

心尖部肥大型心筋症の心筋虚血と心臓交感神経機能異常の検討

Myocardial Ischemia and Abnormality of Cardiac Sympathetic Nervous Function in Apical Hypertrophic Cardiomyopathy

谷口 洋子
 杉原 洋樹*¹
 寺田 幸治
 伊藤 一貴
 大槻 克一
 志賀 浩治
 島 孝友
 中村 隆志
 東 秋弘
 河野 義雄
 中川 雅夫
 宮尾 賢爾*²

Yoko TANIGUCHI
 Hiroki SUGIHARA*¹
 Kouji TERADA
 Kazuki ITO
 Katsuichi OHTSUKI
 Koji SHIGA
 Takatomo SHIMA
 Takashi NAKAMURA
 Akihiro AZUMA
 Yoshio KOHNO
 Masao NAKAGAWA
 Kenji MIYAO*²

Abstract

Exercise ²⁰¹Tl myocardial scintigraphy of patients with apical hypertrophic cardiomyopathy (AH) often shows transient perfusion defect in the apex. Catecholamine may be related to the pathogenesis of AH, but this is not certain.

The relationship between hypertrophy, myocardial ischemia, and cardiac sympathetic nervous function were investigated by comparing ¹²³I-MIBG myocardial SPECT with exercise ²⁰¹Tl myocardial SPECT especially at the apex which is the hypertrophic region. Seventeen patients with AH, mean age of 53 ± 11 years old, underwent ¹²³I-MIBG myocardial SPECT and exercise ²⁰¹Tl myocardial SPECT on separate days. Decreased tracer uptake regions and the severity and extent of the defect were evaluated visually and compared. Myocardial clearance of ¹²³I-MIBG in apical, midventricular, and basal regions was calculated from the bull's eye display. ¹²³I-MIBG SPECT showed a decreased uptake or defect in the apex of all patients. ²⁰¹Tl SPECT showed a reversible perfusion defect in the apex of 10 patients, an irreversible perfusion defect in the apex in 3, and normal perfusion in 4. Comparing decreased uptake on the exercise ²⁰¹Tl myocardial image and ¹²³I-MIBG 4-hour delayed image, the severity of the defect was: MIBG > Tl in 12 patients (71%), MIBG = Tl in 5 (29%), and the extent of the defect was: MIBG > Tl in 11 (65%), MIBG = Tl in 6 (35%). Mean clearance of ¹²³I-MIBG in the apical and midventricular regions was significantly higher than that in the basal region (apical 46.2 ± 7.1%, midventricular 44.4 ± 7.8%, basal 38.7 ± 7.7%). The patients were classified into two groups; eight patients with only apical hypertrophy and nine with extensive hypertrophy from the apex to midventricular level. Mean clearance of the apex was significantly higher in the latter group than that in the former (51.2 ± 3.1% vs 40.6 ± 6.0%).

Myocardial ischemia in the apex, which is the hypertrophic region, commonly occurs in AH, and all patients have abnormal sympathetic nervous function in the apex. Myocardial clearance of ¹²³I-MIBG was

accelerated in patients with extensive hypertrophy of AH. These findings suggest a close correlation between hypertrophy, ischemia, and abnormality of cardiac sympathetic nervous function in the apex.

Key Words

apical hypertrophic cardiomyopathy, myocardial hypertrophy, myocardial ischemia, cardiac sympathetic nervous function

はじめに

心尖部肥大型心筋症は心電図上左室高電位と巨大陰性T波を特徴とし^{1,2)}, 境界型高血圧症を合併することが多いなど, 通常肥大型心筋症と異なった特徴を有するとされている。また運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラムでは心尖部に一過性灌流低下が高頻度に認められる³⁾。肥大型心筋症の病態にカテコラミンの関与も推測されている⁴⁻⁶⁾ が, 十分には解明されていない。一方, 最近 norepinephrine のアナログである metaiodobenzylguanidine (MIBG) を用いた心臓交感神経機能のイメージングが臨床応用可能となり, 各種心疾患の病態把握に寄与することが期待されている。そこで, 心尖部肥大型心筋症の肥大部位と心筋虚血と心臓交感神経機能の関係を明らかにするため, ¹²³I-MIBG 心筋 SPECT 所見の特徴を肥大部位である心尖部に注目し, 運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋 SPECT 所見と対比検討した。

対象と方法

1. 対象

断層心エコー図, 磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging: MRI) および X 線左室造影により, 心尖部肥大型心筋症と診断した 17 例 (男 14 例, 女 3 例, 平均年齢 53±11 歳) を対象とした (Table 1)。断層心エコー図, MRI の左室短軸断面より心尖部, 心室中部, 心室基部における最大壁厚を計測した。心尖部最大壁厚の平均値は 20±4 mm であった。心電図では 3 例に陰性 T 波を, 14 例に巨大陰性 T 波を胸部誘導に認め, 15 例に左室高電位の所見があった。全例, 冠動脈に異常はなかった。

2. 方法

運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋 SPECT と安静時 ¹²³I-MIBG 心筋 SPECT を 3 日以上の間隔をあけて施行した。

1) 運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋 SPECT

運動負荷は自転車エルゴメーターを用いて 25W より開始し, 3 分ごとに 25W ずつ増量する多段階負荷で施行し, 胸痛, 呼吸困難, 下肢疲労, 年齢別予測最大心拍数の 85% などを終了点とし ²⁰¹Tl 111MBq を静注, さらに 1 分間, 同レベルの運動負荷を継続した。撮像には低エネルギー高分解能型コリメーターを装着した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 GMS550U に入力した。3 時間後の安静時に同様の方法で遅延像を撮像した。

Table 1 Electrocardiographic and echocardiographic findings in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy

Patient No.	Age (yrs)/sex	Electrocardiographic variables		Echocardiographic variables		
		V ₅ R (mV)	Negative T wave (mV)	Maximal thickness (mm)		
				Apex	Mid	Base
1	49/M	4.2	1.3	16	15	10
2	59/M	3.8	1.3	24	21	13
3	56/M	4.2	2.3	20	18	12
4	67/M	1.8	0.5	12	18	11
5	42/M	6.4	2.2	21	14	14
6	62/F	3.2	0.4	20	12	10
7	50/M	4.4	1.2	14	10	9
8	46/M	4.3	1.1	30	26	15
9	65/F	3.2	1.1	19	19	13
10	63/M	3.0	1.0	18	14	10
11	53/M	3.6	1.0	18	17	11
12	52/M	4.6	1.4	22	15	12
13	48/M	3.0	1.2	18	14	13
14	23/F	1.6	0.5	16	12	9
15	68/M	3.3	1.3	25	24	12
16	58/M	3.0	1.0	26	19	13
17	40/M	2.6	1.0	18	18	10

Apex = apical region; Mid = midventricular region; Base = basal region

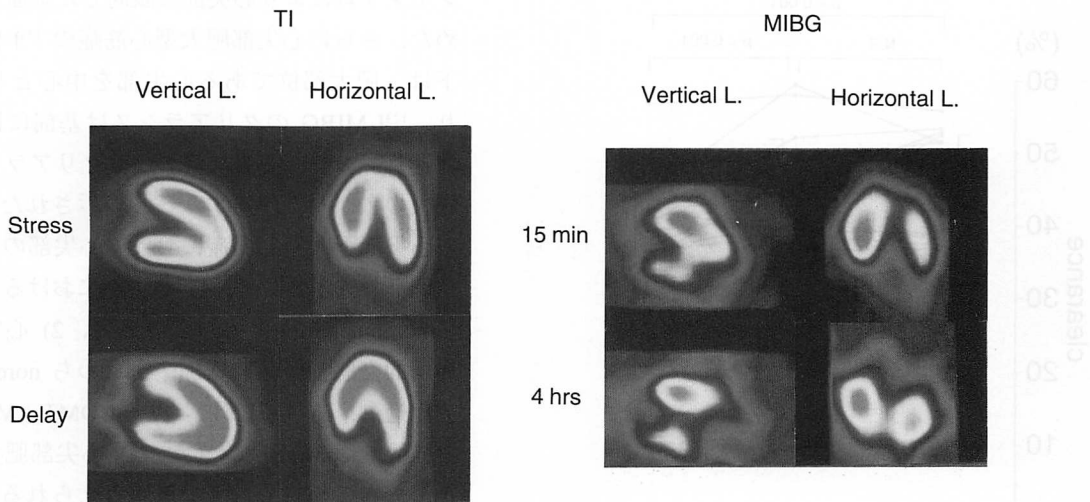


Fig. 1 Exercise ^{201}Tl myocardial SPECT scan (left) and ^{123}I -MIBG myocardial SPECT scan (right) of a 65-year-old woman with apical hypertrophic cardiomyopathy

Exercise ^{201}Tl myocardial SPECT shows a reversible perfusion defect in the apex. ^{123}I -MIBG myocardial SPECT (15 min) shows decreased tracer uptake in the apex and the 4-hr image shows an extensive defect in the apex. The defect is more severe and extensive in the ^{123}I -MIBG than in ^{201}Tl scan.

2) ^{123}I -MIBG 心筋 SPECT

^{123}I -MIBG 心筋 SPECT は安静時に ^{123}I -MIBG 111MBq を静注し、15分後と4時間後に撮像した。撮像条件はヨード専用コリメーターを装着し、1方向40秒のデータ採取とした以外は ^{201}Tl 心筋 SPECT と同一とした。

3) SPECT 像の評価

^{201}Tl と ^{123}I -MIBG の垂直長軸、水平長軸、短軸の各像を再構成し、視覚的に集積低下の部位・程度・範囲を評価し、 ^{201}Tl と ^{123}I -MIBG でそれらを比較検討した。さらに ^{123}I -MIBG の15分後から4時間後までのクリアランスを bull's eye 表示より心尖部、心室中部、心室基部に分けて算出し、各領域で比較した。また肥大が心尖部のみに限局している8例と肥大が心室中部まで広がっている9例(心室中部最大壁厚が16mm以上)に分別し、心尖部のクリアランスを比較した。なお、クリアランスの算出にさいし ^{123}I の減衰補正は行わなかった。

症例呈示

症例 65歳、女

^{201}Tl では心尖部に一過性灌流低下を認め、 ^{123}I -MIBG では15分後像で心尖部から下後壁にかけて集積低下があり、4時間後像では心尖部を中心に下壁の一部ま

で欠損となっている。集積低下の程度、範囲とも ^{201}Tl に比し ^{123}I -MIBG は高度であった (Fig. 1)。

結 果

1. ^{201}Tl と ^{123}I -MIBG の集積低下の頻度

^{201}Tl では、17例中4例は灌流低下を認めず、10例は一過性灌流低下を認め、3例は持続的欠損を認めた。持続的欠損を認めた3例は、心尖部心室瘤の形態を呈していた。 ^{123}I -MIBG では3例は15分後には集積低下を認めず4時間後に集積低下を認め、14例は15分後と4時間後のいずれにも集積低下を認めた。14例で15分後像よりも4時間後像において集積低下が明瞭になった。

2. ^{201}Tl と ^{123}I -MIBG の集積低下の部位・程度・範囲

^{201}Tl 、 ^{123}I -MIBG とも集積低下を認めたのは全例、心尖部を中心とした領域であった。運動負荷時の ^{201}Tl 像と4時間後の ^{123}I -MIBG 像を比較すると、集積低下の程度は、 ^{201}Tl と ^{123}I -MIBG が同程度であった症例が5例(29%)、 ^{123}I -MIBG のほうが ^{201}Tl より高度であった症例が12例(71%)であった。集積低下の範囲は、 ^{201}Tl と ^{123}I -MIBG で同程度であった症例が6例(35%)、 ^{123}I -

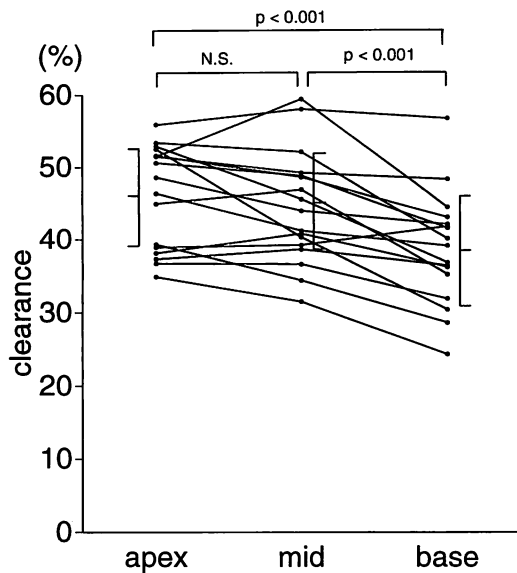


Fig. 2 Regional clearance of ¹²³I-MIBG
Abbreviations as in Table 1.

MIBG のほうが広範囲であった症例が 11 例 (65%) であった。程度、範囲とも ²⁰¹Tl のほうが高度の症例はなかった。

3. ¹²³I-MIBG のクリアランス (Fig. 2)

¹²³I-MIBG のクリアランスの平均値は心室基部に比し、心尖部と心室中部において有意 ($p < 0.001$) に高値を示した。なお、当科における正常例の心尖部、心室中部、心室基部のクリアランスの平均値は、それぞれ $28.3 \pm 6.2\%$ 、 $27.0 \pm 4.6\%$ 、 $26.5 \pm 5.9\%$ であり、心尖部肥大型心筋症ではいずれの領域においてもクリアランスは亢進していた。

4. 心尖部のクリアランスと肥大の広がりとの関係

心尖部のクリアランスは、肥大が心尖部のみに局限している群で $40.6 \pm 6.0\%$ 、肥大が中部まで広がっている群で $51.2 \pm 3.1\%$ と、後者で有意 ($p < 0.001$) に高値を示した。

考 案

われわれは心尖部肥大型心筋症の心筋虚血が心尖部を中心とした領域のみに出現することを報告し、それは本症の心筋構築異常が比較的心尖部に局限し、また心尖部という特殊性が関与しているということを推定した³⁾が、今回の検討においても運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋シ

ンチグラムにより心尖部に局限した虚血を高頻度に認めた。さらに心尖部肥大型心筋症の ¹²³I-MIBG 集積低下は、肥大部位である心尖部を中心とした領域にあり、¹²³I-MIBG のクリアランスは基部に比し心尖部で亢進しており、心尖部におけるクリアランスの亢進は肥大の広がりに関連することが示された。

心尖部肥大型心筋症における心尖部の ¹²³I-MIBG 集積低下の機序として、1) 心尖部における交感神経終末の norepinephrine のとりこみ障害、2) 心尖部における局所的交感神経活性増加、すなわち norepinephrine の放出過剰、3) 心尖部における COMT、MAO などによる norepinephrine 代謝異常、4) 心尖部肥大による交感神経分布の相対的低下などが考えられる。1)、2) または 3) がプライマリーに心尖部肥大型心筋症に存在する異常であると仮定すると、いずれの場合も norepinephrine が心筋側レセプターに作用しやすく、心尖部肥大を生じることの説明は可能になる。しかし、¹²³I-MIBG の集積低下は虚血を鋭敏に反映するとされ、1)、2) は虚血によっても生じる可能性がある。また肥大心筋においては単位心筋容積当たり分布する交感神経終末が減少する(希釈される)⁷⁾ことから、4) は心尖部肥大がなんらかの原因で起こり、交感神経の分布は肥大に伴って増加せず相対的に低下したと考える機序である。

Brush ら⁸⁾は、肥大型心筋症では心臓交感神経終末において norepinephrine の neuronal uptake と代謝が障害されていると報告しているが、norepinephrine の影響は心室中隔と自由壁で異なるとの報告⁹⁾を引用し、局所的な肥大の差を説明可能としている。肥大型心筋症ではすべての領域で norepinephrine の neuronal uptake が低下し、心尖部肥大型心筋症では心尖部を中心に norepinephrine の neuronal uptake が低下している可能性がある。外因性の norepinephrine 投与により心筋肥大が生じることが動物実験で示されており^{10,11)}、心尖部肥大型心筋症において心尖部の norepinephrine の neuronal uptake が低下しているために、norepinephrine が同部の心筋側レセプターに作用しやすくなり、心尖部肥大を生じている可能性がある。

中嶋ら¹²⁾、分校ら¹³⁾は、肥大型心筋症では ¹²³I-MIBG の初期摂取率は中隔壁厚と正相関があり、クリアランスと中隔壁厚も正相関を示したとしている。心尖部肥大型心筋症では肥大部位で ¹²³I-MIBG の集積低下がみ

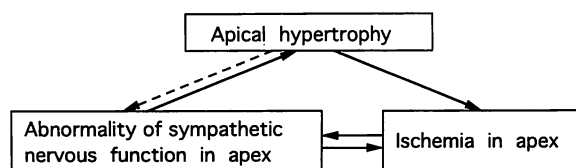


Fig. 3 Relationship between apical hypertrophy, ischemia, and abnormal sympathetic nervous function in the apex

られ、クリアランスは正常例よりも全領域で亢進し、中でも心尖部で著明な亢進を認めた。 ^{123}I -MIBG 初期像が neuronal uptake のみの反映であると仮定すると、クリアランスは初期像と遅延像の間の MIBG の出入りの総和、つまり norepinephrine の vesicle 内外での再とりこみと exocytosis の総和と考えられる。クリアランスの亢進は、norepinephrine の放出亢進状態である可能性と、vesicle 内への再とりこみが exocytosis に比して極めて少ない状態である可能性が考えられ、exocytosis が正常でもとりこみの障害があれば、みかけ上クリアランスは亢進する。さらに ^{123}I -MIBG 初期像が神経内の vesicle 外集積 extraneuronal uptake を少なからず含んでいるとの報告¹⁴⁾ を考え合わせると、vesicle へのとりこみの障害により相対的に vesicle 外集積が増加し、この vesicle 外集積からの流出が早いいためクリアランスが亢進しているようにみえるのかもしれない。

心尖部肥大型心筋症における ^{123}I -MIBG の集積低下とクリアランスの亢進がいずれの機序によるのかは今後の検討が必要であるが、今回の検討より心尖部に比較的限局した原因不明の肥大を有する心尖部肥大型心筋症では高率に肥大部位である心尖部に虚血を生じること、および心尖部に交感神経機能異常が全例に存在することが明らかとなった。さらに心尖部肥大が心室中部に広がっている重症例ほど ^{123}I -MIBG のクリアラ

ンスが亢進していることから、心尖部肥大と交感神経機能異常の密接な関連が示唆された。

心尖部肥大、心尖部交感神経機能異常および心尖部虚血の関連を Fig. 3 のように推定した。すなわち心尖部肥大型心筋症においてはプライマリーに心尖部の交感神経機能異常が存在し、これが原因で心尖部肥大が生じ、心尖部の肥大と構築異常により虚血所見を呈するという病態が一つの可能性として考えられる。また心尖部の肥大と心筋構築異常が存在することにより心筋虚血が生じ、虚血により心尖部の交感神経機能異常が惹起される可能性も考えられる。さらに虚血と交感神経機能異常は互いに増悪因子になっている可能性もあり、これら3つの病態はそれぞれ相互に関連を有するものと推察された。

今後、肥大が心尖部に限局している症例と、心尖部肥大が心室中部に広がっている症例の ^{123}I -MIBG の集積低下、クリアランスおよび肥大様式の変化を長期間観察することにより、心尖部肥大と交感神経機能異常の関連がより明確になると思われる。さらに ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラムでは交感神経側の異常のみを検出し、レセプター側の異常を検出できないが、心臓の β レセプターイメージング製剤である ^{123}I -iodocyanopindolol¹⁵⁾ との併用により、心臓交感神経機能と β レセプターとの関連性の画像化が期待される。

結 論

心尖部肥大型心筋症では心尖部に高率に虚血を生じ、同部位の交感神経機能の異常を伴っていることが示唆された。

要 約

心尖部肥大型心筋症の運動負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラムでは、心尖部に一過性灌流低下を認めることが多い。心尖部肥大型心筋症の成立にカテコラミン関与が推測されているが、十分には解明されていない。そこで、心尖部肥大型心筋症の肥大部位と心筋虚血と心臓交感神経機能の関係を明らかにするため、 ^{123}I -MIBG 心筋 SPECT 所見の特徴を肥大部位である心尖部に注目し、運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT 所見と対比検討した。

心尖部肥大型心筋症 17 例 (平均年齢 53 ± 11 歳) を対象とし、 ^{123}I -MIBG 心筋 SPECT と運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT を別の日に施行した。視覚的に集積低下の部位・程度・範囲を評価し、 ^{123}I -MIBG と ^{201}Tl で比較検討した。さらに ^{123}I -MIBG のクリアランスを bull's eye 表示より心尖部、心室中部、心室基部に分けて算出した。

その結果, 1) ^{123}I -MIBG では心尖部の集積低下ないし欠損を全例に認めた. 2) ^{201}Tl では心尖部の一過性灌流低下を 10 例に, 固定性欠損を 3 例に認め, 4 例は灌流低下を認めなかった. 3) 運動負荷時の ^{201}Tl 像と ^{123}I -MIBG の 4 時間後像の集積低下の程度は, $\text{MIBG} > \text{Tl}$ 12 例 (71%), $\text{MIBG} = \text{Tl}$ 5 例 (29%) であり, 集積低下の範囲は $\text{MIBG} > \text{Tl}$ 11 例 (65%), $\text{MIBG} = \text{Tl}$ 6 例 (35%) であった. 4) ^{123}I -MIBG のクリアランスの平均値は心室基部に比し, 心尖部と心室中部において有意に高値を示した(心尖部 $46.2 \pm 7.1\%$, 心室中部 $44.4 \pm 7.8\%$, 心室基部 $38.7 \pm 7.7\%$). 5) 心尖部のクリアランスの平均値は, 肥大が心尖部に限局している 8 例では $40.6 \pm 6.0\%$, 肥大が中部まで広がっている 9 例では $51.2 \pm 3.1\%$ と, 後者で有意に高値を示した.

心尖部肥大型心筋症では肥大部分である心尖部に高率に虚血を生じ, 同部位の交感神経機能異常が全例に存在した. さらに肥大が心室中部に広がっている重症例ほど ^{123}I -MIBG のクリアランスが亢進していた. これらのことから, 心尖部肥大と心尖部虚血と心臓交感神経機能異常の関連が示唆された.

J Cardiol 1994; 24: 293-298

文 献

- 1) Sakamoto T, Tei C, Murayama M, Ichiyasu H, Hada H, Hayashi T, Amano K: Giant negative T wave inversion as a manifestation of asymmetrical apical hypertrophy (AAH) of the left ventricle. Echocardiographic and ultrasono-cardiotomographic study. *Jpn Heart J* 1976; 17: 611-629
- 2) Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, Nagasaki F, Nakanishi S, Takatsu F, Nishijo T, Umeda T, Machii K: Hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): Ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol* 1979; 44: 401-412
- 3) 杉原洋樹, 谷口洋子, 大槻克一, 馬本郁男, 中川達哉, 島孝友, 中村隆志, 東 秋弘, 河野義雄, 中川雅夫: 心尖部肥大型心筋症の心筋灌流異常: 運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT による検討. *呼吸と循環* 1993; 41: 1089-1093
- 4) Kawai C, Yui Y, Hoshino T, Sasayama S, Matsumori A: Myocardial catecholamines in hypertrophic and dilated (congestive) cardiomyopathy: A biopsy study. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 834-840
- 5) Perloff JK: Pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy: Hypotheses and speculations. *Am Heart J* 1981; 101: 219-226
- 6) Goodwin JF: Prospects and predictions for the cardiomyopathies. *Circulation* 1974; 50: 210-219
- 7) Borchard F: The adrenergic nerves of the normal and the hypertrophied heart: Biochemical, histochemical, electron microscopic and morphometric studies. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978, pp 49-51
- 8) Brush JE, Eisenhofer G, Garty M, Stull R, Maron BJ, Cannon RO, Panza JA, Epstein SE, Goldstein DS: Cardiac norepinephrine kinetics in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 79: 836-844
- 9) Raum WJ, Laks MM, Garner D, Swerdloff RS: Beta-adrenergic receptor and cyclic AMP alterations in the canine ventricular septum during long-term norepinephrine infusion: Implications for hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1983; 68: 693-699
- 10) Simpson P, McGarrath A: Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an alpha-1 adrenergic response. *J Clin Invest* 1983; 72: 732-738
- 11) King BD, Sack D, Kichuk MR, Hintze TH: Absence of hypertension despite chronic marked elevations in plasma norepinephrine in conscious dogs. *Hypertension* 1987; 9: 582-590
- 12) 中嶋憲一, 分校久志, 滝 淳一, 清水賢巳, 南部一郎, 村守朗, 久田欣一: ^{123}I -metaiodobenzylguanidine による肥大型心筋症の評価. *核医学* 1990; 27: 33-38
- 13) 分校久志, 松成一朗, 中嶋憲一, 滝 淳一, 村守朗, 谷口充, 利波紀久, 久田欣一, 清水賢巳: 肥大型心筋症における ^{123}I -metaiodobenzylguanidine 洗い出しの空間的分布の検討. *画像医学誌* 1991; 10: 85-92
- 14) Nakajo M, Shimabukuro K, Yoshimura H: Iodine-131 metaiodobenzylguanidine intra and extravascular accumulation in the rat heart. *J Nucl Med* 1986; 27: 84-89
- 15) Sisson JC, Wieland DM, Johnson JW, Bolgos GL, Malak TA, VanDort ME, Gildersleeve DL, Anderson HL: Scintigraphy of adrenergic receptors and neurons in myocardial infarcts. *J Nucl Med* 1989; 30: 767