

左室拡張障害によって拘束型の血行動態を示した高血圧性心疾患の1例

Hypertensive Heart Disease With Left Ventricular Diastolic Dysfunction Demonstrating Restrictive Hemodynamics: A Case Report

添木 武
福田 信夫
篠原 尚典
武市 直樹
田中 英治
板東 完治
由井 靖子
田村 禎通

Takeshi SOEKI, MD
Nobuo FUKUDA, MD, FJCC
Hisanori SHINOHARA, MD
Naoki TAKEICHI, MD
Hideji TANAKA, MD
Kanji BANDO, MD
Yasuko YUI, MD
Yoshiyuki TAMURA, MD

Abstract

A 47-year-old man with hypertensive heart disease and left heart failure due to left ventricular diastolic dysfunction was admitted to our hospital because of emergent hypertension. Chest radiography on admission showed slight cardiomegaly and mild pulmonary congestion with right pleural effusion. Echocardiography showed concentric hypertrophy and normal contraction of the left ventricular wall. Pulsed Doppler left ventricular inflow velocity wave and pulmonary venous flow velocity wave disclosed restrictive filling patterns. After Ca antagonist, nitrate, and diuretics were administered, blood pressure was normalized, and left ventricular inflow velocity wave showed the relaxation abnormality pattern and pulmonary venous flow velocity wave showed the normal pattern. Radioiodinated iodine-123 metaiodobenzyl guanidine (¹²³I-MIBG) imaging in the state of normalized blood pressure showed decreased heart to mediastinum ratio and increased washout rate. Left heart catheterization and angiography revealed normal end-diastolic pressure and coronary arteries, but coronary flow reserve evaluated with Doppler flow wire and intracoronary adenosine triphosphate administration was impaired. Plasma level of atrial and brain natriuretic peptides, which were markedly elevated on admission, decreased with the improvement of heart failure.

Doppler flow velocity patterns, plasma levels of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide, cardiac sympathetic nerve activity, and coronary flow reserve might be useful for evaluating the severity of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertensive heart disease.

J Cardiol 1999; 33(6): 339-345

Key Words

- Hypertension (hypertensive heart disease)
- Echocardiography
- Radionuclide imaging (¹²³I-MIBG)
- Doppler ultrasound (coronary flow reserve)
- Natriuretic peptides (diastolic dysfunction)

はじめに

近年、心不全の発現に左室拡張機能障害が重要な役

割を果たしていることが明らかとなった^{1,2)}。今回我々は、高血圧緊急症で入院し、左室収縮能は正常であったにもかかわらず拘束型の血行動態異常を呈した

国立善通寺病院 循環器科・臨床研究部: 〒765-8507 香川県善通寺市仙遊町2-1-1

Division of Cardiology and Clinical Research, Zentsuji National Hospital, Kagawa

Address for reprints: SOEKI T, MD, Division of Cardiology and Clinical Research, Zentsuji National Hospital, Senyu-cho 2-1-1, Zentsuji, Kagawa 765-8507

Manuscript received September 28, 1998; revised February 19, 1999; accepted March 24, 1999

Table 1 Laboratory data on admission

Urinalysis		Blood chemistry		Serological and endocrinological test	
pH	6.0	TP	7.1 g/dl	CRP	5.9 mg/dl
Protein	(++)	Alb	4.5 g/dl	TSH	1.6 μ U/ml
Glucose	(-)	T-Bil	0.8 mg/dl	FT ₃	3.7 pg/ml
Urobilinogen	(\pm)	GOT	15 IU/l	FT ₄	1.5 ng/dl
Sediment	WNL	GPT	4 IU/l	TBII	3.3%
		LDH	811 IU/l	Adrenaline	0.090 ng/ml
		ALP	221 IU/l	Noradrenaline	2.68 ng/ml
Peripheral blood		CK	116 IU/l	Dopamine	0.052 ng/ml
WBC	12,540/ μ l	Amy	51 IU/l	Aldosterone	310 pg/ml
Neutrophil	73.9%	BUN	25.2 mg/dl	PRA	36.1 ng/ml/hr
Eosinophil	3.3%	Cr	2.1 mg/dl	ANP	171 pg/ml
Monocyte	3.3%	Na	138 mEq/l	BNP	398 pg/ml
Lymphocyte	19.0%	K	3.1 mEq/l	Others	
RBC	358 \times 10 ⁴ / μ l	Cl	107 mEq/l	Eyeground Scheie class	H ₃ S ₃
Hb	9.9 g/dl	FBS	90 mg/dl		
Ht	29.2%				
Plt	17.4 \times 10 ⁴ / μ l				

WNL=within normal limits; CRP=C-reactive protein; TSH=thyroid stimulating hormone; FT₃=free triiodothyronine; FT₄=free thyroxine; TBII=TSH-binding inhibitor immunoglobulin; PRA=plasma renin activity; A(B)NP=atrial (brain)natriuretic peptide.

1例を経験したので、考察を加え報告する。

症 例

症 例 47歳，男性

主 訴：呼吸困難，動悸

家族歴，既往歴：特記事項なし

現病歴：1993年に高血圧を指摘されたが放置していた。1997年9月頃より呼吸困難と動悸が出現し，持続するため，10月31日に近医を受診したところ，著明な高血圧を指摘された。11月1日に当科に紹介され，同日入院となった。

入院時現症：身長164cm，体重82kg。脈拍102/min，整，血圧204/126mmHg。貧血，黄疸，甲状腺，心音に異常は認められなかった。肺の聴診で右下肺野の呼吸音減弱，両肺野に軽度湿性ラ音を聴取。腹部は平坦軟，肝脾腫・下腿浮腫なし。

入院時検査所見 (Table 1)：尿蛋白が陽性で，末梢血で白血球数の増加と軽度の正球性貧血を認め，血液生化学・免疫学検査で軽度の腎機能障害とC反応性蛋白の上昇がみられた。内分泌検査ではノルアドレナリン，血漿レニン活性，アルドステロンが上昇し，また血漿心房性Na利尿ペプチド(atrial natriuretic peptide: ANP)

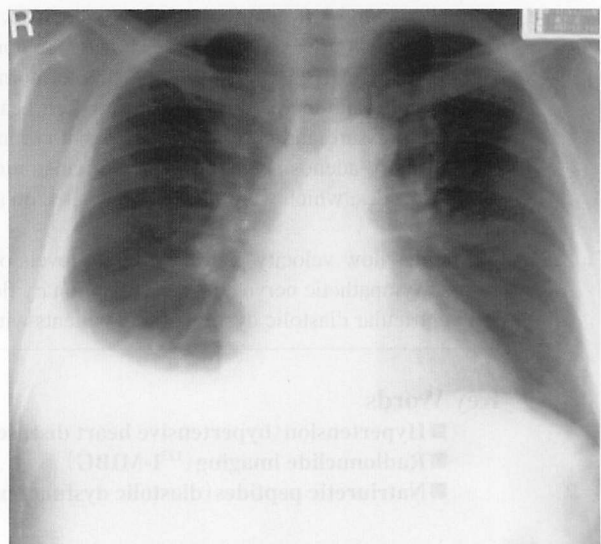


Fig. 1 Chest radiograph on admission

Slight cardiomegaly (cardiothoracic ratio 55%) and mild pulmonary congestion with right pleural effusion are seen.

濃度は中等度に，脳性Na利尿ペプチド(brain natriuretic peptide: BNP)濃度は高度に上昇していた。眼底検査で明らかな高血圧性変化(Scheie分類H₃S₃)を認めた。胸部X線写真 (Fig. 1)は軽度の心拡大(心胸郭比55%)

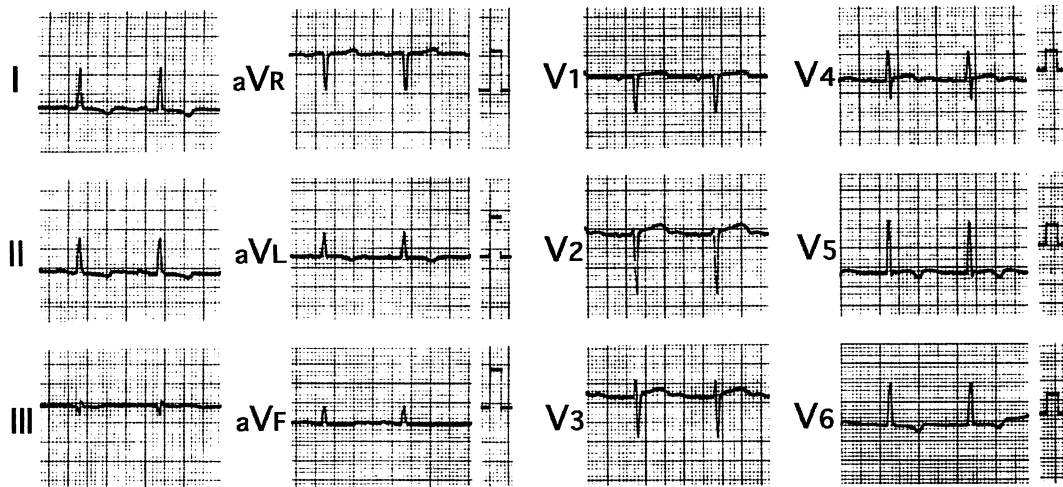


Fig. 2 Electrocardiogram on admission

Left atrial overloading, left ventricular hypertrophy and negative T waves in I, II, aVL, and V₅-V₆ are shown.

と肺うっ血および右側の胸水貯留を示した。心電図 (Fig. 2) は正常洞調律で、左房負荷、左室肥大および I, II, aVL, V₅, V₆ における T 波の陰転化を認めた。

心エコー図所見 (アロカ製 SSD-2200, 2.5MHz 探触子): 入院 2 日後の傍胸骨長軸断面層像では左室壁の求心性肥大を認めたが、左室壁収縮運動に異常はなかった (Figs. 3-A, B)。M モード像では、左室径および左室内径短縮率は正常で、僧帽弁前尖の B-B' step formation と左房径の軽度拡大を認めた (Figs. 3-C-E)。同時期の左室流入ドップラー血流速度波形 (Fig. 4-上段左) は拡張早期 (E) 波の増高と拡張後期 (A) 波の著明な減高、E 波の減速時間の短縮、等容拡張時間の短縮により拘束型パターンを示した。また、肺静脈ドップラー血流速度波形 (Fig. 4-上段右) は収縮期 (S) 波の減高と拡張期 (D) 波および心房収縮期 (A) 波の増高を示した。S 波と D 波の時間速度積分値の比より、平均肺動脈楔入圧は約 23 mmHg と推定された³⁾。

硝酸薬、Ca 拮抗薬、 $\alpha \cdot \beta$ 遮断薬および利尿薬などの投与により高血圧と心不全が改善し、平均心拍数が 72/min と改善した時点の左室流入血流速度波形 (Fig. 4-中段左) は、初回記録時に比べ E 波の減高と A 波の増高がみられ、また E 波の減速時間と等容拡張時間がほぼ正常化し、偽正常化パターンを示した。肺静脈血流速度波形 (Fig. 4-中段右) は入院時に比べ S 波の増高と D 波および A 波の減高を示した。S 波と D 波の時間速度

積分値の比より推定した平均肺動脈楔入圧は約 9 mmHg と著明な低下を示した。

退院時、Ca 拮抗薬、 $\alpha \cdot \beta$ 遮断薬を投与し、平均心拍数が 74/min の時点での左室流入血流速度波形 (Fig. 4-下段左) は E 波の減高、A 波の増高および E 波の減速時間の延長によって弛緩障害パターンに変化した。肺静脈血流速度波形 (Fig. 4-下段右) は経過中と比べ大きな変化はなく、平均肺動脈楔入圧は約 5 mmHg と推定された。中隔・後壁 M モード図では、初回記録時に比べて左室拡張末期径は 52 から 44 mm に減少したが、左室内径短縮率は 44.2% とほぼ不変であった。

Iodine-123 metaiodobenzyl guanidine (¹²³I-MIBG) 心筋シンチグラフィ所見 (11月19日実施): SPECT 像では後側壁を中心に集積が低下していた。プラナー像から算出した心臓/縦隔比は早期像 (2.23)、後期像 (1.74) とともに低下し、また洗い出し率 (46.1%) は増加していた。

心臓カテーテル検査および腎動脈造影所見 (12月2日実施): 冠動脈造影では有意狭窄はなかった。左室造影では壁運動に異常なく、駆出率は 65% であった。血行動態では大動脈収縮期圧 (170 mmHg) の上昇を認めたが、左室拡張末期圧 (8 mmHg) は正常で、他の数値も正常範囲内であった。ドップラー・フロー・ワイヤーを左冠動脈前下行枝遠位部に留置し、安静時とアデノシン三リン酸 10 μ g 冠注後の平均冠血流速度の比から算出した冠予備能は 1.82 と低下していた。腎動

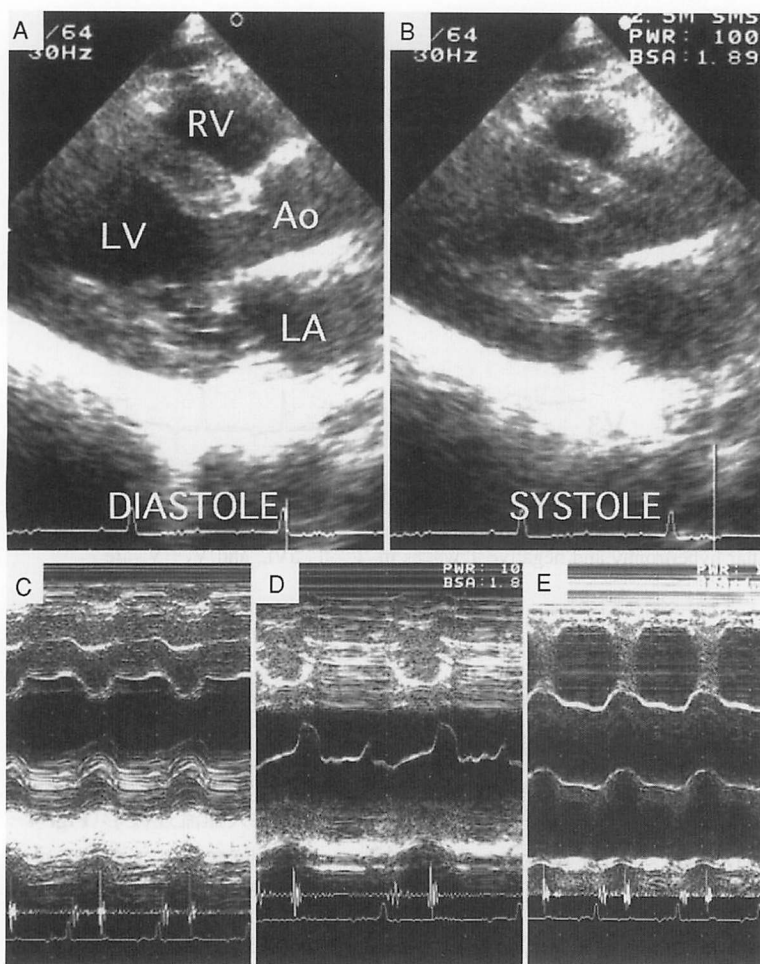


Fig. 3 Two-dimensional and M-mode echocardiograms 2 days after admission

Upper (A, B): Two-dimensional echocardiograms show concentric hypertrophy and normal contraction of the left ventricular wall.

Lower: Left ventricular echocardiogram (C) shows symmetrical hypertrophy (IVS = 15 mm, LVPW = 15 mm), normal cavity size (LVDD = 52 mm), and normal fractional shortening (39.6%). Mitral echocardiogram (D) shows B-B' step formation. E shows mild dilation of the left atrium (LAD = 53 mm).

Ao = aorta; LV = left ventricle; RV = right ventricle; LA = left atrium; IVS = interventricular septum; LVPW = left ventricular posterior wall; LVDD = left ventricular end-diastolic diameter; LAD = left atrial diameter.

脈造影では左右とも有意狭窄を認めなかった。

胸腹部CT検査所見: 右側胸水貯留以外に異常はなく, 腎および副腎に腫瘍性病変は認めなかった。

入院後経過 (Fig. 5): 入院当初は利尿薬, ニトログリセリンおよびジルチアゼムの静脈内投与を行い, その後アムロジピンおよびラベタロールの内服に変更した。自覚症状, 胸部X線所見および心エコードップラー所見は徐々に改善した。血圧は入院当初はスムーズに低下したが, 以後しばらく軽度高値が続く, その後降圧薬の増量により正常化した。血漿ANPおよびBNP濃度は, 左室流入血流速波形が拘束型パターンのときはおのおの171, 398 pg/mlと著しく高値を示したが, 同波形が偽正常化パターンのときにはANPは41.5 pg/mlとほぼ正常化したのに対し, BNPは45.6 pg/mlと軽度高値であった。さらに, 同波形が弛緩障害パターンのときにはANP 12.2, BNP 24.6 pg/mlへと改善し, このときの血漿レニン活性は5.06 ng/

ml/hr, アルドステロンは207 pg/mlと入院時に比べ低下していた。

考 察

左室拡張障害による心不全の原因としては高血圧性肥大心が最も多く, ついで虚血性心疾患が多いとされている⁴⁾。しかし, 拡張障害のみによって拘束型の血行動態を呈し心不全をきたす例は, 日常臨床上けっして高頻度に遭遇するものではない。左心不全症状を有する例の約30%は, 左室の収縮能は保たれているが, 拡張機能異常を認めるとの報告もある^{1,2)}。しかし左室収縮能や心不全の基準はさまざまであり, 純粋な拡張障害による心不全の頻度はこれらの報告より少ないと思われる。さらに, このような例において心エコー図検査に加えNa利尿ペプチドの経時的測定を行い, 心臓交感神経系あるいは冠血流予備能などについて多角的に検討した報告はほとんどない。

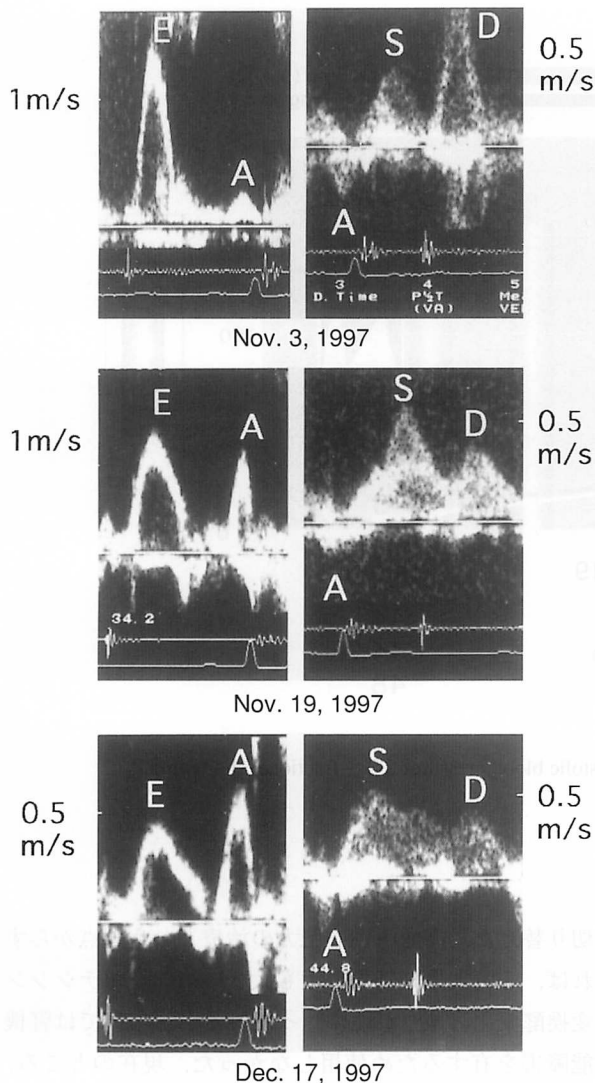


Fig. 4 Pulsed Doppler left ventricular inflow velocity recording (left column) and pulsed Doppler pulmonary venous flow velocity recording (right column)

Upper row (Nov. 3, 1997): Left ventricular inflow velocity wave (LVIF) shows increased early (E) and decreased late diastolic (A) velocities ($E = 1.27$, $A = 0.33$ m/sec), shortened deceleration time (DT) of the E wave (105 msec), and shortened isovolumic relaxation time (IRT = 30 msec), indicating a restrictive filling pattern. Pulmonary venous flow velocity wave (PVF) shows decreased peak systolic (S) and increased peak diastolic (D) and atrial systolic backward (A) waves ($S = 0.37$, $D = 1.05$, $A = 0.30$ m/sec).

Middle row (Nov. 19, 1997): LVIF shows a pseudonormalized pattern ($E = 0.72$, $A = 0.55$ m/sec, $DT = 164$, $IRT = 72$ msec). PVF shows increased S (0.57 m/sec) and decreased D (0.37 m/sec) and A (0.18 m/sec) waves compared with those on admission.

Lower row (Dec. 17, 1997): LVIF shows a relaxation abnormality pattern ($E = 0.48$, $A = 0.64$ m/sec, $DT = 188$, $IRT = 92$ msec). PVF shows an almost similar pattern to that on Nov. 19 ($S = 0.49$, $D = 0.38$, $A = 0.31$ m/sec).

高血圧性心疾患における左室拡張障害の成因には、後負荷の増大による心筋の肥大や間質のコラーゲン量の増加⁵⁾に加えて、レニン・アンジオテンシン系や交感神経系の活性化、冠血流量の減少、Ca再取り込み機構の異常などが重要な役割を果たすと考えられている⁵⁻⁷⁾。

本例では、び漫性の左室肥大が存在し、血圧が正常化した時点においても、心臓交感神経活性および冠血流予備能は低下していた。したがって、本例はこれらの異常がベースとして存在し、急激な血圧上昇による後負荷の増大と腎機能障害による容量負荷が契機となって拡張障害性心不全をきたしたものと推察された。

本例の左室流入血流速度波形は初回記録時には拘束型パターンを示し、治療とともに偽正常化パターンから弛緩障害パターンへと変化した。肺静脈血流速度波形もそれと連動した変化を示した。肺静脈血流速度波形は従来は経食道法でしか記録できなかったが、超音波装置の進歩とともに最近では多くの例で経胸壁から記録が可能となり、最近その有用性が報告されている^{3,8-10)}。本例においても経胸壁から肺静脈血流速度波形が捕捉可能で、急性期およびそれ以降の波形分析は平均肺動脈楔入圧の推定および病態の把握に有用であった。

血漿 ANP、BNP 濃度は心不全例において上昇することが示されており^{11,12)}、とくに BNP の上昇は左室拡張障害との関連性が指摘されている¹³⁾。本例では、ANP、BNP ともに入院時に著明に高値を示したが、その上昇度は BNP のほうが大であった。これは本例に認められた心不全症状が主として左室拡張障害に由来するものであったことと関連があるかもしれない。また、本例の ANP、BNP 値は心不全の改善とともに低下し、退院時には ANP が正常化したのに対し、BNP は軽度高値を示した。これには、ANP、BNP は高血圧による左室肥大のみでも上昇し、とくに BNP でそれが顕著である^{14,15)} ことが関与していると考えられた。左室拡張機能を経時的に知るために最も有用なものは、現時点では心エコードプラー法による左室流入および肺静脈血流速度波形であると思われるが、より簡便な指標として血漿 BNP 値が活用できる可能性が示唆された。

左室拡張障害による心不全の治療は拡張不全を増悪させた原因を取り除くことが最も有効であり、本例で

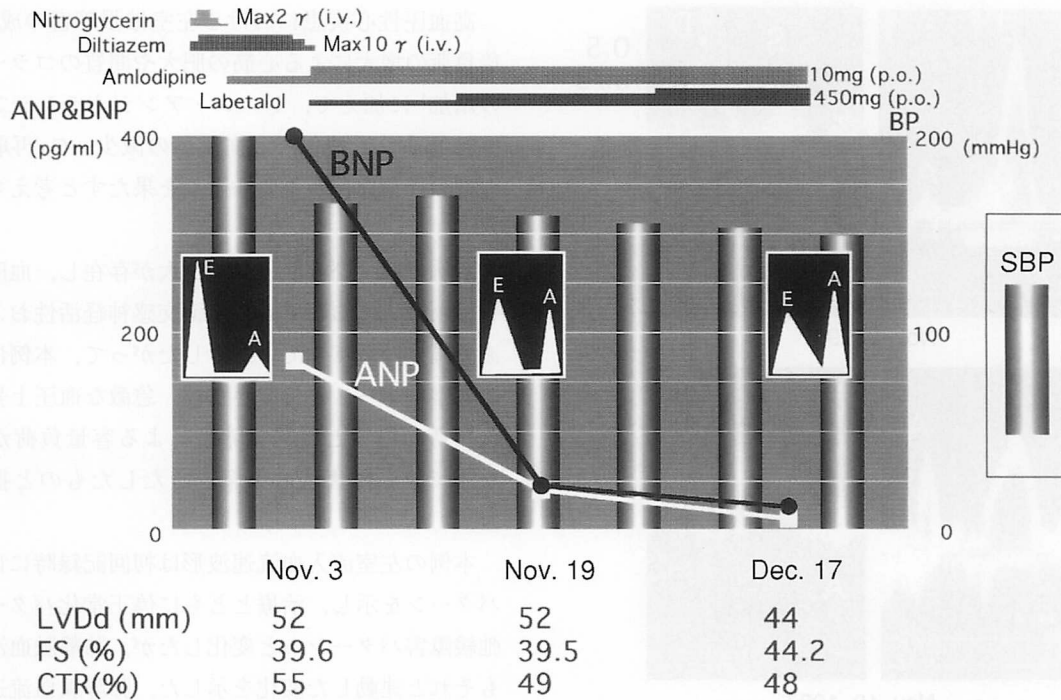


Fig. 5 Clinical course

i.v. = intravenous injection; p.o. = per os; SBP = systolic blood pressure; FS = fractional shortening. Other abbreviations as in Table 1, Fig. 3.

は降圧薬の投与がそれに該当する。降圧薬の中では、Ca拮抗薬のベラパミル¹⁶⁾が加齢に伴う拡張早期左室充満速度の低下を改善すること、およびジルチアゼム¹⁷⁾が等容弛緩期の圧下降時定数を減少させることから左室拡張能を改善させるといわれている。本例ではジルチアゼムの持続静注からアムロジピンの内服へと

切り替えた。高血圧性心肥大の治療という観点からすれば、心肥大退縮効果の最も大きいアンジオテンシン変換酵素阻害薬¹⁸⁾が理に叶っているが、本例では腎機能障害を有するため使用しなかった。現在のところ、左室拡張障害による心不全の治療を目的とした大規模臨床試験はなく、その実施が期待される。

要 約

左室拡張障害の増悪によって拘束型の血行動態を示した高血圧心の1例を経験した。症例は高血圧緊急症として入院した47歳の男性で、胸部X線写真では軽度の肺うっ血と胸水貯留を認めた。心エコー図検査にて左室壁のび慢性肥厚を認めたが、収縮能は正常であった。左室流入および肺静脈血流速波形は拘束型パターンを示した。Ca拮抗薬、硝酸薬、利尿薬を中心とした治療により血圧は正常化し、左室流入血流速波形は弛緩障害パターンに、肺静脈血流速波形は正常パターンに改善した。血圧正常化後に施行した¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィの心臓/縦隔比は低下し、洗い出し率は増加していた。心臓カテーテル検査では左室拡張末期圧は正常で、冠動脈に有意狭窄を認めなかったが、ドップラー・フロー・ワイヤーによるアデノシン三リン酸冠注後の冠血流予備能は低下していた。当初上昇していた血漿心房性および脳性Na利尿ペプチドは心不全の改善とともに漸次低下した。

高血圧心による左室拡張障害の程度を評価するうえで、ドップラー指標と血漿心房性および脳性Na利尿ペプチド値の経時的変化、交感神経機能および冠血流予備能の各所見が有用と考えられた。

文献

- 1) Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA: Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* 1984; **54**: 778-782
- 2) Soufer R, Wohlgeleit D, Vita NA, Amuchestegui M, Sostman HD, Berger HJ, Zaret BL: Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; **55**: 1032-1036
- 3) Brunazzi MC, Chirillo F, Pasqualini M, Gemelli M, Franceschini-Grisolia E, Longhini C, Giommi L, Barbaresi F, Stritoni P: Estimation of left ventricular diastolic pressures from precordial pulsed-Doppler analysis of pulmonary venous and mitral flow. *Am Heart J* 1994; **128**: 293-300
- 4) Bonow RO, Udelson JE: Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure: Mechanisms and management. *Ann Intern Med* 1992; **117**: 502-510
- 5) Brilla CG, Janicki JS, Weber KT: Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension: Role of interstitial fibrosis and medial thickening of intramyocardial coronary arteries. *Circ Res* 1991; **69**: 107-115
- 6) Fouad FM: Left ventricular diastolic function in hypertensive patients. *Circulation* 1987; **75** (Suppl I): I-48-I-55
- 7) Lenihan DJ, Gerson MC, Hoit BD, Walsh RA: Mechanisms, diagnosis, and treatment of diastolic heart failure. *Am Heart J* 1995; **130**: 153-166
- 8) Rossvoll O, Hatle LK: Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: Relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**: 1687-1696
- 9) Nagano R, Masuyama T, Lee JM, Yamamoto K, Naito J, Mano T, Kondo H, Hori M, Kamada T: Transthoracic Doppler assessment of pattern of left ventricular dysfunction in hypertensive heart disease: Combined analysis of mitral and pulmonary venous flow velocity patterns. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; **7**: 493-505
- 10) Masuyama T, Nagano R, Nariyama K, Lee JM, Yamamoto K, Naito J, Mano T, Kondo H, Hori M, Kamada T: Transthoracic Doppler echocardiographic measurements of pulmonary venous flow velocity patterns: Comparison with transesophageal measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; **8**: 61-69
- 11) Burnett JC, Kao PC, Hu C, Hesser DW, Heublein D, Granger JP, Opgenorth TJ, Reeder GS: Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986; **231**: 1145-1148
- 12) Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, Nakao K, Imura H: Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; **87**: 464-469
- 13) Lang CC, Prasad N, McAlpine HM, Macleod C, Lipworth BJ, MacDonald TM, Struthers AD: Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with isolated diastolic dysfunction. *Am Heart J* 1994; **127**: 1635-1636
- 14) Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Murakawa K, Yasunari K, Akioka K, Tahara A, Toda I, Takeuchi K, Kurihara N: Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med* 1992; **92**: 29-34
- 15) Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu T, Saito Y, Kangawa K, Matsuo H, Omae T, Matsuoka H: Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension* 1996; **28**: 22-30
- 16) Arrighi JA, Dilsizian V, Perrone-Filardi P, Diodati JG, Bacharach SL, Bonow RO: Improvement of the age-related impairment in left ventricular diastolic filling with verapamil in the normal human heart. *Circulation* 1994; **90**: 213-219
- 17) Betocchi S, Piscione F, Losi MA, Pace L, Boccialatte M, Perrone-Filardi P, Cappelli-Bigazzi, Briguori C, Manganelli F, Ciampi Q, Salvatore M, Chiariello M: Effects of diltiazem on left ventricular systolic and diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; **78**: 451-457
- 18) Dahlof B, Pennert K, Hansson L: Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; **5**: 95-110