

《研究速報》

アデノシン三リン酸二ナトリウム (ATP) 負荷 タリウムシンチグラフィの可能性と安全性に関する検討

木下信一郎* 山下 三朗* 鈴木 哲男* 村松 俊裕*
井出 雅生* 土肥 豊* 西村 克之** 宮前 達也**

要旨 薬理作用持続時間のきわめて短いアデノシン三リン酸二ナトリウム (ATP) を用いた薬物負荷 ^{201}Tl シンチグラフィの可能性と安全性につき検討した。対象は虚血性心疾患患者 8 例である。ATP は体重 1 kg 当たり 1 分間、0.12 mg を 2 例 (A 群) に、0.16 mg を 3 例 (B 群) に、0.20 mg を 1 例 (C 群) に、0.28 mg を 2 例 (D 群) に、5 分間持続注入した。3 分経過時点で ^{201}Tl 111 MBq (3 mCi) を静注した。撮像は直後および 3 時間後に行った。A 群では副作用はなかったが、十分な血流差を誘発できなかった。B 群では 2 例に胸痛が、1 例に ST 下降がみられた。本群の ^{201}Tl 像は冠動脈造影所見とよく一致した。C 群では著しい血圧低下がみられた。D 群の 1 例では完全房室ブロックが出現した。しかし、全副作用出現例でいかなる治療も必要とせず、症状、所見は 2 分以内に軽減した。虚血性心疾患診断のためには ATP 0.16 mg/kg/分で 5 分間の持続静注法が安全かつ最適と考えられた。

I. はじめに

これまで薬物負荷タリウムシンチグラフィには、ジピリダモールが最もよく用いられてきた。しかし、この薬剤は通常の投与量では必ずしも十分な血管拡張をもたらすとはいえない¹⁾。また、その薬理作用の持続は 30 分程度と長く、それが増量を困難にしている²⁾。

そこで、作用時間の短いアデノシンを用いたタリウムシンチグラフィが検討されている^{3,4)}。しかしこの薬剤は本邦では医薬品として認可されていない。そこで、生体内で速やかにアデノシンへ代謝されるといわれ⁵⁾、注射薬として入手可能なアデノシン三リン酸二ナトリウム (ATP) を用い

た新しい薬物負荷タリウムシンチグラフィの可能性と安全性を検討した。

II. 方 法

対象は冠動脈造影検査を施行した虚血性心疾患患者 8 例である。

ATP (アデホスコワ L 注 4 号、興和新薬) の注入は、自動注入器を用い、肘静脈から 5 分間とし、3 分経過時点で塩化タリウム 111 MBq (3 mCi) を静注したが、深刻な副作用出現例では適宜注入時間、タリウム静注時点を変更した。

撮像はタリウム静注後 10 分と 180 分に、SPECT 法により行った。シンチカメラは ZLC 7500 を用い、右前斜位 45 度から左後斜位 45 度までの 180 度回転 32 ステップとした。コンピュータは Scintipac 2400 を使用した。画像再構成に当たり、Shepp and Logan のフィルターを用いたが、吸収補正は行わなかった。

体重 1 kg 当たり 1 分間の ATP 投与量は、2 例で 0.12 mg (A 群, No. 1, 2), 3 例で 0.16 mg (B 群, No. 3, 4, 5), 1 例で 0.20 mg (C 群, No. 6),

* 埼玉医科大学第二内科

** 同 放射線科

受付: 3 年 8 月 26 日

最終稿受付: 3 年 10 月 17 日

別刷請求先: 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38

(☎ 350-04)

埼玉医科大学第二内科

木 下 信 一 郎

Table 1 Hemodynamic effect of ATP

No.	Group	Age	Sex	Infused dose (mg/kg/min)	Heart rate (beats/min)		Systolic BP (mmHg)	
					Baseline	Peak effect	Baseline	Peak effect
1	A	59	M	0.12	90	99	144	172
2	A	61	M	0.12	81	86	120	124
3	B	74	M	0.16	92	100	154	134
4	B	66	F	0.16	63	99	120	128
5	B	70	M	0.16	57	57	144	150
6	C	68	M	0.20	73	70	136	90
7	D	69	M	0.28	93	102	160	120
8	D	65	M	0.28	77	—*	120	70

No.: number of the studied patients, *: not measured because of complete atrioventricular block for 5 beats

Table 2 Side effects and electrocardiogram changes due to ATP infusion

No.	Group	Infused dose (mg/kg/min)	Chest pain	Noncardiac side effects	ECG changes
1	A	0.12	Mild	None	None
2	A	0.12	None	None	None
3	B	0.16	Mild	None	None
4	B	0.16	Moderate	None	ST dep. (II, III, aV _F)
5	B	0.16	None	Flushing	None
6	C	0.20	Moderate	Headache	ST dep. (II, III, aV _F)
7	D	0.28	Moderate	Headache	None
8	D	0.28	Severe	None	III° AV block

No.: number of the studied patients, ECG: electrocardiogram, dep.: depression, AV: atrioventricular

Table 3 ATP thallium imaging versus coronary arteriography

No.	Group	Infused dose (mg/kg/min)	Diagnosis	Site of perfusion defect		Coronary lesion
				Reversible	Irreversible	
1	A	0.12	AP	Apex		LAD: 75%
2	A	0.12	OMI		Ant-sep	LAD: 90%
3	B	0.16	AP	Lateral		LCx: 90%, LAD: 75% RCA: 75%
4	B	0.16	AP	Inf-post		RCA: 99%, LAD: 75%
5	B	0.16	AP	Anterior		LAD: 75%, RCA: 50%
6	C	0.20	AP	Inf-post		RCA: 75%, LAD: 75% LCx: 75%
7	D	0.28	OMI		Inf-post	RCA: 50%, LAD: 25%
8	D	0.28	AP, OMI		Lateral	LCx: 99%, LAD: 90%

No.: number of the studied patients, AP: angina pectoris, OMI: old myocardial infarction, Ant-sep: antero-septal, Inf-post: inferoposterior, LAD: left anterior descending, LCx: left circumflex, RCA: right coronary artery.

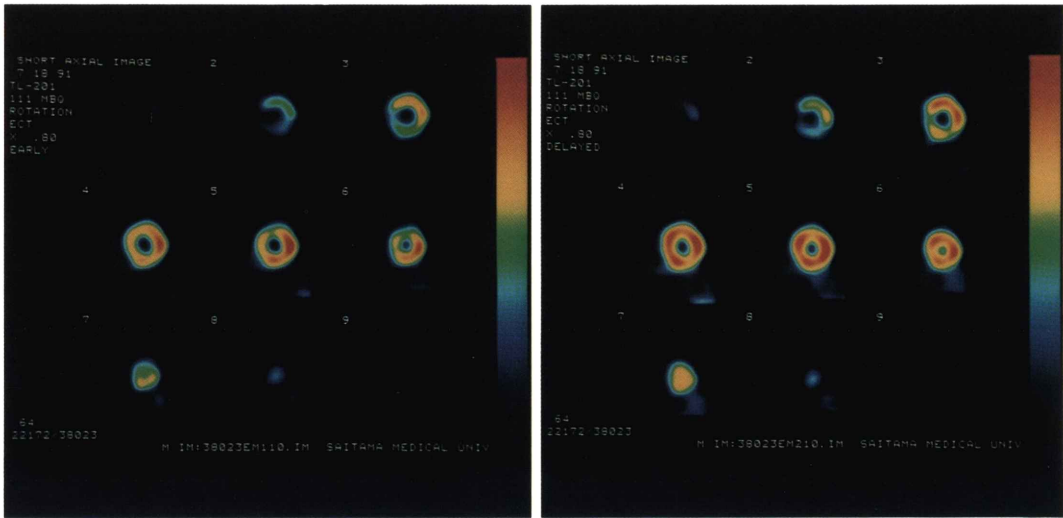


Fig. 1 The coronal images of SPECT obtained from No. 5 patient at 10 min (left) and 180 min (right) after injection of thallium-201. Redistribution of thallium-201 is noticed in anterior wall.

2例で0.28 mg (D群, No. 7, 8)とした。

検査開始前および開始後1分ごとに血圧を測定するとともに12誘導心電図を記録した。持続的に心電図をモニターし、また随時自覚症状の出現をチェックした。

本検査にあたり、すべての対象患者に検査の意味および副作用につき説明し、その同意を得た。

III. 結 果

1) ATP 持続注入の血行動態に与える影響 (Table 1)

A群では、2例とも心拍数(HR)、収縮期血圧(BP)に大きな変化はみられなかった。

B群では、3例中1例(No. 4)でHRがやや上昇したほかは、大きな血行動態的变化はみられなかった。

C群では、タリウム静注後BPが90 mmHgまで低下し、注入を中止した。中止後1分でBPは110 mmHgに回復した。

D群では、1例(No. 7)でBPが160 mmHgから120 mmHgへ低下した。他の1例(No. 8)では、ATP注入開始後1分半で完全房室ブロック

のためHRの測定が困難になるとともに、BPが70 mmHgまで低下した。この時点でATPの注入を中止し、中止後タリウムを静注した。中止後2分でHR、BPとも検査前値へ回復した。

2) 副作用および心電図変化 (Table 2)

A群では2例中1例(No. 1)に軽い胸痛がみられた。心電図変化は認められなかった。

B群では3例中2例に軽度(No. 3)および中等度(No. 4)の胸痛が、他の1例(No. 5)で顔面紅潮感がみられた。心電図上、1例(No. 4)でII, III, aV_FのST下降が認められた。

C群では、中等度の胸痛および頭痛がみられ、心電図上II, III, aV_FでSTが下降した。

D群では、2例とも中等度ないし著明な胸痛を訴え、前者(No. 7)では頭痛をともなった。後者(No. 8)ではモニター心電図上、最大5心拍におよぶ完全房室ブロックが数回観察された。

血行動態上の変化を含め、副作用や心電図上のST下降は、それらがみられたいずれの例でも、ATPの注入中止後2分以内に軽快し、5分以内に完全に消失した。房室ブロックは注入中止後直ちに回復した。いずれも治療を要した例はなかった。

3) ATP 負荷タリウムシンチグラフィ所見と冠動脈造影所見との対応 (Table 3)

A 群では、前下行枝 #7 の 75% 狭窄の狭心症例 (No. 1) で、心尖部にわずかに再分布を認めた。1 枝病変の陳旧性心筋梗塞 (OMI) 例 (No. 2) は持続的欠損を呈した。

B 群では、いずれも造影上最も狭窄度の著しい冠動脈の支配領域に一致してタリウムの再分布がみられた。

C 群 (No. 6) は 3 枝とも 75% の狭窄を有する狭心症例であるが、下後壁に再分布を認めた。

D 群のうち No. 7 は右冠動脈に PTCA を施行した OMI 例、No. 8 は側壁の OMI 例であるが、いずれも梗塞部位に一致した持続的取り込み低下がみられた。

IV. 考 察

以上の検討により得られたタリウム像と血行動態の変化、副作用、心電図的变化を総合的に判断すると、0.16 mg/kg/min の ATP を 5 分間持続注入し、その 3 分経過時点で塩化タリウムを静注するのが妥当と考えられた。

ATP は、本邦では狭心症、脳動脈硬化症などの治療薬として認可されている。また、近年、循環器領域では、発作性上室性頻拍の治療薬として注目されている⁶⁾。この目的のためには 10-20 mg が急速静注されることが多い⁶⁾。この場合、血中濃度は一時的にせよ今回の検討を上回ると推定されるが、重篤な副作用は報告されていない⁶⁾。

ATP はアデノシンに代謝されて薬理作用を発揮すると考えられるが⁵⁾、独自の receptor をもつとする説⁶⁾もある。前者であるとしても、ヒトの血中での代謝速度は明らかではなく、投与量の決定は経験的であらざるを得ない。

アデノシン負荷では 0.14 mg/kg/min 6 分間投与で、3 分終了時にタリウムを静注するとされている^{3,4)}。ATP の分子量はアデノシンの約 2 倍であり、同じモル数を投与するには 0.28 mg/kg/min となるが、それでは過量と考えられ、0.16 mg/kg/

min まで減量した。その理由は、投与後血中で ATP からアデノシンまで代謝されるのに要する時間のため、冠循環でのアデノシン濃度が、同一モル数のアデノシンを静注した場合より高くなるためと推定された。また、タリウムの心筋への取り込みは、その約 90% が初回循環によるとされるので、静注後の ATP 投与時間は 2 分あればよいと考え、総投与時間を 5 分とした。

今回、ATP 0.16 mg/min 5 分間の投与で、3 例ではあるが良好な結果を得ることができた。本検討の例数は少ないが、これまでのジピリダモール負荷より安全かつ確実と考えられた。その根拠は、ATP の薬理作用の持続が本検討においても最大 2 分程度と短く、そのため冠血流量を十分増加させ得る量を安全に投与できたためと推定された。

以上、ATP 負荷タリウムシンチグラフィを試み、良好な結果を得たので報告する。

文 献

- 1) Rossen JD, Simonetti I, Marans ML, et al: Coronary dilation with standard dose dipyridamole and dipyridamole combined with handgrip. *Circulation* 79: 566-572, 1989
- 2) Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, et al: Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 82: 1595-1606, 1990
- 3) Verani MS, Mahmarian JJ, Hixon JB, et al: Diagnosis of coronary artery disease by controlled vasodilation with adenosine and thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise. *Circulation* 82: 80-87, 1990
- 4) Nguyen T, Heo J, Ogilby JD, et al: Single photon emission computed tomography with thallium-201 during adenosine-induced coronary hyperemia: Correlation with coronary arteriography, exercise thallium imaging and two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 16: 1375-1383, 1990
- 5) Belardinelli L, Shryock J, West GA, et al: Effect of adenosine and adenine nucleotides on the atrioventricular node of isolated guinea pig hearts. *Circulation* 70: 1083-1091, 1984
- 6) Belhassen B, Pelleg A: Electrophysiologic effect of adenosine triphosphate and adenosine on the mammalian heart: Clinical and experimental aspects. *J Am Coll Cardiol* 4: 414-424, 1984

Summary

Thallium-201 Myocardial Scintigraphy after Intravenous Infusion of Adenosine Triphosphate Disodium : A Preliminary Study in the Diagnosis of Coronary Artery Disease

Shinichiro KINOSHITA*, Saburo YAMASHITA*, Tetsuo SUZUKI*,
Toshihiro MURAMATSU*, Masao IDE*, Yutaka DOHI*,
Katsuyuki NISHIMURA** and Tatsuya MIYAMAE**

**Second Department of Internal Medicine, Saitama Medical School*

***Department of Radiology, Saitama Medical School, Saitama, Japan*

The feasibility and safety of thallium-201 myocardial scintigraphy after the intravenous infusion of adenosine triphosphate disodium (ATP) (Adetphos, Kowa) were studied in eight patients with angina pectoris and/or old myocardial infarction. Coronary arteriography (CAG) was performed by the conventional method in all patients. ATP was infused for 5 min and thallium was injected at 3 min after the start of ATP infusion. ATP was given at 0.12 mg/min/kg in two patients (group A), 0.16 mg/min/kg in three patients (group B), 0.20 mg/min/kg in one patient (group C) and 0.28 mg/min/kg in two patients (group D). SPECT images were obtained at 10 min and 180 min after thallium injection. No significant hemodynamic changes were observed in group A and B. Severe hypotension was observed in group C and one member of group D. Chest pain was experienced by one patient in group A, two in group B, one in group C, and both of the two in group D. ST depression on the elec-

trocardiogram (ECG) was documented in one patient each of groups B and C. In one group D patient, the study was discontinued because of complete atrioventricular block persistent for 5 beats. The correlation between thallium imaging and CAG was unclear in group A, reasonable in groups B and C, and obscure in group D because of side effects. None of the patients who developed side effects of ATP were administered sublingual nitroglycerin or intravenous aminophylline. Their symptoms or ECG changes improved spontaneously within 2 min and disappeared within 5 min after termination of infusion. In conclusion, the optimal ATP regimen for this purpose was considered to be a 5 min infusion at 0.16 mg/kg/min and this method was found to be feasible and safe.

Key words: Thallium-201, Adenosine triphosphate, Coronary artery disease, Emission computed tomography.