

Clinical Studies on Myocardial Damage in Hypertrophic Cardiomyopathy using Exercise Testing with Thallium-201 Myocardial Scintigraphy

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/2297/7868

運動負荷 Thallium-201 心筋シンチグラフィーによる 肥大型心筋症の心筋障害に関する検討

金沢大学医学部内科学第二講座 (主任: 竹田亮祐教授)

五十嵐 豊

(昭和61年2月25日受付)

本研究は心筋の不均一性肥厚の成因に冠微小循環障害が関与するか否かを臨床的に明らかにすることを目的とした。冠動脈造影上異常のない肥大型心筋症 28 例を左室および両室造影像から、心筋の不均一性肥厚部位の局在に従って 4 群(中隔肥厚型, 中隔-心尖前壁肥厚型, 心尖前壁肥厚型, 非特異的肥厚型)に分類した。この 4 群および正常対照群に運動負荷 thallium-201 心筋シンチグラフィーを施行し, circumferential profile 解析を行い, washout rate と不均一性肥厚の関係を検討した。対照群に比し, 初期取り込み率の各群の平均値は, 特異的肥厚部位を反映する心尖分画から前壁中隔分画の低部側を中心に, 有意に低下した。また立体的に最も厚く心筋量が投影される前壁中隔分画の心基部側で, 平均値は有意に増大した。平均 washout rate は, 4 群共に全ての分画で有意に低下し, 特に特異的肥厚部位を反映する分画では著しく低下した。この washout rate の低下は, 初期取り込み率が増大している部位でも同様であった。症例別の肥大型心筋症と対照群での分画値の対比では, 初期取り込み率または washout rate が対照群の平均値-2 標準偏差以下を示した症例は 28 例中 17 例に認められ, そのうち 12 例は washout rate のみの低下であった。また, 異常低値を示した 25 分画中 21 分画は washout rate のみ低下し, このうち 16 分画は特異的肥厚部位を反映する分画であった。肥大型心筋症の左室壁のなかで最も薄い後側壁分画で, 初期取り込み率の正常な 20 例の washout rate は, 対照群に比し有意に低下していた。従って, washout rate の単独低下は肥厚部位の心筋量増大によるみかけ上の正常初期取り込み率に惹因するみかけ上の現象のみでは説明し得なかった。以上から, 不均一性肥厚部位を中心とする washout rate の低下が, 肥大型心筋症の特徴を示している。初期取り込み率の低下を伴う washout rate の低下は冠微小循環障害によって引き起こされ, washout rate の単独低下は冠微小循環障害と共に心筋細胞代謝障害によって惹起されると推定される。結論として, この両障害は不均一性肥厚の成因に密接に関係している。

Key words hypertrophic cardiomyopathy, thallium-201 myocardial scintigraphy, washout rate, disproportional hypertrophy

肥大型心筋症が, その特異的所見として非対称性中隔肥厚を示すことは, 病理解剖学的所見から Teare¹⁾, Brock²⁾らによって提唱され, 更に臨床的にも心エコー図学的測定上 Henry³⁾, Abbasi ら⁴⁾によって支持され, 今日では普遍的に認められている。近年では更に心室中部閉塞型, 心尖部肥大型等の中隔以外の非対称性肥厚を示すもの^{5)~8)}, また心エコー図上明らかな

非対称性中隔肥厚を示さない肥大型心筋症⁹⁾の存在が認められている。従って, 最近では肥大型心筋症の特徴は非対称性中隔肥厚ではなく, 心室中隔を中心とした肥厚の不均一性にあると考えられるに至っている¹⁰⁾。また, その不均一性肥厚の成因については, 従来から実験的にカテコラミンの慢性投与により心筋細胞肥大, 錯綜配列, 肥大型心筋症に類似した血行動態が

Abbreviations: Ap. Ant., apicoanterior wall; CFP, circumferential profiles; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; IVS, interventricular septum hypertrophy; IVS-Ap. Ant., interventricular septum and apicoanterior wall hypertrophy; Tl-201, thallium-201; UT, initial uptake; Whole-W, whole wall-nonspecific hypertrophy; WR, washout rate.

認められること¹¹⁾、カテコラミンの強い影響下にある疾患で非対称性中隔肥厚が認められること¹²⁾等によりカテコラミン-交感神経系の関与が推定され¹³⁾⁻¹⁵⁾、当教室の名村¹⁶⁾も外因性ノルエピネフリンに対する特徴的な心行動態反応を証明した。しかし、このカテコラミン-交感神経系の関与が、心筋細胞の receptor 系を介したものであるのか、冠循環系を介したものであるのかは全く不明である。最近、Factor ら¹⁷⁾は肥大型心筋症ハムスターの心筋巣状壊死が冠微小循環障害で発症していることを証明し、ヒトに認められている心筋症の主要因子として血管作動物質に対する冠微小血管の攣縮の重要性を提唱している。また Simons ら¹⁸⁾は家兎ノルエピネフリン心筋症が冠攣縮によるとの報告を行っており、肥大型心筋症の成因に冠微小循環障害の存在が大きく注目を牽いている。しかし、ヒトにおいては肥大型心筋症の冠微小循環障害に関しての研究は殆どなされておらず、その詳細は不明である。近年、臨床非観血的に冠循環動態を把握しうる極めて優れた方法として Thallium-201 心筋シンチグラフィが確立されており¹⁹⁾⁻²³⁾、肥大型心筋症においても Pitcher ら²⁴⁾は胸痛を有する肥大型心筋症においても冠循環障害が認められることを報告している。このような知見から著者は、肥大型心筋症の冠循環について、特に不均一性肥厚との関係を明らかにすることを目的として、冠硬化を否定した肥大型心筋症例の心室造影所見から不均一性肥厚部位を分類し、運動負荷 Thallium-201 心筋シンチグラフィ所見、特に washout rate の動態につき検討を行った。

対象および方法

I. 対 象

対象は、金沢大学医学部第二内科に入院し、冠動脈造影、左室造影、両室同時造影を行い、良好な造影像が得られた肥大型心筋症 28 例、および対照例 10 例である。

肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) は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²⁵⁾に基づき診断し、冠動脈造影で異常を認めなかった男性 24 例、女性 4 例、平均年齢 50 ± 12 歳である。両室同時造影、左室造影所見から、その特異的肥厚部位の局在に従って、(1)中隔肥厚群 (interventricular septum hypertrophy group, IVS 群) 7 例、(2)中隔-心尖前壁肥厚群 (interventricular septum and apicoanterior wall hypertrophy group, IVS-Ap. Ant. 群) 6 例、(3)心尖前壁肥厚群 (apicoanterior wall hypertrophy group, Ap. Ant. 群) 7 例、(4)非特異的肥厚群 (whole wall-nonspecific

hypertrophy group, Whole-W 群) 8 例の 4 群に分類した。現症および既往歴において高血圧症、糖尿病その他の内分泌疾患等の心機能に影響をあたえる疾患の合併例は除外し、また高度のスポーツ歴のある症例も除外した。

対照群 (control group, C 群) は胸痛、脈拍異常等の心愁訴により入院し、非観血的な心機能検査を含む臨床諸検査上異常なく、心血管造影検査上で異常を認めなかった男性 5 例、女性 5 例、平均年齢 45 ± 10 歳である。

II. 方 法

1. 心血管造影法および解析法

通常の方法で大動脈圧、左・右心室圧を測定し、スワンガンツカテーテルを用いた熱希釈法により心拍出量を測定した後、心血管造影をシーメンス社製カルドスコープ U を用いて 35 mm シネフィルム 60 コマ/秒で撮影し、その解析にはタガノ 35 mm シネフィルム解析装置を用いた。

2. 冠動脈造影法

Judkins 法により行い、左冠動脈 4～6 方向、右冠動脈 2～3 方向の撮影を行い、その判定は二人以上の専門医により異常なしと診断されたものを正常冠動脈造影像とした。

3. 両室同時造影法および左室造影法

両室同時造影法は Redwood ら²⁶⁾の方法を改変した Genda ら²⁷⁾の方法により行った。被検者を左前斜位 40～60 度とし、pigtail 7 F カテーテルを右室に、pigtail 8 F カテーテルを左室に挿入し、両カテーテルを Y 字管で注入器に連結した後、50～60 ml の造影剤を 20 ml/秒で左右両室に同時に注入し、心室中隔像を得た。左室造影は右前斜位 30 度、左前斜位 60 度の 2 方向撮影を行い、右前斜位 30 度撮影の拡張末期像および収縮末期像を用いて Kennedy ら²⁸⁾の area-length 法により、左室駆出率を算出した。

4. 左室・中隔壁厚測定法 (図 1)

心室中隔壁厚、左室後壁厚の測定は、それぞれ拡張末期像から図 1 左に示す方法により行った。両室同時造影により得られた心室中隔の長軸の 2 等分点の壁厚を測定し、心室中隔厚とした。左室後壁厚として僧帽弁輪下線と左室心尖部間の 1/3 点の壁厚を測定した。また左室前壁厚および心尖部壁厚は、右前斜位 30 度の左室拡張末期像について図 1 右のように大動脈弁輪下端と左室心尖部を結ぶ直線の 2 等分点および 1/10 点で垂線を立て左室前壁との交点の壁厚を各々左室前壁厚、左室心尖壁厚とした。

5. 不均一性肥厚の分類 (図 2)

肥大型心筋症例は上記の左室・中隔壁厚測定値を基

にした不均一性肥厚部位の局在により4群に分類した。中隔肥厚型 (IVS型) は中隔のみが特異的に肥厚し、中隔/後壁厚比 ≥ 1.5 のものとした。中隔-心尖前壁肥厚型 (IVS-Ap. Ant.型) は中隔が特異的肥厚を示すと共に、心尖部から前壁にかけての肥厚も示すものであり、心尖/後壁厚比 ≥ 1.5 または前壁/後壁厚比 ≥ 1.5 を伴うものとした。心尖前壁肥厚型 (Ap. Ant.型) は心尖部から前壁にかけてのみ特異的肥厚を示すものであり、心尖/後壁厚比 ≥ 1.5 または前壁/後壁厚比 ≥ 1.5 のものとした。非特異的肥厚型 (Whole-W型) は、中隔壁、心尖、前壁のいずれかが肥厚しているが、その非対称性は軽度で最大肥厚壁/最小壁厚比 < 1.5 のものとした。

6. 運動負荷 Thallium-201 (Tl-201) 心筋シンチグラフィ (図3)

検査実施前処置として、全ての投与薬剤は7日前より休業とし、検査開始が午前10時頃となるため、朝食は軽くとらせ、検査終了後まで絶食とした。運動負荷は、建部青州堂社製 EM405 型自転車エルゴメーターを用い、仰臥位にて25 Watt から開始し、2分毎25 Watt ずつ増加させる多段階負荷を行った。検査前10日以内にあらかじめ予備試験を行い、呼吸困難、下肢疲労を目標として患者の行いうる最大負荷量を決定し、各患者の予測最大心拍数の75~80%に達した症例を選択した。この負荷量を負荷終了時点として、目標負荷量に達した時点で2~3 mCi の Tl-201 を静注し、更に1分間同量の負荷を継続させた。この間、安静時、各段階の終期および負荷終了直前、直後、2分

後、4分後に非観血的血圧測定と心電図12誘導の記録を行った。負荷終了10分後に early image を撮像し、更に3時間後に delayed image を撮像した。撮像は高分解能コリメータを装着した Technicare 社製 $\Sigma 410S$ ガンマカメラを用い、正面、左前斜位 (left anterior oblique, LAO) 30度、60度、左側面の4方向から行い、同時にデータ処理装置 Technicare 社製 VP 450 に 128×128 matrix で測定値を記録した。

7. Tl-201 心筋シンチグラフィ解析法

Circumferential profile 法 (CFP)^{29)~31)}により、初期取り込み率 (initial uptake, UT) (%), washout rate (WR) (%) を求め、これらについて解析した。 128×128 matrix の画像データを9点スムージングした後、Goris ら³²⁾の方法で background subtraction を行い、心筋関心領域をできる限り正確に求めるため、手動により左心像の中心点、心尖点を設定し、更に検出を確実に心筋内で実行させるために、内接円・外接円を設定した。CFP は心尖部を180度とするように設定し、心基部の0度から時計回りに6度ずつ内・外接円間の最高値を抽出し、合計60ポイント検出した。この検出ポイントの最高値を100%として表示させた。正面像および LAO 60度像において各々 early curve, delayed curve を描かせた。更に、early curve, delayed curve の対応する取り込み率の差を、early curve の取り込み率で除し、100倍して washout rate を求め、washout rate curve を描いた (図4)。正面・LAO 60度像共に60度から300度までの40ポイントを、60度から150度までの15ポイント、150度から210度まで

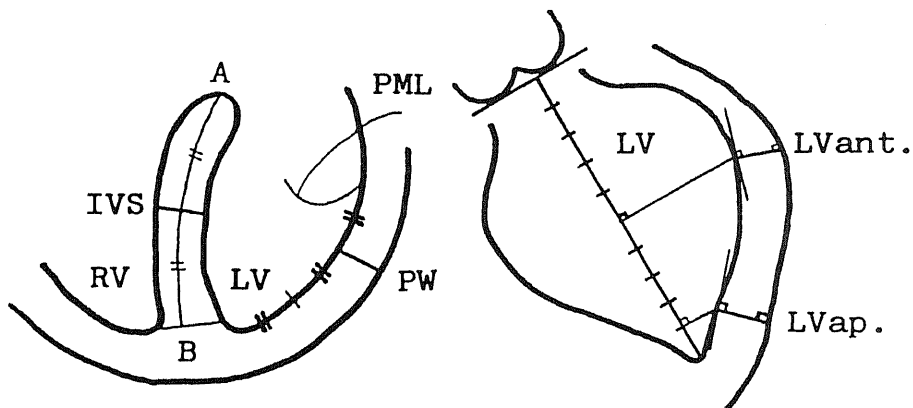


Fig.1. Representation of the simultaneous biventricular and left ventricular cineangiograms.

Abbreviations: IVS, thickness of interventricular septum; PW, thickness of left ventricular posterior wall; LVant., thickness of left ventricular anterior wall; LVap., thickness of left ventricular apical wall; A-B, septal length; LV, left ventricle; RV, right ventricle; PML, posterior mitral leaflet.

の10ポイント、210度から300度までの15ポイントと3分画に区分し、正面像ではそれぞれ前側壁・心尖部および下壁中隔分画とし、LAO 60度像ではそれぞれ後側壁・心尖部・前壁中隔分画とした。

Ⅲ. 検定法

統計学的処理は、Studentの非対標本のt検定により行い、危険率 $p < 0.05$ を有意差ありとして判定した。

成 績

表1は左室造影像所見を示す。IVS群・IVS-Ap.

Ant.群・Ap. Ant.群で、その特異的肥厚部位が著しく肥厚しているのは当然であるが、3群共後壁もC群に比して有意に肥厚していた。またWhole-W群でも中隔は後壁に比して有意に肥厚し、軽度の非対称性肥厚を示し、中隔・後壁・心尖前壁いずれもC群より肥厚していたが、HCM 4群中最も軽度であった。心機能指標である左室駆出率については4群共C群に比し有意差はなく、左室拡張末期圧はHCM 4群でC群に比し軽度上昇を示したが、有意差を認めたものはIVS群のみであった。心拍出係数はHCM 4群共C群に比し有意に低値であったが、4群間では有意差は認めな

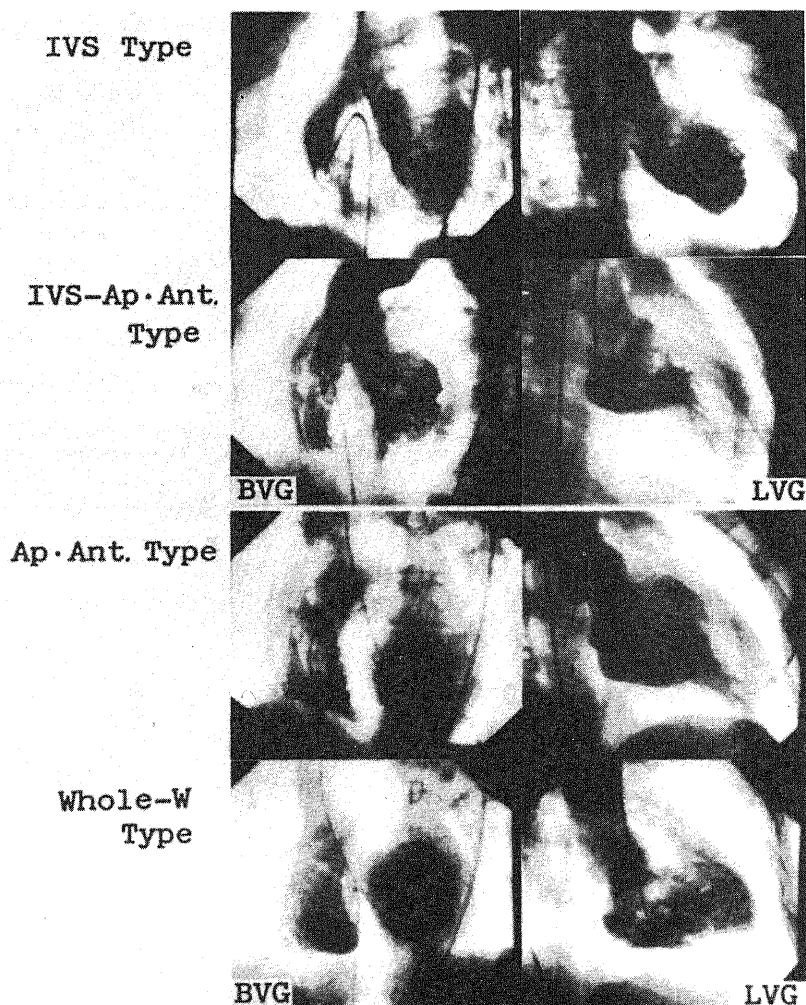


Fig. 2. Classification of the disproportional hypertrophy in end-diastolic configuration.

Abbreviations: IVS Type, type of interventricular septal hypertrophy; IVS-Ap. Ant. Type, type of interventricular septal and apicoanterior hypertrophy; Ap. Ant. Type, type of apicoanterior hypertrophy; Whole-W Type, type of nonspecific hypertrophy; BVG, biventriculogram; LVG, left ventriculogram.

かった。

図5はLAO 60度像について、図6は正面像について、IVS群・IVS-Ap. Ant.群・Ap. Ant.群・Whole-W群の各群別に、Tl-201の平均初期取り込み率曲線(平均UT曲線)、および平均 washout rate 曲線(平均WR曲線)をC群の平均曲線と対比して示している。

LAO 60度像の平均UT曲線では、上段左のIVS群

(緑)は中隔中部以下を反映する心尖分画の一部から前壁中隔分画の心尖側にかけてC群の曲線(青)に比し低下を示し、前壁中隔分画の心基部側では増大を示していた。また、IVS-Ap. Ant.群(赤)は、心尖および中隔底部を反映する心尖分画で低下を示し、前壁および中隔を反映する前壁中隔分画の心尖側ではC群曲線(青)に比しUTの増大を示していた。下段左のAp. Ant.群(赤)は心尖および中隔底部を反映する心

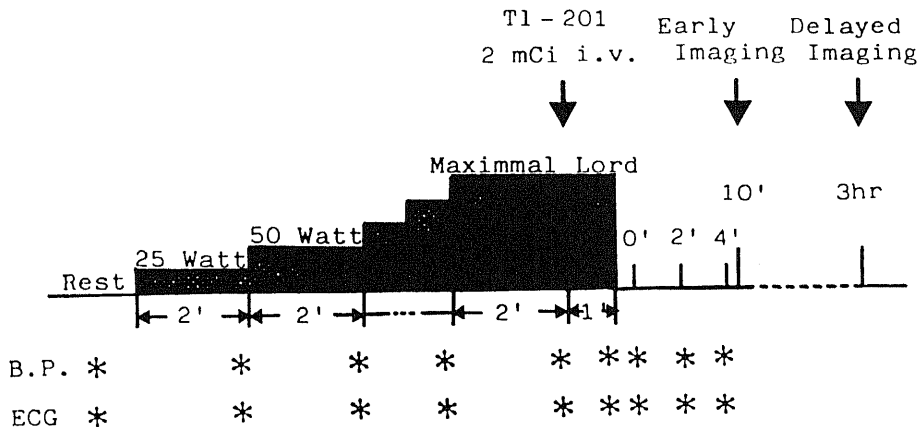


Fig. 3. Schematic protocol of multistage exercise testing with thallium-201 myocardial scintigraphy using bicycle ergometer.

Abbreviations: Tl-201, thallium-201; i. v., intravenous injection; 1'....10', 1 minute....10 minutes; B. P. *, measurement of blood pressure; ECG *, electrocardiographic recording; hr, hour.

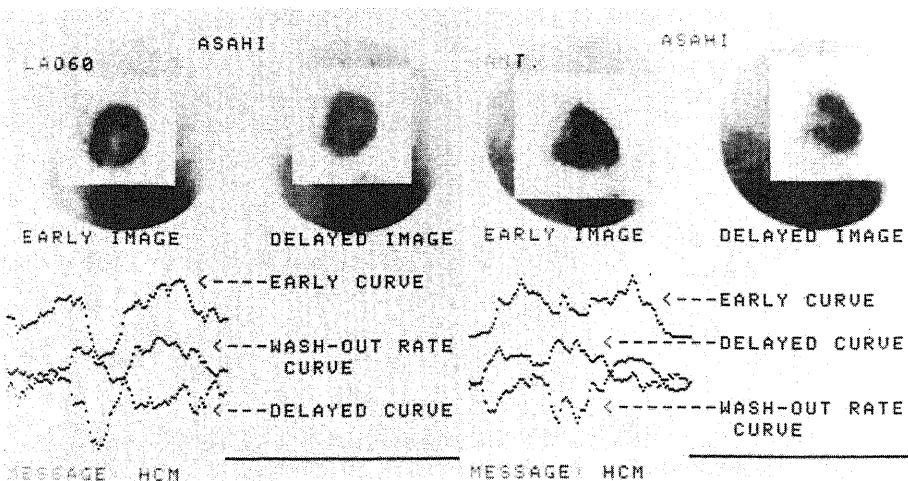


Fig. 4. A case representing computerprocessed early and delayed images and the circumferential profile-curves for the early and delayed uptakes and calculated washout rate.

Abbreviations: LAO60, left anterior oblique 60 degree-image analysis; ANT., anterior image analysis.

尖分面を中心に低下しており、前壁中隔分面心基部側および後側壁分面ではC群曲線(青)に比し増大していた。更に、Whole-W群(緑)では前壁中隔分面で増大、後側壁分面で低下していた。

平均WR曲線では、上段右のIVS群(緑)が心尖分面から前壁中隔分面にかけてC群曲線(青)に比して低下を示していた。また、IVS-Ap. Ant.群(赤)は、全分面について著明な低下を示していた。下段右のAp. Ant.群(赤)では心尖分面を中心に低下を示した。Whole-W群(緑)ではC群曲線(青)に比し全体的に各分面共に軽度の低下を示していた。一方、正面像の平均UT曲線(図6)では、IVS群(緑)で心尖分面の低下を示す特異的所見が認められた。平均WR曲線では、LAO 60度像(図5)とほぼ同様の所見をえた。以上のように、HCM 4群の平均曲線はそれぞれが特異的な曲線像を描記したので、次にHCM各群のTl-201のUT・WRの実測値について検討した。

表2はTl-201心筋シンチグラフィのLAO 60度像について、運動負荷直後のTl-201の初期取り込み率(UT)およびwashout rate (WR)を示す成績である。HCM各群で平均化した左室各分面における平均値±標準偏差および各群の個々の症例についての左室各分面値を示している。また、対照群(C群)について

は10例の平均値±標準偏差のみを左室各分面について示した。また、表3は正面像について同様に計測した成績を示す。

まず、LAO 60度像・正面像の各左室分面のTl-201のUTおよびWRについてHCM各群の平均値を検討した。UTは中隔部・心尖部・後壁部を的確に表現しうるLAO 60度像(図7)においてIVS群・IVS-Ap. Ant.群・Ap. Ant.群の特異的肥厚を有する3群では、いずれも中隔基部から心尖部を表わす心尖分面で、C群に比し有意に低下していた。しかし、中隔部を表わす前壁中隔分面で、UTはIVS群では低下していたのに対し、IVS-Ap. Ant.群・Ap. Ant.群では逆にC群に比し増大していた。非特異的肥厚部を表わす後側壁分面で、3群共にUTはほぼ正常であった。これに対して、特異的壁肥厚の不明瞭なWhole-W群では、UTは後側壁分面で低下し、心尖分面でほぼ正常であり、前壁中隔分面で逆にIVS-Ap. Ant.群・Ap. Ant.群と同様に増大を示していた。正面像(図8)では、左室造影像で分類した特異的肥厚部位は、正面像の3分面に明確に反映されないため肥厚部位とTl-201のUTの関係は不明瞭であったが、UTはIVS群では3分面共にC群に比して有意に低下し、IVS-Ap. Ant.群では前側壁分面・心尖分面で有意に低下し、Ap. Ant.群

Table 1. Left ventriculographic and biventriculographic data in 4 HCM-groups and control group

Group	No. of cases	Sex M/F	Age (yrs)	Wall thickness			IVS /PW	Ap. Ant. /PW	EF	EDP	CI
				IVST	PWT	Ap. Ant. T					
IVS	7	4/3	42	22.3*** △△△	10.2* 1.8	9.2* 1.0	2.3*** 0.5	0.9 0.1	73 10	18* 6	2.6** 0.3
			16	2.5							
IVS-Ap. Ant.	6	6/0	57	20.7*** △△△	12.2*** 1.9	21.0*** 3.0	1.7*** 0.2	1.8*** 0.4	72 6	17 7	2.7* 0.3
			8	2.5							
Ap. Ant.	7	7/0	56	13.5*** 2.3	11.8*** 1.0	21.8*** 3.4	1.1 0.1	1.8*** 0.3	78 4	15 2	2.8* 0.5
			9								
Whole-W	8	7/1	48	12.6*** 1.3	11.1*** 1.0	10.8*** 1.2	1.1 0.1	1.0 0.1	78 4	16 7	2.6* 0.7
			12								
Control	10	5/5	45	8.8 0.8	8.4 0.8	8.0 0.7	1.1 0.1	1.0 0.1	75 5	12 5	3.6 0.7
			10								

Abbreviations: IVS, interventricular septum hypertrophy group; IVS-Ap. Ant., interventricular septum and apicoanterior wall hypertrophy group; Ap. Ant., apicoanterior wall hypertrophy group; Whole-W, whole wall-nonspecific hypertrophy group; Control, control group; M, male; F, female; Wall thickness, end-diastolic wall thickness (mm); IVST, thickness of interventricular septum; PWT, thickness of posterior wall; Ap. Ant. T, thickness of apical and/or anterior wall; IVS/PW, interventricular septal to posterior wall thickness ratio; Ap. Ant./PW, apical and/or anterior to posterior wall thickness ratio; EF, left ventricular ejection fraction (%); EDP, left ventricular end-diastolic pressure (mmHg); CI, cardiac index (l/min/sm).

Values are mean±SD. Statistical differences between control and other groups: *, p<0.05; **, p<0.01; ***, p<0.001. Statistical difference between thickness of posterior wall and that of the others: △, p<0.05; △△, p<0.01; △△△, p<0.001.

では前側壁分画で有意に低下していた。また、Whole-W 群では心尖分画・下壁中隔分画で有意に低下していた。

WR は、LAO 60 度像 (図 7)・正面像 (図 8) のいずれの左室分画においても、HCM 4 群共に C 群に比し有意に低下していた。LAO 60 度像を詳細に検討すると、IVS 群ではその肥厚部位の前壁中隔分画で、Ap. Ant. 群ではその肥厚部位の心尖分画で、WR は著しく低下していた。また、特異的壁肥厚が中隔から心尖前壁におよんでいる IVS-Ap. Ant. 群では、WR は心尖分画・前壁中隔分画の両分画で著しい低下を示すと共

に、非特異的壁肥厚を示すに過ぎない後側壁分画でも著しく低下していた。左室造影像で分類した特異的壁肥厚部位が明瞭に反映されがたい正面像では、肥厚部位と WR の関係は不明瞭であったが、Ap. Ant. 群では心尖分画で、WR は著しく低下していた。

次に、HCM の個々の症例について LAO 60 度像・正面像の分画値を検討した。各分画値について、C 群の Tl-201 UT・WR の各々の平均値 - 2 標準偏差以下を異常低下分画として示したものが、表 2・表 3 では▲に該当する。この異常低値を示す分画を総括したのが表 4 である。この検討では、Tl-201 の UT・WR のい

Table 2. Segmental values of thallium-201 initial uptake and washout rate on LAO 60 degree-image analysis

Group	Case	Age/sex	Post. Lat.		Ap.		Ant. Sept.			
			mean value (%)		mean value (%)		mean value (%)			
			UT	WR	UT	WR	UT	WR		
IVS				85± 7	50± 7	87± 9	47± 9	82± 9	42± 8	
	1	DT	36	M	89± 6	49± 3	92± 4	41± 2	87± 6	36± 6▲
	2	TD	37	M	87± 7	56± 2	95± 2	52± 2	88± 5	45± 3
	3	OY	15	F	84± 8	52± 2	85± 4	49± 3	80± 3	41± 3
	4	SM	63	M	84± 4	50± 4	86± 10	48± 7	78± 7	43± 5
	5	KK	49	F	79± 5	48± 5	88± 9	45± 3	77± 7	45± 2
	6	KM	54	F	86± 4	58± 3	81±13	62± 3	72± 7	53± 5
	7	FK	37	M	88± 8	37± 3▲	86± 3	34± 4▲	90± 7	30± 5▲
IVS- Ap. Ant.				84± 6	39± 7	84± 9	37± 9	91± 4	33± 7	
	8	YK	56	M	84± 3	40± 4	95± 3	38± 1	94± 4	31± 3▲
	9	KY	59	M	84± 8	37± 3▲	92± 2	26± 5▲	88± 4	27± 3▲
	10	HK	60	M	89± 6	49± 2	88± 4	52± 3	89± 3	46± 5
	11	MH	65	M	80± 2	30± 3▲	81± 4	32± 3▲	92± 4	35± 3▲
	12	YT	42	M	84± 6	40± 6	72± 5▲	41± 6	92± 4	30± 6▲
	13	HM	57	M	81± 4	35± 5▲	77± 3▲	32± 4▲	92± 5	31± 5▲
	Ap. Ant.				85±10	45±11	82± 9	40±11	88± 7	43± 9
14		SS	61	M	93± 5	48± 5	87± 3	43± 2	83± 4	44± 3
15		AI	60	M	82± 9	35±13▲	67±12▲	26±13▲	93± 5	32± 4▲
16		TM	51	M	87±11	49± 5	88± 5	44± 2	81± 3	45± 5
17		TH	59	M	87± 7	45± 4	87± 4	38± 3	87± 4	34± 5▲
18		YT	39	M	71± 3	32± 4▲	80± 6	29± 7▲	89± 8	41± 3
19		AT	64	M	93± 4	46± 4	81± 4	41± 2	92± 4	41± 5
20		YS	60	M	79± 5	60± 1	83± 5	56± 3	90± 7	59± 3
Whole-W				80±10	47± 7	88± 7	44± 6	88± 8	45± 7	
	21	KT	55	M	79± 5	45± 5	82± 3	42± 3	87± 9	48± 3
	22	KY	43	M	82± 5	49± 3	91± 6	44± 5	90± 8	46± 4
	23	SH	60	M	84± 7	50± 3	88± 3	51± 2	90± 5	50± 2
	24	TS	24	M	81± 5	50± 3	94± 6	47± 3	81± 5	51± 3
	25	EY	54	M	94± 6	53± 3	91± 3	51± 3	92± 5	50± 3
	26	ST	48	M	79± 6	35± 9▲	85± 6	37± 5	91± 4	39± 5
	27	IT	37	F	76± 8	50± 4	86± 8	42± 3	94± 4	43± 4
Control	28	MY	59	M	66±15▲	42± 4	89± 8	39± 3	80±11	34± 6▲
				84± 9	53± 7	90± 6	52± 8	84±10	51± 7	

Abbreviations: M, male; F, female; UT, initial uptake; WR, washout rate; Post. Lat., posterolateral segment; Ap., apical segment; Ant. Sept., anteroapical segment; ▲, the segmental value falling below segmental mean value-2 SD of control group. Values are mean±SD.

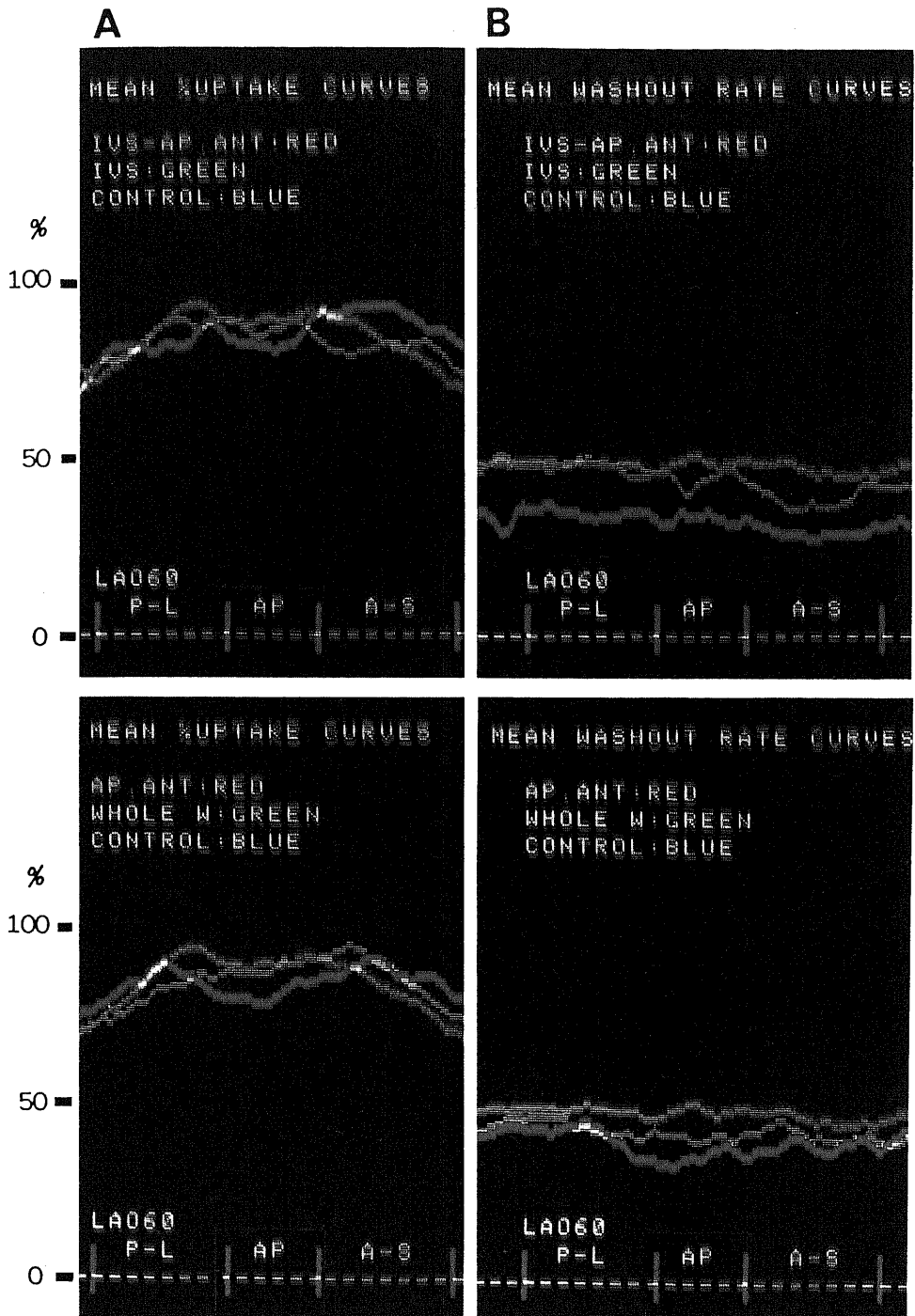


Fig. 5. (A) Initial circumferential profiles representing the mean curves in 4 HCM-groups and control group from LAO 60 degree-view. (B) Washout rate profiles representing the mean curves in 4 HCM-groups and control group from the same view. In upper panels, red curves showing IVS-Ap. Ant. group, green curves showing IVS group and blue curves showing control group. In lower panels, red curves showing Ap. Ant. group, green curves showing Whole-W group and blue curves showing control group. Abbreviations: P-L, posterolateral segment; Ap, apical segment; A-S, anteroseptal segment; LAO60, left anterior oblique 60 degree-image analysis.

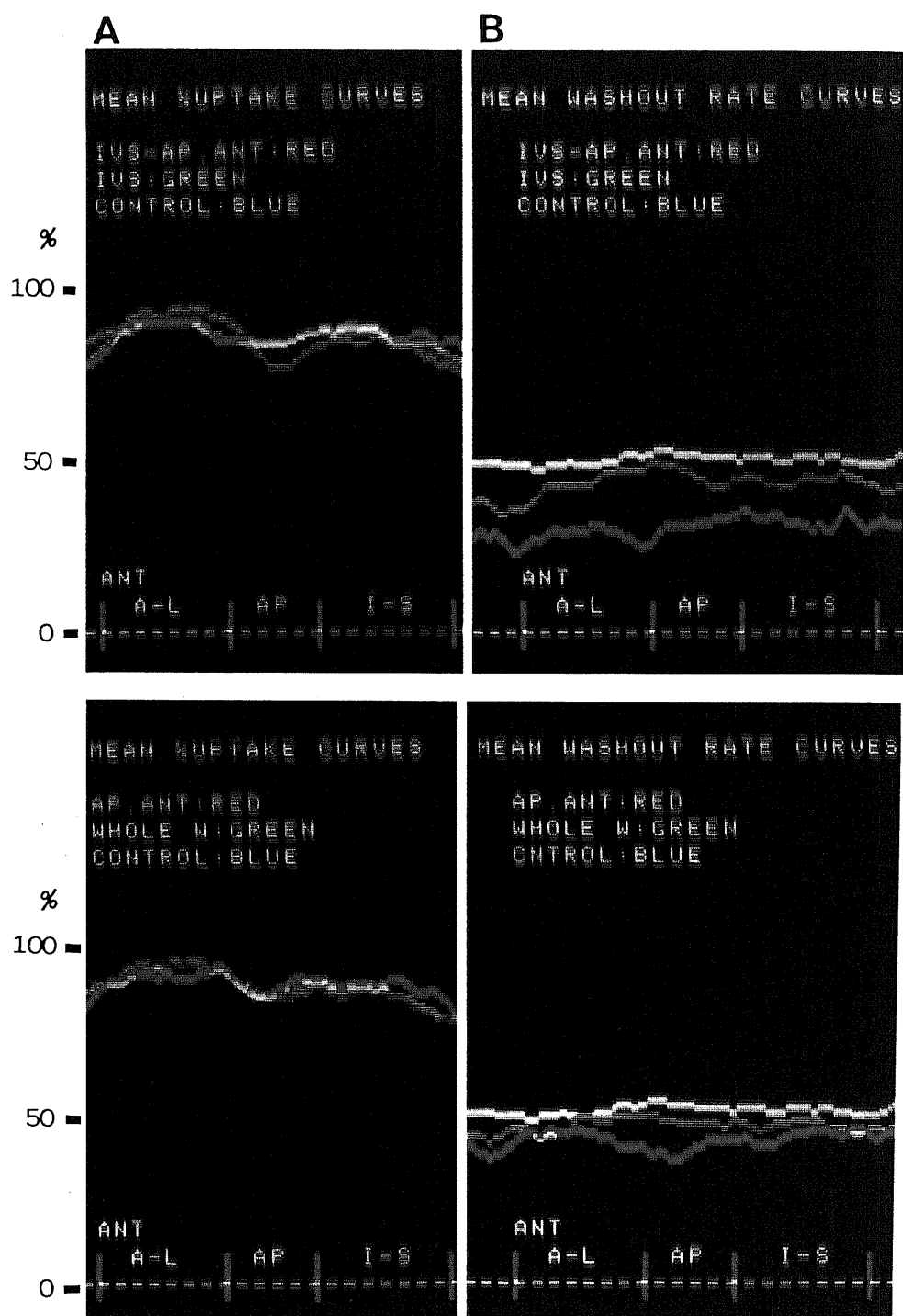


Fig. 6. (A) Initial circumferential profiles representing the mean curves in 4 HCM-groups and control group from anterior view. (B) Washout rate profiles representing the mean curves in 4 HCM-groups and control group from the same view. In upper panels, red curves showing IVS-Ap. Ant. group, green curves showing IVS group and blue curves showing control group. In lower panels, red curves showing Ap. Ant. group, green curves showing Whole-W group and blue curves showing control group. Abbreviations: A-L, anterolateral segment; Ap, apical segment; I-S, inferoseptal segment; ANT, anterior image analysis.

ずれか一方、または両者が異常低下分画を有した症例は、28 例中 17 例、61%であり、このうち UT のみ低下していたものは 7 例、25%、UT および WR 共に低下していたものは 4 例、14%に認められたが、注目すべきことに UT では異常低下が認められず、WR のみ低下を示した分画を持つ症例が 12 例、43%(異常例 17 例中では 71%)に認められた。各群別では、IVS-Ap. Ant. 群が全例異常低下の分画を有し、WR のみ低下した分画は 83%に認められた。

表 5 は左室造影にて分類した HCM の特異的肥厚部位と的確に対比しうる LAO 60 度像のみについ

て、前壁中隔分画を IVS 群・IVS-Ap. Ant. 群での特異的な肥厚部位とし、心尖分画を IVS-Ap. Ant. 群・Ap. Ant. 群での特異的肥厚部位として、UT・WR 異常低下分画と特異的壁肥厚の関係および異常低下の種類を分類し検討した。この成績では異常低下を示した 25 分画中 21 分画、84%は UT は正常で WR のみ異常低下を示した分画であった。また、25 分画中 16 分画、64%(特異的肥厚群 3 群のみでは 21 分画中 16 分画、76%)は特異的壁肥厚部位を表わす分画であり、また WR のみ異常低下を示した 21 分画では 13 分画、62%(特異的肥厚群 3 群のみでは 19 分画中 13 分画 68%)

Table 3. Segmental values of thallium-201 initial uptake and washout rate on anterior image analysis

Group	Case	Age/sex	Ant. Lat.		Ap.		Inf. Sept.	
			mean value (%)		mean value (%)		mean value (%)	
			UT	WR	UT	WR	UT	WR
IVS			88±7	46±7	81±10	48±9	84±8	46±11
	1	DT 36 M	93±4	40±4	85±7	47±3	88±4	44±2
	2	TD 37 M	87±6	47±7	74±6▲	51±4	76±3▲	47±3
	3	OY 15 F	80±4▲	44±3	66±5▲	43±5	86±8	48±5
	4	SM 63 M	90±7	49±3	89±2	54±3	87±4	59±3
	5	KK 49 F	87±4	47±4	88±4	47±2	85±6	41±4
	6	KM 54 F	93±3	57±3	92±4	61±1	92±5	60±1
	7	FK 37 M	87±7	38±6	74±7▲	34±6▲	71±2▲	27±5▲
IVS-Ap. Ant.			89±7	32±10	86±9	35±9	87±8	36±9
	8	YK 56 M	88±3	31±4▲	96±5	41±3▲	87±5	24±6▲
	9	KY 59 M	88±10	33±3▲	89±3	34±3▲	93±5	43±4
	10	HK 60 M	89±7	49±2	70±5▲	48±3	76±4▲	47±6
	11	MH 65 M	93±7	34±5▲	82±4	30±4▲	87±3	36±3▲
	12	YT 42 M	83±8▲	25±6▲	86±3	30±6▲	87±6	31±9▲
	13	HM 57 M	92±3	22±3▲	92±3	26±3▲	93±4	35±4▲
Ap. Ant.			90±6	46±9	88±6	42±11	87±8	46±9
	14	SS 61 M	90±6	46±5	96±2	43±3	88±6	46±2
	15	AI 60 M	88±6	36±8▲	83±4	29±6▲	89±5	41±3
	16	TM 51 M	85±4	47±3	80±4	43±7	93±5	54±2
	17	TH 59 M	96±3	39±5	87±3	35±2▲	89±4	36±3▲
	18	YT 39 M	87±3	40±5	93±2	34±4▲	96±2	35±5▲
	19	AT 64 M	92±4	49±2	88±6	50±3	77±5▲	47±3
	20	YS 60 M	91±6	62±2	89±3	59±2	80±4	61±2
Whole-W			91±5	48±8	86±6	49±7	84±7	48±7
	21	KT 55 M	91±3	41±3	93±3	44±3	86±5	47±3
	22	KY 43 M	88±7	54±3	78±3	49±3	71±8▲	50±3
	23	SH 60 M	89±6	52±4	89±5	53±2	80±4	53±5
	24	TS 24 M	92±3	57±3	92±6	54±4	85±6	52±3
	25	EY 54 M	94±3	55±4	87±2	54±2	85±4	52±3
	26	ST 48 M	90±7	39±3	82±4	40±3▲	82±3	46±6
	27	IT 37 F	89±3	44±3	81±3	54±4	91±2	46±4
	28	MY 59 M	91±5	45±4	84±4	44±7	87±5	38±4▲
Control			91±4	53±8	89±6	56±7	88±5	54±7

Abbreviations: M, male; F, female; UT, initial uptake; WR, washout rate; Ant. Lat., anterolateral segment; Ap., apical segment; Inf. Sept., inferoseptal segment; ▲, the segmental value falling below segmental mean value-2 SD of control group. Values are mean±SD.

が特異的肥厚部位を表わす分画であった。

最後に、HCM では肥厚が最も軽度である後壁を反映する分画、すなわち LAO 60 度像の後側壁分画について検討した。後側壁分画の UT と WR の関係は表 6 のように、両者共異常を示さなかった 20 症例の平均 UT は $85 \pm 8\%$ で C 群 ($84 \pm 9\%$) と同等であったが、WR は $50 \pm 6\%$ と C 群 ($53 \pm 7\%$) に比し有意に低下していた。また WR のみ異常低下していた症例の UT は $81 \pm 8\%$ で C 群に比し有意の低下を認めた。

考 察

肥大型心筋症は、中隔肥厚を主体とした特異的不均一性肥厚をきたす原因不明の心筋疾患であるが、はじ

めに述べた如く、最近では非対称性中隔肥厚を呈さない肥大型心筋症も多く存在することから^{5)~10)}、肥大型心筋症の特徴は非対称性中隔肥厚ではなく肥厚の不均一性 (disproportional hypertrophy) にあると考えられるに至っている¹⁰⁾。それ故、本報において肥大型心筋症を両室同時造影および左室造影による中隔形態の正確な把握を行い、これに基づいて不均一性肥厚の局在を明確に分類した (図 2, 表 1)。また、肥大型心筋症以外でも中隔/後壁厚比 1.3 程度までの非対称性肥厚を有する例は高血圧性肥大心を主体とした圧負荷でもよく認められるので^{33)~39)}、本報では最大壁厚部位/最小壁厚部位比が 1.5 以上のものを不均一性肥厚部位として 4 群に分類した。各々従来から肥大型心筋症の

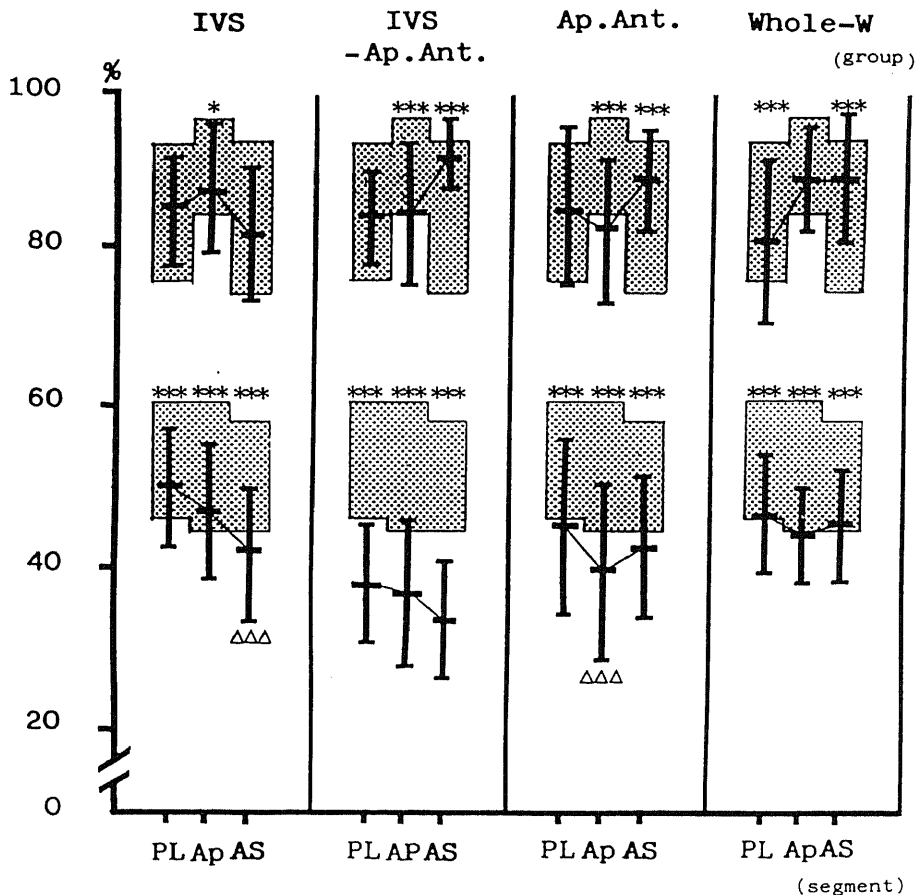


Fig. 7. The segmental values of initial uptake and washout rate in 4 HCM-groups compared with those in control group on LAO 60 degree-image analysis. The vertical bars showing mean value $\pm$ SD of each HCM-segment and the ☆☆ regions showing mean value $\pm$ SD of each control segment.

Abbreviations: PL, posterolateral segment; Ap, apical segment; AS, anteroseptal segment; ☆, $p < 0.05$ compared between HCM-segment and control segment; ☆☆☆, $p < 0.001$ compared between HCM-segment and control segment; ΔΔΔ, $p < 0.001$ compared within the same group.

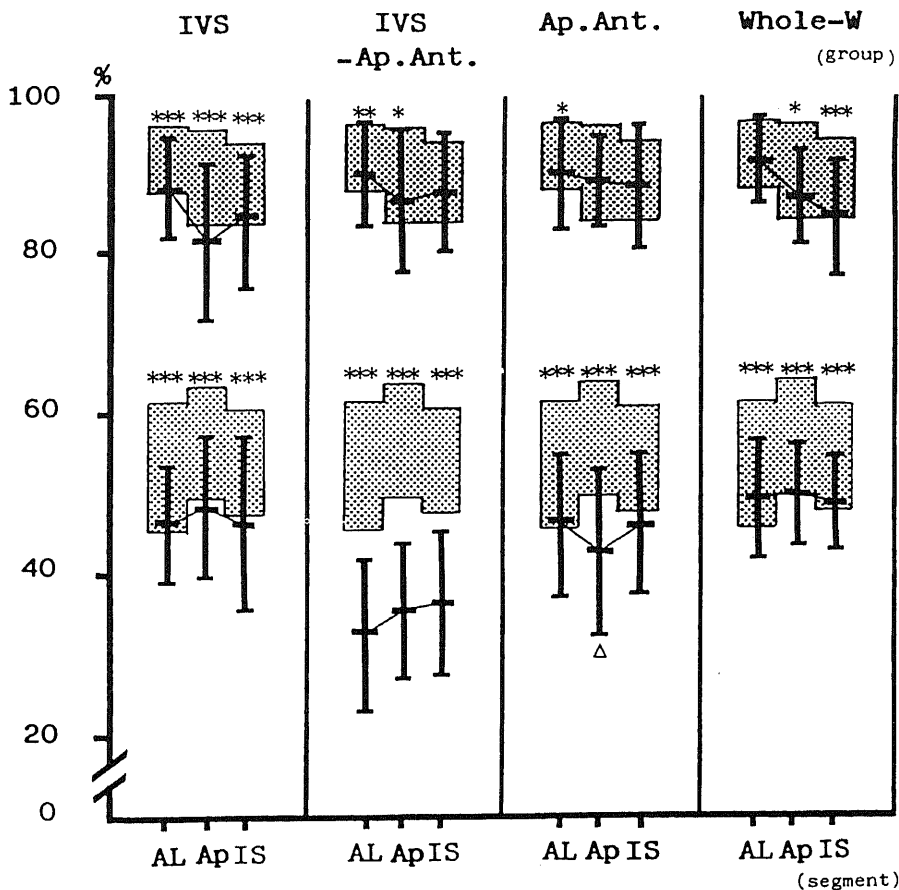


Fig. 8. The segmental values of initial uptake and washout rate in 4 HCM-groups compared with those in control group on anterior image analysis. The vertical bars showing mean value $\pm$ SD of each HCM-segment and the $\star\star$ regions showing mean value $\pm$ SD of each control segment.

Abbreviations: AL, anterolateral segment; Ap, apical segment; IS, inferoseptal segment; *, $p < 0.05$ compared between HCM-segment and control segment; **, $p < 0.01$ compared between HCM-segment and control segment; ***, $p < 0.001$ compared between HCM-segment and control segment; Δ , $p < 0.05$ compared within the same group.

Table 4. Scintigraphic pattern of patients with decreased initial uptake and/or washout rate in 4 HCM-groups

Scintigraphic pattern	Group								Total	
	IVS		IVS- Ap. Ant.		Ap. Ant.		Whole-W			
	D/T	(%)	D/T	(%)	D/T	(%)	D/T	(%)		
UT , WR	4□/7	(57)	6□/6	(100)	4□/7	(57)	3□/8	(38)	17□/28	(61)
→ , ↓	2/7	(29)	5/6	(83)	3/7	(43)	2/8	(25)	12/28	(43)
↓ , →	2/7	(29)	2/6	(33)	1/7	(14)	2/8	(25)	7/28	(25)
↓ , ↓	1/7	(14)	2/6	(33)	1/7	(14)	0/8	(0)	4/28	(14)

Abbreviations: D, number of patients with decreased initial uptake and/or washout rate; T, total number of patients of each group; UT, initial uptake; WR, washout rate; →, within normal limits; ↓, below segmental mean value - 2 SD of control group; □, total number of patients with decreased initial uptake and/or washout rate of each group.

典型とされている(1)中隔肥厚型, (2) Yamaguchi ら⁶⁷⁾により特殊型として報告された心尖部を中心とした心尖前壁肥厚型, (3)この両肥厚の合併である中隔-心尖前壁肥厚型, (4)更に最近, 非対称性中隔肥厚のない肥大型心筋症としての報告例⁹⁾¹⁰⁾に類似した非特異的肥厚型に区分された。その安静時心機能である駆出率, 拡張末期圧では4群間に全く相違は認められず, 年齢にも4群間で有意差は認められなかった。

負荷心筋シンチグラフィーは冠血流障害, 特に虚血性心疾患の診断に繁用されている^{40~45)}。冠血流は運動負荷により著明に増大するので, 正常灌流域の Tl-201 分布は増大し, 相対的に灌流障害部位の Tl-201 分布は減少する⁴⁶⁾⁴⁷⁾。更に, 負荷による心筋酸素需要の増大は灌流障害部位の心筋酸素欠乏を惹起し, ATP 依存性の能動的移送である Tl-201 の取り込みは相対的に障害され, Tl-201 の集積減少が虚血心筋部位に極端に強調されて生ずるとされている²⁴⁾⁴⁶⁾⁴⁷⁾。

著者は既に視覚判定による検討を報告している⁴⁸⁾が, 肥大型心筋症例では, 29 例中 16 例 55% に Tl-201 集積低下を認め, その 81% は肥厚部位およびそれに隣

接した部位であった。Pitcher ら²⁴⁾も肥大型心筋症では肥厚部位に一致して Tl-201 の欠損像を認めたが, これらが肥大に起因したものではなく, 肥大型心筋症に特異的な拡張異常に基づく心筋灌流異常のためではないかと推定している。Tl-201 心筋シンチグラフィーの視覚判定は, 虚血性心疾患に認められるような比較的広範囲欠損の場合は判定も容易であり, 判定者間の食い違いも少ないが, 肥大型心筋症での欠損像は小範囲欠損であり, 三次元に肥大し, しかも壁動態の減弱した中隔は相対的に薄く, 亢進した後壁は相対的に厚く評価されるため^{49)~53)}, 欠損像の客観的な判定にはしばしば困難を伴う。それ故, 著者は circumferential profile 解析による定量化を行い^{29)~31)}, 特に比較的誤差が生じにくい washout rate^{19)~23)46)53)54)}を中心に肥大型心筋症の Tl-201 動態を把握することを試みた。今回の解析にあたって, 平均初期取り込み率曲線, 実測取り込み率を評価する場合の重要な限定条件として, 不均一性肥厚を特徴とする肥大型心筋症では, その不均一性が著明なほど, 立体像における心筋総量の差異は大きく, 立体像の平面投影であるシンチグラフィー像

Table 5. Scintigraphic pattern of segments with decreased initial uptake and/or washout rate in 4 HCM-groups on LAO 60 degree-image analysis

Scintigraphic pattern	Group				Total
	IVS	IVS-Ap. Ant.	Ap. Ant.	Whole-W	
UT, WR	Ds/Ts	Ds/Ts	Ds/Ts	Ds/Ts	Ds/Ts
→, ↓	3/4	7/10	3/5	0/2	13/21
↓, →	0/0	1/ 1	0/0	0/1	1/ 2
↓, ↓	0/0	1/ 1	1/1	0/0	2/ 2
Total	3/4	9/12	4/6	0/3	16/25
(%)	75	75	67	0	64

Abbreviations: Ds, number of disproportionately hypertrophic segments with decreased initial uptake and/or washout rate; Ts, total number of segments with decreased initial uptake and/or washout rate. Others refer to Table 4.

Table 6. Scintigraphic pattern of the posterolateral segment in HCM-group on LAO 60 degree-image analysis

UT/WR	→/→	→/↓	↓/→	Total
No. of segments	20	7	1	28
mean value±SD	85±8/50±6	81±8/34±7		

Abbreviations: Refer to Table 4.

上の取り込み率は、極端な場合には壁厚の3乗として影響しうる。それ故、正常心筋灌流を示す不均一性肥厚部位の取り込み率は相対的に高値となり、非肥厚部位では相対的に低値になることを充分考慮に入れて解釈すべきである^{49)~53)}。これに対し、washout rateは、初期取り込みと晩期取り込みの相互に対応する関心領域における相対的減少率である故、空間的因子は相殺され、その実測率は限定条件をほとんど考慮に入れることなしに解釈しうる。しかし精度の高いwashout rateを得るためには、肝・腎・胃等の他臓器への不必要なTl-201の分布をさけるため、食後一定時間に行うこと、初期取り込み不足をきたさないように充分な負荷を与えること、肺楔入圧増加による肺野Tl-201増加に注意すること⁵⁵⁾⁵⁶⁾、またシンチグラフィの運動負荷直後と晩期の撮像時に位置のずれをきたさないこと²¹⁾等について細心の注意が必要である。このようなprofile解析の方法論上の問題点を充分考慮して、結果を総括すると、図5・6に端的に表現されているように肥大型心筋症4群のTl-201動態を各分画別に比較した場合、初期取り込み率は非特異的肥厚部位ではほぼ正常を示し、特異的肥厚部位では低下を示す分画と、肥厚部位における心筋量の増大を考慮するとほぼ正常な分画の両者が存在した。washout rateの検討では、対照群の各分画の平均値は51~56%と、いずれも50%台であったのに対し、肥大型心筋症各群の各分画では32~49%と、いずれの分画でも対照群に比し有意に低下し、特に広範な不均一性肥厚を示す中隔-心尖前壁肥厚群では著明な低下を示していた。更に、撮像方向が両室造影と近似し、壁厚とTl-201動態関係が把握しやすいLAO 60度像の解析では、特異的肥厚を反映する分画で各群共にwashout rateの著明な低下を示すという注目すべき結果が得られた(図7)。

Tl-201の心筋への取り込みは、初期分布は冠血分布に一致して分散されるが、その後再循環からのTl-201の取り込みと心筋細胞に取り込まれたTl-201の排出との平衡関係により再分布される。Iskandrianら¹⁹⁾、Grunwaldら⁵⁷⁾、Gewirtzら⁵⁸⁾は、この再分布における虚血領域下流におけるTl-201の排泄量は心筋灌流圧が低下しても(100 mmHg → 25 mmHg)不変であるが、心筋細胞の内因性クリアランスは心筋灌流圧低下により著明に低下し半減期は正常の55分から300分へと遅延をみたが、虚血解除により直ちに内因性クリアランスは元に復すると報告した。この虚血による内因性クリアランスの低下はおそらく、1)心筋細胞膜の代謝活性の低下、2)血流中と心筋細胞内の相互のTl-201の分散動態の変化、3)いまだ不明の原因の三要因が関係しているであろうと推定してい

る。また、一過性虚血では虚血部の初期分布Tl-201減少は、虚血解除とともに心筋細胞内Tl-201平衡は正常となるためstress induced defectを形成し、慢性虚血は内因性クリアランスの遅延により虚血心筋細胞のTl-201濃度は上昇し、delayed image上ではdefectは消失すると推定している。

今回の著者の成績におけるTl-201の初期取り込み率(UT)とwashout rate(WR)を各症例について詳細に検討すると、異常低下を示した症例は28例中17例61%に認められた。この17例のうち、図9の如くA) UTは低下を示し、WRは正常であった分画を有する症例は7例41%、B) UTは低下し、WRも低下した分画を有する症例は4例23%にすぎず、17例中12例71%は、C) UTに異常なく、WRのみ低下している分画を有する症例であった。しかも、異常低下を示した25分画中16分画64%は特異的肥厚部位であり、更に25分画中21分画84%はUTは正常で、WRのみ低下するC)型であった。また、表6に示したように、壁厚が軽度であるので、肥厚による初期取り込み障害の隠蔽⁵⁹⁾が起こり得ない後側壁分画でも、UT正常部のWRが低下していた。従来の報告では、肥大型心筋症のwashout rateについての記載は全くなく、文献的比較は不可能である。しかし、Grunwaldら⁵⁷⁾の実験結果からすれば、局所冠血流障害によるTl-201動態は、A)またはB)の型を示すと考えられ、A)型は視覚判定上ではdelayed curveの陥凹の大小によりfixed defectまたは、stress induced defectとして表わされ、B)型はstress induced defectを表わすものと考えられる。今回の検討症例のいずれも冠動脈造影が正常であったことから考えると、A) B)型のwashout rateの低下は冠微小循環障害の存在が推定される。実際、著者の視覚判定の報告⁴⁸⁾、Pitcherらの報告²⁴⁾のいずれも肥大型心筋症では、stress induced defect, fixed defectの両者が混在して認められている。これに対し、C)の型の解釈は複雑である。この型ではUTは異常がないので、単純に解釈すれば局所冠血流は正常であったと推定され、WRの異常は冠血流障害以外の要因、恐らくは心筋細胞内に取り込まれたTl-201内因性クリアランス遅延の関与が考えられる。

肥大型心筋症では、カテコラミンに対する心筋の感受性が亢進していることが推定されており^{11)~15)}、実際当科の名村の報告¹⁶⁾でも心エコー図法により外因性カテコラミンの拡張期動態反応の検討で同様の成績を得ている。カテコラミンは心筋細胞肥大、錯綜配列、線維化等肥大型心筋症の心筋組織像と類似の心筋障害を惹起するとされ¹¹⁾、また、Tomanekら¹²⁾、Simpson

ら⁵⁹⁾によれば、カテコラミンは心筋細胞の蛋白合成促進、筋原線維の増大を惹起し、この作用は心筋細胞膜に存在するカテコラミン受容体を介した作用であると報告されている。またカテコラミンは、細胞膜代謝活性に大きく関与する ATPase 活性、細胞内カルシウム濃度に影響し、細胞内カルシウム濃度を高めるとされている。これらの記載から推定すれば、運動負荷により大量に放出されたカテコラミンが、感受性の亢進した心筋細胞膜活性に影響をおよぼしたことも考えられる。しかし、この可能性は Tl-201 の心筋細胞膜移送が恐らくは $[Na \cdot K]$ ATPase 酵素系の能動移送と考えられているものの、その動態はカリウム動態とは異なるとされ、その詳細は不明である⁵⁷⁾⁵⁸⁾現在、全く推察の域を出るものではない。別の推定として、米倉ら⁵⁰⁾⁵¹⁾は肥大型心筋症では肥厚した左室壁で相対的に血流増大をきたすため、そこに局在する僅かな血流障害が相殺されうること示唆していること、実際著者の成績でも壁厚の影響が殆どない後側壁分画で washout rate のみ低下した症例では初期取り込み率は平均値としては有意に低下していたこと等から考えると、特異的肥厚部位を中心として、Tl-201 初期取り込み率には影響をあたえぬ程度の軽度の局所冠血流障害が存在し、こ

れが初期取り込み後の心筋細胞の内因性クリアランスの遅延を来したこと、または分画単位で平均化した Tl-201 初期取り込み率には表わされない程度の小範囲局所心筋虚血が存在し、この部分の washout rate の低下が、分画単位の washout rate の平均値を低値にしたことが考えられる。

Factor ら¹⁷⁾は肥大型心筋症ハムスターの心筋内に微小血管攣縮 (microvascular spasm) を認め、これがカテコラミンに感受性が高く、カルシウム拮抗剤であるベラパミルで改善される可能性をあげ、ヒトの心筋症の成因に微小循環系の血管攣縮の関与が推定している。また Eng ら⁶⁰⁾もカテコラミンが冠細動脈の血管収縮 (vasoconstriction) を起こすことを報告している。

今回の washout rate の成績でも A)・B) の型のものは、微小循環障害で解釈しうること、また C) の型を示す分画は、群間平均値でも各症例の分画の成績でも、不均一性肥厚部位に高率に認められ、その部位は正面像の解析では A) または B) 型分画に反映される部位と考えられること、更に視覚判定で肥厚部位に Tl-201 集積欠損 (defect) が高頻度に認められる成績²⁴⁾⁴⁸⁾等から考えると、C) 型も冠微小循環障害の一表現型であ

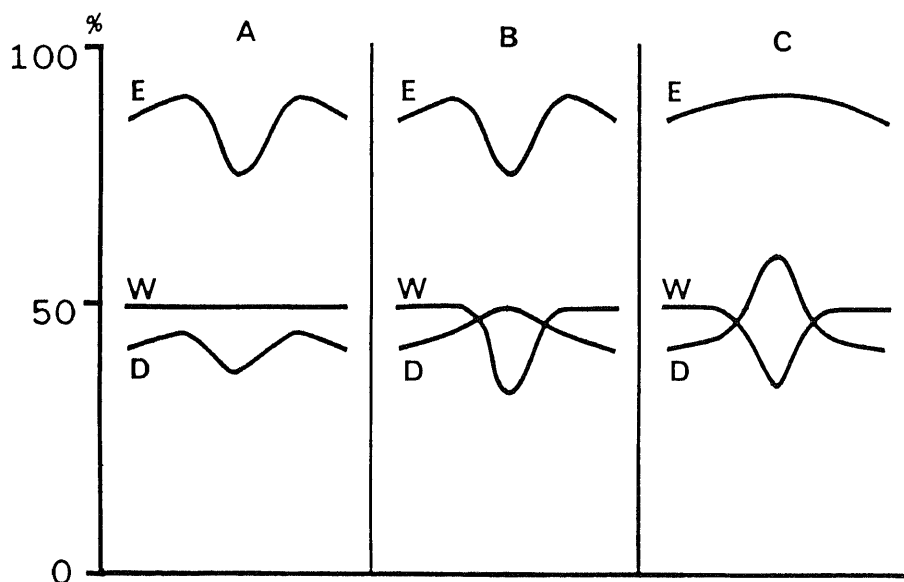


Fig. 9. Diagrammatic representation of the relationship between initial circumferential and washout rate profiles. (A) Initial circumferential profiles decreasing, but washout rate profiles within normal limits. (B) Initial circumferential and washout rate profiles decreasing. (C) Initial circumferential profiles within normal limits, but washout rate profiles decreasing.

Abbreviations: E, initial circumferential profiles (early curve); D, delayed circumferential profiles (delayed curve); W, washout rate profiles (washout rate curve).

ることが推定される。

このように、今回の washout rate を中心とした検討で、肥大型心筋症ではその特異的所見として不均一性肥厚部位を中心に washout rate の明らかな低下が認められ、その要因は冠微小循環障害のみで解釈するものと、内因性心筋 Tl-201 クリアランスの低下に起因すると考えるべきものとの両者が存在した。この内因性クリアランスの低下には冠循環以外に、特異な心筋細胞代謝異常の関与が推定された。しかし、現在なお心筋細胞内 Tl-201 動態については不明点が多く、また肥大型心筋症における Tl-201 の washout rate についての報告は他に全くない。それ故、washout rate の低下の真の意味付けは現段階では不可能であるが、少なくとも肥大型心筋症の成因の一つには、冠微小循環障害の関与およびこれを介した代謝異常が推定されることと見なされたいと思われる。

結 論

肥大型心筋症を左室および両室同時造影像に基づく不均一性肥厚部位により 4 群に分類し、運動負荷 Tl-201 心筋シンチグラフィの circumferential profile 解析を行った。

1. Tl-201 平均初期取り込み率は、対照群に比し肥大型心筋症群ではその特異的肥厚部位である心尖から中隔中部以下を反映する左室壁部分を中心に低下し、立体的に心筋量が最も厚く投影される前壁中隔壁の心基部側部分では上昇した。平均 washout rate の比較では対照群に比し特異的肥厚部位を反映する分画で低下が認められた。

2. 左室壁各分画の初期取り込み率の平均値は、特異的肥厚群 3 群では対照群に比し心尖分画で低下し、前壁中隔分画で増大した。washout rate は、4 群共に全ての分画で有意に低下し、特に特異的肥厚部位を反映する分画では著しく低下した。

3. 症例別の検討では、初期取り込み率または washout rate が異常に低下した症例は 17 例 61% であり、このうち 12 例 71% では washout rate のみが低下した。異常低下を示した 25 分画中 21 分画 84% では washout rate のみが低下し、このうち 16 分画 71% では特異的肥厚を反映する分画で低下した。後側壁分画の初期取り込み率および washout rate が正常範囲内にあった 20 症例の初期取り込み率の平均値は対照群と全く同等であるにもかかわらず、washout rate は有意に低下した。

以上から肥大型心筋症では特異的肥厚部位を中心に Tl-201 の washout rate の明らかな低下がその特徴的所見として認められた。この現象は冠微小循環障害お

よび心筋細胞内クリアランスの障害に起因するものであり、この両障害が肥大型心筋症の成因に深く関与すると推定した。

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。また終始、御指導頂きました金沢大学保健管理センター元田 憲教授に深く感謝し、本研究遂行に際し、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科久田欣一教授、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 9 回ニュータウン カンファレンス、第 31 回臨床心臓学会、第 25 回日本核医学会総会、昭和 60 年度東海・北陸合同地方会合同シンポジウムにて発表した。

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 subvalvular stenosis). *Guy's Hosp. Rep.*, **106**, 221-238 (1957).
- 3) Henry, W. L., Clark, C. E. & Epstein, S. E.: Asymmetric septal hypertrophy. Echocardiographic identification of the pathognomonic anatomic abnormality of IHSS. *Circulation*, **47**, 225-233 (1973).
- 4) Abbasi, A. S., MacAlpin, R. N., Eber, L. M. & Pearce, M. L.: Left ventricular hypertrophy diagnosed by echocardiography. *N. Engl. J. Med.*, **289**, 118-121 (1973).
- 5) Falicov, R. E., Resnekov, L., Bharati, S. & Lev, M.: Mid-ventricular obstruction: a variant of obstructive cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, **37**, 432-437 (1976).
- 6) Yamaguchi, H., Ishimura, T., Nishiyama, S., Nagasaki, F., Takatsu, F., Nakanishi, S., Nishijo, T., Umeda, T. & Machii, K.: Hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (Apical hypertrophy): ventriculographic features in 30 patients. *Am. J. Cardiol.*, **44**, 401-412 (1979).
- 7) Maron, B. J., Bonow, R. O., Seshagiri, T. N., Roberts, W. C. & Epstein, S. E.: Hypertrophic cardiomyopathy with ventricular septal hypertrophy localized to the apical region of the left ventricle (apical hypertrophic cardiomyopathy).

- Am. J. Cardiol., 49, 1838-1848 (1982).
- 8) 坂本三哉: 高血圧と肥大型心筋症. 診断と治療, 73, 2305-2311 (1985).
 - 9) 緒方康博・陣内重三・戸次久敏・古賀義則・戸嶋裕徳: 心エコー図上非対称性中隔肥厚 (ASH) がみられない非閉塞性肥大型心筋症の検討. J. Cardiology, 9, 355-362 (1979).
 - 10) Maron, B. J.: Asymmetry in hypertrophic cardiomyopathy: the septal to free wall thickness ratio revisited. Am. J. Cardiol., 55, 835-838 (1985).
 - 11) Laks, M. M., Morady, F. & Swan, H. J. C.: Myocardial hypertrophy produced by chronic infusion of subhypertensive doses of norepinephrine in the dog. Chest, 64, 75-78 (1973).
 - 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, 1015-1025 (1982).
 - 13) Goodwin, J. F.: Prospects and predictions for the cardiomyopathies. Circulation, 50, 210-219 (1974).
 - 14) Goodwin, J. F.: The frontiers of cardiomyopathy. Br. Heart J., 48, 1-18 (1982).
 - 15) Perloff, J. K.: Pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy: hypotheses and speculations. Am. Heart J., 101, 219-226 (1981).
 - 16) 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).
 - 17) Factor, S. M., Minase, T., Cho, S., Dominitz, R. & Sonnenblick, E. H.: Microvascular spasm in the cardiomyopathic syrian hamster: a preventable cause of focal myocardial necrosis. Circulation, 66, 342-354 (1982).
 - 18) Simons, M. & Downing, S. E.: Coronary vasoconstriction and catecholamine cardiomyopathy. Am. Heart J., 109, 297-304 (1985).
 - 19) Iskandrian, A. S. & Hakki, A. H.: Thallium-201 myocardial scintigraphy. Am. Heart J., 109, 113-128 (1985).
 - 20) Massie, B. M., Hollenberg, M., Wisneski, J. A., Go, M., Gertz, E. W. & Henderson, S.: Scintigraphic quantification of myocardial ischemia: a new approach. Circulation, 68, 747-755 (1983).
 - 21) 分校久志・久田欣一: ^{201}Tl 心筋イメージングにおける定量評価, 放射線科, 2, 136-144 (1983).
 - 22) 分校久志・久田欣一: ^{201}Tl 心筋血流データ解析法. ニュータウン カンファレンス, 8, 19-22 (1984).
 - 23) Cinotti, L., Meignan, M., Usdin, J. P., Vasile, N. & Castaigne, A.: Diagnostic value of image processing in myocardial scintigraphy. J. Nucl. Med., 24, 768-774 (1983).
 - 24) Pitcher, D., Wainwright, R., Maissey, M., Curry, P. & Sowton, E.: Assessment of chest pain in hypertrophic cardiomyopathy using exercise thallium-201 myocardial scintigraphy. Br. Heart J., 44, 650-656 (1980).
 - 25) 戸嶋裕徳: 特発性心筋症 idiopathic cardiomyopathy 診断の手引き. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班昭和 57 年度研究報告書, 13-15 (1983).
 - 26) Redwood, D. R., Scherer, J. L. & Epstein, S. E.: Biventricular cineangiography in the evaluation of patients with asymmetric septal hypertrophy. Circulation, 49, 1116-1121 (1974).
 - 27) Genda, A., Taga, K., Oiwake, H., Nakayama, A., Kanaya, H., Hamada, M., Ota, S., Yasuda, K., Hirai, J., Sumitani, T., Shimizu, M. & Takeda, R.: Clinical evaluation of biventriculo-cineangiographic findings in hypertensive left ventricular hypertrophy. Jpn. Circ. J., 44, 1-9 (1980).
 - 28) Kennedy, J. W. & Kasser, I. S.: Measurement of left ventricular volumes in man by single-plane cineangiocardiology. Invest. Radiol., 4, 83-90 (1969).
 - 29) Burow, R. D., Pond, M., Schafer, A. W. & Becker, L.: "Circumferential profiles": a new method for computer analysis of thallium-201 myocardial perfusion images. J. Nucl. Med., 20, 771-777 (1979).
 - 30) Garcia, E., Maddahi, J., Berman, D. & Waxman, A.: Space/time quantitation of thallium-201 myocardial scintigraphy. J. Nucl. Med., 22, 309-317 (1978).
 - 31) 多田 明・分校久志・中嶋憲一・滝 淳一・久田欣一・山田正人・松下重人・村上哲夫・池田孝之: 負荷心筋スキャンにおける局所 wash out ratio の完全自動測定の有用性. 核医学, 20, 1329-1337 (1983).
 - 32) Goris, M., Daspit, S. D., McLaughlin, P. & Kriss, J.: Interpolative background subtraction. J. Nucl. Med., 17, 744-747 (1976).
 - 33) Maron, B. J., Edwards, J. E. & Epstein, S. E.: Disproportionate ventricular septal thickening in patients with systemic hypertension. Chest, 73, 466-470 (1978).

- 34) Maron, B. J., Clark, C. E., Henry, W. L., Fukuda, T., Edwards, J. E., Mathews, J. E. C., Redwood, D. R. & Epstein, S. E.: Prevalence and characteristics of disproportionate ventricular septal thickening in patients with acquired or congenital heart diseases. *Circulation*, 55, 489-496 (1977).
- 35) Maron, B. J., Savage, D. D., Vlodaver, Z., Clark, C. E., Henry, W. L., Edwards, J. E. & Epstein, S. E.: Prevalence and characteristics of disproportionate ventricular septal thickening in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 57, 250-256 (1978).
- 36) 多賀邦章: 両室造影法による肥大心の心室中隔像, 左室壁動態に関する臨床的研究: 高血圧性肥大心を中心として, 十全医会誌, 92, 500-517 (1983).
- 37) 元田 憲・多賀邦章・清水賢巳・布田伸一・竹田亮祐: 非対称性中隔肥厚を示す高血圧性肥大心に関する臨床的研究. 最新医学, 39, 972-982 (1984).
- 38) 清水賢巳: 高血圧性肥大心の血行動態に関する臨床的研究. 十全医会誌, 90, 142-159 (1981).
- 39) Toshima, H., Koga, Y., Yoshioka, H., Akiyoshi, T. & Kimura, N.: Echocardiographic classification of hypertensive heart disease. a correlative study with clinical features. *Jpn. Heart J.*, 16, 377-393 (1975).
- 40) Bailey, I. K., Griffith, L. S. C., Rouleau, J., Strauss, H. W. & Pitt, B.: Thallium-201 myocardial perfusion imaging at rest and during exercise. comparative sensitivity to electrocardiography in coronary artery disease. *Circulation*, 55, 79-87 (1977).
- 41) Berger, B. C., Watson, D. D., Taylor, G. J., Burwell, L. R., Martin, R. P. & Beller, G. A.: Effect of coronary collateral circulation on regional myocardial perfusion assessed with quantitative thallium-201 scintigraphy. *Am. J. Cardiol.*, 46, 365-370 (1980).
- 42) 永井輝夫・村田和彦・島塚莞爾・久田欣一・橋本省三・佐々木康人・飯沼 武・河合忠一・蔵本 築・鈴木 豊・石井勝己: 放射性タリウム心筋梗塞イメージの客観的解析: 班研究報告(第1報). 心臓, 14, 969-979 (1982).
- 43) 永井輝夫・村田和彦・島塚莞爾・久田欣一・橋本省三・佐々木康人・飯沼 武・河合忠一・蔵本 築・鈴木 豊・石井勝己: 放射性タリウム心筋梗塞イメージの客観的解析: 班研究報告(第2報). 心臓, 14, 1115-1122 (1982).
- 44) Beller, G. A., Watson, D. D., Ackell, P. & Pohost, G. M.: Time course of thallium-201 redistribution after transient myocardial ischemia. *Circulation*, 61, 791-797 (1980).
- 45) Pohost, G. M., Alpert, N. M., Ingwall, J. S. & Strauss, H. W.: Thallium redistribution: mechanisms and clinical utility. *Seminars in Nucl. Med.*, 10, 70-93 (1980).
- 46) Nishiyama, H., Adolph, R. J., 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).
- 47) Strauss, H. W., Harrison, K., Langan, J. K., Lebowitz, E. & Pitt, B.: Thallium-201 for myocardial imaging: relation of thallium-201 to regional myocardial perfusion. *Circulation*, 51, 641-645 (1975).
- 48) 五十嵐豊・元田 憲・水野清雄・中山 章・布田伸一・竹田亮祐・分校久志・中嶋憲一・山田正人・久田欣一: ^{201}Tl 負荷心筋スキャンによる肥大型心筋症の washout rate の検討. ニュータウン カンファレンス, 9, 71-74 (1985).
- 49) Bulkley, B. H., Rouleau, J., Strauss, H. W. & Pitt, B.: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: detection by thallium-201 myocardial perfusion imaging. *N. Engl. J. Med.*, 293, 1113-1116 (1975).
- 50) 米倉義晴・田巻俊一・向井孝夫・石井 靖・玉木長良・木原往一郎・玉井秀男・上畠 拓・尾藤慶三・安田隆三郎・芹井陽一・島塚莞爾: ^{133}Xe 冠動脈内投与による局所心筋血流量の測定. ^{201}Tl 心筋シンチグラムとの比較— 核医学, 18, 293-301 (1980).
- 51) Kambara, H., Ishii, Y., Kadota, K., Yonekura, Y., Torizuka, K. & Kawai, C.: Thallium-201 myocardial scintigraphy: fractional uptake by the myocardium at rest and during exercise in patients with coronary artery disease and hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. J. Nucl. Med.*, 5, 493-498 (1980).
- 52) Suzuki, Y., Kadota, K., Nohara, R., Tamaki, S., Kambara, H., Yoshida, A., Murakami, T., Osakada, G., Kawai, C., Tamaki, N., Mukai, T. & Torizuka, K.: Recognition of regional hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy using thallium-201 emission computed tomography: comparison with

- two-dimensional echocardiography. *Am. J. Cardiol.*, **53**, 1095-1102 (1984).
- 53) Wackers, F. J. T., Fetterman, R. C., Mattera, J. A. & Clements, J. P.: Quantitative planar thallium-201 stress scintigraphy: a critical evaluation of the method. *Seminars in Nucl. Med.*, **15**, 46-66 (1985).
- 54) 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).
- 55) Boucher, C. A., Zir, L. M., Beller, G. A., Okada, R. D., McKusick, K. A., Strauss, H. W. & Pohost, G. M.: Increased lung uptake of thallium-201 during exercise myocardial imaging: clinical, hemodynamic and angiographic implications in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, **46**, 189-196 (1980).
- 56) 西村恒彦・植原敏男・林田孝平・小塚隆弘・斉藤宗靖・住吉徹哉: 運動負荷心筋スキャンにおける健常心筋部位の washout rate に関する検討. *核医学*, **22**, 989-997 (1985).
- 57) Grunwald, A. M., Watson, D. D., Holzgrefe, H., Irving, J. F. & Beller, G. A.: Myocardial thallium-201 kinetics in normal and ischemic myocardium. *Circulation*, **64**, 610-618 (1981).
- 58) Gewirtz, H., O'keefe, D. D., Pohost, G. M., Strauss, H. W., McIllduff, J. B. & Daggett, W. M.: The effect of ischemia on thallium-201 clearance from the myocardium. *Circulation*, **58**, 215-219 (1978).
- 59) Simpson, P., McGrath, A. & Savion, S.: Myocyte hypertrophy in neonatal rat heart cultures and its regulation by serum and by catecholamines. *Circ. Res.*, **51**, 787-801 (1982).
- 60) Eng, C., Cho, S., Factor, S. M., Sonnenblick, E. H. & Kirk, E. S.: Myocardial micronecrosis produced by microsphere embolization: role of an α -adrenergic tonic influence on the coronary microcirculation. *Circ. Res.*, **54**, 74-82 (1984).

Clinical Studies on Myocardial Damage in Hypertrophic Cardiomyopathy using Exercise Testing with Thallium-201 Myocardial Scintigraphy Yutaka Igarashi, Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 — *J. Jusen Med. Soc.*, **95**, 326-345 (1986)

Key words: Hypertrophic Cardiomyopathy, Thallium-201 Myocardial Scintigraphy, Washout Rate, Disproportional Hypertrophy

Abstract

The present study was attempted clinically to clarify the pathogenesis of disproportional hypertrophy in terms of the disturbance of coronary microcirculation. Twenty-eight patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) associated with normal coronary angiogram were categorized into four groups according to the distribution of disproportional hypertrophy in the left ventriculography and biventriculography: Interventricular septum hypertrophy (IVS) group, IVS and apico-anterior wall hypertrophy (IVS-Ap. Ant.) group, Ap.-Ant. group, and whole wall-nonspecific hypertrophy (Whole-W) group. The HCM-patients and 10 control patients participated in exercise testing with myocardial scintigraphy. The circumferential profiles based on the scintigram were analyzed with reference to the relationship between washout rate and disproportional hypertrophy. As compared with the control group, the mean values of initial uptake in the four HCM-groups decreased in the apical segments and the lower part of anteroseptal segments which were reflected disproportional hypertrophy. The mean values increased significantly in the upper part of anteroseptal segments which projected the largest amount of myo-

cardium three-dimensionally. The mean values of washout rate in the four HCM-groups decreased significantly in all segments, especially in the segments which were reflected in disproportional hypertrophy, and also decreased equally in the segments with the increased initial uptake. In comparison between the segmental values in each HCM-patient and those in the control group, the initial uptake and/or washout rate decreased below the mean value-2SD of the control group in the profiles of 17 out of 28 HCM-patients. The segments with decreased washout rate and normal limit of initial uptake were observed in 12 out of 17 patients. In 25 segments out of the total segments in HCM-patients, an initial uptake and/or washout rate fell down below the normal limit. The washout rate decreased, the initial uptake remained normal in 21 out of 25 segments, and 16 out of 21 segments were reflected in disproportionally hypertrophic wall. In the posterolateral segment which is the thinnest wall in the left ventricular wall of HCM, the mean value of washout rate significantly decreased in 20 patients with normal limit of initial uptake, as compared with the control group. Therefore, the decreased washout rate without the decreased initial uptake could not be explained only as a pseudophenomenon which is due to the pseudo-normal initial uptake caused by the increased amount of myocardium in the hypertrophic region. These results indicate that the decrease in washout rate around the disproportionally hypertrophic wall is characteristic of HCM. It is suggested that the decreased washout rate with the decreased initial uptake is caused by the disturbance of coronary microcirculation, and the decreased washout rate without the decreased initial uptake is caused by not only the disturbance of coronary microcirculation, but also by the metabolic disturbance of myocardial cells. In conclusion, both disturbances are closely related to the pathogenesis of disproportional hypertrophy.