

左室壁の心内膜側心筋と心外膜側心筋の違いについて

Transmural Heterogeneity of the Left Ventricular Wall: Subendocardial Layer and Subepicardial Layer

桑田 志宏  
竹中 克\*

Yukihiro KUWADA, MD  
Katsu TAKENAKA, MD, FJCC\*

Summary

The myocardium of the left ventricular wall is not homogeneous, but demonstrates transmural heterogeneity in myocardial blood flow, myocardial metabolism, and contraction and relaxation dynamics. Reimer and colleagues recognized that irreversible injury of the ischemic myocardium develops as a transmural wavefront, occurring first in the subendocardial myocardium, and with longer periods of ischemia, the wavefront of necrosis moves from the subendocardial zone across the wall to progressively involve more of the transmural thickness of the ventricular wall, ultimately becoming nearly transmural. This phenomenon was named the “wavefront phenomenon”, and is the morphological counterpart of the transmural heterogeneity of the metabolism and blood flow.

Autoregulation of myocardial blood flow is accomplished by changes in intramyocardial vascular resistance and intramyocardial pressure. It is more difficult to maintain the autoregulation in the subendocardial myocardium because contraction is greater, oxygen demand is greater, and myocardial pressure is higher in the subendocardium than in the subepicardial layer.

In the normal myocardium, contraction is greater in the subendocardial layer, as is wall stress, accounting for the higher subendocardial energy requirements. Consistent with these findings, higher rates of metabolic activity and greater oxygen extraction are found in this region. As a consequence, ischemia becomes more severe and myocardial cells undergo necrosis first in the subendocardium. Under normal conditions, production and utilization of high-energy phosphates [adenosine triphosphate (ATP) and creatine phosphate] in the subendocardial myocardium are more active than in the subepicardial myocardium, but decline more easily in the subendocardium during ischemia, which induces the subendocardial ischemic injury. Lower production of  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase in the subendocardium might also contribute to the subendocardial injury. Wavefront necrosis starts from the subendocardium, but the production of high-energy phosphates in the subepicardium is known to increase and compensate for the reduction in high-energy phosphate production in the subendocardium.

Animal experiments have shown that systolic thickening of the endocardial half of the ventricular wall is double that in the epicardial half. Today, this can be confirmed in humans with the tissue Doppler tracking method which is completely noninvasive. Furthermore, the subepicardial half of the ventricular wall is known to compensate for the decreased systolic thickening of the subendocardial half in the case of subendocardial injury, which is called vertical compensation and is the mechanical counterpart of the concept of metabolic compensation.

Many new technologies, including the tissue Doppler tracking method, magnetic resonance imaging tagging, and myocardial contrast echocardiography, will give more accurate information about the myocardial heterogeneity of layer-by-layer motion and blood flow, and will contribute to early detection and quantitative estimation of ischemia and other diseases of which the main lesion is in the subendocardium.

J Cardiol 2000; 35(3): 205–218

東京大学医学部附属病院 循環器内科, \*検査部: 〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

Department of Cardiology, \*Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo

Address for reprints: KUWADA Y, MD, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033

Received for publication January 11, 2000

## Key Words

- Myocardium (transmyocardial heterogeneity)
- Blood flow (myocardial)
- Myocardial infarction, pathophysiology (vertical compensation)
- Doppler ultrasound (tissue Doppler tracking)
- Ischemia (wavefront phenomenon)
- Adenosine (high-energy phosphates)
- Magnetic resonance imaging (tagging)

## はじめに

従来、心室壁は均一と考えられ、ひとまとめにしてその厚みの変化を計測して心機能の指標としていた。しかし組織学的には一見、均一に見える心筋壁も、実際には各層における機能の違いがあることがわかってきた。正常心筋では心内膜側の収縮運動が心外膜側に比較して活発であり、それに応じて酸素需要が高くエネルギー代謝系も活発であるが、その反面、傷害を受けやすいことが知られている。さらに心内膜側傷害時には、心外膜側で代償機序が働くことが生化学および生理学的研究で明らかにされてきた。臨床的にも心内膜に病変の主座を置く疾患は少なくなく、そのような例では心室壁を一塊として評価すると、診断が難しい場合がある。

例えば、心エコー図法による心内膜下梗塞の診断率は低い<sup>1-4)</sup>。その理由の一つとして、心内膜側の収縮の低下を心外膜側が補うことによりマスクしていることが推測される。また、抗腫瘍薬として極めて有効であるアントラサイクリン系薬剤は、積算投与量に比例して心毒性を有し、その病変は初期には心内膜側から始まるが<sup>5)</sup>、病初期には心エコー図法による傷害の検出は困難である。この場合も心筋虚血と同様、やはり心外膜の代償機序が想定される。傷害が心内膜側から順次心外膜側へと伝播していく wavefront (波頭) 現象という解剖学的基盤に基づいて生化学的、生理学的に展開してきた筋層内不均一性の研究は、今日、心筋(組織)ドップラートラッキング法、磁気共鳴画像 tagging 法、心筋コントラストエコー図法などを導入した新しいアプローチにより、臨床領域への応用解釈へと新たな局面を迎えつつある。基礎医学的背景と臨床医学的背景の文献をレビューしながら、心室壁の不均一性とはいかなるものかを検討していきたい (Table 1)。

## ■基礎医学的背景■

## 1. 心筋血流の筋層内不均等分布

心筋血流については、古くからイヌ、ヒヒなどの哺乳動物を用いて研究されてきており、放射性同位元素でラベルした微小物質を用いることが、筋層内の血流速度分布を測定する手法として定着している<sup>6,7)</sup>。この方法による文献は多いが、中でも心筋血流の筋層内不均等分布については、Hoffman<sup>8)</sup>による総説に詳しく述べられている。

冠血流量を  $F$ 、冠血管抵抗を  $R$ 、冠動脈灌流圧を  $P$  とした場合に、 $F = P/R$  という式に基づく自動制御機構 (autoregulation) が作動している。血管抵抗は一定ではなく、血管平滑筋のトーン、血管外圧、血管壁にかかる圧などの変化に応じて常に変動している。心筋酸素消費量が一定の場合、冠動脈灌流圧が上昇(低下)すれば、冠血流量は一過性に増加(減少)するが、すぐに冠血管抵抗が増加(低下)してくるために、冠血流量は元の値に復する。これが冠血流の自動制御機構である<sup>9)</sup>。ここで心筋酸素消費量が増加すれば、冠動脈灌流圧が不変でも、当然、冠血流量は増加し、その新しいレベルで自動制御機構が働く。

心筋酸素消費量と冠灌流圧を変化させずに、アデノシンのような薬剤で冠動脈を拡張させると、冠血流量は増加する。安静時の冠血流量と最大に冠動脈が拡張されたときの冠血流量との差を、その灌流圧での冠血流予備能と呼び、心筋酸素消費が増加した場合にどの程度冠血流量を増加させることができるかを表す指標となる。後述するが、心内膜側心筋は心外膜側心筋に比較してより強い(2倍!)収縮運動をするため<sup>10,11)</sup>、心内膜側心筋のほうが心筋酸素消費量も高く(約20%)<sup>12-15)</sup>、冠血流量もより高い(約20-40%)<sup>16,17)</sup>レベルで自動制御されている。すなわち正常心では、心筋収縮運動量(酸素消費量)に応じて、心筋血流は心内膜側心筋で最も高く、心外膜心筋で最も低い。

冠動脈にこのような自動制御機構と予備能があるの

**Table 1 Transmural myocardial heterogeneity**

High-energy phosphates metabolism
Ca <sup>2+</sup> -ATPase production
Myocardial blood flow
Distribution of ischemic necrosis
Regional myocardial wall motion

なら、なぜ虚血による障害が起きるのか？ 答は簡単で、どちらも完全ではないからである。実際、冠血流の自動制御機構が働きうるのは、冠動脈灌流圧が50–120mmHgまでで、かつ冠血流予備能が保たれていることが条件である。冠動脈灌流圧を徐々に低下させていくと、まず最初は自動制御機構が作動し、心室壁の全層で心筋血流は一定に保たれる。さらに、灌流圧が低下すると、自動制御機構は破綻し心筋血流の減少がみられる。この心筋血流低下は、心内膜側心筋で最も強く起きる<sup>8)</sup>。すなわち、心内膜側は冠動脈の最も末梢に位置するために、冠血流予備能が最も低く、一番良く働く筋層でありながら、自動制御機構が容易に破綻しやすいというパラドックスを有している。その結果、冠動脈狭窄などにより冠血流予備能が低下したときには、心内膜側から傷害が発生することになる<sup>18–21)</sup>。冠血流に関するこれらの知見は、後述するReimerらの解剖学を基盤にして提唱したwavefront現象と合致している。

## 2. エネルギー代謝系の筋層内不均等分布

心臓は収縮と拡張を反復する臓器だが、そのエネルギー代謝が他臓器と大きく異なるのは、エネルギー代謝系および供給される血流と酸素量が、心室壁全層にわたり均一ではないことである。正常心では、収縮運動は心内膜側で最も強く、心外膜側に移行するにつれ弱くなっていく。エネルギー代謝もそれに応じたものとなり、エネルギー代謝系の筋層内不均等分布が生じている。

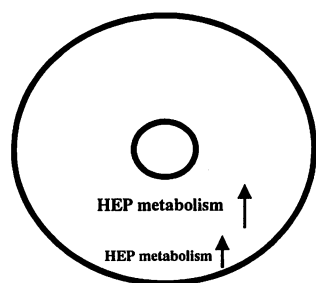
実際に、イヌを主とする動物実験において、アデノシン三リン酸(adenosine triphosphate: ATP)を主とした高エネルギーリン酸化物質代謝系および筋小胞体内へのCa取り込みにより、細胞内Ca濃度のホメオスタシスを担うCa<sup>2+</sup>-ATPaseの産生に心筋の筋層内不均等分布があることが証明されている。

## 3. 高エネルギーリン酸化物質代謝系

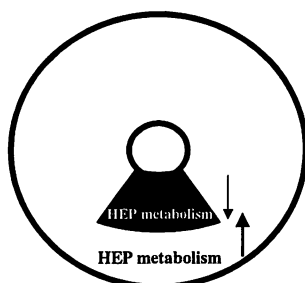
正常心では、心筋細胞は細胞内ミトコンドリアにおいて大半を好氣的代謝に依存してATPを産生し、ATPとクレアチンリン酸(creatine phosphate: CP)という高エネルギーリン酸化物質により収縮と弛緩を繰り返している。細胞内で生成されたATPはエネルギー産生過程でアデノシン二リン酸(ADP)、アデノシン一リン酸(AMP)、さらにイノシン、ヒポキサンチン、キサンチンへと分解されていくが、それによる細胞内ATP含量の低下を補うためにCPが存在する。このエネルギー代謝系を高エネルギーリン酸化物質代謝系という。正常心筋では細胞内にはATPは十分量貯えられており、また有酸素下では1molのグルコースから36molのATPを産生可能である。ところが虚血状態になると、嫌気代謝下で1molのグルコースから2molのATPしか産生できなくなり、通常の18倍のグルコースが必要となる。この状況下では、細胞内貯蔵ATPをできる限り一定に保つためにCPの消費を優先させ、ATPから脱リン酸化してできたADPから再びATPを再合成させる。したがって、とくに虚血下では、細胞内ATP濃度の低下よりもCPの低下がより顕著となるのである<sup>22,23)</sup>。心筋細胞は、ATP喪失量が40%以下であれば、一時的な傷害に対しても細胞死に至ることはなく、電子顕微鏡レベルでの組織所見上も細胞内小器官の傷害もほとんど認められず、筋小胞体、ミトコンドリアはまったく傷害を受けない。しかし、ATP喪失量が80%以上になると高エネルギーリン酸化物質代謝系を保つことが不可能となり、細胞死に至る<sup>24–27)</sup>。

この高エネルギーリン酸化物質系に筋層内不均等分布があることが、イヌの心筋虚血モデルにより明らかになってきた。Jenningsらは、左回旋枝動脈を数分間結紮して心筋虚血を誘発し、ATPとCPを心筋壁を3層に分けて測定した。結果は、心内膜側心筋で最もATPの低下が著しく、心外膜側で軽度、またATPの低下に比較してCPの低下がより顕著であること、また乳酸の蓄積が心内膜側心筋で増加していることを報告した<sup>22–24, 28)</sup>。さらにZhangらは、イヌ心筋で放射性同位元素による心筋血流の測定と<sup>31</sup>P-磁気共鳴画像スペクトロスコピー法によるATP、CPの測定を心筋各層で比較している。正常心筋では、細胞内ATP、CPは十分量貯えられており、心筋血流が正常であれば、その酸素供給量は心筋全層にわたり、ATP、CP産生

## Nonischemic myocardium



## Ischemic myocardium



□ Nonischemic tissue  
 ■ Ischemic tissue

**Fig. 1 High-energy phosphates metabolism (Zhang, J *et al*)<sup>29,33</sup>**

Under normal conditions, production and utilization of high-energy phosphates (adenosine triphosphate and creatine phosphate) in the subendocardial myocardium are more active than in the subepicardial myocardium (transmural metabolic heterogeneity; *left*). However, these processes decline more in the subendocardium during ischemia, and increase in the subepicardium to compensate for the subendocardial injury (*right*).

HEP = high-energy phosphates.

系に影響を与えない。高エネルギーリン酸化合物代謝系は心内膜側で最も活発で、心外膜に移行するに従って低下しており、この筋層内不均等分布は *transmural metabolic heterogeneity* と呼ばれる。一方、虚血心筋では、細胞内ATP含量を維持するため、CPがまず先に消費され減少するが、血流低下によるCPの低下は心内膜側で最も顕著で、高エネルギーリン酸化合物代謝系が不活化してくる。それに対して心外膜側心筋では、血流がある程度保たれていれば悪影響はほとんど受けず、むしろ内膜側での代謝系の不活化に伴い代償的に活性化してくることを見出した。すなわち、正常心筋でのエネルギー消費量は心内膜側で最も高いが、虚血、頻拍、心不全などの状況下では心外膜側に移行することを報告している (Fig. 1)<sup>29-33</sup>。

#### 4. 筋小胞体 Ca-ATPase の筋層内不均一性

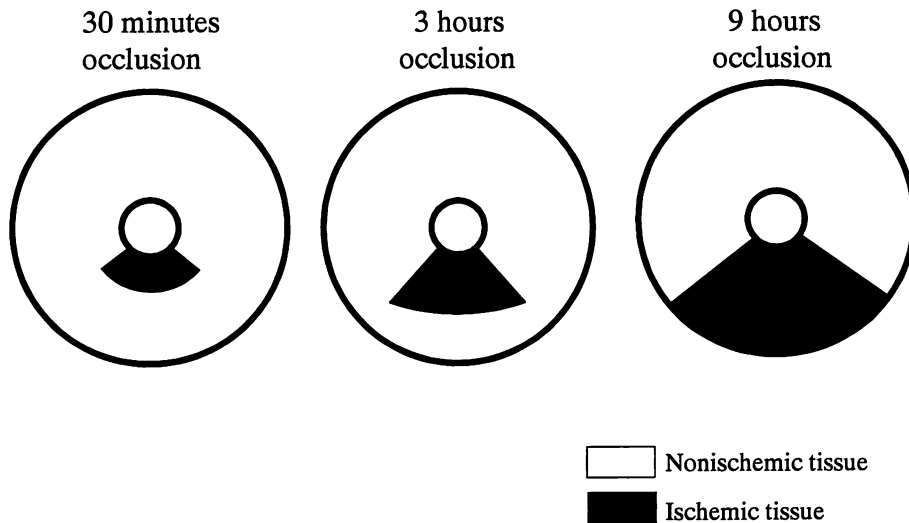
Ca<sup>2+</sup>-ATPase は、細胞内Ca濃度が上昇してくると筋小胞体内へのCaの取り込みを計り、細胞内Ca濃度を調節し、恒常性を維持する重要な蛋白の一つである。近年になって、この蛋白発現にも筋層内不均一性がある可能性が報告されている。

細胞内でCa濃度が恒常性を保つことは、細胞内エネルギー代謝系にとって極めて重要なことである。Vatnerら<sup>34,35</sup>は、虚血では心内膜側心筋を中心に cAMP-activated phosphorylation が低下、ATPの産生が低下し、筋小胞体へのCaの取り込み減少が心不全の一因となることを報告した。ATPが低下すると、筋小胞体でのNa<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>交換が障害され代償的にNa<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>交換が亢進、細胞内Ca濃度が上昇し、ミトコン

ドリア傷害を起こし、ミトコンドリア傷害がさらにATP産生を低下させるという悪循環を作り出す。筋小胞体の一つの役割であるCa<sup>2+</sup>-ATPaseを介した筋小胞体内へのCa取り込み機構は、この悪循環を阻止できる<sup>36</sup>。すでに細胞内Ca濃度には筋層内不均等分布があることは知られており、Figueredoらは計測した細胞内Ca濃度は心内膜側で高く、心外膜側になるにつれて低くなることを報告した<sup>37</sup>。最近のIgarashi-Saitoらの報告では、このCa<sup>2+</sup>-ATPaseのmRNAの発現が、正常心筋では心外膜側に比べて心内膜側において低い傾向にあることが指摘されており、Figueredoらの報告と総合して、細胞内Ca濃度の不均等分布はCa<sup>2+</sup>-ATPaseの発現の不均等分布によるものであり、心内膜側ではCa<sup>2+</sup>-ATPaseの発現が心外膜側に比較して低値であるために、細胞内Ca濃度の恒常性の維持が困難となり、傷害を受けやすいのではないかと推測している<sup>38-41</sup>。いずれにしてもCa<sup>2+</sup>-ATPaseによる筋小胞体内へのCaの取り込みは、心筋細胞にとって極めて重要であり、細胞内Ca濃度の筋層内不均等分布、Ca<sup>2+</sup>-ATPase産生の筋層内不均等分布は、高エネルギーリン酸化合物系とともに、エネルギー代謝の筋層内不均等分布に重要な影響を与えるものと考えられる。

#### 5. 心筋虚血をモデルにした解剖学的所見：とくに wavefront 現象

多くの動物実験<sup>42-50</sup>および人体剖検例による報告<sup>51</sup>から、虚血による傷害が組織学的に最も強く認められるのが、心内膜下層の心筋であることがよく知られて



**Fig. 2** “Wavefront” of ischemic necrosis

Reimer and colleagues showed that irreversible injury of ischemic myocardium develops as a transmural wavefront, occurring first in the subendocardial myocardium (*left*), and with longer periods of ischemia, the wavefront of necrosis moves from the subendocardial zone across the wall (*middle*) to involve progressively more of the transmural thickness of the ventricular wall, ultimately becoming nearly transmural (*right*). This phenomenon is named the “wavefront phenomenon”.

[Cited and modified from Reimer KA *et al*: Circulation 1977; 56; 786 – 794]<sup>53)</sup>

いる。虚血状態がさらに続けば、心内膜側から順次心筋壊死層が心外膜側に向けて広がっていく。したがって、心外膜側が単独で虚血壊死に陥るのは極めてまれである。

Schaperらは、イヌ心筋モデルにおいて冠動脈の結紮により、心内膜側から虚血傷害を認め、さらに側副血行路を有する結紮冠動脈の再灌流時に起こる電子顕微鏡レベルにおける細胞変性像(再灌流傷害)も、心外膜側に比較して有意に心内膜側に顕著であることを報告している<sup>25-27, 52)</sup>。1977年、Reimerらは、イヌ心臓において左回旋枝をそれぞれ40分、3時間、6時間結紮した後、24時間から96時間再灌流を促し、その剖検心にて虚血の解剖学的分析を行ったところ、虚血持続時間が長くなるにつれて、左回旋枝支配領域の心内膜側から壊死に陥り、壊死巣が wavefront となって心外膜側に広がっていくこと、さらに虚血時間に関係なく支配領域以外の心筋には傷害が及ばないことを報告した(Fig. 2)<sup>53-56)</sup>。さらに、心外膜側に側副血行路が発達している場合には、心内膜から心外膜への wavefront の伝播も緩徐であるが、心内膜側は側副血行路による血液供給を受けることが少ないため、側副血行

路のない虚血と同程度の傷害が認められることを報告した<sup>57)</sup>。Reimerらは、この壊死巣が心内膜側から心外膜側に wavefront 状に伝播していく現象を wavefront 現象と命名している。この wavefront 現象の概念が定着して以来、その伝播部位を同定することが極めて重要であると認識されている<sup>58)</sup>。この wavefront 現象は、今日に至るまでのエネルギー産生系を主とする生化学研究、筋層内血流を主とする生理学研究、さらに虚血の臨床学的研究までの広範囲にわたる研究を裏付ける解剖学的基盤となっている。

#### ■臨床応用■

##### 1. 心筋収縮運動の筋層内不均一性：その生理学的研究

###### 1) 超音波クリスタル法による展開

古くから心筋収縮運動の筋層内不均一性については注目されており、組織学的には同じ心筋細胞であっても、その血流から得られる酸素供給量、壁応力に応じた細胞内代謝機構の相違から、とくに心内膜側において収縮率が高く、心外膜側に移行するにつれて低下してくることがよく知られている。心筋血流の筋層内不

均等分布が認められるに及び、心筋血流量と心筋収縮運動との関係の評価することの必要性が認識されるようになった<sup>59-61)</sup>。基本的な実験系はイヌ心臓で、筋層内血流の評価には10-12 $\mu$ mの放射性同位元素を使用、心筋壁の厚さは超音波クリスタルを心内膜と心外膜に植え込み、計測するという方法が用いられてきた。筋層内血流の不均等分布については、前述のごとく正常では心内膜側に最も多く、外膜側に移行するにつれて低下してくる。しかし、心内膜側では冠血流予備能が低いために虚血などの病態下では傷害を受けやすい<sup>8)</sup>。

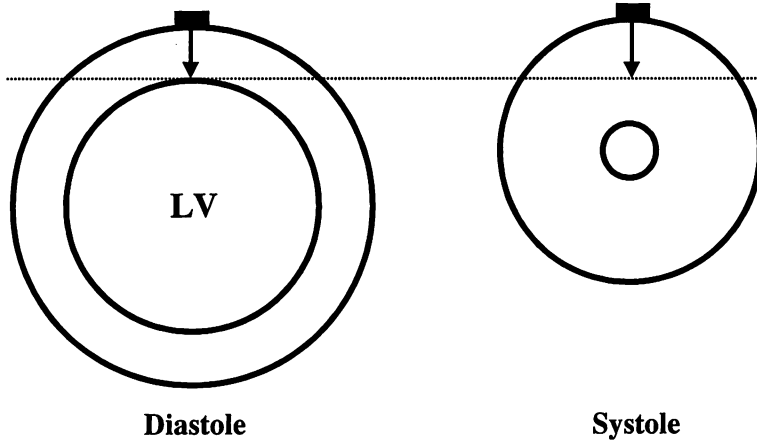
1980年代からGallagherらは、心筋血流の筋層内不均等分布とその心筋壁収縮力との関係に注目して研究を重ねている。虚血時に心筋血流は心内膜側で最も低下し、心内膜側の血流量低下による心筋壁全層の収縮運動への影響が、心外膜側への血流量低下による影響よりも大きいことを報告した。彼らは心筋の心内膜下と心外膜側に超音波クリスタルを植え込み、そのクリスタル間の収縮期壁厚増加率を計測、心筋内血流は放射性同位元素で計測した。冠動脈を結紮し高度の虚血を作ると、心内膜側から筋層内血流が低下していくが、心外膜側は血流低下は軽度に留まり、虚血の程度によってはむしろ代償性に上昇した(transmural steal phenomenon)という。その際、心筋壁の収縮運動は低下しており、心内膜側血流の低下と収縮期左室(全)厚増加率の低下には有意な相関が認められ、心外膜側の血流低下と収縮期左室(全)壁厚増加率の低下には有意な相関はなかった。つまり、左室壁収縮運動への寄与は心内膜側心筋が心外膜側心筋に比較して高いことを報告した<sup>62,63)</sup>。また虚血モデルとは別に、イソプロテレンールあるいはペーシングによる陽性変時作用を加えたときにも、心内膜側の血流量低下が心筋壁収縮率の低下と相関することを報告した<sup>64,65)</sup>。しかし、これらの一連の実験は、心筋壁収縮運動における心内膜側心筋の重要性を心筋内血流との関連で評価することにとどまり、左室壁を心内膜側と外膜側に分けて収縮運動を評価するものではなかった。Weintraubらもまた同様の手法を用いて、心内膜側の筋層内血流が左室壁の収縮運動と相関するのに対し、心外膜側の筋層内血流は左室壁収縮運動との相関は低いと報告している<sup>66,67)</sup>。

彼らは、心内膜側よりむしろ心外膜側のほうに視点

を置き、心外膜側心筋の収縮運動は血流による影響は少なく、そこにかかる壁応力により規定されることを推察している。言い換えると、正常心筋の収縮運動では心内膜側で壁応力が強く心外膜側で弱いが、心内膜側が壁運動低下をきたした際には、その程度に応じて壁応力が心内膜側から心外膜側へと移行していくことから、心外膜下層の壁運動の規定因子の一つとして心内膜側での収縮運動を挙げている。そして、正常心筋では心外膜側の収縮運動はあまり活発ではないが、心内膜側傷害時には代償的に活発になってくる可能性を考察で述べている。Gallagher, Weintraubらの報告は心筋筋層内収縮運動の不均一性に注目しながらも、その定量的証明は果たしていない。この定量的証明のためには、さらに加えて筋層内にクリスタルを植え込む実験系が必要であった。それに踏み切ったのが、Sabbahら<sup>68)</sup>のグループである。彼らは心内膜側、心外膜側、さらにその中間層に超音波クリスタルを植え込み、左室壁全層および心内膜側半分と心外膜側半分の収縮運動を解析した。その結果、左室壁全体の収縮に占める心内膜側半分の寄与率が83%、それに対して心外膜側半分の寄与率がわずかに17%で、心内膜側半分は心外膜側半分に比較して収縮期壁厚増加率が1.8倍と報告している。GallagherらとWeintraubらの報告で、左室壁収縮運動に占める心内膜側心筋の重要性はすでに指摘されていたが、Sabbahらは初めて心内膜側と心外膜側との2層に分けたときの収縮率の違いを実証しており、意義深い。彼らの実験方法は、後にHartleyらのパルス・ドップラークリスタル法へと発展していく。

Gallagherら、Weintraubら、Sabbahらの3グループの報告を総合することにより、心内膜側心筋が全心筋壁収縮運動に寄与する割合が高いこと、さらに心外膜側心筋は心内膜側の傷害時に代償的に収縮運動を活発化し、全心筋壁収縮運動を維持しようとする機序が働くことが認識された。この時代においては、まだ研究途上の分野であったエネルギー代謝系の心外膜による代償機序に合致する心筋収縮運動の筋層内不均一性の評価を、生理学的アプローチでなしたことは意義深い。Sabbahらの観血的方法と同様の評価を、現在では組織ドップラートラッキング法により非観血的に人体で施行することが可能となっている。そこで得られた心内膜側収縮期壁厚増加率/心外膜側収縮期壁厚増

### A single pulsed Doppler crystal



**Fig. 3 Doppler measurement of myocardial thickening with a single crystal epicardial transducer (Hartley, CJ *et al.*)<sup>69-71)</sup>**

A pulsed Doppler crystal is sutured to the epicardium. With this technique, it is possible to measure the velocity at any depth of the left ventricular wall and analyze systolic motion of the designated sampling point. However, it is difficult to quantify the absolute thickness. Systolic thickening is greater in the subendocardium than in the subepicardium and displacement is measured at a fixed depth throughout the cardiac cycle, so the designated sampling point at end-diastole moves to the subepicardial side at end-systole.

LV = left ventricle.

加率が約2.0であることから、改めてSabbahらの実験の成果を評価すべきであると考え。

#### 2) ドップラークリスタル法による展開

Hartleyら<sup>69,70)</sup>は超音波ドップラークリスタル法を導入した。従来の超音波クリスタルの心室壁への植え込み実験では、植え込みに高度の技術を必要とすること、さらに植え込まれた心筋組織はその周囲も含めて組織学的に線維化および心筋細胞壊死をきたしていることから、収縮率、筋層内血流をみるうえで問題となる可能性があること、さらに心筋に植え込む以上は実験系を人体にまで応用することが不可能であることが指摘されていた。これらの問題点を克服する方法として、1個の超音波ドップラークリスタルを心外膜面に装着してパルス信号を送信し、心外膜から筋層内任意の深さにおけるサンプリング位置までのパルス信号の時間による位相のずれからサンプリング位置における速度情報を読み取り、その積分値から移動距離を求め、心外膜からサンプリング位置までの筋層の収縮期壁厚増加率を求める超音波ドップラークリスタル法が開発された。Hartleyらのこの方法は、従来の筋層内にクリスタルを植え込む通過時間法の最大の欠点である植え込みに伴う心筋損傷という問題を克服し、さらに心筋内の任意の深さにおける移動速度と移動距離を求めることが可能となった点で画期的であった。彼らの1983年<sup>69)</sup>と1986年<sup>70)</sup>の報告では、いずれもイヌの心外膜にドップラー探触子を植え込み、収縮期壁厚増加率を算出しているが、同時に従来の通過時間法による

超音波クリスタル植え込み実験を行い、両者において有意な相関が得られたことを報告している。ここでHartley自らが指摘しているように、筋層内クリスタル植え込みによる測定誤差を指摘しながらも、超音波ドップラークリスタル法の正当性を検証するためのゴールドスタンダードとして、その筋層内クリスタル植え込みを使用しなけりなかつたという矛盾を抱えていた。

この実験系には、さらに2つの問題点がある。まず第1に、この方法では心筋壁の任意の1点をサンプリング位置として選択すると、その位置は固定であるために心周期を通じて同一の心筋組織の壁運動をみているわけではなく、したがって壁厚増加率の厳密な定量化は難しいこと、第2に1心周期を通じてみるためには心外膜からサンプリング位置までの距離は絶えず心筋内に留まるものでなければならず、拡張末期の心内膜点までの位置、つまり心筋の拡張末期壁厚までが測定できる最大の深さであることである(Fig. 3)。これらの問題にもかかわらず、パルス・ドップラー法を心筋に対して適用することにより心筋壁への侵襲性が少なくなり、動物モデルでしか実験できなかったことが人体に適用できるようになり、今日の組織ドップラートラッキング法の端緒を開いたということで大きな業績であったと考えられる。

1990年に至り、Hartleyら<sup>71)</sup>はこの実験系をついに臨床応用させることに成功した。冠動脈バイパス術中、患者の心外膜にドップラークリスタルを装着し、

または吸着板を使用して吸着させ、心内膜側と心外膜側とに分けて収縮期壁厚増加率を評価している。イヌ実験モデルでは、心内膜側の収縮期壁厚増加率が心外膜側の壁厚増加率の約2倍、術中のヒト心への応用では1.2-1.3倍と、動物実験と臨床応用では差はあるものの、いずれも心内膜側の収縮期壁厚増加率が心外膜側に比較して大きいことを報告している。なお、臨床応用で、動物実験よりその比率が低い理由としてHartleyらは、対象としている術中症例が虚血性心疾患を有している症例であり、心内膜下虚血になっている可能性を挙げている。さらに、この実験系そのものがサンプリングの深さが固定されるために、心内膜側と心外膜側を心周期を通じて正確に分けることができるものではないという事実にも起因している可能性がある。

## 2. 心筋収縮運動の筋層内不均一性：ヒトでの評価

### 1) 組織ドップラートラッキング法への展開

Gallagher, Weintraubらに始まり、Hartleyらに受け継がれて研究されてきた主に動物実験における心室壁収縮の筋層内不均一性の評価は、今日、非侵襲的な組織ドップラートラッキング法による臨床応用へとつながっていく<sup>72)</sup>。

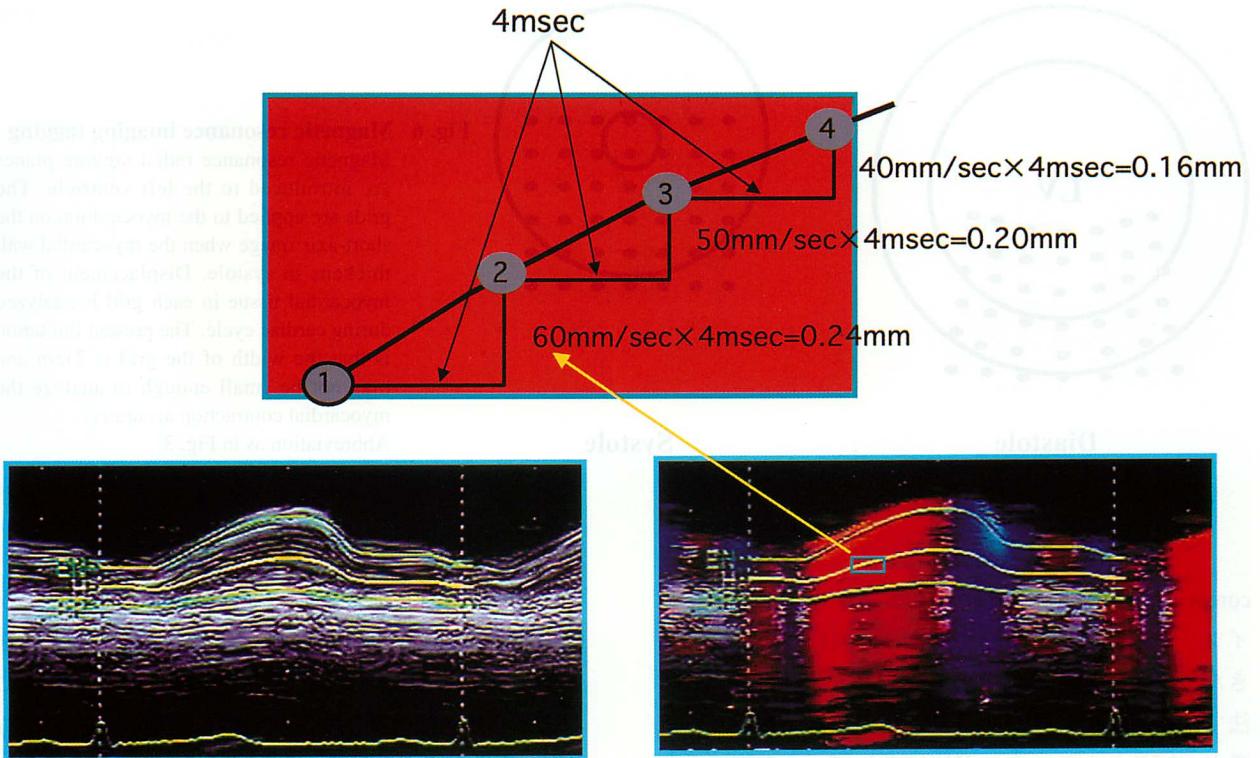
組織ドップラートラッキング法とは、Mモード心エコー図上で任意の点を組織ドップラーの速度情報を利用し自動追跡する方法である。従来血流速度測定に利用されてきたドップラー法を、心筋組織の運動速度を測定するのに応用したものが組織(心筋)ドップラー法であり、本法の長所は移動距離が短くてもその運動速度が測定でき、任意の左室局所心筋の運動評価が可能であることである。山崎ら<sup>73-76)</sup>東芝グループは、心筋壁を模したスポンジファントムを減衰板に挟み、探触子を密着させて超音波のビーム方向で伸縮運動をさせた。そこで得られた速度情報に基づくトラッキングラインと実際の伸縮運動との間にほぼ誤差が生じないことを報告し、心室壁の任意の層の運動評価への臨床応用の可能性を報告している。組織ドップラートラッキング法では、例えば拡張末期の心内膜を指定すると、その組織ドップラー信号から運動速度を読み込み、つぎの瞬間にその点がMモード心エコー図上でどこに移動するかを計算する。つぎに、また移動した先で同様の速度の読み込みを行い、再度移動点を計算する。

この操作の繰り返しにより、心内膜のトラッキングを行うわけである。言い換えると、組織ドップラーの速度情報を利用して、わざわざもう一度Mモード心エコー図を再現するわけである<sup>77,78)</sup>。

心内膜、心外膜はたいていつながった1本のラインで表示されるので肉眼で認識可能であり、これらを装置にトラッキングさせてもあまり意味がないが、心筋内の任意の1点のトラッキングは有意義である。すなわち、Mモード心エコー図上で決して1本のラインとして認識されることのない境界線(例えば、心室壁を心内膜側半分と心外膜側半分とに分ける境界線)を識別、描出することが可能となる。Fig. 4は、その原理を示した模式図と実際の臨床応用例である。Mモード心エコー図上の任意の1点①を指定し、組織カラードップラーよりその点の運動速度60mm/secを読み取り、短い時間、例えば4msecでの移動距離0.24mmを計算し、点②を打つ。続いて、点②の速度情報を読み取り、移動距離を計算し、点③を打つ。この操作の繰り返しにより、Mモード心エコー図上の任意の点の自動トラッキングを行う。この原理に基づいてMモード組織カラードップラー画像フリーズ後、左室後壁における拡張末期心内膜点を指定し、1心周期後までオートトラッキングさせ、続いて心外膜点を同様にオートトラッキングさせる。心内膜点、心外膜点の midpointは装置に自動選定させ、同様にオートトラッキングさせる。

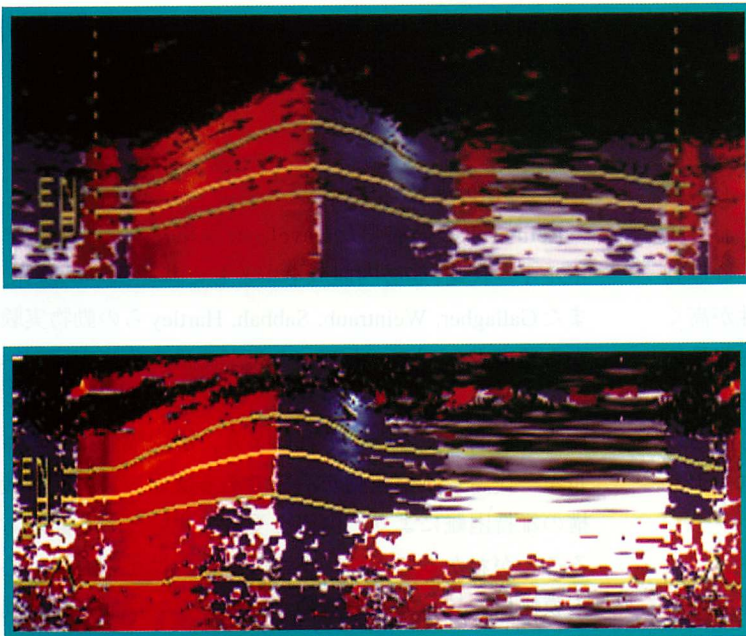
Uematsuら<sup>79)</sup>のグループは、心筋壁の収縮期壁厚増加率は心内膜側半分が心外膜側半分の約2倍であることを報告しており、我々の検討でも同様の結果を得た。これは従来の動物実験の結果とも合致するものであり、ヒト心筋に対してようやく非侵襲的かつ定量的筋層別の収縮率を評価できる展望がみえてきたことになる。Fig. 5の上段は正常例で、下段は通常的心エコー図では明らかな壁運動異常が認められない心内膜下虚血例である。正常心では、心内膜側半分の収縮期壁厚増加率は心外膜側半分の約2倍である。この比は、心内膜下虚血では虚血の程度に応じて減少、場合によっては逆転現象(1以下)を起し、心外膜側の心筋が心内膜側の心筋の収縮低下を代償していることを示している。前壁中隔梗塞で非梗塞部位の側壁や後下壁が代償性に過運動を呈する現象をhorizontal compensationと呼ぶなら、この心外膜側心筋による代償はvertical





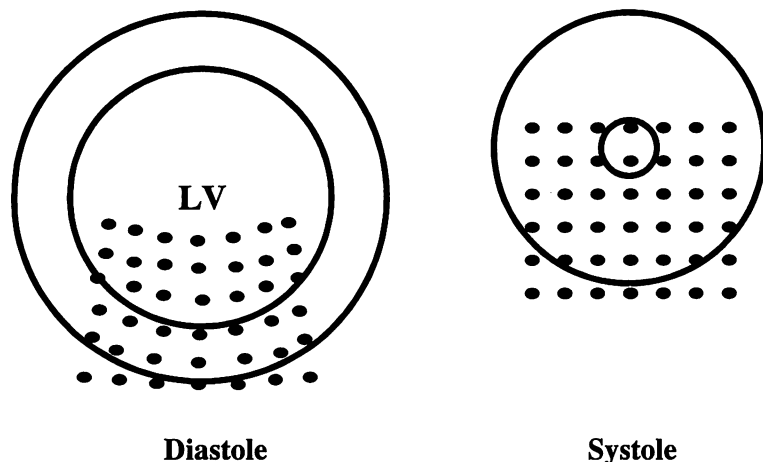
**Fig. 4 Tissue Doppler tracking system**

M-mode echocardiography in the parasternal approach is used after we set one arbitrary point of the wall of the posterior wall at the end-diastolic phase. The tissue Doppler imaging system measures the velocity of the point, and determines the position of the point at the next moment. By repeating the process, the system can track the moving line of the target point.



**Fig. 5 Clinical application of tissue Doppler tracking system**

In a normal subject (*upper*), the systolic thickening of the subendocardial half is about double that of the subepicardial half. In a patient with subendocardial ischemia (*lower*), the systolic thickening of the subendocardial half is decreased. In contrast, the systolic thickening of the subepicardial half increases to compensate for the abnormal subendocardium. As a result, the systolic thickening of the whole wall is preserved.



**Fig. 6 Magnetic resonance imaging tagging**  
Magnetic resonance radial tagging planes are introduced to the left ventricle. The grids are applied to the myocardium on the short-axis image when the myocardial wall thickens in systole. Displacement of the myocardial tissue in each grid is analyzed during cardiac cycle. The present limitation is that the width of the grid is 7 mm and may not be small enough to analyze the myocardial contraction accurately. Abbreviation as in Fig. 3.

compensationと呼ぶことができる。また、アントラサイクリン系製剤による心筋傷害は心内膜側から傷害をきたすことが報告されているが<sup>5)</sup>、通常の心エコー図法では検出感度に難があるとされている。しかし、組織ドップラートラッキング法によれば、心内膜下虚血と同様、心内膜側の収縮運動は低下し、心外膜側が心内膜側の収縮低下を代償する傾向があることを自検例において認めている。心筋生検では積算投与量に比例して心筋傷害を検出できるにもかかわらず、通常的心エコー図法でその検出が困難であるのは、この心外膜側心筋による代償機序によって異常がマスクされるためであろうと推測される。

このようにvertical compensationは必ずしも虚血に特有の現象ではなく、心内膜側が壁運動の主役を演じているときには心外膜側は脇役に回っており、心内膜側が主役を演じきれなくなってくるにつれて、心外膜側が代役を演じるという心筋壁の本来有している運動特性を示しているものと考えられる。代謝活性が高く収縮運動も活発である代償に、酸素需要量と血流量の均衡を維持するための自動制御機構が破綻しやすく傷害を受けやすいという弱点を持った心内膜側心筋層の組織学的特性は、今後このような新たなアプローチで再評価されることが期待される。

## 2) 磁気共鳴画像心筋 tagging 法の展開

心臓超音波法とは別に、磁気共鳴画像法の心筋 tagging 法も、近年めざましく発達してきた方法である。左室短軸断面に対して垂直になる放射状の tag plane を構成し、心基部から心尖部まで、それぞれのレベル

でグリッドを作成し、拡張末期から収縮中期さらに収縮中期から収縮末期までのグリッドの変位ベクトルを画像解析することにより、それぞれのグリッドの中に収まる心筋組織の動きを三次元的に解析するものである<sup>80)</sup>。正常心筋の心基部では各グリッドの変位ベクトルは時計方向に、また心尖部では変位ベクトルは反時計方向に向かう<sup>81)</sup>。現段階では、このグリッドは7mm 間隔ごとに解析するものであり、拡張末期径で10mm 前後の心筋壁を評価するには、残念ながら測定精度に難がある (Fig. 6)。しかし、心エコー図法とは異なる壁運動情報を提供する方法であり、また非侵襲的検査法であることから、さらに細かくグリッド幅を設定することで近い将来、実用的応用への展開が期待される。

## 3. 今後の展望

Reimerらの提唱したwavefront現象に端を発し、エネルギー代謝、筋層内血流を主とした基礎医学的研究、またGallagher, Weintraub, Sabbah, Hartleyらの動物実験から組織ドップラートラッキング法による臨床研究へと発展してきた一連の研究は、主として虚血をモデルにして展開してきた。それにより、心内膜側にはエネルギー代謝と収縮運動が活発である反面、自動制御機構の維持困難により、傷害を受けやすいという面があることがわかってきた。また心外膜側は正常心では心内膜側に比較して収縮運動が活発でない反面、自動制御の幅が広く、心内膜側傷害時には代償的に機能する (vertical compensation) ことも、いくつかの報告により明らかになりつつある。この代償機序が、逆に従来の

臨床的手段では心内膜傷害の早期検出を困難にしてきたことも考えられるが、心筋壁運動の筋層内不均一性の定量的解析が、とくに心筋組織ドップラー法分野で可能になり、またそれとは別に独自の展開により、磁気共鳴画像 tagging 法がさらに今後精度を増していくことが期待される。

今日、再度正常心に立ち返ってヒトでの検討を行うとともに、従来の方法では検出が困難であった心内膜側に主座を置かずさまざまな疾患、心内膜下虚血はもちろんのこと、各種心筋症、心内膜弾性線維症、レフレル心内膜炎などの早期診断が可能になることが期待される。また、心筋コントラストエコー図法も血流の筋層内不均等分布の定量的解析において、今後重要な役割を果たすことが期待される。すでに Lim<sup>ら</sup><sup>82)</sup>は、1989年、有意狭窄を有する症例に心房ペースキングを

加えてさらに虚血を誘発し、冠動脈内にウログラフィンを注入、経胸壁心エコー図法で心筋染影像を評価したところ、心外膜側に比較して心内膜側で染影像が低下していることを認め、筋層内血流分布を評価するうえでコントラスト法が有用な手段であることを提唱している。装置面での飛躍的な進歩に加えて、我が国ではレボピストの発売開始により、昨年末からいよいよ経静脈的心筋コントラストエコー図法の臨床応用が始まっている。日常診療に定着するためにはまだまだ多くの検討を必要とするが、心筋染影が再現性を持って可能となるならば、安静時心エコー図法に加え、例えば負荷心エコー図法を併用することにより、筋層内血流と心筋壁運動との関係をヒトの心室壁各層で評価するという新たなアプローチが展開されることが期待される。

## 要 約

従来は均一な組織であると考えられてきた心室壁が、心内膜側から心外膜側にかけて各層ごとにエネルギー代謝、酸素需要およびそれに対応した冠血流に違いがあることが認識されるようになり、収縮運動もそれに応じて異なることが明らかにされてきた。病変の主座を心内膜側に置く疾患は多くあるが、中でも心内膜下虚血は日常診療において最もよく遭遇する疾患である。心筋壁各層は組織学的には同じ細胞成分と間質成分から構成されているのに、なぜこのように選択的に心内膜側に病変が出現するのか、またなぜエネルギー代謝系には不均一な分布があるのだろうか、心室壁筋層内不均一性(heterogeneity)の研究の端緒はこれらの疑問にある。

Reimerらは、虚血による心筋壊死が心内膜からwavefront(波頭)のように心外膜に向かって広がっていく現象を解剖学的に認め、“wavefront現象”なる概念を提唱した。これが、エネルギー代謝系、筋層内血流、心室壁収縮運動の筋層内不均一性(筋層内不均等分布)を研究していくうえでの形態学上の基盤となっている。

基礎実験の多くは、正常心筋と虚血心筋の比較を実験モデルとしている。心内膜側は、酸素需要量が心外膜側に比較して高く、またそれに見合うだけの収縮運動をしているが、反面、それを維持するための冠血流量、冠灌流圧、冠血管抵抗からなる自動制御機構(auto regulation)が、心外膜側に比較してより破綻しやすく、常に心外膜に比較して傷害を受けやすいというパラドックスを有している。また、筋小胞体へのCa取り込みを担うCa<sup>2+</sup>-ATPase産生が心内膜側で最も少ないことも、心内膜側が傷害を受けやすい一因と考えられている。正常心筋ではエネルギー代謝系の主役をなす高エネルギーリン酸化物質の代謝系は、心内膜側で最も活発であり、心外膜側に移行するにつれ低下する傾向にある。しかし、虚血などにより筋層内血流が低下すると、高エネルギーリン酸化物質代謝系は心内膜側で最も強く傷害を受け、心外膜側で代償性に亢進してくるという機序が働く可能性があることがわかってきた。

生理学的研究では、心筋への超音波クリスタルの植え込み実験から、心内膜側の収縮運動が心外膜側の収縮運動より活発であることが報告された。心室壁の心内膜側半分は壁厚増加率は心外膜側半分の壁厚増加率の約2倍であるとする、これらのクリスタル植え込み実験の結果は、今日、非侵襲的にヒトで組織ドップラートラッキング法によっても証明されている。さらに心内膜下梗塞例では、心外膜側心筋が代償性に過収縮する(vertical compensation)ため、心筋壁全体としての壁運動は一見

保たれているようにみえる。このことが断層心エコー図法による通常の心室壁運動評価では心内膜下梗塞の約半数で異常が認められない理由でもあり、またエネルギー代謝系の心外膜側による代償という概念に対応するものである。より精度を増してきた組織ドップラートラッキング法、またそれとは別に独自の展開で発達してきた磁気共鳴画像 tagging 法、さらに最近発展のめざましい心筋コントラストエコー図法などにより、今後は虚血性心疾患も含めた心内膜病変の早期発見および定量化が可能になっていくことが期待される。

*J Cardiol* 2000; 35 (3): 205-218

## 文 献

- 1) Pandian NG, Skorton DJ, Collins SM, Koyanagi S, Kieso R, Marcus ML, Kerber RE: Myocardial infarct size threshold for two-dimensional echocardiographic detection: Sensitivity of systolic wall thickening and endocardial motion abnormalities in small versus large infarcts. *Am J Cardiol* 1985; **55**: 551-555
- 2) Mann DL, Gillam LD, Mich R, Foale R, Newell JB, Weyman AE: Functional relation between infarct thickness and regional systolic function in the acutely and subacutely infarcted canine left ventricle. *J Am Coll Cardiol* 1989; **14**: 481-488
- 3) Koyanagi S, Nabeyama S, Ohzono K, Takeshita A, Nakamura M: Wall motion abnormalities in Q wave and non-Q wave myocardial infarction in isolated left anterior descending coronary artery disease. *J Cardiogr* 1986; **16**: 271-278
- 4) Touchstone DA, Nygaard TW, Kaul S: Correlation between left ventricular risk area and clinical, electrocardiographic, hemodynamic, and angiographic variables during acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 1990; **3**: 106-117
- 5) Mortensen SA, Olsen HS, Baandrup U: Chronic anthracycline cardiotoxicity: Haemodynamic and histopathological manifestations suggesting a restrictive endomyocardial disease. *Br Heart J* 1986; **55**: 274-282
- 6) Baer RW, Payne BD, Verrier ED, Vlahakes GJ, Molodowitch D, Uhlig PN, Hoffman JI: Increased number of myocardial blood flow measurements with radionuclide-labeled microspheres. *Am J Physiol* 1984; **246** (3 Pt 2): H418-H434
- 7) Little SE, Bassingthwaight JB: Plasma-soluble marker for intraorgan regional flows. *Am J Physiol* 1983; **245**: H707-H712
- 8) Hoffman JI: Transmural myocardial perfusion. *Prog Cardiovasc Dis* 1987; **29**: 429-464
- 9) Mosher P, Ross J Jr, McFate PA, Shaw RF: Control of coronary blood flow by an autoregulatory mechanism. *Circ Res* 1964; **14**: 250-259
- 10) Yoran C, Covell JW, Ross J Jr: Structural basis for the ascending limb of left ventricular function. *Circ Res* 1973; **32**: 297-303
- 11) Streeter DD Jr, Hanna WT: Engineering mechanics for successive states in canine left ventricular myocardium: II. Fiber angle and sarcomere length. *Circ Res* 1973; **33**: 656-664
- 12) Weiss HR: Regional oxygen consumption and supply in the dog heart: Effect of atrial pacing. *Am J Physiol* 1979; **236**: H231-H237
- 13) Monroe RG, Gamble WJ, LaFarge CG, Benoualid H, Weisul J: Transmural coronary venous O<sub>2</sub> saturations in normal and isolated hearts. *Am J Physiol* 1975; **228**: 318-324
- 14) Oh BH, Volpini M, Kambayashi M, Murata K, Rockman HA, Kassab GS, Ross J Jr: Myocardial function and transmural blood flow during coronary venous retroperfusion in pigs. *Circulation* 1992; **86**: 1265-1279
- 15) Weiss HR, Neubauer JA, Lipp JA, Sinha AK: Quantitative determination of regional oxygen consumption in the dog heart. *Circ Res* 1978; **42**: 394-401
- 16) Sjoquist PO, Duker G, Almgren O: Distribution of the collateral blood flow at the lateral border of the ischemic myocardium after acute coronary occlusion in the pig and the dog. *Basic Res Cardiol* 1984; **79**: 164-175
- 17) Feigl EO: Coronary physiology. *Physiol Rev* 1983; **63**: 1-205
- 18) Gallagher KP, Kumada T, Koziol JA, McKown MD, Kemper WS, Ross J Jr: Significance of regional wall thickening abnormalities relative to transmural myocardial perfusion in anesthetized dogs. *Circulation* 1980; **62**: 1266-1274
- 19) Gallagher KP, Matsuzaki M, Osakada G, Kemper WS, Ross J Jr: Effect of exercise on the relationship between myocardial blood flow and systolic wall thickening in dogs with acute coronary stenosis. *Circ Res* 1983; **52**: 716-729
- 20) Vatner SF: Correlation between acute reductions in myocardial blood flow and function in conscious dogs. *Circ Res* 1980; **47**: 201-207
- 21) Hill RC, Kleinman LH, Tiller WH Jr, Chitwood WR Jr, Rembert JC, Greenfield JC Jr, Wechsler AS: Myocardial blood flow and function during gradual coronary occlusion in awake dog. *Am J Physiol* 1983; **244**: H60-H67
- 22) Reimer KA, Jennings RB, Hill ML: Total ischemia in dog hearts, in vitro: 2. High energy phosphate depletion and associated defects in energy metabolism, cell volume regulation, and sarcolemmal integrity. *Circ Res* 1981; **49**: 901-911
- 23) Jennings RB, Reimer KA, Hill ML, Mayer SE: Total ischemia in dog hearts, in vitro: 1. Comparison of high energy phosphate production, utilization, and depletion, and of adenine nucleotide catabolism in total ischemia in vitro vs severe ischemia in vivo. *Circ Res* 1981; **49**: 892-900
- 24) Reimer KA, Jennings RB: Myocardial ischemia, hypoxia, and infarction. *in The Heart and Cardiovascular System* (ed by Fozzard HA, Jennings RB, Haber E, Katz AM, Morgan HE), 2nd Ed. Raven Press, New York, 1991; pp1875-

- 1974
- 25) Schaper J, Mulch J, Winkler B, Schaper W : Ultrastructural, functional, and biochemical criteria for estimation of reversibility of ischemic injury: A study on the effects of global ischemia on the isolated dog heart. *J Mol Cell Cardiol* 1979; **11**: 521–541
  - 26) Jennings RB, Ganote CE: Mitochondrial structure and function in acute myocardial ischemic injury. *Circ Res* 1976; **38**(Suppl I) : I-80–I-91
  - 27) Jennings RB, Reimer KA: Factors involved in salvaging ischemic myocardium: Effect of reperfusion of arterial blood. *Circulation* 1983; **68**(Suppl I) : I-25–I-36
  - 28) Reimer KA, Long JB, Murry CE, Jennings RB: Three-dimensional distribution of collateral blood flow within the anatomic area at risk after circumflex coronary artery occlusion in dogs. *Basic Res Cardiol* 1987; **82**: 473–485
  - 29) Path G, Robitaille PM, Merkle H, Tristani M, Zhang J, Garwood M, From AH, Bache RJ, Ugurbil K: Correlation between transmural high energy phosphate levels and myocardial blood flow in the presence of graded coronary stenosis. *Circ Res* 1990; **67**: 660–673
  - 30) Zhang J, Duncker DJ, Xu Y, Zhang Y, Path G, Merkle H, Hendrich K, From AH, Bache RJ, Ugurbil K: Transmural bioenergetic responses of normal myocardium to high work-states. *Am J Physiol* 1995; **268**(5 Pt 2) : H1891–H1905
  - 31) Zhang J, Path G, Chepuri V, Homans DC, Merkle H, Hendrich K, Ugurbil K, Bache RJ, From AH: Effects of dobutamine on myocardial blood flow, contractile function, and bioenergetic responses distal to coronary stenosis: Implications with regard to dobutamine stress testing. *Am Heart J* 1995; **129**: 330–342
  - 32) Zhang J, Ishibashi Y, Zhang Y, Eijgelshoven MH, Duncker DJ, Merkle H, Bache RJ, Ugurbil K, From AH : Myocardial bioenergetics during acute hibernation. *Am J Physiol* 1997; **273**(3 Pt 2) : H1452–H1463
  - 33) Gong G, Ugurbil K, Zhang J: Transmural metabolic heterogeneity at high cardiac work states. *Am J Physiol* 1999; **277**(1 Pt 2) : H236–H242
  - 34) Ishikawa Y, Sorota S, Kiuchi K, Shannon RP, Komamura K, Katsushika S, Vatner DE, Vatner SF, Homcy CJ : Downregulation of adenylyl cyclase types V and VI mRNA levels in pacing-induced heart failure in dogs. *J Clin Invest* 1994; **93**: 2224–2229
  - 35) Vatner DE, Vatner SF, Fujii AM, Homcy CJ: Loss of high affinity cardiac beta adrenergic receptors in dogs with heart failure. *J Clin Invest* 1985; **76**: 2259–2264
  - 36) Ganz P, Braunwald E: Coronary blood flow and myocardial ischemia. *in Heart Disease*(ed by Braunwald E), 5th Ed. WB Saunders, Philadelphia, 1997; p1178
  - 37) Figueredo VM, Brandes R, Weiner MW, Massie BM, Camacho SA: Endocardial versus epicardial differences of intracellular free calcium under normal and ischemic conditions in perfused rat hearts. *Circ Res* 1993; **72**: 1082–1090
  - 38) Lundsgaard-Hansen P, Meyer C, Riedwyl H, Heitmann L, Streit E, Ehrengruber E, Kreytenberg G: Transmural gradients of glycolytic enzyme activities in left ventricular myocardium: II. Prolonged hemorrhagic hypotension. *Pflügers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere* 1968; **301**: 144–161
  - 39) Lundsgaard-Hansen P, Meyer C, Riedwyl H: Transmural gradients of glycolytic enzyme activities in left ventricular myocardium: I. The normal state. *Pflügers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere* 1967; **297**: 89–106
  - 40) Igarashi-Saito K, Tsutsui H, Yamamoto S, Takahashi M, Kinugawa S, Tagawa H, Usui M, Yamamoto M, Egashira K, Takeshita A: Role of SR Ca<sup>2+</sup>-ATPase in contractile dysfunction of myocytes in tachycardia-induced heart failure. *Am J Physiol* 1998; **275**(1 Pt 2) : H31–H40
  - 41) Igarashi-Saito K, Tsutsui H, Takahashi M, Kinugawa S, Egashira K, Takeshita A: Endocardial versus epicardial differences of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase gene expression in the canine failing myocardium. *Basic Res Cardiol* 1999; **94**: 267–273
  - 42) Pasyk S, Bloor CM, Khouri EM, Gregg DE: Systemic and coronary effects of coronary artery occlusion in the unanesthetized dog. *Am J Physiol* 1971; **220**: 646–654
  - 43) Becker LC, Ferreira R, Thomas M: Mapping of left ventricular blood flow with radioactive microspheres in experimental coronary artery occlusion. *Cardiovasc Res* 1973; **7**: 391–400
  - 44) Jugdutt BI, Hutchins GM, Bulkley BH, Becker LC: Myocardial infarction in the conscious dog: Three-dimensional mapping of infarct, collateral flow and region at risk. *Circulation* 1979; **60**: 1141–1150
  - 45) Yellon DM, Hearse DJ, Crome R, Wyse RK: Temporal and spatial characteristics of evolving cell injury during regional myocardial ischemia in the dog: The “border zone” controversy. *J Am Coll Cardiol* 1983; **2**: 661–670
  - 46) Jennings RB, Sommers HM, Herdson PB, Kaltenbach JP: Ischemic injury of myocardium. *Ann N Y Acad Sci* 1969; **156**: 61–78
  - 47) Buja LM, Parkey RW, Dees JH, Stokely EM, Harris RA Jr, Bonte FJ, Willerson JT: Morphologic correlates of technetium-99m stannous pyrophosphate imaging of acute myocardial infarcts in dogs. *Circulation* 1975; **52**: 596–607
  - 48) Bishop SP, White FC, Bloor CM: Regional myocardial blood flow during acute myocardial infarction in the conscious dog. *Circ Res* 1976; **38**: 429–438
  - 49) Hirzel HO, Nelson GR, Sonnenblick EH, Kirk ES : Redistribution of collateral blood flow from necrotic to surviving myocardium following coronary occlusion in the dog. *Circ Res* 1976; **39**: 214–222
  - 50) Rivas F, Cobb FR, Bache RJ, Greenfield JC Jr : Relationship between blood flow to ischemic regions and extent of myocardial infarction: Serial measurement of blood flow to ischemic regions in dogs. *Circ Res* 1976; **38**: 439–447
  - 51) Freifeld AG, Schuster EH, Bulkley BH: Nontransmural versus transmural myocardial infarction: A morphologic study. *Am J Med* 1983; **75**: 423–432
  - 52) Becker LC, Jeremy RW, Schaper J, Schaper W : Ultrastructural assessment of myocardial necrosis occurring during ischemia and 3-h reperfusion in the dog. *Am J Physiol* 1999; **277**(1 Pt 2) : H243–H252
  - 53) Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB: The wavefront phenomenon of ischemic cell death: 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977; **56**: 786–794
  - 54) Dunn RB, Griggs DM Jr: Transmural gradients in ventricular tissue metabolites produced by stopping coronary

- blood flow in the dog. *Circ Res* 1975; **37**: 438-445
- 55) Reimer KA, Hill ML, Jennings RB: Prolonged depletion of ATP because of delayed repletion of the adenine nucleotide pool following reversible myocardial ischemic injury in dogs. *Adv Myocardiol* 1983; **4**: 395-407
  - 56) Reimer KA, Hill ML, Jennings RB: Prolonged depletion of ATP and of the adenine nucleotide pool due to delayed resynthesis of adenine nucleotides following reversible myocardial ischemic injury in dogs. *J Mol Cell Cardiol* 1981; **13**: 229-239
  - 57) Reimer KA, Jennings RB: The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death: II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest* 1979; **40**: 633-644
  - 58) Torry RJ, Myers JH, Adler AL, Liut CL, Gallagher KP: Effects of nontransmural ischemia on inner and outer wall thickening in the canine left ventricle. *Am Heart J* 1991; **122**: 1292-1299
  - 59) Shimizu G, Zile MR, Blaustein AS, Gaasch WH: Left ventricular chamber filling and midwall fiber lengthening in patients with left ventricular hypertrophy: Overestimation of fiber velocities by conventional midwall measurements. *Circulation* 1985; **71**: 266-272
  - 60) Shimizu G, Conrad CH, Gaasch WH: Phase-plane analysis of left ventricular chamber filling and midwall fiber lengthening in patients with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987; **75**(Suppl 1): I-34-I-39
  - 61) Weyman AE, Franklin TD Jr, Hogan RD, Gillam LD, Wiske PS, Newell J, Gibbons EF, Foale RA: Importance of temporal heterogeneity in assessing the contraction abnormalities associated with acute myocardial ischemia. *Circulation* 1984; **70**: 102-112
  - 62) Gallagher KP, Osakada G, Matsuzaki M, Kemper WS, Ross J Jr: Myocardial blood flow and function with critical coronary stenosis in exercising dogs. *Am J Physiol* 1982; **243**: H698-H707
  - 63) Gallagher KP, Matsuzaki M, Koziol JA, Kemper WS, Ross J Jr: Regional myocardial perfusion and wall thickening during ischemia in conscious dogs. *Am J Physiol* 1984; **247**: H727-H738
  - 64) Gallagher KP, Kumada T, Battler A, Kemper WS, Ross J Jr: Isoproterenol-induced myocardial dysfunction in dogs with coronary stenosis. *Am J Physiol* 1982; **242**: H260-H267
  - 65) Kumada T, Gallagher KP, Battler A, White F, Kemper WS, Ross J Jr: Comparison of postpacing and exercise-induced myocardial dysfunction during collateral development in conscious dogs. *Circulation* 1982; **65**: 1178-1185
  - 66) Weintraub WS, Hattori S, Agarwal JB, Bodenheimer MM, Banka VS, Helfant RH: The relationship between myocardial blood flow and contraction by myocardial layer in the canine left ventricle during ischemia. *Circ Res* 1981; **48**: 430-438
  - 67) Hattori S, Weintraub WS, Agarwal JB, Bodenheimer MM, Banka VS, Helfant RH: Contrasting ischemic contraction patterns by zone and layer in canine myocardium. *Am J Physiol* 1982; **243**: H852-H855
  - 68) Sabbah HN, Marzilli M, Stein PD: The relative role of subendocardium and subepicardium in left ventricular mechanics. *Am J Physiol* 1981; **240**: H920-H926
  - 69) Hartley CJ, Latson LA, Michael LH, Seidel CL, Lewis RM, Entman ML: Doppler measurement of myocardial thickening with a single epicardial transducer. *Am J Physiol* 1983; **245**: H1066-H1072
  - 70) Zhu WX, Myers ML, Hartley CJ, Roberts R, Bolli R: Validation of a single crystal for measurement of transmural and epicardial thickening. *Am J Physiol* 1986; **251**(5 Pt 2): H1045-H1055
  - 71) Bolli R, Hartley CJ, Chelly JE, Patel BS, Rabinovitz RS, Jeroudi MO, Roberts R, Noon G: An accurate, nontraumatic ultrasonic method to monitor myocardial wall thickening in patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 1990; **15**: 1055-1065
  - 72) Moran CM, McDicken N, Groundstroem KWE, Sutherland GR: Potential applications of color-Doppler imaging of the myocardium in assessing contractility and perfusion. *in Advances in Echo Imaging Using Contrast Enhancement* (ed by Nanda N, Schlieff R). Kluwer, Amsterdam, 1993; pp359-374
  - 73) 川岸哲也, 山崎延夫, 瀬尾育式, 飯沼一浩: 組織ドプラトラッキングの研究1. 日本超音波医学会第67回研究発表会抄録集 1996年6月; p260
  - 74) 山崎延夫, 川岸哲也, 瀬尾育式, 飯沼一浩: 組織ドプラトラッキングの研究2. 日本超音波医学会第67回研究発表会抄録集 1996年6月; p281
  - 75) 本田 匡, 川岸哲也, 山崎延夫, 瀬尾育式, 飯沼一浩: 組織ドプラトラッキングの研究3. 日本超音波医学会第68回研究発表会抄録集 1996年11月; p286
  - 76) 川岸哲也, 本田 匡, 山崎延夫, 瀬尾育式, 飯沼一浩: 組織ドプラトラッキングの研究4. 日本超音波医学会第68回研究発表会抄録集 1996年11月; p287
  - 77) Watanabe F, Takenaka K, Sonoda M, Nakajima Y, Yang W, Igarashi T: Regional LV wall motion velocity should be corrected by the whole heart motion. *Circulation* 1996; **94**(Suppl 1): I-614(abstr)
  - 78) Watanabe F, Takenaka K, Sonoda M, Yang W, Kidu Y, Ochi M: Validation of a new method of obtaining "purely regional" LV wall motion velocity color maps: In vitro and in vivo studies. *Circulation* 1997; **96**(Suppl 1): I-714(abstr)
  - 79) Uematsu M, Shibata S, Tanaka N, Nakamura K, Shimizu Y, Yamagishi M, Miyatake K: Transmural myocardial thickening dynamics in hypertrophied hearts assessed by a tissue Doppler tracking technique. *Circulation* 1998; **97**(Suppl 1): I-641(abstr)
  - 80) Lima JA, Jeremy R, Guier W, Bouton S, Zerhouni EA, McVeigh E, Buchalter MB, Weisfeldt ML, Shapiro EP, Weiss JL: Accurate systolic wall thickening by nuclear magnetic resonance imaging with tissue tagging: Correlation with sonomicrometers in normal and ischemic myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**: 1741-1751
  - 81) Maier SE, Fischer SE, McKinnon GC, Hess OM, Krayenbuehl H-P, Boesiger P: Evaluation of left ventricular segmental wall motion in hypertrophic cardiomyopathy with myocardial tagging. *Circulation* 1992; **86**: 1919-1928
  - 82) Lim Y-J, Nanto S, Masuyama T, Kodama K, Ikeda T, Kitabatake A, Kamada T: Visualization of subendocardial myocardial ischemia with myocardial contrast echocardiography in humans. *Circulation* 1989; **79**: 233-244