

《原 著》

^{99m}Tc-hydroxymethylene diphosphate (HMDP) による 急性心筋梗塞の診断

宮尾 賢爾* 高橋 徹* 楠岡 茂宏* 窪田 靖志*
谷村 伸一* 嶺尾 徹* 大村 誠** 谷池 圭子**
山田 親久** 中川 博昭*** 杉原 洋樹***

要旨 56例の急性心筋梗塞患者において、^{99m}Tc-HMDP と ^{99m}Tc-PYP による心筋シンチグラムを比較検討した。^{99m}Tc-HMDP の本症診断における sensitivity は 90.3%であり、^{99m}Tc-PYP (91.6%) のそれとは有意差を認めなかった。シンチグラム上での心筋への集積程度を評価するために算出した average graded intensity は、両者間に有意差はなく、(^{99m}Tc-HMDP 2.78 ± 1.45 , ^{99m}Tc-PYP 3.07 ± 0.95) とともに、global LVEF ($r = -0.68$), ²⁰¹Tl defect score ($r = 0.61$) と良好な相関を示した。^{99m}Tc-HMDP 陽性例のうち16例について反復検査を施行したところ、うち3例では陽性所見が持続し、その予後は不良であった。

^{99m}Tc-リン酸化合物による反復検査は、急性心筋梗塞患者の予後を判定する上で、有用な検査法である。

I. はじめに

^{99m}Tc-リン酸化合物による急性心筋梗塞のイメージングは sensitivity が高く、急性心筋梗塞による障害心筋の部位ならびにその拡がりの評価に有用とされている。

Bonte ら¹⁾ が ^{99m}Tc-pyrophosphate (PYP) を本症に適用して以来、^{99m}Tc-1-ethan-1-hydroxy diphosphate (EHDP)²⁾, ^{99m}Tc-methylene diphosphate (MDP)^{3,4)}, など種々のリン酸化合物が使用されている。これらの製剤の障害心筋への集積機序については、いまだ不明な点が多いが、Buja ら⁵⁾ は梗塞部位へのカルシウム沈着に関連があると報告している。

一方1979年に Tofe ら⁶⁾ により報告された ^{99m}Tc-hydroxymethylene diphosphate (HMDP) は、従来の ^{99m}Tc-リン酸化合物に比し骨親和性が高く、血中ならびに軟部組織からのクリアランスが早いとされている。また Jhon ら⁷⁾ は ^{99m}Tc-HMDP の急性心筋梗塞部位への集積が高く、本剤が急性心筋梗塞のイメージングにも有用であると報告している。

今回われわれは日本メジフィジックス社より ^{99m}Tc-HMDP 注射液の供給を受ける機会を得たので、急性心筋梗塞診断における本剤の有用性について、^{99m}Tc-PYP と比較することにより検討し、加えて急性心筋梗塞患者の予後を判定する上での ^{99m}Tc-HMDP による反復検査の意義についても検討を加えた。

II. 対象および方法

対象は本院救命救急センターに収容された56例の急性心筋梗塞患者で、全例とも病歴、心電図、および心臓酵素 CPK, GOT, LDH 値の変動により急性心筋梗塞と診断した。このうち32例(年齢 45～93 歳, 平均 66.8 歳)に急性心筋梗塞発症後

* 京都第二赤十字病院内科

** 同 放射線科

*** 京都府立医科大学第二内科

受付: 58 年 8 月 29 日

最終稿受付: 58 年 1 月 18 日

別刷請求先: 京都市上京区釜座通丸太町上ル春帯町
355-5 (☎ 602)

京都第二赤十字病院内科

宮尾 賢 爾

3.67±1.6 日目 (mean±SD) に ^{99m}Tc -HMDP を、24 例 (年齢 42 歳～87 歳、平均 64.8 歳) に発症後 4.16±1.2 日目に ^{99m}Tc -PYP を、それぞれ 20 mCi ずつ肘静脈より投与した。

シンチグラムは、投与後 2～3 時間に、ガンマカメラ (サール社製 pho/gmma IV A) にて前面、左前斜位 30°, 左前斜位 60°, および左側面の 4 方向より、preset count 550 k count で撮影し、マイクロドットイメージャにて Life size 像を得て、同時に data をミニコンピュータ (島津製作所製シンチパック 1200) に収録した。

急性心筋梗塞の重症度と ^{99m}Tc -リン酸化合物の心筋への集積程度との関連を検討するために、得られたシンチグラムより Willerson ら⁸⁾の grading 法に従い ^{99m}Tc -HMDP ならびに ^{99m}Tc -PYP の心筋への集積程度を各方向について 0～4+ の 5 段階に分類し、その平均値を average graded intensity とし、2+ 以上を陽性と判定した。また average graded intensity とマルチゲート法にて算出した global LVEF, および Circumferential profile 法による ^{201}Tl の defect score を比較した。

次いで、 ^{99m}Tc -HMDP および ^{99m}Tc -PYP の心筋梗塞部への集積程度を定量化する試みとして、最も心筋への集積が強い方向で、心筋、肋骨、および肋骨間に ROI を設定し、肋骨/バックグラウンド (R/B), 心筋/バックグラウンド (M/B) 比を算出した。

また ^{99m}Tc -HMDP によるシンチグラムが陽性であった 25 例中 16 例において、急性心筋梗塞発症後平均 10 日目に再検査を施行し、average graded intensity の変化と患者の予後の関連について検討を加えた。

III. 結 果

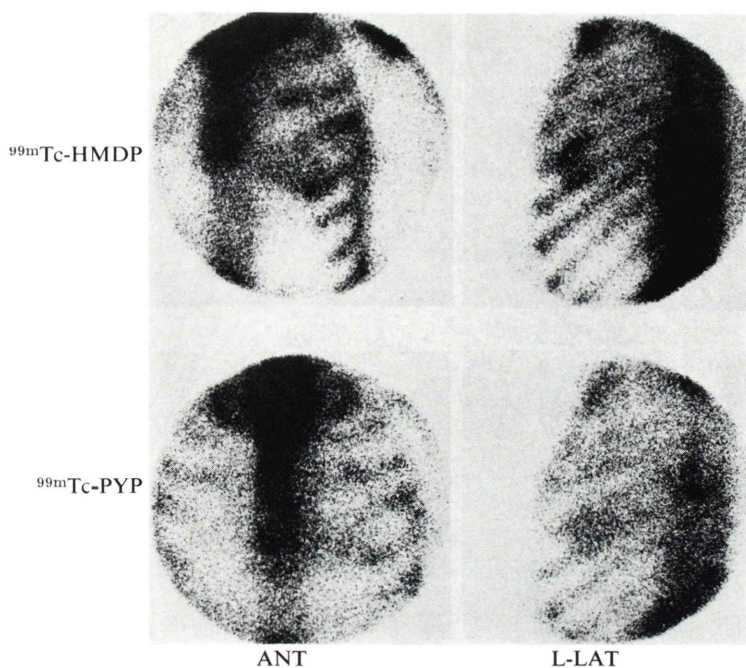
^{99m}Tc -HMDP と ^{99m}Tc -PYP によるシンチグラムを示す (Fig. 1)。 ^{99m}Tc -HMDP によるシンチグラムは心筋周辺の軟部組織への集積が少ないような印象を受ける。R/B 比は ^{99m}Tc -HMDP で 1.45 ± 0.11 , ^{99m}Tc -PYP で 1.30 ± 0.08 と ^{99m}Tc -HMDP の方が有意に高値を示したが ($p < 0.01$) M/B 比は

^{99m}Tc -HMDP で 1.56 ± 0.29 , ^{99m}Tc -PYP で 1.55 ± 0.94 と両者間に有意差は認められなかった。すなわち ^{99m}Tc -HMDP によるシンチグラムは、その高い骨集積と早い血中および軟部組織からのクリアランスのために、 ^{99m}Tc -PYP に比し、周囲軟部組織のバックグラウンドが低く、骨集積がやや高い傾向を示すが、読影上はほぼ同等であると考えられた。

急性心筋梗塞診断における Sensitivity は ^{99m}Tc -HMDP で 80.6%, ^{99m}Tc -PYP で 91.6% と ^{99m}Tc -PYP の方が高値を示したが、 ^{99m}Tc -HMDP 投与例のうち 3 例は急性心筋梗塞発症初期に血栓溶解療法を受けており、そのためか陰性であった。この 3 例を除くと ^{99m}Tc -HMDP の sensitivity は 90.3% となり、 ^{99m}Tc -PYP との間に有意差は認められず、ともに高い sensitivity を有していた。貫壁性心筋梗塞と非貫壁性心筋梗塞における sensitivity は、 ^{99m}Tc -HMDP でおおの 88.2%, 83.3%, ^{99m}Tc -PYP で 92.3%, 87.5% と有意差を認めず、両製剤間にも差は認めなかった。また急性心筋梗塞発症からシンチグラフィー施行までの時間と sensitivity との関係については、発症後 48 時間以内にシンチグラフィーを施行した 8 例 (^{99m}Tc -HMDP 5 例, ^{99m}Tc -PYP 3 例) では全例とも陽性であり、以後発症からの時間経過に伴って、 ^{99m}Tc -HMDP, ^{99m}Tc -PYP とともにその sensitivity は次第に低下する傾向を示した (Table 1)。

全例の average graded intensity の平均は、 ^{99m}Tc -HMDP で 2.78 ± 1.4 , ^{99m}Tc -PYP で 3.07 ± 0.9 と両者の間に有意差は認められず、急性心筋梗塞発症後の時間経過に伴って、両者とも低下する傾向を示した。また心筋障害の程度を反映すると考えられる global LVEF ならびに ^{201}Tl defect score と average graded intensity との関係をみると、前者とは $r = -0.68$ ($p < 0.02$)、後者とは $r = 0.61$ ($p < 0.02$) と有意の相関を認め、average graded intensity により、ある程度心筋障害の程度を評価しうる (Fig. 2, 3)。

^{99m}Tc -HMDP にて陽性所見を呈した 25 例のうち 16 例について反復検査を施行した。これらの第

Fig. 1 Typical AMI scintigram with ^{99m}Tc -HMDP and PYP.**Table 1** Result of ^{99m}Tc -HMDP and PYP scintigraphy of AMI in relation to time interval after onset of chest pain, graded intensity and sensitivity

Time after onset (hr)		48	72	96	120	144	Total
Radiopharmaceutical							
Tc^{99m} HMDP	No. of patients	5	13 (2) *	7 (1) *	4 (2)	2 (1)	31 (6)
	Intensity \pm S. D.	3.00 \pm 0.63	2.75 \pm 1.35	3.03 \pm 1.40	1.94 \pm 1.73	1.37 \pm	2.78 \pm 1.45**
	Sensitivity	100	88.4	85.7	50	50	80.64 (90.30)*
Tc^{99m} PYP	No. of patients	3	3	10 (1)	3	5 (1)	24 (2)
	Intensity \pm S. D.	2.25 \pm 2.04	3.16 \pm 0.76	3.17 \pm 1.01	3.25 \pm 0.66	2.40 \pm 1.18	3.07 \pm 0.95**
	Sensitivity	100	100	90	100	80	91.66
Total	No. of patients	8	16 (2)	17 (2)	7 (2)	7 (2)	55
	Intensity \pm S. D.	3.21 \pm 0.68	2.82 \pm 1.25	3.17 \pm 1.15	2.50 \pm 1.46	2.10 \pm 1.34	2.85 \pm 1.21
	Sensitivity	100	87.5	88.2	71.4	71.4	85.45 (90.90)*

* Thorombolysis, ** n.s. () false negatives

1 回目検査は急性心筋梗塞発症後平均 3 日目で、この時の average graded intensity は平均 3.06 であった。第 2 回目の検査は発症後平均 10 日目で、

この時の average graded intensity は平均 1.17 であった。このうち 3 例では第 2 回目検査時の average graded intensity が 2.0 以上と陽性所見が

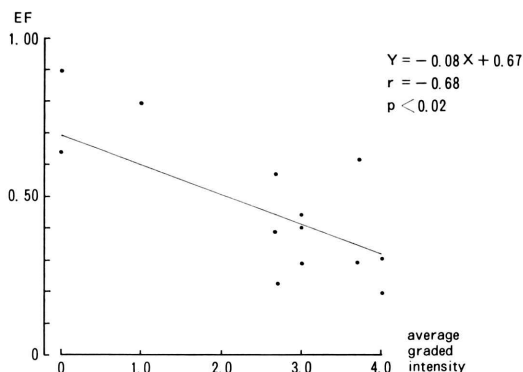


Fig. 2 Relationship between EF from multiple-gated scan and average graded intensity.

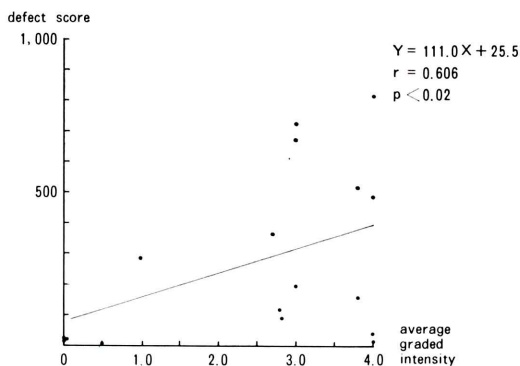


Fig. 3 Relationship between defect score by circumferential profile method and average graded intensity.

継続しており、梗塞巣の治癒過程に何らかの障害をきたしているものと考えた (Fig. 4)。この3例とも不幸にも発症後40日以内に死亡した。

その代表例を示す (Fig. 5)。

79歳男性。心電図所見は急性前壁中隔梗塞で、発症後4日目に施行した第1回目検査時の average graded intensity は4+であり、12日目に施行した第2回目検査時のそれは2+と陽性所見が持続し、32日目に施行した第3回目検査時のそれは1+であった。この間の血中酵素値は順調に正常化しているが、本例は第3回目検査施行後5日目に突然死亡した。

Average graded intensity

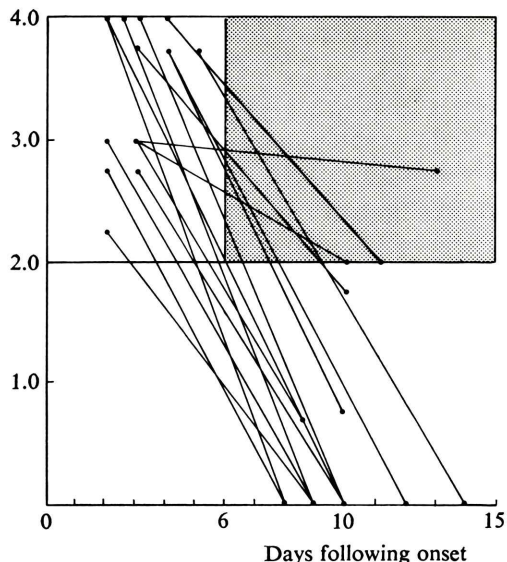
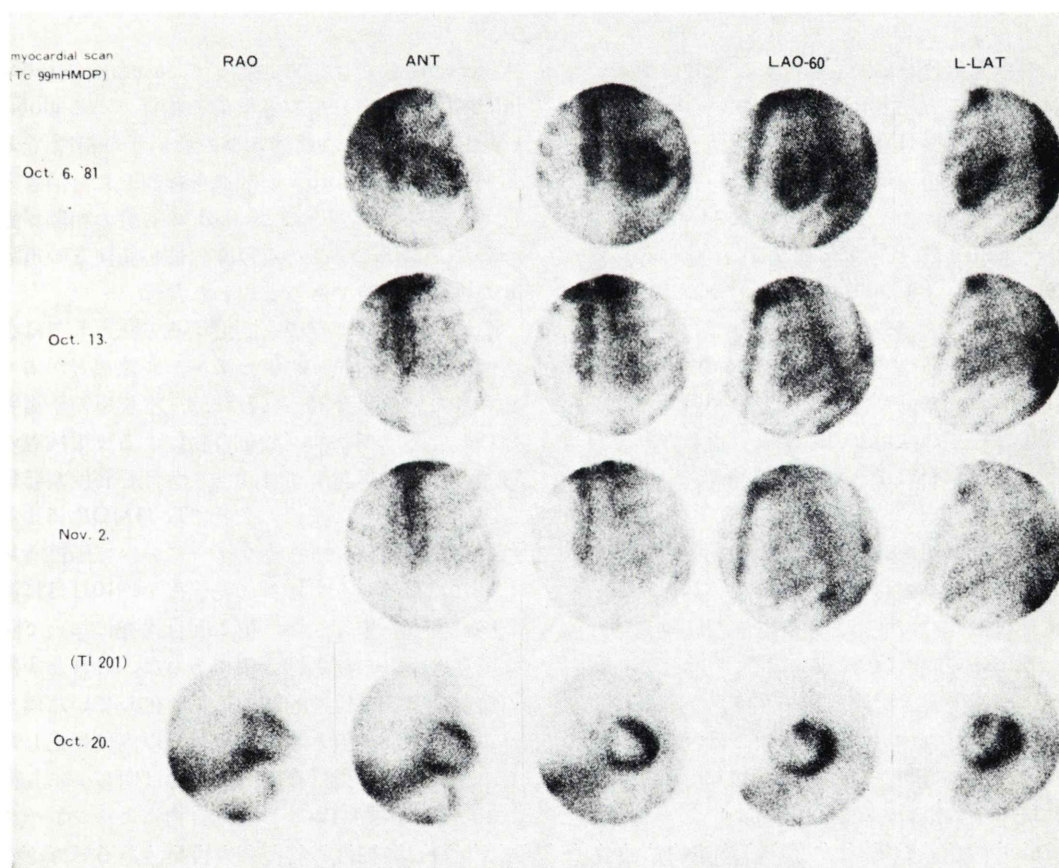
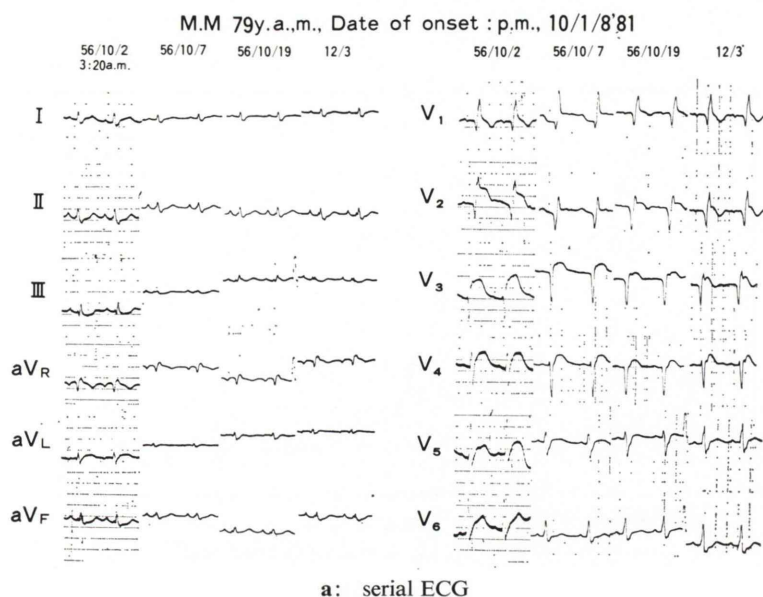


Fig. 4 Relationship of average graded intensity and days following onset in serial imaging.

IV. 考 察

Bevan ら⁷⁾ は犬の急性心筋梗塞モデルを用いて ^{99m}Tc -HMDP の骨ならびに心筋梗塞部への集積程度を現在汎用されている ^{99m}Tc -PYP, ^{99m}Tc -EHDP, ^{99m}Tc -MDP と比較検討し、 ^{99m}Tc -HMDP の骨への集積は ^{99m}Tc -PYP, ^{99m}Tc -EHDP, および ^{99m}Tc -MDP のいずれよりも高値を示し、心筋梗塞部への集積は、 ^{99m}Tc -EHDP, および ^{99m}Tc -MDP のいずれよりも高値を示したが、 ^{99m}Tc -PYP とはほぼ同等であったと報告している。

今回のわれわれの検討では、急性心筋梗塞部への集積程度を直接的には評価していないが、M/B, R/B 比は ^{99m}Tc -HMDP でおおの 1.56±0.29, 1.45±0.11, ^{99m}Tc -PYP でおおの 1.55±0.94, 1.30±0.08 であり、 ^{99m}Tc -HMDP によるシンチグラムではやや骨への集積程度が高い傾向であった。 ^{99m}Tc -リン酸化合物による急性心筋梗塞シンチグラムを読影する場合、シンチグラム上で骨への集積程度が高いことは、心筋梗塞部が肋骨像と重なった時に評価が困難となるといふ問題を生じうる



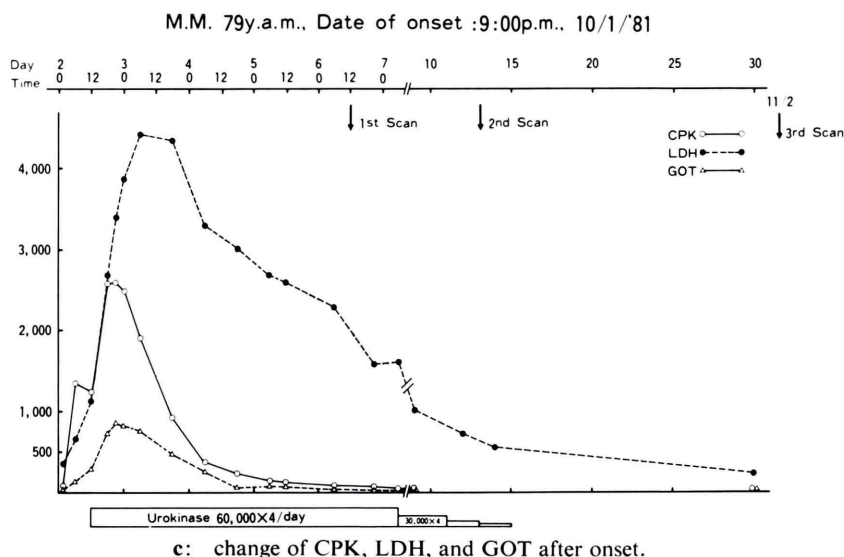


Fig. 5 Y. I. 58 y.o.

が、心筋梗塞部位を診断する際に、肋骨像がよい指標になり得るという利点も有している⁸⁾。実際に本検討で^{99m}Tc-HMDPによる急性心筋梗塞シンチグラフィーを施行した32例において読影上困難を覚えた症例は全くなく、^{99m}Tc-HMDPは少なくとも^{99m}Tc-PYPと同等な優れた急性心筋梗塞シンチグラフィー製剤である。

^{99m}Tc-PYPによる急性心筋梗塞シンチグラフィーは急性心筋梗塞診断における sensitivity ならびに specificity が高く、本疾患の早期診断および、その部位ならびに拡がりの診断に有用とされている^{9,10)}。^{99m}Tc-HMDPの本疾患診断における sensitivity は、急性心筋梗塞発症初期に血栓溶解療法を受けた3例を除くと90.3%であり、^{99m}Tc-PYP(91.6%)との間には有意差は認められなかった。また貫壁性心筋梗塞と非貫壁性心筋梗塞における sensitivity についても両者間に差は認められず、急性心筋梗塞発症後シンチグラフィー施行までの時間経過と sensitivity の関係においても、両者共に発症後の時間経過に伴って sensitivity が次第に低下する傾向を認めた。

^{99m}Tc-リン酸化合物による急性心筋梗塞シンチグラフィーから本症の重症度を推定する目的で、

Willerson らの方法に従って average graded intensity を算出し、左室機能の指標である global LVEF, ならびに心筋梗塞巣の拡がりの指標である ²⁰¹Tl defect score との関連を検討した。前者とは $r = -0.68$, 後者とは $r = 0.61$ の有意の相関が認められ、本法によりある程度急性心筋梗塞の重症度の推定が可能であると思われる。

急性心筋梗塞の予後を判定する方法としては心電図、血中酵素値、心臓カテーテル法などがよく知られている。今回われわれは、本疾患の予後判定における ^{99m}Tc-リン酸化合物による反復検査の意義について検討する目的で、急性心筋梗塞発症後平均 2.9 日目に施行した ^{99m}Tc-HMDP による急性心筋梗塞シンチグラフィーにおいて陽性所見を呈した25例のうち16例に発症後平均10日目に第2回目検査を施行した。第2回目検査において陽性所見を呈した症例は3例であった。これら3例の血中酵素値は比較的順調に正常化していたにもかかわらず、全例とも発症後40日以内に死亡した。この理由については今回の検討では明らかにし得なかったが、^{99m}Tc-リン酸化合物によるシンチグラフィーが陳旧性心筋梗塞の再発、あるいはその周辺に新たに発生した心筋梗塞巣の検出に有用で

あること¹¹⁾，ならびに陳旧性心筋梗塞に心室瘤を合併した例において陽性所見を呈すこと¹²⁾を考慮すると，これらの3例においては，心室瘤の合併あるいは心筋梗塞の再発などにより，急性心筋梗塞の治癒過程に障害をきたしたためであろうと考えられる。

^{99m}Tc -HMDP による急性心筋梗塞シンチグラフィは非侵襲的な検査法であり，急性心筋梗塞の診断のみならず，その予後の判定ならびに cardiac rehabilitation を進める上で，一つの指標となり得る。

V. ま と め

1) ^{99m}Tc -HMDP による急性心筋梗塞シンチグラフィを施行し， ^{99m}Tc -PYP と比較検討した。心筋，肋骨，および肋骨間に ROI を設定し，R/B ならびに M/B 比を算出したところ，R/B 比は ^{99m}Tc -HMDP $>$ ^{99m}Tc -PYP であり，M/B 比は ^{99m}Tc -HMDP \approx ^{99m}Tc -PYP であった。

2) 急性心筋梗塞診断における sensitivity は， ^{99m}Tc -HMDP で 90.3%， ^{99m}Tc -PYP で 91.6% と両者の間に有意差はなく，ともにすぐれた急性心筋梗塞シンチグラフィ剤である。

3) average graded intensity は RI 心アングログラフィーによる global LVEF，ならびに ^{201}Tl 心筋シンチグラフィの defect, score と有意の相関を認め，ある程度心筋障害の程度を反映する。

4) ^{99m}Tc -HMDP による急性心筋梗塞シンチグラフィにおいて，初回陽性所見を呈し，第2回目検査時においても陽性所見が持続する症例は，重症例が多く予後不良であった。反復検査は急性心筋梗塞の予後判定に有用である。

5) 今回 ^{99m}Tc -HMDP にて検査を行った32例において，本剤投与によると思われる副作用は全く認めなかった。

稿を終わるにあたり，本研究に終始多大なる技術的援助をいただきました村田稔および小寺秀幸両氏（第二日赤放射線技師）に深く感謝致します。 ^{99m}Tc -HMDP を提供された日本メジフィジックス社に謝意を表します。

なお，本論文の要旨は第22回日本核医学会総会において発表した。

文 献

- 1) Bonte FJ, Parkey RW, Graham KD, et al: A new method for radionuclide imaging of myocardial infarcts. *Radiology* **110**: 473-474, 1974
- 2) Williams CC, Nishiyama H, Adolph RJ, et al: A comparison of technetium etidronate and pyrophosphate for acute myocardial infarct imaging. *J Nucl Med* **18**: 905-909, 1977
- 3) Singh A, Usher M: Comparison of Tc-99m methylene diphosphonate with Tc-99m pyrophosphate in the detection of acute myocardial infarction: concise communication. *J Nucl Med* **18**: 790-792, 1977
- 4) Kelly RJ, Chilton H, Hackshaw BT, et al: Comparison of Tc-99m pyrophosphate and Tc-99m methylene diphosphonate in acute myocardial infarction: concise communication. *J Nucl Med* **20**: 402-406, 1979
- 5) Buja LM, Tofe AJ, Kulkarni PV, et al: Sites and mechanisms of localization of technetium-99m phosphorus radiopharmaceuticals in acute myocardial infarcts other tissues. *J Clin Invest* **60**: 724-740, 1977
- 6) Tofe AJ, Bevan JA, et al: Tc-99m hydroxymethylene diphosphonate (HMDP): A new skeletal imaging agent. *Radiopharmaceutical II. Proceedings of the 2nd international symposium on radiopharmaceuticals*, Seattle, Washington: 645-654, 1979
- 7) Bevan JA, Tofe AJ, Benedict JJ, et al: Tc-99m HMDP (hydroxymethylene diphosphonate): A Radiopharmaceutical for skeletal and acute myocardial infarct imaging II. comparison of Tc-99m hydroxymethylene diphosphonate (HMDP) with other Technetium-labeled boneimaging agents in a canine model. *J Nucl Med* **21**: 967-970, 1980
- 8) Willerson JT, Parkey RW, Bonte FJ, et al: Technetium stannous pyrophosphate myocardial scintigram in patients with chest pain of varying etiology. *Circulation* **51**: 1046-1052, 1975
- 9) Parkey RW, Bonte FJ, Meyer SL, et al: A new method for radionuclide imaging of acute myocardial infarction in humans. *Circulation* **50**: 540-546, 1974
- 10) Cowley MJ, Mantle JA, Rogers WJ, et al: Technetium-99m stannous pyrophosphate myocardial scintigraphy

11) Parkey RW, Bonte FJ, Buja LM, et al: Myocardial infarct imaging with Technetium-99m phosphate. *Sem Nucl Med* VII: 15-28, 1977

12) 安田鋭介, 吉田 宏, 市川秀男, 他: 陳旧性心筋梗塞における ^{99m}Tc -PYP 心筋シンチグラフィの検討. *核医学* 18: 1109, 1981

Summary

Diagnosis of Acute Myocardial Infarction with ^{99m}Tc -hydroxymethylene Disphosphonate (HMDP)

Kenji MIYAO*, Tohru TAKAHASHI*, Shigehiro KUSUOKA*, Yasushi KUBOTA*, Chuichi TANIMURA*, Tohru MINEO*, Makoto OHMURA**, Keiko TANIKE**, Chikahisa YAMADA**, Hiroaki NAKAGAWA*** and Hiroki SUGIHARA***

**Department of Medicine, **Department of Radiology, Kyoto Second Red Cross Hospital*

****Second Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine*

^{99m}Tc -HMDP was compared to ^{99m}Tc -PYP in 56 patients with proven acute myocardial infarction (AMI).

No significant difference of sensitivity (HMDP 90.3%, PYP 91.6%) and average graded intensity (HMDP 2.78 ± 1.45 , PYP 3.07 ± 0.95) between both radiopharmaceuticals was observed. Average graded intensity showed good correlation with both global LVEF ($r = -0.68$) and ^{201}Tl defect score ($r = 0.61$). ^{99m}Tc -HMDP was considered to be an ideal radiopharmaceutical like ^{99m}Tc -PYP, not only to diagnose AMI but also to estimate LV

function in patients with AMI.

16 patients with positive ^{99m}Tc -HMDP scintigram were performed serial myocardial scintigraphy. Three out of these sixteen patients were still positive at 10 days (average) after onset. All of these patients went on unfortunate clinical course. This suggests that serial scintigraphy is available for assessment of expectant clinical course in patients with AMI.

Key words: ^{99m}Tc -HMDP, acute myocardial infarction, myocardial scintigraphy.