋コントラストエコー法による心筋染色は心筋内微小循環の状態を反映しているとされ^{5,6)}、一方で心筋内微小循環と心筋生存能(viability)との間には密接な関連があるとされる^{4,7-9)}。Itoら⁴⁾は心筋梗塞例で心筋コントラストエコー上、急性期にno reflow現象を認めた患者群では、慢性期の壁運動改善が不良であったと報告した。このように、心筋コントラストエコー法は心筋生存能を冠微小循環レベルで評価するのに有用な方法である。

しかし Villanuevaら¹⁰⁾は動物実験において、心筋コントラストエコー法から求めた梗塞サイズと病理学的にtriphenyltetrazolium chloride染色により求めた梗塞サイズとの関係を検討した結果、再灌流直後の心筋染色は反応性充血による過大評価の可能性があると報告した。一方、Bolliら¹¹⁾は動物実験において、再灌流直後は心筋内微小循環障害を認めても、その後改善する例があることを報告し、“microvascular stunning”の概念を提唱した。

このように心筋コントラストエコー法による再灌流療法直後の心筋染色は、反応性充血による過大評価の可能性と、“microvascular stunning”現象による過小評価の可能性という両面を有していると思われる。臨床例においても、Limら¹²⁾は、再灌流直後に心筋染色を認めても、慢性期に心筋染色を認めなくなる例が存在し、このような例では慢性期の壁運動改善が不良であったと報告した。今回我々の検討において、急性期再灌流療法に成功した心筋梗塞患者における無収縮領域30分節の心筋染色性は、再灌流前と比較し、再灌流直後から有意に改善した。しかし各分節別に検討し

た結果、慢性期の心筋染色性は、急性期のそれと比較して、改善、不変、増悪の3様の分節が存在した。

今回我々が用いたような心筋染色性を視覚的に分類し、壁運動との関係を検討した報告は以前にもある^{9,13,14}。Kennerら¹⁴は心筋染色性を視覚的に3段階に分類して壁運動との関係を検討した結果、再灌流直後の均一染色領域は、部分染色もしくは非染色領域と比較し、1ヵ月後の左室壁運動の改善が有意に良好であったと報告している。我々の検討においても、再灌流直後の染色領域は非染色領域と比較し、慢性期3ヵ月後の左室壁運動が有意に良好であった。しかし再灌流直後の非染色領域も3ヵ月後には46% (6/13分節) で心筋染色を認め、このうち4分節は慢性期の壁運動が改善した。

以上のことから、心筋コントラストエコー法により、急性期に染色領域を認めた場合には、慢性期にその部の左室壁運動改善が期待出来る。しかし非染色領域であっても、慢性期に壁運動が改善する例もあることが明らかになった。すなわち、再灌流療法直後の心筋内微小循環動態は様々な因子による修飾を受けるため、心筋染色性もまた多様であり、急性期の心筋染色性と慢性期の左室壁運動改善との関係は必ずしも一様では

ないと考えられた。更に、急性期再灌流療法後の心筋内微小循環レベルにおける血行動態の不安定さが、術後どの程度持続し心筋染色にいかなる影響を及ぼすかは、今後の研究に待たねばならない。また現在行われているような、冠動脈内に直接コントラスト基剤を注入する方法は、心臓カテーテル検査時のみにしか行えないという制限があり、今後は末梢静脈投与でも十分な心筋染色が得られるような造影剤の開発¹⁵⁻²⁰と、ハーモニック理論^{20,21}や超音波間欠照射法 (transient-response imaging 法)^{17,20}などといった超音波装置の開発が必要である。

結 論

急性心筋梗塞後の無収縮領域において、心筋コントラストエコー法による再灌流療法直後の染色領域は、非染色領域と比較し慢性期の左室壁運動は有意に改善した。したがって、急性期の心筋染色性から慢性期の左室壁運動を予測することは可能である。しかし各分節別に検討すると、急性期は非染色であっても慢性期には染色を認め、壁運動が改善する分節も存在した。よって急性期の心筋染色性と慢性期の壁運動との関係は必ずしも一様ではないことが示唆された。

要 約

急性心筋梗塞患者に経時的に心筋コントラストエコー法を施行し、急性期から慢性期にかけての心筋染色性と壁運動との関係を検討した。

対象は急性期再灌流療法 (direct PTCA) に成功した初回発症の急性心筋梗塞 22 例である。心筋コントラストエコー法は 4 倍希釈したアルブネックス (Albunex[®]) 2 ml を責任冠動脈内に注入し、再灌流前、再灌流直後、2 週後、3 ヶ月後の計 4 回施行した。心エコー図法により左室短軸断層像もしくは心尖部長軸断層像を描出し、前者は 6 分割、後者は 5 分割して、各分節ごとの壁運動指数 (WMS; 奇異性運動もしくは壁運動消失: 0 点から壁運動正常もしくは壁運動亢進: 3 点までの 4 段階)、および心筋染色指数 (OS; 非染色: 0 点から均一染色: 2 点までの 3 段階) を視覚的に求めた。更に再灌流直後の無収縮領域 30 分節を再灌流直後の染色度により 3 群 (非染色群: 再灌流直後の OS=0, 部分染色群: 再灌流直後の OS=1, 均一染色群: 再灌流直後の OS=2) に分類した。

部分染色群 (10 分節) および均一染色群 (7 分節) は、非染色群 (13 分節) と比較し慢性期左室壁運動の改善が有意に良好であった。しかし各分節別の検討では、非染色群 13 分節のうち 3 ヶ月後には 6 分節 (46%) で心筋染色を認め、このうち 4 分節で壁運動の改善を認めた。

以上より、再灌流療法直後の染色領域は、慢性期の壁運動改善が期待出来る。他方、再灌流直後の非染色領域においても、一部では慢性期に染色を認め壁運動が改善した。したがって、心筋コントラストエコー法は心筋の生存能を予測出来る重要な検査法であるが、急性期に生存能を評価するには困難な面もある。

文献

- 1) Ames A III, Wright RL, Kowada M, Thurston JM, Majno G: Cerebral ischemia: II. The no-reflow phenomenon. *Am J Pathol* 1968; **52**: 437-453
- 2) Krug A, Rochemont WM, Korb G: Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res* 1966; **19**: 57-62
- 3) Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB: The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974; **54**: 1496-1508
- 4) Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, 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
- 5) Tei C, Sakamaki T, Shah PM, Meerbaum S, Shimoura K, Kondo S, Corday E: Myocardial contrast echocardiography: A reproducible technique of myocardial opacification for identifying regional perfusion deficits. *Circulation* 1983; **67**: 585-593
- 6) Kaul S, Pandian NG, Gillam LD, Newell JB, Okada RD, Weyman AE: Contrast echocardiography in acute myocardial ischemia: III. An in vivo comparison of the extent of abnormal wall motion with the area at risk for necrosis. *J Am Coll Cardiol* 1986; **7**: 383-392
- 7) Ito H, Iwakura K, Oh H, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T: Temporal changes in myocardial perfusion patterns in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction: Their relation to myocardial viability. *Circulation* 1995; **91**: 656-662
- 8) deFilippi CR, Willett DL, Irani WN, Eichhorn EJ, Velasco CE, Grayburn PA: Comparison of myocardial contrast echocardiography and low-dose dobutamine stress echocardiography in predicting recovery of left ventricular function after coronary revascularization in chronic ischemic heart disease. *Circulation* 1995; **92**: 2863-2868
- 9) Bologness L, Antonucci D, Rovai D, Buonamici P, Cerisano G, Santoro GM, Marini C, L'Abbate A, Fazzini PF: Myocardial contrast echocardiography versus dobutamine echocardiography for predicting functional recovery after acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 1677-1683
- 10) Villanueva FS, Glasheen WP, Sklenar J, Kaul S: Characterization of spatial patterns of flow within the reperfused myocardium by myocardial contrast echocardiography: Implications in determining extent of myocardial salvage. *Circulation* 1993; **88**: 2596-2606
- 11) Bolli R, Triana JF, Jeroudi MO: Prolonged impairment of coronary vasodilation after reversible ischemia: Evidence for microvascular "stunning". *Circ Res* 1990; **67**: 332-343
- 12) Lim YJ, Nanto S, Masuyama T, Kohama A, Hori M, Kamada T: Myocardial salvage: Its assessment and prediction by the analysis of serial myocardial contrast echocardiograms in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1994; **128**: 649-656
- 13) Ragosta M, Camarano G, Kaul S, Powers ER, Sarembock IJ, Gimble LW: Microvascular integrity indicates myocellular viability in patients with recent myocardial infarction: New insights using myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1994; **89**: 2562-2569
- 14) Kenner MD, Zajac EJ, Kondos GT, Dave R, Winkelmann JW, Jofstus J, Laucevicius A, Kybarskis A, Berukstis E, Urbonas A, Feinstein SB: Ability of the no-reflow phenomenon during an acute myocardial infarction to predict left ventricular dysfunction at one-month follow-up. *Am J Cardiol* 1995; **76**: 861-868
- 15) Grayburn PA, Erickson JM, Escobar J, Womack L, Valasco CE: Peripheral intravenous myocardial contrast echocardiography using a 2% dodecafluoropentane emulsion: Identification of myocardial risk area and infarct size in the canine model of ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995; **26**: 1340-1347
- 16) Porter TR, Xie F, Kricsfeld A, Kilzer K: Noninvasive identification of acute myocardial ischemia and reperfusion with contrast ultrasound using intravenous perfluoropropane-exposed sonicated dextrose albumin. *J Am Coll Cardiol* 1995; **26**: 33-40
- 17) Porter TR, Xie F: Transient myocardial contrast after initial exposure to diagnostic ultrasound pressures with minute doses of intravenously injected microbubbles: Demonstration and potential mechanisms. *Circulation* 1995; **92**: 2391-2395
- 18) Beppu S, Matsuda H, Shishido T, Miyatake K: Success of myocardial contrast echocardiography by peripheral venous injection method: Visualization of area at risk. *Circulation* 1993; **88**(Suppl I): I-401(abstr)
- 19) Skyba DM, Camarano G, Goodman NC, Price RJ, Skalack TC, Kaul S: Hemodynamic characteristics, myocardial kinetics and microvascular rheology of FS-069: A second-generation echocardiographic contrast agent capable of producing myocardial opacification from a venous injection. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 1292-1300
- 20) Porter TR, Li S, Kricsfeld D, Armbruster RW: Detection of myocardial perfusion in multiple echocardiographic windows with one intravenous injection of microbubbles using transient response second harmonic imaging. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**: 791-799
- 21) Firschke C, Lindner JR, Goodman NC, Skyba DM, Wei K, Kaul S: Myocardial contrast echocardiography in acute myocardial infarction using aortic root injections of microbubbles in conjunction with harmonic imaging: Potential application in the cardiac catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**: 207-216