

治療状況把握における MIBI 心筋シンチの有用性について： 冠攣縮性狭心症例での検討

末田 章三, 井添 洋輔, 河野 浩明, 福田 浩

Sesta-MIBI (methoxy-isobutyl-isonitrile) はミトコンドリア内に滞留しミトコンドリアの膜電位変化で放出され、洗い出し率 (WOR) 亢進は心筋障害を意味する。冠攣縮性狭心症 (VSA) の治療状況における MIBI の WOR の有用性を検討した。対象は、薬剤誘発負荷試験にて冠攣縮を確認した器質的冠動脈狭窄を認めない VSA 18 例 (男性: 16 例, 平均年齢: 66±8 歳) である。多枝冠攣縮が 14 例で、冠攣縮誘発陽性枝は右冠動脈が 16 枝, 回旋枝が 4 枝, 左前下行枝が 16 枝であった。心臓カテーテル検査近接期の治療開始前と長時間作用型カルシウム拮抗薬を主体とした治療 4 カ月後の安静時無投薬下の MIBI 心筋シンチを早期像と後期像 (4 時間半) で撮影した。治療状況から、胸部症状消失・改善群 (11 例, 66±9 歳, 多枝冠攣縮: 7 例) と不変・悪化群 (7 例, 65±7 歳, 全例多枝冠攣縮) の 2 群に分類し対比検討した。全体の WOR は治療前が 19.0±9.1%, 治療 4 カ月後は 20.7±12.2% であった。治療後胸部症状消失・改善群は WOR が 20.9±10.5% から 17.1±11.0% に低下し, 11 例中 9 例で WOR の低下を認めた。治療開始後も胸部症状不変または悪化群では, WOR が 15.8±5.5% から 26.3±12.7% へと増加し, 全例で WOR の上昇を認めた。心機能解析でも, 症状消失・改善群では, 左室拡張末期・収縮末期容積の減少を認め, 左室駆出率の増加を認めたが, 一方, 症状不変・悪化群では左室拡張・収縮末期容積・左室 1 回拍出容積の増加傾向を認め, その結果左室駆出率の低下を認めた。VSA の治療状況把握・心機能解析に MIBI は有用なモダリティのひとつになり得るものと思われた。

KEY WORDS: MIBI, control state, vasospastic angina

Sueda S, Izoë Y, Kohno H, Fukuda H: Usefulness of MIBI cardiac scintigraphy on the treatment course in patients with coronary spastic angina. J Jpn Coron Assoc 2005; 11: 111-115

I. はじめに

われわれは、以前より、冠攣縮性狭心症例の治療状況把握に心筋脂肪酸代謝に着目し検討してきた。しかし、長時間作用型カルシウム拮抗薬を主体とした 2 年間の治療後にも心筋脂肪酸代謝が改善する症例が乏しく、新規に集積低下部位の出現と胸部症状改善との不一致例を認めたことを報告した¹⁾。BMIPP (beta-methyl-iodophenylpentadecanoic acid) を用いた心筋脂肪酸代謝過程は複雑であるが、MIBI (methoxy-isobutyl-isonitrile) は心筋のミトコンドリア内に滞留し、膜電位変化で吸着放出される²⁾。心筋脂肪酸代謝における BMIPP の洗い出し率 (WOR) 亢進は、脂肪酸代謝改善を意味するが、反対に、MIBI の WOR 亢進は心筋障害を意味する^{3,4)}。

II. 目的

MIBI の WOR を指標に、冠攣縮性狭心症例の治療状況把握が可能か否かについて検討した。

III. 方法

対象は、胸痛・胸部圧迫感を主訴に冠動脈造影検査を施行し、器質的冠動脈狭窄を認めず、選択的冠攣縮誘発負荷試験にて冠攣縮が誘発された冠攣縮性狭心症 18 例である。男性は 16 例, 女性は 2 例で、平均年齢は 66±8 歳である。心臓カテーテル検査近接期の治療開始前と長時間作用型カルシウム拮抗薬投与 4 カ月後に、安静時無投薬下に MIBI 心筋シンチを施行した。MIBI は 111 MBq を早期空腹時に投与し、牛乳 200 ml を飲用 1 時間後に早期像を、また 4 時間半後に後期像を撮影した。検討項目は、MIBI の WOR, defect score (DS), H/M 比, 左室駆出率, 左室拡張末期容積, 左室収縮末期容積, 左室 1 回拍出容積を治療前後で評価した。MIBI の WOR は、下記計算式に従い SPECT 画像より算出した。

$$\text{WOR} = (\text{早期像カウント} - \text{後期像カウント}) \times K3 / \text{早期像カウント}$$

(K3: 時間減衰係数)

治療開始前 2 カ月間と治療開始後 3~4 カ月目の 2 カ月間の発作回数を精査し、月に平均 2 回以上の発作回数の減少を「改善」、2 回以上の発作回数の増加を「悪化」、2 回以内を「不変」と定義した。治療開始後の胸部症状改善から、胸部症状消失・改善群と不変・悪化群の 2 群に分類し、対

済生会西条病院循環器科 (〒793-0027 愛媛県西条市朔日市 269-1)
(2005.5.9 受付, 2005.7.4 受理)

比検討も行った。治療期間中は、カルシウム拮抗薬と硝酸薬・ニコランジル等の投薬以外は変更しなかった。冠攣縮誘発負荷試験は既報の如く施行し⁵⁻¹⁰⁾、90%以上の冠収縮と、いつもと同様の胸部症状の出現ないしは有意の心電図変化出現の場合に冠攣縮陽性と定義した。統計学的検討は、t検定または χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。本

研究は、済生会西条病院倫理委員会の承認を得た上で、口頭ないしは文書で同意を得た患者にのみ、薬剤誘発冠攣縮負荷試験とMIBI心筋シンチを施行した。

IV. 結果

1. 冠攣縮誘発負荷試験成績

アセチルコリン負荷試験を14例に、残りの4例にはエルゴノピン負荷試験を用いた。薬物誘発負荷試験における誘発冠攣縮枝は、右冠動脈が16枝、回旋枝が4枝、左前下行枝が16枝で、多枝冠攣縮が14例であった。

2. 患者背景

表1に患者背景を示した。高血圧を5例、高脂血症を9例、糖尿病を3例に認めた。喫煙歴は16例に認め、7例は現在も喫煙中であった。スタチン内服中の症例が5例、インスリン治療中の症例が2例であった。全例の治療前と4カ月後の胸痛発作回数は、それぞれ 4.9 ± 4.0 と 2.3 ± 3.5 回/月で、平均罹病期間は 40.8 ± 42.7 カ月であった。

3. 治療後の胸部症状改善度

検査後から、全例長時間作用型カルシウム拮抗薬服用を開始し、硝酸薬・ニコランジル・硝酸薬湿布製剤を13例が併用していた。治療4カ月後に、胸部症状消失を4例、改善を7例、不変を3例、悪化を4例に認めた。したがって、胸部症状消失・改善群が11例、不変・悪化群が7例であっ

表1 臨床的背景

症例数 (男性)	18 (16)
年齢 (歳)	66 \pm 8
罹病期間 (月)	40.8 \pm 42.7
治療前発作回数 (回/月)	4.9 \pm 4.0
4カ月後発作回数 (回/月)	2.3 \pm 3.5
高血圧	5 (28%)
喫煙歴	16 (89%)
現在喫煙中	7 (39%)
高脂血症	9 (50%)
糖尿病	3 (17%)
Brinkmann Index	815 \pm 526
総コレステロール (mg/dl)	197 \pm 29
中性脂肪 (mg/dl)	133 \pm 50
HDL コレステロール (mg/dl)	50 \pm 10
LDL コレステロール (mg/dl)	117 \pm 19
空腹時血糖値 (mg/dl)	113 \pm 24
HbA1c (%)	5.1 \pm 0.5

表2 2群間の発作回数・罹病期間と治療薬との比較

	症状消失・改善群	症状不変・悪化群	全症例
発作回数 (治療前) (回/月)	5.2 \pm 4.6	4.3 \pm 3.0	4.9 \pm 4.0
(4カ月後) (回/月)	0.3 \pm 0.3	5.4 \pm 3.9 [#]	2.3 \pm 3.5
罹病期間 (月)	27.8 \pm 31.2	61.3 \pm 52.4 [#]	40.8 \pm 42.7
長時間作用型カルシウム拮抗薬	11 (100%)	7 (100%)	18 (100%)
硝酸薬・ニコランジル	6 (55%)	7 (100%)	13 (72%)
アンジオテンシン阻害薬/アンジオテンシン受容体拮抗薬	1 (9%)	2 (29%)	3 (17%)
スタチン	3 (27%)	2 (29%)	5 (28%)
β 遮断剤	0	1 (14%)	1 (6%)

[#] $p < 0.05$ vs 症状消失・改善群

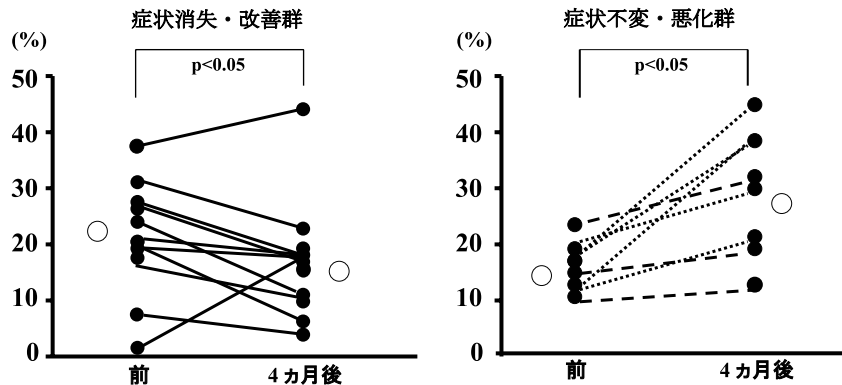


図1 2群間の治療前後におけるWORの推移
細点線：悪化群，粗点線：不変群

表3 治療前後における2群間の defect score と H/M との比較

	症状改善・消失群	症状不変・悪化群	全症例
Defect score (前・早期像)	11.3±5.8	12.0±8.8	11.6±6.8
(前・後期像)	12.7±5.0	10.6±4.3	11.8±4.8
Defect score (4カ月後・早期像)	10.6±5.0	8.4±4.7	9.8±4.9
(4カ月後・後期像)	9.8±4.8	10.0±6.6	9.9±5.4
H/M (前・早期像)	2.9±0.4	3.1±0.5	3.0±0.4
(前・後期像)	3.4±0.6	3.6±0.6	3.5±0.6
H/M (4カ月後・早期像)	2.9±0.2	2.8±0.4	2.9±0.3
(4カ月後・後期像)	3.6±0.5	3.5±0.5	3.5±0.5

表4 2群間における治療前後の心機能係数の比較

	症状消失・改善群		症状不変・悪化群	
	前	4カ月後	前	4カ月後
左室駆出率 (%)	56.2±12.6	61.1±6.41	59.1±12.1	57±8.8
左室拡張末期容積 (ml/cm ²)	84.6±14.1	77.5±16.3	82.6±18.8	91.7±15.5 [#]
左室収縮末期容積 (ml/cm ²)	36.9±12.6	30.5±9.3*	35.3±17.2	40±13.4
左室1回拍出容積 (ml/cm ²)	47.8±9.3	47±9.1	47.4±5.7	51.7±8.8

p<0.05 vs 前, * p<0.01 vs 前

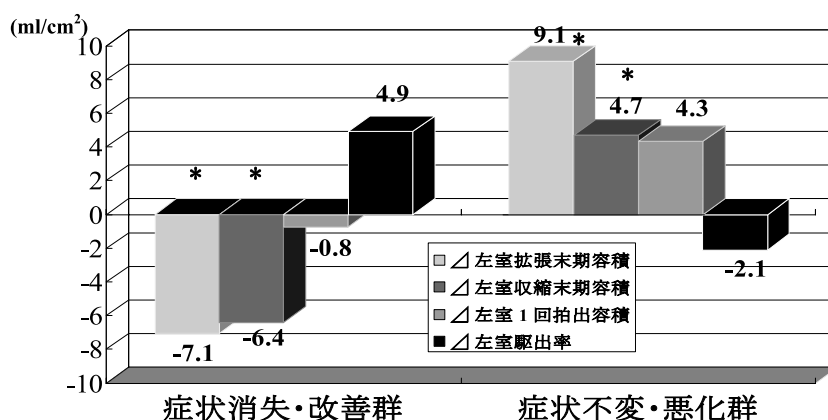


図2 治療前後における心機能係数の変化
* p<0.01 vs 他群

た。表2に治療前後の発作回数と罹病期間と治療薬を明示したが、症状不変・悪化群では、長時間作用型カルシウム拮抗薬に硝酸薬・ニコランジルを併用された患者が有意に多く、罹病期間も有意に長かった。

4. MIBI WOR 成績

全症例の治療前後の MIBI WOR 値は、19.0±9.1%から治療4カ月後には20.7±12.2%と変化を認めなかった。図1に2群の WOR の推移を提示した。胸部症状消失・改善群では、20.9±10.5%から17.1±11.0%へと減少を認め、11例中9例で WOR 値の低下を認めた。また、2例は胸部症状がほぼ消失を認めたにも拘らず、WOR 値の上昇を認めた。しかし、この2例と残りの9例との間には臨床的背景・治療薬剤にも差異はなかった。一方、症状不変・悪化群では、15.8±5.5%から26.3±12.7%へと増加を認め、7例全例で WOR 値の上昇を認めた。

5. H/M 比と DS 成績

表3に、全症例と2群間の比較における治療前と治療4カ月後の早期像と後期像の H/M 比と DS を提示した。治療後に DS の減少傾向を認めたが、有意差はなかった。また、2群間での比較でも、各項目ともに差異は認められなかった。

6. 心機能解析成績

治療前と治療4カ月後の左室駆出率・左室拡張末期容積・左室収縮末期容積・左室1回拍出容積を表4に示した。症状消失・改善群では、左室収縮末期容積の有意の減少を認め、4.9±7.8%の左室駆出率の増加を認めた。一方、症状不変・悪化群では、左室拡張末期容積の有意の増加を認めたが、左室収縮末期容積・左室1回拍出容積に変化はなく、左室駆出率にも有意な変化はなかった。また、図2に示したように、治療前後における左室拡張・収縮末期容積の変

化は、症状消失・改善群が有意の減少を、症状不変・悪化群が有意の増加を認めた。しかし、左室1回拍出容積・左室駆出率の変化に差異は認められなかった。

V. 考 案

欧米では、異型狭心症例はカルシウム拮抗薬にて治療後に自然寛解すると報告されているが¹¹⁾、われわれの検討では、治療にも拘らず、胸部症状の持続を認める症例が多く存在した¹²⁾。本検討でも18例中7例(38%)が過去の報告と同様に、治療にも拘らず、胸部症状の改善が乏しかった。冠攣縮性狭心症は、Yasueら¹³⁾の報告にもみられるように無痛性心筋虚血発作を頻回に認めると報告されているが、臨床的には、胸部症状の改善・消失を治療の目安にするしかないのが実情である。以前より、われわれは、心筋脂肪酸代謝のトレーサーであるBMIPPを用いて冠攣縮性狭心症例の治療前後の検討を行ってきた。しかし、約2年間の治療では、胸部症状消失にも拘らず、BMIPPのWORの改善は認められなかった。この理由として、無痛性心筋虚血の可能性とBMIPPの代謝経路の複雑性が考慮された。BMIPPに比して、代謝拡散が非常に単純であるMIBI心筋シンチ核種を用いて4カ月後の検討を行ったが、治療上の胸部症状改善度と非常によい相関関係が得られた。今回は長期検討が行えなかったが、今後の長期成績の検討によって、BMIPPとの差異についても新たな所見が得られるものと思われる。BMIPPは代謝経路が複雑であるために、胸痛消失を認めても、代謝率であるWORが改善するまでに時間を要する可能性が考慮される¹⁴⁾。今後は、胸部症状改善のみならず、心筋シンチを含めた心筋の代謝経路改善も治療状況把握には必要になるものと思われる。

MIBIは心筋血流イメージを得る核種であるが、同時に心機能解析も可能である。今回の検討では、症状消失・改善群で、左室拡張末期容積と左室収縮末期容積の減少とともに、左室駆出率の増加を認めた。また、一方、症状不変・悪化群では、左室拡張末期容積と左室収縮末期容積・左室1回拍出容積の増加を認めたが、左室駆出率には差はなかった。症状消失・改善群では、治療による虚血発作改善が心機能改善をもたらしたものと思われる。また、症状不変・悪化群における各容積増加は、虚血発作が心機能低下に繋がったものと推測された。MIBIは、冠攣縮性狭心症の治療後の改善度把握とともに、新規障害部位の検索と心機能解析も可能である。今後は、冠攣縮性狭心症のみならず、心不全症例をはじめ¹⁵⁾、多くの心疾患症例の治療状況把握にMIBI心筋シンチが活用されるものと思われる¹⁶⁾。

しかし、今回の検討では、症状消失・改善群の2例で、MIBIのWOR値の上昇を認めた。本症例においては、無痛性心筋虚血の関与、また、治療に用いた薬剤がMIBI心筋代謝過程に影響を及ぼした可能性も考慮され、今後はさらなる長期の経過観察と各症例ごとの詳しい解析が必要と思われる。

VI. 結 語

器質的冠動脈狭窄を認めない冠攣縮性狭心症18例を対象に、長時間作用型カルシウム拮抗薬治療前後でMIBI心筋シンチを施行した。MIBI WORは治療状況把握において有用な指標になり得る可能性が示唆された。また、心機能解析も可能であり、今後は冠攣縮性狭心症例の治療効果判定のモダリティーのひとつになり得るものと思われる。

文 献

- 1) Sueda S, Kohono H, Fukuda H: Calcium antagonists did not improve BMIPP cardiac scintigraphy in patients with pure coronary spastic angina. JACC 2005 (abstract)
- 2) Carvalho PA, Chiu ML, Kronauge JF, Kawamura M, Jones AG, Holman BL, Piwnica-Worms D: Subcellular distribution and analysis of technetium-99m-MIBI in isolated perfused rat hearts. J Nucl Med 1992; **33**: 1516-1522
- 3) Konno N, Kako KJ: Effects of hydrogen peroxide and hypochlorite on membrane potential of mitochondria in situ in rat heart cells. Can J Physiol Pharmacol 1991; **69**: 1705-1712
- 4) Fukuzawa S, Ozawa S, Inagaki M, Sugioka J, Daimon M, Kushida S: Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy affects myocardial fatty acid metabolism after acute myocardial infarction. J Nucl Cardiol 2000; **7**: 23-28
- 5) Sueda S, Ochi N, Kawada H, Matsuda S, Hayashi Y, Tsuruoka T, Uraoka T: Frequency of provoked coronary vasospasm in patients undergoing coronary arteriography with spasm provocation test of acetylcholine. Am J Cardiol 1999; **83**: 1186-1190
- 6) Sueda S, Saeki H, Otani T, Mineoi K, Kondou T, Yano K, Ochi T, Ochi N, Hayashi Y, Tsuruoka T, Kawada H, Matsuda S, Uraoka T: Major complications during spasm provocation tests with an intracoronary injection of acetylcholine. Am J Cardiol 2000; **85**: 391-394
- 7) Sueda S, Fukuda H, Watanabe K, Ochi N, Kawada H, Hayashi Y, Uraoka T: Clinical characteristics and possible mechanism of paroxysmal atrial fibrillation induced by intracoronary injection of acetylcholine. Am J Cardiol 2001; **88**: 570-573
- 8) Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Ochi N, Kawada H, Hayashi Y, Uraoka T: Induction of coronary artery spasm by two pharmacological agents: comparison between intracoronary injection of acetylcholine and ergonovine. Coron Artery Dis 2003; **14**: 451-457
- 9) Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Ochi N, Kawada H, Hayashi Y, Uraoka T: Frequency of provoked coronary spasm in patients undergoing coronary arteriography using a spasm provocation test via intracoronary administration of ergonovine. Angiology 2004; **55**: 403-411
- 10) Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Ochi N, Kawada H, Hayashi Y, Uraoka T: Clinical impact of selective spasm provocation tests: comparisons between acetylcholine and ergonovine in 1508 examinations. Coron Artery Dis 2004; **15**: 491-497
- 11) Waters DD, Bouchard A, Theroux P: Spontaneous remission is a frequent outcome of variant angina. J Am Coll Cardiol 1983; **2**: 195-199
- 12) Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Watanabe K, Ochi N, Kawada H, Uraoka T: Limitations of medical therapy in

- patients with pure coronary spastic angina. *Chest* 2003; **123**: 380-386
- 13) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Miwa K, Tanaka S: Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina: role of exercise-induced coronary arterial spasm. *Circulation* 1979; **59**: 938-948
 - 14) 末田章三:冠攣縮性狭心症におけるMIBIとBMIPPのWORの有用性の比較. カーディオライト WO 研究会記録集, 2005, 7-8
 - 15) Kumita S, Seino Y, Cho K, Nakajo H, Toba M, Fukushima Y, Okamoto N, Takano T, Kumazaki T: Assessment of myocardial washout of Tc-99m-sestamibi in patients with chronic heart failure: comparison with normal control. *Ann Nucl Med* 2002; **16**: 237-242
 - 16) Takeishi Y, Sukekawa H, Fujiwara S, Ikeno E, Sasaki Y, Tomoike H: Reverse redistribution of technetium-99m-sestamibi following direct PTCA in acute myocardial infarction. *J Nucl Med* 1996; **37**: 1289-1294