

## Dipyridamole 負荷断層心エコー図法 による虚血性心疾患の診断

## Diagnosis of Ischemic Heart Disease by Dipyridamole-Stress Two-Dimensional Echocardiography

平野 豊  
土生 裕史  
宮崎 俊夫  
山本 忠彦  
井川 寛  
佐々木 剛  
内藤 武夫  
石川 欽司  
香取 瞭

Yutaka HIRANO  
Hirofumi HABU  
Toshio MIYAZAKI  
Tadahiko YAMAMOTO  
Hiroshi IKAWA  
Takeshi SASAKI  
Takeo NAITO  
Kinji ISHIKAWA  
Ryo KATORI

### Abstract

The diagnostic usefulness of dipyridamole-stress two-dimensional echocardiography was assessed in 82 patients consisting of 27 patients with angina pectoris, 42 with myocardial infarction, and 13 control subjects. Two-dimensional echocardiographic monitoring was performed during dipyridamole infusion: 0.56 mg/kg for 4 minutes, then discontinuation for 4 minutes, followed by a final infusion of 0.28 mg/kg for 2 minutes. The cumulative dose was 0.84 mg/kg. Worsening or fixed wall motion abnormality with unaffected baseline indicated a positive finding. All patients underwent coronary angiography. The sensitivity and specificity of dipyridamole-stress two-dimensional echocardiography for diagnosis of significant coronary artery stenosis ( $\geq 75\%$ ) were 84% (58/69) and 92% (12/13), respectively. The sensitivity of this method for the branches of the coronary artery was 85% for the left anterior descending artery, 80% for the right coronary artery, and 75% for the left circumflex artery. The sensitivity for single-, double-, triple-vessel disease was 75%, 81% and 100%, respectively. The sensitivity and specificity of the dipyridamole electrocardiogram (ST depression more than 0.1 mV) were 33% (23/69) and 77% (10/13), respectively. The appearance of dipyridamole-stress induced wall motion abnormality was significantly earlier than those of chest pain and ST segment depression. Side effects were observed in 43% (35/82) of patients, but were only mild and transient.

Dipyridamole-stress two-dimensional echocardiography is the best method for detecting coronary artery stenosis and predicting the localization of lesion sites.

### Key Words

dipyridamole, two-dimensional echocardiography, ischemic heart disease

### はじめに

近年、虚血性心疾患の診断には運動負荷心電図や<sup>201</sup>Tl 負荷心筋シンチグラフィが最も広く施行され、その地位は確立されている。一方、超音波診断装置の

近年の進歩はめざましく、画像の改善に伴い虚血性心疾患への超音波診断のアプローチが種々試みられている。欧米では負荷心エコー図法が盛んに行われ、スクリーニング検査としての地位をすでに固めつつあるが、わが国での報告はまだ少ない。また負荷心エコー

図法を用いて、虚血性疾患の診断のみならず、非侵襲的に罹患血管数や罹患血管部位の診断ができれば、その有用性はさらに増すと思われるが、そのような報告は少ない。われわれは薬物負荷心エコー図法の一つである dipyridamole 負荷心エコー図法を行い、冠動脈造影所見と対比し、虚血性心疾患の診断のみならず、罹患血管数や罹患血管部位の推定にも有用であったので報告する。

### 対象と方法

対象は1990年11月-1992年10月まで、虚血性心疾患およびその疑いで dipyridamole 負荷心エコー図法を施行した連続82例で、男66例、女16例(平均年齢60±9歳)である。内訳は労作性狭心症27例、陈旧性心筋梗塞42例、冠動脈上有意な狭窄を認めない正常群13例で、病変冠動脈数の分類は、1枝病変32例、2枝

病変21例、3枝病変16例である。

検査前24時間の休薬ののち、Picano 法に従い、患者を左側臥位にし、dipyridamole 0.14 mg/kg/min を4分間で静注し、4分間観察ののち、さらに同量を2分間静注し、合計0.84 mg/kg を静注する high dose 法で行った。血圧、心電図、心エコー図は負荷開始後20分までは1分ごとに、20分以降は2分ごとに記録した (Fig. 1)。胸痛が出現した症例には aminophylline 125 mg を1分間かけて静注した。

断層心エコー図は東芝製 SSH-160A を使用し、3.75 MHz のトランスデューサーで long-axis, short-axis, four-chamber view, two-chamber view を描出した。Freeland 製デジタル画像解析装置 Prizm 5000 を使用し、心電図同期により1心拍、R波から350 msec の収縮期のみを50 msec 間隔で8画面取り込み、それを100 msec の間隔でループ再生し、同一画面上に同一相の4断面、あるいは同一断層の2相をシネループ表示し判定した。

左室を16分割し<sup>2)</sup>、おのおの segment に hyperkinesis 0点から dyskinesis 5点までの6段階のスコアリングを行った。Wall motion score index (WMSI) はその合計を segment 数で除した値とした。冠動脈の灌流領

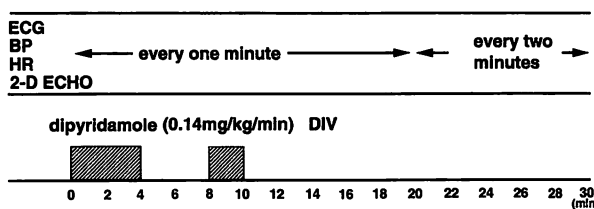


Fig. 1 Dipyridamole-stress echocardiography protocol

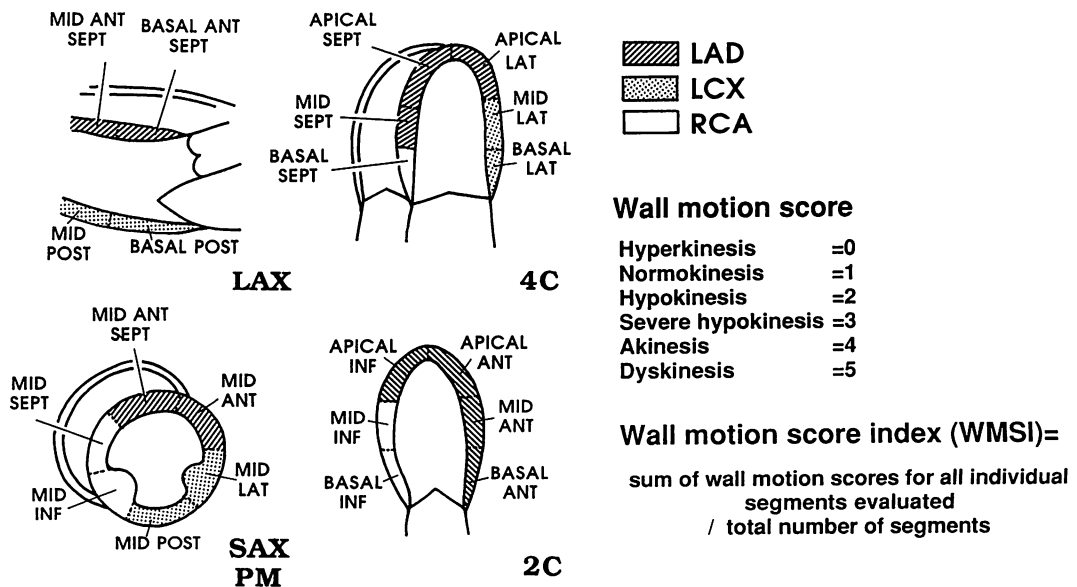


Fig. 2 Schematic representation of LV wall segments utilized to generate a wall motion score index  
LAD=left anterior descending artery; RCA=right coronary artery; LCX=left circumflex artery; LAX=parasternal long-axis view; SAX PM=parasternal short-axis view at the papillary muscle level; 4C=apical four-chamber view; 2C=apical two-chamber view; ANT=anterior; POST=posterior; INF=inferior; LAT=lateral; SEPT=septum

**Table 1** Sensitivity, specificity and accuracy of dipyridamole-stress echocardiography for detection of coronary artery stenosis ( $\geq 75\%$ )

	Sensitivity	Specificity	Accuracy
2-D echo	84% (58/69)	92% (12/13)	85% (70/82)
ECG	33% (23/69)	77% (10/13)	40% (33/82)
Chest pain	42% (29/69)	100% (13/13)	51% (42/82)

\* $p < 0.05$     \*\* $p < 0.01$

**Table 2** Sensitivity, specificity and accuracy of dipyridamole-stress echocardiography for LAD, RCA and LCX stenoses

	Sensitivity	Specificity	Accuracy
LAD	85% (49/58)	88% (21/24)	85% (70/82)
RCA	80% (24/30)	92% (48/52)	88% (72/82)
LCX	75% (24/32)	82% (41/50)	79% (65/82)

Abbreviations as in Fig. 2.

域は、斜線の部位を LAD, 白の部位を RCA, 砂目の部位を LCX とした (Fig. 2)。複数の部位に壁運動異常が出現した場合には多枝病変と診断した。壁運動異常は、

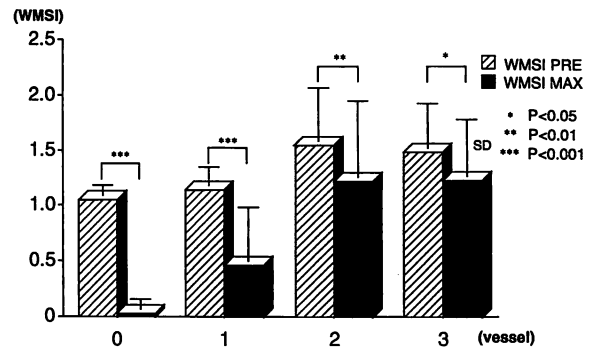
Ischemic response: 壁運動異常の増悪あるいは新たな壁運動異常の出現

Fixed wall motion abnormality: 負荷前の壁運動異常が負荷により不変なもの

Normal response: 負荷により壁運動が増強するものに分類した。Ischemic response および fixed wall motion abnormality を虚血性心疾患と診断した。

全例で冠動脈造影を右大腿部穿刺にて施行し、Judkins 法で右および左冠動脈を 3 方向以上造影した。有意冠動脈狭窄は isosorbide dinitrate 1.0 mg 冠注後の造影で 75% 以上とした。心電図の ST 変化は J-point から 80 msec で 0.1 mV 以上の低下を陽性とした。胸痛、心電図陽性、壁運動異常のすべてを認めた症例については、それらが出現した時間を比較した。

また全例において副作用の出現頻度をみた。Inter-observer および intraobserver variability は 10 例を無作為に選び、10 例全 160 segments の負荷前後における 2 人の検者間、および 1 ヶ月後の再評価における一致率を求めた。各指標は平均値±標準偏差で表し、統計処理は  $\chi^2$  検定および Student's *t*-test を用い、 $p < 0.05$  を有意と判定した。



**Fig. 3** Changes in wall motion score index (WMSI) for normal, one-, two- and three-vessel disease  
PRE=before dipyridamole infusion; MAX=maximal wall motion changes during dipyridamole infusion

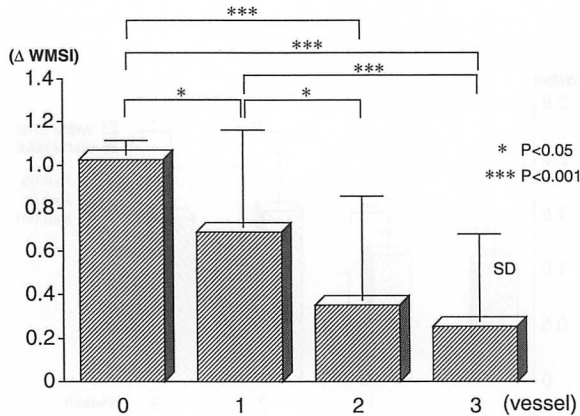
## 結 果

断層心エコー図の評価は、負荷前には 82 例全 1,312 segments 中 1,290 segments (98.3%), 負荷中 1,278 segments (97.4%) で可能であった。82 例中 1 例は静注開始後 3 分で壁運動異常が出現し、4 分で胸痛出現、6 分で有意な心電図変化が認められたので、8 分後に aminophylline 125 mg を静注し、終了した。残りの 81 例はプロトコルどおり負荷させた。

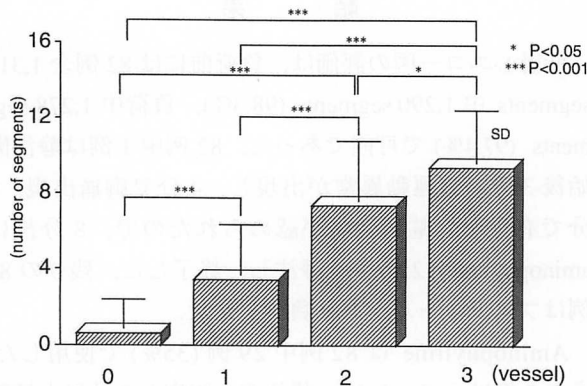
Aminophylline は 82 例中 29 例 (35%) で使用した。うち 2 例は aminophylline 静注後も胸痛が 3 分以上持続するため、nitroglycerin 1 錠 (0.3 mg) の舌下を行い、2 例とも舌下後 3-4 分で症状は消失した。

### 1. 診断率

有意冠動脈狭窄を基準にして dipyridamole 負荷心エコー図法の壁運動異常より判定した感度、特異度、正確度はそれぞれ 84%, 92%, 85% であった (Table 1)。心電図異常による診断の感度、特異度、正確度はそれぞれ 33%, 77%, 40% であり、心エコー図法の壁運動異常から診断した場合より明らかに低値であった。胸痛による診断率はそれぞれ 42%, 100%, 51% であった。心エコー図法による罹患冠動脈部位判定の感度は LAD85%, RCA80%, LCX75% と、冠動脈造影所見とよく一致した (Table 2)。罹患血管数別にみた心エコー図法の陽性率は、1 枝病変例 32 例中 24 例 (75%), 2 枝病変 21 例中 17 例 (81%), 3 枝病変例 16 例中 16 例 (100%) であった。



**Fig. 4** Changes in WMSI for normal, one-, two- and three-vessel disease  
 $\Delta WMSI = pre\ WMSI - max\ WMSI$ ; pre=before dipyridamole infusion; max=maximal wall motion changes during dipyridamole infusion

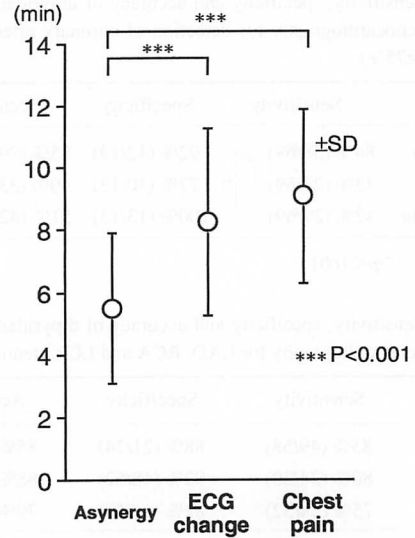


**Fig. 5** Relationship between number of segments for dipyridamole-stress-induced wall motion abnormalities and one-, two- and three-vessel disease

## 2. WMSIと罹患血管数の関係

Dipyridamole 負荷前後の WMSI と罹患血管数の関係 (Fig. 3) は、有意冠動脈狭窄を持たない群では  $1.05 \pm 0.09$  から  $0.03 \pm 0.09$  ( $p < 0.001$ ) に低下した。すなわち壁運動は normokinesis から hyperkinesis へ変化した。しかし 1 枝病変例では  $1.15 \pm 0.17$  から  $0.46 \pm 0.49$  へ、2 枝病変例では  $1.54 \pm 0.49$  から  $1.22 \pm 0.69$  へ、3 枝病変例では  $1.48 \pm 1.40$  から  $1.23 \pm 0.51$  と罹患血管数の増加とともにその差が小さくなった。

負荷前後の WMSI の変化度 (Fig. 4) は罹患血管数の増加とともに有意に小さくなった。負荷後に壁運動異常の認められた segment 数と罹患血管数との関係 (Fig. 5) は、罹患血管数の増加とともに壁運動異常の認められた segment 数も増加した。WMSI を利用することに



**Fig. 6** Appearance of abnormalities detected by dipyridamole-stress-induced wall motion abnormalities, ECG change and chest pain

より、罹患血管数の推定が可能であった。

## 3. 胸痛、心電図変化、壁運動異常の出現時間 (Fig. 6)

Dipyridamole 負荷心エコー図法で胸痛、心電図変化、壁運動異常のすべてを認めた 22 例について、その出現時間を比較すると、負荷後壁運動異常が  $5.5 \pm 2.4$  min と最も早く出現し、心電図変化 ( $8.2 \pm 3.0$  min)、胸痛 ( $9.1 \pm 2.8$  min) の出現より有意に早期であった ( $p < 0.001$ )。

## 4. 心拍数、血圧、double product の変化 (Fig. 7)

心拍数は負荷前  $61.9 \pm 12.2$  から負荷時最大  $83.5 \pm 13.7$  bpm へ有意に ( $p < 0.001$ ) 増加し、血圧は収縮期血圧が  $127 \pm 18$  から負荷時  $106 \pm 17$  mmHg へ、拡張期血圧は  $72 \pm 11$  から負荷時  $58 \pm 12$  mmHg へと有意に ( $p < 0.001$ ) 低下した。Double product は  $7.8 \pm 2.1 \times 10^3$  から  $9.3 \pm 2.4$  mmHg  $\times$  beats/min への増加にとどまった ( $p < 0.001$ )。

## 5. 副作用

82 例中 35 例 (43%) に副作用がみられた。内訳は頭痛 26 例 (32%)、腹痛 15 例 (18%)、呼吸困難 12 例 (15%)、不整脈 (心室性期外収縮) 11 例 (13%) などであるが、いずれも軽度であり、そのため負荷を中止した症例はなかった。気管支喘息や心筋梗塞など、重篤な

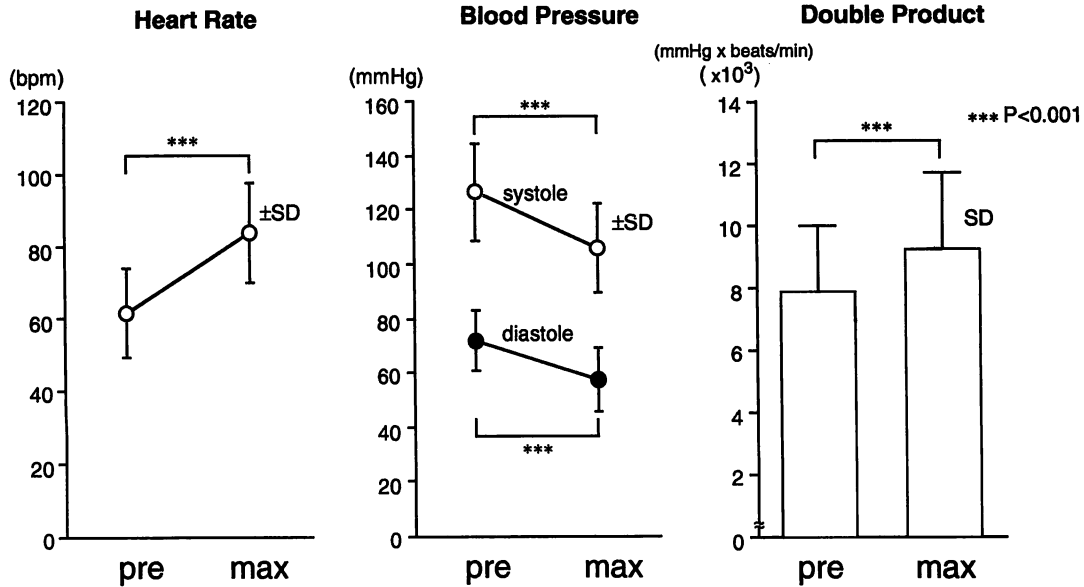


Fig. 7 Changes of heart rate, blood pressure and double product before (pre) and at maximal wall motion change (max) during dipyridamole infusion

ものはなかった。

#### 6. Interobserver および intraobserver variability

Interobserver variability は、2 検者間で負荷前の 160 segments 中 154 segments (96%), 負荷中の 160 segments 中 152 segments (95%) で一致した。

Intraobserver variability は、1 ヶ月後の再評価で負荷前 160 segments 中 154 segments (96%), 負荷中の 160 segments 中 148 segments (93%) で一致した。

### 考 案

近年、虚血性心疾患の増加に伴い、その多数の外来患者における有効なスクリーニング的診断法の確立はきわめて重要である。古くから運動負荷心電図法が行われてきたが、感度が低いこと、心電図上偽陽性となる症例が多くあること、運動負荷ができない症例があることなど問題が多かった。その後、核医学の応用により、より確実な診断がなされるようになった。しかし設備上での施設でも可能ではなく、検査費用も高額であることなどから、スクリーニング法としては適当とはいえない。超音波診断装置の近年の進歩はめざましく、画像の改善とともにその簡便さとコストの低さから、虚血性心疾患の診断に負荷心エコー図法が欧米では盛んに行われるようになった。

Dipyridamole の心筋虚血誘発の機序については、

Picano<sup>3)</sup> がまとめているように、dipyridamole が adenosine deaminase を阻害し、adenosine 蓄積作用により正常領域の冠細小動脈を拡張させ、vertical steal や horizontal steal を起こすことがあげられる。その他、passive collapse, luxury perfusion や systemic steal をきたし、心筋の酸素供給と需要のバランスを崩し、心内膜側の虚血を惹起すると考えられている。

#### 1. 診断率

Dipyridamole による冠動脈疾患の診断は、1976 年 Tauchert ら<sup>4)</sup> が 0.5 mg/kg を 10 分間で静注し、心電図変化をみたのが最初である。1978 年、Albro ら<sup>5)</sup> は 0.568 mg/kg を 4 分間静注する dipyridamole 負荷 <sup>201</sup>Tl シンチグラムを、1985 年 Picano ら<sup>6)</sup> は 0.56 mg/kg を 4 分間静注する dipyridamole 負荷心エコー図を報告した。

Dipyridamole 負荷心電図は、体表面 mapping を行う方法<sup>7)</sup> など種々の報告があるが、いずれも感度、特異度とも 60-70% 台と低く、広く普及していないのが実情である。

Dipyridamole 負荷 <sup>201</sup>Tl シンチグラムでは、正常冠動脈領域と狭窄冠動脈領域との血流比が増大し、<sup>201</sup>Tl 摂取に差ができることにより欠損像が得られる。しかし一過性欠損は心筋内血流分布異常を反映する所見であり、必ずしも心筋虚血の存在を示唆するものではない

と考えられている<sup>3,8)</sup>。

Picano ら<sup>9)</sup>は断層心エコー図法を用い壁運動異常の出現は心電図変化より虚血性心疾患の診断率が高いと報告した。さらに1986年には0.56 mg/kgを4分間かけて静注し、4分間の観察後さらに0.28 mg/kgを2分間静注する high dose 法を發表した<sup>1)</sup>。High dose 法は特異度は低下させずに感度を上昇させ、安全に施行できると報告されている。われわれの方法も Picano らに従い high dose 法で行ったが、同様に心電図変化より壁運動異常のほうが冠動脈疾患診断の感度、特異度、正確度とも高かった。今回心エコー図の判定に半定量的な評価法である WMSI を使用した。われわれは負荷前と負荷中の4断面を同一画面に同時に描出し、ビデオテープ再生法より正確で迅速に判定できた。

## 2. 冠動脈部位の診断

われわれの検討では罹患冠動脈部位別の感度は、LAD, RCA, LCX とも75%を超えており、dipyridamole 負荷心エコー図法での罹患冠動脈部位の推定が可能であった。しかしLADの陽性率が最も高く、RCAがそれに次ぎ、LCXの診断率が最も低値であった。冠動脈の灌流分布で右冠動脈優位型、バランス型、左冠動脈優位型があること、断層心エコー図の性格上 lateral gain resolution の問題があり、側壁の壁運動の判定がむずかしい症例があることなどが原因と思われた。

## 3. 罹患血管数と WMSI

Dipyridamole は正常冠動脈の血流を最高5-6倍に増加させるといわれており<sup>9)</sup>、負荷後正常部位の壁運動は hyperkinesis となると考えられる。この点に注目し、われわれは normokinesis を1点とし hyperkinesis を0点とするスコアリングを行ったところ、前述のように負荷後の WMSI や壁運動異常の出現した segment 数と罹患血管数との間に有意な関係を認めた。

Zoghbi ら<sup>10)</sup>は adenosine 負荷心エコー図を用い罹患血管数と WMSI との関係を調べ、3枝病変例は1,2枝病変例に比し有意にこの関係が密接であると報告している。

Dipyridamole 負荷心エコー図法は WMSI を利用することにより虚血性心疾患の診断のみならず、罹患血管数の推定も可能であると考えている。

## 4. 罹患血管数と診断率

Dipyridamole 負荷では前述のように心筋酸素需要の増大より供給の減少を主とする、すなわち steal 現象を主体とし心内膜の虚血が誘発されることから、陽性率は罹患血管数の影響を受けると考えられる。われわれの結果では1枝病変例では本法の感度は70%台と低値であった。これは1枝病変例での心筋虚血の誘発は vertical steal のみが主となることによると推察される。

## 5. 壁運動の出現時間

心筋が虚血に陥ると、まず拡張機能が障害され、次に収縮障害を生じ、遅れて心電図変化が現れ、その後胸痛が出現するといわれている<sup>11-13)</sup>。

Dipyridamole 負荷では比較的緩やかに心内膜側から虚血になると考えられ、心筋虚血後の機械的な壁運動異常がまず出現し、電氣的異常として心電図変化が現れ、その後胸痛が出現する経過を観察できた。また経時的に壁運動を観察することは、従来の心電図やシンチグラムを併用するよりは、より施行時の安全性が期待できると考えられる。

## 6. 血行動態

Dipyridamole 負荷時には心拍数の軽度上昇、血圧は軽度低下、心筋酸素消費量の指標とされる double product は約20%程度の上昇にとどまるといわれる<sup>11,14)</sup>。したがって dipyridamole 負荷は運動負荷と異なり、心筋酸素消費量の増大自体が心筋虚血誘発機序の中心的役割を担っているとはいいがたい。心筋酸素供給の減少による心筋虚血が胸痛を引き起こし、二次的にカテコラミンを放出し、double product を上昇させ、さらに心筋虚血を悪化させるという悪循環が起こりうると思われる。われわれの症例でも、dipyridamole によって生じた心筋虚血が aminophylline 静注で改善せず、亜硝酸薬の投与により消失した症例が2例あった。そのような症例では心筋酸素消費量の増加も無視できないと思われる。

## 7. 副作用

Ranhosky ら<sup>15)</sup>の3,911人を対象とした dipyridamole 負荷 <sup>201</sup>Tl 心筋シンチグラムでの報告では、10人(心筋梗塞4人および気管支喘息6人、0.26%)に重大な副作用がみられ、46.5%に軽度の副作用が出現したと報告

した。後者の内訳は頭痛 12.2%, めまい 11.8%, 心室性期外収縮 5.2%, 低血圧 4.6%, 嘔気 4.6%, 顔面紅潮 3.4%, 頻脈 3.2%, 呼吸困難 2.6%としている。投与量は 93% の症例で dipyridamole 0.55–0.65 mg/kg の 4 分間静注である。われわれは容量が 0.84 mg/kg という high dose で行ったが、副作用の頻度はほぼ同等であった。

## 8. 問題点

1) Dipyridamole 負荷検査法は治療に使用された抗狭心薬により影響を受け、感度、特異度、正確度ともやや低下するといわれる<sup>14,16)</sup>。したがって成績を上げるためには投薬を中止して行う必要がある。われわれは 24 時間の投薬中止後施行したが、実際の臨床上投薬を中止することはむずかしく、スクリーニングとしての本検査法を施行するにあたっては、薬剤の影響を詳細に調べる必要があろう。

2) 1 枝病変例では本法の陽性率は低く、70% 台であった。Picano らの報告<sup>1)</sup>でも 1 枝病変例では感度は 50% 台であり、今後 1 枝病変例で感度を上げる方法を検討する必要がある。

## 9. Study limitation

本来であれば、薬物非投与の虚血性心疾患が疑われた患者を対象に prospective に行い結論することが必要である。今後のさらなる検討が必要と思われる。

## 結 論

0.84 mg/kg 静注の dipyridamole 負荷心エコー図法は有意冠動脈狭窄に対する感度、特異度、正確度がそれぞれ 84%, 92%, 85% であり、虚血性心疾患の診断に有用であった。また罹患冠動脈部位の判定や罹患血管数の推定も可能であった。

## 要 約

Dipyridamole 負荷心エコー図法を用い、壁運動異常の出現から虚血性心疾患の診断を行い、以下の結果を得た。

1. 有意冠動脈狭窄に対する本法の感度、特異度、正確度はそれぞれ 84%, 92%, 85% であった。
2. 罹患冠動脈部位別の本法の感度は LAD で 85%, RCA が 80%, LCX が 75% であった。
3. 1 枝病変例の診断率はやや低値であった。
4. WMSI を用いて罹患血管数の推定が可能であった。
5. 負荷時の壁運動異常は胸痛や心電図変化より有意に早期に出現した。
6. 副作用は 82 例中 43% にみられたが、いずれも軽度であった。

以上、dipyridamole 負荷心エコー図法は虚血性心疾患の診断のみならず、罹患血管数や罹患血管部位の診断にも有用であると結論された。

*J Cardiol* 1994; 24: 9–16

## 文 献

- 1) Picano E, Lattanzi F, Masini M, Distanti A, L'Abbate A: High dose dipyridamole echocardiography test in effort angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 848–854
- 2) Presti CF, Gentile R, Armstrong WF, Ryan T, Dillon JC, Feigenbaum H: Improvement in regional wall motion after percutaneous transluminal coronary angioplasty during acute myocardial infarction: Utility of two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1988; 115: 1149–1155
- 3) Picano E: Dipyridamole-echocardiography test: Historical background and physiologic basis. *Eur Heart J* 1989; 10: 365–376
- 4) Tauchert M, Behrenbeck DW, Hötzel J, Hilger HH: Ein neuer pharmakologischer Test zur Diagnose der Koronarinsuffizienz. *Dtsch Med Wochenschr* 1976; 101: 35–37
- 5) Albro PC, Gould KL, Westcott RJ, Hamilton GW, Ritchie JL, Williams DL: Non-invasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilatation: III. Clinical trial. *Am J Cardiol* 1978; 42: 751–760
- 6) Picano E, Distanti A, Masini M, Morales MA, Lattanzi F, L'Abbate A: Dipyridamole-echocardiography test in effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 1985; 56: 452–456
- 7) Ikeda K, Kawashima S, Kubota I, Igarashi A, Yamaki M, Yasumura S, Tsuiki K, Yasui S: Non-invasive detection of coronary artery disease by body surface electrocardiographic mapping after dipyridamole infusion. *J Electrocardiol* 1986; 19: 213–224
- 8) 安井昭二, 久保田功: Dipyridamole 負荷試験。呼と循 1990; 38: 971–980

- 9) Wilson RJ, Laughlin DE, Ackell PH, Chilian WM, Holida MD, Hartley CJ, Armstrong ML, Marcus ML, White CW : Transluminal, subselective measurement of coronary artery blood flow velocity and vasodilator reserve in man. *Circulation* 1985; **72** : 82-92
- 10) Zoghbi WA, Cheirif J, Kleiman NS, Verani MS, Trakhtenbroit A : Diagnosis of ischemic heart disease with adenosine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1991; **18** : 1271-1279
- 11) Heyndrickx GR, Baig H, Nellens P, Leusen I, Fishbein MC, Vatner SF : Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusion. *Am J Physiol* 1978; **224** : H653-659
- 12) Donato L : Symptoms and signs of myocardial ischemia. *in* *Stress Echocardiography* (ed by Picano E), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1992; pp 9-13
- 13) Upton MT, Rerych SK, Newman GE, Port S, Cobb, FR, Jones RH : Detecting abnormalities in left ventricular function during exercise before angina and ST-segment depression. *Circulation* 1980; **62** : 341-349
- 14) Lattanzi F, Picano E, Bolognese L, Piccinino C, Sarasso G, Orlandini A, L'Abbate A : Inhibition of dipyridamole-induced ischemia by antianginal therapy in humans : Correlation with exercise electrocardiography. *Circulation* 1991; **83** : 1256-1262
- 15) Ranhosky A, Kempthorne-Rawson J, the Intravenous Dipyridamole Thallium Imaging Study Group : The safety of intravenous dipyridamole thallium myocardial perfusion imaging. *Circulation* 1990; **81** : 1205-1209
- 16) Kubota I, Ikeda K, Igarashi H, Kawashima S, Yamaki M, Yasumura S, Tsuiki K, Yasui S : Inhibition of dipyridamole-induced myocardial ischemia by diltiazem in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; **9** : 363-367