

「循環制御」誌上シンポジウム

# ＝ RI による心機能診断 ＝

討 論 風 景



シンポジスト	殿 岡 一 郎 先生
	玉 木 長 良 先生
	中 嶋 憲 一 先生
	中 條 政 敬 先生
モデレータ	篠 山 重 威 先生
副モデレータ	谷 口 興 一 先生

日 時：平成3年1月19日(土)  
 場 所：経団連会館



殿岡 一郎 先生

谷口(東京医科歯科大学医学部・内科) それでは誌上シンポジウムを始めさせていただきます。

「RIによる心機能診断」というテーマについて、4人の先生方を中心としたシンポジウムでございます。

私は、東京医科歯科大学の谷口でございます。富山医科薬科大学の篠山教授と2人で、このシンポジウムの司会をさせていただきます。まずその背景を紹介しますと、この本は、麻酔科の循環器専門の先生方が集まって、循環制御医学会をつくっておられますが、その機関誌として出されている雑誌でございます。したがって読者層は、私が聞いております範囲では麻酔科、心臓外科、循環器内科、循環薬理、それから救急救命センターに所属しておられる先生方で、核医学を取り扱っておられる読者はきわめて少ないのではないかと思います。RIによる心機能診断は今まで一度も取り上げられたことがないので、一度それを取りあげてはどうかということになったわけでありませう。

篠山先生は心機能の専門家として先生方もご存じだと思いますが、核医学の素人である私たち2人があえて司会をやることとしたのは、読者層に核医学の専門家が少ないということで、やさしく理解できる内容にしないと、多分読んでもらえないだろうと思います。篠山先生には、お忙しいのを無理に司会をお願いしたわけでございます。

各シンポジストの先生がまとめられた論文がございます。一応読んでみましたけれど、非常にわかりやすく書いてあるものもありますし、難解なものもございます。まず各先生から要点を15分くら

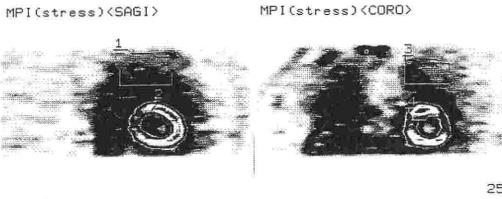
いでまとめていただき、発表された内容に対して、それぞれ先生方から質疑討論を行いたいと思います。最後に、心機能の専門家から見て興味がある問題、核医学の心機能評価の現状、最先端、あるいは将来に対する展望などについての総合的な討論を100分ぐらいの時間をかけて、篠山先生にまとめていただくことにいたします。まず各先生方からプレゼンテーションをお願いしたいと思います。

それでは、殿岡先生よろしく申し上げます。

殿岡(山形大学医学部・第一内科) 運動負荷タリウム心筋シンチグラフィ、また運動負荷だけではなくて、シビリダモールなどを使った薬物負荷心筋シンチグラフィなどもあります。しかし一般には運動負荷をかけて、欠損像が出て、そこに再分布があれば心筋虚血と言われております。ただ、最近再分布は、心筋梗塞でいろいろ問題になっておまして、再分布がなくても、PETを使ってみると梗塞ではなくて、viableな心筋が存在するとか、いろいろ難かしい問題が出てきております。今回は特に梗塞のない狭心症患者において、運動負荷タリウム心筋シンチグラフィでどの程度虚血の重症度を表わせるか、また重症度を何であらわすかはいろいろ難かしい点がありますけれども、心機能の変化から重症度として、運動負荷タリウム心筋シンチグラフィの所見と比較してみたいわけですね。

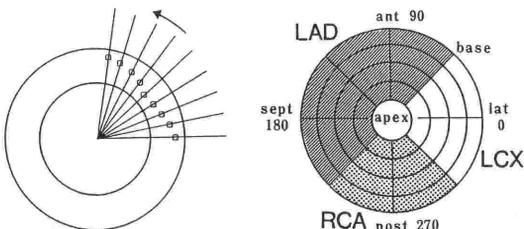
今まで心筋 SPECT、心筋断層像ではなくて planar 像の運動負荷タリウム心筋シンチグラフィで虚血の質的な診断する場合、欠損像だけではなくて washout rate を定量的に評価する方法、あるいは肺野のタリウム摂取を評価する方法、など付加的情報で虚血の重症度を見ようという報告があります。そこで、今回は SPECT を使って washout rate、それから肺野のタリウム摂取と心機能とを比べてみました。

SPECT は planar と違いまして、撮像に非常に時間がかかりますので、肺野のタリウム摂取を評価するのは果たして妥当であるのかという疑問点があります。肺では左上肺野に関心領域、心筋では左室の前壁に関心領域を置き、もし左室の前壁のカウントが著しく低い場合には、最もカウントの高いところをとりまして、肺野と心筋のタリウム摂取比を求めます。



**Fig. 1** Region of Interest were established for upper lung field and anterior myocardial segment to estimate Lung/Myocardial thallium-201 uptake ratio.

それから、SPECT 像は断層像がいっぱい出てきますので、それを視覚的に頭の中で描いて評価するのは非常に難しいということで、一般的には定量的に Bull's eye 表示法が使われます。それを使った場合、正常からどのくらい下がっているかという範囲を、extent 表示をします。その extent 表示をタリウムから見た虚血の重症度と判断しまして、運動負荷の RI 左室像影から求めました ejection fraction, それから壁運動の変化と比べてみました。



**Fig. 2** Left panel shows how circumferential profile analysis is performed on a short-axis image. Illustration of assignment of myocardial regions to specific coronary arteries on extent map.

SPECT から求めました washout rate の extent score で、運動負荷の RI 左室 scan から求めました  $\Delta EF$  の関係を見ると、両者の間には  $R = -0.55, (P < 0.01)$  と有意な逆相関が認められます。washout rate 以外に、負荷時の defect の広がり extent score があるわけですが、それと  $\Delta EF$  との間には有意な相関は認められませんでした。

さらに、washout の extent score と wall motion score の変化分を比べますと、この間にも  $r = -0.66$  の逆相関が認められます。washout の

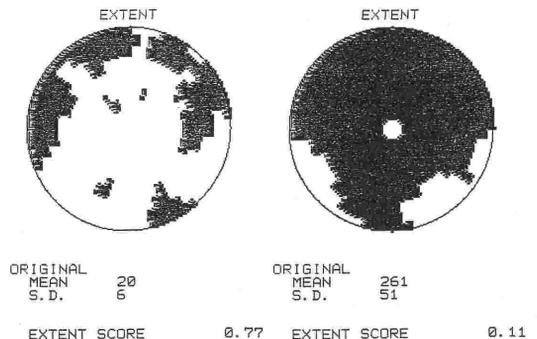


玉木長良先生

extent score を使いますと、大体広がりによって虚血の重症度がわかるのではないかと考えられます。

washout rate の場合と異なり、負荷時の defect ではなぜ相関が出ないかといいますと、負荷時の defect の extent score は、余り大したことはないのに、washout rate の異常領域は広く出ることがある。実は冠動脈像影での3枝病変を非常に過小評価することがある。したがって、こういう場合には washout rate を使った方が虚血をより正確に把握できるのではないかと思います。さっきのような心機能との関係でも、washout rate の方がよりよい相関が見られると思います。

Y.K. 55 y.o. 3 vesel disease



**Fig. 3** This figure illustrates extent maps of count distribution during exercise and washout of the patient with triple vessel coronary disease. White region in left extent map illustrates abnormally slower washout. Right panel illustrates extent map of abnormally lower count distribution during exercise.



中 嶋 憲 一 先生

話は前後しますが、最初に出ました肺野のタリウム摂取比、L/H というのは、Lが lung で、Hは heart です。肺野と心筋のタリウム摂取比、これは14を基準として分けています。実は有意冠動脈狭窄のない患者20人から求めました L/H の正常上限が14であるため、L/H14 以上と L/H14未満ということで分けてみました。それと運動負荷の RI 左室 scan から求めました  $\Delta EF$  を比べてみますと、肺野タリウム摂取比が異常を示した方が明らかに  $\Delta EF$  が低い。すなわち、左室機能の反応性が悪いことを示しています。

また、運動負荷時の ejection fraction と肺野タリウム摂取比の間には、 $R = -0.53$  で逆相関関係が見られました。

肺野のタリウム摂取が上がるのは、一般には重症の心不全か、重い心筋梗塞と言われていますが、今回は特に重い心筋梗塞のない症例だけを選びましたので、肺野のタリウム摂取比の上昇は、心機能の低下度と関係があると考えられます。運動負荷で虚血が起きて、心機能が低下し、肺毛細管圧が上昇すると説明されてはおります。SPECT で肺野タリウム摂取比を評価するのは妥当であるか否かという疑問点を初めに出示しましたが、今回の結果を見ますと、SPECT でも肺野タリウム摂取比をみることにより、ある程度虚血の重症度を評価できる補助的な情報を与えてくれるのではないかと考えております。

以上です。

谷 口 どうもありがとうございました。

それでは、今の殿岡先生のお話に対して討論に入りたいと思います。

篠 山 (富山医科薬科大学医学部・内科) 私

は素人としてひとつお聞きしたいんですが、先生はいきなり lung heart ratio とか Bull's eye と表示法を言われたわけですが、普通我々が臨床で使っている SPECT の心筋のイメージではここに欠損部がある、ここに redistribution があるということは十分評価出来、それで結構やっているわけです。なぜ、あえてこういう特別な表示法を先生が選ばれたかということが、今のお話ではもう一つクリアでなかったんです。今までの方法ではどこが足りない、だからこういう方法を選んだと先生はお考えなんですか。

殿 岡 Bull's eye 表示といいますのは、SPECT 像ですから10枚くらい断層像があるわけですから……。

篠 山 いやいや、それはわかっているんです。今まで一般的に臨床で使っているものでは何が足りなくてこういう特別な表示法を先生は選んでおられるのかということをお聞きしたいのです。

殿 岡 lung heart ratio は planar 像でも従来やられていたのですが、ただ planar 像の場合には一方向のみをみますので、長くて5分くらい、運動負荷時ならば大体2、3分で済みます。しかし、SPECT 像を撮るには180度体の回りを回転しますから20分くらいはかかります。そうすると、運動負荷で虚血が起きて、心機能障害が生じ、そのため肺毛細管圧が上昇したとします。そうしたとき肺野のタリウム摂取の上昇が、ぐるぐるカメラを回して撮っている間に落ちてしまうのではないかとのおそれがある、SPECT 像で肺野タリウム摂取比を評価するのはどうかと考えていました。しかし、やってみたら心機能とある程度関係が見られたということで、SPECT 像も使えるのではないかと考えたわけです。

玉 木 (京都大学医学部・核医学科) 篠山先生のご質問のお答えになるかどうかかわからないのですが、私たちは実際には通常の短軸断層像なり、長軸断層像を使って読影しているわけですが、実際に素人の先生方にお見せする場合には、たくさんの画像を並べてみせるよりも、1枚の同心円のきれいな画像を見せると、病変部位がどこらにあって、かつどれだけの広がりを持っているかということが非常にわかりやすいわけです。ある意味では素人受けしやすいということが、それが第1点です。

それから肺野の取り込みは、昔から言われている問題点なんですけれども、殿岡先生も述べられたように、タリウムで見る場合には血流だけじゃなくて、もう少し hemodynamic な情報を撮りたい。しかも hemodynamic というのは運動負荷をした状態で、肺鬱血があるかどうかを解析するのは意義があるわけです。それをこういった断層像で撮る場合には、肺の領域がなかなか見にくいので、いろいろ工夫されて、それで肺野の取り込みの上昇を解析されたという内容じゃないかなと思います。

中嶋（金沢大学医学部・核医学科） 今の、なぜ Bull's eye map を用いるかという点に関してですが、今玉木先生がおっしゃったことがもちろん入るんですが、まず、なぜ functional map をつくるのかということがあると思います。核医学では元の画像を見ることが一番大切なことなのでいろいろな断層像ができますが、診断するときには元の画像を1つ1つ比べて、ここは再分布がある、ここは defect がある、というように実際には行っているわけです。ただ確かに非常にたくさんスライスが出てくるので、全体が概観できるような表示があると非常に便利だということが第1の点であります。

それからもう一つは、こういう表示をすることによって、経験を積んだ人でも、経験のない人であっても、つまり初心者が見ても間違わない診断ができるだろうという点があると思います。

それから3つ目の点としては、例えば defect があると言ったときに、それがどのくらいの defect なんですかと言われると、ちょっと青いくらいの色という表現は客観的ではないわけです。そういう理由から、こういう解析をすると、定量的に数値化できるという利点もありますので、多くの場合に内科の先生でも納得してもらえます。あるいは同じ人で経時的にフォローアップしていく場合に、治療したらこれだけよくなりましたということが数値として評価できるので、定量性の利点も大きいと思います。

篠山 要するに extent off area の評価ということですね。この問題は我々内科の領域でも非常に興味を持たれた点でして、1970年の初めに虚血心筋に関して局所心筋機能の characterization が非常に大きなテーマでした。methodology にも



中 條 政 敬 先生

その当時限度があって、臨床的には超音波を中心としたいろいろな評価がなされたわけです。

次に、その広がりやをどう評価するかが非常に大きなテーマになりました。即ち、その当時の循環器学は虚血に陥った心筋をいかに死滅させないで保護するかということを中心に研究が行われました。この場合、虚血の広がりやの程度を知ることが先決問題で、それが定量できれば非常に結構なことだと思います。

もう一つは、定量ができれば、定量した値とほかの心機能との相関を見ることが重要です。先生の研究では一つは運動負荷を加えたときの変化を対象にしておられるわけで、その場合に、確かに運動負荷をすることによって虚血は広がります。そしてその変化と ejection fraction の関係を見ておられるわけですか。

殿岡 ejection fraction と wall motion を評価してやっています。

篠山 その場合に、私一つ気になりますのは、心筋の虚血が生じると一番最初に起こる現象は拡張期の障害です。その場合、虚血は起こっているけれども、拡張機能だけしか障害が起きていないで、wall motion は異常ないという場合があるわけです。

それから、その次に、ある程度虚血が進行して初めて wall motion が障害される。心電図の変化や症状は、そういうことに比べると遅れて出てくるわけです。今先生が対象にしておられる ejection fraction は、そういうものを比較するということに対する虚血の感受性はどうなんですか。ejection fraction との相関がいいからということ、それから結論を出そうとしていらっしゃるこ



篠山重威先生

とに直接結びつきますか。

もう一つ、ejection fraction は、グローバルな function なわけでしょう。だから、心筋の一部分が虚血に陥ったとした場合に、その機能は落ちるけれども、ほかの部分の wall motion とかえって compensatory に増大してグローバルな function に変化を来さない場合があります。

殿岡 といいますのは、中嶋先生が先ほどおっしゃいましたけれども……。

篠山 言おうとしていることは一応想像はつくんですよ。けれども、どういう形でそれを証明しようとしておられるのかわからないんです。もし先生が ejection fraction との相関を見ておられるのであれば、ejection fraction そのものは、局所の虚血状態以外のことで、余りにも modify されることが多いんじゃないかという気がするんです。

殿岡 それは先生のおっしゃるとおりだと思います。この extent score と比べたわけではないんですけども、拡張機能を前に一度見たことがあるんです。例えば3枝病変では、安静時から拡張機能が障害されているという結果が出るんですけども、運動負荷をかけてみますと、それが全然出なかったわけです。

篠山 私が言いたいことは、extent off area が定量されるならばそれでいいじゃないか？我々は、直接それを求める手段がないからこそ ejection fraction を見たり、あるいは場合によっては無理に拡張機能をとらえようとしているのではないか。先生がとらえている局所の虚血を評価せんがために無理に、間接的に見ている指標と比べることはどうかということなんです。

殿岡 もう一つは、今回のテーマが心機能診断というのがあったものですから……。

篠山 ほかの先生方はどうお考えですか。

玉木 実際に出しておられる指標は虚血の範囲ですから、虚血の範囲と運動負荷時の心予備能の低下といいますか、ejection fraction の低下、または局所心機能の異常の領域とは必ずしも1対1に対応するものではないと思います。そういう意味では、大体このくらいの相関が出てきて妥当じゃないか。必ずしも1対1に対応するものじゃないと思います。恐らくほかに対比する指標がなかなかないものだから、こういった指標で代用されて、若干ながら相関を示されたのでしょう。

篠山 一番知りたいのは、心筋の血流の低下があるということでしょう。それがわかればいいんじゃないかと思うわけですよ。例えば心筋梗塞の場合に、こういう治療をやったらこれだけよくなったと。それがほかの、ejection fraction とか、あるいは局所の心機能ではわからないものが、こういうふうに direct に虚血を証明すればわかりますよ。area がこれだけ小さくなるということがわかりますよというような evidence があれば良いと思います。

谷口 私は素人ですから、勝手なことをいうかも知れませんが、例えば心電図で心筋梗塞の所見がみられる場合、心電図では非常に重症に見えても、実際に Bull's eye を撮ってみれば、そんなに虚血層は強くないという場合もありますよね。我々はいつも心電図で患者さんを follow up しているので、それ以上のことがわかれば、それなりに価値があるんじゃないかと思うわけです。したがって無理に定量化されている理由がわからないのです。定量化しなくても、全体の何パーセントが虚血を占めるかというだけでも、結構臨床的には価値が高いのではないかと思います。

殿岡 虚血のあるなしだけを見つければいいということであれば、わざわざいろいろな指標を出す必要はないと思いますけれども、もっと質的な診断をしたいと。質的な診断といいますのは、多枝病変であるとか、1枝病変であるとか。

篠山 いかにかこれがすぐれておるかという点を今つけ加えていただくといいと思うんです。ejection fraction ではそこまでわからぬことが評価出来るというようなものであればと思うのです。

殿岡 端的かどうかわかりませんが、症例を出してありますけれども、今までの、目で見抜けている、戻っている、確かに虚血がある、何か冠動脈病変があるんだろうということはできますけれども、例えば、白い部分だけに異常が出ると。これは大したことないなと思ってしまいうわけです。ところが washout rate を見ますと非常に広い範囲に出てくるということがあり、しらべてみますとやはり3枝病変だったということがありますので、定量的にこれだけ悪いんだということを出すのは、非常に意味があると考えたわけです。

篠山 私は何年前前に発表したデータなのですが pacing によって虚血を誘発した場合、冠動脈の障害とは無関係にペーシング部位に血流の低下を認めました。虚血と全く関係ない血流の欠損が生じたということです。

殿岡 タリウムで見られても？

篠山 そうです。

谷口 先生がここで一番おっしゃりたいことは、単に安静時の虚血を見るだけではだめだと、運動に対する反応を見て、washout rate を計算した方が、いわば潜在性の虚血まではっきりと出せるということでしょうか。

殿岡 これは SPECT に限らず、平面像のときからも言われているわけですがけれども、もし3枝病変があっても、タリウムは相対的な表示ですから極端に言えば defect が全然出てこないことがあります。washout rate は絶対値としてくるわけですから、異常値を見れば、抜けていなくても病変を評価できる。今回の SPECT では、何十枚の断層像を同心円上に合わせることによって、面積が非常に計算しやすいわけです。それで、このくらいの広さだと。冠動脈領域は非常にわかりやすいですから、そうしますと3枝領域にすべて異常領域が及んでいると判断できるということで、washout rate を見るのは非常にいいと思います。

篠山 ほかの先生方みんなご存じだと思うんですが、この方法にもいろいろな pitfall があるでしょう。false positive な所見も結構ありますよね。その判定にしばしば苦慮することがあるんですが、どういうときに問題点がありますか。

殿岡 washout rate だけが異常に出るとい



谷口興一先生

うと私もちゅうちよします。そのときに、運動負荷量が低い場合、washout rate は低目に出ますので、運動負荷量に注意して、このときの double product がどこまでいったかは確かめる必要はあると思います。

中嶋 例えば Bull's eye に対して言うならば、実際に Bull's eye の表示をしてみますと、確かに一部肥大している部分があるとか、もちろん肥大型心筋症があれば明らかに反対側が異常と出ますし、あるいは乳房による吸収があったとか、いろいろな artifact の原因があるんですね。それで、こういう定量化の方法がいいと言いながらも、やはり基本は元の絵をよく見ることだろうといつも思うんです。ですから、定量化するというのは客観的な情報を付加するという意味で大事なんですけれども、まずおかしいと思ったときには元の絵を見て、それが異常であるかどうかを判断する必要があります。今 SPECT は明らかに planar よりも良いと言われているわけですがけれども、昨年の米国核医学会で、SPECT がいいか、planar がいいかというセミナーをしているんです。今の日本のようにこれだけ SPECT が普及した状態から考えると、何で今ごろそんな話をするんだろうと思うんですけれども、そこで出されているデータを見ると、確かに SPECT は、それだけ artifact が入る余地があるんだと改めて思います。それを防ぐためには、planar の情報は大事だと言うわけです。もともと planar でいい情報がありますよ、さらに SPECT がいい情報を出しますよ、さらに定量的にやるともっといいですよと言うんですけれども、元のデータはやはり大事で、できるだけシンプルであればあるほど情報は間違いな

く出てくるものです。従って、定量的な方法がよいということは確かなんですけれども、最終的にはより簡単な画像で必ず確認をするという作業が大切ではないかと思っております。

中 條 (鹿児島大学医学部附属病院・放射線部) 殿岡先生にお聞きしたいのですが、washout rate の extent map で、正常な washout よりも早いものはこの map の中には出てこないわけですね。遅いのだけが異常として出てくるわけですね。例えばよく逆再分布という現象がございますでしょう。そういう場合はどういう具合にこの map の中には出てくるんでしょうか。

殿 岡 逆再分布の場合には出てこないといえますか、早い方は、抜けては出てこないということですか。

中 條 それと、例えば false positive とか negative とは余り関係ないわけですね。

殿 岡 どうですかね (笑)。逆再分布は、これに落とす前のスライスを見ていかないといけません。

中 條 要するに、これは、正常よりもスローなクリアランスのところを異常として表示するということですね。わかりました。

谷 口 それでは次に中嶋先生から、VEST についての要点をまとめてお願いします。

中 嶋 ここに書きましたのは総説的になっています。まず最初に VEST については、玉木先生がかなりたくさんされた仕事がありまして、そのデータも参考にさせていただきました。装置は Capintec という会社から市販されています。日本ではそれと少し形の違うものとして、アロカから出されていますが、検出部にテルル化カドミウムを使った形のもののが東海大の鈴木先生のところを中心に開発されたんです。実際に幾つかの大学で使われて、いろいろな報告が出るようになっていきます。確かにいろいろなプログラム、あるいは構成としては Capintec で出しているものの方がいいんですけれども、基本的に目指そうとしているものはよく似ています。そういうことで、私自身のところではアロカで出しているものの経験しかありませんので、それを中心に話したいと思います。

今まで心臓の容積を計算したり、あるいは ejection fraction を経時的に見ようという場合には

RI では心プールシンチグラフィしかできなかったわけです。ところが、これはどうしてもカメラの下でしかできませんし、長時間占有することもできない。それから経時的にゆっくりした変化を追っていくことができないということで、ホルター心電図を使うのと同じような感覚で使えるものがあれば、非常に都合がいいだろうということがもとの発想ではないかと思うんです。実際シンチカメラでの心プール検査は心臓に関心領域をとって、その中のカウントを計測していますから、方法的に現在は確立されていると言っていいと思います。ところが、VEST の場合にはブラインドで心臓に当たっているんです。カメラの前で検出器が当たる場所は大体確認するんですけれども、もちろん心臓の大きい人と小さい人では視野も変わってきますし、そういう意味では技術的に設定法が粗いということはあるだろうと思います。ただ、実際には VEST 検出器がきちっと固定できないと困りますので、カメラの前へ行って、一たん固定して、一連の収集が終わった後もう一回戻って、そこで位置を確認するのが普通だと思います。

それで、どのくらいまで容積とカウントが比例するかという問題ですけれども、これはコリメータの性質にもよるんですが、実験してみたところでは、大体 detector から距離が 6 cm で 200 cc、それから 8 cm で 300 cc くらいまでは追従できるだろうという結果です。それよりも大きくなると、視野から少し外れてきますので、実際よりも過小評価する可能性があります。ただ、ejection fraction として評価している限りでは、相対値だから、実用上大きな問題はないだろうと考えています。もちろんここにも少し誤差の出る要因が入っています。過去に心プールシンチグラフィから出された EF とか、左室像影から出された EF との相関が報告されていますけれども、いずれも非常にいい結果が出ています。

もう一つ、解析に関して注意が必要な点は、心拍出量とか、あるいは拡張末期容量とは言うんですけれども、実際にはカウントで出ていますので、すべて相対値として表現されているということです。絶対容積を出すためには、何か一つ前もってそれを決めるための別の方法が必要になります。

解析した結果の一つの例が図 2 ですが、ここで

は4つだけのパラメータをとってありますが、EFの変化、heart rateの変化、血圧、EDV、ESVというパラメータの変化を追っていくことができます。縦線のそれぞれは各段階のexerciseですので、最初の人でしたら7段階で25wずつ負荷をふやしています。最終的に一番最後の段階まで達して、それから後運動をやめると、heart rateは速やかに下がってくる。それからEFがちよっと上昇して、また戻るといった経過をたどります。下の人の例ですと、EFが負荷を始めると同時に次第に下がってきて、ピークに達したところが、EFが一番低い。ところが運動をやめると、EFは急速に増加して、2、3分後くらいでピークに達し、また下がってくるという結果をたどるわけです。もちろん今までの心プールでも同じようなことが起きることは知られてはいたんですけど、1回の収集に2、3分、最低で90秒くらいの時間は必要ですので、今まで連続的に変化を見ることができなかったものが、見れるようになったというのは、大きな利点の一つです。心プールセンチでも負荷の各段階でEFを計算していけば同じようなものが得られるはずですけども、例えばピークのところに達してちよっと落ちるといったような細かい評価が、今まで全くできなかったものがVESTによってできるようになりました。

その次の図3にA、B、C、Dと4つのタイプに分けて示しましたが、実際に負荷をしてみるとよく遭遇するパターンを挙げてあります。Aは正常なパターンで、運動によりEFは6%以上増加します。Bの場合には、最初は一たん上昇するんですけども、その後運動のピークに近づくにつれて低下してしまうというパターンです。それからCはほとんど変化しない、すなわち±5%以内の小さな変化を示す場合です。一方Dは負荷と同時に6%以上低下してしまうパターンです。報告する人によって分類には若干の違いがありますが、基本的にはこういうパターンになります。

実際に冠動脈バイパスの手術をした人について、その変化を追ったのが図4です。術前にタイプAだった人が6例ありますが、術後も全例Aのままである。Bタイプの人にはBないしはAに改善している。それからタイプCの人にはBないしはAに改善している。Dの人は、変わらなかった人が3例ありますけれども、そのほかの人は改善して

いるということです。この結果は冠動脈バイパスですけれども、PTCAの前後でも心機能の変化を経時的に見ることは非常に大切になってくるだろうと思います。

それから次の図5の棒グラフですが、これは安静の状態から運動負荷が終了した後のピークに達するまでのejection fractionの変化率を見たものです。正常の人では大体12%くらいは上がるんですが、罹患動脈数がふえるに従って低値をとるといった比較きれいな傾向が見られます。それと同時にrecoveryまでの時間が、3枝病変になるに従って増加してくるという傾向も見られます。

最後に生理的な負荷についてですが、これは玉木先生がされた仕事と、それから滝先生も玉木先生と同じ施設で一緒に仕事をされていましたので、ほとんどそのデータを示したものです。先ほど篠山先生のお話にもありましたけれども、まず虚血が起きたときの変化として、虚血期指標の変化がでる。それも検出できる可能性があるかもしれませんが、現状で測定できる点から言うとejection fractionがまず下がり出すでしょう。その過程をVESTが非常によくとらえているということが言えるだろうと思います。実際に症状のない人でも、一過性にejection fractionの低下がある人がいて、EFが一過性に低下する人のうちの3分の2から4分の3くらいが無症状であるという報告がありますので、頻繁に虚血性の発作を繰り返している人の場合には、こういう装置をつけて、日常生活している状態で、どのくらい異常が起きているのか、さらにそれが、何らかの薬を飲んだときにどの程度変わるのかという評価には非常に都合のいい装置になるだろうと思っています。

まだいろいろと問題点はあるわけですけども、今までこういう情報はほとんど得られなかったもので、従来の心機能評価とあわせて、非常に興味深いものだと思います。

谷 口 どうもありがとうございました。

それではディスカッションをお願いします。

篠 山 先ほどからお話になっているように、wall motionは虚血に対して非常に鋭敏な指標です。だから、こういうものができたのは素晴らしいことだと思います。ただ一つ先生にお聞きしたいのは、先生はejection fractionを見ていらっしゃるね。ejection fractionは、さっきから話

が出ているように global function で虚血部の deterioration と正常部心筋の compensation を総合したものになるわけです。私は、先生が今おやりになったような経時的な変化を見るんだったら、end-systolic volume の方がいいんじゃないかという気がするんですよ。

というのは、正常部心筋の compensation というのは Frank-Starling の機序だと言われていますね。この機序は、end-diastolic volume は大きくなりますが、end-systolic dimension は変わらないことによって収縮の程度が増加することを意味します。虚血時正常部局所心筋の収縮の程度は増大しますが end-systolic dimension には変化がありません。一方、虚血心筋の収縮は障害として end-systolic dimension が大きくなります。従って、end-diastolic dimension の増加によって駆血特性はいかなる代償を受けようとも、虚血が生じる限り end-diastolic volume は大きくなるはずで、だから虚血部心筋の障害を最も鋭敏に反映するのは、end-systolic volume じゃないかと私は思うんですけども、その点いかがですか。

中嶋 核医学の領域は ejection fraction が相対値で出しやすかったということもあって、そちらが強調され過ぎているところがありますね。だから、先生が今おっしゃるように end-systolic volume に着目して考えることも大切な点だろうと思います。

篠山 理論的に考えたら、end-systolic dimension は極めて鋭敏に反応し、少しでも悪くなれば必ず異常を呈する。ejection fraction のように片方が大きくなったためにキャンセルされてしまったということが起こらないんじゃないかと単純に考えるんです。

中嶋 もう一つの点は、全く技術的な問題なんですけれども、まだ絶対値の容積が、例えば end-diastolic volume がこれだけ変化したら、end-systolic volume がこれだけ変化したという値がどの程度正確に出ているかということに関して、まだちょっと疑問があるんです。

篠山 確かに、end-systolic volume は多少絶対値に問題があるかもしれないけれども、relative な変化で見ると、早く虚血を見つけるという点から見るといいんじゃないかという気がするんですけども。

中嶋 変化の方向に関しては VEST の結果が違っているとは思いませんが、実際に何パーセント増えたかということになると、過小評価しているのではないかという報告があります。絶対値としての精度の問題はあるんですが、増える方向に向かうのか減る方向に向かうのか、そういう基本的な変化に関しては余り影響がないだろうと思いますので、確かに先生のおっしゃるとおりだと思います。

玉木先生、いかがですか。

玉木 一つ気になるのは、end-systolic volume は確かに虚血の場合上がってくるんですけど、そういう意味では非常にいい指標だと思うんですけども、volume そのものの変化が、例えば10%実際にふえた場合に、10%として必ずしも追従していないという問題点があるんです。といいますのは、やはり検出器が固定されていますので、実際に volume がふえた場合、volume の変化を過小評価するという問題点がありますので、そういった意味では、今この装置では、volume そのものを論じる場合には、ある程度相対値で、大体のふえ具合を見るのはいいでしょうけれども、それを絶対値で評価する場合にはいろいろ問題点があるのではないかと思います。

それからもう一つ気になるのは、これは実際に血圧をはかっているないので、そういった意味で、もし血圧が上昇する場合 afterload が非常にふえている場合に、これでまた変わってまいりますから、そういった意味で、end-systolic volume、または ejection fraction そのもので虚血かどうかと言われると、また一つ問題が出てくるのではないかと思います。

篠山 確かにこの特性を評価する場合に、常に afterload が一定であるという条件のもとになりますので、その点は難しい問題がありますね。

谷口 うちもアロカの装置を使ったことがあるんですが、絶対値を出す場合、一番問題なのは calibration だと思うんです。

中嶋 どの点での calibration ですか。

谷口 特に私たちの場合運動負荷を行っていただきますので、実際に出てきた数値が、本当に正しいかどうか気になる。結局どうしたかといいますと、色素希釈法を安静時と20w時、40w時、4分間ずつ負荷を持続して、そこから得た CO を逆算

して、calibration を行ったという記憶があるんですけど。

篠山 相対的な変化がこういう場合には一番重要なので、例えばホルター心電でも、ST が下がるか下がらないかが問題であって ST が何 mm 下がったかは問題でないわけです。

中嶋 現状での calibration は ejection fraction の値が納得できるような値をとるようになるところで大体決められているんですね。というのは、バックグラウンドをどのようにとるかという問題です。単純にバックグラウンドがピークの何割という方法がいいのかどうかという問題はあるんですが、それが今までの方法と一番よく合うものですから、まずそれを基準にして、すべてのデータを計算しようということになされています。

谷口 中嶋先生は detector を一つ右上肺野においておられますよね。先程殿岡先生は左肺に置かれましたね。どうして中嶋先生は右肺におかれて、殿岡先生は左肺におかれているんですか。

中嶋 もともとは肺野の検出器がバックグラウンドにならないかということだったろうと思うんですね。ただ、実際につけてみるとわかるんですか、detector の向きを少し変えとか、位置を少し変えるとバックグラウンドは随分変動するんですね。だから、今は、バックグラウンドの値をそれから推定するというよりは、むしろ肺血液量を反映するようなものという考え方がいいのではないかとも思うんですけども、タリウムの場合のバックグラウンドとはちよっと意味が違うかもしれません。タリウムはバックグラウンドという考え方ではないですね。

殿岡 バックグラウンドの意味ではなくて、肺野のタリウム uptake を見ようということです。

谷口 その場合左肺の方がいいんですか。

中條 左に心臓がありますから、SPECT を決めますと左肺しかできないわけです。

篠山 虚血の患者さんを検討されて、今言われている silent ischemia の detect 率がホルター心電図に比べてかなり差がありますか。

玉木 難しいですけども、実際にやってみますと、ST が下がらずに ejection fraction が下がる例が比較的多いんですね。むしろ逆に、ejection fraction 下がらずに ST だけ変化する症例の方が少ないですね。そういった意味では、こちら

の ejection fraction で見る方がより sensitive なのかもしれません。しかし、実際にそういう患者さんが本当に虚血かどうかはなかなかわからないわけですから、そういった意味ではなかなか難しい問題ですね。

篠山 心電図の変化よりは、明らかに wall motion の変化の方が早いはずですので、その方が検出率は当然ふえると予測しますけどね。

玉木 金沢大学の滝先生が実際にやられて、虚血の患者さんを経時的に見ていますと、やはり ejection fraction の変化が起こってから数秒たってから ST segment の低下が起こって、それからさらにおくられて胸痛が出てくるという一連の現象をとらえておられるようですので、そういった意味で、この指標がより早期のいい指標じゃないかと思います。

中條 実際患者さんに何時間くらいつけられるんですか、投与量によるかもしれませんけれども。

中嶋 赤血球標識から考えると、1回に 20 mCi から 30 mCi を投与して、朝から始めて夕方くらい、5、6時間が限度だろうと思います。少しずつでも血管外への漏出がありますし、物理的な半減期があるということもあるので、5、6時間くらいでしょう。ただ、実際に私たちのところでは、まだ1時間を超えて行ったものはないんです。本当は、解析をするときに、短時間にそれができるといいんですけども、例えば30分収集すると、解析にやはり30分くらいかかってしまう状況ですので、それをもう少し効率よくできるように、ちょうどホルター心電図で即座に結果が出てくるような形に、ここここで異常が起きていますよというのがさっと検出できるような都合のいいプログラムができるようになると、もっと長時間やっても解析できて便利になるだろうと思うんですけども、Capintec の方が少し長くつけていますね。

玉木 5、6時間が限度じゃないかなと思いますけれども。

谷口 5、6時間程度なら大丈夫ですか。

玉木 一応大丈夫です。ただ検出器がずれてしまうと困りますけれども。

中條 それで日常生活をするわけですか。

玉木 日常生活の解析をする場合には、五、

六時間くらいを目指してとっていましたが、

殿岡 今の限界は5, 6時間ですか。

玉木 いや、もっと長くとれますけれども、技術上朝やって夕方検査ということで一応6時間くらいですね。

殿岡 MGH で sleep apnea の study でこれを使っていたものですから、あれですと7, 8時間くらいつけていないとできないので。

玉木 ちょっとそこら辺、最近のデータを知らないものですから。

中嶋 基本的にはアイソトープを追加すればずっとできるわけです。あとは、解析する側の、例えばメモリーの問題とか、解析時間の問題とか、むしろそういう方の問題じゃないかと思えます。

篠山 局所の壁の一部分をとすることはできないんですか。

中嶋 コリメータだと思うんですね。今のアロカの場合には筒型のコリメータになっていますので、画像がわかりませんからだめなんですけれども、並行コリメータになっていて、同時に画像が見れるという形のものの方がうまく開発されれば、先ほどの先生のお話じゃないですが、ここは壁運動が悪くなって、ここはいいんだというように差がきれいに出るようになって素晴らしいと思うんですけれども。

篠山 1970年の初めですけれども、サンディエゴのグループがビデオトラッキング法という胸部単純透視画像の解析法を発表したことがあります。心陰影の外縁に Rol を定め、その中を動くシルエットの明るさを定量表示したものです。そういう方法で壁運動を評価した仕事がありますけれども、その後あまり報告を見ていません。でも、このような解析が VEST に応用することは出来ないものではないでしょうか。

玉木 実際に MGH の開発部門が考えていたのは、もう少し感度を落としてもいいから、何とか淡い画像をつくらうという努力をしていました。汚い画像でもいいですから画像が撮れますと、実際に左室から検出器がずれているかどうかをチェックできるだけじゃなくて、数カ所に関心領域を分けて、例えば中隔側の regional な ejection fraction はどういふふうになるのか、側壁の変化はどういふふうになるのかが見えるからということで、そういった検討をなさっていましたけ

れども、まだまだそれが実用になるような段階ではなかったようです。それができるようになると、先生がおっしゃっておられるようなことが解析できるようになると思います。

中嶋 これは、ただ膨大なメモリーが必要ですからね。

谷口 日大の内科のグループが一番強調していますが、運動終了後に生じる over shoot 現象は、実際はどういう機序で起きてくると言えるんでしょうか。

中嶋 そのことに関して、どういう病態生理でなるかを検討したものが余りないには思うんですけども、運動負荷終了後もカテコラミンの高い状態が続くと一般的には言われていますし、直後はむしろ高いという現象がありますね。それから負荷が終了すると、末梢血管抵抗が下がった状態になっているということで、相対値として end-systolic volume が下がって EF が上がるのではないかとされていますが、実際にいろいろな患者さんで、確かにカテコラミンの変化とか、末梢血管抵抗がどうなっているかが、運動負荷直後に測定できるならば、もう少し直接的な証拠が得られるだろうと思うんですけども、むしろ内科の先生の方で今まで検討があったら知りたいな思っていたんですけども。

谷口 ほかに何かございますか。

それではこれでこのテーマは一応終わらせていただきます。次に玉木先生、お願いいたします。

玉木 私のテーマは心筋代謝です。その心筋代謝を核医学的なアプローチで評価をしていこうという方法ですけれども、もともと核医学検査法は、先ほど殿岡先生が述べられたようにタリウムによる血流、とりわけ虚血の検出と、心プールシンチグラフィによる心機能の解析が今までメジャーな2つの領域だったわけです。その両者の関係を見るといいますか、両者の discrepancy を見るという意味で、心筋の正常を何らかの情報としてとらえていくといった観点から、この心筋代謝を核医学的にアプローチしていこうという方法がなされてきたのではないかと思います。実際には、例えば血流は戻っているけれども、心機能の低下が続いているような、例えば stunned myocardium であるとか、逆に hibernating myocardium といった現象をとらえる意味でも、この心

筋代謝の解析は必要になってくるのではないかと思います。

実際に RI を用いた心筋代謝の解析方法として一番よく使われていますのが RET ですけれども、そういったものを用いますと、例えば  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  といった生体構成元素そのものを標識して検討することができますので、心筋の中の生化学的なイメージングが可能になってくるという利点があります。

しかも定量性が非常にいいので、例えばブドウ糖の消費量であるとか、脂肪酸の代謝量であるとか、心筋の血流であるとか、そういったものを絶対値として計算することもできるという利点も備えているわけです。

まず PET を用いた心筋代謝として私たちが検討しましたのが  $^{18}\text{F}$ -フルオロデオキシグルコースというブドウ糖の類似物質ですけれども、そういった物質を用いて検討する機会を得ました。ちなみに表 1 を見ていただきますと、実際に PET を用いてどのような心筋の中の代謝を見れるか、また先ほどの SPECT でも一部代謝の解析が可能になっていますけれども、それと対比して見ていただくとわかると思います。PET を用いますと糖代謝や脂肪酸代謝、さらに最近では酸素代謝も見れるようになりました。さらには、まだ充分検討なされておられませんけれども、将来はアミノ酸代謝も、心筋局所での解析も可能になってくるのではないかと思います。

一番最後のところで述べますけれども、SPECT を用いまして、最近では 123 標識の種々の脂肪酸代謝イメージング製剤が開発されておりますので、こういったものが出てきますと SPECT でも比較的簡単に心筋のエネルギー代謝を解析できるようになるかと思います。

$^{18}\text{F}$ -フルオロデオキシグルコースの糖代謝の検討について触れさせていただきましても、この物質はブドウ糖の analogue でありますけれども、心筋の中にブドウ糖と同様に取り込まれまして、その後は全く代謝を受けずに心筋の組織にずっと長いこととどまっているという物質でして、実際に FDG という物質を投与した後の心筋の取り込みを PET で検査することによって、ブドウ糖の代謝を見ていこうというものであります。とりわけこれが大事になってくる理由は、虚血心筋

におきましては糖代謝が非常に亢進することが実験的に知られておりますので、虚血部位を、先ほどの殿岡先生は血流の低下として描出しようという方法でありましたけれども、その領域が、実際に糖代謝が亢進している、いわゆるホットスポットとして描出できるという利点があるわけです。

図 2 を見ていただきます。これは心内膜下梗塞の症例であります。ここでは血流のトレーサとして  $^{13}\text{N}$ -アンモニアという物質を用いておりますけれども、このアンモニアを用いた血流の scan を見てみますと、安静時の血流の scan ではほぼ血流は正常ですが、運動負荷時に血流の分布を見ますと、側壁から後壁にかけて血流の低下が見られているわけです。こういったものはタリウムの検査で十分わかるわけですけれども、この領域で代謝がどうなっているかを実際に FDG を用いて検討してみますと、図の下に見られますように、健常の組織では糖代謝はそんなに亢進しておりません。運動負荷によって血流の低下の誘発された領域で FDG のとり込みが非常に高く、糖代謝が亢進していることがわかるわけです。したがって、こういった領域では実際に血流も落ちていますし、エネルギー代謝の上からでも何らかの糖代謝異常、いわゆる虚血があることがわかるわけです。

実際にこういった領域が、回復可能な虚血心筋を見ているのかどうかやはり非常に気になるわけですけれども、そういった検討を実際に約 20 例の患者さんについて、冠動脈バイパス術前後で検討した結果が図 3 であります。図の上段が冠動脈バイパス術前のアンモニアによる血流像と FDG による糖代謝像、図の下段がバイパス術後 1 カ月後の血流像と糖代謝像を示しております。3 枝病変の症例なんですけれども、術前では安静時の血流を見ますと、側壁から後壁にかけて血流が低下しておりまして、FDG ではその部位に糖代謝が非常に亢進していることがわかります。エネルギー代謝の上で言うと虚血心筋があるだろうということがわかるわけです。実際にこのような症例にバイパス術を行いますと、その部分の血流が著明に改善しておりますし、壁運動も、正常化はいたしておりますが、かなり改善しており、この領域が可逆的な虚血心筋であることがわかります。

しかしながら、ここで私が非常に興味がありま

したのは、術後の FDG の画像を見ますと、術前と全く同様に糖代謝の亢進が持続しているわけで、バイパス術が成功し、血流が戻ったにもかかわらず、糖代謝の異常がいつまでも残存しているものが3分の1くらいの症例に見られました。残る3分の2の症例は血流も回復し、糖代謝も戻っていましたが、こういった領域の壁運動をよく比べてみますと、必ずしも正常化していない領域が多いようでして、そういった意味では血流は回復しているけれども、壁運動異常の残存している、いわゆる *stunned myocardium* を見ているのではないかと思われた例です。こういった症例を実際に follow-up してみたいと思って何例か行っているのですが、糖代謝の亢進の持続している例の1例では、約1年後再検査すると糖代謝の亢進が完全にとれて正常に戻ったという例もありますし、逆に1年後も糖代謝の亢進が残っていて、その後 *angiography* をやりますとバイパスグラフトが詰まっていたという症例も経験しておりますし、実際に現象としてこういったものが見えてくるようになってきたということでもあります。

それから、虚血を見ていく上で、やはりエネルギー代謝の上から見た虚血は非常に大事だと思うんですが、従来多くの施設でやらせておりましたタリウムによる再分布の有無によります虚血の判定法と実際に比べたものが表2に示しております。タリウムで再分布のある領域は、ほとんどすべての領域で、FDG の集積も亢進している虚血心筋であることがわかりまして、タリウムで見ている再分布のある領域は、エネルギー代謝の上からでも虚血心筋だろうと判断してまず間違いのないと思います。

逆に再分布のない領域は、従来は梗塞心筋だと考えておりましたが、FDG による PET の検査を行って検討してみますと、約60%の領域では糖代謝の亢進がない梗塞心筋であることが確認されたわけですが、残りの15区域、約40%の領域では FDG の集積の残存している、エネルギー代謝の上から見ますと虚血心筋ということがわかったわけです。そういった意味でタリウムによる再分布の評価法にはまだ問題が残されてい

ることが、両者の対比検討からわかったのであります。

最近ではタリウムのいろいろな改良法がなされて、例えば再静注法であるとか、24時間まで待つて再分布を見ていくともう少し再分布がよくわかるという報告がなされております。そういった改良を加えることにより、PET の所見により近いような所見が、タリウムの方からでもアプローチができるのではないかと思います。

2番目に脂肪酸代謝の解析が最近私どもの施設でできるようになりました。図4に示しておりますけれども、 $^{11}\text{C}$ -パルミチン酸、これは *natural* な脂肪酸の物質であります。それに C-11 を標識しまして PET で画像を撮るわけでありまして、実際にこの物質は心筋の中に取り込まれて、その後  $\beta$  酸化を受けることによって心筋からどんどん洗い流されていきます。こういったものを用いることによりまして、エネルギー心筋の脂肪酸の  $\beta$  酸化を、心筋の洗い出しから解析できるようになってきたわけでありまして、私どものところではイソプロテレノール、またはドブタミンによります薬剤負荷を行いまして、洗い出しが亢進しているかどうかを検討しております。このような検討をしますと、虚血心筋では少量のドブタミンによりまして、正常の心筋と同様に洗い出しが亢進して、 $\beta$  酸化が亢進している領域もありますし、逆に洗い出しが低下して、 $\beta$  酸化が抑制されているような現象もとらえられております。こういった解析方法を用いることにより、エネルギー代謝から見た代謝の予備能を解析できるのではないかと考えております。

主に虚血性心筋ばかりを検討しているんですが、最近では私どもの大学の第三内科と共同研究で、肥大型心筋症、拡張型心筋症といった心筋疾患についてもいろいろな検討が始められております。例えば図5は、肥大型心筋症における  $^{11}\text{C}$ -パルミチン酸の動態の画像を示しております。肥大を有する心尖部領域では、最初から  $^{11}\text{C}$ -パルミチン酸の取り込みが低下し、しかも洗い出しも比較的落ちております。そういった意味では、このような肥大を有する領域で何らかのエネルギー代謝の異常があることもわかっております。これがどの程度臨床に役に立つかまだ不明な点が多いですけれども、そういった原因不明の心

筋疾患の病態を理解する上で、PET によるエネルギー代謝の解析方法は大事になってくるのではないかと思います。

3番目に、図6に示しているように、最近<sup>14</sup>C-酢酸を用いて、直接心筋の中の、ミトコンドリアの中のクエン酸サイクルによる酸素代謝により近いものを見ていこうという解析方法もできるようになりました。これはまだノーマルボランテアしか検討しておりませんが、実際に酢酸を投与した後、心筋の画像が図6に示しておりますようにきれいに見えますし、洗い出しを見ることにより、酸素代謝に近いものを画像化できるのではないかと思います。ちなみにノーマルでやりますと、中核も側壁もほぼ均等に洗い出しがありますし、左室心筋の中ではほぼ均等に酸素代謝が利用されているのではないかと考えています。

現在のところ、いろいろな負荷を行っておりまして、例えば食事による負荷であるとか、イソプロテレノール負荷により血流をふやした場合にどのように変わるか、さらにはドクタミンにより心臓の仕事量をふやした場合にどのように変わるかを検討しております。実際にディピリダモールによる負荷を行いますと、酸素代謝は余り亢進しておりません。一方ドブタミンにより心臓の仕事量をふやす負荷を行いますと、仕事量が非常にふえてきますし、そういった意味では心筋の中の病態生理を理解する上で、今後非常に役に立つのではないかと思います。

最後になりましたけれども、図7に示しておりますようにパルミチン酸に変わるトレサとして、<sup>123</sup>Iの脂肪酸の標識化合物の臨床治験がなされています。まだまだ経験が浅いですが、こういったものを使うことにより、今までポジトロンCTを持っている施設だけしか検討できなかったエネルギー代謝の解析方法が、核医学のあるどこの施設でもエネルギー代謝の解析方法ができるようになる可能性があるわけです。こういったものが普及することによって、今まで私が述べたようなエネルギー代謝の解析方法がいろいろなところで、またいろいろな病態が実際に画像化され、評価できるようになるのではないかと思います。

以上です。

谷口 どうもありがとうございました。

心筋代謝の核医学的手法による検討で、最新の現状を説明していただきましたけれども、どなたかご質問ないでしょうか。

篠山 我々循環器内科医にとって、虚血患者を見た場合に一番気になるのは、その患者の虚血にさらされている心筋が viable かどうかということです。それは治療することによって、その心筋を救い得るかかどうかという点で重要であります。ちょっとお話が出ましたように、hibernating myocardium はそういう点では我々にとって重大な問題を投げかけるものです。今までだと、血流があるんだけど、function が悪いという myocardial stunning が話題の中心だったのです。hibernating というエネルギー代謝に関係した特別な phenomenon があることが指摘され、それ以来非常に興味を持たれているわけです。血流と機能の dissociation が hibernating かどうかということを検討する上で、恐らく先生が示された手段は非常に有力な検討法になるんじゃないかと考えるんですが、一つ言われているのは、hibernating myocardium にしても stunned myocardium にしても inotropic agent に対する反応が、器質的な変化と鑑別する重要な手段となることが知られています。

今お見せいただいたパルミチンに対する反応とか、酢酸とか、イソプロテレノールとかドブタミンに対する反応が hibernating myocardium に関して、われわれが一番気になっている問題をどの程度解決する可能性を持っておるとお考えになりますか。

玉木 私たちはまだ経験が浅いのでお答えになるかどうかかわからないですけれども、実際に stunned myocardium のときに薬剤負荷によって刺激してやった場合にどのようになるか、実際にアメリカを中心にいろいろな検討がなされております。私どもも共同研究をやっておりました第三内科の橋本先生が UCLA に行かれて、そこで実際に動物実験で stunned myocardium, model を使いまして検討しておられます。それによると心機能が悪い状態のときにドブタミンを負荷して酢酸を使ってみますと、安静時には酸素代謝は非常に抑制されているんです。ところが薬剤負荷しますと、正常に近いくらい response がいいという報告をしておられます。そういった意味で、実際

に安静の状態代謝がどうか、これも非常に大事だと思いますけれども、*hibernating myocardium*, また *stunned myocardium* の状態を実際に見ていく場合には、薬剤負荷をやってみることが非常に大事になってくるのではないかと思います。

中嶋 私のところも SPECT しかないので、いつも PET の話題が出ると、SPECT がどこまで PET に迫れるだろうかということをよく思うんです。玉木先生も、SPECT は PET に比べて分解能が悪いということ、定量的な解析で問題点があるということを書いていらっしゃいますけれども、分解能に関しては SPECT もかなりよくなってきていますので、最終的には分解能そのものが問題になることはないだろうと思います。

問題は、定量的な評価にどこまで迫れるかという点だと思うんですが、例えば現状でも PET の仕事をされている先生がすべて完全に定量データを出しているわけではないと思うんです。例えばグルコースがふえているという場合、何パーセントふえているかというところまでは計算せずに、視覚的な評価をしているところもたくさんみられます。そうすると、それと同じような性質を示すものが SPECT の核種薬剤として開発されるならば、ほとんどそれと同じところまでできるのではないかと、いつも期待しているんです。

酸素だけはちょっと無理ではないかと思っただけですけれども、実際に acetate がそういうものを反映するというのであれば、放射性ヨードか、あるいは何らかの標識によって近いものもできてきたらおもしろいと思います。グルコースにしても、現状ではまだ十分なものはできていませんけれども、将来的に SPECT で使えるものが出てくる可能性はある。そうすると、市中の病院でもそういう検査がすべてできることになりそうですので、とても期待のできる領域だと思って見えています。

玉木 PET が非常にいいのは定量化ができることが一つ大きな利点になっているわけですけれども、実際に定量化しようとしても、経時的な動脈採血がまず絶対に必要になってきます。経時的に時間をかけて、アイソトープの経時的な心筋の集積、また洗い出しの状態を見ていかなければいけない。しかも非常にややこしい数学的なモ

デルが必要になってくるという問題点がありますので、ごくわずかな施設だけで、実際に定量化をしっかりとやらせておられますけれども、実際に私自身がやってみて、定量化するのは PET でもなかなか難しい問題があるのではないかと思います。

ただ言えますのは、そういった定量化ができないにしても、先ほどタリウムの SPECT のところで話題が出ていましたけれども、*false positive* の問題がありました。例えば乳房による吸収の問題であるとか、心部による吸収の問題であるとか、そういったものを考えますと、血流自体について見ましても、吸収補正ができる PET の画像は非常にすぐれていると思います。それで果たして検出度がどの程度上がるかはまだわからないですけれども、実際に画像を比べてみて、吸収が正確になされている画像は、私はこれから非常に大事になってくると思います。そういった意味では SPECT でも吸収の影響の比較的少ないトレーサであるとか、また正確な吸収補正をやっていく努力が必要になってくるのではないかと思います。

篠山 もう一つお聞きしたいのは、シリアンハムスターの *dilated cardiomyopathy* の動物モデルで、MRS によってミトコンドリア内のエネルギー代謝を見ますと、確かに強心薬を投与すると、正常の場合には無機りんが増加して *phosphocreatine* が低下するのですが、中等度の障害だと、反応が逆になり、無機りんの上昇が減って *phosphocreatine* の上昇が低下します。ところがさらに重症になってくると、正常と同じ反応を示します。そういうふうに重症度に応じて、ミトコンドリア内のエネルギー代謝が異なるというデータがあるのですが、こういう画像で評価する場合には、反応が重症度によって異なるという問題点が出てきませんか。

玉木 私たち主に臨床をやっているわけですが、臨床例ではそういった例は経験していません。

篠山 動物ですから、非常に *extreme* なケースであり、臨床例とは違うかも知れませんね。

玉木 ラットの試験では PET を使っているやられているんですけれども、いつも代謝を見る場合に、先生言われました *spectroscopy* の解析がいいのか、それとも PET による解析法が

いいのか、いまだにいろいろディスカッションがありまして、私、先生が述べられました spectroscopy は経時的に追いかけていける、例えばラットでも、1匹のラットについて、だんだん病状が悪化していくについて spectroscopy がどう変わっていくかが見れるわけですね。ところが PET の場合はそれができなくて、小さい動物の場合だと殺して、切片切ってみて、その分布状態を見ていくという方法をとらざるを得ないわけです。実際にそういった意味では問題点があると思うんです。ちなみにラットを使った代謝の実験を見てみますと、私どもの教室の米倉が実際にアメリカで行った実験で、高血圧ラットを使いまして、経時的に追いかけていきますと、非常に早期から、心内膜側の方から糖代謝の亢進及び脂肪酸代謝の低下という現象がとらえられてくるようです。そして血流の異常が起こる前に、そういったエネルギー代謝の異常が起こることが知られているようです。そういった意味では PET 及び類似物質を用いて心筋症の解析を行うだけじゃなくて、そういった病態を非常に早期から発見できることが期待できるのではないかと思います。

谷 口 心筋の viability を最もよく現状で評価するためには、先生がここで幾つか述べておられる中でどれが一番よろしいでしょう。

玉 木 普通の病院でやるんだったら、やはりタリウムだと思います。けれども、もし私の親戚がだれかが、そういう状態だったら、私はまず先に FDG よりまず PET をやりたいと思いますね。これは実際にあった話だそうですが、UCLA の隣に Cedars Sainai Medical Center という有名なところでタリウム24時間スキャンをやっているんですけども、そこの知り合いの方が病気になられて、バイパスするかどうかを決めたいとのことで、その方は、真っ先に UCLA に行って、ぜひ PET をやってくださいと言ったそうです。これは実際あった話ですが、もし PET ができる施設だったら、私は PET をやるべきだと思います。

谷 口 現在、日本ではどのくらいの施設にあるのですか。

玉 木 今は10から15施設くらいです。

谷 口 もう一つ、今、RI の製剤を出されましてたけれども、これは実際に日常臨床に使うとい

うことはそう簡単にはいかないわけですね。

玉 木 アメリカで既に開発されて、臨床でもやられていますので、一応病院の中の治験委員会にかけて、安全性のデータを出した時点でやらせていただいています。

谷 口 つまり、まだ市販されてはいないわけですね。

玉 木 市販はされておられません。ただ FDG、臨床価値が非常に高いということですので、そろそろ製薬会社がこういうのをつくったらどうかということを考えておられるようですね。

中 條 先ほど viable な cell を評価するのが一番 FDG がいいだろうということで、先生の表2から見ますと再分布のない症例が39例ありまして、15例再分布があるわけですね。約38%ですよ。ところが、これは一般的にできないと。現状で何とかしてこの viable な領域を検出したいという場合に、3時間目とか4時間目の delayed のスキャンの後に、再静注してもう一回撮るという方法と、24時間目がありますね。そういう方法でこの38%にどの程度迫れるとお考えですか。

玉 木 実際に私どものところで行っている再静注法ですと、タリウムの通常の方法でわからなかった領域の7割から8割くらい、3分の2以上の領域で、実際に再分布が見えてまいります。ですから、実際にタリウムでいろいろなことを行って、本当にわからない領域はかなり少ないんじゃないかなと思います。ただしそういった領域は実際にありますし、実際にバイパス手術によってよくなった例もあります。そういった意味では、この表で書いているほどタリウムは悪くないといえますか、もう少し改良することによって、より FDG、PET による解析に近づいてくるのではないかと思います。

殿 岡 再静注法の方がより delayed image よりはいいということですね。

玉 木 そうです。

中 條 結局最終的にタリウムでわからないのは10%か20%くらいだろうということですね。

玉 木 そういうことですね。

谷 口 どうもありがとうございました。

最後になりましたが、中條先生お願いいたします。

中 條 私に与えられましたテーマは、MIBG による心筋交感神経イメージングですが、私は特

に心臓の専門家ではございません。こういうテーマを与えられたのは、内分泌の方からこの薬を若干研究したことがあったので、心臓イメージングの基礎的な検討をしたということでシンポジストに加えて頂いたのではないかと思います。

ご存じのように交感神経は副腎髄質、唾液腺、そして心臓に豊富に存在するわけでございます。いろいろな心疾患で交感神経も変化するだろうということは、動物実験とか侵襲的な方法で示されておりましたが、これを非侵襲的、臨床的に心臓のどの場所の交感神経がおかしいとか、あるいはグローバルにどういう具合におかしいのかを直接的に画像化して評価する方法が今までなかったわけでございます。今から約10年前に登場したMIBGは、最初から副腎髄質と心臓交感神経のイメージングを目指したものでございますが、グアネシジンが交感神経ブロック剤ということで、これに着目して、恐らくノルエピネフリンと同様の摂取、貯留、そして放出を示すだろうということで開発されました。そしてその後七、八年かけて uptake, storage, release がノルエピネフリンとほぼ同じであるということが証明されたわけでございます。

ノルエピネフリンとの違いは、ノルエピネフリンの場合は MAO とか COMT で代謝されますけれども、MIBG は代謝されない。

もう一つは、receptor には MIBG はくっつかないけれども、ノルエピネフリンはくっつく。そういうところが違うだけで、交感神経末端への取り込みの機序、放出の機序は質的に似ているということでございます。

図1に交感神経末端における MIBG の取り込みを示しておりますが、交感神経末端には uptake-1 という特異的な uptake で主として取り込まれまして、その後は NE storage vesicle, 貯留顆粒ですが、そこに入っていきまして、その後に exocytosis で出ていくということでございます。ただし NE との違いは postsynaptic receptors には若干の相違はありますが、結合しないといわれています。

MIBG の生体内での動態はノルエピネフリンとほぼ同じであるということです。従いまして MIBG に I-123 という  $\gamma$  線を出す放射線ヨードを標識すれば、心臓の交感神経の分布を画像化で

きるということでもあります。

現在までの知見ですが、日本で一昨年第3相の治験が行われましたけれども、それもあわせまして、各疾患における知見をまとめてみます。まず動物実験ですが、心臓に phenol を塗布しますと、塗布した部位及びその末梢に sympathetic denervation が生ずる。そういうところに MIBG は集まらない。しかし、タリウムでは正常を示すのでございます。

心筋梗塞では、発症から慢性期に至りまして像が変わってくる。非常に急性期の場合は全く集まらない。6時間目、それから慢性化してくるにつれて、欠損の範囲が徐々に縮小してくるということでございます。発症2週間目では心筋梗塞巣における MIBG の欠損の範囲はタリウムに比して、約2倍もあります。それが経時的に縮小して、タリウムとほぼ同じになるのが大体3カ月から4カ月かかるということでございます。つまり reinnervation がそういう経過で起こることが MIBG を用いて、画像化できるのでございます。

しかし、狭心症ではタリウムで特に異常を示さない虚血部位でも MIBG では欠損像を呈する。したがって、虚血に関しましては MIBG の方がより鋭敏に検出できるのではないかというデータが出ております。

拡張型心筋症では、初期の取り込みはコントロール群と比して変わりませんけれども、washout が非常に早いということ。そして心筋の中の分布が非常に不均一であるという所見が得られております。

肥大型心筋症におきましては、中嶋先生がかなり詳しく検討されてます。すなわち、肥大型心筋症では、自験例では初期の取り込みは正常例よりも強いし、washout が早いようです。中嶋先生のデータによりますと単位血流当たりの MIBG の取り込みは、心筋が厚くなればなるほど、その比は少なくなる。つまり、心筋が厚い症例ほど MIBG の取り込み比は少なくなるということですよ。もう一つは washout も早いだろうということですよ。

その他の知見としましては、人の移植心ではほとんど取り込みが見られない。そして正常人に比して、静注2時間では約10%以下の取り込みしかないということ。16時間もたちますと、ほとんど

心影は映らないということでございます。

それから autonomic neuropathy には、突発性、糖尿病性、Shy-Drager 症候群に伴なうものがありますが、これは交感神経の末端が障害される病態であり、こういう患者さんでは、タリウムの血流イメージングは正常であっても、MIBG シンチをしますと不均一な分布を示します。そういう不均一な交感神経の分布が malignant ventricular arrhythmia と関係しているんだろーという事です。こういう患者さんはよく突然死を起こすそうでございますが、MIBG シンチはこういう患者さんを早期に発見できるのではないかということがいわれております。しかし、症例報告としてはありますが、まとまった報告はまだ出ていないようでございます。

現在までの MIBG の知見をまとめると以上であります。

谷 口 どうもありがとうございます。それでは、ディスカッションに入らせていただきます。

篠 山 肝心な点は、MIBG がカテコラミンと同じ態度をとるということであろうと思うんです。先生方ご存じだと思うんですけども、positron emission tomography で C-11 のハイドロキシエフェドリンが交感神経活性を非常に鋭敏に反映して、心臓移植の患者では確かに減少しているという報告があります。ところが、それに editorial comment がついていまして、これが false adrenal transmitter であると言うんです。要するに vesicle storage site が普通のカテコラミンより少ないということです。これに関しては確かに信頼おけるのかどうかということが素人としてはちょっと知りたいところなんですけれども。

中 條 正確にノルエピネフリンの心臓の動態を反映するかと言われますと、そうではないかも知れませんが、しかし、MIBG はノルエピネフリンと同様な uptake, それから storage, release のメカニズムを確かに示しますので、これらのメカニズムにおきましてノルエピネフリンとは量的には差がありますが、質的に同じということで、その画像は、一応交感神経の分布を示すものだろうということです。

ただ、ノルエピネフリンの場合は、かなり MAO とか COMT で代謝されますので、ノルエ

ピネフリンよりもむしろ交感神経の分布をよくあらわす可能性があるということはおかれております。

玉 木 ハイドロキシエフェドリンは、先生が前に留学しておられたミシガン大学で行われていますね。

中 條 そのころはなかったんです。

玉 木 そのころはなかったんですか。同じミシガン大学から出ていますね。最近の学会発表を見ていますと、これは MIBG よりいいんだという言い方をしておりましたけれども、恐らく PET のトレーサだけではなくて、ノルエピネフリンとかの交感神経末端に入るのがより specific じゃないかという話をしていただいているものですか。

中 條 量的にノルエピネフリンに近い感じに入っていきんじゃないでしょう。

谷 口 先生のお原稿を読ましていただいて、気付いた点を2、3申しあげますと、読者の理解を助けるという意味で、methodology 的な内容を若干、追加して下さればと思います。

それからもう一つは、画像が一枚も入っていないので、できましたら画像を数枚入れていただきたいと思います。

中 條 methodology に関しましては、一つ書かなかった理由は、いろいろな方法があるわけですが、しかし日本の場合は注射をしまして、大体15分目から早期のイメージ、SPECT を回しまして3時間から4時間たって、もう一回 SPECT を回すということなんです。それを比較して、washout ratt を求めたり、欠損像がどう変わったとか、そういうことで判断しております。日本の場合、投与量が 3 mCi ですから、111Mベグデルです。ところがアメリカでは 10 mCi 投与しているわけです。投与量をたくさんやった方が、例えば1日たっても画像化できるという利点がございまして、アメリカの場合は投与して2時間、6時間、18時間、48時間といった間隔で撮像し、そのデータで物を言っているわけです。日本の場合は恐らく15分目と4時間目でこれから撮像されていくでしょうけれども、世界的にみると methodology が一定していない部分があったものですから、余りコメントをしませんでした。

篠 山 我々が見るデータが、どういう形で撮

られているかということは、やはり書いていただいた方がいいかもしれませんね。まだ検討中のことであっても、我々の目に触れるわけですから。

中條 一応総説として書いたものですから。向こうの所見と日本の所見を総合して書いたものですから。

谷口 篠山先生ともいろいろ相談したのですが、通常は原著形式で書いてもらっているのですが、この雑誌自体の読者層から考えて、今回は原著で書いてもらうよりは総説的に書いてもらった方が勉強になると感じました。要するに読者層が、勉強させていただくというのが今回のシンポジウムの主旨だろうと思います。

篠山 話を元に戻して、sympathetic nervous system をこのような方法で検討することは、われわれにとっても非常に興味がある話題だと思います。receptor pharmacology は、何かにつけて今重要な methodology の一つになっています。先生のお話をお伺いしても、確かに心筋梗塞で receptor の function が変わるといのは silent ischemia が特に心筋梗塞の後では多いということに関して、その要因の一つの説明をするものだと思うんですけども、一般的にこういうことがこれからどういう方向で使われると思われませんか。

中條 私は、この薬は心筋梗塞の診断に使っても、臨床的にはそれほど有用性はないと思います。

一番有用なのは、例えば糖尿病の患者さんは多いですよ。それで neuropathy を起こす患者さんも多いわけですね。そういう患者さんでは、心臓もある程度やられてきますよね。それでタリウムをやっても、血流で見ても正常となります。しかし心電図には変化が出ている。そういう患者さんに交感神経イメージングをやって、タリウムでは均一なのに、非常にアンバランスな取り込みをしている。そういう場合は、ひよっとしたら突然死を起こすかもしれない。それと心電図上の変化とどう関連性があるか、そういう方向に恐らく将来的には進んでいくのではないかと思います。

篠山 今非常に問題になっているのは、心不全患者の  $\beta$ -receptor の down regulation と、 $\beta$  ブロッカーの長期投与による up regulation だと思いますが、先生の今お示しいただいたテクニッ

クによって、何か新しい情報を与えてくれますか。

中條 与えてくれると思います。cardiomyopathy に対しいろいろな drug で治療する前後で、このイメージングをやって、分布がどう変わるのかとか、あるいは心筋での MIBG の洗い出しが、drug が効く症例は遅くなるのか早くなるのかとか、そういう意味でかなりの情報は与えてくれるのではないかと思います。つまり治療前後で画像がどう変化するかということと、もう一つはクリアランスの問題ですね。心筋からこの薬が、治療前後で比較して変わるのか変わらないのかという点で、ノルエピネフリンの動態がある程度はわかってくる可能性はあると思います。現時点では、何せまとまった研究がまだありませんので、これからの検討課題と思います。

谷口 VT を起こす症例は MIBG の欠損と関係が深い、あるいは不均一な分布が多いということでしたが、これは突然死と非常に関係が深いということですね。最近まで電気生理のグループが心室性頻拍の誘発試験を行って突然死との関連を検討しています。電気生理学的検査は数時間かかる侵襲的な検査法で、患者の方も行う方も大変なのです。MIBG の画像では、VT の focus になるところが不均一になるのでしょうか。VT の focus がこのように簡単にわかると、患者さんにとって苦痛を伴う侵襲的な検査をやらなくても済むので、臨床的に非常によい方法となるわけです。

中條 動物実験で MIBG の分布と心電図上の変化の相関性を証明すれば、この方法が今先生が言われた非常に侵襲的な方法に変わる可能性があると思います。

篠山 肥大型心筋症の中嶋先生のデータが紹介してあるんですけども、あれは、要するに壁が厚いものほど摂取率が高いということなんですか。

中嶋 摂取率そのものに関しては、有意差が出なかったんですね。ただ、一番大きな差が出るのは何かというと、 $^{201}\text{Tl}$  でみた単位血流当たりに換算したときに、壁が厚くなればなるほど一定の血流当たりの MIBG の uptake が下がってくる。それから壁が厚いほど MIBG の clearance が早くなるということです。

問題となるのは、clearance が早いというのは何だろうかということです。

篠山 例えば、こういうことに壁の厚さが関係するであろうということであれば、同じ症例で、右室と左室を比較した場合どうなりますか。程度の差こそあれ、肥大型心筋症で見られたと同じ現象が、右室に比べると左室の方で、見られるというところがわかればいいんですけども。

中嶋 確かに理論的には右室が一ついい指標になるだろうと思うんですが、技術的な問題からいきますと、右室はもともとかなり薄いために、例えばタリウムを参考にして、それをコントロールにしようすると、そもそも薄いために partial volume effect でかなり低く見える。さらに、右室にどういふふうに関心領域を設定するかというと、技術的に難しいので、現在では右室をスタンダードにして考えにくいと思います。

washout が亢進するという機序については、以前は神経外の成分がかなりあって、それが抜けていくために washout が亢進するのではないかという考えもありました。実際に心移植の患者で見ると、MIBG uptake が非常に低い、ほとんどないということが判っています。HCM にそれを当てはめて考えてみると、厚くなるということが必ずしも単純に病気の進行とは言えないかもしれませんが、進行するに従って fibrosis が進む方向に行くように、だんだん残された心筋が少なくなってくる。そうすると、残った心筋が、その分も頑張って仕事をしなければいけないので、turnover は亢進するという形で washout が早くなっているのではないかと思うんです。従来、中條先生がされた動物実験で、神経内外の成分を検討されたものがありますが、それと最近心移植を初めとする uptake の低さということを比較して、どのくらい神経外と神経内の成分があるかがいろいろと問題になっています。そのあたりがすっきりすると、実際にその所見がどういう意味を持っていたのかということが、改めて後から見直しができるだろうと思ってます。

篠山 以前に京大で心筋症の biopsy をやって、それを homogenate して心筋内のカテコラミンの測定をしたデータがあるんですけども、正常、あるいは DCM に比べて、HCM では心筋内カテコラミンは物すごく高いことが分りました。ところが、RV と LV を比べてみますと、RV の心筋細胞径が左室の細胞径に比べて小さいんで

す。だから、単位体積に対するノルエピネフリンの量は、左室の方が低くなってしまいました。だから、実際は単位心筋内のノルエピネフリン量が低いというのは、心筋が厚いために dilution が起きていると考えることも出来ます。ところが HCM でもっと高く、dilution ではなくて、心筋の直径に関係なく高いということで、別の機序が関与するものと考えられました。

ですからこの場合も、問題は多い少ない、早い遅いということが心筋そのものの morphology の変化によって左右されることもあるでしょうし、それ自体が病的な変化を示す場合もあるでしょう。そこら辺の検討が非常に問題になってくるんじゃないかという気がするんですけどもね。

中條 中嶋先生のデータからいきますと、単位血流量に換算しますと、心筋壁が厚いものほど MIBG の取り込みが少ないということでもあります。

篠山 その場合は dilution と考えていいわけですか。

中條 それを dilution といいますか……、まあこういう仮説もあります。もともと正常と交感神経の量は変わらないんだと。ただ、心筋がだんだん厚くなると、MIBG の量も減っていくんだという考え方が一つですね。

篠山 結局心筋による dilution ですね。

中條 そうですね。

中嶋 今中條先生がおっしゃったとおりのことが起きているんだろうと思うんです。例えば homogenate をつくってカテコラミン量を測定するという場合には、タンパク当たりどのくらいあるかという話をするわけです。ところが、こういうイメージングとして見る場合には心筋全体、その中にはもちろん血管の成分もあれば、fibrosis もあれば、場合によっては肺からの scatter もあるかもしれない。そういうすべてのものをひくくめた状態で、心筋これだけに対して MIBG がどれだけあるかということを言っています。確かにもう少し要らない部分を取ってしまって、receptor なり、神経に関係する部分だけを取れば確かにふえているのかもしれないですけど。

篠山 お聞きしたのは、もうしそれが心筋の量だけの違いであれば、右室と左室との比によって見られる違いが大きいために起きているの

か、あるいはそれとは全く別の比率で、何か病的なことが起こっているのかということじゃないかと思うんです。だからグローバルに多い少ないということが、実際に病態生理学的にどういう意味を持つかということに関しては、検討する余地があるんじゃないかなという気がするんです。

中 條 今一番困っていることは、今までの人間のデータからしますと、extra neuronal な component が恐らく10%くらいだろうという、例えば移植心とか angina の症例を経時的にとってみると、そういう予想はつくんですが、それを確実にそうだと証明されていないんです。ラットでは、私が行った実験では50%と出ましたけれども、あ のとき使った MIBG は比放射能が非常に低いんです。ところが今使っている MIBG は非常に高いわけです。従って同じ放射能を投与するとしますと、投与重量が全然違うわけです。投与量によっても、恐らく extra と intra neuronal の取り込まれ方は違って来るだろうと考えられるのです。今そこが非常に不明瞭なものですから、例えば肥大型心筋症でも。これは、vesicle から出てくる MIBG が亢進しているから早いんだとか、確実に言えないわけです。だから、このところを解決しなければならぬと思います。

谷 口 それではこれで各先生方の発表は終わらせていただきます。続いて、篠山先生に総括的な討論の司会をお願いします。

篠 山 methodology を中心にして、SPECT と PET, VEST と receptor という4つの新しい方法をお話しいただいたんですけれども、それぞれのことに関して、ある程度のディスカッションができましたので、改めてまとめることもないと思うんですけれども、こういう核医学的な処方、あくまで間接的なものです。体表面からある程度総括されたデータを処理しているということなので、場合によっては考慮しなければならぬ点が幾つかあると思うんです。

1つは、さっきから何度も論じられているように、虚血が非常に大きな核医学的な手法の対象になっていますが、虚血による局所の phenomenon を、それぞれの方法がどれだけ正確に evaluate できるか、あるいはそれを evaluate するためにはどういふような limitation があって、どういふ点に考慮しなければならぬかということ

summarize していただけますか。

殿岡先生からお願いします。

殿 岡 SPECT の場合には、断層像が10枚くらい出てくると。それを運動負荷の場合には運動負荷時のイメージ、また遅延像と、いちいち組み合わせる見ていかなければならないので、頭の中で心臓の全体像を思い浮かべてやるのは非常に難しい。そういう意味で Bull's eye map という1枚の絵にカラー表示してみようということが行われています。

篠 山 先生のお使いになっている Methodology がどの程度局所の異常を正確に反映し得るかということです。

殿 岡 3本の冠動脈を大まかに評価するのはそれほど間違いは出てこないと思いますが、今回私が行いましたのは Bull's eye map で心尖部に関しては全然評価していないわけです。ですから、非常に限局した心尖部の病変に関しては、新たに心尖部表示をしないと見過す可能性があり。そこには限界があると思います。

それから先ほど玉木先生がおっしゃいましたが、核医学ですからカメラに届くまでにいろいろな影響を受けますので、例えば女性の場合には breast があると。そういうものでエネルギーが減弱されて、false positive に出してしまうというような問題がありますので、今回はたまたま正常人のパターンを用いて標準化して、異常とか異常じゃないという評価を行っています。先ほど玉木先生もおっしゃいましたが、非常に煩雑ですけれども、吸収補正をやらないと、今以上の精度の向上はちょっと望めないんじゃないかと考えております。

谷 口 吸収補正を行って評価するという可能性はどうですか。

殿 岡 検討したことはないんですけれど。

篠 山 私どもで collateral を develop させて虚血心筋を治療しようという試みをやっていますが、20回のヘパリンを投与下の運動で、collateral が発達するということは一応確証を得ています。その時点で Bull's eye で虚血エリアを検討しますと Collateral の発達と共に、確かに縮小します。ところが、何か月かたってもう一度この検査をやってみると、さらに小さくなっているんです。即ち、実際には血流が、それ以上ふえることはまず

余りないと思うのですが、Bull's eye で見る限り虚血のエリアが狭いんですね。それはどういうふうに考えたらよいと思われませんか。

玉 木 細胞レベルの回復は比較のおくれると思いますか、そういうのがあるんじゃないかと思うんですけども、それが collateral に関しても言えるかどうかちょっとよくわからないですけども。

篠 山 collateral 以外には考えられないですね。言葉をかえると、血流量と局所の虚血の広がり、必ずしも血流とダイレクトに相関しない。従って虚血の範囲を modify する factor がほかにもあるんじゃないかと考えるのがいいかでしょうか。

バイパス手術だとか、PTCA の後だとか、1日の、朝と夜とで違う場合もあるかもしれません。そういうデータがないかどうかお聞きしたかったのです。

それでは次に、中嶋先生お願いします。

中 嶋 ischemia の検出という話からいくと、先ほども何の変化が最初に起きるかという話がありましたが、ischemia というくらいですからまず血流が最初に障害される。その次に、例えば壁運動の障害があらわれると考え、それから心電図の変化、胸痛があらわれると考えますと、それぞれの段階で検出できるものとして核医学では何かあるかということですね。

そうすると、まず最初の血流が落ちた時点で見つけることができるかということですが、タリウムの場合は確かにそれができますんですけども、1回だけの検査ですから経時的に見ることはできない。そうすると、今それができる可能性があるのは PET だと思うんです。ある程度経時的に、血流の変化に対して症状とか心電図はどういう関係があるかをそれで見ることではできると思います。しかし、それも場所の制約とか設備の問題とかいろいろ制限もあります。

そうすると、その次の段階でできるものとして、壁運動の障害があると思うんですが、そういう意味では、VEST は非常に役に立つ方法だろうと思っています。特に心電図の変化、症状と対応させながら見ることによって、いわゆる silent myocardial ischemia の検出という点でもかなり有効な方法になるだろうと思います。

ただ、今後の方向として、先ほどのお話の中にもありましたけれども、どうしてもグローバルに見ていますから、場所ごとに何とか ejection fraction なり ESV なり、心臓のパラメータを出せないかということが一つと、それから拡張期が早く障害されるということであるならば、volume curve まで得られていますので、拡張機能パラメータを何らかの形で経時的に見ていくことによって、もっと虚血の早い時期が見つかるということもあるだろうと思います。

篠 山 それはあるでしょうね。

中 嶋 それともう一つは、これは技術的な問題で、もっと長時間見るようにしよう、あるいは解析法がまだ不十分だから、それがもっと効率よくできるようにしよう、あるいは現状では体の向きを変えたり、位置ずれの問題は結構大きな問題になるだろうと思います。そういうもので不適当なデータを除外するなり、もっと安定して同じ場所を見ていられるよう何か工夫するなり、技術的な改良という点も大事な点です。

ただ虚血という点からは、今までにない非常におもしろい情報が得られていますので、これからまた検討も進むだろうと思いますし、とても興味深いところだと思います。

篠 山 それでは次に玉木先生ですが、先生の方法はみんなが使うわけにはいかない、非常に特殊なものなので、いろいろなお考えもあると思います。

玉 木 虚血をより早期に見つける、そういった意味では血流の検査は非常に大事な検査だと思いますし、そういった意味ではタリウムでもできますし、とりわけ核医学的な手法が最も得意とするところだと思います。

私が述べました PET の検査は、血流も見えますし、血流の低下、血流の異常とほぼ同時期に恐らく起こるだろうと思われるエネルギー代謝の異常も検討することができるわけですから、そういった意味では、非常に promising な方法だと思いますけれども、先ほど篠山先生が述べられましたように、必ずしもこれは普及する検査法ではありませんので、そういった意味ではまだまだこれから研究レベルでの仕事が先行するのではないかと思います。

ただ一つ、私、今回つけ加えなかったのですけ

れども、最近ルビジウム82という血流のトレーサが出ておまして、これは75秒という非常に半減期の短いトレーサでして、そういったものを用いますと、血流の評価を繰り返し検査することができるようになります。例えば軽度の運動負荷をかけたときの血流がどうであるか、中等度のときはどうであるか、例えば ST が下がって胸痛がでないときに、本当にこれが silent ischemia どうかということも検討することができるようになります。そういった半減期の短いトレーサで検討すると、血流の検査も繰り返し短時間に行えるようになる。例えば先ほど中嶋先生が述べられました silent ischemia といったものもこういった手法で解析できるようになるのではないかと思います。

篠山 どうもありがとうございました。

では、MIBG の局所に関しての application はどうですか。

中條 MIBG の集積が低下するということは、結局そこは denervated area ということですね。denervated にするような原因は、梗塞もございまして、ischemia もあるでしょう。したがって、MIBG 単独では、それが infarction による denervation か、あるいは虚血による denervation かの鑑別はできないと思います。ただ、今までの検討からしますと、タリウムよりもとにかく範囲が広く出るということですので、虚血の検出という意味では nonspecific ではありますけれども、かなり鋭敏ではないかと思えます。したがって、タリウムと組み合わせることによって、かなり鋭敏に虚血部位を検出できる可能性があると思えます。

ある報告で、労作性虚血状態でタリウムの取り込み部位で  $^{123}\text{I}$ MIBG が欠損を示した例が13例中6例、46%あったということですので、そういう虚血の検出には非常に鋭敏ではないかと思えます。

篠山 一番問題なのは、よく経験するんですけども、心電図運動負荷を見るとボーダーラインの反応で、本当に虚血があるかないかわからない症状を聞いてみても、虚血のようにも思えるし、ちょっとそれに合わない点もあるし、どちらだろうかという場合に、次に RI の検査をやってみようということになるわけですね。その場合に、まずどういう検査をやって、どういう点を確かめる

べきかということをお聞きしたいんですね。

中條 私はまずタリウムを行います。そして虚血が検出できればそれでいいと。ところができない場合がある。しかしどうしてもありそうだとするときには、もし MIBG が使えれば、私はこれをやります。

篠山 その場合には MIBG を使えば、さらにそれがはっきりするものなのですか。また、PET でもそうですか。

玉木 いや、PET はまだまだそこまでいかないと思いますけれども、VEST がいいんじゃないですか。

中嶋 Seminars in Nuclear Medicine という雑誌の中で述べられていることですが、(Semin Nucl Med 1987; 17:104-120)、患者をどういうふうに、例えば心カテーテル検査に回そうか、外来フォローアップにしようか、どういうふうに振り分けようかという話がありました。そのときに患者を3つに分けて考えているんです。それは冠動脈疾患の可能性が high probability の人、low probability の人、そして中間の人と分けるんです。明らかに可能性が高い人の場合には、もちろん核医学の検査はするでしょうけれども、まず最終的にカテの indication に持って行っていいだろう。逆に低い人の場合には、もし最初の検査で異常がなければ除外してもいいだろう。一番問題になるのが intermediate probability の人なんですけれども、まず最初にタリウムをやりましょうという話になっています。それで異常があれば、カテの側へ持って行く。それで異常がなければ、フォローアップの側へ持っていったらいい。さらにそれでもわからない場合には、第2の核医学検査として負荷心プールをやりましょう。それで異常があればカテに持っていきましょ。異常がなければ外来のフォローアップにしましょ。第2段階で壁運動を見ようということですから、当然 VEST もその考慮の対象になるでしょうし、従来どおりの心プルスキャンでそれを見る方法もあるだろうと思えます。

さらに、あと2、3年以内くらいに非常にたくさん放射性医薬品が出てきますのでいろいろとどれを選択するかという判断が実際大変になるだろうと思えますけれども、まず現状ではタリウムと心プールの2つで見たらどうかということでは

た。

殿 岡 私のところもタリウムを行って、それではっきりしないときは RI angio を行うという順番にしているんです。実は、この間、心電図ではっきり ST が下がるんです。ところが患者さんは全然痛みがないので、silent ischemia かなと思って、タリウムを行ったんですけれども、タリウムで全然 defect が出ない。心プールもやったんですけれども、それでも異常が出ないというので、これをどう判断したらいいか、ちょっと今迷っている症例があるのですけれども。

篠 山 よくわかりました。そういう方向で核医学はますますこれから使われていくと思うんですね。

もう一つ、核医学の一番の特徴は、何度も繰り返してできるということだと思えます。ほかの方法では、特に心臓カテーテルのような侵襲的な方法では決してできない。repeated procedure ができるという特徴がどういう方向に今後発展すると思われませんか。

今、玉木先生からルビジウムという非常に半減期の短い、そして何度もできて、さらにそれが改良されるだろうというお話があったのですけれども、この点に関してはいかがですか。

殿 岡 今までタリウムによる検討を行ってきまして、亜硝酸剤、カルシウム拮抗剤、そして  $\beta$  ブロッカーをそれぞれ単独で使ってどの程度の改善が見られるかを検討したことがあります。

その他に、一番検討されていたのが AC バイパスとか PTCA の適用を決めるということが大きな役割ではなかったかなと思います。

篠 山 今までの方法だと、ある intervention を加えたその前後の 2 点くらいしかとれないわけですね。ところがそれをもう少し頻繁に繰り返していると、最初にやった intervention だけでは説明できない何か加わって、もっと別な変化が起こっていることがわかるということもあるかと思うんです。先生方いろいろご経験になっていかげすか。

玉 木 繰り返し検査というのは、例えば分単位、時間単位で繰り返すという場合もありますし、日時を追って、例えば 1 カ月ごととか半年ごとに follow up していくというものもあるかと思うんですけれども、例えばバイパス手術であるとか、

PTCA であるとか、そういった場合に治療効果の判定、さらには再狭窄があるかどうか、そういったものを見る上で、カテーテルよりはもう少し頻繁に検査することができると思います。

例えば PTCA をやって 1 カ月後に、退院する前に検査をして、ある程度血流がよくなっていることを確かめて、1 カ月後に検査をして、一番再狭窄がきやすいといわれている 1 カ月前後くらいに検査をして、カテーテルの検査の必要があるかどうかを確認するとか、そういった意味での検査もできますし、さらには篠山先生がさっき述べられましたけれども、1 カ月後くらいでまだ治っていないものをさらに follow up して、非常に遅延した回復の過程を見ることも核医学の手法としてできるのではないかと思います。

篠 山 日内変動はどうですか。ご経験ありますか。

中 嶋 実際には、確かに先生がおっしゃるように invasive な検査は繰り返しできませんけれども、核医学は非常に生理的な条件下で検査できるのはいいことだと思います。ただ、これは薬の性質にもかかってくるだろうと思えます。例えば一度取り込まれたものが、そこで trap されていていつまでも残っているような薬であれば、そういう検査は直ちには繰り返してできないことになりますので、もっと短い半減期で、クリアランスが早く、しかも技術的にそれを撮像できるだけの撮像装置が開発されるならば、繰り返ししかも被曝線量が少なくして生理的に変化をとらえることができるだろうと思えます。

篠 山 spasm の患者の運動負荷を午前中にやると反応が出るんだけれども、午後からだとならないということがしょっちゅうあるわけですね。現に心筋梗塞の発生率 sudden death は朝起きてから 6 時間以内、昼までが一番多いのです。虚血反応も午前中の方が多くあります。だから、そういう日内変動を我々の生体は必ず持っているわけで、繰り返し測定することによって、新しい情報が加わるんじゃないかという気がしないでもないのです。

玉 木 一つには VEST ですね。VEST は非常にいい情報だと思えますけれども、正常の人をずっと追いかけていまして、ejection fraction は物すごく変動するんですね。もちろんある

程度運動すると ejection fraction はふえます。例えばトイレに行って排便なり排尿するだけでも随分 EF が変わってきます。mental stress もあります。例えば最近では事務的な仕事でコンピュータをたたいたり、電話をかけたいたりするだけでも随分 EF は変わるみたいです。そういった意味での経時的な変動を追いかけるとい意味では、VEST はこれから非常に役に立つ機械ではないかと思えます。

篠山 新しい大きな手段になるでしょうね。

いろいろな話が出て、改めてディスカッションすることはないんですが、最後に、もともと核医学は画像イメージですね。それを数量的に取り扱う上で新しい問題があればお話しいただけますか。

殿岡 タリウムの洗い出しを定量的な指標として示したわけですけれども、washout rate の計算式を見ますと、負荷像のカウントから遅延像のカウントを引くということで、数値として非常に小さい値になってしまうわけです。測定誤差をある程度考えておかないと、いろいろな誤りを来すのではないかと、それが心配と言えれば心配です。冠動脈疾患を washout rate の異常でないだけで判定しますと、確かによく引っかけられるんですが、オーバーに診断してしまうという傾向がややあると思います。

中嶋 数量化するということになる、現状でどこでも使えるのは SPECT だろうと思うんです。そうすると、SPECT で今何が必要とされているかということを考えてみますと、まず最初に、まだ分解能が十分でないために、partial volume effect で実際より過小評価してしまうという点です。

それから心臓を対象にする場合には動いていまずるので、それをとめて、何らかの形で gate をかけて、動きを freeze した状態で見れるようにしたいということも数量化の点では大事だと思います。

それから3番目の点としては、吸収補正の問題なんですが、これは PET では余り問題にならないんですけれども、SPECT の場合にはいろいろな方法が提案されているものの、まだ絶対大丈夫という方法がないんですね。それで、深部で起きる  $\gamma$  線の吸収を補正することができれば、かなり数量化の点では改善する。

4番目としては、これは本当にいい方法がないんですけれども、散乱線の問題です。散乱線というのは、実際にそこにある組織の周りに集まっている RI によって compton scatter が起きて、それで実際よりも計測値が高くなってしまいう現象です。散乱線が補正されれば定量性もかなりよくなるだろうと思います。どれもかなり大きな問題なんですけれども。

篠山 私自身以前 cineangio を画像処理してすべてを定量化して局所の運動を定量化することをやりました。その際ばやーっとした写真でも、その処理を重ねているうちに物すごくクリアになってくるわけですよ。元の画像を見て、よくこんなものでこんな値が出てきたかというようなことがあるわけですね。だから、定量化して数字だけを取り扱うのは非常におそろしいことだと痛感したのです。

中嶋 核医学ではしばしば言われていますね。

篠山 恐らくそれがあろうと思うわけですね。今先生がおっしゃったいろいろな問題点がそういう点を解決していくと思うんですけれども。

玉木先生、ほかに何かございますか。

玉木 中嶋先生が上手にまとめられたので特に申し上げることはないんですけれども、ただ、核医学は画像そのものが非常に問題点が多いものですから、普通の臨床で用いる場合には、正常のところと比べて大体どの程度落ちているか。血流だと、例えば正常に比べて50%落ちているとか、70%程度であるとか、そういった指標でまず大丈夫じゃないかなという気がするんですけれども。血流量が絶対値で 100 g 当たりの ml の形で本当に必要かどうか、その点は核医学としてまだ問題がありますし、本当にそこまで必要になってくるかどうかはちょっと疑問が残っています。

篠山 これからますます核医学は重要な検査法となっていくと思うんです。私も新しい薬の知見に関係したことが何回かあるのですが、そのデータを外国の雑誌に投稿しますと、base line の function は echo ではいけない、RI を使えというコメントをよく聞きました。日本では RI 検査はまだ非常に値段が高いということで、外来の患者すべてというわけにいかないという問題があります。その点も含めて、先生方は、これから核医学の日本の中核となつて活躍いただく先生方

だと思しますので、またぜひいろいろとご検討いただいで、新しい手法や新しい情報を教えていただくようお願いいたします。

きょうは、お忙しいところありがとうございました。私としては大変参考になりました。