

《ノート》

Isosorbide Dinitrate + Dobutamine 静注負荷 心プールシンチグラフィによる心筋梗塞症例 の虚血局所心筋 viability の評価

The Evaluation of Viability in Infarcted Myocardium Using
Gated Blood Pool Scintigraphy during Combined Infusion
of Isosorbide Dinitrate and Dobutamine Infusion

窪田 靖志* 杉原 洋樹* 中川 達哉* 片平 敏雄*
志賀 浩治* 川田 公一* 中村 隆志* 古川 啓三*
朝山 純* 勝目 紘* 中川 雅夫*

Yasushi KUBOTA, Hiroki SUGIHARA, Tatsuya NAKAGAWA, Toshio KATAHIRA,
Kouji SHIGA, Kouichi KAWATA, Takashi NAKAMURA, Keizo FURUKAWA,
Jyun ASAYAMA, Hiroshi KATSUME and Masao NAKAGAWA

Second Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto

I. はじめに

近年、冠血行再建術が多数例に施行され、心筋梗塞症例にも対象が拡大されつつあり¹⁻³⁾、心筋 viability の有無の判定は虚血部を支配する狭窄冠動脈の血行再建術の適応を決定するための重要な課題⁴⁾となっている。すなわち、この背景として梗塞部でも病理学的に残存心筋の存在する例⁵⁾のあることが知られ、陳旧性心筋梗塞症例で高度に壁運動が低下しても、冠動脈血行再建術後に改善する症例が存在する¹⁻³⁾からである。この心筋 viability 判定のために心筋灌流状態の面からは²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィ^{6,7)}を用いたり、また、壁運動の面からは Post Extrasystolic Potentiation (PESP) 法^{8,9)}、カテコールアミン¹⁰⁾、亜硝酸剤¹¹⁾などを用いた検討が試みられているが、侵襲的で

あったり、薬剤の選定など問題点を有するのも事実である。そこで、今回は壁運動改善度の面より、心プールシンチグラフィ法を用い、簡便かつ比較的安全に施行可能な薬物負荷法、すなわち、isosorbide dinitrate (ISDN) およびこれに Dobutamine 静注を加えて局所壁運動を評価し、運動負荷心筋シンチグラフィとの関連からその有用性を検討した。

II. 対 象

冠動脈造影を施行した壁運動異常を呈する急性または陳旧性心筋梗塞症男性 19 例 (平均年齢 55 ± 10 歳) を対象とした (Table 1)。

III. 方 法

1. ISDN + Dobutamine 静注負荷心プールシンチグラフィ (Fig. 1)

方法は生体内標識赤血球 ^{99m}Tc 740 MBq (20

Key words: Isosorbide dinitrate, Dobutamine infusion, Gated cardiac blood pool scintigraphy, Exercise TI-201 scintigraphy, Myocardial viability.

* 京都府立医科大学第二内科

受付：元年 3 月 30 日

最終稿受付：元年 11 月 14 日

別刷請求先：京都市中京区壬生東高田町 1-2 (☎ 604)

京都市立病院循環器科

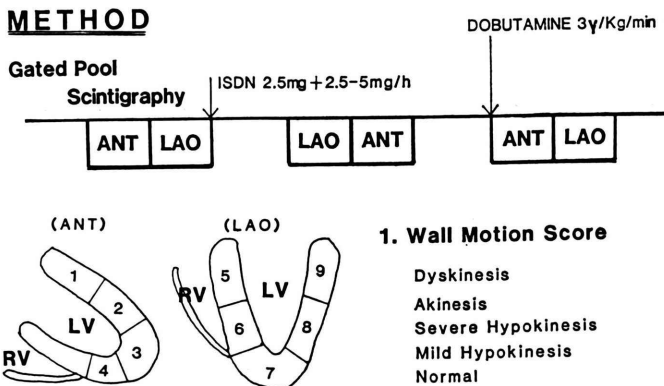
窪田 靖志

Table 1 Summary of back ground and clinical features in 19 patients with old myocardial infarction

No.	Age	MI-lesion	Site of coronary stenosis	Colateral	After MI
1.	72	inf	#1 90%		4 M
2.	61	ant-sep	#7 100% #10 99%	From RCA	4 M
3.	79	inf	#2 90% #4 90%		3 M
4.	59	inf	#2 95%		8 M
5.	48	ant-sep	#6 90% #7 75% #13 75% #2 100%	From LAD	1 M
6.	57	ant-sep	#7 75% #9 75%		2 M
7.	53	ant-sep	#6 90%	#1 90% From RCA	4 M
8.	48	ant-sep	#7 99%	#4 75% From RCA	2 Y
9.	56	inf	#1 100% #2 90%	From LAD	0.5 M
10.	38	ant-sep	#7 100% #13 75%	#1 75% From RCA	5 M
11.	46	inf	#1 100%	From RCA	2 Y
12.	47	ant-sep	#6 90% #11 75%	From RCA	7 Y
13.	53	inf	#3 95%		1 M
14.	53	ant-sep	#7 100% #13 99%	From RCA	5 Y
15.	60	ant-sep	#7 75%	#2 100% From LCX	1.5 M
16.	61	ant-sep	#7 99% #13 99%	#2 75% From RCA	2 Y
17.	55	ant-sep	normal		4 M
18.	39	ant-sep	#7 75% #9 75% #10 75%		3 M
19.	56	inf	#2 100%	From LCX	1 M

Abbreviations: MI=Myocardial Infarction, inf=inferior MI, ant-sep=antero-septal MI, LAD=Left Anterior Descending Artery, LCX=Left Circumflex Artery, RCA=Right Coronary Artery, M=Month, Y=Year.

METHOD



2. Regional Ejection Fraction

Fig. 1 Protocol and analysis of gated cardiac blood pool scintigraphy during ISDN + dobutamine infusion.

ANT=anterior view, LAO=left anterior view.

mCi) 投与 10 分後の平衡時に、高感度平行孔型コリメータを装着したガンマカメラ (島津社製 LFOV) を用い一心周期を 30 等分する心電図同期心プールシンチグラフィを前面および左前斜位より施行, コントロール時, ミニコンピュータ (島

津社製 Scintipack 1200) に各 5 分間のデータを収集した. ついで, 血圧, 心拍数をモニタしながら, ISDN 2.5 mg を 1 分間かけて静注し, 収縮期血圧を 10 mmHg 下降させることを目標として ISDN 2.5 mg/h より 5 mg/h を持続静注し, 血圧, 心拍

数の安定した時点で、左前斜位および前面のデータを各5分間収集した。その後、ISDNの静注に加えて、Dobutamine 3 γ /kg/minを静注し、同様に、血圧、心拍数の安定した時点で、左前斜位および前面のデータを各5分間収集した。得られたデータをシネモード表示し、前面像を右室との重なりを避けて、前側壁上部、前側壁下部、前壁心尖、下壁の4文節に、また、左前斜位像を中隔基部、中隔中部、心尖下壁、側壁中部、側壁基部の5分節に分け、梗塞部の局所壁運動を視覚的にnormal: 5, mild hypokinesis: 4, severe hypokinesis: 3, akinesis: 2, dyskinesis: 1の5段階にスコア化した。また、左前斜位像を用いて、位相画像を参考に、左室に関心領域を設定して、その面積中心をもとに左室を4分割後、心基部を除く3領域の局所駆出率を算出した。また、視覚的な壁運動評価では投与前に比して、各領域のスコアが一段階以上改善した場合を改善、その他を不変または悪化とし、また、局所駆出率では5%以上の増加を改善として評価した。

2. 運動負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィ

全例に自転車エルゴメータを用い25 W ごと漸増の多段階運動負荷を施行、目標心拍数、心電図変化、胸痛、下肢疲労などを終了点とし、 ^{201}Tl 111 MBq (3 mCi) を静注後、さらに同様な運動負荷を1分間続行したデジタルガンマカメラ(東芝社製 GCA-901A)を用い、負荷直後および3時間後にプラナー像を前面、左前斜位、左前75°の3方向より撮像した。3時間後の左前斜位像をGoris法でbackground処理後、circumferential profile analysisを用いて10度ごとの平均カウントを算出し、左前斜位像を中隔基部、中隔中部、心尖下壁、側壁中部、側壁基部の5領域に分け、各部の中心の3 segment のカウントを平均して、各領域の最大カウントを有する領域に対する比 Relative Tl Uptake を算出した。また、負荷直後像および3時間後像より、局所駆出率を算出した時の segment に対応させて再分布の有無を視覚的に判定した。

3. 冠動脈造影

Judkins 法により、東芝社製シネアンギオ装置(CAS-CP-2S)を用いて、冠動脈を撮像し視覚的にAHA分類に基づき、冠狭窄度を評価し、また、本管が明瞭に描出されるものを側副血行ありと判定した。

IV. 結 果

1. 血行動態変化 (Fig. 2)

心拍数はISDN投与時およびISDN+Dobutamine投与時ともにコントロール時に比して、増加($p<0.001$, $p<0.001$)した。ISDN投与時、収縮期血圧は低下($p<0.001$)したが拡張期血圧は低下傾向、また、ISDN+Dobutamine投与時、拡張期および収縮期血圧は上昇($p<0.001$, $p<0.001$)した。左室駆出率はISDN+Dobutamine投与時のみ増加($p<0.05$)した。拡張末期容積はコントロール時に比してISDNおよびISDN+Dobutamine投与時、低下($p<0.001$, $p<0.05$)し、収縮末期容積はコントロール時に比してISDNおよびISDN+Dobutamine投与時、低下($p<0.001$,

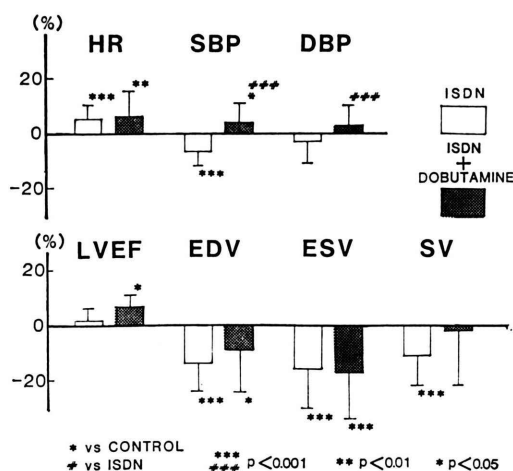


Fig. 2 Hemodynamic changes after ISDN and ISDN+dobutamine infusion.

HR=heart rate, SBP=systolic blood pressure, DBP=diastolic blood pressure, LVEF=left ventricular ejection fraction, EDV=end-diastolic volume, ESV=end-systolic volume, SV=stroke volume.

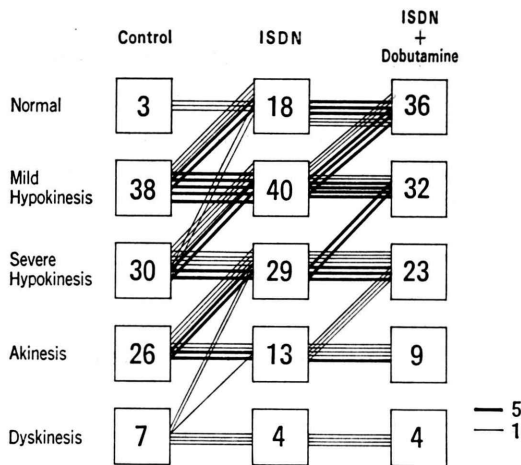


Fig. 3 Changes of wall motion score by ISDN and ISDN+dobutamine infusion.

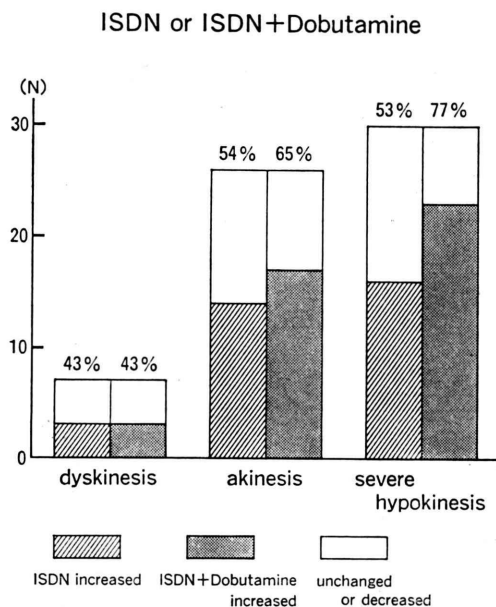


Fig. 4 The proportion of segments with increased wall motion by ISDN and ISDN+dobutamine infusion to severe hypokinetic, akinetic and dyskinetic segments. N=numbers of segment.

$p < 0.001$), 一回拍出量は ISDN 投与時で低下 ($p < 0.001$) した。

2. ISDN および ISDN+Dobutamine 静注負荷時の局所壁運動の変化

ISDN 投与時に梗塞部の壁運動スコアは dys-

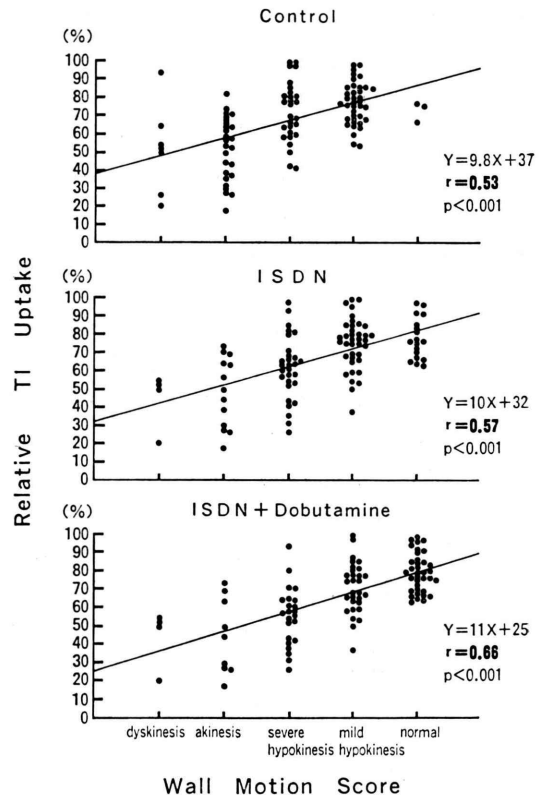


Fig. 5 Relation with changes in wall motion score and relative TI uptake of 3 hour's image after exercise.

kinesis より mild hypokinesis まで各段階において改善を認め、さらに、ISDN+Dobutamine 静注時で改善を示した (Fig. 3)。

特に、dyskinesis, akinesis, severe hypokinesis を示す高度壁運動低下領域につき、一段階以上改善した文節につき検討すると (Fig. 4), dyskinesis では ISDN および ISDN+Dobutamine 投与時に不変で 43% の改善、また、akinesis の領域では ISDN 投与時で 54%、さらに ISDN+Dobutamine 静注時で 65% の改善を示した。severe hypokinesis の領域では ISDN 投与時で 53%、ISDN+Dobutamine 投与時で 77% と改善領域数が増加した。

3. 局所壁運動と運動負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィとの対比

梗塞領域で 3 時間後像の Relative TI Uptake

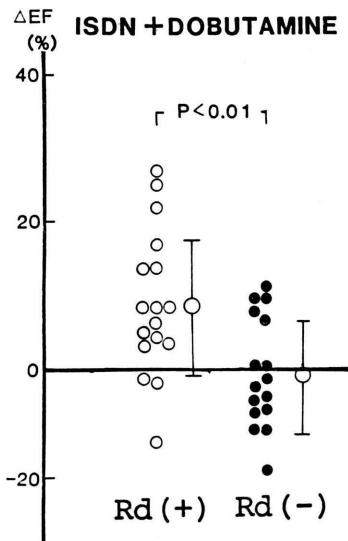


Fig. 6 Responsiveness to ISDN and ISDN+dobutamine infusion, comparing regional ejection fraction in redistributed segments with in non-redistributed.
EF=ejection fraction, Rd=redistributed segment.

Table 2 Regional ejection fraction compared with duration after onset of myocardial infarction, infarcted segments with or without collateral vessel and % stenosis of donor coronary artery

After onset	≤3 M 4/8 (50%)	3 M < ≤6 M 2/5 (40%)	6 M < 2/6 (33%)
	(+)	(-)	
Collateral vessel	6/12 (50%)	3/7 (43%)	
%stenosis of donor artery	100% 4/7 (57%)	<100% 4/12 (33%)	

M=Month, (+)=with collateral vessel, (-)=without collateral vessel, (%)=proportion of segments with increased wall motion during combined infusion of ISDN and dobutamine.

(RTU) と各壁運動のスコアとを対比検討すると (Fig. 5), ISDN 投与時 ($r=0.57$, $p<0.001$), コントロール時 ($r=0.53$, $p<0.001$) に比して壁運動スコアが改善して, さらに ISDN+Dobutamine 投与

時 ($r=0.66$, $p<0.001$) には ISDN 投与時に比して壁運動スコアが改善して, RTU との関連性がより明瞭となった。

また, 運動負荷時および3時間後像を対比して, 再分布領域および再分布のない領域の ISDN+Dobutamine 負荷時のコントロール時に対する局所駆出率の差につき検討すると (Fig. 6), 再分布陽性部位で有意に改善する傾向を示したが, 特に再分布なしと判定された領域でも局所駆出率の改善する例が存在した。

心筋梗塞発症時より検査時までの期間と ISDN+Dobutamine 投与時の局所駆出率が5%以上改善した症例の割合を検討した (Table 2). 3か月以内で50%, 6か月以内40%, 6か月以上33%であり, 期間の短い症例ほど改善する傾向を示した。また, 側副血行の有無による検討では有する場合は50%, 有さない場合が43%の改善であった。さらに, 壁運動低下部位の支配冠動脈の狭窄度と ISDN+Dobutamine 投与時の局所駆出率変化を検討すると100%狭窄例57%, 100%以下狭窄例では33%の改善であり, 100%狭窄例でより改善する傾向が認められた。

対象19例中, ISDN 投与時, 2例に顔面紅潮感, Dobutamine 投与時, 1例に心室性期外収縮の増加を認めたが, いずれも一過性に消失した。

V. 症例呈示

Figure 6 は左前下行枝 segment 7 に100%閉塞を有し, 右冠動脈より側副血行を有する前壁中隔梗塞の1例である。コントロール時, 心尖部に akinesis, 前壁中隔部に hypokinesis を認めたが, ISDN 静注時, 同部位の壁運動は改善, さらに ISDN+Dobutamine 静注時では中隔上部を除き, ほぼ正常な壁運動を認めた。本例は前壁中隔心尖部は viable であると判定し, 経皮的冠動脈形成術を試みたが100%狭窄部をガイドワイヤが通過せず, ヘパリン運動療法を実施し, 側副血行および壁運動の改善を認めたため, 経過観察中である。

Figure 7 は左冠動脈主幹部に75%狭窄を有する前壁中隔梗塞例であるが, コントロール時に前壁

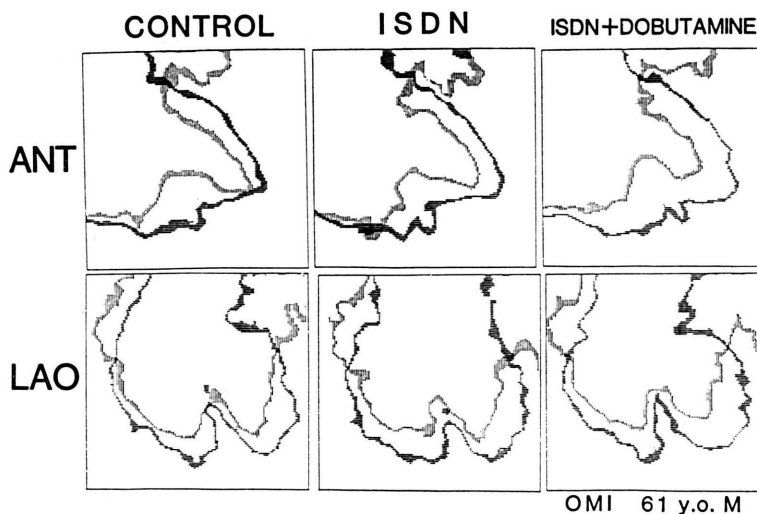


Fig. 7 End-diastolic and end-systolic images after ISDN and ISDN+dobutamine infusion in a 61-year-old patient with old myocardial infarction.

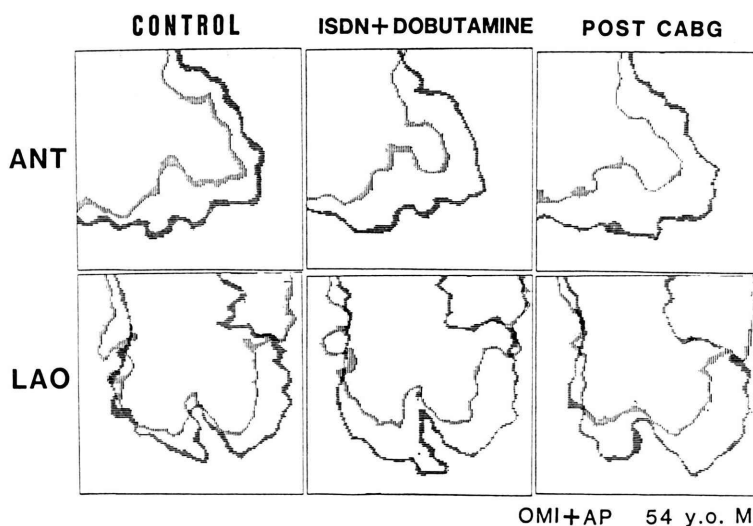


Fig. 8 End-diastolic and end-systolic images after ISDN and CABG in a 54-year-old patient with old myocardial infarction and angina pectoris.
CABG=coronary artery bypass surgery.

中隔部と前壁心尖部に mild hypokinesis, 中隔部に severe hypokinesis を認めたが, ISDN+Dobutamine 静注時, 中隔基部を除き, 壁運動はほぼ正常に改善し, 冠動脈バイパス術後に同様な改善を示した。

VI. 考 案

近年, 一部の虚血領域の心筋細胞が壊死とならず冬眠した状態で存在し, 虚血解放後, 改善するとした冬眠心筋¹²⁾の概念が注目され, 高度壁運動

障害を呈した梗塞部位への血行再建術も考慮されるようになった。そこで、著者らは壁運動の面よりの心筋 viability の判定法として、ISDN の側副血行、心内膜下血流、冠循環および代謝に対する改善効果を期待し、しかも、血行動態を一定の状態に安定させることを目的とした ISDN 静注心プールシンチグラフィの有用性に注目してきた¹³⁾が、ISDN 単独では収縮力増強作用がなく心筋 viability 評価法として限界を有した。他方、Ellis ら¹⁴⁾は、実験的にドーパミンの収縮力の増強作用を用いた stunned myocardium の検出を試みており、inotropic agent による負荷法も有力だが、inotropic agent 単独では逆に虚血誘発の可能性が残る。そこで、今回、著者らは両者の欠点を考慮し最適な心筋灌流状態を期待した ISDN に、収縮力を増強させる薬剤として他のカテコールアミン製剤に比し不整脈誘発性が少なく¹⁵⁾、心筋酸素需要に応じた冠血流の増加作用を有する¹⁶⁾とされるドブタミン静注を加えた ISDN+Dobutamine 静注負荷心プールシンチグラフィを新たに試みた。この結果、ISDN 単独静注時下では akinesis, severe hypokinesis にとどまった部位がドブタミン加静注時に壁運動改善を示した。また、冠血行再建術後、本試験時と同様な壁運動改善を示した 1 例を認めたことより、本法が虚血心の局所収縮予備能を評価し、血行再建術後の壁運動改善の予測指標となり得ることが示唆された。

ところで、従来より梗塞部心筋 viability 評価法として、Pohost ら⁶⁾の報告以来、一回投与による運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィを用いた心筋 viability 評価がなされてきたが、その 3~4 時間後像では viability を過小評価するとの報告¹⁷⁻¹⁹⁾も散見される。実際、今回の検討でも、一部の症例で運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィ 3 時間後像と ISDN+Dobutamine 静注時の壁運動所見が一致しなかったが、運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィ 3 時間後像の RTU と ISDN+Dobutamine 静注時の壁運動スコアが負荷前に比しより関連性が大となった。すなわち、Tamaki ら¹⁹⁾は ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィの分解能の限界を指摘してい

るが、PET 等を用いない通常の RI 検査の範囲内では運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィ 3 時間後像と ISDN+Dobutamine 静注時の壁運動所見が高度壁運動障害を示す梗塞部の有力な心筋 viability 評価法として、互いに冠灌流状態および壁運動の面よりあい補う関係にあると考えられた。

なお、ドブタミンも、投与量により高度冠動脈狭窄例で虚血を誘発する可能性^{20,21)}もあり、本研究では低用量の 3 γ /kg/min とし、壁運動改善を評価した。また、本試験時、広範梗塞の 1 例で一過性に心室性期外収縮の出現を認めたが、本例は入院時より散発性の期外収縮が出現しており、さらに低用量よりの慎重な開始が望ましかったと思われる。

以上のごとく、ISDN+Dobutamine 静注負荷心プールシンチグラフィは比較的簡便かつ安全に施行可能であり、冠血行再建術の決定のための梗塞部心筋 viability の評価法の一つとして臨床的に有用であると考えられた。

文 献

- 1) Brundage BH, Massie BM, Botvinick EF: Improved regional ventricular function after successful surgical revascularization. *J Am Coll Cardiol* 3: 902-908, 1984
- 2) Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, et al: A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. *N Engl J Med* 312: 1665-1671, 1985
- 3) Shearn DL, Brent BN: Coronary artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 80: 405-411, 1986
- 4) Tillisch J, Brunken R, Marshall R, et al: Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 314: 884-888, 1986
- 5) Ideker R, Behar VS, Wagner GS, et al: Evaluation of asynergy as an indicator of myocardial fibrosis. *Circulation* 57: 715-725, 1978
- 6) Pohost GM, Zir LM, Moore RH, et al: Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by serial imaging after a single dose of thallium-201. *Circulation* 55: 294-302, 1977
- 7) Rigo P, Bailey IK, Griffith LSC, et al: Stress thallium-201 myocardial scintigraphy for the detection of individual arterial lesion in patients with

- and without previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* **48**: 209-216, 1981
- 8) Hodgson JM, O'neil WW, Lauffer N, et al: Assessment of potentially salvageable myocardium during acute myocardial infarction: Use of post-extrasystolic potentiation. *Am J Cardiol* **54**: 1237-1244, 1984
- 9) 杉原洋樹, 足立晴彦, 中川博昭, 他: Postextrasystolic potentiation による心収縮予備能と運動負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラムの再分布の検討. *J Cardiology* **16**: 63-71, 1986
- 10) Horn RH, Teichholz LE, Cohn PF, et al: Augmentation of left ventricular contraction pattern in coronary artery disease by an inotropic catecholamine. The epinephrine ventriculogram. *Circulation* **49**: 1063-1071, 1974
- 11) Helfant RH, Pine R, Meister SG, et al: Nitroglycerin to unmask reversible asynergy. Correlation with post coronary bypass ventriculography. *Circulation* **50**: 108-113, 1974
- 12) Braunwald E, Rutherford JD: Reversible ischemic left ventricular dysfunction: Evidence for the "hibernating myocardium". *J Am Coll Cardiol* **8**: 1467-1470, 1986
- 13) 窪田靖志, 杉原洋樹, 中川達哉, 他: 虚血部心筋 viability の評価における Isosorbide Dinitrate 静注心プールシンチグラフィの意義. *核医学* **26**: 447-452, 1989
- 14) Ellis SG, Henscheke CI, Sandor T, et al: Response of reperfusion-salvaged, stunned myocardium to inotropic stimulation. *J Am Coll Cardiol* **1**: 1047-1055, 1983
- 15) 村上元孝, 木村栄一, 新谷博一, 他: ポンプ不全に対するドブタミン, ドパミンの薬剤効果の比較——多施設共同研究の集計——. *最新医学* **39**: 1667-1671, 1984
- 16) Vasu NA, O'keefe DD, Kapellakis GZ, et al: Myocardial oxygen consumption: effects of epinephrine, isoproterenol, dopamine, norepinephrine and dobutamine. *Am J Physiol* **235** (2): H237-H241, 1978
- 17) Liu P, Kiess MC, Okada RD, et al: The persistent defect on exercise thallium imaging and its fate after myocardial revascularization: does it represent scar or ischemia? *Am Heart J* **110**: 996-1001, 1985
- 18) Cloninger KG, Depuey EG, Garcia EV, et al: Incomplete redistribution in delayed thallium-201 single photon emission computed tomography (SPECT) images: an overestimation of myocardial scarring. *J Am Coll Cardiol* **12**: 955-963, 1988
- 19) Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, et al: Relation of left ventricular perfusion and wall motion with metabolic activity in persistent defects on thallium-201 tomography in healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* **62**: 202-208, 1988
- 20) Meyer SL, Curry GC, Donsky MS, et al: Influence of dobutamine on hemodynamics and coronary blood flow in patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol* **38**: 103-198, 1976
- 21) Mason JR, Palac RT, Freeman ML, et al: Thallium scintigraphy during dobutamine infusion: non-exercise-dependent screening test for coronary disease. *Am Heart J* **107**: 481-485, 1984