

タリウム 201 2 回分注法
による運動-ニトログリセリン
ン負荷心筋イメージ法の臨
床的有用性

Clinical usefulness of ex-
ercise-nitroglycerin myo-
cardial imaging using
dual administration of
thallium-201

塩谷 英之
梶谷 定志
大森 好晃
南地 克美
中島 義治
前田 和美
福崎 恒

Hideyuki SHIOTANI
Teishi KAJIYA
Yoshiaki OMORI
Katsumi MINAMIJI
Yoshiharu NAKASHIMA
Kazumi MAEDA
Hisashi FUKUZAKI

Summary

In order to differentiate transient myocardial ischemia from infarction, the delayed thallium-201 myocardial imaging (redistribution image) is widely utilized, however, the precise mechanism of redistribution remains unsolved.

In the present study, we proposed a new method to elucidate myocardial ischemia on images. In normal subjects, patients with old myocardial infarction (OMI) without angina pectoris (AP) and patients with AP, 1.4 mCi of thallium-201 (Tl-201) was intravenously injected at the peak exercise, and immediately myocardial images were obtained in the three projections. Then, 0.3 mg of nitroglycerin (NTG) was sublingually given, and 0.6 mCi of Tl-201 was readministered. NTG myocardial images were analyzed in the left anterior oblique projection and evaluated visually and quantitatively. There was no significant difference in the relative activity on exercise to NTG images in normal subjects and patients with OMI, while patients with AP showed increased activity on exercise to NTG images. Furthermore, the increase in relative activity done by the exercise-nitroglycerin study was greater than that by the conventional exercise-redistribution study in patients with AP.

It was concluded that a new method in the present study is able to image myocardial ischemia distinctly and could be useful in clinical studies.

Key words

Exercise-nitroglycerin myocardial imaging

Redistribution

Relative activity

神戸大学医学部 第一内科
神戸市中央区楠町 7-5-2 (〒650)

The First Department of Internal Medicine, Kobe
University School of Medicine, Kusunoki-cho 7-5-2,
Chuo-ku, Kobe 650

Received for publication July 15, 1983 (Ref. No. 26-32)

緒 言

近年, 運動負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィーによる一過性虚血部の同定には, 再分布 (redistribution) の有無が有用な所見であると広く考えられている. しかしその機序はいまだ明確にされていない. またこの方法は時間的にも長時間を要し, 一過性心筋虚血の診断法として, 理論面および実用面で必ずしも十分なものであるとはいえず, さらに検討が必要であるとされる.

本研究では新たに考案された ^{201}Tl 2回分注法による運動負荷に加え, ニトログリセリン投与を行い, 正常部, 虚血部, 梗塞部各心筋部分での反応を比較することにより, 一過性虚血のよりの確かな判定の可能性を検討した. 同時に虚血部における反応性に関して本法と従来の再分布法 (redistribution study) を対比し, その臨床的有用性を比較検討した.

対象と方法

1. 対象

対象は6例の健常男子(平均年齢52歳, Group I) および19例の虚血性心疾患患者(全例男子, 平均年齢61歳)の計25例である (Table 1). 19例中, 心筋梗塞の既往があり, 狭心痛のない6例を Group II, 狭心症の13例を Group III とした. また従来の再分布法との対比検討は, 8例の狭心症患者(全例男子, 平均年齢58歳)を対象として行った.

2. 方法

^{201}Tl 2回分注による運動負荷後ニトログリセリン (NTG) 投与による方法は, Fig. 1 に示すごとくである. 心筋イメージングには東芝製大型シンチカメラを使用し, データ記録には DEC 製データ処理装置を用いた. 自転車エルゴメーターを用いて多段階運動試験を施行し, 症状の出現をもって終点 (end point) とした. この時点で ^{201}Tl 1.4 mCi を静注し, さらに1分間同一強度の運動を続けさせた. Tl 静注後直ちにデータ採取を始

め, 6分後より正面, 左側面, 左前斜位 45° (LAO) の3方向で preset time 4分間の心筋イメージングを施行し, “exercise image” (Ex image) とした. 記録終了後, 被検者を同一の体位にて NTG 0.3 mg を舌下投与, 3分後に更に Tl 0.6 mCi を静注し, 静注1分後よりデータ採取, 最後の4分間の image を “NTG image” とした. 本法におけるデータ分析方法は Fig. 2 に示すごとくである. 左前斜位 (LAO) での Ex image において 5×5 ピクセルの ROI を5カ所に設定し, 最も高い count rate を示す ROI の値でその他の各 ROI の count rate を除し, 各 ROI の相対的活性度 (relative activity) とし % で示した. なお, 最大 count rate を示す ROI よりも 2 SD 以上低い count rate の ROI が設定された segment を abnormal segment と判定した. また computer display により, NTG image から Ex image を減じたものを subtracted NTG image (S-NTG image) とし, この image についても同様の方法で relative activity を算出した. 更に各 segment での S-NTG image の % relative activity から Ex image の % relative activity を減じたものを変化率 Δ として検討を行った. 一方, Group III の13例の患者のうち6例において, 8F Swan-Ganz カテーテルを肺動脈に留置し, 多段階自転車エルゴメーター法で同様の負荷をかけ, そのさいの平均肺毛細管圧 (mPCP) および cardiac index (CI) を測定し, これら血行動態諸量に及ぼす NTG の影響を検討した.

結 果

1. 症例呈示

本法により判定しえた代表的症例を Fig. 3 に示す. 上段に健常者例, 中段に狭心症例, 下段に心筋梗塞例が示されている. 上段の健常例では, Ex image 全領域で, ほぼ均等な ^{201}Tl の取り込みが認められた. 中段の狭心症例では, Ex image 上, posterolateral 部に低灌流心筋領域が存在した. NTG image では同部位への “fill in” が

Table 1. Clinical data of 25 patients

	Age (yr) & Sex	ECG Infarct site	Location & Severity of Coronary Stenoses	SMS		
				RPP	Angina	ECG Ischemia
(Group I)						
1	55 M	(-)	Normal	236	(-)	(-)
2	50 M	(-)	Normal	202	(-)	(-)
3	56 M	(-)	Normal	213	(-)	(-)
4	39 M	(-)	not done	330	(-)	(-)
5	51 M	(-)	not done	245	(-)	(-)
6	60 M	(-)	not done	125	(-)	(-)
(Group II)						
7	54 M	Ant	LAD 99	112	(-)	(-)
8	58 M	Inf	RCA 100	310	(-)	(-)
9	61 M	Inf	not done	173	(-)	(-)
10	69 M	Ant	LAD 99	80	(-)	(-)
11	62 M	Inf	LAD 100, LCx 75, RCA 100	192	(-)	(-)
12	62 M	Inf	not done	287	(-)	(-)
(Group III)						
13	64 M	Ant	LAD 99, LCx 99, RCA 75	117	(+)	(+)
14	54 M	Inf	RCA 90	148	(+)	(+)
15	69 M	Inf	LAD 100, LCx 75, RCA 100	113	(+)	(+)
16	63 M	Inf	LAD 75, LCx 99, RCA 99	194	(+)	(+)
17	53 M	Ant	LAD 100, LCx 75	133	(+)	(+)
18	62 M	Ant	LAD 77	234	(+)	(+)
19	66 M	Inf	not done	105	(+)	(+)
20	49 M	Inf	RCA 75	125	(+)	(+)
21	62 M	(-)	LAD 90, LCx 75, RCA 99	150	(+)	(+)
22	64 M	(-)	LAD 75	241	(+)	(+)
23	66 M	(-)	LAD 90, LCx 90	246	(+)	(+)
24	62 M	(-)	LCx 90	233	(+)	(+)
25	54 M	(-)	LAD 75			

Ant=anterior; Inf=inferior; SMS=stress myocardial scintigraphy; RPP=rate-pressure product (mmHg/min $\times 10^3$); LAD=left anterior descending coronary artery; RCA=right coronary artery; LCx=left circumflex coronary artery.

認められ、S-NTG image でも全領域でほぼ均等な取り込みが認められた。下段の心筋梗塞症例では Ex image にて apex から posterolateral 部にかけて perfusion defect が認められたが、NTG image では狭心症例で見られた“fill in”は認められなかった。

2. 各群間の % relative activity およびその変化率 (Δ) の比較

Fig. 4 に normal segments (Group I), infarcted segments (Group II), ischemic segments (Group III) の3群の Ex image および S-NTG image での % relative activity とその変化を示す。Normal segments (Group I) においては、Ex image および S-NTG image の relative activity はそれぞれ 93.8 ± 4.7 , 94.0 ± 5.21 とほぼ等しく、relative activity の変動はほとんど認められな

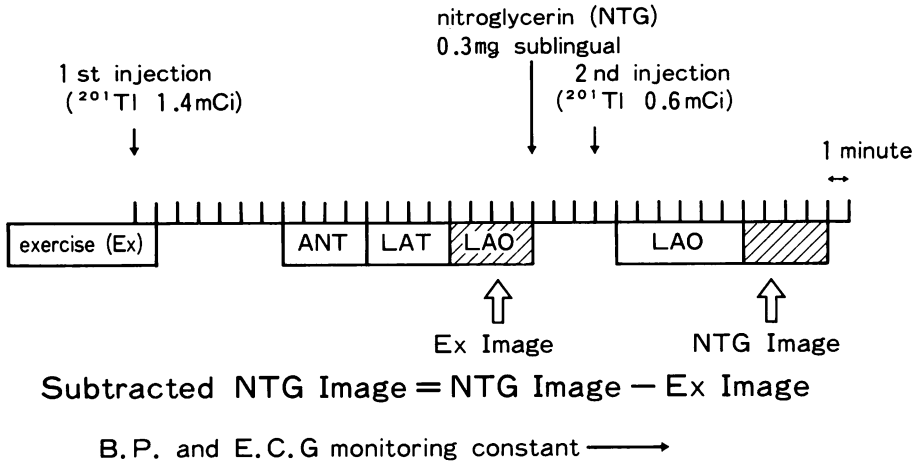
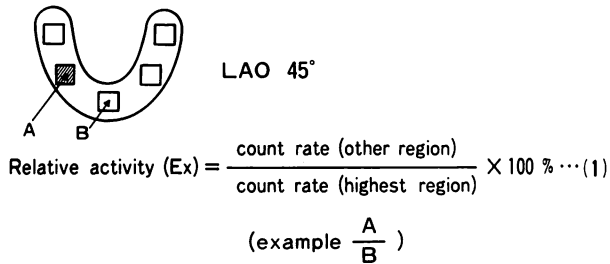
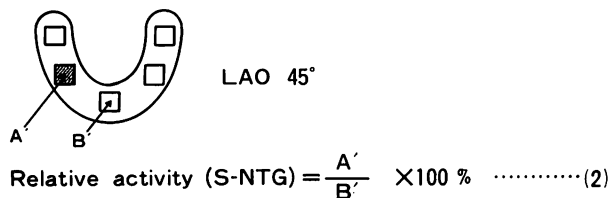


Fig. 1. Program of data acquisition.
 ANT=anterior; LAT=lateral; LAO=left anterior oblique.

Exercise Image



Subtracted NTG Image (S-NTG Image)



Change in relative activity (Δ) = (2) - (1)

Fig. 2. Method of data analysis.
 Five regions of interest in the LAO view are chosen for the computer scoring.
 A: reduced activity region, B: highest activity region.

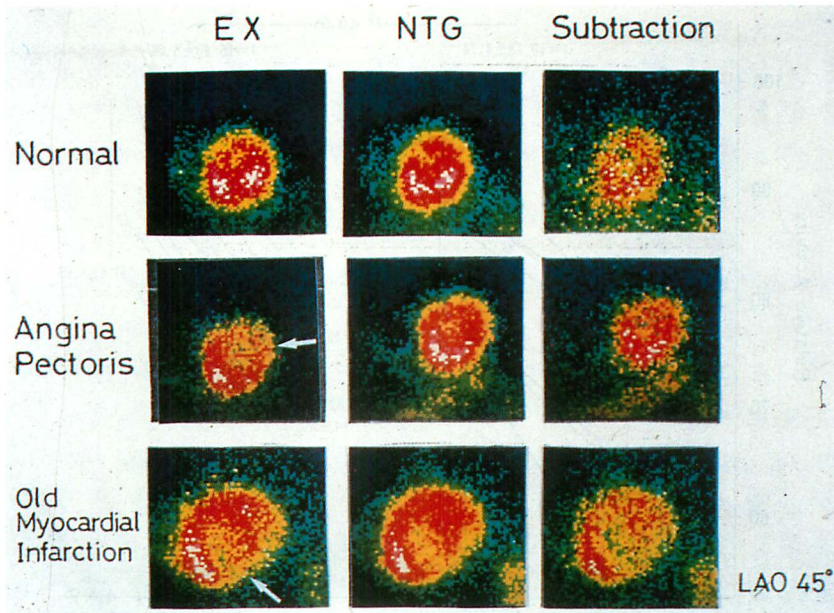


Fig. 3. Representative exercise thallium-201 images in a normal subject, a patient with angina pectoris and a patient with old myocardial infarction.

A defect involving posterolateral segment is shown. The NTG image shows an improvement of perfusion. However, the NTG image in a patient with OMI does not show an improvement of perfusion.

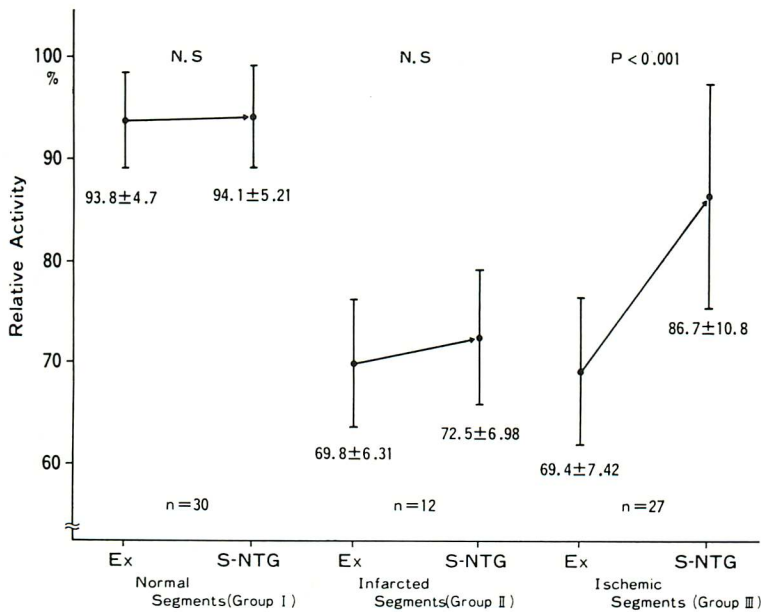


Fig. 4. Change in the relative activity between exercise and S-NTG images in three groups.

Significant increases of the relative activity are seen in ischemic segments.

Ex=exercise; S-NTG=subtracted-nitroglycerin.

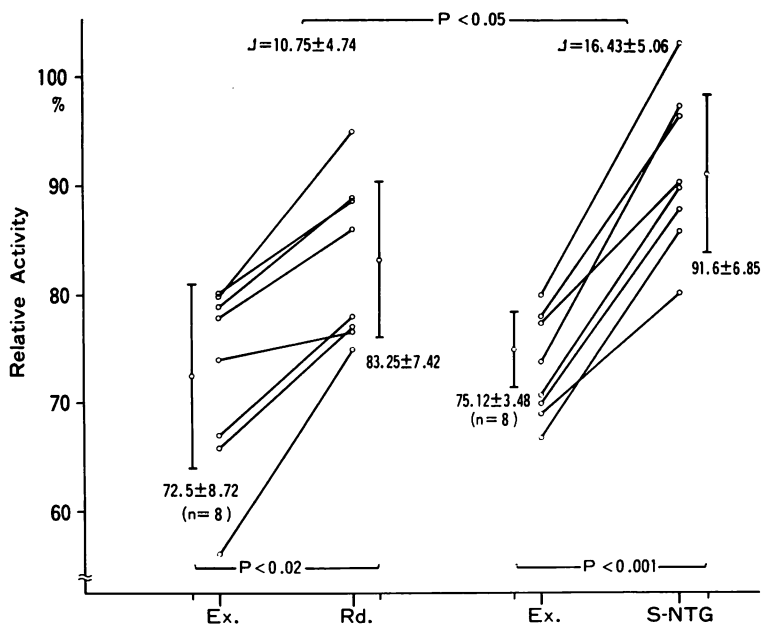


Fig. 5. Comparison of changes in the relative activity between the conventional exercise-redistribution study and the exercise-nitroglycerin study in patients with angina pectoris.

The increase in the relative activity in the exercise-nitroglycerin study is greater than that in the conventional exercise-redistribution study ($p < 0.05$).

Ex=exercise; Rd=redistribution; S-NTG=subtracted nitroglycerin.

Table 2. Nitroglycerin-induced changes in hemodynamics

	Control	After Nitroglycerin	P vs C
Heart rate (beats/min) (n=30)	82.1±17.2	90.3±18.7	<0.005
Systolic Blood pressure (mmHg) (n=30)	118.5±21.9	104.0±10.0	<0.005
Diastolic Blood pressure (mmHg) (n=30)	72.9±10.6	70.9±10.7	NS
Cardiac index (l/min/m ²)			
Rest (n=6)	3.73±0.83	3.26±0.72	NS
Exercise (n=6)	5.61±1.39	5.87±1.33	NS
Stroke index (ml/m ²)			
Rest (n=6)	48.9±7.23	38.8±9.09	<0.05
Exercise (n=6)	53.0±14.8	52.1±12.7	NS
LV filling pressure (mmHg)			
Rest (n=6)	13.7±4.03	8.17±2.40	<0.025
Exercise (n=6)	42.8±6.73	24.8±8.57	<0.005

った。Infarcted segments (Group II) では Ex image 69.8 ± 6.31 , S-NTG image 72.5 ± 6.98 で、両者間に有意な変動は認められなかった。一方、ischemic segments (Group III) では Ex image の 69.4 ± 7.42 から S-NTG image の 86.7 ± 10.8 へと relative activity の有意な増加が認められた ($p < 0.001$)。

3. 狭心症における本法と redistribution study による方法との比較

Fig. 5 は狭心症患者 8 例における両法の比較である。このさい従来の方法による Ex image と redistribution image の両 image に、Fig. 2 で示したごとき 5 つの ROI を求め、同様の処理にて relative activity を算出した。かくして得られた relative activity の変化を本論文における方法による Ex image と S-NTG image のそれと比較した。その結果、relative activity は前者では 72.5 ± 8.72 から 83.25 ± 7.42 へ、後者では 75.12 ± 3.48 から 91.6 ± 6.85 へと増加し、これはともに有意な増加であった ($p < 0.02$, $p < 0.001$)。またこの両者間の増加率 (d) はそれぞれ 10.75 ± 4.74 および 1.43 ± 5.06 で、本法の方が従来の方法よりも有意な増加率を示した ($p < 0.05$)。

4. NTG による血行動態の変動

NTG による血行動態の変動を Table 2 に示す。NTG 舌下投与により拡張期血圧は変動しなかったが、収縮期血圧は 118.5 ± 21.9 mmHg から 104.0 ± 10.0 mmHg へと有意に低下し、心拍数は 82.1 ± 17.2 から 90.3 ± 18.7 と有意に増加した。心係数 (CI) は安静時、運動時ともに、NTG 投与後と対照との間に差は認められなかった。一方、平均肺毛細管圧 (mPCP) は、NTG 投与により安静時には 13.7 ± 4.03 mmHg から 8.17 ± 2.40 mmHg へ、また運動時には 42.8 ± 6.73 mmHg から 24.8 ± 8.57 mmHg へ、いずれも対照に比べ有意な低下を示した。

考 按

従来より、虚血性心疾患 (IHD) 患者における

心筋の一過性虚血部の判定には、運動負荷 ^{201}Tl 心筋シンチによる再分布相 (redistribution phase) の観察による “fill in” の有無が、有用な指標として広く用いられてきた。しかし、 ^{201}Tl の再分布の時間経過については、Pohost ら⁴⁾、Beller ら⁵⁾ などの報告がみられるが、いまだその機序は明らかでない。一方 Verani ら⁶⁾ は、陳旧性心筋梗塞患者においても、かなりの頻度で再分布相での “fill in” がみられ、他方、狭心症患者では逆に “fill in” のみられないもののがかなり存在するとの報告を行い、再分布法における診断精度について問題を提起している。更に Verani ら⁶⁾ は再分布法はそれをとる時間で変化すると指摘している。これらの点より再分布法は一過性虚血の指標として一応有用であるとは認められるが、必ずしも満足すべきものとはみなし難い。

本研究では、したがって運動直後およびその後 NTG を舌下投与した後の 2 度に分けて ^{201}Tl を注入する新しい方法を用い、従来の再分布法と比較検討した。 ^{201}Tl 運動負荷時および負荷後安静時の 2 回分注については神原ら⁴⁾ も報告しているが、今回の我々の方法は、運動負荷終了後の単なる安静時の image ではなく、NTG を舌下した状態の image を運動時 image と比較したものである。したがって我々の方法では、最初に注入された ^{201}Tl による image は最大運動時の冠血流を反映したものであり、NTG 投与後に注入された ^{201}Tl による image は本剤の効果による心筋血流分布を反映したものと考えられる。NTG の効果発現機序については、従来より数多くの報告がなされている。直接冠血管に働く作用としては conductant artery の狭窄部での拡張作用、spasm の緩解、側副血流の増加などが挙げられ⁵⁻⁷⁾、また心臓に対する負荷、殊に前負荷を軽減する作用を重視する報告もみられる⁸⁾。

我々が観察した血行動態の変動でも、Table 2 で示したごとく、心臓に対する NTG の負荷軽減効果が認められている。したがって本研究において我々の提示した方法は、運動負荷によって正常

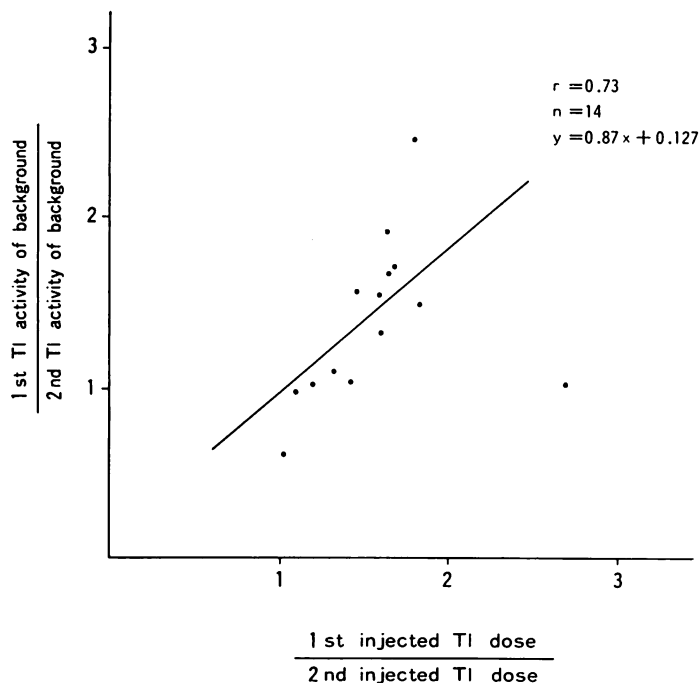


Fig. 6. Relation between injected Tl doses and background activity.

部と虚血部の冠血流分布異常をより明らかにした時点での Ex image と、運動中止後、NTG 効果により正常部と虚血部の冠血流分布を改善させた NTG image を対比することにより、虚血心筋領域をより明らかにするという意図に基づくものである。その結果、虚血部での相対的活性度の増加が認められ、一方、正常部、梗塞部においてはかかる増加は認められなかった。虚血部の相対的活性度の増加を従来の再分布法と比較検討すると、前者の増加率は後者のそれに比し高値を示し、虚血部判定に有用な方法とみなされた。さらに本法では全検査過程をほぼ1時間で終了することができ、4時間程度を要する従来の再分布法に比し有利であるといえる。本法では運動中止時からNTGを投与するまで、患者を全く同一の位置に固定しているため、最大運動負荷時のLAOでのEx imageとNTG imageにおけるそれぞれ5カ所のROIは相互に一致し、本法での解析を正

確なものとしている。

本法の問題点として background activity の関与の如何があげられる。Fig. 6 はキュリメーターでカウントした ^{201}Tl dose と肺野に設けた background activity の関係を、1回目と2回目の injected dose と background activity との比でみたものであるが、両者の間には $r=0.73$ の相関が存在し、background がほぼ投与した ^{201}Tl dose と相関することが示されている。したがって本法では background の関与がさほど問題にならないとみなされる。

要 約

6例の正常者及び19例の虚血性心疾患患者の計25例を対象として、 ^{201}Tl 2回分注法による、運動負荷およびNTG imageの ^{201}Tl 摂取率変動の定量的評価を試み、その臨床的有用性を検討した。同時に虚血部における反応性に関し、本法と

従来の再分布法 (redistribution study) を対比検討し、次の成績を得た。

1. 正常群と陳旧性心筋梗塞群では運動負荷、S-NTG image での ^{201}Tl 摂取率の差は認められなかったが、狭心症例では S-NTG image で有意の摂取率増加が認められた。

2. 本法は従来の運動負荷、再分布法に比し虚血部の診断率を向上させ、また検査時間を大幅に短縮させる点で優れている。

以上より本法は虚血性心疾患の診断上きわめて有用であると結論した。

文 献

- 1) Pohost GM, Zir LM, Moore RH, McKusick KA, Guiney TE, Beller GA: Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by serial imaging after a single dose of thallium-201. *Circulation* **55**: 294, 1977
- 2) Beller GA, Pohost GM: Time course and mechanism of resolution of thallium-201 defects after transient myocardial ischemia. *Am J Cardiol* **41**: 379, 1978
- 3) Verani MS, Jhingran S, Attar M, Rizk A, Quinones MA, Miller RR: Post stress redistribution of thallium-201 in patients with coronary artery disease, with and without prior myocardial infarction.
- 4) 神原啓文: ^{201}Tl 2回分注法による心筋摂取量の検討. *ニュータウンカンファレンス雑誌* **3**: 24-26, 1981
- 5) Feldman RL, Conti CR: Relief of myocardial ischemia: What is the mechanism? *Circulation* **64**: 1098, 1981
- 6) Likoff W, Kasparian H, Lehman JS, Segal BL: Evaluation of "coronary vasodilators" by coronary angiography. *Am J Cardiol* **13**: 7, 1964
- 7) Brown G, Bolson E, Peterson RB, Pierce CD, Dodge HT: The mechanisms of nitroglycerin action: Stenosis vasodilatation as a major component of drug response. *Circulation* **64**: 1089, 1981
- 8) Fuchs RM, Brinker JA, Guzman PA, Kross DE, Yin FCP: Regional coronary blood flow during relief of pacing-induced angina by nitroglycerin. *Am J Cardiol* **51**: 21, 1983