

《原 著》

Flosequinan の肺血管拡張作用

——デジタル肺血流像による評価——

田中 健* 相澤 忠範* 加藤 和三* 岡本 淳*

要旨 血管拡張剤である flosequinan (F) の肺血管拡張作用を Tc-99m MAA 肺血流像と二回注入法を用いて慢性心不全 17 例において検討した。

肺血流像は F 100 mg を服用前と服用 2 時間後に撮像した。右肺横隔膜頂上部と肺尖部との間にプロフィールカーブを求め服用前後でカーブが囲む面積が同じになるように補正し、高さで 2 等分し上肺野と下肺野とした。肺内血流分布の定量的評価はこの上下の面積比によって行った (U/L)。下肺野の肺血流量の増加率として下肺野に対応する面積の増加率 (JL%) を求めた。

17 例いずれにおいても U/L の改善 ($0.82 \pm 0.22 \rightarrow 0.63 \pm 0.24$ $p < 0.001$, JL: $9.6 \pm 6.4\%$) を認め F による下肺野肺血流量の増加が示された。特に 3 例では上肺全域に認められた高肺血流域の消失が認められ、下肺野肺血流量の増加率は最低でも 20% と推定された。

F は肺血管を拡張する作用があり、この効果は下肺野で強い事が示された。

I. はじめに

Flosequinan (F) は血管拡張剤として心不全例の血行動態を改善することが心カテーテルを用いて示されている¹⁾。しかし F の肺血管拡張作用を臨床例で直接に検討した報告は知られてない。著者は肺内血流分布を評価するために坐位による Tc-99m MAA 肺血流像を等カウント域表示としたデジタル肺血流像 (digital perfusion images; DPI) を導入しこれを用いてさまざまな心疾患の肺内血流分布の特徴を報告してきた²⁻⁶⁾。また運動負荷時や薬剤投与時の肺内血流分布の変化を評価するために二回注入法を考案した⁷⁾。今回 F の肺血管拡張作用を F による肺内血流分布の変化から検討したので報告する。

II. 対象と方法

心臓血管研究所に 1989 年 5 月から 12 月の間に精査治療の目的で入院となった慢性心不全 17 例を対象とした。肺内血流分布の評価は入院し状態が安定した後に行った。検査前 48 時間はジゴキシンと利尿剤のみを投与し、当日は絶食で服薬を中止して検査は午前中に行った。肺内血流分布の体動による変化を防ぐために被検者 10 分間坐位に保った。さらに呼吸による変動を除くために 1 分間かけて Tc-99m MAA 37 MBq を静脈より投与した。姿勢の変化による画像のブレを防ぐために被検者を臥位に保った。Siemens 社製ガンマカメラ ZLC-75 に低エネルギー用汎用型平行ホールコリメータを装着し、正面で両肺が対称になるように位置を決めた。エネルギーレベル 140 keV, ウィンド幅 ± 20 keV, 64×64 画素, 16 ビッド, フレームモード, プリセットタイム 10 分で正面像の撮像を行った。この後に F 100 mg を投与し、以後安静に保ち、2 時間後に今回は Tc-99m MAA 370 MBq を同様に投与した。引き続き被検者を

* 心臓血管研究所

受付: 2 年 10 月 3 日

最終稿受付: 2 年 11 月 27 日

別刷請求先: 東京都港区六本木 7-3-10 (☎ 106)

心臓血管研究所

田 中 健

臥位に保ち今回はプリセットタイム 1 分で撮像を行った。正面右肺野内の最高カウント部を 100% とした。この 75-100% 域を高肺血流域とする等カウント域像として 128×128 画素カラー表示を行いデジタル肺血流像 (digital perfusion images; DPI) とした。右肺の肺尖部と肺底部の midpoint の間にプロフィールカーブをそれぞれ求めた。投与後のカーブより 1/10 倍した投与前のカーブを除した。ついでこのカーブが囲む面積が投与前のカーブが囲む面積と同じになるように高さを補正した。これを肺の高さで 2 等分し上肺野と下肺野とした。肺内血流分布の定量的評価はこの上下の面積比 (U/L) によって行った。また下肺野の肺血流量の増加率として下肺野に対応する面積の増加率 (ΔL , %) を求めた。

III. 結 果

対象 17 例は全例が男性で平均年齢 58 歳であった。基礎疾患は拡張型心筋症が 10 例で陳旧性心筋梗塞が 7 例であった。左心駆出率は平均 $30 \pm 10\%$ であった。対象全例において U/L は F 投与により 2 時間後に減少した。 ($0.82 \pm 0.22 \rightarrow 0.63 \pm 0.24$, $p < 0.001$)

17 例中 11 例は最高カウント部位を肺底部に認める下肺野を主とする分布であったが U/L は F 投与により減少を認めた。 ($0.71 \pm 0.15 \rightarrow 0.54 \pm 0.12$). ΔL は $10.5 \pm 7.3\%$ であった。

17 例中 6 例において投与前では最高カウント部位を上肺野に認めた。3 例においては F 投与により最高カウント部位が肺底部となった。F 投与により上肺野の高肺血流域が消失し正常と同様な下肺野を主とする分布に改善したと考えられた。 ($0.92 \pm 0.1 \rightarrow 0.51 \pm 0.02$, $\Delta L\%$; 20, 32, 29%). 投与前後のプロフィールカーブを比較すると肺底部増加率が高かった。

3 例では F 投与後も最高カウント部位は上肺野に止まったままであったが下肺野の相対的カウントの増加が認められた。 ($1.19 \pm 0.13 \rightarrow 1.08 \pm 0.19$, ΔL , 1, 5, 9%)

ΔL と U/L の間には関係が認め難かった。

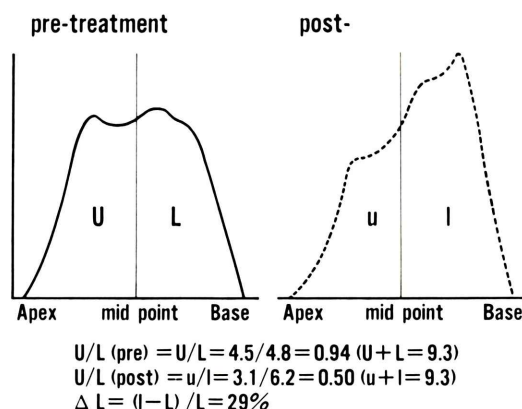


Fig. 1 Quantitative estimation of pulmonary perfusion images by profile curve. Profile curve was determined between the lung apex of right lung and midportion of the basal lung margin and was divided to two portions at the mid point. The area under profile curve was normalized. Quantitative estimation of DPI was made by the ratio of upper area to lower in the curve (U/L). Increase rate of lower area was estimated by $(l-L)/L$ (ΔL).

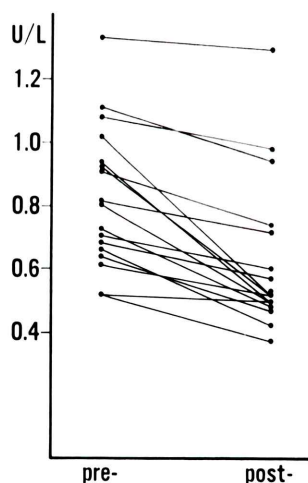


Fig. 2 Change of U/L after administration of Flosequin. Mean value of U/L improved from 0.82 ± 0.22 to 0.63 ± 0.24 ($p < 0.001$).

F の血中濃度には投与 2 時間後に以前の報告と同様な上昇が認められた。また心拍数や血圧には有意な変化を認めなかった。頭重感や悪心などの訴えも認められなかった。

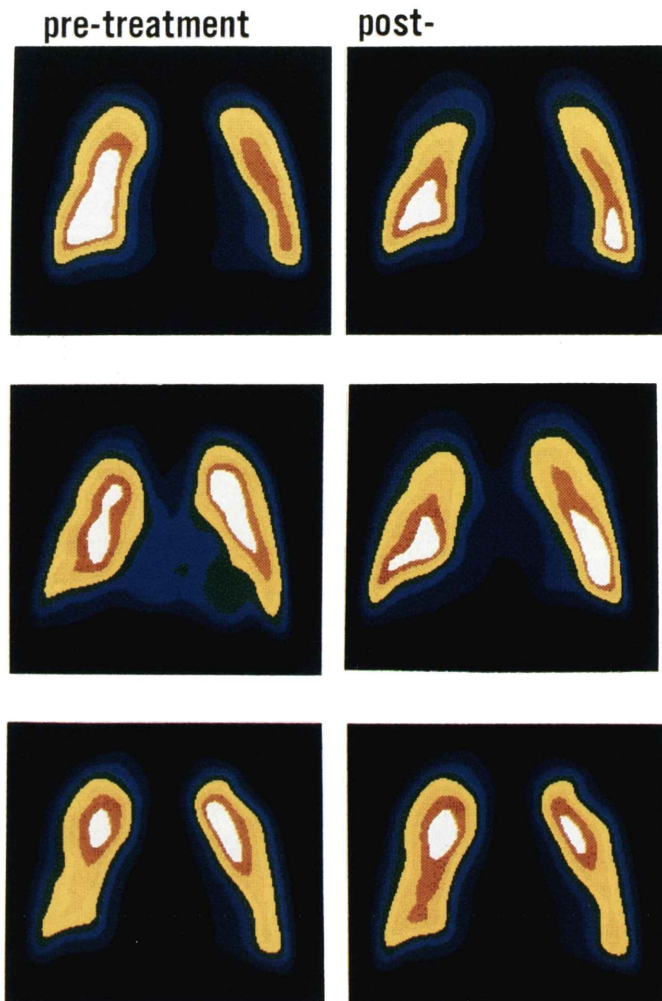


Fig. 3 Digital perfusion images before and after administration of Flosequinan. The upper case. Before administration of flosequinan (F) main portion of hyper-perfusion area (H) was noted in the basal zone and H was also noted in the upper lung zone. After administration of F H noted in the upper zone decreased. (U/L: 0.92→0.53, Δ L: 25%). This indicated that F increased pulmonary perfusion in the lower lung zone. The middle case. In the pre-treatment DPI H was noted over all lung area. The post-treatment DPI was almost normal. (U/L: 0.94→0.50, Δ L: 29%). F might improve pulmonary vasoconstriction in the basal zone. The lower case. H was no more noted in the lower lung zone. After administration of F slight increase of pulmonary perfusion was noted in the lower lung zone and H remained in the upper zone. (U/L: 1.12→0.95, Δ L: 8.5%).

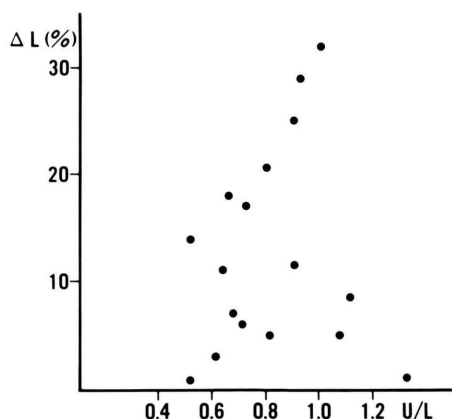


Fig. 4 Relationship between ΔL and U/L. No relationship was noted.

IV. 考 察

Flosequinan (F) は経口投与が可能で、持続時間が長く、体血圧の下降が少ない血管拡張剤として開発された。投与 2 時間後に血中濃度が最大となり、心係数は約 20% 増加し、肺動脈楔入圧は約 30% 減少することが示されている。四肢や肝臓の血流増加が間接的に示めされているが肺血管床に対する効果を直接的に検討した報告は知られていない⁸⁾。正常坐位状態の肺内血流分布は下肺野を主とし上肺野の肺血流は極めて少ない。しかし心不全が進行すると時には上肺野を主とする肺内血流分布となることが知られている^{9,10)}。この変化と肺血行動態の悪化とは密接な関係にあり、この病態生理は以下のように考えられている¹¹⁾、すなわち正常坐位状態の上肺野では肺胞内圧により肺血管床が圧迫され、未灌流肺血管床が生じるため肺血流が減少している。心機能が低下し心拍出量を保つために左房圧引き続き肺静脈圧が上昇すると肺胞内圧に抗して、未灌流肺血管床が開通し、上肺野の肺血流が増加する¹²⁾。病態の進行とともに上肺野肺血流が一層増加し、肺内血流分布が一様となる。この後も心機能の低下が生じ肺静脈圧上昇が持続するとまず肺底部に肺血管周囲浮腫が生じる。この浮腫のために肺底部肺血管床に vasoconstriction が生じ下肺野肺血流が減少する。

さらに病態が進行すると器質的变化も生じ一層の下肺野肺血流の減少が生じる¹³⁾。

このような肺内血流分布と肺血行動態との関係に関しては多くの報告があり肺内血流分布の異常程度と肺動脈楔入圧との間の密接な相関が報告されている¹⁴⁾。僧帽弁狭窄症の肺高血圧症例において酸素とアセチルコリンのいずれにおいても下肺野肺血流の増加が生じ、同時に肺動脈圧や肺血管抵抗が減少することが示され、これらの薬剤により下肺野肺血管の拡張が生じていると報告されている^{15,16)}。

投与された Tc-99m MAA は肺血流に応じて肺局所に分配されるので、U/L の減少は上肺野肺血流の減少または下肺野肺血流の増加に対応する。F 投与により心拍出量の増加がみられるので U/L の減少は下肺野肺血流の増加を示す。著名な改善を示した 3 例ではプロフィールカーブの検討から肺底部ほど肺血管が拡張し上肺野の肺血管より太くなっていると考えられた。これらの例では F が肺血管周囲浮腫による肺底部肺血管床の vasoconstriction を軽減し下肺野の肺血管を拡張したと考えられた。F 投与による改善が不十分な例では下肺野の肺血管周囲浮腫が高度で器質的变化が強く F のみでは肺血管が十分に拡張しなかったと考えられた。下肺野を主とする分布例でも F 投与により下肺野の肺血流の相対的増加が認められた。この場合も F により下肺野で肺血管の拡張が生じたと考えられる。今回の結果 F には肺血管を直接拡張する作用があり、この程度は下肺野で強いと推定された。

下肺野肺血管の拡張により肺血流が下肺野に移行し上肺野の肺血流が減少したための上肺野肺血管の受動的縮小やこのために心機能が改善し肺静脈圧が低下し、この結果上肺野で肺胞内圧が相対的に高くなったための上肺野肺血管の受動的縮小などは当然生じていると推定される。

肺内血流分布の評価において U/L を検討した報告は数多く知られているが肺血管床の拡張率を検討した報告は知られていない。吸収の補正などが必要であるが肺血流量はおおよそプロフィール

カーブに応じて分布していると考えられる。上肺野に対応する面積と下肺野に対応する面積の比は上肺野と下肺野の肺血流量の比となる。プロフィールカーブが補正してあればF投与前後での下肺野に対応する面積の増加率(ΔL)は下肺野肺血流量の増加率を反映し、下肺野の肺血管の全断面積の増加率に対応する。F投与により心拍出量が増加するので拡張率はここで示した以上の値と考えられる。また著名な改善例では肺内での変化は一樣でなく肺底部ほど強いので肺底部の拡張率はここで示した以上の値と考えられる。さらに肺の体積や吸収による減衰など多くの因子を考慮しなければならないが今回求めた値は実際の肺血管の断面積の拡張率を反映しているものと考えられる。

肺血管床に対する運動や薬物の影響を評価するには従来 Xe-133 が用いられていた。これは投与された核種が体内に残存すると以後の測定に対してバックグラウンドとしては扱えず2回目の測定誤差が大きくなるために速やかに体内から消失するガス状の核種が好まれたためである。しかしガスを用いる方法では被検者を座位に保ち、またXe-133は半減期の長いガスであるために特殊な装置も必要となり複雑な面が多く、撮像中体動が生じやすいという欠点もあった。著者が考案した二回注入法は Tc-99m MAA 肺血流像の特徴を利用したもので核種が入手し易く比較的安価で二回の撮像時間は最大でも15分程度なので容易に行い得るという長所を有していた。

肺内血流分布の定量的評価は従来から上肺野を代表する値と下肺野を代表とする値の比が用いられ上下比の言葉で表現されていた。しかしこの具体的な求め方はさまざまで上肺野と下肺野に設定した別々のカウンターによる値の比、スキャナーによるプロフィールカーブまたガンマカメラを用いた肺血流像にROIを求めたりプロフィールカーブを設定したりさまざまであった。また用いた核種も O-15, Xe-133, Kr-81 m, I-131, Tc-99m と多様であった。体積補正も胸部写真や CT を用いて、また一核種で時には二核種を用いて行われている。これらはこの30年間における機器や核種の進歩

によるもので現在では利用出来ない方法もある。各論文における上下比は同じ言葉であっても内容は少しずつ異なるために論文間の一般的な比較は困難である。核医学画像は空間分解能が悪いために辺縁が決め難く従って同じ位置にROIを設定するのが困難なため本論文のようにプロフィールカーブを用いるのが再現性の点でROIを用いるより優れていると考えられた。今後はSPECTにより三次元的な評価を試みる予定である。

V. 結 論

血管拡張剤として知られている flosequinan (F) の肺血管拡張作用を Tc-99m MAA 肺血流像と二回注入法を用いて慢性心不全17例において検討した。この結果Fにより下肺野肺血流が増加することが示された。これよりFは肺血管拡張作用を有しこの作用は下肺野で強いことが示された。

本研究は flosequinan (BTS 49465, 大塚製薬株式会社) の臨床第II相試験としてなされた。

文 献

- 1) Kessler P, Packer M: Hemodynamic effects of BTS 49465, a new long-acting systemic vasodilator drug, in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 113: 137-143, 1987
- 2) 田中 健, 谷口晶子, 高橋早苗, 他: 僧帽弁狭窄症の肺血流像(第一報). *東女医大誌*, 50: 280-285, 1980
- 3) 田中 健, 木全心一, 広沢弘七郎, 他: 僧帽弁狭窄症におけるデジタル肺血流像(DPI)の特徴. *核医学* 19: 223-237, 1982
- 4) 田中 健, 木全心一, 関口守衛, 他: 虚血性心疾患における肺内血流分布の特徴, デジタル肺血流像(DPI)による評価. *核医学* 20: 641-650, 1983
- 5) 田中 健, 高橋早苗, 木全心一, 他: 拡張性心筋症の予後評価におけるデジタル肺血流像の有用性. *核医学* 23: 1491-1495, 1986
- 6) 田中 健, 広沢弘七郎, 日下部きよ子: 心疾患の肺内血流分布による評価. *デジタル肺血流像(DPI)の有用性*. *メデオ* 3 (9): 27-35, 1986
- 7) 田中 健, 広沢弘七郎, 牧 正子, 他: 二回注入法とストレスデジタル肺血流像. *核医学* 18: 375-380, 1981
- 8) Haas GJ, Binkley PF, Carpenter JA, et al: Central and regional hemodynamic effects of flosequinan

- for congestive heart failure. *Am J Cardiol* **63**: 1354–1359, 1989
- 9) Dollery CT, West JB: Regional uptake of radioactive oxygen, carbon monoxide and carbon dioxide in the lungs of patients with mitral stenosis. *Cir Res* **8**: 765–771, 1960
 - 10) Dawson A, Kaneko K, McGregor M: Regional lung function in patients with mitral stenosis studied with xenon-133 during air and oxygen breathing. *J Clin Invest* **44**: 999–1008, 1965
 - 11) Friedman WF, Braunwald E: Alteration in regional pulmonary blood flow in mitral valve disease studied by using radioisotope scanning. A simple nontraumatic technique for estimation of left atrial pressure. *Circulation* **34**: 363–376, 1966
 - 12) West JB, Dollery CT: Distribution of blood flow and the pressure-flow relations of the whole lung. *J Appl Physiol* **20**: 175–183, 1965
 - 13) West JB, Dollery CT, Heard BE: Increased pulmonary vascular resistance in the dependent zone of the isolated dog lung caused by perivascular edema. *Cir Res* **17**: 191–206, 1965
 - 14) Giuntini C, Mariani M, Barsotti A, et al: Factors affecting regional pulmonary blood flow in left heart valvular disease. *Am J Med* **57**: 421–436, 1974
 - 15) Glick G, Schreiner BF, Murphy GW, et al: Effects of inhalation of 100 per cent oxygen on the pulmonary blood volume in patients with organic heart disease. *Circulation* **27**: 554–558, 1963
 - 16) Glazier JB, Dollery CT, Hughes JMB: Effect of acetylcholine on regional pulmonary blood flow in patients with mitral stenosis. *Circulation* **38**: 136–143, 1968

Summary

Direct Vasodilatation Effect of Flosequinan on Pulmonary Vascular Bed. Estimation by Digital Perfusion Images

Takeshi TANAKA, Tadanori AIZAWA, Kazuzo KATOU and Kiyoshi OKAMOTO

The Cardiovascular Institute, Tokyo, Japan

Flosequinan (F) is a potent vasodilator and produces hemodynamic improvement when given to patients (pts) with congestive heart failure (CHF) but little is known about its direct effect on the regional pulmonary vascular bed. Pulmonary perfusion in erect position is known to vary according to the changes of pulmonary hemodynamics. To determine the acute effect of F on pulmonary perfusion 17 pts with CHF (NYHA 2–3, ejection fraction $30 \pm 10\%$) underwent Tc-99m-MAA pulmonary perfusion images in erect position before and 2 hours after administration of 100 mg dose of F. Pulmonary perfusion were assessed by ratio of upper to lower zone counts in the images (U/L). Increase rate of the lower zone area was assessed by $\Delta L/L$ (ΔL , %). ΔL was thought to correspond to increase rate of pulmonary perfusion in the lower lung zone.

In all pts significant decrease in U/L ($0.82 \pm 0.22 \rightarrow 0.63 \pm 0.24$ $p < 0.001$) was noted. ΔL was $9.6 \pm 6.4\%$. Increase in perfusion to the lower lung zone indicated localized vasodilatation effect of F.

In 11 pts with basal hyperperfusion area U/L improved from 0.63 ± 0.08 to 0.49 ± 0.07 and mean ΔL was $9.6 \pm 6.4\%$. This showed increase of pulmonary perfusion in the lower zone. In 3 pts of 6 pts without basal hyperperfusion area pulmonary perfusion in the lower zone markedly increased and hyperperfusion area noted in the upper zone disappeared after administration of F. ΔL was 21, 32 and 29% respectively. This corresponded to the dilation of pulmonary vascular bed in the basal zone. It was suggested that F improved vasoconstriction in the basal zone. In remaining 3 pts. U/L improved from 1.19 ± 0.13 to 1.08 ± 0.19 and ΔL was 1, 5 and 8.5% respectively. Slight increase of pulmonary perfusion in the lower lung zone might show the organic change of the pulmonary vascular bed in the lower lung zone.

It was concluded that F has direct heterogeneous vasodilatation effect on pulmonary vascular bed.

Key words: vasodilator, Tc-99m-MAA pulmonary perfusion images, congestive heart failure.