

心電図同期心筋血流 SPECT から得られた左室収縮
同期不全指標による心血管イベント発症予測と
リスク層別化：Preserved LVEF 症例での検討

日本大学大学院医学研究科博士課程
内科系循環器内科学専攻

八田拓海

修了年 2020 年

指導教員 依田 俊一

目次

1. 概要	1
2. 緒言	4
3. 研究目的	21
4. 研究方法	22
5. 結果	26
6. 総合考察	31
7. 結語	38
8. 謝辞	39
9. 表	40
10. 図	49
11. 図説	61
12. 引用文献	66
13. 研究業績	74

1. 概要

【目的】

左室駆出率（LVEF）が保たれている虚血性心疾患の既往または疑い患者に対して心電図同期心筋血流 SPECT の位相解析から得られる左室収縮同期不全指標を定量評価し、予後に与える影響を日本人のデータベースを用いて検討すること。

【対象と方法】

2009 年 4 月から 2015 年 8 月の間に日本大学医学部附属板橋病院にて、虚血性心疾患既往または疑いにて安静時 ^{201}Tl 負荷時 $^{99\text{m}}\text{Tc-tetrofosmin}$ 心筋血流 SPECT を施行し、LVEF が 45%以上に保たれていた 3374 例の患者を対象に 3 年間の予後追跡調査を行った。20 歳未満の患者、肥大型心筋症もしくは拡張型心筋症の既往のある患者、重症弁膜症の患者、急性心筋梗塞発症後 3 カ月以内の患者、心筋血流 SPECT 前後 3 カ月以内に冠血行再建術を施行した患者、洞調律でない患者、左脚ブロックを有する患者、心臓再同期療法施行後の患者は対象から除外した。3374 例中、追跡期間内に調査脱落した 183 例を除いた 3191 例を予後解析対象とし、後ろ向きに解析を行った。

本研究のエンドポイントは追跡期間中の複合心血管イベント「心臓死、非致死性心筋梗塞、不安定狭心症、入院を要する心不全」と規定した。SPECT 血流画像は 20 分割 5 段階評価にてスコアリングし、summed stress score (SSS)、summed

rest score (SRS)、summed difference score (SDS) を算出した。心電図同期心筋血流 SPECT による左室機能解析は Heart Risk View-F software を用いて行い、左室拡張末期容積 (Left ventricular end-diastolic volume: LVEDV)、左室収縮末期容積 (Left ventricular end-systolic volume: LVESV)、左室駆出率 (Left ventricular ejection fraction: LVEF) を算出した。左室収縮同期不全指標は Heart Risk View-F software の phase analysis を用いて、左室心筋収縮開始位相の phase histogram から安静時および負荷時 phase SD および phase bandwidth を自動算出した。

【結果】

追跡期間中 (平均 37.2 ± 8.4 月) に 179 例に心血管イベント発症を認め、内訳は心臓死が 42 例、非致死的心筋梗塞が 34 例、不安定狭心症が 54 例、入院を要する心不全が 49 例であった。多変量解析の結果、年齢、糖尿病、心筋梗塞の既往、SSS、stress phase bandwidth が独立した心血管イベント発症予測因子として抽出され、これらの独立した心血管イベント発症予測因子を積み重ねることで global χ^2 値は有意に上昇し、心血管イベント発症を予測する多変量ロジスティック回帰モデルの適合度が向上した。また、stress phase bandwidth の 3 分位による Kaplan-Meier 解析の結果、stress phase bandwidth 値が上昇するにつれて有意に予後不良となり、心血管イベント発症リスクの層別化が示された。

【結語】

心電図同期心筋血流 SPECT から左室収縮同期不全指標として算出される stress phase bandwidth は、日本人の LVEF が保たれた虚血性心疾患既往もしくは疑いのある患者の心血管イベント発症予測およびリスク層別化において有用であった。

2. 緒言

はじめに

心疾患は虚血性心疾患、心不全、不整脈、弁膜症などを含む疾患概念である。

厚生労働省から発表された 2017 年人口動態統計によれば、本邦における年間の心疾患による死亡は 20 万 4203 人と報告されており、全死因に対する割合は 15.2%と悪性新生物に次ぐ第 2 位である[1]。2017 年の患者調査によると、心疾患の総患者数は約 173 万人であり、その中で 40%を虚血性心疾患が占めている。

また、虚血性心疾患による死亡は全死亡の 5.2%を占め、心疾患による死亡の中で最多の 6.1%を占める心不全死に次いで多い。戦前、日本人は虚血性心疾患のリスクが低いことが特徴とされてきた。しかしながら、戦後国民の生活水準が向上し、食生活を含む生活習慣の欧米化により虚血性心疾患のリスクファクターとなる肥満、脂質異常症、耐糖能異常などの代謝性疾患や高血圧症の有病率の上昇、喫煙者の増加により虚血性心疾患発症リスクが増大した。昨今、至適薬物療法や経皮的冠動脈形成術（Percutaneous Coronary Intervention: PCI）をはじめとする非薬物療法の進歩により、急性心筋梗塞をはじめとした急性期における虚血性心疾患の死亡率は著しく減少した。しかしながら、慢性期に生じる心不全死、不整脈死などは依然として多く、虚血性心疾患の管理においては患者が有する心血管イベントリスクを的確に評価し、早期からリスクに応じて適切に治療介入を行い、発症予防に努めることが重要である。

虚血性心疾患とは

虚血性心疾患は、アテローム性動脈硬化症によって冠動脈に狭窄や閉塞が生じ、心筋へ供給される血流が減少ないしは途絶した結果、心筋の酸素需要と供給の不均衡（心筋虚血）を機序とする疾患群であり、狭心症と心筋梗塞に分類される。アテローム性動脈硬化症は主要な動脈硬化の危険因子により血管内皮の正常機能が阻害されることを契機とし、血管内膜へのアテローム形成により内膜が肥厚し、プラークと呼ばれる隆起性病変が生じることで動脈内腔の狭小化が引き起こされる。その機序として、まずは血漿中から血管内膜への低比重リポ蛋白質（Low density lipoprotein: LDL）の蓄積が生じる。血漿中にある抗酸化物質から隔離された血管内膜の LDL は容易に酸化的修飾を受け酸化 LDL となる。血管内膜の酸化 LDL は血管内皮細胞表面における白血球接着分子の発現を促し、白血球の一種である単球を血管内皮細胞表面に付着させる。その後、単球走化性促進因子である Monocyte chemotactic protein-1 の刺激により血管内皮細胞に付着した単球が血管内皮を浸透し、血管内膜に定着する。血管内膜に定着した単球はマクロファージに分化し、血管内膜の酸化 LDL を貪食し泡沫細胞となる。泡沫細胞は血小板由来増殖因子（Platelet-derived growth factor: PDGF）をはじめとする様々なサイトカインを産生し、血管内膜から血管中膜への平滑筋細胞遊走と増殖、平滑筋細胞による細胞外マトリックス合成を促進させる。また泡沫細胞の壊

死により、脂質に富んだ壊死性コアが生じる。このような過程を経て、最終的に壊死性コアとその周囲を豊富な平滑筋細胞及び細胞外マトリックスによって覆われた隆起性病変であるプラークが形成される。プラークの進展により隆起性病変が増大すると、次第に動脈内腔の狭小化をきたすようになる。また、プラークによる隆起性病変が軽度であり動脈内腔の狭小化がない場合も、プラークの破綻が生じた際には破綻部位での血小板血栓形成により、短時間で急激な動脈内腔の狭窄や閉塞をきたすことがある。このように破綻をきたしやすいプラークは内部に大きな脂質コアを有し、薄い線維性被膜に覆われていることが知られており不安定プラークと呼ばれる。

虚血性心疾患の分類

虚血性心疾患は大きく安定狭心症と急性冠症候群に大別される。安定狭心症はアテローム性動脈硬化による冠動脈内腔狭窄が存在することで、労作や情動ストレスなどにより心筋酸素需要が増大した際に適切な冠血流増加が得られず心筋の酸素需給と冠血流量との不均衡（虚血）が生じ、狭心痛と呼ばれる一過性の胸部症状が生じる。典型的な安定狭心症の症状は、労作によって生じる左肩や両腕、背中などに放散する前胸部の鈍重感、圧迫感、絞扼感、窒息感であり、労作を緩徐にし、休息をとることで心筋の酸素需要が低下すると、通常数分で症状

の改善を認める。これらの症状が安静時もしくは極めて軽度の労作により誘発される場合、数週間以内に新規に発症している場合、徐々に胸部症状の強さや持続時間、頻度が増強する場合は、後述する心筋梗塞が切迫している状態であり、安定狭心症と区別し不安定狭心症と診断する。心筋梗塞は、通常アテローム性冠動脈硬化によって冠動脈に形成されたアテローム性プラークが破綻し、破綻部位に血小板の凝集が起こり血小板血栓が生じることで急激な冠動脈閉塞を来すことで生じる。患者の訴える胸部症状は、冠動脈に閉塞ないしは亜閉塞を来すため突発的に発症し、運動の中止や安静によっても改善せず持続する。発症時に心電図上 ST 上昇を認めるものを ST 上昇型心筋梗塞、ST 上昇を認めないものを非 ST 上昇型心筋梗塞と診断する。不安定狭心症と ST 上昇型及び非 ST 上昇型心筋梗塞及び虚血性心疾患による心臓突然死は急性冠症候群と総称されており、PCI による早急な冠血行再建が必要である。

虚血性心疾患の診断

虚血性心疾患では心筋虚血に伴い、労作時呼吸困難や胸部圧迫感・絞扼感などの胸部症状が出現する。しかしながら心筋が虚血に陥った直後から胸部症状が出現するわけではない。心筋が灌流低下により虚血に陥るとまず虚血心筋部位の壁運動異常がおこり、続いて心電図上の虚血性変化や不整脈が生じ、その後胸

部症状が自覚される[2] (図 1)。虚血性心疾患の非発作時には特異的な身体所見は乏しく、心電図や心エコー上の壁運動異常、血液生化学検査での異常を認めることは少ない。そのため、負荷検査を行い、検査時に胸部症状発現の有無や心電図・画像上の虚血性変化の有無を確認する必要がある。

心筋血流 SPECT とは

心筋血流 SPECT (Myocardial perfusion single photon emission computed tomography) は放射性崩壊により γ 線を放出する性質を持つ放射性同位元素 (radioisotope: RI) を安静時と負荷時に経静脈的に注入し、心筋細胞に取り込まれた RI から放出された γ 線エネルギーを SPECT 装置で検出することで局所の心筋血流量を反映した画像を得る検査である。心筋 SPECT による虚血性心疾患の診断は感度 80-90%・特異度 80-95%と高い検査精度を有する[3-4]ことから、虚血性心疾患が疑われる症例に汎用される代表的な非侵襲的検査である。また、冠動脈造影検査により把握される冠動脈の血管形態とは異なり、心筋虚血の有無という機能的情報が得られる検査法であり、虚血心筋や梗塞心筋の定量評価や残存心筋量の評価が可能なことから、虚血性心疾患の存在診断のみならず、責任病変部位診断、重症度評価、血行再建の適応決定、治療効果判定等への使用が推奨されている[3-4]。また、心電図同期 SPECT (Gated single photon emission computed

tomography : Gated SPECT) を用いることにより、心収縮能や拡張能の同時評価が可能である。

心筋血流 SPECT で用いられる RI の特徴

日本大学医学部附属板橋病院アイソトープ室における心筋血流 SPECT で使用される RI のうち、 ^{201}Tl 及び $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin の 2 種類についてそれぞれの特徴を述べる。 ^{201}Tl は水溶性の 1 価の陽イオンであり、冠動脈の血流により心筋に到達し、 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ を介した細胞膜の能動輸送により心筋細胞内に取り込まれる。心筋での抽出率が約 90% と高いことから、心筋集積のコントラストに優れた画像を得ることが可能である。また、時間経過とともに心筋から血中への洗い出しが起こると同時に、血中から心筋への取り込みが生じその分布が変化する性質（再分布現象）を有することから、 ^{201}Tl を用いた心筋血流 SPECT では、運動もしくは薬剤負荷時に RI の注射を行い、その後 5-10 分での撮像（早期像）を負荷時像、再分布を呈する投与後 3-4 時間での撮像（後期像）を安静時像として心筋虚血の判定を行う。また、投与後 24 時間程度での撮像（遅延像）により心筋生存性の判定を行う。また、 ^{201}Tl の心筋からの洗い出しが健常心筋で早く、逆に虚血心筋で遅いという特徴を利用し、心筋からの洗い出し率を算出することで心筋虚血の有無だけでなく、心筋虚血の重症度評価も可能である。その一方

で放出放射線の光子エネルギーが低く深部の検出に不利であることや、半減期が 72 時間と長く、投与量が 74-111 MBq に制限されるため、画質が低下しやすいことが問題点として挙げられる。^{99m}Tc-tetrofosmin は ²⁰¹Tl と異なり脂溶性であり、受動的な拡散によって細胞膜を通過する。心筋細胞に集積するが、その多くがミトコンドリア分画に存在することから集積はミトコンドリア機能の影響を受ける。また、²⁰¹Tl と比較して心筋での抽出率が 60-70% と低値であり、再分布現象も認めないことから負荷・安静時にそれぞれ RI の注射を行う必要がある。しかしながら、放出放射線の光子エネルギーが高く、また半減期が 6 時間と短いことから 660-1110MBq の大量投与が可能であり、²⁰¹Tl と比較し良好な画質を担保しやすく心電図同期 SPECT による心機能解析にも適している。

心筋血流 SPECT のプロトコール

日本大学医学部附属板橋病院アイソトープ室で採用している心筋血流 SPECT プロトコール (図 2) は、安静時に ²⁰¹Tl、負荷時に ^{99m}Tc-tetrofosmin を投与する dual isotope protocol を用いている[5]。このプロトコールは、まず安静時に ²⁰¹Tl を 111MBq 経静脈投与し、安静時撮像を行った後、負荷試験として後述する運動負荷検査もしくは薬剤負荷検査を行い、最大負荷時に ^{99m}Tc-tetrofosmin を 740 MBq を投与した後、負荷方法に応じて負荷終了後 30 分から 60 分後に負荷後撮

像を行う。 ^{99m}Tc -tetrofosmin 1 核種のみを用いるプロトコールでは、初回に投与した核種の影響を少なくするために安静時と負荷時像の撮影間に数時間の待機を要するが、当院にて採用している dual isotope protocol では安静時撮像に 70-80keV の光子エネルギーを有する ^{201}Tl を、負荷時撮像に 140keV の光子エネルギーを有する ^{99m}Tc -tetrofosmin を用いることで、安静時に投与した ^{201}Tl の影響を考慮する必要がなくなるため、安静時撮像後速やかに負荷検査と負荷後撮像を行うことが可能であり、患者の時間的負担を軽減できる。また、 ^{201}Tl の再分布現象を利用した遅延像撮影での心筋生存性の評価や、負荷時に ^{99m}Tc -tetrofosmin を用いることで負荷時像の画質向上や心電図同期 SPECT を用いて詳細な心収縮能や拡張能評価が可能となるなど、多くの利点を有する。

心筋血流 SPECT で用いられる負荷方法

日本大学医学部附属板橋病院アイソトープ室では、負荷方法として自転車エルゴメーターによる運動負荷およびアデノシントリプトファンの経静脈持続投与による薬剤負荷を採用しており、患者毎に病歴や既往歴、運動耐容能等を考慮し最適な負荷方法を選択している。

運動負荷は最も生理的状态に近い負荷方法あり、運動時の心電図変化による心筋虚血の判定や予後予測に有用な運動耐容能の情報を得ることができるため、

運動が可能な症例では第一選択となる。しかしながら、運動耐容能の低い患者では、運動負荷が不十分となった場合に診断感度が低下することが報告されており[6-7]、薬剤負荷を選択する。当院では、運動負荷法として自転車エルゴメーターを用いた多段階漸増運動負荷を採用しており、通常 50W より開始し 3 分ごとに 25W ずつ上昇させる。年齢別最大心拍数（220-年齢）の 85%を目標心拍数とし、目標心拍数以上に到達した時点で $^{99m}\text{Tc-tetrofosmin}$ 740 MBq を投与する。その後 RI の心筋到達が完了するまでの間、最大負荷状態を維持するため、RI の経静脈投与が終了した後も 1 分 30 秒の運動負荷継続の後に負荷検査を終了する。運動負荷検査では、終了後約 30 分の間隔において負荷時像の撮像を開始する。運動負荷が不適な症例としては、運動耐容能がない高齢者、重度の閉塞性動脈硬化症や膝関節症、下肢の麻痺などにより運動困難な症例、大動脈瘤や著明な安静時高血圧など運動負荷による血圧上昇が好ましくない症例、運動負荷による心拍上昇によって冠動脈に有意な狭窄がないにも関わらず中隔領域に集積低下を呈することがある完全左脚ブロックを認める症例などが挙げられ、薬剤負荷の適応となる。

薬剤負荷に使用する薬剤として、当院ではアデノシントリプトファン（アデノスキャン®）を採用している。アデノシントリプトファンは生体内でアデノシン A_{2A} 受容体を介した強力な血管平滑筋弛緩作用を有し、冠動脈の拡張と血流増加

をもたらす。動脈硬化性変化のない正常冠動脈では約 4.5 倍の血管拡張を呈する一方、動脈硬化による狭窄病変を有する冠動脈は内因性のアデノシン増加によって既に血管拡張した状態にあるため、アデノシントリプトファン投与による血管拡張は正常冠動脈と比較し相対的に低下している。よって、アデノシントリプトファンを投与し、最大冠血管拡張を得た時点で RI の投与を行うことで狭窄冠動脈と正常冠動脈の支配領域間で RI の分布異常が生じ、その後撮像を行うことで狭窄による冠血流予備能の違いを画像化することができる。アデノシントリプトファンを用いた薬剤負荷検査は、運動負荷のように生理的な負荷方法ではないものの、臨床的診断精度は運動負荷と同様であると報告されており[8-11]、運動負荷不適例に対する負荷法として有用である。当院で採用している薬剤負荷のプロトコールはアデノシントリプトファンを 0.16mg/kg/min の速度で経静脈的投与を開始する。アデノシントリプトファン投与開始後 3 分の時点で、理論上の最大冠動脈拡張が得られるため、^{99m}Tc-tetrofosmin 740MBq を静脈注射し、計 5 分間のアデノシントリプトファン持続投与終了後、約 60 分後に負荷時像の撮像を行う。なお、アデノシントリプトファンは気管支攣縮を誘発するため、気管支喘息や高度に呼吸機能が低下した症例では使用を避けるべきである。その他副作用として頭痛、頭重感、血圧低下、悪心、呼吸困難などを認めることがあるが、アデノシントリプトファンの血中半減期が 10 秒未満であることから、多

くの症状は投与終了とともに速やかに消失する。また、カフェインがアデノシン A_{2A} 受容体の拮抗作用を有するため、原則として負荷検査前の 24 時間はカフェイン含有の薬剤や飲食物の摂取は避ける必要がある。

当院における SPECT データ収集について

当院における SPECT データ収集は全例 3 検出器型ガンマカメラ (Canon Medical Systems Corp. GCA9300A) を用いて、64×64 画素の 360 度の連続収集を行い、低エネルギー高分解能コリメーターを用いて撮像を行っている。エネルギーウィンドウ幅は ^{99m}Tc-tetrofosmin 140keV±10%, ²⁰¹Tl 71keV±10-15% に設定している。SPECT 画像再構成法はフィルター逆投影法 (filtered back projection: FBP) で行い、前処理フィルターは butterworth filter を用い、再構成フィルターは Ramp filter を使用している。

心筋 SPECT の読影及び解析方法

心筋虚血の検出法

心筋虚血については、安静時および負荷時の SPECT 血流画像を比較し、両者の集積低下部位の差異を視覚的に半定量評価することで行う。負荷時像で左室心筋に冠動脈支配に一致する集積低下を認めるが、安静時像では集積低下を認

めない場合は、同部位を灌流する冠動脈狭窄に起因した心筋虚血が示唆され、負荷時および安静時像のいずれにおいても固定性の集積低下を認める場合は同部位の梗塞が示唆される。心筋虚血の定量については、心筋血流 SPECT で得られた安静時および負荷時像をそれぞれ 20 区域に分割し、各区域における集積低下の程度を 0（集積低下なし）、1（軽度集積低下）、2（中等度集積低下）、3（高度集積低下）、4（完全欠損）の 5 段階のスコアで評価する。安静時像でのスコアの総和を summed rest score (SRS)、負荷時像でのスコアの総和を summed stress score (SSS) とし、SRS と SSS の差を summed difference score (SDS) として算出する（図 3）。安静時の集積低下が同部位心筋の梗塞性変化を意味し、安静時と負荷時における集積の差が同部位心筋の虚血性変化を意味することから、SRS を梗塞心筋量、SDS を虚血心筋量、SSS を梗塞心筋量+虚血心筋量として定量する指標として広く用いられている。これらの指標を用いた予後予測としては、SSS が大きくなるにつれて虚血性心疾患患者の心血管イベント発症リスクが有意に増大することや、虚血性心疾患患者の予後改善を導く治療選択に有用であることが当院における研究をはじめとして多く報告されている[12-18]。

心電図同期 SPECT による左室機能評価

1995 年、Germano らが開発した Quantitative Gated SPECT® (QGS; Cedars Sinai

Medical Center, Los Angeles, CA, USA) は、左室心筋輪郭を自動的に抽出し、左室内腔の変化をとらえることで左室拡張末期容積 (LVEDV)、左室収縮末期容積 (LVESV)、左室駆出率 (LVEF) が得られるものであり、非常に簡便でかつ高い再現性を有するため、全世界的に普及し日常臨床で広く使用されている[19]。通常心電図同期下にて 8~16 分割でデータ収集を行い、得られた心周期の時間容積曲線から自動算出された LVEDV, LVESV, LVEF は心臓超音波検査や心臓 MRI など他の検査法と比較した成績でも非常に良好な相関を認めている。QGS から算出される左室機能指標の正常値についても検討が行われ、LVEF の正常下限値は 45%であると報告されている[20]。また心電図同期 SPECT による左室機能評価法では QGS 以外にも使用可能なソフトウェアが開発されており、日本で開発された Heart Risk View-F software® (Nihon Medi-Physics, Tokyo, Japan) と QGS から算出した LVEF、LVEDV、LVESV を比較検討した結果、両者は非常に高く相関する($r>0.96$)ことが報告されている[21]。

左室収縮同期不全とは

心不全症例において、しばしば心電図上の QRS 幅が延長することが知られており、心室内の伝導障害を反映したものと考えられている。心室内伝導障害のない心臓では、洞結節で発生した興奮刺激が刺激伝導系を介して左室全体に速や

かに、かつ均等に広がっていくことで左心室の心筋全体が同期のとれた収縮を行い、効率的な心収縮と拡張を可能としている。しかしながら、心室内伝導障害を有する心臓においては、興奮刺激の伝導障害により左室心筋の一部に収縮開始の遅延が生じ、左室心筋全体として同期のとれた収縮と拡張が障害されており、この状態が左室同期不全と呼ばれる。虚血性心疾患による左室同期不全を呈した症例の心筋に起こる変化の一例として、図 4 に正常例と虚血性心疾患（左前下行枝を責任病変とした陳旧性心筋梗塞）により心尖部心筋の収縮開始遅延が生じた左室同期不全例の心臓造影 MRI 所見をそれぞれ示す。正常例と比較し、陳旧性心筋梗塞による左室同期不全を認める例では、視覚的に心尖部の収縮開始遅延が確認されるほか、梗塞により心尖部心筋に生じた線維化が **late gadolinium enhancement (LGE)** として認められる。不全左室収縮同期不全により心拍出の低下がもたらされる機序としては、左室心筋の収縮が同時に開始されないことで収縮開始後速やかな左室内圧上昇が得られないことや、収縮した左室壁によって生じる内圧上昇のエネルギーが未だ収縮を開始していない、もしくは既に収縮を終えた左室壁によって吸収されることが挙げられる。また、拡張障害のメカニズムとしては、左心室の収縮開始から終了までの時間が延長することで左室の拡張開始が遅れ、その結果として拡張期における有効な左心室への血液流入が得られないことが挙げられる。このような機序を介して、左室収縮

同期不全は心不全の増悪に関与していると報告されており[22]、心疾患患者において重要な予後規定因子である。

左室収縮同期不全の評価

心室内伝導障害は一般的に心電図上の QRS 幅の延長として認識されるが、伝導障害の結果もたらされる左室収縮同期不全の定量評価としては、これまで心臓超音波検査による M モードや組織ドプラ法を用いた評価が行われ、心臓再同期療法の効果予測に関する有用性について報告されてきた[23]。しかしながら、心臓超音波検査を用いた左室収縮同期不全の評価については、検者間のデータのばらつきが大きいことや再現性が乏しいことが指摘されており[24]、左室収縮同期不全の評価法として確立されていない。そこで昨今、高い客観性及び再現性を有する評価法として、心電図同期 SPECT による位相解析を用いた左室収縮同期不全の定量評価法が注目されている[25]。

心電図同期 SPECT による左室収縮同期不全評価について

心臓核医学検査による左室収縮同期不全評価は、心電図同期 SPECT から得られたデータに対し位相解析を行うことで得られる指標で定量評価が可能である。その原理としては、左室の収縮により左室の心筋壁厚が増大すると同部位

におけるカウントが上昇する部分容積効果を利用している。当院の ^{99m}Tc -
tetrofosmin を用いた心電図同期 SPECT では 1 心周期を 16 分割して収集を行う
ため、拡張末期から収縮末期にかけて、部分容積効果によるカウントの増大を
観察することができる。心筋局所における 1 周期内のカウント変化について、
フーリエ解析を用いることで縦軸をカウント数、横軸を心周期（1 心周期を 0
度から 360 度で表示）とした正弦波が得られ（図 5）、この正弦波と正弦波の平
均値である DC component が交わる心周期を収縮開始（=位相）と定義する。
これを左室心筋全体に適応することにより、心筋全体の位相の頻度を現す
phase histogram（図 6A.B 左側）及び phase map が得られる（図 6A.B 右側）。こ
の phase histogram から、頻度の最も多い位相を示す peak phase、標準偏差であ
る phase standard deviation（SD）、histogram の 95%が含まれる位相の幅である
phase bandwidth を求めることができる[25]。

現在、左室収縮同期不全の定量指標としては主に phase SD と phase bandwidth
が用いられている。つまり、phase SD の値が大きいほど、また phase bandwidth
の幅が大きいほど心臓全体として収縮のばらつきが大きいことが示唆され、重
度の左室収縮同期不全が示唆される。さらに心電図同期 SPECT で負荷検査を
行う場合、位相解析を用いて安静時の phase SD と phase bandwidth に加え、負
荷時の phase SD と phase bandwidth の算出が可能である。なお、現在左室収縮

同期不全の指標は複数のソフトウェアで算出可能であるが、指標の正常値はソフトウェア間で差異があることが報告されているため[26]、算出された数値の解釈は解析を行ったソフトウェアごとに判断する必要がある。

Phase bandwidth と心血管イベントとの関係性

Henneman らは心電図同期 SPECT の位相解析から求められる phase bandwidth を用いた左室収縮同期不全の評価は心臓超音波の組織ドプラ法による評価と良好に相関することを報告した[27]。また、phase bandwidth は左室収縮同期不全評価の定量指標として高い客観性と再現性を有することから、本指標を用いて左室収縮同期不全に対し有効と考えられる治療法の 1 つである両室ペーシングを用いた心臓再同期療法の治療効果を予測でき[28]、また植え込み型除細動器を導入された心疾患患者や非虚血性心筋症患者の予後層別化にも有用であることが報告された[29-30]。

Phase bandwidth を用いて心疾患患者の心イベント発症について検討した報告は、そのほとんどが冠動脈病変を持たない非虚血性心疾患患者を対象としたものであり、虚血性心疾患患者の既往や疑い患者を対象として心血管イベント発症との関連を検討した報告は少なく [31]、日本人における心血管イベント発症予測やリスク層別化については報告されていない。一般に虚血性低心機能患者

に認める左室収縮同期不全は梗塞サイズが規定因子であり予後不良であると考えられる[32]。一方で心機能が保たれている患者にも左室収縮同期不全を認めることが知られているが[33]、心筋虚血との関連や予後予測およびリスクの層別化については不明である。そのため我々は、虚血性心疾患の既往や疑いにて心臓核医学検査を施行し、LVEF が保たれた患者に対して後ろ向きに予後調査を行い、左室収縮同期不全と心血管イベント発症との関連を明らかにするため本研究を計画した。

3. 研究目的

本研究は虚血性心疾患の既往や疑いにて心電図同期心筋血流 SPECT が施行され、LVEF が 45%以上に保たれた患者に対して、心電図同期心筋血流 SPECT の位相解析から算出した左室収縮同期不全指標とその後の心血管イベント発症との関係を検討するものである。本研究は、日本大学医学部附属板橋病院 臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った（承認番号：RK-150714-9）。

4. 研究方法

対象と方法

2009年4月から2015年8月の間に当院にて、虚血性心疾患の既往や疑いにて、安静時²⁰¹Tl-負荷時^{99m}Tc-tetrofosmin心電図同期心筋血流SPECTを施行し、LVEFが45%以上に保たれた連続する3374例を対象とし、3年間の予後追跡を行った。20歳未満の患者、肥大型心筋症もしくは拡張型心筋症の既往のある患者、重症弁膜症を有する患者、急性心筋梗塞発症後3カ月以内の患者、心筋血流SPECT検査前後3カ月以内に冠血行再建術が施行された患者、洞調律でない患者、心電図上左脚ブロックを有する患者、心臓再同期療法導入後の患者は対象から除外した。

心電図同期心筋血流SPECTプロトコール

16分割心電図同期心筋血流SPECTは全例、1日法の安静時²⁰¹Tl-負荷時^{99m}Tc-tetrofosmin dual isotopeプロトコールにて行った[5, 14, 18]。負荷種別の内訳は多段階エルゴメーター式運動負荷が25%、アデノシン+低用量運動負荷併用が46%、アデノシン負荷が29%であった。負荷方法の選択については、運動負荷とアデノシン負荷の虚血検出感度は同等であり[8-11]、負荷方法の違いは区別せず検討を行った[15-17]。

心電図同期心筋血流 SPECT の評価方法

SPECT 血流画像は、20 セグメント 5 段階評価法による視覚的スコアリングを用いて 2 名の読影医師にて行い、SSS、SRS、SDS を算出し半定量評価を行った [33]。16 分割心電図同期 SPECT 画像は Heart Risk View-F software® (Nihon Medipysics, Tokyo, Japan) を用いて解析し LVEF、LVEDV、LVESV を自動算出した [21]。左室収縮同期不全指標は Heart Risk View-F software の phase analysis を用いて、phase histogram から安静時および負荷時 phase SD および phase bandwidth を自動算出した [26]。

予後の追跡

全例、心電図同期心筋血流 SPECT 施行後、3 年間の予後追跡を行った (平均: 37.2 ± 8.4 月)。本研究のエンドポイントは追跡期間中の総死亡および複合心血管イベント (心臓死、非致死性心筋梗塞、不安定狭心症、入院を要する心不全) と規定した。心臓死の内訳は心筋梗塞死、心不全死、心臓突然死と定義した。非致死的心筋梗塞は心電図上の ST 上昇または心筋逸脱酵素の上昇を伴うもの、不安定狭心症は 24 時間以内に発症し増悪する胸痛で緊急入院となったもので、心電図上の ST 上昇と心筋逸脱酵素の上昇を伴わないものと定義した。入院を要する心不全は増悪する呼吸困難で緊急入院となったもので、胸部レントゲンにて肺

うっ血像等の所見を伴うものと定義した。予後の追跡は当院通院中の患者はカルテの記録を参照し、現在通院していない患者 510 例には個別アンケートを郵送し調査を行った。3374 例中、追跡期間内に調査脱落した 183 例を除いた 3191 例（追跡率 95%）を予後解析対象とし、後ろ向きに解析を行った。アンケートの内容は追跡期間内に医師により診断された心筋梗塞、不安定狭心症および入院を要する心不全発症の有無と発症日、治療内容の詳細、また患者が死亡している場合は、家族に死亡理由として心筋梗塞、心不全、心臓突然死の有無と死亡日を問うものであり、いずれにおいても明確に心血管イベントと判断できない場合は非イベント群とした。

統計学的解析

連続変数は平均値と標準偏差で示し、連続変数の 2 群間の比較は独立 t 検定、3 群間の比較は Analysis of variance (ANOVA) 検定を用いて行った。カテゴリ変数の 2 群間の比較および Global χ^2 値の比較は χ^2 検定を用いて行った。心血管イベント発症予測については、Cox 比例ハザードモデルを用いた単変量解析を行い有意な予測因子の抽出を行った。単変量解析から得られた有意な因子を変数とし Cox 比例ハザードモデル・ステップワイズ選択法を用いた多変量解析を行い、独立した心血管イベント発症予測因子の抽出を行った。Stress phase

bandwidth の 3 分位における予後の差異については Kaplan-Meier 解析を施行し生存時間分析を行い、3 群間の生存曲線の比較については log-rank 検定を用いて行った。Stress phase bandwidth の 3 分位における患者背景比較と 3 年間の心血管イベント発症率の比較については χ^2 for trend test を用いて行った。Stress phase bandwidth の第 3 分位の予測因子については単変量および多変量のロジスティック回帰分析を行い、有意な予測因子の抽出を行った。心電図同期心筋血流 SPECT の血流指標と左室収縮同期不全指標との関連については Pearson correlation coefficients を用いて相関係数を算出した。全ての統計学的処理により、算出された p 値が、0.05 未満を統計学的有意と判定した。全ての統計は、MedCalc software® Version 17.9.7 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). を用いて解析を行った。

5. 結果

患者背景

本研究の対象患者を stress phase bandwidth の値から、第 1 分位 : 7° - 24° ($n = 1,102$)、第 2 分位 : 25° - 36° ($n = 1,079$)、第 3 分位 : 37° - 166° ($n = 1,010$) に区分し、3 群間の患者背景の比較を表 1 に示す。Stress phase bandwidth の高い分位において、男性患者、心筋梗塞または冠血行再建の既往、高血圧症、糖尿病および喫煙歴の比率が有意に高値であった ($p < 0.05$)。内服薬ではアスピリン、スタチン、 β 遮断薬、カルシウムチャネル拮抗薬、硝酸薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬及びアンジオテンシン変換酵素阻害薬の内服率が有意に高値であった ($p < 0.05$)。心電図同期心筋血流 SPECT の血流指標および心機能指標での比較では、stress phase bandwidth の高い分位において SSS、SRS、SDS、安静時および負荷時の LVEDV、LVESV が有意に高値であり、LVEF は有意に低値であった。また安静時と負荷時の左室駆出率の差である Δ LVEF は有意に高値であった ($p < 0.0001$)。位相解析から求めた左室収縮同期不全指標の比較では、stress phase bandwidth の高い分位において安静時および負荷時の phase SD と安静時の phase bandwidth が有意に高値であった ($p < 0.0001$)。

心電図同期心筋血流 SPECT の血流指標と左室収縮同期不全指標との関連

図 7 に心電図同期心筋血流 SPECT から求めた血流指標である SSS、SRS、SDS と左室収縮同期不全指標との関連を示す。Stress phase SD と SSS、SRS、SDS (図 7A) および stress phase bandwidth と SSS、SRS、SDS (図 7B) の各指標間には大きなばらつきを認め、強い相関は認めなかった ($R \leq 0.510$)。

Stress phase bandwidth 高値を規定する因子

単変量ロジスティック回帰分析を用いて stress phase bandwidth が最も高値となる第 3 分位の予測因子について解析した結果、年齢、男性患者、心筋梗塞または冠血行再建の既往、高血圧症、糖尿病、喫煙歴、SSS、SRS、SDS、安静時および負荷時の LVEF、LVEDV、LVESV および Δ LVEF が抽出された。以上から多変量ロジスティック回帰分析を用いて解析した結果、高血圧症、糖尿病、SSS、負荷時の LVEF および LVESV が stress phase bandwidth 高値を予測する独立した因子であった (表 2)。

心血管イベント発症率

予後解析対象例 3191 例中、追跡期間内に 237 例 (7.4%) に総死亡と 176 例

(9.6%)に複合心血管イベント発症を認め、その内訳は心臓死が42例、非致死的心筋梗塞が34例、不安定狭心症が54例、入院を要する心不全が49例であった。Stress phase bandwidthの3分位による総死亡と複合心血管イベント発症の内訳と発症率の比較を表3に示す。3年間の総死亡はstress phase bandwidthの分位が上がるにつれて有意に上昇する傾向を認めた。3年間の心臓死発症は致死的心筋梗塞、心不全死、心臓突然死のいずれにおいても3群間で有意差を認めなかったが、非致死的心筋梗塞、不安定狭心症、入院を要する心不全の発症率についてはstress phase bandwidthの分位が上がるにつれて有意に上昇する傾向を認めた ($p < 0.05$)。Stress phase bandwidthの3分位による3年間の複合心血管イベント発症率の比較を図8に示す。第3分位の複合心血管イベント発症率は9.1%であり、第1分位 (3.0%, $p < 0.0001$) および第2分位 (4.9%, $p = 0.0002$) より有意に高値であり、第2分位の複合心血管イベント発症率は、第1分位より有意に高値であった ($p = 0.0293$)。

表4に心血管イベント発症群と非発症群の患者背景の比較を示す。心血管イベント発症群では有意に高齢であり、心筋梗塞および冠血行再建の既往、高血圧症、糖尿病の比率が有意に高値であった。心電図同期心筋血流SPECTから得られた指標では心血管イベント発症群においてSSS、SRS、SDSは有意に高値であり、stressとrestのLVEFは有意に低値であり、stressとrestのLVEDVとLVESV

および Δ LVEF は有意に高値であった。同様に位相解析から得られた左室収縮同期不全指標では stress と rest の phase SD および phase bandwidth は有意に高値であった。

心血管イベント発症予測因子

単変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて、心血管イベント発症予測因子を解析した結果、年齢、性別、心筋梗塞および血行再建の既往、高血圧症、糖尿病、SSS、SRS、SDS、安静時と負荷時の LVEF、LVEDV、LVESV および Δ LVEF、安静時および負荷時の phase SD と phase bandwidth が抽出された。以上から多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した結果、年齢、糖尿病、心筋梗塞の既往、SSS、stress phase bandwidth が独立した心血管イベント発症予測因子として抽出された (表 5)。

図 9 に多変量解析から得られた独立した心血管イベント発症予測因子の組み合わせによる global χ^2 値の変化を示す。global χ^2 値は年齢のみでは 20.8、年齢+糖尿病では 32.2、年齢+糖尿病+心筋梗塞の既往では 71.1、年齢+糖尿病+心筋梗塞の既往+SSS では 97.5、年齢+糖尿病+心筋梗塞の既往+SSS +stress phase bandwidth では 110.7 となり、予測因子の積み重ねにより、心血管イベント発症を予測する多変量ロジスティック回帰モデルの適合度が向上した ($p < 0.01$)。

Stress phase bandwidth による心血管イベント発症リスクの層別化

Stress phase bandwidth の 3 分位における Kaplan-Meier 解析の結果を図 10 に示す。Stress phase bandwidth が最も高値である第 3 分位は最も予後不良であり、stress phase bandwidth が最も低値である第 1 分位は最も予後良好であった。3 分位間の予後にはいずれの群間にも有意差があり ($p < 0.05$)、stress phase bandwidth による心血管イベント発症リスクの層別化が示された。

6. 総合考察

本研究は、虚血性心疾患の既往または疑いにて心電図同期血流心筋 SPECT 検査が施行され、LVEF が保たれた患者の位相解析から左室収縮同期不全指標として算出した stress phase bandwidth の心血管イベント発症予測とリスク層別化に関する有用性を本邦で初めて報告したものである。Stress phase bandwidth の上昇に伴い、3年間の複合心血管イベント発症率は有意に上昇し、 Kaplan-Meier 解析の結果から stress phase bandwidth による心血管イベント発症リスクの層別化が示された。また多変量解析の結果から、年齢、糖尿病、心筋梗塞の既往、SSS、stress phase bandwidth が独立した心血管イベント発症予測因子であったことから、stress phase bandwidth の心血管イベント発症予測における SSS に対する独立性が示された。Stress phase bandwidth と心電図同期心筋血流 SPECT から得られた血流指標との関連において両者に強い相関は認めず、さらに予後不良な stress phase bandwidth 第3分位の予測因子について多変量ロジスティック回帰分析を用いて解析した結果、高血圧症、糖尿病、SSS、負荷時の LVEF および LVESV が独立した予測因子であったことから、Stress phase bandwidth は虚血以外の要素を含んだ指標であると考えられた。年齢、糖尿病、心筋梗塞の既往といったリスクファクターに心電図同期心筋血流 SPECT から得られた虚血指標を加え、さらに stress phase bandwidth を加えることで、心血管イベント発症を予測する多変量ロジス

ティック回帰モデルの適合度が有意に向上し、LVEF が保たれた虚血性心疾患患者の心血管イベント発症予測における stress phase bandwidth の有用性が示唆された。

左室収縮同期不全と虚血性心血管イベント発症との関連

虚血性心疾患に生じる左室収縮同期不全は、LVEF が高度に低下した患者のみではなく、LVEF が保たれた患者にも生じることが報告されている[33]。LVEF が保たれた虚血性心疾患患者に認める左室収縮同期不全指標と虚血性心血管イベント発症との関連について、本研究の補足として、致死性および非致死性心筋梗塞、不安定狭心症の虚血性心血管イベントを発症した患者 (n=102) は非発症患者 (n=3089) と比較して有意に Δ LVEF が高値 (6.7 ± 6.6 vs. 3.7 ± 6.3 , $p < 0.0001$) であり、虚血性心血管イベントを発症した患者では負荷時に 5%以上の LVEF の低下を認めた。こうした負荷時の心筋虚血によってもたらされる局所壁運動低下 (post ischemic stunning) によって左室収縮同期不全が増悪する可能性が考えられた。心電図同期心筋血流 SPECT で負荷時に 5%以上 LVEF が低下する post ischemic stunning については、冠動脈の高度狭窄病変と強く関連し、予後不良因子であることが報告されており[35, 36]、本研究においても、こうした post ischemic stunning が虚血性心血管イベント発症に関与している可能性が示唆され

た。また ischemic preconditioning（反復虚血）により、myocardial stunning が軽減するとの報告があるが[37]、これらは再灌流療法後に左室壁運動異常が持続する post ischemic stunning との関連についての報告であり、虚血のカスケードで認められる負荷誘発性の post ischemic stunning とは異なる病態であり、負荷誘発性の post ischemic stunning と ischemic preconditioning との関連については報告されていない。

左室同期不全と心不全発症との関係

本研究で認めた LVEF が保たれた虚血性心疾患患者に発症した入院を要する心不全は、heart failure with preserved EF（HFpEF）もしくは HFpEF に類似する病態と考えることができる。一般に、LVEF が保たれた心不全発症については、左室拡張機能障害が影響することが知られており、我々は虚血により生じた左室拡張同期不全から左室拡張障害が生じ、さらには左室収縮同期不全の原因となって心不全を発症したのではないかと推測している。心電図同期心筋血流 SPECT から算出される左室拡張同期不全指標については非虚血性低心機能患者の予後予測に有用であると報告されたが[38]、虚血性心疾患患者に関する報告はこれまでにない。しかしながら、左室拡張同期不全指標が定量可能なソフトウェアは現在日本では使用できないため、今後使用可能となった際には詳細につい

て検討したい。

左室収縮同期不全指標を用いた虚血性心疾患患者の予後予測因子

Pazhenkottil らは、虚血性心疾患の既往または疑い患者における予後予測因子について後ろ向きに検討し、左室収縮同期不全の有無、心筋 SPECT での血流異常の有無、2つの冠危険因子合併が独立した心血管イベント発症予測因子であると報告した[39]。一方、本研究では、年齢、糖尿病、心筋梗塞の既往、定量的に評価した SSS および stress phase bandwidth が LVEF の保たれた虚血性心疾患の既往または疑い患者の予後予測に有用であることを証明した。さらに予後不良な stress phase bandwidth 第3分位の予測因子の解析結果から、高血圧や糖尿病と言ったリスクファクターの存在に、心筋虚血と負荷時の心機能低下があいまって Stress phase bandwidth が高値になることが考えられた。こうした知見から虚血性心疾患患者では冠危険因子に加え、日常的な労作により心筋虚血が繰り返して生じることによって左室収縮同期不全が増悪し、予後不良となることが考えられた。左室収縮同期不全は虚血性心疾患患者において極めて重要な予後規定因子と考えられることから、今後、左室収縮同期不全と心血管イベント発症との関連を前向きに調査する多施設共同研究が必要である。

左室収縮同期不全指標が虚血性心疾患患者の治療方針に与える影響

虚血性心疾患患者における心電図同期心筋血流 SPECT から求めた虚血量と治療選択については Hachamovitch らの報告[13]や我々の先行研究[18]において、虚血量が 10%以上であれば血行再建治療を選択し、虚血量が 5%未満であれば薬物治療を選択した方が予後良好であることが示されている。本研究では LVEF が保たれた虚血性心疾患の既往または疑い患者を対象としていることから、心電図同期心筋血流 SPECT から求めた SSS, SRS, SDS が低値となっており、虚血量が少ない（平均虚血量： $1.6 \pm 4.0\%$ ）ことから、一般的には薬物治療の適応となる予後良好な母集団であると考えられる。しかしながら本研究結果において stress phase bandwidth が高値である患者群の予後は不良であることが示されており、虚血量が小さくても stress phase bandwidth が高値である場合は、積極的に血行再建治療を行うべきであると考えられた。

心電図同期心筋血流 SPECT で LVEF が保たれている虚血性心疾患患者の予後

Quantitative Gated SPECT® (QGS; Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA) は心電図同期心筋血流 SPECT で使用される心機能解析ソフトウェアとし

て、非常に簡便でかつ高い再現性を有するため、全世界的に普及し日常臨床で広く使用されている[19]。一方、本研究で用いた Heart Risk View-F と QGS から算出した LVESV、LVEDV、LVEF は非常に高く相関 ($r > 0.96$) することが報告されており [21]、本研究で Heart Risk View-F から算出した心機能指標は、最も汎用されている QGS と同等であると考えられる。QGS から得られた LVEF が 45% 以上の虚血性心疾患患者の予後は一般に良好であることが知られているが [15, 40]、本研究の対象となった LVEF が 45%以上の患者の予後は一様に良好ではなく、stress phase bandwidth 値に応じて予後が層別化されることは、これまでに報告がなく、実臨床に有用な知見である。

本研究の限界

本研究は日本大学医学部附属板橋病院を受診した患者を対象とした単一施設における後ろ向き研究であり、以下の研究限界を含んでいる。本研究は LVEF が 45%以上に保たれた患者を対象としていることから、心血管イベント発症の内訳に偏りがあり、とりわけ心臓死発症率が低いことが挙げられる。

また本研究は心電図同期心筋血流 SPECT 前後 3 カ月以内の冠血行再建例を対象から除外しているため[12, 15-17]、本研究成果をすべての虚血性心疾患患者に適用することはできない。従って、心電図同期心筋血流 SPECT 前後 3 カ月以内

に冠血行再建が行われている虚血性心疾患患者の左室収縮同期不全指標を用いた予後予測については、今後の研究課題として早急に検討する必要がある。

また本研究は当院で心電図同期心筋血流 SPECT を施行した連続症例を対象としているため、心筋梗塞や冠血行再建の既往を有する患者を多く含んでおり、これらの患者を除外した集団での解析は困難である。

さらに本研究は単施設での観察研究であることから心血管イベント発症を予防するための薬物治療に内容について偏りが存在する可能性がある。

また当院の心電図同期心筋血流 SPECT 検査はスループットの向上のため、安静時に ^{201}Tl 、負荷時に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin を使用する dual isotope protocol を採用しており [5, 14, 18]、1 核種の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin low dose-high dose SPECT protocol と比較して、被曝量が多いことが挙げられる [41]。しかしながら、心電図同期心筋血流 SPECT の位相解析による左室収縮同期不全指標の評価において、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin を低用量投与した場合の phase SD は高用量投与した場合と比較して有意に高値であったと報告されている [42]。本研究では全ての患者において負荷時に高用量の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin 740MBq を投与しており、protocol の違いが本研究結果に与える影響はないものと考えられる。

7. 結語

心電図同期心筋血流 SPECT から左室収縮同期不全指標として算出される stress phase bandwidth は、日本人の LVEF が保たれた虚血性心疾患既往や疑いのある患者の心血管イベント発症予測およびリスク層別化において有用であると考えられた。

8. 謝辞

研究に際しご指導、ご高閲を受け賜りました奥村恭男主任教授に深く謝意を申し上げるとともに、本研究遂行の際に直接ご指導いただきました依田俊一准教授に感謝を申し上げます。また研究の臨床的現場にて常にご協力いただきました日本大学医学部附属板橋病院アイソトープ室に厚く御礼を申し上げます。

9. 表

表 1 Stress phase bandwidth 3 分位での患者背景の比較

	Stress phase bandwidth の 3 分位						P value for trend
	第 1 分位		第 2 分位		第 3 分位		
	7° – 24° n = 1102		25° – 36° n = 1079		37° – 166° n = 1010		
男性患者	511	46%	737	68%	791	78%	<0.001
年齢(歳)	70 ± 10		69 ± 11		69 ± 11		0.012
心筋梗塞の既往	118	11%	234	22%	334	33%	<0.001
冠血行再建の既往	280	25%	378	35%	459	45%	<0.001
高血圧症	751	68%	842	78%	865	86%	<0.001
糖尿病	256	23%	340	32%	426	42%	<0.001
脂質異常症	640	58%	639	59%	614	61%	0.205
喫煙歴	211	19%	253	23%	254	25%	0.001
アスピリンの内服	462	42%	572	53%	662	66%	<0.001
スタチンの内服	542	49%	562	52%	576	57%	0.001
β 遮断薬の内服	236	21%	297	28%	401	40%	<0.001
カルシウムの拮抗薬内服	580	53%	635	59%	617	61%	0.001
硝酸薬の内服	155	14%	168	16%	203	20%	0.001
ARB の内服	432	39%	537	49%	559	55%	<0.001
ACE-I の内服	59	5%	81	8%	103	10%	<0.001
SSS	0.7 ± 2.3		2.3 ± 4.6		6.3 ± 8.5		<0.001
SRS	0.2 ± 1.2		1.0 ± 3.2		4.0 ± 7.4		<0.001
SDS	0.5 ± 1.8		1.2 ± 3.1		2.3 ± 4.0		<0.001
Rest LVEF (%)	74.3 ± 6.7		71.5 ± 7.0		66.2 ± 9.1		<0.001
Rest LVEDV (ml)	65.6 ± 19.2		75.7 ± 22.1		90.0 ± 30.5		<0.001
Rest LVESV (ml)	16.9 ± 7.2		21.8 ± 9.7		31.6 ± 16.7		<0.001
Stress LVEF (%)	72.5 ± 6.2		67.6 ± 6.9		60.4 ± 8.4		<0.001
Stress LVEDV(ml)	70.0 ± 20.5		80.6 ± 22.8		96.2 ± 31.4		<0.001
Stress LVESV(ml)	19.6 ± 8.8		26.7 ± 11.6		39.4 ± 18.7		<0.001
ΔLVEF (%)	1.7 ± 6.1		3.9 ± 5.8		5.8 ± 6.4		<0.001
Rest phase SD (°)	8.5 ± 3.7		11.3 ± 5.0		15.8 ± 7.2		<0.001
Rest phase bandwidth (°)	30.8 ± 12.3		40.1 ± 15.4		55.0 ± 21.6		<0.001
Stress phase SD (°)	5.1 ± 1.2		8.4 ± 1.2		15.2 ± 6.0		<0.001
Stress phase bandwidth (°)	18.5 ± 4.0		30.1 ± 3.4		52.7 ± 16.4		<0.001

数値は n(%)または mean±SD で表記した。

SSS: summed stress score、SRS: summed rest score、SDS: summed difference score、左室駆出率 (left ventricular ejectionfraction: LVEF)、左室拡張末期容積 (left ventricular end-diastolic volume: LVEDV)、左室収縮末期容積 (left ventricular end-systolic volume: LVESV)、 Δ LVEF: 安静時と負荷時の LVEF の差、標準偏差(standard deviation : SD)

表 1

Stress phase bandwidth の 3 分位での患者背景の比較を示す。Stress phase bandwidth の高い分位において、男性患者、心筋梗塞または冠血行再建の既往、高血圧症、糖尿病および喫煙歴の比率が有意に高値であった。内服薬ではアスピリン、スタチン、 β 遮断薬、カルシウムチャネル拮抗薬、硝酸薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬及びアンジオテンシン変換酵素阻害薬の内服率が有意に高値であった。心筋同期心筋血流 SPECT の血流指標および心機能指標での比較では、stress phase bandwidth の高い分位において SSS、SRS、SDS、安静時および負荷時の LVEDV、LVESV が有意に高値であり、LVEF は有意に低値であった。また安静時と負荷時の左室駆出率の差である Δ LVEF は有意に高値であった。位相解析から求めた左室収縮同期不全指標の比較では、stress phase bandwidth の高い分位において安静時および負荷時の phase SD と安静時の phase bandwidth が有意に高値であった。

表 2 Stress phase bandwidth 高値（第 3 分位）の予測因子

	単変量解析			多変量解析		
	Odds ratio	95% CI	P 値	Odds ratio	95% CI	P 値
年齢	0.9943	0.9875 - 1.0011	0.1016			
男性	2.7002	2.2735 - 3.2071	<0.0001			
心筋梗塞の既往	2.5673	2.1577 - 3.0545	<0.0001			
冠血行再建の既往	1.9281	1.6530 - 2.2490	<0.0001			
高血圧症	2.2020	1.8034 - 2.6887	<0.0001	1.7426	1.3738 - 2.2102	<0.0001
糖尿病	1.9399	1.6590 - 2.2683	<0.0001	1.3625	1.1262 - 1.6482	0.0015
喫煙歴	1.2433	1.0434 - 1.4814	0.0149			
SSS	1.1466	1.1293 - 1.1641	<0.0001	1.0539	1.0345 - 1.0737	<0.0001
SRS	1.1820	1.1554 - 1.2092	<0.0001			
SDS	1.1468	1.1189 - 1.1754	<0.0001			
Rest LVEF	0.8975	0.8878 - 0.9073	<0.0001			
Rest LVEDV	1.0302	1.0268 - 1.0335	<0.0001			
Rest LVESV	1.0853	1.0769 - 1.0937	<0.0001			
Stress LVEF	0.8525	0.8420 - 0.8632	<0.0001	0.8938	0.8768 - 0.9111	<0.0001
Stress LVEDV	1.0306	1.0273 - 1.0338	<0.0001			
Stress LVESV	1.0816	1.0745 - 1.0889	<0.0001	1.0202	1.0100 - 1.0305	0.0001
Δ LVEF	1.0831	1.0690 - 1.0973	<0.0001			

信頼区間(confidence interval: CI)、SSS: summed stress score、SRS: summed rest score、SDS: summed difference score、左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF)、左室拡張末期容積 (left ventricular end-diastolic volume: LVEDV)、左室収縮末期容積 (left ventricular end-systolic volume: LVESV)、 Δ LVEF: 安静時と負荷時の LVEF の差

表 2

単変量ロジスティック回帰分析を用いて stress phase bandwidth が最も高値となる第 3 分位の予測因子について解析した結果、年齢、男性患者、心筋梗塞または冠血行再建の既往、高血圧症、糖尿病、喫煙歴、SSS、SRS、SDS、安静時および負荷時の LVEF、LVEDV、LVESV および Δ LVEF が抽出された。以上から多変量ロジスティック回帰分析を用いて解析した結果、高血圧症、糖尿病、負荷時の

LVEF および LVESV が stress phase bandwidth 高値を予測する独立した因子であった。

表 3 Stress phase bandwidth 3 分位での心血管イベント発症の内訳

	全体 (n = 3191)		Stress phase bandwidth の 3 分位						P value for trend
			第 1 分位 7° – 24° (n = 1102)		第 2 分位 25° – 36° (n = 1079)		第 3 分位 37° – 166° (n = 1010)		
			n	%	n	%	n	%	
総死亡	237	7.4	68	6.2	68	6.3	101	10.0	0.0009
複合心血管イベント									
心臓死	42	1.3	11	1.0	12	1.1	19	1.9	0.0785
致死的心筋梗塞	14	0.4	2	0.2	6	0.5	6	0.6	0.1433
心不全死	17	0.5	3	0.2	5	0.5	9	0.9	0.0522
心臓突然死	11	0.3	6	0.5	1	0.1	4	0.4	0.5319
非致死的心筋梗塞	34	1.1	7	0.6	7	0.6	20	2.0	0.0030
不安定狭心症	54	1.7	10	0.9	21	1.9	23	2.2	0.0140
入院を要する心不全	49	1.5	6	0.5	13	1.1	30	3.0	<0.0001
合計	179	5.6	34	3.0	53	4.9	92	9.1	<0.0001

表 3

Stress phase bandwidth の 3 分位による総死亡と複合心血管イベント発症の内訳と発症率の比較を表 3 に示す。3 年間の総死亡は stress phase bandwidth の分位が上がるにつれて有意に上昇する傾向を認めた。複合心血管イベント発症のうち、心臓死発症は致死的心筋梗塞、心不全死、心臓突然死のいずれにおいても 3 群間で有意差を認めなかったが、非致死的心筋梗塞、不安定狭心症、入院を要する心不全の発症率については stress phase bandwidth の分位が上がるにつれて有意に上昇する傾向を認めた。

表 4 心血管イベント発症群と非発症群の患者背景の比較

	心血管イベント (+)		心血管イベント (-)		P 値
	n = 179		n = 3012		
男性	128	72%	1911	63%	0.0291
年齢(歳)	72 ± 10		69 ± 11		< 0.0001
心筋梗塞の既往	76	42%	610	20%	< 0.0001
冠血行再建の既往	100	56%	1017	34%	< 0.0001
高血圧症	151	84%	2307	77%	0.0165
糖尿病	78	44%	944	31%	0.0007
脂質異常症	110	61%	1783	59%	0.5506
喫煙歴	48	27%	670	22%	0.1548
SSS	7.2 ± 8.5		2.7 ± 5.8		< 0.0001
SRS	4.2 ± 7.3		1.5 ± 4.6		< 0.0001
SDS	3.1 ± 4.9		1.2 ± 3.0		< 0.0001
Rest LVEF (%)	66.0 ± 9.7		71.1 ± 8.1		< 0.0001
Rest LVEDV (ml)	86.6 ± 30.8		76.1 ± 25.8		< 0.0001
Rest LVESV (ml)	31.1 ± 18.4		22.7 ± 12.7		< 0.0001
Stress LVEF (%)	61.2 ± 9.4		67.4 ± 8.5		< 0.0001
Stress LVEDV (ml)	94.9 ± 31.4		81.1 ± 26.9		< 0.0001
Stress LVESV (ml)	38.7 ± 20.0		27.7 ± 15.3		< 0.0001
ΔLVEF (%)	4.8 ± 6.9		3.7 ± 6.3		0.0230
Rest phase SD (°)	14.1 ± 7.2		11.6 ± 6.1		< 0.0001
Rest phase bandwidth (°)	49.3 ± 23.1		41.2 ± 19.1		< 0.0001
Stress phase SD (°)	12.1 ± 7.2		9.2 ± 5.3		< 0.0001
Stress phase bandwidth (°)	42.4 ± 21.7		32.7 ± 16.7		< 0.0001

SSS: summed stress score、SRS: summed rest score、SDS: summed difference score、左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF)、左室拡張末期容積 (left ventricular end-diastolic volume: LVEDV)、左室収縮末期容積 (left ventricular end-systolic volume: LVESV)、ΔLVEF: 安静時と負荷時の LVEF の差、標準偏差(standard deviation : SD)

表 4

心血管イベント発症群と非発症群の患者背景の比較を示す。心血管イベント発症群では有意に高齢であり、心筋梗塞および冠血行再建の既往、高血圧症、糖

尿病の比率が有意に高値であった。心電図同期心筋血流 SPECT から得られた指標では心血管イベント発症群において SSS、SRS、SDS は有意に高値であり、安静時と負荷時の LVEF は有意に低値であり、安静時と負荷時の LVEDV と LVESV および Δ LVEF は有意に高値であった。同様に位相解析から得られた左室収縮同期不全指標では安静時と負荷時の phase SD および phase bandwidth は有意に高値であった。

表 5 単変量解析と多変量解析による心血管イベント発症の予測因子

	単変量解析			多変量解析		
	Hazard ratio	95% CI	P 値	Hazard ratio	95% CI	P 値
年齢	1.0353	1.0193 - 1.0515	<0.0001	1.0378	1.0214 - 1.0544	<0.0001
男性	1.4395	1.0405 - 1.9914	0.0278			
心筋梗塞の既往	2.8062	2.0864 - 3.7744	<0.0001	1.6344	1.1188 - 1.8669	0.0111
冠血行再建の既往	2.3931	1.7817 - 3.2144	<0.0001			
高血圧症	1.6358	1.0929 - 2.4484	0.0168			
糖尿病	1.6842	1.2534 - 2.2631	0.0005	1.3842	1.0264 - 1.8669	0.0331
脂質異常症	1.0723	0.7936 - 1.4489	0.6495			
SSS	1.0733	1.0575 - 1.0893	<0.0001	1.0351	1.0103 - 1.0605	0.0054
SRS	1.0641	1.0456 - 1.0830	<0.0001			
SDS	1.1143	1.0839 - 1.1455	<0.0001			
Rest LVEF	0.9362	0.9219 - 0.9508	<0.0001			
Rest LVEDV	1.0125	1.0078 - 1.0173	<0.0001			
Rest LVESV	1.0315	1.0241 - 1.0390	<0.0001			
Stress LVEF	0.9265	0.9116 - 0.9415	<0.0001			
Stress LVEDV	1.0142	1.0101 - 1.0183	<0.0001			
Stress LVESV	1.0284	1.0225 - 1.0344	<0.0001			
Δ LVEF	1.0269	1.0032 - 1.0512	0.0261			
Rest phase SD	1.0474	1.0298 - 1.0653	<0.0001			
Rest phase bandwidth	1.0172	1.0110 - 1.0234	<0.0001			
Stress phase SD	1.0578	1.0416 - 1.0743	<0.0001			
Stress phase bandwidth	1.0228	1.0170 - 1.0287	<0.0001	1.0115	1.0103 - 1.0605	0.0055

信頼区間(confidence interval: CI)、SSS: summed stress score、SRS: summed rest score、SDS: summed difference score、左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF)、左室拡張末期容積 (left ventricular end-diastolic volume: LVEDV)、左室収縮末期容積 (left ventricular end-systolic volume: LVESV)、 Δ LVEF: 安静時と負荷時の LVEF の差、標準偏差(standard deviation : SD)

表 5

心血管イベント発症予測因子を単変量及び多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した結果を示す。単変量解析では、年齢、性別、心筋梗塞および血行再建の既往、高血圧症、糖尿病、SSS、SRS、SDS、安静時と負荷時の LVEF、

LVEDV、LVESV および Δ LVEF、安静時および負荷時の phase SD と phase bandwidth が心血管イベント予測因子として抽出された。多変量解析では、年齢、糖尿病、心筋梗塞の既往、SSS、および stress phase bandwidth が独立した心血管イベント発症予測因子として抽出された

10. 図

図1 虚血のカスケード

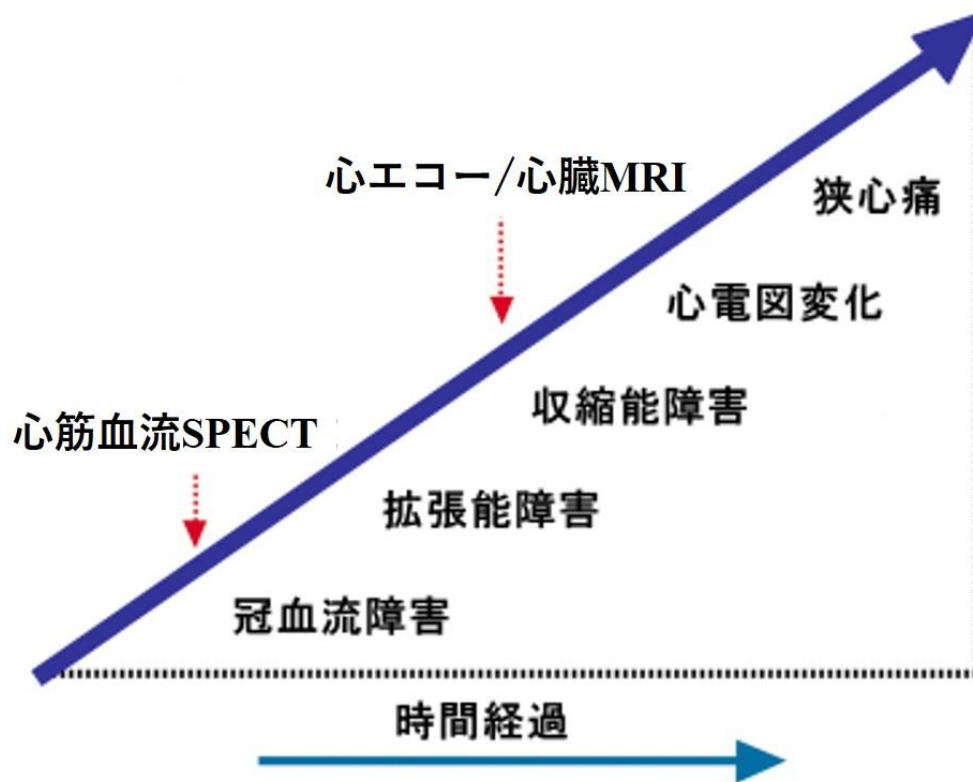


図 2 当院での心筋 SPECT プロトコール

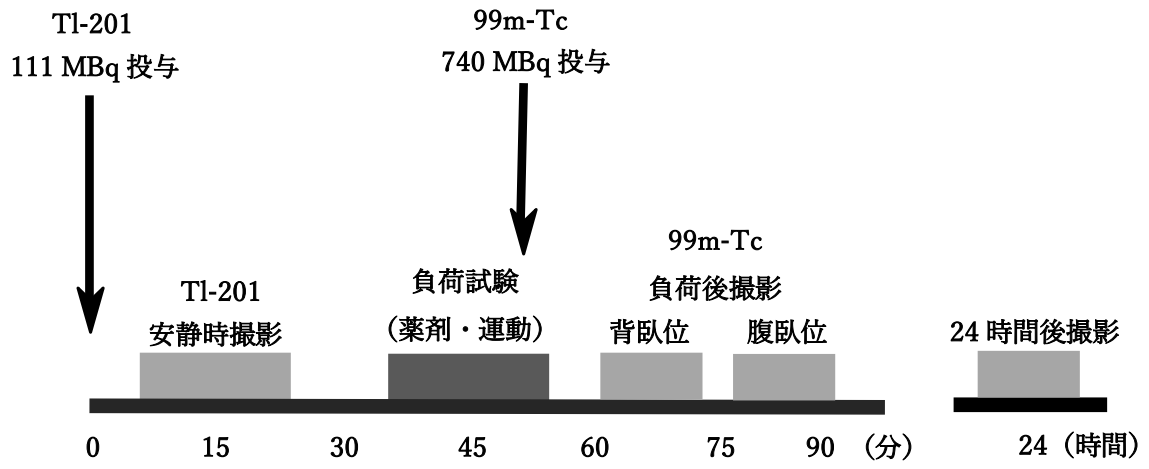
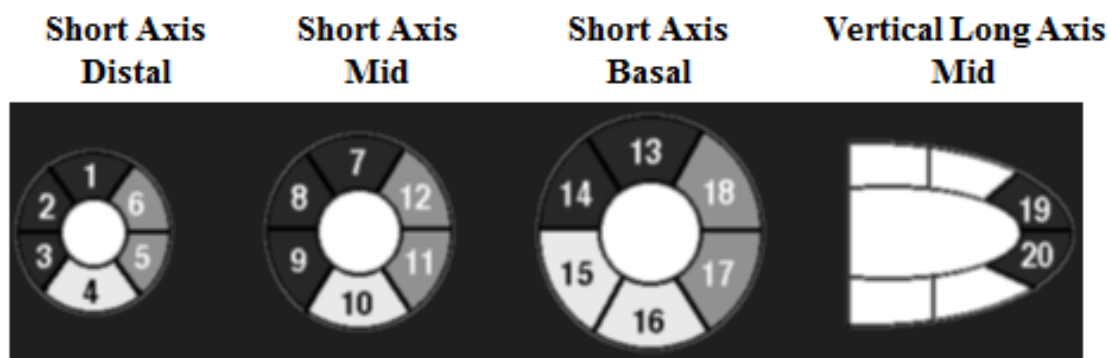


図3 SPECT画像の視覚的評価(20セグメント5ポイントスケール)
 20セグメント・5ポイントスケールを用いた評価



- 0 = Normal
- 1 = Slight reduction of uptake
- 2 = Moderate reduction of uptake
- 3 = Severe reduction of uptake
- 4 = Absent of radioactive uptake

SSS = Σ Stress Score

- Black: 左前下行枝支配領域
- Gray: 右冠動脈支配領域
- White: 回旋枝支配領域

SUMMED SCORES

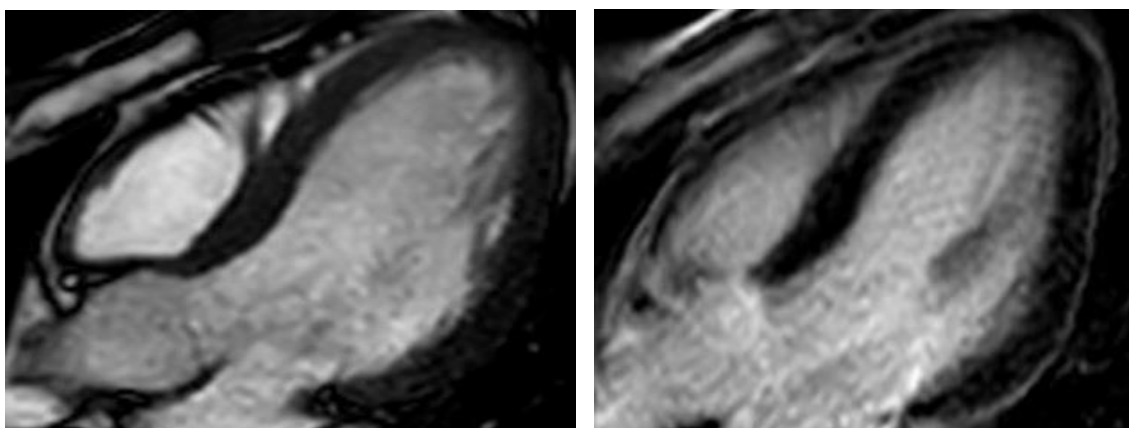
- Summed Stress Score (SSS) = 負荷時のスコアを合計したもの
- Summed Rest Score (SRS) = 安静時のスコアを合計したもの
- Summed difference Score (SDS) = SSS - SRS

図 4 正常例と陳旧性心筋梗塞による左室同期不全を呈した症例の
心臓造影 MRI 所見の比較

正常例

CINE 画像

遅延造影画像



陳旧性心筋梗塞(左前下行枝領域)による収縮同期不全例

CINE 画像

遅延造影画像

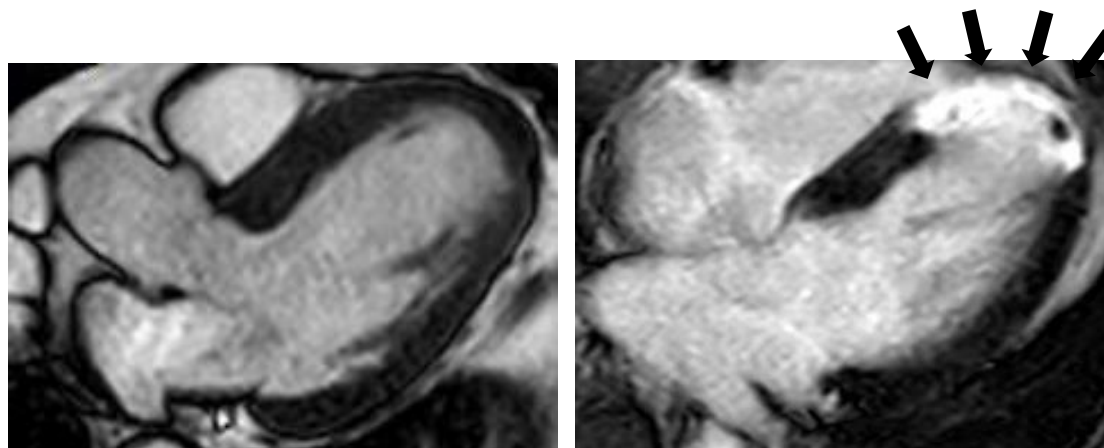


図5 心電図同期 SPECT による位相解析

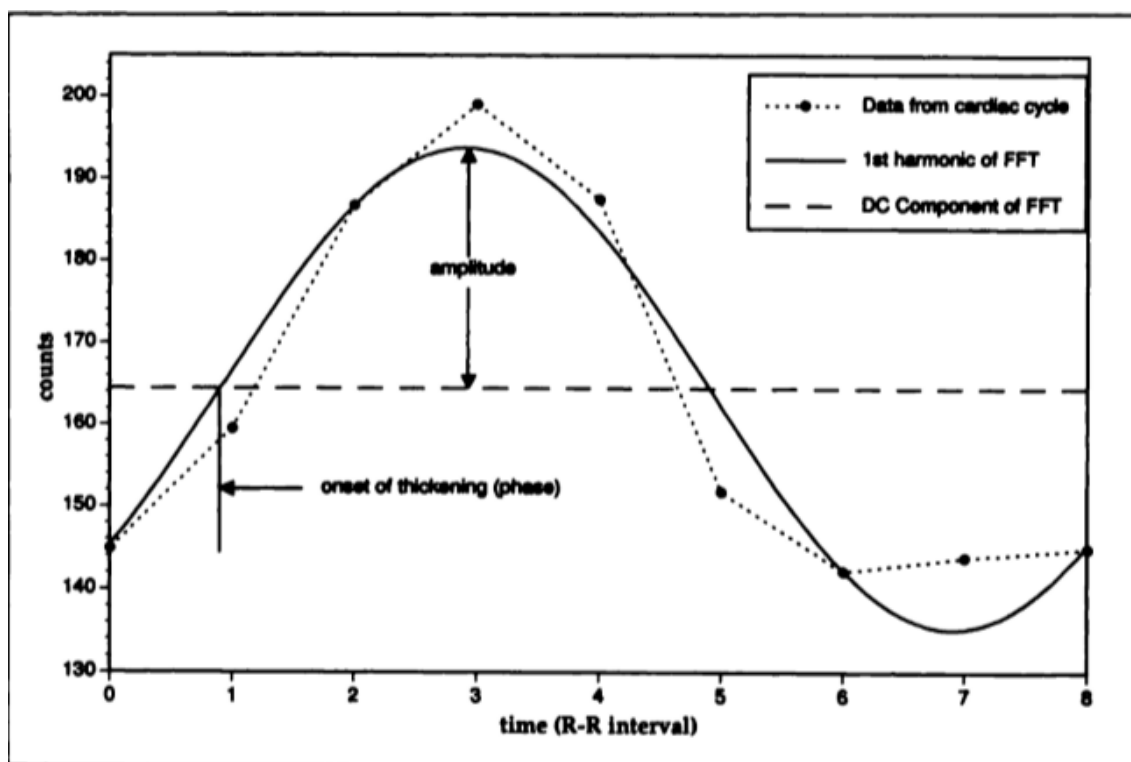


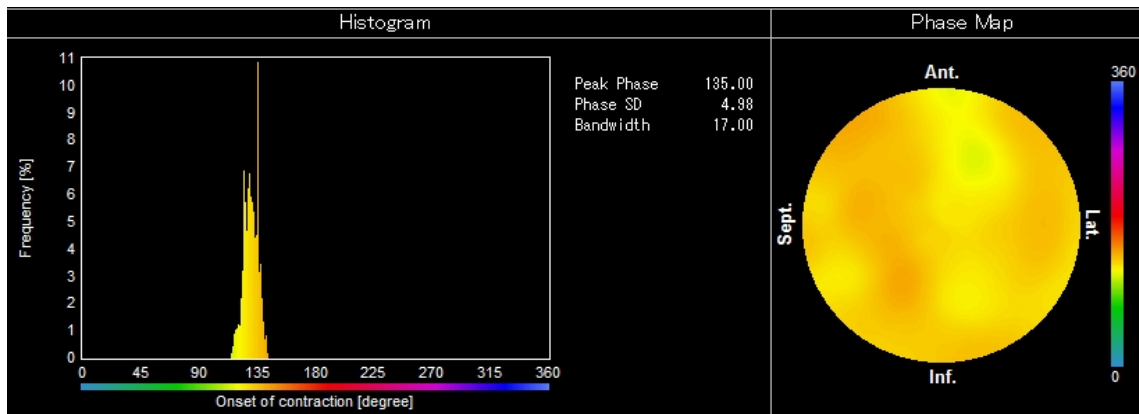
図 6 Heart Risk View F software による位相解析

(A) 正常例

Phase SD 4.98° Phase bandwidth 17.00°

Phase histogram

Phase Map



(B) 左室収縮同期不全例

Phase SD 43.15° Phase bandwidth 121.00°

Phase histogram

Phase Map

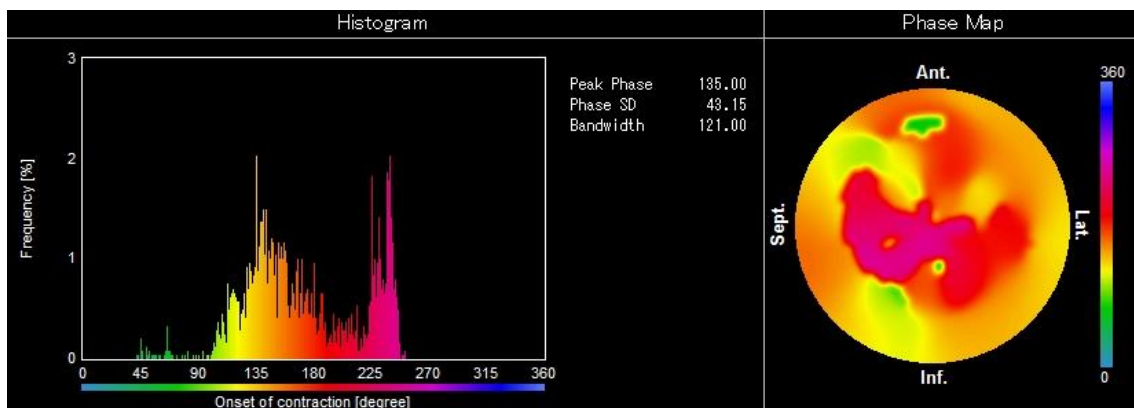
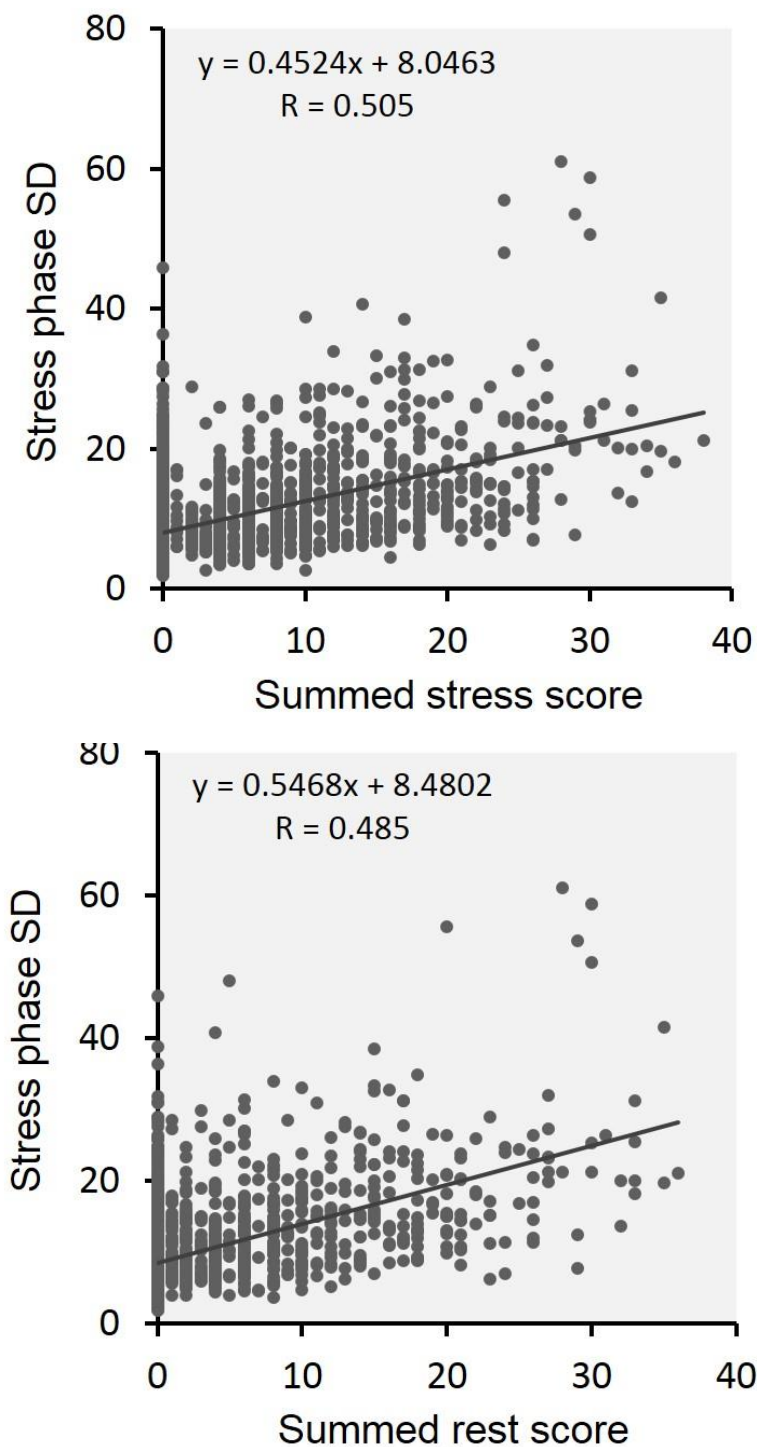
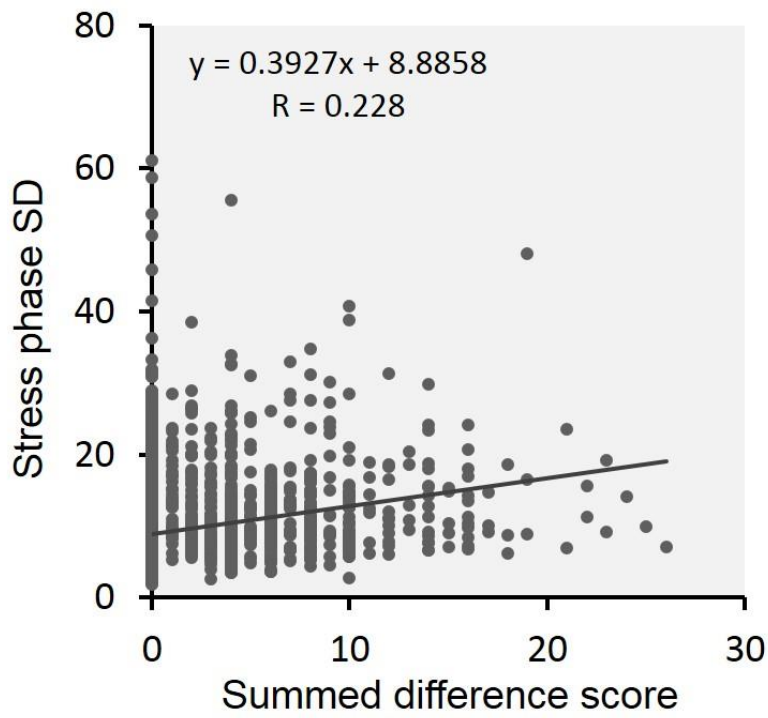


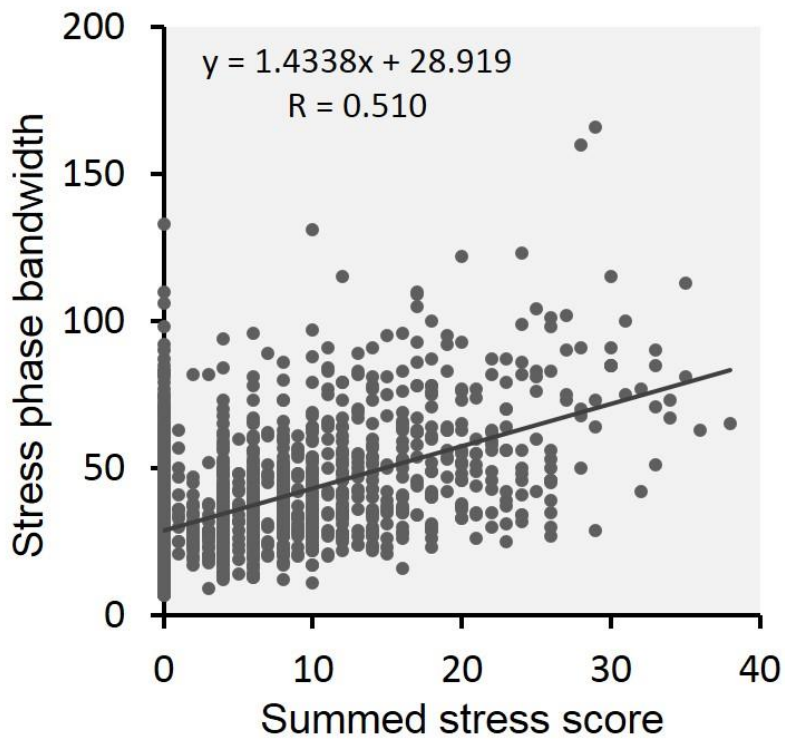
図 7 心電図同期心筋血流 SPECT の血流指標と左室収縮同期不全
指標との関連

(A) SPECT の血流指標と Stress phase SD の関連





(B) SPECT の血流指標と Stress phase bandwidth の関連



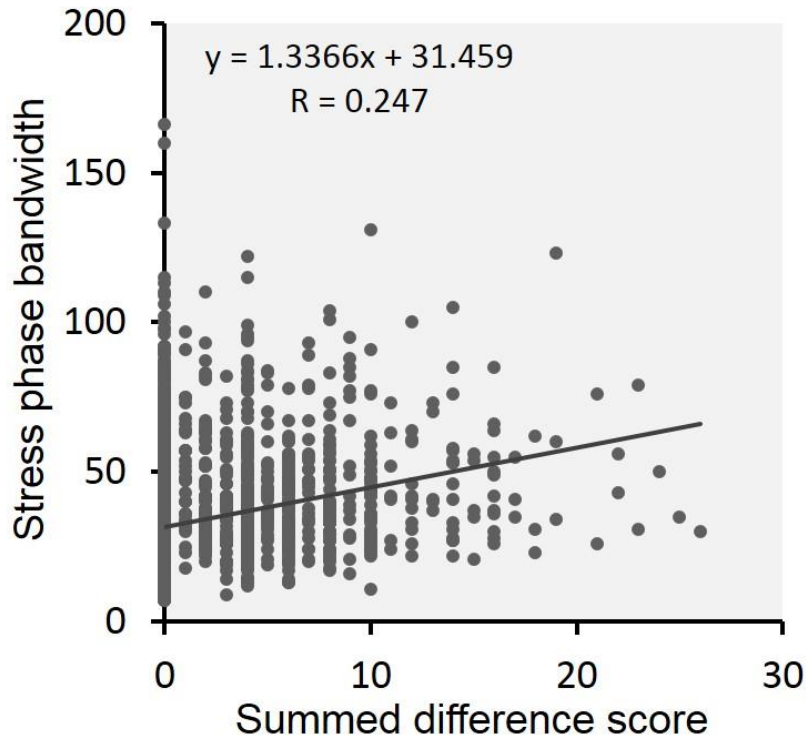
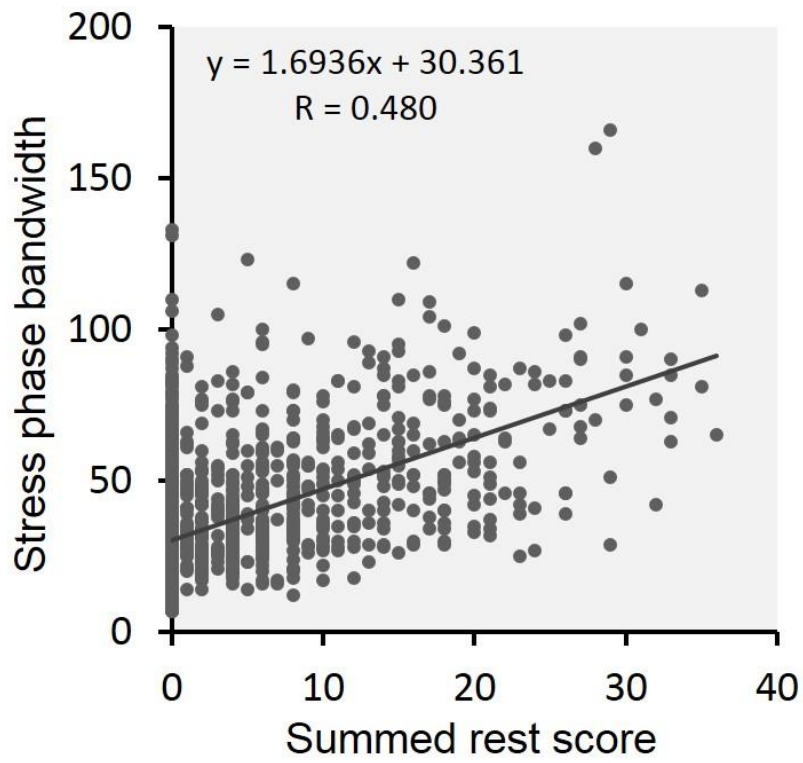


図 8 Stress phase bandwidth 3 分位での複合心血管イベント発症率の比較

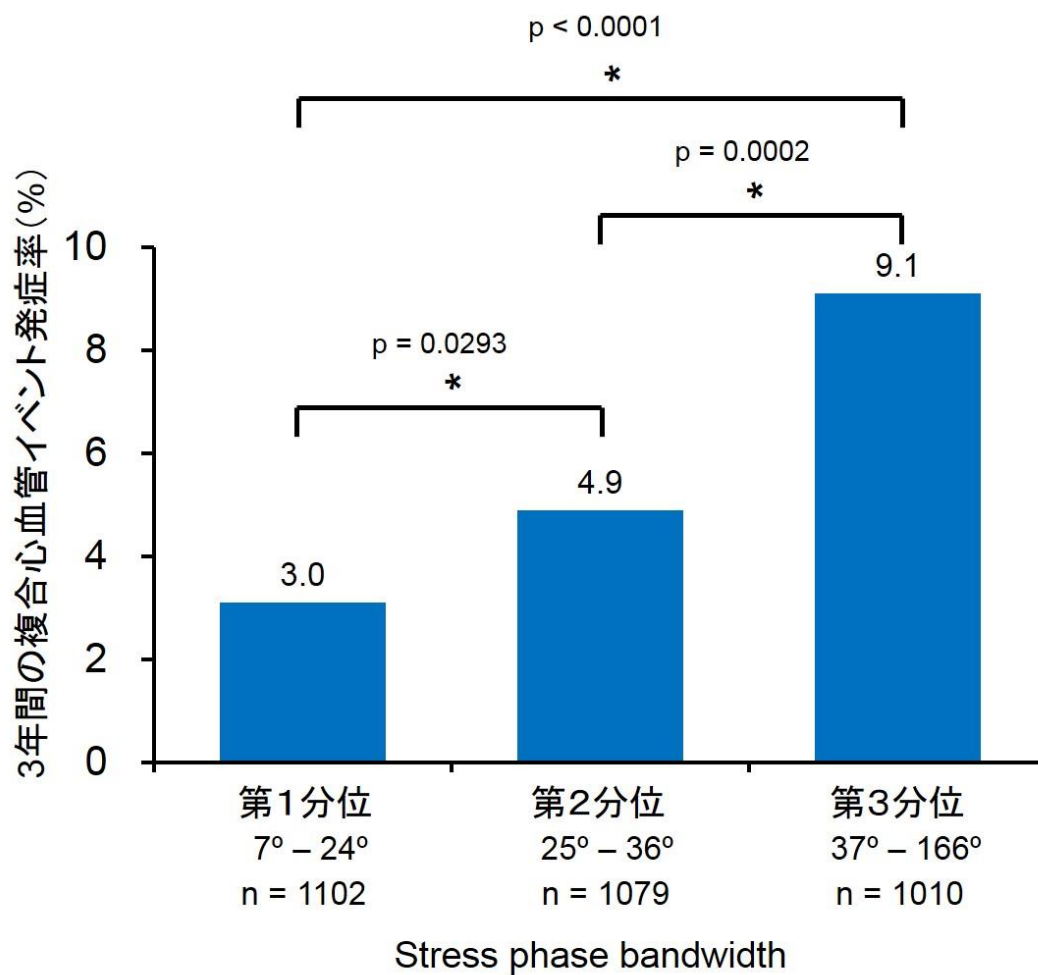
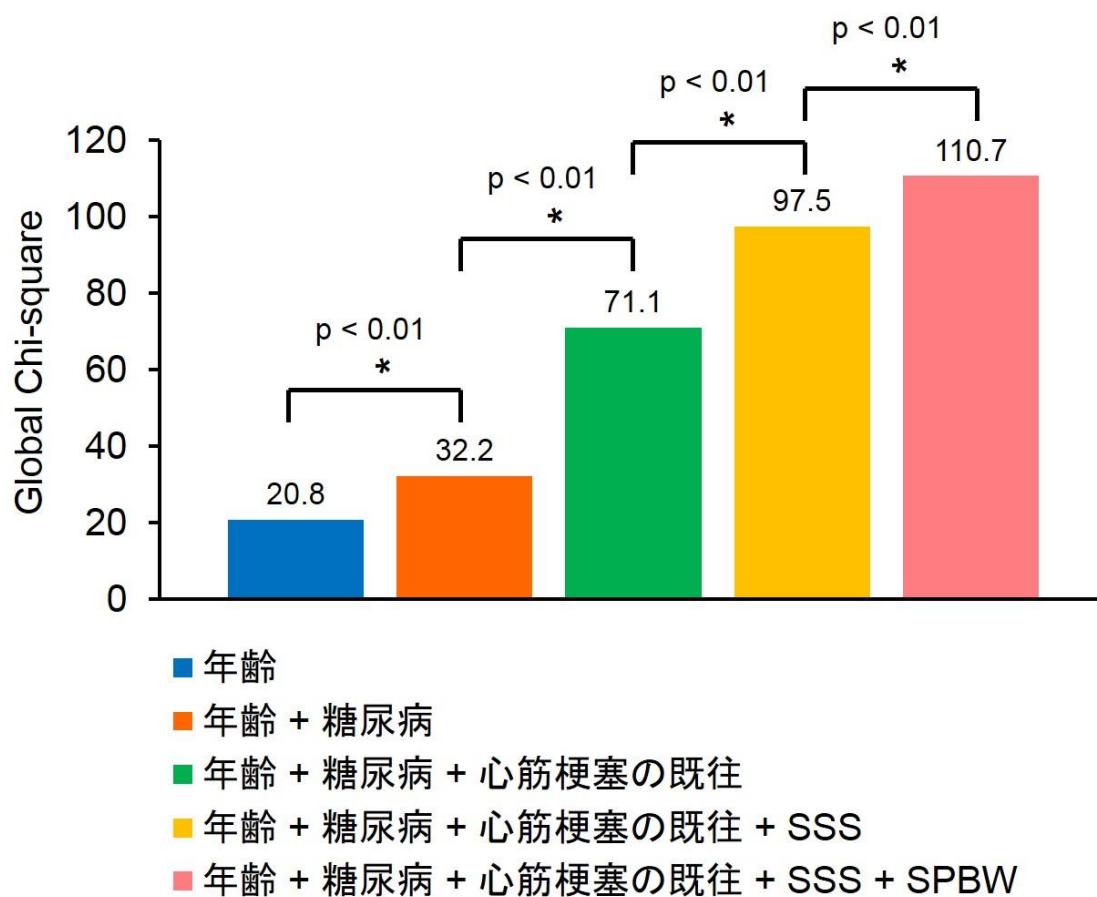
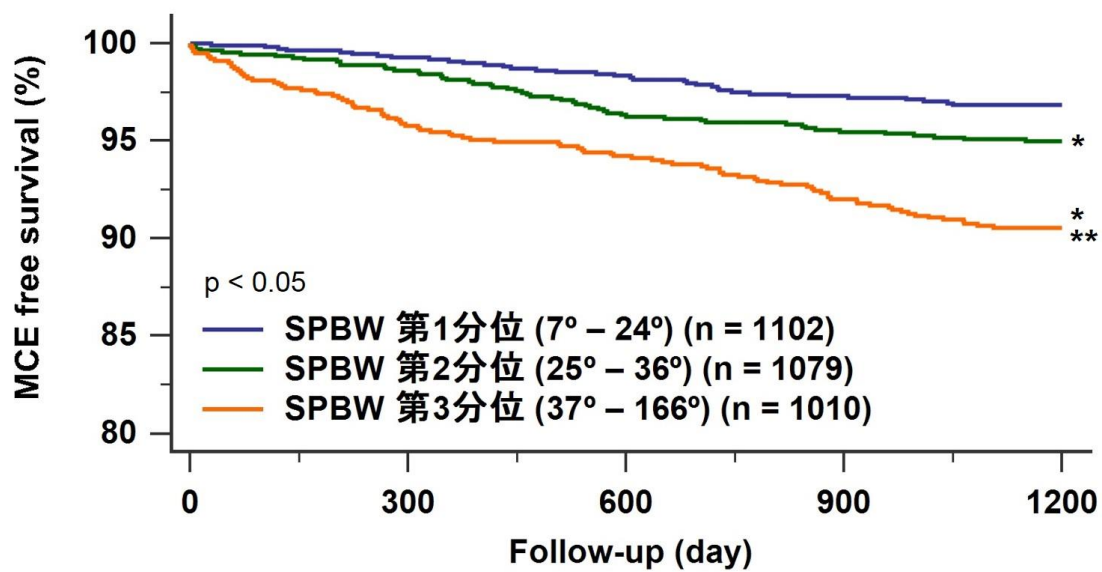


図9 予測因子の組み合わせによる心血管イベント発症予測



SSS: summed stress score、SPBW: stress phase bandwidth

図 10 Stress phase bandwidth 3 分位での Kaplan-Meier 曲線



SPBW: stress phase bandwidth

11. 図説

図 1

心筋虚血発症後の経過（カスケード）を示す。心筋が灌流低下により虚血に陥るとまず虚血心筋部位の拡張障害が生じ、次いで収縮障害が生じる。続いて心電図上の虚血性変化が生じ、その後胸部症状が自覚される（文献[2]より改変引用）。心筋血流 SPECT は各モダリティの中で冠血流障害を早期にとらえることが可能であり、心エコーや心臓 MRI を用いて虚血心筋の拡張障害および収縮障害をとらえることが可能である。

図 2

当院における心筋 SPECT のプロトコールを示す。まず安静時に ^{201}Tl を 111MBq 経静脈投与した後、撮像を行い安静時像を得る。撮像終了後に負荷試験として運動負荷検査もしくはアデノシントリプトファンを使用した薬剤負荷検査を行い、最大負荷時に $^{99\text{m}}\text{Tc-tetrofosmin}$ を 740 MBq を投与した後、負荷方法に応じて 30 分から 60 分後に腹臥位及び仰臥位撮像を行い負荷時像を得る Dual isotope プロトコールである（文献[5]より改変引用）。

図 3

SPECT 血流画像の視覚的評価法を示す。得られた SPECT 画像を 20 区域に分割し、各区域における集積低下の程度を 0（集積低下なし）、1（軽度集積低下）、

2（中等度集積低下）、3（高度集積低下）、4（完全欠損）の5段階のスコアで評価する。安静時像でのスコアの総和を summed rest score（SRS）、負荷時像でのスコアの総和を summed stress score（SSS）とし、SRS と SSS の差を summed difference score（SDS）として算出する（文献[5]より改変引用）。

図 4

正常例及び虚血性心疾患（左前下行枝を責任病変とした陳旧性心筋梗塞）により心尖部心筋の収縮開始遅延が生じた左室同期不全例の心臓造影 MRI 所見の対比を示す。正常例と比較し、陳旧性心筋梗塞による左室同期不全例では、CINE 画像で視覚的に心尖部の収縮開始遅延を確認することができ、また遅延造影画像では、心筋梗塞により心尖部心筋に生じた線維化が late gadolinium enhancement（LGE）として認められる。

図 5

心電図同期 SPECT によるフーリエ解析を用いた位相決定法を示す。心筋局所のカウント数の変化を、フーリエ解析を用いることで縦軸をカウント数、横軸を心周期とした正弦波で表示できる。図では、横軸が 0 から 8 で表示されているが、これは心電図の R-R 間を 8 分割して収集を行っているためであり、実際に

16 分割で位相を算出する際には、0 から 16 を 0 度から 360 度として表示する。
この正弦波と正弦波のカウントの平均値である DC component の交点にあたる心
周期を収縮開始 (=位相) と定義する。

図 6

Heart Risk View F による位相解析結果を示す。左室収縮同期不全のない正常例
(A) では位相のばらつきが小さい histogram が得られており、phase SD 及び phase
bandwidth はともに低値である。一方、左前下行枝領域の陳旧性心筋梗塞症例 (B)
では位相のばらつきが大きい histogram が得られている。Phase SD 及び phase
bandwidth のいずれも高値であり、左室収縮同期不全が認められる。Phase map で
は、陳旧性心筋梗塞による心筋障害によって心尖部の収縮開始が遅延している。

図 7

心電図同期心筋血流 SPECT から求めた血流指標である SSS、SRS、SDS と左
室収縮同期不全指標との関連を示す。Stress phase SD と SSS、SRS、SDS (A) お
よび stress phase bandwidth と SSS、SRS、SDS (B) の各指標間には大きなばらつ
きを認め、強い相関は認めなかった ($R \leq 0.510$)。

図 8

Stress phase bandwidth 3 分位による複合心血管イベント発症率の比較を示す。

Stress phase bandwidth の分位が上がるにつれて心血管イベント発症率は有意に上昇し、各分位間の心血管イベント発症率に有意差を認めた。

図 9

独立した心血管イベント発症予測因子の組み合わせによる global χ^2 値の変化を示す。global χ^2 値は年齢のみでは 20.8、年齢+糖尿病では 32.2、年齢+糖尿病+心筋梗塞の既往では 71.1、年齢+糖尿病+心筋梗塞の既往+SSS では 97.5、年齢+糖尿病+心筋梗塞の既往+SSS +stress phase bandwidth では 110.7 となり、予測因子の積み重ねにより、心血管イベント発症を予測する多変量ロジスティック回帰モデルの適合度が向上した ($p < 0.01$)。

図 10

Stress phase bandwidth の 3 分位における Kaplan-Meier 解析の結果を示す。Stress phase bandwidth が最も高値である第 3 分位は最も予後不良であり、stress phase bandwidth が最も低値である第 1 分位は最も予後良好であった。3 分位間の予後にはいずれの群間にも有意差があり、stress phase bandwidth による心

血管イベント発症リスクの層別化が示された。

引用文献

1. 厚生労働省発表 人口動態統計 平成 29 年度版
2. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol.* 1987; 59: 23C – 30C.
3. 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 – 18.
4. JCS Joint Working Group. Guidelines for clinical use of cardiac nuclear medicine (JCS 2010) – digest version. *Circ J.* 2012; 76: 761 – 7.
5. Berman DS, Kiat H, Friedman JD, et al. Separate acquisition rest thallium-201/stress technetium-99m sestamibi dual-isotope myocardial perfusion single-photon emission computed tomography: A clinical validation study. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22:1455 – 64.
6. 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 – 8.
7. Ho YL, Wu CC, Huang PJ, 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 – 85.
8. Gupta NC, Esterbrooks DJ, Hilleman DE, et al. Comparison of adenosine and exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 19: 248 – 57.
 9. Nguyen T, Heo J, Ogilby JD, et al. Single photon emission computed tomography with thallium-201 during adenosine-induced coronary hyperemia: Correlation with coronary arteriography, exercise thallium imaging and two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 16: 1375 – 83.
 10. Coyne EP, Belvedere DA, Vande Streek PR, et al. Thallium-201 scintigraphy after intravenous infusion of adenosine compared with exercise thallium testing in the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17: 1289 – 94.
 11. Abe S, Takeishi Y, Chiba J, et al. Comparison of adenosine and treadmill exercise thallium-201 stress tests for the detection of coronary artery disease. *Jpn Circ J*. 1993; 57: 1111 – 9.
 12. 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 – 43.
 13. 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 – 6.

14. Yoda S, Nakanishi K, Tano A, et al. Major cardiac event risk scores estimated with gated myocardial perfusion imaging in Japanese patients with coronary artery disease. *J Cardiol*. 2016; 67:64 – 70.
15. 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 – 28.
16. 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 – 57.
17. Joki N, Hase H, Kawano Y, et al. Myocardial perfusion imaging for predicting cardiac events in Japanese patients with advanced chronic kidney disease: 1-year interim report of the J-ACCESS 3 investigation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41:1701 – 9.
18. Yoda S, Hori Y, Hayase M, et al. Correlation between early revascularization and major cardiac events demonstrated by ischemic myocardium in Japanese patients with stable coronary artery disease. *J Cardiol*. 2018: 71:44 – 51.
19. Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, et al. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med*.1995; 36: 2138 – 47.

20. Ababneh AA, Sciacca RR, Kim B, et al. Normal limits for left ventricular ejection fraction and volumes estimated with gated myocardial perfusion imaging in patients with normal exercise test results: influence of tracer, gender, and acquisition camera. *J Nucl Cardiol.* 2000; 7: 661 – 8.
21. Nakae I, Hayashi H, Matsumoto T, et al. Clinical usefulness of a novel program "Heart Function View" for evaluating cardiac function from gated myocardial perfusion SPECT. *Ann Nucl Med.* 2014; 28: 812 – 23.
22. Della Morte AM, Storto G, Varrone A, et al. Effects left ventricle asynchrony on systolic and diastolic function in patients with non-ischemic heart failure. *Radiol Med.* 1998; 96: 68 – 72.
23. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, et al. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2006;113:960 – 8
24. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation.* 2008;117: 2608 – 16.
25. Cooke CD, et al. Determining the accuracy of calculating systolic wall thickening using a fast fourier transform approximation: A simulation study based on canine and patient data. *J Nucl Med.* 1994;35:1185 – 92

26. Nakajima K, Okuda K, Matsuo S, et al. Comparison of phase dyssynchrony analysis using gated myocardial perfusion imaging with four software programs: Based on the Japanese Society of Nuclear Medicine working group normal database. *J Nucl Cardiol.* 2017; 24: 611 – 21.
27. Henneman MM, Chen J, Ypenburg C, et al. Phase analysis of gated myocardial perfusion single-photon emission computed tomography compared with tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular dyssynchrony. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 1708 – 14.
28. Henneman MM, Chen J, Dibbets-Schneider P, et al. Can LV dyssynchrony as assessed with phase analysis on gated myocardial perfusion SPECT predict response to CRT? *J Nucl Med.* 2007; 48: 1104 – 11.
29. Zafrir N, Bental T, Strasberg B, et al. Yield of left ventricular dyssynchrony by gated SPECT MPI in patients with heart failure prior to implantable cardioverter-defibrillator or cardiac resynchronization therapy with a defibrillator: Characteristics and prediction of cardiac outcome. *J Nucl Cardiol.* 2017; 24:122 – 9.
30. Goldberg AS, Alraies MC, Cerqueira MD et al. Prognostic value of left ventricular mechanical dyssynchrony by phase analysis in patients with non-ischemic cardiomyopathy with ejection fraction 35-50% and QRS < 150 ms. *J Nucl Cardiol.* 2014; 21:57 – 66.

31. Hess PL, Shaw LK, Fudim M, et al. The prognostic value of mechanical left ventricular dyssynchrony defined by phase analysis from gated single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging among patients with coronary heart disease. *J Nucl Cardiol*. 2017; 24:482 – 90.
32. Legallois D, Marie PY, Franken PR, et al. Comparison of the dyssynchrony parameters recorded with gated SPECT in ischemic cardiomyopathy according to their repeatability at rest and to their ability to detect a synchrony reserve under dobutamine infusion. *J Nucl Cardiol*. 2018; doi: 10.1007/s12350-018-01546-2.
33. Bernheim AM, Nakajima Y, Pellikka PA. Left ventricular dyssynchrony in patients with normal ventricular systolic function referred for exercise echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21:1145 – 9.
34. Bermam DS, Abidov A , Kang X, et al. Prognostic validation of a 17-segment score derived from a 20-segment score for myocardial perfusion SPECT interpretation. *J Nucl Cardiol*. 2004; 11: 414 – 423.
35. 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 – 8.
36. Emmett L, Iwanochko RM, Freeman MR, et al. Reversible regional wall motion abnormalities on exercise technetium-99m-gated cardiac single photon emission

- computed tomography predict high-grade angiographic stenoses. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 991 – 8.
37. Cohen MV, Downey JM. Myocardial stunning in dogs: preconditioning effect and influence of coronary collateral flow. *Am Heart J.* 1990; 120 : 282 – 91
38. Wang C, Tang H, Zhu F, et al. Prognostic value of left-ventricular systolic and diastolic dyssynchrony measured from gated SPECT MPI in patients with dilated cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol.* 2018; doi: 10.1007/s12350-018-01468-z.
39. Pazhenkottil AP, Buechel RR, Husmann L, et al. Long-term prognostic value of left ventricular dyssynchrony assessment by phase analysis from myocardial perfusion imaging. *Heart.* 2011; 97: 33 – 7.
40. 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 – 42.
41. 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 – 197.

42. AlJaroudi W, Jaber WA, Cerqueira MD. Effect of tracer dose on left ventricular mechanical dyssynchrony indices by phase analysis of gated single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2012; 19: 63 – 72.

研究業績

八田 拓海

I 発表 ①一般発表 35

②特別発表 0

II 論文 ①原著論文 2 (共 2)

②症例報告 0

③総説 0

III 著書 なし

以上

I 発表

① 一般発表

国際学会

1. Takumi Hatta, Shunichi Yoda, Koyuru Monno, Yasuyuki Suzuki, Naoya Matsumoto, Atsushi Hirayama. Prognostic Value of Left Ventricular Dyssynchrony Detected by Nuclear Cardiology in Patients with Coronary Artery Disease. The 67th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, Orlando, Florida, U.S.A, 2018, 3
2. Koyuru Monno, Shunichi Yoda, Takumi Hatta, Yasuyuki Suzuki, Naoya Matsumoto, Atsushi Hirayama. Optimal cut-off value of non-invasive fractional flow reserve for coronary revascularization using a combination of nuclear cardiology in Japanese patients with stable coronary artery disease. The 67th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, Orlando, Florida, U.S.A, 2018, 3

国内学会

3. 早瀬未紗 依田俊一 堀 祐輔 八田拓海 鈴木康之 松本直也 平山篤志；冠血行再建治療成功後の心事故発症予測と SYNTAX score の関連：第 26 回日本心臓核医学会，津，2016. 7
4. 八田拓海 依田俊一 堀 祐輔 早瀬未紗 鈴木康之 松本直也 平山篤志；リスクスコアから求めた虚血性心疾患患者の治療後の心事故発症予測精度の検証：第 26 回日本心臓核医学会，津，2016. 7
5. 八田拓海 依田俊一 堀 祐輔 早瀬未紗 門野 越 鈴木康之 松本直也 平山篤志；冠血行再建術後の非虚血改善例の予測因子と心事故との関連：

- 心臓核医学的虚血評価からの検討： 第 27 回日本心血管画像動態学会，
津 2017, 1
6. 門野 越 依田俊一 堀 祐輔 早瀬未紗 八田拓海 鈴木康之 松本直也 平山篤志； リスクスコアから求めた虚血性心疾患患者の心事故発症リスクと FFR-CT との関連： 第 27 回日本心血管画像動態学会， 津 2017, 1
 7. Shunichi Yoda, Misa Hayase, Yusuke Hori, Kanae Ikegami, Takashi Mineki, Takumi Hatta, Yasuyuki Suzuki, Naoya Matsumoto, Atsushi Hirayama. Association between Early Revascularization and Major Cardiac Events undergoing Nuclear Cardiology in Patients with Stable Coronary Artery Disease. 第 81 回日本循環器学会学術集会， 金沢， 2017. 3
 8. Takumi Hatta, Shunichi Yoda, Misa Hayase, Kanae Ikegami, Yusuke Hori, Takashi Mineki, Yasuyuki Suzuki, Naoya Matsumoto, Atsushi Hirayama. Association between Major Cardiac Events and Predictors of No Significant Ischemic Reduction after Revascularization. 第 81 回日本循環器学会学術集会， 金沢， 2017. 3
 9. Koyuru Monno, Shunichi Yoda, Misa Hayase, Yusuke Hori, Kanae Ikegami, Takumi Hatta, Yasuyuki Suzuki, Naoya Matsumoto, Atsushi Hirayama. Association between Non-invasive Fractional Flow Reserve and Major Cardiac Events Risks undergoing Nuclear Cardiology in Patients with Coronary Artery Disease. 第 81 回日本循環器学会学術集会， 金沢， 2017. 3
 10. Misa Hayase, Shunichi Yoda, Yusuke Hori, Kanae Ikegami, Takashi Mineki, Takumi Hatta, Yasuyuki Suzuki, Naoya Matsumoto, Atsushi Hirayama. Significance of SYNTAX Scores and Nuclear Cardiology for Predicting Major Cardiac Events after Successful Revascularization. 第 81 回日本循環器学会学術集会， 金沢， 2017. 3

11. Takashi Mineki, Shunichi Yoda, Koyuru Monno, Misa Hayase, Yusuke Hori, Kanae Ikegami, Takumi Hatta, Yasuyuki Suzuki, Naoya Matsumoto, Atsushi Hirayama. Optimal Cut-off Value of Non-invasive Fractional Flow Reserve for Detecting Myocardial Ischemia Assessed by Nuclear Cardiology. 第 81 回日本循環器学会学術集会, 金沢, 2017. 3
12. 早瀬未紗 依田俊一 堀 祐輔 八田拓海 鈴木康之 松本直也 平山篤志; 冠血行再建術後の心事故発症を予測する SYNTAX score と虚血改善の意義: 第 26 回日本心臓核医学会 YIA, 東京, 2017. 6
13. 八田拓海 依田俊一 堀 祐輔 早瀬未紗 鈴木康之 松本直也 平山篤志; 冠血行再建適応となる Ischemic stenosis を予測する FFRCT の至適カットオフ値の検討: 第 27 回日本心臓核医学会, 東京, 2017. 6
14. 早瀬未紗 依田俊一 堀 祐輔 八田拓海 鈴木康之 松本直也 平山篤志; 冠血行再建術後の心事故発症を予測する SYNTAX score と虚血改善の意義: 第 65 回 日本心臓病学会学術集会, 大阪, 2017. 9
15. 八田拓海 依田俊一 堀 祐輔 早瀬未紗 鈴木康之 松本直也 平山篤志; 冠血行再建適応となる Ischemic stenosis を予測する FFRCT の至適カットオフ値の検討: 第 65 回 日本心臓病学会学術集会, 大阪, 2017. 9
16. 門野 越 依田俊一 堀 祐輔 早瀬未紗 八田拓海 鈴木康之 松本直也 平山篤志; FFRCT と SPECT のコンビネーションによる治療選択と短期予後との関連; 65 回 日本心臓病学会学術集会, 大阪, 2017. 9
17. Takashi Mineki, Shunichi Yoda, Koyuru Monno, Misa Hayase, Yusuke Hori, Takumi Hatta, Yasuyuki Suzuki, Naoya Matsumoto, Atsushi Hirayama. Risk Stratification of Cardiovascular Events in Very Elderly Patients with Coronary Artery Disease using SPECT Myocardial Perfusion Imaging. 第 82 回日本循環器学会学術集会, 大阪, 2018.3

18. Koyuru Monno, Shunichi Yoda, Misa Hayase, Yusuke Hori, Takumi Hatta, Yasuyuki Suzuki, Naoya Matsumoto, Atsushi Hirayama. Association between Short Term Prognosis and Therapeutic Strategy using a Combination of FFRCT and Nuclear Cardiology. 第 82 回日本循環器学会学術集会, 大阪, 2018.3
19. Takumi Hatta, Shunichi Yoda, Misa Hayase, Yusuke Hori, Koyuru Monno, Yasuyuki Suzuki, Naoya Matsumoto, Atsushi Hirayama. Prognostic Value of Left Ventricular Dyssynchrony Detected by Nuclear Cardiology in Japanese Patients with Coronary Artery Disease. 第 82 回日本循環器学会学術集会, 大阪, 2018.3
20. 八田拓海、依田俊一、堀 祐輔、早瀬未紗、門野 越、峯木隆志、鈴木康之、松本直也、平山篤志; 冠動脈疾患患者の心臓死発症を予測する Nuclear dyssynchrony 指標の有用性, 第 28 回日本心臓核医学会, 東京, 2018. 7
21. 峯木隆志、依田俊一、堀 祐輔、早瀬未紗、八田拓海、門野 越、鈴木康之、松本直也、奥村恭男; 冠動脈疾患患者の心事故発症における年代別差異と心事故リスクの層別化, 第 28 回日本心臓核医学会, 東京, 2018. 7
22. 八田拓海、依田俊一、早瀬未紗、門野 越、鈴木康之、松本直也、奥村恭男; 冠動脈疾患患者の心臓死発症を予測する Nuclear dyssynchrony 指標の有用性, 第 66 回 日本心臓病学会学術集会, 大阪, 2018. 9
23. 峯木隆志、依田俊一、早瀬未紗、八田拓海、門野 越、鈴木康之、松本直也、奥村恭男; 冠動脈疾患患者の心事故発症における年代別差異と心事故リスクの層別化, 第 66 回 日本心臓病学会学術集会, 大阪, 2018. 9
24. 門野 越、依田俊一、早瀬未紗、八田拓海、鈴木康之、松本直也、奥村恭男; FFRCT と SPECT のコンビネーションによる治療選択と短期予後との関連, 第 66 回 日本心臓病学会学術集会, 大阪, 2018. 9

25. 八田拓海、依田俊一、早瀬未紗、門野 越、鈴木康之、松本直也、奥村恭男; 冠動脈疾患患者の心臓死発症を予測する Nuclear dyssynchrony 指標の有用性, 第 58 回 日本核医学会学術集会, 沖縄, 2018. 11
26. 峯木隆志、依田俊一、早瀬未紗、八田拓海、門野 越、鈴木康之、松本直也、奥村恭男; 冠動脈疾患患者の心事故発症における年代別差異と心事故リスクの層別化, 第 58 回 日本核医学会学術集会, 沖縄, 2018. 11
27. 門野 越、依田俊一、早瀬未紗、八田拓海、鈴木康之、松本直也、奥村恭男; FFRCT と SPECT のコンビネーションによる治療選択と短期予後との関連, 第 58 回 日本核医学会学術集会, 沖縄, 2018. 11
28. 右田 卓、依田俊一、盛川智之、八田拓海、玉城貴啓、早瀬未紗、峯木隆志、門野 越、小嶋啓介、阿久津尚孝、村田伸弘。須藤晃正、深町大介、平山篤志、奥村恭男、羽尾裕之 ; Diagnostic Value of BMIPP and Coronary Artery Characteristics for Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy (TGCV). 第 83 回日本循環器学会学術集会, 横浜, 2019.3
29. 八田拓海、門野 越、早瀬未紗、依田俊一、奥村恭男; Ischemic Reduction by Coronary Revascularization Leads to Improvement of Left Ventricular Dyssynchrony in Patient with Coronary Artery Disease. 第 83 回日本循環器学会学術集会, 横浜, 2019.3
30. 八田拓海、依田俊一、堀 祐輔、早瀬未紗、鈴木康之、松本直也、奥村恭男; 虚血性心疾患患者の心血管イベント発症予測とリスク層別化における Phase bandwidth の有用性: 正常心機能例での検討. 第 29 回日本心臓核医学会, 函館, 2019. 7
31. 堀 祐輔、依田俊一、八田拓海、早瀬未紗、鈴木康之、松本直也、奥村恭男; 虚血性心疾患患者の治療後の Phase bandwidth と心血管イベント発症予測. 第 29 回日本心臓核医学会, 函館, 2019. 7

32. 右田 卓、依田俊一、八田拓海、早瀬未紗、深町大介、鈴木康之、松本直也、奥村恭男、羽尾裕之、平野賢一；TGCV 診断における 123I-BMIPP washout rare と冠動脈形態との関連. 第 29 回日本心臓核医学会, 函館, 2019. 7
33. 八田拓海、依田俊一、堀 祐輔、早瀬未紗、鈴木康之、松本直也、奥村恭男；虚血性心疾患患者の心血管イベント発症予測とリスク層別化における Phase bandwidth の有用性: 正常心機能例での検討. 第 67 回日本心臓病学会, 名古屋, 2019. 9
34. 堀 祐輔、依田俊一、八田拓海、早瀬未紗、鈴木康之、松本直也、奥村恭男；虚血性心疾患患者の治療後の Phase bandwidth と心血管イベント発症予測. 第 67 回日本心臓病学会, 名古屋, 2019. 9
35. 右田 卓、依田俊一、八田拓海、早瀬未紗、深町大介、鈴木康之、松本直也、奥村恭男、羽尾裕之、平野賢一；TGCV 診断における 123I-BMIPP washout rare と冠動脈形態との関連. 第 67 回日本心臓病学会, 名古屋, 2019. 9

II 論文

① 原著論文

1-1 Yoda S, Hori Y, Hayase M, Mineki T, Hatta T, Suzuki Y, Matsumoto N, Hirayama

A. Correlation between early revascularization and major cardiac events demonstrated by ischemic myocardium in Japanese patients with stable coronary artery disease. *Journal of Cardiology*: 71:44-51. 2018

1-2 Mineki T, Yoda S, Hatta T, Hayase M, Monno K, Hori Y, Suzuki Y, Matsumoto N,

Okumura Y. Risk Stratification of Cardiovascular Events in Very Elderly Patients with Known or Suspected Coronary Artery Disease Who had Normal Single-photon Emission Computed Tomographic Myocardial Perfusion Imaging Findings. *Internal Medicine*: 2019