

肥大型心筋症における左室
圧下降脚時定数と左室外壁
心筋伸展開始時点および伸
展速度について

Time constant of the left
ventricular pressure fall,
and onset and rate of
expansion of the left
ventricular segment in
hypertrophic cardiomy-
opathy

大里修一郎
石川 欽司
金政 健
大貝 俊弘
小田 明夫
香取 瞭

Shuichiro OSATO
Kinji ISHIKAWA
Ken KANAMASA
Toshihiro OGAI
Akio ODA
Ryo KATORI

Summary

The left ventricular diastolic properties of patients with hypertrophic cardiomyopathy are impaired. Since there is degeneration or disarray of myocardial fibers in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM), the rate of expansion in diastole may become asynchronous.

Biplane coronary cineangiograms were performed in eight normal subjects and nine patients with HCM. The coordinates (x,y,z) of the ramifying points of the left coronary artery were measured, and the distance between any two of the points of the coronary artery was calculated (segment length). Fifteen segment lengths were calculated for each subject. Since the onsets of expansion of these 15 segment lengths were not simultaneous, they expanded at different times and the onsets of expansion occurred within a very short period of time, nearly at end-diastole. The variance (standard deviation) of the timing of expansions of these 15 segments and the rate of expansion within the late 40 msec of the isovolumic relaxation period (% Δ L) were calculated.

The time constant of the left ventricular pressure fall (T) in normal subjects was 41.3 ± 7.7 (SD) msec, T in HCM was prolonged to 52.7 ± 11.1 msec. The variance was 47 ± 17 msec in normal subjects, but it increased to 99 ± 26 msec in HCM. The rate of expansion again decreased in HCM (Normal 2.24 ± 0.60 vs HCM $1.40 \pm 0.96\%$).

The conspicuous diastolic asynchrony in the onset of expansion and the reduced rate of diastolic expansion in HCM may be the mechanism of impairing the diastolic properties of the left ventricle.

近畿大学医学部 第一内科
大阪狭山市大野東 377-2 (〒589)

The First Department of Internal Medicine, School
of Medicine, Kinki University, 377-2 Ohnohigashi,
Osaka-Sayama 589

Received for publication October 16, 1986; accepted December 10, 1986 (Ref. No. 25-68)

Key words

Time constant of left ventricular pressure fall

Myocardial segment length

Coronary cineangiogram

はじめに

左室機能を評価する目的には、収縮期特性を表す指標が最も繁用されている¹⁻³⁾。一方、拡張期の弛緩特性を表す指標は、虚血性心疾患⁴⁾や心筋症^{5,6)}など、心筋弛緩過程に異常を来すとされる疾患の病態把握に重要である。左室圧下降脚時定数 T は、1976年 Weiss ら⁷⁾によって提唱されて以来、左室弛緩特性を示す指標の一つとして評価されている。殊に肥大型心筋症 (HCM) では、この T が正常心に比べて延長する事が指摘されている⁸⁻¹⁰⁾。拡張期における左室各部位の伸展開始時点は左室の部位によって必ずしも一定でなく、この開始時点の違いが大であれば、 T は増大するものと予想される。また、 T は各部位の伸展速度の大小にも左右され、伸展の遅延によって延長することが予想される。

我々は、これまでに左室外壁上の2点間空間距離(心筋分節長: segment length)の伸展様式を2方向同時冠動脈造影法を用いて算出し、その臨床的意義について報告してきた^{11,12)}。本研究では、この segment length の計測により伸展開始時期の分散と伸展速度を算出し、 T との関係を解析し、HCM における拡張期特性について検討した。

対象および方法

対象は心電図、心エコー図および左室造影などにより診断された非閉塞性肥大型心筋症 (non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy: HCM) 9例と、胸痛などの診断の目的で心臓カテーテル法を施行し、冠動脈造影、左室造影および血行力学的に正常と認められた8例(正常)である(**Table 1**)。HCM 例には左室造影で心尖部肥大(apical hypertrophy: APH)を認めた4例が含まれるが、左室流出路での狭窄は全例で認めなかった。

これらの症例について、食事摂取約5時間後にフェノバルビタール 100 mg の筋肉内注射にて前処置を行い、右鼠径部より Judkins カテーテルを挿入し、造影剤(76% ウログラフィン) 5~7 ml を用いて選択的冠動脈造影を施行した。左鼠径部より Seldinger 法により Millar 製カテ先マノメーターを左室内に留置し、造影中の左室圧と心電図を記録した(**Fig. 1**)。使用した X 線装置は bi-plane 方式 Gigantos RGS-100G(焦点 0.6×0.6/1.2×1.2, 西独 Siemens 製)、イメージ・インテンシファイアーは Sirecon-2-duplex (25/15-high resolution, 西独 Siemens 製)、シネカメラはアリテクノ 35R-150 (西独) で、35 mm シネフィルムに毎秒 50 フレームで正・側2方向同時造影を行った。20 msec 毎 (=50 fps) で撮影された左冠動脈造影の冠動脈の分枝点について、ディジタイザー・コンピューター装置により、既報のごとく (x, y)・(z, y) 座標を入力し^{11,12)}、それらの立体空間座標値 (x, y, z) を計測して、これらより算出した2点間の segment, PmPn の空間距離 (segment length, L) を、下記の式により求めた。

$$L = \sqrt{(X_n - X_m)^2 + (Y_n - Y_m)^2 + (Z_n - Z_m)^2}$$

L: Pm(X_m, Y_m, Z_m) と Pn(X_n, Y_n, Z_n) の間の空間距離 segment length

また、弛緩特性に関する指標として、以下のごとく二つの指標、すなわち、弛緩開始時点の分散と伸展率を求めた。

1. 弛緩開始時点の分散

今回のプログラムでは、同一症例の左室表面上に最大6つの冠動脈分枝点の空間座標が求められる。この6つの座標より、1症例につき15本の segment が求められる。これら15本の segment は収縮期に短縮して最短長 (L min) となり、ついで伸展に移る。その伸展開始時点は各部位の segment によってわずかず異なる (**Fig. 2**)。この L min の時点のばらつきを弛緩開始時点の分散

Table 1. Left ventricular volume, pressure and indices of diastolic properties in normal subjects and patients with hypertrophic cardiomyopathy

	Age (yrs)	Sex	HR (bpm)	LV			LVP				T (msec)	%ΔL (%)	Standard deviation (SD) of onset of relaxation among segment lengths (msec)
				EDV (ml/m ²)	ESV (%)	EF (%)	SP (mmHg)	EDP (mmHg)	Max positive dP/dt (mmHg/sec)	Max negative dP/dt (mmHg/sec)			
Normal													
1	33	F	72	115	31	73	130	3	1930	2114	48.0	2.33	54
2	22	M	86	—	—	—	100	5	1645	1962	48.9	2.67	59
3	29	F	100	101	30	70	92	3	1400	1274	40.5	2.79	36
4	44	M	60	92	36	61	101	14	2340	2621	52.5	2.48	40
5	40	M	100	74	32	56	183	1	2240	2845	39.8	2.52	80
6	36	M	79	97	36	63	111	8	1750	2400	34.2	1.50	30
7	63	F	73	108	41	62	169	7	1940	2412	32.1	2.54	28
8	56	M	63	92	33	64	141	10	1711	2550	34.2	1.11	51
Mean	40		79	97	34	64	131	6	1873	2273	41.3	2.24	47
±	±		±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
SD	14		15	13	4	6	31	4	312	490	7.7	0.60	17
Hypertrophic cardiomyopathy													
1	53	M	65	—	—	—	121	8	2049	871	54.2	0.52	164
2	54	M	98	91	56	39	155	6	1332	2190	45.4	0.70	66
3	41	M	77	104	32	69	115	11	1937	1047	70.3	0.56	80
4	61	M	58	78	13	83	144	5	1907	1866	55.8	0.68	133
5	44	M	63	130	21	84	117	10	1246	1469	39.8	2.64	85
6	46	F	65	74	32	57	126	17	1898	1450	39.8	2.71	68
7	40	M	59	84	29	66	118	16	1256	1233	64.1	1.90	59
8	38	M	58	104	26	75	110	16	1284	1188	43.6	2.26	119
9	45	M	65	—	—	—	70	6	1503	1197	61.0	0.62	120
Mean	47		68	96	30	68	120	11	1601	1390*	52.7*	1.40*	99***
±	±		±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
SD	8		13	19	13	16	24	5	340	413	11.1	0.96	36

HR=heart rate (bpm, beats per minute); LV=left ventricle; LVP=left ventricular pressure; EDV=end-diastolic volume; ESV=end-systolic volume; SP=LV systolic peak pressure; EDP=LV end-diastolic pressure, T=time constant of LVP fall; SD=standard deviation.

Statistical significance: * p<0.05. ** p<0.01, *** p<0.001 (versus normal)

として、以下のごとく算出した (Fig. 1).

弛緩開始時点の分散

(standard deviation, SD)

$$= \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n t_i^2 - \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n t_i \right)^2}{(n-1)}}$$

n: segment の本数

t_i: peak negative dP/dt の時点から

L min 迄の時間 (msec)

左室の各 segment がほぼ同時に伸展に移るときは分散 (SD) は小となり、各 segment の伸展開始時点の不均一が大であれば、この値は大となるはずである。

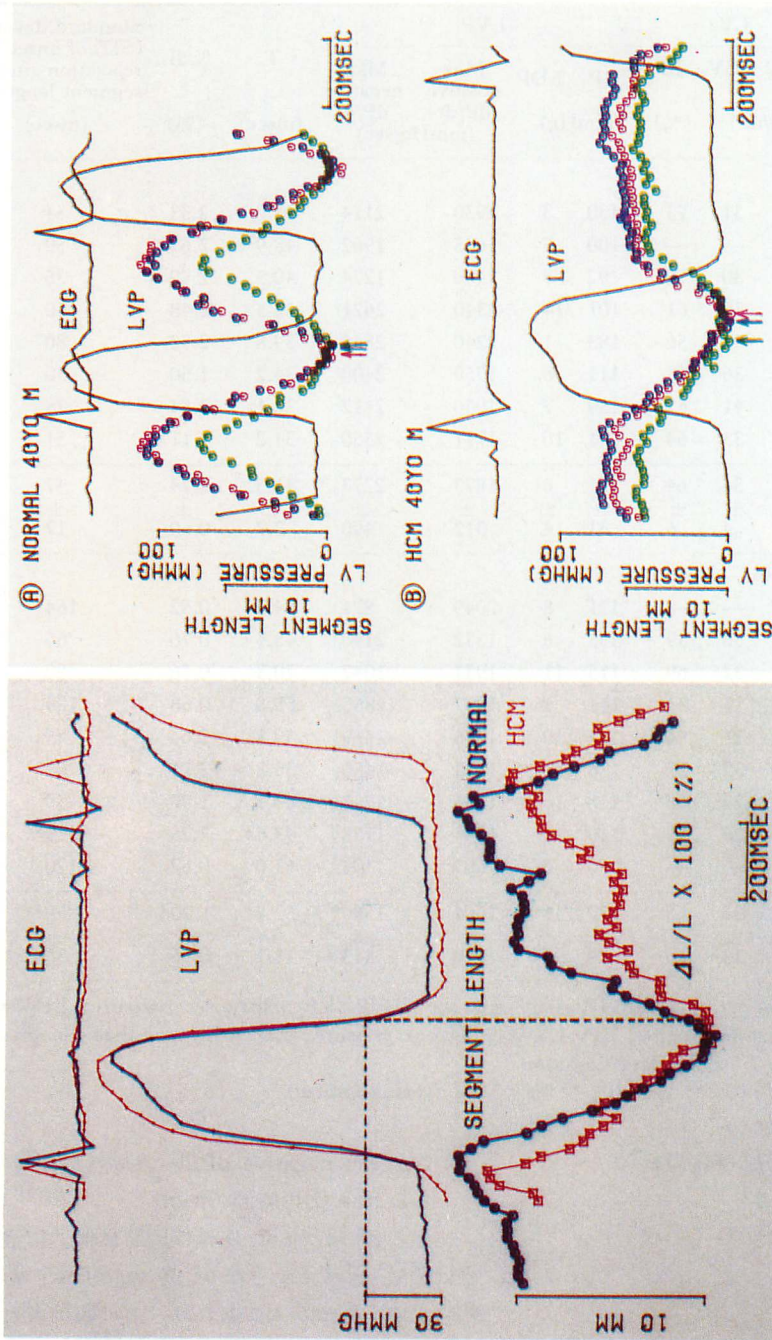


Fig. 1

Fig. 1. Temporal relationship among ECG, left ventricular pressure and segment length. Blue lines show the normal; red ones, HCM. Dotted line indicates the point of 30 mmHg.

Fig. 2. Asynchronous onset of relaxation in patients with hypertrophic cardiomyopathy.

Three segments are shown in a normal subject (A) and in a patient with HCM (B). There is a very little difference among the 3 segments in the onset of expansion in the normal subject. In the patient with HCM, there is a considerable difference in the onset of relaxation among the 3 segments as indicated by arrows.

Fig. 2

2. 伸展率

等容弛緩期は、max negative dP/dt の時点から左室圧が拡張末期圧と同等の高さにまで下降した時点までとされている⁷⁾。第2の指標として、左室圧が左室拡張末期圧に相当するまで下降したフレーム（等容弛緩期の終点）の、前の2フレーム（40 msec）の間の、segment length の伸展の度合（伸展率 mean rate of relaxation, % ΔL ）を、下記のごとく算出した（Fig. 2）。

伸展率 % $\Delta L = \Delta L/L \times 100$

L: 左室圧が拡張末期圧にまで下降したフレームの前2フレーム（40 msec）での segment length

ΔL : L のフレームから後へ2フレーム

（40 msec）の間での segment length の伸展

これは等容弛緩期後半部での segment length 伸展開始直後の伸展速度を表している。各症例で全ての segment についての % ΔL を算出し、これを平均してその症例の % ΔL とした。また、Millar 製カテ先マノメーターを用い冠動脈造影時に同時記録した左室圧より、Weiss らの方法⁷⁾により、下記の左室圧下降脚時定数 T を算出した。

$$P = e^{a+bt}$$

$$\ln P = a + bt$$

$$T = -1/b$$

P: 左室圧

a: 定数

結 果

正常8例とHCM9例について、諸指標値の平均値と標準偏差を Table 1 にまとめて示した。

1. 左室容積

心拍数は正常例で 79 ± 15 bpm, HCM では 68 ± 13 bpm と差はなかった。左室拡張末期容積は正常例では 97 ± 13 ml/m², HCM でも 96 ± 19 ml/m² とほぼ同じであった。収縮末期容積も正常例で 34 ± 4 ml/m², HCM で 30 ± 13 ml/m² と有意な差は認めなかった。左室駆出率も同様に、正常例で $64 \pm 6\%$, HCM は $68 \pm 16\%$ と、差は有

意ではなかった。

2. 左室圧

左室収縮期圧は正常例で 131 ± 31 mmHg, HCM で 120 ± 24 mmHg と有意な差は認めなかった。また、拡張末期圧も有意な差は認めなかった。左室圧 max positive dP/dt は正常例で $1,873 \pm 312$ mmHg/sec, HCM で $1,601 \pm 340$ mmHg/sec で有意差を認めなかった。しかし、max negative dP/dt は、正常例で $2,273 \pm 490$ mmHg/sec であったのに対して、HCM で $1,390 \pm 413$ mmHg/sec と有意に減少した ($p < 0.05$)。左室圧下降脚時定数 (T) は正常例で 41.3 ± 7.7 msec であったのに対し、HCM では 52.7 ± 11.1 msec と有意に延長した ($p < 0.05$)。

3. Segment length

% ΔL は正常例の $2.24 \pm 0.60\%$ に対し、HCM では $1.40 \pm 0.96\%$ と有意な低値を示した ($p < 0.05$)。また、segment length の伸展開始時点の時間的分散の度合 (SD) は、正常例では 47 ± 17 msec に対し、HCM では 99 ± 36 msec で、有意な拡大が認められた ($p < 0.001$)。

考 按

HCM では左室圧 max negative dP/dt の低下と下降脚時定数 T の延長がみられた。この成績は Kumada ら⁹⁾や Furubayashi¹⁰⁾ の報告と同一の結果で、HCM では弛緩特性の障害が特徴的であるという事^{5,6)}と一致する。これらの指標はいずれも左室圧下降脚より算出された左室全体としての指標である。本研究では、左室外壁各部の dimension の計測によりこの問題に検討を加えた。すなわち、segment length 計測法¹¹⁾を用いて、局所別に拡張期の segment length の変化を測定した。虚血心や HCM で左室弛緩特性の障害される事は、すでに多くの報告の如くである⁴⁻⁶⁾。殊に T が延長する事は、Hirota ら⁸⁾や Kumada ら⁹⁾をはじめ多くの報告がある。HCM での弛緩の障害は、Tyberg ら¹³⁾, Lewis ら¹⁴⁾ の報告にみるように、等容弛緩期の延長として認め

られているが, その延長の原因はいまだ不明である。しかし, 原因の一つとして, 後壁と心室中隔のような局所間の弛緩の差が左室全体の弛緩の遅れを生じさせていることが考えられる¹⁵⁾。

左室の収縮は心筋脱分極の伝搬に従って前壁中隔心基部に始まり, 心尖部, さらに後壁心基部へと進み¹⁶⁾, 左室全体が同時に収縮するものではない。再分極についても, 脱分極と逆の方向で心室各部に拡がり, 心室の拡張も全体で一斉に, 均一に起きるものではない。Ishikawa ら¹¹⁾の報告では, ヒト正常例で segment length の伸展の発生順序を計測すると, 伸展は心尖部から始まり心基部へ拡がるという。また, 心尖部での伸展開始時点は収縮終期より 62.6 ± 7.8 msec 早く, 心基部では 4.2 ± 9.9 msec 遅いとされている。このため, 左室全体が伸展を開始するのにおよそ 67 msec を要する¹¹⁾。いずれにせよ, 左室の拡張開始は全体が一斉に同時でないということは, 収縮期のそれが同時でない事と同様である。左室壁の弛緩の開始が一斉ではないとき, この不均一が小さいほど左室下降脚時定数 T は短縮し, max negative dP/dt は高値を示すことになると予想される。一方, HCM では左室心筋は一様ではなく, 局所的な肥大や錯綜配列の在ることが解剖学的な特徴とされている¹⁷⁾。このため, 弛緩開始の不均一性が増し, diastolic asynchrony ともいふべき現象が予想される。この現象は今回の計測上分散の増大として表現され, 分散は HCM で有意に拡大していた。

HCM では chamber stiffness がより強く障害され, muscle stiffness はそれほどの障害を受けていないとされている¹⁸⁾。% ΔL は muscle stiffness を強く反映して, 局所での segment の弛緩の立ち上がりを良く表しているものと考えられる。これに対し, 局所での segment の伸展開始時点の不均一度を表す指標である分散は, whole chamber の stiffness への局所壁伸展の関わりを示すものとして評価できると考えられた。今回 HCM 例で % ΔL より分散で明らかな有意差が

出た事は, chamber stiffness の障害が HCM で優位であることを示しているものと考えられる。

以上, HCM での左室弛緩の障害には, 局所心筋の diastolic asynchrony が大きく関与していることが知られた。

要 約

肥大型心筋症 (HCM) では心筋線維の走行の乱れや変性を認め, この部分の弛緩特性が障害される結果, 左室の拡張期特性が障害される。このことから, 拡張期における左室壁伸展速度が遅延したり, 各部での伸展の不均一性が生じるものと考えられる。それらを検討する目的で, 正常 8 例と HCM 9 例について 2 方向同時冠動脈造影を施行し, 左冠動脈造影像上の分枝点の空間距離 (segment length) を算出した。各症例について 15 本の segment length を算出し, 左室壁の局所の拡張期伸展速度を計測した。この 15 本の segment は伸展の開始時点に差があり, この開始時点の分散の度合 (標準偏差: SD) を左室の拡張期特性の指標として算出した。

左室圧下降脚時定数 T は正常例で 41.3 ± 7.7 (SD) msec, HCM では 52.7 ± 11.1 msec と延長していた。正常例での伸展開始時点の分散 SD は 47 ± 17 msec であるのに対し, HCM では 99 ± 36 msec と大きかった。また, 左室圧下降脚の後半の 40 msec 間での各 segment length の伸展の度合 (% ΔL) は, 正常例で $2.24 \pm 0.60\%$ に対し, HCM で $1.40 \pm 0.96\%$ と低下していた。

HCM では心室各部位の伸展速度の鈍化があり, これが HCM で左室の拡張期特性を障害する機序として推測された。

文 献

- 1) Karliner JS, Gault JH, Eckberg D, Mullins CB, Ross J Jr: Mean velocity of fiber shortening: A simplified measure of left ventricular myocardial contractility. *Circulation* 44: 323-333, 1971
- 2) Sonnenblick EH: Series elastic and contractile elements in heart muscle. *Am J Physiol* 207:

- 1330-1338, 1964
- 3) Grossman W: Cardiac Catheterization and Angiography. Lea & Febiger, Philadelphia, 1974
 - 4) Gaasch WH, Blaustein AS, Bing OHL: Asynchronous (segmental early) relaxation of the left ventricle. *J Am Coll Cardiol* **5**: 891-897, 1985
 - 5) Goodwin JF, Oakley CM: The cardiomyopathies. *Br Heart J* **34**: 545-552, 1972
 - 6) Goodwin JF: Prospects and prediction for the cardiomyopathies. *Circulation* **50**: 210-219, 1974
 - 7) Weiss JL, Fredericksen JW, Weisfeldt ML: Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest* **58**: 751-760, 1976
 - 8) Hirota Y: A clinical study of left ventricular relaxation. *Circulation* **62**: 756-763, 1980
 - 9) Kumada T, Katayama K, Matsuzaki M, Matsuda Y, Kusakawa R: Assessment of left ventricular relaxation in the diseased heart in man. *Jpn Circ J* **46**: 58-63, 1982
 - 10) Furubayashi K: Hemodynamic characteristics of hypertrophic and congestive cardiomyopathies. *Jpn Circ J* **45**: 1014-1024, 1981
 - 11) Ishikawa K, Osato S, Ogai T, Kanamasa K, Katori R: Regional differences in shortening and relaxation characteristics of the left ventricular wall of normal subjects as studied by biplane coronary cineangiograms. *Jpn Circ J* **47**: 1377-1386, 1983
 - 12) Osato S, Ishikawa K, Kanamasa K, Ogai T, Katori R: Left ventricular outer wall motion in hypertrophic cardiomyopathy assessed by biplane coronary cineangiograms. *J Cardiogr* **12**: 165-170, 1982 (in Japanese)
 - 13) Tyberg JV, Parmley WW, Sonnenblick EH: In-vitro studies of myocardial asynchrony and regional hypoxia. *Circulation* **25**: 569-579, 1969
 - 14) Lewis BS, Lewis N, Sapoznikov D, Gotsman MS: Isovolumic relaxation period in man. *Am Heart J* **100**: 490-499, 1980
 - 15) St John Sutton MG, Tajik AJ, Gibson DG, Brown DJ, Seward JB, Guiliani ER: Echocardiographic assessment of left ventricular filling and septal and posterior wall dynamics in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* **57**: 512-520, 1978
 - 16) Durrer D, R Th van San Dam, Freud GE, Janse MJ, Meijler FL, Arzbaecher RC: Total excitation of the isolated human heart. *Circulation* **41**: 899-912, 1970
 - 17) Wigle ED, Silver MD: Myocardial fiber disarray and ventricular septal hypertrophy in asymmetric hypertrophy of the heart. *Circulation* **58**: 398-402, 1978