

肥大型心筋症および拡張型 心筋症における急性圧負荷 時の左室拡張予備能

Left ventricular diastolic reserve during acute pressure loading in hy- pertrophic cardiomyo- pathy and dilated car- diomyopathy

横手 祐司
岡本 光師*
佐倉英一郎
島本 博幸
網岡 英世
山形 東吾
橋本 正樹
土岡由紀子
松浦 秀夫
梶山 梧朗

Yuji YOKOTE
Mitsunori OKAMOTO*
Eiichiro SAKURA
Hiroyuki SHIMAMOTO
Hideyo AMIOKA
Togo YAMAGATA
Masaki HASHIMOTO
Yukiko TSUCHIOKA
Hideo MATSUURA
Goro KAJIYAMA

Summary

To evaluate left ventricular diastolic reserve during acute pressure loading, changes in mitral flow velocity patterns before and after the elevation of blood pressure were analyzed by pulsed Doppler echocardiography in 11 cases of hypertrophic cardiomyopathy (HCM), nine cases of dilated cardiomyopathy (DCM), and 11 control subjects. Systolic blood pressure was elevated 25% above basal values by methoxamine infusion (0.01 mg/kg/min). Before and after methoxamine, left ventricular dimension and mitral flow velocity pattern were obtained by M-mode and pulsed Doppler echocardiography, respectively. The peak velocity in the rapid filling and atrial contraction phases and time-velocity integrals were measured from the flow pattern.

After methoxamine, left ventricular diastolic dimension was significantly increased in all groups, from 43.8 ± 4.7 mm to 47.4 ± 4.9 mm in the control subjects, from 43.7 ± 6.3 mm to 47.2 ± 6.0 mm in HCM, and from 57.9 ± 6.4 mm to 60.6 ± 5.9 mm in DCM. Left ventricular systolic dimension was significantly increased from 48.6 ± 8.4 mm to 52.8 ± 8.3 mm in DCM, but not in the control subjects or HCM. The peak velocity in the rapid filling phase was significantly increased from 60 ± 16 cm/sec to 69 ± 14 cm/sec in the control subjects and tended to be increased from 44 ± 13 cm/sec to 52 ± 12 cm/sec

広島大学医学部 第一内科
*同 臨床検査医学
広島市南区霞 1-2-3 (〒734)

The First Department of Internal Medicine and
*Clinical Laboratory, Hiroshima University, School of
Medicine, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734

Received for publication December 14, 1987; accepted January 9, 1988 (Ref. No. 32-21)

in HCM. The extent of this increase tended to be less in HCM. However, the peak velocity in the rapid filling phase tended to decrease in DCM. There were no consistent trends of changes in the peak velocity in the atrial contraction phase in any groups. The mitral velocity integral increased from 502 Hz·sec to 621 Hz·sec in the controls and from 525 Hz·sec to 613 Hz·sec in HCM, but it did not increase in DCM.

These findings suggest that there is impaired diastolic reserve during acute pressure loading in HCM and DCM and that the diastolic disturbance might be reflected in the early diastolic phase, rather than in the late diastolic phase.

Key words

Hypertrophic cardiomyopathy Dilated cardiomyopathy Pulsed Doppler echocardiography Afterload diastolic property

はじめに

左室流入血流波形は種々の因子により左右されることが明らかにされつつある¹⁻⁵⁾。肥大型心筋症 (HCM) では安静時に急速流入期の流入速度の低下, 心房収縮期流速の相対的増大などの異常が知られ⁶⁻¹⁰⁾, これらの異常は左室の弛緩障害による^{4,11)}と考えられている。拡張型心筋症 (DCM) でも同様に急速流入期の流入障害が報告されている¹²⁾。また各種ストレス時の血流動態に関しては, HCM において運動負荷時の左室流入動態の反応異常などは報告されているが¹³⁾, 前負荷や後負荷などの loading condition を変化させた時の左室流入動態への影響は, いまだ明らかにされていない。そこで今回, HCM と DCM において, パルス・ドップラー法を用いて急性圧負荷時の流入動態の変化を検討し, これらの病態における拡張期予備能の評価を試みた。

対象ならびに方法

厚生省特定疾患「特発性心筋症」調査研究班の診断の手引き (1983) に基づいて診断確定した HCM 群 11 例 (男性 10 例, 女性 1 例, 平均年齢 50.4 ± 13.2 歳), DCM 群 9 例 (男性 5 例, 女性 4 例, 平均年齢 49.9 ± 11.5 歳), および健常者 11 例 (男性 6 例, 女性 5 例, 平均年齢 41.8 ± 15.7 歳, 対照群) を対象とした。DCM 群 9 例中 6 例には, 左室造影で Sellers 分類 I 度または II 度の僧帽

弁逆流を認めた。

約 15 分間の安静後左半側臥位にて, 心エコー図法およびパルス・ドップラー法によるメトキサミン負荷前の記録を行った。使用装置は東芝製超音波パルス・ドップラー装置 (SSH 40A/SDS 21A) で, 発振周波数は 2.4 MHz, パルス繰り返し数は 4 KHz または 6 KHz であった。まず探触子を心尖部に置き, 超音波パルス・ドップラー法を用いて sample volume を僧帽弁口中央, かつモニターとする M モード心エコー図上の D 点に設定して, 左室流入血流波形の記録を行った (Fig. 1)。ドップラーシグナルの表示はスペクトログラム表示とし, 紙送り速度は 50 mm/sec とした。左室流入血流波形から急速流入期ピーク流速 (cm/sec), 心房収縮期ピーク流速 (cm/sec) を計測し, また 1 心周期における mitral velocity integral (流入血流波形面積) (Hz·sec) をプランメーターを用いて求めた。次に探触子を傍胸骨左縁第 3 肋間または第 4 肋間に置き, 左室腱索レベルでの M モード心エコー図を記録し, 左室拡張末期径 (LVDd) および左室収縮末期径 (LVDs) を計測した。

引き続きメトキサミン 0.01 mg/kg/min 持続静注により, 収縮期血圧を約 25% 増大させた後, 上記と同様の記録および計測を行った。各測定値は連続 5 心拍の平均とし, 平均±標準偏差で表した。統計的検定は unpaired, paired t-test を用い, 危険率 $p < 0.05$ を有意とした。

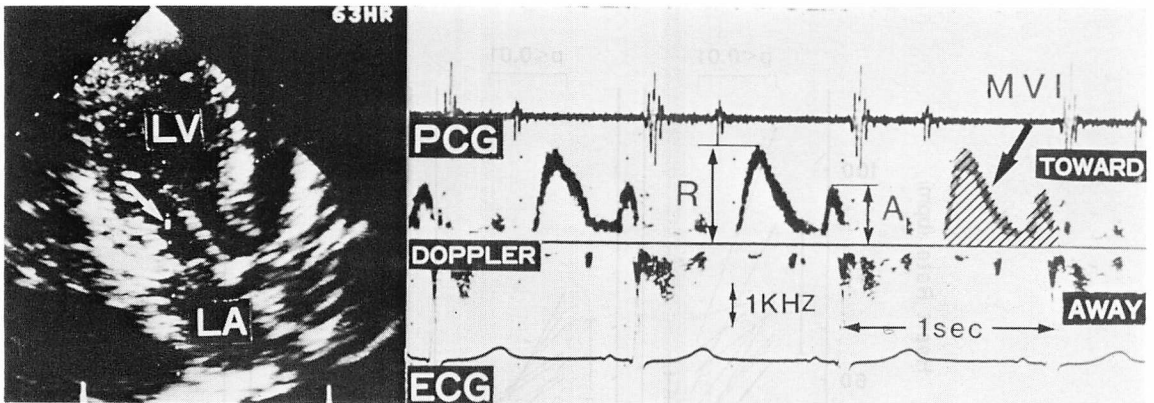


Fig. 1. Determination of parameters from the mitral flow pattern obtained by pulsed Doppler echocardiography.

R=peak velocity in the rapid filling phase; A=peak velocity in the atrial contraction phase; MVI=mitral velocity integral (hatched area); LV=left ventricle; LA=left atrium; PCG=phonocardiogram; ECG=electrocardiogram; TOWARD & AWAY=flow components toward and away from the transducer.

A white arrow on the two-dimensional echocardiogram shows a sampling volume for flow velocity measurement.

結 果

1. 心拍数の変化 (Fig. 2)

心拍数はメトキサミン負荷前, 対照群の 76.3 ± 12.2 bpm に比し, HCM 群で 56.0 ± 8.7 bpm と有意 ($p < 0.01$) に低値を示していたが, DCM 群は 74.2 ± 14.7 bpm であり, 対照群とは差を認めなかった. 負荷後, 対照群は 56.0 ± 8.7 bpm ($p < 0.01$) へ, HCM 群は 48.5 ± 5.1 bpm ($p < 0.01$) へ, DCM 群は 67.2 ± 13.5 bpm ($p < 0.05$) へと, いずれの群でも有意に減少した.

2. 左室拡張期末期径 (LVDd) の変化 (Fig. 3)

LVDd はメトキサミン負荷前, 対照群の 43.8 ± 4.7 mm に比し, DCM 群で 57.9 ± 6.4 mm と有意 ($p < 0.01$) に大であったが, HCM 群では 43.7 ± 6.3 mm と対照群に比し, 有意差はなかった. 負荷後, 対照群では 47.4 ± 4.9 mm ($p < 0.01$) へ, HCM 群では 47.2 ± 6.0 mm ($p < 0.01$) へ, DCM 群では 60.6 ± 5.9 mm ($p < 0.05$) へと, 3 群とも有意に増大したが, その増加度は各群間で差を認めなかった.

3. 左室収縮末期径 (LVDs) の変化 (Fig. 4)

LVDs のメトキサミン負荷前値は, DCM 群で 48.6 ± 8.4 mm であり, 対照群の 27.5 ± 3.6 mm および HCM 群の 24.6 ± 6.2 mm に比し, 有意 ($p < 0.01$) に大であった. 負荷後は, 対照群および HCM 群でおのおの 27.3 ± 3.9 mm, 26.3 ± 6.2 mm と有意の変化を示さなかったが, DCM 群では 52.8 ± 8.3 mm へと有意 ($p < 0.05$) に増加した.

4. 左室急速流入期ピーク流速の変化 (Figs. 5, 6)

急速流入期ピーク流速はメトキサミン負荷前, 対照群の 60 ± 16 cm/sec, DCM 群の 59 ± 7 cm/sec に比し, HCM 群では 44 ± 13 cm/sec と有意 ($p < 0.05$) の低値を示した. 負荷後, 対照群では 69 ± 14 cm/sec, HCM 群では 52 ± 12 cm/sec へと, いずれも有意の増大を示したが, その増加度は対照群の平均 9 ± 7 cm/sec に比し, HCM 群では平均 7 ± 7 cm/sec と, 有意ではないが, 小なる傾向を示した. また, DCM 群のピーク流速はメトキサミン負荷後 56 ± 8 cm/sec へと, 他の 2 群とは逆に低下傾向を示した.

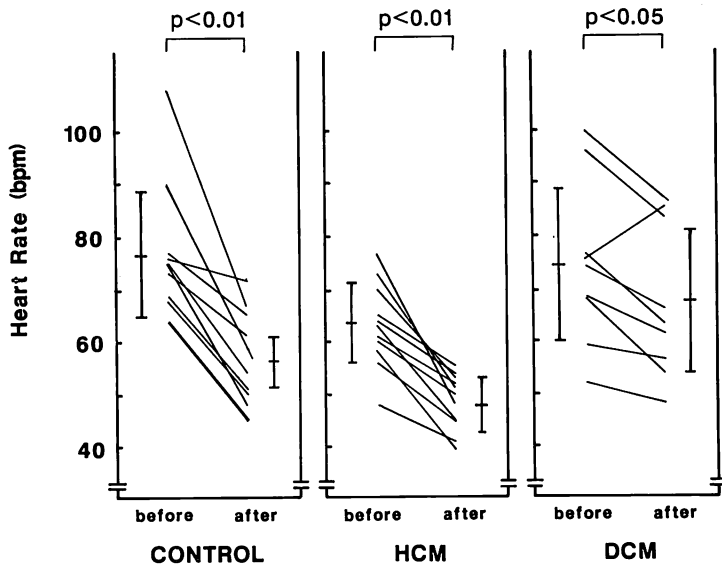


Fig. 2. Changes in heart rate in 3 groups before and after methoxamine infusion. HCM=hypertrophic cardiomyopathy; DCM=dilated cardiomyopathy.

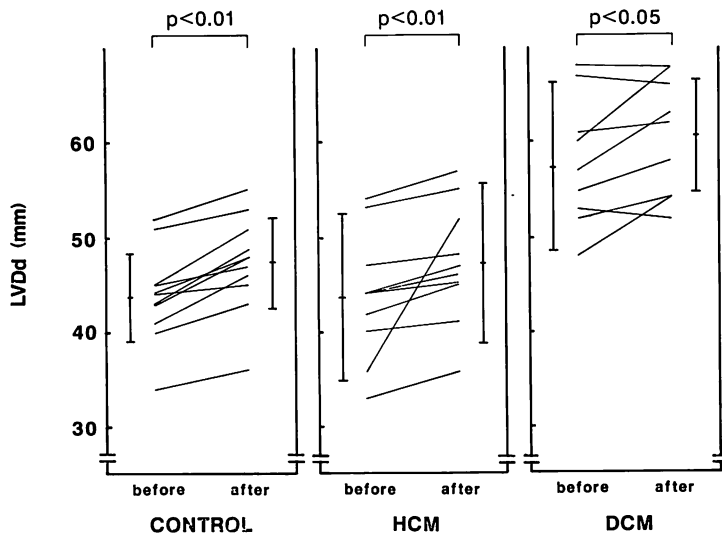


Fig. 3. Changes in left ventricular end-diastolic dimension (LVDd) before and after methoxamine infusion.

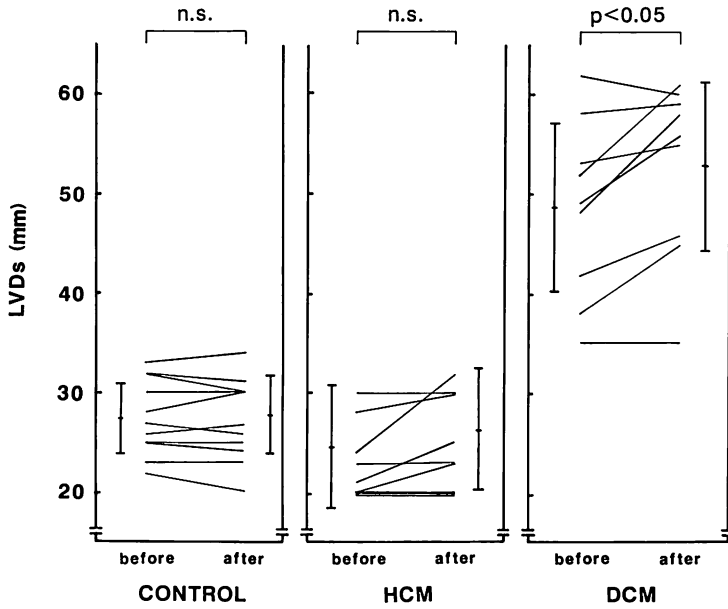


Fig. 4. Changes in left ventricular end-systolic dimension (LVDs) before and after methoxamine infusion.

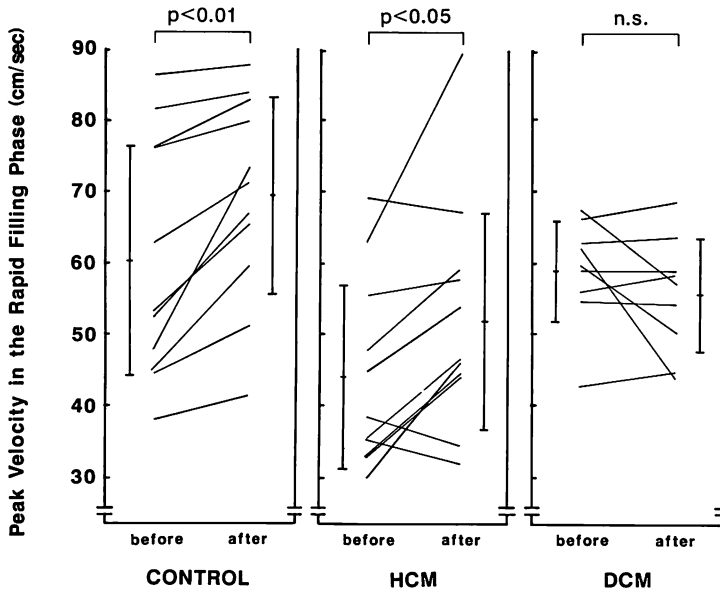


Fig. 5. Changes in the peak velocity in the rapid filling phase before and after methoxamine infusion.

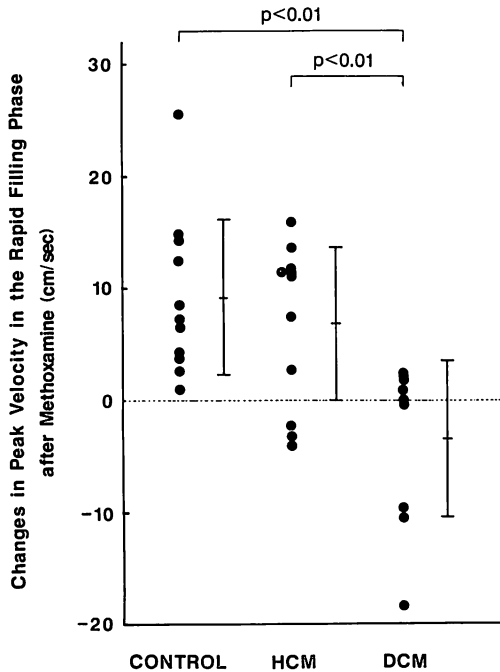


Fig. 6. Comparison of the extent of changes in the peak velocity in the rapid filling phase.

5. 心房収縮期ピーク流速の変化 (Fig. 7)

心房収縮期ピーク流速はメトキサミン負荷前各群間に差を認めず、負荷後3群とも個々の症例で一定の傾向を示さず、平均値でみると不変であった。

6. Mitral velocity integral の変化 (Figs. 8, 9)

Mitral velocity integral はメトキサミン投与前では各群間に差を認めず、メトキサミン投与後に、対照群では 502 ± 89 Hz·sec から 621 ± 82 Hz·sec, HCM 群では 525 ± 184 Hz·sec から 613 ± 201 Hz·sec へと有意 (いずれも $p < 0.01$) に増大したが、その増加度は対照群の 118 ± 60 Hz·sec に比し、HCM 群では 80 ± 86 Hz·sec と、小なる傾向を示した。一方、DCM 群ではメトキサミン前後で 503 ± 160 Hz·sec から 534 ± 197 Hz·sec と、有意の増加を示さなかった。

考 察

ドップラー法による僧帽弁口血流波形からの流入動態は、RI 法や左室造影などによるそれと良好な相関を示すとされている^{2,10,14}。この僧帽弁口血流波形からみた左室流入動態は、拡張期の左室・左房の圧較差によって規定され、心拍数、左室弛緩速度、左室コンプライアンス、左房圧、左房収縮能、循環血液量、PQ 時間などの多因子の影響を受ける^{1,5,15,16}。従来より HCM では、安静時における急速流入期の流速減少、心房収縮期流速の相対的増大などの流入動態異常が報告され^{1,8-10,17}、今回の検討でも同様な傾向が示された。かかる変化は虚血心や高血圧性心疾患でも認められ、左室弛緩速度の低下に基づくと解されている。また、DCM においても急速流入期の流入異常が認められ、急速流入期の流速低下が報告されているが、重症例、特に僧帽弁逆流の合併例では急速流入期の流速が逆に増大し、急速流入時間の短縮、心房収縮期流速の低下が報告されている¹²。今回の検討では、DCM 群全体でみると、メトキサミン負荷前の急速流入期の最高流速は健常者と差を認めなかった。これは前述のように、DCM の重症度や僧帽弁逆流によって種々の流入血流動態を呈するため、また急速流入期のピーク流速は健常者でも年齢により影響を受け、バラツキを有するためと考えられた。

HCM および DCM では安静時に上記のような流入動態異常が存在するが、前負荷や後負荷などの loading condition が変化する場合の流入動態への影響については、必ずしも明らかにされていない。今回の研究では後負荷増大時の流入動態の変化を検討した。後負荷を増大させると whole heart では弛緩速度が低下することが実験的に報告されている¹⁹⁻²¹ことから急速流入期最高流速は低下することが予想される。しかし、今回の成績では、健常者において、後負荷増大時に、急速流入期の流速は増大を示した。この機序として、血圧上昇によって反射性徐脈をきたし、拡張末期

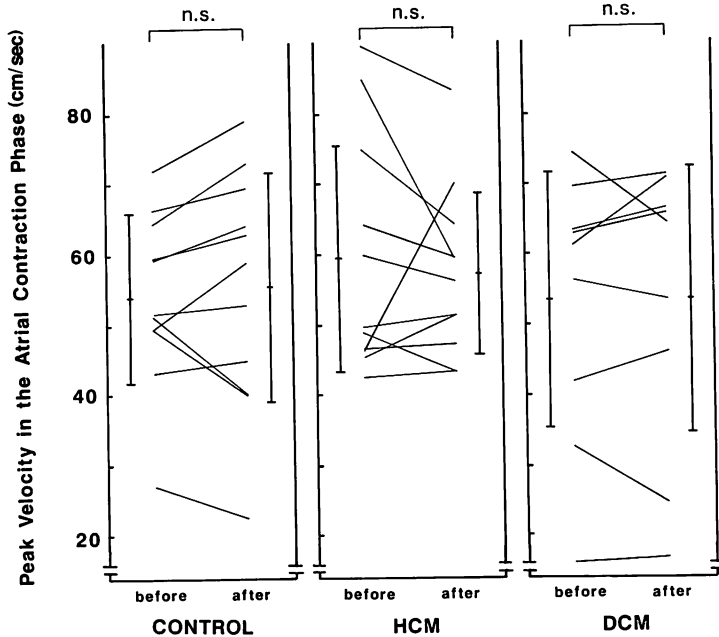


Fig. 7. Changes in the peak velocity in the atrial contraction phase before and after methoxamine infusion.

容量が増大し Frank-Starling 機序に基づく一回拍出量の増大した結果、急速流入期の流速が増大し、圧負荷による弛緩速度の低下を相殺した可能性が考えられる。すなわち、健常心では後負荷増大時に、前負荷を増大させることにより、心拍出量の低下を容易に代償し得ると解される。

今回の成績では、HCM 群でも健常者と同様、後負荷増大時に急速流入期の流速、および一回拍出量を反映すると考えられる mitral velocity integral は有意に増加したが、その増加度は健常者より低い傾向にあった。すなわち、肥大心では安静時に流入動態異常を示すのみならず、後負荷増大時の代償機能も低下していることが示唆された。一方、DCM 群では、後負荷増大時に、急速流入期、心房収縮期いずれの流速も有意の変化を示さず、一回拍出量を反映する mitral velocity integral も有意な変化を示さなかった。その結果として、昇圧負荷後には、心拍数の低下分だけ

心拍量が低下することが考えられる。すなわち、DCM では安静時よりすでに前負荷は増大し、前負荷予備能が低下しているため、後負荷増大時には拡張期を通じて流入制限をきたしていると解釈され、いわゆる afterload mismatch^{22,23)} の状態と考えられる。以上のごとく、メトキサミン負荷による左室流入動態の変化は、左室の前負荷予備能を知る上で重要であることが示唆された。

左室圧負荷の方法として、今回の検討ではメトキサミンを用いた。しかし、他の薬剤、例えばフェニレフリン、アンジオテンシンを用いた場合、心筋への直接作用、反射性徐脈の程度などに差異を生じる可能性があり、それに伴って流入動態も異なった反応を示すことが考えられる。また、後負荷増大の方法として、末梢血管の収縮によらず、大動脈の一過性狭窄による左室圧負荷の場合には、今回の成績とは異なった反応を示すことが考えられる。これらは今後検討を要する課題と考

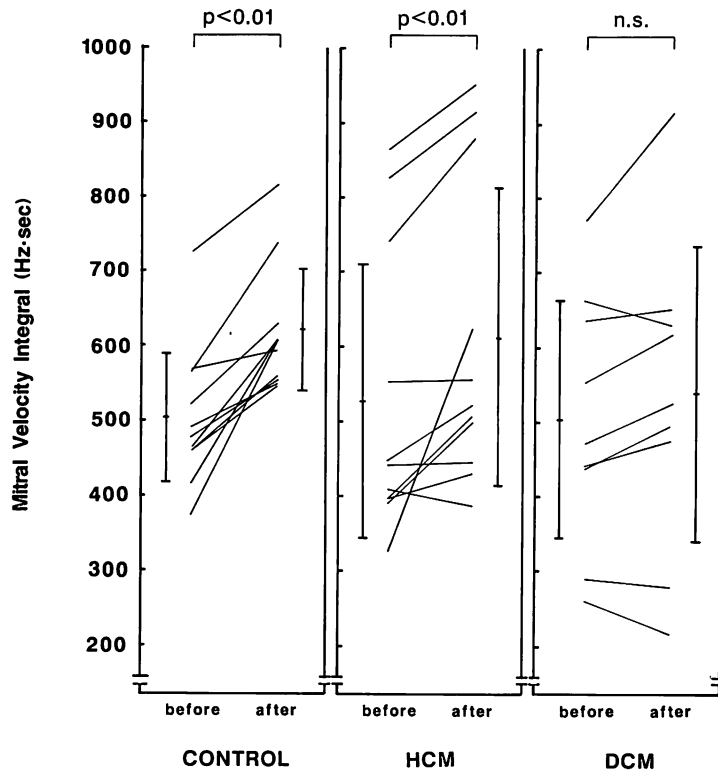


Fig. 8. Changes in the mitral velocity integral before and after methoxamine infusion.

えられよう。

要 約

急性圧負荷時の左室拡張期予備能を評価するため、肥大型心筋症 (HCM) 11 例, 拡張型心筋症 (DCM) 9 例, および健常者 11 例を対象に, 血圧上昇時の僧帽弁流入血流の変化をパルス・ドップラー法を用いて分析した。メトキサミン 0.01 mg/kg/min を収縮期血圧が約 25% 上昇するまで持続静注し, M モード心エコー図法およびパルス・ドップラー心エコー図法を用いて, 昇圧前後の左室径と僧帽弁流入血流の記録を行った。流入血流パターンから急速流入期最高流速, 心房収縮期最高流速, 流入血流波形面積 (mitral velocity integral) を計測した。

左室拡張末期径はメトキサミン前後で, 対照

群で 43.8 ± 4.7 mm から 47.4 ± 4.9 mm, HCM 群で 43.7 ± 6.3 mm から 47.2 ± 6.0 mm, DCM 群で 57.9 ± 6.4 mm から 60.6 ± 5.9 mm へと, 3 群とも有意に増大した。左室収縮末期径は DCM 群では 48.6 ± 8.4 mm から 52.8 ± 8.3 mm へと有意に増大したが, 対照群および HCM 群では有意の変化を認めなかった。急速流入期最高流速は対照群および HCM 群とも有意に増大 (対照群 60 ± 16 cm/sec から 69 ± 14 cm/sec, HCM 群 44 ± 13 cm/sec から 52 ± 12 cm/sec) したが, HCM 群の増加度は対照群より小なる傾向を示した。DCM 群では, 負荷後, 急速流入期最高流速が逆に低下傾向を示した。心房収縮期最高流速は 3 群とも一定の傾向を示さなかった。Mitral velocity integral は対照群で 502 ± 89 Hz·sec から 621 ± 82 Hz·sec, HCM 群では 525 ± 184 Hz·sec から

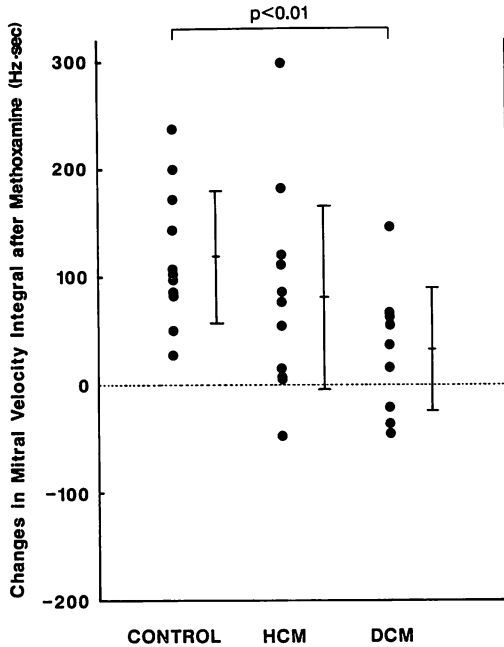


Fig. 9. Comparison of the extent of changes in the mitral velocity integral.

613±201 Hz·sec へと有意に増大したが、DCM 群では有意の変化を認めなかった。

以上より、HCM および DCM では急性左室圧負荷時に拡張期の予備能低下が存在し、これは主として急速流入期に反映されることが示唆された。

文 献

- Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K, Gallo JJ, Yoran C, Frater RWM, Yellin EL: Left ventricular filling dynamics: Influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation* **74**: 187-196, 1986
- Shimamoto H, Okamoto M, Sakura E, Yokote Y, Hashimoto M, Yamagata T, Amioka H, Takahashi M, Tsuchioka Y, Matsuura H, Kajiyama G: A comparative study of the relations between the mitral valve echogram and transmitral flow. *Jpn J Med Ultrasonics* **14**: 10-15, 1987 (in Japanese).
- Yellin EL, Laniado S, Peskin CS, Frater RWM: Analysis and interpretation of the normal mitral valve flow curve. *in* Kalmanson D ed: *The Mitral Valve*. Edward Arnold Ltd, London, 1976, p 163-172
- Sanderson JE, Traill TA, Sutton MGSTJ, Brown DJ, Gibson DG, Goodwin JF: Left ventricular relaxation and filling in hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* **40**: 596-601, 1978
- Tanouchi J, Kitabatake A, Asao M, Morita T, Masuyama T, Hori M, Inoue M, Abe H: Role of left ventricular relaxation on transmitral flow dynamics during early diastole: A study with pulsed Doppler flowmetry. *J Cardiogr* **13**: 301-307, 1983
- 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* **10**: 697-708, 1980 (in Japanese).
- Takemura H, Oki T, Murao A, Fukuda N, Asai M, Ohshima C, Sawada S, Niki T, Mori H: Study on flow velocity patterns at the left ventricular inflow and outflow tracts in hypertrophic cardiomyopathy using pulsed Doppler echocardiography. *J Cardiogr* **11**: 125-134, 1981
- Takenaka K, Dabestani A, Gardin JM, Russell D, Clark S, Allie A, Henry WL: Left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: A pulsed Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* **7**: 1263-1271, 1986
- Nitta K, Tanaka M, Nitta S, Watanabe S, Sogo Y, Yamamoto A, Katahira Y, Sato N, Ohkawai H: Pulsed Doppler flow analysis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiogr* **14** (Suppl. V): 184-186, 1984
- Ohkushi H, Asai M, Ishimoto T, Tominaga T, Fukuda N, Taoka M, Kusaka Y, Irahara K, Oki T, Niki T, Mori H: Left ventricular diastolic filling patterns in hypertrophic cardiomyopathy and myocardial infarction: Studies by pulsed Doppler echocardiography and multi-gated blood pool scans. *J Cardiogr* **14**: 95-104, 1984 (in Japanese)
- Hirota Y, Furubayashi K, Kaku K, Shimizu G, Kino M, Kawamura K, Takatsu T: Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy: A precise assessment of hemodynamic characteristics and its clinical implications. *Am J Cardiol* **50**: 990-997, 1982
- Takenaka K, Dabestani A, Gardin JM, Russell D, Clark S, Allie A, Henry WL: Pulsed Doppler echocardiographic study of left ventricular filling in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **58**: 143-147, 1986
- Iwase M, Sotobata I, Takagi S, Miyaguchi K,

- Jing HX, Yokota M: Effects of diltiazem on left ventricular diastolic behavior in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Evaluation with exercise pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* **9**: 1099-1105, 1987
- 14) Spirito P, Maron BJ, Bonow RO: Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function: Comparative analysis of Doppler echocardiographic and radionuclide angiographic techniques. *J Am Coll Cardiol* **7**: 518-526, 1986
 - 15) Okamoto M, Kajiyama G, Beppu S, Izumi S, Miyatake K, Kinoshita N, Sakakibara H, Nimura Y: Relationship between extension of acute myocardial ischemia and mitral flow: A study with pulsed Doppler echocardiography. *Jpn J Med Ultrasonics* **12**: 373-380, 1985 (in Japanese)
 - 16) Freedman RA, Yock PG, Echt DS, Popp RL: Effect of variation in PQ interval on patterns of atrioventricular valve motion and flow in patients with normal ventricular function. *J Am Coll Cardiol* **7**: 595-602, 1986
 - 17) Goodwin JF: Congestive and hypertrophic cardiomyopathies. A decade of study. *Lancet* **1**: 731-739, 1970
 - 18) 卞 在福, 木下直和, 宮武邦夫, 岡本光師, 仲宗根出, 仁村泰治, 榊原 博: 断層エコードプラー法による僧帽弁口血流の分析——うっ血型心筋症と広範開心筋梗塞——, *日超医講演論文集* **36**: 247-248, 1981
 - 19) Hori M, Inoue M, Kitakaze M, Tsujioka K, Ishida Y, Fukunami M, Nakajima S, Kitabatake A, Abe H: Loading sequence is a major determinant of afterload-dependent relaxation in intact canine heart. *Am J Physiol* **249**: H747-H754, 1985
 - 20) Hirota Y: A clinical study of left ventricular relaxation. *Circulation* **62**: 756-763, 1980
 - 21) Hirota Y: A clinical study of left ventricular diastolic properties. *Jpn Circ J* **46**: 49-57, 1982
 - 22) Ross J Jr: Afterload mismatch and preload reserve: A conceptual framework for the analysis of ventricular function. *Prog Cardiovasc Dis* **18**: 255-264, 1976
 - 23) Braunwald E, Ross J Jr: Control of cardiac function. *in Handbook of Physiology. Section 2: The Cardiovascular System Vol 1. The Heart.* Berne RM ed, American Physiological Society, Bethesda, Maryland, 1979, p 533-580