

特発性心筋症の病態生理：  
治療を考えるにさいして

Pathophysiology of hypertrophic and congestive cardiomyopathies :  
A guide of fundamental therapeutic approach

弘田 雄三  
清水 玄  
賀来 清高  
古林 光一  
河村慧四郎  
鷹津 正

Yuzo HIROTA  
Gen SHIMIZU  
Kiyotaka KAKU  
Koichi FURUBAYASHI  
Keishiro KAWAMURA  
Tadasu TAKATSU

**Summary**

A precise assessment of left ventricular (LV) function was performed in 20 patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and 14 patients with congestive cardiomyopathy (CCM) to elucidate the pathophysiology of these diseases, expecting to establish a fundamental therapeutic approach of them. Twenty-two patients who underwent cardiac catheterization and were found to have normal LV function served as normal control.

LV preload, defined as LV end-diastolic stress, was normal in HCM, and it was elevated in patients with CCM and congestive heart failure (CHF). While an index of afterload, defined as mid-systolic stress, was markedly reduced in HCM, it was elevated in CCM and CHF. Although three indices of LV contractility including the rate of LV pressure rise divided by developed pressure of 40 mmHg ( $((dp/dt)/DP_{40})$ ), ejection fraction (EF) and LV minute work index, were all in a normal range in HCM, they were very low in CCM. This observation indicates that the systolic function of HCM is normal as a pump, and that it is markedly reduced in CCM. One index of LV relaxation, which was the peak rate of LV pressure fall (peak negative  $dp/dt$ ) was reduced in both HCM and CCM, and the other index, which was the time constant of LV pressure fall (the time constant T) was prolonged in both of these diseases. An index of compliance, defined as diastolic elastic stiffness constant (K) was high in HCM and normal in CCM, and the other index, defined as end-diastolic elastic stiffness was normal in HCM and high in patients with CCM and CHF. This observation suggests that chamber compliance is low in HCM, and that muscle compliance begins to decline with the appearance of CHF in CCM.

Although poor systolic function is evident in CCM, poor contractility or inadequate contraction of a unit muscle is also suspected in HCM since 1) normal EF was maintained with very low afterload, 2) LV end-systolic volume index was normal with very low end-systolic stress, and 3) LV unit

大阪医科大学 第三内科  
高槻市大学町 2-7 (〒569)

The Third Division, Department of Internal Medicine, Osaka Medical College, Daigakucho 2-7, Takatsuki 569

Presented at the 22nd Meeting of the Japanese Society of Cardiovascular Sound held in Tokyo, March 25-26, 1981  
Received for publication July 3, 1981

muscle minute work was about one half of normal value with normal preload.

Several important therapeutic guidelines can be derived from this study: As CCM is a disease of reduced LV contractility, the main therapy for this disease is to enhance the contractility. Elevation of preload and afterload are associated with the appearance of CHF, and this coincides with New York Heart Association functional class III. Therefore, the indication of preload and/or afterload reducing agents, such as diuretics and vasodilators, is considered for such patients. Although preload and/or afterload reducing agents are well known to be contraindicated in obstructive type of HCM, since they increase the intracardiac pressure gradient, these agents must be used with great precaution in non-obstructive type, as they reduce preload suddenly, and life-threatening low cardiac output might take place. For the same reason, strenuous exercise must be prohibited in HCM. Although beta-adrenergic blocking agents are frequently used in HCM for the treatment of chest pain, this agent must be used with great precaution, since this shifts the Frank-Starling's curve toward right. We experienced sudden appearance of pulmonary congestion in 3 patients among this study group of HCM.

#### Key words

Preload      Afterload      Contractility      Compliance      Relaxation

### はじめに

いかなる心疾患も、その病態生理の把握なくして適切な治療を処方することはできない。左室(LV)のポンプ機能は、前負荷(preload)、後負荷(afterload)、収縮力(contractility)、弛緩(relaxation)、コンプライアンス(compliance)、および心拍数(heart rate)の複雑な調和のうえに維持されている<sup>1,2)</sup>。従って病態生理の解明、理解にはこれら諸因子の正確な指標の算出と、その相互関係の解明が必要である。

一般に肥大型心筋症(hypertrophic cardiomyopathy: HCM)はLV complianceの低下を主徴とし、うっ血型心筋症(congestive or dilated cardiomyopathy: CCM)はcontractilityの低下が疾患の本態であるといわれている<sup>3,4)</sup>。しかしHCM、とくに本邦に多い非閉塞性肥大型心筋症の病態生理は十分に解明されておらず、最新の教科書においてもその記載が全く欠如している<sup>5)</sup>。またCCMにおいては、強心剤、利尿剤、血管拡張剤などの投与時期および薬剤選択の決定には、contractility, preload, afterloadの正確な把握が必要である。

本研究は心筋症患者における心機能諸因子の正確な指標を求め、正常人のそれと対比しながら

HCM および CCM の病態生理の解明を試みるとともに、それに基づく治療について考察を加えたものである。

### 対照および方法

1980年8月までの4年間に大阪医科大学第3内科に入院し、心カテーテル検査を施行したHCM 30例およびCCM 20例中、LV圧をMicro-tip® angiocatheterで測定し、解析可能なLV cineangiogramを得たHCM 20例、CCM 14例および明らかな器質的病変を認めなかった正常例22例を対照とした(Table 1)。HCMの病型分類では、非対称性中隔肥大(asymmetric septal hypertrophy)15例、心尖部肥大(apical hypertrophy)2例、求心性肥大(concentric hypertrophy)3例であり、非対称性中隔肥大を認めた3例にisoproterenol 負荷で心室内圧較差(33~55 mmHg)を認めた。CCM 14例中には、alcoholに起因すると思われる2例、産褥に関係があると思われる1例が含まれている。

心カテーテル検査は空腹時に diazepam 5 mg 経口投与下にて、上腕動脈切開法にて行い、大動脈(AO)圧およびLV圧は、全例 Mikro-tip® angiocatheter (Miller Instruments) を用い、8 channel recorder (4588 D, Hewlett-Packard) で

**Table 1. Study population**

Group	Case no.	Age	Sex	Severely symptomatic patients (NYHA functional class III and IV)
HCM	20	39 ±13	M=16 F=4	6 cases (death=1)
CCM	14	40 ±13	M=11 F=3	7 cases (death=3)
Normal subjects	22	40 ±16	M=16 F=6	

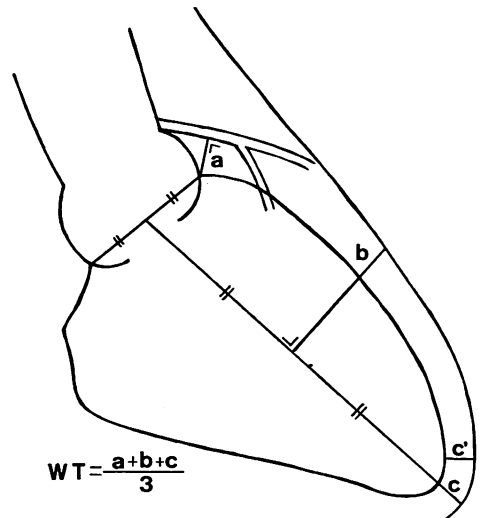
HCM=hypertrophic cardiomyopathy; CCM=congestive cardiomyopathy  
 “Death” indicates cardiac death either due to congestive heart failure (CCM) or sudden death (HCM) during 6 months to 3 years after the cardiac catheterization.

記録した。左室造影は同カテーテルを用い、圧記録下に Angioconray® 30~45 ml を急速注入し、35 mm cinefilm にて、秒 60 コマで記録した。

LV 容量および壁厚の測定は Cardias GP 2000 (NAC) を用い、拡張終期 (end-diastole: ed), 収縮中期 (mid-systole: ms) および収縮終期 (end-systole: es) の 3 点で行い、壁厚は Fig. 1 に示す心基部、心室中央部、心尖部の平均値を求めた。容量および重量の算出には area-length 法<sup>6)</sup>, Rackley の方法<sup>7)</sup>を用いた。容量および壁厚の測定には、期外収縮および期外収縮直後の心拍は除外し、2・3 心拍の平均値を求めた。圧および圧曲線より得られる心機能の指標の測定には、期外収縮および期外収縮直後の心拍を除き、洞調律例では 5 心拍、心房細動例 (HCM: 1 例, CCM: 7 例) では 10 心拍の平均値を求めた。

Preload の指標には拡張期ストレスを用い、これは ed における圧 (P), 容量 (V) および壁厚 (W) より、楕円体モデルにて、Mirsky の式<sup>8)</sup>を用い、壁中央部ストレスを算出して用いた (end-diastolic stress:  $\sigma_{ed}$ )<sup>1)</sup>。Afterload の指標には、全収縮期平均ストレスが望ましいが<sup>1)</sup>、我々は収縮中期ストレス ( $\sigma_{ms}$ ) が全収縮平均ストレスとほぼ同一であるとの知見を得ており<sup>9)</sup>、ここでは  $\sigma_{ms}$  を afterload の指標とした。

Contractility の指標は、一般に等容収縮期と駆出期のそれに大別される。ここでは等容収縮期指



**Fig. 1. Schematic description of left ventricular angiographic measurements of wall thickness.**

There is a certain limitation for the assessment of left ventricular (LV) wall thickness (WT) and the data derived from wall thickness from LV cine angiography, since disproportionate hypertrophy is a very common finding in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). To minimize such error, the measurements are carried out at the base with the reference to the left main coronary artery (a), at the mid portion (b) and at the apex (c). As point c was difficult to identify in some patients, the nearest and well identified point (c') is measured in such occasions. These three values are averaged.

標として圧一次微分曲線より  $(dp/dt)/\text{developed pressure } 40 \text{ mmHg } ((dp/dt)/DP_{40})$ , 駆出率指標として駆出率 (ejection fraction: EF) を求めた. LV のポンプ機能の推察には, 分時仕事量 (minute work index: MWI) を求めた. 菅, 佐川の報告<sup>10~12)</sup>以来, preload や afterload に影響を受けない contractility の指標として LV ESP-esv 関係が注目されているが, 安静時の1点測定からは  $E_{\text{max}}$  は算出できず, また異なる疾患群の比較には ESP-ESV は望ましくない<sup>12~14)</sup>. 我々は収縮終期ストレス ( $\sigma_{\text{es}}$ ) を求め,  $\sigma_{\text{es}}$ -esv 関係から HCM および CCM の contractility の評価を試みた.

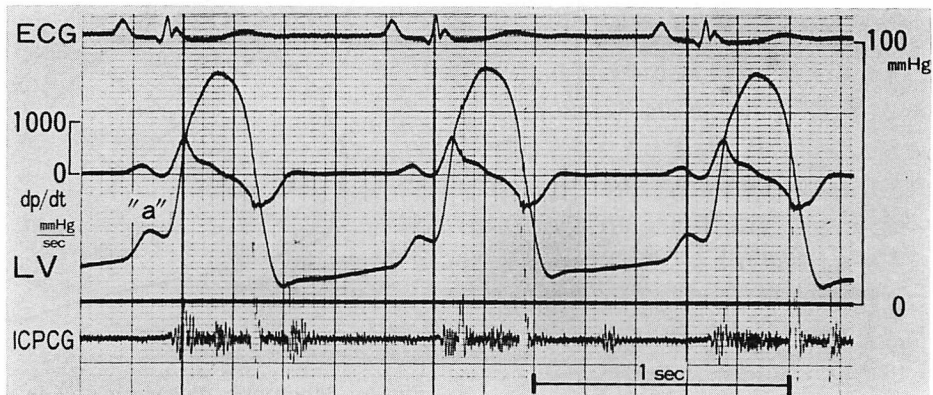
Relaxation の指標には, LV 圧一次微分曲線より圧下降最大速度 (peak (-)  $dp/dt$ ), および圧下降時定数 (time constant T)<sup>15)</sup> を求めた. Compliance の指標として, Mirsky の方法<sup>16)</sup>に

より, 拡張期弾性硬度定数 (diastolic elastic stiffness constant: K) および拡張終期弾性硬度 (end-diastolic elastic stiffness: stiffness ed) を求めた. Fig. 2 に CCM の1例の左室圧曲線および contractility, relaxation の各指標を示す.

HCM と正常群, CCM と正常群の2群間比較には Student t test を用いた. 本文中の数値は平均値およびその標準偏差で表した.

### 結 果

対照となった HCM, CCM, 正常群 (normal control: NC) の3群間には年齢および性別に有意差を認めなかった (Table 1). 心カテーテル検査は, 入院後, 安静, 食塩制限, ジギタリス剤, 利尿剤などの投与により患者の状態が十分改善した時点で実施したが, なおかつ重症の心症状を認めた症例は HCM では6例 (30%), CCM では



LV sp	89 mmHg	Peak (+) dp/dt	696 mmHg/sec
edp	24 mmHg	Peak (-) dp/dt	620 mmHg/sec
$(dp/dt)/DP_{40}$	$19 \text{ sec}^{-1}$	Time constant T	64 msec

Fig. 2. A representative left ventricular pressure tracing from a patient with congestive cardiomyopathy, and the parameters obtained from the tracings.

The figure demonstrates a representative LV pressure tracing of congestive cardiomyopathy. A very low value of the peak rate of LV pressure rise (peak (+)  $dp/dt$ ) and fall (peak (-)  $dp/dt$ ), the rate of LV pressure rise divided by LV developed pressure of 40 mmHg ( $(dp/dt)/DP_{40}$ ), elevated LV end-diastolic pressure (edp), and prolonged time constant of LV pressure fall (time constant T) are well demonstrated. Abbreviations: ECG=electrocardiogram; ICPCG=intracardiac phonocardiogram; sp=systolic pressure.

7例(50%)であり、これらは各図で回、◎印として示した。

LV 収縮期圧 (systolic pressure: sp) は HCM では正常, CCM では軽度低下していた (HCM:  $115 \pm 13$  mmHg, ns; CCM:  $109 \pm 23$  mmHg,  $p < 0.05$ ; NC:  $122 \pm 11$  mmHg) (Fig. 3). LV edp は HCM で上昇, CCM では正常と変わらなかったが, HCM, CCM のいずれにおいても, 重症例で著明に上昇していた (HCM:  $14 \pm 7$  mmHg,  $p < 0.001$ ; CCM:  $11 \pm 8$  mmHg, ns; NC:  $8 \pm 3$  mmHg) (Fig. 3). AO 平均圧は HCM でやや低く, CCM では正常と変わらなかった (HCM:  $85 \pm 11$  mmHg,  $p < 0.05$ ; CCM:  $86 \pm 14$  mmHg, ns; NC:  $93 \pm 11$  mmHg) (Fig. 3). CCM においては, 心係数は著明に減少し (HCM:  $3.03 \pm 1.05$  l/min/m<sup>2</sup>, ns; CCM:  $2.19 \pm$

$0.58$  l/min/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ; NC:  $3.31 \pm 0.90$  l/min/m<sup>2</sup>), 全身血管抵抗は上昇していた (HCM:  $1469 \pm 516$  dyne·sec·cm<sup>-5</sup>, ns; CCM:  $1970 \pm 582$  dyne·sec·cm<sup>-5</sup>,  $p < 0.01$ ; NC:  $1436 \pm 409$  dyne·sec·cm<sup>-5</sup>) (Fig. 4).

LV 容量は EDVI (HCM:  $75 \pm 14$  ml/m<sup>2</sup>, ns; CCM:  $146 \pm 68$  ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ; NC:  $69 \pm 20$  ml/m<sup>2</sup>), ESVI (HCM:  $25 \pm 8$  ml/m<sup>2</sup>, ns; CCM:  $90 \pm 57$  ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ; NC:  $25 \pm 9$  ml/m<sup>2</sup>) とともに HCM では正常, CCM では著明な増大を示し, その程度は重症例でより著明であった (Fig. 5). LV mass は HCM で増大し, CCM では正常と変わらなかった (HCM:  $162 \pm 101$  g/m<sup>2</sup>,  $p < 0.01$ ; CCM:  $101 \pm 28$  g/m<sup>2</sup>, ns; NC:  $92 \pm 23$  g/m<sup>2</sup>) (Fig. 5).

等容収縮期 contractility 指標の (dp/dt)/DP<sub>40</sub>

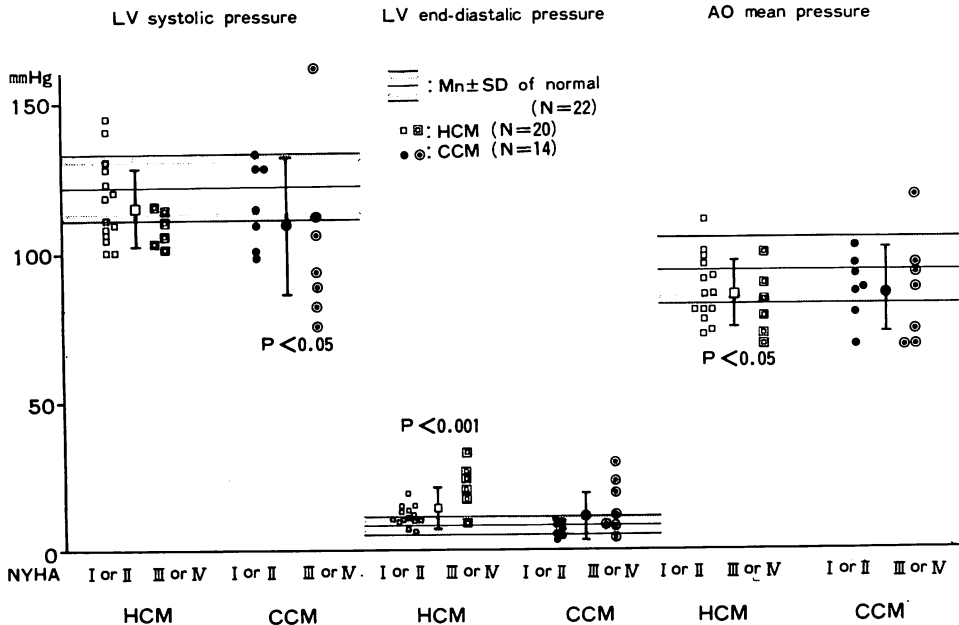
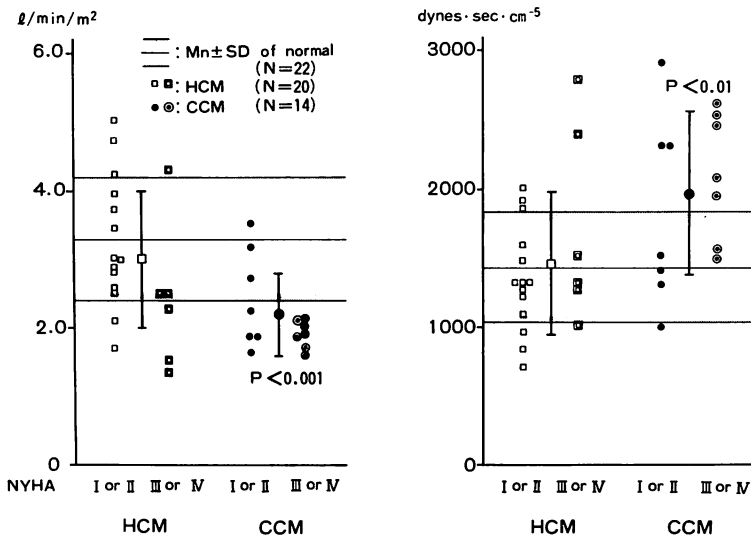
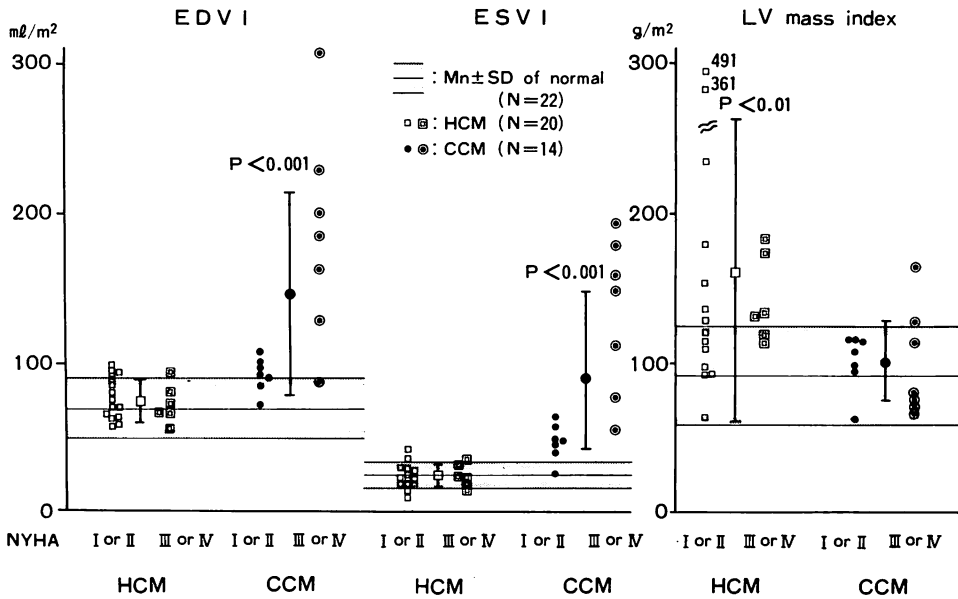


Fig. 3. Left ventricular and aortic pressures.

Shaded areas are the mean and one standard deviation of the mean of 22 normal controls. P value shows the statistical significance when compared to normal subjects. Severely symptomatic patients (New York Heart Association Functional Class III or IV) are identified as double squares (HCM) or circled dots (CCM). Elevated LV end-diastolic pressure is one of the important symptomatic factors in both of these diseases.



**Fig. 4. Cardiac index (left) and systemic vascular resistance (right).**  
Cardiac index is low and systemic vascular resistance is high in the majority of patients with CCM.



**Fig. 5. Left ventricular cineangiographic findings.**

LV end-diastolic volume index (EDVI) and end-systolic volume index (ESVI) are significantly increased in CCM. LV volumes are larger in severely symptomatic patients with CCM. LV volumes are in the normal range in HCM, and LV mass is significantly increased in this disease.

(HCM:  $32.9 \pm 7.0 \text{ sec}^{-1}$ , ns; CCM:  $21.1 \pm 4.4 \text{ sec}^{-1}$ ,  $p < 0.001$ ; NC:  $31.4 \pm 5.3 \text{ sec}^{-1}$ ), 駆出期指標の EF (HCM:  $67.8 \pm 7.2\%$ , ns; CCM:  $38.8 \pm 13.1\%$ ,  $p < 0.001$ ; NC:  $65.4 \pm 7.2\%$ ) および LVMWI (HCM:  $3.02 \pm 1.30 \text{ kg} \cdot \text{m}/\text{min}/\text{m}^2$ , ns; CCM:  $2.51 \pm 1.13 \text{ kg} \cdot \text{m}/\text{min}/\text{m}^2$ ,  $p < 0.005$ ; NC:  $3.81 \pm 1.28 \text{ kg} \cdot \text{m}/\text{min}/\text{m}^2$ ) はともに HCM では正常と変わらず, CCM では著明な低下を認めた (Fig. 6). HCM においては LV 全体としてのポンプ機能は正常に保持されており, CCM において, 軽症例でもこれら contractility の指標の低下を認めることは, 本症の疾患の本態が contractility の低下に起因することを示唆している.

Preload を表わす  $\sigma_{ed}$  は HCM では正常と変わらず, CCM では 1 例を除き重症例で上昇

を認めた (HCM:  $22.9 \pm 11.9 \text{ g}/\text{cm}^2$ , ns; CCM:  $44.0 \pm 50.0 \text{ g}/\text{cm}^2$ ,  $0.05 < p < 0.1$ ; NC:  $20.7 \pm 10.3 \text{ g}/\text{cm}^2$ ) (Fig. 7). Afterload ( $\sigma_{ms}$ ) は HCM では著明に低く, CCM においては重症例全例に著明な上昇を示した (HCM:  $119 \pm 55 \text{ g}/\text{cm}^2$ ,  $p < 0.001$ ; CCM:  $327 \pm 102 \text{ g}/\text{cm}^2$ ,  $p < 0.01$ ; NC:  $236 \pm 80 \text{ g}/\text{cm}^2$ ) (Fig. 7).

Relaxation の指標である peak (-) dp/dt は HCM, CCM ともに著明に減少し (HCM:  $1079 \pm 329 \text{ mmHg}/\text{sec}$ ,  $p < 0.001$ ; CCM:  $979 \pm 347 \text{ mmHg}/\text{sec}$ ,  $p < 0.001$ ; NC:  $1923 \pm 440 \text{ mmHg}/\text{sec}$ ), time constant T は両群ともに延長していた (HCM:  $63 \pm 21 \text{ msec}$ ,  $p < 0.001$ ; CCM:  $65 \pm 22 \text{ msec}$ ,  $p < 0.001$ ; NC:  $33 \pm 8 \text{ msec}$ ) (Fig. 8). すなわち, HCM および CCM のいずれの疾患も著明な relaxation の障害を伴うことを示す.

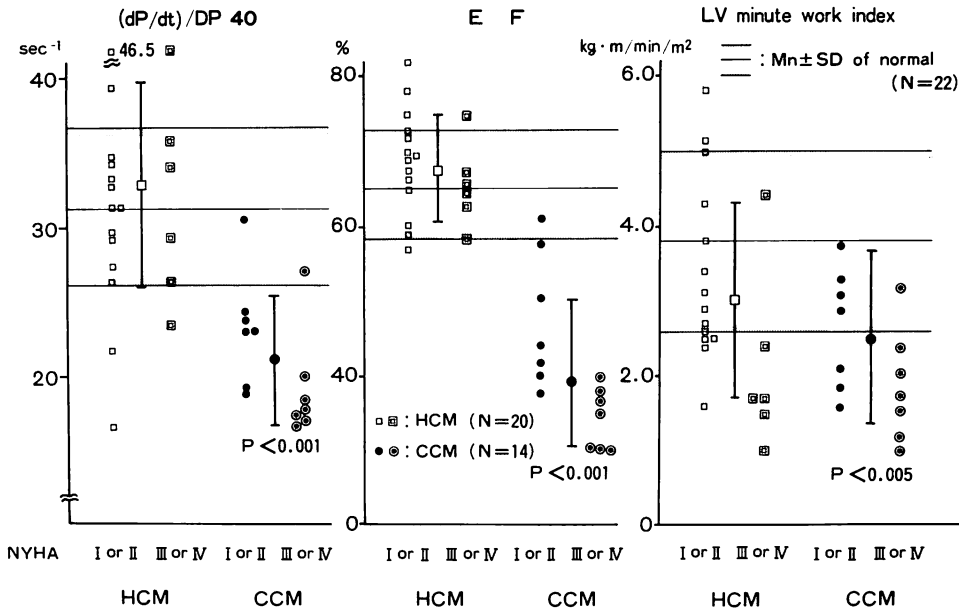
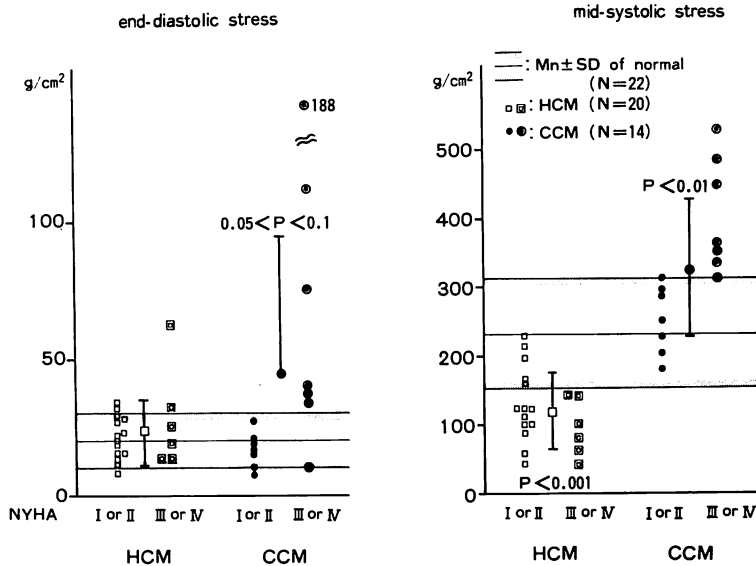


Fig. 6. Indices of left ventricular contractility.

The rate of LV pressure rise at the LV developed pressure of 40 mmHg divided by developed pressure of 40 mmHg ((dp/dt)/DP<sub>40</sub>) is shown as the isovolumic phase index, ejection fraction (EF) is chosen as the ejection phase index, and LV minute work index is calculated to assess the pump performance. These three values are in the normal range in HCM and significantly depressed in CCM. This figure suggests that the main problem in CCM is depressed contractility.



**Fig. 7. Preload and afterload of the left ventricle.**

LV preload (left side) is assessed as end-diastolic stress using the ellipsoid model. Although LV edp is high in HCM, end-diastolic stress is in the normal range. The preload in patients with CCM is not significantly different from normal as a group, however, it is markedly elevated in the majority of patients with congestive heart failure. Afterload is defined as the stress to the ventricle during systole. Since mid-systolic stress is almost the same as mean systolic stress<sup>9)</sup>, mid-systolic stress is obtained as an index of afterload. Afterload is markedly reduced in HCM, and it is very high in patients with CCM and congestive heart failure.

Compliance の 1 指標である K は HCM で高く, CCM では正常域にあり (HCM:  $20.7 \pm 3.6$ ,  $p < 0.001$ ; CCM:  $15.1 \pm 2.2$ , ns; NC:  $16.5 \pm 2.6$ ), 他の 1 指標 stiffness ed は HCM では正常域にとどまり, CCM では重症例で高値を示した (HCM:  $(458 \pm 270) \times 10^3$  dynes/cm<sup>2</sup>, ns; CCM:  $(720 \pm 864) \times 10^3$  dynes/cm<sup>2</sup>,  $0.05 < p < 0.1$ ; NC:  $(342 \pm 207) \times 10^3$  dynes/cm<sup>2</sup>) (Fig. 9). K は左室の chamber compliance を, stiffness ed は muscle compliance を表わしているものと考えられ<sup>16)</sup>, HCM においては左室の compliance は低下しているが, 単位心筋の compliance は正常であり, CCM においては重症例で muscle compliance が低下してくるものと考えられる。

近年注目される  $\sigma$  es-ESVI 関係を正常例でみると, 両者間には  $r = 0.68$  ( $p < 0.001$ ) の正相関

を認めた (Fig. 10). ESP/ESVI 比は HCM では正常群と変わらず, CCM で著明な低下を認めたが (HCM:  $4.5 \pm 2.0$  mmHg/ml/m<sup>2</sup>, ns; CCM:  $1.5 \pm 1.0$  mmHg/ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ; NC:  $4.9 \pm 2.9$  mmHg/ml/m<sup>2</sup>),  $\sigma$  es/ESVI 比は HCM, CCM のいずれの群も著明な低下を示していた (HCM:  $2.7 \pm 1.6$  g/cm<sup>2</sup>/ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ; CCM:  $3.0 \pm 1.2$  g/cm<sup>2</sup>/ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ; NC:  $5.7 \pm 2.6$  g/cm<sup>2</sup>/ml/m<sup>2</sup>) (Fig. 11). この  $\sigma$  es-ESVI 関係を図示すると (Fig. 12), 正常例に比べ HCM では下方に, CCM では右方に移行していることが明らかとなり, また重症例程右下方移動が顕著である。これは CCM のみならず HCM においても contractility の低下の存在を示唆する。

Preload-LVMWI 関係 (Frank-Starling relationship, Fig. 13) をみると, HCM は正常な



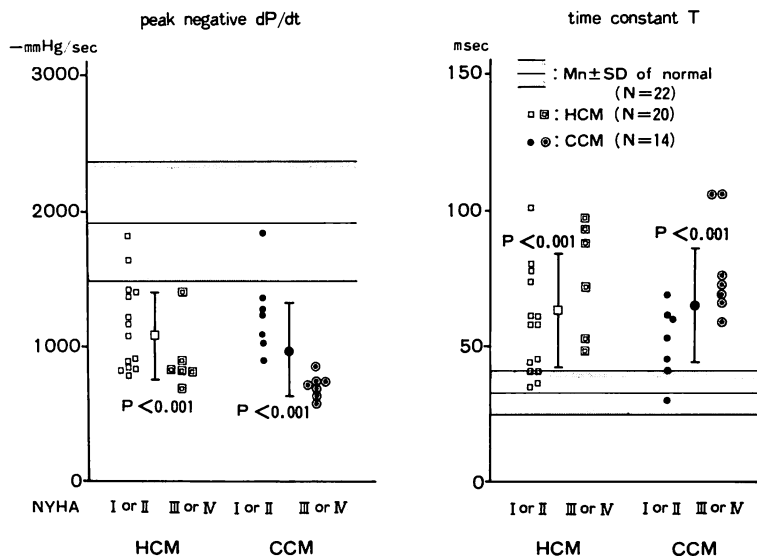


Fig. 8. Indices of left ventricular relaxation.

Peak negative dp/dt is significantly low in both HCM and CCM, and the time constant T is significantly prolonged in both of these diseases. These findings indicate that relaxation abnormality is present in both HCM and CCM.

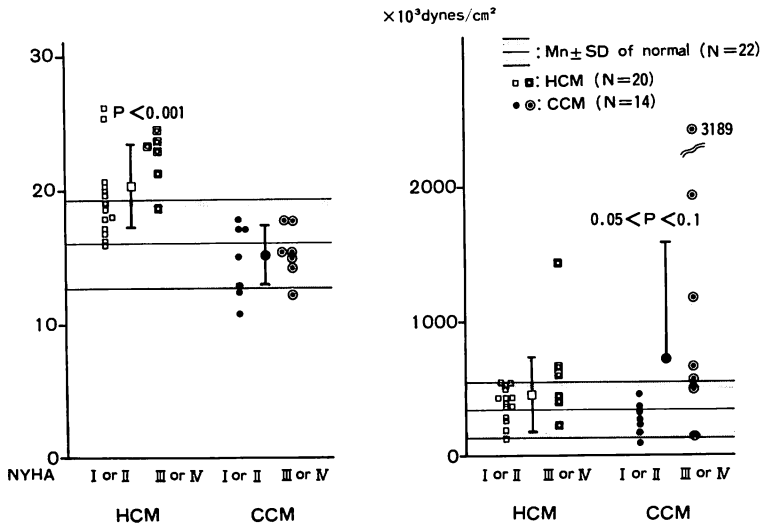
preload で正常な pump 機能を保持していると考えられるが (Fig. 13 左), LV muscle 1g の仕事量は同レベルの preload を受けている正常心筋の約 50% しかないことが明らかとなる (Fig. 13 右). この事実は HCM においては単位心筋の収縮が左室全体の有効収縮とはなり得ていないことを示す.

駆出期 contractility 指標は afterload の影響を考慮せずに論ずるのは適切でない. この関係を心筋症でみると, HCM 群では左方に移動し, CCM 群は下方または右下方に移動しており, CCM のみならず HCM においても contractility の低下が明らかとなる (Fig. 14).

考 案

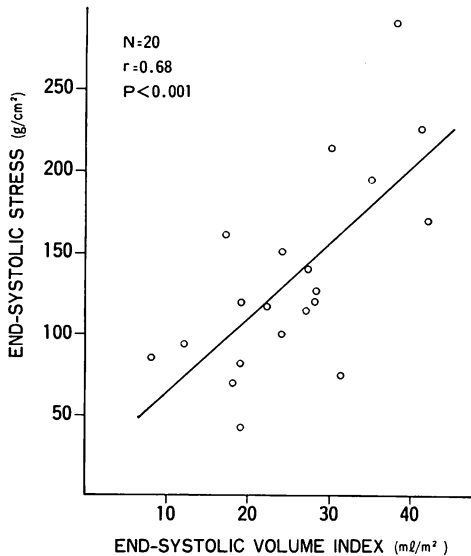
LV のポンプ機能は preload, afterload, contractility, relaxation, compliance, および心拍数の複雑な調和によって維持されている<sup>1,2)</sup>. CCM においては Fig. 6 より明らかなごとく, その疾

患の本態は contractility の低下にあり, これを  $\sigma_{es}$ -ESVI 関係でみると (Fig. 12), 正常心に比べ  $\sigma_{es}$  は高値をとるものの, ESVI はより一層増大し, 正常域より右方に移動していることが明らかとなる. Frank-Starling 曲線 (Fig. 13) でみると本症では明らかに右下方に位置し, afterload-EF 関係でみると (Fig. 14), afterload の増大より EF の低下が正常に比べ著明である (下方移動). これらは CCM においてはある一定の負荷に対し, contractility は正常域より低下していることを示す. 本症における relaxation の障害の原因は不明であるが, relaxation における  $Ca^{++}$  active transport の関与を考慮し<sup>17)</sup>, また peak (-) dp/dt および time constant T が EF と有意の相関関係を持つ事実を考えれば<sup>18)</sup>, 本症における relaxation の障害は, contractility の低下と共通の基盤をもつものと推察される. CCM における stiffness ed の上昇が, NYHA III 度以上の重症例にのみ認められたことは (Fig. 9), 疾患の進行と



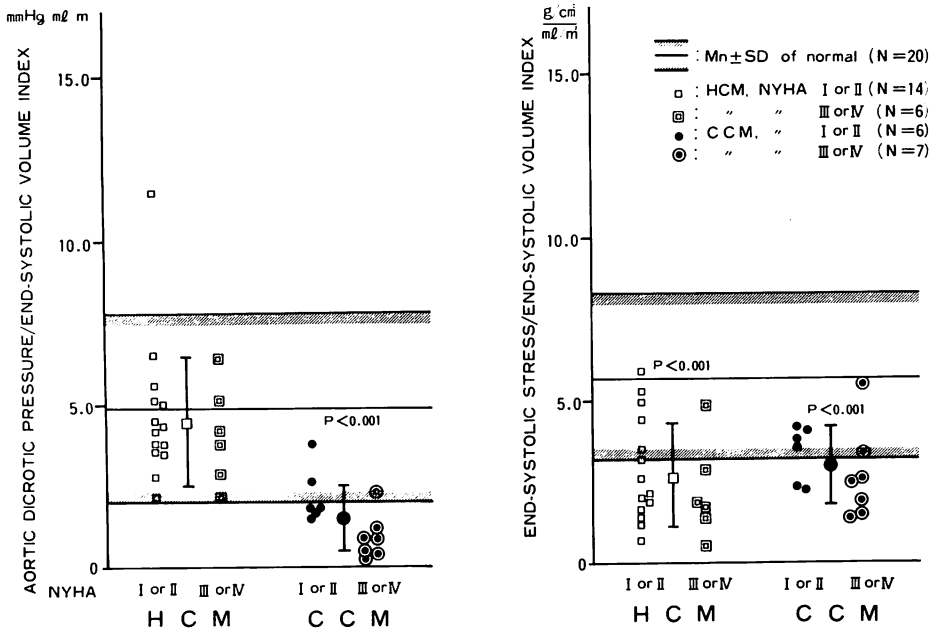
**Fig. 9. Indices of left ventricular compliance.**

Two indices of LV compliance are obtained in this investigation. The slope or diastolic elastic stiffness constant (K) is significantly elevated in HCM, and it is in the normal range in CCM (left figure). Elastic stiffness at the end-diastole is in the normal range in HCM and it is elevated in patients with CCM and congestive heart failure (right figure). This observation may suggest that chamber stiffness is high and muscle stiffness is normal in HCM, and muscle stiffness begins to elevate with the appearance of overt heart failure in CCM.



**←Fig. 10. A relationship between left ventricular end-systolic stress and end-systolic volume index.**

A significant positive correlation is observed among normal subjects between LV end-systolic stress and end-systolic volume index. This observation suggests that LV end-systolic volume is dependent on end-systolic stress even at rest among normal subjects. These observations suggest that end-systolic stress-end-systolic volume index relationship is more preferable for the evaluation of contractile state at rest than end-systolic pressure volume relationship.



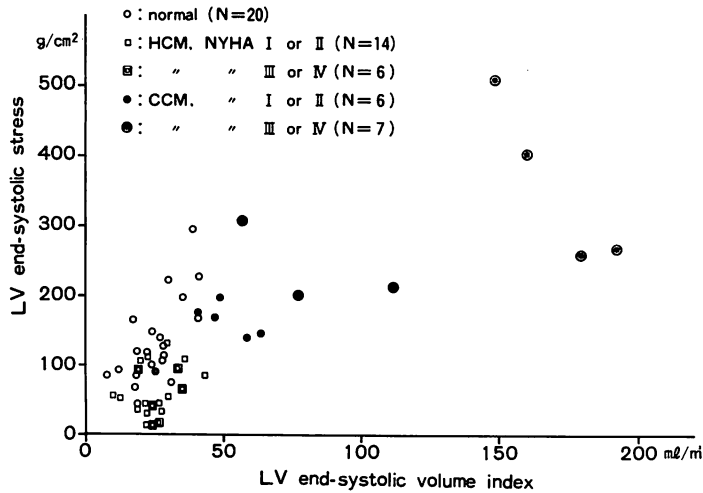
**Fig. 11. The ratio of end-systolic (aortic diastolic) pressure/end-systolic volume index (right) and end-systolic stress/end-systolic volume index (left).**

Both of these two ratios are markedly reduced in CCM, indicating that contractile state of this disease is depressed. Although aortic diastolic pressure/end-systolic volume index ratio is in the normal range in HCM, end-systolic stress/end-systolic volume index ratio is significantly reduced in this disease. A serious question whether contractility of HCM be depressed must be raised from this observation.

ともに muscle compliance の低下が起こると考えられ、その原因として心筋の線維化の進行が想定される。

HCM の contractility は、一般には正常と考えられている。本研究においても、contractility の指標のみをみる限りにおいてはその低下は認められない (Fig. 6)。しかし、contractility の指標は、それを構成する心筋および外部からの負荷状況を無視して論ずることはできない。HCM においては LV edp は上昇しているが、preload は正常域にあり、LV 全体としては正常の仕事量を保持している (Fig. 13 左)。しかし、単位心筋での Frank-Starling 曲線は下方に位置し (Fig. 13 右)、単位心筋の収縮力低下を示唆する。本症においては、心腔は拡大せず、壁の肥厚があり、収

縮期圧は正常域にあるため、収縮期に LV の受けるストレス、すなわち afterload は著明に低下している (Fig. 7)。Afterload-EF 関係を見ると (Fig. 14)、本症においては正常群に比べ左方に位置し、afterload の低下で正常の EF を保持していることが明らかとなる。本症における contractility の低下は、負荷状況に影響を受けない  $\sigma_{es}/ESVI$  比を見ると明らかに低下しており (Fig. 11 右)、 $\sigma_{es}-ESVI$  関係は CCM と異なり、下方に位置する (Fig. 12)。以上の事実から、つぎの推論がなりたつ。すなわち、HCM においては心筋の収縮は左室全体の有効収縮につながらず、正常のポンプ機能を保持するための代償機転として肥大が生じる。本症における relaxation の障害および chamber compliance の低下は、肥大によ



**Fig. 12. A relationship between end-systolic stress and end-systolic volume index among normal subjects, HCM and CCM.**

LV end-systolic stress/end-systolic volume index ratio shifts downward in the majority of patients with HCM, and this ratio shifts to the right in patients with CCM. The degree of the shift is more prominent in patients with severe cardiac symptoms in both HCM and CCM. This figure suggests that contractility of the left ventricle is depressed not only in CCM but also in HCM.

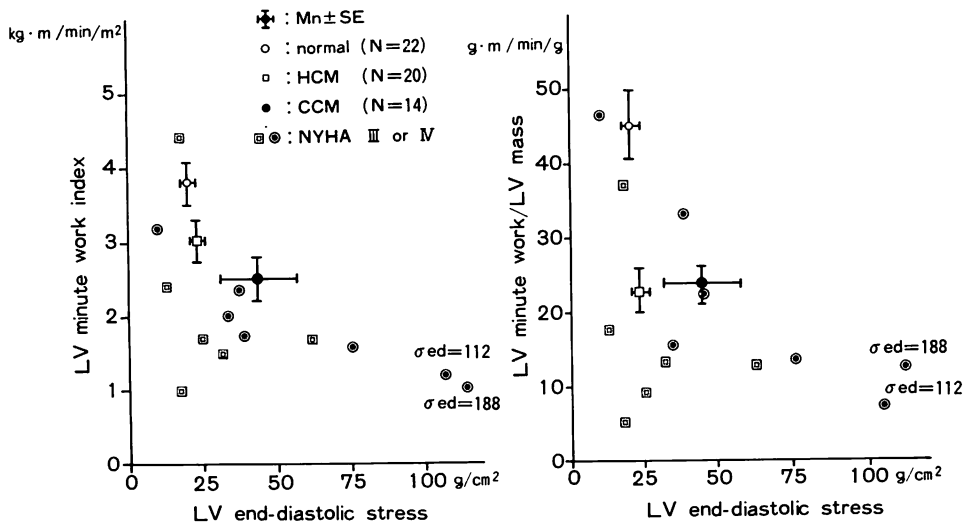
る二次的なものと考えられる。

#### 治療を考えるにさいして

本研究の対象となった CCM 14 例は、すべて心不全の病歴を有し、心カテーテル検査施行時に 7 例が NYHA III または IV 度の心不全状態を脱し得なかった。Fig. 6 に示すごとく、軽症例においても contractility の諸指標はなお低下しており、本症の治療の主眼は contractility の増強に置かれるべきである。従って治療の第一選択は、投与が簡単であり、長期投与によっても副作用を認めない positive inotropic agent といえる。かかる薬剤は、現時点では digitalis をおいて他に存在しない。CCM では preload および afterload の増大は心不全の増強とともに出現し、その時期は NYHA III 度に一致する (Fig. 7)。すなわち、この時期が利尿剤や各種血管拡張剤などの減負荷療法の適応と考えられる。重症 7 例中 3 例が心不全による死の転帰をたどった。症例が

少なく確定的なことは論ぜられないが、この 3 例は、afterload-EF 関係および  $\sigma$  es-ESVI 関係の下方移動がより著明であった。

HCM 20 例中重症例は 6 例であり、1 例が 1 年後に突然死をきたした。本症例は 16 歳の少女であり、心カテーテル検査施行時、III 度の心不全および胸痛発作を認めた非閉塞型非対称性中隔肥大の例であった。下校時、停車中のバスに乗るべく 50 m 疾走し、乗車後倒れ、救急車で病院に着いた時点では死亡していた。急激な運動後の失神発作および突然死は、閉塞性肥大型心筋症においてはしばしば経験され<sup>5,19)</sup>、その原因として心室細動のほか、末梢静脈系の血液貯留による preload の低下、左室流出路狭窄の増強があげられる<sup>5,19)</sup>。本症例の死因は心室細動である可能性も残るが、非閉塞型の患者においても、急激な運動後の静脈還流の低下は急激な心拍出量の低下を惹起させることを考慮せねばならない貴重な症例である。Fig. 13 から明らかなごとく、HCM に



**Fig. 13. A relationship between preload and performance (Frank-Starling relationship).**

The relationship between LV preload (end-diastolic stress) and performance (LV minute work index) is shown on the left, and the relationship between preload and LV unit muscle performance (LV minute work/LV mass) is shown in the right side. Although LV minute work is maintained in the normal range in HCM with normal preload, it is clearly depressed in CCM. Looking at the individual data, pump function is depressed in the majority of patients with severe cardiac symptoms in both HCM and CCM. A unit muscle minute work in HCM, however, is markedly lower at the same level of preload compared to normal, and it is suspected that the contraction of a unit muscle in HCM is inappropriate to produce an adequate contraction of the whole left ventricle.

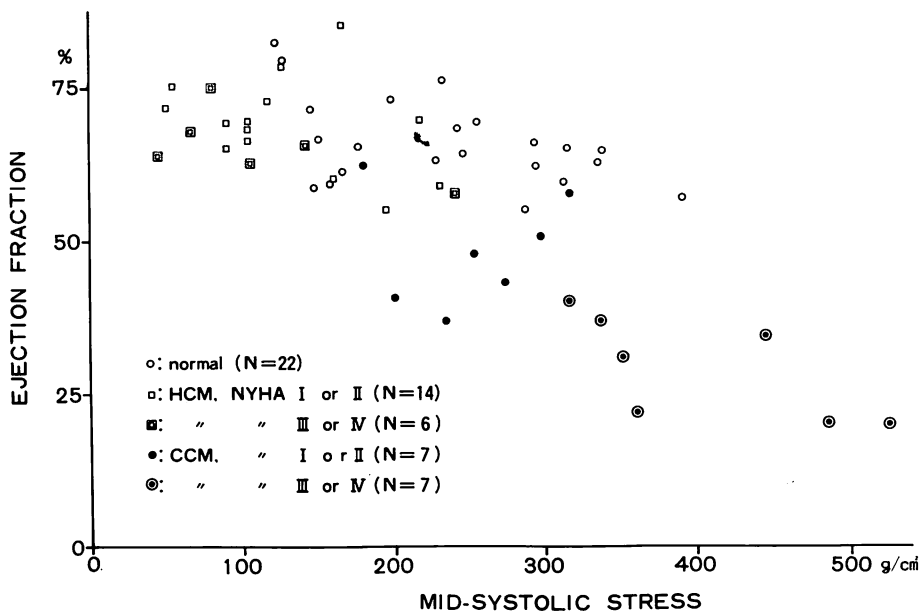


Fig. 14. A relationship between afterload and ejection fraction among normal subjects, HCM and CCM.

It is well known that the ejection phase indices of contractility are influenced by afterload, and therefore, evaluations of contractility using ejection phase indices must be done with the consideration of the level of afterload.

Although EF is normal in HCM, afterload is severely reduced, and this relationship is shifted to the left. Normal EF is maintained with reduced afterload in this disease. The reduction of EF seems to be parallel to the elevation of afterload in CCM, and the elevation of afterload is more prominent in patients with congestive heart failure. Favorable effects such as an increase of EF and cardiac output can be expected in such patients with the administration of afterload reducing agents.

おいては高い LV edp で正常の preload を維持しており, 急激な静脈還流の減少は preload の急激な低下を起し, 心拍出量の急激な低下につながるものと考えられる. Nitroglycerin や利尿剤の投与で失神発作を起こすことは, 閉塞性ではよく知られているが<sup>5,19)</sup>, 上述の機序を考慮すれば, これらの薬剤の投与には閉塞性非閉塞性の別を問わず, 十分な注意を払う必要がある.

重症 6 例中, 上述の 1 例を含め 3 例に, また閉塞性の 2 例において, propranolol 投与により肺うっ血症状の出現をみた. 本剤は一般に HCM の治療の第 1 選択剤と思われており, 胸痛発作や不整脈の治療のためにしばしば投与され, また一

部の学者は本剤が compliance の上昇作用を有すると考えているが, かかる事実は動物実験においても臨床実験においても証明されていない. しかしながら我々の 5 例の肺水腫の症例を考え, また  $\beta$ -blocker が Frank-Starling 曲線を右下方に移動させる事実を考慮すれば, HCM に対する  $\beta$ -blocker の投与もまた十分な注意を払ってなされるべきであると考え. 本症の原因が不明である現在, その根本的治療法が存在しないのは当然であるが, 種々の対症療法を行うにさいしては, 病態生理を理解し, 禁忌を考えながら慎重に薬剤の選択を行う必要がある.

本研究の一部は文部省科学研究費助成金および厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班助成金によったものである。

## 文 献

- 1) Braunwald E, Ross J Jr: Control of cardiac performance. *In* Handbook of Physiology. Section 2: The Cardiovascular System. Vol 1. The Heart. ed by Berne RM, American Physiological Society, Bethesda, Maryland, 1979, pp 533-580
- 2) Glantz SA, Parmley WW: Factors which affect the diastolic pressure volume curve. *Circulat Res* **42**: 171, 1978
- 3) Goodwin JF: Congestive and hypertrophic cardiomyopathies. A decade of study. *Lancet* **1**: 731, 1970
- 4) Kawai C, Takatsu T: Clinical and experimental studies on cardiomyopathy. *New Engl J Med* **293**: 592, 1975
- 5) Wynne J, Braunwald E: Hypertrophic cardiomyopathy. *In* Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. ed by Brauwald E, WB Saunders Co, Philadelphia, 1980, pp 1447-1460
- 6) Dodge HT, Sandler H, Ballew DW, Lord JD Jr: The use of biplane angiocardigraphy for the measurement of left ventricular volume in man. *Am Heart J* **60**: 762, 1960
- 7) Rackley CE, Dodge HT, Coble YD, Hay RE: A method for determining left ventricular mass in man. *Circulation* **29**: 666, 1964
- 8) Mirsky I: Review of various theories for the evaluation of left ventricular wall stress. *in* Cardiac Mechanics: Physiological, Clinical, and Mathematical Considerations. ed by Mirsky I, Ghista DN, Sandler H, John Wiley & Sons, New York, 1974, pp 381-409
- 9) Hirota Y, Suwa M, Takatsu T: Mid-systolic left ventricular endocardial stress as a noninvasive index of afterload. *J Cardiography* **8**: 99, 1978
- 10) Suga H, Sagawa K: Instantaneous pressure-volume relationship and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Circulat Res* **35**: 117, 1974
- 11) Sagawa K, Suga H, Shoukas AA, Bakalar KM: End-systolic pressure/volume ratio: A new index of ventricular contractility. *Am J Cardiol* **40**: 748, 1977
- 12) Sagawa K: The ventricular pressure-volume diagram revisited. *Circulat Res* **43**: 677, 1978
- 13) Grossman W, Braunwald E, Mann T, McLaurine LP, Green LH: Contractile state of the left ventricle in man as evaluated from end-systolic pressure-volume relations. *Circulation* **56**: 845, 1977
- 14) Takahashi M, Sasayama S, Kawai C, Kotoura H: Contractile performance of the hypertrophied ventricle in patients with systemic hypertension. *Circulation* **62**: 116, 1980
- 15) Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML: Hemodynamic determinations of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest* **58**: 751, 1976
- 16) Mirsky I: Assessment of passive elastic stiffness of cardiac muscle: Mathematical concepts, physiologic and clinical considerations: Directions of future research. *Prog Cardiovasc Dis* **18**: 277, 1976
- 17) Grossman W, McLaurine LP: Diastolic properties of the left ventricle. *Ann Int Med* **84**: 316, 1976
- 18) Hirota Y: A clinical study of left ventricular relaxation. *Circulation* **62**: 756, 1980
- 19) Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J Jr, Morrow AG: Idiopathic hypertrophic sub-aortic stenosis. *Circulation* **29/30** (Suppl IV): IV-3, 1964