

《ノート》

^{99m}Tc -MIBI と ^{201}TI による心筋シンチグラフィ の読影者間のばらつき

Comparison of Interobserver Variance between
 ^{99m}Tc -MIBI and ^{201}TI SPECT

高橋 範雄*	玉木 長良*	大谷 弘*	進藤 真*
河本 雅秀*	米倉 義晴*	小野 晋司*	野原 隆司*
神原 啓文**	河合 忠一**	小西 淳二*	

Norio TAKAHASHI*, Nagara TAMAKI*, Hiroshi OHTANI*, Makoto SHINDO*,
 Masahide KAWAMOTO*, Yoshiharu YONEKURA*, Shinji ONO**,
 Ryuji NOHARA**, Hirofumi KAMBARA**, Chuichi KAWAI**
 and Junji KONISHI*

*Department of Radiology and Nuclear Medicine,

**Third Division, Department of Internal Medicine,

Kyoto University Faculty of Medicine, Kyoto

I. はじめに

^{201}TI を用いた心筋血流イメージングは虚血性心疾患の診断に広く行われてきている^{1~5)}。しかし、半減期が長く投与量が制限されることや、エネルギーが低く吸収の影響を受け易いため必ずしもγカメラに好適なトレーサーとは言えず、 ^{99m}Tc 標識心筋血流製剤の開発が望まれていた。 ^{99m}Tc -hexakis 2-methoxy-2-isobutyl isonitrile (MIBI) は ^{99m}Tc 標識化合物の一つであり、大量投与が可能で鮮明な画像を得ることができる^{6~9)}。欧米では臨床治験が進められてきたが⁹⁾、近年本邦でもそ

の臨床治験がなされるようになった。今回われわれは ^{99m}Tc -MIBI の第 II, III 相臨床治験を行い、その正常分布および読影のばらつきについて従来の心筋血流製剤である ^{201}TI と比較検討を行った。

II. 対 象

^{99m}Tc -MIBI の第 II, III 相臨床治験患者 35 例を対象とした。心筋梗塞の既往があるもの 13 例、狭心症 15 例、心筋症 2 例で、虚血性心疾患を疑い検査施行したが、負荷心電図上、ST-T の有意の変化を認めず、冠動脈造影にて有意の狭窄を認めず、長時間持続する胸痛の既往のない 5 例を健常と思われる例とした。男性 25 例、女性 10 例で年齢は 25 歳から 79 歳(平均 61.5 歳)であった。なお健常と思われる例 5 例はすべて女性で平均年齢は 51.6 歳であった。

Key words: Emission computed tomography,
 ^{99m}Tc -isonitrile, Thallium-201, Normal distribution,
 Myocardial perfusion.

* 京都大学医学部放射線核医学科

** 同 第三内科

受付：2 年 12 月 18 日

最終稿受付：3 年 6 月 22 日

別刷請求先：京都市左京区聖護院川原町 54 (番 606)

京都大学医学部放射線核医学科

高橋範雄

III. 方 法

1) $^{99m}\text{Tc-MIBI}$

運動負荷は自転車エルゴメータを用い、25ワットより3分ごとに25ワットずつ増加させる多段階運動負荷を行い、最大運動負荷時に $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ を370から555MBq(10から15mCi)静注し、1~2分間同負荷を継続し、約1時間後より負荷時像を撮像した。安静時像は負荷時像撮像より48時間以上間隔をあけ、 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ を370から555MBq(10から15mCi)静注し、約1時間後より撮像を開始した。1例は運動負荷時のみ、6例は安静時像のみ撮像を行った。それぞれ撮像には回転型γカメラを用い、RAO 45°からLPO 45°まで180°回転(30~40秒×32方向)しデータを収集した。再構成は6mm間隔の体軸横断断層像のほかに短軸および長軸断層像も作成した。

2) ^{201}TI

全例に対し運動負荷時あるいは安静時の ^{201}TI SPECTを撮像した。運動負荷は $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ の場合と同様に行い、 ^{201}TI を111MBq(3mCi)静注し10分後から負荷時像を、3時間後から遅延像を撮像した。 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ で運動負荷時のみの撮像を行った1例は遅延像の撮像を行わず、安静時のみの撮像を行った6例に関しては ^{201}TI も同様に運動負荷は行わず、安静時像を撮像した。撮像は $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ の場合と同様に行った。

3) 正常分布の比較

$^{99m}\text{Tc-MIBI}$, ^{201}TI おのおの運動負荷時同心円表示から、健常と思われた5例のピクセルごとに算出した平均値を同心円表示する平均のmapを作成した。それぞれの最高カウントを100と標準化し、互いの分布を対比検討した。また、同心円表示を前壁、中隔、下壁、側壁の心尖部よりと心基部よりに分けた8区域および心尖部の計9区域に分け(Fig. 1)、最高カウントを示した区域を100に標準化した。9区域につき1例ずつ $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ と ^{201}TI のカウントの差を算出し、5例の差の平均および標準偏差を求めた。

4) 読影のばらつきの検討

$^{99m}\text{Tc-MIBI}$, ^{201}TI それぞれの左室心筋SPECT

像を既報と同様に5区域(前壁、中隔、下壁、側壁、心尖部)に区分し¹⁰⁾、区域ごとおよび症例ごとについて、4人の医師が5段階(1:正常、2:おそらく正常、3:どちらともいえない、4:おそらく灌流低下、5:灌流低下)にスコア化した(Table 1)。なお、読影を行った4人の核医学経験年数は一人が約8年、残りの3人はいずれも2年である。判定の際には症例ごとに、対象となる写真が $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, ^{201}TI どちらのSPECT像か知らせた上で、それぞれの薬剤の心筋における分布の特徴を考慮しつつ読影を行った。4人が判定したスコアが全員一致した場合を完全一致、1のみ相違した場合を不完全一致、2以上相違した場合を不一致(ばらつきあり)とし、 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ と ^{201}TI の比較を試みた。

IV. 結 果

1) 正常分布について

健常と思われた5例の平均の同心円表示の対比では ^{201}TI で前壁、中隔、および下壁にかけてカウントの低下を認めるが、 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ は ^{201}TI に比して相対的に均一に分布していた。また、それぞれの最高カウントを100として、 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ から ^{201}TI を差し引きした同心円表示でも、 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ に比して ^{201}TI での前壁、中隔、下壁におけるカウントの低下が示された(Fig. 2)。また9区域のうち中隔、および心尖部よりの下壁において $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ に比して有意に ^{201}TI のカウントが低かった(Table 2)。

2) 読影のばらつきについて

$^{99m}\text{Tc-MIBI}$ と ^{201}TI の各区域ごと、症例ごとの読影のばらつきの結果をTable 3に示す。完全一致は、 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ が20例に対し、 ^{201}TI は11例と最も差の大きかった中隔においても有意差は認められなかった。また、不完全一致は、下壁において $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ が38例に対し、 ^{201}TI は31例と5つの領域の中では最も差を認めたが有意差は認められなかった。

ばらつきありと判定された例数は前壁、側壁においては、 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ と ^{201}TI 同数であった、し

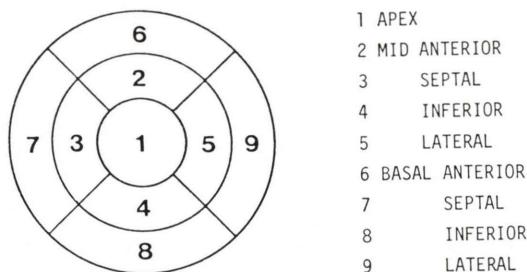


Fig. 1 Schematic presentation of the polar map display divided to 9 regions.

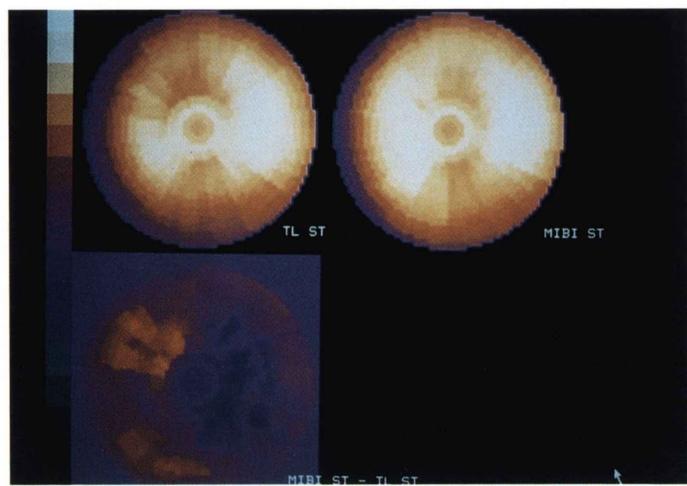


Fig. 2 The polar map display of normalized ^{201}Tl stress (top left) and ^{99m}Tc -MIBI stress (top right) distribution and the subtraction polar map (bottom left) of the mean of five "normal" cases. ^{201}Tl uptake is relatively low in the anterior, septal and inferior regions. ^{99m}Tc -MIBI distribution is homogenous. Increased uptake in the septal and inferior regions on the subtraction map is noted suggesting relative increase in ^{99m}Tc -MIBI uptake compared with ^{201}Tl uptake in these areas.

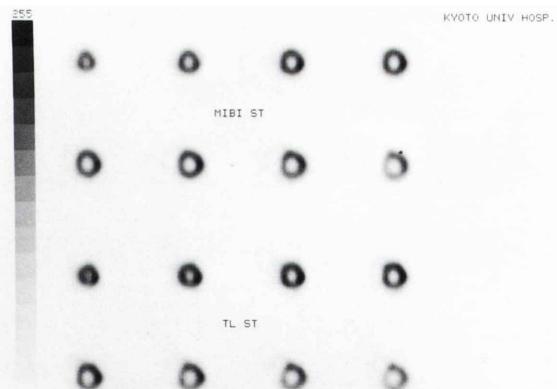


Fig. 3 The eight contiguous short-axis slices of ^{99m}Tc -MIBI (top) and ^{201}Tl (bottom) SPECT images of a normal subject. ^{201}Tl uptake is relatively low in the septal and inferior regions and high in the apical region, whereas ^{99m}Tc -MIBI distribution is homogenous.

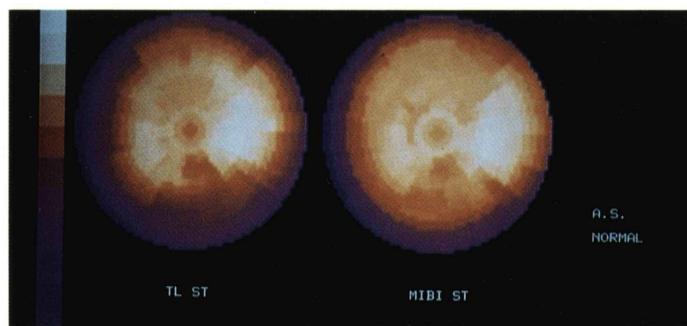


Fig. 4 The polar map display of normalized ^{201}Tl (left) and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI (right) distribution of the same case as Fig. 3. ^{201}Tl uptake is relatively low in the septal and inferior regions, whereas $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI distribution is homogenous.

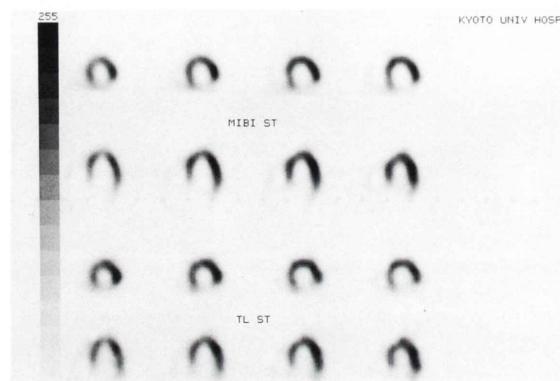


Fig. 5 The four contiguous short-axis and horizontal long axis slices of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI (top) and ^{201}Tl (bottom) SPECT images of a patient with inferior wall myocardial infarction. All four physicians judged definitely or probably normal in the septal region on $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI SPECT images. On the other hand, one of them judged probably hypoperfused in the septal region on ^{201}Tl SPECT images.

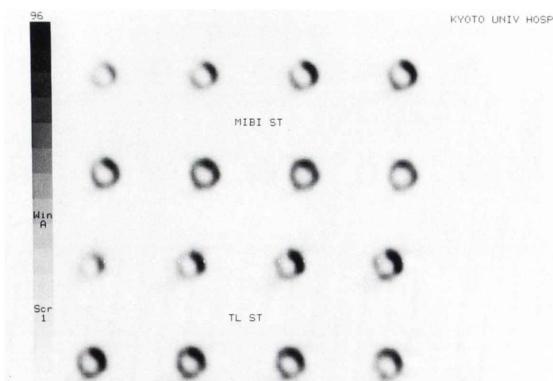


Fig. 6 The eight contiguous short-axis slices of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI (top) and ^{201}Tl (bottom) SPECT images of a patient with anterior wall infarction. All four physicians judged probably normal in the inferior region on $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI SPECT images. One of them judged equivocal and another judged probably hypoperfused in the inferior region on ^{201}Tl SPECT images. This may be due to soft tissue attenuation.

Table 1 Five point scale of interpretations

- 1 definitely normal
- 2 probably normal
- 3 equivocal
- 4 probably hypoperfused
- 5 definitely hypoperfused

Table 2 Percent uptake (%) of ^{99m}Tc-MIBI and ²⁰¹Tl and the difference in each segment in the polar map

	^{99m} Tc-MIBI	²⁰¹ Tl	^{99m} Tc-MIBI - ²⁰¹ Tl	
			Mean	S.D.
Apex	92.9	91.6	-0.5	3.3
Mid				
Ant	93.4	88.1	3.6	2.7
Sep	98.2	90.7	5.6	3.6*
Inf	91.4	88.3	1.3	3.0
Lat	100.0	100.0	-1.9	2.4
Basal				
Ant	85.7	80.6	3.5	4.5
Sep	74.3	67.5	5.5	3.5*
Inf	79.7	73.5	4.6	2.9*
Lat	92.9	88.9	2.3	2.6

*p<0.05

Table 3 Comparison between ^{99m}Tc-MIBI and ²⁰¹Tl of interobserver variance (number of segments and cases)

	Ant	Sep	Ape	Inf	Lat	Overall
Complete agreement						
^{99m} Tc-MIBI	17	20	14	22	28	28
²⁰¹ Tl	16	11	17	21	33	27
Partial agreement						
^{99m} Tc-MIBI	38	40	39	38	31	29
²⁰¹ Tl	39	39	38	31	26	31
Discrepant						
^{99m} Tc-MIBI	8	3	10	3	4	6
²⁰¹ Tl	8	13*	8	11**	4	5

*p<0.025, **p<0.05

かし、中隔ではばらつきありが、^{99m}Tc-MIBI が 3 例に対し ²⁰¹Tl は 13 例、下壁においても 3 例に対し 11 例と ²⁰¹Tl の評価がばらついた。それぞれ、2.5%, 5% の危険率で有意差を認めた。また、心尖部においては ^{99m}Tc-MIBI が 10 例に対し ²⁰¹Tl は 8 例と、有意差は認めないものの僅かながら ^{99m}Tc-MIBI の評価がよりばらついた。

3) 症例提示

【症例 1】63 歳女性。胸痛を主訴として来院、運動負荷心筋シンチグラムを施行するも心電図変化および自覚症状の出現を認めず、後日行った冠動脈造影にても有意の狭窄を認めなかった健常と思われた例である。運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋 SPECT では、中隔から下壁にかけてカウントの低下を認め、また心尖部の取り込みが相対的に高かったが、^{99m}Tc-MIBI では ²⁰¹Tl に比して相対的に均一に分布している (Fig. 3)。同症例の同心円表示でも、²⁰¹Tl では下壁に軽度のカウントの低下を認めるが、^{99m}Tc-MIBI では ²⁰¹Tl に比して相対的に均一に分布している (Fig. 4)。

【症例 2】57 歳男性。発症 6 年後の下壁梗塞症例。中隔について ^{99m}Tc-MIBI では正常あるいはおそらく正常と判定した (Fig. 5)。一方 ²⁰¹Tl では中隔のカウント低下を吸収によるものと判断し、おそらく正常と判定するものと、カウント低下を異常と判断しおそらく灌流低下と判定するものとばらついた。冠動脈造影上、右冠動脈完全閉塞に加え前下行枝に 75% の狭窄が認められ、^{99m}Tc-MIBI が偽陰性であった例である。

【症例 3】60 歳男性。発症 1 年 2 か月後の前壁梗塞症例。下壁について ^{99m}Tc-MIBI では全員がおそらく正常と判定したが、²⁰¹Tl では下壁のカウント低下に対しおそらく正常とおそらく灌流低下とにばらついた (Fig. 6)。冠動脈造影上、前下行枝完全閉塞を認めたが、右冠動脈は正常であり、^{99m}Tc-MIBI が真陰性であった例である。

V. 考 察

^{99m}Tc-MIBI は ^{99m}Tc 標識化合物の一つであり、²⁰¹Tl と比較して半減期が 6 時間と短いため大量投与が可能であり [1,110 MBq (30 mCi) 投与した場合、全身の被曝量は安静時投与で 4.6 mGy (0.46 rad)、運動負荷時で 4.9 mGy (0.49 rad)]⁹、またエネルギーのピークが 140 keV と高く、吸収の影響を受けにくいために鮮明な画像を得ることができる。

新しい血流製剤を用いて読影を行う場合、その

正常分布を十分に把握するとともに、読影時の注意事項を十分検討した上でなされなくてはならない。今回はこれらの点を配慮して臨床例の読影を行った。

^{201}Tl の健常心筋における分布は側壁に高く、中隔および心基部よりの下壁に低く従来の報告とほぼ同様であった¹¹⁾。また、有意差は認められなかつものの、心尖部よりの下壁、前壁においても比較的カウントが低い傾向が認められた。一方 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI は ^{201}Tl に比して相対的に均一な分布を示した。正常分布にこのような差が認められる原因として、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI は ^{201}Tl に比してエネルギーの高い $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 化合物のために、 γ 線吸収の影響を受けにくことが挙げられる。下壁、中隔に加えて前壁においても分布の差がある傾向が認められたのは 5 例ともに女性であり、乳房などによる γ 線吸収の影響のためと考えられる。 ^{201}Tl と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI はともに心筋血流イメージング製剤ではあるが、使用核種の違いにより分布に上記のごとく差が生じるため、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI の読影に際して十分に注意する必要があると考えられた。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI のこのような特徴は、虚血性心疾患の無病正診率 (specificity) を向上する上できわめて有用であることが示唆される^{12,13)}。また、同心円表示等を用いた定量的評価を行う場合にも、 ^{201}Tl とは異なった $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI の正常のデータを用いて行う必要性も示唆された。

本研究は第 II, III 相臨床治験のため正常分布の検討において正常志願者を対象とすることは不可能である。そこで虚血性心疾患を疑い検査を施行した症例のうち、retrospective に負荷心電図、冠動脈造影で有意の所見が認められなかつた例を正常と思われた例として検討を行つた。そのため心筋シンチグラム以外の検査では指摘できない異常を持つものが含まれている可能性は否定できない。また、同様の理由で正常と思われる 5 例全例が女性となってしまった。性別によって ^{201}Tl の正常分布が異なることはよく知られており^{14,15)}、今後正常男性についての検討が必要と思われた。

4 人の医師による読影の差の検討では、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -

MIBI に比して ^{201}Tl では中隔および下壁について有意にばらついていたが、その原因にはすでに述べたごとく γ 線吸収の影響をより受けるため、中隔、下壁のカウントが見かけ上低下していることが挙げられる。 ^{201}Tl における見かけ上のカウントの低下が読影者間のばらつきを生じるとともに、false positive 例を生むきっかけになると考えられる^{16,17)}。一方、心尖部は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI が 10 例、 ^{201}Tl が 8 例とほぼ差はないものの、唯一 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI がばらついた部位であった。その原因としては、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI が ^{201}Tl に比べエネルギーが高く分解能の高い画像が得られるために、心尖部がより薄く描出され、その評価がばらついたことが推測される。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI での心尖部読影の際に注意する必要があると考えられた。

今回の検討では、読影のばらつきの検討は心筋を 5 区域に分割、一方、正常分布の比較は 9 区域に分割して行った。この理由は視覚的判定の際には、細かく分割すると境界領域の判定で、どうしても読影者間のばらつきが生じてしまう。これを避けるため、視覚的評価におけるばらつきの検討は 5 区域の分割にとどめた。一方、定量的評価においては、この問題は最低限にとどめられ、かつ心尖部から心基部までの分布の差を評価するには 9 区域が妥当であると考え、正常分布の評価は 9 区域の分割で行った。

VI. 結語

^{201}Tl の正常分布は側壁に高く、中隔、下壁で低いのに対し、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI は γ 線吸収の影響を受けにくく、 ^{201}Tl に比して相対的に均一であった。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI の読影に際しては、この特性に十分注意する必要があると思われた。

^{201}Tl では、 γ 線吸収の影響を受けカウントの低下する中隔、下壁に対する判定が、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI に比べてばらつく傾向が認められた。

謝辞： $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI を供給していただいた第一ラジオアイソトープ研究所に感謝します。

文 献

- 1) Bailey IK, Griffith LSC, Rouleau J, et al: Thallium-201 myocardial perfusion imaging at rest and during exercise: comparative sensitivity to electrocardiography in coronary artery disease. *Circulation* **55**: 79-87, 1977
- 2) Pohost GM, Zir LM, Moore RH, et al: Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by serial imaging after single dose of thallium-201. *Circulation* **55**: 294-302, 1988
- 3) Richie JL, Trobaugh GB, Hamilton GW, et al: Myocardial imaging with thallium-201 at rest and during exercise: Comparison with coronary arteriography and resting and stress electrocardiography. *Circulation* **56**: 66-71, 1977
- 4) Hamilton GW, Trobaugh GB, Richie JL, et al: Myocardial imaging with intravenously injected thallium-201 in patients with suspected coronary artery disease: Analysis of technique and correlation with electrocardiographic, coronary anatomic and ventriculographic findings. *Am J Cardiol* **39**: 347-354, 1977
- 5) Botvinkin EH, Taradash MR, Shames DM, et al: Thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy for the clinical clarification of normal, abnormal and equivocal electrocardiographic stress tests. *Am J Cardiol* **41**: 43-59, 1978
- 6) Okada RD, Glover D, Gaffney T, et al: Myocardial kinetics of technetium-99m-hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile. *Circulation* **77**: 491-498, 1988
- 7) Taillefer R, Laflamme L, Dupras G, et al: Myocardial perfusion imaging with ^{99m}Tc-methoxy-isobutyl isonitrile (MIBI): Comparison of short and long time intervals between rest and stress injections. *Eur J Nucl Med* **13**: 515-522, 1988
- 8) Striner H, Buell U, Kleinhaus E, et al: Myocardial kinetics of ^{99m}Tc-hexakis-(2-methoxy-isobutyl-isonitrile) (HMIBI) in patients with coronary heart disease: Comparative study versus ²⁰¹Tl with SPECT. *Nucl Med Commun* **9**: 15-23, 1988
- 9) Wackers FJT, Berman DS, Maddahi J, et al: Technetium-99m hexakis 2-methoxy-isobutyl iso-
- nitrile: A new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging: Human biodistribution, dosimetry, safety and preliminary comparison to thallium-201 myocardial imaging (phase I and II studies). *J Nucl Med* **30**: 301-311, 1989
- 10) 大谷 弘, 玉木長良, 米倉義晴, 他: 運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィにおける安静時少量追加投与の試み(第1報)—24時間像および局所壁運動との対比検討—。核医学 **27**: 9-15, 1990
- 11) Tamaki N, Yonekura Y, Mukai T, et al: Stress thallium-201 transaxial emission computed tomography: Quantitative versus qualitative analysis for evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* **4**: 1221-1231, 1984
- 12) Kahn JK, McGhie I, Akers MS, et al: Quantitative rotational tomography with ²⁰¹Tl and ^{99m}Tc 2-methoxy-isobutyl-isonitrile: A direct comparison in normal individuals and patients with coronary artery disease. *Circulation* **79**: 1282-1293, 1989
- 13) Iskandrian AS, Heo J, Kong B, et al: Use of technetium-99m isonitrile (RP-30A) in assessing left ventricular perfusion at rest and during exercise in coronary artery disease, and comparison with coronary arteriography and exercise thallium-201 SPECT imaging. *Am J Cardiol* **64**: 270-275, 1989
- 14) Goodgold HM, Rehder JG, Samuels LD, et al: Improved interpretation of exercise Tl-201 myocardial perfusion scintigraphy in women: Characterization of breast attenuation artifacts. *Radiology* **165**: 361-366, 1987
- 15) 玉木長良, 幸田秀樹, 安達幸秀, 他: 運動負荷心筋スキャンにおけるタリウム分布の男女差—(第1報)健常例での検討—。核医学 **25**: 1345-1351, 1988
- 16) 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
- 17) Schwartz RS, Jackson WG, Celio PV, et al: Exercise thallium-201 scintigraphy for detecting coronary artery disease in asymptomatic young men (abstr.). *J Am Cardiol* **11** (Suppl. A): 808, 1988