

心臓核医学検査ガイドライン（2010年改訂版）

Guidelines for Clinical Use of Cardiac Nuclear Medicine (JCS 2010)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本医学放射線学会，日本核医学会，日本小児循環器学会，
日本心臓核医学会，日本心臓病学会

班 長	玉 木 長 良	北海道大学大学院医学研究科病態情報学講座核医学分野
班 員	日下部 きよ子	東京女子医科大学画像診断・核医学科
	汲 田 伸一郎	日本医科大学放射線医学
	島 本 和 明	札幌医科大学第二内科
	千 田 彰 一	香川大学総合診療部
	西 村 恒 彦	京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学
	松 崎 益 徳	山口大学大学院医学研究科循環病態内科学
	山 崎 純 一	東邦大学医療センター大森病院循環器内科
	山 科 章	東京医科大学第二内科
協力員	石 田 良 雄	関西労災病院核医学診療部
	岩 藤 泰 慶	香川大学循環器・腎臓・脳卒中内科
協力員	木 曾 啓 祐	国立循環器病センター放射線診断部
	桐 山 智 成	日本医科大学放射線医学
	近 藤 千 里	東京女子医科大学放射線科画像診断・核医学科
	近 森 大志郎	東京医科大学第二内科
	中 嶋 憲 一	金沢大学医薬保健研究域医学系核医学
	中 田 智 明	札幌医科大学附属病院第二内科
	松 本 直 也	駿河台日本大学病院循環器科
	山 科 昌 平	東邦大学医療センター大森病院循環器内科
	山 本 健	山口大学大学院医学研究科循環病態内科学
	吉 永 恵一郎	北海道大学大学院医学研究科連携研究センター・分子・細胞イメージング部門光生物学分野

外部評価委員

大 鈴 文 孝	防衛医科大学第一内科学	西 村 重 敬	埼玉医科大学循環器内科
竹 石 恭 知	福島県立医科大学循環器・血液内科学	藤 田 正 俊	京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻
土 居 義 典	高知大学医学部老年病科・循環器科		(構成員の所属は2010年1月現在)

目 次

改訂にあたって	2	6. Tc-99m 標識ピロリン酸とガリウムスキャン	17
I. 検査手技について	3	7. 心プールイメージング	18
1. Tl-201 心筋血流イメージング	3	8. PET	20
2. Tc-99m 心筋血流製剤による心筋イメージング	7	9. 小児における核医学検査	22
3. 心電図同期心筋 SPECT	10	10. 心臓核医学における負荷方法	26
4. I-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) を用いた心臓交感神経イメージング	11	11. 画像融合法	28
5. 心筋 I-123-BMIPP (脂肪酸代謝) イメージング	14	II. 病態における検査方法の選択	28
		1. 急性冠症候群	28

2. 慢性冠動脈疾患30
 3. 心不全36
 4. 心筋バイアビリティ評価42

5. 特定の患者群における検査法の推奨43
 文 献47

（無断転載を禁ずる）

改訂にあたって

心疾患の診療における心臓核医学検査は、診断、重症度評価、治療方針の決定や予後評価に広く用いられている。このガイドラインは、心臓核医学検査について、これまでの報告を基に、検査の有用性とエビデンスレベルについて総括し、心疾患の診療に心臓核医学検査を有効かつ効率的に使用することを提案することを目的としている。前半は、検査手技ごとの特徴や有用性について概説し、後半では心疾患および病態における核医学検査の使用方法について述べる。核医学的手段による心疾患診断のための診断基準委員会報告（1989～1991年、福崎班）および新しい循環器用放射性医薬品の臨床的適応の基準化に関する研究（1998年、杉下班）、さらに2003年にAHA/ACC/ASNCの心臓核医学検査のガイドラインが発表されているが¹⁾、本ガイドラインでは、欧米報告に加えて我が国の報告についても詳細に検討し、我が国における心臓核医学検査のガイドラインを提案する。

作成班は、2005年度に作成したガイドラインを基に、この5年間の心臓核医学領域に関する知見の進展を取り入れ改訂を行った。これまで英文で発表された研究論文についてコンピュータを用いて文献検索を再度行い、最新の文献を追加した。今回文献数は1,000を超えた。さらに近年心臓核医学検査の重要性が明らかになった分野については新たな記載を追加した。文献検索の期間については、検査手技に応じて決定した。選択された論文を詳細に検討し、以下に示すクラス分類およびエビデンス分類を行った。これらの分類については、作成班内において十分な討論を行い、意見の一致を認めた点および見解の不一致が認められた点についても記載した。なお初版では重複の見られたクラス分類、エビデンス分類の表を整理して、利用しやすいように配慮した。

検査の有用性は、これまでのガイドラインの記載方法に従い、以下の分類方法を用いた。

クラスⅠ：手技、治療が有効、有用であるというエビデンスがあるか、見解が広く一致している

クラスⅡ：手技、治療の有効性、有用性に関するエビデンスが必ずしも見解が一致していない

クラスⅡa：エビデンス、見解から有用、有効である可能性が高い

クラスⅡb：エビデンス、見解から有用性、有効性がそれほど確立されていない

クラスⅢ：手技、治療が有効、有用でなく、時に有害となるエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している

エビデンスレベルについては、以下の分類を用いた。

レベルA：400例以上の症例を対象とした複数の多施設無作為介入臨床試験で実証された、あるいはメタ解析で実証されたもの

レベルB：400例以下の症例を対象とした複数の多施設無作為介入臨床試験、よくデザインされた比較検討試験、大規模コホート試験などで実証されたもの

レベルC：無作為介入試験はないが、専門医の意見が一致したもの

本ガイドラインの改定版は外部評価委員による評価を受け、日本循環器学会および合同研究班参加学会の承認を得て、日本循環器学会のホームページ上に公表される。また、ダイジェスト版を作成し、本ガイドラインの普及の一助とする。このガイドラインの改定版が、文献検索やエビデンスの検索はもちろん、日常診療の上で利用しやすいものであることを願っている。

I 検査手技について

1 TI-201 心筋血流イメージング

要約

TI-201による心筋血流イメージングは、後述のTc-99m心筋血流製剤の普及に伴ってその使用頻度が減少傾向にあるものの、歴史的にも意義が確立された重要な心筋血流検査法である。心筋血流イメージングは、安静時の心筋血流評価のみならず、運動や各種薬剤を使用した負荷検査により冠血流予備能の異常を日常の検査において簡便かつ非侵襲的に評価することができるという特長を有し、造影検査により把握される冠動脈の血管形態とは異なった機能的な情報を与える検査法である。また定量評価に適し、臨床的に有用な様々な定量解析法や標準化が確立されてルーチンの診断において使用されている。上記のような特性から虚血、梗塞の存在診断、部位診断、重症度評価、心筋生存能の判定、血行再建の適応決定、治療効果判定など、冠動脈疾患の臨床に広く利用され、さらに心不全、心筋症などの病態や重症度評価などにおいても用いられる。

心筋血流イメージングは、これまでに蓄積された欧米のデータから予後評価にも有用であることが示されてきた。負荷心筋血流イメージングが正常所見である症例の心事故（ハードイベント）の発生率は年間0.5～0.6%程度と低いという点で一致した見解が得られている。

TI-201心筋血流イメージングについては、次項のTc-99m心筋血流製剤によるイメージングと、その診断や臨床的意義については共通する点も多いことを指摘しておきたい。

1 はじめに

TI-201による心筋血流イメージングは1970年代なかばよりその臨床応用に関する報告が出始め、その後今日に至るまで30年以上、循環器疾患の診断において重要な役割を担ってきた。虚血、梗塞の存在診断、部位診断、重症度評価、残存心筋の判定、血行再建の適応決定、治療効果判定、予後予測などの冠動脈疾患の診断に広く利用されるのみならず、我が国においては心疾患全般に対して保険適用があり、心不全、心筋症などの病態や重症

度、予後の評価などにおいても用いられる。

1980年代に入りその放射物理学的な特性がガンマカメラによる撮像により適したTc-99m標識の心筋血流イメージング製剤が使用されるようになり、欧米においてはそれらに代替されつつある。しかしながら、TI-201は再分布現象を有し、初回循環での抽出率が高いという固有の特色があることなどから、我が国では現在もTc-99m心筋血流イメージング製剤と並んで広く用いられている。

2 TI-201 心筋血流イメージングの適応

① 虚血性心疾患における心筋イメージング

1) 負荷心筋血流イメージングによる虚血の存在診断

虚血の存在診断においては禁忌例を除き、通常負荷検査がなされる。負荷には運動負荷²⁾⁻⁴⁾、ジピリダモール負荷⁵⁾、アデノシン三リン酸（ATP）負荷⁶⁾に加えて、アデノシン負荷が用いられている⁷⁾。負荷用薬剤としてアデノシンが保険収載されている。心エコーと同様にドブタミン負荷が施行されることもある⁸⁾⁻¹⁰⁾。寒冷負荷、過換気負荷については血管攣縮性狭心症や負荷方法の項を参照されたい。

診断能は報告により異なるが、感度80～90%程度、特異度70～95%程度とされ、% uptakeや洗い出し率の計測、polar mapなど定量的な評価法の導入により診断能の改善が図られている¹¹⁾⁻¹⁴⁾。運動負荷では運動耐容能が予後指標となることが知られているが、運動量が不十分であると診断感度が低下する^{15), 16)}。またカルシウム拮抗剤、亜硝酸剤、β遮断薬などの服用も検出感度に影響をおよぼすが¹⁷⁾、薬剤投与時の虚血の程度を評価する目的の場合には薬剤投与下での負荷検査がなされる。

冠動脈造影による狭窄度の定量的評価に比較して負荷血流SPECT所見は局所血流予備能とより相関するとの報告があり^{18), 19)}、形態情報とは異なる虚血評価が可能であると考えられている。さらに、Tc-99m心筋血流用放射性医薬品の利用が主流ではあるが、SPECTとマルチスライスX線CTによる冠動脈像との融合画像により精度向上が得られるとの報告が増えており、原理的にはTI-201検査にも適応できる^{20), 21)}。

小心臓の症例においては診断能が劣るとされる^{22), 23)}。検査システムの空間分解能があまり高くないことに関連するが、特に日本人女性では心室内腔が欧米人よりも小さい傾向があり注意を要する²⁴⁾。

(補足)

虚血存在診断において留意すべき事項について以下に追記する。

補足1) TI-201の再分布現象と検査プロトコール

通常の3～4時間後の遅延像撮像においては再分布が不十分であると考えられる症例が30～50%程度存在するため、さらに時間をおいた遅延像の撮像を行うことでこの再分布の過小評価が改善する^{25), 26)}。遅延像撮像後もしくは運動負荷後早期にTI-201の少量追加投与を行う方法も虚血と残存心筋の過小評価を防ぐのに有用である^{27) - 31)}。また通常の撮像法で固定性欠損を有する心筋梗塞症例において少量追加投与画像を付加することで予後予測の精度がより高まると報告されている^{32), 33)}。同様に安静時投与後の遅延像の撮像は残存心筋の評価と予後予測に役立つ^{34) - 40)}。

補足2) 逆再分布所見

TI-201静注後の後期像で早期像よりも集積が減少する逆再分布所見は急性期の冠動脈開存後や、成功した血行再建術後に見られることが多く、壁運動が低下した残存心筋やリスクの低い残存心筋を示唆する^{41) - 45)}。

補足3) 負荷検査でのTI-201洗い出し率測定

洗い出し率測定は診断の補助指標として有用である^{46) - 48)}。び漫性の洗い出し遅延（diffuse slow washout）は多枝病変例でしばしば認められる。

補足4) 肺集積、一過性の左室内腔拡大所見

安静時、運動負荷時、薬剤負荷時の肺集積の評価は血行動態上の重症度と関連し、病態や予後評価には有用であるとされるが、冠動脈疾患の診断能向上への寄与については意見が別れる^{49) - 60)}。負荷後の一過性左室内腔拡大の所見は3枝病変の診断や予後評価に有用である^{51), 61) - 63)}。

2) 心筋梗塞の診断

心筋梗塞の存在診断、部位診断や重症度評価においてもTI-201心筋血流イメージングはしばしば使用される。血流低下の程度と範囲から梗塞サイズの推定が可能である^{64), 65)}。急性期のSPECT所見から慢性期における左室拡張末期容量の推定が可能であると報告されている^{66), 67)}。梗塞後残存心筋の評価については②の項を、梗塞症例での予後評価については③の項を、治療効果判定については④の項を参照されたい。

3) 胸痛症例の診断

外来を受診した胸痛を呈する症例をCCUに入院させるべきか否かを決定する際の安静時心筋血流イメージングの有用性については意見が別れるが^{68), 69)}、TI-201において報告されているものはplanar像を使用した論文で

ある。このような状況下での緊急時検査では迅速なる調整が可能なTc-99m標識の血流製剤が適する。

血管攣縮性狭心症の場合には胸痛発作時にトレーサを投与したり、負荷により胸痛を誘発して検査を行えば診断に有用であるとされている^{70) - 72)}。負荷方法としては運動負荷や過換気負荷などが使用される。

4) 無症候性虚血の診断

無症候性虚血の診断において運動負荷心筋血流イメージングは負荷心電図検査よりも検出率が高い^{73) - 75)}。心筋血流イメージングは、仮に無症候であっても直接的に心筋虚血を示す根拠を与える検査法となる。ただし、ここで言及されている無症候性虚血の診断とは無症候の症例をスクリーニングする際の有用性を述べたものではない。むしろ、既知の冠動脈疾患が存在する症例もしくは糖尿病、脂質異常症などの危険因子が存在する症例における負荷検査である点に留意されたい。症候性虚血に比較して無症候性虚血では運動負荷心筋血流イメージングにおいて見られる虚血の重症度が低いか同等であるかについては報告により異なる。

5) Syndrome Xの診断

Syndrome Xにおいてはその診断基準による差があるものの、運動負荷心筋血流イメージングで陽性所見を呈する割合が多いとされる^{76), 77)}。ただし、いずれの論文においても報告されている症例数は少ない。

② 心筋バイアビリティ評価**1) 血行再建の適応決定／効果予測**

血行再建後の壁運動改善の予測にTI-201心筋血流イメージングが有用であるとする報告は多数見られる^{78) - 87)}。報告により相違はあるが、ドブタミン負荷エコーに比較して診断感度は同等もしくはそれ以上、特異度は劣るとされる。負荷TI-201心筋血流イメージングによる評価では通常の遅延像撮像を使用した場合には不十分な再分布のために残存心筋の過小評価を生ずることがあり、②-①-1)-補足1)の項に記載したように、少量追加投与や24時間後像撮像が対策としてとられることがある。% uptake計測による定量評価を用いるとバイアビリティ評価の精度が上昇するとされ、その場合の閾値を50～60%に設定している報告が多い⁸⁸⁾。

2) 梗塞後残存心筋の評価

安静時血流検査による梗塞後残存心筋の評価に関してはエコー所見と対比して検討した報告がいくつか見られるが^{89) - 92)}、心筋血流イメージングはドブタミン負荷エコーと並んで心筋生存能を予測する優れた診断法である。

硝酸剤使用後にトレーサを投与してSPECT撮像を行うことで生存心筋の評価能が向上する^{93), 94)}。硝酸剤投与後にTI-201の少量追加投与を行うと、通常の負荷後の遅延像で固定性欠損を呈する部位の3割程度で再分布所見が見られる。

③ 心筋血流イメージングによる予後評価、リスク層別化

1) 冠動脈疾患が存在、もしくはその疑いのある症例における予後評価

冠動脈疾患が存在、もしくはその疑いがある症例において予後予測を行う際に、運動負荷血流イメージングは有用とされる^{95) - 99)}。既に冠動脈疾患を有することが知られている症例の予後評価にも運動負荷もしくは薬剤負荷の血流検査は有用であると考えられている^{100) - 103)}。

2) 心筋梗塞の急性期、慢性期の予後評価

急性心筋梗塞症例を長期間フォローした際に見られる心事故の発生や生命予後は、急性期の安静時血流SPECT所見と相関し^{104), 105)}、予後予測における有用性が示唆される。さらに安静時検査のみならず負荷血流SPECTによる虚血評価も急性心筋梗塞症例の予後予測に有用であると報告されている^{106) - 109)}。一部の論文では負荷が梗塞発症後早期になされているものもあり、その場合には主に薬剤負荷が用いられていて安全であると述べられているが、その施行には十分な注意を要する。また梗塞慢性期の症例においても負荷血流SPECTは予後評価に有用であるとされている^{32), 33)}。上記の負荷検査による予後指標としては再分布の程度、梗塞範囲、肺集積、一過性左室内腔拡大所見などが用いられるが、再分布の程度が心事故の発生とよく相関すると述べている論文が多い。

3) 安定狭心症、不安定狭心症、急性冠症候群の予後評価

安定狭心症例、薬剤治療に反応した不安定狭心症例、急性冠症候群から回復した後の予後評価における負荷心筋血流イメージングの有用性に関する報告は比較的多いが、一部否定的な見解を述べている論文も見られる^{110) - 118)}。負荷検査により得られる指標のなかでは再分布所見が最も心事故と関連性が高いとする論文が多いものの、再分布現象よりも固定性欠損が予後をよく反映するとの報告もある。

4) 血行再建後の予後評価

負荷TI-201心筋血流イメージングは血行再建の効果判定や再狭窄の予測においてのみならず、血行再建後の予後予測においても有用であるとされる^{119) - 124)}。

5) 無症候性虚血の予後評価

無症候性虚血の予後評価に有用であるとの報告も見られる^{125) - 127)}。

6) 負荷血流イメージング所見正常例における予後

運動負荷もしくは薬剤負荷の血流検査所見が正常である症例に心事故が発生する確率は低く^{128) - 130)}、心事故率は年率1%未満とされている。

7) 高齢者の心事故発生のリスク層別化

高齢者の心事故発生のリスクの層化に運動負荷もしくは薬剤負荷の血流検査は有用であると考えられている^{131) - 135)}。高齢者では十分な運動を行えない例も存在するが、運動負荷における運動耐容能も予後指標の1つとなる。また、運動負荷が不十分となる場合は薬剤負荷による検査が推奨される。

8) 女性の心事故発生のリスク層別化

女性においては乳房による吸収の影響や小心臓の問題が存在するものの、運動負荷心筋SPECTは独立した予後指標となると報告されている¹³⁶⁾。

9) 心筋症の予後評価

⑥心筋症の診断の項を参照されたい。

10) 左室肥大例の予後評価

運動負荷SPECTにおける負荷時像での血流異常の程度は左室肥大例の予後指標となり得るとの報告がある¹³⁷⁾。

11) 左脚ブロック症例での予後予測

完全左脚ブロック症例においては冠動脈に有意狭窄がなくとも中隔を中心とする血流低下所見を呈することがしばしばあるが、SPECTでの血流低下所見は完全左脚ブロック症例での予後指標となると報告されている^{138), 139)}。

12) 糖尿病症例の心事故発生のリスク層別化

負荷心筋血流イメージングは糖尿病に合併する冠動脈疾患の診断に有用であるのみならず、予後評価においても有用であると報告されている^{140) - 144)}。

13) 非心臓手術におけるリスク評価

動脈瘤、閉塞性動脈硬化症などの血管手術の術前リスク評価のために薬剤負荷心筋血流イメージングはしばしば使用される^{145) - 151)}。負荷心筋血流イメージング所見陰性例における周術期の心事故の発生率が低いことが知られており、周術期の患者のマネジメントに有用である。虚血が著明である場合には血行再建術を含めた外科手術を計画することで心事故が低減されると考えられている。血管手術以外の非心臓手術の術前評価における有用性については報告の数が限られているが、有用であるとする意見が多い^{152) - 155)}。

腎不全は冠動脈疾患の危険因子であるが、腎移植の術前評価において薬剤負荷心筋血流検査は有用であると考えられている^{156), 157)}。

④ 治療効果判定

1) 血行再建の効果判定における使用

急性心筋梗塞の血栓溶解療法の治療効果判定において使用される^{158), 159)}。また、待機的な血行再建後の治療効果判定にも負荷心筋イメージングは使用される^{160) - 164)}。

2) 再狭窄の評価と予測

血行再建後の再狭窄の評価や予測にも負荷心筋イメージングは使用されるが^{165) - 170)}、再建後早期の検査や動脈グラフト使用後の検査では再狭窄がなくても再分布所見を呈することがあり、注意を要する。

⑤ 右室負荷の評価

肺疾患や心不全などで右室負荷のある症例では右室集積が亢進し、右室集積の程度は右室圧と相関する^{171) - 173)}。

⑥ 心筋症の診断

1) 拡張型心筋症（DCM）

DCM症例において見られる血流異常は心機能指標、病理所見（線維化の程度）や予後と相関するとされるが、一部不一致の報告もある^{174) - 176)}。運動負荷ならびに薬剤負荷血流検査はDCMと虚血性心不全との鑑別に有用であるとされるが、そうでないとする報告もある^{177) - 179)}。DCMと比較して虚血性心不全では血流低下の範囲が広く程度がより著明である。

2) 肥大型心筋症（HCM）

HCMで見られる血流異常は心機能所見と相関し、本疾患の病態／臨床像の一部である虚血の評価にSPECTが有用である^{180) - 185)}。ただしHCMのSPECT所見と症状としての胸痛が関連するか否か^{186), 187)}、SPECT所見が予後指標となり得るか否か^{188), 189)}については意見が別れる。

⑦ 完全左脚ブロック症例での虚血評価など

負荷心電図によるST変化の評価が不可能である完全左脚ブロック症例では負荷心筋血流イメージングが施行されることがあるが、冠動脈に有意狭窄がなくとも心室中隔を中心とする血流低下所見を呈することがある。つまり冠動脈造影所見を診断のゴールドスタンダードとした場合にはSPECT所見は偽陽性になるが、運動負荷に比較してアデノシンあるいはジピリダモール負荷を行う

と診断の特異度が改善する^{190), 191)}。ドブタミン負荷SPECTの有用性については疑問視されているが¹⁹²⁾、ドブタミン負荷エコーは運動負荷SPECTよりも診断能において優るとの報告がある¹⁹³⁾。読影法として中隔の血流のみでなく心尖部の血流低下を基準に含めると感度は低下するが特異度は改善する¹⁹⁴⁾。

またペースメーカを使用している症例においてもSPECTでは偽陽性所見となる率が高い^{195), 196)}。

⑧ 糖尿病症例診断

糖尿病は冠動脈疾患の危険因子であり、糖尿病に合併する冠動脈疾患ではしばしば無症候性であることもあり、運動負荷や薬剤負荷心筋SPECTは合併冠動脈疾患の診断に有用であると考えられている^{197), 198)}。洗い出し率の測定は糖尿病症例における薬剤治療による微小循環改善の効果判定に使用されることがある¹⁹⁹⁾。

⑨ 高血圧症例における使用

高血圧に合併する虚血の診断や除外に有用であるとする報告がされているが、反対意見も存在する^{200) - 202)}。

⑩ その他報告数の少ない疾患について

1) 弁膜症

大動脈弁狭窄に合併する冠動脈疾患の評価や除外に負荷TI-201心筋血流イメージングは有用であるとの報告が散見される^{203) - 205)}。

2) サルコイドーシス

サルコイドーシスの心臓へのinvolvementの評価にTI-201の心筋血流異常所見は有用とされるが、予後評価の有用性については否定的な論文もある²⁰⁶⁾。

3) 膠原病

全身性硬化症などの膠原病の微小循環障害の検出に有用であるとされる^{207) - 209)}。

4) 心臓移植後のvasculopathy

心臓移植後のvasculopathyの検出や予後評価に運動負荷もしくは薬剤負荷心筋血流検査は有用である^{210) - 212)}。

5) 透析／腎不全

透析症例における冠動脈疾患の合併の評価や予後評価にジピリダモールなど、薬剤負荷心筋血流検査は有用である^{213) - 215)}。

6) その他

不整脈やアミロイドーシスについて報告があるが、エビデンスとして不十分である。

⑪ 微小循環障害を来す疾患／病態の評価

1) 脂質異常症

脂質異常症の運動食事療法、薬物療法の治療効果判定に使用されることがあり、冠動脈造影所見とは異なった情報を与えるとされる^{216)–220)}。家族性高コレステロール血症の虚血スクリーニングに有用であるとする報告がある²²¹⁾。

2) 喫煙

喫煙の冠血流への影響を評価するのに使用されることがある²²²⁾。

⑫ 心臓核医学技術関連の報告

1) 体動アーチファクト

SPECTデータ収集中に体動があるとアーチファクトによる偽陽性所見が見られ、冠動脈の支配域と合わない多発性の血流低下所見となる²²³⁾。特に負荷TI-201検査においては運動負荷後の過呼吸の解除に伴うデータ収集中の心臓の上方移動（upward creep）に伴うアーチファクトが問題となる。判定には投影像を参照するのがよい。

2) SPECTデータ収集時の体位について

SPECTデータ収集は通常仰臥位においてなされるが、腹臥位にて収集をすると横隔膜による減弱アーチファクトを軽減できるとされる^{224)、225)}。

3) 散乱および減弱補正

心筋SPECTの散乱および減弱補正に関して1990年代にトランスミッションスキャンを組み入れた各種補正法が報告され^{226)–228)}、SPECT定量性の向上が示されてきたが、診断能の向上が得られるかについては意見が分れている^{229)–231)}。近年、さらにSPECTとCTの複合装置が開発され、CTによる減弱補正法も利用されるようになった。米国心臓核医学会でも、減弱補正法の利用により診断能が改善することを提言している²³²⁾。吸収補正により下壁領域の診断特異度は向上するが、逆に前壁側の集積が低くなり偽陽性率が増加することがあり、その有効性のエビデンスはまだ確立していない。

4) 日本人を対象にした心筋標準データベース

心筋SPECTの定量解析にあたっては、日本人の体格や特徴を反映した標準値や、心筋標準データベースが必要となるが、日本核医学会の作業部会による共通データベースが作成されており、米国人データベースに比べて、診断精度の改善が報告されている^{233)、234)}。

心筋血流イメージングクラスとエビデンスの一覧

虚血性心疾患における心筋血流イメージング	
虚血の存在診断	(Class I Level B)
心筋梗塞の部位診断	(Class I Level B)
胸痛症例における診断	(Class II a Level C)
心筋バイアビリティの診断	(Class I Level B)
心筋血流シンチグラフィによる予後評価・リスク層別化	(Class I Level B)
血行再建術後の治療効果判定	(Class I Level B)
無症状でハイリスク群のスクリーニング検査	(Class II b Level C)
ルーチンに施行されるスクリーニング検査	(Class III Level C)

2 Tc-99m心筋血流製剤による心筋イメージング

要約

Tc-99m標識心筋血流イメージング用放射性医薬品としては、Tc-99m sestamibi (MIBI) と Tc-99m tetrofosmin が利用されている。心筋血流製剤としてのTI-201の有用性は既に虚血性心疾患でその診断、リスク層別化、心筋バイアビリティ評価、予後評価においてよく認識されており、Tc-99m心筋血流製剤においても基本的には同様の知見が当てはまる。冠動脈疾患を対象としたTI-201、Tc-99m MIBI、Tc-99m tetrofosminの相互比較においては、ほぼ同等の診断価値を有するものと考えられることができる。またTI-201に比較しての利点として、投与量、核種のエネルギー、負荷プロトコールの自由度などが挙げられ、その特徴を活かした心電図同期収集による血流と壁運動の同時評価が標準となっている。さらに、多数症例での予後解析によると、本検査で正常と判定された場合の心事故の年間発生率は1%以下と低値であり、日本国内の大規模予後調査研究でも、同様の結果が得られている。一方、有意の心筋血流欠損を有する症例で心事故の発生率が高いことが示されている。したがって、TI-201製剤と比較してTc-99m心筋血流製剤は同等の診断的価値を持つ放射性医薬品として利用可能である。

1 はじめに

心筋血流イメージングとして国内で利用できるTc-99m標識放射性医薬品はTc-99m MIBIとTc-99m tetrofosminである。安静時および負荷時心筋イメージングを用いた虚血性心疾患における心筋梗塞および虚血の診断上の有用性は確立されている^{235)–240)}。既にTI-201による心筋血流評価において、負荷および再分布（または安静時）イメージングを用いて、虚血の診断、リスク層別化、

心筋バイアビリティ評価、予後評価上の価値が認識されているが、Tc-99m標識心筋イメージング製剤でも基本的には同様の価値が認められるという報告が多い。

以下、TI-201とTc-99m放射性医薬品の特徴を挙げ、ついで目的あるいは病態に基づいた使用方法についての一般的な見方を示す。

2

TI-201とTc-99m MIBI, tetrofosminの類似点と相違点

TI-201に関しては、虚血の診断、リスク層別化、心筋バイアビリティ評価、予後評価上の価値は広く認識されている（別項TI-201心筋血流イメージング参照）。TI-201とTc-99m心筋血流製剤を比較すると、MIBI, tetrofosminともにその梗塞の存在、範囲と程度、誘発虚血の診断、冠動脈領域の特定において同等の診断能があることが認められている。高血流域での心筋血流との比例性はTI-201に劣るとされているが、臨床応用にあたって虚血診断における価値はTI-201とTc-99m心筋血流イメージングで同等とする報告が多い^{241) - 259)}。2つのTc-99m標識心筋血流製剤、すなわちTc-99m MIBIとTc-99m tetrofosminについても、基本的には同様の診断的価値があることが報告されている^{260) - 264)}。さらにTI-201, Tc-99m MIBI, Tc-99m tetrofosminの3者を比較した、多施設2,560名における無作為化試験でも、同様の診断精度を示すことが報告されている²⁴⁵⁾。

以上の観点からみてTI-201で蓄積されたエビデンスは基本的にTc-99m心筋血流イメージングに適応できるものと考えられ、ACC/AHAによる慢性安定狭心症ガイドライン（1999年）でも、TI-201, Tc-99m MIBI, Tc-99m tetrofosminは同様の診断精度を持つものとして互換性があることを指摘し心筋イメージングとして一括して扱っている²⁶⁵⁾。

TI-201と比較してTc-99m標識心筋血流製剤に特有な点は次のとおりである。薬剤の投与量はTc-99mでは555～1,110MBqが用いられ、TI-201（74～111MBq）より多いが、主たる理由は半減期がTI-201の73時間に対してTc-99mでは6時間と短いからである。Tc-99m心筋血流イメージングではTI-201のような再分布現象が認められないため、安静と負荷を別の日に施行する2日法、または安静-負荷、負荷-安静の順の1日2回投与方法で診断される^{238), 239), 266), 267)}。肝に集積し胆道・胆嚢から排泄されるため通常投与後30分以降に撮像される。これらの点に留意すれば、SPECT所見の読影にあたっては、Tc-99m心筋血流イメージングはTI-201と同様に評価できる。さらに、心電図同期心筋（Gated）SPECT

による評価法はTI-201よりも有利であり、心筋血流イメージングでは標準的に心電図同期法の利用が推奨されている（詳細は別項の心電図同期 SPECTを参照）²⁶⁸⁾。TI-201で認められる肺集積増加の価値がTc-99m心筋血流製剤に適応できるかどうかは、報告によって患者の選択、収集開始時間、関心領域設定法が異なるため統一した見解はないが、Tc-99m心筋血流イメージングでも重症冠動脈疾患の評価に有用とされている^{269) - 271)}。

3

Tc-99m標識心筋イメージング製剤の適応

① 虚血性心疾患における心筋血流イメージング

急性心筋梗塞における梗塞の存在、範囲と程度の診断については、多数の対照症例研究があり^{272) - 306)}、早期の虚血診断、リスク評価および治療の選択における有用性が認識されている。また、心筋血流イメージングで評価された急性心筋梗塞後の最終的な梗塞サイズは、駆出分画や壁運動とともに、患者の予後と相関する点で重要である。急性期あるいは救急でTc-99m心筋血流製剤を投与して施行されるリスク心筋のイメージングおよび後日の心筋イメージング再検による救済心筋評価はその有用性が報告されているが、救急外来での利用については実施できる施設の点で限界がある^{291), 303), 305)}。

慢性期の心筋虚血の存在、範囲と程度の診断についても、多数の対照症例研究がある^{307) - 312)}。責任冠動脈およびその遠隔部の虚血の評価についても価値が認められている。運動できる患者では運動負荷心筋血流検査が標準であり、冠動脈疾患の検査前リスクが中等度の患者での有用性が高い。また、運動できない患者では、アデノシンによる薬剤負荷を施行できる。我が国では、ATPによる負荷も利用されてきた³⁰¹⁾。早期興奮症候群で心電図上の虚血判定が困難な場合は負荷心筋イメージングが適応となる。また、パーシングおよび左脚ブロックでは運動負荷よりも薬剤負荷心筋イメージングが適切である。一方、無症候性心筋虚血に関しては、従来法で虚血診断が確定できない場合や、冠動脈狭窄部と梗塞周辺部に生じる虚血も含めて画像化できる利点がある。しかしながら、一般的に無症候の患者にルーチンにスクリーニングとして施行される心筋イメージングの価値は認められない。

② 胸痛症例における診断

胸痛により受診した患者において、それが虚血性心疾患であるかどうか、さらに入院の必要があるか否かを判

定することは重要である。この点で、Tc-99m心筋血流イメージングはTI-201よりも自施設で調整できるため有利である。一般的には臨床症状と病歴、心電図、心筋酵素やマーカーなどが最初のステップになるが、さらに患者のリスクを的確に診断し心筋梗塞の有無、不安定狭心症の可能性、インターベンションの必要性などを診断する点で、核医学検査は有用であり^{235), 277), 291), 304)}、無作為化対照試験においても不要な入院を減らすことができるとの報告がなされている³⁰³⁾。とりわけ、明らかな冠動脈疾患や、リスクが低い患者よりもむしろ、急性冠症候群の可能性が疑われる中程度のリスクの患者に有用性が認められる。

③ 心筋バイアビリティ評価

心筋への安静時集積から心筋バイアビリティの評価すなわち治療による心機能の改善予測ができ、多数の対照症例研究およびコホート症例研究がある^{307) - 319)}。安静時の心筋血流値（最高値に対する%）でバイアビリティを判定する場合、心筋ピークの50～60%をそのカットオフとする報告が多い⁸⁸⁾。国内ではTc-99m MIBIを用いた心筋バイアビリティ多施設研究が、252名の登録により施行された。この研究で局所の心筋カウントを見ると、非心電図同期法検査では約60%、心電図同期法の収縮期画像では約50%を用いた場合に、心筋壁運動の回復が予測できたと報告されている³²⁰⁾。したがって、負荷時に虚血が誘発される場合や、安静時のTc-99m心筋イメージングで集積低下がないか軽度である場合、生存性があるものとみなすことができる。

④ リスク層別化と予後評価

急性心筋梗塞あるいは急性冠症候群の早期に施行される心筋イメージングの異常は、他の冠動脈疾患の危険因子と併せて、治療の初期におけるリスク層別化の重要な因子である。血行再建や再灌流前後のイメージングにおいても、リスク評価と効果判定の価値が認識されている^{285), 321) - 324)}。

心事故発生に関する予後評価に関しても、TI-201と同様に多数の対照症例研究およびコホート症例研究がある^{78), 321) - 323), 325) - 334)}。日本人を対象に施行された多施設予後調査研究が、117施設4,629症例の登録によりTc-99m tetrofosminを用いて行われ、3年間の心事故発生が検討された。この結果、心筋負荷時欠損スコア（summed stress score）、心機能（駆出率および収縮末期容積）、糖尿病の有無、年齢が、主要心事故（心死亡、非致死性心筋梗塞、重症心不全）の予測因子であった³³⁵⁾。また、

血行再建の既往、誘発虚血は全心事故の予測因子となった³³⁶⁾、さらに、同研究サブ解析の中では、冠動脈造影に対する付加価値³³⁷⁾、冠動脈疾患における検査前リスクと合わせた心筋血流と機能の付加価値³³⁸⁾、慢性腎疾患の心事故発症への寄与³³⁹⁾、重症心不全予測における心筋血流イメージングの価値³⁴⁰⁾も示された。無症候性糖尿病患者を対象とするJ-ACCESS2研究では、心筋血流イメージングが心血管事故発症の重要な予測因子を提供することが明らかにされている³⁴¹⁾。この他、我が国では急性冠症候群と心臓死および高齢者を対象にした検討でも、心筋虚血の予後評価に与える意義を支持する結果が得られている^{133), 342)}。安静時心筋血流の欠損の程度および負荷時の虚血の程度が高度の症例は、異常がないか軽度の症例に比較して心事故の発生率が有意に低いことが明らかとなっている。

一方、Tc-99m標識製剤による心筋血流イメージングで正常の患者では、心事故の年間発生率は1%以下であり有意に低値である^{343) - 347)}。このような知見に基づいて、米国心臓核医学会でも、心筋血流イメージングで異常のない症例では1年以内の冠動脈造影が不要であるとの見解をとっている³⁴⁸⁾。国内でのJ-ACCESS研究では、心筋血流イメージングが正常の場合、主要心事故発生率は年間0.8%、心死亡、非致死性心筋梗塞は年間0.5%と低値であり、リスク推定における正常心筋血流所見の役割が検証されつつある^{335), 349) - 351)}。

心臓および心臓以外の手術前のリスク評価についても、心筋イメージングで異常のない症例においては術後の心事故の発生頻度が少なく、一方、心筋血流欠損あるいは誘発虚血を有し、壁運動異常、左室駆出分画低値の症例の心事故発生率は有意に高い^{145), 146), 148), 352) - 354)}。

⑤ 治療効果の評価

冠動脈血行再建後の治療効果判定についても、多数の症例研究およびコホート研究がある^{324), 325), 355) - 360)}。経皮的冠インターベンション（PCI）、冠動脈バイパス術（CABG）、血栓溶解療法の効果判定および経過観察のために施行される心筋血流イメージングの有用性が確認されている。治療後の心筋血流の評価は、解剖学的に冠動脈が開存しているかどうかよりもむしろ生理的な心筋への血流回復の有無を把握できる優れた方法である。ただし、前項のTI-201検査と同様に、治療早期の判定やCABG後の動脈グラフトについては負荷時の低下所見が見られる場合があり注意を要する。

⑥ その他の疾患

冠攣縮性狭心症、肥大型心筋症、拡張型心筋症、弁膜疾患、高血圧、Syndrome X症候群における心筋虚血に関しては、その限局性の虚血検出における報告はあるが、その価値についてのエビデンスは確立されていない。

微小循環障害に関連する虚血も心筋イメージングにより検出できる可能性はあるが、リスク評価、治療、予後との関連については評価不十分である。

3 心電図同期心筋 SPECT

要約

心電図同期 SPECT より算出された心機能値の再現性は高く、他のモダリティによる算出値とも良好な整合性が得られている。急性冠症候群に対する緊急の心筋イメージングにおいて心電図同期法を併用した場合に、診断能が向上したと報告されている。また慢性冠動脈疾患の診断に際しても、心電図同期法併用により特異度の向上が得られたと報告されている。心筋生存性の評価においても、Tc-99m心筋血流イメージングによる心電図同期法を用いることにより局所心筋血流と収縮能を同時に評価することができるため、診断精度の向上が得られることが報告されている。負荷心筋血流イメージング収集時に心電図同期法を用いることにより安静時および負荷後の左室機能を得ることができる。重症虚血を有する虚血性心疾患症例においては、負荷後にも負荷に起因する左室機能障害が遷延する症例もあるためいわゆる post ischemic stunning を捉えることができる。負荷後の左室機能低下が存在する症例には高度で広範囲にわたる心筋虚血を認める症例が多く、また負荷後の低左室駆出率および左室容量の増大と心事故発生率、予後との関連性も報告されている。

1 はじめに

心電図同期 SPECT より算出された心機能値の再現性は高く、他のモダリティによる算出値とも良好な整合性が得られている。同法を用い解析される左室機能値ならびに局所収縮能情報は、心筋 SPECT 像より得られる心筋血流情報に付加価値を与えるものであり、虚血性心疾患を主体とした心疾患例において種々の有用性が報告されてきている。以下に、心電図同期心筋 SPECT の一般的なデータ収集・解析法に触れ、疾患および目的別の臨床的意義につき記載を行う。

2 機能解析法

心電図同期心筋 SPECT は、心電図の R 波に同期させ、通常 1 心拍を 8～16 分割した SPECT データ収集を行うことにより、左室駆出分画算出、左室容量算出さらには局所収縮能評価を行う。心筋血流像自体の評価には、各時相の SPECT 像も使用することができるが、一般的には加算された (ungated) イメージが用いられている。

心電図同期心筋 SPECT を用いた心機能解析プログラムとして自動あるいは半自動の各種解析ソフトウェアが考案され臨床使用されており^{361)–363)}、いずれの解析結果も高い再現性が得られている。心電図同期 SPECT により算出される左室駆出分画および左室容量は、MRI をはじめ心エコー、CT など他のモダリティによる算出値とも良好な相関が得られている^{364)–371)}。算出された絶対値についてはソフトウェアごとの互換性はないとされており、治療方針の決定や経時的な比較には同一ソフトウェアによって行うことが望ましい^{372), 373)}。

使用する放射性医薬品は短半減期で大量投与することができ、十分な心筋カウントが得られるという点から Tc-99m 標識心筋血流製剤 (Tc-99m MIBI または Tc-99m tetrofosmin) が最も適しており、各機能解析ソフトウェアも Tc-99m 心筋血流イメージングを想定して開発されているものが多い。

心電図同期心筋 SPECT データを R-R 多分割 (16～32 分割) で収集することにより左室拡張能の算出が可能であり^{374)–377)}、心エコーとも良好な相関が見られる。

心電図同期心筋 SPECT を用いた機能解析における誤差要因としていくつかの因子が挙げられている。肝あるいは胆嚢に高集積が残存する場合は左室下壁との分離が困難になるため、肝実質からの排泄まで撮像時間を遅らせるか、また胆嚢集積に関してはミルク摂取や食事により胆嚢からの洗い出しを図る³⁷⁸⁾。欠損を有する心筋でも左室輪郭抽出は可能であるが、高度欠損が広範囲を占める場合は誤差要因となる³⁷⁹⁾。現行の解析ソフトウェアでは、左室内腔が小さい心臓では容積の過小評価が生じ、左室駆出分画は過大評価される傾向にある³⁷⁹⁾。

3 心電図同期心筋 SPECT の臨床的意義

① 虚血性心疾患における障害心筋診断

急性冠症候群症例に対する緊急の心筋シンチグラフィにおいて、心電図同期法を併用した場合は、より診断能が向上したと報告されており³⁸⁰⁾、微小 (軽症) 心筋梗塞の診断に際してもトロポニン I と同等以上の診断結果

が得られたと報告されている³⁸¹⁾。

慢性冠動脈疾患の診断に際し、男性では横隔膜の吸収による偽性的集積低下、女性では乳房による減衰に伴う前壁のカウント低下などの軟部組織による減弱により診断に苦慮する症例にも少なからず遭遇する。心筋SPECTデータ収集時に心電図同期法を併用することは、虚血の存在診断に有用であり、特にアーチファクトの軽減から特異度の向上が得られる^{253), 382) - 386)}。

② 心筋バイアビリティ評価

心筋バイアビリティ評価は、慢性冠疾患例の治療戦略決定に際し重要である。これまで核医学分野においては、TI-201安静時像あるいは安静再分布像が優れた心筋バイアビリティ評価法として用いられてきた。Tc-99m心筋血流イメージングの心筋集積がTI-201のそれに匹敵するかという議論はあるものの、心電図同期法を用いることにより、局所心筋血流と収縮能を同時に評価することができるため、バイアビリティ診断精度の向上が得られる可能性が高い^{387) - 396)}。

③ 治療効果の判定

心電図同期心筋SPECTは心筋血流と心機能の同時評価を行えるため、冠動脈疾患の予後・リスク評価に有用であり^{397), 398)}、PCI^{399), 400)}、CABG⁴⁰¹⁾あるいは心臓ペースティング⁴⁰²⁾などの治療効果判定あるいは治療戦略の決定に際し寄与するものと考えられる。

④ リスク層別化・予後評価

Tc-99m標識心筋血流製剤を用いた負荷心筋血流イメージングは、安静時および最大負荷時の2度に静注を行い、それぞれの心筋イメージを得る。この心筋SPECTデータ収集時に心電図同期法を併用すれば、安静時および負荷後の左室機能を評価することができる。重症虚血を有する虚血性心疾患症例においては、負荷後も負荷に起因する左室機能障害が遷延する症例もあるためいわゆるpost ischemic stunning (post stress stunning) を捉えることができる^{403) - 412)}。負荷後の左室機能低下が存在する症例には高度で広範囲にわたる心筋虚血を認める症例が多い。負荷後の低左室駆出率および左室容量の増大(特に収縮末期容量の増大)と心事故発生率と関連が報告されており、心筋虚血の重症度と併せて評価を用いることでより有効に予後推定が可能と考えられる^{413) - 416)}。

Tc-99m心筋血流イメージングを用いた負荷後の心電図同期SPECTデータ収集は、肝胆道系よりの洗い出しを考慮し、運動負荷シンチグラフィでは負荷15～30分

後より、またアデノシンやジピリダモールなどの薬剤負荷シンチグラフィでは負荷30～60分後より心電図同期SPECTデータ収集を行う施設が多い。これに対しTI-201を用いての負荷後機能評価は、負荷後早期に心電図同期SPECT収集を施行できる利点があるとする報告も散見される^{417), 418)}。

ドブタミン負荷時の心電図同期SPECT収集も試みられており^{419) - 424)}、安静時に加え(低用量)負荷時の収縮能を評価することにより冬眠心筋の診断感度が改善されるとの報告がある⁴²⁵⁾。また、集積低下と左室機能を同時に評価することは予後推定に有用であると報告されている⁴²⁶⁾。

⑤ その他の疾患 (非虚血心)

左室のびまん性壁運動低下例の診断に際し、虚血性心筋症と非虚血性(拡張型)心筋症の鑑別に苦慮することがある。心電図同期心筋SPECTにより心筋血流および壁運動を評価すると両群の集積低下程度・範囲の差異に加え、虚血性心筋症において非共調運動の頻度が高いなどの所見が捉えられるため、両者の鑑別における心電図同期SPECTの有用性が報告されている^{427), 428)}。

肥大型心筋症の治療効果判定にも応用されているが⁴²⁹⁾、非対称肥大が高度であると肥大部における心筋輪郭抽出が不正確となり、また左室流出路狭窄例においても左室内腔の特徴を忠実に描出することが困難である。これにより、高度壁肥厚例の機能解析における自動アルゴリズム使用には限界があるものと考えられる。

現段階においては、心筋症など(虚血性心疾患以外の心疾患例)における心電図同期心筋SPECTの価値に関するエビデンスは十分とは言えない。

心電図同期SPECTのクラス、エビデンスの一覧表

虚血心における心電図同期 SPECT (負荷心筋血流イメージングとの併用)	
虚血心における安静時左室機能評価	(Class I Level B)
心筋梗塞例における心筋虚血評価	(Class I Level B)
リスク層別化と予後評価	(Class I Level B)
心筋バイアビリティ評価	(Class II b Level C)

4 I-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) を用いた心臓交感神経イメージング

要約

I-123 MIBG (metaiodobenzylguanidine) は心筋交感

神経機能イメージング製剤であり、神経伝達物質であるノルエピネフリンに類似した構造を有する。心筋I-123 MIBG集積は、心筋交感神経終末機能を反映するので、その集積状態から心筋の除神経などの交感神経機能異常を評価することが可能である。また、I-123 MIBGの心筋からのクリアランスは交感神経活動の状態を反映すると推察され、心不全に伴う交感神経機能活性の亢進状態を定量評価することが可能である。I-123 MIBGシンチグラフィは、虚血性心疾患における除神経の検出や心不全の病態評価における有用性が報告されている。特に、心不全における重症度および予後評価や治療効果の判定における有用性が認められている。

1 はじめに

I-123 MIBGは、心臓交感神経終末のノルエピネフリン動態（摂取ならびに放出）を模擬する優れた放射性トレーサである。投与されたMIBGは交感神経終末（前シナプス）内に主にuptake-1機構により取り込まれる。MIBGはノルエピネフリンと異なり、代謝を受けずシナプスに比較的長くとどまるため、MIBGの集積は交感神経の分布と機能を反映するとされる。したがって集積欠損の観察から局所的な除神経状態（あるいは機能障害）を検出できる。また、心臓からの洗い出し（クリアランス）は交感神経活動の状態を反映すると推定され、心不全に伴う交感神経活動亢進を評価できる。

撮影では投与15分頃の早期像と3～4時間後の後期像においてそれぞれ正面プラナー像とSPECT像を得るのが一般的である。正面プラナー像から心臓／縦隔比（H/M）や、洗い出し率（washout ratio）を算出する。またSPECTからは心筋局所の集積低下を解析したり、defect scoreを算出することもある。

低い心臓集積、肝臓の高集積、などの要因によって、心筋SPECT像の画質不良が生じ、診断に支障を来す場合がある。また、正常例でも心臓下壁が生理的な低集積を呈する傾向があり⁴³⁰、この現象が加齢によって増強することも報告されている^{431, 432}。なお、心臓MIBG集積に影響を与える薬剤として、uptake-1機構を阻害する薬剤、シナプスへの転送の競合やカテコラミンを枯渇させる薬剤、三環系抗うつ剤、カルシウム拮抗剤などが知られている⁴³³。

H/Mはコリメータの種類により値が大きく変動する。また、撮像プロトコルが標準化されていないためH/Mやwashout ratioの基準値には施設間較差が存在する。H/Mの施設間較差を軽減する方法として、中エネルギーコリメータの使用⁴³⁴や散乱線補正の適応⁴³⁵が提唱さ

れているが、臨床レベルでは普及していない。このため、多施設無作為介入臨床試験などの大規模な臨床研究は、現在のところ十分には実施されていない。

2

I-123 MIBG心筋交感神経イメージングの適応

① I-123 MIBGの心臓集積分布の診断的有用性（主としてSPECTイメージング法を利用）

心筋梗塞や不安定狭心症では、しばしば血流欠損（梗塞部）の周囲により広範囲なMIBG欠損が観察される（ミスマッチ型欠損）^{436) - 440)}。このミスマッチ領域の観察に基づいてリスク領域の推定が可能である。急性心筋梗塞におけるプレコンディショニング⁴⁴¹⁾やニコランジルによる治療効果⁴⁴²⁾の評価にMIBGが有用であったとの報告がある。

陳旧性心筋梗塞でも同様のミスマッチ型欠損が観察される場合がある^{443), 444)}。“ischemic but viable tissue”の存在を示すと考えられている。

冠縮性狭心症では、一過性の急性虚血が発生したと考えられる領域にミスマッチ型欠損が観察される。また、早期像から後期像への洗い出し亢進によって、後期像でより欠損が顕著となる傾向が示されている。この所見は、虚血の“memory imaging”として、同患者の診断ならびに虚血発生部位の同定に役立つ^{445) - 447)}。しかし一方で、エルゴノビンやアセチルコリン負荷に比べて感度は劣るとの報告がある⁴⁴⁸⁾。

各種心筋疾患において、ミスマッチ型欠損が観察されている。拡張型心筋症^{449), 450)}、肥大型心筋症⁴⁵¹⁾、糖尿病^{452) - 454)}、シャーガス病⁴⁵⁵⁾での報告がある。その他、サルコイドーシス、Becker型筋ジストロフィなどの症例報告がある。診断的意義については見解が一定していないが、糖尿病では糖尿病性自律神経障害との関連が示唆されている。くも膜下出血で左室収縮能障害を合併する症例では高率にミスマッチ型欠損が観察されるとの報告⁴⁵⁶⁾があり、過剰に分泌されたカテコラミンにより心筋細胞および交感神経終末が傷害されたためと考えられている。

各種不整脈疾患においてもミスマッチ型欠損が観察される。局所交感神経除神経の不整脈源性を明らかにする目的で臨床応用されている。不整脈源性右室異形成症（ARVD）では、右室に連続した左室心筋部（接合部、中隔）にミスマッチ型のMIBG欠損が観察される^{457), 458)}。左室心筋自由壁にも孤立性の同欠損が観察される場合がある。先天性QT延長症候群⁴⁵⁹⁾、後天性QT

延長症候群⁴⁶⁰)でも同欠損が観察されている。最近では、Brugada症候群でも、下壁、中隔部にミスマッチ型欠損が観察されるとの報告がある⁴⁶¹)。特発性心室頻拍でも同欠損が観察される場合があるが、その病的意義は低いとの報告もある⁴⁶²)。本分野では、欠損の出現頻度と特徴ならびに不整脈源性との関係について、さらに大規模な研究が必要である。

② I-123 MIBG心臓集積分布の診断的有用性(主として正面プラナーイメージング法を利用)

心臓移植後には心臓MIBG集積は完全無集積を呈し、完全除神経の状態を反映する。時間経過とともに前壁基部から集積が回復することが観察されており、神経再生過程のモニタリングに役立つと考えられている^{463)~466)}。

心臓MIBG集積の完全無集積が、Parkinson病^{467),468)}、ポリニューロパチー、Shy-Drager症候群、オリブ橋小脳萎縮症で観察される。

褐色細胞腫では、心臓MIBG集積は高度に低下している場合がある。

その他、疾患を問わず心臓MIBG集積の完全無集積例が観察される場合がある。その病態ならびに診断的意義は明らかでない。2,000例以上を対象とした単施設での研究では、約5%でMIBGの心臓集積が極端に不良であり、その中には明かな心疾患を有さない症例も含まれていたが、高齢者の割合が高かったと報告されている⁴⁶⁹⁾。

③ 心臓からのクリアランスの診断的有用性(主として正面プラナーイメージング法を利用)

早期像から後期像への心臓MIBG集積の低下を数量化した洗い出し率(WR)や、後期像での心臓/縦隔比(H/M)が、交感神経活動指標として有用であることが認められている^{470)~473)}。早期像H/Mは、心臓交感神経分布と心筋交感神経終末のカテコラミンのuptake-1機能を反映する。これに対し、後期像H/Mは、I-123-MIBGの洗い出しの要因が加わった指標である。不全患者においては、基礎疾患によらず、左室機能低下が高度となるにつれて、WR上昇、後期像H/Mの低下が顕著となり⁴⁷⁴⁾、心不全の重症度の評価に有用である。拡張型心筋症^{473),475)}、肥大型心筋症^{476),477)}、糖尿病⁴⁷⁸⁾、肺高血圧症⁴⁷⁹⁾、アミロイドーシス⁴⁸⁰⁾、心臓弁膜症^{481)~484)}などの心疾患において、心機能低下とMIBG指標の異常との関連が報告されている。拡張型心筋症では、収縮予備能⁴⁸⁵⁾、炎症性サイトカイン⁴⁸⁶⁾、BNP(brain natriuretic peptide)やH-FABP(heart-type fatty acid binding protein)⁴⁸⁷⁾といった因子とMIBG指標の相関が報告さ

れている。肥大型心筋症では、心室頻拍の合併⁴⁸⁸⁾、左室心筋の肥大度⁴⁸⁹⁾、運動負荷後の左室収縮予備能⁴⁹⁰⁾がMIBG指標と相関を示したと報告されている。糖尿病症例においては、MIBG指標と炎症性サイトカイン^{491),492)}、ホモシステイン⁴⁹³⁾、アディポネクチン⁴⁹⁴⁾、HGF(hepatocyte growth factor)⁴⁹⁵⁾がそれぞれ相関を示したと報告されている。

虚血性心疾患を含む心不全および拡張型心筋症の患者において、WRあるいは後期像H/Mによる予後評価における有用性が認められている。その予後予測能は左室駆出率^{472),496)~500)}や心拍変動解析^{500),501)}よりも優れることが報告されている。虚血性心不全を含む心不全例において、後期像H/Mは強力な予後規定因子であることが示されている^{497),499)}。状態が安定している慢性心不全症例においては、MIBGを定期的に施行して経時的変化を評価することが心事故の予測に有用であると報告されている⁵⁰²⁾。近年、MIBGが致死的不整脈や心臓突然死の予測に有用であるとする報告^{503)~507)}が散見されるが、否定的な見解⁵⁰⁸⁾もある。冠攣縮性狭心症⁵⁰⁹⁾、肥大型心筋症⁵¹⁰⁾、インスリン非依存型糖尿病⁵¹¹⁾の心事故予測にもMIBGが有用であったとの報告がある。

心不全症例の予後評価におけるMIBGの有用性は、より多数例の検討^{508),512)}やメタ解析⁵¹³⁾によっても実証されている。しかしながら、WRならびにH/Mの診断基準値が報告により異なっていることから、I-123-MIBG心筋イメージングの解析方法の標準化が必要である。

治療効果の評価については、拡張型心筋症に対するβ遮断薬治療に際して、その効果を事前予測できることが報告されている。治療反応群と非反応群を事前に鑑別できるとする報告⁵¹⁴⁾に対して、同鑑別は困難であるが不認容例(心不全増悪)を事前予測できるという報告⁵¹⁵⁾がある。薬物療法が奏功して長期予後が改善する症例を鑑別可能であるとする報告^{450),514),516)}もされている。薬物療法で長期間状態が安定し、心機能が維持されているような症例の評価においてもMIBGは有用であると報告されている^{517),518)}。

拡張型心筋症では、薬物治療(β遮断薬、ACE阻害薬、スピロラクトン、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬)による心機能改善に並行してWRあるいは後期像H/Mが正常化することから、治療効果の評価における有用性が認められる^{450),516),519)~528)}。

重症心不全症例における心臓再同期療法(cardiac resynchronization therapy; CRT)についても、MIBGによりresponderの事前予測が可能⁵²⁹⁾であり、治療効果の評価にも有用であった^{530),531)}と報告されている。

I-123-MIBG心筋イメージング
の適応のクラス、エビデンスレベルの一覧

冠動脈疾患のクラス、エビデンスレベルの一覧 梗塞や不安定狭心症での除神経領域の同定	
冠攣縮狭心症での虚血の同定	(Class II b Level C)
糖尿病での自律神経障害	(Class II b Level C)
心不全の重症度評価・予後評価	(Class I Level B)
心不全の治療効果の評価	(Class II a Level C)
心不全の治療効果の予測	(Class II b Level C)
不整脈疾患	(Class II b Level C)

5 心筋I-123-BMIPP（脂肪酸
代謝）イメージング

要約

通常心筋細胞の全エネルギー産生基質の約60%は脂肪酸の好氣的な β 酸化に依存しているため、その脂肪酸代謝を評価することは極めて重要である。これは、側鎖型長鎖脂肪酸であるBMIPPによるイメージングで評価できる。本イメージングによる梗塞心筋の診断精度は安静時心筋血流イメージングと同等であるが、不安定狭心症の診断では優っており、急性冠症候群の急性期、急性胸痛など負荷困難例、虚血診断困難例で、その有用性は高い。心筋BMIPPイメージングは、可逆的心筋虚血の診断精度では負荷心筋血流イメージングにとって代わるものではないが、安静時血流イメージングに比し明らかに優れ、冠攣縮性狭心症の診断精度も高い。気絶心筋や冬眠心筋では、心筋血流と乖離したBMIPP集積の低下を示し、このような集積乖離領域では、血行再建術後壁運動はBMIPP集積とともに改善する。しかし長期的予後の面では、心筋血流-BMIPP集積乖離残存やBMIPP欠損の大きさは心筋梗塞の既往、左室駆出分画、可逆的血流異常、糖尿病とともに有意な予後規定因子となる。これは心筋BMIPP集積異常が梗塞心筋を含むリスク内の心筋を、血流-BMIPP集積乖離はリスク内に残存する生存心筋を意味するためと考えられる。特発性肥大型心筋症（HCM）では安静時血流に比したBMIPP集積異常（集積乖離）が心室中隔や心尖部を中心に生じるが、線維化が進むと血流障害も現れる。拡張型心筋症・非虚血性不全心における心筋BMIPP集積異常はHCMに比し、低頻度で程度も軽度である。HCMのBMIPP集積低下は、血流障害に先行し、左室収縮能低下、心不全、心臓死と強く関連しており、拡張相への移行や予後の予測に有用である。また、安静時心筋BMIPP集積は心不全における予後予測因子となり、薬物の治療効果の指標に

なる可能性がある。

1 はじめに

好氣的条件下における心筋細胞の全エネルギー産生基質の約60%は脂肪酸、約35%は糖、他はアミノ酸、乳酸である。その脂肪酸の好氣的な β 酸化はATP産生能に優れているが、虚血により容易に障害されるため、心筋における脂肪酸代謝を評価することは極めて重要である。直鎖脂肪酸を用いた製剤に ^{11}C -パルミチン酸があり、ポジトロン断層法（PET）による動態解析で β 酸化を定量的に評価できる。しかし、合成が煩雑であるに加えて、水と二酸化炭素に速やかに代謝されるため、心筋停滞性が乏しく、画像化や一般応用に大きな限界があった。 ^{123}I -BMIPP [iodine-123-15-(p-iodophenyl)-3-(R, S)-methylpentadecanoic acid] は、パルミチン酸の β 位にメチル基を導入した側鎖型長鎖脂肪酸である⁵³²⁾。 β 酸化を遅らせて、心筋停滞性を高め、通常のガンマカメラによる良質な画像化を可能にした。

臨床的には、BMIPP心筋イメージングは、まれな先天的酵素欠損症や遺伝子異常を除くと、これまで虚血性心疾患、心筋症、不全心を中心にその有用性が示されている。

2 I-123-BMIPPイメージングの適応

① 冠動脈疾患における有用性

心筋虚血（酸素欠乏）により心筋ミトコンドリア内の脂肪酸の β 酸化は速やかに障害され、ATP産生は激減し、生存性を維持するためただちに嫌氣的グルコース代謝による代償機転が働きはじまる。また、心筋虚血解除後も心筋脂肪酸代謝障害はしばらく持続する⁵³³⁾⁻⁵³⁵⁾。この際、心筋BMIPP集積は心筋内ATP濃度と相関して低下し⁵³⁶⁾、代償的に亢進した嫌氣的糖代謝はデオキシグルコース（FDG）を用いたPETイメージングで描出される⁵³⁷⁾⁻⁵⁴⁰⁾。このように、BMIPPは初期相で血流によって心筋細胞に分布後は、心筋細胞内の脂肪酸代謝状態を反映した画像となる⁵³⁸⁾。

1) 急性冠症候群の診断

不安定狭心症や急性心筋梗塞急性期では、心筋の生存性や脂肪酸代謝障害の程度により様々なBMIPP集積異常を示す。壊死心筋では代謝活性、生存性ともに消失するため、非可逆的な安静時心筋血流とBMIPP集積の一致した欠損や高度な壁運動低下を生じる。一方、心筋血流の再開通などにより生存性（心筋血流トレーサの集積）は残存するが、脂肪酸代謝障害を示す心筋は血流-

BMIPP集積乖離を呈する^{533), 534), 540) - 543)}。血流 - BMIPP集積乖離の程度も、心筋壊死を規定する心筋虚血の程度と持続時間、残存狭窄、冠側副血行路、治療などの修飾因子により様々である。

BMIPPイメージングによる梗塞心筋の診断精度は心筋血流イメージングと同等であるが、非ST上昇型心筋梗塞や不安定狭心症の診断では優っている^{544) - 548)}。これは、自然再開通、血栓溶解療法、血管再建術などにより早期の再灌流をえた場合、壊死は免れるも虚血性心筋脂肪酸代謝障害を呈している心筋が存在し、これを同定できるためである^{533), 534), 540) - 543)}。したがって、急性冠症候群の早期の障害心筋の評価、急性冠症候群後の負荷検査困難例、負荷検査が不適急性胸痛例、負荷による診断が困難ないし診断精度が低いと予想される際、安静時心筋BMIPPイメージングの有用性は高い^{549), 550)}。

気絶心筋 (stunned myocardium) は高度な急性心筋虚血の解除 (再灌流) により壊死は免れるも、一過性ながら壁運動低下を呈している心筋である。したがって、心筋生存性は認めるが、虚血性心筋脂肪酸代謝障害を呈し、血流 - 代謝乖離所見を示すため、BMIPPイメージングの診断的価値は高い。数週間から数か月の経過で壁運動とともに脂肪酸集積も回復し、血流 - 代謝乖離所見の改善とよく相関するため、心機能の改善予測も可能である^{314), 525), 533), 541), 534) - 545), 547), 550) - 554)}。類似の病態は“タコツボ心筋症”でも観察されている^{555), 556)}。しかし、心筋虚血重症度によって心筋BMIPP集積 (心筋脂肪酸代謝) は完全には正常化しないこともある^{549), 557)}。

2) 慢性冠動脈疾患の診断

慢性安定型冠動脈疾患における心筋脂肪酸代謝障害 (BMIPP集積低下) は、一定以上高度な心筋虚血例では生じ、逆にこのような心筋では冠血流予備能が低下している。このため、その診断精度は負荷心筋血流イメージングに劣るが (感受性で~60%)、安静時血流イメージングに比し明らかに優れている^{558) - 560)}。慢性安定型冠動脈疾患では、運動誘発性に、あるいは反復性に、時に無痛性に心筋虚血が生じ、その程度によるが、虚血の消失後も心筋脂肪酸代謝障害は遷延することがある (虚血メモリー)^{561), 562)}。このため、慢性安定型冠動脈疾患においても、比較的最近生じた可逆的心筋虚血領域では安静時の心筋脂肪酸代謝障害が見られ^{561), 562)}、安静時心筋血流画像との乖離を示す^{539), 558) - 566)}。また負荷心筋血流イメージング陰性例においても心筋BMIPP低下があれば冠疾患の可能性が高いことが報告され、多発性のBMIPP集積異常は多枝病変の可能性を示唆する^{567) - 569)}。冠攣縮性狭心症では、負荷心筋血流イメージングや壁運

動評価では診断精度が低い、心筋BMIPPイメージングの高い感受性と特異性 (いずれも70~90%) が報告され、重症例ほど集積異常が高頻度であり、治療効果判定にも有用性があるとされる^{448), 546), 570), 571)}。また、BMIPPイメージングではFDGイメージングと異なり、血中基質 (糖、コレステロール・脂肪酸、インスリンなど) の影響が少なく、糖尿病や高脂血症合併例でも非合併例と同様に冠動脈疾患を診断できる利点がある^{567), 568)}。

冬眠心筋 (hibernating myocardium) は慢性の心筋虚血のため、持続する心機能障害を呈している心筋で、血行再建 (慢性虚血の解除) 後数か月の経過で心機能は改善する。このような心筋においても安静時心筋血流とは乖離した心筋BMIPP集積の低下を示す。厳密には議論があるが、冬眠心筋の安静時心筋血流はほぼ正常ないし軽度低下にとどまるも、可逆的な心筋血流異常を伴っている。安静時の心筋BMIPP集積と壁運動の低下は血行再建術後共に関連して改善することから、冬眠心筋の診断における本イメージングの有用性が示されている^{539), 561), 562), 564), 566)}。

3) リスク領域・心筋生存性・治療効果の判定

リスク領域 (再灌流されない梗塞に陥る冠血管支配領域) の評価は心筋梗塞の治療効果 (壊死回避) を判定するのに重要で、通常リスク領域に対する梗塞領域の比 (梗塞 - リスク比) で評価される。これまでリスク領域の正確な評価は困難であったが、核医学的には、脂肪酸集積欠損からリスク領域を、血流欠損からは梗塞領域を評価し、梗塞 - リスク比を算出できる。リスク領域では一度受けた高度な虚血により脂肪酸代謝障害 (BMIPP集積低下) が生じ、これが再灌流1~2週間後も持続し、再灌流直前の血流像 (真のリスク領域) に近似する^{302), 572)}。これを用いて、急性心筋梗塞症でTI、BMIPPの集積欠損、壁運動を定量的に検討した研究^{533), 553)}では、再灌流療法に成功すると血流 - 代謝 (TI-BMIPP集積) 乖離が明らかとなり、その程度 (リスク領域内の救済心筋量) が大きいほどその後の心機能回復も大きく、治療効果判定、心機能改善予測における本法の有用性が示されている。また、梗塞前狭心症や薬物治療 (ACE阻害薬やニコランジル) の効果も同様に検証されている^{553), 573), 574)}。この方法は再灌流療法直前に行う緊急心筋血流イメージングより精度は劣るが、どの施設でも比較的施行が容易な利点がある。

このように、血流 - 代謝 (TI-BMIPP集積) 乖離はリスク領域内において、機能的に改善し得る心筋を表し、この意味では心筋生存性の評価に利用できる^{541), 575), 576)}。

4) 予後評価

BMIPP集積欠損、その程度、また心筋血流との乖離の程度が左室機能や将来の心事故を予測する上で有用であることが示されている^{549), 556), 577) - 582)}。急性心筋梗塞後の患者を対象にした研究では、血流-BMIPP集積乖離やBMIPP欠損の大きさは心筋梗塞の既往、左室駆出率とともに、心臓死を含む心事故の有意な独立した予後規定因子とされ、さらに左室駆出分画、女性、加齢、前下行枝病変とともに相加的に予後評価上の意義を有している⁵⁸⁰⁾。また、回復期のBMIPP集積低下を示す生存心筋の存在は、長期的には将来の心事故のリスク領域となる^{549), 557)}ことも示されている。慢性冠動脈疾患患者では、BMIPP集積異常は可逆的血流異常、左室駆出分画低下、糖尿病とともに有意な予後規定因子であり^{578), 583)}、一方正常BMIPP集積は予後が良好であるも示されている^{549), 557)}。このように、心筋BMIPP集積異常は梗塞心筋を含むリスク領域内の心筋を、血流-脂肪酸集積乖離はリスク内に残存する生存心筋を意味することから、BMIPP集積異常を有する領域が、長期的には将来の心事故と密接に関連している。

冠動脈疾患のクラス、エビデンスレベル一覧

急性冠症候群の診断	
急性心筋梗塞	(Class II b Level C)
不安定狭心症	(Class I Level B)
慢性冠動脈疾患の診断	(Class II a Level C)
冠攣縮性狭心症の診断	(Class II a Level C)
重症度評価・予後評価	(Class II b Level C)

② 心筋症・不全心

1) 診断

特発性肥大型心筋症では安静時血流に比したBMIPP集積の局所的異常（血流-脂肪酸代謝乖離）が非対称性心室中隔肥大部位や心尖部を中心に、時に非肥大部位でも観察されている^{555), 556), 578), 579), 583), 588)}。このような異常の検出は心筋血流イメージングや心エコー検査では困難である。心筋BMIPP集積（率）の低下は、心肥大を来たす他の疾患-高血圧心や大動脈弁疾患、ファブリー病やミトコンドリア心筋症でも報告されている^{589), 590)}。しかし、肥大型心筋症における血流-脂肪酸代謝乖離所見の程度は明らかに高度で、発生部位も特徴的である。ただし、病期が進展し線維化が進むと血流障害も現れ、血流とBMIPP両者の集積欠損が出現する⁵⁹¹⁾。

拡張型心筋症・非虚血性不全心においても心筋脂肪酸代謝異常・BMIPP集積異常や血流-BMIPP集積乖離を示す^{578), 583), 592) - 596)}。しかし、特発性拡張型心筋症では

肥大型心筋症と異なり、心筋BMIPP集積低下や血流-BMIPP集積乖離は低頻度で、程度も軽度である。冠動脈疾患に起因する心不全の場合、残存虚血を有する虚血性心筋症では血流-BMIPP集積乖離を、一方大きな梗塞によるリモデリングによる不全心では、両者の高度な欠損を認める。このように、心筋症・心不全における脂肪酸代謝異常は特発性、二次性いずれでも生じ、診断特異性に限界がある。

心筋症・不全心における脂肪酸集積異常にも可逆的心筋虚血や心内膜下虚血が関与しているが、心筋脂肪酸代謝自体の異常やその他の機序も想定される^{555), 556), 577), 597), 598)}。特発性肥大型心筋症では、ミトコンドリア機能障害、心筋ミオシンの形質転換（胎児型）、心筋壁構築異常、機械的ストレスの影響、カルニチンシヤトル系の異常が指摘されている^{585), 599)}。ファブリー病（ α -ガラクトシダーゼA欠損症）、ミトコンドリア心筋症（ミトコンドリア遺伝子異常）、アドリアマイシンのような抗癌剤による心筋傷害^{600) - 602)}などではミトコンドリア機能障害が特異的に関与する。

2) 予後評価

特発性肥大型心筋症の予後は一般に比較的良好であるが、家族性、若年発症、ある特定の遺伝子異常、致死性不整脈・失神既往例では予後不良である。突然死以外にも、拡張相に移行し心不全死に至る重症例もある。我が国の多施設研究により⁵⁹¹⁾、安静時心筋BMIPP集積低下が左室収縮能低下、心不全発症、心臓死と強く関連し、本法が拡張相への移行や予後の予測に有用で、脂肪酸代謝障害が血流欠損（心筋壊死脱落・線維化）に先行することが示されている。また、特発性拡張型心筋症・心不全における予後予測因子として、安静時心筋BMIPP集積異常が報告されており、BMIPP心筋集積が β 遮断薬やACE阻害薬による治療効果の指標にもなる^{577), 592) - 596)}。ただし、特発性拡張型心筋症や心不全には多くの予後規定因子があり、心筋BMIPPイメージングの意義をさらに明らかにする必要がある。

心筋症・不全心のクラス、エビデンスレベルの一覧

心筋症の鑑別診断	(Class II b Level B)
心筋症の重症度評価・予後評価	(Class II b Level C)
透析心臓の心筋虚血評価	(Class II b Level C)

③ 心筋BMIPP無集積

心筋細胞による長鎖脂肪酸の取り込みには、膜結合型脂肪酸輸送蛋白（CD36）が特異的に関与している。近年発見された先天性CD36欠損症では長鎖脂肪酸の心筋

撮取は著明に低下し、心筋BMIPP無集積像を示す。その我が国における頻度は約0.4%で、少なくとも7つのCD36関連遺伝子の異常が報告されている^{603), 604)}。また、このような心筋では糖代謝が代償的に亢進し⁶⁰⁵⁾、心肥大(心筋症)を生じる可能性も示唆されている^{606), 607)}が、議論もある⁶⁰⁸⁾。BMIPP無集積を示す心筋と未熟な胎児型心筋の類似性(CD36低発現・脂肪酸利用能なし、糖代謝に依存)を考えると、BMIPP集積が心筋細胞の形質を表現しており、CD36欠損や心筋細胞の形質転換も心筋BMIPP集積異常の機序の1つとして注目される。いずれにしろ、その病態生理学的意義の解明にはさらに研究が必要である。

6 Tc-99m標識ピロリン酸とガリウムスキャン

1 Tc-99m標識ピロリン酸 (Tc-99m pyrophosphate : 以下PYP)

要約

テクネシウムピロリン酸 (Tc-99m pyrophosphate : 以下PYP) は壊死心筋を陽性描出する核種である。従来、心電図や採血所見から判定が困難な症例における心筋梗塞の診断をはじめ、梗塞心筋の定量、予後評価、再灌流療法の評価などに使用されてきたが、他の画像診断の進歩や優れた血清のマーカーの登場により、その適応は減少した。現在臨床における使用頻度は低いが、アミロイドーシスや胸部外傷による心筋傷害の評価など心筋梗塞以外の疾患における有用性が報告されている。

① 心筋梗塞

梗塞心筋細胞内のCa過負荷に関連して急性心筋梗塞を陽性描出する核種である。PYPの集積には梗塞領域への血流が必要(正常血流の20~40%の範囲で最大集積となる)であり、再灌流が得られなかった場合これは側副血行路に依存するため、PYP集積が陽性となるには発症後12~16時間程度を要し、48~72時間でピークとなり、1~2週後には多くの例で陰性化する。

従来、心電図所見からは診断が困難である例や、心筋逸脱酵素で診断可能な時期を過ぎて受診した例における急性心筋梗塞の診断に有用とされていたが、他の画像診断の進歩や優れた血清マーカーの登場により、現在臨床における適応は少ない。

1) 梗塞の存在・部位診断

1,000例規模の前向き研究ならびにメタ解析により、診断感度は90%程度と良好だが、特異度は60~80%と報告されている(心筋炎などでも陽性所見を示すことがある)^{609)~611)}。

心内膜下梗塞では診断感度が低下し^{612), 613)}、プールイメージが原因と考えられる非特異的なびまん性の集積が疾患にかかわらず約10%の症例で観察される⁶¹⁴⁾。

平面像における集積の強さを評価する際に、胸骨や肋骨の集積と比較する方法がある。

SPECT法^{615)~617)}やTIとの2核種同時収集法^{618)~620)}を用いることで、梗塞の存在診断ならびに、多枝複雑病変の症例を含んだ梗塞部位診断の精度が向上する。

2) 梗塞心筋の定量と予後評価

PYP SPECTにて梗塞心筋の定量が可能で、peak CKとの相関も良好である^{618), 621)}。ピロリン酸集積により算出された梗塞サイズは亜急性期および遠隔期の予後予測に有用であり^{105), 622)~624)}、発症早期のPYP所見も遠隔期における予後予測に有用である⁶²⁵⁾。TIとPYPのオーバーラップ現象はjeopardized myocardiumを示唆する所見であり、早期の心事故予測因子として有用である^{626), 627)}。PYPが6か月以上持続陽性を示す症例⁶²⁸⁾やピロリン酸の平面像におけるドーナツパターンを有する症例は予後不良である⁶²⁹⁾。

3) 再灌流治療の評価

近年一般的となった再灌流療法においては、PYPは再灌流成功の直後から陽性となり、再灌流治療の評価(再灌流障害の評価)に応用可能である。すなわち、再灌流療法直後に施行したPYPの所見から、その成否の判定ができる^{630), 631)}。TI/PYP dual SPECTのオーバーラップ現象は再灌流治療の成功を示唆する^{632), 633)}。オーバーラップを示す領域でも、PYPが高集積を示す場合には局所壁運動が改善する可能性は低いと報告されている⁶³⁴⁾。PTCR施行時、冠動脈内にTIとPYPを投与し直後にシンチグラフィを施行すると、迅速に生存心筋と壊死心筋の判定が可能で、遠隔期の壁運動改善の予測にも有用である^{635), 636)}。

4) 右室梗塞の診断

下壁梗塞の30%程度に右室梗塞が合併するとされ、臨床症状や超音波検査などでは診断は必ずしも容易ではないが、PYPはその診断に有用である^{637), 638)}。

5) 心臓手術後の評価

心臓手術(特に冠動脈バイパス術)の周術期に合併する心筋梗塞の診断は、臨床症状、心電図検査、心筋逸脱酵素などでは困難なことが多いが、PYPは有効な診断

法となる^{639), 640)}。

② アミロイドーシス

原発性あるいは家族性アミロイドーシスに合併する心筋症において、PYPは高頻度に陽性所見を示す。二次性アミロイドーシスでの陽性頻度は低く、両者の鑑別に有用である。

心不全を合併する重症例における診断感度は良好であるが、早期診断での有用性は低い⁶⁴¹⁾。その特異度は低く⁶⁴²⁾、心エコーのほうが診断精度に優れるとする報告もある⁶⁴³⁾。心アミロイドーシスの診断は、組織生検、心エコーとPYPを組み合わせて施行するのが有効と考えられる⁶⁴⁴⁾。

③ 外傷などによる心筋傷害

胸部外傷や心肺蘇生時のDCカウンターショックによる心筋傷害の非侵襲的評価法としてPYPが利用可能である⁶⁴⁵⁾。

（補足）保険適用について

PYPの保険適用は心シンチグラフィによる心疾患の診断で、用法は「心プールを得る」となっているため、壊死心筋を陽性描出する検査法は保険適用外となる。

2

クエン酸ガリウム（Ga-67 citrate：以下Ga）

要 約

クエン酸ガリウム（Ga-67 citrate：以下Ga）は腫瘍・炎症シンチグラフィとして汎用されているが、心疾患では、サルコイドーシスにおける心病変の評価に有用である。その他に心筋炎、感染性心内膜炎や悪性リンパ腫の心浸潤や転移の補助診断として用いられることがある。

① 心サルコイドーシス

Tl-201血流イメージングとGaシンチグラフィの組み合わせは、心サルコイドーシスの診断、重症度評価、ステロイドの治療効果予測に有用である^{646), 647)}。心室頻拍の合併例でGaシンチグラフィの陽性率が高いという報告⁶⁴⁸⁾や、SPECT/CT装置を用いてGa SPECTとCTの融合画像を作成すると、診断の特異度が改善したとする報告⁶⁴⁹⁾がある。

② 心筋炎

拡張型心筋症を対象に、心筋炎の存在診断精度を心筋

生検とGaシンチグラフィで検討したところ、Gaシンチグラフィの診断感度は低いが、特異度は高かった^{650), 651)}。Gaシンチグラフィは心筋炎の経過観察ならびに、ステロイドや免疫抑制剤の治療効果判定に有用であった⁶⁵²⁾。

③ 感染性心内膜炎

感染性心内膜炎の診断には、一般的に心臓超音波検査が有用であるが、超音波検査で診断できない症例において、補助診断としてGaシンチグラフィが有用な場合がある⁶⁵³⁾。

④ 心移植後

心臓移植後の拒絶反応のスクリーニング検査としてGaシンチグラフィが有効との報告があるが^{654), 655)}、現実性の点で心筋生検が選択される傾向にある。

（補足）保険適用について

Gaの保険適用は、(1) 悪性腫瘍の診断、(2) 炎症性疾患における炎症病変の診断となっており、炎症性疾患の対象の中にサルコイドーシスが含まれている。

Ga-67シンチグラフィのクラス、エビデンスレベルの一覧

心サルコイドーシスの診断および臨床評価（血流シンチグラフィと併用）	(Class II a Level C)
心筋の炎症性疾患の診断	(Class II b Level C)
悪性リンパ腫の心病変の診断	(Class II b Level C)

7 心プールイメージング

要 約

心プールイメージングには、Tc-99m標識赤血球またはTc-99m標識ヒト血清アルブミンが用いられる。心機能の定量評価方法として確立された方法である。初回循環法（ファーストパス法）と平衡時マルチゲート法が用いられる。初回循環法は、放射性薬剤投与後の数心拍のデータから解析を行い、右心機能の評価に有用である。これに対して、平衡時マルチゲート法は300～600心拍の加算を行うので、精度の高い左心機能の評価が可能である。特に左室駆出分画の測定に有用であり、左室拡張能の評価も可能である。また、SPECTによる断面画像から心機能指標を算出する定量的心電図同期心プールSPECT（blood pool gated SPECT, BPGS）も用いられている。近年、心筋 gated SPECTの普及に伴い、心プー

ル検査が安静時左室機能評価法として施行される頻度は少なくなっている。

1 はじめに

心プールシンチグラフィの撮像法は初回循環法（ファーストパス法）と平衡時マルチゲート法がある。現在日本で使用されている核種は平衡時マルチゲート法では血管内に長くとどまる Tc-99m 標識赤血球（Tc-99m-RBC）あるいは Tc-99m 標識ヒト血清アルブミン（Tc-99m-HSA）が用いられる。

初回循環法はボラス投与した RI が静注後初めて心臓を通過する際に撮像する方法であり、左室と右室を分離できるため右前斜位（RAO）からの撮像ができるという利点があるが、繰り返しの検査には向かない。一方、平衡時マルチゲート法は RI が全身の血管内に分布し平衡に達した際に撮像する方法であり、数百心拍を加算するので画質はよく、繰り返しの検査が可能である。左室と右室を分離するため容積曲線の解析は左前斜位（LAO）が用いられる。

2 検査方法の種類と特徴

① 初回循環法と平衡時マルチゲート法の比較

初回循環法と平衡時マルチゲート法で計算した左室および右室の駆出率（EF）は平衡時マルチゲート法の方が結果が安定しているが、両者にほとんど差がないというデータが多い^{656)–660)}。ただし、右室の EF に関しては平衡時マルチゲート法において誤差が多いとの文献も見られる⁶⁶¹⁾。さらに平衡時マルチゲート法においては Tc-99m-RBC と Tc-99m-HAS の間ではほとんど差がない^{662), 663)}。その他、最近では平衡時マルチゲートを SPECT で撮像したり^{664), 665)}、そのデータから心内膜を自動描出する心プール gated 定量ソフトウェアも開発されている^{666), 667)}。

② 左心機能解析

平衡時マルチゲート法においては、左室に可変関心領域（ROI）をとり、バックグラウンド補正した時間放射能曲線（TAC）から収縮機能指標として EF、拡張機能指標として peak filling rate（PFR）、1/3 mean filling rate、time to peak filling などが算出される。EF に関しては繰り返しの検査での客観性が高いとされている^{668), 669)}。現在まで多くの研究で左室造影とともに心機能の規準として用いられている。しかし、最近では心エコーの精度と技術の向上とともに、その手技の簡便性や費用、患者の

被ばくなどの問題から、特に左心機能解析の分野では心エコーで十分であるとの考えもある。さらに、最近では QGS 解析ソフトウェアの普及に伴い、血流 SPECT の解析から左室容積曲線が比較的簡単に求められるようになり³⁷⁵⁾、心電図同期 SPECT を用いた左心機能解析が主流となっている。

③ 局所壁運動、アシンクロニーの解析

心プールシンチグラフィにおいては心室全体の収縮能のみならず、局所の壁運動と機能を求めることができる。局所壁運動の評価は LAO からの撮像しかできない平衡時マルチゲート法は、RAO が撮像できる初回循環法に比べ特に下壁の壁運動低下を捉えるのが不得手であるとされる⁶⁶¹⁾。最近では心プール SPECT により壁運動を 3次元で自由に観察できるようになった。位相解析法は各マトリックスの TAC をフーリエ変換し、その位相角を位相イメージとして表示するもので、アシンクロニー（収縮の不同時性）をイメージとして表現することができる⁶⁷⁰⁾。近年、両心室ペーシングによる心不全治療法や WPW 症候群の Kent 東部位同定、心室瘤切除において位相評価が施行されてきた^{671)–677)}。

④ 負荷時の心機能解析

平衡時マルチゲート法では RI が全身血管内で平衡に達している間何度でも撮像できるため、運動負荷、dobutamin 負荷中に撮像することも可能である。特に運動時の EF の変化は予後と相関があるというデータが多い^{678)–685)}。この分野でも最近では負荷エコー検査が活発に行われるようになってきている。しかしながら、心プールシンチグラフィから得られる左心機能指標の再現性は高く、技術的にも確立されている。

⑤ 右心機能解析

心プールで得られる多くのデータが心エコーで手軽に得られるようになり、心プール検査の意義も相対的に小さくなっているが、右心機能に関してはその客観性、定量性は優れている^{686)–691)}。これは右室が複雑な形状をしているため、エコーによる断層像という 2次元の計測から容積を計算するのが困難であるのに対し、心プールシンチグラフィでは心腔の形状によらずに正確な TAC が得られるためである。しかし、右心機能、右心室の壁運動評価については MRI、マルチスライス CT などが進歩しており心プールシンチグラフィの重要性は薄れつつある。

3 心プールイメージングの適応

① 右心機能評価

右心機能を客観的に評価するには現在でも心プールシンチグラフィが優れている。特に重要な症例は右室梗塞が疑われる心筋梗塞^{686)–691)}と不整脈源性右室異形成 (ARVD) などである⁶⁹²⁾。

② 左心機能の経過観察

心機能を定期的にフォローアップする際には近年心エコーを用いるのが一般的ではあるが、再現性や客観性という点で心プール法は優れている。虚血性心疾患においては心プール法による左心機能と予後の間に高い相関が認められる^{693), 694)}。心筋症、二次性心筋症⁶⁹⁵⁾、高血圧性心臓病などによる心不全患者の初期評価および経過観察においても有用である。さらにドキシソルビンなどの心毒性のある抗がん剤使用時の初期評価および経過観察にも有用である^{696)–700)}。心プール検査による機能低下の所見は、心毒性に特異的とは言えないが、その検出には中等度の感度を有している。そのため化学療法の施行と併せた安静時心プール検査での経時的な心機能評価は米国のACC/AHA心臓核医学ガイドラインでもClass I (Evidence level A) の評価を得ており、国内においてもさらに用いられてよい検査である¹⁾。弁膜症においても最近では心エコーが多用されているが弁膜症患者の初期評価および経過観察においては有用である^{701), 702)}。拡張機能の評価は心プールシンチグラフィの得意とする分野ではあるが、その臨床的価値については、未だ十分なエビデンスは得られていない。

③ 負荷心プールイメージング

運動負荷時のEFは特に虚血性心疾患においてはその予後と深い相関があるとの報告が多く有用性があるものの^{678)–685)}、その簡便性、費用の面からは負荷心エコー検査が広く用いられるようになっている。

④ 先天性心疾患

先天性心疾患の左室、右室機能評価およびシャント量の計算についても有用性の報告はあるものの、費用と簡便性から心エコー法などの検査で代用され、実際の施行数は少ない。

心プールシンチグラフィのクラス、エビデンスレベルの一覧

左心機能初期評価と経過観察	(Class I Level B)
右心機能評価	(Class II a Level C)
心毒性のある薬剤を使用する際の心機能の経過観察	(Class I Level B)
左室拡張機能の評価	(Class II b Level C)
先天性心疾患	(Class II b Level B)
先天性心疾患の左室、右室機能評価	
シャント量の計算	

8 PET

要約

心臓領域のPET検査におけるエビデンスとしては、¹⁸F fluorodeoxyglucose (F-18-FDG) による心筋バイアビリティの診断および心筋血流イメージングであるRubidium-82、¹³N ammoniaによる冠動脈疾患診断について確立されている。

心筋バイアビリティの有無を正確に診断することにより、冠動脈血行再建術を実施することで心機能改善については予後改善が得られるか否か予測することが可能となる。またF-18-FDG PET検査による心筋バイアビリティ診断に関しては我が国においても保険適用となっているため、臨床において重要な位置を占めるものである。

心筋血流PET検査に関してはRubidium-82、¹³N ammoniaにより冠動脈疾患診断について検討が重ねられ診断精度が高いことが報告されている。米国においてはRubidium-82による心筋血流検査は保険収載され臨床的に普及している。近年負荷心筋血流PETによる心血管疾患の予後評価についてもエビデンスが蓄積され始めている。

1 はじめに

循環器領域におけるPET診断法について、我が国では2002年より、F-18-FDG PETによる心筋梗塞後の心筋バイアビリティ診断において保険適用が認められている。心筋バイアビリティ診断におけるF-18-FDG PETの有用性は確立されており、ゴールドスタンダードとなっている。心筋代謝と血流を組み合わせることで血流代謝のミスマッチを検出することにより生存心筋、心筋瘢痕を鑑別することが可能で、予後評価や血行再建術の適応決定などについて有用な情報が得られる。また、Rubidium-82、N-13-ammoniaによる負荷心筋血流PETは高い診断精度を示し、北米では臨床応用されている。

N-13-ammonia、Rubidium-82、O-15-H₂Oを用いた心筋血流定量評価により求められる心筋血流予備能は虚血

性心疾患における心筋虚血診断において重要な指標である。

2 検査方法

F-18-FDGの投与法は目的別に安静下に空腹時（over nightもしくは少なくとも6時間）と糖負荷に大きく分けられる⁷⁰³。心筋バイアビリティ精査には糖負荷が用いられる。糖負荷する場合も被検者の糖尿病合併の有無にて、検査方法が異なる。糖尿病の合併がない場合は50～100gの経口糖負荷が用いられる。一般的には50gブドウ糖負荷が多い。糖負荷30分後にF-18-FDG 185～370MBqの投与を行い、40分以上経過した後に撮像を開始する。糖尿病合併時にはインスリンとブドウ糖を持続静注し、血糖値をコントロールしながら行うグルコース・インスリンクランプ法を用いる⁷⁰⁴。糖負荷後に血糖値に応じて少量の速効型インスリン（1～5単位）静注を行い撮像する⁷⁰³。

心筋血流PET検査は基本的に安静時と血管拡張薬を用いた薬剤負荷時にデータ収集を施行し、心筋血流イメージングと同様に相対的な心筋血流分布画像を作成し視覚評価を用いた半定量評価を行う⁷⁰³。ダイナミックデータ収集を併用すれば心筋血流量を定量評価し血流予備能を求めることも可能である^{705,706}。薬剤負荷方法はTI-201などの負荷心筋血流イメージングと同様の方法で行う⁷⁰³。

3 PETの適応

① F-18-FDG-PET検査の有用性

壁運動が低下し、左室駆出率が低下している症例に対して、血流－糖代謝のミスマッチの有無を判定し、ミスマッチを認める場合は血行再建により壁運動、左室駆出率が改善され、予後も改善するため、血行再建術の適応を決定することができる⁷⁰⁷。

FDGによる心筋糖代謝と血流PET、もしくはSPECTと同時評価することで、血流が低下し、糖代謝亢進を認める領域は血流と代謝のミスマッチパターンとして生存心筋（冬眠心筋）と診断される。ミスマッチが存在する症例は内科的治療では死亡などの心事故発生率が高いため、血行再建術の適応となる。さらに左室駆出率が低下している症例では、血行再建術後の左室壁運動、駆出率の改善を予測することが可能である^{88,708-723}。FDG PETによる左心機能改善についての診断感度はメタアナライシスによると91%、特異度61%と報告されている⁷²⁴。他の画像診断を含め、最も高い診断感度を呈し

ているが、一方特異度はやや低い。また、左室機能低下が虚血性か否かについても感度100%、特異度80%で診断が可能である⁷²⁵。FDGを用いた心筋バイアビリティの評価に関しては、高い感度によりゴールドスタンダードとなっている^{1,707,726-729}。また、O-15-H₂O、CO PET検査を用いたバイアビリティ診断もFDGには劣るものの評価可能であり、特にバイアビリティがないことを診断することについては精度が高い⁷²⁶⁻⁷³²。その他にもPETによる機能回復、予後評価としては、心臓交感神経レセプターをイメージングすることが可能なC-11-CGP-12177を用いて心筋交感神経レセプター密度を評価することにより、急性心筋梗塞の患者にて慢性期の左室リモデリングの予測が可能となることの報告もある⁷³³。

② 心筋血流PETの有用性

虚血性心疾患における診断および冠動脈狭窄の重症度の診断には、薬剤負荷、特に血管拡張薬（ジピリダモール、アデノシン、アデノシン三リン酸）を用いた心筋血流PETが行われる^{703,706,707}。PET検査による冠動脈疾患診断にはN-13-ammonia、Rubidium-82が通常用いられる。これまでの報告をまとめた1,460名での解析では診断感度は89%、特異度は89%である⁷³⁴。Rubidium-82による冠動脈疾患診断精度は従来から用いられているTI-201心筋血流イメージング⁷³⁵、Tc-99m MIBI SPECT⁷³⁶と比較し優れていることが報告されている。PETではequivocalあるいは診断不能例が極めて少ないことが特徴である⁷³⁶。そのため、他の診断方法で判断の付かなかった場合に心筋血流PETを施行することが臨床的に有用な情報をもたらす⁷⁰⁷。また心筋血流PETは薬剤負荷を用いるため、運動負荷不応例、左脚ブロック、ペースメーカ症例についても有用である。我が国においてもRubidium-82の使用が開始されている⁷³⁷。

冠動脈疾患患者において心血管イベントを予測することは患者ケアに重要である。近年負荷Rubidium-82 PETにおける予後予測の有用性が明らかになってきた⁷³⁸⁻⁷⁴⁰。負荷正常の場合はSPECTと同様に年間の心事故発生率は1%未満である^{738,740,741}。負荷時に心筋血流欠損度が重症化するにつれ心事故発生率は増加していく⁷⁴⁰。

N-13-ammonia、Rubidium-82、O-15-H₂O PETでは心筋血流量を定量化することも可能である^{705,706}。心筋血流予備を算出することで正確な診断が可能であり、冠動脈造影検査を基準とした場合、その感度、特異度とも90%を超える高い精度を誇る^{735,742-748}。また側副血行

路を認める領域においては、盗血現象の評価が可能である^{749) - 751)}。冠血流予備能を用いての予後評価も有用である^{740), 752)}。心筋血流予備能の低下が心血管イベントリスクに関連していることも示唆されている⁷⁵³⁾。

また、冠血流予備能評価による心筋微小循環評価により、動脈硬化の重症度判定ならびに治療後の改善が評価可能である。心筋血流予備能を求めることにより、心筋微小循環の評価も可能であり、糖尿病や高脂血症における低下が報告されている^{754), 755)}。高脂血症治療後の冠血流予備能の回復についても報告されており、治療効果判定が可能となる⁷⁵⁶⁾。その他にも寒冷刺激試験による心血管内皮機能評価により、動脈硬化の早期診断が可能である^{757) - 759)}。

PETのクラス、エビデンスレベルの一覧

F-18-FDG PET検査の主たる適応	
心筋バイアリティ評価	(Class I Level B)
リスク層別化	(Class I Level B)
心筋血流PET検査の主たる適応	
虚血性心疾患の診断	(Class I Level B)
定量的冠血流予備能の評価	(Class II b Level C)

9 小児における核医学検査

要約

小児における心筋血流イメージングは種々の先天性ならびに後天性冠動脈疾患（主に川崎病）、心筋症、心筋障害、右室圧負荷などが適応となる。負荷法としては運動負荷よりも薬剤負荷が適切な場合が多く、その安全性は確立されている。小児心筋血流イメージングを施行、判定するにあたっては、その特殊性に留意することが必要である。すなわち、乳幼児、学童や思春期女子における心筋血流分布パターンが成人とは必ずしも同一ではない点を認識し、低年齢における高分解能イメージングの工夫、体動などのアーチファクト除外などについて良好な検査法の品質管理のもとで行われれば、成人と同様に良好な心筋虚血診断精度で施行できる。また小児の検査に伴う放射線被ばくについても十分な配慮が必要である。

心電図同期平衡時心プールシンチグラフィによる心室機能評価、第一回循環時法による心内短絡量の定量は小児において可能であるが、現在ではこの面は主に心エコー法により評価され、臨床上の利用は限定されている。

PETを用いて、小児期心疾患の種々の病態に伴った心筋血流予備能の異常が近年報告されている。今後、疾患

重症度、予後、治療効果などとの関連についてエビデンスの蓄積が必要である。

1 はじめに

小児における利用については核医学全体に対する割合は小さいが、良好な品質管理のもとで行われれば、虚血や代謝の評価を含めて成人と同様の有用性が期待できる。心筋虚血の診断精度は、主として薬物負荷を用いて川崎病患者において検討されており、その診断上あるいは予後評価上の有用性が確認されている。

2 小児における検査手技の特徴

① 小児における負荷方法

1) 小児における負荷法の特異性

小児においては冠血流予備能の障害を評価するに足る十分な運動負荷を行うには、体格と負荷機器の適合性、自発的協力などの面で困難な場合が多い。また、成長に伴い運動耐容能が大きく変化する。さらに、小児においては同一患者で比較すると、運動負荷に比べて薬物負荷のほうが心筋SPECTの集積低下がより明瞭に出現する⁷⁶⁰⁾。これらの理由から、未知の冠動脈狭窄の検出や冠動脈狭窄進展の経時的評価には、薬物負荷が多く用いられる^{760), 761)}。これに対し、運動によって引き起こされる種々の異常を評価したい場合（例えば、既知の冠動脈異常による運動時虚血の存在、運動時心電図異常の成因、心筋虚血に対する治療効果判定など）には運動負荷が選択され、目的に応じた負荷方法の適切な選択が必要である。小児における薬物負荷は、成人と同様にジピリダモール、アデノシン、ドブタミンなどが用いられる。

2) 小児における薬物負荷の安全性

小児のジピリダモール負荷は、0.56mg/kgを4分間静注するか、これにさらに0.14mg/kgを追加する^{760), 762) - 764)}。いずれの投与量においても、負荷時は安静時に比して心拍数は有意に上昇するが、収縮期血圧は低下しないか、最大20mmHg程度の低下にとどまり^{760), 763) - 767)}、老人に見られるような極端な血圧低下はほとんど出現しない。負荷に伴う自覚症状として、冠動脈狭窄のある場合には心電図ST-T低下や胸痛を伴うことがある。冠狭窄がなくとも腹痛、頭痛、嘔気、嘔吐、紅潮をしばしば認めるが、いずれも拮抗薬であるアミノフィリン投与で速やかに消退し、小児においても安全に施行できる負荷方法である^{760), 762), 763)}。

小児のアデノシン負荷では、投与量は0.12mg/kg/minを6分間かけて静注する^{768) - 771)}。小児へのアデノシン投

与により心拍数は負荷時に上昇するが血圧はほとんど低下しない^{769)–772)}。紅潮は約半数に、他に呼吸困難、頭痛をしばしば認めるが、注入を止めると1分以内に消失し、小児に対しても安全に施行できる⁷⁷²⁾。

ドパミン負荷は心プールシンチグラフィあるいは心筋血流イメージングに用いられることがあり、 $5\mu\text{g}/\text{k}/\text{min}$ を3ないし5分ごとに、 $15\sim 30\mu\text{g}/\text{k}/\text{min}$ まで増量する^{773)–775)}。心拍数、血圧とも上昇するが、心室性期外収縮や上室性頻拍を伴うことがある⁷⁷⁴⁾。

② 小児における心筋血流製剤による心筋血流イメージング

小児における心筋血流イメージングは種々の先天性ならびに後天性冠動脈疾患、一次性ならびに二次性心筋症、心筋障害、さらに右室圧負荷による右室肥大の評価などに用いられている。

小児においても、心筋血流イメージング製剤として用いられているのはTl-201あるいはTc-99m標識心筋血流製剤である。このうち小児への使用においてTc-99m標識製剤が優れている点は、放射線被ばく、特に生殖腺被ばくがTl-201よりも少ない点⁷⁷⁶⁾、および乳幼児の小心臓においてもより明瞭な心筋画像が得られる点である⁷⁷⁷⁾。小児における心筋負荷安静プロトコールにおいて、Tl-201はTc-99m標識製剤に比べて、約8～10倍の被ばく線量が見込まれ、できる限り後者の使用が望ましい⁷⁷⁸⁾。反面、薬物負荷が多用される小児においては、Tc-99m標識製剤の肝臓への集積が減少するまで撮像開始までに十分な時間(60～90分間)をとる必要がある。

1) 負荷心筋血流イメージングによる虚血評価

小児における負荷心筋SPECTによる心筋虚血の診断精度は、川崎病患者において主に検討されている^{760)–762), 779)–781)}。それらの結果は次に示す。これらの成績を見ると薬物(ジピリダモール)負荷において鋭敏度は70～90%を示し、運動負荷心電図に比べて特に一枝病変の検出において優れている⁷⁸⁰⁾。一方、特異度は33～100%と報告によって大きく異なる。これらの報告のうち特異度の最大値と最低値を除くと^{779), 780)}、視覚的判定では60%前後となり、血管造影に比較して偽陽性が比較的高頻度に認められることが指摘されている^{782)–785)}。

2) 小児心筋血流像読影上の注意点

小児の心筋血流イメージングの特異性低下(偽陽性発生)に関してはいくつかの成因が考えられる。技術的には、予期しない体動がSPECT収集途中で起きていないかの持続的監視と撮像終了時の画像確認が必須である。

小児では、生理的に前側壁の集積が左室全体のなかでも低くなり、成人の集積分布をそのまま適応し視覚的に判断した場合では前側壁の有意集積低下と誤読されやすい⁷⁶⁰⁾。逆に、正常判定基準を年齢の対応した分布と比較した定量的診断により行くと特異度が向上することが報告されている⁷⁶⁰⁾。思春期女子では乳房による吸収の影響が強く、前壁から心尖部にかけて有意集積低下が出やすい。一方、病態的には川崎病による中型以上の動脈瘤では狭窄がなくても冠血流予備能が低下する^{764), 786)}、さらには動脈瘤が退縮した部位、急性期に拡張しなかった部位でも冠血流予備能が低下する^{787), 788)}ことが知られている。さらに、冠動脈狭窄の出現が実質的にはほとんどない冠動脈瘤既往のない患者群に対して、巨大瘤を有するハイリスク群と同等の判定基準でSPECT検査を行えば、サイズの仮説により特異度は低下する。

以上の特性を考え、心筋血流イメージングの川崎病による心筋虚血の診断にあたっては次のような運用が考えられる⁷⁶⁰⁾。集積低下が明瞭な欠損-再分布を呈する確実な陽性、あるいは全く異常を認めない確実な陰性の場合にはそれぞれ陽性、陰性として扱い、観血的検査の適応決定や内科的治療や冠血行再建などの治療選択に用いる⁷⁶¹⁾。この中間にある「おそらく陽性、境界(equivocal)、おそらく陰性」などの中間の所見を呈した場合、判定にあたっては対象群の持つ冠動脈狭窄発生のリスクの程度を考慮し、可能な場合には心電図同期SPECTによる壁運動所見を併用し、正常と異常を判断する⁷⁶³⁾。それでも判断困難な場合は経過観察とし、経時的RI検査による所見の悪化⁷⁶¹⁾を加えて判断し、観血的検査の適応を決定することが望ましいと考えられる。

3) 川崎病冠動脈病変の非侵襲的診断法の選択

近年の急速な画像診断法の進歩により、従来の断層心エコー、選択的冠動脈造影の他に、非侵襲的に冠動脈病変を描出する選択枝が増えてきて、それらの相互の適応決定が重要になってきた。

心電図同期負荷心筋SPECTは、有意な冠動脈狭窄病変により起きる心筋虚血と、これに伴う心機能変化の評価に用いられるが^{789), 790)}、冠動脈の形態そのものは評価できない。

冠動脈MRIは、造影剤を使用せず、また放射線被ばくを伴わずに冠動脈の形態描出ができる。乳幼児から冠動脈拡張性病変の評価が可能で、その検出精度は冠動脈造影法と同等である^{791), 792)}。冠動脈石灰化にも影響されない。これに対して、狭窄性病変の検出には限界がある⁷⁹³⁾。

冠動脈CTは、ヨード造影剤を用いて行われ、冠動脈

の拡張性病変だけでなく狭窄性病変の検出にも優れている^{794), 795)}。問題点は、現在の一般的な装置（16-64列MDCT）では放射線被曝線量が1回のスキャンで約20mSvに及ぶ点である^{796), 797)}。本症のように小児期から青年期の放射線感受性の高い患者群を対象にして⁷⁹⁶⁾、経時的に繰り返し検査を行う可能性が高い場合には、少なくとも冠動脈狭窄発生リスクの低い対象では冠動脈CTの使用は許容しがたい⁷⁹⁷⁾。ただし、この制約は今後装置の改良により被曝線量が数mSvにまで減少すれば変わり得る。また、本症の場合、狭窄性病変はしばしば高度の石灰化を伴うので、その場合にも狭窄部位の評価が制限される⁷⁹⁸⁾。冠動脈MRIも冠動脈CTも頻拍や心拍数の変動が大きいと画像が著しく劣化するので、これらが一般的な小児では大きな課題だが、対策としての小児検査時のβ遮断剤使用の可否は明らかにされていない。

以上より、冠動脈拡張性病変の経時的観察には冠動脈MRIが適している。冠動脈狭窄性病変に対しては適応を慎重に選べば冠動脈CTは選択し得る。負荷心筋SPECTは、テクネシウム血流製剤を用いれば比較的low被ばくで心筋虚血（すなわち臨床的に有意な狭窄）の出現と重症度を経時的に監視する目的に適している。

3 | 小児における検査の適応

① 心筋血流イメージングの主な適応

川崎病

- 有意の冠動脈狭窄存在の検出
- 狭窄冠動脈領域診断
- 経時的評価による冠動脈狭窄重症化の評価
- 血行再建術後の治療効果判定
- 心筋虚血存在の有無による心イベント発生の予後予測

先天性心疾患

- 完全大血管転位症動脈スイッチ術後の心筋灌流の評価^{799) - 801)}
- 左冠状動脈肺動脈起始症の心筋障害、心筋虚血の評価^{802) - 804)}
- 冠動脈狭窄の心筋障害、心筋虚血の評価⁸⁰⁵⁾
- 体循環に駆出する解剖学的右心室の心筋障害と心筋灌流の評価^{806) - 808)}
- 右室圧負荷による右室集積亢進から求めた右室圧の推定^{809) - 812)}

注1) 先天性心奇形に認められる心筋集積異常は、冠動脈狭窄や灌流障害に伴う場合^{801) - 804)}の他、冠動

脈狭窄を認めなくても認められることがあり、局所心筋機能障害や心室収縮機能低下を伴うことがある^{800), 801), 806), 807)}。

注2) 先天性心奇形における心筋集積異常は、負荷-安静時撮像において恒久性集積低下を示す場合と、一過性集積低下を示す場合がある。一過性低下では負荷時の集積低下が、安静時に改善する通常の“再分布”パターンをとる場合^{800), 807), 808)}だけでなく、逆に安静時の集積低下が負荷時に改善する“逆再分布”パターンも認められている⁸⁰¹⁾。一過性集積低下の成因は不明であるが、“再分布”パターンでは肥大心筋における冠血流予備能の低下⁸⁰⁷⁾、“逆再分布”パターンでは心奇形に伴う冠動脈の先天的な低形成、右冠動脈の体循環心室への疎な灌流分布⁸⁰⁶⁾、心内修復手術や先行する姑息手術による心筋障害⁸⁰⁰⁾などの要素が影響している可能性が示唆されている。

注3) 先天性心疾患に伴う右室圧負荷の程度（右室/左室の収縮期圧比）は、Tl-201あるいはTc-99m血流製剤を用いて描出される右室集積と左室集積の比と良好に相関する^{809) - 812)}。プラナーあるいはSPECTいずれも使用可能であるが、SPECTの利点は、プラナー法の場合の投影方向のわずかな差による値の変動を避けられる点にある。右心室集積程度の算出には右心室全体について集積を総和したもののピクセルあたりの平均値⁸¹⁰⁾、あるいは心室壁を横断する線上のカウントプロフィールの最大値⁸⁰⁹⁾などが用いられる。

② 小児における心プールシンチグラフィ

小児心疾患における心機能評価を目的として、心プールシンチグラフィが行われる。トレーサとしてTc-99m標識人血清アルブミンあるいは患者自己赤血球が用いられるが、後者は前者に比べて標識率が高く、特に乳幼児の小心臓では明瞭な心プール像が得られる点で優れている⁸¹³⁾。

1) 心プールシンチグラフィによる運動時駆出率変化から見た心機能評価

安静時心機能だけでなく、自転車エルゴメータを用いた運動時心機能を評価できる点がこの方法の特徴であり、種々の先天性心疾患^{814) - 816)}、およびその術後^{817) - 831)}について検討が行われている。データ収集には心電図同期平衡時法、あるいは初回循環時法が用いられる。右室には、右前斜位からの初回循環時法が利用されるが、小児、特にその運動時には頻拍に対して計数効

率の特に高い機器が必要であり、多結晶型ガンマカメラが用いられる^{816), 821), 826)}。一方、左前斜位からの心電図同期平衡時法^{824), 832)}では右房の右室流入部への重なり合いが避けられず、同一例での比較では初回循環時法に比べて駆出率が低値となり、心機能の正確な評価が困難である^{828), 833)}。左室には通常、平衡時法が用いられるが^{824), 830), 832), 834)}、拡大した右室の場合には左前からの左室データ収集が困難で、この場合にも初回循環時法が適している⁸²¹⁾。

2) 運動時の心室容積変化の意義

運動時心機能の指標として、安静時から運動時における心室容積の相対的変化が用いられることがある。正常の小児から若年成人において坐位あるいは半座位の自転車運動の場合、運動時拡張末期容積は左右心室のいずれも安静時の値に比べて変化しないかわずかに増加すると報告されている^{816), 821), 825), 826), 835)}。いくつかの先天性心奇形、ないしその心内修復術後において運動時拡張末期容積の変化が報告されている。例えば、修正大血管転位症では体循環側にある解剖学的右室は運動時に拡張末期容積が安静時よりも減少する⁸¹⁴⁾、あるいは変化しない⁸²⁶⁾とされる。同様にフォンタン術後の左室拡張末期容積においても安静時よりも減少⁸³⁵⁾、あるいは変化しない⁸²⁵⁾という両方の報告がある。このように正常対照群、あるいは疾患群のいずれにおいても容積変化が報告により一定しない原因としては、運動負荷量や体位により変動することが関係している⁸¹⁷⁾。したがって拡張末期容積運動時変化の血行動態的意義を示すエビデンスは不明であり、現在は広く用いられていない。

3) 心内短絡の検出と定量の精度

核医学を用いた心内短絡の定量には初回循環時法を用いた方法が標準的である。右肺野に関心領域を設定しRI注入後の時間放射能曲線を記録し、最初に得られた曲線の γ 近似を行い、元の曲線から減算し、再び残った時間放射能曲線の γ 近似を行うことで肺体血流比が計算できる⁸³⁶⁾。新生児から成人まで施行できるが、良好なボラス注入が得られるかが測定精度に大きく影響する。小児の場合には完全な鎮静と尺側肘静脈のライン確保が必要となる。心カテーテル酸素飽和度測定からとRIから求めた肺体血流比の相関については、相関計数は比較的良好であるが、回帰直線を中心としたばらつき(SEE)は0.32であり、このことは測定された肺体血流比値の ± 0.6 前後の比較的大きなランダムな測定誤差を生じることを意味する⁸³⁷⁻⁸⁴⁰⁾。

また、平衡時心プール法による左右心室の駆出カウント比から肺体血流比を推定する方法もあるが、これも観

血的測定と比較して比較的大きな測定変動を示す⁸⁴¹⁾。以上の理由と放射線被ばくの観点から、現在では心内短絡の有無、短絡部位の診断、また短絡量の推定には核医学的方法でなく、主に心エコー法が臨床的には用いられている。

③ 小児における心筋PETを用いた心筋血流予備能の評価

PETを用いた小児期心疾患の検討は、血流トレーサを用いた安静時心筋血流量と薬物ないし生理的負荷のもとでの心筋血流変化、およびFDGを用いた糖代謝活性について検討されている。心筋血流予備能の低下は、次の様な病態において認められる。ただし、現在のところこれらの心筋血流予備能が、心機能障害発生との病態的意義、心事故発生リスクとどのような関係にあるかを明らかに示したエビデンスはない。

現在まで、PETにおいて心筋血流予備能の低下が認められる小児期心疾患は以下の通りである。

- (1) 動脈瘤や形態的冠動脈狭窄の有無にかかわらず、川崎病罹患後遠隔期^{764), 769), 787), 788)}。
- (2) 形態的冠動脈狭窄の有無にかかわらず、完全大血管転換動脈スイッチ術後^{768), 842), 843)}。
- (3) 完全大血管転換心房スイッチ手術後の体循環側にある解剖学的右心室⁷⁷¹⁾。
- (4) 左冠状動脈肺動脈起始症修復術後の左冠動脈灌流域⁷⁷⁰⁾。
- (5) ある種の心筋症：肥大型心筋症の肥厚部位⁷⁶⁷⁾、孤立性左室心筋緻密化障害^{844), 845)}、デュシャンヌ型進行性筋ジストロフィー⁷⁶⁵⁾。

上記の小児の検討において、安静時心筋血流量や心筋血流予備能は、完全に年齢のマッチした正常コントロールと比較した研究は倫理的側面から行われておらず、思春期から若年成人が代わりに用いられている。

このような、小児(特に乳幼児)の正常値が不明である点は、PETを用いて検討する場合、かなり大きな問題である。例えば、心内修復術後平均9日の乳児を対象にした検討では、安静時心筋血流量が成人の報告値よりも高く、心筋血流予備能が低値であるとする報告⁸⁴⁶⁾があるが、これが乳幼児期の生理的な冠血流血行動態を反映しているか、あるいは開心術早期の病態を示しているかは不明である。便宜的に成人間で行われるように、小児についても安静時心筋血流量を二重積で補正する方法もあるが、これにより成人の値とそのまま比較し得るかは不明である。したがって、乳幼児期のPETの測定結果を若年成人の値と比較して解釈する場合には、現在のと

ころ慎重を要する⁸⁴³⁾。

小児における核医学検査のクラス、エビデンスレベルの一覧

心筋血流イメージングによる小児の心筋虚血評価	(Class II a Level B)
心筋血流イメージングによる右室圧負荷の推定	(Class I Level C)
心プールシンチグラフィによる心機能評価	(Class II b Level B)
初回循環時法による心内短絡の定量	(Class II b Level C)
PETによる心筋血流予備能の評価	(Class II b Level C)

10 心臓核医学における負荷方法

要約

心臓核医学における負荷方法は、中リスク以上あるいは運動負荷心電図法診断困難例において、可逆的心筋虚血の検出、重症度評価とリスク層別化、心筋生存性の判定、冠血管再建術の適応と効果判定、長期予後評価の点において有用性は確立している。運動負荷と薬物負荷があるが、症状、心電図所見、血圧と心拍数の監視下に負荷が行われる。運動負荷法は、非虚血領域に比して有意冠動脈病変の灌流領域では酸素需要に対する冠血流予備能の低下を利用して、運動負荷時の心筋虚血状態を画像化するもので、トレッドミルまたは自転車エルゴメーターを用いる。本法の虚血検出感度は、運動負荷量に依存するため、目標心拍数の85%以上またはpressure-rate productsで25,000以上の負荷量が望まれ、不十分な負荷では診断精度が低下する。一方、薬物負荷法は、有意冠動脈病変の有無による冠血流予備能の差やこれに伴う盗血現象を心筋血流の相対的な差として画像化することで、確立した標準プロトコルがある。その診断精度は運動負荷法と同等に高い。従来のジピリダモールに代わって近年短半減期で安全性の高いアデノシンが広く普及している。生理的負荷である運動負荷法では運動耐容能も評価できる一方、運動負荷困難例・不十分例・ β 遮断薬服用例では薬物負荷法の有用性が特に高い各種負荷法の適応・禁忌を遵守することが検査法の有効性を高め正確な診断に寄与できる。なお、2008年日本心臓核医学会より「心臓核医学検査リスクマネージメント：負荷心筋血流イメージングに関する安全指針」が公表されている⁸⁴⁷⁾。

1 はじめに

虚血性心疾患を疑われた場合、運動負荷による心電図所見に信頼性が高いと思われる場合には医療コストの観

点から、通常、運動負荷心電図検査が第一選択とされているが、その信頼性が低い場合（運動負荷困難・不十分例、心電図判定困難例）、冠血管再建術や心筋梗塞の既往患者、リスク層別化が必要な患者では、負荷心筋血流イメージングの有用性が高い^{1), 253), 265), 848) - 856)}。負荷には運動によるものと薬物によるものがある。我が国においてもアデノシン（2005年6月に薬価収載）が利用可能となり、その安全性（短半減期）から普及してきている。これに伴って、従来代替薬として利用されてきたアデノシン三リン酸（ATP）やジピリダモール（保険上はいずれも適用外）の使用は減少してきている。ここでは心疾患の診断に用いられる負荷の種類と適応につき以下に述べる。

2 心筋SPECTにおける負荷の種類と適応

運動または薬剤による負荷法により可逆的心筋虚血の診断精度、重症度判定・リスク層別化の精度が高まり、治療法の選択・その効果判定および予後の予測も可能となる。負荷方法にはいくつかの手法があり、それぞれの禁忌と適応を考慮して適応を決定する。運動負荷の場合トレッドミルまたは自転車エルゴメーターによる運動負荷試験が最適である^{1), 265), 848), 850), 851), 854)}。ただし高い診断精度を維持するためには診断的に十分な運動負荷（予想最大心拍数の85%以上、明らかな狭心痛、明確な心電図変化など）が必要であるが、困難な場合は薬物負荷法が有用である。運動負荷では、日常活動時の心肺機能、血行動態、運動耐容能、症状などに関する情報も得られる。

① 運動可能な患者における運動負荷心筋血流イメージングの適応

十分運動可能な場合は、臨床的観点（症状と運動耐容能の評価）から一般に薬物負荷よりも運動負荷を選択する。有意冠動脈病変の灌流領域では、非虚血領域に比して冠予備能が低下しているため、運動負荷時の心筋血流の増加反応が減弱しているため、この心筋血流の不均一性を画像化して診断する。通常トレッドミルまたは自転車エルゴメーターを用いる。負荷前、安静時心電図上1mmを超えるST低下、左室肥大、ジギタリス使用、WPW症候群、左脚ブロック、心室ペーシングなどの所見を認めれば運動負荷心電図による診断が困難になる。また、負荷心電図で中リスク以上の虚血陽性所見を認めた場合、次に心筋虚血重症度（程度、範囲そして部位）評価によるリスク層別化が必要となる。こ

のような場合には、運動負荷心筋SPECTのよい適応となる^{1), 120), 139), 196), 265), 848), 850), 851), 854), 857) - 860)}。また、虚血性心疾患や冠血管再建術の既往が明らかな場合、虚血の病的意義・重症度・将来の心事故リスクが不明な場合^{122), 861) - 865)}および薬効判定^{216), 866) - 868)}に運動負荷が用いられる。

運動負荷心筋血流イメージングのクラスとエビデンスレベル一覧

虚血性心疾患を疑う場合の診断 心電図評価困難である場合（ただし、左脚ブロック、心室ペースングを除く） 負荷心電図異常がある場合の心筋虚血診断 冠動脈疾患発症の中等度リスクと考えられる場合	(Class I Level B)
虚血性心疾患における病態やリスク層別化 冠動脈造影にて冠狭窄（25～75%）を有する場合の心筋虚血の評価 病態に変化があった場合の心事故のリスクの再評価 治療効果評価	(Class I Level B)
血行再建術の評価 薬物治療効果の評価	(Class II a Level C)

② 薬物負荷による心筋血流イメージングの適応

薬物負荷のよい適応は、運動負荷が困難ないし十分でない場合（神経筋疾患、整形外科疾患、下肢動脈疾患、大動脈瘤、高度な肥満、高齢者など）^{6), 301), 316), 395), 419), 420), 423), 424), 869), 904)}や脚ブロックや心室ペースング例、β遮断薬服用例である。確立した標準プロトコールに沿って施行するが、その診断精度は運動負荷法と同等ないしそれ以上に高く、診断的意義は運動負荷法と同様確立している。なお、アデノシン（ATP、ジピリダモール）の使用禁忌例（低血圧・活動性喘息・高度徐脈など）ではドブタミン負荷法も行われる^{395), 419), 420), 423), 424), 870), 875) - 881), 890), 897), 902) - 904)}。

薬物負荷心筋血流イメージングのクラスとエビデンスレベル一覧

虚血性心疾患を疑う場合の診断 運動負荷が適切に施行できない場合 左脚ブロック、心室ペースング症例 負荷心電図異常がある場合の心筋虚血診断 冠動脈疾患発症の高リスクと考えられる場合	(Class I Level B)
虚血性心疾患における病態やリスク層別化 冠動脈造影にて冠狭窄（25～75%）を有する場合の心筋虚血の評価 病態に変化があった場合の心事故のリスクの再評価 治療効果評価	(Class I Level B)
血行再建術の評価 薬物治療効果の評価	(Class II a Level C)

③ 心筋血流PETにおける負荷の種類と適応

PETによる負荷イメージングは現在我が国では保険適用はなく、研究段階にとどまっている。負荷法としては、

PET用核種は短半減期であるため、薬物負荷法（アデノシン、ATP、ドブタミン）が用いられることが多い。PETによる負荷イメージングは心筋虚血の診断や冠血流予備能の定量化に有用で、殊に心筋血流イメージング法で判定困難な症例に有用性が高い^{735), 746), 905), 906)}。

④ 種々の手術に際して術前に行う負荷心筋血流イメージング

負荷心筋血流イメージングは虚血性心疾患の診断・重症度・予後評価のみならず、非心臓手術の際の、術前リスク評価法としても有用性が高い。この場合、症状・既往歴（冠動脈疾患・心不全・弁膜症）・リスク因子（糖尿病・腎機能低下）から中等度以上の臨床リスク患者における中リスク手術（乳房手術を除く全身麻酔下手術）や高リスク手術（大出血・大量の体液喪失が予想される長時間手術や血管手術）を施行する際は特に術前リスク評価は重要である⁸⁴⁸⁾。この際、運動もしくは薬物負荷心筋血流イメージングのよい適応である^{121), 907) - 909)}。

心疾患以外の手術に際して術前に行う負荷心筋血流イメージングのクラスとエビデンスレベル一覧

高度の手術侵襲を伴う高リスク手術（高度の心血管疾患臨床リスクを伴う場合）	(Class I Level C)
高度の手術侵襲を伴う高リスク手術（中等度の心血管疾患臨床リスクを伴う場合）	(Class II b Level B)
中等度の手術侵襲を伴う中リスク手術（高度の心血管疾患臨床リスクを伴う場合）	(Class II a Level C)
中等度の手術侵襲を伴う中リスク手術（中等度以下の心血管疾患臨床リスクを伴う場合）	(Class II b Level C)
手術侵襲の低い低リスク手術	(Class III Level C)

⑤ 負荷に伴う副作用

運動負荷に伴う合併症には、重症虚血や不整脈の誘発転倒による外傷など運動負荷自体の安全性の確保が重要である。虚血誘発法であるため安全性確保・終了基準の遵守、救急処置の理解など施行法の基本的理解は必須である⁸⁴⁷⁾。一方、薬物負荷の場合は、心筋虚血の誘発は運動負荷法より少ないが、重症虚血の発症もまれながらおこり得る。ただし、使用する薬剤に固有な副作用が存在する。アデノシン、ジピリダモール、ATPでは、血管拡張による症状（ほてり感、頭痛、めまい、悪心、潮紅、血圧低下）、刺激伝導系の抑制（主に1度房室ブロック、徐脈）、気管支平滑筋攣縮（喘息患者では原則禁忌）などには注意が必要である。しかし、これらの薬剤の負荷による副作用は一般に軽度で^{6), 301), 316), 395), 419), 420), 423), 424), 869) - 904), 910)}。低容量の運動負荷の追加でその副作用もさらに軽減することが知られている。アデノシン（あるい

はATPも同様）はジピリダモールに比し半減期が短い（10秒以内）ため、副作用発現時は経過観察もしくは薬剤の中止で対応できる。しかし、半減期の長いジピリダモールの副作用の場合、テオフィリンの静注が必要となることもある。ドブタミン負荷の副作用（主に症状としては胸痛、動悸、潮紅、頭痛、呼吸困難など）の頻度は75%と高い。ドブタミン負荷は β 遮断薬を服用している場合でも可能であるが⁸⁶¹、運動負荷では診断感度は低下するため、検査前約48時間は β 遮断薬を休薬することが望ましい⁸⁷⁹。なお、各種負荷法の適応・禁忌、実施プロトコル、副作用とその対策などに関する総括的な安全指針は、2008年「心臓核医学検査リスクマネージメント：負荷心筋血流イメージングに関する安全指針」として日本心臓核医学会より公表されており参照されたい⁸⁴⁷。

11 画像融合法

要約

近年の急速な画像処理技術の発展により心筋SPECTと冠動脈CTとの融合画像が簡便に作成可能となっている。ハイブリッド・スキャナーまたは個別に撮影されたSPECTおよびCT画像を専用のソフトウェアを用いて融合画像を作成し、従来では責任冠動脈の判定が困難であった症例での有用性が報告されている。

1 はじめに

従来より心筋血流イメージングと冠動脈CTを同一画像上に表現し責任血管を同定することが試みられてきたが^{911)~914)}、近年の急速な画像処理技術の発展により現在では融合画像が簡便に作成可能となっている^{20), 915)}。本項では融合画像の作成方法および有用性について概説する。

2 検査方法

融合画像の作成にあたっては心筋SPECT、冠動脈CTを専用のソフトウェアを用いてワークステーション上で画像処理を行う。そのためにガンマカメラおよびCT両者を搭載したSPECT/CT一体型装置（ハイブリッド・スキャナー）を用いたほうがよいのか、または別の検査として施行されたSPECT、CTそれぞれの画像を用いたほうがよいのかは現時点では十分に検討されていない。ハイブリッド・スキャナーで撮影を行った場合にはCT画像を用いてSPECTの吸収補正を行える利点はある

が^{916)~918)}、コストや検査のスループットの面で問題もある。また、安静時呼吸下で撮影されるSPECTに対し吸気での呼吸静止で撮影されるCT、運動負荷後のSPECTに対し安静時撮像のCTといった心臓の位置および形態の変動があり、ハイブリッド・スキャナーであっても手動的な画像の位置補正が必要となる。

融合画像作成の実際の手順として、ワークステーション上で専用のソフトウェアを用いてSPECTとCTの位置合わせを自動的あるいは半自動的に行い、心臓の3D-CT画像の心外膜面にSPECTのデータが投影され表示されるものが多い。

3 適応

SPECT/CT融合画像法の有用性は心筋血流イメージングにおいて検出された虚血あるいは梗塞心筋の責任血管の同定にあると考えられている。新しい画像処理技術であるため十分な文献的根拠はまだ確立されていないが、従来より、心筋の機能的画像であるSPECTと冠動脈の解剖学的情報を同時に評価する重要性については報告がなされており^{919), 920)}、融合画像として表示することでより正確に責任血管を判定できることが報告されてきている^{921)~923)}。特に虚血あるいは梗塞の範囲が狭い場合や多枝病変の症例で有用性が高いと予想されるが、治療方針決定にどの程度影響を与えるかについてはまとまった報告はされておらず今後の研究が期待される。

II 病態における検査方法の選択

1 急性冠症候群

1 心筋血流イメージングからのアプローチ

① 胸痛症例の診断について

外来を受診した胸痛を呈する症例をCCUに入院させるべきか否かを決定する際、院内で用時調整が可能で再分布がなく投与30～60分で撮影が可能なTc-99m標識の血流製剤を用いた安静時心筋血流イメージングの有用性が報告されている^{290), 291), 304), 924), 925)}。血管攣縮性狭心症の場合には、胸痛発作時にトレーサを投与することや負荷により胸痛を誘発して検査を行えば診断に有用であ

るとされている (表1)^{70) - 72)}。

② リスク層別化について

急性心筋梗塞あるいは急性冠症候群の早期に施行される心筋イメージングの異常は、他の冠動脈疾患の危険因子と併せて、リスク層別化の重要な因子である。血行再建や再灌流前後のイメージングにおいても、リスク評価と効果判定の価値が認識されている (表1)^{285), 321) - 324)}。

1) TI-201心筋血流イメージング

TI-201心筋血流イメージングの血流低下の程度と範囲から梗塞サイズの推定が可能である^{64), 65)}。また急性心筋梗塞の血栓溶解療法の治療効果判定において使用される^{158), 159)}。急性期のSPECT所見から慢性期における左室拡張末期容量の推定が可能であると報告されている^{66), 67)}。急性心筋梗塞症例を長期間経過観察した際に見られる心事故の発生や生命予後は、急性期の安静時血流SPECT所見と相関し^{104), 105)}、予後予測における有用性が示唆される。さらに安静時検査のみならず負荷血流SPECTによる虚血評価も急性心筋梗塞症例の予後予測に有用であると報告されている^{106) - 109)}。

2) Tc-99m標識心筋血流イメージング

急性心筋梗塞における梗塞の存在、範囲と程度の診断については、多数の対照症例研究がある^{272) - 306)}。急性期あるいは救急でTc-99m心筋血流製剤を投与して施行されるリスク心筋のイメージングおよび後日の心筋イメージング再検による救済心筋評価はその有用性が報告されているが、救急外来での利用については実施できる施設の点で限界がある^{291), 303), 305)}。また、心筋血流イメージングで評価された急性心筋梗塞後の最終的な梗塞サイズは、左室駆出分画や壁運動とともに、患者の予後と相関する点でも重要である。

③ 心電図同期法の併用について

急性冠症候群症例に対する緊急の心筋シンチグラフィ

において、心電図同期法を併用した場合は、より診断能が向上したと報告されており^{380), 926)}、微小(軽症)心筋梗塞の診断に際してもトロポニンIと同等以上の診断結果が得られたと報告されている³⁸¹⁾。

2

心筋血流イメージング以外の検査方法

① Tc-99mピロリン酸を用いたイメージング

1) 急性心筋梗塞イメージング

本法は心筋細胞膜の破綻によるCaの過負荷とミトコンドリア内Ca沈着の増大の結果ピロリン酸(PYP)が集積して急性心筋梗塞巣を陽性描出する。PYPの集積は梗塞発症後12~16時間から観察され、48~72時間でピークとなり、1~2週後陰性化する。その適応は今日では血清マーカー・心電図・心エコー所見などからは確定診断が困難な症例に限定される。

本法の診断感度は約90%、特異度は60~80%である。これは小梗塞時の偽陰性^{612), 613)}、梗塞以外の心筋障害(急性心筋炎、アミロイド心など)での陽性所見を示すことがある^{609) - 611)}。さらに心プール内のPYPによる偽陽性(約10%の症例⁶¹⁴⁾)が主な原因である。SPECT法^{615) - 617)}やTIとの2核種同時収集法^{618) - 620)}を用いることで、梗塞部位の特定や再梗塞例や多枝複雑病変における診断の精度が向上する。

2) 梗塞心筋の定量と治療効果・予後評価

PYP SPECTにより算出された梗塞サイズは、peak CKと相関し^{618), 621)}、予後予測に有用である^{105), 622) - 629)}。TIとPYPによる2核種同時収集法により、生存心筋と壊死心筋の識別精度が向上し、そのオーバーラップ現象は早期の心事故予測因子となり^{626), 627)}になり、また薬物や再灌流療法の効果判定に利用できる^{630) - 633), 636), 927)}。さらに、その診断がしばしば困難な右室梗塞(下壁梗塞の30%程度に合併)においてもPYPは有用である^{637), 638)}。

表1 急性冠症候群の診断に関するイメージング

適 応	検 査	ク ラ ス	エビデンスレベル
心筋梗塞の診断	TI-201, Tc-99mMPI	I	B
梗塞サイズ推定	TI-201, Tc-99mMPI	I	B
血行再建術効果判定	TI-201, Tc-99mMPI	I	B
予後評価/リスク層別化	TI-201, Tc-99mMPI I-123-BMIPP	II a II b	B C
胸痛症例の鑑別	TI-201, Tc-99mMPI I-123-BMIPP	II a II a	C C
不安定狭心症の診断	I-123-BMIPP	I	B

MPI=心筋血流イメージング

② I-123-BMIPP イメージング

急性冠症候群の診断

不安定狭心症や急性心筋梗塞急性期では、心筋の生存性や脂肪酸代謝障害の程度により様々なBMIPP集積異常を示す。壊死心筋では代謝活性、生存性ともに消失するため、安静時心筋血流とBMIPP集積の一致した高度な欠損や壁運動低下を認める。一方、一定以上の重症な虚血心筋（冬眠心筋）や急性冠症候群の心筋血流の再開通などによる重症虚血解除後の生存心筋（気絶心筋）では安静時心筋血流が維持されるが脂肪酸代謝障害を示すため血流／BMIPP集積乖離を呈する^{533), 534), 540) - 543)}。血流／BMIPP集積乖離の程度は心筋壊死を規定する心筋虚血の程度と持続時間、残存狭窄、冠側副血行路、治療などの修飾因子により様々である。

BMIPPイメージングによる梗塞心筋の診断精度は心筋血流イメージングと同等であるが、非ST上昇型心筋梗塞や不安定狭心症の診断では優っている^{544) - 548)}。これは、自然再開通や冠攣縮の寛回、治療などにより早期の再灌流を得た場合、壊死は免れるも虚血性心筋脂肪酸代謝障害が残存しているためである^{533), 534), 540) - 543)}。したがって、急性冠症候群の早期の障害心筋の評価、急性冠症候群回復期の負荷検査困難例、負荷による診断が困難ないし診断精度が低いと予想される際、安静時心筋BMIPPイメージングの有用性は高い^{550), 551)}。

一過性の壁運動低下を呈している気絶心筋心筋においてBMIPPイメージングの診断的価値は高い。心筋生存性を認めるが、虚血性心筋脂肪酸代謝障害のため血流－代謝(BMIPP)乖離領域として同定される。脂肪酸集積は数週間から数か月の経過で壁運動とともに回復し、血流－代謝乖離所見の改善とよく相関するため、心機能の改善予測も可能である^{314), 525), 533), 541), 543) - 545), 547), 550) - 554)}。類似の病態は「タコツボ心筋症」でも観察されている^{555), 556)}。しかし、心筋虚血重症度によって心筋BMIPP集積（心筋脂肪酸代謝）は完全には正常化しないこともある^{549), 557)}。急性心筋梗塞後の予後研究では、血流－BMIPP集積乖離やBMIPP欠損の大きさは心臓死を含む心事故の有意な独立した予後規定因子とされ、心筋梗塞の既往、左室駆出率、女性、加齢、前下行枝病変とともに相加的にも予後評価上の意義を有している^{549), 557), 579) - 582), 584)}。

2 慢性冠動脈疾患

1 冠動脈疾患の診断

① 感度と特異度

心筋血流イメージングの有用性は、検査前の臨床情報（年齢、性別、症状、冠危険因子、負荷心電図の結果など）から冠動脈疾患の存在の可能性が中等度であると考えられる症例において特に高いとされている。TI-201心筋血流イメージングの虚血の診断精度については過去に多くのデータの蓄積があるが、近年その使用が急速に普及しているTc標識心筋血流製剤についてもその診断能はTI-201心筋血流イメージングと同程度であると考えられている²⁴⁵⁾。虚血の存在診断においては禁忌例を除き、通常負荷検査がなされる。負荷には運動負荷^{1) - 4), 928) - 930)}、ジピリダモール負荷^{5), 874), 886), 888), 889), 891), 931)}、ATP負荷^{6), 301), 873), 883), 884), 896), 901), 932)}やアデノシン負荷^{99), 869), 892), 899), 933)}などが用いられている。運動負荷に比較してジピリダモール負荷時の冠血流の増加量は大きいものの、冠動脈狭窄の診断能は双方でほぼ同等であると考えられている。運動負荷が禁忌もしくは不向きな症例（高齢者、下肢疾患のある例、動脈瘤、左脚ブロック症例など詳細は負荷法の項を参照）において、ジピリダモールまたはアデノシン負荷が選択されるが、喘息の症例には禁忌である点には注意する。心エコーと同様にドプタミン負荷が施行されることもあるが、診断能はジピリダモール負荷に比較して劣ると考えられている¹⁹²⁾。ただし、近年心電図同期SPECTとの組み合わせによりドプタミン負荷を行うことで、血流情報とともに経時的な心機能情報も同時に得る試みがしばしばなされ、その臨床的有用性について報告されている^{419) - 424)}。

診断能は報告により異なるが、感度80～90%程度、特異度70～95%程度とされ、% uptakeや洗い出し率の計測、circumferential profile analysisといった定量的な評価法の導入により診断能の改善が得られるとの報告もある^{11) - 14), 241) - 259), 934), 935)}。運動負荷では運動耐容能が予後指標となることが知られているが、運動量が不十分であると診断感度が低下し^{15), 936)}、薬剤負荷では検査前のカフェイン摂取が検査の感度を低下させる⁹³⁷⁾。またカルシウム拮抗剤、硝酸剤、β遮断薬などの服用も検出感度に影響をおよぼすが¹⁷⁾、薬剤投与時の虚血の程度を評価する目的の場合には薬剤投与下での負荷検査がなされる。

心筋血流イメージングによる冠動脈疾患の診断能を向上させるための補助的な手段がいくつか報告されており、以下にまとめる。負荷TI-201心筋血流イメージングにおける洗い出し率の測定は診断の補助指標として有用である^{46)–48)}。多枝病変例ではdiffuse slow washoutが、高度狭窄例ではnegative washout rateが特徴的なマーカーである。安静時、運動負荷時、薬剤負荷時の肺集積の評価は血行動態上の重症度と関連し、病態や予後評価には有用であるとされるが、冠動脈疾患の診断能向上への寄与については意見が別れる^{51)–60), 938), 939)}。これまでの報告の多くはTI-201心筋血流イメージングについてのものであるが、Tc製剤においても報告されている^{269)–271)}。一過性の左室内腔拡大の所見は多枝病変の診断や予後評価に有用であることが以前から報告されているが^{51), 61), 62), 938), 940)}、近年の心電図同期SPECTの普及によりこの指標を数値として簡便に得ることができるようになったことから^{404), 411), 941), 942)}、その重要性が再認識されている。さらには電図同期SPECTの項においても述べられているように、血流と心機能との同時評価はSPECTにおける吸収によるアーチファクトと梗塞との鑑別においても有用性が高い^{253), 382)–386)}。

慢性安定型冠動脈疾患の使用におけるBMIPPの有用性に関する報告もある。心筋脂肪酸代謝障害は心筋虚血の軽症例では生じないが、一定以上高度な心筋虚血例では生じる。このためBMIPPの診断精度は負荷心筋血流イメージングに劣るが（感受性で～60%）、安静時血流イメージングに比し明らかに優れている^{558), 560)}。慢性安定型冠動脈疾患ではしばしば繰り返し心筋虚血が生じ、その程度にもよるが、虚血の消失後も心筋脂肪酸代謝障害は遷延し、徐々に回復する。このため、慢性安定型冠動脈疾患においても可逆的心筋虚血領域で安静時の心筋脂肪酸代謝障害が見られ、安静時心筋血流画像との乖離を示す^{539), 558)–566), 943)}。

② 心電図同期 SPECT

慢性冠動脈疾患の診断に際して、男性では横隔膜による下後壁の、女性では乳房による前壁の吸収によるカウント低下がしばしば問題となり、負荷検査における固定性の集積低下が梗塞かアーチファクトであるのか診断に苦慮することがよくある。心筋SPECTデータ収集時に心電図同期法を併用することは、虚血の存在診断に有用であり、特に特異度の向上が得られる^{253), 382)–386)}。つまり、固定性低下部位において壁運動が正常であればアーチファクトを、壁運動異常が存在すれば梗塞を疑うことになる。

Tc-99m標識心筋血流製剤を用いた負荷心筋血流イメージングは、安静時および最大負荷時の2度静注を行い、それぞれの心筋イメージを得る。この心筋SPECTデータ収集時に心電図同期法を併用すれば、安静時および負荷後の左室機能を得ることができる。重症虚血を有する虚血性心疾患症例においては、負荷後にも負荷に起因する左室機能障害が遷延する症例もあるためいわゆるpost ischemic stunning (post stress stunning) を捉えることができる^{403), 404), 406)–411), 942), 944)}。負荷後の左室機能低下や一過性左室内腔拡大が存在する症例には高度で広範囲にわたる心筋虚血が存在する症例が多く、血流画像のみの診断では検出感度の過小評価を生ずることのある重症多枝病変例における診断精度の向上に寄与する^{945)–948)}。

心筋生存性の評価は、慢性冠疾患例の治療戦略決定に際し重要である。これまで核医学分野においては、TI-201心筋血流イメージング安静時像あるいは安静再分布像が優れた心筋バイアビリティ評価法として用いられてきた。Tc-99m標識心筋血流製剤の集積がTI-201心筋血流イメージングのそれに匹敵するかは議論もあるが、心電図同期法を用いることにより、局所心筋血流と収縮能を同時に評価することができるため、バイアビリティ診断精度の向上が得られる可能性が高い^{387), 390)–396), 949), 950)}。

心電図同期心筋SPECTを用いた機能解析における誤差要因として、腹部臓器の高集積、広範な血流欠損、左室内腔が小さい心臓 (small heart)、左室肥大の存在などが挙げられ注意を要する⁹⁵¹⁾。

③ 吸収補正

横隔膜などによる γ 線吸収の影響でSPECT画像上、下壁、後中隔の集積が低めに描出され、女性では乳房による吸収の影響で前壁の集積が低下することがしばしばある。臨床診断をする上でこれらの吸収によるアーチファクトと梗塞とを区別するために吸収補正が施行されることがある。吸収補正画像では右冠動脈領域の虚血性心疾患の診断特異度が改善することが報告されている^{223)–225), 952)}。一方補正の結果逆に相対的に前壁側の集積が低くなることもあり、診断の際に未補正の画像も参照しながら診断するといった注意が必要になる^{226)–229)}。SPECT/CTの導入により従来の体外線源を利用した吸収補正から低線量CTによる吸収補正へと移行しつつある^{253), 382)–386), 916)}。

④ PET

1) 心筋血流評価

PET検査による心筋血流評価にはN-13-ammonia,

Rubidium-82, O-15-H₂Oが用いられる。SPECTに比較して感度や空間分解能に優れることにより冠動脈疾患の診断精度は高い。加えてダイナミック収集を行うことで心筋血流量の定量も可能である⁷⁰⁵⁾。PETの利用により局所心筋血流量の絶対値を求めることができ、血管拡張剤を使用することで局所ごとの冠血流予備能を非侵襲的に評価することも可能である。吸収補正がルーチンで行われることもあって、冠動脈狭窄の存在診断に関してはSPECTよりも精度が高い。PET検査による冠動脈疾患診断にはN-13-ammonia, Rubidium-82が通常用いられる。冠動脈造影検査を基準とした場合、その感度、特異度とも概ね90%程度以上の高い精度を誇る^{735), 742) - 748)}。これまでの報告をまとめた1,460名での解析では診断感度は89%, 特異度は89%である⁷³⁴⁾。Rubidium-82による冠動脈疾患診断精度は従来から用いられているTl-201心筋血流イメージング⁷³⁵⁾, Tc-99m MIBI SPECT⁷³⁶⁾と比較し優れていることが報告されている。PETではequivocalあるいは診断不能例が極めて少ないことが特徴である⁷³⁶⁾。そのため、他の診断方法で判断の付かなかった場合に心筋血流PETを施行することが臨床的に有用な情報をもたらす⁷⁰⁷⁾。

冠動脈疾患患者において心血管イベントを予測することは患者ケアに重要である。近年負荷Rubidium-82 PETにおける予後予測の有用性が明らかになってきた^{738) - 740)}。負荷正常の場合はSPECTと同様に年間の心事故発生率は1%未満である^{738), 740), 741)}。負荷時に心筋血流欠損度が重症化するにつれ心事故発生率は増加していく⁷⁴⁰⁾。

冠動脈疾患患者では心筋血流予備能の低下が心血管イベントリスクに関連していることも示唆されている⁷⁵³⁾。

2) 心筋バイアビリティ評価

この目的においては主としてF-18-FDG検査が行われる。FDGによる心筋糖代謝と心筋血流PET、もしくは心筋血流イメージングと同時評価することで、血流が低下し糖代謝亢進を認める領域は血流と代謝のミスマッチ、すなわち生存心筋として検出される。FDG PETによる左心機能改善についての診断感度はメタアナリシスによると91%, 特異度61%と報告されている⁷²⁴⁾。他の画像診断を含め、最も高い診断感度を呈しているが、一方特異度はやや低い。

2

慢性冠動脈疾患例または疑い例における重症度、リスクの層別化、予後評価

慢性冠動脈疾患の重症度、リスク評価は、治療目的の明確化、治療法選択、入院適否、侵襲的手法の選択の根拠、予後の推定上不可欠である。また、治療効果の客観的判定と、治療後の長期予後の再評価（リスク層別化）は長期フォローアップ上重要である。心臓核医学検査は、このような目的を支持する多くの研究を有している（表2）。特に、冠動脈疾患の可能性や中等度の心事故リスクがある患者の場合、診断やリスクの程度をより明確にすべきであり、心臓核医学検査の適応は最も高い。逆に、他の臨床所見、非侵襲的検査から高リスクまたは低リスクであることが既に判明している場合には、それ以上の診断法を適応する意義は少なくなり、リスク層別化の目的で行う心臓核医学検査の価値は低くなる。他方、高リスクの患者群においては、費用対効果の点から冠動脈造影を選択的に行う目的としての心臓核医学検査は推奨される^{332), 953), 954)}。欧米では一般に、低リスク（一般健

表2 慢性冠動脈疾患の診断に関するイメージング

適 応	検 査	ク ラ ス	エビデンスレベル
虚血の存在診断	負荷心筋血流イメージング	I	B
心筋バイアビリティ診断	Tl-201, Tc-99mMPI	I	B
心機能評価	PET	I	B
	心プールのスキャン	I	B
	心電図同期SPECT	I	B
血行再建術効果判定	Tl-201, Tc-99mMPI	I	B
薬物治療効果判定	Tl-201, Tc-99mMPI	II a	C
予後評価/リスク層別化	Tl-201, Tc-99mMPI	I	B
	I-123-BMIPP	II b	C
	PET	II a	B
非心臓手術前評価 冠攣縮性狭心症の診断	負荷MPI	I	B
	I-123-BMIPP	II a	C

MPI = 心筋血流イメージング

康成人と同等の年間の心臓死亡率1%未満、冠血管再建術による予後改善が期待できない)、中リスク(年間心臓死亡率1~3%、血管形成術・冠動脈バイパス術に伴う死亡リスクと同等)、高リスク(年間心臓死亡率が3%以上、したがって冠血管再建術による予後改善が期待できる)の層別化がなされる。我が国においても負荷心筋血流イメージングが冠動脈疾患患者のリスクの層別化に有効であるかは近年まで明らかではなかったが、J-ACCESS研究をはじめとする大規模研究により、日本人の心事故発生率は欧米に比べて有意に低く、また慢性冠動脈疾患の予後決定因子として、年齢、梗塞合併の有無、糖尿病の有無、心筋梗塞量、可逆的虚血心筋量と虚血重症度を含む負荷時の心筋血流異常スコア、そして左室容積、左室収縮機能などが重要であることが示された^{335), 342), 955)}。これらはいずれも、心臓核医学的手法、ことに負荷心筋血流イメージングと心電図同期法によって定量的に評価できる。本法は、基本的に機能イメージングとして負荷誘発時の、内皮機能を含めた冠血流の予備能の障害と、これに伴う心筋細胞レベルでの血流分布の異常、心機能障害を評価することができる。したがって、本法は必ずしも、冠動脈の解剖学的狭窄程度を直接的に反映したり、近い将来生じるかもしれない特定の不安定プラークの破裂を予想したりするものではないことに注意すべきである。梗塞合併の有無、心筋梗塞量は安静時心筋血流イメージングから、可逆的虚血心筋量とその虚血重症度は負荷心筋血流イメージングから、そして左室収縮機能異常は、左室駆出分画、左室の一過性虚血性内腔拡大(transient ischemic dilatation)(TID)、および肺野のトレーサ集積増大から評価できる。また、これらは心事故(心筋梗塞症、心臓死)や冠血管再建術(CABG, PCI)の必要性の優れた予測因子になることが多くの研究から実証されている^{862), 956)}。ことに、誘発性心筋虚血の指標である労作時の症状、心電図変化、可逆的な血流欠損の範囲や壁運動異常の出現は急性虚血発症の優れた予測因子である。心筋血流イメージングが他法に比し、さらに優れている点は、異常所見の範囲と重症度を半定量的ないし定量的に評価できることである。これにより、正確なリスク層別化と予後評価を容易にすることができる^{957), 958)}。

① 非同期心筋血流イメージング

従来手法である非同期法によるTl-201またはTc-99m標識製剤を用いた心筋血流イメージングは、心筋の血流、細胞膜機能そして心筋生存性を加味した、生理機能に関する情報を提供している。ことに、運動や薬物に

よる負荷法は、心筋血流の動態機能の評価を可能にし、冠動脈疾患の重症度、リスク、予後評価における本法の適応を拡大するのに貢献してきた。慢性安定型冠動脈疾患の重症度は、可逆的ないし非可逆的心筋血流障害の範囲、程度、心機能障害に密接に関連することが知られている。運動負荷による血圧低下、負荷時の一過性に出現する肺野集積増加や左室内腔拡大は左室機能障害、肺静脈圧上昇と関連しており、高度な近位左前下行枝または多枝冠動脈疾患を示唆し、予後不良の指標として知られている。負荷誘発性の広範な血流欠損、負荷誘発性で多発性の中等度血流欠損、左室拡大あるいはトレーサの肺野集積増加を伴う広範な固定性血流欠損、あるいは左室拡大ないしトレーサの肺野集積増加を伴う負荷誘発性の中等度血流欠損はいずれもハイリスク群(年間心事故発生率3%以上)であることが明らかにされている。心筋血流イメージング上の異常の程度は心筋梗塞の心臓死リスクと相関し、可逆的血流欠損も心事故の独立した規定因子であり、それらの大きさが予後と密接に関連するため、予後・リスク評価上高く評価されている¹⁾。このため、負荷心筋血流イメージングはリスク層別化に利用され、そのイメージング上の血流異常所見の出現は冠動脈造影検査の施行率と密接に関連している。つまり冠動脈造影検査の適否を決定する(不必要な侵襲的検査を避け、根拠をもって適切に侵襲的検査を行う)手法として重要な役割を果たしている。さらに重要なことは、負荷心筋血流イメージングから得られる情報は単独で最も重要な独立した予後規定因子であるばかりではなく、予後を規定する他の臨床的な因子、冠危険因子や運動指標、運動負荷心電図所見との併用においても予後判定上の価値を有している。

トレッドミル運動負荷心電図検査法も、慢性冠動脈疾患のリスク層別化に有用であるが、その限界も明らかになっている。ことに、安静時の非特異的ST低下(1mm以上)、心肥大合併、心内伝導異常(脚ブロック例、心室ペースキング、WPW症候群など)、ジギタリス服用、電解質異常、心筋梗塞・冠血管再建術施行既往例では、非診断的(判定が困難、偽陽性ないし偽陰性が高率)であることが知られている。このような場合でも負荷心筋血流イメージングの診断精度は高い。よりリスクの高い梗塞既往例や冠血管再建術施行例では、症状や負荷心電図検査の偽陰性率が高くなるため、症状や心電図異常の有無にかかわらず、その重症度(局在、範囲、程度)を正確に判定し、予後を規定する残存虚血病変、再狭窄、新規病変の発生によって誘発される可逆的心筋虚血を評価することが重要である。心事故発生率は負荷時の心筋

血流異常スコアの悪化に伴って有意に上昇し、高度集積低下例では高率（10～24%/年）になることが報告されている。しかし、いかなる頻度で負荷検査をすべきかという明確な知見は得られておらず、臨床症状、当初なされたリスク層別化（低、中、高リスク）や年齢、冠危険因子の管理の程度などの全体的臨床状態を加味して行うのが合理的と考えられる。反対に、負荷心筋血流イメージング上正常な場合の長期予後は、心筋梗塞歴のない狭心症疑い例や血行再建術施行例を含めても良好（心臓死または非致死的心筋梗塞の年間発症率1%未満）ではあるが、臨床的に高リスクで心筋血流イメージングが正常な群における再検査の頻度は2ないし3年ごとが推奨されている^{857), 959)}。

② 心電図同期心筋血流イメージング

安静時の心電図同期心筋血流イメージングによって梗塞量やLVEFが定量的に評価されるのみならず、本法を負荷法に応用することによって、一過性の左室機能障害と心筋血流障害を同時に定量的評価することができ、慢性冠動脈疾患例における重症度、リスク、予後評価の精度が向上している。冠動脈疾患における予後・リスク評価の上で重要な、LVEF、左室拡張末期容積、左室収縮末期容積、一回拍出量・心係数、局所壁運動、壁厚変化率はいずれも心電図同期心筋SPECT法にて評価できる^{24), 960)}。また、本法を負荷法に応用すると、予後不良を示す左室駆出率の低下、負荷後の一過性左室駆出率低下や左室内腔拡大、局所壁運動異常を定量的に評価することが可能である^{414), 961)}。心電図同期負荷心筋血流イメージングによりえられる心負荷後のLVEF低下(<45%)や左室収縮末期容積増大(>70mL)が、負荷時の心筋血流障害に対し相加的な予後の予測因子になることが示されている。慢性安定型冠動脈疾患では、心筋梗塞サイズ(量)は心機能(LVEF)や心臓死と密接に関連した生命予後規定因子であり、一方可逆的な心筋虚血(量)は心筋虚血発作(非致死的心筋梗塞、不安定狭心症、心不全、冠血管再建術)を含めた心事故の規定因子であることが明らかになっている。負荷誘発性の心筋虚血に伴う心機能障害(LVEFの低下)の改善は、しばらく遷延する(気絶心筋)ため、本法で検出可能となるが、その程度は冠動脈疾患の重症度と関連し、安静時の駆出率と区別する必要がある。心電図同期負荷心筋血流イメージング法と最近の優れた専用解析ソフト(QGS, 4D-MSPECT, ECTb, p-FASTプログラム)によって、これらの心機能と心筋血流情報の定量的な同時評価が容易になった³⁷³⁾。また虚血性心不全の増大に伴い、植込み

型除細動器(ICD)の適応患者を評価する目的でのこれらの解析ソフトを用いた正確なLVEFと心筋血流の計測は重要である^{962), 963)}。本法はTc-99m標識製剤の普及により可能な限りルーチンの使用が推奨されている¹⁾。また、TI-201やI-123-BMIPPによる心筋イメージングにも応用されているが、その精度の検証は十分とはいえない。このように、慢性冠動脈疾患患者のリスク層別化においては、従来の負荷時の血流情報に心電図同期から得られる心機能情報を組み合わせることが極めて有用である^{413), 964)}。

③ 心プールイメージング

心プールイメージングはLVEFを算出する最も精度の高い手法で、冠動脈疾患や心不全を対象にした多くの大規模研究において標準的手法として認知されている。これは、仮定式を用いず、心室の三次元データを用いており、再現性も高いためである。また、本法は両心室の駆出率の算出に加え、局所壁運動、内腔拡大の有無も評価できる。安静時LVEFは、慢性冠動脈疾患における長期予後の最も重要な指標として確立しており、40%以下では有意に生命予後が不良である。また、運動心プールイメージング上のLVEFの反応は冠動脈疾患の重症度を反映し、運動時の可逆的なLVEFの低下が予後不良の指標となることが明らかにされてきた。しかし、運動負荷心プールイメージングは現在ではほとんど行われていない。ファーストパス法は簡便で、心筋血流イメージング(Tc-99m標識心筋血流製剤)に合わせて施行でき、右室機能評価にも有用であるが、加算心拍数の制限から平衡時法に比しLVEF算出精度は劣る。また、平衡時法では、拡張機能の定量的評価(最大充満速度とその到達時間など)も可能であるが、その冠動脈疾患における予後指標としての意義は十分実証されていない。

④ 治療の効果判定

治療目標は、症状、生活の質(QOL)の改善にとどまらず、短期的そして最終的には長期的な生命予後の改善にある。慢性冠動脈疾患では冠危険因子の管理に加え、先に述べたリスク層別化に合わせた各種薬物治療、冠血管再建術の合理的選択を行い、その効果判定を適切に行うことが重要である。内科療法、血行再建術の治療法選択には心筋血流イメージングによって定量される可逆的虚血心筋量の大小が重要であり、虚血心筋量が左心室全体の10%を超える症例では冠血行再建術の予後改善効果が内科療法を上回ることが明らかとなっている^{965), 966)}。

薬物治療では、運動負荷心筋血流イメージングによって虚血の改善効果を判定できることが実証されている。しかし、 β 遮断薬服用下では、十分な目標心拍数に達しなくなるため、その点で解釈に注意が必要である。血管拡張薬による薬物負荷心筋血流イメージングでは、 β 遮断薬使用下でも十分な評価が可能である。ただし、アデノシン、ATPやジピリダモールの血管拡張作用はカフェイン（お茶・コーヒー・チョコレートなど）で減弱するため、検査前の注意（検査前12時間以上のカフェイン摂取の中止）が必要である。負荷心筋血流イメージングを用いることによって薬物治療と冠血管再建術による虚血の改善効果は容易に定量可能である。虚血の改善効果は後者の方が優れており、特に治療による5%以上の虚血心筋の低減が患者予後改善の指標である⁹⁶⁷。冠血管再建術の効果判定では、短期的には侵襲的な手技に伴う合併症や急性冠閉塞、早期再狭窄を、また不完全冠血管再建術では残存虚血の評価が重要になる。長期的には、再狭窄、新規病変の出現、残存病変（虚血）の進行の評価が重要になる。しかし、高リスク患者以外では、冠血管再建術後のルーチンの冠動脈の確認造影が推奨されていないように、臨床状態の悪化を示唆する新たな症状や徴候がない場合のルーチン化した負荷心筋血流イメージングの有用性は実証されていないので注意が必要である。

薬物治療、冠血管再建術のいずれにしても、その効果判定では、症状（QOL）の改善、生命予後の改善のみならず、それが医療経済的にみても合理的で、社会一般から受け入れられるものでなければならない。生命予後リスクの高い場合ほど侵襲的治療が合理的で、逆に低リスクほど非侵襲的治療が合理的であり、医療経済効果も大きいことが、負荷心筋血流イメージングを用いた研究で明らかにされている。慢性安定型狭心症を対象に心カテーテル検査前の心筋血流イメージングの有無でその予後改善効果と医療経済効果を検証した研究では、事故発生率はすべてのリスク階層でほぼ同等であったが、心筋血流イメージング実施群でいずれのリスクレベルでも、大きな費用の低下（～50%）を認め、冠血管再建術の実施率もほぼ半分であったと報告されている³³²。このように、正常冠動脈造影である確率を最小限に抑え、逆に治療（経皮的冠血管再建術）が必要な冠病変を有している患者の確率が高くなるように心臓カテーテル検査前の診断精度を上げることが強く推奨される⁸⁵⁰。ただし、欧米とは医療経済システムや疾病構造が異なる我が国では、このことを実証する十分な研究はない。また今後包括医療が普及していくと予想されるため、この方面での

今後の研究が強く望まれる。

⑤ 血行再建術前後での検査

1) 血行再建術前の検査

血行再建後の壁運動改善の予測に心筋血流イメージングが有用であるとする報告は多数見られる^{78)–87), 307)–313), 315)–319)}。報告により相違はあるが、ドプタミン負荷エコーに比較して診断感度は同等もしくはそれ以上であり、特異度は劣るとされる。負荷TI-201心筋血流イメージングによる評価では通常の遅延像撮像を使用した場合には不十分な再分布のために残存心筋の過小評価を生ずることがあり、少量追加投与や24時間後像撮像、亜硝酸剤投与下での検査施行といった対策がとられることがある。% uptake計測による定量評価を用いるとバイアビリティ評価の精度が向上するとされ、その場合の閾値を50%に設定している報告が多い。

血行再建後の壁運動の改善を心筋バイアビリティのゴールドスタンダードとした際に、虚血に伴う解糖系への代謝のスイッチを示唆する血流低下部位におけるFDGの集積の存在は（血流/代謝のミスマッチ）、最も精度の高いバイアビリティの指標として受け入れられている。ミスマッチが存在する症例は内服治療では死亡などの心事故発生率が高く、血行再建術が考慮される。さらに左室駆出率が低下している症例では、血行再建術後の左室壁運動、駆出率の改善を予測することが可能である^{710)–723)}。

近年日本で実施された心電図同期心筋血流イメージング法を用いた多施設共同研究では、心筋血流低下の程度、収縮末期画像による血流低下の程度により血行再建術後の機能回復を予測できることが示された⁹⁶²。ただこれまでの報告よりも格段に優れた成績ではなく、さらに予測精度を上げていくには今後症例の選択などの検討が必要と考えられる。

血行再建術前の心筋血流イメージングの適応は、症状の原因となっている虚血の検出・部位推定・定量化、無症候性心筋虚血の検出、リスクの層別化と予後予測、生存心筋または冬眠心筋の検出と定量化である⁹⁶⁸。

2) 血行再建術後の検査

血行再建術後の治療効果判定に心筋血流イメージングは使用される^{160)–164), 355), 358), 360)}。心電図同期心筋血流イメージングの施行により血流のみならず同時に心機能面からみた治療効果判定が可能となり^{57), 399), 400)}、冬眠心筋の病態に関するより詳細な情報が得られる。ただしCABG後の治療効果判定に心電図同期心筋血流イメージングを使用する場合には、開心術後に見られる中隔の

奇異性運動が存在するため、中隔の壁運動評価に関してはこの影響を比較的受けにくいwall thickeningの所見も考慮して判定するのがよい。

血行再建術後の再狭窄の評価や予測にも使用されるが^{165) - 170), 356)}、再建後早期の検査や動脈グラフト使用後の検査では再狭窄がなくても再分布所見を呈することがあり、注意を要する。負荷TI検査において見られる逆再分布所見は成功した血行再建術後に見られ、リスクの低い残存心筋を示唆する^{43) - 45)}。

血行再建術後の予後予測における有用性についても報告されている^{119) - 124)}。PCIまたはCABGによる血行再建術後3～5年経った冠動脈疾患の患者では、高リスクであると考えられる場合には現在無症状であっても運動負荷心筋血流イメージングが有用であるとされる⁸⁶⁵⁾。

経皮的血行再建術と冠動脈バイパス術後における心筋血流イメージングの適応を示す。前者においては非最善血行再建例、症状の再発時または再狭窄が予想される場合、多枝病変の不完全血行再建例、手技上の合併症例、職業上血行再建の効果評価を必要とする場合であり、後者は不完全血行再建例または末梢血管不良例、症状の再発時またはグラフトの狭窄疑い例、手技上の合併症例、職業上血行再建の効果評価を必要とする場合である⁹⁶⁸⁾。

⑥ 非心臓手術前の評価

外科手術に際して、周術期に発生する心事故のリスクを術前に予測して予防的な対策をとることは重要である。周術期心事故のリスクは主に各症例が有する臨床的な冠危険因子と手術手技自体の心血管系への侵襲度とによって決定される。ACC/AHAの非心臓手術における心血管系リスクの評価に関するガイドライン⁹⁶⁹⁾においては、臨床的なリスクと手術手技の危険度をそれぞれ3群に分類している。手術手技の危険度は、周術期心イベント率>5%と考えられる高リスク群（大動脈または主要血管手術、末梢血管手術）、1～5%と考えられる中リスク群（腹部、頸動脈、末梢血管形成術、動脈瘤の血管内修復術、頭部・頸部手術、神経または整形外科の大手術（腰部・脊柱手術）、肺・腎臓・肝臓の移植手術、泌尿器の大手術）、<1%と考えられる低リスク群（乳房・歯科・内分泌器官・眼・婦人科の手術、再建手術、整形外科の小手術（膝手術）、泌尿器の小手術に分類されるまたACC/AHAの2007年ガイドライン改訂とESCガイドライン2009では運動耐容能が低い（4MET未満）または不明の場合には臨床リスク（虚血性心疾患、心不全の既往、糖尿病（インスリン使用例）、腎不全（s-Cr 2<）、脳血管疾患）数をカウントし、リスク数が3以上あり高

リスク手術（大動脈を含む主要血管手術、末梢血管手術）を受ける際には非侵襲的テストが推奨されている^{970), 971)}。なかでも腎不全は冠動脈疾患の危険因子であるが、腎移植の術前評価においてジピリダモール負荷心筋血流イメージングは有用であると考えられている^{156), 157)}。

高リスク手術に含まれる血管手術においては、動脈瘤のように運動負荷が禁忌であったり、閉塞性動脈硬化症のように下肢の症状のために運動量が制限されてしまうために、運動耐容能や運動時の虚血の評価が不可能である。そこでこれらの血管手術を中心に血管拡張性負荷心筋血流イメージングによるリスク層別化に関する報告がこれまでに多数なされている^{147), 149) - 151), 970)}。SPECT所見陰性例における周術期の心事故の発生率が低いこと（約1%）が知られており、冠動脈造影などの術前のさらなる精査をせずにそのまま手術を施行することが可能であるとされる。多くのメタ解析よれば可逆性虚血が大きくなると周術期の心臓死、心筋梗塞のリスクは上昇する^{970), 972), 973)}。周術期における心筋梗塞発症予防を目的とした冠血行再建術は、主として高度狭窄病変において有効と考えられている。その理由として術前冠血行再建術が、術中心筋梗塞の約半数に見られる脆弱性プラーク破裂を予防できないからである。これまで血管手術以外の非心臓手術の術前評価における有用性については報告の数が限られているが、有用であるとする意見が多かった^{152) - 155)}。一方、非心臓手術のうち血管手術における術前の予防的冠血行再建術の有効性に関しては2つのrandomized controlled studyが報告されており、いずれも術前に冠血行再建を行った群と冠血行再建を行わなかった群における周術期心筋梗塞発症率に差はなかった^{974), 975)}。このため、合併症のない予定された非心臓手術における冠血行再建の適応は主として可逆性虚血の大きい症例に推奨されると考えられる⁹⁷⁰⁾。

3 心不全

1 心機能の評価

① 左室収縮能評価

すべての心不全症例において、左室収縮能の初期評価と経時的観察はとても重要である。

心プールシンチグラフィの平衡時法による左室駆出率（LVEF）の算出は、客観性、再現性に優れた方法であり^{668), 669)}、ゴールドスタンダードとして用いられている。

さらに、本法では繰り返しの計測が可能であり、安静時と負荷時のLVEFを比較することも可能である。しかし、現在我が国では簡便性、経済性などに優れる心臓超音波検査が汎用されており、少数例を除いて、その精度も臨床的に十分なものとなっている。さらに、心プールシンチグラフィの適応は減少傾向にあるが、心電図同期心筋SPECT法の登場により、QGSなどの解析ソフトウェアで心筋血流と心機能の同時評価が可能となっており、核医学的左室機能評価の標準手法として置き換わってきた⁹⁷⁶⁾。

② 左室拡張能評価

心臓超音波検査のバルスドプラー法にて得られる僧帽弁左室流入血流波形から、E/Aやdeceleration timeを算出する方法が左室拡張能の評価法として一般的であるが、これらの指標は年齢、心拍数、僧帽弁逆流などの影響を受け、心房細動の症例には適応できない。

心プールシンチグラフィでは、PFR (peak filling rate)、1/3 FF (1/3 filling fraction)、TPF (time to peak filling)などの拡張能指標が算出可能であるが、大規模試験により確立された基準値は未だ存在しない。

心電図同期心筋SPECT法で得られる左室容量曲線から、心プールシンチグラフィと同様に拡張能指標を算出する試みもなされている。1心拍の分割数を増やし、1フレームあたりのカウントを十分確保することにより、臨床使用に耐える拡張能指標が得られると期待される。しかしながら、心電図同期心筋血流イメージングと心プールSPECTともに、拡張能評価における有効性は確立されていない^{375), 376), 666)}。

心不全症例の30～40%は拡張能障害が優位とされており、左室拡張能を正確に評価することの重要性は明白であるが、確立された基準値が得られておらず、拡張能を改善する治療法に関するエビデンスもないことなど、拡張能評価の臨床応用には課題が残されている。

③ 心臓交感神経機能評価

心臓は交感神経の分布が密な臓器であり、心不全の病態において交感神経機能障害は臨床的に重要な意義を持っている。

I-123 MIBGは、心臓交感神経終末のノルエピネフリン動態(摂取ならびに放出)を模擬する優れた放射性トレーサである。投与されたMIBGは交感神経終末(前シナプス)内に主にuptake-1機構により取り込まれる。MIBGはノルエピネフリンと異なり、代謝を受けずシナプスに比較的長くとどまるため、MIBGの集積は交感

神経の分布と機能を反映するとされる。したがって集積欠損の観察から局所的な除神経状態(あるいは機能障害)を検出できる。また、心臓からの洗い出し(クリアランス)は交感神経活動の状態を反映すると推定され、心不全に伴う交感神経活動亢進を評価できる。

MIBG投与後15分頃の早期像と3～4時間後の後期像撮像し、正面プラナー像から得られる心臓/縦隔比(H/M)および洗い出し率(WR)が一般的な指標として用いられている。早期像における集積は、心臓交感神経の分布と交感神経終末におけるuptake-1機能を反映し、WRは交感神経緊張度の指標である。後期像は早期像から洗い出された結果であり、両者の情報を併せ持つと考えられる。

心不全症例における左室機能評価のクラスとエビデンスレベル一覧

安静時左室機能評価	
心プールシンチグラフィ	(Class I Level A)
心電図同期心筋SPECT	(Class II a Level C)

2

冠動脈疾患の評価(虚血性と非虚血性の鑑別)

心不全症例の原因診断において、二大原因である虚血性心疾患と拡張型心筋症(非虚血性)の鑑別は重要である。両疾患で治療法が異なるからである。特に、重症心不全の場合、冠動脈造影を実施するリスクを考慮すると、非侵襲的な鑑別法が望ましく、以下の核医学検査が適応される。

① 心筋血流イメージング

虚血性心疾患の心不全は心筋梗塞に起因することが多いことから、梗塞巣を映像化する安静時心筋血流イメージングが、両疾患の鑑別に有用であると考えられたことがある。すなわち、高度で広範囲な血流欠損の存在は虚血性心疾患を、血流欠損が認められないか、あるいは小範囲に限られる場合は非虚血性心筋症と診断できるとの考え方である⁹⁷⁷⁾。しかし実際には、虚血性心疾患の場合でも、非梗塞であっても高度な虚血性心筋不全(冬眠心筋)によって重症心不全を示す症例がある。また、拡張型心筋症の場合でも、心筋梗塞に類似した局所的な心筋線維化を示す症例がある。したがって、現在では、安静時心筋血流イメージング単独による鑑別は、確定的ではないと考えられている。

一方、運動負荷・薬剤負荷血流イメージングによる「虚血(負荷誘発血流欠損)」に基づく鑑別は、安静時心筋

血流イメージングに比べると有用性は高いとされている。しかし、虚血性心疾患の心不全例では多枝病変が多いことや、十分な負荷が困難なことから偽陰性をもたらす可能性がある、また広範囲梗塞が原因で虚血が観察されない場合があることなどが指摘されている^{174) - 176)}。最近では心電図同期心筋SPECTの普及とともに心筋血流異常と壁運動異常の両面から診断が行われるようになり、両情報を併せると鑑別能が向上すると報告されている⁴²⁷⁾。一般に、負荷心筋血流イメージングの重症心不全例への応用は、慎重な決定が必要である。

② I-123-BMIPP イメージング

虚血性心疾患の重症心不全例では、冬眠心筋の存在を反映して心筋脂肪酸代謝異常（I-123 BMIPPの局所欠損像）が高頻度に観察される。血流像正常・I-123 BMIPP像欠損の特徴的な乖離所見（ミスマッチ）である。本所見は、ミスマッチの頻度の少ない拡張型心筋症との鑑別に応用可能と考えられている^{583), 592) - 595)}。ただし、虚血性心疾患の心不全でも、広範囲の心筋梗塞が主たる原因の場合は、ミスマッチが観察されないことがある。また、拡張型心筋症でも、特発性の場合はミスマッチの頻度は極めて低いが、拡張相肥大型心筋症などのケースではミスマッチが観察されることに留意が必要である。

本法は、重症心不全であるため、負荷心筋血流イメージングの実施が困難な症例で、有用性が高い。

③ PET

N-13 ammonia, Rubidium-82 PET（血流像）とF-18 FDG PET（糖代謝像）を利用して、虚血（冬眠心筋）に特徴的な血流低下・糖代謝維持（亢進）のミスマッチ所見に基づいて、虚血性心疾患を拡張型心筋症から鑑別する方法である。重症左室不全例での検討で、感度100%、特異度80%と報告されている⁷²⁵⁾。広範囲心筋梗塞による場合は、このようなミスマッチは観察されないことが注意点である。

心不全症における虚血性・非虚血性の鑑別のクラスとエビデンスレベル一覧

負荷心筋血流イメージング	(Class II a Level C)
I-123-BMIPP（血流イメージングとの乖離）	(Class II b Level C)
FDG PET	(Class II b Level C)

3

心不全症例における心筋バイアビリティの評価

慢性冠動脈疾患での左室機能障害に対して、冠血行再

建術により機能回復を図る治療法が普及してきた。この際、治療を適応する冠血管の支配領域に心筋バイアビリティが存在することが、血行再建術適応決定の必須条件である。したがって、高精度の判定法が必要とされる。心臓核医学検査は、細胞の生存性を示す「心筋細胞膜機能」や心筋代謝能に基づいて、心筋バイアビリティの判定が高精度に行うことができる。バイアビリティを有する領域に十分な冠血行再建術が施行された場合、左室収縮能だけでなく、左室拡張能の改善、不整脈の減少、心筋梗塞の発症予防、左室リモデリングの抑制などへの効果が示されている。そして、心機能の改善が得られない場合でも、症状や予後を改善する可能性が注目されている。3,088例の心不全（LVEF平均32%、NYHA平均2.8）を対象とした24研究のメタ解析の結果では、F-18-FDGまたはドプタミン負荷エコーにてバイアビリティが示された症例では、冠血行再建術の実施によって、年間死亡率が16%から3%へと有意に改善されたと報告されている。また、バイアビリティがない場合は、冠血行再建術による予後改善が乏しいと報告され、バイアビリティ判定の重要性が指摘されている⁷¹⁰⁾。

心筋バイアビリティの判定には、負荷心筋血流イメージングの利用が一般的であるが、最も診断能が高いのは、F-18 FDG PETを利用する方法である^{710) - 723)}。その他、血流-BMIPP集積ミスマッチ^{541), 575), 576)}、血流-MIBG集積ミスマッチ^{438), 446)}、PET製剤^{710) - 723)}も、バイアビリティ判定に利用可能であるとの報告がある。心筋バイアビリティ判定方法の詳細に関しては他項に譲る。

核医学検査によるバイアビリティ判定に関するこれまでの報告では、selection biasが避けられておらず、無作為研究でないという限界はあるが、その有用性は広く認知されている。

心不全症における心筋バイアビリティ評価のクラスとエビデンスレベル一覧

心筋血流イメージング	(Class I Level B)
FDG PET	(Class I Level B)

4

重症度、治療効果および予後の評価（病因別各論）

① 拡張型心筋症（DCM）

Tl-201心筋血流イメージングにおける心筋血流異常は、心機能指標、病理所見（線維化の程度）や予後と相関するとされるが、一部不一致の報告もある^{174) - 176)}。Tc-99m標識心筋血流製剤による限局性心筋虚血検出の

報告があるが、その価値についてのエビデンスは確立されていない。

I-123-BMIPPの心筋集積が β 遮断薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬による治療効果の指標になると報告されている^{593), 594), 596)}。心不全における予後予測因子として、安静時心筋I-123-BMIPP集積(心縦隔比)が左室駆出率とともに重要との報告もある⁵⁹⁵⁾。

血流とI-123-MIBGの集積乖離が観察され⁴⁵⁰⁾、左室機能低下が高度となるにつれて、I-123-MIBGのWR上昇、後期像H/Mの低下が顕著となり、重症度評価に有用である⁴⁷³⁾。収縮予備能⁴⁸⁵⁾、炎症性サイトカイン⁴⁸⁶⁾、BNP (brain natriuretic peptide) やH-FABP (heart-type fatty acid binding protein)⁴⁸⁷⁾といった因子とMIBG指標の相関が報告されている。 β 遮断薬治療に際して、その治療効果をI-123-MIBGで事前に予測できることが報告されている。治療反応群と非反応群を事前に鑑別できるとする報告^{450), 514), 516)}に対して、鑑別は困難であるが不耐容例(心不全増悪)を事前予測できるという報告⁵¹⁵⁾がある。薬物療法が奏功して長期予後が改善する症例を鑑別可能であるとする報告^{978), 979)}もされている。薬物療法で長期間状態が安定し、心機能が維持されているような症例の評価においてもMIBGは有用であると報告されている^{517), 518)}。薬物治療(β 遮断薬、ACE阻害薬、スピロラクトン、アンジオテンシンII受容体拮抗薬)による心機能改善に並行してI-123-MIBGのWRあるいは後期像H/Mが正常化することから、治療モニタリングにおける有用性が認められる^{450), 516), 519) - 528)}。I-123-MIBGのWRあるいは後期像H/Mによる予後評価(心事故発生の予測)に有用性が認められ、その予測能は左室駆出率^{472), 496) - 500)}や心拍変動解析^{500), 501)}よりも優れることが報告されている。ただし、WRならびにH/Mの診断基準値は報告によって異なる。

PETによる心筋血流量定量にて、ジピリダモール負荷時心筋血流量の低下を認める症例では死亡などの心事故の発生率が高いとの報告もある⁹⁸⁰⁾。

② アントラサイクリン系抗癌剤による心筋症

心プールシンチグラフィは、ドキシソルビシンなどの心毒性のある抗癌剤使用時の心機能初期評価および経時的評価に有用である^{698) - 700)}。安静時LVEFが正常域に保たれていれば、たとえ治療前に比べて低下が見られても、ドキシソルビシン治療を継続しても安全である。LVEFが異常値になった時点でドキシソルビシンを中止すれば、通常左室機能は安定するが、LVEFが50%未満となった場合、心不全に至る可能性が非常に高くなる。LVEFが異

常となってもなおドキシソルビシンが継続された場合、重篤で致命的となる非可逆的な心不全に陥る。経時的評価にはBNPも用いられることが多いが、BNPは心プールシンチグラフィの完全な代替にはなり得ないとの報告もある⁹⁸¹⁾。

ドキシソルビシン開始前の負荷心プールシンチグラフィにてLVEFの反応に異常が見られた症例では、正常であった症例に比して抗癌剤治療終了時のLVEFは有意に低値であった。しかし、心不全発症の有意な予測因子となったのは年齢および抗癌剤投与途中の安静時LVEFであり、負荷心プールシンチグラフィの所見はドキシソルビシン治療の中止時期決定に安静時LVEF以上に有用な情報とはならない⁶⁸³⁾。

アドリアマイシンのような抗癌剤による心筋傷害などでは、ミトコンドリア機能障害が特異的に関与しI-123-BMIPPで異常が観察される^{600) - 602)}。

③ 心筋炎

拡張型心筋症を対象に、心筋炎の存在診断精度を心筋生検とGaシンチグラフィで検討したところ、Gaシンチグラフィの診断感度は低いが、特異度は高かった^{650), 651)}。Gaシンチグラフィは、心筋炎の経過観察ならびにステロイドや免疫抑制剤の治療効果判定に有用であった⁶⁵²⁾。

④ 心移植後

心移植後の早期死亡の原因は、移植心の機能不全、急性拒絶反応、感染症が各々30%程度とされている。急性拒絶反応や感染症は一般的に移植後早期(3か月以内)に起こることが多い。この拒絶反応の診断にGaシンチグラフィが有効との報告があるが^{654), 655)}、現実性の点で心筋生検の方が選択される傾向にある。

移植心は完全除神経の状態にあり、交感神経トレーサであるI-123-MIBGによって、その状態は心臓無集積像として捉えられる。興味あることに、この無集積像は、移植後の時間経過とともに陽性化(前壁基部からはじまる)することが観察されており、神経再生過程のモニタリングに役立つと考えられている^{463) - 466)}。

心臓移植の術後管理で、遠隔期に発症する移植心冠動脈硬化症は、遠隔期死因の主因であるため、早期診断が必要となる。一般に冠動脈硬化が瀰漫性に進行するため、診断が遅れる場合が多い。定期的な負荷心筋血流イメージングによるフォローアップの有用性が報告されている^{210) - 212)}。

⑤ 心サルコイドーシス

サルコイドーシスの心臓合併症の評価にTI-201心筋血流イメージングの心筋血流異常所見は有用とされるが、予後評価の有用性については否定的な報告もある²⁰⁶⁾。血流とI-123-MIBGの集積乖離が認められる症例が報告されている。

TI-201心筋血流イメージングとGaシンチグラフィの組み合わせは、心サルコイドーシスの診断、重症度評価、ステロイドの治療効果予測に有用である^{646), 647)}。Gaシンチグラフィはかつてサルコイドーシスの活動性、病勢評価、ステロイド治療の評価の指標として使用されていたが、最近では胸部CTや呼吸機能検査が汎用されており、Gaシンチグラフィが用いられることは少ない。心室頻拍の合併例でGaシンチグラフィの陽性率が高いという報告⁶⁴⁸⁾や、SPECT/CT装置を用いてGa SPECTとCTの融合画像を作成すると、診断の特異度が改善したとする報告⁶⁴⁹⁾がある。

最近では、F-18-FDG-PETや遅延造影MRIが心サルコイドーシスの診断に有用であると報告され^{982), 983)}、空腹時のF-18-FDG-PETの診断能は心筋血流イメージングやGaシンチグラフィよりも優れており^{984), 985)}、早期診断に有用であると期待される。

⑥ 心アミロイドーシス

左室機能低下が高度となるにつれて、I-123-MIBGのWR上昇、後期像H/Mの低下が顕著となり、重症度評価に有用である⁴⁸⁰⁾。家族性アミロイドポリニューロパチーでは肝移植前に施行されたMIBGの所見が移植後の不整脈や神経学的所見の増悪に関連していたとの報告⁹⁸⁶⁾がある。

左心機能の初期評価およびフォローアップに心プールシンチグラフィは有用である⁶⁹⁵⁾。

原発性あるいは家族性アミロイドーシスに合併する心筋症において、Tc-99mピロリン酸シンチグラフィは高頻度に陽性所見を示す。二次性アミロイドーシスでの陽性頻度は低く、両者の鑑別に有用である。心不全を合併する重症例におけるTc-99mピロリン酸シンチグラフィの診断感度は良好であるが、早期診断での有用性は低い⁶⁴¹⁾。その特異度は低く⁶⁴²⁾、心エコーのほうが診断精度に優れるとする報告もある⁶⁴³⁾。心アミロイドーシスの診断は、組織生検、心エコーとTc99mピロリン酸シンチグラフィを組み合わせるのが有効と考えられる⁶⁴⁴⁾。

⑦ 不整脈源性右室異形成（ARVD）

右室に連続した左室心筋部（接合部、中隔）に、血流シンチグラフィとの間にミスマッチ型のMIBG欠損が観察される^{457), 458)}。左室心筋自由壁にも孤立性の同欠損が観察される場合がある。

ARVDの特徴である右室の著明な拡大とEFの低下は、心プールシンチグラフィで評価可能であり、客観的な右心機能の評価法として優れている^{693), 987)}。肺血栓塞栓症による右室拡大とARVDの鑑別にも心プールシンチグラフィは有用である。しかし右心機能、右心室の壁運動評価についてはMRI、マルチスライスCTなどが進歩しており、心プールシンチグラフィの適応は減少傾向となっている。

⑧ 肥大型心筋症（HCM）

心筋肥大部においてはTI-201の高集積が特徴的で、中隔の心基部よりよく観察される。HCMで見られる血流異常は心機能所見と相関し、本疾患の病態／臨床像の一部である虚血の評価にTI心筋血流イメージングが有用である^{180) - 185)}。ただし、HCMでは有意な冠動脈狭窄がない症例でも可逆性あるいは固定性欠損が頻繁に見られ、運動負荷あるいは薬剤負荷TI心筋SPECTにより冠動脈疾患の合併を診断することは困難である。HCMのSPECT所見と症状としての胸痛が関連するか否か^{186), 187)}、SPECT所見が予後指標となり得るか否か^{188), 189), 988)}については意見が別れる。血流シンチグラフィは虚血に対して施行された治療やアルコールによる中隔焼灼術の確認に有用と期待されるが、これを支持するデータはまだ限られている。

心プールシンチグラフィは左室収縮能および拡張能の経時的観察に有用であるが、近年では心エコーが汎用されている。

心電図同期SPECTはHCMの治療効果判定にも応用されているが⁴²⁹⁾、非対称肥大が高度であると肥大部における心筋輪郭抽出が不正確となり、また左室流出路狭窄例においても左室内腔の特徴を忠実に描出することが困難である。

安静時血流に比したI-123-BMIPP集積の局所的異常（血流－脂肪酸代謝乖離）が非対称性心室中隔肥大部分位や心尖部を中心に、時に非肥大部分位でも観察されている^{555), 583) - 588)}。このような異常の検出は心筋血流イメージングや心エコー検査では困難である。心筋BMIPP集積の低下は、心肥大を来す他の疾患でも報告されているが、HCMの血流－脂肪酸代謝乖離所見の程度は明ら

かに高度で、発生部位も特徴的である。ただし、病期が進展し線維化が進むと血流障害も現れ、血流とI-123-BMIPP両者の集積欠損が出現する⁵⁹¹⁾。我が国の多施設研究により⁵⁹¹⁾、安静時心筋I-123-BMIPP集積低下が左室収縮能低下、心不全発症、心臓死と強く関連し、本法が拡張相への移行や予後の予測に有用で、脂肪酸代謝障害が血流欠損（心筋壊死脱落・線維化）に先行することが示されている。

左室機能低下が高度となるにつれて、I-123-MIBGのWR上昇、後期像H/Mの低下が顕著となり、重症度評価に有用である^{476), 477)}。心室頻拍の合併⁴⁸⁸⁾、左室心筋の肥大度⁴⁸⁹⁾、運動負荷後の左室収縮予備能⁴⁹⁰⁾がMIBG指標と相関を示したと報告されている。心不全発症の予測にMIBGが有用であったとの報告もある⁵¹⁰⁾。

⑨ 高血圧性心疾患

運動負荷TI-201心筋血流イメージングにおける負荷時像での血流異常の程度は左室肥大例の予後指標となり得るとの報告がある¹⁸⁶⁾。Tc-99m心筋血流イメージングによる限局性心筋虚血検出の報告があるが、その価値についてのエビデンスは確立されていない。

心プールシンチグラフィでは左室肥大の検出が可能で、全周性と非対称性の鑑別や左室形態の評価もできる。高血圧患者では安静時の左室収縮機能が正常である病期において、心プールシンチグラフィは拡張能異常を検出することができる。約1/3の患者は拡張能障害のみで心不全を発症し、多くは心肥大を有していることから、本法は有用性が高い。心プールシンチグラフィによる左室リモデリングや左室肥大退縮の評価は、左室機能低下を伴う高血圧患者における長期および短期の高血圧治療の評価に有用である。しかし、最近では心プールシンチグラフィが用いられることは少なく、これらの評価は心エコーやMRIでも代替し得るものである。

⑩ 心臓弁膜症

Tc-99m標識血流製剤による限局性心筋虚血検出の報告があるが、その価値についてのエビデンスは確立されていない。

左室機能低下が高度となるにつれて、I-123-MIBGのWR上昇、後期像H/M比の低下が顕著となり、重症度評価に有用である^{481) - 484)}。

心プールシンチグラフィが弁膜症（特に逆流性疾患）の初期評価、手術適応の決定および経時的評価に有用であることが報告されている^{701), 702)}。大動脈弁閉鎖不全症では、負荷心プールシンチグラフィの所見が有用な予後

予測因子であり、術後の心機能改善を予測可能であると報告されている⁹⁸⁹⁾。僧帽弁閉鎖不全症では、左心機能指標に心プールシンチグラフィによる右心機能評価の情報を加えることが、予後予測に有用であることが報告されている。実際には、弁膜症の評価全般においてドップラー心エコーが汎用されており、心プールシンチグラフィが用いられることは少なくなった。

⑪ 右心不全・肺高血圧症

肺疾患や心不全などで右室負荷のある症例ではTI-201の右室集積が亢進し、右室集積の程度は右室圧と相関する^{171), 172)}。

肺高血圧症において、左室機能低下が高度となるにつれて、I-123-MIBGのWR上昇、後期像H/M比の低下が顕著となり、重症度評価に有用である⁴⁷⁴⁾。

心プールシンチグラフィは心機能評価において、客観性、定量性に優れた検査方法である^{656) - 660)}が、近年MRI、マルチスライスCTなどが進歩しており心プールシンチグラフィの重要性は薄れつつある。

⑫ 成人における先天性心疾患

心プールシンチグラフィは、左室、右室機能評価およびシャント量の計算について、ある程度のエビデンスはあるものの、費用や簡便性の点から心エコー、その他の検査で代用されることが多く、実際の施行数は少ない。

心不全症の診断、重症度、治療効果および予後評価のクラスとエビデンスレベル一覧

心不全症例全般	
左室機能評価	
心プールシンチグラフィ	(Class I Level A)
心電図同期心筋SPECT	(Class II a Level C)
重症度評価・予後評価	
心プールによる左心機能評価	(Class I Level B)
I-123-MIBG	(Class I Level B)
拡張型心筋症 (DCM)	
診断	
心筋血流イメージング	(Class II b Level C)
I-123-BMIPP	(Class II b Level C)
重症度評価・予後評価	
I-123-MIBG	(Class I Level C)
I-123-BMIPP	(Class II b Level C)
治療効果評価	
I-123-MIBG	(Class II a Level C)
心毒性薬剤による心筋症	
左室機能評価	
心プールシンチグラフィ	(Class I Level B)
右心不全・肺高血圧症	
右室機能評価・重症度評価	
心筋血流イメージング	(Class II a Level C)
心プールシンチグラフィ	(Class II a Level C)

4 心筋バイアビリティ評価

1 心筋バイアビリティ評価の意義

慢性冠疾患により左心機能が低下している症例において治療方針を決定するために心筋バイアビリティの存在を診断することが重要である。左心機能が低下している症例では、心筋瘢痕に陥っている場合に血行再建を試みても回復は望めないが、冬眠心筋（hibernation）や気絶心筋（stunning）など心筋組織のバイアビリティが存在する場合に十分な血行再建術が実施されれば、心筋局所の壁運動の改善、左室駆出分画、拡張能といった左室全体の機能の改善をもたらす、さらには生命予後を改善できる。バイアビリティの診断については、残存心筋量を評価することにより、血行再建術の適応について重要な指標が得られる。しかし心筋壊死、冬眠心筋、気絶心筋などの状態は細胞レベルで混在しており、バイアビリティ評価を困難なものにしている。そのような予後改善の評価において核医学検査は、細胞レベルでの心筋の状態を評価することができるため、核医学検査を用いたバイアビリティ診断は臨床診断に長年使用されており、多くのエビデンスが蓄積されている。また血行再建術後の予後改善には、虚血改善による収縮能、拡張能の改善、不整脈の減少、リモデリングの抑制による心拡大の減少など様々な要因の関与があり、左室駆出率の改善のみでは説明がつかないため、その評価には様々な核種が使用されている。

核医学検査におけるバイアビリティ診断に使用される核種にはTI-201、Tc-99m心筋血流イメージング、F-18-FDGがあり、バイアビリティ診断の基準として文献的には、安静時における核種取り込みが正常領域の50%を超える場合をバイアビリティありと診断するが多い。核種の種類によりその精度が報告されているが、TI-201、Tc-99m心筋血流イメージングの感度、特異度、診断精度は同等との報告が多い。F-18-FDG PETはTI-201、Tc-99m心筋血流イメージングと比較し、感度、特異度、診断精度は上昇すると報告されているが、現在のところその適応は保険診療上、TI-201、Tc-99m心筋血流イメージングによるバイアビリティ判定が困難なものに限られている。

また、TI-201、Tc-99m心筋血流イメージングにおいては、運動負荷時欠損、安静時取り込み改善にてバイアビリティが評価されている。F-18-FDG PETの場合、血流製剤とF-18-FDGの取り込みの乖離（ミスマッチ）状

態をバイアビリティありとして、血行再建術の治療適応にしている。

以下に核種ごとの特徴とその適応について述べる。

2 心筋バイアビリティの評価方法

① TI-201心筋血流イメージング

残存心筋の評価、血行再建の適応決定／効果予測に有用とされている。

1) 心筋バイアビリティ評価

血行再建後の壁運動改善の予測にTI-201心筋血流イメージングが有用であるとする報告は多数見られる^{78)–87),990),991)}。報告により相違はあるが、ドプタミン負荷エコーに比較して診断感度は同等もしくはそれ以上、特異度は劣るとされる。負荷TI-201心筋血流イメージングによる評価では通常の遅延像撮像を使用した場合には不十分な再分布のために残存心筋の過小評価を生ずることがあり、後述するように（③の項を参照）少量追加投与や24時間後像撮像が対策としてとられることがある。% uptake計測による定量評価を用いるとバイアビリティ評価の精度が上昇するとされ、その場合の閾値を50%に設定している報告が多い⁸⁸⁾。診断精度を上げるため安静時再分布法⁹⁹²⁾、ブドウ糖摂取⁹⁹³⁾などの方法が用いられることもある。

2) 予後・リスク評価

また血行再建後の治療効果判定に負荷TI-201は使用されている^{160)–164),994)}。血行再建後の再狭窄の評価や予測にも負荷TI-201は使用されるが^{165)–169),566)}、再建後早期の検査や動脈グラフト使用後の検査では再狭窄がなくても再分布所見を呈することがあり、注意を要する。血行再建後の予後予測においても有用であるとされる^{119)–124),995)}。

安静時血流検査による梗塞後残存心筋の評価に関してはエコー所見と対比して検討した報告がいくつか見られるが^{89)–92)}、ドプタミン負荷エコーの方が精度が高いとする報告が多い。

硝酸剤使用後にトレーサを投与してSPECT撮像を行うことで生存心筋の評価能が向上する^{93),94)}。亜硝酸剤投与後にTI-201の少量追加投与を行うと、通常の負荷後の遅延像で固定性欠損を呈する部位の3割程度で再分布所見が見られる。

3) 逆再分布所見の意義

安静時検査では逆再分布所見は冠動脈の開存した梗塞急性期に見られることが多く、壁運動が低下した残存心筋を示唆し^{41),42)}収縮予備能が残っているとされる⁹⁹⁶⁾。

負荷検査において見られる逆再分布所見は成功した血行再建術後に見られ、リスクの低い残存心筋を示唆する^{43) - 45)}。

② Tc-99m 標識心筋血流イメージング

1) 心筋バイアビリティ評価

Tc-99m心筋血流イメージングはTI-201とはほぼ同等の心筋バイアビリティ診断精度が報告されている。心筋への安静時集積から心筋バイアビリティの評価することで心機能の改善予測ができることを示す多数の対照症例研究が存在する^{283), 307) - 311), 313), 315) - 318), 331)}。

2) 予後・リスク評価

急性心筋梗塞あるいは急性冠症候群の早期に施行される心筋イメージングの異常は、他の冠動脈疾患の危険因子と併せて、リスク層別化の重要な因子である。血行再建や再灌流前後のイメージングにおいても、リスク評価と効果判定の価値が認められている^{285), 321) - 324)}。

心臓および心臓以外の手術前のリスク評価についても、心筋イメージングで異常のない症例は、異常を示す症例よりも術後の心事故の発生頻度が少ない。

③ 心電図同期心筋 SPECT

1) 心筋バイアビリティ評価

Tc-99m心筋血流イメージングの心筋集積がTI-201のそれに匹敵するかという議論はあるものの、心電図同期法を用いることにより、局所心筋血流と収縮能を同時に評価することができるため、バイアビリティの診断精度の向上が得られる可能性が高い^{387) - 396)}。ドプタミン負荷時の心電図同期 SPECT 収集も試みられており^{419) - 424)}、安静時に加え（低用量）負荷時の収縮能を評価することにより冬眠心筋の診断感度が改善されるとの報告がある。

2) 予後・リスク評価

心電図同期心筋 SPECT は心筋血流と心機能の同時評価を行えるため、冠動脈疾患の予後・リスク評価に有用であり^{397), 398)}、冠動脈インターベンション^{399) - 400)}、冠動脈バイパス術⁴⁰¹⁾あるいは心臓再同期療法（CRT）^{402), 997)}などの治療効果判定あるいは治療戦略の決定に際し寄与するものと考えられる。

④ F-18-FDG PET 検査

1) 心筋バイアビリティ評価

F-18-FDG を用いた心筋バイアビリティの評価に関しては、高い感度、特異度が報告されている^{707), 708), 710) - 723), 998), 999)}。そのため、心筋バイアビリティ検査のゴールデ

ンスタンダードとなっている。PET 検査では F-18-FDG 以外でもバイアビリティ診断が可能であり、C-11-acetate を用いた酸素代謝解析による心筋バイアビリティの評価も F-18-FDG と同等と報告されている^{881), 1000) - 1003)}。

2) 予後・リスク評価

F-18-FDG による心筋糖代謝と血流 PET、もしくは SPECT と同時評価することで、血流が低下し、糖代謝亢進を認める領域は血流と代謝のミスマッチとして検出され心筋のバイアビリティが保持されている¹⁰⁰³⁾。ミスマッチが存在する症例は内服治療では死亡などの心事故発生率が高いため、血行再建術の適応となる⁷¹⁰⁾。さらに左室駆出分画が低下している症例では、血行再建術後の左室壁運動、駆出率の改善を予測することが可能である^{88), 708), 710) - 723)}。FDG PET による無作為介入試験においても生存心筋あるいは心筋瘢痕の範囲が血行再建術後の心機能回復と相関することが明らかにされている⁷⁰⁸⁾。

5 特定の患者群における検査法の推奨

各検査法や種々の病態における核医学検査の意義は、既に記載のとおりであるが、この項では特定の患者群において推奨される検査法についての基本的な考え方を記載するにとどめる。国内では多数の症例対照研究、コホート研究、非比較研究が報告されているが、ランダム化試験や多施設研究が少ない。心筋血流検査による核医学検査の役割については米国での多数症例によるエビデンスの蓄積があり、その基本的な考え方は我が国での心臓病における診療にも応用可能である。しかしながら厳密には同様のエビデンスが国内で適応できるかどうかは今後の研究に負うところが大きい。また、脂肪酸代謝用放射性医薬品の I-123-BMIPP および交感神経イメージング用放射性医薬品の I-123-MIBG は、我が国では保険診療で利用できる独自の有望な薬剤であり、症例対照研究に加えて、大規模試験によるエビデンスの確立も求められている。このような状況のなかで、現状で共通の認識がある点に絞って、核医学検査が利用される特定の患者群についてその概要を示す。

1 女性

女性においても核医学検査は冠動脈心疾患診断において重要な役割を果たしている。しかしながら、一般的に男性よりも罹患年齢は高齢であり、また運動負荷量が少なくなりがちのため特別の考慮を必要とする。我が国では男女別に系統的に比較した検討は比較的少なくこの項

は欧米のデータによるところが多い。女性に特有の画像上のアーチファクトとして乳房による前壁から前側壁のカウントの減弱が挙げられる²⁵³⁾。この見かけ上の集積低下は負荷、安静ともに生じるが、心電図同期SPECTの利用や吸収補正の実施により診断能の改善がはかられている^{253), 383), 385)}。また、一般的にTc-99mはエネルギーが高いためTI-201と比較し乳房組織による放射線減弱は少なく、心電図同期法にも適しているため体格の良好な女性において的確な診断が可能になると考えられている。運動負荷量が不十分と予想される場合には薬剤負荷が適している⁸⁵⁰⁾。負荷心筋血流イメージングは診断的有用性に加え女性においても予後評価上の価値が大きいことが報告されている^{110), 138), 322), 343)}。さらに女性における心筋虚血評価のための多施設無作為化研究も進行中である¹⁰⁰⁴⁾。

2 安静時心電図が正常の患者の心筋血流イメージング

運動が可能な患者の場合は、最も生理的な負荷である運動を優先するのが一般的で、負荷時の虚血の有無が診断や予後評価上重要な役割を果たす。核医学イメージングの利用により診断率の向上は得られることは明らかであるが、安静時心電図が正常の患者に対する診断的アプローチとしては、ルーチンに核医学的検査を施行することは推奨されず、負荷心電図などの特異度の高い検査を含めて段階的な診断が望ましい^{862), 1005)}。冠動脈疾患に関するリスクを有する患者の多くが、潜在的に虚血の有無を検討する対象となるため、医療にかかる費用上も最適化が望まれるが国内ではこの点についての明確な指針は提唱されていない。さらに、X線CTを用いた冠動脈イメージングの普及に伴い、核医学的診断とどのような相補的価値を有するのかは、今後の検討課題となっている。

一方、高齢者、下肢閉塞性動脈硬化症などのために運動負荷が困難あるいは制限される場合には、既に負荷イメージングの項で記載されたように、心筋虚血の範囲、程度および部位を同定するためのアデノシン、ATP、ジピリダモールによる薬物負荷心筋血流イメージングの適応がある^{132), 147)}。

3 中等度のリスクを有する患者

米国のガイドラインでもリスク別に診断指針を組むことの重要性が強調されており^{1), 929)}、その1つがDukeトレッドミルスコアによるリスク評価である³²⁷⁾。このリスク層別化は診断指針に影響を与えるだけでなく、心事故

などの予後にも影響する点で重要である^{112), 322), 345), 862)}。一般的に、リスクが低い患者では、病歴、採血、心電図などで虚血が否定的であれば核医学検査は不要あることが多い¹⁰⁰⁶⁾。一方、患者が受診時に冠動脈疾患である可能性が極めて高く、血行再建を含めた治療が優先される場合、核医学の役割は梗塞サイズの評価、治療効果の評価、予後評価が主体となる¹⁰⁰⁷⁾。一般的に、核医学検査が最も有効な適応は中等度のリスクを有する患者群であるとの共通の認識がある¹⁰⁰⁸⁾。

4 左脚ブロック、ペースメーカー

左脚ブロックにおいては、冠動脈に有意狭窄がない場合でも、運動負荷で中隔に誘発虚血様あるいは欠損様の所見がでる症例があるため、薬剤負荷検査が望ましい^{138), 191), 193), 1009), 1010)}。また薬剤負荷は診断的価値のみでなく、心事故や生存率を含めて予後評価上の価値があることも確認されている^{138), 139), 1010)}。ペースメーカーの患者においても、同様に運動負荷では偽陽性が出現し冠血流予備能の低下が指摘されている^{195), 196)}。したがってこれらの患者で高リスクの患者では冠動脈狭窄に由来する真の虚血所見との偽欠損の鑑別が重要になる。

5 高齢者

高齢者特に70歳以上の患者においても、運動負荷あるいはそれが難しい場合は薬剤負荷により虚血の診断が可能である¹³²⁾。特に冠動脈疾患の進行例や心事故に関して高リスクの患者を診断する点で中期、長期の予後評価上の価値が報告されている^{132), 133), 1011), 1012)}。

6 無症候性虚血

無症候性虚血を示す患者は潜在的に多いが、心筋血流を直接に画像化できる核医学的検査はこの領域でも有用である^{73), 74)}。一般的には無症候である場合には冠動脈疾患の可能性は低リスクも低いものと推定される。しかしながら、糖尿病、高脂血症、高血圧など基礎となる冠動脈疾患のリスクが高い患者群では診断的価値があり、虚血が証明されるならば治療指針の決定に役立つ^{112), 126), 200), 221), 861)}。一方、冠動脈狭窄が既知であっても無症候である場合や、梗塞後にその領域あるいは周辺に生じる虚血の程度を評価する点でも、負荷SPECT画像は有用な情報を提供できる。

7 糖尿病

糖尿病を合併する患者は心疾患の中でも頻度が高く、リスクを規定する重要な因子である³³⁵⁾。糖尿病患者で

は無症候であっても虚血を合併する頻度が高いことが明らかとなっており、また糖尿病の合併はリスク層別化や予後に影響する因子となる^{143), 336), 857), 863)}。さらに、メタボリック症候群のリスク因子を複数有する患者では、心事故発生に関する予後も有意に不良である¹⁰¹³⁾。国内の多施設予後評価研究でも、患者背景の中では糖尿病が重要な因子であることが明らかとなった^{335), 351)}。したがって、運動あるいは薬剤負荷による心筋血流イメージングは、糖尿病単独でも、冠動脈疾患に糖尿病が合併する病態としても重要な診断法となる。ただし、心筋血流イメージングによって診断される無症候性の高リスク糖尿病患者がいる一方で^{933), 1014)}、症状のない糖尿病患者のスクリーニング検査として心筋血流イメージングを行うことについては費用対効果の面からも議論が多い^{125), 140), 1015), 1016)}。I-123 MIBGの糖尿病での異常を示すことが指摘されその病態との関連が注目されている^{452), 453)}。しかしながら、診断や予後に関する意義に関してのエビデンスは未だ明確にされていない。

8 血行再建術前術後の評価

経皮的冠動脈形成術 (PTCA) やバイパス手術 (CABG) の術前、術後の評価に関しては数多くの症例研究や多施設研究があり、その診断、治療効果、予後判定に関する意義はよく認識されるようになった。前述のとおり、運動が可能な患者の場合は運動を優先するのが一般的であり、一方、運動負荷が困難あるいは制限される場合にはジピリダモール、アデノシン、ATPによる薬物負荷心筋血流検査が推奨される。

特に冠動脈の解剖学的狭窄率と心筋に生じる生理学的な虚血は必ずしも同一とはいえないため、直接に心筋虚血を視覚化できる心筋血流イメージングの意義は大きい³⁸⁰⁾。仮に冠動脈狭窄があっても有意の虚血所見がない場合は心事故のリスクは小さいことが、多数例の解析で明らかとなっており^{332), 345), 348)}、所見が正常である場合の意義も大きい。血行再建前に、虚血に関与する責任冠動脈を確定し、虚血の程度と大きさを明確にすることは治療方針の決定に寄与する^{261), 620), 967)}。また、治療後にその治療効果を判定し、再狭窄を判定し、予後を予測するために、心筋血流イメージングを利用することができる^{165), 166), 168)}。術後の効果判定の時期については、経皮的冠動脈インターベンション (PCI) の3~12か月を推奨する報告もあるが、ACC/AHAの安定狭心症のガイドライン (2002年) ではルーチンで全例に施行するよりも、負荷検査が有用なリスクのある患者を適切に選択することの重要性を指摘している⁸⁵⁰⁾。また、CABGで

は固有の冠動脈に加えて複数のバイパス血管の血行が関与するため、実際に虚血を生じる領域を判定し、治療効果を確定する点で有用性が高い^{80), 81), 83), 167), 324)}。また術後の心筋梗塞発症や死亡に対する予後評価上の価値も確認されている^{121) - 123)}。

また、PETによるF-18 FDGを用いた糖代謝は心筋バイアビリティ評価の標準的方法として利用でき、血行再建術の適応を決定することができる^{390), 393), 424), 539), 540), 721), 722), 726), 1017)}。血流が低下し壁運動低下が見られる症例に対して、血流-糖代謝のミスマッチあるいは糖代謝の維持を認めるならば、血行再建により壁運動および駆出分画が改善し予後も改善することを示す多数の報告がある。

I-123-BMIPPによる脂肪酸代謝が血流よりも低値を示すミスマッチの症例では、心筋の生存性が保たれ、機能的回復が期待できることが明らかとなっている^{314), 533), 551), 553), 581)}。脂肪酸代謝の利用が血流単独の評価に加えてどのような付加価値を有するかについては、エビデンスのさらなる蓄積が求められる。

9 非心臓手術における術前検査

手術前の循環器的なリスク評価は、手術時あるいは術後の心事故や合併症を考慮する際に重要であり、様々な術前の患者自身のリスクと手術そのもののリスクの組み合わせが考えられる⁹²⁸⁾。術前検査に基づき、薬剤治療の必要性、手術時の安全管理、血行再建の適応の有無、周術期全体としてのリスクの評価を行い、循環器医、麻酔医、外科医が本来の目的である手術を行えるような情報を提供することが求められる⁹²⁸⁾。SPECT所見が正常であれば周術期の心事故の発生率が低く、一方、心筋血流欠損や負荷時の虚血が見られる場合には心事故の発生率が増加する^{145), 146), 354), 1018)}。また、壁運動異常、心機能低下もリスクを規定する重要な因子であるため、心電図同期SPECTの利用は有益である³⁵³⁾。

10 小児の特異性と心臓核医学の利用

小児における心筋血流イメージングは種々の先天性ならびに後天性冠動脈疾患、心筋症、心筋障害、右室圧負荷などが適応となるが、心筋虚血の診断精度は主として川崎病患者において検討されており、その診断上あるいは予後評価上の有用性が確認されている^{761), 763), 780), 784), 787)}。小児の特異性として年齢、性別による心筋血流イメージング所見への影響を認識しておく必要がある。例えば、10歳以下では成人と異なり、正常心筋血流分布パターンにおいて前側壁が相対的低集積となることが指摘され

ている⁷⁶⁰。乳幼児では体動などのアーチファクト対策や高分解能イメージングの工夫などが必要である。また、思春期女子では乳房による心尖部前壁から前側壁の減弱の影響が顕著であり、再分布所見の有無や心電図同期SPECTによる壁運動評価が診断上参考になる。これらを認識、対処することは、小児では比較的高いとされる心筋SPECTの偽陽性判定^{760,784}の減少に有用である。負荷法としては、運動負荷では負荷量不十分になることが多い、経時的観察には毎回一定の負荷量が望ましい、などの点から運動負荷よりも薬剤負荷が適切な場合が多い。小児における利用については核医学全体に対する割合は小さいが、良好な品質管理のもとで行われれば、虚血の評価と代謝の評価を含めて成人と同様の有用性が期待できるが、エビデンスの蓄積も求められている。

11 | 慢性腎臓病（CKD）・透析心

慢性腎臓病（CKD）は主に3か月以上持続する蛋白尿と腎機能障害（GFRの低下）の有無から定義されるが、近年末期腎不全・透析導入のみならず、心血管事故の独立した危険因子、予測因子であることが明らかにされている。高血圧治療ガイドライン2009ではCKDがあれば高リスクと規定され、またGFRの低下とともに心血管事故の相対危険度、死亡率が高くなるため、心腎連関として注目されている。しかし、広い重症度（CKDステージ）と様々な疾患背景を包括するCKDの中で、個々のCKD患者の心血管リスクをどのように評価し、予防・

治療戦略を決定するか、その方法は確立していない。冠疾患既往のない透析導入予定ないし透析患者では、負荷心筋血流イメージングが無症候性の冠疾患の診断に有用で、心血管事故の予測因子になること^{1019,1020}、また1,580例の検討でCKD、貧血、ないしその両者がある場合はより高率に、負荷心筋血流イメージング上の高リスク所見が出現することが示されている¹⁰²¹。末期腎不全患者や腎移植・透析導入予定患者あるいは透析導入早期の患者（CKDステージ5）において薬物負荷心筋血流イメージング上の異常が心血管事故・死亡の予測因子になることが示されている^{337,1022,1023}。末期腎不全患者や慢性透析患者ではしばしば心電図診断が困難で運動耐容能が低いため、薬物負荷イメージングの有用性が高い。安静時の心筋血流・BMIPP欠損スコアは、GFRの低下と相加的に心血管事故の予測因子になり¹⁰²⁴、また腎移植もしくはその待機患者では安静時心電図同期心筋血流イメージングから得られる心機能指標（左室駆出率、収縮末期容積）が予後指標となる¹⁰²⁵⁻¹⁰²⁷。慢性透析患者では安静時のBMIPP集積異常が無症候性の冠疾患の診断に有用で安静時の心筋血流イメージングより優れており^{943,1028}、将来の心血管事故・死亡率と関連し¹⁰²⁹、よりリスクの高い冠血管再建術既往患者では3年以内の死亡と密接に関連すること¹⁰³⁰が報告されている。今後、特にCKDステージ3,4を対象に、多施設による大規模前向き研究が期待される。

文 献

1. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation* 2003; 108: 1404-1418.
2. Svane B, Bone D, Holmgren A. Coronary angiography and thallium-201 single photon emission computed tomography in multiple vessel coronary artery disease. *Acta Radiol* 1990; 31: 325-332.
3. Takeuchi M, Araki M, Nakashima Y, et al. Comparison of dobutamine stress echocardiography and stress thallium-201 single-photon emission computed tomography for detecting coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1993; 6: 593-602.
4. Tamaki N, Yonekura Y, Mukai T, et al. Segmental analysis of stress thallium myocardial emission tomography for localization of coronary artery disease. *Eur J Nucl Med* 1984; 9: 99-105.
5. Nakayama M, Tanno M, Yamada H, et al. Correlation of diagnostic accuracy of dipyridamole thallium-201 myocardial scintigraphy and clinical findings during stress. *Jpn Heart J* 1994; 35: 281-294.
6. Miyagawa M, Kumano S, Sekiya M, et al. Thallium-201 myocardial tomography with intravenous infusion of adenosine triphosphate in diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1196-1201.
7. Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures, part 2. American Society of Nuclear Cardiology. *J Nucl Cardiol* 1999; 6: G47-84.
8. Abidov A, Hachamovitch R, Hayes SW, et al. Prognostic impact of hemodynamic response to adenosine in patients older than age 55 years undergoing vasodilator stress myocardial perfusion study. *Circulation* 2003; 107: 2894-2899.
9. Berman DS, Kang X, Hayes SW, et al. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1125-1133.
10. Verani MS, Mahmarian JJ. Myocardial perfusion scintigraphy during maximal coronary artery vasodilation with adenosine. *Am J Cardiol* 1991; 67: 12D-17D.
11. Nishimura S, Mahmarian JJ, Boyce TM, et al. 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.
12. Takao Y, Murata H, Katoh K. Availability and limitations of thallium-201 myocardial SPECT quantitative analysis: assessment as daily routine procedure for ischemic heart disease. *Ann Nucl Med* 1991; 5: 11-18.
13. Tamaki N, Yonekura Y, Mukai T, et al. Stress thallium-201 transaxial emission computed tomography: quantitative versus qualitative analysis for evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1213-1221.
14. Williams KA, Schuster RA, Williams KA, Jr., et al. Correct spatial normalization of myocardial perfusion SPECT improves detection of multivessel coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 353-360.
15. Ho YL, Wu CC, Huang PJ, Tseng WK, et al. Dobutamine stress echocardiography compared with exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography in detecting coronary artery disease—effect of exercise level on accuracy. *Cardiology* 1997; 88: 379-385.
16. Meyers DG, Hankins JH, Keller DM, et al. Effect of exercise level on the diagnostic accuracy of thallium-201 SPECT scintigraphy. *Nebr Med J* 1992; 77: 26-28; discussion 29.
17. Sharir T, Rabinowitz B, Livschitz S, et al. Underestimation of extent and severity of coronary artery disease by dipyridamole stress thallium-201 single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging in patients taking antianginal drugs. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1540-1546.
18. Caymaz O, Fak AS, Tezcan H, et al. Correlation of myocardial fractional flow reserve with thallium-201 SPECT imaging in intermediate-severity coronary artery lesions. *J Invasive Cardiol* 2000; 12: 345-350.
19. Yanagisawa H, Chikamori T, Tanaka N, et al. Correlation between thallium-201 myocardial perfusion defects and the functional severity of coronary artery stenosis as assessed by pressure-derived myocardial fractional flow reserve. *Circ J* 2002; 66: 1105-1109.
20. Gaemperli O, Schepis T, Kalff V, et al. Validation of a new cardiac image fusion software for three-dimensional integration of myocardial perfusion SPECT and stand-alone 64-slice CT angiography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1097-1106.
21. Sato A, Hiroe M, Tamura M, et al. Quantitative measures of coronary stenosis severity by 64-Slice CT angiography and relation to physiologic significance of perfusion in nonobese patients: comparison with stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 2008; 49: 564-572.
22. Hansen CL, Crabbe D, Rubin S. Lower diagnostic accuracy of thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging in women: an effect of smaller chamber size. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1214-1219.
23. Hansen CL, Kramer M, Rastogi A. Lower accuracy of TI-201 SPECT in women is not improved by size-based normal

- databases or Wiener filtering. *J Nucl Cardiol* 1999; 6: 177-182.
24. Nakajima K, Kusuoka H, Nishimura S, et al. Normal limits of ejection fraction and volumes determined by gated SPECT in clinically normal patients without cardiac events: a study based on the J-ACCESS database. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1088-1096.
 25. Cloninger KG, DePuey EG, Garcia EV, et al. Incomplete redistribution in delayed thallium-201 single photon emission computed tomographic (SPECT) images: an overestimation of myocardial scarring. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 955-963.
 26. Yang LD, Berman DS, Kiat H, et al. The frequency of late reversibility in SPECT thallium-201 stress-redistribution studies. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 334-340.
 27. Araki Y, Imai K, Nishio Y, et al. Usefulness of thallium-201 re-injection method for the evaluation of myocardial viability. *Jpn Circ J* 1993; 57: 359-370.
 28. Naruse H, Kondo T, Arai T, et al. Comparative accuracy of various Tl-201 reinjection imaging protocols to detect myocardial viability. *Ann Nucl Med* 1996; 10: 119-126.
 29. Tamaki N, Ohtani H, Yonekura Y, et al. Significance of fill-in after thallium-201 reinjection following delayed imaging: comparison with regional wall motion and angiographic findings. *J Nucl Med* 1990; 31: 1617-1623.
 30. van Eck-Smit BL, van der Wall EE, Kuijper AF, et al. Immediate thallium-201 reinjection following stress imaging: a time-saving approach for detection of myocardial viability. *J Nucl Med* 1993; 34: 737-743.
 31. Yoshida H, Sakata K, Mochizuki M, et al. Value of thallium-201 early reinjection for assessment of myocardial viability. *Ann Nucl Med* 1994; 8: 31-40.
 32. Petretta M, Cuocolo A, Bonaduce D, et al. Incremental prognostic value of thallium reinjection after stress-redistribution imaging in patients with previous myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *J Nucl Med* 1997; 38: 195-200.
 33. Tisselli A, Pieri P, Moscatelli G, et al. Prognostic value of persistent thallium-201 defects that become reversible after reinjection in patients with chronic myocardial infarction. *J Nucl Cardiol* 1997; 4: 195-201.
 34. Gioia G, Milan E, Giubbini R, et al. Prognostic value of tomographic rest-redistribution thallium 201 imaging in medically treated patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol* 1996; 3: 150-156.
 35. Inglese E, Brambilla M, Dondi M, et al. Assessment of myocardial viability after thallium-201 reinjection or rest-redistribution imaging: a multicenter study. The Italian Group of Nuclear Cardiology. *J Nucl Med* 1995; 36: 555-563.
 36. Matsunari I, Fujino S, Taki J, et al. Significance of late redistribution thallium-201 imaging after rest injection for detection of viable myocardium. *J Nucl Med* 1997; 38: 1073-1078.
 37. Mori T, Minamiji K, Kurogane H, et al. Rest-injected thallium-201 imaging for assessing viability of severe asynergic regions. *J Nucl Med* 1991; 32: 1718-1724.
 38. Mori T, Yamabe H, Yoshida H, et al. The significance of resting thallium-201 delayed SPECT for assessing viability of infarcted regions—comparison with exercise thallium-201 SPECT. *Jpn Circ J* 1991; 55: 99-108.
 39. Petretta M, Cuocolo A, Nicolai E, et al. Combined assessment of left ventricular function and rest-redistribution regional myocardial thallium-201 activity for prognostic evaluation of patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol* 1998; 5: 378-386.
 40. Tsukamoto T, Gotoh K, Yagi Y, et al. Usefulness of resting thallium-201 delayed imaging for detecting myocardial viability in patients with previous myocardial infarction. *Ann Nucl Med* 1993; 7: 79-86.
 41. Weiss AT, Maddahi J, Lew AS, et al. Reverse redistribution of thallium-201: a sign of nontransmural myocardial infarction with patency of the infarct-related coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 61-67.
 42. Yamagishi H, Itagane H, Akioka K, et al. Clinical significance of reverse redistribution on thallium-201 single-photon emission computed tomography in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1992; 56: 1095-1105.
 43. De Sutter J, Van de Wiele C, Dierckx R, et al. Reverse redistribution on thallium-201 single-photon emission tomography after primary angioplasty: a one-year follow-up study. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 633-639.
 44. Sridhara BS, Dudzic E, Basu S, et al. Reverse redistribution of thallium-201 represents a low-risk finding in thrombolysed patients following myocardial infarction. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 1094-1097.
 45. Watarida S, Onoe M, Sugita T, et al. Clinical significance of reverse redistribution phenomenon after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1528-1532; discussion 1532-1523.
 46. Bateman TM, Maddahi J, Gray RJ, et al. Diffuse slow washout of myocardial thallium-201: a new scintigraphic indicator of extensive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 55-64.
 47. Koskinen M, Poyhonen L, Seppanen S. Thallium-201 washout in coronary artery disease using SPECT—a comparison with coronary angiography. *Eur J Nucl Med* 1987; 12: 609-612.
 48. Yamada M, Chikamori T, Doi Y, et al. Negative washout rate of myocardial thallium-201—a specific marker for high grade coronary artery narrowing. *Jpn Circ J* 1992; 56: 975-982.
 49. Chiti A, Brambilla M, Inglese E, et al. Lung uptake of ²⁰¹Tl in myocardial stress imaging: correlation with echocardiographic and scintigraphic variables of myocardial ischaemia. *Nucl Med Commun* 1995; 16: 655-660.
 50. Cox JL, Wright LM, Burns RJ. Prognostic significance of increased thallium-201 lung uptake during dipyridamole myocardial scintigraphy: comparison with exercise

- scintigraphy. *Can J Cardiol* 1995; 11: 689-694.
51. Daou D, Coaguila C, Delahaye N, et al. Discordance between exercise SPECT lung Tl-201 uptake and left ventricular transient ischemic dilation in patients with CAD. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 53-61.
 52. Hansen CL, Cen P, Sanchez B, et al. Comparison of pulmonary uptake with transient cavity dilation after dipyridamole Tl-201 perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 47-51.
 53. Jain D, Thompson B, Wackers FJ, et al. Relevance of increased lung thallium uptake on stress imaging in patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)-IIB Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 421-429.
 54. Kahn JK, Carry MM, McGhie I, et al. Quantitation of postexercise lung thallium-201 uptake during single photon emission computed tomography. *J Nucl Med* 1989; 30: 288-294.
 55. Martinez EE, Horowitz SF, Castello HJ, et al. Lung and myocardial thallium-201 kinetics in resting patients with congestive heart failure: correlation with pulmonary capillary wedge pressure. *Am Heart J* 1992; 123: 427-432.
 56. Morel O, Pezard P, Furber A, et al. Thallium-201 right lung/heart ratio during exercise in patients with coronary artery disease: relation to thallium-201 myocardial single-photon emission tomography, rest and exercise left ventricular function and coronary angiography. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 640-646.
 57. Nishimura S, Mahmarian JJ, Verani MS. Significance of increased lung thallium uptake during adenosine thallium-201 scintigraphy. *J Nucl Med* 1992; 33: 1600-1607.
 58. Sanders GP, Pinto DS, Parker JA, et al. Increased resting Tl-201 lung-to-heart ratio is associated with invasively determined measures of left ventricular dysfunction, extent of coronary artery disease, and resting myocardial perfusion abnormalities. *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 140-147.
 59. Tamaki N, Itoh H, Ishii Y, et al. Hemodynamic significance of increased lung uptake of thallium-201. *AJR Am J Roentgenol* 1982; 138: 223-228.
 60. Villanueva FS, Kaul S, Smith WH, et al. Prevalence and correlates of increased lung/heart ratio of thallium-201 during dipyridamole stress imaging for suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1324-1328.
 61. Chouraqui P, Rodrigues EA, Berman DS, et al. Significance of dipyridamole-induced transient dilation of the left ventricle during thallium-201 scintigraphy in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66: 689-694.
 62. Krawczynska EG, Weintraub WS, Garcia EV, et al. Left ventricular dilatation and multivessel coronary artery disease on thallium-201 SPECT are important prognostic indicators in patients with large defects in the left anterior descending distribution. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1233-1239.
 63. Zack PM, Ouimet MV, Chung WM, et al. The significance of transient left ventricular dilation during SPECT dipyridamole thallium-201 scintigraphy. *Int J Card Imaging* 1993; 9: 265-271.
 64. Nakata T, Noto T, Uno K, et al. Quantification of area and percentage of infarcted myocardium by single photon emission computed tomography with thallium-201: a comparison with serial serum CK-MB measurements. *Ann Nucl Med* 1989; 3: 1-8.
 65. Tamaki S, Nakajima H, Murakami T, et al. Estimation of infarct size by myocardial emission computed tomography with thallium-201 and its relation to creatine kinase-MB release after myocardial infarction in man. *Circulation* 1982; 66: 994-1001.
 66. Abe Y, Sugiura T, Suga Y, et al. Scintigraphic predictor of left ventricular size after acute myocardial infarction. *Cardiology* 1999; 92: 73-78.
 67. Choi JY, Moon DH, Lee CW, et al. Prediction of left ventricular dilatation with thallium-201 SPET imaging after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 728-734.
 68. Henneman PL, Mena IG, Rothstein RJ, et al. Evaluation of patients with chest pain and nondiagnostic ECG using thallium-201 myocardial planar imaging and technetium-99m first-pass radionuclide angiography in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 545-550.
 69. van der Wieken LR, Kan G, Belfer AJ, et al. Thallium-201 scanning to decide CCU admission in patients with non-diagnostic electrocardiograms. *Int J Cardiol* 1983; 4: 285-299.
 70. Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, et al. Simultaneous multivessel coronary artery spasm demonstrated by quantitative analysis of thallium-201 single photon emission computed tomography. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1009-1014.
 71. Masuoka T, Ajisaka R, Watanabe S, et al. Usefulness of hyperventilation thallium-201 single photon emission computed tomography for the diagnosis of vasospastic angina. *Jpn Heart J* 1995; 36: 405-420.
 72. Minoda K, Yasue H, Kugiyama K, et al. Comparison of the distribution of myocardial blood flow between exercise-induced and hyperventilation-induced attacks of coronary spasm: a study with thallium-201 myocardial scintigraphy. *Am Heart J* 1994; 127: 1474-1480.
 73. Hecht HS, Shaw RE, Bruce T, et al. Silent ischemia: evaluation by exercise and redistribution tomographic thallium-201 myocardial imaging. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 895-900.
 74. Kurata C, Sakata K, Taguchi T, et al. Exercise-induced silent myocardial ischemia: evaluation by thallium-201 emission computed tomography. *Am Heart J* 1990; 119: 557-567.
 75. Narita M, Kurihara T, Murano K, et al. Myocardial perfusion in silent myocardial ischemia: investigation by exercise stress myocardial tomography with thallium-201. *Jpn Circ J* 1989; 53: 1427-1436.
 76. Inobe Y, Kugiyama K, Morita E, et al. Role of adenosine in

- pathogenesis of syndrome X: assessment with coronary hemodynamic measurements and thallium-201 myocardial single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 890-896.
77. Kao CH, Wang SJ, Ting CT, et al. Thallium-201 myocardial SPET in strictly defined syndrome X. *Nucl Med Commun* 1995; 16: 640-646.
 78. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, et al. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1451-1460.
 79. Chikamori T, Hirose K, Hamada T, et al. Functional recovery after coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular dysfunction and preserved myocardial viability in the left anterior descending arterial territory as assessed by thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Jpn Circ J* 1999; 63: 752-758.
 80. Ebine K, Tamura S, Lee M, et al. Indication of aorto-coronary bypass graft surgery for infarction area of myocardium considered from exercise thallium-201 myocardial imagings. *Jpn Circ J* 1987; 51: 595-603.
 81. Elsasser A, Muller KD, Vogt A, et al. Assessment of myocardial viability: Dobutamine echocardiography and thallium-201 single-photon emission computed tomographic imaging predict the postoperative improvement of left ventricular function after bypass surgery. *Am Heart J* 1998; 135: 463-475.
 82. Imamaki M, Maeda T, Tanaka S, et al. Prediction of improvement in regional left ventricular function after coronary artery bypass grafting: quantitative stress-redistribution 201Tl imaging in detection of myocardial viability. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2002; 43: 603-607.
 83. Konishi Y, Ban T, Okamoto Y, et al. Effects of coronary artery bypass surgery on regions showing persistent defects in thallium myocardial images. *Jpn Circ J* 1989; 53: 1356-1362.
 84. Naruse H, Ohyanagi M, Iwasaki T, et al. Preoperative evaluation of myocardial viability by thallium-201 imaging in patients with old myocardial infarction who underwent coronary revascularization. *Ann Nucl Med* 1992; 6: 51-58.
 85. Pace L, Perrone-Filardi P, Storto G, et al. Prediction of improvement in global left ventricular function in patients with chronic coronary artery disease and impaired left ventricular function: rest thallium-201 SPET versus low-dose dobutamine echocardiography. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1740-1746.
 86. Schafers M, Matheja P, Hasfeld M, et al. The clinical impact of thallium-201 reinjection for the detection of myocardial hibernation. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 407-413.
 87. Sicari R, Varga A, Picano E, et al. Comparison of combination of dipyridamole and dobutamine during echocardiography with thallium scintigraphy with thallium scintigraphy to improve viability detection. *Am J Cardiol* 1999; 83: 6-10.
 88. Bax JJ, van der Wall EE, Harbinson M. Radionuclide techniques for the assessment of myocardial viability and hibernation. *Heart* 2004; 90 Suppl 5: v26-33.
 89. Castini D, Bestetti A, Garbin M, et al. Myocardial viability assessment after acute myocardial infarction: low-dose dobutamine echocardiography versus rest-redistribution thallium-201 SPECT. *Cardiologia* 1999; 44: 817-823.
 90. Elhendy A, Trocino G, Salustri A, et al. Low-dose dobutamine echocardiography and rest-redistribution thallium-201 tomography in the assessment of spontaneous recovery of left ventricular function after recent myocardial infarction. *Am Heart J* 1996; 131: 1088-1096.
 91. Le Feuvre C, Baubion N, Aubry N, et al. Assessment of reversible dyssynergic segments after acute myocardial infarction: Dobutamine echocardiography versus thallium-201 single photon emission computed tomography. *Am Heart J* 1996; 131: 668-675.
 92. Smart S, Stoiber T, Hellman R, et al. Low dose dobutamine echocardiography is more predictive of reversible dysfunction after acute myocardial infarction than resting single photon emission computed tomographic thallium-201 scintigraphy. *Am Heart J* 1997; 134: 822-834.
 93. Antonopoulos A, Georgiou E, Kyriakidis M, et al. Early postexercise thallium-201 reinjection after sublingual nitroglycerin augmentation: effects on detection of myocardial ischemia and/or viability. *Clin Cardiol* 1998; 21: 419-426.
 94. He ZX, Darcourt J, Guignier A, et al. Nitrates improve detection of ischemic but viable myocardium by thallium-201 reinjection SPECT. *J Nucl Med* 1993; 34: 1472-1477.
 95. Koss JH, Kobren SM, Grunwald AM, et al. Role of exercise thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy in predicting prognosis in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 59: 531-534.
 96. Marie PY, Danchin N, Durand JF, et al. Long-term prediction of major ischemic events by exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography. Incremental prognostic value compared with clinical, exercise testing, catheterization and radionuclide angiographic data. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 879-886.
 97. Petretta M, Bonaduce D, Cuocolo A, et al. Incremental prognostic value of thallium imaging and coronary angiography in patients with a symptom-limited ECG stress test. *Coron Artery Dis* 1993; 4: 637-644.
 98. Snader CE, Marwick TH, Pashkow FJ, et al. Importance of estimated functional capacity as a predictor of all-cause mortality among patients referred for exercise thallium single-photon emission computed tomography: report of 3,400 patients from a single center. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 641-648.
 99. Vanzetto G, Ormezzano O, Fagret D, et al. Long-term additive prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging over clinical and exercise stress test in low

- to intermediate risk patients : study in 1137 patients with 6-year follow-up. *Circulation* 1999; 100: 1521-1527.
100. Ho KT, Miller TD, Christian TF, et al. Prediction of severe coronary artery disease and long-term outcome in patients undergoing vasodilator SPECT. *J Nucl Cardiol* 2001; 8: 438-444.
 101. Iskandrian AS, Chae SC, Heo J, et al. Independent and incremental prognostic value of exercise single-photon emission computed tomographic (SPECT) thallium imaging in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 665-670.
 102. Iskandrian AS, Heo J, Lemlek J, 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.
 103. Melin JA, Robert A, Luwaert R, et al. Additional prognostic value of exercise testing and thallium-201 scintigraphy in catheterized patients without previous myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1990; 27: 235-243.
 104. Nestico PF, Hakki AH, Felsher J, et al. Implications of abnormal right ventricular thallium uptake in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986; 58: 230-234.
 105. Suzuki A, Matsushima H, Satoh A, et al. Prognostic implications of cardiac scintigraphic parameters obtained in the early phase of acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1988; 11: 370-376.
 106. Hung J, Moshiri M, Groom GN, et al. Dipyridamole thallium-201 scintigraphy for early risk stratification of patients after uncomplicated myocardial infarction. *Heart* 1997; 78: 346-352.
 107. Mahmarian JJ, Mahmarian AC, Marks GF, et al. Role of adenosine thallium-201 tomography for defining long-term risk in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1333-1340.
 108. Olona M, Candell-Riera J, Permanyer-Miralda G, et al. Strategies for prognostic assessment of uncomplicated first myocardial infarction: 5-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 815-822.
 109. Pirelli S, Moreo A, Piccalo G, et al. Dipyridamole thallium-201 imaging very early after uncomplicated acute myocardial infarction in patients treated with thrombolytic therapy. *Eur Heart J* 1997; 18: 925-930.
 110. Amanullah AM, Lindvall K, Bevegard S. Prognostic significance of exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging compared to stress echocardiography and clinical variables in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Int J Cardiol* 1993; 39: 71-78.
 111. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1053-1057.
 112. Hanashi A, Kishida H, Saitoh T, et al. Usefulness of exercise thallium-201 imaging in evaluation of low- and high-risk groups in coronary artery disease patients with disappearance of anginal episodes by anti-anginal drug therapy. *Jpn Heart J* 1998; 39: 597-609.
 113. Kaul S, Lilly DR, Gascho JA, et al. Prognostic utility of the exercise thallium-201 test in ambulatory patients with chest pain: comparison with cardiac catheterization. *Circulation* 1988; 77: 745-758.
 114. Krone RJ, Gregory JJ, Freedland KE, et al. Limited usefulness of exercise testing and thallium scintigraphy in evaluation of ambulatory patients several months after recovery from an acute coronary event: implications for management of stable coronary heart disease. Multicenter Myocardial Ischemia Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1274-1281.
 115. Launbjerg J, Fruergaard P, Jacobsen HL, et al. The long-term predictive value of an exercise thallium-201 scintigraphy for patients with acute chest pain but without myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 1993; 4: 195-200.
 116. Machecourt J, Longere P, Fagret D, et al. Prognostic value of thallium-201 single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging according to extent of myocardial defect. Study in 1,926 patients with follow-up at 33 months. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1096-1106.
 117. Moss AJ, Goldstein RE, Hall WJ, et al. Detection and significance of myocardial ischemia in stable patients after recovery from an acute coronary event. Multicenter Myocardial Ischemia Research Group. *JAMA* 1993; 269: 2379-2385.
 118. Stratmann HG, Younis LT, Kong B. Prognostic value of dipyridamole thallium-201 scintigraphy in patients with stable chest pain. *Am Heart J* 1992; 123: 317-323.
 119. Alazraki NP, Krawczynska EG, Kosinski AS, et al. Prognostic value of thallium-201 single-photon emission computed tomography for patients with multivessel coronary artery disease after revascularization (the Emory Angioplasty versus Surgery Trial [EAST]). *Am J Cardiol* 1999; 84: 1369-1374.
 120. Ho KT, Miller TD, Holmes DR, et al. Long-term prognostic value of Duke treadmill score and exercise thallium-201 imaging performed one to three years after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1323-1327.
 121. Lauer MS, Lytle B, Pashkow F, et al. Prediction of death and myocardial infarction by screening with exercise-thallium testing after coronary-artery-bypass grafting. *Lancet* 1998; 351: 615-622.
 122. Miller TD, Christian TF, Hodge DO, et al. Prognostic value of exercise thallium-201 imaging performed within 2 years of coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 848-854.
 123. Palmas W, Bingham S, Diamond GA, et al. Incremental prognostic value of exercise thallium-201 myocardial single-photon emission computed tomography late after coronary

- artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 403-409.
124. Pfisterer M, Rickenbacher P, Kiowski W, et al. Silent ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty: incidence and prognostic significance. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1446-1454.
 125. Beller GA. Noninvasive screening for coronary atherosclerosis and silent ischemia in asymptomatic type 2 diabetic patients: is it appropriate and cost-effective? *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1918-1923.
 126. Fleg JL. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced silent myocardial ischemia in apparently healthy subjects. *Am J Cardiol* 1992; 69: 14B-18B.
 127. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, et al. The prognostic and economic implications of a strategy to detect and treat asymptomatic ischemia: the Atenolol Silent Ischemia Trial (ASIST) protocol. *Clin Cardiol* 1991; 14: 457-462.
 128. Gal RA, Gunasekera J, Massardo T, et al. Long-term prognostic value of a normal dipyridamole thallium-201 perfusion scan. *Clin Cardiol* 1991; 14: 971-974.
 129. Pavin D, Delonca J, Siegenthaler M, et al. Long-term (10 years) prognostic value of a normal thallium-201 myocardial exercise scintigraphy in patients with coronary artery disease documented by angiography. *Eur Heart J* 1997; 18: 69-77.
 130. Wahl JM, Hakki AH, Iskandrian AS. Prognostic implications of normal exercise thallium 201 images. *Arch Intern Med* 1985; 145: 253-256.
 131. Hilton TC, Shaw LJ, Chaitman BR, et al. Prognostic significance of exercise thallium-201 testing in patients aged greater than or equal to 70 years with known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69: 45-50.
 132. Kawamura M, Ohta Y, Katoh K, et al. Medium- to long-term prognostic impact of dipyridamole thallium-201 myocardial single-photon emission computed tomography in elderly patients. *Circ J* 2003; 67: 913-917.
 133. Nagao T, Chikamori T, Hida S, et al. Quantitative gated single-photon emission computed tomography with (99m) Tc sestamibi predicts major cardiac events in elderly patients with known or suspected coronary artery disease: the QGS-Prognostic Value in the Elderly (Q-PROVE) Study. *Circ J* 2007; 71: 1029-1034.
 134. Shaw L, Chaitman BR, Hilton TC, et al. Prognostic value of dipyridamole thallium-201 imaging in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1390-1398.
 135. Shaw LJ, Miller D. Noninvasive Coronary Risk Stratification of Elderly Patients. *Am J Geriatr Cardiol* 1994; 3: 12-21.
 136. Panchoy SB, Fattah AA, Kamal AM, et al. Independent and incremental prognostic value of exercise thallium single-photon emission computed tomographic imaging in women. *J Nucl Cardiol* 1995; 2: 110-116.
 137. Amanullah AM, Berman DS, Kang X, et al. Enhanced prognostic stratification of patients with left ventricular hypertrophy with the use of single-photon emission computed tomography. *Am Heart J* 2000; 140: 456-462.
 138. Nallamothu N, Bagheri B, Acio ER, et al. Prognostic value of stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography imaging in patients with left ventricular bundle branch block. *J Nucl Cardiol* 1997; 4: 487-493.
 139. Wagdy HM, Hodge D, Christian TF, et al. Prognostic value of vasodilator myocardial perfusion imaging in patients with left bundle-branch block. *Circulation* 1998; 97: 1563-1570.
 140. Bax JJ, Bonow RO, Tschope D, et al. The potential of myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification of asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 754-760.
 141. Miller TD, Rajagopalan N, Hodge DO, et al. Yield of stress single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes. *Am Heart J* 2004; 147: 890-896.
 142. Vanzetto G, Halimi S, Hammoud T, et al. Prediction of cardiovascular events in clinically selected high-risk NIDDM patients. Prognostic value of exercise stress test and thallium-201 single-photon emission computed tomography. *Diabetes Care* 1999; 22: 19-26.
 143. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004; 27: 1954-1961.
 144. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J* 2004; 25: 543-550.
 145. Harafuji K, Chikamori T, Kawaguchi S, et al. Value of pharmacologic stress myocardial perfusion imaging for preoperative risk stratification for aortic surgery. *Circ J* 2005; 69: 558-563.
 146. Hashimoto J, Nakahara T, Bai J, et al. Preoperative risk stratification with myocardial perfusion imaging in intermediate and low-risk non-cardiac surgery. *Circ J* 2007; 71: 1395-1400.
 147. Huang Z, Komori S, Sawanobori T, et al. Dipyridamole thallium-201 single-photon emission computed tomography for prediction of perioperative cardiac events in patients with arteriosclerosis obliterans undergoing vascular surgery. *Jpn Circ J* 1998; 62: 274-278.
 148. Kayano D, Nakajima K, Ohtake H, et al. Gated myocardial perfusion SPECT for preoperative risk stratification in patients with noncardiac vascular disease. *Ann Nucl Med* 2009; 23: 173-181.
 149. Roghi A, Palmieri B, Crivellaro W, et al. Preoperative assessment of cardiac risk in noncardiac major vascular surgery. *Am J Cardiol* 1999; 83: 169-174.
 150. Shaw LJ, Eagle KA, Gersh BJ, et al. Meta-analysis of intravenous dipyridamole-thallium-201 imaging (1985 to 1994) and dobutamine echocardiography (1991 to 1994) for risk stratification before vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 787-798.
 151. Vanzetto G, Machecourt J, Blendea D, et al. Additive value

- of thallium single-photon emission computed tomography myocardial imaging for prediction of perioperative events in clinically selected high cardiac risk patients having abdominal aortic surgery. *Am J Cardiol* 1996; 77: 143-148.
152. Brown KA, Rowen M. Extent of jeopardized viable myocardium determined by myocardial perfusion imaging best predicts perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 325-330.
 153. Mumtaz H, Bomanji JB, Gupta NK, et al. Myocardial perfusion scintigraphy in patients undergoing major non-vascular abdominal surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 1996; 78: 420-425.
 154. Takase B, Younis LT, Byers SL, et al. Comparative prognostic value of clinical risk indexes, resting two-dimensional echocardiography, and dipyridamole stress thallium-201 myocardial imaging for perioperative cardiac events in major nonvascular surgery patients. *Am Heart J* 1993; 126: 1099-1106.
 155. Younis L, Stratmann H, Takase B, et al. Preoperative clinical assessment and dipyridamole thallium-201 scintigraphy for prediction and prevention of cardiac events in patients having major noncardiovascular surgery and known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 74: 311-317.
 156. Feola M, Biggi A, Ribichini F, et al. Predicting cardiac events with Tl201 dipyridamole myocardial scintigraphy in renal transplant recipients. *J Nephrol* 2002; 15: 48-53.
 157. Mistry BM, Bastani B, Solomon H, et al. Prognostic value of dipyridamole thallium-201 screening to minimize perioperative cardiac complications in diabetics undergoing kidney or kidney-pancreas transplantation. *Clin Transplant* 1998; 12: 130-135.
 158. Ritchie JL, Davis KB, Williams DL, et al. Global and regional left ventricular function and tomographic radionuclide perfusion: the Western Washington Intracoronary Streptokinase In Myocardial Infarction Trial. *Circulation* 1984; 70: 867-875.
 159. van der Wall EE, Res JC, van den Pol R, et al. Improvement of myocardial perfusion after thrombolysis assessed by thallium-201 exercise scintigraphy. Report of the Working Group on Thrombolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction of the Netherlands Interuniversity Institute of Cardiology. *Eur Heart J* 1988; 9: 828-835.
 160. Berman DS, Kang X, Schisterman EF, et al. Serial changes on quantitative myocardial perfusion SPECT in patients undergoing revascularization or conservative therapy. *J Nucl Cardiol* 2001; 8: 428-437.
 161. Kluge R, Lauer B, Stahl F, et al. Changes in myocardial perfusion after catheter-based percutaneous laser revascularisation. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1292-1299.
 162. Kusukawa J, Hirota Y, Kawamura K, et al. Efficacy of coronary artery bypass surgery with gastroepiploic artery. Assessment with thallium 201 myocardial scintigraphy. *Circulation* 1989; 80: 1135-140.
 163. Sakamoto Y, Takakura H, Saitoh F, et al. Assessment of coronary artery bypass surgery by exercise thallium imaging. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 5: 387-390.
 164. Takeishi Y, Tono-oka I, Kubota I, et al. Functional recovery of hibernating myocardium after coronary bypass surgery: does it coincide with improvement in perfusion? *Am Heart J* 1991; 122: 665-670.
 165. Caner B, Oto A, Ovunc K, et al. Prediction of restenosis after successful percutaneous coronary angioplasty by dobutamine thallium-201 scintigraphy. *Int J Cardiol* 1998; 66: 175-181.
 166. Hardoff R, Shefer A, Gips S, et al. Predicting late restenosis after coronary angioplasty by very early (12 to 24 h) thallium-201 scintigraphy: implications with regard to mechanisms of late coronary restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1486-1492.
 167. Lakkis NM, Mahmarian JJ, Verani MS. Exercise thallium-201 single photon emission computed tomography for evaluation of coronary artery bypass graft patency. *Am J Cardiol* 1995; 76: 107-111.
 168. Manyari DE, Knudtson M, Kloiber R, et al. Sequential thallium-201 myocardial perfusion studies after successful percutaneous transluminal coronary artery angioplasty: delayed resolution of exercise-induced scintigraphic abnormalities. *Circulation* 1988; 77: 86-95.
 169. Nagaoka H, Iizuka T, Kubota S, et al. Redistribution in thallium-201 myocardial imaging soon after successful coronary stenting—tomographic evaluation during coronary hyperemia induced by adenosine. *Jpn Circ J* 1998; 62: 160-166.
 170. Taki J, Ichikawa A, Nakajima K, et al. Comparison of flow capacities of arterial and venous grafts for coronary artery bypass grafting: evaluation with exercise thallium-201 single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 1487-1493.
 171. Cohen HA, Baird MG, Rouleau JR, et al. Thallium 201 myocardial imaging in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 1976; 54: 790-795.
 172. Yamaoka S, Yonekura Y, Koide H, et al. Noninvasive method to assess cor pulmonale in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1987; 92: 10-17.
 173. Ohsuzu F, Handa S, Kondo M, et al. Thallium-201 myocardial imaging to evaluate right ventricular overloading. *Circulation* 1980; 61: 620-625.
 174. Tamai J, Nagata S, Nishimura T, et al. Hemodynamic and prognostic value of thallium-201 myocardial imaging in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1989; 24: 219-224.
 175. Watanabe M, Gotoh K, Nagashima K, et al. Relationship between thallium-201 myocardial SPECT and findings of endomyocardial biopsy specimens in dilated cardiomyopathy. *Ann Nucl Med* 2001; 15: 13-19.
 176. Yamaguchi S, Tsuiki K, Hayasaka M, et al. Segmental wall

- motion abnormalities in dilated cardiomyopathy: hemodynamic characteristics and comparison with thallium-201 myocardial scintigraphy. *Am Heart J* 1987; 113: 1123-1128.
177. Chikamori T, Doi YL, Yonezawa Y, et al. Value of dipyridamole thallium-201 imaging in noninvasive differentiation of idiopathic dilated cardiomyopathy from coronary artery disease with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 650-653.
 178. Tauberg SG, Orié JE, Bartlett BE, et al. Usefulness of thallium-201 for distinction of ischemic from idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 71: 674-680.
 179. Wu YW, Yen RF, Chieng PU, et al. TI-201 myocardial SPECT in differentiation of ischemic from nonischemic dilated cardiomyopathy in patients with left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 369-374.
 180. Hirasaki S, Nakamura T, Kuribayashi T, et al. Abnormal course, abnormal flow, and systolic compression of the septal perforator associated with impaired myocardial perfusion in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1999; 137: 109-117.
 181. Koga Y, Yamaguchi R, Ogata M, et al. Decreased coronary vasodilatory capacity in hypertrophic cardiomyopathy determined by split-dose thallium-dipyridamole myocardial scintigraphy. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1134-1139.
 182. O'Gara PT, Bonow RO, Maron BJ, et al. Myocardial perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy: assessment with thallium-201 emission computed tomography. *Circulation* 1987; 76: 1214-1223.
 183. Salcedo EE, Marwick TH, Korzick DH, et al. Left ventricular hypertrophy sensitizes the myocardium to the development of ischaemia. *Eur Heart J* 1990; 11 Suppl G: 72-78.
 184. Ward RP, Pokharna HK, Lang RM, et al. Resting "Solar Polar" map pattern and reduced apical flow reserve: characteristics of apical hypertrophic cardiomyopathy on SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 506-512.
 185. Yamanari H, Kakishita M, Fujimoto Y, et al. Effect of regional myocardial perfusion abnormalities on regional myocardial early diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Vessels* 1997; 12: 192-198.
 186. Elliott PM, Kaski JC, Prasad K, et al. Chest pain during daily life in patients with hypertrophic cardiomyopathy: an ambulatory electrocardiographic study. *Eur Heart J* 1996; 17: 1056-1064.
 187. Takata J, Counihan PJ, Gane JN, et al. Regional thallium-201 washout and myocardial hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy and its relation to exertional chest pain. *Am J Cardiol* 1993; 72: 211-217.
 188. Lee KH, Jang HJ, Lee SC, et al. Myocardial thallium defects in apical hypertrophic cardiomyopathy are associated with a benign prognosis. Thallium defects in apical hypertrophy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2003; 19: 381-388.
 189. Matsubara K, Nakamura T, Kuribayashi T, et al. Sustained cavity obliteration and apical aneurysm formation in apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 288-295.
 190. Burns RJ, Galligan L, Wright LM, et al. Improved specificity of myocardial thallium-201 single-photon emission computed tomography in patients with left bundle branch block by dipyridamole. *Am J Cardiol* 1991; 68: 504-508.
 191. Larcos G, Gibbons RJ, Brown ML. Diagnostic accuracy of exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography in patients with left bundle branch block. *Am J Cardiol* 1991; 68: 756-760.
 192. Caner B, Rezaghi C, Uysal U, et al. Dobutamine thallium-201 myocardial SPECT in patients with left bundle branch block and normal coronary arteries. *J Nucl Med* 1997; 38: 424-427.
 193. Tandogan I, Yetkin E, Yanik A, et al. Comparison of thallium-201 exercise SPECT and dobutamine stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. *Int J Cardiovasc Imaging* 2001; 17: 339-345.
 194. Tandogan I, Yetkin E, Ileri M, et al. Diagnosis of coronary artery disease with TI-201 SPECT in patients with left bundle branch block: importance of alternative interpretation approaches for left anterior descending coronary lesions. *Angiology* 2001; 52: 103-108.
 195. Lakkis NM, He ZX, Verani MS. Diagnosis of coronary artery disease by exercise thallium-201 tomography in patients with a right ventricular pacemaker. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1221-1225.
 196. Skolidis EI, Kochiadakis GE, Koukouraki SI, et al. Myocardial perfusion in patients with permanent ventricular pacing and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 124-129.
 197. Castells I, Salinas I, Rius F, et al. Inducible myocardial ischaemia in asymptomatic Type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 49: 127-133.
 198. Giugliano D, Acampora R, De Rosa N, et al. Coronary artery disease in type-2 diabetes mellitus: a scintigraphic study. *Diabete Metab* 1993; 19: 463-466.
 199. Sekiya M, Suzuki J, Watanabe K, et al. Beneficial effect of troglitazone, an insulin-sensitizing antidiabetic agent, on coronary circulation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Jpn Circ J* 2001; 65: 487-490.
 200. Chin WL, O'Kelly B, Tubau JF, et al. Diagnostic accuracy of exercise thallium-201 scintigraphy in men with asymptomatic essential hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5: 465-472.
 201. Otterstad JE, Davies M, Ball SG, et al. Left ventricular hypertrophy and myocardial ischaemia in hypertension: the THAMES Study. *Eur Heart J* 1993; 14: 1622-1628.
 202. Prisant LM, von Dohlen TW, Houghton JL, et al. A negative thallium (+/- dipyridamole) stress test excludes

- significant obstructive epicardial coronary artery disease in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1992; 5: 71-75.
203. Kupari M, Virtanen KS, Turto H, et al. Exclusion of coronary artery disease by exercise thallium-201 tomography in patients with aortic valve stenosis. *Am J Cardiol* 1992; 70: 635-640.
204. Patsilinos SP, Kranidis AI, Antonelis IP, et al. Detection of coronary artery disease in patients with severe aortic stenosis with noninvasive methods. *Angiology* 1999; 50: 309-317.
205. Patsilinos SP, Spanodimos S, Rontoyanni F, et al. Adenosine stress myocardial perfusion tomographic imaging in patients with significant aortic stenosis. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 20-25.
206. Yamamoto N, Gotoh K, Yagi Y, et al. Thallium-201 myocardial SPECT findings at rest in sarcoidosis. *Ann Nucl Med* 1993; 7: 97-103.
207. Ishida R, Murata Y, Sawada Y, et al. Thallium-201 myocardial SPET in patients with collagen disease. *Nucl Med Commun* 2000; 21: 729-734.
208. Kahan A, Devaux JY, Amor B, et al. Pharmacodynamic effect of dipyridamole on thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 718-725.
209. Kahan A, Devaux JY, Amor B, et al. Nifedipine and thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1397-1402.
210. Lenihan DJ, Rosenbaum AF, Burwinkel P, et al. Prediction of human transplantation arteriopathy and coronary events with lung/heart count ratios during intravenous dipyridamole thallium-201 imaging. *Am Heart J* 1999; 137: 942-948.
211. Puskas C, Kosch M, Kerber S, et al. Progressive heterogeneity of myocardial perfusion in heart transplant recipients detected by thallium-201 myocardial SPECT. *J Nucl Med* 1997; 38: 760-765.
212. Yen RF, Ho YL, Chou NK, et al. Inhomogeneity of myocardial perfusion in heart transplant recipients: evaluation with dobutamine thallium-201 SPECT. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 1015-1019.
213. Derfler K, Kletter K, Balcke P, et al. Predictive value of thallium-201-dipyridamole myocardial stress scintigraphy in chronic hemodialysis patients and transplant recipients. *Clin Nephrol* 1991; 36: 192-202.
214. Hase H, Joki N, Ishikawa H, et al. Prognostic value of stress myocardial perfusion imaging using adenosine triphosphate at the beginning of haemodialysis treatment in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1161-1167.
215. Marcen R, Lamas S, Orofino L, et al. Dipyridamole thallium-201 perfusion imaging for the study of ischemic heart disease in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 1989; 12: 773-777.
216. Eichstadt HW, Eskotter H, Hoffman I, et al. Improvement of myocardial perfusion by short-term fluvastatin therapy in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 122A-125A.
217. Hosokawa R, Nohara R, Linxue L, et al. Effect of long-term cholesterol-lowering treatment with HMG-CoA reductase inhibitor (simvastatin) on myocardial perfusion evaluated by thallium-201 single photon emission computed tomography. *Jpn Circ J* 2000; 64: 177-182.
218. Mostaza JM, Gomez MV, Gallardo F, et al. Cholesterol reduction improves myocardial perfusion abnormalities in patients with coronary artery disease and average cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 76-82.
219. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, et al. Myocardial perfusion and regression of coronary artery disease in patients on a regimen of intensive physical exercise and low fat diet. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 34-42.
220. Schuler G, Schlierf G, Wirth A, et al. Low-fat diet and regular, supervised physical exercise in patients with symptomatic coronary artery disease: reduction of stress-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1988; 77: 172-181.
221. Mouratidis B, Vaughan-Neil EF, Gilday DL, et al. Detection of silent coronary artery disease in adolescents and young adults with familial hypercholesterolemia by single-photon emission computed tomography thallium-201 scanning. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1109-1112.
222. Mahmarian JJ, Moye LA, Nasser GA, et al. Nicotine patch therapy in smoking cessation reduces the extent of exercise-induced myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 125-130.
223. Friedman J, Berman DS, Van Train K, et al. Patient motion in thallium-201 myocardial SPECT imaging. An easily identified frequent source of artifactual defect. *Clin Nucl Med* 1988; 13: 321-324.
224. Esquerre JP, Coca FJ, Martinez SJ, et al. Prone decubitus: a solution to inferior wall attenuation in thallium-201 myocardial tomography. *J Nucl Med* 1989; 30: 398-401.
225. Suzuki A, Muto S, Oshima M, et al. A new scanning method for thallium-201 myocardial SPECT: semidecubital position method. *Clin Nucl Med* 1989; 14: 736-741.
226. Ficaro EP, Fessler JA, Ackermann RJ, et al. Simultaneous transmission-emission thallium-201 cardiac SPECT: effect of attenuation correction on myocardial tracer distribution. *J Nucl Med* 1995; 36: 921-931.
227. Hashimoto J, Ogawa K, Kubo A, et al. Application of transmission scan-based attenuation compensation to scatter-corrected thallium-201 myocardial single-photon emission tomographic images. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 120-127.
228. Hutton BF, Osiecki A, Meikle SR. Transmission-based scatter correction of 180 degrees myocardial single-photon emission tomographic studies. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 1300-1308.
229. Gallowitsch HJ, Sykora J, Mikosch P, et al. Attenuation-corrected thallium-201 single-photon emission tomography using a gadolinium-153 moving line source: clinical value and the impact of attenuation correction on the extent and severity of perfusion abnormalities. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:

- 220-228.
230. Ohyama Y, Tomiguchi S, Kira T, et al. Diagnostic accuracy of simultaneous acquisition of transmission and emission data with technetium-99m transmission source on thallium-201 myocardial SPECT. *Ann Nucl Med* 2001; 15: 21-26.
231. Shotwell M, Singh BM, Fortman C, et al. Improved coronary disease detection with quantitative attenuation-corrected TI-201 images. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 52-62.
232. Heller GV, Links J, Bateman TM, et al. American Society of Nuclear Cardiology and Society of Nuclear Medicine joint position statement: attenuation correction of myocardial perfusion SPECT scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 229-230.
233. Nakajima K, Kumita S, Ishida Y, et al. Creation and characterization of Japanese standards for myocardial perfusion SPECT: database from the Japanese Society of Nuclear Medicine Working Group. *Ann Nucl Med* 2007; 21: 505-511.
234. Nakajima K, Okuda K, Kawano M, et al. The importance of population-specific normal database for quantification of myocardial ischemia: comparison between Japanese 360 and 180-degree databases and a US database. *J Nucl Cardiol* 2009; 16: 422-430.
235. Beller GA. Acute radionuclide perfusion imaging for evaluation of chest pain in the emergency department: need for a large clinical trial. *J Nucl Cardiol* 1996; 3: 546-549.
236. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101: 1465-1478.
237. Gibbons RJ. Technetium 99m sestamibi in the assessment of acute myocardial infarction. *Semin Nucl Med* 1991; 21: 213-222.
238. Strauss HW, Miller DD, Wittry MD, et al. Procedure guideline for myocardial perfusion imaging. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1998; 39: 918-923.
239. Taillefer R. Technetium-99m sestamibi myocardial imaging: same-day rest-stress studies and dipyridamole. *Am J Cardiol* 1990; 66: 80E-84E.
240. Zaret BL, Wackers FJ. Nuclear cardiology (1). *N Engl J Med* 1993; 329: 775-783.
241. Benoit T, Vivegnis D, Lahiri A, et al. Tomographic myocardial imaging with technetium-99m tetrofosmin. Comparison with tetrofosmin and thallium planar imaging and with angiography. *Eur Heart J* 1996; 17: 635-642.
242. Hendel RC, Parker MA, Wackers FJ, et al. 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* 1994; 1: 509-514.
243. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, et al. Use of technetium-99m isonitrile (RP-30A) in assessing left ventricular perfusion and function at rest and during exercise in coronary artery disease, and comparison with coronary arteriography and exercise thallium-201 SPECT imaging. *Am J Cardiol* 1989; 64: 270-275.
244. Kahn JK, McGhie I, Akers MS, et al. Quantitative rotational tomography with 201TI and 99mTc 2-methoxy-isobutyl-isonitrile. A direct comparison in normal individuals and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1989; 79: 1282-1293.
245. Kapur A, Latus KA, Davies G, et al. A comparison of three radionuclide myocardial perfusion tracers in clinical practice: the ROBUST study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1608-1616.
246. Kiat H, Maddahi J, Roy LT, et al. Comparison of technetium 99m methoxy isobutyl isonitrile and thallium 201 for evaluation of coronary artery disease by planar and tomographic methods. *Am Heart J* 1989; 117: 1-11.
247. Maisey MN, Lowry A, Bischof-Delaloye A, et al. European multi-centre comparison of thallium 201 and technetium 99m methoxyisobutylisonitrile in ischaemic heart disease. *Eur J Nucl Med* 1990; 16: 869-872.
248. Nakajima K, Taki J, Shuke N, et al. Myocardial perfusion imaging and dynamic analysis with technetium-99m tetrofosmin. *J Nucl Med* 1993; 34: 1478-1484.
249. Nakamura M, Takeda K, Ichihara T, et al. Feasibility of simultaneous stress 99mTc-sestamibi/rest 201TI dual-isotope myocardial perfusion SPECT in the detection of coronary artery disease. *J Nucl Med* 1999; 40: 895-903.
250. Rigo P, Leclercq B, Itti R, et al. Technetium-99m-tetrofosmin myocardial imaging: a comparison with thallium-201 and angiography. *J Nucl Med* 1994; 35: 587-593.
251. Shanoudy H, Raggi P, Beller GA, et al. Comparison of technetium-99m tetrofosmin and thallium-201 single-photon emission computed tomographic imaging for detection of myocardial perfusion defects in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 331-337.
252. Sridhara BS, Braat S, Rigo P, et al. Comparison of myocardial perfusion imaging with technetium-99m tetrofosmin versus thallium-201 in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1015-1019.
253. Taillefer R, DePuey EG, Udelson JE, et al. Comparative diagnostic accuracy of TI-201 and Tc-99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 69-77.
254. Taillefer R, Laflamme L, Dupras G, et al. Myocardial perfusion imaging with 99mTc-methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI): comparison of short and long time intervals between rest and stress injections. Preliminary results. *Eur J Nucl Med* 1988; 13: 515-522.
255. Takeishi Y, Tono-oka I, Chiba J, et al. Simultaneous assessment of left ventricular wall motion and myocardial perfusion at rest and during exercise by technetium-99m methoxy isobutyl isonitrile. *Jpn Circ J* 1991; 55: 1192-1199.
256. Tamaki N, Takahashi N, Kawamoto M, et al. Myocardial tomography using technetium-99m-tetrofosmin to evaluate

- coronary artery disease. *J Nucl Med* 1994; 35: 594-600.
257. Toyama T, Hoshizaki H, Isobe N, et al. Detecting viable hibernating myocardium in chronic coronary artery disease—a comparison of resting 201Tl single photon emission computed tomography (SPECT), 99mTc-methoxy-isobutyl isonitrile SPECT after nitrate administration, and 201Tl SPECT after 201Tl-glucose-insulin infusion. *Jpn Circ J* 2000; 64: 937-942.
 258. Wackers FJ. Thrombolytic therapy for myocardial infarction: assessment of efficacy by myocardial perfusion imaging with technetium-99m sestamibi. *Am J Cardiol* 1990; 66: 36E-41E.
 259. Zaret BL, Rigo P, Wackers FJ, et al. Myocardial perfusion imaging with 99mTc tetrofosmin. Comparison to 201Tl imaging and coronary angiography in a phase III multicenter trial. Tetrofosmin International Trial Study Group. *Circulation* 1995; 91: 313-319.
 260. Acampa W, Cuocolo A, Sullo P, et al. Direct comparison of technetium 99m-sestamibi and technetium 99m-tetrofosmin cardiac single photon emission computed tomography in patients with coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 1998; 5: 265-274.
 261. Candell-Riera J, Pereztol-Valdes O, Santana-Boado C, et al. Relationship between the location of the most severe myocardial perfusion defects, the most severe coronary artery stenosis, and the site of subsequent myocardial infarction. *J Nucl Med* 2001; 42: 558-563.
 262. Flamen P, Bossuyt A, Franken PR. Technetium-99m-tetrofosmin in dipyridamole-stress myocardial SPECT imaging: intraindividual comparison with technetium-99m-sestamibi. *J Nucl Med* 1995; 36: 2009-2015.
 263. Gremillet E, Champailier A. Comparative myocardial uptake of technetium-99 m sestamibi and technetium-99m tetrofosmin one hour after stress injection. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1502-1510.
 264. Soman P, Taillefer R, DePuey EG, et al. Enhanced detection of reversible perfusion defects by Tc-99m sestamibi compared to Tc-99m tetrofosmin during vasodilator stress SPECT imaging in mild-to-moderate coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 458-462.
 265. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. 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: 2092-2197.
 266. Richter WS, Cordes M, Calder D, et al. Washout and redistribution between immediate and two-hour myocardial images using technetium-99m sestamibi. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 49-55.
 267. Taillefer R, Gagnon A, Laflamme L, et al. Same day injections of Tc-99m methoxy isobutyl isonitrile (hexamibi) for myocardial tomographic imaging: comparison between rest-stress and stress-rest injection sequences. *Eur J Nucl Med* 1989; 15: 113-117.
 268. Bateman TM, Berman DS, Heller GV, et al. American Society of Nuclear Cardiology position statement on electrocardiographic gating of myocardial perfusion SPECT scintigrams. *J Nucl Cardiol* 1999; 6: 470-471.
 269. Bacher-Stier C, Sharir T, Kavanagh PB, et al. Postexercise lung uptake of 99mTc-sestamibi determined by a new automatic technique: validation and application in detection of severe and extensive coronary artery disease and reduced left ventricular function. *J Nucl Med* 2000; 41: 1190-1197.
 270. Choy JB, Leslie WD. Clinical correlates of Tc-99m sestamibi lung uptake. *J Nucl Cardiol* 2001; 8: 639-644.
 271. Hurwitz GA, Ghali SK, Husni M, et al. Pulmonary uptake of technetium-99m-sestamibi induced by dipyridamole-based stress or exercise. *J Nucl Med* 1998; 39: 339-345.
 272. Azzarelli S, Galassi AR, Foti R, et al. Accuracy of 99mTc-tetrofosmin myocardial tomography in the evaluation of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 1999; 6: 183-189.
 273. Bisi G, Sciagra R, Santoro GM, et al. Comparison of tomographic and planar imaging for the evaluation of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction using pre- and post-treatment myocardial scintigraphy with technetium-99m sestamibi. *Am Heart J* 1991; 122: 13-22.
 274. Brown KA, Heller GV, Landin RS, et al. Early dipyridamole (99m)Tc-sestamibi single photon emission computed tomographic imaging 2 to 4 days after acute myocardial infarction predicts in-hospital and postdischarge cardiac events: comparison with submaximal exercise imaging. *Circulation* 1999; 100: 2060-2066.
 275. Christian TF, Schwartz RS, Gibbons RJ. Determinants of infarct size in reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 1992; 86: 81-90.
 276. Clements IP, Christian TF, Higano ST, et al. Residual flow to the infarct zone as a determinant of infarct size after direct angioplasty. *Circulation* 1993; 88: 1527-1533.
 277. Conti A, Gallini C, Costanzo E, et al. Early detection of myocardial ischaemia in the emergency department by rest or exercise (99m)Tc tracer myocardial SPET in patients with chest pain and non-diagnostic ECG. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1806-1810.
 278. Cuocolo A, Nicolai E, Soricelli A, et al. Technetium 99m-labeled tetrofosmin myocardial tomography in patients with coronary artery disease: comparison between adenosine and dynamic exercise stress testing. *J Nucl Cardiol* 1996; 3: 194-203.
 279. Cuocolo A, Soricelli A, Nicolai E, et al. Technetium-99m-tetrofosmin regional myocardial uptake at rest: relation to severity of coronary artery stenosis in previous myocardial infarction. *J Nucl Med* 1995; 36: 907-913.
 280. Cuocolo A, Sullo P, Pace L, et al. Adenosine coronary vasodilation in coronary artery disease: technetium-99m tetrofosmin myocardial tomography versus echocardiography. *J Nucl Med* 1997; 38: 1089-1094.

281. Elhendy A, Sozzi FB, Valkema R, et al. Dobutamine technetium-99m tetrofosmin SPECT imaging for the diagnosis of coronary artery disease in patients with limited exercise capacity. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 649-654.
282. Faraggi M, Bok B. Role of technetium 99m methoxyisobutylisonitrile single photon emission tomography in the evaluation of thrombolysis in acute myocardial infarction before and after admission to hospital. Multicenter Study Group "Etude MIBI (EMIBI)". *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 91-98.
283. Fujiwara S, Takeishi Y, Atsumi H, et al. Quantitative assessment of myocardial 99mTc-sestamibi uptake during exercise: usefulness of response rate for assessing severity of coronary artery disease. *Jpn Circ J* 1998; 62: 592-598.
284. Galassi AR, Azzarelli S, Lupo L, et al. Accuracy of exercise testing in the assessment of the severity of myocardial ischemia as determined by means of technetium-99m tetrofosmin SPECT scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 575-583.
285. Gibbons RJ, Verani MS, Behrenbeck T, et al. Feasibility of tomographic 99mTc-hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile imaging for the assessment of myocardial area at risk and the effect of treatment in acute myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 1277-1286.
286. Gibson WS, Christian TF, Pellikka PA, et al. Serial tomographic imaging with technetium-99m-sestamibi for the assessment of infarct-related arterial patency following reperfusion therapy. *J Nucl Med* 1992; 33: 2080-2085.
287. Gregoire J, Theroux P. Detection and assessment of unstable angina using myocardial perfusion imaging: comparison between technetium-99m sestamibi SPECT and 12-lead electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1990; 66: 42E-46E.
288. Hamada S, Nakamura S, Sugiura T, et al. Accuracy of technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion imaging in the detection of spontaneous recanalization in patients with acute anterior myocardial infarction. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 326-333.
289. He ZX, Iskandrian AS, Gupta NC, et al. Assessing coronary artery disease with dipyridamole technetium-99m-tetrofosmin SPECT: a multicenter trial. *J Nucl Med* 1997; 38: 44-48.
290. Heller GV, Stowers SA, Hendel RC, et al. Clinical value of acute rest technetium-99m tetrofosmin tomographic myocardial perfusion imaging in patients with acute chest pain and nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1011-1017.
291. Hilton TC, Thompson RC, Williams HJ, et al. Technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging in the emergency room evaluation of chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1016-1022.
292. Hirata Y, Takamiya M, Kinoshita N, et al. Interpretation of reverse redistribution of 99mTc-tetrofosmin in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1594-1599.
293. Kinoshita N, Sugihara H, Adachi Y, et al. Assessment of transient left ventricular dilatation on rest and exercise on Tc-99m tetrofosmin myocardial SPECT. *Clin Nucl Med* 2002; 27: 34-39.
294. Levine MG, Ahlberg AW, Mann A, et al. Comparison of exercise, dipyridamole, adenosine, and dobutamine stress with the use of Tc-99m tetrofosmin tomographic imaging. *J Nucl Cardiol* 1999; 6: 389-396.
295. Montz R, Perez-Castejon MJ, Jurado JA, et al. Technetium-99m tetrofosmin rest/stress myocardial SPET with a same-day 2-hour protocol: comparison with coronary angiography. A Spanish-Portuguese multicentre clinical trial. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 639-647.
296. Pellikka PA, Behrenbeck T, Verani MS, et al. Serial changes in myocardial perfusion using tomographic technetium-99m-hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile imaging following reperfusion therapy of myocardial infarction. *J Nucl Med* 1990; 31: 1269-1275.
297. Sacchetti G, Inglese E, Bongo AS, et al. Detection of moderate and severe coronary artery stenosis with technetium-99m tetrofosmin myocardial single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 1230-1236.
298. Santoro GM, Sciagra R, Buonamici P, et al. Head-to-head comparison of exercise stress testing, pharmacologic stress echocardiography, and perfusion tomography as first-line examination for chest pain in patients without history of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 1998; 5: 19-27.
299. Sullo P, Cuocolo A, Nicolai E, et al. Quantitative exercise technetium-99m tetrofosmin myocardial tomography for the identification and localization of coronary artery disease. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 648-655.
300. Takeishi Y, Sukekawa H, Fujiwara S, et al. Reverse redistribution of technetium-99m-sestamibi following direct PTCA in acute myocardial infarction. *J Nucl Med* 1996; 37: 1289-1294.
301. Takeishi Y, Takahashi N, Fujiwara S, et al. Myocardial tomography with technetium-99m-tetrofosmin during intravenous infusion of adenosine triphosphate. *J Nucl Med* 1998; 39: 582-586.
302. Tanaka R, Nakamura T. Time course evaluation of myocardial perfusion after reperfusion therapy by 99mTc-tetrofosmin SPECT in patients with acute myocardial infarction. *J Nucl Med* 2001; 42: 1351-1358.
303. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, et al. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2693-2700.
304. Varetto T, Cantalupi D, Altieri A, et al. Emergency room technetium-99m sestamibi imaging to rule out acute myocardial ischemic events in patients with nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1804-1808.
305. Wackers FJ, Brown KA, Heller GV, et al. American Society of Nuclear Cardiology position statement on radionuclide imaging in patients with suspected acute ischemic syndromes in the emergency department or chest pain center. *J Nucl*

- Cardiol 2002; 9: 246-250.
306. Watanabe J, Nakamura S, Sugiura T, et al. Early identification of impaired myocardial reperfusion with serial assessment of ST segments after percutaneous transluminal coronary angioplasty during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88: 956-959.
 307. Fukuzawa S, Inagaki M, Morooka S, et al. Evaluation of myocardial viability using sequential dual-isotope single photon emission tomography imaging with rest TI-201/stress Tc-99m tetrofosmin in the prediction of wall motion recovery after revascularization. *Jpn Circ J* 1997; 61: 481-487.
 308. Kauffman GJ, Boyne TS, Watson DD, et al. Comparison of rest thallium-201 imaging and rest technetium-99m sestamibi imaging for assessment of myocardial viability in patients with coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1592-1597.
 309. Kula M, Tutus A, Abaci A, et al. Comparison between rest technetium-99m-tetrofosmin and rest-redistribution thallium-201 SPECT in stable patients with healed myocardial infarction. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 1317-1324.
 310. Matsuno K, Kuwabara Y, Watanabe S, et al. Detection of myocardial viability using rest-redistribution thallium-201 imaging in a stress 99Tcm-tetrofosmin/rest thallium-201 dual-isotope protocol. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 165-173.
 311. Nicolai E, Cuocolo A, Acampa W, et al. Exercise-test Tc-99m tetrofosmin SPECT in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction: direct comparison with Ti-201 reinjection. *J Nucl Cardiol* 1999; 6: 270-277.
 312. Schinkel AF, Bax JJ, Sozzi FB, et al. Prevalence of myocardial viability assessed by single photon emission computed tomography in patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Heart* 2002; 88: 125-130.
 313. Acampa W, Cuocolo A, Petretta M, et al. Tetrofosmin imaging in the detection of myocardial viability in patients with previous myocardial infarction: comparison with sestamibi and TI-201 scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 33-40.
 314. Fujiwara S, Takeishi Y, Atsumi H, et al. Prediction of functional recovery in acute myocardial infarction: comparison between sestamibi reverse redistribution and sestamibi/BMIPP mismatch. *J Nucl Cardiol* 1998; 5: 119-127.
 315. Galassi AR, Tamburino C, Grassi R, et al. Comparison of technetium 99m-tetrofosmin and thallium-201 single photon emission computed tomographic imaging for the assessment of viable myocardium in patients with left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol* 1998; 5: 56-63.
 316. Gunning MG, Anagnostopoulos C, Knight CJ, et al. Comparison of 201TI, 99mTc-tetrofosmin, and dobutamine magnetic resonance imaging for identifying hibernating myocardium. *Circulation* 1998; 98: 1869-1874.
 317. Matsunari I, Fujino S, Taki J, et al. Myocardial viability assessment with technetium-99m-tetrofosmin and thallium-201 reinjection in coronary artery disease. *J Nucl Med* 1995; 36: 1961-1967.
 318. Matsunari I, Fujino S, Taki J, et al. Quantitative rest technetium-99m tetrofosmin imaging in predicting functional recovery after revascularization: comparison with rest-redistribution thallium-201. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1226-1233.
 319. Schinkel AF, Bax JJ, Elhendy A, et al. Assessment of viable tissue in Q-wave regions by metabolic imaging using single-photon emission computed tomography in ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1171-1175.
 320. Nakajima K, Tamaki N, Kuwabara Y, et al. Prediction of functional recovery after revascularization using quantitative gated myocardial perfusion SPECT: a multi-center cohort study in Japan. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 2038-2048.
 321. Carvalho PA, Vekshtein VI, Tumei SS, et al. Tc-99m MIBI SPECT in the assessment of myocardial reperfusion after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Nucl Med* 1991; 16: 819-825.
 322. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Effective risk stratification using exercise myocardial perfusion SPECT in women: gender-related differences in prognostic nuclear testing. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 34-44.
 323. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Incremental prognostic value of adenosine stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography and impact on subsequent management in patients with or suspected of having myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1997; 80: 426-433.
 324. Raff W, Sialer G, von Segesser L, et al. Perioperative myocardial perfusion scintigraphy at rest with technetium 99m methoxyisobutylisonitrile before and after coronary bypass operations. *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 99-105.
 325. Bax JJ, Poldermans D, Schinkel AF, et al. Perfusion and contractile reserve in chronic dysfunctional myocardium: relation to functional outcome after surgical revascularization. *Circulation* 2002; 106 (Suppl 1): I14-18.
 326. Galassi AR, Azzarelli S, Tomaselli A, et al. Incremental prognostic value of technetium-99m-tetrofosmin exercise myocardial perfusion imaging for predicting outcomes in patients with suspected or known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 101-106.
 327. Gibbons RJ, Hodge DO, Berman DS, et al. Long-term outcome of patients with intermediate-risk exercise electrocardiograms who do not have myocardial perfusion defects on radionuclide imaging. *Circulation* 1999; 100: 2140-2145.
 328. Groutars RG, Verzijlbergen JF, Muller AJ, et al. Prognostic value and quality of life in patients with normal rest thallium-201/stress technetium 99m-tetrofosmin dual-isotope myocardial SPECT. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 333-341.
 329. Groutars RG, Verzijlbergen JF, Zwinderman AH, et al. Incremental prognostic value of myocardial SPET with dual-isotope rest (201) TI/stress (99m) Tc-tetrofosmin. *Eur J Nucl*

- Med Mol Imaging 2002; 29: 46-52.
330. Heller GV, Herman SD, Travin MI, et al. Independent prognostic value of intravenous dipyridamole with technetium-99m sestamibi tomographic imaging in predicting cardiac events and cardiac-related hospital admissions. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1202-1208.
 331. Schinkel AF, Elhendy A, van Domburg RT, et al. Prognostic value of dobutamine-atropine stress (99m) Tc-tetrofosmin myocardial perfusion SPECT in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Nucl Med* 2002; 43: 767-772.
 332. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 661-669.
 333. Stratmann HG, Younis LT, Wittry MD, et al. Dipyridamole technetium-99m sestamibi myocardial tomography in patients evaluated for elective vascular surgery: prognostic value for perioperative and late cardiac events. *Am Heart J* 1996; 131: 923-929.
 334. Udelson JE, Coleman PS, Metherall J, et al. Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction. Comparison of resting scintigraphy with 201Tl and 99mTc-sestamibi. *Circulation* 1994; 89: 2552-2561.
 335. Nishimura T, Nakajima K, Kusuoka H, et al. Prognostic study of risk stratification among Japanese patients with ischemic heart disease using gated myocardial perfusion SPECT: J-ACCESS study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 319-328.
 336. Nakajima K, Kusuoka H, Nishimura S, et al. Prognostic value of myocardial perfusion and ventricular function in a Japanese multicenter cohort study (J-ACCESS): the first-year total events and hard events. *Ann Nucl Med* 2009; 23: 373-381.
 337. Momose M, Babazono T, Kondo C, et al. Prognostic significance of stress myocardial ECG-gated perfusion imaging in asymptomatic patients with diabetic chronic kidney disease on initiation of haemodialysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1315-1321.
 338. Hashimoto A, Nakata T, Wakabayashi T, et al. Incremental prognostic value of stress/rest gated perfusion SPECT in patients with coronary artery disease—subanalysis of the J-ACCESS study. *Circ J* 2009; 73: 2288-2293.
 339. Hatta T, Nishimura S, Nishimura T. Prognostic risk stratification of myocardial ischaemia evaluated by gated myocardial perfusion SPECT in patients with chronic kidney disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1835-1841.
 340. Nakata T, Hashimoto A, Wakabayashi T, et al. Prediction of new-onset refractory congestive heart failure using stress/rest gated perfusion SPECT imaging in patients with known or suspected coronary artery disease: Sub-analysis of the J-ACCESS study. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 1393-1400.
 341. Nakajima K, Yamasaki Y, Kusuoka H, et al. Cardiovascular events in Japanese asymptomatic patients with type 2 diabetes: a 1-year interim report of a J-ACCESS 2 investigation using myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 2049-2057.
 342. Matsumoto N, Sato Y, Suzuki Y, et al. Prognostic value of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography for the prediction of future cardiac events in a Japanese population: a middle-term follow-up study. *Circ J* 2007; 71: 1580-1585.
 343. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, et al. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 639-647.
 344. Boyne TS, Koplman BA, Parsons WJ, et al. Predicting adverse outcome with exercise SPECT technetium-99m sestamibi imaging in patients with suspected or known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 79: 270-274.
 345. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 57-62.
 346. Raiker K, Sinusas AJ, Wackers FJ, et al. One-year prognosis of patients with normal planar or single-photon emission computed tomographic technetium 99m-labeled sestamibi exercise imaging. *J Nucl Cardiol* 1994; 1: 449-456.
 347. Stratmann HG, Williams GA, Wittry MD, et al. Exercise technetium-99m sestamibi tomography for cardiac risk stratification of patients with stable chest pain. *Circulation* 1994; 89: 615-622.
 348. Bateman TM. Clinical relevance of a normal myocardial perfusion scintigraphic study. *American Society of Nuclear Cardiology. J Nucl Cardiol* 1997; 4: 172-173.
 349. Nakajima K, Kusuoka H, Nishimura S, et al. Prognostic value of myocardial perfusion and ventricular function in a Japanese multicenter cohort study (J-ACCESS): the first-year total events and hard events. *Ann Nucl Med* 2009; 23: 373-381.
 350. Matsuo S, Nakajima K, Horie M, et al. Prognostic value of normal stress myocardial perfusion imaging in Japanese population. *Circ J* 2008; 72: 611-617.
 351. Nakajima K, Nishimura T. Prognostic table for predicting major cardiac events based on J-ACCESS investigation. *Ann Nucl Med* 2008; 22: 891-897.
 352. Bai J, Hashimoto J, Nakahara T, et al. Preoperative risk evaluation in diabetic patients without angina. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 150-154.
 353. Hashimoto J, Suzuki T, Nakahara T, et al. Preoperative risk stratification using stress myocardial perfusion scintigraphy with electrocardiographic gating. *J Nucl Med* 2003; 44: 385-390.

354. Harafuji K, Chikamori T, Kawaguchi S, et al. Preoperative risk stratification for endovascular surgery using pharmacologic stress myocardial imaging. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1471-1474.
355. Behrenbeck T, Pellikka PA, Huber KC, et al. Primary angioplasty in myocardial infarction: assessment of improved myocardial perfusion with technetium-99m isonitrite. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 365-372.
356. Christian TF, Gibbons RJ, Gersh BJ. Effect of infarct location on myocardial salvage assessed by technetium-99m isonitrite. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1303-1308.
357. Galassi AR, Foti R, Azzarelli S, et al. Usefulness of exercise tomographic myocardial perfusion imaging for detection of restenosis after coronary stent implantation. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1362-1364.
358. Georgoulas P, Demakopoulos N, Kontos A, et al. Tc-99m tetrofosmin myocardial perfusion imaging before and six months after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Nucl Med* 1998; 23: 678-682.
359. Rodes-Cabau J, Candell-Riera J, Domingo E, et al. Frequency and clinical significance of myocardial ischemia detected early after coronary stent implantation. *J Nucl Med* 2001; 42: 1768-1772.
360. Santoro GM, Bisi G, Sciagra R, Leoncini M, et al. Single photon emission computed tomography with technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrite in acute myocardial infarction before and after thrombolytic treatment: assessment of salvaged myocardium and prediction of late functional recovery. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 301-314.
361. Faber TL, Cooke CD, Folks RD, et al. Left ventricular function and perfusion from gated SPECT perfusion images: an integrated method. *J Nucl Med* 1999; 40: 650-659.
362. Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, et al. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* 1995; 36: 2138-2147.
363. Nakata T, Katagiri Y, Odawara Y, et al. Two- and three-dimensional assessments of myocardial perfusion and function by using technetium-99m sestamibi gated SPECT with a combination of count- and image-based techniques. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 623-632.
364. Bavelaar-Croon CD, Kayser HW, van der Wall EE, et al. Left ventricular function: correlation of quantitative gated SPECT and MR imaging over a wide range of values. *Radiology* 2000; 217: 572-575.
365. Cwajg E, Cwajg J, He ZX, et al. Gated myocardial perfusion tomography for the assessment of left ventricular function and volumes: comparison with echocardiography. *J Nucl Med* 1999; 40: 1857-1865.
366. Ioannidis JP, Trikalinos TA, Dianas PG. Electrocardiogram-gated single-photon emission computed tomography versus cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of left ventricular volumes and ejection fraction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2059-2068.
367. Manrique A, Faraggi M, Vera P, et al. 201Tl and 99mTc-MIBI gated SPECT in patients with large perfusion defects and left ventricular dysfunction: comparison with equilibrium radionuclide angiography. *J Nucl Med* 1999; 40: 805-809.
368. Nichols K, Lefkowitz D, Faber T, et al. Echocardiographic validation of gated SPECT ventricular function measurements. *J Nucl Med* 2000; 41: 1308-1314.
369. Schepis T, Gaemperli O, Koepfli P, et al. Comparison of 64-slice CT with gated SPECT for evaluation of left ventricular function. *J Nucl Med* 2006; 47: 1288-1294.
370. Tadamura E, Kudoh T, Motooka M, et al. Assessment of regional and global left ventricular function by reinjection Tl-201 and rest Tc-99m sestamibi ECG-gated SPECT: comparison with three-dimensional magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 991-997.
371. Yoshioka J, Hasegawa S, Yamaguchi H, et al. Left ventricular volumes and ejection fraction calculated from quantitative electrocardiographic-gated 99mTc-tetrofosmin myocardial SPECT. *J Nucl Med* 1999; 40: 1693-1698.
372. Nakajima K, Higuchi T, Taki J, et al. Accuracy of ventricular volume and ejection fraction measured by gated myocardial SPECT: comparison of 4 software programs. *J Nucl Med* 2001; 42: 1571-1578.
373. Schaefer WM, Lipke CS, Standke D, et al. Quantification of left ventricular volumes and ejection fraction from gated 99mTc-MIBI SPECT: MRI validation and comparison of the Emory Cardiac Tool Box with QGS and 4D-MSPECT. *J Nucl Med* 2005; 46: 1256-1263.
374. Kikkawa M, Nakamura T, Sakamoto K, et al. Assessment of left ventricular diastolic function from quantitative electrocardiographic-gated 99mTc-tetrofosmin myocardial SPET. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 593-601.
375. Kumita S, Cho K, Nakajo H, et al. Assessment of left ventricular diastolic function with electrocardiography-gated myocardial perfusion SPECT: comparison with multigated equilibrium radionuclide angiography. *J Nucl Cardiol* 2001; 8: 568-574.
376. Nakajima K, Taki J, Kawano M, et al. Diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis detected by gated myocardial perfusion SPECT: an early sign of cardiac involvement. *J Nucl Med* 2001; 42: 183-188.
377. Sakamoto K, Nakamura T, Zen K, et al. Identification of exercise-induced left ventricular systolic and diastolic dysfunction using gated SPECT in patients with coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 152-158.
378. Nuyts J, Dupont P, Van den Maegdenbergh V, et al. A study of the liver-heart artifact in emission tomography. *J Nucl Med* 1995; 36: 133-139.
379. Nakajima K, Taki J, Higuchi T, et al. Gated SPET quantification of small hearts: mathematical simulation and clinical application. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1372-1379.
380. Emre A, Ersek B, Gursurer M, et al. Angiographic and scintigraphic (perfusion and electrocardiogram-gated SPECT) correlates of clinical presentation in unstable angina. *Clin Cardiol* 2000; 23: 495-500.

381. Kontos MC, Jesse RL, Anderson FP, et al. Comparison of myocardial perfusion imaging and cardiac troponin I in patients admitted to the emergency department with chest pain. *Circulation* 1999; 99: 2073-2078.
382. Bavelaar-Croon CD, Atsma DE, van der Wall EE, et al. The additive value of gated SPET myocardial perfusion imaging in patients with known and suspected coronary artery disease. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 45-55.
383. DePuey EG, Rozanski A. Using gated technetium-99m-sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact. *J Nucl Med* 1995; 36: 952-955.
384. Dogruca Z, Kabasakal L, Yapar F, et al. A comparison of Tl-201 stress-reinjection-prone SPECT and Tc-99m-sestamibi gated SPECT in the differentiation of inferior wall defects from artifacts. *Nucl Med Commun* 2000; 21: 719-727.
385. Links JM, DePuey EG, Taillefer R, et al. Attenuation correction and gating synergistically improve the diagnostic accuracy of myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 183-187.
386. Sharir T, Berman DS, Waechter PB, et al. Quantitative analysis of regional motion and thickening by gated myocardial perfusion SPECT: normal heterogeneity and criteria for abnormality. *J Nucl Med* 2001; 42: 1630-1638.
387. Duncan BH, Ahlberg AW, Levine MG, et al. Comparison of electrocardiographic-gated technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging and rest-redistribution thallium-201 in the prediction of myocardial viability. *Am J Cardiol* 2000; 85: 680-684.
388. Gonzalez JM, Castell-Conesa J, Candell-Riera J, et al. Relevance of 99mTc-MIBI rest uptake, ejection fraction and location of contractile abnormality in predicting myocardial recovery after revascularization. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 795-805.
389. Gunning MG, Anagnostopoulos C, Davies G, et al. Simultaneous assessment of myocardial viability and function for the detection of hibernating myocardium using ECG-gated 99Tcm-tetrofosmin emission tomography: a comparison with 201Tl emission tomography combined with cine magnetic resonance imaging. *Nucl Med Commun* 1999; 20: 209-214.
390. Kuwabara Y, Watanabe S, Nakaya J, et al. Functional evaluation of myocardial viability by 99mTc tetrofosmin gated SPECT—a quantitative comparison with 18F fluorodeoxyglucose positron emission CT (18F FDG PET). *Ann Nucl Med* 1999; 13: 135-140.
391. Levine MG, McGill CC, Ahlberg AW, et al. Functional assessment with electrocardiographic gated single-photon emission computed tomography improves the ability of technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging to predict myocardial viability in patients undergoing revascularization. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1-5.
392. Maes AF, Borgers M, Flameng W, et al. Assessment of myocardial viability in chronic coronary artery disease using technetium-99m sestamibi SPECT. Correlation with histologic and positron emission tomographic studies and functional follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 62-68.
393. Maruyama A, Hasegawa S, Paul AK, et al. Myocardial viability assessment with gated SPECT Tc-99m tetrofosmin % wall thickening: comparison with F-18 FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2002; 16: 25-32.
394. Paganelli RA, Hanson MW, Turkington T, et al. Gated 99mTc-tetrofosmin and 18F-FDG studies: a comparison of single-acquisition and separate-acquisition protocols. *J Nucl Med Technol* 2002; 30: 175-178.
395. Simoes MV, de Almeida-Filho OC, Pintya AO, et al. Prediction of left ventricular wall motion recovery after acute myocardial infarction by Tl-201 gated SPECT: incremental value of integrated contractile reserve assessment. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 294-303.
396. Sugihara H, Tamaki N, Mitsunami K, et al. Prognostic value of 1-day stress/rest electrocardiogram-gated single-photon emission computed tomography using Tc-99m-labeled methoxy-isobutyl isonitrile. *Jpn Circ J* 1998; 62: 405-408.
397. Candell-Riera J, Llevadot J, Santana C, et al. Prognostic assessment of uncomplicated first myocardial infarction by exercise echocardiography and Tc-99m tetrofosmin gated SPECT. *J Nucl Cardiol* 2001; 8: 122-128.
398. Kroll D, Farah W, McKendall GR, et al. Prognostic value of stress-gated Tc-99m sestamibi SPECT after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 87: 381-386.
399. Christian TF, O'Keefe JH, DeWood MA, et al. Intercenter variability in outcome for patients treated with direct coronary angioplasty during acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 135: 310-317.
400. Tanaka R, Nakamura T, Kumamoto H, et al. Detection of stunned myocardium in post-reperfusion cases of acute myocardial infarction. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 53-60.
401. Nishizaki K, Kameda Y, Kawata T, et al. Functional and perfusional assessment with electrocardiograph-gated single photon emission computed tomography after minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 7: 99-102.
402. De Sutter J, De Bondt P, Van de Wiele C, et al. Prevalence of potential candidates for biventricular pacing among patients with known coronary artery disease: a prospective registry from a single center. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 1718-1721.
403. Bavelaar-Croon CD, America YG, Atsma DE, et al. Comparison of left ventricular function at rest and post-stress in patients with myocardial infarction: Evaluation with gated SPECT. *J Nucl Cardiol* 2001; 8: 10-18.
404. Bestetti A, Di Leo C, Alessi A, et al. Post-stress end-systolic left ventricular dilation: a marker of endocardial post-ischemic stunning. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 685-693.
405. Borges-Neto S, Javaid A, Shaw LK, et al. Poststress measurements of left ventricular function with gated perfusion SPECT: comparison with resting measurements by using a same-day perfusion-function protocol. *Radiology* 2000; 215: 529-533.

406. Johnson LL, Verdesca SA, Aude WY, et al. Postischemic stunning can affect left ventricular ejection fraction and regional wall motion on post-stress gated sestamibi tomograms. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1641-1648.
407. Lee DS, Cheon GJ, Paeng JC, et al. Criteria for definition of regional functional improvement on quantitative post-stress gated myocardial SPET after bypass surgery in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1078-1082.
408. Paul AK, Hasegawa S, Yoshioka J, et al. Exercise-induced stunning continues for at least one hour: evaluation with quantitative gated single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 410-415.
409. Paul AK, Kusuoka H, Hasegawa S, et al. Prolonged diastolic dysfunction following exercise induced ischaemia: a gated myocardial perfusion SPECT study. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 1129-1136.
410. Sharir T, Germano G, Kang X, et al. Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT: risk stratification by the amount of stress-induced ischemia and the poststress ejection fraction. *J Nucl Med* 2001; 42: 831-837.
411. Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, et al. Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 1999; 100: 1035-1042.
412. Zuber E, Rosfors S. Effect of reversible hypoperfusion on left ventricular volumes measured with gated SPECT at rest and after adenosine infusion. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 655-660.
413. Matsumoto N, Sato Y, Suzuki Y, et al. Incremental prognostic value of cardiac function assessed by ECG-gated myocardial perfusion SPECT for the prediction of future acute coronary syndrome. *Circ J* 2008; 72: 2035-2039.
414. Kapetanopoulos A, Ahlberg AW, Taub CC, et al. Regional wall-motion abnormalities on post-stress electrocardiographic-gated technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography imaging predict cardiac events. *J Nucl Cardiol* 2007; 14: 810-817.
415. Petix NR, Sestini S, Coppola A, et al. Prognostic value of combined perfusion and function by stress technetium-99m sestamibi gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with suspected or known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1351-1357.
416. Travin MI, Heller GV, Johnson LL, et al. The prognostic value of ECG-gated SPECT imaging in patients undergoing stress Tc-99m sestamibi myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 253-262.
417. Heiba SI, Santiago J, Mirzaitehrane M, et al. Transient postischemic stunning evaluation by stress gated Tl-201 SPECT myocardial imaging: Effect on systolic left ventricular function. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 482-490.
418. Itti E, Levy M, Poullart F, et al. Thallium gated SPECT: relation between immediate post-stress evolution of ejection fraction and severity of perfusion pattern. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 57-64.
419. Everaert H, Vanhove C, Franken PR. Effects of low-dose dobutamine on left ventricular function in normal subjects as assessed by gated single-photon emission tomography myocardial perfusion studies. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 1298-1303.
420. Everaert H, Vanhove C, Franken PR. Low-dose dobutamine gated single-photon emission tomography: comparison with stress echocardiography. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 413-418.
421. Kumita S, Cho K, Nakajo H, et al. Serial assessment of left ventricular function during dobutamine stress by means of electrocardiography-gated myocardial SPECT: combination with dual-isotope myocardial perfusion SPECT for detection of ischemic heart disease. *J Nucl Cardiol* 2001; 8: 152-157.
422. Leoncini M, Sciagra R, Maioli M, et al. Usefulness of dobutamine Tc-99m sestamibi-gated single-photon emission computed tomography for prediction of left ventricular ejection fraction outcome after coronary revascularization for ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002; 89: 817-821.
423. Yoshinaga K, Katoh C, Noriyasu K, et al. Low-dose dobutamine stress gated SPET for identification of viable myocardium: comparison with stress-rest perfusion SPET and PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 882-890.
424. Yoshinaga K, Morita K, Yamada S, et al. Low-dose dobutamine electrocardiograph-gated myocardial SPECT for identifying viable myocardium: comparison with dobutamine stress echocardiography and PET. *J Nucl Med* 2001; 42: 838-844.
425. Entok E, Cavusoglu Y, Kaya E, et al. Detection of hibernate myocardium by 99mTc sestamibi gated SPECT during low-dose dobutamine infusion plus nitrate in patients with first acute myocardial infarction. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 765-772.
426. Navare SM, Katten D, Johnson LL, et al. Risk stratification with electrocardiographic-gated dobutamine stress technetium-99m sestamibi single-photon emission tomographic imaging: value of heart rate response and assessment of left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 781-788.
427. Danias PG, Ahlberg AW, Clark BA, 3rd, et al. Combined assessment of myocardial perfusion and left ventricular function with exercise technetium-99m sestamibi gated single-photon emission computed tomography can differentiate between ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1253-1258.
428. Danias PG, Papaioannou GI, Ahlberg AW, et al. Usefulness of electrocardiographic-gated stress technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography to differentiate ischemic from nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 94: 14-19.
429. Keng FY, Chang SM, Cwajg E, et al. Gated SPECT in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy

- undergoing transcatheter ethanol septal ablation. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 594-600.
430. Gill JS, Hunter GJ, Gane G, et al. Heterogeneity of the human myocardial sympathetic innervation: in vivo demonstration by iodine 123-labeled meta-iodobenzylguanidine scintigraphy. *Am Heart J* 1993; 126: 390-398.
431. Estorch M, Carrio I, Berna L, et al. Myocardial iodine-labeled metaiodobenzylguanidine 123 uptake relates to age. *J Nucl Cardiol* 1995; 2: 126-132.
432. Tsuchimochi S, Tamaki N, Tadamura E, et al. Age and gender differences in normal myocardial adrenergic neuronal function evaluated by iodine-123-MIBG imaging. *J Nucl Med* 1995; 36: 969-974.
433. Solanki KK, Bomanji J, Moyes J, et al. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG). *Nucl Med Commun* 1992; 13: 513-521.
434. Verberne HJ, Feenstra C, de Jong WM, et al. Influence of collimator choice and simulated clinical conditions on 123I-MIBG heart/mediastinum ratios: a phantom study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 1100-1107.
435. Matsuo S, Nakajima K, Okuda K, et al. Standardization of the heart-to-mediastinum ratio of 123I-labelled-metaiodobenzylguanidine uptake using the dual energy window method: feasibility of correction with different camera-collimator combinations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 560-566.
436. Matsunari I, Schricke U, Bengel FM, et al. Extent of cardiac sympathetic neuronal damage is determined by the area of ischemia in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101: 2579-2585.
437. McGhie AI, Corbett JR, Akers MS, et al. Regional cardiac adrenergic function using I-123 meta-iodobenzylguanidine tomographic imaging after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 67: 236-242.
438. Simula S, Lakka T, Laitinen T, et al. Cardiac adrenergic denervation in patients with non-Q-wave versus Q-wave myocardial infarction. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 816-821.
439. Stanton MS, Tuli MM, Radtke NL, et al. Regional sympathetic denervation after myocardial infarction in humans detected noninvasively using I-123-metaiodobenzylguanidine. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1519-1526.
440. Simoes MV, Barthel P, Matsunari I, et al. Presence of sympathetically denervated but viable myocardium and its electrophysiologic correlates after early revascularised, acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004; 25: 551-557.
441. Nakadate T, Nozawa T, Matsuki A, et al. Brief episode of myocardial ischemia before prolonged ischemia attenuates cardiac sympathetic nerve injury. *Circ J* 2006; 70: 919-925.
442. Kasama S, Toyama T, Kumakura H, et al. Effects of nicorandil on cardiac sympathetic nerve activity after reperfusion therapy in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 322-328.
443. Dae MW, Herre JM, O'Connell JW, et al. Scintigraphic assessment of sympathetic innervation after transmural versus nontransmural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1416-1423.
444. Simula S, Lakka T, Kuikka J, et al. Cardiac adrenergic innervation within the first 3 months after acute myocardial infarction. *Clin Physiol* 2000; 20: 366-373.
445. Ha JW, Lee JD, Jang Y, et al. 123I-MIBG myocardial scintigraphy as a noninvasive screen for the diagnosis of coronary artery spasm. *J Nucl Cardiol* 1998; 5: 591-597.
446. Sakata K, Shirotani M, Yoshida H, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine cardiac imaging to identify and localize vasospastic angina without significant coronary artery narrowing. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 370-376.
447. Taki J, Yasuhara S, Takamatsu T, et al. Value of iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in patients with vasospastic angina. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 229-234.
448. Watanabe K, Takahashi T, Miyajima S, et al. Myocardial sympathetic denervation, fatty acid metabolism, and left ventricular wall motion in vasospastic angina. *J Nucl Med* 2002; 43: 1476-1481.
449. Parthenakis FI, Prassopoulos VK, Koukouraki SI, et al. Segmental pattern of myocardial sympathetic denervation in idiopathic dilated cardiomyopathy: relationship to regional wall motion and myocardial perfusion abnormalities. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 15-22.
450. Yamazaki J, Muto H, Kabano T, et al. Evaluation of beta-blocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy—Clinical meaning of iodine 123-metaiodobenzylguanidine myocardial single-photon emission computed tomography. *Am Heart J* 2001; 141: 645-652.
451. Shimizu M, Ino H, Yamaguchi M, et al. Heterogeneity of cardiac sympathetic nerve activity and systolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2002; 43: 15-20.
452. Giordano A, Calcagni ML, Verrillo A, et al. Assessment of sympathetic innervation of the heart in diabetes mellitus using 123I-MIBG. *Diabetes Nutr Metab* 2000; 13: 350-355.
453. Hattori N, Tamaki N, Hayashi T, et al. Regional abnormality of iodine-123-MIBG in diabetic hearts. *J Nucl Med* 1996; 37: 1985-1990.
454. Schnell O, Hammer K, Muhr-Becker D, et al. Cardiac sympathetic dysinnervation in Type 2 diabetes mellitus with and without ECG-based cardiac autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2002; 16: 220-227.
455. Simoes MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 86: 975-981.
456. Banki NM, Kopelnik A, Dae MW, et al. Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Circulation* 2005; 112: 3314-3319.

457. Lerch H, Bartenstein P, Wichter T, et al. Sympathetic innervation of the left ventricle is impaired in arrhythmogenic right ventricular disease. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 207-212.
458. Wichter T, Hindricks G, Lerch H, et al. Regional myocardial sympathetic dysinnervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. An analysis using 123I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy. *Circulation* 1994; 89: 667-683.
459. Gohl K, Feistel H, Weikl A, et al. Congenital myocardial sympathetic dysinnervation (CMSD)—a structural defect of idiopathic long QT syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 14: 1544-1553.
460. Chevalier P, Rodriguez C, Bontemps L, et al. Non-invasive testing of acquired long QT syndrome: evidence for multiple arrhythmogenic substrates. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 386-398.
461. Wichter T, Matheja P, Eckardt L, et al. Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome. *Circulation* 2002; 105: 702-706.
462. Mitrani RD, Klein LS, Miles WM, et al. Regional cardiac sympathetic denervation in patients with ventricular tachycardia in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1344-1353.
463. Dae MW, De Marco T, Botvinick EH, et al. Scintigraphic assessment of MIBG uptake in globally denervated human and canine hearts—implications for clinical studies. *J Nucl Med* 1992; 33: 1444-1450.
464. De Marco T, Dae M, Yuen-Green MS, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphic assessment of the transplanted human heart: evidence for late reinnervation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 927-931.
465. Guertner C, Krause BJ, Klepzig H, Jr., et al. Sympathetic re-innervation after heart transplantation: dual-isotope neurotransmitter scintigraphy, norepinephrine content and histological examination. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 443-452.
466. Toba M, Ishida Y, Fukuchi K, et al. Sympathetic reinnervation demonstrated on serial iodine-123-metaiodobenzylguanidine SPECT images after cardiac transplantation. *J Nucl Med* 1998; 39: 1862-1864.
467. Braune S. The role of cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *Clin Auton Res* 2001; 11: 351-355.
468. Takatsu H, Nishida H, Matsuo H, et al. Cardiac sympathetic denervation from the early stage of Parkinson's disease: clinical and experimental studies with radiolabeled MIBG. *J Nucl Med* 2000; 41: 71-77.
469. Sakata K, Iida K, Motiduki N, et al. Frequency and characteristics of extremely low accumulation of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) in patients with and without cardiovascular diseases. *Ann Nucl Med* 2008; 22: 743-749.
470. de Milliano PA, van Eck-Smit BL, van Zwieten PA, et al. Relationship between cardiac metaiodobenzylguanidine uptake and hemodynamic, functional and neurohormonal parameters in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 693-697.
471. Henderson EB, Kahn JK, Corbett JR, et al. Abnormal I-123 metaiodobenzylguanidine myocardial washout and distribution may reflect myocardial adrenergic derangement in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1988; 78: 1192-1199.
472. Merlet P, Valette H, Dubois-Rande JL, et al. Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *J Nucl Med* 1992; 33: 471-477.
473. Schofer J, Spielmann R, Schuchert A, et al. Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy: a noninvasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1252-1258.
474. Imamura Y, Ando H, Mitsuoka W, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine images reflect intense myocardial adrenergic nervous activity in congestive heart failure independent of underlying cause. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1594-1599.
475. Merlet P, Dubois-Rande JL, Adnot S, et al. Myocardial beta-adrenergic desensitization and neuronal norepinephrine uptake function in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 10-16.
476. Matsuo S, Nakamura Y, Tsutamoto T, et al. Impairments of myocardial sympathetic activity may reflect the progression of myocardial damage or dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 407-412.
477. Terai H, Shimizu M, Ino H, et al. Changes in cardiac sympathetic nerve innervation and activity in pathophysiologic transition from typical to end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2003; 44: 1612-1617.
478. Sugiyama T, Kurata C, Tawarahara K, et al. Is abnormal iodine-123-MIBG kinetics associated with left ventricular dysfunction in patients with diabetes mellitus? *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 562-568.
479. Sakamaki F, Satoh T, Nagaya N, et al. Correlation between severity of pulmonary arterial hypertension and 123I-metaiodobenzylguanidine left ventricular imaging. *J Nucl Med* 2000; 41: 1127-1133.
480. Hongo M, Urushibata K, Kai R, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphic analysis of myocardial sympathetic innervation in patients with AL (primary) amyloidosis. *Am Heart J* 2002; 144: 122-129.
481. Imamura Y, Ando H, Ashihara T, et al. Myocardial adrenergic nervous activity is intensified in patients with heart failure without left ventricular volume or pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 371-375.
482. Rabinovitch MA, Rose CP, Rouleau JL, et al. Metaiodobenzylguanidine [¹³¹I] scintigraphy detects impaired myocardial sympathetic neuronal transport function of canine mechanical-overload heart failure. *Circ Res* 1987; 61: 797-804.

483. Rabinovitch MA, Rose CP, Schwab AJ, et al. A method of dynamic analysis of iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigrams in cardiac mechanical overload hypertrophy and failure. *J Nucl Med* 1993; 34: 589-600.
484. Tsutsui H, Ando S, Kubota T, et al. Abnormalities of cardiac sympathetic neuronal and left ventricular function in chronic mitral regurgitation: assessment by iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Am J Card Imaging* 1996; 10: 14-22.
485. Ohshima S, Isobe S, Izawa H, et al. Cardiac sympathetic dysfunction correlates with abnormal myocardial contractile reserve in dilated cardiomyopathy patients. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2061-2068.
486. Parthenakis FI, Patrianakos A, Prassopoulos V, et al. Relation of cardiac sympathetic innervation to proinflammatory cytokine levels in patients with heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1190-1194.
487. Arimoto T, Takeishi Y, Niizeki T, et al. Ongoing myocardial damage relates to cardiac sympathetic nervous disintegrity in patients with heart failure. *Ann Nucl Med* 2005; 19: 535-540.
488. Terai H, Shimizu M, Ino H, et al. Cardiac sympathetic nerve activity in patients with hypertrophic cardiomyopathy with malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 304-310.
489. Sipola P, Vanninen E, Aronen HJ, et al. Cardiac adrenergic activity is associated with left ventricular hypertrophy in genetically homogeneous subjects with hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2003; 44: 487-493.
490. Isobe S, Izawa H, Iwase M, et al. Cardiac 123I-MIBG reflects left ventricular functional reserve in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2005; 46: 909-916.
491. Diakakis GF, Parthenakis FI, Patrianakos AP, et al. Myocardial sympathetic innervation in patients with impaired glucose tolerance: relationship to subclinical inflammation. *Cardiovasc Pathol* 2008; 17: 172-177.
492. Shinohara T, Takahashi N, Yufu K, et al. Role of interleukin-6 levels in cardiovascular autonomic dysfunction in type 2 diabetic patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1616-1623.
493. Anan F, Yonemochi H, Masaki T, et al. Homocysteine levels are associated with the results of 123I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in type 2 diabetic patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 28-35.
494. Takahashi N, Anan F, Nakagawa M, et al. Hypoadiponectinemia in type 2 diabetes mellitus in men is associated with sympathetic overactivity as evaluated by cardiac 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Metabolism* 2007; 56: 919-924.
495. Anan F, Masaki T, Yonemochi H, et al. Hepatocyte growth factor levels are associated with the results of 123I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2009; 58: 167-173.
496. Imamura Y, Fukuyama T, Mochizuki T, et al. Prognostic value of iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging and cardiac natriuretic peptide levels in patients with left ventricular dysfunction resulting from cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 2001; 65: 155-160.
497. Nakata T, Miyamoto K, Doi A, et al. Cardiac death prediction and impaired cardiac sympathetic innervation assessed by MIBG in patients with failing and nonfailing hearts. *J Nucl Cardiol* 1998; 5: 579-590.
498. Nakata T, Wakabayashi T, Kyuma M, et al. Prognostic implications of an initial loss of cardiac metaiodobenzylguanidine uptake and diabetes mellitus in patients with left ventricular dysfunction. *J Card Fail* 2003; 9: 113-121.
499. Wakabayashi T, Nakata T, Hashimoto A, et al. Assessment of underlying etiology and cardiac sympathetic innervation to identify patients at high risk of cardiac death. *J Nucl Med* 2001; 42: 1757-1767.
500. Yamada T, Shimonagata T, Fukunami M, et al. Comparison of the prognostic value of cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and heart rate variability in patients with chronic heart failure: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 231-238.
501. Anastasiou-Nana MI, Terrovitis JV, Athanasoulis T, et al. Prognostic value of iodine-123-metaiodobenzylguanidine myocardial uptake and heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005; 96: 427-431.
502. Kasama S, Toyama T, Sumino H, et al. Prognostic value of serial cardiac 123I-MIBG imaging in patients with stabilized chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *J Nucl Med* 2008; 49: 907-914.
503. Akutsu Y, Kaneko K, Kodama Y, et al. The significance of cardiac sympathetic nervous system abnormality in the long-term prognosis of patients with a history of ventricular tachyarrhythmia. *J Nucl Med* 2009; 50: 61-67.
504. Kioka H, Yamada T, Mine T, et al. Prediction of sudden death in patients with mild-to-moderate chronic heart failure by using cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging. *Heart* 2007; 93: 1213-1218.
505. Nagahara D, Nakata T, Hashimoto A, et al. Predicting the need for an implantable cardioverter defibrillator using cardiac metaiodobenzylguanidine activity together with plasma natriuretic peptide concentration or left ventricular function. *J Nucl Med* 2008; 49: 225-233.
506. Paul M, Schafers M, Kies P, et al. Impact of sympathetic innervation on recurrent life-threatening arrhythmias in the follow-up of patients with idiopathic ventricular fibrillation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 866-870.
507. Tamaki S, Yamada T, Okuyama Y, et al. Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts sudden cardiac death independently of left ventricular ejection fraction in

- patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results from a comparative study with signal-averaged electrocardiogram, heart rate variability, and QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 426-435.
508. Nagamatsu H, Momose M, Kobayashi H, et al. Prognostic value of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine in patients with various heart diseases. *Ann Nucl Med* 2007; 21: 513-520.
 509. Sakata K, Iida K, Kudo M, et al. Prognostic value of I-123 metaiodobenzylguanidine imaging in vasospastic angina without significant coronary stenosis. *Circ J* 2005; 69: 171-176.
 510. Hiasa G, Hamada M, Saeki H, et al. Cardiac sympathetic nerve activity can detect congestive heart failure sensitively in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Chest* 2004; 126: 679-686.
 511. Nagamachi S, Fujita S, Nishii R, et al. Prognostic value of cardiac I-123 metaiodobenzylguanidine imaging in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: 34-42.
 512. Agostini D, Verberne HJ, Burchert W, et al. I-123-mIBG myocardial imaging for assessment of risk for a major cardiac event in heart failure patients: insights from a retrospective European multicenter study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 535-546.
 513. Verberne HJ, Brewster LM, Somsen GA, et al. Prognostic value of myocardial ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *Eur Heart J* 2008; 29: 1147-1159.
 514. Suwa M, Otake Y, Moriguchi A, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy for prediction of response to beta-blocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1997; 133: 353-358.
 515. Kakuchi H, Sasaki T, Ishida Y, et al. Clinical usefulness of ¹²³I meta-iodobenzylguanidine imaging in predicting the effectiveness of beta blockers for patients with idiopathic dilated cardiomyopathy before and soon after treatment. *Heart* 1999; 81: 148-152.
 516. Choi JY, Lee KH, Hong KP, et al. Iodine-123 MIBG imaging before treatment of heart failure with carvedilol to predict improvement of left ventricular function and exercise capacity. *J Nucl Cardiol* 2001; 8: 4-9.
 517. Fujimoto S, Amano H, Inoue A, et al. Usefulness of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in the prediction of cardiac events in patients with cardiomyopathy showing stabilization of symptoms or preserved cardiac function. *Ann Nucl Med* 2004; 18: 591-598.
 518. Fujimoto S, Inoue A, Hisatake S, et al. Usefulness of meta-[¹²³I]iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy for predicting cardiac events in patients with dilated cardiomyopathy who receive long-term beta blocker treatment. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 97-102.
 519. Cohen-Solal A, Rouzet F, Berdeaux A, et al. Effects of carvedilol on myocardial sympathetic innervation in patients with chronic heart failure. *J Nucl Med* 2005; 46: 1796-1803.
 520. Kasama S, Toyama T, Kumakura H, et al. Effect of spironolactone on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 574-581.
 521. Kasama S, Toyama T, Kumakura H, et al. Effects of candesartan on cardiac sympathetic nerve activity in patients with congestive heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 661-667.
 522. Kasama S, Toyama T, Sumino H, et al. Additive effects of spironolactone and candesartan on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Nucl Med* 2007; 48: 1993-2000.
 523. Tsutamoto T, Tanaka T, Sakai H, et al. Beneficial effect of perindopril on cardiac sympathetic nerve activity and brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: comparison with enalapril. *Circ J* 2008; 72: 740-746.
 524. Agostini D, Belin A, Amar MH, et al. Improvement of cardiac neuronal function after carvedilol treatment in dilated cardiomyopathy: a ¹²³I-MIBG scintigraphic study. *J Nucl Med* 2000; 41: 845-851.
 525. Fujimura M, Yasumura Y, Ishida Y, et al. Improvement in left ventricular function in response to carvedilol is accompanied by attenuation of neurohumoral activation in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2000; 6: 3-10.
 526. Kasama S, Toyama T, Kumakura H, et al. Addition of valsartan to an angiotensin-converting enzyme inhibitor improves cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular function in patients with congestive heart failure. *J Nucl Med* 2003; 44: 884-890.
 527. Lotze U, Kaepplinger S, Kober A, et al. Recovery of the cardiac adrenergic nervous system after long-term beta-blocker therapy in idiopathic dilated cardiomyopathy: assessment by increase in myocardial ¹²³I-metaiodobenzylguanidine uptake. *J Nucl Med* 2001; 42: 49-54.
 528. Takeishi Y, Atsumi H, Fujiwara S, et al. ACE inhibition reduces cardiac iodine-123-MIBG release in heart failure. *J Nucl Med* 1997; 38: 1085-1089.
 529. Nishioka SA, Martinelli Filho M, Brandao SC, et al. Cardiac sympathetic activity pre and post resynchronization therapy evaluated by ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 2007; 14: 852-859.
 530. Burri H, Sunthorn H, Somsen A, et al. Improvement in cardiac sympathetic nerve activity in responders to resynchronization therapy. *Europace* 2008; 10: 374-378.
 531. Erol-Yilmaz A, Verberne HJ, Schrama TA, et al. Cardiac resynchronization induces favorable neurohumoral changes. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 304-310.
 532. Knapp FF, Jr., Ambrose KR, Goodman MM. New radioiodinated methyl-branched fatty acids for cardiac studies. *Eur J Nucl Med* 1986; 12 Suppl: S39-44.
 533. Hashimoto A, Nakata T, Tsuchihashi K, et al. Postschismic

- functional recovery and BMIPP uptake after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 25-30.
534. Nakata T, Hashimoto A, Eguchi M. Cardiac BMIPP imaging in acute myocardial infarction. *Int J Card Imaging* 1999; 15: 21-26.
535. Schwaiger M, Schelbert HR, Ellison D, et al. Sustained regional abnormalities in cardiac metabolism after transient ischemia in the chronic dog model. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 336-347.
536. Fujibayashi Y, Yonekura Y, Takemura Y, et al. Myocardial accumulation of iodinated beta-methyl-branched fatty acid analogue, iodine-125-15-(p-iodophenyl)-3-(R,S) methylpentadecanoic acid (BMIPP), in relation to ATP concentration. *J Nucl Med* 1990; 31: 1818-1822.
537. Kawamoto M, Tamaki N, Yonekura Y, et al. Combined study with I-123 fatty acid and thallium-201 to assess ischemic myocardium: comparison with thallium redistribution and glucose metabolism. *Ann Nucl Med* 1994; 8: 47-54.
538. Kobayashi H, Kusakabe K, Momose M, et al. Evaluation of myocardial perfusion and fatty acid uptake using a single injection of iodine-123-BMIPP in patients with acute coronary syndromes. *J Nucl Med* 1998; 39: 1117-1122.
539. Sato H, Iwasaki T, Toyama T, et al. Prediction of functional recovery after revascularization in coronary artery disease using (18)F-FDG and (123)I-BMIPP SPECT. *Chest* 2000; 117: 65-72.
540. Yamagishi H, Akioka K, Takagi M, et al. Relation between the kinetics of thallium-201 in myocardial scintigraphy and myocardial metabolism in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 1998; 80: 28-34.
541. Kudoh T, Tadamura E, Tamaki N, et al. Iodinated free fatty acid and 201Tl uptake in chronically hypoperfused myocardium: histologic correlation study. *J Nucl Med* 2000; 41: 293-296.
542. Kumita S, Cho K, Nakajo H, et al. Simultaneous assessment of Tc-99m-sestamibi and I-123-BMIPP myocardial distribution in patients with myocardial infarction: evaluation of left ventricular function with ECG-gated myocardial SPECT. *Ann Nucl Med* 2000; 14: 453-459.
543. Tamaki N, Kawamoto M, Yonekura Y, et al. Regional metabolic abnormality in relation to perfusion and wall motion in patients with myocardial infarction: assessment with emission tomography using an iodinated branched fatty acid analog. *J Nucl Med* 1992; 33: 659-667.
544. Franken PR, De Geeter F, Dendale P, et al. Abnormal free fatty acid uptake in subacute myocardial infarction after coronary thrombolysis: correlation with wall motion and inotropic reserve. *J Nucl Med* 1994; 35: 1758-1765.
545. Fukushima Y, Toba M, Ishihara K, et al. Usefulness of 201Tl/123I-BMIPP dual-myocardial SPECT for patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. *Ann Nucl Med* 2008; 22: 363-369.
546. Kawai Y, Tsukamoto E, Nozaki Y, et al. Significance of reduced uptake of iodinated fatty acid analogue for the evaluation of patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1888-1894.
547. Morimoto K, Tomoda H, Yoshitake M, et al. Prediction of coronary artery lesions in unstable angina by iodine 123 beta-methyl iodophenyl pentadecanoic acid (BMIPP), a fatty acid analogue, single photon emission computed tomography at rest. *Angiology* 1999; 50: 639-648.
548. Takeishi Y, Fujiwara S, Atsumi H, et al. Iodine-123-BMIPP imaging in unstable angina: a guide for interventional strategy. *J Nucl Med* 1997; 38: 1407-1411.
549. Hashimoto A, Nakata T, Tamaki N, et al. Serial alterations and prognostic implications of myocardial perfusion and fatty acid metabolism in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2006; 70: 1466-1474.
550. Inaba Y, Bergmann SR. Diagnostic accuracy of beta-methyl-p-[123I]-iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) imaging: a meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2008; 15: 345-352.
551. Franken PR, Dendale P, De Geeter F, et al. Prediction of functional outcome after myocardial infarction using BMIPP and sestamibi scintigraphy. *J Nucl Med* 1996; 37: 718-722.
552. Fujino T, Ishii Y, Takeuchi T, et al. Recovery of BMIPP uptake and regional wall motion in insulin resistant patients following angioplasty for acute myocardial infarction. *Circ J* 2003; 67: 757-762.
553. Nakata T, Hashimoto A, Kobayashi H, et al. Outcome significance of thallium-201 and iodine-123-BMIPP perfusion-metabolism mismatch in preinfarction angina. *J Nucl Med* 1998; 39: 1492-1499.
554. Yamagishi H, Akioka K, Hirata K, et al. Effects of preinfarction angina on myocardial injury in patients with acute myocardial infarction: a study with resting 123I-BMIPP and 201Tl myocardial SPECT. *J Nucl Med* 2000; 41: 830-836.
555. Matsuo S, Nakamura Y, Takahashi M, et al. Myocardial metabolic abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy assessed by iodine-123-labeled beta-methyl-branched fatty acid myocardial scintigraphy and its relation to exercise-induced ischemia. *Jpn Circ J* 1998; 62: 167-172.
556. Sato A, Aonuma K, Nozato T, et al. Stunned myocardium in transient left ventricular apical ballooning: a serial study of dual I-123 BMIPP and Tl-201 SPECT. *J Nucl Cardiol* 2008; 15: 671-679.
557. Matsuki T, Tamaki N, Nakata T, et al. Prognostic value of fatty acid imaging in patients with angina pectoris without prior myocardial infarction: comparison with stress thallium imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1585-1591.
558. Saitoh M, Hasegawa K, Kondoh T, et al. Detection of coronary artery disease using 12-lead electrocardiogram and simultaneous dual myocardial imaging with iodine-123-beta-methyl iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) and thallium-201 in patients with unstable angina. *Intern Med* 1995; 34: 1064-1070.

559. Takeishi Y, Sukekawa H, Saito H, et al. Clinical significance of decreased myocardial uptake of 123I-BMIPP in patients with stable effort angina pectoris. *Nucl Med Commun* 1995; 16: 1002-1008.
560. Yamabe H, Abe H, Yokoyama M, et al. Resting 123I-BMIPP scintigraphy in diagnosis of effort angina pectoris with reference to subsets of the disease. *Ann Nucl Med* 1998; 12: 139-144.
561. Fukuzawa S, Ozawa S, Shimada K, et al. Prognostic values of perfusion-metabolic mismatch in Tl-201 and BMIPP scintigraphic imaging in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction undergoing revascularization. *Ann Nucl Med* 2002; 16: 109-115.
562. Dilsizian V, Bateman TM, Bergmann SR, et al. Metabolic imaging with beta-methyl-p-[(123)I]-iodophenyl-pentadecanoic acid identifies ischemic memory after demand ischemia. *Circulation* 2005; 112: 2169-2174.
563. Matsunari I, Fujino S, Taki J, et al. Impaired fatty acid uptake in ischemic but viable myocardium identified by thallium-201 reinjection. *Am Heart J* 1996; 131: 458-465.
564. Shimonagata T, Nanto S, Kusuoka H, et al. Metabolic changes in hibernating myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty and the relation between recovery in left ventricular function and free fatty acid metabolism. *Am J Cardiol* 1998; 82: 559-563.
565. Taki J, Nakajima K, Matsunari I, et al. Impairment of regional fatty acid uptake in relation to wall motion and thallium-201 uptake in ischaemic but viable myocardium: assessment with iodine-123-labelled beta-methyl-branched fatty acid. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 1385-1392.
566. Taki J, Nakajima K, Matsunari I, et al. Assessment of improvement of myocardial fatty acid uptake and function after revascularization using iodine-123-BMIPP. *J Nucl Med* 1997; 38: 1503-1510.
567. Hatano T, Chikamori T, Usui Y, et al. Diagnostic significance of positive I-123 BMIPP despite negative stress Tl-201 myocardial imaging in patients with suspected coronary artery disease. *Circ J* 2006; 70: 184-189.
568. Takeishi Y, Atsumi H, Fujiwara S, et al. Fatty acid metabolic imaging with 123I-BMIPP for the diagnosis of coronary artery disease: application to patients with diabetes mellitus and hyperlipidaemia. *Nucl Med Commun* 1996; 17: 675-680.
569. Ueshima K, Miyakawa T, Taniguchi Y, et al. The incidence of discrepant regional myocardial uptake between 201 thallium and 123 I-BMIPP SPECT in patients with coronary heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002; 18: 273-278.
570. Nakajima K, Shimizu K, Taki J, et al. Utility of iodine-123-BMIPP in the diagnosis and follow-up of vasospastic angina. *J Nucl Med* 1995; 36: 1934-1940.
571. Watanabe K, Ohta Y, Toba K, et al. Abnormal fatty acid metabolism in patients with coronary vasospasm. *Ann Nucl Med* 1999; 13: 33-41.
572. Kawai Y, Tsukamoto E, Nozaki Y, et al. Use of 123I-BMIPP single-photon emission tomography to estimate areas at risk following successful revascularization in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1390-1395.
573. Fukuzawa S, Ozawa S, Inagaki M, et al. Nicorandil affords cardioprotection in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty: assessment with thallium-201/iodine-123 BMIPP dual SPECT. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 447-453.
574. Fukuzawa S, Ozawa S, Inagaki M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy affects myocardial fatty acid metabolism after acute myocardial infarction. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 23-28.
575. Hashimoto A, Nakata T, Wakabayashi T, et al. Limitations of spontaneous reperfusion and conventional medical therapy to afford myocardial protection through antecedent angina pectoris in acute myocardial infarction. *Ann Nucl Med* 1999; 13: 337-346.
576. Isobe S, Okada M, Ando A, et al. Clinical significance of changes in electrocardiographic R-wave voltage on chest leads in patients with acute anterior myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2002; 35: 173-180.
577. Inoue A, Fujimoto S, Yamashina S, et al. Prediction of cardiac events in patients with dilated cardiomyopathy using 123I-BMIPP and 201Tl myocardial scintigraphy. *Ann Nucl Med* 2007; 21: 399-404.
578. Chikamori T, Fujita H, Nanasato M, et al. Prognostic value of I-123 15-(p-iodophenyl)-3-(R,S) methylpentadecanoic acid myocardial imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2005; 12: 172-178.
579. Nanasato M, Hirayama H, Ando A, et al. Incremental predictive value of myocardial scintigraphy with 123I-BMIPP in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1512-1521.
580. Nakata T, Kobayashi T, Tamaki N, et al. Prognostic value of impaired myocardial fatty acid uptake in patients with acute myocardial infarction. *Nucl Med Commun* 2000; 21: 897-906.
581. Nishimura T, Nishimura S, Kajiya T, et al. Prediction of functional recovery and prognosis in patients with acute myocardial infarction by 123I-BMIPP and 201Tl myocardial single photon emission computed tomography: a multicenter trial. *Ann Nucl Med* 1998; 12: 237-248.
582. Tamaki N, Tadamura E, Kudoh T, et al. Prognostic value of iodine-123 labelled BMIPP fatty acid analogue imaging in patients with myocardial infarction. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 272-279.
583. Kurata C, Tawarahara K, Taguchi T, et al. Myocardial emission computed tomography with iodine-123-labeled beta-methyl-branched fatty acid in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1992; 33: 6-13.
584. Kawakami Y, Shimada S, Sakai Y, et al. Do repolarization abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy represent impaired fatty acid utilization? An observation with QRST

- isointegral maps. *J Electrocardiol* 1997; 30: 21-29.
585. Nakamura T, Sugihara H, Kinoshita N, et al. Can serum carnitine levels distinguish hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive hearts? *Hypertension* 2000; 36: 215-219.
586. Narita M, Kurihara T. Scintigraphic assessment of patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy with ST-T changes without apparent cause. *Clin Nucl Med* 2002; 27: 641-647.
587. Nishimura T, Uehara T, Shimonagata T, et al. Clinical results with beta-methyl-p-(123I)iodophenylpentadecanoic acid, single-photon emission computed tomography in cardiac disease. *J Nucl Cardiol* 1994; 1: S65-71.
588. Ohtsuki K, Sugihara H, Kuribayashi T, et al. Impairment of BMIPP accumulation at junction of ventricular septum and left and right ventricular free walls in hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1999; 40: 2007-2013.
589. Nakayama H, Morozumi T, Nanto S, et al. Abnormal myocardial free fatty acid utilization deteriorates with morphological changes in the hypertensive heart. *Jpn Circ J* 2001; 65: 783-787.
590. Otsuka Y, Nakatani S, Fukuchi K, et al. Clinical significance of iodine-123-15-(p-iodophenyl)-3-R, S-methylpentadecanoic acid myocardial scintigraphy in patients with aortic valve disease. *Circ J* 2002; 66: 41-46.
591. Nishimura T, Nagata S, Uehara T, et al. Prognosis of hypertrophic cardiomyopathy: assessment by 123I-BMIPP (beta-methyl-p-(123I)iodophenyl pentadecanoic acid) myocardial single photon emission computed tomography. *Ann Nucl Med* 1996; 10: 71-78.
592. Ito T, Hoshida S, Nishino M, et al. Relationship between evaluation by quantitative fatty acid myocardial scintigraphy and response to beta-blockade therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1811-1816.
593. Sasaki R, Mitani I, Usui T, et al. Clinical value of iodine-123 beta-methyliodophenyl pentadecanoic acid (BMIPP) myocardial single photon emission computed tomography for predicting cardiac death among patients with chronic heart failure. *Circ J* 2003; 67: 918-924.
594. Watanabe K, Sekiya M, Tsuruoka T, et al. Usefulness of (123I)-BMIPP with myocardial imaging for evaluation of the efficacy of drug therapy in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2001; 7: 257-264.
595. Yazaki Y, Isobe M, Takahashi W, et al. Assessment of myocardial fatty acid metabolic abnormalities in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy using 123I BMIPP SPECT: correlation with clinicopathological findings and clinical course. *Heart* 1999; 81: 153-159.
596. Yoshinaga K, Tahara M, Torii H, et al. Myocardial scintigraphy using iodine-123 15-(p-iodophenyl)-3-R, S-methylpentadecanoic acid predicts the response to beta-blocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy but does not reflect therapeutic effect. *J Cardiol* 2000; 35: 343-351.
597. Ishida Y, Nagata S, Uehara T, et al. Clinical analysis of myocardial perfusion and metabolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy by single photon emission tomography and positron emission tomography. *J Cardiol* 2001; 37 Suppl 1: 121-128.
598. Tadamura E, Kudoh T, Hattori N, et al. Impairment of BMIPP uptake precedes abnormalities in oxygen and glucose metabolism in hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1998; 39: 390-396.
599. Nakamura T, Sugihara H, Kinoshita N, et al. Serum carnitine concentrations in patients with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy: relationship with impaired myocardial fatty acid metabolism. *Clin Sci (Lond)* 1999; 97: 493-501.
600. Kitagawa K, Takeda K, Saito K, et al. Differences in fatty acid metabolic disorder between ischemic myocardium and doxorubicin-induced myocardial damage: assessment using BMIPP dynamic SPECT with analysis by the Rutland method. *J Nucl Med* 2002; 43: 1286-1294.
601. Saito K, Takeda K, Imanaka-Yoshida K, et al. Assessment of fatty acid metabolism in taxan-induced myocardial damage with iodine-123 BMIPP SPECT: comparative study with myocardial perfusion, left ventricular function, and histopathological findings. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 481-488.
602. Saito K, Takeda K, Okamoto S, et al. Detection of doxorubicin cardiotoxicity by using iodine-123 BMIPP early dynamic SPECT: quantitative evaluation of early abnormality of fatty acid metabolism with the Rutland method. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 553-561.
603. Nozaki S, Tanaka T, Yamashita S, et al. CD36 mediates long-chain fatty acid transport in human myocardium: complete myocardial accumulation defect of radiolabeled long-chain fatty acid analog in subjects with CD36 deficiency. *Mol Cell Biochem* 1999; 192: 129-135.
604. Tanaka T, Nakata T, Oka T, et al. Defect in human myocardial long-chain fatty acid uptake is caused by FAT/CD36 mutations. *J Lipid Res* 2001; 42: 751-759.
605. Kudoh T, Tamaki N, Magata Y, et al. Metabolism substrate with negative myocardial uptake of iodine-123-BMIPP. *J Nucl Med* 1997; 38: 548-553.
606. Okamoto F, Tanaka T, Sohmiya K, et al. CD36 abnormality and impaired myocardial long-chain fatty acid uptake in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1998; 62: 499-504.
607. Tanaka T, Sohmiya K, Kawamura K. Is CD36 deficiency an etiology of hereditary hypertrophic cardiomyopathy? *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 121-127.
608. Nakamura T, Sugihara H, Inaba T, et al. CD36 deficiency has little influence on the pathophysiology of hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 1253-1259.
609. Lyons KP, Olson HG, Aronow WS. Sensitivity and specificity of Tc-99m-pyrophosphate myocardial scintigraphy for the detection of acute myocardial infarction. *Clin Nucl Med* 1980; 5: 8-12.
610. Turi ZG, Rutherford JD, Roberts R, et al.

- Electrocardiographic, enzymatic and scintigraphic criteria of acute myocardial infarction as determined from study of 726 patients (A MILIS Study). *Am J Cardiol* 1985; 55: 1463-1468.
611. Wynne J, Holman BL. Acute myocardial infarct scintigraphy with infarct-avid radiotracers. *Med Clin North Am* 1980; 64: 119-144.
612. Codini MA, Turner DA, Battle WE, et al. Value and limitations of technetium-99m stannous pyrophosphate in the detection of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1979; 98: 752-762.
613. Massie BM, Botvinick EH, Werner JA, et al. Myocardial scintigraphy with technetium-99m stannous pyrophosphate: an insensitive test for nontransmural myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1979; 43: 186-192.
614. Prasquier R, Taradash MR, Botvinick EH, et al. The specificity of the diffuse pattern of cardiac uptake in myocardial infarction imaging with technetium-99m stannous pyrophosphate. *Circulation* 1977; 55: 61-66.
615. Bourgeois P, Depaeppe A, Demey P, et al. The contribution of 99mTc-pyrophosphate tomoscintigraphy in the evaluation of necrotic myocardial lesions. *Acta Cardiol* 1989; 44: 195-202.
616. Howarth DM, Southee AE, Allen LW, et al. 99Tcm-pyrophosphate myocardial scintigraphy: the role of volume-rendered three-dimensional imaging in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Nucl Med Commun* 1995; 16: 558-565.
617. Tamaki N, Mukai T, Ishii Y, et al. Clinical evaluation of 99mTc-pyrophosphate myocardial emission computed tomography: comparison with planar imaging. *Eur J Nucl Med* 1984; 9: 106-111.
618. Jansen DE, Corbett JR, Wolfe CL, et al. Quantification of myocardial infarction: a comparison of single photon-emission computed tomography with pyrophosphate to serial plasma MB-creatine kinase measurements. *Circulation* 1985; 72: 327-333.
619. Krause T, Joseph A, Kutzner C, et al. Acute myocardial infarction delineated by noninvasive thallium-201/technetium-99m pyrophosphate tomography. *Nucl Med Commun* 1990; 11: 617-629.
620. Krause T, Zeiher A, Kasper W, et al. Combined thallium 201/technetium 99m-labeled pyrophosphate tomography for identification of the "culprit" vessel in acute myocardial infarction. *J Nucl Cardiol* 1996; 3: 105-113.
621. Kawaguchi K, Sone T, Tsuboi H, et al. Quantitative estimation of infarct size by simultaneous dual radionuclide single photon emission computed tomography: comparison with peak serum creatine kinase activity. *Am Heart J* 1991; 121: 1353-1360.
622. Corbett JR, Lewis SE, Wolfe CL, et al. Measurement of myocardial infarct size by technetium pyrophosphate single-photon tomography. *Am J Cardiol* 1984; 54: 1231-1236.
623. Holman BL, Goldhaber SZ, Kirsch CM, et al. Measurement of infarct size using single photon emission computed tomography and technetium-99m pyrophosphate: a description of the method and comparison with patient prognosis. *Am J Cardiol* 1982; 50: 503-511.
624. Perez-Gonzalez J, Botvinick EH, Dunn R, et al. The late prognostic value of acute scintigraphic measurement of myocardial infarction size. *Circulation* 1982; 66: 960-971.
625. Holman BL, Chisholm RJ, Braunwald E. The prognostic implications of acute myocardial infarct scintigraphy with 99mTc-pyrophosphate. *Circulation* 1978; 57: 320-326.
626. Isoda H, Itagaki Y, Nomura N, et al. Dual radionuclide single-photon emission computed tomography in the prediction of further ischemic risk after acute myocardial infarction. *Ann Nucl Med* 1998; 12: 179-183.
627. Isoda H, Itagaki Y, Nomura N, et al. Usefulness of dual SPECT with Tc-99m pyrophosphate and Tl-201 to predict further events after acute myocardial infarction with single-vessel coronary artery disease. *Clin Nucl Med* 1999; 24: 227-231.
628. Croft CH, Rude RE, Lewis SE, et al. Comparison of left ventricular function and infarct size in patients with and without persistently positive technetium-99m pyrophosphate myocardial scintigrams after myocardial infarction: analysis of 357 patients. *Am J Cardiol* 1984; 53: 421-428.
629. Minamiji K, Takeuchi M, Fujino M, et al. Prognostic value and limitation of doughnut pattern of technetium-99m pyrophosphate myocardial uptake in acute anterior infarction. *Jpn Circ J* 1987; 51: 363-373.
630. Kondo M, Yuzuki Y, Arai H, et al. Comparison of early myocardial technetium-99m pyrophosphate uptake to early peaking of creatine kinase and creatine kinase-MB as indicators of early reperfusion in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60: 762-765.
631. Kondo M, Yuzuki Y, Shimizu H, et al. The scoring system for early technetium-99m pyrophosphate scintigraphy as a method of evaluation of limiting the myocardial infarct size by thrombolysis. *Jpn Circ J* 1991; 55: 1045-1049.
632. Hashimoto T, Kambara H, Fudo T, et al. Significance of technetium-99m/thallium-201 overlap on simultaneous dual emission computed tomography in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1181-1186.
633. Sakata K, Yoshida H, Ono N, et al. Implications of delayed image on simultaneous thallium-201/technetium-99m pyrophosphate dual emission computed tomography early after acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1993; 57: 27-36.
634. Akutsu Y, Kaneko K, Kodama Y, et al. Technetium-99m pyrophosphate/thallium-201 dual-isotope SPECT imaging predicts reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction after reperfusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 230-236.
635. Schofer J, Sheehan FH, Spielmann R, et al. Recovery of left ventricular function after myocardial infarction can be predicted immediately after thrombolysis by semiquantitative intracoronary thallium and technetium pyrophosphate

- scintigraphy. *Eur Heart J* 1988; 9: 1088-1097.
636. Schofer J, Spielmann RP, Bromel T, et al. Thallium-201/technetium-99m pyrophosphate overlap in patients with acute myocardial infarction after thrombolysis: prediction of depressed wall motion despite thallium uptake. *Am Heart J* 1986; 112: 291-295.
637. Asano H, Sone T, Tsuboi H, et al. Diagnosis of right ventricular infarction by overlap images of simultaneous dual emission computed tomography using technetium-99m pyrophosphate and thallium-201. *Am J Cardiol* 1993; 71: 902-908.
638. Legrand V, Rigo P, Smeets JP, et al. Right ventricular myocardial infarction diagnosed by 99 m technetium pyrophosphate scintigraphy: clinical course and follow-up. *Eur Heart J* 1983; 4: 9-19.
639. Klausner SC, Botvinick EH, Shames D, et al. The application of radionuclide infarct scintigraphy to diagnose perioperative myocardial infarction following revascularization. *Circulation* 1977; 56: 173-181.
640. Righetti A, O'Rourke RA, Schelbert H, et al. Usefulness of preoperative and postoperative Tc-99m (Sn)-pyrophosphate scans in patients with ischemic and valvular heart disease. *Am J Cardiol* 1977; 39: 43-49.
641. Falk RH, Lee VW, Rubinow A, et al. Sensitivity of technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy in diagnosing cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 1983; 51: 826-830.
642. Gertz MA, Brown ML, Hauser MF, et al. Utility of technetium Tc 99m pyrophosphate bone scanning in cardiac amyloidosis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1039-1044.
643. Eriksson P, Backman C, Bjerle P, et al. Non-invasive assessment of the presence and severity of cardiac amyloidosis. A study in familial amyloidosis with polyneuropathy by cross sectional echocardiography and technetium-99m pyrophosphate scintigraphy. *Br Heart J* 1984; 52: 321-326.
644. Wizenberg TA, Muz J, Sohn YH, et al. Value of positive myocardial technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy in the noninvasive diagnosis of cardiac amyloidosis. *Am Heart J* 1982; 103: 468-473.
645. Krause T, Hohnloser SH, Kasper W, et al. Assessment of acute myocardial necrosis after cardiopulmonary resuscitation and cardioversion by means of combined thallium-201/technetium-99m pyrophosphate tomography. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 1286-1291.
646. Hirose Y, Ishida Y, Hayashida K, et al. Myocardial involvement in patients with sarcoidosis. An analysis of 75 patients. *Clin Nucl Med* 1994; 19: 522-526.
647. Okayama K, Kurata C, Tawarahara K, et al. Diagnostic and prognostic value of myocardial scintigraphy with thallium-201 and gallium-67 in cardiac sarcoidosis. *Chest* 1995; 107: 330-334.
648. Futamatsu H, Suzuki J, Adachi S, et al. Utility of gallium-67 scintigraphy for evaluation of cardiac sarcoidosis with ventricular tachycardia. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006; 22: 443-448.
649. Momose M, Kadoya M, Koshikawa M, et al. Usefulness of 67Ga SPECT and integrated low-dose CT scanning (SPECT/CT) in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Ann Nucl Med* 2007; 21: 545-551.
650. Bouhour JB, Helias J, de Lajarte AY, et al. Detection of myocarditis during the first year after discovery of a dilated cardiomyopathy by endomyocardial biopsy and gallium-67 myocardial scintigraphy: prospective multicentre French study of 91 patients. *Eur Heart J* 1988; 9: 520-528.
651. O'Connell JB, Henkin RE, Robinson JA, et al. Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-proven myocarditis. *Circulation* 1984; 70: 58-62.
652. O'Connell JB, Robinson JA, Henkin RE, et al. Immunosuppressive therapy in patients with congestive cardiomyopathy and myocardial uptake of gallium-67. *Circulation* 1981; 64: 780-786.
653. Ivancevic V, Munz DL. Nuclear medicine imaging of endocarditis. *Q J Nucl Med* 1999; 43: 93-99.
654. Menegueti JC, Camargo EE, Soares J, Jr., et al. Gallium-67 imaging in human heart transplantation: correlation with endomyocardial biopsy. *J Heart Transplant* 1987; 6: 171-176.
655. Bocchi EA, Mocelin AO, de Moraes AV, et al. Comparison between two strategies for rejection detection after heart transplantation: routine endomyocardial biopsy versus gallium-67 cardiac imaging. *Transplant Proc* 1997; 29: 586-588.
656. Bisi G, Sciagra R, Bull U, et al. Assessment of ventricular function with first-pass radionuclide angiography using technetium 99m hexakis-2-methoxyisobutylisonitrile: a European multicentre study. *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 178-183.
657. Green MV, Bacharach SL, Borer JS, et al. A theoretical comparison of first-pass and gated equilibrium methods in the measurement of systolic left ventricular function. *J Nucl Med* 1991; 32: 1801-1807.
658. Nichols K, DePuey EG, Gooneratne N, et al. First-pass ventricular ejection fraction using a single-crystal nuclear camera. *J Nucl Med* 1994; 35: 1292-1300.
659. Nusynowitz ML, Benedetto AR, Walsh RA, et al. First-pass angler camera radiocardiography: biventricular ejection fraction, flow, and volume measurements. *J Nucl Med* 1987; 28: 950-959.
660. Vainio P, Jurvelin J, Kuikka J, et al. Analysis of left ventricular function from gated first-pass and multiple gated equilibrium acquisitions. *Int J Card Imaging* 1992; 8: 243-247.
661. Johnson LL, Lawson MA, Blackwell GG, et al. Optimizing the method to calculate right ventricular ejection fraction from first-pass data acquired with a multicrystal camera. *J Nucl Cardiol* 1995; 2: 372-379.
662. Hambye AS, Verbeke KA, Vandermeiren RP, et al. Comparison of modified technetium-99m albumin and technetium-99m red blood cells for equilibrium

- ventriculography. *J Nucl Med* 1997; 38: 1521-1528.
663. Nishimura T, Hamada S, Hayashida K, et al. Cardiac blood-pool scintigraphy using technetium-99m DTPA-HSA: comparison with in vivo technetium-99m RBC labeling. *J Nucl Med* 1989; 30: 1713-1717.
664. Bartlett ML, Srinivasan G, Barker WC, et al. Left ventricular ejection fraction: comparison of results from planar and SPECT gated blood-pool studies. *J Nucl Med* 1996; 37: 1795-1799.
665. Stadius ML, Williams DL, Harp G, et al. Left ventricular volume determination using single-photon emission computed tomography. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1185-1191.
666. Higuchi T, Taki J, Nakajima K, et al. Left ventricular ejection and filling rate measurement based on the automatic edge detection method of ECG-gated blood pool single-photon emission tomography. *Ann Nucl Med* 2004; 18: 507-511.
667. Germano G. Automatic analysis of ventricular function by nuclear imaging. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13: 425-429.
668. Hoilund-Carlsen PF, Lauritzen SL, Marving J, et al. The reliability of measuring left ventricular ejection fraction by radionuclide cardiography: evaluation by the method of variance components. *Br Heart J* 1988; 59: 653-662.
669. Slutsky RA, Bhargava V, Higgins CB. The accuracy of radionuclide ventriculography in the analysis of left ventricular ejection fraction. *Comput Biomed Res* 1983; 16: 234-246.
670. Alcan KE, Robeson W, Graham MC, et al. Fourier amplitude and phase analysis in the clinical evaluation of patients with cardiomyopathy. *Clin Nucl Med* 1984; 9: 314-323.
671. Botvinick EH. Scintigraphic blood pool and phase image analysis: the optimal tool for the evaluation of resynchronization therapy. *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 424-428.
672. Fauchier L, Marie O, Casset-Senon D, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy: a prognostic study with fourier phase analysis of radionuclide angioscintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2022-2030.
673. Mester J, Preda I, Kozmann G, et al. Detection and localization of ventricular preexcitation in Wolff-Parkinson-White syndrome (comparative study with body surface mapping). *Nucl Med Commun* 1986; 7: 497-504.
674. Muramatsu T, Matsumoto K, Nishimura S. Efficacy of the phase images in Fourier analysis using gated cardiac POOL-SPECT for determining the indication for cardiac resynchronization therapy. *Circ J* 2005; 69: 1521-1526.
675. Nakajima K, Bunko H, Tada A, et al. Nuclear tomographic phase analysis: localization of accessory conduction pathway in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J* 1985; 109: 809-815.
676. Tse HF, Yu C, Wong KK, et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1451-1458.
677. Yiannikas J, MacIntyre WJ, Underwood DA, et al. Prediction of improvement in left ventricular function after ventricular aneurysmectomy using Fourier phase and amplitude analysis of radionuclide cardiac blood pool scans. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1308-1312.
678. Breitenbucher A, Pfisterer M, Hoffmann A, et al. Long-term follow-up of patients with silent ischemia during exercise radionuclide angiography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 999-1003.
679. Iqbal A, Gibbons RJ, Zinsmeister AR, et al. Prognostic value of exercise radionuclide angiography in a population-based cohort of patients with known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 74: 119-124.
680. Johnson SH, Bigelow C, Lee KL, et al. Prediction of death and myocardial infarction by radionuclide angiocardiology in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67: 919-926.
681. Jones RH, Johnson SH, Bigelow C, et al. Exercise radionuclide angiocardiology predicts cardiac death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991; 84(Suppl): I52-58.
682. Kelion AD, Banning AP, Gardner MA, et al. Exercise equilibrium radionuclide angiography predicts long-term cardiac prognosis in patients with abdominal aortic aneurysm being considered for surgery. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 249-254.
683. Palmeri ST, Bonow RO, Myers CE, et al. Prospective evaluation of doxorubicin cardiotoxicity by rest and exercise radionuclide angiography. *Am J Cardiol* 1986; 58: 607-613.
684. Shigeyama T, Yanagisawa A, Ishikawa K. The role of exercise radionuclide angiocardiology in predicting future cardiac events in patients with acute myocardial infarction. *J Nucl Med* 2000; 41: 965-972.
685. Zhu WX, Gibbons RJ, Bailey KR, et al. Pre-discharge exercise radionuclide angiography in predicting multivessel coronary artery disease and subsequent cardiac events after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74: 554-559.
686. Coma-Canella I, del Val Gomez Martinez M, Terol I, et al. Radionuclide assessment of right ventricular contractile reserve after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74: 982-986.
687. Garty I, Barzilay J, Bloch L, et al. The diagnosis and early complications of right ventricular infarction. *Eur J Nucl Med* 1984; 9: 453-460.
688. Legrand V, Chevigne M, Foulon J, et al. Evaluation of right-ventricular function by gated blood-pool scintigraphy. *J Nucl Med* 1983; 24: 886-893.
689. Palagi B, Baroffio R, Picozzi R, et al. Radionuclide assessment of right-ventricular involvement in inferior acute myocardial infarction: clinical correlations and in-hospital follow-up. *Eur J Nucl Med* 1985; 10: 235-240.
690. Reduto LA, Berger HJ, Cohen LS, et al. Sequential

- radionuclide assessment of left and right ventricular performance after acute transmural myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1978; 89: 441-447.
691. Sakata K, Yoshino H, Kurihara H, et al. Prognostic significance of persistent right ventricular dysfunction as assessed by radionuclide angiography in patients with inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85: 939-944.
692. Le Guludec D, Gauthier H, Porcher R, et al. Prognostic value of radionuclide angiography in patients with right ventricular arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 1972-1976.
693. Harris PJ, Harrell FE, Jr., Lee KL, et al. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979; 60: 1259-1269.
694. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, et al. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation* 1982; 66: 562-568.
695. Hongo M, Fujii T, Hirayama J, et al. Radionuclide angiographic assessment of left ventricular diastolic filling in amyloid heart disease: a study of patients with familial amyloid polyneuropathy. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 48-53.
696. Lu P. Monitoring cardiac function in patients receiving doxorubicin. *Semin Nucl Med* 2005; 35: 197-201.
697. Mitani I, Jain D, Joska TM, et al. Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiography in the current era. *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 132-139.
698. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiography. *N Engl J Med* 1979; 300: 278-283.
699. Feldman AM, Lorell BH, Reis SE. Trastuzumab in the treatment of metastatic breast cancer : anticancer therapy versus cardiotoxicity. *Circulation* 2000; 102: 272-274.
700. Lopez M, Vici P, Di Lauro K, et al. Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1998; 16: 86-92.
701. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, et al. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991; 84: 1625-1635.
702. Borer JS, Hochreiter C, Herrold EM, et al. Prediction of indications for valve replacement among asymptomatic or minimally symptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular performance. *Circulation* 1998; 97: 525-534.
703. Machac J, Bacharach SL, Bateman TM, et al. Positron emission tomography myocardial perfusion and glucose metabolism imaging. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: e121-151.
704. Knuuti MJ, Nuutila P, Ruotsalainen U, et al. Euglycemic hyperinsulinemic clamp and oral glucose load in stimulating myocardial glucose utilization during positron emission tomography. *J Nucl Med* 1992; 33: 1255-1262.
705. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007; 356: 830-840.
706. Yoshinaga K, Chow BJ, deKemp RA, et al. Application of cardiac molecular imaging using positron emission tomography in evaluation of drug and therapeutics for cardiovascular disorders. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 903-932.
707. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1318-1333.
708. Beanlands RS, Ruddy TD, deKemp RA, et al. Positron emission tomography and recovery following revascularization (PARR-1): the importance of scar and the development of a prediction rule for the degree of recovery of left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1735-1743.
709. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2002-2012.
710. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, et al. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1151-1158.
711. Auerbach MA, Schoder H, Hoh C, et al. Prevalence of myocardial viability as detected by positron emission tomography in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 2921-2926.
712. Di Carli MF, Davidson M, Little R, et al. Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1994; 73: 527-533.
713. Eitzman D, al-Aouar Z, Kanter HL, et al. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 559-565.
714. Gerber BL, Ordoubadi FF, Wijns W, et al. Positron emission tomography using(18)F-fluoro-deoxyglucose and euglycaemic hyperinsulinaemic glucose clamp: optimal criteria for the prediction of recovery of post-ischaemic left ventricular dysfunction. Results from the European Community Concerted Action Multicenter study on use of(18)F-fluoro-deoxyglucose Positron Emission Tomography for the Detection of Myocardial Viability. *Eur Heart J* 2001; 22: 1691-1701.
715. Go RT, MacIntyre WJ, Cook SA, et al. The incidence of

- scintigraphically viable and nonviable tissue by rubidium-82 and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging in patients with prior infarction and left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol* 1996; 3: 96-104.
716. Haas F, Augustin N, Holper K, et al. Time course and extent of improvement of dysfunctioning myocardium in patients with coronary artery disease and severely depressed left ventricular function after revascularization: correlation with positron emission tomographic findings. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1927-1934.
717. Haas F, Haehnel CJ, Picker W, et al. Preoperative positron emission tomographic viability assessment and perioperative and postoperative risk in patients with advanced ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1693-1700.
718. Landoni C, Lucignani G, Paolini G, et al. Assessment of CABG-related risk in patients with CAD and LVD. Contribution of PET with [18F]FDG to the assessment of myocardial viability. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999; 40: 363-372.
719. Lee KS, Marwick TH, Cook SA, et al. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 1994; 90: 2687-2694.
720. Tamaki N, Kawamoto M, Takahashi N, et al. Prognostic value of an increase in fluorine-18 deoxyglucose uptake in patients with myocardial infarction: comparison with stress thallium imaging. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1621-1627.
721. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986; 314: 884-888.
722. vom Dahl J, Althoefer C, Sheehan FH, et al. Effect of myocardial viability assessed by technetium-99m-sestamibi SPECT and fluorine-18-FDG PET on clinical outcome in coronary artery disease. *J Nucl Med* 1997; 38: 742-748.
723. Yoshida K, Gould KL. Quantitative relation of myocardial infarct size and myocardial viability by positron emission tomography to left ventricular ejection fraction and 3-year mortality with and without revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 984-997.
724. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, et al. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of various noninvasive techniques for detecting hibernating myocardium. *Curr Probl Cardiol* 2001; 26: 147-186.
725. Mody FV, Brunken RC, Stevenson LW, et al. Differentiating cardiomyopathy of coronary artery disease from nonischemic dilated cardiomyopathy utilizing positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 373-383.
726. Bax JJ, Fath-Ordoubadi F, Boersma E, et al. Accuracy of PET in predicting functional recovery after revascularisation in patients with chronic ischaemic dysfunction: head-to-head comparison between blood flow, glucose utilisation and water-perfusible tissue fraction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 721-727.
727. de Silva R, Yamamoto Y, Rhodes CG, et al. Preoperative prediction of the outcome of coronary revascularization using positron emission tomography. *Circulation* 1992; 86: 1738-1742.
728. Gewirtz H, Fischman AJ, Abraham S, et al. Positron emission tomographic measurements of absolute regional myocardial blood flow permits identification of nonviable myocardium in patients with chronic myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 851-859.
729. Yamamoto Y, de Silva R, Rhodes CG, et al. A new strategy for the assessment of viable myocardium and regional myocardial blood flow using 15O-water and dynamic positron emission tomography. *Circulation* 1992; 86: 167-178.
730. Bax JJ, Visser FC, Poldermans D, et al. Feasibility, safety and image quality of cardiac FDG studies during hyperinsulinaemic-euglycaemic clamping. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 452-457.
731. Martin WH, Jones RC, Delbeke D, et al. A simplified intravenous glucose loading protocol for fluorine-18 fluorodeoxyglucose cardiac single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 1291-1297.
732. Schoder H, Campisi R, Ohtake T, et al. Blood flow-metabolism imaging with positron emission tomography in patients with diabetes mellitus for the assessment of reversible left ventricular contractile dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1328-1337.
733. Spyrou N, Rosen SD, Fath-Ordoubadi F, et al. Myocardial beta-adrenoceptor density one month after acute myocardial infarction predicts left ventricular volumes at six months. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1216-1224.
734. Beanlands RS, Chow BJ, Dick A, et al. CCS/CAR/CANM/CNCS/CanSCMR joint position statement on advanced noninvasive cardiac imaging using positron emission tomography, magnetic resonance imaging and multidetector computed tomographic angiography in the diagnosis and evaluation of ischemic heart disease—executive summary. *Can J Cardiol* 2007; 23: 107-119.
735. Go RT, Marwick TH, MacIntyre WJ, et al. A prospective comparison of rubidium-82 PET and thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging utilizing a single dipyridamole stress in the diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Med* 1990; 31: 1899-1905.
736. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, et al. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: 24-33.
737. Manabe O, Yoshinaga K, Katoh C, et al. Repeatability of rest and hyperemic myocardial blood flow measurements with 82Rb dynamic PET. *J Nucl Med* 2009; 50: 68-71.
738. Lertsburapa K, Ahlberg AW, Bateman TM, et al. Independent and incremental prognostic value of left ventricular ejection fraction determined by stress gated rubidium 82 PET imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2008; 15:

- 745-753.
739. Marwick TH, Shan K, Patel S, et al. Incremental value of rubidium-82 positron emission tomography for prognostic assessment of known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 80: 865-870.
740. Yoshinaga K, Chow BJ, Williams K, et al. What is the prognostic value of myocardial perfusion imaging using rubidium-82 positron emission tomography? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1029-1039.
741. Chow BJ, Wong JW, Yoshinaga K, et al. Prognostic significance of dipyridamole-induced ST depression in patients with normal ⁸²Rb PET myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 2005; 46: 1095-1101.
742. Demer LL, Gould KL, Goldstein RA, et al. Assessment of coronary artery disease severity by positron emission tomography. Comparison with quantitative arteriography in 193 patients. *Circulation* 1989; 79: 825-835.
743. Gould KL, Goldstein RA, Mullani NA, et al. Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. VIII. Clinical feasibility of positron cardiac imaging without a cyclotron using generator-produced rubidium-82. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 775-789.
744. Muzik O, Duvernoy C, Beanlands RS, et al. Assessment of diagnostic performance of quantitative flow measurements in normal subjects and patients with angiographically documented coronary artery disease by means of nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 534-540.
745. Schelbert HR, Wisenberg G, Phelps ME, et al. Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilation. VI. Detection of coronary artery disease in human beings with intravenous N-13 ammonia and positron computed tomography. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1197-1207.
746. Stewart RE, Schwaiger M, Molina E, et al. Comparison of rubidium-82 positron emission tomography and thallium-201 SPECT imaging for detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1303-1310.
747. Tamaki N, Yonekura Y, Senda M, et al. Myocardial positron computed tomography with ¹³N-ammonia at rest and during exercise. *Eur J Nucl Med* 1985; 11: 246-251.
748. Williams BR, Mullani NA, Jansen DE, et al. A retrospective study of the diagnostic accuracy of a community hospital-based PET center for the detection of coronary artery disease using rubidium-82. *J Nucl Med* 1994; 35: 1586-1592.
749. Akinboboye OO, Idris O, Chou RL, et al. Absolute quantitation of coronary steal induced by intravenous dipyridamole. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 109-116.
750. Demer LL, Gould KL, Goldstein RA, et al. Noninvasive assessment of coronary collaterals in man by PET perfusion imaging. *J Nucl Med* 1990; 31: 259-270.
751. Sambuceti G, Parodi O, Marzullo P, et al. Regional myocardial blood flow in stable angina pectoris associated with isolated significant narrowing of either the left anterior descending or left circumflex coronary artery. *Am J Cardiol* 1993; 72: 990-994.
752. Tio RA, Dabeshlim A, Siebelink HM, et al. Comparison between the prognostic value of left ventricular function and myocardial perfusion reserve in patients with ischemic heart disease. *J Nucl Med* 2009; 50: 214-219.
753. Herzog BA, Husmann L, Valenta I, et al. Long-term prognostic value of ¹³N-ammonia myocardial perfusion positron emission tomography added value of coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 150-156.
754. Yokoyama I, Momomura S, Ohtake T, et al. Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1472-1477.
755. Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S, et al. Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. *Circulation* 1996; 94: 3232-3238.
756. Guethlin M, Kasei AM, Coppenger K, et al. Delayed response of myocardial flow reserve to lipid-lowering therapy with fluvastatin. *Circulation* 1999; 99: 475-481.
757. Naya M, Tsukamoto T, Morita K, et al. Olmesartan, but not amlodipine, improves endothelium-dependent coronary dilation in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1144-1149.
758. Campisi R, Czernin J, Schoder H, et al. Effects of long-term smoking on myocardial blood flow, coronary vasomotion, and vasodilator capacity. *Circulation* 1998; 98: 119-125.
759. Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, et al. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1387-1393.
760. Kondo C, Hiroe M, Nakanishi T, et al. Detection of coronary artery stenosis in children with Kawasaki disease. Usefulness of pharmacologic stress ²⁰¹Tl myocardial tomography. *Circulation* 1989; 80: 615-624.
761. Kondo C, Nakanishi T, Sonobe T, et al. Scintigraphic monitoring of coronary artery occlusion due to Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1993; 71: 681-685.
762. Fukuda T. Myocardial ischemia in Kawasaki disease; evaluation by dipyridamole stress thallium-201 (Tl-201) myocardial imaging and exercise stress test. *Kurume Med J* 1992; 39: 245-255.
763. Miyagawa M, Mochizuki T, Murase K, et al. Prognostic value of dipyridamole-thallium myocardial scintigraphy in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 1998; 98: 990-996.
764. Ohmochi Y, Onouchi Z, Oda Y, et al. Assessment of effects of intravenous dipyridamole on regional myocardial perfusion in children with Kawasaki disease without angiographic evidence of coronary stenosis using positron emission tomography and H₂(15)O. *Coron Artery Dis* 1995; 6: 555-559.

765. Gneocchi-Ruscione T, Taylor J, Mercuri E, et al. Cardiomyopathy in duchenne, becker, and sarcoglycanopathies: a role for coronary dysfunction? *Muscle Nerve* 1999; 22: 1549-1556.
766. Hiraishi S, Hirota H, Horiguchi Y, et al. Transthoracic Doppler assessment of coronary flow velocity reserve in children with Kawasaki disease: comparison with coronary angiography and thallium-201 imaging. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1816-1824.
767. Tadamura E, Yoshiyayashi M, Yonemura T, et al. Significant regional heterogeneity of coronary flow reserve in paediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1340-1348.
768. Hauser M, Bengel FM, Kuhn A, et al. Myocardial blood flow and flow reserve after coronary reimplantation in patients after arterial switch and ross operation. *Circulation* 2001; 103: 1875-1880.
769. Muzik O, Paridon SM, Singh TP, et al. Quantification of myocardial blood flow and flow reserve in children with a history of Kawasaki disease and normal coronary arteries using positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 757-762.
770. Singh TP, Di Carli MF, Sullivan NM, et al. Myocardial flow reserve in long-term survivors of repair of anomalous left coronary artery from pulmonary artery. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 437-443.
771. Singh TP, Humes RA, Muzik O, et al. Myocardial flow reserve in patients with a systemic right ventricle after atrial switch repair. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2120-2125.
772. Prabhu AS, Singh TP, Morrow WR, et al. Safety and efficacy of intravenous adenosine for pharmacologic stress testing in children with aortic valve disease or Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 284-286, A286.
773. Hamamichi Y, Ichida F, Tsubata S, et al. Dobutamine stress radionuclide ventriculography reveals silent myocardial dysfunction in Kawasaki disease. *Circ J* 2002; 66: 63-69.
774. Hurwitz RA, Siddiqui A, Caldwell RL, et al. Assessment of ventricular function in infants and children. Response to dobutamine infusion. *Clin Nucl Med* 1990; 15: 556-559.
775. Ogawa S, Fukazawa R, Ohkubo T, et al. Silent myocardial ischemia in Kawasaki disease: evaluation of percutaneous transluminal coronary angioplasty by dobutamine stress testing. *Circulation* 1997; 96: 3384-3389.
776. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals (addendum 2 to ICRP publication 53). *Ann ICRP* 1998; 28: 1-126.
777. Flynn B, Wernovsky G, Summerville DA, et al. Comparison of technetium-99m MIBI and thallium-201 chloride myocardial scintigraphy in infants. *J Nucl Med* 1989; 30: 1176-1181.
778. Beach. Nuclear medicine practice and patient doses in New Zealand in 2005. <http://www.nrl.moh.govt.nz/publications/2006-1.pdf>.
779. Fukuda T, Akagi T, Ishibashi M, et al. Noninvasive evaluation of myocardial ischemia in Kawasaki disease: comparison between dipyridamole stress thallium imaging and exercise stress testing. *Am Heart J* 1998; 135: 482-487.
780. Fukuda T, Ishibashi M, Yokoyama T, et al. Myocardial ischemia in Kawasaki disease: evaluation with dipyridamole stress technetium 99m tetrofosmin scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 632-637.
781. Jan SL, Hwang B, Fu YC, et al. Comparison of 201Tl SPET and treadmill exercise testing in patients with Kawasaki disease. *Nucl Med Commun* 2000; 21: 431-435.
782. Fu YC, Kao CH, Hwang B, et al. Discordance between dipyridamole stress Tc-99m sestamibi SPECT and coronary angiography in patients with Kawasaki disease. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 41-46.
783. Fu YC, Shiao YC, Tsai SC, . Discordance between dipyridamole stress technetium-99m tetrofosmin single photon emission computed tomography and coronary angiography in patients with Kawasaki disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002; 18: 357-362.
784. Fukazawa M, Fukushige J, Takeuchi T, et al. Discordance between thallium-201 scintigraphy and coronary angiography in patients with Kawasaki disease: myocardial ischemia with normal coronary angiogram. *Pediatr Cardiol* 1993; 14: 67-74.
785. Paridon SM, Galioto FM, Vincent JA, et al. Exercise capacity and incidence of myocardial perfusion defects after Kawasaki disease in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1420-1424.
786. Hamaoka K, Onouchi Z, Kamiya Y, et al. Evaluation of coronary flow velocity dynamics and flow reserve in patients with Kawasaki disease by means of a Doppler guide wire. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 833-840.
787. Furuyama H, Odagawa Y, Katoh C, et al. Altered myocardial flow reserve and endothelial function late after Kawasaki disease. *J Pediatr* 2003; 142: 149-154.
788. Furuyama H, Odagawa Y, Katoh C, et al. Assessment of coronary function in children with a history of Kawasaki disease using (15)O-water positron emission tomography. *Circulation* 2002; 105: 2878-2884.
789. Karasawa K, Miyashita M, Taniguchi K, et al. Detection of myocardial contractile reserve by low-dose dobutamine quantitative gated single-photon emission computed tomography in patients with Kawasaki disease and severe coronary artery lesions. *Am J Cardiol* 2003; 92: 865-868.
790. Kondo C. Myocardial perfusion imaging in pediatric cardiology. *Ann Nucl Med* 2004; 18: 551-561.
791. Greil GF, Seeger A, Miller S, et al. Coronary magnetic resonance angiography and vessel wall imaging in children with Kawasaki disease. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 666-673.
792. Takemura A, Suzuki A, Inaba R, et al. Utility of coronary MR angiography in children with Kawasaki disease. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: W534-539.
793. Arnold R, Ley S, Ley-Zaporozhan J, et al. Visualization of coronary arteries in patients after childhood Kawasaki syndrome: value of multidetector CT and MR imaging in

- comparison to conventional coronary catheterization. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 998-1006.
794. Aggarwala G, Iyengar N, Burke SJ, et al. Kawasaki disease: role of coronary CT angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006; 22: 803-805.
795. Xing Y, Wang H, Yu X, et al. Assessment of coronary artery lesions in children with Kawasaki disease: evaluation of MSCT in comparison with 2-D echocardiography. *Pediatr Radiol* 2009.
796. Einstein AJ, Moser KW, Thompson RC, et al. Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging. *Circulation* 2007; 116: 1290-1305.
797. Gerber TC, Carr JJ, Arai AE, et al. Ionizing radiation in cardiac imaging: a science advisory from the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation* 2009; 119: 1056-1065.
798. Mavrogeni S, Papadopoulos G, Karanasios E, et al. How to image Kawasaki disease: a validation of different imaging techniques. *Int J Cardiol* 2008; 124: 27-31.
799. Hayes AM, Baker EJ, Kakadeker A, et al. Influence of anatomic correction for transposition of the great arteries on myocardial perfusion: radionuclide imaging with technetium-99m 2-methoxy isobutyl isonitrile. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 769-777.
800. Vogel M, Smallhorn JF, Gilday D, et al. Assessment of myocardial perfusion in patients after the arterial switch operation. *J Nucl Med* 1991; 32: 237-241.
801. Weindling SN, Wernovsky G, Colan SD, et al. Myocardial perfusion, function and exercise tolerance after the arterial switch operation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 424-433.
802. Gutgesell HP, Pinsky WW, DePuey EG. Thallium-201 myocardial perfusion imaging in infants and children. Value in distinguishing anomalous left coronary artery from congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1980; 61: 596-599.
803. Paridon SM, Farooki ZQ, Kuhns LR, et al. Exercise performance after repair of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *Circulation* 1990; 81: 1287-1292.
804. Stern H, Sauer U, Locher D, et al. Left ventricular function assessed with echocardiography and myocardial perfusion assessed with scintigraphy under dipyridamole stress in pediatric patients after repair for anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 723-732.
805. Gowda RM, Vasavada BC, Khan IA. Coronary artery fistulas: clinical and therapeutic considerations. *Int J Cardiol* 2006; 107: 7-10.
806. Hornung TS, Bernard EJ, Jaeggi ET, et al. Myocardial perfusion defects and associated systemic ventricular dysfunction in congenitally corrected transposition of the great arteries. *Heart* 1998; 80: 322-326.
807. Lubiszewska B, Gosiewska E, Hoffman P, et al. Myocardial perfusion and function of the systemic right ventricle in patients after atrial switch procedure for complete transposition: long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1365-1370.
808. Millane T, Bernard EJ, Jaeggi E, et al. Role of ischemia and infarction in late right ventricular dysfunction after atrial repair of transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1661-1668.
809. Akiba T, Yoshikawa M, Otaki S, et al. Estimation of right ventricular pressure in children by thallium-201 myocardial imaging using single-photon emission computed tomography. *Am J Cardiol* 1992; 69: 673-676.
810. Nakajima K, Taki J, Ohno T, et al. Assessment of right ventricular overload by a thallium-201 SPECT study in children with congenital heart disease. *J Nucl Med* 1991; 32: 2215-2220.
811. Nakajima K, Taki J, Taniguchi M, et al. Comparison of 99Tcm-sestamibi and 201Tl-chloride to estimate right ventricular overload in children. *Nucl Med Commun* 1995; 16: 936-941.
812. Rabinovitch M, Fischer KC, Treves S. Quantitative thallium-201 myocardial imaging in assessing right ventricular pressure in patients with congenital heart defects. *Br Heart J* 1981; 45: 198-205.
813. White MP, Mann A, Cross DM, et al. Evaluation of technetium-99m red blood cell labeling efficiency in adults receiving chemotherapy and the clinical impact on pediatric oncology patients. *J Nucl Med Technol* 1998; 26: 265-268.
814. Benson LN, Burns R, Schwaiger M, et al. Radionuclide angiographic evaluation of ventricular function in isolated congenitally corrected transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 1986; 58: 319-324.
815. Parikh SR, Hurwitz RA, Caldwell RL, et al. Ventricular function in the single ventricle before and after Fontan surgery. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1390-1395.
816. Peter CA, Bowyer K, Jones RH. Radionuclide analysis of right and left ventricular response to exercise in patients with atrial and ventricular septal defects. *Am Heart J* 1983; 105: 428-435.
817. Benson LN, Bonet J, McLaughlin P, et al. Assessment of right ventricular function during supine bicycle exercise after Mustard's operation. *Circulation* 1982; 65: 1052-1059.
818. del Torso S, Kelly MJ, Kalf V, et al. Radionuclide assessment of ventricular contraction at rest and during exercise following the Fontan procedure for either tricuspid atresia or single ventricle. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1127-1132.
819. Gatzoulis MA, Elliott JT, Guru V, et al. Right and left ventricular systolic function late after repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1352-1357.
820. Kavey RE, Thomas FD, Byrum CJ, et al. Ventricular arrhythmias and biventricular dysfunction after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 126-131.
821. Kondo C, Nakazawa M, Kusakabe K, et al. Left ventricular

- dysfunction on exercise long-term after total repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 1995; 92(Suppl): I1250-255.
822. Martin RP, Qureshi SA, Etedgui JA, et al. An evaluation of right and left ventricular function after anatomical correction and intra-atrial repair operations for complete transposition of the great arteries. *Circulation* 1990; 82: 808-816.
823. Murphy JH, Barlai-Kovach MM, Mathews RA, et al. Rest and exercise right and left ventricular function late after the Mustard operation: assessment by radionuclide ventriculography. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1520-1526.
824. Parrish MD, Graham TP, Jr., Bender HW, et al. Radionuclide angiographic evaluation of right and left ventricular function during exercise after repair of transposition of the great arteries. Comparison with normal subjects and patients with congenitally corrected transposition. *Circulation* 1983; 67: 178-183.
825. Peterson RJ, Franch RH, Fajman WA, et al. Noninvasive determination of exercise cardiac function following Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 263-272.
826. Peterson RJ, Franch RH, Fajman WA, et al. Comparison of cardiac function in surgically corrected and congenitally corrected transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 227-236.
827. Piran S, Veldtman G, Siu S, et al. Heart failure and ventricular dysfunction in patients with single or systemic right ventricles. *Circulation* 2002; 105: 1189-1194.
828. Ramsay JM, Venables AW, Kelly MJ, et al. Right and left ventricular function at rest and with exercise after the Mustard operation for transposition of the great arteries. *Br Heart J* 1984; 51: 364-370.
829. Reduto LA, Berger HJ, Johnstone DE, et al. Radionuclide assessment of right and left ventricular exercise reserve after total correction of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1980; 45: 1013-1018.
830. Suda K, Iwatani H, Mori C, et al. Radionuclide assessment of left ventricular performance on exercise after external conduit operation. *Acta Paediatr Jpn* 1993; 35: 283-288.
831. Vetter HO, Reichart B, Seidel P, et al. Non-invasive assessment of right and left ventricular volumes 11 to 24 years after corrective surgery on patients with tetralogy of Fallot. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4: 24-28.
832. Jablonsky G, Hilton JD, Liu PP, et al. Rest and exercise ventricular function in adults with congenital ventricular septal defects. *Am J Cardiol* 1983; 51: 293-298.
833. Wong KY, Venables AW, Kelly MJ, et al. Longitudinal study of ventricular function after the Mustard operation for transposition of the great arteries: a long term follow up. *Br Heart J* 1988; 60: 316-323.
834. Harrison DA, Liu P, Walters JE, et al. Cardiopulmonary function in adult patients late after Fontan repair. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1016-1021.
835. Kondoh C, Hiroe M, Nakanishi T, et al. Left ventricular characteristics during exercise in patients after Fontan's operation for tricuspid atresia. *Heart Vessels* 1988; 4: 34-39.
836. Maltz DL, Treves S. Quantitative radionuclide angiocardiology: determination of Qp: Qs in children. *Circulation* 1973; 47: 1049-1056.
837. Alderson PO, Jost RG, Strauss AW, et al. Radionuclide angiocardiology. Improved diagnosis and quantitation of left-to-right shunts using area ratio techniques in children. *Circulation* 1975; 51: 1136-1143.
838. Baker EJ, Ellam SV, Lorber A, et al. Superiority of radionuclide over oximetric measurement of left to right shunts. *Br Heart J* 1985; 53: 535-540.
839. Breitwieser JA, Gelfand MJ, Meyer RA, et al. Radionuclide angiographic and echocardiographic quantitation of left-to-right shunts in children with ventricular septal defect. *Pediatr Cardiol* 1982; 3: 7-12.
840. McIlveen BM, Hoschl R, Murray IP, et al. Radionuclide quantitation of left-to-right cardiac shunts in children. *Aust N Z J Med* 1978; 8: 500-508.
841. Rigo P, Chevigne M. Measurement of left-to-right shunts by gated radionuclide angiography: concise communication. *J Nucl Med* 1982; 23: 1070-1075.
842. Bengel FM, Hauser M, Duvernoy CS, et al. Myocardial blood flow and coronary flow reserve late after anatomical correction of transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1955-1961.
843. Yates RW, Marsden PK, Badawi RD, et al. Evaluation of myocardial perfusion using positron emission tomography in infants following a neonatal arterial switch operation. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 111-118.
844. Jenni R, Wyss CA, Oechslin EN, et al. Isolated ventricular noncompaction is associated with coronary microcirculatory dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 450-454.
845. Junga G, Kneifel S, Von Smekal A, et al. Myocardial ischaemia in children with isolated ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 1999; 20: 910-916.
846. Donnelly JP, Raffel DM, Shulkin BL, et al. Resting coronary flow and coronary flow reserve in human infants after repair or palliation of congenital heart defects as measured by positron emission tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 103-110.
847. 中田智明, 渡辺重行, 松尾仁司, 他. 心臓核医学検査リスキマネージメント 負荷心筋シンチグラフィに関する安全指針WG報告. *心臓核医学* 2008; 9: 6-10.
848. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 542-553.
849. Elhendy A, van Domburg RT, Sozzi FB, et al. Impact of hypertension on the accuracy of exercise stress myocardial perfusion imaging for the diagnosis of coronary artery disease. *Heart* 2001; 85: 655-661.

850. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 159-168.
851. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation* 1997; 96: 345-354.
852. Legrand V, Mancini GB, Bates ER, et al. Comparative study of coronary flow reserve, coronary anatomy and results of radionuclide exercise tests in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1022-1032.
853. Patterson RE, Eisner RL, Horowitz SF. Comparison of cost-effectiveness and utility of exercise ECG, single photon emission computed tomography, positron emission tomography, and coronary angiography for diagnosis of coronary artery disease. *Circulation* 1995; 91: 54-65.
854. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, 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: 521-547.
855. Santiago JF, Heiba SI, Jana S, et al. Transient ischemic stunning of the myocardium in stress thallium-201 gated SPET myocardial perfusion imaging: segmental analysis of myocardial perfusion, wall motion and wall thickening changes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 979-983.
856. Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, et al. Technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1989; 30: 301-311.
857. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation* 2002; 105: 32-40.
858. Hirzel HO, Senn M, Nuesch K, et al. Thallium-201 scintigraphy in complete left bundle branch block. *Am J Cardiol* 1984; 53: 764-769.
859. Poyatos ME, Suarez L, Lerman J, et al. Exercise testing and thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy in the clinical evaluation of patients with Wolff Parkinson White syndrome. *J Electrocardiol* 1986; 19: 319-326.
860. Vaduganathan P, He ZX, Raghavan C, et al. Detection of left anterior descending coronary artery stenosis in patients with left bundle branch block: exercise, adenosine or dobutamine imaging? *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 543-550.
861. Blumenthal RS, Becker DM, Moy TF, et al. Exercise thallium tomography predicts future clinically manifest coronary heart disease in a high-risk asymptomatic population. *Circulation* 1996; 93: 915-923.
862. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 535-543.
863. Kang X, Berman DS, Lewin HC, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1999; 138: 1025-1032.
864. Mahmarian JJ, Fenimore NL, Marks GF, et al. Transdermal nitroglycerin patch therapy reduces the extent of exercise-induced myocardial ischemia: results of a double-blind, placebo-controlled trial using quantitative thallium-201 tomography. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 25-32.
865. Zellweger MJ, Lewin HC, Lai S, et al. When to stress patients after coronary artery bypass surgery? Risk stratification in patients early and late post-CABG using stress myocardial perfusion SPECT: implications of appropriate clinical strategies. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 144-152.
866. Hockings B, Saltissi S, Croft DN, et al. Effect of beta adrenergic blockade on thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Br Heart J* 1983; 49: 83-89.
867. Leoncini M, Marcucci G, Sciagra R, et al. Prediction of functional recovery in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction combining the evaluation of myocardial perfusion and of contractile reserve using nitrate-enhanced technetium-99m sestamibi gated single-photon emission computed tomography and dobutamine stress. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1346-1350.
868. Lewin HC, Hachamovitch R, Harris AG, et al. Sustained reduction of exercise perfusion defect extent and severity with isosorbide mononitrate (Imdur) as demonstrated by means of technetium 99m sestamibi. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 342-353.
869. Abreu A, Mahmarian JJ, Nishimura S, et al. 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.
870. Aydin M, Caner B, Yildirim A, et al. Dobutamine combined with low-level exercise for myocardial perfusion scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2000; 21: 1015-1020.
871. Bax JJ, Cornel JH, Visser FC, et al. Prediction of recovery of myocardial dysfunction after revascularization. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose/thallium-201 SPECT, thallium-201 stress-reinjection SPECT and dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 558-564.
872. Bonow RO. Diagnosis and risk stratification in coronary

- artery disease: nuclear cardiology versus stress echocardiography. *J Nucl Cardiol* 1997; 4: S172-178.
873. Bravo N, Gimenez M, Mejia S, et al. Prognostic value of myocardial perfusion imaging with adenosine triphosphate. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 395-401.
874. Chen T, Kuwabara Y, Tsutsui H, et al. The usefulness of dipyridamole thallium-201 single photon emission computed tomography for predicting perioperative cardiac events in patients undergoing non-cardiac vascular surgery. *Ann Nucl Med* 2002; 16: 45-53.
875. Coma-Canella I, del Val Gomez M, Salazar L, et al. Stress radionuclide studies after acute myocardial infarction: changes with revascularization. *J Nucl Cardiol* 1996; 3: 403-409.
876. Coma-Canella I, Gomez Martinez MV, Rodrigo F, et al. The dobutamine stress test with thallium-201 single-photon emission computed tomography and radionuclide angiography: postinfarction study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 399-406.
877. Cornel JH, Bax JJ, Elhendy A, et al. Dobutamine stress-redistribution-reinjection versus rest-redistribution thallium-201 SPECT in the assessment of myocardial viability. *Int J Card Imaging* 1997; 13: 59-64.
878. Everaert H, Vanhove C, Franken PR. Assessment of perfusion, function, and myocardial metabolism after infarction with a combination of low-dose dobutamine tetrofosmin gated SPECT perfusion scintigraphy and BMIPP SPECT imaging. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 29-36.
879. Everaert H, Vanhove C, Franken PR. Effect of beta-blockade on low-dose dobutamine-induced changes in left ventricular function in healthy volunteers: assessment by gated SPET myocardial perfusion scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 419-424.
880. Hays JT, Mahmarian JJ, Cochran AJ, et al. Dobutamine thallium-201 tomography for evaluating patients with suspected coronary artery disease unable to undergo exercise or vasodilator pharmacologic stress testing. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1583-1590.
881. Hata T, Nohara R, Fujita M, et al. Noninvasive assessment of myocardial viability by positron emission tomography with ^{11}C acetate in patients with old myocardial infarction. Usefulness of low-dose dobutamine infusion. *Circulation* 1996; 94: 1834-1841.
882. He Q, Yao Z, Yu X, et al. Evaluation of (99m)Tc-MIBI myocardial perfusion imaging with intravenous infusion of adenosine triphosphate in diagnosis of coronary artery disease. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115: 1603-1607.
883. Ishino Y, Uozumi T, Nakata H. The accuracy and reverse effects of thallium myocardial SPECT using adenosine triphosphate loading in the diagnosis of coronary artery disease: comparison with other loading methods semiquantitatively. *Kaku Igaku* 1999; 36: 695-704.
884. Kinoshita S, Suzuki S, Shindou A, et al. The accuracy and side effects of pharmacologic stress thallium myocardial scintigraphy with adenosine triphosphate disodium (ATP) infusion in the diagnosis of coronary artery disease. *Kaku Igaku* 1994; 31: 935-941.
885. Kostopoulos KG, Kranidis AI, Bouki KP, et al. Detection of myocardial viability in the prediction of improvement in left ventricular function after successful coronary revascularization by using the dobutamine stress echocardiography and quantitative SPECT rest-redistribution-reinjection ^{201}Tl imaging after dipyridamole infusion. *Angiology* 1996; 47: 1039-1046.
886. Lekakis J, Vassilopoulos N, Germanidis J, et al. Detection of viable tissue in healed infarcted myocardium by dipyridamole thallium-201 reinjection and regional wall motion studies. *Am J Cardiol* 1993; 71: 401-404.
887. Leoncini M, Marcucci G, Sciagra R, et al. Comparison of baseline and low-dose dobutamine technetium-99m sestamibi scintigraphy with low-dose dobutamine echocardiography for predicting functional recovery after revascularization. *Am J Cardiol* 2000; 86: 153-157.
888. Leppo JA. Dipyridamole-thallium imaging: the lazy man's stress test. *J Nucl Med* 1989; 30: 281-287.
889. Lette J, Bertrand C, Gossard D, et al. Long-term risk stratification with dipyridamole imaging. *Am Heart J* 1995; 129: 880-886.
890. Matsuo H, Watanabe S, Nishida Y, et al. Identification of asynergic but viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease by gated blood pool scintigraphy during isosorbide dinitrate and low-dose dobutamine infusion: comparison with thallium-201 scintigraphy with reinjection. *Ann Nucl Med* 1994; 8: 283-293.
891. Nienaber CA, Salge D, Spielmann RP, et al. Detection of human collateral circulation by vasodilation-thallium-201 tomography. *Am J Cardiol* 1990; 65: 991-998.
892. O'Keefe JH, Jr., Bateman TM, Silvestri R, et al. 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.
893. Rambaldi R, Poldermans D, Bax JJ, et al. Dobutamine stress echocardiography and technetium-99m-tetrofosmin/fluorine 18-fluorodeoxyglucose single-photon emission computed tomography and influence of resting ejection fraction to assess myocardial viability in patients with severe left ventricular dysfunction and healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 84: 130-134.
894. Sakamoto H, Kondo M, Motohiro M, et al. Comparison of glucose-insulin-thallium-201 infusion single photon emission computed tomography (SPECT), stress-redistribution-reinjection thallium-201 SPECT and low dose dobutamine echocardiography for prediction of reversible dysfunction. *Jpn Circ J* 2001; 65: 1017-1021.
895. Sun KT, Czernin J, Krivokapich J, et al. Effects of dobutamine stimulation on myocardial blood flow, glucose metabolism, and wall motion in normal and dysfunctional myocardium. *Circulation* 1996; 94: 3146-3154.

896. Suzuki S. Comparison of diagnostic value of coronary artery disease between ATP-stress and exercise-stress thallium myocardial SPECT images. *Kaku Igaku* 1994; 31: 957-967.
897. Takeyasu N, Watanabe S, Ajisaka R, et al. Low-dose dobutamine radionuclide ventriculography for prediction of myocardial viability: quantitative analysis of regional left ventricular function. *Clin Cardiol* 2000; 23: 409-414.
898. Vanoverschelde JL, D'Hondt AM, Marwick T, et al. Head-to-head comparison of exercise-redistribution-reinjection thallium single-photon emission computed tomography and low dose dobutamine echocardiography for prediction of reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 432-442.
899. Verani MS. Adenosine thallium 201 myocardial perfusion scintigraphy. *Am Heart J* 1991; 122: 269-278; discussion 302-266.
900. Warner MF, Pippin JJ, DiSciascio G, et al. Assessment of thallium scintigraphy and echocardiography during dobutamine infusion for the detection of coronary artery disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993; 29: 122-127.
901. Watanabe K, Sekiya M, Ikeda S, et al. Comparison of adenosine triphosphate and dipyridamole in diagnosis by thallium-201 myocardial scintigraphy. *J Nucl Med* 1997; 38: 577-581.
902. Yamagishi H, Akioka K, Hirata K, et al. Dobutamine-stress electrocardiographically gated positron emission tomography for detection of viable but dysfunctional myocardium. *J Nucl Cardiol* 1999; 6: 626-632.
903. Yamagishi H, Akioka K, Hirata K, et al. Dobutamine stress electrocardiography-gated Tc-99m tetrofosmin SPECT for detection of viable but dysfunctional myocardium. *J Nucl Cardiol* 2001; 8: 58-67.
904. Zafir N, Bassevich R, Zlotikamien B, et al. Predictive value of dobutamine radionuclide ventriculography in detection of functional improvement after acute anterior wall infarction and thrombolytic therapy. *Clin Cardiol* 1997; 20: 213-218.
905. Di Carli MF, Asgarzadie F, Schelbert HR, et al. Relation of myocardial perfusion at rest and during pharmacologic stress to the PET patterns of tissue viability in patients with severe left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol* 1998; 5: 558-566.
906. Tamaki N, Kawamoto M, Takahashi N, et al. Assessment of myocardial fatty acid metabolism with positron emission tomography at rest and during dobutamine infusion in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1993; 125: 702-710.
907. Eagle KA, Coley CM, Newell JB, et al. Combining clinical and thallium data optimizes preoperative assessment of cardiac risk before major vascular surgery. *Ann Intern Med* 1989; 110: 859-866.
908. Iqbal A, Gibbons RJ, McGoon MD, et al. Noninvasive assessment of cardiac risk in insulin-dependent diabetic patients being evaluated for pancreatic transplantation using thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy. *Transplant Proc* 1991; 23: 1690-1691.
909. Lewis MS, Wilson RA, Walker KW, et al. Validation of an algorithm for predicting cardiac events in renal transplant candidates. *Am J Cardiol* 2002; 89: 847-850.
910. Verani MS. Pharmacologic stress myocardial perfusion imaging. *Curr Probl Cardiol* 1993; 18: 481-525.
911. Faber TL, Santana CA, Garcia EV, et al. Three-dimensional fusion of coronary arteries with myocardial perfusion distributions: clinical validation. *J Nucl Med* 2004; 45: 745-753.
912. Nakajo H, Kumita S, Cho K, et al. Three-dimensional registration of myocardial perfusion SPECT and CT coronary angiography. *Ann Nucl Med* 2005; 19: 207-215.
913. Nishimura Y, Fukuchi K, Katafuchi T, et al. Superimposed display of coronary artery on gated myocardial perfusion scintigraphy. *J Nucl Med* 2004; 45: 1444-1449.
914. Schindler TH, Magosaki N, Jeserich M, et al. Fusion imaging: combined visualization of 3D reconstructed coronary artery tree and 3D myocardial scintigraphic image in coronary artery disease. *Int J Card Imaging* 1999; 15: 357-368; discussion 369-370.
915. Nakaura T, Utsunomiya D, Shiraishi S, et al. Three-dimensional cardiac image fusion using new CT angiography and SPECT methods. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 1554-1557.
916. Fricke E, Fricke H, Weise R, et al. Attenuation correction of myocardial SPECT perfusion images with low-dose CT: evaluation of the method by comparison with perfusion PET. *J Nucl Med* 2005; 46: 736-744.
917. Kalki K, Blankespoor SC, Brown JK, et al. Myocardial perfusion imaging with a combined x-ray CT and SPECT system. *J Nucl Med* 1997; 38: 1535-1540.
918. Masood Y, Liu YH, Depuey G, et al. Clinical validation of SPECT attenuation correction using x-ray computed tomography-derived attenuation maps: multicenter clinical trial with angiographic correlation. *J Nucl Cardiol* 2005; 12: 676-686.
919. Hacker M, Jakobs T, Matthiesen F, et al. Comparison of spiral multidetector CT angiography and myocardial perfusion imaging in the noninvasive detection of functionally relevant coronary artery lesions: first clinical experiences. *J Nucl Med* 2005; 46: 1294-1300.
920. Schuijff JD, Wijns W, Jukema JW, et al. A comparative regional analysis of coronary atherosclerosis and calcium score on multislice CT versus myocardial perfusion on SPECT. *J Nucl Med* 2006; 47: 1749-1755.
921. Santana CA, Garcia EV, Faber TL, et al. Diagnostic performance of fusion of myocardial perfusion imaging (MPI) and computed tomography coronary angiography. *J Nucl Cardiol* 2009; 16: 201-211.
922. Gaemperli O, Schepis T, Valenta I, et al. Cardiac image fusion from stand-alone SPECT and CT: clinical experience. *J Nucl Med* 2007; 48: 696-703.
923. Matsuo S, Nakajima K, Akhter N, et al. Clinical usefulness of novel cardiac MDCT/SPECT fusion image. *Ann Nucl Med*

- 2009; 23: 579-586.
924. Bilodeau L, Theroux P, Gregoire J, et al. Technetium-99m sestamibi tomography in patients with spontaneous chest pain: correlations with clinical, electrocardiographic and angiographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1684-1691.
925. Tatum JL, Jesse RL, Kontos MC, et al. Comprehensive strategy for the evaluation and triage of the chest pain patient. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 116-125.
926. Kaul S, Senior R, Firschke C, et al. Incremental value of cardiac imaging in patients presenting to the emergency department with chest pain and without ST-segment elevation: a multicenter study. *Am Heart J* 2004; 148: 129-136.
927. Kasama S, Toyama T, Hatori T, et al. Effects of intravenous atrial natriuretic peptide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 667-674.
928. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 2007; 116: e418-499.
929. Fraker TD, Jr., Fihn SD, Gibbons RJ, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 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 Writing Group to develop the focused update of the 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation* 2007; 116: 2762-2772.
930. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, 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). *Circulation* 2002; 106: 1883-1892.
931. Chikamori T, Doi YL, Yonezawa Y, et al. Noninvasive identification of significant narrowing of the left main coronary artery by dipyridamole thallium scintigraphy. *Am J Cardiol* 1991; 68: 472-477.
932. Hirose K, Chikamori T, Hida S, et al. Prevalence of coronary heart disease in patients with aortic aneurysm and/or peripheral artery disease. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1215-1220.
933. Mishra RK, Dorbala S, Logsetty G, et al. Quantitative relation between hemodynamic changes during intravenous adenosine infusion and the magnitude of coronary hyperemia: implications for myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 553-558.
934. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, et al. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003; 24: 789-800.
935. Wolak A, Slomka PJ, Fish MB, et al. Quantitative myocardial-perfusion SPECT: comparison of three state-of-the-art software packages. *J Nucl Cardiol* 2008; 15: 27-34.
936. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, et al. 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.
937. Zoghbi GJ, Htay T, Aqel R, et al. Effect of caffeine on ischemia detection by adenosine single-photon emission computed tomography perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2296-2302.
938. Hansen CL, Sangrigoli R, Nkadi E, et al. Comparison of pulmonary uptake with transient cavity dilation after exercise thallium-201 perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1323-1327.
939. Shiba C, Chikamori T, Hida S, et al. Important parameters in the detection of left main trunk disease using stress myocardial perfusion imaging. *J Cardiol* 2009; 53: 43-52.
940. McLaughlin MG, Danias PG. Transient ischemic dilation: a powerful diagnostic and prognostic finding of stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 663-667.
941. Abidov A, Bax JJ, Hayes SW, et al. Transient ischemic dilation ratio of the left ventricle is a significant predictor of future cardiac events in patients with otherwise normal myocardial perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1818-1825.
942. Heston TF, Sigg DM. Quantifying transient ischemic dilation using gated SPECT. *J Nucl Med* 2005; 46: 1990-1996.
943. Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, et al. Myocardial scintigraphy using a fatty acid analogue detects coronary artery disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66: 811-819.
944. Toba M, Kumita S, Cho K, et al. Usefulness of gated myocardial perfusion SPECT imaging soon after exercise to identify postexercise stunning in patients with single-vessel coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 697-703.
945. Lima RS, Watson DD, Goode AR, et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 64-70.
946. Hida S, Chikamori T, Tanaka H, et al. Diagnostic value of left ventricular function after stress and at rest in the detection of multivessel coronary artery disease as assessed by

- electrocardiogram-gated SPECT. *J Nucl Cardiol* 2007; 14: 68-74.
947. Tanaka H, Chikamori T, Hida S, et al. The diagnostic utility of the Heston index in gated SPECT to detect multi-vessel coronary artery disease. *J Cardiol* 2008; 51: 42-49.
948. Hida S, Chikamori T, Tanaka H, et al. Diagnostic value of left ventricular function after adenosine triphosphate loading and at rest in the detection of multi-vessel coronary artery disease using myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2009; 16: 20-27.
949. Hida S, Chikamori T, Usui Y, et al. Effect of percutaneous coronary angioplasty on myocardial perfusion, function, and wall thickness as assessed by quantitative gated single-photon emission computed tomography. *Am J Cardiol* 2003; 91: 591-594.
950. Hida S, Chikamori T, Hirayama T, et al. Beneficial effect of coronary artery bypass grafting as assessed by quantitative gated single-photon emission computed tomography. *Circ J* 2003; 67: 499-504.
951. Feng B, Sitek A, Gullberg GT. Calculation of the left ventricular ejection fraction without edge detection: application to small hearts. *J Nucl Med* 2002; 43: 786-794.
952. Hendel RC, Berman DS, Cullom SJ, et al. Multicenter clinical trial to evaluate the efficacy of correction for photon attenuation and scatter in SPECT myocardial perfusion imaging. *Circulation* 1999; 99: 2742-2749.
953. Des Prez RD, Shaw LJ, Gillespie RL, et al. Cost-effectiveness of myocardial perfusion imaging: a summary of the currently available literature. *J Nucl Cardiol* 2005; 12: 750-759.
954. Mowatt G, Brazzelli M, Gemmell H, et al. Systematic review of the prognostic effectiveness of SPECT myocardial perfusion scintigraphy in patients with suspected or known coronary artery disease and following myocardial infarction. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 217-229.
955. Kusuoka H, Nishimura S, Yamashina A, et al. Surveillance study for creating the national clinical database related to ECG-gated myocardial perfusion SPECT of ischemic heart disease: J-ACCESS study design. *Ann Nucl Med* 2006; 20: 195-202.
956. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996; 93: 905-914.
957. Slomka PJ, Nishina H, Berman DS, et al. Automated quantification of myocardial perfusion SPECT using simplified normal limits. *J Nucl Cardiol* 2005; 12: 66-77.
958. Berman DS, Kang X, Gransar H, et al. Quantitative assessment of myocardial perfusion abnormality on SPECT myocardial perfusion imaging is more reproducible than expert visual analysis. *J Nucl Cardiol* 2009; 16: 45-53.
959. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1329-1340.
960. Nakajima K, Nishimura T. Inter-institution preference-based variability of ejection fraction and volumes using quantitative gated SPECT with 99mTc-tetrofosmin: a multicentre study involving 106 hospitals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 127-133.
961. Sharir T. Role of regional myocardial dysfunction by gated myocardial perfusion SPECT in the prognostic evaluation of patients with coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2005; 12: 5-8.
962. Hesse B, Lindhardt TB, Acampa W, et al. EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 851-885.
963. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-883.
964. Hesse B, Tagil K, Cuocolo A, et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 855-897.
965. Berman DS, Hachamovitch R, Shaw LJ, et al. Roles of nuclear cardiology, cardiac computed tomography, and cardiac magnetic resonance: Noninvasive risk stratification and a conceptual framework for the selection of noninvasive imaging tests in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Nucl Med* 2006; 47: 1107-1118.
966. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003; 107: 2900-2907.
967. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008; 117: 1283-1291.
968. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 261-291.
969. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 2002; 105: 1257-1267.
970. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European

- Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009; 30: 2769-2812.
971. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: e159-241.
972. Etchells E, Meade M, Tomlinson G, et al. Semiquantitative dipyridamole myocardial stress perfusion imaging for cardiac risk assessment before noncardiac vascular surgery: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2002; 36: 534-540.
973. Beattie WS, Abdelnaem E, Wijeyesundera DN, et al. A meta-analytic comparison of preoperative stress echocardiography and nuclear scintigraphy imaging. *Anesth Analg* 2006; 102: 8-16.
974. Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, et al. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1763-1769.
975. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2795-2804.
976. Sciagra R. The expanding role of left ventricular functional assessment using gated myocardial perfusion SPECT: the supporting actor is stealing the scene. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1107-1122.
977. Udelson JE, Shafer CD, Carrio I. Radionuclide imaging in heart failure: assessing etiology and outcomes and implications for management. *J Nucl Cardiol* 2002; 9(Suppl): 40S-52S.
978. Fujimoto S, Inoue A, Hisatake S, et al. Usefulness of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy for predicting the effectiveness of beta-blockers in patients with dilated cardiomyopathy from the standpoint of long-term prognosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1356-1361.
979. Nakata T, Wakabayashi T, Kyuma M, et al. Cardiac metaiodobenzylguanidine activity can predict the long-term efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or beta-adrenoceptor blockers in patients with heart failure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 186-194.
980. Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG, et al. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2002; 105: 186-193.
981. Vogelsang TW, Jensen RJ, Hesse B, et al. BNP cannot replace gated equilibrium radionuclide ventriculography in monitoring of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Int J Cardiol* 2008; 124: 193-197.
982. Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest* 2008; 133: 1426-1435.
983. Ohira H, Tsujino I, Ishimaru S, et al. Myocardial imaging with ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 933-941.
984. Ishimaru S, Tsujino I, Takei T, et al. Focal uptake on ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography images indicates cardiac involvement of sarcoidosis. *Eur Heart J* 2005; 26: 1538-1543.
985. Okumura W, Iwasaki T, Toyama T, et al. Usefulness of fasting ¹⁸F-FDG PET in identification of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med* 2004; 45: 1989-1998.
986. Delahaye N, Rouzet F, Sarda L, et al. Impact of liver transplantation on cardiac autonomic denervation in familial amyloid polyneuropathy. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 229-238.
987. Mariano-Goulart D, Dechaux L, Rouzet F, et al. Diagnosis of diffuse and localized arrhythmogenic right ventricular dysplasia by gated blood-pool SPECT. *J Nucl Med* 2007; 48: 1416-1423.
988. Sorajja P, Chareonthaitawee P, Ommen SR, et al. Prognostic utility of single-photon emission computed tomography in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2006; 151: 426-435.
989. Tamas E, Broqvist M, Olsson E, et al. Exercise radionuclide ventriculography for predicting post-operative left ventricular function in chronic aortic regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 48-55.
990. He YM, Yang XJ, Wu YW, et al. Twenty-four-hour thallium-201 imaging enhances the detection of myocardial ischemia and viability after myocardial infarction: a comparison study with echocardiography follow-up. *Clin Nucl Med* 2009; 34: 65-69.
991. Vitarelli A, Montesano T, Gaudio C, et al. Strain rate dobutamine echocardiography for prediction of recovery after revascularization in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Card Fail* 2006; 12: 268-275.
992. Ling LH, Christian TF, Mulvagh SL, et al. Determining myocardial viability in chronic ischemic left ventricular dysfunction: a prospective comparison of rest-redistribution thallium 201 single-photon emission computed tomography, nitroglycerin-dobutamine echocardiography, and intracoronary myocardial contrast echocardiography. *Am Heart J* 2006; 151: 882-889.
993. Hasbek Z, Turgut B, Erselcan T, et al. Evaluation of myocardial viability with thallium-201 infusion MPSPECT after oral glucose application in patients with chronic coronary artery disease. *Nucl Med Commun* 2009; 30: 779-

- 788.
994. Gimelli A, Glauber M, Giorgetti A, et al. Revascularization of dysfunctional myocardium: differential prognostic effects of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with three-vessel disease and mostly viable myocardium. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2003; 2: 301-306.
 995. Soliman Hamad MA, Peels K, Van Straten A, et al. Coronary artery bypass surgery in patients with impaired left ventricular function. Predictors of hospital outcome. *Acta Anaesthesiol Belg* 2007; 58: 37-44.
 996. Hirata K, Yamagishi H, Tani T, et al. Reverse redistribution of thallium-201 myocardial single photon emission tomography and contractile reserve. *Jpn Circ J* 2000; 64: 345-351.
 997. Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB, et al. Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure patients. *Eur Heart J* 2007; 28: 33-41.
 998. Pagano D, Townend JN, Littler WA, et al. Coronary artery bypass surgery as treatment for ischemic heart failure: the predictive value of viability assessment with quantitative positron emission tomography for symptomatic and functional outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 791-799.
 999. Tarakji KG, Brunken R, McCarthy PM, et al. Myocardial viability testing and the effect of early intervention in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2006; 113: 230-237.
 1000. Gropler RJ, Siegel BA, Sampathkumaran K, et al. Dependence of recovery of contractile function on maintenance of oxidative metabolism after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 989-997.
 1001. Rubin PJ, Lee DS, Davila-Roman VG, et al. Superiority of C-11 acetate compared with F-18 fluorodeoxyglucose in predicting myocardial functional recovery by positron emission tomography in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1230-1235.
 1002. Wolpers HG, Burchert W, van den Hoff J, et al. Assessment of myocardial viability by use of ¹¹C-acetate and positron emission tomography. Threshold criteria of reversible dysfunction. *Circulation* 1997; 95: 1417-1424.
 1003. Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation* 2008; 117: 103-114.
 1004. Mieres JH, Shaw LJ, Hendel RC, et al. The WOMEN study: what is the optimal method for ischemia evaluation in women? A multi-center, prospective, randomized study to establish the optimal method for detection of coronary artery disease (CAD) risk in women at an intermediate-high pretest likelihood of CAD: study design. *J Nucl Cardiol* 2009; 16: 105-112.
 1005. Mattera JA, Arain SA, Sinusas AJ, et al. Exercise testing with myocardial perfusion imaging in patients with normal baseline electrocardiograms: cost savings with a stepwise diagnostic strategy. *J Nucl Cardiol* 1998; 5: 498-506.
 1006. Poornima IG, Miller TD, Christian TF, et al. Utility of myocardial perfusion imaging in patients with low-risk treadmill scores. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 194-199.
 1007. Shaw LJ, Marwick TH, Berman DS, et al. Incremental cost-effectiveness of exercise echocardiography vs. SPECT imaging for the evaluation of stable chest pain. *Eur Heart J* 2006; 27: 2448-2458.
 1008. Brindis RG, Douglas PS, Hendel RC, et al. ACCF/ASNC appropriateness criteria for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging (SPECT MPI): a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group and the American Society of Nuclear Cardiology endorsed by the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1587-1605.
 1009. Soares A, Puig J, Pereira N, et al. Prognostic value of normal myocardial perfusion scintigraphy in patients with chest pain and left bundle branch block. *Rev Port Cardiol* 2002; 21: 1241-1255.
 1010. Nigam A, Humen DP. Prognostic value of myocardial perfusion imaging with exercise and/or dipyridamole hyperemia in patients with preexisting left bundle branch block. *J Nucl Med* 1998; 39: 579-581.
 1011. De Winter O, Velghe A, Van de Veire N, et al. Incremental prognostic value of combined perfusion and function assessment during myocardial gated SPECT in patients aged 75 years or older. *J Nucl Cardiol* 2005; 12: 662-670.
 1012. Valeti US, Miller TD, Hodge DO, et al. Exercise single-photon emission computed tomography provides effective risk stratification of elderly men and elderly women. *Circulation* 2005; 111: 1771-1776.
 1013. Shaw LJ, Berman DS, Hendel RC, et al. Cardiovascular disease risk stratification with stress single-photon emission computed tomography technetium-99m tetrofosmin imaging in patients with the metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1538-1544.
 1014. Sorajja P, Chareonthaitawee P, Rajagopalan N, et al. Improved survival in asymptomatic diabetic patients with high-risk SPECT imaging treated with coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 112(Suppl): I311-316.
 1015. Di Carli MF, Hachamovitch R. Should we screen for occult coronary artery disease among asymptomatic patients with diabetes? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 50-53.
 1016. Diamond GA, Kaul S, Shah PK. Screen testing cardiovascular prevention in asymptomatic diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1915-1917.
 1017. Tamaki N, Kawamoto M, Tadamura E, et al. Prediction of reversible ischemia after revascularization. Perfusion and metabolic studies with positron emission tomography. *Circulation* 1995; 91: 1697-1705.
 1018. Landesberg G, Berlatzky Y, Bocher M, et al. A clinical survival score predicts the likelihood to benefit from preoperative thallium scanning and coronary revascularization

- before major vascular surgery. *Eur Heart J* 2007; 28: 533-539.
1019. Hase H, Joki N, Ishikawa H, et al. Independent risk factors for progression of coronary atherosclerosis in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2006; 10: 321-327.
1020. Hase H, Tsunoda T, Tanaka Y, et al. Risk factors for de novo acute cardiac events in patients initiating hemodialysis with no previous cardiac symptom. *Kidney Int* 2006; 70: 1142-1148.
1021. Cook JR, Dillie KS, Hakeem A, et al. Effectiveness of anemia and chronic kidney disease as predictors for presence and severity of coronary artery disease in patients undergoing stress myocardial perfusion study. *Am J Cardiol* 2008; 102: 266-271.
1022. Joki N, Tanaka Y, Ishikawa H, et al. Optimum second screening point for detection of coronary artery disease in hemodialysis patients without advanced coronary artery disease. *Am J Nephrol* 2009; 29: 420-425.
1023. Wong CF, Little MA, Vinjamuri S, et al. Technetium myocardial perfusion scanning in prerenal transplant evaluation in the United Kingdom. *Transplant Proc* 2008; 40: 1324-1328.
1024. Takamura T, Takahashi N, Ishigami T, et al. Combining chronic kidney disease with 201thallium/123iodine beta methyl iodophenyl pentadecanoic acid dual myocardial single-photon emission computed tomography findings is useful for the evaluation of cardiac event risk. *Nucl Med Commun* 2009; 30: 54-61.
1025. Hage FG, Smalheiser S, Zoghbi GJ, et al. Predictors of survival in patients with end-stage renal disease evaluated for kidney transplantation. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1020-1025.
1026. Siedlecki A, Foushee M, Curtis JJ, et al. The impact of left ventricular systolic dysfunction on survival after renal transplantation. *Transplantation* 2007; 84: 1610-1617.
1027. Stokkel M, Duchateau CS, Jukema W, et al. Noninvasive assessment of left ventricular function prior to and 6 months after renal transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 3159-3162.
1028. Nishimura M, Murase M, Hashimoto T, et al. Influence of diabetes mellitus on diagnostic potential of iodine-123-BMIPP imaging for coronary artery stenosis in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2006; 19: 481-491.
1029. Nishimura M, Tsukamoto K, Hasebe N, et al. Prediction of cardiac death in hemodialysis patients by myocardial fatty acid imaging. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 139-145.
1030. Nishimura M, Tokoro T, Nishida M, et al. Myocardial fatty acid imaging identifies a group of hemodialysis patients at high risk for cardiac death after coronary revascularization. *Kidney Int* 2008; 74: 513-520.