

《シンポジウムⅡ》

心筋 viability 判定を考える

司会の言葉

玉 木 長 良 (北海道大学大学院核医学)

飯 田 秀 博 (国立循環器病センター研究所放射線医学部)

虚血性心疾患の性状を把握することはその後の治療の方針や治療効果の評価、さらには予後を推定する上で重要である。とりわけ機能の低下した領域に残存虚血心筋があるか否かを判断する心筋生存能(viability)の判定は、血行再建術を施行するかどうかの方針決定に重要である。さらには虚血を有する場合には、その後心事故の頻度も高く、将来起こりうる心事故を予防するためにも積極的な血行再建術が必要と考えられている。

viabilityの判定にこれまで核医学検査が利用されてきた。心筋血流SPECTによる心筋血流の低下の程度やFDG-PETによるエネルギー代謝の残存の程度などは、心筋viabilityの判定に不可欠の検査とされてきた。血行再建術前後での機能回復の観点や心事故との関係において、もっとも豊富なエビデンスがあり、AHA, ACC, ASNCによる心臓核医学検査のガイドラインでも有用性が高いと考えられている。他方新しい画像診断法の普及により、別の角度から心筋viabilityの判定が正確に行えるようになった。特に造影MRIによる造影遅延効果や超音波検査によるドプタミン反応性などは有効と考えられている。このような

multimodalityでの心筋viabilityの判定が可能となった現在、もう一度振り返って各々の検査の特徴と課題、さらには今後の展開について議論する場が必要であろう。

このシンポジウムでは、FDGを用いた心筋viability判定では経験豊富なフィンランドのDr Knuutiに基調講演をお願いした。他方、国立循環器病センターの飯田先生にはPETの定量的解析による心筋の病態解析を、カナダに留学中の吉永先生にはPET, SPECTを用いた臨床核医学による評価法を、それぞれご講演いただく。他方、三重大学佐久間先生にはMRIによる手法、大阪市大の室生先生には超音波による手法での心筋viabilityの判定法のご紹介をいただく。それぞれ異なった手法による心筋viabilityの判定であるが、可逆的虚血心筋を同定しようとする点では同じものを目指している。このシンポジウムでは心筋viability判定の必要性を知っていただくと共に、各々の検査法の特徴を理解いただき、今後どのような判定方法が求められるかを会員の皆さんと共に考えてみたい。

《シンポジウム II》

1. Key Note Lecture

“Myocardial Viability: Where are we now?”

Juhani Knuuti

(Turku PET Centre, Turku University Central Hospital)

In the last two decades experience has increased with the use of imaging techniques that can detect myocardial viability, metabolism, perfusion, and function. These techniques can now distinguish irreversible myocardial infarction from reversible dysfunction with varying degrees of accuracy. The techniques include nuclear imaging, echocardiography, magnetic resonance imaging, X-ray transmission tomography, and electromechanical mapping of the endocardium. Each has its strengths and weaknesses, but most hospitals either do not have access to them all or lack expertise in some of them.

The main value of noninvasive assessment of viability and hibernation is in the more severely and chronically disabled patient, in whom the outcome without intervention is poor but the risk of revascularization is high.

The four most commonly used approaches to identify viable and hibernating myocardium are FDG PET, thallium SPECT using a reinjection or a rest-redistribution protocol, technetium SPECT using gated or nongated images, and dobutamine echocardiography.

In studies that compared directly nuclear imaging and dobutamine stress echocardiography in the same patients suggest that nuclear imaging is more sensitive in the prediction of recovery of function than dobutamine echocardiography, whereas dobutamine echocardiography was more specific. However, the requirement to demonstrate inducible ischemia before diagnosing hibernation is likely to increase the positive predictive value of the nuclear

techniques.

Information on predicting improvement of global function is scarce, although this is probably more important than of prediction of improvement in regional function. The threshold amount of hibernating myocardium necessary to improve global function has been found to be roughly 25%. Improvement in global LV function is expected to improve symptoms and quality of life, but only a few uncontrolled and observational studies have assessed this directly. Nonetheless, there does appear to be a relationship between the extent of hibernation before revascularization and the improvement in symptoms afterwards, and exercise capacity also improves.

Several studies have assessed medium-term coronary event rates in patients who were managed medically or by revascularization. There was relatively high mortality in all groups except patients with hibernating myocardium who underwent revascularization. The main shortcoming of these studies, however, is that they were retrospective and observational. Clearly, prospective, randomized studies are needed to obtain definitive conclusions on the prognostic value of revascularization in patients with hibernating myocardium.

Recently, a simplified algorithm for the patient who is thought to have ischemic left ventricular dysfunction with heart failure and in whom revascularization to improve left ventricular function has been published (Underwood et al *Eur Heart J* (2004) 25, 815-836).

《シンポジウムII》

2. 病態生理からみた心筋バイアビリティ

飯田秀博, 寺本 昇, 越野一博, 太田洋一郎, 渡部博司,
久富信之, 林 拓也, 猪俣 亮, 銭谷 勉, 金敬王分
(国立循環器病センター研究所・先進医工学センター 放射線医学部)

虚血によって引き起こされる不可逆的な心筋組織の変性の程度と広がり可視化にPET、SPECTなどのイメージング手法が有効であり、TI-201の再分布画像、およびF-18 FDGの集積は、残存心筋組織の空間的な広がりを表す指標として広く利用されている。前者の場合には、心筋細胞がカリウム同族体であるTI-201 タリウムをよく取り込むことを利用して、静脈投与の数時間経過後の画像がイオンポテンシャルの保たれている細胞の空間的密度分布に対応することを基にしている。しかし実際には、TI-201の集積は血流の影響を受け、またイオンポテンシャルが低下していても、可逆な組織が存在する可能性も考えられ、厳密な組織viabilityの指標となり得るのか否かについては疑問が残る。さらに現在一般的なSPECT画像再構成プログラムには、厳密な吸収補正、散乱線補正が行われてはおらず、正確な画像が提示されていない問題もある。一方後者では、通常はブドウ糖負荷後に検査を行う。これにより、通常的心筋代謝は脂質依存であるが、ブドウ糖依存性を高めることで、FDGの集積を高めた上で、ブドウ糖代謝が可能な細胞の広がりを評価している。

この方法の問題は、代謝に大きく依存した画像であり、可逆組織の中でもブドウ糖代謝量は大きく変化していることである。高インスリン（正常血糖）クランプ下にて検査する試みもあるが、それでもFDGの集積は個人間で大きく変動し、心筋組織の代謝の変動を示唆している。さらにTI-201, FDG共通の問題として、撮像装置の空間解像度が有限であり、集積低下と壁厚変化との区別がつけられない事実があげられる。また、別の指標として、心筋血流量製剤であるO-15標識水とPETを用いて、灌流組織の空間的広がりを定量的に評価する方法も提案されている。心筋梗塞領域における残存心筋組織の広がりや質量の評価は、今後期待されている種々の再生医療の評価に絶対必要な診断技術である。また、心筋梗塞巣だけでなく対側（健常領域）における種々の病態変化、たとえば安静時血流量と生理的負荷に対する血管反応性の定量評価、組織肥大（リモデリング）の程度の評価、代謝の評価、アデノシンをはじめとする種々の受容体機能の評価なども、虚血性心疾患患者の予後評価するには重要な情報である。

《シンポジウム II》

3. SPECT/PETによる心筋 viability 評価

吉 永 恵一郎

(University of Ottawa Heart Institute)

虚血性心疾患は先進工業諸国において、最も重要な疾病の一つである。虚血性心疾患の増加は虚血由来の心不全の増大に結びついている。現在、3つの主な治療1)薬剤治療、2)血行再建術、3)心臓移植、が利用可能である。なかでも血行再建術は患者の心機能改善および予後向上に重要である。しかしながら、重症心不全患者では周術期、術後のリスクが高い。それゆえ、血行再建術の適応は慎重に検討することが重要であり、そのために適切な心筋 viability の検出が求められている。

核医学検査の特徴は心筋血流、代謝分布を客観的・定量的に評価できる点にある。心筋 viability の検出には従来 Thallium-201 SPECT が施行されてきた。安静/再分布像、負荷/再分布/再静注像により初期像は血流分布、再分布像は心筋細胞膜機能を反映している。Technetium-99m 製剤の安静時像は血流分布、細胞のミトコンドリア機能を反映しており、viability の判定に用いられている。

近年 F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) による viability の検討が広く行われてきている。虚血心筋では代謝が嫌氣的糖代謝に移行する。FDG はブドウ糖のアナログで、FDG の集積は局所の糖代謝を反映している。画像評価は N-13 ammonia, Rubidium-82 などの血流像と合わせて行うことが

標準である。不全心筋は以下の3種類に分類される:1) 血流低下/FDG 保持 (mismatch), 2) 血流低下/FDG 低下 (match), 3) 共に正常。Mismatch は viable な心筋とされ、血行再建術による心機能回復と良い相関がある。FDG で viable な心筋と判定された症例では血行再建術までの待機期間が長いと心事故の危険性が増す事を我々のデータは示している。

核医学手法の有用性は以下のいずれかの end point により評価される。1) 局所心機能の改善, 2) LVEF の改善, 3) 心不全症状の改善, 4) 生存率の改善。公表されたデータの集積によると、SPECT の感受性は良好であるが、特異度が劣るとされている。FDG PET は感受性、特異度ともに良好であるが、特異度についてはドブタミン負荷エコー (DSE) に劣るとされている。

我々は DSE と FDG PET による所見に相違がある不全心筋の心筋酸素代謝を C-11 acetate PET により検討し、局所糖代謝が保持されているが、ドブタミン反応性の無い不全心筋では酸素代謝予備能が低下していることを示した。

本シンポジウムでは FDG PET による心筋 viability 検出の現状、将来展望および新たな試みについても言及し核医学手法による viability 検出について理解と議論を深めたい。

《シンポジウムⅡ》

4. 心エコー図による心筋 viability の評価

室生 卓¹, 穂積健之¹, 吉川純一²(¹大阪市立大学大学院 循環器病態内科学, ²大阪掖済会病院)

心エコー図による心筋 viability の評価には低容量ドブタミン負荷エコー (low dose dobutamine echocardiography, LDSE)、経静脈心筋コントラストエコー法 (myocardial contrast echocardiography, MCE) などがある。LDSEは心筋の収縮予備能を評価するもので、非負荷時には壁運動がなく、生存心筋が確認できない部位でも低容量のドブタミンに反応し、壁運動が出現する部位は心筋 viability ありとするもので、特に特異度が高い点で有用である。一方、MCEは毛細血管レベルの心筋還流を可視化したものであり、微小循環が保たれていることを心筋 viability ありと判定するものである。これまでの報告においても心筋梗塞に

おける心筋壊死と冠微小血管構築の障害はともに深くかかわっていることが示されており、MCEにおいて造影が得られないことは生存心筋が存在しないことを意味すると考えられる。これまでの検討によれば、MCEは生存心筋の存在に対して感度は良好であるが、特異度は十分でないことが示唆されている。すなわち、心エコー図をもちいたものでも、方法が異なれば心筋 viability に対する評価も自ずから異なってくることになる。本ディスカッションではこれらの心エコー図による心筋 viability についての総論とこれら二つの方法の異同についても言及したい。

《シンポジウム II》

5. MRIによる心筋バイアビリティ評価

佐久間 肇

(三重大学 画像診断科)

MRIによる心筋バイアビリティ診断には、ドブタミン負荷シネMRIと遅延造影MRIの2つのアプローチがある。前者は低用量のドブタミン投与を行い、局所心筋収縮能の改善からバイアビリティを判定する方法である。我々の検討によると、この方法によるバイアビリティ診断能はかなり高く、感度、特異度、正診率は89%, 80%, 86%であった(JCMR 2003;5:563)。ドブタミン負荷シネMRIは多断面のシネ画像から左室全領域の心筋収縮予備能を評価できるため、再現性と客観性の点で優れているが、マグネット内での負荷を要することが難点である。遅延造影MRIの特長は、病理学的な心筋梗塞領域を明瞭に反映する点にある(Circulation 1999;100:1992)。正常心筋におけるMR造影剤の分布容積は約20%の細胞外液分画に限られるが、梗塞心筋では心筋細胞の壊死に伴って細胞外液分画が増加し、造影剤濃度は正常心筋の数倍以上となる。遅延造影MRIは空間分解能が高いため、内膜下梗塞や右室梗塞も正確に診断できる。動物モデルを用いた研究によると、遅延造影MRIによる内膜下梗塞の診断感度は92%であっ

て、心筋SPECTの診断感度(28%)よりかなり高い。遅延造影MRIによる心筋バイアビリティ診断では、梗塞心筋の心内膜側から外膜側方向への広がり(transmural extent)を評価する。一般にtransmural extentが50%を超えると血行再建術を行っても機能回復は期待できない(N Engl J Med 2000;343:1445)。我々は遅延造影MRIと心筋SPECTによるバイアビリティ診断能の比較を行ったが、造影MRIは特異度と陰性適中率において特に優れていた(Radiology 2003;226:138)。また、最近の当グループの検討では、遅延造影を示さない生存心筋量に着目してバイアビリティ診断を行うと、transmural extentを用いる場合よりも診断能を改善できることが示された(JACC 2005;45:901)。遅延造影MRIは負荷を必要としない簡単な検査法であり、シネMRIと組み合わせても総検査時間は20-30分と短く、検査費用も心臓核医学検査の1/2以下である。遅延造影MRIは、心筋梗塞のスクリーニングや治療方針の決定、経過観察など、日常診療における有用性の高い検査法である。