

《原 著》

肥大型心筋症患者における dipyridamole の心筋灌流動態 および心機能に及ぼす効果

木 原 和 生*

要旨 肥大型心筋症 (HCM) に対し、冠細小動脈を選択的に拡張するとされるジピリダモール (DP) 150 mg/日を2週間内服投与し、その治療効果を検討した。対象は正常冠動脈を有する HCM 20 例で、DP 投与後、血圧は有意に低下したが心拍数の変化はなかった。運動負荷 TI 心筋シンチでは、washout rate の有意な増加と中隔部での一過性灌流欠損の消失がみられ、運動負荷心プールシンチでは安静時の左室駆出分画と最大充満速度の有意な増加がみられた。このほか、自覚症状の改善、心胸郭比の減少、運動耐容能の増加、ホルター心電図での不整脈の減少を認めた。

以上のように、DP により HCM の心筋灌流が改善し、心筋虚血の発生が防止され、さらに後負荷軽減作用が加わり臨床像を改善したと考えられ、DP は HCM の有用な治療薬であることが示唆された。

I. はじめに

肥大型心筋症 (HCM) では心外膜を走行する太い冠動脈には閉塞性の病変が認められないにもかかわらず、しばしば胸痛や運動負荷心電図で ST 下降が認められる^{1,2)}。最近 HCM 例の中で pacing 負荷時に乳酸産生をきたす症例^{3,4)} や、運動負荷 TI 心筋シンチで一過性灌流欠損をきたす症例^{5,6)} がみられることが報告され、心筋虚血は本症の病態を修飾する重要な因子であることが指摘されている。HCM で心筋虚血をきたす機序はいまだ十分解明されていないが、1) 冠細小動脈の狭窄性病変^{7,9)}、2) 心肥大に伴って冠血管床が十分発達しないこと^{10,11)}、3) 左室拡張末期圧による冠灌流圧の低下⁸⁾、4) 冠動脈の squeezing¹²⁾ などが挙げられている。このうち James ら⁷⁾により記載された冠細小動脈の内膜増殖、中膜肥厚による狭窄性病変が注目されており、最近 Maron ら⁸⁾

はこれらの冠細小動脈病変が本症の心筋虚血と密接に関連しているものと推測している。さらに本症の一部には著明な心筋病変を有し、末期には拡張型心筋症様病態を示す症例がみられる^{13,14)}が、Fujiwara ら¹⁴⁾はその機序として冠細小動脈病変による虚血性心筋病変が重要な役割を果たしているものと推測している。したがって、冠細小動脈を拡張させ心筋灌流動態を改善することは、本症の治療上きわめて重要なものと考えられる。

一方 HCM の治療薬としては心室流入動態やコンプライアンスの改善、流出路狭窄の軽減を目的として Ca^{2+} 拮抗薬、 β 遮断薬が主として用いられている¹⁾。このうち β 遮断薬では冠動脈拡張作用はみられないが、 Ca^{2+} 拮抗薬は冠拡張薬として広く狭心症の治療に用いられている。しかし、 Ca^{2+} 拮抗薬はこのほかに直接心筋の Ca 代謝を修飾し、例えは心筋弛緩過程を改善させ二次的に心筋灌流動態に影響する可能性が考えられ、冠動脈拡張作用による直接的な臨床病態の変化を検討するためには必ずしも適当な薬剤とはいえないと考えられる。これに対してジピリダモールは古くから冠拡張薬として用いられている薬剤¹⁵⁾で、アデノシンの組織内取り込みの抑制やアデノシンデア

* 久留米大学医学部第三内科

受付：元年 7 月 10 日

最終稿受付：元年 11 月 15 日

別刷請求先：久留米市旭町 67 (西 830)

久留米大学医学部第三内科

木 原 和 生

ミネースの阻害作用を介して血管、気管支などの平滑筋の弛緩作用を有する¹⁶⁾。とりわけ本薬物は心筋内の細小動脈に対して選択性的拡張作用を有する^{15,17,18)}と報告されており、冠細小動脈拡張作用による治療効果を検討するためには、より適した薬剤と考えられる。そこで、本研究では運動負荷心筋シンチ法、運動負荷心プールシンチ法などを用いてHCM患者におけるジピリダモールの心筋灌流動態、心機能などに対する治療効果を検討した。

II. 対象と方法

1) 対象

対象は、冠動脈造影で異常がみられなかったHCM 20名(男性17名、女性3名; 50±11歳)である。うち閉塞性1例、非閉塞性19例で、非対称性中隔肥厚(ASH)は17例に、心尖部肥大は3例に認められた。

2) 方 法

ジピリダモールは150mg/日を2週間経口投与(投与時間8:00, 12:30, 18:30)し、他の心血管薬は全例5日前より中止した。そしてジピリダモール投与前、およびジピリダモール投与10~14日後に自覚症状の変化を観察し、また胸部X線(心拍同期法)、心電図、心エコー図、トレッドミル多段階運動負荷テスト(Bruce法)、Holter心電図、運動負荷²⁰¹Tl心筋シンチ法、運動負荷^{99m}Tc標識赤血球心プールシンチ法を施行し、その治療効果を判定した。このほかジピリダモール投与前後に血算(WBC, RBC, Hb, Ht, platelet)、検尿、血液生化学検査を行い、副作用について検討した。

運動負荷²⁰¹Tl心筋シンチ法は電気制動型坐位自転車エルゴメータを用い、3分ごとに20wattsずつ漸増する症候限界性多段階負荷法で施行し、負荷中1分ごとに血圧と12誘導心電図を記録した。そしてジピリダモール服用前では胸痛、下肢疲労などの症状や、2mm以上のST変化、10mmHg以上の血圧下降、不整脈などの徵候出現時あるいは目標心拍数(220-年齢)×0.85に達した時点で²⁰¹Tl 148MBq(4mCi)を静注し、さらに1分間の運動

継続の後負荷を終了した。一方ジピリダモール服用後では服用前と同一double productに達した時点で²⁰¹Tl 148MBq(4mCi)を静注し、1分間運動を継続した。心筋シンチ像はpeak 75KeV、window幅30%のガンマカメラ(島津ガンマV)に低エネルギー用高分解能スラントホールコリメータを装着し、負荷直後では400秒、4時間後では700秒の撮像時間で左側面、左前斜位60度、30度、正面、右前斜位30度の5方向から撮像した。データ処理は島津社製シンチパック1200を用い、Gorisら¹⁹⁾の方法によりbackground subtractionを行った後左室を16分割し、弁口部を除く12segmentsについてTl uptake ratioを算出した。そして、別に求めた健常者8例の各segmentでのTl uptake ratioの平均値-2SD(標準偏差)以下の値を異常低下とし、3segments以上連続して低下した場合を灌流欠損と判定した。

Washout rate(WR)の算出には左前斜位30度のシンチ像を用いて、上縦隔部にbackgroundを設定してbackground subtractionを行った。そして運動直後および再分布時のTl uptakeを左室全体および中隔部、心尖部、側壁部ごとにおのおのカウント(Tl・Ex, Tl・Rd)し、以下の式で計算した。

$$WR(\%) = [(Tl \cdot Ex - Tl \cdot Rd) / (Tl \cdot Ex)] \times 100$$

運動負荷^{99m}Tc標識赤血球心プールシンチ法は、左右心室を最もよく分離できるmodified LAO(通常左前斜位30度前後)で撮像した。運動負荷は電気制動型臥位自転車エルゴメータを用い、3分ごとに20wattsずつ漸増する症候限界性多段階負荷法で施行し、負荷中1分ごとに血圧と12誘導心電図を記録した。用いたガンマカメラはSearle社製G-5型で低エネルギー用高分解能スラントホールコリメータを装着し、R波同期のmultigate法で1frame 40 msec間隔、image mode 64×64 matrixにて撮像した。データ収集は安静時に2分間、運動中は各ステージの後半2分間を行い、左室駆出分画(EF)を算出した。さらにFourier3次項近似を用いて作製した左室容量曲線から、拡張期指標としてpeak filling rate(PFR)を拡張末期カウ

ントで補正して求めた。

データは平均土標準偏差で示した。ジピリダモールの効果は paired Student t test を用いて検討し、5%未満を有意とした。

III. 結 果

ジピリダモール内服2週間後の収縮期・拡張期血圧はおのおの 131 ± 23 mmHg から 120 ± 15 mmHg, 82 ± 9 mmHg から 77 ± 7 mmHg へと有意に低下したが、心拍数には有意な変化は認めなかった (Table 1)。

Table 1 Effects of dipyridamole on left ventricular function

	Baseline	Dipyridamole
Heart rate (beats/min)	74 ± 14	75 ± 11
Systolic blood pressure (mmHg)	131 ± 23	$120 \pm 15^{**}$
Diastolic blood pressure (mmHg)	82 ± 9	$77 \pm 7^*$
Exercise radionuclide angiography		
Ejection fraction (%)		
Global: Rest	50 ± 9	$53 \pm 7^*$
Exercise	52 ± 10	54 ± 7
Segment:		
Rest Septal	50 ± 16	$55 \pm 13^*$
Apical	75 ± 16	80 ± 14
Lateral	78 ± 12	82 ± 9
Exercise Septal	54 ± 13	55 ± 10
Apical	79 ± 16	80 ± 15
Lateral	79 ± 10	82 ± 10
Peak filling rate (sec^{-1})		
Rest	1.9 ± 0.6	$2.0 \pm 0.5^*$
Exercise	3.7 ± 1.0	4.2 ± 1.1

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

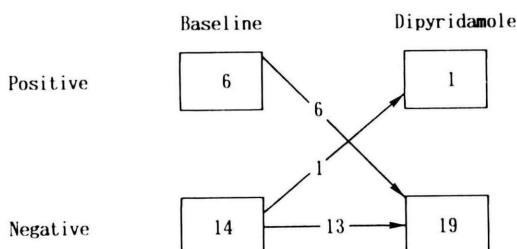


Fig. 1 Reversible myocardial perfusion defect at baseline and after oral dipyridamole.

運動負荷 ^{201}Tl 心筋シンチ法ではジピリダモール投与前には6例で心室中隔部に一過性灌流欠損を認めたが、投与後には全例消失した (Fig. 1)。一方ジピリダモール投与後に1例で心室中隔部に新たに一過性灌流欠損が出現したが、他の13例ではジピリダモール投与前後ともに灌流欠損は認めなかった。Fig. 2 にジピリダモール投与後に一過性灌流欠損が消失した1例を示す。なお持続性欠損を示した症例は今回の検討では認められなかつた。一方 WR の検討 (Fig. 3) では、左室全体の WR はジピリダモール投与後に有意に増加した ($40 \pm 13 \rightarrow 44 \pm 12\%$, $p < 0.05$)。局所 WR の分析でも中隔部、心尖部ではおのおの有意に増加したが ($39 \pm 14 \rightarrow 45 \pm 11\%$, $p < 0.05$, $39 \pm 13 \rightarrow 43 \pm 13\%$, $p < 0.05$)、側壁部では有意な変化はみられなかつた。なおジピリダモール投与後に心室中隔部に一過性灌流欠損が出現した1例では左室全体の WR は増加したが ($55 \rightarrow 58\%$)、心室中隔部ではやや減少した ($46 \rightarrow 44\%$)。

運動負荷 ^{99m}Tc 標識赤血球心プールシンチ法による検討 (Table 1) では、安静時の EF はジピリダモール投与後に有意に増加したが、最大負荷時の EF には有意な変化は認めなかつた。局所 EF の分析では安静時の心室中隔部の EF がジピリダモール投与後に有意に増加したが、心尖部、側壁部では安静時、最大負荷時ともに有意な変化はみられなかつた。また安静時の PFR はジピリダモール投与後に有意に改善したが、最大負荷時には有意な変化はみられなかつた。

自覚症状の検討 (Table 2) では、ジピリダモール投与前には8例に倦怠感(4例)、息苦しさ(1例)、運動時の息切れ(3例)などがみられたが、ジピリダモール投与後には全例で軽減ないしは消失した。一方ジピリダモール投与後1例に運動時の息苦しさ・胸痛が、2例に頭痛が出現したが重篤なものではなく、全例ジピリダモールの継続投与が可能であった。心拍同期法で撮影した胸部X線では、心胸郭比の有意な改善が認められ、最大運動負荷試験では運動時間 ($7.4 \pm 2.1 \rightarrow 8.3 \pm 1.5$ min)、最大酸素摂取量 ($7.6 \pm 2.0 \rightarrow 8.3 \pm 1.4$ METS)

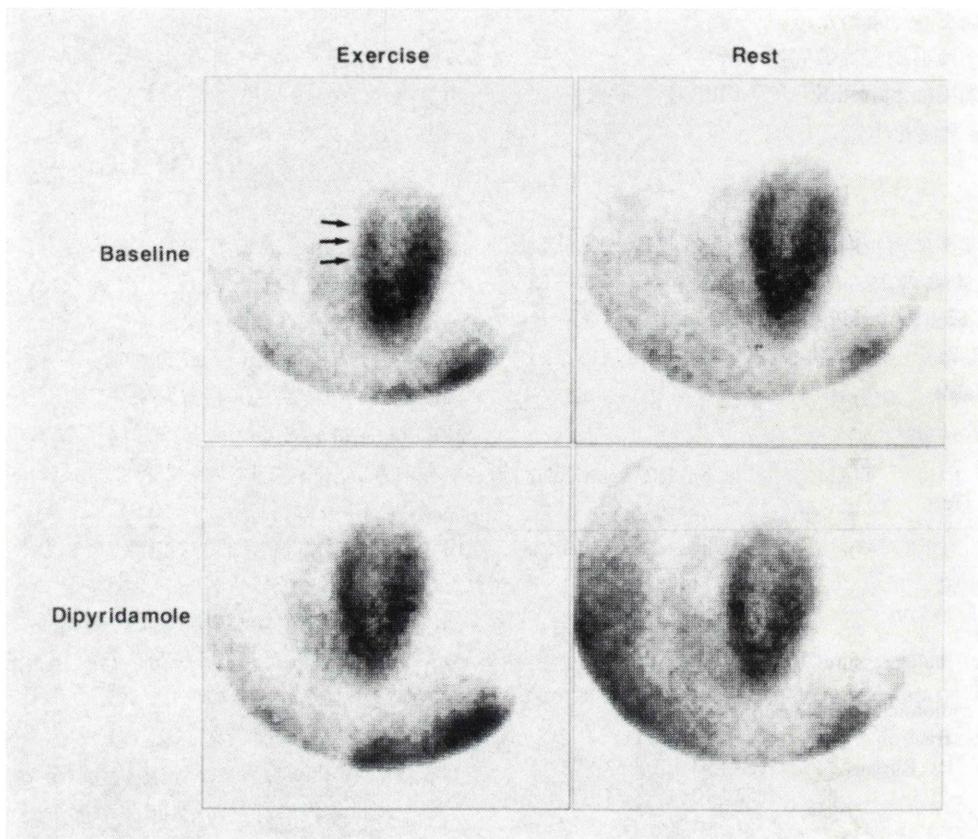


Fig. 2 Representative exercise thallium myocardial imagings from a patient with hypertrophic cardiomyopathy (44 years old, male). Reversible perfusion defect (indicated by arrows), that is observed on the baseline imaging (upper), is not present after dipyridamole (lower).

の有意な増加がみられた。Holter心電図では1例で心室性期外収縮が増加したが、その他の例では上室性・心室性期外収縮ともに減少した。

なお血算、検尿、血液生化学検査で異常所見が出現した症例は認められなかった。

IV. 考 案

今回の検討ではジピリダモール投与後に収縮期、拡張期血圧が平均11 mmHgおよび5 mmHgと有意に低下したが、これは本薬物の末梢血管拡張作用による所見と考えられた¹⁸⁾。これに対して心拍数には有意な変化はなく、今回の2週間の経口投与では血圧下降に伴う反射性頻脈はみられなか

った。このようにジピリダモール投与により血圧が低下し、冠灌流圧も低下すると推測されたにもかかわらず、運動負荷Tl心筋シンチ像の検討ではジピリダモール投与前に6例において心室中隔部にみられた一過性灌流欠損が投与後には消失した。またWRも心室中隔部を中心に有意に改善し、ジピリダモールは、HCM患者の冠灌流動態を改善するものと考えられた。

このうち運動直後のinitial imageにみられる灌流欠損は、局所心筋Tl摂取の低下を示す所見であるが、これは冠血流によるTlの分配とNa-K ATPaseによるTlの心筋内取り込みに規定される^{20,21)}。しかし極端な低酸素、アシドーシスなど

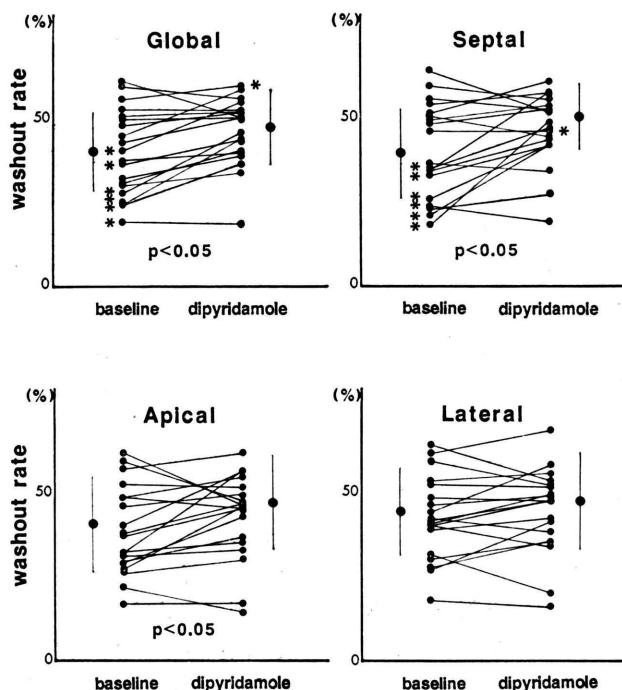


Fig. 3 Effect of dipyridamole on global and regional washout rate. * = patients with reversible perfusion defect.

Table 2 Effects of dipyridamole on clinical features

	Baseline	Dipyridamole
Symptoms		
Exertional dyspnea	3	1
Fatigue	4	1
Shortness of breath	1	0
Headache	0	2
Cardiothoracic ratio (%)	52±4	49±4**
Fractional shortening (%)	42±8	44±9*
Exercise stress test		
Duration (min)	7.4±2.1	8.3±1.5*
Maximal load (METS)	7.6±2.0	8.3±1.4*
Holter ECG monitoring		
APC (beats/day)	134±352	27±91**
VPC (beats/day)	86±311	40±123

*p<0.05 **p<0.01

APC=atrial premature contraction

VPC=ventricular premature contraction

MET=metabolic unit ECG=electrocardiography

の場合を除いては Na-K ATPase による心筋内 TI 摂取率はほぼ 90% で一定とされており²²、一般に initial image の灌流欠損は運動時的心筋血流増加反応の障害を反映した所見と考えられている。

また HCM では明らかな心筋代謝の異常は指摘されておらず、Na-K ATPase 活性の低下は考えにくい。したがって今回の 6 例でみられた一過性灌流欠損の消失は、特に心室中隔部においてジピリダモールにより運動時的心筋灌流動態が改善されたことを示す所見と考えられた。一方 WR は主としていったん取り込まれた TI が心筋から流出する速度 (intrinsic WR) と骨格筋など他臓器から流出した TI の心筋への再分布により規定される^{23,24}。そして虚血心筋では健常心筋に比して、初期 TI 摂取率が低下しているために他臓器から心筋への再分布が相対的に増加し、また intrinsic WR も低下しており、この結果 WR が低下し 4 時間後の再分布像で灌流欠損が消失するものと説

明されている^{23,24)}。今回の検討では、ジピリダモール投与後に心室中隔部を中心として有意なWRの増加がみられ、特に中隔部の一過性灌流欠損が消失した6例では、同部で低下していたWRがジピリダモール投与後には著明に増加した。また同部のinitial imageでのTIのカウント数も増加しており、これらの所見は本薬物が運動時の心室中隔部の灌流動態を改善し、心筋虚血の発生を防止したことをさらに支持する所見と考えられた。またこのジピリダモールによる心筋灌流動態の改善効果は、肥大型心筋症にみられる心筋虚血の発生に冠細小動脈病変が強く関与していることを示唆する所見として注目された。このほか、WRは運動負荷量やTIの注入速度などにも影響されることが報告されている^{25~28)}が、本研究では全例静脈確保を行い一定の注入速度でTIを投与し、またジピリダモール投与後には投与前と同一double productに達した時点でTIを注入しており、これらの手技上の問題はないものと思われる。

心プールシンチ法による心機能の検討ではジピリダモールにより安静時のEF、PFRの改善が認められた。一方、運動時の左心機能指標には明らかな変化は認められなかったが、運動時間や最大酸素摂取量は有意に増加しており、運動時の血行動態も改善したものと考えられた。この機序としては、前述のジピリダモールによる心筋灌流動態の改善効果のほかに、本薬物による後負荷軽減効果¹⁶⁾が加わっていることが推測される。この点、安静時のEFの増加が特に心室中隔部で著明であったことは前者の関与を示唆する所見と考えられた。

Holter心電図による検討では、ジピリダモール投与後上室性期外収縮が有意に減少したが、これは心筋灌流改善および後負荷軽減作用により左室拡張終期圧が低下して左房負荷が軽減したための所見と考えられた。また有意ではなかったが心室性不整脈の改善傾向がみられ、このほか心胸郭比の有意な減少、労作時の息切れ、倦怠感など臨床症状の軽快・消失がみられ、これらの治療効果も本薬物の心筋灌流改善、後負荷軽減作用による結

果と考えられた。

一方ジピリダモールを大量に投与すると、正常冠動脈はほぼ最大に拡張するが、狭窄冠動脈では血流速度の増加のために狭窄末梢部の冠灌流圧は逆に低下し、心筋虚血が誘発されることが知られている²⁹⁾。そしてこのいわゆるcoronary steal現象を応用してジピリダモール静注負荷試験が冠狭窄病変の検出法として臨床応用されている^{29~31)}。しかし本研究で用いた150mg/日の内服投与時のシピリダモールの最大血中濃度は、一般に負荷試験に用いられる0.56mg/kg静注時の約1/4~1/5程度と推測され³²⁾、coronary stealを誘発する危険性はまざないものと考えられる。むしろ今回の6例では一過性灌流欠損の改善がみられたことから、少量のジピリダモールは運動時の冠細小動脈の拡張能を改善させうることが推測された。しかし他の1例ではジピリダモール投与後に一過性灌流欠損の出現がみられ、本例では運動時の胸痛、ST下降、EFの著明な低下とともに心室中隔部のWRの低下と側壁部のWRの増加がみられた。さらに本例では、左室拡張終期圧が18mmHg、心筋生検で%fibrosisが20%とかなり強い心筋病変の存在が考えられ、このような高度な冠細小動脈病変が推測される例では、今回の150mg/日の内服でもcoronary stealが誘発される可能性を考慮すべきものと考えられた。このほかジピリダモールは冠細小動脈に対する作用ほど強くはないが、末梢血管拡張作用を有する。今回の検討では投薬中止が必要なほど高度ではなかったが、2例に頭痛の出現が認められた。したがって、今後は前述のcoronary stealの問題も含めて至適投与量の検討が必要と思われる。さらに閉塞性例に対してはジピリダモールの末梢血管拡張作用は流出路狭窄を増悪させる危険性を有する。本検討では、安静時圧較差20mmHgの閉塞性例1例にジピリダモールを投与し明らかな副作用は認められなかったが、閉塞性例に対するジピリダモールの単独投与は避けるべきものと思われる。

以上のように今回の検討はopen trialの段階ではあるが、ジピリダモール投与によりHCM患者

の心筋灌流動態のみならず、症状、左心機能、不整脈などの臨床病態の改善が認められ、ジピリダモールは Ca^{2+} 拮抗薬、 β 遮断薬につぐ第3のHCMの治療薬である可能性が示唆された。特に一過性灌流欠損の消失、WR、EFの増加などの他覚的検査所見の改善は placebo 効果のみでは説明しえないものと思われ、これらの結果は placebo-controlled, double blind trial の必要性を示唆するものと考えられた。

V. 結 語

HCMに対するジピリダモール内服投与の有用性を検討した。

- 1) ジピリダモール投与後、一過性灌流欠損の消失、WR、安静時EF、PFRの増加とともに自覚症状、運動耐容能、不整脈、心胸郭比の改善がみられた。
- 2) これらはジピリダモールによる冠細小動脈の拡張作用、および後負荷軽減作用による左室充満動態の改善効果によるものと考えられ、本薬物は HCM の治療薬として有効な薬剤と考えられた。

なお稿を終えるに臨み、ご指導、ご校閲を賜った久留米大学第三内科の戸嶋裕徳教授に深謝いたします。また本研究の直接指導とご協力をいたいた古賀義則助教授、山口龍太郎助手、緒方雅彦助手、八女公立病院放射線技師の皆さんに心より感謝の意を表します。

本稿の要旨は、第52回日本循環器学会総会で発表した。

文 献

- 1) Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO III, et al: Hypertrophic cardiomyopathy: Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology and therapy. *N Engl J Med* **316**: 780-789, 1987
- 2) Pasternac A, Bourassa MG: Pathogenesis of chest pain in patients with cardiomyopathies and normal coronary arteries. *Inter J Cardiol* **3**: 273-280, 1983
- 3) Cannon RO III, Rosing DR, Maron BJ, et al: Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures. *Circulation* **71**: 234-243, 1985
- 4) Ogata Y, Hiayama K, Toshima H, et al: Relationship of exercise or pacing induced ST segment depression and myocardial lactate metabolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Heart J* **27**: 145-158, 1986
- 5) Pitcher D, Wainwright R, Maisey M, et al: Assessment of chest pain in hypertrophic cardiomyopathy using exercise thallium-201 myocardial scintigraphy. *Br Heart J* **44**: 650-656, 1980
- 6) O'gara RT, Bonow RO, Maron BJ, et al: Myocardial perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Assessment with thallium-201 emission computed tomography. *Circulation* **76**: 1214-1223, 1987
- 7) James TN, Marshall TK: De Subitaneis Mortibus XII. Asymmetrical hypertrophy of the heart. *Circulation* **51**: 1149-1166, 1975
- 8) Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, et al: Intramural ("Small Vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **8**: 545-557, 1986
- 9) Tanaka M, Fujiwara H, Kawai C, et al: Quantitative analysis of narrowings of intramyocardial small arteries in normal heart, hypertensive heart, and heart with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **75**: 1130-1139, 1987
- 10) Rukusan K, Moravec J, Hatt PY: Regional capillary supply in the normal and hypertrophied rat heart. *Microvasc Res* **20**: 319-326, 1980
- 11) Breish EA, Houser SR, Carey RA, et al: Myocardial blood flow and capillary density in chronic pressure overload of the feline left ventricle. *Cardiovasc Res* **14**: 469-475, 1980
- 12) Pichard AD, Meller J, Teichholz JE, et al: Septal perforator compression (Narrowing) in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Am J Cardiol* **40**: 310-314, 1977
- 13) Nagata S, Nishimura T, Kozuka T, et al: Thallium perfusion and cardiac enzyme abnormalities in patients with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* **109**: 1317-1322, 1985
- 14) Fujiwara H, Onodera T, Kawai C, et al: Progression from hypertrophic obstructive cardiomyopathy to typical dilated cardiomyopathy-like features in the end stage. *Jpn Circ J* **48**: 1210-1214, 1984
- 15) Kinsella D, Traup W, McGregor M: Studies with a new coronary vasodilator drug: Persantin. *Am Heart J* **63**: 146-151, 1963
- 16) Kuber W, Spieckermann PG, Bretschneider HJ: Influence of Dipyridamole (Persantin) on myo-

- cardial adenosine metabolism. *J Mol Cell Cardiol* **1**: 23-38, 1970
- 17) West JW, Bellet S, Mangoli VC, et al: Effects of persantin (RAB), a new coronary vasodilator on blood flow and cardiac dynamics in the dog. *Circ Res* **10**: 35-44, 1962
- 18) Fam WM, McGregor M: Effects of nitroglycerin and dipyridamole on regional coronary resistance. *Circ Res* **22**: 649-659, 1968
- 19) Golis ML, Despit SG, McLaughlin P, et al: Interpolative background subtraction. *J Nucl Med* **17**: 744-747, 1976
- 20) Iskandrian AS, A-Hamid Hakki: Thallium-201 myocardial scintigraphy. *Am Heart J* **109**: 113-129, 1985
- 21) Pohost GM, Alpert NM, Strauss HW, et al: Thallium redistribution: Mechanisms and clinical utility. *Semi Nucl Med* **10**: 70-93, 1980
- 22) Weich HF, Strauss HW, Pitt B: The extraction of thallium-201 by the myocardium. *Circulation* **56**: 188-191, 1977
- 23) Beller GA, Watson DD, Pohost GM, et al: Time course of thallium-201 redistribution after transient myocardial ischemia. *Circulation* **61**: 791-797, 1980
- 24) Beller GA, Holzgrefe HH, Watson DD: Effects of dipyridamole-induced vasodilation on myocardial uptake and clearance kinetics of thallium-201. *Circulation* **68**: 1328-1338, 1983
- 25) Massie BM, Kramer B, Stern D: Comparison of myocardial thallium-201 clearance after maximal and submaximal exercise: Implications for diagnosis of coronary disease: Concise communication. *J Nucl Med* **23**: 381-385, 1982
- 26) Kaul S, Chesler DA, Pohost GM, et al: Influence of peak exercise heart rate on normal thallium-201 myocardial clearance. *J Nucl Med* **27**: 26-30, 1986
- 27) Nishiyama H, Adolph RJ, Gabel M, et al: Effect of coronary blood flow on thallium-201 uptake and washout. *Circulation* **65**: 534-542, 1982
- 28) 西村恒彦, 植原敏男, 林田孝平, 他: 運動負荷心筋スキャンにおける健常心筋部位のwashout rateに関する検討. 核医学 **22**: 989-996, 1985
- 29) Iskandrian AS, Segal BL, Auerbach N: Dipyridamole cardiac imaging. *Am Heart J* **115**: 432-443, 1988
- 30) Gould KL, Westcott RJ, Albro PC, et al: Non-invasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging pharmacologic coronary vasodilation. II. Clinical methodology and feasibility. *Am J Cardiol* **41**: 279-287, 1978
- 31) Feldman RL, Nichols WW, Pepine CJ, et al: Acute effect of intravenous dipyridamole on regional coronary hemodynamics and metabolism. *Circulation* **64**: 333-344, 1981
- 32) Mellinger TJ, Bohorffoush JG: Blood level of dipyridamole (Persantin) in humans. *Arch Int Pharmacodyn* **2**: 471-480, 1966

Summary

Therapeutic Effects of Oral Dipyridamole on Myocardial Perfusion and Left Ventricular Function in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy

Kazuo KIHARA

The Third Department of Medicine, Kurume University School of Medicine, Kurume

As myocardial ischemia possibly due to small vessel coronary disease has been reported in hypertrophic cardiomyopathy (HCM), we investigated therapeutic efficacy of oral dipyridamole (DP) in 20 patients. DP of 150 mg/day for 2 weeks significantly increased septal washout rate (39 ± 14 to $45 \pm 11\%$) in exercise Tl-201 myocardial imaging, improving reversible defects in 6 patients. The result further supported that small vessel coronary disease could induce myocardial ischemia in HCM. In RI angiography, DP increased ejection fraction (50 ± 9 to $53 \pm 7\%$) and peak filling rate (1.9 ± 0.6 to $2.0 \pm 0.5 \text{ sec}^{-1}$) at rest. DP also improved sub-

jective symptoms, cardiac size and atrial premature beats in Holter monitoring. In exercise test, maximal work load was increased from 7.6 ± 2.0 to 8.3 ± 1.4 METS.

These observations indicate that oral DP is an useful drug for treatment of HCM, in improving subjective symptoms, left ventricular function, exercise tolerance and arrhythmias, possibly due to beneficial effects on myocardial perfusion and afterload reduction.

Key words: Hypertrophic cardiomyopathy, Oral dipyridamole, Thallium-201 myocardial imaging, Washout rate, RI angiography.