

肥大心の洗い出し率：肥大型心筋症と高血圧性肥大心の比較検討

Washout rate in patients with hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive cardiac hypertrophy

新田 裕
清水 賢巳
北 義人
小西 堅正
川腰 肇
梅田 研
竹田 亮祐
分校 久志*
久田 欣一*
元田 憲**

Yutaka NITTA
Masami SHIMIZU
Yoshito KITA
Kensho KONISHI
Hajime KAWAGOSHI
Ken UMEDA
Ryoyu TAKEDA
Hisashi BUNKO*
Kin-ichi HISADA*
Akira GENDA**

Summary

The present study was performed to clinically clarify the pathogenesis of hypertensive cardiac hypertrophy (HT) and hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Exercise thallium-201 (Tl-201) myocardial scintigraphy using a bicycle ergometer was performed for controls, HT and HCM. The scintigrams were evaluated by the circumferential profile analysis. Furthermore, the changes in Tl-201 dynamics in exercise Tl-201 scintigraphy with verapamil injections were examined in these three groups.

Analysis of exercise Tl-201 scintigraphy without verapamil injections showed that the initial uptake did not differ among the three groups, but the washout rate three hours after the Tl-201 injections (WR_3) did differ among the three groups. Although the WR_3 of HT did not differ from that of the controls, the WR_3 of HCM was lower than that of the controls.

The WR_3 with and without verapamil were compared. Although the WR with verapamil injections equalled that without verapamil injections in the controls and HT, the WR_3 with verapamil injections decreased more than did that without verapamil injections in HCM.

As an index of great and rapid changes in circulation, the washout rate one hour after the Tl-201

金沢大学医学部 第二内科

*同 核医学科

金沢市宝町 13-1 (〒920)

**横浜市共済病院

横浜市栄区桂町 132 (〒247)

The Second Department of Internal Medicine and
*Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Takara-machi 13-1, Kanazawa 920

**Department of Cardiology, Yokohama Sakae Mutual Hospital, Katsura-machi 132, Sakae-ku, Yokohama 247

Received for publication February 3, 1989; accepted May 30, 1989 (Ref. No. 36-105)

injection (WR_1) was calculated. The WR_1 without verapamil did not differ among the three groups and did not differ from that with verapamil injections in each group.

These results suggest that Tl-201 dynamics of HT differ from those of HCM and lowering of the WR_3 in HCM may not be caused by disturbance in the microcirculation, but rather by disturbance of Tl-clearance through the cell membrane and its cytoplasm.

Key words

Exercise Tl-201 myocardial scintigraphy Hypertensive cardiac hypertrophy Hypertrophic cardio-
myopathy Verapamil Washout rate

はじめに

対 象

心肥大は各種心疾患共通の病態であって、心不全に至る一つの病的過程とされている。最近、この中でも高血圧症や肥大型心筋症に関心が寄せられ、その成因と病態に関し、さまざまな検討がなされている。肥大型心筋症の病態に関しては、冠微小血管の狭小化¹⁻³⁾や攣縮⁴⁾など冠微小循環障害、脂肪酸代謝の障害⁵⁻⁷⁾、 Ca^{2+} -overload⁸⁾、およびカテコラミン-交感神経系の異常⁹⁾などが報告されている。一方、高血圧性肥大心の病態に関しても、冠微小循環障害^{10,11)}や Ca^{2+} 代謝障害^{12,13)}などが報告されている。しかし、ヒトにおけるこれら両疾患の病態はあまり比較検討されておらず、その詳細は不明である。

近年、心臓の非観血的検査法として thallium-201 心筋シンチグラフィ（心筋シンチ）が定着しつつあり、冠循環動態のみならず、心筋代謝障害をも検出できることが知られている^{14,15)}。それらの知見をもとに、我々はヒトにおける肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy: HCM) の病態を明らかにすることを目的として、一次性肥大心である HCM と二次性肥大心である高血圧性肥大心 (hypertensive cardiac hypertrophy: HT) に運動負荷心筋シンチを行い、洗い出し率 (washout rate: WR)¹⁶⁾ の観点より両者の比較検討を行った。またすでに述べたように、両疾患ともに冠微小循環障害、 Ca^{2+} 代謝異常、 Ca^{2+} 拮抗剤の有用性が報告されており、運動負荷心筋シンチ施行時に verapamil を投与し、その Tl-201 動態に及ぼす影響についても検討した。

Table 1 に示すように、心愁訴にて当科へ入院し、諸種心機能検査を施行するも異常を認めなかった対照群 (control 群) 13 名、心エコー図にて心室中隔厚あるいは左室後壁厚が 12 mm 以上の本態性高血圧症患者群 (HT 群) 12 名、および厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班による特発性心筋症診断の手引き¹⁷⁾に基づき診断した HCM 群 17 名を対象とした。3 群間には年齢差を認めず、糖尿病、腎不全、内分泌疾患、冠動脈造影上の有意な冠動脈病変等、心臓に影響を及ぼす他の疾患の合併例は対象より除外した。また、肥大型心筋症例で特異的心尖部肥大を呈する例も対象より除外した。

方 法

1. 心エコー図

心エコー図にて拡張末期心室中隔壁厚 (IVSTd)、拡張末期左室後壁厚 (PWTd) を計測し、その和を左室壁厚 (LVWT) とした。

2. 負荷心筋シンチグラフィ (Fig. 1)

運動負荷には自転車エルゴメーターを用い、仰臥位にて 25 watt より開始し、2 分毎に 25 watt ずつ増量する多段階負荷を行った。負荷の終了点は double product (収縮期血圧×心拍数) が 25×10^3 を超えることを目安とし、各患者の予測最大心拍数¹⁸⁾の 75~80% に達した症例を選択した。各症例とも亜最大負荷量に達した時点で Tl-201 を 2 mCi 肘静脈より注入し、さらに 1 分間、同じ負荷量にて運動を継続させ、負荷終了とした。負

Table 1. Wall thickness and clinical data in the controls, the hypertensive cardiac hypertrophy and the hypertrophic cardiomyopathy groups

Group	No.	Sex M/F	Age (years)	LVWT (mm : IVSTd+PWTd)	MBP at rest (mmHg)
Control	13	8/5	49±11	19±2	93±11
HT	12	8/4	53±12	26±5*	105±14*
HCM	17	13/4	49±11	29±6*	94±13

HT=hypertensive cardiac hypertrophy group; HCM=hypertrophic cardiomyopathy group; LVWT=left ventricular wall thickness; IVSTd=end-diastolic interventricular septal thickness; PWTd=end-diastolic posterior wall thickness; MBP=mean blood pressure.

* $p < 0.05$ vs control by ANOVA followed by the Scheffé's multiple comparison.

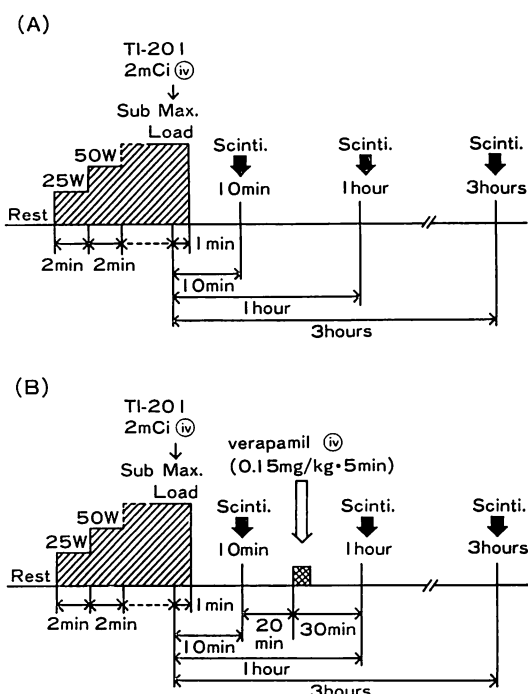


Fig. 1. Schematic protocols of exercise TI-201 scintigraphy by a bicycle ergometer without (A) and with (B) verapamil injection.

TI-201=thallium-201; Sub Max. Load=submaximal load; W=watt; Scinti=myocardial scintigraphy.

荷終了10分後に初期像 (early image) を、さらに3時間後に後期像 (delayed image=3 hour-image) を撮像した。また、数日後同様に再度運動負荷を施行、直後の撮像のあと verapamil 0.15 mg/kg/

5 min を静脈内投与し、3時間後の撮像を行った。さらに対象のうち、control 群7例、HT 群8例、HCM 群9例では1時間後にも撮像を行い、1時間像 (1 hour-image) とした。撮像は高分解能コーリメーターを装着したガンマカメラを用い、正面、左前斜位 (left anterior oblique, LAO) 30度、LAO 60度、左側面の4方向から行った。

得られたデータから LAO 60度像に対して circumferential profile (CFP) 解析を行い、初期取り込み率 (initial uptake, IU) と3時間および1時間における TI-201 の洗い出し率 (WR_3 と WR_1) を次式のごとく算出した。

$$WR_3(\%) = \frac{\text{early count} - 3 \text{ hours count}}{\text{early count}} \times 100$$

$$WR_1(\%) = \frac{\text{early count} - 1 \text{ hour count}}{\text{early count}} \times 100$$

各測定値に対する統計学的処理は、一元配置分散分析、Student の対、非対標本の t-検定により行い、危険率 $p < 0.05$ を有意差ありとして判定した。

成 績

1. 心エコー図による左室壁厚の評価

Table 1 に示すごとく、LVWT は HT 群 26 ± 5 mm, HCM 群 29 ± 6 mm と、いずれも対照群 (19 ± 2 mm) より有意に大であったが、HT 群と HCM 群の間に差はなかった。

Table 2. Parameters of load dose at exercise thallium-201 scintigraphy by a bicycle ergometer

Group	Watt		DP rest ($\times 10^2$ mmHg beats/min)		DP peak ($\times 10^2$ mmHg beats/min)		Δ DP ($\times 10^2$ mmHg beats/min)	
	V \ominus	V \oplus	V \ominus	V \oplus	V \ominus	V \oplus	V \ominus	V \oplus
Control	106 \pm 37	107 \pm 39	97 \pm 21	83 \pm 18	302 \pm 64	299 \pm 66	205 \pm 61	216 \pm 63
HT	108 \pm 31	108 \pm 31	93 \pm 18	102 \pm 24*	349 \pm 71	354 \pm 75*	256 \pm 67	253 \pm 61
HCM	107 \pm 28	109 \pm 29	84 \pm 14	77 \pm 15**	287 \pm 58**	283 \pm 61**	202 \pm 56**	206 \pm 61

DP rest=double product at rest; DP peak=double product at peak exercise; Δ DP= Δ double product (difference of double products between peak exercise and rest); V \ominus =without verapamil; V \oplus =with verapamil injection.

*=p<0.05 vs. control by ANOVA followed by the Scheffé's multiple comparison; **=p<0.05 vs. HT by ANOVA followed by the Scheffé's multiple comparison.

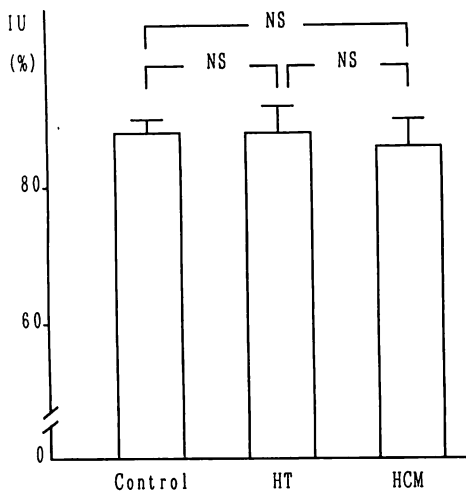


Fig. 2. Tl-201 initial uptake (IU) without verapamil in 3 groups.

The vertical bars represent means \pm SD.

2. 負荷心筋シンチによる定量的評価

1. 運動負荷のみ加えた負荷心筋シンチによる検討

1) 運動負荷量 (Table 2): Peak exercise 時の自転車エルゴメーターの watt 数は, 対照群 106 \pm 37 watt, HT 群 108 \pm 31 watt, HCM 群 107 \pm 28 watt で, 3 群間に差を認めなかった. Peak exercise 時と負荷開始前の double product の差, Δ double product (mmHg \cdot beats/min) は, HT 群 (25,600 \pm 6,700) が HCM 群 (20,200 \pm 5,600) よ

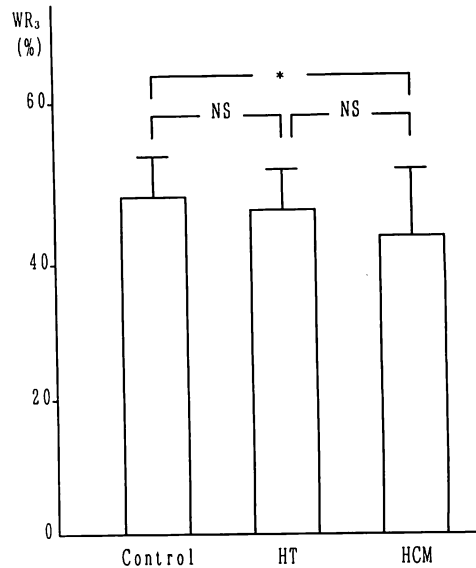


Fig. 3. Washout rate 3 hours after Tl-201 injections (WR₃) without verapamil in 3 groups.

The vertical bars represent means \pm SD.

*=p<0.05 by the Student's unpaired t-test.

りも大であったが, 対照群 (20,500 \pm 6,100) とは有意差を認めず, また HCM 群と対照群の間にも有意差を認めなかった.

2) 初期取り込み率 (Fig. 2): 対照群 88 \pm 2%, HT 群 87 \pm 4%, HCM 群 85 \pm 4% で, 3 群間に差を認めなかった.

3) 洗い出し率 (Fig. 3): Tl-201 静注後 3 時間

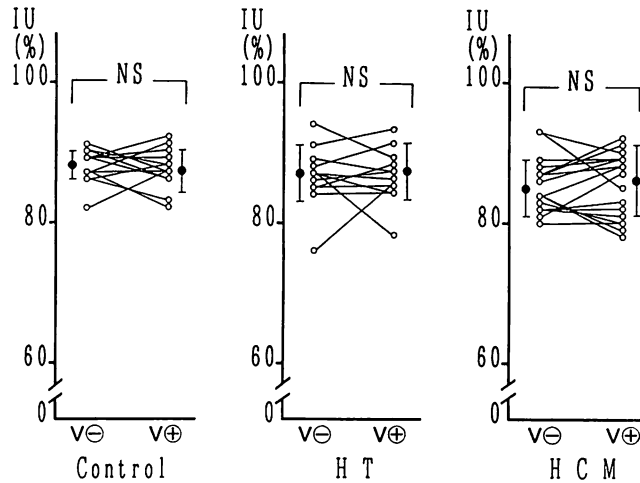


Fig. 4. Tl-201 initial uptake (IU) with and without verapamil in 3 groups.

V \ominus =without verapamil; V \oplus =with verapamil injections. The vertical bars represent means \pm SD.

の時点での WR_3 は、対照群 $51\pm 4\%$ 、HT 群 $47\pm 6\%$ 、HCM 群 $44\pm 9\%$ で、HCM 群は対照群に比し有意に低値を示したが、HT 群は対照群と差を示さなかった。

2. 負荷心筋シンチにおける verapamil の効果の検討

1) 運動負荷量 (Table 2): Peak exercise 時の自転車エルゴメーターの watt 数は、対照群では verapamil 非投与時 106 ± 37 、投与時 107 ± 39 、HT 群では非投与時 108 ± 31 、投与時 108 ± 31 、HCM 群では非投与時 107 ± 28 、投与時 109 ± 29 であり、3 群とも verapamil 非投与時と投与時とで差を示さなかった。また Δ double product (mmHg \cdot beats/min) に関しても、対照群が verapamil 非投与時 $20,500\pm 6,100$ 、投与時 $21,600\pm 6,300$ 、HT 群が非投与時 $25,600\pm 6,700$ 、投与時 $25,300\pm 6,100$ 、HCM 群が非投与時 $20,200\pm 5,600$ 、投与時 $20,600\pm 6,100$ であり、3 群とも verapamil 非投与時と投与時とで差を認めなかった。

2) 初期取り込み率 (Fig. 4): 対照群では verapamil 非投与時 $88\pm 2\%$ 、投与時 $87\pm 3\%$ 、HT

群では非投与時 $87\pm 4\%$ 、投与時 $87\pm 4\%$ 、HCM 群では非投与時 $85\pm 4\%$ 、投与時 $86\pm 5\%$ で、3 群とも、verapamil 非投与時と投与時とで初期取り込み率に差を認めなかった。

3) Tl-201 静注後 3 時間の時点での洗い出し率 (WR_3) (Fig. 5): 対照群では verapamil 非投与時 $51\pm 4\%$ 、投与時 $51\pm 4\%$ 、HT 群では非投与時 $47\pm 6\%$ 、投与時 $46\pm 8\%$ であり、この 2 群に関しては verapamil 非投与時と投与時とで差を認めなかったが、HCM 群では非投与時 $44\pm 9\%$ 、投与時 $39\pm 12\%$ と、verapamil 投与時に有意な低下を示した。

4) Tl-201 静注後 1 時間の時点での洗い出し率 (WR_1) (Fig. 6): 対照群では verapamil 非投与時 $22\pm 4\%$ 、投与時 $26\pm 4\%$ 、HT 群では非投与時 $19\pm 4\%$ 、投与時 $18\pm 7\%$ 、HCM 群では非投与時 $18\pm 6\%$ 、投与時 $19\pm 9\%$ で、3 群間で差を認めず、また 3 群とも verapamil 非投与時と投与時とで差を認めなかった。

考 接

肥大心に関してはこれまで多くの報告がある

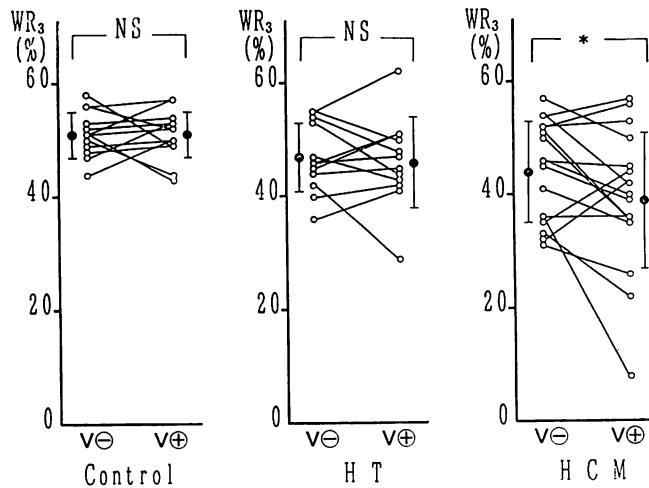


Fig. 5. Washout rate 3 hours after Tl-201 injection (WR_3) with and without verapamil in 3 groups.

$V\ominus$ =without verapamil injections; $V\oplus$ =with verapamil injections. The vertical bars represent means \pm SD.

*= p <0.05 by the Student's paired t-test.

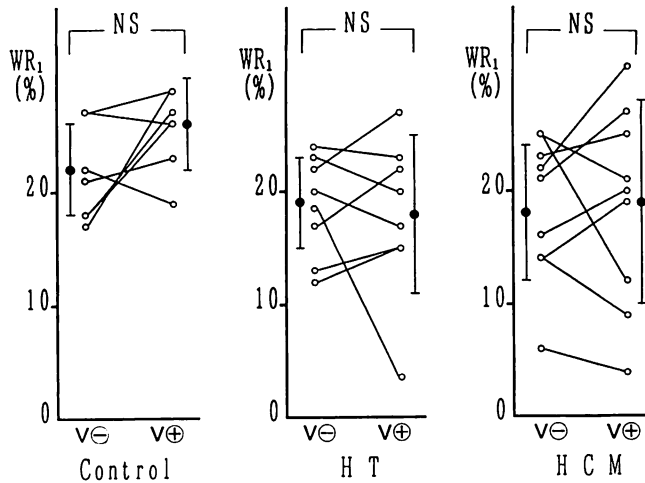


Fig. 6. Washout rate 1 hour after Tl-201 injection (WR_1) with and without verapamil in 3 groups.

$V\ominus$ =without verapamil injection; $V\oplus$ =with verapamil injections. The vertical bars represent means \pm SD.

が、特に肥大型心筋症は原因不明の心肥大として注目を集めており、その成因や病態に関してさまざまな検討がなされている。肥大型心筋症の病態として、James ら¹⁾、Maron ら²⁾、Adachi ら³⁾

は冠細小動脈の狭小化による冠微小循環障害を、Factor ら⁴⁾は冠微小血管の攣縮による冠微小循環障害を報じている。また Kako ら⁵⁾、Hoppel ら⁶⁾、York ら⁷⁾は脂肪酸代謝に重要な役割を演ずる

carnitine 代謝の障害を指摘し、Lossnitzer ら⁸⁾は Ca^{2+} -overload による心筋障害を提唱している。さらにカテコラミン-交感神経系の関与⁹⁾等も報告されているが、これら病態面での検討は主として動物実験で行われており、ヒトにおける肥大型心筋症の病態はいまだ不明のままである。また、高血圧性肥大心は肥大型心筋症との比較において述べられることが多く、その病態に関しては、心肥大に対応した血管密度の増加がみられないこと¹⁰⁾や、冠血管の圧縮増加 (systolic compression)¹¹⁾ など、器質的、機能的な冠微小循環障害、 Ca^{2+} 代謝障害^{12,13)}、脂質代謝障害¹⁹⁾、交感神経受容体特性の変化²⁰⁾などが報告されている。これらの点を考慮し、本研究ではヒトにおける肥大型心筋症の病態を探ることを目的に、Tl-201 負荷心筋シンチを用い、二次性肥大心である高血圧性肥大心との比較検討を行った。

正常対照群と、心エコー図にて同程度の壁肥厚を有する高血圧性肥大心群および肥大型心筋症群に運動負荷心筋シンチを施行すると、初期取り込み率は3群間に差を認めないが、 WR_3 は高血圧性肥大心では対照群と差がなかったのに対し、肥大型心筋症では対照群より低値であった。このことより、高血圧性肥大心と肥大型心筋症では Tl-201 動態が異なることが推定された。しかし一方では、この両者での運動負荷量を示す end-point での watt 数は同じであったものの、心筋酸素消費量を反映するとされている Δ double product に差を認め、この影響も無視できない。洗い出し率は、冠動脈疾患では局所の冠血流量を反映する感度の高い指標とされているが²¹⁾、運動負荷時の double product に左右され、double product が大きいほど洗い出し率も大きくなることが知られている²²⁾。したがって、この結果だけでは高血圧性肥大心と肥大型心筋症の Tl-201 動態が異なるとは断定できない。

一方、運動負荷心筋シンチでみられる心筋内での Tl-201 の経時的変化は、局所心筋での Tl-201 の取り込みと洗い出しの2つの要素により規定さ

れており^{23,24)}、さらに、この両者とも、局所冠血流量と細胞膜特性としての通過性の2大要因により規定されている。このことから、肥大型心筋症での洗い出し率の低下の機序としては、冠微小循環障害および心筋細胞膜での Tl-clearance の障害の2つが考えられる。

高血圧性肥大心と肥大型心筋症とで真に Tl-201 動態が異なるか否か、および肥大型心筋症における WR_3 低下の機序は何かを明らかにするため、両疾患ともに有用性が報告され、また肥大型心筋症のモデルである心筋症ハムスターにおいて、冠微小循環障害を改善することが報告²⁵⁾されている Ca^{2+} 拮抗剤 verapamil を投与し、非投与時のデータとの比較を行った。負荷心筋シンチは Tl-201 の心筋内への取り込みおよび洗い出しをみているものであり、verapamil の投与によりこの2つの指標がともに変化すると評価が困難になると考え、verapamil は運動負荷後初期像を撮像した後に投与し、洗い出しの過程における Tl-201 動態の変化を観察した。

まず、verapamil 投与時と非投与時の比較では3群とも end-point での自転車エルゴメーターの watt 数、 Δ double product、初期取り込み率に差を認めず、verapamil 投与時と非投与時の運動負荷量が同一であることを確認したうえで、洗い出し率の比較を行った。 WR_3 に関しては、対照群、高血圧性肥大心群では差がなかったのに対し、肥大型心筋症群では verapamil の投与により有意に低値を示し、やはり高血圧性肥大心と肥大型心筋症では Tl-201 動態が異なると考えられた。また、心筋症ハムスターでは verapamil の投与により冠微小循環障害が改善することが報告されている²⁵⁾。肥大型心筋症における WR_3 の低下の原因として、冠微小循環障害あるいは冠 microspasm が主因をなしているとするれば、verapamil の投与により、 WR_3 は増加、改善することが予測される。しかし結果は逆であり、この WR_3 低下の原因として、冠微小循環障害よりもむしろ心筋細胞を介する Tl-clearance の障害が大きく関与して

いるものと推定された。このことを確認する目的で、循環動態が急激かつ大きく変動する時期の指標として WR_1 を算出し検討を行ったが、3群とも verapamil 投与時と非投与時とで差を認めず、やはり肥大型心筋症における WR_3 の低下、および verapamil の投与による WR_3 低下の増強には、冠微小循環障害の関与は少なく、心筋代謝の変化を介する Tl-clearance の障害が大きく関与しているものと推定された。

肥大型心筋症に対する verapamil の効果に関してはいくつか報告がある^{8,25~29)}。そのなかで心筋代謝に関連したものでは、山下ら²⁹⁾が心筋症ハムスターでは心筋内脂肪酸代謝に重要な役割を有する carnitine の動態に障害がみられたものの、verapamil の投与により改善が認められたと報告している。さらに心筋症ハムスターの心筋障害の原因の一つとして膜の異常に基づく Ca^{2+} 代謝異常が考えられており、verapamil の Ca^{2+} 拮抗作用が直接心筋障害の改善に働いている可能性も示唆されている⁸⁾。

これを Tl-201 洗い出し率との関連で考えると、まず心筋内脂肪酸代謝障害に関しては、verapamil の投与により carnitine の動態が改善され²⁹⁾、acyl CoA からミトコンドリア内における β 酸化に至る経路の活性化により、TCA サイクルが賦活化され、ATP の産生および細胞膜 $Na^+-K^+-ATPase$ 活性の上昇を来すとされている³⁰⁾。細胞膜 $Na^+-K^+-ATPase$ 活性の上昇により、 K^+ の細胞内から細胞外への流出が増えるが、Tl は K^+ の同族体なので同様に細胞外への流出が増え、その結果、Tl-201 洗い出し率は上昇することになる。これは今回の結果と相反するものであり、心筋内脂肪酸代謝障害の関与は考えがたい。また Ca^{2+} 代謝障害に関しては、verapamil の投与により Ca^{2+} -overload が改善され⁸⁾、このため、一方ではミトコンドリアの機能が回復し、ATP の産生および細胞膜 $Na^+-K^+-ATPase$ 活性の上昇を来し、他方では phospholipase や protease などの膜障害酵素の産生が抑制されるとされており³⁰⁾、いずれ

の機序でも Tl-201 洗い出し率は上昇することになる。しかし一方、最近の Lee ら^{31,32)}の知見では、 Ca^{2+} チャンネルにて Ca^{2+} の流入が起こる際、同じチャンネルを通して同時に K^+ の流出が起こり、verapamil の投与により、この両イオンの細胞膜を通しての移動が抑制される事が知られており、この機序によれば Tl-201 洗い出し率は低下することになる。これらの知見より、肥大型心筋症における verapamil 投与後の WR_3 低下の機序を心筋代謝障害という点から考えると、膜の異常に基づく Ca^{2+} 代謝異常の関与が推察される。

以上より、今回の肥大型心筋症における Tl-201 洗い出し率の低下と verapamil 投与による Tl-201 洗い出し率低下の増強という現象には、冠微小循環障害よりも心筋代謝障害の関与が大きいと考えられ、心筋代謝障害のなかでも、特に Ca^{2+} 代謝障害を反映している可能性が考慮された。

要 約

高血圧性肥大心と肥大型心筋症の病態を臨床的に明らかにすることを目的として、心エコー図上に、同程度の壁肥厚を有する高血圧性肥大心と肥大型心筋症に Tl-201 運動負荷心筋シンチグラフィ（負荷心筋シンチ）を行い、洗い出し率の観点より、対照群との比較を加え、両者を対比検討した。また、運動負荷心筋シンチ施行時に verapamil を投与し、その際の Tl-201 動態の変化に関し、検討を加えた。

1. 運動負荷のみ加えた負荷心筋シンチによる検討では、初期取り込み率は対照群、高血圧性肥大心群、肥大型心筋症群の3群間に差を認めなかったが、Tl-201 投与後3時間の時点における洗い出し率 (WR_3) は、高血圧性肥大心群で対照群と差がなかったのに対し、肥大型心筋症群では対照群より低値であった。

2. Verapamil 投与時と非投与時の比較では、verapamil の投与により高血圧性肥大心群は対照群と同様に WR_3 に変化は認められなかったが、

肥大型心筋症群では WR_3 の有意な低下が認められた。

3. 循環動態が急激かつ大きく変動する時期の指標である Tl-201 投与後 1 時間の時点における洗い出し率 (WR_1) は 3 群間で差を認めず、またいずれの群も verapamil の投与で変化を認めなかった。

以上より、高血圧性肥大心の WR_3 は verapamil 投与時、非投与時ともに対照群と差がなかったのに対し、肥大型心筋症の WR_3 は verapamil 投与時、非投与時いずれにおいても対照群と異なっており、同程度の壁肥厚を有する肥大心でも高血圧性肥大心と肥大型心筋症では Tl-201 動態の異なることが推定された。また、肥大型心筋症における WR_3 の低下は verapamil の投与によりさらに増強され、 WR_1 が verapamil 投与時と非投与時とで変わらなかったことを合せて考慮すると、肥大型心筋症における WR_3 の低下には冠微小循環障害の関与は少なく、心筋代謝の変化を介する Tl-clearance の障害が大きく関与しているものと推定された。

文 献

- 1) James TN, Marshall TK: De subitaneis mortibus XII: Asymmetrical hypertrophy of the heart. *Circulation* **51**: 1149-1166, 1975
- 2) Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC: Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significant atherosclerosis of the extramural coronary arteries. *Am J Cardiol* **43**: 1086-1102, 1979
- 3) Adachi K, Tanaka H, Ogata M, Yamashita Y, Sumie M, Terasawa M, Ohta K, Koga Y, Toshima H, Umezu T, Morimatsu M, Takahashi N: An advanced form of familial hypertrophic cardiomyopathy showing massive myocardial fibrosis with intramural small arterial thickening: An autopsy case. *Jpn Heart J* **26**: 867-877, 1985
- 4) Factor SM, Minase T, Cho S, Dominitz R, Sonnenblick EH: Microvascular spasm in the cardiomyopathic Syrian hamster: A preventable cause of focal myocardial necrosis. *Circulation* **66**: 342-354, 1982
- 5) Kako KJ, Thornton MJ, Heggveit HA: Depressed fatty acid and acetate oxidation and other metabolic defects in homogenates from hearts of hamsters with hereditary cardiomyopathy. *Circ Res* **34**: 570-580, 1974
- 6) Hoppel CL, Tandler B, Parland W, Turkaly JS, Alpers LD: Hamster cardiomyopathy: A defect in oxidative phosphorylation in the cardiac inter-fibrillar mitochondria. *J Biol Chem* **257**: 1540-1548, 1982
- 7) York CM, Cantrell CR, Borum PR: Cardiac carnitine deficiency and altered carnitine transport in cardiomyopathic hamsters. *Arch Biochem Biophys* **221**: 526-533, 1983
- 8) Lossnitzer K, Janke J, Hein B, Stauch M, Fleckenstein A: Disturbed myocardial calcium metabolism: A possible pathogenetic factor in the hereditary cardiomyopathy of the Syrian hamster. *Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism* **6**: 207-217, 1975
- 9) Tomanek RJ, Bhatnagar RK, Schmid P, Brody MJ: Role of catecholamines in myocardial cell hypertrophy in hypertensive rats. *Am J Physiol* **242**: H1015-H1025, 1982
- 10) Dowell RT: Left ventricular vascularity in the hypertrophied heart. *Physiologist* **18**: 195, 1975 (abstr)
- 11) Opherck D, Mall G, Zebe H, Schwarz F, Weihe E, Manthey J, Kübler W: Reduction of coronary reserve: A mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation* **69**: 1-7, 1984
- 12) Limas CJ, Cohn JN: Defective calcium transport by cardiac sarcoplasmic reticulum in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* **40** (Suppl I): 62-69, 1977
- 13) Aoki K, Ikeda N, Yamashita K, Tazumi K, Sato I, Hotta K: Cardiovascular contraction in spontaneously hypertensive rats: Ca²⁺ interaction of myofibrils and subcellular membrane of heart and arterial smooth muscle. *Jpn Circ J* **38**: 1115-1121, 1974
- 14) 鳥居幸雄, 足立晴彦, 木津 明, 中川雅夫, 伊地知浜夫: ラット肥大心におけるタリウム-201 の摂取動態の検討. *核医学* **22**: 439-447, 1985
- 15) 天野恵子: Tl シンチでみた糖尿病の心筋血流と心筋代謝障害. *医学のあゆみ* **144**: 527-531, 1988
- 16) Garcia EV, Maddahi J, Berman DS, Waxman A: Space/time quantitation of thallium-201 myocardial scintigraphy. *J Nucl Med* **22**: 309-317, 1981
- 17) 戸嶋裕徳: 特発性心筋症 Idiopathic Cardiomyopathy 診断の手引. 厚生省特定疾患特発性心筋症調

- 査研究班昭和60年度研究報告書: 13-15, 1985
- 18) Ellestad M^H, Allen W, Wan MK, Kemp GL: Maximal treadmill stress testing for cardiovascular evaluation. *Circulation* **39**: 517-522, 1969
 - 19) Reibel DK, O'Rourke B, Foster KA: Mechanisms for altered carnitine content in hypertrophied rat hearts. *Am J Physiol* **252**: H561-H565, 1987
 - 20) Limas CJ: Increased number of β -adrenergic receptors in the hypertrophied myocardium. *Circulation* **59-60** (Suppl II): 274, 1979
 - 21) Maddahi J, Garcia EV, Berman DS, Waxman A, Swan HJC, Forrester J: Improved noninvasive assessment of coronary artery disease by quantitative analysis of regional stress myocardial distribution and washout of thallium-201. *Circulation* **64**: 924-935, 1981
 - 22) Massie B, Wisneski J, Kramer B, Hollenberg M, Gertz E, Stern D: Comparison of myocardial thallium-201 clearance after maximal and submaximal exercise: Implications for diagnosis of coronary disease: Concise communication. *J Nucl Med* **23**: 381-385, 1982
 - 23) Nishiyama H, Adolph R, Gabel M, Lukes SJ, Franklin D, Williams CC: Effect of coronary blood flow on thallium-201 uptake and washout. *Circulation* **65**: 534-542, 1982
 - 24) Bergmann SR, Hack SN, Sobel BE: "Redistribution" of myocardial thallium-201 without reperfusion: Implications regarding absolute quantification of perfusion. *Am J Cardiol* **49**: 1691-1698, 1982
 - 25) Sonnenblick EH, Fein F, Capasso JM, Factor SM: Microvascular spasm as a cause of cardiomyopathies and the calcium blocking agent verapamil as potential primary therapy. *Am J Cardiol* **55**: 179B-184B, 1985
 - 26) Hanrath P, Mathey DG, Kremer 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**: 1258-1264, 1980
 - 27) Kaltenbach M, Hopf R, Kober G, Bussmann WD, Keller M, Petersen Y: Treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with verapamil. *Br Heart J* **42**: 35-42, 1979
 - 28) Rosing DR, Condit JR, Maron BJ, Kent KM, Leon MB, Bonow RO, Lipson LC, Epstein SE: Verapamil therapy: A new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy: III. Effect of long-term administration. *Am J Cardiol* **48**: 545-553, 1981
 - 29) 山下哲生, 金子雅則, 神川 正, 小林 明, 山崎昇, 三浦克敏, 白澤春之, 西村正彦: 心筋症ハムスターにおける Carnitine 代謝の役割. 心筋の構造と代謝—1984, 六法出版社, 1985, pp 335-344
 - 30) Braunwald E, Sobel BE: Coronary blood flow and myocardial ischemia. *In Heart Disease* (ed by Braunwald E), 3rd ed, Saunders Co, 1988, pp 1191-1121
 - 31) Lee KS, Tsien RW: Reversal of current through calcium channels in dialysed single heart cells. *Nature* **297**: 498-501, 1982
 - 32) Lee KS, Tsien RW: Mechanism of calcium channel blockade by verpamil, D600, diltiazem and nifedipine in single dialysed heart cells. *Nature* **302**: 790-794, 1983