

## 《原 著》

# アデノシン三リン酸二ナトリウム(ATP)負荷タリウム 心筋シンチグラフィの診断能および副作用

——虚血性心疾患における冠動脈有意狭窄病変の診断能——

木下信一郎\* 鈴木 成雄\* 進藤 晃\* 渡辺 圭子\*  
 村松 俊裕\* 井出 雅生\* 土肥 豊\* 山下 三朗\*\*  
 鈴木 哲男\*\*\* 西村 克之\*\*\*\* 宮前 達也\*\*\*\*

**要旨** ATP 負荷タリウム心筋シンチグラフィの至適投与量、診断能、副作用出現頻度について 172 名の虚血性心疾患患者を対象に検討した。診断能は冠動脈造影を施行した 111 名全体で感度 87.5%、特異度 83.9%、診断精度 86.5% であった。ATP 0.16 mg/kg 投与群は感度 92.2%、特異度 81.3%、診断精度 89.6% であり、0.18 mg/kg 投与群は感度 79.3%、特異度 86.7%、診断精度 81.8% であった ( $p=NS$ )。副作用出現度は、172 名中 144 名、83.7% に出現した。胸痛が最も多く、次いで紅潮感、ST 低下などが出現した。0.16 mg 投与群では 88.6%、0.18 mg 投与群では 74.6% に出現した ( $p=NS$ )。しかし、すべての副作用は ATP 投与終了 2 分以内に消失し、いずれの症例も治療を要さなかった。投与量については、体重 1 kg 当たり 1 分間 0.16 mg が至適量と考えられた。ATP 負荷タリウム心筋シンチグラフィは虚血性心疾患診断に有効で、その安全性は高いと認められた。

(核医学 31: 935-941, 1994)

## I. 緒 言

近年、米国において代謝時間のきわめて短いアデノシンを用いたタリウム心筋シンチグラフィが開発され、その虚血性心疾患診断における有用性は多数報告されている<sup>1~3)</sup>。しかし、本邦ではアデノシンは医薬品として認可されていない。そこで、われわれは体内で速やかにアデノシンに代謝されるアデノシン三リン酸二ナトリウム(ATP)を用いたタリウム心筋シンチグラフィを開発し、

その有用性と安全性についてはすでに報告したが<sup>4)</sup> 少数例によるものであり、多数例による検討はいまだなされていない。また、その報告は 0.16 mg/kg/min 5 分間の投与とするものであったが、0.18 mg/kg/min 投与については検討していない。そこで今回多数例を対象として ATP 負荷タリウム心筋シンチグラフィの至適投与量と診断および副作用について検討した。

## II. 方 法

対象は、虚血性心疾患患者およびそれを疑われた 172 名とした。内訳は、男性 110 名、女性 62 名、平均年齢は  $64 \pm 12$  歳 (25~84 歳)、陳旧性心筋梗塞 51 名、狭心症およびその疑診 121 名であった。検査期間は 1991 年 7 月から 1993 年 6 月の間であった。111 名に冠動脈造影を施行し、A.H.A. 分類<sup>5)</sup> の 75% 狹窄以上を有意狭窄とした。梗塞病変を含む冠動脈病変は有意狭窄なし 18 名、

\* 埼玉医科大学第二内科

\*\* 小川赤十字病院内科

\*\*\* 富士吉田市立病院内科

\*\*\*\* 埼玉医科大学放射線科

受付：5 年 11 月 5 日

最終稿受付：6 年 5 月 20 日

別刷請求先：埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38

(番号 350-04)

埼玉医科大学第二内科

木 下 信一郎

1枝病変58名、2枝病変23名、3枝病変12名であった。判定は再分布の有無により、梗塞病変は判定から除外した。

なお、II°以上の房室ブロックおよび気管支喘息例には検査を行わなかった。また検査当日は朝食は絶食とし、ジピリダモールおよびキサンチン製剤は服薬中止とした。

投与法は、ATP(アデホスコーワL注4号、興和新薬)に5%ブドウ糖液を加え、全量を12.5mlとして毎分2.5mlで5分間自動注入器(テルモ社製STC-521)を用いて持続投与した。ATPは、体重1kg当たり1分間に0.16mgを105名に、0.18mgを67名に投与した。ATPの投与法は、ATPとタリウムを右肘静脈の同一ラインから注入する1系統注入法を14名、右肘静脈よりATP、左肘静脈よりタリウムを注入する2系統注入法を158名に用いた<sup>6)</sup>。ATP投与3分経過時点では塩化タリウム111MBq(3mCi)を静注し、ATP投与終了10分後に初期像、180分後に遅延像を撮像した。12誘導心電図および血圧測定を負荷前、中、負荷後2分まで1分ごとに行い、負荷終了まで持続的に心電図をモニターした。自覚症状の有無は、随時確認した。撮像はSPECT法により右前斜位45°から左後斜位45°までの180°回転32ステップで行った。撮像時間は初期像20秒、遅延像25秒とした。シンチカメラは、シーメンス社製ZLC7500または島津社製SNC510Rにそれぞれ低エネルギー用汎用コリメータを装着して用い、接続した画像処理用コンピュータは、前者はシンチパック2400または同24000、後者は同7000を用いた。画像再構成は、Shepp and Loganのフィルターを用いた。

読影は、経験ある2名の医師が独立して視覚的に行い不一致例の判定は合議によった。

ATP負荷タリウム心筋シンチグラフィについては、すべての対象者に検査の意味および副作用について説明し、その同意を得た。

### III. 結 果

#### 1. 血行動態の変化

ATP投与によって心拍数は、負荷前心拍数

**Table 1** Sensitivity, specificity and accuracy of ATP thallium scintigraphy

	All	0.16	0.18
Sensitivity	86.6	92.2	79.3*
Specificity	82.8	81.3	86.7*
Accuracy	85.6	89.6	81.7*

(%)

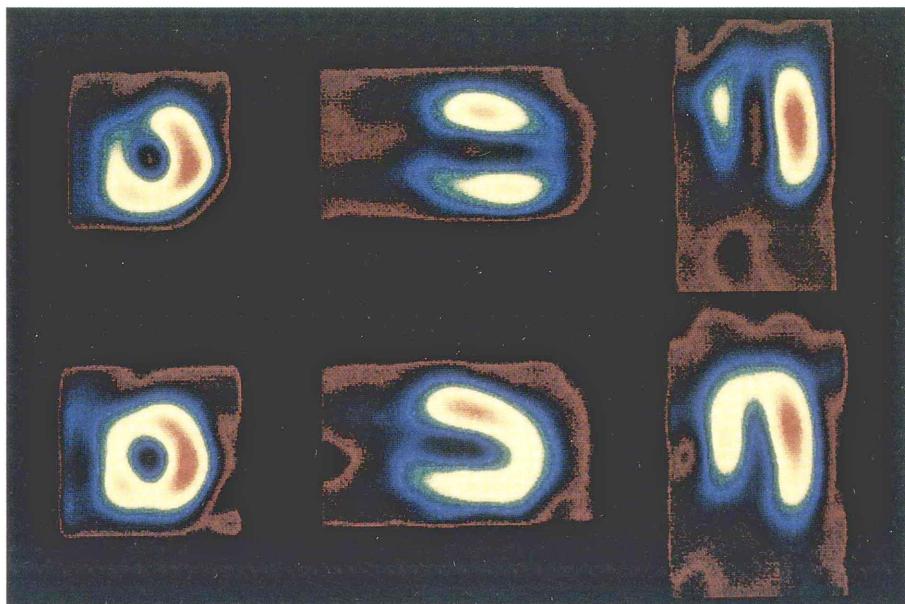
All: all patients who underwent coronary arteriography. 0.16: the group of patients who received ATP infusion rate of 0.16 mg/kg/min. 0.18: the group of patients who received ATP infusion rate of 0.18 mg/kg/min. \*: p=NS between 0.16 group and 0.18 group.

68±12/minから負荷時最大心拍数79±16/minに増加し(p<0.01)、血圧は負荷前血圧138±22mmHgから負荷時血圧127±27mmHgに低下した(p<0.01)。

#### 2. 冠動脈病変検出能

冠動脈造影を施行した111名(0.16mg投与群67名、0.18mg投与群44名)を対象とした場合、冠動脈病変検出能は真陽性(TP)70名、偽陰性(FN)10名、真陰性(TN)26名、偽陽性(FP)5名で感度87.5%、特異度83.9%、診断精度86.5%であった。投与量別では、0.16mg投与群はTP47名、FN4名、TN13名、FP3名で感度92.2%、特異度81.3%、診断精度89.6%、0.18mg投与群はTP23名、FN6名、TN13名、FP2名で感度79.3%、特異度86.7%、診断精度81.8%であった。0.16mg投与群と0.18mg投与群の冠動脈病変検出能は両群間に有意差はなかった(Table 1)。

病変数別では全111名中、病変なし例はTN13名、FP6名で特異度68.4%であった。1枝病変例はTP41名、FN8名、TN9名、FPなしで感度83.7%、特異度100%、診断精度86.2%、多枝病変例はTP30名、FN1名、TN3名、FPなしで感度96.8%、特異度100%、診断精度97.1%であった。1枝病変例と多枝病変例の冠動脈病変検出能に有意差はなかった。この病変数別の診断能を投与量ごとに見ると、0.16mg投与群では1枝病変例はTP26名、FN2名、TN2名、FPなしで感度92.9%、特異度100%、診断精度93.3%、多枝病変例はTP22名、FN1名、TN2名、FPな



**Fig. 1** SPECT images obtained from 68 male with 90% stenosis of left anterior descending coronary artery. Redistribution is noticed in antero-septal wall. Upper: stress image. Lower: delayed image. Left: short axis. Middle: vertical long axis. Right: horizontal axis.

**Table 2** Sensitivity, specificity and accuracy in comparison between single vessel disease and multi-vessels disease

	All		0.16		0.18	
	IVD	MVD	IVD	MVD	IVD	MVD
Sensitivity	83.7	96.8*	92.9	95.7**	71.4	100***
Specificity	100	100*	100	100**	100	100***
Accuracy	86.2	97.1*	93.3	96.0**	78.6	100***

(%)

1VD: one vessel disease. MVD: two or three vessels disease. 0.16: the group of patients who received ATP infusion rate of 0.16 mg/kg/min. 0.18: the group of patients who received ATP infusion rate of 0.18 mg/kg/min.

\*: p=NS between one vessel disease and multi-vessels disease in all patients. \*\*: p=NS between one vessel disease and multi-vessels disease in 0.16 group. \*\*\*: p=NS between one vessel disease and multi-vessels disease in 0.18 group.

して感度 95.7%，特異度 100%，診断精度 96% であった。0.18 mg 投与群では、1 枝病変例は TP 15 名, FN 6 名, TN 7 名, FP なしで感度 71.4%，特異度 100%，診断精度 78.6%，多枝病変例は TP 8 名, FN なし, TN 1 名, FP なしで感度，特異度，診断精度とも 100% であった。0.16 mg 投与群と 0.18 mg 投与群とも、1 枝病変例と多枝病

変例の冠動脈病変検出能に有意差はなかった (Table 2)。

### 3. 虚血心筋診断能と梗塞心筋診断能

75% 狹窄以上の有意狭窄を持つ患者で左室造影を施行した 75 名 93 病変を対象に、その狭窄冠動脈の支配区域の壁運動が正常または収縮低下の場合を虚血心筋、無収縮または奇異性収縮を梗塞

心筋、ATP 負荷タリウム心筋シンチグラフィでの再分布を虚血心筋、持続欠損を梗塞心筋として左室造影の区域と ATP 負荷タリウム心筋シンチグラフィの区域を対応させて、虚血心筋診断能および梗塞心筋診断能を求めた。

ATP 負荷タリウム心筋シンチグラフィで虚血心筋と判定した 74 区域中 62 区域が左室造影上虚血心筋、12 区域が梗塞心筋であった。また、ATP 負荷タリウム心筋シンチグラフィで梗塞心筋と診断した 19 区域中 14 区域が左室造影上梗塞心筋、5 区域が虚血心筋であった。ATP 負荷タリウム心筋シンチグラフィの虚血心筋診断能は 83.8% (62/74)、梗塞心筋診断能は 73.7% (14/19) であった。

ここで ATP 負荷タリウム心筋シンチグラフィの代表的な症例を示す。症例は 69 歳男性の労作狭心症例で、冠動脈造影上、左前下行枝 #6 に 90% 狹窄を認めた。ATP 負荷タリウム心筋シンチグラフィでは、前壁中隔領域に再分布所見を認めた (Fig. 1)。

#### 4. 副作用

副作用は 144 名 (83.7%) に出現した。その内容は胸痛 94 名 (54.7%)、灼熱感 47 名 (27.2%)、呼吸苦 15 名 (8.7%)、低血圧 (収縮期圧 90 mmHg 以下) 14 名 (8.1%)、頭痛 12 名 (7.0%)、めまい感 7 名 (4.1%)、口渴感 5 名 (2.9%)、知覚異常、動悸、咽頭異和感各 4 名 (2.3%)、心窓部異和感 2 名 (1.2%)、舌異和感、鼻異和感、耳鳴、嘔気、腹痛

各 1 名 (0.6%)、心電図異常としては ST 低下 (1 mm 以上の水平型または下降型) 24 名 (14.0%)、房室ブロック 10 名 (5.8%)、II° 房室ブロック 9 名、III° 房室ブロック 1 名、心室性期外収縮の増悪 1 名 (0.6%) であった。投与量別の出現頻度は 0.16 mg 投与群、0.18 mg 投与群それぞれ 105 名中 93 名 (88.6%)、67 名中 51 名 (76.1%) で両群間で有意差はなかった。すべての副作用は投与終了 2 分以内に軽快し、治療を要した例はなかった。また、房室ブロックや低血圧などの検査遂行に影響を与える副作用は、投与中止後直ちに前者では消失、後者では改善に転じた。

#### VI. 考 案

ATP は体内で速やかにアデノシンに代謝され、その細動脈拡張作用を発現する。Wilson らは、アデノシンの最大冠動脈拡張作用は、0.14 mg/kg/

Table 3 Sensitivity, specificity and accuracy in comparison between Adenosine and ATP

	Adenosine	ATP	(1993)
	Nguyen (1990 J Am Coll Cardiol)	Coyne (1991 J Am Coll Cardiol)	(%)
Sensitivity	92	83	87
Specificity	100	75	83
Accuracy	93	79	86

Adenosine: Adenosine thallium scintigraphy.

ATP: ATP thallium scintigraphy.

Table 4 Side effects in comparison between Adenosine and ATP

	Adenosine			ATP
	Verani (1990 Circulation)	Nguyen (1990 J Am Coll Cardiol)	Coyne (1991 J Am Coll Cardiol)	(1993)
Chest pain	57	38	57	55
Headache	35	20	22	7
Flushing	29	58	61	27
ST depression	12	13	0	14
AV block	10 (1°)	13 (1°)	4 (2°3°)	6 (2°3°)
Hypotension	0	2	0	8

(%)

Adenosine: Adenosine thallium scintigraphy. ATP: ATP thallium scintigraphy. AV block: atrio-ventricular block.

min で得られると報告している<sup>7)</sup>。また、多数のアデノシン負荷タリウム心筋シンチグラフィの報告も、0.14 mg/kg/min で施行されている<sup>1~3)</sup>。ATP の分子量(605)は、アデノシン(267)の約 2 倍であり、ATP 負荷タリウム心筋シンチグラフィをアデノシンと同モル数で施行するには、ATP 0.28 mg/kg/min の投与量が必要である。しかし、われわれの以前の報告<sup>4)</sup>および今回の検討から、0.16 mg/kg/min の ATP 投与で報告されているアデノシン負荷タリウム心筋シンチグラフィとほぼ同等の診断能(Table 3)、副作用出現率(Table 4)を示していると考えられた<sup>1~3,8~11)</sup>。

この理由としては、肘静脈から投与された ATP はアデノシンに代謝されながら冠循環に達するのに対し、同じ肘静脈からアデノシンを投与した場合は冠循環に達するまでに代謝されるため、冠循環でのアデノシン濃度は ATP 負荷の方がアデノシン負荷より高くなるためと推定された。そして、その至適投与量は 0.16 mg 投与群と 0.18 mg 投与群で、診断能と副作用出現率に有意差はなく、体重 1 kg 当たり 1 分間に 0.16 mg の ATP 投与が前回報告の結論どおり至適量と考えられた。

診断能について冠動脈病変検出能は全体で感度 87.5%，特異度 83.9%，診断精度 86.5% と優れた冠動脈病変検出能が認められた。これは、一般的に言われている運動負荷タリウム心筋シンチグラフィの診断能である感度 85%，特異度 90% に匹敵した<sup>12)</sup>。また、アデノシン負荷タリウム心筋シンチグラフィにおけるいくつかの報告ともほぼ同等であり、ATP 負荷タリウム心筋シンチグラフィの冠動脈病変検出能は運動負荷、アデノシン負荷の両負荷タリウム心筋シンチグラフィのそれと同程度であると考えられた。そして、ATP 負荷タリウム心筋シンチグラフィの対象としては、通常の虚血性心疾患の診断ばかりでなく、虚血性心疾患の存在が疑われながら、歩行困難などのために運動負荷タリウム心筋シンチグラフィを施行しえない、高齢者や脳血管障害患者などの運動負荷困難例がよい適応と考えられた。

投与量別の冠動脈病変検出能は 0.16 mg 投与群、

0.18 mg 投与群の感度はそれぞれ 92.2%，79.3%，特異度はそれぞれ 81.3%，86.7%，診断精度はそれぞれ 89.6%，81.8% と両群間で有意差はなかったが、0.16 mg 投与群にやや感度が優れている傾向を認めた。

病変数別の診断能は、1 枝病変例と多枝病変例の感度はそれぞれ 83.7%，96.8%，特異度はともに 100%，診断精度はそれぞれ 86.2%，97.1% であり、両群間に有意差はないものの多枝病変例にやや感度が優れた傾向を認めた。同様の結果は、アデノシン負荷タリウム心筋シンチグラフィでも報告されている<sup>9)</sup>。これは多枝病変例の場合、運動負荷では負荷によって正常冠動脈と狭窄冠動脈に血流差を生じた時点で、最狭窄病変の心筋虚血のためにそれ以上の運動の持続が困難な症例が多く、それ以外の狭窄冠動脈病変の検出が困難である。それに対し、ATP 負荷では ATP 投与時に心筋虚血を伴うことなく正常冠動脈と狭窄冠動脈の間に血流差を生じさせることから、複数の狭窄病変を描出しうるためと推察された。

虚血心筋診断能と梗塞心筋診断能では、梗塞心筋診断能がやや低値であった。この理由として、いわゆる stunned myocardium や hibernating myocardium では左室造影上無収縮であっても、その領域には viability のある心筋が存在しているが、今回の検討方法では、ATP 負荷タリウム心筋シンチグラフィが虚血心筋と判定した左室造影上の無収縮領域の心筋が、眞の梗塞心筋か否かを評価できていないためと考えられた。

副作用については施行例の 83.7% に認められ、アデノシン負荷タリウム心筋シンチグラフィとほぼ同程度の出現率であった<sup>1~3,8~11)</sup>。この出現率はスクリーニング検査としてはやや高いと考えられるが、ほとんどの症状は ATP の体内における半減期が約 10 数秒ときわめて短いため、薬物を用いることなく終了 2 分以内に軽快し、全例でいかなる治療も要さなかった。また、検査による心筋梗塞発症例や死亡例は 1 例も認めなかった。副作用の出現率は、Lam ら<sup>13)</sup>によるジピリダモール負荷タリウム心筋シンチグラフィでの結果と比

較すると、ATP負荷タリウム心筋シンチグラフィの方がその出現は多い。しかし、副作用の出現でアミノフィリンやニトログリセリンを要した例が、ジピリダモール負荷タリウム心筋シンチグラフィでは約20%あるのに対し、ATP負荷タリウム心筋シンチグラフィでは一例もなく、さらに低血圧、房室ブロックなどの重篤とされる副作用出現時や強い自覚症状出現時などのATP投与中止例においても、中止直前に対側肘静脈からタリウム投与を行うことで検査を遂行し得た。このようにATP負荷タリウム心筋シンチグラフィの安全性はきわめて高いと考えられた。また、1系統注入法では副作用はタリウム注入直後に発生することが多く、これを避けるためにも、あるいは副作用出現時のタリウム注入経路を確保するためにも2系統注入法は必須と考えられた。

## V. 結語

1) ATP負荷タリウム心筋シンチグラフィを172名と多数例で施行し、その至適投与量、診断能、副作用出現率について検討した。

2) その至適投与量は、体重1kg当たり1分間に0.16mgであった。冠動脈病変検出能は感度86.6%、特異度82.8%、診断精度85.6%と運動負荷、アデノシン負荷タリウム心筋シンチグラフィのそれと同等であった。

3) 副作用は172名中144名(83.7%)に出現したが、アデノシン負荷タリウム心筋シンチグラフィのそれと同程度であり、いずれもいかなる治療も要することなく軽快し、安全性の高い検査法と考えられた。

## 文献

- Coyne EP, Belvedere DA, Vande Streek PR, 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
- 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 unstable to exercise. *Circulation* **82**: 80-87, 1990
- Nguyen T, Heo J, Ogilby JD: 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
- 木下信一郎、山下三朗、鈴木哲男、土肥 豊、西村克之、宮前達也、他：アデノシン三リシン酸二ナトリウム(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。核医学 **28**: 1509-1513, 1991
- AHA Committee Report: A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. News from the American Heart Association. *Circulation* **51**: 5-40, 1975
- Cave V, Heo J, Cassel D, Iskandrian B, Iskandrian AS: Side effects during adenosine thallium imaging with single-port or double-port infusion protocols. *Am Heart J* **124**: 610-613, 1992
- Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD: Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* **82**: 1595-1606, 1990
- Abreu A, Mahmarian JJ, Nishimura S, Boyce TM, Verani MS: Tolerance and safety of pharmacologic coronary vasodilation with adenosine in association with thallium-201 scintigraphy in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* **18**: 730-735, 1991
- Nishimura S, Mahmarian JJ, Boyce TM, Verani MS: Quantitative thallium-201 single-photon emission computed tomography during maximal pharmacologic coronary vasodilation with adenosine for assessing coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* **18**: 736-745, 1991
- Gupta NC, Esterbrooks DJ, Hilleman DE, Mohiuddin SM: Comparison of adenosine and exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* **19**: 248-257, 1992
- Nishimura S, Mahmarian JJ, Boyce TM, Verani MS: Equivalence between adenosine and exercise thallium-201 myocardial tomography: a multicenter, prospective, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* **20**: 265-275, 1992
- 日本循環器学会研究委員会報告：診断基準：核医学的手段による心疾患診断のための診断基準委員会報告(1989-91年度)。*Jpn Circulation J* **56**: 1229-1255, 1992
- Lam JYT, Chaitman BR, Glaenzer M, Byers S, Fite J, Shah Y, et al: Safety and diagnostic accuracy of dipyridamole-thallium imaging in the elderly. *J Am Coll Cardiol* **11**: 585-589, 1988

## Summary

### The Accuracy and Side Effects of Pharmacologic Stress Thallium Myocardial Scintigraphy with Adenosine Triphosphate Disodium (ATP) Infusion in the Diagnosis of Coronary Artery Disease

Shinichiro KINOSHITA\*, Shigeo SUZUKI\*, Akira SHINDOU\*,  
 Keiko WATANABE\*, Toshihiro MURAMATSU\*, Masao IDE\*,  
 Yutaka DOHI\*, Saburou YAMASHITA\*\*, Tetsuo SUZUKI\*\*\*,  
 Katsuyuki NISHIMURA\*\*\*\* and Tatsuya MIYAMAE\*\*\*\*

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

*\*\*Department of Internal Medicine, Ogawa Red Cross Hospital*

*\*\*\*Department of Internal Medicine, Fujiyoshida Municipal Hospital*

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

The diagnostic accuracy and side effects of pharmacologic stress thallium myocardial scintigraphy with ATP infusion were studied in 172 patients with or without coronary artery disease. ATP was infused for five minutes at a rate of 0.16 mg/kg/min (group A) or 0.18 mg/kg/min (group B) via antecubital vein. One hundred and eleven (67 of group A, 44 of group B) of 172 patients underwent coronary arteriography (CAG). In 111 patients received CAG, overall sensitivity, specificity and accuracy of this method were 88%, 84% and 87%, respectively. In 67 patients of group A, these were 92%, 81% and 90%. In 44 patients of group B, 79%, 87% and 82% were documented

(NS, between group A and B). Chest pain, flushing, bradycardia and ST depression were included in side effects caused by ATP infusion. At least one of these side effects were observed in 84% of the all 172 patients, 89% of group A and 75% of group B (NS). But, all of the side effects were spontaneously alleviated within two minutes without any therapy. In conclusion, pharmacologic stress myocardial scintigraphy with ATP infusion is very accurate and safe, and infusion rate of 0.16 mg/kg/min is optimal for this purpose.

**Key words:** Coronary artery disease, ATP, Thallium myocardial scintigraphy, Pharmacologic stress, Diagnostic efficiency.