

たこつぼ型心筋障害における冠血流予備能と左室壁運動改善の検討

Relationship Between Coronary Flow Reserve and Recovery of Regional Left Ventricular Function in Patients With Tako-Tsubo-Like Transient Left Ventricular Dysfunction

久米 輝善
赤阪 隆史
川元 隆弘
渡 邊 望
芳谷 英俊
秋山 真樹
小山 雄士
根石 陽二
築地美和子
吉 田 清

Teruyoshi KUME, MD
Takashi AKASAKA, MD, FJCC
Takahiro KAWAMOTO, MD
Nozomi WATANABE, MD
Hidetoshi YOSHITANI, MD
Maki AKIYAMA, MD
Yuji KOYAMA, MD
Yoji NEISHI, MD
Miwako TSUKIJI, MD
Kiyoshi YOSHIDA, MD, FJCC

Abstract

Objectives. This study assessed the relationship between coronary flow reserve and functional recovery of left ventricular wall motion in patients with tako-tsubo-like transient left ventricular dysfunction.

Methods. Coronary flow reserve was measured using the Doppler guide wire technique in the left descending coronary artery in nine consecutive patients (three men, six women, mean age 71 ± 11 years) with tako-tsubo-like transient left ventricular dysfunction. Regional wall motion was analyzed to estimate anterior wall motion score index (anterior WMSI) by transthoracic echocardiography on admission and 3 weeks after the onset of symptoms.

Results. Anterior WMSI was 2.2 ± 0.4 on admission and improved to 1.4 ± 0.5 at 3 weeks later ($p < 0.001$). Coronary flow reserve on admission was not correlated to the anterior WMSI on admission ($r = 0.19, p = 0.63$). However, coronary flow reserve on admission was correlated to the improvement in anterior WMSI ($r = 0.74, p = 0.02$).

Conclusions. Coronary microcirculation is damaged in acute phase of tako-tsubo-like transient left ventricular dysfunction. The severity of coronary microvascular dysfunction influences the degree of left ventricular wall motion recovery.

J Cardiol 2004 Mar; 43(3): 123 - 129

Key Words

- Cardiomyopathies, other (tako-tsubo)
- Coronary microcirculation (coronary flow reserve)
- Doppler ultrasound

はじめに

たこつぼ型心筋障害は、冠動脈支配領域と一致しな

い左室壁運動異常が認められるが、表在冠動脈には狭窄病変が認められず、数週間の経過で左室壁運動が著明に改善する疾患である¹⁾。表在冠動脈の攣縮に伴う

川崎医科大学 循環器内科: 〒701-0192 岡山県倉敷市松島577

Division of Cardiology, Kawasaki Medical School, Okayama

Address for correspondence: KUME T, MD, Division of Cardiology, Kawasaki Medical School, Matsushima 577, Kurashiki, Okayama 701-0192

Manuscript received September 3, 2003; revised November 7, 2003; accepted November 7, 2003

心筋スタンニング^{1,2}や、カテコラミンによる心筋障害³などがその機序として指摘されているが、いまだその詳細は明らかではない。本症はそのほとんどで発症後数週間以内に左室壁運動が改善すると報告³されているが、改善の経過についての詳細な検討はいまだされていない。一方、ドップラーガイドワイヤーを用いた検討により、たこつぼ型心筋障害の急性期に冠血流予備能が低下すると報告されている⁴。血行動態が安定している状態で、表在冠動脈に狭窄病変のない場合、冠血流予備能は冠微小循環を反映するとされ、たこつぼ型心筋障害における急性期冠血流予備能の低下は、冠微小循環障害の程度を反映している可能性がある。もしこの仮説が正しければ、たこつぼ型心筋症の急性期冠血流予備能と急性期左室壁運動障害の程度、あるいは急性期冠血流予備能と左室壁運動の改善経過との間に相関がある可能性が考えられる。

そこで今回我々は、急性期にたこつぼ型心筋障害の冠血流予備能を計測し、左室壁運動障害の程度、およびその改善との関係について検討したので報告する。

対象と方法

1. 対 象

対象は以下の3つの基準を満たすたこつぼ型心筋障害9例である(男性3例,女性6例,平均年齢71 ± 11歳)。1)急性期の冠動脈造影上で狭窄病変が認められない。2)左室造影上心尖部が無収縮で、冠動脈支配領域に一致しない、いわゆるたこつぼ型の一過性壁運動異常を呈する。3)心電図変化を伴うが、血中クレアチンキナーゼが正常上限値の2倍以上増加せず、急性心筋梗塞が否定されている。収縮期血圧が140 mmHg以上ないし高血圧治療中の例を高血圧ありとした。ヘモグロビンA_{1c}値が6%以上ないし糖尿病

治療中の例を糖尿病ありとし、空腹時総コレステロールが220 mg/dl以上ないし高脂血症治療中の例を高脂血症ありとした。過去12ヵ月以内の喫煙、または現在の喫煙者を喫煙ありとした。冠血流予備能に影響を与えると報告されている心房細動例、中等度以上の弁膜症を有する症例は除外した。

2. 方 法

胸部症状出現から24時間以内に、経大腿動脈アプローチにより冠動脈造影、左室造影検査を施行した。検査前にヘパリン5,000 U静脈内投与と、ニトログリセリン0.3 mg舌下投与を行った。冠動脈造影により表在冠動脈に狭窄病変がないことを確認し、左室造影によりたこつぼ型壁運動異常を確認したのち、0.014 inch, 15 MHzのドップラーガイドワイヤー(FloWire, Cardiometrics製)を用いて左前下行枝近位部の冠血流速度波形を記録した。安静時および経静脈的アデノシン三リン酸静注(0.15 mg/kg/min)による最大充血時の冠血流速度を測定し、冠血流予備能(最大充血時時間平均速度/安静時時間平均速度)を求めた。また、左室造影前に左室拡張末期圧の測定を行った。救急外来受診時と心臓カテーテル検査直後、3, 6, 12時間後に血中クレアチンキナーゼを測定し、最高血中クレアチンキナーゼ濃度を確認した。また、心臓カテーテル検査から24時間以内に、少なくとも6時間以上のベッド上安静後の血中カテコラミン(ドーパミン, ノルアドレナリン, アドレナリン)濃度の測定も行った。急性期と慢性期にウイルス抗体価(インフルエンザウイルスA, B型, コクサッキーウイルスB群, エコーウイルス6, 9型)を測定し、4倍以上の抗体価上昇を有意とした。

発症当日の救急外来受診時と3週間後に経胸壁心工

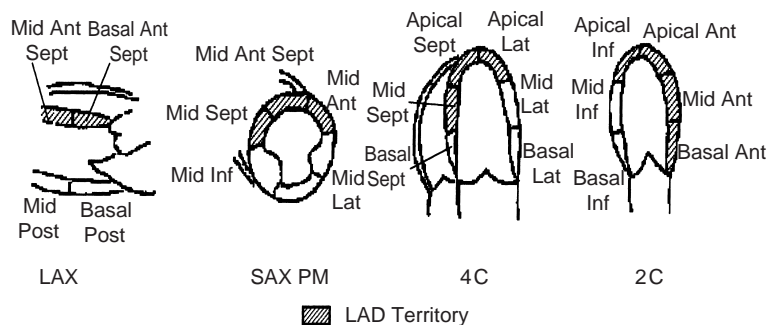


Fig. 1 Diagram of left anterior descending coronary artery territory

Ant = anterior; Sept = septal; Post = posterior; Inf = inferior; Lat = lateral; LAX = long-axis view; SAX PM = short-axis view at papillary muscle level; 4C = four-chamber view; 2C = two-chamber view; LAD = left anterior descending coronary artery.

Table 1 Patient characteristics

Number of patients	9
Age(yr)	71 ± 11(range 62 - 82)
Women	6(67)
Chest pain on admission	7(78)
Coronary risk factors	
Hypertension	2(22)
Diabetes mellitus	0
Total cholesterol > 220 mg/dl	0
Active smoker	2(22)
Time of CAG after the onset of symptom(hr)	13 ± 12(range 3 - 24)

Continuous values are mean ± SD. () %.
CAG = coronary angiography.

Table 2 Laboratory findings

Creatine kinase(IU/l)	186 ± 100(67 - 348)
Creatine kinase myocardial band(IU/l)	15 ± 10(5 - 34)
Adrenaline(pg/ml)	39 ± 20(8 - 68)
Noradrenaline(pg/ml)	477 ± 200(186 - 984)
Dopamine(pg/ml)	20 ± 10(5 - 54)
Increased viral antibody titers	0

Continuous values are mean ± SD. () range.

コー図法を施行し, modified Simpson法により左室拡張末期容積, 左室収縮末期容積と左室駆出率を測定した. また, 左室壁運動評価にはAmerican Society of Echocardiography 16分画モデル⁵⁾により, 左前下行枝支配領域分節(Fig. 1)の壁運動スコアを求めた. 壁運

動スコアは正常1点, 軽度低下1.5点, 低下2点, 高度低下2.5点, 無収縮3点, 収縮期外方運動4点とし, 壁運動スコアの合計を可視化された領域数で除した値をanterior wall motion score index(anterior WMSI)⁶⁾とした. 3週間の経過でanterior WMSIの変化量(anterior WMSI)を求めた. また, 3週間後に冠動脈造影, 左室造影を施行して左室拡張末期圧を測定した.

3. 統計解析

計測値はすべて平均 ± 標準偏差で表記した. 統計学的解析として2群間の比較には対応のあるt検定により検討した. また, 変動値間の関連は直線回帰分析により検討した. いずれもp < 0.05を有意差の判定とした.

結 果

患者背景をTable 1に示す. 9例中6例が女性で, 冠血管危険因子として高血圧の既往は2例, 喫煙習慣者は2例であった. 急性期の各種生化学検査所見をTable 2に示す. クレアチンキナーゼは全例で基準値上限の2倍以上の増加が認められなかった. また, 入院24時間以内に測定した血中カテコラミン濃度では, 安静時血中ノルアドレナリン濃度の上昇が認められた. 急性期と3週間後の各種血行動態および経胸壁心エコー図法より求めた各パラメーターの変化と, 急性期の冠血流速度, 冠血流予備能をTable 3に示す. 急性期に比べて3週間後の左室拡張末期容量は変化がな

Table 3 Hemodynamic and echocardiographic findings and coronary flow velocity

	Baseline	Week 3	p value
LVRPP(beats/min · mmHg)	11,885 ± 1,820(9,424 - 14,520)	11,260 ± 3,185(7,378 - 15,352)	0.474
LVEF(%)	50 ± 12(30 - 71)	70 ± 11(53 - 79)	0.006
LVEDV(ml)	101 ± 26(72 - 137)	100 ± 21(76 - 123)	0.838
LVESV(ml)	51 ± 16(26 - 70)	32 ± 18(16 - 58)	0.047
LVEDP(mmHg)	22 ± 5(14 - 28)	19 ± 5(14 - 23)	0.113
Anterior WMSI	2.2 ± 0.4(1.5 - 2.7)	1.4 ± 0.5(1.1 - 2.1)	<0.001
APV(rest)(cm/sec)	21 ± 9(12 - 40)		
APV(HE)(cm/sec)	34 ± 15(22 - 60)		
CFR	1.7 ± 0.4(1.1 - 2.0)		

Continuous values are mean ± SD. () range.

LVRPP = left ventricular rate-pressure product; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVEDV = left ventricular end-diastolic volume; LVESV = left ventricular end-systolic volume; LVEDP = left ventricular end-diastolic pressure; WMSI = wall motion score index; APV(rest) = time-averaged peak velocity at rest; APV(HE) = time-averaged peak velocity during hyperemia; CFR = coronary flow reserve.

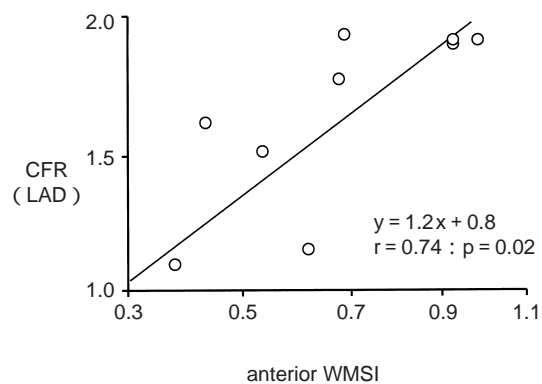


Fig. 2 Correlation between coronary flow reserve and change in anterior wall motion score index
CFR correlated significantly with the change in anterior WMSI.
Abbreviation as in Fig. 1, Table 3.

かったが、左室収縮末期容量は有意に小さく、結果として左室駆出率の改善が認められた。また、anterior WMSIは3週間の経過で 2.2 ± 0.4 から 1.4 ± 0.5 ($p < 0.001$)に改善が認められた。つぎに冠血流予備能とWMSIとの関係を検討したところ、急性期の冠血流予備能と急性期anterior WMSIには有意な相関は認められなかった($r = 0.19, p = 0.63$)。しかしながら、急性期の冠血流予備能とanterior WMSIとの間に有意な正相関は認められた($r = 0.74, p = 0.02$; Fig. 2)。急性期に冠血流予備能が低値であった症例をFig. 3に、冠血流予備能が比較的保たれていた症例をFig. 4に示す。

考 察

今回、我々はたこつぼ型心筋障害の壁運動障害と冠動脈血流との関係について検討し、たこつぼ型心筋障

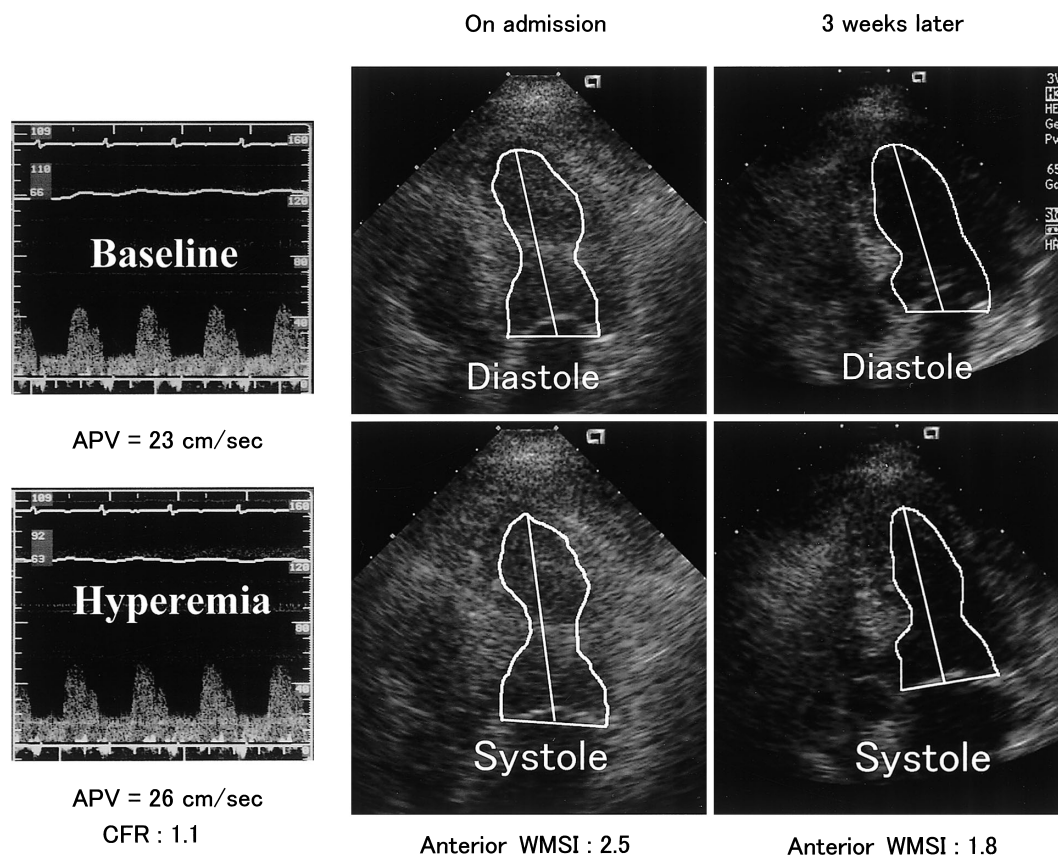


Fig. 3 Case 1: Coronary flow velocity recordings (left column) and transthoracic echocardiograms (middle, right columns)
CFR was 1.1. Anterior WMSI was 2.5 on admission (middle column) and improved to 1.8 at 3 weeks later (right column). Left ventricular wall motion abnormality remained 3 weeks later.
Abbreviations as in Table 3.

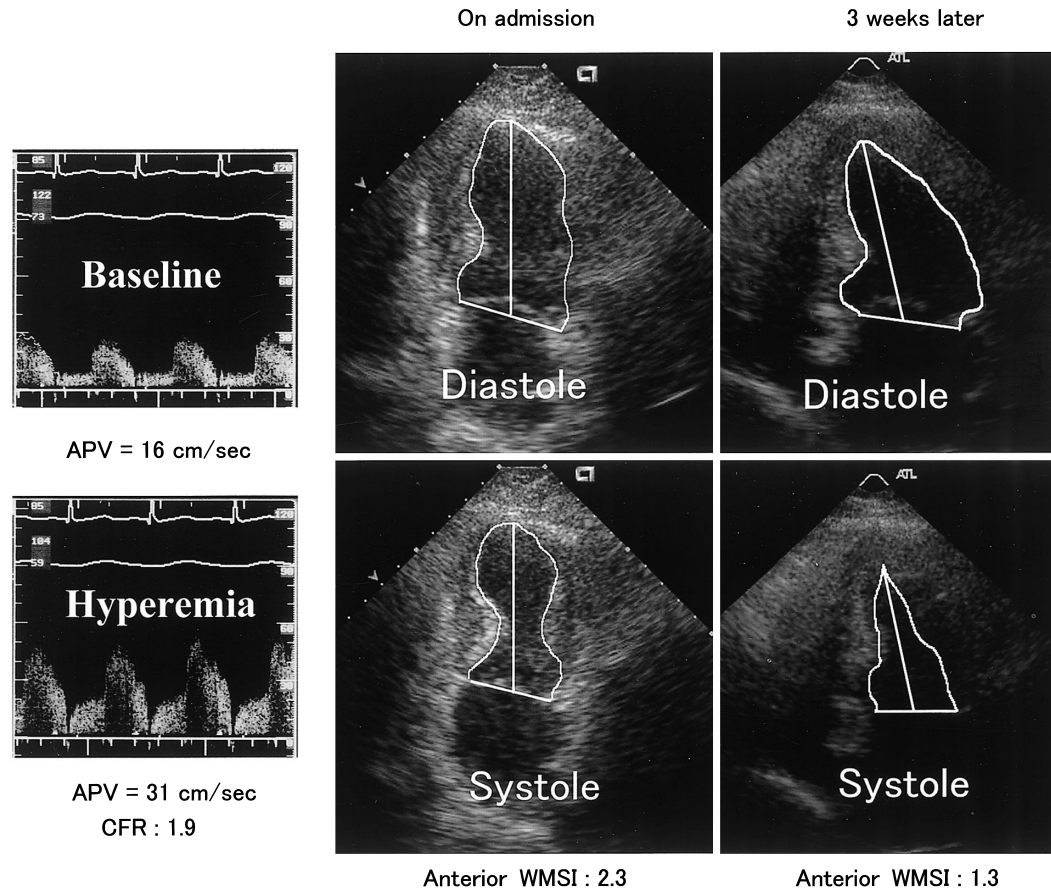


Fig. 4 Case 2: Coronary flow velocity recordings (left column) and transthoracic echocardiograms (middle, right columns). CFR was 1.9. Anterior WMSI was 2.3 on admission (middle column) and improved to 1.3 at 3 weeks later (right column). Abbreviations as in Table 3.

害の急性期冠血流予備能と anterior WMSIとの間に有意な相関があることを見出した。

河合³は、心電図上ST上昇を呈している比較的急性期の冠動脈造影においても、表在冠動脈に有意狭窄が認められないことや、慢性期の冠攣縮誘発試験で、表在冠動脈の攣縮が誘発された症例において、発症時の心電図変化や特徴的な左室壁運動異常が誘発されないことから、たこつぼ型心筋障害の原因として、表在冠動脈の攣縮に伴う気絶心筋は否定的であるとしている。また、たこつぼ型心筋障害の心筋生検による心筋組織所見の検討では、早期の細胞浸潤、心筋脱落の後に巣状の線維化が検出され、これらの組織所見は光顕上変化をほとんどきたさない気絶心筋のものとは異なり、カテコラミンによる心筋障害と組織所見上、類似していると指摘している。血中カテコラミンが急激に

上昇するくも膜下出血⁷や褐色細胞腫⁸、高齢者の非心臓手術後⁹に一過性の左室壁運動異常が出現する場面があることは以前から報告されており、たこつぼ型心筋障害においても、その発症機序として、血中カテコラミン濃度の上昇が関与している可能性が推察されている。

また、たこつぼ型心筋障害の発症誘因としてストレスの関与が指摘されている^{10,11}。Ueyamaら¹²はラットを用いた実験で、ストレスによって10例中8例に一過性の左室壁運動異常が誘発され、そのうちの4例で心尖部に限局したたこつぼ型心筋障害様の壁運動異常が認められたと報告している。さらに、ストレス負荷前に交感神経遮断薬を投与した場合、同じストレスによっても壁運動異常は誘発されず、一過性の壁運動異常はストレスに伴う局所心筋の交感神経過剰反応に

よって生じたと推測している。以上のことからたこつぼ型心筋障害の生じる機序として、強い精神的・身体的ストレスを契機に、局所カテコラミン濃度の上昇もしくは局所心筋の交感神経感受性亢進により、同部位にカテコラミンによる心筋障害が生じ一過性の壁運動異常を呈すると考えることができる。今回の検討でも、入院後24時間以内に測定した血中ノルアドレナリン濃度が高値を示し、その関与が示唆された。

以前の報告⁴⁾と同様に今回の検討でも、たこつぼ型心筋障害の急性期に冠血流予備能が低下していた。冠血流予備能は表在冠動脈に狭窄の存在しない病態では、心拍数や前負荷などの血行動態の変化にある程度影響を受けるものの¹³⁾、冠微小循環障害の指標とされ、表在冠動脈に狭窄が認められない糖尿病¹⁴⁾や心筋肥大¹⁵⁾などで低下することがすでに報告されている。今回の検討では冠血流予備能に影響すると考えられている左室圧・心拍数積 (beats/min・mmHg)、左室拡張末期圧は3週間の経過で有意な変化が認められず、また表在冠動脈に狭窄病変がないことも確認しており、この冠血流予備能の低下は、たこつぼ型心筋障害における冠微小循環障害を反映している可能性が考えられた。前述の細胞浸潤や線維化などの病理変化による冠微小循環障害に加えて、カテコラミン感受性亢進に伴う局所での血管内皮機能の異常などがその機序として考えられる。しかしながら今回の検討において、冠血流予備能と、血中カテコラミン濃度や急性期の左室壁運動異常の程度との間に有意な相関は認められなかった。血中カテコラミン濃度の測定時期の問題や、心筋自体のカテコラミン感受性の変化などが関与しているのではないかと推定される。これまで冠血流予備能と心筋の病理組織所見を比較検討した報告はなく、今後のより詳細な検討が必要であろう。

たこつぼ型心筋障害における左室壁運動異常は心基部から心尖部に向かって徐々に回復し、症例によって差はあるものの、8日から3ヵ月かけてほぼ正常化すると報告されている³⁾。今回の我々の検討では、急性

期の冠血流予備能と急性期左室壁運動異常の程度との間には有意な相関は認められなかった。ある程度以上の冠微小循環障害が存在する場合、ほぼ一様に高度左室壁運動異常が生じるためと考えられたが、今後のさらなる検討が必要であろう。一方、急性期の冠血流予備能と左室壁運動の改善経過との間には有意な相関がみられた。このことからたこつぼ型心筋障害における急性期の冠微小循環障害の程度が、その左室壁運動改善の過程に強く影響を与える可能性が考えられる。

本研究の限界と問題点

今回の検討では、心筋生検を施行していない。そのためたこつぼ型心筋障害と心筋炎との鑑別が問題となるが、明らかな先行感染の徴候なく、9例中7例に何らかのストレス(精神的ストレス4例、身体的侵襲3例)が契機となり胸部症状が出現していること、クレアチンキナーゼの上昇が正常上限の2倍以下であること、心電図変化が一定の経過をとること(ST上昇、T波陰転)、左室造影上心尖部が無収縮となる特徴的な壁運動障害を示すことなどから、臨床的に心筋炎の可能性は低いと考えられた。

また、左冠動脈回旋枝、右冠動脈の冠血流予備能を測定できていない。そのため左室壁運動異常の回復過程は左前下行枝領域でしか検討しておらず、各冠動脈での冠血流予備能と壁運動の推移を検討すれば、冠微小循環障害と左室壁運動の関係がより明らかになる可能性がある。たこつぼ型心筋障害の左室壁運動異常が数ヵ月にわたり遷延する症例³⁾や、再発例も報告されており¹⁶⁾、今後長期間の左室壁運動の経過観察による検討や冠血流予備能の経時的な経過の検討が必要であると考えられた。

結 論

たこつぼ型心筋障害の急性期には冠微小循環が障害されており、その障害の程度が左室壁運動改善の過程に影響すると考えられる。

要 約

目的: たこつぼ型心筋障害の急性期に冠血流予備能を測定し, 冠血流予備能と左室壁運動障害の程度, およびその改善との関係について検討した.

方法: 対象はたこつぼ型心筋障害を発症した9例(男性3例, 女性6例, 平均年齢 71 ± 11 歳)である. 急性期にドップラーガイドワイヤーを用いて左冠動脈前下行枝の冠血流予備能を測定した. また, 急性期と3週間後に経胸壁心エコー図法を用いて左前下行枝支配領域の壁運動スコア(anterior WMSI)を測定し, 3週間での壁運動スコアの変化量(anterior WMSI)を算出した.

結果: Anterior WMSI は3週間の経過で 2.2 ± 0.4 から 1.4 ± 0.5 ($p < 0.001$)に改善が認められた. 急性期の冠血流予備能と急性期 anterior WMSI には有意な相関は認められなかった($r = 0.19$, $p = 0.63$). しかしながら, 急性期の冠血流予備能と anterior WMSI との間に有意な正相関が認められた($r = 0.74$, $p = 0.02$).

結論: たこつぼ型心筋障害の急性期には冠微小循環が障害されており, その障害の程度が左室壁運動改善の過程に影響すると考えられる.

J Cardiol 2004 Mar; 43(3): 123-129

文 献

- 佐藤 光, 立石博信, 内田俊明, 土手慶五, 石原正治: 多枝 spasm により特異な左室造影ツボ型を示した stunned myocardium. *in* 臨床からみた心筋細胞障害: 虚血から心不全まで(児玉和久, 土師一夫, 堀正二編). 科学評論社, 東京, 1990; pp 56-64
- 石原正治, 佐藤 光, 立石博信, 河越卓司, 嶋谷祐二, 中河啓悟, 上田健太郎, 穂坂春彦, 野間玄督: たこつぼ型心筋症. 呼吸と循環 1997; **45**: 879-885
- 河合祥雄: たこつぼ型心筋障害, またはたこつぼ(Ampulla or Amphora)心筋症: 本邦学会報告例の検討. 呼吸と循環 2000; **48**: 1237-1248
- Yanagi S, Nagae K, Yoshida K, Matsumura Y, Nagashima E, Okada M, Ota T, Hirota K, Yoshikawa J: Evaluation of coronary flow reserve using Doppler guide wire in patients with ampulla cardiomyopathy: Three case reports. J Cardiol 2002; **39**: 305-312[in Jpn with Eng abstr]
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, Silverman NH, Tajik AJ: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr 1989; **2**: 358-367
- Kawamoto T, Yoshida K, Akasaka T, Hozumi T, Takagi T, Kaji S, Ueda Y: Can coronary blood flow velocity pattern after primary percutaneous transluminal coronary angiography predict recovery of regional left ventricular function in patients with acute myocardial infarction? Circulation 1999; **100**: 339-345
- 増田 卓, 佐藤清貴, 和泉 徹: くも膜下出血で見られる心筋障害. 心臓 1998; **30**: 21-34
- Yamanaka O, Yasumasa F, Nakamura T, Ohno A, Endo Y, Yoshimi K, Miura K, Yamaguchi H: "Myocardial stunning"-like phenomenon during a crisis of pheochromocytoma. Jpn Circ J 1994; **58**: 737-742
- 時岡正明, 三浦寛人, 正岡佳子: 手術後に認められた一過性心筋梗塞様心電図変化と断層心エコー図上の広汎なアシナジー. J Cardiol 1985; **15**: 639-653
- 浦沢延幸, 浦沢延幸, 大和眞史, 小山 潤, 浅川 清, 疋田博之, 山本一也, 唐沢光治, 一瀬博之, 籠島 充, 宮下保男: 精神的ストレスで急性発症し, 胸痛・ST上昇・一過性タコツボ状心室機能低下・巨大陰性T波を示す症候群の核医学的検討. Jpn Circ J 1999; **63**: 434(abstr)
- Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, Araki M, Dohyama K, Tanio H: Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. J Am Coll Cardiol 2003; **41**: 737-742
- Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Yamamoto K, Tsuruo Y, Nishio I: Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors: A possible animal model of ' tako-tsubo ' cardiomyopathy. Circ J 2002; **66**: 712-713
- McGinn AL, White CW, Wilson RF: Interstudy variability of coronary flow reserve: Influence of heart rate, arterial pressure, and ventricular preload. Circulation 1990; **81**: 1319-1330
- Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S, Yonekura K, Woo-Soo S, Nishikawa J, Sasaki Y, Omata M: Hyperglycemia rather than insulin resistance is related to reduced coronary flow reserve in NIDDM. Diabetes 1998; **47**: 119-124
- Choudhury L, Rosen SD, Patel D, Nihoyannopoulos P, Camici PG: Coronary vasodilator reserve in primary and secondary left ventricular hypertrophy: A study with positron emission tomography. Eur Heart J 1997; **18**: 108-116
- 坂本健三, 平田剛秀, 山田浩之, 島 孝友, 沢田尚久, 宮崎浩志, 河野義雄: 一過性のタコツボ様左室壁運動異常を繰り返した一例. Jpn Circ J 1999; **63**: 760