

《技術報告》

SUNY4001 (アデノシン) 負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィの 虚血診断能および安全性

臨床第 III 相試験

山崎 純一*1,† 西村 恒彦*2 西村 重敬*3 梶谷 定志*4
児玉 和久*5 加藤 和三*6,‡

要旨 十分に運動負荷をかけられない労作性狭心症および労作性狭心症が疑われる患者 207 例を対象として、SUNY4001 (アデノシン) 負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィの虚血診断能および安全性を検討した。投与方法は $120 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 6 分間持続静脈内投与で、投与開始 3 分後に ^{201}Tl を投与した。初期像および後期像を撮像した。AHA 基準 90% 狭窄以上を有意狭窄と定義して求めた虚血診断能は、感度 87.1% (108/124) および特異度 46.0% (29/63) であった。負荷に伴う主な症状は、胸痛および胸部不快感 30.4% (63/207)、熱感および潮紅 22.2% (46/207)、血圧低下 17.4% (36/207) 等であり、全体の副作用発現率は 66.7% (138/207) であったものの、発現した症状のほとんどは軽度～中等度であり、投与終了後速やかに消失した。

以上より、十分に運動負荷をかけられない患者に ^{201}Tl 心筋シンチグラフィを施行する場合、本剤による薬剤負荷は有用な方法と考えられた。

(核医学 41: 133–142, 2004)

I. はじめに

虚血性心疾患においては、治療体系の進展に伴い、詳細な病態評価が求められている。特に ^{201}Tl 心筋シンチグラフィは、虚血の範囲および程度を

非侵襲的に診断できる必要不可欠な検査と位置づけられている¹⁾。通常、運動負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィが施行されるが、脳血管障害や大動脈瘤を基礎疾患として有する場合、加齢に伴い運動機能が低下している場合等、十分に運動負荷をかけられない患者では、ジピリダモール²⁻⁴⁾ やアデノシン⁵⁻⁸⁾ による薬剤負荷が実施されている。いずれの薬剤負荷も、心筋の正常領域と虚血領域間に血流量の差を生じさせることにより心筋虚血を検出する。ジピリダモールは、アデノシンの細胞内への取り込みと分解を障害し、間接的に冠血管を拡張させる^{9,10)} のに対し、アデノシンは直接的に作用する^{11,12)} ことから作用発現が速やかかつ確実であり、負荷に伴う諸症状は投与終了後短時間に消失することから、薬剤負荷により適していると考えられている。

アデノシン負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィは、

† 執筆者 ‡ 治験調整医師 *1 ~ *4 読影委員

*1 東邦大学医学部第一内科

*2 大阪大学医学部トレーサ情報解析
(現：京都府立医科大学放射線医学)

*3 横浜労災病院循環器科
(現：埼玉医科大学第二内科)

*4 兵庫県立姫路循環器病センター循環器科

*5 大阪警察病院循環器科

*6 心臓血管研究所

受付：15 年 11 月 27 日

最終稿受付：16 年 4 月 8 日

別刷請求先：大田区大森西 5-21-16 (☎ 143-8540)

東邦大学医学部内科学第一講座

山崎 純一

Table 1 Multicenter trial sites

医療機関名	科名
札幌医科大学医学部附属病院	第二内科
星総合病院	循環器科
東京女子医科大学病院	循環器内科
	放射線科
日本医科大学付属病院	第一内科
	放射線科
東邦大学医学部付属大森病院	第一内科
心臓血管研究所付属病院	内科
横浜労災病院	循環器科
市立島田市市民病院	循環器科
岐阜県立岐阜病院	循環器科
大阪警察病院	循環器科
大阪労災病院	内科
関西労災病院	内科
兵庫県立姫路循環器病センター	循環器科
山口大学医学部附属病院	第二内科
榊原記念病院	循環器内科
日本医科大学付属多摩永山病院	内科
	放射線科
千葉県救急医療センター	第一診療科
埼玉県立循環器・呼吸器病センター	内科
静岡県立総合病院	循環器科
大垣市民病院	循環器科
三重県立総合医療センター	内科
兵庫医科大学病院	第一内科
倉敷中央病院	循環器内科
愛媛県立中央病院	内科
松山赤十字病院	循環器科
大分医科大学医学部附属病院	第一内科
済生会熊本病院	循環器科
国立明石病院	循環器科

28 sites

欧米では 1995 年より臨床応用されており、運動負荷と同等な診断能を有し¹³⁻¹⁶⁾、特に十分に運動負荷をかけられない患者において有用な診断方法と認知されている。しかし本邦では、同様な薬剤負荷を適用とするものがなく、経験的に、主としてジピリダモール負荷が実施されているにすぎない。そこでわれわれは、労作性狭心症および労作性狭心症が疑われる患者に、アデノシン製剤である SUNY4001 を用いた負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィを施行し、虚血診断能および安全性を検討した。なお、本試験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」を遵守し、28 施設の共同研究として実施した (Table 1)。

II. 対 象

労作性狭心症および労作性狭心症が疑われる患者で、膝関節症、加齢に伴う下肢運動機能低下や閉塞性動脈疾患等のため、担当医師が十分に運動負荷をかけられないと判断した 207 例を対象とした。全例に対し事前に試験内容を説明し、文書による同意を取得した。本試験では、冠動脈造影所見に基づき判定した狭窄度を基準として、本剤負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィの画像所見を対比させ、虚血診断能を検討した。したがって、冠動脈造影あるいは ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィのいずれかが未施行または両検査の施行間隔が 1 か月を越えていた 12 例、負荷後 1 時間以上経過して初期像を撮像した 3 例、検査当日に本剤と同効のジピリダモールを服用した 3 例、負荷時間が不十分 (1 分間) であった 1 例および急性心筋梗塞発症後間もない (11 日) 症例 1 例、の合計 20 例を除き、187 例について虚血診断能を評価した。安全性評価は全 207 例を対象とした。

虚血診断能評価対象 187 例の内訳は、男性 120 例および女性 67 例、平均年齢 67.2 ± 9.3 歳 (42 ~ 88 歳) であり、基礎疾患として 101 例が高血圧症、73 例が高脂血症および 14 例が心不全を有していた。有意狭窄 (AHA 基準 90% 狭窄) を認めた症例では、1 枝病変 73 例、2 枝病変 41 例および 3 枝病変 10 例であり、有意狭窄がなかった症例は 63 例であった。187 例中 139 例が労作性狭心症と診断された (Table 2)。

III. 試験方法

1. SUNY4001 負荷法

臥位にて安静状態にある患者の前腕皮静脈より、インフュージョンポンプを用いて本剤 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を 6 分間持続静脈内投与した。負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィ施行日は、本剤の薬効に影響を及ぼすと考えられるキサンチン製剤およびジピリダモールの服用を禁止した。なお、SUNY4001 は 1 パイアル 30 ml 中にアデノシン 90 mg を含有する注射剤 (サントリー株式会社)；

Table 2 Characteristics of patients evaluated for diagnostic performance

Characteristics		Number of patients
Sex	Man	120
	Woman	67
Age	20 ~ 49	8
	50 ~ 59	27
	60 ~ 69	73
	70 ~ 79	68
	80 ~ 89	11
	Mean ± S.D. (range)	67 ± 9.3 (42-88)
Diagnosis	Effort angina pectoris	139
	Others*	48
Underlying disease /complication	Hypertension	101
	Hyperlipemia	73
	Heart failure	14
Anamnesis	Angina pectoris	34
	Myocardial infarction	89
	CABG	6
Coronary artery disease (AHA 90% stenosis)	none	63
	Single-vessel	73
	Double-vessel	41
	Triple-vessel	10

n = 187

*Coronary spasmic angina pectoris, Angina pectoris post infarction, Old myocardial infarction, etc.

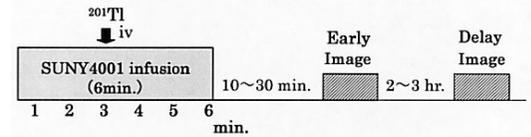
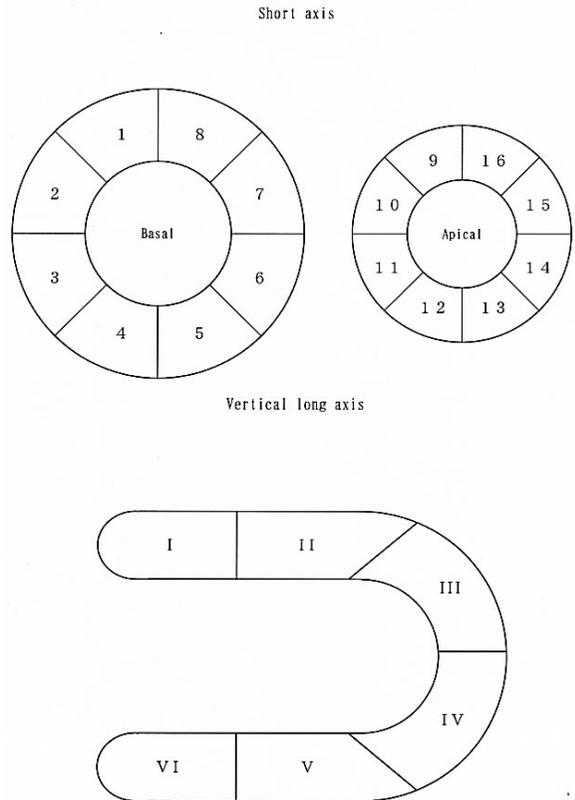
現、第一サントリーファーマ株式会社) を使用した。

2. ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィ

本剤投与開始から 3 分後に反対側の前腕皮静脈より ²⁰¹Tl (74, 111 または 148 MBq) を急速静注した。6 分間持続静脈内投与による薬剤負荷終了 10 ~ 30 分後に初期像を、2 ~ 3 時間後に後期像を撮像した (Fig. 1)。撮像は単検出器または多検出器型 SPECT 装置を用い、短軸および垂直長軸の各連続多断面断層像を得た。カメラ、コリメータ、フィルタおよびデータ処理条件等に関しては、各医療機関の手技に従った。

3. 読影・画像評価

初期像および後期像について、施設名、冠動脈造影所見および背景因子等の患者情報を伏せた条

**Fig. 1** Study protocol.**Fig. 2** Diagram of left ventricular myocardial segments.

件で読影委員 4 名が集約的に読影した。画像評価は、短軸断層像 (心基部寄りおよび心尖部寄り各 8 セグメント) および垂直長軸断層像 (6 セグメント) の各セグメントごとに (Fig. 2), ²⁰¹Tl 集積所見の程度を視覚的に 4 段階スコア (1: 正常, 2: 軽度集積低下, 3: 高度集積低下, 4: 欠損) で読影し、主要冠動脈領域 (右冠動脈: RCA, 左前下行枝: LAD および左回旋枝: LCX) における虚血の有無を判定した。虚血所見は、視覚的に明らかな虚血所見, すなわち再分布を認めた場合 (ス

Table 3 Diagnostic performance of adenosine ²⁰¹Tl scintigraphy

		Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
Patient (whole heart)		87.1 (108/124)	46.0 (29/63)	73.3 (137/187)
region	RCA	64.2 (43/67)	69.2 (83/120)	67.4 (126/187)
	LAD	67.7 (44/65)	64.8 (79/122)	65.8 (123/187)
	LCX	60.4 (32/53)	73.1 (98/134)	69.5 (130/187)

Table 4 Sensitivity (%) by number of stenotic coronary

number of stenotic coronary or Localization	Sensitivity (%)
Single-vessel disease	90.4 (66/73)
RCA	92.9 (26/28)
LAD	87.1 (27/31)
LCX	92.9 (13/14)
Double-vessel disease	80.5 (33/41)
RCA + LAD	75.0 (9/12)
RCA + LCX	82.4 (14/17)
LAD + LCX	83.3 (10/12)
Triple-vessel disease	90.0 (9/10)

コアが初期像から後期像にかけて1以上改善)に「虚血あり」と判定したほか、非典型的な画像についても、アーチファクトの影響や画像の現れ方などを考慮したうえで読影委員が慎重に検討して判定することとした。

4. 虚血診断能

冠動脈造影所見に基づく有意狭窄 (AHA基準90%狭窄)の有無を基準として、この結果と画像評価による虚血の有無判定を対比させ、虚血診断能(感度、特異度、診断精度)を求めた。すなわち、感度は、有意狭窄のある冠動脈を有する患者において、シンチグラム上「虚血あり」と判定された場合を真陽性、「虚血なし」とされた場合を偽陰性として、(感度 = 真陽性 / 真陽性 + 偽陰性)により算出した。特異度は、有意狭窄冠動脈のない患者において、シンチグラム上「虚血なし」と判定された場合を真陰性、「虚血あり」とされた場合を偽陽性として、(特異度 = 真陰性 / 真陰性 + 偽陽性)により算出した。これに従い診断精度(診断

精度 = 真陽性 + 真陰性 / 真陽性 + 真陰性 + 偽陰性 + 偽陽性)も算出した。

5. バイタルサイン、自覚症状および臨床検査値

(1) 血圧、心拍数、心電図

血圧および心拍数は、投与前および本剤投与開始から6分後まで1分ごとおよび投与開始9分後に測定し、これ以降は初期像および後期像撮像後に測定した。心電図は、投与前から初期像撮像までモニター心電図にて連続観察するとともに、投与開始前、投与開始3、6、9分後、初期像および後期像撮像後に12誘導心電図を測定した。

(2) 自覚症状および他覚所見

投与開始前から、通常の負荷心筋シンチグラフィにおいて経過観察している時期まで観察した。

(3) 臨床検査

本剤負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィの施行前後1週間以内に測定した。

6. 安全性評価

本剤投与後、新たに発現した症状および測定値の異常変動のうち、本剤との関連性が否定できないものを副作用として取り扱った。また、臨床検査については異常変動の有無および本剤との関連性を検討した。さらに、これら投与前後での自覚所見、血圧・心拍数・心電図所見および臨床検査等の推移に基づき、本剤の概括安全度を2段階(1. 臨床上問題なし、2. 臨床上問題あり)で評価した。

IV. 解析

虚血診断能評価対象187例について、全体、主

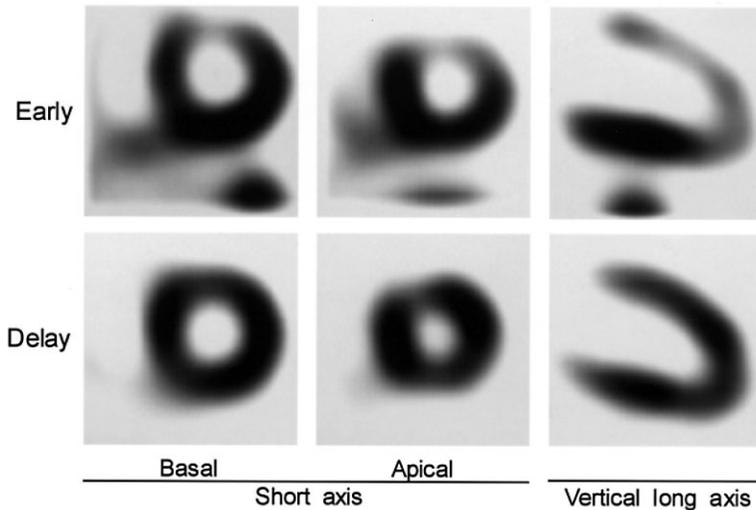


Fig. 3 A 44-year-old male patient with effort angina pectoris, having a 90% stenosis of left anterior descending artery. Early images reveal ischemia in the anterior and apical, which improved in delay images.

要冠動脈領域ごとおよび病変数ごとに感度，特異度，診断精度を算出した．安全性は全 207 例を対象として検討した．血圧，心拍数および心電図パラメータは基本統計量（平均値，標準偏差等）を求め，Dunnett t-test を用いて時間的推移を検討した．臨床検査値の投与前後の比較は対応のある t-検定を用いて行った．また，概括安全度は，臨床検査の実施時期逸脱または検査項目不足と判断した 16 例を除き，191 例について検討した．

なお，解析には統計パッケージ SAS を用いた．

V. 結 果

1. 虚血診断能

虚血診断能は，感度，特異度および診断精度が各々，87.1%，46.0% および 73.3% であった．主要冠動脈領域ごとでは，RCA 領域：64.2%，69.2% および 67.4%，LAD 領域：67.7%，64.8% および 65.8%，LCX 領域：60.4%，73.1% および 69.5% で，領域間の虚血診断能に差はなかった (Table 3).

1 枝，2 枝および 3 枝病変別の感度は，各々 90.4%，80.5% および 90.0% と，病変数による感

度の差はなかった (Table 4)．さらに，有意狭窄を有する冠動脈の違いによる感度の差を認めなかった (Table 4)．

代表的な症例を呈示する．症例 1 は労作性狭心症と診断された 44 歳の男性で，冠動脈造影により LAD (#6 および 9) に AHA 基準 90% 狭窄が確認された．初期像では心尖部前壁領域に ^{201}Tl の高度集積低下を認めたが，後期像では再分布が認められた (Fig. 3).

症例 2 も労作性狭心症と診断された 65 歳男性で，冠動脈造影により RCA (#2) に AHA 基準 90% 狭窄が確認された．初期像では下後壁領域に ^{201}Tl の欠損を認めたが，後期像では再分布が認められた (Fig. 4)．

2. 血行動態の変化および心電図パラメータの変化

収縮期および拡張期血圧は，投与開始後 7~9 mmHg 程度低下し ($p < 0.05$)，心拍数は 8 拍/分程度増加したが ($p < 0.05$)，本剤 6 分間持続静脈内投与による負荷終了 3 分後には，いずれも回復傾向を示した (Table 5).

心電図では，本剤投与中に PR がわずかに延長

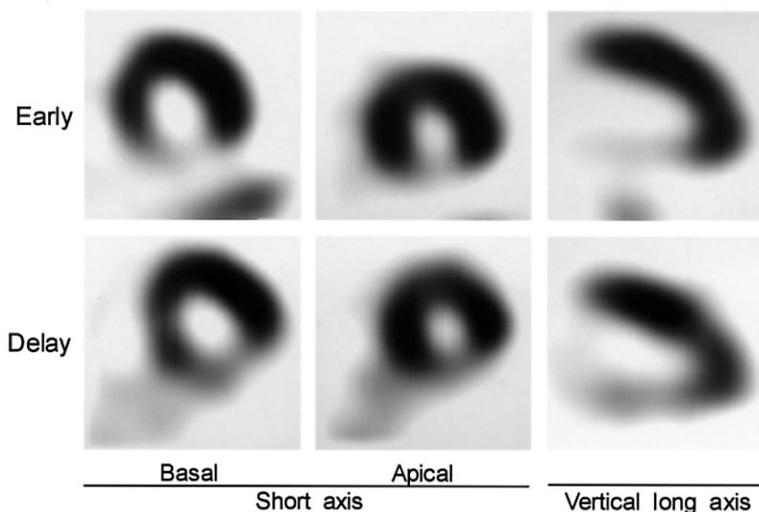


Fig. 4 A 65-year-old male patient with effort angina pectoris, having a 90% stenosis of right coronary artery. Improved tracer uptake is observed in delay images.

Table 5 Hemodynamic and ECG changes in adenosine stress

	Pre stress	During adenosine stress		Post stress 3 min
		3 min	6 min	
SBP [mmHg]	140.4 ± 23.0 (207)	132.8* ± 24.5 (205)	131.9* ± 25.4 (205)	135.6* ± 25.1 (203)
DBP [mmHg]	76.6 ± 11.6 (207)	71.2* ± 13.0 (205)	69.9* ± 13.3 (204)	72.5* ± 13.4 (203)
HR [beat/min]	66.2 ± 12.5 (207)	73.5* ± 13.9 (207)	74.5* ± 13.2 (206)	69.2* ± 12.4 (203)
PR [sec]	0.17 ± 0.03 (199)	0.18* ± 0.03 (197)	0.18* ± 0.03 (196)	0.17 ± 0.03 (192)
QRS [sec]	0.08 ± 0.02 (207)	0.09 ± 0.02 (205)	0.09 ± 0.02 (204)	0.09 ± 0.02 (201)
QTc	0.42 ± 0.03 (207)	0.43* ± 0.03 (205)	0.43* ± 0.03 (204)	0.42 ± 0.03 (200)

(): number of patients measured

SBP: Systolic blood pressure. DBP: Diastolic blood pressure.

*p < 0.05 Dunnett t-test

し ($p < 0.05$), QTc が軽度増加 ($p < 0.05$) したが、投与終了後速やかに回復した。QRS に有意な変化を認めなかった (Table 5)。

3. 安全性評価

全体の副作用発現率は 66.7% (138/207) であり、主な症状は胸痛および胸部不快感等の胸部症状 30.4% (63/207)、熱感および潮紅 22.2% (46/207)、血圧低下 17.4% (36/207) 等であった。また、ST 低下は、9.2% (19/207) に認めた。刺激伝導系抑制作用は 7.2% (15/207) で、その内訳は、PR 軽度延長 1 例、I 度および II 度房室ブロック

各々 5 例、完全房室ブロック 1 例、洞房ブロックまたは脚ブロック 3 例であった。血圧低下の 1 例が重篤と判定された以外、重篤と判定されたものではなく、発現した症状のほとんどは軽度～中等度であり、投与終了後速やかに消失した (Table 6)。

処置を要した症例は 8 例で、その症状は、胸痛等の胸部症状 (胸痛、胸部不快感、胸部圧迫感)、II 度房室ブロック、血圧低下、熱感、呼吸困難、動悸であった。いずれの症状も遷延することなく消失した。処置の内訳は、投与中止 6 例、投与中止後に治療薬投与 (アミノフィリン静注、ニトロ

Table 6 Adverse events in adenosine stress imaging

Adverse events	Number of patients (%)
Total	66.7 (138)
Symptoms of chest ^a	30.4 (63)
Feeling of warmth/Flushing	22.4 (46)
Blood pressure decreased	17.4 (36)
ST depression	9.2 (19)
Arrhythmia ^b	8.7 (18)
Dyspnea	7.2 (15)
Headache	7.2 (15)
AV block/SA block etc. ^c	7.2 (15)
ECG changes ^d	4.8 (10)
Heart rate increased/palpitation	4.8 (10)
Neck and throat discomfort	3.4 (7)
Digestive symptom	1.9 (4)
Blood pressure increased	1.4 (3)
Thirst	1.0 (2)
General fatigue	1.0 (2)
Others ^e	3.4 (7)

n = 207

^a: Chest pain, Chest discomfort, Chest oppression, Epigastric oppression, Epigastric discomfort^b: Ventricular premature contraction
Atrial premature contraction
Supraventricular premature contraction^c: First-, second-degree and Complete atrioventricular block, Sinoatrial block, Complete right bundle branch block, PR interval prolongation^d: QTc increased, T wave change^e: Yawn, Feeling bad, Feel refreshed in the nose, Tachypnea, Vision blurred, Cold sweat, Backache

グリセリン舌下) 1例および治療薬のみ投与(ニトログリセリン舌下) 1例であった。重篤な血圧低下(収縮期血圧が投与前 100 mmHg から投与3分後 60 mmHg まで低下)に対しては投与を中止し、中止1分後に回復した。

本剤との因果関係が否定されなかった臨床検査値の変動を 8.3% (16/193) に認めたが、特定の検査項目が変動するものではなく、正常値範囲をわずかに逸脱する程度であった。

以上を総合的に評価した概括安全度については、「臨床上問題なし」93.2% (178/191) であった。投与中止および投与中止後治療薬を投与した7例を含む13例で「臨床上問題あり」と判定され

たが、診断検査を行う上で重大な問題があると評価された症例はなかった。

VI. 考 察

アデノシンは、健常冠動脈支配領域の血流を増加させ、狭窄病変を有する冠動脈(狭窄冠動脈)支配領域との間に血流差を生じさせる。これを心筋シンチグラフィに応用し、²⁰¹Tl集積低下(心筋虚血)部位を検出するのがアデノシン負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィである。この原理に基づき、本試験においては「十分な運動負荷を適用できない患者」を対象とし、本剤負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィの虚血診断能および診断検査上の安全性を検討した。欧米では 140 μg/kg/min を標準的な負荷用量として使用し、冠動脈狭窄度を基準として求めた虚血診断能に関しては運動負荷と差がないと報告している¹³⁻¹⁶⁾。ただし、9,256例を対象とした安全性検討では、投与中止または負荷用量の減量を要した症例が全体の20%にみられている¹⁷⁾。本邦においては、第II相試験成績に基づき、冠血流に及ぼす作用および診断上の安全性を勘案し、120 μg/kg/min を標準用量として6分間持続静脈内投与による薬剤負荷を施行した。

全体の感度および特異度は87.1%および46.0%であり、主要冠動脈別の感度は各々60.4~67.7%であった。1枝、2枝および3枝病変別の感度も、各々90.4%、80.5%および90.0%と高く、有意狭窄を見逃さずに検出できることが示された。

本試験では虚血の検出能評価に主眼をおき、AHA基準90%狭窄を有意狭窄と定義した。しかし、冠動脈狭窄と心筋血流量との関係について、冠動脈が50%以上の狭窄率では冠予備能が低下し始め、75%以上では運動により虚血状態を生じると報告されている¹⁸⁾。偽陽性と判定された34例においては、有意狭窄と定義したAHA90%狭窄はなかったものの、このうち27例はAHA基準75%または50%狭窄を有しており、また、狭窄部位が広範囲にわたる症例も多くみられたことから、これらが原因となり本剤負荷により²⁰¹Tl

集積低下が画像上描出され、その結果として特異度が低くなったと考えられた。

本剤の負荷を必要とする患者は、十分に運動負荷をかけられない患者であり、従来の運動負荷および安静時像のみでは冠動脈狭窄に起因する虚血の検出が難しい患者である。特異度が若干低かったものの、感度についてはこれまでの報告^{5-8,13-16)}に遜色のない良好な成績であり、有意狭窄を見逃さずに検出する能力は高く、本剤による薬剤負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィは有益な虚血診断方法と考えられた。

アデノシンは血管拡張作用、心臓の刺激伝導抑制作用、気管支収縮作用および呼吸刺激作用等のさまざまな薬理作用を有しており、試験中に発現したほとんどの症状は本剤の薬理作用に起因したものと考えられた。安全性の面では140 μg/kg/minにて持続静脈内投与した場合、約80~90%に何らかの症状が発現すると報告されているが^{6,7,13-15,17,19)}、120 μg/kg/minを使用した本試験の副作用発現率は66.7%であり、これまでの報告よりやや低かった。発現した症状のほとんどは軽度~中等度であり、投与終了後速やかに回復した。重篤な血圧低下1例を含む7例では投与を中止したが、症状が遷延することはなかった。また、一般的な運動負荷では持続性の胸痛、ST低下、心拍数の上昇および血圧上昇などの症状発現を負荷終点の指標として捕らえているが、薬剤負荷では十分な負荷がかけられたか否かを症状から判断することは難しく、設定された用法用量から逸脱せず投与を完了することが望ましいと考えられる。その点、本試験において投与中止された症例は7例(3.4%)と少なく、さらに冠血流に及ぼす影響からみて3分間以上の負荷が必要と考えられるが、この条件に満たなかった症例は2例(1.0%)のみであった。以上より、本剤による薬剤負荷は、診断補助として安全に用いることができると考えられた。

本試験ではジピリダモール負荷と比較していないが、アデノシン負荷の場合、検査後の患者ケア時間の延長やアミノフィリン静注といった処置を

要するケースが、いずれも1%未満であったのに対し、ジピリダモール負荷では28%および16%であり¹⁹⁾、総合的に検討すると、アデノシン負荷の方が医療費抑制に寄与するとの報告もある²⁰⁾。また、生体成分であるアデノシンは、静注された後、急速に循環系から消失して体内アデノシンプールに入るため、作用が遷延することなく、その活性化あるいは代謝に肝臓および腎臓は関与しないことから、肝、腎機能障害あるいは機能低下が予想される高齢者においても、作用発現や忍容性の点での影響は少ないと考えられる。

今後、患者の高齢化に伴い、十分に運動負荷をかけられないケースが多くなると考えられる。また、PTCAやステントなど虚血性心疾患の治療体系の進展に伴い、治療方針の決定や治療効果の判定のために、冠動脈の狭窄度だけでなく心筋の虚血の状態の的確な把握が重要度を増している。このような状況下、心筋シンチグラフィの役割は今後もより大きくなると予想される。本邦では、経験的にジピリダモール負荷が行われているものの、²⁰¹Tl心筋シンチグラフィを施行する際の負荷誘導の適応を有する薬剤はなく、虚血診断能および診断上の安全性に優れた本剤負荷[120 μg/kg/min 6分間持続静注]は、今後、幅広い年齢層への応用が期待される。

VII. 結 語

1. 十分に運動負荷をかけられない労作性狭心症および労作性狭心症が疑われる患者207例に対し、本剤120 μg/kg/min 6分間持続静脈内投与による負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィを施行し、虚血診断能(評価対象187例)および安全性(評価対象207例)を検討した。

2. 感度は87.1%、特異度46.0%および診断精度73.3%であり、主要冠動脈および病変数別の虚血診断能に差はなかった。

3. 本剤負荷に伴う副作用発現率は66.7%であり、処置を要する副作用を8例に認め、うち7例では投与中止したものの、発現した症状のほとんどは軽度~中等度であり、投与終了および中止後

速やかに消失した。主な症状は胸痛・胸部不快感 30.4%，熱感・潮紅 22.2%，血圧低下 17.4% 等で，I および II 度房室ブロック等の刺激伝導系抑制作用を 7.2% に認めた。

以上より，十分に運動負荷がかけられない患者の虚血診断を，²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィにて行う場合，本剤の持続静脈内投与は有用な薬剤負荷となり得ることが示唆された。

文 献

- 1) Strauss HW, Boucher CA: Myocardial perfusion studies: Lessons from a decade of clinical use. *Radiology* 1986; 160: 577-584.
- 2) Borges-Neto S, Mahmarian JJ, Jain A, Roberts R, Verani MS: Quantitative thallium-201 single photon emission computed tomography after oral dipyridamole for assessing the presence, anatomic location and severity of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 962-969.
- 3) Albro PC, Gould KL, Westcott RJ, Hamilton GW, Ritchie JL, Williams DL: Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. III. Clinical trial. *Am J Cardiol* 1978; 42: 751-760.
- 4) Boucher CA, Okada RD: Thallium-201 myocardial perfusion imaging without exercise: rest and dipyridamole studies. *Chest* 1984; 86: 159-161.
- 5) 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: 265-275.
- 6) Verani MS, Mahmarian JJ, Hixon JB, Boyce TM, Staudacher RA: Diagnosis of coronary artery disease by controlled coronary vasodilation with adenosine and thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise. *Circulation* 1990; 82: 80-87.
- 7) Iskandrian AS, Heo J, Lemlek J, Ogilby JD, Untereker WJ, Iskandrian B, et al: Identification of high-risk patients with left main and three-vessel coronary artery disease by adenosine-single photon emission computed tomographic thallium imaging. *Am Heart J* 1993; 125: 1130-1135.
- 8) Allman KC, Berry J, Sucharski LA, Stafford KA, Petry NA, Wysor W, et al: Determination of extent and location of coronary artery disease in patients without prior myocardial infarction by thallium-201 tomography with pharmacologic stress. *J Nucl Med* 1992; 33: 2067-2073.
- 9) Knabb RM, Gidday JM, Ely SW, Rubio R, Berne RM: Effects of dipyridamole on myocardial adenosine and active hyperemia. *Am J Physiol* 1984; 247: H804-810.
- 10) Klabunde RE: Dipyridamole inhibition of adenosine metabolism in human blood. *Eur J Pharmacol* 1983; 93: 21-26.
- 11) Patterson RE, Kirk ES: Coronary steal mechanisms in dogs with one-vessel occlusion and other arteries normal. *Circulation* 1983; 67: 1009-1015.
- 12) Crea F, Pupita G, Galassi AR, El-Tamimi H, Kaski JC, Davies G, et al: Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. *Circulation* 1990; 81: 164-172.
- 13) Gupta NC, Esterbrooks DJ, Hilleman DE, Mohiuddin SM: Comparison of adenosine and exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 248-257.
- 14) Nguyen T, Heo J, Ogilby JD, Iskandrian AS: Single photon emission computed tomography with thallium-201 during adenosine-induced coronary hyperemia: Correlation with coronary arteriography, exercise thallium imaging and two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1375-1383.
- 15) Coyne EP, Belvedere DA, Vande Streek PR, Weiland FL, Evans RB, Spaccavento LJ: Thallium-201 scintigraphy after intravenous infusion of adenosine compared with exercise thallium testing in the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1289-1294.
- 16) Abe S, Takeishi Y, Chiba J, Ikeda K, Tomoike H: Comparison of adenosine and treadmill exercise thallium-201 stress tests for the detection of coronary artery disease. *Jpn Circ J* 1993; 57: 1111-1119.
- 17) Cerqueira MD, Verani MS, Schwaiger M, Heo J, Iskandrian AS: The Investigators of the Multicenter Adenoscan trial: Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: Results from the adenoscan multicenter trial registry. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 384-389.
- 18) 林 克己，大鈴文孝: 虚血性心疾患の病態と治療。臨床放射線 1993; 38: 1613-1622.
- 19) Johnston DL, Daley JR, Hodge DO, Hopfenspirger MR, Gibbons RJ: Hemodynamic responses and adverse effects associated with adenosine and dipyridamole pharmacologic stress testing: A comparison in 2,000 patients. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 331-336.
- 20) Hilleman DE, Lucas Jr. BD, Mohiuddin SM, Holmberg MJ: Cost-minimization analysis of intravenous adenosine and dipyridamole in thallous chloride Tl 201 SPECT myocardial perfusion imaging. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 974-979.

Summary

The Diagnostic Value for Ischemic Heart Disease of Thallium-201 Myocardial Scintigraphy by Intravenous Infusion of SUNY4001 (Adenosine) —The Report of Clinical Trial at Multi-Center: Phase III—

Junichi YAMAZAKI*^{1,†}, Tsunehiko NISHIMURA*², Shigeyuki NISHIMURA*³,
Teishi KAJIYA*⁴, Kazuhisa KODAMA*⁵ and Kazuzo KATO*^{6,‡}

†: Author ‡: Chairman

*¹First Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine

*²Division of Tracer Kinetics, Biomedical Research Center, Osaka University School of Medicine
(current position: Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine)

*³Department of Cardiology, Yokohama Rosai Hospital

(current position: Second Department of Internal Medicine, Saitama University of Medicine)

*⁴Department of Cardiology, Himeji Cardiovascular Center

*⁵Department of Cardiology, Osaka Police Hospital

*⁶Cardiovascular Institute

With two hundreds and seven patients unable to exercise adequately, the diagnostic accuracy and adverse reaction of ²⁰¹Tl myocardial scintigraphy with the pharmacologic stress by SUNY4001 (adenosine) infusion were studied.

Adenosine was infused for six minutes at the rate of 120 µg/kg/min, and then ²⁰¹Tl was injected after three minutes from the start of infusion. The early and delayed images were obtained by SPECT imaging. According to angiography, AHA 90% stenosis was defined as significant.

The sensitivity of detecting coronary artery disease was 87.1% and the specificity was 46.0%.

Adverse reactions occurred in 66.7% of the pa-

tients, most of which disappeared shortly with no need for treatment.

Major adverse reactions were chest pain/discomfort (30.4%), flushing/feeling of warmth (22.4%) and blood pressure decrease (17.4%).

Adenosine infusion caused slight decrease in blood pressure and increase in heart rate. These hemodynamic changes were resolved within several minutes from the termination of adenosine infusion.

We concluded that adenosine-²⁰¹Tl imaging is safe and useful to detect coronary artery disease in patients unable to exercise adequately.

Key words: Adenosine, ²⁰¹Tl, SPECT, Diagnostic accuracy, Ischemic heart disease.