

Diltiazem の高血圧性肥大心および肥大型心筋症の左室拡張機能に及ぼす影響

Effect of diltiazem on diastolic performance of the hypertrophied left ventricle in patients with systemic hypertension and hypertrophic cardiomyopathy

松本 正幸
中島 茂
福島 正勝
前田 孝雄
安井 潔
松山 泰三
島津 敬
浜中 康彦
井上 通敏
阿部 裕

Masayuki MATSUMOTO
Shigeru NAKAJIMA
Masakatsu FUKUSHIMA
Takao MAEDA
Kiyoshi YASUI
Taizo MATSUYAMA
Takashi SHIMAZU
Yasuhiko HAMANAKA
Michitoshi INOUE
Hiroshi ABE

Summary

We studied the effect of a calcium antagonist, diltiazem, on left ventricular (LV) diastolic performance of hypertrophied hearts in five patients (pts) with systemic hypertension (HHD) and 6 pts with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) by a combined phonoechocardiographic technique. Data were analyzed before and after the oral administration of diltiazem (90-180 mg/day).

In HHD, the prolonged LV isovolumic relaxation time, measured from the onset of the aortic component of the second heart sound to the beginning of the mitral valve opening, decreased significantly from 112 ± 17 to 90 ± 9 msec ($p < 0.01$) and normalized LV peak filling rate during rapid filling phase increased in all pts without a statistic significance. This filling rate during atrial contraction phase decreased (1.61 ± 0.59 to 0.93 ± 0.22 sec⁻¹, $p < 0.05$). In HCM, LV isovolumic relaxation time and normalized LV peak filling rate during rapid filling phase showed no significant change, although normalized LV peak filling rate during atrial contraction phase decreased significantly (1.20 ± 0.27 to 1.05 ± 0.24 sec⁻¹, $p < 0.05$). In both pts groups, no significant changes were observed in R-R interval, systolic blood pressure,

大阪大学医学部 第一内科 心臓研究室
大阪市福島区福島 1-1-50 (〒553)

The First Department of Medicine, Osaka University
Medical School, Fukushima 1, Fukushima-ku, Osaka
553

Presented at the 25th Meeting of the Cardiography Society held in Tokushima, October 9-10, 1982
Received for publication May 14, 1983

LV end-systolic dimension, end-diastolic dimension and fractional shortening of the LV minor axis before and after the administration of diltiazem.

These data indicate that diltiazem shortens abnormally prolonged LV diastolic relaxation time and improves LV diastolic filling in pts with HHD, whereas diltiazem fails to show such effects in pts with HCM except for a decrease in the normalized LV peak filling rate during atrial contraction phase.

Key words

Isovolumic relaxation time Diltiazem Hypertrophied heart

はじめに

高血圧性肥大心 (HHD), あるいは肥大型心筋症 (HCM) の左室拡張機能障害についてはよく知られており, またこの種の機能障害が種々の臨床症状の発現に関与することが報告されている¹⁻⁴⁾.

最近, Hanrath ら⁵⁾, Lorell ら⁶⁾は, 肥大心に伴う左室等容性弛緩期の延長, 拡張期左室充満過程の障害に注目し, Ca拮抗剤 verapamil あるいは nifedipine が, これらの左室拡張機能異常および臨床症状の改善に有効であると報告している. これらの成績から, 肥大心左室拡張機能異常が薬物により改善される可能性が明らかにされるようになったが, diltiazem の肥大心左室拡張機能異常に対する有効性, および疾患間における有効性の差異については, まだ明確にされていない.

今回我々は, HHD と HCM を対象として Ca拮抗剤 diltiazem の経口投与を行い, 肥大心左室拡張機能異常に対する有効性, および HHD と HCM 間における有効性の差異について検討した.

対象と方法

高血圧性肥大心 (HHD) 5例, 肥大型心筋症 (HCM) 6例の計 11例(男性)を対象とした. 診断は超音波心エコー図法により行い, 全例左室流出路閉塞の所見は認められなかった. また壁厚 13 mm 以上を肥大とした.

HHD および HCM の平均年齢は, それぞれ

50(40~56)歳, 51(35~63)歳である. HHD 5例中 2例は, びまん性肥大型, 3例は心室中隔肥大型であり, HCM 6例中 2例はびまん性肥大型, 4例は心尖部肥大型である. 全例洞調律であり, 他の薬剤は, 少なくとも diltiazem 投与前 48 時間以降, 観察期終了まですべて中止した.

薬剤投与は, diltiazem 90~180 mg/日の 1~2 週間経口投与の形で行い, 心エコー図の記録は投与前, および経口投与 1~2 週間後に投与後の記録を行った.

M モード心エコー図の記録は Aloka 製 SSD-110, 探触子 2.25 MHz, ストリップチャートレコーダー (Aloka 製 SSZ-91) を用い, 紙送り速度 100 mm/sec にて行った. また心電図, および大動脈弁閉鎖音 (A_2) を確認するために心音図を同時記録した. 探触子は心室中隔, 左室後壁, 僧帽弁開放を記録し得る部位に保持した. また収縮期血圧をカフ圧より求めた.

データの解析は, 記録の良好な 3 心拍についてコンピューターを用いて行った. 左室後壁および心室中隔の左室側心内膜を crosswire にて, 心電図の R 波から連続する次の R 波までトレースし, 10 msec ごとにデジタル化した. 用いた crosswire cursor は X 軸, Y 軸方向に 0.2 mm の解析精度を有し, Canon デジグラマ-Model G-5 のコンピューターシステムにて解析した. これにより以下の計測を行った.

(1) R-R 時間: 心電図の R 波より次の R 波までの時間, (2) 等容性弛緩期 (IRT): 大動脈弁閉鎖音 (A_2) 開始より僧帽弁開放開始 (MO) までの時間, (3) 急速流入期および心房収縮期最大

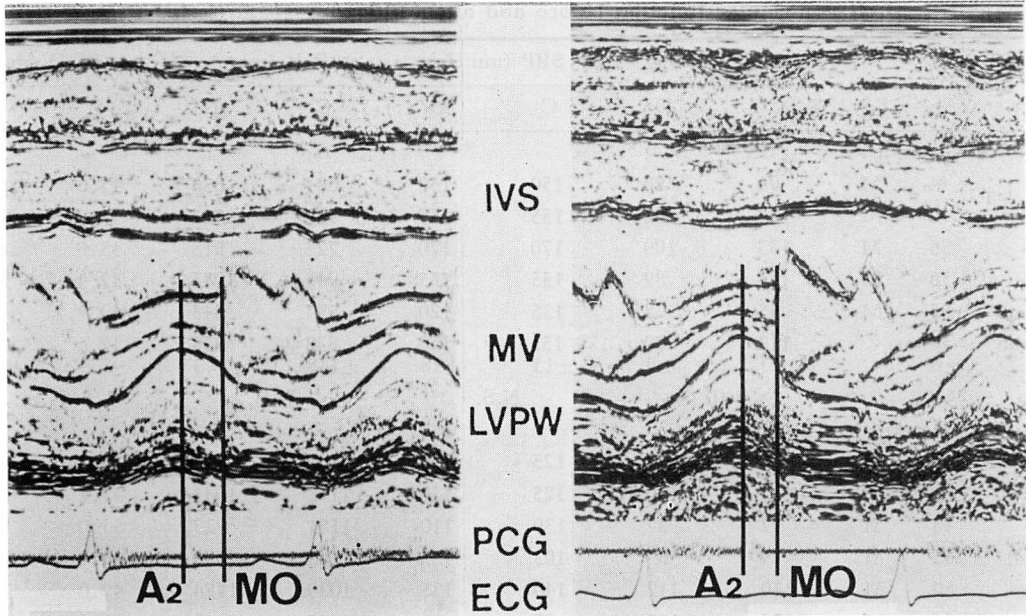


Fig. 1. Simultaneous recordings of echo-, phono-, and electrocardiogram in a patient of hypertension with left ventricular hypertrophy (HHD) before and after the administration of diltiazem.

Note the shortening of isovolumic relaxation time (A_2 -MO) after the administration of diltiazem.

A_2 =aortic valve closure; MO=beginning of the mitral valve opening (D point); IVS=interventricular septum; MV=mitral valve; LVPW=left ventricular posterior wall.

左室内径変化速度をその時点の内径で基準化した値 (peak $dD/dt \cdot D \cdot RF$, peak $dD/dt \cdot D \cdot AC$), (4) 左室内径短縮率 (FS), (5) 左室拡張末期径 (EDD), 左室収縮末期径 (ESD).

検定は paired student's t-test を用いて行った.

結 果

Fig. 1 は高血圧性肥大心 (HHD) の 1 症例における, diltiazem 経口投与前後の M モード心エコー図である. 図中の 2 本の垂線は大動脈弁閉鎖音 (A_2) の開始から僧帽弁開放 (MO) までの等容性弛緩期を示し, これは diltiazem 投与後に短縮している. 各症例における diltiazem の経口投与前後の左室機能の変化を Table 1 に示す.

HHD において, diltiazem の投与後, 収縮期血圧 (SBP), R-R 時間, 左室拡張末期径 (EDD),

左室収縮末期径 (ESD), 左室内径短縮率 (FS) には有意な変化が認められなかったが, 等容性弛緩期 (IRT) は有意に短縮した (112 ± 17 から 90 ± 9 msec, $p < 0.01$) (Table 1, Fig. 2a). また急速流入期最大左室内径変化速度 (peak $dD/dt \cdot D \cdot RF$) は, 有意ではないが, 全例増加を示し, 心房収縮期最大左室内径変化速度 (peak $dD/dt \cdot D \cdot AC$) は 1.61 ± 0.59 から $0.93 \pm 0.22 \text{ sec}^{-1}$ ($p < 0.05$) へと有意に減少した (Table 1, Fig. 2b).

HCM では diltiazem の投与後, 収縮期血圧, R-R 時間, 左室拡張末期径, 左室収縮末期径, 左室内径短縮率, 等容性弛緩期, 急速流入期最大左室内径変化速度のいずれにおいても有意な変化が認められなかった (Table 1, Fig. 2). しかし, 心房収縮期最大左室内径変化速度 (peak $dD/dt \cdot D \cdot AC$) は有意に減少した (1.20 ± 0.27 から $1.05 \pm 0.24 \text{ sec}^{-1}$, $p < 0.05$) (Table 1, Fig. 2b). また

Table 1. Left ventricular function before and after diltiazem

Pt	Age	Sex	IRT (msec)		SBP (mmHg)		R-R (msec)		EDD (mm)	
			C	D	C	D	C	D	C	D
(A) HHD group										
1	44	M	96	86	150	150	634	658	45.6	46.8
2	40	M	122	98	155	155	927	927	53.9	51.5
3	56	M	133	100	170	170	725	815	45.0	47.7
4	56	M	114	89	155	155	946	1045	52.4	52.6
5	55	M	95	78	135	120	957	845	40.9	42.2
Mean	50		112	90	153	150	838	858	47.6	48.2
±SD	±8		±17	±9	±13	±18	±148	±143	±5.4	±4.1
p			<0.01		N.S.		N.S.		N.S.	
(B) HCM group										
1	57	M	100	71	125	100	1090	1031	45.5	46.4
2	50	M	127	140	125	130	1123	1051	41.1	39.5
3	48	M	92	87	130	110	1181	923	53.0	50.0
4	35	M	99	83	105	105	1123	1059	49.9	50.1
5	50	M	110	112	140	135	1039	1174	49.0	51.2
6	63	M	125	113	95	90	1045	1143	47.5	47.5
Mean	51		109	101	120	112	1100	1064	47.7	47.5
±SD	±9		±14	±25	±17	±18	±54	±89	±4.1	±4.3
p			N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	

HHD=left ventricular hypertrophy due to systemic hypertension; HCM=hypertrophic cardiomyopathy; C=control; D=after diltiazem; IRT=isovolumic relaxation time; SBP=systolic blood pressure; R-R=cycle length; EDD=end-diastolic dimension; ESD=end-systolic dimension; FS=fractional shortening of the left ventricular

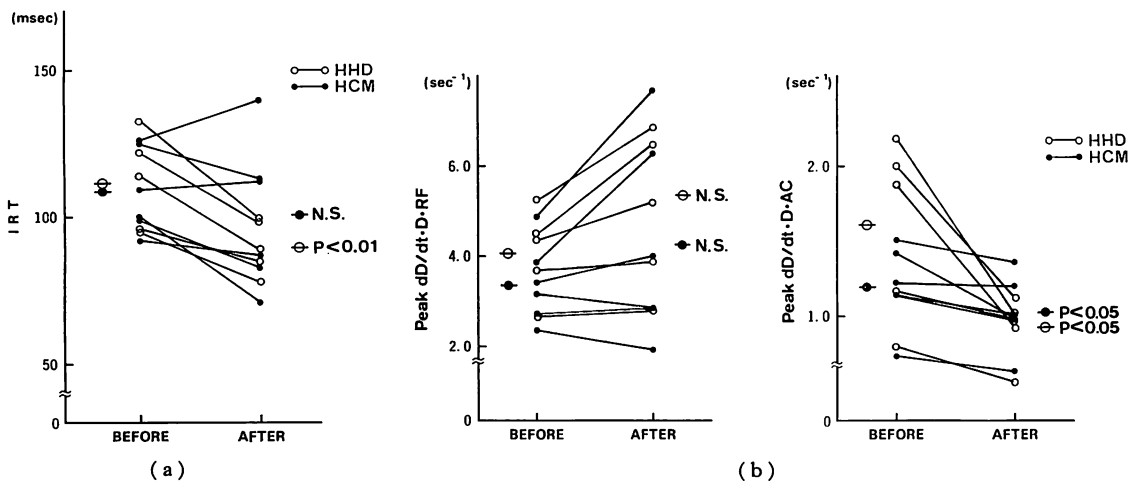


Fig. 2. Effect of diltiazem in patients with HHD (○—○) and HCM (●—●) on isovolumic relaxation time (IRT) (panel a) and normalized peak filling rate during rapid filling phase (peak dD/dt·D·RF) and during atrial contraction phase (peak dD/dt·D·AC) (panel b).

Individual data and mean values are shown.

ESD (mm)		FS (%)		Peak dD/dt·D·RF (sec ⁻¹)		Peak dD/dt·D·AC (sec ⁻¹)	
C	D	C	D	C	D	C	D
30.1	27.0	34	42	4.47	6.43	2.19	1.02
35.4	33.3	34	35	4.39	5.18	1.17	1.02
31.7	28.9	30	39	3.72	3.90	1.88	0.92
30.0	30.9	43	41	2.64	2.76	0.80	0.57
23.3	22.9	43	46	5.21	6.87	2.00	1.13
30.1	28.6	37	41	4.09	5.03	1.61	0.93
±4.4	±4.0	±6	±4	±0.97	±1.70	±0.59	±0.22
N.S.		N.S.		N.S.		<0.05	
23.1	21.0	49	55	3.90	6.15	1.21	1.20
20.1	21.0	51	47	3.16	2.81	1.52	1.37
33.0	28.0	38	45	4.88	7.80	1.15	1.06
33.2	34.7	34	31	2.69	2.80	0.74	0.64
34.7	36.3	29	29	2.38	1.93	1.15	0.99
26.5	27.2	44	43	3.35	4.00	1.43	1.02
28.4	28.0	41	42	3.39	4.25	1.20	1.05
±6.1	±6.5	±9	±10	±0.90	±2.30	±0.27	±0.24
N.S.		N.S.		N.S.		<0.05	

minor axis; peak dD/dt·D·RF=normalized peak filling rate during rapid filling phase; peak dD/dt·D·AC=normalized peak filling rate during atrial contraction phase; N.S.=not significant.

高血圧性肥大心と肥大型心筋症の肥大部位の違いによる diltiazem に対する反応性の差は認められなかった。

考 察

今回我々は、高血圧性肥大心 (HHD) および肥大型心筋症 (HCM) の左室拡張機能異常に対する Ca 拮抗剤 diltiazem の効果を検討した。その結果、HHD において、diltiazem の投与後、左室等容性弛緩期の短縮、急速流入期最大左室内径変化速度の増加、心房収縮期最大左室内径変化速度の減少などの左室拡張機能の改善が認められた。また HCM では心房収縮期最大左室内径変化速度は有意に減少したが、等容性弛緩期および急速流入期最大左室内径変化速度は不変であった。これらの結果から、diltiazem の肥大心左室拡張機

能異常に与える効果には、対象疾患により差異のあることが示唆された。すなわち、diltiazem の経口投与は、HHD に対して左室等容性弛緩期を短縮し、左室拡張早期および後期充満過程の改善に有効であり、HCM に対しては左室拡張後期充満過程の改善に有効であることが示唆された。

肥大心の左室拡張機能異常に対して、これまで Hanrath ら⁵⁾、Bonow ら⁷⁾は verapamil の静脈内および経口投与を行い、また Lorell ら⁶⁾は nifedipine の舌下投与を行っているが、これらの報告によると、肥大型心筋症と高血圧性肥大心での疾患別効果には差異を認めず、Ca 拮抗剤がその両者の左室拡張機能改善に有効であるとしている。Verapamil あるいは nifedipine と同じ Ca 拮抗剤である diltiazem が、HCM に対して有効でなかった原因は明らかではないが、他の報告

例と今回対象とした HCM 例間の, 投薬前左室機能の差が考えられる. すなわち, これまでの報告例と比較した場合, 今回の対象例は, 有意に徐脈である. 最近 Tung ら⁸⁾は, 心筋標本を用いて diltiazem の心筋への影響を検討しており, diltiazem の作用は心筋刺激頻度依存性であると報告している. このことは, 今回の我々の検討において, HHD に対して diltiazem が有効であり, HCM に対して無効であったことの1つの証明となり得るかも知れない.

今回の検討にて, diltiazem が HHD の左室拡張機能障害を改善することが示されたが, その機序としては, 1) 心筋内 Ca 動態への影響, 2) 心筋内血流への影響, あるいは, 3) 種々の力学的因子への影響等による可能性が考えられる. まず第1の可能性については, これまで肥大心の左室拡張機能障害の原因の一つとして, Ca の心筋内過剰負荷が考えられているが, 最近 Capasso ら⁹⁾は, ラットを用いた実験的 HHD において, 心筋拡張機能および活動電位の変化から, HHD における Ca 動態を考察している. 彼らは, 心筋肥大の出現とともに心筋拡張機能障害および活動電位持続時間の延長が出現し, また血圧下降に伴う肥大の回復とともに拡張機能が改善し, 活動電位も正常化することを報告している. このように HHD の拡張機能が可逆性であることは, 薬剤による改善の可能性をも示唆し, これまでの報告と同様に, 今回検討した diltiazem も, その本来の薬理作用である心筋細胞 slow channel 阻害による Ca 過剰負荷抑制に基づき, 左室拡張機能を改善し得ることが考えられる.

第2の可能性として, diltiazem が冠動脈平滑筋の Ca 流入にも拮抗し, 冠動脈を拡張し, 冠血流を増加させることによる影響が考えられる. 肥大心では, 心筋内血流量および冠予備の減少が認められており, 高度肥大心では, 特に心内膜下心筋層が虚血状態にあることが報告されている¹⁰⁻¹²⁾. 虚血が心室拡張機能を障害することはすでに報告されており¹³⁾, HHD の心内膜下虚血が左室拡張

機能障害の一因と考えられる. Diltiazem はその心内膜下虚血を, 冠血流の増加作用あるいは心筋保護作用¹⁴⁾により改善し, 左室拡張機能障害を改善させたことも考えられる.

第3の可能性として, diltiazem が, 末梢血管拡張作用により, 種々の力学的因子を変化させることによる影響も否定できない. しかし今回の検討では, diltiazem の投与前後に, R-R 時間, 収縮期血圧, 左室内径などの因子のいずれにも有意な変化は認められていないことから, diltiazem の左室拡張機能改善に対する力学的因子の関与は否定的である.

以上より, diltiazem による高血圧性肥大心の左室拡張機能改善は, 心筋内 Ca 動態の改善, あるいは心内膜下虚血の改善によると考えられるが, いずれの関与が大であるかは今後の検討を俟たねばならない.

要 約

高血圧性肥大心 (HHD) 5 例, および肥大型心筋症 (HCM) 6 例を対象とし, Ca 拮抗剤, diltiazem の左室拡張機能に与える効果を, M モード心エコー図法を用いて検討した. 心エコー図の記録は, diltiazem 90~180 mg/日の経口投与前後に行った.

HHD において, 左室等容性弛緩期(大動脈弁閉鎖音から僧帽弁開放開始までの時間)は 112 ± 17 msec から 90 ± 9 msec へと有意 ($p < 0.01$) に短縮し, 急速流入期最大左室内径変化速度 (peak $dD/dt \cdot D \cdot RF$) は, 有意ではないが, 全例で増加を示した. また心房収縮期最大左室内径変化速度 (peak $dD/dt \cdot D \cdot AC$) は有意に減少 (1.61 ± 0.59 から $0.93 \pm 0.22 \text{ sec}^{-1}$, $p < 0.05$) した. 一方 HCM では peak $dD/dt \cdot D \cdot AC$ に有意な減少 (1.20 ± 0.27 から $1.05 \pm 0.24 \text{ sec}^{-1}$, $p < 0.05$) が認められたが, 左室等容性弛緩期, peak $dD/dt \cdot D \cdot RF$ は不変であった. diltiazem 投与前後の R-R 時間, 収縮期血圧, 左室収縮末期径, 拡張末期径, 左室内径短縮率は, HHD および HCM に

において不変であった。

以上の結果より, diltiazem は高血圧性肥大心において異常に延長した左室等容性弛緩期を短縮し, 左室拡張期充満過程を改善するが, 肥大型心筋症では peak $dD/dt \cdot D \cdot AC$ が減少したことを除いては, この改善作用が認められないことが示された。

文 献

- 1) Sanderson JE, Traill TA, St John Sutton MG, Brown DJ, Gibson DG, Goodwin JF: Left ventricular relaxation and filling in hypertrophic cardiomyopathy. An echocardiographic study. *Br Heart J* **40**: 596, 1978
- 2) St John Sutton MG, Tajik AJ, Gibson DG, Brown DJ, Seward IB, Giuliani E: Echocardiographic assessment of left ventricular filling and septal and posterior wall dynamics in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* **57**: 512, 1978
- 3) Gibson DG, Traill TA, Hall RJC, Brown DJ: Echocardiographic features of secondary left ventricular hypertrophy. *Br Heart J* **41**: 54, 1979
- 4) 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* **45**: 15, 1980
- 5) Hanrath P, Mathey DG, Kremar 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* **45**: 1258, 1980
- 6) Lorell BH, Paulus WJ, Grossmann W, Wynne J, Cohn PF: Modification of abnormal left ventricular diastolic properties by nifedipine in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **65**: 499, 1982
- 7) Bonow RO, Rosing OR, 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* **64**: 787, 1981
- 8) Tung L, Morad M: Frequency- and voltage-dependent block of tension and slow inward current in heart muscle by diltiazem. *Circulation* **66** (Suppl II): II-293, 1982 (abstr)
- 9) Capasso JM, Aronson RS, Sonnenblick EH: Reversible alteration in excitation-contraction coupling during myocardial hypertrophy in rat papillary muscle. *Circulat Res* **51**: 189, 1982
- 10) Murray PA, Vatner SF: Abnormal coronary vascular response to exercise in dogs with severe right ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* **67**: 1314, 1981
- 11) Attarian DE, Jones RN, Currie WD, Hill RC, Sink JD, Olsen CO, Chitwood WR Jr, Wechsler AS: Characteristics of chronic left ventricular hypertrophy induced by subcoronary valvular aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* **81**: 382, 1981
- 12) Henguel L, Odoroff CL, Honig CR: Inter-capillary distance and capillary reserve in hypertrophied rat hearts beating in situ. *Circulat Res* **41**: 400, 1977
- 13) Palacios I, Newwill JB, Powell WJ Jr: Effect of acute global ischemia on diastolic relaxation in canine hearts. *Am J Physiol* **235**(6): H720, 1978
- 14) Zamanis A, Verdetti J, de Leiris J: Reduction of ischemia-induced myocardial necrosis in the rat with permanent coronary artery occlusion under the effect of diltiazem. *J Mol Cell Cardiol* **14**: 53, 1982