

## 《原 著》

# アデノシン負荷 $^{201}\text{Tl}$ 心筋 SPECT による 虚血性心疾患の評価

竹石 恭知\*    千葉 純哉\*    阿部 真也\*    池田こずえ\*  
殿岡 一郎\*    駒谷 昭夫\*\*    高橋 和栄\*\*\*    中川 義人\*\*\*\*  
白石 正\*\*\*\*    友池 仁暢\*

**要旨** 虚血性心疾患を疑い、アデノシン負荷  $^{201}\text{Tl}$  心筋 SPECT を施行した連続55例を対象とした。アデノシンは  $0.14 \text{ mg/kg/min}$  を6分間持続静注し、 $^{201}\text{Tl}$  は静注開始3分を経過した時点で投与した。アデノシン静注終了5分後と3時間後に心筋 SPECT 像を撮像した。得られた短軸および長軸断層像から欠損の有無を視覚的に判定した。アデノシン投与により脈拍は上昇、血圧は下降し、 $\text{rate pressure product}$  はわずかに増加した ( $9314 \pm 2377$  vs.  $10360 \pm 2148$ ,  $p < 0.001$ )。胸痛13例 (24%)、頭痛7例 (13%)、ST低下17例 (31%)、II度房室ブロック11例 (20%) を認めたが、いずれの副作用も軽度かつ一過性で、アデノシン投与中止により速やかに消失した。冠動脈造影を施行した39例における器質的冠動脈疾患の診断率は、 $\text{sensitivity}$  100% (31/31)、 $\text{specificity}$  88% (7/8) と良好であった。アデノシン負荷  $^{201}\text{Tl}$  心筋 SPECT は虚血性心疾患患者に安全に施行でき、その診断に有用と考えられた。

(核医学 29: 1061-1067, 1992)

## I. 結 言

薬剤負荷 thallium- $^{201}\text{Tl}$  ( $^{201}\text{Tl}$ ) 心筋シンチグラムは運動負荷を十分に行えない症例にも施行することができる<sup>1)</sup>。なかでもジピリダモール負荷は広く行われ<sup>2-4)</sup>、冠動脈疾患の診断や、その予後の推定に有用であることが知られている<sup>5,6)</sup>。しかしジピリダモールの冠血管拡張作用は、アデノシンの細胞内への取り込みと分解を阻害することにより得られる二次的な効果であり<sup>7)</sup>、通常の投与量では最大の拡張が得られないこともある<sup>8,9)</sup>。またジピリダモールの作用は約10分間以上持続するた

め、拮抗薬であるアミノフィリンの使用が必要な場合もしばしば経験される。

近年、冠循環の直接的な拡張物質であるアデノシンを用いた  $^{201}\text{Tl}$  心筋イメージングが報告され、その有用性についての検討がなされている<sup>10-16)</sup>。アデノシンは静脈内投与により冠動脈の最大拡張が得られる<sup>17)</sup>。また血中半減期が約2秒ときわめて短いので<sup>18)</sup>、投与を中止すると効果が速やかに消失するため安全に使用することができる。本研究では虚血性心疾患患者において、アデノシン負荷  $^{201}\text{Tl}$  心筋シンチグラムの安全性と有用性を検討した。

## II. 方 法

### 対 象

虚血性心疾患を疑い、1991年7月から12月までの期間に山形大学医学部附属病院にてアデノシン負荷心筋シンチグラムを施行した連続55例を対象とした。男性31名、女性24名、平均年齢63

\* 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

\*\*\*\* 同 附属病院薬剤部

受付: 4年4月2日

最終稿受付: 4年4月2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

歳である。うち経皮的冠動脈形成術 (PTCA) 後 8 例および冠動脈バイパス術 (CABG) 後 4 例を含み、これらの症例は診断率の検討からは除外した。冠動脈造影を施行した 39 例について、有意狭窄を 75% 以上とした場合の罹患冠動脈枝数は、1 枝病変 14 例、2 枝病変 13 例、3 枝病変 4 例であり、有意狭窄のない症例は 8 例であった。本研究のプロトコールは山形大学医学部倫理委員会によって 1991 年 6 月 19 日に承認された。患者からは informed consent を文書にて得たのち検査を施行した。

#### アデノシン投与プロトコール (Fig. 1)

アデノシン (シグマ社製) は当院薬剤部にて生理食塩液に溶解し (2 mg/ml), 0.22  $\mu$ m のミリポアフィルター (日本ミリポア工業社製) を使用し、無菌的調整を行った。自動注入ポンプ (ツルース万能注入器 A-2, 中川誠光堂社製) を用いて、0.14 mg/kg/min を 6 分間持続静注した<sup>10)</sup>。静注開始後 3 分を経過した時点で、アデノシン投与とは別の静脈ラインから 111 MBq の <sup>201</sup>Tl を静注した。検査中は 12 誘導心電図を連続的にモニターし、血圧は 1 分ごとに測定した。

#### <sup>201</sup>Tl 心筋シンチグラム

アデノシン投与終了 5 分後と 3 時間後に、心筋 SPECT 像を撮像した。撮像に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 ZLC-7500 Digitrac (シーメンス社製) を用い<sup>19)</sup>、データ収集は右前斜位 30° から左後斜位 60° までの 180° とし、1 方向 30 秒で 32 方向より行った。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、心基部および心尖部よりの 2 スライスと長軸断層像の中央部の 1 スライスを用いて、<sup>201</sup>Tl の取り込みを視覚的に判定した (Fig. 2)。心筋の <sup>201</sup>Tl 取り込みの評価には、2: normal, 1: reduced, 0: severely reduced or absent の 3 段階のスコアを用い<sup>20)</sup>、初期像のスコアが 1 以下を欠損、遅延像で 1 以上スコアが増加するものを再分布と判定した。

#### 統計

おのおののデータは mean  $\pm$  SD で表示した。検定には paired t-test を用い、危険率 5% 未満を有意とした。

### III. 結 果

#### アデノシン投与後の血行動態変化と副作用

アデノシン静注により脈拍は増加、収縮期血圧は下降し、rate pressure product はわずかに増加した (9314  $\pm$  2377 vs. 10360  $\pm$  2148,  $p < 0.001$ ,

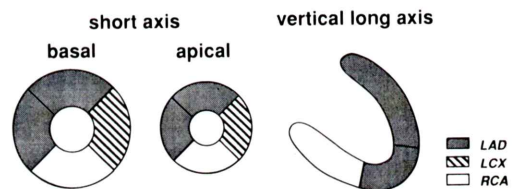


Fig. 2 Interpretation of <sup>201</sup>Tl images. Regions with decreased <sup>201</sup>Tl uptake were assessed semi-quantitatively. The territories of coronary arteries were determined as shown in figure. LAD: left anterior descending artery, LCX: left circumflex artery, RCA: right coronary artery.

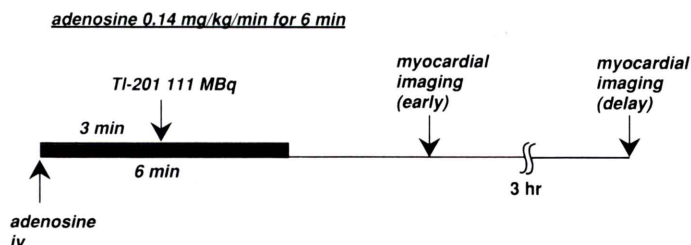
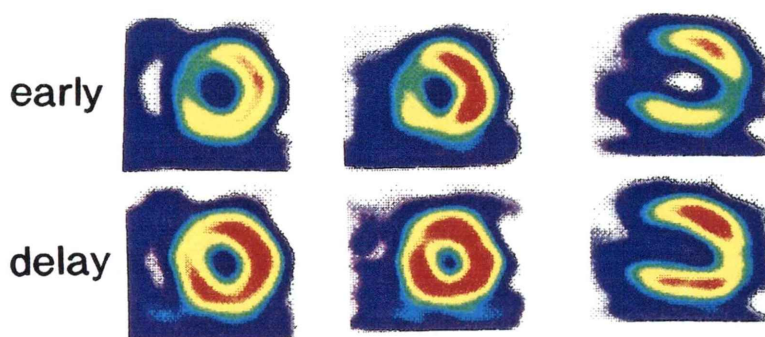
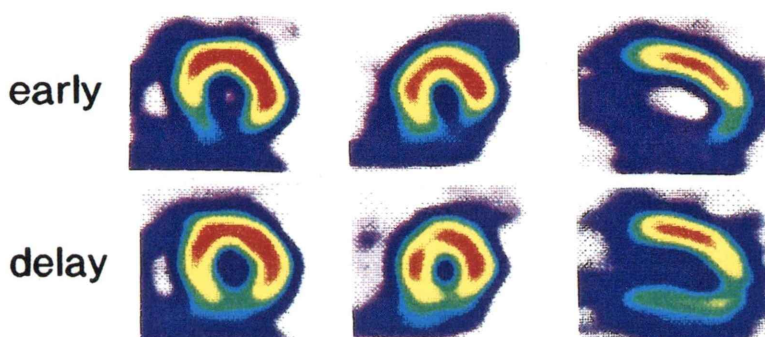


Fig. 1 The protocol of <sup>201</sup>Tl myocardial perfusion imaging during adenosine infusion. Adenosine was infused intravenously at a rate of 0.14 mg/kg/min for 6 minutes.



**Fig. 3** Adenosine  $^{201}\text{Tl}$  images (left panel: basal short axis images, middle panel: apical short axis images, and right panel: vertical long axis images) from a 71-year-old female patient with effort angina pectoris. Perfusion defects were observed in the antero-septal wall and apex of the left ventricle on the early images, that completely redistributed on the delayed images.



**Fig. 4** Adenosine  $^{201}\text{Tl}$  images from a 47-year-old male patient with inferior myocardial infarction. Incomplete redistribution of  $^{201}\text{Tl}$  was observed in the infero-posterior wall of the left ventricle.

**Table 1** Hemodynamic changes during adenosine infusion

	Basal	Adenosine
Heart rate (beats/min)	$66 \pm 13$	$84 \pm 12^*$
Systolic blood pressure (mmHg)	$141 \pm 20$	$123 \pm 20^*$
Rate pressure products (beats/min $\times$ mmHg)	$9314 \pm 2377$	$10360 \pm 2148^*$

\* $p < 0.001$  vs. basal value

**Table 2** Side effects of adenosine infusion

	Patients (%)
Chest pain	13 (24%)
Headache	7 (13%)
Nausea	3 (5%)
Flushing	2 (4%)
Abdominal discomfort	2 (4%)
Dyspnea	1 (2%)
ST depression	17 (31%)
AV block I°	3 (5%)
II°	11 (20%)



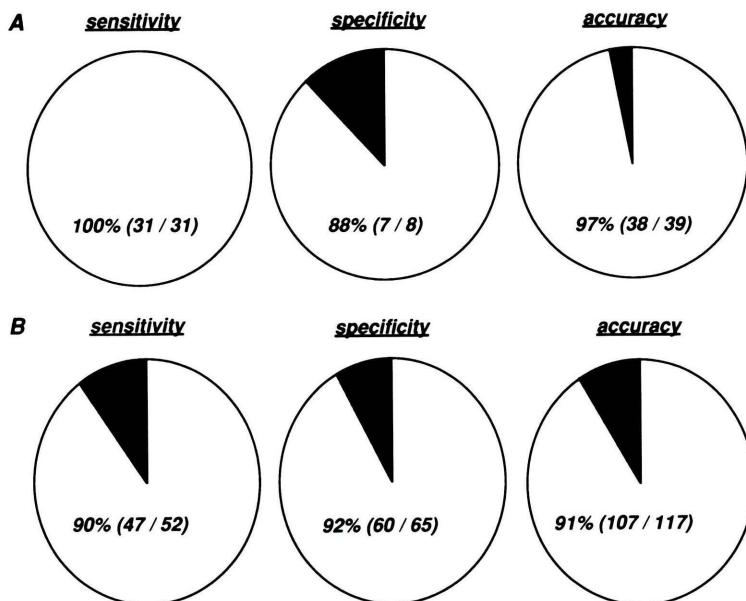


Fig. 5 Sensitivity, specificity and accuracy for the detection of the patients with coronary artery disease (A) and for the identification of individual coronary stenosis (B).

Table 1). Table 2 にアデノシン投与による副作用を示す。胸痛、頭重感の訴えが最も多く、それぞれ 13 例 (24%), 7 例 (13%) であった。0.1 mV 以上の虚血型 ST 低下は 17 例 (31%) に認め、I 度房室ブロックを 3 例に、II 度房室ブロックを 11 例に認めた。しかし血行動態変化と副作用はいずれも軽度かつ一過性であり、アデノシンの静注中止により速やかに消失した。拮抗薬のアミノフィリンは 5 例に使用した。

#### 症例呈示

71歳の女性、労作性狭心症の症例である。左冠動脈前下行枝 segment 6 に 90% の狭窄を有する。Fig. 3 に示すようにアデノシン  $^{201}\text{Tl}$  心筋 SPECT の画像は鮮明で、初期像では前壁中隔から心尖部にかけて欠損を認め、遅延像では完全再分布を示している。Fig. 4 は 47 歳男性、下壁梗塞の症例で、右冠動脈 segment 1 に 90% の狭窄を有している。後下壁に不完全再分布を認めた。

#### 冠動脈造影所見との比較

PTCA 後および CABG 後の症例を除き、冠動脈造影を施行した 39 例について、アデノシン負荷  $^{201}\text{Tl}$  心筋像による器質的冠動脈疾患の検出率を検討した。器質的冠動脈疾患の有無の診断は、sensitivity 100% (31/31), specificity 88% (7/8), accuracy 97% (38/39) と良好な成績を示した (Fig. 5-A)。次におおのの冠動脈狭窄の検出率を、有意狭窄あり 52 本、狭窄なし 65 本の冠動脈について検討した (Fig. 5-B)。個々の冠動脈病変の検出は、sensitivity 90% (47/52), specificity 92% (60/65), accuracy 91% (107/117) と良好であった。

#### IV. 考 察

##### 1. アデノシンの作用機序

アデノシンは血管平滑筋の細胞膜に存在する  $A_2$  receptor を活性化し、adenylate cyclase を介して細胞内の cyclic AMP を増加させる<sup>21)</sup>。また細胞への  $\text{Ca}^{++}$  の取り込みを抑制し、血管平滑筋を

弛緩させ血管を拡張する。細胞外のアデノシンは細胞膜を透過し細胞内に取り込まれ、adenosine deaminase により分解、不活性化される。ジピリダモールはこのアデノシンの細胞内への取り込みと分解を阻害し、細胞外のアデノシン濃度を上昇させることにより血管を拡張させる<sup>7)</sup>。ジピリダモールの血管拡張作用はこのように間接的であり、その効果は個体によって異なり、通常の投与量では最大の冠拡張が得られないこともある<sup>8,9)</sup>。またジピリダモールの作用時間は約10分間と長く、虚血や副作用が遷延した場合、receptor の競合阻害薬であるアミノフィリンを使用することもしばしばある<sup>22,23)</sup>。アデノシンは直接的に冠動脈を拡張する強力な作用を持ち<sup>17,21)</sup>、その静脈内投与時の血中半減期は約2秒ときわめて短い<sup>18)</sup>。アデノシンの冠拡張作用は強力で、 $0.14 \text{ mg/kg/min}$  を持続静注した場合、冠血流量は通常の約4倍になる<sup>24)</sup>。

## 2. $^{201}\text{Tl}$ 心筋イメージングへの応用

1990年 Verani ら<sup>10)</sup> がアデノシン投与による  $^{201}\text{Tl}$  心筋イメージングを報告して以来、その有用性について多くの検討が米国でなされている<sup>11-16)</sup>。しかし本邦ではこれまでにアデノシンの臨床使用が行われておらず、従来の投与量 ( $0.14 \text{ mg/kg/min}$  を6分間) が日本人にも適当かどうかは不明であった。今回の検討の結果から、Verani<sup>10,13)</sup>、Iskandrian<sup>11,12)</sup> らのプロトコールは、高い診断率を示し、十分な冠拡張が得られたと考えられる。副作用の頻度は従来の米国でのアデノシン負荷の報告や、当施設でのジピリダモール負荷の結果とほぼ同等であり<sup>25)</sup>、安全性にも問題はないと考えられた。しかし頭痛、息切れ、flushing などは少ないものの、II度房室ブロックは11例(20%)と高頻度であった。その内訳は Wenckebach 型3例、Mobitz 型5例、advanced 型3例であり、完全房室ブロックは認められなかった。いずれの不整脈も一過性であり、静注中止により速やかに消失した。拮抗薬としてのアミノフィリンの使用は5例(10%)であり、当施設でのジピリダモール負荷(55%に使用)に比べ少なかった<sup>26)</sup>。

## 3. 本法の問題点と今後の課題

実際にアデノシン負荷  $^{201}\text{Tl}$  心筋シンチグラムを行う際の注意点を以下に示す。①アデノシンは  $0.5 \sim 1 \text{ mg/ml}$  程度に生理食塩水で希釈して使用する。②静注する際には必ず自動注入ポンプを使用し、一定の速度で注入する。③  $^{201}\text{Tl}$  はアデノシンとは別の静脈ラインから投与する。④12時間前からカフェインを摂取させないようにし、キサンチン製剤やジピリダモールの内服は中止する。⑤洞不全症候群、房室ブロックの症例には施行しない。

心筋 SPECT 画像は健常者でも  $^{201}\text{Tl}$  の取り込みは均一ではない。そのため患者の  $^{201}\text{Tl}$  取り込みの異常を正確に評価するには、運動負荷と同様アデノシン負荷でも、健常人のデータと比較し定量評価することが必要になる<sup>27)</sup>。今回の検討では症例が少ないため、normal profile を作成することができなかったが、症例を重ね定量評価を試みたい。

アデノシン負荷による左室壁運動異常の出現を心エコー、radionuclide ventriculography、高速CTにより評価することも今後望まれる。近年 Technetium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) 心筋製剤が開発されている。 $^{99m}\text{Tc}$  はエネルギーが高く、鮮明な心筋像を得ることができる。また first-pass 法により、心筋灌流と同時に心機能を評価可能なことから<sup>28)</sup>、アデノシン負荷をこの  $^{99m}\text{Tc}$  心筋製剤に用いることも今後期待される。

## V. 結 語

アデノシン負荷  $^{201}\text{Tl}$  心筋シンチグラムは虚血性心疾患患者に安全に施行でき、その診断に有用であった。

## 文 献

- 1) Beller GA: Pharmacologic stress imaging. JAMA 265: 633-638, 1991
- 2) Albro PC, Gould KL, Westcott RJ, Hamilton GW, Ritchie JL, Williams DL: Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial imaging during pharmacologic vasodilation: III. Clinical trial. Am J Cardiol 42: 751-760, 1978

- 3) Leppo J, Boucher CA, Okada RD, Newell JB, Strauss HW, Pohost GM: 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
- 4) Iskandrian AS, Heo J, Askenase A, Segal BL, Auerbach N: Dipyridamole cardiac imaging. *Am Heart J* **114**: 432-443, 1988
- 5) Leppo JA, O'Brien J, Rothendler JA, Getchell JD, Lee VW: Dipyridamole-thallium-201 scintigraphy in the prediction of the future cardiac events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* **310**: 1014-1018, 1984
- 6) Boucher CA, Brewster DC, Darling RC, Okada RD, Strauss HW, Pohost GM: Determination of cardiac risk by dipyridamole-thallium imaging before peripheral vascular surgery. *N Engl J Med* **312**: 389-394, 1985
- 7) Knabb RM, Gidday JM, Ely SW, Rubio R, Berne RM: Effects of dipyridamole on myocardial adenosine and active hyperemia. *Am J Physiol* **247**: H804-H810, 1984
- 8) Picano E, Lattanzi F, Masini M, Distanti A, L'abbate A: High dose dipyridamole echocardiography test in effort angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* **8**: 848-854, 1986
- 9) Rossen JD, Simonetti I, Marcus ML, Winniford MD: Coronary dilation with standard-dose dipyridamole and dipyridamole combined with handgrip. *Circulation* **79**: 566-572, 1989
- 10) Verani MS, Mahmarian JJ, Hixson JB, Boyce TM, Staudacher RA: Diagnosis of coronary artery disease by controlled coronary vasodilation with adenosine and thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise. *Circulation* **82**: 80-87, 1990
- 11) Iskandrian AS, Heo J, Nguyen T, Lyons E, Paugh E: Left ventricular dilatation and pulmonary thallium uptake after single-photon emission computed tomography using thallium-201 during adenosine-induced coronary hyperemia. *Am J Cardiol* **66**: 807-811, 1990
- 12) Iskandrian AS, Heo J, Nguyen T, Beer SG, Cave V, Ogilby D, et al: Assessment of coronary artery disease using single-photon emission computed tomography with thallium-201 during adenosine-induced coronary hyperemia. *Am J Cardiol* **67**: 1190-1194, 1991
- 13) Verani MS, Mahmarian JJ: Myocardial perfusion scintigraphy during maximal coronary artery vasodilation with adenosine. *Am J Cardiol* **67**: 12D-17D, 1991
- 14) Iskandrian AS: Single-photon emission computed tomographic thallium imaging with adenosine, dipyridamole, and exercise. *Am Heart J* **122**: 279-284, 1991
- 15) Zoghbi WA: Use of adenosine echocardiography for diagnosis of coronary artery disease. *Am Heart J* **122**: 285-292, 1991
- 16) Coyne EP, Belvedere DA, Streek P, Weiland FL, Evans RB, Spaccavento LJ: Thallium-201 scintigraphy after intravenous infusion of adenosine compared with exercise thallium testing in the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* **17**: 1289-1294, 1991
- 17) Christensen CW, Rosen LB, Gal RA, Haseeb M, Lassar TA, Port SC: Coronary vasodilator reserve. Comparison of the effects of papaverin and adenosine on coronary flow, ventricular function, and myocardial metabolism. *Circulation* **83**: 294-303, 1991
- 18) Moser GH, Schrader J, Deussen A: Turnover of adenosine in plasma of human and dog blood. *Am J Physiol* **256**: C799-C806, 1989
- 19) Takeishi Y, Tonooka I, Ikeda K, Komatani A, Tsuiki K, Yasui S: Dilatation of the left ventricular cavity on dipyridamole thallium-201 imaging: A new marker of triple-vessel disease. *Am Heart J* **121**: 466-475, 1991
- 20) Takeishi Y, Tonooka I, Kubota I, Ikeda K, Masakane I, Chiba J, et al: Functional recovery of hibernating myocardium after coronary bypass surgery: Does it coincide with improvement in perfusion? *Am Heart J* **122**: 665-670, 1991
- 21) Lerman B, Belardinelli L: Cardiac electrophysiology of adenosine. Basic and clinical concepts. *Circulation* **83**: 1499-1509, 1991
- 22) Sollevi A, Oestergren J, Fagrell B, Hjemdahl P: Theophylline antagonizes cardiovascular responses to dipyridamole in man without affecting increases in plasma adenosine. *Acta Physiol Scand* **121**: 165-171, 1984
- 23) McKenzie JE, Steffen RP, Haddy FJ: Effect of theophylline on adenosine production in the canine myocardium. *Am J Physiol* **252**: H204-H210, 1987
- 24) Wilson RF, Wyche K, Christensen B, Zimmer S, Laxson D: Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* **82**: 1595-1606, 1990
- 25) Takeishi Y, Tonooka I, Meguro M, Hoshi H, Masakane I, Ikeda K, et al: The relationship between chest pain during thallium-201 scintigraphy with dipyridamole and myocardial ischemia. *Jpn Circ J* **55**: 465-472, 1991
- 26) Takeishi Y, Tonooka I, Kubota I, Ikeda K, Chiba



- J, Abe S, et al: Intravenous aminophylline affects myocardial washout of thallium-201 after dipyridamole infusion. *Am J Noninvas Cardiol* 6: 116-121, 1992
- 27) DePasquale EE, Nody AC, DePuey EG, Garcia EV, Pilcher G, Bredlau C, et al: Quantitative rotational thallium-201 tomography for identifying and localizing coronary artery disease. *Circulation* 77: 316-327, 1988
- 28) Takeishi Y, Tonooka I, Chiba J, Abe S, Tsuike K, Tomoike H: Simultaneous assessment of left ventricular wall motion and myocardial perfusion at rest and during exercise by technetium-99m methoxy isobutyl isonitrile. *Jpn Circ J* 55: 1192-1199, 1991

## Summary

### Thallium-201 Myocardial Perfusion Imaging during Adenosine-Induced Coronary Vasodilation in Patients with Ischemic Heart Disease

Yasuchika TAKEISHI\*, Junya CHIBA\*, Shinya ABE\*, Kozue IKEDA\*, Ichiro TONOOKA\*,  
Akio KOMATANI\*\*, Kazuei TAKAHASHI\*\*\*, Yoshito NAKAGAWA\*\*\*\*,  
Tadashi SHIRAISHI\*\*\*\* and Hitonobu TOMOIKE\*

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

*\*\*\*Division of Radiology, \*\*\*\*Department of Pharmacy, Yamagata University Hospital*

$^{201}\text{Tl}$  myocardial perfusion imaging during adenosine infusion was performed in consecutive 55 patients with suspected coronary artery disease. Adenosine was infused intravenously at a rate of 0.14 mg/kg/min for 6 minutes and a dose of 111 MBq of  $^{201}\text{Tl}$  was administered in a separate vein at the end of third minute of infusion. Myocardial SPECT imaging was begun 5 minutes and 3 hours after the end of adenosine infusion. For evaluating the presence of perfusion defects, 2 short axis images at the basal and apical levels and a vertical long axis image at the mid left ventricle were used. The regions with decreased  $^{201}\text{Tl}$  uptake were assessed semi-quantitatively. Adenosine infusion caused a slight reduction in systolic blood pressure and an increase in heart rate. The rate

pressure products increased slightly ( $9314 \pm 2377$  vs.  $10360 \pm 2148$ ,  $p < 0.001$ ). Chest pain (24%) and headache (13%) were the frequent side effects. The second-degree atrioventricular block was developed in 11 of 55 (20%) patients. All symptoms and hemodynamic changes were well tolerated and disappeared within 1 or 2 minutes after discontinuing adenosine infusion. The sensitivity and specificity for the detection of patients with coronary artery disease were 100% (31/31) and 88% (7/8), respectively.  $^{201}\text{Tl}$  myocardial imaging during adenosine infusion was considered to be safe and useful for evaluating the patients with ischemic heart disease.

**Key words:** Adenosine, Thallium-201, Ischemic heart disease.