

「心エコー図法のNew Trend」

心エコー図法による虚血メモリーイメージング

浅沼 俊彦^{1,*} 増田 佳純² 中谷 敏²Toshihiko ASANUMA, MD, FJCC^{1,*}, Kasumi MASUDA, PhD², Satoshi NAKATANI, MD, FJCC²¹大阪大学大学院医学系研究科先進心血管治療学寄附講座, ²大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻機能診断科学講座

要約

胸痛発作を主訴とする虚血性心疾患は、早期の正確な診断が要求されるが、来院時には既に胸痛は消失していることが多い。このため、「虚血の既往」を可視化できるようなイメージング技術（虚血メモリーイメージング）が望まれていた。心エコー図法は外来受診時に即座にベッドサイドで施行でき、虚血メモリーイメージングに望ましい方法と考えられる。

新しい心エコー技術である組織ドプラ法やスペックルトラッキング法を用いることで、従来では見逃されていた微細な局所心筋運動であるpost-systolic shortening (PSS) を簡単に評価できるようになった。PSS評価による虚血メモリーイメージングの可能性を検討するため、われわれは短時間の冠閉塞-再灌流モデルを用いて、収縮期最大ストレインとPSSを経時的に解析した。その結果、収縮期最大ストレインが再灌流後すみやかに回復しているにもかかわらず、PSSは再灌流後30分以上残存することが明らかになった。PSSを評価することで心エコー図法による虚血メモリーイメージングは可能であると考えられる。

<Keywords> 心エコー法
心筋虚血

虚血メモリー
post-systolic shortening

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 65 – 70

はじめに

胸痛発作を主訴とする虚血性心疾患は、早期の正確な診断が要求されるが、来院時には既に胸痛は消失していることが多い。このため、虚血の診断には問診が重要で、典型例ではこれだけで診断可能である。しかし、非典型的な症状の場合、問診のみで診断することはしばしば困難であり、胸痛消失後に心電図異常や心筋逸脱酵素の上昇が認められるような虚血でなければ、これを診断することは難しい。

心臓CTや心臓カテーテル検査はこのような場合の冠動脈病変の検出に有用であることに異論はないが、あくまで形態診断であり、虚血の直接的な証明にはならない。また、非発作下では冠攣縮例は診断できない。

虚血を診断するためには負荷試験が必要となるが、負荷試験にはリスクも伴う。したがって、「虚血の既往」を可視化できるようなイメージング技術（虚血メモリーイメージング）が望まれていた。

虚血メモリーイメージング

虚血メモリーイメージングとして最もよく知られている方法は、ラジオアイソトープによる心筋代謝イメージングであろう。心筋の代謝異常は虚血から回復した後にもしばらく残存するため、心筋の脂肪酸代謝を評価できる¹²³I-BMIPP心筋シンチグラフィにより虚血メモリーイメージングが可能である¹⁻³。Dilsizianらによる検討では、虚血を誘発させた30時間後でも脂肪酸代謝異常は持続していた²。しかし、ラジオアイソトープを使用することから特別な管理区域でしか施行できず、救急患者には行いにくい。また、検査費用も高額であるため、一般に普及しているとは言いがたい。

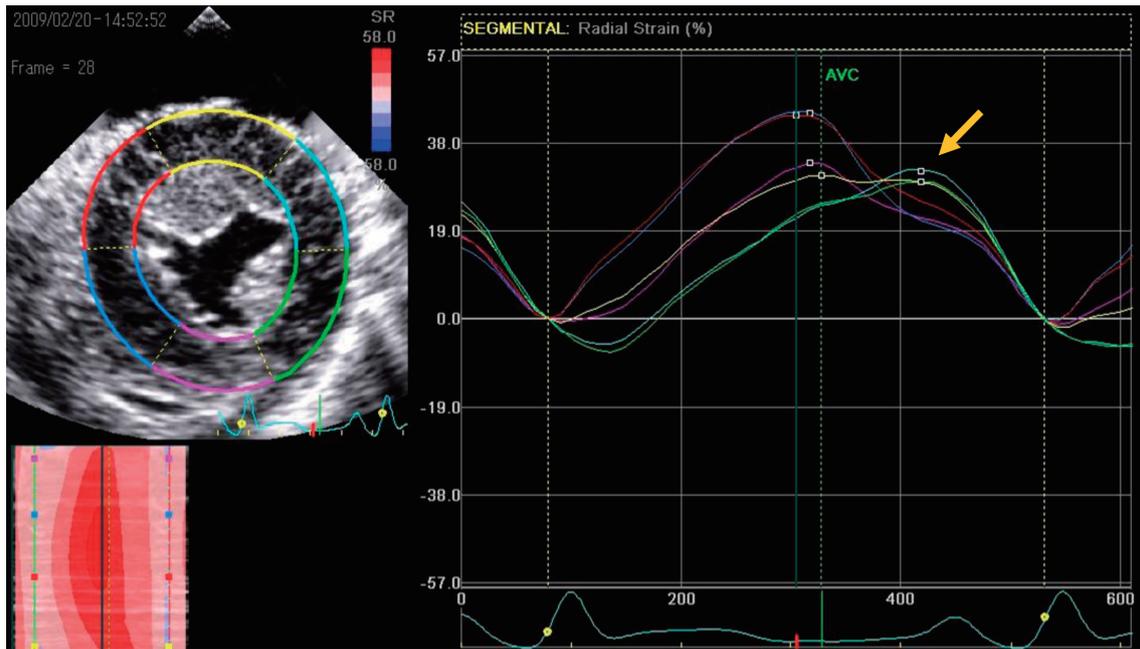
一方、心エコー装置は小型で持ち運びできるものも開発され、外来受診時に即座にベッドサイドで施行できる。虚血メモリーの評価は発作後すみやかに行う必要があるため、この長所は虚血メモリーイメージングに望ましいと考えられる。

心エコー図法による試みとしては、90年代後半より、超音波造影剤であるマイクロバブルが虚血-再灌流後の血管内に留まる現象が報告され⁴⁻⁶、これを利用した虚血メモリー評価の可能性が示唆されるようになった^{7,8}。Villanuevaらは、セレ

*大阪大学大学院医学系研究科先進心血管治療学寄附講座

565-0871 吹田市山田丘2-2

E-mail: toshi@sahs.med.osaka-u.ac.jp



(心エコー 2011; 12: 22-30 より引用改変)

図1 Post-systolic shortening (PSS).

スペックルトラッキング法による半径方向のストレイン波形。左冠動脈回旋枝領域（水色と緑色の全領域と黄色の一部の領域）の虚血例で、同領域の収縮は大動脈弁閉鎖（AVC）以降も持続している（矢印）。収縮は保たれているので、断層画像上ではこのPSSを見落としてしまう可能性があるが、スペックルトラッキング法を用いることで簡単に検出できる。

クチンに特異的に結合するマイクロバブルを用いた分子イメージングにより虚血メモリー評価が可能であるとしている⁹⁾。しかし、このようなマイクロバブルは現時点では臨床で使用することができないため、その応用にはしばらく時間がかかると思われる。

壁運動評価による虚血メモリーイメージング

1. 組織ドプラ法・スペックルトラッキング法

心エコー図法の特徴として、心臓の動きを簡単に観察できる点があげられる。虚血が生じている間に検査できれば、低収縮・無収縮を呈する虚血心筋を検出することが可能である。しかし、胸痛が消失した場合、この異常はすみやかに回復するため、気絶心筋になるような比較的重症の虚血を除けば、壁運動から虚血の既往を診断することは難しいと考えられていた。

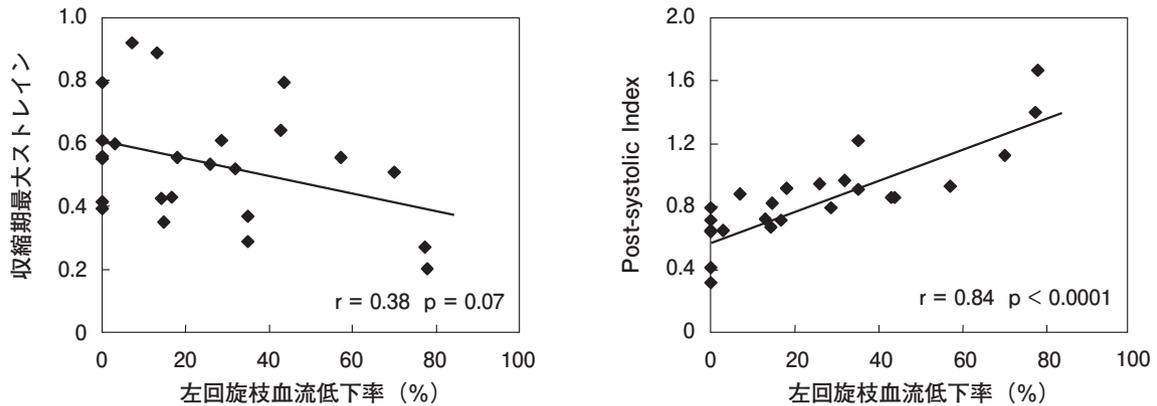
近年開発された組織ドプラ法やスペックルトラッキング法は、心エコー図法による詳細な局所心筋運動の定量解析を可能にした。これらの技術を用いることで、従来では見逃されていた微細な局所運動を観察することができるようになった。

2. Post-systolic shortening (PSS)

PSSは「駆出期以降に生じる心筋の収縮」のことで、主に等容性弛緩期（大動脈弁閉鎖から僧帽弁開放まで）に生じる心筋運動である。短い時相での動きであり、従来の断層画像上で視認することはしばしば困難であったが、組織ドプラ法やスペックルトラッキング法を用いることで簡単に評価できる（図1）¹⁰⁾。

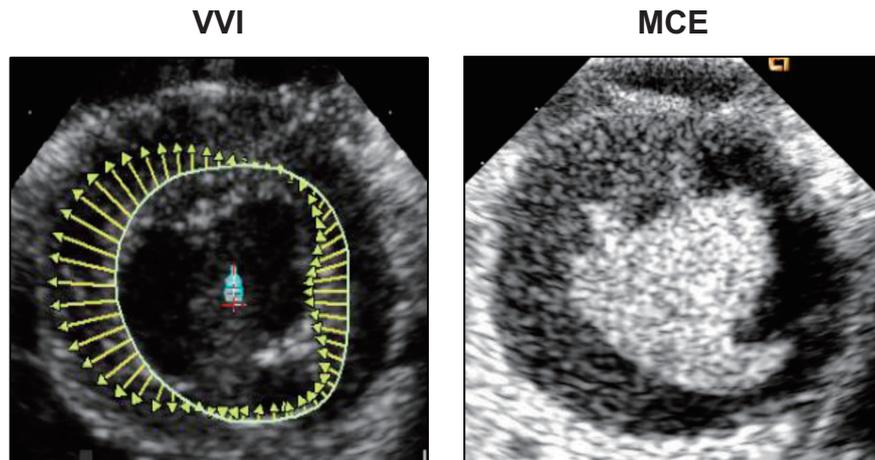
PSSは軽度の虚血においても出現するため、虚血の鋭敏な指標として注目されるようになった。Voigtらは、虚血診断の目的でドプタミン負荷心エコーが施行された44例の患者において、組織ドプラ法による心筋ストレイン・ストレインレート解析を行い、負荷心筋シンチグラフィの結果と比較した。その結果、シンチグラフィで虚血ありと診断された領域には負荷時にPSSが出現しており、壁厚変化を反映する指標である収縮期最大ストレインに比較して、PSSの指標であるpost-systolic indexの方が診断精度に優れていた¹¹⁾。

われわれも、冠動脈左回旋枝の血流を段階的に低下させた動物実験にて、組織ドプラ法から収縮期最大ストレインとPSSの指標を観察したところ、収縮期最大ストレインは軽度



(J Am Soc Echocardiogr 2006; 19: 781-787より引用改変)

図2 左回旋枝血流低下時の収縮期最大ストレインとPSS。
収縮期最大ストレインと左回旋枝血流低下率に有意な相関は認められないが、PSSの指標であるpost-systolic indexとは有意な相関がある。比較的軽度の血流低下でもPSSは出現している。



(J Am Coll Cardiol Img 2008; 1: 210-220より引用改変)

図3 Velocity vector imaging (VVI) で示されるPSS領域と心筋コントラストエコー法 (MCE) の染影欠損領域。

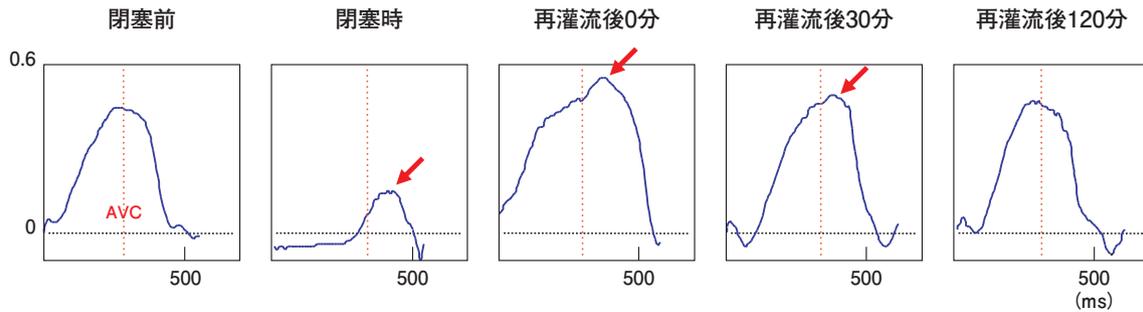
VVIで示されるPSS領域(左室内方に向かうベクトルで表示されている)は、MCEの染影欠損領域と一致している。両者は $r = 0.74$ でよい相関を示した。

の血流低下時には変化しなかったが、PSSは軽度の血流低下でも出現した(図2)¹²⁾。これはPSSが軽度の虚血を検出できることを示唆し、Voigtらの結果を裏付けるものと思われる。

また、スペクトルトラッキング法のひとつであるvelocity vector imaging (VVI) は、心筋運動を速度ベクトルで表示する方法であるが、VVIで示されるPSSの領域は心筋コントラストエコー法で評価された実際の虚血領域とよく一致した(図3)¹³⁾。

3. PSSによる虚血メモリー評価

先に述べたように、短時間の虚血後でも心筋の代謝異常は比較的長時間持続する。したがって、虚血後に低収縮・無収縮の領域がみられなくても、微細な壁運動異常は残存しているかもしれない。われわれはこのような仮説から、PSS評価による虚血メモリーイメージングの可能性を検討するため、5分間の冠閉塞-再灌流モデルを用いて、組織ドブラ法の収縮期最大ストレインとPSSを経時的に解析した。その結果、収縮期最大ストレインが再灌流後すみやかに回復しているに

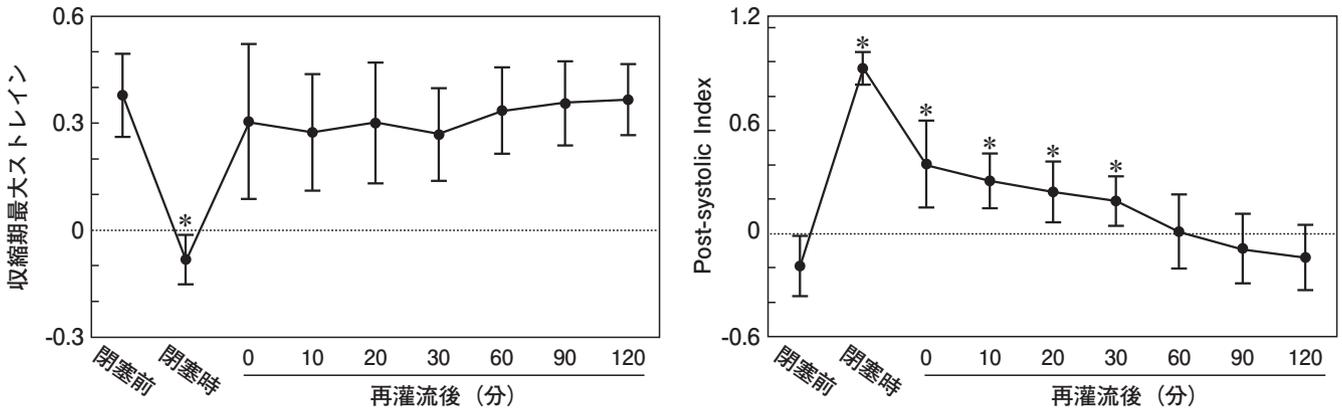


(J Am Coll Cardiol Img 2009; 2: 1253-1261より引用改変)

図4 組織ドプラ法による短時間冠閉塞-再灌流後のストレイン波形。

半径方向のストレイン波形。5分間の冠閉塞後に再灌流した場合、収縮期最大ストレインはすみやかに回復しているが、PSSはしばらく残存している(矢印)。

AVC：大動脈弁閉鎖。



(J Am Coll Cardiol Img 2009; 2: 1253-1261より引用改変)

図5 組織ドプラ法による短時間冠閉塞-再灌流後の収縮期最大ストレインとpost-systolic index。

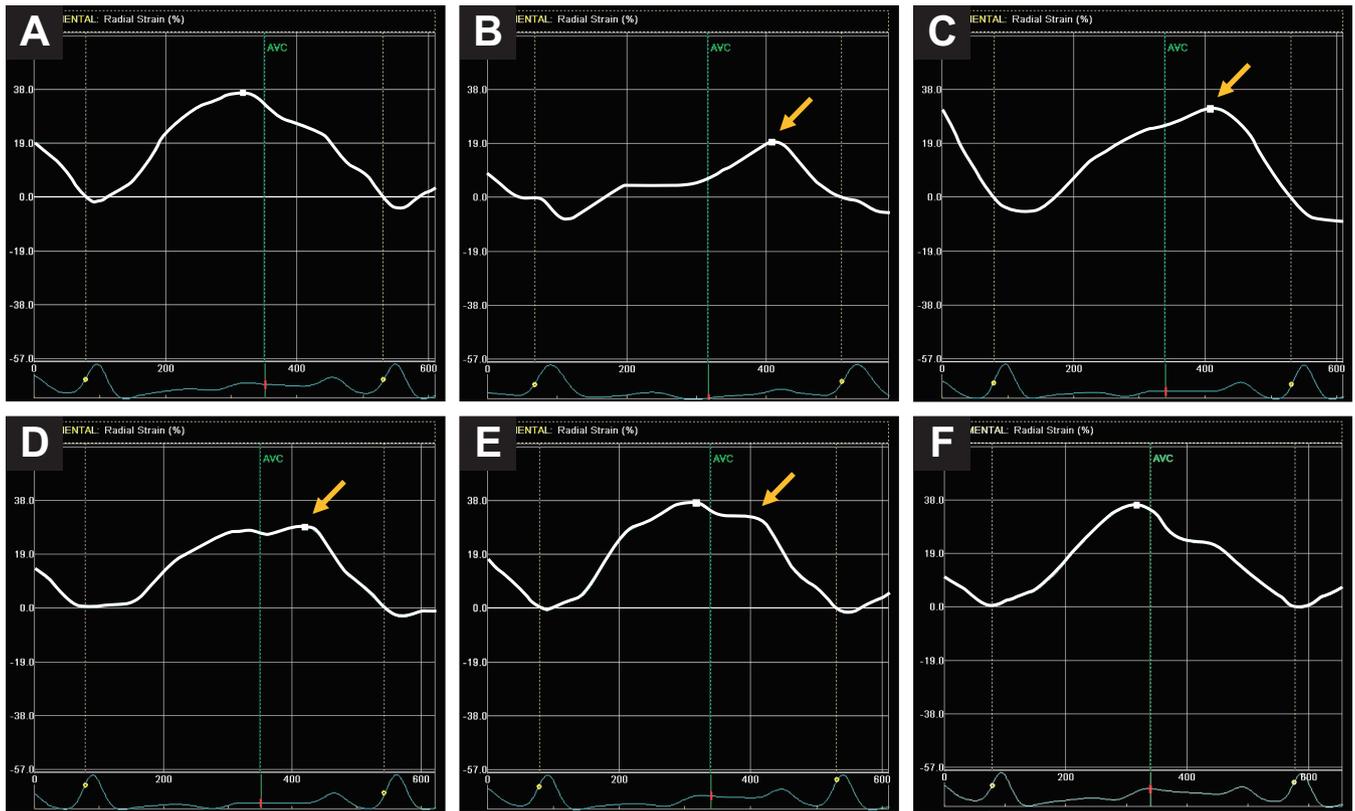
半径方向のストレイン解析の結果。5分間の冠閉塞-再灌流後、収縮期最大ストレインはすみやかに回復しているにもかかわらず、PSSの指標であるpost-systolic indexは再灌流後30分においても有意に高値を示している。* $p < 0.05$ vs. 閉塞前。

にもかかわらず、PSSは再灌流後30分以上残存することが明らかになった(図4, 5)¹⁴⁾。また、冠狭窄を作製後、ドパミン負荷により虚血を誘発した時でも、PSSの残存は認められた。この現象はスペクトルトラッキング法を用いても同様に評価できる(図6)¹⁵⁾。

臨床においてもこの現象は確認されている。Ishiiらは、拡張早期1/3におけるストレイン変化から求めた局所拡張指標(strain imaging diastolic index: SI-DI)の低下が、短時間の冠閉塞-再灌流後に残存することを報告した¹⁶⁾。SI-DIは直接PSSを計測していないが、PSSにより低下する指標である。また、示されているストレイン波形からもPSSの残存が確認できる。

一方、拡張早期のストレインレートのピーク値を評価することで、局所心筋の拡張を評価することができる。この指標も虚血時には低下するため、このような局所拡張指標が虚血メモリーを示すかはしばしば議論になるところであった。われわれは、2分間の冠閉塞-再灌流モデルにおいてこれを検討したが、結果として、PSS関連の指標は再灌流後残存したが、拡張早期ストレインレートの低下はすみやかに回復し、残存しなかった¹⁷⁾。

臨床で用いるには、虚血から回復した後、どのくらいの時間その異常が持続するかが重要である。われわれのデータでのPSSの残存時間は1時間以内であり、臨床では使用しにくいように思われるが、残存時間は虚血の重症度とその時間に



(J Echocardiogr 2010; 8: 140-141 より引用改変)

図6 スペックルトラッキング法による短時間冠閉塞-再灌流後のストレイン波形。

半径方向のストレイン波形。A:閉塞前, B:閉塞時, C:再灌流後10分, D:再灌流後20分, E:再灌流後30分, F:再灌流後80分。再灌流後, 最大ストレインが回復しても, PSSはしばらく残存している(矢印)。AVC:大動脈弁閉鎖。

依存する¹⁴⁾ことから, 虚血によっては数時間以上残存する場合もある。したがって, 胸痛患者において, 壁運動が一見正常にみえてもPSSが残存していないか評価することは, 虚血メモリー評価に有効と考えられる。

おわりに

組織ドプラ法やスペックルトラッキング法を用いることで, 従来では見逃されていた微細な局所心筋運動であるPSSを簡単に評価できる。PSSは虚血から回復した後もしばらく残存するため, これを用いた虚血メモリーイメージングが可能である。

文献

1) Kawai Y, Tsukamoto E, Nozaki Y, Morita K, Sakurai M, Tamaki N. Significance of reduced uptake of iodinated

fatty acid analogue for the evaluation of patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1888-1894.

- 2) Dilsizian V, Bateman TM, Bergmann SR, Des Prez R, Magram MY, Goodbody AE, Babich JW, Udelson JE. Metabolic imaging with β -methyl- p - ^{123}I -iodophenyl-pentadecanoic acid identifies ischemic memory after demand ischemia. *Circulation* 2005; 112: 2169-2174.
- 3) Kontos MC, Dilsizian V, Weiland F, DePuey G, Mahmarian JJ, Iskandrian AE, Bateman TM, Heller GV, Ananthasubramanian K, Li Y, Goldman JL, Armor T, Kacena KA, LaFrance ND, Garcia EV, Babich JW, Udelson JE. Iodofiltic acid I 123 (BMIPP) fatty acid imaging improves initial diagnosis in emergency department patients with suspected acute coronary syndromes: a multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 290-299.
- 4) Lindner JR, Ismail S, Spotnitz WD, Skyba DM, Jayaweera AR, Kaul S. Albumin microbubble persistence during myocardial contrast echocardiography is associated with microvascular endothelial glycocalyx damage. *Circulation* 1998; 98: 2187-2194.

- 5) Lindner JR, Coggins MP, Kaul S, Klibanov AL, Brandenburger GH, Ley K. Microbubble persistence in the microcirculation during ischemia/reperfusion and inflammation is caused by integrin- and complement-mediated adherence to activated leukocytes. *Circulation* 2000; 101: 668-675.
- 6) Lindner JR, Dayton PA, Coggins MP, Ley K, Song J, Ferrara K, Kaul S. Noninvasive imaging of inflammation by ultrasound detection of phagocytosed microbubbles. *Circulation* 2000; 102: 531-538.
- 7) Christiansen JP, Leong-Poi H, Klibanov AL, Kaul S, Lindner JR. Noninvasive imaging of myocardial reperfusion injury using leukocyte-targeted contrast echocardiography. *Circulation* 2002; 105: 1764-1767.
- 8) Kunichika H, Peters B, Cotter B, Masugata H, Kunichika N, Wolf PL, DeMaria AN. Visualization of risk-area myocardium as a high-intensity, hyperenhanced "hot spot" by myocardial contrast echocardiography following coronary reperfusion: quantitative analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 552-557.
- 9) Villanueva FS, Lu E, Bowry S, Kilic S, Tom E, Wang J, Gretton J, Pacella JJ, Wagner WR. Myocardial ischemic memory imaging with molecular echocardiography. *Circulation* 2007; 115: 345-352.
- 10) 浅沼俊彦, 増田佳純, 中谷敏. 虚血診断におけるPSS評価の有用性. *心エコー* 2011; 12: 22-30.
- 11) Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U, Platsch G, Kuwert T, Daniel WG, Flachskampf FA. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation* 2003; 107: 2120-2126.
- 12) Okuda K, Asanuma T, Hirano T, Masuda K, Otani K, Ishikura F, Beppu S. Impact of the coronary flow reduction at rest on myocardial perfusion and functional indices derived from myocardial contrast and strain echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 781-787.
- 13) Masuda K, Asanuma T, Taniguchi A, Uranishi A, Ishikura F, Beppu S. Assessment of dyssynchronous wall motion during acute myocardial ischemia using velocity vector imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 210-220.
- 14) Asanuma T, Uranishi A, Masuda K, Ishikura F, Beppu S, Nakatani S. Assessment of myocardial ischemic memory using persistence of post-systolic thickening after recovery from ischemia. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 1253-1261.
- 15) Asanuma T, Masuda K, Beppu S, Nakatani S. After-the-fact recognition of myocardial ischemic insult: significance of post-systolic thickening evaluated by speckle tracking echocardiography. *J Echocardiogr* 2010; 8: 140-141.
- 16) Ishii K, Suyama T, Imai M, Maenaka M, Yamanaka A, Makino Y, Seino Y, Shimada K, Yoshikawa J. Abnormal regional left ventricular systolic and diastolic function in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: clinical significance of post-ischemic diastolic stunning. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1589-1597.
- 17) Asanuma T, Fukuta Y, Masuda K, Hioki A, Iwasaki M, Nakatani S. Assessment of myocardial ischemic memory using speckle tracking echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 1-11.