

冠攣縮性狭心症患者における  
Iodine-123-Beta-Methyl-*p*-  
Iodophenyl-Pentadecanoic Acid 心  
筋シンチグラフィ集積異常遷延  
化の意義

Significance of Retardation of  
Abnormal Uptake of Iodine-123-  
Beta-Methyl-*p*-Iodophenyl-  
Pentadecanoic Acid Myocardial  
Scintigraphy in Patients With  
Vasospastic Angina

井上 文隆\*<sup>1</sup>  
橋本 俊雄  
上村 史朗  
川本 篤彦  
土肥 和紘  
松島 明彦\*<sup>2</sup>

Fumitaka INOUE, MD\*<sup>1</sup>  
Toshio HASHIMOTO, MD  
Shiro UEMURA, MD  
Atsuhiko KAWAMOTO, MD  
Kazuhiro DOHI, MD, FJCC  
Akihiko MATSUSHIMA, MD\*<sup>2</sup>

**Abstract**

**Objectives.** This study investigated retardation of abnormal uptake of iodine-123-beta-methyl-*p*-iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) scintigraphy in patients with vasospastic angina.

**Methods.** Twenty-three patients with vasospastic angina showed abnormal uptake of BMIPP before medical treatment and had coronary vasospasm induced by acetylcholine. The patients were divided into two groups according to uptake of BMIPP after medical treatment: retardation of abnormal uptake of BMIPP (Group R,  $n = 4$ ) and normal uptake of BMIPP (Group N,  $n = 19$ ). Frequency of chest pain, medical treatment and autonomic nervous activity were compared between the two groups. Furthermore, the frequency of chest pain and uptake of BMIPP in group R were obtained after intensive medical treatment. Autonomic nervous activity was evaluated by heart rate variability on Holter electrocardiography. Heart rate variability contained high-frequency elements (HF; 0.15 - 0.4 Hz) and low-frequency elements (LF; 0.04 - 0.15 Hz). LF/HF was estimated for sympathetic nervous activity and HF was estimated for parasympathetic nervous activity. Daytime and nighttime autonomic nervous activity were compared between the two groups.

**Results.** The frequency of chest pain was higher in Group R than in Group N ( $p < 0.05$ ). Medical treatment was not different between the two groups. Circadian variation of sympathetic and parasympathetic nervous activity were absent in Group R. During the nighttime, Group R showed higher sympathetic nervous activity ( $p < 0.05$ ) and lower parasympathetic nervous activity ( $p < 0.01$ ) than Group N. The frequency of chest pain was significantly lower after intensive medical treatment ( $p < 0.05$ ), and uptake of BMIPP returned to normal in Group R. We suspected that the disorder in autonomic nervous activity was more severe in Group R, and thus induced coronary vasospasm.

**Conclusions.** Retardation of abnormal uptake of BMIPP in patients with vasospastic angina indicates poor control of coronary vasospasm. Uptake of BMIPP is useful in the evaluation of coronary vasospasm control in such patients.

J Cardiol 2001; 38(1): 1-11

**Key Words**

Angina pectoris (coronary vasospasm)      Radionuclide imaging (<sup>123</sup>I-BMIPP scintigraphy)  
Autonomic nervous system (heart rate variability)

奈良県立医科大学 第一内科: 〒634-8521 奈良県橿原市四条町840; \* (現)大阪府立中河内救命救急センター 循環器内科: 〒578-0947 大阪府東大阪市西岩田3-4-13; \*<sup>2</sup>国立奈良病院 循環器科, 奈良

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University, Nara; \* (present) Division of Cardiology, Osaka Prefectural Nakakawachi Medical Center of Acute Medicine, Osaka; \*<sup>2</sup>Division of Cardiology, National Nara Hospital, Nara

**Address for correspondence:** INOUE F, MD, Division of Cardiology, Osaka Prefectural Nakakawachi Medical Center of Acute Medicine, Nishiwata 3-4-13, Higashiosaka, Osaka 578-0947

Manuscript received December 21, 2000; revised April 11, 2001; accepted April 12, 2001

## はじめに

冠攣縮性狭心症は、心外膜表面の冠動脈が攣縮して冠血流量が減少し、心筋が虚血になることにより発症する。冠動脈の攣縮は、通常、夜間から早朝にかけての安静時に出現することが多く、労作によっても誘発されない<sup>1,2)</sup>。この冠攣縮性狭心症患者での冠攣縮発作は、大半が硝酸薬やCa拮抗薬などの薬物療法でコントロールされる。一方、薬物療法後も冠攣縮発作のコントロールが不十分な症例は、冠攣縮発作で突然死をすることもある。したがって、冠攣縮性狭心症患者では、冠攣縮発作のコントロール状態を正確に把握することが臨床的に極めて重要になる。しかし、冠攣縮発作のコントロール状態は、胸痛などの自覚症状で判断されているのが通例であり、正確に把握するのは容易ではない。

心筋脂肪酸代謝を反映している iodine-123-beta-methyl-*p*-iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) 心筋シンチグラフィは、冠攣縮性狭心症の診断に有用との報告が多い<sup>3-9)</sup>。これらの報告では<sup>8,9)</sup>、冠攣縮性狭心症患者でのBMIPP心筋シンチグラム集積像は薬物療法後に正常化するのが一般的であるが、集積異常が薬物療法後も遷延する例が一部に存在するという。この集積異常の遷延が冠攣縮発作のコントロール不良を反映しているかについては、まだ十分に検討されていない。

また、自律神経活動の異常が冠攣縮の出現に関与しているとの報告が多い<sup>1,2,10-12)</sup>にもかかわらず、冠攣縮性狭心症患者での自律神経活動とBMIPP心筋シンチグラムの集積像との関係はほとんど検討されていない。そこで、本検討では冠攣縮性狭心症患者での薬物療法後の集積像、胸痛発作頻度および自律神経活動から、集積異常の遷延が冠攣縮発作の不良なコントロール状態を的確に反映するか否かについて検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

対象は、1995年4月-1997年10月の期間に奈良県立医科大学附属病院または国立奈良病院に来院し、薬物療法前のBMIPP心筋シンチグラフィで集積異常を示し、冠動脈に器質的狭窄がなく、アセチルコリン負荷で冠動脈に攣縮が誘発された冠攣縮性狭心症患者

23例である。薬物療法後も本シンチグラフィを全例で撮影し、薬物療法後の集積像から対象を集積異常が遷延した群(遷延化群; 4例)と正常化した群(正常化群; 19例)の2群に分けた。なお、今回対象とした冠攣縮性狭心症患者23例は、いずれも高血圧性心疾患や心筋症などの明らかにBMIPP心筋シンチグラフィ集積異常を示すと考えられる疾患を有していなかった。なお、対象症例は、本研究の趣旨と検査の実施について説明が事前になされ、承諾が得られた患者である。

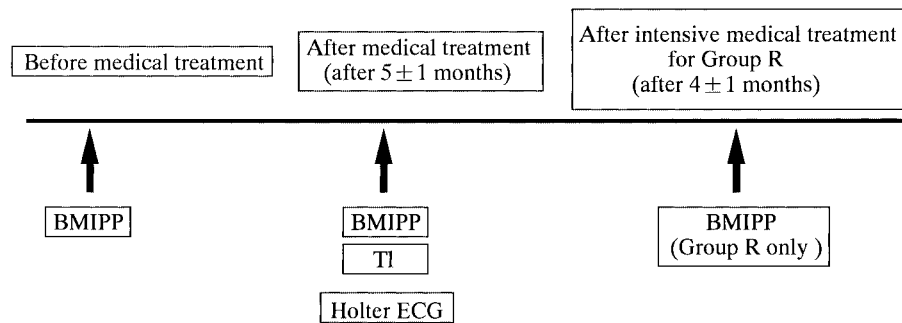
### 2. 患者背景

患者背景として、年齢、性、血清総コレステロール値、高比重リポ蛋白コレステロール値、遊離脂肪酸、リポ蛋白(a)、空腹時血糖値およびヘモグロビンA<sub>1c</sub>値を検討項目に選んだ。

### 3. BMIPP心筋シンチグラフィの撮影法および画像評価法

BMIPP心筋シンチグラフィは、後述の薬物療法開始前に1回目の撮影をし、薬物療法開始5±1ヵ月後に2回目の撮影をした。また、2回目の撮影とほぼ同時期に安静<sup>201</sup>Tl心筋シンチグラフィ撮影を両群で実施した。さらに遷延化群は、後述の薬物療法を強化してから4±1ヵ月後に3回目の撮影をした(Fig. 1)。

BMIPPおよびTl心筋シンチグラフィは、いずれも安静臥位で111MBqを静注し、静注15分後に撮像した。心筋シンチグラフィの撮影条件は、エネルギーウィンドウをBMIPPでは159keV±10%、Tlでは70keV±10%に設定し、1方向30秒、体軸周囲を右前斜位45°から左後斜位45°の180°で32方向から撮像した。使用した装置は、低エネルギー用汎用コリメーターを装着したガンマカメラ(GCA 901A, 東芝製)とデータ処理装置(GMS5500, 東芝製)である。得られたデータは、前処置フィルターにハニングフィルターを使用し、再構成フィルターにランプフィルターを使用して処理した。得られたBMIPP集積像およびTl集積像を長軸垂直断面、短軸断面、長軸水平断面の3方向から視覚で集積低下領域(前壁、中隔、側壁、下壁、心尖部)および集積低下の程度(軽度・中等度・高度)を評価した。また、全例で後述するアセチルコリ



**Fig. 1 Experimental protocol**

BMIPP scintigraphy was performed before and 5 months after initiation of medical treatment. Tl scintigraphy and Holter ECG were performed during medical treatment. BMIPP scintigraphy was repeated after intensive treatment in Group R.

Group R: With retardation of abnormal uptake of BMIPP.

BMIPP = iodine-123-beta-methyl-*p*-iodophenyl-pentadecanoic acid; Tl = thallium; ECG = electrocardiography.

ン負荷検査時に攣縮を示した冠動脈とBMIPP集積低下を示した領域が一致するか否かを検討した。なお、前壁・中隔・心尖部は前下行枝の、側壁は回旋枝の、下壁は右冠動脈または回旋枝の灌流領域とした。また、視覚的に集積低下をまったく示さないものを正常集積とした。

#### 4. 薬物療法

冠攣縮に対する薬物療法は、硝酸薬、Ca拮抗薬およびニコランジルの中から1-3種類を選択して実施した。1回目の撮影終了後から薬物療法を全例で開始した。また、薬物療法後も集積異常を示した遷延化群には薬物療法を強化するために、2回目の撮影終了後から、従来投与していた薬物にニトログリセリン貼付薬25mgとアムロジピン2.5-5mgを追加した。

#### 5. 冠動脈造影検査

冠動脈造影検査は、1回目のBMIPP心筋シンチグラフィ撮影終了後に、右大腿動脈から6Fの診断用カテーテルを用いてSeldinger法で施行した。なお、冠動脈造影検査の開始24時間前からすべての内服薬を中止した。冠動脈に有意狭窄のないことを確認し、一時的ペースメーカーを右室心尖部に留置後、冠攣縮を誘発させるためにアセチルコリン負荷検査を実施した。アセチルコリン負荷検査は、冠動脈にアセチルコリンを10, 20, 30, 50 $\mu$ gの順に冠攣縮が誘発される

まで冠注し、胸部症状を伴い冠動脈内径が50%以上に狭小した場合を陽性とした。このアセチルコリンの冠注は、BMIPP心筋シンチグラフィで集積異常を示した領域を灌流する冠動脈から実施した。なお、冠攣縮が誘発された時点で冠攣縮性狭心症と診断し、アセチルコリン負荷検査を終了した。また、アセチルコリン負荷検査時の心電図でのST上昇の出現頻度を遷延化群と正常化群の両群間で比較した。

#### 6. 胸痛発作回数

胸痛発作回数は、2回目のBMIPP心筋シンチグラフィ撮影時に算定した。また遷延化群については3回目の撮影時にも算定した。

#### 7. 自律神経活動評価法

自律神経活動は、ホルター心電図のR-R間隔を高速フーリエ変換法で周波数解析して評価した。ホルター心電図記録にはMarquette製長時間心電計8500Tを用いて24時間連続記録した。解析対象は、心電図全記録から不整脈部分を除いた正常洞調律部分とした。記録を2分間隔に区分し、それぞれの区間についてR-R間隔の時系列変化を周波数解析した。周波数解析は、2分間に256点を検出する高速フーリエ変換(Marquette製Heart Rate Variability Program Version 002A)で処理した。自律神経活動は、0.04-0.15Hzの低周波数域のパワー(low-frequency power: LF)を0.15

- 0.40 Hz の高周波数域のパワー (high-frequency power: HF) で除した LF/HF を交感神経活動の指標とし, HF を副交感神経活動の指標として評価した. LF/HF および HF は, 24 時間平均値, 23 時から 5 時までの夜間値, および 11 時から 17 時までの昼間値について検討した. 自律神経活動の評価は, 2 回目の撮影と同時期に全例に実施した (Fig. 1).

#### 8. 推計学的処理

群間の比較は Mann-Whitney の *U* 検定あるいは Fisher の直接確率法で, 同一群間での比較は Wilcoxon の符号付き順位検定で推計学的処理をした. なお, 測定値は平均 ± 標準偏差で示し,  $p < 0.05$  を有意差の判定とした.

### 結 果

#### 1. 患者背景

年齢, 性, 血清総コレステロール値, 高比重リポ蛋白コレステロール値, 遊離脂肪酸, リポ蛋白 (a) 値, 空腹時血糖値およびヘモグロビン A<sub>1c</sub> 値は, 遷延化群と正常化群の両群間に差がなかった (Table 1).

#### 2. 心筋シンチグラム集積像

遷延化群および正常化群の全例で集積低下を示した 1 回目の BMIPP 心筋シンチグラム像は, 正常化群中の 2 例を除いて集積低下を示した領域とアセチルコリン負荷時に攣縮を示した冠動脈灌流領域が一致していた. また, 遷延化群中の 1 例および正常化群中の 2 例は, 攣縮した冠動脈灌流領域以外でも BMIPP 集積低下を示した. 遷延化群では 4 例中 2 例で欠損に近い高度の集積低下を示したが, 正常化群ではいずれも軽度から中等度にすぎなかった (Tables 2, 3). 2 回目では正常化群の全例が正常集積であり, 遷延化群の全例が集積異常の遷延を示した. しかし, 遷延化群のいずれでも BMIPP 集積低下の程度は治療前に比べて軽快していたが, 遷延化群中の 1 例は前壁領域に軽度の集積低下が新たに出現していた (Table 2). 2 回目と同時期に施行した TI 心筋シンチグラム像では, 両群の全例で正常集積を示した. 薬物療法強化後に施行した遷延化群の 3 回目では全例で正常集積を示した.

**Table 1 Patient characteristics**

| Variables             | Group R   | Group N   | Statistical significance |
|-----------------------|-----------|-----------|--------------------------|
| Age (yr)              | 57 ± 10   | 55 ± 9    | NS                       |
| Sex (male/female)     | 4/0       | 11/8      | NS                       |
| TC (mg/dl)            | 192 ± 23  | 195 ± 30  | NS                       |
| HDL-C (mg/dl)         | 48 ± 11   | 55 ± 15   | NS                       |
| FFA (mEq/l)           | 0.5 ± 0.2 | 0.5 ± 0.3 | NS                       |
| Lp(a)                 | 11 ± 3.4  | 17 ± 13   | NS                       |
| FBS (mg/dl)           | 99 ± 2    | 99 ± 12   | NS                       |
| HbA <sub>1c</sub> (%) | 5.2 ± 0.3 | 5.0 ± 0.5 | NS                       |

Continuous values are mean ± SD.

Group N: With normal uptake of BMIPP.

TC = total cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; FFA = free fatty acid; Lp(a) = lipoprotein a; FBS = fasting blood sugar; HbA<sub>1c</sub> = hemoglobin A<sub>1c</sub>. Explanation of Group R and other abbreviation as in Fig. 1.

#### 3. 薬物療法

硝酸イソソルビドの使用頻度は遷延化群が 4 例中 4 例 (100%), 正常化群が 19 例中 19 例 (100%), Ca 拮抗薬の使用頻度は遷延化群が 4 例中 4 例 (100%), 正常化群が 19 例中 18 例 (95%), ニコランジルの使用頻度は遷延化群が 4 例中 4 例 (100%), 正常化群が 19 例中 17 例 (89%) であり, いずれも遷延化群と正常化群の両群間に差がなかった.

#### 4. 冠攣縮時の心電図での ST 上昇出現頻度

アセチルコリン負荷による冠攣縮出現時の心電図での ST 上昇出現頻度は, 遷延化群が 4 例中 3 例 (75%), 正常化群が 19 例中 9 例 (47%) であり, 両群間に差がなかった.

#### 5. 胸痛発作回数

胸痛発作回数は, 遷延化群が 5.0 ± 0.8/month, 正常化群が 0.5 ± 0.6/month であり, 正常化群に比べて遷延化群で有意に多かった ( $p < 0.05$ ). 一方, 遷延化群での薬物療法強化後の胸痛発作回数は, 1.3 ± 1.0/month であり, 薬物療法強化前に比べて有意に減少していた ( $p < 0.05$ ; Fig. 2).

#### 6. 自律神経活動評価

LF/HF: LF/HF の 24 時間値は, 遷延化群と正常化群の両群間に差がなかった. 夜間の LF/HF 値は, 遷延化

**Table 2 Relationship between spastic coronary artery and BMIPP uptake in Group R**

| Patient No. | Age (yr) | Spastic coronary artery | BMIPP uptake (before medical treatment) | BMIPP uptake (after medical treatment) |
|-------------|----------|-------------------------|---|--|
| 1           | 68       | RCA                     | Inferior( moderate )                    | Inferior( mild )                       |
| 2           | 60       | RCA                     | Inferior( mild )<br>Apical( moderate )  | Inferior( mild )                       |
| 3           | 55       | RCA                     | Inferior( severe )                      | Inferior( moderate )                   |
| 4           | 44       | RCA                     | Inferior( severe )                      | Inferior( mild )<br>Anterior( mild )   |

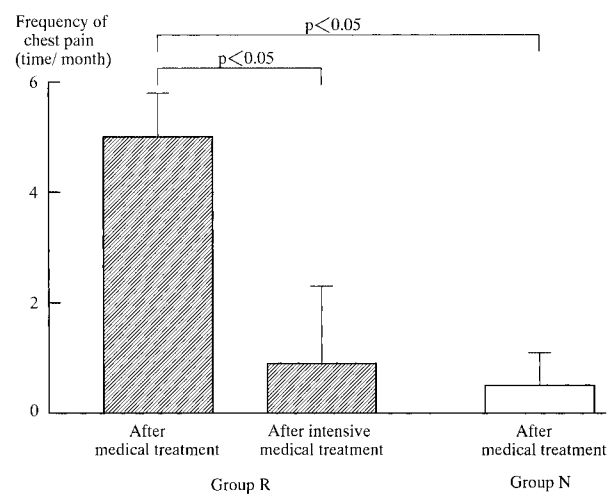
Spastic coronary artery : Vasospasm of the coronary artery induced by acetylcholine.  
RCA = right coronary artery. Explanation of Group R and other abbreviation as in Fig. 1.

**Table 3 Relationship between spastic coronary artery and BMIPP uptake in Group N**

| Patient No. | Age (yr) | Spastic coronary artery | BMIPP uptake (before medical treatment)  |
|-------------|----------|-------------------------|--|
| 1           | 55       | LAD                     | Inferior( mild )                         |
| 2           | 50       | RCA                     | Inferior( mild )                         |
| 3           | 53       | RCA                     | Inferior( mild )                         |
| 4           | 52       | RCA                     | Inferior( moderate )                     |
| 5           | 48       | RCA                     | Inferior( mild )                         |
| 6           | 59       | RCA                     | Inferior( moderate )                     |
| 7           | 55       | RCA                     | Inferior( mild )                         |
| 8           | 64       | RCA                     | Inferior( mild )                         |
| 9           | 78       | LCX                     | Inferior( mild )                         |
| 10          | 42       | RCA                     | Apical( mild )                           |
| 11          | 42       | RCA                     | Inferior( mild )                         |
| 12          | 60       | RCA                     | Inferior( mild )                         |
| 13          | 50       | RCA                     | Inferior( moderate )<br>Anterior( mild ) |
| 14          | 64       | LAD                     | Anterior( mild )                         |
| 15          | 51       | RCA                     | Inferior( moderate )<br>Apical( mild )   |
| 16          | 63       | RCA                     | Inferior( mild )                         |
| 17          | 54       | RCA                     | Inferior( mild )                         |
| 18          | 53       | LCX                     | Inferior( mild )                         |
| 19          | 60       | RCA                     | Inferior( mild )                         |

Spastic coronary artery : Vasospasm of the coronary artery induced by acetylcholine.

LAD = left anterior descending coronary artery; LCX = left circumflex coronary artery. Explanation of Group N as in Table 1 and other abbreviations as in Fig. 1, Table 2.

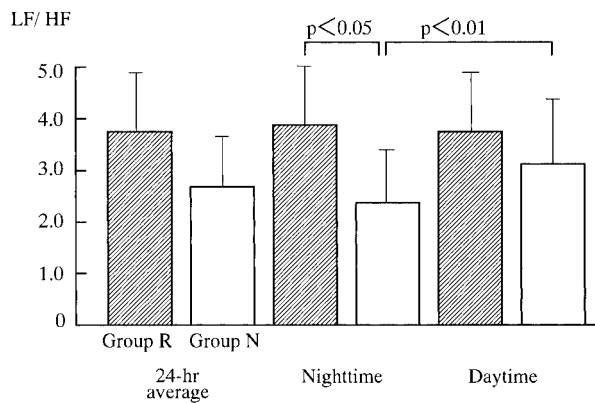
**Fig. 2 Frequency of chest pain**

Frequency of chest pain after medical treatment was significantly lower in Group N than in Group R. The frequency of chest pain was significantly decreased by intensive medical treatment in Group R.

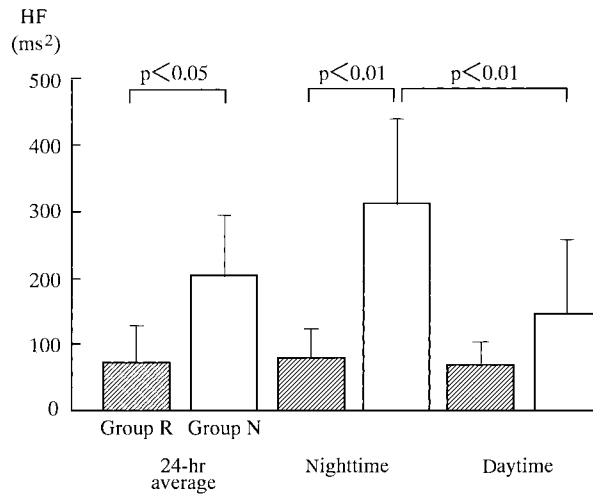
Explanation of the groups as in Fig. 1, Table 1.

群が  $3.9 \pm 1.2$ , 正常化群が  $2.4 \pm 1.0$  であり, 正常化群に比べて遷延化群で有意に高値を示した ( $p < 0.05$ ). 昼間の LF/HF 値は, 遷延化群が  $3.8 \pm 1.1$ , 正常化群が  $3.2 \pm 1.1$  であり, 両群間に差がなかった. また, 遷延化群での LF/HF 値も, 夜間と昼間に差がなかった. 一方, 正常化群での LF/HF 値は, 昼間が  $3.3 \pm 1.1$ , 夜間が  $2.4 \pm 1.0$  であり, 夜間に比べて昼間で有意に高かった ( $p < 0.01$ ; Fig. 3).

HF: HF の 24 時間値は, 遷延化群で  $76 \pm 46 \text{ msec}^2$ , 正常化群で  $203 \pm 102 \text{ msec}^2$  であり, 正常化群に比べて遷延化群で有意に低値を示した ( $p < 0.05$ ). 夜間の HF 値は, 遷延化群が  $81 \pm 46 \text{ msec}^2$ , 正常化群が  $309 \pm$



**Fig. 3 Comparisons of sympathetic nervous activity**  
 Nighttime LF/HF was significantly higher in Group R than in Group N. LF/HF was significantly higher in the daytime than nighttime in Group N, but there was no change between nighttime and daytime LF/HF in Group R. These findings suggest that sympathetic nervous activity increases during the nighttime in Group R, and that circadian variation of sympathetic nervous activity is absent in Group R.  
 LF = low-frequency power; HF = high-frequency power.  
 Explanation of the groups as in Fig. 1, Table 1.



**Fig. 4 Comparisons of parasympathetic nervous activity**  
 24-hr averaged HF and nighttime HF were significantly lower in Group R than in Group N. HF was significantly higher in the nighttime than daytime in Group N, but there was no change between nighttime and daytime HF in Group R. These findings suggest that parasympathetic nervous activity is suppressed during the whole day, as well as during nighttime in Group R, and that circadian variation of parasympathetic nervous activity is absent in Group R.  
 Explanation of the groups and abbreviation as in Figs. 1, 3, Table 1.

150 msec<sup>2</sup>であり、正常化群に比べて遷延化群で有意に低値を示した( $p < 0.01$ )。昼間のHF値は、遷延化群が  $61 \pm 38 \text{ msec}^2$ 、正常化群が  $154 \pm 116 \text{ msec}^2$ であり、両群間に差がなかった。また、遷延化群のHF値は、夜間と昼間で差がなかった。一方、正常化群でのHF値は、昼間が  $154 \pm 116 \text{ msec}^2$ 、夜間が  $309 \pm 150 \text{ msec}^2$ であり、夜間に比べて昼間で有意に低かった( $p < 0.01$ ; Fig. 4)。

### 症 例

遷延化群および正常化群の代表例でのBMIPP心筋シンチグラム集積像およびT1心筋シンチグラム集積像を示す。

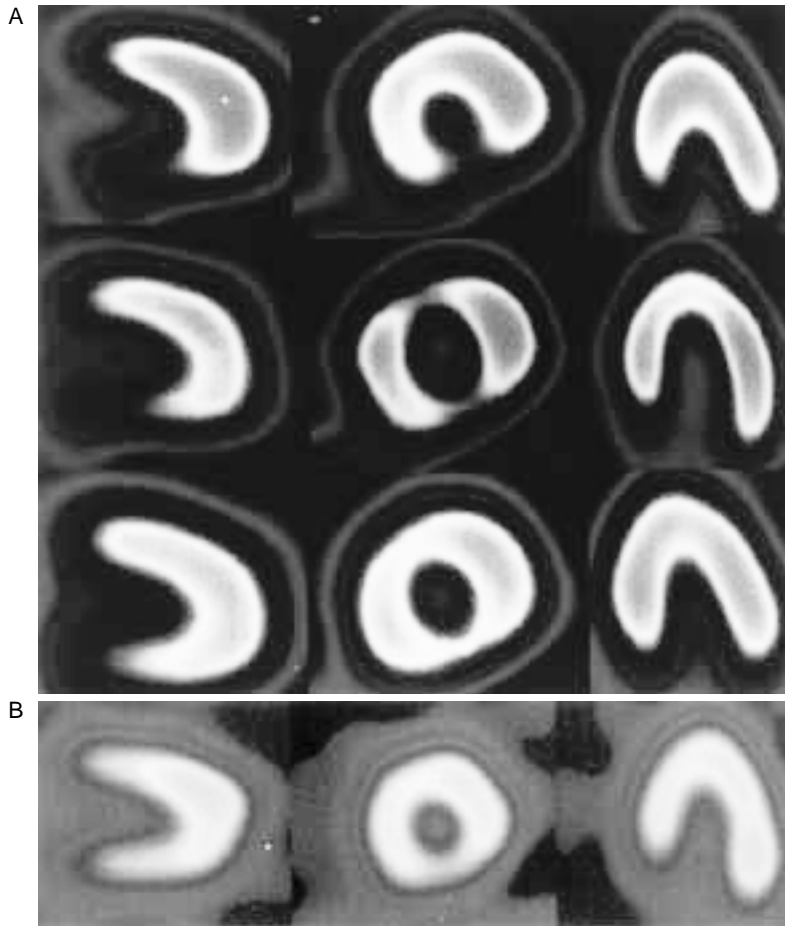
#### 症例1(遷延化群)

44歳、男性。薬物療法前のBMIPP心筋シンチグラム像は、下壁に高度の集積低下を示した。硝酸イソソルビド徐放薬 60 mg/day、ニコランジル 15 mg/day および塩酸ジルチアゼム徐放薬 100 mg/day の投与後も月 2-3 回の頻度で胸痛発作を自覚しており、薬物療法後のBMIPP心筋シンチグラム像は、下壁および前壁の

一部に軽度の集積低下を示した。一方、T1心筋シンチグラム像は正常集積を示した。しかし、ニトログリセリン貼付薬 25 mg/day およびアムロジピン 5 mg/day を追加した後は、胸痛発作は消失し、BMIPP心筋シンチグラム像も正常集積を示した(Fig. 5)。

#### 症例2(正常化群)

52歳、男性。薬物療法前のBMIPP心筋シンチグラム像は、下壁に中等度の集積低下を示した。硝酸イソソルビド貼付薬 80 mg/day、ニコランジル 15 mg/day、およびニフェジピン徐放薬 40 mg/day の投与後は、胸痛発作は速やかに消失し、2回目のBMIPP心筋シンチグラム像も正常集積を示した。また、2回目と同時期に施行したT1心筋シンチグラム像は、正常集積を示した(Fig. 6)。



**Fig. 5 Representative myocardial scintigraphy images of a case from Group R**

*A*: BMIPP images. *Upper row*: First images. *Middle row*: Second images. *Lower row*: Third images. First images (before medical treatment) showed low uptake in the inferior area. Second images (after medical treatment) showed low uptake in the anterior and inferior areas. However, third images (after intensive medical treatment) showed the abnormal uptake areas had disappeared.

*B*: Tl images. Tl images showed normal uptake.

*Left column*: Vertical long-axis view.

*Middle column*: Short-axis view.

*Right column*: Horizontal long-axis view.

Explanation of Group R and abbreviation as in Fig. 1.

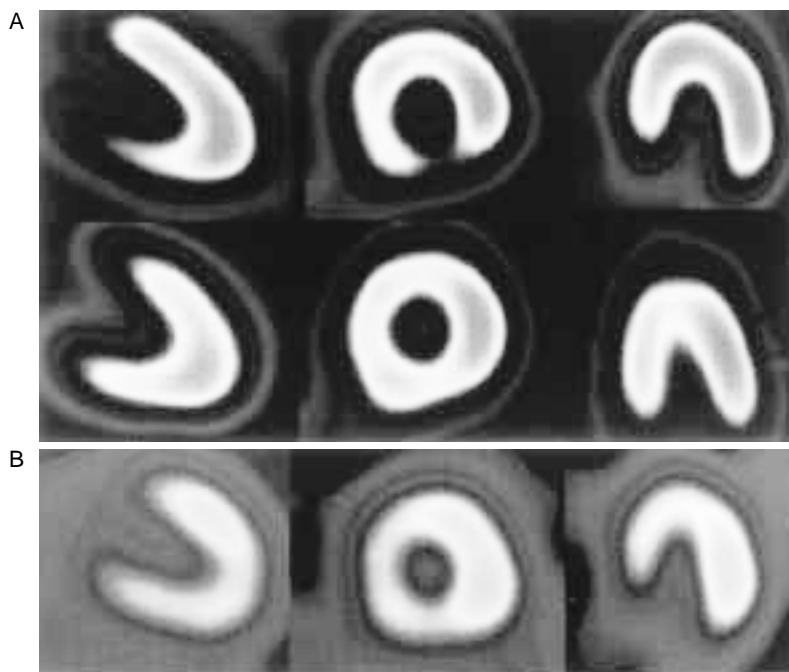
## 考 察

### 1. 冠攣縮性狭心症診断に対するBMIPP心筋シンチグラフィの有用性

冠動脈に器質的狭窄を示さない冠攣縮性狭心症は、非発作時には運動負荷心電図やTl運動負荷心筋シンチグラフィで診断することが困難であり、心臓カテーテル検査施行時にアセチルコリンやエルゴノピンなどの薬物負荷試験で診断されるのが通常である<sup>10,13</sup>。冠攣縮性狭心症でのTl心筋シンチグラフィの集積異常の出現頻度は15-39%であり、Tl心筋シンチグラフィによる冠攣縮性狭心症の診断は困難という報告<sup>5,6,14</sup>がみられる。一方では、冠攣縮性狭心症でのBMIPP心筋シンチグラフィ集積異常の出現頻度は70-90%以上という報告<sup>5,7,15</sup>もあるので、BMIPP心筋シンチグラフィはTl心筋シンチグラフィに比べて冠攣縮性狭心症の診断に有用と考えられる。ま

た、Kawasakiら<sup>16</sup>によると、無症候性冠攣縮性狭心症患者の75%がBMIPP心筋シンチグラフィ集積異常を示すことから、本法は冠攣縮性狭心症での無症候性虚血の検出に有用であるという。冠攣縮性狭心症でのBMIPP心筋シンチグラフィの集積異常は、繰り返し出現した冠攣縮発作によって発生した心筋虚血を反映していると考えられている<sup>5</sup>。本検討では、遷延化群でのBMIPP心筋シンチグラフィは集積異常が遷延したにもかかわらず、Tl心筋シンチグラフィでは正常集積を示した。したがって、BMIPP心筋シンチグラフィで集積異常が遷延した領域は、非可逆性の壊死領域ではなくて可逆性の虚血領域であると考えられた。

正常化群中の2例を除いてBMIPP心筋シンチグラフィ集積低下領域と攣縮した冠動脈灌流領域は一致していた。正常化群中の2例でのBMIPP集積低下領域と攣縮した冠動脈灌流領域の不一致の原因は、多枝



**Fig. 6 Representative myocardial scintigraphy images of a case from Group N**

*A: BMIPP images. Upper row: First images. Lower row: Second images. First images (before medical treatment) showed low uptake in the inferior area. However, second images (after medical treatment) showed the abnormal uptake area had disappeared.*

*B: Tl images. Tl images showed normal uptake.*

*Left column: Vertical long-axis view.*

*Middle column: Short-axis view.*

*Right column: Horizontal long-axis view.*

*Explanation of Group N and abbreviation as in Fig. 1, Table 1.*

冠動脈攣縮やアセチルコリン負荷検査で冠攣縮誘発が不十分であったことなどが考えられる。また、遷延化群中の1例および正常化群中の2例は、攣縮した冠動脈灌流領域以外でもBMIPP集積低下を示したが、この3例も多枝冠動脈攣縮を示したと推定される。さらに、薬物療法前のBMIPP心筋シンチグラフィ集積異常の程度は、正常化群に比べて遷延化群で高度であり、遷延化群中の2例は欠損に近い高度の集積低下を示した。つまり、薬物治療前のBMIPP心筋シンチグラフィ集積異常の程度が高度である冠攣縮性狭心症患者は、薬物治療に抵抗性である可能性があるといえよう。

## 2. 薬物療法後の冠攣縮性狭心症患者でのBMIPP心筋シンチグラム集積像

冠攣縮性狭心症患者で薬物療法後に胸痛発作頻度が減少した例でのBMIPP心筋シンチグラフィ集積異常は数ヵ月後に正常化するが、胸痛発作頻度が増加した例ではBMIPP心筋シンチグラフィ集積異常を示したとの報告<sup>7-9)</sup>がある。これらの報告から、冠攣縮性狭心症患者でのBMIPP心筋シンチグラフィ集積異常は、薬物療法で改善しうるが、薬物治療抵抗性の患者では遷延すると考えられる。本検討では、薬物療法後のBMIPP心筋シンチグラム像は、胸

痛発作頻度の多い遷延化群で集積異常が遷延したが、胸痛発作頻度の少ない正常化群で正常化した。さらに、遷延化群でも、薬物療法の強化で胸痛発作出現頻度が減少し、BMIPP心筋シンチグラム集積像も正常化した。つまり、胸痛発作頻度の減少とBMIPP集積異常の改善は一致していたことから、冠攣縮性狭心症患者でのBMIPP心筋シンチグラム集積像は、冠攣縮発作のコントロール状態を反映しうると考えられる。しかし、Nakajimaら<sup>7)</sup>によると、薬物療法後の冠攣縮性狭心症患者の一部に胸痛発作頻度の改善とBMIPP集積像の改善が一致しない症例が存在するとしているが、その原因として自覚症状の改善の判定基準が厳しいことや無症候性心筋虚血の関与が考えられる。

## 3. 冠攣縮と自律神経活動

交感神経および副交感神経は、いずれも冠動脈に分布している。交感神経には、血管収縮に関与する受容体と血管拡張に関与する受容体があるが、受容体の刺激により冠攣縮が誘発されうる<sup>17)</sup>。交感神経活動が副交感神経活動に比べて低下している夜間や早朝では、軽い労作により交感神経が急激に刺激されて受容体への刺激が受容体への刺激に比べて優位となるため、血管収縮作用が強く出現して冠攣縮が誘発される。一方、交感神経活動が副交感神経活動に比べ



て亢進している昼間では、交感神経が持続的に刺激されていて、受容体への刺激が受容体への刺激に比べて優位となるため、血管拡張作用が強く出現して冠攣縮は誘発されない<sup>2,17,18</sup>。また、副交感神経の伝達物質であるアセチルコリンを冠動脈内に投与すると、冠動脈に内皮傷害が存在する場合にはムスカリン受容体が刺激されて冠攣縮が誘発されることもある<sup>10</sup>。したがって、交感神経および副交感神経のいずれも冠攣縮の発症に関与しうる。ホルター心電図の心拍変動解析による自律神経活動と冠攣縮との関係については、さまざまな報告がある。Yoshinoら<sup>19</sup>は、冠攣縮発症直前には副交感神経活動の一過性亢進に対応して交感神経活動が過剰に亢進すると報告している。また、Miwaら<sup>20</sup>やLanzaら<sup>21</sup>も、冠攣縮発症には交感神経活動の亢進が関与していると報告している。久保田ら<sup>22</sup>によると、冠攣縮性狭心症患者は、正常対照群に比べて交感神経および副交感神経活動の日内変動が消失し、夜間の交感神経活動が亢進して、夜間の副交感神経活動が減弱していたという。一方では、レム睡眠期には短時間で交感神経および副交感神経活動が入れ替わるため、冠攣縮が発生するという報告<sup>2,23</sup>もみられる。

本検討では、BMIPP心筋シンチグラフィ集積異常が遷延した遷延化群の自律神経活動は、日内変動が消失し、夜間の交感神経活動が亢進して、夜間の副交感神経活動が減弱していた。一方、正常化群の自律神経活動は、交感神経および副交感神経の日内変動が保たれていた。したがって、遷延化群では高度の自律神経活動異常によって冠攣縮が頻回に惹起されたため、薬物療法後もBMIPP心筋シンチグラフィ集積異常が遷延した可能性がある。また、正常化群は自律神経活動に明らかな異常を示さなかったことから、自律神経活動異常は重症の冠攣縮性狭心症患者に比べて軽症患者で軽度である可能性もある。Tsuchiyaら<sup>24</sup>は、多枝攣縮の冠攣縮性狭心症患者では自律神経活動が高度に障害されていたが、1枝攣縮の冠攣縮性狭心症患者と正常対照群との間には自律神経活動に差がなかったと報告しており、自律神経活動の異常は、重症の冠攣縮性狭心症患者に比べて軽症の患者で軽度である可能

性がある。

#### 4. 冠攣縮性狭心症に対する薬物強化療法

冠攣縮性狭心症患者の治療は、冠攣縮予防を目的としてCa拮抗薬や硝酸薬が投与されるのが一般的である。近年では、抗冠攣縮作用を有するニコランジルも、しばしば用いられている<sup>25,26</sup>。本研究では、遷延化群に対しては、硝酸イソソルビド、Ca拮抗薬およびニコランジルの3薬物併用療法後に、薬物療法の強化を目的としてニトログリセリン貼付薬およびCa拮抗薬であるアムロジピンを追加した。なお、ニトログリセリン貼付薬にアムロジピンを併用した理由は、アムロジピンが冠攣縮発作の抑制に有用であることに加えて、反射性頻脈や過度の血圧低下を招来しないという特徴を有しているからである<sup>27,28</sup>。遷延化群では、薬物療法の強化によって胸痛発作が抑制され、BMIPP心筋シンチグラム集積像も正常化したと考えられる。

#### 5. 本研究の限界

本検討では総症例が23例、とくにBMIPP心筋シンチグラフィ集積異常遷延例がわずか4例にすぎず、さらに多数例での検討が望まれる。また、冠攣縮発作の出現頻度をより正確に評価するために胸部自覚症状の出現頻度のみならず、頻回のホルター心電図による無症候性の冠攣縮発作出現頻度も評価する必要がある。

以上、薬物療法後にBMIPP心筋シンチグラフィ集積異常が遷延する冠攣縮性狭心症患者は、冠攣縮発作が頻発しており、その背景に自律神経活動が高度に障害されている可能性がある。しかも、頻発する冠攣縮発作を薬物療法で抑制できれば、BMIPP心筋シンチグラム集積像は正常化するものと予測される。

## 結 論

薬物療法後の冠攣縮性狭心症患者でのBMIPP心筋シンチグラフィ集積異常の遷延は、冠攣縮発作のコントロール状態が不良であることを示唆しており、薬物療法後の冠攣縮性狭心症患者でのBMIPP集積像は、冠攣縮発作のコントロール状態の指標になりうる。

## 要 約

目 的: Iodine-123-beta-methyl-*p*-iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) 心筋シンチグラフィの集積異常が, 薬物療法後の冠攣縮性狭心症患者で遷延する意義について検討した.

方 法: 対象は, 冠動脈に器質的狭窄がなく, アセチルコリン負荷で冠動脈に攣縮が誘発され, 薬物療法前のBMIPP心筋シンチグラフィで集積異常を示した冠攣縮性狭心症患者23例である. 全例が薬物療法前のBMIPP心筋シンチグラム像で集積異常を示した. 対象を薬物療法後も集積異常が遷延した群(遷延化群; 4例)と正常化した群(正常化群; 19例)の2群に分けた. 検討項目は, 胸痛発作の出現頻度, 薬物療法の内容, 自律神経活動および遷延化群でのアムロジピンおよびニトログリセリン貼付薬を追加した薬物療法強化後のBMIPP心筋シンチグラム集積像である. 胸痛発作の出現頻度は薬物療法後に両群間で評価し, 遷延化群については薬物療法強化後にも胸痛発作の出現頻度を評価した. 自律神経活動の評価は, ホルター心電図による心拍変動の周波数解析で, 0.04 - 0.15 Hzまでの低周波成分を0.15 - 0.4 Hzまでの高周波成分で除したものを交感神経活動の指標とし, 高周波成分を副交感神経活動の指標とした. この両指標を昼間と夜間別に両群間で検討した.

結 果: 胸痛発作回数は, 正常化群に比べて遷延化群で有意に多かった( $p < 0.05$ ). 薬物療法の内容は, 両群間に差がなかった. 遷延化群の自律神経活動は, 交感神経・副交感神経両者での日内変動が消失していた. 夜間の交感神経活動は正常化群に比べて遷延化群で亢進( $p < 0.05$ ), 夜間の副交感神経活動は正常化群に比べて遷延化群で減弱( $p < 0.01$ )していた. 遷延化群での薬物療法強化後の胸痛発作回数は薬物療法強化前に比べて有意に減少し( $p < 0.05$ ), BMIPP心筋シンチグラム集積像も正常化した. つまり, 遷延化群の冠攣縮性狭心症患者は, 冠攣縮発作が頻発しており, その背景に自律神経機能が高度に障害されていることが示唆された. また, BMIPP心筋シンチグラム集積像は, 頻発する冠攣縮発作が薬物療法の強化で抑制できれば, 正常化しうることが示唆された.

結 論: 薬物療法後の冠攣縮性狭心症患者でのBMIPP心筋シンチグラフィでの集積異常の遷延は, 冠攣縮発作のコントロール状態が不良であることを示唆しており, 薬物療法後の冠攣縮性狭心症患者でのBMIPP心筋シンチグラム集積像は, 冠攣縮発作のコントロール状態の指標になりうる.

*J Cardiol* 2001; 38(1): 1 - 11

## 文 献

- 1) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M: Coronary arterial spasm in ischemic heart disease and its pathogenesis: A review. *Circ Res* 1983; 52(Suppl): 147 - 152
- 2) 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
- 3) Torizuka K, Yonekura Y, Nishimura T, Ohtake T, Bunko H, Tamaki N, Uehara T: Phase 3 study of beta-methyl-*p*-(<sup>123</sup>I)-iodophenyl-pentadecanoic acid, a myocardial imaging agent for evaluating fatty acid metabolism: A multi center trial. *Kaku Igaku* 1992; 29: 413 - 433 (in Jpn with Eng abstr)
- 4) Uehara T, Nishimura T, Kumita S, Shimonagata S, Hayashida K, Oka H, Saito K, Nonogi H, Haze K: Diagnostic utility of myocardial imaging using <sup>123</sup>I-labeled beta-methyl-iodophenyl pentadecanoic acid in ischemic heart disease. *Kaku Igaku* 1992; 29: 347 - 358 (in Jpn with Eng abstr)
- 5) 清水邦芳, 松山 徹, 山田隆干, 小林武嗣, 中嶋憲一, 上谷義尚: 冠攣縮性狭心症における<sup>123</sup>I-BMIPP心筋シンチグラフィの有用性. ニュータウンカンファレンス心臓核医学 1995; 20: 215 - 219
- 6) Ito K, Sugihara H, Terada K, Matsumoto K, Taniguchi Y, Ohtsuki K, Miyazaki H, Nakagawa T, Azuma A, Maeda T, Nakagawa M: Assessment of myocardial fatty acid metabolism in patients with vasospastic angina using <sup>123</sup>I-BMIPP myocardial SPECT. *Kaku Igaku* 1995; 32: 1099 - 1103 (in Jpn with Eng abstr)
- 7) Nakajima K, Shimizu K, Taki J, Uetani Y, Konishi S, Tonami N, Hisada K: Utility of iodine-123-BMIPP in the diagnosis and follow-up of vasospastic angina. *J Nucl Med* 1995; 36: 1934 - 1940
- 8) 渡辺賢一, 落合幸江, 猪又孝元, 宮北 靖, 小山 仙, 鈴木正孝, 高橋 稔, 田辺直仁, 柴 正美, 鷺塚 隆, 堺 勝之, 草野頼子, 宮島静一, 和泉 徹, 広川陽一, 柴田 昭: <sup>123</sup>I-BMIPP心筋シンチグラフィが冠攣縮の

*J Cardiol* 2001; 38: 1-11

- 推定に有用であった冠攣縮性狭心症について．呼吸と循環 1995; **43**: 119 - 122
- 9) 新井芳行, 水野清雄, 大里和雄, 村上達明, 小西堅正, 守間郁夫, 高橋美文, 山本和高: 冠攣縮性狭心症における心筋障害:  $^{123}\text{I}$ -BMIPP心筋シンチグラフィによる follow-up study . ニュータウンカンファレンス心臓核医学 1995; **20**: 211 - 214
- 10) Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R, Kugiyama K, Ohata K, Morikami Y, Kimura T: Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: Possible role of parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* 1986; **74**: 955 - 963
- 11) Takusagawa M, Komori S, Umetani K, Ishihara T, Sawanobori T, Kohno I, Sano S, Yin D, Ijiri H, Tamura K: Alterations of autonomic nervous activity in recurrence of variant angina. *Heart* 1999; **82**: 75 - 81
- 12) Saitoh T, Kishida H, Hanashi A, Tsukada Y, Fukuma Y, Sano J, Fukuma N, Kusama Y, Hayakawa H: Coronary hyperactivity to adrenergic stimulation and increased nocturnal vagal tone trigger coronary vasospasm. *Jpn Circ J* 1998; **62**: 721 - 726
- 13) 木島幹博, 小松直夫, 大和田尊之, 松本秀一, 池田精宏, 丸山幸夫: 冠攣縮性狭心症におけるエルゴノピン誘発: 冠攣縮に対する各種冠拡張剤の効果 . *Ther Res* 1992; **13**: 1838 - 1845
- 14) Nakazato M, Maruoka Y, Sunagawa O, Kinjo K, Tomori M, Fukiyama K: Exercise-induced thallium-201 myocardial perfusion defects in angina pectoris without significant coronary artery stenosis. *J Cardiol* 1990; **20**: 15 - 22 (in Jpn with Eng abstr)
- 15) 渡辺賢一, 草野頼子, 宮島静一, 田辺直仁, 柴正美, 鷲塚隆, 堺勝之, 宮北靖, 落合幸江, 猪又孝之, 広川陽一: 冠攣縮性狭心症における $^{123}\text{I}$ -BMIPPの有用性と展望 . ニュータウンカンファレンス心臓核医学 1996; **21**: 9 - 14
- 16) Kawasaki T, Ito K, Okano A, Nagata K, Yoneyama S, Katoh S, Sugihara H: The usefulness of  $^{123}\text{I}$ -BMIPP myocardial SPECT in diagnosis for silent myocardial ischemia induced by vasospasm. *Kaku Igaku* 1999; **36**: 45 - 50 (in Jpn with Eng abstr)
- 17) Yasue H, Touyama M, Kato H, Tanaka S, Akiyama F: Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor-mediated coronary artery spasm: Documentation by coronary arteriography. *Am Heart J* 1976; **91**: 148 - 155
- 18) 泰江弘文, 大串正道, 室原豊明: 冠動脈攣縮機構 . *臨と研* 1990; **67**: 2644 - 2648
- 19) Yoshino H, Shimizu M, Sugihara N, Kita Y, Shimizu K, Minagawa F, Nakabayashi H, Takeda R: Assessment of autonomic nervous activity by heart rate spectral analysis in patients with variant angina. *Am Heart J* 1993; **125**: 324 - 329
- 20) Miwa K, Igawa A, Miyagi Y, Nakagawa K, Inoue H: Alterations of autonomic nervous activity preceding nocturnal variant angina: Sympathetic augmentation with parasympathetic impairment. *Am Heart J* 1998; **135**: 762 - 771
- 21) Lanza GA, Pedrotti P, Pasceri V, Lucente M, Crea F, Maseri A: Autonomic changes associated with spontaneous coronary spasm in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 1249 - 1256
- 22) 久保田直邦, 李鐘大, 清水寛正, 宇随弘泰, 竹内雅之, 川崎記生, 竹内一矢, 杉山太枝子, 坪川明義, 上田孝典, 中村徹: 冠攣縮性狭心症の自律神経機能異常に関する検討: 薬物療法前後での心拍変動周波数解析 . *臨薬理* 1996; **27**: 65 - 66
- 23) Nowlin JB, Troyer WG Jr, Collins WS, Silverman G, Nichols CR, McIntosh HD, Estes EH Jr, Bogdonoff MD: The association of nocturnal angina pectoris with dreaming. *Ann Intern Med* 1965; **63**: 1040 - 1046
- 24) Tsuchiya T, Okumura K, Yasue H, Kugiyama K, Ogawa H: Heart period variability in patients with variant angina. *Am J Cardiol* 1996; **77**: 932 - 936
- 25) Aizawa T, Ogasawara K, Kato K: Effects of nicorandil on coronary circulation in patients with ischemic heart disease: Comparison with nitroglycerin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; **10**( Suppl 8 ): S123 - S129
- 26) 嶋谷裕二, 佐藤光, 立石博信, 河越卓司, 石原正治, 上田健太郎, 野間玄督, 湯本晃久, 穂坂春彦, 西岡健二: ニコランジル(nicorandil)冠動脈内投与の冠攣縮予防効果の検討 . *Ther Res* 1998; **19**: 826 - 827
- 27) Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, Nicod P, Raizner A, Weiss RJ, Vanov SK: Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**: 1365 - 1370
- 28) Williams DM, Cubeddu LX: Amlodipine pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1988; **28**: 990 - 994