

一過性虚血後の心筋気絶回復過程：
パルス・ドップラー法を用いた左室
流入血流速波形による検討

**Recovery Process From Myocardial
Stunning After Transient Ischemia :
Assessment With Pulsed Wave Doppler
Transmitral Flow Pattern**

八木田あけみ*¹
中 真砂士
山本 一博*²
土井 泰治*²
今井 克次
塩谷 一成
赤松 義樹
菱田 英二
増山 理*²
木下 直和

Akemi YAGITA, MD*¹
Masashi NAKA, MD
Kazuhiro YAMAMOTO, MD*²
Yasuji DOI, MD*²
Katsuji IMAI, MD
Issei SHIOTANI, MD
Yoshiki AKAMATSU, MD
Eiji HISHIDA, MD
Toru MASUYAMA, MD*²
Naokazu KINOSHITA, MD

Abstract

Sustained left ventricular systolic dysfunction after transient myocardial ischemia is well known as "myocardial stunning", but little is known about the recovery in left ventricular diastolic function. Changes in left ventricular systolic and diastolic performance following dobutamine-induced ischemia were investigated in 13 patients with chest pain syndrome and normal coronary arteries (control) and 34 patients with coronary artery disease. Two-dimensional echocardiography and pulsed wave Doppler transmitral flow velocity curves were recorded at baseline, after infusion of a peak dose of dobutamine and at 20 min and 2 hours after dobutamine infusion.

In control subjects, left ventricular ejection fraction and the peak early diastolic filling velocity increased at the peak dose of dobutamine. At 20 min after the cessation of dobutamine infusion, these values were restored to the baseline levels. In patients with coronary artery disease, ejection fraction and peak velocity increased at the peak dose of dobutamine but decreased at 20 min after infusion compared with baseline values despite the restoration of heart rate and blood pressure. Although ejection fraction increased at 2 hours compared with 20 min after infusion, peak velocity did not increase.

Left ventricular diastolic dysfunction may be sustained longer than systolic dysfunction after transient myocardial ischemia.

J Cardiol 1997; 30 (6): 293-298

Key Words

Myocardial stunning, Diastole, Doppler ultrasound, Dobutamine

国立大阪南病院 循環器科：〒586 大阪府河内長野市木戸東町 2-1; *²大阪大学医学部 第一内科，大阪; *¹(現) 大阪回生病院 内科：〒531 大阪市北区豊崎 4-6-6

Cardiovascular Division, Osaka Minami National Hospital, Osaka; *²The First Department of Internal Medicine, Osaka University School of Medicine, Osaka; *¹(present) Department of Internal Medicine, Osaka Kaisei Hospital, Osaka

Address for reprints : KINOSHITA N, MD, Cardiovascular Division, Osaka Minami National Hospital, Kidohigashi-cho 2-1, Kawachinagano, Osaka 586

Manuscript received May 1, 1997; revised July 31, 1997; accepted September 3, 1997

Selected abbreviations and acronyms

A=peak filling velocity at atrial contraction
E=peak early filling velocity
E/A=peak early to atrial filling velocity ratio
DT=deceleration time of early diastolic filling velocity

はじめに

一過性の心筋虚血後に生じる可逆的な左室収縮機能の低下は気絶心筋 (stunned myocardium) と呼ばれている¹⁾。心筋虚血が発生すると左室収縮機能障害に先行して左室拡張機能障害が生じることから²⁾、虚血からの回復過程では、まず収縮機能が回復し、拡張機能は収縮機能より遅れて回復することが予想される。拡張機能障害は心不全症状の発生と強く関連があり、虚血後に遷延する収縮機能障害の回復だけでなく、拡張機能の回復過程も臨床上重要である。しかし左室拡張機能の気絶については、いまだ十分に検討されていない。今回我々は冠動脈疾患において、dobutamine 負荷による心筋虚血誘発後の左室収縮および拡張機能の回復過程の相違について検討した。

対象と方法

対象は冠動脈造影にて75%以上の有意狭窄を有する冠疾患例34例と、有意狭窄を認めない胸痛症候群13例(対照群)である(Table 1)。なお急性心筋梗塞、不安定狭心症、弁膜症、心不全、心房細動、心エコー図描出不良例は除外した。服薬は倫理的な理由から検査当日も中止しなかった。

心エコー図装置は東芝(東京)製270Aを、探触子は2.5 MHzを使用した。断層心エコー図は傍胸骨長軸断面、乳頭筋レベルの傍胸骨短軸断面、心尖部の四腔断面と二腔断面の4断面を記録した。

パルス・ドップラー左室流入血流速波形は、心尖部四腔断層図においてサンプルボリュームを僧帽弁尖部に設置し、100 mm/minでline scan recorderに記録した。

Dobutamine 負荷は10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ より開始し、3分ごとに10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ずつ、最高40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで増量して施行した。ただし心拍数が年齢別予測最大心拍数の85%以上に達した場合や重篤な壁運動異常の出現を認めた場合、心室性頻拍などの重症不整脈やnitroglycerinを必要とする重篤な胸痛を認めた場合、悪心、頭

Table 1 Characteristics of patients with normal coronary arteries and coronary artery disease

	Control (n=13)	CAD (n=34)
Age (yr)	63 \pm 9	63 \pm 9
Sex (M/F)	6/7	26/8
Disease		(OMI: 31, AP: 3)
1-vessel		18
2-vessel		12
3-vessel		4
Region of OMI		
Anteroseptal		22
Inferior		16
Posterolateral		8

Age is expressed as mean \pm SD.

Control=patient with chest pain syndrome and normal coronary arteries; CAD=coronary artery disease; M=male; F=female; OMI=old myocardial infarction; AP=angina pectoris.

痛などdobutamineの副作用が出現した場合は負荷を途中で中止し、その時点で最大負荷とした。Dobutamine 負荷中、心電図モニターと自動血圧測定装置により心拍数と血圧を連続的に監視した。Dobutamine 負荷前、最大dobutamine 容量負荷時、心拍数と血圧がほぼ安静時に復帰した負荷終了20分後および2時間後に、心電図、断層心エコー図ならびにパルス・ドップラー左室流入血流速波形を記録した。Dobutamine 負荷が終了し、2時間後の検査を施行するまでの間は、被験者はベット上安静とした。

断層心エコー図では左室壁運動を評価するとともに、心尖部四腔断面・二腔断面から二方向面積・長さ法(biplane area-length法)を用い、左室駆出率、左室拡張末期容積係数と左室収縮末期容積係数を算出した³⁾。左室壁運動の解析にはFreeland製(USA)デジタル画像解析装置をオンラインで使用し、安静時、最大dobutamine 容量負荷時、負荷20分後および2時間後の各4断面を4分割画面表示した。そしてSawada⁴⁾のモデルに基づき左室を16分節に分割し、冠動脈造影の結果を知らされていない術者が各分節の壁運動を4段階にスコアリング(normalもしくはhyperkinesis=1, hypokinesis=2, akinesis=3, dyskinesis=4)し、各分節のスコアの合計数を分節数で除した壁運動スコア指数(wall motion score index: 以下、壁運動指数)を算出して評価した。

パルス・ドップラー左室流入血流速波形では拡張早

期ピーク血流速 (E), 心房収縮期ピーク血流速 (A), 拡張早期血流速の減速時間 (deceleration time: DT) を計測し⁹⁾, 連続 5 心拍の値を平均した。

Dobutamine 負荷前, 最大 dobutamine 容量負荷時, 負荷 20 分後および 2 時間後の値および群間における比較は, ANOVA 法と Scheffe's *F* test により検討した。各検定は $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

成 績

対照例では dobutamine 負荷による壁運動異常を認めず, 全例負荷陰性であった。一方, 冠疾患例の全例で最大 dobutamine 容量負荷により新たな壁運動異常の出現または壁運動異常の増悪を認め, 心筋虚血陽性と判定された。

冠疾患例では陳旧性心筋梗塞の場合, 非梗塞領域に虚血による壁運動異常が認められた症例は 31 例中 6 例であった。梗塞領域に壁運動異常が認められた症例は 25 例で, 病変を有する冠動脈の支配領域の壁運動が低容量 dobutamine 負荷で改善後, 高容量 dobutamine 負荷で低下するという二相性の反応を示したため, 虚血陽性と判断した。対照例と冠疾患例の両群において, dobutamine 負荷により血圧, 心拍数は有意に増加したが, 各ステージの収縮期血圧, 心拍数は両群間で有意差を認めなかった。

対照例と冠疾患例の両群において, dobutamine 負荷前における E, A, E/A に有意差を認めなかった。冠疾患例では対照例に比し, dobutamine 負荷前の左室駆出率は有意に低値で, DT は有意に高値であった。また dobutamine 負荷前の左室拡張および収縮期容積係数と壁運動指数は, 対照例に比し冠疾患例では有意に高値を示した。

対照例では最大 dobutamine 容量負荷時に左室駆出率, E, A は負荷前に比し有意に増加したが, 負荷終了 20 分後および 2 時間後では負荷前に比し有意差を認めなかった。E/A と壁運動指数は各ステージで変化を認めなかった。DT は負荷前に比し最大 dobutamine 容量負荷時に有意に短縮し, 負荷 20 分後および 2 時間後では負荷前に比し有意差を認めなかった。左室拡張および収縮期容積係数はともに, 負荷前に比し最大 dobutamine 容量負荷時に有意に低値となり, 負荷 20 分後および 2 時間後では負荷前に比し有意差を認めなかった (Fig. 1, Table 2)。

一方, 冠疾患例の駆出率は負荷前に比し最大 dobutamine 容量負荷時に有意に増大したが, 負荷 20 分後には負荷前より有意に低下した。しかし負荷 2 時間後には 20 分後に比し増加していた。E は負荷前に比し最大 dobutamine 容量負荷時に有意に増加したが, 負荷 20 分後では負荷前より低下し, 2 時間後でも増加を認めなかった。A は負荷前に比し最大 dobutamine 容量負荷時に有意に増加し, 負荷 20 分後および 2 時間後でも負荷前より高値であった。E/A は負荷前, 最大負荷時および負荷 20 分後に比し, 2 時間後で有意に低値であった。DT は負荷前に比し最大負荷時に有意に短縮したが, 負荷 20 分後および 2 時間後では負荷前に比し有意に延長していた。左室拡張期容積指数は負荷前に比し最大負荷時に有意に低値であったが, 負荷 20 分後および 2 時間後では負荷前に比し有意差を認めなかった。一方, 収縮期容積指数は負荷前に比し最大負荷時に有意に低値を示したが, 負荷 20 分後には負荷前より増加した。しかし負荷 2 時間後では 20 分後に比し低値となった。壁運動指数は各ステージで変化を認めなかった (Fig. 1, Table 2)。

また冠疾患例の 5 例において, dobutamine 負荷後の駆出率と E の経過を更に追跡したところ, 駆出率は負荷終了 1 日後に負荷前に戻ったが, E が前値に戻るには 2 日を要した。

考 察

心筋虚血後の左室機能の回復動態を検討するために, 健常例と冠動脈疾患例を対象とし, dobutamine 負荷後の左室収縮および拡張動態の推移を評価した。冠動脈に狭窄を有しない対照例では, 負荷 20 分後には駆出率と左室流入動態は負荷前の値に復した。一方, 負荷により心筋虚血が誘発された冠疾患例では, 負荷 20 分後に駆出率と E は負荷前に比し低値を示した。負荷 2 時間後では駆出率は回復傾向を示したが, E は増高しなかった。

冠疾患例において心筋虚血誘発後に低下した駆出率が, 負荷 2 時間後では既に回復過程にあるにもかかわらず, 左室流入動態は依然として障害されていた。一部の症例においては, 駆出率は負荷終了 1 日後に負荷前に戻ったが, E は 2 日後に回復した。E の低下は左室弛緩障害および左室収縮性の低下に伴う弾性反跳 (elastic recoil) の障害により生じる⁶⁾。冠疾患例では負

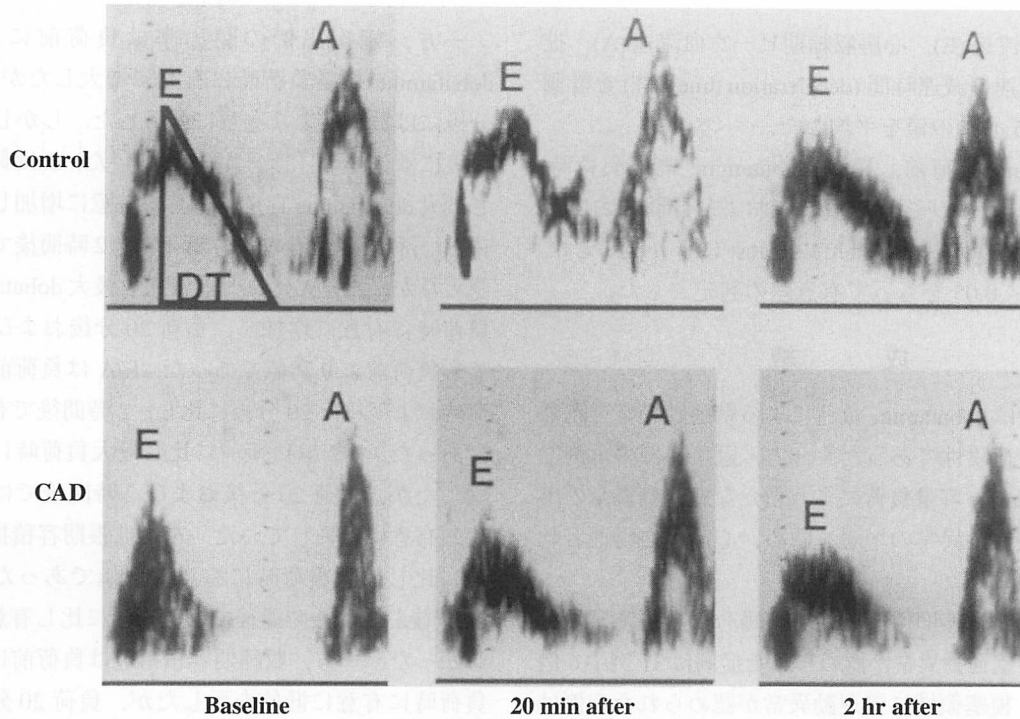


Fig. 1 Pulsed wave Doppler transmitral flow velocity curves obtained at baseline and at 20 min and 2 hours after dobutamine stress test (20 min after, 2 hr after, respectively) in a control subject (control) and a patient with coronary artery disease (CAD)

Peak early diastolic filling velocity in the control subject did not change after the dobutamine stress test, but decreased at 20 min after the dobutamine stress test and remained depressed even 2 hours after the dobutamine stress in the patient with CAD.

Abbreviations as in Table 1.

Table 2 Hemodynamic and pulsed Doppler echocardiographic measurements at baseline and at peak dose of dobutamine, after dobutamine stress, in control subjects and patients with coronary artery disease

	Control				CAD			
	Baseline	Peak	20 min after	2 hr after	Baseline	Peak	20 min after	2 hr after
Heart rate (beat/min)	62±7	109±14 [#]	70±10 ^s	63±7 ^s	63±9	114±15 [#]	67±8 ^s	64±9 ^s
SBP (mmHg)	118±16	148±37 [#]	119±17 ^s	117±17 ^s	115±12	138±21 [#]	117±11 ^s	114±13 ^s
DBP (mmHg)	67±8	73±15	69±9	68±10	64±8	66±10	65±9	64±9
Ejection fraction (%)	70±5	77±5 [#]	70±4 ^s	70±5 ^s	58±11 [*]	63±13 [#]	45±11 ^{#s}	51±12 ^{#s+}
E (cm/sec)	61±8	85±13 [#]	61±8 ^s	63±6 ^s	64±14	77±14 [#]	59±15 ^{#s}	53±14 ^{#s+}
A (cm/sec)	75±14	97±19 [#]	75±18 ^s	79±21 ^s	77±15	96±15 [#]	80±15 ^{#s}	83±16 ^{#s+}
E/A	0.8±0.2	0.9±0.3	0.8±0.2	0.8±0.2	0.9±0.2	0.8±0.2	0.8±0.2	0.7±0.2 ^{#s+}
DT (msec)	176±17	161±10 [#]	175±15 ^s	176±17 ^s	193±23 [*]	166±30 [#]	215±35 ^{#s}	219±28 ^{#s}
EDVI (ml/m ²)	43.9±3.8	32.3±3.2 [#]	43.5±4.1 ^s	43.7±3.7 ^s	56.8±12.5 [*]	50.0±13.2 [#]	56.4±12.5 ^s	57.1±12.1 ^s
ESVI (ml/m ²)	13.7±3.0	7.6±2.1 [#]	13.3±2.8 ^s	13.7±2.9 ^s	24.6±10.0 [*]	20.0±9.2 [#]	31.2±11.7 ^{#s}	27.6±10.5 ^{#s+}
WMSI	1.0±0.0	1.0±0.0	1.0±0.0	1.0±0.0	1.34±0.24 [*]	1.36±0.18	1.34±0.24	1.34±0.24

Values are expressed as mean ± SD. **p*<0.05 vs control, [#]*p*<0.05 vs baseline, ^s*p*<0.05 vs peak, ⁺*p*<0.05 vs 20 min after. Peak=at peak dose of dobutamine; 20 min after=at 20 min after dobutamine stress test; 2 hr after=at 2 hours after dobutamine stress test; SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; EDVI=end-diastolic volume index; ESVI=end-systolic volume index; WMSI=wall motion score index. Other abbreviations as in Table 1.

荷 20 分後に比し負荷 2 時間後では左室収縮期容積指数が有意に減少しており、駆出率も有意に増加していることから、弾性反跳は改善していると考えられる。それにもかかわらず E の低値が持続していることは、左室弛緩障害の持続によると考えられる。この結果は、左室虚血誘発後に生じる一過性の左室機能障害は、左室拡張機能障害が収縮機能障害に比し持続する、つまり収縮期の気絶に比し拡張期の気絶は遷延することを示唆する。本研究では dobutamine 負荷 2 時間後では駆出率は改善傾向を示し、心電図も負荷前に復していたことから、心筋虚血の持続がかかる結果をもたらしたとは考え難い。

Ehring ら⁷⁾ はイヌを用いた動物実験で、冠動脈を 15 分間閉塞後に再疎通した場合、再疎通後 4 時間経過した時点で、左室拡張機能は冠閉塞前の 10% であったのに対し、収縮機能は 45% に回復したことから、左室拡張機能障害が収縮機能障害よりも遷延すると報告している。この動物実験の結果は、我々の臨床データを裏付けるものと考えられる。本研究で拡張機能は虚血誘発前の状態への回復が収縮機能よりも 1 日遅れたが、心筋虚血解除後に、収縮機能障害に比し拡張機能障害が遷延するメカニズムはいまだ明らかではない。虚血後の拡張機能障害の発症機序について、Krause ら⁸⁾ は、細胞質内から筋小胞体 (sarcoplasmic reticulum) への Ca^{2+} 再摂取の障害が遷延すると報告しており、 Ca^{2+} 動態異常の遷延が虚血後の拡張機能異常の原因であると示唆している。これに反し、Kusuoka ら⁹⁾ は、心筋虚血解除後の拡張期には Ca^{2+} 動態の異常を認めず、筋フィラメントの Ca^{2+} に対する感度が低下していることを見出し、虚血後の拡張機能障害が収縮蛋白の異常に起因すると示唆している。一方、Puri¹⁰⁾ は、虚血後に生じる細胞内 ATP の枯渇が心筋細胞機能障害をきたす

原因であることを示唆している。

本研究では冠疾患例全例で dobutamine 負荷エコーが陽性であり、従来の報告に比し虚血検出率が高頻度であった。これは本研究では、運動負荷心電図または運動負荷心筋シンチグラフィーで虚血の陽性所見を認められた症例のみを対象としたためと考える。

左室流入血流速波形は、左室拡張性の他に、血行動態¹¹⁾ や心拍数¹²⁾、年齢¹³⁾、僧帽弁逆流¹⁴⁾、サンプル・ボリュームの位置など様々な因子の影響を受ける。しかし本研究では心拍数、血圧は負荷前と負荷後および対照例と冠疾患例との間に有意差を認めなかった。検査は同一被験者の経時的变化をみたものであり、また一貫して同一検査者が施行し、サンプル・ボリュームの位置が一定になるように努めたため、本研究の結果はこれらの因子のみにより説明することは困難であると考えられる。

Dobutamine 負荷による心筋虚血誘発後におけるパルス・ドプラー左室流入血流速波形の変化から、左室拡張機能障害が収縮機能障害よりも遷延することが示唆された。心不全症状は左室収縮機能障害よりもむしろ左室拡張機能障害と強く関連することから⁶⁾、狭心症発作後に心電図変化が回復した後にも呼吸困難などの症状が残存するような症例では、遷延する拡張機能障害が自覚症状の残存をきたしていると考えられ、そのような場合、狭心症発作緩解後の心不全発症に注意する必要がある。

結 論

冠動脈疾患患者において、一過性心筋虚血後に生じる左室機能障害時、収縮機能障害に比し拡張機能障害が遷延する。

要 約

心筋虚血後に遷延する左室収縮機能障害は心筋気絶としてよく知られているが、左室拡張機能障害の回復過程については明らかでない。Dobutamine 負荷による心筋虚血誘発後の左室機能の変化を検討する目的で、胸痛症候群(対照例)13例と冠動脈疾患34例を対象とし、安静時と最大 dobutamine 容量負荷時、負荷終了 20 分後ならびに 2 時間後に、断層心エコー図およびパルス・ドプラー左室流入血流速波形による検討を行った。

対照例では、左室駆出率と左室流入血流速波形の拡張早期最大血流速度は最大 dobutamine 容量負荷時に増加したが、負荷 20 分後にはともに負荷前の値に戻った。冠疾患例では、最大 dobutamine 容量負荷時に駆出率と拡張早期最大血流速度は増大した。しかし心拍数と血圧が負

荷前の値に復した負荷 20 分後において、両計測値はともに負荷前に比し有意に低下した。負荷 2 時間後には、駆出率は負荷 20 分後に比し増加したが、拡張早期最大血流速度は変化しなかった。

以上より一過性心筋虚血後に生じる左室機能障害では、左室収縮障害に比し拡張障害が遷延することが示された。

J Cardiol 1997; 30 (6): 293-298

文 献

- 1) Braunwald E, Kloner RA : The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; **66** : 1146-1149
- 2) Labovitz AJ, Lewen MK, Kern M, Vandormael M, Deligonal U, Kennedy HL : Evaluation of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during transient myocardial ischemia produced by angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1987; **10** : 748-755
- 3) Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, Jones DR, Feldman CL, Tow DE : Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography : A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. *Circulation* 1979; **60** : 760-766
- 4) Sawada SG, Segar DS, Ryan T, Brown SE, Dohan AM, Williams R, Fineberg NS, Armstrong WF, Feigenbaum H : Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation* 1991; **83** : 1605-1614
- 5) Yamamoto K, Masuyama T, Tanouchi J, Uematsu M, Doi Y, Naito J, Hori M, Tada M, Kamada T : Importance of left ventricular minimal pressure as a determinant of transmitral flow velocity pattern in the presence of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21** : 662-672
- 6) Yamamoto K, Redfield MM, Nishimura RA : Analysis of left ventricular diastolic function. *Heart* 1996; **75** (Suppl 2) : 27-35
- 7) Ehring T, Schipke JD : Diastolic dysfunction of stunned myocardium. *Am J Cardiovasc Pathol* 1993; **4** : 358-366
- 8) Krause SM, Jacobus WE, Becker LC : Alterations in cardiac sarcoplasmic reticulum calcium transport in the postischemic "stunned" myocardium. *Circ Res* 1989; **65** : 526-530
- 9) Kusuoka H, Koretsune Y, Chacko VP, Weisfeldt ML, Marban E : Excitation-contraction coupling in postischemic myocardium : Dose failure of activator Ca^{2+} transients underlie stunning? *Circ Res* 1990; **66** : 1268-1276
- 10) Puri PS : Contractile and biochemical effects of coronary reperfusion after extended periods of coronary occlusion. *Am J Cardiol* 1975; **36** : 244-251
- 11) Masuyama T, Yamamoto K, Uematsu M, Tanouchi J, Kitabatake A, St. Goar FG, Popp RL : Contributors to characteristic mitral flow velocity pattern in congestive heart failure : From clinical observations back to experimental validations. *Jpn Circ J* 1992; **56** : 740-749
- 12) Harrison MR, Clifton GD, Pennell AT, DeMaria AN : Effect of heart rate on left ventricular diastolic transmitral flow velocity patterns assessed by Doppler echocardiography in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; **67** : 622-627
- 13) 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* 1984; **53** : 586-589
- 14) Gibson DG, Brown D : Measurement of instantaneous left ventricular dimension and filling rate in man, using echocardiography. *Br Heart J* 1973; **35** : 1141-1149