

《原 著》

心筋 viability 評価法としてのニトログリセリン舌下併用 ²⁰¹Tl 再静注法の試み

宮川 正男* 熊野 正士* 関谷 達人** 渡辺 浩毅**
橋田 啓** 塩出 昌弘** 西村 一孝** 阿久津 弘**
井町 恒雄*** 棚田 修二**** 濱本 研****

要旨 虚血性心疾患 80 例につき、従来の運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋 SPECT 少量再静注法を施行した 40 例と再静注直前にニトログリセリン舌下を併用した 40 例との間で再分布の程度を比較し、ニトログリセリン併用法の有用性を検討した。ニトログリセリン舌下群において SPECT 後期像の 200 区域中、固定性欠損は 50 区域に存在し、そのうち再静注像にて fill in が認められたのは 21 区域 (42%) であった。一方、非舌下群では後期像で固定性欠損は 51 区域に存在したが、再静注像での fill in は 16 区域 (31%) とニトログリセリン舌下群に比して低率であった。また、後期像において不完全再分布を示した区域に再静注像で fill in を認めた割合は、非舌下群の 17/42 (41%) に対し、ニトログリセリン舌下群では 22/44 (50%) と高率であった。また、側副血行支配領域において ²⁰¹Tl の fill in を認めた区域数の割合は、非舌下群に比しニトログリセリン舌下群で有意に大であった ($p<0.05$)。これらの結果から、ニトログリセリン舌下再静注法は、従来法による心筋 viability の過小評価を防止する有用な方法であることが示唆された。

(核医学 31: 943-950, 1994)

I. はじめに

近年、経皮的冠状動脈血管形成術 (PTCA) や冠状動脈バイパス手術 (CABG) の普及に伴い、これら血行再建術の適応判定が必要となる機会が増え、いわゆる心筋 viability のより確実な評価が重要になっている。心筋 viability の評価法としては、負荷心筋シンチグラフィにおける ²⁰¹Tl の再分布所見に加え、²⁰¹Tl 少量再静注法^{1,2)} や 24 時間後撮像法³⁾、また薬剤負荷心エコー法⁴⁾ 等、が

報告され、日常診療にも取り入れられている。しかし、これらの方法を用いてもなお心筋 viability を過小評価する例が存在することが知られている^{5,6)}。そこで今回われわれは生存心筋の描出能の向上を目的として、²⁰¹Tl 少量再静注にニトログリセリン舌下投与を併用する方法を考案し、従来の ²⁰¹Tl 少量静注法と比較検討を行った。

II. 対 象

発症後 1 か月以上経過した陳旧性心筋梗塞症 (OMI) 38 例を含む虚血性心疾患 80 例を対象とした。ニトログリセリン投与の有無により 40 例ずつ無作為に 2 群に分類した (Table 1)。

III. 方 法

1) 運動負荷心筋 SPECT および ²⁰¹Tl 再静注法

運動負荷は、自転車エルゴメータを用い、25 W

* 国立療養所愛媛病院放射線科

** 同 内科

*** 同 外科

**** 愛媛大学医学部放射線科

受付: 6 年 2 月 23 日

最終稿受付: 6 年 5 月 25 日

別刷請求先: 愛媛県温泉郡重信町横河原 366 (☎791-02)

国立療養所愛媛病院放射線科

宮川 正 男

ットより 3 分ごとに 25 ワットずつ増加させる多段階漸増負荷を用い, symptom limited の最大運動負荷時に ^{201}Tl を 111 MBq 静注し, 同負荷を 1 分間継続した. 回転型ガンマカメラを用いて静注 10 分後に負荷後像, 4 時間後に後期像の心筋 SPECT データ収集を行った. 後期像で不完全再分布 (IRD) あるいは固定性欠損 (FD) を認めた症例をニトログリセリン 0.6 mg を舌下させる群 (NTG (+) 群) とさせない群 (NTG (-) 群) の 2 群に無作為に分類した. NTG (+) 群には舌下後 4-5 分目に ^{201}Tl 37 MBq を, NTG (-) 群にも同量の ^{201}Tl を再静注し, 15 分後におのの再静注像を撮像した. NTG (+) 群では舌下前および 3 分後に血圧および脈拍を測定し, 撮像前まで症状を観察した. なお, 亜硝酸剤やカルシウム拮抗剤等冠循環に影響を与える薬剤の投与は SPECT 施行前 24~48 時間全例で中止した.

2) SPECT データ収集法

左後斜位 45° から右前斜位 45° までの 180° 回転にて 6° ごと 30 方向より 1 方向 30 秒にて収集した. 前処理に Butterworth フィルタを, 画像再構成に Ramp フィルタを用いて体軸横断像を得た後, 垂直長軸, 短軸, 水平長軸の 3 断層像をスライス厚 5.3 mm で得た. 負荷後像と後期像については Bull's eye map も作成し, おのの正常例を対照とする Extent score および Severity score⁷⁾ を得た.

3) SPECT 画像評価法

得られた心筋 SPECT は左室心筋を心尖部, 前壁, 中隔, 下後壁, 側壁の 5 区域に区分して, 3 人の医師により視覚的に評価した. 再分布の判定は, 完全再分布 (CRD), 不完全再分布 (IRD), 再分布のない固定性欠損 (FD) の 3 つに分類して後期像と再静注像の間で再分布の程度を比較検討した.

4) 冠動脈造影

全例に SPECT 施行の前後 1 週間以内に冠動脈造影 (CAG) を施行した. 主に Judkins 法により施行し, AHA 分類 75% 以上を有意狭窄とした. 側副血行路の評価は四段階 (none, poor, fair,

good) に分けて行い, fair および good を側副血行路良好とした.

5) 統計処理

各群における数値は平均±標準偏差で表した. また有意差の検定には Student t-test ないし χ^2 検定を用い, $p < 0.05$ をもって有意とした.

IV. 結 果

1. 二群間の臨床像の比較およびニトログリセリン舌下による副作用

NTG (+), (-) の両群間で, 年齢, 男女比, OMI 症例数, CAG 上有意狭窄を有する冠動脈数および病変部位, 側副血行路良好の症例数, SPECT 後期像における Extent score および Severity score に有意差はなかった (Table 1).

NTG (+) 群においてはニトログリセリン舌下による副作用を観察した. ニトログリセリン投与前の収縮期血圧は 144 ± 23 mmHg であるのに対し, 投与後 3 分では 126 ± 22 mmHg と有意に低下

Table 1 Clinical profiles of NTG (+) and (-) groups

NTG	(+)	(-)
Total number of patients	40	40
Age (y.o.)	65.1 ± 9.3	63.0 ± 9.7
Male	34 (85%)	34 (85%)
OMI	18 (45%)	20 (50%)
CAD		
None	1 (2%)	1 (2%)
1 vessel	19 (48%)	19 (48%)
2 vessels	16 (40%)	15 (38%)
3 vessels	4 (10%)	5 (12%)
Site of CAD		
LAD	26 (41%)	28 (44%)
LCX	14 (22%)	15 (23%)
RCA	23 (37%)	21 (33%)
Collaterals		
None-Poor	22 (55%)	21 (52%)
Fair-Good	18 (45%)	19 (48%)
Extent Score	0.31 ± 0.19	0.33 ± 0.17
Severity Score	32.7 ± 30.2	35.1 ± 28.0

NTG (nitroglycerin), OMI (old myocardial infarction), CAD (coronary artery disease), LAD (left anterior descending artery), LCX (left circumflex artery), RCA (right coronary artery)

Table 2 ^{201}Tl redistribution on the delayed and the reinjection scans in the NTG(+) group

Delayed scan	Reinjection scan with NTG			Total
	CRD	IRD	FD	
CRD	24	2	0	26
IRD	22	22	0	44
FD	2	19	29	50
Total	48	43	29	120

Values are the number of areas.

CRD (complete redistribution), IRD (incomplete redistribution), FD (fixed defect), NTG (nitroglycerin)

Table 3 ^{201}Tl redistribution on the delayed and the reinjection scans in the NTG(-) group

Delayed scan	Reinjection scan without NTG			Total
	CRD	IRD	FD	
CRD	26	2	0	28
IRD	17	25	0	42
FD	1	15	35	51
Total	44	42	35	121

(abbreviations are same as in Table 2)

した ($p < 0.01$). しかし拡張期血圧は 81 ± 9 mmHg が 79 ± 11 mmHg へ, 心拍数は 65 ± 10 が 69 ± 13 へといずれも投与前後で有意差を認めなかった. 頭重感, めまい, 気分不良等の副作用を 6 例 (15%) に認めたが, 意識消失等の重篤な副作用は認められなかった.

2. 再静注像と後期像の ^{201}Tl 再分布所見の比較

次に NTG(+), (-) の各群における SPECT 後期像と再静注像の間の再分布所見を比較した. NTG(+) 群において, 後期像の全 200 区域から正常部の 80 区域を除いた 120 区域中, FD は 50 区域に存在し, そのうち再静注像にて ^{201}Tl の fill in が認められたのは 21 区域 (42%) であった (Table 2). これに対し, NTG(-) 群では後期像において正常部の 79 区域を除いた 121 区域中, FD は 51 区域に存在し, 再静注像にて fill in は 16 区域 (31%) と低率であった (Table 3). また同様に後期像における IRD の区域に再静注像で fill in を認めた割合は NTG(+) 群で 22/44 (50%) に

Table 4 ^{201}Tl redistribution in the collateralized areas of the NTG(+) group

Delayed scan	Reinjection scan with NTG			Total
	CRD	IRD	FD	
CRD	10	0	0	10
IRD	9	2	0	11
FD	2	9	4	15
Total	21	11	4	36

Table 5 ^{201}Tl redistribution in the collateralized areas of the NTG(-) group

Delayed scan	Reinjection scan without NTG			Total
	CRD	IRD	FD	
CRD	11	0	0	11
IRD	7	6	0	13
FD	1	6	8	15
Total	19	12	8	39

対し, ニトログリセリン(-) 群では 17/42 (41%) と低率であった. FD および IRD 区域双方では再静注像にて ^{201}Tl の fill in を認めた割合は, NTG(-) 群の 36% に対し, NTG(+) 群で 46% と明らかに高率であった.

3. 側副血行支配領域における ^{201}Tl 再分布所見の比較

側副血行路が良好な症例は NTG(+) 群において 18 例, NTG(-) 群では 19 例存在し, 側副血行により血流を得ている区域数は NTG(+) 群で 36 区域, NTG(-) 群では 39 区域存在した (Table 1). Table 4 および 5 に示すごとく, NTG(+) 群において後期像で IRD および FD を呈した 26 区域中, 20 区域 (76.9%) で再静注像で fill in が認められたのに対し, NTG(-) 群では 28 区域中 14 区域 (50%) に fill in を認めるにすぎなかった. 側副血行支配領域における fill in が認められた区域数の割合は, NTG(-) 群に比し NTG(+) 群で有意に大であった ($p < 0.05$).

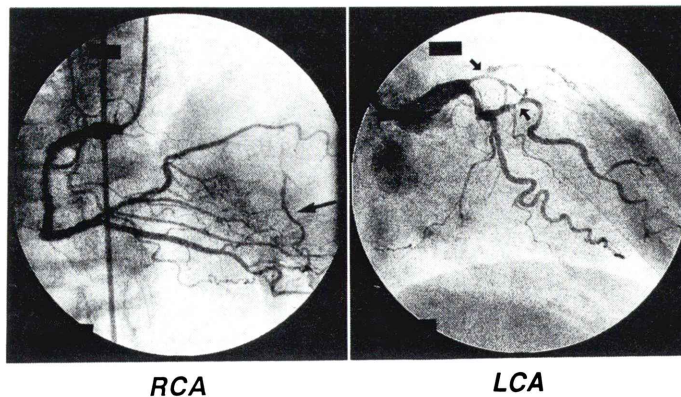


Fig. 1 Coronary arteriograms of a 67-year-old female patient with myocardial infarction. RCA: The right coronary arteriogram demonstrated no significant stenosis but the collateral artery into the left anterior descending artery (LAD; arrow). LCA: The left coronary arteriogram demonstrated a 99% stenosis (TIMI, Grade 1) at segment 6 on the LAD and a 99% stenosis (TIMI, Grade 3) on the left circumflex artery (LCX; arrows).

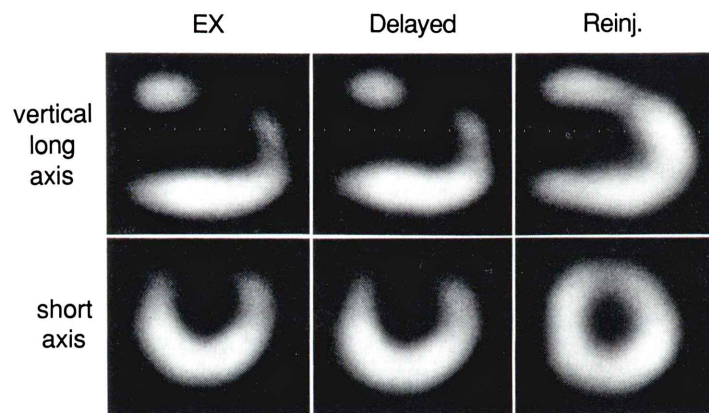


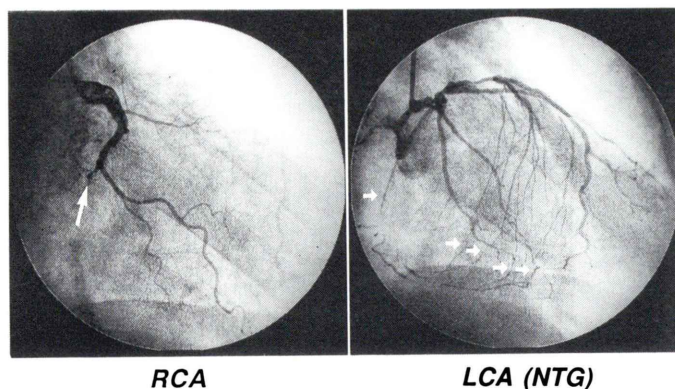
Fig. 2 SPECT images from the same patient as in Fig. 1. Exercise SPECT images showed an anterior defect which was fixed on delayed imaging and was redistributed on reinjection imaging with nitroglycerin. EX: exercise images, Delayed: 4-hr delayed images, Reinj.: post-reinjection images, Nitro + Reinj.: post-reinjection images with nitroglycerin.

4. 症例呈示

【症例 1】67 歳，女性．数年前より労作時の胸痛を自覚していた．2 か月前に持続する強い左前胸部痛を主訴として近医入院．ECG 変化等より心筋梗塞と診断された．精査目的にて紹介入院した．CAG にて左前下行枝 Seg. 6 に 99% 狭窄を認める．造影遅延を伴い，末梢は造影されなかつ

た．回旋枝にも Seg. 12 に 99% 狭窄あり．また右冠動脈から左前下行枝末梢への側副血行路を認めた (Fig. 1)．同症例の ^{201}Tl SPECT 像を Fig. 2 に示す．前壁を中心に広く固定欠損を認めるが，ニトログリセリン舌下を併用する再静注像にて同部への再分布を認めた．

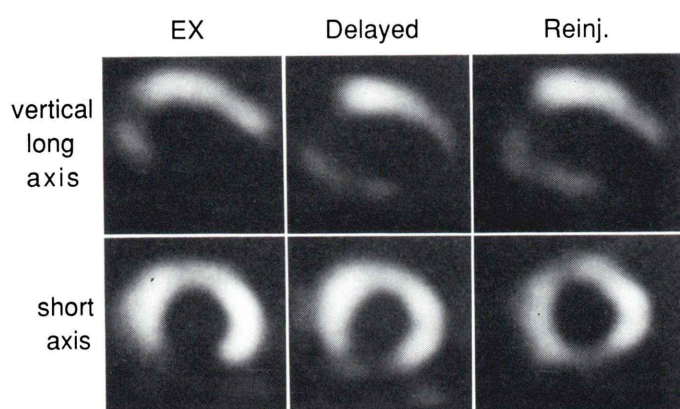
【症例 2】66 歳，男性．15 年前に心筋梗塞の

**Fig. 3**

Coronary arteriograms of a 66-year-old male patient with myocardial infarction.

RCA: The RCA was totally occluded in segment 2 (arrow).

LCA (NTG): The left coronary arteriogram, after the administration of sublingual nitroglycerin, demonstrated collateral arteries from the septal branch of the LAD and from the LCX into the RCA (small arrows).

**Fig. 4**

SPECT images from the same patient as in Fig. 3.

Exercise SPECT images showed an infero-apical defect which was partially redistributed on reinjection imaging (upper half). Thallium redistribution in the posteroinferior myocardium was more evident on reinjection imaging with nitroglycerin than without (lower half).

既往あり。1 か月前より労作時に胸痛あり、しだいに頻度が増すため入院。CAG にて左冠動脈主幹部 50%, 左前下行枝 Seg. 8; 100%, Seg. 9; 50%, 右冠動脈 Seg. 2; 100% の各狭窄と中隔枝および

回旋枝から右冠動脈末梢への良好な側副血行路を認めた (Fig. 3)。同症例におけるニトログリセリン舌下およびニトログリセリンを舌下しない ^{201}Tl SPECT 像を Fig. 4 に示す。下後壁の不完全再分

布を認めるが、再静注像における fill in はニトログリセリン舌下併用像の方が著明である。術後の SPECT および CAG では同部への血流および壁運動の改善を認めた。

V. 考 案

PTCA や CABG の適応決定において運動負荷心筋 SPECT を用いた心筋 viability の評価は重要な役割を担っている。にもかかわらず、 ^{201}Tl 静注 3-4 時間後の後期像の再分布のみによる評価では、かなりの頻度で viability を過小評価することが以前より言われてきた⁸⁾。この欠点を補うため種々の方法が試みられてきたが、中でも一日で検査が終了しかつ画質が良い等の利点を有する ^{201}Tl 少量再静注法^{1,2)} は、日常診療においても広く用いられている。またこの少量再静注法によって、CABG 後の左室壁運動の改善の予測が可能であることも示された^{9,10)}。ところが、その後の fluorine-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET を用いた比較検討により、少量再静注法を用いてもなお約 25-35% の割合で心筋 viability を過小評価するおそれがあることが指摘されている^{5,6)}。

一方、ニトログリセリンは比較的径の大きい冠動脈を拡張するため、細動脈を拡張していわゆる coronary steal 現象を引き起こす dipyridamole 等と異なり、虚血心筋領域への血流を増加させる^{11,12)}。このため ^{201}Tl 静注前にニトログリセリンを投与することで再静注後の虚血領域における ^{201}Tl 濃度の上昇が起こり、その結果 FD あるいは IRD 領域への ^{201}Tl の fill in を促すことが期待される。そこで本研究では少量再静注法の欠点を補うべく、OMI 18 例を含む虚血性心疾患 40 例について、ニトログリセリンを舌下投与してあらかじめ冠動脈を拡張させ、投与効果が最大となる 4-5 分目に ^{201}Tl の少量再静注を行った。

今回検討した NTG (+)、NTG (-) 群のおおの 40 例において、年齢、男女比、OMI 症例数、CAG 上の有意冠動脈数および病変部位、側副血行路良好の症例数、SPECT 後期像の Extent score および Severity score に有意差はなかった。すな

わち心筋瘢痕の程度や虚血程度といった臨床像について両群間に差はないものと考えられる。このような二群において再静注像での ^{201}Tl の fill in の割合は、後期像にて FD を示した区域では再静注法のための 31% からニトログリセリン舌下投与を加えることにより 42% へ、IRD を示した区域では 41% から 50% へと上昇した。また特に側副血行支配領域に注目すると、この領域においてニトログリセリン舌下投与を加えることにより、 ^{201}Tl の fill in の割合は 50% から 77% へと有意に増加した ($p < 0.05$)。

これらの結果から、ニトログリセリン舌下を併用する再静注法は、側副血行支配によりかろうじて血流を保っているような、いわゆる jeopardized area への再静注像における ^{201}Tl の fill in の割合を高め、ひいては従来法による心筋 viability の過小評価を防ぐ有用な方法となる可能性が示唆された。本法により viable と判定された区域が真に viable かどうかは、これら区域の FDG PET 所見との対比や血行再建術後における壁運動の改善の有無の検討が必要である。呈示症例のごとく、ニトログリセリン舌下再静注法のみで ^{201}Tl の fill in を認めた領域で、CABG 後心筋血流および左室壁運動の改善を認めた例も存在しているが、この点については今後さらに症例を重ね検討する必要がある。なお、NTG (+) 群の 40 症例において 0.6 mg のニトログリセリン舌下により収縮期血圧の低下が認められたが、意識消失等の重篤な副作用は認められなかった。本法は安全かつ比較的容易に施行することが可能であり、PTCA や CABG の適応の検討が必要と考えられるような症例では試みられるべき方法と考える。

VI. ま と め

1. 虚血性心疾患 80 例について、従来の運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT 少量再静注法を施行した 40 例と、 ^{201}Tl 再静注前にニトログリセリンを舌下投与した 40 例との間で再分布の程度を比較した。

2. 側副血行支配領域において再静注像にて

^{201}Tl の fill in が認められた区域数は、NTG (−) 群に比し NTG (+) 群で有意に多かった。このため全領域においても、再静注像で ^{201}Tl の fill in を認めた割合は NTG (+) 群が 46% と NTG (−) 群の 36% に比し、10% 高率であった。

3. ニトログリセリン舌下を併用する ^{201}Tl 少量再静注法は、重篤な副作用なしに容易に行え、従来法による心筋 viability の過小評価を防止する有用な方法となり得ることが示唆された。

文 献

- 1) Dilsizian V, Rocco TP, Freedman NMT, Leon MB, Bonow RO: Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress-redistribution imaging. *N Engl J Med* **323**: 141–147, 1990
- 2) Rocco TP, Dilsizian V, McKusick KA, Fischman AJ, Boucher CA, Strauss HW: Comparison of thallium redistribution with rest “reinjection” imaging for the detection of viable myocardium. *Am J Cardiol* **66**: 158–163, 1990
- 3) Gutman J, Berman DS, Freeman M, Rozanski A, Maddahi J, Waxman A, et al: Time to completed redistribution of thallium-201 in exercise myocardial scintigraphy: Relationship to the degree of coronary artery stenosis. *Am Heart J* **106**: 989–995, 1983
- 4) Pierard LA, De Lansheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HA: Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: Comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* **15**: 1021–1031, 1990
- 5) Tamaki N, Ohtani H, Yamashita K, Magata Y, Yonekura Y, Nohara R, et al: Metabolic activity in the areas of new fill-in after thallium-201 reinjection: comparison with positron emission tomography using fluorine-18-deoxyglucose. *J Nucl Med* **32**: 673–678, 1991
- 6) Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL: Identification of viable myocardium in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with F-18 fluorodeoxyglucose. *Circulation* **83**: 26–37, 1991
- 7) 中嶋憲一, 分校久志, 谷口 充, 滝 淳一, 南部一郎, 四位例靖, 他: Tl-201 心筋血流の機能マップによる冠動脈疾患の評価. *核医学* **23**: 473–479, 1986
- 8) Cloninger KG, Depuey EG, Garcia EV, Roubin GS, Robbins WL, Nody A, et al: Incomplete redistribution in delayed thallium-201 single photon emission computed tomographic (SPECT) images: An overestimation of myocardial scarring. *J Am Coll Cardiol* **12**: 955–963, 1988
- 9) Dilsizian V, Freedman NMT, Bacharach SL, Perrone FP, Bonow RO: Regional thallium uptake in irreversible defects: magnitude of change in thallium activity after reinjection distinguishes viable from nonviable myocardium. *Circulation* **85**: 627–634, 1992
- 10) Ohtani H, Tamaki N, Yonekura Y, Mohiuddin IH, Hirata K, Ban T, et al: Value of thallium-201 reinjection after delayed SPECT imaging for predicting reversible ischemia after coronary artery grafting. *Am J Cardiol* **66**: 394–399, 1990
- 11) Parker JO, West RO, Giorgi SD: The effect of nitroglycerin on coronary blood flow and the hemodynamic response to exercise in coronary artery disease. *Am J Cardiol* **27**: 59–65, 1971
- 12) Becker LC: Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional left ventricular blood flow during coronary artery occlusion. *J Clin Invest* **58**: 1287–1296, 1976

Summary

Assessment of Myocardial Viability by Thallium-201 Reinjection Imaging with Sublingual Nitroglycerin

Masao MIYAGAWA*, Seishi KUMANO*, Michihito SEKIYA**,
Kouki WATANABE**, Kei HASHIDA**, Masahiro SHIODE**,
Kazutaka NISHIMURA**, Hiroshi AKUTSU**, Tsuneo IMACHI***,
Shuji TANADA**** and Ken HAMAMOTO****

*Department of Radiology, **Department of Internal Medicine,

***Department of Surgery, Ehime National Hospital

****Department of Radiology, Ehime University School of Medicine

Although thallium-201 (^{201}Tl) reinjection imaging improves the detection of myocardial viability compared to standard 3–4-hr redistribution (RD) imaging, it still underestimates the extent of viable myocardium. We examined whether ^{201}Tl reinjection SPECT with sublingual nitroglycerin (NTG) had a higher sensitivity for viability detection than reinjection alone. Eighty patients with coronary artery disease were studied, 38 of them with an old myocardial infarction. At the peak of exercise, 111 MBq ^{201}Tl was injected and the initial and the delayed SPECT images were obtained. Then, all patients were divided randomly into two groups, and in each group, SPECT data were obtained again after the injection of 37 MBq ^{201}Tl with (NTG(+)) or without 0.6 mg of sublingual NTG (NTG(–) group).

Among 50 segments showing fixed defects on the delayed image in the NTG(+) group, 21 (42%)

were found to be reversible on the reinjection image, as compared to 16 of 51 (31%) in the NTG(–) group. Twenty-two of 44 (50%) segments showing incomplete RD were found to be reversible in the NTG(+) group, while 17 of 42 (41%) segments in the NTG(–) group. Moreover, the ratio of reversible segments seen in the reinjection images was significantly higher in the collateralized regions of the NTG(+) group than in those of the NTG(–) group (20/26 vs. 14/28, $p < 0.05$).

Thus, ^{201}Tl reinjection SPECT with sublingual NTG improves the detection of ischemic but viable myocardium as compared to SPECT with reinjection alone.

Key words: Coronary artery disease, Thallium-201, Myocardial viability, Reinjection scan, Nitroglycerin.