

肥大型心筋症の心筋障害は
壁肥厚部位に限局するか：
Tl-201 心筋シンチグラフィ
ーによる検討

Distribution of myocardial damage in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Evaluation by exercise thallium-201 scintigraphy

高木 義則
清水 賢巳
竹田 亮祐
杉原 範彦
北 義人
清水 邦芳
新田 裕
中尾 武
分校 久志*
久田 欣一*

Yoshinori TAKAGI
Masami SHIMIZU
Ryoyu TAKEDA
Norihiko SUGIHARA
Yoshito KITA
Kuniyoshi SHIMIZU
Hiroshi NITTA
Takeshi NAKAO
Hisashi BUNKOU*
Kinichi HISADA*

Summary

The characteristic of myocardial damage in hypertrophic cardiomyopathy (HCM) was evaluated as to whether the damage is limited to the hypertrophied wall or extends throughout the entire wall. The myocardial damage was detected by exercise thallium-201 (Tl-201) scintigraphy and was evaluated using circumferential profile analysis, calculation of initial uptake and washout rate. Eleven patients with asymmetrical hypertrophy (ASH), whose septal and posterior wall thickness ratio exceeded 1.3 on left ventriculography and biventriculography, and 13 age-matched control subjects without heart disease were studied.

The mean values of initial uptake in both groups did not differ significantly, but the washout rate for the entire heart was significantly decreased only in the HCM group ($p < 0.05$). All of the regional washout rates (antero-septal, apical and postero-lateral) were significantly decreased in the HCM group ($p < 0.05$), without any difference between the hypertrophied wall and the non-thickened free wall being noted.

These results demonstrated that the analysis of myocardial damage by exercise Tl-201 scintigraphy

金沢大学医学部 第二内科
* 同 核医学科
金沢市宝町 13-1 (〒920)

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

Received for publication July 30, 1991; accepted December 11, 1991 (Ref. No. 37-225)

using calculation of the washout rate is a very sensitive means of detecting myocardial damage in HCM, and that such myocardial damage is not restricted to the hypertrophied wall, but rather extends to the entire wall, including the free wall which is not thickened.

Key words

Hypertrophic cardiomyopathy Thallium-201 scintigraphy Washout rate

目 的

肥大型心筋症 (HCM) は, 形態的には Teare¹⁾ や Brock²⁾ の報告以来, 心室中隔が左室自由壁に比ベ著明に肥厚し, 非対称性中隔肥厚 (ASH) を示す点が特徴とされてきたが, その後, 心尖部や心室中隔の一部に限局するもの, 全周性のものも報告され, 最近では ASH も含め, 心筋の不均一肥厚がその特徴とされている³⁾. 成因や病態に関しては冠微小血管の狭小化⁴⁻⁶⁾や攣縮⁷⁾などの微小冠循環障害, 脂肪酸代謝障害⁸⁻¹⁰⁾, Ca²⁺-overload¹¹⁾, カテコラミン-交感神経系の異常¹²⁾, およびミトコンドリア遺伝子の異常などが報告されているものの, その心筋障害が壁肥厚部位に限局するか否かに関しては, 非常に興味深い点であるにもかかわらず, 現在までのところ明確な結論は得られていない.

近年, 心臓の非観血的検査法として定着しつつある thallium-201 (Tl-201) 心筋シンチグラフィーは, 冠循環動態のみならず, 心筋代謝障害をも検出できる^{13,14)}可能性も示唆されており, 今回我々はこの方法を用い, HCM の心筋障害が壁肥厚部位に限局するか否かを検討した.

対象と方法

対象は冠動脈造影上有意狭窄を認めず, また両室同時造影より求めた肥厚で, 心室中隔 / 左室後壁比が 1.3 以上の ASH を示し, かつ左室後壁厚が 12 mm 未満の HCM 群 11 名 (男性 9, 女性 2, 平均年齢 49 ± 12 歳), および心愁訴にて心臓カテーテル検査を行なうも異常を認めなかった対照群 13 名 (男性 8, 女性 5, 平均年齢 49 ± 11 歳) である. HCM は厚生省特定疾患特発性心筋症

Table 1. Clinical data and wall thickness of patients with HCM and control subjects

	No. of cases	Sex (male/female)	Age (yrs)	Wall thickness (IVS/PW: mm)
Control	13	8/5	49 ± 11	9 ± 1 / 9 ± 1
HCM	11	9/2	49 ± 12	19 ± 3* / 10 ± 1

*p < 0.05 (IVS is significantly thicker than PW).

HCM = hypertrophic cardiomyopathy; IVS = inter-ventricular septum; PW = posterior wall.

調査研究班による特発性心筋症診断の手引きに基づき診断し, 糖尿病, 腎不全, 内分泌疾患などの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 (Table 1).

1 週間以上休薬の上, 朝食後少なくとも 1 時間以上時間をおいて運動負荷心筋シンチグラフィーを施行し, 以後, 検査終了まで絶飲絶食とした. 運動負荷には自転車エルゴメーター EM405 を用い, 仰臥位にて 25 watts より開始し, 2 分毎に 25 watts ずつ増量する多段階負荷を行なった. 負荷の終了点は double product (収縮期血圧 × 心拍数) が 25 × 10³ mmHg · beats/min を超えることを目安とし, 各患者の予測最大心拍数の 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. 撮像には高分解能コリメーターを装着したガンマカメラ Σ410S を用いた (Fig. 1).

得られた負荷心筋シンチグラフィーのデータに

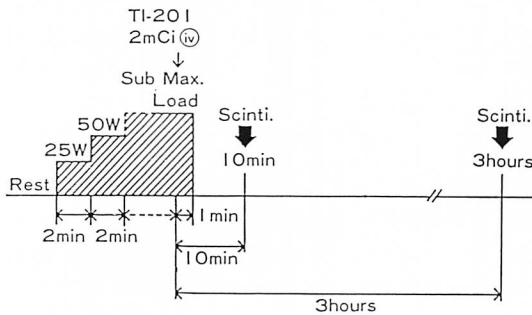


Fig. 1. Schematic protocol of exercise TI-201 scintigraphy by bicycle ergometer.

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

circumferential profile (CFP) 解析を行なった。すなわち、左前斜位 (LAO) 60 度の初期像、3 時間像をスムージングした後、Goris らの方法にて

background subtraction を行ない、次に関心領域を左室に限局させるために、手動にて左室像の中心点、心尖部、内接円および外接円を設定した。自動解析プログラムにより心基部より時計回りに 6 度ずつ分割し、合計 60 ポイントにつき各分画中の最大カウント数を抽出して、early 曲線、3-hour 曲線を描かせた。Early 曲線におけるカウント数は、検出ポイントの最高値を 100% としてそれに対する相対比として表わし、初期摂取率 (initial uptake) とした。また各ポイントの 3 時間における TI-201 の洗出率 (WR) は次式のごとく計算し、洗出率曲線として描かせた (Fig. 2)。

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

60 分割した心筋シンチグラム左室像において、大動脈弁と僧帽弁に相当する部位を除いた 60 度か

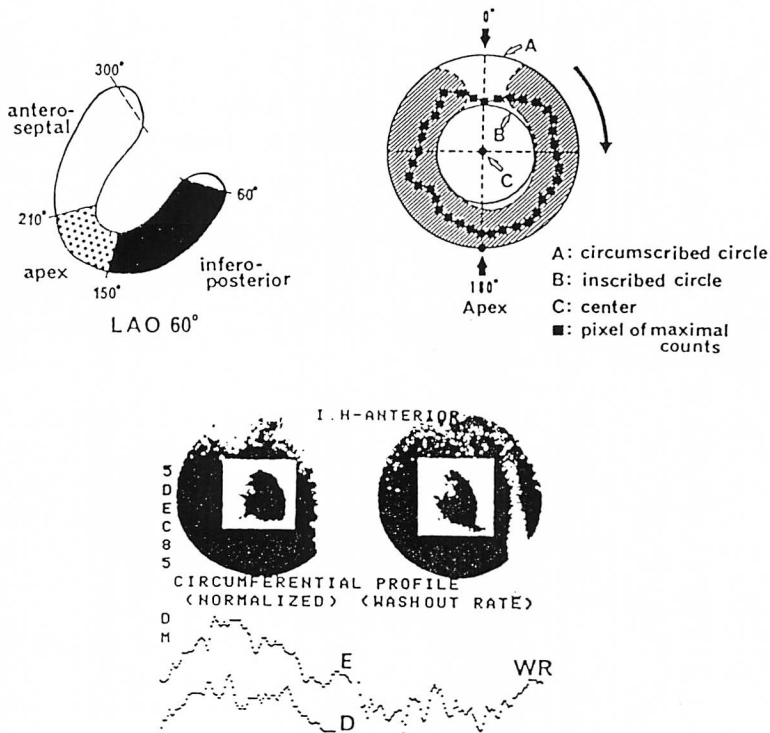


Fig. 2. Diagrams and an example of circumferential profile analysis.

LAO 60°=left anterior oblique 60° view; E=early curve; D=delayed curve; WR=washout rate curve.

ら 300 度までの 40 ポイントを左室関心領域とし、このポイントにおける初期摂取率、洗出率の平均を左室全体の初期摂取率、洗出率とした。また 60 度より 150 度までの 15 ポイント、150 度より 210 度までの 10 ポイント、210 度より 300 度までの 15 ポイントをそれぞれ後側壁、心尖部、前壁中隔の関心領域とし、それらのポイントにおける初期摂取率、洗出率の平均を後側壁、心尖部、前壁中隔それぞれの初期摂取率、洗出率とした。

統計処理：本文中の数値は平均±標準偏差 (SD) で表示した。分散および平均値の差の検定には F 検定および unpaired t 検定を行なった。

結 果

1. 運動負荷量

最大運動負荷時の自転車エルゴメーターの負荷強度は対照群で 106 ± 10 watts, HCM 群で 105 ± 0 watts と両群間で有意差を認めず、また double product (DP) も、対照群では $30,200 \pm 1,800$ mmHg·beats/min, HCM 群では $29,300 \pm 1,600$ mmHg·beats/min と両群間に差を認めなかった。したがって両群において運動負荷量は同じと考えられた (Fig. 3)。

2. 左室全体の初期摂取率と洗出率

初期摂取率は対照群が $87 \pm 1\%$, HCM 群が 86

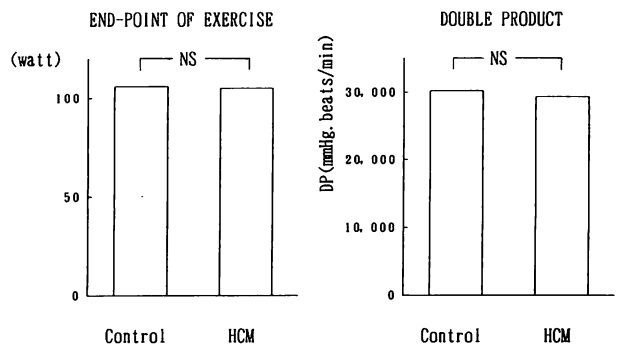


Fig. 3. Parameters of load dose at end-point of exercise.

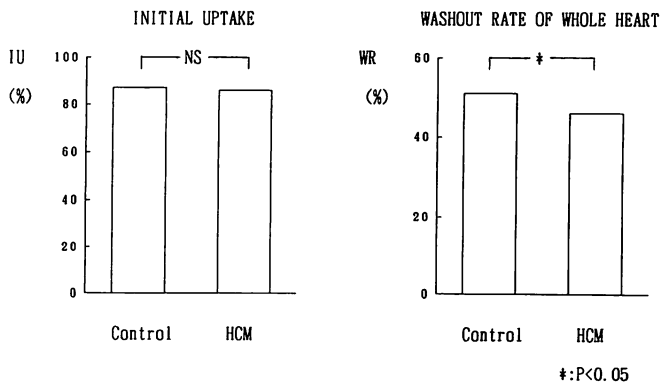


Fig. 4. Initial uptake (IU) and washout rate (WR) for whole heart in hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and controls.

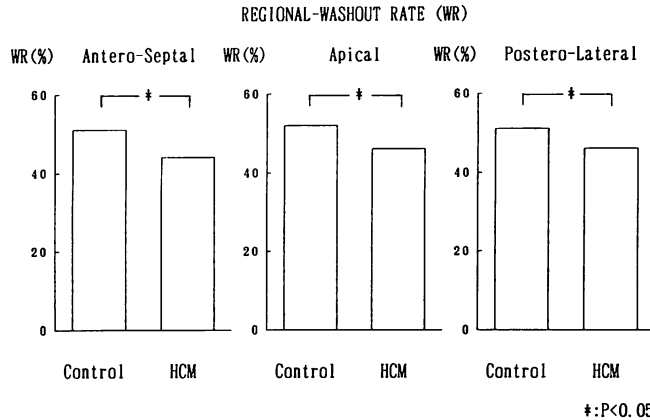


Fig. 5. Regional washout rate for hypertrophic cardiomyopathy and controls. Abbreviations: see Fig. 4.

±1% と両群間で有意差を認めず、洗出率は対照群が 51±1%, HCM 群が 46±2% と、HCM 群で有意 ($p < 0.05$) に低値であった (Fig. 4).

3. 局所洗出率

各分画毎の洗出率の検討では前壁中隔領域で対照群 51±1%, HCM 群 44±3% ($p < 0.05$), 後側壁領域で対照群 51±1%, HCM 群 46±2% ($p < 0.05$), 心尖部領域で対照群 52±1%, HCM 群 46±3% ($p < 0.05$) と、HCM 群では対照群に比べ、肥厚部位である前壁中隔のみならず非肥厚部位である後側壁領域においても洗出率の低値がみられ、肥厚部位と非肥厚部位とで有意差を認めなかった (Fig. 5).

考 按

肥大型心筋症の病態として、James ら⁴⁾, Maron ら⁵⁾, Adachi ら⁶⁾ は細小冠動脈の狭小化による微小冠循環障害を、Factor ら⁷⁾ は微小冠血管の攣縮による微小冠循環障害を、Kako ら⁸⁾, Hopfel ら⁹⁾, York ら¹⁰⁾ は脂肪酸代謝に重要な役割を演ずる carnitine 代謝の障害を、また、Lossnitzer ら¹¹⁾ 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¹²⁾ なども報告されている。しかしながらその障害が壁肥厚部位に限局するか否かについては、病態を

考察する上で非常に興味深いにもかかわらず、いまだ明らかにされていない。

近年、心臓の非観血的検査法として定着している Tl-201 心筋シンチグラフィは、心筋の冠循環動態のみならず、心筋代謝障害をも検出すると言われているが、今回我々は肥大型心筋症の障害部位が壁肥厚部位に限局するか否かを、同方法を用いて検討した。Tl-201 負荷心筋シンチグラフィの評価には、より客観的な定量的判定が可能とされる CFP 解析を用い、初期摂取率と洗出率を算出して行なった¹⁵⁾。

対照群と HCM 群とで初期摂取率に有意差を認めず、また心筋酸素消費量を反映し洗出率を左右すると言われている DP にも有意差を認めなかったが、左室全体の洗出率は HCM 群で有意に低値を示した。Tl-201 の心筋内への摂取は局所冠血流量と細胞膜特性としての通過性という二大要因により規定され、後者に関しては Tl-201 が K^+ と同族体であることより、 Na^+-K^+ ATPase による能動輸送を介する取り込み¹⁶⁾、および細胞膜を隔てた電位勾配差による受動的な取り込み¹⁷⁾ の二つの機構が推定されている。洗い出しに関しては initial fast clearance, second slow clearance の two-component model が考えられており、前者は Tl-201 の細胞間隙からの消失を、

後者は細胞内からの消失を表わす¹⁸⁾とされているが, これらの clearance の速度も, 局所冠血流量と細胞膜通過性の二つに依存していると考えられている^{19,20)}. このように初期摂取率と洗出率は共に局所冠血流量に大きく規定されるが, Grunwald らによれば後者がより鋭敏にその影響を受けるとされ¹⁸⁾, おそらく微小循環レベルの障害や冠血管床の低下などによる局所冠血流量の低下が, より強く洗出率に反映されたのだらうと推測された. またそれが正しければ, 今回の HCM の症例はすべて負荷心筋シンチグラフィで明らかな defect の見られない例であったことから, 洗出率はより鋭敏に局所冠血流異常を捉え得るものと期待される. 実際, 冠動脈疾患では, 洗出率は局所の冠血流量を反映する感度の高い指標と考えられている^{21,22)}. さらに以上に加え, 代謝や心筋細胞膜での TI-clearance などの障害が洗出率に強く反映された可能性も否定できない.

洗出率の低下で表わされる HCM の心筋障害が壁肥厚部位に限局するか否かという点に関しては, 各分画毎に見た洗出率が肥厚部位のみならず非肥厚部位においても低値を示し, また肥厚部位と非肥厚部位とで有意差を認めなかったことより, 心筋障害は壁肥厚部位に限局せず, 左室全体に及んでいるという興味深い結果が得られた.

カテコラミン-交感神経系やミトコンドリア異常などに関し, 肥厚部位と非肥厚部位に視点を絞った文献はいまだ見られず, また dipyridamole 負荷を用いた冠予備能 (coronary reserve) の検討などでも自由壁の異常についてはわずかに言及されているのみである²³⁾. 病理学的所見についてはいくつか散見され, Maron らによれば組織学的に HCM に特徴的とされる錯綜配列の見られる範囲は閉塞型と非閉塞型で異なり, 非閉塞型における錯綜配列は心室中隔のみならず左室自由壁にも見られるのに対し, 閉塞型では左室自由壁の変化がより少ないとしているが²⁴⁾, Fujiwara らは閉塞型でも左室自由壁に同様の変化が見られると報告²⁵⁾している. また Unverferth らは心筋細胞の

肥大および線維化は左室自由壁にも見られると報告²⁶⁾しており, 多少の違いはあるものの, 病理学的には ASH の程度に係わらず, 自由壁すなわち非肥厚部位にも病変が見られ, その程度は中隔よりも若干軽いというのが一般的な見解である. 今回の HCM の症例はすべて非閉塞型であったが, 洗出率の低下で表われる心筋障害が自由壁にも見られるという結果は病理所見とよく一致すると考えられる. また近年, HCM の形態的特徴は非対称性中隔肥厚から不均一肥厚へ, より本質的なものへと拡大されてきたが, 今後さらに形体的に明らかな異常のない心筋障害を位置づける上で, 今回の結果は示唆に富むものと思われた.

以上より, 洗出率を用いた TI-201 心筋シンチグラフィの検討によってより鋭敏に HCM の局所冠血流異常を捉え得ることが期待され, また HCM の心筋障害部位が壁肥厚部位のみならず, 左室全体に及んでいるという興味深い知見が得られた.

要 約

肥大型心筋症の心筋障害が壁肥厚部位に限局するか否かを TI-201 負荷心筋シンチグラフィにて検討した. 対象は冠動脈造影上有意狭窄を認めず, また両室同時造影より求めた壁厚で心室中隔 / 左室後壁比が 1.3 以上の非対称性中隔肥厚 (ASH) を示し, かつ左室後壁が 12 mm 未満の肥大型心筋症 (HCM) 群 11 名, および心愁訴にて心臓カテーテル検査を行なったが異常を認めなかった対照群 13 名である. 心筋シンチグラフィの評価には circumferential profile 解析を用い初期摂取率と洗出率を算出して行なった.

対照群と HCM 群とで初期摂取率に有意差を認めず, また心筋酸素消費量を反映し洗出率を左右すると言われている double product にも有意差を認めなかったが, 左室全体の洗出率は HCM 群で有意に低値を示した. また各分画毎の洗出率は HCM 群で肥厚部位のみならず非肥厚部位においても低値を示し, 肥厚部位と非肥厚部位とで

有意差を認めなかった。

このことより洗出率を用いた Tl-201 心筋シンチグラフィの検討は、より鋭敏に HCM の局所冠血流異常を捉え得ることが期待され、また HCM の心筋障害は、壁肥厚部位のみならず、左室全体に及んでいると考えられた。

文 献

- 1) Teare RD: Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 21: 1-8, 1958
- 2) Brock R: Functional obstruction of the left ventricle (acquired aortic subvalvar stenosis). *Guy's Hosp Rep* 106: 221-238, 1957
- 3) Maron BJ: Asymmetry in hypertrophic cardiomyopathy: The septal to free wall thickness ratio revisited. *Am J Cardiol* 55: 835-838, 1985
- 4) James TN, Marshall TK: De subitanesis mortibus: XII. Asymmetrical hypertrophy of the heart. *Circulation* 51: 1149-1166, 1975
- 5) 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
- 6) Adachi K, Tanaka H, Ogata M, Yamashita Y, Sumie M, Terasawa M, Ohta K, Koga Y, Toshima H, Umezumi 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
- 7) Factor SM, Minase T, Cho S, Domminitz R, Sonnenblick EH: Microvascular spasm in the cardiomyopathic Syrian hamster: A preventable cause of focal myocardial necrosis. *Circulation* 66: 342-354, 1982
- 8) Kako KJ, Thornton MJ, Heggtveit 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
- 9) Hoppel CL, Tandler B, Parland W, Turkaly JS, Albers LD: Hamster cardiomyopathy: A defect in oxidative phosphorylation in the cardiac inter-fibrillar mitochondria. *J Biol Chem* 257: 1540-1548, 1982
- 10) York CM, Cantrell CR, Borum PR: Cardiac carnitine deficiency and altered carnitine transport in cardiomyopathic hamsters. *Arch Biochem Biophys* 221: 526-533, 1983
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) Garcia EV, Maddahi J, Berman DS, Waxman A: Space / time quantitation of thallium-201 myocardial scintigraphy. *J Nucl Med* 22: 309-317, 1981
- 16) Gehring PJ, Hammond PB: The interrelationship between thallium and potassium in animals. *J Pharmacol Exp Therap* 55: 187-201, 1967
- 17) Mullins LJ, Moore RD: The movement of thallium ions in muscle. *J Gen Physiol* 43: 759-773, 1960
- 18) Grunwald AM, Watson DD, Holzgrefe HH Jr, Irving JF, Beller GA: Myocardial thallium-201 kinetics in normal and ischemic myocardium. *Circulation* 64: 610-618, 1981
- 19) Nishiyama H, Adolph RJ, Gabel M, Lukes SJ, Franklin D, Williams CC: Effect of coronary blood flow on thallium-201 uptake and washout. *Circulation* 65: 534-542, 1982
- 20) 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
- 21) Maddahi J, Garcia EV, Berman DS, Waxman A, Swan HJ, 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) Wainwright RJ, Maisey MN, Sowton E: Segmental quantitative analysis of digital thallium-201 myocardial scintigrams in diagnosis of coronary artery disease: Comparison with rest and exercise electrocardiography and coronary arteriography. *Br Heart J* 46: 478-485, 1981
- 23) 古賀義則: 肥大型心筋症における coronary reserve の検討. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班.

高木, 清水, 竹田, ほか

昭和 59 年度研究報告集 1985, pp 354-360

- 24) Maron BJ, Roberts WC: Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **59**: 689-706, 1979
- 25) Fujiwara H: Classification and distribution of myocardial fascicle and fiber disarray in 14 hearts with hypertrophic cardiomyopathy in 25 μ thick sections. *Jpn Circ J* **46**: 225-234, 1982
- 26) Unverferth DV, Baker PB, Pearce LI, Lautman J, Roberts WC: Regional myocyte hypertrophy and increased interstitial myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **59**: 932-936, 1987