

肥大型心筋症の心筋虚血に対する
verapamil の効果: 運動負荷 ²⁰¹Tl 心
筋 SPECT による検討

*Effect of Verapamil on Myocardial
Ischemia in Patients with Hypertrophic
Cardiomyopathy: Evaluation by Ex-
ercise Thallium-201 SPECT*

谷口 洋子
杉原 洋樹
大槻 克一
馬本 郁男
中川 達哉
志賀 浩治
中村 隆志
東 秋弘
河野 義雄
中川 雅夫
宮尾 賢爾*

Yoko TANIGUCHI
Hiroki SUGIHARA
Katsuichi OHTSUKI
Ikuo UMAMOTO
Tatsuya NAKAGAWA
Koji SHIGA
Takashi NAKAMURA
Akihiro AZUMA
Yoshio KOHNO
Masao NAKAGAWA
Kenji MIYAO*

Abstract

The effect of verapamil on myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) was evaluated by exercise myocardial ²⁰¹Tl SPECT (EX-Tl). EX-Tl was performed before and after 8.1 ± 6.1 weeks of oral administration of verapamil (240 mg/day) on 20 patients with HCM who showed transient ²⁰¹Tl perfusion defects under control conditions. SPECT images were divided into nine segments. The ²⁰¹Tl perfusion defect was visually scored and evaluated for four grades in each segment and the sum total grade was calculated as the defect score. Transient dilation index was calculated as a reflection of subendocardial ischemia. Improvements in defect score were demonstrated in 18 of 20 patients after administration of verapamil. The mean defect score decreased significantly from 5.1 ± 2.3 to 2.5 ± 2.4 ($p < 0.001$). Although 18 of 20 patients showed abnormal transient dilation index under control conditions, 16 showed improvement and 12 were normalized after verapamil therapy. Mean transient dilation index decreased from 1.24 ± 0.19 to 1.08 ± 0.10 ($p < 0.01$). Verapamil improves myocardial ischemia in patients with HCM.

Key Words

hypertrophic cardiomyopathy, myocardial ischemia, verapamil, exercise myocardial Thallium-201 SPECT

はじめに

肥大型心筋症の中には、運動負荷時に心筋虚血を示す症例が少なからず存在することが報告され^{1,2)}、その

検出法として運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラムが汎用されている。われわれは局所心筋灌流低下所見に加え、一過性内腔拡大所見も心内膜下虚血の反映として重要であることを報告してきた³⁻⁵⁾。肥大型心筋症の治療に

京都府立医科大学 第二内科: 〒602 京都市上京区河原町広小路梶井町 465

*京都第二赤十字病院内科: 〒602 京都市上京区釜座通り丸太町上ガル

The Second Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine: Kajji-cho 465, Kawaramachi-Hirokoji, Kamigyo-ku, Kyoto 602

*Department of Medicine, Kyoto Second Red Cross Hospital: Kamazadori Maruta-machi, Kamigyo-ku, Kyoto 602

Received for publication March 18, 1993; accepted July 5, 1993 (Ref. No. 40-39)

はカルシウム拮抗薬またはβ遮断薬が使用されることが多く、自覚症状⁶⁾、運動耐容能⁷⁾、左室拡張機能等⁸⁻¹²⁾を改善するとされるが、虚血所見を改善するか否かについての検討は十分なされていない。今回一過性灌流低下を示した症例に verapamil を経口投与し、その心筋虚血に対する効果を運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラムを用いて検討した。

対象と方法

対象は、運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラムにて一過性灌流低下を認めた肥大型心筋症 20 例、平均年齢 52.7±10.8 歳である。内訳は閉塞性肥大型 3 例、非閉塞性肥大型 10 例、心尖部肥大型 7 例で、最大壁厚の平均値は 21.1±4.3 mm (13-30 mm) である。なお、全例、心臓カテーテル検査にて冠動脈に狭窄のないことを確認している。

方法は、無投薬下で運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋 SPECT を施行後、verapamil 240 mg/day を経口投与し、平均 8.1 ± 6.1 週後に運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋 SPECT を再施行した。運動負荷は坐位自転車エルゴメーターを用い 25 W より開始し、3 分ごとに 25 W ずつ増量する多段階負荷で施行した。胸痛、呼吸困難、下肢疲労、年齢別予測最大心拍数の 85% 等を終了点とし、²⁰¹Tl 111 MBq を静注、さらに 1 分間、同レベルの運動負荷を継続した。撮像には、東芝製デジタルガンマカメラ 901A を用い、負荷終了 10 分後に左後斜位 45° から右前斜位 45° まで 1 方向 30 秒、6° ごと、30 方向のデータ採取による SPECT を施行し、オンラインで接続した核医学データ処理装置 (東芝製、GMS 550U) に入力した。再構成した SPECT の短軸像において心室基部と中部をそれぞれ 4 分割し、それに長軸像での心尖部を加えた計 9 領域について、局所灌流低下の程度を視覚的に判定した。すなわち、severe, moderate, mild, normal の 4 段階に評価し、それらを 3-0 に点数表示し、その総和を defect score とした (Fig. 1)。さらに定量的評価としてわれわれが以前より報告してきている transient dilation index を既報³⁻⁵⁾のごとく心内膜下虚血の指標として算出した。Fig. 2 に transient dilation index の算出方法を示す。得られた心室短軸像の中央部位の画像において中心より 10° ごと 36 本の放射状直線を引き、各直線上のタリウム放射活性の最高カウントの点を結び、それにより囲まれる面積を算出し、負荷直後の面積と 3 時間

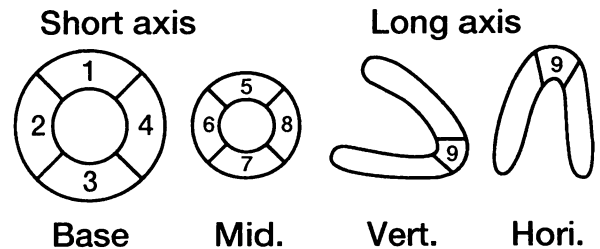


Fig. 1 Calculation of defect score from SPECT images

The basal and mid-ventricular short axial images were divided into four segments each and an apical segment of the long axial image was included to total nine segments. The ²⁰¹Tl perfusion defect was visually scored and evaluated into four grades in each segment and the total was calculated as the defect score. Mid.=mid-ventricle; Vert.=vertical; Hori.=horizontal

後の同部位の面積の比を transient dilation index とし、運動負荷による左室一過性拡大の指標とした。これらを verapamil 投与前後において比較検討した。

数値はすべて平均±標準偏差で表現し、有意差検定は paired *t*-test により行った。

結 果

1. 心拍数、血圧、double product

verapamil 投与前後における安静時心拍数、収縮期血圧、double product はそれぞれ [70.6±7.9/min, 67.9±9.1/min], [143.7±23.6 mmHg, 140.3±16.2 mmHg], [9.98±2.0×10³, 9.57±1.4×10³] であり、有意な変化はなかった。

また、verapamil 投与前後での最大運動負荷時心拍数、収縮期血圧、double product はそれぞれ [142.2 ± 13.3/min, 138.4±11.5/min], [186.8±31.6 mmHg, 189.6 ± 26.1 mmHg], [26.5±5.4×10³, 26.7±5.7×10³] であり、有意な変化はなかった (Fig. 3)。

2. 運動負荷時間と最大運動負荷量

Verapamil 投与前後における運動負荷時間と最大運動負荷量は [11.4±3.7/min, 12.7±3.9/min], [97.5±30.2W, 111.3±30.9W] と verapamil 投与後両者とも有意 (*p*<0.001, *p*<0.05) に増加した (Fig. 4)。また、最大運動負荷時に胸痛が 20 例中 3 例に出現したが、verapamil 投与後 2 例は消失した。心電図では安静時に比し、運動負荷でさらに 1.0 mm 以上の ST 低下は 4 例に認められたが、verapamil 投与後は 2 例に減少した。

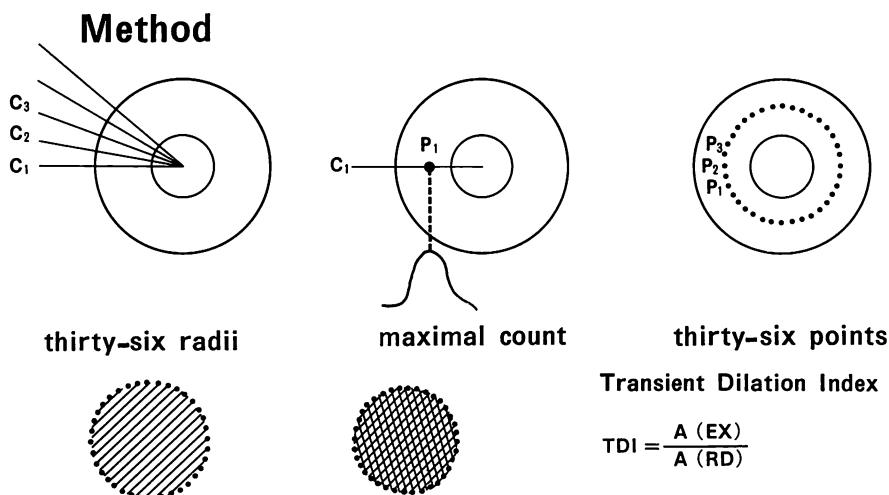


Fig. 2 Calculation of transient dilation Index
 Thirty-six radii by every 10 degrees were generated from the center of the middle myocardial images of the short axis. An area surrounded by the 36 points of maximal count on each radius was defined in the initial and delayed images. The transient dilation index as an index of dilation was determined by dividing the area of the initial image by the area of the delayed image.

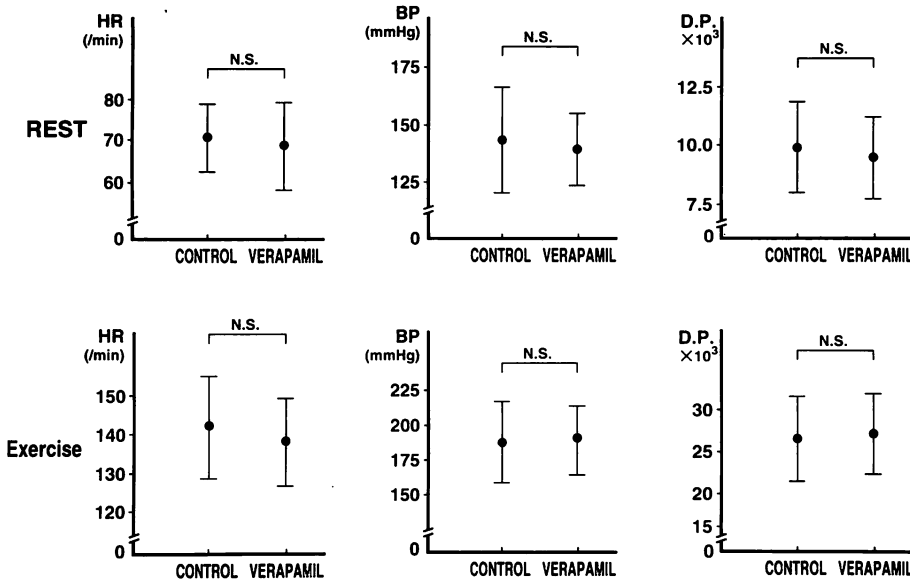


Fig. 3 Heart rate and blood pressure and double product before and after verapamil
 No significant change in heart rate and blood pressure and double product occurred between before and after verapamil treatment both at rest and during exercise.
 HR=heart rate; BP=blood pressure; D.P.=double product

3. Defect score

Defect score は verapamil 投与後 20 例中 18 例で改善を認め、2 例は不変であった。Defect score の平均値は 5.1 ± 2.3 から 2.5 ± 2.4 へと有意 ($p < 0.001$) に減少した (Fig. 5).

4. Transient dilation index

Transient dilation index は verapamil 投与前は 20 例中 18 例が異常値を示したが、verapamil 投与後 18 例中 16 例で改善を認め、12 例が正常値になった。Transient dilation index の平均値は 1.24 ± 0.19 から 1.08 ± 0.10 へ有意 ($p < 0.01$) に減少した (Fig. 6).

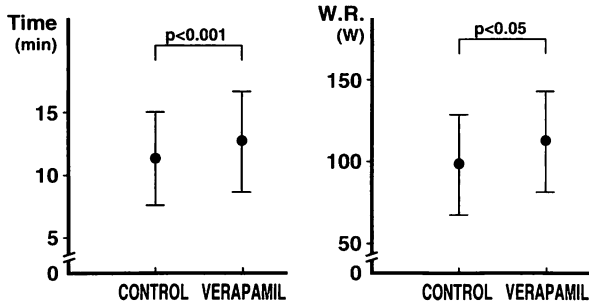


Fig. 4 Exercise loading time and work rate before and after verapamil. Both exercise loading time and work rate increased significantly after verapamil treatment ($p < 0.001$, $p < 0.05$). W.R. = work rate

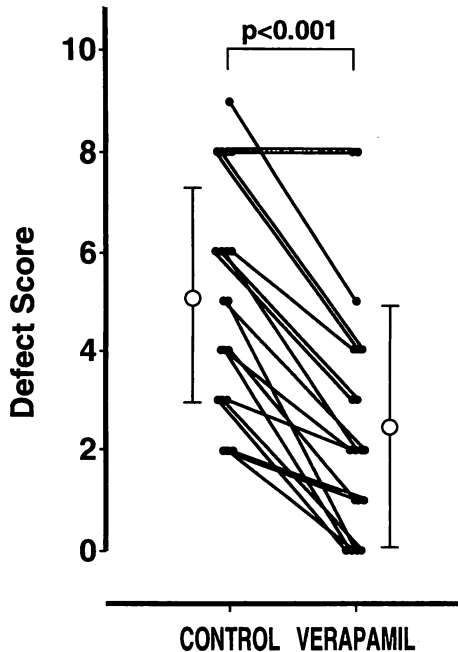


Fig. 5 Defect score before and after verapamil. The defect score improved in 18 patients after verapamil treatment. Mean defect score decreased significantly from 5.1 to 2.5 ($p < 0.001$).

5. 症例呈示

Verapamil 投与前後の SPECT 像を視覚的に対比した代表的な例を **Fig. 7** に呈示する。上段に verapamil 投与前の運動負荷時の初期像と再分布像を、下段に verapamil 投与後を示す。

Verapamil 投与前では、前壁および心尖部の灌流低下と同部位での再分布を認めるとともに、一過性内腔拡大を認めた。Verapamil 投与後は、前壁と心尖部の

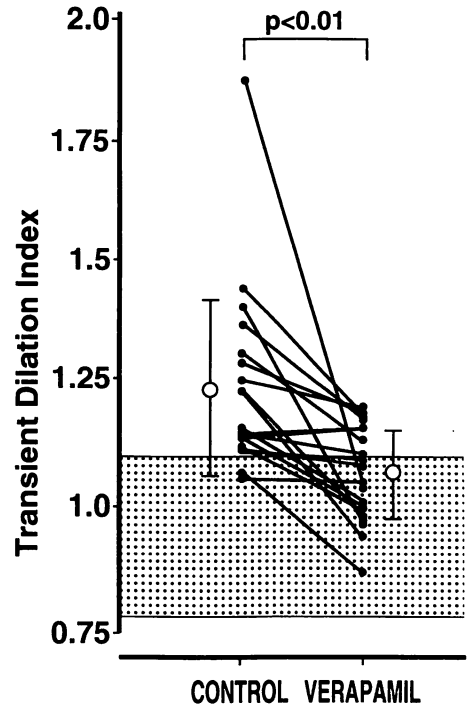


Fig. 6 Transient dilation index before and after verapamil. Eighteen of 20 patients showed abnormal transient dilation index before verapamil, while 16 revealed improvements and 12 patients were normalized after verapamil treatment.

灌流低下は軽減し、また、一過性内腔拡大の程度も軽度になっている。同症例の transient dilation index の変化を **Fig. 8** に示す。左に verapamil 投与前の運動負荷時の初期像と再分布像を、右に verapamil 投与後を示す。Transient dilation index は 1.367 から 1.135 へと改善を認めた。

考 案

肥大型心筋症では明らかな責任冠動脈病変がないにもかかわらず、運動負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラムで一過性灌流低下の出現することが報告されている^{1,2)}。今回の 20 例の検討では、verapamil 投与後、運動耐容能の増大、自覚症状の改善に加え、defect score および transient dilation index の改善を認め、肥大型心筋症における運動負荷時の心筋虚血を verapamil は改善することが示された。われわれは、その機序を次のように考察した (**Fig. 9**)。肥大型心筋症では、心肥大と心筋構築異常が存在するので心筋虚血の機序を血管因子と血管外因子に分けて考えると、血管因子としては冠細動脈病変¹³⁾、microvascular spasm の存在¹⁴⁾、あるいは肥大心筋に対する相対的血管床減少^{15,16)}が指摘されている。血

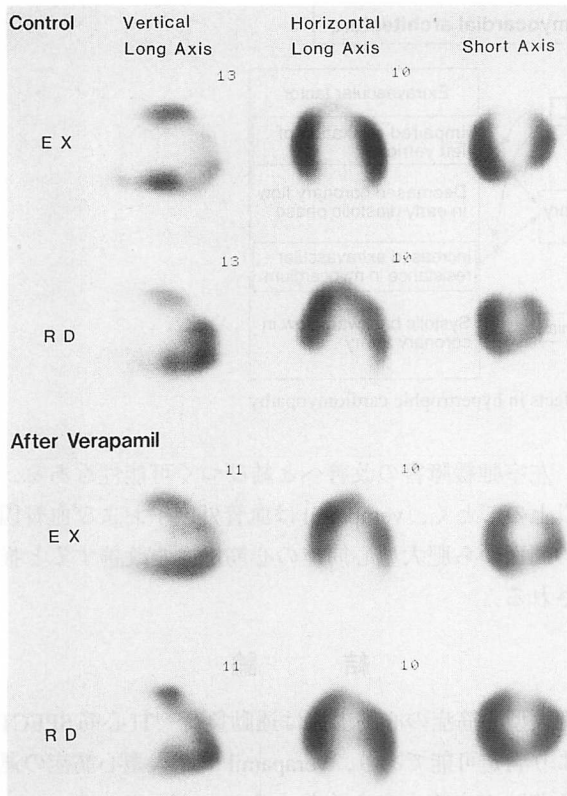


Fig. 7 Long and short axial images of SPECT before (upper) and after verapamil (lower) in a 61-year-old man with hypertrophic cardiomyopathy

管外因子としては左室弛緩能の低下¹⁷⁾、心筋内血管外抵抗の増大¹⁸⁾などが推定されている。われわれは、これまでにカテーテル型ドップラー血流計を用いた肥大型心筋症の左冠動脈血流速波形の特徴として、収縮期成分の減少、さらには収縮期に逆流を呈する例のあること、および拡張期の最大血流速に到達するまでの時間の延長、拡張早期成分の減少があり、これらが虚血所見と密接に関連することを報告してきた¹⁹⁻²²⁾。

一方、verapamilは陰性変時作用を有するとされているが、今回の肥大型心筋症20例の検討では、verapamil投与前後での安静時および運動負荷時の心拍数、血圧、double productに有意な変化がなかったことより、陰性変時作用および血圧低下作用による心筋酸素需要低下の機序は考えにくい。

肥大型心筋症患者に対する verapamil 投与の効果については、左室拡張能を改善するとの報告が多く⁸⁻¹²⁾、細胞内 Ca overload の改善、左室収縮、拡張の asynchrony の改善などによるとされている。左室拡張期特性が改善すれば、拡張早期の冠血流成分減少も改善すると考えられ、このことが運動負荷時の心筋灌流異常の改善の機序の一つと推察される。また、負荷時には冠動脈収縮期逆流が増強することが予想されるが、

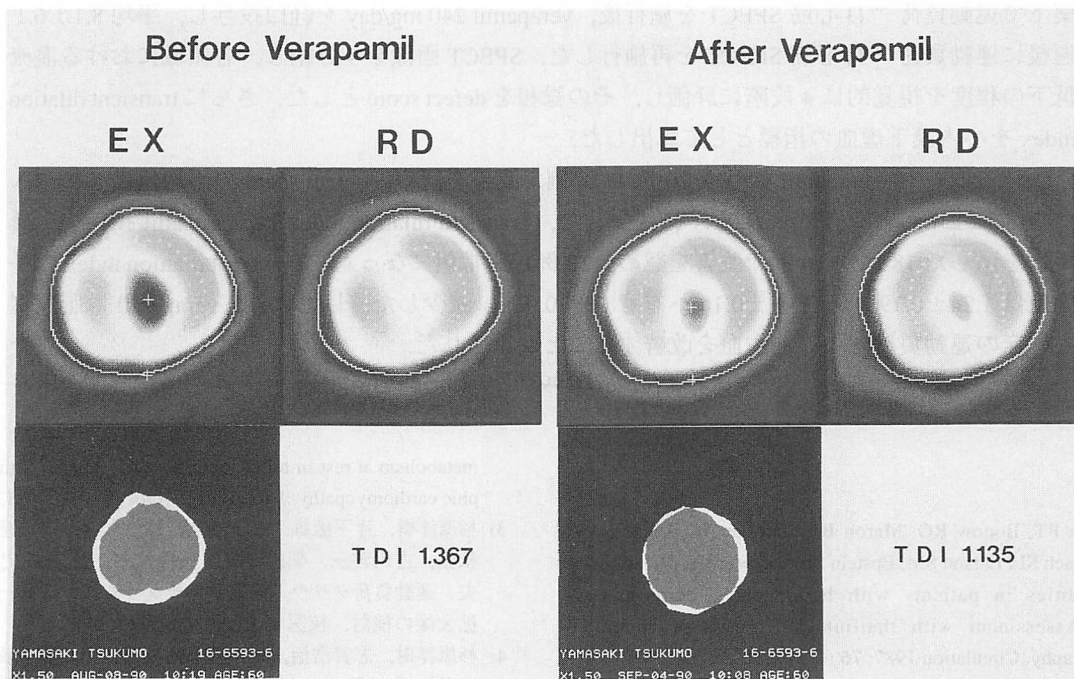


Fig. 8 Transient dilation index before (left) and after verapamil (right) in the same patient in Fig. 7

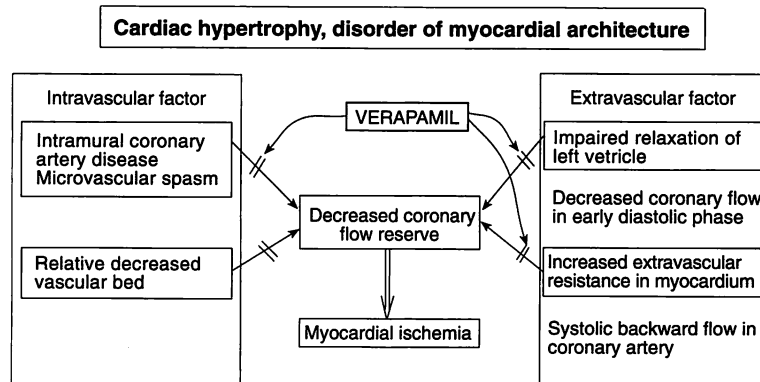


Fig. 9 Mechanisms of ischemia and verapamil effects in hypertrophic cardiomyopathy

verapamilはこの増強を抑制する可能性がある。さらにverapamilは冠動脈の拡張作用、抗スパズム作用も有するとされている。心筋症 Syrian hamster では、微小血管のスパズムが心筋壊死や線維化の原因であり、verapamilにより微小血管のスパズムが防がれ、心筋壊死も抑制されるという報告もある^{14,23)}。この冠動脈の拡張作用、抗スパズム作用は冠細動脈病変、microvascular spasmによる冠血流予備能の低下を改善すると思われる。これにより、肥大型の心内膜下虚血が改善さ

れ、左室弛緩障害の改善へと結びつく可能性もある。

以上のごとく、verapamilは血管外因子および血管因子の両面から肥大型心筋症の心筋虚血を改善すると推定される。

結 論

肥大型心筋症の心筋虚血は運動負荷²⁰¹Tl心筋SPECTにより判定可能であり、verapamilは肥大型心筋症の運動負荷時の心筋虚血を改善することが示された。

要 約

運動負荷²⁰¹Tl心筋SPECTを用いて肥大型心筋症の心筋虚血に対するverapamilの効果を検討した。運動負荷²⁰¹Tl心筋SPECTで一過性灌流低下を認めた肥大型心筋症20例を対象に、無投薬下で運動負荷²⁰¹Tl心筋SPECTを施行後、verapamil 240 mg/dayを経口投与し、平均8.1±6.1週後に運動負荷²⁰¹Tl心筋SPECTを再施行した。SPECT画像を9分割し、各領域における灌流低下の程度を視覚的に4段階に評価し、その総和をdefect scoreとした。さらにtransient dilation indexを心内膜下虚血の指標として算出した。

Defect scoreはverapamil投与後20例中18例で改善を認め、defect scoreの平均値は5.1±2.3から2.5±2.4へと有意($p<0.001$)に減少した。Transient dilation indexはverapamil投与後、異常値を示した18例中16例で改善を認め、12例が正常値になった。Transient dilation indexの平均値は1.24±0.19から1.08±0.10へ有意($p<0.01$)に減少した。以上より、verapamilは肥大型心筋症の運動負荷時の心筋虚血を改善することが示された。

J Cardiol 1994; 24: 45-51

文 献

- O'Gara PT, Bonow RO, Maron BJ, Damske BA, Lingen AV, Bacharach SL, Larson SM, Epstein SE: Myocardial perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Assessment with thallium-201 emission computed tomography. *Circulation* 1987; **76**: 1214-1223
- Grover-McKay M, Schwaiger M, Krivokapich J, Perloff JK, Phelps ME, Schelbert HR: Regional myocardial blood flow and metabolism at rest in mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989; **13**: 317-324
- 杉原洋樹, 片平敏雄, 志賀浩治, 稲垣末次, 中川達哉, 東秋弘, 古川啓三, 朝山 純, 勝目 紘, 二沢佳史, 中川雅夫: 運動負荷タリウム心筋シンチグラムにおける一過性左室拡大像の検討. *核医学* 1989; **26**: 1549-1553
- 杉原洋樹, 志賀浩治, 馬本郁男, 原田佳明, 片平敏雄, 中川達哉, 中村隆志, 松原欣也, 寺嶋知史, 東 秋弘, 勝目紘, 中川雅夫: 肥大型心筋症の運動負荷タリウム心筋シンチ

- グラムにおける一過性左室内腔拡大所見の検討. 核医学 1990; **27**: 1281-1289
- 5) 杉原洋樹, 志賀浩治, 馬本郁男, 原田佳明, 片平敏雄, 中村隆志, 松原欣也, 中川達哉, 東 秋弘, 朝山 純, 勝目 紘, 中川雅夫: 運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT の一過性左室内腔拡大所見の意義. 心臓 1991; **23**: 182-189
 - 6) Bonow RO, Rosing DR, Epstein SE: The acute and chronic effects of verapamil on left ventricular function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J 1983; **51**: 4 (Suppl. F): 57-65
 - 7) Rosing DR, Kent KM, Boper JS, Seides SF, Maron BJ, Epstein SE: Verapamil therapy: A new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. 1. Hemodynamic effects. Circulation 1979; **60**: 1201-1207
 - 8) Hanrath P, Mathey DG, Kremer 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 1980; **45**: 1258-1264
 - 9) Bonow RO: Effect of calcium-channel blocking agents on left ventricular diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy and in coronary artery disease. Am J Cardiol 1985; **55**: 172B-178B
 - 10) 山岸 隆, 尾崎正治, 楠川禮造: 特発性肥大型心筋症患者の左室拡張早期充満に対するベラパミル経口投与の効果について. 薬理と治療 1989; **17**: 69-75
 - 11) 坂本三哉, 村上林児, 安藤雅信, 藤田克裕, 岡本 洋, 橋本雅幸: 肥大型心筋症の左室機能に対する verapamil の急性効果. 薬理と治療 1983; **11**: 213-216
 - 12) Bonow RO, Rosing DR, 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 1981; **64**: 787-796
 - 13) Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC: Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1986; **8**: 545-557
 - 14) Factor SM, Minase T, Cho S, Dominitz R, Sonnenblick EH: Microvascular spasm in the cardiomyopathic Syrian hamster: A preventable cause of focal myocardial necrosis. Circulation 1982; **66**: 342-354
 - 15) Marcus ML, Harrison DG, Chilian WM, Koyanagi S, Inoue T, Tomanek RJ, Martins JB, Eastham CL, Hiratzka LF: Alterations in the coronary circulation in hypertrophied ventricles. Circulation 1987; **75** (Suppl I): 1-19
 - 16) Weiss MB, Ellis K, Sciacca RR, Johnson LL, Schmidt DH, Cannon PJ: Myocardial blood flow in congestive and hypertrophic cardiomyopathy, relationship to peak wall stress and mean velocity of circumferential fiber shortening. Circulation 1976; **54**: 484-494
 - 17) Udelson JE, Bonow RO, O'Gara PT, Maron BJ, Lingen AV, Bacharach SL, Epstein SE: Verapamil prevents silent myocardial perfusion abnormalities during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1989; **79**: 1052-1060
 - 18) 勝目 紘, 杉原洋樹, 東 秋弘, 中村隆志, 古川啓三, 寺嶋知史: 肥大型心筋症と心筋虚血. 呼と循 1992; **40**: 121-127
 - 19) 寺嶋知史, 中村隆志, 古川啓三, 川田公一, 東 秋弘, 松原欣也, 大西和彦, 志賀浩治, 立川弘孝, 杉原洋樹, 井上大介, 朝山 純, 勝目 紘, 中川雅夫: 肥大型心筋症の冠動脈内収縮期逆流. 呼と循 1991; **39**: 169-174
 - 20) 杉原洋樹, 馬本郁男, 原田佳明, 中川達哉, 大槻克一, 志賀浩治, 寺嶋知史, 中村隆志, 東 秋弘, 河野義雄, 勝目 紘, 中川雅夫: 肥大型心筋症における運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT 所見と冠動脈内血流速波形の対比検討. 心臓 1992; **24**: 33-38
 - 21) 寺嶋知史, 古川啓三, 中村隆志, 東 秋弘, 川田公一, 松原欣也, 大西和彦, 杉原洋樹, 勝目 紘, 中川雅夫: 肥大型心筋症の冠動脈血流速波形の時相解析: カテーテル型ドブラ血流計による検討. 日超医講演論文集 1989; **55**: 597-598
 - 22) 寺嶋知史, 中村隆志, 東 秋弘, 古川啓三, 松原欣也, 大西和彦, 杉原洋樹, 河野義雄, 勝目 紘, 中川雅夫: カテーテル型ドブラ血流速計による非閉塞性肥大型心筋症の左冠動脈血流速波形の解析: 波形の特徴と期外収縮後心拍における変化. 心臓 1993; **25**: 128-137
 - 23) Sonnenblick EH, Fein F, Capasso JM, Factor SM: Microvascular spasm as a cause of cardiomyopathies and the calcium-blocking agent verapamil as potential primary therapy. Am J Cardiol 1985; **55**: 179B-184B