

非閉塞性肥大型心筋症に及ぼす disopyramide 静脈内投与の影響: ドップラー心エコー図法による検討

Doppler and echocardiographic assessments of effects of disopyramide on non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy

長嶋 淳三

Junzo NAGASHIMA

Summary

We assessed the effects and therapeutic implications of disopyramide on left ventricular systolic and diastolic functions in 19 patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy by Doppler echocardiography. All patients were in sinus rhythm. Parameters measured were fractional shortening (FS (%)), mean velocity of circumferential fiber shortening (mean Vcf (circ/sec)), ejection fraction (EF (%)), peak left ventricular outflow velocity (peak-LVOT (cm/sec)), peak rapid filling inflow velocity (peak-R (cm/sec)), peak late filling inflow velocity (peak-A (cm/sec)) and peak-A/peak-R ratio (A/R ratio). These values were compared before and after infusion of disopyramide (2 mg/kg).

There was no significant difference in heart rate, systolic and diastolic blood pressures before and after infusion of disopyramide. Following the intravenous drip infusion of disopyramide, FS decreased from 38.1 ± 5.4 to 33.2 ± 4.9 ($p < 0.05$) and the mean Vcf decreased from 1.285 ± 0.181 to 1.141 ± 0.188 (NS). EF and peak-LVOT also decreased from 67.7 ± 6.3 to 61.9 ± 7.0 ($p < 0.05$), and from 107.6 ± 29.5 to 92.4 ± 25.2 ($p < 0.01$), respectively. The infusion of disopyramide increased the peak-R from 47.3 ± 18.2 to 55.5 ± 19.2 ($p < 0.05$), and decreased peak-A from 52.0 ± 13.6 to 40.2 ± 12.6 ($p < 0.01$), resulting in a decrease of A/R ratio from 1.277 ± 0.537 to 0.818 ± 0.475 ($p < 0.01$).

These results suggest that disopyramide improved left ventricular diastolic function, although systolic function decreased slightly. In conclusion, disopyramide can be also used beneficially in non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy without arrhythmias.

Key words

Non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy

Disopyramide

Doppler echocardiography

緒言

肥大型心筋症の治療体系を考えると、本症の原因が未だ明らかにはされていないことから、病因論的な根治療法の可能性は極めて乏しい。した

がって肥大型心筋症の治療は基本となる病態に対する処置が中心となる。肥大型心筋症のうち、左室流出路の閉塞を伴わない非閉塞性肥大型心筋症においては、その基本となる病態は、心室筋の肥厚とそれに伴う左室拡張能の低下、および不整脈

聖マリアンナ医科大学 衛生学教室
川崎市宮前区菅生 2-16-1 (〒216)

Department of Hygiene, St. Marianna University School
of Medicine, Sugao 2-16-1, Miyamae-ku, Kawasaki 216

Received for publication May 9, 1991; accepted May 13, 1991 (Ref. No. 91-E-3)

の2点である。第一の問題点である左室拡張能の低下に対しては、背景に calcium overload が存在するとの考えから、左室コンプライアンスの改善を目的として diltiazem や verapamil 等のカルシウム拮抗薬の投与が試みられており、左室弛緩過程の改善をみたとする幾つかの報告がある¹⁻⁴⁾。第二の問題点である不整脈は、さらに心室性のものと上室性のものとに分けられるが、このうち心室性不整脈は突然死を誘発し、本症の予後を左右する。一方、上室性不整脈のうちで問題となるものは発作性心房細動である。本症に心房細動を併発した場合、atrial kick が失われ、心房の booster 効果が消失するため、左室拡張能の低下が一層顕著となり、心室応答が速い場合には急速に心不全に陥ることが考えられる⁵⁾。このような点から非閉塞性肥大型心筋症に対する抗不整脈薬投与においては、心室期外収縮を抑制し、かつ心房細動の除細動効果をも有する薬剤を選択する必要がある。交感神経 β 受容体遮断薬や、前述の左室拡張能の低下に対して有用であると考えられるカルシウム拮抗薬は、心室期外収縮には有用であるが、除細動効果は期待し難い。

ここで非閉塞性肥大型心筋症における上記二つの問題点、すなわち左室拡張能の低下と不整脈に対する要求を同時に満足する可能性がある薬剤を考えたとき、disopyramide を挙げることができる。本剤はナトリウムチャンネルを阻害することにより抗不整脈作用を発揮し、心室期外収縮を抑制し、かつ除細動効果を有する薬剤であるが、同時にカルシウム拮抗作用を持つことが知られている⁶⁻⁹⁾。本剤が閉塞性肥大型心筋症例で閉塞を軽減するとする報告はあるが、本剤の非閉塞性肥大型心筋症への影響と、更にはまた左室拡張能を検討した報告は見当たらない。

本研究は M モード心エコー図、パルス・ドップラー法を用いた心機能評価から、非閉塞性肥大型心筋症の治療における disopyramide の臨床的意義を検討することを目的とした。

対 象

対象は1980年から1989年までの間に、JR 東京総合病院循環器内科にて診断された非閉塞性肥大型心筋症例19例で、労作時息切れを自覚する1例を除き、全例無症状であった。肥大型心筋症の定義は原則として厚生省特発性心筋症診断参考事項に従い、原因不明の心筋肥大をきたす心疾患としたが、左室拡張末期壁厚が15 mm 以上を必要条件とした。非閉塞の定義は、心エコー図上僧帽弁の収縮期異常前方運動 (SAM) の振幅が3段階法で1/3 以下であること、左室流出路最高血流速度が2 m/sec 以下であることとした。19例のうち男性は16例、女性は3例で、年齢は24歳から67歳、平均50.4±12.8歳である。全例洞調律で、心筋肥厚部位による内訳は、前壁中隔側壁肥厚型：7例、前壁中隔側壁心尖部肥厚型：4例、

Table 1. Clinical data

Case	Age (yrs)	Sex	Distribution of hypertrophy
1	58	M	ant-sept-lat-apex
2	60	F	ant-lat-apex
3	65	M	ant-sept
4	24	M	ant-sept-lat-apex
5	42	M	ant-sept-lat
6	76	F	ant-sept
7	39	M	ant-sept-lat
8	64	M	ant-sept-lat
9	58	M	ant-sept-lat
10	40	M	sept
11	52	M	ant-sept-lat
12	53	M	ant-sept
13	48	M	ant-lat
14	40	M	ant-sept-lat
15	61	F	ant-lat
16	35	M	ant-sept-lat
17	34	M	sept
18	48	M	ant-sept-lat-apex
19	60	M	ant-sept-lat-apex

M = male; F = female; ant = anterior wall; sept = septal wall; lat = lateral wall; apex = apical wall.

前壁中隔肥厚型：3例，中隔肥厚型：2例，前壁側壁心尖部肥厚型：1例，前壁側壁肥厚型：2例である (Table 1). すでに β 遮断薬，その他の薬剤を内服中の症例では，すべて検査の一週間前より内服を中止した。

方 法

1. 心エコー図記録と disopyramide の投与

対象を左半側臥位とし，10分以上安静にさせ，血圧，心拍数を測定した後，心エコー図記録を行った. 心エコー図記録にはアロカ製 SSD-870 を用い，左室計測位の M モード心エコー図，僧帽弁輪中央部にサンプルボリュームを置いた左室流入血流パルス・ドップラー心エコー図，左室流出路血流連続波ドップラー心エコー図を記録した. ストリップチャート記録は 100 mm/sec にて行った. また僧帽弁逆流の有無と程度をみる目的で，心尖部よりの左室長軸断層面におけるカラー Doppler 心エコー図記録を行った. ついで disopyramide 2 mg/kg を 2 分間かけて静脈内に投与した. 投与終了後直ちに血圧，心拍数を測定し，投与前と同じ方法で心エコー図記録を行った.

2. 心エコー図記録の解析

用いたパラメーターは以下の通りである.

1) 左室計測位 M モード心エコー図から，左室拡張終期径 (Dd) (mm)，左室収縮終期径 (Ds) (mm)，駆出時間 (ET) (sec) (左室後壁の前方運動開始より頂点までの時間) を計測し (Fig. 1)， $[(Dd - Ds) / Dd] \times 100$ より左室内径短縮率 (FS) (%) を， $(Dd - Ds) / Dd \times ET$ より左室円周方向平均短縮速度 (meanVcf) (circ/sec) を算出した. また Teichholz の換算式すなわち容積 (V) (ml) = $7D^3 / 2.4 + D$ により左室拡張終期容量 (EDV) (ml)，および左室収縮終期容量 (ESV) (ml) を求め， $[(EDV - ESV) / EDV] \times 100$ より駆出率 (EF) (%) を算出した.

2) 左室流入血流パルス・ドップラー心エコー図から，拡張終期最高流入血流速度 (peak-A (cm/sec))，拡張早期最高流入血流速度 (peak-R (cm/

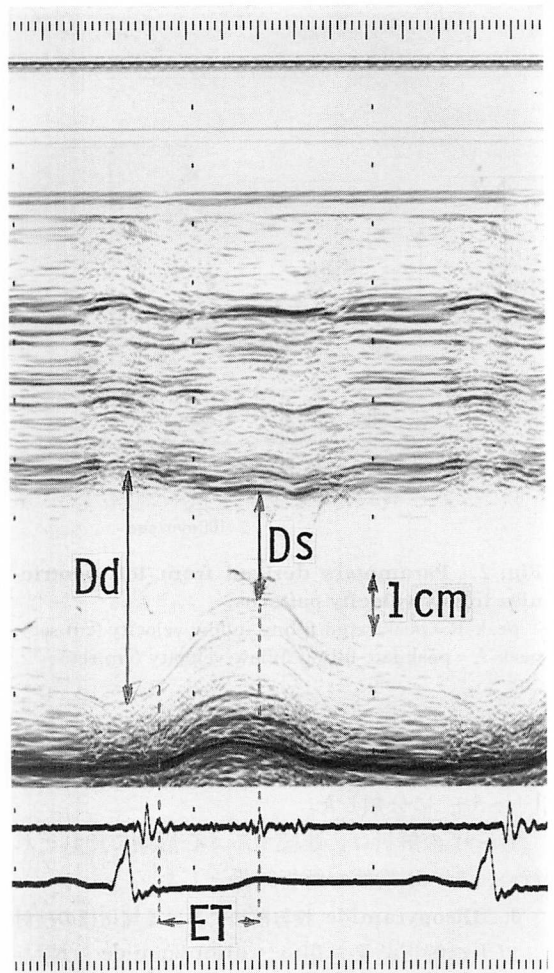


Fig. 1. Measurements of left ventricular diameters and ejection time.

Dd=left ventricular diastolic diameter (mm); Ds=left ventricular systolic diameter (mm); ET=ejection time (sec).

sec) (Fig. 2) を計測し，peak-A/peak-R より A/R 比を求めた.

3) 左室流出路血流連続波ドップラー心エコー図からは，最高流速 (peak-LVOT) (cm/sec) を計測した (Fig. 3).

4) 心尖部よりの左室長軸断層カラー Doppler 心エコー図からは，僧帽弁逆流シグナル (MR シグナル) の有無およびその程度を解析した. MR

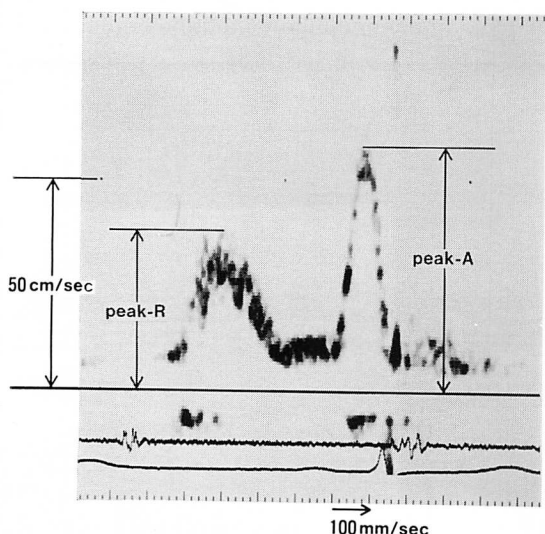


Fig. 2. Parameters derived from left ventricular inflow velocity patterns.

peak-R=peak rapid filling inflow velocity (cm/sec);
peak-A=peak late filling inflow velocity (cm/sec)

シグナルの程度は、左房を僧帽弁口部より長軸方向に四等分し、逆流シグナルの到達度により1+~4+に分類した。

1)~4)の解析は、連続する3心周期でそれぞれ行い、その平均値を解析結果とした。

3. Disopyramide 投与前後における諸指標の検討
以上の解析結果を用い、disopyramideの投与前後において、次の各指標を検討した。

- 1) 心拍数, 血圧
- 2) 左室収縮能の指標

左室計測位のMモード心エコー図より得られるFS, meanVcf, EF, および左室流出路連続波ドップラー心エコー図より得られるpeak-LVOTを左室収縮能の指標として用いた。

3) 左室拡張能の指標

左室流入血流パルス・ドップラー心エコー図より得られるpeak-A, peak-R, およびA/R比を左室拡張能の指標として用いた。

4) カラードップラー心エコー図より、MRシグナルの程度およびその消長を検討した。

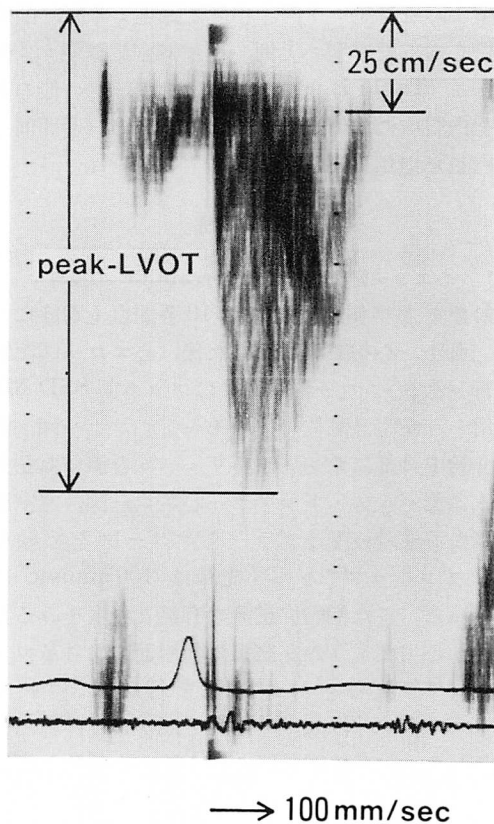


Fig. 3. Representative left ventricular outflow velocity pattern.

peak-LVOT=peak left ventricular outflow velocity (cm/sec).

4. 統計学的処理

Disopyramide 投与前後におけるデータは平均±1SDで表し、差の検定は、paired t検定を用い、p<0.05を有意差ありとした。

結 果

Disopyramide 投与前後における各指標の解析結果をTables 2, 3に一括して示す。なお本剤静脈内投与にて、症例2, 3および8に口渴をみた以外、特別な副作用は認められなかった。

1. 心拍数, 血圧

心拍数は投与前平均 65.2±9.1 から投与後平

Table 2. Heart rate and blood pressure before and after administration of disopyramide

Case	HR		SBP		DBP	
	Before	After	Before	After	Before	After
1	63	61	124	124	72	72
2	60	57	136	138	88	86
3	67	65	130	124	74	67
4	60	62	124	130	80	60
5	60	61	110	114	74	80
6	65	63	128	130	45	80
7	86	88	150	152	80	80
8	77	79	118	120	82	78
9	73	84	140	134	90	90
10	66	68	120	114	80	74
11	68	82	142	148	92	92
12	60	62	123	130	72	72
13	52	57	110	110	80	74
14	51	60	120	124	80	80
15	67	70	160	154	88	87
16	81	76	110	114	72	74
17	56	55	148	150	88	90
18	62	59	110	114	72	80
19	64	62	120	124	80	82
Mean	65.2	66.9	127.5	128.8	78.4	78.8
±SD	9.8	10.0	14.8	14.0	10.4	8.2

HR=heart rate (bpm); SBP=systolic blood pressure (mmHg); DBP=diastolic blood pressure (mmHg); Before=pre state of administration of disopyramide; After=post state of administration of disopyramide.

均 66.9 ± 10.0 , 収縮期血圧は投与前平均 127.5 ± 14.8 mmHg から投与後平均 128.8 ± 14.0 mmHg, 拡張期血圧は投与前平均 78.4 ± 10.4 mmHg から投与後平均 78.8 ± 8.2 mmHg と, いずれも投与前後で有意差を認めなかった (Table 2).

2. 左室収縮能の指標

断層像では全例左室の収縮は良好で, disopyramide 投与後, 視覚的に有意な変化を認めなかった.

1) FS は本剤投与前は 30 から 53 (平均 38.1 ± 5.4)% であり, 投与により 19 例中 16 例で低下,

2 例が不変, 1 例で増加した. 投与後の FS は 25 から 41 (平均 33.2 ± 4.9)% であり, 投与前に比し有意に低値を示した ($p < 0.01$) (Fig. 4a).

2) MeanVcf は投与前は 0.96 から 1.82 (平均 1.285 ± 0.181) circ/sec であり, 投与後, 19 例中 15 例で低下, 1 例で不変, 3 例で増加した. 投与後の meanVcf は 0.81 から 1.41 (平均 1.141 ± 0.188) circ/sec であり, 投与前に比し低下傾向を示したが, 有意差は認めなかった (Fig. 4b).

3) EF は投与前 57 から 84 (平均 67.7 ± 6.3)% であったが, 投与により 19 例中 16 例で低下, 2 例で不変, 1 例で増加した. 投与後の EF は 50 から 72 (平均 61.9 ± 7.0)% であり, 投与前に比し有意に低値を示した ($p < 0.05$) (Fig. 4c)

4) Peak-LVOT は本剤投与により 19 例中 15 例で低下, 3 例で不変, 1 例で増加し, 全体では投与前 68 から 180 (平均 107.6 ± 29.5) cm/sec に比し, 投与後 60 から 170 (平均 92.4 ± 25.2 cm/sec) と有意に低下した ($p < 0.01$) (Fig. 4d).

3. 左室拡張能の指標

1. Peak-R は本剤投与により 19 例中 5 例で低下, 3 例で不変, 11 例で増加し, 全体では投与前 24 から 102 (平均 47.3 ± 18.2) cm/sec に比し, 投与後 24 から 102 (平均 55.5 ± 19.2) cm/sec と有意に増加した ($p < 0.05$) (Fig. 5a).

2. Peak-A は投与により 19 例中 16 例で低下, 3 例で不変, 全体では投与前 25 から 72 (平均 52.0 ± 13.6) cm/sec に比し, 投与後 22 から 62 (平均 40.2 ± 12.6) cm/sec と有意に低下した ($p < 0.01$) (Fig. 5b).

3. A/R 比は本剤投与により 19 例中 15 例で低下, 2 例で不変, 2 例で増加し, 全体では投与前 0.43 から 2.57 (平均 1.277 ± 0.537) に比し, 投与後 0.38 から 2.16 (平均 0.818 ± 0.475) と有意に低値を示した ($p < 0.01$) (Fig. 5c).

4. カラードップラー心エコー図による僧帽弁逆流 Disopyramide 投与前, 19 例中 7 例に MR シグナルを認めたが, 全例 1+ であった. 本剤投与後は 7 例中 1 例に MR シグナルの消失を認め

Table 3. Doppler and echocardiographic findings before and after administration of disopyramide

Case	FS		meanVcf		EF		Peak-LVOT		Peak-R		Peak-A		A/R ratio	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	38	30	1.25	0.99	68	57	90	80	40	38	68	25	1.70	0.65
2	44	36	1.47	1.07	75	65	120	90	55	52	65	55	1.18	1.06
3	40	36	1.36	1.22	70	65	125	110	70	62	30	30	0.43	0.48
4	44	40	1.50	1.36	75	71	170	170	40	40	25	25	0.63	0.63
5	36	31	1.23	1.40	65	58	90	80	55	55	55	30	1.00	0.55
6	53	41	1.82	1.40	84	72	180	120	28	30	72	58	2.57	1.93
7	38	37	1.23	1.19	68	67	80	76	102	102	62	62	0.61	0.61
8	34	26	1.26	0.96	65	52	140	72	36	24	63	52	1.75	2.16
9	42	38	1.45	1.41	72	68	92	80	24	44	52	40	2.16	0.91
10	38	33	1.31	1.22	67	61	90	100	44	49	30	22	1.47	0.45
11	39	30	1.25	0.97	69	57	84	70	53	65	54	40	1.02	0.62
12	35	35	1.20	1.20	64	64	110	110	30	62	42	24	1.33	0.38
13	39	27	1.22	0.86	69	53	102	100	50	70	64	52	1.28	0.74
14	30	25	0.96	0.81	57	50	84	60	48	50	52	50	1.08	1.00
15	36	35	1.20	1.13	65	64	110	92	39	92	54	46	1.38	0.50
16	30	32	1.15	1.24	58	70	110	110	36	64	44	39	1.22	0.61
17	40	40	1.25	1.28	70	70	110	90	67	60	42	30	0.62	0.50
18	35	31	1.21	1.05	65	59	68	64	32	40	50	36	1.56	0.90
19	32	27	1.10	0.92	60	53	90	82	50	55	64	47	1.28	0.86
Mean	38.1	33.2	1.285	1.141	67.7	61.9	107.6	92.4	47.3	55.5	52.0	40.2	1.277	0.818
±SD	5.4	4.9	0.181	0.188	6.3	7.0	29.5	25.2	18.2	19.2	13.6	12.6	0.537	0.475

FS=fractional shortening (%); meanVcf=mean velocity of circumferential fiber shortening (circ/sec); EF=ejection fraction (%); peak-LVOT=peak left ventricular outflow velocity (cm/sec); peak-R=peak rapid filling inflow velocity (cm/sec); peak-A=peak late filling inflow velocity (cm/sec); A/R ratio=peak-A/peak-R; Before=post state of administration of disopyramide; After=post state of administration of disopyramide.

たが (Case 19), 他の 6 例には変化はなかった. また投与後に新たな MR シグナルの出現をみた例はなかった.

考 按

Disopyramide は抗不整脈薬作用のみならず, カルシウム拮抗作用をも有し⁶⁻⁹⁾, 非閉塞性肥大型心筋症の拡張能を改善させる可能性が考えられる. しかしながら, 本剤は同時に陰性変力作用を持つことが知られており, 非閉塞性肥大型心筋症への本剤の投与に際しては, その心機能に及ぼす影響を考慮する必要がある. 本研究ではこの点に

関して, M モード心エコー図, ドップラー法を用い, 左室収縮能, 左室拡張能のそれぞれについて検討を行った.

1. 心機能の評価法

1. 左室収縮能の指標

本研究では左室収縮能の指標として, 左室内径短縮率 (FS), 左室円周方向平均短縮速度 (mean-Vcf), 駆出率 (EF), 左室流出路最高血流速度 (peak-LVOT) を用いた. これらはいずれも左室収縮能を反映する指標として有用である. ただし peak-LVOT は, 左室流出路内径により大きく左右されるため, 絶対値そのものの評価は適当でな

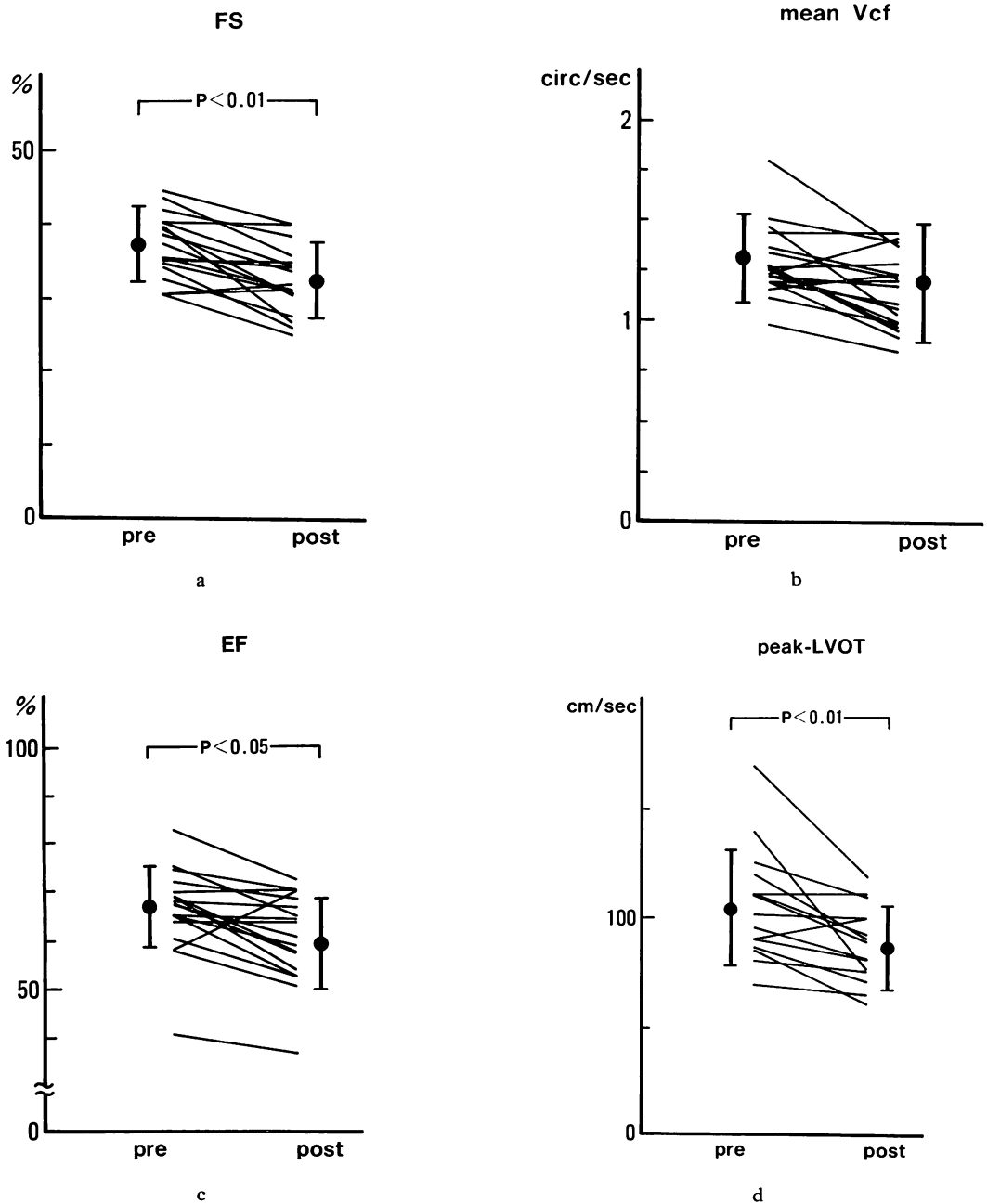


Fig. 4. Systolic parameters before and after administration of disopyramide.

All systolic parameters were decreased after the intravenous infusion of disopyramide.

For abbreviations : see Table 3.

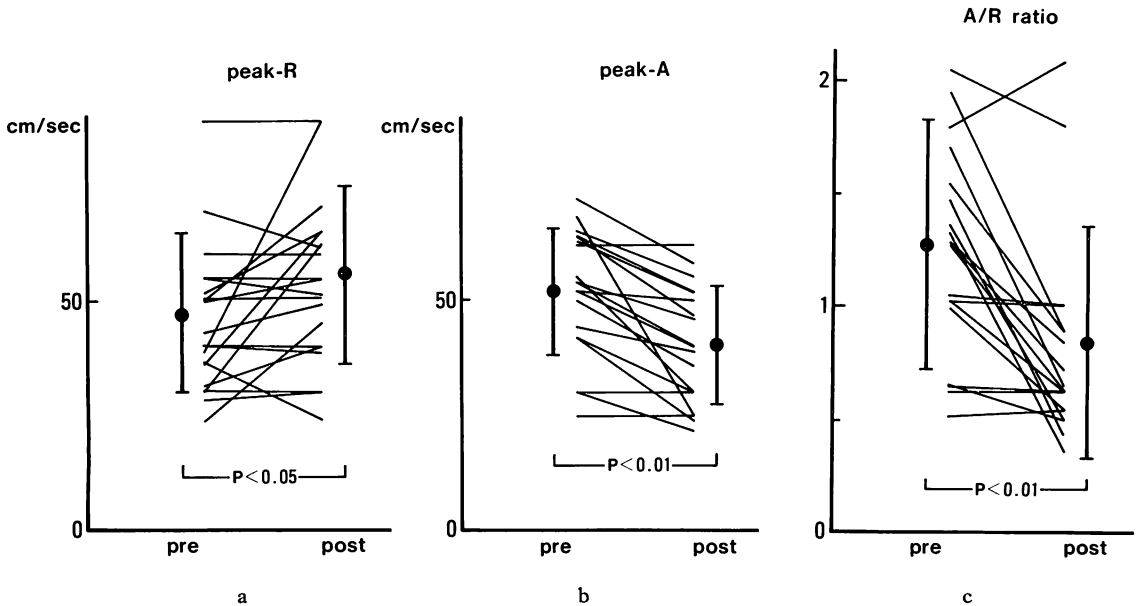


Fig. 5. Diastolic parameters before and after administration of disopyramide.

Infusion of disopyramide increased peak-R and decreased peak-A, resulting in a decrease of A/R ratio.

For abbreviations : see Table 2.

い。しかしながら同一症例における変動を比較するには指標として用い得ると判断し、検討項目の一つとした。

2. 左室拡張能の指標

本研究では左室拡張能の指標として左室流入血流パルス・ドップラー心エコー図より得られる peak-A, peak-R, および A/R 比を用いた。これらの指標は左室拡張能の評価法として有用であるが、それらに影響を与える因子として、心拍数の変化と僧帽弁通過血流量の増加による左室-左房間圧較差の増加を考慮しなければならない。このうち非閉塞性肥大型心筋症において問題となるものは、僧帽弁閉鎖不全の合併である。本症に僧帽弁閉鎖不全症を合併した場合、逆流血により左房圧が上昇し、僧帽弁通過血流が増大するために peak-R の増加をきたし、A/R 比に影響を与える可能性がある。そこで本研究ではカラードップラー法を用いて、僧帽弁閉鎖不全の有無と程度を把

握することにより、この影響を除外した。

2. 非閉塞性肥大型心筋症の心機能

1. 左室収縮能の指標

非閉塞性肥大型心筋症の左室収縮能について、佐藤¹⁰⁾は、心エコー図上、FS, meanVcf の両者がともに正常値を示したことから、本症においては、左室収縮能は低下していないと述べている。今回の検討においても、disopyramide 投与前における左室収縮能の指標は、FS は全例が 30% 以上、meanVcf は全例が 0.96 circ/sec 以上、EF は全例が 57% 以上といずれも正常範囲内^{11,12)}にあり、本症の左室収縮能は保たれているものと考えられた。

2. 左室拡張能の指標

非閉塞性肥大型心筋症の心機能障害は、高度の左室肥大による左室コンプライアンス低下のため、心室拡張の際の左室への血液流入が障害されることが基本的病態と想定されている。すなわち、左

室流入血流抵抗が増大するために、左房は強力な収縮を必要とする状態にある。この左室拡張能障害は、左室流入血流パルス・ドップラー心エコー図上、peak-R の低下と、代償的な左房収縮の増加による peak-A の増加、その結果としての A/R 比の増加として表される¹³⁻¹⁶⁾。しかしながら、本症の左室拡張能には症例による差が大きく、正常範囲を示す例もあるとする報告¹⁷⁾もみられる。今回の検討では、disopyramide 投与前、A/R 比が 1.0 以上を示すもの、すなわち心房収縮による血流速度が拡張早期の左室流入血流速度を凌駕するものが 19 例中 15 例 (79.0%) を占め、これらの例での左室拡張能の低下が示唆された¹⁴⁾。また本剤投与後に A/R 比が不変あるいは増加したものは 19 例中 4 例で、このうち 3 例の投与前値はそれぞれ 0.43, 0.63, 0.61 といずれも正常範囲内であり、この 3 例は左室拡張能障害を伴わないと考えられた¹⁴⁾。

3. Disopyramide 静脈内投与の影響

1. 心拍数, 血圧

健常者に対する disopyramide 静脈内投与の影響をみた藤井ら¹⁷⁾の報告では、本剤投与前後で心拍数, 血圧には有意な変化は認められなかったとしている。非閉塞性肥大型心筋症を対象とした今回の検討においても同様に心拍数, 収縮期血圧, 拡張期血圧はいずれもその変動に一定の傾向はなく、投与前後で有意差は認められなかった。他方、本症に対して拡張能改善や不整脈治療を目的としてカルシウム拮抗薬や交感神経 β 受容体遮断剤を投与した場合、心収縮力低下や末梢血管拡張作用を介する血圧の低下を認めたとする報告^{1,18)}がある。このことは、これらの薬剤と比較した場合、本症に対する disopyramide の安全性の一面を示すものとして意義があると考えられた。

2. 左室収縮能の指標

Disopyramide の左室収縮能に及ぼす影響については報告による差があり、健常者では左室収縮能に影響を与えないとする報告¹⁷⁾がある一方、Naylor⁶⁾は左室収縮能を低下させるとし、その

要因として、本剤による adenosine triphosphate と creatine phosphate の組織内濃度増加作用による negative inotropic action を挙げている。また Pollick ら¹⁹⁾は、健常者では左室収縮能低下を認めないものの、虚血性心疾患や心筋炎等の病的心では左室収縮能が低下するとしており、一定の見解はない。しかしながら、いずれにせよ、これらの報告は非閉塞性肥大型心筋症を対象としたものではない。今回の検討では、disopyramide 投与後に、左室収縮能の指標はすべてが有意に低下しており、その要因として本剤のもつ negative inotropic action が考えられた。しかしながら、本剤投与後の左室収縮能の指標は、全例で FS は 25% 以上, mean Vcf は 0.81 以上, EF は 50% 以上といずれも正常範囲内^{11,12)}にとどまっており、非閉塞性肥大型心筋症の左室収縮能に対しては、大きな影響は及ぼさないものと考えられた。

3. 左室拡張能の指標

非閉塞性肥大型心筋症における左室拡張能障害の本態は、著明な心筋肥厚とそれによる心内膜下虚血、および心筋細胞の配列異常に伴う線維化がその主体をなすとされている²⁰⁾。本症に対する verapamil や diltiazem 等のカルシウム拮抗薬の投与は、微小血管も含めた大小冠動脈の拡張作用による心内膜下虚血の改善、および心筋線維と細胞間の calcium overload の改善により、左室拡張能障害に対する効果を発揮すると考えられている²¹⁾。ナトリウムチャンネル阻害剤である disopyramide は、同時にカルシウム拮抗作用を有しており⁶⁻⁹⁾、同様の機序により、本症の左室拡張能を改善させることが期待される。

今回の検討で、disopyramide 投与後に過半数の 11 例は peak-R の増加とともに A/R 比の低下を示し、全体の平均値でも peak-R の有意な増加と、A/R 比の有意な低下を示した。左室流入血流パルス・ドップラー波形に影響を及ぼす因子のうち、心拍数と血圧は本剤投与前後で有意な変化を示さなかったこと、またカラードップラー心エコー図所見より僧帽弁閉鎖不全による影響を否

定し得ることから、これら peak-R の増加に伴った A/R 比の改善は、左室拡張能の改善によるものと考えられる²²⁻²⁸⁾。また投与後に peak-R が増加を示した 11 例中、投与前の peak-R が 40 cm/sec 未満であったものはそのうち 6 例であったが、投与後に peak-R が不変または低下を示したものは 8 例中 1 例に過ぎず、残り 7 例は左室拡張能の障害が軽度であったと考えられた。

以上より、非閉塞性肥大型心筋症に対する disopyramide の静脈内投与は左室拡張能の低下を有する例において、その改善をもたらすものと考えられた。Disopyramide は非閉塞性肥大型心筋症に合併した心室性期外収縮および発作性心房細動にしばしば抗不整脈薬として用いられる薬剤であるが、本研究により本剤は非閉塞性肥大型心筋症の左室収縮能に大きな影響を及ぼすことなく、左室拡張能を改善することが示唆され、不整脈を合併しない症例においても本症の治療薬になり得ることが確認された。

結 語

1. 非閉塞性肥大型心筋症 19 例に対し、disopyramide (2 mg/kg 静脈内投与) の影響を、心エコー図、ドップラー法を用いて検討した。
2. 心拍数、血圧は本剤投与前後で有意差を認めなかった。
3. 左室収縮能の指標である左室内径短縮率、左室円周方向平均短縮速度、駆出率は、投与前いずれも正常範囲内にあったが、本剤投与後は有意に低下した。これは本剤の陰性変力作用によるものと考えられたが、投与後においても正常範囲を起えて低値を示すものはなく、その作用は軽度であると考えられた。
4. 拡張能の指標として、本剤投与後、過半数の 11 例で peak-R の増加とともに A/R 比の低下を来し、また全体の平均値でも peak-R の有意な増加と A/R 比の有意な低下をみた。また投与後に peak-R が増加を示したもののうち投与前値

が 40 cm/sec 未満であったものは 11 例中 6 例であったが、投与後に peak-R が不変または低下を示したもののそれは 8 例中 1 例に過ぎず、残り 7 例は左室拡張能の障害が軽度であったと考えられる例であった。

以上より、非閉塞性肥大型心筋症に対する disopyramide の静脈内投与は、左室拡張能の低下を有する例において、その改善をもたらすものと考えられた。

要 約

心エコー図、ドップラー法を用いて非閉塞性肥大型心筋症の左室収縮能および拡張能におよぼす disopyramide の影響を検討した

対象は洞調律を有する非閉塞性心筋症 19 例である。

左室収縮能の指標として左室内径短縮率 (FS (%)), 左室円周方向平均短縮速度 (meanVcf (circ/sec)), 駆出率 (EF (%)), および左室流出最高血流速度 (peak-LVOT (cm/sec)) を、左室拡張能の指標として拡張早期最高流入血流速度 (peak-R) (cm/sec), 拡張終期最高流入血流速度 (peak-A (cm/sec)), および peak-A/peak-R 比 (A/R 比) を計測した。各計測値を disopyramide 2 mg/kg 静脈内投与前後で比較検討した。

FS は平均 38.1 ± 5.4 から平均 33.2 ± 4.9 へと有意に低下した ($p < 0.01$)。MeanVcf は平均 1.285 ± 0.181 から平均 1.141 ± 0.188 へと低下したが、有意差は認めなかった。EF は平均 67.7 ± 6.3 から平均 61.9 ± 7.0 へと有意に低下した ($p < 0.05$)。Peak-LVOT は平均 107.6 ± 29.5 から平均 92.4 ± 25.2 cm/sec へと有意に低下した ($p < 0.01$)。Peak-R は平均 47.3 ± 18.2 から平均 55.5 ± 19.2 へと有意に増加した ($p < 0.05$)。Peak-A は平均 52.0 ± 13.6 から平均 40.2 ± 12.6 へと有意に低下した ($p < 0.01$)。A/R 比は平均 1.277 ± 0.537 から平均 0.818 ± 0.475 へと有意に低下した ($p < 0.01$)。

以上より disopyramide は非閉塞性肥大型心筋症の左室収縮能を軽度低下させるが、左室拡張能

を改善することが示唆され、不整脈の合併の有無にかかわらず本症の治療薬になり得ることが確認された。

本研究の要旨は日本超音波医学会第 56 回研究発表会, Third Asian-Pacific Conference on Doppler and Echocardiography (1990, Beijing) において発表した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、研究の機会を与えて下さった聖マリアンナ医科大学衛生学教室工藤吉郎主任教授、御指導、御校閲を賜った聖マリアンナ医科大学第二内科学教室須階二朗主任教授、村山正博教授に心から感謝し、また直接の御指導を賜った JR 東京総合病院循環器内科羽田勝征部長、聖マリアンナ医科大学第二内科信岡祐彦助手に深謝致します。さらに本研究を行うにあたり、御協力下さった JR 東京総合病院生理機能検査室桐谷博己氏、天野志津子氏、山口恭仁子氏に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Iwase M, Sotobata I, Takagi S, Miyaguchi K, Jing HX, Yokota M: Effect 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
- 2) Epstein SE, Rosing DR: Verapamil: Its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **64**: 437-441, 1981
- 3) Toshima H, Koga Y, Nagata H, Toyomasu K, Itaya K, Matoba T: Comparable effects of oral diltiazem and verapamil in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Heart J* **27**: 701-715, 1986
- 4) Wigle ED: Hypertrophic cardiomyopathy: A 1987 viewpoint. *Circulation* **75**: 311-322, 1987
- 5) McKenna WJ, England D, Doi YL, Deanfield JE, Oakley C, Goodwin JF: Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy: Influence on prognosis. *Br Heart J* **46**: 168-172, 1981
- 6) Nayler WG: The pharmacology of disopyramide. *J Int Med Res* **4**: 8-12, 1976
- 7) Block PJ, Winkle RA: Hemodynamic effects of antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* **52**: 14C-23C, 1983
- 8) 橋本敬太郎: 最新抗不整脈薬の薬理学的吟味. *臨床科学* **7**: 916-921, 1987
- 9) 橋本敬太郎: 最近開発された抗不整脈薬. *循環制御* **2**: 711-718, 1986
- 10) 佐藤友英: 心エコー図判読テキスト. 文光堂, 1986, p 114
- 11) 松尾裕英: 超音波の応用: 心機能とその指標. 136-160. 南山堂, 1983
- 12) Feigenbaum H: *Echocardiography*. 4th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1986, p 637
- 13) 羽田勝征: 心筋症. *Therap Res* **7**: 10-16, 1987
- 14) Maron BJ, Spirito FP, Green KJ, Wesley YE, Bonow RO, Arce J: Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **10**: 733-742, 1987
- 15) Yellin EL, Nikolic S, Frater WM: Left ventricular filling dynamics and diastolic function. *Prog Cardiovasc Dis* **32**: 247-271, 1990
- 16) Sanderson JE, Traill TA, Sutton MG, Brown DJ, Gibson DG, Goodwin JF: Left ventricular relaxation and filling in hypertrophic cardiomyopathy: An echocardiographic study. *Br Heart J* **40**: 596-601, 1978
- 17) 藤井諄一, 久保木正夫, 加藤和三: 健康人における Disopyramide phosphate 50 mg 静注後の血中濃度ならびにその心機能および諸臨床検査に対する影響. *薬理と治療* **9**: 55-63, 1981
- 18) Hubner PJB, Ziady GM, Lane GK, Hardarson T, Scales B, Oakley CM, Goodwin JF: Double blind trial of propranolol and practolol in hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* **35**: 1116-1123, 1973
- 19) Pollick C, Giacomini KM, Blaschke TF, Nelson WL, Tamiyasu KT, Briskin V, Popp RL: The cardiac effects of d- and l-disopyramide in normal subjects: A noninvasive study. *Circulation* **66**: 447-453, 1982
- 20) Lorell BH, Grossman W: Cardiac hypertrophy: The consequences for diastole. *J Am Coll Cardiol* **9**: 1189-1193, 1987
- 21) Hirota Y: Diastolic properties in hypertrophic cardiomyopathy and its modulation with pharmacotherapy. *in Hypertrophic Cardiomyopathy*. (ed by Toshima, Maron BJ), Univ of Tokyo Press, Tokyo, 1988, pp 361-372
- 22) Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ: Assessment of diastolic function of the heart: Background and current applications of Doppler echocardiography. Part II. Clinical studies. *Mayo Clin Proc* **64**: 181-204, 1989

- 23) Takenaka K, Dabestani A, Gardin JM, Russell D, Clark S, Allfie A, Henry WL: Left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: A pulsed Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* **7**: 1263-1271, 1986
- 24) 黒岩宜親, 中村一彦, 川平正純, 真田純一, 大重太真男, 橋本修治: 超音波パルスドップラー法による等容拡張期にみられる左室内血流の検討——肥大型心筋症について. *日超医講演論文集* **43**: 615-616, 1983
- 25) Friedman BJ, Drinkovic N, Miles H, Shih W, Mazzoleni A, DeMaria AN: Assessment of left ventricular diastolic function: Comparison of Doppler echocardiography and gated blood pool scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* **8**: 1348-1354, 1986
- 26) Rokey R, Kuo LC, Zoghbi WA, Limacher MC, Quinones MA: Determination of parameters of left ventricular diastolic filling with pulsed Doppler echocardiography: Comparison with cineangiography. *Circulation* **71**: 543-550, 1985
- 27) Appleton CP, Hatle LK, Popp RL: Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: New insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* **12**: 426-440, 1988
- 28) Mirsky I, Pasipoularides A: Clinical assessment of diastolic function. *Prog Cardiovasc Dis* **17**: 291-318, 1990