

# 論文要旨

## Increased Tei Index Suggests Absence of Adequate Coronary Reperfusion in Patients with First Anteroseptal Acute Myocardial Infarction

〔 初回前壁中隔急性心筋梗塞において  
Tei index の増大は良好な冠動脈再灌流がないことを示唆する 〕

桑原 栄嗣

### 【序論および目的】

Tei index は心エコードプラ法を用いた心時相解析により求められる新しい心機能指標であり、今までに様々な有用性が報告されている。Tei index は、等容収縮期 (isovolumic contraction time: ICT) と等容拡張期 (isovolumic relaxation time: IRT) の和を駆出時間 (ejection time : ET) で除したもの  $(ICT+IRT)/ET$  であり、心室の収縮能も拡張能も両方反映する総合的な心機能の指標である。一方、急性心筋梗塞発症後の冠動脈再灌流評価は、緊急治療の適応決定に極めて重要であるが、通常侵襲的な冠動脈造影を要する。非侵襲的な評価法として心電図 ST 変化や心筋逸脱酵素の上昇が利用されてきたが、いずれも短時間での評価は困難であった。冠動脈再灌流例では心機能が比較的保たれており、Tei index による心機能評価により再灌流を判断できる可能性がある。本研究の目的は、初回前壁中隔急性心筋梗塞症例において心筋梗塞発症後来院時の Tei index と冠動脈再灌流との関連を検討することである。

### 【対象および方法】

対象は初回前壁中隔急性心筋梗塞連続 85 例である。急性心筋梗塞の診断は、(1) 30 分以上の胸痛の持続および creatine kinase (CK) の正常上限値 2 倍以上の上昇、(2) 心電図にて胸部誘導の 1 mm 以上の ST 上昇と (3) 心エコー図法にて前壁中隔の壁運動異常の出現から診断した。心エコードプラ法により、左室 Tei index、左室駆出率、wall motion score index (左室を 16 分割し、各分節の壁運動を点数化し、その平均値を算出したもの: 正常 = 1, 運動低下 = 2, 無運動 = 3, 心室瘤状 = 4) および僧帽弁 E 波減速時間 (DcT) 等の心機能指標を計測した。その後全例で緊急冠動脈造影を施行し、左前下行枝冠動脈再灌流を評価した。冠動脈病変部位を AHA 分類に従い評価し、再灌流は TIMI 分類に従い、TIMI 0 :

完全閉塞、TIMI 1：造影遅延があり、末梢の一部が造影、TIMI 2：造影遅延があるが、末梢全体が造影、TIMI 3：造影遅延なく末梢全体が造影されるものと判定し、TIMI 3を、良好な再灌流とした。再灌流の不十分なTIMI 0-2の症例と良好な再灌流の得られていたTIMI 3の症例間で来院時の左室 Tei index やその他の心機能指標を比較検討した。

### 【結果】

- (1) 前壁中隔急性心筋梗塞全 85 例中 22 例 (26%) が TIMI 3 の再灌流良好例で、63 例が TIMI 0-2 で再灌流不良例であった。
- (2) 再灌流良好群と不良群間で、左室駆出率や左室 wall motion score index には有意差はみられなかった。しかし、再灌流良好群に比べて不良群では、左室 Tei index は有意に増大し ( $0.46 \pm 0.06$  vs.  $0.60 \pm 0.13$ ,  $P < 0.0001$ )、peak creatine kinase は高値で ( $1759 \pm 1522$  vs.  $4228 \pm 2910$  U/l,  $P = 0.0001$ )、僧帽弁 E 波 DcT も短縮 ( $175 \pm 50$  vs.  $148 \pm 39$ ,  $P < 0.005$ ) していた。
- (3) 左前下行枝の病変部位が末梢より近位部になるほど左室 Tei index は大きく、また病変部位が同じ場合には、再灌流良好群で左室 Tei index は有意に減少した ( $p < 0.01$ )。 (4) Tei index  $> 0.50$  を用いた良好な再灌流が欠如しているという診断の感度は 75%、特異度 86%、陽性反応予測値 94%、陰性反応予測値 54%、正診率 78%であった。

### 【考察】

急性心筋梗塞症例において、良好な冠動脈再灌流の有無は症例の予後および治療方針の決定に重要な役割を果たす。冠動脈造影による冠灌流評価は、直接的で確実であるが侵襲的であり、全ての症例や施設で問題なく行えるとは言えない。そのため実際の臨床現場においては、急性心筋梗塞症例の冠動脈再灌流の有無を非侵襲的にかつ迅速に評価することが求められる。心電図 ST 上昇の経時的変化や CK 活性の上昇を利用した冠動脈再灌流評価が行われているが、これらの方法は経時的変化を数時間追う必要があり、心筋梗塞の急性期治療を迅速に進める状況では問題がある。近年左前下行枝再灌流血流を直接経胸壁心エコーで評価が可能であると報告されているが、手技が難しく全ての施設で可能とは言えない。Tei index の測定は迅速かつ簡便であり、Tei index を用いることで前壁中隔心筋梗塞症例の冠動脈再灌流を非侵襲的かつ簡便に評価することが可能であることが示された。

### 【結語】

初回前壁中隔急性心筋梗塞において Tei index の増大は良好な冠動脈再灌流がないことを示唆する。

(Circulation Journal. Vol.70, No.3 2006年 掲載)

## 論文審査の要旨

報告番号	医研第 627号	氏名 桑原 栄嗣
審査委員	主査	坂田 隆造
	副査	川平 和美      上村 裕一

### Increased Tei Index Suggests Absence of Adequate Coronary Reperfusion in Patients with First Anteroseptal Acute Myocardial Infarction

(初回急性前壁中隔心筋梗塞において Tei index の増大は良好な冠動脈再灌流がないことを示唆する)

急性心筋梗塞発症後の冠動脈再灌流評価は、緊急治療の適応決定に極めて重要であるが、通常侵襲的な冠動脈造影を要する。非侵襲的な評価法として心電図 ST 変化や心筋逸脱酵素の上昇が利用されてきたが、いずれも短時間での評価は困難であった。Tei index はドプラ心エコー法を用いた収縮能と拡張能を総合的に評価できる簡便で鋭敏な心機能指標であり、良好な再灌流例で改善する可能性がある。本研究の目的は、初回前壁中隔急性心筋梗塞症例において心筋梗塞発症後来院時の Tei index と冠動脈再灌流との関連を検討することである。

対象は初回急性前壁中隔梗塞連続 85 例。心筋梗塞発症時 (緊急カテーテル前) に、心エコーを用いて左室 Tei index を含めた様々な心機能指標を計測し、その後全例で緊急冠動脈造影を施行し、左前下行枝冠動脈再灌流を評価した。病変部位を AHA 分類に従い評価し、再灌流は TIMI 分類に従い評価し、再灌流の不十分な TIMI 0-2 の症例と良好な再灌流の TIMI 3 症例間で来院時の左室 Tei index やその他の心機能指標を比較検討した。

本研究で得られた知見は以下の通りである。

- (1) 前壁中隔急性心筋梗塞全 85 例中 22 例 (26%) が TIMI 3 の再灌流良好例で、63 例が TIMI 0-2 で再灌流不良例であった。
- (2) 再灌流良好群と不良群間で、左室駆出率や左室 wall motion score index には有意差はみられなかった。しかし、再灌流良好群に比べて不良群では、左室 Tei index は有意に高値を示し ( $0.46 \pm 0.06$  vs.  $0.60 \pm 0.13$ ,  $p < 0.0001$ )、peak creatine kinase は高値で ( $1759 \pm 1522$  vs.  $4228 \pm 2910$  U/L,  $p = 0.0001$ )、僧帽弁 E 波減速時間は短縮 ( $175 \pm 50$  vs.  $148 \pm 39$  msec,  $p < 0.005$ ) していた。
- (3) 左前下行枝の病変部位が末梢より近位部になるほど左室 Tei index は大きく、また病変部位が同じ場合には、再灌流良好群で左室 Tei index は有意に減少した ( $p < 0.01$ )。
- (4) Tei index  $> 0.50$  を用いた良好な再灌流が欠如しているという診断の感度は 75%、特異度 86%、陽性予測値 94%、陰性予測値 54%、正診率 78%であった。

冠動脈造影による冠灌流評価は、直接的で確実であるが侵襲的である。心電図 ST 上昇の経時的変化や CK 活性の上昇を利用した再灌流評価は経時的変化を数時間追う必要があり、迅速さに欠ける。経胸壁心エコーでの左前下行枝再灌流血流評価はすぐれた方法であるが手技が困難である。Tei index の測定は迅速かつ簡便であり、Tei index を用いることで前壁中隔心筋梗塞症例の冠動脈再灌流を非侵襲的かつ簡便に評価することが可能であることが示された。

本研究は、Tei index を用いることで急性前壁中隔梗塞症例の冠動脈再灌流を非侵襲的かつ簡便に評価することが可能であることを報告したものであり、臨床の現場において大きく貢献するものと考えられる。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	医研第 627 号	氏名 桑原 栄嗣	
審査委員	主査	坂田 隆造	
	副査	川平 和美	上村 裕一

主査および副査の3名は、平成18年7月18日、学位請求者 桑原栄嗣 に対して論文の内容について質疑応答を行うと共に、関連事項について試問を行った。具体的には以下のような質疑応答がされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

- 【質問1】 男性と女性で Reperfusion (再灌流) の頻度が有意ではありませんが差がある傾向があります。一般的に再灌流に男女差はあるのですか？
- [回答] 本研究で再灌流の頻度に男女間の有意差はみられませんでした。他の研究でも男女間で差がみられるという報告はないと思います。
- 【質問2】 ST 上昇と非 Q 波梗塞について、再灌流群と非再灌流群とでは有意差はありませんが、その比率は他の報告ではどうですか？
- [回答] 非 Q 波梗塞と Q 波梗塞の比率に関して他の報告では、再灌流群で非 Q 波梗塞の例が Q 波梗塞例に比べて多いようですが、ST 上昇については再灌流群と非再灌流群とでは大きな差はみられていませんでした。
- 【質問3】 表1で Angiography と Angiogram がありますが、これはどのように使い分けているのでしょうか？
- [回答] Angiography は血管造影検査法を表し、Angiogram は検査で得られた画像を表しますので、表1では両方 Angiography と表記するほうが良いようです。
- 【質問4】 同じ部位の梗塞症例で再灌流の良かった群と悪かった群で Tei index の値に重なりがありますが、再灌流が悪かったのに Tei index が良かった症例では何か特徴があるのですか？
- [回答] 再灌流が悪いのに Tei index が良かった症例では他の心機能指標である左室駆出率や僧帽弁 E 波減速時間も比較的良好で、慢性期の心機能の改善もみられていました。梗塞の大きさを定量化できていませんが、同じ病変部位でも灌流域が小さくて梗塞範囲が小さかったために再灌流が不良でも Tei index は良い値になったと考えられます。
- 【質問5】 本研究においては冠動脈再灌流の診断に Tei index が 0.5 以上であるかどうかを cutt-off point として用いていますが、どのようにその値をきめたのですか？
- [回答] ROC (receiver operating characteristic) 解析において感度と特異度の両方が高い値を求めました。これより高いあるいは低い Tei index 値を基準にすると、それぞれ再灌流有無の診断能が悪化します。
- 【質問6】 計測の再現性は10名の症例において検討したと書いてありますが、全症例で検討していないのですか？
- [回答] ご指摘の通り、Tei index の測定の再現性を検証するために2人の検者が10症例の Tei index を計測して異なる検者間の測定誤差を評価し、また同一検者が10症例の Tei index を異なる時に測定し、同一検者内の測定誤差を評価しました。
- 【質問7】 末梢病変では Tei index の悪化が少ないと書いてありますが、症例が少ないのでそこまで言及することは出来ないのではないのでしょうか？
- [回答] ご指摘の通り、末梢病変の症例が少ないので、末梢病変例では Tei index が比較的良好であると明言はできません。
- 【質問8】 心筋梗塞発症時の Tei index で治療方針が決定できると考えられますか？
- [回答] 来院時の Tei index が大きければ再灌流がないことを示唆しますので、緊急心カテーテルの必要性がそれだけ高いと思われれます。しかし、実際には Tei index の値にかかわらず全例で緊急カテーテルを行っています。
- 【質問9】 冠動脈形成術後に再灌流した後、Tei index は良くなっている症例があると思うのですが、その点はどうでしょうか？
- [回答] 冠動脈形成術後の Tei index は、再灌流一日後、二日後では大きな差はみられませんでした。一週間後、二週間後では徐々に Tei index は改善していく傾向にありました。左室駆出率には明らかな変化はみられませんでした。

## 最終試験の結果の要旨

【質問 10】 生化学的な検査で Mb/CK 比について言及していましたが、Mb, CK 以外のその他のマーカーについてどうですか？

[回答] トロポニン T などのその他のマーカーについては今回検討いたしておりません。

【質問 11】 発症から冠動脈造影をするまでの時間に再灌流のある群とない群で有意差がありますが、なぜですか？

[回答] 急性心筋梗塞後の自然再灌流症例は発症後に時間が経過すると徐々に増加してきます。また、前医で血栓溶解療法がされてから転院してくる例があり、このような症例では発症から緊急造影検査迄の時間が長くなり再灌流も多くなる可能性があります。このように複数の理由で再灌流のある症例で発症から造影検査迄の時間が長くなっている可能性があります。

【質問 12】 再灌流の有無にかかわらず心筋梗塞発症後に時間が経過すると Tei index が変化する可能性はないですか？

[回答] TIMI 0-2 のまま 6 時間後、18 時間後に Tei index を計測したデータは持っておりませんが、全症例と発症 12 時間以内及び発症 12 時間以後の症例に分けて検討しております。発症 12 時間以上経た症例では Tei index による再灌流の診断率が悪くなっております。これは側副血行路の発達など他の要因が絡んできて、再灌流の状態と Tei index との解離がみられてくる可能性があると考えられます。

【質問 13】 再灌流のあった群となかった群間で、左室駆出率には有意差はなく、僧帽弁 E 波減速時間には有意差がみられていますが、急性心筋梗塞の心筋障害は拡張能の方が大きく障害されるということですか。

[回答] 動物実験で心筋虚血に陥るとまず拡張能が落ちてくることがわかっています。また、駆出率については、虚血部位以外の正常領域の過剰収縮による影響で収縮能の低下が駆出率に反映されないことがあり、収縮能に有意差が出なかったのではなく、駆出率として数値に差が出なかった可能性もあります。また、駆出率は 2 断面 Simpson 法で算出しており、心臓のある 2 断面の情報を反映し心臓全体の機能を反映しない可能性があります。Tei index は心臓全体の情報を反映するのでより良好に心機能を評価している可能性があります。

【質問 14】 冠動脈造影の必要性において、冠動脈再灌流の診断の心電図 ST 上昇や Mb/CK 比によるスクリーニングと Tei index によるスクリーニングとでは、それぞれどのように有用ですか？

[回答] 心電図 ST 上昇や Mb/CK 比によるスクリーニングでは再灌流したと診断された群の中に実際には再灌流していない症例が相当数含まれておりスクリーニングとしては理想的でないと考えられます。Tei index < 0.5 ならば再灌流良好とは言えませんが、Tei index ≥ 0.5 ならば再灌流していないと言えるので、この点で Tei index によるスクリーニングは有用と考えています。

以上の結果から、3 名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者としての学力と識見を十分に具備しているものと判断し、博士（医学）の学位を与えるに足る資格をもつものと認めた