

## Dipyridamole 負荷心電図マッピング法 による心筋虚血の診断

八 卷 通 安\* 久 保 田 功\*

### 要 旨

Dipyridamole 負荷心電図マッピングの虚血性心疾患診断における有用性を検討した。冠動脈疾患患者において dipyridamole 静注法 (0.568 mg/kg/4 min) は treadmill 負荷試験と同等の診断精度を有し、心筋梗塞のない例、または多枝病変をもつ心筋梗塞例に高率に ST 低下が出現した。また虚血の広がりを表す指標 nST, STmax は両負荷試験間で良好な相関関係にあり、dipyridamole 静注により treadmill 負荷試験と同等の心筋虚血が誘発されたことを表すものと思われた。Dipyridamole 静注法は冠盗血現象を介し心筋虚血を惹起し、冠動脈疾患の薬物負荷試験法として有用であると思われた。

### はじめに

運動負荷試験は、心筋酸素需要を増大させ心筋虚血を誘発させる。これに対し、dipyridamole などの冠拡張薬は冠狭窄の存在下で心筋虚血を誘発することが知られて、冠動脈疾患の診断薬として注目されつつある。

Dipyridamole は動物実験により冠血管抵抗を減じ、冠血流量を増し冠状静脈洞における酸素分圧を上昇させることから、冠動脈疾患の治療薬として登場した<sup>1)</sup>。しかし1968年 Mantero, Conti<sup>2)</sup>が不安定狭心症患者に dipyridamole 40-60 mg を20分間で静注すると狭心発作が誘発されたと報告して以来、dipyridamole は冠盗血現象を介して心筋虚血を誘発するのではないかとの疑義が生

じた。現在、むしろ心電図、心エコー図、TI-201 心筋シンチグラムを用いて dipyridamole 静注後に心筋虚血が発生することが証明され、dipyridamole が冠動脈疾患診断の有力な診断薬であることが認識されつつある。

我々は、特に体表面の多くの誘導点から心電図を記録、ST 変化を空間的に捉えることで冠動脈疾患の診断を試みてきた。本稿では、冠動脈疾患診断における dipyridamole 負荷試験の意義を心筋梗塞群、非心筋梗塞群の2群に分けて行った成績について紹介したい。

### 研究方法

対象は冠動脈疾患患者70例、うち心筋梗塞の既往のない32例を非梗塞群、心筋梗塞の既往のある38例を梗塞群とした。年齢は36才から74才、平均61才である。心電図上、脚ブロック、WPW 症候群などの心室内伝導障害を有する患者、心筋疾患、弁膜疾患、先天性心疾患を合併する症例は除外した。全例に冠動脈造影上、少なくとも一本の主要冠動脈枝に70%以上の冠狭窄が確認されている。試験に先立ち、全例から同意を得た。これらを対象に対して、1) treadmill による運動負荷試験、2) dipyridamole 負荷試験の2回の負荷試験を行い、それぞれ負荷前後に体表面心電図マッピングを行った。treadmill 負荷は Bruce の protocol に従い、symtome-limited にて施行した。Dipyridamole 負荷は、前腕静脈より dipyridamole 0.568 mg/kg を4分間で注入した。患者が中等度以上の狭心痛を訴えた場合は、aminophiline を125-250 mg を静注した。

体表面マッピングは、中日電子製 HPM-5100

\*山形大学医学部第一内科

装置またはフクダ電子製 VCM-3000 を用いて、体表面87点より単極誘導心電図を記録した。ST 低下は水平型あるいは下降傾斜型で J 点から0.08 秒以上持続する 0.05 mV 以上のものを有意とした。ST 部の電位は J 点より 0.04 秒後に測定した。有意の ST 低下を示した誘導点の数 (nST) および ST 低下の最大値 (STmax) を計測した。

結 果

労作狭心症の dipyridamole 負荷心電図の 1 例  
**dipyridamole test**

を図 1 に提示する。上段から CM-5 誘導心電図波形、その ST レベル、収縮期血圧、心拍数を示す。投与開始 4 分（静注終了時）から収縮期血圧の軽度低下と心拍数の軽度上昇がみられる。ST 部分は静注開始 5 分後から低下しはじめ、やや遅れて胸痛が生じている。10 分後からは ST 低下に加え陰性 U 波が出現した。15 分後に aminophylline 250 mg を静注すると、胸痛の消失とともに心電図変化の改善をみた。

典型例における、安静時 (図 2), treadmill 負  
 K.Y. 41 yrs man LAD 1VD MI(-)

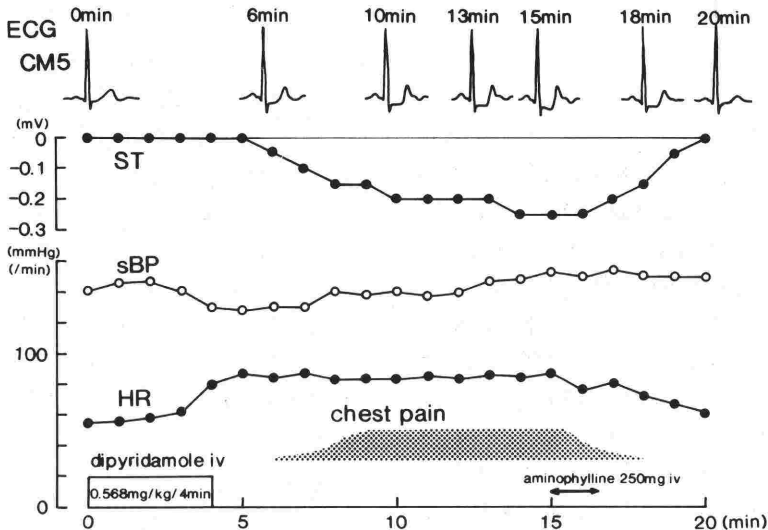


図 1 労作狭心症の Dipyridamole 負荷試験の一例

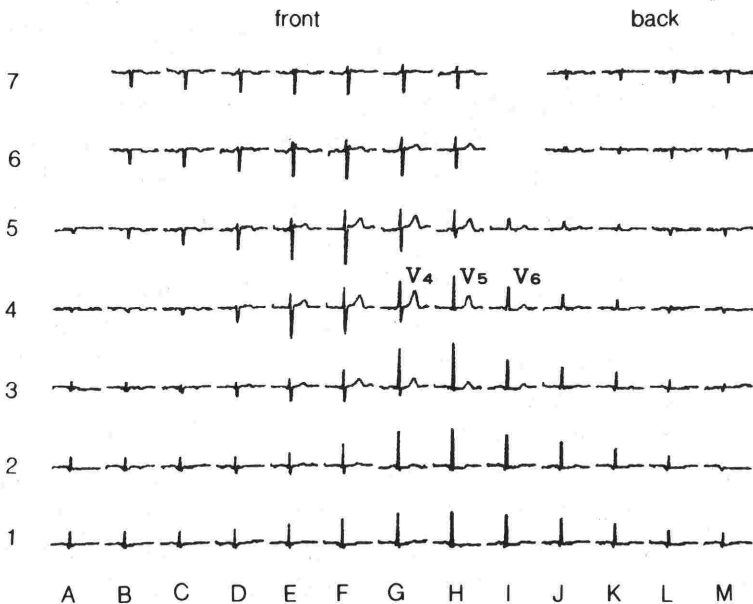


図 2 労作狭心症の安静時の 87 誘導心電図マッピング

荷後(図3), dipyridamole 負荷後(静注開始後10分:図4)の体表心電図マッピングの全波形をしめす. 68才女性, 心筋梗塞のない3枝病変例である. 図中, 左側が前胸部を, 右側が背部を表す.

誘導点 G4, H4, I4 が標準12誘導の V<sub>4</sub>, V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub> に相当する. 有意の ST 低下を示した誘導を実線で囲んだ. Treadmill 負荷後, dipyridamole 負荷後に ST 低下を認める. treadmill 負荷の nST は25,

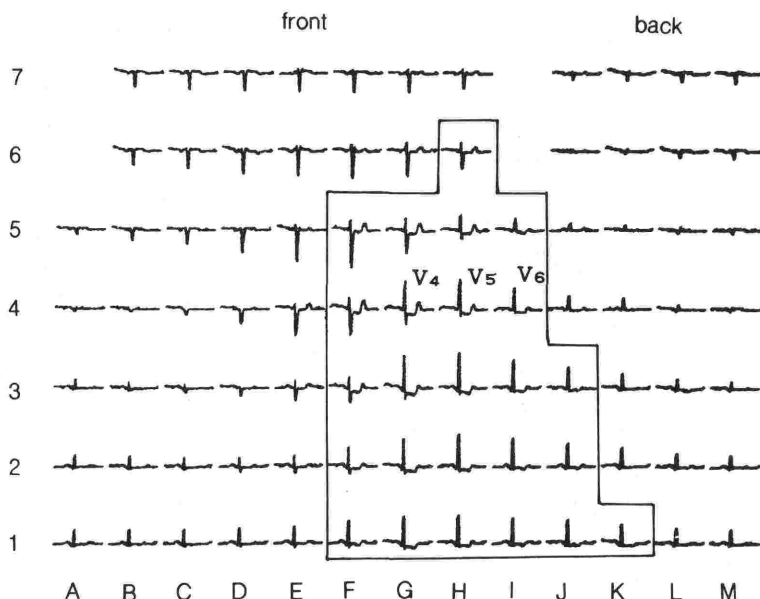


図3 図2と同一例の treadmill 負荷後の87誘導心電図マッピング. 有意の ST 低下を示す誘導を実線で囲んだ.

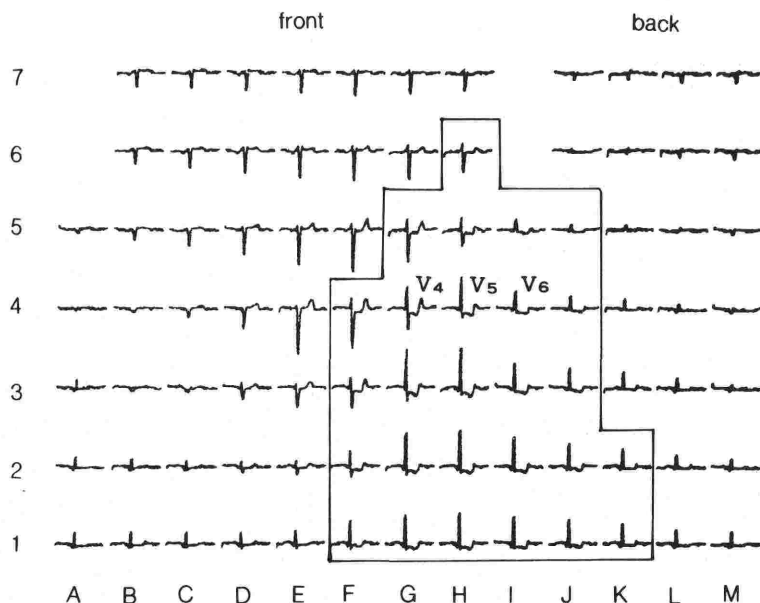


図4 図2と同一例の Dipyridamole 静注後の87誘導心電図マッピング.

STmax は  $-0.28$  mV, dipyridamole 負荷試験の nST は 27, STmax は  $-0.32$  mV であった. 両負荷試験における ST 低下の出現領域は類似している.

非心筋梗塞群 32 例, 心筋梗塞群 38 例の dipyridamole 負荷試験と treadmill 負荷試験における ST 低下の頻度を表 1 に示した. 非心筋梗塞群にて有意な ST 低下は dipyridamole 負荷試験では 26 例 (81%) に treadmill 負荷試験では 28 例

表 1 Dipyridamole 負荷試験と treadmill 負荷試験における ST 低下の頻度

	対象	D (+)	T (+)
非梗塞群	32	26 (81%)	28 (88%)
3 枝病変	14	13 (93%)	12 (86%)
2 枝病変	7	5 (71%)	6 (86%)
1 枝病変	11	8 (73%)	10 (91%)
梗塞群	38	13 (34%)	14 (37%)
3 枝病変	10	7 (70%)	7 (70%)
2 枝病変	12	5 (42%)	5 (42%)
1 枝病変	16	1 (6%)	2 (13%)

D (+) dipyridamole 負荷試験陽性  
T (+) treadmill 負荷試験陽性

(88%) にみられた. 罹患冠動脈枝数ごとにみると dipyridamole 負荷試験では 1, 2, 3 枝病変でそれぞれ 73%, 71%, 93% に ST 低下がみられた, 一方 treadmill 負荷試験では 86%, 86%, 91% であり, 両負荷試験とも同等の陽性率を示した.

同様に心筋梗塞群にて有意な ST 低下は dipyridamole 負荷試験では 13 例 (34%) に treadmill 負荷試験では 14 例 (37%) にみられた. 罹患冠動脈枝数ごとにみると dipyridamole 負荷試験では 1, 2, 3 枝病変でそれぞれ 6%, 42%, 70% に ST 低下がみられ, treadmill 負荷試験では 13%, 42%, 70% であった. 両負荷試験とも同等の陽性率を示した.

両負荷試験の ST 低下の空間的な広がりと程度を nST, STmax を指標として比較した. 各症例ごとの treadmill 負荷後の nST と dipyridamole 負荷後の nST との間には  $r=0.75$  の良好な相関が得られた. また, いずれかの負荷で有意な ST 低下を認めた 45 例につき, 両負荷試験後の STmax を比較したところ, 両者の間には  $r=0.74$  の有意な相関が認められた.

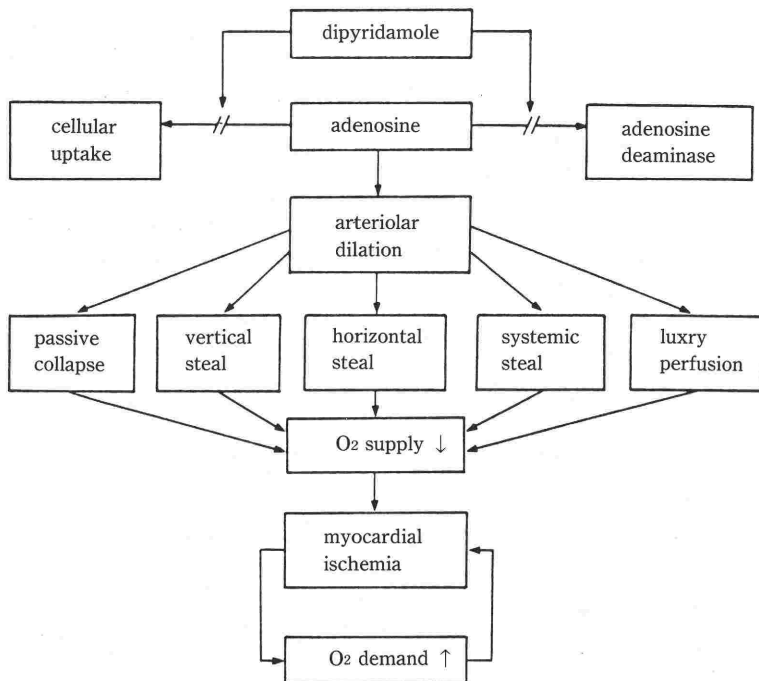


図 5 Dipyridamole による心筋虚血誘発機序 (Picano ら<sup>3)</sup> による)

## 考 察

著者らの成績から冠動脈疾患患者において dipyridamole 静注法は treadmill 負荷試験と同等の診断精度を有し、心筋梗塞のない例、または多枝病変をもつ心筋梗塞例の有効な診断法であると結論される。また虚血の広がりを表す指標 nST, STmax が両負荷試験間で良好な相関関係にあったことは、dipyridamole 負荷試験で treadmill 負荷試験と同等の心筋虚血が誘発されたことを表す。

Dipyridamole 負荷試験の心筋虚血誘発機序について、Picano<sup>3)</sup>らは従来の報告を図5の様にまとめた。主たる心筋虚血誘発機序は adenosine 蓄積に基づく正常領域の冠細小動脈の拡張<sup>4,5)</sup>が垂直盗血 (vertical steal), 水平盗血 (horizontal steal) といった現象を引き起こし、狭窄冠血管領域の酸素供給を減少せしめるためであると考えられる。その他、冠細小動脈の拡張により冠狭窄部の受動的虚脱 (passive collapse), ぜいたく灌流 (luxury perfusion) を来し、また末梢血管を拡張させ全身盗血 (systemic steal) を来すことも酸素供給減少の原因になるという。以下、これらの機序について考察する。

① 受動的虚血：冠細小動脈の拡張により血流が増すと狭窄部での圧の低下が増大する。この圧の低下は狭窄度と血流速度が増すほど、大となる。狭窄度が高度でコンプライアンスのある狭窄の場合、圧の低下に伴い受動的な虚脱を生じ狭窄度が増大する<sup>6)</sup>。受動的虚脱は理論的には起こりうるが、この機序のみでは狭窄部遠位の血流が絶対的に減少するとは考えがたい。

② 垂直盗血：心内膜側心筋は心外膜側心筋よりも酸素需要が多いため、心内膜側の血管抵抗のみが代謝性調節により十分開ききっていることが有りうる。この場合、dipyridamole は心外膜の細小動脈にのみ作用し拡張させる。冠血流量は全体として増加したとしても、心外膜から心内膜へ向かう血流は減少し心内膜虚血がおこる。

③ 水平盗血：冠盗血現象 (coronary steal phenomenon) として従来から有名な現象である。高度狭窄を有する冠血管の遠位部はしばしば側副血行路を介する副行血流で代償されている。ところが dipyridamole によって副血行路を派生している冠血管の末梢細動脈が拡張すると、副血行路

の起始部と終末部の圧勾配が減少し、正常部の冠血流は増加するが、狭窄血管領域の血流は減少する<sup>7,8)</sup>。

④ 全身盗血：Dipyridamole の末梢血管拡張作用によって大動脈拡張期圧が低下すると冠灌流圧が下がり、冠血流が減るという機序である<sup>9)</sup>。ただし dipyridamole の末梢血管拡張作用はそう強いものではない。

⑤ ぜいたく灌流：Dipyridamole によって虚血が生じた狭窄冠血管領域においても、当該静脈血酸素分圧が上昇している。この原因として dipyridamole が組織において酸素供給に有効とならない血管を拡張させ、虚血部の微小循環の効率を低下させること<sup>10)</sup>、および dipyridamole によって生じた血流速度の増大が酸素の抽出率を低下させること<sup>11)</sup>などが挙げられている。

以上のような機序により dipyridamole は狭窄冠血管領域の酸素供給の低下をきたし、主として心内膜下虚血を惹起すると考えられる。一方、心筋酸素需要の指標とされる double product (収縮期血圧と心拍数の積) は dipyridamole 投与により著明な増大は来さず心筋虚血誘発機序の中心的役割を担っているとはいえない<sup>12)</sup>。

## ま と め

冠動脈疾患患者において dipyridamole 静注法 (0.568 mg/kg) は treadmill 負荷試験と同等の診断精度を有し、心筋梗塞のない例、または多枝病変をもつ心筋梗塞例の診断に有用であった。

## 引用文献

- 1) DeGraff, A. C., Lyon, A. F.: Evaluation of dipyridamole (Persantin). *Am Heart J* 64: 423-424, 1963.
- 2) Mantero, O., Conti, F.: A paradoxical clinical response to dipyridamole. In: Bertelli A (ed) *Circulatory Drugs*. North Holland Publishing Company, Amsterdam, pp. 118-123, 1969.
- 3) Picano, E.: Dipyridamole-echocardiography test. Historical background and physiologic basis. *Eur Heart J* 10:365-376, 198.
- 4) Degenring, F. H., Curnich, R. R., Rubio, R., et al.: Effect of dipyridamole on myocardial adenosine metabolism and coronary flow in hypoxia and reactive hyperemia in the isolated perfused guinea pig heart. *J. Mol Cel Cardiol* 8:877-888, 1976.
- 5) Afonso, S., O'Brien G. S.: Mechanism of enhance-

- ment of adenosine action by dipyridamole and lidoflazine in dogs. *Arch Int Pharmacodyn* **194**: 181-196, 1971.
- 6) Brown, G., Bolson, E. L., Dodge, H. T.: Dynamic mechanisms in human coronary stenosis. *Circulation* **70**:917-922, 1984.
  - 7) Flameng, W., Wusten, B., Schaper, W.: On the distribution of myocardial blood flow. II. Effects of arterial stenosis and vasodilation. *Basic Res Cardiol* **69**:435-446, 1974.
  - 8) Fung, A. Y., Gallagher, K. P., Buda, A. J.: The physiologic bases of dobutamine as compared with dipyridamole stress interventions in the assessment of critical coronary stenosis. *Circulation* **76**:943-951, 1987.
  - 9) Rowe, G. C.: Inequalities of myocardial perfusion in coronary artery disease ("coronary steal"). *Circulation* **42**:193-194, 1970.
  - 10) Marshall, R. J., Parratt, J. R.: The effect of dipyridamole on blood flow and oxygen handling in the acutely ischaemic and normal canine myocardium. *Br J Pharmac* **49**:391-399, 1973.
  - 11) Mildemberger, R. R., L'Abbate, A., Zborowska-Sheiz, D. T. et al.: The relationship between the oxygen extraction and extravascular mean transit time in the canine heart. *Can J Physiol Pharmacol* **55**:478-485, 1977.
  - 12) Kawashima, S., Kubota, I., Ikeda, K., et al.: Comparison of the electrocardiographic changes induced by dipyridamole infusion and treadmill exercise in patients with coronary artery disease. *Jpn Heart J* **27**:489-500, 1986.