



Title	99mTc-tetrofosmin による心筋血流イメージングの臨床的評価
Author(s)	橋本, 順; 久保, 敦司; 中村, 佳代子 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1993, 53(9), p. 1063-1069
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19958
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

^{99m}Tc -tetrofosmin による心筋血流イメージングの臨床的評価

1) 慶應義塾大学医学部放射線科

2) 同内科

橋本 順 ¹⁾	久保 敦司 ¹⁾	中村佳代子 ¹⁾	三宮 敏和 ¹⁾
橋本 省三 ¹⁾	岩永 史郎 ²⁾	宇野 恵子 ²⁾	高橋 栄一 ²⁾
三田村秀雄 ²⁾	半田俊之介 ²⁾	小川 聡 ²⁾	

(平成4年10月26日受付)

(平成4年12月18日最終原稿受付)

Clinical Evaluation of Myocardial Perfusion Imaging with ^{99m}Tc -tetrofosmin

Jun Hashimoto¹⁾, Atsushi Kubo¹⁾, Kayoko Nakamura¹⁾,
Toshikazu Sammiya¹⁾, Shozo Hashimoto¹⁾, Shiro Iwanaga²⁾,
Keiko Uno²⁾, Eiichi Takahashi²⁾, Hideo Mitamura²⁾,
Shunnosuke Handa²⁾ and Satoshi Ogawa²⁾

1) Department of Radiology, School of Medicine, Keio University

2) Department of Internal Medicine, Keio University

Research Code No. : 723.1

Key words : $\text{Tc-}^{99\text{m}}$ -tetrofosmin, Myocardial perfusion SPECT

Myocardial perfusion imaging with $\text{Tc-}^{99\text{m}}$ -1,2-bis (bis (2-ethoxyethyl) phosphino) ethane ($\text{Tc-}^{99\text{m}}$ -tetrofosmin) was performed in 26 patients with ischemic heart disease (IHD) or suspected to have IHD. The agent was administered both at rest and at peak exercise. Exercise and rest studies were performed on the same day or on different days. The injected dose ranged from 296 MBq-740 MBq. Image quality was adequate for diagnosis, and was superior to that of Tl-^{201} scintigraphy. Results from the tetrofosmin imaging corresponded well with findings of Tl scintigraphy, with a segmental concordance of 87%. Sensitivity and specificity were 70% and 93%, respectively. Our results suggested that tetrofosmin could be a promising $\text{Tc-}^{99\text{m}}$ labeling agent for the evaluation of myocardial perfusion.

1. はじめに

従来より心筋血流の評価には $^{201}\text{TlCl}$ (以下 Tl と記述) が主として用いられているが¹⁾, 最近テクネシウム標識の心筋血流製剤が相次いで開発されている。 ^{99m}Tc -tetrofosmin (1,2 bis [bis (2-ethoxyethyl) phosphino] ethane, 開発コード PPN 1011, アマシャムインターナショナル社製) もその一つである。他のテクネシウム標識化

化合物と同様、ガンマカメラによるイメージングに適し、吸収、散乱の影響の少ない鮮明な画像が得られ、さらにコールドキットで供給されるために緊急検査にも対応できるという利点を有する。またこの化合物には、熱処理を行わずに標識が可能であるという他のテクネシウム製剤にない特長がある。

われわれは tetrofosmin の臨床試験を行う機会

を得て、Tl, 心臓カテーテル所見などと比較をし、臨床的有用性を検討した。なお、この報告は慶應義塾大学病院治験審査委員会の承認を得て、平成3年9月に行われた上記薬剤の第2相臨床試験ならびに平成4年2月から5月にかけて行われた第3相臨床試験の結果に関するものである。また本試験は多施設で行われた tetrofosmin の第2, 3相臨床試験の一環として当院にて行ったものであることを付記する。

II. 対象と方法

心疾患あるいはその疑いのある26人の患者に tetrofosmin を肘静注し、planar 像と SPECT 像を撮像した。患者には事前に本検査の内容について十分説明したうえで、文書または口頭による同意を得た。全例について運動負荷時と安静時に別々に tetrofosmin を投与し、シンチグラムを得た。RI 静注前は禁食とし、静注より撮像開始までは負荷時、安静時とも30-60分程度の間隔をあげ、大部分の症例ではこの間に摂食もしくは胆嚢収縮剤の経口投与を行った。6例に関してのみ静注後90-120分後においても SPECT 撮像を行った。26例中11例では負荷時、安静時の tetrofosmin 静注は異なる日に行った。投与量は9例においては負荷時、安静時とも555 MBq とし、1例では負荷時に296 MBq, 安静時に740 MBq とし、1例では負荷時に740 MBq, 安静時に296 MBq とした。15例では負荷時、安静時の検査を同日に行い、8例では負荷時検査を先に、7例では安静時検査を先に行った。同日に2度検査を行った症例に関しては、初回検査時の投与量を370 MBq とし、2回目の検査時の投与量を740 MBq とした。1回目と2回目の投与間隔は約3時間とした。運動負荷は座位エルゴメータを用い、50ワット（一部の例では75ワット）より開始し3分ごとに25ワットずつ増加させる多段階運動負荷を行い、最大負荷時に tetrofosmin を静注後1分間負荷を継続した。

26例全例において冠動脈造影を施行しており、19例については負荷 Tl 検査を施行してシンチグラム所見を比較した。Tl の投与量は111 MBq で

あり、負荷のプロトコールは tetrofosmin の場合と同様である。初期像は Tl 静注後約5分で撮像を開始し、遅延像は約3時間後に撮像した。

SPECT 像の画質は excellent, good, fair, poor の4段階で評価した。excellent は心筋集積に対して肺野などのバックグラウンド集積が低く心筋像自体も十分なカウントが得られ均一で鮮明なものの、good は心筋集積がやや不均一もしくはバックグラウンド集積がやや高めではあるが臨床診断を行ううえでは全く支障のないもの、fair は心筋集積が不均一もしくはバックグラウンド集積が高めであり診断を行うさいにやや支障となるもの、poor は心筋集積が低く不均一でバックグラウンド集積が高いために臨床診断が困難なものとした。

III. 結 果

1. 安全性

26例全例 tetrofosmin の投与によると考えられる副作用は何ら認められなかった。

2. 画 質

SPECT 像による評価では、約53%の症例において tetrofosmin の画質が Tl と比べてまっっており、残りは同等であった。Tl と比べて劣っていた例はなかった。バックグラウンドとなる肝臓や胆嚢への集積は Tl とくらべて高かったが、診断の支障となった例は1例もなかった。投与量別に視覚的に画質を4段階で評価した結果を Table 1 に示す。全例において画質は excellent または good であった。投与量が555 MBq 以上と370 MBq 以下との間には画質に差が見られたが、臨床診断には影響を及ぼさなかった。Fig. 1 に示すように投与量が296 MBq であっても良好な SPECT 像が得られた。

至適撮像時間を検討する目的で、静注後30-60分後の SPECT 像 (Early) と90-120分後の SPECT 像 (Delay) を6例について比較した結果を Table 2 に示す。画質は撮像開始時間で大きく左右されることはなかったが、90-120分後のイメージの方がわずかに良好であった例が多かった。所見についても大きな相違はなかったが、

Table 1 Relation between image quality and injected doses

I.D. (MBq)	Image Quality			
	Excellent	Good	Fair	Poor
740	12	5	0	0
555	13	5	0	0
370	5	10	0	0
296	1	1	0	0

(N=26 Exercise+Rest)

2例に関しては後期像の病変部の集積低下の程度が早期像のそれよりも少ない再分布様の所見が見られた。ただし相違はわずかであり、診断に影響をおよぼすものではなかった。

3. TI像との一致性

Table 3にSPECT像において左室全体を9つのセグメント(前壁心基部寄り, 前壁心尖部寄

Table 2 Comparison of SPECT images between early and delayed phases

Protocol	Image Quality			Findings		
	E=D	E>D	E<D	E=D	Rd	RevRd
Exercise	4	1	1	6	0	0
Rest	4	0	2	4	2	0

E: Early phase D: Delayed phase

E=D: Same image quality or same findings

E>D: Early images are better than delayed images

E<D: Delayed images are better than early images

Rd: Redistribution like findings are observed

RevRd: Reverse redistribution like findings are observed

Table 3 Comparison of segmental RI accumulation between tetrofosmin and TI images

(Exercise) N=19

		Tetrofosmin			
		3	2	1	0
T I	3	<u>10</u> 6	0	0	0
	2	1	<u>10</u>	5	0
	1	5	4	<u>15</u>	0
	0	2	3	4	<u>16</u>

segmental concordance=86.0%

(Rest) N=19

		Tetrofosmin			
		3	2	1	0
T I	3	<u>13</u> 3	0	0	0
	2	11	<u>4</u>	0	0
	1	6	1	<u>0</u>	0
	0	0	0	1	<u>15</u>

segmental concordance=88.9%

3: normal

2: slightly reduced accumulation

1: remarkably reduced accumulation

0: defect

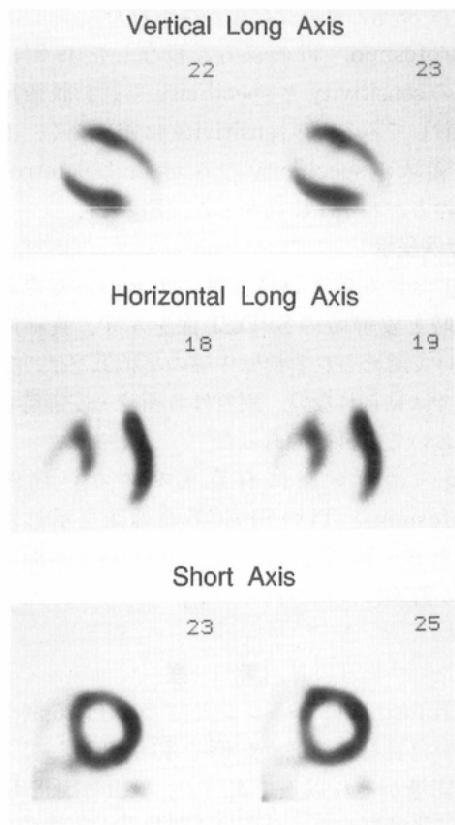
Fig. 1 Clear SPECT images are obtained with 296 MBq of ^{99m}Tc -tetrofosmin

Table 4 Dissoiation of findings between tetrofosmin studies and Tl ones
(Exercise)

Lesion	Decreased Tl uptake		Decreased tetrofosmin uptake	
	No. of segments (No. of cases)		No. of segments (No. of cases)	
MI	0	(0)	0	(0)
Ischemia	15	(7)	5	(2)
Normal	4	(2)	0	(0)

(Rest)				
Lesion	Decreased Tl uptake		Decreased tetrofosmin uptake	
	No. of segments (No. of cases)		No. of segments (No. of cases)	
MI	0	(0)	0	(0)
Ischemia	15	(7)	0	(0)
Normal	4	(2)	0	(0)

り、心尖部、下壁、後壁、中隔心基部寄り、中隔心尖部寄り、側壁心基部寄り、側壁心尖部寄り)に分け、tetrofosmin像とTl像の所見の一致性をセグメント数で示す。tetrofosminとTlとの間で最大負荷時のdouble productに有意差を認めなかった。セグメントごとの一致率は負荷時で86.0%、安静時で88.9%と高い一致性を認めた。不一致部位については負荷時、安静時ともtetrofosminよりもTlの方が集積低下の程度が著明なセグメントが多かった。

Table 4はtetrofosminとTl検査の双方が施行された19例についてのセグメントごとの比較において、所見の一致を見なかったセグメントのみについて、病変の性状ごとに負荷時・安静時別に示したものである。心筋梗塞部位では不一致例を認めず、虎血部位で負荷時、安静時ともTlの集積低下がtetrofosminよりも明らかなものが多く、有意狭窄のない部位で2例4セグメントでTlのみの集積低下が見られた。この2例4セグメントはいずれも下壁と後壁であった。

さらにtetrofosminとTlの双方の検査が施行された19例について視覚的にTlの再分布の程度とtetrofosminのfill-inの程度とを比較したところ、再分布、fill-inとも見られないものが6例、再分布とfill-inがほぼ同程度であるものが3例、再分布がfill-inよりも著明であるものが5例、fill-inが再分布よりも著明であるものが5例であった。

4. 冠動脈病変の診断精度

26例全体における診断精度は、冠動脈造影所見上AHA 75%以上を有意狭窄とした場合には、sensitivityは70%、specificityは97%、accuracyは83%と良好な結果が得られた。

tetrofosmin、Tlの双方を投与した19例についてのsensitivityとspecificityを冠動脈領域別に検討してみると、sensitivityに差はなく、右冠動脈領域のspecificityのみがTlよりtetrofosminの方がわずかに高かった (Fig. 2)。

5. 症例呈示

Fig. 3に左前下行枝領域に虎血のある症例の負荷時と安静時のSPECT像を示す。負荷時像において認められる前壁中隔の集積低下は、安静時像では見られない。画質は負荷時・安静時いずれにおいても良好であった。

Fig. 4は冠動脈に有意狭窄のない症例のtetrofosminとTlのSPECT短軸像を示したものである。Tl像とくらべてtetrofosmin像では下壁が鮮明に描出されている。

Ⅳ. 考 察

tetrofosminによるシンチグラムは26例全例で画質は良好で、同一症例でTlと比較しても画質は同等かそれ以上であった。 ^{99m}Tc は ^{201}Tl と比べて半減期が短いため大量投与が可能で十分なフォトン数が得られ、放出するガンマ線のエネルギーが比較的高く、呼吸、散乱の影響が少ない

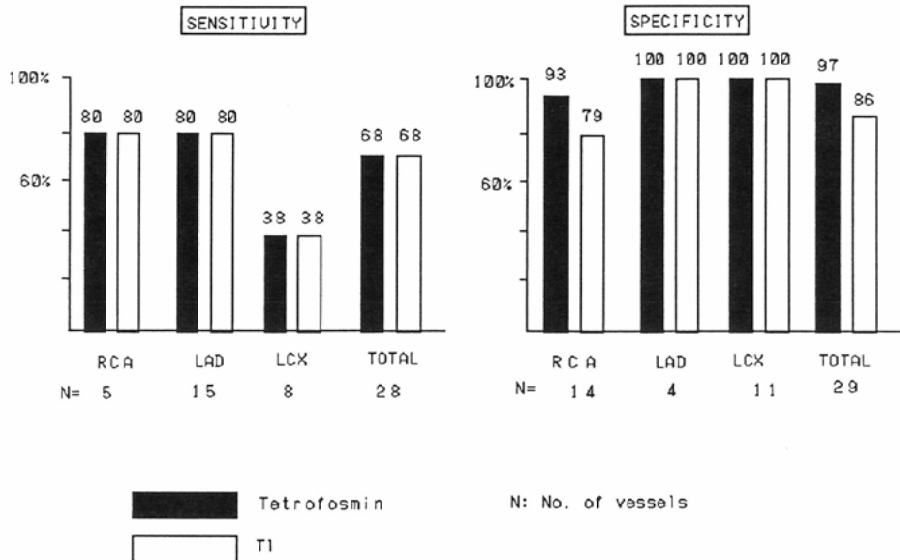


Fig. 2 Sensitivity and specificity for detecting coronary stenosis

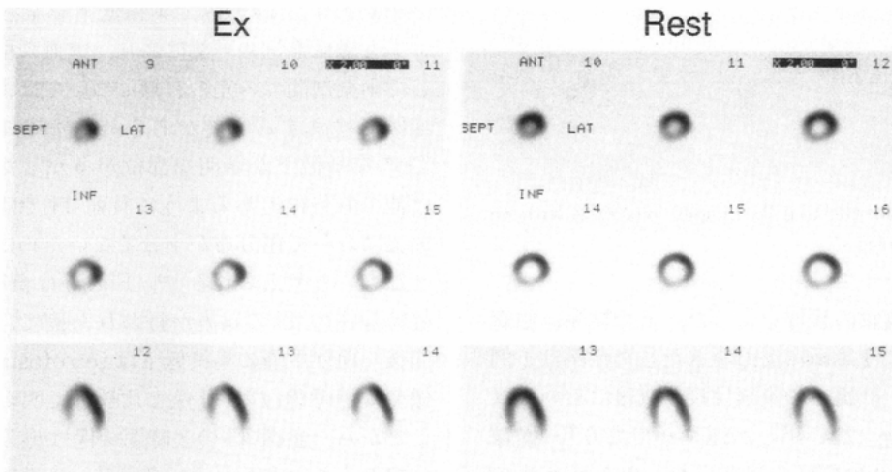


Fig. 3 SPECT images of a case with anteroseptal ischemia

ために良好な画像が得られるものと考えられる。投与量が 555 MBq 以上になるとそれ以下のものと比べ画質が若干よくなる傾向が見られたが、今回試みたいいずれの量においても、臨床診断を行ううえでは支障のない画像が得られた。同日に2回投与を行う際の初回の投与時のように投与量のある程度おさえる必要がある場合でも、診断上問題となりうるような画質の劣化を避けることができるものと考えられる。また撮像開始時間の画質への大きな影響はなかったが、静注後 90 分以上を

経てからの画質の方が良好な例が一部で見られ、これはバックグラウンドとなる腹部臓器や肺への集積が減少しているためと考えられた。2例においてのみ安静時の早期像—後期像間で再分布様所見がわずかではあるが見られ、撮像開始時間所見におよぼす影響に関してはさらに多くの症例での検討が必要であろう。

tetrofosmin は胆嚢への集積が高く²⁾、心筋下壁の診断に及ぼす影響が懸念されたため、患者は静注より撮像開始までの間に経口胆嚢収縮剤の使

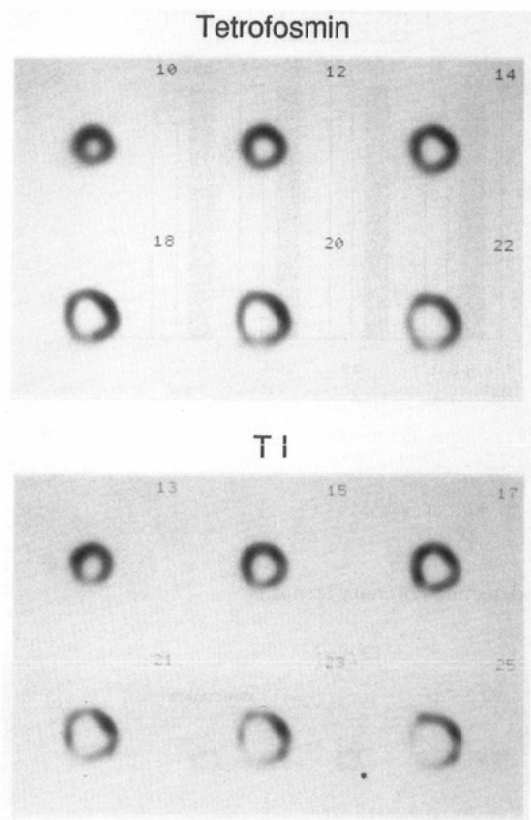


Fig. 4 Tetrofosmin and Tl images of a case with no coronary stenosis

用あるいは食物の摂取を行った。その結果、胆嚢への集積により診断に支障をきたした症例は1例もなかった。肝臓への集積は投与直後においては高めであるが、洗い出しが速やかであり²⁾、撮像開始までに60分程度の時間をおいたわれわれのプロトコールにおいては、肝集積との重なりのために診断に影響を生じた例はなかった。この点は肝集積が経時的に増加する ^{99m}Tc -teboroximeとくらべて有利な点と言えよう³⁾。ただし同日に2回検査を行った場合には、1回目の検査の際に腸管に排泄されたRIが結腸の脾弯曲部付近に到達し、2回目の検査時に心筋下壁に比較的近い位置にplanar像で見られた例もあり、腹部臓器へのRI集積が診断に影響を及ぼす可能性はありうる。

Tlと比較すると、負荷時、安静時とも病変部の集積低下の程度はTlの方が著明なものが多かった。Tlとtetrofosminとの間で運動負荷量に

有意差はなかったことより、負荷時の集積低下の程度の相違の原因としてはextraction fractionの差や集積機序の違いなどが考えられる。運動負荷時のような高血流の状態下においては、血流の増加に対して心筋へのRI集積増加が頭打ちになるという現象がある。extraction fractionが低いほどこの傾向が強いことが知られており、tetrofosminのextraction fractionがTlのそれよりも低い可能性がある⁴⁾。またtetrofosminの心筋への集積機序は受動拡散とも言われているが、詳細については不明である。今回われわれが検査を施行した症例においては両薬剤間での冠動脈領域別のsensitivityに差がなく、この集積低下の程度の相違が病変の検出能におよぼす影響はなかった。ただしさらに細かくセグメント別に検討した場合には、負荷時にtetrofosminで集積低下を認めず、Tlのみで集積低下を呈したセグメントも虚血症例の一部にあり、虚血の検出能に関して両薬剤間での差の有無についてはより多くの症例で検証する必要がある。安静時においてもTlの集積低下が著明な部位が多かったが、これは他の報告にもあるように負荷Tlでは静注3時間後において再分布が十分でないために相違を生じたものと考えられる^{5),6)}。Fig. 5は負荷Tlと安静時静注のTlの双方が行われた例で、負荷3時間後の前壁中隔の集積低下はtetrofosmin安静時像や安静時静注のTl像と比較して明らかであることから、負荷Tlの3時間後像は再分布が不十分であることがわかる。負荷時、安静時に2回静注する本薬剤においては、安静時の心筋血流そのものを反映した安静時画像が得られるためにこの点ではより正確な虚血やviabilityの判定が可能になるものと考えられる。

診断精度のうちsensitivityはTlと変わりなく、specificityは右冠動脈領域においてのみtetrofosminでの値がやや高かった。(ただし症例数が少なく統計的に有意な差ではなかった)。これは ^{99m}Tc 標識化合物であるためにTlと比べて吸収によるアーチファクトにともなう見かけ上の深部の集積低下が現れにくいためであると考えられる。

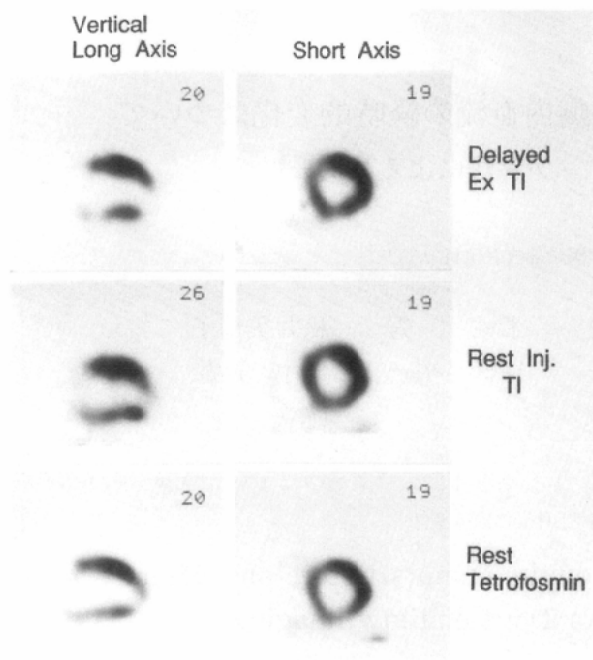


Fig. 5 Images of exercise Tl study (delayed phase) and those of reinjected Tl and tetrofosmin study

tetrofosminによる心筋血流イメージングにおいて考察しなければならないこととして検査プロトコールについての問題がある。とくに負荷時、安静時の心筋血流検査を同日に本剤を2回投与して行うさいの検査順序、検査間隔、前後の投与量の設定には関心がもたれる。プロトコールの決定にさいしてはトレーサーの心筋より洗い出し、患者の病態や画質といったさまざまな角度からの考察が必要で、われわれは現在検討中である。

V. まとめ

^{99m}Tc -tetrofosminはテクネシウム標識の心筋血流製剤であり、 $^{201}\text{TlCl}$ とくらべて下後壁が明瞭に描出され、良好な画質の心筋イメージが得られた。Tlシンチグラムとの所見の一致率は高く、冠動脈病変の診断精度も高かった。一部でTlシンチグラムと異なる所見を呈した部位も見られ、集積機序や extraction fractionなどの点からもさらなる検討が必要と考えられた。

稿を終えるにあたり、 ^{99m}Tc tetrofosmin を供給していただいたアマシャム薬品会社に深謝いたします。

文 献

- 1) 久保敦司：循環器 木下文雄，久保敦司編核医学ノート，東京，金原出版，p 138-160，1990
- 2) 久保敦司，中村佳代子，橋本順，他：新しい心筋イメージング剤 ^{99m}Tc -PPN 1011 の第 I 相臨床試験，核医学，29：1156-1176，1992
- 3) 橋本順，久保敦司，中村佳代子，他： ^{99m}Tc -Teboroxime による心筋血流イメージング，RADIOISOTOPES 41：23-26，1992
- 4) Mousa SA, Coony JM & Williams SJ: Regional myocardial distribution of RP-30 in animal model of myocardial ischemia and reperfusion (abstr). J Nucl Med 28: 620, 1987
- 5) Kiat H, Berman DS, Maddashi J: Late reversibility of tomographic myocardial thallium-201 defects: An accurate marker of myocardial viability. J Am Coll Cardiol 12: 1456-1463, 1988
- 6) Liu P, Kiess MC, Okada RD, et al: The persistent defect on exercise thallium imaging and its fate after myocardial revascularization. Does it represent scar or ischemia? Am Heart J 110: 996-1001, 1985