
心筋虚血検出における負荷検査の基礎

金沢大学大学院医学系研究科 バイオトレーサー診療学

滝 淳一

Stress test for cardiac image

- ◆Exercise
- ◆Pharmacologic stress
 - ◆Coronary vasodilator
 - ◆Dipyridamole, ATP, Adenosine
 - ◆Inotropic chronotropic augmentation
 - ◆Dobutamine, Isoproterenol
 - ◆Coronary vasoconstriction
 - ◆Ergonovinc, Hyperventilation, Acethylcholine
- ◆Atrial pacing
- ◆Mental stress
- ◆Cold pressor test

Kanazawa Univ. Nucl Med. J. Taki

図1

心筋負荷検査としてはスライドのごとく多くの検査がある。この中で負荷心筋血流 SPECT 検査として用いられているものは、運動負荷、血管拡張薬としてのジピリダモール、ATP、アデノシン、ならびにドブタミンである。

Exercise Stress

Preferred stress modality in patients who can exercise adequately

Contraindication

Aortic stenosis, AAA, TAA, LBBB,
Ventricular paced rhythm

Limited capacity

HF, Left main coronary stenosis,
severe HT, HCM with outflow
obstruction, COPD, poor motivation

Kanazawa Univ. Nucl Med. J. Taki

図2

運動負荷は最も一般的かつ基本的な負荷法であり、運動可能な人には原則として第一選択とする。ただしスライドに示した禁忌疾患では薬剤負荷を用いる。

Pharmacological stress myocardial perfusion scintigraphy

1. It does not require that the patients be able to exercise

Soon after myocardial infarction (<5 days)
 β-blocking drugs that limit HR response
 Peripheral arteriosclerotic vascular disease
 Orthopedic problems (arthritis, low back pain, etc.)
 History of stroke
 Poor exercise capacity, poor motivation to exercise
 LBBB (false-positive scan in septum)
 Chronic pulmonary disease

2. It can be easily and safely performed

3. It produces near maximal hyperemic response, obviating the need for maximal exercise stress

Caffeine intake should be withheld for 24 hr before testing

Kanazawa Univ. Nucl Med. J. Taki

Pharmacological stress agents

| | T 1/2 | Dose | Time |
|-------------------------------|------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Coronary vasodilator | | | |
| | | mg/Kg/min | min |
| Dipyridamole | 20-30 min | 0.142 | 4 |
| Adenosine | < 2-10 sec | 0.12 | 6 |
| ATP | 10-30 sec | 0.16 | 5 |
| Inotropes/chronotropes | | | |
| | | μg/Kg/min | min |
| Dobutamine | 2 min | 5-40 | 3 x stages |
| ± atropine | 0.5-1.0 mg | | |
| Arbutamine | 8 min | Up to 10μg/Kg or 0.8μg/Kg/min | automated closed-loop delivery |

Kanazawa Univ. Nucl Med. J. Taki

Adverse effects of pharmacological stress

| | Dipyri | Adeno | ATP | Dobu |
|------------|--------|-------|-----|------|
| Chest pain | 20 | 34 | 35 | 31 |
| Headache | 12 | 21 | 12 | 14 |
| Flushing | 3 | 35 | 6 | 14 |
| Dyspnea | 3 | 19 | 4 | 13 |
| ECG abn. | 12 | 20 | 22 | 50 |
| AV block | | 7 | 4 | |
| Hypoten. | 5 | 3 | 1 | 0 |
| Abdomen | 5 | 15 | 6 | |

JNC 1994, JNM 97:577, 98:582 etc

Kanazawa Univ. Nucl Med. J. Taki

図 3

運動負荷の禁忌患者においては血管拡張薬による負荷を行う。安全に亜最大冠血流を得ることができ。ただし喘息患者では気管支収縮を喚起することがあるので禁忌である。これら血管拡張薬はカフェイン類により拡張作用がブロックされるので、24時間前よりカフェインを含む飲み物や、薬剤を摂取しないことが肝要である。左脚ブロック患者では運動負荷により中隔に偽陽性所見が高率に出現するので薬剤負荷を行う。これにより擬陽性所見をかなり低減できる。

図 4

薬剤負荷に用いる薬剤の血中半減期、投与量などを示した。投与開始後の効果発現はジピリダモールで6-7分、ATPとアデノシンでは1分である。ドブタミンは10分以内に効果が発現する。

図 5

各薬剤の副作用発現率を%で示した。アデノシン、ATPでは副作用の頻度が高いが、投与中止により速やかに副作用の消失をみるので安全性は高い。

Myocardial Tracer Uptake

| | First-pass EF (canine) | E max (rat) | E net at 5 min (rat) |
|-------------|---------------------------|----------------|-------------------------|
| Tl-201 | 82-88 % | 0.80 | 0.60 |
| MIBI | 68 % | 0.39 | 0.41 |
| Tetrofosmin | 54 % | 0.30 | 0.30 |

EF: extraction fraction

E max : maximal tracer extraction

E net : net tracer extraction

Kanazawa Univ. Nucl Med. J. Taki

図 6

負荷心筋血流検査の検出率を決定する重要な要素の一つとして心筋血流トレーサの性質がある。一回通過での心筋のトレーサ摂取率が高いほど血流をより正確に反映することになり、虚血の描出能が高くなる。この観点からは Tl が最も優れている。

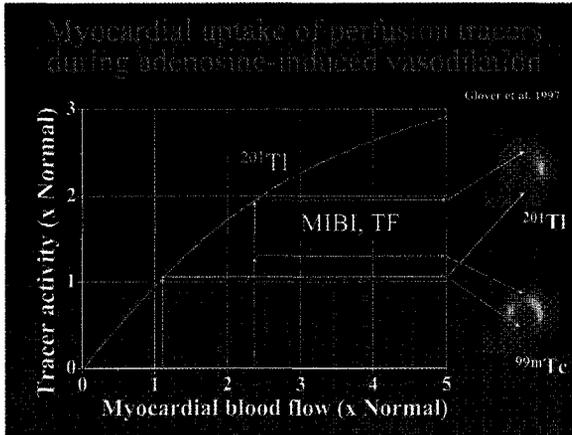


図 7

犬の実験におけるアデノシン負荷時の血流増加に対する、Tl-201と Tc 心筋血流製剤の心筋集積の関係を示したものである。Tl に比べ Tc 心筋血流製剤では高血流域での心筋集積が低いため、同一の血流増加状態でも安静時に対する集積差が少なくなり、図右方に示したように正常と虚血部のコントラストが低下する。

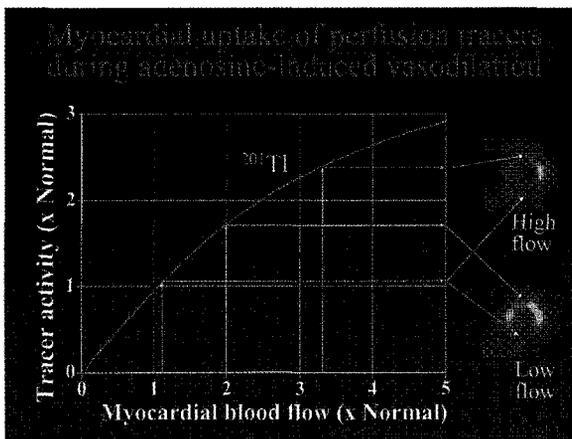


図 8

薬剤負荷による血流増加が軽度な場合と高度な場合を比較した模式図である。黄色の曲線が示すように Tl-201 では、図右下段のように血流増加が 2 倍しかえられない場合は 3 倍以上得られた場合に比べ正常、虚血部のコントラストが低くなる。したがってより高血流が得られるように血管拡張薬を十分に投与する必要がある。しかしながら Tc 心筋血流製剤（緑の曲線）では高血流域での集積増加は頭打ちとなり血流増加の効果（正常と虚血部のコントラスト）が画像として表現できにくくなる。

Myocardial uptake of perfusion tracers during adenosine or exercise stress

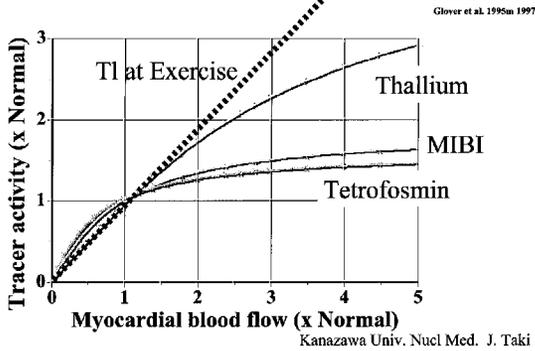


図9

点線は運動負荷での Tl-201 の集積を示したものである。集積は血流増加と比例して直線的に増加している。従って薬剤負荷より低い血流増加でも良好な虚血部コントラストを表現できる。

Relation between increase in MIBI retention and flow reserve by flowire in human

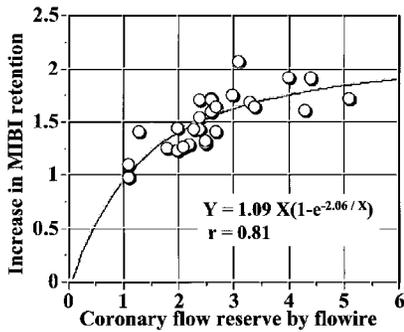


図10

人における冠動脈血流増加予備能（ドップラーフローワイヤーで測定）と MIBI の心筋集積の関係をみたものである。犬での実験と同様に高血流域では血流増加に比べて MIBI の集積増加は頭打ちになる。約3倍の血流増加があれば正常部と虚血部コントラストが表現でき、それ以上の血流増加はコントラスト増加にあまり寄与しないことが推測される。

Myocardial uptake of Tl and Tetrofosmin during adenosine-induced vasodilation

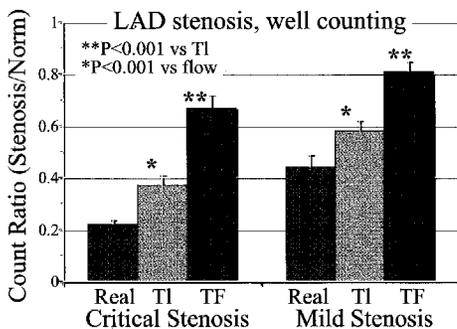
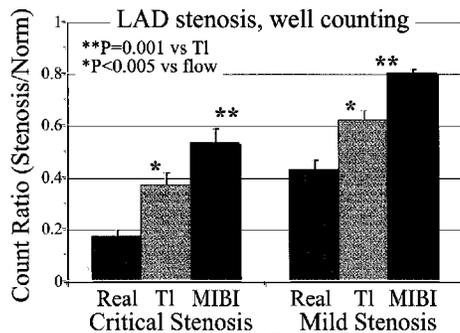


図11

犬での軽度ならびに高度狭窄における真の虚血正常血流比 (Real), Tl のカウント比 (Tl), テトロフォスミンのカウント比 (TF) を示したものである。Tl に比べてテトロフォスミンでは虚血部の集積低下度が小さくなる。

Myocardial uptake of Tl and ^{99m}Tc-MIBI during adenosine-induced vasodilation



Clover et al. Circulation 1995;91:803-828

Kanazawa Univ. Nucl Med. J. Taki

図 12

犬での軽度ならびに高度狭窄における真の虚血正常血流比 (Read), Tlのカウント比 (Tl), MIBIのカウント比を示したものである。MIBIではTlに比べて虚血部の集積低下度が小さくなる。

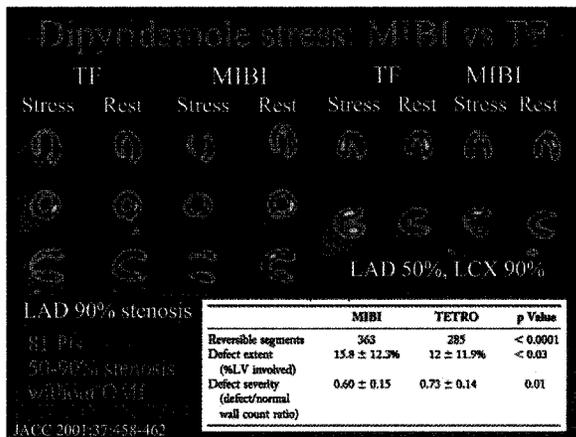


図 13

中等度狭窄 (50-90% stenosis) の患者を対象とした, ジピリダモール負荷での虚血の検出能を MIBI とテトロフォスミンで比較したものである。MIBIの方が虚血部の範囲ならびに集積低下度が大きくなるが示されている。これは高血流での薬剤集積が, MIBIにおいてテトロフォスミンよりやや高いことに起因すると思われる。ただし患者単位での検出率では差がなかった。

Exercise, Dipyridamole, Adenosine, and Dobutamine stress tetrofosmin imaging

31 CAD pts, M/F=29/2, 61 ± 11 y, 17-previous MI
7 control subjects

Detection of CAD

| | Exercise | Dypiri | Adeno | Dobut |
|-----------------|----------|--------|-------|-------|
| Sensitivity (%) | 97 | 84 | 94 | 87 |
| Specificity (%) | 86 | 100 | 86 | 100 |
| Accuracy (%) | 95 | 87 | 92 | 89 |

Levine et al. J Nucl Cardiol 1999;6:389-96

Kanazawa Univ. Nucl Med. J. Taki

図 14

テトロフォスミンによる運動負荷と各種薬剤負荷とを比べるとアデノシン負荷が最も運動負荷に近い検出精度であった。

Exercise, Dipyridamole, and Adenosine stress MIBI imaging

10 CAD pts, M/F=10/0, 66 (53-76) y, 5-previous MI
10 control subjects

Results of segmental count analysis

| | Exercise | Dypiridamole | Adenosine |
|-------------------|----------|--------------|-----------|
| Defect size (%) | 42 ± 19 | 40 ± 18 | 42 ± 25 |
| Stress defect (%) | 21 ± 13 | 19 ± 16 | 21 ± 19 |
| Ischemia (%) | 14 ± 8 | 13 ± 9 | 12 ± 12 |

Santos-ocampo CD et al. J Nucl Cardiol 1994;1:57-94

Kanazawa Univ. Nucl Med. J. Taki

Exercise vs ATP stress with tetrofosmin (stress-rest protocol)

| | ATP stress * | Exercise # |
|-----------------|---------------|----------------|
| CAD patients | 44 | 50 |
| 1/2/3 VD, (OMI) | 23/12/9, (11) | 21/15/14, (35) |
| All patients | | |
| Sensitivity | 89 % | 77 % |
| Specificity | 86 % | 93 % |
| Accuracy | 88 % | 85 % |
| Without OMI | | |
| Sensitivity | 85 % | 84 % |
| Specificity | 86 % | 97 % |
| Accuracy | 85 % | 92 % |

*Takeishi et al. J Nucl Med 1998;39:582-6 #Sullo et al. Eur J Nucl Med 1996;23:648-55
visual analysis quantitative analysis

Kanazawa Univ. Nucl Med. J. Taki

ATP stress and ²⁰¹Tl

ATP 少量投与での虚血検出

| ATP投与量 | 感度 | 特異度 | 正診率 |
|-----------------------------|------|------|------|
| 0.04 mg/Kg/min (n = 162) | 90 % | 76 % | 89 % |
| 0.12 mg/Kg/min (n = 184) | 87 % | 83 % | 86 % |

日本臨床:2003;61:365-370

Kanazawa Univ. Nucl Med. J. Taki

図 15

MIBI による運動負荷と各種薬剤負荷とを比べるとアデノシン負荷が運動負荷と同等の検出精度であった。

図 16

テトロフォスミンによる運動負荷と ATP 負荷を比べると虚血の検出精度はほぼ同等であったと報告されている。

図 17

少量の ATP 負荷 (通常は 0.16 mg/Kg/min) でも虚血診断能が低下しないとの報告がある。おそらく高血流域でも集積増加の落ち込みが比較的軽度な Tl-201 を使用しているためであろうと思われる。Tc-99 m 心筋血流製剤では診断能の低下が起こり、不適切なプロとコールとなると推測される。

Pharmacological stress with Exercise

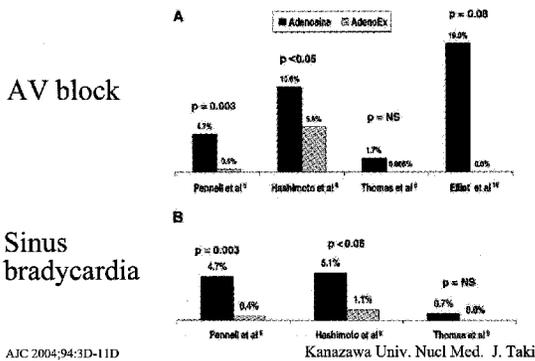


図 18

血管拡張薬による薬剤負荷での副作用を抑えるには運動負荷の併用が非常に有用である。AV block と除脈の発生頻度が運動負荷の併用（灰色のバー）により、有意に低下していることがわかる。

Pharmacological stress with Exercise

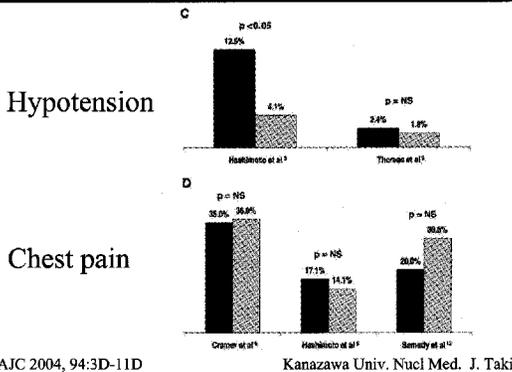


図 19

血管拡張薬による薬剤負荷での副作用を抑えるには運動負荷の併用が非常に有用である。血圧低下の発生が運動負荷の併用（灰色のバー）で低下していることがわかる。ただし胸痛の発生は運動の併用によって減少しない。

まとめ

- 1) 運動ができる患者は、運動負荷で！
- 2) 薬剤負荷では、血流増加の割にトレーサ摂取の増加は低い。特に^{99m}Tc製剤。
- 3) 心機能情報が必要であれば^{99m}Tc製剤が推奨される。
- 4) 虚血の検出のみであれば²⁰¹Tlが推奨される。
- 5) 薬剤負荷における運動の併用は各種副作用の軽減に有効である。

Kanazawa Univ. Nucl Med. J. Taki

図 20