

狭心症患者の予後からみた Iodine-123 Beta-Methyl-*p*-Iodophenyl-Pentadecanoic Acid 心筋シンチグラフィの臨床的意義

Prognostic Significance of Myocardial Imaging With Iodine-123 Beta-Methyl-*p*-Iodophenyl-Pentadecanoic Acid in Patients With Angina Pectoris

波多野嗣久
近森大志郎
鎌田 達也
森島 孝行
肥田 敏
柳澤 秀文
飯野 均
山科 章

Tsuguhisa HATANO, MD
Taishiro CHIKAMORI, MD, FJCC
Tatsuya KAMADA, MD
Takayuki MORISHIMA, MD
Satoshi HIDA, MD
Hidefumi YANAGISAWA, MD
Hitoshi IINO, MD
Akira YAMASHINA, MD, FJCC

Abstract

Objectives. To assess the clinical significance of iodine-123 beta-methyl-*p*-iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) single photon emission computed tomography (SPECT), the predictive value of BMIPP imaging in patients with angina pectoris was evaluated.

Methods. One hundred seventy-four patients who underwent BMIPP imaging in our institution were aged 61.8 ± 11 years. One hundred thirty-five patients had stable angina and 39 had unstable angina at the time of examination. Patients with previous myocardial infarction or myocardial disorders were excluded. Early and delayed images were acquired in BMIPP SPECT, and the images were analyzed visually. Cardiac events were classified into hard and soft events: the former consisted of cardiac death and nonfatal myocardial infarction, and the latter included coronary revascularization and heart failure.

Results. The findings of BMIPP imaging were normal in 82 patients and abnormal in 92. During follow-up of 15.5 ± 9.5 months, hard events were observed in 4 patients and soft events in 53. In patients with normal BMIPP imaging, soft events were observed in nine patients, but no hard event was encountered. Furthermore, in patients with both normal BMIPP and stress thallium imagings, no cardiac event was observed during 2 years. In contrast, 4 hard events and 44 soft events occurred in patients with abnormal BMIPP imaging. Patients with abnormal BMIPP imaging had a higher incidence of soft events than those with normal BMIPP imaging, regardless of the type of angina (16/62 vs 3/73, $p < 0.0005$ for stable angina; 28/30 vs 6/9, $p < 0.0001$ for unstable angina).

Conclusions. The finding of BMIPP imaging correlates well with the mid-term prognosis of patients with angina pectoris. Since BMIPP SPECT is performed without stress to the patient, this imaging modality is important in evaluating patients with stable or unstable angina.

J Cardiol 2001; 38(3): 137-144

Key Words

Angina pectoris Prognosis Computed tomography (SPECT)
Radionuclide imaging (^{123}I -BMIPP, ^{201}Tl)

東京医科大学 第二内科: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1

Department of Internal Medicine II, Tokyo Medical University, Tokyo

Address for correspondence: HATANO T, MD, Department of Internal Medicine II, Tokyo Medical University, Nishishinjuku 6-7-1, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023

Manuscript received February 9, 2001; revised May 7, 2001; accepted May 24, 2001

はじめに

新しく臨床応用されるようになった iodine-123 beta-methyl-*p*-iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) を用いた single photon emission computed tomography (SPECT) により、心筋の代謝情報が視覚的に評価可能となった。しかしながら、その臨床的有用性については議論も多い。とくに狭心症が疑われる患者に対しては、血流情報が評価できる ^{201}Tl や Tc 製剤が用いられることが多い。一方、狭心症例において認められる BMIPP の異常所見は重症虚血のメモリー画像との報告もある¹⁾。

今回我々は狭心症患者に対して BMIPP SPECT を実施し、そのうえで予後と BMIPP 検査所見との関連性を評価した。この評価により、本検査法がリスクに基づく対象例の層別化に寄与することによって、臨床的な重要性を示すか否かを検討した。さらに、狭心症患者に対して本検査法を ^{201}Tl に追加することの有用性についても検討を加えた。

対象と方法

1. 対象

対象は東京医科大学病院において 1996 - 1998 年にかけて BMIPP SPECT を施行した連続 569 例である。病歴、臨床経過、心電図、心エコー図、冠動脈造影所見から、心臓神経症および心筋梗塞・心筋疾患の合併例を除外した。なお、不安定狭心症の診断は Braunwald の診断基準に基づいた²⁾。最終的に、狭心症の臨床診断が該当する 174 例 (平均年齢 61.8 ± 11 歳、男性 108 例、女性 66 例) を対象とした。174 例中 104 例 (60%) で負荷 ^{201}Tl SPECT を実施した。

2. 方法

1) BMIPP SPECT

安静座位で 3 mCi (111 MBq) の ^{123}I -BMIPP を投与し、20 分後と 3 時間後に撮影を行った。撮影は、低エネルギー用高分解能平行多孔コリメーターを使用し、3 検出器 (Prism 3000 XP, Picker 製) を用いて 360° 収集を行った (5 ごと 30 秒)。データ処理装置 (Odyssey VP, Picker 製) 上で、Butterworth filter (order 8, カットオフ周波数 0.25 cycles/pixel) と Ramp filter を用いて SPECT 画像を作成した。心筋全画像中の最大カウントを 100% とし、各断面においては標準化は実施せずに、

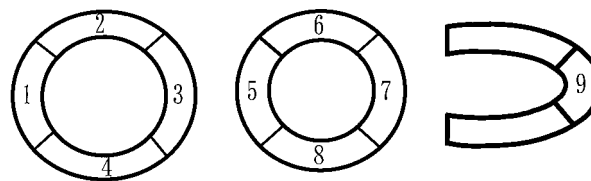


Fig. 1 Scoring system of single photon emission computed tomography perfusion imaging

In the basal and middle sections of the short-axis and middle section of vertical long-axis views, the density was assessed visually using a four point scale; 0 = normal, 1 = mild perfusion defect, 2 = moderate perfusion defect, 3 = severe perfusion defect.

カットオフ値を 40% として SPECT 画像を再構築した。でき上がった SPECT 画像 (初期像) を 3 名の判読医により視覚的に検討し、協議のうえコンセンサスによって正常群と異常群に分けた。また SPECT 像の左室短軸の基部および中部をそれぞれ 4 分割し、さらに垂直長軸像の心尖部を加えた計 9 区域における取り込み低下を視覚的に半定量評価し (3: 高度集積低下から, 0: 正常集積まで), 9 領域の和を欠損スコアとして計算することにより、早期像欠損スコア、後期像欠損スコア、欠損スコア変化 (後期像欠損スコア - 早期像欠損スコア) を求めた (Fig. 1)³⁾。

2) 負荷 ^{201}Tl SPECT

負荷 ^{201}Tl SPECT は初期像と後期像とを検討し、初期像は運動負荷もしくは薬剤負荷を行った後に撮像した。全例 BMIPP 検査時の前後 3 週間以内に施行した。運動負荷は座位自転車エルゴメーターを 25 または 50 W から開始し、3 分ごとに 25 W ずつ増加する症候限界性多段階負荷法で施行した⁴⁾。終了 1 分前に、 TlCl 111 MBq を静脈内投与し、同等の運動負荷を継続した。終了後 5 分以内に初期像の撮像を開始した。薬剤負荷はジピリダモール (0.57 mg/kg) を 4 分間かけて静脈内投与し、低運動負荷 (25 W) を 4 分間追加した^{5,6)}。運動負荷と同様に、終了 1 分前に TlCl を静脈内投与し、終了後 5 分以内に撮像を開始した。撮像は低エネルギー用高分解能平行多孔コリメーター (Prism 2000 XP, Picker 製) を使用し 180° 収集を行った。データ処理装置 (Odyssey VP, Picker 製) 上で Butterworth filter (order 8, カットオフ周波数 0.25 cycles/pixel) と Ramp filter を用いて SPECT 画像を作成した。カットオフ値 40% で SPECT 画像を作成した。BMIPP と同様に視覚的に判

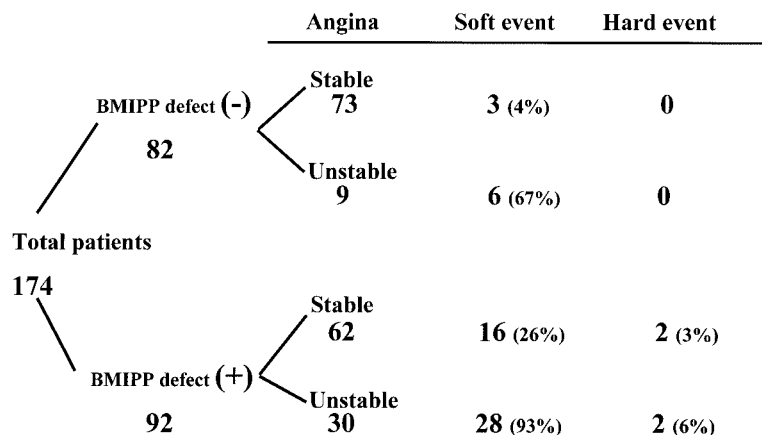


Fig. 2 Outcome in 174 patients with angina pectoris during 15 months of follow-up

Study patients were divided into four groups, based initially on BMIPP findings, then on the type of angina. BMIPP = beta-methyl-*p*-iodophenyl-pentadecanoic acid.

定して正常群と異常群に分けた。

3) 冠動脈造影

BMIPPを施行した174例中94例(54%)に対して、BMIPP検査時の前後1週間以内に冠動脈造影を実施した。Judkinsカテーテルを用いて多方向の冠動脈造影を行った。冠動脈の狭窄はAmerican Heart Association (AHA)分類で75%以上の冠動脈径の狭窄を有意とした⁷⁾。

4) 予後調査と評価

予後調査はカルテ、手紙、電話により行った。調査起点はBMIPP SPECT実施日とし、終点を2年後または心事故発生日とした。調査項目は軽度の心事故(血行再建、心不全による入院)と、重度の心事故(心臓死、非致死性心筋梗塞の発生)とした。BMIPP実施日の患者の状態により安定狭心症135例と不安定狭心症39例に分け、さらにそれぞれをBMIPP正常群、異常群で検討した。また、BMIPP所見と他の臨床所見(冠動脈造影所見、心エコー図法の左室駆出率、冠危険因子)との比較を多変量解析により検討した。一方、負荷²⁰¹Tl SPECTを実施している症例では、²⁰¹Tl SPECTを上記のBMIPP所見に追加した場合の検討も行った。対象患者に対する治療薬は亜硝酸薬75例、Ca拮抗薬87例、ニコランジル29例、遮断薬18例、抗血小板薬84例、ジギタリス4例、利尿薬7例、アンジオテンシン変換酵素阻害薬32例、抗不整脈薬3例であった。

5) 統計処理

結果は平均±標準偏差として呈示した。各群の平均値はt検定を、事象の発生頻度は²検定をおのおの用いて比較検討した。予後の解析にはKaplan-Meier法を

用い、心事故回避生存曲線を作成した。心事故回避生存曲線の分析には原則として、Log-rank検定を用いたが、重度の心事故で症例数の発生が少ないものについては、²検定を使用した。予後の予測におけるBMIPP所見と他の臨床所見の比較については、Cox's proportional-hazards regression modelを用いた。統計検定ではp < 0.05を有意差の判定とした。

結 果

1. BMIPP所見と予後との関連性

観察期間は平均15.5 ± 9.5カ月で、追跡率は100%であった。BMIPP所見は正常が82例、異常が92例であった。心事故は重度の心事故が4例(急性心筋梗塞2例、心臓死2例)、軽度の心事故が53例(冠動脈形成術36例、冠動脈バイパス手術17例)に認められた。BMIPP正常群のうち軽度の心事故は9例に認められたが、重度の心事故はなかった(Fig. 2)。さらに、狭心症の病型別にみると、安定狭心症ではBMIPP正常群73例のうち軽度の心事故は3例(4%)しか認められなかったのに対して、不安定狭心症ではBMIPP正常群9例のうち軽度の心事故は6例(67%)と高率であった(Fig. 2)。

BMIPP異常群のうち重度の心事故は4例、軽度の心事故は44例に発生した。この中で、安定狭心症62例中、重度の心事故は2例(3%)、軽度の心事故は16例(26%)に発生した。一方、不安定狭心症30例中、重度の心事故は2例(6%)、軽度の心事故は28例(93%)と全例に何らかの心事故が認められた(Fig. 2)。この心事故発生率は全心事故(重度の心事故と軽度の心事

故の和)については狭心症が安定・不安定にかかわらず, BMIPP所見が異常の場合に有意に発生率が高かった(安定・不安定狭心症, $p < 0.0001$; Fig. 3). さらに, 軽度の心事故についても狭心症の病型にかかわらず, BMIPP異常群は正常群と比較すると有意に高率であった(安定狭心症 $p < 0.0005$, 不安定狭心症 $p < 0.0001$; Fig. 4). これに対して, 重度の心事故については有意差は認められなかった.

2. BMIPP所見と他の臨床所見との比較

経過観察中に全心事故を発生したか否かにより2群に分けて, 臨床所見とBMIPP所見を比較検討した.

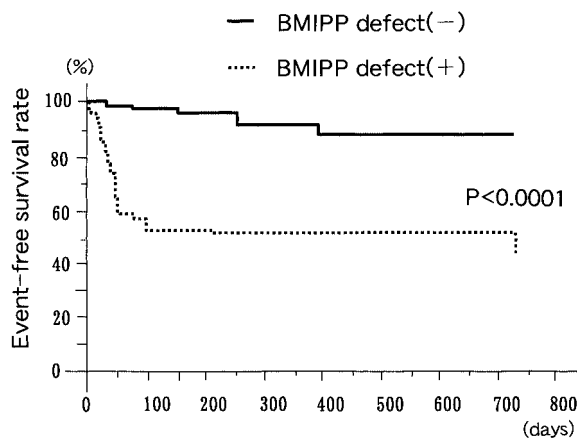


Fig. 3 Kaplan-Meier survival curves for all-cause cardiac events according to BMIPP findings
Abbreviation as in Fig. 2.

単変量解析では狭心症の病型, BMIPP異常所見, 欠損スコア(早期, 後期), 高血圧歴, 虚血性心疾患の家族歴, 喫煙歴, 冠動脈造影所見が心事故と有意に相関していた(Table 1).

Cox解析による多変量解析では, 不安定狭心症の病型, 多枝病変, BMIPP異常所見が心事故と有意に相関していた(Table 2). この中で, BMIPP異常所見は多枝病変の存在とほぼ同等の統計的な重要性を示した.

3. BMIPP所見に負荷²⁰¹Tl所見を加えた場合の予後予測

104症例においてBMIPP SPECTとともに負荷²⁰¹Tl SPECTを実施した. BMIPPと負荷²⁰¹Tl所見がそれぞれ正常か異常かで4群に分類し, Kaplan-Meierによる心事故回避生存曲線を作成した(Fig. 5). BMIPPおよび負荷²⁰¹Tlの両方が正常所見を示す群では, 2年間に心事故の発生は認められなかった. これに対して2つの核医学検査が異常所見を示した群では, 高頻度に心事故の発生が認められ, 12ヵ月で30%以上の高率となった($p < 0.001$). 一方, BMIPP所見が正常であっても, 負荷²⁰¹Tl所見が異常であれば心事故発生頻度は有意に上昇した($p < 0.005$). また, 負荷²⁰¹Tl所見が正常であるにもかかわらず, 安静時BMIPP SPECTが異常所見を示す症例が14例に認められた. このうち2例は冠攣縮性狭心症と診断されたが, これ以外に3枝および2枝病変のため冠動脈バイパス手術

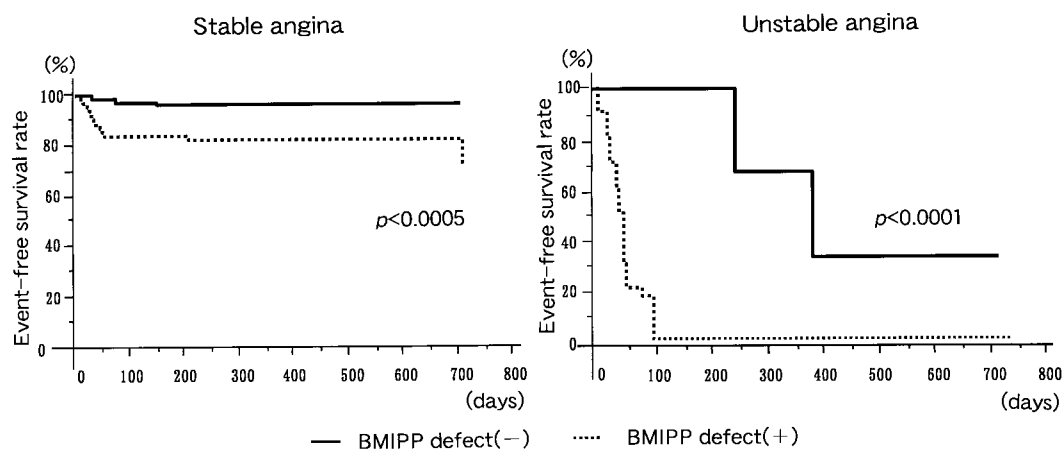


Fig. 4 Kaplan-Meier survival curves for soft cardiac events according to BMIPP findings
Patients with stable angina are shown in the left panel and those with unstable angina in the right.
Abbreviation as in Fig. 2.

Table 1 Comparison of clinical characteristics, scintigraphic and angiographic findings in patients with and without all-cause cardiac events

	Events (n = 57)	No events (n = 117)	p value
Age(yr)	63 ± 11	61 ± 11	NS
Male/female	36/18(68/32)	69/48(69/41)	NS
Coronary risk factor			
Hypertension	3(53)	4(34)	< 0.05
Family history	1(30)	1(13)	< 0.005
Diabetes mellitus	1(30)	2(25)	NS
Hyperlipidemia	3(53)	4(41)	NS
Smoking	2(51)	4(37)	< 0.05
Angina			
Stable/unstable	21/3(37/63)	114/3(97/3)	< 0.0001
BMIPP			
Normal/abnormal	19/4(16/84)	73/4(62/38)	< 0.0001
DS-early	8 ± 4	6 ± 2	< 0.0001
DS-delayed	8 ± 4	7 ± 3	< 0.05
DS	1 ± 3	2 ± 2	NS
Coronary angiography(n = 94)			
LAD lesion	3(63)	1(9)	< 0.0001
LCX lesion	2(47)	4(3)	< 0.0001
RCA lesion	2(35)	8(7)	< 0.0001
Multivessel disease	2(44)	7(6)	< 0.0001
UCG			
Ejection fraction	70 ± 9	67 ± 14	NS

Continuous values are mean ± SD. () %.

DS = defect score; DS = DS-delayed - DS-early; LAD = left anterior descending coronary artery; LCX = left circumflex coronary artery; RCA = right coronary artery; UCG = ultrasonic echocardiography. Other abbreviation as in Fig. 2.

が実施された症例が2例ずつ存在した。いずれの症例においても、薬剤負荷では服薬は中止され、運動負荷では亜最大負荷を満たす心拍数に到達した後²⁰¹Tl SPECTが撮像された。残る7例に対して冠動脈造影は行われなかったが、2年間の経過観察中に心事故は発生しなかった。

考 察

¹²³I-BMIPPの集積異常は心筋での脂肪酸代謝障害によると実験的に報告されている⁸⁻¹¹。しかしながら、BMIPP SPECTにおいて認められる欠損像には代謝障害以外にも、心筋バイアビリチの喪失、一過性心筋虚血に伴うメモリー効果などの影響が関係する¹²⁻¹⁶。このため、BMIPP SPECTの画像のみでは欠損像が心筋梗塞によるものか、重症の狭心症によるものかにつ

Table 2 Multivariate analysis in the prediction of all-cause cardiac events

	²	p value
Unstable angina	55.3	< 0.0001
Multivessel disease	16.9	< 0.0001
Abnormal BMIPP finding	15.7	< 0.0001

Abbreviation as in Fig. 2.

いての鑑別が困難となることが多い。以上の問題点を詳細に分別せずに、虚血性心疾患全体を対象とした際には、BMIPP欠損像の意味付けは不明瞭となりうる。結果として、本検査法の臨床的意義が不明確となることは当然予想される。

今回我々は病歴、心電図、心エコー図検査、および

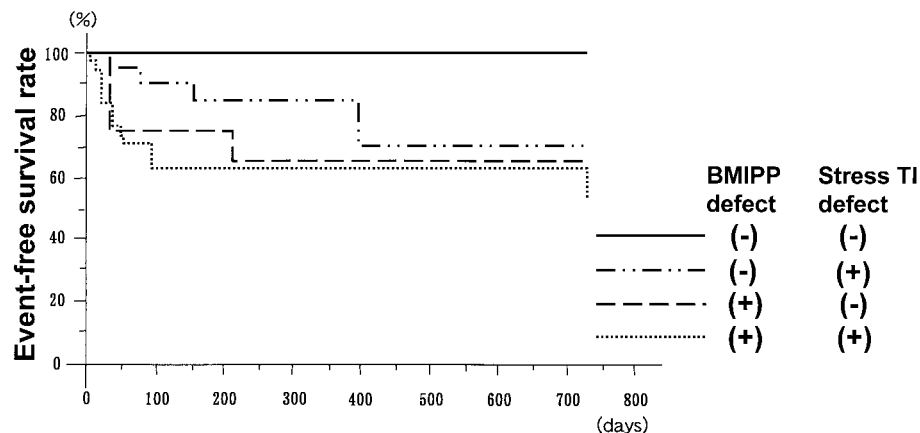


Fig. 5 Kaplan-Meier survival curves for soft cardiac events according to BMIPP and stress thallium imagings

One hundred and four patients who underwent both myocardial imagings were divided into four groups according to the presence or absence of BMIPP and/or thallium perfusion defects .

Tl = thallium. Other abbreviation as in Fig. 2.

心臓カテーテル検査により心筋梗塞を除外し，研究対象を狭心症に限定した．そのうえで，BMIPP 欠損像の有無と予後との関連性について調査を行った．この研究方法により，一過性心筋虚血に伴うメモリー効果による BMIPP 欠損像の有無と予後との関連性について評価可能であった．すなわち，BMIPP 欠損像を有する 92 例中 48 例 (52%) に心事故を認めたのに対して，欠損像のない 82 例では 9 例 (11%) のみに心事故を認めただけであった．しかも，この 9 例はいずれも軽度の心事故であった．とくに，安定狭心症患者では BMIPP SPECT で欠損像が認められなければ，2 年間の心事故発生率は 4% と低値であった．一方，BMIPP で欠損像を認めれば，2 年間の心事故発生率は約 30% であった．この心事故の大半は軽度の心事故であり，しかも検査後 90 日以内に発生していることが多い．冠動脈血行再建術の適応については，臨床症状，冠動脈造影所見， ^{201}Tl SPECT の評価による心筋虚血を基準として方針を決定した．すなわち， ^{201}Tl 所見によってその後の軽度の心事故は影響を受けていることもあるが，BMIPP 所見は判断の基準に含まれていない．しかし，多変量解析も含めた結果では BMIPP の異常所見は冠インターベンションを必要とする重症の狭心症患者と相関を示した．このことより，BMIPP による虚血のメモリー効果はより重症度の高い狭心症と関連していると考えられる．以上から，狭

心症が安定していて虚血発作に伴うメモリー効果を生じない症例の予後は良好であることが推定されるが，メモリー効果があるものに対しては積極的に冠動脈造影検査を実施する必要がある．この BMIPP SPECT による代謝情報は ^{201}Tl などを用いた血流情報とは異なり負荷をかけずに得られるので，安全性の面からも臨床応用に適していると考えられる．

これに対して，不安定狭心症患者では BMIPP SPECT で欠損像が認められなくても，臨床像および心電図所見から冠動脈造影検査を行い，冠動脈血行再建術が実施される可能性が高い．最近では，このような急性冠症候群に対する治療戦略に関する大規模臨床試験も実施されている¹⁷⁻¹⁹⁾．すなわち，まず負荷心電図検査や心筋シンチグラフィを用いて重症度を評価した後，適応のある症例に対して冠動脈造影検査を行う非侵襲群と，ただちに冠動脈造影を行う侵襲群との比較試験である．これまでの臨床試験の結果には相反するものがあり，今後も同様の臨床試験が予定されている．そして，臨床試験の治療内容に冠インターベンションや薬物治療の進歩が組み込まれることにより，急性冠動脈症候群に対する治療戦略も変化することが予想される．このような循環器病に対する診断と治療の変遷を考慮すると，狭心症において BMIPP SPECT は確かに有用ではあるが，evidence-based medicine からの視点も不可欠である²⁰⁻²²⁾．このため，本検査法を

有意義に用いるためには、画像読影ばかりではなく臨床情報も十分に活用する必要性が強調される。

今回の研究ではBMIPPの臨床的意義を検討するために本検査法に焦点を絞った。しかし、日常の医療現場では狭心症が疑われた場合には ^{201}Tl かTcを用いた負荷心筋シンチグラフィが行われることが実際的である。このためBMIPPと ^{201}Tl の両検査が実施された症例についても、その予後に対する有用性を検討した。まず重要と思われるのは、BMIPP SPECTだけの評価であれば、欠損像を認めない82例中9例に心事故が発生したが、BMIPPと負荷 ^{201}Tl SPECTの両検査が正常であれば、約2年間の経過中に心事故は認められなかったことである。このことは安定あるいは不安定狭心症が疑われる症例に対して、安静時BMIPP SPECTが正常であっても負荷 ^{201}Tl SPECTを追加すれば、予後予測はさらに向上することが示唆される。一方、両検査がいずれとも異常であれば大半の症例で早期に心事故を発生している。これは狭心症の中でも一過性虚血メモリーを生じる症例では、適切な診断がなされれば冠血行再建術が実施される確率が高いことによるものと思われる。さらに注目されるのは、負荷 ^{201}Tl

SPECTが正常でもBMIPPに欠損像があれば約3割に心事故が認められたことである。これらの症例はいずれも十分な負荷のもとで ^{201}Tl SPECTが実施され結果は陰性であった。しかし、冠動脈造影検査で重症多枝病変と診断され、バイパス手術が実施された。負荷心筋シンチグラフィは冠動脈病変に対して高い診断率を有しているが、3枝病変や回旋枝病変などを中心に限界もある²³⁾。今回の結果からBMIPP SPECTはこの負荷心筋シンチグラフィの限界を補う可能性も示唆され、これからの重要な検討課題であると考えられた。

結 語

BMIPP SPECTの欠損像の有無は安定狭心症・不安定狭心症にかかわらず、独立した狭心症の予後推定因子であった。また、負荷 ^{201}Tl SPECTとBMIPP所見とともに評価することにより予後予測は向上することが示唆された。BMIPP SPECTは安定狭心症・不安定狭心症症例に対して、負荷をかけることなく実施可能な検査であり、かつ予後との相関を示すことから臨床的に有用な検査法であると考えられる。

要 約

目 的: Iodine-123 beta-methyl-*p*-iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) SPECTの異常所見の臨床的有用性を評価するために、対象を狭心症症例に限定し、かつその予後との関連性について検討を加えた。

方 法: 対象は当院においてBMIPP SPECTが実施された狭心症症例174例(平均年齢 61.8 ± 11 歳)で、BMIPP検査時の患者の状態により安定狭心症は135例で、不安定狭心症は39例であった。心筋梗塞の既往および心筋疾患の合併のある患者は除外した。BMIPP SPECTは早期像と後期像を撮像し、SPECT画像は視覚的に判定した。心臓死・非致死性心筋梗塞を重度の心事故、冠血行再建術・心不全による入院を軽度の心事故とした。

結 果: BMIPP所見は正常が82例、異常が92例であった。平均 15.5 ± 9.5 カ月の観察期間に、心事故は重度の心事故が4例、軽度の心事故が53例に認められた。BMIPP正常群のうち軽度の心事故は9例に認められたが、重度の心事故はなかった。さらにBMIPPとともに負荷 ^{201}Tl SPECTを実施した症例では、両検査が正常所見を示す群では2年間に心事故の発生は認められなかった。一方、BMIPP異常群のうち重度の心事故は4例、軽度の心事故は44例に発生した。心事故のうち軽度の心事故については、安定狭心症・不安定狭心症にかかわらず、BMIPP異常群は正常群と比較すると有意に多くの心事故が認められた(安定狭心症: 16/62 vs 3/73例, $p < 0.0005$; 不安定狭心症: 28/30 vs 6/9例, $p < 0.0001$)。

結 論: BMIPP SPECTは安定狭心症・不安定狭心症症例に対して、負荷をかけることなく実施可能であり、かつ予後との相関を示すことから、臨床的に有用な検査法であると考えられる。

J Cardiol 2001; 38(3): 137-144

文献

- 1) Yamabe H, Abe H, Yokoyama M, Shiotani H, Kajiya S, Mori T, Hashimoto Y: Resting ^{123}I -BMIPP scintigraphy in diagnosis of effort angina pectoris with reference to subsets of the disease. *Ann Nucl Med* 1998; **12**: 139 - 144
- 2) Braunwald E: Unstable angina: A classification. *Circulation* 1989; **80**: 410 - 414
- 3) Takeishi Y, Fujiwara S, Atsumi H, Takahashi K, Sukekawa H, Tomoike H: Iodine-123-BMIPP imaging in unstable angina: A guide for interventional strategy. *J Nucl Med* 1997; **38**: 1407 - 1411
- 4) Yamagishi H, Akioka K, Takagi M, Tanaka A, Takeuchi K, Yoshikawa J, Ochi H: Relation between the kinetics of thallium-201 in myocardial scintigraphy and myocardial metabolism in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 1998; **80**: 28 - 34
- 5) Hendel RC, Layden JJ, Leppo JA: Prognostic value of dipyridamole thallium scintigraphy for evaluation of ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; **15**: 109 - 116
- 6) Varma SK, Watson DD, Beller GA: Quantitative comparison of thallium-201 scintigraphy after exercise and dipyridamole in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989; **64**: 871 - 877
- 7) Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB: A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease: Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975; **51**: 5 - 40
- 8) Fujibayashi Y, Yonekura Y, Takemura Y, Wada K, Matsumoto K, Tamaki N, Yamamoto K, Konishi J, Yokoyama A: Myocardial accumulation of iodinated beta-methyl-branched fatty acid analogue, iodine-123-(p-iodophenyl)-3-(R, S)-methyl-pentadecanoic acid (BMIPP), in relation to ATP concentration. *J Nucl Med* 1990; **31**: 1818 - 1822
- 9) Ambrose KR, Owen BA, Goodmann MM, Knapp EF Jr: Evaluation of the metabolism in rat hearts of two new radioiodinated 3-methyl-branched fatty acid myocardial imaging agents. *Eur J Nucl Med* 1987; **12**: 486 - 491
- 10) Dudczak R, Schmoliner R, Angelberger P, Knapp FF, Goodman MM: Structurally modified fatty acids: Clinical potential as tracers of metabolism. *Eur J Nucl Med* 1986; **12**: S45 - S48
- 11) Knapp FF Jr, Ambrose KR, Goodman MM: New radioiodinated methyl-branched fatty acids for cardiac studies. *Eur J Nucl Med* 1986; **12**: S39 - S44
- 12) Schwaiger M, Schelbert HR, Ellison D, Hansen H, Yeatman L, Vinten-Johansen J, Selin C, Barrio J, Phelps ME: Sustained regional abnormalities in cardiac metabolism after transient ischemia in the chronic dog model. *J Am Coll Cardiol* 1985; **6**: 336 - 347
- 13) Braunwald E, Kloner RA: The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; **66**: 1146 - 1149
- 14) Rahimtoola SH: The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; **117**: 211 - 221
- 15) Jeroudi MO, Cheirif J, Habib G, Bolli R: Prolonged wall motion abnormalities after chest pain at rest in patients with unstable angina: A possible manifestation of myocardial stunning. *Am Heart J* 1994; **127**: 1241 - 1250
- 16) Nishimura T, Nishimura S, Kajiya T, Sugihara H, Kitahara K, Imai K, Muramatsu T, Takahashi N, Yoshida H, Osada T, Terada K, Ito T, Naruse H, Iwabuchi M: Prediction of functional recovery and prognosis in patients with acute myocardial infarction by ^{123}I -BMIPP and ^{201}Tl single photon emission computed tomography: A multicenter trial. *Ann Nucl Med* 1998; **12**: 237 - 248
- 17) Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, Wexler LF, Kleiger RE, Pepine CJ, Ferry DR, Chow BK, Laveri PW, for the Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators: Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 1998; **338**: 1785 - 1792
- 18) Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, for the FRISC Investigators: Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: The FRISC invasive randomised trial: Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. *Lancet* 2000; **356**: 9 - 16
- 19) Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Results of the TIMI B Trial. *Circulation* 1994; **89**: 1545 - 1556
- 20) Diamond GA, Forrester JS: Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979; **300**: 1350 - 1358
- 21) Bonow RO: Diagnosis and risk stratification in coronary artery disease: Nuclear cardiology versus stress echocardiography. *J Nucl Cardiol* 1997; **4**: S172 - S178
- 22) Brown KA: Prognostic value of myocardial perfusion imaging: State of the art and new developments. *J Nucl Cardiol* 1996; **3**: 516 - 537
- 23) Okada RD, Boucher CA, Strauss WH, Pohost GM: Exercise radionuclide imaging approaches to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1980; **46**: 1188 - 1204