

左室拡張性に対するカルシウム拮抗薬の影響：パルスドプラー法による検討

Effect of calcium antagonist (diltiazem) on left ventricular diastolic properties in essential hypertension: A pulsed Doppler echocardiographic study

和田 茂
森田 久樹
千田 彰一
水重 克文
中島 茂
林 英宰
高光 義博
松尾 裕英

Shigeru WADA
Hisaki MORITA
Shoichi SENDA
Katsufumi MIZUSHIGE
Shigeru NAKAJIMA
Young-Jae LIM
Yoshihiro TAKAMITSU
Hirohide MATSUO

Summary

To evaluate the acute effect of diltiazem on left ventricular diastolic properties, we measured transmitral flow in 15 patients with essential hypertension using pulsed Doppler techniques.

Before administering diltiazem, the peak velocity (R) and the deceleration rate of rapid inflow decreased significantly as compared with healthy subjects, but the peak velocity during atrial contraction (A) and the A/R increased significantly.

Immediately after the intravenous administration of 10 mg diltiazem, blood pressure decreased from $157 \pm 22/96 \pm 12$ mmHg to $135 \pm 19/82 \pm 11$ mmHg ($p < 0.001$) and the heart rate increased from $69 \pm 10/\text{min}$ to $74 \pm 10/\text{min}$ ($p < 0.05$). However, 30 minutes after the injection, these returned to control values. The peak velocity and deceleration rate of rapid inflow were 52 ± 9 cm/sec and 227 ± 65 cm/sec², respectively, before administering diltiazem, and five minutes after injection, these parameters increased to 63 ± 13 cm/sec ($p < 0.001$) and 292 ± 82 cm/sec² ($p < 0.001$), respectively. Thirty minutes later, these values leveled off at 58 ± 12 cm/sec ($p < 0.01$) and 257 ± 76 cm/sec² ($p < 0.05$), respectively. The peak velocity during atrial contraction was 67 ± 12 cm/sec before administration, and this did not change significantly after injecting diltiazem.

Significant increases in peak velocity and deceleration rate of rapid inflow and decreases in the

香川医科大学 第二内科
香川県木田郡三木町池戸 1750-1 (〒761-07)

The Second Department of Internal Medicine,
Kagawa Medical School, Miki-cho 1750-1, Kita-gun,
Kagawa 761-07

Received for publication September 10, 1984; accepted October 17, 1984 (Ref. No. 28-22)

A/R continued after the blood pressure and heart rate returned to control values.

It was therefore concluded that diltiazem improves impaired early diastolic left ventricular filling in essential hypertension.

Key words

Left ventricular diastolic properties

Essential hypertension

Diltiazem

Pulsed Doppler technique

はじめに

高血圧心や肥大型心筋症では、左室拡張障害の存在が指摘されている¹⁻⁵⁾。これに対し、最近、これらの障害された左室拡張機能の改善に対し、Ca⁺⁺拮抗薬が有用ではないかとの報告がみられる⁶⁻¹²⁾。

左室拡張動態は左室固有の拡張性のほかに、後負荷(血圧)、心拍数などの影響も受けるため、Ca⁺⁺拮抗薬が左室拡張性に与える影響を検討する際には、Ca⁺⁺拮抗薬投与により生じる血圧、心拍数の変化の影響を除外して行なう必要がある。しかしながら、Ca⁺⁺拮抗薬のほとんどは、その投与により、血圧や心拍数を変化させるため、左室拡張動態から純粋に拡張性に関する議論をひき出すのは難かしい。そのため、血圧、心拍数変化にいたるまで考慮を払い、検討を加えた報告はほとんどみられない。

今回著者らは、本態性高血圧症において Ca⁺⁺拮抗薬である diltiazem 投与前後の血圧および心拍数の変動に加え、パルス・ドプラー法による経僧帽弁左室流入血流を繰り返し計測することにより、diltiazem の左室拡張動態に及ぼす影響を分析した。その結果、diltiazem の直接効果によると思われる左室拡張機能の改善を評価しえたので、以下に報告する。

対象および方法

対象は本態性高血圧症 15 例で、年齢は 36 歳から 72 歳(平均 61±12 歳)、男 11 名、女 4 名である。降圧剤を投与している例は検査施行 3 日前より投与を中止した。

検査に際し、患者を仰臥位として 30 分間安静

を保ち、血圧、心拍数が安定した後、パルス・ドプラー法による経僧帽弁左室流入血流、ならびに M モード心エコー図記録を行った。その後、diltiazem 10 mg を 2 分間で静注し、静注直後、5 分後、10 分後、15 分後、30 分後での各時点において、血圧、心拍数、経僧帽弁左室流入血流を測定した。なお血圧はカフ圧にて測定し、パルス・ドプラー血流計測装置としては東芝製 SSH-40A と SDS-21A の複合装置を用いた。経僧帽弁左室流入血流の計測は、サンプル部位を僧帽弁輪中央部に設定し、安静呼吸停止にて行った。この際、僧帽弁血流は弁輪面に対し法線上を左房より左室へ流入すると仮定して、まず心尖部アプローチの RAO 断面で弁輪部に直角になるように超音波ビームを投入し、続いて 90° トランスデューサーを回転して、LAO 断面を描出し、この断面で左室流入血流に対する入射角 θ を計測し、原理式

$$v = \frac{c}{2 \cos \theta} \cdot \frac{f_d}{f_0}$$

v: 血流速度, c: 生体内音速 (1500 m/sec), f_d : ドプラー周波数偏位, f_0 : 発振周波数

にて算出することにより、左室流入血流速度を求めた。

また M モード心エコー図記録は、投与前と diltiazem 静注後 30 分の時点で行い、左室内径の変化を計測した。

左室拡張性の指標としては Fig. 1 の如く、左室急速流入血流ピーク速度 (R) とその減速率 (DR), および心房収縮期ピーク速度 (A) ならびに R と A の比 A/R の 4 つを用いた。なお、これらの値は連続する 5 心拍の平均より求めた。

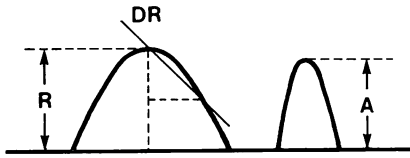


Fig. 1. Indices derived from transmittal inflow velocity pattern.

R=peak velocity of rapid inflow (cm/s); DR=deceleration rate of rapid inflow (cm/s²) (line is drawn from the peak to the 1/2 point of the R); A=peak velocity during atrial contraction (cm/s); A/R=ratio of the peak velocity of rapid inflow to the peak velocity during atrial contraction.

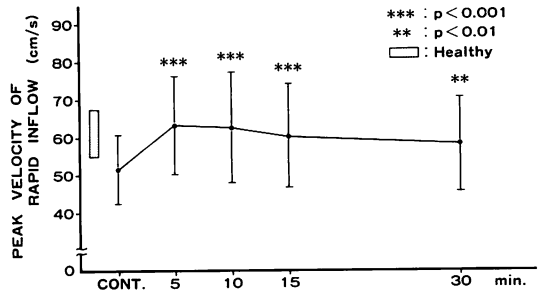


Fig. 3. Change of the peak velocity of rapid inflow following intravenous administration of diltiazem.

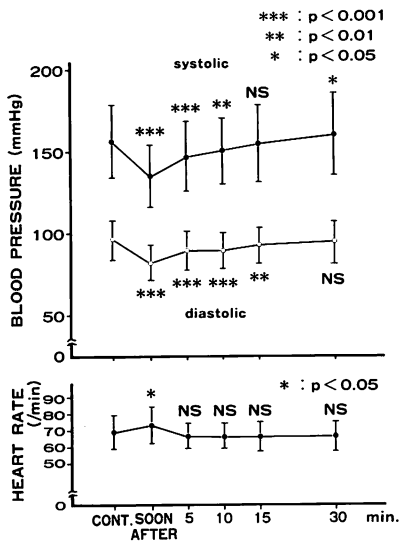


Fig. 2. Changes of blood pressure and heart rate following intravenous administration of diltiazem.

The closed circles and the bars indicate mean \pm SD. NS=statistically not significant.

成績

1. 血圧, 心拍数, 心内径

Diltiazem 投与前のコントロール時の血圧は収縮期血圧 157 ± 22 mmHg, 拡張期血圧 96 ± 12 mmHg で, diltiazem 10 mg 静注直後より血圧は有意に低下したが, 5分後より再び漸増し, 15分後においては収縮期血圧はコントロールと比較し

て有意差がなくなった. また, 30分後には拡張期血圧もコントロール値と有意差はなくなった (Fig. 2 上段).

コントロール時心拍数は 69 ± 10 /分で, diltiazem 静注直後に 74 ± 10 /分と有意に ($p < 0.05$) 増加したが, 5分後に元に復し, 30分後も同様であった (Fig. 2 下段).

全15例中, 測定が可能であった10症例における左室内径は, コントロールにおいて収縮末期径は 33.3 ± 6.7 cm で, 拡張末期径は 51.0 ± 6.8 cm であったが diltiazem 10 mg 静注後30分においても, それぞれ 33.4 ± 7.1 cm と 51.3 ± 7.0 cm で, 有意な変化はなかった.

2. 左室急速流入血流ピーク速度 (R)

コントロール時の左室急速流入血流ピーク速度は 52 ± 9 cm/sec で, 40歳代(平均年齢44歳)の健康群の値 (61 ± 8 cm/sec) に比し, 低下していた. Diltiazem 10 mg 静注5分後には 63 ± 13 cm/sec と有意に ($p < 0.001$) 増加し, その後は徐々に減速して, 30分後には 58 ± 12 cm/sec となったが, 投与前値に比しなお有意に ($p < 0.01$) 高値を示した (Fig. 3).

3. 左室急速流入血流ピーク速度減速率

左室急速流入血流ピーク速度 (R) からの減速率の変化は, コントロールにおいては 227 ± 65 cm/sec² で, 5分後に 292 ± 82 cm/sec² と有意に ($p < 0.001$) 増加し, 以後は漸減したが, 30分後におい

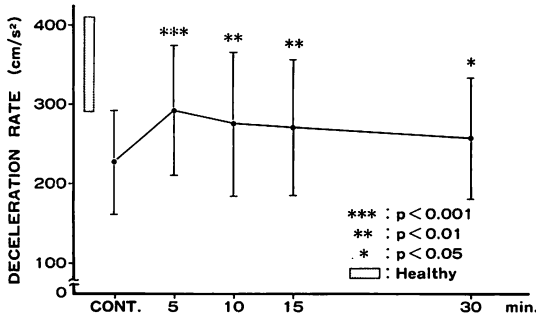


Fig. 4. Change of the deceleration rate following intravenous administration of diltiazem.

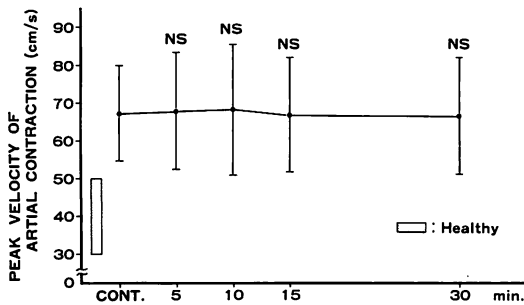


Fig. 5. Change of the peak velocity during atrial contraction following intravenous administration of diltiazem.

でも $257 \pm 76 \text{ cm/sec}^2$ と, なお有意に ($p < 0.05$) 増加していた (Fig. 4).

4. 心房収縮期ピーク速度 (A)

コントロールの心房収縮期ピーク速度は $67 \pm 12 \text{ cm/sec}$ であったが, diltiazem 静注後の血圧の変動とは無関係で, 有意には変化をせず, ほぼ一定であった (Fig. 5).

5. A/R

コントロール時の A/R は 1.32 ± 0.22 で, 5 分後に 1.08 ± 0.17 と有意に ($p < 0.001$) 低下し, 以後は漸増したが, 30 分後においても 1.16 ± 0.20 となおコントロールに比し, 有意に ($p > 0.01$) 低下していた (Fig. 6).

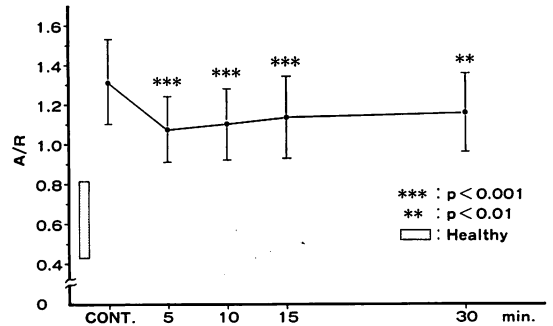


Fig. 6. Change of the A/R following intravenous administration of diltiazem.

考 按

Ca⁺⁺拮抗薬の左室拡張性に関する報告は, 肥大型心筋症を対象として数多くみられる. Lorell ら⁹⁾は肥大型心筋症 15 例で nifedipine 10 mg を舌下投与し, 20 分後の M モード心エコー図からの検討で, isometric relaxation time が有意に短縮し, left ventricular (LV) filling dynamics も改善したと報告している. しかし, nifedipine 10 mg 舌下投与 20 分後には, 収縮期血圧は有意に低下し, 心拍数は有意に増加しており, このような血行動態の変化を考慮すると, 左室拡張機能が nifedipine の心筋に対する直接効果で改善したとは判定しがたい.

一方, Bonow ら⁷⁾は, 肥大型心筋症に対し verapamil を経口投与し, RI angiogram の左室容量曲線を分析, peak LV filling rate が増大, time to peak filling rate が短縮するという結果から, 左室拡張機能を改善させると報告している. ただし, この場合, verapamil の経口投与により, 血圧, LV systolic function に変化はなかったものの, 心拍数は有意に減少していたため, 心拍数変化が左室拡張動態に与える影響を考慮して, pacing を用い, 心拍数の影響についての検討を加えている. その結果, 心拍数が減少すると peak filling rate は減少し, time to peak filling rate は延長する傾向にあるという成績から, verapamil

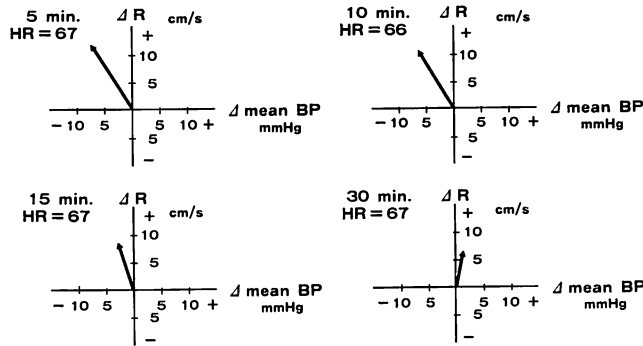


Fig. 7. Correlation between variations in mean blood pressure and the peak velocity of rapid inflow.

The origin represents the control state before administration of diltiazem and the arrows indicate the direction of change. The abscissa represents variation in mean blood pressure and the ordinate represents variation in the peak velocity of rapid inflow.

の心拍数減少作用で左室拡張機能が改善したのではないだろうと結論している。

しかしながら、永井ら¹³⁾の pacing を用いたパルス・ドプラー法による左室流入血流に及ぼす心拍数変化の影響に関する検討では、心拍数が減少すると左室急速流入血流ピーク速度 (R) は増大し、心房収縮期ピーク速度 (A) は減少傾向を示し、A/R を低下させる傾向を示すと報告しており、Bonow らの RI angiogram を用いた検討の結果と相違があるように思える。このように、Ca⁺⁺ 拮抗薬の左室拡張性に対する作用を検討するにあたり、血圧、心拍数などの変化が伴うため、その影響を除外して検討することは困難を伴う。

今回我々は、本態性高血圧症 15 例において、diltiazem を用い、その左室拡張性に対する影響を、パルス・ドプラー法による経僧帽弁左室流入血流パターンから検討した。まず、コントロールにおいては左室拡張性の指標である左室急速流入血流ピーク速度 (R)、およびその減速率は、40 歳の健常群と比較して低下、心房収縮期ピーク速度 (A) は増大しており、A/R の上昇がみられ、松尾らの以前の報告²⁾と同じく、今回得られた結果からも、左室拡張機能が本態性高血圧症において低下しているものと考えられた。

かかる症例に対する diltiazem 10 mg の投与は、

静注直後の有意な血圧低下、心拍数の有意に増加を招来し、5 分後からは心拍数が静注前に復帰して、30 分後まで続いた。投与後における左室急速流入血流ピーク速度および平均血圧の変化と時間的推移では、Fig. 7 に示す如く、原点を diltiazem 静注前のコントロールにとり、縦軸に左室急速流入血流ピーク速度の増減、横軸に平均血圧の増減をとれば、5 分後において平均血圧の減少が最も大きく、左室急速流入血流ピーク速度の増加も最大になり、10 分後より平均血圧の減少の程度は小さくなり、それに伴い左室急速流入血流ピーク速度の増加も減少している。したがって左室急速流入血流ピーク速度は、後負荷の減少により増加する可能性が示唆される。しかし後負荷の減少が消褪した 30 分後においても、なお左室急速流入血流ピーク速度の増加が存在しており、これは左室拡張機能の改善によるものと考えられる。すなわち血圧、心拍数の変化の影響がなくなった条件下でも、左室急速流入血流ピーク速度とその減速率はなお有意な上昇を継続しており、A/R も低下していた結果が得られたのは、diltiazem 固有の左室拡張機能の改善作用によると考えられる。

このような血圧の低下が消褪した時点においても左室拡張性に対する効果が持続して認められたことは、diltiazem の血管平滑筋に対する作用時

間と、心筋に働いて左室拡張性を変化させる作用時間との差により齎らされたものと推測される。しかしながら、左室流入血流は血圧、心拍数以外に左室収縮性と前負荷の影響を受けることも否定しえないため、これらの因子についても検討する必要がある。その点を明らかにするため、Mモード心エコー図により、コントロール時と30分後での左室収縮末期径(ESD)と前負荷の指標である左室拡張末期径(EDD)を記録したが、ESD、EDDともに投与前後で有意差はなかった。このことは、Porterらが、diltiazemは前負荷に影響を与えず、収縮機能が正常であれば、投与しても陰性変力性作用は出現しないと報告したことと一致する。

松本ら¹²⁾も、高血圧性肥大心5例において、diltiazemの経口投与により、収縮期圧、左室内径、R-R時間に変化なく、isometric relaxation timeは有意に短縮するため、diltiazemは高血圧性肥大心の左室拡張機能を改善させると報告している。その作用機序として、diltiazemの心筋に対する直接作用でCa⁺⁺の心筋内過剰負荷を抑制する機序と、diltiazemの冠動脈拡張作用により冠血流を増加させ、肥大心の心内膜下層の虚血を改善させるという二つを挙げている。

長尾ら¹¹⁾は肥大型心筋症11例にdiltiazemを静注し、isometric relaxation timeが有意に短縮したことから、diltiazemは肥大型心筋症の左室拡張性を改善させると報告しており、その機序として、diltiazemが肥大によって生じた心内膜下層の虚血を改善させるためではないかと推測し、その根拠として、Weishaarらの報告¹⁴⁾を引用している。

Bonowら¹⁵⁻¹⁶⁾は、臨床例において、虚血により左室拡張機能が障害されることを検討し、虚血の改善により、左室拡張機能も改善することを証明しており、またdiltiazemが慢性的に虚血状態に陥った領域の心筋血流量を増加させる作用のある報告¹⁸⁾も既にみられる。

しかし、今回著者らが対象とした患者は、全例、

心室中隔壁厚と左室後壁厚の和が24mm以下であり、心内膜下筋層が虚血に陥いるとは考えられず、今回の左室拡張機能の改善は、diltiazemの心筋細胞レベルでのCa⁺⁺ channel抑制が主作用ではないかと考えられる。

要 約

本態性高血圧症15例において、パルス・ドプラー法による経僧帽弁左室流入血流から、diltiazemの左室拡張性に対する急性効果を検討した。

Diltiazem投与前のコントロールにおいて、左室急速流入血流ピーク速度(R)、およびその減速率は、健常群に比し低下しており、心房収縮期ピーク速度(A)は上昇し、A/Rの上昇がみられた。

Diltiazem 10mg静注直後、血圧は $157 \pm 22/96 \pm 12$ mmHgより $135 \pm 19/82 \pm 11$ mmHgと減少し、心拍数は 69 ± 10 /分から 74 ± 10 /分へと有意に上昇した。しかし、30分後にはこれらはコントロールに復した。

Diltiazem静注前の左室急速流入血流ピーク速度とその減速率は、それぞれ 52 ± 9 cm/secと 227 ± 65 cm/sec²であったが、静注5分後にはそれぞれ 63 ± 13 cm/sec ($p < 0.001$)と 292 ± 82 cm/sec² ($p < 0.001$)に増加した。30分後においてもこれらはそれぞれ 58 ± 12 cm/sec ($p < 0.01$)と 257 ± 76 cm/sec² ($p < 0.05$)と、なお増加していた。心房収縮期ピーク速度はdiltiazem投与前は 67 ± 12 cm/secであったが、投与後も有意な変化をせず、ほぼ一定であった。

Diltiazem静注後の血圧、心拍数の変動がコントロールに復した時点においても、左室急速流入血流ピーク速度とその減速率は増加し、A/Rは低下していた。

以上の結果、diltiazemは本態性高血圧症における左室拡張障害を改善すると考えられ、その作用は拡張早期にみられた。

文 献

- 1) Nimura Y, Matsuo H, Mochizuki S, Aoki K,

- Wada O, Abe H: Analysis of a cardiac cycle of the left side of the heart in cases of left ventricular overloading or damage with the ultrasonic Doppler method. *Am Heart J* **75**: 49-65, 1968
- 2) 松尾裕英, 北畠 颯, 浅生雅人, 寺尾祐輔, 三嶋正芳, 千田彰一, 島津 敬, 田内 潤, 阿部 裕: 左室流入パターンから見た 高血圧症, 肥大型心筋症, 心筋梗塞における左室拡張機能に関する研究. *J Cardiography* **10**: 697-708, 1980
 - 3) Sanderson JE, Traill TA, John Sutton MG, Brown DJ, Gibson DG, Goodwin JF: Left ventricular relaxation and filling in hypertrophic cardiomyopathy. An echocardiographic study. *Br Heart J* **40**: 596-601, 1978
 - 4) Sutton MG St J, Tajik AJ, Gibson DG, Brown DJ, Steward JB, Giuliani ER: Echocardiographic assessment of left ventricular filling and septal and posterior wall dynamics in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* **57**: 512-520, 1978
 - 5) Hanrath P, Mathey DG, Siegert R, Bleifeld W: Left ventricular relaxation and filling pattern in different forms of left ventricular hypertrophy. An echocardiographic study. *Am J Cardiol* **45**: 15-23, 1980
 - 6) 戸嶋裕徳, 板家研一, 寺沢正寿, 熊谷英一郎, 高板啓美, 板家守夫: 肥大型心筋症に対する塩酸 Diltiazem の効果, 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班, 昭和 54 年度研究報告集 p. 169
 - 7) Hanrath P, Mathey DG, Kremar P, Sonntag F, Bleifeld 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
 - 8) Bonow RO, Rosing OR, Bacharach SL, Green MV, Kent KM, Lipson LC, Maron BJ, Leon MB, Epstein SE: Effects of verapamil on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **64**: 787-796, 1981
 - 9) Lorell BH, Paulus WJ, Grossmann W, Wynne J, Cohn PF: Modification of abnormal left ventricular diastolic properties by nifedipine in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **65**: 499-507, 1982
 - 10) 磯部光章, 櫻田光夫, 一色高明, 小泉克己, 桑子賢司, 梅田 徹, 山口 徹, 町井 潔, 鈴木 聖, 遠田栄一: 心エコー図による 肥大型心筋症の拡張期動態. β 遮断剤 および Ca 拮抗剤の効果. *J Cardiography* **12**: 939-952, 1982
 - 11) Nagao M, Omote S, Takizawa A, Yasue H: Effect of diltiazem on left ventricular isovolumic relaxation time in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* **47**: 54-58, 1983
 - 12) 松本正幸, 中島 茂, 福島正勝, 前田孝雄, 安井潔, 松山泰三, 島津 敬, 浜中康彦, 井上通敏, 阿部 裕: Diltiazem の高血圧性肥大型心筋症の左室拡張機能に及ぼす影響. *J Cardiography* **13**: 905-911, 1983
 - 13) 永井恒雄, 林 千治, 矢沢良光, 荒井 裕, 柴田昭: 心室流入部ドップラー血流パターンに及ぼす心拍数変化の影響. *日超医講演論文集* **43**: 447-448, 1983
 - 14) Weishaar R, Ashikawa K, Bing RJ: Effect of diltiazem, a calcium antagonist, on myocardial ischemia. *Am J Cardiol* **43**: 1137-1143, 1979
 - 15) Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, Kent KM, Rosing DR, Lipson LC, Leon MB, Epstein SE: Impaired left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease: Assessment with radionuclide angiography. *Circulation* **64**: 315-323, 1981
 - 16) Bonow RO, Kent KM, Rosing DR, Lipson LC, Bacharach SL, Green MV, Epstein SE: Improved left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* **66**: 1159-1167, 1982
 - 17) Porter CB, Walsh RA, Badke FR, O'Rourke RA: Differential effects of diltiazem and nitroprusside on left ventricular function in experimental chronic volume overload. *Circulation* **68**: 685-692, 1983
 - 18) Matsuzaki M, Gallagher KP, Patrilli J, Tajimi T, Kemper WS, White FC, Ross J: Effects of a calcium-entry blocker (diltiazem) on regional myocardial flow and function during exercise in conscious dogs. *Circulation* **69**: 801-814, 1984