

心肥大のない高血圧症における潜在性左室流入障害と Dipyridamole によるその改善: パルス・ドプラー法による検討

***Latent Impairment of Left Ventricular Filling in Hypertension Without Left Ventricular Hypertrophy and Improvement by Dipyridamole Treatment: Pulsed Doppler Echocardiography Study***

澳本 定一  
森田 久樹  
平林 浩一  
水重 克文  
松尾 裕英

Sadaichi OKUMOTO  
Hisaki MORITA  
Koichi HIRABAYASHI  
Katsufumi MIZUSHIGE  
Hirohide MATSUO

**Abstract**

Left ventricular (LV) filling impairment in patients with hypertension (HT) not necessarily associated with LV hypertrophy has not been sufficiently investigated. Therefore, we examined the response of LV filling to isometric exercise in patients with HT without LV hypertrophy and LV filling abnormality at rest.

We studied 25 patients (aged 40 to 66 years, mean  $51 \pm 7$  years) and 13 age-matched normal subjects. The HT patients were selected by the following criteria: 1) systolic blood pressure (sBP) over 160 mmHg and/or diastolic BP over 90 mmHg was observed at least three times during the last 6 months, 2) LV wall thickness was under 11 mm, and 3) the ratio of peak atrial LV inflow velocity (A) to peak early diastolic LV inflow velocity (E) was within the mean  $\pm$  SD of normal subjects.

LV inflow was measured by pulsed Doppler flowmetry before and during handgrip exercise (50% maximal effort for one minute and a half) in the patients before [HT-D (-)] and after [HT-D (+)] dipyridamole (D) administration (0.28 mg/kg/4 min) and in the normal subjects (N). Doppler-derived indices were A, E, A/E, DR (the deceleration rate from peak to half of the early diastolic inflow velocity),  $\% \Delta A/E$  (% change in A/E from baseline), and  $\% \Delta DR$  (% change in DR from baseline).

There was no significant difference in LV wall thickness between the HT and N groups. There was also no significant difference in A/E at rest between the three groups. Increase of sBP and heart rate were similar in all groups during handgrip exercise. During exercise, A increased significantly in all groups. E was unchanged in group N, but decreased significantly in the HT-D (-) group and the HT-D (+) group but less than in the HT-D (-) group. The  $\% \Delta A/E$  (mean  $\pm$  SD) was significantly larger in the HT-D (-) group than in the other two groups [HT-D (-)  $19 \pm 15\%$ , HT-D (+)  $9 \pm 5\%$ , N  $7 \pm 6\%$ ]. The  $\% \Delta DR$  showed a similar change to  $\% \Delta A/E$ . LV filling abnormality clearly appeared during isometric exercise in HT patients without LV hypertrophy, and this exercise-induced LV diastolic dysfunction was improved by the administration of dipyridamole.

These results indicate that exercise-induced LV diastolic dysfunction is one of the earliest cardiac manifestations of hypertensive disease and might be caused by diffuse malfunction of coronary resistance vessels.

**Key Words**

**hypertension, ventricular function (diastole), Doppler ultrasound, echocardiography, exercise (isometric)**

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

The Second Department of Internal Medicine, Kagawa Medical School, Kagawa

Address for reprints: OKUMOTO S, MD, The Second Department of Internal Medicine, Kagawa Medical School, Ikenobe 1750-1, Miki-cho, Kitagun, Kagawa 761-07

Received for publication December 7, 1994; accepted January 13, 1995

## はじめに

一般に左室拡張障害は収縮障害に先行して出現することが知られており、したがって拡張障害を評価することは、左室機能低下のより早期の検出を可能とする。高血圧症は左室拡張障害をもたらす代表的な疾患の一つと考えられているが、本症における拡張障害には左室肥大が直接的、間接的に深く関与しており、左室肥大の程度と左室拡張障害の間には関連がみられることが示されている<sup>1-3)</sup>。しかし明らかな左室肥大を認めない高血圧症においても左室拡張機能にすでに障害がみられるとする観察<sup>4,5)</sup>も散見されるが、安静時の拡張動態に異常を認めない症例にもしばしば遭遇し、肥大を伴わない高血圧症の拡張障害の様相はその機序も含め十分に明らかではない。そこで本研究ではパルス・ドップラー法を用いて計測した左室流入血流速波形の解析から、心肥大がなく安静時の左室拡張障害がみられない高血圧症において、等尺性運動負荷時の左室拡張動態の変化と、左室拡張動態に影響を及ぼすと考えられる冠抵抗血管の拡張薬である dipyridamole の効果を評価し、このような症例において運動負荷が左室拡張動態に与える影響と、それをもたらす機序について検討した。

## 対 象

本態性高血圧症 (hypertension: HT) 群 25 例 (男 19 例, 女 6 例, 年齢 40-66 歳, 平均年齢 51±7 歳), および同年齢層の健常者群 13 例 (男 11 例, 女 2 例, 平均年齢 51±8 歳) を対象とした。HT 群は, 1) 最近の 6 ヶ月に少なくとも 3 回以上, 収縮期血圧が 160 mmHg 以上, かつ/または拡張期血圧が 90 mmHg 以上を認めた者, 2) M モード心エコー図法で計測した平均左室壁厚 (心室中隔壁厚と左室後壁厚の平均値) が 11 mm 以下, 3) 安静時の心房収縮期流入血流 (A) と拡張早期流入血流 (E) のピーク速度の比 (A/E) が健常群の平均±標準偏差以内を満たす者とした。

HT 群の降圧薬投与の有無は, 未治療例が 4 例で, 残りの 21 例には各種降圧薬が投与されていた。なお, 糖尿病や高コレステロール血症を合併している例, 安静時および運動負荷時心電図において虚血性心疾患が疑われた例, あるいはカラードップラー法で僧帽弁逆流が左房内で僧帽弁輪レベルを越えて分布する例は除

外した。また, 運動負荷あるいは dipyridamole 投与により脈拍が増加して, 拡張早期流入波と心房収縮期流入波の重なりが生じた例は除外した。被験者の全例に, 本研究の目的について説明し, 同意を得たのち検査を行った。

## 方 法

## 1. 左室流入血流, 左室壁厚および平均左室内周短縮速度の計測

使用した超音波装置は日立メディコ製 EUB-165A (発信周波数 2.5 MHz ないし 3.5 MHz, パルス繰り返し周波数 4 または 6 kHz) である。被験者を左側半臥位とし, 心尖部アプローチにて左室長軸断面を描出し, 次いでパルス・ドップラー法でドップラービームを僧帽弁輪に対して 90±20° 以内となるように投入し, サンプル部位を僧帽弁輪中央部に設定して左室流入血流を計測した。左室流入血流速波形は心音図, 心電図とともにストリップチャートに紙送り速度 50 mm/sec で記録した。得られた血流速波形から拡張早期流入血流ピーク速度 (E) とピーク速度からその 1/2 に減速するまでの減速率 (deceleration rate: DR), および心房収縮期流入血流ピーク速度 (A), ならびに A と E の比である A/E を計測し, さらに, A/E と DR の運動負荷時の変化率 % $\Delta$ A/E と % $\Delta$ DR を求めた。

$$\% \Delta A/E = \{(A/E)_{ex} - (A/E)_c\} / (A/E)_c \times 100$$

$$\% \Delta DR = \{(DR)_c - (DR)_{ex}\} / (DR)_c \times 100$$

ex: 運動負荷時, c: 運動負荷前

一方, 探触子を傍胸骨左縁第 3 または 4 肋間において, 断層心エコー像のガイド下に左室最大横径を計測する方向で M モード心エコー図を記録し, 拡張末期心室中隔壁厚と左室後壁壁厚および左室拡張末期径 (Dd) と収縮末期径 (Ds) を計測した。さらに大動脈弁 M モード心エコー図を記録して左室駆出時間 (ET) を測定し, 平均左室内周短縮速度 (mean Vcf) を算出した。

$$\text{mean Vcf} = (Dd - Ds) / (Dd \cdot ET)$$

## 2. ハンドグリップによる等尺性運動負荷試験

まず負荷前に血圧, 心拍数を計測し, M モード心エコー計測および左室流入血流計測を行った後, ハンドグリップによる等尺性運動負荷を施行し, その終了直前に再び血圧, 心拍数, 左室流入血流速波形を記録した。ハンドグリップ負荷は, 負荷中にいきみによる

Table 1 Left ventricular wall thickness and mean Vcf

	IVSth (mm)	PWth (mm)	IVSth+PWth/2 (mm)	mean Vcf (circ/sec)
Normal	9.8±1.1	10.2±1.3	10.0±1.1	1.06±0.06
Hypertension	9.5±1.3	10.0±0.9	9.8±1.1	1.09±0.12

Data are expressed as mean±standard deviation (SD).

IVSth=thickness of the intraventricular septum; PWth=thickness of the posterior wall; mean Vcf=mean velocity of circumferential fiber shortening

Valsalva 効果が加わらないようあらかじめ患者に注意し、最大握力の 50% で 90 秒間持続させた。HT 群においてはさらに、この運動負荷試験後 10 分間安静にし、次いで dipyridamole (D) 0.28 mg/kg を 4 分間かけて経静脈的に投与した後、再び同じ運動負荷試験を行った。なお、降圧薬を服用している症例では、24 時間以上休薬して検査を行った。

### 3. 統計処理

計測値は平均±標準偏差で表示した。統計処理は、健常群、HT 群の dipyridamole 投与前および投与後群の運動負荷時の変化と HT 群の dipyridamole 投与前群、投与後群での左室流入血流速度指標の比較には Wilcoxon signed-ranks test および paired Student's *t*-test、その他の群間比較には Welch's *t*-test を用い、 $p < 0.05$  を有意差ありとした。

## 結 果

### 1. 左室壁厚および meanVcf

心室中隔壁厚は健常群で  $9.8 \pm 1.1$  mm, HT 群で  $9.5 \pm 1.3$  mm, 左室後壁厚は健常群で  $10.2 \pm 1.3$  mm, HT 群で  $10.0 \pm 0.9$  mm, 平均壁厚 (心室中隔壁厚+左室後壁厚/2) は健常群で  $10.0 \pm 1.1$  mm, HT 群で  $9.8 \pm 1.1$  mm で、いずれにも 2 群間で有意差はなかった。MeanVcf は健常群で  $1.06 \pm 0.06$  circ/sec, HT 群で  $1.09 \pm 0.12$  circ/sec と 2 群間で有意差はなかった。(Table 1)。

### 2. 運動負荷前左室流入血流速度指標

運動負荷前の健常群と dipyridamole 投与前の高血圧症群 [HT-D (-)], および投与後の高血圧症群 [HT-D (+)] の左室流入血流速度指標 (E, A, A/E, DR) は以下のごとくであった。E は健常群  $52 \pm 9$ , HT-D (-) 群  $55 \pm 11$ , HT-D (+) 群  $56 \pm 11$  cm/sec, A はそれぞれ  $53 \pm 11$ ,  $55 \pm 10$ ,  $59 \pm 10$  cm/sec, A/E はそれぞれ  $1.00 \pm 0.12$ ,  $1.02 \pm 0.08$ ,  $1.04 \pm 0.11$  であり, DR はそれぞれ  $283 \pm 33$ ,  $283 \pm 25$ ,  $275 \pm 26$  cm/sec<sup>2</sup> で、いずれも各群で有意差はなかった (Table 2)。なお, DR の計測では運動負荷後の拡張早期流入血流のピークから減速する血流速度波形の記録が良好でなかったものが 7 例あり, これらは除外した。

Table 2 Left ventricular inflow pattern at rest

	E (cm/sec)	A (cm/sec)	A/E	DR (cm/sec <sup>2</sup> )
Normal	52±9	53±11	1.00±0.12	283±33
HT-D (-)	55±11	55±10	1.02±0.08	283±25
HT-D (+)	56±11	59±10	1.04±0.11	275±26

Data are expressed as mean±SD.

HT-D (-)=hypertension, before dipyridamole administration; HT-D (+)=hypertension, after dipyridamole administration; E=peak early diastolic inflow velocity; A=peak inflow velocity due to atrial contraction; A/E=ratio of peak atrial to peak early diastolic inflow velocity; DR=deceleration rate from peak to half of early diastolic inflow velocity

11,  $55 \pm 10$ ,  $59 \pm 10$  cm/sec, A/E はそれぞれ  $1.00 \pm 0.12$ ,  $1.02 \pm 0.08$ ,  $1.04 \pm 0.11$  であり, DR はそれぞれ  $283 \pm 33$ ,  $283 \pm 25$ ,  $275 \pm 26$  cm/sec<sup>2</sup> で、いずれも各群で有意差はなかった (Table 2)。なお, DR の計測では運動負荷後の拡張早期流入血流のピークから減速する血流速度波形の記録が良好でなかったものが 7 例あり, これらは除外した。

### 3. 運動負荷時血圧, 心拍数の変化

各群の血圧, 心拍数の運動負荷時の変化を Table 3 に示す。運動負荷前の収縮期血圧は当然のことながら HT 群が健常群より有意に高値を示したが, HT-D (-) 群と HT-D (+) 群では有意差はなかった。運動負荷時, 収縮期血圧は健常群で  $21 \pm 9$ , HT-D (-) 群で  $21 \pm 8$ , HT-D (+) 群では  $21 \pm 8$  mmHg 上昇し, 拡張期血圧もそれぞれ  $17 \pm 7$ ,  $14 \pm 8$ ,  $14 \pm 8$  mmHg 上昇したが, 3 群間でそれらの上昇の程度はほぼ同様であった。心拍数は運動負荷前も, また負荷後の増加の程度も 3 群間で有意差は認められなかった。

### 4. 運動負荷時左室流入血流速度指標の変化

Fig. 1 に健常群, HT-D (-) 群, HT-D (+) 群の運動負荷時の左室流入血流速度波形の変化の代表例を示す。

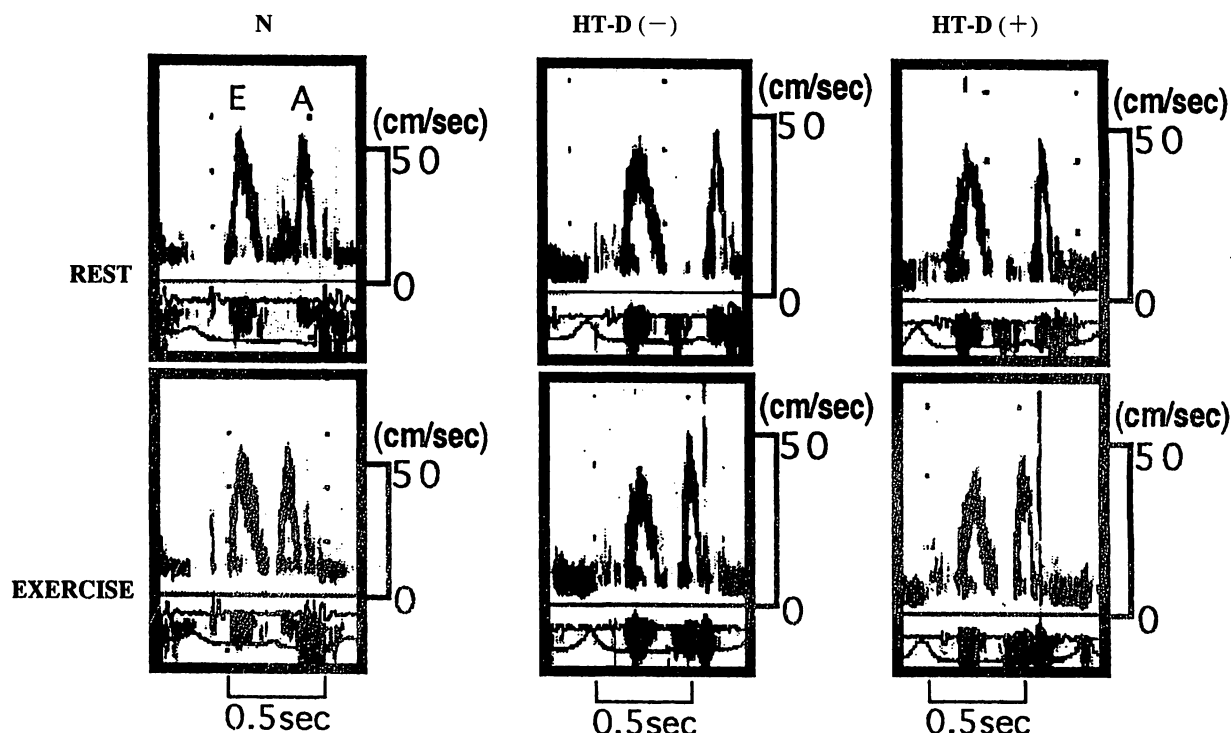
**Table 3** Hemodynamic changes by handgrip exercise

	Baseline			$\Delta$ sBP (mmHg)	$\Delta$ dbp (mmHg)	$\Delta$ HR (bpm)
	sBP (mmHg)	dbp (mmHg)	HR (bpm)			
Normal	122±18	76±12	66±12	21±9	17±7	12±10
HT-D (-)	141±14*	85±11*	61±8	21±8	14±8	10±5
HT-D (+)	139±15*	84±12	66±8	21±8	14±8	9±5

All data are expressed as mean ± SD.

\* $p < 0.05$  vs Normal.

SBP=systolic blood pressure; dbp=diastolic blood pressure; HR=heart rate;  $\Delta$ =change from baseline. Other abbreviations as in Table 2.



**Fig. 1** Representative examples of changes in the left ventricular inflow patterns at rest (*upper*) and during isometric exercise (*below*) in a normal subject, and a patient with hypertension before [D (-)] and after dipyrindamole administration [D (+)].

At rest, the peak early diastolic inflow velocity (E) is almost equal to the peak inflow velocity due to the atrial contraction (A) in both the normal subject and the patients. During exercise, E is unchanged in the normal subject, but E decreases and A increases in the patient with hypertension before dipyrindamole administration. This change is less in the same patient after dipyrindamole administration.

N=normal subjects. Other abbreviations as in Table 2.

運動負荷前には3群の例ともEとAはほぼ同じであった。運動負荷時には健常群ではEはほとんど変化しなかったが、HT群では運動負荷によりdipyridamole投与前・投与後群ともEの減少とAの増高を認め、その変化はdipyridamole投与後が投与前よりも軽度であった。

全例での運動負荷によるE, A, A/Eの変化は以下の

とおりであった(**Fig. 2**)。Eは、健常群では $52 \pm 9$ から $54 \pm 12$  cm/sec (有意差なし)、HT-D (-)群では $55 \pm 11$ から $51 \pm 11$  cm/secへと、それぞれ有意に低下し( $p < 0.0001$ )、HT-D (+)群でも $56 \pm 11$ から $54 \pm 11$  cm/secへと低下した( $p < 0.01$ )。Aはそれぞれ $53 \pm 11$ より $58 \pm 13$  cm/sec ( $p < 0.01$ )、 $55 \pm 10$ より $61 \pm 12$  cm/sec ( $p < 0.0001$ )、 $59 \pm 10$ より $62 \pm 12$  cm/sec ( $p < 0.001$ )と3群

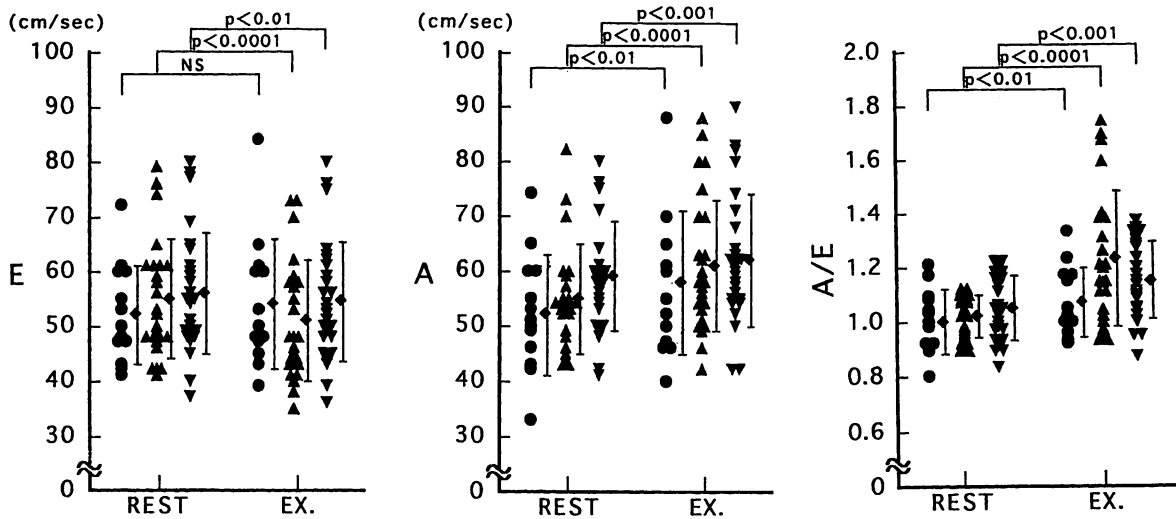


Fig. 2 Changes in the peak early diastolic inflow velocity (E) and peak inflow velocity due to atrial contraction (A) and the ratio of the peak atrial to peak early diastolic inflow velocity (A/E) due to isometric exercise  
 ●: normal, ▲: hypertension before dipyridamole, ▼: hypertension after dipyridamole

とも有意に増加した。A/Eは、健常群で  $1.00 \pm 0.12$  から  $1.07 \pm 0.12$  ( $p < 0.01$ ), HT-D (-) 群では  $1.02 \pm 0.08$  より  $1.23 \pm 0.25$  ( $p < 0.0001$ ), HT-D (+) 群では  $1.04 \pm 0.11$  から  $1.15 \pm 0.14$  ( $p < 0.001$ ) へと3群とも有意に増加した。DRは運動負荷により、健常群で  $283 \pm 33$  から  $257 \pm 31$   $\text{cm/sec}^2$  ( $p < 0.001$ ), HT-D (-) 群で  $283 \pm 25$  から  $245 \pm 26$   $\text{cm/sec}^2$  ( $p < 0.0001$ ), HT-D (+) 群で  $275 \pm 26$  から  $252 \pm 25$   $\text{cm/sec}^2$  ( $p < 0.0001$ ) へと3群とも有意に低下した (Fig. 3)。% $\Delta$ A/Eはそれぞれ  $7 \pm 6\%$ ,  $19 \pm 15\%$ ,  $9 \pm 5\%$ , % $\Delta$ DRはそれぞれ  $9 \pm 3\%$ ,  $14 \pm 4\%$ ,  $9 \pm 3\%$  で、いずれも健常群とHT-D (-) 群およびHT-D (-) 群とHT-D (+) 群で有意差が認められなかった (Figs. 4, 5)。

### 考 察

左室肥大のある高血圧症の左室拡張障害については、すでに多くの検討がなされており、その機序としては機械的な圧負荷やレニン・アンジオテンシン系あるいはカテコラミンなどの神経体液性因子の賦活化によってもたらされる心筋の肥大そのものが左室の能動的・受動的拡張機能を低下させるほか、心筋重量の増加によって心筋酸素需要の増大が生じ、これに見合う心筋毛細血管の増生がみられないことや、左室コンプライアンスの低下による左室拡張期圧の上昇などが相まって心内膜面で虚血が生じ<sup>6)</sup>、左室拡張機能が低下することが考えられる。また、 $\text{Ca}^{2+}$  過負荷<sup>7,8)</sup> の関

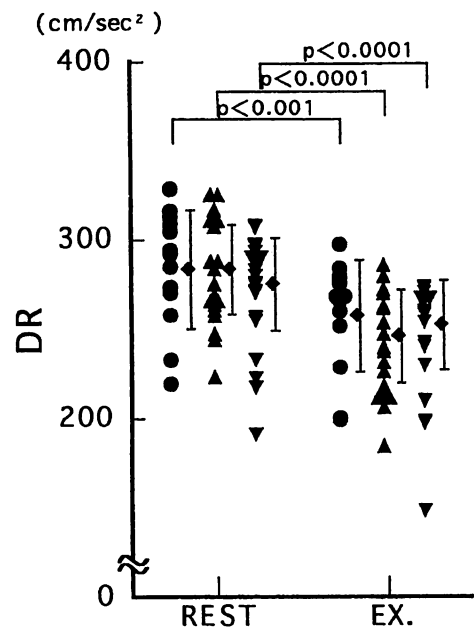


Fig. 3 Changes in the deceleration rate (DR) due to isometric exercise  
 Symbols as in Fig. 2.

与も指摘されている。

しかし、左室肥大を認めない高血圧症の左室拡張障害が、どのような機序で起こるかについては十分に明らかにされていない。Wadaら<sup>9)</sup>は、明らかな左室肥大のない高血圧症で安静時に左室流入障害がみられた例において、 $\text{Ca}^{2+}$  拮抗薬 (diltiazem) の静脈内投与により左室拡張機能が改善したことを報告し、左室肥大がみ

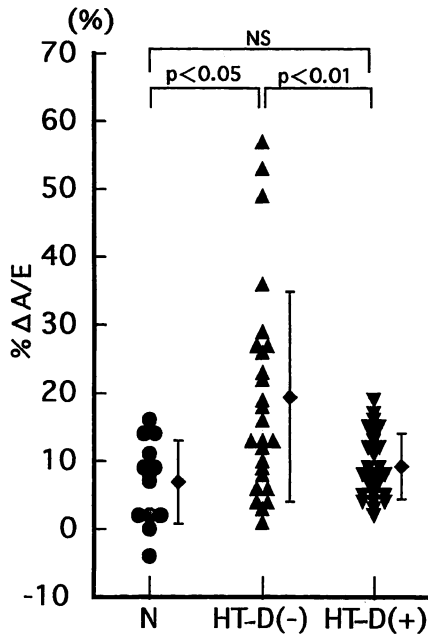


Fig. 4 Comparison of % $\Delta A/E$   
Abbreviations as in Table 2.

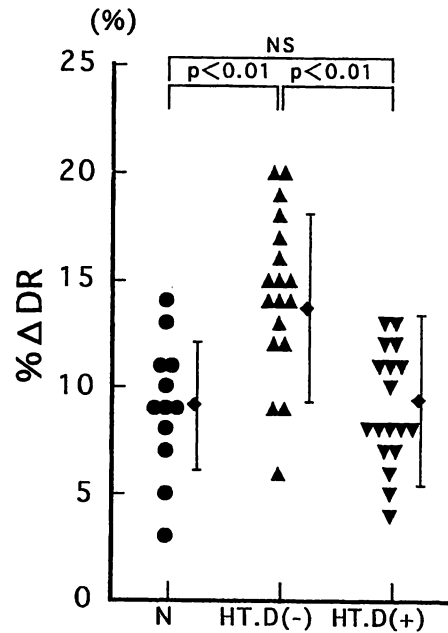


Fig. 5 Comparison of % $\Delta DR$   
Abbreviations as in Table 2.

られない例でのこのような左室拡張障害には、肥大のないことから心筋虚血の関与は小さく、したがって diltiazem による冠血流増加作用よりも、むしろ  $Ca^{2+}$  過負荷に対する抑制作用が左室拡張障害を改善したと考えられるとして、 $Ca^{2+}$  過負荷の深い関与を示唆している。また、高血圧症ではマクロな心筋形態の変化、すなわち明らかな肥大が生じていない時期にも組織構成の変化、すなわち間質の浮腫と膠原線維の増殖が一部生じていて<sup>10)</sup>、これが左室拡張障害にある程度関与している可能性も考えられる。これを裏付ける間接的な成績として、膠原線維の増殖抑制効果が明らかな ACE 阻害薬を、心肥大がなく安静時拡張障害のみられる高血圧症に長期投与したところ、その改善がみられたとの報告がある<sup>11)</sup>。

一方、最近、高血圧症では左室肥大の有無や程度に必ずしも関わらない冠予備能の低下がみられるとの報告がなされている。Motz ら<sup>12)</sup>は、狭心症状を有するものの冠動脈造影において有意な狭窄が認められない本態性高血圧症において、dipyridamole の投与前後の冠血流量をガスクロマトグラフ法で計測して冠予備能を求めたところ、その冠予備能は健常例に比し有意に低下していたが、冠予備能と左室肥大の程度との間には相関はみられなかったとしている。また Brush ら<sup>13)</sup>も左室重量が健常例と差がなく、冠動脈造影でも有意

な狭窄が認められない高血圧症例の冠予備能は健常例に比し有意に低下していたと報告している。Schwartzkopff ら<sup>14)</sup>も同様に、高血圧症の冠予備能は健常例のそれに比べ著しく低下しており、最低冠血管抵抗も高値を示したが、それらと左室肥大や左室拡張末期圧との間に相関はみられなかったと報告し、さらに組織学的な検討を行って、左室における直径  $50 \mu m$  以下の細動脈において中膜の肥厚と間質および血管周囲の線維化がみられ、これが冠予備能の低下をもたらす原因であると推測している。さらに、Houghton ら<sup>15)</sup>は冠動脈に有意狭窄のない高血圧症において dipyridamole TI 負荷心筋シンチグラフィで欠損像を認めた 11 例中 2 例には、明らかな左室肥大がないにもかかわらず、冠予備能は有意に低下していたことを報告している。以上のような報告から、高血圧症では心肥大が生じていなくても冠抵抗血管に機能的・構造的異常が生じている場合があることが明らかにされており、これが相対的な心筋虚血をもたらして左室拡張障害に関与してくることも考えられる。

そこで本研究では、左室肥大を認めず、安静時の左室流入血流動態が健常例と差がなく、かつ収縮機能の指標である mean Vcf も健常例と差を認めない本態性高血圧症を対象とし、ハンドグリップ負荷時の左室流入血流動態の変化を検討し、さらにそれに及ぼす dipy-

ridamole の効果からそのような症例での左室拡張機能に影響を及ぼす機序を検討した。

まず健常群と dipyridamole 投与前の高血圧症群では、ハンドグリップ負荷により A/E は両群も有意に増大し、拡張早期ピーク流速からの減速率 (DR) は両群とも低下したが、それらの負荷前に対する変化率は、dipyridamole 投与前の高血圧症群で健常群よりも大きかった。このような左室流入血流動態指標から、左室拡張機能を評価するさいには、左室流入血流動態が左室拡張特性のほかにも血圧や心拍数<sup>16)</sup>の影響も受けることに注意を要する。ハンドグリップによる等尺性運動負荷では後負荷、心拍数をともに増加させるが、今回の検討では高血圧症群では負荷前および負荷後の収縮期血圧が健常群よりもそれぞれ約 20 mmHg ほど高値を示したものの、運動負荷による血圧、心拍数の増加の程度は両群間で同様であった。したがって、運動負荷による A/E の増大と拡張中期左室拡張の指標である DR の低下、すなわち拡張早期の左室拡張の低下とこれらに代償的に働く心房収縮の増大の程度が、高血圧症群で健常群に比し有意に大きかったことは、運動負荷時に高血圧症群では左室拡張機能の低下が出現したことを意味していると考えられる。

次に、高血圧症群では dipyridamole 投与後に同一の運動負荷試験を行った。Dipyridamole の量は、冠動脈病変の診断に行われる dipyridamole 負荷心筋シンチグラフィあるいは心電図などで使用される量の約半分の量 (0.28 mg/kg) としたが、これはこの量でも十分な冠血流量の増大が得られる<sup>15)</sup>ことと、本剤を通常の薬剤負荷検査に用いられる量まで投与すると、ある程度の血圧低下と反射性の頻脈をきたし、これらが左室流入血流動態に影響を及ぼすことを懸念したためである。その結果、dipyridamole 投与後も運動負荷前、負荷時の血圧と心拍数は非投与時に比し変化を示さず、一方 dipyridamole の投与は非投与時に比べ、運動負荷時 A/E の増大および DR の低下を有意に減少させた。したがって、高血圧症例では dipyridamole を投与したことで、運動負荷時の左室拡張障害は改善されたものと考えられた。

ところで Labovitz ら<sup>17)</sup>によると、心筋虚血による左室拡張障害は収縮障害や心電図異常に先行して出現する。すなわち左室拡張障害は心筋虚血に対して最も鋭敏な指標であると考えられている。したがって、今回

の結果は、高血圧症例では後負荷、心拍数、心拍出量を増加させ心筋酸素消費量を増大させるハンドグリップ負荷によって相対的な心筋虚血が生じ、これによって左室拡張障害が出現したものと解される。さらに抵抗血管を拡張させて冠血流量を増加させる dipyridamole によって、このような左室拡張障害が改善したことは、高血圧症において冠細小・抵抗血管の中膜の肥厚やその周囲の線維化がみられ、必ずしも左室肥大や心筋壁ストレスと相関しない冠予備能の低下がみられるとの前述の報告を併せ考えると、今回対象とした肥大を伴わない高血圧症でも、すでに冠抵抗血管の機能的・構造的異常がび漫性に存在していて、運動負荷時の心筋酸素消費量の増大に見合う冠血流の増大が得られず、虚血が生じたことを示していると考えられる。ただし、高血圧症での dipyridamole 非投与時の A/E や DR の負荷時変化率の分布が広く、健常例のそれらと重なるものがかなりあったことは、そのような異常の進展の程度は、高血圧症で個々に不均一であることを示しているものと思われる。

高血圧症において左室流入血流動態からハンドグリップ負荷時の左室拡張機能の変化を検討しようとする研究としては、西澤<sup>18)</sup>が、安静時に左室流入障害のみられる高血圧症で心肥大のある群とない群、健常群の 3 群でいずれも運動負荷により E は減少、A は増大し A/E も増大したが、A/E の増大の程度においては健常群での増大が大きかったために 3 群間で差がなく、負荷前と負荷後の拡張早期ピーク速度からその 1/2 に減速するまでの時間は 3 群間で有意差を認めたものの、負荷によるその変化の程度は 3 群間で差がなかったと報告している。

今回の結果がこのような結果と異なった理由としては、まず西澤が対象とした健常例が平均 62 歳と今回の対象より約 10 歳ほど高齢であり、その安静時 A/E は、われわれが対象とした健常例のそれと比べ、大きくなると予想されるにもかかわらず逆に小さく、また Miyatake ら<sup>19)</sup>の年齢と A/E の関連についての検討から推察される 60 歳程度の健常例の A/E に比べても、明らかに小さいものを対象としているため、健常例での A/E の運動負荷時の増大が変化率で見ると大きくなったと考えられる。さらに今回の dipyridamole 投与時の運動負荷の検討から、心肥大のみられない高血圧症での運動負荷時の左室拡張障害には冠微小循環障害の関

与が示唆されたが、冠予備能は加齢とともに低下し、健常例の冠予備能は40-59歳の3.95から60歳以上では2.21に急激に減少するというUrenらの報告<sup>20)</sup>を考えると、健常例でもより高齢者を対象とした場合に、負荷による虚血が関与して生じる拡張障害が強くなることも考えられた。今回のわれわれの検討では、このような点に十分配慮して行ったので、より妥当な結果を得られたと考えられる。

## 結 語

心肥大をきたしていない高血圧症では安静時左室拡張障害のみられないものがあるが、そのような例でも等尺性運動負荷時には左室拡張障害が出現する。したがって、運動負荷時のみに出現する左室拡張障害は高血圧症における最も早期の心病態の一つであると考えられる。その機序としては、冠微小循環に障害が生じていて、これが運動負荷時に心筋虚血をもたらす可能性が示唆された。

## 要 約

心肥大がなく安静時の左室拡張障害を認めない高血圧症において、パルス・ドプラー法を用いて計測した左室流入血流速波形の解析に基づき、等尺性運動負荷時の左室拡張動態の変化とそれに及ぼすdipyridamoleの効果を検討した。

対象は本態性高血圧症 (HT) 群 25 例 (平均年齢 51 ± 7 歳)、健常群 13 例 (平均年齢 51 ± 8 歳) で、HT 群は、1) 最近の 6 ヶ月に 3 回以上、収縮期血圧 ≥ 160 mmHg、かつ/または拡張期血圧 ≥ 90 mmHg を認めた者、2) M モード心エコー図法で計測した平均左室壁厚 ≤ 11 mm、3) 安静時の心房収縮期流入血流 (A) と拡張早期流入血流 (E) のピーク速度の比 (A/E) ≤ 健常例の平均 ± 標準偏差を満たす者とした。

ハンドグリップによる等尺性運動負荷を最大握力の 50% で 90 秒間持続させ、負荷前および終了直前に血圧、心拍数を計測し、パルス・ドプラー法により左室流入血流を記録した [健常群および HT-D (-) 群]。次いで、HT 群においては dipyridamole (0.28 mg/kg/4 min) を静脈内投与し、再び同じ負荷試験を行った [HT-D (+) 群]。左室流入血流速波形からは A, E, A/E および E のピーク速度からの減速率 (DR) を計測し、A/E, DR の運動負荷時の変化率である %ΔA/E, %ΔDR を算出した。

その結果、安静時での E, A, A/E, DR は健常群, HT-D (-) 群, HT-D (+) 群で有意差はなかった。運動負荷時の血圧、心拍数の増加は各群で同程度であった。運動負荷時、健常群, HT-D (-) 群, HT-D (+) 群で、A/E はそれぞれ 1.07 ± 0.12, 1.23 ± 0.25, 1.15 ± 0.14 [健常群 vs HT-D (-) 群, HT-D (-) 群 vs HT-D (+) 群; いずれも  $p < 0.05$ ] であった。%ΔA/E は、健常群 7 ± 6%, HT-D (-) 群 19 ± 15%, HT-D (+) 群 9 ± 5% [健常群 vs HT-D (-) 群, HT-D (-) 群 vs HT-D (+) 群; いずれも  $p < 0.05$ ]。%ΔDR は健常群 9 ± 3%, HT-D (-) 群 14 ± 4%, HT-D (+) 群 9 ± 3% [健常群 vs HT-D (-) 群,  $p < 0.01$ ; HT-D (-) 群 vs HT-D (+) 群,  $p < 0.001$ ] であり、いずれの指標も HT-D (-) 群で他の 2 群より有意に大であった。

以上より、心肥大がなく安静時左室拡張障害のみられない高血圧症においても、等尺性運動負荷時には虚血が生じて虚血に最も鋭敏に反応する拡張障害が出現するが、dipyridamole 投与では冠血流の増加によって、これが改善されたものと考えられた。したがって、運動負荷によって出現する左室拡張障害は、高血圧症における最も早期の心機能障害といえ、その機序としてはび慢性の冠微小循環障害の関与が示唆された。



## 文 献

- 1) Grossman W, McLauren LP, Moos SP, Stefadours M, Young DT : Wall thickness and diastolic properties of the left ventricle. *Circulation* 1974; **49** : 129-135
- 2) Matsuo H, Kitabatake A, Asao M, Terao Y, Mishima M, Senda S, Shimazu T, Tanouchi J, Abe H : Noninvasive evaluation of diastolic properties of the left ventricle by pulsed Doppler flowmetry combined with real-time two-dimensional echocardiography. *J Cardiogr* 1980; **10** : 697-708 (in Japanese)
- 3) Karpov RS, Tkachenko OG, Trissvetova EL, Krylov AL, Lishmanov YB, Shapovalova ON : Evaluation of cardiac performance in hypertension. *Am J Hypertens* 1992; **5** : 190S-194S
- 4) Kapuku GK, Seto S, Mori H, Mori M, Utsunomiya T, Suzuki S, Oku Y, Yano K, Hashiba K : Impaired left ventricular filling in borderline hypertensive patients without cardiac structural changes. *Am Heart J* 1993; **125** : 1710-1716
- 5) Marabotti C, Genovesi EA, Palombo C, Giaconi S, Michelassi C, Ghione S : Echo-Doppler assessment of left ventricular filling in borderline hypertension. *Am J Hypertens* 1989; **2** : 891-897
- 6) Smolich JJ, Weissberg PL, Friberg P, Broughton A, Korner PI : Left ventricular blood flow during aortic pressure reduction in hypertensive dogs. *Hypertension* 1991; **18** : 665-673
- 7) 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* 1980; **45** : 15-23
- 8) Matsumoto M, Nakajima S, Fukushima M, Maeda T, Yasui K, Matsuyama T, Shimazu T, Hamanaka Y, Inoue M, Abe H : Effect of diltiazem on diastolic performance of the hypertrophied left ventricle in patients with systemic hypertension and hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiogr* 1983; **13** : 905-911 (in Japanese)
- 9) Wada S, Morita H, Senda S, Mizushige K, Nakajima S, Lim Y, Takamitsu Y, Matsuo H : Effect of calcium antagonist (diltiazem) on left ventricular diastolic properties in essential hypertension : A pulsed Doppler echocardiographic study. *J Cardiogr* 1985; **15** : 753-759 (in Japanese)
- 10) Laine GA, Allen SJ : Left ventricular myocardial edema: Lymph flow, interstitial fibrosis, and cardiac function. *Circ Res* 1991; **68** : 1713-1721
- 11) Kapuku GK, Seto S, Mori H, Mori M, Utsunomiya T, Suzuki S, Oku Y, Yano K : Reversal of diastolic dysfunction in borderline hypertension by long-term medical treatment: Longitudinal evaluation by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Hypertens* 1993; **6** : 547-553
- 12) Motz W, Vogt M, Scheler S, Schwartzkopff B, Strauer BE : Coronary circulation in arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; **17** (Suppl) : S35-S39
- 13) Brush JE, Cannon RO, Schenke WH, Bonow RO, Leon MB, Maron BJ, Epstein SE : Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1988; **319** : 1302-1307
- 14) Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, Vogt M, Knauer S, Strauer BE : Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation* 1993; **88** : 993-1003
- 15) Houghton JL, Frank MJ, Carr AA, Dohlen TW, Prisant LM : Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; **15** : 43-51
- 16) Fagard R, Bielen E, Lijnen P, Amery A : Cardiac variables and blood pressure as determinants of left ventricular inflow velocities. *J Hum Hypertens* 1993; **7** : 7-12
- 17) Labovitz AJ, Lewen MK, Kern M, Vandormael M, Deligonal U, Kennedy HL, Habermehl K, Mrosek D : Evaluation of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during transient myocardial ischemia produced by angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1987; **10** : 748-755
- 18) 西澤茂樹 : 高血圧症における等尺性負荷の左室拡張能に及ぼす影響 : パルス・ドップラー法による検討. *循環器科* 1989; **22** : 292-302
- 19) Miyatake K, Okamoto M, Kinoshita N, Owa M, Nakasone I, Sakakibara H, Nimura Y : Augmentation of atrial contribution to left ventricular inflow with aging as assessed by intracardiac Doppler flowmetry. *Am J Cardiol* 1984; **53** : 586-589
- 20) Uren NG, Camici PG, Wijns W, Bol A, Olivotto I, Radvan J, Melin JA : The effect of aging on coronary flow reserve in man. *Circulation* 1993; **88** (Suppl I) : I-171 (abstr)