

## 《原著》

# 肥大心におけるnifedipineの左室収縮および拡張機能に及ぼす影響

—<sup>99m</sup>Tc 心プールイメージングによる検討—

成田 充啓\* 栗原 正\* 村野 謙一\* 宇佐美暢久\*

本田 稔\*\* 金尾 啓右\*\*

**要旨** 肥大心におけるCa拮抗剤 nifedipine (Nif) の左室収縮、拡張機能に及ぼす急性影響を検討するため、肥大型心筋症 (HCM) 10例、高血圧性心肥大 (TH) 8例、健常9例で、Nif投与前後に<sup>99m</sup>Tc心プールイメージングを行った。コントロールでの左室収縮機能 (左室駆出率、駆出早期1/3での平均駆出速度) はHCM群で他群より高く、左室拡張機能 (拡張早期1/3での左室平均充満速度、拡張期最大充満速度) は、HCM、HT両群で健常群より有意に低かった。Nifの投与で、収縮機能はHT群で増加したが、他群で不变、拡張機能はHCM、HT両群で有意に改善、健常群で不变であった。HCMの内、有症状例で拡張機能の改善が著しかった。Nifによる心拍数の増加は3群間で差をみず、血圧の下降は、前より血圧の高いHT群で著しかった。拡張機能の改善の作用機序としてHTでは左室後負荷の軽減による収縮機能の改善が、HCMではNifの末梢循環や左室収縮機能の変化を介さぬ機序が示唆された。

## I. はじめに

肥大型心筋症 (HCM)においては、左室拡張期動態の異常を伴うことが、左室等容拡張期の延長<sup>1,2)</sup>、拡張期充満障害<sup>1~4)</sup>より示され、こうした拡張期動態の異常が心機能障害の主因であることが示ってきた<sup>5)</sup>。従来、HCMの有症状例に対しては propranolol の投与がなされ良好な成績をおさめてきたが、propranololの有効性は、主として交感神経を介しての左室流出路障害の増大の抑制によるもので、したがって流出路障害のない症例では、その有用性にも限界があった<sup>6)</sup>。他方、Kaltenbachら<sup>7)</sup>が HCMにおける verapamil 投与の有効性を報告して以来、verapamil や nifedipineのごとき slow channel calcium blocker の急性お

よび長期投与が HCMにおいて、拡張期動態の改善をひきおこし、同時に臨床症状の改善や運動耐容量の増加をきたすことが報告されてきた<sup>3,8~11)</sup>。しかしながら、Ca拮抗剤の HCMにおける有用性が、心筋に対する直接の作用であるのか、左室に対する後負荷の軽減等の末梢循環を介する2次的な作用であるのか不明の点も多く<sup>11,12)</sup>、また、このような拡張機能の改善が HCMに特有であるか、他の原因による肥大心にも同様にみられるかの研究も少ない。したがって HCMの他、高血圧性心肥大例 (HT)、健常例を対象に、nifedipine投与前後に<sup>99m</sup>Tc心プールイメージングを行い、各種収縮、拡張機能に及ぼす nifedipine の急性効果に関して検討した。

## II. 対象と方法

### 1. 対象

対象は健常9例と、HCM 10例、HT 8例の計27例である。心肥大の診断は、心エコー図で心室中隔、心室自由壁の少なくとも一方が 15 mm 以上の肥大を呈する例で、かつ左室の diastolic

\* 住友病院内科

\*\* 同 アイソトープ室

受付：59年3月29日

最終稿受付：59年6月6日

別刷請求先：大阪市北区中之島5-2-2 (番号530)

住友病院内科

成田 充啓

dimension の拡大をみない(<50 mm)症例とした。

**健常群**: 病歴、理学的所見、胸部X線、心電図、心エコー図、運動負荷<sup>201</sup>Tl心筋シンチグラフィで異常をみなかった6例と、非定型胸痛を有し、運動負荷<sup>201</sup>Tl心筋シンチグラフィ、冠動脈造影、左室造影、左室圧測定上異常をみず、かつ心エコー図で左室肥大を認めなかった3例の計9例(男6例、女3例)、平均年齢45.6±4.5歳(mean±SD)(38~50歳)である。

**肥大型心筋症(HCM)**: HCMの診断は Epsteinらの心エコー図上の診断基準<sup>6)</sup>に従った。左室流出路障害のある症例(心エコー図における僧帽弁の明らかな systolic anterior movement または左心カテーテル上 systolic pressure gradient を有する)、および僧帽弁閉鎖不全を合併する症例は除外した。男9例、女1例の計10例で平均年齢49.7±9.7歳(31~62歳)である。この中には、いわゆる apical hypertrophy<sup>13)</sup>が3例含まれている。HCM群は、労作による呼吸困難、狭心症の出現度より NYHA 基準<sup>14)</sup>に従い I~IV 度に区分したが、本研究の対象に含まれたのは NYHA Class I 4例、Class II 1例、Class III 5例である。Class I の2例と、労作により胸痛を訴えた2例を含む Class III の4例で冠動脈造影を施行したが、冠動脈に狭窄所見は存在しなかった。

**高血圧性心肥大(HT)**: 最低2年以上高血圧(収縮期血圧 165 mmHg、拡張期血圧 90 mmHg 以上)の持続する症例で、病歴、心電図、心エコー図等より高血圧とそれに伴う心肥大以外の先天性および後天性心疾患有さず、かつ運動負荷<sup>201</sup>Tl心筋シンチグラフィ正常の8例(男5例、女3例)、平均年齢56.8±5.9歳(46~64歳)である。いずれの症例も労作時の呼吸困難や狭心症は存在しなかった。

## 2. 方 法

心プールイメージングは parallel hole, all purpose collimator を装着した Pho/Gamma V型シンチカメラと心電図をミニコンピューター(Scintipac 1200)に on line で接続し撮影した。<sup>99m</sup>Tc 20 mCi を生体内で赤血球にラベルした後、安静時、

臥位で collimator を尾側に 10° 挙上した左前斜位40度(modified LAO)とし、multigate 法を用い、1フレーム 30 msec の間隔で8分間データ採取を行った<sup>4)</sup>(Control)。次いで nifedipine 10 mg を舌下投与し、2分ごとに、心拍数、血圧(マンシエット法)をモニターし、心拍数、血圧の安定した nifedipine 投与20~25分後より8分間、control 同様に multiagate 法で心プールイメージングを撮影した(Nif)。Control, Nif とも background を除去した後、1心拍での左室の time activity curve とその1次微分曲線を作成し、左室収縮期指標として左室駆出率(LVEF)、駆出早期1/3における平均左室駆出速度(1/3 ER<sub>mean</sub>)を、拡張期指標として、拡張早期1/3における平均左室充満速度(1/3 FR<sub>mean</sub>)を拡張期を通じての最大充満速度(FR<sub>max</sub>)を求めたが、本法の詳細に関しては、くり返し報告<sup>4,15)</sup>しているので省略する。これら指標の再現性がすぐれていることも、すでに報告した通りである<sup>15)</sup>。また左室拡張終期容積(LVEDV)は、左室カウント数をもとに求め<sup>16)</sup>、体表面積で normalize して表現した。

## 3. 統計解析

各群での各指標は mean±SD で示した。各群間での比較には unpaired t test を、同一群間での比較には paired t test を用い、危険率 5%未満を有意とした。

## III. 結 果

全例、検査時に regular sinus rhythm を呈しており、Control, Nif とも満足する心プールイメージングがえられた。3群間での被検者の年齢は、HT群で健常群よりやや高齢であった( $p<0.01$ )が、健常群と HCM 群、HCM 群と HT 群の間には有意差をみなかった。

### 1. Control での各パラメーターの対比

検査時の心拍数、diastolic length は3群間で差をみないが、血圧は収縮期、拡張期とも HT 群で、健常群、HCM 群より有意( $p<0.001$ )に高かったが、健常群、HCM 群間に差をみなかった(Table 1)。

Table 1 Changes of several parameters by the administration of nifedipine

	Normal		HCM		HT	
	Cont	Nif	Cont	Nif	Cont	Nif
HR (bpm)	63.9±4.6	67.4±4.6***	63.3±8.1	66.4±7.7***	61.4±11.1	66.8±11.0**
Diastolic length (msec)	606±61	562±57***	610±130	562±118***	642±140	581±128**
Arterial pressure						
systolic (mmHg)	126±9	117±6**	116±20	110±17**	169±7†††	148±8***
diastolic (mmHg)	78±9	74±8*	71±14	69±13*	100±8†††	92±10*
LVEF (%)	61.1±4.5	61.9±4.1	69.7±10.2†	69.1±8.7	57.5±4.3	60.9±5.4**
1/3 ER <sub>mean</sub> (sec <sup>-1</sup> )	1.50±0.13	1.55±0.16	2.11±0.61††	2.11±0.58	1.53±0.24	1.68±0.33**
1/3 FR <sub>mean</sub> (sec <sup>-1</sup> )	1.91±0.20	1.92±0.22	1.32±0.33†††	1.54±0.30**	1.26±0.25†††	1.38±0.34*
FR <sub>max</sub> (sec <sup>-1</sup> )	3.20±0.33	3.28±0.47	2.81±0.57	2.99±0.55*	2.61±0.41††	2.84±0.48*
1/3 FR <sub>mean</sub> /1/3 ER <sub>mean</sub>	1.28±0.12	1.24±0.09	0.64±0.15†††	0.76±0.14**	0.84±0.13†††	0.83±0.15
LVEDV (ml/m <sup>2</sup> )	71±7	70±6	60±8††	59±8	69±7	69±6

Cont (control) vs. Nif (nifedipine administration); \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

Normal control vs. HCM or HT control; †p<0.05, ††p<0.01, †††p<0.001

LVEF

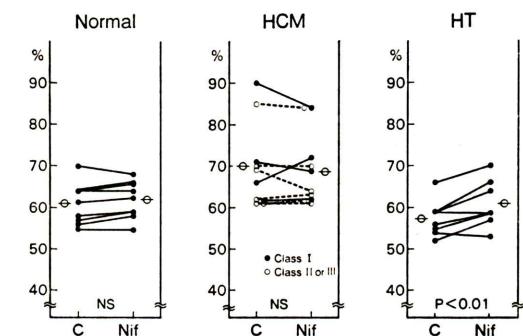
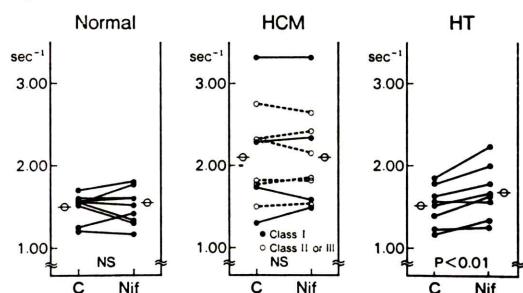
1/3 ER<sub>mean</sub>

Fig. 1 Left ventricular systolic functions before and after nifedipine administration. Before nifedipine, both LVEF and 1/3 ER<sub>mean</sub> in HCM group were higher than in 2 other groups. After nifedipine, systolic indices increased in HT group, but they did not change in HCM group and normal.

C: control state (before nifedipine)

Nif: after nifedipine administration

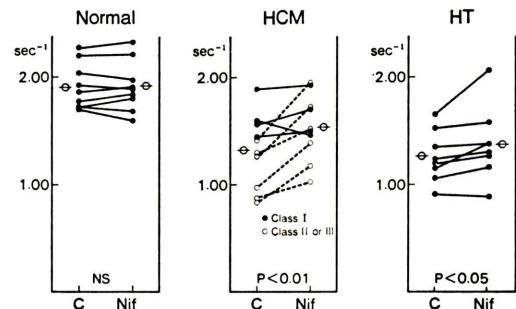
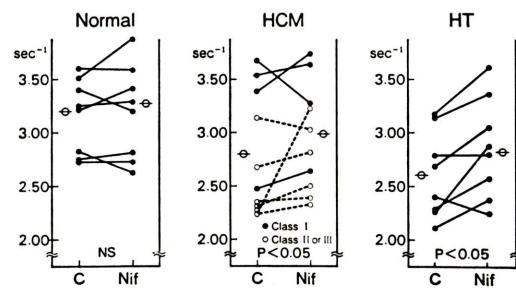
1/3 FR<sub>mean</sub>FR<sub>max</sub>

Fig. 2 Left ventricular diastolic functions before and after nifedipine administration. Before nifedipine, both 1/3 FR<sub>mean</sub> and FR<sub>max</sub> were significantly lower in HCM and HT groups than normal. After nifedipine administration, diastolic indices increased significantly in HCM and HT groups, but they did not change in normal.

C: control state (before nifedipine)

Nif: after nifedipine administration

**左室収縮機能** (Table 1, Fig. 1): LVEF は HCM 群 ( $69.7 \pm 10.2\%$ ) で、健常群 ( $61.1 \pm 4.5\%$ ), HT 群 ( $57.5 \pm 4.3\%$ ) より有意 (おののおの  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ) に高値を示したが、健常群と HT 群の間に有意差をみなかった。 $1/3 \text{ER}_{\text{mean}}$  も同様であり、HCM 群では健常群、HT 群より有意 (おののおの  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ) に高値を示したが、健常群、HT の間には差をみなかった。

**左室拡張機能** (Table 1, Fig. 2): 拡張期指標の内  $1/3 \text{FR}_{\text{mean}}$  は、HCM 群 ( $1.32 \pm 0.33 \text{ sec}^{-1}$ ), HT 群 ( $1.26 \pm 0.25 \text{ sec}^{-1}$ ) で、健常群 ( $1.91 \pm 0.20 \text{ sec}^{-1}$ ) より有意 ( $p < 0.001$ ) に低かったが、HCM, HT 両群間には有意差をみなかった。健常例の  $1/3 \text{FR}_{\text{mean}}$  の平均値より 2 標準偏差を減じた値を、 $1/3 \text{FR}_{\text{mean}}$  の正常下限 ( $1.51 \text{ sec}^{-1}$ ) と仮定すると、HCM 群の10例中 7 例、HT 群 7 例中 5 例が異常値を示し、ことに HCM の Class II または III では 6 例全例異常値を呈した。他方  $\text{FR}_{\text{max}}$  は、HT 群では健常群より有意 ( $p < 0.01$ ) に低値を示したが、健常群と HCM 群、HCM 群と HT 群の間

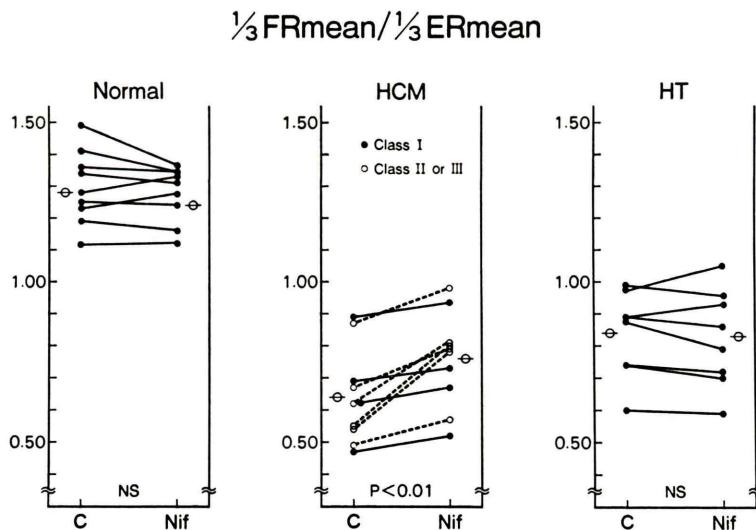
には有意差をみなかった。 $\text{FR}_{\text{max}}$  も同様に健常群の平均値より 2 標準偏差を減じた値を正常下限 ( $2.54 \text{ sec}^{-1}$ ) と仮定すると、HCM 10例中 5 例、HT 7 例中 4 例が異常値を示し、HCM の Class II または III の 6 例中 5 例が異常値を示した。

**$1/3 \text{FR}_{\text{mean}}/1/3 \text{ER}_{\text{mean}}$**  (Table 1, Fig. 3): この比は HCM 群で  $0.64 \pm 0.15$ , HT 群  $0.84 \pm 0.13$ , 健常群  $1.28 \pm 0.12$  と 3 群間に有意差が存在した (HCM vs HT  $p < 0.01$ , HT vs 健常群  $p < 0.001$ , HCM vs 健常群  $p < 0.001$ )。

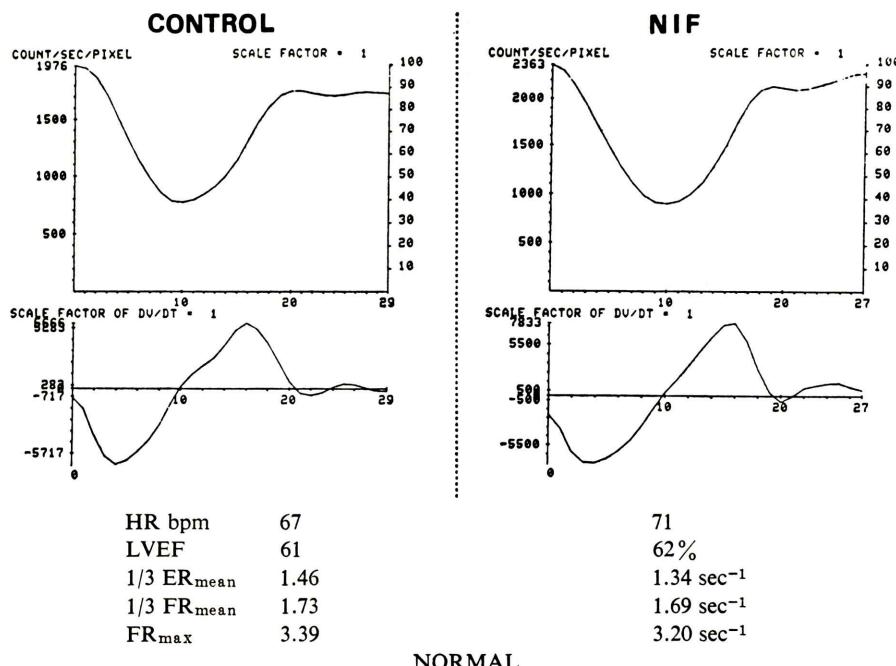
**LVEDV** (Table 1): LVEDV は HCM 群で  $60 \pm 8 \text{ ml/m}^2$  と、HT 群 ( $69 \pm 7 \text{ ml/m}^2$ ), 健常群 ( $71 \pm 7 \text{ ml/m}^2$ ) より有意 (おののおの  $p < 0.05$ ,  $0 < 0.01$ ) に小さいが、HT 群、健常群間には差をみなかった。

## 2. Nifedipine による各パラメーターの変化

**心拍数 (HR)** (Table 1): Nif によりいずれの群でも HR の有意 ( $p < 0.001$ ) の増加をみた。Nif による HR の変化分すなわち  $\Delta \text{HR}$  は健常群で  $4.0 \pm 1.3 / \text{分}$ , HCM 群で  $3.1 \pm 2.2 / \text{分}$ , HT 群で  $5.4 \pm 3.3 / \text{分}$  と 3 群間で差をみない。Diastolic



**Fig. 3** The ratio of  $1/3 \text{FR}_{\text{mean}}$  to  $1/3 \text{ER}_{\text{mean}}$  before and after nifedipine administration. Before nifedipine, this ratio was significantly lower in HCM and HT groups than normal. After nifedipine, this ratio increased only in HCM group, and they did not change in HT group and normal.  
C: control state (before nifedipine)  
Nif: after nifedipine administration



**Fig. 4** LV time activity curves and their first differentiation curves in a normal subject. In a normal subject, LV filling during the early phase of diastole was rapid (1/3 FR<sub>mean</sub>; 1.73 sec<sup>-1</sup>) at the control state. After nifedipine administration (Nif), LV time activity curve did not change.

length もいずれの群でも有意の減少 ( $\Delta$ diastolic length; 健常群  $-43 \pm 15$  msec, HCM 群  $-48 \pm 29$  msec, HT 群  $-57 \pm 58$  msec) を示し、3 群間で差をみなかった。

**血圧 (Table 1):** いずれの群でも収縮期、拡張期血圧とも有意の低下を示した、ことに HT 群では、収縮期血圧が  $169 \pm 7$  mmHg から  $148 \pm 8$  mmHg ( $p < 0.001$ ) に、拡張期血圧が  $100 \pm 8$  mmHg から  $92 \pm 10$  mmHg ( $p < 0.05$ ) に低下し、収縮期、拡張期ともその  $\Delta$ BP は他の 2 群に比し有意 ( $p < 0.001$ ) に大であった。

**左室収縮機能 (Table 1, Fig. 1):** 1) LVEF; 健常群、HCM 群で LVEF は Nif により変化をみなかった。他方 HT 群で LVEF は Nif により有意 ( $p < 0.01$ ) の上昇 ( $\Delta$ EF  $3.5 \pm 2.5\%$ ) をみた。2) 1/3 ER<sub>mean</sub>; 1/3 ER<sub>mean</sub> も健常群、HCM 群とも Nif により有意の変化をきたさなかったが、HT 群では Nif により有意 ( $p < 0.01$ ) の上昇をきたした。

**左室拡張機能 (Table 1, Fig. 2):** 1) 1/3 FR<sub>mean</sub>; 健常群では Nif 投与により 1/3 FR<sub>mean</sub> は変わらなかった (Fig. 4)。他方 HCM (Fig. 5), HT (Fig. 6) 両群で 1/3 FR<sub>mean</sub> は Nif により有意 (おのおの  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ) の上昇を示した。 $\Delta$ 1/3 FR<sub>mean</sub> は HCM 群で  $0.22 \pm 0.20$  sec<sup>-1</sup>, HT 群で  $0.12 \pm 0.14$  sec<sup>-1</sup> と HCM 群で大であったが、両群間で有意差はみられなかった。HCM 群の Nif による 1/3 FR<sub>mean</sub> の改善は、NYHA Class I 群に比し Class II または III 群で大なる傾向にあり、Control 時 1/3 FR<sub>mean</sub> が異常を示した 7 人中 3 人 (いずれも Class II または III) が Nif 投与により 1/3 FR<sub>mean</sub> が正常 ( $\geq 1.51$  sec<sup>-1</sup>) となった。2) FR<sub>max</sub>; 健常群で FR<sub>max</sub> は Nif の投与により不变であったが、HCM, HT 群では Nif の投与により有意 (ともに  $p < 0.05$ ) の上昇をみた。 $\Delta$ FR<sub>max</sub> は HCM 群で  $0.13 \pm 0.18$  sec<sup>-1</sup>, HT 群で  $0.24 \pm 0.23$  sec<sup>-1</sup> と HT 群でやや大なる傾向にあったが、両者

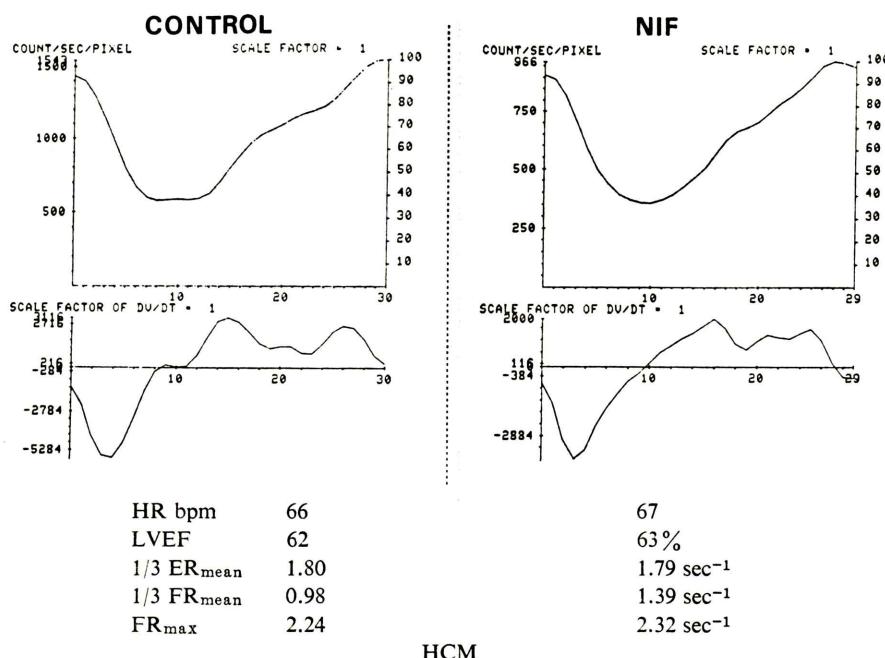


Fig. 5 LV time activity curves and their first differentiation curves before and after nifedipine (Nif) administration in a patient with HCM. At the control state, LV filling during the early phase of diastole was slow ( $1/3 FR_{mean}$ ;  $0.98 \text{ sec}^{-1}$ ). But after nifedipine administration early diastolic LV filling improved and  $1/3 FR_{mean}$  normalized ( $1.39 \text{ sec}^{-1}$ ). Systolic indices did not change by nifedipine.

に有意差は存在しなかった。HCM群において  $FR_{max}$  が Class II または III で Class I に比し Nif による改善が著明な傾向を有したが  $1/3 FR_{mean}$  ほど顕著なものではなく、また control 時  $FR_{max}$  が異常値を示した 5 例中 1 例が正常値 ( $\geq 2.54 \text{ sec}^{-1}$ ) となった。

**1/3 FR<sub>mean</sub>/1/3 ER<sub>mean</sub>** (Table 1, Fig. 3): 健常群では Nif により  $1.28 \pm 0.12$  から  $1.24 \pm 0.09$  とごくわずか低下を示したが有意ではなく、HT 群においても  $0.84 \pm 0.13$  から  $0.83 \pm 0.15$  へと変化をみなかった。他方 HCM 群では Nif の投与により全例でこの比の上昇をみ、HCM 群全体では、 $0.64 \pm 0.15$  から  $0.76 \pm 0.14$  へと有意 ( $p < 0.01$ ) の上昇をした。また HCM 群の内 Class II, III の有症状例では Class I の無症状例より、この比の上昇度が著しかった。

**左室拡張終期容積 (LVEDV)** (Table 1): いずれ

の群においても LVEDV は Nif の投与で有意の変化を示さなかった。

#### IV. 考 案

HCM は左室拡張機能障害を伴う疾患であり<sup>1~3)</sup>、Ca の slow channel blocker である verapamil や nifedipine の HCM における有用性が、ことに左室拡張機能との関連で論ぜられるようになってきた<sup>3,8~10)</sup>。しかしながら Ca 拮抗薬が HCM において左室拡張機能を改善するメカニズムは必ずしも明瞭でなく<sup>11)</sup>、またこうした好ましい作用が HCM に特有のものか、同様に拡張機能障害を呈する他の原因で生じた肥大心においても生じるかの研究も十分でない。したがって今回は、HCM のみでなく、高血圧性心肥大例 (HT), 健常例をも対象とし、nifedipine (Nif) の左室収縮および拡張機能に及ぼす急性効果を  $^{99m}\text{Tc}$  心プー

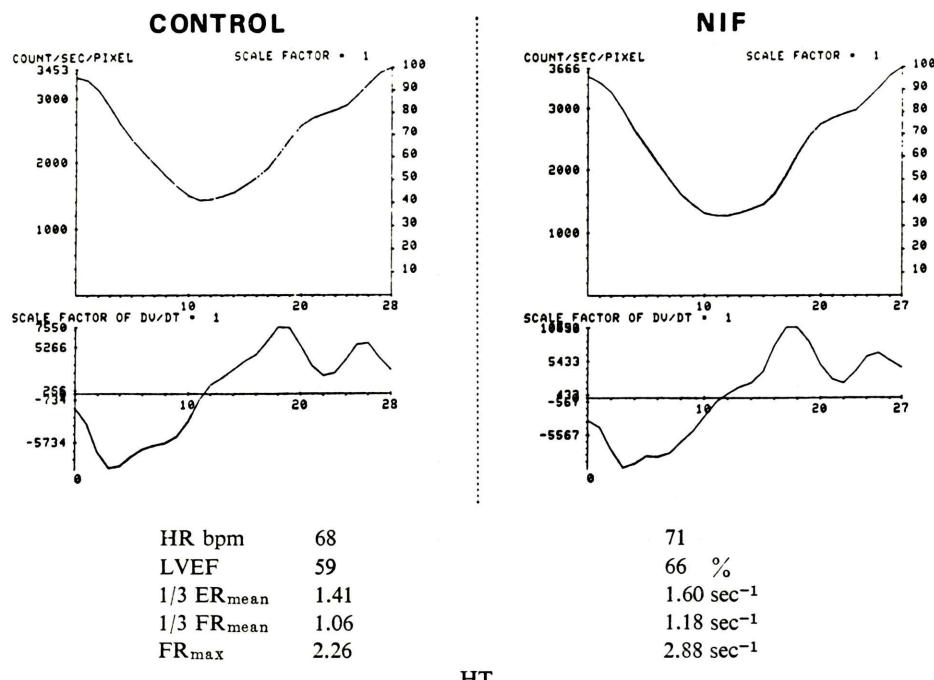


Fig. 6 LV time activity curves and their first differentiation curves in a patient with HT (hypertensive hypertrophy). In control state, early diastolic filling of the LV was slow. After nifedipine administration, diastolic indices ( $1/3 \text{ FR}_{\text{mean}}$  and  $\text{FR}_{\text{max}}$ ) improved as well as systolic indices.

ルイメージングを用いて検討した。Ca 拮抗薬として Nif を選んだのは、舌下投与により 15 分位で効果が出現し、かつ血圧、心拍数の安定した状態が 15 分以上にわたって得られる<sup>17)</sup>ことと、verapamil でしばしばみられる洞房伝導障害や洞結節の抑制<sup>18)</sup>が nifedipine ではみられず、長期の HCM の治療により有利であろうと考えたからである。また対象とした HCM の内、左室流出路障害を有する症例を除外したのは、Nif による血圧下降の左室流出路障害に及ぼす影響の程度が左心機能を大きく左右しうると考えたからである。左心機能の指標として、<sup>99m</sup>Tc 心プールルイメージングより求めた LVEF、 $1/3 \text{ ER}_{\text{mean}}$ （収縮期指標）と、 $1/3 \text{ FR}_{\text{mean}}$ 、 $\text{FR}_{\text{max}}$ （拡張期指標）を用いた。われわれは  $1/3 \text{ FR}_{\text{mean}}$  が虚血性心疾患<sup>15,19)</sup>、HCMにおいて有用な拡張期指標であることを示してきた。ことに HCMにおいて  $1/3 \text{ FR}_{\text{mean}}$  は、その

診断上、また機能障害を客観的に評価する上において  $\text{FR}_{\text{max}}$  に勝る指標であることを示しており<sup>4)</sup>、これは今回の control のデータでも示されている。しかし  $\text{FR}_{\text{max}}$  は左室拡張機能を評価する上で広く使用されている指標もあり、今回  $\text{FR}_{\text{max}}$  も拡張期指標の一つとして使用した。

Control のデータでは、左室収縮機能が HCM 群において他の 2 群より高値を示し、拡張機能は HCM、HT 両群で健常群より低値を示すという従来の報告通りの結果がみられた<sup>3,4)</sup>。

左室収縮機能は、Nif の投与により HT 群で有意の上昇をみたが、HCM 群、健常群でほとんど変化を示さなかった。3 群間で Nif による HR の増加の程度は変りなかったものの、血圧の下降は、Nif 投与前より血圧の有意に高い HT 群で他群より大であり、HT 群における左室後負荷の著明な減少が、収縮機能の増大をきたしたものと考

えられる。

他方、左室拡張機能は、Nifにより $1/3\text{FR}_{\text{mean}}$ ,  $\text{FR}_{\text{max}}$ ともHCM群, HT群で増加を示したが、健常群で不变であった。 $1/3\text{FR}_{\text{mean}}$ は、HCM 10例中9例でNifにより改善がみられ、殊にClass II, III群において無症状のClass I群に比し、その改善傾向が著しく、実際の臨床使用における有用性を示唆するものとして興味がもたらされた。他方 $\text{FR}_{\text{max}}$ のNifによる改善が $1/3\text{FR}_{\text{mean}}$ ほど明瞭でなかつたのは、HCMにおいてdiastolic fillingの障害が主として拡張早期にみられるためと考えられた<sup>3,4)</sup>。

Nifは、心筋細胞や、冠動脈、systemic arteryの平滑筋へのslow channel calcium fluxを拮抗する薬剤であり<sup>19)</sup>、Nifが左室拡張機能を改善するメカニズムとしては、いくつかのものが考えられている<sup>3,12)</sup>。(1)心筋のCa移送ならびにその代謝に影響することによる直接作用、(2)coronary blood flowへの影響、(3)末梢動脈拡張による左室後負荷の軽減等である。この内末梢動脈拡張による左室後負荷の軽減は全群でみられ、同時に軽度の心拍数の増加を伴っていた。しかしHCM群では、同様に拡張期指標の改善したHT群に比し、血圧の下降が有意に少なかったこと、またHCM群での血圧の下降の程度は、拡張期指標の改善をみなかつた健常群と同等であり、したがって左室後負荷の軽減が、HCMにおける拡張機能の改善につながつたとは考えにくかった。また心拍数の変化そのものも左室のrelaxationに影響する<sup>20)</sup>といわれているが、Nifによる心拍数の増加は、各群で同程度であり、これがHCMでの拡張機能改善の原因とも思えなかつた。

さらに、diastolic lengthの変化そのものも $1/3\text{FR}_{\text{mean}}$ ,  $\text{FR}_{\text{max}}$ の値に影響することが考えられる。しかしながら各症例でNifによるdiastolic lengthの短縮は高々90 msec(3 frameに相当)にとどまり、平均40~60 msecで各群間でdiastolic lengthの短縮の程度に差をみず、これまた拡張期指標に影響するものとは考えにくかった。

また、 $1/3\text{FR}_{\text{mean}}$ や $\text{FR}_{\text{max}}$ のごとき左室拡張期

容積変化より求めた拡張期指標は、左室収縮機能によっても影響されることが示されている<sup>3,15,21)</sup>。HCMの場合には、HTの場合と異なり、Nifにより収縮機能の改善をみておらず、このことは $1/3\text{FR}_{\text{mean}}/1/3\text{ER}_{\text{mean}}$ が、HTでは不变であったのに反し、HCM群では全例上昇したことからも示された。すなわち、HT群では拡張機能の改善は、収縮機能の改善に略々みあつてゐるが、HCM群では、拡張機能の改善のみが単独で出現しているのを示すものであった。またLVEDVによって反映される左室前負荷の状態もNifにより変化をうけなかつた。こうした事実は、HCMにおいては末梢のhemodynamic effectや収縮機能の変化を伴わないメカニズムで、拡張機能が改善すると考えられた。しかし、これが心筋内へのCa輸送を抑制することによる<sup>22)</sup>のか、HCMの原因とも提唱されている心筋内のmicrovasculard spasm<sup>23)</sup>を改善することによるのかは不明といわざるをえない。しかし拡張機能のNifによる改善が、左室後負荷の軽減にあると考えられるHTとは、そのメカニズムが異なつており、心臓に対する直接の作用によると考えられた。

## V. 結論

HCMにおけるCa拮抗剤であるnifedipine(Nif)の左室収縮および拡張機能に及ぼす影響を検討するため、HCM 10例、HT 8例、健常群 9例を対象に、Nif 10 mg 舌下投与前後に、<sup>99m</sup>Tc心ピールイメージングを行つた。左室収縮機能としては LVEF,  $1/3\text{ER}_{\text{mean}}$ を、左室拡張機能として $1/3\text{FR}_{\text{mean}}$ ,  $\text{FR}_{\text{max}}$ を求めた。

1) controlにおいて、左室収縮機能はHCM群で、健常群、HT群より有意の高値を示した。他方、拡張機能はHCM, HT両群で健常群より有意の低値を示した。

2) Nif投与により全群で血圧の低下、心拍数の増加をみた。心拍数の増加の程度は3群間に差をみなかつたが、血圧の低下は、control時において血圧の有意に高いHT群で他群に比し著しかつた。

- 3) Nif により左室収縮機能は HT 群で有意の上昇をみたが、HCM、健常両群では不变であった。
- 4) 左室拡張機能は Nif 投与により健常群では不变であったが、HCM、HT 両群では有意の改善をみた。ことに HCM では、有症状例(労作による胸痛、呼吸困難)でその改善が著しかった。
- 5) HT 群では Nif による拡張機能の改善は収縮機能の改善を伴っていた、すなわち  $1/3 \text{FR}_{\text{mean}} / 1/3 \text{ER}_{\text{mean}}$  が Nif 投与前後で不变であるのに反し、HCM 群では Nif による  $1/3 \text{FR}_{\text{mean}} / 1/3 \text{ER}_{\text{mean}}$  の著明な上昇、すなわち収縮機能の上昇を伴わない拡張機能の改善をみた。
- 6) LVEDV は Nif 投与前後で、いずれの群においても有意の変化を示さなかった。
- 7) 以上より HT では Nif による左室後負荷の減少が収縮機能の改善をきたし、それが 2 次的に拡張機能の改善をきたしたと考えられたが、HCM では、末梢の hemodynamic effect や収縮機能の変化を伴わない Nif の心臓に対する直接の作用が拡張機能の改善をきたすと考えられた。

## 文 献

- 1) Hanrath P, Mathey DG, Siegert R, et al: Left ventricular relaxation pattern in different forms of left ventricular hypertrophy: an echocardiographic study. Am J Cardiol **45**: 15-23, 1980
- 2) Sanderson JE, Traill TA, Sutton MG, et al: Left ventricular relaxation and filling in hypertrophic cardiomyopathy. An echocardiographic study. Br Heart J **40**: 596-601, 1978
- 3) Bonow RO, Rosing RR, Bacharach SL, et al: Effects of verapamil on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation **64**: 787-796, 1981
- 4) 成田充啓、栗原 正、村野謙一、他：肥大心における拡張期指標の有用性。 $^{99m}\text{Tc}$  心プールイメージによる検討。核医学 **20**: 1133-1144, 1983
- 5) Goodwin JF: Prostects and predictions for the cardiomyopathies. Circulation **50**: 210-219, 1974
- 6) Epstein SE, Henry WL, Clark CE, et al: NIH conference: Asymmetric septal hypertrophy. Ann Int Med **81**: 650-680, 1974
- 7) Kaltenbach M, Hofp R, Kober G, et al: Verapamil treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. In cardiomypathy and myocardial biopsy, Kartenbach M, Loogen F, Oslen EGJ eds. Springer-Verlag, New-York, 1978, pp. 316-331
- 8) Rosing DR, Kent KM, Berer JS, et al: Verapamil therapy. A new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. I Hemodynamic effects. Circulation **60**: 1201-1207, 1979
- 9) Rosing DR, Kent KM, Maron BJ, et al: Verapamil therapy. A new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. II Effects on exercise capacity and symptomatic status. Circulation **60**: 1208-1213
- 10) Lorell BH, Paulus WJ, Grossman W, et al: Improved diastolic function and systolic performance in hypertrophic cardiomyopathy after nifedipine. N Eng J Med **303**: 801-803, 1980
- 11) Lorell BH, Pausus WJ, Grossman W, et al: Modification of abnormal left ventricular diastolic properties by nifedipine in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation **65**: 499-507, 1982
- 12) Hanath P, Schüter M, Sonntuy F, et al: Influence of verapamil therapy on left ventricular performance at rest and during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol **52**: 544-548, 1983
- 13) Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, et al: Hypertrophic non obstructive cardiomyopathy with giant negative T wave (apical hypertrophy: Ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. Am J Cardiol **44**: 401-412, 1979
- 14) The Criteria Committee of the New York Heart Association: Nomenclature and criteria for diagnosis of disease of the heart and great vessel. 7th ed, Little Brown, Boston Massachusetts, 1973, p. 286
- 15) 成田充啓、栗原 正、村野謙一、他：心プールイメージングより求めた diastolic phase index の有用性。虚血性心疾患における検討。核医学 **19**: 1147-1157, 1982
- 16) 栗原 正、成田充啓、宇佐美暢久、他：平衡時 multigate 法 RI 心血管造影による左室容積の測定。核医学 **18**: 1295-1300, 1981
- 17) 村尾 覚、巨村伸一、高畠 豊、他：肥大性心筋症の左室機能に対する nifedipine の急性効果。戸嶋裕徳編：厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班昭和 55 年度研究報告集, pp. 203-208
- 18) Epstein SE, Rosing DR: Verapamil: Its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation **64**: 437-441, 1981
- 19) Inami S: Effects of nifedipine on heart and coronary circulation. In new therapy of ischemic heart disease, Hashimoto K, Kimura E, Kobayashi T eds, University of Tokyo Press, Tokyo, 1975, pp. 23-30

- 20) Benchimol A, Ellis JG: A study of the period of isovolumic relaxation in normal subjects and in patients with heart disease. Am J Cardiol **19**: 196-206, 1967
- 21) 成田充啓, 栗原正, 村野謙一, 他:  $^{99m}\text{Tc}$  心プールイメージングよりえたearly diastolic phase index の意義. 虚血性心疾患において. 心臓 **14**: 1315-1322, 1982
- 22) Lorell BH, Barry WH: Effects of verapamil on myocardial systolic and diastolic functions during overload. Circulation **62**: (Suppl III): III-293, 1980
- 23) Sonnenblick EH, Factor S, Strobecker JE, et al: The pathology of heart failure: the primary role of microvascular hyperreactivity and spasm in the development of congestive cardiomyopathies. In congestive heart failure, Braunwald E, Mock MB, Watson J eds, Grune and Stratton, New York, 1982, pp. 87-97

### Summary

#### Effects of Nifedipine on Left Ventricular Systolic and Diastolic Functions in Patients with Left Ventricular Hypertrophy

Michihiro NARITA\*, Tadashi KURIHARA\*, Kenichi MURANO\*,  
Masahisa USAMI\*, Minoru HONDA\*\* and Keisuke KANAO\*\*

\*Department of Internal Medicine, \*\*Division of Nuclear Medicine, Sumitomo Hospital

The effect of nifedipine on left ventricular (LV) systolic and diastolic function was studied in 10 patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM), 8 patients with hypertensive hypertrophy (HT) and 9 normal subjects.

Multigated cardiac blood pool imaging with Tc-99m were obtained at 40-degree left anterior oblique position before and after nifedipine administration (10 mg, sublingually). As systolic indices, we obtained LV ejection fraction and mean first third ejection rate. And as diastolic indices, mean filling rate during first third of diastole ( $1/3 \text{ FR}_{\text{mean}}$ ) and diastolic maximal filling rate were calculated.

Before nifedipine, systolic indices were significantly superior in HCM group than in other 2 groups, and diastolic indices were significantly lower in HCM and HT groups than in normal.

After nifedipine, systolic indices improved in HT group but they did not change in other 2 groups. Diastolic indices improved significantly in HCM and HT groups after nifedipine. In HCM group,  $1/3 \text{ FR}_{\text{mean}}$  improved more markedly in

symptomatic patients than in asymptomatic patients. The ratio of diastolic function to systolic function ( $1/3 \text{ FR}_{\text{mean}}/1/3 \text{ ER}_{\text{mean}}$ ) did not change in normal and HT groups but it increased significantly in HCM group. There was a slight increase in heart rate (HR) and decrease in systemic arterial pressure (BP). The increase in HR was similar among 3 groups but the decrease in BP was significantly greater in HT group in whom control BP was significantly higher than other groups. LV end-diastolic volume did not change in 3 groups by nifedipine administration.

These data suggested that abnormal diastolic function in HCM and HT was favorably modified by nifedipine, but their mechanisms were different. In HT, it was considered to relate with improved systolic function due to LV afterload reduction, while in HCM, it was not related to the peripheral hemodynamic effects nor improved systolic function.

**Key words:** left ventricular diastolic function, gated blood pool imaging, hypertrophic heart, nifedipine.