

^{99m}Tc -tetrofosmin 心筋シンチグラフィの虚血性心疾患に対する 診断能の検討

— $^{201}\text{TlCl}$ と ^{99m}Tc -tetrofosmin の比較研究—

飯野 均 藤田全健 野原博一
鎌田達也 小林泰彦

東京医科大学内科学第二講座
(指導：伊吹山千晴主任教授)

【要旨】 新しい心筋血流トレーサーである ^{99m}Tc -tetrofosmin の虚血性心疾患に対する診断能を検討した。対象は虚血性心疾患が疑われ ^{99m}Tc -tetrofosmin 運動負荷心筋シンチグラフィを施行した 63 例と、 ^{201}Tl シンチグラフィを施行した 55 例で、24 例は両者を施行した。両者の比較では虚血性心疾患の診断能はほぼ同程度であった。また冠動脈別検討では感度はほぼ同等だが、特異度及び正診率がすべての冠動脈領域で ^{99m}Tc -tetrofosmin に高い傾向にあった。部位別検討では、 ^{99m}Tc -tetrofosmin の defect score は ^{201}Tl に比し前壁、中隔及び下後壁で有意に低値を示しており同部位での偽陽性を減少させるものと考えられた。診断能については両者に統計学的有意差を認めず ^{99m}Tc -tetrofosmin は ^{201}Tl と同程度の診断能を有すると考えられた。さらに心電図同期 SPECT 等の併用により心機能や局所壁運動の評価可能であり虚血性心疾患の診断において ^{99m}Tc -tetrofosmin は有用な核種と思われた。

はじめに

心筋血流イメージング製剤としては現在もなお $^{201}\text{TlCl}$ (以下 Tl と略す) が臨床の場で繁用されているが、最近、 ^{99m}Tc 標識の心筋製剤^{1,11~12)} が相次いで開発され臨床応用されてきている^{2~4)}。 ^{99m}Tc は物理的半減期が短く大量投与可能であり、 γ 線エネルギーが 140 keV と Tl に比して高く下後壁など深部病変の描出が優れていることが期待される。また事前に予約購入が必要である Tl に比し、常温で簡単に標識できるものもあり、緊急検査にも対応可能であるなどいくつかの利点を有している。今回、 ^{99m}Tc 心筋製剤の一つである ^{99m}Tc -tetrofosmin (以下 Tf と略す) を用いた運動負荷シンチグラフィ (以下 EXTf と略す) の虚血性心疾患に対する臨床

的な有用性を Tl 運動負荷シンチグラフィ (以下 EXTl と略す) と比較検討した。

対象及び方法

対象は臨床症状等より虚血性心疾患が疑われ ExTf を施行した 63 例 (男性 46 例, 女性 17 例, 平均年齢 61.1 ± 8.6 歳) と ExTl を施行した 55 例 (男性 44 例, 女性 11 例, 平均年齢 61.0 ± 9.7 歳) で、24 例 (男性 20 例, 女性 4 例, 平均年齢 61.3 ± 9.7 歳) は心事故発生や血行再建の無い 3 ヶ月以内に両者を施行した。疾患の内訳は ExTf 群では陳旧性心筋梗塞 14 例, 狭心症 27 例, 正常例 22 例, ExTl 群では陳旧性心筋梗塞 12 例, 狭心症 25 例, 正常例 18 例, 両者施行群では陳旧性心筋梗塞 5 例, 狭心症 11 例, 正常例 8 例であった。

1998 年 11 月 24 日受付, 1999 年 1 月 22 日受理

キーワード: 虚血性心疾患, ^{99m}Tc -tetrofosmin, $^{201}\text{TlCl}$, 心筋シンチグラフィ

(別刷請求先: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学内科学第二講座 飯野 均)

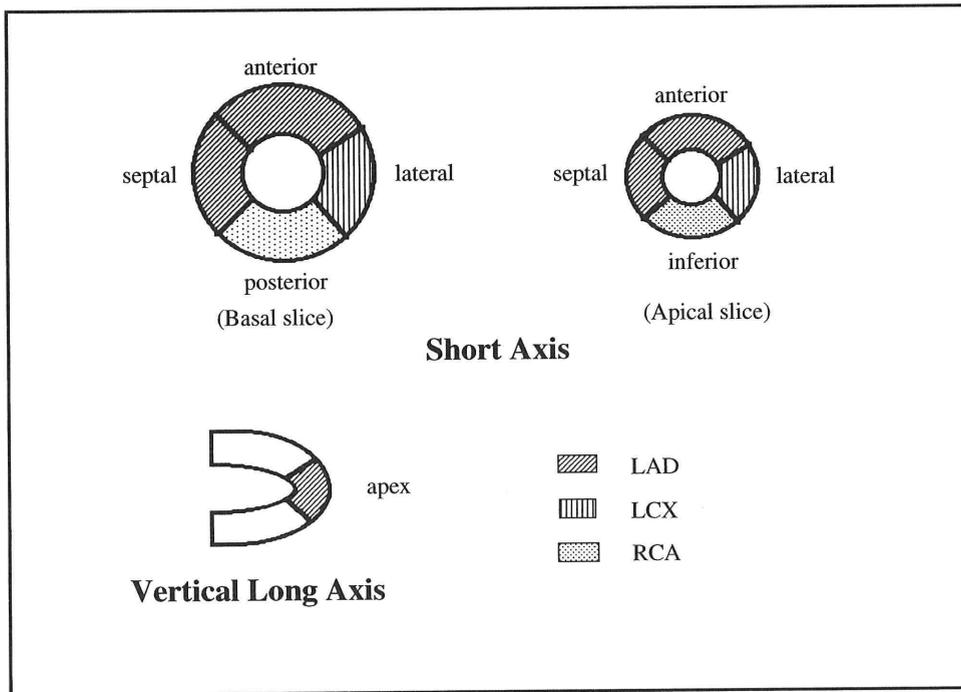


Fig. 2 SPECT Image Analysis.

Schematic presentation of two short-axis slices and vertical long-axis slice displays 9 myocardial segments and the distributions of the three major coronary arteries. LAD, left anterior descending coronary artery; LCX, left circumflex coronary artery; RCA, right coronary artery.

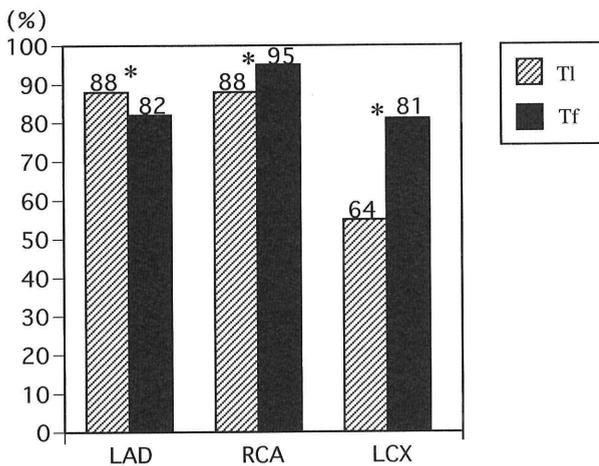


Fig. 3 Diagnostic Accuracy for Detecting Coronary Artery Disease.

Thallium and tetrofosmin were both sensitive. The p value did not indicate significance (*).

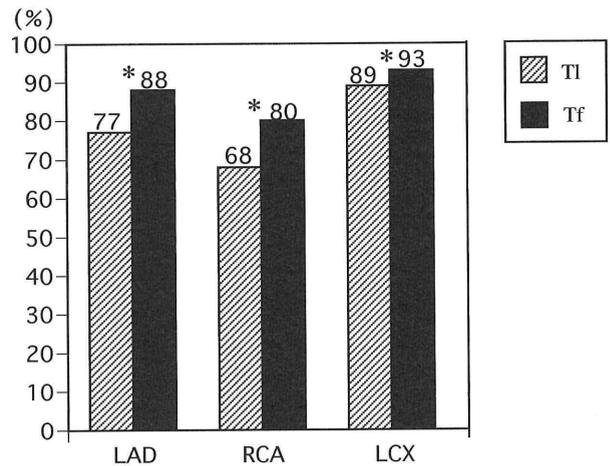


Fig. 4 Sensitivity for Detecting Individual Stenotic Arteries.

The p value did not indicate significance (*).

正診率についても特異度と同様の結果であった (Fig. 5, Tl: LAD 82%; RCA 75%; LCX 84%, Tf: LAD 86%; RCA 86%; LCX 90%).

罹患冠動脈に関わらない虚血性心疾患の診断能は

特異度及び正診率において Tf は Tl に比し高値を示したが、有意ではなかった (Fig. 6, Tl: 感度 94%; 特異度 60%; 正診率 82%, Tf: 感度 94%; 特異度 71%; 正診率 84%).

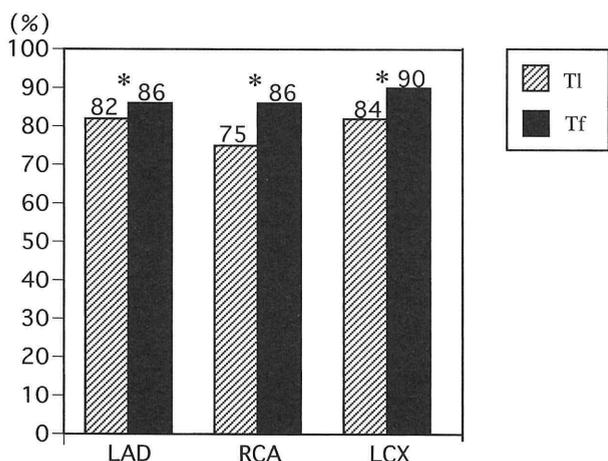


Fig. 5 Specificity for Detecting Individual Stenotic Arteries.

The p value did not indicate significance (*).

Tf と Tl 両核種を施行した 24 例における正常部及び灌流異常部の部位別 DS の比較では側壁 (Fig. 7, Tf 0.58, Tl 0.54, $p = 0.74$) 及び心尖部 (Fig. 8, Tf 0.42, Tl 0.50, $p = 0.49$) の DS は両者で差を認めなかった. しかし, 前壁 (Fig. 9, Tf 1.38, Tl 1.88, $p < 0.02$), 中隔 (Fig. 10, Tf 1.50, Tl 2.08, $p < 0.002$) 及び下後壁 (Fig. 11, Tf 2.88, Tl 3.67, $p < 0.0001$) では Tf が有意に小さかった.

考 察

現在, 心筋シンチグラフィには Tl が最も多く用いられているが, γ 線エネルギーが 70-80 keV と低く体内での吸収等により深部病変の描出能に劣ることや, 半減期が約 73 時間と長く大量投与できないことから画像がやや劣る欠点がある. そのため, 簡便に標識可能であり物理的特性に優れた種々の ^{99m}Tc 製剤が開発^{1,11-12)} されてきた.

^{99m}Tc 製剤の中でも ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -teboroxime に続いて開発された tetrafosmin は前者と異なり, 標識に熱処理が不要で調製が簡便であり, 投与15分後位でも肺や肝からのクリアランスが早いため影響が少なく投与後比較的早期より撮像可能である. 今回, 虚血性心疾患の診断能という点から Tf と Tl 両者の比較を行った.

虚血性心疾患の診断能は Tf と Tl ではほぼ同程度であった. 冠動脈別検討では Tf の感度はほぼ同等だが, 特異度及び正診率が LAD, LCX, 及び RCA のすべての領域で Tf の方が高い傾向にあったが統

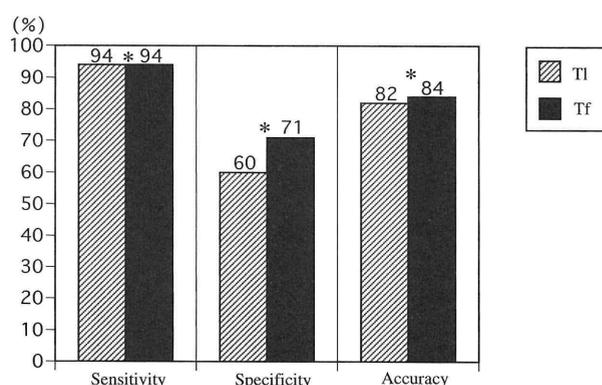


Fig. 6 Accuracy for Detecting Individual Stenotic Arteries.

The p value did not indicate significance (*).

計学的有意差は認めなかった. Tamaki らの報告等^{8-14, 17, 18)} で ^{99m}Tc 心筋製剤の冠動脈病変の診断能は感度, 特異度とも Tl とほぼ同等とされているが, 今回もほぼ同様の結果であった.

部位別検討では, ほぼ同時期 (12 週間以内) に両者施行した 24 例で比較すると Tf の defect score は前壁, 中隔及び下後壁で有意に低値を示していた. これは, Tf が比較的高いエネルギーを持つためガンマカメラに近い体表はもとより体深部でも attenuation の影響を受けにくい¹⁵⁻¹⁶⁾ と推察され, 同部位での偽陽性を減少させるものと考えられた. しかし, 今回は単一施設における 64 例という少数例での検討であったので統計学的有意差は出なかった. 今後, 症例数がさらに増加すれば診断率の差が有意となる可能性がある.

Tf の心筋への集積機序は, Platts ら^{19, 20)} のラットを用いた研究よりミトコンドリア膜を介した電位依存性の脂溶性陽イオンの拡散であると報告されており, 主に心筋血流のみを反映すると考えられている. そのため, 再分布が Tl に比べかなり少ないため心筋虚血及び viability の評価をする際は 2 回静注する必要がある. そのため, ExTl に比べ施行医の手間がかかりこの点は検査上のデメリットと成り得る.

多枝病変例においては, EXTl では左室の washout rate を算出することにより診断の補助と成り得たが EXTf では washout rate を算出できないため, これらの例では診断能が低下する可能性がある. しかし, ^{99m}Tc 心筋製剤では心電図同期 SPECT を併用する

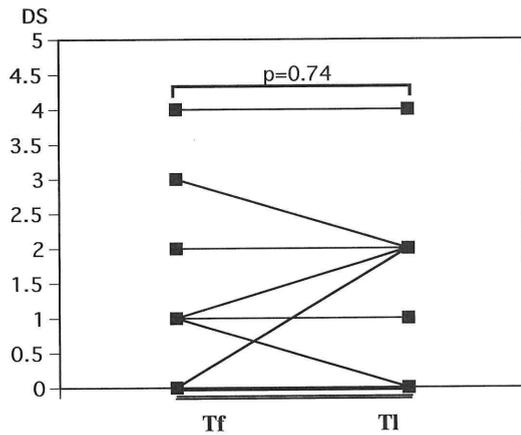


Fig. 7 Comparison of Defect Score between Tf and Tl in the Lateral Wall.

Mean Defect Score was Tf 0.58 vs. Tl 0.54, and the p value did not indicate significance ($p = 0.74$).

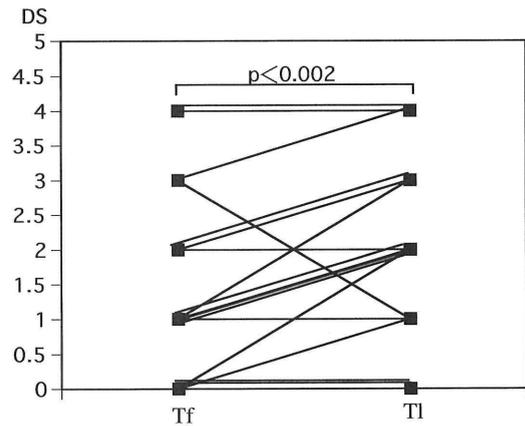


Fig. 10 Comparison of Defect Score between Tf and Tl in the Septal Wall.

Mean Defect Score was Tf 1.50 vs. Tl 2.08, and the p value indicated significance ($p < 0.002$).

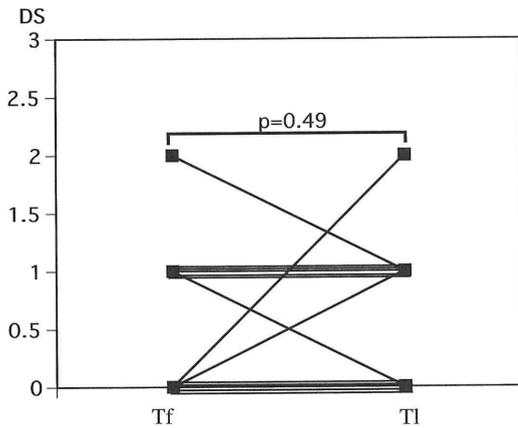


Fig. 8 Comparison of Defect Score between Tf and Tl in the Apical.

Mean Defect Score was Tf 0.42 vs. Tl 0.50, and the p value did not indicate significance ($p = 0.49$).

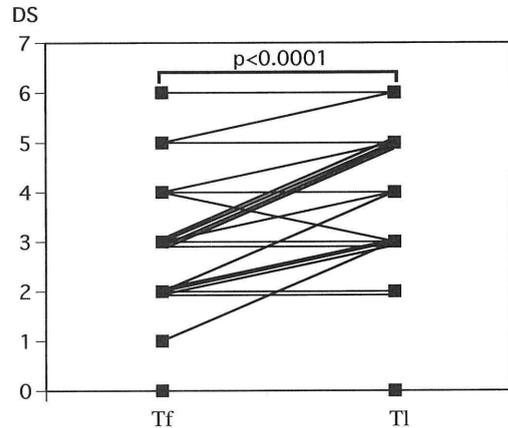


Fig. 11 Comparison of Defect Score between Tf and Tl in the Infero-posterior Wall.

Mean Defect Score was Tf 2.88 vs. Tl 3.67, and the p value indicated significance ($p < 0.0001$).

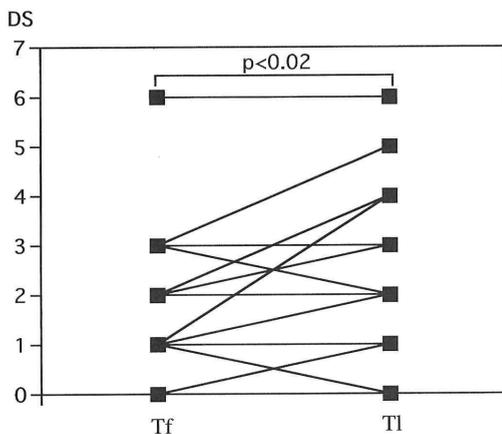


Fig. 9 Comparison of Defect Score (DS) between Tf and Tl in the Anterior Wall.

Mean Defect Score was Tf 1.38 vs. Tl 1.88, and the p value indicated significance ($p < 0.02$).

事により心機能や局所壁運動の同時評価が可能²¹⁻²⁴⁾であり多枝病変例等に於いて診断率の向上が大いに期待される。以前の心電図同期 SPECT は煩雑であり臨床の場においてあまり実用的では無かったが、近年 Germano ら^{25, 26)}の開発した方法 (QGS プログラム) を用いれば短時間でかなり正確な左心機能の測定が可能であり、より正確な viability の評価と言う点においても Tf は有用である。

総 括

Tf では LAD, LCX 及び RCA 領域において特異度が高い傾向にあり偽陽性を減少させる可能性が

示唆されたが、実際の虚血性心疾患に対する診断能はTlとほぼ同程度であった。調整が大変に簡便であり緊急時にも対応可能であるが、負荷心筋シンチグラフィ施行時は2回静注が必要であると言うデメリットがある。しかし、今後普及すると思われるのは心電図同期SPECTの併用により心機能や局所壁運動の評価が同時に可能でありデメリットを補って余りあるアドバンテージを有しており今後はTlに代わり主流の核種と成り得る。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、懇篤な御指導、御高閲を賜った東京医科大学内科学教室伊吹山千晴主任教授ならびに同大学内科学第二講座小林泰彦講師に深甚な謝意を表します。また、終始御協力を戴きました同大学内科学第二講座核医学班ならびに放射線科の諸兄に謹んで謝意を表します。

(本論文の要旨は第93回日本内科学会総会において発表した。)

文 献

- Smith FW, Smith T, Gemmell H, DasGupta P, Archar C, Davidson J : Phase I study of Tc-99m diphosphine (P53) for myocardial imaging. *J Nucl Med* **32** : 967~971, 1991
- 佐々木康人, 西村恒彦, 久保敦司, 西川潤一, 分校 久志, 玉木長良, 大嶽 達 : 新しい心筋イメージング剤 ^{99m}Tc -PPN1011 の安全性と臨床的有用性の検討—多施設による第II相臨床試験報告一. *核医学* **3** : 25~41, 1993
- 佐々木康人, 西村恒彦, 久保敦司, 西川潤一, 分校 久志, 玉木長良, 大嶽 達 : 新しい心筋イメージング剤 ^{99m}Tc -Tetrofosmin (PPN1011) の臨床的有用性の検討—多施設による第 III 相臨床試験報告一. *核医学* **30** : 257~271, 1993
- Thorley PJ, Ball J, Sheard KL, Sivananthan UM : Evaluation of ^{99m}Tc -tetrofosmin as a myocardial perfusion agent in routine clinical use. *Nucl Med Commun* **16** : 733~740, 1995
- 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, 半田俊之介, 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* **30** : 1191~1201, 1993
- Braat SH, Leclercq B, Itti R, Lahiri A, Sridhara BS, Rigo P : Myocardial imaging with Technetium-99m-tetrofosmin: Comparison of one-day and two-day protocols. *J Nucl Med* **35** : 1581~1585, 1994
- Sridhara BS, Bratt S, Rigo P, Itti R, Cload P, Lahiri A : Myocardial single-photon emission computed tomographic imaging with technetium 99m tetrofosmin: Stress-rest imaging with same day and separate-day rest imaging. *J Nucl Cardiol* **1** : 138~143, 1994.
- 足立 至, 杉岡 靖, 田中康敬, 小倉康晴, 中田信, 難波隆一郎, 辰 吉光, 西垣 洋 : 虚血性心疾患における ^{99m}Tc -Tetrofosmin 心筋シンチグラフィの有用性について— ^{201}Tl 心筋シンチグラフィとの対比—. *核医学* **30** : 351~362, 1993
- 高橋範雄, 玉木長良, 河本雅秀, 米倉義晴, 小野晋司, 野原隆司, 神野啓文, 小西淳二, 山本和高, 石井 靖 : 虚血性心疾患に対する ^{99m}Tc -PPN1011 の診断能の評価— ^{201}Tl および心機能との比較検討—. *核医学* **30** : 123~133, 1993
- Kelly JD, Forster AM, Higley B, Archer CM, Booker FS, Canning LR, Chiu KW, Edwards B, Gill HK, McPartlin M, Nagle KR, Latham IA, Pickett RD, Storey AE, Webbon PM : Technetium-99m-tetrofosmin as a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* **34** : 222~227, 1993
- Kiat H, Maddahi J, Roy LT, Van Train K, Friedman J, Resser K, Berman DS : Comparison of technetium-99m-methoxy isobutylisonitrile and thallium 201 for evaluation of coronary artery disease by planar and tomographic methods. *Am heart J* **117** : 1~11, 1989
- Larock MP, Cantineau R, Legrand V, Kulbertus H, Rigo P : ^{99m}Tc -MIBI (RP-30) to define the extent of myocardial ischemic and evaluate ventricular function. *Eur J Nucl Med* **16** : 223~230, 1990
- Tamaki N, Takahashi N, Kawamoto M, Torizuka T, Tadamura E, Yonekura Y, Okuda K, Nohara R, Sasayama S, Konishi J : Myocardial tomography using Technetium-99m-tetrofosmin to evaluate coronary artery disease. *J Nucl Med* **35** : 594~600, 1994.
- Sridhara BS, Bratt S, Rigo P, Itti R, Cload P, Lahiri A : Comparison of myocardial perfusion imaging with technetium-99m tetrofosmin versus thallium-201 in coronary artery disease. *Am J Cardiol* **72** : 1015~1019, 1993
- Hendel RC, Parker MA, Wackers FJ, Rigo P, Lahiri A, Zaret BL : Reduced variability of interpretation and improved image quality with a technetium 99m myocardial perfusion agent: Comparison of thallium 201 and technetium 99m-labeled tetrofosmin. *J Nucl Cardiol* **1** : 509~514, 1994
- Heo J, Cave V, Wasserleben V, Iskandrian AS : Planar and tomographic imaging with technetium

- 99m-labeled tetrofosmin: Correlation with thallium 201 and coronary angiography. *J Nucl Cardiol* **1** : 317~324, 1994
- 17) 鍋島光子, 富口清二, 辻 明德, 中島留美, 古嶋昭博, 高橋陸正, 松本雅政典, 木村一美, 秦江弘文: 虚血性心疾患における^{99m}Tc-Tetrofosmin (PPN1011) 心筋 SPECT の検討. *PADIOISOTOPES* **43** : 9~14, 1994
- 18) Zaret BL, Rigo P, Wackers FJT, Hendel RC, Braat SH, Iskandrian AS, Sridhara BS, Jain D, Itti R, Serafini AD, Goris ML, Lahiri A : Myocardial perfusion imaging with ^{99m}Tc tetrofosmin. Comparison to ²⁰¹Tl imaging and coronary angiography in phase III multicenter trial. *Circulation* **91** : 313~319, 1995
- 19) Platts EA, North TL, Pickett RD, Kelly JD : Mechanism of uptake of technetium-tetrofosmin. I: Uptake into isolated adult rat ventricular myocytes and subcellular localization. *J Nucl Cardiol* **2** : 317~326, 1995.
- 20) Younes A, Songadele JA, Maublant J, Piatts E, Pickett R, Veyre A : Mechanism of uptake of technetium-tetrofosmin. II: Uptake into isolated adult rat heart mitochondria. *J Nucl Cardiol* **2** : 327~333, 1995.
- 21) Marzullo P, Sambuceti G, Parodi O, Gimelli A, Picano E, Giorgetti A, Labbate A : Regional concordance and discordance between rest thallium 201 and sestamibi imaging for assessing tissue viability: Comparison with postrevascularization functional recovery. *J Nucl Cardiol* **2** : 309~316, 1995.
- 22) 汲田伸一郎, 隈崎達夫: ^{99m}Tc-MIBI 心拍同期心筋シンチグラフィを用いた心機能解析 map の開発—三検出器ガンマカメラシステムによる臨床応用—. *核医学* **31** : 43~52, 1994
- 23) 戸山卓二, 西村恒彦, 植原敏勇, 下永田剛, 林田孝平, 石田良雄, 野々木宏, 土師一夫: 虚血性心疾患における^{99m}Tc-tetrofosmin を用いた心筋灌流および左室壁運動の同時評価. *核医学* **31** : 1~9, 1994
- 24) Williams KA, Taillon MS : Left ventricular function in patients with coronary artery disease assessed by gated tomographic myocardial perfusion images comparison with assessment by contrast ventriculography and first pass radionuclide angiography. *J Am Coll Cardiol* **27** : 173~181, 1996
- 25) Germano G, Kavanagh PB, Su HT, Mazzanti M, Kiat H, Kiat H, Hachamovitch R, Van Train KF, Areeda JS, Berman DS : Automatic reorientation of three-dimensional, transaxial myocardial perfusion SPECT images. *J Nucl Med* **36** : 110~119, 1995
- 26) Germano G, Kiat H, Moriel M, Mazzanti M, Su HT, Van Train KF, Berman DS : Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* **36** : 2138~2147, 1995

Comparison of Tc-99m tetrofosmin and thallium-201 for evaluation of coronary artery disease

Hitoshi IINO, Masatake FUJITA, Hirokazu NOHARA, Tatsuya KAMADA, Yasuhiko KOBAYASHI

The Second Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University
(Director: Prof. Chiharu IBUKIYAMA)

PURPOSE: Tetrofosmin (Tf) is a new Tc-99m labeled myocardial imaging tracer with improved handling and kinetics. The aim of this study was to evaluate diagnostic accuracy of stress Tf SPECT in patients with suspected ischemic heart disease compared with thallium-201 SPECT.

METHODS: 63 patients were studied with stress/rest Tf SPECT and 55 patients were studied with stress thallium SPECT. 24 patients were studied by both methods and all had coronary angiography. **RESULTS:** Sensitivity and specificity to detect coronary artery disease were both quite sensitive; 94% and 60% for thallium vs. 94% and 71% for Tf ($p = \text{NS}$). The diagnostic accuracy for detecting significant stenosis (over AHA 75%) in the individual vessel lesion were similar for thallium and Tf: LAD 88% vs. 82%, LCX 61% vs. 81%, RCA 88% vs. 95%, but specificity and accuracy were higher for tetrofosmin than for thallium ($p = \text{NS}$): LAD specificity 77% vs. 88%, accuracy 82% vs. 86%, LCX specificity 61% vs. 81%, accuracy 84% vs. 90%, RCA specificity 68% vs. 80%, accuracy 75% vs. 86%. Visual assessment of the images suggested the Tf showed a smaller defect score in the anterior wall ($p < 0.02$), septal wall ($p < 0.002$), and infero-posterior wall ($p < 0.0001$). These data indicate that Tf could reduce false positive results in these areas. **CONCLUSION;** Tf is a valuable myocardial tracer to detect coronary artery disease with a level of accuracy similar to that of thallium. Moreover, gated SPECT yields clinically useful additional information such as ejection fraction and wall motion.

〈**Key words**〉 Coronary artery disease, Tetrofosmin, Thallium, SPECT
