

《原 著》

運動負荷 ^{201}TI -SPECT 再静注法を用いた 心筋 viability の定量的評価法 ——心筋梗塞例における安静時法との比較——

小林 史* 中田 智明* 土橋 和文* 田中 繁道*

飯村 攻*

要旨 心筋梗塞症 43 例を対象に、定量的運動負荷 ^{201}TI 心筋 SPECT 再静注法(二次元極座標表示法)による、心筋 viability 定量法の有用性、妥当性を安静時法と対比検討した。冠灌流異常の程度の指標である severity score では非可逆的灌流異常の検出上、再静注像(87 ± 12)と安静時像(81 ± 10)の間に有意差はなく、両者は有意に正相関($r=0.85$, $p<0.001$)した。可逆的灌流異常の検出においても、再静注像(44 ± 5)と安静時像(33 ± 8)の間に有意差は認められず、両者は有意に正相関($r=0.55$, $p<0.05$)した。さらに、冠血管再建術を施行した 18 例を対象に、術前に心筋 viability を評価するまでの再静注法の有用性を検討した。再静注像と安静時像からえられた術前の可逆的灌流異常は、術前後における虚血改善度と有意に正相関(再静注, $r=0.80$, $p<0.001$; 安静時, $r=0.71$, $p<0.05$)した。

以上より、定量的運動負荷 ^{201}TI 心筋 SPECT 再静注法は、心筋 viability の評価上、安静時法と同等の精度を有し、加えて冠血管再建術前後の心筋虚血改善度の予測にもきわめて有用と考えられた。

(核医学 32: 63-74, 1995)

I. 緒 言

最近は、冠動脈疾患に対する治療法も大きく進歩し、ことに非開胸的治療法である経皮的冠血管形成術や急性期の血栓融解療法など、侵襲度が少なく有効性の高い治療法が開発、普及されるようになった。同時に、これら治療法の効果判定、後療法の選択、予後の推定などの上で、残存する心筋虚血量や心筋 viability(非梗塞心筋)を評価することは、臨床上の重要な課題となってきた。従来、心臓核医学検査法による心筋虚血の有無の判

定には、運動負荷 ^{201}TI 心筋シンチグラフィで、運動負荷直後と 4 時間後の再分布像を比較する方法が一般的に用いられていた¹⁾。だが、負荷後 4 時間では非梗塞心筋のすべてに再分布がおこるとは限らず、その限界もおのずから明らかになってきた^{2~5)}。すなわち、従来法では、心筋梗塞症例で心筋 viability がしばしば過小評価されることである。定量的解析法^{5~7)}、長時間遅延像撮像法^{8,9)}、 ^{201}TI 再静注法^{10,11)}、安静時撮像法¹²⁾、あるいはニトログリセリン投与法¹³⁾などが、その解決法として試みられている。しかし、これらの優劣や利点、欠点などは、必ずしも明確にされていない。われわれも、心筋 viability の評価上、運動負荷法と安静時撮像法の併用を行ってきた¹⁴⁾。この方法は心筋 viability の評価の点では優れているが、検査に二日間を要するという制約と、投与 ^{201}TI 量が多くなるという欠点があった。一方、

* 札幌医科大学医学部内科学第二講座

受付：6 年 10 月 12 日

最終稿受付：6 年 11 月 21 日

別刷請求先：札幌市中央区南 1 条西 16 丁目 (〒060)

札幌医科大学医学部内科学第二講座

小林 史

^{201}TI 再静注法は検査が一日で終わり、心筋 viability 評価上の精度が高く^{15~19)}、 ^{201}TI 投与量も少なくてすむことから、より有用な方法として注目されるようになってきた。しかし、本法の精度を定量的に検討した報告は少なく^{10,11)}、臨床上の評価も確立しているとはいい難い。そこで本研究では、 ^{201}TI 心筋集積を二次元極座標表示法 (bull's eye 法) を用いて定量的に評価し、 ^{201}TI 再静注法と安静時法の心筋 viability 評価上の精度を比較検討した。加えて、冠血管再建術前後における冠血流改善度の検討から、術前に虚血改善と心筋 viability を評価するまでの ^{201}TI 再静注法の有用性を検討した。

II. 対象ならびに方法

1. 対象

対象は当科に入院し、 ^{201}TI 再静注法を施行され、その定量的解析が可能であった急性ならびに陳旧性心筋梗塞症の連続例で、それぞれ 26 例、17 例の計 43 例 (年齢 30~74 歳、平均 57.1 ± 1.5 歳、男性 38 例、女性 5 例) である。心筋梗塞症の診断は発症時の自覚症状、心電図変化、血液学・血液生化学的検査 (白血球、心筋逸脱酵素など) によった。対象患者の病型は Table 1 のごとくで、梗塞部位は前壁 21 例、側壁 1 例、下壁 14 例、後側壁 7 例、標準 12 誘導心電図上の Q 波の有無による Q-wave 梗塞は 39 例、non-Q wave 梗塞は 4 例であった。また、慢性期に冠動脈造影を 43 例中 42 例に施行し、一枝病変 22 例、二枝病変 16 例、三枝病変 4 例と判定された。

2. 方 法

(1) 運動負荷 ^{201}TI 心筋 single photon emission computed tomography (SPECT) 再静注法

運動負荷心筋シンチグラフィは、臥位または坐位自転車エルゴメータを用い、血圧、標準 12 誘導心電図の監視下、25 Watts, 3 分毎の漸増法による症候限界性多段階運動負荷法で施行した。最大到達点にて ^{201}TI (111 MBq) を肘静脈より注入し、さらに運動を 1 分間持続し、その後より、著者らの既報の方法^{5,7,14,19)}に準じて、運動負荷直

Table 1 Clinical backgrounds of study patients

No. of patients	43
Age (years)	57.1 ± 1.5
Gender (M/F)	38/5
Type of infarction	
AMI / OMI	26/17
Q-wave / non Q-wave	39/4
Infarct site	
Anterior	21 (49%)
Lateral	1 (2%)
Inferior	14 (33%)
Posterolateral	7 (16%)
Coronary lesions	
SVD	22 (52%)
DVD	16 (38%)
TVD	4 (10%)
Revascularization	
PTCA / CABG	18 (42%)
PTCA + CABG	16 (37%)/2 (5%)
Coronary risk factors	
Hypertension	19 (44%)
Diabetes mellitus	12 (28%)
Hyperlipidemia	12 (28%)
Hyperuricemia	9 (21%)
Smoking	6 (14%)
Obesity	5 (12%)
Drugs	
Ca-antagonist	30 (70%)
β-blocker	12 (28%)
ACEI	5 (12%)
Digitalis	3 (7%)

Values are expressed as mean \pm SEM; AMI, acute myocardial infarction; OMI, old myocardial infarction; SVD, single vessel disease; DVD, double vessel disease; TVD, triple vessel disease; PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasty; CABG, coronary-aorta bypass graft; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor.

後の SPECT 画像の撮像を行った。すなわち、回転型 γ カメラ (Siemens, ZLC75) を用い、左後斜位 (LPO) 45° より右前斜位 (RAO) 45° まで 5° 每、一方向 30 秒、36 方向、 180° にわたりデータを収集した。データはオンラインで接続した核医学処理専用ミニコンピュータシステム (島津、Scintipac 2400, 64 × 64 matrix) に保存した。画像再構成は 9 点スムージング後、Shepp & Logan フィルターによる back projection 法にて行い、心短軸 (short axis), 垂直長軸 (vertical long axis), 水平長軸

(horizontal long axis) の 1 pixel 厚の各連続多断面断層像をえた。なお、吸収補正是行わなかった。再分布像の撮像は前述の方法により、負荷 4 時間後より開始し、引き続き²⁰¹TlCl (74 MBq) を静注し、10 分後より前述の方法を用いて再静注像を撮像した。なお、運動負荷²⁰¹Tl 心筋 SPECT は心筋梗塞発症後平均 86±107 日 (17 日～10 年) に施行した。

(2) 安静時²⁰¹Tl 心筋 SPECT

運動負荷²⁰¹Tl 心筋 SPECT 再静注法を施行した 43 例中、29 例 (67%) に安静時²⁰¹Tl 心筋 SPECT を施行した。安静時像は 12 時間以上の絶食・安静の後²⁰¹TlCl (148 MBq) を肘静脈より注入し、10 分後に撮像を開始した。なお、データ収集法と使用装置は前述のごとくあり、安静時²⁰¹Tl 心筋 SPECT は運動負荷²⁰¹Tl 心筋 SPECT 法の前後平均 27±12 日以内 (1～370 日) に施行した。

3. 冠血管再建術

梗塞責任冠動脈を含む病変に対する冠血管再建術は 18 例 (42%) に施行された。その内訳は、一枝および二枝病変 16 例、計 24 病変 (左前下行枝 13 病変、左回旋枝 4 病変、右冠動脈 7 病変) に対するバルーンによる経皮的冠動脈形成術 (PTCA) と、三枝病変 2 例に対する冠動脈バイパス術であった。いずれも術後の patency が確認された成功例である。また、冠血管再建術後の冠灌流 (心筋虚血) 改善度評価のため、運動負荷²⁰¹Tl 心筋 SPECT を術前平均 55±27 日 (1～420 日)、術後平均 30±7 日 (6～92 日) に施行し、両者を比較検討した。

4. 画像解析

本研究では心筋 viability を²⁰¹Tl 集積の有無から定義し、その集積の定量的指標として extent score, severity score を用いた。すなわち、運動負荷直後のスコアが 4 時間後再分布、再静注、安静時の各スコアより大きい場合を可逆的心筋灌流異常、すなわち心筋 viability ありと定義した。

SPECT 画像の定量化は、これまで著者らが報告してきた二次元極座標表示法^{5,7)}を用いて行った。要約すると、運動負荷直後、4 時間後再分

布、再静注、安静時、以上の各画像の心基部と心尖部を除く連続短軸断層像 6～8 断面を選択し、maximum-count circumferential profile analysis を施行。各スライス 60 ポイントのカウント値を心基部側が外側、心尖部側が内側になるように同心円状に配列し、最高カウントを赤色、最低カウントを紫色とする 16 段階のカラースケールにて表示し、二次元極座標表示いわゆる bull's eye 画像²⁰⁾を作製した。この画像を用い、以下のごとく 8 例の健常者ファイルとの比較から extent score と severity score を算出した。すなわち、extent score は bull's eye 画像上の各ポイントにおいて、健常対照例の maximum-count circumferential profile curve からえた標準パターン (平均値-2SD) 以下のカウントを示す profile curve のポイントを異常ポイントと定義し、異常ポイントの bull's eye 画像上の全ポイントに対する割合を % として算出した。また、severity score は、bull's eye 画像上の異常ポイントのカウントと、対応する標準パターンの各ポイントのカウントとの差の総和として算出した。したがって、extent score は冠血流異常の広がりを、severity score はその程度を表すことになる。なお、実際の extent score, severity score は以下の式により、運動負荷直後像、再分布像には運動負荷用の標準パターンを、再静注像と安静時像には安静時用の標準パターンを使用し算出した。

$$\text{Extent score} = ([\text{異常ポイント数}]$$

$$/[全ポイント数]) \times 100$$

$$\text{Severity score} = \Sigma([\text{標準パターンのカウント}]$$

$$-[\text{異常ポイントのカウント}]) / [全ポイント数]$$

5. 統計解析

計測値は平均±SEM で表示した。2 群間の比較ならびに同一症例での術前後の比較は Student の unpaired および paired t-test によった。また、3 群間の数値は repeated analysis of variance (Scheffe's test) を用いて比較した。なお、変数間の関連は直線回帰分析により、いずれも推計学的有意水準は $p < 0.05$ とした。

III. 結 果

1. 症例呈示

まず典型的症例を呈示する。

症例1：43歳、男性(Fig. 1)。冠動脈造影上、右冠動脈(seg. 3)完全閉塞の下壁梗塞症例である。発症後58日目に施行した運動負荷²⁰¹Tl心筋SPECTでは、運動負荷直後に後下壁に及ぶ広範かつ高度な灌流低下領域を認め、4時間後に軽度の再分布を示した。スコア上extent scoreが80から75、severity scoreが221から176と改善した。再静注像では同部位の灌流はさらに改善(extent score 81、severity score 143)し、しかも安静時像とほぼ同等(extent score 86、severity score 141)であった。

症例2：51歳、男性(Fig. 2)。下壁梗塞にて当科入院。冠動脈造影上、右冠動脈(seg. 1)に99%の狭窄を認め、約1か月後の慢性期に同部位に対

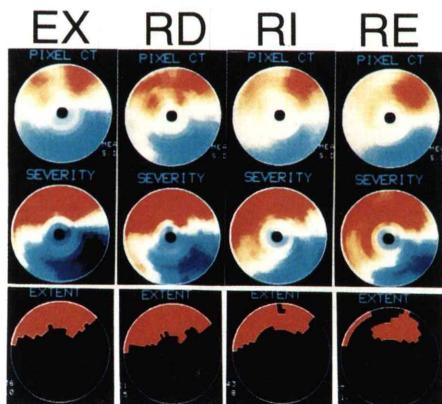


Fig. 1 Thallium bull's eye images from a 43-year-old male patient with inferior myocardial infarction. Post-exercise (EX) image shows broad and severe infero-posterior perfusion abnormality (extent score 80 and severity score 221), which was partially redistributed on 4-hour delayed redistribution (RD) image (extent score 75 and severity score 176). Thallium redistribution in the region was more evident on reinjection (RI) image (extent score 81 and severity score 143), which was compatible with resting (RE) image (extent score 86 and severity score 141).

しPTCAを施行し、狭窄度は25%以下に改善した。発症後41日目に施行された運動負荷²⁰¹Tl心筋SPECT上、直後像(extent score 60、severity score 99)、4時間後再分布像(extent score 69、severity score 94)とも、ほぼ同様に後下壁の著明な灌流低下を示したが、再静注にてextent score 47、severity score 44と著明な灌流改善を認め、安静時像ではextent score 35、severity score 22とさらに改善した。PTCA施行後35日目に実施した運動負荷²⁰¹Tl心筋SPECT運動負荷直後像はextent score 55、severity score 50であり、再静注像に近い値をとった。

2. ²⁰¹Tl再静注法と安静時法の比較

運動負荷²⁰¹Tl心筋SPECT再静注法と安静時法におけるextent score、severity scoreの比較をFig. 3に示す。Severity scoreは運動負荷直後像(124±

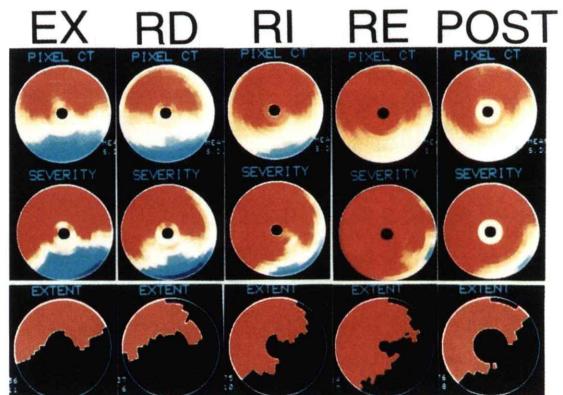


Fig. 2 Thallium bull's eye images from a 51-year-old male patient with inferior myocardial infarction. Post-exercise (EX) image shows severe hypoperfusion in the infero-posterior region (extent score 60 and severity score 99), which was similar to that in the 4-hour delayed (RD) image (extent score 69 and severity score 94). However, a definite significant redistribution was observed on reinjection (RI) image (extent score 47 and severity score 44), and more on resting (RE) image (extent score 35 and severity score 22). Furthermore, preoperative reinjection (RI) image was similar to the post-exercise image (extent score 55 and severity score 50) after revascularization therapy.

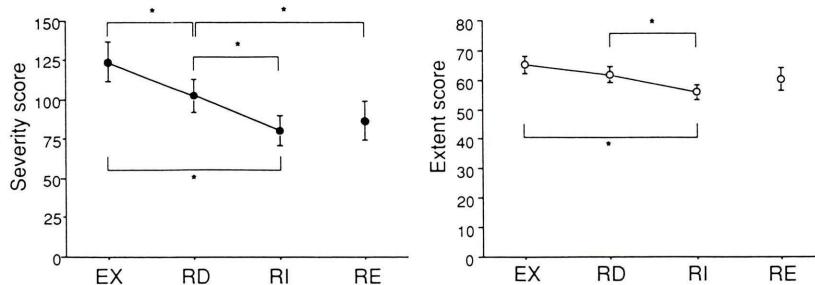


Fig. 3 Comparisons of the thallium perfusion abnormalities using severity (left panel) and extent scores (right panel). All the values are shown as mean \pm SEM. EX, post-exercise image; RD, 4-hour delayed image; RI, reinjection image; RE, resting image.
*indicates statistical significance ($p < 0.05$).

Table 2 Comparisons of hemodynamics and thallium SPECT scores between pre- and post-revascularization

Hemodynamics	Pre-revascularization	Post-revascularization
Maximum systolic blood pressure (mmHg)	200 \pm 8	191 \pm 4
Maximum heart rate (bpm)	122 \pm 6	131 \pm 6
Maximum rate pressure product ($\times 100$)	249 \pm 17	251 \pm 15
Exercise tolerance (watts)	71 \pm 6	77 \pm 6
Thallium score	Δ Severity score	Δ Extent score
EX-RD	22 \pm 5**	3 \pm 2
EX-RI	44 \pm 5*	9 \pm 2
EX-RE	33 \pm 8*	2 \pm 3
PRE-POST	37 \pm 8*	6 \pm 3*

Values are expressed as mean \pm SEM; EX-RD, difference of the scores between exercise and 4-hour delayed images; EX-RI, difference of the scores between exercise and reinjection images; EX-RE, difference of the scores between exercise and rest images; PRE-POST, difference of the scores of exercise images between pre- and post-revascularization; *, $p < 0.05$ vs. EX-RD; **, $p < 0.05$ vs. PRE-POST.

13), 4 時間後再分布像 (103 \pm 11), 再静注像 (81 \pm 10) の順に有意 ($p < 0.05$) に低下した。Extent score は運動負荷直後像 (65 \pm 3), 4 時間後再分布像 (62 \pm 3), 再静注像 (56 \pm 3) の順に低値を示し、ことに再静注像の extent score は運動負荷直後像, 4 時

間後再分布像に比し有意 ($p < 0.05$) に低値であった。

再分布像 (103 \pm 11) に比べ安静時像の severity score (87 \pm 12) は有意 ($p < 0.05$) に低値であったが、再静注像 (81 \pm 10) とは差を認めなかった。なお、再静注像 (56 \pm 3) と安静時像 (60 \pm 4) の extent score 間に有意差は認められなかった。

以上のごとく、運動負荷²⁰¹Tl 心筋 SPECT 上の灌流異常の定量的評価を検討した結果、運動負荷²⁰¹Tl 再静注像では、通常の 4 時間後像に比べ新たな再分布像が出現し、残存する冠灌流異常の範囲と程度は安静時像とほぼ同等であった。

3. 可逆的心筋灌流異常の比較

Table 2 上段に運動負荷指標と、下段には運動負荷直後像に対する再分布像 (EX-RD), 再静注像 (EX-RI), 安静時像 (EX-RE) それぞれの extent score および severity score の改善度 (Δ extent score, Δ severity score), すなわち可逆的心筋灌流異常 (心筋虚血) の比較を示す。 Δ severity score は EX-RD (22 \pm 5) に比し、EX-RI (44 \pm 5), EX-RE (33 \pm 8) が有意 ($p < 0.05$) な高値を示し、一方、EX-RI と EX-RE の間には有意差を認めなかった。また、 Δ extent score では EX-RD (3 \pm 2) と EX-RE (2 \pm 3) に比して、EX-RI (9 \pm 2) が有意 ($p < 0.05$) に高値であった。以上のように、可逆的心筋灌流異常の定量的評価では、運動負荷²⁰¹Tl 再静注法による Δ severity score および Δ extent score が最も高値を示した。

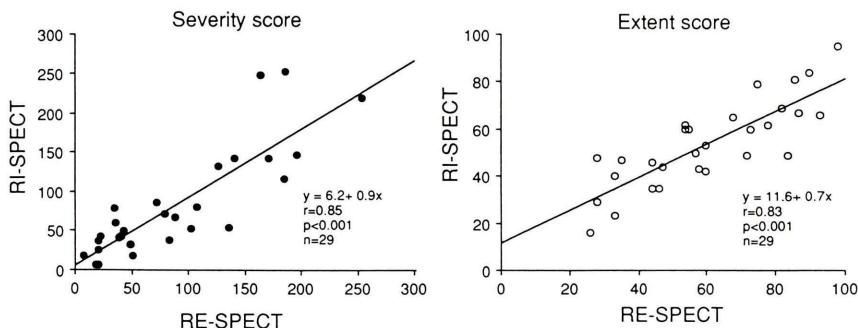


Fig. 4 Correlations of severity (left panel) and extent scores (right panel) between reinjection (RI) and resting (RE) images. There were significantly linear correlations between RI and RE images with correlation coefficients of 0.85 ($p < 0.001$) in severity score, and of 0.83 ($p < 0.001$) in extent score.

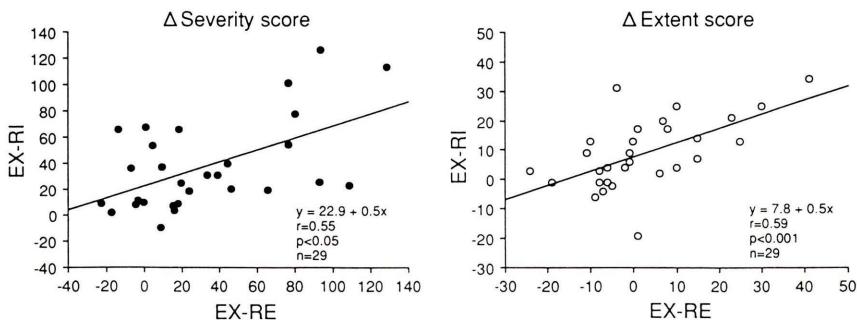


Fig. 5 Correlations of reversible ischemia defined as the difference of severity and extent scores between post-exercise and resting images (EX-RE) and between post-exercise and reinjection (EX-RI) images. There was a significantly linear correlation between EX-RI and EX-RE. Correlation coefficients were 0.55 ($p < 0.05$) in severity score (left panel), and 0.59 ($p < 0.001$) in extent score (right panel).

4. 再静注法と安静時法における各スコアの相関

Fig. 4 に示すごとく、再静注像と安静時像は、severity score, extent score 両者においてともに有意な正相関 (severity score, $y = 0.9x + 6.2$, $r = 0.85$, $p < 0.001$, $n = 29$; extent score, $y = 0.7x + 11.6$, $r = 0.83$, $p < 0.001$, $n = 29$) を示した。また再静注像、安静時像と運動負荷直後像との severity score, extent score それぞれの差 (Δ severity score, Δ extent score) を比較すると、Fig. 5 に示すごとく、いずれも有意な正相関 (severity score, $y = 0.5x + 22.9$, $r = 0.55$, $p < 0.05$, $n = 29$; extent score, $y = 0.5x + 7.8$, $r = 0.59$, $p < 0.001$, $n = 29$) を示した。

5. 冠血管再建術前後の比較

Fig. 6 に冠血管再建術を施行した 18 例における運動負荷 ^{201}TI 心筋 SPECT の術前再分布、再静注と、術後運動負荷直後像の severity score, extent score の比較を示す。Severity score では、術後運動負荷直後像 (75 ± 15) は術前再分布像 (103 ± 10) に比べ有意 ($p < 0.05$) に低値であったが、術前再静注像 (81 ± 10) とは有意差を認めなかった。一方、extent score には術前再分布像 (62 ± 3)、再静注像 (56 ± 3)、術後運動負荷直後像 (57 ± 5) の間に明らかな差をみなかった。つまり、術前の運動負荷 ^{201}TI 再静注像ごとに severity score は、冠血管再建術後の冠灌流改善と術後に残存する非可逆的

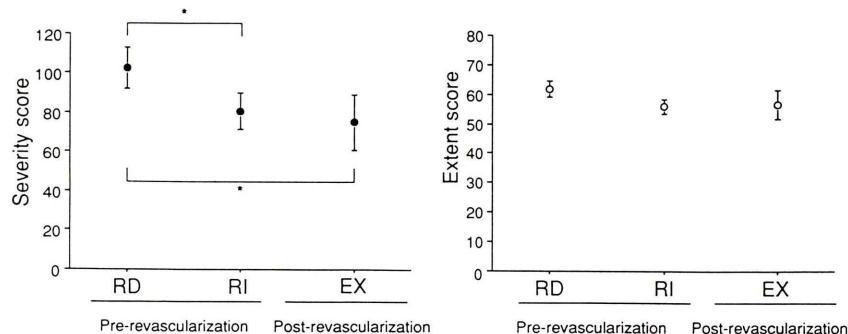


Fig. 6 Comparisons of severity (left panel) and extent scores (right panel) before and after revascularization. All the values are shown as mean \pm SEM. Redistribution (RD) image showed a significantly greater severity score compared to those of reinjection (RI) and post-exercise (EX) images after revascularization therapy. However, there was no significant difference between RI and post-operative EX image (left panel). *indicates statistical significance ($p<0.05$).

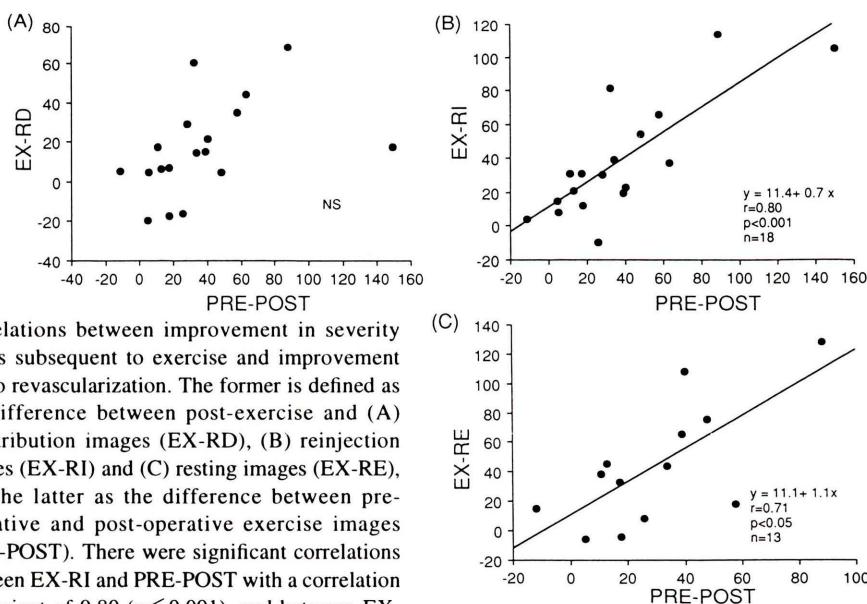


Fig. 7 Correlations between improvement in severity scores subsequent to exercise and improvement due to revascularization. The former is defined as the difference between post-exercise and (A) redistribution images (EX-RD), (B) reinjection images (EX-RI) and (C) resting images (EX-RE), and the latter as the difference between pre-operative and post-operative exercise images (PRE-POST). There were significant correlations between EX-RI and PRE-POST with a correlation coefficient of 0.80 ($p<0.001$), and between EX-RE and PRE-POST with a correlation coefficient of 0.71 ($p<0.05$); however, there was no significant correlation between EX-RD and PRE-POST.

冠灌流異常をそれぞれよく反映していた。

次に、冠血管再建術前に定量評価した Δ severity score, Δ extent score と術後実際に変化した Δ

severity score, Δ extent score との相関を検討した。

Fig. 7 (A) に示すように、術前再分布像 (EX-RD) における Δ severity score と術前後 (PRE-POST) Δ severity score の間には明らかな関連はみられず、PRE-POST に比し EX-RD は低値を示した。しかし、術前再静注像 (EX-RI), 安静時像 (EX-RE) における Δ severity score は、ともに PRE-POST と

有意な正相関(それぞれ, $y=0.7x+11.4$, $r=0.80$, $p<0.001$, $n=18$; $y=1.1x+11.1$, $r=0.71$, $p<0.05$, $n=13$)を示した(Fig. 7B, C)。ただし、Extent scoreではいずれも有意な相関をみなかった。このように、運動負荷²⁰¹Tl再静注法を用いた術前における心筋虚血定量評価は安静時法のそれに一致し、かつ術後に改善した可逆的心筋虚血の程度をよく反映していた。

IV. 考 案

心筋梗塞症を対象に、運動負荷²⁰¹Tl心筋SPECT再静注法により、梗塞領域における心筋viabilityの検出と、残存する可逆的心筋虚血領域の定量化を試みた。そして、その有用性を運動負荷²⁰¹Tl心筋SPECT再分布法、²⁰¹Tl心筋SPECT安静時法と比較検討した。さらに、血行再建術前における冠灌流改善度の検討から、術前心筋viability評価法としての運動負荷²⁰¹Tl心筋SPECT再静注法の有用性を検討した。その結果、運動負荷²⁰¹Tl心筋SPECT再静注法は残存心筋虚血の検出において従来の運動負荷²⁰¹Tl心筋SPECT再分布法に比し優れ、さらに梗塞領域の心筋viability評価法としては²⁰¹Tl心筋SPECT安静時法に匹敵する精度を有することが確認された。また、実際に冠血管再建術により改善した虚血の程度を定量的に評価しうることが明らかとなった。

1. ²⁰¹Tl心筋SPECT定量化の有用性

心筋虚血の診断における運動負荷²⁰¹Tl心筋SPECT法の利点は以下のごとくである。すなわち、(1)²⁰¹Tlの集積が冠血流と心筋細胞膜のNa⁺-K⁺ATPaseの活性に依存して行われること、(2)心筋からの適度な洗い出し(washout)がなされるため、再分布現象が形成されること、(3)SPECT法の応用により心筋の各部分を、心尖部から心基部まで重なり合うことなく描出し得、また各領域を多方向より観察しうること、(4)相対的定量的評価が容易なこと、(5)非侵襲的で、反復検査も容易なこと、以上があげられる。

一方、²⁰¹Tlはphotopeakが65-85 KeVと低いため、減弱されやすく、現在普及している γ カメラ

に必ずしも適した核種とはいえない。それゆえ、画質やartifact発生の面では十分満足できるものではなく、ことに心筋梗塞合併例で重要な梗塞心筋と虚血心筋の区別や、微小再分布の判定を視覚的評価によらざるをえず客觀性を欠くなどの面でおのずから限界があった²¹⁾。本研究では、これらの解決法の一つとして、²⁰¹Tl心筋SPECTの二次元極座標表示法による定量的評価法を試みた。

本研究における定量的評価法には、extent scoreとseverity scoreという2つの異なる指標を用いた。この方法は健常者で作成された標準パターンとの比較から、²⁰¹Tl集積異常の広がりとその程度を算出するもので、客觀的な指標となりうる。著者らは、本法を用いて梗塞心筋の定量化を試み、これまでにもその有用性を報告してきた^{6,7)}。そして本研究では、可逆的心筋虚血量の定量化に本法を応用し、心筋viability判定上における本法の有用性を検討した。その結果、Fig. 7に示したごとく、severity scoreの方が血行再建術後の虚血改善度をよりよく反映していた。著者らのこれまでの心筋梗塞定量化の検討でも、extent scoreに比し、severity scoreの方がよりよく、左室駆出率や総CK-MB遊出量と相関していた⁷⁾。これらの結果から、心筋虚血や心筋viabilityの評価は冠血流異常の広がりを表すextent scoreでは十分に評価しえず、心筋虚血の程度が加味されるseverity scoreを用いる方がより合理的であると考えられた。

2. 運動負荷²⁰¹Tl再静注法の有用性

心筋梗塞患者において、残存する心筋虚血や心筋viabilityを正確に把握することはきわめて重要であり、従来は運動負荷²⁰¹Tl心筋SPECT再分布法がこれに用いられてきた。しかし、その再分布像では心筋虚血や心筋viabilityが過小評価されることが、¹⁸F-フルオロデオキシグルコース(FDG)を用いたポジトロンCTによる検討から次第に明らかにされてきた。著者らもこれまで、従来の運動負荷²⁰¹Tl心筋SPECTを用いた術前評価では、心筋梗塞後狭心症の30%の症例で、冠血管再建術後に実際に改善した虚血度を50%程度過小評価しうることを報告してきた⁵⁾。このような²⁰¹Tl

心筋シンチグラフィの欠点を克服し、診断精度の向上を目的に、遅延再分布をとらえる 24 時間後撮像法^{8,9)}、安静時法の併用¹²⁾と、再分布現象を増強する ^{201}TI 再静注法^{10,11)}が試みられてきた。

本研究で検討した ^{201}TI 再静注法には、画質が良いこと、運動負荷を実施した当日に結果を得ることが可能であること、24 時間後再分布像や安静時像に比べ検査効率や患者の利便性が向上すること、運動負荷法と安静時法の併用に比べ、被曝線量も少ないこと、以上のような利点がある。Maublant ら¹⁸⁾は心筋 viability の判定上、視覚的評価による検討ながら、再静注法が安静時法と同等の精度を有すると述べており、われわれのこれまでの定性的評価と同様の結果を報告している¹⁹⁾。また、Fig. 3, Fig. 6, Table 2 に示すとおり、extent score, severity score といった定量的指標を用いても、可逆的灌流異常(虚血心筋)や非可逆的灌流異常(梗塞心筋)の検出において、再静注像は安静時像に匹敵する精度を有することが本研究により明らかとなった。

3. 冠血管再建術への応用

心筋梗塞例において、残存虚血や、梗塞領域内の viable な心筋を正確に検出することは、冠血管再建術の適応決定の上できわめて重要である。心筋 viability の評価法としては左室壁厚增加率、低容量カテコラミン負荷時の壁運動改善度、局所壁運動異常の程度、post extrasystolic potentiation (PESP) に対する反応性、 ^{201}TI や $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識血流トレーサーの心筋集積性、さらに positron emission tomography (PET)²²⁾ による心筋代謝の証明、などがある。心筋血流イメージング製剤である ^{201}TI を用いた心筋シンチグラフィは、1980 年代の初めより冠動脈バイパス術や経皮的冠血管形成術による壁運動改善を予測する方法として使用されるようになった²³⁾。だが、前述のごとく、3~4 時間後に評価される再分布像のみでは、心筋 viability を過小評価することが次第に明らかとなってきた。現在のところ、 ^{18}F -デオキシグルコース (FDG) や ^{11}C -アセテートを用い、生体内で直接局所心筋の代謝を評価できる PET 検査²⁴⁾が最も優

れた方法と考えられているが、日常臨床への応用は未だ難しく、研究段階にとどまっている。また、断層心エコー図法による心筋壁厚増加率や局所壁運動による評価も、時間および距離分解能の限界、心収縮によるずれの発生、定量性やサンプリングポイントの制限、などの問題を残す。PESP にも侵襲的であり、また平面像による評価にとどまるなどの限界がある。

本研究において、運動負荷 ^{201}TI 心筋 SPECT 再静注法は、Fig. 6, 7 に示すごとく、冠血管再建術による虚血の改善度を精度よく予測し得、心筋 viability 評価に有用であると考えられた。Bonow ら²⁵⁾は、 ^{18}F -FDG による PET 検査で検出された嫌気性糖代謝亢進部位が、 ^{201}TI 再静注による新たな ^{201}TI 集積部位に一致すると述べ、両者の心筋 viability 検出能はほぼ同等であると報告している。また、Gould²⁶⁾は食事摂取状況(血中脂肪酸濃度や血糖値)、耐糖能異常の有無など様々な条件で左右されがちな ^{18}F -FDG の集積から心筋 viability を判定するより、再静注像の方が心筋 viability の評価上より実際的であるとも述べている。以上述べてきたごとく、本法は臨床応用が十分可能で、定量的解析法の応用により、心筋虚血、心筋 viability 評価における精度、客觀性ともにきわめて高いことが明らかとなった。

4. ^{201}TI 心筋 SPECT 定量化の限界

本研究では、運動負荷 ^{201}TI 心筋 SPECT 再静注法がもつ心筋虚血、心筋 viability 評価における精度の高さを定量的に明確にしたといえる。ただしこの機序の詳細は明らかではない。 ^{201}TI が新たに再分布する機序として、虚血域における心筋細胞内 ^{201}TI 濃度は正常域に比し低いが、再静注により血中 ^{201}TI 濃度が上昇している状況下では、虚血心筋ほど相対的に ^{201}TI 心筋摂取率が亢進するため、重症虚血心筋や梗塞領域内に残存するわずかな虚血心筋の検出が容易になると考えられる。一方、運動負荷 ^{201}TI 心筋 SPECT 再静注法の限界として、ごく少数の症例ながら再静注法においても、安静時法に比べ心筋 viability を過小評価する可能性をわれわれは報告している¹⁹⁾。その原因と

して、²⁰¹Tl が低エネルギー核種であるという物理的限界、きわめて高度な冠動脈病変(完全閉塞病変)の存在、さらに²⁰¹Tl の局所取り込みに影響を与える側副血行路や壁収縮異常などが考えられる。

5. 今後の展望

本研究では、血流改善の面から心筋 viability を評価したが、心機能的な側面、いわゆる局所壁運動異常改善の面からの検討は行われなかった。局所壁運動異常の改善は血流改善ほど早期に得られず、いわゆる hibernation / stunning といわれる病態が近年注目されているが、どの時点の壁運動評価かによりデータが異なる可能性が大きく、この方法自体にも問題はあると考えられる。しかし、血流(Tl 集積)改善部位がいつの時点でどの程度の壁運動改善を示すかは臨床的にきわめて重要であり、定量的手法を用いた今後の検討が必要と考えられた。

また、心筋 viability の過小評価を補う上で、本研究で用いた運動負荷後再静注法のほかに、運動負荷法の欠点を補うジピリダモール²⁷、アデノシン²⁸、ドブタミンなどの薬物負荷による再静注法や、²⁰¹Tl 以外に^{99m}Tc を用いた血流イメージングがある。さらに、血流イメージングそのものの限界を補い、心筋代謝から評価する方法(¹²³I-BMIPP、¹⁸F-FDG)もあり、今後はより簡便で、広く臨床応用可能な実用的方法の確立が待たれる。

V. 結 語

心筋梗塞症 43 例を対象に運動負荷²⁰¹Tl 心筋 SPECT 再静注法を施行し、二次元極座標表示による定量的解析から以下の所見を得た。

(1) 非可逆的灌流異常の検出において、severity score 上再静注像は再分布像に比べ有意に低値で、安静時像とは差を認めなかつた。また、再静注像と安静時像の severity score は有意に正相關した。

(2) 可逆的灌流異常の検出においても、 Δ severity score では再静注像は再分布像に比べ有意に低値で、安静時像とは差を認めず、安静時像

と有意に正相關した。

(3) 冠血管再建術前に再静注像、安静時像から評価した可逆的灌流異常 (Δ severity score) は、術前後の虚血改善度とよく一致し、ともに有意な正相關を示した。

以上、二次元極座標表示法を用いた定量的運動負荷²⁰¹Tl 心筋 SPECT 再静注法は、心筋 viability 検出において安静時法と同等の精度を有し、また、冠血管再建術後の虚血改善予測に有用と考えられた。

文 献

- Pohost GM, Zir LM, Moore RH, McKusick KA, Guiney TE, Bella GA: Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by serial imaging after a single dose of thallium-201. *Circulation* **55**: 294-302, 1977
- Gibson RS, Watson DD, Taylor GJ, Crosby IK, Wellons ML, Holt ND, et al: Prospective assessment of regional myocardial perfusion before and after coronary revascularization surgery by quantitative thallium-201 scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* **1**: 804-815, 1983
- Lui P, Kiees MC, Okada RD, Block PC, Strauss HW, Pohost GM, et al: The persistent defect on exercise thallium imaging and its fate after myocardial revascularization: Does it represent scar or ischemia? *Am Heart J* **110**: 996-1001, 1985
- Manyari DE, Knudtson M, Kloiber R, Roth D: Sequential thallium-201 myocardial perfusion studies after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: Delayed resolution of exercise-induced scintigraphic abnormalities. *Circulation* **77**: 86-95, 1988
- 長尾和彦、中田智明、土橋和文、小林 史、長谷守、曳田信一、他: 冠血管再建術前における冠血流異常の定量的評価と心筋 viability の過小評価——運動負荷²⁰¹Tl SPECT bull's eye 法、展開図法を用いて——。核医学 **31**: 337-345, 1994
- 久保田昌宏:²⁰¹Tl 心筋 SPECT を用いた展開図法による心筋梗塞サイズの定量評価。核医学 **29**: 333-346, 1992
- Nakata T, Noto T, Uno K, Wada A, Hikita N, Tanaka S, et al: Quantification of area and percentage of infarcted myocardium by single photon emission computed tomography with thallium-201: A comparison with serial serum CK-MB measurements. *Ann Nucl Med* **3**: 1-8, 1989
- Cloninger KG, DePuey EG, Garcia EV, Roubin G,

- Robbins WL, Nody A, et al: Incomplete redistribution in delayed thallium-201 single photon emission computed tomographic (SPECT) images: an observation of myocardial scarring. *J Am Coll Cardiol* **12**: 955–963, 1988
- 9) Kiat H, Berman DS, Maddahi J, Yang LD, Train KV, Rozanski A, et al: Late reversibility of tomographic myocardial thallium-201 defects: an accurate marker of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* **12**: 1456–1463, 1988
- 10) 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
- 11) Dilsizian V, Rocco TP, Freedman NMT, Martin BL, Bonow RO: Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress-redistribution imaging. *N Engl J Med* **323**: 141–146, 1990
- 12) Mori T, Minamiji K, Kurogane H, Ogawa K, Yoshida Y: Rest-injected thallium-201 imaging for assessing viability of severe asynergic regions. *J Nucl Med* **32**: 1718–1724, 1991
- 13) 宮川正男, 熊野正士, 関谷達人, 渡辺浩毅, 橋田啓, 塩出昌弘, 他: 心筋 viability 評価法としてのニトログリセリン舌下併用再静注法の試み. *核医学* **31**: 943–950, 1994
- 14) 橋本暁佳, 中田智明, 土橋和文, 遠藤明太, 高橋尚子, 田中繁道, 他: 安静時および運動負荷 ^{201}TI -SPECT・心プールSPECT 法による経皮的冠血管形成術後の冠血流改善と hibernation の検出. *核医学* **30**: 135–144, 1993
- 15) 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 bypass grafting. *Am J Cardiol* **66**: 394–399, 1990
- 16) Dilsizian V, Smeltzer WR, Freedman NMT, Dextras R, Bonow RO: Thallium reinjection after stress-redistribution imaging: Does 24-hour delayed imaging after reinjection enhance detection of viable myocardium? *Circulation* **83**: 1247–1255, 1991
- 17) Tamaki N, Ohtani H, Yonekura Y, Nohara R, Kambara H, Kawai C, et al: Significance of fill-in after thallium-201 reinjection following delayed imaging: comparison with regional wall motion and angiographic findings. *J Nucl Med* **31**: 1617–1623, 1990
- 18) Maublant JC, Lipiecki J, Citron B, Karsenty B, Mestas D, Boire JY, et al: Reinjection as an alternative to rest imaging for detection of exercise-induced ischemia with thallium-201 emission tomography. *Am Heart J* **125**: 330–335, 1993
- 19) 中田智明, 長尾和彦, 善岡信博, 高橋尚子, 小林史, 長谷守, 他: 心筋 viability 評価における運動負荷 ^{201}TI SPECT 再静注法の有用性——冠動脈病変よりみた安静時法との比較——. *心臓* **26** (Suppl): 69–74, 1994
- 20) 成田充啓, 栗原正, 村野謙一, 宇佐美暢久, 本田稔, 友延正弘, 他: 運動負荷 ^{201}TI 心筋 single photon emission CT の定量解析——Bull's eye 法の虚血性心疾患評価における有用性——. *核医学* **24**: 55–64, 1987
- 21) 松尾剛志, 西村恒彦, 植原敏勇, 林田孝平, 千葉博, 三谷勇雄, 他: 心筋梗塞症例における多枝病変虚血(対側虚血)の検出に関する検討——SPECT 定量解析併用の有用性——. *核医学* **26**: 1–12, 1989
- 22) Dilsizian V, Bonow RO: Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation* **87**: 1–20, 1993
- 23) Rozanski A, Berman DS, Gray R, Levy R, Raymond M, Maddahi J, et al: Use of thallium-201 redistribution scintigraphy in the preoperative differentiation of reversible and non-reversible myocardial asynergy. *Circulation* **64**: 936–944, 1981
- 24) 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
- 25) Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL: Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with ^{18}F -fluorodeoxyglucose. *Circulation* **83**: 26–37, 1991
- 26) Gould KL: Myocardial viability. What does it mean and how do we measure it? *Circulation* **83**: 333–335, 1991
- 27) Ranhosky A, Kempthorne-Rawson J: Intravenous dipyridamole thallium imaging study group. The safety of intravenous dipyridamole thallium myocardial perfusion imaging. *Circulation* **81**: 1205–1209, 1990
- 28) Nguyen T, Heo J, Oglilby JD, Iskandrian AS: 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
- 29) Kiat H, Friedman JD, Wang FP, Train KFV, Maddahi J, Takemoto K, et al: Frequency of late reversibility in stress-redistribution thallium-201 SPECT using an

early reinjection protocol. Am Heart J 122: 613-619, 1991
30) Galli M, Marcassa C: Thallium-201 redistribution after

early reinjection in patients with severe stress perfusion defects and ventricular dysfunction. Am Heart J 128: 41-52, 1994

Summary

Quantitative Assessment of Myocardial Viability by Thallium-201 Reinjection with SPECT: Comparative Studies with Resting Image in Myocardial Infarction

Hiroshi KOBAYASHI, Tomoaki NAKATA, Kazufumi TSUCHIHASHI,
Shigemichi TANAKA and Osamu IIMURA

Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

Exercise-stress thallium (Tl) scintigraphy is a reliable diagnostic tool for evaluating the reversibility of injury to the myocardium; however, overestimation of infarcted volume has been considered as a clinical limitation, both in recent and in old myocardial infarctions. To reveal the clinical efficacy of reinjection modification, infarcted and ischemic myocardium were quantitatively evaluated by stress, reinjection, and resting image with ^{201}TI SPECT in 43 patients with myocardial infarction. A quite significant correlation was found in severity scores from reinjection and resting images (87 ± 12 vs. 81 ± 10 , $r = 0.85$, $p < 0.001$), these were significantly lower than the scores from post-exercise (124 ± 13) and 4-hour delayed (103 ± 11) images. The fractions of reversible ischemic myocardium predicted by reinjection and

resting images also correlated with each other ($r = 0.55$, $p < 0.05$) and were significantly larger than those from 4-hour delayed images. Furthermore, the degree of redistribution of myocardial perfusion observed in reinjection image showed a significant positive linear correlation with improved myocardial perfusion after coronary revascularization ($r = 0.80$, $p < 0.001$), while that from the 4-hour delayed image did not. These results suggest that the severity score of thallium reinjection method is useful for quantifying both labile and non-labile myocardium after myocardial infarction and contributes to predicting the effect of coronary revascularization therapy.

Key words: Exercise-stress thallium-201 reinjection with SPECT, Coronary artery disease, Myocardial viability, Extent score, Severity score.