

《原 著》

TI-201 負荷心筋シンチグラフィによる有痛性および 無痛性虚血の評価

滝 淳一* 村守 朗* 中嶋 憲一* 松成 一朗*
 分校 久志* 南部 一郎* 谷口 充* 利波 紀久*
 久田 欣一*

要旨 虚血性心疾患において無痛性虚血、いわゆる *silent ischemia* が虚血のエピソードの大きな部分を占めていることがホルター心電図により明らかになってきている。自転車エルゴメータによる多段階負荷 TI-201 心筋シンチグラフィを用いて、負荷中に狭心症状または心電図上の ST 低下を示した虚血性心疾患患者 40 例を対象として、狭心症状を有する群と無痛性の ST 低下群との比較を行った。25 例では無痛性の 0.1 mV 以上の水平または下降性の ST 低下を示し (SI 群)、15 例において狭心症状を認めた (P 群)。両群間には年齢、性別、心筋梗塞既往歴、有意冠動脈狭窄数、耐糖能異常率に差はなかった。SPECT 像による視覚判定では P 群、SI 群での有再分布率は 87%、56% ($p < 0.05$) と P 群で高く、Bull's-eye 表示による washout analysis でも washout 異常低下の範囲を示す extent score は P 群で大きかった ($37.2 \pm 23.6\%$ vs. $19.6 \pm 20.8\%$, $p < 0.05$)。以上より狭心症状を伴う虚血は無症状のものより虚血程度が重い傾向にあり、狭心症状の発現に虚血程度が関与しているものと考えられた。

I. はじめに

虚血性心疾患において狭心症状は患者が医療を受ける最も大きな動機でありまた治療も胸痛発作をコントロールすることに主眼がおかれる¹⁾。しかしながらホルター心電図による研究などで、狭心症状を伴わない虚血発作すなわち *silent ischemia* が虚血発作のかなりの部分を占めることが明らかになってきた²⁻⁴⁾。虚血発作が何故あるときは狭心症状を伴い、またあるときは無痛性であるかは未だ明らかにされていない。狭心症状出現を規定する因子としては虚血の重症度、痛み知覚認識の変化などが考えられる⁵⁾。本研究の目的は狭心症状出現に関して虚血範囲、程度がいかに関与するかをタリウム負荷心筋シンチグラフィを用い

てみることにあり、無痛性虚血発作と狭心症状を伴う虚血発作のタリウムの再分布および心筋からの洗い出し状態を比較した。

II. 方 法

1. 対 象

対象は虚血性心疾患を疑われ、運動負荷タリウム心筋シンチグラフィを施行し、心電図上 0.1 mV 以上の水平または下降性の ST 低下を認めたか、あるいは狭心症状を有した患者 40 例である。内訳は男性 28 例、女性 12 例、平均年齢は 59 ± 10 (39-73 歳) であった。24 例で陳旧性心筋梗塞の既往を認めた。冠動脈造影では、1 枝病変 13 例、2 枝病変 10 例、3 枝病変 16 例、有意狭窄のないもの 1 例であった。有意狭窄のない 1 例では前壁梗塞の既往を有していた。

2. データ収集、処理

臥位自転車エルゴメータによる多段階負荷法により 25 W より 2 分ごとに 25 W ずつ負荷を漸増し、疲労、狭心症状の出現、虚血性の ST 変化を

* 金沢大学医学部核医学科

受付：63 年 12 月 22 日

最終稿受付：元年 3 月 6 日

別刷請求先：金沢市宝町 13-1 (☎ 920)

金沢大学医学部核医学科

滝 淳 一

end point として最大負荷時に Tl-201 を 111 MBq (3 mCi) 静注し 1 分後に運動を終了した。撮像は静注約 10 分後および 3 時間後に SPECT により施行した。SPECT 装置は dual head のシンチレーションカメラとそれに接続したミニコンピュータシステム (島津 ZLC75, Scintipac 2400S) である。データ収集は 360 度から 6 度ごと 60 方向より 1 方向当たり 30 秒間ずつ行った。再構成は Shepp & Logan のフィルターを用いて体軸横断像を作製後、心長軸に一致するように画像を回転させて短軸横断像を得た。

3. データ解析

視覚判定として体軸横断像、心長軸矢状断像、短軸像を用いて心筋内の Tl-201 分布および Tl-201 の再分布の有無を判定した。

定量解析としては短軸断層像の心尖部から心基部までの各スライスについて circumferential profile 解析を行い、Tl-201 の心筋内分布を求め、負荷直後像と 3 時間後像より Tl-201 の洗い出し率 (washout rate, WR) を以下に示す式で求めた。

$$WR = (\text{運動負荷時の Tl-201 集積量} - 3 \text{ 時間後の Tl-201 集積量}) / (\text{運動負荷時の Tl-201 集積量})$$

これらの値を心尖部が円の中心に、心基部が辺縁になるように同心円状に配列し Bull's-eye 表示した⁶⁻⁸⁾。WR 異常の判定は正常 16 例の男女別に作成した標準パターン (正常 -2 SD) を用いて行った⁷⁾。症例によりスライス数が異なるために患者のスライス数に合わせて標準曲線の値を間挿しデータポイント数が一致するようにした。負荷量の違いにより洗い出し率は影響を受け、特に低負荷量患者において洗い出し低下を過大評価する可能性がある。そこで WR の絶対値を比較するのではなく、各患者の washout rate map の最高値と正常マップの最高値をそれぞれ 100% として標準化し比較した⁹⁾。異常の程度を示す指標として、extent score (ES), severity score (SS) を以下のように定義して求めた。

$$ES = (WR \text{ マップの正常下限を下回るポイント数} / WR \text{ マップの全ポイント数}) \times 100$$

$$SS = (WR \text{ マップの異常領域におけるカウントと標準 WR マップのカウントの差の総和}) / (WR \text{ マップの全ポイント数})$$

なおマップのポイント数とは 1 スライス 60 点からなる circumferential profile curve の点の数を

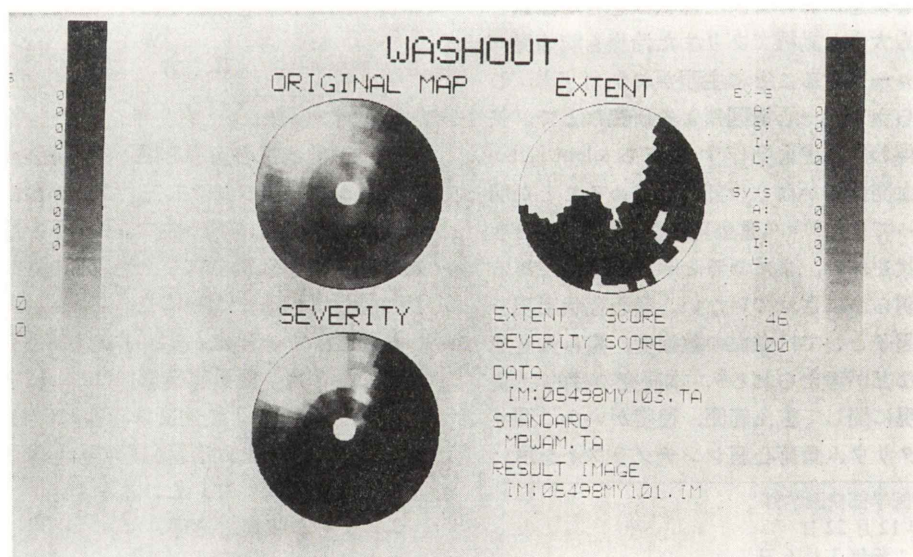


Fig. 1 Example of washout rate (left upper), extent (right upper) and severity maps (left bottom). Extent and severity scores were calculated from these maps. The patient had 99% stenosis of left anterior descending coronary artery.

意味する。SS については各ポイントの WR は 0 から 1 の間の値をとるのでその値を 1,000 倍し各ポイントの値を加算した (Fig. 1)。

統計解析：結果は平均値 \pm 1 標準偏差で表し平均値の差の検定には t 検定を用いた。患者群間の性別、罹患冠動脈数の検定には χ^2 検定を用いた。危険率 5% 以下を有意とした。

III. 結 果

自転車エルゴメータによる運動負荷中に 15 例 (男性 9 例, 女性 6 例) において狭心症状を伴い (ST 低下および狭心症状を示したものの 11 例, 狭心症状のみを示したものの 4 例), 他の 25 例 (男性 19 例, 女性 6 例) では無症状 (ST 低下のみ) であった。有痛群と無痛群では性別比, 年齢 (59 ± 10 vs. 59 ± 10), 陳旧性心筋梗塞既往歴 (60% vs. 60%), 耐糖能異常率 (33% vs. 40%) に有意差を認めなかった。また有痛群の冠動脈造影所見は, 非有意冠動脈狭窄 1 例 (明確な前壁梗塞の既往を有する), 1 枝病変 4 例, 2 枝病変 2 例, 3 枝病変 8 例であり, 無痛群では 1 枝病変 9 例, 2 枝病変

Table 1 Patients with and without angina during exercise TI-201 scintigraphy

	Symptomatic	Asymptomatic	p
Patient No.	15	25	
Male/Female	9/6	19/6	NS
Age	59 ± 10	59 ± 10	NS
Coronary anatomy			
1VD	4+1*	9	
2VD	2	8	NS
3VD	8	8	
OMI	60%	60%	NS
Glucose intolerance	33%	40%	NS
Exercise time (min)			
	4.7 ± 1.3	5.8 ± 2.4	NS
Max H.R. (/min)	114 ± 13	138 ± 27	<0.001
R.P.P. ($\times 100$)	166 ± 40	246 ± 77	<0.01
Washout rate	$30.7 \pm 7.4\%$	$38.0 \pm 10.7\%$	<0.05
Redistribution	87%	56%	<0.05

*No significant stenosis but with anterior OMI

VD=vessel disease

OMI=old myocardial infarction

R.P.P.=rate pressure product

Max H.R.=maximum heart rate

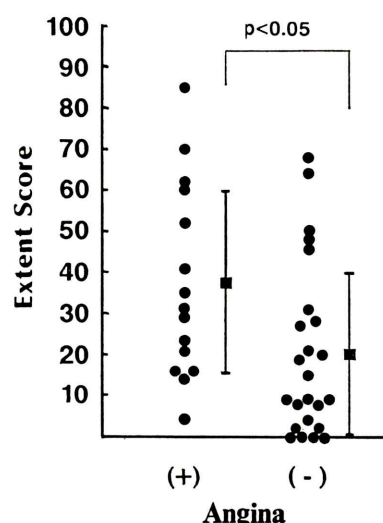


Fig. 2 Comparison of extent score between symptomatic and asymptomatic groups. Extent score, derived from TI-201 washout rate map, is significantly higher in symptomatic group than in asymptomatic group (37.2 ± 23.6 vs. 19.6 ± 20.8 , $p < 0.05$).

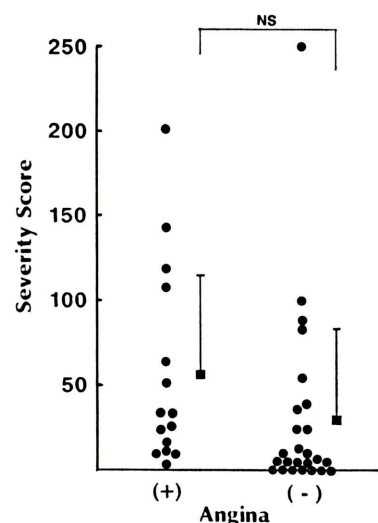


Fig. 3 Comparison of severity score between symptomatic and asymptomatic groups. Severity score, derived from TI-201 washout rate, is higher in symptomatic group than in asymptomatic group, but not statistically significant (56.1 ± 59.4 vs. 30.0 ± 54.8 , NS).

8例, 3枝病変8例でありその分布構成に有意差は認めなかった (Table 1). 運動負荷時の投薬は原則として中止せず行われた. 投薬中止は有痛群の3例, 無痛群の5例で行われた. 投薬内容については, 亜硝酸剤, カルシウム拮抗剤, β ブロッカー, その他の冠拡張剤(ペルサンチンなど)について両群間で有意差を認めなかった.

視覚判定により再分布を認めたものは有痛群では87% (13/15), 無痛群では56% (14/25) であり, 有痛群で高い値を示した ($p<0.05$). 心筋全体のWRは有痛群で有意に低値を示した ($30.7\pm 7.4\%$ vs. $38.0\pm 10.7\%$, $p<0.05$). また最大負荷時の rate pressure product (心拍数と収縮期血圧の積, $\times 100$) も無痛群に比して低値を示した (166 ± 40 vs. 246 ± 77 , $p<0.01$) (Table 1).

Tl-201の洗い出しの異常低下範囲を示す Extent score (ES) とその低下度合を示す Severity score (SS) は有痛群, 無痛群でそれぞれ 37.2 ± 23.6 vs. 19.6 ± 20.8 ($p<0.05$), 56.1 ± 59.4 vs. 30.0 ± 54.8 (NS) と有痛群で大きな傾向を示し ES は有意に高値を示した (Figs. 2, 3).

IV. 考 察

虚血性心疾患を対象としたホルター心電図による検討では大部分の虚血発作は無痛性であることが示されているが²⁻⁴), 患者のケアにおいては狭心症状は疾患の活動性の重要な指標として用いられているのが現状である¹⁾. また狭心発作を押さえることが治療の主眼の一つとなっている. しかしながら胸痛の有無にかかわらず虚血により左室機能障害と心筋細胞のダメージを伴うと考えられる. 不安定狭心症において狭心発作消失後の持続性の無痛虚血発作は予後不良の指標となるとの報告がある¹⁰⁾. 今回の研究の目的は運動負荷時において狭心症状を伴う虚血発作と無痛性の虚血発作における虚血状態の違いの有無を見ることにある.

虚血性心疾患における胸痛発作発現の機構はいまだ解明されていないが, 以下に示すようなプロセスが考えられる⁵⁾. すなわち, 1) 急性虚血による心室壁の伸展刺激や, またはある種の科学物質

の放出がおこり, 2) それによる痛み刺激が交感神経系を介して伝達され, 3) 他の求心性刺激により修飾されながら (gate control theory¹¹⁾) 中枢へ投射され, 4) 痛みとして患者に感知される. 今回の Tl-201 負荷心筋シンチグラフィによる検討では, 狭心症状を有する群より狭心症状がない虚血性 ST 変化群において心筋の Tl-201 の洗い出しの低下範囲が狭く, 上記の 1) のステップが胸痛の発現に関与している可能性が示唆された. すなわち虚血の程度が軽ければ虚血による刺激が小さく, 痛み刺激の発現が起りにくいと考えられる. Deanfield らはホルター心電図を用いて silent ischemia は symptomatic ischemia に比して ST 低下期間が短くまた 0.3 mV 以上の ST 低下では有意に胸痛を伴う虚血発作が多かったと報告している³⁾. Cecchi らも同様にホルター心電図により有痛性の ST 低下の最大値およびその持続期間は無痛性のそれに比して有意に大きかったとしている⁴⁾. 不安定狭心症の血行動態モニターにおいて Chierchia らは無痛性虚血発作においては有痛性のそれに比して左室拡張末期圧, 肺動脈拡張期圧の上昇は低く, 左室最大収縮圧, 拡張圧変化の低下が小さかったことを報告している¹²⁾. 今回のわれわれの検討においても, 視覚判定における Tl-201 の有再分布率は有痛群が無痛群に比して高く, これは有痛群で虚血の程度がより重いことを示していると考えられた. Tl-201 の洗い出し率の高度の低下は視覚判定上再分布として認識され虚血と診断されるが, この変化が軽度の場合は視覚的に再分布を捕えることは難しく定量評価が有効となってくる. 有痛群においてはやはり無痛群に比して Tl-201 の洗い出し異常低下範囲を示す extent score は有意に高く, 有痛群において虚血がより重いことを示唆する結果であった. 今回の検討では無痛群に比して有痛群での心筋全体の Tl-201 の洗い出し低下を認めたが, これは有痛群の rate-pressure product が無痛群に比して低かったことと, 有痛群で再分布をより多く示したことによると考えられる. また washout map から extent score, severity score を計算する際には運動負荷量

が少ない場合の洗い出し低下の過大評価を防ぐために標準マップと患者マップとの washout 値の最高値を標準化して相対的に比較した。したがって有痛群で洗い出し異常低下のスコアが大きかったのは負荷量の差によるものではないと考えられる。狭心症状の発現には前述したように他の要因が複雑に絡み合っていると考えられる。それらを示す報告として、強度の虚血により起こる心筋梗塞においてすら無痛性の場合がしばしばあり¹³⁾、また Droste らは無痛性の心筋虚血群において痛み刺激に対する知覚が狭心症状群に比して低いことを報告している¹⁴⁾。今回のスタディでもタリウムの心筋からの洗い出し異常低下のスコアは両群間でかなりのオーバーラップがあり、心筋虚血程度のみが胸痛出現の規定因子ではなく他の因子も考慮すべきことを物語っていると考えられた。

今回の検討では TI-201 負荷心筋シンチグラフィにおいて無痛性 ST 低下は有痛性のそれに比し、TI-201 の洗い出し低下の異常範囲、再分布出現率が小さく、虚血程度は胸痛発現を規定する因子の一つとして関与しているものと思われた。

V. ま と め

虚血性心疾患に対して運動負荷 TI-201 心筋シンチグラフィを施行し有意な ST 低下または狭心症状を示した 40 例を対象として狭心症状を示した群 (P 群, n=15) と示さなかった群 (SI 群, n=25) を比較検討した。P 群では SI 群に比較して、視覚判定上の有再分布率が高値であった (87% vs. 56%, $p<0.05$)。また定量解析においても TI-201 の洗い出し低下範囲を示す extent score が P 群で有意に高値を示した ($37.2\pm 23.6\%$ vs. $19.6\pm 20.8\%$, $p<0.05$)。以上より無痛性の ST 低下は有痛性のそれに比して虚血程度が軽い傾向があり、胸痛発現の一つの因子として虚血の程度が関与していると考えられた。

謝辞：症例をご提供いただいた当院第一内科、第二内科、第一外科の諸先生に深く感謝の意を表します。

文 献

- 1) Rutherford JD, Braunwald E, Cohn PF: Chronic ischemic heart disease. In: Braunwald E, ed, Heart disease. A textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, WB Saunders, 1988, pp. 1314-1336
- 2) Schang SJ Jr, Pepine CJ: Transient asymptomatic S-T segment depression during daily activity. Am J Cardiol 39: 396-402, 1977
- 3) Deanfield JE, Maseri A, Selwyne AP, et al: Myocardial ischemia during daily life in patients with stable angina: Its relation to symptoms and heart rate changes. Lancet October 1: 753-758, 1983
- 4) Cecchi AC, Dovellini EV, Marchi F, et al: Silent myocardial ischemia during ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with effort angina. J Am Coll Cardiol 1: 924-930, 1983
- 5) Maseri A, Chierchia S, Davies G, et al: Mechanisms of ischemic cardiac pain and silent myocardial ischemia. Am J Med 79 (Suppl 3A): 7-11, 1986
- 6) Garcia EV, Van Train K, Maddahi J, et al: Quantification of rotational thallium-201 myocardial tomography. J Nucl Med 26: 17-26, 1985
- 7) 中嶋憲一, 分校久志, 谷口 充, 他: Single Photon Emission CT を用いた TI-201 心筋血流, washout, 壁運動, 位相の心機能マップ. 核医学 23: 251-258, 1986
- 8) 中嶋憲一, 分校久志, 谷口 充, 他: TI-201 心筋血流の機能マップによる冠動脈疾患の評価. 核医学 23: 473-479, 1986
- 9) 中嶋憲一, 村守 朗, 滝 淳一, 他: SPECT を用いた TI-201 洗い出し率マップによる虚血性心疾患の評価. 核医学 26: 617-623, 1989
- 10) Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, et al: Silent ischemia predicts infarction and death during 2 year follow-up of unstable angina pectoris. J Am Coll Cardiol 10: 756-760, 1987
- 11) Wall PD: The gate control theory of pain mechanisms. A re-examination and re-statement. Brain 101: 1-18, 1978
- 12) Chierchia S, Lazzari M, Freedman B, et al: Impairment of myocardial perfusion and function during painless myocardial ischemia. J Am Coll Cardiol 1: 924-930, 1983
- 13) Kannel WB, Abbott RD: Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham Study. N Engl J Med 311: 1144-1147, 1984
- 14) Droste C, Roskamm H: Experimental pain measurement in patients with asymptomatic myocardial ischemia. J Am Coll Cardiol 1: 940-945, 1983

Summary

Evaluation of Ischemia by Exercise Stress Tl-201 Myocardial SPECT in Silent and Symptomatic Ischemia

Junichi TAKI, Akira MURAMORI, Kenichi NAKAJIMA, Ichiro MATSUNARI, Hisashi BUNKO, Ichiro NANBU, Mitsuru TANIGUCHI, Norihisa TONAMI and Kinichi HISADA

Department of Nuclear Medicine, Kanazawa University School of Medicine

Forty patients with ischemic heart disease confirmed by coronary arteriography were performed Tl-201 stress myocardial scintigraphy using SPECT. Fifteen patients had anginal attack during exercise Tl-201 myocardial perfusion study (symptomatic group), and 25 patients had horizontal or downsloping ST segment depression more than 0.1 mV without angina (asymptomatic group). The washout maps were derived from circumferential profile analyses of tomographic short-axis slices, and the data were plotted as a bull's eye map. The patient's washout map was compared with the lower limit of normal (mean-2 SD), and the extent and severity scores were calculated. On visual analysis 87% (13/15) of symptomatic pa-

tients showed redistribution, while only 56% (14/25) of asymptomatic patients showed redistribution ($p<0.05$). The extent score was significantly higher in the symptomatic group than in asymptomatic group (37.2 ± 23.6 vs. 19.6 ± 20.8 , $p<0.05$), but severity score was slightly higher in symptomatic group (56.1 ± 59.4 vs. 30.0 ± 54.8 , NS). In conclusion, symptomatic ischemia may be more severe than asymptomatic one and the degree of ischemia may be one of the factors that determine the presence of angina during ischemia.

Key words: Ischemic heart disease, Silent ischemia, Tl-201 washout rate, Bull's-eye display, Single photon emission computed tomography (SPECT).