

ATP Tl 心筋シンチグラフィー：至適 Adenosine-Triphosphate 用量とその診断精度

Adenosine Triphosphate Loading Thallium-201 Myocardial Scintigraphy: Optimal Dose and Diagnostic Accuracy

米澤 嘉啓
吉川 純一
赤土 正洋
奥町富久丸
白鳥 健一
小泉 克己
赤阪 隆史
吉田 清
池窪 勝治*

Yoshihiro YONEZAWA
Junichi YOSHIKAWA
Masahiro SHAKUDO
Fukumaru OKUMACHI
Kenichi SHIRATORI
Katsumi KOIZUMI
Takashi AKASAKA
Kiyoshi YOSHIDA
Katsuji IKEKUBO*

Abstract

Adenosine triphosphate (ATP) is an alternative to dipyridamole or adenosine in thallium-201 myocardial scintigraphy. However, the optimal dose of ATP has not been determined. A Doppler guide wire study showed the coronary flow velocity at a dose of 0.15 mg/kg of ATP was equal or higher than that at 0.14 mg/kg of adenosine or 0.56 mg/kg of dipyridamole.

ATP was given intravenously to 67 patients with coronary artery disease at 0.15 mg/kg/min for 6 min. Thallium-201 was injected at 3 min, followed by immediate and delayed (3 hrs) tomographic imaging. There was no serious side effect during examination, although chest pain (26%), dyspnea (17%), and flushing (33%) were common. The sensitivity and specificity to detect coronary artery disease were 98 and 100%, respectively. The sensitivity to detect left anterior descending artery, left circumflex artery, and right coronary artery lesions was 94, 59 and 77%, respectively. ATP loading thallium-201 scintigraphy provides an accurate diagnosis of coronary artery disease. The optimal dose of ATP is 0.15 mg/kg/min for 6 min.

Key Words

adenosine, adenosine triphosphate (ATP), coronary artery disease, thallium-201 myocardial scintigraphy

はじめに

Dipyridamole 負荷 Tl 心筋シンチグラフィーは、虚血性心疾患の診断や予後評価に広く用いられている¹⁻⁵⁾。Dipyridamole 負荷の安全性は高いとされているが、ときに遷延する強い胸痛が誘発されることがあり、必ずしも使用しやすい薬剤とはいえない⁶⁾。近年、欧米で

は adenosine が dipyridamole に代わる薬剤として Tl 負荷心筋シンチグラフィーに用いられ、良好な診断精度が報告されるようになった。Adenosine は作用発現の時間が早く血中半減期が 10 秒以内と非常に短いため、副作用が生じても遷延することがなく、dipyridamole より使用しやすいと考えられる⁸⁻¹⁰⁾。

しかしわが国では adenosine は市販されておらず、

神戸市立中央市民病院 循環器センター 内科, *核医学科: 〒650 神戸市中央区港島中町 4-6

Department of Cardiology and *Nuclear Medicine, Kobe General Hospital, Kobe

Address for reprints: YONEZAWA Y, MD, Department of Cardiology, Kobe General Hospital, Minatojima-nakamachi 4-6, Chuo-ku, Kobe 650

Received for publication May 26, 1994; accepted July 25, 1994

入手困難で、これに代わる薬剤として ATP (adenosine triphosphate-2Na, アデホス[®]) が負荷心筋シンチグラフィや負荷心エコー図法に用いられ始めている。しかし安全でかつ十分に高い診断精度を得るために必要な ATP 用量についての検討は行われていない。

本研究の目的は、冠血流予備能の検討に基づいた ATP 用量を用いて負荷心筋シンチグラフィを行い、冠動脈病変診断精度や安全性を検討し、ATP 負荷心筋シンチグラフィの方法を確立することにある。

対象と方法

1. 対象

1993年1月-8月に当科に入院し、冠動脈造影と Tl 心筋シンチグラフィを行った 162 例を対象とした。負荷法はほぼ無作為に ATP 負荷、運動負荷に振り分けたが、一部の症例では血行再建術適応決定のため運動負荷を、また運動負荷不能の症例では ATP 負荷を行った。

1) ATP 負荷心筋シンチグラフィ

67例、平均年齢61歳(41-75歳)、3枝病変11例(16%)、2枝病変24例(36%)、1枝病変28例(42%)、非有意病変4例(6%)で、心筋梗塞は38例(57%)であった。

2) 運動負荷心筋シンチグラフィ

95例、平均年齢59歳(36-82歳)、3枝病変17例(18%)、2枝病変24例(25%)、1枝病変47例(49%)、非有意病変7例(7%)で、心筋梗塞は36例(38%)であった。

冠動脈病変は AHA 基準 75% 以上を有意病変とした。

2. 方法

1) ATP 負荷 Tl 心筋シンチグラフィ

最終投薬から 12 時間以上の間隔を開けて施行した。ATP はシリンジポンプを使用して 0.15 mg/kg/min を 6 分間で注入した。注入にさいしては ATP 濃度を安定させるため、生理食塩水 20 ml/min の滴下を行いながら ATP を側管より混注する方法をとった。Tl は 111MBq を ATP 投与開始 3 分後に静注した。静注にさいしては ATP が一過性に急速静注されるのを避けるため、側孔付きサーフロー針(ペンフロン 2[®]) を使用し側孔からの注入を行った。

撮像は ATP 投与開始から 10 分後より開始し、180° 回転、32 方向、1 方向につき 40 秒の条件でデータ取

Table 1 Side effects during adenosine-triphosphate (ATP) loading

| Side effects | n=67 |
|-------------------------|------|
| Chest pain | 26% |
| Dyspnea | 17% |
| Flushing | 33% |
| Palpitation | 7% |
| ST depression (>1 mm) | 7% |
| AV block (<2nd degree) | 4% |
| Hypotension (<100 mmHg) | 1% |

集を行った。後期像は 3 時間後に同様の方法で撮像した。SPECT 再構成法として Hanning-Ramp フィルターを用い、吸収補正は行わなかった。その後のデータ解析に General Electronics 製 Starcam 3000 を用いて bull's eye 画像を作成した。欠損像の判定は視覚法と bull's eye 表示を併用して行った。23 例では正面、左前斜位 30°、60°、90° の 4 方向プラナー像による判定を行った。

2) 運動負荷 Tl 心筋シンチグラフィ

投薬は中止せずに行った。運動負荷はトレッドミルを用い、Bruce のプロトコルで 2 分ごとに負荷を増加する方法で行った。予測最大心拍数の 85% を目標心拍数とし、目標心拍数に到達するか、胸痛や ST 低下が出現した時点で Tl 111MBq の静注を行い、さらに 30 秒の負荷を加えた。撮像および欠損像の判定は ATP 負荷と同様の方法で行った。48 例ではプラナー像による判定を行った。

結 果

1. ATP 負荷による血行動態の変化

血圧は ATP 負荷により 129±24 から 117±20 mmHg に低下し ($p<0.01$)、心拍数は 67±14 から 76±14 bpm ($p<0.01$) に上昇した。

Rate pressure products は有意の変化を示さなかった。

2. ATP 負荷による副作用 (Table 1)

重篤な副作用は認められず、ATP 投与を途中で打ち切った症例はなかった。主な副作用は胸痛 26%、顔面紅潮 33%、呼吸困難 17%、動悸 7%、房室ブロック 4% などが主な副作用であった。房室ブロックは一過性の 2:1 以上のブロックは出現せず、自然の狭心症発作が誘発されたと考えられる 1 例で胸痛が遷延した以外、いずれの副作用も ATP 投与中止後 2 分以内で消

| | | ATP | | Exercise | |
|----|-----|-----|---|----------|---|
| | | CAD | | CAD | |
| PD | (+) | 62 | 0 | 81 | 1 |
| | (-) | 1 | 4 | 7 | 6 |

Fig. 1 Detection of coronary artery disease by ATP loading and exercise scintigraphy

Perfusion defect was detected in 62 of 63 patients by ATP loading scintigraphy with sensitivity and specificity of 98 and 100%, respectively. Perfusion defect was detected in 81 of 88 patients by exercise scintigraphy with sensitivity and specificity of 92 and 86%, respectively.

CAD=coronary artery disease. Other abbreviations as in Table 1.

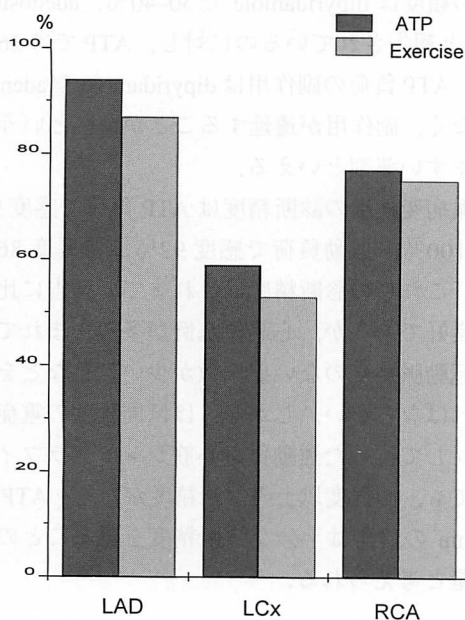


Fig. 2 Detection of diseased vessels by ATP loading and exercise scintigraphy

The sensitivities of ATP scintigraphy for LAD, LCx and RCA lesions were 94, 59 and 76%, respectively. The sensitivities of exercise scintigraphy for LAD, LCx and RCA lesions were 87, 53 and 75%, respectively.

LAD=left anterior descending artery; LCx=left circumflex artery; RCA=right coronary artery. Other abbreviations as in Table 1.

失した。

3. 冠動脈病変の検出 (Fig. 1)

ATP 負荷では、有意病変のある 63 例中 62 例に灌流欠損(可逆性欠損または固定性欠損)を認めた。灌流欠損による有意冠動脈病変検出の感度は 98%、特異度は

100%であった。

運動負荷では有意病変のある 88 例中 81 例に灌流欠損を認め、冠動脈病変検出の感度は 92%、特異度は 86%であった。

4. 病変枝別診断感度 (Fig. 2)

ATP 負荷では左前下行枝 47 病変中 44 病変 (94%)、回旋枝 29 病変中 17 病変 (59%)、右冠動脈 33 病変中 25 病変 (76%) が検出された。

運動負荷では左前下行枝 62 病変中 54 病変 (87%)、回旋枝 40 病変中 21 病変 (53%)、右冠動脈 44 病変中 33 病変 (75%) が検出された。

考 案

ATP は ATPase により代謝され最終的に adenosine となって血管拡張を引き起こす。これに対し dipyridamole は adenosine の輸送を阻害して内因性の adenosine 濃度を高め血管拡張を起こすとされている。ATP, dipyridamole はともに最終的に adenosine 濃度を高めることにより血管拡張を起こす。しかし経静脈的に投与された ATP や dipyridamole が冠動脈レベルで adenosine 濃度をどの程度上昇させているかは不明である。したがって負荷に用いる ATP 用量は、両者とは別個に決定されるべきである。

Dipyridamole は, Gould の報告^{11,12)} 以来, 0.142 mg/kg/min の 4 分間 (0.56 mg/kg) の負荷が広く用いられている。Gould はイヌを用いた実験で dipyridamole 投与量と冠血流の増加の関係を検討し, 10 秒間の冠閉塞後に得られる冠血流と 0.142 mg/kg/min 4 分間の負荷で得られる冠血流がほぼ等しく, これが最大冠血流であることを示している。これに対し, ATP が冠血流をどの程度増加させるかについての報告はほとんどない。

赤土らは冠動脈造影上正常と考えられる 10 例で左前下行枝の血流をドップラー・ガイド・ワイヤーで測定し, dipyridamole, adenosine, ATP 負荷時の流速の変化を測定した¹³⁾。その結果, dipyridamole 0.56 mg/kg では冠血流速は負荷前の 3.5 ± 0.4 倍, adenosine 0.14 mg/kg/min では 3.4 ± 0.7 倍, ATP 0.15 mg/kg/min では 3.7 ± 0.6 倍増加したと報告している。また 0.20 mg/kg/min の負荷では 0.15 mg/kg/min 負荷以上の冠血流増加を認めず, ATP 0.15 mg/kg/min は dipyridamole 0.56 mg/kg, adenosine 0.14 mg/kg/min と同等以上の冠拡張

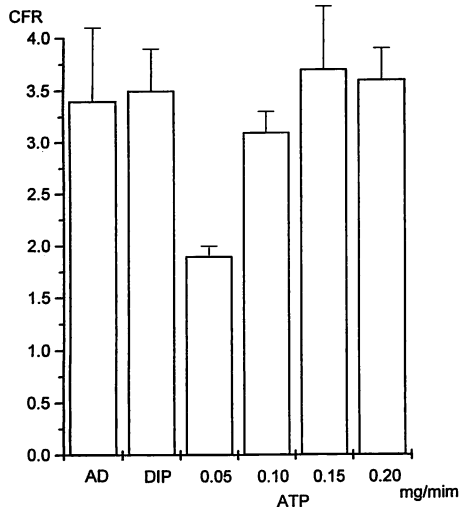


Fig. 3 Coronary flow reserve in adenosine, dipyrindamole, and ATP loading

Coronary flow reserve was 3.4 ± 0.7 in adenosine, and 3.5 ± 0.4 in dipyrindamole loading. ATP (0.15 mg/kg/min) caused a coronary flow reserve of 3.7 ± 0.6 which was equal or higher than that after adenosine or dipyrindamole loading. The coronary flow reserve was not increased significantly at 0.2 mg/kg/min ATP.

CRF=coronary flow reserve; AD=adenosine 0.14 mg/kg/min; DIP=dipyrindamole 0.56 mg/kg/min. Other abbreviations as in Table 1.

作用を有し、最大冠拡張を起こすのに十分な投与量と考えられるとしている (Fig. 3)。しかし赤土らの検討¹³⁾は 10 例という少数例であり、この用量をそのまま負荷心筋シンチグラフィの至適用量とするには問題が残る。

今回は、この赤土らのデータ¹³⁾に基づいて ATP 0.15 mg/kg/min の負荷を至適用量と仮定し、比較的多数例で実際に T1 心筋シンチグラフィを行った。その結果、感度 98%、特異度 100% と良好な診断精度が得られ、重篤な副作用も認められなかったことから、0.15 mg/kg/min を ATP 負荷 T1 心筋シンチグラフィの至適用量とすることは妥当であると考えられる。

今回、ATP 投与時間はこれまでの adenosine 負荷 T1 心筋シンチグラフィの報告に基づいて 6 分間とした⁹⁾。しかし ATP 投与による冠血流速は投与開始 1 分から 1 分 30 秒で最大となり、この最大流速は投与中

止後 1 分まで続くこと¹³⁾と T1 の心筋への取り込み速度を考えると、もう少し負荷時間を短縮することは可能かもしれない。Villegas らは adenosine 負荷 T1 心筋シンチグラフィで 3 分間の負荷を行い、3 分負荷は 6 分負荷よりやや副作用の頻度は減少するが、6 分負荷との欠損像の一致率は初期像で 89%、後期像で 79%であったとしている¹⁴⁾。われわれも一部の症例で 3 分間の ATP 負荷を行ったが、診断は可能であったものの、画像の鮮明度は 6 分負荷より不良であった。薬物負荷で冠血流が非生理的に増加したときの T1 動態が十分検討されていないことを考えると、副作用が出現すれば負荷時間を短縮してもよいが、可能ならば十分な時間の負荷を行うべきであろう。

胸痛の頻度は dipyrindamole で 30–40%、adenosine で 50–60% と報告されているのに対し、ATP では 26% であった。ATP 負荷の副作用は dipyrindamole や adenosine より少なく、副作用が遷延することがないという点で使用しやすい薬剤といえる。

冠動脈病変検出の診断精度は ATP 負荷で感度 98%、特異度 100%、運動負荷で感度 92%、特異度 86% であった。これらの診断精度はこれまでの報告に比べて極めて良好であるが、心筋梗塞例が多数含まれていること、冠動脈病変のない症例数が少ないことなどを考慮しなければならない。しかし、ほぼ同程度の重症度の症例に対して行った運動負荷心筋シンチグラフィと比較しても、同程度以上の診断精度があり、ATP 0.15 mg/kg/min の負荷は十分な診断精度を得ることのできる投与量と考えられる。

結 語

1. ATP 0.15 mg/kg/min 6 分の負荷は重篤な副作用なく、良好な診断精度 (感度 98%、特異度 100%) が得られる用量と考えられる。
2. ATP 負荷 T1 心筋シンチグラフィは運動負荷 T1 心筋シンチグラフィと同等以上の診断精度を有し、有用な検査法と考えられる。

要 約

ドップラー・ガイド・ワイヤーによる冠血流測定で最大冠血流が得られた ATP 用量を用いて負荷 T1 心筋シンチグラフィを行い、この用量を負荷心筋シンチグラフィの至適用量とすることの妥当性を検討した。

ドップラー・ガイド・ワイヤーによる冠血流測定から adenosine 0.14 mg/kg/min, dipyridamole 0.56 mg/kg と同等以上の冠血流が得られる ATP 0.15 mg/kg/min を至適用量と仮定し, 67 例の虚血性心疾患患者に ATP 0.15 mg/kg/min の 6 分間負荷を行った。負荷開始 3 分で Tl 111MBq を静注し, 10 分後および 3 時間後に撮像を行った。診断精度は欠損像と冠動脈造影所見を対比して検討した。運動負荷心筋シンチグラフィを行った 97 例についても同様の検討を行い診断精度を比較した。

ATP 負荷による副作用は胸痛 (26%), 呼吸困難 (17%), 顔面紅潮 (33%), ST 低下 (7%), 房室ブロック (4%) などが主なものであった。副作用のため ATP 投与を中止した症例はなかった。

冠動脈病変検出の感度, 特異度は, ATP 負荷ではそれぞれ 98, 100%, 運動負荷ではそれぞれ 92, 86% であった。病変枝別の感度は ATP 負荷で左前下行枝, 回旋枝, 右冠動脈における各病変検出感度はそれぞれ 94, 59, 77%, 運動負荷ではそれぞれ 87, 53, 75% であった。

ATP 0.15 mg/kg/min の 6 分負荷は重篤な副作用なく, 良好な診断精度が得られる用量と考えられる。ATP 負荷心筋シンチグラフィは運動負荷心筋シンチグラフィと同等以上の診断精度を有する。

— J Cardiol 1995; 25: 9-13 —

文 献

- 1) Boucher CA, Brewster DC, Darling RC, Okada RD, Strauss HW, Pohost GM: Determination of cardiac risk by dipyridamole thallium imaging before peripheral surgery. *N Engl J Med* 1985; **312**: 389-394
- 2) Iskandrian AS, Hakki AH, Kane-Marsh S: Prognostic implications of exercise thallium-201 scintigraphy in patients with suspected or known coronary artery disease. *Am Heart J* 1985; **110**: 135-143
- 3) Yonezawa Y, Hamashige N, Doi Y, Odawara H, Ozawa T: Coronary artery disease detected noninvasively by dipyridamole-loading ²⁰¹Tl myocardial scintigraphy in elderly patients. *J Cardiol* 1986; **16**: 43-51 (in Japanese)
- 4) 浜重直久, 土居義典, 米澤嘉啓, 小田原弘明, 小沢利男, 赤木直樹, 吉田祥二, 前田知穂: Dipyridamole 負荷心筋シンチグラフィによる冠動脈狭窄の診断. *心臓* 1986; **18**: 817-825
- 5) Ruddy TD, Dighero HR, Newell JB, Pohost GM, Strauss HW, Okada RD, Boucher CA: Quantitative analysis of dipyridamole-thallium images for the detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1987; **10**: 142-149
- 6) Lam JYT, Chaitman BR, Glaenger M, Byers S, Fite J, Shah Y, Goodgold H, Samuels L: Safety and diagnostic accuracy of dipyridamole-thallium imaging in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1988; **11**: 585-589
- 7) 米澤嘉啓, 浜重直久, 土居義典, 青野 正, 小田原弘明, 近森大志郎, 山田光俊, 高田 淳, 小沢利男: ジピリダモール負荷における ST 低下と胸痛の意義. *心臓* 1991; **23**: 361-366
- 8) Verani MS, Mahmarian JJ, Hixson JB, Boyce TM, Staudacher RA: Diagnosis of coronary artery disease by controlled coronary vasodilatation with adenosine and thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise. *Circulation* 1990; **82**: 80-87
- 9) Iskandrian AS, Heo J, Nguyen T, Beer SG, Cave V, Ogilby JD, Untereker W, Segal BL: Assessment of coronary artery disease using single-photon emission computed tomography with thallium-201 during adenosine-induced coronary hyperemia. *Am J Cardiol* 1991; **67**: 1190-1194
- 10) Mahmarian JJ, Pratt CM, Nishimura S, Abreu A, Verani MS: Quantitative adenosine ²⁰¹Tl single-photon emission computed tomography for the early assessment of patients surviving acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; **87**: 1197-1210
- 11) Gould KL: Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation: I. Physiologic basis and experimental validation. *Am J Cardiol* 1978; **41**: 267-278
- 12) Gould KL: Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation: II. Clinical methodology and feasibility. *Am J Cardiol* 1978; **41**: 279-287
- 13) 赤土正洋, 吉川純一, 赤阪隆史, 穂積健之, 高木 力, 米澤嘉啓: ATP, アデノシン, ジピリダモールによるコロナリーフローリザーブの評価: ガイドワイヤー型ドプラ血流測計による比較検討. 第 41 回日本心臓病学会学術集会. 1993 (submitted for publication)
- 14) Villegas BJ, Hendel RC, Dahlberg ST, McSherry BA, Leppo JA: Comparison of 3-versus 6-minute infusions of adenosine in thallium-201 myocardial imaging. *Am Heart J* 1993; **126**: 103-107