

肥大型心筋症の心筋虚血に対する Verapamil の効果

——運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT を用いた評価——

谷口 洋子* 杉原 洋樹* 大槻 克一* 馬本 郁男*
 中川 達哉* 志賀 浩治* 中村 隆志* 東 秋弘*
 河野 義雄* 中川 雅夫* 宮尾 賢爾**

要旨 運動負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラム (EX-Tl) を用いて肥大型心筋症の心筋虚血に対する Verapamil の効果を検討した。EX-Tl にて心筋虚血を認めた肥大型心筋症12例を対象に、無投薬下で EX-Tl を施行後、Verapamil 240 mg/日を経口投与し、平均 8.8 週後に EX-Tl を再施行した。9 分割した SPECT 画像の各領域における灌流低下の程度を視覚的に 4 段階に評価し、その総和を Defect Score とした。さらに Transient Dilation Index (TDI) を心内膜下虚血の指標として算出した。Defect Score は Verapamil 投与後 12 例中 10 例で改善を認め、Defect Score の平均値は 5.50 から 3.03 へと有意 ($p < 0.001$) に減少した。TDI は、Verapamil 投与後 12 例中 10 例で改善を認め、7 例が正常値になった。TDI の平均値は 1.263 から 1.090 へ有意 ($p < 0.01$) に減少した。以上より、Verapamil は肥大型心筋症の心筋虚血を改善することが示された。

(核医学 30: 69-73, 1993)

I. はじめに

肥大型心筋症の中には、運動負荷時に心筋虚血を示す症例のあることが報告され^{1,2)}、その検出法として運動負荷タリウム心筋シンチグラムが汎用されている。われわれは、局所心筋灌流低下所見に加え、一過性内腔拡大所見も心内膜下虚血の反映として重要であることを報告してきた³⁻⁵⁾。肥大型心筋症の治療には Ca 拮抗薬または β 遮断薬が使用されることが多く、自覚症状、運動耐容能、左室拡張機能等を改善するとされるが、虚血所見を改善するか否かについての検討は十分なされていない。そこで、今回一過性灌流欠損を認めた症

例に Verapamil を経口投与し、その心筋虚血に対する効果を運動負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラムを用いて検討した。

II. 対 象

運動負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラムにて一過性灌流欠損を認めた肥大型心筋症 12 例、平均年齢 51.3 ± 11.2 歳、男性 10 例、女性 2 例を対象とした。内訳は、閉塞性肥大型心筋症 1 例、非閉塞性肥大型心筋症 6 例、心尖部肥大型心筋症 5 例である。なお、全例、心臓カテーテル検査にて冠動脈に狭窄のないことを確認している。

III. 方 法

無投薬下で運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT を施行後、Verapamil 240 mg/日を経口投与し、平均 8.8 ± 8.0 週後に運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT を再施行した。運動負荷は坐位自転車エルゴメータを用い 25 W より開始し、3 分ごとに 25 W ずつ増量する多段階負荷で施行し、胸痛、呼吸困難、下

* 京都府立医科大学第二内科

** 京都第二赤十字病院内科

受付：4 年 7 月 9 日

最終稿受付：4 年 9 月 2 日

別刷請求先：京都市上京区河原町通広小路上ル
梶井町 465 (☎ 602)

京都府立医科大学第二内科

谷口 洋子

肢疲労, 年齢別予測最大心拍数の85%等を終了点とし, ^{201}Tl 111 MBq を静注, さらに1分間, 同レベルの運動負荷を継続した. 撮像には, 東芝社製デジタルガンマカメラ 901A を用い, 負荷終了10分後に左後斜位45度から右前斜位45度まで1方向30秒, 6度ごと, 30方向のデータ採取による SPECT を施行し, on-line で接続した核医学データ処理装置東芝社製 GMS550U に入力した. 再構成した SPECT の短軸像において心室基部と中部をそれぞれ4分割し, それに長軸像での心尖部を加えた計9領域について, 局所灌流低下の程度を視覚的に severe, moderate, mild, normal の4段階に評価し, それらを3から0に点数表示しその総和を Defect Score とした (Fig. 1). さらに定量的評価として Transient Dilation Index を既報³⁻⁵⁾のごとく心内膜下虚血の指標として算出した. すなわち得られた心筋短軸像の中央部位の画像において中心より10度ごと36本の放射状直線を引き, 各直線上のタリウム活性の最高カウントの点を結びそれにより囲まれる面積を算出し, 負荷直後の面積と3時間後の同部位の面積の比を Transient Dilation Index とし, 運動負荷による左室一過性拡大の指標とした. これらを Verapamil 投与前後において比較検討した.

数値はすべて平均±標準偏差で表現し, 有意差検定は, paired t-test により行った.

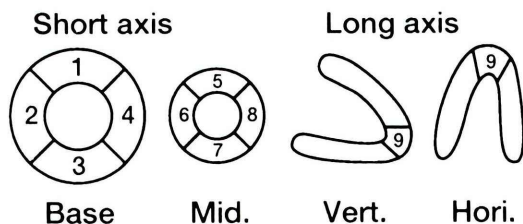


Fig. 1 Basal and midventricular short axial images were divided into each 4 segments and an apical segment of long axial image was added up to 9 segments. ^{201}Tl perfusion defect was visually scored and judged for 4 grades in each segment as normal (0), mild defect (1), moderate defect (2), severe defect (3), and sum total was calculated as defect score. Mid.: mid-ventricle, Vert.: vertical, Hori.: horizontal.

IV. 結 果

1. 心拍数, 血圧および運動耐容能

Verapamil 投与前後における安静時心拍数, 収縮期血圧, Double product はそれぞれ (71.9 ± 9.5 /分, 67.2 ± 7.5 /分) (135.5 ± 24.5 mmHg, 140.5 ± 16.8 mmHg) ($10.5 \pm 2.3 \times 10^3$, $9.4 \pm 1.1 \times 10^3$) であり, Verapamil 投与前後で有意な変化はなかった. また Verapamil 投与前後での最大運動負荷時心拍数, 収縮期血圧, Double product はそれぞれ (140.1 ± 13.7 /分, 135.6 ± 12.9 /分), (177.5 ± 37.2 mmHg, 182.9 ± 25.2 mmHg), ($24.8 \pm 5.6 \times 10^3$, $24.9 \pm 4.2 \times 10^3$) と有意な変化は認めなかった. 一方, Verapamil 投与前後における運動負荷時間と最大運動負荷量は (12.0 ± 3.3 分, 13.3 ± 3.7 分), (97.9 ± 27.1 W, 112.5 ± 29.2 W) と Verapamil 投与後両者とも有意 ($p < 0.05$) に増加した. また, 最大運動負荷時に胸痛が12例中2例に出現したが, Verapamil 投与後は2例とも消失した. 心電図変化は3例に認められたが, Verapamil 投与後2例は出現せず, 1例にのみ出現した.

2. Defect Score

Verapamil 投与前後の SPECT 像を視覚的に対比した代表的な例を Fig. 2 に呈示する. Verapamil 投与前では, 前壁, および心尖部の灌流低下と同部位での再分布を認める. また, 一過性内腔拡大を認める. Verapamil 投与後は, 前壁と心尖部の灌流低下は見られるが, その程度は軽度になっている. また, 一過性内腔拡大の改善を認める.

Defect Score は Verapamil 投与後12例中10例で改善を認め, 2例は不変であり, 増悪した症例はなかった. Defect Score の平均は, 5.50 から 3.03 へと有意 ($p < 0.001$) に減少した (Fig. 3).

3. Transient Dilation Index

Transient Dilation Index は Verapamil 投与前は12例中11例が異常値であるが, Verapamil 投与後10例で改善を認め, 7例が正常値になった (Fig. 4). Transient Dilation Index の平均値は 1.263 から 1.090 へ有意 ($p < 0.01$) に減少した.

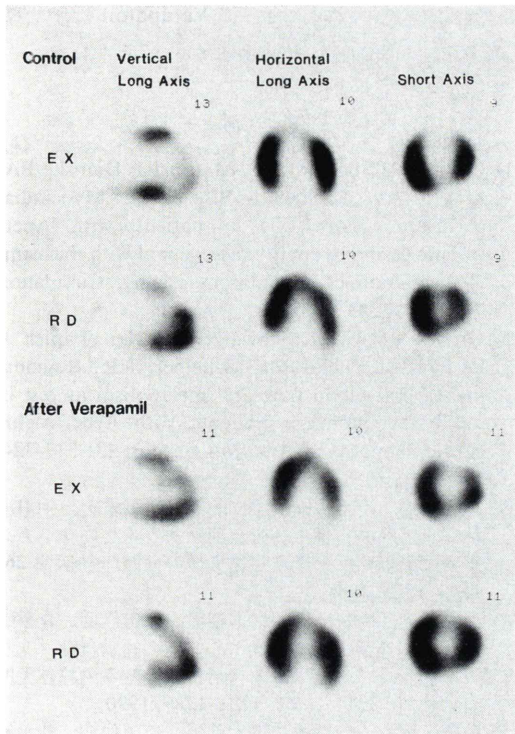


Fig. 2 Long and short axial images of SPECT in control condition (upper) and after verapamil (lower) in a 61-year-old man with HCM.

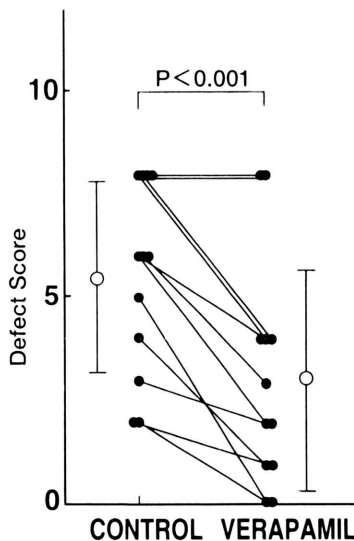


Fig. 3 Defect score in control conditions and after verapamil,

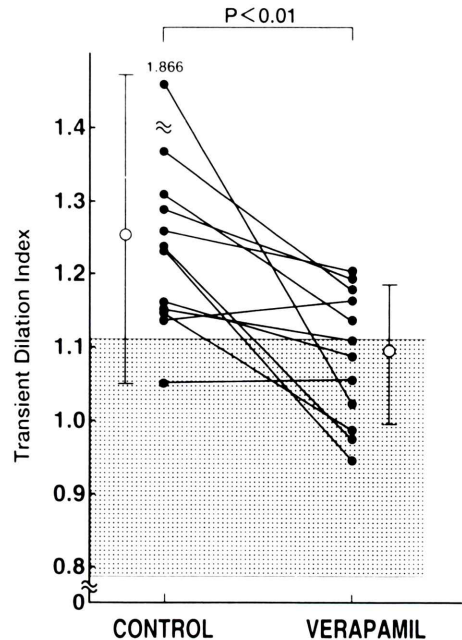


Fig. 4 Transient Dilation Index (TDI) in control conditions and after verapamil.

V. 考 察

肥大型心筋症では明らかな責任冠動脈病変がないにもかかわらず運動負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラムで一過性灌流欠損像の出現することが報告されている^{1,2)}。本症における心筋虚血の機序として、1) intramural ("small vessel") coronary artery disease¹⁷⁾ の存在、2) 肥大心筋に対する相対的血管床減少^{14,15)}、3) 左室弛緩能の低下¹⁹⁾、4) 心筋内血管外抵抗の増大 (心筋組織圧上昇)¹⁶⁾ などが推定されている。

一方、今回検討した Verapamil は陰性変力作用、陰性変時作用、冠動脈の拡張作用、末梢血管拡張、抗不整脈作用などを有するとされる。肥大型心筋症患者に対する Verapamil 投与の効果については左室拡張能を改善するとの報告^{6,7,9,10)}が多く、また陰性変力作用により左室内圧較差が減少するとされ、これらにより、自覚症状の改善²⁰⁾、運動耐容能の増大および血行動態の改善²¹⁾が見られると報告されている。今回の12例の検討では Verapamil 投与後、運動耐容能の増大、自覚症状

の改善に加え、Defect Score および Transient Dilation Index の改善を認め、肥大型心筋症における運動負荷時の一過性心筋虚血を Verapamil は改善させることが示された。Verapamil がこの心筋虚血を改善する機序を以下のように考察した。まず、Verapamil 投与前後での安静時および運動負荷時の心拍数、血圧、Double Product に有意な変化のなかったことより、陰性変時作用および血圧低下作用による心筋酸素需要低下の機序は考えにくい。陰性変力作用に関しては肥大型心筋症患者への Verapamil の経口投与では安静時の収縮機能を変化させないと報告されている¹⁰⁻¹³⁾。また、Verapamil が左室拡張機能障害を改善させるとの報告は多く、細胞内 Ca^{2+} overload の改善、左室収縮、拡張の asynchrony の改善、虚血の改善などによるとされている。

われわれは、肥大型心筋症における左冠動脈内血流速波形と運動負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィ所見との対比検討により、肥大型心筋症の虚血発生の機序として冠微小血管病変に加え、左室弛緩障害を含め血管外因子が重要であることを報告した¹⁸⁾。すなわち、肥大型心筋症の左冠動脈血流速波形の特徴としては、収縮期成分の減少さらには収縮期に逆流を呈する例のあること、および拡張期の最大血流速に到達するまでの時間の延長、拡張早期成分の減少があり^{8,22)}、これらが虚血所見と密接に関連する。左室拡張期特性が改善すれば拡張早期の冠血流成分減少も軽減すると考えられる。このことが運動負荷時の心筋灌流異常の改善の機序の一つと推察される。

また、Verapamil は冠動脈の拡張作用も有するとされるが、このことも負荷時の虚血の改善に関与すると思われる。

今回は Verapamil 投与平均 8.8 週後における検討であるが、この虚血改善効果が肥大型心筋症の長期予後とどのように関連するかは今後の課題である。

VI. 結 語

Verapamil 投与前後での運動負荷 Tl 心筋シン

チグラム所見の検討により、Verapamil は肥大型心筋症の心筋虚血を改善することが示された。

文 献

- 1) O'Gara PT, Bonow RO, Maron BJ, Damske BA, Lingen AV, Bacharach SL, et al: Myocardial perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy: assessment with thallium-201 emission computed tomography. *Circulation* 76: 1214-1223, 1987
- 2) Grover-Mckay M, Schwaiger M, Krivokapich J, Perloff JK, Phelps ME, Schelbert HR: Regional myocardial blood flow and metabolism at rest in mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 13: 317-324, 1989
- 3) 杉原洋樹, 片平敏雄, 志賀浩治, 稲垣末次, 中川達哉, 東 秋弘, 他: 運動負荷タリウム心筋シンチグラムにおける一過性左室拡大像の検討. *核医学* 26: 1549-1553, 1989
- 4) 杉原洋樹, 志賀浩治, 馬本郁男, 原田佳明, 片平敏雄, 中川達哉, 他: 肥大型心筋症の運動負荷タリウム心筋シンチグラムにおける一過性左室内腔拡大所見の検討. *核医学* 27: 1281-1289, 1990
- 5) 杉原洋樹, 志賀浩治, 馬本郁男, 原田佳明, 片平敏雄, 中村隆志, 他: 運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT の一過性左室内腔拡大所見の意義. *心臓* 23: 182-189, 1991
- 6) 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
- 7) Bonow RO: Effect of calcium-channel blocking agents on left ventricular diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy and in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 55: 172B-178B, 1985
- 8) 寺嶋知史, 中村隆志, 古川啓三, 川田公一, 東 秋弘, 松原欣也, 他: 肥大型心筋症の冠動脈内収縮期逆流. *呼と循* 39: 169-174, 1991
- 9) 山岸 隆, 尾崎正治, 楠川禮造: 特発性肥大型心筋症患者の左室拡張早期充満に対するベラパミル経口投与の効果について. *薬理と治療* 17: 69-75, 1989
- 10) 坂本三哉, 村上林兄, 安藤雅信, 藤田克裕, 岡本洋, 橋本雅幸, 他: 肥大型心筋症の左室機能に対する Verapamil の急性効果. *薬理と治療* 11: 213-216, 1983
- 11) 橋本明久: 肥大型心筋症に関する臨床的研究 (第2報). *金医大誌* 12: 267-275, 1987
- 12) 土井内純治: 肥大型心筋症の病態生理におよぼす Ca 拮抗薬と β 遮断薬の影響に関する臨床的研究. *日本臨床生理学会雑誌* 18: 125-135, 1988

- 13) Bonow RO, Rosing DR, Bacharach SL, Green MV, Kent KM, Lipson LC, et al: Effect of verapamil on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **64**: 787-796, 1981
- 14) Marcus ML, Harrison DG, Chilian WM, Koyanagi S, Inoue T, Tomanek RL, et al: Alterations in the coronary circulation in hypertrophied ventricles. *Circulation* **75** (suppl I): I-19, 1987
- 15) Weiss MB, Ellis K, Sciacca RR, Johnson LL, Schmidt DH, Cannon PJ: Myocardial blood flow in congestive and hypertrophic cardiomyopathy relationship to peak wall stress and mean velocity of circumferential fiber shortening. *Circulation* **54**: 484-494, 1976
- 16) 勝目 紘, 杉原洋樹, 東 秋弘, 中村隆志, 古川啓三, 寺嶋知史: 肥大型心筋症と心筋虚血. 呼と循 **40**: 121-127, 1992
- 17) Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC: Intramural ("Small Vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **8**: 545-557, 1986
- 18) 杉原洋樹, 馬本郁男, 原田佳明, 中川達哉, 大槻克一, 志賀浩治, 他: 肥大型心筋症における運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT 所見と冠動脈内血流速波形の対比検討. 心臓 **24**: 33-38, 1992
- 19) Udelson JE, Bonow RO, O'Gara PT, Maron BJ, Lingen AV, Bacharach SL, et al: Verapamil prevents silent myocardial perfusion abnormalities during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **79**: 1052-1060, 1989
- 20) Bonow RO, Rosing DR, Epstein SE: The acute and chronic effects of verapamil on left ventricular function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* **51**: 4 (Suppl F): 57-65, 1983
- 21) Rosing DR, Kent KM, Boper JS, Seides SF, Maron BJ, Epstein SE: Verapamil therapy: A new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. 1. Hemodynamic effects. *Circulation* **60**: 1201-1207, 1979
- 22) 寺嶋知史, 古川啓三, 中村隆志, 東 秋弘, 川田公一, 松原欣也, 他: 肥大型心筋症の冠動脈血流波形の時相解析——カテーテル型ドブラ血流計による検討——. 日超医論文集 **55**: 597-598, 1989

Summary

Effect of Verapamil on Myocardial Ischemia in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: Evaluation by Exercise ^{201}Tl SPECT

Yoko TANIGUCHI*, Hiroki SUGIHARA*, Katsuichi OOTSUKI*, Ikuo UMAMOTO*, Tatsuya NAKAGAWA*, Kouji SHIGA*, Takashi NAKAMURA*, Akihiro AZUMA*, Yoshio KOHNO*, Masao NAKAGAWA* and Kenji MIYAO**

*Second Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

**Department of Medicine, Kyoto Second Red Cross Hospital

Effect of verapamil on myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) was evaluated by exercise stress myocardial ^{201}Tl SPECT (EX-Tl). EX-Tl were performed before and after 8.8 weeks of oral verapamil (240 mg/day) in 12 patients with HCM who showed transient ^{201}Tl perfusion defects under control conditions. ^{201}Tl perfusion defect was visually scored and judged for 4 grades as normal (0), mild defect (1), moderate defect (2), and severe defect (3). Transient Dilation Index (TDI) was calculated as an index of subendocardial ischemia. Improvements of defect score were demonstrated in 10 patients after administration of verapamil. Two patients

showed no change of defect score. Mean defect score decreased significantly from 5.50 to 3.03 ($p < 0.001$). Although 11 of 12 patients showed abnormal TDI under control conditions, 10 of them revealed improvements of TDI and 7 of those 10 patients disclosed normal TDI after verapamil. Mean TDI decreased from 1.263 to 1.090 significantly ($p < 0.01$). In conclusion, verapamil may improve myocardial ischemia in patients with HCM.

Key words: Hypertrophic cardiomyopathy, Exercise ^{201}Tl SPECT, Verapamil, Myocardial ischemia.