マルチゲート心プールシンチグラムによる Trapidil の心行動態に及ぼす急性効果の 評価

坂倉 一 義^{*1} 二村 良 博^{*1} 長尾 和 義^{*1}
下 方 辰 幸^{*1} 山 田 和 生^{*2}

(受付：1986年7月3日)

Assessment of the Acute effect of Trapidil on Cardiac Hemodynamics by Multi-gated Blood Pool Scintigraphy

Kazuyoshi SAKAURA^{*1} Yoshihiro FUTAMURA^{*1}
Kazuyoshi NAGAO^{*1} Tatsuyuki SHIMOKATA^{*1}
and Kazuo YAMADA^{*2}

Cardiovascular Division, Meitetsu Hospital, Nagoya

^{*2}Hospital Director

Multi-gated blood pool scintigraphy, a method of clinically proven usefulness for the noninvasive evaluation of cardiac hemodynamics, was used to evaluate the efficacy of trapidil. The longitudinal image of the left ventricle was taken using a gamma-ray camera equipped with a 30° slant hole collimator (Siemens model ZLC 75), and the collimator was set in the cranio-caudal direction with a modified LAO. The R waves on the ECG and the second sound on the phonocardiogram were used as synchronizing signals to clarify the target image. The ADAC system II nucleomedical data processor was used for processing and statistical analysis of the data. Ten subjects (9 men and 1 woman at the mean age of 64 years) were injected iv with 100 mg of trapidil over 2 minutes, and the scintigram was taken from immediately after the iv injection. The following results suggested the positive inotropic action with trapidil : 1. lowering of

^{*1} 名鉄病院循環器科

〒451 名古屋市西区松前町 3-45

^{*2} 名鉄病院病院長

body blood pressure and increase in heart rate ($P < 0.001$); 2. increase in the left ventricular ejection fraction ($P < 0.01$), and increase in cardiac index ($P < 0.01$); 3. increase in maximum left ventricular ejection velocity ($P < 0.05$) and increase in the maximum left ventricular filling velocity (N. S.); 4. increase in the left ventricular work index ($P < 0.05$); and 5. decrease in total systemic vascular resistance ($P < 0.01$).

Key words : blood pool scintigraphy, trapidil, ischemic heart disease, positive inotropic effect, vasodilator

緒 言

虚血性心疾患治療剤 trapidil は陽性変時作用, 陽性変力作用, 冠拡張作用, および末梢血管拡張作用を有する薬剤として临床上その有用性が明らかとされている¹⁾²⁾. しかし, 临床上本薬剤の心行動態に及ぼす効果に関しては, 心臓カテーテル法による観血的方法, 心エコー図法等を用いた非観血的方法により種々の報告が見られるが³⁾, なお詳細に関しては報告が未だ少なく, 核医学的手法を用いて検討した報告はない. そこで本研究では, フレームモード心プールシンチグラムを用いて trapidil の心行動態に及ぼす効果を検討した.

対象および方法

虚血性心疾患のある男 9 名, 女 1 名, 計 10 名, 年齢 54~74 歳, 平均 64 歳を対象とした.

心プール法は, Tc^{99m} per-technetate 30 mCi を用いた体内赤血球標識法を用いた. 撮影装置は高分解能 30 度スラントホールコリメータ (NUTECH) を用い, データの収集・解析には核医学データ処理装置 (System II ADAC), および汎用コンピュータを用いた.

撮影方向は, 心室中隔により左右心室の分離が最も良好な, modified LAO にて更に, 左室と左房を出来るかぎり分離し, かつ, 左室長軸像を得るため 30 度スラントホールコリメータの傾斜角度を頭一尾側方向に設定した.

収集方法としてビデオメモリーを 4 つのバッファメモリーに分割することを応用した bad

Fig. 1 Trapidil 静注後の心拍数・体血圧の変化 (平均±標準誤差).

上段: 心拍数

中段: 収縮期血圧

下段: 拡張期血圧

beat rejection program (ADAC) により心周期を 16 フレームに分割し, 心電図の R 波を同期信号とし, 前半 12 フレームを同期信号より順方向に画像を加算し, 次の同期信号より逆方向に同一

心拍の後半 10 フレームの画像を加算する Forward and Reverse 法を用いた⁴⁾。この 2 つの画像は 1 回の収集により得られ、それぞれの画像より駆出率、左室拡張末期容積、心係数、拡張期終盤の心房収縮が左室拡張様式に及ぼす影響等について解析を行った。また、今回同期信号として心音図の第 2 音を用い、通常フレームモードで心周期 (Ⅱ音—Ⅱ音間隔) を 32 フレームに分割して画像の収集を行い、拡張期前半の画像の鮮明化を試みた。この得られた画像により左室最大充満速度を求めた。

解析方法として、拡張末期の左室長軸像より作製された関心領域 (ROI) より single plane area length 法を用い⁵⁾⁶⁾、左室拡張末期容積 (EDV) を求めた。左室 1 回拍出量 (SV) および左室収縮末期容積 (ESV) は、時間放射能曲線より求められた駆出率 (EF) と EDV より式(1)、式(2)により、また、左室分時仕事指数 (LVWI)、全末梢血管抵抗 (SVR) は式(3)、式(4)により算出した。

$$(1) \text{ SV} = \text{EDV} \times \text{EF} \text{ (ml)}$$

$$(2) \text{ ESV} = \text{EDV} - \text{SV} \text{ (ml)}$$

$$(3) \text{ LVEI} = \text{心係数 (CI)} \times \text{収縮期血圧 (SP)} \times 0.0136 \text{ (kg} \cdot \text{m} / \text{m}^2 / \text{min)}$$

$$(4) \text{ SVR} = \text{平均血圧 (MP)} / \text{心拍出量 (CO)} \times 1332 \text{ (dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5})$$

心拍数、体血圧、の測定はオシロメトリック法による自動血圧計 (日本コーリン) にて検査開始より 5 min 間隔で記録した⁷⁾。

Trapidil (Rocornal[®]) はコントロールの撮像後 100 mg を 20 ml の生理食塩水にて希釈し、2 min かけて静注し、投与終了直後より第 2 心音同期法、続いて Forward and Reverse 法による撮像を開始した。なお、それぞれの撮像には約 500 心拍、10 min 程の時間を要した。

統計的有意性の判定には、paired t-test を用い、危険率が 5 % 以下を有意とした。

結 果

Trapidil の投与により心拍数 (HR) は 5 min

Fig. 2 Trapidil 投与前後における左室機能の諸指標の変化。(平均±標準誤差)。

PRP: double product

EF: 左室駆出率

EDV: 左室拡張末期容積

ESV: 左室収縮末期容積

後の値 $+5.5 \pm 0.76 / \text{min}$ ($P < 0.001$) をピークとして有意に増加し、その効果は 20 min 後 $+3.7 \pm 1.24 / \text{min}$ ($P < 0.05$) まで持続した (Fig. 1 上段)。体血圧では有意性は認められなかったが、収縮期血圧では 5 min 後 ($-5.6 \pm 3.8 \text{ mmHg}$)、拡張期血圧では 10 min 後 ($-4.4 \pm 3.8 \text{ mmHg}$) をピークとして下降傾向を示し、収縮期血圧では 20 min 後においても $-3.4 \pm 3.6 \text{ mmHg}$ とその効果は持続した (Fig. 1 中、下段)。

Fig. 3 Trapidil 投与前後における左室機能の変化 (平均±標準誤差).

SV: 左室一回拍出量 (ml)

CI: 心係数 (l/m^2)

Sys DV/DT: 収縮期左室最大駆出速度 (ml/sec)

Diast DV/DT: 拡張期左室最大充満速度 (ml/sec)

Fig. 2~Fig. 4 に trapidil 投与前後における左室機能の諸指標を, 平均±標準誤差で示した. Fig. 1 で示した如く trapidil 投与により心拍数は増加し, 収縮期血圧は下降したため, double product (PRP) は投与前が 80.7 ± 4.5 , 投与後が 83.5 ± 5.1 とほぼ不変であった. Bad beat re-

jection program の Foward 法により得られた左室時間放射能曲線を back ground 処理をして求められた左室駆出率 (EF) は投与前が $44 \pm 5\%$, 投与後では $50 \pm 6\%$ と有意な増加 ($P < 0.01$) を認めた.

左室拡張末期容積 (EDV) は, 陳旧性心筋梗塞例の 2 名において増加を示したが, 他の 8 名では減少傾向を認め, 全体として投与前が 184.2 ± 23.1 ml, 投与後では 181.6 ± 23.1 ml であった.

左室収縮末期容積 (ESV) は, やはり高度心機能低下例で増加し, 有意性は認められなかったが, 他の 9 名では減少し全体として投与前が 112.6 ± 23.3 ml, 投与後では 104.0 ± 23.5 ml と減少傾向が認められた.

左室 1 回拍出量 (SV) では, 10 名中 8 名が増加を示し他の 2 名ではほぼ不変であり投与前が 72.5 ± 3.7 ml, 投与後では 80.3 ± 2.5 ml と有意な増加 ($P < 0.05$) を認めた.

心係数 (CI) では 10 名全例で増加を示し, 投与前が 2.80 ± 0.161 , 投与後では 3.32 ± 0.181 と有意な増加 ($P < 0.01$) を認めた.

収縮期左室最大駆出速度 (Sys DV/DT) では投与前が 248.9 ± 16.6 ml/sec, 投与後が 288.3 ± 17.2 ml/sec と有意な増加 ($P < 0.05$) を認めた.

拡張期左室最大充満速度 (Diast DV/DT) は投与前が 229.5 ± 16.1 ml/sec, 投与後が 260.5 ± 23.9 ml/sec と有意性は認められなかったが, 増加傾向を示した.

左室分時仕事量 (LVWI) は 1 名でほぼ不変であったが, 他の 9 名では増加を示し, 全体では投与前が 3556 ± 289 $kg \cdot m/m^2/min$, 投与後では 4032 ± 314 $kg \cdot m/m^2/min$, と有意な増加 ($P < 0.05$) を認めた.

全末梢血管抵抗 (SVR) では, 若干の増加を示した症例が 1 名のみ認められたが, 他の 9 名では減少をし, 全体として投与前が 1685 ± 80 $deyn \cdot sec \cdot cm^{-5}$, 投与後では 1421 ± 71 $deyn \cdot sec \cdot cm^{-5}$ と有意な減少 ($P < 0.01$) を認めた.

Fig. 5 は横軸に左室拡張末期容積, 縦軸を左室分時仕事量とした左室機能曲線を示す. Trapidil

Fig. 4 Trapidil 投与前後における左室機能の変化 (平均±標準誤差).
 LVWI: 左室分時仕事量 ($\text{kg}\cdot\text{m}/\text{m}^2/\text{min}$)
 SVR: 全末梢血管抵抗 ($\text{dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$)

Fig. 5 左室機能曲線.
 縦軸: 左室分時仕事量 ($\text{kg}\cdot\text{m}/\text{m}^2/\text{min}$)
 横軸: 左室拡張末期容積 (ml)
 ○.....trapidil 投与前
 ■.....trapidil 投与後

投与後に左室拡張末期容積が減少し、かつ左室分時仕事量が増加し、図中で上方かつ左方へ偏移したものの、すなわち、心ポンプ機能の改善が認められたものは10名中7名であった。心房収縮の関

Fig. 6 Foward and Reverse 法により得られた時間放射能曲線.
 縦軸: カウント数
 横軸: 時間 (sec)

与による拡張期終盤での左室容積の増加率の変化が、trapidil の投与前後の両者、または、投与後のみに認められた症例は7名であり、trapidil 投与後に投与前と比較して明らかな増加率の増大が認められたものは10名中3名であった ($57.4 \pm 15.2 \text{ ml/sec} \rightarrow 168.2 \pm 44.5 \text{ ml/sec}$)。

Fig. 6 は trapidil 投与後に心房収縮による左室容積の増加が認められた症例の Foward and Re-

verse 法により得られた時間放射能曲線を示す。拡張早期の急速充満期に続き緩徐充満期、心房収縮によるブースター効果が明瞭に認められる。

考 案

Trapidil は橋本ら¹⁾・岳中ら²⁾の動物実験において陽性変時作用、陽性変力作用、太い冠動脈の拡張作用、および冠動脈結紮犬により側副血行の形成促進が提唱されている。また、臨床的には鈴木ら³⁾・是恒ら⁴⁾による心臓カテーテル法により、血管拡張作用、陽性変力作用、冠動脈酸素較差の減少が示唆されており、一般的には trapidil の臨床効果の主作用は後負荷の減少に帰すると報告されている。

一方、矢部¹⁰⁾の両心カテーテル法による研究では、体血圧の減少より肺動脈楔入圧、左室拡張末期圧の減少が著しいとの報告もなされている。しかし、心臓核医学の分野においては、中島ら¹¹⁾・菅田¹²⁾の Tl 201 心筋シンチグラムを用いた trapidil の虚血性心疾患治療剤としての効果について検討した報告はあるが、心プール法を用いた trapidil の陽性変力作用について検討した報告はない。

そこで我々は、マルチゲート心プール法を用いて trapidil の心血行動態に及ぼす効果を検討するに際し、近年注目されている虚血性心筋障害における拡張早期¹³⁾¹⁴⁾および、拡張期終盤の心房収縮によるブースター機能¹⁵⁾についての解析をも行うことを目的とした。

拡張期の解析に際して同期信号を解析の対象となる心時相の近くに設定することにより、従来の心電図 R 波順方向同期法の欠点とされている拡張期の心時相のずれに起因する画像のボケを補正し、より正確な解析を試みた。今回の研究では trapidil の血中濃度の測定は行わなかったが、井上ら¹⁶⁾の報告によれば 100 mg の静注により trapidil の血中濃度は速やかに上昇しその最大血中濃度は 3～5 min 後に得られ、一方その半減期は約 1 hr と比較的長いために、約 20 min の撮像時間の間 trapidil の薬効は、安定して得られたものと思われた。

また、左室機能の諸指標を定量的に算出するために single plane area length 法⁵⁾⁶⁾を応用し左室拡張末期容積を求めた。本法と左室造影法との相関係数は 0.91 と高く¹⁷⁾、信頼性があるものと思われた。

今回の結果において左室拡張様式の指標とした左室拡張期最大充満速度、心房のブースター機能において有意性が認められなかったが、その原因として対象数が少なかったこと、対象とした症例の心機能に著しいバラツキがあったこと等が一因としてあげられるが、本法で検知できうる程の作用を trapidil は持たないものとも考えられる。また、全末梢血管抵抗で 1 名に増加を認めたが、この症例は trapidil 投与後に体血圧が上昇し、更に左室拡張末期容積が有意に縮小し左室一回拍出量が減少しており、他の生理的要素が関与し体血圧が上昇したものと考えられた。

また、trapidil の血管拡張作用については、矢部¹⁰⁾の前負荷の減少が後負荷の減少を上回ったという報告に対し、我々の結果では左室拡張末期容積の減少には有意性が認められなかったにもかかわらず、全末梢血管抵抗は有意に減少しており、後負荷の減少が明白であったことが示唆された。

Trapidil は phosphodiesterase (PDE) 阻害作用により c-AMP 活性を増加させることが報告されており、trapidil の陽性変時・変力作用は c-AMP による細胞内 Ca^{2+} 増加作用によるものと考えられている。一方、血管平滑筋では、PDE 阻害による c-AMP 活性の増加は平滑筋弛緩をもたらす、血管拡張作用を現す。しかし血管拡張作用に関しては最近 trapidil の PGI_2 産生促進・ TXA_2 産生抑制などの prostaglandins を介するとの報告もなされており、これらの作用も血管拡張作用に寄与しているものと考えられる¹⁸⁾。

心臓カテーテル法等の研究において、陽性変力作用は後負荷の減少による 2 次的な結果ではないかという報告が数多くなされておられる¹⁹⁾²⁰⁾。一方、我々の結果では心拍数、左室駆出率、心係数、左室分時仕事量等の指標が有意性をもって増加していること、および、全末梢血管抵抗が有意に減少して

いるのに対して体血圧の低下が僅かであったことより, trapidil が陽性変時作用と共に陽性変力作用を合わせ持っていることが示唆された。

結 語

心プールシンチグラムを用いて, 心音図, 心電図の2つの同期信号, 順方向, 逆方向同時記録, および, 左室長軸像よりの area length 法による左室容積計算の方法を trapidil の心血行動態に及ぼす作用の解析に応用したところ以下の結果を得た。

1. 体血圧低下作用, 心拍数の増加
2. 左室駆出率の増加, 一回心拍出量の増加, 心係数の増加, 左室最大駆出速度の増加, 左室分時仕事量の増加
3. 全末梢血管抵抗の減少

文 献

- 1) 橋本虎六, 平 則夫, 千葉茂俊ほか: 5-methyl-7-diethylamino-s-triazolo (1, 5-a) pyrimidine (Trapymin) の強心作用と冠血管拡張作用について. 応用薬理, 8: 33-43 (1974).
- 2) 岳中典男, 石原高文, 開 一矢ほか: 心臓血管系に対する 5-Methyl-7-diethyl-amino-s-triazolo [1, 5-a] pyrimidine (Trapymin, Rocornal) の作用. 応用薬理, 9: 339-348 (1974).
- 3) 石瀬昌三, 久津見恭典, 多々見良三ほか: Trapidil 投与による前負荷減少効果について. 臨床成人病, 11: 123-127 (1981).
- 4) 二村良博, 坂倉一義, 下方辰幸ほか: 心プールシンチグラフィにおける心電図順方向同期逆方向同期同時記録法について. 日本臨床生理学誌, 14: 225-229 (1984).
- 5) Dodge, H. T., Sandler, H., Ballew, D. W. et al.: The use of biplane angiocardigraphy for the measurement of left ventricular volume in man. Am. Heart J., 60: 762 (1960).
- 6) Greene, D., Carlisle, R., Grant, C. et al.: Estimation of left ventricular volume by one-plane cineangiography. Circulation, 35: 61 (1967).
- 7) 坂倉一義, 二村良博, 成田伍良ほか: 自動血圧計の有用性および測定部位の静水力学的位置変換の測定値に及ぼす影響について. 日本臨床生理学会誌, 14: 178-182 (1984).
- 8) 鈴木恒男, 池田文武, 横山正一ほか: 新しい冠拡張剤 trapidil の心機能に及ぼす影響. 薬理と治療, 4: 89 (1976).
- 9) Koretsune, V. M. D., Kodama, K. M. D., Nanto, S. M. D. et al.: Acute effect of intravenous trapidil on hemodynamics, coronary circulation and myocardial metabolism in man. 日循環誌, 47: 391-399 (1983).
- 10) 矢部喜正: Trapidil の心機能に及ぼす影響と異狭心症例における冠拡張作用の検討. 脈管, 21: 189-199 (1981).
- 11) 中島義治, 前田和美, 梶谷定志ほか: Thallium 201 心筋イメージングよりみた Trapidil (Rocornal) の臨床的評価. 臨床と研究, 58: 307-312 (1981).
- 12) 菅田芳文: 冠動脈疾患に対するロコルナルの臨床効果. 基礎と臨床, 14: 149-156 (1980).
- 13) Mann, T., Golderg, S., Mudge, G. H. et al.: Factor contribution to altered left ventricular diastolic properties during angina pectoris. Circulation, 59: 14-20 (1979).
- 14) Tom, R. M., Kenneth, J. G., Kondapuram, S. S. et al.: Analysis of cardiac diastolic function: Application in coronary artery disease. J. Nucl. Med., 24: 2-7 (1983).
- 15) Barry, G., Kanu, C., William, W. P., et al.: The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. Am. Heart J., 98: 6 (1979).
- 16) 井上 清, 植田桂子, 渡辺文治ほか: Trapidil 静注剤, MDR-1871 の第1相試験. 医学と薬学, 7: 795-810 (1982).
- 17) 下方辰幸, 二村良博, 坂倉一義ほか: スラントホールコリメータを用いた心電図同期心プールシンチグラムによる左室容積計測—single plane area length 法—. 第24日本ME学会論文集, (1985).
- 18) Lampe, D., Mai, I. and Busse, E.: Beitrag zum Wirkungsmechanismus von Trapidil. Pharmazie, 30: 807 (1975).
- 19) 弓倉 整, 山本光明, 斉藤頌ほか: 急性心筋梗塞症の血行動態に対する Trapidil の急性効果. ICU と CCU, 6: 659-665 (1982).
- 20) 江本二郎, 村上映二, 竹越 瀧ほか: Trapidil の心血行動態に及ぼす影響. 基礎と臨床, 16: 387-391 (1982).