

《原 著》

虚血性心疾患における運動負荷 ^{99m}Tc -Tetrofosmin 心筋シンチグラフィの肺野集積測定の臨床的意義

谷垣 光司* 小林 秀樹** 百瀬 満** 高良 綾子***
金谷 信一* 寺田慎一郎* 池上 晴彦** 日下部きよ子**

要旨 虚血性心疾患 81 例を対象に ^{99m}Tc -Tetrofosmin (TF) 運動負荷心筋シンチグラフィを行い、肺野心筋 TF 集積比 (P/M) を定量し、多枝病変例の虚血検出ならびに重症度評価への有用性を検討した。対象例中の 21 例では、TF 運動負荷心筋シンチグラフィと同時期に $^{201}\text{TlCl}$ (Tl) 運動負荷心筋シンチグラフィを行った。TF と Tl との P/M の相関は $r=0.86$ と良好であった。81 例全例における TF の P/M と冠動脈造影所見との比較検討では、3 枝病変で P/M は高値を示したが、冠動脈狭窄度との有意な関係は見られなかった。TF の P/M と左室駆出率との比較では、LVEF が 50% 未満の症例で P/M が有意に高値を示した。したがって、TF の P/M の定量は、虚血の検出精度の向上ならびに心筋虚血の重症度判定に臨床的有用性が確認され、付加的指標として有用であることが示された。

(核医学 35: 189-195, 1998)

I. はじめに

1,2-bis[bis(2-ethoxy-ethyl)phosphino]ethane (TF) は、 ^{99m}Tc 心筋血流イメージング製剤として開発され、心筋虚血の診断に有用であることが報告され¹⁻³⁾、 $^{201}\text{TlCl}$ (Tl) と比較して心筋血流の異常検出は遜色がないことが示されている³⁾。さらに梗塞部心筋の viability 評価でも、TF 心筋シンチグラフィは再静注法を用いた Tl 心筋シンチグラフィとほぼ同等の評価が可能であると報告されている^{5,6)}。したがって、TF は従来用いられてきた Tl とほぼ同等の診断能を持つものと考えられる。

一方、虚血性心疾患例の Tl 心筋シンチグラフィ

では、負荷時に心筋虚血に伴う肺うっ血により肺野の Tl 集積が増加することが知られ⁷⁻⁹⁾、Tl の肺野集積は病変枝数の増加に伴い上昇し¹⁰⁾、LVEF と逆相関することが報告されている¹²⁾。以上のことから、Tl の肺野集積を定量することは虚血の検出の補助的指標となり、虚血を伴う心筋の重症度評価が可能と考えられている。

しかし、TF では肺野集積について十分な検討が行われていない。そこで本研究では、心筋虚血に対する補助的診断指標として用いられている肺野集積について、TF 運動負荷心筋シンチグラフィにおいて評価し、虚血の検出ならびに重症度評価が可能かどうか検討した。

II. 対 象

対象は、1994 年 6 月から 97 年 4 月までに TF 運動負荷心筋シンチグラフィを施行した約 600 例中、虚血性心疾患の診断で冠動脈造影が 2 週間以内に施行された 81 例 (男性 70 例、女性 11 例、年齢 59.6 ± 10.0 歳) である。対象 81 例中 58 例に

* 東京女子医科大学病院放射線部

** 同 放射線科

*** 同 循環器内科

受付：9 年 10 月 2 日

最終稿受付：10 年 2 月 12 日

別刷請求先：東京都新宿区河田町 8-1 (〒162-8666)

東京女子医科大学病院放射線部

谷 垣 光 司

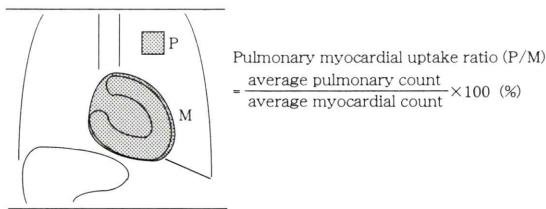


Fig. 1 Regions of interest placed over myocardium (M) and left upper lung field (P) in the anterior planar image.

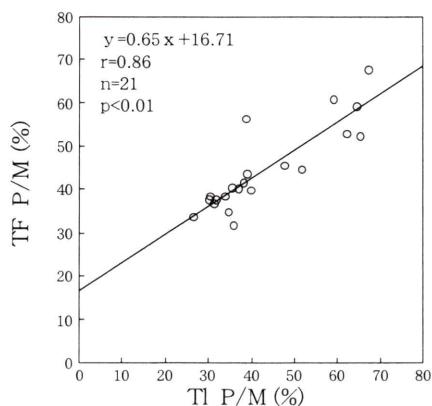


Fig. 2 Relationship between pulmonary myocardial uptake ratio (P/M) with Tl and TF.

陳旧性心筋梗塞を認め、また冠動脈に有意狭窄を持たない症例が13例含まれている。なお左冠動脈主幹部に狭窄を有する症例は含まれていない。

III. 方 法

1. 運動負荷心筋シンチグラフィ

TF 運動負荷心筋シンチグラフィは運動負荷像と安静時像を同日中に撮像する一日法¹⁷⁾を用い、運動負荷像を安静時像に先行させて撮像した。運動負荷は自転車エルゴメータを用い、運動負荷量を1分間ごとに15Wずつ増加させる多段階漸増負荷法を用いた。胸痛の出現、有意なST低下、または下肢疲労・息切れ等の自覚症状の出現時にTF 222 MBqを静注し、さらに1分間運動負荷を持续した後、運動を終了した。運動負荷時SPECT像は負荷終了20分後から撮像した。

また対象症例中21例では、TF運動負荷心筋シ

ンチグラフィ施行後2~10日以内にTl運動負荷心筋シンチグラフィを行った。運動負荷はTF運動負荷心筋シンチグラフィと同様の手順で行い、負荷終了10分後から運動負荷時SPECT像を撮像した。

SPECT撮像は東芝社製3検出器ガンマカメラGCA9300A/HGおよび画像解析装置GMS550Uを用いた。撮像条件は低エネルギー高分解能型コリメータを使用し、収集エネルギーインドはTF撮像時141keV±10%，Tl撮像時71keV±10%，マトリックスは64×64を用いた。データ収集は3検出器ガンマカメラで6度ごと、1方向50秒のデータを収集した。肺野心筋TF集積比(P/M)の算出は、運動負荷時投影像の正面像を使用した。

2. 肺野心筋TF収集比(P/M)の検討

SPECTで収集した投影データの正面像を用いて、左心室心筋部および左肺野に心筋領域(ROI)を設定した。心筋部は左室心筋全体にROIを設定し、肺野は5×5ピクセルのROIを設定し(Fig. 1)，それぞれの1ピクセル当たりの平均放射能を測定した。肺野へのトレーサの集積度の指標として、肺野心筋集積比(P/M)=肺野平均放射能/心筋部平均放射能×100(%)を求めた。

3. 冠動脈造影および左室造影

対象81例に冠動脈造影検査をTF運動負荷心筋シンチグラフィ施行の2週間以内に行った。冠動脈造影所見はAHAの基準に準じて診断を行い、冠動脈狭窄率は75%，90%，99%，100%(完全閉塞)に分類した。そして冠動脈の狭窄率75%以上を狭窄ありと判定し、冠動脈の病変枝数を求めた。

また、同時に施行した左心室造影検査から、左室駆出分画(LVEF)の算定を行った。

IV. 結 果

1. TFとTlのP/Mの比較

TFとTlの両方を用いて運動負荷心筋シンチグラフィを施行した21例の負荷時P/Mは、TF, Tlのそれぞれで44.5±9.9(%)、42.9±13.2(%)であった。TlとTFのP/Mは回帰直線 $y=0.65x+$

Table 1 Clinical characteristics in 81 patients with ischemic heart disease

CAD	n	Age	Sex (M/F)
0VD (normal)	13	61.9±10.7	12/1
SVD	24	53.2±11.2	19/5
LAD	17	56.8±9.9	12/5
RCA	6	58.3±10.3	6/0
LCX	1	79.0	1/0
DVD	16	60.3±7.7	13/3
LAD+RCA	4	60.0±8.8	4/0
LAD+LCX	8	58.9±6.4	5/3
LCX+RCA	4	63.3±10.7	4/0
TVD	28	59.5±10.9	26/2
Total	81	59.6±10.0	70/11

CAD=coronary artery disease; 0VD=normal coronary; SVD=single vessel disease; DVD=double vessel disease; TVD=triple vessel disease; RCA=right coronary artery; LAD=left anterior descending branch; LCX=left circumflex branch.

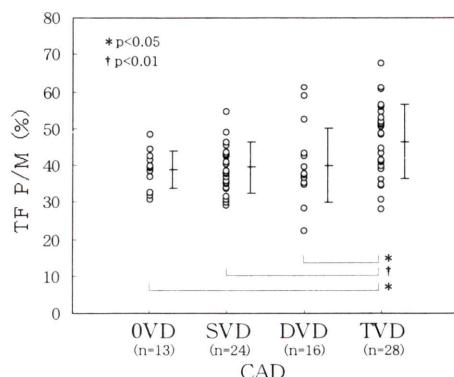


Fig. 3 Comparison of TF pulmonary uptake ratio with number of coronary artery stenosis. 0VD=no significant disease, SVD, DVD and TVD=single, double and triple vessels disease, respectively. $*p < 0.05$, $†p < 0.01$

16.71, 相関係数 $r=0.86$ ($p<0.01$) と正の相関を示した (Fig. 2).

2. 冠動脈造影所見と TF の P/M

冠動脈造影の結果は、1枝病変 (SVD) 24 例, 2枝病変 (DVD) 16 例, 3枝病変 (TVD) 28 例, 有意狭窄なし (0VD) 13 例であった (Table 1)。

冠動脈の病変枝数ごとの TF の P/M は、SVD 群

Table 2 Comparison of TF P/M between the patients with and without severe coronary artery stenosis ($\geq 90\%$)

	CAD	TF P/M (%)	
		TF P/M (%)	n
SVD	1 vessel $\geq 90\%$	39.7±6.3	(n=17)
	1 vessel < 90%	39.2±9.4	(n=7)
DVD	2 vessels $\geq 90\%$	40.1±10.2	(n=8)
	2 vessels < 90%	40.1±10.6	(n=8)
TVD	3 vessels $\geq 90\%$	45.3±7.8	(n=11)
	2 vessels $\geq 90\%$	47.4±11.1	(n=13)
	1 vessel $\geq 90\%$	50.6±13.9	(n=3)
	< 90%	36.3	(n=1)

Abbreviations are the same as Table 1.

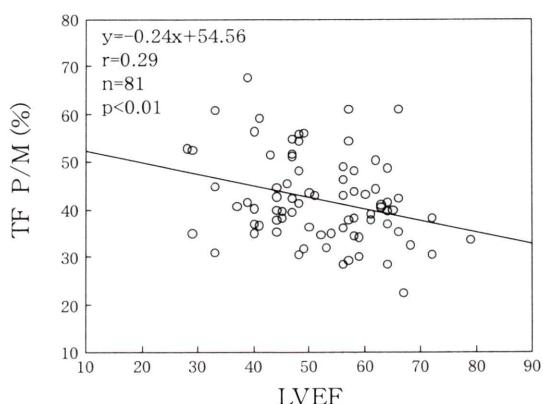


Fig. 4 Relationship between left ventricular ejection fraction (LVEF) at rest and pulmonary uptake ratio (P/M) with TF.

39.6±7.0 (%), DVD 群 40.1±10.0 (%), TVD 群 46.5±9.9 (%) であり、有意狭窄のない群の P/M は 38.9±5.0% で、狭窄枝数が増加するに従い高値を示した (Fig. 3)。有意狭窄のない群、1枝病変群、2枝病変群のそれぞれの P/M と 3枝病変群の P/M を比較すると、それぞれ 3枝病変群で有意に高かった ($p<0.05$)。

各冠動脈狭窄枝で 90% 以上の狭窄の症例と 90% 未満の狭窄の症例の間には、有意差は見られなかった (Table 2)。

3. LVEF と TF の P/M の関係

TF の P/M と LVEF は、有意な負の相関 ($p<0.01$) を示した (Fig. 4)。LVEF が 50% 未満の群

Table 3 Comparison between left ventricular ejection fraction (LVEF) and TF P/M

LVEF (%)	n	TF P/M (%)
LVEF<40	9	47.4±12.0
40≤LVEF<50	28	44.0±8.4
50≤LVEF<60	22	39.8±8.3
60≤LVEF	22	39.3±8.0

[†]p<0.01, compared with patients with LVEF<50.

LVEF=left ventricular ejection fraction.

(n=37)とそれ以上の群(n=44)に分けると、50%未満の群のP/Mが44.9±9.3(%)、50%以上の群のP/Mが39.6±8.1(%)であり、LVEFが50%未満の群でP/Mが有意に高値であった(p<0.01)(Table 3)。

V. 考 察

虚血性心疾患の診断には従来よりTlが汎用されているが、半減期が長いため投与量が制限され、かつ、放射エネルギーが低いため吸収・散乱の影響を受け易いことから、使用上種々の制約を受ける。これに対し近年では物理的特性に優れた^{99m}Tc製剤が心筋血流診断薬として開発されている。^{99m}Tc-methoxy isobutyl isonitrile(MIBI)は米国を中心に多くの臨床経験が積まれ、Tlとの間で虚血による異常検出能や有病正診率および無病正診率がほぼ同等であると報告されている^{13,14)}。また、負荷時の肺野集積はTlと同様に臨床的有用性を示すと報告されている¹⁶⁾。一方、TlとTFの比較では、TlはNa-Kポンプによる能動輸送の集積機序を有するのに対し、TFでは心筋細胞、特にミトコンドリアの代謝に依存すると報告されている^{19,20)}。それぞれの集積機序は異なるが、近年のTFの臨床経験から、画質はTlと同等に良好であり、心筋SPECT所見についてTlと比較すると、セグメントごとの一致率は高いと報告され、心筋血流分布を表すトレーサとして使用されている。

本検討では、Tl運動負荷心筋シンチグラフィで多枝病変検出に補助的指標として用いられる肺野心筋集積比(P/M)をTFに応用し、虚血性心疾患

の診断に有用であるかどうか検討した。

1. TFのP/Mの評価

TlとTFの両方を施行した症例群では、TFとTlのP/Mの相関係数はr=0.86と正の相関を示した(p<0.01)。多枝病変例では、病変枝数が増加するとP/Mは上昇する傾向が認められ、3枝病変では有意狭窄のない群および1枝、2枝病変群との比較で有意に高値を示した。したがって、TFの運動負荷時肺野集積を定量的に評価することは、多枝病変の検出の補助的指標となる可能性が示唆され、付加的情報として臨床的に有用であると考えられた。

多枝病変例におけるTFのP/Mの検討では、多枝病変になるに従いTFのP/Mがばらつく傾向がみられ、病変枝数ごとにP/Mの閾値を設定することはできなかった。加えて冠動脈の狭窄率の関与を検討するために、1枝および2枝病変群で狭窄率90%以上の症例とそれ以下の症例に分けP/Mを比較したところ、両者に有意差は見られなかった。3枝病変群においても、P/Mは90%以上狭窄を有する枝数に依存しなかった。TFの肺野集積の定量的評価は、多枝病変例において冠動脈狭窄の検出に有用であるが、狭窄率の程度までは表し得ない結果であった。また、TFのP/MとTlのP/Mの比較では、近似曲線の勾配は0.65と緩やかで、TFのP/MはTlのP/Mほど感度良く虚血性心疾患の重症度を表し得ないことが考えられた。この要因として、TlとTFとの集積機序や分子量の違いなど、集積への薬理的および物理的な影響が考えられる。さらに、TFでは心筋での抽出比がTlよりも低く、運動負荷像の撮像時にも心臓および肺で集積が持続している可能性があり、運動負荷時の集積のみではない可能性も考えられる。このため、TFのP/MではTlのP/Mよりも病変枝数やLVEFとの関係で差が出にくく、Tlに比べ虚血性心疾患の重症度判定が困難になっているものと思われる。今後の検討が期待される。

2. TFのP/MとLVEFの関係について

すでに左心機能とTlの肺野集積との関係につ

いては多くの報告が見られる^{7,8,11,12)}。本検討では、TFについてP/Mと安静時左室駆出率(LVEF)との関係を検討した。

TFのP/Mと安静時LVEFは負の相関($r=0.29$, $p<0.01$)を示し、低心機能例ではP/Mは高値となり、P/Mが左心機能を反映した結果であった。したがって、TFの肺野集積を定量することにより、TI検査と同じく左心機能の間接的評価が可能なことが示唆された。

また、LVEFに関わらずTFのP/Mが特徴的に高値を示した症例では、心筋SPECT像での視覚的評価で灌流低下が大きく、欠損範囲が広くなる傾向を示した。本検討では、TFのP/Mの定量に左室心筋部全体にROIを設定し、虚血部の放射能低下も含めて心筋集積に対する肺野集積の割合を評価したため、虚血範囲の広い症例ではP/Mがより高値に強調された。これは心機能の低下によるP/Mの変化に加え、心筋虚血による心筋部カウントの低下がP/Mの高値という結果に一部影響したものと思われる。したがって、LVEFが正常の場合にも、TFのP/Mが高値を示す場合には、虚血の重症度も念頭に置いてP/Mを評価する必要がある。

3. TF肺野集積の定量の有用性と考察

TIでは、左主幹部病変や3枝病変を有する重症度の高い症例の検出にはwash out rateの算出が有用であることが報告されている¹⁸⁾。TFではwash out rateの算出が不可能であるが、3枝病変でP/Mが有意に高値を示したことから、多枝病変を有するような重症例の検出には、TFのP/Mの定量が有用になると考えられた。

本検討により、TF運動負荷心筋シンチグラフィにおけるTFの肺野集積の定量は、虚血性心疾患例の多枝病変検出ならびに重症度判定の補助的指標として有用であることが示された。P/Mの算出の併用により、負荷時SPECT像での心筋血流分布の判定に加えて付加的情報が加わることとなり、診断能の向上に役立つと考えられる。さらに、安静時SPECT像の撮像前に虚血の診断がある程度判定できる可能性があり、虚血性心疾患に

対する検査の効率化につながる可能性も考えられ、今後の応用が期待される。

VI. まとめ

^{99m}Tc -Tetrofosmin (TF)運動負荷心筋シンチグラフィにおいて、肺野集積が心筋虚血の診断の補助的指標となるかどうか評価するため、虚血性心疾患81例にTF心筋シンチグラフィを施行し、それぞれの正面像より肺野集積を定量して肺野心筋集積比(P/M)を算出した。

結果

1. 運動負荷TF、TI心筋シンチグラフィにおけるP/Mの相関は $r=0.86$ と高く、TFのP/Mの定量は多枝病変検出および重症度判定の補助的指標となる可能性が示唆された。

2. TFの肺野集積は多枝病変になるに従い高値を示したが、冠動脈狭窄度との間に有意な相関はなかった。

3. TFの肺野集積は、LVEFが低値の症例で高値を示した。

したがって、 ^{99m}Tc -Tetrofosmin (TF)運動負荷心筋シンチグラフィにおいてTFの肺野集積の定量的評価は、虚血性心疾患の多枝病変検出の精度向上ならびに重症度評価の補助的指標として有用であると考えられた。

文献

- 久保敦司、中村佳代子、橋本 順、三宮敏和、岩永史朗、橋本省三、他:新しい心筋イメージング剤 ^{99m}Tc -PPN1011の第I相臨床試験。核医学 29: 1165-1176, 1992
- 佐々木康人、西村恒彦、久保敦司、西川潤一、分校久志、玉木長良、他:新しい心筋イメージング剤 ^{99m}Tc -PPN1011の安全性と臨床的有用性の検討——多施設による第II相臨床試験報告——。核医学 30: 25-40, 1993
- 佐々木康人、西村恒彦、久保敦司、西川潤一、分校久志、玉木長良、他:新しい心筋イメージング剤 ^{99m}Tc -tetrofosmin (PPN1011)の臨床的有用性の検討——多施設による第III相臨床試験——。核医学 30: 257-271, 1993
- Tetrofosmin study group: Comparative myocardial perfusion imaging with ^{99m}Tc -tetrofosmin and

- thallium-201: Results of phase III international trial. *Circulation* **6**: 1-506, 1992
- 5) 小林秀樹, 河口正雄, 岡 俊明, 井上征治, 半田 淳, 浅野竜太, 他: ^{99m}Tc -tetrofosmin 運動負荷心筋シンチグラフィを用いた心筋 viability の評価——再静注 ^{201}TI 心筋シンチグラフィとの比較——. 核医学 **32**: 367-375, 1995
- 6) 西村恒彦, 延吉正清: ^{99m}Tc -tetrofosmin を用いた心筋 SPECT の臨床応用——全国多施設による共同研究——. 核医学 **32**: 1007-1021, 1995
- 7) Bingham JB, McKusick KA, Strauss HW, Boucher CA, Pohost GM: Influence of coronary artery disease on pulmonary uptake of thallium-201. *Am J Cardiol* **46**: 821-826, 1980
- 8) Boucher CA, Zir LM, Beller GA, Okada RD, McKusick KA, Strauss HW, et al: Increased lung uptake of thallium-201 during exercise myocardial imaging: Clinical, hemodynamic and angiographic implications in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* **46**: 189-196, 1980
- 9) Kushner FG, Okada RD, Kirshenbaum HD, Boucher CA, Strauss HW, Pohost GM: Lung thallium-201 uptake after stress testing in patients with coronary artery disease. *Circulation* **63**: 341-347, 1981
- 10) 西村恒彦, 植原敏勇, 林田孝平, 小塙隆弘, 住吉徹哉, 斎藤宗靖, 他: 運動負荷心筋スキャンによる虚血の検出およびその重症度評価——肺野の ^{201}TI 集積, washout rate の併用による——. 核医学 **22**: 467-475, 1985
- 11) Homma S, Sanjiv K, Boucher CA: Correlates of lung/heart ratio of thallium-201 in coronary artery disease. *J Nucl Med* **28**: 1531-1535, 1987
- 12) Mannting F: Pulmonary thallium uptake: Correlation with systolic and diastolic left ventricular function at rest and during exercise. *Am Heart J* **119**: 1137-1146, 1990
- 13) Kiat H, Maddahi J, Roy LT, Train KV, Friedman J, Resser K, et al: Comparison of technetium-99m methoxy isobutyl isonitrile and thallium 201 for evaluation of coronary artery disease by planar and tomographic methods. *Am Heart J* **117**: 1-11, 1989
- 14) Kahn JK, McGhie I, Akers MS, Sills MN, Faber TL, Kulkarni PV, et al: Quantitative rotational tomography with Tl-201 and ^{99m}Tc 2-methoxy isobutyl-isonitrile: A direct comparison in normal individuals and patients with coronary artery disease. *Circulation* **79**: 1282-1293, 1989
- 15) 鳥塚莞爾, 久保敦司, 西村恒彦, 玉木長良: ^{99m}Tc -MIBI の臨床の有用性の評価——第III相多施設共同試験——. 核医学 **28**: 1447-1462, 1991
- 16) 渋田伸一郎, 西村恒彦, 植原敏勇, 下永田剛, 林田孝平, 片渕哲朗: 運動負荷 ^{99m}Tc -MIBI 心筋シンチグラフィにおける補助的診断指標(肺野 RI 集積, 左室一過性拡大)—— $^{201}\text{TI}\text{Cl}$ 心筋シンチグラフィとの比較検討——. 核医学 **30**: 621-626, 1993
- 17) 橋本 順, 久保敦司, 中村佳代子, 三宮敏和, 岩永史朗, 宇野恵子, 他: ^{99m}Tc -tetrofosmin 同日2回投与法における検査プロトコールの検討. 核医学 **30**: 1191-1201, 1994
- 18) Bateman TM, Maddahi J, Gray RJ, Murphy FL, Galcia EV, Conklin CM, et al: Diffuse slow washout of myocardial thallium-201: A new scintigraphic indicator of extensive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* **4**: 55-64, 1984
- 19) Platts EA, North TL, Pickett RD, Kelly JD: Mechanism of technetium-tetrofosmin. I: Uptake into isolated adult rat ventricular myocytes and sub-cellular localization. *J Nucl Cardiol* **2**: 317-326, 1995
- 20) Younes A, Songadele JA, Maublant J, Platts EA, Pickett RD, Veyre A: Mechanism of technetium-tetrofosmin. II: Uptake into isolated adult rat heart mitochondria. *J Nucl Cardiol* **2**: 327-333, 1995

Summary

Clinical Utility of Pulmonary 99m Tc-Tetrofosmin Uptake Measurement by the Exercise Myocardial Scintigraphy in Patients with Ischemic Heart Disease

Koji TANIGAKI*, Hideki KOBAYASHI**, Mitsuru MOMOSE**, Ayako TAKARA***,
Shinichi KANAYA*, Shinichiro TERADA*, Haruhiko IKEGAMI**
and Kiyoko KUSAKABE**

*Department of Radiological Service, Tokyo Women 's Medical College Hospital

**Department of Radiology, Tokyo Women's Medical College

***Department of Cardiology, Tokyo Women's Medical College

Increased pulmonary 201 TlCl (Tl) uptake during exercise has been used as a marker of multivessel critical stenosis. We studied whether pulmonary 99m Tc-Tetrofosmin (TF) uptake measurement during exercise is useful as an additional indicator for the detection of coronary artery disease.

Pulmonary to myocardial uptake ratio (P/M) measured by TF scintigraphy during exercise were compared with findings of coronary angiography in eighty one patients with ischemic heart disease and also P/M measured with Tl in twenty one cases.

TF P/M level in the patients with triple vessel disease was higher than that in the patients with no coronary stenosis, single vessel disease and double vessel

disease. However, there was no significant correlation between TF P/M and the severity of coronary artery stenosis. Inverse correlation was observed between TF P/M and left ventricular ejection fraction (LVEF) ($r=0.29$, $p<0.01$). TF P/M in the patients less than 50% of LVEF was significantly higher than that in the patients over 50% of LVEF ($p=0.05$). TF P/M was well correlated with Tl P/M ($r=0.86$).

In conclusion, quantitative TF P/M during exercise was thought to be useful indicator for the evaluation of coronary artery disease.

Key words: 99m Tc-Tetrofosmin, 201 TlCl, Pulmonary to myocardial uptake ratio, Left ventricular ejection fraction (LVEF), Coronary artery disease (CAD).