

研 究

浜松赤十字病院方式による1ルート・ アデノシン負荷タリウム心筋シンチグラフィの 臨床的安全性の検討

浜松赤十字病院 循環器科

浮海洋史, 俵原 敬, 野中大史, 諏訪賢一郎

要 旨

目的：アデノシン負荷心筋 SPECT は、アデノシン・ルートとトレーサー・ルートを別々にとる2ルート法が推奨されている。しかし、簡便性から、片側上肢に1ヶ所だけの血管確保（1ルート法）で、アデノシンによる負荷心筋シンチグラフィが可能であれば、臨床的に有用である。今回、1ルート法を用いたアデノシン負荷における臨床的安全性を検討した。

方法：アデノシン負荷 Tl-201心筋シンチグラフィを193例に施行した（アデノシン負荷；43例，アデノシン+軽度の運動負荷；150例）。経過中の自覚症状，心電図変化，血圧変動を観察した。

結果：検査完遂率は100%であった。アデノシン負荷のみの群では，4例（9.3%）に一過性の房室ブロックを認めた。症状発現・収縮期血圧の低下を含めた副作用の発現は，25例（58.1%）であった。アデノシン+軽度の運動負荷群では，2例（1.3%）に一過性の房室ブロックを認めた。同様の副作用の発現は，58例（39%）と前者に比べ有意に低率であった（ $p<0.05$ ）。

総括：2ルート法下で施行した臨床第Ⅲ相試験の副作用発現率（66.7%）に比べ，1ルート法を用いたアデノシン負荷心筋シンチグラフィでの副作用発現率は，ほぼ同等であり，1ルート法を用いたアデノシン投与の安全性は問題ないと考えられる。更に，アデノシン投与に加えて軽度の運動負荷を併用することにより安全性は向上することが示唆された。

Key words

アデノシン負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィ，1ルート法

I. 緒 言

負荷心筋 SPECT は、虚血性心疾患の診断、リスク層別化、治療効果の判定、予後評価などにおいて有用な検査法と位置付けられている。従来、負荷法としては、運動負荷が汎用されてきた。しかし、近年は、患者層の高齢化等に伴い、脳血管障害、下肢動脈閉塞性疾患や整形外科的疾患により、十分に運動が出来ない症例も増加している。また、薬剤負荷は、血圧変動が少なく、大動脈瘤等の大動脈疾患患者にも安全に使用可能であり、薬剤負荷心筋 SPECT の重要性は高まっている。

2005年6月より、負荷薬剤としてアデノシンが本邦でも承認され、臨床応用されている。但し、トレーサーの bolus 投与時に回路内のアデノシンが急速に投与される懸念から、アデノシン・ルートとトレーサー・ルートを別々にとる、2ルート法が推奨されている。当院でも、2005年8月より、負荷薬剤としてアデノシンを採用し、現在までに約200例に使用した。当院では、その簡便性から、片側上肢に1ヶ所だけの血管確保（以後1ルート法と略す）を用いて、アデノシンによる負荷心筋シンチグラフィを施行した。今回、この1ルート法を用いたアデノシンの使用に際し、心電図変化、血圧変動、検査完遂率、副作用発現率などの臨床

的安全性を検討した。

II. 対象と方法

1. 対象

対象は当院において2005年8月より2006年9月までにアデノシン負荷タリウム心筋シンチグラフィを施行した193例（男性108例，女性85例，平均年齢76±7歳）。

2. 方法

1) アデノシン負荷検査（1ルート法）

前日21時より絶飲食下にて検査を施行した。患者の片側の前腕皮静脈より，図1のように静脈確保を行った。当院では，アデノシン・ルートとトレーサー・ルートを同一とする1ルート法により，全例施行した。当院におけるアデノシン負荷検査のプロトコルを図2に示した。アデノシン 120 μg/kg/min を6分間持続静脈内投与した。ア

デノシン投与開始3分後に，近位部の三方活栓の向きを変え，アデノシンの持続投与を一旦遮断し，速やかに遠位の三方活栓からトレーサーを bolus 投与し，生理食塩水20ml でフラッシュし，次に近位部の三方活栓の向きを戻し，アデノシンの持続静脈内投与を再開した。また，副作用の軽減を目的に，症例によっては，アデノシン持続投与中に，25w 程度のエルゴメーターによる軽度の運動負荷（Low level exercise；LLE）を併用した。

2) 心筋シンチグラフィ

心筋血流製剤として Tl-201 111MBq を使用した。トレーサー投与後10分後より撮像開始した。撮像は，高分解能コリメーターを装着した東芝社製デジタルガンカメラ；E.CAM と画像構成用コンピューター；GMS-7700A を用いて行った。マトリックスは，64×64とした。30秒，60方向のデータ採取を施行した。再構成については，前処理フィルタは Butterworth を用い，垂直長軸・水

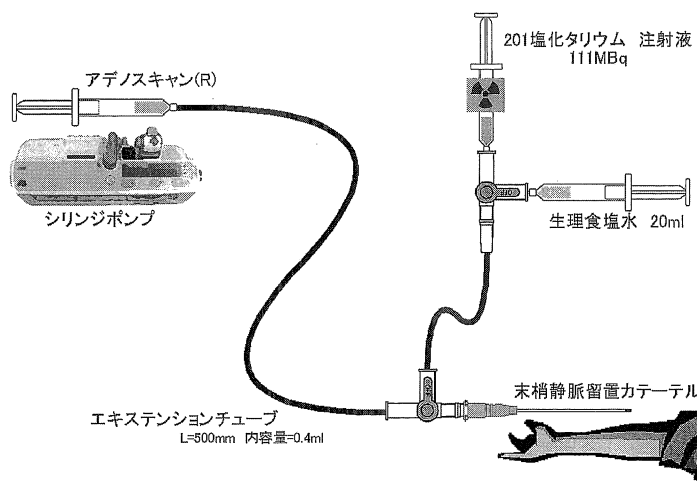


図1 当院におけるアデノシン負荷心筋シンチグラフィ（1ルート法）

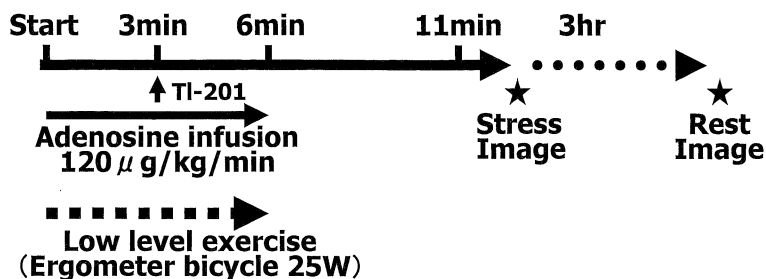


図2 当院におけるアデノシン心筋シンチグラフィのプロトコール

表1 アデノシン投与時に出現した自覚症状

	アデノシン投与例全体	アデノシン投与のみ	アデノシン投与に軽度運動負荷併用
症例数	193例 (male/female : 108/85)	43例 (male/female : 21/22)	150例 (male/female : 87/63)
年齢	76±7歳	76±9歳	75.6±6.7歳
検査完遂率	100%	100%	100%
ECGのST変化	15例/193例(7.8%)	1例/43例(2.3%)	15例/150例(10%)
房室ブロック	6例/193例(3.1%)	4例/43例(9.3%)	2例/150例(1.3%)
収縮期血圧低下(30mmHg以上)	35例/193例(18.1%)	15例/43例(34.9%)	20例/150例(13.3%)
悪心	16例/193例(8.3%)	11例/43例(25.6%)	5例/150例(3.3%)
熱感・潮紅	13例/193例(6.7%)	2例/43例(4.7%)	11例/150例(7.3%)
眩暈	4例/193例(2.1%)	1例/43例(2.3%)	3例/150例(2.1%)
頭痛	18例/193例(9.3%)	4例/43例(9.3%)	14例/150例(9.3%)
呼吸困難感	4例/193例(2.1%)	0例/43例(0%)	4例/150例(2.7%)
胸痛	17例/193例(8.8%)	2例/43例(4.6%)	15例/150例(10%)
総数	83例/193例(43.0%)	25例/43例(58.1%)	58例/150例(38.7%)

平長軸・短軸の3断層像を作成した。Cut off値は10%とし、吸収補正は行わなかった。

3) 自覚症状, 血圧, 心拍数, 心電図

アデノシン投与中及び投与後5分間は、血圧、心拍数及び心電図を1分間隔で測定した。アデノシン投与中及び経過観察中に新たに発現した自覚症状をすべて有害事象とした。負荷試験の結果として起こりうる可能性のある胸痛・胸部圧迫感についても有害事象として扱った。収縮期血圧は、検査前測定値より30mmHg以上の低下を有意とした。心電図上ブロックの出現及び、収縮期血圧の低下も有害事象とした。

3. 統計解析

測定値は平均±標準偏差で示した。連続変数の比較には、Wilcoxonの検定、また、頻度の検定には、 χ^2 検定を用いた。

Ⅲ. 結 果

1) 有害事象の発現

アデノシン負荷心筋シンチグラフィを施行した193例中、150例はアデノシン投与に加え軽度の運動負荷を併用した。43例はアデノシン投与単独により、負荷を行った。アデノシン負荷例全体、アデノシン投与単独群、軽度の運動負荷併用群に分け、有害事象の出現をまとめたものが、表1である。アデノシン投与例全体では、検査完遂率は100%であった。心電図のST変化は7.8% (15例/193例)にみられ、3.1% (6例/193例)に房室ブロックの所見を認めた。収縮期血圧が30mmHg低下した症例は、18.1% (35例/193例)に見られた。自覚症状としては、悪心、熱感・潮紅、頭痛、胸

部症状が比較的多く見られ、自覚症状全体では、32.1% (62例/193例)に症状の訴えがあった。症状の訴えに加え、房室ブロックの出現や血圧低下を有害事象とした場合、全体での有害事象の発現は43.0% (83例/193例)であった。発現した症状は、アデノシン投与後速やかに消失した。アミノフィリンの静注等、特別な処置を必要とした例は認めなかった。

アデノシン投与単独例では、9.3% (4例/43例)に房室ブロックの所見を認めた。収縮期血圧の低下した症例は、34.9% (15例/43例)であった。自覚症状の出現は、39.5% (17例/43例)に見られた。

アデノシン投与に軽度の運動負荷併用群では、

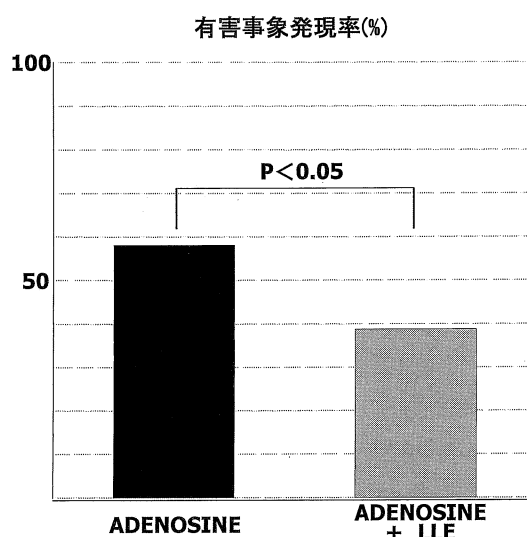


図3 アデノシン投与群とアデノシン投与+LLE群の有害事象発現頻度の比較

有害事象；自覚症状(悪心, 悪寒, 紅潮, 眩暈, 頭痛, 胸痛, 呼吸困難感), AVブロック, 収縮期血圧の低下(30mmHg以上)

表2 アデノシン投与例全体の収縮期血圧及び心拍数の変動

	開始前	投与2分	投与4分	投与6分	投与後4分	最大	最小
心拍数	72±15	88***±16	95***±19	95***±19	77***±14	99***±18	73**±14
収縮期血圧	133±19	137**±24	137*±26	139**±28	134±22	151***±26	120***±20

***p<0.001 v. s. before ADE infusion
 **p<0.01
 *p<0.05

表3 アデノシン投与群(薬剤のみ)の収縮期血圧及び心拍数の変動

	開始前	投与2分	投与4分	投与6分	投与後4分	最大	最小
心拍数	74±17	78**±16	82**±18	79***±15	77**±15	86***±16	73±15
収縮期血圧	134±20	125**±23	121**±23	122**±22	133±23	139±24	112***±22

***p<0.001 v. s. before ADE infusion
 **p<0.01
 *p<0.05

表4 アデノシン投与に軽度運動負荷併用群の収縮期血圧及び心拍数の変動

	開始前	投与2分	投与4分	投与6分	投与後4分	最大	最小
心拍数	71±14	91***±14	99***±17	99***±18	77***±14	102***±17	73**±14
収縮期血圧	132±19	140***±24	142***±26	144***±28	134±22	154***±25	122***±18

***p<0.001 v. s. before ADE infusion
 **p<0.01
 *p<0.05

1.3% (2例/150例) に房室ブロックの所見を認めた。収縮期血圧が低下した症例は、13.3% (20例/150例) であった。自覚症状の出現は、30% (45例/150例) に見られた。

図3は、アデノシン投与単独群と軽度の運動負荷を併用した群で有害事象の発現率の比較を示した。有害事象の発現率は、アデノシン投与単独群では、58.1% (25例/43例) であったのに対して、軽度の運動負荷を併用した群では、38.7% (58例/150例) と有意に低率であった (p<0.05)。

2) 収縮期血圧及び心拍数の変動

アデノシン投与例全体での収縮期血圧及び心拍数の変動を表2に示した。アデノシン投与と共に、開始時に比べ、心拍数は有意に増加、血圧も有意に上昇した。投与終了とともに、心拍・血圧とともに元のレベルに戻る傾向を示した。アデノシン投与単独群及びアデノシン投与に軽度の運動負荷を併用した群での、収縮期血圧と心拍数の変動は、

それぞれ表3及び表4に示した。アデノシン投与単独群では、心拍数は有意に増加、収縮期血圧も有意に低下した。投与終了とともに、心拍・血圧とともに元のレベルに戻る傾向を示した。軽度の運動負荷を併用した群では、負荷中、心拍数及び収縮期血圧は、有意に上昇した。

IV. 考 察

アデノシンを用いた薬剤負荷心筋シンチグラフィを、片側上肢1ヶ所にのみに血管確保し、ここからアデノシンと心筋血流製剤を投与する1ルート法で行った。当院で施行している1ルート法は、心筋血流製剤を投与するルートを、三方活栓を用いて、血管確保した静脈ラインの最も近位部に設け、トレーサー投与時に注入されるアデノシン量を可及的に少量となるように工夫した。

検査完遂率は100%であった。房室ブロックの

出現に関しては、当院での1ルート法下では、アデノシン投与例全体で3.1%、運動負荷併用群を除いたアデノシン単独投与群でも9.3%であった。2ルート法で施行した臨床第Ⅲ相試験の結果では7.2%に房室ブロックの出現が認められ、これと比較しても、1ルート法施行下での房室ブロックの出現は同等と考えられた¹⁾。また、自覚症状の出現に関しても、当院では、アデノシン投与例全体で32.1%、アデノシン単独投与群でも、39.5%であった。臨床第Ⅲ相試験では、胸部症状30.4%、熱感・潮紅22.2%がアデノシン投与中に観察されている。これらと比較し、当院で施行した1ルート法下での症状出現率は、明らかに高いとは言えなかった。以上より、1ルート法を用いたアデノシン投与の安全性に問題ないと考えられる。

アデノシン投与に加え、エルゴメーターによる軽度の運動負荷を併用する方法は、Pennellらによって最初に報告された²⁾。この方法は、アデノシンによる副作用の発現がより少なく、また、target-to-background ratiosの改善が見られ、画像処理上も有利であると示している。以降、MahmoodらやCramerらによって、アデノシンに加え軽度のエルゴメーター負荷を行うプロトコルが紹介された^{3,4)}。彼らの報告では、アデノシン投与(140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) 6分間中、25W~50W程度の運動負荷を施行している。当院では、アデノシン6分間の持続投与に加え、同時に25Wのエルゴメーター負荷の併用を150例に施行した。併用群では、房室ブロックの出現は1.3%、収縮期血圧が低下は13.3%、自覚症状の出現は30%と、アデノシン投与単独群に比べ低率であった(アデノシン単独群では、それぞれ、9.3%、34.9%及び39.5%)。これらを有害事象とした場合、全体では、軽度の運動負荷併用群の方が有意に低率であった(38.7% vs. 58.1%, $p < 0.05$)。軽度の運動負荷を加えることにより、より安全にアデノシン負荷試験を行うことが可能であることが示唆された。

心拍数及び収縮期血圧の変動に関しては、アデノシン投与単独群では、アデノシン投与とともに、心拍数は有意に増加、血圧も有意に低下した。投与終了とともに、心拍・血圧とともに元のレベル

に戻る傾向を示した。運動負荷を併用しない群として検討した場合、血行動態の変動は、臨床Ⅲ相試験の結果と同様であった。軽度の運動負荷を併用した群では、アデノシン負荷中、心拍数は有意に増加、血圧も有意に上昇した。アデノシンに軽度の運動負荷を併用することによる副作用軽減の作用機序に関しては、軽度の運動を加えることにより、交感神経系が賦活化され、心拍及び血圧低下が起こりにくくなることと関連するのではないかと考えられた。

V. 結 語

1ルート法を用いたアデノシン負荷心筋シンチグラフィでの副作用発現率は、2ルート法と比べ、ほぼ同等であり、1ルート法を用いたアデノシン投与の危険性は少ないと考えられる。また、その簡便さを考慮すると、1ルート法を用いたアデノシン投与は臨床的に有用であり、更に、アデノシン投与に加えて軽度の運動負荷を併用することにより安全性は向上する。

文 献

- 1) 山崎純一, 西村恒彦, 西村重敬ほか. SUNY4001 (アデノシン) 負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィの虚血診断能及び安全性 臨床第Ⅲ相試験. 核医学 2004; 41: 133-142.
- 2) Pennell DJ, Mavrogeni S, Forbat SM, et al. Adenosine combined with exercise for Tl-201 myocardial tomography improves imaging and reduces side effects. Br Heart J 1993; 69: 62.
- 3) Mahmood S, Gupta NK, Gunning M, et al. ²⁰¹Tl myocardial perfusion SPET: adenosine alone or combined with dynamic exercise. Nucl Med Commun 1994; 15: 586-592.
- 4) Cramer MJ, Verzijlbergen JF, van der Wall EE, et al. Comparison of adenosine and high-dose dipyridamole both combined with low-level exercise stress for ⁹⁹Tc^m-MIBI SPET myocardial perfusion imaging. Nucl Med Commun 1996; 17: 97-104.