

## 講演

## 心筋SPECTの診断精度向上へのアプローチ ～ 負荷に伴う諸問題の解決法 ～

### An Approach to Improve Diagnostic Yields of Myocardial Perfusion SPECT ～ Solutions for Problems with Stress Testing ～

笠井 督雄 KASAI Tokuo

Key words : 心筋SPECT, アデノシン, 診断精度

#### 《はじめに》

負荷心筋SPECTには豊富なエビデンスがあるが、多くは海外からの報告である。海外では運動負荷のエンドポイントとして症候限界性を原則とし、薬剤負荷でアデノシンを用いる場合には、 $140\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の6分間投与で行われている。負荷検査であるから負荷が不十分であれば診断感度は低下する。我が国では運動負荷の場合、年齢別予想最大心拍数の85%到達をもって負荷十分としていることが多く、薬剤負荷ではアデノシン $120\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の6分間投与が原則である。しかしこれらはいずれも負荷が十分でない可能性が高い。負荷不十分で得られた欠損スコアを基にリスクや予後を推定した場合、過小評価に陥る危険性がある。

本報告では、負荷不十分に伴う診断精度の低下や問題点を確認し、その解決法をいくつか紹介する。

#### 《負荷法と放射線核種、血流予備量比との関係》

まず生理的な冠血流について確認しておきたい。冠血流は安静時に比べ負荷時には最大4～5倍増加する。しかし冠動脈に狭窄があると、その程度に応じて最大血流量は低下する。負荷時に安静時の何倍血流が増えるかを表したものが冠血流予備量比である。負荷心筋SPECTでは、冠血流予備量比が良好な健常部と比べ、有意狭窄部では低下しているため、血流トレーサーが相対的に少なく心筋に取り込まれる。トレーサーの濃度分布の違いがそこから放出される $\gamma$ 線の密度の違いとして

画像上の濃淡として現われてくる。従って、虚血は健常部と血流予備量比の差が大きいほど検出しやすくなる。負荷による血流増加量は負荷法によって差があるため、血流予備量比も異なってくる。一般に運動では2～3倍、アデノシンでは3～5倍である<sup>1)</sup>。従って健常部と虚血部のトレーサーの取込み濃度差が大きくなるのは運動よりアデノシン負荷であり、血流SPECTの負荷法としてはアデノシン負荷の方が理論上診断感度が高いことになる。実際、症候限界性の運動負荷とアデノシン負荷( $140\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の6分間投与)を同一症例で比較した試験では、アデノシン負荷の方が有意に血流欠損サイズが大きかった(15.3% vs. 12.6%;  $p<0.01$ )<sup>2)</sup>。

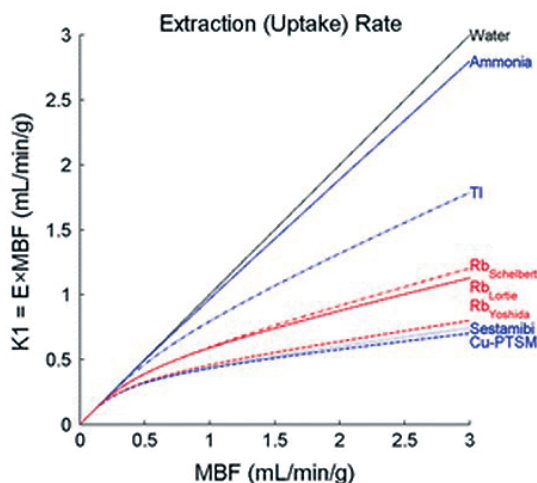


図1 心筋血流トレーサーの心筋抽出率  
水やアンモニアは高血流領域でも抽出率が保たれており血流トレーサーとして理想的であるが、Sestamibi等のTc-99m製剤は心筋抽出率が低く、血流追従性があまりよくない。[1]

虚血の検出感度は核種の影響も受ける。心筋へのトレーサー取り込み量は冠血流の増加に伴って増加するが、核種によって心筋抽出率が異なるため差が出る。水やアンモニアは高血流領域でも抽出率が保たれており血流トレーサーとして理想的である。Tl-201は血流追随性が良い方だが、Sestamibi等のTc-99m製剤は心筋抽出率が低く、血流追随性があまりよくない。従って低血流状態の安静時と高血流状態の負荷時で、トレーサーの心筋摂取量に差がつきにくく、Tc-99m製剤はTl-201に比べて虚血検出感度が低くなりやすい(図1)<sup>3)</sup>。

このように負荷法や核種の違いにより虚血検出の感度に差が生じる可能性があることをまず理解しておく必要がある。

#### 《運動負荷終了点と負荷陽性頻度》

虚血の診断として負荷心電図は低侵襲で簡便な検査法として確立している。運動終了点は症候限界性を原則とするが感度は50%程度とあまり高くない<sup>4)</sup>。心筋SPECTの負荷法としても症候限界性に行うことが推奨されているが<sup>5)</sup>、トレーサー静注後1分以上運動を継続する必要がある。しかし運動終点を症候限界に一致させることは難しく、実際には年齢別予想最大心拍数の85%を超える時点(target HR)を負荷終了点としていることが多い。しかし、このtarget HRを運動終了とした場合、症候限界で終了とした場合より虚血性ST低下の出現頻度が低くST低下の程度も少ないため、虚血感度低下や過小評価が危惧される(図2)<sup>6)</sup>。運動負荷終了点に関して、最高血圧と最高心拍数の積であるDouble Product > 25,000をもって負荷十分とされていたことがある。Double Productは中心血圧を用いた場合心仕事量とよく相関するが、年齢、動脈硬化等による末梢からの反射波の影響が中心血圧と上腕動脈の血圧とで異なる。したがって上腕動脈血圧から求めたDouble Productは中心血圧から求めた場合より心仕事量との相関性が低い。現在運動負荷検査において、Double Productを運動終了点の基準として推奨しているガイドラインはない。Target HRも運動終点の指標として推奨されておらず<sup>5)</sup>、海外からのエビデンスは症候限界性の運動負荷に伴う結果であるため、Target HRを運動終点として得られた虚血重症度は、虚血の程度だけでなく、エ

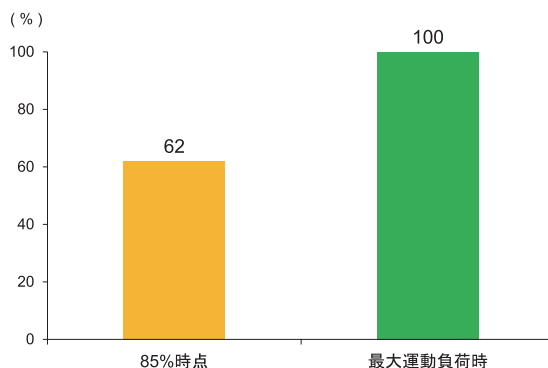


図2 Target HRは虚血を過小評価する  
症候限界性に運動負荷心筋シンチを行い、虚血性ST低下と可逆性欠損を認めた232例での検討。Target HRの時点では有意なST低下は62%でしか認めておらず、この時点で運動を終了すると虚血を過小評価することが危惧される。[6]

ビデンスに基づいた予後予測においても過小評価が危惧される。

#### 《気管支喘息の活動性評価とアデノシン負荷》

気管支喘息患者は既往も含めて日本の添付文書上、アデノシンは禁忌となっている。しかし欧米では活動性がないと判断した場合にはアデノシン負荷が行われている。ガイドラインでも、負荷当日喘鳴を聴取した場合と有意な反応性気道疾患がある場合のみ禁忌とされている<sup>5)</sup>。実際、筆者が留学していたNew YorkのSt. Luke'sの病院でも運動が十分に行えない気管支喘息患者のほとんどがアデノシンまたはジピリダモールで負荷を行っていたが、活動性がないことを確認した上で行っていたので喘息発作が誘発されることは皆無であった。

上記を踏まえ、当院では2013年より活動性がないことを確認した上で気管支喘息例に対して積極的にアデノシン負荷を行っている。2011-2012年の期間ではアデノシン負荷は行われておらず、その分運動やドブタミン負荷が多く行われている。負荷不十分をtarget HRに達しなかった場合とするとこの期間の負荷不十分は31.6%と高率であった。一方2013-2014年の期間ではアデノシン負荷が積極的に行われ、負荷不十分は7.9%と有意に減少した( $p=0.008$ , 図3)。活動性の確認には図4の質問票を用い、最終発作が2週間以内であった場合と、検査室で喘鳴を聴取した場合を活動性ありと判断し、アデノシン負荷は行わないようにしている。副作用は軽度の喘鳴が1例にのみ認められたが呼吸困難感は軽度であり、アミノフィリンの

	2011-2012	2013-2014	p-値
気管支喘息例 n, (%)	19 (1.8)	60 (4.8)	< 0.001
年齢	70±12	69±12	n.s.
男性 n, (%)	12 (63.2)	34 (54.0)	n.s.
負荷法 n, (%)			
Ergometer	10 (52.6)	8 (13.3)	< 0.001
Adenosine	0 (0)	44 (73.3)	< 0.001
Dobutamine	7 (36.8)	8 (13.3)	0.116
安静のみ	2 (0.2)	0 (0)	n.s.
負荷不十分	6 (31.6)	5 (7.9)	0.008

図3 当院の気管支喘息例における負荷法の実際と負荷不十分の割合

2011-2012の期間ではアデノシン負荷は行われていない。その分運動やドブタミン負荷が多く行われているが、負荷不十分が31.6%と高率であった。一方2013-2014の期間ではアデノシン負荷が積極的に行われ、負荷不十分は7.9%と有意に減少した。

気管支喘息に関する質問票	
1. 気管支喘息で治療中である	はい / いいえ
2. 最近2週間以内に発作を起こした。	はい / いいえ
3. 気管支喘息の発作を2回以上起こしたことがある	はい / いいえ
4. 気管支喘息で入院したことがある	はい / いいえ
5. 気管支喘息で点滴のために連日通院したことがある	はい / いいえ
6. 気管支喘息で内服または吸入薬を常用したことがある	はい / いいえ
7. 小児喘息だったが現在は治っている	はい / いいえ
8. 気管支喘息と医師から言われたことがある	はい / いいえ
9. 気管支喘息の家族歴がある	はい / いいえ
10. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) といわれている	はい / いいえ
11. 肺気腫といわれている	はい / いいえ
12. 慢性気管支炎といわれている	はい / いいえ

ご協力ありがとうございました。  
東京医科大学八王子医療センター放射線部核医学科・循環器内科

図4 気管支喘息に関する質問票

2週間以内に発作を起こしているか、当日喘鳴を聴取した場合“活動性”と判断する。2回以上の発作や点滴のための連日の通院、入院の既往は真の気管支喘息の可能性を示唆するが、活動性とはあまり関係しない。COPDや肺気腫、慢性気管支は喘息の合併がなければアデノシン負荷可能。喘息合併例は喘息の活動性を同じ様に評価する。

投与も不要で負荷は6分間完遂できた。2013年11月1日から2014年10月31日までの1年間に当院で行われた負荷心筋SPECTは1,252件で、問診上気管支喘息および既往患者は60例(4.8%)であった。その内“活動性”と判定されたのは4例(7%)のみであり、気管支喘息患者の93%はアデノシン負荷が可能であったと考えられる。

《薬剤(アデノシン)負荷の負荷不十分とその対処法》

アデノシン負荷における世界標準の投与法は140μg/kg/minの6分間持続投与である。一方、

日本での推奨投与法は120μg/kg/minの6分間持続投与である。この投与法が決まった背景として、90%以上の1枝病変が確認されている38例に140μg/kg/minと120μg/kg/minをクロスオーバー法で投与して診断精度や副作用が検討された。結果として、140μg/kg/minでは副作用(主に血圧低下)発現率が高く、120μg/kg/minでも診断感度は同等であったため120μg/kg/minが推奨された<sup>7)</sup>。しかし、虚血の評価が存在診断にとどまっておらず、extentやseverityは考慮されていない。一方、米国で行われたアデノシン負荷と運動負荷の直接比較ではアデノシン負荷の方が運動負荷よりトレーサーの心筋集積率が<sup>8)</sup>、血流欠損サイズが有意に大きかった(15.3% vs 12.6%, p<0.01)<sup>9)</sup>。これはアデノシンの方が運動より血流予備量比を増加させることと一致している<sup>1)</sup>。日本でも同様に直接比較されたが、血流欠損サイズには差がなかった(13.1 vs 14.4, n.s.)<sup>10)</sup>。同一症例での検討においては、負荷が十分であれば理論上アデノシン負荷の方が欠損サイズが大きくなるはずであり、米国の検討ではこの理論に一致した結果が得られた。しかし日本の検討ではむしろ運動負荷の方が欠損サイズが大きめであった。これは120μg/kg/minという用量設定がそもそも最大充血誘発には足りない可能性を示唆している。

アデノシン負荷で120μg/kg/minが用量不足で負荷不十分になってしまうとしたらどうすればよいのか。我々が考案したのは中強度の運動負荷の併用である。運動をすると心仕事量が増加するため心筋代謝が亢進する。これに伴い心筋酸素分圧

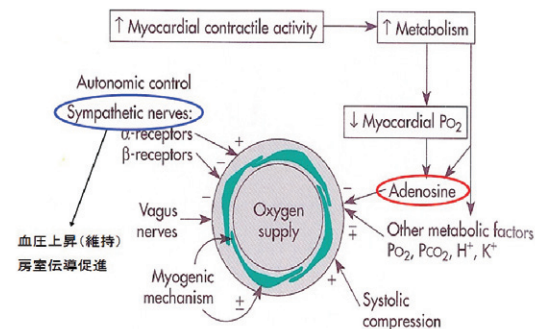


図5 運動に伴う内因性アデノシンの導入  
運動をすると心仕事量が増加するため心筋代謝が亢進する。これに伴い心筋酸素分圧が低下し、これがtriggerとなって内因性アデノシンが増加して微小循環を拡張し、低下した酸素分圧を補う一連の反応が起こる。運動により交感神経活性も亢進するため、アデノシンの副作用である房室伝導障害や血圧低下を相殺して副作用発現の減少が期待できる。

## Adenosine + Ergometer Protocol

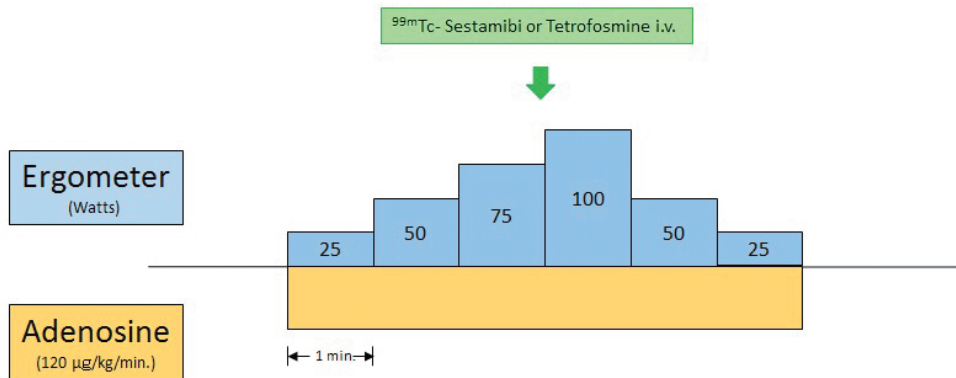


図6 Adenosine + Ergometer Protocol  
運動はアデノシン投与と同時に開始し、25Wから100Wまで漸増して漸減して終了する。100Wまで漕げない例ではできるレベルまでで行う。

### Sensitivity

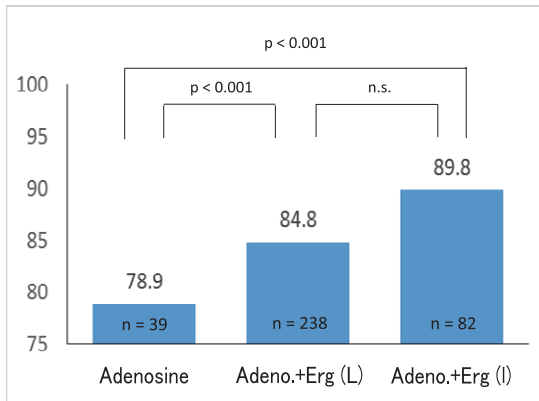


図7 中強度運動負荷併用による診断感度向上  
負荷心筋SPECTと冠動脈造影を3か月以内に施行し得た連続359例での検討では、アデノシン単独負荷と比べ、中等度運動負荷併用で大きく診断感度が改善した。Erg: Ergometer, (L): 低用量(≤25W); (I): 中強度(>50W)。

### Summed Difference Score

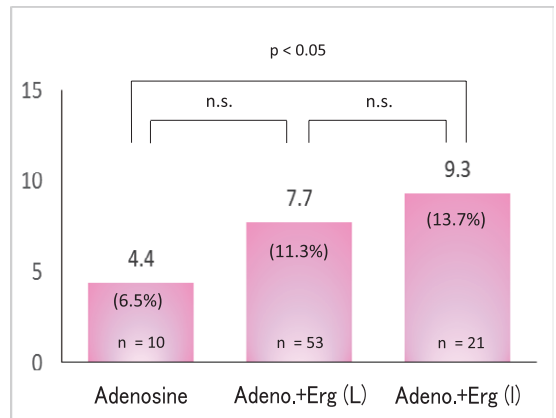


図8 中強度運動負荷併用による多枝病変例の虚血検出  
多枝病変84例での検討。アデノシン単独では多枝病変でも虚血が10%を下まわり、軽症虚血と判定されてしまったが、中強度運動負荷併用により13.7%の高度虚血が誘発されており、多枝病変における過小評価を軽減する効果が期待できる。

が低下し、これが trigger となって内因性アデノシンが増加して微小循環を拡張し、低下した酸素分圧を補う一連の反応が起こる(図5)。アデノシンは通常通り120µg/kg/minで6分間投与し、運動はアデノシン投与と同時に開始して25Wから100Wまで漸増し、漸減して終了する(図6)。100Wまで漕げない例ではできるレベルまでで行う。このプロトコルにより外から投与するアデノシンと運動により動員される内因性アデノシンが相まって、負荷不十分を補えると仮定した。負荷心筋SPECTと冠動脈造影を3か月以内に施行し得た連続359例での検討では、アデノシン単独負

荷と比べ、中等度運動負荷(平均約80W)併用で大きく診断感度が改善した(78.9% vs. 89.8%,  $p < 0.001$ ; 図7)。負荷心筋SPECTで過小評価しがちな多枝病変84例の検討では、アデノシン単独では虚血が10%を下まわり、軽症虚血と判定されてしまう。しかし中強度運動負荷併用により13.7%の高度虚血が誘発されており、多枝病変における過小評価を軽減する効果が期待できる( $p < 0.05$ ; 図8)。

### 《ドブタミン負荷の不十分とその対処法》

ドブタミン負荷は運動が十分でできず、気管支喘

## Dobutamine + Ergometer Protocol

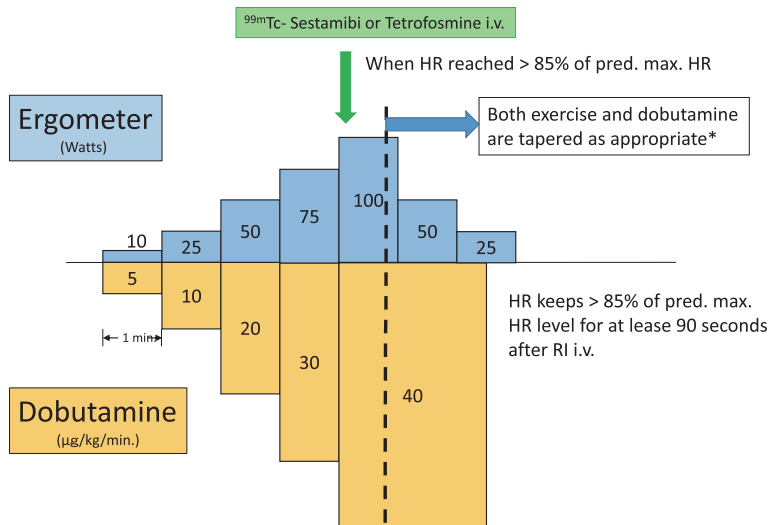


図9 Dobutamine + Ergometer Protocol

ドブタミンは1分ごとに、 $40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで増量する。運動は10Wから1分ごとに100Wまで強度を上げる。Target HRを超えたらトレーサーを静注し、運動もドブタミンも90秒以上target HRを超えているように調整しながら減量し終了する。

息がある場合などに選択される第三の負荷法である。診断精度はジピリダモールやアデノシンと同等とみなされているが<sup>11)</sup>、Tc-99m製剤では感度がやや低下すると報告されている<sup>12)</sup>。当院では運動が十分にできない患者が、活動性のある気管支喘息やカフェインを摂取してきてしまった場合にドブタミン負荷が選択されている。2010-2012の期間にドブタミン負荷心筋SPECTが行われたのは18例で、target HRに達しなかった負荷不十分例が14例(77.8%)に上った。これでは過小評価が避けられないと判断し、2013-2014には100Wまでの中強度の運動負荷を併用した(図9)。その結果、負荷不十分は1例もなかった。最高心拍数、ダブルプロダクトは2010-2012と比べ優位に増加した(117.5 vs. 140.5,  $p < 0.001$ ; 19,971 vs. 27,641,  $p < 0.001$ )。ドブタミン負荷では終了後高心拍が長時間継続し、患者に不快感を与えがちであるが、本プロトコルでは回復期2分の時点での心拍数がドブタミン単独負荷と比べて有意に減少しており(2.7% vs 24.2%,  $p < 0.001$ )、患者もより快適に検査を受けることができると考えられる。負荷に要する時間と負荷室占拠時間も有意に短く(700.3秒 vs. 362.8秒,  $p < 0.001$ ; 1,240.5秒 vs. 586秒,  $p < 0.001$ )、検査のスループット向上にも貢献できる方法と考えられた。近年高齢患者が多く、心不全

や冠動脈疾患等で $\beta$ 遮断剤を服用している患者も少なくない。 $\beta$ 遮断剤は長時間作動タイプのものが処方されていることが多く、検査当日を控えただけでは運動負荷においてもドブタミン負荷においてもtarget HRに達しないことが多い。このような場合においても中強度運動負荷併用のプロトコルは有用である。

## 《まとめ》

運動負荷においても薬剤負荷においても従来から踏襲されている負荷法を継続している施設が多いと思われるが、一度自施設の診断精度を算出してみていただきたい。感度、特異度が80~90%程度にならない場合には何かしら原因が存在するはずである。とくにTl-201からTc-99m製剤に切り替えた場合、心筋抽出率の違い等から同じ負荷法では診断感度が低下する可能性がある。

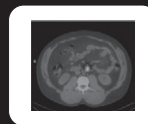
現在我が国で広く行われている負荷法は、運動負荷であっても薬剤負荷であっても負荷不十分になる可能性が高い。このことを踏まえて画像の解釈を行う必要があり、可能であれば負荷不十分を減らす工夫を取り入れることをお勧めする。本稿が負荷心筋SPECTの画像解釈と負荷法の再考にお役に立てれば幸いである。

## 《参考文献》

- 1) Leppo JA. Comparison of pharmacologic stress agents. J Nucl Cardiol 1996;3:S22-S26.
- 2) Nishimura S, Mahmarian JJ, Boyce TM, et al. Equivalence between adenosine and exercise thallium-201 myocardial tomography: a multicenter, prospective, crossover trial. J Am Coll Cardiol 1992;20:265-75.
- 3) Klein R, Beanlands RSB, deKemp RA. Quantification of myocardial blood flow and flow reserve: Technical aspects. J Nucl Cardiol 2010;17:555-70.
- 4) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;34:2949-3003.
- 5) ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. J Nucl Cardiol. 2016. doi:10.1007/s12350-015-0387-x.
- 6) Jain M, Nkonde C, Lin BA, Walker A, Wackers FJ. 85% of maximal age-predicted heart rate is not a valid endpoint for exercise treadmill testing. J Nucl Cardiol. 2011;18:1026-35.
- 7) 坂田, 西村恒, 山崎, 西村重, 梶谷, 児玉他. SUNY4001(アデノシン)負荷<sup>201</sup>Tl心筋シンチグラフィの虚血検出に関する検討. 核医学 2004;41:123-32.
- 8) Pennell DJ, Ell PJ. Whole-body imaging of thallium- 201 after six different stress regimens. J Nucl Med. 1994;35:425-8.
- 9) Nishimura S, Mahmarian JJ, Boyce TM, Verani MS. Equivalence between adenosine and exercise thallium-201 myocardial tomography: a multicenter, prospective, crossover trial. J Am Coll Cardiol. 1992;20:265-75.
- 10) 西村重, 西村恒, 山崎, 土井, 小西, 岩崎他. <sup>201</sup>Tl心筋シンチグラフィにおけるSUNY4001負荷法の臨床第Ⅲ相試験. 核医学 2004;41:143-54.
- 11) Travain MI, Wexler JP. Pharmacological stress testing. Semin Nucl Med. 1999;29:298-318.
- 12) Wu JC, Yun JJ, Heller EN, Dione DP, DeMan P, Liu YH. Limitations of dobutamine for enhancing flow heterogeneity in the presence of single coronary stenosis: implications for technetium-99m-sestamibi imaging. J Nucl Med. 1998;39:417-25.

GE Healthcare

From  
Late  
Disease  
to  
Early  
Health



GEはEarly Health実現に向けてMolecular Imagingを使って世界の医療における変革を推進し、疾患が進行してからの医療(Late Disease)から早期診断・早期治療(Early Health)の確立を目指します。



GE imagination at work

販売名称：X線CT組合せ型PET/CT装置 Optima PET/CT500, Discovery PET/CT 600  
 薬事承認番号：221AC8ZK00029000  
 販売名称：核医学診断用装置 Discovery NM/CT 670  
 薬事承認番号：222AC8ZK00088000  
 販売名称：放射性医薬品合成設備 FASTab  
 薬事承認番号：223008ZK00445000

DOC1215724