

肥大型心筋症の左室拡張能
に及ぼすベラパミルの影響：
左室拡張期 asynchrony と
の関連

Effects of verapamil on
the left ventricular dias-
tolic function and dias-
tolic asynchrony in pa-
tients with hypertrophic
cardiomyopathy

江本 隆一
横田 慶之
三木 隆彦
薄木成一郎
三木 隆
野村 秀樹
竹内陽史郎
中谷 眞
福崎 恒

Ryuichi EMOTO
Yoshiyuki YOKOTA
Takahiko MIKI
Seiichiro USUKI
Takashi MIKI
Hideki NOMURA
Yoshio TAKEUCHI
Makoto NAKATANI
Hisashi FUKUZAKI

Summary

The effects of verapamil on the diastolic function and regional asynchrony of the left ventricle were echocardiographically investigated in 37 patients with hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy (HCM). Before and 20 min after the intravenous administration of verapamil (0.1 mg/kg), blood pressure (BP), heart rate (HR), transmitral pulsed Doppler indices (R, A, A/R), M-mode echo indices (Dd, Ds, %FS) and the echo-phonocardiographic index (isovolumic relaxation time; IRT) were measured. We also measured the rapid extension times of the posterior walls at the chordae and papillary muscle level [Tc(pw), Tp(pw)] as the indices of regional diastolic function, and their difference [Tp-c(pw)] was used as the index of diastolic asynchrony.

Before verapamil administration, the HCM patients had significantly larger A, A/R, IRT and Tp-c(pw) and smaller R than did 20 healthy controls, but showed no significant differences in HR, BP, Dd, Ds and %FS. After verapamil injection, R increased and A, A/R, IRT, Tp-c(pw) decreased significantly without any changes in BP and HR. The increment of R (ΔR) correlated significantly with the decrement of Tp-c(pw) ($r = -0.66$, $p < 0.001$). According to the value of $\Delta R/R$, 37 patients with HCM were categorized in 2 groups (19 responders with $\Delta R/R \geq 10\%$ and 18 non-responders with $\Delta R/R < 10\%$). The responders had smaller R and larger A/R, IRT and Tp-c(pw) before verapamil administration than did the non-responders. Verapamil increased R, Dd, Ds and decreased A, A/R and

神戸大学医学部 第一内科
神戸市中央区楠町 7-5-1 (〒650)

The First Department of Internal Medicine, Kobe
University School of Medicine, Kusunoki-cho 7-5-1,
Chuo-ku, Kobe 650

Received for publication November 1, 1989; accepted February 2, 1990 (Ref. No. 36-24)

Tp-c(pw) in the responders, but not in the non-responders.

These results suggested that verapamil might improve left ventricular diastolic function in HCM patients through the improvement of left ventricular diastolic asynchrony.

Key words

Hypertrophic cardiomyopathy
Pulsed Doppler echocardiography

Verapamil

Left ventricular diastolic asynchrony

はじめに

肥大型心筋症 (HCM) の心機能や予後に対する Ca 拮抗剤の効果には多くの報告がある¹⁻²⁰⁾。本薬剤の主たる作用機序の一つとして、本症の左室拡張能障害の改善が考えられている。しかしながら、かかる Ca 拮抗剤の左室拡張能に及ぼす影響に関する研究の多くは、M モード心エコー図^{3,6-8,11,15)}、左室シネアングリオあるいは RI アングリオグラフィー^{4,10,12-14,17,20)}によるものであり、本症の拡張期 asynchrony に対する効果を検討したものは数少ない。本研究では非閉塞性 HCM 患者における左室拡張、流入動態に及ぼす Ca 拮抗剤 (verapamil) の急性効果を、パルス・ドップラーおよび M モード心エコー図法により観察するとともに、本薬剤効果の本症における左室拡張期 asynchrony に及ぼす影響について検討を加えた。

対象および方法

対象は厚生省特発性心筋症調査研究班の診断の手引きに従って診断した HCM 37 例 (男 32 例, 女 5 例, 年齢 25~69 歳, 平均年齢 51 歳) である。これら 37 例は、全例 M モード心エコー図上、非対称性中隔肥大 (心室中隔厚 / 左室後壁厚 ≥ 1.3) を有しているが、左室造影あるいはカラードップラー心エコー図上、高度の僧帽弁逆流を有する例はなかった (Sellors 0 度: 11 例, I 度 20 例, II 度 6 例)。また今回の 37 例は全例、非閉塞性肥大型心筋症例であり、verapamil 投与にても洞調律を維持し得た例である。

これら 37 例の verapamil 投与による心拍数、

血圧、M モードおよびパルス・ドップラー心エコー図諸指標の変動を観察した。

Verapamil 投与: verapamil 0.1 mg/kg を 5 分間で静注し、静注前、直後、10 分後、20 分後、30 分後に血圧、心拍数の測定およびパルス・ドップラー心エコー図の記録を行った。さらに本薬剤投与前と投与 20 分後の M モード心エコー図を記録した。 β ブロッカーや Ca 拮抗薬等の投与例では、本研究施行 3 日以上前よりこれら薬剤を中止して、verapamil 静注の効果を検討した。

心エコー図法: 心エコー図装置は東芝製 SSH-56A あるいは日立製 EUB-151 を用いた。パルス・ドップラー法による僧帽弁輪部左室流入血流速波形 (TMF) は、心尖部アプローチ左室長軸断面層図の観察下にサンプルボリュームを僧帽弁輪中央部に設定し、左室流入血流方向と超音波ビームのなす角度が最小となるようにビーム方向を設定し、紙送り速度 50 mm/sec で記録した。血流速の測定には角度補正を行い、TMF のエンベロープより、Fig. 1 のごとく、急速流入期最大速度 (R)、心房収縮期流入最大速度 (A)、および両者の比 A/R を求めた。また M モード心エコー図は、傍胸骨アプローチ左室短軸像の観察下に、僧帽弁レベルの 3 レベルで、心音図、第 II 誘導心電図とともに紙送り速度 100 mm/sec で記録した。腱索レベル M モード心エコー図における拡張末期心室中隔壁厚 (IVST) および左室後壁厚 (PWT)、拡張末期および収縮末期左室内径 (LVDd, LVDs)、左室内径短縮率 [%FS: (LVDd-LVDs) \times 100 / LVDd] を計測した。本研究では拡張および収縮末期は、それぞれ心電図 R 波頂点および心音図 II 音開始の時相とした。僧帽弁レベル M モード

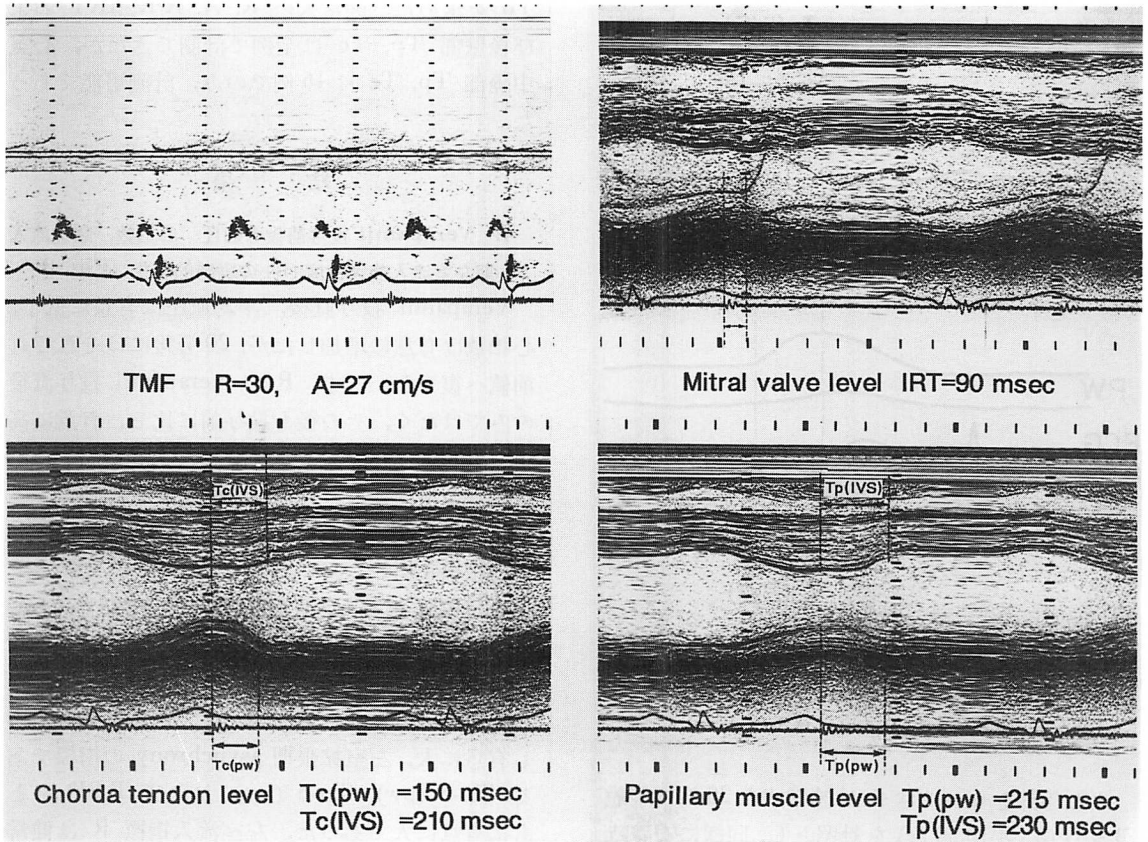


Fig. 1. Measurements of echocardiographic parameters.

TMF=transmitral flow velocity pattern; R=peak left ventricular (LV) rapid filling velocity; A=peak LV atrial filling velocity; IRT=isovolumic relaxation time; Tc=rapid extension time at the chordae tendineae level; Tp=rapid extension time at the papillary muscle level; IVS=interventricular septum; PW=posterior wall.

心エコー図より、等容弛緩時間 (IRT: 心音図 II 音から僧帽弁開放開始までの時間) を求めた。また腱索レベル M モード心エコー図より、II 音開始から左室後壁の急速背方運動および、心室中隔の急速前方運動の終了点 (F 点) までの時間を求め、それぞれ腱索レベル左室後壁および心室中隔の急速伸展時間とした [Tc: Tc(pw), Tc(ivs)]. 同様に、乳頭筋レベル M モード心エコー図より乳頭筋レベル局所左室壁急速伸展時間 [Tp: Tp(pw), Tp(ivs)] を求めた (Figs. 1, 2).

腱索、乳頭筋レベルの左室後壁あるいは心室中

隔左室側の心内膜エコー図上、F 点を明瞭に識別することが困難な場合があり、必ずしも全例で Tc, Tp が計測できず、対象とした HCM 37 例中、verapamil 投与前後の左室後壁部 Tc, Tp は 30 例で、心室中隔部 Tc, Tp は 19 例のみに計測可能であった。

本研究では拡張期左室 asynchrony の指標として左室後壁部および心室中隔部の Tp と Tc の差 [Tp-c(pw), Tp-c(ivs)], およびこれら 4 指標 [Tp(pw), Tc(pw), Tp(ivs), Tc(ivs)] の標準偏差値 (T-SD) を求めた。

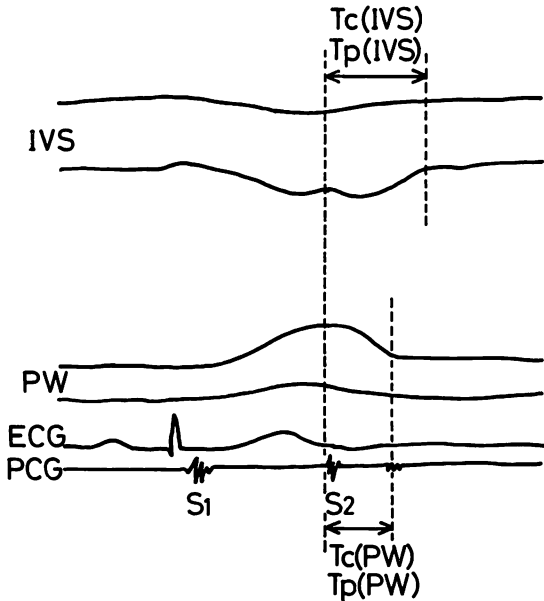


Fig. 2. Diagrammatic representation of M-mode echocardiogram, electrocardiogram (ECG) and phonocardiogram (PCG).

Abbreviations are the same as in Fig. 1.

また年齢をマッチさせた健常成人 20 例 (年齢 21~69 歳, 平均 50 歳) を対照とし, 同様に安静時 R, A, A/R, IRT, 後壁部および心室中隔部の Tc,

Tp を求めた. 健常人の R, A, A/R, IRT および後壁部 Tp, Tc は全例で計測できたが, 心室中隔部 Tp, Tc は 16 例でのみ, 計測可能であった.

結 果

1. Verapamil 投与前後の血圧, 心拍数, 急速流入期左室流入最大速度 (R) の経時的变化 (Fig. 3)

Verapamil 投与直後, 平均血圧は有意に低下, 心拍数は有意に増加したが, 20 分後にはそれぞれ前値へ復した. 一方, R は verapamil 投与直後のみではなく, その後も投与前に比し, 有意に高値を保ち続けた.

以下の検討には, verapamil 投与後の心エコー図諸指標として, 血圧が前値に復した投与 20 分後の指標を用いた.

2. HCM 群および健常成人群の左室拡張期 verapamil 投与前 asynchrony および左室流入諸指標

HCM 群の verapamil 投与前 IRT, 後壁および心室中隔部 Tc, Tp は, いずれも健常群に比し有意に大, 左室拡張期 asynchrony の指標である Tp-c (pw), Tp-c (ivs), および T-SD もともに有意に大であった. 左室流入指標 R は健常群に比し HCM 群で有意に小, A および A/R

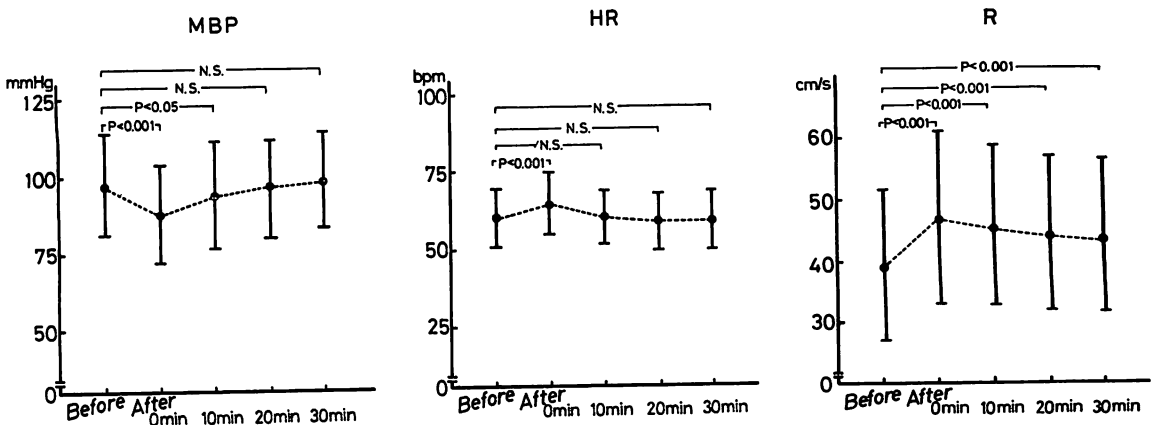


Fig. 3. Changes in mean blood pressure (MBP), heart rate (HR), and peak left ventricular rapid filling velocity (R) after intravenous administration of verapamil.

Table 1. Comparison of diastolic indices in normal subjects and patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM)

		Normal subjects (n=20)	Patients with HCM (n=37)		
			Control	Verapamil	p value
IRT	(msec)	76±17	101±24***	92±22**	<0.001
Tc (pw)	(msec)	145±15	185±30***	181±25***	NS
Tp (pw)	(msec)	160±17	210±32***	196±30***	<0.005
Tc (ivs)	(msec)	171±33	220±43***	204±34**	<0.05
Tp (ivs)	(msec)	185±27	247±36***	225±33**	<0.001
Tp-c (pw)	(msec)	13±11	25±20*	16±15	<0.01
Tp-c (ivs)	(msec)	13±11	36±28**	29±30	NS
T-SD	(msec)	22±12	33±16*	25±15	<0.01
R	(cm/s)	52±10	39±13***	44±13**	<0.001
A	(cm/s)	41±7	48±11*	45±11	<0.01
A/R		0.80±0.23	1.33±0.47***	1.08±0.37***	<0.001

Data are mean±SD; Statistical difference compared with normal subjects: * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001.

Tp-c (ivs)=difference of interventricular septal rapid extension times between the papillary muscle level and the chordae tendineae level. Other abbreviations are the same as in Figs. 1 and 4.

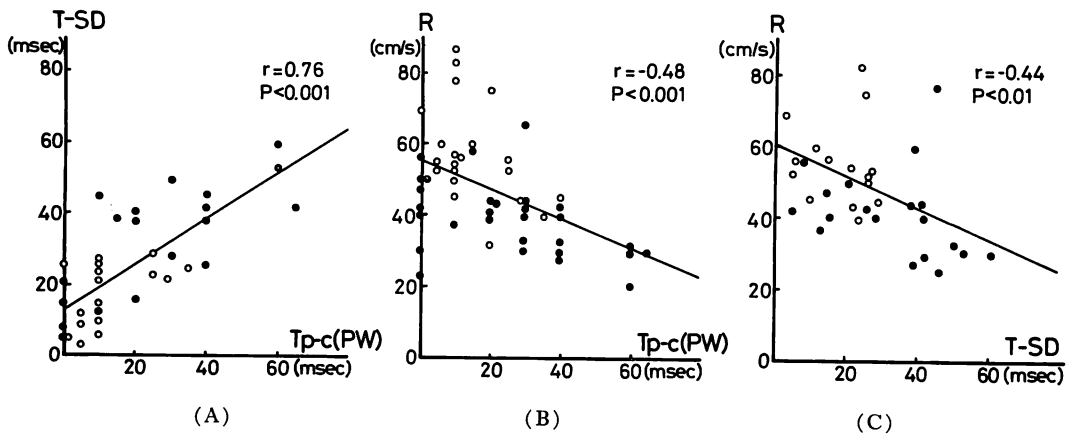


Fig. 4. Relationships between Tp-c (pw) and T-SD (A) and R (B), and between T-SD and R (C).

Tp-c (pw)=difference of LV posterior wall rapid extension time between the papillary muscle level and the chordae tendineae level; T-SD=standard deviation among the rapid extension times of 4 LV regions (interventricular septum and LV posterior wall at the chordae and the papillary muscle levels).

●=HCM, ○=normal.

は有意に大であった (Table 1).

Verapamil 投与前には健常群および HCM 群の Tp-c (pw) は T-SD と有意な正相関 ($r=0.76$, $p<0.001$), R とは有意な逆相関 ($r=-0.48$, $p<0.001$) を示した. また T-SD と R 間には有意な負の相関 ($r=-0.44$, $p<0.01$) が認められた (Fig. 4).

以上より, 大部分の HCM 例で計測可能であった Tp-c (pw) は, T-SD 同様, 左室拡張期 asynchrony の指標たり得るものと思われた.

3. Verapamil 投与前後の心エコー図諸指標の変化

HCM 37 例における LVDd, LVDs, %FS は, verapamil 投与によっても有意な変化を示さなかったが, IRT は有意に短縮し, Tp-c (pw), T-SD は有意に減少した. また verapamil 投与後, R は有意に増大, A および A/R は有意に減少した (Table 1). また個々の症例ごとに R の増加量 (ΔR) は異なり, この ΔR は Tp-c (pw) の減少量

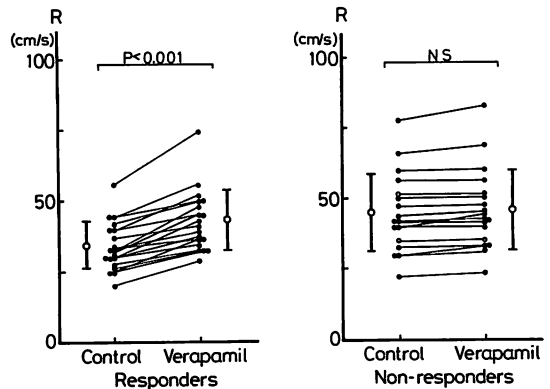


Fig. 5. Changes in peak LV rapid filling velocity (R) after verapamil injection in responders and non-responders.

[Δ Tp-c (pw)] と有意な正相関を示した ($r=0.66$, $p<0.001$).

Table 2. Clinical and echocardiographic characteristics in responders and non-responders

		Responders (n=19)	Non-responders (n=18)	p value
Age	(years old)	54±14	51±13	NS
Mean blood pressure	(mmHg)	100±18	95±15	NS
Heart rate	(beats/min)	59±10	62±8	NS
LVDd	(mm)	45±5	45±5	NS
LVDs	(mm)	26±8	26±4	NS
%FS	(%)	44±9	43±8	NS
IVST	(mm)	18±4	17±3	NS
RWT	(mm)	11±2	11±2	NS
R	(cm/s)	34±9	45±18	<0.01
A	(cm/s)	49±11	47±11	NS
A/R		1.5±0.4	1.1±0.5	<0.05
IRT	(msec)	111±18	90±26	<0.05
Tp-c (pw)	(msec)	39±18	14±15	<0.001
Tp-c (ivs)	(msec)	43±33	28±21	NS
T-SD	(msec)	32±12	23±13	<0.01

Values are mean±SD.

LVDd=left ventricular end-diastolic dimension; LVDs=left ventricular end-systolic dimension; %FS=percent fractional shortening; IVST=interventricular septal thickness; PWT=posterior wall thickness. Other abbreviations are the same as in Table 1.

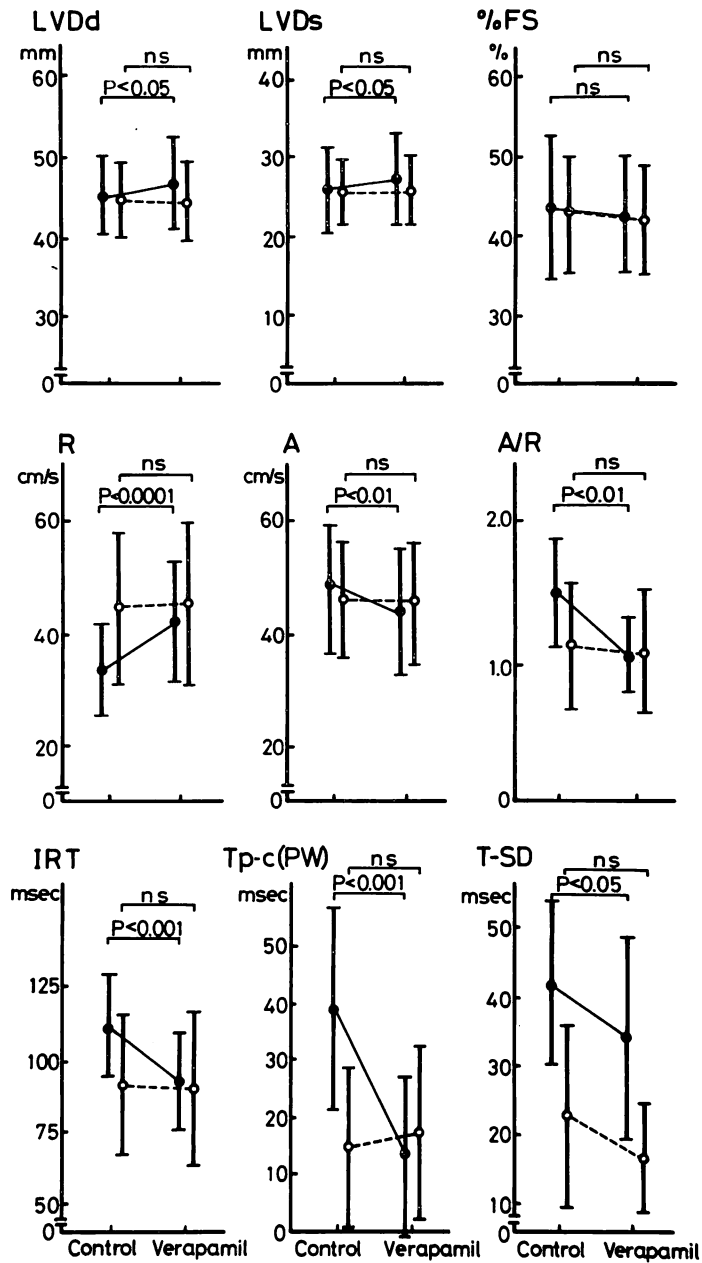


Fig. 6. Changes in echocardiographic indices after verapamil injection in responders and non-responders.

● = responders; ○ = non-responders.

Abbreviations are the same as in Fig. 1 and Table 2.

4. Verapamil に対する反応群, 非反応群間の臨床像および心エコー図諸指標の比較

HCM 37 例は $\Delta R/R$ が 10% 以上の 19 例 (反応群) と 10% 未満の 18 例 (非反応群) の 2 群に分けられた (Fig. 5). 両群の臨床像および verapamil 投与前心エコー図諸指標の比較では, 両群の年齢, 平均血圧, 心拍数, 左室内径, %FS, 左室壁厚および A には差がなかったが, 非反応群に比し反応群の R は有意に小, A/R, IRT, Tp-c (pw) および T-SD は有意に大であった (Table 2).

非反応群では verapamil 投与にても LVDd, LVDs, %FS, R, A, A/R, IRT, Tp-c (pw), T-SD のいずれの指標にも有意な変化が観察されなかったのに比し, 反応群では %FS は不変, LVDd, LVDs および R はともに有意に増加, A, A/R, IRT, T-SD はともに有意に減少した (Fig. 6).

考 察

1. 左室流入動態のパルス・ドップラー法による評価
左室シネアンギオグラフィー, 心プールシンチ法等により, verapamil による HCM の左室流入の改善に関しては, すでに多くの報告がある^{4,10,12,14,17,20}. 本研究ではより簡便な方法であるパルス・ドップラー法を用いたが, 本法は M モード心エコー図法と異なり, 左室形態に影響を受けないため, HCM のような狭小, かつ歪な左室形態を示す疾患における左室流入動態評価には, 簡便かつ有用な方法と考えられる.

左室弛緩や左室流入は, 左室固有の拡張能のみならず, 負荷状況, 心拍数などによっても大きな影響を受けるため, 薬剤の左室拡張能に及ぼす影響を論ずる際には, このことを念頭におかねばならない²¹. Verapamil 投与直後は本薬剤の血管拡張作用により血圧が低下し, 反射的に交感神経活性が亢進するため, 本研究では verapamil 投与直後ではなく, 血圧, 心拍数が前値に復帰する 20 分後の心エコー図指標を用いた. その結果, 本剤投与 20 分後にも急速流入期左室流入最大速度は増大, A/R は減少し, また IRT 短縮が持続し

ていることより, verapamil が血圧低下, 反応性交感神経活性亢進の他にも, 左室固有の拡張能を改善させることが示唆された.

2. 左室拡張期 asynchrony と左室流入動態との関係およびこれらに対する verapamil の効果

左室局所壁運動の不均一性は左室全体の弛緩, 流入に影響を及ぼすと考えられており, 心プールシンチにより, 冠動脈疾患²², 肥大型心筋症²⁰, 加齢心²³において, 拡張期 asynchrony と左室流入との関連が既に報告されている. 本研究では M モード心エコー図法を用いて左室拡張期壁運動を 4 ヶ所で観察し, 各所における急速伸展開始 (II 音)~終了点 (F 点) までの時間の標準偏差値 (T-SD) を拡張期 asynchrony の指標とした. しかしながら中隔における F 点の不明瞭な例が多く, この指標を求め得たのは約半数にすぎなかった. T-SD は健常群に比し, HCM 群で有意に大で, しかも左室急速流入期左室流入最大速度と有意な負の相関をみた. すなわち, HCM 患者における左室流入障害が左室拡張期 asynchrony と関連していることが, 本研究においても示された. 一方, Tp-c (pw) は左室後壁 2 ヶ所の左室急速伸展の時間的ずれを意味するが, これは拡張期 asynchrony の指標である T-SD, ならびに急速流入期左室流入最大速度の両者と, ともに良好な相関を示すことにより, 本指標も左室拡張期 asynchrony を反映する指標たり得るものと思われた.

Verapamil は HCM における左室流入, 弛緩の諸指標 (R, A/R, IRT) の改善とともに, 左室拡張期 asynchrony の指標 T-SD, Tp-c (pw) の改善をもたらし, しかも両者の改善度には有意な正相関がみられた. これは verapamil による本症の左室流入障害改善にとって本薬剤による左室拡張期 asynchrony の改善が大きく関与していることを意味する.

3. Verapamil に対する反応群と非反応群

しかしながら verapamil による左室流入, 左室弛緩や左室拡張期 asynchrony の改善は, 必ずしも HCM のすべての患者で観察されるわけで

はない。本研究で対象とした 37 例は、verapamil 投与時の急速流入期左室流入最大速度の増大度により、反応群、非反応群の 2 群に分けられ、非反応群に比し、反応群では左室弛緩、流入障害とともに拡張期 asynchrony もより高度であった。

以上のごとく、verapamil は HCM の左室弛緩、流入障害の改善に有用であり、この改善は本薬剤の左室拡張期 asynchrony の改善と密接な関係を有するものと思われた。

要 約

肥大型心筋症における左室拡張能ならびに拡張期左室局所 asynchrony に対する verapamil の急性効果を、パルス・ドップラー法および M モード心エコー図法を用いて検討した。

肥大型非閉塞性心筋症患者 (HCM) 37 例に verapamil 0.1 mg/kg を静注し、投与前および 20 分後の血圧、心拍数の測定、僧帽弁輪部パルス・ドップラー心エコー図および M モード心エコー図の記録を行い、急速流入期最大速度 (R)、心房収縮期最大速度 (A)、A/R、等容弛緩時間 (IRT)、左室内径 (Dd、Ds) を求めた。また、左室局所拡張能の指標として、僧帽弁レベルおよび乳頭筋レベルの左室後壁部局所急速伸展時間 [Tc (pw)、Tp (pw)] を測定し、両指標の差 [Tp-c (pw) = Tp (pw) - Tc (pw)] を拡張期左室局所 asynchrony の指標とした。

1. Verapamil 投与前 HCM 群の A、A/R および Tp (pw) は健常群に比し有意に大、R は有意に小であった。また Tp-c (pw) は R と有意な負の相関を示した。

2. HCM 群では verapamil 投与にて R は有意に増大、IRT、Tp-c (pw)、A、A/R は有意に減少した。R の増加量 (ΔR) は Tp-c (pw) の減少量 $\Delta Tp-c$ (pw) と有意な相関を示した ($r=0.66$, $p<0.001$)。

3. HCM 群の反応群 ($\Delta R/R \geq 10\%$, 19 例) は非反応群 ($\Delta R/R < 10\%$, 18 例) に比し、R は有意に大であった。Verapamil 投与により反応群の

LVDd、LVDs、R は有意に増加、A、A/R、IRT および Tp-c (pw) はともに有意に減少した。一方、非反応群ではこれらのいずれの変化もみられなかった。

以上、HCM における左室拡張能障害の verapamil による改善は、本症の左室拡張期局所 asynchrony の改善と密接な関連を有すると思われた。

文 献

- 1) Rosing DR, Kent KM, Borer JS, Seides SF, Maron BJ, Epstein SE: Verapamil therapy: A new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy: I. Hemodynamic effect. *Circulation* **60**: 1201-1207, 1979
- 2) Rosing DR, Kent KM, Maron BJ, Epstein SE: Verapamil therapy: A new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy: II. Effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation* **60**: 1208-1213, 1979
- 3) 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
- 4) Bonow RO, Rosing DR, Bacharach SL, Green MV, Kent KM, Lipson LC, Maron BJ, Leon MB: Effects of verapamil on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **64**: 787-796, 1981
- 5) 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. Effects of long-term administration. *Am J Cardiol* **48**: 545-553, 1981
- 6) Lorell BH, Paulus WJ, Grossman W, Wynne J, Cohn PF: Modification of abnormal left ventricular diastolic properties by nifedipine in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **65**: 499-507, 1982
- 7) Paulus WJ, Lorell BH, Craig WE, Wynne J, Murgo JP, Grossman W: Comparison of the effects of nitroprusside and nifedipine on diastolic properties in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Altered left ventricular loading or improved muscle inactivation? *J Am Coll Cardiol* **2**: 879-886, 1983
- 8) tenCate FJ, Serruys PW, Mey S, Roelandt J:

- Effects of short-term administration of verapamil on left ventricular relaxation and filling dynamics measured by a combined hemodynamic-ultrasonic technique in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **68**: 1274-1279, 1983
- 9) Anderson DM, Raff GL, Ports TA, Brundage BH, Parmley WW, Chatterjee K: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Effects of acute and chronic verapamil treatment on left ventricular systolic and diastolic function. *Br Heart J* **51**: 723-529, 1984
 - 10) Bonow RO, Frederick TM, Bacharach SL, Green MV, Goose PW, Maron BJ, Rosing DR: Atrial systole and left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: Effect of verapamil. *Am J Cardiol* **51**: 1386-1391, 1983
 - 11) Suwa M, Hirota Y, Kawamura K: Improvement in left ventricular diastolic function during intravenous and oral diltiazem therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy: An echocardiographic study. *Am J Cardiol* **54**: 1047-1053, 1984
 - 12) Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, Maron BJ, Bacharach SL, Green MV: Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Short and long-term effects. *Circulation* **72**: 853-864, 1985
 - 13) Rosing DR, Idanpaan-Heikkila U, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE: Use of calcium-channel blocking drugs in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **55** (Suppl): 185B-195B, 1985
 - 14) Betocchi S, Cannon RO III, Watson RM, Bonow RO, Ostrow HG, Epstein SE, Rosing DR: Effects of sublingual nifedipine on hemodynamics and systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **72**: 1001-1007, 1985
 - 15) Hess OM, Murakami T, Krayenbuehl HP: Does verapamil improve left ventricular relaxation in patients with myocardial hypertrophy? *Circulation* **74**: 530-543, 1986
 - 16) Wilmshurst PT, Thompson DS, Juul SM, Jenkins BS, Webb-Peploe MM: Effects of verapamil on haemodynamic function and myocardial metabolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* **56**: 544-553, 1986
 - 17) Betocchi S, Bonow RO, Bacharach SL, Rosing DR, Maron BJ, Green MV: Isovolumic relaxation period in hypertrophic cardiomyopathy: Assessment by radionuclide angiography. *J Am Coll Cardiol* **7**: 74-81, 1986
 - 18) Toshima H, Koga Y, Nagata H, Toyamasu 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
 - 19) 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
 - 20) Bonow RO, Vitale DF, Maron BJ, Bacharach SL, Frederick TM, Green MV: Regional left ventricular asynchrony and impaired global left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: Effect of verapamil. *J Am Coll Cardiol* **9**: 1108-1116, 1987
 - 21) Plotnick GD, Kahn B, Rogers WJ, Fisher ML, Becker LC: Effect of postural changes, nitroglycerin and verapamil on diastolic ventricular function as determined by radionuclide angiography in normal subjects. *J Am Coll Cardiol* **12**: 121-129, 1988
 - 22) Bonow RO, Vitale DF, Bacharach SL, Frederick TM, Kent KM, Green MV: Asynchronous left ventricular regional function and impaired global diastolic filling in patients with coronary artery disease: Reversal after coronary angioplasty. *Circulation* **71**: 297-307, 1985
 - 23) Bonow RD, Vitale DF, Bacharach SL, Maron BJ, Green MV: Effects of aging on asynchronous left ventricular regional function and global ventricular filling in normal human subjects. *J Am Coll Cardiol* **11**: 50-58, 1988