

《原 著》

血清心筋ミオシン軽鎖 I 流出曲線と ^{201}Tl 心筋像による
バイパス手術における術中心筋障害の評価

田中 健* 相澤 忠範* 加藤 和三* 青木 啓一*
高梨秀一郎* 古田 昭一*

要旨 心電図では術中梗塞が否定されるバイパス手術 12 例において心筋ミオシン軽鎖 (軽鎖) と安静時 ^{201}Tl 心筋像を検討した。

全例において軽鎖は大動脈遮断解除から平均 91 ± 29 分後に最大値 ($15.3 \pm 7.2 \text{ ng/ml}$, T-peak) を示し, 平均 1.4 ± 0.9 時間の半減期で減少した。

5 例では平均 6 時間後に正常化した。MB は 17.6 ± 9.3 時間後に最大値 ($34.6 \pm 23.0 \text{ mU/ml}$) を示した。 ^{201}Tl 心筋像は 4 例で改善を示し, 1 例では不変であった。

7 例では平均 12.7 ± 5.9 時間後に $2.7 \pm 0.6 \text{ ng/ml}$ まで減少し, この後再上昇し平均 3.1 ± 0.9 日目に再び最大値 ($5.6 \pm 0.9 \text{ ng/ml}$, M-peak) を示した。MB は 3.2 ± 1.3 時間後に最大値 ($61.3 \pm 19.9 \text{ mU/ml}$) を示した。

^{201}Tl 心筋像は 3 例で悪化の疑い, 2 例で不変, 2 例で改善を示した。

T-peak は大動脈遮断中の心筋障害と関連し, 心筋梗塞時の心筋障害とは異なり, 慢性期の心筋壊死と関係が少ないと推定された。

(核医学 29: 591-598, 1992)

I. はじめに

バイパス手術後の心筋梗塞の評価に ^{201}Tl 心筋像は有用とされている¹⁾。生化学的評価方法は細胞内酵素の流出曲線を用いるので簡便で定量的ではあるが細胞内酵素が心筋に非特異的で, また心筋細胞膜の可逆的な透過性亢進によっても大量に放出されるなど, 必ずしも心筋細胞の実際の崩壊過程のみを反映するものでなかった^{2,3)}。心筋に固有な構造蛋白である心筋ミオシン軽鎖 (軽鎖) の測定がモノクローナル抗体法により可能となり, 急性心筋梗塞例において軽鎖は washout される

ことなく細胞膜崩壊により流出し, 発生より 4-5 日で最大となることが報告されるようになった^{4,5)}。今回バイパス手術例の術中, 術後の軽鎖の流出曲線と術前, 術後の ^{201}Tl 心筋像を検討し興味ある結果を得たので報告する⁶⁾。

II. 対象と方法

心臓血管研究所において 1990 年度後半になされたバイパス手術例の中で術後の心電図に新たな病的 QS 波や著明な R 波の減高を認めなかった 12 例を対象とした。平均年齢は 58 歳, 男性 10 例, 女性 2 例であった。全例多枝病変例で前下行枝を含む 2 か所以上にグラフトが吻合された。手術では開胸後に人工心肺を開始するとともに大動脈を遮断し大動脈起始部より心筋保護液を注入し, 同時に心臓を冷却した。末梢側の吻合の終了後に遮断を解除し, 除細動により自己リズムとした。この後に中枢側の吻合を行い安定した後人工心肺

* 心臓血管研究所

受付: 3 年 12 月 12 日

最終稿受付: 4 年 3 月 3 日

別刷請求先: 東京都港区六本木 7-3-10 (☎ 106)

心臓血管研究所

田 中 健

より離脱させた。手術当日は 1-3 時間ごとに動脈ラインより採血した。それ以降は毎日朝 6 時に、必要に応じて 12 時、18 時に末梢静脈より採血した。軽鎖の測定はミオシン L-I キット「ヤマサ」を用いて行った。電極を胸壁に固定し心電図を術後 48 時間以内は 1-3 時間ごとに記録した。軽鎖の正常上限値は 2.5 ng/ml とした⁷⁾。経時的記載は大動脈遮断解除時を基準とした。軽鎖が最大値となった後の最大減少部分を利用して軽鎖の生物学的半減期を求めた。

²⁰¹Tl 心筋像は術前、術後に安静時 SPECT として撮像した。被検者を絶食に保ち 111 MBq の ²⁰¹Tl を静注した。この後に Siemens 社製回転型ガンマカメラ ZLC-75 に低エネルギー用汎用型平行ホール型コリメータを装着しオンラインでミニコンピュータ (SCINTIPAC2400) に接続し画像収集処理を行った。設定エネルギーレベルとウィン

ド幅は ²⁰¹Tl に対して 75 keV で 20% とした。カメラを 5 度ごと回転させ LPO 40 度より RAO 35 度まで 180 度回転で合計 36 方向から各方向 20 秒ずつで撮像した。断層像の再構成には 9 点スムージングと Shepp and Logan フィルター処理を行った。これを 40% カットオフのマルチフォーマットカメラによる画像とした。二つ以上の短軸断層像で 1/8 分画以上の変化が認められたものを有意とした。3 人が独立して評価し不一致の場合は協議して決定した。

III. 結 果

全例において軽鎖は大動脈遮断解除直後から急激に上昇し、遮断解除から 91±29 分後に最大値 (15.3±7.2 ng/ml, T-peak, T-value) を示した。軽鎖の値は T-peak 後には急速に 1.4±0.9 時間の半減期で減少した。5 例ではそのまま正常化し、7

Table 1 Data on the patients

No.	Age	Sex	T-value	T-Time (minute)	Clamp-Time (minute)	T _{1/2} (hour)	min LCI	min-Time (hour)	M-value	M-Time (day)	ECG change	max MB	MB-Time (hour)
1	54	M	6.1	83	67	1.2	—	—	—	—	np	35	25
2	57	M	6.4	64	62	0.8	—	—	—	—	np	22	9
3	60	M	11.3	71	62	1.3	—	—	—	—	np	30	24
4	47	M	19.3	74	91	0.9	—	—	—	—	np	73	24
5	48	M	18.0	138	70	2.7	—	—	—	—	np	13	6
(53±6)			(12.2 ±6.2)	(86 ±30)	(70.4 ±12.0)	(1.4 ±0.8)						(34.6 ±23.0)	(17.6 ±9.3)
6	69	F	8.8	157	115	1.4	1.7	5	4.6	2	np	78	3.5
7	62	M	14.9	71	96	3.4	2.8	17	5.4	4	(+)	89	5.5
8	54	M	17.0	86	48	0.7	2.5	17	4.7	4	(+)	37	4.0
9	50	M	18.3	73	146	1.0	2.3	4	6.2	3	(+)	35	1.5
10	70	F	33.0	100	75	0.2	3.2	12	7.3	4	np	64	2.0
11	58	M	16.9	97	115	2.2	3.6	18	5.4	2	(+)	67	3.0
12	65	M	13.7	83	46	0.8	2.5	16	5.6	3	(+)	59	3.0
(61±8)			(17.5 ±7.5)	(95 ±29)	(91.6 ±37.3)	(1.4 ±1.1)	(2.7 ±0.6)	(12.7 ±5.9)	(5.6 ±0.9)	(3.1 ±0.9)		(61.3 ±19.9)	(3.2 ±1.3)
Total													
58±8			15.3 ±7.2	91 ±29	82.8 ±30.5	1.4 ±0.9							

T-value; level of early LC-I peak, T-Time; time to the appearance of early LC-I peak from aortic declamp, T_{1/2}; biological half-time disappearance of LC-I, min-Time; time to the appearance of minimal LC-I from aortic declamp, M-value; level of early LC-I peak, M-Time; time to the appearance of M-value from aortic declamp, MB-Time; time to the appearance of Max MB.

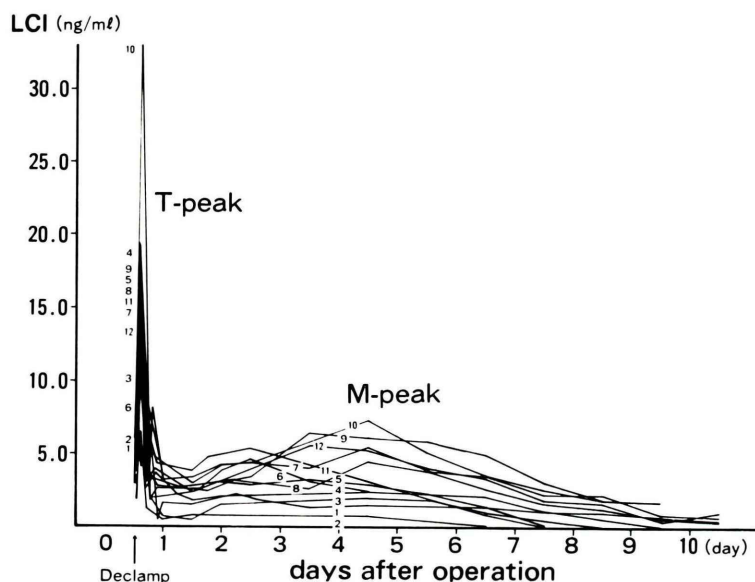


Fig. 1 Release curve of LC-I after operation. Small number corresponds to case No. Release curve of LC-I showed early sharp peak (T-peak) and late dull peak (M-peak).

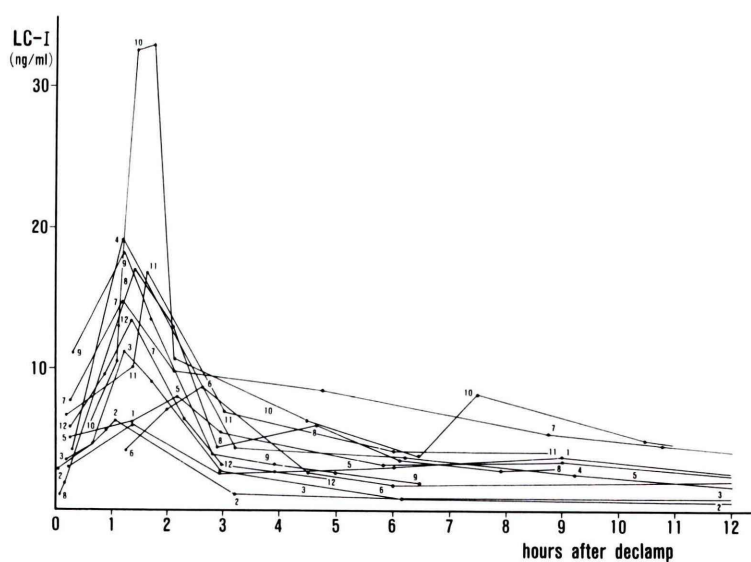


Fig. 2 Release curve of LC-I immediately after aortic declamp. Precise change of LC-I immediately after aortic declamp was showed.

例では亜急性期に軽度な再上昇が認められた。術後に左心駆出率が有意に低下した例は認められなかった (Tables 1, 2, Figs. 1, 2),

5 例では平均 6 時間後に正常化した。MB は 17.6 ± 9.3 時間後に最大値 (34.6 ± 23.0 mU/ml) を示した。 ^{201}Tl 心筋像は 4 例で改善が認められ、

1 例では不変であった (Tables 1, 2).

7 例では平均 12.7 ± 5.9 時間後に軽鎖は 2.7 ± 0.6 ng/ml まで減少し、この後に再上昇し平均 3.1 ± 0.9 日目に再び最大値 (5.6 ± 0.9 ng/ml, M-peak, M-value) を示した. MB は 3.2 ± 1.3 時間後に最大値 (61.3 ± 19.9 mU/ml) を示した. この 7 例中 5 例において術後急性期に軽度な一過性の心電図の ST-T 変化を認めた. ^{201}Tl 心筋像は 3 例で新たな取り込み低下の疑いを, 2 例で不変を, 2 例で改善を示した (Tables 1, 2).

T-value が 33 ng/ml まで上昇した case 10 では ^{201}Tl 心筋像の改善が認められて, 術後の壁運動は良好で左室駆出率は 78% であった (Figs. 3, 4, 5). また MB が 89 mU/ml まで上昇した case 7 で

も術後に ^{201}Tl 心筋像の改善が認められた (Fig. 6).

全例で軽鎖は術後 10 日目までには正常化した. T-peak が遅れた 2 例では T-peak に達する前の採血間隔が 1 時間と長かった. T-value と遮断時間や心肺時間との間に, また M-value や MB との間に関係を認めなかった.

IV. 考 案

今回認められた大動脈遮断解除直後の軽鎖の流出曲線における T-peak は従来の動物実験を含め

Table 2 Data on the patients. Representative pre- and post-operative ^{201}Tl myocardial coronal images were schematically showed

No.	Ejection Fraction(%)		Tl-201 myocardial image		
	pre-	post-	pre-	post-	estimation
1	50	59			I
2	40	43			I
3	68	69			I
4	75	78			U
5	58	58			I
6	66	67			S
7	42	45			I
8	85	86			S
9	78	85			U
10	78	78			I
11	64	65			S
12	72	78			U

severe hypoperfusion
 mild hypoperfusion
 estimation
 I: improved, U: unchanged, S: suspected

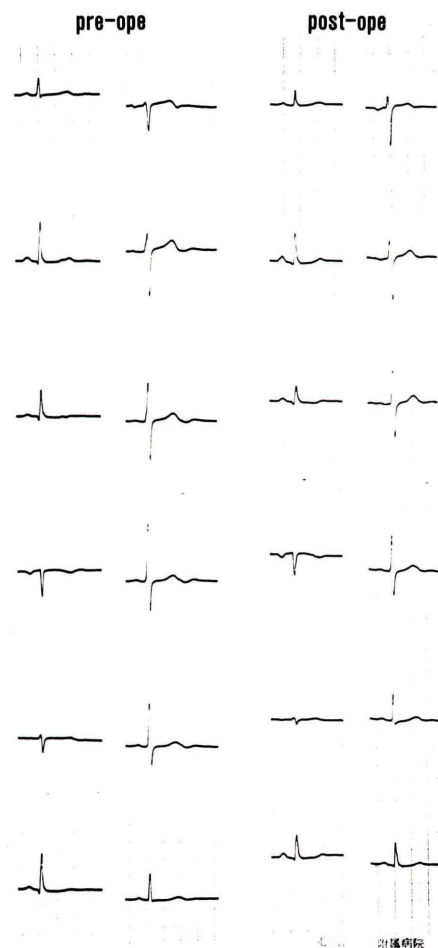


Fig. 3 ECG of case 10 before and after operation. Maximum LC-I value of case 10 was 33 ng/ml. Slight decrease of R-wave in V_4 , V_5 and aV_f was noted, however no QS was noted.

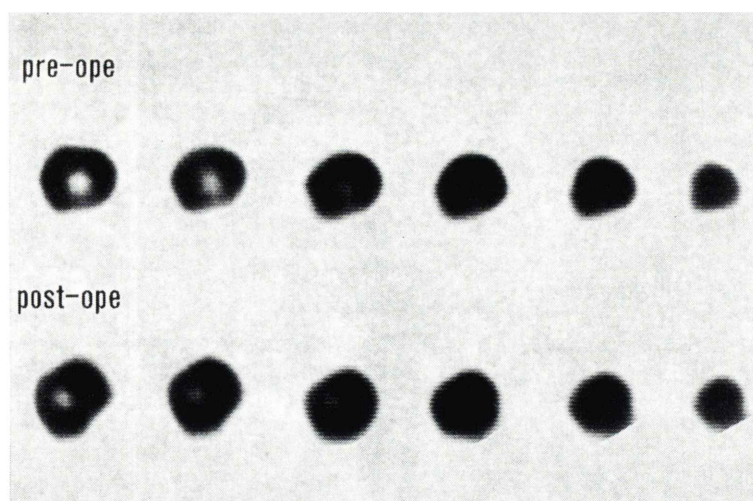


Fig. 4 ^{201}Tl images of case 10 before and after operation. No new significant defects were noted. Slightly decreased ^{201}Tl uptake was noted in the basal inferior region of preope images and improvement was noted.

た心筋梗塞例における報告に記載がない。軽鎖が T-value を示した後に急速に、ほぼ正常にまで減少していることより、T-peak を示した時点以降には有意な新たな軽鎖の流出は生じていないと推定される。また遮断は解除されても人工心肺より完全離脱していない状態ですでに軽鎖の上昇が認められ、また大動脈遮断解除より限られた範囲で T-peak を示しているの、大動脈遮断解除直後に生じる冠血流の再灌流により心筋細胞から軽鎖が洗い出されていると推定される。なお症例ごとの遮断時間は同程度であるが、T-value が様々なので心筋細胞内のフリーの軽鎖が洗い出されるばかりでなく大動脈遮断中にミオシン分子から解離し、心筋細胞内に蓄積された軽鎖も洗い出されていると推定される。T-peak と MB との間に関係は認められなかった。バイパス手術において T-peak が生じる機構は急性心筋梗塞における軽鎖流出の機構とは全く異なり、心筋保護中に心筋梗塞とは質的に異なる軽鎖を流出させるような心筋障害が生じていると考えられた。

開心術においては心筋に障害が生じないように低温の保護液が灌流され、長くとも 3 時間後には

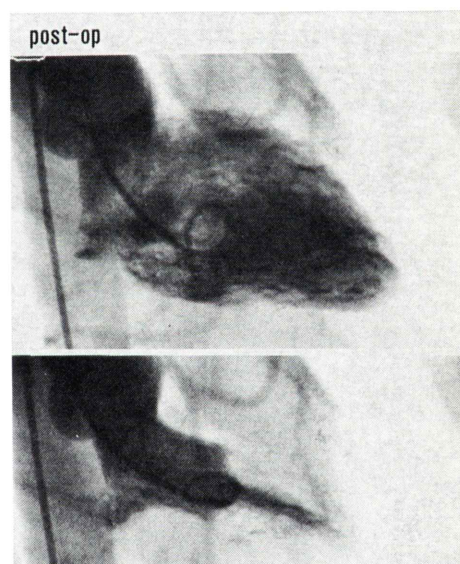


Fig. 5 Postope left ventriculography. No reduced wall motion was noted and left ventricular ejection fraction was 78%.

再灌流がなされている。今回の結果、バイパス手術における心筋保護の場合には、内科で見られる心筋梗塞におけるとは異なる細胞膜障害が生じ、

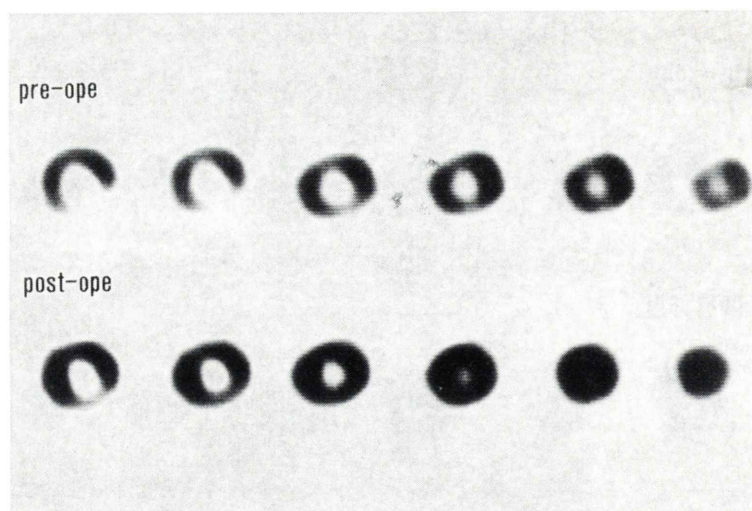


Fig. 6 ^{201}Tl images of case 7 before and after operation. Decreased ^{201}Tl uptake was noted in the basal inferolateral region of preoperative images and in the apical anterior region. In the postoperative images marked improvement was noted.

この障害は軽鎖を容易に流出させるが MB などの細胞内酵素の流出に対しては抵抗すると考えられた。T-peak の生じる機構は心筋保護中の心筋温度 (Temperature) などに関係するものと考えられ、この解明は心筋保護法の一層の改良に多大の寄与をするものと考えられた^{8,9)}。

心筋梗塞に関する動物実験では beating heart の冠動脈の一部を結紮し 3-6 時間後に再灌流を行うことが多い。この場合には軽鎖がゆっくり上昇し 4-5 日で最大となり、臨床の急性心筋梗塞における軽鎖の流出曲線と同様であった¹⁰⁾。これより常温で 3-6 時間完全に虚血に保たれた後に再灌流を受けた心筋細胞からは軽鎖がゆっくりと放出されると考えられた。この時には細胞内酵素は直ちに放出され始め、24 時間前後でその大部分が放出されてしまうことが明らかにされている。すなわち常温虚血による壊死に関連する細胞膜障害は、細胞内酵素の流出に対しては十分だが、軽鎖の流出に対しては抵抗すると考えられた。

亜急性期では軽鎖がそのまま正常化する例と再び上昇する例とが認められた。再上昇例には軽微な心電図変化を示す例や ^{201}Tl 像の悪化が疑われ

る例が多く認められ、しかも MB が早期に最大値を示した。この再上昇は心筋梗塞における軽鎖の流出曲線と似て、ゆっくりと減少した。したがって再上昇の機構は、内科における心筋梗塞の時と同等な心筋障害、すなわち心筋壊死を示唆する所見と考えられた。M-peak は心筋障害 (Myocardium) を反映すると考えられた¹¹⁾。

バイパス手術後の急性期に軽鎖はきわめて急峻に上昇した後にきわめて急激に減少した。この部分での減少率より求められた半減期は従来報告された値の半分以下であった。従来の値が動物実験より求められたことを考慮すると、この差は種によるものとして今回の値が人間における軽鎖の生物学的半減期としてより正しい値に近いと考えられる。

最近 PTCA の進歩とともにバイパス手術となる例は多枝病変で安静時 ^{201}Tl 像に異常を認める例が主となり、hibernation との関係でこの異常部位が改善するか否かなどに関心が持たれている。今回は 4 例において安静時心筋像の改善が認められ、このうち 2 例においては M-peak が認められたが ^{201}Tl 像に明確な改善を認めた。これより、

順調な手術なら改善するはずの術前の異常部位に術中梗塞が生じて ^{201}Tl 像では評価できない可能性が示唆された。このような症例における術中心筋障害や術中梗塞の定量的評価を ^{201}Tl 像によって行うのは不適と考えられた。微少な術中心筋障害や術中梗塞の定量的評価には軽鎖が優れていると考えられた。むしろ術前後の心筋病態の詳細な評価には ^{201}Tl 像と心筋ミオシン軽鎖を組み合わせて用いることが有用と考えられる。

バイパス手術中に生じる心筋障害は軽鎖の観点から二種類の存在が認められた。T-peak は再灌流により軽鎖を放出するが慢性期の心筋壊死に結びつかないもの、M-peak は MB が先に放出されるが軽鎖はゆっくりと放出され、心筋壊死に対応するものと考えられた。軽鎖の急性期流出曲線より心筋保護のより詳しい評価が可能になると期待される¹²⁾。このためには遮断解除後 3 時間は 20 分ごとの、その後の 21 時間は 2-3 時間の間隔で 10 日目までは毎日測定する心要が考えられた。今後明確に術中梗塞を生じた例なども検討する予定である。

V. 結 論

バイパス手術後の急性期にきわめて急峻な軽鎖の上昇と下降を認めたが、慢性期の ^{201}Tl 像の新たな異常所見と関係を認めなかった。軽鎖の観点からは、心筋保護中に心筋梗塞時に生じる心筋障害と全く異なる障害が存在することが示された。軽鎖の急性期流出曲線より心筋保護のより詳細な評価が可能になると考えられた。

文 献

- 1) Fennell WH, Chua KG, Cohen L, et al: Detection, prediction and significance of perioperative myocardial infarction following aorto-coronary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* **78**: 244-253, 1979
- 2) Lee ME, Sethna DH, Conklin CM, et al: CK-MB release following coronary bypass grafts in the absence of myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* **35**: 277-279, 1983
- 3) Heyndrickx GR, Amano J, Kenna T, et al: Creatine kinase release not associated with myocardial necrosis after short periods of coronary occlusion in conscious baboons. *J Am Coll Cardiol* **6**: 1299-1303, 1985
- 4) Isobe M, Nagai R, Ueda S, et al: Quantitative relationship between left ventricular function and serum cardiac myosin light chain I levels after coronary reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* **76**: 1251-1261, 1987
- 5) 田中 健, 相澤忠範, 加藤和三, 他: 経時的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ PYP 心筋 SPECT 像と血清心筋ミオシン軽鎖流出曲線による心筋細胞崩壊過程の評価. *核医学* **29**: 213-220, 1992
- 6) 田中 健, 相澤忠範, 加藤和三, 他: バイパス手術における血清心筋ミオシン軽鎖 I 流出曲線の特徴. *医学と薬学* **27**: 67-71, 1992
- 7) 高久史磨, 矢崎義雄, 永井良三, 他: モノクローナル抗体を用いた心筋ミオシン軽鎖 I の測定キット (ミオシン LI キット「ヤマサ」) の開発と急性心筋梗塞におけるその臨床的意義. *最新医学* **44**: 1708, 1989
- 8) Swanson DK, Myerowitz PD: Effect of reperfusion temperature and pressure on the functional and metabolic recovery of preserved hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* **86**: 242-251, 1983
- 9) Rousou JA, Engleman RM, Breyer RH, Otani H, Lemeshow S, Das DK: The effect of temperature and hematocrit level of oxygenated cardioplegic solutions of myocardial preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* **95**: 625-630, 1988
- 10) Isobe M, Nagai R, Yamaoki K, et al: Quantification of Myocardial Infarct Size after Coronary Reperfusion by Serum Cardiac Myosin Chain II in Conscious Dogs. *Circ Res* **65**: 684-694, 1989
- 11) 矢崎義雄, 永井良三: 虚血による心筋障害——心筋細胞構築崩壊過程からの検討. *医学のあゆみ* **122**: 716-722, 1982
- 12) Seguin JR, Saussine M, Ferriere M, et al: Myosin: A highly sensitive indicator of myocardial necrosis after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* **98**: 397-401, 1989

Summary

Estimation of Perioperative Myocardial Infarction in Patients under Aorto-Coronary Bypass Grafts with Plasma Level of Myosin Light Chain I and ^{201}Tl SPECT

Takeshi TANAKA, Tadanori AIZAWA, Kazuzo KATO,
Keiichi AOKI, Shuichiro TAKANASHI and Shoichi FURUTA

The Cardiovascular Institute, Tokyo

After aorto-coronary bypass grafts surgery plasma level of myosin light chain I, determined with monoclonal antibodies to myosin light chain I (LC-I), were studied in 12 patients (pts) without electrocardiographical perioperative myocardial infarction. Rest ^{201}Tl myocardial images were collected before and after surgery.

LC-I increased and reached peak levels (15 ± 7 ng/ml) at 91 ± 29 minutes after the aortic declamp. From peak levels LC-I rapidly decreased with fast half-time disappearance (1.4 ± 0.9 hours). In 5 pts of 12 pts LC-I recovered to normal range and MB reached maximum levels (34 ± 23 IU/L) at 18 ± 9 hours after declamp. In 4 pts ^{201}Tl images showed improvement and in one ^{201}Tl images showed no changes. In 7 pts of 12 pts LC-I decreased to minimum levels (2.7 ± 0.6 ng/ml) at 12 ± 6 hours and then gradually increased to peak

levels (5.6 ± 0.9 ng/ml) on day 3 ± 0.9 . MB reached maximum level (61 ± 20 IU/L) at 3.2 ± 1 hours. In ^{201}Tl images 3 pts showed suspected new lesion, 2 pts showed no changes and 2 pts showed improvement. No correlation was noted between peak LC-I level and duration of aortic declamp. No significant relation was suspected between early LC-I peak and irreversible myocardial cell injury.

From close relationship between aortic declamp and appearance of LC-I peak, it was concluded that LC-I, accumulated during aortic clamp, was washed out by aortic declamp. Relation was suspected between early LC-I peak and myocardial injury during myocardial protection. Late LC-I peak may be useful for estimation of perioperative irreversible myocardial injury.

Key words: Myosin light chain I, ^{201}Tl myocardial images, Perioperative myocardial injury.