

## Color kinesis 法による心筋虚血診断

石井 克尚

Ishii K: **Diagnosis of coronary artery disease by detection of postischemic regional left ventricular delayed relaxation using echocardiographic evaluation with color kinesis.** J Jpn Coron Assoc 2007; 13: 139-144

### I. はじめに

心筋に虚血が生じた場合、すなわち冠血流が低下すると心筋の代謝障害に始まり続いて拡張機能障害、収縮機能障害、心電図変化そして最後に胸痛という一連の現象が起こる。これがいわゆる ischemic cascade (虚血の滝) で知られる現象である<sup>1)</sup>。逆に冠血流が回復し虚血が改善した場合に起こる現象が reverse ischemic cascade であるが、われわれはこの虚血発作後の reverse ischemic cascade を color kinesis を用いて観察し、収縮機能が改善した後も長時間のあいだ拡張機能障害が持続する、すなわち diastolic stunning 現象を報告した。今回この diastolic stunning 現象を color kinesis 法で検出する心筋虚血診断について検討する。

### II. 心筋虚血と左室壁運動異常—reverse ischemic cascade と diastolic stunning

冠動脈を閉塞して急性心筋虚血を作製すると、その冠動脈支配域の心筋壁運動が直ちに低下し、収縮期にむしろ伸展することを 1935 年に Tennant と Wiggers らが報告し<sup>2)</sup>、臨床的には冠動脈を PTCA バルーンで閉塞すると心電図変化や狭心痛に先行して左室壁運動異常が出現することが報告されている<sup>3,4)</sup>。このように一過性の局所心筋機能低下は、心筋虚血に対する鋭敏な指標として用いられている。さらに前述したように心筋虚血による左室機能障害には拡張不全と収縮不全が存在し、一般的には拡張不全が収縮不全に先行して生じる<sup>5)</sup>。しかしながら虚血による心筋障害では拡張機能障害の後に速やかに収縮機能障害が生じるため、臨床の現場では急性の心筋虚血が進行中において拡張不全のみを検出することはされていない。一過性の虚血による systolic stunning はフリーラジカルとカルシウム負荷により起こることが動物実験などで報告されている<sup>6)</sup>。しかしながら diastolic stunning に関しての報告はまだあまりなく、現在のところ虚血後に持続する心筋脂肪酸

代謝異常により、心筋細胞質内のフリーなカルシウムの小胞体内への取込みが障害され早期の拡張運動が遅延すると考えられている。

近年 Dilsizian らは心筋脂肪酸代謝トレーサである BMIPP 心筋シンチ検査を用い、運動負荷後に左室虚血部位の脂肪酸代謝異常が 30 時間以上にわたり持続していることを報告している<sup>7)</sup>。また Pislaru らはストレインレート画像を用いて急性心筋虚血において左室局所の asynchrony が観察できることを報告している<sup>8)</sup>。われわれはこの虚血が解除された後に心筋に起こる現象 (reverse ischemic cascade) (図 1) を color kinesis (Philips Medical Systems, USA) を用いて検出する試みを行っている。われわれの検討では、心筋虚血発作後に収縮異常が回復後もしばらくの間、局所の左室局所拡張機能障害が color kinesis を用いることにより拡張運動遅延 (diastolic asynchrony) という形で検出可能であることを報告した<sup>9)</sup>。

### III. 新しい左室局所拡張機能評価法 (color kinesis diastolic index)

Color kinesis は自動境界検出機能を応用した技術であり、インテグラルバックスキッター (IB) 信号により血液部分と心筋組織部分とを区別し心内膜の壁運動をリアルタイムに観察できる機能で、各心時相における壁運動を客観的に表示できる。一連の各音響フレームにおいて、組織から血液部分へ、あるいはその逆に血液から組織部分へ各音響ビームの各サンプルポイントが変化することで IB 信号が変化し、自動境界検出機能によりその境界線が検出される。それぞれの音響フレームにおいて得られた境界線の間々に各々異なった色をアサインし、それを一定の期間画面上に重ね合わせて表示し color kinesis 画像が構成される。従来の color kinesis は収縮末期から拡張末期に至る心内膜の移動距離を心電図同期により 33 msec ごとにカラー表示するものであるが<sup>10)</sup>、現行の Philips 社製 iE33 に搭載されている new color kinesis ではさらに自動境界検出能が向上しフレームレートも上がっている。また最近、われわれは心内膜のスペックルパターンのトラッキングを応用し、

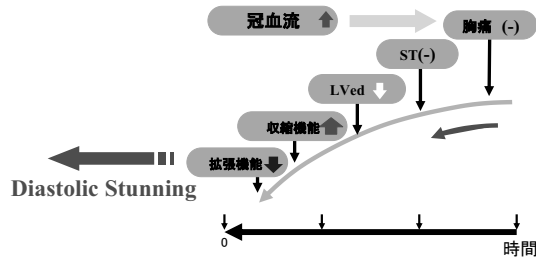


図1 冠血流回復後に生じる諸現象の時間的推移(reverse ischemic cascade)  
 順行性の ischemic cascade では拡張機能障害後に収縮機能障害が速やかに生じるが、reverse ischemic cascade では収縮機能改善後もしばらくの間、拡張機能障害が持続する (postischemic diastolic stunning)。

color kinesis の弱点である心腔内腱索や弁からのノイズおよび心臓全体の動きを補正した new endocardial color-encode image を開発し、より精度の高い左室局所収縮・拡張運動の評価が可能となっている。

われわれは虚血発作後の左室局所拡張機能障害について、color kinesis 画像をICK ソフト(ワイディ, 福岡)で解析することによって評価し“虚血のメモリー”として検出している。ICK ソフトは color kinesis 画像を応用した新しい左室局所壁運動解析ソフトで、左室局所の収縮および拡張運動を color kinesis 法で取り込んだ画像を2次元で解析し定量的評価を可能とする。図2に正常者におけるICK ソフトでの左室局所拡張運動の解析を示す。Color kinesis の拡張期左室短軸断層図をオフラインでICK ソフトに取り込むと(図2左)、自動的に米国心エコー図学会に従った6分割表示がなされ、各領域の拡張パターンが棒グラフ表示される(拡張期における左室各領域の心内膜の移動距離を拡張初期から拡張末期まで寒色系から暖色系に色分け表示)。図2右の棒グラフは右から心室中隔(sp), 前壁中隔(asp), 前壁(ant), 側壁(lat), 後壁(pst), 下壁(inf)の順に各領域の拡張運動の状態を表している。心電図上の拡張期の任意の時点でクリックすると、右の棒グラフ上にその時点での拡張度が赤のマークで表示される(図2右では拡張早期30%時間の拡張度が表示されている)。また、図3のように各領域の拡張運動状態について横軸を時間軸、縦軸を左室局所拡張度として経時的に表示可能である。

正常な心臓は拡張早期に急激に拡張することが知られているが、われわれは左室局所の拡張機能を“拡張早期30%時間に左室局所がどれくらい拡張し得たか”という方法で評価している。すなわち左室局所が拡張早期30%時間内に膨らんだ面積を、全拡張期時間で変化した面積の%表示をし、局所拡張運動を客観的に定量化し、これを color kinesis diastolic index (CK-DI) という新しい左室局所拡張機能指標として用いた(図4)。われわれの正常者40名の左室短軸像を用いた検討では平均年齢60歳における各冠動脈領域のCK-DIの正常値は左前下行枝領域73±6%, 左回旋枝領域78±8%, 右冠動脈領域70±5%であった。すなわ

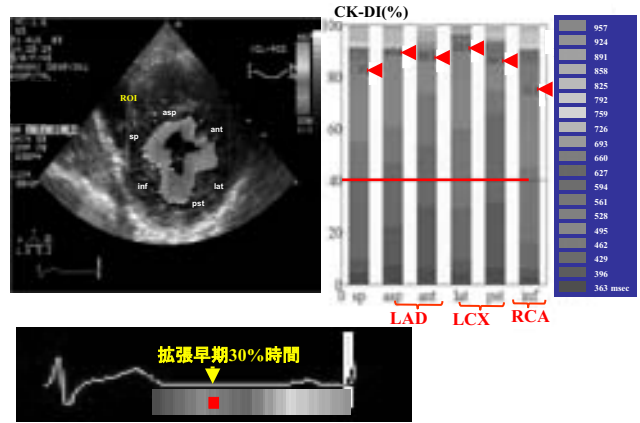


図2 ICK ソフトを用いた左室局所拡張運動の解析(正常例:左室短軸断面)

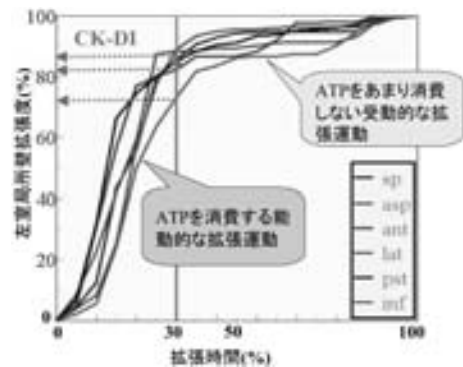


図3 ICK ソフトを用いた左室局所壁拡張運動の時間変化曲線(正常例:左室短軸断面)  
 Color kinesis diastolic index (CK-DI) は急速流入期にあたる、アデノシン三リン酸(ATP)を消費する能動的な拡張(active relaxation)から受動的な拡張(diastasis)に移行する偏曲点に一致している。

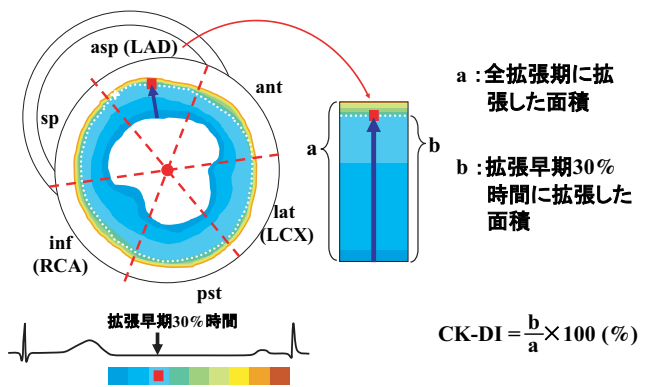


図4 エネルギーを消費する左室拡張早期壁運動を評価する指標(CK-DI)  
 CK-DI は ATP を消費する能動的な拡張運動を評価する指標である。

ち正常心では、拡張早期30%時間に約75%の左室拡張が起こることが判明し、この方法を用いれば、左室壁局所の拡張機能障害を容易に検出、評価できる可能性がある<sup>9)</sup>。

#### IV. Color kinesis 法を用いた心筋虚血の診断

##### 1. トレッドミル運動負荷後にみられる diastolic stunning 現象

冠動脈狭窄を有する患者においてトレッドミル運動負荷心エコー法を施行した場合、負荷直後に壁運動異常が数分間に消失することはよく知られている。われわれは、color kinesis を用いて運動負荷後に虚血発作を起こした後に収縮機能異常が回復後も左室局所壁拡張機能障害が持続することを検討している (diastolic stunning)。労作性狭心症患者において、75%以上の有意狭窄を有する領域では、トレッドミル運動負荷終了20分後においても左室局所壁拡張運動遅延を認めた(図5)。ICK ソフトで解析された左室局所壁拡張運動を各冠動脈支配領域と照らし合わせると、前壁中隔(asp)、前壁(ant)領域が左前下行枝(LAD)の還流領域、側壁(lat)、後壁(pst)が左回旋枝(LCX)の還流領域、下壁(inf)が右冠動脈(RCA)の還流領域として異常を検出できることになる(図6, 7)。ICK ソフトを用いた虚血発作後に持続する左室局所壁拡張機能障害を検出する検討において、労作性狭心症患者 68 例中、冠動脈に75%以上の有意狭窄を有する領域では運動負荷20分後におい

ても ICK ソフトにて局所拡張機能遅延が検出され、CK-DI は虚血発作前後で  $65 \pm 9\%$  から  $32 \pm 13\%$  へ有意に減少した ( $P < 0.001$ ) (図8)。一方、有意狭窄の認めない領域では運動負荷前後での CK-DI は  $62 \pm 5\%$  から  $67 \pm 4\%$  (NS) と変化しな

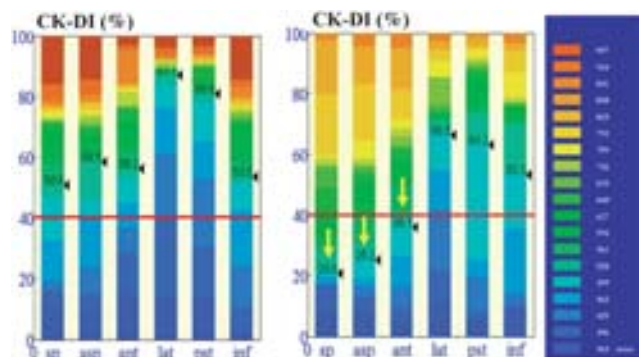


図6 トレッドミル運動負荷前後における左室局所拡張運動の ICK ソフトを用いた解析(左前下行枝90%狭窄) 縦軸は左室局所壁拡張度(%)を表す。運動前後でのCK-DI(左室拡張初期30%の時相で変化した面積を全拡張期で変化した面積で除したものを比較すると、負荷後20分において左前下行枝領域でCK-DIが有意に低下していることがわかる(post-ischemic diastolic stunning)。

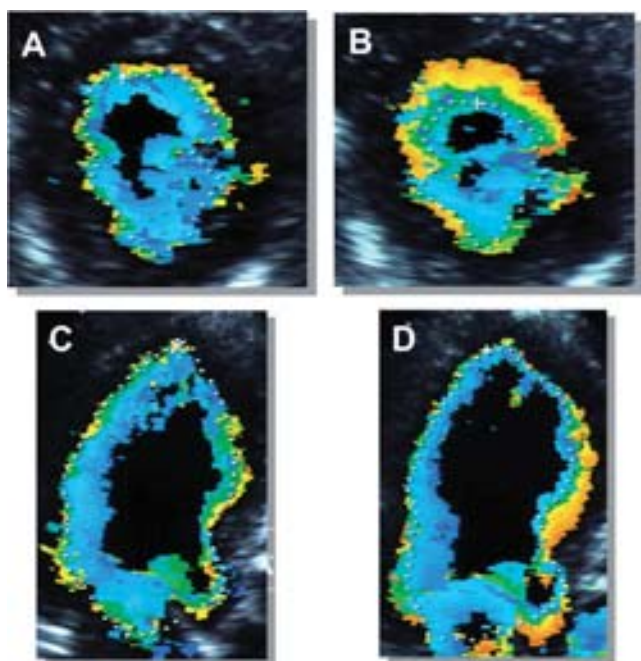


図5 トレッドミル運動負荷前、負荷20分後の拡張期 color kinesis (左前下行枝90%狭窄) A, B: 左室短軸断面; C, D: 左室心尖部長軸断面 A, C: 負荷前では左室全体に拡張は良好であり、拡張早期に急速に拡張しているためCK心エコー図上ほとんどの領域が青色から緑色で示されている。 B, D: 運動負荷20分後、前壁中隔および前壁領域(B)および左室中隔の広い領域(D)で拡張運動遅延が残存している。(それぞれの領域では虚血後の拡張運動遅延のため青色、緑色が少なく、白点線の外側に幅広い黄色帯が現れている。) Color kinesis 画像上の白点線はそれぞれ拡張早期30%時間に左室が拡張した範囲を表す。

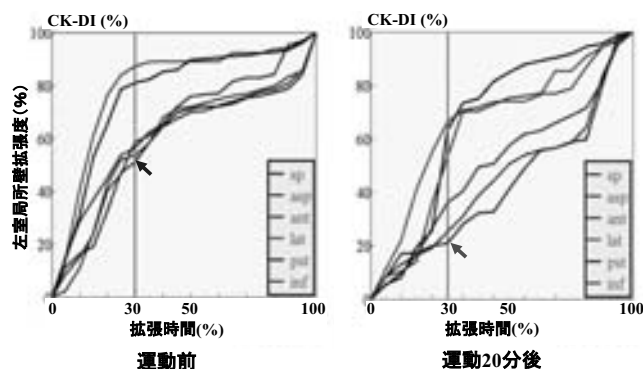


図7 トレッドミル運動負荷前後における左室局所拡張運動の時間変化曲線(左前下行枝90%狭窄) 運動負荷前に比べ、負荷後20分において左前下行枝領域で急速流入期の能動的拡張運動の障害が持続していることがわかる。

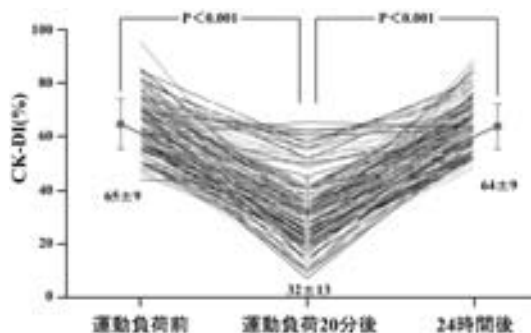


図8 労作性狭心症患者におけるトレッドミル運動負荷前後のCK-DIの変化 有意狭窄を有する領域では運動負荷20分後においてCK-DIが有意に低下し、24時間後には回復した。

かった<sup>11)</sup>。このように労作性狭心症患者では運動負荷により虚血が誘発された領域では、収縮異常が回復後も左室局所壁拡張運動遅延による CK-DI の低下が持続していた (diastolic stunning)。

## 2. 冠攣縮性狭心症でみられる diastolic stunning 現象

臨床現場において狭心症患者は非発作時では収縮機能はほぼ正常であり、従来の収縮機能を評価する心エコー法では診断することは困難であった。しかし非発作時であっても心筋虚血発作の程度により左室局所の拡張機能障害が残存し、われわれはこの“虚血のメモリー”を color kinesis で検出することで診断できることを報告した<sup>12)</sup>。さらに、冠攣縮性狭心症患者において、冠動脈血流が回復し虚血発作が回復する過程 (reverse ischemic cascade) において心筋収縮障害が回復した後も局所左室壁拡張障害が数週間にわ

たり残存することをも報告した (postischemic diastolic stunning)<sup>9)</sup>。図 9 に左前下行枝に冠攣縮を誘発し得た冠攣縮性狭心症患者において、カルシウム拮抗剤投与後の局所左室壁拡張障害の経過を color kinesis を用いて提示する。発作時に認めた前壁中隔領域の拡張遅延を示す黄色の帯は、治療 1 週間目においてもはっきり残っているのがわかる。2 週間目では黄色の帯の領域が小さくなり、4 週目では患者の拡張は正常に戻っている。すなわち、狭心症発作により局所の心筋虚血が生じた場合、局所左室壁の拡張遅延という形でメモリーが残るといえる。図 10A に冠攣縮性狭心症患者において治療後に胸痛が消失した患者群における CK-DI の経時的変化を示しているが、冠攣縮性狭心症では治療後数週間にわたり局所拡張機能障害が持続することがわかる。また、治療後も胸痛が持続あるいは再発し

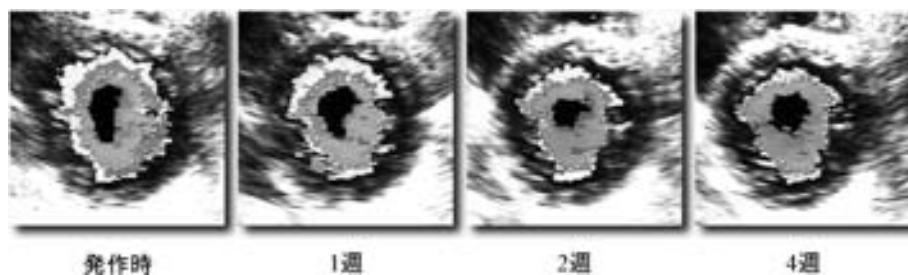


図 9 冠攣縮性狭心症患者における治療後の拡張期 color kinesis の経時的変化 (左前下行枝スパズム症例)  
発作時には左前下行枝領域で広範囲に拡張運動遅延 (白点線外の黄色帯) を認めている。カルシウム拮抗剤投与 1 週間後においても左前下行枝領域で拡張運動遅延が持続しているのがわかる。治療 4 週目には拡張運動は正常化している。

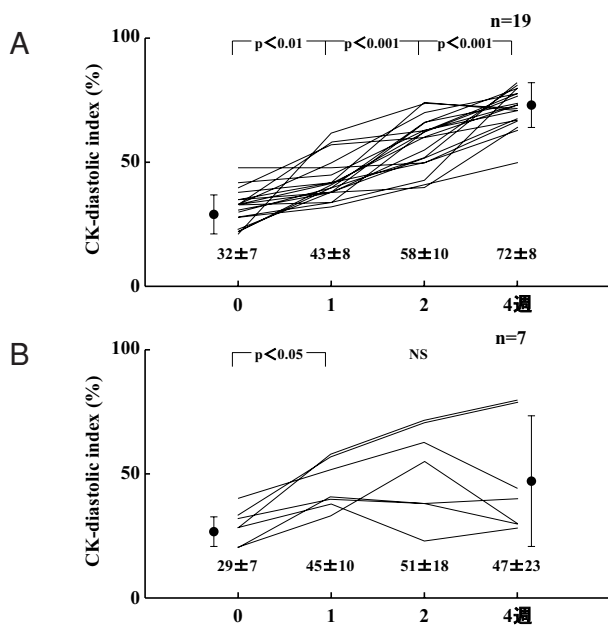


図 10 冠攣縮性狭心症患者における治療後の拡張期 CK-DI の経時的変化  
A: 胸痛消失群, B: 胸痛持続群. 胸痛消失群では経時的に CK-DI は改善し、4 週間後には全例でほぼ正常化している。

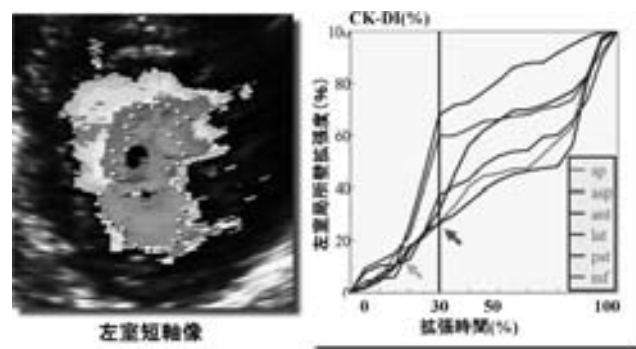


図 11 72 歳女性、不安定狭心症患者: 外来時での拡張期 color kinesis  
10 日前より労作性胸痛を自覚。外来受診時の 2D 心エコー図では明らかな収縮機能異常は認めなかったが、拡張期 color kinesis では中隔、前壁中隔および前壁領域で拡張運動遅延を認める (中隔、前壁中隔および前壁領域では虚血による拡張運動遅延のため白点線の外側に幅広い黄色帯が現れている)。ICK ソフトを用いた解析では左前下行枝領域に一致して能動的拡張運動の障害を認めている。

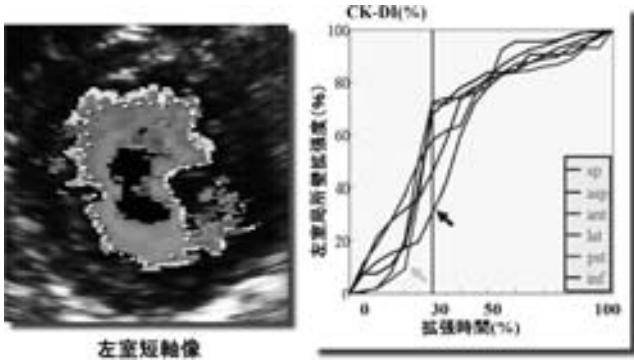


図12 不安定狭心症患者：PCI後の拡張期 color kinesis  
PCI後では左室全体に拡張は良好であり，拡張早期に急速に拡張しているため拡張期 color kinesis ではほとんどの領域が青色から緑色で示されている．ICK ソフトを用いた解析ではPCIによる心筋虚血の解除により，能動的拡張運動の回復が確認できる．

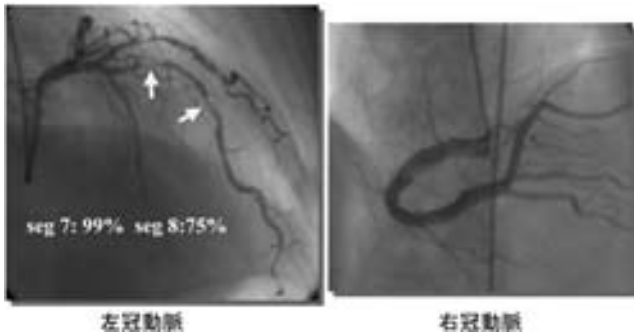


図13 72歳女性，不安定狭心症患者：冠動脈造影  
左前下行枝に有意な狭窄を認める(seg 7：99%狭窄，seg 8：75%狭窄)．

た群ではCK-DIの経時的改善は認められず，すなわち左室局所壁拡張機能障害が改善しない，あるいは再度悪化していることがわかる(図10B)<sup>9)</sup>．

### 3. 不安定狭心症にみられる diastolic stunning 現象

冠縮性狭心症の場合と同様に不安定狭心症患者においても，非発作時では収縮機能はほぼ正常であっても左室局所の拡張機能障害が“虚血のメモリー”として存在する可能性がある．われわれは不安定狭心症患者においても diastolic stunning 現象がみられることを報告している<sup>13)</sup>．図11，12に左前下行枝を責任病変とした不安定狭心症患者における入院時および冠血管インターベンション後の color kinesis および冠動脈造影(図13)を示す．一過性の虚血による systolic stunning はフリーラジカルとカルシウム過負荷により起こることが動物実験などで報告されているが<sup>6)</sup>，不安定狭心症における diastolic stunning 現象は類回りに起こる心筋虚血発作により心筋細胞質内のフリーなカルシウムの小胞体内への取込みが障害されるため，拡張早期の能動的拡張運動が遅延すると考えられている．このように不安定狭心症では絶えず心筋虚血の程度が変化しており，それに応じて左室局所壁拡張運動遅延の程度も変化する

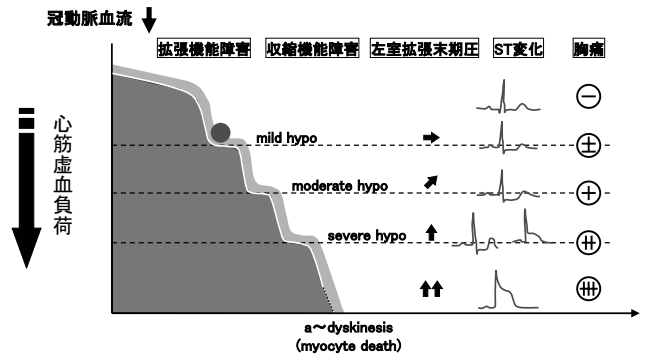


図14 狭心症患者における“虚血の滞”現象  
狭心症患者では虚血の程度により diastolic stunning が異なる．

る(図14)．不安定狭心症患者において color kinesis を用いた diastolic stunning の検出は虚血の程度と進行度を外来レベルで非侵襲的に評価できる可能性がある．

## 文 献

- 1) Nesto RW, Kowalchuk GJ: The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expression of ischemia. *Am J Cardiol* 1987; **59**: 23C-30C
- 2) Tennant R, Wiggers CJ: The effects of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol* 1935; **112**: 351-361
- 3) Wijns W, Serruys PW, Slager CJ, Grimm J, Krayenbuehl HP, Hugenholtz PG, Hess OM: Effect of coronary occlusion during percutaneous transluminal angioplasty in humans on left ventricular chamber stiffness and regional diastolic pressure-radius relations. *J Am Coll Cardiol* 1986; **7**: 455-463
- 4) Masuyama T, Kodama K, Nakatani S, Nanto S, Kitabatake A, Kamada T: Effects of changes in coronary stenosis on left ventricular diastolic filling assessed with pulsed doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; **11**: 744-751
- 5) Mor-Avi V, Collins KA, Korcarz CE, Shah M, Spencer KT, Lang RM: Detection of regional temporal abnormalities in left ventricular function during acute myocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; **280**: H1770-H1781
- 6) Kihara Y, Grossman W, Morgan JP: Direct measurement of changes in intracellular calcium transients during hypoxia, ischemia, and reperfusion of the intact mammalian heart. *Circ Res* 1989; **65**: 1029-1044
- 7) Dilsizian V, Bateman TM, Bergmann SR, Des Prez R, Magram MY, Goodbody AE, Babich JW, Udelsion JE: Metabolic imaging with  $\beta$ -methyl-p-[<sup>123</sup>I]-iodophenyl-pentadecanoic acid identifies ischemic memory after demand ischemia. *Circulation* 2005; **112**: 2169-2174
- 8) Pislaru C, Belohlavek M, Bae RY, Abraham TP, Greenleaf JF, Seward JB: Regional asynchrony during acute myocardial ischemia quantified by ultrasound strain imaging. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1141-1148
- 9) Ishii K, Miwa K, Makita T, Okuda N: Prolonged post-ischemic regional left ventricular delayed relaxation or diastolic asynchrony detected by color kinesis following coronary vasospasm. *Am J Cardiol* 2003; **91**: 1366-1369
- 10) Lang RM, Vignon P, Weinert L, Bednarz J, Korcarz C,

- Sandelski J, Koch R, Prater D, Mor-Avi V: Echocardiographic quantification of regional left ventricular wall motion with color kinesis. *Circulation* 1996; **93**: 1877-1885
- 11) Ishii K, Miwa K, Kintaka A, Sakurai T, Aoyama T: Diagnosis of coronary artery disease by detection of post-ischemic diastolic asynchrony following treadmill exercise using echocardiographic evaluation with color kinesis. *Circulation* 2003; **108** (17 Suppl): IV-338
- 12) Ishii K, Miwa K, Makita T, Okuda N, Aoyama T: Diagnosis of coronary vasospasm by detection of postischemic regional left ventricular delayed relaxation using echocardiographic evaluation with color kinesis. *Clin Cardiol* 2003; **26**: 477-482
- 13) Ishii K, Miwa K, Kintaka A, Sakurai T, Aoyama T: Non-invasive diagnosis of acute coronary syndrome among patients with chest pain by echocardiographic detection of postischemic regional left ventricular delayed relaxation using color kinesis. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43** (5 Suppl): 318A