

## Techne-99m Tetrofosmin 心筋 SPECT 運動負荷/安静時同日 2 回法における安静時 Fill-in に及ぼすニトログリセリン舌下の影響: 慢性期心筋梗塞における検討

## Improved Detection of Fill-in Using Sublingual Nitroglycerin in Technetium-99m Tetrofosmin Exercise/Rest Single Photon Emission Computed Tomography One Day Protocol for Old Myocardial Infarction

宮 永 一  
國枝 泰史  
小國 敦彦  
神谷 匡昭  
川崎 信吾  
高橋 徹

Hajime MIYANAGA, MD  
Yasufumi KUNIEDA, MD  
Atuhiko OGUNI, MD  
Tadaaki KAMITANI, MD  
Shingo KAWASAKI, MD  
Toru TAKAHASHI, MD

### Abstract

This study assessed the effect of sublingual nitroglycerin administered before rest imaging in the technetium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) tetrofosmin exercise and rest same day protocols to determine whether the use of nitroglycerin improved the detection of fill-in in the rest single photon emission computed tomography (SPECT) images 3 hours after peak exercise. Twenty-one patients with old myocardial infarction underwent repeated  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin exercise/rest same day protocols with and without the administration of sublingual nitroglycerin (0.3mg) 5 min before the second injection of  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin for rest SPECT imaging. Twelve of these patients also underwent ordinary exercise/redistribution  $^{201}\text{Tl}$  SPECT imaging.

The control study protocol images showed decreased uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin on exercise in 157 of 420 segments and the presence of fill-in at rest in 58 segments. Images obtained with administration of nitroglycerin showed decreased uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin on exercise in 163 of 420 segments and fill-in in 74 segments at rest. The frequency of fill-in was greater in the nitroglycerin protocol than in the control protocol ( $p < 0.05$ ). The segments were scored as different grades according to  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin uptake between 2 protocols. Fill-in was only present or more remarkable in 31 segments in the nitroglycerin protocol than in the control protocol. Fill-in was only present or more remarkable in 10 segments in the control protocol than in the nitroglycerin protocol. In the nitroglycerin protocol, the mean defect score of the exercise images, calculated from the bull's eye image automatically, was higher than that of the rest images ( $121 \pm 40$  vs  $94 \pm 53$ ,  $p < 0.01$ ). The mean severity score of the exercise images, also calculated from the bull's eye image automatically, was likewise higher than that of the rest images ( $691 \pm 382$  vs  $524 \pm 431$ ,  $p < 0.01$ ), whereas the mean severity score of the stress images and rest images in the control protocol was not significantly different. Moreover, the mean defect score and severity score of the rest images from the nitroglycerin protocol were significantly lower than those obtained from the control protocol ( $p < 0.05$ ).

Sublingual nitroglycerin administration before the injection of  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin at the rest study in the one day exercise/rest studies enhanced fill-in, so may enhance the detection of viable myocardium, allowing more informed decisions regarding cardiac revascularization in patients with chronic coronary artery disease.

J Cardiol 1999; 33(3): 135-143

松下記念病院 第三内科: 〒570-0096 大阪府守口市外島町5-55

The Third Department of Internal Medicine, Matsushita Memorial Hospital, Osaka

Address for reprints: MIYANAGA H, MD, The Third Department of Internal Medicine, Matsushita Memorial Hospital, Sotoshima-cho 5-55, Moriguchi, Osaka 570-0096

Manuscript received January 16, 1998; revised May 27 and December 9, 1998; accepted December 10, 1998

## Key Words

■ Radionuclide imaging ( $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin)  
 ■ Nitroglycerin      ■ Myocardial infarction

■ Coronary artery disease  
 ■ Myocardial viability

## はじめに

最近 technetium-99 m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) tetrofosmin<sup>1)</sup> や  $^{99m}\text{Tc}$ -methoxy isobutyl isonitrile ( $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi)<sup>2)</sup> など, Tc 製剤を用いた心筋 single photon emission computed tomography (SPECT) が日常臨床で使用される頻度が増している。これらの Tc 製剤は心筋摂取も良好で, バックグラウンドのクリアランスも速く, thallium-201 ( $^{201}\text{Tl}$ ) に比し放射線のエネルギーが高いため SPECT 像が優れているとされる<sup>3,4)</sup>。Tc 製剤を用いて可逆性虚血を診断する場合は, 再分布を認めないため放射性同位元素を2度静注しなければならないが, その方法として, 1) 運動負荷心筋 SPECT と安静時心筋 SPECT を別の日に行う, 2) 同一日に安静時心筋 SPECT, 運動負荷心筋 SPECT の順序で2度行う, 3) 同一日に運動負荷心筋 SPECT, 安静時心筋 SPECT の順序で行う, の3通りの方法が考えられる。いずれの方法も冠動脈病変の検出能において明らかな差はないといわれており<sup>5-7)</sup>, しかもその心筋虚血の診断能は  $^{201}\text{Tl}$  心筋 SPECT の運動負荷/再分布法に劣らないといわれている<sup>1,8)</sup>。しかし狭心症例において固定性欠損が多いとされており<sup>9)</sup>, 心筋生存能 (viability) の評価では  $^{201}\text{Tl}$  心筋 SPECT より劣るとの報告も認められる<sup>10-12)</sup>。そこで心筋虚血の検出能の改善を目的としてニトログリセリンを用いた検査法が提案されており,  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi や  $^{99m}\text{Tc}$ -teboroxine 心筋 SPECT でニトログリセリンの舌下投与が生存可能な心筋の検出を容易にしたとの報告がある<sup>13,14)</sup>。

今回我々は,  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin 心筋 SPECT 運動負荷/安静時同日2回法においても, 安静時静注前のニトログリセリン舌下投与が慢性期心筋梗塞症に残存する生存可能な心筋の検出能を改善しうるか検討した。

## 対象と方法

対象は発生後6ヵ月以上を経過し, かつ6ヵ月以内に狭心症の症状発現がない21例の初回心筋梗塞患者 (男性19例, 女性2例, 平均年齢  $57.9 \pm 6.9$  歳; **Table 1**) とした。なお患者にはこの研究の目的・方法について

説明したうえで参加の同意を得た。

### 1. $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin 心筋 SPECT 運動負荷/安静時同日2回法 (Fig. 1)

対照群のプロトコル: 患者に症候限界性多段階漸増性自転車エルゴメーター運動負荷試験を行い, 運動負荷終了1分前に  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin 259 MBq を静注し, 30分後より運動負荷 SPECT による撮像を開始した。3時間後  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin 777 MBq を静注し, 30分後より安静時 SPECT による撮像を行った。すべての投薬は12時間以上中止し,  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin 静注後は軽食を取らせた。

ニトログリセリン投与群のプロトコル: 対照群のプロトコルと同様であるが, 安静時  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin 777 MBq 静注5分前にニトログリセリン 0.3 mg を舌下投与した。血圧, 脈拍はニトログリセリン投与前後で測定した。これら2つの検査は冠動脈造影の前後1週以内に施行し, また12例の症例については6ヵ月以内に  $^{201}\text{Tl}$  心筋 SPECT (運動負荷/再分布法) を施行した。これらの期間中投薬内容に変更はない。

### 2. データの採取と解析

SPECT は右前斜位  $30^\circ$  より左後斜位  $60^\circ$  まで  $6^\circ$  ずつ32方向, 1方向50 msec で, エネルギーのウィンドーは140 keV を中心に  $\pm 20\%$  に設定して撮像し, 吸収補正は行わず, 画像構成の前処理として Butter-worth フィルターを用いた。得られた SPECT より垂直長軸, 水平長軸, 短軸の3つの断層像を構成し, **Fig. 2** に示すように, 心室基部短軸断層像, 心室中部短軸断層像の2つの短軸断層像, 垂直長軸断層像, 水平長軸断層像の2つの長軸断層像より左室を20分割した。各分画は  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin の集積程度により 0: 正常, 1: 軽度低下, 2: 中等度低下, 3: 高度低下の4段階に視覚的に判定した。Fill-in は安静時像でスコアが1以上減少した場合に存在すると判定した。また短軸断層図を組み合わせるによりブルズアイ像を作成し, 健常者の短軸断層平均円周カウントプロフィール-2標準偏差の正常下限プロフィールと患者のそれとを比較

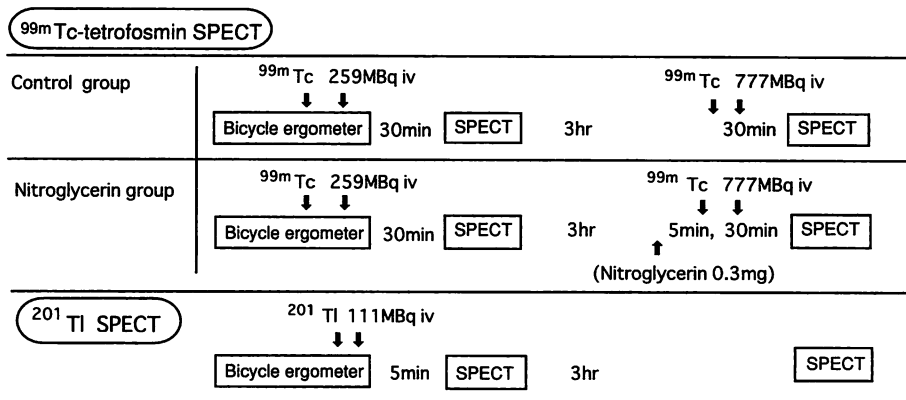


Fig. 1 Diagrams of the 3 single photon emission computed tomography (SPECT) protocols

<sup>99m</sup>Tc = technetium-99 m tetrofosmin; <sup>201</sup>Tl = thallium-201; iv = intravenous infusion.

Table 1 Patient characteristics

Sex (male/female)	19/2
Age (yr)	57.9±6.9
Location of myocardial infarction	
Anterior	8
Inferior, posterior	11
Lateral	2
Coronary angiography	
No significant stenosis	1
Single-vessel disease	12
Two-vessel disease	8
Collaterals	
Grade 0	9
Grade I	4
Grade II, III	8

し、患者の円周カウントプロフィールが下回る領域の円周カウントプロフィール上のポイント数を defect score とした。同様に健常者の短軸断層平均円周カウントプロフィール-2 標準偏差の正常下限プロフィールと患者の周辺カウントプロフィールが下回る領域の面積を積算し severity score とした。臨床データを知らない3人の心臓専門医により、SPECT運動負荷像と安静時像についてそれぞれ評価が行われ、対比された。診断に不一致があるときは合議のうえで結論を出した。

冠動脈造影は75%以上の狭窄を有意と判定し、側副血行は Rentrop<sup>15)</sup>の方法により4段階に分類した。心室壁運動は心臓断層エコー図の2つの短軸断層面

(弁尖レベル、心室中部)、心尖部四腔断面、心尖部長軸断面をSPECTの20の分画に対応させて、正常、軽度運動低下、高度運動低下、無収縮の4段階に評価した。

データは平均±標準偏差で表し、平均値の差の検定には paired *t* 検定を、比率の差の検定には  $\chi^2$  検定を用いた。*p* < 0.05 を有意差の判定とした。

## 結 果

### 1. 対照群とニトログリセリン投与群の対比

2回の検査は冠動脈造影の検査を挟んで2週以内(9.2±2.7日)に行われた。2回の検査時の平均ダブルプロダクトは対照群24,686±3,670、ニトログリセリン投与群(以下、投与群)24,546±4,094で、両者に差を認めなかった。対照群では運動負荷後、420分画のうち157分画に集積低下が出現し、58分画において fill-in が認められた。投与群では、投与により血圧と脈拍は138±14、72±8から114±20 mmHg、86±7/minへ変化した。420分画のうち163分画で集積低下が出現し、74分画で fill-in が認められた。Fill-in の認められる頻度は対照群に比し投与群で有意に高かった (Table 2)。

両群での運動負荷後および安静時の<sup>99m</sup>Tc-tetrofosminの集積程度の変化を比較すると、運動負荷時の集積低下の有無および安静時の fill-in の差により Table 3 のように5つに分類された。すなわち、A: 両群で同程度の集積低下を示したが、投与群において fill-in が大である分画、B: 対照群で集積低下を認めず、投与群

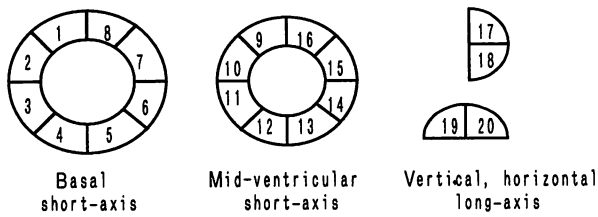


Fig. 2 Diagrams of 20 segments derived from the 2 long-axis (vertical and horizontal) and short-axis tomograms

でのみ集積低下を認め、fill-inを認めるもの、C: 両群で同程度の集積低下を示し、対照群のほうがfill-inが大である分画、D: 投与群で集積低下を認めず、対照群で集積低下を認め、fill-inがあるもの、E: fill-inが両群で同じか、認めないもの、あるいは両群とも集積低下を示さない分画である。その結果、Aは31分画、Cは10分画で、Aの出現頻度はCに比較して有意に大であった( $p < 0.05$ ; Table 3)。

対照群の defect score は21例中11例で安静時像で減少しており、severity score は21例中15例で減少していた。21例の平均 defect score は運動負荷後  $126 \pm 52$ 、安静時  $114 \pm 61$  で、両者に有意差を認めなかった。平均 severity score は運動負荷後  $718 \pm 464$ 、安静時  $604 \pm 431$  で、安静時平均 severity score が小であった ( $p < 0.05$ )。Defect score は投与群では21例中17例で減少しており、severity score も同じく21例中17例で減少していた。平均 defect score は運動負荷後  $121 \pm 40$ 、安静時  $94 \pm 53$  で、有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。平均 severity score は運動負荷後  $691 \pm 382$ 、安静時  $524 \pm 431$  で、やはり有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。さらに安静時の defect score と severity score は対照群に比し投与群で有意に小であった (Fig. 3)。

## 2. $^{201}\text{Tl}$ 心筋 SPECT と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin 心筋 SPECT (ニトログリセリン投与群) の対比

2つの検査のダブルプロダクトは  $^{201}\text{Tl}$  心筋 SPECT で  $24,348 \pm 3,657$ 、投与群で  $24,546 \pm 4,094$  と有意差を認めなかった。運動負荷時12例240分画中79分画で集積低下を認め、52分画にfill-inを認めた。投与群では74分画に集積低下を認め、45分画にfill-inを認めた。安静時に集積低下が出現する分画の頻度は両群で差を

Table 2 Fill-in observed by the exercise/rest  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin SPECT control protocol (control) and nitroglycerin protocol (nitroglycerin)

	Control group	Nitroglycerin group
Fill-in (+)	58	74*
Fill-in (-)	99	89
Total	157	163

Fill-in was observed in more segments in the nitroglycerin protocol than in the controls.

\* $p < 0.05$ .

Abbreviation as in Fig. 1.

認めなかった。 $^{201}\text{Tl}$  心筋 SPECT と投与群との運動負荷時集積低下の有無、および安静時の fill-in (再分布) の程度により Table 4 のように5つに分類された。A:  $^{201}\text{Tl}$  心筋 SPECT、投与群で集積低下を認め、fill-in (再分布) が投与群で大であるもの、B: 投与群でのみ集積低下を認め、fill-in を認めるもの、C:  $^{201}\text{Tl}$  心筋 SPECT、投与群で集積低下を認め、fill-in (再分布) が  $^{201}\text{Tl}$  心筋 SPECT で大であるもの、D:  $^{201}\text{Tl}$  心筋 SPECT でのみ集積低下を認め、fill-in を認めるもの、E: fill-in (再分布) が両群で同じか、認めない分画あるいは集積低下を認めない領域である。Aは9分画、Cは7分画で両者の出現頻度に有意の差はなかった。

$^{201}\text{Tl}$  心筋 SPECT では12例中10例に遅延像で defect score と severity score の減少を認めた。平均 defect score は運動負荷時  $51 \pm 52$  で、遅延像では  $48 \pm 61$ 、平均 severity score はそれぞれ  $440 \pm 464$ 、 $405 \pm 431$  で、ともに有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。投与群では12例中11例で安静時 defect score の低下を認め、10例に severity score の低下を認めた。平均 defect score と severity score は運動負荷時が安静時に比し有意に大であった (defect score  $47 \pm 40$  対  $43 \pm 53$ 、severity score  $317 \pm 382$  対  $298 \pm 431$ 、 $p < 0.01$ ; Fig. 4)。

## 3. 冠動脈造影および梗塞部位と fill-in

21例中8例は二枝病変であり、12例は一枝、1例は有意狭窄を認めなかった。梗塞責任血管は9例100%、4例99%、2例90%、他は75%もしくはそれ以下の狭窄を示した。側副血行路は12例に認めた (Table 1)。投与群で fill-in を認めた17例は、梗塞責任血管が閉塞していないか、100%閉塞の場合でも少なくともI度以上の側副血行を認めた。投与群で対照群に比し fill-in

**Table 3 Comparison of the results of the 2 protocols**

Class	<sup>99m</sup> Tc uptake (after exercise)		Fill-in (at rest)	No. of segments
	Control group	Nitroglycerin group		
A*	R	R	Nitroglycerin > Control	31
B	N	R	Nitroglycerin > Control	11
C	R	R	Nitroglycerin < Control	10
D	R	N	Nitroglycerin < Control	6
E	Others			362

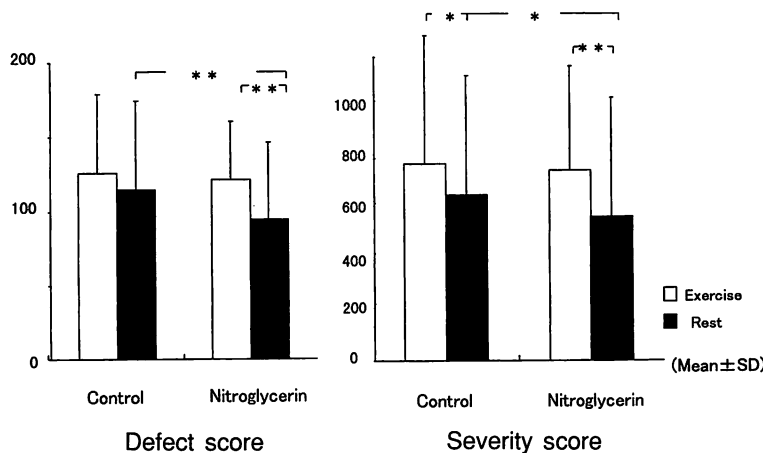
Segments were classified into 5 classes (A-E) according to the <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin uptake on the exercise images and fill-in on the rest images. The number of segments in class A was greater than that in class C.

\**p* < 0.05.

Nitroglycerin > control indicates fill-in was greater by the nitroglycerin protocol than by the control protocol.

Control > nitroglycerin indicates fill-in was greater by the control protocol than by the nitroglycerin protocol.

R=reduced uptake; N=normal uptake. Other abbreviation as in Fig. 1.



**Fig. 3 Comparison of mean defect and severity scores measured by the 2 <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin protocols**  
\**p* < 0.05, \*\**p* < 0.01.

が著明であった31分画のうち26分画は、梗塞内もしくはその周辺領域であった。対照群で投与群に比し fill-in が著明であった10分画のうち8分画は、梗塞内もしくはその周辺領域であった。

**4. 壁運動と fill-in**

投与群で対照群に比し fill-in が著明であった42分画 (Table 3, A, B) のうち、7分画は無収縮であり、12分画は運動低下、23分画は正常であった。対照群で投与群に比し fill-in が著明であった16分画のうち (Table 3, C, D), 2分画は無収縮、2分画が収縮低下、12分画が正常であった。冠動脈形成術が成功した5例において、投与群で fill-in が著明であった11分画は術後壁運動の改善をみた。逆に対照群で fill-in が著明であった3分画は壁運動の改善を認めなかった。

**考 察**

慢性的な虚血心筋において、心筋に生存可能性があるか否かは冠血行再建の適応を決定する第一の要因であり、心臓核医学の分野では [<sup>18</sup>F]フルオロデオキシグルコースを用いたポジトロン放射形断層撮影 (positron emission tomography: PET) や、運動負荷/再分布 <sup>201</sup>Tl 心筋 SPECT などが用いられている。ことに運動負荷/再分布 <sup>201</sup>Tl 心筋 SPECT 後、さらに <sup>201</sup>Tl の再静注を追加する方法は、 [<sup>18</sup>F]フルオロデオキシグルコースを用いた PET と同程度の診断能があるとされている<sup>16,17</sup>。最近開発された Tc 製剤も、<sup>201</sup>Tl よりも画質の優れていることが期待され、心筋生存能の診断に使用された報告も多い<sup>1,2,8,18,19</sup>。これらの報告は Tc 製剤を用いた心筋 SPECT の有用性を報告しているが、<sup>201</sup>Tl

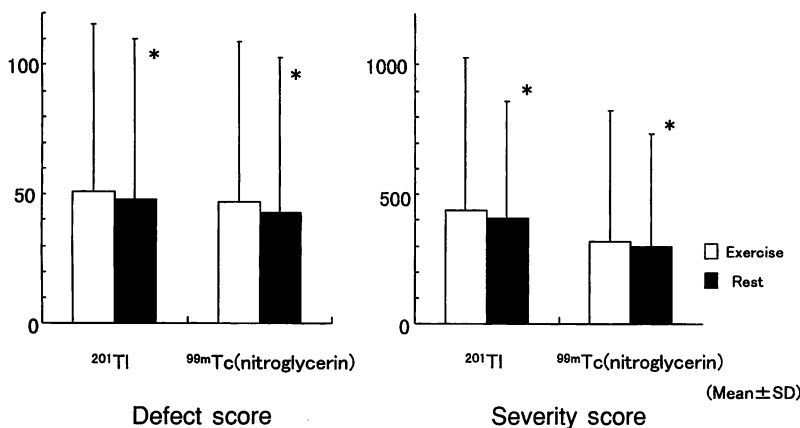
**Table 4 Comparison of the results of the  $^{201}\text{Tl}$  and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin nitroglycerin protocols**

Class	RI uptake (after exercise)		Fill-in (at rest)	No. of segments
	$^{201}\text{Tl}$	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ (nitroglycerin)		
A*	R	R	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ (nitroglycerin) > $^{201}\text{Tl}$	9
B	N	R	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ (nitroglycerin) > $^{201}\text{Tl}$	14
C	R	R	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ (nitroglycerin) < $^{201}\text{Tl}$	7
D	R	N	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ (nitroglycerin) < $^{201}\text{Tl}$	21
E	Others			189

Segments were classified into 5 classes (A-E) according to the thallium and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin uptake on the exercise images and fill-in (redistribution) on the rest images.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$  (nitroglycerin) :  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin SPECT nitroglycerin protocol,  $^{201}\text{Tl}$  :  $^{201}\text{Tl}$  exercise/redistribution SPECT.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (nitroglycerin) >  $^{201}\text{Tl}$  indicates fill-in was greater by the  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin nitroglycerin protocol than by the  $^{201}\text{Tl}$  protocol.  $^{201}\text{Tl}$  >  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (nitroglycerin) indicates fill-in was greater by the control protocol than by the  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin nitroglycerin protocol.

RI=radioactive isotope. Other abbreviations as in Fig. 1, Table 3.

**Fig. 4 Comparison of mean defect and severity measured by the  $^{201}\text{Tl}$  and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin nitroglycerin protocols**

\*  $p < 0.05$ .

$^{201}\text{Tl}$  :  $^{201}\text{Tl}$  exercise/redistribution protocol,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (nitroglycerin) :  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin nitroglycerin protocol.

心筋 SPECT と比較した場合、心筋生存能を過小評価するとの報告も認められる<sup>10-12)</sup>。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin に関しては、Matsunari ら<sup>20)</sup> は再静注を加えた  $^{201}\text{Tl}$  心筋 SPECT に比較してやはり過小評価すると報告している。ニトログリセリンはよく知られた血管拡張物質であるが、心筋虚血部の血流も主に側副血行を介して増加させ<sup>21,22)</sup>、今までにニトログリセリン静注あるいは舌下投与で心筋虚血部の同位元素の取り込みが増加したとの報告も多い<sup>13,14,23,24)</sup>。Maurea ら<sup>13)</sup> は慢性虚血性心疾患例で、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi の取り込みが高度低下している分画の 27% にニトログリセリン舌下後改善を認めたと報告し、Miyagawa ら<sup>24)</sup> は運動負荷時  $^{201}\text{Tl}$  の分布が低下していた分画のうちの 36% に安静時再静注により fill-in を認めたと、再静注前にニトログリセリンを舌下投与することにより、46% の分画に fill-in を認めるようになったと報告している。

#### 1. 対照群とニトログリセリン投与群の成績の対比

今回の検討では、投与群で運動負荷後の集積低下部位 162 分画中 74 分画に fill-in を認め、そのうち 31 分画はニトログリセリン舌下により fill-in の増加を認めるという結果が得られた。これは逆に対照群でより fill-in が良好であった 11 分画に比し有意に大である。さらにブルズアイ像より算出した定量的指標としての defect score, severity score もニトログリセリン舌下後の安静時像では対照群の安静時像に比し有意の低値を示していた。以上の結果は運動負荷後の集積低下部位への安静時像での fill-in が、ニトログリセリン舌下により視覚的判定および定量的判定で増加していることを示している。ニトログリセリン舌下により fill-in の増加を認めるこれらの 31 分画の出現部位を検討すると、31 分画中 26 分画は梗塞領域もしくはその周辺領域であった。fill-in を認める症例は、冠動脈造影上梗

塞領域に順行性もしくは側副血行を介して血流が保たれていると考えられた。またこれらの領域の壁運動を検討すると、壁運動の障害程度はさまざまであったが、完全に無収縮の部位はむしろ少なく、壁運動を認める領域が多く、冠動脈血行再建術に成功した5例では、これらの分画の壁運動は改善していた。以上の結果は、ニトログリセリン舌下投与により fill-in の増加を認める領域が、その出現部位および壁運動の状態から考え、梗塞内もしくは周囲の冬眠心筋も含む生存可能な領域を表していることを示す。

## 2. $^{201}\text{Tl}$ 心筋 SPECT 運動負荷/再分布法とニトログリセリン投与群の成績の対比

今回の検討では再静注を加えた  $^{201}\text{Tl}$ 心筋 SPECT とは比較していないが、日常臨床で通常行われる  $^{201}\text{Tl}$ 心筋 SPECT と比較した場合、fill-in の検出に関して同程度の成績を示し、本法の妥当性を証明した。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin にニトログリセリンを負荷して生存能検出の向上を試みた報告は少ないが、Derebek ら<sup>25)</sup> はニトログリセリン舌下後  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin を点滴静注し、 $^{201}\text{Tl}$ 心筋 SPECT (運動負荷/再分布/再静注/後期再分布法) と比較して 91% の一致をみたしと報告し、Flotats ら<sup>26)</sup> もニトログリセリン舌下後の安静時  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin SPECT と、安静時再静注  $^{201}\text{Tl}$ 心筋 SPECT の成績とを比較して 90% の一致を報告しており、いずれの報告もニトログリセリン投与により、生存能ありと判定される領域が増加すると述べている。しかし  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin と  $^{201}\text{Tl}$  では fill-in の出現部位が異なる場合も存在した。この理由は心筋への取り込みの機序や組織抽出率 (extraction fraction) の違い、 $^{201}\text{Tl}$  に認められる再分布の存在などが考えられる。Leon ら<sup>27)</sup> は、冠動脈が完全閉塞した場合、集積の欠損部位が  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi は  $^{201}\text{Tl}$  より小さいが、血流が存在する場合はその差を認めないと報告している。したがって  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin と  $^{201}\text{Tl}$  の差は梗塞領域の血流が関与してい

るのかもしれない。また Matsunari ら<sup>28)</sup> も  $^{201}\text{Tl}$  と比較した場合、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin の集積低下部の比放射活性は高いと報告しており、これも診断に影響を与えていると考えられる。しかし逆に運動負荷時  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin は  $^{201}\text{Tl}$  に比し集積低下部のコントラストが良好であるという報告<sup>26)</sup> もあり、今後の検討が必要である。また両者の差が認められる領域には下後壁、前壁など、 $^{201}\text{Tl}$  で比較的偽陽性の出現しやすい部位も含まれていることも考慮すべきである。

## 3. 本研究の限界

心筋の生存可能性は機能的な回復をもって判定されるが、今回の検討では少数例においてしか冠血行再建術後の心室壁運動を評価していない。したがって今回の検討の結果は心筋生存能の評価を改善したというよりも、正確には運動負荷後の心筋灌流低下部位の安静時像での fill-in を改善したことを証明したにすぎない。しかしながら、一般には  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin の集積を認める部位は、壁運動も保たれているのも事実である。つぎにこの研究は安定した心筋梗塞例を対象に、2つのプロトコルを2週以内に負荷量も近似させ施行しているが、再現性に関しては検証できていない。したがって、同じプロトコルで2度施行しても結果には若干の誤差が生じるのかもしれないが、今回の検討は defect score や severity score を使用した定量的な評価法でも有意の差を示しており、一定の評価はできる。

## 結 論

慢性期心筋虚血患者を対象として行った  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin 運動負荷/安静時同日施行法において、安静時前のニトログリセリン舌下投与は、視覚的評価および定量的評価において負荷後の集積低下部位への  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin の fill-in を増加させる。この方法は簡易な方法で心筋生存能の検出能向上が期待でき有用である。

## 要 約

$^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin心筋SPECTは心筋生存能の判定に $^{201}\text{Tl}$ 同様用いられるが、運動負荷/安静時同日2回法において、安静時 $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin静注前のニトログリセリン舌下投与がfill-inを改善し、心筋生存能の判定に寄与しうるかについて検討した。21例の慢性期心筋梗塞患者に冠動脈造影の前後1週間以内に2度の $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin心筋SPECT運動負荷/安静時同日2回法を施行し、そのうちの1回は安静時 $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin静注5分前にニトログリセリン(0.3mg)を舌下投与し、20分割した分画について安静時における $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosminのfill-inの程度について検討した。また12例については $^{201}\text{Tl}$ 心筋SPECT(運動負荷/再分布)像とも比較した。

対照群(ニトログリセリン非投与群)では、運動負荷後、全420分画中157分画に集積低下を認め、安静時に58分画にfill-inを認めた。ニトログリセリン群では、運動負荷後163分画に集積低下を認め、安静時74分画にfill-inを認めた。安静時fill-inはニトログリセリン群で有意に大であった( $p < 0.05$ )。2つのプロトコル(対照群とニトログリセリン群)でスコアによる評価の分かれた分画のうち31分画は、ニトログリセリン群でfill-inが大であり、10分画では対照群のほうがfill-inが大であった。ニトログリセリン群では平均defect score, severity scoreとも運動負荷後に比し、安静時に有意に小であった(defect score:  $121 \pm 40$  vs  $94 \pm 53$ ,  $p < 0.01$ ; severity score:  $691 \pm 382$  vs  $524 \pm 431$ ,  $p < 0.01$ )が、対照群においてはseverity scoreは差を認めなかった。また安静時defect score, severity scoreはニトログリセリン群で対照群に比し有意に小であった( $p < 0.05$ )。

$^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin心筋SPECT運動負荷/安静時同日2回法において、安静時 $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin静注前のニトログリセリンの舌下投与は $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosminのfill-inを増加させ、慢性期虚血心筋の生存可能性の判定、ひいては冠動脈血行再建術の適応の判定に有用な方法であると考えられた。

*J Cardiol* 1999; 33(3): 135-143

## 文 献

- 1) Tamaki N, Takahashi N, Kawamoto M, Torizuka T, Tadamura E, Yonekura Y, Okuda K, Nohara R, Sasayama S, Konishi J: Myocardial tomography using technetium-99m-tetrofosmin to evaluate coronary artery disease. *J Nucl Med* 1994; **35**: 594-600
- 2) Udelson JE, Coleman PS, Metherall J, Pandian NG, Gomez AR, Griffith JL, Shea NL, Oates E, Konstam MA: Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction: Comparison of resting scintigraphy with  $^{201}\text{Tl}$  and  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi. *Circulation* 1994; **89**: 2552-2561
- 3) Berman DS: Introduction: Technetium-99m myocardial perfusion imaging agents and their relation to thallium-201. *Am J Cardiol* 1990; **66**: 1E-4E
- 4) Higley B, Smith FW, Smith T, Gemmell HG, Das Gupta P, Gvozdanovic DV, Graham D, Hinge D, Davidson J, Lahiri A: Technetium-99m-1,2-bis[bis(2-ethoxyethyl)phosphino]ethane: Human biodistribution, dosimetry and safety of a new myocardial perfusion imaging agent. *J Nucl Med* 1993; **34**: 30-38
- 5) Braat SH, Leclercq B, Itti R, Lahiri A, Sridhara B, Rigo P: Myocardial imaging with technetium-99m-tetrofosmin: Comparison of one-day and two-day protocols. *J Nucl Med* 1994; **35**: 1581-1585
- 6) van Eck-Smit BLF, Poots S, Zwinderman AH, Brusckie AVG, Pauwels EJK, van der Wall EE: Myocardial SPET imaging with  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin in clinical practice: Comparison of a 1 day and a 2 day imaging protocol. *Nucl Med Commun* 1997; **18**: 24-30
- 7) Hashimoto J, Kubo A, Nakamura K, Sanmiya T, Iwanaga S, Uno K, Nishimura H, Takahashi E, Mitamura H, Handa S, Ogawa S: Rest and stress myocardial perfusion imaging on the same day with two injections of  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin. *Kaku Igaku* 1993; **30**: 1191-1201 (in Jpn with Eng abstr)
- 8) Rigo P, Leclercq B, Itti R, Lahiri A, Braat S: Technetium-99m-tetrofosmin myocardial imaging: A comparison with thallium-201 and angiography. *J Nucl Med* 1994; **35**: 587-593
- 9) Sasaki Y, Nishimura T, Kubo A, Nishikawa J, Bunkoh H, Tamaki N, Ohtake T: Evaluation of the clinical usefulness of a new myocardial imaging agent,  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin (PPN1011): A case report of multicenter phase III clinical trials. *Kaku Igaku* 1993; **30**: 257-271 (in Jpn with Eng abstr)
- 10) 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* 1992; **33**: 505-511
- 11) Rocco TP, Dilsizian V, Strauss HW, Boucher CA: Technetium-99m isonitrile myocardial uptake at rest. II: Relation to clinical markers of potential viability. *J Am Coll Cardiol* 1989; **14**: 1678-1684
- 12) Marzullo P, Sambucetti G, Parodi O: The role of sestamibi scintigraphy in the radioisotopic assessment of myocardial viability. *J Nucl Med* 1992; **33**: 1925-1930



- 13) Maurea S, Cuocolo A, Soricelli A, Castelli L, Nappi A, Squame F, Imbriaco M, Trimarco B, Salvatore M: Enhanced detection of viable myocardium by technetium-99m-MIBI imaging after nitrate administration in chronic coronary artery disease. *J Nucl Med* 1995; **36**: 1945–1952
- 14) Bisi G, Sciagra R, Santoro GM, Zeraushek F, Fazzini PF: Sublingual isosorbide dinitrate to improve technetium-99m-teboroxime perfusion defect reversibility. *J Nucl Med* 1994; **35**: 1274–1278
- 15) Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA: Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985; **5**: 587–592
- 16) Tamaki N, Ohtani H, Yamashita K, Magata Y, Yonekura Y, Nohara R, Kambara H, Kawai C, Hirata K, Ban T, Konishi J: Metabolic activity in the areas of new fill-in after thallium-201 reinjection: Comparison with positron emission tomography using fluorine-18-deoxyglucose. *J Nucl Med* 1991; **32**: 673–678
- 17) 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 scintigraphy with reinjection and PET imaging with 18F-fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1991; **83**: 26–37
- 18) Dahlberg ST, Weinstein H, Hendel RC, McSherry B, Leppo JA: Planar myocardial perfusion imaging with technetium-99m-teboroxime: Comparison by vascular territory with thallium-201 and coronary angiography. *J Nucl Med* 1992; **33**: 1783–1788
- 19) Kahn JK, McGhie I, Akers MS, Sills MN, Faber TL, Kulkarni PV, Willerson JT, Corbett JR: Quantitative rotational tomography with <sup>201</sup>Tl and <sup>99m</sup>Tc 2-methoxyisobutyl-isonitrile: A direct comparison in normal individuals and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1989; **79**: 1282–1293
- 20) Matsunari I, Fujino S, Taki J, Senma J, Aoyama T, Wakasugi T, Hirai J, Saga T, Ichiyanagi K, Hisada K: Myocardial viability assessment with technetium-99m-tetrofosmin and thallium-201 reinjection in coronary artery disease. *J Nucl Med* 1995; **36**: 1961–1967
- 21) Fujita M, Yamanishi K, Hirai T, Miwa K, Ejiri M, Asanoi H, Sasayama S: Significance of collateral circulation in reversible left ventricular asynergy by nitroglycerin in patients with relatively recent myocardial infarction. *Am Heart J* 1990; **120**: 521–528
- 22) Becker LC: Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional left ventricular blood flow during coronary artery occlusion. *J Clin Invest* 1976; **58**: 1287–1296
- 23) He Z-X, Darcourt J, Guignier A, Ferrari E, Bussiere F, Baudouy M, Morand P: Nitrates improve detection of ischemic but viable myocardium by thallium-201 reinjection SPECT. *J Nucl Med* 1993; **34**: 1472–1477
- 24) Miyagawa M, Kumano S, Sekiya M, Watanabe H, Hashida K, Shioda M, Nishimura K, Akutsu H, Imachi T, Tanada S, Hamamoto K: Assessment of myocardial viability by thallium-201 reinjection imaging with sublingual nitroglycerin. *Kaku Igaku* 1994; **31**: 943–950 (in Jpn with Eng abstr)
- 25) Derebek E, Kozan O, Durak H, Ergene O, Ozbilek E, Capa G, Belgi A, Yurekli Y, Degirmenci B, Dogan S: Sublingual nitrate plus <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin infusion in the detection of severely ischaemic but viable myocardium: A comparative study with stress, redistribution, reinjection and late redistribution <sup>201</sup>Tl imaging. *Nucl Med Commun* 1996; **17**: 864–871
- 26) Flotats A, Carrio I, Estorch M, Berna L, Catafau AM, Mari C, Ballester M: Nitrate administration to enhance the detection of myocardial viability by technetium-99m tetrofosmin single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1997; **24**: 767–773
- 27) Leon AR, Eisner RL, Martin SE, Schmarkey LS, Aaron AM, Boyers AS, Burnham KM, Oh DJ, Patterson RE: Comparison of single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging with thallium-201 and technetium-99m sestamibi in dogs. *J Am Coll Cardiol* 1992; **20**: 1612–1625
- 28) Matsunari I, Fujino S, Taki J, Senma J, Aoyama T, Wakasugi T, Hirai J, Saga T, Yamamoto S, Tonami N: Quantitative rest technetium-99m tetrofosmin imaging in predicting functional recovery after revascularization: Comparison with rest-redistribution thallium-201. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**: 1226–1233