

《技術報告》

²⁰¹Tl 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 運動負荷法とのクロスオーバーによる比較

西村 重敬*¹, 西村 恒彦*², 山崎 純一*³, 土井 修*⁴
小西 得司*⁵ 岩崎 忠昭*⁶ 梶谷 定志*⁷ 福山 尚哉*⁸
赤石 誠*⁹ 加藤 和三*¹⁰, 中島 光好*¹¹,

要旨 労作性狭心症および労作性狭心症が疑われる患者 31 例ならびに健常成人志願者 10 例を対象として, ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィにおける SUNY4001 (アデノシン) 負荷の有用性を運動負荷と比較検討した。同一被験者にクロスオーバーにて本剤負荷および運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィを施行し, 心筋虚血の有無を判定した結果, 両負荷方法の虚血診断の一致率は 97.3% (36/37) であった。本剤負荷に伴う主な症状は, 血圧低下 7.9% (3/38), 顔のほてり 7.9% (3/38), 頭重感 7.9% (3/38) であった。一方, 運動負荷に伴う主な症状は, ST 低下 31.6% (12/38), 呼吸困難 10.5% (4/38), 胸痛等の胸部症状 10.5% (4/38) であった。負荷方法間で有害事象発現率に有意な差は認められず, 重篤な有害事象も認められなかった。

以上より, SUNY4001 負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィは運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィと同等の虚血診断能および安全性を有することが確認された。

(核医学 41: 143-154, 2004)

I. はじめに

虚血診断において, 心筋シンチグラフィは虚血性心疾患の診断および治療の選択において非侵襲的な診断法として欠かすことのできない検査であり¹⁻⁵⁾, 運動負荷心筋シンチグラフィが広く施行されている。しかし, 潜在または顕在する心血管系疾患等運動負荷禁忌に該当する患者や, 加齢に伴う運動機能の低下または運動器系の障害等のため十分に運動負荷をかけられない患者では運動による負荷は施行できない^{1,3,6-9)}。このため, このような患者に対しては運動負荷の代わりにアデノシン¹⁰⁻¹⁴⁾ やジピリダモール¹⁴⁻¹⁶⁾ による薬剤負荷での診断能が検討され, その有用性が指摘されている。

米国では, 運動負荷とのクロスオーバーによる

執筆者, 治験調整医師 読影委員 医学専門家
コントローラー

- *¹ 埼玉医科大学第二内科
- *² 京都府立医科大学放射線医学
- *³ 東邦大学医学部第一内科
- *⁴ 静岡県立総合病院循環器科
- *⁵ 三重県立総合医療センター内科
- *⁶ 兵庫医科大学病院循環器内科
- *⁷ 兵庫県立姫路循環器病センター循環器科
- *⁸ 松山赤十字病院循環器科
- *⁹ 北里研究所病院内科循環器科
- *¹⁰ 心臓血管研究所
- *¹¹ 浜松 CPT 研究所

受付: 15 年 11 月 27 日

最終稿受付: 16 年 4 月 13 日

別刷請求先: 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38

(☎ 350-0495)

埼玉医科大学第二内科

西村 重敬

比較試験^{17,18)}を含む一連の臨床試験によってアデノシン負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィの有効性と安全性が確認されたことから^{17~21)}、アデノシンは、1995年にFDAに承認された。米国以外でもカナダおよび欧州各国で承認、上市され、その有用性・安全性が広く確認されている。

しかし、本邦では本適応で承認された薬剤がないのが実情である。

われわれは、すでに、虚血性心疾患の重要な検査法である冠動脈造影を基準とした試験にてSUNY4001(アデノシン)負荷²⁰¹Tl心筋シンチグ

ラフィが良好な虚血診断能を示すことを確認している^{22,23)}。今回は、本剤負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィと運動負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィをクロスオーバーにより比較し、虚血診断の一致率を検討することで、本剤の有用性を確認することとした。なお、本試験は「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」を遵守し、6施設による多施設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31例ならびに健常成人志願者10例の計41例を対象とした。健常成人志願者は本試験が診断検査に関する試験であることから心筋虚血陰性の対象として組み入れた。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、両負荷検査による虚血診断が同一被験者で一致する率を有効性の主要評価項目とした。したがって、有効性評価は両負荷検査の両方またはどちらか一方が実施されなかった4例(検

Table 1 Multicenter trial sites

医療機関名	所属
静岡県立総合病院	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	循環器内科
兵庫県立姫路循環器病センター	循環器科
松山赤十字病院	循環器科
北里研究所病院	内科循環器科

6 sites

Table 2 Characteristics of patients evaluated for diagnostic performance

Characteristics	Number of patients		
Sex	Man	26	
	Woman	11	
Age	20~29	10	
	30~39	0	
	40~49	0	
	50~59	11	
	60~69	16	
	Mean ± S.D. (range)	50.7 ± 18.0 (20~69)	
Diagnosis	Effort angina pectoris	14	
	Effort angina pectoris (suspected)	13	
	Healthy	10	
Underlying Disease /Complication	Hypertension	yes	14
		no	23
	Hyperlipidemia	yes	14
		no	23
	Diabetes	yes	8
		no	29
Anamnesis	AMI	yes	10
		no	27

査開始前に試験を中止した 2 例，第 1 回負荷検査後に試験を中止した 2 例) を除いた 37 例を対象とした．その内訳は，男性 26 例および女性 11 例，平均年齢 50.7 ± 18.0 歳 (20 ~ 69 歳) であり，基礎疾患として 14 例が高血圧症，14 例が高脂血症および 8 例が糖尿病を有していた．心筋梗塞の既往は 10 例があり，27 例がなしであった (Table 2)．なお，気管支喘息はあらかじめ除外基準に設定しており，全例とも気管支喘息なしであった．安全性評価は SUNY4001 負荷または運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィの少なくとも一方を施行した 39 例 (両負荷実施 37 例，SUNY4001 負荷のみ実施 1 例，運動負荷のみ実施 1 例) を対象とした．

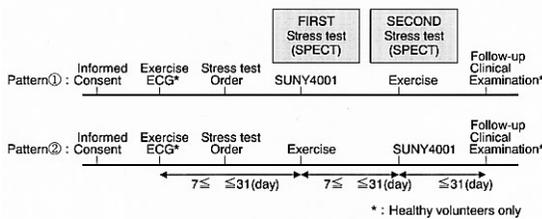


Fig. 1 Crossover trial schedule.

III. 試験方法

1) SUNY4001 負荷および運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィのスケジュール (Fig. 1)

各症例における両負荷検査の負荷順序 (SUNY4001 負荷 運動負荷，運動負荷 SUNY4001 負荷) は，各症例の登録に際し組み入れ適格性を確認・症例登録後，症例登録センターから呈示した．症例登録センターは，外部業者に依頼して組織したもので，あらかじめコントローラーによって，負荷順序別に症例数が 1 : 1 となるように作成・封印された負荷順序割付表に従って負荷順序を各施設に呈示した．両負荷検査の間隔は 7 日以上 1 か月以内 (31 日以内) とした．

なお，健康成人志願者については，症例登録前 (第 1 回負荷検査実施 1 か月 ~ 1 週間前) に運動負荷心電図検査を実施し，心筋虚血を疑わせる異常所見がないことを確認した．

2) 負荷，²⁰¹Tl 投与および撮像方法 (Table 3)

(1) SUNY4001 負荷

臥位にて安静状態にある被験者の前腕皮静脈より，インフュージョンポンプを用いて SUNY4001 120 μg/kg/min を 6 分間持続静注した．²⁰¹Tl は本

Table 3 Time table

	Pre-test	Stress	> 5 min after ²⁰¹ Tl infusion	After Imaging	3-5 hr after ²⁰¹ Tl infusion	After Imaging
SUNY4001 ²⁰¹ Tl Scintigraphy		²⁰¹ Tl infusion ↓ (After 3 min.) ← 6 min. iv infusion →	Early Image		Delay Image	
Exercise ²⁰¹ Tl Scintigraphy		²⁰¹ Tl infusion (At the terminal level of exercise) ↓ ← 1 more min. exercise after ²⁰¹ Tl infusion →	Early Image		Delay Image	
Blood pressure/ Heart rate		1-min intervals during stress				
ECG	12-lead	3-min intervals during stress				
	monitor					
Clinical examination						

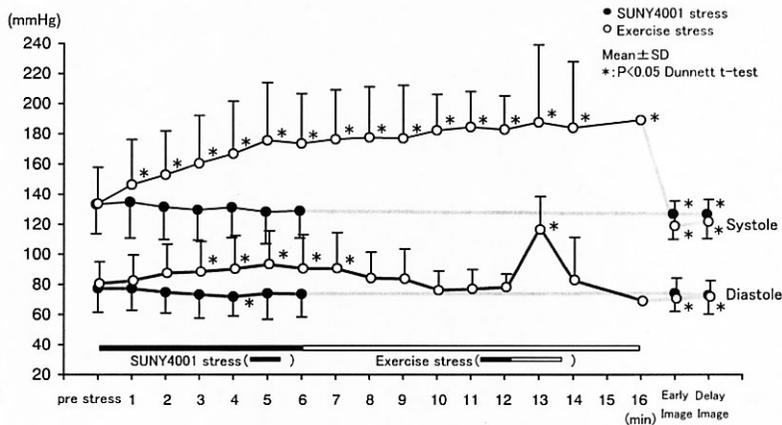


Fig. 2 Blood pressure changes in exercise and SUNY4001 stress.

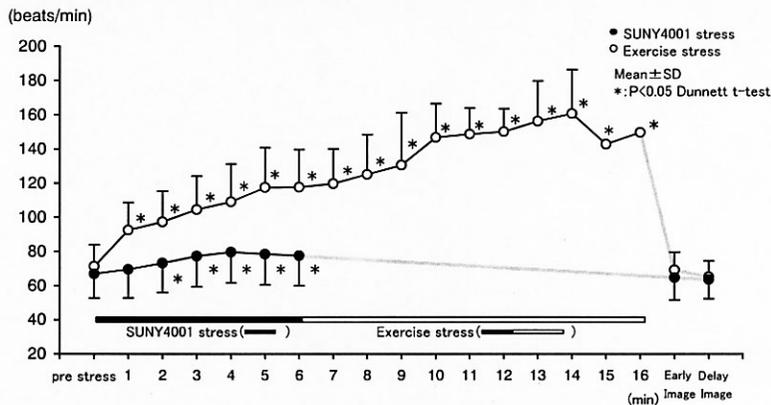


Fig. 3 Heart rate changes in exercise and SUNY4001 stress.

剤投与開始3分後に本剤投与の反対側の前腕皮静脈より急速静注した。なお、SUNY4001は1バイアル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;現、第一サントリーファーマ株式会社)を使用した。

(2) 運動負荷^{24,25)}

エルゴメータにより、25~50 Wから負荷を開始した。2~4分毎に20~25 Wずつ負荷量を増加させ、負荷の終点に達した時²⁰¹Tlを急速静注し、さらに1分間以上同じレベルの運動を持続後に終了した。

(3) ²⁰¹Tl 投与量

74 MBqから148 MBqの範囲で、年齢、体重および検査方法により適宜増減することとした。結果として全例で111 MBqであった。

(4) ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィ撮像時間

いずれの負荷方法においても、初期像は²⁰¹Tl投与後5分以降に、晚期像は²⁰¹Tl投与後3時間以上5時間以内に撮像開始した。画像の撮像は回転型γカメラ、もしくは多検出器型SPECT装置を用いて短軸および垂直長軸の各連続多断面断層像を得た。検出器、データ処理装置、コリメータ等SPECT装置およびデータ収集・解析条件に関

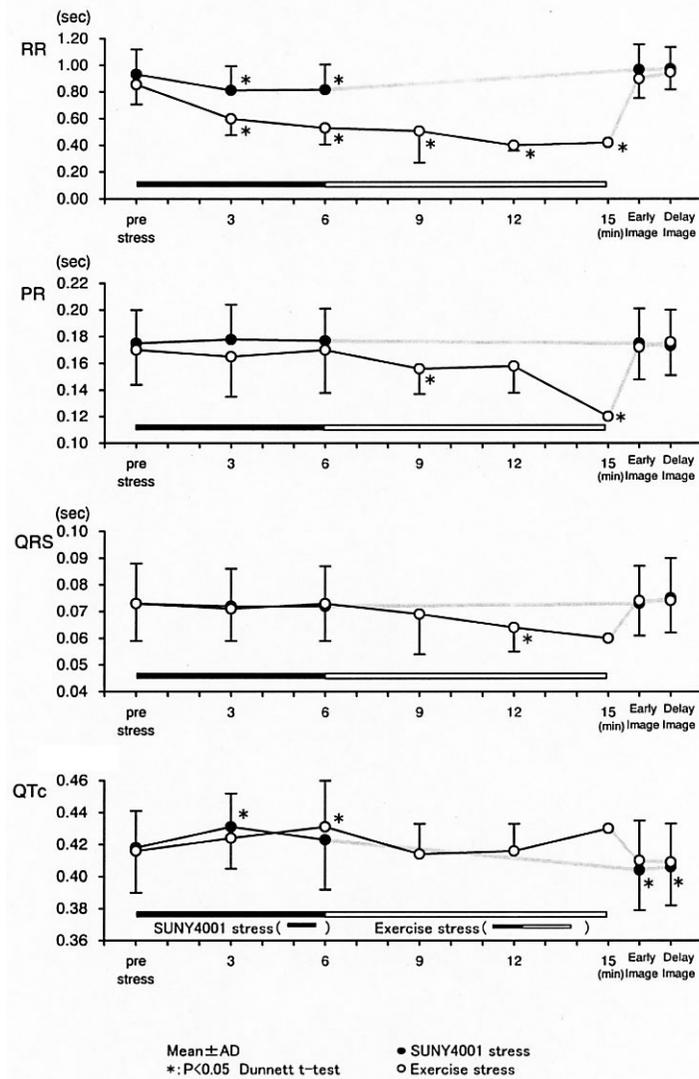


Fig. 4 ECG parameters changes in exercise and SUNY4001 stress.

しては各医療機関で用いている装置，手技に従った。

3) 併用禁止薬

負荷開始 24 時間前から晩期像撮像終了までジギタリス，キサンチン製剤，ジピリダモール，β-ブロッカー，Ca 拮抗薬，硝酸剤および K チャネルオープナーの服用を禁止した。ただし，有害事象の処置を目的とした投与は可とした。また，負

荷検査当日晩期像撮像終了までは，カフェインを含有する日本茶，コーヒー，紅茶等の茶類を禁止した。

4) 併用禁止療法

SUNY4001 負荷および運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィの両負荷検査間の PTCA，DCA 等のインターベンション，血栓溶解剤の投与を禁止した。

5) 血圧, 心拍数, 心電図および臨床検査値
(Table 3, Fig. 2~4)

(1) 血圧, 心拍数, 心電図

血圧および心拍数は, 両負荷検査開始前から²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィ終了後までの間(両負荷とも負荷開始前, 負荷中 1 分毎, 初期像撮像後, 晩期像撮像後)に測定した。心電図は, 両負荷検査開始前から²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィの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, 両負荷開始前から²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィ終了後までの間(両負荷とも負荷開始前, 負荷中 3 分毎, 初期像撮像後, 晩期像撮像後)に, RR, PR, QRS, QTc, ST 変化を測定または算出した。

(2) 臨床検査

臨床検査として, 血液学的検査(赤血球, 白血球, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数)および血液生化学検査(AST, ALT, ALP, LDH, 総ビリルビン, クレアチニン, BUN, 総コレステロール, CK)を第 1 回負荷検査前(1 か月以内), 第 1 回負荷終了後当日中, 第 2 回負荷検査前, 第 2 回負荷終了後当日中に実施した。なお, 健常成人志願者に関しては, 第 2 回負荷終了後 1 か月以内にフォローアップ検査を実施した。

6) 読影・画像評価

²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィによる虚血診断は, 被験者に関する情報と負荷方法について一切開示されない条件下で治験責任医師および治験分担医師とは独立した医師である読影委員が行った。²⁰¹Tl 集積所見は, 初期像および晩期像について, 短軸断層像は心基部寄りおよび心尖部寄りを各々 8 セグメントに, 垂直面長軸断層像は 6 セグメントに分け, 各セグメントの²⁰¹Tl 集積の程度を視覚的に 5 段階スコア(0: 正常, 1: 軽度集積低下, 2: 高度集積低下, 3: 欠損, 9: 判定不能)で判定した。虚血診断は, 画像の視覚的評価により初期像および晩期像の²⁰¹Tl 集積所見に基づき 2 段階(0: 虚血なし, 1: 虚血あり)で判定した。

7) 有効性評価(虚血診断の一致率)

SUNY4001 負荷および運動負荷²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィによる虚血診断が同一被験者で一貫す

Table 4 Agreement between exercise and SUNY4001

Agreement (%)	Number	95% Confidence Interval
97.3	36/37	85.8 ~ 99.9

る率を求めた。

8) 安全性評価

SUNY4001 負荷および運動負荷²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィの負荷検査開始後当日中に新たに生じたあらゆる好ましくない医療上の事象[負荷検査を実施した際に起こる, あらゆる好ましくない徴候, 症状または病気(自他覚所見, 臨床検査値の異常変動を含む)]を有害事象として扱った。有害事象のうち負荷方法との関連性が否定されないものを副作用として取り扱った。なお, 本試験においては, 両負荷方法の安全性を比較するために, 運動負荷の終点として意図された事象であっても胸痛, ST 低下または上昇等の医療上の事象も有害事象として取り上げた。

有害事象および副作用は, 発現率, 内容・程度および発現頻度を SUNY4001 負荷と運動負荷で比較した。

IV. 解 析

有効性評価対象 37 例について, SUNY4001 負荷および運動負荷²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィによる虚血診断の一致率, およびその内訳として運動負荷を基準とした感度および特異度を算出した。また, 初期像および晩期像の各セグメントにおける²⁰¹Tl 集積所見に関して, 同一被験者における完全一致率(²⁰¹Tl 集積所見が同一であったものの割合)および一致率(²⁰¹Tl 集積所見が判定不能の場合を除き判定のずれが 1 段階以内であったものの割合)を算出した。

安全性は 39 例(両負荷実施 37 例, SUNY4001 負荷のみ実施 1 例, 運動負荷のみ実施 1 例)を対象に, 負荷方法別の有害事象の内容・程度を比較検討した。負荷方法間の有害事象発現率を Fisher の検定により, 有害事象発現の有無の偏りを McNemar の検定により比較した。血圧, 心拍数

Table 5 Ischemic diagnosis on exercise or SUNY4001

SUNY4001	Exercise			Kappa [95% Confidence Interval]
	Positive	Negative	total	
Positive	6	1	7	0.9068 [0.7274 ~ 1.0862]
Negative	0	30	30	
total	6	31	37	

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 の検定を用いて時間的推移を検討した. 各項目の負荷方法間の比較には, いずれも負荷がほぼ最大となると考えられる時点 (SUNY4001 負荷では負荷 6 分後の値, 運動負荷では負荷終了時の値) と各々の負荷前の値との差を求め, 対応のある t-検定により比較した. 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.

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 (Table 4.5)

本試験における SUNY4001 負荷および運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィの虚血診断の一致率は 97.3% (36/37) [95% 信頼区間: 85.8 ~ 99.9%] と高い値を示し (κ = 0.9068), 運動負荷を基準とした際の感度は 100% (6/6), 特異度は 96.8% (30/31) であった. なお, いずれの層別解析においても一致率に大きな差を認めなかった.

また, 初期像および晩期像の ²⁰¹Tl 集積所見に関して, 同一被験者における同一セグメントの両負荷間の完全一致率および一致率はいずれのセグメントにおいても 75.7 ~ 100% および 94.6 ~ 100% と高い値を示した.

次に初期像, 晩期像毎に各症例の ²⁰¹Tl 集積所見の全 22 セグメントの合計 (²⁰¹Tl 集積所見合計) を算出した. 両負荷検査とも虚血ありと判定された症例において, ²⁰¹Tl 集積所見合計は SUNY4001 負荷および運動負荷で, 初期像が各々 8.67 ± 3.44, 9.50 ± 3.83 であり, 晩期像が各々 1.67 ± 2.25, 1.67 ± 3.20 と, 両負荷間に差を認めなかつ

Table 6 Adverse events in SUNY4001 and exercise stress

Adverse events	Number of patients (%)	
	SUNY4001	Exercise
N	38	38
Total	17 (44.7)	20 (52.6)
ST decreased		12
Dyspnea		4
Chest discomfort	2	4
BP decreased	3	
Flushing	3	
Headache	3	
HR increases	2	
BP increases	2	
Arrhythmia	1	1
Abnormal ECG		1
Throat/neck discomfort	1	
Gastrointestinal discomfort	1	
Faint		1
Fatigue	1	
Others	2	

た. 両負荷検査とも虚血なしと判定された症例においても, ²⁰¹Tl 集積所見合計は SUNY4001 負荷および運動負荷で, 初期像が各々 3.90 ± 7.96, 3.47 ± 5.99 であり, 晩期像が各々 3.90 ± 7.96, 3.47 ± 5.99 と, 両負荷間に差を認めなかった. SUNY4001 負荷で虚血あり, 運動負荷で虚血なしと判定された症例は 1 例で, ²⁰¹Tl 集積所見合計は, SUNY4001 負荷および運動負荷で, 初期像が各々 7, 0 であり, 晩期像がいずれも 0 であった. SUNY4001 負荷で虚血なし, 運動負荷で虚血ありと判定された症例はなかった.

2) 血圧, 心拍数および心電図パラメータの変化 (Fig. 2 ~ 4)

収縮期血圧は, SUNY4001 負荷では負荷中低下

を示したのに対し、運動負荷では負荷 1 分後～負荷終了時まで有意に上昇した。本剤負荷の負荷 6 分後と運動負荷の負荷終了時における収縮期血圧の負荷前値からの変動は各々 -4.5 ± 12.9 mmHg, 58.9 ± 29.0 mmHg で負荷方法間に有意差 ($p < 0.001$) が認められた。拡張期血圧も変動幅は小さいもののほぼ類似の傾向を示した ($p < 0.001$)。

心拍数は、いずれの負荷方法でも負荷に伴い上昇し、本剤負荷では負荷 2～6 分後まで、運動負荷では負荷 1 分後～負荷終了時まで有意に上昇した。本剤負荷および運動負荷の負荷前値からの変動は、各々 10.5 ± 10.5 (beat/min), 61.6 ± 25.2 (beat/min) で、運動負荷の上昇が有意に高かった ($p < 0.001$)。

心電図パラメータについては、本剤負荷では負荷中に心拍数の増加に伴う RR の短縮および QTc の増加を認めた。運動負荷では負荷中に心拍数増加に伴う RR の短縮、PR の短縮、QRS の短縮、QTc の増加を認めた。また、運動負荷では負荷の終点の一つである ST 低下を認めた。

3) 安全性評価 (Table 6)

有害事象が認められたのは、SUNY4001 負荷で 38 例中 17 例 (44.7%) 21 件、運動負荷で 38 例中 20 例 (52.6%) 23 件であった。主な有害事象は、本剤負荷で血圧低下 3 例 (7.9%)、顔のほてり 3 例 (7.9%)、頭重感 3 例 (7.9%)、胸痛等の胸部症状 2 例 (5.3%)、心拍数増加 2 例 (5.3%)、血圧上昇 2 例 (5.3%) であり、運動負荷では ST 低下 12 例 (31.6%)、呼吸困難 4 例 (10.5%)、胸痛等の胸部症状 4 例 (10.5%) であった。負荷方法間の有害事象発現率および有害事象発現の有無の偏りに有意差は認められなかった。重篤な有害事象、臨床検査値の異常変動はいずれの負荷方法でも認められず、投与中止やアミノフィリン静注等の処置を要した症例もなかった。また、本剤負荷の 17 例中 11 例および運動負荷の 20 例中 11 例では負荷終了後 10 分以内に有害事象が消失した。なお、負荷方法との関連性が否定された有害事象は、本剤負荷で認められた VPC の 1 件のみで、基礎疾患である高血圧症が要因と考えられた。

患者・健常成人志願者の層別解析においては、本剤負荷と運動負荷との間で有害事象発現率に有意差は認められなかった。しかし、有害事象が運動負荷ではみられたが本剤負荷ではみられなかったのが患者 27 例中 9 例 (33.3%)、健常成人志願者 10 例中 0 例 (0.0%) であったのに対し、有害事象が本剤負荷ではみられたが運動負荷ではみられなかったのは患者 27 例中 2 例 (7.4%)、健常成人志願者 10 例中 4 例 (40.0%) で、McNemar 検定にて有意な偏りが認められた。負荷順序別の層別解析においては、負荷方法間の有害事象発現率に有意差は認められなかった。

程度別の有害事象発現件数は、本剤負荷は 38 例中、軽度 19 件、中等度 2 件であったのに対し、運動負荷は 38 例中、軽度 10 件、中等度 10 件、高度 3 件であった。運動負荷で高度とされた 3 件はいずれも ST 低下であったが無処置にて消失した。また、アデノシン負荷、運動負荷とも臨床検査値の異常変動を認めた症例はなかった。

VI. 考 察

運動負荷心筋シンチグラフィは、冠動脈造影と並んで虚血性心疾患の重要な検査法として広く汎用されている^{3,4}。しかし、運動負荷では負荷量の増加とともに血圧・心拍数・酸素消費量がいずれも直線的に増加するため²⁶、心血管系疾患または他の臓器疾患が運動により増悪する可能性のある患者では負荷を施行できない^{3,6,15,16,24}。また、十分に運動負荷をかけられない患者では診断能が下がるという問題点がある²⁷。このため、これらの患者に対しては、海外ではアデノシンあるいはジピリダモールが標準的に使用されている。

アデノシン負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィは、アデノシンが正常冠動脈の支配領域の血流を増加させ狭窄血管支配領域との間に血流量差を生じさせ、²⁰¹Tl がその血流量に比例して心筋組織に集積されることを利用した心筋虚血の検査方法である^{1,28,29}。米国ではアデノシン負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィの有用性を確認するため運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィとのクロスオーバー試験が実

施され、虚血診断の一致率が 88.8% (119/134) および 82.8% (135/163) と高い一致率を示し^{20,21)}、本剤負荷が運動負荷の代替法になり得ることが証明された。

本試験の SUNY4001 負荷と運動負荷²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィの虚血診断の一致率は 97.3% (36/37) であり、本剤負荷²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィは運動負荷²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィと同程度の虚血診断能を有することが確認された。また、本試験において両負荷とも「虚血あり」と判定された症例の割合は患者で 22.2% (6/27) であった。しかし、冠動脈造影を基準とした本剤の第 III 相試験²³⁾において本剤負荷²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィで「虚血あり」と判定された症例の割合は 67.0% (129/187) と本試験の結果に比べて高かった。この理由としては、冠動脈造影を基準とした第 III 相試験は、十分な運動負荷をかけられない患者を対象とした試験であり、侵襲的な検査である冠動脈造影を必須検査項目としていたことから、かなり高い確率で冠動脈疾患が疑われる患者が試験に組み込まれたためと考えられる。一方、本試験は運動負荷可能な患者を対象とした試験であり、冠動脈造影を義務づけしていなかったこと、両負荷の間のインターベンション、血栓溶解剤の投与が禁止されていたことから、比較的軽症の症例が選ばれたためと考えられる。さらに、β-ブロッカー、Ca 拮抗薬、硝酸剤などの併用禁止薬を負荷検査 24 時間前より wash out することが規定されていたことから、治験中の薬剤中止が困難な重症度の比較的高い患者が対象から除外されたことも原因の一つと考えられる。一方、本試験と同様のクロスオーバー法にて実施された米国試験において、両負荷とも「虚血あり」と判定された症例は、20.2% (17/84) および 22.9% (25/109) と本試験結果と同程度であった。

なお、本試験で、両負荷²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィの虚血診断が一致しなかった 1 例は、本剤負荷では「虚血あり」、運動負荷では「虚血なし」と判定された。本症例は 56 歳・女性、労作による胸痛を訴えたため労作性狭心症の疑いありとして

本試験に参加した症例で、基礎疾患としては高血圧症があるのみであった。運動負荷の終点の事象は呼吸困難と下肢の疲労であったが、rate-pressure product は 25,000 を超えており、運動負荷により十分な負荷量が得られていたと考えられた。したがって、本症例はリスクの低いごく軽度の虚血である可能性が考えられた。

安全性においては、本剤負荷の有害事象発現頻度は 44.7% (17/38) で、冠動脈造影を基準とした第 III 相試験の有害事象発現率の 69.6% (144/207) に比較してやや低値を示した。これは、前述のとおり、本試験が前試験に比べ、健常成人志願者を含み、軽症で、運動負荷可能な比較的若い患者が多く組み入れられたこと等が原因と考えられた。本試験では、両負荷方法の有害事象を比較するため、運動負荷の終点として意図した症状についても有害事象として取り上げた。米国試験では運動負荷における有害事象を調査していないため米国試験結果との比較検討はできないが、本試験における本剤負荷と運動負荷の有害事象発現頻度は各々 44.7%、52.6% と負荷方法間に差はなく、程度別の比較でも大きな差はみられなかった。また、いずれの負荷方法においても投与終了後 10 分以内に多くの有害事象は消失していた。本剤負荷で認められた主な有害事象は、血圧低下、頭重感、顔のほてり等の従来報告されている事象で、本剤の投与中止やアミノフィリン静注を要した症例もなかった。これに対し、運動負荷による主な有害事象は ST 低下、呼吸困難、胸痛等であり、運動負荷の終点の指標とされている症状であった。しかし、いずれの症状も特に処置を要せず速やかに消失した。以上の結果から、安全性の上でも本剤負荷は運動負荷に対して遜色がなく、心筋シンチグラフィの診断補助剤として安全に用い得ることが確認された。

虚血性心疾患に対して、心筋シンチグラフィは虚血診断のみならず治療方針の決定や治療効果の判定および予後予測等を迅速かつ非侵襲的に実施できる検査方法として増々大きな役割を担ってきている。心筋シンチグラフィの負荷方法としては

運動負荷が一般的であるが、高齢化の進展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ことが予想される。運動負荷と同程度の虚血診断能および安全性を有する本剤負荷は、特に運動負荷禁忌等、十分な運動負荷をかけられない患者における心筋シンチグラフィの施行を可能にすることから、診断および治療上有用であり、運動負荷の代替になり得る負荷方法であると考えられる。

VII. 結 語

1. 運動負荷が可能な労作性狭心症および労作性狭心症が疑われる患者 31 例、健康成人志願者 10 例に対し、クロスオーバー法にて SUNY4001 負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィおよび運動負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィを施行し、両負荷方法の同一症例における虚血診断の一致率 (評価対象 37 例) および各負荷方法の有害事象 (評価対象各 38 例) を検討した。

2. 両負荷方法の同一症例における虚血診断の一致率は 97.3% (36/37) であり、本剤負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィによる虚血診断能は運動負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィと同等であった。

3. 本剤負荷および運動負荷に伴う有害事象発現率は各々 44.7% (17/38) 21 件、52.6% (20/38) 23 件と負荷方法間でほぼ同程度であった。主な内容としては、本剤負荷で血圧低下、顔のほてり、頭重感等であり、運動負荷で ST 低下、呼吸困難、胸痛等の胸部症状等であった。

4. 本剤負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィは虚血診断上、運動負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィと同等の有効性・安全性を有することが確認された。

文 献

- 1) Strauss HW, Boucher CA: Myocardial perfusion studies: Lessons from a decade of clinical use. *Radiology* 1986; 160: 577-584.
- 2) Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ, et al: Guidelines for Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures

- (Committee on Radionuclide Imaging), Developed in Collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25 (2): 521-547.
- 3) Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn S, Gardin J, et al: ACC/AHA/ACP-ASIM PRACTICE GUIDELINES, ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (7): 2092-2197.
 - 4) 1998-1999 年度合同研究班: 慢性虚血性心疾患の診断と病態把握のための検査法の選択基準に関するガイドライン. *Jpn Circ J* 2000; 64 (Suppl V): 1285-1387.
 - 5) 日本アイソトープ協会医学・薬学部核医学イメージング規格化小委員会: 日常臨床における心臓核医学検査の選択に関する試案. *Radioisotopes* 1996; 45: 184-196.
 - 6) Beller GA: Pharmacologic stress imaging. *JAMA* 1991; 265 (5): 633-638.
 - 7) Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WFC, Froelicher VF, et al: ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 260-315.
 - 8) Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al: ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing: Summary Article. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1531-1540.
 - 9) 武者春樹, 中村俊香, 國島友之, 村山正博, 太田壽城, 大津文雄, 他: 運動負荷試験における事故に関する検討 全国 107 施設調査結果. *Jpn J Electrocardiology* 1997; 17: 21-28.
 - 10) 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.
 - 11) O'Keefe Jr. JH, Bateman TM, Silvestri R, Barnhart C: Safety and diagnostic accuracy of adenosine thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise and those with left bundle branch block. *Am Heart J* 1992; 124: 614-621.
 - 12) Mahmarian JJ, Pratt CM, Nishimura S, Abreu A, Verani MS: Quantitative adenosine ^{201}Tl single-

- photon emission computed tomography for the early assessment of patients surviving acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 87: 1197–1210.
- 13) Samuels B, Kiat H, Friedman JD, Berman DS: Adenosine pharmacologic stress myocardial perfusion tomographic imaging in patients with significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 99–106.
 - 14) Miller DD, Labovitz AJ: Dipyridamole and adenosine vasodilator stress for myocardial imaging. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 390–392.
 - 15) Boucher CA, Okada RD: Thallium-201 myocardial perfusion imaging without exercise: rest and dipyridamole studies. *Chest* 1984; 86: 159–161.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
 - 19) Nishimura S, Mahmarian JJ, Boyce TM, Verani MS: Quantitative thallium-201 single-photon emission computed tomography during maximal pharmacologic coronary vasodilation with adenosine for assessing coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 736–745.
 - 20) Verani MS: Adenosine myocardial perfusion imaging in the noninvasive diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Drug Development Research* 1993; 28: 296–300.
 - 21) Abreu A, Mahmarian JJ, Nishimura S, Boyce TM, Verani MS: Tolerance and safety of pharmacologic coronary vasodilation with adenosine in association with thallium-201 scintigraphy in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 730–735.
 - 22) 坂田泰史, 西村恒彦, 山崎純一, 西村重敬, 梶谷定志, 児玉和久, 他: SUNY4001 (アデノシン) 負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィの虚血検出に関する検討 労作性狭心症を対象とした第 II 相試験 . 核医学 2004; 41: 123–132.
 - 23) 山崎純一, 西村恒彦, 西村重敬, 梶谷定志, 児玉和久, 加藤和三: SUNY4001 (アデノシン) 負荷 ²⁰¹Tl 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 . 核医学 2004; 41: 133–142.
 - 24) 日本循環器学会・運動に関する診療基準委員会: 1998 年度報告 . 運動負荷試験に関する診療基準 . *Jpn Circ J* 1991; 55 (Suppl III): 379–385.
 - 25) Fletcher GF, Balady G, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML, et al: Exercise Standards. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1995; 91: 580–615.
 - 26) Saito M, Yamazaki T, Goto Y, Sumiyoshi T, Fukami K, Haze K, et al: Cardiovascular responses during ordinary activities in healthy subjects: Predominance of blood pressure response over heart rate in activities with isometric components. *J Cardiopul Rehab* 1987; 7: 253–258.
 - 27) Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E: Effect of exercise level on the ability of thallium-201 tomographic imaging in detecting coronary artery disease: Analysis of 461 patients. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1477–1486.
 - 28) Cohen MV, Sonnenblick EH, Kirk ES: Coronary steal: Its role in detrimental effect of isoproterenol after acute coronary occlusion in dogs. *Am J Cardiology* 1976; 38: 880–888.
 - 29) Bertolet BD, Hill JA: Adenosine: Diagnostic and therapeutic uses in cardiovascular medicine. *Chest* 1993; 104: 1860–1871.

Summary

Comparison of Myocardial Perfusion Imaging by Thallium-201 Single-Photon Emission Computed Tomography with SUNY4001 (Adenosine) and Exercise —Crossover Clinical Trial at Multi-Center—

Shigeyuki NISHIMURA*¹, Tsunehiko NISHIMURA*², Junichi YAMAZAKI*³, Osamu DOI*⁴,
Tokuji KONISHI*⁵, Tadaaki IWASAKI*⁶, Teishi KAJIYA*⁷, Takaya FUKUYAMA*⁸,
Makoto AKAISHI*⁹, Kazuzo KATO*¹⁰, and Mitsuyoshi NAKASHIMA*¹¹

: Author : Chairman

*¹Second Department of Internal Medicine, Saitama University of Medicine

*²Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine

*³First Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine

*⁴Department of Cardiology, Shizuoka Prefectural General Hospital

*⁵Department of Internal Medicine, Mie Prefectural General Medical Center

*⁶First Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

*⁷Department of Cardiology, Himeji Cardiovascular Center

*⁸Department of Cardiology, Matsuyama Red Cross Hospital

*⁹Department of Cardiology, Kitasato Institute Hospital

*¹⁰Cardiovascular Institute

*¹¹Hamamatsu CPT Institute

We compared the ischemic diagnosis ability and adverse events of ²⁰¹Tl myocardial perfusion imaging with SUNY4001 (adenosine) stress to that with exercise (ergometer) stress both on random crossover trial. Thirty one known or suspected chronic stable angina patients who are able to exercise and 10 healthy volunteers were enrolled for the trial. The early and delayed images were obtained by SPECT imaging. The concordance of diagnoses [ischemia vs. no ischemia] between the two types of stresses was 97.3% (36/37) [Kappa: 0.9068].

The sensitivity and specificity based on the exercise test were 100% (6/6) and 96.8% (30/31) respectively.

The incidence of adverse events caused by SUNY4001 and the exercise were 44.7% (17/38) and 52.6% (20/38), respectively.

Major adverse events caused by SUNY4001 were BP decrease, flushing and headache.

And those by exercise were ST decrease, dyspnea and chest pain. None of the adverse events required the intervention or caused life-threatening complication in the trial.

The trial showed that the ischemic diagnosis ability and safety of ²⁰¹Tl scintigraphy with SUNY4001 stress are almost equal to those of the exercise stress that is considered as the standard stress method.

We concluded that ²⁰¹Tl imaging with SUNY4001 is safe and useful for detecting ischemic heart disease, especially for patients unable to exercise adequately.

Key words: Adenosine, Exercise, ²⁰¹Tl, Diagnosis, Ischemic heart disease.