

## 《原 著》

<sup>133</sup>Xe クリアランス法による冠血流予備能の評価

——ジピリダモール負荷による検討——

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

**要旨** 虚血性心疾患における局所心筋血流動態を評価する目的で、<sup>133</sup>Xe クリアランス法により局所心筋血流量 (r-MBF) および冠血流予備能を算出し、冠動脈造影所見と対比検討した。狭心症 22 名と胸痛症候群 9 名を対象とし、安静時およびジピリダモール負荷時 (13 名) に <sup>133</sup>Xe を冠注し r-MBF を測定した。正常灌流域の安静時 r-MBF は平均 69 ml/100 g/min で、pressure rate product と相関 ( $r=0.711$ ) し、心筋血流は需要と供給の保たれた関係にあると考えられた。高度狭窄部灌流域では、安静時すでに r-MBF の低下を認めた。ジピリダモール負荷により正常灌流域の r-MBF は平均 2.5 倍に増加したが、50-75% 狹窄部灌流域では 1.9 倍、90% 以上の高度狭窄灌流域では 1.3 倍であり狭窄度の増加に伴い冠血流予備能の低下が明らかであった。<sup>133</sup>Xe クリアランス法は r-MBF の実測が容易で、種々の負荷による変化を定量的に評価可能な有用な方法と考えられる。

## I. はじめに

臨床例における局所心筋血流量 (r-MBF) の実測は、虚血性心疾患の病態を把握するために最も基本的かつ重要と考えられる。近年の虚血性心疾患治療の進歩は目覚ましいものがあり、経皮経管的冠動脈拡張術 (PTCA) や新しい抗狭心症薬の r-MBF に対する効果を検討することの臨床的意義は大きいと考えられる。特に PTCA は冠動脈内径を直接変化させる治療法であり、冠狭窄度の定量的判定が必須と考えられるが、同時に狭窄部末梢の局所心筋血流動態の変化に評価することは、直接の治療効果の判定に有用と考えられる。

Xenon-133 クリアランス法は臨床例で r-MBF を容易に反復して実測可能であり、様々な状況あ

るいは負荷による局所心筋血流動態の評価に適している<sup>1,4)</sup>。今回は狭心症患者において安静時 r-MBF に対する冠狭窄度の影響を検討するとともに、強力な冠血流增加作用を持つジピリダモールを用い、近年注目を集めている虚血性心疾患における冠血流予備能の検討を行ったので報告する。

## II. 対象および方法

対象は病歴および心電図上心筋梗塞がないと考えられ、冠動脈に 50% 以上の有意狭窄の存在する労作性狭心症 22 名 (平均年齢 56±10 歳) と、病歴上狭心症を疑ったが冠動脈造影にて有意狭窄を認めなかった、いわゆる胸痛症候群 9 名 (平均年齢 57±7 歳) である (Table 1)。

方法は、RI 管理区域内に併設された心臓カテーテル検査室内で、通常の冠動脈造影終了後、<sup>133</sup>Xe 水溶液約 370 Mgq (10 mCi) を左冠動脈内にボーラスで注入した。撮像はカテーテル室内に設置したモービル型ガンマカメラ (GE 社製 Starcam 300 A/M) にて、冠動脈造影上、前下行

\* 京都府立医科大学第二内科

受付：元年 9 月 18 日

最終稿受付：2 年 4 月 18 日

別刷請求先：明石市鷹匠町 1-33 (番 673)

明石市立市民病院内科

片 平 敏 雄

**Table 1** Study population and protocol

	IHD	CPS
n	22	9
Age	56±10	57±7
Male/Female	22/0	8/1

## [Measurement of r-MBF]

(1) Resting state

(2) Dipyridamole 0.56 mg/kg i.v.

IHD; ischemic heart disease, CPS; chest pain syndrome, r-MBF; regional myocardial blood flow

枝と回旋枝の最も良く分離する左前斜位から行った。データは、オンラインで接続したミニコンピュータ(東芝製 GPS-550U)に 64×64 のマトリックスにて 1 フレーム/秒にて記録し、Cannon ら

の方法に従い得られた washout curve のピークから 40 秒後までを指数関係近似し、Kety の式  $F = \kappa \times \lambda / \rho$  より算出した<sup>1)</sup>。ここで F は求める r-MBF であり、 $\lambda$  と  $\rho$  は実験的に求められた定数でおのおの血液と心臓の間の分配係数(0.72)および心臓の比重(1.05)を表す。したがって局所の washout curve から得られる  $t_{1/2}$  ( $\kappa$ :クリアランスコンスタント) より r-MBF を算出可能である(Fig. 1)。

安静時に r-MBF を測定後、ジピリダモール(0.56 mg/kg)を 4 分間かけて静注終了後、3 分ないし 4 分の間に再び同量の  $^{133}\text{Xe}$  水溶液を冠注して r-MBF を算出し、その変化率を冠血流予備能とした。なお今回ジピリダモール負荷は虚血性心疾患患者 22 例中 9 例、胸痛症候群 9 例中 4 例、

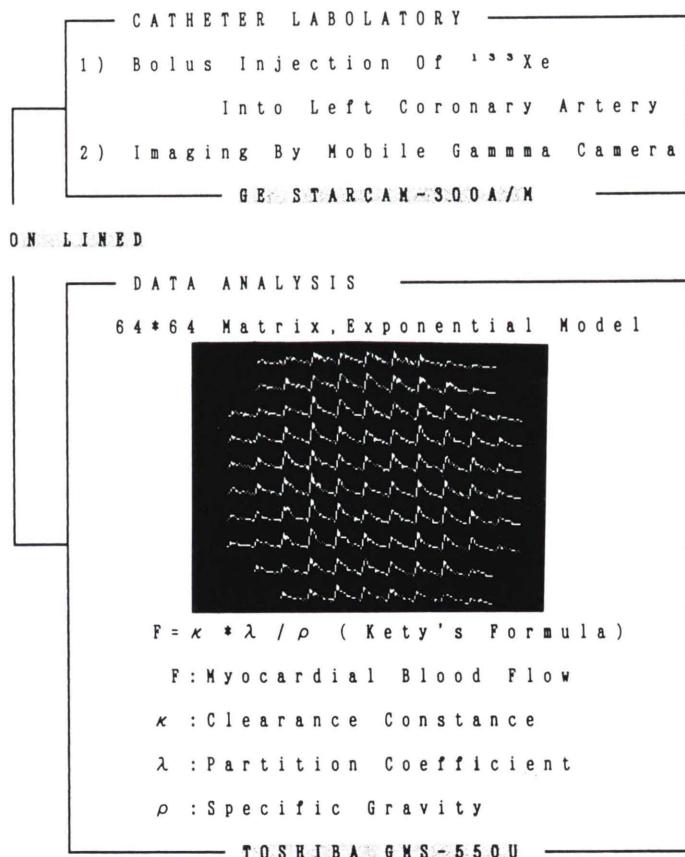


Fig. 1 A diagram shows equipments installed in cardiac catheterization laboratory, and real washout curve and the formula for calculating regional tissue flow rates.

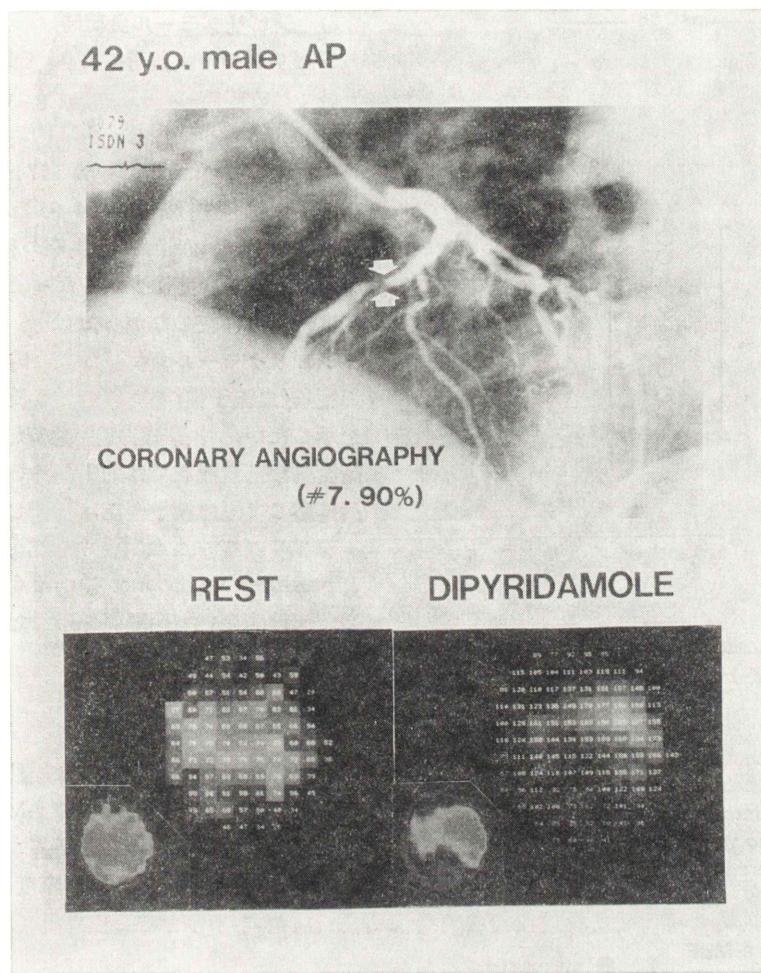


Fig. 2 A 42 yo. male with angina pectoris. Cineangiogram shows severe coronary narrowing at left coronary artery. (upper) Actual r-MBF, and functional imaging in resting and dipyridamole induced vasodilative state (lower). The r-MBF of every regions increased after dipyridamole injection, but at the areas perfused by stenotic vessel, coronary flow reserve diminished clearly.

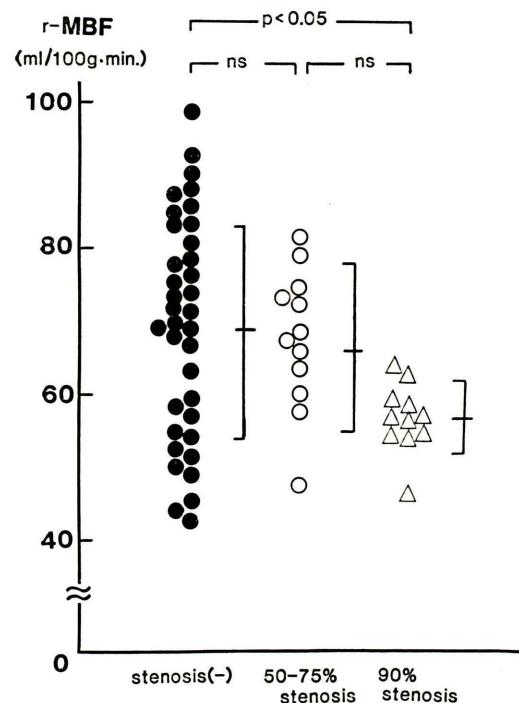
計13例に行った(Table 1)。r-MBFの解剖学的部位の同定は、同一方向から撮影した冠動脈造影フィルムと対比し、前下行枝および回旋枝の灌流域を視覚的に決定した。Fig. 2に左前下行枝#7に90%狭窄を認めた狭心症例の実記録を示す。

### III. 結 果

#### 1) 安静時 r-MBF

正常灌流域では $69 \pm 14$  ml/100 g/minで44-99

ml/100 g/minと幅広く分散していた。また中等度狭窄部末梢域では $68 \pm 10$  ml/100 g/minで正常灌流域との間に有意差を認めなかったが、90%以上の高度狭窄部末梢域では $58 \pm 7$  ml/100 g/minと有意に減少した(Fig. 3)。正常灌流域のr-MBFは、pressure rate productとの間に比較的高い相関関係( $r=0.711$ )を有し、また高度狭窄部末梢部灌流域のr-MBFは全例正常灌流域の回帰直線より下方に偏位した(Fig. 4)。



**Fig. 3** The r-MBF at the areas perfused by non and 50-75% stenotic vessels was 69 and 68 ml/100 g/min each in resting state. Decreased tissue flow rate at the areas perfused by over 90% stenotic vessels was showed significantly, however there is overlaps.

## 2) ジピリダモール負荷時

ジピリダモール負荷により r-MBF は、正常灌流域では安静時 44-85 ml/100 g/min から 128-180 ml/100 g/min へ増加し、中等度狭窄部末梢域では、48-81 ml/100 g/min から 78-157 ml/100 g/min へ、高度狭窄部末梢域では 54-65 ml/100 g/min から 72-100 ml/100 g/min へと狭窄の程度が強まるにつれて増加の程度は少なくなったが、減少した症例は一例も存在しなかった (Fig. 5).

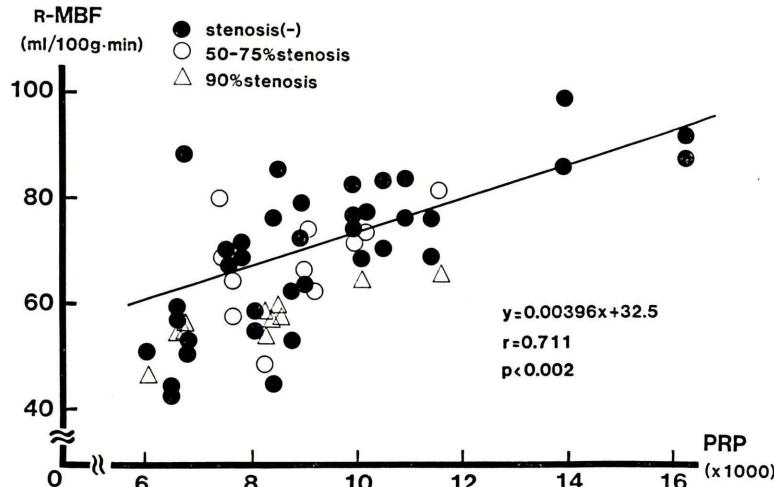
ジピリダモール負荷時の安静時に対する血流増加度(冠血流予備能)は、正常灌流域では約 2.5 倍を示したが、中等部狭窄部灌流域では約 1.9 倍、高度狭窄部灌流域では約 1.3 倍であり、狭窄の程度に応じて冠血流予備能は低下した (Fig. 6).

ジピリダモール負荷時の正常灌流域の r-MBF と pressure rate product も  $r=0.650$  と安静時と同様、比較的良い相関関係を示した (Fig. 7).

## IV. 考 察

### 1. r-MBF 測定の意義

虚血性心疾患は形態的には冠動脈の狭窄が生じ、機能的にはその末梢灌流域の r-MBF が減少もししくは十分に増加しないことが基本的病態である。したがって、r-MBF は冠狭窄度の形態的評価と



**Fig. 4** Correlation between the r-MBF of the areas perfused by non stenotic vessels and pressure rate product in resting state.

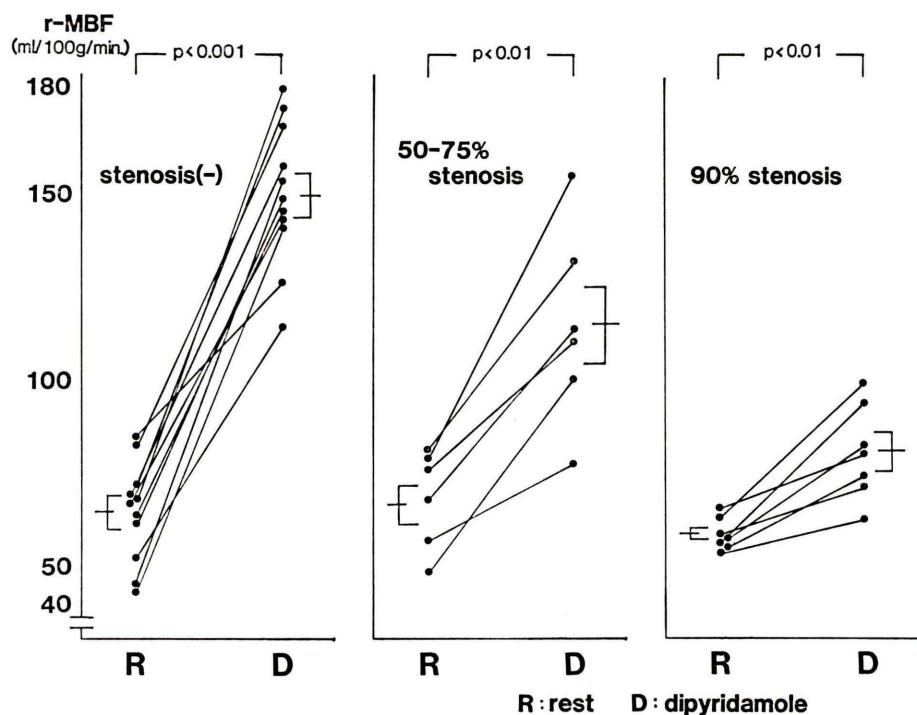


Fig. 5 The changes of tissue flow rates from resting state to dipyridamole induced vasodilative state. There was no regions of decreased tissue flow rates in dipyridamole induced vasodilative state compared with resting state.

とともに心筋虚血を評価するための最も基本的なパラメータである。従来冠狭窄の評価は AHA の分類に代表されるように、視覚的な定性的であったが、PTCA に代表される冠血行再建術の進歩に伴い定量的冠狭窄の評価が必須となりつつある。しかし冠狭窄のなかには、segmental な単発病変ばかりではなく、long lesion, skipped lesion 等の複雑性病変も多数存在し、これらを総合的にどのように評価するかはなお困難と考えられる。一方、<sup>133</sup>Xeクリアランス法によれば、いかなる複雑性病変でも r-MBF が定量的に評価可能である。

また多くの抗狭心薬が新しく開発されているが、その作用機序の解明は十分とはいえない。薬剤の心血行動態への作用とともに、ヒトにおける冠動脈狭窄末梢部の局所心筋血流動態に対する作用の検討は、重要な課題といえる。

上記事項は現在すでに発達した臨床治療の場で現実に要求されつつあるが、将来的には必須になると考えられ、<sup>133</sup>Xeクリアランス法による r-MBF の測定は意義深いものと思われる。

## 2. r-MBF の測定

r-MBF を臨床例で実測する方法として、現在 <sup>133</sup>Xeクリアランス法と positron emission CT (PET) がある。PET は非侵襲的に測定可能であり、代謝面からも観察可能で優れた方法と考えられるが、高価かつ巨大な装置を必要とし、ごく限られた施設でのみ使用可能であり、日常臨床での使用には限界がある。一方、<sup>133</sup>Xeクリアランス法は侵襲的であり、さらに法的に RI 管理区域内に血管造影装置を併設する必要がある。しかし今日の虚血性心疾患の診療において冠動脈造影は必須の検査法である。また、<sup>133</sup>Xeクリアランス法の施行に要する時間はガンマカメラの setting を

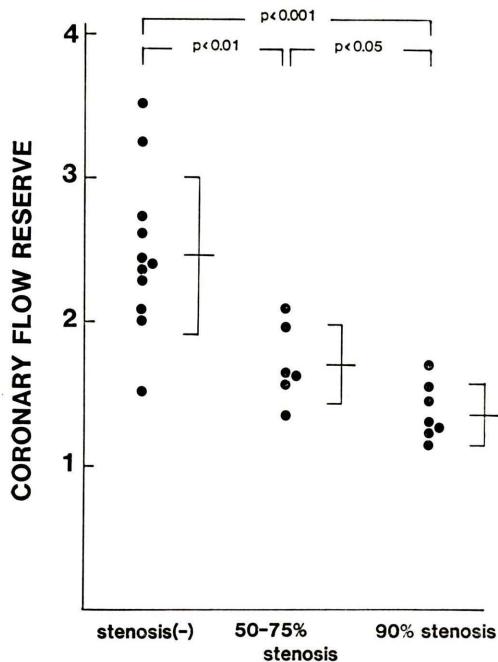


Fig. 6 Coronary flow reserve was approximately 2.5 times of resting state at the areas perfused by intact vessels. Coronary flow reserve of the areas perfused by stenotic vessels was diminished significantly (50-75% stenosis; 1.9 times, >90% stenosis; 1.3 times, respectively).

合せても5分以内であり、通常の冠動脈造影終了後にきわめて容易にかつ安全に再現性良く施行可能である。さらに心臓カテーテル検査施行時に行っているため、血行動態指標、冠動脈の形態との対比も容易で、モービルガンマカメラの使用により種々の角度から撮像することも可能で現時点では、精密さ機敏さにおいてPETを、いしている。さらに繰り返し撮像可能なため各種負荷時の反応も容易に把握可能である。

本法による測定精度は理論上いくつかの問題が指摘されているものの<sup>2)</sup>、実際にヒトにおいて検討した報告はない。イヌを用いて本法とmicrosphere法と比較した報告によると、虚血部や梗塞部などの低流量領域では両者の測定値はほぼ一致するが、流量が多くなるにつれて本法はmicrosphere法に比し過小評価する傾向にあり、両者の直線的相関関係が得られるのは200 ml/100 g/minまでとされている<sup>3)</sup>。1977年当時に比しガンマカメラの進歩があり、本法の高流量領域に対する追従性は改善していると推定されるが、最大拡張時の測定値およびCFRは特に正常灌流域において過小評価している可能性がある。

### 3. 安静時 r-MBF

今回対象とした症例の正常灌流域における安静時r-MBFは平均69 ml/100 g/minでほぼ諸家の

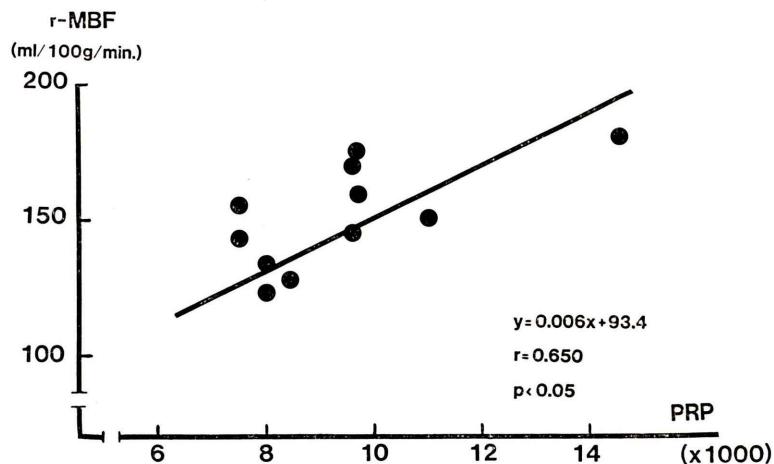


Fig. 7 Correlation between the r-MBF of the areas perfused by intact vessels and pressure rate product in dipyridamole induced vasodilative state.

報告と一致したが、症例により 44–99 ml/100 g/min と幅広く分散していた。一方、r-MBF 測定時の pressure rate product も 6,000–16,000 と大きく分散しており、両者の間で  $r=0.711$  の比較的良い正の相関関係を認めた。このことは r-MBF が心筋酸素需要に応じて変動することを示している。したがって r-MBF が正常か否かを論ずるには、その時点での心筋酸素需要についての考慮も必要である。今回は臨床的に容易に測定し得る pressure rate product を需要の指標として用いたが、本来これは左室全体の酸素需要の指標であり、局所の需要を示すものではないことに留意しておかなければならない。正常灌流域では pressure rate product を指標とすることにも妥当性があろうが、虚血部位では局所仕事量を測定し考察する必要がある。しかし、臨床例での測定は困難であるため、狭窄があっても安静時には非梗塞領域では仕事量に大差はないという仮定のもとに、今回は虚血部位において pressure rate product との関係を検討した。AHA 分類上 50–75% 狹窄部位の r-MBF は安静時には正常灌流域と差がなく、これはこれまでの実験的な報告と一致している。90%以上の高度狭窄部末梢の r-MBF は、全例正常灌流域の回帰直線より下方に位置していたが、pressure rate product との間に高い相関関係 ( $r=0.900$ ) を認めた。したがって需要と供給の関係はなお保たれていると考えられ、このことは逆に 90%以上の高度狭窄部の局所仕事量が減少している可能性を推測させるが、これは今後の課題である。

#### 4. ジピリダモール負荷時 r-MBF

次に本研究ではジピリダモール負荷時にも r-MBF の測定を行った。ジピリダモールの心筋血流増大作用は多くの報告があるが<sup>5,6)</sup>、今回はこの作用を冠狭窄度と冠血流予備能の関係から検討した。ジピリダモール負荷による正常灌流域の血流増加能は、平均約 2.5 倍であった。さらにジピリダモール負荷時の r-MBF も pressure rate product と比較的良い相関関係 ( $r=0.650$ ) を認めた。ジピリダモール負荷時には細小動脈はほぼ最大に拡張していると考えられており、また負荷前後で

pressure rate product が不变であったことより、生理的な需要と供給のバランスを考えるよりは、細動脈の最大拡張時の r-MBF は冠灌流圧に依存することを示すものと考えられる。このことは冠血流予備能を評価する上で留意しなければならない問題である。なお高度狭窄部末梢では、すでに安静時に r-MBF は低下しているながら pressure rate product と相関関係を有していたが、ジピリダモール負荷時には相関関係が消失した。これは血流増加度が冠狭窄度に一義的に依存するためと考えられる。今後定性的な冠狭窄度の判定法ではなく、定量的評価法と対比検討する必要がある。

冠狭窄度と冠血流予備能の関係を検討したことろ、冠狭窄度に応じた冠血流予備能の低下を認めた。50–75% 程度の中等度狭窄部末梢域は、安静時には r-MBF は正常灌流域との間に差を認めなかつたが、ジピリダモール負荷時にはその差の低下が明瞭となり、冠血流予備能測定の有用性が示された。その増加度は平均 1.9 倍であったが、この数字自体の臨床的意義は今後運動負荷心電図、Tl 心筋シンチグラムと対比検討し明らかにする必要がある。90%以上の高度狭窄部の冠血流予備能は 1.3 倍であり、30%の血流増加能しかもたないこととなる。

ジピリダモール負荷はタリウム心筋シンチグラムで虚血検出法として普及しているが、今回検討した症例では r-MBF の実測値が減少した症例は一例も存在しなかった。したがって、タリウム像による虚血検出は基本的には相対的血流増加能の相違を観察しているものと考えられる。しかし胸痛と心電図変化を認め、臨床的に虚血と考えられた症例も存在し、このことは負荷前後の pressure rate product は不变であることから需要の増加によるものではないことがわかる。coronary steal による虚血を生ずるとの報告があるが、今回の検討では r-MBF の絶対値は全例増加しており、少なくとも全層性の虚血は起こっていない。動物実験では心内膜側と心外膜側の血流比が変化し、心内膜側は減少するとの報告がある。<sup>133</sup>Xe クリアランス法では内層外層を区別する空間分解能はな

いため断定できないが、少なくとも虚血が存在するとなれば、coronary stealによる心内膜下血流低下が虚血のメカニズムとして推定される。

#### V. まとめ

Xenon-133クリアランス法を虚血性心疾患患者に適用し、安静時およびジピリダモール負荷時に局所心筋血流量を測定した。正常灌流域の安静時r-MBFは平均69 ml/100 g/minで、pressure rate productと相関し、心筋血流の需要と供給の保たれた関係と考えられた。高度狭窄部灌流域の安静時r-MBFは全例で正常灌流域の回帰直線より下方に位置し、安静時すでにr-MBFの低下を認めた。ジピリダモール負荷により正常灌流域は平均2.5倍に増加したが、50-75%狭窄部灌流域では1.9倍、90%以上の高度狭窄灌流域では1.3倍であり、狭窄度の増加に伴い冠血流予備能は低下することが明らかとなった。Xenon-133クリアランス法はr-MBFの実測が容易で、種々の負荷による変化を定量的に評価可能であり、臨床上きわめて有用な方法と考えられる。

#### 文 献

- 1) Cannon PJ, Sciacca RR, Fowler DL, et al: Measurement of regional myocardial blood flow in man: description and critique of the method using Xenon-133 and a scintillation camera. Am J Cardiol **36**: 783-792, 1975
- 2) Maseri A, Labbate A, Michelassi C, et al: Possibilities, limitation, and technique for the study of regional myocardial perfusion in man by Xenon-133. Cardiovasc Res **11**: 277-290, 1977
- 3) Morgan SM, Fisher JD, Horwitz LD, et al: Validation of regional myocardial flow measurements with scintillation camera detection of Xenon-133. Invest Radiol **13**: 132-137, 1978
- 4) Scheibei RL, Moore R, Korbly DK, et al: Regional myocardial blood flow measurements in the evaluation of patients with coronary artery disease. Radiology **115**: 379-386, 1975
- 5) Rossen JD, Simonetti I, Marcus ML, et al: Coronary dilation with standard dose dipyridamole and dipyridamole combined with handgrip. Circulation **79**: 566-572, 1989
- 6) Gould JL, Westcott RJ, Albro PC, et al: Non-invasive assessment of coronary stenosis by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilatation: II. clinical methodology and feasibility. Am J Cardiol **41**: 279-287, 1987

## Summary

### Regional Myocardial Blood Flow Measurements in Resting and Dipyridamole Induced Vasodilative State by Xenon-133 Clearance Method

Toshio KATAHIRA, Hiroki SUGIHARA, Koji SHIGA, Tatsuya NAKAGAWA,  
Yasushi KUBOTA, Suetsugu INAGAKI, Koichi KAWATA, Takashi NAKAMURA,  
Akihiro AZUMA, Keizo FURUKAWA, Jun ASAYAMA, Hiroshi KATSUME  
and Masao NAKAGAWA

*Second Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan*

Myocardial imaging with Xenon-133 and a gamma camera was employed to evaluate the relationship between angiographically demonstrated coronary artery stenosis and regional myocardial blood flow (r-MBF) in 22 patients with ischemic heart disease and 9 control subjects. After a left anterior oblique cineangiogram was obtained, the cinecamera was replaced by the mobile gamma camera in the same plane and location over the precordium of patients. Then, 370 MBq (10 mCi) of  $^{133}\text{Xe}$  was injected into the left coronary artery as a bolus. After the first measurement of r-MBF in resting state, a second injection was made 3 minutes after intravenous injection of 0.56 mg/kg of dipyridamole for 4 minutes. The r-MBF in different regions of the heart was calculated by Kety formula. Coronary flow reserve (CFR) was defined the rMBF ratio between resting and dipyridamole induced vasodilative state. In the resting state, good correlation ( $r=0.711$ ) was observed between pressure rate product and the r-MBF at the areas perfused by

non stenotic vessels. The r-MBF of the areas perfused by severe stenotic vessels ( $>90\%$ ) was smaller than that of the areas perfused by non stenotic vessels, however there was overlapping of flow. In the dipyridamole induced vasodilative state, the r-MBF of the areas perfused by intact vessels increased approximately 2.4 times of the resting state, and showed good correlation with pressure rate product. In contrast, the r-MBF of the areas perfused by stenotic vessels did not correlate with pressure rate product, but depended on the degrees of coronary stenosis (50–75% stenosis; 1.9 times,  $>90\%$  stenosis; 1.3 times, respectively).

In conclusion, Xenon-133 clearance method is useful to evaluate the relationship among tissue flow rates, anatomical coronary stenosis and hemodynamics.

**Key words:** Ischemic heart disease, Myocardial blood flow, Dipyridamole, Xenon-133 clearance method.