

Title	心疾患の治療プロトコールにおける核医学検査の位置づけ
Author(s)	石田, 良雄
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2005, 65(1), p. 1-9
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18767
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

心疾患の治療プロトコールにおける核医学検査の位置づけ

石田 良雄

国立循環器病センター放射線診療部

Value of Cardiac Nuclear Imaging in Clinical Care of Patients with Ischemic Heart Disease

Yoshio Ishida

Coronary revascularization with PTCA or by means of CABG surgery is frequently used in the care of patients with ischemic heart disease. Before revascularization is performed, stress myocardial perfusion imaging may assist in management decisions by demonstrating the presence of myocardial ischemia and viability, and delineating the severity and extent of coronary artery disease. The presence of myocardial ischemia may provide an indication for revascularization, even in asymptomatic persons. The significance of equivocal lesions may be determined and the culprit vessel may be successfully defined by this radionuclide technique. Recently, the quantitative estimation of myocardial flow reserve with N-13 ammonia PET and the precise detection of myocardial viability with F-18 FDG PET have been introduced to support the limitations of conventional SPECT imaging. After revascularization, these radionuclide techniques are useful to demonstrate improvement of myocardial perfusion or flow reserve, and are also very important to determine restenosis after PCI and graft disease after CABG surgery.

Research Code No.: 700

Key words: Stress myocardial perfusion imaging, SPECT, PET, Coronary artery disease, Coronary revascularization

Received Jul. 21, 2004

Department of Radiology and Nuclear Medicine, National Cardiovascular Center

本論文は、第63回日本医学放射線学会(2004年4月)の教育講演において、「教育講演9「心臓核医学」」の演題で発表されたもので、日本医学放射線学会編集委員会より執筆依頼した。

別刷請求先
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1
国立循環器病センター放射線診療部
石田 良雄

はじめに

心疾患の治療プロトコールにおける心臓核医学検査の位置付けについて、「冠動脈疾患患者に対する冠血行再建術治療の適応決定」の分野での現況を紹介する。冠血行再建術(カテーテルインターベンション, 外科的冠血行再建)の適応は, 主として冠動脈造影所見に基づいて, 「冠狭窄病変の重症性」と「再建術適用の可否」を指針として決定されることが多い。しかし, 冠動脈造影所見にのみ依存することは, 種々の問題をはらんでいる。

第一は, 冠狭窄の形態観察からは, 「心筋虚血リスク」の評価が必ずしも正確に行えないことがある。冠狭窄度が25~75%の範囲にある軽度ないしは中等度の病変例や, 冠側副血行路が発達している病変例での虚血リスクは判定が困難であり, 再建術を実施すべきか否かが決定できない。また, 多枝病変の症例では虚血の責任冠血管枝(血行再建を優先すべき冠血管枝)を同定することが困難な場合も少なくない。これらのケースでは, 虚血リスクを反映する機能的な重症度評価, すなわち心筋血流予備能(最大冠拡張負荷に対する血流増加能)の評価が必要になる。「運動負荷(薬剤負荷)心筋血流シンチグラフィ」を用いた心筋血流予備能の評価は, このような位置付けのもとで広く応用され, 治療の実効性を高めるのに貢献してきた^{1), 2)}。方法には, SPECTによる相対評価法とPETによる絶対評価法がある。

第二は, 冠血行再建術が, 狭心症治療だけでなく重症冠動脈疾患に対して虚血心筋の機能改善を図る目的で実施される機会が増えたが, この場合の適応指針としての機能回復可能性(心筋viability)の評価が, 冠動脈造影あるいは左室造影を利用して困難なことである。冠動脈疾患では, 左室造影像で高度な壁運動低下が観察された場合, 不可逆性の収縮不全(心筋壊死, viabilityなし)であれば再建術は効果がない。しかし, 可逆性の収縮不全(冬眠心筋, viabilityあり)であれば機能回復可能であるため, 術前の適応決定において両者の鑑別は必須である。「Tl-201心筋血流シンチグラフィ」による心筋viability評価は, 従来からこのような位置付けのもとで応用されてきた^{3), 4)}。この分野では, 「F-18 FDG PET」を用いた心筋代謝能からのviability評価や, 「ド

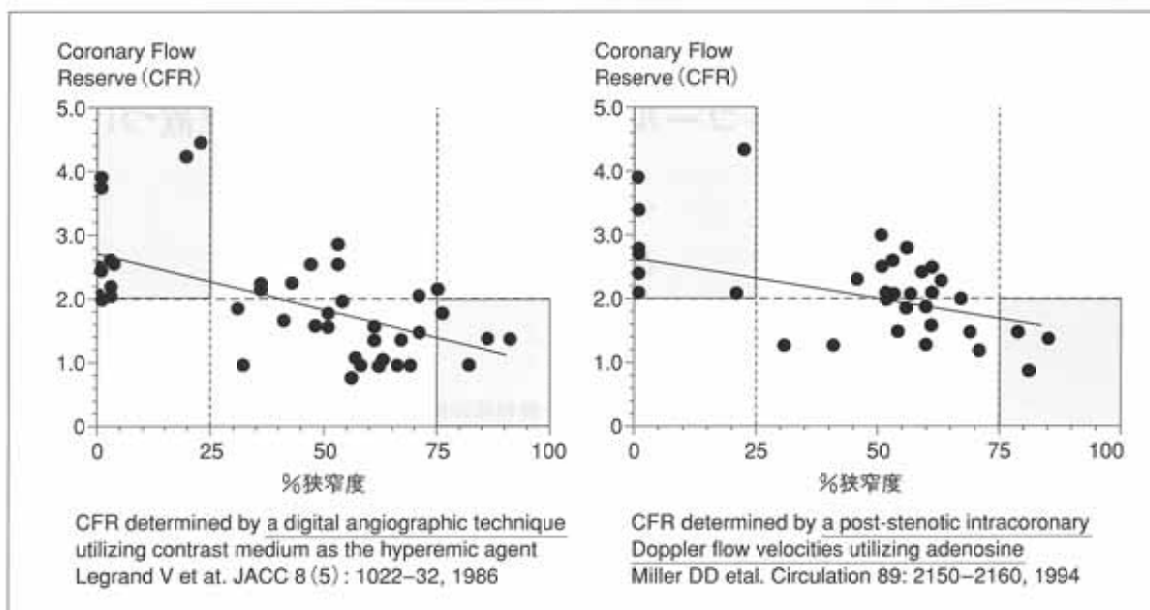


Fig. 1 Clinical reports demonstrating the relationship between regional coronary flow reserve and angiographically estimated percent coronary stenosis.

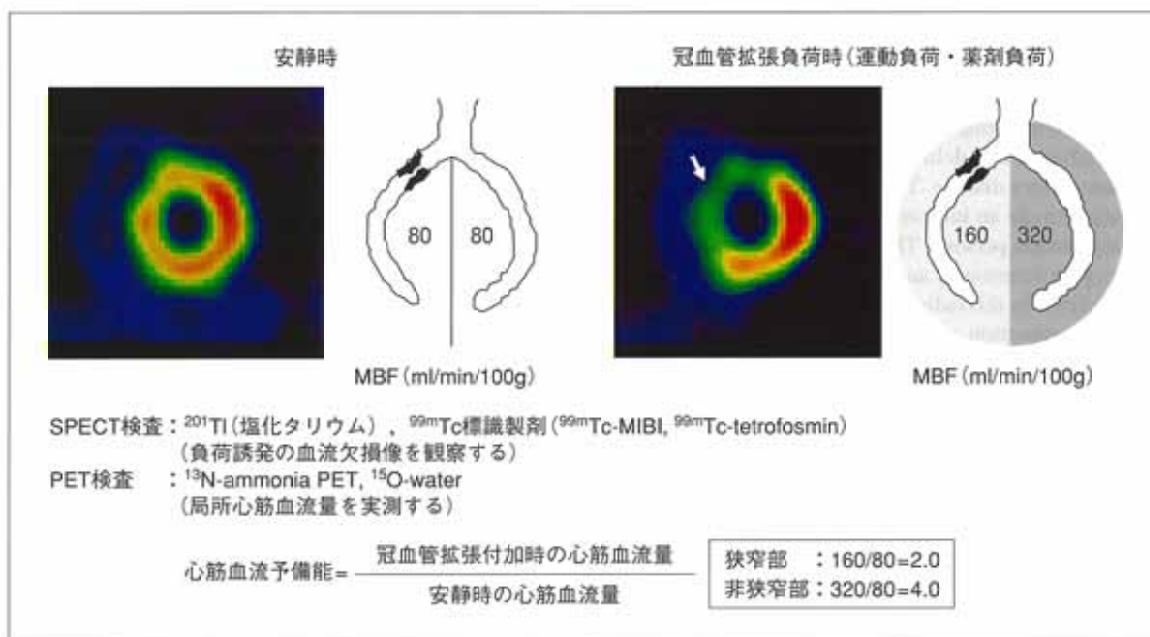


Fig. 2 Schematic representation of radionuclide assessment of regional myocardial flow reserve by SPECT and PET.

ブタミン心エコー図」を用いた収縮予備能からのviability評価など、他の手法との使い分けが焦点でもある。

冠病変の機能的重症度(虚血リスク)の評価

冠動脈造影で計測される冠狭窄度(%内径狭窄度)が、機能的重症度を必ずしも反映しないことは、冠狭窄度と実測された血流予備能の比較検討から示されている⁵⁾⁻⁷⁾。Fig. 1の二成績は共に、狭窄病変が25%以下では血流予備能が2.0以上と明らかに高値であり、75%以上では2.0未満と明らか

に低値である一方で、25~75%の範囲では非常にばらつきが大きくなることを示している。すなわち、軽度ないし中等度の狭窄病変の場合、血流予備能には個人差があり、したがって狭窄度に基づいて重症度を評価することが困難であることを示唆している。このような成績が示されたことで、最近では、狭窄病変が75%未満であっても、虚血リスクの可能性を考慮して運動負荷(薬剤負荷)心筋血流シンチグラフィによる血流予備能評価を行い、冠血行再建術の適用が検討されるようになった。同法の原理をFig. 2に示したが、 Tl-201 や Tc-99m 標識血流製剤を用いたSPECT検査で

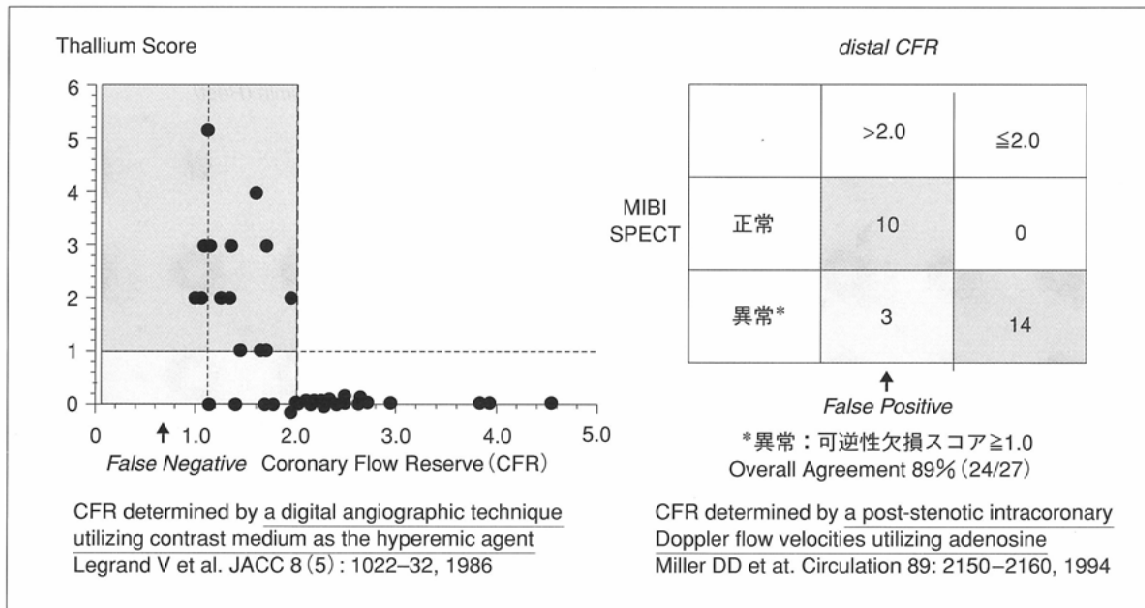


Fig. 3 Clinical reports demonstrating the relationship between stress-induced perfusion defect (thallium score) and regional coronary flow reserve (CFR).

は、血流予備能の高度な低下を示す「負荷誘発の血流欠損（可逆性欠損）」の出現が指針となる。N-13 ammoniaやO-15 waterを用いたPET検査では、安静時と薬剤負荷時の局所心筋血流量を実測することが可能であるため、血流予備能の絶対評価に基づいて決定される。

1. 運動負荷(薬剤負荷)心筋血流SPECTによる評価

負荷心筋血流SPECTでの可逆性欠損の出現がどの程度の重症性を反映しているかについては、血流予備能との関係の検討(Fig. 3)から、同所見は2.0未満の高度な血流予備能の低下を反映すると報告されている^{6), 7)}。この成績は、同所見を指針として冠血行再建術の適応を決定することの根拠となっている。同法が適応決定に有効であった一例をFig. 4~6に呈示した。本症例は、冠動脈造影で左回旋枝(LCX) #14-1の完全閉塞(側副血行路による灌流あり)、左前下行枝(LAD) #6 53%狭窄、右冠動脈(RCA) #3 50%狭窄がそれぞれ観察された労作性狭心症の一例である。何れの狭窄病変についても冠血行再建術の是非が問われた症例である。そこで、運動負荷心筋血流SPECTによって、各病変の虚血リスクの評価が行われた。その結果、LCXならびにLADの灌流領域である後下壁部と前壁中隔部の二領域に負荷誘発の血流欠損(矢印)が認められ、一方RCAの灌流領域である下壁には異常を認めなかった。また、血流欠損の強さに基づいて、狭心症の責任血管枝はLCXと推定された。そこで、冠血行再建術は、LCXとLADの二病変に対して行われることになり、Fig. 5のようにPTCAならびにステント治療が実施された。治療後3カ月目に効果判定ならびに再狭窄の診断を目的として実施された運動負荷心筋血流SPECT(Fig. 6)では、運動耐容能の顕著な改善ならびに術前に観察された可逆性欠損の消失が認められ、血流改善効果が顕著であっ

た。また、再狭窄を示唆する所見はなく、治療を行わなかったRCAの灌流領域にも異常を認めなかった。運動負荷心筋血流SPECTが冠血行再建術の適応決定、さらには効果判定・再狭窄診断に極めて有用性が高いことを示した一例である。

2. 新手法による評価

最近のトピックスとして、次の二つの新手法による評価に注目したい。第一は、従来の方法よりもさらに詳しく虚血重症度を評価して適応決定を行うおとするものである。Tc-99m標識血流製剤を用いた運動負荷心筋血流SPECT検査では、同時に心電図同期収集による左室機能解析(Quantitative Gated SPECT, QGS)が実施できる⁸⁾。そこで、同法を用いて、血流情報に負荷後の左室機能障害の程度(虚血重症度)を加味して適応決定を行うものである。Fig. 7のように、運動負荷時と安静時のデータから、①血流欠損スコアの差(SDS)とともに、②負荷後の左室駆出率(post-stress EF)を計測して、両情報に基づいてFig. 8のような治療の適応決定を行うことが提唱されている⁹⁾。「SDSが2~7の範囲にある血流欠損が観察されても、post-stress EFが50%超であれば心臓死の年間死亡率が極めて低い(1%未満)」という大規模臨床試験の成績に基づいて、これらの症例を冠血行再建術の適応外としたことが、従来の考え方とは異なっている。

第二は、従来のSPECTによる方法は相対的心筋血流分布の変化に基づく判定法であり、多枝病変例では局所血流予備能が過小評価される傾向があるため、PETを用いてより精密に血流予備能を評価しようとするものである。これは、N-13 ammonia PETあるいはO-15 water PETの動態スキュンを適用し、薬剤負荷時と安静時の局所心筋血流量を計測し、血流予備能を絶対評価する手法である¹⁰⁾。MRIや

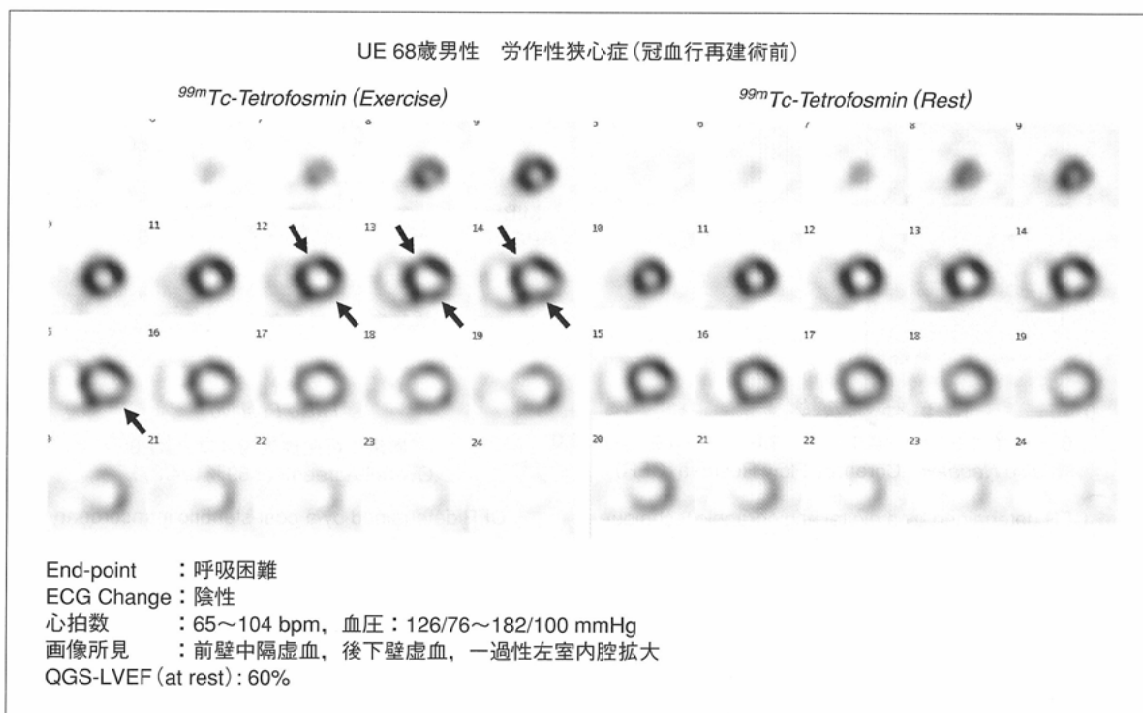


Fig. 4 Exercise myocardial perfusion imaging with Tc-99m tetrofosmin (one-day protocol) in a patient with angina pectoris and triple vessel disease for the decision-making of PCI. Since anteroseptal and posterolateral myocardial regions demonstrated reversible perfusion defects, PCI was performed for LAD and LCX lesions.

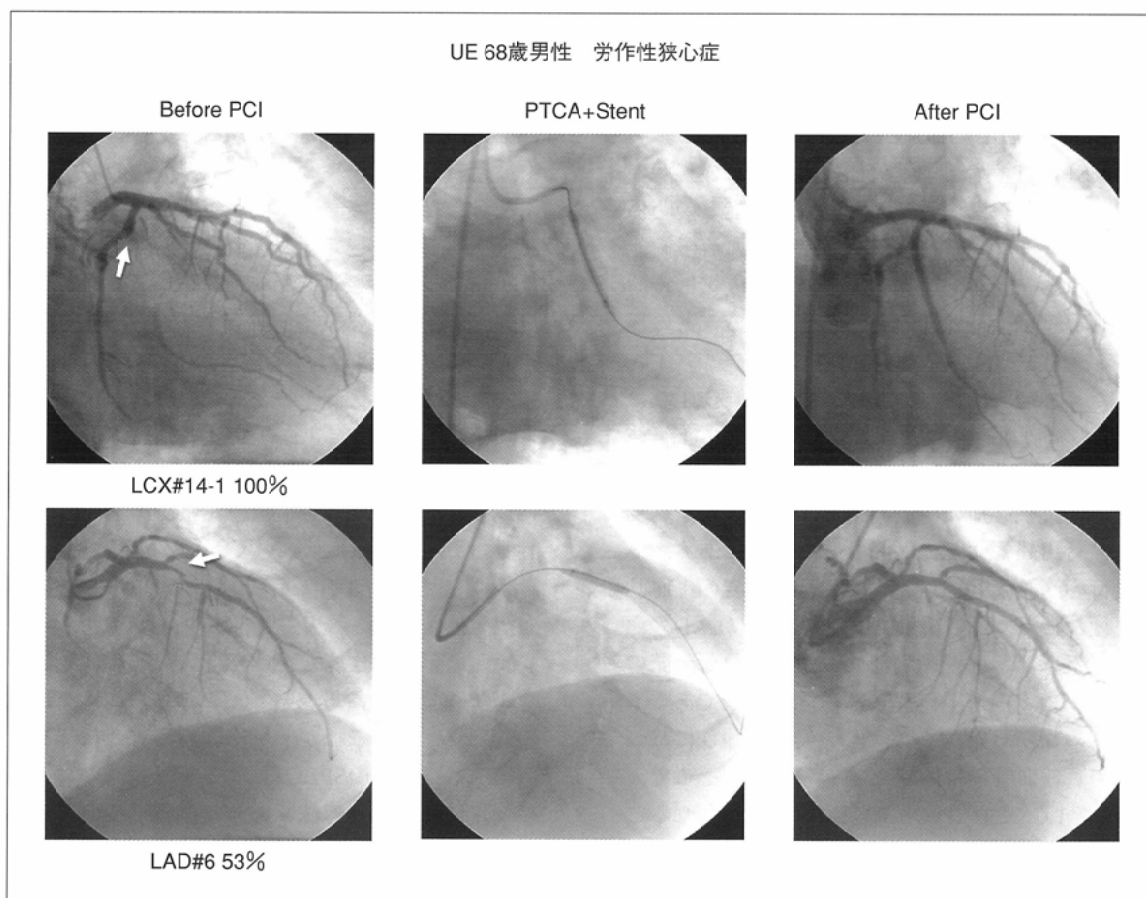


Fig. 5 Coronary angiographies before, during, and after PTCA with coronary stent implantation in the patient of Figure 1.

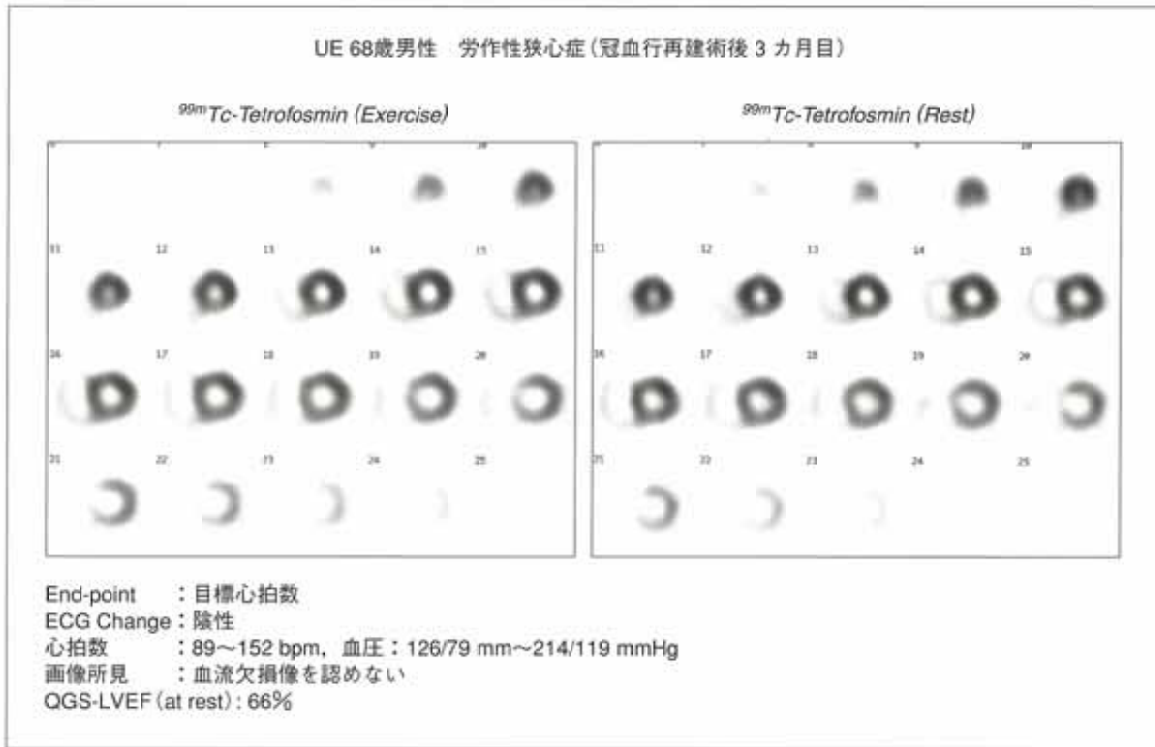


Fig. 6 Exercise myocardial perfusion imaging with Tc-99m tetrofosmin (one-day protocol) in the patient 3 months after PCI. No abnormality was demonstrated, indicating successful PCI.

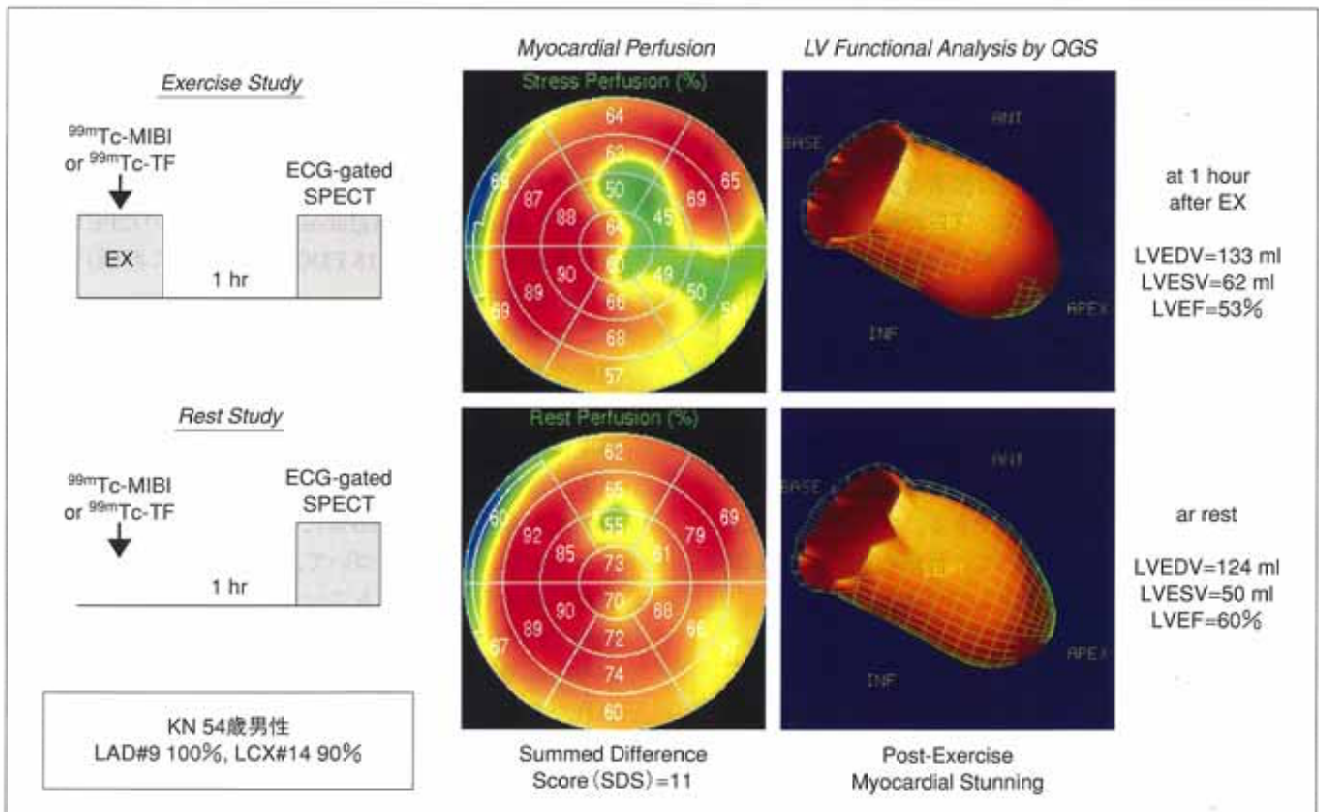


Fig. 7 Application of left ventricular functional assessment by ECG-gated myocardial perfusion SPECT imaging with Tc-99m labeled perfusion agents to the decision-making of coronary revascularization.

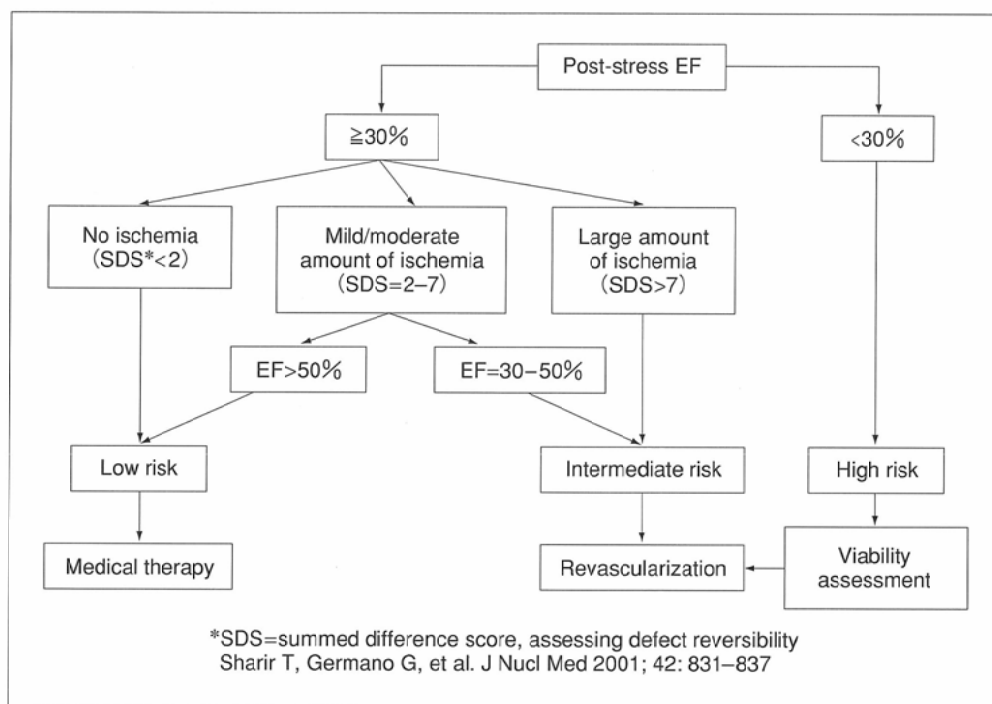


Fig. 8 Guidelines for the decision-making of coronary revascularization with the combined assessment of post-stress myocardial perfusion abnormality and left ventricular ejection fraction by ECG-gated myocardial perfusion SPECT.

血流ドプラ法においてもかかる絶対評価が試みられているが、心筋局所における計測が可能でPETの方が有利である。Fig. 9には、LADの一枝病変例(上段)と三枝病変例(下段)の、N-13 ammonia PETにおける画像と局所心筋血流量(MBF)・血流予備能(CFR)の成績を呈示した。画像では、両例ともに安静時像には局所欠損が観察されず、薬剤負荷(ジピリダモール負荷)時には顕著な血流欠損が観察されている。奇異に感じることに、下段の症例は三枝病変であるにもかかわらず、上段の症例と同様に血流欠損は局限しており、欠損の程度はむしろ軽度に観察される。しかし、心筋局所のCFR計測に基づく、図示したように、上段の症例はLAD領域のみが高度な低下を示し、治療の対象領域と認識できる。下段の症例では、RCA領域はCFRが1.0未満でジピリダモールによる盗血現象があり治療が優先されるべきと考えられ、さらにLCX領域もCFRの高度な低下によって治療の対象領域と認識できる。多枝病変例では、冠血行再建術の適応決定において、局所心筋血流予備能の絶対評価が重要であることを示している。

心筋viabilityの評価

冠血行再建術の適応決定に際して、虚血リスクの評価とともに必要性が高いのが心筋viability評価である。特に、重症冠動脈疾患例で心機能改善を目的として実施する場合、対象領域の機能回復可能性は適応決定の重要な指針である。従来から「TI-201を用いた運動負荷(薬剤負荷)心筋血流SPECT」が一般的に利用されてきた。同検査では、負荷後早

期像でのTI-201欠損(責任冠血管の灌流領域を示す)に対する3~4時間後再分布像でのfill-in所見(同領域内の生存心筋を示す)、さらにはTI-201再静注後のfill-in所見の有無に基づいて評価が行われる^{11), 12)}。そして、同検査を補完する方法として、より簡便に評価するために心エコー図法を利用したドブタミン負荷(低用量ドブタミン点滴静注による局所壁運動の改善の有無に基づく評価)¹³⁾が、感度を上昇させるためにF-18 fluorodeoxyglucose (FDG)を用いたPET検査(糖負荷条件下での心筋F-18 FDG集積に基づく評価)¹⁴⁾が、それぞれ適用されてきた。

これらの三方法の優劣に関しては、冠血行再建術後の壁運動改善をgold standardとして多くの検討が行われてきたが、現在では、①F-18 FDG PETならびにTI-201 SPECTは感度に優れるが(>90%)特異度が低い(60~70%)、②ドブタミン負荷心エコー図は、感度は十分でないが(80~85%)特異度に優れる(70~90%)、というのが一般的な見解となっている。これに基づいて、Fig. 10のような重症冠動脈疾患に対する診療プロトコルが提唱されてきた¹⁵⁾。F-18 FDG PETならびにTI-201 SPECTでの特異度の問題(偽陽性が多い)に配慮して、これらの検査でボーダーラインと考えられた症例に対しては、ドブタミン負荷心エコー図を用いて再度判定するという内容となっている。

このプロトコルのもとで、それでは最初F-18 FDG PETとTI-201 SPECTのどちらを選択するのが妥当かということになる。両者の比較では、TI-201 SPECTで再静注法を適用しない場合にはF-18 FDG PETの方が明らかに診断能は高いが、再静注法を適用すると両者の診断能はほぼ等しく

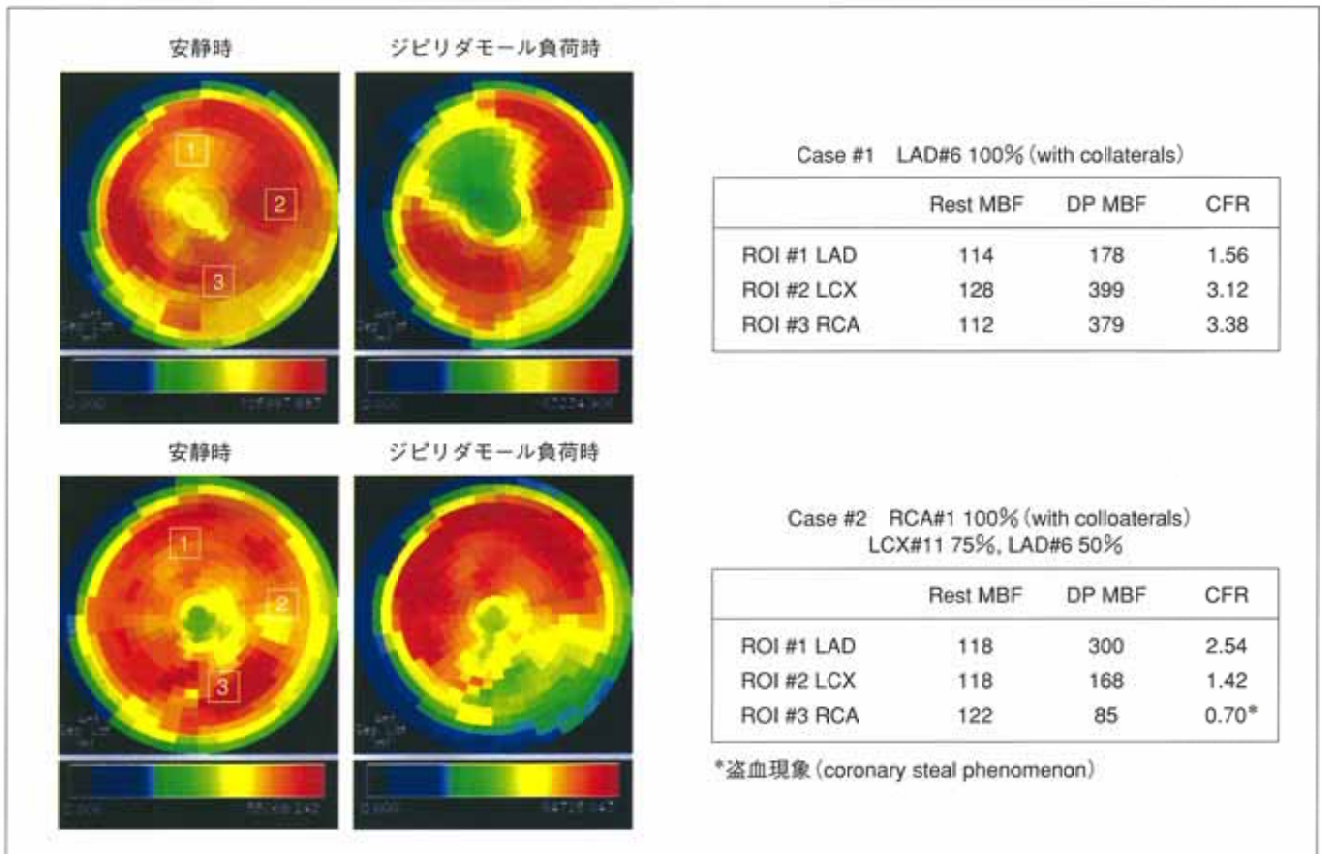


Fig. 9 Application of quantitative evaluation of regional coronary flow reserve (CFR) by N-13 ammonia PET measurement of regional myocardial blood flow (MBF) at rest and during diprydamole (DP) infusion to the decision-making of coronary revascularization.

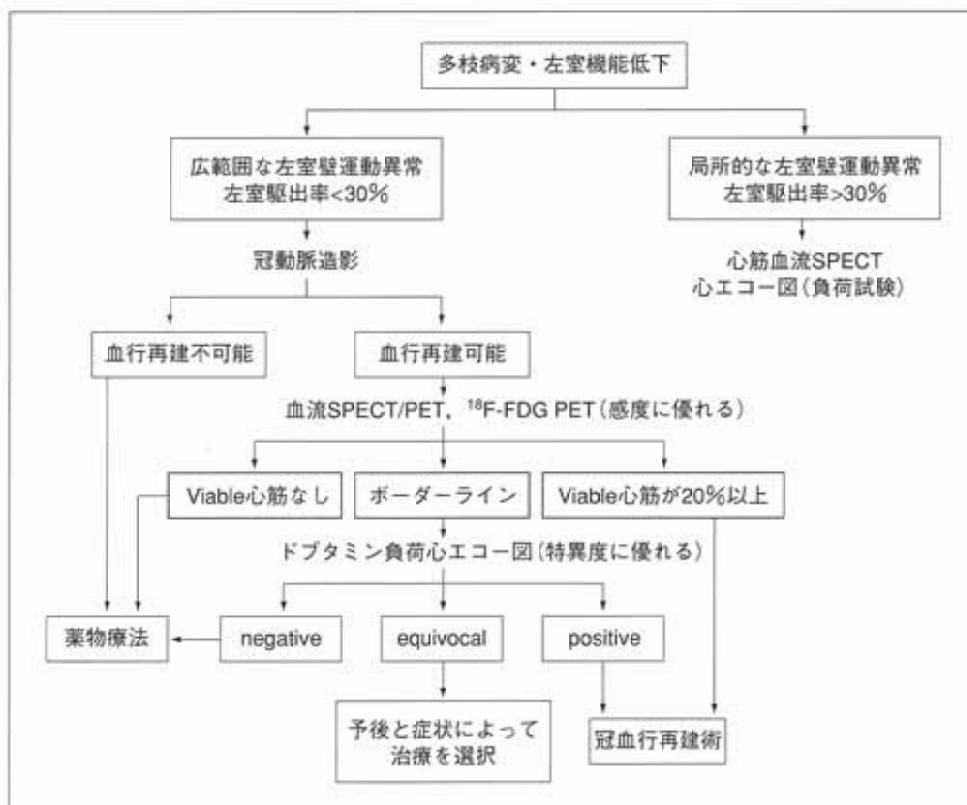


Fig. 10 Guidelines for the assessment of myocardial viability in patients with multi-vessel coronary disease and left ventricular dysfunction.

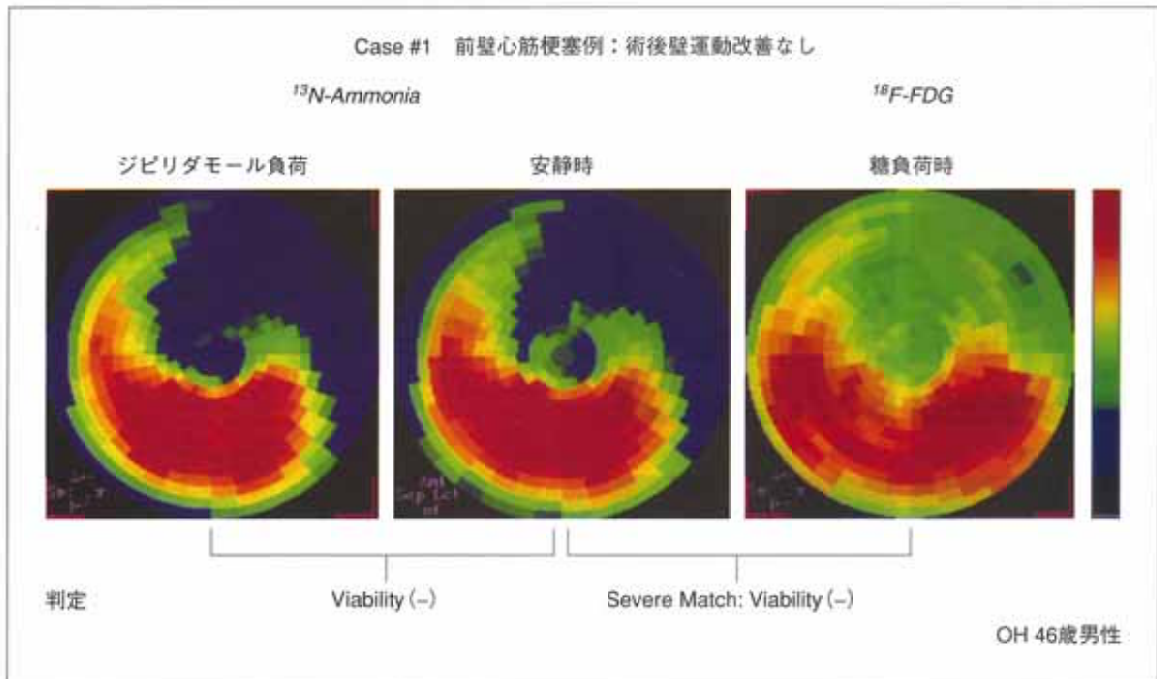


Fig. 11 Application of glucose-loaded F-18 FDG PET imaging to the precise evaluation of myocardial viability (negative case).

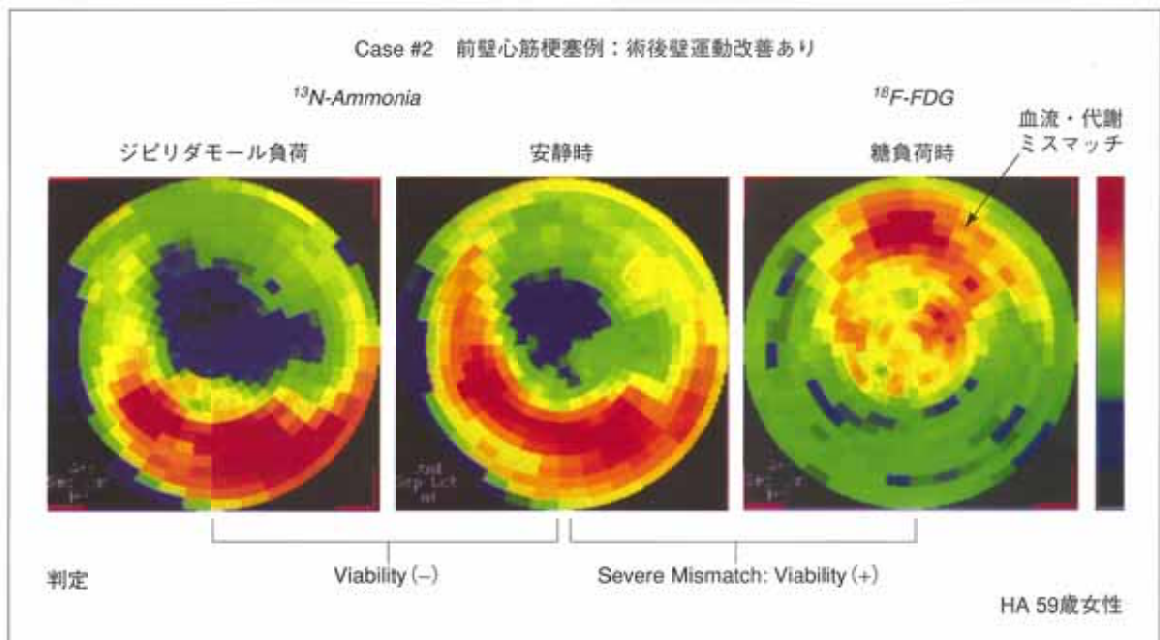


Fig. 12 Application of glucose-loaded F-18 FDG PET imaging to the precise evaluation of myocardial viability (positive case).

なるという成績が示されている¹²⁾。しかし、TI-201 SPECTでは、再静注法を適用しても、①TI-201が血流トレーサであるために高度冠狭窄部でviabilityが過小評価される、②吸収補正が行われるPETと異なり体組織による吸収効果がviabilityを過小評価させる、などの問題が解消されない。Figs. 11, 12に、F-18 FDG PETによる心筋viability評価の代表例を呈示した。共に、前壁の広範囲な心筋梗塞の症例であり、ジビリダモール負荷時と安静時のN-13 ammonia

PETでは、血流欠損は可逆性ではなかったことから、viableな心筋は乏しく冠血行再建術の適応なしと判定された。一方、糖負荷F-18 FDG PETによる評価では、Fig. 11の症例は血流欠損部への集積がなく陰性であったが、Fig. 12の症例では血流欠損部に高度な陽性集積像が観察されviableな心筋が残存することが示唆された。そこで、Fig. 12の症例には左前下行枝への外科的冠血行再建が実施されたが、事前予測に一致して前壁の壁運動改善がもたらされた。

このように、F-18 FDG PETによる心筋糖代謝の情報は、Tl-201 SPECTやN-13 ammonia PETなどの血流情報よりも viability 評価における感度は優れている。しかし、F-18 FDG PET検査は、現在のところルチン検査として利用するには多くの障壁がある。近年のF-18 FDG PETの保険診療の

ための適用基準では、「虚血性心疾患による心不全患者で、心筋 viability 評価が必要とされる患者に使用する。但し、通常の心筋血流シンチグラフィで判定困難な場合に限るものとする」と明記され、Tl-201 SPECTの限界を補う形でF-18 FDG PETが適用されるのが望ましいとの見解が示されている。

文 献

- 1) Hendel RC: Assessment of revascularization. "Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Direction" (2nd edition, edited by Zaret BL and Beller GA), p. 398-426, 2000, Mosby
- 2) Udelson JE, Coleman PS, Metherall J, et al: Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction. Comparison of resting scintigraphy with Tl-201 and Tc-99m sestamibi. *Circulation* 89: 2552-2561, 1994
- 3) Beller GA: Myocardial thallium-201 imaging for detection of myocardial viability. "Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Direction" (edited by Zaret BL and Beller GA), p. 227-235, 1993, Mosby
- 4) Dilsizian V: Thallium-201 scintigraphy: experience of two decades. "Myocardial Viability: A Clinical and Scientific Treatise" (edited by Dilsizian V), p. 265-313, 1999, Futura Publishing Company, Inc.
- 5) White CW, Wright CB, Doty DB, et al: Does visual interpretation of the coronary angiogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 309: 518-522, 1984
- 6) Legrand V, Mancini GB, Bates ER, et al: Comparative study of coronary flow reserve, coronary anatomy and results of radionuclide exercise tests in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 8: 1022-1032, 1986
- 7) Miller DD, Donohue TJ, Younis LT, et al: Correlation of pharmacological Tc-99m sestamibi myocardial perfusion imaging with post-stenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary stenoses. *Circulation* 89: 2150-2160, 1994
- 8) Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, et al: Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* 36: 2138-2147, 1995
- 9) Sharir T, Germano G, Kang X, et al: Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT: risk stratification by the amount of stress-induced ischemia and the poststress ejection fraction. *J Nucl Med* 42(6): 831-837, 2001
- 10) Kuhle W, Porenta G, Buxton D, et al: Quantification of regional myocardial blood flow using N-13 ammonia and reoriented dynamic positron emission tomography imaging. *Circulation* 86: 1004-1017, 1992
- 11) Dilsizian V, Rocco TP, Freedman NM, et al: Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress-redistribution imaging. *N Engl J Med* 323: 141-146, 1990
- 12) Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, et al: Identification of viable myocardium in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: Comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with F-18 fluorodeoxyglucose. *Circulation* 83: 26-37, 1991
- 13) Vanoverschelde JL, Pasquet A, Melin JA: Echocardiographic techniques for assessment of myocardial viability. "Cardiac Stress Testing and Imaging" (edited by Marwick TH), p. 475-490, 1996, Churchill Livingstone, New York
- 14) Scherbert HR, Beanlands R, Bengel F, et al: PET myocardial perfusion and glucose metabolism imaging: Part 2-Guidelines for interpretation and reporting. *J Nucl Cardiol* 10(5): 557-571, 2003
- 15) Marwick TH: The viable myocardium: epidemiology, detection, and clinical implications. *Lancet* 351: 815-819, 1998