

運動負荷 Tl-201 心筋シンチグラムの有用性と問題点: ポジトロン CT との対比検討

Usefulness of exercise Tl-201 myocardial scintigraphy: Comparison with positron emission tomography

不藤 哲郎**
神原 啓文
橋本 哲男
林 正隆
玉木 長良*
米倉 義晴*
山下 敬司*
小西 淳二*
田巻 俊一**
河合 忠一

Tetsuro FUDO**
Hirofumi KAMBARA
Tetsuo HASHIMOTO
Masataka HAYASHI
Nagara TAMAKI
Yoshiharu YONEKURA*
Keiji YAMASHITA*
Junji KONISHI*
Shun-ichi TAMAKI**
Chuichi KAWAI

Summary

To evaluate the usefulness of exercise Tl-201 myocardial scintigraphy, we performed positron emission tomography and conventional exercise Tl-201 emission computed tomography (ECT) in 33 patients with old anterior myocardial infarction (Q-MI: 24, non Q-MI: 9). N-13 ammonia was used as a blood flow tracer, and imaging was performed at rest and after multistage, symptom-limited ergometer exercise. After the administration of F-18 deoxyglucose (FDG) at rest in the fasting state, metabolic imagings were performed to evaluate regional exogenous glucose utilization.

Tl-ECT showed fixed defects in 19 of the 33 patients, redistribution of the tracer in nine and no defects in five. All patients having partial or complete redistribution on Tl-ECT showed exercise-induced ischemia on PET with N-13 ammonia and an increased uptake of FDG in the hypoperfused region, suggesting the presence of ischemic but potentially salvageable tissues. In addition, PET with N-13 ammonia detected periinfarct ischemia in nine of the 19 with fixed defects on Tl-ECT, and increased uptakes of FDG were observed in eight of the 19.

These results indicate that Tl-ECT may underestimate myocardial viability in clinically infarcted regions. Further studies are needed to determine whether restoring coronary flow improves wall motion in regions with fixed defects on Tl-ECT.

京都大学医学部 第三内科
京都市左京区聖護院川原町 54 (〒606)
*京都大学医学部 核医学科
**武田病院

The Third Division of Internal Medicine and *Division of Nuclear Medicine, Kyoto University, Kawaracho 54, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606
**Takeda Hospital

Received for publication December 28, 1988; accepted March 4, 1989 (Ref. No. 36-K7)

Key words

Exercise myocardial scintigraphy Positron emission tomography Myocardial viability Metabolic imaging

目 的

虚血性心疾患の診断や治療効果の評価において、タリウムを用いた心筋シンチグラフィは現在ではルチン検査となっており、運動負荷時像と遅延像の2回撮像する。手法が一過性虚血と心筋壊死の判定に用いられている¹⁾。更に emission CT (ECT) の開発により、心筋血流分布を三次元に評価することも可能で²⁾、Bull's eye 表示を用いれば、より客観的な診断も可能である³⁾。しかし、運動負荷シンチグラム上 fixed defect を示し、従来心筋壊死と考えられていた領域でも、冠動脈バイパス術や冠動脈アンジオプラスティによる血流の改善によって、壁運動に改善のみられる症例のあることが報告された^{4,5)}。近年になり、ポジトロン CT が臨床に応用されることとなったが、従来からの single photon ECT (SPECT) に比べて空間分解能に優れ、心筋エネルギー代謝をも画像し得るという特徴を有する。今回は、運動負荷タリウム心筋シンチグラフィとポジトロン CT (PET) の対比検討を行った。

対象および方法

対象は33名の陳旧性前壁中隔梗塞患者(男性8名, 女性5名)である。平均年齢は58歳(36~75歳)である。うち24例はQ波梗塞であり、残る9例はnon-Q波梗塞である。全例、心筋梗塞の発症は心電図変化および心筋逸脱酵素の出現で確認されており、1例を除き全例に冠動脈造影がなされている。T1-SPECTは坐位エルゴメーターを用い symptom-limited で25ワットから開始し、3分毎に25ワットずつ漸増する多段階運動負荷を施行し、Max star 400ACT (General Electric製) ないし GCA90B (日立製) により撮像解析を行った。3時間後に遅延像を得て、3人以上の経験者の consensus により、視覚的に fixed defect,

redistribution, no defect に判別した。

PET による撮像の概要を Fig. 1 に示す。当院設置の小型サイクロトロン CYPRIS (住友重機製) により心筋血流のトレーサーとして N-13 アンモニア (NH₃) を、心筋糖代謝のトレーサーとして F-18 デオキシグルコース (FDG) を産生し使用した。PET 撮像装置 Positologica III は空間分解能が 7.6 m で、1回のスキャンで 7 mm 間隔の transaxial 像が 7 スライス再構成される⁶⁾。

NH₃ は拡散により心筋細胞に取り込まれ心筋血流のトレーサーとして用いられており、安静時とエルゴメーターによる運動負荷時の2回 PET を施行した。N-13 は半減期が約 10 分であり、安静時像を得た 1 時間後には反復検査が可能である。日を改めて FDG による心筋代謝イメージ

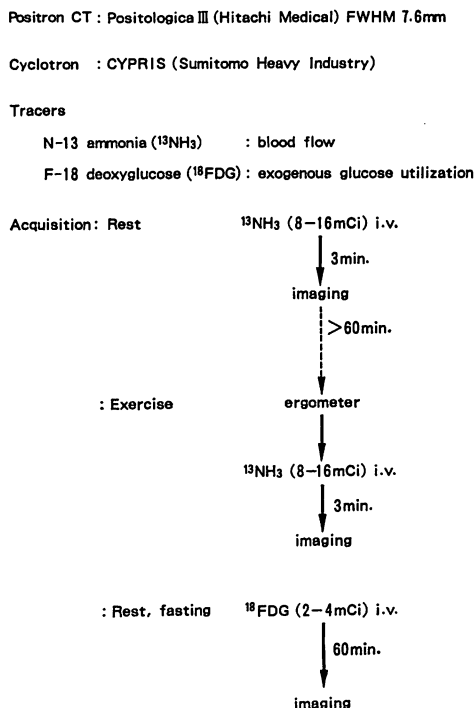


Fig. 1. Protocol of PET study.

グを得た。FDG は安静空腹時に静注し、1 時間後に撮像した。FDG はブドウ糖と同様に心筋細胞に取り込まれリン酸化を受けるが、それ以上の解糖は受けず、ほとんど細胞内に留まるため心筋のブドウ糖消費量を表わすと考えられる。通常の好气的条件では、心筋細胞のエネルギー源は大部分脂肪酸の β 酸化および TCA 回路により得られるが、低酸素状態に陥ると、ブドウ糖の嫌気性代謝が亢進することが知られている⁷⁾。NH₃-PET 像の評価は midventricular level を選び、あらかじめ得られた 8 人の正常者の circumferential profile curve から mean-2SD 以下を血流低下部とした。FDG は血流低下部での取り込みが正常部以上にある時ミスマッチ (+) とした^{8,9)}。PET 像の判定には Tl-SPECT の評価時とは異なる 3 人の consensus を採用した。

成 績

Fig. 2 に Tl-SPECT と PET の結果の概要を示す。Tl-SPECT では 33 例のうち 28 例に負荷時血流低下部がみられ、うち 19 例では遅延像でも血流分布に変化なく、fixed defect と判定された。9 例で再分布がみられ、このうち 1 例は完全な再分布を示した。また 5 例にはまったく defect はみられなかった。この 5 例はいずれも non-Q 波梗塞で、壁運動にも明らかな asynergy のない例であった。一方、NH₃-PET は fixed defect は 10 例のみで、Tl-SPECT で fixed defect であった 19 例のうち、9 例 (47%) には exercise-induced ischemia がみられた。逆に Tl-SPECT で defect のない 5 例のうち、2 例に NH₃-PET で負荷時血流低下部が出現した。FDG-PET では Tl-SPECT で fixed defect であった 19 例のうち 8 例 (42%) に、fixed defect 部に FDG の取り込みが認められた。また Tl-SPECT 上 defect のなかった 5 例のうち、4 例に FDG の取り込みが亢進した。Tl-SPECT で再分布のみられた 9 例では、全例で PET による exercise-induced ischemia および FDG の取り込みが確認

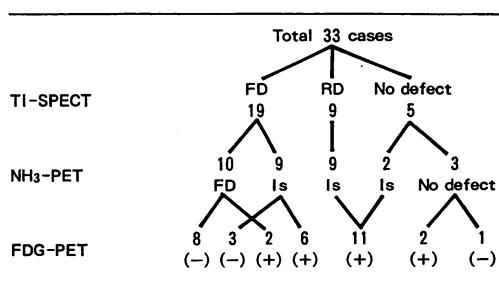


Fig. 2. Summary of Tl-SPECT and PET.

FD=fixed defect; Is=exercise-induced ischemia; RD=redistribution.

された。

Fig. 3 に Tl-SPECT および PET 上 viability がないと考えられた例を示す。Tl 像では前壁中隔に perfusion defect があり再分布がない(上段)。PET 像でも同部は fixed defect (下段左、中央)を示し FDG の取り込みもない(下段右) PET necrosis の症例である。

Fig. 4 は Tl-SPECT 上 fixed defect (上段)を示すものの、PET では梗塞部の exercise-induced ischemia (下段左、中央)および同部の代謝活用の残存(下段右)が確認された。

Fig. 5 は Tl-SPECT では perfusion defect はない non-Q 波梗塞例であるが(上段)、NH₃-PET では前壁中隔部の exercise-induced ischemia がみられ(下段左)、同部で FDG の取り込みが亢進していた(下段右)。

考 察

心筋梗塞部の viability を評価する際、従来からの運動負荷タリウム心筋シンチグラムのみでは過小評価する可能性のあることが示された。すなわち運動負荷 Tl-SPECT で fixed defect を示す例のうち、47% において NH₃-PET 像で梗塞辺縁部に exercise-induced ischemia が認められた。また fixed defect を示す 42% の例で FDG が同部に取り込まれ、代謝活性の残存していることが示された。一方、Tl-SPECT で表われない

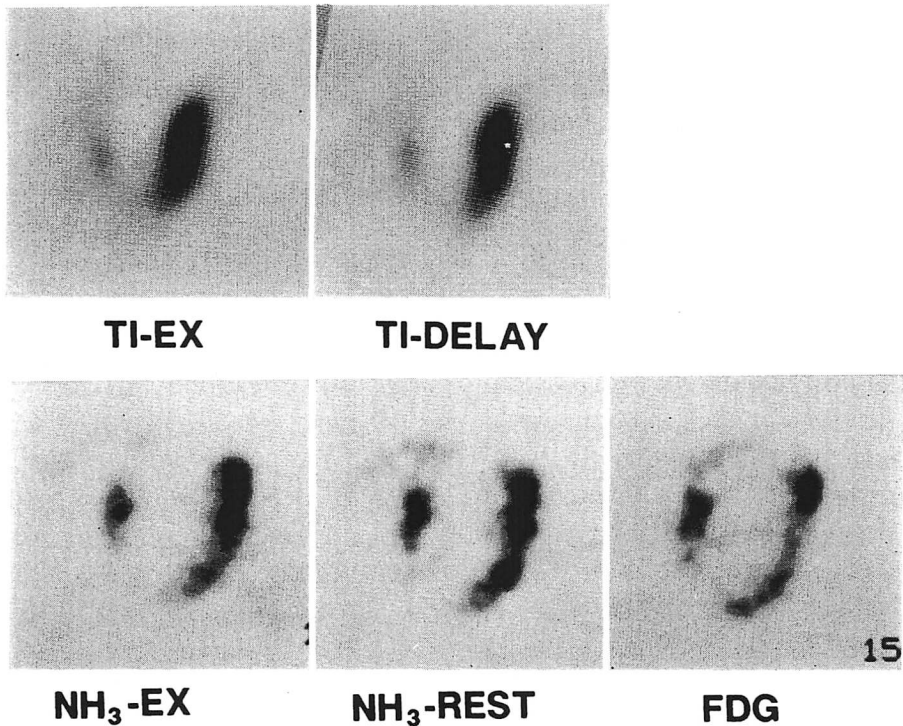


Fig. 3. A representative case of PET necrosis.

TI-SPECT shows a large perfusion defect in the anteroseptal region without redistribution (upper). NH_3 -PET demonstrates fixed defect and FDG uptake is not seen in the region with a fixed defect. EX: exercise.

ような小梗塞でも, NH_3 -SPECT 像では血流低下部が同定可能な例もみられた。

このように大きな差のみられた理由として, (1) PET が従来の TI-SPECT に比べ空間分解能が優れていること, (2) NH_3 -PET が安静時および負荷時2回投与するのに対し, TI-SPECT が負荷時に1回投与してその遅延像で再分布をみていること¹⁰⁾, (3) バックグラウンド・サブトラクションの影響などがその理由としてあげられる。(1)については通常の SPECT 装置の視野中心の空間分解能が 12~16 mm 程度であるのに対し, 本研究で用いた PET 装置の空間分解能は 7.6 mm とはるかに優れていることが画像診断において大きな差を示す可能性がある。また (2)については N-13 の半減期が約 10 分と短いため, 同一日に

安静時と負荷時の画像を得ることができる。一方, TI-SPECT は負荷時の撮像後, 通常 2~4 時間後に遅延像を得て再分布の有無を判定している。しかし TI の心筋内での kinetics は複雑であり¹¹⁾, 2~4 時間で完全に再分布が完成するかどうか疑問がもたれている。実際に 24 時間後で再分布のみられた例も報告されている¹²⁾。最近では, 安静時 TI 像の遅延像を用いて再分布を評価することも試みられている。(3) TI-SPECT の場合は通常バックグラウンド・サブトラクションを行うため, 僅かな TI の取り込みは過小評価される可能性があると考えられる。

FDG などを用いて代謝性物質を標識できるのは PET のもつ大きな利点である¹⁴⁾。今回の検討は空腹時に行っており, 正常心筋では脂肪酸の β

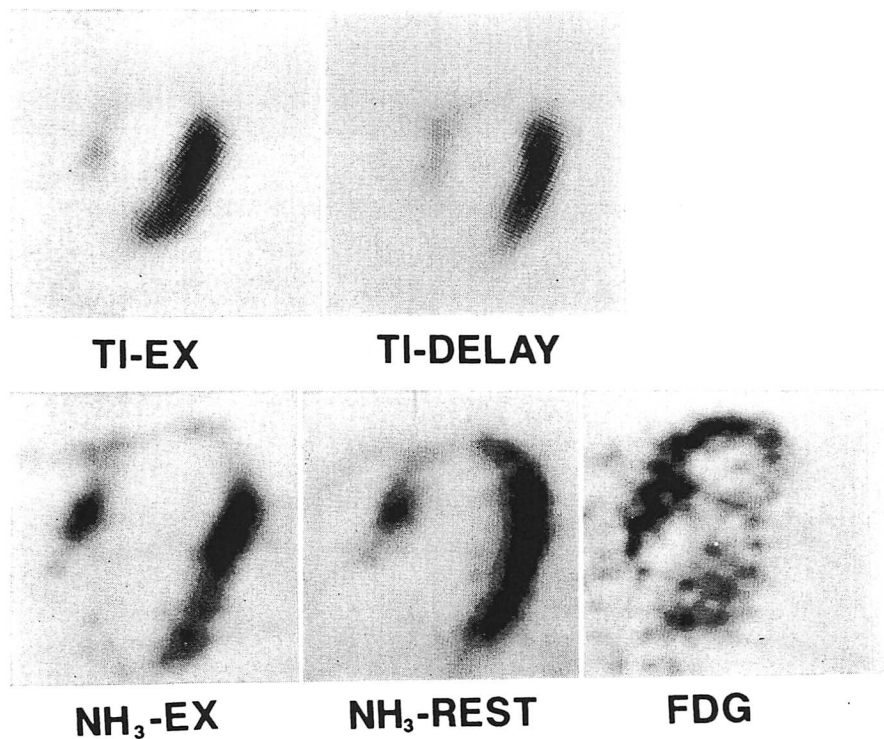


Fig. 4. A representative case of PET ischemia.

TI-SPECT shows a large perfusion defect in the anteroseptal region. However, NH_3 -PET reveals exercise-induced ischemia and FDG-PET demonstrates a mismatch between perfusion and metabolism.

酸化が優位で FDG の摂取は僅かであるのに対し、虚血心筋で嫌気性糖代謝が活発であれば同部は陽性像として描出されると考えられる (PET ischemia). 一方、懐死に陥っていれば血流および糖代謝とも低下し、viability はないと判定される (PET necrosis). 心筋梗塞部、ことに壁運動異常の軽度な例ではミスマッチが多くみられるが、明らかな asynergy があっても 30% 以上の例にミスマッチのあることはすでに報告した⁹⁾. 本研究でも TI-SPECT で fixed defect があっても 40% 以上の例でミスマッチがみられ、同部にも救出し得る心筋が残されていることが示唆された. Tillisch らは FDG 陽性部は冠動脈バイパス術により壁運動異常の改善する例が約 80% にみられることを報告している¹⁵⁾. 以上のことから、TI-SPECT 上での fixed defect が必ずしも in-

reversible とは限らないことが明らかになった.

また TI-SPECT で perfusion defect がみられない 5 例のうち、4 例では梗塞部と考えられる領域に FDG の取り込みが亢進しており、血流がほぼ正常に復しても代謝の異常はなお残っていることが示された. このことはいわば metabolic stunning と呼ぶべき状態と考えられる¹⁶⁾.

このように metabolic imaging は冠動脈疾患の種々の病態の究明に大きな力を発揮することが期待される. しかしながら、現時点では FDG のみからいわゆる viability を定量的に評価することは困難である. その理由として、FDG の取り込みが同一患者でも血糖やインスリンなどのレベルにより変化するためである.

C-11 アセテートや C-11 パルミチン酸などの新しいトレーサも開発され、TCA 回路や脂肪酸

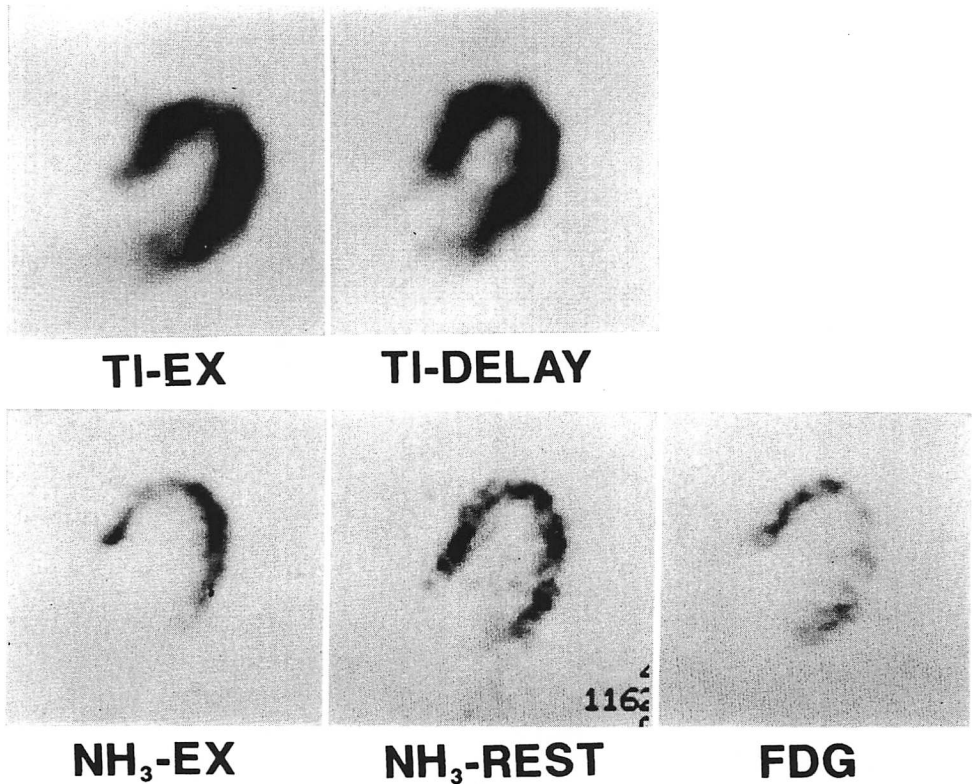


Fig. 5. A case with non-Q wave myocardial infarction.

TI-SPECT shows no perfusion defect. However, NH_3 -PET reveals exercise-induced ischemia in the anteroseptal region, where an increased uptake of FDG is seen.

代謝の評価も行われつつあり、冠動脈疾患の種々の病態に応用されることが期待される¹⁷⁾.

結 論

心筋梗塞患者において NH_3 および FDG を用いた PET と TI-SPECT の比較検討を行った。

1. TI-SPECT 上 fixed defect を示す症例のなかに、50% 近い例で、運動負荷 NH_3 -PET により periinfarct ischemia がみられ、また 40% 以上の例で代謝活性の残っていることが示された。

2. 以上の成績は、TI-SPECT 上で fixed defect を示しても、残存心筋を含んでいる可能性があることを示唆するものである。

3. TI-SPECT 上、血流低下部位が認められない例でも、PET により代謝の異常の残存が示され、血流の回復が必ずしも完全な回復を意味するものでないことが、少数例ながら FDG, PET によって確認された。

要 約

心筋梗塞患者における運動負荷 TI-201 心筋シンチグラフィの有用性を検討する目的で、33 名の前壁中隔梗塞患者 (24 例 Q 波梗塞, 9 例 non-Q 波梗塞) に対し、N-13 アンモニア (NH_3) と F-18 デオキシグルコース (FDG) を用いたポジトロン・エミッション・トモグラフィ (PET) を施行し、SPECT による TI-201 心筋シンチグ

ラムと対比検討を行った。心筋血流のトレーサとして NH_3 を用い、安静時および臥位エルゴメーターによる運動負荷時の 2 回 PET を施行した。(FDG) は安静空腹時に静注し 60 分後に撮像し、局所心筋ブドウ糖消費量を評価した。

Tl 心筋シンチグラムでは 33 例のうち 19 例が fixed defect を示し、9 例に再分布を認め、5 例は defect (-) であった。Tl 心筋シンチグラフィ上再分布がみられる例では、全例、N-13 アンモニア PET で exercise-induced ischemia がみられ、また梗塞部に FDG の取り込み亢進が示された。このことは虚血に陥ってはいるが、coronary revascularization により改善し得る組織の存在を示すと考えられた。また Tl 心筋シンチグラム上 fixed defect を示した 19 例のうち、9 例は N-13 アンモニア PET で exercise-induced ischemia がみられ、うち 8 例に FDG の集積がみられた。

以上より Tl 心筋シンチグラムのみでは梗塞部における viability を過小評価すると考えられた。冠動脈再灌流、AC バイパス術後評価などによる今後の検討が必要である。

文 献

- 1) Strausee HW: Thallium redistribution: Mechanisms and clinical utility. *Seminar Nucl Med* **10**: 70-93, 1980
- 2) Nohara R, Kambara H, Suzuki Y, Tamaki S, Kadota K, Kawai C, Tamaki N, Torizuka K: Stress scintigraphy using single-photon emission computed tomography in the evaluation of coronary artery disease. *Am J Cardiol* **53**: 1250-1254, 1984
- 3) Garcia EV, Train KV, Maddahi J: Quantitation of rotational thallium-201 myocardial tomography. *J Nucl Med* **26**: 17-26, 1985
- 4) Gibson RS, Watson DD, Taylor GJ, Crosby I, Wellons HL, Holt ND, Beller GA: Prospective assessment of regional myocardial perfusion before and after coronary revascularization surgery by quantitative thallium-201 scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* **3**: 804-815, 1983
- 5) Liu P, Kiess ML, Okada RD, Block PC, Strauss HW, Pohost GM, Boucher CA: The persistent defect on exercise thallium imaging and its fate after myocardial revascularization: Does it represent scan or ischemia? *Am Heart J* **110**: 996-1101, 1985
- 6) Senda M, Tamaki N, Yonekura Y, Tanada S, Murata K, Hayashi N, Fujita T, Saji H, Konishi J, Torizuka K, Ishimatsu K, Takami K, Tanaka E: Performance characteristics of positologica III: A whole-body positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* **9**: 940-946, 1985
- 7) Opie LH, Owen P, Riemersma RA: Relative rates of oxidation of glucose and free fatty acids by ischaemic and non-ischaemic myocardium after coronary artery ligation in the dog. *Eur J Clin Invest* **3**: 419-435, 1973
- 8) Fudo T, Kambara H, Hashimoto T, Hayashi M, Kawai C, Senda M, Tamaki N, Yonekura Y: Myocardial blood flow and glucose metabolism in patients with myocardial infarction evaluated by positron emission tomography: Comparison with left ventriculography. *J Cardiol* **18**: 13-20, 1988 (in Japanese)
- 9) Fudo T, Kambara H, Hashimoto T, Hayashi M, Nohara R, Tamaki N, Yonekura Y, Senda M, Konishi J, Kawai C: F-18 deoxyglucose and stress N-13 ammonia positron emission tomography in anterior wall healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* **61**: 1191-1197, 1988
- 10) Tamaki N, Yonekura Y, Senda M, Yamashita K, Koide H, Saji H, Hashimoto T, Fudo T, Kambara H, Kawai C, Konishi J: Value and limitation of stress thallium-201 single photon emission computed tomography: Comparison with nitrogen-13 ammonia positron tomography. *J Nucl Med* **29**: 1181-1188, 1988
- 11) Fudo T, Kambara H, Hashimoto T, Nohara R, Kawai C, Koide H, Yonekura Y, Torizuka K: Evaluation of washout of thallium-201 in patients with ischemic heart disease using ring type emission computed tomography. *心臓* **19**: 363-369, 1987 (in Japanese)
- 12) Kiat H, Maddahi J, Yang LD, Train KV, Daley N, Wong C, Berman D: Late reversibility of thallium-201 (Tl-201) myocardial tomographic defects: An accurate marker of myocardial viability *Circulation* **76**: IV-64, 1987 (abstr)
- 13) Lear JL, Raff U, Jain R: Reverse and pseudo redistribution of thallium-201 in healed myocardial infarction and normal and negative thallium-201 washout in ischemia due to background oversubtraction. *Am J Cardiol* **62**: 543-550, 1988
- 14) Marshall RC, Tillisch JH, Phelps ME, Huang

- SC, Carson R, Henze E: Identification and differentiation of resting myocardial ischemia and infarction in man with positron computed tomography, ^{18}F -labeled fluorodeoxyglucose and N-13 ammonia. *Circulation* **67**: 766-778, 1983
- 15) Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M, Schelbert H: Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* **314**: 884-888, 1986
- 16) Hashimoto T, Kambara H, Fudo T, Hayashi M, Tamaki S, Tokunaga S, Tamaki N, Yonekura Y, Konishi J, Kawai C: Non-Q wave versus Q wave myocardial infarction: Regional myocardial metabolism and blood flow assessed by positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* **12**: 88-93, 1988
- 17) Kambara H, Fudo T, Hashimoto T, Hayashi M, Kawai C, Tamaki N, Yamashita K, Yonekura Y, Konishi J: Silent myocardial ischemia in patients with myocardial infarction: Evaluation with positron emission computed tomography. *Jpn Circ J* **53**: 1437-1443, 1989