

# Dipyridamole 負荷による，肥大型心筋症及び 高血圧性肥大心の冠血管予備能の検討

— <sup>201</sup>Tl 2 回投与法を用いて —

新潟大学医学部第一内科教室（主任：柴田 昭教授）

里 方 美智子

Assessment of the coronary reserve by dipyridamole loading:  
—An experimental and clinical study—

Michiko SATOKATA

(Director: Professor Akira Shibata M.D.)

*The First Department of Internal Medicine  
Niigata University School of Medicine.*

In order to study the coronary reserve by dipyridamole loading, we compared the maximal flow induced by dipyridamole with the post-occlusion reactive hyperemia in the closed-chest dog. The coronary flow increased gradually by systemic administration of dipyridamole (0.5 mg/kg) and reached to 97% of the peak reactive hyperemic flow at 5 minutes after the administration. Intracoronary nitroglycerin little affected the coronary flow at the time of the maximal flow. Dipyridamole loading can therefore induce a sustaining maximal flow and abnormal lesions in the large vessel or the microcirculation will be detected as the limited maximal flow following dipyridamole.

In patients with cardiomyopathy (HCM) or hypertension (HT), the coronary reserve was assessed from the ratio of thallium (Tl) uptake in the two-successive administration method. The low value of the ratio was supposed to reflect a limited increase of coronary flow, i. e., the limited coronary reserve.

The ratio was lower in HCM and HT group than the control ( $p < 0.001$  and  $p < 0.01$ ). Patients with redistribution (subgroup A) in HCM showed a significantly lower ratio than the rest (subgroup B) ( $p < 0.001$ ). In group A, however, no difference in the ratio was observed between the areas with or without redistribution. The patients with cardiac hypertrophy have therefore a limited increase in coronary flow, i. e., a limited coronary reserve. The existence of redistribution in Tl-scintigraphy is not the sole factor for the limited reserve.

---

Key words: Dipyridamole, coronary reserve, reactive hyperemia, hypertrophic cardiomyopathy, hypertensive heart disease, Thallium-scintigraphy.

---

Reprint requests to: Michiko Satokata,  
Onohara 2476, Mino, Osaka, 562, JAPAN.

別刷請求先: 〒562 箕面市小野原 2476 番地  
里方美智子

## 緒 言

近年, 虚血性心疾患, 心筋症, 高血圧心などで, Dipyridamole 負荷時の冠血流の増加や, 一過性の冠動脈閉塞解除後の反応性充血から, 冠血管予備能を評価することが試みられている<sup>1)~10)</sup>. Dipyridamole 投与法の臨床応用としては, Gould の実験にもとづき<sup>9)</sup>, 0.56mg/ml を4分間で静注する方法が用いられており, 実際に冠血流量を測定している報告が多い<sup>1)~6)</sup>. 一方 <sup>201</sup>Tl 2回投与による Tl uptake の比は, 心筋イメージにおける局所血流量の変化を反映しているといわれており, 非観血的に冠血流量の変化をみることができ. ここでは, Dipyridamole 投与法の妥当性を実験的に検討し, 次に肥大型心筋症及び高血圧心における本法による冠予備能を <sup>201</sup>Tl 2回投与により検討し, 更に運動負荷時の <sup>201</sup>Tl 心筋シンチグラフィーの所見と比較検討した.

### I. 対象と方法

#### i. 実験的検討

体重 8~10kg の雑種成犬を用い (N=10), 1.5mg/kg の塩酸モルヒネ皮下注による前投与の約1時間後, ウレタン (500mg/ml) と  $\alpha$ -クロラロース (50mg/ml) の混合液 1~1.5ml/kg を静脈投与し, 全身麻酔を行った. 呼吸は気管内チューブを挿管後, 空気にて調節呼吸とし, 動脈血血液ガスレベルは平常範囲とし, また実験中, 温水マットにて体温を維持した.

冠灌流は既報のごとく<sup>11)</sup>, 動脈血を大腿動脈のカニューレよりローラーポンプで Reservoir に引き, これより一定灌流圧下に冠動脈に挿入したカニューレにより行った. カニューレは, 非開胸下に右総頸動脈より左回旋枝に挿入するものである. 灌流回路に電磁流量計 (日本光電社製 FMV-2100) のプローブを挿入し, 連続的に血流量をモニターし記録した. また灌流圧はカニューレ内圧から記録し, 右大腿動脈へのカテーテルの側圧から動脈圧を記録した. 大腿静脈へのカテーテルを右房に進め, 中心静脈圧を記録した. さらに体表表面心電図を装着し心電図記録を行う一方, 心電図をトリガーとしたタコメーターから心拍数変化を記録した.

Dipyridamole の注入に先立ち, 15秒間の冠血流遮断を行い, 解除直後に得られる反応性充血における peak flow を記録した. この反応は flow が control 値に戻った時点で繰り返しても, 再現性を示していた. 次いで冠血流量が前値に復し安定した時点で, Dipyridamole (0.5mg/kg) を右大腿静脈より4分間かけて注入し, 注入終了5分後に再度反応性充血の peak flow を記録した. 最

後に Dipyridamole による冠血流増加時に, Nitroglycerin がさらに冠血流量に影響するかどうかをみるために, 50 $\mu$ g の Nitroglycerin を灌流回路内に追加投与し (N=8), 冠血管拡張による冠血流の増加があるかどうかを検討した. 測定値は平均 $\pm$ 標準偏差で表わし, 推計学的検討は t-test によった.

#### ii. 臨床的検討

以上の実験的検討の後, <sup>201</sup>Tl 心筋シンチグラフィーを用い, Dipyridamole による血流増加の程度を臨床的に検討した.

対象は肥大型心筋症 (HCM) 13例, 高血圧症 (HT) 6例である. HCM は男性12例, 女性1例, 平均年齢47 $\pm$ 11才であり, HT は全例男性で平均年齢56 $\pm$ 10才である. HCM の診断は厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班の「診断の手引き」に従い, 運動負荷 <sup>201</sup>Tl 心筋シンチグラフィーで <sup>201</sup>Tl の取り込み低下を示し, 再分布をみとめた7例をA群とし, 運動負荷 <sup>201</sup>Tl 心筋シンチグラフィーで <sup>201</sup>Tl の取り込み低下を示さなかった6例をB群とした. A群の1例は, 取り込み低下を示したが再分布をみとめなかった. A群は男性6例, 女性1例で平均年齢47 $\pm$ 10才, B群はすべて男性で平均年齢48 $\pm$ 12才である. 非対称性中隔肥厚を示したものはA群で6例, B群で4例であり, 心尖部肥大を示したものはA, B群とも1例であった. またA群の2例に左室内圧較差をみとめた. 冠動脈造影はA群の6例, B群の4例で施行し, B群の1例で右冠動脈後下行枝 (Segment 4) に90%の狭窄をみとめたが, その他の症例は冠動脈に狭窄をみとめなかった. HT は, 高血圧の既往があり, 胸痛の既往がない症例で, 全例に心エコー図で心室中隔または左室後壁壁厚が 1.3cm 以上の左室肥大をみとめた. 左室肥大は, 非対称性中隔肥厚2例, 対称性中隔肥厚4例である. 全例にトレッドミルまたはエルゴメーター負荷試験を施行し, 運動中血圧上昇で中止した1例, 運動中血圧低下で中止した1例, 負荷不十分であった2例があったが, ST 変化に関しては, 陽性2例, 陰性2例であった. 4例で (運動負荷不十分であった1例を含む) 運動負荷 <sup>201</sup>Tl 心筋シンチグラフィーを施行し, 異常をみとめなかった.

対照としては, 冠動脈造影または運動負荷 <sup>201</sup>Tl 心筋シンチグラフィーを施行し, 異常を認めなかった5例 (男性1例, 女性4例), 平均年齢40 $\pm$ 5才を用いた (表1). 表2に心エコー図で計測した各群の心室中隔壁厚, 左室後壁壁厚, 及びその平均値を示す.

患者を仰臥位として静脈ルート確保のうえ, <sup>201</sup>Tl 2mCi

表 1 対 象

i) 肥大型心筋症	13名
運動負荷心筋シンチで、タリウムの取り込み低下を示し、再分布を認めた例：A群 7名	
男性 6名、女性 1名	
年齢35～59歳(平均47±10歳)	
運動負荷心筋シンチで、タリウムの取り込み低下を示さなかった例：B群 6名	
男性 6名	
年齢26～63歳(平均48±12歳)	
ii) 高血圧症	6名
男性 6名	
年齢37～64歳(平均56±10歳)	
iii) 対照	5名
男性 1名、女性 4名	
年齢32～46歳(平均40±5歳)	

表 2 各群における左室壁厚の平均値

	HCM A群	HCM B群	Control	HT
心室中隔壁厚(cm)	2.0±0.4	1.6±0.3	0.8±0.0	1.6±0.3
左室後壁壁厚(cm)	1.2±0.2	1.2±0.2	0.8±0.0	1.5±0.3
平 均 (cm)	1.6±0.5	1.4±0.3	0.8±0.0	1.5±0.3

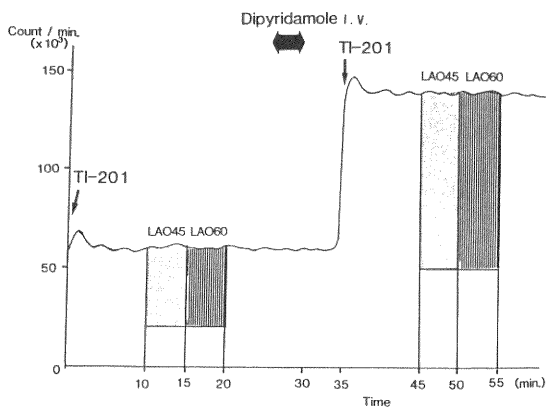


図 1 Dipyridamole 負荷  $^{201}\text{Tl}$  2回投与法を示す。図は、心筋上の関心領域での経時的カウントの変化を示している。 $^{201}\text{Tl}$  投与後初期のピークの後、5分以内にはほぼ平衡値をとる。肺野の関心領域(background)でも同じような経時変化を示す。2回の  $^{201}\text{Tl}$  におけるそれぞれの uptake カウントは、図の点線部(LAO 45度)と縦線部(LAO 60度)に相当する。

を静注し、その10分後より5分間ずつ LAO 45度を含む2方向で、第1回目の心筋イメージを撮像した。次いで Dipyridamole 0.56mg/kg を全量が 40ml になるように希釈し、一定の速さで4分間で静注した。静注終了5分後に再度  $^{201}\text{Tl}$  2mCi を静注し、その10分後より同じ方向で5分間ずつ第2回目の心筋イメージを撮像した(図1)。 $^{201}\text{Tl}$  uptake ratio は、Goris 法にて Background 処理した後、前壁中隔、側壁、前壁、下後壁の4領域で、Dipyridamole 投与前後の平均  $^{201}\text{Tl}$  uptake の比として求めた。用いた装置は、LEAP (low energy all purpose) コリメータを装着したシンチカメラ (Siemens-ZLC/75 Rota Camera) とオンラインで接続した RI データ処理装置(島津製 Scinti pac 2400 及び DEC GAMMA-11/34)である。数値は平均±標準偏差で表わし、推計学的検討は t-test による。

## II. 成 績

### i. 実験的検討

#### (i) 反応性充血

冠血流量は、15秒間の閉塞解除後直ちに peak flow に達し、 $27 \pm 7 \text{ ml/min}$  であった。閉塞中、体血圧が5～10mmHg 低下する例もみとめたが全体として差はなく、心拍数や中心静脈圧も不要であった(図2)。

#### (ii) Dipyridamole 負荷

冠血流量は、Dipyridamole 静注後徐々に増加し、注入終了直後で反応性充血 peak flow の  $83 \pm 20\%$ 、注入終了5分後には反応性充血 peak flow の  $97 \pm 13\%$  と最大値を示した(図3)。また Dipyridamole による冠血流の増加に伴い、灌流圧は  $84 \pm 7 \text{ mmHg}$  から  $78 \pm 9 \text{ mmHg}$  へと有意に低下した(図4)。Dipyridamole 投与より心拍数の有意な変化はなかった(図5)。体血圧はほぼ全例下降したが、これは冠血流増加に伴い Reservoir への血液を送る際、ポンプ回転の速度を増すことによるみかけの体血圧の低下が主因であると考えられ、一過性のポンプの停止で血圧の上昇を確認した。

#### (iii) Dipyridamole 負荷後の Nitroglycerin の効果

Dipyridamole 注入終了後最大血流量に達した5～8分の時点で、Nitroglycerin 冠動脈内投与を追加すると、冠血流量は  $27 \pm 7 \text{ ml/min}$  から  $31 \pm 11 \text{ ml/min}$  へと増加する傾向があったが有意とはいえなかった(図3、表3)。

### ii. 臨床的成績

#### (i) 血行動態の変化

表4に各群の Dipyridamole 投与前後の心拍数、血圧の変化を示す。安静時の心拍数は HCM A群、B群、

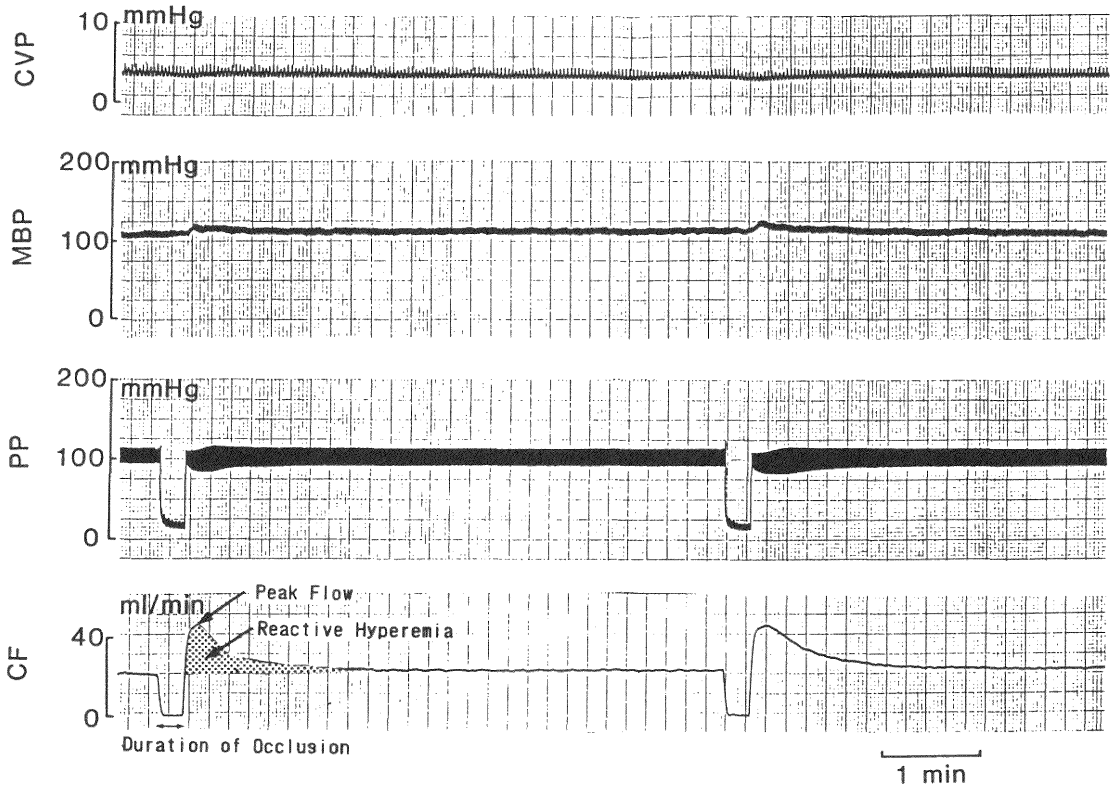


図 2 大腿動脈より動脈血を pump にて reservoir にひき，定圧灌流を行った。図は，実際の記録を示す。大腿静脈から右房へ進めたカテーテルより中心静脈圧 (CVP) を，右大腿動脈へのカテーテルの側圧から平均大動脈圧 (MBP) を，カニューレ内圧から灌流圧 (PP) を記録した。回路に挿入した電磁流量計のプロープにより平均冠灌流量 (CF) を記録した。回路を閉じ血流を遮断すると，灌流圧は 20mmHg 以下に低下する。血流再開時には反応性充血を認める。

表 3 冠循環パラメーターの変化

	PP (mmHg)	CVP (mmHg)	MBP (mmHg)	CF (ml/min)	Flow ratio (%)
Control	84 ± 7	1.1 ± 0.3	84 ± 21	19 ± 4	83 ± 20
Dipyridamole (5 分後)	*78 ± 9	1.3 ± 0.4	*67 ± 22	*27 ± 7	97 ± 13
Dipyridamole + Nitroglycerin	76 ± 10	1.3 ± 0.3	59 ± 27	31 ± 11	108 ± 16

(mean ± SD) \*P < 0.01

PP：灌流圧 CF：冠血流量 CVP：中心静脈圧 MBP：平均大動脈圧

Flow ratio：冠血流量の、反応性充血 peak flow に対する比

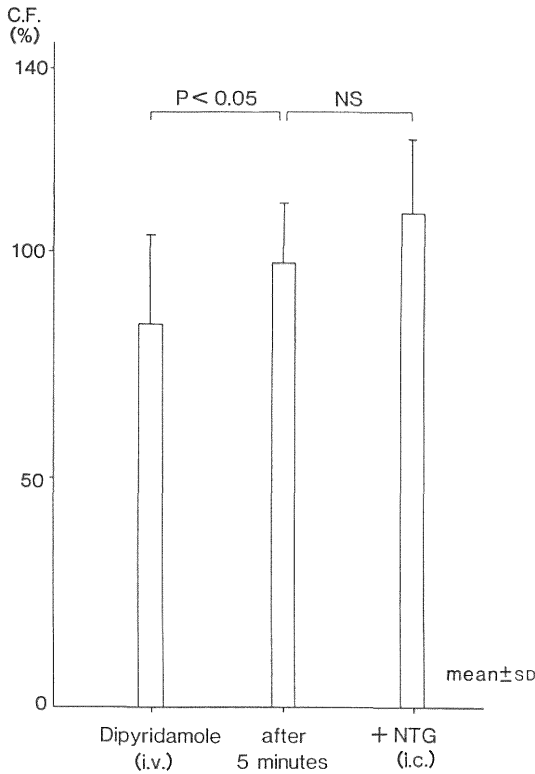


図3 全例 (n=10) の冠血流量 (CF) を、反応性充血の peak flow に対する比で示す。冠血流量は、Dipyridamole 注入終了直後で反応性充血 peak flow の  $83 \pm 20\%$ 、注入終了5分後には反応性充血 peak flow の  $97 \pm 13\%$  に達した。

表4 Dipyridamole 投与前後の血行動態の変化

	H.R. (bpm)	S.B.P. (mmHg)	D.P. (bpm×mmHg)
Rest:			
Group A	65 ± 13	115 ± 12	7385 ± 1248
Group B	71 ± 12	128 ± 10	9044 ± 2280
Control	62 ± 9	112 ± 12	6942 ± 1494
HT	55 ± 7	160 ± 25	8877 ± 2043
Dipyridamole:			
Group A	90 ± 15	119 ± 15	10667 ± 2124
Group B	89 ± 11	126 ± 10	11370 ± 2006
Control	92 ± 12	110 ± 14	10184 ± 2413
HT	75 ± 17	152 ± 24	11226 ± 2285

H.R.: Heart Rate S.B.P.: Systolic Blood Pressure D.P.: Double Product HT: Hypertension

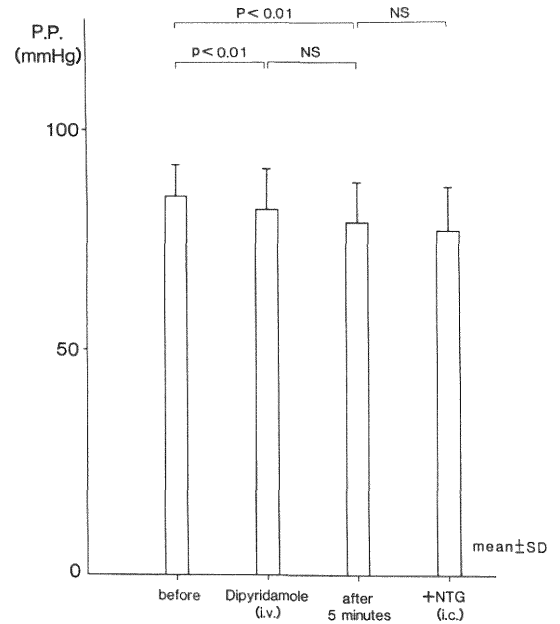


図4 全例 (n=10) の平均灌流圧 (PP) の変化を示す。Dipyridamole 投与により、灌流圧は軽度低下した。

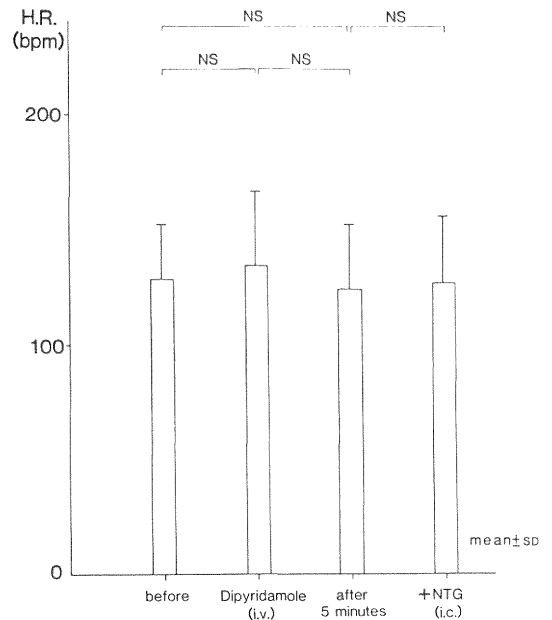


図5 心拍数 (HR) の変化を示す (n=8)。Dipyridamole 投与により、心拍数は有意な変化を示さない。

対照群間で有意差はなく、HT 群と対照群でも有意差を  
みとめなかった。心拍数は Dipyridamole 負荷後、HCM  
A 群、B 群、対照群、HT 群でそれぞれ  $25 \pm 10/\text{min}$ 、  
 $18 \pm 6/\text{min}$ 、 $30 \pm 7/\text{min}$ 、 $20 \pm 12/\text{min}$  増加し、各群と  
も対照群と比べて有意差がなかった。安静時収縮期血圧  
は、対照群に比して HT 群で有意に高い ( $P < 0.05$ )  
が、他の 3 群間では有意差がなかった。Dipyridamole  
負荷後収縮期血圧は増加する例と低下する例があったが、  
HT 群以外はその変化は少なく、平均すると HCM A  
群で  $3.4\text{mmHg}$  増加、HCM B 群で  $2.2\text{mmHg}$  低下、  
対照群で  $1.3\text{mmHg}$  低下した。HT 群では平均  $8.3$   
 $\text{mmHg}$  低下した。心拍数の増加に伴い、double product  
も各群で若干増大した。

(ii)  $^{201}\text{Tl}$  uptake ratio

表 5 に、対照群、HCM 群、HT 群の各領域での  $^{201}\text{Tl}$   
uptake ratio を示す。 $^{201}\text{Tl}$  uptake ratio は、前壁中  
隔、側壁、前壁、後下壁のすべての領域で HCM 群は  
対照群に比し低値であった。A 群と B 群の比較では、A  
群の  $^{201}\text{Tl}$  uptake ratio は全領域で B 群に比し低い傾  
向にあり、症例が少ないために有意差は出なかったが、  
全領域の平均  $^{201}\text{Tl}$  uptake ratio は、A 群で B 群に比  
し有意に低い値を示した ( $P < 0.001$ )。HT 群の  $^{201}\text{Tl}$   
uptake ratio は、HCM 群より高値であったが、平均  
 $^{201}\text{Tl}$  uptake ratio は対照群に比し有意に低値であった  
( $P < 0.01$ )。

表 6 に、HCM A 群 7 例の各領域での  $^{201}\text{Tl}$  uptake  
ratio と、運動負荷  $^{201}\text{Tl}$  心筋シンチグラフィでの再  
分布部位を示す。再分布部位において、再分布を示さな

表 5 対照群、HCM 群、高血圧群での各領域の Tl uptake ratio の比較

	Anterior Septum	Lateral	Anterior	Infero- Posterior	Mean
Group A	<sup>**</sup> $2.32 \pm 0.22$	<sup>***</sup> $2.29 \pm 0.19$	<sup>**</sup> $2.18 \pm 0.34$	<sup>***</sup> $2.19 \pm 0.24$	<sup>※ ***</sup> $2.25 \pm 0.26$
Group B	<sup>*</sup> $2.54 \pm 0.17$	<sup>**</sup> $2.57 \pm 0.24$	<sup>*</sup> $2.53 \pm 0.22$	<sup>*</sup> $2.54 \pm 0.33$	<sup>***</sup> $2.54 \pm 0.25$
Control	$3.29 \pm 0.49$	$3.49 \pm 0.55$	$3.01 \pm 0.30$	$3.09 \pm 0.19$	$3.23 \pm 0.45$
HT	$2.84 \pm 0.46$	$2.83 \pm 0.42$	$2.76 \pm 0.39$	$2.61 \pm 0.41$	<sup>**</sup> $2.76 \pm 0.43$

Control : Group A      Control : Group B      Control : HT

<sup>\*</sup> =  $P < 0.05$ ,    <sup>\*\*</sup> =  $P < 0.01$ ,    <sup>\*\*\*</sup> =  $P < 0.001$

Group A : Group B

<sup>※</sup> =  $P < 0.001$

表 6 HCM A 群における各領域の Tl uptake ratio と運動負荷心筋シンチの  
再分布部位の比較

Name	Age	Sex	Redistribution Area	Anterior Septum	Lateral	Anterior	Infero- Posterior
1) M.T.	35	M	Spotty in all area	<u>2.36</u>	<u>2.44</u>	<u>2.07</u>	<u>2.26</u>
2) T.K.	59	M	Lateral	<u>2.57</u>	<u>2.47</u>	<u>2.32</u>	<u>2.18</u>
3) K.O.	36	M	Inferior	<u>2.05</u>	<u>2.28</u>	<u>2.20</u>	<u>2.20</u>
4) Y.S.	50	M	Lateral	<u>2.57</u>	<u>2.48</u>	<u>2.81</u>	<u>2.48</u>
5) K.S.	55	F	(Anterior Septum) <sup>*</sup>	<u>2.44</u> <sup>*</sup>	<u>2.35</u>	<u>2.27</u>	<u>2.42</u>
6) K.F.	35	M	Apex	<u>2.32</u>	<u>2.04</u>	<u>1.97</u>	<u>2.08</u>
				(Apex <u>2.10</u> )		(Apex <u>1.88</u> )	
7) K.N.	59	M	Apex	<u>1.96</u>	<u>2.00</u>	<u>1.59</u>	<u>1.68</u>

\_\_\_\_ : Redistribution area

<sup>\*</sup> : Low perfusion area (No redistribution)

表7 高血圧群における各領域の Tl uptake ratio と運動負荷心電図での ST 変化の有無

Name	Age	Sex	Anterior Septum	Lateral	Anterior	Infero- Posterior	Mean	ST change
1) T.H.	37	M	3.09	2.86	3.12	2.94	3.00	(-)
2) M.H.	51	M	2.21	2.21	2.05	1.88	2.09	II, III, aVF, V <sub>5,6</sub> でdownsloping ST低下2~3mm
3) I.K.	64	M	2.35	2.41	2.61	2.24	2.40	II, III, aVF, V <sub>5,6</sub> ST低下の正常化
4) K.W.	64	M	3.19	2.82	2.96	2.76	2.93	(-)
5) T.S.	55	M	3.50	3.35	3.20	3.00	3.26	(-)
6) Y.I.	63	M	2.67	3.31	2.62	2.85	2.86	(-)

い部位より  $^{201}\text{Tl}$  uptake ratio が低い傾向はみられなかった。

表7に、HT群6例の各領域での  $^{201}\text{Tl}$  uptake ratio 及びその平均値と、運動負荷心電図での ST 変化の有無を示す。運動負荷試験では血圧上昇または息切れのため、目標心拍数に達しない症例が多かったが、胸痛を訴えた症例はなかった。運動負荷試験で ST 変化をみとめなかった症例1, 4, 5, 6の平均  $^{201}\text{Tl}$  uptake ratio に比し、ST 低下をみとめた症例2, ST 低下の正常化をみとめた症例3の平均  $^{201}\text{Tl}$  uptake ratio は低い値を示した。

### Ⅲ. 考 按

Dipyridamole が細小冠血管に作用し、adenosine の不活化を抑制し、抵抗血管を拡張させる事から<sup>12)</sup>、太いレベルの血管が正常の限り、Dipyridamole 投与時の最大冠血流量により冠血管予備能を検討することができる。さらに Dipyridamole の作用時間は長く、比較的安全に使用できる事から、臨床的に冠血管予備能（最大冠血流量）の評価に用いられている。一方、一過性の血流遮断に伴う反応性充血でも最大の冠血管拡張を生じる事がよく知られている。Gould は開胸麻酔犬を用い、Dipyridamole 0.142mg/kg/min の4分間静注が、10秒間の冠動脈閉塞時の反応性充血の際の peak flow の95%に匹敵し、Dipyridamole が冠血管を最大に拡張させるとしている<sup>9)</sup>。しかし彼の実験方法など詳細は記載されていない。今回著者は定圧灌流下の非開胸麻酔犬を用い、Dipyridamole 0.5mg/kg 静脈投与後の maximal flow と、15秒間の冠動脈閉塞時における反応性充血の peak flow を比較し、冠血管予備能の評価法としての Dipyridamole 投与法が妥当か否かを検討し、さらに Nitroglycerin

の追加投与の検討も行った。冠血流遮断時間と peak reactive flow との関係に関しては、15~20秒間閉塞時間を用いている報告が多く<sup>8)13)</sup>、我々の実験系でも15~20秒間の閉塞ではほぼ同程度の reactive hyperemia が得られるため、閉塞時間を15秒間とした。また冠予備能は灌流圧の影響を大きく受けるため<sup>14)</sup>、灌流圧を一定にすることにより、灌流圧の影響を無視することができる。今回の実験では、冠灌流圧は冠血流量の増大に伴い軽度低下したが、側圧を測定しており、血流量の増加に伴い低下するものと考えられる。

Dipyridamole が主として冠抵抗血管を拡張するのに対し、Nitroglycerin は太い冠血管を拡張するといわれている<sup>12)</sup>。Nitroglycerin の静脈投与により冠血流量は一過性に増加する。今回の実験で、Dipyridamole 0.5mg/kg 注入終了5分後に、反応性充血 peak flow の97%に達する冠血流量が得られ、Nitroglycerin の冠動脈内投与により flow の有意な増加はなく、Dipyridamole 投与で冠血管のはば最大拡張が得られていると思われた。このことは、Dipyridamole を用いることにより、臨床的に冠血管予備能評価が可能であることを裏付けていた。Berland らの、熱希釈法を用いた Dipyridamole 負荷 (0.6mg/kg/4min) による冠血管予備能の検討では、健常例での dipyridamole 負荷後の冠血流量の増加率は  $191 \pm 81\%$  であった。本研究ではポンプの回転速度の上昇とともに、みかけ上の体血圧の低下がみとめられたが、この体血圧の変化は実際は軽度であり、これはポンプの一時的停止で血圧が上昇する事からも確認された。一方、臨床例で Dipyridamole を静注した際には、体血圧は軽度低下し、心拍数は増加することが多いといわれている<sup>1)4)6)</sup>。今回の著者の臨床成績の検討では、心拍数は

増加したが、体血圧の変化は少なかった。

$^{201}\text{Tl}$  は K と同様に能動輸送によって細胞内へとり込まれる。 $^{201}\text{Tl}$  の心筋 uptake は幾つかの因子で影響を受けることが知られているが、心筋イメージングの際の  $^{201}\text{Tl}$  の分布は、心筋の局所血流量を反映しているといわれている<sup>15)16)</sup>。相沢らは、 $^{201}\text{Tl}$  投与後10分以上経た時相では心筋への  $^{201}\text{Tl}$  uptake はほぼ平衡にあり、この値は血中レベルの  $^{201}\text{Tl}$  の追加投与による変化に伴って変化するとし、 $^{201}\text{Tl}$  2回投与により、心筋イメージングの定量的評価が可能であると報告した<sup>17)</sup>。冠動脈に部分的狭窄を作成した麻酔犬を用いた実験で、Dipyridamole 投与後の  $^{201}\text{Tl}$  uptake の減少率は、反応性充血の減少率とよく相関したという報告もあり<sup>18)</sup>、Dipyridamole 投与前後の  $^{201}\text{Tl}$  uptake は冠血流量の変化を反映していると思われる。さらに、Dipyridamole の作用時間が長いと、 $^{201}\text{Tl}$  uptake が平衡に達するまでの時間や  $^{201}\text{Tl}$  uptake の収集時間も、ほぼ一定の冠血流量で検査を行うことができる。

HCM の運動負荷  $^{201}\text{Tl}$  心筋シンチグラフィーでは、再分布や灌流欠損の所見が見られ<sup>19)20)</sup>、washout rate を用いた検討も報告されている<sup>20)21)</sup>。今回の Dipyridamole を用いた臨床成績による検討では、HCM 群全領域の平均  $^{201}\text{Tl}$  uptake ratio は対照群に比し有意に低値であり、さらに運動負荷  $^{201}\text{Tl}$  心筋シンチグラフィーで再分布を示した例の平均  $^{201}\text{Tl}$  uptake ratio は、再分布を示さなかった例に比し有意に低値であった。すなわち HCM の冠予備能は低下しており、運動負荷  $^{201}\text{Tl}$  心筋シンチグラフィーで再分布を示す例は、冠予備能の低下が強かった。古賀らは、HCM の運動負荷  $^{201}\text{Tl}$  心筋シンチグラフィーで再分布を示す症例は、運動耐容能の低下がみられ不整脈の合併が多く、灌流欠損を示す症例は家族歴を有する例や、重症不整脈がある例が多いと報告している<sup>20)</sup>。Dipyridamole を用いた検討も報告されており、戸嶋らは、単位心筋重量あたりの冠血流量は、HCM 群では健常群に比し、安静時、Dipyridamole 負荷後ともに低値であり、また HCM のうち運動能力の劣る群では Dipyridamole 負荷後の反応が悪く、冠予備能の低下が示唆されると報告している<sup>1)</sup>。今回の著者の検討で、HCM における運動負荷  $^{201}\text{Tl}$  心筋シンチグラフィーの再分布所見は、冠血管予備能の低下が一因であると推測される。しかし再分布例において、再分布領域での  $^{201}\text{Tl}$  uptake ratio の低値はみられず、再分布所見は冠血管予備能の低下に加え、他の局所的因子が関与していると思われた。

高血圧による心肥大は、高血圧によって増加する左室壁ストレスを減少させる生理的適合であるが、心筋虚血や心室性不整脈と関連があり、疫学的にも予後が悪いことが知られている。また最近では HCM との関係についても注目されている。HT の冠予備能に関しては、今回の成績では症例が少なく十分な検討はできなかったが、HT 群の平均  $^{201}\text{Tl}$  uptake ratio は、HCM 群より高値で、対照群より低値であった。しかしその分布の範囲は大きく正常に近い症例もあった。Opherk らは、高血圧性肥大心に対し Dipyridamole 0.5mg/kg 投与前後の冠血管抵抗を検討し、冠血管予備能が低下していることを報告した<sup>3)</sup>。また Wicker らは、冠予備能と冠灌流圧/左室心筋重量の間に正の相関があると報告している<sup>22)</sup>。肥大心では冠抵抗血管の異常の他、心肥大にみあう毛細血管の発達不全、拡張末期圧上昇による血管外からの圧迫、肥大心筋が有する内因性の異常などが考えられる。

左室肥大例の運動負荷試験では、左室肥大のみで陽性となりうるということが知られており<sup>23)</sup>、運動負荷時の ST 変化と、冠血管予備能との関連を検討した。今回の少数例の検討では、運動時 ST 変化を示す例で冠血管予備能が低い傾向にあったが、今後症例を増やして再検討する必要があると思われる。

今回の実験的検討により、Dipyridamole 投与時の最大冠血流量は、冠血管のほぼ最大拡張に相当し、Dipyridamole 投与により冠血管予備能の評価が可能であると考えられた。また臨床で Dipyridamole 負荷による冠予備能評価をする場合、熱希釈法やアルゴン法が用いられることが多いが、Dipyridamole の作用時間や安全性に加え、冠血流量の変化率をみるためには  $^{201}\text{Tl}$  2回投与法で充分に有用であると考えられ、非観血的にしかも局所の冠血流動態も評価でき、今後他の疾患にも応用できる有用な検査法と考えられる。

#### IV. 結 論

- ① 実験的に Dipyridamole 0.5mg/kg 注入終了5分後の冠血流量は、15秒間の一過性血流遮断後の反応性充血の peak flow の97%に相当し、Nitroglycerin の冠血管内投与でも有意の増加はみとめなかった。この事は Dipyridamole 投与により、冠血管において抵抗血管のレベルでほぼ最大の拡張が得られることを裏づけていた。
- ②  $^{201}\text{Tl}$  2回投与法を用いた  $^{201}\text{Tl}$  uptake の定量的評価において、Dipyridamole 0.56mg/kg 投与後、HCM および HT の冠予備能を検討した。
- ③ HCM 例では、 $^{201}\text{Tl}$  uptake ratio は対照群に比し有意に低値であった。また運動負荷  $^{201}\text{Tl}$  心筋シンチ



ラフィーで再分布を示した例の平均  $^{201}\text{Tl}$  uptake ratio は、再分布を示さなかった例に比しさらに低値であった。しかし、再分布例において、再分布領域での  $^{201}\text{Tl}$  uptake ratio の低値はみられなかった。

④ HT 群の平均  $^{201}\text{Tl}$  uptake ratio は、HCM 群より高値であるも、対照群より低値であった。また運動時 ST 変化を示す例で  $^{201}\text{Tl}$  uptake ratio が低い傾向にあった。

以上より、実験的に Dipyridamole による最大冠血流量の評価が妥当である事に加え、HCM 及び HT で、Dipyridamole 投与時の  $^{201}\text{Tl}$  uptake より、これらの症例の冠循環の異常が示唆された。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究の御指導と御校閲を賜りました柴田昭教授に深謝いたします。また御指導を頂きました相沢義房先生、津田隆志先生、御協力を頂いた諸先生方に心から感謝いたします。

## 参 考 文 献

- 1) 戸嶋裕徳, 島松昌由, 芝尾敬吾, 岡部浩司, 葉 昌義, 柴田純一, 池田久雄, 柴田 元, 冷牟田浩司, 牛嶋 久, 大北泰夫, 古賀義則, 宇津典彦: 肥大型心筋症の冠循環—Dipyridamole に対する反応性からの検討—. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班, 昭和59年度研究報告集, 324.
- 2) Berland, J., Cribier, A. and Letac, B.: Effect of Dipyridamole on coronary reserve. The coronary sinus. New York, 1984, Springer Verlag, p. 212.
- 3) Opherk, D., Mall, G., Zebe, H. Schwarz, F., Weihe, E., Manthey, J. and Kübler, W.: Reduction of coronary reserve; A mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation*, **69**: 1, 1984.
- 4) Opherk, D., Schwarz, F., Mall, G., Manthey, J., Baller, D. and Kübler, W.: Coronary dilatatory capacity in idiopathic dilated cardiomyopathy; Analysis of 16 patients. *Am. J. Cardiol.*, **51**: 1657, 1983.
- 5) Opherk, D., Zebe, H., Weihe, E., Mall, G., Dürr, C., Gravert, B., Mehmel, H.C., Schwarz, F. and Kübler, W.: Reduced coronary dilatatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation*, **63**: 817, 1981.
- 6) Brown, B.G., Josephson, M.A., Peterson, R.B., Pierce, C.D., Wong, M., Hecht, H.S., Bolson, E. and Dodge, H.T.: Intravenous dipyridamole combined with isometric handgrip for near maximal acute increase in coronary flow in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, **48**: 1077, 1981.
- 7) Albo, P.C., Gould, K.L., Westcott, R.J., Hamilton, G.W., Ritchie, J.L. and Williams, D.L.: Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilation; III. Clinical trial. *Am. J. Cardiol.*, **42**: 751, 1978.
- 8) Marcus, M., Wright, C., Doty, D., Eastham, C., Laughlin, D., Krumm, P., Fasthnow, C. and Brody, M.: Measurement of coronary velocity and reactive hyperemia in the coronary circulation of humans. *Cir. Res.*, **49**: 877, 1981.
- 9) Gould, K.L.: Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. I. physiologic basis and experimental validation. *Am. J. Cardiol.*, **41**: 267, 1978.
- 10) Marcus, M.L., Doty, D.B., Hiratzka, L.F., Wright, C.B. and Eastham, C.L.: Decreased coronary reserve.; A mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N. Eng. J. Med.*, **307**: 1362, 1982.
- 11) Aizawa, Y., Murata, M., Hayashi, M., Funazaki, T., Ito, S. and Shibata, A.: Vasoconstrictor effect of neuropeptide Y (NPY) on canine coronary artery. *Jpn. Circulat. J.*, **49**: 584, 1985.
- 12) Fam, W. M., McGregor, M.: Effect of

- nitroglycerin and dipyridamole on regional coronary resistance. *Circ. Res.*, **22**: 649, 1968.
- 13) Olsson, R.A.: Myocardial reactive hyperemia. *Circ. Res.*, **37**: 263, 1975.
- 14) Julien, I.E., Hoffman, M.D.: Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation*, **70**: 153, 1984.
- 15) Strauss, H.W., Hannison, K., Langan, J.K.I., Lebowitz, E. and Pitt, B.: Thallium-201 for myocardial imaging. Relation of thallium-201 to regional myocardial perfusion. *Circulation*, **51**: 641, 1975.
- 16) Nishiyama, H., Adolph, R.J., Gabel, M., Lukes, S.J., Franklin, D. and Williams, C.C.: Effect of coronary blood flow on thallium-201 uptake and washout. *Circulation*, **65**: 534, 1982.
- 17) Aizawa, Y., Kamei, K. and Shibata, A.: Quantative analysis of thallium-201 uptake and the effect of heart rate. *Jpn. Circulat. J.*, **44**: 863, 1980.
- 18) Beller, G.A., Holzgrefe, H.H. and Watson, D.D.: Effect of dipyridamole-induced vasodilation on myocardial uptake and clearance kinetics of thallium-201. *Circulation*, **68**: 1328, 1983.
- 19) 関間美智子，小島研司，津田隆志，相沢義房，荒井裕，柴田 昭，木村元政，小田野幾雄，酒井邦夫，三谷 亨，浜 齋：肥大型心筋症における運動負荷心筋シンチグラフィーの検討—再分布の臨床的意義—，*核医学*，**22**: 831, 1985.
- 20) 古賀義則，山口龍太郎，木原和生，緒方雅彦，戸嶋裕徳：肥大型心筋症における心筋灌流動態の検討—運動負荷 Tl-201 心筋シンチグラフィーを用いて—，厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班，昭和60年度研究報告集，335.
- 21) 津田隆志，関間美智子，古寺邦夫，小島研司，渡辺賢一，相沢義房，荒井 裕，柴田 昭，木村元政，小田野幾雄，酒井邦夫，浜 齋，三谷 亨：肥大型心筋症の運動負荷心筋シンチにおける Washout Rate の検討，*核医学*，**23**: 489, 1986.
- 22) Wicker, P., Tarazi, R.C.: Coronary blood flow in left ventricular hypertrophy: a review of experimental data. *Eur. Heart J.* **3**: 111, 1982.
- 23) Harris, C.N., Aronow, W.S. and Parker, D.K., Kaplan, M.A.: Treadmill stress test in left ventricular hypertrophy. *Chest* **63**: 353, 1973.

(昭和62年10月15日受付)