

《原 著》

ジピリダモール負荷心筋シンチグラムのタリウム
washout におよぼすアミノフィリンの影響

竹石 恭知* 殿岡 一郎* 目黒 光彦* 星 光*
 政金 生人* 千葉 純哉* 阿部 真也* 駒谷 昭夫**
 高橋 和栄*** 立木 楷* 安井 昭二*

要旨 Control 群 (有意冠動脈病変を認めない: C 群) 28 例と冠動脈疾患群 (1 枝以上に 50% 以上の狭窄を有する: CAD 群) 50 例にジピリダモール負荷タリウム心筋シンチグラムを行った。C 群のうちジピリダモール負荷の際にアミノフィリン (Am) を静注した 12 例 (C-Am(+)) 群の平均 washout rate (WR) は、静注しなかった 16 例 (C-Am(-)) 群よりも有意に大であった ($42 \pm 5\%$ vs. $35 \pm 7\%$, $p < 0.01$)。そこで WR の正常下限 (NL) を、Am 静注の有無で別々に設定した。そして C 群全体から NL を設定した場合と別々に設定した場合で、CAD の検出を行った。CAD 検出の sensitivity は WR の NL を C 群全体から設定した場合よりも、Am の有無で別々に設定した場合が高かった (84% vs. 92%)。各冠動脈病変の検出は、sensitivity (80% vs. 86%), specificity (73% vs. 80%), accuracy (78% vs. 85%) とともに Am の有無で別々に WR を標準化した場合が良好であった。Am を静注した CAD 群は C-Am (+) 群から、静注しない CAD 群は C-Am (-) 群から別々に NL を設定したほうが、WR をより正確に評価することができ、冠動脈病変検出の診断率も良好であった。

I. 緒 言

ジピリダモール負荷タリウム心筋シンチグラムは十分な運動負荷量が得られない患者にも施行でき、冠動脈疾患の評価に有用な検査法のひとつである¹⁻⁴⁾。またジピリダモール負荷心筋シンチグラムの washout rate (WR) は、運動負荷⁵⁾の場合と異なり負荷量に影響されず、心筋からのタリウム washout が冠動脈狭窄の程度をあらわす可能性を持っている⁶⁻⁸⁾。一方、アミノフィリン (Am) はジピリダモール負荷試験の拮抗薬として用いられ⁹⁻¹¹⁾、その使用はタリウム欠損像の出現に影響

を与えないとされている。しかし Am が心筋のタリウム washout にどのような影響を与えるかはよく知られていない。

そこでアミノフィリンがジピリダモール負荷心筋シンチグラムのタリウム washout におよぼす作用、また冠動脈疾患の検出率に与える影響について検討した。

II. 方 法

対 象

1988 年 1 月から 1989 年 7 月までに、冠動脈疾患を疑い当院にてジピリダモール負荷タリウム心筋シンチグラムと冠動脈造影を同時期に施行した 78 例を対象とした。冠動脈に有意病変を認めない 28 例を control 群とし、1 枝以上の冠動脈に 50% 以上の狭窄を有する 50 例を冠動脈疾患群とした。冠動脈疾患群の罹患冠動脈枝数のうちわけは、1 枝病変 15 例、2 枝病変 10 例、3 枝病変 25 例である。Control 群は男性 15 例、女性 13 例、

* 山形大学医学部第一内科

** 同 放射線科

*** 同 附属病院放射線部

受付: 元年 12 月 20 日

最終稿受付: 2 年 2 月 1 日

別刷請求先: 山形市飯田西 2-2-2 (☎ 990-23)

山形大学医学部第一内科

竹 石 恭 知

Protocol

Dipyridamole (Dp) : 0.56mg/kg/4 min



Fig. 1 Protocol of thallium-201 scintigraphy with dipyridamole. Dipyridamole was infused intravenously at a rate of 0.56 mg/kg for 4 minutes.

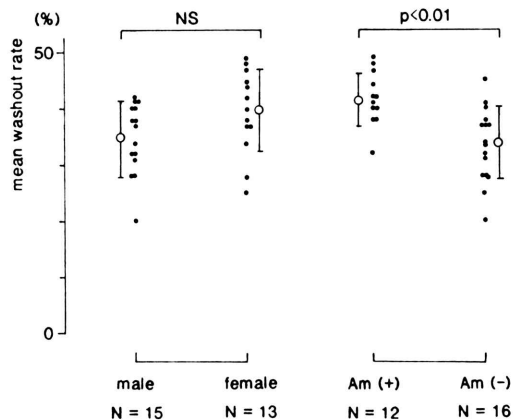


Fig. 2 Comparison of mean washout rate between with and without aminophylline (right), male and female (left). Mean washout rate of C-Am(+) was significantly higher than that of C-Am(-). Am: aminophylline.

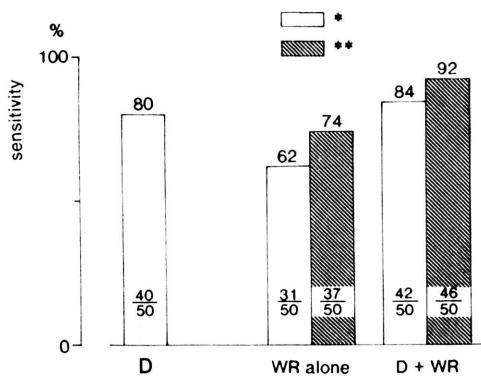


Fig. 3 Overall sensitivity for detecting the patients with coronary artery disease. The sensitivity for the detection of coronary artery disease was determined by defect on dipyridamole image (D), washout rate (WR), and D+WR. The normal limit of washout rate was calculated from all patients of the control group (*), and separately with and without aminophylline (**).

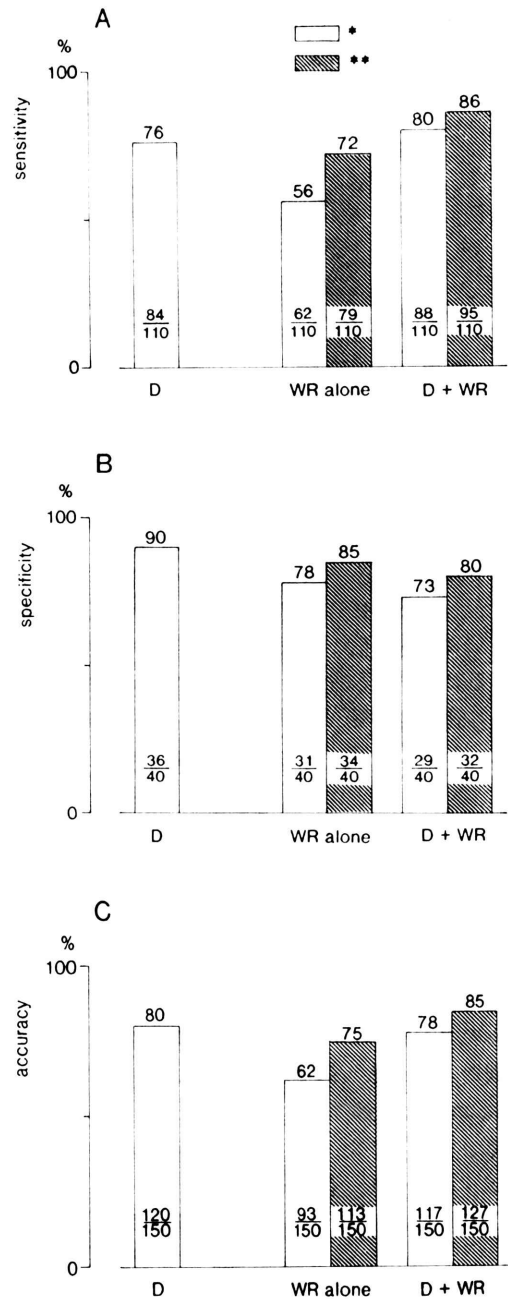


Fig. 4 Sensitivity (A), specificity (B), and accuracy (C) for the detection of individual diseased coronary arteries. The normal limit of washout rate was calculated from all control patients (*), and from each C-Am(+) and C-Am(-) (**). D: defect on dipyridamole image, WR: washout rate.

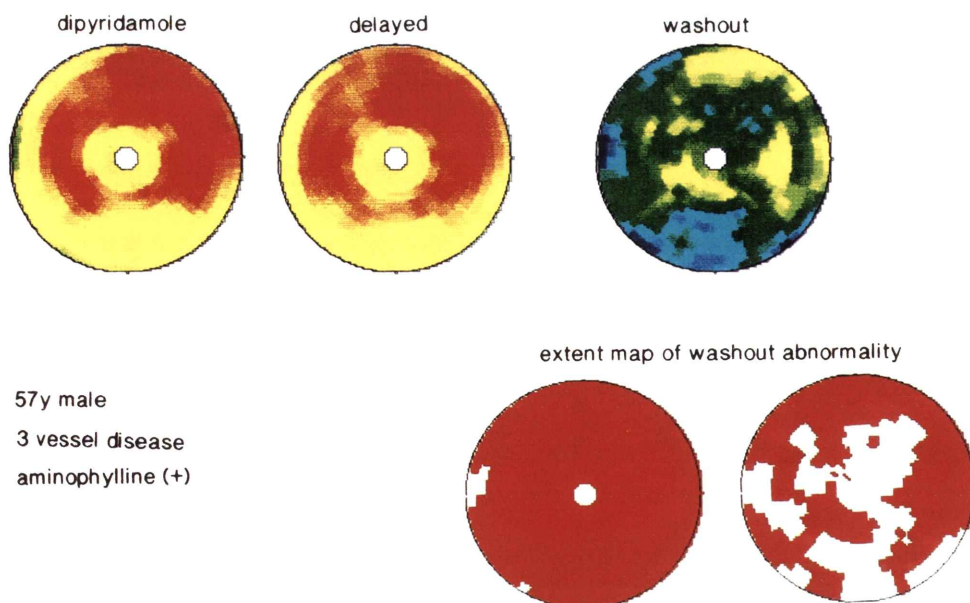


Fig. 5 Dipyridamole thallium-201 imaging in a patient with aminophylline. The patient had triple vessel disease. White region in extent maps showed the locations where washout rate fell below normal limit. Normal limit of washout rate was determined from all patients of the control group (left), and from those with aminophylline (right). Diffuse washout abnormalities were observed in the right extent map, but only a few pixels showed abnormal washout rate in the left extent map.

平均年齢 57 ± 5 歳，冠動脈疾患群は男性 40 例，女性 10 例，平均年齢 58 ± 6 歳である。

ジピリダモール負荷タリウム心筋シンチグラム
ジピリダモールは Albro らのプロトコール¹¹⁾に従い 0.56 mg/kg を 4 分間で静注し，投与終了 6 分後にタリウム 74 MBq (2 mCi) を静注した (Fig. 1)。心電図は CM_5 でモニターし，血圧は 1 分ごとに測定した。胸痛や心電図上 0.1 mV 以上の虚血型 ST 低下が認められた場合には，その時点でタリウムを投与した。胸痛や ST 低下が持続したり，また頭痛，心窩部不快感などの副作用が強い場合には，タリウム投与後 2 分以上経過してから，Am を $125 \sim 250 \text{ mg}$ 静注した。撮像はタリウム静注の 10 分後から行い，さらに 3 時間後に遅延像を撮像した。使用機種は低エネルギー高分解能コ

リメータを装着したガンマカメラ，シーメンス社製 ZLC-7500 DIGITRAC である。データ収集は右前斜位 30 度から左後斜位 60 度までの 180 度とし，1 方向 $30 \sim 40$ 秒で 32 方向より撮像を行った。データ解析には島津社製 SCINTIPAC-700 を用いた。得られた短軸断層像のうち，心基部から心尖部までの約 10 スライスについて circumferential profile analysis を行い，タリウムの心筋摂取カウントを求めた。そして男女別に，control 群の $\text{mean} - 2.5 \text{ SD}$ を正常下限 (normal limit: NL) とし，それ以下の領域を異常として extent map に白抜きで表示した¹²⁾。WR は $\{(\text{initial count} - \text{delayed count}) / \text{initial count}\} \times 100$ の式に従い算出した。そして同様に NL (control 群の WR の $\text{mean} - 2.5 \text{ SD}$) 以下の領域を異常として extent

map に表示した。心筋摂取カウント, WR とも全ピクセル数の 3% 以上のピクセルが連続して異常と表示された場合を有意とした¹³⁾。また全ピクセルの平均 WR も算出した。

冠動脈造影

冠動脈造影は Judkins 法にて行い, 主要冠動脈に 50% 以上の狭窄がある場合を有意とした。

統計

平均 WR の各群の値は mean \pm SD で表示した。検定は Student's t-test にて行い, 危険率 5% 未満を有意とした。

III. 結 果

1. Control 群での検討

Control 群 28 例中 12 例に頭痛や心窩部不快感, 胸痛のため Am を静注した。Am を静注した群 (C-Am (+) 群) としなかった群 (C-Am (-) 群) で平均 WR を比較すると, Fig. 2 に示すように C-Am (+) 群で有意に大であった ($42\pm 5\%$ vs. $35\pm 7\%$, $p<0.01$)。そこで control 群から WR の NL を設定する際に, Am 静注の有無で別々に NL を設定した。そして control 群全体から NL を設定した場合と冠動脈疾患の検出率を比較した。

男女間では女性が平均 WR はやや高値を示したが, 有意差は認められなかった。

2. 冠動脈疾患の検出

冠動脈疾患群 50 例において, WR の NL を Am 静注の有無で別々に設定した場合と, Am の有無に関係なく control 群全体から設定した場合の冠動脈疾患検出の sensitivity を比較した (Fig. 3)。WR による sensitivity は 62% (31/50) と 74% (37/50) で, Am の有無で別々に WR の NL を設定した場合が高かった。ジピリダモール負荷像でのタリウム欠損による sensitivity は 80% (40/50) であり, 欠損像と WR の異常, 両方の criteria を用いると 84% (42/50) と 92% (46/50) で, やはり別々に NL を設定した場合の sensitivity が高かった。

次に各冠動脈病変の検出を同様に行った。冠動脈疾患群 50 例中, 50% 以上の有意狭窄を認める

110 枝と有意病変のない 40 枝について検討した (Fig. 4)。WR による sensitivity, specificity, accuracy はそれぞれ, 56% vs. 72%, 78% vs. 85%, 62% vs. 75% で, Am の有無で別々に WR の NL を設定した場合が良好であった。欠損像とあわせると 80% vs. 86%, 73% vs. 80%, 78% vs. 85% であり, やはり別々に NL を設定した場合が高かった。

3. 症例呈示

症例を提示する (Fig. 5)。57 歳の男性で 3 枝病変を有し, ジピリダモール投与により胸痛と心電図上 ST 低下を認めたため Am を静注している。上段左がジピリダモール負荷像, 中が遅延像, 右が WR を示す。下段は WR の異常領域を白抜きで表示した extent map である。下段右の C-Am (+) 群から WR の NL を設定した extent map では, 全領域に WR の低下が認められ, diffuse slow washout のパターンを呈している。しかし左の control 群全体から WR の NL を設定した場合には, 高位中隔の一部が異常として表示されたのみであり, WR の低下を過小評価していた。

IV. 考 察

有意冠動脈病変を認めない control 群において, タリウムの WR は C-Am (+) 群で C-Am (-) 群よりも有意に大であった。そのための Am 有無により別々の NL を用いたほうが, 冠動脈疾患患者の WR をより正確に評価することができ, 冠動脈病変検出の sensitivity, specificity とも良好であった。

1. ジピリダモール負荷タリウム心筋シンチの washout rate

WR は健常人においても均一なパターンを示さず, 下後壁でやや低値となる¹⁴⁾。したがって冠動脈疾患患者の WR を評価する際には, 健常人の WR パターン (正常下限) と比較する必要がある。O'Byrne ら¹⁵⁾ は, 健常人の平均 WR が安静時, ジピリダモール負荷, 運動負荷でそれぞれ異なり, またジピリダモール負荷の場合 Am 投与の有無で, WR に差を認めることを報告している。われわれの検討でも, Am は WR のパターンに

変化は与えなかったが、平均 WR は C-Am (+) 群で C-Am (-) 群よりも有意に大であった。ジピリダモール負荷は、運動負荷⁸⁾と異なり負荷量に影響されず、心筋からのタリウム washout が冠動脈狭窄の重症度をあらわす⁶⁻⁸⁾。したがって Am 静注の有無で WR の絶対値に差を認めることから、WR を評価するさいにその影響を考慮する必要がある。

2. アミノフィリンがタリウム washout に及ぼす作用

われわれが臨床的に観察している心筋からのタリウム washout は、心筋からのタリウムの排出 (efflux) と血液プールからの持続的タリウム再取り込み (extraction) の総和をあらわしている¹⁶⁾。そのためタリウムの心筋からの washout は、血中タリウムクリアランスと平衡であることが知られている¹⁷⁾。Am は cyclic AMP を介する強心作用により、心拍出量を増加させる¹⁸⁾。このためタリウムの腎排泄が促進され血中のタリウム濃度が低下し、心筋からのタリウム washout を増大させたと考えられる。また肺野のタリウムクリアランスが促進されることも、心筋からの washout 増大の一因と考えられる。

3. 今後の問題点

Eisner ら¹⁴⁾ は健常人において、女性の WR が男性よりも有意に大であることを報告している。われわれの検討でも女性の WR が有意ではないが大きい傾向にあった。したがって WR の正常下限は uptake の場合と同様に、男女別に設定すべきであると考えられる。

Initial 像を撮像している間にもタリウムの再分布はおきており (early redistribution)、これが冠動脈疾患の診断率を低下させる原因のひとつになっている¹⁹⁾。Am 投与はタリウム欠損の出現に影響しないとされているが、今回の検討の結果から Am はタリウム washout を促進し、initial 像のタリウム欠損にも影響を与えることが推察される。

V. 結 語

Control 群におけるジピリダモール負荷心筋シ

ンチグラムのタリウム washout は、Am を投与した群で有意に大であった。そのため冠動脈疾患群の WR を評価する際に、Am を静注した場合は C-Am (+) 群から、静注しない場合は C-Am (-) 群から別々に NL を設定すべきであると考えられた。

文 献

- 1) Josephson MA, Brown MG, Hecht HS, et al: Noninvasive detection and localization of coronary stenosis in patients: comparison of resting dipyridamole and exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Am Heart J* **103**: 1008-1018, 1982
- 2) Leppo J, Boucher CA, Okada RD, et al: Serial thallium-201 myocardial imaging after dipyridamole infusion: diagnostic utility in detecting coronary stenoses and relationship to regional wall motion. *Circulation* **66**: 649-657, 1982
- 3) Boucher CA, Brewster DC, Darling RC, et al: Determination of cardiac risk by dipyridamole-thallium imaging before peripheral vascular surgery. *N Engl J Med* **312**: 389-394, 1985
- 4) Eagle KA, Singer DE, Brewster DC, et al: Dipyridamole-thallium scanning in patients undergoing vascular surgery. *JAMA* **257**: 2185-2189, 1987
- 5) Kaul S, Chesler DA, Pohost GM, et al: Influence of peak exercise heart rate on normal thallium-201 myocardial clearance. *J Nucl Med* **27**: 26-30, 1986
- 6) Okada RD, Leppo JA, Boucher CA, et al: Myocardial kinetics of thallium-201 after dipyridamole infusion in normal canine myocardium and in myocardium distal to a stenosis. *J Clin Invest* **69**: 199-209, 1982
- 7) Beller GA, Holzgrefe HH, Watson DD: Effects of dipyridamole-induced vasodilation on myocardial uptake and clearance kinetics of thallium-201. *Circulation* **68**: 1328-1338, 1983
- 8) Beller GA, Holzgrefe HH, Watson DD: Intrinsic washout rates of thallium-201 in normal and ischemic myocardium after dipyridamole-induced vasodilation. *Circulation* **71**: 378-386, 1985
- 9) Afonso S: Inhibition of coronary vasodilating action of dipyridamole and adenosine by aminophylline in the dog. *Circ Res* **26**: 743-752, 1970
- 10) Gould KL, Westcott RJ, Albro PC, et al: Non-invasive assessment of coronary stenosis by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilation. II. Clinical methodology and feasibility. *Am J Cardiol* **41**: 279-287, 1978

- 11) Albro PC, Gould KL, Westcott RJ, et al: Non-invasive assessment of coronary stenosis by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilation. III. Clinical trial. *Am J Cardiol* **42**: 751-760, 1978
- 12) Garcia EV, Van Train K, Maddahi J, et al: Quantification of rotational thallium-201 myocardial tomography. *J Nucl Med* **26**: 17-26, 1985
- 13) DePasquale EE, Nody AC, DePuey EG, et al: Quantitative rotational thallium-201 tomography for identifying and localizing coronary artery disease. *Circulation* **77**: 316-327, 1988
- 14) Eisner RL, Tamas MJ, Cloninger K, et al: Normal SPECT thallium-201 Bull's-eye display: gender differences. *J Nucl Med* **29**: 1901-1909, 1988
- 15) O'Byrne GT, Maddahi J, Van Train KF, et al: Myocardial washout rate of thallium-201: comparison between rest, dipyridamole with and without aminophylline, and exercise states [Abstract]. *J Am Coll Cardiol* **7**: 175A, 1986
- 16) Grunwald AM, Watson DD, Holzgrefe HH, et al: Myocardial thallium-201 kinetics in normal and ischemic myocardium. *Circulation* **64**: 610-618, 1981
- 17) Okada RD, Jacobs ML, Daggett WM, et al: Thallium-201 kinetics in nonischemic canine myocardium. *Circulation* **65**: 70-77, 1982
- 18) 遠藤政夫: 心筋収縮に対するカテコールアミンの作用機序. *呼と循* **31**: 3-13, 1983
- 19) Rothendler JA, Okada RD, Wilson RA: Effect of a delay in commencing imaging on the ability to detect transient thallium defects. *J Nucl Med* **26**: 880-883, 1985

Summary

Effect of Aminophylline on Thallium-201 Washout Rate during Myocardial Perfusion Imaging with Dipyridamole

Yasuchika TAKEISHI*, Ichiro TONO-OKA*, Mitsuhiro MEGURO*, Hikaru HOSHI*,
Ikuto MASAKANE*, Junya CHIBA*, Shinya ABE*, Akio KOMATANI**,
Kazuei TAKAHASHI***, Kai TSUKI* and Shoji YASUI*

*First Department of Internal Medicine, **Department of Radiology,
Yamagata University School of Medicine

***Department of Radiology, Yamagata University Hospital

Thallium-201 myocardial perfusion imaging with dipyridamole was performed on 78 patients (pts) with suspected coronary artery disease (CAD). Twenty eight pts had normal coronary arteries (control group), and 50 pts had 50% or greater stenosis in one or more major coronary arteries (CAD group). In control group, aminophylline (Am) was infused intravenously on 12 pts during dipyridamole testing. Mean washout rate (WR) of these 12 pts was greater than that of 16 pts without Am (42% vs 35%, $p < 0.01$). Then normal limit of WR was defined separately from the pts of control group with and without Am. The

sensitivity for detecting the pts with CAD by WR analysis which normal limit was calculated separately with and without Am was 92% (46/50). When normal limit of WR was determined from all pts in control group, the sensitivity decreased to 84% (42/50).

Am significantly affected thallium-201 washout during dipyridamole testing. WR of CAD pts should be estimated by specific set of normal limit with and without Am.

Key words: Thallium-201 scintigraphy, Washout rate, Dipyridamole, Aminophylline,