

ほぼ正常な冠動脈症例の冠攣縮性
狭心症に対する過換気兼急速運動
負荷 Thallium-201 心筋シンチグラ
フィーの有用性

Usefulness of Thallium-201
Myocardial Scintigraphy During
Hyperventilation and Accelerated
Exercise Test in Patients With
Vasospastic Angina and Nearly
Normal Coronary Artery

末田 章三
三根生和明
近藤 直志
矢野 和夫
越智 隆明
越智 直登*¹
荃田 仁志*¹
川田 浩之*²
松田 昌三*²
浦岡 忠夫*²

Shozo SUEDA, MD
Kazuaki MINEOI, MD
Tadashi KONDOU, MD
Kazuo YANO, MD
Takaaki OCHI, MD
Naoto OCHI, MD*¹
Hitoshi KUKITA, MD*¹
Hiroyuki KAWADA, MD*²
Shouzou MATSUDA, MD*²
Tadao URAOKA, MD*²

Abstract

The usefulness of thallium-201 (²⁰¹Tl) myocardial scintigraphy was studied in 109 patients with vasospastic angina who had nearly normal coronary arteries (degree of stenosis < 50%). Coronary spasm was confirmed by pharmacologic agents in all 109 patients from January 1991 to June 1996. The appearance rate of visual redistribution on ²⁰¹Tl myocardial scintigraphy was compared between four groups, 34 patients performing graded bicycle ergometer exercise starting at a work load of 50 W with increments of 25W every 3 min [Ergo(3) group], 14 patients performing hyperventilation for 5 min [HV(5) group], 31 patients performing bicycle ergometer exercise with increments of 25W every 1 min after 5 min hyperventilation [HV(5) + Ergo(1) group], and 30 patients at rest (Rest group). The value of the visual redistribution rate on ²⁰¹Tl myocardial scintigrams in the HV(5) + Ergo(1) group (65%) was higher than that in the patients of other groups [Ergo(3) 41%, HV(5) 43%, Rest 33%]. However, there were no significant differences between the four groups.

Stress ²⁰¹Tl imaging after hyperventilation and accelerated exercise is useful to disclose ischemic evidence in about two thirds of patients with vasospastic angina and nearly normal coronary arteries, whereas about 40% of patients had visual redistribution on ²⁰¹Tl myocardial scintigrams by performing standard procedures.

J Cardiol 1998; 31 (4): 207-213

Key Words

Angina pectoris (vasospastic), Radionuclide imaging (²⁰¹Tl myocardial scintigram),
Exercise tests (ergometer), Hyperventilation

鷹の子病院 循環器科: 〒790-0925 愛媛県松山市鷹の子町 525-1; *¹宇和島社会保険病院 循環器科, 愛媛; *²喜多医師会病院 循環器科, 愛媛

Department of Cardiology, Takanoko Hospital, Ehime; *¹Department of Cardiology, Uwajima Social Insurance Hospital, Ehime; Department of Cardiology, Kita Medical Association Hospital, Ehime

Address for reprints: SUEDA S, MD, Department of Cardiology, Takanoko Hospital, Takanoko-cho 525-1, Matsuyama, Ehime 790-0925

Manuscript received October 8, 1997; revised December 17, 1997; accepted February 6, 1998

はじめに

虚血性心疾患診断法の一つとして、thallium-201 (^{201}Tl)を用いた心筋シンチグラフィが用いられる。その虚血誘発の精度は、自転車エルゴメーター、トレッドミルを用いた負荷心電図単独に比し、高率であるとされている。

本研究は、50%以上の器質的冠狭窄を認めず、ほぼ正常な冠動脈例に発症する冠攣縮性狭心症を対象に、1) 従来より用いられている3分ごとに負荷量を漸増する自転車エルゴメーター負荷試験、2) 5分間の過換気負荷試験、3) 5分間の過換気負荷後に1分ごとに負荷量を漸増する自転車エルゴメーター負荷を追加する負荷試験、および4) 負荷を加えない安静時の ^{201}Tl 心筋シンチグラム、この4つのいずれによってより高率に虚血所見が得られるかについて後ろ向きに検討することを目的とした。そのためにそれぞれにおける早期像と後期像を撮像し、再分布の出現頻度について比較検討した。

対象と方法

対象は1991年1月-1996年6月に冠動脈造影検査を施行し、acetylcholineまたはergonovineを用いた冠攣縮誘発負荷試験にて冠攣縮が証明され、なおかつ50%以上の器質的狭窄を認めずほぼ正常な冠動脈例における冠攣縮性狭心症連続109例である。Table 1に示したごとく、男性97例、女性12例、平均[±SD] 63±7歳である。1991年1月-1992年6月末は、50 Wから始め、25 Wずつ3分ごとに負荷量を漸増する自転車エルゴメーター負荷試験を34例[Ergo(3)群]、1992年7月-12月末は5分間の過換気負荷試験を14例[HV(5)群]、1993年1月-1994年12月は5分間の過換気負荷後に、1分ごとに25 Wずつ負荷量を漸増する自転車エルゴメーター負荷を追加する負荷試験を31例[HV(5)+Ergo(1)群]に施行し、また1995年1月-1996年6月末は負荷を加えない安静時の30例(Rest群)に対し、心臓カテーテル検査の近接期に施行した ^{201}Tl 心筋シンチグラフィにより、おのおの早期像と3時間後の後期像を撮影した。

少なくとも12時間以上内服薬を中止した上で、 ^{201}Tl 負荷心筋シンチグラフィを午前9-11時に施行した。自転車エルゴメーター負荷は症状限界型または目

Table 1 Patient characteristics

	Total number
Total patients	109
Men/women	97/12
Mean age(yr)	63±7
Variant angina	19
Ergo(3)	34(29)
HV(5)	14(11)
HV(5)+Ergo(1)	31(28)
Rest	30(29)

() : the number of men.

Ergo(3) : graded bicycle ergometer exercise starting at a work load of 50W with increments of 25W every 3 min, HV(5) : hyperventilation for 5 min, HV(5)+Ergo(1) : bicycle ergometer exercise with increments of 25W every 1 min after 5 min hyperventilation, Rest : scintigraphy performed at rest.

標心拍数(最大心拍数の85%)到達時に ^{201}Tl を111MBq静注し、更に1分間の運動負荷を継続した。過換気負荷は1分間に約24回の過呼吸を施行後、胸痛の出現か有意の心電図変化を認めた場合に、 ^{201}Tl を111MBq静注した。静注10分後より低エネルギー用汎用カメラ(東芝製GCA602-B)を用い、右前斜位45°から左後斜位45°までの180°を10°ステップの18方向(1方向当たり60秒、64×64 matrix)でsingle photon emission computed tomography(SPECT)撮像を施行した。フィルターは前処理にButterworth filter、再構成にramp filterを使用した。また、cross-talk補正は行わなかった。心電図変化は垂平型・下降型ST低下は1mm以上、J型ST低下は2mm以上、またST上昇は2mm以上を有意とした。 ^{201}Tl 短軸SPECT像を90°ごとに、中隔、前壁、側壁、下壁と4分割した。冠動脈の支配灌流領域は、中隔と前壁は左前下行枝、側壁は回旋枝、下壁は右冠動脈と定義した。

Acetylcholine負荷試験では、内服薬を12時間以上中止した上で、右冠動脈に20, 50, 80 μg 、左冠動脈に20, 50, 100 μg を約20秒間で冠注し、1分後または通常と同様の胸部症状の出現、あるいは有意な心電図変化を認めた場合に造影した。Ergonovine負荷試験も同様に、内服薬を12時間以上中止した上で、右冠動脈に40 μg 、左冠動脈に64 μg を注入し、2分後または通常と同様の胸部症状の出現、あるいは有意の心電図変化

Table 2 Clinical data during spasm provocation test

	No. of total spasm	RCA	LCX	LAD	1VS	2VS	3VS	Spasm vessel/pt
Ergo(3)	65	28 (44)	12 (18)	25 (38)	13 (38)	11 (32)	10 (30)	1.91
HV(5)	25	11 (44)	8 (32)	6 (24)	6 (43)	5 (36)	3 (21)	1.79
HV(5) + Ergo(1)	56	28 (50)	7 (12)	21 (38)	13 (42)	11 (35)	7 (23)	1.71
Rest	53	27 (51)	7 (13)	19 (36)	13 (43)	11 (37)	6 (20)	1.87
Total	199	94	34	71	45	38	26	

(): %.

RCA=right coronary artery; LCX=left circumflex artery; LAD=left anterior descending artery; 1VS=one-vessel spasm; 2VS=two-vessel spasm; 3VS=three-vessel spasm; pt=patient. Other abbreviations as in Table 1.

を認めた場合に造影した。冠動脈造影上、少なくとも90%以上の冠狭窄と通常と同様の胸部症状の出現、あるいは有意の心電図変化の出現を認めた場合、冠攣縮陽性と定義した。冠攣縮の有無、²⁰¹Tl 心筋シンチグラム上の再分布の有無は、独立した2人の検者により視覚的に判定した。

本研究に対し口頭ないしは文書で同意を得た者ののみ、薬剤を用いた冠攣縮誘発負荷試験あるいは²⁰¹Tl 負荷心筋シンチグラフィを施行した。

統計学的検討は Student の unpaired *t* 検定または χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

結 果

1. 冠動脈所見および acetylcholine, ergonovine 負荷試験成績 (Table 2)

Acetylcholine または ergonovine を用いた薬剤誘発負荷試験では、Ergo(3) 群で 65 枝に冠攣縮を認め、その内訳は右冠動脈 28 枝、回旋枝 12 枝、左前下行枝 25 枝であった。また一枝冠攣縮 13 例、二枝 11 例、三枝 10 例で、患者当たりの平均冠攣縮枝数は 1.91 本であった。

HV(5) 群では 25 枝に冠攣縮を認め、右冠動脈 11 枝、回旋枝 8 枝、左前下行枝 6 枝で、一枝冠攣縮 6 例、二枝 5 例、三枝 3 例で、患者当たりの平均冠攣縮枝数は 1.79 本であった。

HV(5) + Ergo(1) 群では 56 枝に冠攣縮を認め、右冠動脈 28 枝、回旋枝 7 枝、左前下行枝 21 枝であり、一枝冠攣縮 13 例、二枝 11 例、三枝 7 例で、患者当たり

の平均冠攣縮枝数は 1.71 本であった。

Rest 群では 53 枝に冠攣縮を認め、右冠動脈 27 枝、回旋枝 7 枝、左前下行枝 19 枝、また一枝冠攣縮 13 例、二枝 11 例、三枝 6 例で、患者当たりの平均冠攣縮枝数は 1.87 本であった。

異型狭心症例は各群でそれぞれ 5 例(15%)、3 例(21%)、5 例(16%)、6 例(20%)に認められた。また 25-50%の器質的冠狭窄をそれぞれ 2 例(6%)、1 例(7%)、4 例(13%)、2 例(7%)に認めたが、それ以外の症例はほぼ正常の冠動脈であった。4 群間で平均患者 1 人当たりの冠攣縮枝数、冠攣縮枝における各冠動脈別の比、一枝・二枝・三枝冠攣縮患者の割合に有意差は認められなかった。

2. ²⁰¹Tl-SPECT における視覚上の再分布出現頻度 (Fig. 1)

Ergo(3) 群では 41%(14/34 例)に、HV(5) 群では 43%(6/14 例)に、HV(5) + Ergo(1) 群では 65%(20/31 例)に、Rest 群では 33%(10/30 例)に、視覚上明らかな再分布を認めた。HV(5) + Ergo(1) 群では他群に比し高値を示したが、有意差は認められなかった。

3. 視覚上の再分布出現部位から推測される冠攣縮枝と誘発冠攣縮枝との一致率 (Fig. 2)

冠攣縮誘発枝と²⁰¹Tl-SPECT 上の再分布出現部位から推測される冠攣縮枝との一致は、Ergo(3) 群で 86%(12/14)、HV(5) 群で 83%(5/6)、HV(5) + Ergo(1) 群で 90%(18/20)、Rest 群で 80%(8/10)であり、各群間で一

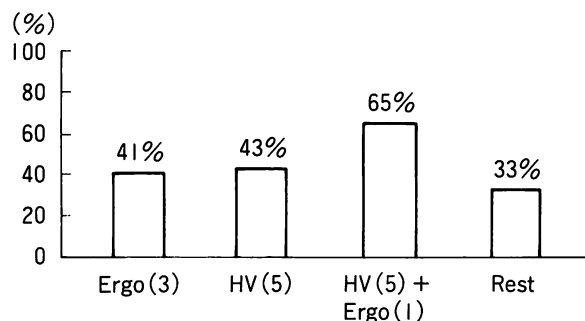


Fig. 1 Comparison of the redistribution on thallium-201 (^{201}Tl) myocardial scintigrams in the four groups

Abbreviations as in Table 1.

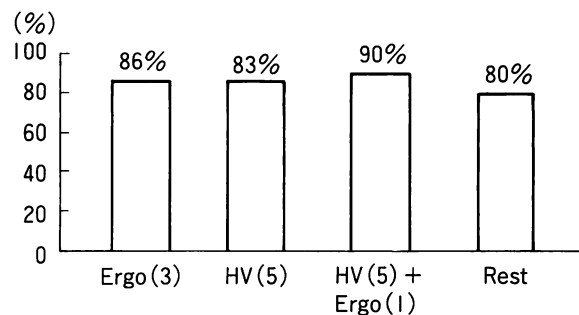


Fig. 2 Coincidence rate between arteries predicted to be responsible for the sites of redistribution on ^{201}Tl myocardial scintigrams and the vessels which induced coronary artery spasm using pharmacologic agents

Abbreviations as in Table 1.

Table 3 Clinical parameters during ergometer exercise tests

	Ergo (3)	HV (5) + Ergo (1)	<i>p</i> value
Maximum heart rate(/min)	122±8	125±11	NS
Maximum systolic blood pressure(mmHg)	173±13	173±18	NS
Rate pressure product	21,135±2,651	21,696±3,933	NS

Abbreviations as in Table 1.

致率に差異はなかった。

4. 各種負荷試験における胸部症状と有意な心電図変化出現率の検討

胸痛、胸部圧迫感などの胸部症状は Ergo (3) 群 21% (7/34 例), HV (5) 群 29% (4/14 例), HV (5) + Ergo (1) 群 39% (12/31 例) であった。また、有意の心電図変化出現がおのおの 6 例 (18%), 2 例 (14%), 8 例 (26%) にみられた。ST 上昇例は Ergo (3) 群で 1 例, HV (5) + Ergo (1) 群で 3 例であった。Rest 群では、胸部症状や有意の心電図変化は 1 例も認められなかった

5. Ergo (3) 群と HV (5) + Ergo (1) 群における運動終了時の心拍数、血圧、ダブルプロダクトの比較 (Table 3)

Ergo (3) 群では、運動時最大心拍数は 122±8/min、収縮期最高血圧は 173±13 mmHg、rate pressure product は 21,135±2,651 であった。一方、HV (5) + Ergo (1) 群ではおのおの 125±11/min、173±18 mmHg、21,696±3,933 であった。自転車エルゴメーター負荷を施行し

たこの 2 群間には負荷量に差異は認められず、同等の負荷量であった。

症例提示

症例 63 歳、男性、冠攣縮性狭心症

夜間および早朝の胸部圧迫感を主訴として入院した。冠動脈造影検査では、Fig. 3 に示すように、acetylcholine 50 μg 投与で右冠動脈に瀰漫性の冠攣縮を認めた。Isosorbide 2.5 mg 投与後は 50%以上の器質的冠狭窄を認めなかった。安静時の ^{201}Tl 心筋シンチグラフィの早期像では下壁に灌流欠損を認めたが、後期像では部分的再分布を下壁に認めた (Fig. 4)。 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィ施行時には、胸部症状、心電図変化はともに認められなかった。

考 察

1. 既存の成績との比較

正常冠動脈を呈する冠攣縮性狭心症の最終診断は、冠動脈造影検査と、引き続き施行される薬剤による冠攣縮誘発負荷試験によってなされる^{1,2)}。我々は以前よ

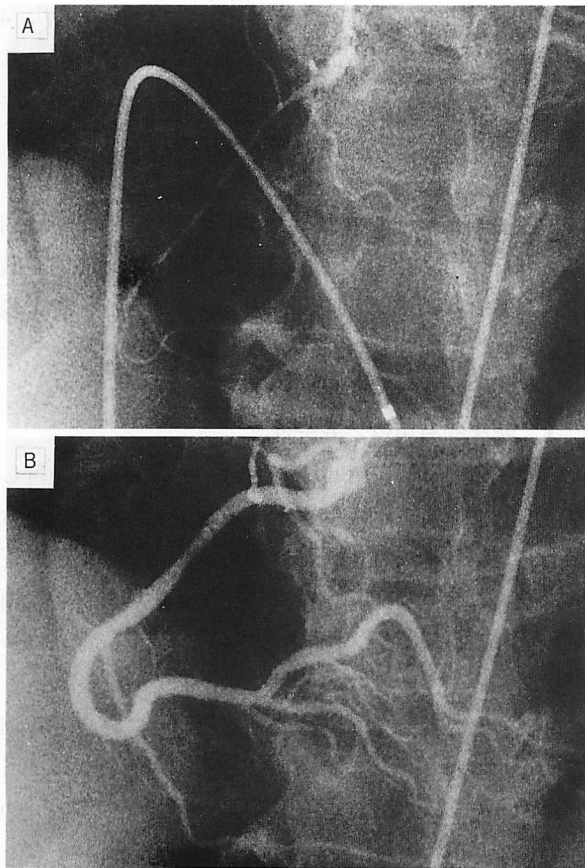


Fig. 3 Illustrative right coronary arteriograms
 A : Diffuse spasm after intracoronary injection of 50 µg acetylcholine is demonstrated.
 B : No significant stenosis is seen after administration of 2.5 mg isosorbide dinitrate.

り過換気負荷に急速運動負荷を追加する方法を用いているが、従来の3分ごとに漸増するトレッドミル負荷試験単独、5分間の過換気負荷単独に比し、より高率に胸部症状の再現と有意の心電図変化が認められることを報告した^{3,4)}。今回はこの方法を自転車エルゴメーター負荷で²⁰¹Tl心筋シンチグラフィを用いて施行した。従来の報告では、有意冠動脈狭窄を認めない異型狭心症例における運動負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィの陽性率は、Watersら⁵⁾によれば39例中15例(38%)、Aokiら⁶⁾によれば25例中11例(44%)とされている。この成績は我々のErgo(3)群の結果とほぼ一致する。我々の対象症例が、異型狭心症をおのおの約20%前後にしか認めない比較的活動性の低い症例であったにもかかわらず、既存の報告と同様の成績が得られた。また、松村ら⁷⁾はほぼ正常な冠動脈を有する冠攣縮性狭心症72例中54例(75%)、Kugiyamaら⁸⁾は有意冠動脈狭窄を認めない異型狭心症19例中全例(100%)に虚血所見を認めたと報告している。対象症例の病期の活動性の差異によって、²⁰¹Tl心筋シンチグラム上の再分布出現陽性率に差が生じたものと思われる。

本研究では、有意差は認められなかったが、過換気負荷兼自転車エルゴメーターによる急速運動負荷[HV(5)+Ergo(1)群]では、その他の負荷試験に比し、高率に虚血所見を認めた。過換気負荷にて冠動脈のトーンスが亢進し、運動負荷、しかも急速運動負荷を

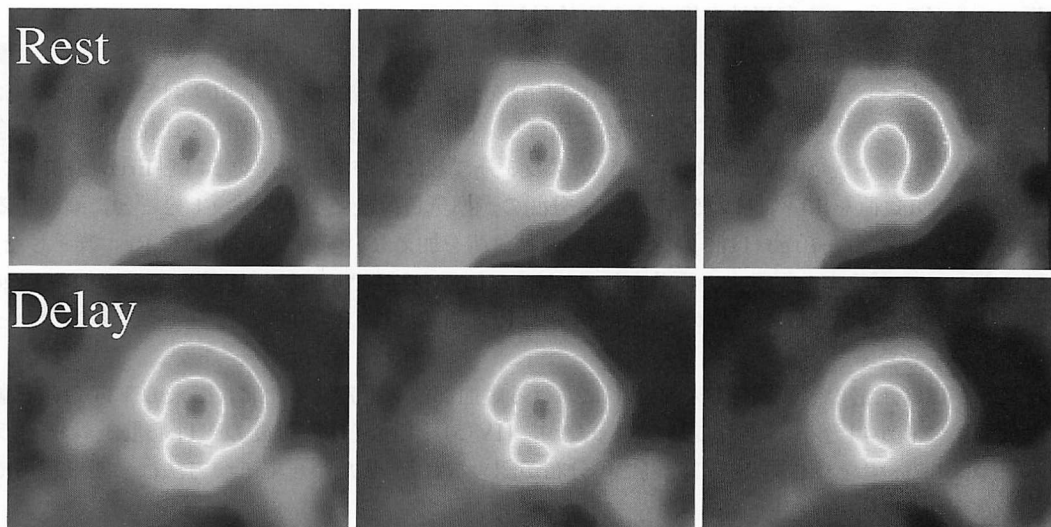


Fig. 4 Illustrative ²⁰¹Tl myocardial scintigrams at rest
 Rest : Perfusion defect in the inferior portion is shown.
 Delay : Partial redistribution in the inferior portion is shown.

追加することで、walk through 現象を生じることなく虚血が誘発されるものと推定された。そのメカニズムとして、冠動脈のトーンスの上昇があたかも器質的狭窄と同様の変化をもたらす、結果的に相対的な虚血を生んだ可能性、あるいは急速運動負荷が α 受容体を介し、更に冠攣縮を惹起することなどが考慮された。

本研究では安静時のみで33%、約1/3の症例で²⁰¹Tl心筋シンチグラム上、再分布所見を認めた。これは早朝または午前中における冠動脈のトーンス亢進状態が午後に改善した結果によるものか⁹⁾、または微小血管病変⁴⁾によるものかは明らかではないが、ST上昇を認めず、比較的活動性の低下している多くの症例においても再分布が認められたことは、現在までの過換気負荷試験^{10,11)}や運動負荷試験¹²⁾の陽性率に疑問があることを示すものである。今後、同一症例でRestとErgo(3)またはHV(5)負荷後に²⁰¹Tl心筋シンチグラフィーが施行されれば、この問題も解決されるものと思われる。

2. 研究の限界

今回施行した負荷試験は施行した時期に差異があり、前向きな研究ではない点が第1の限界に挙げられる。しかし、対象症例1人当たりの冠攣縮枝数と冠攣

縮枝における各冠動脈分布にも差異は認められず、4群間における対象患者間の差異は少ないものと思われた。また再分布出現の有無を視覚で判断し、定量的な解析が行われなかった点が第2の限界点として挙げられる。第3のそれとしては、²⁰¹Tl心筋シンチグラフィー検査施行前の内服薬の中止が12時間と短時間であった点が挙げられる。長時間作用型のCa拮抗薬や硝酸薬の効果が、心筋シンチグラフィー施行時に残存していた可能性も考慮されねばならない。

3. 臨床的有用性と安全性

過換気負荷後に自転車エルゴメーター負荷を施行した全31例で、臨床的に問題となる合併症は全く認められず、本法は安全に施行可能であった。また、ほぼ正常冠動脈を有する冠攣縮性狭心症例においても、過換気負荷兼急速運動負荷試験を用いた²⁰¹Tl心筋シンチグラフィーで、約2/3の症例に再分布所見を認めた。冠攣縮の関与の多いとされている我が国では、冠攣縮性狭心症ばかりでなく、虚血性心疾患全般において、既存の負荷試験を用いるのではなく、HV(5)+Ergo(1)負荷後に²⁰¹Tl心筋シンチグラフィーを用いることで、より高率に虚血所見が得られる可能性があるものと思われた。

要 約

50%以上の器質的狭窄を認めず、ほぼ正常な冠動脈例に発症する冠攣縮性狭心症に対し、²⁰¹Tl心筋負荷シンチグラフィーの有用性を後ろ向きに検討した。

対象は、1991年1月-1996年6月に冠動脈造影を施行し、薬剤を用いた攣縮誘発負荷試験で冠攣縮が証明されたほぼ正常の冠動脈(狭窄度50%以下)を有する冠攣縮性狭心症109例である。方法は²⁰¹Tl心筋シンチグラフィーを以下の4方法で施行し、視覚上の再分布出現頻度を比較検討した。自転車エルゴメーターを50Wから始め、25Wずつ3分ごとに漸増する負荷を34例[Ergo(3)群]に、5分間の過換気負荷を14例[HV(5)群]に、5分間の過換気負荷後に25Wずつ1分ごとに漸増する負荷を31例[HV(5)+Ergo(1)群]に施行し、運動負荷を加えない安静時の30例をRest群とした。²⁰¹Tl心筋シンチグラムの視覚上の再分布は、HV(5)+Ergo(1)群で65%(20/31例)と、その他のErgo(3)群の41%(14/34例)、HV(5)群の43%(6/14例)、Rest群の33%(10/30例)に比し、有意差はなかったが高値を示した。

冠動脈がほぼ正常の冠攣縮性狭心症患者における虚血部位を推定する上に、従来の²⁰¹Tl負荷試験では約40%にしか再分布が認められなかったが、HV(5)+Ergo(1)負荷後の²⁰¹Tl心筋シンチグラフィーでは65%、すなわち約2/3の症例で再分布が認められた。したがってこの方法は診断上有用であると思われた。

文 献

- 1) Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Goto K, Miyagi H, Ogawa H, Matsuyama K : Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol* 1988 ; **12** : 883-888
- 2) Heupler FA, Proudfit WL, Razavi M, Shirey EK, Greenstreet R, Sheldon WC : Ergonovine maleate provocative test for coronary arterial spasm. *Am J Cardiol* 1978 ; **41** : 631-640
- 3) Sueda S, Mineoi K, Ochi T : New non-invasive protocol for detection of vasospastic angina with significant organic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; **29**(Suppl A) : 165A (abstr)
- 4) Sueda S, Kawada H, Matsuda S, Ochi N, Uraoka T : New protocol for detection of vasospastic angina with almost normal coronary arteries. *Circulation* 1995 (Suppl I) ; **92** : I-211 (abstr)
- 5) Waters DD, Szlachcic J, Bourassa MG, Scholl JM, Theroux P : Exercise testing in patients with variant angina : Results, correlation with clinical and angiographic features and prognostic significance. *Circulation* 1982 ; **65** : 265-274
- 6) Aoki M, Koyanagi S, Sakai K, Irie T, Takeshita A, Nakamura M : Exercise-induced silent myocardial ischemia in patients with vasospastic angina. *Am Heart J* 1990 ; **119** : 551-556
- 7) 松村憲太郎, 中瀬恵美子, 灰山 徹, 長谷川章, 斉藤孝行 : 冠攣縮性狭心症の冠循環と運動負荷 201Tl 心筋シンチグラフィの特徴. *核医学* 1992 ; **29** : 615-623
- 8) Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, Minoda K, Takakaoka K, Matsuyama K, Kojima A, Koga Y, Takahashi M : Simultaneous multivessel coronary artery spasm demonstrated by quantitative analysis of thallium-201 single photon emission computed tomography. *Am J Cardiol* 1987 ; **60** : 1009-1014
- 9) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Miwa K, Tanaka S : Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina : Role of exercise-induced coronary arterial spasm. *Circulation* 1979 ; **59** : 938-948
- 10) Masuoka T, Ajisaka R, Watanabe S, Yamanouchi T, Iida K, Sato M, Takeda T, Toyama H, Ishikawa N, Itai Y : Usefulness of hyperventilation thallium-201 single photon emission computed tomography for the diagnosis of vasospastic angina. *Jpn Heart J* 1995 ; **36** : 405-420
- 11) Sakata K, Yoshida H, Sugino H, Iimuro M, Matsunaga Y, Ono N, Morishima S, Hoshino T, Kaburagi T : Assessment of quantitative exercise thallium-201 emission computed tomography in patients with vasospastic angina : Value of washout rate analysis. *Jpn Circ J* 1994 ; **58** : 379-388
- 12) Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, Goto K, Minoda K, Miyagi H, Matsuyama K, Kojima A, Koga Y, Takahashi M : Suppression of exercise-induced angina by magnesium sulfate in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1988 ; **12** : 1177-1183