

The Effects of Various Metabolic Activators on Thallium-201 Uptake of Infarcted Area of Myocardium

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7736

各種代謝賦活物質の心筋梗塞巣の Tl-201 摂取に 及ぼす効果について

金沢大学医学部第二内科学講座 (主任：竹田亮祐教授)

金沢医科大学循環器内科学講座 (主任：村上暎二教授)

辻 外 幸

(昭和59年5月11日受付)

各種代謝賦活物質の心筋梗塞巣の Tl-201 摂取に及ぼす効果につき検討した。対象は陳旧性心筋梗塞症 40 例である。そのうち 35 例に冠動脈造影及び左室造影を施行した。Tl-201 心筋スキャンの心筋梗塞巣の判定は ROI 法を用い、最大カウントの ROI の値を 100% として、心筋の ROI の摂取率が 75% 以下の部位を虚血陽性とした。検討薬剤として、Ca⁺拮抗剤のニフェジピンを 14 例に対し、5 mg を舌下投与し、38 例に対して glucose-insulin-potassium (GIK) 溶液 (50%ブドウ糖 100 ml + レギュラーインシュリン 20 単位 + KCl 20 mEq) を約 2 時間点滴静注し、30 例に対しては coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀) 1.5 mg/kg を生食 200 ml に溶解し、約 60 分間点滴静注を 5 日間行い、更に 31 例に対し dibutyryl cyclic AMP (DBcAMP) 0.2 mg/kg/min を生食 100 ml にて約 60 分間点滴静注した。結果は次の如く要約される。各種薬剤の心筋梗塞巣の Tl-201 摂取に及ぼす効果につき検討した結果、ニフェジピンは血管拡張剤として、GIK 及び CoQ₁₀ は代謝賦活剤として、そして DBcAMP は血管拡張剤及び代謝賦活剤としての効果が認められた。

Key words glucose-insulin-potassium solution, coenzyme Q₁₀, dibutyryl cyclic AMP, thallium-201 myocardial scintigram, myocardial infarction

急性心筋梗塞症の予後を左右する因子として梗塞巣の大きさが挙げられる。すでに 1971 年 Maroko ら¹⁾ は心筋梗塞急性期に β-ブロッカーを使用する事により、心筋壊死巣を最小限にとどめ、更に梗塞の縮少をきたしうる事を報告した。梗塞巣の縮少をはかる目的で今日临床上、種々の薬剤が使用されている²⁾。一方、Tl-201 心筋スキャンは虚血性心疾患の診断に際し、極めて有用な臨床検査手段となっている³⁾⁻⁵⁾。可溶性カリウム類似体である Tl-201 の心筋内分布は、冠動脈血流と糖代謝などの代謝性因子に左右されることが知られている。著者は陳旧性心筋梗塞患者に、各種代謝賦活物質を投与した際の心筋梗塞巣におよぼす影響を、Tl-201 心筋スキャンを用いて検討し、その臨床的

効果に関し若干の成績を得たので報告する。

対象および方法

対象：金沢医科大学循環器内科へ入院した陳旧性心筋梗塞症患者 40 例を対象とした。年齢、性別、心電図梗塞部位、冠動脈造影および左室造影所見ならびに使用薬剤は表 1 に示すごとくである。男性 35 例、女性 5 例であり、年齢幅は 35 歳から 82 歳迄の平均 62 歳であった。

なお、腎不全、インシュリン投与中の糖尿病および肺水腫などを有する例は対象から除外した。

方法：

1) 冠動脈造影及び左室造影。35 例につき Judkins

The Effects of Various Metabolic Activators on Thallium-201 Uptake of Infarcted Area of Myocardium, **Sotoyuki Tsuji**, Department of Internal Medicine (II) (Director: Professor R. Takeda), School of Medicine, Kanazawa University and Division of Cardiology, Department of Internal Medicine (Director: Professor E. Murakami), Kanazawa Medical University, Kanazawa.

Table 1.

No.	Name	Age	Sex	ECG Dx	LAD	LCX	RCA	Collaterals	Aneurysm	Drugs
1)	B. T	56	M	Inf			not done		(+)	Nifedipine, GIK, CoQ ₁₀ , DBcAMP,
2)	N. S	72	M	Inf	90	-	100	(+)		Nifedipine, GIK, CoQ ₁₀ , DBcAMP,
3)	S. T	54	M	Lat	-	100	75	(+)	(-)	Nifedipine, GIK, CoQ ₁₀ , DBcAMP,
4)	H. H	78	M	Inf			not done			Nifedipine, GIK, CoQ ₁₀ , DBcAMP,
5)	N. M	51	F	Ant, Sep	99	-	90	(+)	(-)	Nifedipine, GIK, CoQ ₁₀ , DBcAMP,
6)	T. T	59	M	Ant, Sep	99	75	-	(+)	(-)	Nifedipine, GIK, CoQ ₁₀ , DBcAMP,
7)	Y. Z	82	M	Ant, Sep Inf			not done			Nifedipine, GIK, CoQ ₁₀ , DBcAMP,
8)	K. T	58	M	Int, Post	50	75	100	(+)	(+)	Nifedipine, GIK, CoQ ₁₀ , DBcAMP,
9)	F. K	69	M	Inf	75	-	99	(+)	(-)	Nifedipine, GIK, CoQ ₁₀ , DBcAMP,
10)	M. K	67	M	Ant, Sep	100	-	-	(+)	(-)	Nifedipine, GIK, CoQ ₁₀ , DBcAMP,
11)	O. S	54	M	Ant, Sep	90	-	-	(-)	(+)	Nifedipine, GIK, CoQ ₁₀ , DBcAMP,
12)	I. Y	62	M	Inf, Lat	75	99	100	(+)	(-)	Nifedipine, GIK, - DBcAMP,
13)	I. T	62	M	Inf	-	90	75	(-)	(-)	Nifedipine, GIK, - DBcAMP,
14)	N. S	38	M	Post, Lat	-	99	-	(+)	(-)	Nifedipine, GIK, CoQ ₁₀ , -
15)	N. K	47	M	Inf	75	90	90	(-)	(-)	GIK, CoQ ₁₀ , DBcAMP,
16)	M. K	67	F	Inf, Lat	99	99	100	(+)	(-)	GIK, - -
17)	S. S	57	M	Ant, Sep Lat	75	90	90	(-)	(+)	GIK, CoQ ₁₀ , DBcAMP,
18)	A. S	68	M	Ant, Sep	90	-	-	(-)	(-)	GIK, CoQ ₁₀ , -
19)	S. T	61	M	Ant, Sep Lat	100	-	-	(+)	(-)	GIK, CoQ ₁₀ , -
20)	F. A	73	M	Ant, Sep Int, Lat	100	99	90	(-)	(+)	GIK, CoQ ₁₀ , DBcAMP,
21)	Y. H	71	M	Inf	75	75	100	(+)	(-)	GIK, CoQ ₁₀ , DBcAMP,
22)	M. K	57	M	Inf	-	-	100	(-)	(-)	GIK, CoQ ₁₀ , DBcAMP,
23)	N. R	56	M	Ant, Sep Inf	100	75	-	(-)	(+)	GIK, CoQ ₁₀ , DBcAMP,
24)	N. K	44	M	Ant, Sep	90	75	75	(-)	(-)	GIK, CoQ ₁₀ , DBcAMP,
25)	K. Y	54	M	Ant, Sep	75	-	-	(-)	(-)	GIK, CoQ ₁₀ , DBcAMP,
26)	C. T	64	F	Ant, Sep	100	-	-	(-)	(+)	GIK, - DBcAMP,
27)	T. T	75	M	Inf	100	-	100	(+)	(-)	GIK, - DBcAMP,
28)	K. H	49	M	Ant, Sep	100	99	-	(+)	(-)	GIK, CoQ ₁₀ , DBcAMP,
29)	N. Y	67	M	Inf, Post	75	-	75	(-)	(+)	GIK, CoQ ₁₀ , DBcAMP,
30)	M. M	76	M	Inf			not done			GIK, CoQ ₁₀ , DBcAMP,
31)	M. J	81	M	Ant, Sep			not done			GIK, CoQ ₁₀ , DBcAMP,
32)	M. K	35	M	Ant, Sep Inf	90	-	75	(-)	(+)	- CoQ ₁₀ , DBcAMP,
33)	I. K	70	F	Ant, Sep Int	90	75	75	(-)	(-)	GIK, - -
34)	I. T	55	F	Inf	75	100	75	(-)	(-)	- CoQ ₁₀ , DBcAMP,
35)	I. Y	56	M	Inf	75	75	99	(+)	(-)	GIK, - -
36)	H. S	60	M	Ant, Sep Int	75	75	100	(+)	(+)	GIK, CoQ ₁₀ , DBcAMP,
37)	S. S	74	M	Inf, Post Lat	90	75	100	(+)	(-)	GIK, - -
38)	N. Y	68	M	Ant, Sep	75	-	-	(-)	(+)	GIK, - -
39)	K. G	53	M	Inf	-	75	75	(-)	(-)	GIK, - -
40)	H. K	49	M	Ant, Sep	99	90	75	(+)	(-)	GIK, CoQ ₁₀ DBcAMP,

Abbreviations: LAD, left anterior descending artery; LCX, left circumflex artery; RCA, right coronary artery; Ant, anterior; Sep, septum; Inf, inferior; Lat, lateral; Post, posterior; DBcAMP, dibutyryl cyclic AMP; GIK, glucose-insulin-potassium; CoQ₁₀, coenzyme Q₁₀; M, male; F, female.

法により冠動脈造影を施行した。有意の冠動脈病変は各主幹枝が75%以上の管腔狭窄とした。側副血行路についてはシネフィルム観察中に描出される所見から側副血行路ありと判定した。35例につき左室造影を施行し心室瘤の有無を検討した。表2は冠動脈造影を罹患枝数別に分類した結果である。それぞれ1枝病変9例、2枝病変12例および3枝病変14例であった。

2) Tl-201心筋スキャン。心筋スキャンはTl-201 2mCiを肘静脈より静注し、後γカメラ、島津社製pho/Gamma LFOV スタンドシステムにより行った。コンピューターはシンチパック230を使用した。心筋梗塞巣の判定には、半定量的評価法であるROI法を用

いた。すなわち撮影は5方向(前斜位、左前斜位30°、45°および60°、左側面)からなり、各撮影を図1の様に3分割し、それぞれ3個の関心領域(Region of Interest, ROI)を設定した。次に最大ROIカウントの値を100%とし、各ROIの摂取率(Tl-201 uptake index)を計算した。計算式は以下の如くである。

Tl-201 uptake index (%)

$$= \frac{\text{count (other region)}}{\text{count (highest region)}} \times 100$$

なお、バックグラウンドは各方向ごとに近接する肺野とし、処理した。心筋梗塞巣は、それぞれのROIのうち1カ所以上が、75%以下のTl-201 uptake indexを

Table 2. Numbers of patients with coronary occlusive disease assessed by arteriography

No. of disease vessels	No. of patients	Age y/o	Sex	
			male	female
1	9	59 (38-68)	8	1
2	12	59 (35-75)	11	1
3	14	60 (44-74)	11	3

Table 3. Clinical data in patients with administration of myocardial metabolic activator

Drugs given	No. of patients	Age y/o	male	female	collatrrals(%)	Aneurysm(%)
GIK	38	62 (38-82)	34	4	18/34 (53)	10/33 (30)
CoQ ₁₀	30	60 (35-82)	28	2	12/24 (50)	8/24 (33)
DBcAMP	31	61 (35-82)	28	3	13/26 (50)	10/26 (38)

Abbreviations: DBcAMP, dibutyryl cyclic AMP; GIK, glucose-insulin-potassium; CoQ₁₀, coenzyme Q₁₀.

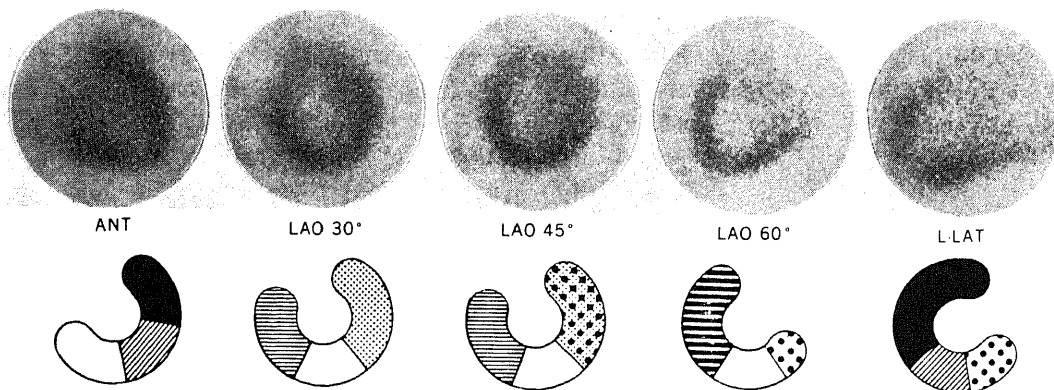


Fig. 1. Diagrammatic representation of thallium-201 (Tl-201) perfusion scintigram. Each of 5 different projections of the perfusion scintigram has been divided into 3 segments: (from the left) an anterior projection (ANT), left-anterior oblique projections (LAO 30°, 45° and 60°) and a left-lateral projection (L-LAT).

■, anterior wall; □, inferior wall; ▨, septum; ▩, posterior wall; ▧, lateral wall; ▤, apex.

示す部位とした。

3) 使用薬剤 (表 3)。ニフェジピン。14 例に対し、ニフェジピン 5 mg を舌下投与した。Tl-201 はニフェジピン投与 10 分後に静注し、さらに 10 分後より撮影した。

Glucose-insulin-potassium (GIK) 溶液。38 例に対し、GIK (50%ブドウ糖 100 ml+レギュラーインシュリン 20 単位+KCl 20 mEq) 溶液を約 2 時間かけて点滴静注した。Tl-201 は点滴静注開始 90 分後に静注し、さらに 10 分後より撮影を行い、点滴と撮影が同時に終了するようにした。

Coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀)。30 例に対し施行した。CoQ₁₀の投与量は 1.5 mg/kg とし、これを生食 200 ml に溶解し、約 60 分間かけて点滴静注し、5 日間繰り返した。正常人における CoQ₁₀の血中濃度は 2 μg/ml 前後を示すが、60~100 μg/ml のレベルまで上昇させるため 5 日間繰り返した。点滴静注を中止すると約 7 日間でもとの血中濃度へもどった。5 日目の点滴静注開始 30 分後に Tl-201 を静注し、その 10 分後より撮影を開始した。この場合も点滴と撮影が同時に終了するようにした。

Dibutyryl cyclic AMP (DBcAMP)。31 例に対し、DBcAMP 0.2 mg/kg/min を生食 100 ml に溶解し約 60 分間点滴静注した。Tl-201 は点滴静注開始 30 分後に静注し、更に 10 分後より撮影を行い、点滴と撮影が

同時に終了するようにした。

各種代謝性変化の測定には、血糖値 (blood sugar, 以下 BS と略) はヘキソキナーゼ法、血漿 IRI 及び血漿レニン活性 (plasma renin activity, 以下 PRA と略) は固相化抗体ビーズ法、及び遊離脂肪酸 (free fatty acid, 以下 FFA と略) は酵素法を用いた。

なお、統計学的解析は paired t test により行い、P が 0.05 以下をもって有意とした。

成 績

(1) ニフェジピン, GIK, CoQ₁₀ならびに DBcAMP 投与による Tl-201 uptake index 変動の比較 (表 4, 図 2)。

ニフェジピン投与前後の変動では、ニフェジピン投与前値 (以下前値) 52±10% からニフェジピン投与後値 (以下後値) 53±17% とわずかの増加が認められたが有意ではなかった。GIK 投与前後の変動では、GIK 投与前値 (以下前値) 55±9% から GIK 投与後値 (以下後値) 64±8% と有意に増加した (P<0.01)。CoQ₁₀投与前後の変動では、CoQ₁₀投与前値 (以下前値) 53±11% から CoQ₁₀投与後値 (以下後値) 64±10% と有意に増加した (P<0.01)。DBcAMP 投与前後の変動をみると、まず DBcAMP 投与前値 (以下前値) 55±9% から DBcAMP 投与後値 (以下後値) 62±10% と有意に増加した (P<0.01)。

Table 4. Metabolic activity of the areas determined by thallium-201 uptake index. Before and after administration of various drugs

Administration of drug		ANT (%)			LAO 30° (%)			LAO 45° (%)			LAO 60° (%)			L-LAT (%)			total (%)
Nifedipine (Mean ±S.D.)	B	72	58	62	42	52	54	45	60	43	40	65	41	51	51	49	52
	A	78	63	45	35	56	55	34	70	34	34	84	38	58	71	43	53
		10	9	13	26	10	18	18	5	22	20	8	30	11	11	35	10
		7	11	4	15	22	17	17	22	30	22	17	24	5	17	19	17
GIK (Mean ±S.D.)	B	60	57	60	50	56	56	51	58	47	50	60	40	57	60	58	55
	A	73	65	67	54	59	65	53	68	59	62	72	45	68	68	76	64
		12	12	11	16	12	16	17	9	20	18	10	23	10	13	20	9
		20	16	12	23	18	18	22	18	22	17	16	36	11	16	10	8
CoQ ₁₀ (Mean ±S.D.)	B	64	57	59	49	54	53	41	57	40	43	57	31	59	68	67	53
	A	78	64	69	61	66	65	60	67	47	65	67	37	71	73	69	64
		8	13	11	19	11	17	15	8	20	19	11	24	12	6	14	11
		16	16	16	10	17	20	16	16	19	16	17	26	20	14	13	10
DBcAMP (Mean ±S.D.)	B	64	56	59	53	54	57	46	57	47	50	60	31	59	65	67	55
	A	64	65	60	61	62	66	46	68	58	58	75	35	74	71	63	62
		12	13	11	17	13	14	15	9	17	14	10	19	12	10	6	9
		19	14	13	28	16	15	13	18	20	15	12	20	17	18	31	10

Abbreviations and symbols: ANT, anterior; LAO, left anterior oblique; L-LAT, left lateral; B, before administration; A, after administration; *, p<0.01; n.s., not significant.

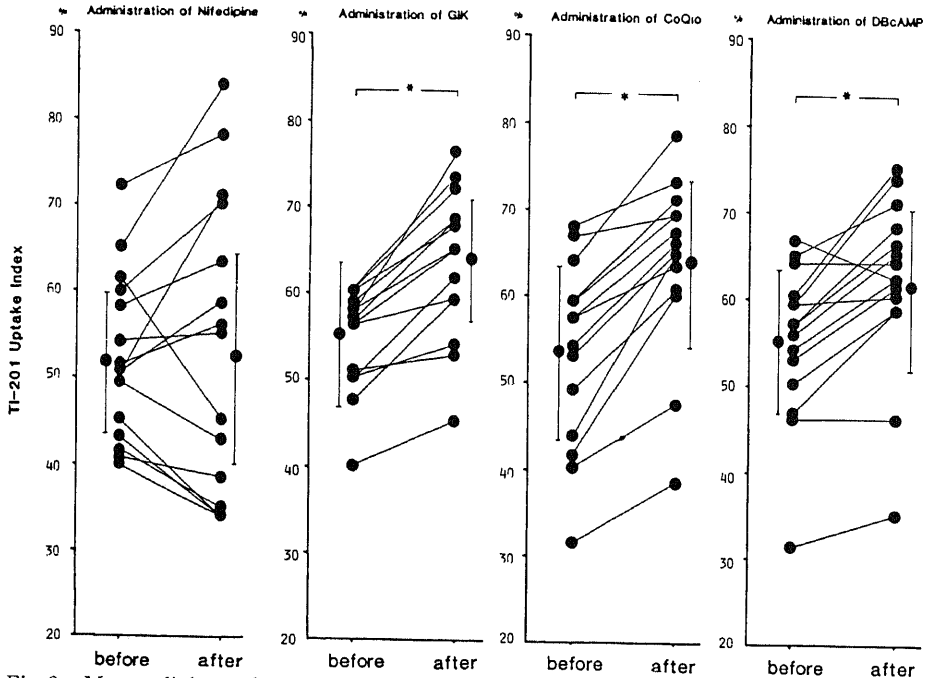


Fig. 2. Myocardial metabolic activity of the infarcted areas determined by TI-201 uptake index, before and after administration of various agents. Each of the vertically aligned points represents the TI-201 uptake index of each region-of-interests (ROI) in the segment. At the both side of the aligned points, their means are presented with one point with vertical line (S. D.). *, $P < 0.01$ (with paired t -test). In the following figures (Fig. 3-Fig. 7), the data were similarly plotted.

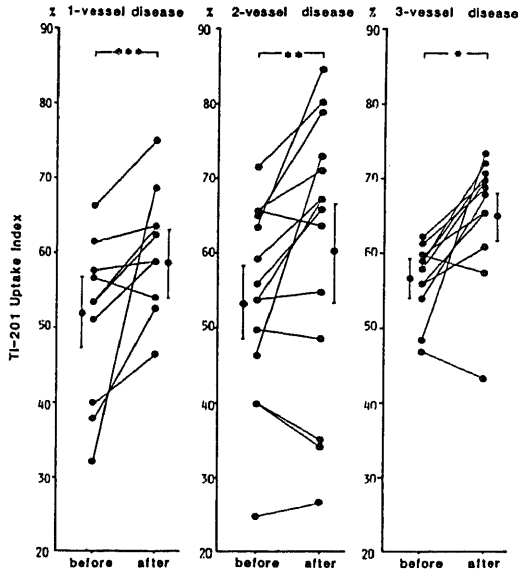


Fig. 3. Myocardial metabolic activity of the infarcted areas in each vessel disease determined by TI-201 uptake index, before and after administration of glucose-insulin-potassium (GIK) solution.

***, $P < 0.05$; **, $P < 0.02$; *, $P < 0.01$.

(2) GIK, CoQ_{10} ならびに DBcAMP 投与による TI-201 uptake index 変動と冠動脈罹患枝数との関係。

図3は、GIK 投与による TI-201 uptake index 変動を示す。1 枝病変では前値 $52 \pm 11\%$ から後値 $58 \pm 10\%$ ($P < 0.05$), 2 枝病変では前値 $53 \pm 14\%$ から後値 $60 \pm 19\%$ ($P < 0.02$), 3 枝病変では前値 $57 \pm 5\%$ から後値 $65 \pm 8\%$ ($P < 0.01$)と、いずれも有意の増加を示した。

図4は、 CoQ_{10} 投与による TI-201 uptake index 変動を示す。1 枝病変では前値 $46 \pm 14\%$ から後値 $59 \pm 12\%$ ($P < 0.01$), 2 枝病変では前値 $52 \pm 16\%$ から後値 $62 \pm 15\%$ ($P < 0.01$), 3 枝病変では前値 $56 \pm 9\%$ から後値 $61 \pm 13\%$ ($P < 0.01$)と、いずれも有意の増加を示した。

図5は、DBcAMP 投与による TI-201 uptake index 変動を示す。1 枝病変では前値 $58 \pm 9\%$ から後値 $65 \pm 12\%$ ($P < 0.01$), 2 枝病変では前値 $52 \pm 15\%$ から後値 $60 \pm 13\%$ ($P < 0.01$), 3 枝病変では前値 $54 \pm 8\%$ から後値 $61 \pm 14\%$ ($P < 0.05$)と、いずれも有意の増加を示した。GIK, CoQ_{10} ならびに DBcAMP 投与において

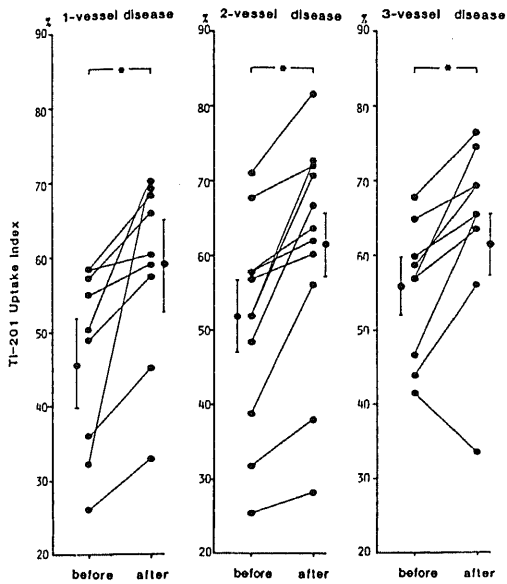


Fig. 4. Myocardial metabolic activity of the infarcted areas in each vessel disease determined by Tl-201 uptake index, before and after administration of coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀).
*, P < 0.01.

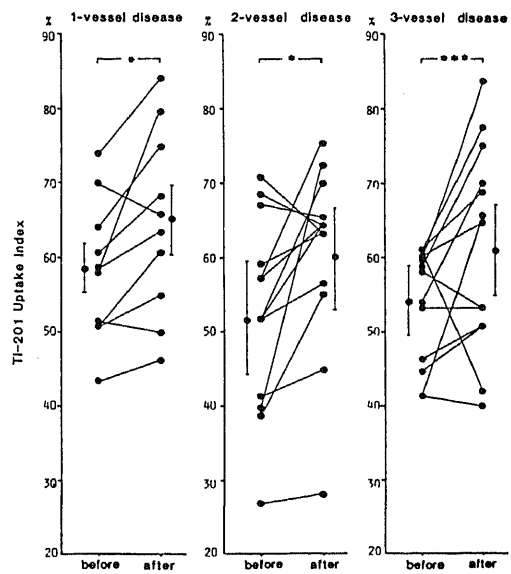


Fig. 5. Myocardial metabolic activity of the infarcted areas in each vessel disease determined by Tl-201 uptake index, before and after administration of dibutyryl cyclic AMP (DbcAMP).
*, P < 0.01; ***, P < 0.05.

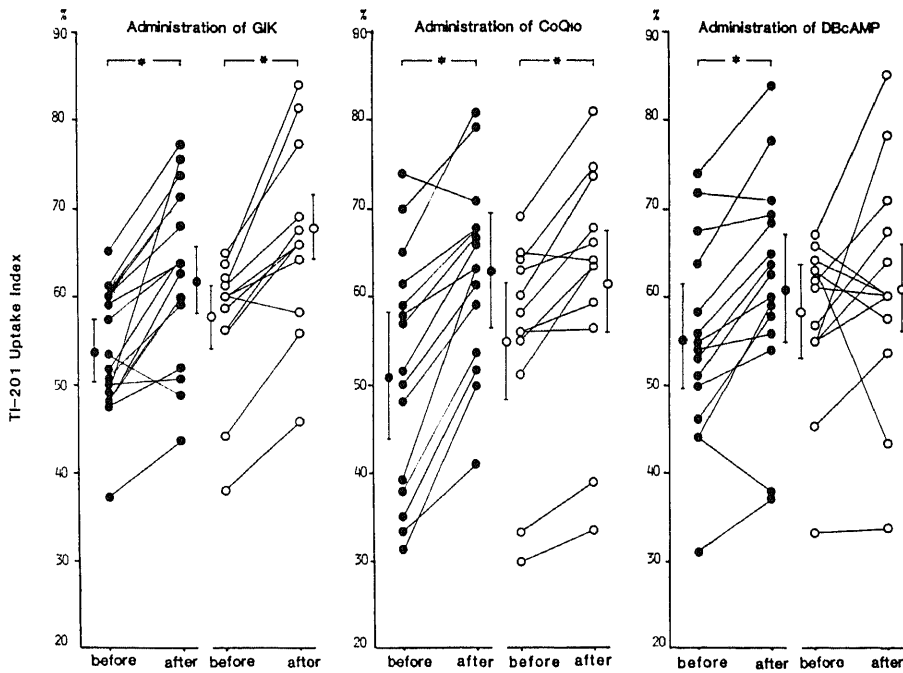


Fig. 6. Myocardial metabolic activity of the infarcted areas with and without collaterals determined by Tl-201 uptake index of the segment, before and after administration of GIK, CoQ₁₀ or DbcAMP.
●—●, with collaterals; ○—○, without collaterals; *, P < 0.01.

は、冠動脈罹患枝数に関係なく、Tl-201 uptake index の増加、すなわち心筋梗塞巣の改善を示す成績が認められた。

(3) GIK, CoQ₁₀ならびに DBcAMP 投与における側副血行路の有無と Tl-201 uptake index の関係 (図 6)。

側副血行路の有する心筋梗塞巣においては、GIK 投与により、前値 53±7% から後値 62±10% (P<0.01), CoQ₁₀ 投与により、前値 51±14% から後値 63±11% (P<0.01), DBcAMP 投与により、前値 55±11% から後値 61±13% (P<0.01) といずれも有意の増加がみられた。一方、側副血行路の無い心筋梗塞巣においては、GIK 投与および CoQ₁₀ 投与では、それぞれ前値 57±8% から後値 68±11%, 前値 55±12% から後値 62±14% と有意の増加がみられた (P<0.01)。しかし、DBcAMP 投与では前値 57±10% から後値 61±13% と有意の増加はみられなかった。

(4) GIK, CoQ₁₀ならびに DBcAMP 投与における、心室瘤の有無と Tl-201 uptake index の関係 (図 7)。

心室瘤を有する心筋梗塞巣においては、GIK および CoQ₁₀ 投与においては、それぞれ前値 55±5% から後

値 66±6%, 前値 54±9% から後値 60±11% と有意の増加がみられた (P<0.01)。しかし、DBcAMP 投与により、前値 53±8% から後値 58±16% と増加がみられたが有意ではなかった。一方、心室瘤の無い心筋梗塞巣においては、GIK, CoQ₁₀ および DBcAMP 投与により、それぞれ前値 54±9% から後値 62±12%, 前値 52±13% から後値 65±11% および前値 56±11% から後値 63±12% と有意の増加がみられた (P<0.01)。

(5) ニフェジピン, GIK, CoQ₁₀ならびに DBcAMP 投与による心行動態変化について (表 5)。

ニフェジピンによる心行動態の変化は心拍数 (以下 HR) は前値 69±17/min. から後値 71±11/min. とやや増加したが有意ではなかった。動脈収縮期圧 (systolic blood pressure, 以下 SBP と略) 及び動脈拡張期圧 (diastolic blood pressure, 以下 DBP と略) は、それぞれ前値 121±18 mmHg から後値 116±18 mmHg (P<0.01), 前値 71±10 mmHg から後値 68±8 mmHg (P<0.05) と有意に減少した。Double Product (以下 DP と略) は前値 8,553±1,474 mmHg·beats/min. から後値 8,370±1,649 mmHg·beats/min. と減少したが有意ではなかった。

GIK 投与前後の心行動態変化では、HR は前値

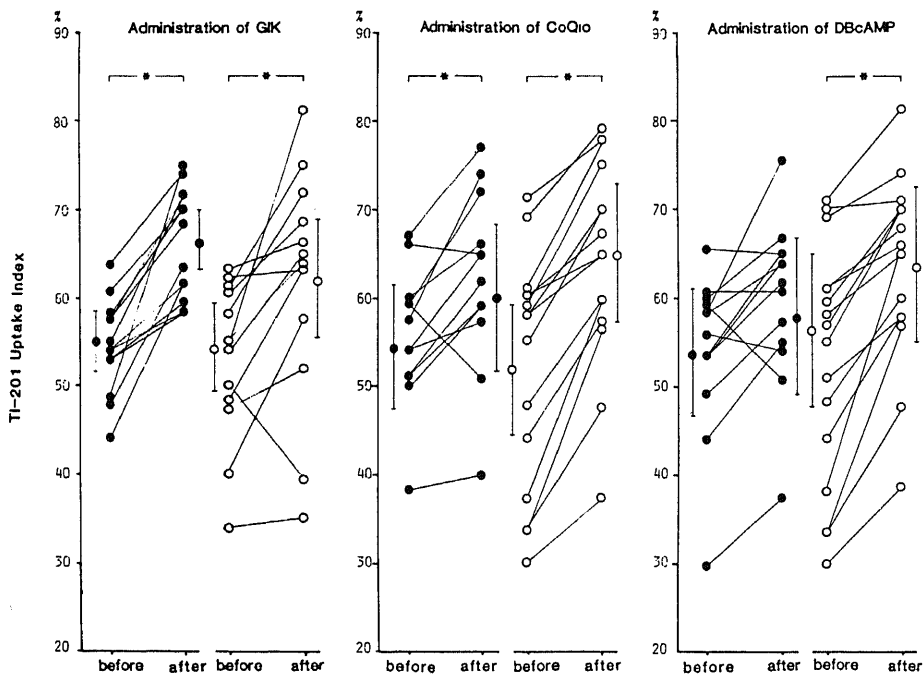


Fig. 7. Myocardial metabolic activity of the infarcted areas with and without aneurysm determined by Tl-201 uptake index of the segment, before and after administration of GIK, CoQ₁₀ or DBcAMP.

●—●, with aneurysm; ○—○, without aneurysm; *, P<0.01.

67±9/min. から後値 72±11/min. と増加し, SBP は前値 114±19 mmHg から後値 121±26 mmHg と増加し, DBP は前値 65±16 mmHg から後値 72±16 mmHg と増加し, DP は前値 7,722±1,208 mmHg·beats/min. から後値 8,606±1,861 mmHg·beats/min. と増加したが, いずれも有意ではなかった。

CoQ₁₀投与前後の心行動態変化では, HR は前値 65±8/min. から後値 64±9/min. と減少し, SBP は前値 120±18 mmHg から後値 124±31 mmHg と増加し, DBP は前値および後値とも 70 mmHg と変化がなく, DP は前値 7,854±1,208 mmHg·beats/min. から後値 7,953±2,157 mmHg·beats/min. と増加したが, いずれも有意ではなかった。

DBcAMP 投与前後の心行動態変化は, HR は前値 72±15/min. から後値 83±18/min. と有意に増加した (P<0.01). SBP は前値 116±22 mmHg から後値 110±16 mmHg と減少したが, 有意ではなかった。DBP は前値 68±11 mmHg から後値 63±10 mmHg と有意に減少した (P<0.05). DP は前値 8,307±1,899 mmHg·beats/min. から後値 9,258±2,709 mmHg·beats/min. と増加したが, 有意ではなかった。

(6) GIK, CoQ₁₀ならびに DBcAMP 投与による代謝性変化について (表 6)。

GIK 投与では BS は前値 96±31 mg/dl から後値

146±76 mg/dl と有意に増加した (P<0.01). しかしながら, カリウム, GOT, GPT および LDH には軽度の変化のみみられるのみであった。

CoQ₁₀投与では BS は前値 84±15 mg/dl から後値 109±33 mg/dl と有意に増加した (P<0.02) が, カリウム, GOT, GPT, LDH 及び CPK には軽度の変化のみみられるのみであった。

DBcAMP 投与前後で BS の変動を比較すると, 前値 92±31 mg/dl から後値 181±68 mg/dl と有意に増加した (P<0.01). 血漿 IRI 値も前値 8.5±6.0 μU/ml から後値 141.9±106.6 μU/ml と有意に増加し (P<0.01), FFA は前値 0.37±0.20 mEq/l から後値 0.15±0.12 mEq/l と有意に減少した (P<0.05)。又, PRA 値は前値 1.6±1.0 ng/ml/h から後値 3.1±2.1 ng/ml/h と有意に増加した (P<0.01)。しかしながら, カリウム, GOT, GPT, LDH, CPK, ノルアドレナリンおよびアドレナリンには軽度の変化のみみられるのみであった。

(7) 症例呈示

GIK 投与例 (図 8). 症例 N. K., 44 歳男性. 心電図上, II, III, aVf の異常 Q 波と V₁~V₆ の陰性 T 波があり下壁, 前壁中隔梗塞症の所見を呈し, 冠動脈造影にて, 左前下行枝に 90%, 左回旋枝および右冠動脈にそれぞれ 75% の狭窄がみられた。側副血行路および

Table 5. Hemodynamic response of each drugs

Administration of drug	HR (beats/min.)		SBP (mmHg)		DBP (mmHg)		Double product (mmHg. beats/min.)	
	B	A	B	A	B	A	B	A
Nifedipine (Mean±S.D.)	69	71	121	116	71	68	8553	8370
	17	11	18	18	10	8	1747	1649
	n.s		*		***		n.s	
GIK (Mean±S.D.)	67	72	114	121	65	72	7722	8606
	9	11	19	26	16	16	1758	1861
	n.s		n.s		n.s		n.s	
CoQ ₁₀ (Mean±S.D.)	65	64	120	124	70	70	7854	7953
	8	9	18	31	10	14	1208	2157
	n.s		n.s		n.s		n.s	
DBcAMP (Mean±S.D.)	72	83	116	110	68	63	8307	9258
	15	18	22	16	11	10	1899	2709
	*		n.s		***		n.s	

Abbreviations and symbols: HR, heart rate; OBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure; B, before administration; A, after administration; *, p<0.01; ***, p<0.05; n.s, not significant.

Table 6. Metabolic response of each drugs

Administration of drug	BS (mg/dl)	K (mEq/L)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	LDH (U/L)	CPK (mU/ml)	Insulin (uU/ml)	Renin (ng/ml/h)	FFA (mEq/l)	Noradrenalin (ng/ml)	Adrenaline (ng/ml)
	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A
GIK	96	4.0	25	31	229	—	—	—	—	—	—
(Mean±S.D.)	31	0.4	9	23	120	—	—	—	—	—	—
	*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.						
CoQ ₁₀	84	4.1	23	25	204	18	10	—	—	—	—
(Mean±S.D.)	15	0.4	9	18	75	14	1	—	—	—	—
	**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.					
DBcAMP	92	4.0	25	26	200	16	8	1.6	0.37	0.17	0.02
(Mean±S.D.)	31	0.4	9	15	65	13	13	1.0	0.20	0.08	0.18
	*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	*	*	***	n.s.	n.s.

Abbreviations and symbols: BS, blood sugar; FFA, free fatty acid; B, before administration; A, after administration; *, p<0.01; **, p<0.02; ***, p<0.05; n.s., not significant.

心室瘤の無い症例で、Tl-201 心筋スキャン(左前斜位 45°)では、GIK 投与前にて下壁部に心筋陰影欠損がみられたが、GIK 投与後にその改善がみられた。Tl-201 uptake index で比較すると、GIK 投与前、下壁部で 71%から、GIK 投与後 90%に改善した。

CoQ₁₀投与例(図9)。症例 N. Y., 67 歳男性。心電図上、II, III, aVF の異常 Q 波があり下壁梗塞と診断された。冠動脈造影にて左前下行枝および右冠動脈にそれぞれ 75%の狭窄がみられた。側副血行路が無く、左心室造影で、下壁、後壁部に心室瘤が示された。Tl-201 心筋スキャン(左前斜位 45°)では、CoQ₁₀投与前にて中隔、下壁部に心筋陰影欠損がみられたが、CoQ₁₀投与後その改善がみられた。Tl-201 uptake index では、CoQ₁₀投与前、中隔部で 71%及び下壁部で 67%であったが、CoQ₁₀投与後それぞれ 98%に改善した。

DBcAMP 投与例(図10)。症例 C. T., 64 歳女性。心電図上、V₁~V₄の異常 Q 波と V₁~V₅の陰性 T 波があり、前壁中隔梗塞症の所見を呈し、冠動脈造影にて、左前下行枝の完全閉塞を示した。側副血行路は無く、左心室造影で、前壁中隔および下壁部の心室瘤が示された。Tl-201 心筋スキャン(左前斜位 45°)では、DBcAMP 投与前にて中隔、下壁部に心筋陰影欠損がみられたが、DBcAMP 投与後その改善がみられた。Tl-201 uptake index は、DBcAMP 投与前、中隔部 49%および下壁部 65%を示し、DBcAMP 投与後それぞれ 68%、94%に改善した。

考 察

近年、coronary care unit の普及や抗不整脈剤及び心不全に対する治療法の進歩により、心筋梗塞症急性期の死亡が大幅に減少している。これらの進歩は同時に近年における電気生理学や血行動態の研究成果に負うところが大きい。しかしながら、虚血巣や梗塞巣の減少を目指す心筋保護の治療及び効果手段は未だ確立されていない。一方、心臓核医学の進歩は著しく、非観血的に心筋虚血巣及び梗塞巣の描出が精細化している。そこで著者は本研究において Tl-201 心筋スキャンを利用し、各種代謝賦活物質ならびにニフェジピンを使用し、心筋梗塞症慢性期の梗塞巣の代謝活性の程度を推定する可能性について検討を行った。

まず、Tl-201 心筋スキャンについて述べる。1970 年 Kawana ら⁹⁾はカリウム放射性同位元素の生物学的特性がカリウムに類似し、Na⁺-K⁺ポンプを介して細胞内に取り込まれることを発見し、心筋イメージング核種として使用する可能性について報告した。その後 1973 年 Lebowitz ら¹⁰⁾及び Bladley-Moore ら¹¹⁾が動物実験の成績から、臨床的使用の可能性を述べた。

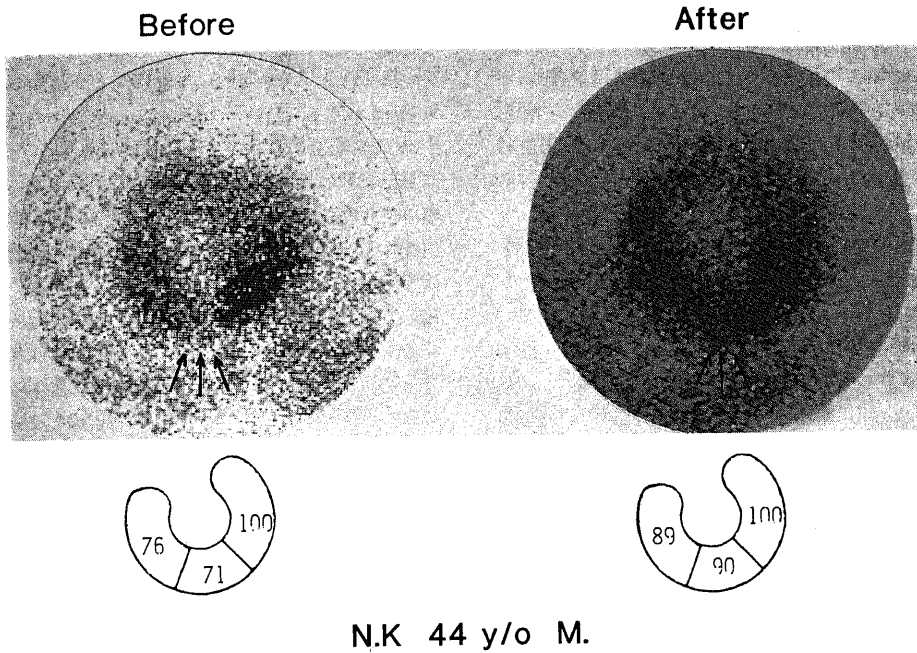


Fig. 8. Effect of GIK solution on the inferior infarcted areas of old myocardial infarction. Arrows show changes in the myocardial infarcted areas before and after administration of GIK solution. Numerals in rough sketches (below) are the counts of Tl-201 uptake index in respective segments.

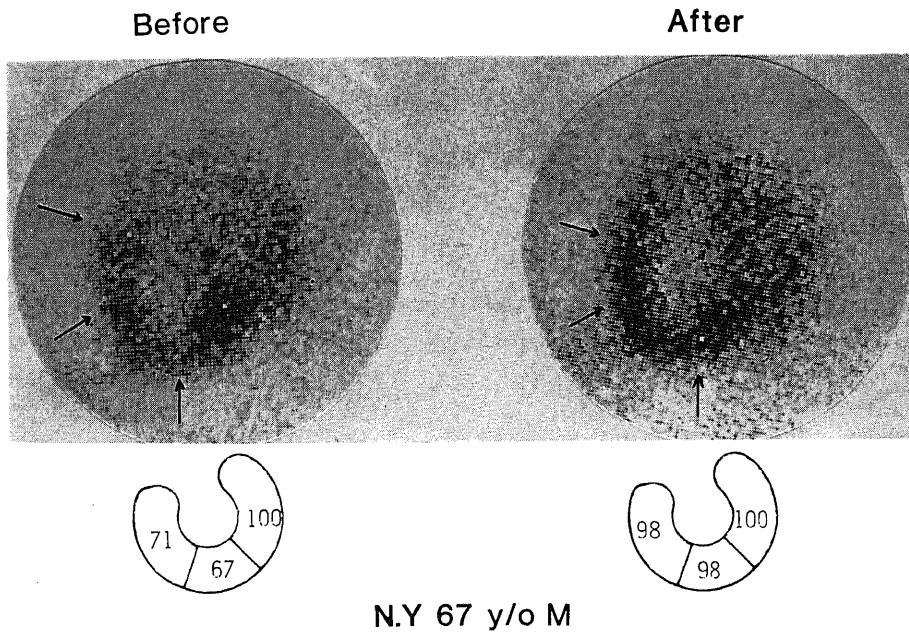


Fig. 9. Effect of CoQ₁₀ on the septal-inferior infarcted areas of old myocardial infarction. Arrows show changes in the myocardial infarcted areas before and after administration of CoQ₁₀. Numerals in rough sketches (below) are the counts of Tl-201 uptake index in respective segments.

今日では静脈内に投与された Tl-201 は、カリウム類似体として冠動脈循環を経て、心筋内で (Na⁺-K⁺)-ATPase システムによる能動的細胞転送を介して分布されるものとされている。従って、冠動脈に狭窄ないし閉鎖が存在すると、その領域の血流低下に伴う低酸素状態が生じ、細胞転送機能の低下のため、Tl-201 の細胞内摂取が減少する。

このような理論にもとづく心筋スキャンによる検査法は、1975 年 Straus ら¹²⁾ 及び 1977 年 Pohost ら¹³⁾ が Tl-201 の虚血心筋部位への再分布現象 (Redistribution) を発見して以来、負荷 Tl-201 心筋スキャンの応用によって一段と進歩した。今日、負荷 Tl-201 心筋スキャンは、時間経過とともに虚血と梗塞部位の鑑別が把握できることから、負荷心電図以上に虚血の検出率が高い検査法として有用視されるようになった¹⁴⁾⁻¹⁹⁾。更に最近では定量的解析や Single-photon emission computed tomography (SPECT)²¹⁾⁻³²⁾ の導入により診断精度が向上している。又、非観血的に心筋灌流の状態を探知できる検査法として、経管式冠動脈形成術 (PTCA)³³⁾³⁴⁾、冠動脈内局所線溶療法 (Intracoronary thrombolysis)³⁵⁾⁻³⁷⁾ 及び冠血行再健術 (A-C bypass)³⁸⁾⁻⁴⁰⁾ の局所心筋灌流に及ぼす効果

判定にも応用されている。本研究では、各種代謝賦活物質を虚血心筋に投与し、Tl-201 心筋スキャンにより、視覚的及び半定量的にも評価できると考え、研究を試みた。

Ca²⁺拮抗剤であるニフェジピンの効果については、血管拡張剤として心不全に有用であること⁴¹⁾、狭心症患者において局所心筋血流増加が¹³³Xe 測定によって示されている⁴²⁾。また、Zacca ら⁴³⁾ はニフェジピンには運動負荷 Tl-201 心筋スキャンの心筋陰影欠損を改善させる効果があり、これは本剤の心筋灌流改善作用によるとしている。急性期の心筋梗塞症に対する作用について、Henry ら⁴⁴⁾ は、Ca²⁺拮抗剤本来のカルシウムイオン移動阻止作用や、側副血行路促進などの機序を加え述べている。今回著者が慢性期の心筋梗塞患者を対象にした検討成績では、ニフェジピンは Tl-201 心筋スキャンの心筋陰影欠損部に対して、有意の変化を与えなかった。

次に GIK 療法は、心筋梗塞症の心筋保護療法として 1962 年 Sodi-Pallares ら⁴⁵⁾ により始められた。GIK は心筋エネルギーの基質を脂肪酸から糖質に変化させ、嫌気性代謝を促進して ATP 産生を保つと考えられる。Thadani ら⁴⁶⁾⁴⁷⁾ は狭心症患者に GIK 療法を適

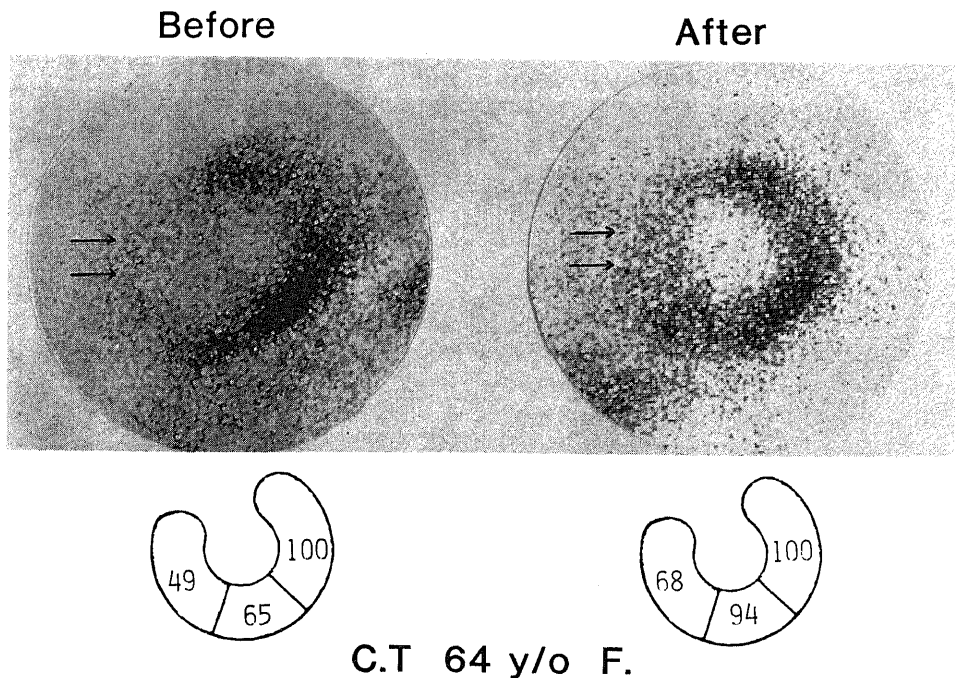


Fig. 10. Effect of DBcAMP on the septal-inferior infarcted areas of old myocardial infarction. Arrows show changes in the myocardial infarcted areas before and after administration of DBcAMP. Numerals in rough sketches (below) are the counts of Tl-201 uptake index in respective segments.

用し、運動負荷による左心室拡張末期圧の上昇を抑えるなど、血行動態に与える効果から臨床的な有用性を報告している。更に、Rogersら⁴⁸⁾⁴⁹⁾及びRackleyら⁵⁰⁾は急性心筋梗塞症にGIK療法を行い、GIKは糖の増加によるlypolsis抑制、すなわち血中への遊離脂肪酸放出を阻止し、心筋酸素消費量を減少させることを報告している。又、Sybersら⁵¹⁾及びMarokoら⁵²⁾はイヌの実験的心筋梗塞症を作製して、組織所見からGIK療法による心筋壊死に対する減少効果を観察している。しかしGIK療法の効果については臨床的評価が困難なこともあり批判的な意見もある。例えばFletcherら⁵³⁾はST変化の増悪、期外収縮及び心室頻拍などの出現、静脈炎及び高カリウム血症が生じた例を報告している。一方、Tl-201による心筋スキャンを使用してGIK療法の有用性を論じた報告は少ない。Kambaraら⁵⁴⁾は動物実験的に、GIK療法の心筋虚血巣への影響をCPK活性を指標に検討した結果、投与前に比して有意に高いCPK活性を示したが、Tl-201摂取率により測定した冠血流については、投与前とGIK療法との間に有意差がなかったと報告している。著者の成績ではGIKの心筋代謝賦活作用により、Tl-201心筋陰影欠損部の減少を回復させることが示された。

CoQ₁₀は1957年Craneら⁵⁵⁾によりウシの心筋ミトコンドリアから分離された脂溶性物質で、ミトコンドリア内の電子伝達系における構成物質である。従ってCoQ₁₀投与は、心筋のATP産生能を高め、虚血心筋の酸素利用能を促進させ、代謝障害を改善させると考えられている。CoQ₁₀の虚血心筋に対する効果の機序として、膜安定作用が報告されている。これに関連し、篠沢ら⁵⁶⁾はCoQ₁₀赤血球膜脂質二重層に作用し、カリウムイオン透過性を抑制すると述べており、この抑制機序は、phospholipase Cによる膜のリン脂質分解阻止にあると考えられている。更に杉山ら⁵⁷⁾はCoQ₁₀の赤血球膜抵抗増強作用を述べ、膜への直接的効果を強調している。CoQ₁₀投与によるTl-201心筋陰影欠損減少効果の機序についても、生体膜系の安定化に伴う心筋梗塞巣への灌流増加が推定された。

cyclic AMP (cAMP) は、1958年Sutherlandら⁵⁸⁾により発見された細胞内伝達物質で、細胞の機能、代謝と密接な関係を持っているが殆んど細胞膜を通過しないため、外因的投与の意義はない。これに反してcAMPの誘導体であるDBcAMPは、外因的投与によっても容易に細胞膜を通過⁶⁰⁾、phosphodiesteraseには影響されることなく⁶¹⁾、内因性cAMP濃度を上昇させることが明らかにされている⁶²⁾。

DBcAMPの血行動態に及ぼす影響に関して、1970年Skeltonら⁶³⁾は心臓に対するpositive inotropic

actionやpositive chronotropic actionを報告している。更に1974年Imaiら⁶⁴⁾は冠血流量を増加させることを報告している。最近、佐藤⁶⁵⁾及び松井ら⁶⁶⁾は臨床的投与によって心筋収縮性の増加を報告し、更に全末梢血管抵抗係数の減少によって、血管拡張剤としての有用性を持つ旨を述べている。糖、脂質代謝に関しては、すでに1967年Henionsら⁶⁰⁾は、DBcAMPにはグリコーゲンを分解する作用があり、血糖を上昇させることを報告した。また1971年Lambertら⁶⁷⁾及び1975年Suemori⁶⁸⁾はDBcAMPのインシュリン増加作用を報告し、その機序としては臓腑への直接作用や血糖増加による2次的作用が考えられた。このようにDBcAMPはグリコーゲン分解作用、インシュリン分泌促進など糖代謝への作用を介して、エネルギー代謝を改善させるに有用であると考えられる。本研究において著者が観察したDBcAMP投与によるTl-201心筋陰影欠損部の改善効果には、本剤の持つ血管拡張作用による冠動脈血流因子に加えて、心筋代謝因子として糖代謝賦活作用の双方が関与したと推定された。

結 論

陳旧性心筋梗塞症患者40名を対象に、各種の心筋代謝賦活物質の心筋梗塞巣のTl-201摂取に及ぼす効果につき検討し、各物質の治療薬物としての有効性につき考察した。Tl-201心筋スキャン像の視覚的及び半定量的評価法により有効性を判定した。得られた成績は次の如く要約される。

1. 主として冠血流量の変動をもたらまどされるニフェジピンでは、Tl-201心筋陰影欠損の有無の改善は認められなかったが、GIK、CoQ₁₀及びDBcAMPの投与では有意の改善効果が得られた(それぞれP<0.01)。

2. GIK、CoQ₁₀ならびにDBcAMP投与によるTl-201心筋陰影欠損部の推移と冠動脈罹患者数との関係を見ると、冠動脈罹患者数に関係なく、心筋梗塞巣の改善を示す成績が認められた。

3. 側副血行路の無いもの、心室瘤の有するものでは、DBcAMP投与によるTl-201心筋陰影欠損部の有意の改善がみられなかった。

4. 以上により、ニフェジピンは血管拡張薬として、GIK及びCoQ₁₀は代謝賦活剤として、そしてDBcAMPは血管拡張剤及び代謝賦活剤としての効果が推定された。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った竹田亮祐教授ならびに村上暎二教授に心からの謝意を表します。また終始、御指導、御教示を頂いた金沢医科大学循環器内科、竹越襄助教授に深く感謝致します。また多大な御協力を頂き

ました金沢医科大学循環器内科教室の各位に深く感謝致します。

なお本論文の要旨は、第24回日本脈管学会総会(1983年10月、和歌山)および第8回アジア・太平洋心臓学会(1983年11月、台北)において発表した。

文 献

- 1) Maroko, P. R., Kjekshus, J. K., Sobel, B. E., Watanabe, T., Covell, J. W., Ross, J. Jr. & Braunwald, E.: Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusion, *Circulation*, **43**, 67-82 (1971).
- 2) Braunwald, E. & Maroko, P. R.: The reduction of infarct size-An idea whose time (for testing) has come. *Circulation*, **50**, 206-209 (1974).
- 3) Tsuji, S., Murakami, E. & Takekoshi, N.: Clinical usefulness of myocardial scintigraphy for diagnosis of ischemic heart disease. *J. Kanazawa Med. Univ.*, **8**, 18-26 (1983).
- 4) Fraix, M., Botvinick, E., Shosa, D. & O'connell, W.: Are regions of ischaemia detected on stress perfusion scintigraphy predictive of sites of subsequent myocardial infarction? *Br. Heart J.*, **47**, 357-364 (1982).
- 5) Perez-Gonzalez, J., Botvinick, E. H., Dunn, R., Rahimtoola, S., Ports, T., Chatterjee, K. & Parmley, W. W.: The late prognostic value of acute scintigraphic measurement of myocardial infarction size. *Circulation*, **66**, 960-971 (1982).
- 6) ²⁰¹Tl 心筋梗塞イメージの客観的解析研究会(委員長:永井輝夫):放射性カリウム心筋梗塞イメージの客観的解析:班研究報告(第1報), *心臓*, **14**, 969-979 (1982).
- 7) ²⁰¹Tl 心筋梗塞イメージの客観的解析研究会(委員長:永井輝夫):放射性タリウム心筋梗塞イメージの客観的解析:班研究報告(第2報), *心臓*, **14**, 1115-1122 (1982).
- 8) ²⁰¹Tl 心筋梗塞イメージの客観的解析研究会(委員長:永井輝夫):放射性タリウム心筋梗塞イメージの客観的解析:班研究報告(第3報), *心臓*, **14**, 1217-1223 (1982).
- 9) Kawana, M., Krizek, H., Porter, J., Lathrop, K. A., Charleston, D. & Harper, P. V.: Use of ¹⁹⁹Tl as a potassium analog in scanning. *J. Nucl. Med.*, **11**, 333 (1970).
- 10) Lebowitz, E., Green, M. W., Faichild, R., Bradley-Moore, P. R., Atkins, H. L., Ansari, A. N., Richards, P. & Belgrave, E.: Thallium-201 for medical use. I *J. Nucl. Med.*, **16**, 151-155 (1975).
- 11) Bradley-Moore, P. R., Lebowitz, E., Green, M. W., Atkins, H. L. & Ansari, A. N.: Thallium-201 for medical use. II: Biologic behavior. *J. Nucl. Med.*, **16**, 156-160 (1975).
- 12) Straus, H. W., Harrison, K., Langan, J. K., Lebowitz, E. & Pitt, B.: Thallium-201 for myocardial imaging. Relation of thallium-201 to regional myocardial perfusion. *Circulation*, **57**, 641-645 (1975).
- 13) Pohost, G. H., Zir, L. M., Moore, R. H., Mckusick, K. A. Guiney, T. E. & Beller, G. A.: Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by serial imaging after a single dose of thallium-201. *Circulation*, **55**, 294-302 (1977).
- 14) Ritchie, J. L., Trobaugh, G. B., Hamilton, G. W., Gould, K. L., Narahara, K. A., Murray, J. A. & Williams, D. L.: Myocardial imaging with thallium-201 at rest and during exercise. Comparison with coronary arteriography and resting and stress electrocardiography. *Circulation*, **56**, 66-71 (1977).
- 15) Iskandrian, A. S., Segal, B. L.: Value of exercise thallium-201 imaging in patients with diagnostic and nondiagnostic exercise electrocardiograms. *Am. J. Cardiol.*, **48**, 233-238 (1981).
- 16) Bamrah, V. S., Keelan, M. H., Soin, J. S., Llauro, J. G., Siegel, R. D., Tresch, D. D., Tristani, F. E. & Brooks, H. L.: Thallium-201 scintigraphy for detection of multivessel disease in patients with prior inferior myocardial infarction. *Chest*, **82**, 581-589 (1982).
- 17) Gibson, R. S., Crampton, R. S., Watson, D. D., Taylor, G. J., Carabello, B. A., Holt, N. D. & Beller, G. A.: Precordial ST-segment depression during acute inferior myocardial infarction: Clinical, scintigraphic and angiographic correlations. *Circulation*, **66**, 732-741 (1982).
- 18) Friedman, T. D., Greene, A. C., Iskandria, A. S., Hakki, A., Kane, S. A. & Segal, B. L.: Exercise thallium-201 myocardial scintigraphy in woman: Correlation with coronary arteriography. *Am. J. Cardiol.*, **49**, 1632-1637 (1982).
- 19) Gibson, R. S., Taylor, G. J., Watson, D. D., Stebbins, P. T., Martin, R. P., Crampton, R. S. & Beller, G. A.: Predicting the extent and location of

- coronary artery disease during the early post-infarction period by quantitative thallium-201 scintigraphy. *Am. J. Cardiol.*, 47, 1010-1019 (1981).
- 20) 西村恒彦, 植原敏男, 林田孝平, 小塚隆弘: circumferential profile analysis 法を用いた²⁰¹Tl 心筋シンチグラムによる梗塞, 虚血部位の判定, 呼吸と循環, 30, 895-901 (1982).
- 21) Maublant, J., Cassagnes, J., Jourde, M., Veyre, A. & Meyniel, G.: Myocardial emission tomography with thallium-201. *Eur. J. Nucl. Med.*, 6, 289-294 (1981).
- 22) Tamaki, N., Mukai, T., Ishii, Y., Yonekura, Y., Kambara, H., Kawai, C. & Torizuka, K.: Clinical evaluation of thallium-201 emission myocardial tomography using a rotating gamma camera: Comparison with seven-pinhole tomography. *J. Nucl. Med.*, 22, 849-855 (1981).
- 23) 玉木長良, 向井孝夫, 石井 靖, 藤田 透, 山本和高, 湊 小太郎, 鳥塚莞爾: 回転型ガンマカメラの心臓イメージングへの応用—(第3報) 180°データ収集法によるタリウム心筋 ECT の検討—核医学, 19, 535-540 (1982).
- 24) 井上登美夫, 石原十三夫, 山川通隆, 玉木良雄, 野崎美和子, 永井輝夫: 心筋梗塞症診断における²⁰¹Tl 心筋 ECT の臨床的評価, 核医学, 19, 1159-1166 (1982).
- 25) 竹田 寛, 前田寿登, 中川 毅, 山口信夫, 浜田正行, 二神康夫, 田口光雄: 対向型ガンマカメラによるタリウム心筋断層像—左室軸断層像の臨床的有用性—核医学, 19, 1237-1242 (1982).
- 26) Coleman, R. E., Jaszczak, R. J. & Cobb, F. R.: Comparison of 180° and 360° data collection in thallium-201 imaging using single-photon emission computerized tomography (SPECT): Concise Communication. *J. Nucl. Med.*, 23, 655-660 (1982).
- 27) Tamaki, N., Mukai, T., Ishii, Y., Fujita, T., Yamamoto, K., Minato, K., Yonekura, Y., Tamaki, S., Kambara, H., Kawai, C. & Torizuka, K.: Comparative study of thallium emission myocardial tomography with 180° and 360° data collection. *J. Nucl. Med.*, 23, 661-666 (1982).
- 28) 井上登美夫, 石原十三夫, 山川通隆, 玉木良雄, 野崎美和子, 今井 進, 永井輝夫: 回転型ガンマカメラによる²⁰¹Tl 心筋 ECT の臨床的検討, 臨床放射線, 27, 1253-1258 (1982).
- 29) Tamaki, S., Nakajima, H., Murakami, T., Yui, Y., Kambara, H., Kadota, K., Yoshida, A., Kawai, C., Tamaki, N., Mukai, T., Ishii, Y. & Torizuka, K.: Estimation of infarct size by myocardial emission computed tomography with thallium-201 and its relation to creatine kinase-MB release after myocardial infarction in man. *Circulation*, 66, 994-1001 (1982).
- 30) Tamaki, N., Yonekura, Y., Mukai, T., Yamamoto, K., Fujita, T., Minato, K., Ishii, Y., Torizuka, K., Kambara, H. & Kawai, C.: Clinical evaluation of emission tomography using seven-pinhole collimator: Improved detection of perfusion defect by the addition of the right anterior oblique projection. *Clin. Nucl. Med.*, 7, 157-160 (1982).
- 31) Francisco, D. A., Collins, S. M., Go, R. T., Ehrhardt, J. C., Van Kirk, O. C. & Marcus, M. L.: Tomographic thallium-201 myocardial perfusion scintigrams after maximal coronary artery vasodilation with intravenous dipyridamole. Comparison of qualitative and quantitative approaches. *Circulation*, 66, 370-379 (1982).
- 32) Mullani, N. A., Gould, K. L. & Gaeta, J. M.: Tomographic imaging of the heart with thallium-201; seven-pinhole or rotating gamma camera? *J. Nucl. Med.*, 22, 925-926 (1982).
- 33) 兼本成斌, Hör, G.: 経管式冠動脈形成術の運動負荷 Tl-201 心筋シンチグラムによる評価, 心臓, 24, 849-859 (1982).
- 34) Scholl, J. M., Chaitman, B. R., David, P. R., Dupras, G., Brévers, G., Val, P. G., Crepeau, J., Lespérance, J. & Bourassa, M. G.: Exercise electrocardiography and myocardial scintigraphy in the serial evaluation of the results of percutaneous transmural coronary angioplasty. *Circulation*, 66, 380-390 (1982).
- 35) Maddahi, J., Ganz, W., Ninomiya, K., Hashida, J., Fishbein, M. C., Mondkar, A., Buchbinder, N., Marcus, H., Geft, I., Shah, P. K., Rozanski, A., Swan, H. J. C. & Berman, D. S.: Myocardial salvage by intracoronary thrombolysis in evolving acute myocardial infarction: Evaluation using intracoronary injection of thallium-201. *Am. Heart J.*, 102, 664-674 (1981).
- 36) Schuler, G., Schwarz, F., Hofmann, M., Mehmel, H., Manthey, J., Mäurer, W., Rauch, B., Herrmann, H. J. & Kübler, W.: Thrombolysis in acute myocardial infarction using intracoronary streptokinase: Assessment by thallium-201 scinti-

graphy. *Circulation*, **66**, 658-664 (1982).

37) Schwarz, F., Schuler, G., Katus, H., Mehmel, H. C., Olshausen, K., Hofmann, M., Herrman, H. J. & Kübler, W.: Intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction: Correlations among serum enzyme, scintigraphic and hemodynamic findings. *Am. J. Cardiol.*, **50**, 32-38 (1982).

38) Yamazaki, H., Tsugu, T., Handa, S., Takagi, Y., Ohsuzu, F., Kondo, M., Kubo, A., Inoue, T. & Nakamura, Y.: Postoperative thallium-201 myocardial images. Evidence of regression of right ventricular hypertrophy in man. *Br. Heart J.*, **48**, 372-376 (1982).

39) Pfisterer, M., Emmenegger, H., Schmitt, H. E., Muller-Brand, J., Hasse, J., Gradel, E., Laver, M. B., Burckhardt, D. & Burkart, F.: Accuracy of serial myocardial perfusion scintigraphy with thallium-201 for prediction of graft patency early and late after coronary artery bypass surgery. A controlled prospective study. *Circulation*, **66**, 1017-1024 (1982).

40) 辻 外幸, 村上暎二, 竹越 襄, 野村正幸, 茶谷隆, 橋本明久, 岡田真人, 角田弘一, 清水 健, 中島昌道: Tl-201 心筋シンチグラムによる A-C bypass 術の適応の決定及び術後の評価. *脈管学*, **23**, 419-423 (1983).

41) Matsui, S., Murakami, E., Takekoshi, N., Hiramaru, Y., Murakami, H., Kitano, E., Masuya, K., Saga, T., Nomura, M., Fujita, S. & Tsuji, S.: Hemodynamic effect of sublingual nifedipine in congestive heart failure. *Jap. Circulation J.*, **43**, 1081-1088 (1979).

42) Malacoff, R. F., Lorell, B. H., Mudge, G. H., Holman, B. L., Idoine, J., Bifolck, L. & Cohn, P. F.: Beneficial effects of nifedipine on regional myocardial blood flow in patients with coronary artery disease. *Circulation*, **65**, (suppl I), I-32-I-37 (1981).

43) Zacca, N. M., Verani, M. S., Chahine, R. A. & Miller, R. R.: Effect of nifedipine on exercise-induced left ventricular dysfunction and myocardial hypoperfusion in stable angina. *Am. J. Cardiol.* **50**, 689-695 (1982).

44) Henry, P. D., Shuchleib, R., Borda, L. J., Roberts, R., Williamson, J. R. & Sobel, B. E.: Effect of nifedipine on myocardial perfusion and ischemic injury in dogs. *Circulation Res.*, **43**, 372

(1978).

45) Sodi-Pallares, D., Testelli, M. R., Fishleader, B. L., Bisteni, A., Medrano, G. A., Friedland, C. & De Micheli, A.: Effect of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. A preliminary clinical report. *Am. J. Cardiol.*, **9**, 166-181 (1962).

46) Thadani, U., Chiong, M. A. & Parker, J. O.: Effects of glucose-insulin-potassium infusion on the angina response during treadmill exercise. *Cardiology*, **64**, 333-349 (1979).

47) Thadani, U., Chiong, M. A. & Parker, J. O.: Effects of low and high glucose in a glucose-insulin-potassium infusion on hemodynamics and exercise tolerance in patients with angina pectoris. *Circulation*, **61**, 266-276 (1980).

48) Rogers, W. J., Stanley, A. W., Berinig, J. B., Prather, J. W., McDaniel, H. G., Moraski, R. E., Mantle, J. A., Russell, R. O. & Rackley, C. E.: Reduction of hospital mortality rate of acute myocardial infarction with glucose-insulin-potassium infusion. *Am. Heart J.*, **92**, 441-454 (1976).

49) Roger, W. J., Russell, R. O., Mcdaniel, H. G. & Rackley, C. E.: Acute effects of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial substrates, coronary blood flow and oxygen consumption in man. *Am. J. Cardiol.*, **40**, 421-428 (1977).

50) Rackley, C. E., Russel, R. O., Rogers, W. J., Mantle, J. A., Mcdaniel, H. G. & Papapietro, S. E.: Clinical experience with glucose-insulin-potassium therapy in acute myocardial infarction. *Am. Heart J.*, **102**, 1038-1049 (1981).

51) Sybers, H. D., Maroko, P. R., Ashraf, M., Libby, P. & Braunwald, E.: The effect of glucose-insulin-potassium on cardiac ultrastructure following acute experimental coronary occlusion. *Am. J. Pathology*, **70**, 401-411 (1973).

52) Marko, P. R., Libby, P., Sobel, B. E., Bloor, C. M., Sybers, H. D., Shell, W. E., Covell, J. W. & Braunwald, E.: Effect of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial infarction following experimental coronary artery occlusion. *Circulation*, **45**, 1160-1175 (1972).

53) Fletcher, G. F., Hurst, J. W. & Schlant, R. C.: "Polarizing" solutions in patients with acute myocardial infarction. A double blind study with

- negative results. *Am. Heart J.*, **75**, 319-324 (1968).
- 54) **Kambara, H., Yoshida, A., Kawashita, L. & Kawai, C.**: Effects of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial infarction and myocardial blood flow following experimental coronary artery occlusion. *Jap. Circulation J.*, **45**, 1158-1163 (1981).
- 55) **Crane, F. L., Hatefi, Y., Lester, R. L. & Widmer, C.**: Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochem. Biophys. Acta.* **25**, 220-221 (1957).
- 56) 篠沢真哉, 荒木泰典: 赤血球膜の K⁺イオン透過性抑制による CoQ₁₀の膜安定化作用, *医学のあゆみ*, **108**, 101-103 (1979).
- 57) **Kobayashi, M., Shimomura, Y., Suzuki, H., Tanaka, M., Baum, H., Ozawa, T.**: Structural effects of ubiquinones on the mitochondrial inner membrane. *J. Applied Biochemistry*, **2**, 270-279 (1980).
- 58) 杉山 理, 宮崎 豊, 小高和宣, 井本正己, 小沢高将: Coenzyme Q₁₀の赤血球膜抵抗増強作用, *医学のあゆみ*, **121**, 1048-1049 (1982).
- 59) **Sutherland, E. W. & Rall, T. W.**: Fractionation and characterization of a cyclic adenosine ribonucleotide formed by tissue particles. *J. Biol. Chem.*, **232**, 1077-1091 (1958).
- 60) **Henion, W. F., Sutherland, E. W. & Posternak, T. H.**: Effects of derivatives of adenosine 3', 5'-phosphate on liver slices and intact animals, *Biochim. Biophys. Acta.*, **148**, 106-113 (1967).
- 61) **Heersche, J. N. M., Fedak, S. A. & Aurbach, G. D.**: The mode of action of dibutyryl adenosine 3', 5'-monophosphate on bone tissue in vitro. *J. Biol. Chem.*, **246**, 6770-6775 (1971).
- 62) **Posternak, T., Sutherland, E. W. & Henion, W. F.**: Derivatives of cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate. *Biochem. Biophys. Acta.*, **65**, 558-560 (1962).
- 63) **Skelton, C. L., Levey, G. S. & Epstein, S. E.**: Positive inotropic effects of dibutyryl cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate. *Circulation. Res.*, **26**, 35-43 (1970).
- 64) **Imai, S., Otori, T., Takeda, K., Katano, Y. & Horii, D.**: Effects of cyclic AMP and dibutyryl cyclic AMP on the heart and coronary circulation. *Jap. J. Pharmacol.* **24**, 499-510 (1974).
- 65) 佐藤清春: Dibutyryl cyclic AMPの体外循環下開心術後における糖脂質代謝と血行動態に及ぼす影響について. *日胸外会誌*, **28**, 425-437 (1979).
- 66) 松井 忍, 村上暎二, 竹越 襄, 村上英徳, 升谷一宏, 辻 外幸, 茶谷 隆, 江本二郎, 嶋場宗敏: Dibutyryl cyclic AMPの心不全治療への応用, *心臓*, **15**, 206-214 (1983).
- 67) **Lambart, A. E., Kanazawa, Y., Burr, I. M., Orci, L. & Renold, A. E.**: On the role of cyclic AMP in insulin release; I Overall effects in cultured fetal rat pancrease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **185**, 232-244 (1971).
- 68) **Suemori, I.**: Experimental study of dibutyryl cyclic AMP: Its metabolic effects observed in anesthrized human subjects. *Tohoku J. Exp. Med.*, **117**, 111 - 118 (1975).

The Effect of Various Metabolic Activators on Thallium-201 Uptake of Infarcted Area of Myocardium Sotoyuki Tsuji, Department of Internal Medicine (II), (Director: Professor R. Takeda), School of Medicine, Kanazawa University and Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, (Director: Professor E. Murakami), Kanazawa Medical University, Kanazawa 920 - *J. Jusen Med. Soc.*, **93**, 496-512 (1984)

Key words: Glucose-insulin-potassium solution, Coenzyme Q₁₀, Dibutyryl cyclic AMP, Thallium-201 myocardial scintigram, Myocardial infarction

Abstract

The effect of various metabolic activators on thallium-201 (Tl-201) uptake were investigated in 40 patients with old myocardial infarction. Among them, 35 patients were examined with coronary arteriography and left ventriculography. The ditermination of infarct size through Tl-201 myocardial scintigram was obtained using the region-of-interests (ROI) method. If the

Tl-201 uptake index of an area of myocardium was less than 75% of the highest ROI counts, it was defined as a myocardial ischemic area. In 14 patients 5 mg nifedipine was sublingually administered, in 38 patients glucose-insulin-potassium (GIK) solution (regular insulin 20 units and KCl 20mEq in 100 ml of 50% glucose solution) was infused for 2 hr, in 30 patients coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀) was infused at a rate of 1.5 mg/kg for 60 min on 5 consecutive days, and in 31 patients dibutyryl cyclic AMP (DBcAMP) was infused at a rate of 0.2 mg/kg/min for 60 min. Counts of Tl-201 uptake by infarcted areas of the myocardium, from these differently treated patients, indicated that nifedipine is effective as a vasodilator and both GIK and CoQ₁₀ are effective as a metabolic activator, while DBcAMP acts as a vasodilator and metabolic activator.