

^{201}Tl 心筋シンチグラフィによる運動負荷時冠循環動態の解析：心拍出量，心筋血流分布率，冠血流量および冠血管抵抗の変化率について

Analysis of coronary hemodynamics in exercise by ^{201}Tl scintigraphy: Examination of rates of change of cardiac output, myocardial blood flow distribution, coronary blood flow and coronary vascular resistance

杉原 洋樹
足立 晴彦
吉賀 正博
西田 和夫
仁木 俊平
山田 千尋
河野 義雄
古川 啓三
勝目 紘
伊地知浜夫

Hiroki SUGIHARA
Haruhiko ADACHI
Masahiro YOSHIGA
Kazuo NISHIDA
Shunpei NIKI
Chihiro YAMADA
Yoshio KONO
Keizo FURUKAWA
Hiroshi KATSUME
Hamao IJICHI

Summary

From our observation that initial distribution of ^{201}Tl in tissue is mainly dependent on blood flow distribution, we designed the method to obtain the rates of change of coronary blood flow and coronary vascular resistance and applied it to the analysis of coronary hemodynamics in patients with ischemic heart disease during submaximal exercise.

We measured the rates of change of cardiac output (ΔCO) and myocardial blood flow distribution (ΔFract) in two occasions by the sequential two injections of Tl , and obtained the rate of change of coronary blood flow (ΔFlow) from ΔCO and ΔFract . Using the rate of change of mean blood pressure,

京都府立医科大学 第二内科
京都市上京区河原町広小路 (〒602)

The Second Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kawaramachi-Hirokoji, Kamigyo-ku, Kyoto 602

Presented at the 25th Meeting of the Cardiography Society held in Tokushima, October 9-11, 1982
Received for publication December 15, 1982

we calculated also the rate of change of coronary vascular resistance (Δ CVR).

The initial components of histograms of the right ventricle by the first and second injections of Tl were fitted into gamma function curve. S_1 and S_2 were the areas bounded by the curve and baseline of the first and second injections, and then the cardiac output ratio was estimated by $R \times S_1/S_2$, where R was the dose ratio measured by another camera system. The five min count rates on the myocardium by the first (H_1) and second (H_2) injections of Tl were calculated five min after the injection. H_2 was approximately $H_1 \times R$ in the same condition of Tl injection but H_2 was not equal to $H_1 \times R$, when the Tl injection was done in the different loading condition. Therefore the rate of change of myocardial blood flow distribution was calculated as Δ Fract = $(H_1 \times R - H_2) / H_2$. With submaximal exercise the increases in Δ CO, Δ Fract and Δ Flow were smaller in patients with ischemic heart disease (IHD) than those in control subjects. In the patients with IHD, there was response of lesser degree in Δ Flow under increased myocardial oxygen demand, suggesting low coronary reserve in this condition.

Key words

Tl-201 scintigraphy Coronary blood flow Exercise

緒 言

冠血流量, 冠血管抵抗などの指標を得て行う冠循環の定量的評価は, 虚血性心疾患の診断および病態把握に重要であるが, これらの指標を求めるには侵襲性の高い検査法によらねばならない. 今回, 著者らは ^{201}Tl の臓器分布がおもに血流分布に依存する^{1,2)}点に着目し, ^{201}Tl 心筋シンチグラフィにより, 異なる条件下の心拍出量, 心筋血流分布率, 冠血流量, 冠血管抵抗の各変化率を算出する方法を考案し, 非侵襲的に虚血性心疾患の運動負荷時冠循環動態解析を行った.

原 理

^{201}Tl の静脈内投与後の初期分布はおもに血流量に依存するとされるので, ^{201}Tl 投与量に対する心筋の摂取量の比(心筋摂取率)は心拍出量に対する冠血流量の比(心筋血流分布率)にほぼ等しいと考えられる. ^{201}Tl を短時間内に2回分割投与した場合, その心筋摂取率の変化率は心筋血流分布率の変化率と考えられ, これを Δ Fract とする. この2回投与時の心拍出量の変化率(Δ CO)が求められるとすると, 冠血流量の変化率(Δ Flow)は Δ Fract と Δ CO より算出可能である. さらにこの2つの条件下の平均血圧の変化率を Δ BP と

すると, Δ Flow と Δ BP より冠血管抵抗の変化率(Δ CVR)を求めることができる (Fig. 1).

方 法

1. ^{201}Tl 2回投与心筋シンチグラフィー

高感度平行孔型コリメーターを装着したガンマカメラを用い, 70 KeV をピークにウインドウ幅25%の撮像条件で, 被検者を臥位にして心臓が視野の中心に入るよう, 左前斜位45度よりシンチカメラを設定した. ^{201}Tl は静脈での残留をできるだけ少なくするため, 外頸静脈より約2mCiを生食水10mlでフラッシュして急速注入し, on-lineで接続したmini-computer 島津シンチパック1200に, 64×64 matrix sizeで, 1フレーム/秒での ^{201}Tl 初回循環時, および投与5分後より5分間のデータ(第1回)を1フレーム/分で集録した. 多方向の撮像終了後, 被検者とシンチカメラの位置関係を第1回目 ^{201}Tl 投与時と全く同一にして, 5分間のデータ(第2回)を採取した. その直後再び同量の ^{201}Tl を投与し初回循環時および5分後より5分間のデータ(第3回)を集録した. ^{201}Tl 初回循環時右室に関心領域を設定し, そのistogramの初期成分をガンマ関数に近似させ, これと基線とに囲まれた面積を算出した. また各回のデータより心筋像を構成し, 全体およ

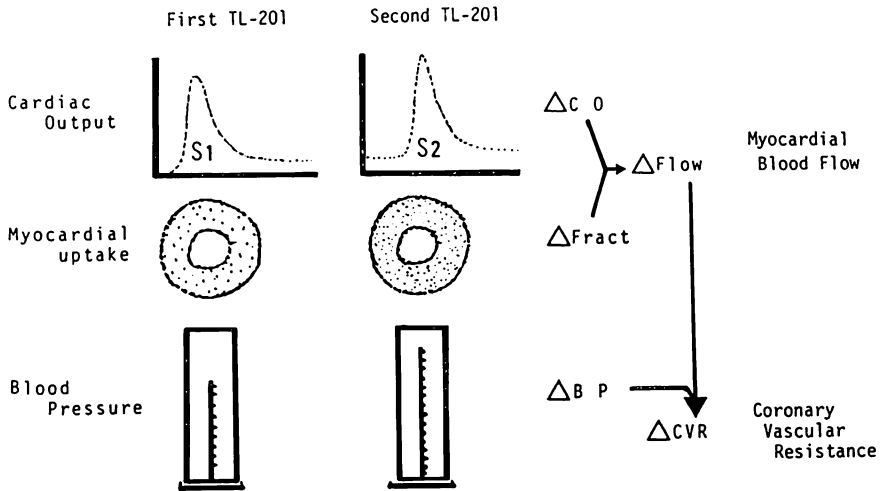


Fig. 1. Theoretical background.

Thallium (Tl) uptake is mainly dependent on myocardial blood flow. Two sequential injections of Tl allow to estimate the rate of change of coronary blood flow ($\Delta Flow$) from both the rates of change of myocardial uptake ($\Delta Fract$) and of cardiac output (ΔCO) as $(1 + \Delta CO) (1 + \Delta Fract) - 1$. The rate of change of coronary vascular resistance (ΔCVR), estimated as $(1 + \Delta BP) (1 + \Delta Flow) - 1$, where ΔBP is the rate of change of mean blood pressure.

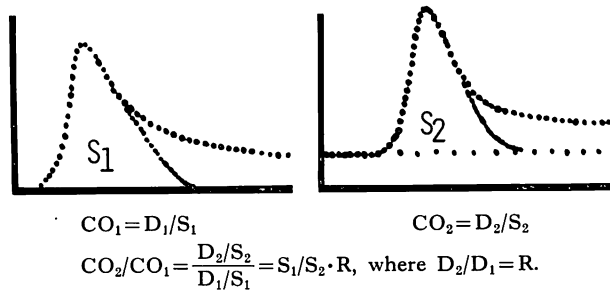


Fig. 2. Calculation of cardiac output ratio.

The initial components of histograms on the heart by the first and second injections of Tl are fitted into gamma function curve (the histogram by the second injection was used after the subtraction of equilibrium count rates by the first injection). Cardiac output ratio is estimated as $R \times S1/S2$, where $S1$ and $S2$ are bounded area by the curve and baseline and R is the ratio of the Tl dosage.

び局所に関心領域を設定し、それぞれのカウント数を上縦隔部をバックグラウンドとして差し引いて求めた。

一方、第一回目と第2回目の ²⁰¹Tl の投与量比は他のシンチカメラを使用し、²⁰¹Tl を入れた注射器をシンチカメラ下 70 cm に位置させ、同一

のカウントピーク値、ウインドー幅で投与前後の2回測定し、その正味の投与量を求め比を算出した。この場合の計数効率についてはあらかじめ検討し、数え落しは誤差範囲内であることを確認した。

2. 心拍出量変化率の算出

第1回目の²⁰¹Tl 静脈内急速注入による初回循環時, 右室に関心領域を設定して得られたヒストグラムの初期成分をガンマ関数に近似させ, 曲線と, 基線とに囲まれた面積を S₁, 第1回目投与量を D₁, その時の心拍出量を CO₁ とすると, Stewart-Hamilton の原理により CO₁ は D₁/S₁ として求められる.

第2回目²⁰¹Tl 投与時は, 第2回目ヒストグラムのカーブの立ち上がり以前のカウント数を第1回投与による影響として差し引き, 第2回投与のみによるヒストグラムを作成後, 同様に囲まれた面積を S₂, 第2回目投与量を D₂, その時の心拍出量を CO₂ とし, CO₂=D₂/S₂ を求めた. したがって心拍出量比は

$$CO_2/CO_1 = R \times S_1/S_2 \quad (R \text{ は投与量比})$$

で与えられ, 投与量比と面積比より心拍出量の変化率を算出した (Fig. 2).

3. 心筋血流分布率の変化率の算出

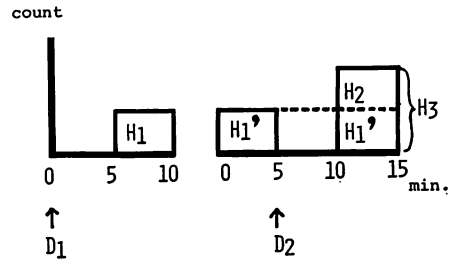
第1回目²⁰¹Tl 投与5分後より5分間の心筋のカウント数を H₁, 多方向撮像終了後被検者とカメラの位置関係を元と全く同一にし, 5分間撮像した心筋のカウント数を H₁' とし, その後直ちに第2回目²⁰¹Tl 投与5分後より5分間のカウント数を H₃ とすると, 第2回目²⁰¹Tl 投与分のカウント数 H₂ は H₂=H₃-H₁' で, 同一条件での投与時には H₂=H₁×R (R は投与量比) の関係が成立し, H₂ の予測が可能である. 他方, 第2回目の投与が第1回目と異なる条件下での場合はこの関係が成立せず, 心筋血流分布率の変化率 (ΔFract) を ΔFract=(H₁×R-H₂)/H₂ で求めた (Fig. 3).

4. 冠血流量および冠血管抵抗の変化率の算出

冠血流量は心筋血流分布率と心拍出量の積で得られるので, 冠血流量の変化率 (ΔFlow) は

$$\Delta Flow = (\Delta Fract + 1) \times (\Delta CO + 1) - 1$$

の式にて算出した. また2回の²⁰¹Tl 投与時, 上腕でカフによる血圧を測定しこの平均血圧 (収縮期血圧-拡張期血圧)×1/3+拡張期血圧) の変化



$$H_2 = H_3 - H_1'$$

No loading $H_2 = H_1 \times R$ where $R = D_2/D_1$
 Exercise $H_2 \neq H_1 \times R$
 $\Delta Fract = (H_1 \times R - H_2) / H_2$

Fig. 3. Calculation of myocardial blood flow distribution ratio.

For each 5 min, H₁ and H₂, the counts rates on myocardium by the first and the second injections, are calculated. H₂ is approximately H₁×R in the same condition, where R is the dose ratio, but H₂ is not equal to H₁×R when the Tl injections are done in the different condition. Therefore, the rate of change, %Fract is calculated as ΔFract=(H₁×R-H₂)/H₂.

Table 1. Subjects

Groups	Rest ECG	N	Age (y.o.)
Control	WNL	13	54±10
IHD 1	Q (-)	10	50±7
IHD 2	Q (+)	10	55±11

IHD 1 is patients with ischemic heart disease and without the history of myocardial infarction, and IHD 2 is those with the history (Q waves in ECG are present)

(ΔBP) 率を求め, ΔFlow で除して冠血管抵抗の変化率 (ΔCVR) を算出した.

5. 運動負荷時の冠循環動態の解析

多段階運動負荷試験は心拍数, 血圧, 心電図をモニターしながら, 仰臥位自転車エルゴメーターを用いて行った. 25W より開始し3分ごとに25W ずつ負荷量を増し, 目標心拍数(年齢による最大心拍数の85%), 胸痛, 心電図虚血性 ST 低下, 極度の下肢疲労などを終了点とし, ²⁰¹Tl を第1回目投与し その後も1分間同程度の負荷を続けた. その後, 安静時に再度血圧, 心拍数を測定し ²⁰¹Tl

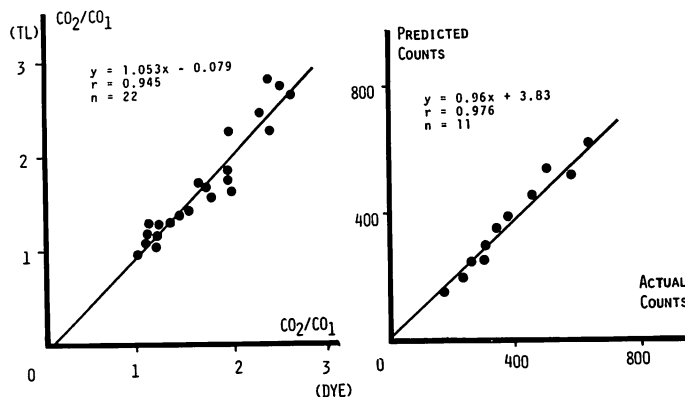


Fig. 4. Correlation between cardiac output ratios obtained by our method and by dye dilution method (left) and correlation between the actual and the predicted counts when the two injections are done in the same condition (rest) (right).

第2回目投与を行い、運動負荷時、安静時間の各変化率を求め、虚血性心疾患患者について検討した。

対 象

対象は心疾患のない対照健康者13名 (Control群)、心電図上異常Q波のない労作性狭心症10例 (IHD 1群)、心電図上異常Q波を有し臨床不明らかな陳旧性心筋梗塞症10例 (IHD 2群)であり、各群間の年齢に有意差を認めなかった (Table 1)。

なお、これらの症例とは別に、方法の妥当性を検討するため、11例につき2回とも安静時に ^{201}Tl を投与し、心筋血流分布率の変化率を求め、さらに22例につき運動負荷、薬剤負荷時の心拍出量の変化率をearpieceによる色素希釈法で求め、本法による心拍出量の変化率と比較した。

結 果

1. 心拍出量、心筋血流分布率の変化率測定法についての検討

本法による心拍出量の変化率と、earpieceを用いた色素希釈法による心拍出量の変化率とは、 $r = 0.945$ と良好な正相関を示した (Fig. 4左)。ま

た、2回とも安静下で投与した場合の第2回目 ^{201}Tl 投与分の予測値 $H_1 \times R$ と実測値 $H_2 = H_3 - H_1'$ とは、 $r = 0.976$ の良好な正相関を示した (Fig. 4右)。これは本法の妥当性を証明し得たものと考えられた。

2. 心拍数、血圧などの変動

運動負荷終了時の収縮期血圧には各群間に有意差なく、心拍数およびpressure rate productはIHD 2群でやや低値を示した (Table 2)。

3. 心拍出量、心筋血流分布率、冠血流量、冠血管抵抗の変化率

心拍出量の変化率 (ΔCO) は各群で増加し、IHD 1群 ($93 \pm 20\%$)、IHD 2群 ($74 \pm 35\%$) はControl群 ($133 \pm 29\%$) に比し低値を示したが、IHD 1、IHD 2群間には有意差を認めなかった。心筋血流分布率の変化率 (ΔFract) はControl群 ($83 \pm 27\%$)、IHD 1群 ($32 \pm 22\%$)、IHD 2群 ($13 \pm 22\%$) でIHD 1、2群はControl群に比し増加率が小であった。冠血流量の変化率 (ΔFlow) はControl群 ($320 \pm 59\%$)、IHD 1群 ($155 \pm 45\%$)、IHD 2群 ($104 \pm 65\%$) でIHD 1、2群はControl群より増加率が小さく、また冠血管抵抗の変化率 (ΔCVR) は各群とも減少したが、IHD 1群 ($-54 \pm 10\%$)、IHD 2群 ($-35 \pm 17\%$) はCon-

Table 2. Comparison of heart rate, systolic blood pressure and pressure rate product at rest and peak exercise in three groups

		HR (beats/min)	sBP (mmHg)	PRP
Control	R	65 ± 8	129 ± 12	8,340 ± 1,303
	E	139 ± 9	186 ± 17	26,080 ± 3,362
IHD 1	R	73 ± 10	137 ± 15	10,221 ± 2,081
	E	130 ± 18	185 ± 13	24,422 ± 4,842
IHD 2	R	67 ± 9	133 ± 13	9,679 ± 2,518
	E	117 ± 18*	178 ± 18	21,097 ± 4,189*

HR=heart rate; sBP=systolic blood pressure; PRP=pressure rate product; R=rest; E=exercise; *: p<0.001.

Table 3. Changes in cardiac output (Δ CO), myocardial blood flow distribution (Δ Fract), coronary blood flow (Δ Flow) and coronary vascular resistance (Δ CVR) in three groups

	Δ CO	Δ Fract	Δ Flow	Δ CVR (%)
Control	133 ± 29	83 ± 27	320 ± 59	-67 ± 6
IHD 1	93 ± 20	32 ± 22	155 ± 45	-54 ± 10
IHD 2	74 ± 35	13 ± 22	104 ± 65	-35 ± 17

Values given are mean ± SD.

Δ CO=rate of change of cardiac output; Δ Fract=rate of change of myocardial blood flow distribution; Δ Flow=rate of change of coronary blood flow; Δ CVR=rate of change of coronary vascular resistance.

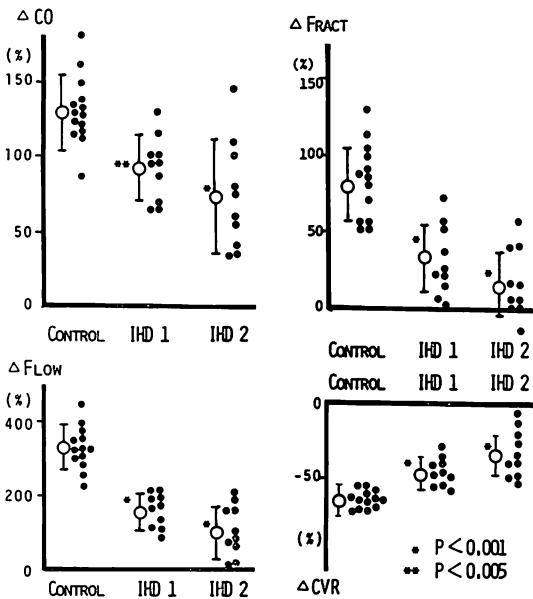


Fig. 5. Change in the cardiac output (Δ CO), myocardial blood flow distribution (Δ Fract), coronary blood flow (Δ Flow), and coronary vascular resistance (Δ CVR).

IHD 1 and 2: see Table 1.

control 群 (-67 ± 6%) より減少率が小であった (Fig. 5, Table 3).

心筋酸素需要の指標として、運動負荷時の pressure rate product とこれらの変化率の関係

は、IHD 1, IHD 2 群では、pressure rate product の増加に対する心拍出量の増加が Control 群に比し少ない傾向があり、pressure rate product の増加に対する心筋血流分布率の増加率も IHD 1, IHD 2 群は Control 群より低い傾向にあった。運動負荷時の pressure rate product と冠血流量変化率の対比では Control 群は $y = 1.16x + 26$, $r = 0.718$ と良好な正相関を示したのに対し、IHD 1, 2 群は全例この回帰直線の右下方に分布した。また pressure rate product の増加に対する冠血管抵抗の減少率は、IHD 1, 2 群では Control 群に比し小さい傾向を示した (Fig. 6).

4. 局所心筋冠循環動態解析への応用

本法による局所心筋での各変化率の測定の可能性を検討するため、Fig. 7 で示すように、心筋の中隔部、下壁部、後側壁部にそれぞれ関心領域を設定し、局所ごとの Δ Fract, Δ Flow, Δ CVR を求めると、心電図、タリウムイメージでの視覚的判定による虚血部位では、 Δ Fract, Δ Flow は健常部位に比べて小さく、 Δ CVR の減少率も小さかった。この結果は、本法により心全体のみならず、局所的にも冠循環動態の解析が可能であることを示すものと考えられる。

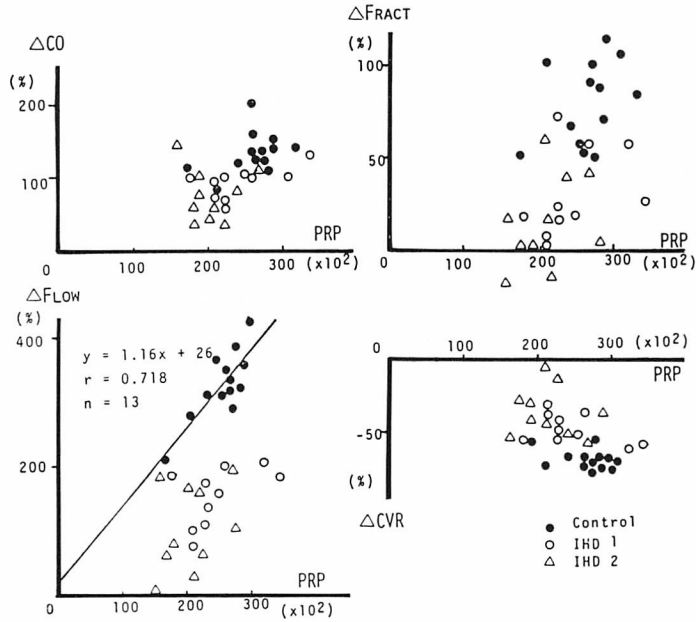


Fig. 6. Correlation between pressure rate product (PRP) and ΔCO , ΔFract , ΔFlow and ΔCVR .

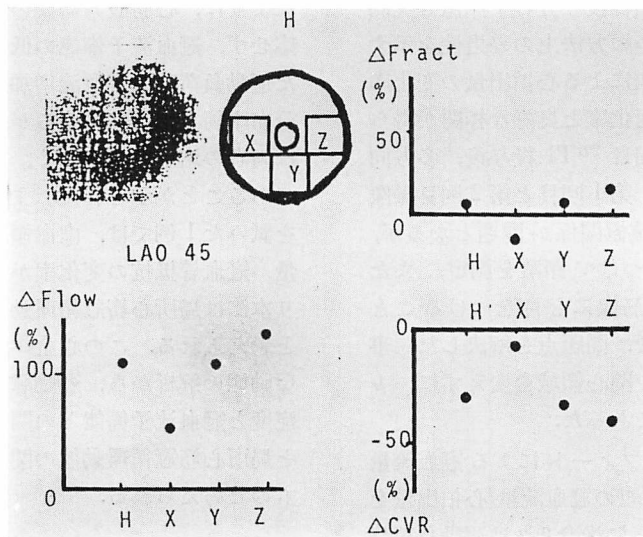


Fig. 7. Regional change in ΔFract , ΔFlow , ΔCVR in a case with anteroseptal old myocardial infarction.

考 按

虚血性心疾患の診断 および 病態解析において、冠動脈造影法による冠動脈病変の形態的把握とともに、冠血流量、冠血管抵抗の測定による冠循環の機能面の解析は極めて重要なことである。冠血流量の測定は⁸⁶Rb³⁾、¹³³Xe⁴⁾などの clearance 法および熱希釈法による冠静脈洞血流測定法⁵⁾などによっているが、いずれも冠動脈または冠静脈洞にカテーテルを挿入するなど観血的操作を必要とし、これらが薬剤負荷時⁶⁾、心房ペースング負荷時などに応用されているものの、運動負荷への応用は煩雑と考えられる。

²⁰¹Tl 静脈内投与直後の分布は放射性マイクロスフェアの分布に等しい⁷⁾とされ、また細胞内に摂取された ²⁰¹Tl の細胞外への移動は摂取に比べて極度に遅いので、初期分布はほぼ投与時の血流分布を示しているとされる。本法はこの点に着目し、異なる2つの条件下の ²⁰¹Tl の摂取率の変化から、心筋血流分布率、すなわち冠血流量/心拍出量の変化率を求めた。2回とも、安静状態で投与した場合の第2回目投与分の予測値と実測値の良好な相関は、1つの方法上の妥当性を示すものである。さらに本法による心拍出量の変化率は、色素希釈法による変化率と良好な相関が得られている。今回は第1回目 ²⁰¹Tl 投与後、多方向心筋像を得ているため、第1回目と第2回目撮像時の被検者とカメラの位置関係が問題となるが、被検者とカメラに印をつけて距離を測定、また persistence scope の心筋像にも印をつけることにより、位置を一致させ、問題点を解決した。事実、computer 画像上で関心領域を変えずに、カウント数の測定が可能であった。

²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィートによる冠血流量の検討としては、石井ら⁸⁾の冠血流量/心拍出量を求める報告があり、さらに米倉ら⁹⁾は運動負荷時のこの増加率の差より、虚血性心疾患の診断の可能性を論じている。しかし、この増加率を求めるには、安静時および運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグ

ラフィーを1週間以上の間隔で行う必要があり、それゆえ検査時期による被検者の病態変化も無視できない。これに対して本法では短時間で心筋血流分布率の変化率を求めることができ、さらに心拍出量の変化率の測定も可能にしたので、冠血流量そのものの変化率、同様に上腕での非侵襲的な血圧測定から冠血流量抵抗の変化率まで算出可能であり、非観血的冠循環動態解析に極めて有用な方法と思われる。

冠血流予備能の評価法には、心筋酸素需要の増加に対する冠血流増加の対応を観察する方法と、薬剤投与または造影剤注入などにより、冠血管を拡張させた場合の冠血流の増加率から判定する方法がある。薬剤投与の例としてはジピリダモール負荷があるが、この心筋血流分布率に及ぼす影響についてはすでに報告してきた¹⁰⁾。心筋酸素需要の増加法としては、心房ペースングや運動負荷¹¹⁾などがある。そのうち非観血的であり、もっとも生理的である運動負荷を用いた本法では、IHD群で運動負荷時冠血流量の増加が少なく、また pressure rate product¹²⁾との関係からも明らかのように、心筋酸素需要の増加に冠血流増加が対応せず、冠血流予備能の低下が示されている。また運動負荷時の冠血流増加は心拍出量、心筋血流分布率両者の増加によるが、虚血性心疾患患者では両者の増加率が小さく、冠血流量増加が不十分であることが示された。また局所冠循環動態解析を試みた1例では、虚血領域と正常領域で冠血流量、冠血管抵抗の変化率が異なった。このことより本法は局所心筋冠循環動態の解析にも応用可能と考えられる。この心全体および局所心筋の冠循環動態の解析から、冠動脈造影による形態学的重症度と冠血流予備能との関係、さらに罹患冠動脈と局所心筋冠循環動態の関係の解明に今後役立つものと考えられる。

要 約

²⁰¹Tl 静脈内投与後の初期分布が、おもに血流分布に依存する点に着目し、²⁰¹Tl 心筋シンチグ

ラフィーにより非観血的に異なる2つの条件下での冠血流量, 冠血管抵抗の各変化率を求める方法を考案し, 虚血性心疾患の運動負荷冠循環動態解析を行った。

²⁰¹Tl 2回投与にて異なる2つの条件下の心拍出量の変化率, 心筋血流分布率の変化率を求め, 両者より冠血流量の変化率を算出し, さらに平均血圧の変化率を用いて冠血管抵抗の変化率を算出した。すなわち, ²⁰¹Tl 初回循環時の右室のヒストグラムの初期成分をガンマ関数に近似させ, 基線と囲まれた面積を第1回目 S_1 , 第2回目 S_2 , ²⁰¹Tl 投与量比を R とすると, 心拍出量比は $R \times S_1/S_2$ で得られる。また第1回目, 第2回目 ²⁰¹Tl 投与に対応した投与5分後より5分間の心筋のカウント数をそれぞれ H_1, H_2 とすると同一条件下に投与した場合 $H_2 = H_1 \times R$ となる。条件を異にする場合, この関係は成立せず, 心筋血流分布の変化率は $(H_1 \times R - H_2)/H_2$ で得られる。

本法における運動負荷時冠循環動態解析において, 虚血性心疾患患者では心筋酸素需要の増加に応じた冠血流増加がみられず, 冠血流予備能の低下を示した。

本法は非侵襲的に冠循環動態を定量的に解析でき, 虚血性心疾患の診断および病態把握に有用な方法と考えられる。

文 献

- 1) Strauss HW, Harrison K, Pitt B: Thallium-201: Non invasive determination of the regional distribution of cardiac output. *J Nucl Med* **18**: 1167-1170, 1977
- 2) Pohost GM, Zir LM, Moore RH, McKusick KA, Guiney TE, Beller GA: Differentiation of transient ischemia from infarcted myocardium by serial imaging after a single dose Thallium-201. *Circulation* **55**: 294-302, 1977
- 3) Carlo De Ponti, Ubaldo Bardi: Effects of dipyridamole on myocardial clearance of ⁸⁶Rb and some parameters of central hemodynamics in man without coronary artery disease. *Am Heart J* **82**: 69-77, 1971
- 4) Cannon PJ, Dell RB, Dweyer EM Jr: Measurement of regional myocardial perfusion in man with ¹³³Xe and a scintillation camera. *J Clin Invest* **51**: 964-977, 1972
- 5) Ganz W, Tamura K, Marcus HS, Yoshida S, Harold JC: Measurement of coronary sinus flow by continuous thermodilution in man. *Circulation* **44**: 181-195, 1971
- 6) Feldman RL, Nichols WW, Pepine CJ, Conti CR: Acute effect of intravenous dipyridamole on regional coronary hemodynamics and metabolism. *Circulation* **64**: 333-344, 1981
- 7) Pichard AD, Casanegra P, Marchant E, Rodriguez JA: Abnormal regional myocardial flow in myocardial bridge of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol* **47**: 978-982, 1981
- 8) Ishii Y, Kambara H, Yonekura Y, Kadota K, Fujita T, Torizuka K, Kawai C: Myocardial scintigraphy with ²⁰¹Tl and quantitative assessment of myocardial blood flow. *Jpn J Nucl Med* **13**: 787-797, 1976 (in Japanese)
- 9) Yonekura Y, Ishii Y, Torizuka K, Kadota K, Kambara H, Kawai C: Quantitative assessment of myocardial blood flow by measurement of fractional myocardial uptake of ²⁰¹Tl. *Jpn J Nucl Med* **17**: 1211-1220, 1980 (in Japanese)
- 10) Sugihara H, Adachi H, Niki S, Nishida K, Yamada C, Kono Y, Furukawa K, Katsume H, Ijichi H, Miyao K: Evaluation of organ blood flow distribution in man by consecutive double dose ²⁰¹Tl scintigraphy: Effect of dipyridamole and the application to diagnosis of ischemic heart disease. *Jpn J Nucl Med* **19**: 903-908, 1982 (in Japanese)
- 11) Holmberg S, Serzysko W, Varnauskas E: Coronary circulation during heavy exercise in control subjects and patients with coronary heart disease. *Acta Med Scand* **190**: 465-480, 1971
- 12) Fredarick L, Gobel FL, Nordstrom LA, Nelsos RR, Jorgensen CR, Wang Y: The rate pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation* **57**: 549-556, 1978