

心筋虚血発作寛解後に遷延する左室拡張期機能障害

Prolonged diastolic stunning after unstable anginal attacks

河瀬 吉雄*	Yoshio KAWASE*
野々木 宏	Hiroshi NONOGI
中村 信男**	Nobuo NAKAMURA**
宮崎 俊一	Shunichi MIYAZAKI
深見 健一***	Kenichi FUKAMI***
住吉 徹哉****	Tetsuya SUMIYOSHI****
土師 一夫	Kazuo HAZE
平盛 勝彦***	Katsuhiko HIRAMORI***

Summary

To evaluate the changes in the left ventricular diastolic filling dynamics after severe myocardial ischemia, serial pulsed Doppler examinations of mitral flow were performed in 10 patients with unstable angina. Peak early and late filling velocities (E and A), the ratio (E/A), the area E (Ei) and A (Ai) and the ratio (Ei/Ai) were measured one, 3, and 7 days and one month after the last ischemic episode. Seven of 10 patients were treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), and the same indexes were obtained one, 3, and 7 days and one month after PTCA.

E/A and Ei/Ai increased significantly on the 3rd and 7th days, however, no further increase was observed one month after the last ischemic episode and after PTCA.

Left ventricular diastolic dysfunction induced by severe myocardial ischemia persisted for several days after the stabilization of myocardial ischemia. After the ischemic episodes were stabilized by administering pharmacological therapy, left ventricular diastolic dynamics were unchanged before and after PTCA.

These results indicate that there may be diastolic myocardial stunning in patients with unstable angina.

Key words

Pulsed Doppler echocardiography Diastole Unstable angina Stunned myocardium

国立循環器病センター 内科心臓部門

吹田市藤白台 5-7-1 (〒565)

*(現)和泉市立病院 内科

大阪府和泉市府中町 4-10-10 (〒594)

** (現)和歌山県立医科大学 循環器内科

*** (現)岩手医科大学 第二内科

**** (現)東京女子医科大学 循環器内科

Cardiology Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center, Fujishirodai 5-7-1, Suita 565

*(present) Department of Internal Medicine, Izumi Municipal Hospital, Fuchumachi 4-10-10, Izumi, Osaka 594

** (present) Wakayama Medical College

*** (present) Iwate Medical University

**** (present) Tokyo Women's Medical College

Received for publication August 26, 1991; accepted March 23, 1992 (Ref. No. 37-4)

はじめに

心筋虚血発作後, 該当心筋の灌流血管が早期に再疎通されることにより, 心筋収縮機能が一過性に低下した状態から次第に改善する現象^{1,2)} (stunned myocardium: 気絶心筋) については, 多くの検討がなされている. 近年, このような病態は収縮期のみならず拡張期においても同様に認められることが報告された³⁾. 我々もパルス・ドップラー法を用いて左室流入血流速度波形を検討し, 心筋梗塞症急性期再疎通例で, 左室拡張期障害が数日間遷延し, 次第に改善する現象を diastolic stunning として報告した⁴⁾.

実験的には冠動脈を15分間閉塞した後, 再灌流することによって stunning を生じさせることができるが, その発生には必ずしも完全閉塞が必要ではない. Homans らは, 運動負荷による心筋虚血後にも, 虚血部局所長短縮率の低下が遷延することを実験的に証明している⁵⁾. Thaulow らは, 安静時には心筋虚血に至らない程度の冠動脈狭窄を作製したモデル犬で, 30分間以上の運動負荷を行ない, 負荷後に, 心筋局所の systolic stunning を認めたと報告している⁶⁾. このように, 狭心症のモデルと考えられる冠動脈の非完全閉塞犬においても心筋気絶状態が生じることが明らかとなったが, 臨床的に検討した報告は少ない. 本研究では, 不安定狭心症例を対象に, 超音波ドップラー法を用いて僧帽弁輪部流入血流速度波形を経時的に観察し, 重症心筋虚血発作寛解後の左室拡張期心機能の変化を検討した.

対 象

対象は当院 CCU (coronary care unit) に緊急入院した増悪型不安定狭心症のうち, 入院後心筋逸脱酵素の上昇が認められず, 薬物治療で狭心症発作が寛解した連続10例(男性9名, 女性1名, 年齢 62 ± 11 歳)である. 心筋梗塞症の既往は3例に認められた. 狭心発作の寛解には nitroglycerin の舌下投与あるいは静注を用い, 発作の予防法と

して, 硝酸薬, Ca 拮抗薬, β 遮断薬の経口服用を併用した. Nitroglycerin の持続点滴 ($0.5-1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) を用いた3例には, 発作寛解3-7日後に徐放性硝酸 isosorbide $160 \text{ mg}/\text{day}$ の内服に変更したが, その他の薬剤は対象全例で観察期間中不変であった.

虚血発作寛解期に, 全例に対して冠動脈造影を施行した. 冠動脈病変枝数は, 一枝病変が左前下行枝3例, 右冠動脈, 左回旋枝それぞれ1例ずつの計5例, 二枝病変が右冠動脈と左前下行枝, 左前下行枝と左回旋枝および右冠動脈と左回旋枝のそれぞれ1例ずつの計3例, 三枝病変が2例であった.

方 法

入院後, 薬物治療で狭心症発作が消失した時点を目撃し, 初日, 3日後, 7日後, 1ヵ月後に, パルス・ドップラー法を用いて下記の諸指標を計測した. 初日の計測は発作時に使用した nitroglycerin の効果を除外するため, 発作寛解後6時間以上経過した時点で施行した. 対象10例のうち7例で待機的に PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) を施行した. これらの例では, PTCA 前, PTCA 後初日, 3日後, 7日後, 1ヵ月後にも同様の観察を行なった. パルス・ドップラー法には東芝製 SSH-65A を用いた. 心尖部アプローチによる四腔断層像で, サンプリングボリュームを僧帽弁輪部に置き, $100 \text{ mm}/\text{sec}$ で line scan recorder に記録し, 急速流入血流速度 (E), 心房収縮期血流速度 (A), E, A の時間速度積分 (E_i, A_i) の連続5心拍平均値を求め, それぞれの比 $E/A, E_i/A_i$ を算出した. 統計学的手法は分散分析および多比較試験である Neumann-Keul 法を用い, 統計学的な有意水準は $p < 0.05$ とした.

結 果

代表例を示す.

症 例: 63歳, 男, 三枝病変例. 食事摂取や排

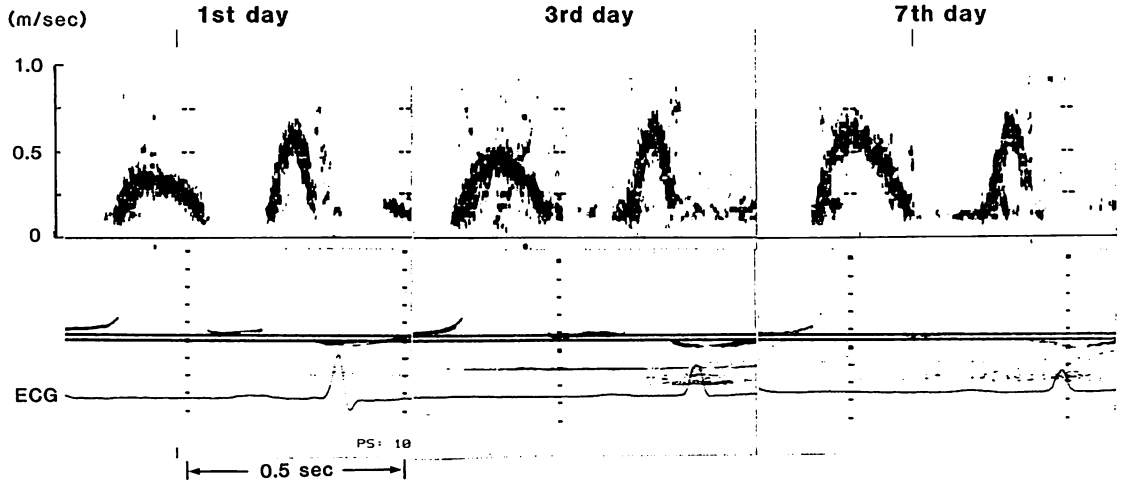


Fig. 1. Pulsed Doppler transmitral flow velocities after severe anginal attacks (a 63-year-old man with unstable angina).

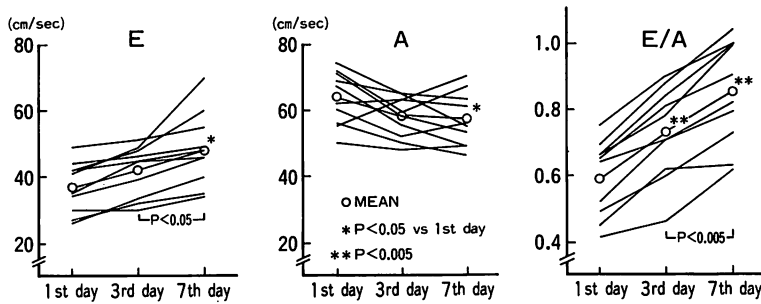


Fig. 2. Serial changes in diastolic indices after severe anginal attacks.

E=peak velocity of rapid filling; A=peak velocity of atrial contraction; E/A=ratio of E to A.

便などの軽労作時に狭心症発作が出現するようになったため、CCUに緊急入院した。Nitroglycerin 1.0 μ g/kg/min, nifedipine 80 mg/day, nicorandil 20 mg/day, metoprolol 80 mg/day の併用で、入院3日目に狭心症発作は寛解した。Fig. 1は本例の発作寛解後の左室流入血流速の経時的記録で、3日後、7日後に、E波が初日に比べて漸次増大しているのが認められた。

Fig. 2に全症例のE, A, E/Aの変化を示す(○印は各々の平均値)。3日後、7日後とE波は全例で増大し、初日と7日後、および3日後と7日後の値には有意差が認められた。A波は減少傾向を

示し、初日と7日後の間に有意差が認められた。両者の比であるE/Aは3日後、7日後と有意に増大した。

Table 1に全症例の計測値を示す。

Fig. 3に狭心症発作寛解初日を100%とした場合、E, A, E/A, Ei, Ai, Ei/Aiそれぞれについて、3日後、7日後、1ヵ月後における変化率を示した。*印は初日の値に対する有意差を表わす。E波の増大、A波の減少により、E/A, Ei/Aiは3日後、7日後と有意に増大した。7日後と1ヵ月後の間にはこれら指標に変化はなく、心筋虚血後の左室拡張期機能の低下は1週間以内に改善する

Table 1. Doppler-derived indices after severe anginal attacks

	E (cm/sec)	Ei (cm)	A (cm/sec)	Ai (cm)	E/A	Ei/Ai
1st day	37±7.8	7.0±2.5	64±8.2	6.3±0.7	0.59±0.11	1.14±0.43
3rd day	42±8.0	8.3±2.4	58±6.0	5.6±0.6	0.73±0.14	1.49±0.48
7th day	48±11.0	9.4±2.4	57±8.0	5.5±0.7	0.85±0.16	1.72±0.45
1 month	49±12.0	9.6±1.6	59±7.0	5.7±0.5	0.83±0.12	1.74±0.31

(mean±SD)

Ei=time-velocity integral of rapid filling phase; Ai=time-velocity integral of atrial contraction phase; Ei/Ai=ratio of Ei to Ai. Other abbreviations as in Fig. 1.

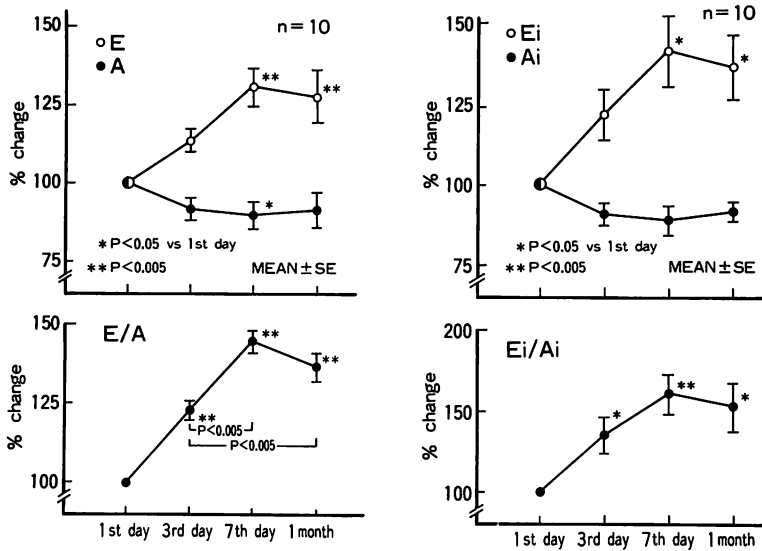


Fig. 3. Serial changes in diastolic indices after severe anginal attacks.

E/A and Ei/Ai increased significantly on the 3rd and 7th days after the last ischemic episode. Abbreviations as in Fig. 1 and Table 1.

ものと推測された。

Table 2 は各計測時点における心拍数, 収縮期および拡張期血圧を示す。狭心症発作寛解初日の心拍数が3日後以降の値に比べてやや高値であるが, その差は小さかった。3日後以降の心拍数および全経過中の血圧には有意差は認められなかった。

Fig. 4 は狭心症発作寛解後平均50日目に待機のPTCAが施行された7例で, PTCA前, PTCA

初日, 3日後, 7日後, 1ヵ月後における E, A, E/A, Ei, Ai, Ei/Ai の PTCA 前値に対する変化率を示す。各指標とも PTCA 前後で有意な変化は認められず, 薬物治療により狭心症発作が寛解した例では, PTCA による流入動態への影響は少ないものと考えられた。

考 察

近年, パルス・ドップラー法を用いて計測した

Table 2. Changes in heart rates and blood pressures

	1st day	3rd day	7th day	1 month
HR (/min)	69±10	64±12	62±10	62±5
SBP (mmHg)	128±9	129±14	124±9	128±6
DBP (mmHg)	74±8	73±10	69±5	73±6

(mean±SD)

HR=heart rate; SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure.

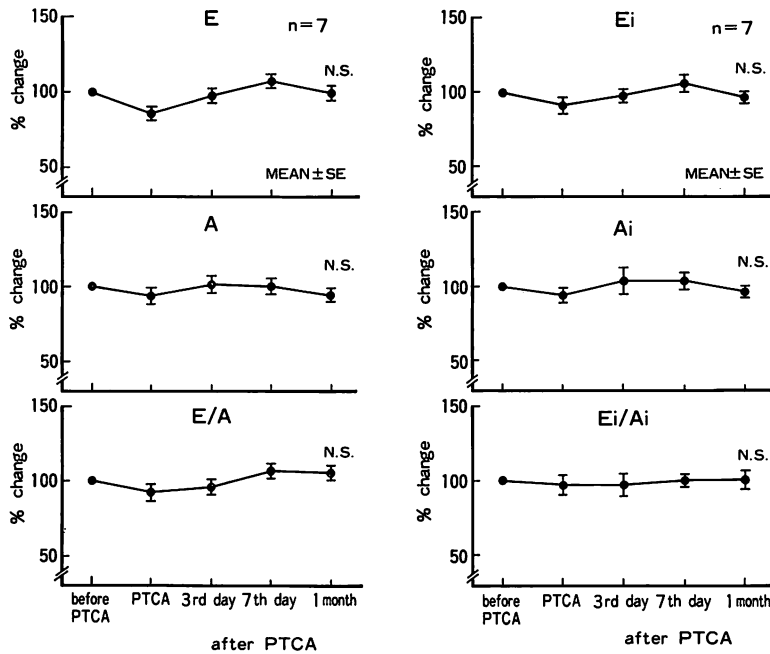


Fig. 4. Serial changes in diastolic indices after PTCA.

Doppler-derived indices were unchanged before and after PTCA. Abbreviations as in Table 1.

左室流入血流速記録から、左室拡張期機能を検討する試みが数多く報告されている⁷⁻¹⁰⁾。左室流入血流速波形は左室拡張期特性のみならず、左室流入圧⁷⁻⁹⁾、年齢¹¹⁾、心拍数¹²⁾、サンプリングボリュームの位置¹³⁾、僧帽弁逆流¹⁴⁾などの種々の要因で変化することが知られている。このため、本法を左室拡張期機能の評価に用いる場合には、上記の因子を十分考慮に入れて解析する必要がある。本研究では同一症例の経時的変化の検討であるた

め、年齢などの個体差による影響を考慮する必要はなかった。心拍数に関しては、Herzog ら¹²⁾は心房ペースングによる左室流入血流速波形の変化を検討し報告している。それによると、心拍数60/minと70/minではA/Eの値はそれぞれ0.99±0.19と1.02±0.16で、有意差はないと述べられている。本研究で認められた心拍数の差 (Table 2) では、左室流入血流速波形に対する影響は少ないと考えられる。さらに対象例には有意な僧帽弁

逆流は認めず, サンプリングボリュームの位置に関しては, 同一術者による測定であり, ほぼ一定と考えられる. 使用薬剤も前記のように観察期間中不変であった. したがって, 観察された狭心症発作寛解後のパルス・ドップラー指標の変化は, 左室拡張期特性を反映していると考えられた.

Stunned myocardium は15分間の冠動脈閉塞の後, 再灌流させることにより, 実験的に作製することが可能である. しかし, 必ずしも完全閉塞が必要ではなく, 運動誘発型の心筋虚血, すなわち狭心症モデルでも生じることが実験的に明らかにされている. Homans らは⁵⁾, 冠動脈狭窄犬に運動負荷を行なわせ, 負荷後に左室局所短縮率の低下が30分間持続することを報告した. Thaulow らも同様の実験方法で, 負荷後に左室局所壁厚増大率の低下が30分間持続することを報告している⁶⁾. Thaulow らの実験では, 心内膜下, 中央部, 心外膜下の心筋血流量が運動負荷前後で有意差がなく, むしろ負荷後で増大傾向を示したにもかかわらず, 局所収縮能の低下が持続していた事実から, その異常は心内膜下の持続的虚血に起因するのではなく, stunning の状態を反映した現象であると結論した.

Stunned myocardium は収縮期のみならず, 拡張期にも実験的に観察されている. Charlat らは³⁾ 15分間の冠動脈閉塞により, 左室拡張期壁厚減少率の低下が再疎通後4時間以上持続することを報告した. Miyazaki ら¹⁵⁾は冠動脈狭窄犬に15分間のペーシング負荷を行ない, 負荷後に拡張期虚血部局所長増大率の低下が残存することを報告している.

以上の実験的報告より, 本研究で認められた狭心症発作寛解後の数日にわたり遷延する拡張早期流入の低下は, 不安定狭心症における diastolic stunning の存在を示唆していると考えられた. 虚血心では虚血による収縮能の低下に起因する elastic recoil の減少¹⁶⁾, あるいは虚血による左室弛緩の障害¹⁷⁾により, 早期流入が低下する. Stunning に際しても同様の機序が作用している

と考えられ, 心筋機能の回復に伴って elastic recoil の増大および左室弛緩の改善が生じ, 早期流入が増大すると推測された.

Masuyama らはパルス・ドップラー法を用いて左室流入血流速度波形の変化を PTCA 前後で検討し, PTCA 前に比べて, PTCA 2日後, 9日後で, 早期流入が有意に増大したと報告している¹⁸⁾. 本研究では, 狭心症発作が薬物治療で消失した後, 1ヵ月以上経過した時点で施行された PTCA では, その前後でパルス・ドップラー指標に有意な変化は認められなかった. 症例数に違いはあるものの, 不安定狭心症発作寛解後では, 拡張機能指標に明らかな変化が認められたことから, PTCA 術中に生じる1-2分間の灌流血管完全閉塞よりも, 術前に存在した繰り返す狭心症発作による心筋虚血の方が, より影響するのではないかと考えられた.

心エコー図法は簡便かつ非侵襲的にベッドサイドで施行できる検査法であり, 重症心筋虚血発作頻発期の病態把握に, 欠かすことのできない検査法として重要である. パルス・ドップラー法を用いた左室流入血流速度波形も, 経時的に観察することにより, 左室拡張期機能の評価に用いることが可能であり, 断層心エコー図法と同様, 臨床的に有用であると考えられる.

要 約

超音波パルス・ドップラー法を用いて左室流入血流速度を経時的に測定し, 重症心筋虚血発作後の左室流入動態の変化を検討した.

CCU に入院した不安定狭心症例のうち, 薬物療法で狭心症発作が消失した連続10例を対象とし, 発作消失初日, 3日後, 7日後, 1ヵ月後に検査を行ない, 僧帽弁弁輪部での急速流入血流速度 (E), 心房収縮期血流速度 (A), およびその比 (E/A), E, A の時間速度積分 (Ei, Ai) およびその比 (Ei/Ai) を計測した. このうち7例は PTCA が待機的に施行されており, PTCA 前, PTCA 後初日, 3日後, 7日後, 1ヵ月後に同様の計測を行なった.

狭心症発作寛解初日, 3日後, 7日後の順に E/A , E_i/A_i はそれぞれ有意に経時的な増加を示したのに対し, 狭心症発作消失1ヵ月後およびPTCA前後では, 発作消失7日後に比し, 諸指標に有意な変化はなかった. 頻回の心筋虚血により生じる左室拡張期特性の障害は, 狭心症発作寛解後も数日にわたり残存することが示された. 一方, 薬物治療により狭心症が予防された状態では, PTCA前後で拡張期特性の有意な変化は認められなかった.

以上の結果は不安定狭心症における“diastolic stunning”の存在を示唆すると考えられた.

文 献

- 1) Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF: Regional myocardial functional and electrophysiological alternations after brief coronary occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* **56**: 978-985, 1975
- 2) Braunwald E, Kloner RA: The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* **66**: 1146-1149, 1982
- 3) Charlat ML, O'Neill PG, Hartley CJ, Roberts R, Bolli R: Prolonged abnormalities of left ventricular diastolic wall thinning in the “stunned” myocardium in conscious dogs: Time-course and relation to systolic function. *J Am Coll Cardiol* **13**: 185-194, 1989
- 4) 河瀬吉雄, 野々木 宏, 宮崎俊一, 深見健一, 土師一夫, 平盛勝彦: 心筋梗塞症急性期の冠動脈再疎通と拡張期心機能: 超音波パルスドップラー法による経時的検討. *ICUとCCU* **14**: 937-943, 1990
- 5) Homans DC, Sublett E, Dai XZ, Bache RJ: Persistence of regional left ventricular dysfunction after exercise-induced myocardial ischemia. *J Clin Invest* **77**: 66-73, 1986
- 6) Thaulow E, Guth BD, Heusch G, Gilpin E, Schulz R, Kroeger K, Ross J Jr: Characteristics of regional myocardial stunning after exercise in dogs with chronic coronary stenosis. *Am J Physiol* **257**: H113-H119, 1989
- 7) Appleton CP, Hatle LK, Popp RL: Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: New insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* **12**: 426-440, 1988
- 8) Choong CY, Abascal VM, Thomas JD, Guerrero JL, McGlew S, Weyman AE: Combined influence of ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. *Circulation* **78**: 672-683, 1988
- 9) Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ, Ratcliff J, Mrosek DG, Labovitz AJ: Influence of alteration in preload on the pattern of left ventricular diastolic filling as assessed by Doppler echocardiography in humans. *Circulation* **79**: 1226-1236, 1989
- 10) Bruyne B, Lerch R, Meier B, Schlaepfer H, Gabathuler J, Rutishauser W: Doppler assessment of left ventricular diastolic filling during brief coronary occlusion. *Am Heart J* **117**: 629-635, 1989
- 11) Miyatake K, Okamoto M, Kinoshita N, Owa M, Nakasone I, Sakakibara H, Nimura Y: Augmentation of atrial contribution to left ventricular inflow with aging as assessed by intracardiac Doppler flowmetry. *Am J Cardiol* **53**: 586-589, 1984
- 12) Herzog CA, Elspeger KJ, Manoles M, Murakami M, Asinger R: Effect of atrial pacing on left ventricular diastolic filling measured by pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* **9**: 197A, 1987 (abstr)
- 13) Gardin JM, Dabestani A, Takenaka K, Rohan MK, Knoll M, Russell D, Henry WL: Effect of imaging view and sample volume location on evaluation of mitral flow velocity by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* **57**: 1335-1339, 1986
- 14) Takenaka K, Dabestani A, Gardin JM, Russell D, Clark S, Allfie A, Henry WL: Left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: A pulsed Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* **7**: 1263-1271, 1986
- 15) Miyazaki S, Goto Y, Nonogi H, Kawase Y, Haze K, Hiramori K: Discrepancy between early and late diastolic function in stunned myocardium induced by demand ischemia. *J Am Coll Cardiol* **17**: 375A, 1991 (abstr)
- 16) Sonnenblick EH: The structural basis and importance of restoring forces and elastic recoil for the filling of the heart. *Eur Heart J* **1** (Suppl A): 107-110, 1980
- 17) Carroll JD, Hess OM, Hirzel HO, Krayenbuehl HP: Dynamics of left ventricular filling at rest and during exercise. *Circulation* **68**: 59-67, 1983
- 18) Masuyama T, Kodama K, Nakatani S, Nanto S, Kitabatake A, Kamada T: Effects of changes in

河瀬, 野々木, 中村, ほか

coronary stenosis on left ventricular diastolic filling assessed with pulsed Doppler echocardi-

graphy. *J Am Coll Cardiol* 4: 744-751, 1988