

《原 著》

^{99m}Tc-Teboroxime の臨床的有用性の評価

—第 III 相多施設共同試験—

小塚 隆弘 ^{1,*}	石田 良雄 ^{2,**}	久保 敦司 ⁴	大嶽 達 ³
佐々木康人 ³	藤森 研司 ⁶	古舘 正從 ⁶	小林 毅 ⁷
高橋 恒男 ⁸	柳澤 融 ⁸	中居 賢司 ⁹	盛合 直樹 ¹⁰
橋本 順 ⁴	橋本 省三 ⁴	岩永 史郎 ⁵	氏田万寿夫 ¹¹
森 豊 ¹¹	川上 憲司 ¹¹	島田 孝夫 ¹²	青木 学 ¹³
原田 潤太 ¹³	池田 基昭 ¹⁴	山崎 純一 ¹⁴	森下 健 ¹⁴
水野 春芳 ¹⁵	西村 徹 ¹⁵	田原 順雄 ¹⁵	石川 恭三 ¹⁵
伊藤 健吾 ¹⁶	佐久間貞行 ¹⁶	大島 統男 ¹⁷	中嶋 憲一 ¹⁸
分校 久志 ¹⁸	久田 欣一 ¹⁸	山上 英利 ¹	柏木 徹 ¹
越智 宏暢 ¹⁹	秋岡 要 ²⁰	佐々木雅之 ²¹	桑原 康雄 ²¹
一矢 有一 ²¹	増田 康治 ²¹	濱本 研 ^{22,***}	

要旨 新しい心筋血流イメージング製剤である ^{99m}Tc-Teboroxime の臨床的有用性について、第 III 相多施設共同試験として、冠動脈疾患を主体とした 194 例を対象に SPECT イメージング法を用いて検討した。SPECT 撮像は、早期撮像および撮像時間の短縮が重要で、本剤の心筋クリアランスの半減期（約 11 分）以内での撮像が良好な画像を得る条件であると考えられた。本撮像条件の下では、その心筋分布は血流分布をよく反映すると考えられ、心筋分布の状態、心筋梗塞および狭心症における陽性率、運動負荷による冠動脈病変の診断精度は ²⁰¹Tl とほぼ一致した。心筋 viability の評価については、²⁰¹Tl との間に優劣の判定が困難で今後の検討課題であると考えられた。本剤は安全性に問題はなく、総合的に評価された臨床的有用性は 98.4% に認められ、優れた心筋イメージング製剤であると結論された。

(核医学 29: 1399-1417, 1992)

I. 緒 言

^{99m}Tc 標識の新しい心筋イメージング製剤である ^{99m}Tc-Teboroxime(SQ30,217)[化学名: Chloro-[tris(cyclohexyldioxime)methaneboronic acid] は、

すでに本邦でも第 I 相および第 II 相臨床試験を終えたが、²⁰¹Tl および ^{99m}Tc-MIBI を凌ぐ高い心筋摂取率とその高い血流依存性により、心筋血流イメージング製剤としての診断的意義が注目されている¹⁻⁴⁾。さらに、本剤は心筋から急速にクリア

¹ 大阪大学医学部放射線科 ² 同第一内科 ³ 東京大学医学部放射線科 ⁴ 慶應義塾大学医学部放射線科 ⁵ 同呼吸循環器内科 ⁶ 北海道大学医学部核医学講座 ⁷ 同循環器内科 ⁸ 岩手医科大学医学部放射線科 ⁹ 同臨床検査医学科 ¹⁰ 同第二内科 ¹¹ 東京慈恵会医科大学放射線科 ¹² 同第三内科 ¹³ 同附属柏病院放射線科 ¹⁴ 東邦大学医学部第一内科 ¹⁵ 杏林大学医学部第二内科 ¹⁶ 名古屋大学医学部放射線科 ¹⁷ 名古屋第一赤十字病院放射線科 ¹⁸ 金沢大学医学部核医学科 ¹⁹ 大阪市立大学医学部核医

学研究室 ²⁰ 同第一内科 ²¹ 九州大学医学部放射線科 ²² 愛媛大学医学部放射線科

*: 治験総括医師 **: 論文執筆者 ***: コントローラー

受付: 4 年 7 月 17 日

最終稿受付: 4 年 7 月 17 日

別刷請求先: 大阪市福島区福島 1-1-50 (☎ 553)

大阪大学医学部第一内科

石 田 良 雄

ランスされる特性(半減期11分)を持つ^{5,6)}ので、運動負荷時と安静時の2回の検査を約1時間の間隔において実施できるという利点を持ち、この点でも臨床に寄与する。しかし、第II相臨床試験の結果でも示されたように^{7,8)}、この急速な心筋からのクリアランスとそれに伴う肝臓集積の漸増は、撮像条件にある程度制約を与える。すなわち、高い心筋カウントの下で、さらに肝臓集積の影響を最小限にして良い画質を維持するには、心筋クリアランスの半減期以内での撮像が望ましく、撮像の早期開始と撮像時間の短縮という条件が課せられる⁹⁾。また最近の報告によると、運動負荷時欠損像の早期正常化(早期再分布)による診断能の低下を防ぐためにも、かかる早期撮像が必要であると指摘されている¹⁰⁻¹²⁾。そこで、今回の第III相臨床試験ではSPECT撮像条件の適正化を図り、主として冠動脈疾患患者で^{99m}Tc-Teboroxime心筋イメージングの臨床的有用性を検討した。また、本試験では²⁰¹Tl心筋SPECTイメージングを同時期に実施し、両法の比較検討を行った。

なお、本試験は、全国14施設において、平成2年12月より平成3年6月の期間に行われた。

II. 対象および方法

1. 対 象

年齢20歳以上の冠動脈疾患または心筋疾患患者で、運動負荷時および安静時の2回のイメージングが実施されること、また本試験前後8週間以内に²⁰¹Tl心筋イメージングおよび冠動脈造影が実施されることを基本的なエントリーの条件とした。妊娠中および妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性、その他主治医が不適当と判断した者は本試験では除外された。以上の条件の下に196例が本試験にエントリーされたが、このうち20歳未満の1症例と薬剤負荷が実施された1症例は除外し、194例を今回の対象とした(Table 1)。その内訳は、男性170例、女性24例、平均年齢は58±10歳、平均体重は61±9kgであった。疾患別内訳は、冠動脈疾患171例(心筋梗塞95例、狭心症76例)、心筋症15例(拡張型心筋症8例、肥大型

心筋症7例)および心筋障害が疑われたその他の心疾患5例(僧帽弁閉鎖不全症、大動脈弁閉鎖不全症、大動脈弁輪拡張症、心筋炎、高血圧性心疾患各1例)と不整脈3例(心室性期外収縮、突発性心室性頻拍、WPW症候群各1例)であった。このうち²⁰¹Tl心筋イメージングは190例に、冠動脈造影は182例に実施された。冠動脈疾患171例のうち冠動脈造影が実施された166例では、一枝病変が71例、二枝病変が43例、三枝病変が29例、有意狭窄なしが23例であった。

2. 患者の同意

試験実施に際しては、あらかじめ試験の内容について患者本人またはその家族に十分説明し、文書または口頭による同意を得た。

3. 試験薬剤

1バイアル中に、シクロヘキサンジオンジオキシム2.0mg、メチルボロン酸2.0mg、無水塩化第一スズ0.05mg、塩化ナトリウム100.0mgを含有する^{99m}Tc-Teboroxime(SQ30,217)調整用キット(Bristol・Myers Squibb社提供)を用いて、このバイアル内にテクネチウムジェネレータから溶出した過テクネチウム酸ナトリウム(^{99m}TcO₄⁻)注射

Table 1 Clinical diagnosis of patients

Clinical diagnosis			n
CAD	MI	AMI	13
		OMI	45
		AMI+OMI	3
		MI+AP	34
	AP	effort angina	60
		rest angina	4
		effort+rest angina	8
		unstable angina	4
	Other	DCM	8
		HCM	7
other heart diseases		5	
arrhythmia		3	
Total			194

CAD: coronary artery disease, MI: myocardial infarction, AMI: acute myocardial infarction, OMI: old myocardial infarction, AP: angina pectoris, DCM: dilated cardiomyopathy, HCM: hypertrophic cardiomyopathy

液約 1 mI (370~1,850 MBq (10~50 mCi)) を注入し、100°C で15分間加熱し、その後室温まで冷却することにより ^{99m}Tc -Teboroxime を調製し、6時間以内に使用することとした。また、ペーパークロマトグラフィーを用いて117例(128件)で標識率を調べた結果、平均標識率は $92.6 \pm 3.3\%$ (74.4~98.0%) であった。

4. 投与量および投与方法

^{99m}Tc -Teboroxime (以下、TEBO と略す) は、1回 370~740 MBq (10~20 mCi) を静脈より急速注入し、2回(運動負荷時と安静時)の検査で総投与量は最大 1,110 MBq (30 mCi) とすることとした。実際に投与された量は、運動負荷時では平均 559 ± 126 MBq (350~1,110 MBq)、安静時では平均 553 ± 169 MBq (294~1,480 MBq) であった。また総投与量は、2回の検査が実施された166例で、平均 $1,104 \pm 191$ MBq (740~2,590 MBq) であった。 ^{201}Tl は、74 MBq (2 mCi) を同様の方法で静注することとし、実際には平均 132 ± 47 MBq (74~234 MBq) が投与された。

5. 試験方法

(1) 検査プロトコール

a. TEBO 心筋イメージング

運動負荷時および安静時の2回のイメージングを1時間以上の間隔をおいて実施することを原則とし、その順序の選択は各施設に委ねた。実際にこのプロトコールを満足した例は166例であり、その撮像順序は前者を先行させた例が124例、後者を先行させた例が42例であった。他の28例では、どちらか一方のみのイメージングが実施された(運動負荷時のみ1例、安静時のみ27例)。両者の時間間隔は 171 ± 62 分で行われた。運動負荷は心電図、血圧のモニター下に自転車エルゴメータまたはトレッドミルによる多段階負荷を行い、心電図 ST 低下、胸痛、下肢倦怠感などが出現した時点、または血圧、心拍数に基づいて十分な負荷がかかったと考えられる時点で本剤を急速静注し、そして静注後60秒間は負荷を継続し、負荷終了後速やかに(2~5分以内に)撮像を開始することとした。また、安静時イメージングでは本剤静注2

分後より撮像を開始することとした。

b. ^{201}Tl 心筋イメージング

運動負荷時および3~4時間後再分布時の2回のイメージングを行うこととし、負荷法および負荷終了の条件は TEBO の場合とほぼ一致させることとした。

なお、a, b 両検査施行に際しては、前日および当日は、亜硝酸剤、Ca 拮抗薬、 β 遮断薬、 α 遮断薬など検査結果に影響を与えるおそれのある薬剤は原則として中止することとし、やむを得ず使用した場合には、その投与内容を両検査で一致させることとした。

c. 安全性のモニタリング

検査時には自覚症状と他覚的所見(血圧、心拍数)をモニターするとともに、検査前および検査後2日以内に以下の諸検査を実施し、本剤の安全性を検討した。尿検査では pH、蛋白、糖、潜血を、一般血液検査では赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数を、血液生化学検査では S-GOT、S-GPT、Al-P、LDH、総ビリルビン、尿酸、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、P、総コレステロール、アルブミン、総蛋白を測定した。なお、試験の最中に予期されなかった自覚症状および他覚的異常所見が出現した場合には、治験担当医師の判断で中止でき、また患者あるいはその家族等が試験の中止を希望した場合も本試験を中止することとした。

(2) 撮像方法

SPECT イメージングを原則とし、単検出器型ガンマカメラが162例に、3検出器型ガンマカメラが32例に使用された(Table 2)。TEBO の撮像条件は早期撮像開始(本剤投与後2分から5分)を基本条件としたが、実際には全ての検査での平均撮像開始時間は投与後 2.8 ± 1.4 分で、平均撮像終了時間は投与後 11.1 ± 4.1 分で行われた(Table 3)。データ収集は大多数の症例(133例)ではステップ収集が採られたが、一部の症例(61例)では撮像時間の短縮のため連続回転収集が採られた。また、カメラの回転方向は時計方向回転が104例、反時計方向回転が29例、往復回転が61例

Table 2 Institutions collaborating in the trial and their imaging techniques

施設名	機種	SPECT 撮像条件	
		^{99m} Tc-Teboroxime	²⁰¹ Tl
北海道大学	GCA-602A	15 sec × 30 step (180°)	30 sec × 30 step (180°)
	400AC/T	—	30 sec × 32 step (180°)
岩手医科大学	RC-135DT	8 sec × 32 step (180°) × 2	40 sec × 32 step (180°)
東京大学	400AC/T	15 sec × 32 step (180°)	25–40 sec × 32 step (180°)
慶應義塾大学	GCA-901A	15 sec × 45 step (180°)	15 sec × 45 step (180°)
		Cont. 240 sec (180°) × 4	—
	GCA-9300A*	60 sec × 60 step (120° × 3)	60 sec × 60 step (120° × 3)
		Cont. 60 sec (120° × 3) Dyn.	—
東京慈恵会医科大学	ZLC-7500	15 sec × 32 step (180°)	30–50 sec × 32 step (180°)
東京慈恵会医科大学附属柏病院	RC-135DT	15 sec × 32 step (180°)	30–40 sec × 32 step (180°)
東邦大学	ZLC-7500	15 sec × 32 step (180°)	20 sec × 32 step (180°)
杏林大学	GCA-90B	10 sec × 30 step (180°)	20 sec × 30 step (180°)
		Cont. 150 sec (180°) × 2	—
		Cont. 60 sec (180°) × 4	20 sec × 30 step (180°)
名古屋大学	GCA-70AS	8–10 sec × 32 step (180°)	30 sec × 32 step (180°)
名古屋第一赤十字病院	400AC/T	Cont. 60 sec (120° × 3) Dyn.	30 sec × 60 step (120° × 3)
金沢大学	GCA-9300A*	—	30 sec × 60 step (360°)
	ZLC-7500	8 sec × 32 step (180°)	30 sec × 32 step (180°)
大阪大学	RC-150DT	10–15 sec × 32 step (180°)	25–30 sec × 32 step (180°)
大阪市立大学	ZLC-7500	Cont. 60 sec (120° × 3) Dyn.	—
	GCA-9300A*	30 sec × 60 step (120° × 3)	30 sec × 60 step (120° × 3)
	400AC/T	10 sec × 32 step (180°)	45 sec × 32 step (180°)

Cont.: Continuous mode, Dyn.: Dynamic study, *: 3 headed camera

Table 3 Total imaging time

Items	Time (min)			
	^{99m} Tc-Teboroxime			²⁰¹ Tl
	Single head	3 head	Total	
Starting (1st)	2.9 ± 1.2	2.6 ± 0.9	2.9 ± 1.2	7.8 ± 4.4
Acquisition (1st)	8.9 ± 3.3	5.0 ± 4.9	8.3 ± 3.8	15.9 ± 3.6
Interval	171.1 ± 60.4	169.1 ± 72.0	170.8 ± 62.1	201.6 ± 33.9
Starting (2nd)	2.7 ± 1.6	2.9 ± 1.3	2.7 ± 1.6	—
Acquisition (2nd)	8.9 ± 3.3	5.3 ± 4.8	8.4 ± 3.8	17.1 ± 5.1
Total	182.7 ± 62.2	177.3 ± 73.5	181.9 ± 63.9	218.6 ± 35.9

Starting: acquisition starting time after injection, Acquisition: data acquisition time

で行われた。²⁰¹Tl の撮像は、基本的に同じ症例に対しては TEBO の場合と同一のガンマカメラを使用して、各施設の標準的な方法で行われた。

(3) 画像処理と評価方法

短軸面断層像、水平面長軸断層像、垂直面長軸断層像の再構成を行い、心筋分布を観察した。画像は各担当医によって評価された後、3名の読影

医からなる読影委員会を組織して、再び集約的に評価された。読影委員会では疾患名および臨床所見を全て伏せ、まず最初に数例で読影医が共同で読影して一定の判定基準を設け、その後それぞれ自験例を除いて、コントローラーにより無作為に割り当てられた症例を読影評価した。

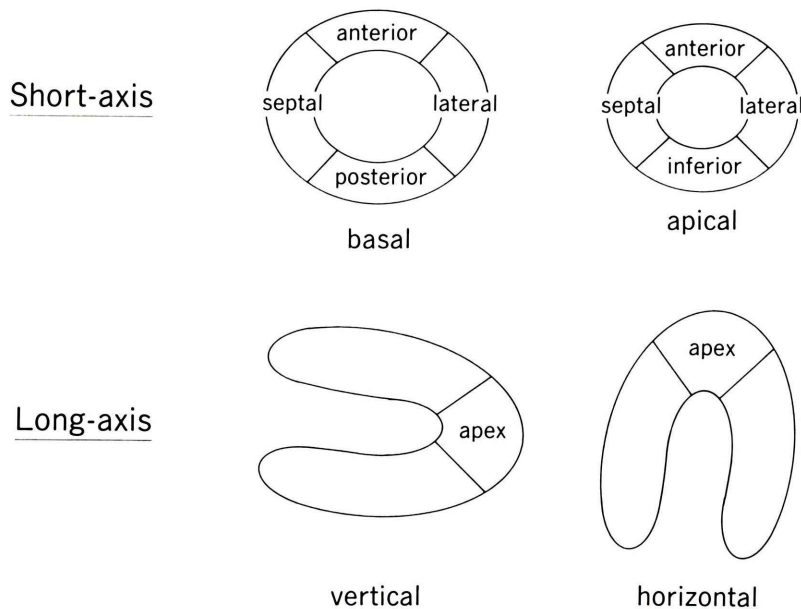


Fig. 1 Diagram of left ventricular myocardial segments.

a. 画質の評価

運動負荷時および安静時 (^{201}Tl の場合は再分布時) の各画像について、画質を次の基準に従って評価した。

- 1: excellent 2: good
3: fair 4: poor

b. 心筋分布の評価

断層像から Fig. 1 のように心筋を 9 セグメント (前壁 base 側, 前壁 apex 側, 中隔 base 側, 中隔 apex 側, 後壁, 下壁, 側壁 base 側, 側壁 apex 側, 心尖部) に分け、各セグメントにおいて運動負荷時および安静時 (再分布時) の分布異常を次のスコアで評価した。

- 4: 明らかな異常 3: おそらく異常
2: おそらく正常 1: 正常
×: 判定不能

さらに、運動負荷時欠損部への refilling を次のように評価した。

- +: refilling が見られた (不完全および部分 refilling を含む)
-: refilling が見られなかった
△: 逆 refilling が見られた

c. 「梗塞」および「虚血」の評価

a および b の結果に基づいて、3 本の冠動脈が支配する各心筋領域が梗塞領域か一過性虚血領域かを、次のように評価した。

- 1: 梗塞 (運動負荷時欠損像に refilling が認められない)
2: 虚血 (運動負荷時欠損像に refilling が認められる)
3: 正常
4: その他

(4) 情報の優劣に関する評価

TEBO 所見と ^{201}Tl 所見を比較し、冠動脈造影、左室造影等の結果に基づいて両者の情報の優劣を次のように評価した。

- 1: TEBO の方が優れていた
2: 同程度であった
3: ^{201}Tl の方が優れていた
×: 判定不能

(5) 安全性の評価

自覚症状ならびに他覚的所見等の副作用が出現した場合には詳細に記録 (症候の種類, 重症度, 発現時期, 消失時期および処置) し、また投与後

に臨床検査値異常が出現した場合には可能な限り回復まで追跡調査することとし、TEBO との因果関係を次の尺度で判定した。

- 1: 関係なし 2: 関係あり
3: 不明

(6) 臨床的有用性の総合評価

診断的有効性および安全性に基づいて、最終的に TEBO の有用性を次のように評価した。

- 1: きわめて有用 2: 有用
3: やや有用 4: 無用
5: 有害

(7) 問題症例の取り扱い

実施計画書違反・逸脱例、中止例については治験総括医師、コントローラーおよび読影医からなる症例検討会で協議の上、集計・解析上の取り扱いを決定した。

6. 集計と解析

以上の方法によって得られたデータから、次のような項目についてそれぞれの目的に応じて対象を分類して解析した。なお、統計解析における検定の有意水準は 5% とした。

(1) 安全性の検討

自覚的あるいは他覚的な副作用は 194 例全例において検討し、臨床検査値異常については臨床検査が本剤使用の前後 14 日以内に実施された 182 例において検討した。

(2) 画像読影結果の検討

a. 担当医判定と読影医判定の比較

心筋 9 セグメントにおける分布異常の判定結果から、担当医と読影医間のスコアの一致率（完全一致率）と、スコア 1 と 2 を「正常」、スコア 3 と 4 を「異常」とした時の一致率を算出した。

b. ^{201}Tl 像との画質の比較

対象外疾患である不整脈 3 例、 ^{201}Tl 検査未実施例 4 例、両検査で検査プロトコールが不一致の 1 例を対象から除外し、186 例において検討した。比較の統計的処理には U 検定を用いた。

c. ^{201}Tl 像との心筋分布の比較

^{201}Tl との比較に支障のある症例を対象から除外した。すなわち、運動負荷時画像の比較では、

不整脈 3 例、 ^{201}Tl 検査未実施 4 例、両検査の間隔が 100 日を超えた 4 例および検査間で PTCA が施行された 1 例、運動負荷検査がともに未実施あるいはどちらかが未実施の 29 例、symptom limited 最大負荷が施行されなかった（ただし、両負荷での最大 double product 値の差が $\pm 10\%$ の範囲内は採用）17 例を除外し、136 例で検討した。このとき、運動負荷時最大 double product（収縮期血圧 \times 心拍数）は TEBO の場合が 21005 ± 5403 で、 ^{201}Tl の場合が 20905 ± 5527 であり、両者に差は認めなかった（paired-t 検定： $p=0.7575$ ）。TEBO 安静時と ^{201}Tl 再分布時の画像の比較に際しては、不整脈 3 例、 ^{201}Tl 検査未実施 4 例、安静時検査未実施 1 例、また両検査の間隔が 100 日を超えた 4 例および検査間で PTCA が施行された 1 例を除外し、181 例で検討した。心筋分布の両イメージング間での一致性は、分布スコア 4 および 3 を「異常」、2 および 1 を「正常」として、心筋 9 セグメントで検討した。

d. ^{201}Tl との「梗塞」および「虚血」評価における比較

運動負荷時および安静時の検査が実施された上記 136 例のうち冠動脈疾患 126 例で、冠血管支配領域別に「梗塞」か「虚血」かを判定して、両薬剤での一致率を検討した。

e. 冠動脈病変の検出における有病正診率および無病正診率の ^{201}Tl との比較

運動負荷時および安静時検査が実施された上記 136 例のうち、冠動脈性疾患でない 10 例、冠動脈造影未実施の 1 例、冠動脈再建術が施行された 9 例、冠動脈造影が 100 日以上の間隔をおいて実施された 6 例を除外し、110 例において検討した。このとき、運動負荷時最大 double product は TEBO の場合が 20881 ± 5527 で、 ^{201}Tl の場合が 20704 ± 5499 であり、両者に差は認めなかった（paired t 検定： $p=0.6071$ ）。画像の冠血管支配領域評価と冠動脈造影所見の対比により、冠動脈狭窄 75% 以上（左主幹冠動脈狭窄の場合は 50% 以上）を有意として、冠動脈病変の検出における有病正診率および無病正診率を算出し、McNemar

検定を用いて両薬剤の比較を行った。

f. 疾患別陽性率の ²⁰¹Tl との比較検討

冠動脈疾患患者（運動負荷時検査が実施された症例 126 例）と冠動脈疾患以外の心疾患患者（安静時（再分布時）検査が実施された症例 20 例）において、心筋 9 セグメントにおける分布異常が 1 セグメント以上で観察された症例を陽性症例として、疾患ごとに陽性率を算出した。陽性率の両薬剤間の比較は、McNemar 検定を用いた。

(3) 診断的有用性の検討

不整脈 3 例、²⁰¹Tl 検査未実施 4 例、プロトコル不一致の 1 例を除外した 186 例において、各担当医が判定した TEBO と ²⁰¹Tl の情報の優劣を集計、検討した。統計処理には、符号検定を用いた。

(4) 臨床的有用性の総合的検討

診断的有用性の検討ならびに安全性の検討がともに実施された 186 例において、総合的な臨床的有用性を評価した。

III. 結 果

(1) 安 全 性

本試験で、自覚症状ならびに他覚的所見におい

て、本剤の副作用と考えられる徴候の出現を認めなかった。臨床検査値では、6 例 7 件に異常所見を認めた（LDH 上昇 1 件、Hb 低下 1 件、好酸球分画の上昇 2 件、好中球上昇 1 件、好塩基球上昇 1 件、リンパ球上昇 1 件）が、いずれもその変動はごくわずかであり、また本剤との因果関係はすべて不明であった。

(2) 画像の評価

a. 担当医判定と読影医判定の比較

断層像の心筋 9 セグメントにおける両者のスコア判定の完全一致率は TEBO で 61.1%，²⁰¹Tl で 64.3% であった。また、「異常」（スコア 3 と 4）、「正常」（スコア 1 と 2）判定の一致率はそれぞれ 84.2%，84.2% であった（Table 4）。したがって両薬剤において高い一致率を示したため、以下の検討では統一的な基準の下に判定され、より客観性の高いと考えられる読影委員会の判定を採用した。

b. 画質の比較

TEBO および ²⁰¹Tl の各 345 画像において、good 以上の画質はそれぞれ 301 画像（87.2%）、336 画像（97.4%）で、ともにその割合は高かったが ²⁰¹Tl の方がやや画質が優れていた（Table 5, $p < 0.01$ ）。TEBO の画質は、Table 6 のように、投与量との間に相関はなく、また運動負荷時画像と安静時画像の間、1 回目像と 2 回目像との間、単検出器型ガンマカメラ使用と 3 検出器型ガンマカメラ使用との間に有意な差を認めなかった。しかし、撮像タイミングと画質の関係については撮像開始時間、収集時間、撮像終了時間が画質との間に有意な相関を示した。すなわち、撮像開始時間が 1 分から 14 分の範囲においてはより早期に撮像を開始した方が、収集時間が 3 分から 20 分の範囲においてはより撮像時間を短縮した方が、撮像終了時間が 5 分から 24 分の範囲においてはより早期に撮

Table 4 Percent agreement in interpretation by the committee and attending physicians

Agents	n (segments)	Complete agreement	Agreement
^{99m} Tc-Teboroxime			
Exercise	1,224	62.1 %	83.0 %
Rest	1,629	60.3 %	85.1 %
Total	2,853	61.1 %	84.2 %
²⁰¹ Tl			
Exercise	1,224	65.7 %	83.3 %
Rest	1,629	63.3 %	84.9 %
Total	2,853	64.3 %	84.2 %

Table 5 Image quality (evaluated by the committee)

Agents	n	Excellent	Good	Fair	Poor	≥ Good
^{99m} Tc-Teboroxime	345	98	203	44	0*	87.2 %
²⁰¹ Tl	345	161	175	9	0	97.4 %

*: U-test, $p < 0.01$

Table 6 Statistical analysis of ^{99m}Tc -Teboroxime image quality (evaluated by the committee) and imaging condition

Items	n	Analysis	(r)	p
Exercise/Rest	159/186	U test		0.119 (NS)
1st/2nd imaging	184/161	U test		0.213 (NS)
Single/3 head	291/54	U test		0.506 (NS)
E. time ($\leq 10/10$ min <)	138/207	U test		0.002 (**)
for single head	91/200	U test		0.001 (**)
for 3 head	47/7	U test		0.051 (NS)
I. time ($\leq 120/120$ min <)	47/114	U test		0.292 (NS)
Injection radioactivity	345	Spearman C.C.	-0.038	0.487 (NS)
for 1st image	184	Spearman C.C.	-0.020	0.784 (NS)
for 2nd image	161	Spearman C.C.	0.006	0.935 (NS)
Acquisition start	345	Spearman C.C.	0.119	0.028 (*)
Data collecting time	345	Spearman C.C.	0.143	0.008 (**)
for single head	291	Spearman C.C.	0.159	0.007 (**)
for 3 head	54	Spearman C.C.	0.137	0.325 (NS)
Ending time	345	Spearman C.C.	0.176	0.001 (**)
for single head	291	Spearman C.C.	0.200	0.0006 (**)
for 3 head	54	Spearman C.C.	0.111	0.424 (NS)
Interval time	161	Spearman C.C.	0.178	0.024 (*)
for E. time ≤ 10 min	62	Spearman C.C.	-0.003	0.983 (NS)
for E. time > 10 min	99	Spearman C.C.	0.108	0.289 (NS)

Spearman C.C.: Spearman Correlation Coefficients, E. time (Ending time): Ending time of imaging after injection, I. time (Interval time): for only 2nd imaging

 ^{99m}Tc -Teboroxime

		(Exercise)		(Rest)		(Refilling)			
		A	N	A	N	PD	R+	N	RR
^{201}Tl	A	309	90	329	79	138	25	32	7
	N	54	766	84	1125	34	106	44	12
						12	44	738	17
						2	1	4	2
agreement : 88.2%				: 89.9%		: 80.8%			
		(1075/1219 segments)							
impossible : 5 segments				: 12 segments		: 6 segments			
						(984/1218 segments)			

Fig. 2 Segmental comparison between ^{99m}Tc -Teboroxime and ^{201}Tl at exercise, rest and refilling evaluation (evaluated by committee).

A: abnormal, N: normal, PD: persistent defect, R+: refilling (+) or redistribution (+), RR: reverse refilling or reverse redistribution, impossible: impossible to evaluate

像を終了した方が、良い画像が得られることが示された。特に、撮像終了時間が投与後10分以内であった138画像と10分を超えた207画像で比較したとき、前者の方が有意に画質は良好であった。1回目と2回目のイメージングの時間間隔は60分から321分の範囲であったが、その2回目画像の画質と撮像間隔の相関分析において、撮像間隔の短縮による画質の劣化傾向は認められなかった。

c. 心筋分布の比較

断層像の心筋9セグメントにおける判定で、TEBOは運動負荷時では5、安静時では12、refillingの有無では6の各セグメントが判定不能であった。これらを除いて、TEBOと²⁰¹Tlの両所見の一致率をセグメントごとに検討したところ (Fig. 2)、運動負荷時では88.2% (1075/1219 セグメント) が一致した。また安静時では89.9% (1454/1617 セグメント) が一致した。refillingの

有無では81.8% (984/1218 セグメント) が一致したが、このときTEBOは²⁰¹Tlよりも逆refillingの頻度が高い傾向をみた (おのおの38セグメント (3.1%) と9セグメント (0.7%))。疾患別では、心筋梗塞群、狭心症群、その他の心疾患群で一致率は同程度であった (Table 7)。撮像条件別では、使用SPECT装置別 (単検出器型と3検出器型) の比較、撮像順序による比較、撮像タイミングの違いとして特に撮像終了時間が投与後10分以内の群と10分を超えた群の間での比較を行ったが、いずれも一致率は同程度であった (Table 8)。心筋9セグメントにおいて、部位別に両者の一致率を検討した (Fig. 3) とところ、後壁と下壁のセグメントは、他のセグメントよりも一致率はやや低い傾向を示した。

以上のように、TEBOと²⁰¹Tlの所見の一致率はかなり高いことが示されたが、TEBOでは心筋

Table 7 Agreement rate of segmental comparison between ^{99m}Tc-Teboroxime and ²⁰¹Tl in terms of the diseases (evaluated by the committee)

Diseases	Percent agreement (segments)		
	Exercise	Rest*	Refilling**
Myocardial infarction	88.5% (531/600)	89.0% (707/794)	79.8% (479/600)
Angina pectoris	87.6% (465/531)	91.0% (587/645)	81.1% (430/530)
Other heart diseases	89.8% (79/88)	89.9% (160/178)	85.2% (75/88)

*: Rest image of ^{99m}Tc-Teboroxime vs. rest or redistribution image of ²⁰¹Tl

** : Refilling evaluated from ^{99m}Tc-Teboroxime vs. redistribution evaluated from ²⁰¹Tl

Table 8 Agreement rate of segmental comparison between ^{99m}Tc-Teboroxime and ²⁰¹Tl in terms of imaging condition (evaluated by the committee)

Imaging condition	Percent agreement (segments)		
	Exercise	Rest*	Refilling**
Gamma camera			
Single head camera	88.2% (918/1041)	89.4% (1208/1351)	80.6% (838/1040)
3 head camera	88.2% (157/178)	92.5% (246/266)	82.0% (146/178)
Ending time of imaging after injection			
5 ≤ t ≤ 10 min	89.1% (393/441)	91.5% (665/727)	83.4% (368/441)
10 < t ≤ 24 min	87.7% (682/778)	88.7% (789/890)	79.3% (616/777)
Imaging order			
exercise → rest	87.8% (754/859)	89.2% (904/1014)	79.1% (679/858)
rest → exercise	89.2% (321/360)	91.2% (550/603)	84.7% (305/360)

*: Rest image of ^{99m}Tc-Teboroxime vs. rest or redistribution image of ²⁰¹Tl

** : Refilling evaluated from ^{99m}Tc-Teboroxime vs. redistribution evaluated from ²⁰¹Tl

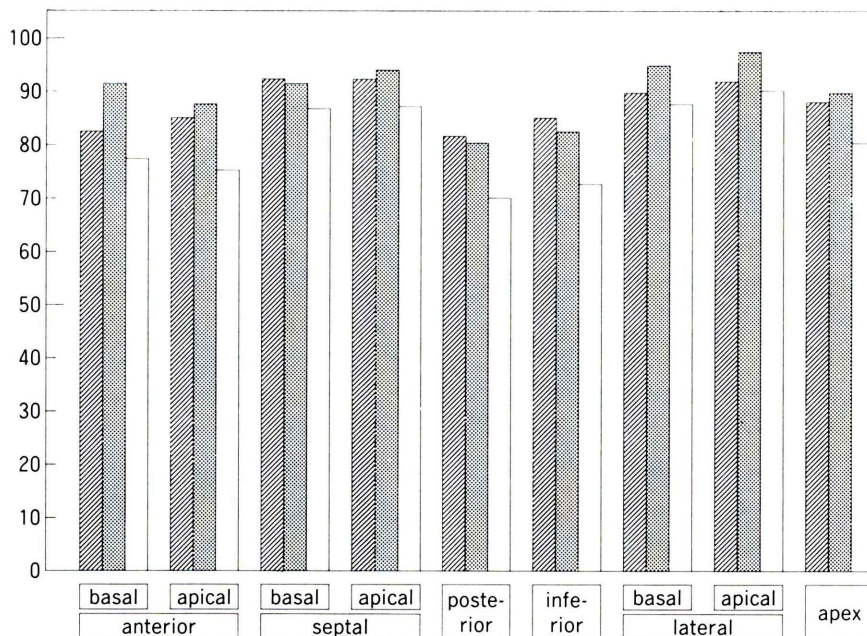


Fig. 3 Agreement rate of segmental comparison between ^{99m}Tc -Teboroxime and ^{201}Tl in terms of segments (evaluated by committee).

▨ exercise: n=136 cases (except for 2 cases with posterior and 3 cases with inferior segments that were impossible to evaluate)

▤ rest: n=181 cases (except for 6 cases with posterior and 3 cases with inferior segments that were impossible to evaluate)

□ refilling: n=136 cases (except for 3 cases with posterior and 3 cases with inferior segments that were impossible to evaluate)

		^{99m}Tc -Teboroxime		
		Inf	Isch	Nor
^{201}Tl	Inf	55	14	8
	Isch	16	60	16
	Nor	7	18	181

agreement : 78.9% (296/375 segments)

impossible to evaluate : 3 segments

Fig. 4 Regional comparison between ^{99m}Tc -Teboroxime and ^{201}Tl (evaluated by committee).

Inf: infarction, Isch: ischemia, Nor: normal

セグメントによっては判定不能な場合があること、また下壁、後壁で両所見の不一致率がやや高いことが臨床応用に際して問題となると思われた。なお、今回判定不能であった心筋17セグメント（運動負荷時および安静時画像）の内訳は下壁9セグメント、後壁8セグメントであり、下後壁でその全てを占めた。また、この判定不能は撮像終了時間が10分以内の場合では1,170セグメント中わずかに2セグメントであり、10分を超えた場合では1,683セグメント中15セグメントと頻度が高かった。

d. 「梗塞」「虚血」判定の比較

3本の冠血管支配領域ごとに refilling の有無に基づいて、各領域が「梗塞」か「虚血」かを判定した結果、TEBO と ^{201}Tl の一致率は 78.9% であった (Fig. 4)。TEBO で「梗塞」、 ^{201}Tl で「虚血」

Table 9 Sensitivity and specificity for coronary artery disease detection (evaluated by the committee)

	^{99m} Tc-Teboroxime	²⁰¹ Tl	McNemar test
Sensitivity	86.6% (84/97 cases)	90.7% (88/97 cases)	N.S.
Specificity	53.9% (7/13 cases)	46.2% (6/13 cases)	N.S.

Table 10 Sensitivity and specificity of coronary artery disease detection for each coronary artery (evaluated by the committee)

Region	^{99m} Tc-Teboroxime	²⁰¹ Tl	McNemar test
LAD			
Sn	62.3% (43/69 segs)	66.7% (46/69 segs)	N.S.
Sp	78.0% (32/41 segs)	75.6% (31/41 segs)	N.S.
LCX			
Sn	49.0% (24/49 segs)	46.9% (23/49 segs)	N.S.
Sp	86.9% (53/61 segs)	91.8% (56/61 segs)	N.S.
RCA			
Sn	76.5% (39/51 segs)	78.4% (40/51 segs)	N.S.
Sp	52.5% (31/59 segs)	54.2% (32/59 segs)	N.S.
Total			
Sn	62.7% (106/169 segs)	64.5% (109/169 segs)	N.S.
Sp	72.0% (116/161 segs)	73.9% (119/161 segs)	N.S.

LAD: left anterior descending branch; LCX: left circumflex branch; RCA: right coronary artery; Sn: sensitivity; Sp: specificity; segs: segments

と判定された領域数 (16領域, 4.3%) と TEBO で「虚血」, ²⁰¹Tl で「梗塞」と判定された領域数 (14領域, 3.7%) の間には, ほとんど差がなかった。

e. 冠動脈病変検出の有病正診率 (Sn) および無病正診率 (Sp) の比較

75% 以上の有意冠狭窄例 97 例と軽度冠狭窄あるいは正常の 13 例において, TEBO では Sn は 86.6% (84/97 例), Sp は 53.9% (7/13 例), ²⁰¹Tl で

Table 11 Positive ratio (evaluated by the committee)

Disease	^{99m} Tc-Teboroxime	²⁰¹ Tl	McNemar test
Coronary artery disease			
MI	94.0% (63/67 cases)	94.0% (63/67 cases)	N.S.
AP	66.1% (39/59 cases)	76.3% (45/59 cases)	N.S.
Other heart diseases			
DCM	50.0% (4/8 cases)	62.5% (5/8 cases)	N.S.
HCM	71.4% (5/7 cases)	71.4% (5/7 cases)	N.S.
Others	80.0% (4/5 cases)	100% (5/5 cases)	N.S.

MI: myocardial infarction; AP: angina pectoris; DCM: dilated cardiomyopathy; HCM: hypertrophic cardiomyopathy

は Sn は 90.7% (88/97 例), Sp は 46.2% (6/13 例) で, 両者に差がなかった (Table 9). 冠血管別に検討すると, 左前下行枝 (LAD) 病変の検出においては, TEBO で Sn が 62.3% (43/69 領域), Sp が 78.0% (32/41 領域), ²⁰¹Tl で Sn が 66.7% (46/69 領域), Sp が 75.6% (31/41 領域) であった. 左回旋枝 (LCX) 病変の検出においては, TEBO で Sn が 49.0% (24/49 領域), Sp が 86.9% (53/61 領域), ²⁰¹Tl で Sn が 46.9% (23/49 領域), Sp が 91.8% (56/61 領域) であった. 右冠動脈 (RCA) 病変の検出においては, TEBO で Sn が 76.5% (39/51 領域), Sp が 52.5% (31/59 領域), ²⁰¹Tl で Sn が 78.4% (40/51 領域), Sp が 54.2% (32/59 領域) であった. 両薬剤ともに, RCA 領域で Sn が高く Sp が低い, また LCX 領域で Sn が低く Sp が高い傾向をみた. 冠血管別にみても, 両薬剤の狭窄病変の検出における Sn と Sp には有意な差はなかった (Table 10).

f. 疾患別陽性率の比較

心筋梗塞例では TEBO と ²⁰¹Tl の陽性率はともに 94.0% (63/67 例) できわめて高い値を示した. 狭心症例ではそれぞれ 66.1% (39/59 例), 76.3% (45/59 例) であった (Table 11). このように, 冠動脈疾患では両者の陽性率に差がなかった. また拡張型心筋症, 肥大型心筋症, 弁膜症およびその

Table 12 Comparison of efficacy with ^{99m}Tc -Teboroxime and ^{201}Tl (evaluated by attending physicians)

Diagnosis	n	Evaluation score			
		1	2	3	×
Myocardial infarction	93	22	50	17	4
Angina pectoris	73	20	35	17	1
Other heart diseases	20	2	13	3	2
Total	186	44	98	37	7

Evaluation score

1: ^{99m}Tc -Teboroxime $> ^{201}\text{Tl}$, 2: ^{99m}Tc -Teboroxime = ^{201}Tl , 3: ^{99m}Tc -Teboroxime $< ^{201}\text{Tl}$, ×: impossible to evaluate**Table 13** Estimation of clinical usefulness (evaluated by attending physicians)

Estimation	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless
Cases	28	119	36	3
(%)	(15.1%)	(64.0%)	(19.4%)	(1.6%)

n = 186

他の心疾患においても両者の陽性率に差がなかった。

(3) 診断的有効性

心筋病変(梗塞)の部位診断, 冠動脈病変の検出, 心筋 viability の評価他の診断的意義について, 各担当医が評価した TEBO と ^{201}Tl の情報の優劣の評価 (Table 12) では, TEBO の方が優れているとの判定が44例 (23.7%), ^{201}Tl の方が優れているとの判定が37例 (19.9%) で, 両者に優劣がなかったとの判定が98例 (52.7%) であった。また, 優劣の判定が不能の例が7例に認められたが, これは両者の所見は不一致であったがそのどちらが優れているかを判定するための情報(冠動脈造影他の検査結果)が不足していたことによる。以上の結果を統計的に解析すると, 情報の優劣に関しては両者の間には有意な差を認めなかった(符号検定 $p=0.5052$)。また, 対象を心筋梗塞患者, 狭心症患者, その他の心疾患患者に分類した場合でも両者の間に差はなかった。TEBO あるいは ^{201}Tl のどちらかが優れると判定した場合の判定根拠は, 冠動脈病変の検出とした例が前者では25例, 後者

では16例, 心筋 viability の判定とした例が前者では12例, 後者では13例, 心筋梗塞の部位診断とした例が前者では4例, 後者では7例であった。このように, 両者のどちらが優れる場合でもその根拠はほぼ等しく, 両者を区別できる理由を見いだすことができなかった。

(4) 臨床的有用性

TEBO の安全性と診断的有効性ことから, 担当医により総合的に判定された臨床的有用性 (Table 13) は, 全体の症例で28例が「きわめて有用」, 119例が「有用」で, 合わせて147例 (79.0%) が「有用」以上と評価された。さらに, 「やや有用」を合わせると183例 (98.4%) であった。

(5) 症例呈示

以下に代表的な症例を呈示する。

症例 1 労作性狭心症例 56歳, 男性

LAD #6 に99%狭窄が認められた一枝病変例。TEBO 像 (Fig. 5) および ^{201}Tl 像 (Fig. 6) ともに前壁と中隔, 心尖部に運動負荷時欠損が出現し, 安静時(再分布時)には refilling による欠損の消失が認められた。負荷時欠損の描出は, TEBO の方が ^{201}Tl よりも辺縁が鮮明で狭窄冠血管支配領域における局在性が明瞭であった。また, ^{201}Tl では同欠損部は不完全再分布を示したが, TEBO では安静時像で欠損の完全消失を認めた。

症例 2 心筋梗塞兼労作性狭心症例

71歳, 男性

心筋梗塞(前側壁梗塞)発症から2か月で, 労作性狭心症の出現があり, LAD #6: 75%, #7: 90%, LCX #12: 100%, RCA #1: 50% の狭窄および #1 から #6 に側副血行路が認められた症例。LAD 領域については, TEBO 像 (Fig. 7) では, 前壁および心尖部に運動負荷時欠損が出現し, 安静時には不完全 refilling が認められたため, 同部位は梗塞領域であるが虚血領域を含み viable な心筋の残存が示唆された。しかし, ^{201}Tl 像 (Fig. 8) では同部位はほとんど再分布が認められなかった。一方, LCX 領域は TEBO で負荷時に後側壁の欠損像を認め安静時には正常化した, ^{201}Tl では同部位は固定型欠損を示した。

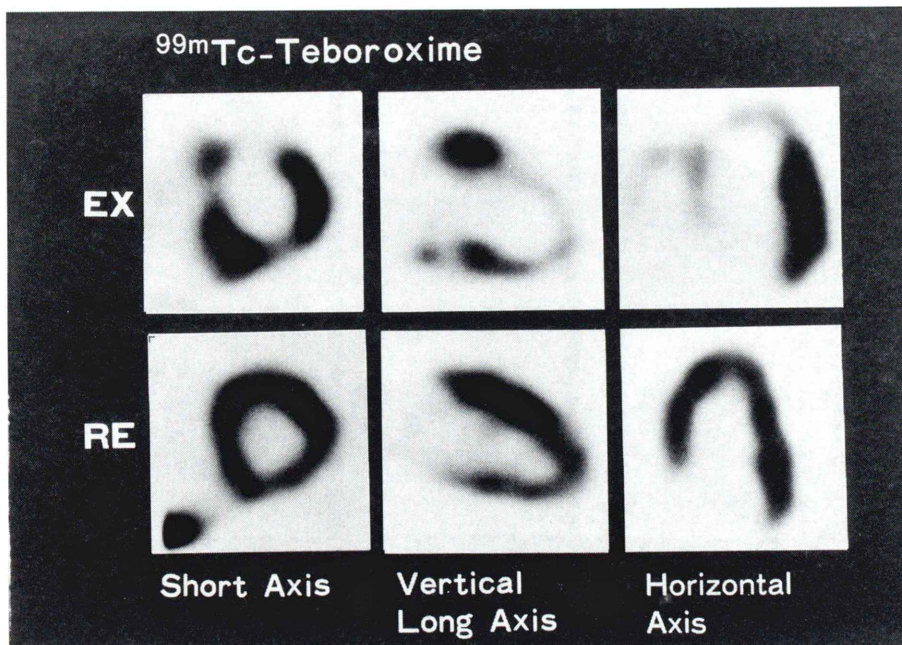


Fig. 5 Exercise and rest SPECT images using ^{99m}Tc -Teboroxime in a patient with angina pectoris (case 1).

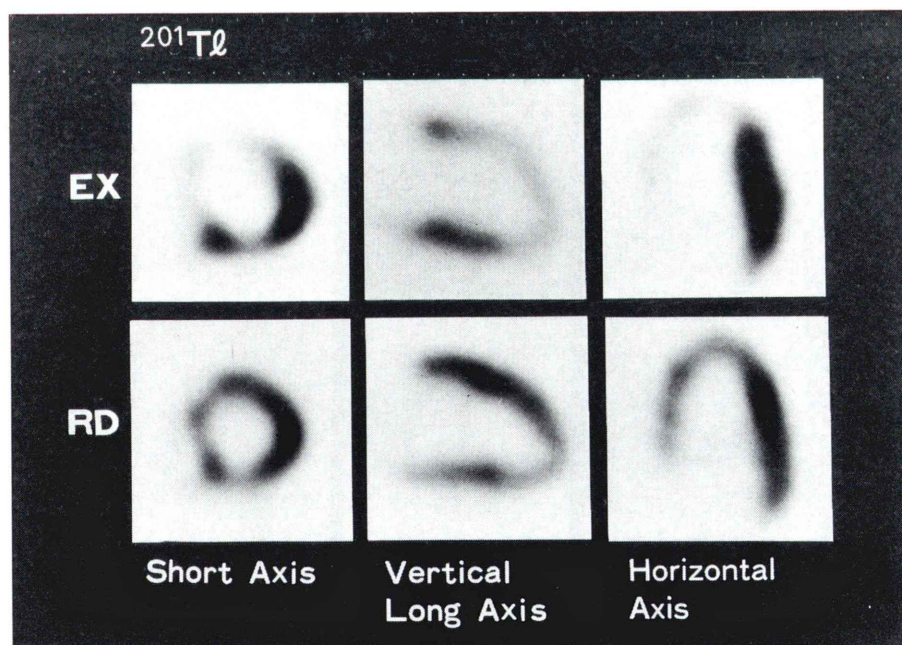


Fig. 6 Exercise and redistribution SPECT images using ^{201}Tl in a patient with angina pectoris (case 1).

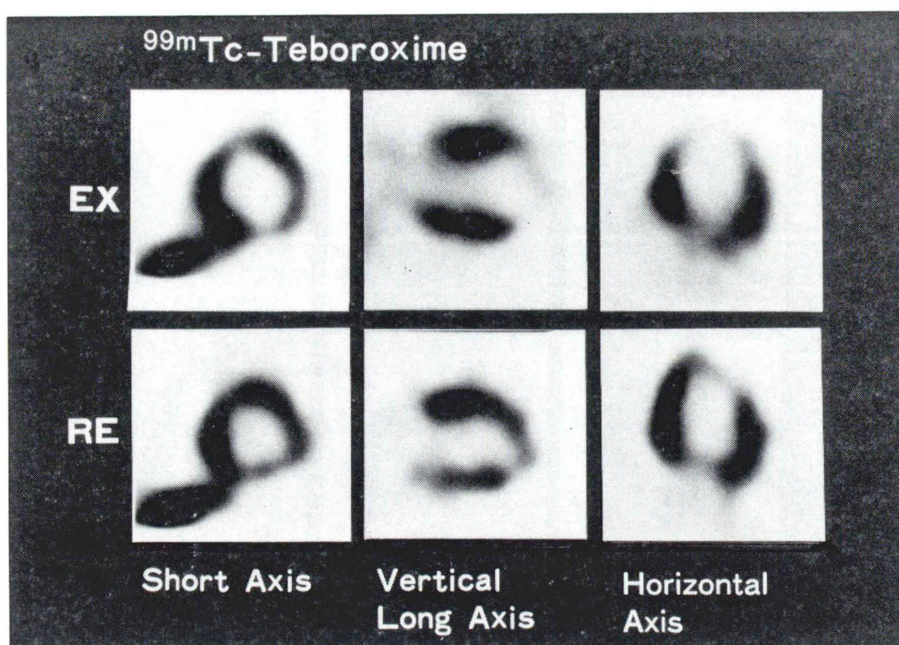


Fig. 7 Exercise and rest SPECT images using ^{99m}Tc -Teboroxime in a patient with old myocardial infarction and angina pectoris (case 2).

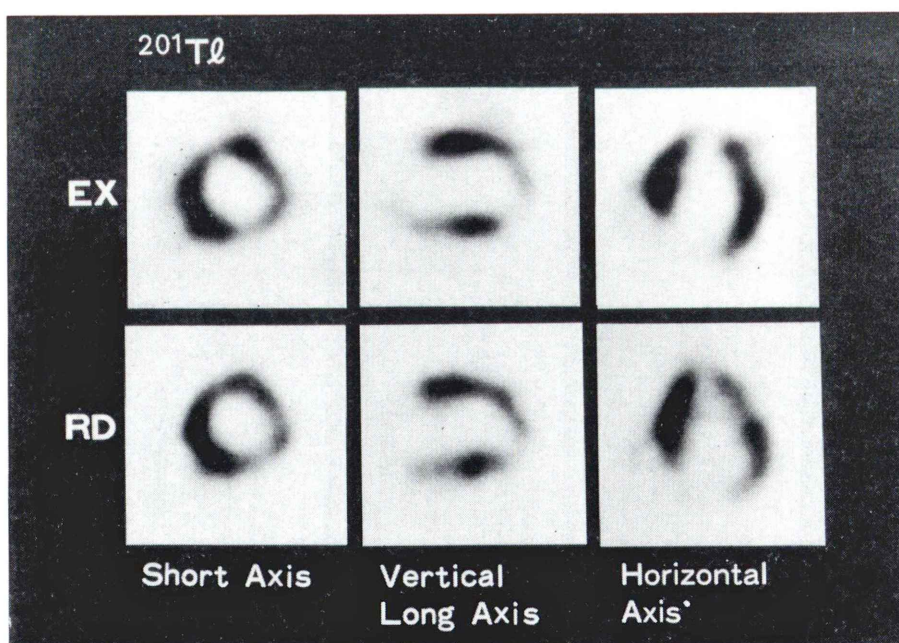


Fig. 8 Exercise and redistribution SPECT images using ^{201}Tl in a patient with old myocardial infarction and angina pectoris (case 2).

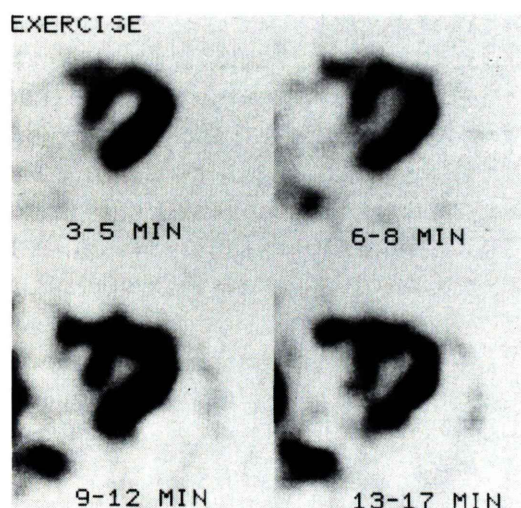


Fig. 9 Serial SPECT images of exercise study by 3 headed camera using ^{99m}Tc-Teboroxime in a patient with old myocardial infarction (case 3).

症例 3 陳旧性心筋梗塞症例 66歳, 男性

発症から3年を経過した心筋梗塞（前壁中隔梗塞）症例で、LAD #6: 90%, #9: 75% 狭窄を認めた。3 検出器型ガンマカメラによる SPECT 撮像 (Fig. 9) で、TEBO 投与後 3～5 分, 6～8 分, 9～12 分, 13～17 分でそれぞれ撮像された体軸横断断層像を比較すると、早期撮像の前二者では中隔部の欠損が明瞭に観察されたのに対し、後二者では画質が不良になり中隔部の欠損は不明瞭になった。

IV. 考 察

1. 画 質

^{99m}Tc 標識心筋血流イメージング製剤は、²⁰¹Tl よりも放出エネルギーが高く (141 keV) イメージングに適し、かつ半減期が短く (6 時間) 被曝量が少ないため大量投与が可能で、より分解能の高い画質が期待できる。しかし、TEBO はその急速な心筋からのクリアランス (半減期約 11 分) のために撮像タイミングが画質を規定することが指摘されている⁷⁻⁹⁾。また、漸増する肝臓集積も画質劣化の一因となる。第 II 相試験の成績⁸⁾ では、これらの影響を抑えて良好な画質を得るためには、

早期撮像開始と撮像時間の短縮が重要な条件であることが示された。そこで第 III 相試験ではかかる条件を遵守し、撮像開始は投与後 2.8 ± 1.4 分 (1 分から 14 分)、撮像終了時間は投与後 11.2 ± 4.1 分 (5 分から 24 分) で実施された。その結果、症例 1 および 2 の画像のように鮮明な心筋断層像が撮像可能であった。全体的にも、第 II 相試験に比べると画質が非常に向上した (画質良好例 87.2%)。しかし依然として不良例があり、²⁰¹Tl (同 97.4%) に比べるとやや劣る傾向をみた。そこで、再度撮像タイミングと画質の関係を統計解析したところ、今回の範囲内においても撮像開始がさらに早期に行われたほうが、また撮像時間がより短縮されたほうが、画質は優れることが判明した。したがって、撮像条件は高い心筋カウントが維持され、しかも肝臓集積の影響の少ない時期すなわち投与後 2～3 分からクリアランスの半減期 (11 分) までのタイミングでの撮像がより厳しく守られる必要があると考えられた。また心筋放射能が急減する時相での SPECT 撮像に起因するアーチファクトの発生について、Bok らの検討ではクリアランスの半減期内の高い心筋放射能が維持されている時相ではほとんど画質に影響がないことを報告している¹³⁾。したがって、かかるアーチファクトの影響を避ける意味からも早期撮像は必須と思われる。このような撮像条件からすれば、撮像時間の短縮が可能な 3 検出器型ガンマカメラによる SPECT 撮像が有利であろう^{14,15)}。症例 3 (左冠動脈狭窄例) では、3 検出器型ガンマカメラによる SPECT 像が連続撮像されたが、投与後時間が経過するにつれて画質が劣化し中隔部の欠損像が不明瞭になることが示され、投与後早期撮像の利点が明らかであった。しかし、単検出器型ガンマカメラを利用した場合でも、今回の検討では 3 検出器型ガンマカメラとの間に有意な画質の差は認められなかったことから、撮像タイミングに注意すれば従来の単検出器型ガンマカメラ使用で十分良好な画質の SPECT 像が得られることが示唆された。一方、今回の検討で、投与量は 294 MBq から 1,480 MBq の範囲内では画質に影響を

与えないこと、運動負荷時画像と安静時画像との間、1 回目画像と 2 回目画像 (撮像間隔は 171 ± 62 分) との間で画質に差がないこと、また撮像間隔を短くしても 2 回目画像の画質の劣化傾向がみられないことから運動負荷時、安静時の二回の検査を短時間で繰り返しても画質に影響がないことが示唆された。

2. TEBO 心筋 SPECT 像

TEBO と ^{201}Tl の両画像における局所心筋分布の一致性に関して、米国の多施設試験 (planar 像と SPECT 像) は 91% と高い一致率を報告している¹⁶⁾ のに対して、カナダの多施設試験 (SPECT 像) は 77% とやや低い率を報告している¹⁷⁾。前回の第 II 相試験では 75% とカナダの成績に近い一致率を得た。しかし撮像条件に注意して検討された今回の第 III 相試験の成績では、運動負荷時、安静時それぞれ 88.2%, 89.9% で、第 II 相に比べて明らかに高く、ほぼ米国の成績に近い一致率が得られた。一致率の低下に關与する TEBO 側の原因には、先の撮像条件に由来する画質の低下、運動負荷時欠損像の早期正常化 (早期再分布)¹⁰⁻¹²⁾、肝臓集積の影響などが想定される。運動負荷時欠損像の早期再分布は、同欠損部 (狭窄冠血管支配領域) に比べて正常部がより速い washout を示すことに起因するもの (differential washout) で、TEBO 投与後約 10 分で正常化すると報告もみられる¹²⁾。今回は、早期撮像を配慮したため、画質低下および早期再分布に起因する不一致は少ないと考えられた。また、安静時に比べ運動負荷時に一致率が低下する傾向をみなかったことも早期再分布による不一致の關与は少ないことを示している。そこで、肝臓集積の關与を検討すべく心筋 9 セグメントにおいてそれぞれ一致率を検討したところ、肝臓に近接する後壁と下壁のセグメントは他のセグメントより一致率がやや低いことが観察された。また本検討で、TEBO 像で判定不能であった 17 セグメントが全て後下壁であったことも加えると、肝臓集積の影響が一致率低下に關与していると考えられた。しかし一方、TEBO は比較的エネルギーが高く、また脂溶性で受動拡散によ

って高い心筋摂取率を示すため、 ^{201}Tl よりも心筋血流を良好に反映した画像を提供する能力を持つことを考慮すると、両所見の不一致には TEBO 側の原因だけでなく、 ^{201}Tl 側にも吸収による減衰などのマイナス因子が關与すると思われる。例えば症例 1 では、TEBO の方が冠動脈狭窄部位に一致した欠損像が鮮明に描出されているが、 ^{201}Tl では欠損の辺縁が不明瞭でより拡大傾向を示した。この点については、今後さらに検討してゆく必要がある。なお、今回の検討で、運動負荷時の比較に際しては、両検査で負荷ピークの double product がほぼ一致していたため、負荷条件の差異による不一致は少ないと考えられた。

3. 冠動脈病変の検出

^{201}Tl と比較すべく厳密に選ばれた 110 例の冠動脈疾患例において、75% 以上の有意冠狭窄病変検出における Sn と Sp を検討した。症例ごとの検討では Sn は 86.6%, Sp は 53.9% で Sp は低い傾向をみたが、この成績は ^{201}Tl (Sn 90.7%, Sp 46.2%) との間に差がなく、 ^{201}Tl とほぼ同様の診断精度を示した。冠血管別の検討でも同診断精度は ^{201}Tl との間に差を認めなかったが、TEBO および ^{201}Tl ともに LCX 病変の検出の Sn が低く (49.0%, 46.9%), また RCA 病変の Sp が低い (52.5%, 54.2%) 傾向が注目された。前者については、RCA 病変と合併した LCX 病變の検出に際して各支配領域の欠損部の融合によってしばしば LCX 病變の判定が困難であったことによると考えられた。後者については、 ^{201}Tl の場合、低エネルギーであるため吸収の影響で RCA 領域に偽陽性所見を生じやすい (Sp 低下) ことが知られている。比較的エネルギーの高い TEBO の場合は、むしろ肝臓集積の増加による心/肝比の低下に起因すると推定された。このように、今回の成績では冠動脈病變の検出精度は ^{201}Tl とほぼ同程度であることが示されたが、これは欧米での成績に一致していた。なお、今回は運動負荷を採用したが TEBO 心筋摂取および心筋クリアランスの冠血流依存性から考えて、負荷終了に伴い冠血流分布異常が速やかに正常化する運動負荷法よりも、同異

常が長時間持続するジピリダモール負荷¹⁸⁾やアデノシン負荷の方がTEBOによる冠動脈病変の検出には適しているかもしれない。またTEBOの局所心筋washout解析に基づいて、冠動脈病変の診断が可能であることが最近指摘されており、その解析法も含めて今後検討が必要と考えられる。

4. 心筋 viability の判定

^{201}Tl では、非梗塞例でも高度冠狭窄例では運動負荷時欠損部の再分布が遅延して心筋 viability が正しく評価されない場合がある。したがって、再分布現象を利用せずに運動負荷時、安静時の二回の検査を行うTEBOは、 ^{201}Tl よりも心筋 viability の評価に役立つことが予想される。しかし、3本の主要冠血管支配領域を、「梗塞」あるいは心筋 viability のある「虚血」のいずれかをrefillingの有無に基づいて判定したところ、 ^{201}Tl とTEBOの一致率は78.9%と比較的高く、また ^{201}Tl で「梗塞」と判定されたがTEBOで「虚血」と判定された領域はわずか14領域(3.7%)にすぎなかった。さらには、TEBOで「梗塞」と判定されたが ^{201}Tl で「虚血」と判定された領域もほぼ同数に認められ、以上より心筋 viability の評価における ^{201}Tl とTEBOの優劣は判定できなかった。しかし症例1および2のように心筋 viability 評価にTEBOの方が明らかに優れる症例が認められ、この問題についてもさらに検討が必要であろう。

5. 疾患別陽性率

今回、非常に多くの冠動脈疾患患者で検討が行われ、心筋梗塞例ではきわめて高い陽性率(94.0%)を示した。狭心症例では、軽度冠狭窄例や運動負荷が不十分な症例が含まれたためか陽性率はやや低い傾向を示した(66.1%)。しかし、いずれも ^{201}Tl とほぼ同等の陽性率であった。他の心疾患患者の場合では症例数が少なかったものの、心筋症例では心筋線維化を示す欠損像が ^{201}Tl とほぼ同様に観察され、冠動脈疾患以外の心筋疾患患者においても心筋障害の検出に有用性があると考えられた。

6. 安全性

自他覚症状、身体所見および各種臨床検査値について調査し安全性を評価した。その結果、本剤投与に起因すると考えられる自他覚症状の異常は全く観察されず、尿・血液検査所見からも臨床的に問題となるような異常は観察されなかった。これは、欧米における臨床試験の結果とも一致し、本剤は安全性についてはほとんど問題がないと考えられた。

7. 有効性および有用性

TEBOによるSPECTイメージングは撮像条件の適正化を図れば、従来から利用されている単検出器型のSPECT装置で撮像可能であり、 ^{201}Tl とほぼ同等の診断的意義を持つと考えられた。また、運動負荷時と安静時の二回の検査が約1時間の間隔で実施できるため、4時間後再分布像の撮像に必要な ^{201}Tl よりも検査が効率よく行えることが大きな利点と考えられた。さらに本剤はコールドキットの形で供給されるため緊急検査に対応でき、また大量投与が可能のためファーストパス法による心機能検査も同時に行えるなど多くの付加価値を有する。かかる利点に加えて、本剤の安全性および診断的有効性を総合して評価された臨床的有用性は、「有用」以上で79.0%、「やや有用」以上で98.4%の症例に指摘され、本剤の有用性が高く評価された。

V. まとめ

^{99m}Tc -Teboroxime の臨床的有用性について、主として冠動脈疾患患者を対象に、全国14施設による第III相多施設共同試験を実施した。

1. 心筋梗塞、狭心症およびその他の心疾患を有する患者194例を対象に、本剤によるSPECTイメージングの安全性、有効性および有用性を検討し、有効性については ^{201}Tl と比較評価した。

2. 本剤の画質は撮像タイミングの影響を受け、早期撮像開始(投与後2~3分)と撮像時間の短縮(終了を10~11分以内)が良い画像を得るのに重要な撮像条件であった。

3. 本剤と ^{201}Tl との画像一致率は、運動負荷

時検査では88.2%,安静時検査では89.9%であり,高い一致率を示した.ただし,本剤では後下壁領域が肝臓集積の影響によって判定が不正確になることを少数例で認めた.

4. 冠動脈病変の検出率および疾患別陽性率は ^{201}Tl とほぼ同程度であった.

5. 本剤の投与を受けた全ての患者で本剤に起因すると考えられる自覚症状ならびに臨床的に問題となるような検査値異常の出現はなく,きわめて安全性の高い薬剤と考えられた.

6. 本剤は症例全体の98.4%で有用性が認められた.

以上より,本剤は冠動脈疾患およびその他の心筋疾患の診断に,非常に有用なイメージング製剤であると考えられた.

文 献

- 1) Maublant JC, Moins N, Gachon P: Uptake and release of two new Tc-99m labeled myocardial blood flow imaging agents in cultured cardiac cells. *Eur J Nucl Med* **15**: 180-182, 1989
- 2) Leppo JA, Meerdink DJ: Comparative myocardial extraction of two technetium-labeled BATO derivatives (SQ30217, SQ32014) and thallium. *J Nucl Med* **31**: 67-74, 1990
- 3) Seldin DW, Johnson LL, Blood DK, Muschel MJ, Smith KF, Wall RM, et al: Myocardial perfusion imaging with technetium-99m SQ30,217: Comparison with thallium-201 and coronary anatomy. *J Nucl Med* **30**: 312-319, 1989
- 4) Meerdink DJ, Leppo JA: Experimental studies of the physiologic properties of technetium-99m agents: Myocardial transport of perfusion imaging agents. *Am J Cardiol* **66**: 9E-15E, 1990
- 5) Narra RK, Nunn AD, Kuczyński BL, Feld T, Wedeking P, Eckelman WC: A neutral technetium-99m complex for myocardial imaging. *J Nucl Med* **31**: 67-74, 1990
- 6) Stewart RE, Schwaiger M, Hutchins GD, Chiao P-C, Gallagher KP, Nguyen N, et al: Myocardial clearance kinetics of technetium-99m-SQ30,217: A marker of regional myocardial blood flow. *J Nucl Med* **31**: 1183-1190, 1990
- 7) 大嶽 達, 渡辺俊明, 小坂 昇, 百瀬敏光, 西川潤一, 佐々木康人, 他: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SQ30,217 心筋イメージングの臨床応用——体内動態と撮像時期の検討——. *核医学* **28**: 71-81, 1991
- 8) 石田良雄, 小塚隆弘, 大嶽 達, 佐々木康人, 久保敦司, 加藤千恵次, 他: 新しい心筋シンチグラフィ製剤 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Teboroxime (SQ30,217) の臨床評価——第 II 相多施設共同試験——. *核医学* **29**: 991-1003, 1992
- 9) Berman DS, Kiat H, Van Train KF, Friedman J, Garcia EV, Maddahi J: Comparison of SPECT using technetium-99m agents and thallium-201 and PET for the assessment of myocardial perfusion and viability. *Am J Cardiol* **66**: 72E-79E, 1990
- 10) Hendel RC, McSherry B, Karimeddini M, Leppo JA: Diagnostic value of a new myocardial perfusion agent, teboroxime (SQ30217), utilizing a rapid planar imaging protocol: Preliminary results. *JACC* **16**: 855-861, 1990
- 11) Johnson LL, Seldin DW: Clinical experience with technetium-99m teboroxime, a neutral, lipophilic myocardial perfusion imaging agent. *Am J Cardiol* **66**: 63E-67E, 1990
- 12) Yamagami H, Ishida Y, Morozumi T, Hori M, Kamada T, Kozuka T, et al: The delay of image acquisition in Tc-99m teboroxime myocardial SPECT imaging obscures exercise-induced perfusion defects [Abstract]. *J Nucl Med* **35** (5): 952, 1992
- 13) Bok BD, Bice AN, Clausen M, Wong DF, Wagner HN: Artifacts in camera based single photon emission tomography due to time activity variation. *Eur J Nucl Med* **13**: 439-442, 1987
- 14) Kim AS, Akers MS, Faber TS, Corbett JR: Dynamic myocardial perfusion imaging with Tc-99m-teboroxime in patients: comparison with thallium-201 and arteriography [Abstract]. *Circulation* **82**: III-321, 1990
- 15) Nakajima K, Taki J, Bunko H, Matsudaira M, Muramori A, Matsunari I, et al: Dynamic acquisition with a three-headed SPECT system: Application to technetium-99m-SQ30217 myocardial imaging. *J Nucl Med* **32**: 1273-1277, 1991
- 16) Zielonka JS, Bellinger R, Coleman RE, Drane W, Johnson LL, Seldin DW, et al: Multicenter clinical trial of Tc-99m-teboroxime (SQ30217, CardioTec) as a myocardial perfusion agent [Abstract]. *J Nucl Med* **30**: 1745, 1989
- 17) Marshall RC, Leidholdt EM, Zhang D-Y, Barnett CA: The effect of flow on technetium-99m-teboroxime (SQ30217) and thallium-201 extraction and retention in rabbit heart. *J Nucl Med* **32**: 1979-1988, 1991
- 18) Li QS, Solot G, Frank TL, Wagner HN, Becker LC: Tomographic myocardial perfusion imaging with technetium-99m-teboroxime at rest and after dipyridamole. *J Nucl Med* **32**: 1968-1976, 1991

Summary

Diagnostic Value of a New Myocardial Perfusion Agent, ^{99m}Tc-teboroxime (SQ30,217) in Patients with Coronary Artery Disease, Utilizing a SPECT Imaging Protocol: Multicenter Phase III Clinical Trial

Takahiro KOZUKA¹, Yoshio ISHIDA², Atsushi KUBO⁴, Tohru OTAKE³, Yasuhito SASAKI³, Kenji FUJIMORI⁶, Masayori FURUDATE⁶, Takeshi KOBAYASHI⁷, Tsuneo TAKAHASHI⁸, Toru YANAGISAWA⁸, Kenji NAKAI⁹, Naoki MORIAI¹⁰, Shozo HASHIMOTO⁴, Jun HASHIMOTO⁴, Shiro IWANAGA⁵, Masuo UJITA¹¹, Yutaka MORI¹¹, Kenji KAWAKAMI¹¹, Manabu AOKI¹¹, Junta HARADA¹¹, Takao SHIMADA¹², Motoaki IKEDA¹³, Junichi YAMAZAKI¹³, Takeshi MORISHITA¹³, Yorio TAHARA¹⁴, Haruyoshi MIZUNO¹⁴, Toru NISHIMURA¹⁴, Kyoza ISHIKAWA¹⁴, Kengo ITOH¹⁵, Sadayuki SAKUMA¹⁵, Motoo OSHIMA¹⁶, Kenichi NAKAJIMA¹⁷, Hisashi BUNKO¹⁷, Kinichi HISADA¹⁷, Hidetoshi YAMAGAMI¹, Toru KASHIWAGI¹, Hironobu OCHI¹⁸, Kaname AKIOKA¹⁹, Masayuki SASAKI²⁰, Yasuo KUWABARA²⁰, Yuichi ICHIYA²⁰, Kouji MASUDA²⁰ and Ken HAMAMOTO²¹

¹Department of Radiology, ²First Department of Medicine, Osaka University Medical School

³Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo ⁴Department of Radiology,

⁵Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University ⁶Department of Nuclear Medicine,

⁷Department of Cardiovascular Medicine, Hokkaido University, School of Medicine

⁸Department of Radiology, ⁹Department of Clinical Pathology, ¹⁰Second Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, School of Medicine ¹¹Department of Radiology,

¹²Third Department of Medicine, Jikei University School of Medicine ¹³First Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine ¹⁴Second Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine ¹⁵Department of Radiology, Nagoya University, School of Medicine

¹⁶Department of Radiology, Nagoya First Red Cross Hospital ¹⁷Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kanazawa University ¹⁸Division of Nuclear Medicine,

¹⁹First Department of Internal Medicine, Osaka City University, Medical School

²⁰Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyushu University

²¹Department of Radiology, Ehime University School of Medicine

Technetium-99m teboroxime (TEBO) is a new technetium-based myocardial perfusion imaging agent, which has high myocardial extraction and rapid myocardial washout. Its rapid myocardial washout may necessitate rapid imaging protocols. This study was designed to perform exercise/rest SPECT imaging protocols with rapid data acquisition (from 2.8 ± 1.4 min to 11.2 ± 4.1 min after injection) in 171 patients with coronary artery disease, 15 patients with cardiomyopathy and 8 patients with other heart disease. The rapid imaging protocols resulted in a high prevalence of good image quality. The diagnostic value of TEBO was recognized from the high concordance of image

findings with thallium-201 (²⁰¹Tl) scintigraphy, 88.2% in the exercise protocol and 89.9% in the rest protocol. Also, the sensitivity and specificity of TEBO for detecting coronary artery disease were comparable (86.6% and 53.9%, respectively) with those of ²⁰¹Tl (90.7% and 46.2%, respectively). No toxic effects of TEBO were observed in subjective and objective clinical findings and blood examinations. TEBO was finally evaluated to be useful in 98.4% of the patients. Thus, this agent has good clinical potential for myocardial perfusion imaging.

Key words: ^{99m}Tc-Teboroxime, SPECT, Myocardial perfusion, ²⁰¹Tl, Coronary artery disease.