



Usefulness of intravenous dipyridamole combined with pacing stress for detection of myocardial ischemia in coronary artery disease

栗本, 泰行

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1987-02-28

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲0650

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000650>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍）	栗 ^{くり} 本 ^{もと} 泰 ^{やす} 行 ^{ゆき} （兵庫県）
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博い第531号
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学位授与の日付	昭和62年2月28日
学位論文題目	USEFULNESS OF INTRAVENOUS DIPYRIDAMOLE COMBINED WITH PACING STRESS FOR DETECTION OF MYOCARDIAL ISCHEMIA IN CORONARY ARTERY DISEASE (冠動脈疾患における心筋虚血検出法としての dipyridamole 静注負荷と心房ペーシング負荷の併用の有用性)
審査委員	主査 教授 福 崎 恒 教授 中 村 和 夫 教授 岩 井 誠 三

論文内容の要旨

〔緒 言〕

現在、心筋虚血の診断には種々の方法が存在するが、虚血を判定する指標の相違により虚血の判定が互いに一致しない例が少なくなく、心筋虚血の臨床的判定は必ずしも容易ではない。dipyridamole の静脈内投与は、心電図や²⁰¹Tl-心筋シンチグラフィーを用いて心筋虚血や有意冠狭窄の検出に有用であると報告されている。しかし、心電図や²⁰¹Tl-心筋シンチグラフィー自体、方法論上の限界を有する。従って、心筋虚血のより優れた診断法を確立することを目的とし、鋭敏性を高めるために dipyridamole 負荷にペーシング負荷を併用し、そしてその冠循環と心筋代謝に及ぼす影響を観察し、特異性を高めるために虚血時の嫌気性心筋代謝の最も標準的な指標である心筋乳酸産生を心筋虚血発現の指標とした。そして、本検査法の臨床的有用性と意義および虚血誘発の機序につき検討した。

〔方 法〕

冠動脈造影上、有意冠狭窄を認めた冠動脈疾患14例（狭心症3例、梗塞後狭心症3例を含む陳旧性心筋梗塞11例）；CAD群および正常冠動脈例8例；コントロール群の計22例を対象としたが、異型狭心症や特発性心筋症は除外した。心房ペーシング負荷試験（P-試験）は、心拍数90/分より最大150/分まで有意な胸痛や房室ブロックが生じるまで pacing rate を漸増し、その最大心拍

数で5分間持続した。dipyridamole負荷試験(D-試験)は、dipyridamole 0.56 mg/kgを4分間で静注し、以後10分間を観察期間とした。dipyridamoleとペーシングの併用負荷試験[(D+P)-試験]は、D-試験の観察期間の後にP-試験と同様の最大心拍数でペーシング負荷を5分間施行した。持続的熱希釈法により冠静脈洞(CS)血流量と大心静脈(GCV)血流量を測定、また、動脈、CS、GCVの血中酸素と乳酸濃度を測定した。そして、左室をGCV領域とそれ以外、すなわち(CS-GCV)の領域に二分し、局所冠血流量およびそれより局所的な心筋酸素消費量、乳酸摂取率を算出した。また、左室拡張末期圧(LVEDP)、動脈圧および三誘導心電図(ⅡまたはⅢ、 V_2 、 V_5)を連続記録した。これらの検査とは別の日に、15例にトレッドミル運動負荷試験、14例に運動負荷 ^{201}Tl -心筋シンチグラフィーを施行した。

〔結 果〕

心筋乳酸産生を負荷試験陽性とする、その陽性率すなわち有意冠狭窄の診断に対する鋭敏性は、CAD群において(D+P)-試験では100% (12/12)を示し、P-試験の43% (6/14)、D-試験の31% (4/13)に比べ有意に高かった。一方、コントロール群では全例全試験とも陰性であり、特異性は三試験とも100%であった。

局所冠血流量(一部の例では総冠血流量)の各々の負荷後の増加度(% Δ)は、(D+P)-試験とP-試験では、CAD群の乳酸産生の認められた虚血領域が、乳酸産生の認められなかった非虚血領域およびコントロール群に比べ有意に小さかった。心筋酸素消費量の増加度も同様の結果であった。一方、D-試験では冠血流量の増加度はCAD群の虚血領域と非虚血領域とでは差はなく、両群ともコントロール群に比べ有意に小さかった。D-試験の心筋酸素消費量の増加度は三群間に有意差を認めなかった。

(D+P)-試験において5 mmHg以上のLVEDPの上昇は心筋乳酸産生の93% (10/12)と一致したが、一致しなかった2例は陳旧性心筋梗塞例であり、P-試験やD-試験でも主に梗塞例が不一致例であった。

(D+P)-試験において、心電図上の虚血性ST変化の心筋乳酸産生に対する鋭敏性は58%、特異性は60%と高い値ではなかった。

運動負荷試験において、心電図の虚血性ST低下と ^{201}Tl -心筋シンチグラムの一過性灌流欠損の有意冠狭窄に対する鋭敏性と特異性は、各々前者で70%と50%、後者で88%と80%と(D+P)-試験に比べ有意に低くはなかったが、(D+P)-試験では運動負荷 ^{201}Tl -心筋シンチグラフィーにより判定しえなかった梗塞責任動脈灌流領域での心筋虚血を2例検出した。

〔考 察〕

虚血性心疾患の診断においてD-試験は、心電図や ^{201}Tl -心筋シンチグラフィーをその判定手段に用いる場合、運動負荷試験と同等の診断価値を有するとされている。しかし、dipyridamoleは非狭窄動脈に灌流される心筋部分の血流は著しく増すが、狭窄動脈に灌流される心筋部分の血流は増

さず、相対的な心筋灌流異常をひき起こすと推察され、Albro らは dipyridamole 負荷 ^{201}Tl -心筋イメージの一過性灌流欠損は、狭心痛や虚血性心電図変化なしでも生じうるとし、同法は有意冠狭窄の検出上有用ではあるが、その陽性は必ずしも心筋虚血を意味しないと述べている。また、D-試験における心電図の虚血性 ST 低下については、Albro らは運動負荷試験時のそれに比べ有意に低い鋭敏性と特異性（3%と6%）を報告しており、dipyridamole 負荷心電図は心筋虚血の診断手段としてそれほど優れているとはみなし難い。その上、心筋梗塞を経過した症例では心電図の ST 偏位による虚血の判定が困難であるだけでなく、 ^{201}Tl -心筋シンチグラフィーによる梗塞巣内または周辺の虚血の検出も容易ではない。そこで、より高い診断精度を得る目的で、心筋虚血の判定に代謝指標である心筋乳酸摂取率を用いて検討した。

本研究では心筋虚血の判定上（D+P）-試験を行ったが、本法で CAD 群の全例に心筋虚血を誘発しえ、また、特異性も 100%と非常に高率であった。そのうち 2 例では運動負荷 ^{201}Tl -心筋シンチグラフィーにより判定しえなかった梗塞責任動脈灌流領域での虚血の出現をも検出することができた。この（D+P）-試験の鋭敏性と特異性は、同対象に施行された運動負荷心電図や運動負荷心筋シンチグラフィーのそれらと比べ有意に高くはなかったが、運動負荷の不能な 2 例や負荷不十分なため判定保留となった 1 例でも陽性を呈し、その適応例の拡大が認められた。また、（D+P）-試験は対象の 75%が陳旧性心筋梗塞を有するにも拘らず高い鋭敏性が得られ、特に陳旧性心筋梗塞における jeopardized myocardium の検出にも有用であることが認められた。

Parker は後負荷や心拍数が変化しなければ、ペーシング負荷後の 5 mmHg 以上の LVEDP の上昇は心機能異常を示し、心筋虚血の出現を示唆すると述べているが、本研究において、P-試験では陳旧性心筋梗塞例で有意の LVEDP の上昇と心筋乳酸産生が必ずしも一致せず、このような例では LVEDP は心筋虚血の適切な指標とは思われなかった。dipyridamole は LVEDP に影響する前および後負荷と心拍数を変化させるので、D-試験や（D+P）-試験では、LVEDP を心筋虚血の指標とすることは適当ではないと考えられる。

本研究の（D+P）-試験の実施に際してはいくつかの制約がある。第一に、本検査法は鋭敏な反面、非生理的負荷であるため虚血の存在を過大評価する可能性もあるため、今後更に検討を要するものとする。第二に、冠静脈洞での採血は解剖学的に右冠動脈病変の検出には適さないことは当然である。第三に、乳酸摂取率 0%未満を虚血としたが、この条件に達しなくても虚血の生じている可能性はある。

D-試験陽性の 4 例における虚血出現領域では、心筋酸素需要を反映するとされる rate-pressure product は増加していたが、それ以上に心筋酸素供給の指標である冠血流量は増加していた。従って、dipyridamole による虚血誘発の機序としては、冠血流量は増加するにも拘らず心内膜側/心外膜側血流比が低下するため内膜側心筋灌流の低下することが主に働くと考えられる。また、一部の例では jeopardized collateral を介して栄養される領域に steal 現象の起こることが推察された。従って、（D+P）-試験ではこのような dipyridamole の冠循環に及ぼす影響に加えて、ペーシング負荷による心筋酸素需要の増大ならびに心内膜側/心外膜側血流比のより一層の低下により

心筋虚血を来すものと考えられた。

〔結 論〕

心筋虚血の診断手段として dipyridamole と心房ペースングの併用負荷は、心筋乳酸代謝を観察することにより優れた鋭敏性と特異性を示し、有用な検査法と考えられた。また、その虚血誘発の機序として、dipyridamole による冠血流分布の変化に加えてペースングによる心筋酸素需要の増大が重要な因子と考えられた。

論文審査の結果の要旨

虚血性心疾患（IHD）の診断上、各種負荷試験の重要性は極めて高い。このことは、本疾患が、心筋における酸素需給の不均衡による心筋ヒポキシアを基本病態とする点からも当然といえる。そこで、各種負荷試験が臨床に供されているが、その sensitivity (sens) と specificity (spec) の両面からみて完全に満足すべきものは未だ認められない。また、負荷試験は、負荷の手段と心筋虚血出現の判定法の両面から評価がなされるべきである。通常、運動負荷試験が広く用いられるが、これは心筋の酸素需要の増大により生ずる心筋虚血を心電図もしくは ^{201}Tl -シンチグラフィー（心筋シンチ）により捉えようとするものである。これも、sens と spec の点で決して満足すべきものとはいえない。そこで、本研究者は dipyridamole (D) 投与と、心房ペースング (P) の両者を併用する負荷法を用い、冠静脈洞ないし大心静脈カテテル法により得られる局所心筋血流量と共に求めた心筋乳酸産生を心筋虚血出現の判定指標とする新しい負荷試験（D + P 試験）を考案し、その成績を D 単独又は P 単独の各負荷試験と対比すると共に、トレッドミル運動負荷試験、運動負荷 ^{201}Tl -心筋シンチの成績と比較検討した。

D + P 試験は、0.56 mg/kg の D 静注後10分間して、P (90~150/min) を追加することにより行った。有意冠動脈病変を有する14例の IHD 患者群（狭心症3例、梗塞後狭心症3例を含む陳旧性心筋梗塞11例からなる）及び正常冠動脈対照群8例の両群を対象として前述の検討を行い、次のごとき結果が得られた。即ち、心筋の乳酸摂取率が0%以下の場合を心筋虚血と判定すると、D + P 試験は有意冠動脈狭窄の検出上その sens 及び spec は共に100%であった。P 試験と D 試験の sens は夫々43%と31%であったが、spec は両者共100%であった。運動負荷心電図と ^{201}Tl 運動負荷心筋シンチのそれぞれの sens は70%と88%、spec は50%と80%であり、D + P 試験と較べていずれも低値をとったが、有意差はみられなかった。しかし、D + P 試験では2例において運動負荷 ^{201}Tl 心筋シンチで判定し得なかった梗塞責任冠動脈灌流領域での虚血の出現を検出できた。更に本試験は運動負荷の不能な2例や負荷が不十分なため判定保留となった1例でも陽性を呈した。

D + P 試験の原理としては、〔D〕による心内膜側/心外膜側の血流比の低下による心内膜側心筋血流の減少並びに jeopardized collateral を介して栄養される心筋領域に起る steal 現象の両機序に〔P〕による心筋酸素需要増大の機序が加ることにあるとみなされる。

以上の成績より，D + P 試験は心筋虚血の検出法として極めて優れた方法であると結論された。本研究は心筋虚血の診断法として従来のもものと較べ高い sens と spec を有する新しい優れた方法を提示したもので価値ある集積とみなされる。よって，本研究者は，医学博士の学位を得る資格を有するものと判定した。