

《原 著》

^{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——

西村 恒彦* 延吉 正清**

要旨 全国 44 施設にて虚血性心疾患 212 症例を対象として、急性期再灌流療法、待期的 PTCA、心筋 viability の評価を ^{99m}Tc-tetrofosmin 心筋 SPECT を用いて施行、以下の結論を得た。1) ^{99m}Tc-tetrofosmin 安静時心筋 SPECT により、急性期再灌流療法の評価が可能であった。急性期から亜急性期にかけて約 25%、亜急性期から慢性期にかけて約 10% の心筋 salvage が認められた。慢性期の左室造影による局所壁運動異常は亜急性期、慢性期における局所心筋血流異常と良好な相関を示した。また亜急性期における ^{99m}Tc-tetrofosmin 心筋集積度は、局所壁運動の改善に関する有用な指標となりうることが示唆された。2) ^{99m}Tc-tetrofosmin 負荷／安静時心筋 SPECT により、待期的 PTCA の適応決定および治療効果の判定が行えた。3) ^{99m}Tc-tetrofosmin 負荷／安静時心筋 SPECT は ²⁰¹Tl 負荷／再分布法に比し良好に、また、²⁰¹Tl 負荷／再静注法と同等度に心筋 viability の評価が行えた。

(核医学 32: 1007-1021, 1995)

I. 緒 言

²⁰¹Tl(タリウム)は心筋血流イメージング製剤として汎用され、心筋虚血の検出と心筋 viability(心筋生存能)の評価に関する有用性は、約 20 年間の臨床使用の中で確立してきた。しかし、²⁰¹Tl は主な γ 線エネルギーが 70~80 KeV と低いため、吸収、散乱の影響を受けやすいこと、物理的半減期が 73 時間と比較的長く、投与量に制限があるため必ずしも鮮明な SPECT 画像が得られないと、さらに、急性期再灌流療法などの救急医療の評価に適していないこと、などの欠点を有している。

このため、ここ数年間、^{99m}Tc 標識心筋血流イメージング製剤の開発が相次いで行われてきた^{1,2)}。この中で、ジフォスフィン化合物である ^{99m}Tc-tetrofosmin は他の ^{99m}Tc 標識心筋血流イメージング製剤に比し、肝、肺集積が少なく、鮮明な SPECT 画像が得られること、^{99m}Tc を用いて常温で用時調整が行えること、しかも、標識率は 6 時間経過しても 95% 以上と高いこと、金属臭などの副作用を認めないこと、などからその臨床応用が期待されてきた^{3,4)}。わが国においても、第 1 相~第 3 相臨床試験において、²⁰¹Tl との比較において良好な画質が得られること、冠動脈病変の検出において ²⁰¹Tl と同等度の sensitivity を有し、かつ ²⁰¹Tl 以上に高い specificity を有することが確認してきた^{5~7)}。

このように、^{99m}Tc-tetrofosmin は優れた特性を有しているが、^{99m}Tc-sestamibi と同様に ²⁰¹Tl とは異なり再分布をほとんど有していない。すなわち、投与後、本剤は心筋に長時間停滞するため、心筋虚血の検出と心筋 viability の評価において

* 大阪大学医学部トレーサ情報解析

** 小倉記念病院循環器科

受付: 7 年 5 月 29 日

最終稿受付: 7 年 7 月 17 日

別刷請求先: 吹田市山田丘 2-2 (〒565)

大阪大学医学部トレーサ情報解析

西 村 恒 彦

Table 1 Participating centers in the trial

施設名	所属	代表者名	施設名	所属	代表者名
1. 足利赤十字病院		宗信男巳仁暢	24. 静岡県立総合病院	科	星野恒雄
2. 大垣市民病院		上野久根智	25. 湘南鍾倉総合病院	科	裕志明司
3. 大阪市立大学医学部	部	田中佐智	26. 立川総合病院	科	志樹一哉
4. 大阪大学医学部付属病院	部	田中佐智	27. 土浦協同病院	科	安田大雄
5. 大阪府立成人病センター	部	田中佐智	28. 東京女子医科大学	科	之志雄
6. 大村市立病院	部	田中佐智	29. 東邦大学医学部付属大橋病院	科	行和一志
7. 鹿児島大学	部	田中佐智	30. 西淀病院	科	彦博己文皓
8. 関西労災病院	内	田中佐智	31. 日本医科大学	科	哉夫招
9. 岐阜県立岐阜病院	内	田中佐智	32. 函館五稜郭病院	科	哉申
10. 京都府立医科大学	内	田中佐智	33. 兵庫県立姫路循環器病センター	科	秀芳展謙
11. 杏林大学医学部付属病院	内	田中佐智	34. 福井循環器病院	科	尚清博
12. 熊本中央病院	内	田中佐智	35. 福岡徳洲会病院	科	江敏弘
13. 倉敷中央病院	内	田中佐智	36. 福山市民病院	科	一郎
14. 久留米大念病院	内	田中佐智	37. 福山循環器病院	科	松野弘
15. 小倉記念病院	内	田中佐智	38. 星総合病院	科	征
16. 国立循環器病センター	内	田中佐智	39. 北海道循環器病院	科	司司
17. 国立名古屋病院	内	田中佐智	40. 北光循環器病院	科	征
18. 小松島赤十字病院	内	田中佐智	41. 松江赤十字病院	科	司司
19. 済生会熊本病院	内	田中佐智	42. 松山赤十字病院	科	征
20. 瑞玉県立小原循環器病センター	内	田中佐智	43. 耳原総合病院	科	司司
21. 桧原記念病院	内	田中佐智	44. 山形県立中央病院	科	征
22. 札幌医科大学	内	田中佐智			
23. 滋賀県立成人病センター	内	田中佐智			

* 代表幹事 、 ** 幹事
事務局

(五十音順)

て、負荷時および安静時の2回投与が必要である^{8~10)}。

本研究では、^{99m}Tc-tetrofosminの特性に注目し、全国44施設における多施設共同研究として以下に示す事項について検討した。第1に、急性期再灌流療法において^{99m}Tc-tetrofosmin安静時心筋SPECTによるarea at riskとsalvaged myocardiumの評価が臨床上有用かどうか？また、本法で得られた成績が、心機能との関連で予後にどのように関与するのか？第2に、従来、²⁰¹Tlで評価されてきた待期的PTCAの適応決定および再狭窄の検出も含めた経過観察が^{99m}Tc-tetrofosmin負荷／安静時心筋SPECTで可能かどうか？第3に、^{99m}Tc-tetrofosmin負荷／安静時同日投与法(1日法)で²⁰¹Tl負荷／再分布／再静注法と同様、あるいはそれ以上に心筋viabilityを評価できるのかどうか？である。これらの事項は虚血性心疾患において心筋血流イメージングが使用される主たる目的であり、したがって、これらの評価が行えるかどうかは重要である。

II. 施設および対象

^{99m}Tc-tetrofosminが健保収載がなされた後、1994年4月から1995年1月(10か月間)にかけて、全国44施設において虚血性心疾患212症例を対象として本研究を実施した(Table 1)。回収した症例の内訳は、①再灌流療法の評価97例、②待期的PTCAの評価38例、および③心筋viabilityの評価77例である。

III. プロトコールおよび解析対象

1. 急性期再灌流療法の評価

1) プロトコール1A/1B

初回の急性心筋梗塞で、発症6時間以内の治療例で、かつ血行動態の安定している症例に、①発症6時間以内(急性期)、②3~5日後(亜急性期)、および③3~5週間後(慢性期)に^{99m}Tc-tetrofosmin 370~740 MBqを用いて安静時心筋SPECTを行った(プロトコール1A)。また、発症6時間以内に^{99m}Tc-tetrofosmin安静時心筋SPECTの施行が困難な施設では、②および③の時点のみ安静時心筋SPECTを行った(プロトコール1B)。これらのプロトコールをFig. 1に示す。なお、プロトコール1A/1Bにおいては、急性期再灌流直後および慢性期に左室造影を、また、慢性期に再度冠動脈造影を実施した。

2) 解析対象

プロトコール1Aの回収症例数は39例(平均年齢61.9±10.8歳、男性36例および女性3例)である。このうち左前下行枝一枝病変は27例であり、慢性期の冠動脈造影で再狭窄がなく、かつ、急性期、亜急性期、慢性期に心筋SPECTを実施している14例を解析対象とした。全14症例の内訳はTIMI分類にてgrade 0, 1は10例、grade 2, 3は4例である。全例6時間以内に再開通が得られている。側副血行路は、grade 0, 1は11例、grade 2, 3は3例である。解析対象の平均年齢は59.4±11.6歳で、全例男性である。

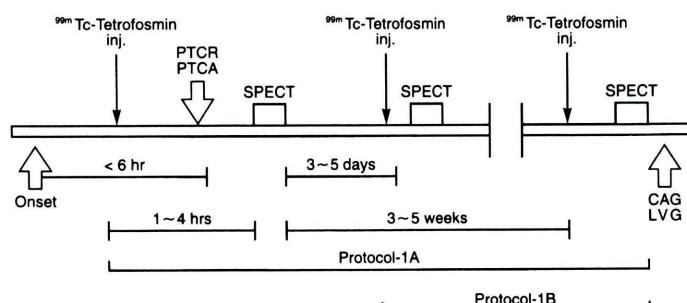


Fig. 1 Protocol of acute thrombolytic assessment.

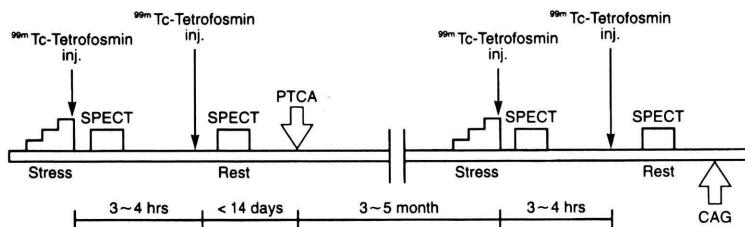


Fig. 2 Protocol of elective percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) assessment.

プロトコール 1B の回収症例数は 83 例 (平均年齢 63.1 ± 10.4 歳, 男性 72 例および女性 11 例) である。全 83 症例の内訳は、プロトコール 1B 回収症例 58 例およびプロトコール 1A の後半 (亜急性期および慢性期心筋 SPECT を施行された症例) 25 症例である。このうち、左前下行枝一枝病変は 60 症例であり、慢性期に再狭窄がない 51 症例を解析対象とした。全 51 症例の内訳は、TIMI 分類にて grade 0, 1 は 45 例および grade 2, 3 は 6 例である。解析対象の平均年齢は 62.4 ± 10.5 歳、男性 42 例および女性 9 例である。

2. 待期的 PTCA の評価

1) プロトコール 2

労作性狭心症および陳旧性心筋梗塞にて待期的 PTCA の適応決定および経過観察のため、PTCA 施行前 2 週間以内および PTCA 施行後 1-3 か月以内に負荷／安静時 ^{99m}Tc -tetrofosmin 心筋 SPECT を施行した。 ^{99m}Tc -tetrofosmin の投与順序は原則として負荷、次いで安静時とし、それぞれ 185-370 MBq および 555-740 MBq 投与により行った。負荷法は、自転車エルゴメータもしくはトレッドミルによる多段階漸増負荷法を各施設で施行している ^{201}Tl 負荷心筋 SPECT と同様の方法を用いて行った。プロトコール 2 の手順を Fig. 2 に示す。なお、PTCA 施行 1-3 か月後に冠動脈造影を行い、再狭窄の有無を確認した。

2) 解析対象

プロトコール 2 の回収症例数は 38 例 (平均年齢 64.2 ± 8.5 歳、男性 29 例および女性 9 例) である。このうち、PTCA 成功群は 28 症例である。一方、再狭窄を 6 症例に認め、残り 4 症例は慢性

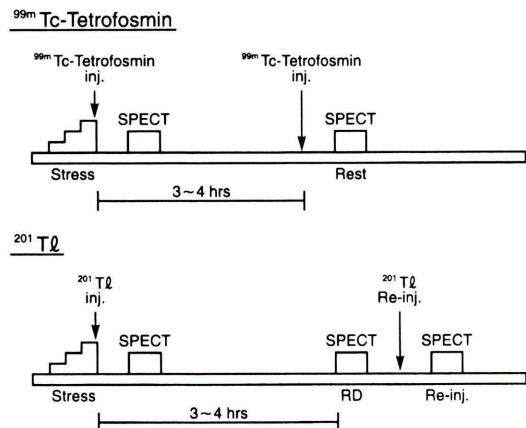


Fig. 3 Protocol of myocardial viability assessment in comparison with ^{201}Tl .

期の狭窄度が不明であった。再狭窄を認めた 6 症例のうち評価が困難であった多枝病変 1 症例を除いた 5 症例を再狭窄群とした。解析対象の平均年齢、男女比は PTCA 成功群 28 症例では、平均年齢 63.3 ± 9.0 歳、男性 22 例、女性 6 例である。一方、再狭窄群 5 症例では、平均年齢 69.0 ± 2.0 歳、男性 2 例、女性 3 例である。

3. 心筋 viability の評価

1) プロトコール 3

労作性狭心症および陳旧性心筋梗塞にて、1 枝または 2 枝病変を有するものを対象として ^{99m}Tc -tetrofosmin 負荷／安静時心筋 SPECT および ^{201}Tl 負荷／再分布／再静注心筋 SPECT を 1-2 週間以内 (最大 4 週間以内) に施行した。これらの症例において、各種臨床検査、心エコー図、冠動脈造影および ^{201}Tl 心筋 SPECT から心筋 viability の有無を検討した。次いで、 ^{201}Tl 再分布／再静注法と

^{99m}Tc 安静時法における心筋 SPECT 画像の比較から心筋 viability の評価を行った。^{99m}Tc-tetrofosmin は原則として負荷、次いで安静時投与とし、それぞれ 185–249 MBq および 555–740 MBq を用いた。²⁰¹Tl は原則として負荷時投与とし、74–111 MBq を用い、さらに再静注時 37 MBq の追加投与を行った。^{99m}Tc-tetrofosmin および ²⁰¹Tl 負荷心筋 SPECT は各施設で用いている方法に順じ、自転車エルゴメータもしくはトレッドミルを用いた多段階漸増負荷法とした。できるかぎり、両者の検査を 1 週間以内の間隔で施行し、両者における負荷量もできるかぎり同等度とした。プロトコール 3 の手順を Fig. 3 に示す。

2) 解析対象

プロトコール 3 の回収症例数は 77 例 (平均年齢 63.0±9.3 歳、男性 64 例および女性 13 例) である。このうち、^{99m}Tc-tetrofosmin 負荷／安静時心筋 SPECT および ²⁰¹Tl 負荷／再分布／再静注心筋 SPECT を同時に施行したのは 44 例であり、かつ、このうち 4 週間以内に両者の検査が行われた 39 例を解析対象とした。これらの症例の平均年齢は 61.8±10.3 歳、男性 35 例および女性 4 例である。

一方、^{99m}Tc-tetrofosmin 負荷／安静時心筋 SPECT および ²⁰¹Tl 負荷／再静注心筋 SPECT を同時に施行したのは 15 症例であり、全例 4 週間以内に両者の検査が行われた。平均年齢は 62.8±8.9 歳、男性 14 例および女性 1 例である。また、^{99m}Tc-tetrofosmin 負荷／安静時心筋 SPECT および ²⁰¹Tl 負荷／再分布心筋 SPECT を施行したのは 15 症例であり、4 週間以内に両者の検査が行われた症例は 14 例である。平均年齢は、65.9±7.0 歳、男性 9 例および女性 5 例である。なお、全症例のうち 3 例は画質不良のため解析対象から除外した。なお、全症例にて冠動脈造影を施行している。

IV. データ収集および解析

1. データ収集

全プロトコールにおいて、^{99m}Tc-tetrofosmin による心筋 SPECT はシンチカメラを用い 180° もし

Segmental analysis

Left ventricular segment

Short axis (Basal and Apical) 8×2 segment
Long axis 6 segment

Segment Score grade

- 1: Normal
- 2: Mild hypoperfusion
- 3: Severe hypoperfusion
- 4: Defect

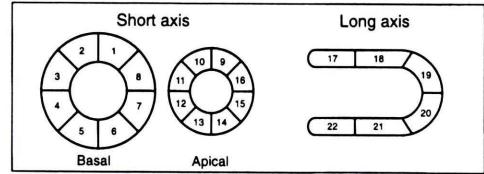


Fig. 4 Diagram of left ventricular segmental analysis of myocardial SPECT.

くは 360° 回転により行った。用いた SPECT 装置は各施設において使用している単検出器ないし多検出型装置である。収集時間および撮像方法については各施設で適切と考えられる手法を用いて実施した。各施設において、装置、データ収集、処理方法が異なるため、得られた断層像はすべて X 線フィルムの形でオリジナルデータを提出し、以後のデータ解析を行った。

2. データ解析

1) 心筋 SPECT 像

^{99m}Tc-tetrofosmin 心筋 SPECT 像の短軸面断層像の心尖部寄りおよび心基部寄りの代表的なスライスを選び、おのおのの 8 セグメントに分けた。また、長軸面垂直断層像の代表的なスライスを選び、同様に 6 セグメントに分けた。これらの計 22 (8×2+6) セグメントにおいて、視覚的に normal=1, mild hypoperfusion=2, severe hypoperfusion=3 および perfusion defect=4 の 4 段階にスコア化し、心筋集積の判定を行った (Fig. 4)。

今回の検討では心筋 SPECT 画像を客観的に評価するため、心臓核医学検査に関する経験の深い医師からなる判定委員会を設け、すべての画像について患者の背景(施設名、疾患名、他の検査所見、撮像条件など)をすべて伏せて評価した。評価は判定委員 8 名を 2 名ずつの 4 組とし、無作

為に呈示した画像について2名の合意を持って判定した。心筋SPECT像の半定量的評価において、*intra*-, *interobserver variability*に関して、個人、読影者間において90%以上と満足すべき結果が得られた。したがって、施設間のフィルム読影に関するバラツキには大きな問題はないものと考えられた。

LVG analysis – Centerline method –

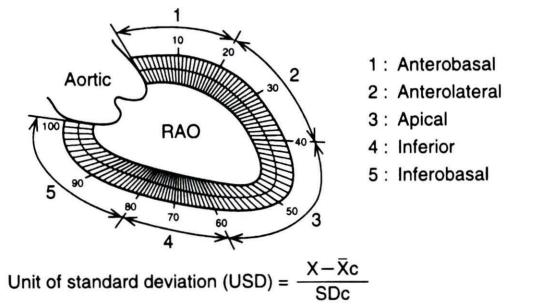


Fig. 5 Regional wall motion analysis using center-line method.

心筋SPECT画像について以下の半定量的スコアを算出した。これらは、①total score: 短軸断層16セグメントおよび長軸断層像6セグメントの合計スコア、②平均スコア: total scoreを総セグメント数(n=22)で除したもの、③異常セグメント数: normal以外の集積を示したセグメントの合計数、④defect magnitude: normal以外の集積のみられたセグメントの合計スコアを異常セグメント数で除したもの、である。

2) 局所壁運動との対比

プロトコール1において、解析対象はすべて左前下行枝病変であり、かつ^{99m}Tc-tetrofosmin心筋SPECTをプロトコール1Aでは急性期、亜急性期および慢性期に、また1Bでは亜急性期および慢性期に施行している。一方、全症例において左室造影法を急性期および慢性期に施行している。そこで、心筋SPECT画像および左室造影法にて以下の手法にて心筋SPECTによる局所血流分布と左室造影法による左室局所壁運動を対比させた。すなわち、心筋SPECT像で垂直面断層像から平均defect score (MDS)=セグメント18, 19, 20の

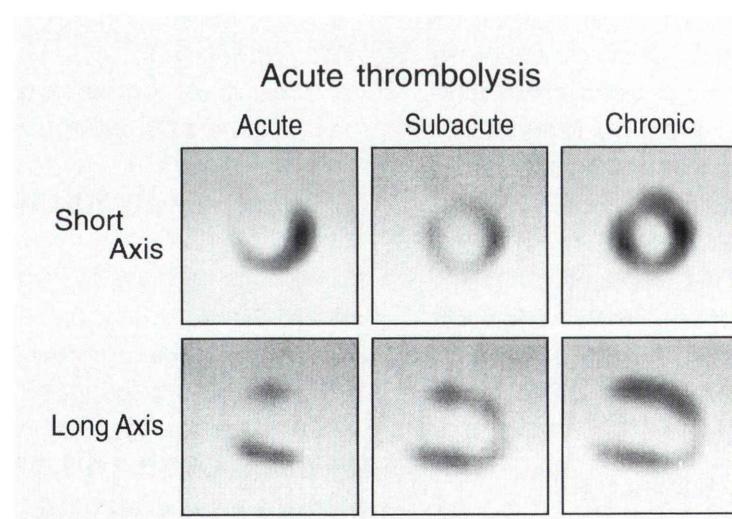


Fig. 6 ^{99m}Tc-tetrofosmin myocardial SPECT in patient with acute myocardial infarction before and after acute thrombolysis.

スコアの合計/3として算出した。一方、左室造影法では、右前斜位像を用いcenterline methodからFig.5のようにして心収縮の程度をunit of standard deviation (USD)として算出し、セグメント2,3,4における平均値とした。左室造影法による局所壁運動の解析はすべて小倉記念病院のカテーテルシステムを用い、患者の背景をすべて伏せて2人の検査技師により行われた。そして、心筋SPECTにおけるMDSと左室造影法におけるUSDを対比させることにより局所心筋血流分布と局所壁運動との関連を求めた。

V. 統計処理

プロトコール1,2,3において、各群の値は平均±標準偏差で表現した。プロトコール1において、平均defect score (MDS)と局所壁運動 (USD)との相関についてはピアソンの相関係数の検定を用いた。また、亜急性期における平均defect score (MDS)別のUSDの分布についてはScheffe's Fの多重比較検定を用いた。Total scoreなどの検定はpaired t-testを用いた。また、プロトコール1から3のすべての解析において5%以下を有意差ありと判定した。

VI. 結 果

1. 急性期再灌流療法(プロトコール1A/1B)

プロトコール1Aの代表例をFig.6に呈示する。本症例は67歳男性の前壁心筋梗塞症例(北光循環器病院)である。来院時、左前下行枝⑦99%狭窄、CPK 2,091 IU/lである。緊急PTCAを発症4時間以内に施行、冠狭窄は30%に開大している。急性期における^{99m}Tc-tetrofosmin心筋SPECTでは前壁中隔から心尖部にかけて明瞭な欠損像が出現している。この欠損像は亜急性期(5日目)および慢性期(35日目)になるに従い減少している。

プロトコール1Aにおける^{99m}Tc-tetrofosmin心筋SPECTにおけるtotal scoreの経時的变化をFig.7に示す。TIMI分類grade 0,1およびgrade 2,3の症例とともに急性期から亜急性期にかけて約25%、亜急性期から慢性期にかけて約10%, total score

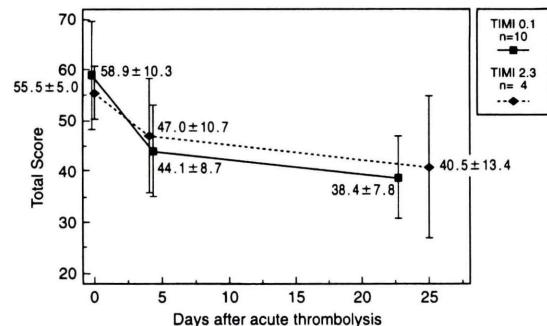


Fig. 7 Serial changes of total score of ^{99m}Tc-tetrofosmin myocardial SPECT before and after acute thrombolysis.

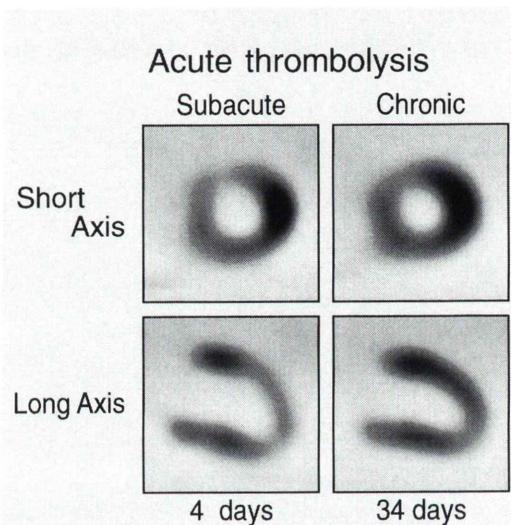


Fig. 8 ^{99m}Tc-tetrofosmin myocardial SPECT in patient with acute myocardial infarction after acute thrombolysis.

は減少している。なお、平均score、異常segment数およびdefect magnitudeの経時的变化についても同様の傾向を認めた。

プロトコール1Bの代表例をFig.8に呈示する。本症例は69歳男性の前壁心筋梗塞症例(立川総合病院)である。来院時、左前下行枝⑦99%狭窄を有し、CPK 2,471 IU/lである。発症3.5時間目に緊急PTCAにて冠狭窄は50%に開大している。亜急性期(4日目)における^{99m}Tc-tetrofosmin

心筋 SPECT で心筋血流は改善しているが、慢性期(34日目)にさらに改善している。

プロトコール 1B における ^{99m}Tc -tetrofosmin 心筋 SPECT における total score の経時的变化を Fig. 9 に示す。亜急性期から慢性期にかけて約 10%，total score は減少した。なお、平均 score, 異常セグメント数および defect magnitude の経時的变化についても同様の傾向を認めた。

次に、 ^{99m}Tc -tetrofosmin SPECT の平均 defect score (MDS) と慢性期左室造影における局所壁運動異常(USD)との対比を Fig. 10 に示す。急性期の MDS と慢性期 USD との間には $r = -0.28$ ($n = 14$, $p = \text{ns}$) と良好な相関を認めなかった。

一方、亜急性期、慢性期の MDS と慢性期 USD

との間には、それぞれ $r = -0.64$ ($n = 45$, $p < 0.05$), $r = -0.70$ ($n = 45$, $p < 0.05$) と良好な相関を認めた。また、亜急性期の MDS が 2 以下の 11 症例のうち 7 症例 (64%) で慢性期の局所壁運動は -1 USD 以上、すなわち正常化しており、-2 USD 以下の高度の収縮異常を示した症例は 2 例 (18%) にすぎなかった。MDS が 2 を超え 3 以下の 9 例では、-1 USD 以上の症例は 1 例 (11%) に減少し、-2 USD 以下の症例は 6 例 (67%) に増加した。さらに、MDS が 3 以上の症例では -1 USD 以上の症例がなく、-2 USD 以下の症例が 22 例 (88%) を占めた (Fig. 11)。

2. 待期的 PTCA (プロトコール 2)

プロトコール 2 の代表例を Fig. 12 に呈示する。本症例は 56 歳男性の陳旧性心筋梗塞兼労作性狭心症例(星総合病院)である。PTCA 前、左前下行枝 ⑦ に 90% 狹窄を有し、PTCA 後 25% に開大している。PTCA 前、 ^{99m}Tc -tetrofosmin を用いた負荷時心筋 SPECT にて前壁部位を中心に欠損像が出現している。安静時心筋 SPECT では同部位に fill-in(欠損像の消失)を認める。一方、PTCA 後、再度施行した ^{99m}Tc -tetrofosmin 負荷／安静時心筋 SPECT では欠損像の出現を認めず、心筋血流が改善している。

対象とした 33 症例において、PTCA 成功群 28 例では PTCA 後心筋灌流の改善を認めた。一方、再狭窄群 5 例では、PTCA 後心筋灌流の改善は負

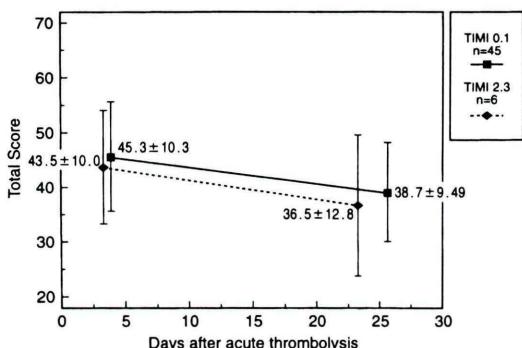


Fig. 9 Serial changes of total score of ^{99m}Tc -tetrofosmin myocardial SPECT after acute thrombolysis.

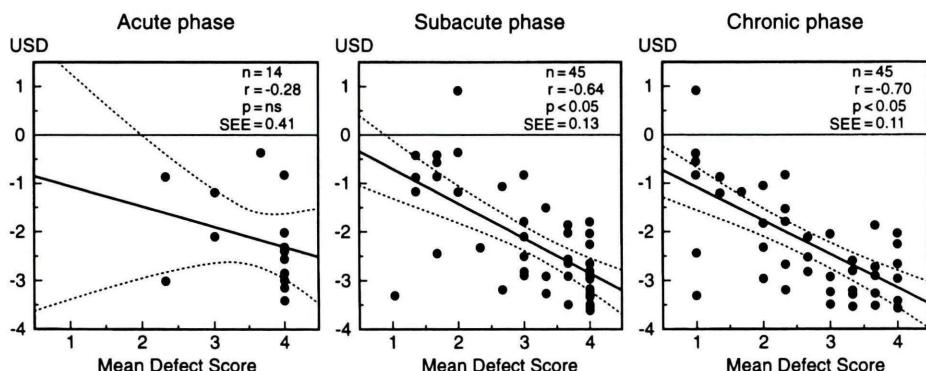


Fig. 10 Relationships between mean defect score by ^{99m}Tc -tetrofosmin myocardial SPECT and regional wall motion by left ventriculogram.

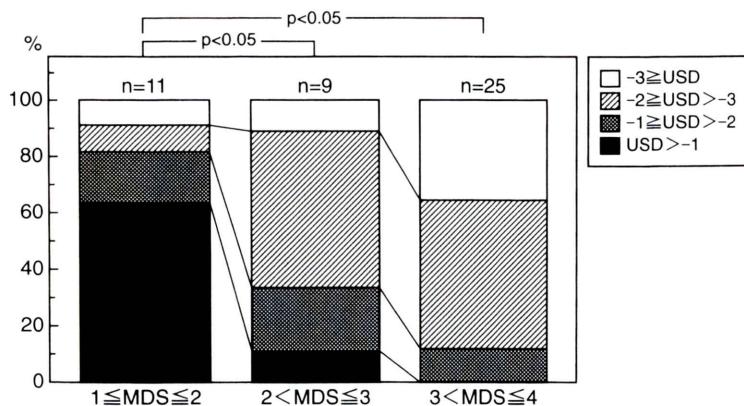


Fig. 11 Relationships between mean defect score (MDS) at subacute phase by ^{99m}Tc-tetrofosmin myocardial SPECT and regional wall motion (USD) at chronic phase.

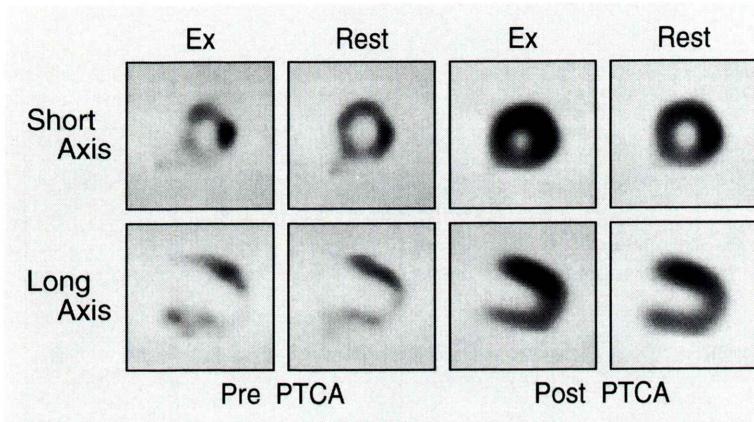


Fig. 12 ^{99m}Tc-tetrofosmin myocardial SPECT in patient with myocardial infarction before and after elective PTCA.

荷心筋 SPECT では軽微であり、かつ安静時心筋 SPECT で同部位に fill-in を認めた。したがって、本法を用いて待期的 PTCA 前後における経過観察が行えた。

PTCA 成功例および再狭窄群における ^{99m}Tc-tetrofosmin 負荷／安静時心筋 SPECT における total score の比較を Fig. 13 に示す。PTCA 成功群では PTCA 前後の負荷心筋 SPECT にて total score の減少を認める。一方、再狭窄群ではその減少は軽度である。また、安静時心筋 SPECT では、PTCA 成功群では PTCA 後負荷心筋 SPECT と同

程度の total score を示す。一方、再狭窄群では、むしろ明瞭な fill-in を認める。平均スコア、異常セグメント数、defect magnitude の待期的 PTCA 前後の変化についても total score と同様の傾向を、PTCA 成功群および再狭窄群において認めた。

3. 心筋 viability の評価 (プロトコール 3)

プロトコール 3 の代表例を Fig. 14 に示す。本症例は 44 歳男性の陳旧性下壁梗塞症例 (姫路循環器病センター) である。²⁰¹Tl 心筋 SPECT では短軸および長軸断層像にて負荷時心尖部から下壁に

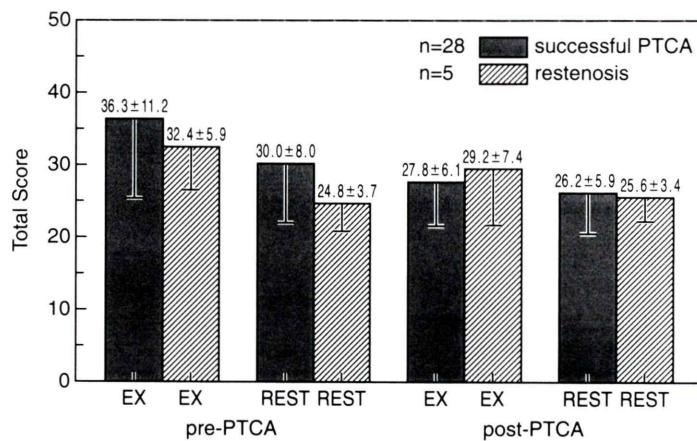


Fig. 13 Changes of total score of ^{99m}Tc -tetrofosmin stress/rest myocardial SPECT before and after elective PTCA.

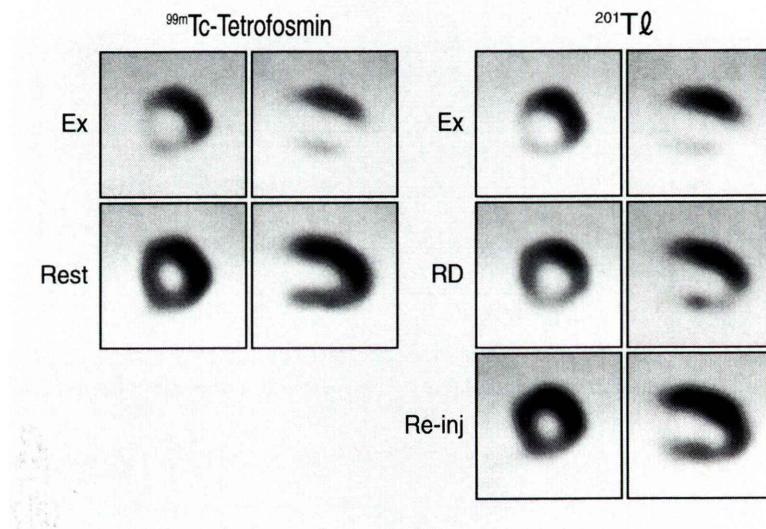


Fig. 14 ^{99m}Tc -tetrofosmin myocardial SPECT in patient with myocardial infarction in comparison with ^{201}Tl .

かけて欠損像が出現、再分布および再静注法にて fill-in を認める。一方、 ^{99m}Tc -tetrofosmin 負荷心筋 SPECT では、 ^{201}Tl 負荷心筋 SPECT と同様に欠損像が出現している。安静時心筋 SPECT では ^{201}Tl 再分布以上に fill-in を下壁、心尖部に明瞭に認める。また、 ^{201}Tl 再静注法と同程度に下壁、心尖

部に fill-in を認める。

そこで、 ^{99m}Tc -tetrofosmin 負荷／安静時心筋 SPECT および ^{201}Tl 負荷／再分布／再静注心筋 SPECT を施行した 39 症例における total score を比較したものを Fig. 15 に示す。負荷時心筋 SPECT の比較では ^{201}Tl の方が total score は多少大きい傾向にあ

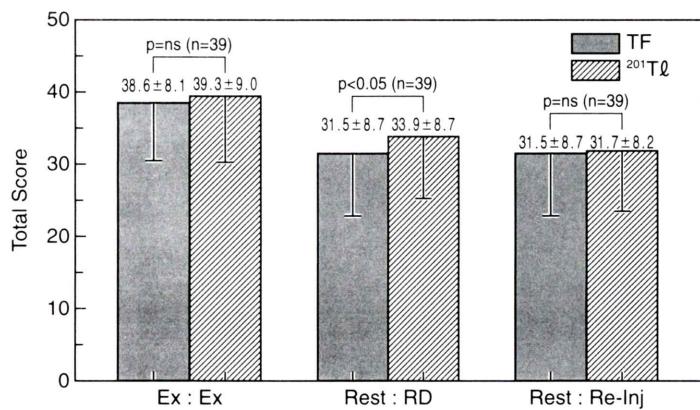


Fig. 15 Comparison of total score of ^{99m}Tc-tetrofosmin stress/rest and ²⁰¹Tl stress/redistribution/reinjection myocardial SPECT.

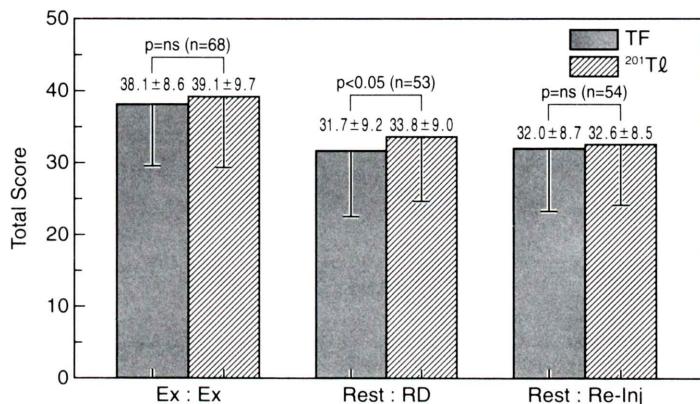


Fig. 16 Comparison of total score of ^{99m}Tc-tetrofosmin stress/rest, ²⁰¹Tl stress/redistribution and ²⁰¹Tl stress/reinjection myocardial SPECT.

るが、心筋虚血の検出において両者の間に有意差を認めない。一方、^{99m}Tc-tetrofosmin 安静時心筋 SPECT と ²⁰¹Tl 再分布 SPECT を比較すると、^{99m}Tc-tetrofosmin の方が ²⁰¹Tl に比し total score が低値を示した。^{99m}Tc-tetrofosmin 安静時心筋 SPECT と ²⁰¹Tl 再静注心筋 SPECT を比較すると、両者の total score に有意差はなく、同等度であった。なお、平均 score、異常セグメント数および defect magnitude についても ^{99m}Tc-tetrofosmin 心筋 SPECT と ²⁰¹Tl 心筋 SPECT の比較において total score と同様の傾向を示した。

次に、^{99m}Tc-tetrofosmin 負荷／安静時心筋 SPECT と ²⁰¹Tl 負荷／再分布法を施行した 53 例および ^{99m}Tc-tetrofosmin 負荷／安静時心筋 SPECT と ²⁰¹Tl 負荷／再静注法を施行した 54 例について両者の total score を比較した。total score は ^{99m}Tc-tetrofosmin 安静時心筋 SPECT は ²⁰¹Tl 再分布心筋 SPECT に比し有意に低く、かつ ²⁰¹Tl 再静注心筋 SPECT とは同等の成績であった (Fig. 16)。また、平均スコア、異常セグメント数および defect magnitude についても同様の傾向を示した。

VII. 考 察

^{201}TI に代わりうる心筋血流イメージング製剤として種々の ^{99m}Tc 標識心筋血流イメージング製剤が相次いで開発されてきた^{1,2)}。わが国ではこれらのうち、 ^{99m}Tc -sestamibi と ^{99m}Tc -tetrofosmin が健保収載され日常診療で使用されている。 ^{99m}Tc -tetrofosmin は、 ^{99m}Tc -sestamibi に比較して肝、肺集積が低いため、静注後 30 分後で鮮明な画像が得られること、かつ常温で用時調整で簡便に標識できるため緊急時に使用しやすい利点を有している^{3~7)}。しかし、 ^{99m}Tc -sestamibi と同様に再分布をほとんど有しないため、安静時および負荷時の 2 回投与が心筋虚血の検出と心筋 viability の判定のためには必要である^{8~10)}。

^{99m}Tc 標識心筋血流イメージング製剤は大量投与によりファーストパス法を併用することにより心筋灌流と同時に心機能が評価できること^{11,12)}、心拍同期心筋 SPECT により心筋壁厚の変化が計測できること^{13,14)}など ^{201}TI にないユニークな特徴がある。このように、 ^{99m}Tc -tetrofosmin は ^{201}TI と異なり広い範囲の臨床応用を有している。今後、検査のスループット、cost-effectiveness を始め、 ^{201}TI との詳細な比較が必要になるものと考えられる。

ところで、心筋血流イメージング製剤として大切なことは ^{201}TI と同様、あるいはそれ以上に心筋虚血の検出と心筋 viability の評価が行えること、さらには各種治療法の適応決定および効果判定が行えることである。 ^{99m}Tc -tetrofosmin を用いた心筋虚血の検出に関しては、 ^{201}TI のそれと同等度に行え、冠動脈造影との比較においても冠動脈病変との一致に関し有用なことが報告されている^{7,15)}。また、同日法および他日法のどちらを施行しても、あるいは同日法において負荷法、安静時法のどちらを先に施行しても心筋虚血の検出に関して有意差がないことが報告されている⁶⁾。そこで、同日法を用いた ^{99m}Tc -tetrofosmin 負荷／安静時心筋 SPECT にて ^{201}TI 負荷／再分布／再静注法と比較して心筋 viability の評価が同様に行える

のか、さらには虚血性心疾患における代表的な治療法としての急性期再灌流療法において area at risk と salvaged myocardium の評価が ^{99m}Tc -tetrofosmin 心筋 SPECT を用いて行えるのか、待機的 PTCA 前後に ^{99m}Tc -tetrofosmin 負荷／安静時 SPECT を施行、PTCA 後の再狭窄の有無を判定できるのかを主目的として全国多施設共同研究を行った。

1. 急性期再灌流療法の評価

従来、梗塞巣の拡がりを同定する手法として左心機能、局所壁運動による評価、CPK などの心筋逸脱酵素や心電図マッピングなどの測定が行われているが、必ずしも満足のいくものではない^{16~18)}。また、area at risk の測定に関して、 ^{99m}Tc アルブミン冠動脈内投与やコントラストエコー法も報告されているが侵襲的である^{19,20)}。一方、 ^{99m}Tc -tetrofosmin はコールドキッドで供給されるため緊急時に使用することが可能である。わが国でこのような救急医療における核医学検査の施行は困難なことが多いが、循環器病学の検査法として今後きわめて重要になることが予想される。今回の急性期再灌流療法の検討では、急性期から亜急性期にかけて 25%，亜急性期から慢性期にかけて 10% の梗塞巣の減少が認められた。これらの成績は、 ^{99m}Tc -tetrofosmin は ^{99m}Tc -sestamibi と同様に急性期再灌流療法における area at risk と salvaged myocardium の評価が可能なことを示している^{21~24)}。

Wackers²³⁾ らは急性期に比し慢性期に 30% 以上欠損像が改善した症例は急性期再灌流療法が成功したことを報告している。しかも、 ^{99m}Tc -tetrofosmin による心筋 SPECT から算出した亜急性期および慢性期における局所血流分布(平均 defect score)は慢性期における左室造影法の局所壁運動異常と良好な相関を認めた。さらに、亜急性期における平均 defect score の程度により慢性期壁運動異常をある程度予知できることが示された。このことの臨床的な有用性は、たとえば、再灌流成功後の患者においてリハビリテーションを行う際、平均 defect score が 2 以下の症例では予後の

面から、在院日数の短縮と社会生活の復帰を早めることができる可能性が示唆されたことである。個々の患者にあったリハビリテーションプログラムを作成する合理的な根拠が亜急性期における^{99m}Tc-tetrofosmin 安静時心筋 SPECT により判定できることが今後期待される。とりわけ、前述したように、わが国では救急医療の中で核医学検査を施行することは困難なことが多いが、亜急性期の症例では核医学検査室へ患者を搬入することは比較的容易であり、有効な検査法として確立されることが望まれる。

2. 待期的 PTCA の評価

²⁰¹Tl 負荷／再分布心筋 SPECT は待期的 PTCA の適応決定およびその経過観察に現在汎用されている^{25,26)}。^{99m}Tc-tetrofosmin 負荷／安静時心筋 SPECT を用いた今回の検討では、²⁰¹Tl と同様に PTCA 前に回復可能性のある心筋の存在を、また、PTCA 後に再狭窄の有無を判定できることが示された。しかも、後述するように、心筋 viability の評価に関し、^{99m}Tc-tetrofosmin 安静時心筋 SPECT は²⁰¹Tl 再静注法と同様の成績が得られているため、²⁰¹Tl 負荷／再分布法で梗塞症例の 20–30% に認められる過小評価^{27,28)}を本法を用いて妨げることが示唆された。

3. 慢性期心筋 viability の評価

心筋 viability の評価に関しては、現在¹⁸F-FDG (デオキシグルコース) と心筋 PET を用いた方法が最も信頼性が高いとされている^{29,30)}。しかし、²⁰¹Tl 心筋 SPECT においても再分布のみならず再静注法や 24 時間後像法の導入により心筋 viability の判定はより精度高くなっている。²⁰¹Tl 負荷／再分布法に比し再静注法にて約 20–30% のセグメントにおいて心筋 viability をより正確に評価できることが報告されている^{25–31)}。したがって、^{99m}Tc-tetrofosmin 安静時心筋 SPECT を用いる場合、心筋 viability の評価がどの程度行えるのか、本法が日常診療で普遍的に用いられる想定した場合、きわめて重要である。

今回の多施設共同研究において、^{99m}Tc-tetrofosmin 安静時心筋 SPECT は²⁰¹Tl 再分布法より有意に、

一方、²⁰¹Tl 再静注法と同等度に心筋 viability を評価できることが示された。^{99m}Tc-sestamibi を用いた安静時法でも、²⁰¹Tl 再分布法以上に心筋 viability の評価が有用なことが示されている^{32,33)}。しかし、この報告は心筋 planar 像の解析にとどまっている。今回の成績は^{99m}Tc-tetrofosmin 心筋 SPECT を用いた心筋 viability 評価の有用性を示す初めての報告である。

ところで、心筋 viability の評価を必要とする hibernating myocardium などの症例^{34,35)}は、日常診療において約 10–15% とその頻度は高くないことから、^{99m}Tc-tetrofosmin を用いた負荷時／安静時心筋 SPECT で十分であり、問題症例のみ²⁰¹Tl 再静注法、あるいは、究極の心筋 viability の判定法とされている²⁰¹Tl 安静時再分布法を施行すればよいとする意見もある。これらのこと考慮すれば、^{99m}Tc-tetrofosmin 負荷時／安静時心筋 SPECT を用いた心筋虚血の検出と心筋 viability の評価は十分臨床的に役立つものと考えられる。

VIII. 結論

全国 44 施設における虚血性心疾患 212 症例を対象として^{99m}Tc-tetrofosmin を用いた心筋 SPECT を施行した。急性期再灌流療法、待期的 PTCA および²⁰¹Tl との比較による心筋 viability の評価においてその有用性が認められた。^{99m}Tc-tetrofosmin 心筋 SPECT は虚血性心疾患の診断および治療効果の判定において²⁰¹Tl 心筋 SPECT と同様に、あるいはそれ以上に有用なことが示された。

文献

- 1) 西村恒彦: ^{99m}Tc 標識心筋血流製剤による心筋イメージング、心筋 SPECT の新しい展開。南江堂、東京、1994. pp. 93–126
- 2) 橋本 順、久保敦司: テクネチウム標識心筋血流製剤による心筋イメージング。臨床放射線 38: 1653–1662, 1993
- 3) Kelly JD, Forster AM, Higley B, Archer CM, Booker FS, Canning LR, et al: Technetium-99m tetrofosmin as a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging. J Nucl Med 34: 222–227, 1993
- 4) Higley B, Smith FW, Smith T, Gemmell HG, Gupta PD, Gvozdanovic D, et al: Technetium-99m-

- 1,2{bis(2-ethoxyethyl)phosphine}ethane: human biodistribution, dosimetry and safety of a new myocardial perfusion imaging agent. *J Nucl Med* **34**: 30-38, 1993
- 5) 久保敦司, 中村佳代子, 橋本 順, 三宮敏和, 岩永史郎, 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
- 6) 佐々木康人, 西村恒彦, 久保敦司, 西川潤一, 分枝久志, 玉木長良, 他: 新しい心筋血流イメージング剤^{99m}Tc-PPN 1011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——. *核医学* **30**: 25-40, 1993
- 7) 佐々木康人, 西村恒彦, 久保敦司, 西川潤一, 分枝久志, 玉木長良, 他: 新しい心筋血流イメージング^{99m}Tc-tetrofosmin (PPN 1011)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
- 8) Jain D, Wackers FJ, Mattera J, McMahan M, Sinusas AJ, Zaret BL: Biokinetics of ^{99m}Tc-tetrofosmin myocardial perfusion imaging agent: Implications for a one day imaging protocol. *J Nucl Med* **34**: 1254-1259, 1993
- 9) Sridhara B, Sochor HK, Rigo P, Braat SH, Itti R, Martinez-Dunker D, et al: Myocardial single-photon emission computed tomographic imaging with ^{99m}Tc-tetrofosmin: Stress-rest imaging with same-day and separate-day rest imaging. *J Nucl Cardiol* **1**: 138-143, 1994
- 10) 橋本 順, 久保敦司, 中村佳代子, 三宮敏和, 岩永史郎, 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, 1993
- 11) Takahashi N, Tamaki N, Tadamura E, Kawamoto M, Torizuka T, Yonekura Y, et al: Combined assessment of regional perfusion and wall motion in patients with coronary artery disease with technetium-99m tetrofosmin. *J Nucl Cardiol* **1**: 29-38, 1994
- 12) 外山卓二, 西村恒彦, 植原敏勇, 下永田剛, 林田孝平, 石田良雄, 他: 虚血性心疾患における^{99m}Tc-tetrofosminを用いた心筋灌流および左室壁運動の同時評価. *核医学* **31**: 1-9, 1994
- 13) 渋田伸一郎, 西村恒彦, 植原敏勇, 下永田剛: ^{99m}Tc-MIBIを用いた心機能評価——gated planar imageによる検討——. *核医学* **28**: 591-597, 1991
- 14) Depuey EG, Nichols K, Dorbinsk C: Left ventricular ejection fraction assessed from gated technetium-99m-sestamibi SPECT. *J Nucl Med* **34**: 1871-1876, 1993
- 15) Zaret BL, Rigo P, Wackers FJT, Hendel RC, Braat SH, Iskandrian AS, et al: Myocardial perfusion imaging with ^{99m}Tc-tetrofosmin comparison to ²⁰¹Tl imaging and coronary angiography in a phase III multicenter trial. *Circulation* **91**: 313-319, 1995
- 16) Califf RM, Topol EJ, Gersh BJ: From myocardial salvage to patient salvage in acute myocardial infarction: the role of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* **14**: 1382-1389, 1989
- 17) Califf RM, Harrelson-Woodief L, Topol EJ: Left ventricular ejection fraction may not be useful as an end point for thrombolytic therapy: comparative trials. *Circulation* **82**: 1847-1853, 1990
- 18) Feiring AJ, Johnson MR, Kioschos JM, Kirchner PT, Marcus ML, White CW: The importance of the determination of the myocardial area at risk in the evaluation of the outcome of acute myocardial infarction in patients. *Circulation* **75**: 980-987, 1987
- 19) Feiring AJ, Bruch P, Husayni TS, Kirchner PT, Marcus ML: Premortem assessment of myocardial area at risk with the use of intracoronary technetium macroaggregated albumin and gated nuclear imaging. *Circulation* **73**: 551-561, 1986
- 20) Kaul S, Pandian NG, Okada RD, Pohost GM, Weyman AE: Contrast echocardiography in acute myocardial ischemia: I. In vivo determination of total left ventricular "area at risk." *JACC* **4**: 1272-1282, 1984
- 21) Santoro G, Bisi G, Scigra R, Leoncini M, Fazzini P, Meldolesi U: Single photon emission computed tomography with technetium-99m hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile in acute myocardial infarction before and after thrombolytic treatment: assessment of salvaged myocardium and prediction of late functional recovery. *J Am Coll Cardiol* **15**: 301-314, 1990
- 22) Gibbons R, Verani MS, Behrenbeck T, Pellikka PA, O'connor MK, Mahmarian JJ, et al: Feasibility of tomographic ^{99m}Tc-hexakis-2-methylpropyl-isonitrile imaging for the assessment of myocardial area at risk and the effect of treatment in acute myocardial infarction. *Circulation* **80**: 1277-1286, 1989
- 23) Wackers FJ, Gibbons RJ, Verani MS, Kayder DS, Pellikka PA, Behrenbeck T, et al: Serial quantitative planar technetium-99m-isonitrile imaging in acute myocardial infarction: efficacy for non-invasive assessment of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* **14**: 861-873, 1989
- 24) 西田佳雄, 渡辺佐知郎, 松尾仁司, 琴尾泰典, 小田 寛, 松原徹夫, 他: ^{99m}Tc標識PPN-1011による虚血性心疾患急性期再灌流療法の効果判定. *核医学* **30**: 79-83, 1993
- 25) 三谷勇雄, 西村恒彦, 植原敏勇, 林田孝平, 住吉徹哉, 土師一夫: 梗塞部位再分布はPTCA効果を予測できるのか? —タリウム運動負荷心筋シンチグラフィによる検討—. *核医学* **27**: 1-7, 1990

- 26) Chiba H, Uehara T, Hayashida K, Haze K, Kusuoka H, Nishimura T: Delayed recovery of myocardial perfusion after successful coronary angioplasty of infarct-related artery in patients with prior myocardial infarction. *Nucl Med Commu* **14**: 529-538, 1993
- 27) Lui P, Kiess MC, Okada RD, Block PC, Strauss HW, Pohost GM: The persistent defect on exercise thallium imaging and its fate after myocardial revascularization: Does it represent scar or ischemia? *Am Heart J* **110**: 999-1001, 1985
- 28) 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* **320**: 158-163, 1990
- 29) Brunken R, Schwaiger M, Grover-Mckay M, Phelps MZ, Tillisch J, Schelbert HR: Positron emission tomography detects tissue metabolic activity in myocardial segments with persistent thallium perfusion defects. *J Am Coll Cardiol* **10**: 557-567, 1987
- 30) 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-201 with reinjection and PET imaging with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose. *Circulation* **83**: 26-37, 1991
- 31) 三谷勇雄, 西村恒彦, 植原敏勇, 林田孝平, 山上英利, 渥田伸一郎: 梗塞部位残存心筋の評価——負荷再分布と24時間後像, 安静時像との比較——. *心臓* **22**: 79-84, 1990
- 32) Cuocolo A, Pace L, Ricciardelli B, Chiariello M, Trimarco B, Salvatore M: Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease: Comparison of thallium-201 scintigraphy with reinjection and technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile. *J Nucl Med* **33**: 505-511, 1992
- 33) Cuocolo A, Maurea S, Pace L, Nicolai E, Nappi A, Imbriaco M, et al: Resting technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile cardiac imaging in chronic coronary artery disease: Comparison with rest-redistribution thallium-201 scintigraphy. *Eur J Nucl Med* **20**: 1186-1192, 1993
- 34) Braunwald E, Rutherford JD: Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for "hibernating" myocardium. *J Am Coll Cardiol* **8**: 1467-1470, 1986
- 35) Dilsizian V, Bonow RO: Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation* **87**: 1-20, 1993

Summary

Clinical Application of ^{99m}Tc-Tetrofosmin Myocardial SPECT —A Multicenter Trial—

Tsunehiko NISHIMURA* and Masakiyo NOBUYOSHI**

*Tracer Kinetics, Osaka University, Medical School

**Cardiac Division, Kokura Memorial Hospital

We performed a multicenter trial of ^{99m}Tc-tetrofosmin myocardial SPECT for the assessment of acute thrombolysis, pre and post elective PTCA and myocardial viability in comparison with ²⁰¹Tl myocardial SPECT. The participants consisted of 212 patients at 44 institutions and the study lasted for 10 months. In assessing acute thrombolysis, the perfusion defect from the acute to subacute phase was reduced by 25% and that from the subacute to chronic phase by 10%. The mean perfusion defect score at subacute and chronic phase was correlated well with regional wall motion. The mean defect score during the subacute phase could predict future wall motion abnormalities.

In assessing pre and post PTCA, ^{99m}Tc-tetrofosmin stress/rest myocardial SPECT could identify the changes of perfusion as in the case with successful PTCA and/or restenosis. In assessing the myocardial viability, ^{99m}Tc-tetrofosmin rest myocardial SPECT was superior to ²⁰¹Tl redistribution, and equal to ²⁰¹Tl reinjection method. In summary, we concluded that ^{99m}Tc-tetrofosmin is a powerful tool, with which to diagnose and manage patients with coronary artery diseases.

Key words: ^{99m}Tc-tetrofosmin, Acute thrombolysis, PTCA, Myocardial viability, Multicenter trial.