

Pathophysiology and Meaning of Washout Rate in Hypertrophic Heart : Comparison Between Hypertensive Cardiac Hypertrophy and Hypertrophic Cardiomyopathy

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8089

肥大心における病態生理と washout rate の意義

— 高血圧性肥大心と肥大型心筋症の対比検討 —

金沢大学医学部内科学第二講座 (主任: 竹田亮祐教授)

新 田 裕

(平成1年1月25日受付)

高血圧性肥大心と肥大型心筋症の病態を臨床的に明らかにすることを目的として、心エコー図にて同程度の壁肥厚を有する高血圧性肥大心と肥大型心筋症に Tl-201 運動負荷心筋シンチグラフィ (負荷心筋シンチ) を行い、washout rate (WR) の観点より両者の比較検討を行った。また、運動負荷心筋シンチ施行時にベラパミルを投与し、その際の Tl-201 動態の変化を心臓カテーテル検査施行時のベラパミル投与による冠血流量の変化に照らし合わせ、検討を加えた。運動負荷のみ加えた負荷心筋シンチによる検討では、initial uptake (IU) は、対照群、高血圧性肥大心群、肥大型心筋症群の3群間で差を認めなかった。しかし、Tl-201 投与後3時間の時点における washout rate (WR₃) は3群間で差を認め、高血圧性肥大心群の WR₃ は対照群と差がなかったのに対し、肥大型心筋症群の WR₃ は対照群より低値であった。ベラパミル投与時と非投与時の比較では、ベラパミルの投与により高血圧性肥大心群は対照群と同様に WR₃ に変化は認められなかったが、肥大型心筋症群では WR₃ の有意な低下が認められた。循環動態が急激かつ大きく変動する時期の指標である Tl-201 投与後1時間の時点における washout rate (WR₁) に関しては、対照群、高血圧性肥大心群、肥大型心筋症群の3群間で差を認めず、また3群ともベラパミルの投与で変化を認めなかった。心臓カテーテル検査施行時、対照群、高血圧性肥大心群、肥大型心筋症群の3群でベラパミル投与前後の冠血流量測定を行ったところ、ベラパミルの投与により冠血流量は3群とも一様に増加し、その増加度には差を認めなかった。以上より、高血圧性肥大心の WR₃ はベラパミル投与時、非投与時ともに対照群と差がなかったのに対し、肥大型心筋症の WR₃ はベラパミル投与時、非投与時、いずれにおいても対照群と異なっており、同程度の壁肥厚を有する肥大心でも高血圧性肥大心と肥大型心筋症では Tl-201 動態の異なることが推定された。また、肥大型心筋症における WR₃ の低下はベラパミルの投与によりさらに増強され、WR₁ がベラパミル投与時と非投与時とで変わらなかったこと、およびベラパミルの投与により冠血流量が増加したことから考慮すると、肥大型心筋症における WR₃ 低下には冠微小循環障害の関与は少なく、心筋代謝の変化を介する Tl-clearance の障害が大きく関与しているものと推定された。

Key words hypertensive cardiac hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy, exercise Tl-201 myocardial scintigraphy, washout rate, verapamil

心肥大は、各種心疾患の共通の病態であって、心不全に至る一病的過程とされ、古くから知られている。最近この中でも、高血圧症、肥大型心筋症に関心が寄

せられ、その成因や病態に関してさまざまな検討がなされてきている。肥大型心筋症は、形態的には Teare¹⁾ や Brock²⁾ の剖検報告以来、心室中隔が左室自

Abbreviations: CFP, circumferential profile; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; HT, hypertensive cardiac hypertrophy; IU, initial uptake; IVSTd, end-diastolic interventricular septal wall thickness; LAO, left anterior oblique; LVWT, left ventricular wall

由壁に比し著明に肥厚する非対称性中隔肥厚を示す点
が特徴とされてきたが、最近では非対称性中隔肥厚を
含む心筋の不均一肥厚が特徴とされている³⁾。またそ
の病態に関しては、冠微小血管の狭小化⁴⁻⁶⁾や攣縮⁷⁾な
ど冠微小循環障害、脂肪酸代謝の障害⁸⁾⁻¹⁰⁾、 Ca^{2+} -over-
load¹¹⁾、およびカテコラミン-交感神経系の異常¹²⁾¹³⁾等
が報告されているが、未だその本態は充分には解明さ
れていない。一方、高血圧性肥大心は、形態的には左
室壁が一様に肥厚する対称性肥厚が特徴とされてきた
が¹⁾、近年、非対称性中隔肥厚を示すものも報告され
ており¹⁴⁾¹⁵⁾、肥大型心筋症との異同と関連して注目を
あびている。また高血圧性肥大心の病態に関しても、
冠微小循環障害¹⁶⁾¹⁷⁾や Ca^{2+} 代謝障害¹⁸⁾¹⁹⁾等が報告され
ている。

しかし、ヒトにおいてはこれら両疾患の病態に関す
る比較検討はあまりなされておらず、その詳細は不明
である。近年、心臓の非観血的検査法として thallium-
201 (Tl-201) 心筋シンチグラフィ (心筋シンチ) が
定着しつつあり、冠循環動態のみならず心筋代謝障害
をも検出できることが知られている²⁰⁾²¹⁾。以上の知見
をもとに著者は、ヒトにおける肥大型心筋症 (hypertro-
phic cardiomyopathy, HCM) の病態を明らかにす
ることを目的として、一次性肥大心である HCM と二
次性肥大心である高血圧性肥大心 (hypertensive
cardiac hypertrophy, HT) に運動負荷心筋シンチを
行い、washout rate (WR)²²⁾の観点より両者の比較検
討を行った。またすでに述べたように両疾患ともに冠
微小循環障害、 Ca^{2+} 代謝異常、 Ca^{2+} 拮抗剤の有用性が
報告されており、運動負荷心筋シンチ施行時にベラパ
ミル (エーザイ、東京) を投与し、その Tl-201 動態に

及ぼす影響についても検討した。さらに一部の症例で
は心臓カテーテル検査施行時にベラパミル投与による
冠血流量の変化を測定し、考察の一助とした。

対象および方法

I. 対 象

表 1 に示すように、厚生省特定疾患特発性心筋症調
査研究班による特発性心筋症診断の手引き²³⁾に基づき
診断した HCM 群 17 名 (男性 13 名、女性 4 名、平均年
令 49 ± 11 歳)、心エコー図にて心室中隔厚あるいは左
室後壁厚が 12mm 以上の本態性高血圧症患者群 (HT
群) 12 名 (男性 8 名、女性 4 名、平均年令 53 ± 12 歳)、お
よび心愁訴にて当科へ入院し諸種心機能検査を施行す
るも異常を認めなかった対照群 (control 群) 13 名 (男
性 8 名、女性 5 名、平均年令 49 ± 11 歳) を対象とした。
糖尿病、腎不全、内分泌疾患、冠動脈造影上の有意な
冠動脈病変等の心臓に影響を及ぼす他の疾患の合併例
は対象より除外した。また、肥大型心筋症例で特異的
心尖部肥大を呈する例も対象より除外した。

II. 方 法

1. 心エコー図

被検者に 30 分以上の安静を保たせた後、心エコー図
を記録した。心エコー図は超音波診断装置 SSH-11A
(東芝、東京) および SSD-870 (アロカ、東京) を用い、
各々超音波記録装置 LSR-20B (東芝、東京)、SSZ-320
(アロカ、東京) により紙送り速度 50mm/sec にて記録
した。得られた心エコー図より、拡張末期心室中隔壁
厚 (end-diastolic interventricular septal wall
thickness, IVSTd)、拡張末期左室後壁厚 (end-dias-
tolic posterior wall thickness, PWTd) を求め、この

Table 1. Wall thickness and clinical data in control, hypertensive cardiac hypertrophy and hypertrophic cardiomyopathy groups.

	No.	Sex M/F	Age (years)	LVWT(mm: IVSTd+PWTd)	MBP at rest (mmHg)
Control	13	8/5	49 ± 11	19 ± 2	93 ± 11
HT	12	8/4	53 ± 12	$26 \pm 5^*$	$105 \pm 14^*$
HCM	17	13/4	49 ± 11	$29 \pm 6^*$	94 ± 13

HT, hypertensive cardiac hypertrophy group; HCM, hypertrophic cardiomyopathy group; LVWT, left ventricular wall thickness; IVSTd, end-diastolic interventricular septal wall thickness; PWTd, end-diastolic posterior wall thickness; MBP, mean blood pressure. *, $p < 0.05$ vs. control by ANOVA followed by Scheffe's multiple comparison.

thickness; PWTd, end-diastolic posterior wall thickness, Tl-201, thallium-201; WR, washout rate; 心筋シンチ, 心筋シンチグラフィ

2つを加えたものを左室壁厚 (left ventricular wall thickness, LVWT) とした, なお, 各計測は, 連続した3心拍について行い, その平均値を算出した.

2. 負荷心筋シンチグラフィ (図1)

1週間以上休薬の上, 朝食後少なくとも1時間以上時間をおいて負荷心筋シンチを施行し, 以後検査終了まで絶飲・絶食とした. 運動負荷は, 自転車エルゴ

メーター EM405 (建部青州堂, 東京) を用い, 仰臥位にて25wattより開始し2分毎に25wattずつ増量する多段階負荷を行った. 負荷の終了点は double product (収縮期血圧×心拍数) が 25×10^3 を超えることを目安とし, 各患者の予測最大心拍数²⁴⁾の75~80%に達した症例を選択した. 各症例とも亜最大負荷量に達した時点で Tl-201を2 mCi 肘静脈より注入し, さ

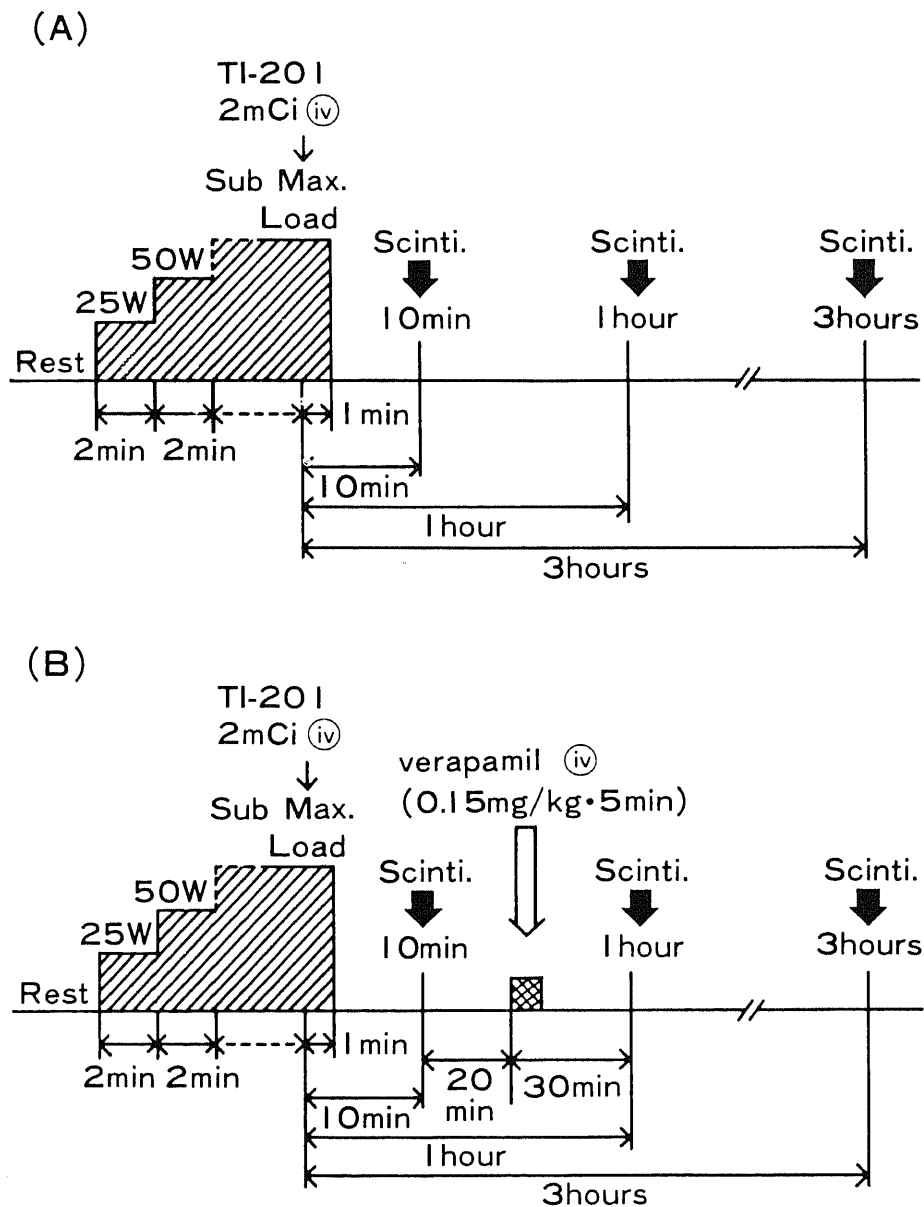


Fig. 1. Schematic protocol of exercise Tl-201 scintigraphy by bicycle ergometer (A) without verapamil (B) with verapamil injection. Tl-201, thallium-201; Sub Max. Load, submaximal load; W, watt; Scinti., myocardial scintigraphy.

らに1分間同じ負荷量にて運動を継続させ負荷終了とした。なお負荷中はモニター心電図にて監視し、安静時、各負荷段階の終期および負荷終了直後、2分後、4分後に12誘導心電図の記録と血圧測定を行った。負荷終了10分後に初期像 (early image) を、更に3時間後に後期像 (delayed image=3 hours image) を撮像した。また、数日後同様に再度運動負荷を施行、直後の撮像のあとベラパミル (エーザイ、東京) 0.15mg/kg/5min を静脈内投与し、3時間後の撮像を行った。さらに対象のうち control 群 7 例、HT 群 8 例、HCM 群 9 例では1時間後にも撮像を行い、1時間像 (1 hour image) とした。撮像は高分解能コリメータを装着したガンマカメラ Σ 410S (Technicare 社、オハイオ州、アメリカ) を用い、正面、左前斜位 (left anterior oblique, LAO) 30度、LAO 60度、左側面の4方向から行い、同時にデータ処理装置 VIP 450 (Technicare 社、オハイオ州、アメリカ) にて記録収集を行った。

3. Circumferential profile (CFP) 解析

得られた負荷心筋シンチのデータに CFP 解析を行った。すなわち、LAO 60度の初期像、1時間像および3時間像をスムージングした後、Goris ら²⁰⁾の方法にて background subtraction を行った。次に関心領域を左心室に局限させるために、手動にて左室像の中心点、心尖部、内接円および外接円を設定した。さらに、自動解析プログラムにより心基部より時計回りに6度ずつ分割し、合計60ポイントにつき各々分画中の最大カウント数を抽出して、early 曲線、1-hour 曲線および3-hours 曲線を描かせた。Early 曲線におけるカウント数は、検出ポイントの最高値を100%とし、これに対する相対比として表され、初期取り込み率

(initial uptake, IU) とした。また各ポイントの1時間および3時間における TI-201 の洗い出し率 (WR) は次式のごとく計算し、WR 曲線として描かせた。

$$WR_i(\%) = \frac{\text{early count} - 3 \text{ hours count}}{\text{early count}} \times 100$$

$$WR_i(\%) = \frac{\text{early count} - 1 \text{ hour count}}{\text{early count}} \times 100$$

60分割した心筋シンチ左室像において、大動脈弁と僧房弁に相当する部位を除いた60度から300度までの40ポイントを左室心筋領域とし、この40ポイントにおける IU, WR の平均を左室全体の IU, WR とした。

4. 冠血流測定

対象のうち control 群 5 例、HT 群 9 例、HCM 群 10例については、心臓カテーテル検査時各種造影検査前に冠血流測定を行い、ベラパミルのこれに及ぼす影響を検討した。カテーテルはコナリー・サイナス・フロー・カテーテル CCS-7U-90B (Webster 社、カリフォルニア州、アメリカ) を用い、左肘静脈より冠静脈洞に留置し、冠静脈洞血流測定装置サーモ・フロー (グッドマン、名古屋) を用い、熱希釈法にて冠血流量を算出した。ベラパミルは負荷心筋シンチ施行時と同じく 0.15mg/kg/5min を静脈内投与し、冠血流量測定はベラパミル投与前、投与開始後5分、10分の3回行った。

III. 統計学的検定法

得られた計量的成績はすべて平均値±標準偏差で示した。各測定値に対する統計学的処理は、多群間の検定には一元配置分散分析を行い、さらに有意差を認めた因子については、Scheffé の方法を用いて検定を

Table 2. Parameters of load dose at exercise thallium-201 scintigraphy by bicycle ergometer.

Case	Watt		DP rest ($\times 10^2$ mmHg · beats/min)		DP peak ($\times 10^2$ mmHg · beats/min)		Δ DP ($\times 10^2$ mmHg · beats/min)	
	V $\ominus$	V $\oplus$	V $\ominus$	V $\oplus$	V $\ominus$	V $\oplus$	V $\ominus$	V $\oplus$
Control	106 $\pm$ 37	107 $\pm$ 39	97 $\pm$ 21	83 $\pm$ 18	302 $\pm$ 64	299 $\pm$ 66	205 $\pm$ 61	216 $\pm$ 63
HT	108 $\pm$ 31	108 $\pm$ 31	93 $\pm$ 18	102 $\pm$ 24 ^a	349 $\pm$ 71	354 $\pm$ 75 ^a	256 $\pm$ 67	253 $\pm$ 61
HCM	107 $\pm$ 28	109 $\pm$ 29	84 $\pm$ 14	77 $\pm$ 15 ^b	287 $\pm$ 58 ^b	283 $\pm$ 61 ^b	202 $\pm$ 56 ^b	206 $\pm$ 61

DP rest, double product at rest; DP peak, double product at peak exercise; Δ DP, Δ double product (difference of double product between peak exercise and rest); V $\ominus$, without verapamil; V $\oplus$, with verapamil injection. ^a, $p < 0.05$ vs. control by ANOVA followed by Scheffé's multiple comparison; ^b, $p < 0.05$ vs. HT by ANOVA followed by Scheffé's multiple comparison.

行った。また、2群間の検定には Student の対、非対標本の t-検定を行った。危険率 $p < 0.05$ を有意差ありとして判定した。

成 績

I. 心エコー図による左室壁厚の評価

表 1 に示すごとく、LVWT は HT 群が 26 ± 5 mm, HCM 群が 29 ± 6 mm といずれも control 群の 19 ± 2 mm より有意に大であったが、HT 群と HCM 群の間に差はなかった。

II. 負荷心筋シンチによる定量的評価

1. 運動負荷のみ加えた負荷心筋シンチによる検討

1) 運動負荷量 (表 2)

Peak exercise 時の自転車エルゴメータの watt 数は control 群が 106 ± 37 watt, HT 群が 108 ± 31 watt, HCM 群が 107 ± 28 watt であり、3群間で差を認めなかった。Peak exercise 時の double product から負荷開始前の double product を引いた double product 較差は HT 群が 25600 ± 6700 mmHg $\cdot$ beats/min と HCM 群 20200 ± 5600 mmHg $\cdot$ beats/min に比べ大であったが、control 群 20500 ± 6100 mmHg $\cdot$ beats/min とは有意差を認めず、また HCM 群と control 群の間にも有意差を認めなかった。

2) IU (図 2)

IU は、control 群が 88 ± 2 %, HT 群が 87 ± 4 %, HCM 群が 85 ± 4 % であり、3群間で差を認めなかった。

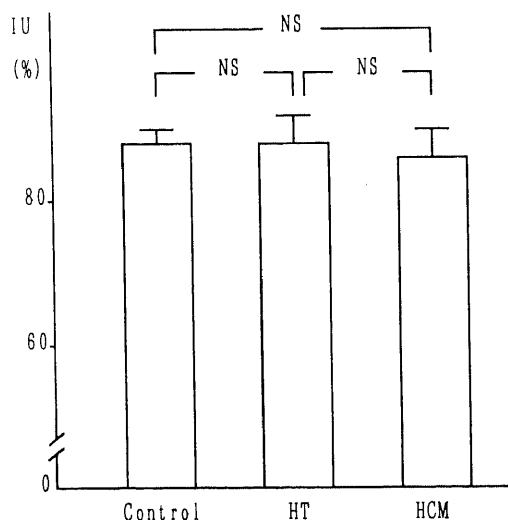


Fig. 2. Tl-201 initial uptake (IU) without verapamil in 3 groups. The vertical bars represent mean $\pm$ SD.

3) Tl-201 静注後 3 時間の時点での WR (図 3)

WR₃ は、control 群が 51 ± 4 %, HT 群が 47 ± 6 %, HCM 群が 44 ± 9 % であり、HCM 群は control 群に比し有意に低値を示したが、HT 群は control 群と差を認めなかった。

2. 負荷心筋シンチにおけるベラパミルの効果の検討

1) 運動負荷量 (表 2)

Peak exercise 時の自転車エルゴメータの watt 数は、control 群ではベラパミル非投与時 106 ± 37 watt, 投与時 107 ± 39 watt, HT 群では非投与時 108 ± 31 watt, 投与時 108 ± 31 watt, HCM 群では非投与時 107 ± 28 watt, 投与時 109 ± 29 watt であり、3群ともベラパミル非投与時と投与時とで差を認めなかった。また、double product 較差に関しても、control 群がベラパミル非投与時 20500 ± 6100 mmHg $\cdot$ beats/min, 投与時 21600 ± 6300 mmHg $\cdot$ beats/min, HT 群が非投与時 25600 ± 6700 mmHg $\cdot$ beats/min, 投与時 25300 ± 6100 mmHg $\cdot$ beats/min, HCM 群が非投与時 20200 ± 5600 mmHg $\cdot$ beats/min, 投与時 20600 ± 6100 mmHg $\cdot$ beats/min であり、3群ともベラパミル非投与時と投与時とで差を認めなかった。

2) IU (図 4)

IU は、control 群ではベラパミル非投与時 $88 \pm$

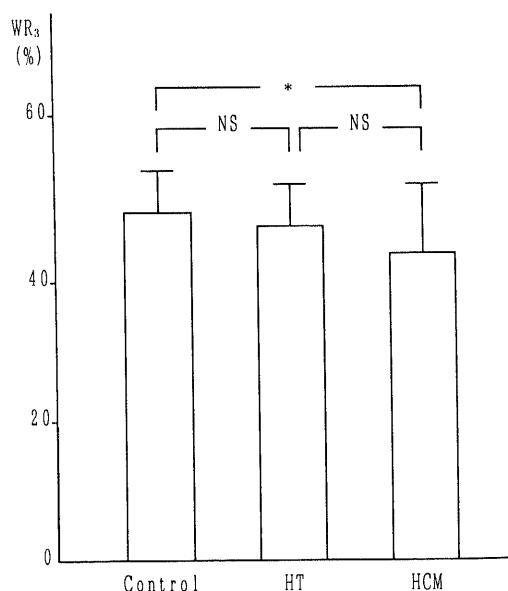


Fig. 3. Washout rate at 3 hours after Tl-201 injection (WR₃) without verapamil in 3 groups. The vertical bars represent mean $\pm$ SD. *, $p < 0.05$ by Student's unpaired t-test.

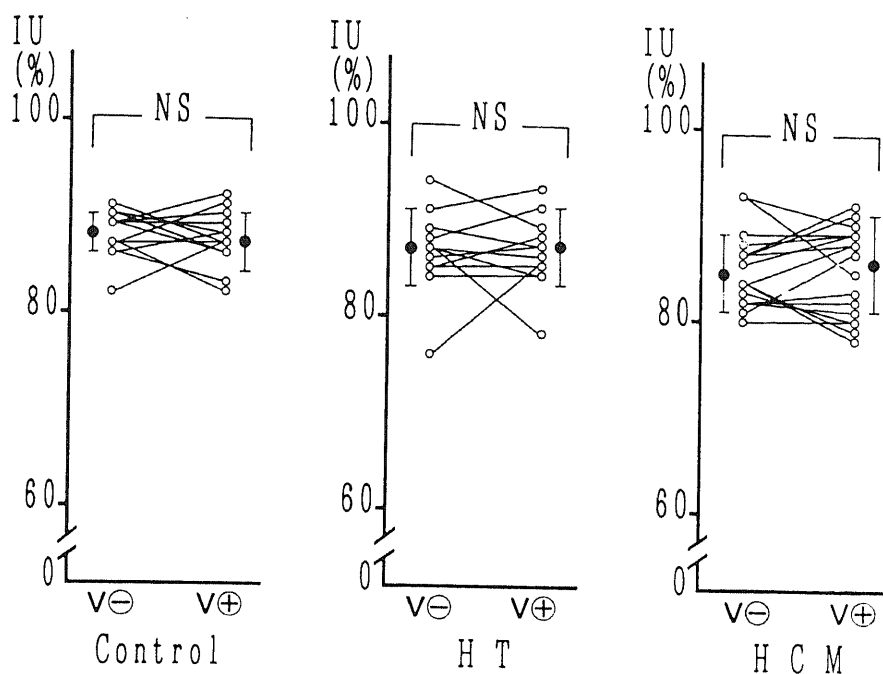


Fig. 4. Tl-201 initial uptake (IU) with and without verapamil in 3 groups. V⁻, without verapamil; V⁺, with verapamil injection. The vertical bars represent mean $\pm$ SD.

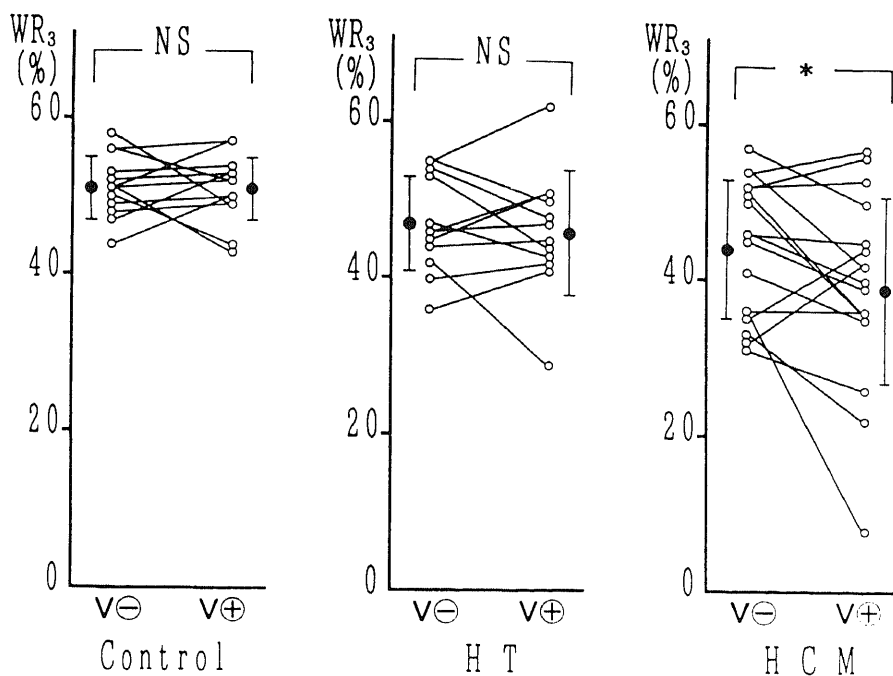


Fig. 5. Washout rate at 3 hours after Tl-201 injection (WR₃) with and without verapamil in 3 groups. V⁻, without verapamil; V⁺, with verapamil injection. The vertical bars represent mean $\pm$ SD. *, p < 0.05 by Student's paired t-test.

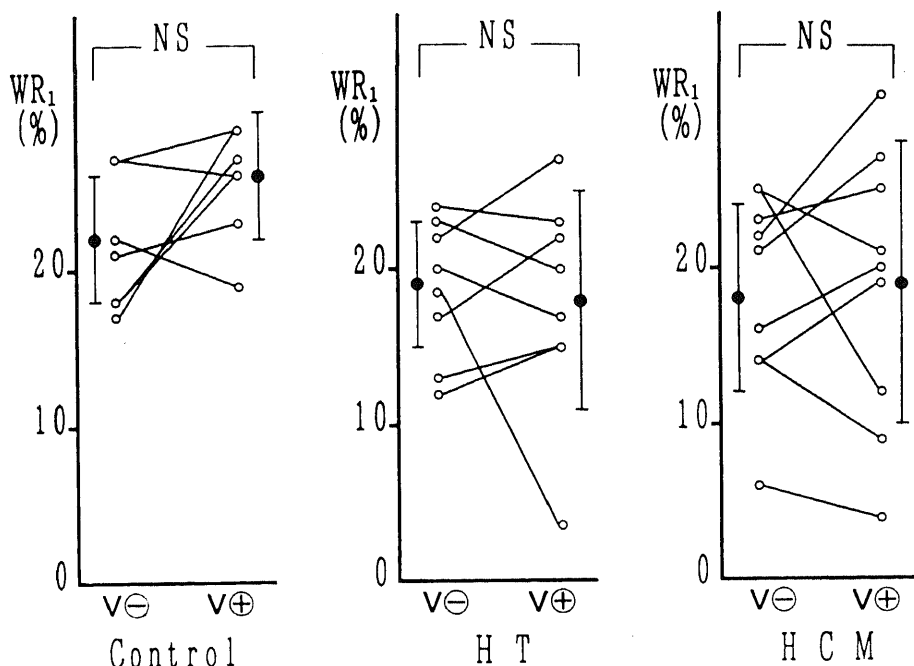


Fig. 6. Washout rate at 1 hour after Tl-201 injection (WR_1) with and without verapamil in 3 groups. V^- , without verapamil; V^+ , with verapamil injection. The vertical bars represent mean $\pm$ SD.

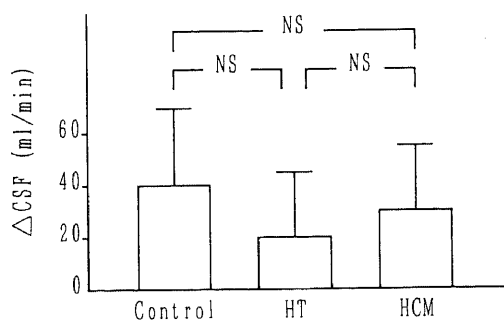


Fig. 7. Changes of coronary sinus flow after verapamil injection in 3 groups. ΔCSF , change of coronary sinus flow before and 5 minutes after verapamil injection. The vertical bars represent mean $\pm$ SD.

2%, 投与時 $87 \pm 3\%$, HT 群では非投与時 $87 \pm 4\%$, 投与時 $87 \pm 4\%$, HCM 群では非投与時 $85 \pm 4\%$, 投与時 $86 \pm 5\%$ であり, 3群ともベラパミル非投与時と投与時とでIUに差を認めなかった。

3) Tl-201 静注後3時間の時点でのWR (図5)

WR_3 は, control 群ではベラパミル非投与時 $51 \pm 4\%$, 投与時 $51 \pm 4\%$, HT 群では非投与時 $47 \pm 6\%$, 投与時 $46 \pm 8\%$ であり, この2群に関してはベ

ラパミル非投与時と投与時とで差を認めなかったが, HCM 群では非投与時 $44 \pm 9\%$, 投与時 $39 \pm 12\%$ とベラパミル投与時に有意な低下を示した。

4) Tl-201 静注後1時間の時点でのWR (図6)

WR_1 は, control 群ではベラパミル非投与時 $22 \pm 4\%$, 投与時 $26 \pm 4\%$, HT 群では非投与時 $19 \pm 4\%$, 投与時 $18 \pm 7\%$, HCM 群では非投与時 $18 \pm 6\%$, 投与時 $19 \pm 9\%$ であり, 3群間で差を認めず, また3群ともベラパミル非投与時と投与時とで差を認めなかった。

III. ベラパミルによる冠血流量の変化 (図7)

冠血流量は, ベラパミル投与前が control 群 $115 \pm 47 \text{ ml/min}$, HT 群 $125 \pm 35 \text{ ml/min}$, HCM 群 $131 \pm 30 \text{ ml/min}$ と3群間で差はなかった。ベラパミルの投与により3群とも冠血流量は増加し, 冠血流量の最大値はベラパミル投与開始5分後に認められ, control 群が $156 \pm 59 \text{ ml/min}$, HT 群が $146 \pm 44 \text{ ml/min}$, HCM 群が $157 \pm 43 \text{ ml/min}$ であった。ベラパミル投与開始10分後の冠血流量は, control 群 $123 \pm 43 \text{ ml/min}$, HT 群 $122 \pm 30 \text{ ml/min}$, HCM 群 $142 \pm 38 \text{ ml/min}$ と3群とも投与前の値に復した。また, 冠血流量の増加度 (coronary sinus flow 較差, ΔCSF) に関しては control 群が $41 \pm 29 \text{ ml/min}$, HT 群が $21 \pm 25 \text{ ml/min}$

min, HCM 群が 27 ± 25 ml/min であり, 3 群間で差を認めなかった。

考 察

心肥大は, 各種心疾患の心不全に至る一病的過程として, 従来より種々の立場から関心が寄せられ多くの知見が得られつつある。特に肥大型心筋症は原因不明の心肥大として注目を集めており, その成因や病態に関してさまざまな検討がなされている。肥大型心筋症の病態として, James ら⁹, Maron ら⁹, Adachi ら⁹ は冠細小動脈の狭小化による冠微小循環障害を, Factor ら⁷ は冠微小血管の攣縮による冠微小循環障害を報告している。また Kako ら⁸, Hoppel ら⁹, York ら¹⁰ は脂肪酸代謝に重要な役割を演ずる carnitine 代謝の障害を指摘し, Lossnitzer ら¹¹ は Ca^{2+} -overload による心筋障害を提唱している。さらにカテコラミン-交感神経系の関与^{12,13} 等も報告されているが, これら病態面での検討は主として動物実験で行われており, ヒトにおける肥大型心筋症の病態は未だ不明のままである。また, 高血圧性肥大心は肥大型心筋症との比較において述べられることが多く, その病態に関しては, 心肥大に対応した血管密度の増加がみられないこと¹⁴ や冠血管の圧縮増加 (systolic compression)¹⁵ など器質的, 機能的冠微小循環障害, Ca^{2+} 代謝障害^{18,19}, 脂質代謝障害²⁰, 交感神経受容体特性の変化²¹ 等が報告されている。そこで今回, ヒトにおける肥大型心筋症の病態を探ることを目的に, 二次性肥大心である高血圧性肥大心との比較検討を行った。

近年, 心臓の非観血的検査法として TI-201 心筋シンチ, ポジトロン CT, 磁気共鳴映像法 (magnetic resonance imaging, MRI) 等が開発され, 心筋の微小循環, 代謝, および心筋性状に関する報告がなされており, 肥大心に関する報告も散見される²⁸⁻³⁰。著者は, このうち TI-201 負荷心筋シンチを用いて, 肥大心, 特に肥大型心筋症の特性を明らかにすべく今回の検討を行った。TI-201 負荷心筋シンチの評価に関しては, 視覚的, 定性的判定のみならず, より客観的な定量的判定がなされており, この中から CFP 解析を用いて IU と WR を算出した²²。

本研究ではまず, 正常対照群と, 心エコー図にて同程度の壁肥厚を有する高血圧性肥大心群および肥大型心筋症群に運動負荷心筋シンチを施行し, 検討を加えた。IU は 3 群間で差を認めなかったが, WR₃ は 3 群間で差を認め, 高血圧性肥大心の WR₃ は対照群と差がなかったのに対し, 肥大型心筋症の WR₃ は対照群

より低値であった。このことより, 高血圧性肥大心と肥大型心筋症では TI-201 動態が異なることが推定された。しかし一方, この両者での運動負荷量を示す end-point での watt 数は同じであったものの, 心筋酸素消費量を反映するとされている double product 較差に差を認め, この影響も無視できない。WR は, 冠動脈疾患では局所の冠血流量を反映する感度の高い指標とされているが^{31,32}, 運動負荷時の double product に左右され, double product が大きい程 WR も大きくなることが知られている³³。従って, この結果だけでは高血圧性肥大心と肥大型心筋症の TI-201 動態が異なるとは断定できない。

一方, 運動負荷心筋シンチでみられる心筋内での TI-201 の経時的変化は, 局所心筋での TI-201 の取り込み (uptake) と洗い出し (washout) の 2 つの要素により規定されている^{34,35}。さらに, この TI-201 の心筋内への uptake および washout を規定している因子は次のように考えられている。すなわち TI-201 の心筋内への uptake は, 局所冠血流量と細胞膜特性としての通過性の 2 大要因により規定され, 後者すなわち細胞膜通過性に関しては, TI-201 が K^{+} と同族体であることより, $Na^{+}-K^{+}-ATPase$ による能動輸送を介する機構³⁶, および細胞膜を隔てた電位勾配差による受動的な細胞内への取り込み機構³⁷ の 2 つが推定されている。また, washout に関しては two-component model が考えられており, initial fast clearance は細胞間隙からの TI-201 の消失を示し, second slow clearance は細胞内からの TI-201 の消失を示し³⁸, これら clearance の速度も局所冠血流量と細胞膜通過性の 2 つに依存していると考えられる。このことから, 肥大型心筋症での WR 低下の機序としては, 冠微小循環障害および心筋細胞膜での TI-clearance の障害の 2 つが考えられる。

そこで次に, 高血圧性肥大心と肥大型心筋症とで真に TI-201 動態が異なるか否か, および肥大型心筋症における WR₃ 低下の機序は何かを明らかにするために, 以下に示すような検討を行った。すなわち, 両疾患ともに有用性が報告され, また肥大型心筋症のモデルである心筋症ハムスターにおいて冠微小循環障害を改善することが報告³⁹されている Ca^{2+} 拮抗剤ベラパミルを運動負荷心筋シンチ施行時に投与し, 非投与時のデータとの比較を行った。すでに述べたように, 負荷心筋シンチは TI-201 の心筋内への uptake および washout をみているものであり, ベラパミルの投与によりこの 2 つの指標がともに変化すると評価が困難になると考え, ベラパミルは運動負荷後初期像を撮像し

た後に投与し、washout の過程における Tl-201 動態の変化を観察した。

まず、ベラパミル投与時と非投与時の比較では3群とも end-point での自転車エルゴメータの watt 数、double product 較差、IU に差を認めず、ベラパミル投与時と非投与時の運動負荷量が同一であることを確認したうえで、WR の比較を行った。WR₃ に関しては、対照群、高血圧性肥大心群では差がなかったのに対し、肥大型心筋症群ではベラパミルの投与により有意に低値を示し、やはり高血圧性肥大心と肥大型心筋症では Tl-201 動態が異なると考えられた。また、心筋症ハムスターではベラパミルの投与により冠微小循環障害が改善することが報告されており³⁹⁾、肥大型心筋症における WR₃ の低下の原因として、冠微小循環障害あるいは冠 microspasm が主因をなしていると考えればベラパミルの投与により WR₃ は増加、改善することが予測される。しかし、結果は逆であり、肥大型心筋症における WR₃ の低下の原因として、冠微小循環障害よりむしろ心筋細胞膜を介する Tl-clearance の障害が大きく関与しているものと推定された。このことを確認する目的で、循環動態が急激かつ大きく変動する時期の指標として WR₁ を算出し検討を行った。その結果、3群ともベラパミル投与時と非投与時とで差を認めず、やはり肥大型心筋症における WR₃ の低下、およびベラパミルの投与による WR₃ 低下の増強には、冠微小循環障害の関与は少なく、心筋代謝の変化を介する Tl-clearance の障害が大きく関与しているものと推定された。

さらに、ベラパミル投与による WR の変化と冠循環の関係をより直接的に検討する目的にて、心臓カテテル検査時、各種造影検査前にベラパミル投与前後での冠血流量測定を行ったところ、ベラパミルの投与により冠血流量は3群とも一様に増加し、その増加度には差を認めなかった。冠血流量の増加という現象だけでは WR はむしろ増大するはずであるが、これは肥大型心筋症でベラパミル投与後、WR₃ がさらに低下した事実とは相反する結果であり、この点からも肥大型心筋症における WR の異常に冠循環障害の関与が大きくないことが確認された。

肥大型心筋症に対するベラパミルの効果に関してはいくつか報告があるが^{11)39)~43)}、そのなかで心筋代謝に関連したものでは、山下ら⁴³⁾が心筋症ハムスターでは心筋内脂肪酸代謝に重要な役割を有する carnitine の動態に障害がみられるが、ベラパミルの投与により改善が認められたことを報告している。さらに心筋症ハムスターの心筋障害の原因の一つとして膜の異常に基

づく Ca²⁺ 代謝異常が考えられており、ベラパミルの Ca²⁺ 拮抗作用が直接心筋障害の改善に働いている可能性も示唆されている¹¹⁾。

これを Tl-201 WR との関連で考えると、まず心筋内脂肪酸代謝障害に関しては、ベラパミルの投与により carnitine の動態が改善され⁴³⁾、acyl CoA からミトコンドリア内における β 酸化に至る経路の活性化により TCA サイクルが賦活化され、ATP の産生および細胞膜 Na⁺-K⁺-ATPase 活性の上昇をきたすとされている⁴⁴⁾。そして細胞膜 Na⁺-K⁺-ATPase 活性の上昇により K⁺ の細胞内から細胞外への流出が増えるが、Tl は K⁺ の同族体なので同様に細胞外への流出が増え、その結果 Tl-201 WR は上昇することになる。これは今回の結果と相反するものであり、心筋内脂肪酸代謝障害の関与は考えがたい。また Ca²⁺ 代謝障害に関しては、ベラパミルの投与により Ca²⁺-overload が改善され¹¹⁾、このため一方ではミトコンドリアの機能が回復し、ATP の産生および細胞膜 Na⁺-K⁺-ATPase 活性の上昇をきたし、他方では phospholipase や protease などの膜障害酵素の産生が抑制されるとされており⁴⁴⁾、いずれの機序でも Tl-201 WR は上昇することになる。しかし一方、最近の Lee ら⁴⁵⁾⁴⁶⁾の知見では Ca²⁺ チャンネルにて Ca²⁺ の流入が起こる際に同じチャンネルを通して同時に K⁺ の流出が起こり、ベラパミルの投与にてこの両イオンの細胞膜を通しての移動が抑制される事が知られており、この機序によれば Tl-201 WR は低下することになる。これらの知見より、肥大型心筋症におけるベラパミル投与後の WR₃ 低下の機序を心筋代謝障害という点から考えると、膜の異常に基づく Ca²⁺ 代謝異常の関与が推察された。

以上より、今回の肥大型心筋症における Tl-201 WR の低下とベラパミル投与による Tl-201 WR 低下の増強という現象には、冠微小循環障害よりも心筋代謝障害の関与が大きいのと考えられ、心筋代謝障害のなかでも特に Ca²⁺ 代謝障害を反映している可能性が考慮された。

結 論

心エコー図にて同程度の壁肥厚を有する高血圧性肥大心と肥大型心筋症に Tl-201 運動負荷心筋シンチグラフィを行い、WR の観点より両者の比較検討を行った。

1. 運動負荷のみ加えた負荷心筋シンチによる検討では、IU は、対照群、高血圧性肥大心群、肥大型心筋症群の3群間で差を認めなかったが、WR₃ は3群間で差を認め、高血圧性肥大心群の WR₃ は対照群と差が

なかったのに対し、肥大型心筋症群の WR_3 は対照群より低値であった。

2. ベラパミル投与時と非投与時の比較では、ベラパミルの投与により、対照群と高血圧性肥大心群では WR_3 に変化は認められなかったが、肥大型心筋症群では WR_3 の有意な低下が認められた。

3. 循環動態が急激かつ大きく変動する時期の指標である WR_1 に関しては、対照群、高血圧性肥大心群、肥大型心筋症群の3群間で差を認めず、また3群ともベラパミルの投与で変化を認めなかった。

4. 心臓カテーテル検査時、対照群、高血圧性肥大心群、肥大型心筋症群の3群でベラパミル投与前後の冠血流量測定を行ったところ、ベラパミルの投与により冠血流量は3群とも一様に増加し、その増加度には差を認めなかった。

以上より、同程度の壁肥厚を有する肥大心でも高血圧性肥大心と肥大型心筋症では T1-201 動態の異なることが推定された。また、肥大型心筋症における WR 低下には冠微小循環障害の関与は少なく、心筋代謝の変化を介する T1-clearance の障害が大きく関与しているものと推定された。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜りました恩師竹田亮祐教授に深甚なる謝意を表します。又始終、御指導頂きました元金沢大学保健管理センター教授、元田 憲先生および金沢大学医学部第二内科講師、清水賢巳先生に深く感謝し、本研究の遂行に際し、多大な御協力を頂きました金沢大学医学部第二内科循環器グループの各位に深く感謝致します。さらに、核医学的検討に関して御指導、御教示を賜りました金沢大学医学部核医学教室の久田欣一教授、分校久志講師、中嶋憲一助手、山田正人技師に深く感謝致します。

なお本論文の要旨は、第52回日本循環器学会総会、第36回日本心臓病学会、第12回ニュートン・カンファレンスにて発表した。

文 献

- 1) Teare, D.: Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Brit. Heart J.*, **21**, 1-8 (1958).
- 2) Brock, R.: Functional obstruction of the left ventricle (acquired aortic subvalvar stenosis). *Guy's Hosp. Rep.*, **106**, 221-238 (1957).
- 3) Maron, B. J.: Asymmetry in hypertrophic cardiomyopathy: the septal to free wall thickness ratio revisited. *Am. J. Cardiol.*, **55**, 835-838 (1985).
- 4) James, T. M. & Marshall, T. K.: De subitaneis Mortibus XII. Asymmetrical hypertrophy of

the heart. *Circulation*, **51**, 1149-1166 (1975).

5) Maron, B. J., Epstein, S. E., Roberts, W. C.: Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significant atherosclerosis of the extramural coronary arteries. *Am. J. Cardiol.*, **43**, 1086-1102 (1979).

6) Adachi, K., Tanaka, H., Ogata, M., Yamashita, Y., Sumie, M., Terasawa, M., Ohta, K., Koga, Y., Toshima, H., Umezu, T., Morimatsu, M., Takahashi, N.: An advanced form of familial hypertrophic cardiomyopathy showing massive myocardial fibrosis with intramural small arterial thickening—an autopsy case. *Jpn. Heart J.*, **26**, 867-877 (1985).

7) Factor, S. M., Minase, T., Cho, S., Domminitz, R. & Sonnenblick, E. H.: Microvascular spasm in the cardiomyopathic Syrian hamster: a preventable cause of focal myocardial necrosis. *Circulation*, **66**, 342-354 (1982).

8) Kako, K. J., Thornton, M. J. & Heggveit, H. A.: Depressed fatty acid and acetate oxidation and other metabolic defects in homogenates from hearts of hamsters with hereditary cardiomyopathy. *Circ. Res.*, **34**, 570-580 (1974).

9) Hoppel, C. L., Tandler, B., Parland, W., Turkaly, J. S. & Albers, L. D.: Hamster cardiomyopathy: A defect in oxidative phosphorylation in the cardiac interfibrillar mitochondria. *J. Biol. Chem.*, **257**, 1540-1548 (1982).

10) York, C. M., Cantrell, C. R. & Borum, P. R.: Cardiac carnitine deficiency and altered carnitine transport in cardiomyopathic hamsters. *Arch. Biochem. Biophys.*, **221**, 526-533 (1983).

11) Lossnitzer, K., Janke, J., Hein, B., Stauch, M. & Fleckenstein, A.: Disturbed myocardial calcium metabolism: A possible pathogenetic factor in the hereditary cardiomyopathy of the Syrian hamster. *Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism*, **6**, 207-217 (1975).

12) Tomanek, R. J., Bhatnagar, R. K., Schmid, P. & Brody, M. J.: Role of catecholamines in myocardial cell hypertrophy in hypertensive rats. *Am. J. Physiol.*, **242**, H1015-H1025 (1982).

13) 名村正伸: 肥大心の左室収縮・拡張動態に関する心エコー図学的検討. 十全医会誌, **94**, 163-176

(1985).

- 14) Hamby, R. I., Roberts, G. S. & Meron, J. M.: Hypertension and hypertrophic subaortic stenosis. *Am. J. Med.*, **51**, 474-481 (1971).
- 15) Dunn, F. G., Chandraratna, P., deCarvalho, J. G., Basta, L. L. & Frohlich, E. D.: Pathophysiologic assessment of hypertensive heart disease with echocardiography. *Am. J. Cardiol.*, **39**, 789-795 (1977).
- 16) Dowell, R. T.: Left ventricular vascularity in the hypertrophied heart (Abstr.). *Physiologist*, **18**, 195 (1975).
- 17) Opherk, D., Mall, G., Zebe, H., Schwarz, F., Weihe, E., Manthey, J. & Kubler, W.: Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation*, **69**, 1-7 (1984).
- 18) Limas C. J., Cohn, J. N.: Defective calcium transport by cardiac sarcoplasmic reticulum in spontaneously hypertensive rats. *Circ. Res.*, **40** (suppl. I), 62-69 (1977).
- 19) Aoki, K., Ikeda, N., Yamashita, K., Tazumi, K., Sato, I., Hotta, K.: Cardiovascular contraction in spontaneously hypertensive rat: Ca^{++} interaction of myofibrils and subcellular membrane of heart and arterial smooth muscle. *Jpn. Circ. J.*, **38**, 1115-1121 (1974).
- 20) 鳥居幸雄, 足立晴彦, 木津 明, 中川雅夫, 伊地知浜夫: ラット肥大型心におけるタリウム-201の摂取動態の検討. *核医学*, **22**, 439-447 (1985).
- 21) 天野恵子: Tl シンチでみた糖尿病の心筋血流と心筋代謝障害. *医学のあゆみ*, **144**, 527-531 (1988).
- 22) Garcia, E. V., Maddahi, J., Berman, D. S. & Waxman, A.: Space/ Time quantitation of thallium-201 myocardial scintigraphy. *J. Nucl. Med.*, **22**, 309-317 (1981).
- 23) 戸嶋裕徳: 特発性心筋症 Idiopathic Cardiomyopathy 診断の手引. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班昭和60年度研究報告書, 13-15 (1985).
- 24) Ellestad, M. H., Allen, W., Wan, M. K. & Kemp, G. L.: Maximal treadmill stress testing for cardiovascular evaluation. *Circulation*, **39**, 517-522 (1969).
- 25) Goris, M. L., Daspit, S. G., McLaughlin, P. & Kriss, J. P.: Interpolative background subtraction. *J. Nucl. Med.*, **17**, 744-747 (1976).
- 26) Reibel, D. K., O'Rourke, B., Foster, K. A.: Mechanisms for altered carnitine content in hypertrophied rat hearts. *Am. J. Physiol.*, **252**, H561-H565 (1987).
- 27) Limas, C. J.: Increased number of β -adrenergic receptors in the hypertrophied myocardium. *Circulation*, 59-60 (suppl. II), **274** (1979).
- 28) 五十嵐豊: 運動負荷 Thallium-201 心筋シンチグラフィによる肥大型心筋症の心筋障害に関する検討. *十全医会誌*, **95**, 326-345 (1986).
- 29) Sochor, H., Schelbert, H. R., Schwaiger, M., Henze, E. & Phelps, M. E.: Studies of fatty acid metabolism with positron emission tomography in patients with cardiomyopathy. *Eur. J. Nucl. Med.*, **12** (Suppl. I), S66-S69 (1986).
- 30) Higgins, C. B., Byrd, B. F., Stark, D., Mcnamara, M., Lanzer, P., Lipton, M. J., Schiller, N. B., Botvinick, E. & Chatterjee, K.: Magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, **55**, 1121-1126 (1985).
- 31) Maddahi, J., Garcia, E. V., Berman, D. S., Waxman, A., Swan, H. J. C. & Forrester, J.: Improved noninvasive assessment of coronary artery disease by quantitative analysis of regional stress myocardial distribution and washout of thallium-201. *Circulation*, **64**, 924-935 (1981).
- 32) Wainwright, R. J., Maisey, M. N. & Sowton, E.: Segmental quantitative analysis of digital thallium-201 myocardial scintigrams in diagnosis of coronary artery disease. Comparison with rest and exercise electrocardiography and coronary arteriography. *Br. Heart J.*, **46**, 478-485 (1981).
- 33) Massie, B., Wisneski, J., Kramer, B., Hollenberg, M., Gertz, E. & Stern, D.: Comparison of myocardial thallium-201 clearance after maximal and submaximal exercise: Implications for diagnosis of coronary disease: Concise communication. *J. Nucl. Med.*, **23**, 381-385 (1982).
- 34) Nishiyama, H., Adolph, R., Gabel, M., Lukes, S. J., Franklin, D. & Williams, C. C.: Effect of coronary blood flow on thallium-201 uptake and washout. *Circulation*, **65**, 534-542 (1982).

- 35) **Bergmann, S. R., Hack, S. N., Sobel, B. E.:** "Redistribution" of myocardial thallium-201 without reperfusion: Implications regarding absolute quantification of perfusion. *Am. J. Cardiol.*, **49**, 1691-1698 (1982).
- 36) **Gehring, P. J. & Hammond, P. B.:** The interrelationship between thallium and potassium in animals. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **55**, 187-201 (1967).
- 37) **Mullins, L. J., Moore, R. D.:** The movement of thallium ions in muscle. *J. Gen. Physiol.*, **43**, 759-773 (1960).
- 38) **Grunwald, A. M., Watson, D. D., Holzgrefe, H. H., Irving, J. F. & Beller, G. A.:** Myocardial thallium-201 kinetics in normal and ischemic myocardium. *Circulation*, **64**, 610-618 (1981).
- 39) **Sonnenblick, E. H., Fein, F., Capasso, J. M. & Factor, S. M.:** Microvascular spasm as a cause of cardiomyopathies and the calcium-blocking agent verapamil as potential primary therapy. *Am. J. Cardiol.*, **55**, 179B-184B (1985).
- 40) **Hanrath, P., Mathey, D. G., Kremer, P., Sonntag, F., Bliefield, W.:** Effect of verapamil on left ventricular isovolumic relaxation time and regional left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, **45**, 1258-1264 (1980).
- 41) **Kaltenbach, M., Hopf, R., Kober, G., Bussmann, W. D., Keller, M. & Petersen, Y.:** Treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with verapamil. *Br. Heart, J.*, **42**, 35-42 (1979).
- 42) **Rosing, D. R., Condit, J. R., Maron, B. J., Kent, K. M., Leon, M. B., Bonow, R. O., Lipson, L. C. & Epstein, S. E.:** Verapamil therapy: A new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy: III. Effect of long-term administration. *Am. J. Cardiol.*, **48**, 545-553 (1981).
- 43) 山下哲生, 金子雅則, 神川 正, 小林 明, 山崎 昇, 三浦克敏, 白澤春之, 西村正彦: 心筋症ハムスターにおける Carnitine 代謝の役割. 心筋の構造と代謝-1984, 初版 335-344頁, 六法出版社, 東京, 1985.
- 44) **Braunwald, E. & Sobel, B. E.:** Coronary blood flow and myocardial ischemia. In Braunwald, E (ed.), *Heart Disease*, 3rd ed., p1191-1121, Saunders Company, Philadelphia, 1988.
- 45) **Lee, K. S. & Tsien, R. W.:** Reversal of current through calcium channels in dialysed single heart cells. *Nature*, **297**, 498-501 (1982).
- 46) **Lee, K. S. & Tsien, R. W.:** Mechanism of calcium channel blockade by verapamil, D600, diltiazem and nitrendipine in single dialysed heart cells. *Nature*, **302**, 790-794 (1983).

Pathophysiology and Meaning of Washout Rate in Hypertrophic Heart: Comparison Between Hypertensive Cardiac Hypertrophy and Hypertrophic Cardiomyopathy Yutaka Nitta, Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Jusen Med. Soc., 98, 88—100 (1989)

Key words hypertensive cardiac hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy, exercise Tl-201 myocardial scintigraphy, washout rate, verapamil

Abstract

The present study was attempted to clarify clinically the pathogenesis of hypertensive cardiac hypertrophy (HT) and hypertrophic cardiomyopathy (HCM). The exercise thallium-201 (Tl-201) myocardial scintigraphy by bicycle ergometer was performed in three groups: control, HT and HCM. The scintigrams were evaluated by circumferential profile analysis. Furthermore, the change of Tl-201 dynamics of exercise Tl-201 scintigraphy with verapamil injection was compared with the change of coronary sinus flow after verapamil injection at cardiac catheterization. The analysis of exercise Tl-201 scintigraphy without verapamil injection showed that initial uptake was not different among the three groups, but washout rate at three hours after Tl-201 injection (WR_3) was different among the three groups. Although WR_3 of HT was not different from that of control, WR_3 of HCM was lower than that of control. Comparison of WR_3 with and without verapamil was performed. Although WR_3 with verapamil injection was equal to that without verapamil injection in control and HT, WR_3 with verapamil injection decreased compared to that without verapamil injection in HCM. As an index at the time that circulation changes rapidly and on a large scale, washout rate at one hour after Tl-201 injection (WR_1) was calculated. WR_1 without verapamil injection was not different in the three groups and did not differ from that with verapamil injection in each group. By intravenous administration of verapamil, coronary sinus flow (CSF) increased to the same extent in the three groups. And the increment of CSF was not different in the three groups. These results suggest that Tl-201 dynamics of HT is different from that of HCM and that lowering of WR_3 in HCM may not be caused by disturbance of microcirculation, but by disturbance of Tl-clearance through cell membrane and cytoplasm.