

《原 著》

SPECT を用いた ^{201}Tl の洗い出し率マップによる
虚血性心疾患の評価

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

要旨 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィにおいて洗い出し率 (WR) は、冠動脈疾患の評価に有用でありその重症度評価に用いられている。そこで ^{201}Tl 心筋短軸断層像から作成した心筋血流の極座標型機能マップ (いわゆる Bull's-eye 表示) から WR のマップを計算した。さらに正常者群から、局所 WR の絶対値および相対値による 2 種類の標準値を作成した。おのこの標準値を用いて、異常の広がりおよび程度の指標である extent および severity score を算出した。多重回帰によれば、心筋全体では $\text{WR} (\%) = -2.38 \times (\text{狭窄動脈数}) + 0.093 \times (\text{rate-pressure product}/100) + 19.7$ ($n=62$, $r=0.63$) であり、絶対値の WR は運動量の影響を受けるため補正が必要である。一方、機能マップの異常スコアは相対値の標準値を用いたほうが、絶対値を用いるより、異なる狭窄冠動脈数の群を良く分離した。以上より心筋全体としての絶対値の WR は冠動脈疾患の重症度評価に有用であるが、機能マップの評価の際には、相対的な WR の分布の評価のほうがむしろ適切であると考えられた。

I. はじめに

運動負荷心筋シンチグラフィは循環器疾患の臨床に広く利用されるようになっている。特に断層 (single photon emission computed tomography, SPECT) の利用により、その 3 次元的な血流分布の評価が容易となり、定量化の観点からも改善が得られるようになった。一方、 ^{201}Tl の心筋シンチグラフィにおいてはその洗い出し率 (washout rate, WR) の重要性が、冠動脈疾患の重症度評価との関連で着目されている¹⁻⁹⁾。さらに SPECT の短軸断層を極座標型に集約して表示する機能マップ (いわゆる Bull's-eye 表示) の利用により¹⁰⁻¹²⁾、WR の局所的分布についても定量化の改善が図られている。しかしながら、実際に臨床にこの WR の

マップを用い、WR の正常者の標準値から異常の程度を判定しようとする、絶対値の WR は運動量の影響を受けるために^{8,9)}、過大評価や過小評価が経験される。

そこでこの検討では、次の 2 点を検討した。1) 絶対値の WR を SPECT による機能マップの全セグメントの平均として求めたときの WR と、冠動脈重症度および運動量との関係、2) WR マップの異常の判定を行うときに用いる標準値として、絶対値の WR と相対的な WR の分布のどちらが有用か。特に後者は、再分布を示さない $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識の心筋血流用放射性医薬品が開発されつつある現在、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤に同様の解析を行えるかどうかを知る点で有用と考えられる。

II. 対象と方法

1) 対 象

第 1 群は心機能正常と判定された対照群であり、標準値の作成に用いた 16 名でその詳細はすでに報告した¹¹⁾。第 2 群は今回直接検討の対象とした

* 金沢大学医学部核医学科

受付: 63 年 12 月 21 日

最終稿受付: 元年 3 月 13 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

中嶋 憲一

46人の虚血性心疾患群である。冠動脈造影の結果から患者を分類すると、75%以上の冠動脈狭窄を有意としたときに、右冠動脈(right coronary artery, RCA), 左冠動脈前下行枝(left anterior descending artery, LAD) および回旋枝(left circumflex artery, LCX)の3枝病変10例, 2枝病変13例(RCA+LAD 6例, LAD+LCX または LAD主幹部6例, RCA+LCX 1例), 1枝病変18例(RCA 3例, LAD 14例, LCX 1例), 有意の狭窄なし(50%以下の狭窄) 5例であった。

2) 運動負荷と放射性医薬品

自転車エルゴメータを用いて、25 W より2分ごとに25 W ずつ漸増する多段階負荷を行い、血圧、心拍数および心電図を経時的にモニターした。負荷の終点は疲労、狭心症様の胸部症状、虚血を示す心電図変化などを参考に患者ができる限りの負荷を行った。最大運動時、約120 MBq(約3 mCi)の ^{201}Tl を静脈注射し、さらに1分間運動を継続した。

3) SPECT によるデータ収集と画像再構成

対向回転型の2台のシンチカメラからなるSPECT装置を用いた。データ収集は、注射直後の約10分後に開始し、1方向30秒で60方向の投影データから、原画像に9点加重平滑化後、Shepp-Loganのフィルターによる画像再構成を行った。3時間後に、最初と同一の条件でデータ収集を行い同様の処理を行った。

4) データ解析

極座標型の機能マップの作成についてはすでに報告したので簡単に述べる^{11,12)}。心筋の短軸断層像(症例により8枚から15枚程度)から、心筋各セグメントの取り込みカウントをcircumferential profile解析と同様の方法で計算し^{13,14)}、この値を中央に心尖部、辺縁に心基部となるように同心円状に配列した。WRは直後と3時間後の画像から各セグメントごとに $\text{WR} = (\text{運動時のカウント} - 3 \text{時間後のカウント}) / (\text{運動時のカウント})$ として求めた。すなわち、この値は絶対値の ^{201}Tl のWRである。一方、相対値のWRマップではこのうちの最大のWRを示すセグメントが常に100%で

表されている。第1群の対照患者から平均 $-2 \times$ 標準偏差を求め、これを標準値すなわち正常者の下限値とした。

異常の広がりおよび程度のスコア、extent および severity score についてもすでに報告のとおりである^{11,12)}。前者は全セグメントに対する異常値の占める割合(%)であり、また後者はさらに標準値との差を乗じて総和をとったもので、WRが標準値より低いほど、よりスコアは大きな値をとる。なお severity score の算出に当たっては、WRの各セグメントの値が0から1までの値をとるので、これを1,000倍して最高値を1,000にして標準化した。本論文では絶対値および相対値の標準値によって判定された異常スコアを、絶対WRスコアおよび相対WRスコアと呼ぶことにする。

心筋全体のWRは、この絶対値のWRのマップの各セグメントから、その平均値と標準偏差を求めた。最終結果の表示については、もとのWRマップは絶対値のまま表示し、extentの判定マップについては、正常部が黒、異常部が白になるように、また severity の判定マップについては、正常部が黒、異常が正常パターンとの差が大きくなるにしたがって白に近づくようにグレイスケールで表示した。

5) 統計解析

全ての値は平均値およびその標準偏差で表示した。2群間の分散および平均値の差の検定にはF検定およびt検定(unpaired)を用いた。また運動量と狭窄動脈数のWRへの関与については、多重回帰分析を行い最小誤差を示す係数値を採用した。また検定上、 $p < 0.05$ を有意とみなした。

III. 結 果

各群における平均年齢、最高負荷時の rate-pressure product (RPPすなわち心拍数と収縮期血圧の積)、WRをTable 1に示す。狭窄動脈数が増加するにつれてWRは低下し、対象群に比較して3枝、2枝病変群では有意に低値を示した($p < 0.005$ および 0.05)。また、RPPも3枝、2枝病変群では対照群より有意に低値($p < 0.05$)であ

Table 1 Rate-pressure product (RPP) and washout rate (WR) in control and IHD groups

Group	N	RPP	WR (%)
Control	16	228±52	42±9
IHD NSS	5	227±49	42±10
1VD	18	212±60	35±10
2VD	13	169±61*	30±15*
3VD	10	172±54*	30±8**

vs. control * $p<0.05$, ** $p<0.005$

IHD=ischemic heart disease

NSS=no significant stenosis

VD=vessel disease

Table 2 The extent and severity scores of WR abnormality calculated from absolute and relative standards

Group	Relative WR score		Absolute WR score	
	Extent	Severity	Extent	Severity
NSS	5±4	1±1	2±4	0.2±0.4
1VD	36±27*	62±67*	36±34*	31±42*
2VD	51±27*	107±100*	58±37*	66±68*
3VD	54±17**	107±105*	52±27*	52±60*

*significant vs. control

**significant vs. 1VD and control

った。そこで、狭窄動脈数と運動量の両者の関与をみるために多重回帰分析を行うと、虚血性心疾患群 (n=46) では

$$\begin{aligned} \text{WR} = & -1.61 \times (\text{狭窄動脈数}) + 0.099 \\ & \times (\text{RPP}/100) + 16.79, \\ r = & 0.60, p < 0.001 \end{aligned} \quad (1)$$

虚血性心疾患群と対照群を併せると (n=62),

$$\begin{aligned} \text{WR} = & -2.38 \times (\text{狭窄動脈数}) + 0.093 \\ & \times (\text{RPP}/100) + 19.69, \\ r = & 0.63, p < 0.001 \end{aligned} \quad (2)$$

さらに対照群のみでは (n=16),

$$\begin{aligned} \text{WR} = & 0.071 \times (\text{RPP}/100) + 25.61, \\ r = & 0.46, 0.05 < p < 0.10 \end{aligned} \quad (3)$$

となった。すなわち (2) に着目するならば、狭窄動脈数が1本増えると WR は 2.38% 減少し、運動量が例えば 25,000 から 15,000 に減少すれば WR は 9.3% 減少することになる。

Figure 1は絶対値および相対値の標準による extent map とその WR スコアの例を示す。A, B, C

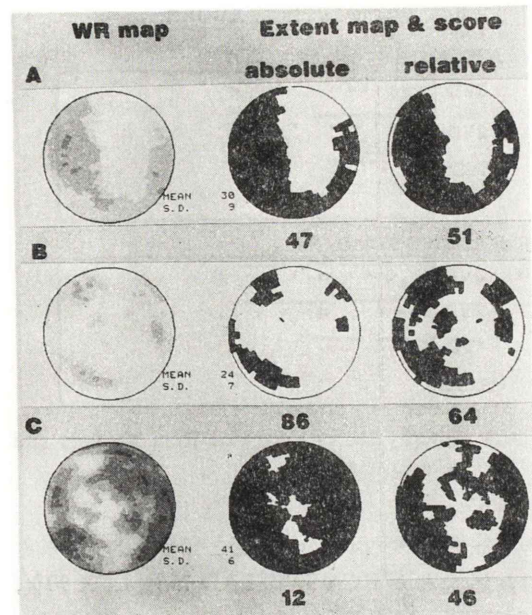


Fig. 1 Two dimensional polar display of WR in patients with coronary artery disease. The extent maps based on the absolute and relative standards (mean $-2 \times \text{SD}$ of the control group) are shown. Black region is normal area, while white region corresponds to the area where the WR falls below standard. All patients had three-vessel disease. A: 62 year-old male, RPP=12,800, WR=30%. B: 58 year-old male, RPP=13,200, WR=24%. C: 58 year-old male, RPP=13,200, WR=41%. The absolute WR score is higher in patient B and lower in patient C, compared with relative WR scores.

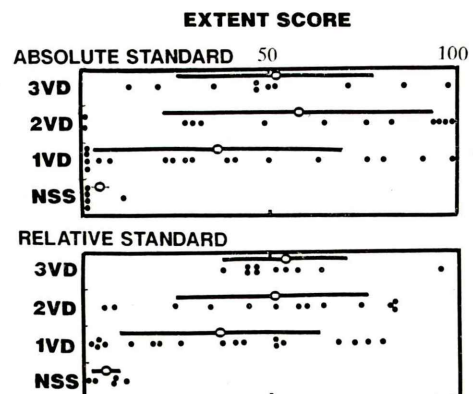


Fig. 2 Extent scores calculated from absolute and relative standards.

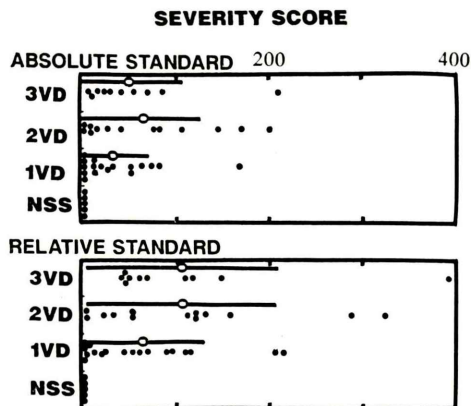


Fig. 3 Severity scores calculated from absolute and relative standards.

の3症例はいずれも3枝病変を有し、その狭窄度は、症例AがRCA 99%, LAD 75%, LCX 90%, 症例BがRCA 75%, LAD 100%, LCX 75%, そして症例CはRCA 75%, 左冠動脈の主幹部90%, LAD 100%, LCX 100%であった。最高運動時のRPPは図中に示すようにほぼ同じであるが、WRはそれぞれ30, 24, 41%である。このためextent scoreの相対スコアと絶対スコアを比較すると、症例Aではほぼ等しいが、症例Bでは絶対スコアが大きく、逆に症例Cでは平均WRが高いために絶対スコアの方が小さく計算された。

絶対値および相対値のWRマップから計算したextentおよびseverity scoreをFig. 2およびTable 2に示した。Extent scoreについてみると、相対値の標準に基づくスコアの方が、絶対値の標準に基づくものより、ばらつきが小さく各群の重なりは小さかった。ただし、狭窄のない群と狭窄群との間には有意差(全て $p < 0.001$)があるのに対して、1, 2, 3枝病変の各群間には、狭窄動脈数が増加するにつれて異常スコアが高値をとるものの、統計的には相対スコアの1枝と3枝病変群の間にのみ有意差($p < 0.05$)が得られた。また、Fig. 3に示すようにseverity scoreはextent scoreに比較して分散が大きく各群の分離は不良であったが、狭窄のない群と狭窄群との間には明らかな有意差が認められた。

IV. 考 案

1. ^{201}Tl の洗い出し率の意義

冠動脈疾患において ^{201}Tl の洗い出し現象あるいは再分布現象が検討されてきた¹⁻¹³⁾。このWRの評価が冠動脈疾患の重症度と相関すること、すなわちWRの低下例は多枝病変に多いことが示されている。 ^{201}Tl のWRの低下は運動時の ^{201}Tl の心筋取り込みが低いことと同時に心筋からのクリアランスも低下していることも関与している。われわれの施設ではSPECTによる短軸断層から作成したWRマップを利用してきたが、絶対値の標準値を用いて計算すると2種類の判定の誤りが経験される。第1は、運動負荷不十分のためにWRが過小評価される場合があることで、これは従来より指摘されている⁷⁻⁹⁾。第2はこれまであまり強調されていないが運動に対する心機能予備能が十分にあり、むしろWRが正常者の下限を十分越えるために、相対的には局所的な差が出ているにもかかわらず、正常と判定される場合である。そこでこの研究では、心筋全体でのWRの意義と同時に、特にWRマップから異常の判定を行う際の標準値の作成法について絶対値と相対値の比較を行った。

2. PlanarおよびSPECTによるWRの差異

極座標型のマップいわゆるBull's-eye mapがSPECTから得られる多くのスライスを集約するために用いられる。この断層像からWRを計算する利点としては以下の点が上げられる。すなわち、planarではバックグラウンドの処理法が重要な因子であるが、SPECTでは基本的に周囲のバックグラウンド処理が不必要であること、またSPECT像では心筋全体のWRが心筋の各領域の重なりのない状態で得られることである。このためWRの定量性の改善が期待できる。一方、欠点としては運動時と安静時のスライスの対応がずれる可能性があることである。今回の検討では、われわれのうち2名が全ての症例の設定を行い、位置ずれが起きないように注意を払った。しかし負荷と安静で左室容積が異なる場合などは補正が

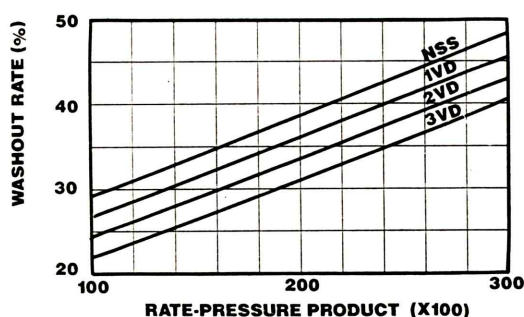


Fig. 4 Washout rate (WR) was plotted as a function of peak exercise level (RPP). The WR was calculated from the multiple regression analysis in the control and IHD groups ($n=62$): $\text{WR} (\%) = -2.38 \times (\text{No. of stenotic vessel}) + 0.093 \times (\text{RPP}/100) + 19.7$.

不可能である。これらの不利な点もあり、設定法に改善の余地はあるが、上記の定量性に貢献する利点の方が大きいと考えられた。

3. 心筋全体の WR に影響する因子

心筋全体での WR に影響する因子としては冠動脈疾患の重症度あるいは血管の狭窄度と同時に、運動負荷量が大きな因子となる。そこで多重回帰により各因子の関与の程度を検討したが、結果中の式(2)によれば、狭窄動脈数の異なる各群で同一の運動負荷量例えば $\text{RPP}=25,000$ が達成できたとすれば、3, 2, 1 枝の狭窄群で $\text{WR}=35.8, 38.2, 40.6\%$ であり、有意狭窄なしの群では 42.9% となる。一方、同一の冠動脈狭窄群例えば 3 枝病変でも、RPP が 15,000, 20,000, 25,000, 30,000 に対しては 26.5, 31.2, 35.8, 40.5% と WR は次第に高値になる。この関係をノモグラムとして Fig. 4 に示した。一般に多枝病変では運動負荷量が低くなるために、WR を重症度の判定指標にするとその低下はより強調され一見検出率が良くなるが、一方偽陽性も多くなる。したがって RPP によってその値を補正して評価すれば、冠動脈疾患固有の重症度を反映する一指標として有用と考えられる。

4. 絶対値および相対値の標準による異常の判定

Extent および severity map は心筋虚血の異常の広がりおよび程度の定量化法として利用されて

きた。この異常スコアは、今回のわれわれの検討で示したように、絶対値および相対値の標準パターンを用いて計算することができる。その結果、extent score は絶対値より相対値の標準パターンを用いたほうが、各群の分布の重なりが少なく分離が良好であることが判った。これは上記のごとく心筋全体の WR と同様に運動量の影響を受けるためである。Severity score は extent score よりも分散が大きいため同様の傾向は認められるものの差は顕著ではなかった。

相対的な WR の分布をみるかわりに、RPP により補正された絶対値の WR を利用することもできるかもしれない。しかし、Fig. 1 に示したように、RPP はほぼ同一でも WR には大きな差がみられ、単純に RPP のみで補正することの難しさを示している。それゆえ、相対値による分布をみる方法は単純でありながら、臨床評価には実際的な方法と考えた。

相対的な WR 解析の欠点は、多枝病変症例で心筋全体の WR 低下がみられ、かつ局所的な差が少ない場合である。この ^{201}Tl 心筋 WR の全体的な低下は冠動脈疾患評価に有用との報告があり¹⁻³⁾、われわれもそのような症例があることは認める。しかし、このような症例は頻度が低いため、局所の評価を行う機能マップ上は相対値の評価法を用い、絶対値の WR は心筋全体として求めるのが良いと思われる。

ここに示した結果は、局所的な WR の絶対値での評価が無意味であることを示しているのではない。WR は負荷時の血流増加の割合を反映し、冠血流量の予備能とも関連している。冠動脈の狭窄度が比較的強い場合でも、運動耐容能が大きい場合には、例えば Fig. 1 の症例 C のように WR が高く出ることと予想される。そのような意味では、局所の状態を絶対値の WR が反映しているとも考えられる。しかしながら、今回の検討の目的の一つは、明らかな血流の欠損として評価できない場合でも、その相対的な WR の分布の差に着目することにより、虚血部位をより正しく推定できないか、という点にある。このためには、相

対 WR のほうが局所の異常の差をより良く反映していると言うことができる。

5. 相対 WR の応用

近年, ^{201}Tl にかわりうる可能性のある薬剤として $^{99\text{m}}\text{Tc}$ イソニトリル¹⁵⁾をはじめとする $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の心筋血流用放射性医薬品が検討されるようになったが, 再分布は認められていない。しかし, 負荷時と安静時の相対的血流分布から計算した洗い出しに相当する指標は計算することができる。今回の結果はその相対的分布の SPECT による機能マップが, 十分有用であることを示唆する。

V. 結 語

以上, WR を SPECT から作成した機能マップより求め, 心筋全体および局所の分布について, 絶対値と相対値の標準値をもとに異常スコアを算出した。心筋全体の絶対値 WR は, 運動量の影響を受けるものの, 冠動脈狭窄の重症度を反映した。一方, 機能マップから局所的な異常を判定する場合には, 運動量の影響を受けない相対的な分布から判定したほうが良い結果が得られた。

謝辞 症例についてご教示いただきました第一内科および第二内科の諸先生に謝意を表します。

文 献

- 1) Gutman J, Berman D, Freeman M, et al: Time to completed redistribution of thallium-201 in exercise myocardial scintigraphy: Relation to degree of coronary artery stenosis. *Am Heart J* **106**: 989-995, 1983
- 2) Bateman TM, Maddahi J, Gray RJ, et al: Diffuse slow washout of thallium-201: A new scintigraphic indicator of extensive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* **4**: 55-64, 1984
- 3) Abdulla A, Maddahi J, Garcia E, et al: Slow regional clearance of myocardial thallium-201 in the absence of perfusion defect: Contribution to detection of individual coronary artery stenoses and mechanism of occurrence. *Circulation* **71**: 72-79, 1985
- 4) 中居賢司, 松下一夫, 吉永史郎, 他: 運動負荷に対する Tl-201 の空間的・時間的動態よりみた虚血性心疾患の重症度の評価. 核医学 **19**: 1187-1197, 1982
- 5) 津田隆志, 小島研司, 関間美智子, 他: 運動負荷心筋シンチグラムより求めた washout rate (WR) による冠動脈疾患の重症度判定. 核医学 **22**: 383-388, 1985
- 6) 西村恒彦, 植原敏勇, 林田孝平, 他: 運動負荷心筋スキャンによる虚血の検出およびその重症度評価——肺野の ^{201}Tl 集積および washout rate の併用による——. 核医学 **22**: 467-475, 1985
- 7) 成田充啓, 栗原 正, 村野謙一, 他: 虚血性心疾患の診断と運動負荷時心筋タリウム washout rate——washout rate に影響する因子——. 核医学 **25**: 141-150, 1988
- 8) Kaul S, Chesler DA, Pohst GM, et al: Influence of peak exercise heart rate on normal thallium-201 myocardial clearance. *J Nucl Med* **27**: 26-30, 1986
- 9) Massie BM, Wisneski J, Kramer B, et al: Comparison of thallium-201 clearance after maximal and submaximal exercise: Implications for diagnosis of coronary disease: Concise communication. *J Nucl Med* **23**: 381-385, 1982
- 10) Garcia E, Van Train K, Maddahi J, et al: Quantification of rotational thallium-201 myocardial tomography. *J Nucl Med* **26**: 17-26, 1985
- 11) 中嶋憲一, 分校久志, 谷口 充, 他: Single photon emission CT を用いた Tl-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
- 12) 中嶋憲一, 分校久志, 谷口 充, 他: Tl-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
- 13) Burrow RD, Pond M, Schaffer AW, et al: Circumferential profiles: A new method for computer analysis of thallium-201 myocardial perfusion images. *J Nucl Med* **20**: 771-777, 1979
- 14) Garcia E, Maddahi J, Berman D, et al: Space/time quantification of thallium-201 myocardial scintigraphy. *J Nucl Med* **22**: 309-317, 1981
- 15) Holman BL, Jones AG, Lister-James J, et al: A new Tc-99m-labeled myocardial imaging agent, hexakis (t-butylisonitrile) technetium (I) [Tc-99m TBI]: Initial experience in the human. *J Nucl Med* **25**: 1350-1355, 1984

Summary

Evaluation of Ischemic Heart Disease by Thallium-201 Washout-rate Map Using SPECT

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

Department of Nuclear Medicine, Kanazawa University School of Medicine, Kanazawa

In thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy, washout rate (WR) has been used for the evaluation of the severity of ischemic heart disease (IHD). The WR was calculated from the polar map (Bull's-eye display) of myocardial perfusion using SPECT. To analyze the abnormality of WR map, we computed the extent and severity scores of WR. Applications of two types of standards, absolute and relative standards from control group ($n=16$), were compared. The multiple regression analysis showed that the global WR was a function of the severity of coronary artery stenosis and exercise level, i.e. $WR (\%) = -2.38 \times (\text{number of stenotic artery}) + 0.093 \times (\text{rate-pressure product}/100) + 19.7$ ($n=62$, $r=0.63$). Thus in evaluating the

severity of IHD by absolute WR, the correction of WR was necessary according to the exercise level. Whereas, to evaluate the score of WR abnormality in polar map, the relative standard separated each group with different number of stenotic artery better than absolute standard did. In conclusion, calculation of WR score from relative standard is recommended for the analysis of polar WR map, although absolute global WR is useful for the evaluation of severity of coronary artery disease.

Key words: Myocardial scintigraphy, ^{201}Tl washout rate, Single-photon emission computed tomography (SPECT), Functional map, Coronary artery disease.