

Techneium-99m-Tetrofosmin 運動 負荷心筋 Single Photon Emission Computed Tomography 施行時の肺 野心筋集積比と冠動脈病変枝数と の関連: 心筋梗塞症の既往のない 労作性狭心症での検討

Relationship Between Lung-to- Heart Uptake Ratio of Technetium- 99m-Tetrofosmin During Exercise Myocardial Single Photon Emission Computed Tomographic Imaging and the Number of Diseased Coronary Arteries in Patients With Effort Angina Pectoris Without Myocardial Infarction

岡島 年也
上嶋 健治
西山 理
小川 宗義
大内 真実
斎藤 雅彦
平盛 勝彦

Toshiya OKAJIMA, MD
Kenji UESHIMA, MD, FJCC
Osamu NISHIYAMA, MD
Muneyoshi OGAWA, MD
Mami OHUCHI, MD
Masahiko SAITOH, MD
Katsuhiko HIRAMORI, MD

Abstract

Objectives. Increased lung uptake of thallium-201 in exercise myocardial perfusion imaging is a reliable marker of multivessel disease in patients with ischemic heart disease. This study investigated whether the lung-to-heart uptake ratio with technetium-99m(^{99m}Tc)-tetrofosmin also provides valuable information to detect patients with multivessel disease.

Methods. Fifty-three consecutive patients (35 men, 18 women, mean age 66 ± 11 years; single-vessel disease: 29, double-vessel disease: 16, triple-vessel disease: 8) with stable effort angina pectoris without prior myocardial infarction and 17 control subjects (12 men, 5 women, mean age 62 ± 9 years) underwent exercise myocardial perfusion imaging with ^{99m}Tc -tetrofosmin and coronary angiography in January 2000 to December 2002. The lung-to-heart uptake ratio was calculated on an anterior projection before reconstruction of the exercise single photon emission computed tomographic images.

Results. The mean lung-to-heart uptake ratio was 0.34 ± 0.04 , 0.38 ± 0.07 , 0.41 ± 0.05 , and 0.46 ± 0.09 , in patients with normal coronary, single-vessel disease, double-vessel disease, and triple-vessel disease, respectively. Significantly higher lung-to-heart uptake ratio was associated with more diseased vessels ($p < 0.05$). Multivessel disease could be detected with a sensitivity of 67% and a specificity of 74% if the cut-off point of the lung-to-heart uptake ratio was set as 0.4. Combining lung-to-heart uptake ratio with conventional myocardial perfusion imaging improved the sensitivity to detect multivessel disease to 83% and the specificity to 74%.

Conclusions. Lung-to-heart uptake ratio measured by exercise myocardial scintigraphy with ^{99m}Tc -tetrofosmin can provide clinically useful information to detect multivessel disease in patients with ischemic heart disease.

J Cardiol 2004 Apr; 43(4): 165-171

岩手医科大学 第二内科・循環器医療センター: 〒020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1

The Second Department of Internal Medicine, Memorial Heart Center, Iwate Medical University, Iwate

Address for correspondence: OKAJIMA T, MD, The Second Department of Internal Medicine, Memorial Heart Center, Iwate Medical University, Uchimarui 19-1, Morioka, Iwate 020-8505

Manuscript received November 18, 2003; revised January 23, 2004; accepted January 27, 2004

Key Words

■Radionuclide imaging (^{99m}Tc -tetrofosmin)

■Angina pectoris

■Coronary vessels

はじめに

運動負荷心筋 single photon emission computed tomography (SPECT) は、虚血性心疾患の虚血範囲や重症度の評価に用いられている。 ^{201}Tl を用いた心筋 SPECT が汎用されているが、多枝病変例での心筋虚血の検出精度は十分とはいえず、極座標表示や心筋洗い出し率 (washout rate) による定量解析および負荷時の肺野心筋集積比 (lung-to-heart uptake ratio: L/H) を用いるなどの工夫が行われている¹⁻⁵⁾。しかし、 ^{201}Tl は放出される放射線のエネルギーが低いため深部臓器の描出が難しく、さらに物理的半減期が長いという難点もあり、最近では ^{99m}Tc 標識による心筋血流製剤が用いられつつある。しかし、Tc 製剤での L/H を用いることの有用性については評価が定まっていない。

本研究では、 ^{99m}Tc -tetrofosmin 運動負荷心筋 SPECT による L/H の評価が、 ^{201}Tl と同様に多枝病変例を検出するうえで有用であるか否かを検討した。

対象と方法

1. 対象

2000年1月 - 2002年12月に、 ^{99m}Tc -tetrofosmin 運動負荷心筋 SPECT と冠動脈造影を施行した症例で、心筋梗塞症の既往のない安定労作性狭心症 53 例 (男性 35 例、女性 18 例、平均年齢 66 ± 11 歳; 内訳は 1 枝病変 29 例、2 枝病変 16 例、3 枝病変 8 例) と造影上、冠動脈に有意狭窄のない正常冠動脈例 17 例 (男性 12 例、女性 5 例、平均年齢 62 ± 9 歳) の連続 70 例を対象にした。1 枝病変例の内訳は、右冠動脈が 7 例、左前下行枝が 18 例、左回旋枝が 4 例であり、2 枝病変例の内訳は、左前下行枝と左回旋枝が 3 例、左回旋枝と右冠動脈が 2 例、左前下行枝と右冠動脈が 11 例であった。正常冠動脈例は、狭心症を疑い精査したが、冠動脈に有意狭窄が認められなかった症例と冠攣縮性狭心症であった。全例の平均左室駆出分画は $68 \pm 2\%$ であった。冠動脈造影は、運動負荷心筋 SPECT 施行後 3 ヶ月以内に行われていた。

2. 方法

1) 運動負荷心筋 SPECT

^{99m}Tc -tetrofosmin 運動負荷心筋 SPECT は、運動負荷像と安静時像を同日中に撮像する 1 日法で行い⁶⁾、運動負荷像を安静時像に先行させて撮像した。運動負荷は、自転車エルゴメーターを用いて 25 W から負荷を開始し、3 分ごとに 25 W ずつ増加させる多段階漸増負荷法を用いた。胸痛や虚血性心電図変化の出現、または目標心拍数 (年齢からの予測最大心拍数の 85% 以上) に到達する直前に ^{99m}Tc -tetrofosmin を 296 MBq 静注し、その後 1 分間運動負荷を継続した。また、約 4 時間後に ^{99m}Tc -tetrofosmin を 740 MBq 静注し、安静時像を撮像した。運動負荷像および安静時像ともに静注後 30 分後から撮像を開始した。SPECT 撮像には GE 横河製の Optima NXTM Right Angle 型の 2 検出器シンチレーションカメラを用い、低エネルギー高分解能コリメーターで、 10° ごと、1 方向 30 で 32 方向より画像収集した。

2) 一過性灌流欠損と冠動脈支配領域の評価

灌流欠損 (fill-in) と責任冠動脈の判断は、経験を積んだ読影者 3 名が SPECT 断層像 (シンチグラム) のグレイスケールを参考に二次元極座標表示から、欠損の程度と責任冠動脈を評価し (Fig. 1)、2 名以上の合意をもって決定した。

3) ^{99m}Tc -tetrofosmin の肺野心筋集積比の計測

運動負荷後の SPECT で収集した再構成前の正面像上に、右上肺野と左室心筋部分に関心領域を設定した (Fig. 2)。肺野と心筋の平均集積カウントを測定し、

$$L/H = \text{肺野平均集積カウント} / \text{心筋平均集積カウント}$$

として算出した。

4) 冠動脈造影

冠動脈造影所見上、中枢性、末梢性病変を問わず、American Heart Association 分類による 75% 以上の器質的狭窄を有意狭窄と判定し、冠動脈の病変枝数を求めた。

5) 統計学的方法

本文と図表中の数値は平均 \pm 標準偏差で表示した。統計学的検定には、分散分析法と対応のない t 検定を

1) Gray scale (semi - quantitative visual analysis)

Defect score

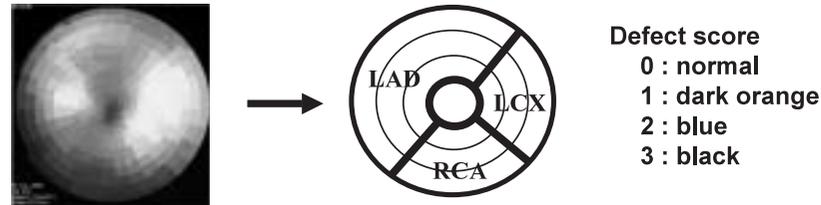
0 : normal

1 : mild to moderate hypoperfusion

2 : severe hypoperfusion

3 : defect

2) Color polar map (location and semi - quantitative visual analysis)

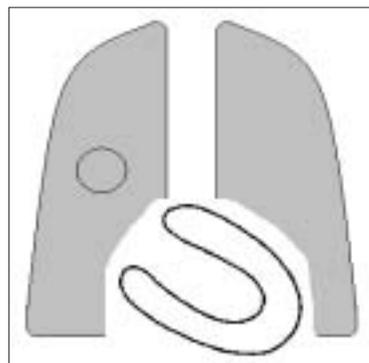
**Fig. 1 Image interpretation**

Images were evaluated by semi-quantitative visual analysis of the gray scale defect score.

Coronary lesions were analyzed by location semi-quantitative visual analysis of the defect score on color polar maps.

Evaluation of defect score in each segment was assessed by two or three experienced observers.

LAD = left anterior descending artery; LCX = left circumflex artery; RCA = right coronary artery.



$$L/H = \frac{\text{Average lung count}}{\text{Average myocardial count}}$$

Fig. 2 Calculation of lung-to-heart uptake ratio

Region of interest was placed over the myocardium and right upper lung field on an anterior planar image.

L/H = lung-to-heart uptake ratio.

用い、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。カットオフ値は関心領域曲線を用いて設定した。

結 果

1. 一過性灌流欠損からみた冠動脈病変の診断精度

対象例で、従来のSPECT血流イメージによる灌流欠損の有無から冠動脈病変の診断精度を検討した。その結果、感度86%、特異度76%と良好な診断精度が

得られた(Table 1 - 上)。しかし、この結果を多枝病変例で検討したところ、2枝病変例では、2枝の病変は63%(10/16)しか検出できず、3枝病変例では、2枝の病変を38%(3/8)に検出するのみで、3枝の病変すべてを検出した症例は皆無(0/8)であった。すなわち、灌流欠損を呈した病変の数からは、多枝病変は54%(13/24)にしか検出できなかった(Table 1 - 下)。

2. 冠動脈病変枝数と肺野心筋集積比

病変枝数別にみた平均L/Hは、正常冠動脈例では 0.34 ± 0.04 、1枝病変例では 0.38 ± 0.07 、2枝病変例では 0.41 ± 0.05 、3枝病変例では 0.46 ± 0.09 であり(Fig. 3)、病変枝数が増加するに従い平均L/Hが上昇した($p < 0.05$)。また、多枝病変例のL/Hは 0.44 ± 0.04 であり、46例の正常冠動脈例および1枝病変例の 0.36 ± 0.02 に比べて高値であった($p < 0.05$; Fig. 4)。

そこで、正常冠動脈例を含む1枝病変以下の群と、2枝および3枝の多枝病変群とに分類し、L/Hのカットオフ値を0.4に設定したところ、感度67%、特異度74%の精度で多枝病変例の検出が可能であった(Table 2 - 上)。

さらに、灌流欠損とL/Hを組み合わせて多枝病変例の検出精度について検討した。灌流欠損が2カ所以上、またはL/Hが0.4以上を呈した症例を多枝病変例であ

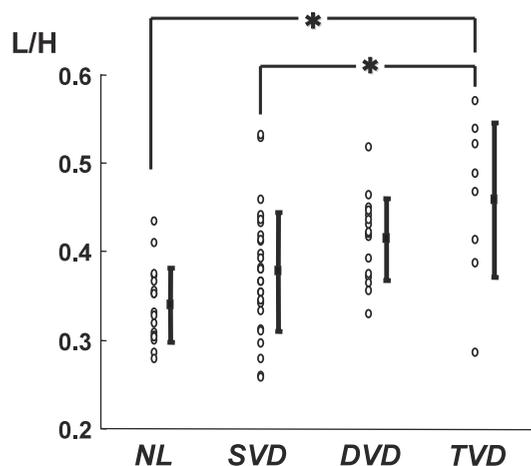
Table 1 Accuracy of SPECT imaging for detecting myocardial ischemia

	Coronary angiography		Total
	Stenosis(+)	Stenosis(-)	
SPECT			
Fill-in(+)	46	4	50
Fill-in(-)	7	13	20
	53	17	70
	Coronary angiography		Total
	Normal and SVD	MVD	
SPECT			
Fill-in \geq 2 areas	0	13	13
Fill-in < 2 areas	46	11	57
	46	24	70

Upper panel: Detection of coronary artery disease using exercise SPECT with perfusion imaging had a sensitivity of 86% and specificity of 76%.

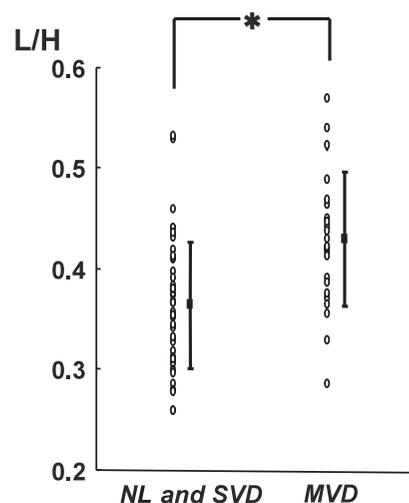
Lower panel: Detection of multivessel disease using exercise SPECT with perfusion imaging had a sensitivity of 54% and specificity of 100%.

SPECT = single photon emission computed tomography; SVD = single-vessel disease; MVD = multivessel disease.

**Fig. 3 Comparison of lung-to-heart uptake ratio with the number of diseased vessels**

* $p < 0.05$.

NL = normal coronary artery; DVD = double-vessel disease; TVD = triple-vessel disease. Other abbreviations as in Fig. 2, Table 1.

**Fig. 4 Lung-to-heart uptake ratio in the low severity group (NL and SVD) and the high severity group (MVD)**

* $p < 0.05$.

Abbreviations as in Table 1, Figs. 2, 3.

るとの診断基準で評価したところ、感度83%、特異度74%の診断精度で多枝病変例の検出が可能であった (Table 2 - 下)。

考 察

1. ^{99m}Tc -tetrofosminの肺野集積機序

Tl運動負荷心筋SPECT施行時のTlの肺野集積度に関しては、さまざまな検討がある⁷⁻¹⁰⁾。Tlの肺への集積は本来少ないが、肺うっ血を呈した状態では間質に

Table 2 Accuracy of exercise perfusion imaging with lung-to-heart uptake ratio for detecting coronary artery disease

	Coronary angiography		Total
	Normal and SVD	MVD	
SPECT			
L/H \geq 0.4	34	8	42
L/H < 0.4	12	16	28
	46	24	70
Coronary angiography			
	Normal and SVD	MVD	Total
SPECT			
Fill-in \geq 2 areas or L/H \geq 0.4	12	20	32
Others	34	4	38
	46	24	70

Upper panel: Detection of multivessel disease using only lung-to-heart uptake ratio (cut-off point: 0.4) had a sensitivity of 67% and specificity of 74%.

Lower panel: Detection of multivessel disease using exercise SPECT with lung-to-heart uptake ratio had a sensitivity of 83% and specificity of 74%.

Abbreviations as in Table 1, Figs. 2, 3.

浮腫が生じて拡散スペースが増大し、T1が間質へ拡散するとされている。したがって、虚血性心疾患や拡張型心筋症、弁膜疾患、先天性心疾患などの低心機能状態では、肺の間質性浮腫を伴うため、T1の肺野集積度が高まる。一方、 ^{99m}Tc -tetrofosminの心筋細胞への取り込み機序は、トレーサーの脂溶性に依存した細胞膜の拡散によるとされている。しかし、肺野集積の機序は、T1と同様に肺間質への拡散と考えられている。我々は、すでにたこつば型心筋症の急性期の左室拡張末期圧と ^{99m}Tc -tetrofosminのL/Hが正相関することを報告しており¹¹⁾、L/Hの増加は、上昇した左室拡張末期圧を反映することを示唆した。今回の検討でも、多枝病変例では負荷時のL/Hが高値であったことから、心筋虚血が左心機能を障害し、肺動脈楔入圧を上昇させたため、 ^{99m}Tc -tetrofosminの肺への拡散が増加して肺野集積度が亢進したものと考えられた。

2. ^{99m}Tc -tetrofosminを用いた肺野心筋集積比定量の有用性

本研究での灌流欠損からみた虚血検出精度は、感度86%、特異度76%と良好な結果であった。しかし、多枝病変例に限定した場合の虚血検出率は54%であり、とくに3枝病変例に関しては、2枝の病変の検出率が

38%で、3枝の病変すべての検出は不可能であった。すなわち、灌流欠損のみで多枝病変例を診断するには限界があった。一方、平均L/Hは病変枝数の増加に従い上昇し、さらに、L/Hのカットオフ値を0.4に設定することで、感度67%、特異度74%の診断精度で多枝病変例の検出が可能であった。また、灌流欠損とL/Hを組み合わせた場合には、多枝病変例検出の特異度は74%と不変であったが、感度は83%に改善した。 Tc 製剤による運動負荷心筋SPECTのL/Hの上昇が、心筋虚血を反映するとの報告もあるが¹²⁾、L/Hの検討から多枝病変例の診断精度に言及したものではなかった。

以上より、 ^{99m}Tc -tetrofosmin運動負荷心筋SPECTでL/Hを算出することは、狭心症患者の多枝病変例の検出に有用と考えられた。これは、多枝病変例では負荷時に重症の心筋虚血が生じることにより、心筋の ^{99m}Tc -tetrofosmin取り込みが減少し、一方では肺野集積度が高まる結果、L/Hが上昇するものと考えられた。ただし、Fig. 3からも明らかなように、L/Hの0.35-0.45近辺では、1枝病変群と多枝病変群との間に症例の重なりが多く、L/Hのみでは多枝病変例の検出の限界があり、一過性灌流欠損像と併せて評価することが重要と考えられた。

Table 3 Diseased coronary arteries and severity of stenosis in patients with multivessel disease manifesting as lung-to-heart uptake ratio less than 0.4

Case	LAD	LCX	RCA	L/H
1	# 9 - 2: 75%	# 11: 75%		0.35
2	# 7: 75%		# 4AV: 90%	0.32
3	# 7: 75%		# 4AV: 75%	0.39
4	# 6: 90%		# 4PD: 99%	0.37
5	# 6: 75%		# 3: 100%	0.37
6	# 9 - 1: 99%		# 3: 75%	0.36
7	# 6: 90%	# 11: 90%	# 2: 75%	0.38
8	# 6: 75%	# 11: 75%	# 3: 100%	0.28

= segment; AV = atrioventricular branch; PD = posterior descending branch. Other abbreviations as in Figs. 1, 2.

なお、多枝病変例でL/Hが0.4未満であった症例を検討するとTable 3のように、2枝病変が6例、3枝病変が2例の合計8例の18病変であった。これらの症例では、冠動脈の近位部(分節2, 6, 7, 11)10病変のうち、7病変が75%程度の軽度の狭窄病変であった。また、逆に90%狭窄以上の8病変のうち5病変は末梢または側枝の病変(分節3, 分節4房室結節動脈, 分節4後下行枝, 分節9-1, 9-2)であった。したがって、責任血管の狭窄が軽度の場合や、高度狭窄があっても支配領域が狭い場合には、多枝病変例でもL/Hの増加度はわずかであるといえることができる。

最後に、今回の研究では、L/Hを多枝病変例検出の補助的指標として用いたが、一過性の内腔拡大も同様に、診断の一助になるとの報告がある¹³⁾。本論文では、一過性内腔拡大については検討しなかったが、今後、

内腔拡大の程度とL/Hとの関連性も追加検討すべき事項と考える。

結 語

心筋梗塞症の合併のない労作性狭心症例を対象に、^{99m}Tc-tetrofosmin運動負荷心筋SPECTを用いて、L/Hが多枝病変の検出に有用であるか否かを検討した。病変枝数の増加に伴い、平均L/Hは上昇し、L/Hのカットオフ値を0.4に設定したところ、多枝病変例を高率に検出することができた。また、通常の一過性灌流欠損の有無にL/Hの情報を加味することにより、さらに、多枝病変例の検出精度は向上した。^{99m}Tc-tetrofosmin運動負荷心筋SPECTのL/Hは、多枝病変例を診断するうえで有用な指標である。

要 約

目 的: 運動負荷心筋SPECTは、虚血性心疾患の虚血領域や重症度の評価に用いられ、TIを用いた心筋SPECTでは、TIの肺野心筋集積比(L/H)の増加が多枝病変の検出に有用な指標とされている。本研究では、^{99m}Tc-tetrofosmin運動負荷心筋SPECTでも、L/Hが多枝病変を診断するうえで有用であるか否かを検討した。

方 法: 2000年1月 - 2002年12月に、^{99m}Tc-tetrofosmin運動負荷心筋SPECTと冠動脈造影を施行した心筋梗塞症の既往のない安定労作性狭心症53例(男性35例, 女性18例, 平均年齢66 ± 11歳; 内訳は1枝病変29例, 2枝病変16例, 3枝病変8例)と正常冠動脈例17例(男性12例, 女性5例, 平均年齢62 ± 9歳)の連続70例を対象にした。負荷後に撮像したSPECT再構成前の正面像を用いて、右上肺野と左室心筋に関心領域を設定し、L/Hを求めた。

結 果: 各病変枝数の平均L/Hは、正常冠動脈で0.34 ± 0.04, 1枝病変で0.38 ± 0.07, 2枝病変で0.41 ± 0.05, 3枝病変で0.46 ± 0.09であった。病変枝数が増加するに従い、平均L/Hが有意に上昇した($p < 0.05$)。L/Hのカットオフ値を0.4に設定したところ、感度67%, 特異度74%の診断精度で

多枝病変例の検出が可能であった。血流イメージ上、一過性灌流欠損像が2ヵ所以上、またはL/Hが0.4以上を多枝病変例の診断基準としたところ、感度83%、特異度74%の診断精度で多枝病変例の検出が可能であった。

結 論: ^{99m}Tc -tetrofosmin 運動負荷心筋SPECTのL/H比は、多枝病変例を診断するうえで有用な指標である。

J Cardiol 2004 Apr; 43(4): 165 - 171

文 献

- 1) Papadopoulos CL, Doumas AS, Koliakos G, Gitsios C, Sakadamis G: Increased lung uptake during myocardial scintigraphy improves the detection and localization of coronary artery disease. *Angiology* 1995; **46**: 1015 - 1020
- 2) Castellani M, Chiti A, Giovanella LC, Bestetti A, Lomuscio A, Tarolo GL: Thallium-201 lung uptake: Comparison of an automatic and a manual method of ROI drawing. *J Nucl Biol Med* 1993; **37**: 213 - 217
- 3) Vaccarino RA, Johnson LL, Antunes ML, Gibbons JF, Pozniakoff T, Rodney RA, Blood DK: Thallium-201 lung uptake and peak treadmill exercise first-pass ejection fraction. *Am Heart J* 1995; **129**: 320 - 329
- 4) Takeishi Y, Chiba J, Abe S, Tomoike H: Ratio of lung to heart thallium-201 uptake on exercise and dipyridamole stress imaging in coronary artery disease: Implication of SPECT. *Jpn Circ J* 1993; **57**: 379 - 387
- 5) Morel O, Pezard P, Furber A, Le Jenne JJ, Vielle B, Denizot B, Jallet P: Thallium-201 right lung/heart ratio during exercise in patients with coronary artery disease: Relation to thallium-201 myocardial single-photon emission tomography, rest and exercise left ventricular function and coronary angiography. *Eur J Nucl Med* 1999; **26**: 640 - 646
- 6) 橋本 順, 久保敦司, 中村佳代子, 三宮敏和, 岩永史郎, 宇野恵子, 西村 洋, 高橋栄一, 三田村秀雄, 半田俊之助, 小川 聡: ^{99m}Tc -tetrofosmin 同日2回投与法における検査プロトコルの検討. *核医学* 1994; **30**: 1191 - 1201(in Jpn with Eng abstr)
- 7) 玉木長良, 米倉義晴, 山本和高, 前田尚利, 向井孝夫, 藤田 透, 湊 小太郎, 伊藤春海, 石井 靖, 鳥塚莞爾, 三羽邦久, 吉田 章, 神原啓文, 河合忠一: ^{201}Tl 心筋シンチグラフィにおける肺集積の意義: 肺の間質性浮腫の評価. *核医学* 1981; **18**: 159 - 166(in Jpn with Eng abstr)
- 8) 松下一夫: 虚血性心疾患における運動負荷 Thallium-201 心筋イメージングの検討: Thallium-201 肺野集積度の臨床的意義について. *核医学* 1982; **19**: 777 - 785 (in Jpn with Eng abstr)
- 9) 小林 満, 西村恒彦, 植原敏勇, 林田孝平, 小塚隆弘, 斉藤宗靖, 住吉徹哉: 運動負荷心筋スキャンによる ^{201}Tl 肺野集積の臨床的意義: 心筋梗塞例における検討. *核医学* 1985; **22**: 1815 - 1822(in Jpn with Eng abstr)
- 10) 平岡俊彦: 虚血性心疾患における運動負荷時 Thallium-201 肺野集積度とポンプ機能不全の関係. *核医学* 1986; **23**: 1451 - 1551(in Jpn with Eng abstr)
- 11) 谷口泰代, 上嶋健治, 西山 理, 菅原正磨, 平盛勝彦: たこつぼ型心筋炎での ^{99m}Tc -Tl GATE SPECT と ^{131}I -MIBG SPECT を用いた解析. *核医学* 2001; **38**: 611
- 12) Giubbini R, Campini R, Milan E, Zoccarato O, Orlandi C, Rossini P, Giannuzzi P, La Canna G, Galli M: Evaluation of technetium-99m-sestamibi lung uptake: Correlation with left ventricular function. *J Nucl Med* 1995; **36**: 58 - 63
- 13) Mazzanti M, Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, Alexanerson E, Friedman JD, Hachamovitch R, Van Train KF, Berman DS: Identification of severe and extensive coronary artery disease by automatic measurement of transient ischemic dilation of the left ventricle in dual-isotope myocardial perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 1612 - 1620