

Clinical Utility of a Slow ^{201}Tl Washout Rate in the
Detection of Multi-Vessel Coronary Artery Disease Using a
Simultaneous Acquisition Rest $^{99\text{m}}\text{Tc}$ /Stress ^{201}Tl Protocol
and a Semiconducting Gamma Camera

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

須貝 昌之助

修了年 2023 年

指導教員 松本 直也



Clinical Utility of a Slow ^{201}Tl Washout Rate in the Detection of Multi-Vessel Coronary Artery Disease Using a Simultaneous Acquisition Rest $^{99\text{m}}\text{Tc}$ /Stress ^{201}Tl Protocol and a Semiconducting Gamma Camera

Shonosuke Sugai, MD; Naoya Matsumoto, MD; Ayano Makita, MD;
Keiichiro Kuronuma, MD; Yasuyuki Suzuki, MD; Shunichi Yoda, MD;
Yasuo Okumura, MD; Yasuo Amano, MD

Background: The diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) to detect coronary artery disease (CAD) is reduced by the balanced reduction of myocardial perfusion in patients with multi-vessel or left main trunk CAD (multi-vessel group). This study investigated the diagnostic performance of a simultaneous acquisition rest $^{99\text{m}}\text{Tc}$ /stress ^{201}Tl dual-isotope protocol for myocardial perfusion SPECT (MPS) in a multi-vessel group by examining the assessment of a slow ^{201}Tl washout rate (WR) finding in comparison to the accuracy of perfusion assessments.

Methods and Results: This study enrolled 91 patients who had undergone angiography within 3 months after MPS. The diagnostic performances of perfusion assessments and a slow ^{201}Tl WR parameter were compared using the area under the curve (AUC) in a multi-vessel group of patients with mild ischemia ($2 \leq$ summed difference score [SDS] ≤ 7). The AUC of a slow WR parameter was significantly larger compared with that for perfusion assessments, in patients with mild ischemia, (AUC, 0.736 vs. 0.504–0.558, P value: <0.01 – 0.05).

Conclusions: Among patients with mild ischemia, a slow ^{201}Tl WR parameter improved the detection of CAD in a multi-vessel group.

Key Words: Cadmium-zinc-telluride; Myocardial perfusion; Single-photon emission computed tomography; $^{201}\text{Thallium}$ (^{201}Tl); Washout rate

Stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography (SPECT) has been established as a useful diagnostic modality for detecting significant coronary artery disease (CAD). The JCS 2018 Guideline on Diagnosis of Chronic Coronary Heart Diseases recommends confirmation of the presence of stress-induced ischemia before revascularization as class I evidence.¹ In cases with multi-vessel or left main trunk CAD (multi-vessel group), a balanced reduction of myocardial perfusion can cause false-negative results on stress MPS. One reason for this phenomenon is that MPS is a relative flow assessment that can lead to underestimations of myocardial perfusion in patients with multi-vessel disease.^{2–4}

Sodium potassium channels deliver ^{201}Tl into myocardial cells from the microvascular circulation. A fast delivery and a fast washout of ^{201}Tl is observed in normal myocardium; however, a slow delivery and a slow washout of ^{201}Tl is seen in ischemic myocardium. Therefore, calculating the washout

rate (WR) of ^{201}Tl in the multi-vessel group might assist diagnosis in these cases, and previous reports have reported the usefulness of a slow ^{201}Tl WR parameter in assessments using conventional Anger-type gamma cameras.^{1,5–8}

D-SPECT, which is a dedicated cardiac gamma camera equipped with semiconductor detectors made of cadmium-zinc-telluride (CZT), is clinically used in limited hospitals, but the usefulness of a slow ^{201}Tl WR for detecting CAD in the multi-vessel group using a simultaneous acquisition stress ^{201}Tl /rest $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dual-isotope MPS protocol (SDI protocol) and D-SPECT has not been previously reported.⁹

The aims of this study were: (1) to define an appropriate ^{201}Tl WR cut-off value for detecting CAD in the multi-vessel group; and (2) to determine the clinical usefulness of a slow ^{201}Tl WR parameter in comparison to stress perfusion assessments for detecting CAD in the multi-vessel group. We focused on patients with mild ischemia ($2 \leq \text{SDS} \leq 7$) because a balanced reduction of MPS findings,

Received August 18, 2021; revised manuscript received March 2, 2022; accepted March 11, 2022; J-STAGE Advance Publication released online April 20, 2022 Time for primary review: 18 days

Department of Cardiology (S.S., N.M., A.M., K.K., Y.S.), Department of Radiology (Y.A.), Nihon University Hospital, Tokyo; Division of Cardiology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine, Tokyo (S.Y., Y.O.), Japan

Mailing address: Naoya Matsumoto, MD, Department of Cardiology, Nihon University Hospital, 1-6 Kanda Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8309, Japan. E-mail: matsumoto.naoya@nihon-u.ac.jp

All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: cj@j-circ.or.jp

ISSN-1346-9843



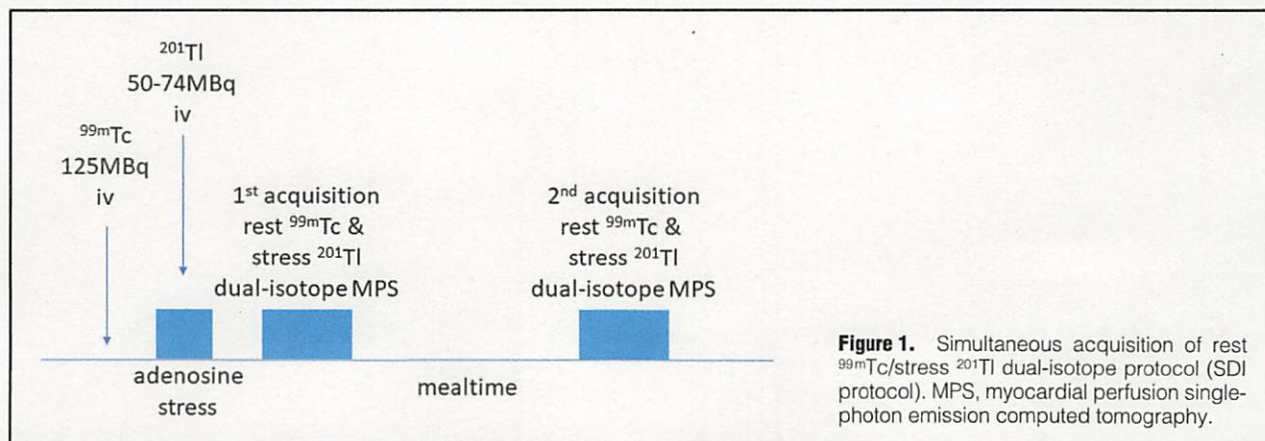


Figure 1. Simultaneous acquisition of rest ^{99m}Tc/stress ²⁰¹Tl dual-isotope protocol (SDI protocol). MPS, myocardial perfusion single-photon emission computed tomography.

which could lead to false-negative results, is more likely in cases with mildly abnormal MPS findings. Conversely, in patients with severe and extensive ischemia, the observation of multiple perfusion defects would easily predict the presence of ischemia in multiple coronary arteries.

Methods

Patient Population

Ninety-one consecutive patients who underwent stress MPS for the diagnosis of CAD between April 2016 and December 2018 at Nihon University Hospital were enrolled. Each patient had undergone invasive coronary angiography (CAG) or coronary computed tomography angiography (CCTA) within 3 months after MPS to evaluate their CAD. Patients aged <20 years or with a history of prior myocardial infarction and coronary artery bypass graft surgery were excluded from the study. Caffeine intake was prohibited for 24 h before the study, and the patients were instructed fast before visiting the hospital. This study was approved by an independent review board committee of Nihon University Hospital (IRB No. 20210402).

Stress MPS Protocol

An outline of the simultaneous acquisition dual-isotope (SDI) protocol for stress MPS reported by Makita et al is shown in **Figure 1**.⁹ Briefly, patients were injected with 125MBq of ^{99m}Tc-tetrofosmin (Nihon Medi-Physics, Tokyo, Japan) or ^{99m}Tc-methoxy isobutyl isonitrile (MIBI; Fujifilm Toyama Chemical, Tokyo, Japan) to visualize myocardial perfusion during a resting state. Then, the patients underwent 6 min of vasodilator stress using an adenosine infusion (120 μg/kg/min; Fujifilm Toyama Chemical, Tokyo, Japan). At 3 min after the start of the adenosine infusion, 50–74 MBq of ²⁰¹Tl was injected to visualize myocardial perfusion during stress. Subsequently, the first simultaneous rest ^{99m}Tc/stress ²⁰¹Tl acquisition performed in patients who were in an upright position was initiated using D-SPECT. After a meal break for 60–120 min to enable ²⁰¹Tl redistribution, a second acquisition of the SDI protocol was performed. The acquisition time was determined based on the gamma-ray count for the left ventricle, and the target count values were set at more than 1 mega count.

Photopeak Calibration

The subtraction of photo-energy crosstalk between ^{99m}Tc

and ²⁰¹Tl is a major problem in the SDI protocol; however, the higher energy resolution of CZT detectors compared with conventional Anger-type gamma cameras, enables the use of narrower energy windows to reduce the influence of down-scatter. Moreover, the iterative deconvolution method described by Kacperski et al has been used for down-scatter correction in D-SPECT.¹⁰ The method utilizes the triple energy window method and a scattering model based on the spatial and spectral distribution of projection counts in multiple photoelectric peak windows.

Acquisition Protocol and Image Reconstruction

A 10-s initial scan was performed to determine the location of the left ventricle and to define the range of the scan angles for each detector. The scan time was determined in accordance with the ²⁰¹Tl count. Each image dataset consisted of 120 projections per detector. The reconstruction was performed using the successive approximation method and the proprietary Broadview reconstruction algorithm (Spectrum Dynamics Medical, Caesarea, Israel). Short axis, horizontal, and vertical long axis SPECT images were generated using Autoquant software (Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, USA).

Calculation of WR and Time Correction

The absolute values of the mean count number in a 17-segment model of the left ventricle were obtained using Heart Risk View software (Nihon Medi-Physics, Tokyo, Japan).^{11,12} The calculation of the ²⁰¹Tl WR using a conventional Anger-type gamma camera requires the use of a constant acquisition time (~15 min) and imaging interval (3–4 h) between the first and second acquisitions. However, the acquisition time and the imaging interval can vary because of the gamma ray count-based acquisition using D-SPECT. Therefore, the first and second acquisition times and the imaging interval had to be unified relative to the WR (%/h) obtained using a conventional Anger-type gamma camera using the following formulas.

<WR calculation formula for use with a conventional Anger-type gamma camera>

$$\text{WR (\%/h)} = \frac{(\text{mean stress } ^{201}\text{Tl count}) - (\text{mean rest } ^{201}\text{Tl count})}{(\text{mean stress } ^{201}\text{Tl count})} \times 100 / \text{imaging interval}$$

	Multi-vessel group (n=25)	0–1 vessel group (n=66)	P value
Age (years)	69±10	69±9	ns
Male sex (%)	19 (76.0)	49 (74.2)	ns
Body weight (kg)	66±11	63±10	ns
BMI (kg/m ²)	25.4±2.6	23.6±3.1	<0.05
HD (%)	6 (24.0)	6 (9.1)	ns
Coronary risk factors (%)			
Hypertension	19 (76.0)	45 (68.2)	ns
Diabetes mellitus	17 (68.0)	21 (31.8)	<0.05
Dyslipidemia	12 (48.0)	29 (43.9)	ns
Current smoking	2 (8.0)	7 (10.6)	ns
Medications			
ACEi	0	0	
ARB (%)	14 (56.0)	29 (43.9)	ns
Ca blocker (%)	11 (44.0)	31 (47.0)	ns
β-blocker (%)	4 (16.0)	224 (36.4)	ns
Statin (%)	14 (56.0)	21 (31.8)	ns

Values are presented as mean±SD or n (%). ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; BMI, body mass index; HD, hemodialysis; ns, not significant.

	Multi-vessel group (n=25)	0–1 vessel group (n=66)	P value
SSS	7 [5, 11]	1 [0, 4]	<0.00001
SRS	0 [0, 1]	0 [0, 0]	<0.0001
SDS	7 [3, 9]	1 [0, 3.75]	<0.0001
Stress LVEF (%)	66.7±11.7	64.5±13.5	ns
Rest LVEF (%)	68.9±13.4	68.3±14.0	ns
ΔEF (%)	2.24±4.80	3.85±4.62	ns
TID ratio	1.15±0.10	1.11±0.13	ns

Values are presented as the median [25th percentile, 75th percentile] or n (%) for SSS, SRS and SDS. LVEF and TID ratio data are expressed as mean±standard deviation. ΔEF, Δ ejection fraction=stress LVEF–rest LVEF; LVEF, left ventricular ejection fraction; ns, not significant; SDS, summed difference score; SRS, summed rest score; SSS, summed stress score; TID, transient ischemic dilatation.

<WR calculation formula for use with D-SPECT>

$$\text{WR (\%/h)} = \frac{(\text{mean stress } ^{201}\text{Tl count}) - (\text{mean rest } ^{201}\text{Tl count}) \times \frac{\text{1st acquisition time (min)}}{\text{2nd acquisition time (min)}}}{(\text{mean stress } ^{201}\text{Tl count})} \times 100 / \text{imaging interval}$$

Image Interpretation

MPS images were scored semi-quantitatively by 2 experienced readers using a 17-segment model of the left ventricle and a 5-point scale (0, normal uptake; 1, mildly reduced uptake; 2, moderately reduced uptake; 3, severe reduced uptake; 4, almost no uptake).¹³ When the image interpretation differed, a consensus was reached between the 2 doctors. In this model, the left anterior descending coronary artery (LAD) territory consisted of 7 segments (Segments 1, 2, 7, 8, 13, 14, and 17), the left circumflex coronary artery (LCX) territory consisted of 5 segments (Segments 5, 6, 11, 12, and 16), and the right coronary artery (RCA) territory consisted of 5 segments (Segments 3, 4, 9, 10, and 15).¹⁴ The summed stress score (SSS), the summed rest

score (SRS), and the summed difference score (SDS) were calculated according to methods previously described by Berman et al.¹⁵ The presence of myocardial ischemia was defined as SDS ≥2 in the corresponding coronary territory.

A balanced reduction of myocardial perfusion is usually seen in patients with mild ischemia.^{16,17} In patients with moderate to severely abnormal MPS findings (SDS ≥8), a perfusion assessment using MPS alone would be sufficient for the detection of multi-vessel disease; however, to determine the threshold of SDS at which a slow WR would be useful, we analyzed the patient groups with moderate to mild ischemia.

CAG and CCTA Interpretation

All patients underwent CAG or CCTA within 3 months after the stress MPS examination. Significant coronary stenosis was defined as ≥75% stenosis in the main coronary artery and ≥50% stenosis in the left main trunk. Small vessels with a narrow perfusion area and peripheral lesions were excluded from the definition of significant CAD. We categorized significant CAD into 2 groups as follows: a

No coronary artery disease	n=38
1 vessel disease	n=28 (%)
LAD	12 (42.9)
LCX	7 (25.0)
RCA	9 (32.1)
2 vessel disease	n=12 (%)
LAD and RCA	2 (16.7)
LAD and LCX	3 (25.0)
LCX and RCA	7 (58.3)
3 vessel or LMT disease	n=13

Data are presented as n (%). LAD, left anterior descending coronary artery; LCX, left circumflex coronary artery; LMT, left main trunk coronary artery; RCA, right coronary artery.

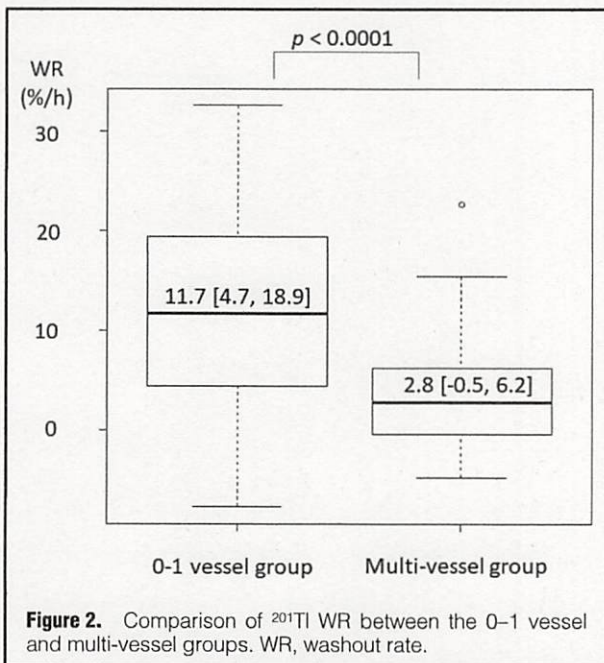


Figure 2. Comparison of ²⁰¹Tl WR between the 0–1 vessel and multi-vessel groups. WR, washout rate.

multi-vessel group (≥2 significant stenoses or a left main trunk lesion) and a 0–1 vessel group (no significant stenosis or stenosis in 1 vessel).

Statistical Analysis

EZ-R software was used for the statistical analysis.¹⁸ Continuous variables were expressed as the mean ± SD or the median [25th percentile, 75th percentile]. An unpaired t-test, Mann-Whitney U-test, and Fisher’s exact test were used to compare the multi-vessel group and the 0–1 vessel group. Statistical significance was defined as P<0.05. A receiver operating characteristic (ROC) curve was used to describe the WR cut-off value for the diagnosis of CAD in the multi-vessel group. The ROC analysis for the detection of CAD in the multi-vessel group was performed in patients with moderate to mild ischemia, and the area under the curve (AUC) was compared between a slow WR and perfusion assessments. The range of SDS was varied as 2≤SDS≤4, 2≤SDS≤5, 2≤SDS≤6, 2≤SDS≤7, 2≤SDS≤8, 2≤SDS≤9, 2≤SDS≤10, 2≤SDS≤11 and 2≤SDS≤12. The

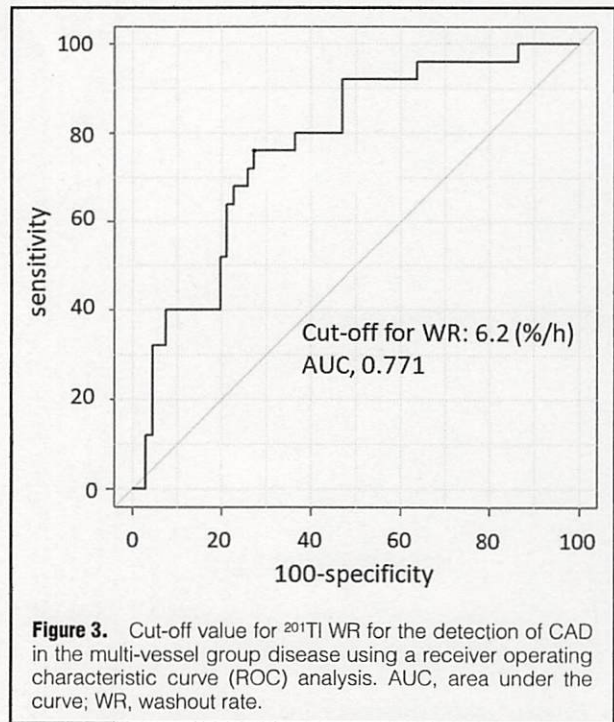


Figure 3. Cut-off value for ²⁰¹Tl WR for the detection of CAD in the multi-vessel group disease using a receiver operating characteristic curve (ROC) analysis. AUC, area under the curve; WR, washout rate.

results were compared with perfusion assessments in each range and a slow WR.

Results

Patient Background Characteristics

The patient background characteristics of the multi-vessel and 0–1 vessel groups are shown in **Table 1**. The multi-vessel group had a significantly higher BMI and prevalence of diabetes mellitus than the 0–1 vessel group (25.4±2.6 vs. 23.6±3.1 kg/m², P<0.05; and 68.0 vs. 31.8%, P<0.05).

Myocardial Perfusion and Gated Assessment

The median SSS, SRS and SDS values, mean stress left ventricular ejection fraction (LVEF), rest LVEF, ΔEF and transient ischemic dilatation (TID) ratio are shown in **Table 2**. The SDS was higher in the multi-vessel group than in the 0–1 vessel group (7 vs. 1, P<0.0001).

CAG and CCTA Findings

All the patients underwent invasive CAG or CCTA because of significant ischemia or at the decision of their physician. The number of cases with significant CAD and the frequency are shown in **Table 3**. Thirty-eight patients did not have significant coronary stenosis. Twenty-eight patients (LAD, 42.9%; LCX, 25.0%; RCA, 32.1%) had 1-vessel disease, 12 patients (LAD and RCA, 16.7%; LAD and LCX, 25.0%; LCX and RCA, 58.3%) had 2-vessel disease, and 13 patients had 3-vessel disease or left main trunk lesions.

Acquisition Time and Imaging Interval

Regarding the median acquisition time and imaging interval, no significant differences in the first acquisition time, the second acquisition time, or the imaging interval were seen between the multi-vessel group and the 0–1 vessel

group (9.05 [8.05, 10.0] vs. 9.13 [8.01, 10.81] min, P=ns; 9.90 [9.05, 13.66] vs. 12.20 [9.13, 14.89] min, P=ns; and 81.0 [76, 104.0] vs. 96.5 [79, 112.5] min, P=ns).

WR Findings

The median WR was defined as the WR of the global left ventricle. The median WR of the multi-vessel group was significantly lower than that of the 0–1 vessel group (11.7 vs. 2.8%/h, P<0.0001) (Figure 2). Because the WR cut-off value for discriminating the multi-vessel group using a ROC analysis was calculated to be 6.2%/h, we defined <7%/h as indicating a slow ²⁰¹Tl WR suggestive of the multi-vessel group (Figure 3). The sensitivity and specificity for the WR being <7%/h in diagnosing the multi-vessel group was 76% and 71%, respectively.

The ROC analyses used to discriminate the multi-vessel group according to a slow WR or perfusion assessment (SDS) are shown in Table 4. A slow WR parameter in comparison to the SDS results was useful for the diagnosis of multi-vessels in patients with mild ischemia (2≤SDS≤7, P<0.05); however, its diagnostic performance was not statistically significant in another subset. In addition, a slow WR parameter consistently showed high diagnostic performance for the diagnosis of multi-vessels in the patient group.

Representative Case

A 70-year-old woman with angina pectoris showed mild ischemia (SDS=3) in the mid-to-distal anteroseptal wall extending to the apex (Figure 4, arrows). Her WR of ²⁰¹Tl was as low as 4.9%/h, and CAG revealed disease in 3 vessels (LAD segment (seg.) 6, 90% stenosis; LCX seg. 13, 99% stenosis; and RCA seg. 4AV, 90% stenosis).

Table 4. AUCs in ROC Analyses		
	AUC	P value
WR <7%/h vs. 2≤ SDS ≤4	0.736 vs. 0.504	<0.01
WR <7%/h vs. 2≤ SDS ≤5	0.736 vs. 0.508	<0.01
WR <7%/h vs. 2≤ SDS ≤6	0.736 vs. 0.513	<0.01
WR <7%/h vs. 2≤ SDS ≤7	0.736 vs. 0.558	<0.05
WR <7%/h vs. 2≤ SDS ≤8	0.736 vs. 0.583	ns
WR <7%/h vs. 2≤ SDS ≤9	0.736 vs. 0.623	ns
WR <7%/h vs. 2≤ SDS ≤10	0.736 vs. 0.643	ns
WR <7%/h vs. 2≤ SDS ≤11	0.736 vs. 0.663	ns
WR <7%/h vs. 2≤ SDS ≤12	0.736 vs. 0.695	ns

AUC, area under the curve; ns, not significant; ROC, receiver operating characteristic; WR, washout rate.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to confirm the usefulness of a slow WR parameter in the SDI protocol for D-SPECT. A slow ²⁰¹Tl WR parameter in comparison to perfusion assessments of ischemic myocardium successfully improved the detection of CAD in the multi-vessel group in patients with mild ischemia. Furthermore, a perfusion assessment alone might be insufficient to detect CAD in the multi-vessel group in patients with mild ischemia, as suggested by the lower AUCs for the SDS alone findings (ranging from 0.504 for 2≤ SDS ≤4 to 0.558 for 2≤ SDS ≤7), as shown in Table 4.

The median ²⁰¹Tl WR of the multi-vessel group was 2.8%/h in the present study, which was lower than that found in a previous report (10.6%/h).¹⁹ A ²⁰¹Tl WR cut-off value of <7%/h was capable of clinically discriminating the

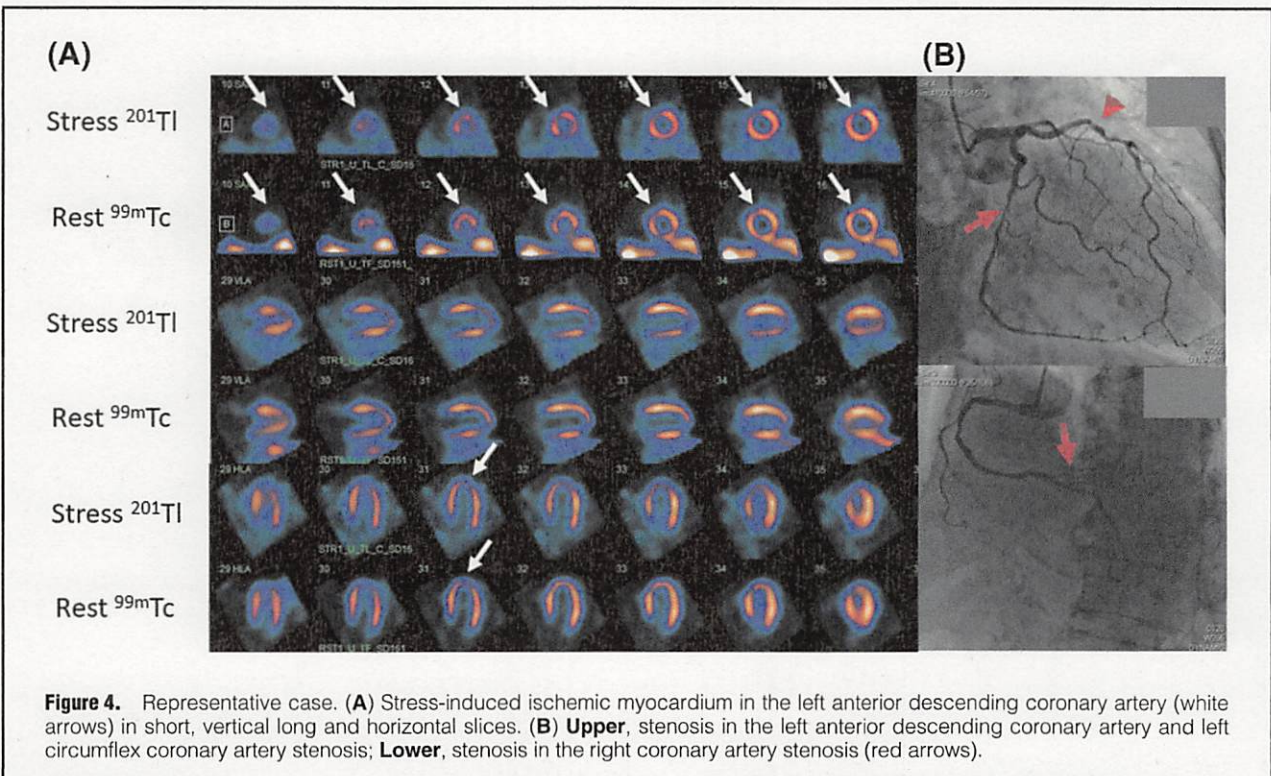


Figure 4. Representative case. (A) Stress-induced ischemic myocardium in the left anterior descending coronary artery (white arrows) in short, vertical long and horizontal slices. (B) Upper, stenosis in the left anterior descending coronary artery and left circumflex coronary artery stenosis; Lower, stenosis in the right coronary artery stenosis (red arrows).

multi-vessel group from the 0–1 vessel group. Because overlooking the presence of multi-vessel CAD and left main trunk stenosis is a common concern, we recommend the use of a slow ^{201}Tl WR parameter in comparison to perfusion assessments, as this measure can be easily calculated in the SDI protocol. Berman et al previously reported the utility for detecting left main trunk CAD.¹⁷ A low ejection fraction of the left ventricle, multiple perfusion defects, increased lung uptake of isotopes, abnormal wall motion and TID were significant parameters for the detection of left main trunk lesions in their study. Of note, Berman et al assessed the lung uptake of ^{201}Tl at rest using rest ^{201}Tl /stress $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI planar imaging. In the present study, however, we examined the usefulness of a slow ^{201}Tl WR parameter for the detection of multi-vessel CAD as well as left main trunk stenosis.

This difference in the median ^{201}Tl WR between the present and previous reports can be explained by: (1) the difference in SPECT protocols (the SDI protocol requires cross-talk correction from the $^{99\text{m}}\text{Tc}$ to ^{201}Tl windows); (2) the difference in the imaging interval (a shorter imaging interval might cause a smaller ^{201}Tl WR between the first and second acquisitions); (3) the absence of decay correction for $^{99\text{m}}\text{Tc}$ using iterative deconvolution correction; and (4) the application of vasodilator stress only in the present study (exercise and vasodilator stress were both included in the previous report).^{8,10,19} Exercise stress tests can be difficult for elderly patients to undergo, and so vasodilator stress tests might be more appropriate for elderly patients. Therefore, the ^{201}Tl WR during vasodilator stress tests might be more important than in situations where exercise stress tests are also performed. In addition, the WR is reportedly correlated with the coronary flow reserve (CFR) during vasodilator stress tests, possibly making vasodilator stress more suitable than exercise stress for the prediction of CFR.⁷

In a previous study, Sharir et al reported that reducing stress LVEF and TID are useful in diagnosing multi-vessel CAD and left main trunk stenosis, but none of these measures were found to be significant in the present study.²⁰ There were no significant differences in stress LVEF, rest LVEF, ΔEF and TID ratio between the multi-vessel and 0–1 vessel groups. The reason for this may be that all patients in this study underwent vasodilator stress using an adenosine infusion. Although vasodilator stress increases coronary blood flow, it does not necessarily induce myocardial ischemia or post-stress myocardial stunning instead of CFR. Xu et al reported that TID was more frequently observed in patients with moderate to severe perfusion abnormality in comparison to our population that had normal or mild perfusion abnormality.²¹ Therefore, measurement of WR may be a more favorable indicator for diagnosis of multi-vessel CAD than ΔEF or TID ratio in cases of vasodilator stress.

In Table 2, there was a significant difference in the median SRS between the multi-vessel and 0–1 vessel groups, even though the median SRS was 0. Fourteen out of 25 patients (56%) in the multi-vessel group and 61 out of 66 patients (92%) in the 0–1 vessel group had SRS=0, which may be due to the significantly lower number of patients in the multi-vessel group. This may be because there were significantly fewer cases of CAD in the multi-vessel group.

In this study, there were a total of 12 patients with a WR <0%/h, 4 of which were in the 0–1 vessel group and 8 of which were in the multi-vessel group. Regarding the 8

patients in the multi-vessel group, previous reports have shown that a negative WR suggests severe stenosis of the coronary arteries and is useful as an adjunct diagnosis for multi-vessel disease. Therefore, it is usually possible to have a negative WR in the multi-vessel group. In 2 of the 4 patients in the 0–1 vessel group, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI was used as a tracer at resting perfusion, and extracardiac accumulation was observed. The problem with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI is that it has been reported to cause extracardiac accumulation at rest. As the $^{99\text{m}}\text{Tc}$ agent is excreted from the hepatobiliary system, it may cause a high extracardiac accumulation adjacent to the heart. The extracardiac uptake of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI in the liver at rest may disrupt the stress count of ^{201}Tl in the SDI protocol. Actually, Johansen et al documented that changes between the first and second perfusion assessment with and without extracardiac uptake of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ may affect the ^{201}Tl WR.²²

Another important finding of this study was that a slow ^{201}Tl WR parameter was useful for the diagnosis of CAD in the multi-vessel group in patients with mild ischemia. Patients with moderate to severe ischemia sometimes exhibit multiple perfusion defects, which naturally suggests the presence of multi-vessel disease. To avoid underestimating the presence of CAD in the multi-vessel group, however, other information on the presence of a slow ^{201}Tl WR might be necessary for patients with mild ischemia, and might play a more important role than it would in patients with moderate to severe ischemia (SDS ≥ 8).

Dual-isotope imaging is not usually recommended for MPS because of the higher radiation exposure; however, the high sensitivity to gamma ray counts of semi-conductor gamma cameras allows the SDI protocol to be used with a lower radiation exposure and a shorter imaging time, compared with conventional Anger-type gamma cameras. According to a survey conducted in 2016, the ratio of the utilization of ^{201}Tl and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ in Japan was approximately 1:1, and the utilization of ^{201}Tl was higher in Japan than it was in Europe or the United States.²³ Both ^{201}Tl and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ agents are unique, but ^{201}Tl has a long half-life and an increased exposure, compared with $^{99\text{m}}\text{Tc}$. In contrast, the detection sensitivity in the ischemic myocardium is known to be higher because of good myocardial blood flow tracking and a high myocardial extraction fraction.²⁴

According to the IAEA Nuclear Cardiology Protocols Cross-Sectional Study (INCAPS) study, to optimize radiation exposure, ^{201}Tl should not be used for patients aged <70 years.²⁵ In addition, the American College of Cardiology has proposed that an exposure dose of >50% for all examinations be $\leq 9\text{mSv}$ per test.²⁶ However, semi-conductor gamma cameras enable radiation exposure from ^{201}Tl to be reduced because of their high sensitivity. The minimum usage is 50MBq of ^{201}Tl and 125MBq of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ in the SDI protocol, for a total of 8.0mSv/test; this exposure dose is <9mSv. In future, if the ^{201}Tl dose can be adjusted according to body weight, it might be possible to further reduce the radiation exposure dose in some cases.

Study Limitations

Regarding the time correction for the WR (%/h), the conventional imaging protocol using ^{201}Tl used a 3- to 4-hour imaging interval; however, the imaging interval of the SDI protocol is shortened to approximately 1.3–1.7h. The transfer of ^{201}Tl from the circulatory blood flow to the myocardium is regulated by sodium/potassium channels; however, this relatively short imaging interval might not be sufficient

to fully investigate the effect of ^{201}Tl WR in ischemic myocardium. The ^{201}Tl WR in ischemic myocardium is delayed and may have a negative WR value.^{5,8} Functional coronary stenosis evaluated using the fractional flow reserve during invasive CAG can sometimes differ from anatomical stenosis. However, Di Carli et al reported an association between anatomical coronary stenosis and CFR, as evaluated in a vasodilator and a positron emission tomography study.²⁷ Therefore, anatomical coronary stenosis is still used for evaluating functional ischemia.

The rate of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI use at rest perfusion was in 4 of 25 patients in the multi-vessel group and 25 of 66 patients in the 0–1 vessel group (16% vs. 38%, $P=\text{ns}$). Extra cardiac accumulation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ might disrupt the ^{201}Tl WR in the 0–1 vessel group patients and a cause larger variation of WR (Figure 2).

Conclusions

A slow ^{201}Tl WR parameter in comparison to perfusion assessments improved the diagnostic accuracy of detecting multi-vessel CAD and left main trunk stenosis in patients with mild ischemia.

Disclosures

The authors have no conflicts of interest to declare.

Sources of Funding

This study received no specific funding.

IRB Information

This study was approved by an independent review board committee of the Nihon University Hospital (IRB No. 20210402).

References

1. Yamagishi M, Tamaki N, Akasaka T, Ikeda T, Ueshima K, Uemura S, et al. JCS 2018 guideline on diagnosis of chronic coronary heart diseases. *Circ J* 2021; 85: 402–572.
2. Lesser JR, Bae R, Flygenring B, Sharkey SS, Lindberg J, Schwartz RS. Balanced myocardial ischaemia: A case of “ormal” stress $\text{Tc}99$ sestamibi scan and diagnosis. *Heart* 2005; 91: e53.
3. Baqi A, Ahmed I, Nagher B. Multi vessel coronary artery disease presenting as a false negative myocardial perfusion imaging and true positive exercise tolerance test: A case of balanced ischemia. *Cureus* 2020; 12: e11321.
4. Aarnoudse WH, Botman KJ, Pijls NH. False-negative myocardial scintigraphy in balanced three-vessel disease, revealed by coronary pressure measurement. *Int J Cardiovasc Intervent* 2003; 5: 67–71.
5. Bateman TM, Maddahi J, Gray RJ, Murphy FL, Garcia EV, Conklin CM, et al. Diffuse slow washout of myocardial thallium-201: A new scintigraphic indicator of extensive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 55–64.
6. Yonezawa Y, Hamashige N, Doi Y, Ozawa T, Odawara H, Takata J, et al. Significance of diffuse slow washout in dipyridamole loading thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy. *Kaku Igaku* 1991; 28: 355–360 [in Japanese].
7. Tamoto S, Ishihara T, Kojima S, Hosokawa H, Ohkubo T, Ohtuji S, et al. Assessment of the severity of coronary artery disease by thallium-201 washout rate after dipyridamole infusion: A coronary hemodynamic and metabolic study. *Jpn Circ J* 1995; 59: 11–22.
8. Yamada M, Chikamori T, Doi Y, Yonezawa Y, Seo H, Maeda T, et al. Negative washout rate of myocardial thallium-201: A specific marker for high grade coronary artery narrowing. *Jpn Circ J* 1992; 56: 975–982.
9. Makita A, Matsumoto N, Suzuki Y, Hori Y, Kuronuma K, Yoda S, et al. Clinical feasibility of simultaneous acquisition rest $^{99\text{m}}\text{Tc}$ /stress ^{201}Tl dual-isotope myocardial perfusion single-photon emission computed tomography with semiconductor camera. *Circ J* 2016; 80: 689–695.
10. Kacperski K, Erlandsson K, Ben-Haim S, Hutton BF. Iterative deconvolution of simultaneous $^{99\text{m}}\text{Tc}$ and ^{201}Tl projection data measured on a CdZnTe-based cardiac SPECT scanner [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Phys Med Biol* 2011; 56: 1397–1414.
11. Fuchs S, Satler LF, Kornowski R, Okubagzi P, Weisz G, Baffour R, et al. Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease: A feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1721–1724.
12. Sakatani T, Shimoo S, Takamatsu K, Kyodo A, Tsuji Y, Mera K, et al. Usefulness of the novel risk estimation software, Heart Risk View, for the prediction of cardiac events in patients with normal myocardial perfusion SPECT. *Ann Nucl Med* 2016; 30: 716–721.
13. Berman DS, Kiat H, Friedman JD, Wang FP, van Train K, Matzer L, 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: 1455–1464.
14. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105: 539–542.
15. Berman DS, Kang X, Van Train KF, Lewin HC, Cohen I, Areeda J, et al. Comparative prognostic value of automatic quantitative analysis versus semiquantitative visual analysis of exercise myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1987–1995.
16. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: Differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 535–543.
17. Berman DS, Kang X, Slomka PJ, Gerlach J, de Yang L, Hayes SW, et al. Underestimation of extent of ischemia by gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with left main coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2007; 14: 521–528.
18. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZ’ for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452–458.
19. Ishihara M, Onoguchi M, Shibutani T. An exploratory study of washout rate analysis for thallium-201 single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging using cadmium zinc telluride detectors. *Mol Imaging* 2018; 17: 1536012118782322.
20. Sharir T. Transient ischemic dilation: An old but not obsolete marker of extensive coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2018; 25: 738–741.
21. Xu Y, Arsanjani R, Clond M, Hyun M, Lemley M Jr, Fish M, et al. Transient ischemic dilation for coronary artery disease in quantitative analysis of same-day sestamibi myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2012; 19: 465–473.
22. Johansen A, Lomsky M, Gerke O, Edenbrandt L, Johansson L, Hansen G, et al. When is reacquisition necessary due to high extracardiac uptake in myocardial perfusion scintigraphy? *EJNMMI Res* 2013; 3: 20.
23. Otsuka R, Kubo N, Miyazaki Y, Kawahara M, Takaesu J, Fukuchi K. Current status of stress myocardial perfusion imaging pharmaceuticals and radiation exposure in Japan: Results from a nationwide survey. *J Nucl Cardiol* 2017; 24: 1850–1855.
24. Field JM, Hazinski MF, Sayre MR, Chameides L, Schexnayder SM, Hemphill R, et al. Part 1: Executive summary: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [Review]. *Circulation* 2010; 122: S640–S656.
25. Einstein AJ, Pascual TN, Mercuri M, Karthikeyan G, Vitola JV, Mahmarian JJ, et al. Current worldwide nuclear cardiology practices and radiation exposure: Results from the 65 country IAEA Nuclear Cardiology Protocols Cross-Sectional Study (INCAPS). *Eur Heart J* 2015; 36: 1689–1696.
26. Cerqueira MD. Diagnosis and prognosis of coronary artery disease: PET is superior to SPECT: Con. *J Nucl Cardiol* 2010; 17: 678–682.
27. Di Carli M, Czernin J, Hoh CK, Gerbaudo VH, Brunken RC, Huang SC, et al. Relation among stenosis severity, myocardial blood flow, and flow reserve in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995; 91: 1944–1951.

半導体検出器搭載ガンマカメラを用いた安静時 ^{99m}Tc /負荷時 ^{201}Tl SPECT 同時収集プロトコールにおける多枝冠動脈病変検出における ^{201}Tl 洗い出し率低下の臨床的有用性

須貝昌之助¹⁾、松本直也¹⁾、槇田綾乃¹⁾、黒沼圭一郎¹⁾、鈴木康之¹⁾、依田俊一²⁾、奥村恭男²⁾、天野康雄³⁾

1) 日本大学病院循環器内科

2) 日本大学医学部附属板橋病院循環器内科

3) 日本大学病院放射線科

要約

背景: 冠動脈疾患 (coronary artery disease: CAD) を検出するための負荷心筋血流(single-photon emission computed tomography: SPECT)検査の診断精度は、多枝病変または左冠動脈主幹部病変 (両方併せて多枝病変群とします) において、左室内の心筋血流がほぼ均一に低下することで心筋血流の相対評価が困難となる現象により低下することが知られている。本研究では、安静時 ^{99m}Tc /負荷時 ^{201}Tl の2核種同時収集プロトコールを用いた心筋血流 SPECT (myocardial perfusion SPECT: MPS) を施行した患者において ^{201}Tl 洗い出し率 (washout rate: WR) を用いた時の多枝病変診断精度を心筋血流評価単独での診断精度と比較検討した。

方法と結果: 本研究では、MPS 後3ヶ月以内に血管造影を行った患者91名を対象とした。心筋虚血 (summed difference score: SDS) と WR による多枝病変診断能に関して、曲線下面積 (AUC) を用いて比較検討した。軽度心筋虚血をしめす患者 ($2 \leq \text{summed difference score [SDS]} \leq 7$) において、 $\text{WR} < 7\%/h$ は SDS による評価と比較し有意に高値を示した (AUC, 0.736 vs. 0.504-0.558, P value: $< 0.01-0.05$)。

結論: 多枝病変を有する軽度虚血患者において、WR の低下は有意狭窄 CAD の検出能を向上させた。

略号

Coronary artery disease: CAD

Coronary angiography: CAG

Coronary computed tomography angiography: CCTA

Single-photon emission computed tomography: SPECT

The Japanese circulation society: JCS

Myocardial perfusion SPECT: MPS

Washout rate: WR

Cadmium Zinc Telluride: CZT

Simultaneous acquisition dual-isotope: SDI

Summed difference score: SDS

Percutaneous coronary intervention: PCI

Institutional review board: IRB

Methoxy isobutyl isonitrile: MIBI

Left anterior descending coronary artery: LAD

Left circumflex coronary artery: LCX

Right coronary artery: RCA

Summed stress score: SSS

Summed rest score: SRS

Transient ischemic dilation: TID

Standard deviation: SD

Receiver operating characteristic: ROC

Area under the curve: AUC

Body mass index: BMI

Diabetes mellitus: DM

Left ventricular ejection fraction: LVEF

Δ Ejection fraction: Δ EF

Left main trunk: LMT

Coronary flow reserve: CFR

International Atomic Energy Agency: IAEA

IAEA Nuclear Cardiology Protocols Cross-Sectional Study: INCAPS

Positron emission tomography: PET

はじめに

虚血性心疾患は安定狭心症、不安定狭心症、急性心筋梗塞の大きく3つに大別される。そのうち、安定狭心症に関しては負荷心筋 SPECT が有用であり、有意な冠動脈疾患 (Coronary artery disease: CAD) を検出する有用な診断法として確立している。冠動脈の評価には他に冠動脈コンピュータ断層撮影(Coronary computed tomography angiography: CCTA) や冠動脈造影(Coronary angiography: CAG)での診断方法があるが、CCTA や CAG は解剖学的評価であるのに対し、負荷心筋 SPECT は機能的虚血の判断が可能である。CAG と比較し非侵襲的であり、また CCTA では判定できない治療適応を負荷心筋 SPECT(Single-photon emission computed tomography)では診断することが可能である。日本循環器学会(The Japanese circulation society: JCS) 2018 の慢性冠動脈疾患の診断に関するガイドラインでは、クラス I のエビデンスとして、血行再建前に虚血心筋の存在を証明することが推奨されている。¹ 負荷心筋血流 SPECT は経静脈的に放射性同位元素(塩化タリウム：²⁰¹Tl, テクネチウム：^{99m}Tc など)を注射し、取り込まれた心筋から放射されるガンマ線を撮像して、ガンマ線カウントをコンピュータ処理し、心筋の血流を画像化する検査である。多枝または左主幹部 CAD (多枝病変群) の場合、心筋血流が均一に低下すること (balanced reduction) により負荷心筋血流 SPECT で偽陰性になることがある。この現象の理由の一つは、MPS による診断が相対的血流評価にとどまるため、多枝病変を有する患者において心筋血流が過小評価される可能性があることである。²⁻⁴

²⁰¹Tl は、ナトリウムカリウムチャンネルにより微小血管から心筋細胞へ供給される。正常心筋では ²⁰¹Tl の供給と排出が速く、虚血心筋では ²⁰¹Tl の供給と排出が遅くなる。したがって、多枝病変群の ²⁰¹Tl の洗い出し率(washout rate: WR)を計算することは、これらの症例の診断に役立つ可能性があり、これまでの報告では、従来の Anger 型ガンマカメラによる評価において、²⁰¹Tl WR の低下が有用であると報告されている。^{1, 5-8}

D-SPECT は、CZT (Cadmium Zinc Telluride) 半導体検出器を搭載した心臓専用ガンマカメラで、限られた病院で臨床的に使用されている。D-SPECT は日本全国で 16 台、そのうち東京都内には 4 台導入されている。解像度に関しては、中心空間分解能(中心部における近い距離にある 2 つの物体を 2 つと認識できる最小の距離)は D-SPECT で 8.6mm、従来型装置であるアンガーカメラで 15.3mm となっており、従来のカメラよりも解像度が約 2 倍に改善している。D-SPECT を用いた負荷時 ²⁰¹Tl/ 安静時 ^{99m}Tc 2 核種同時収集法

(SDI[Simultaneous acquisition dual-isotope]プロトコール)における多枝病変群検出に対する ²⁰¹Tl WR の低下の有用性については報告されていない。⁹

本研究の目的は、以下の通りである。(1) 多枝病変群における CAD 検出のための適切な ²⁰¹Tl WR カットオフ値を定義すること、(2) 多枝病変群における CAD 検出のための負荷血流評価と比較し、²⁰¹Tl WR の低下が臨床的に有用であるかどうかを判断することである。軽度の虚血患者 ($2 \leq \text{Summed difference score: SDS} \leq 7$) に焦点を当てたのは、MPS 所見が軽度の異常例では、偽陰性につながる可能性のある balanced reduction が起こりやすいため

である。血流評価のみの場合、軽度虚血に分類されることで治療方針が内服加療のみとされる可能性があるが、WRを計測することで多枝病変の見逃しを減らすことが可能となる。血流評価で軽度虚血の患者であっても、WRの低下を認めた場合には積極的に冠動脈の解剖学的評価(CCTAやCAG)などの検査の追加を推奨することが可能となる。逆に、重症で広範囲の虚血の患者では、複数の血流欠損を認めることで、複数の冠動脈に虚血が存在することが容易に予測される。

方法

・対象患者

2016年4月から2018年12月に日本大学病院でCAD診断のために負荷MPSを施行した連続91例の患者を登録した。対象症例は心電図異常や典型的胸痛症状、非典型的胸痛症、非心臓性胸痛、労作時呼吸困難のある患者、また過去に経皮的冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention: PCI)を施行されている患者の経過観察などのために負荷MPSを依頼された患者であり、CADの評価のため、MPS後3ヶ月以内に侵襲的CAGまたはCCTAを受けた。20歳未満、心筋梗塞の既往、冠動脈バイパス術の既往のある患者は除外した。心筋梗塞の既往の有無は心電図で異常Q波がないこと、心臓超音波検査で心筋の菲薄化が無いことを判断基準とした。PCI歴の有無は問わなかった。検査前24時間のカフェイン摂取を禁止し、絶食状態で来院するよう指示した。本研究は日本大学病院の独立審査委員会の承認を得た。(institutional review board: IRB 番号 20210402)

・負荷MPSプロトコール

Makitaらに報告された負荷MPSの2核種同時収集(SDIプロトコール)を図1に示した。⁹ まず、安静時の心筋血流を可視化するために125MBqの^{99m}Tc-tetrofosmin(日本メディフィジックス、東京)または^{99m}Tc-MIBI(富士フィルム富山化学、東京)を患者に投与する。実際には入院患者には^{99m}Tc-MIBI(methoxy isobutyl isonitrile)、外来患者には^{99m}Tc-tetrofosminを使用し、その後、アデノシン(120 μ g/kg/min; 富士フィルム富山化学、東京)投与による血管拡張性負荷を6分間行う。アデノシン注入開始3分後に、負荷時の心筋血流を可視化するため、50-74MBqの²⁰¹Tlを投与する。その後、D-SPECTを用い座位姿勢で患者の安静時^{99m}Tc/負荷時²⁰¹Tl同時撮影(SDIプロトコール)を開始する。²⁰¹Tlの再分布を得るために約60-120分の食事休憩の後、SDIプロトコールの2回目の撮影が行われる。撮影時間は左心室のガンマ線カウントにより決定し、目標カウント値は1Mカウント以上とした。

図 1

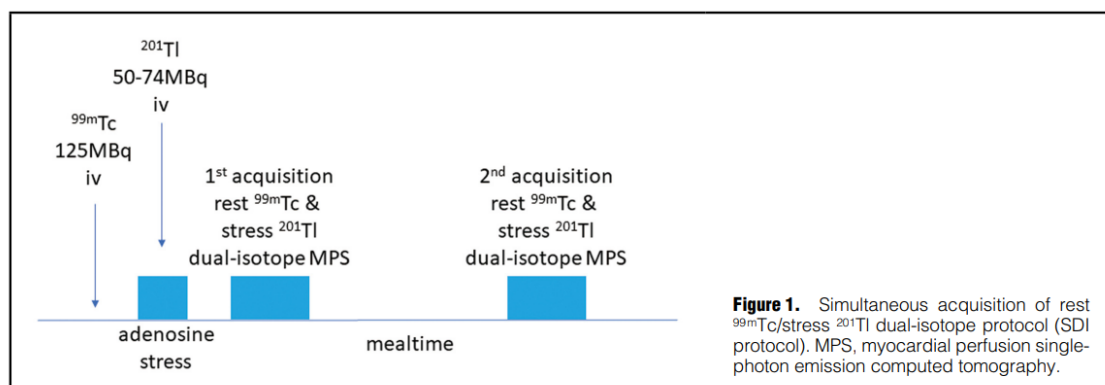


Figure 1. Simultaneous acquisition of rest ^{99m}Tc /stress ^{201}Tl dual-isotope protocol (SDI protocol). MPS, myocardial perfusion single-photon emission computed tomography.

・ フォトピークキャリブレーション

SDI プロトコールでは ^{99m}Tc と ^{201}Tl 間の光エネルギークロストークの減衰が大きな問題である。しかし、CZT 検出器は従来のアンガー型ガンマカメラに比べてエネルギー分解能が高いため、下方散乱の影響を低減するために狭いエネルギーウィンドウを使用することが可能である。さらに、Kacperski らによって開発された反復デコンボリューション法は、D-SPECT の下方散乱補正に使用されている。¹⁰ この方法は、トリプルエネルギーウィンドウ法と、複数の光電ピークウィンドウにおける投影カウントの空間・スペクトルの分布に基づく散乱モデルを利用したものである。

・ 撮影プロトコールと画像再構成

左心室の位置を決定し、各検出器のスキャン角度の範囲を定義するために、10 秒間の初期スキャンを実施した。スキャン時間はエネルギーの小さい ^{201}Tl のカウントに応じて決定された。各画像データセットは、各検出器につき 120 投影で構成された。再構成は、独自の Broadview 再構成アルゴリズム (Spectrum Dynamics Medical, Caesarea, Israel) を用いた逐次近似法によって行われた。短軸、水平、垂直の長軸 SPECT 画像は Autoquant ソフトウェア (Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, USA) によって描画された。

・ WR の算出と時間補正

左心室の 17 分割モデルにおける平均カウント数の絶対値は、Heart Risk View ソフトウェア (日本メディフィジックス, 東京, 日本) を用いて求めた。^{11,12} 従来の Anger 型ガンマカメラによる ^{201}Tl の WR の計算では、1 回目の撮影から 2 回目の撮影までの撮影時間 (約 15 分) と撮影間隔 (3~4 時間) が一定であった。しかし、D-SPECT ではガンマ線カウント収集による撮影のため、撮影時間や撮影間隔が変動する。そこで、従来の Anger 型ガンマカメラによる WR (%/h) と比較するために、1 回目と 2 回目の撮影時間、撮影間隔を以下の式で統一する必要がある。

<従来の Anger 型ガンマカメラにおける WR の計算式>

$$WR = \frac{(\text{負荷時平均 } ^{201}\text{Tl カウント}) - (\text{安静時平均 } ^{201}\text{Tl カウント})}{(\text{負荷時平均 } ^{201}\text{Tl カウント})} \times \frac{100}{\text{撮像間隔(分)}} (\%)$$

<DSPECT における WR の計算式>

$$WR = \frac{(\text{負荷時平均 } ^{201}\text{Tl カウント}) - (\text{安静時平均 } ^{201}\text{Tl カウント}) \times \frac{1 \text{ 回目の撮像時間(分)}}{2 \text{ 回目の撮像時間(分)}}}{(\text{負荷時平均 } ^{201}\text{Tl カウント})} \times \frac{100}{\text{撮像間隔(分)}} (\%)$$

・画像解釈

MPS 画像は、5 ポイントスケール・17セグメント法を使用し、2人の経験豊富な読影者が半定量的にスコアリングを行った(0: 通常の取り込み、1: やや低下した取り込み、2: 中等度に低下した取り込み、3: 高度に低下した取り込み、4: 取り込みなし)。¹³ 当院での SDI 法の読影結果の一致率は 90%以上と高い数値でありさらに読影結果が一致しない場合は両者の合意の上でスコアが決定された。このモデルでは、左前下行枝領域 (left anterior descending coronary artery: LAD) は 7セグメント (1、2、7、8、13、14、17)、左回旋枝領域 (left circumflex coronary artery: LCX) は 5セグメント (5、6、11、12、16)、右冠動脈領域 (right coronary artery: RCA) は 5セグメント (3、4、9、10、15) で構成されている。¹⁴ Summed stress score (SSS), Summed rest score (SRS), Summed difference score (SDS) は、Berman らによって以前に報告された方法に従って算出された。¹⁵ 心筋虚血の存在は、対応する冠動脈領域で $SDS \geq 2$ と定義した。

心筋血流の balanced reduction は、通常、最小または軽度の虚血 ($SDS : 2 \sim 8$) の患者で見られる。^{16,17} 中等度から重度の MPS 異常例 ($SDS \geq 9$) では、MPS による血流評価のみで多枝病変群の評価が可能であるため、軽度の虚血患者における有意な CAD の検出について、WR と SDS を比較検討した。

・CAG および CCTA の解釈

全例に負荷 MPS 施行後 3 ヶ月以内に CAG または CCTA を施行した。有意な冠動脈狭窄は主冠動脈で 75%以上の狭窄、左冠動脈主幹部で 50%以上の狭窄と定義した。灌流域の狭い小血管や末梢病変は有意な CAD から除外した。有意な CAD を多枝病変群 (2 枝以上の有意狭窄または左主幹部病変) と 0-1 枝病変群 (有意な狭窄なしまたは 1 血管の狭窄) に分類した。中隔枝、低形成の血管を灌流域の狭い小血管と定義した。また主冠動脈に関しては LAD セグメント 8、LCX セグメント 12・14、RCA セグメント 4 の中間部より末梢の狭窄を末梢病変と定義した。左主幹部は 2 枝分の領域であるが、左主幹部病変や 3 枝病変において一過性虚血性内腔拡大(transient ischemic dilation: TID)が陽性になるという報告から左主幹部病変と同等とし、3 枝病変に含めた。また WR の低下は心筋全体の細胞の機能低下によるものと考えられ、虚血領域の広さによって変化すると考えられる。そのため、2 枝病変を多枝病変群に含め、1 枝病変は 0-1 枝病変群とし、虚血範囲の広さで群別した。

・統計解析

統計解析には EZ-R ソフトウェアを使用した。¹⁸ 連続変数は平均値±SD (Standard deviation) または中央値および四分位値で表した。多枝病変群と 0-1 枝群の評価には、対応のない t 検定、Mann-Whitney U 検定、Fisher の正確検定を使用した。統計的有意性は $p<0.05$ とした。多枝病変群の診断における WR のカットオフ値を求めるために、Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線を使用した。軽度から中等度の虚血の患者を対象に、多枝病変群の CAD 検出のための ROC 解析を行い、曲線下面積 (Area under the curve: AUC) を WR の低下と血流評価との間で比較した。SDS の範囲は $2 \leq \text{SDS} \leq 4$, $2 \leq \text{SDS} \leq 5$, $2 \leq \text{SDS} \leq 6$, $2 \leq \text{SDS} \leq 7$, $2 \leq \text{SDS} \leq 8$, $2 \leq \text{SDS} \leq 9$, $2 \leq \text{SDS} \leq 10$, $2 \leq \text{SDS} \leq 11$, $2 \leq \text{SDS} \leq 12$ と変化させた。各範囲において血流評価と WR の低下で比較した。

結果

・患者背景の特徴

多枝病変群と 0-1 枝群の患者背景を表 1 に示す。多枝病変群は 0-1 枝病変群に比べ、Body mass index (BMI) および糖尿病有病率が有意に高かった (25.4 ± 2.6 vs. $23.6 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$, $P<0.05$; and 68.0 vs. 31.8% , $P<0.05$)。糖尿病患者 (Diabetes mellitus: DM) は非糖尿病患者と比較して WR(%/h) の中央値に有意差は認めなかった ($7.60[0.62, 13.37]$ vs $11.37[3.26, 16.74]$, $P=\text{ns}$)。しかし、 $\text{BMI}>25$ の患者は $\text{BMI} \leq 25$ の患者と比較し、WR(%/h) の中央値は有意に低値を示した ($3.30[0.11, 11.13]$ vs $11.59[4.68, 18.29]$, $P<0.001$)。このため肥満は WR の低下に影響を与えている可能性が考えられた。しかし、多枝病変診断におけるロジスティック回帰分析において、 $\text{WR}<7\%$ 、 $\text{BMI}>25$ 、糖尿病患者などを含め解析を行い、 $\text{WR}<7\%$ が有意に高いオッズ比を示し ($\text{WR } 6.72$, $P<0.005$; $\text{BMI } 2.22$, $P=\text{ns}$; $\text{DM } 4.32$, $P<0.05$) が $\text{BMI}>25$ は有意な多枝病変予測因子にはならなかった。

表 1

Table 1. Patient Characteristics			
	Multi-vessel group (n=25)	0-1 vessel group (n=66)	P value
Age (years)	69±10	69±9	ns
Male sex (%)	19 (76.0)	49 (74.2)	ns
Body weight (kg)	66±11	63±10	ns
BMI (kg/m ²)	25.4±2.6	23.6±3.1	<0.05
HD (%)	6 (24.0)	6 (9.1)	ns
Coronary risk factors (%)			
Hypertension	19 (76.0)	45 (68.2)	ns
Diabetes mellitus	17 (68.0)	21 (31.8)	<0.05
Dyslipidemia	12 (48.0)	29 (43.9)	ns
Current smoking	2 (8.0)	7 (10.6)	ns
Medications			
ACEi	0	0	
ARB (%)	14 (56.0)	29 (43.9)	ns
Ca blocker (%)	11 (44.0)	31 (47.0)	ns
β-blocker (%)	4 (16.0)	22 (36.4)	ns
Statin (%)	14 (56.0)	21 (31.8)	ns

Values are presented as mean±SD or n (%). ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; BMI, body mass index; HD, hemodialysis; ns, not significant.

・心筋血流と同期評価

SSS、SRS、SDS の中央値、負荷時平均左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF)、安静時平均 LVEF、ΔEF(Δ ejection fraction=stress LVEF–rest LVEF)および TID 比を表 2 に示す。SDS は 0-1 枝群より多枝病変群で高値を示した (7 vs. 1、P<0.0001)。また、3 枝病変における SDS の中央値は 0 枝病変と比較し有意に高値を示した(9 vs 3、P<0.01)。

表 2

Table 2. Parameters of Perfusion and Gated Assessment			
	Multi-vessel group (n=25)	0-1 vessel group (n=66)	P value
SSS	7 [5, 11]	1 [0, 4]	<0.00001
SRS	0 [0, 1]	0 [0, 0]	<0.0001
SDS	7 [3, 9]	1 [0, 3.75]	<0.0001
Stress LVEF (%)	66.7±11.7	64.5±13.5	ns
Rest LVEF (%)	68.9±13.4	68.3±14.0	ns
ΔEF (%)	2.24±4.80	3.85±4.62	ns
TID ratio	1.15±0.10	1.11±0.13	ns

Values are presented as the median [25th percentile, 75th percentile] or n (%) for SSS, SRS and SDS. LVEF and TID ratio data are expressed as mean±standard deviation. ΔEF, Δ ejection fraction=stress LVEF–rest LVEF; LVEF, left ventricular ejection fraction; ns, not significant; SDS, summed difference score; SRS, summed rest score; SSS, summed stress score; TID, transient ischemic dilatation.

・ CAG および CCTA 所見

全例が有意な虚血のため、あるいは主治医の判断で侵襲的 CAG または CCTA を施行した。CCTA 施行例は 42 例、CAG 施行例は 49 例であった。有意な CAD を認めた症例数および頻度を表 3 に示す。38 例は有意な冠動脈狭窄を認めなかった。28 例 (LAD, 42.9%; LCX, 25.0%; RCA, 32.1%) は 1 枝病変、12 例 (LAD と RCA, 16.7%; LAD と LCX, 25.0%; LCX と RCA, 58.3%) 2 枝病変、13 例は 3 枝または左主幹部病変を有していた。

表 3

Table 3. Number of Vessels With Coronary Artery Disease	
No coronary artery disease	n=38
1 vessel disease	n=28 (%)
LAD	12 (42.9)
LCX	7 (25.0)
RCA	9 (32.1)
2 vessel disease	n=12 (%)
LAD and RCA	2 (16.7)
LAD and LCX	3 (25.0)
LCX and RCA	7 (58.3)
3 vessel or LMT disease	n=13

Data are presented as n (%). LAD, left anterior descending coronary artery; LCX, left circumflex coronary artery; LMT, left main trunk coronary artery; RCA, right coronary artery.

負荷 MPS では SDS : 0-3 が正常範囲、SDS : 4-7 が軽度異常、SDS : 8-11 が中等度異常、SDS \geq 12 で高度異常に分類することが多く、SDS の範囲別の症例数を示すと、2 \leq SDS \leq 7 における 0-1 枝病変群は 24 例、多枝病変群は 12 例であった。0 \leq SDS \leq 1 における 0-1 枝病変群は 36 例、多枝病変群は 3 例であった。また 8 \leq SDS における 0-1 枝病変群は 6 例、多枝病変群は 10 例であった。

・ 撮影時間および撮影間隔

撮影時間および撮影間隔の中央値については、1 回目の撮影時間、2 回目の撮影時間、撮影間隔ともに多枝病変群と 0-1 枝群で有意差は認められなかった (9.9.05 [8.05, 10.0] vs 9.13 [8.01, 10.81]; p = ns, 9.90 [9.05, 13.66] vs 12.20 [9.13, 14.89]; p = ns and 81.0 [76, 104.0] vs 96.5 [79, 112.5], p = ns)

・ WR 所見

WR の中央値は、左心室全体の WR と定義した。多枝病変群の WR 中央値は 0-1 枝群に比べ有意に低かった (2.8 vs. 11.7%/h, $P < 0.0001$) (図 2)。ROC 解析による多枝病変群判別のための WR カットオフ値は 6.2%/h と算出されたため、7%/h 未満を多枝病変群を示唆する ^{201}Tl WR の低下と定義した(図 3)。WR が 7%/h 未満である場合の多枝病変群診断の感度と特異度は、それぞれ 76%と 71%であった。また、3 枝病変における WR の中央値は 0 枝病変と比較し優位に低値を示した(3.26% vs 16.0%、 $P < 0.0001$)。

図 2

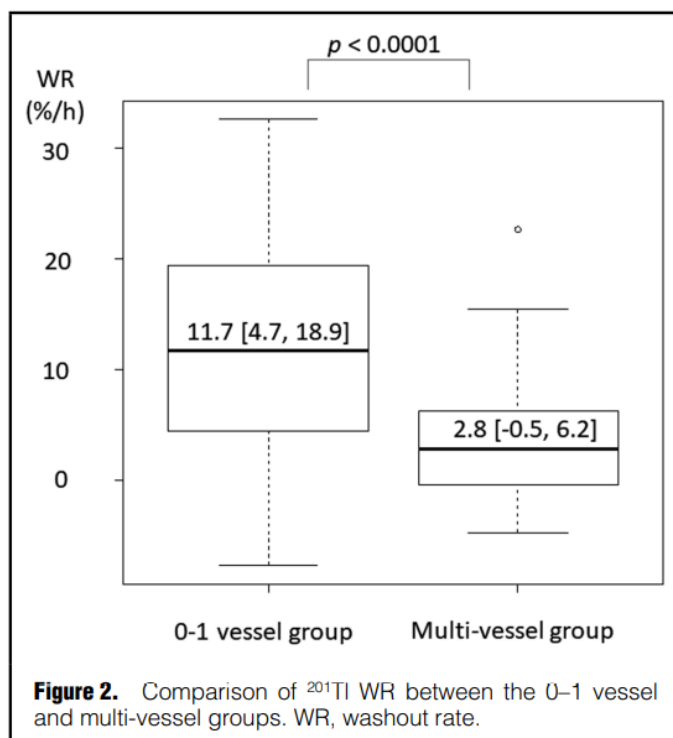
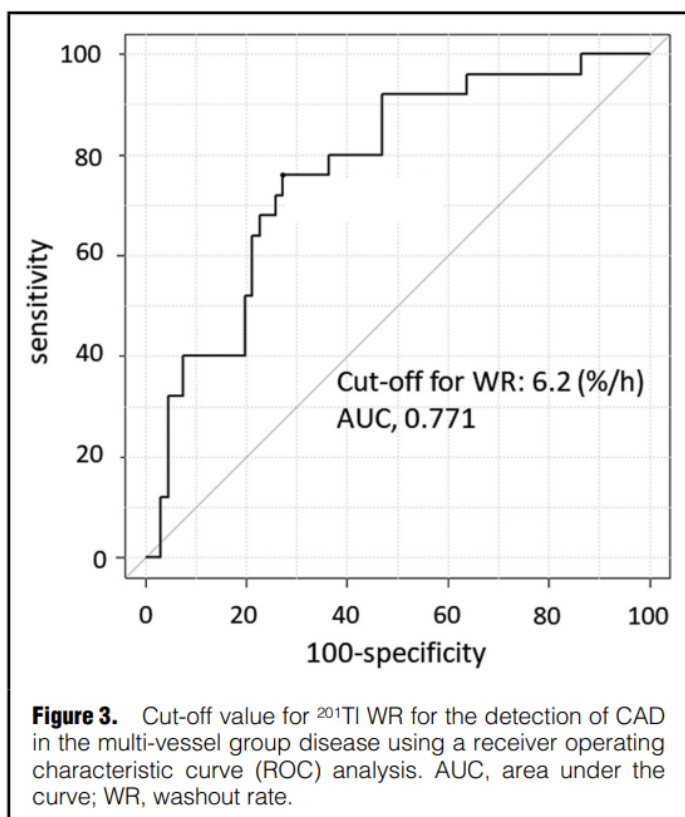


図 3



WR の低下または血流評価 (SDS) による多枝病変群の判別に用いた ROC 解析を表 4 に示す。SDS と比較した WR の低下は、軽度の虚血患者において多枝病変群の診断に有用であったが ($2 \leq \text{SDS} \leq 7$, $P < 0.05$)、別のサブセットではその診断性能は統計的に有意でなかった。さらに、WR 低下は、患者群における多枝病変診断に一貫して高い診断能を示した。

表 4

Table 4. AUCs in ROC Analyses		
	AUC	P value
WR <7%/h vs. $2 \leq \text{SDS} \leq 4$	0.736 vs. 0.504	<0.01
WR <7%/h vs. $2 \leq \text{SDS} \leq 5$	0.736 vs. 0.508	<0.01
WR <7%/h vs. $2 \leq \text{SDS} \leq 6$	0.736 vs. 0.513	<0.01
WR <7%/h vs. $2 \leq \text{SDS} \leq 7$	0.736 vs. 0.558	<0.05
WR <7%/h vs. $2 \leq \text{SDS} \leq 8$	0.736 vs. 0.583	ns
WR <7%/h vs. $2 \leq \text{SDS} \leq 9$	0.736 vs. 0.623	ns
WR <7%/h vs. $2 \leq \text{SDS} \leq 10$	0.736 vs. 0.643	ns
WR <7%/h vs. $2 \leq \text{SDS} \leq 11$	0.736 vs. 0.663	ns
WR <7%/h vs. $2 \leq \text{SDS} \leq 12$	0.736 vs. 0.695	ns

AUC, area under the curve; ns, not significant; ROC, receiver operating characteristic; WR, washout rate.

・代表症例

70 歳女性、労作性狭心症で中間部から心尖部にかけて左室前壁中隔に軽度の虚血 (SDS=3) を認めた (図 4、矢印)。²⁰¹Tl の WR は 4.9%/h と低く、CAG では 3 枝病変を認めた (LAD seg. 6; 90% stenosis, LCX seg. 13; 99% stenosis and RCA seg. 4AV ; 90% 狭窄)。

図 4

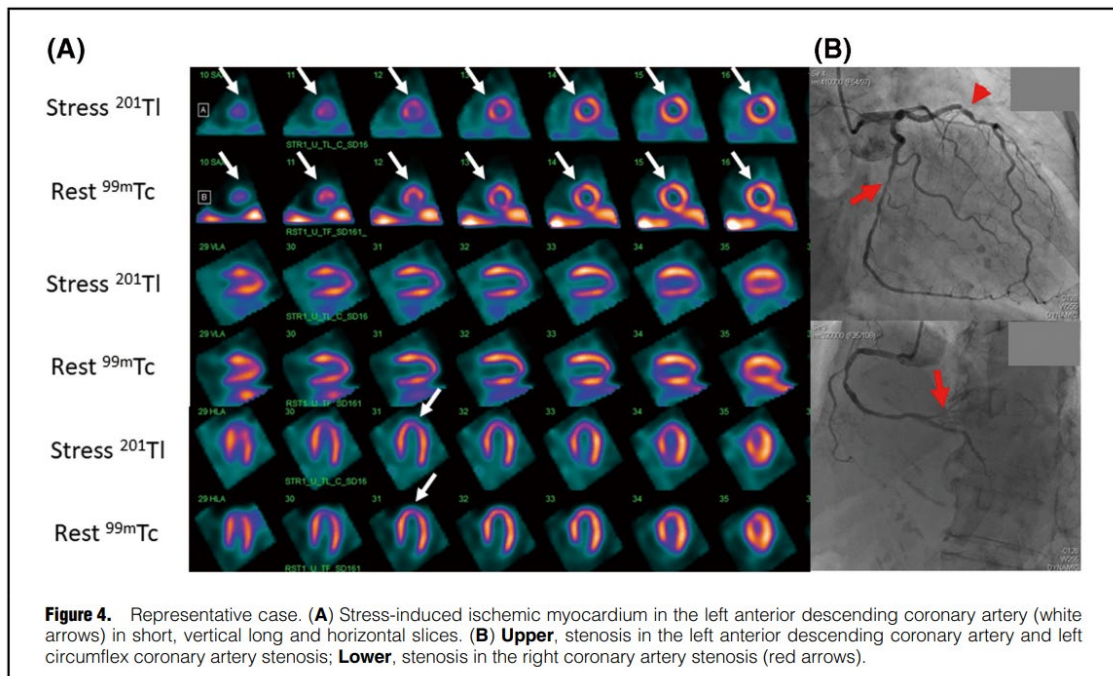


Figure 4. Representative case. (A) Stress-induced ischemic myocardium in the left anterior descending coronary artery (white arrows) in short, vertical long and horizontal slices. (B) Upper, stenosis in the left anterior descending coronary artery and left circumflex coronary artery stenosis; Lower, stenosis in the right coronary artery stenosis (red arrows).

考察

我々の知る限り、本研究は D-SPECT の SDI プロトコールで WR 低下の有用性を確認した最初の研究である。虚血心筋の血流評価と比較して、 ^{201}Tl WR の低下は、軽度の虚血患者において多枝病変群の CAD の検出を改善することに成功した。さらに、表 4 に示すように SDS 単独所見の AUC が低い ($2 \leq \text{SDS} \leq 4$ の 0.504 から $2 \leq \text{SDS} \leq 7$ の 0.558 まで) ことから示唆されるように、血流評価だけでは軽度の虚血患者の多枝病変群における CAD の検出には不十分な可能性がある。

多枝病変群の ^{201}Tl WR 中央値は、本研究では 2.8%/h であり、以前の報告 (10.6%/h) よりも低かった。¹⁹ ^{201}Tl WR のカットオフ値は 7%/h 未満であれば、0-1 枝群から多枝病変群を臨床的に識別することが可能である。多枝 CAD や左主幹部(left main trunk: LMT)狭窄の見落としは一般的に懸念されることであるため、血流評価と比較して、 ^{201}Tl WR の低下の使用を推奨する。SDI 法では患者の利便性を考慮して負荷時アイソトープ注射から WR 計測までの時間が 1-2 時間と従来のプロトコールよりも短時間になっている。しかし Tl の WR の低下が 1 次関数的ではなくアイソトープ注射から比較的早期における低下が大きかった可能性があげられる。ダイナミック撮像を数時間に渡って行うか、繰り返して WR の計測を行うことで WR 計測におけるバラツキを少なくすることが可能と考える。

また追加の解析により、軽度虚血である $2 < \text{SDS} < 7$ の患者は 36 例で、そのうち 0 枝患者は 12 例 (33%)、1 枝患者は 12 例 (33%)、多枝+LMT 患者は 12 例 (33%) 存在した。また $2 < \text{SDS} < 7$ における 0 枝患者の WR/h の中央値は 16.0%、1 枝患者の WR/h は 3.4%、多枝+LMT の WR/h は 2.6%であった。このため軽度虚血群においては、1 枝病変患者でも WR の低下が有意狭窄冠動脈検出として使用可能とも考えられる。

Berman らは以前、左主幹部 CAD の検出の有用性を報告した。¹⁷ 彼らの研究では、左心室の低駆出率、複数領域の血流障害、アイソトープの肺への取り込み増加、壁運動異常、TID 比が左主幹部病変の検出の有意なパラメータとされた。注目すべきは、Berman らは安静時 ^{201}Tl /負荷時 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI planar imaging を用いて安静時の ^{201}Tl の肺への取り込みを評価していることであるが本研究では、左主幹部狭窄だけでなく、多枝 CAD の検出に対する ^{201}Tl WR の低下の有用性を検討した。

^{201}Tl WR の中央値が本報告と過去の報告で異なることは、以下のように説明できる。(1) SPECT プロトコールの違い (SDI プロトコールでは $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ウィンドウから ^{201}Tl ウィンドウへのクロストーク補正が必要)、(2) 撮影間隔の違い (撮影間隔が短いと 1 回目と 2 回目の ^{201}Tl WR が小さくなる)、(3) 反復デコンボリューション補正による $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 減衰補正がない、(4) 本研究では血管拡張性負荷のみの適用 (前報では運動負荷、血管拡張性負荷の両方を含む)。^{8, 10, 19} 運動負荷試験は高齢者やフレイル患者には困難であるため、高齢者が多い当院では血管拡張性負荷試験を第一選択として行っており、高齢者にはより適している可能性がある。また運動負荷と薬物負荷による CAD 診断精度は同等とされており、薬物負荷と運動負荷を比較した場合に、高齢者の多い日本においては負荷が十分かけられな

い場合もあり薬物負荷の方が実臨床では適応例が多く近年使用率が特に高くなってきている。したがって、血管拡張性負荷試験中の²⁰¹Tl WRは、運動負荷試験を行う場合よりも重要である可能性がある。また、血管拡張性負荷試験中のWRは冠血流予備能(Coronary flow reserve: CFR)と相関があることが報告されており、CFRの予測には運動負荷よりも血管拡張負荷が適している可能性がある。⁷

以前の研究でSharirらは、負荷時左室収縮能低下とTIDの出現が多枝CADと左主幹部狭窄の診断に有用であると報告しているが、本研究ではこれらの指標はいずれも有意差は認められなかった。²⁰ 負荷時左室駆出率(LVEF)、安静時LVEF、 Δ EF、TID比は多枝群と0-1枝群の間に有意差はなかった。その理由としては、本研究のすべての患者がアデノシン注入による血管拡張性負荷を受けたからと考えられる。血管拡張性負荷は冠動脈血流を増加させCFRの違いを映像化する一方、陽性例において心筋虚血やストレス後の気絶心筋が必ず出現する訳では無いためと考えられる。Xuらは、正常または軽度の血流異常の患者群に比べ、中等度から重度の血流異常の患者群ではTIDがより頻繁に観察されたと報告している。²¹ したがって、血管拡張性負荷がかかった場合、WRの測定は Δ EFやTID比よりも多枝CADの診断に有利な指標となる可能性がある。

表2において、SRSの中央値が0であっても、多枝病変群と0-1枝病変群では有意差があった。多枝群では25例中14例(56%)、0-1枝群では66例中61例(92%)がSRS=0であり、これは多枝病変群の患者数が有意に少ないためと思われる。

本研究では、WR<0%/hの患者は計12名であり、そのうち4名は0-1枝群、8名は多枝病変群であった。多枝病変群の8名については、これまでの報告から負のWRは、冠動脈の狭窄が高度であることが示唆されるとの報告がある。したがって、通常は負のWRは多枝病変の補助診断として有用である。0-1枝群の4例中2例では、安静時灌流で^{99m}Tc-MIBIをトレーサーとして使用し、心外集積が認められた。^{99m}Tc-MIBIの問題点は、安静時に心外集積を起こすことが報告されていることである。^{99m}Tc薬剤は肝胆道系から排泄されるため、心臓に隣接して高い心外蓄積を起こす可能性がある。安静時の肝臓での^{99m}Tc-MIBIの心臓外への取り込みは、SDIプロトコールの²⁰¹Tlの負荷時のカウントを乱す可能性がある。実際、Johansenらは、^{99m}Tcの心外取り込みがある場合とない場合の1回目と2回目の血流評価での変化が²⁰¹TlのWRに影響する可能性があることを報告している。²²

この研究のもう一つの重要な発見は、軽度の虚血患者において、²⁰¹Tl WRの低下が多枝病変CADの診断に有用であったことである。中等度から重度の虚血患者は時に複数の血流障害を示し、これは当然多枝病変の存在を示唆する。つまり、中等度から重度の虚血患者においてはSDSを用いた血流評価での多枝病変CADの診断能が優れており、SDSが高値を示すほど多枝病変CADの診断能が高くなる。しかし、多枝病変群のCADの存在を過小評価しないためには、軽度虚血患者において²⁰¹Tl WRの低下という他の情報が必要かもしれないし、中等症から重症の虚血患者(SDS \geq 8)よりも重要な役割を果たすかもしれない。

症例の選択において患者群の PCI 歴の有無は問わなかったことから、SDS の診断にバイアスが生じる可能性は否定できない。バイアスは SDS が高くなる方に向かうことが考えられるが、SDS が低い領域（軽度虚血群）において WR との比較で有意差が出ていることから、WR の計測は有用と考えられる。

MPS では通常、被曝量が多いため 2 核種同時撮像は推奨されていないが、半導体ガンマカメラはガンマ線に対する感度が高いため、従来のアンガー型ガンマカメラと比較して、SDI プロトコルを使用することで低被曝、短時間での撮影が可能である。2016 年に実施された調査によると、日本における ^{201}Tl と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の利用率は約 1 : 1 で、欧米に比べて日本では ^{201}Tl の利用率が高い。²³ ^{201}Tl も $^{99\text{m}}\text{Tc}$ も特異的な薬剤だが、 ^{201}Tl は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ と比較して半減期が長く、被ばく量が増加するのが特徴である。一方、虚血心筋では、心筋血流の追従性が良く、心筋抽出率が高いため、検出感度が高いことが知られている。²⁴

IAEA Nuclear Cardiology Protocols Cross-Sectional Study (INCAPS) 研究によると、被曝量を最適化するために、 ^{201}Tl は 70 歳未満の患者には使用すべきではない。²⁵ また、米国心臓病学会は、すべての検査で 50%以上の被曝量を 1 検査あたり 9mSv 以下にすることを提案している。²⁶ しかし、半導体ガンマカメラは高感度のため ^{201}Tl からの放射線被曝量を低減することが可能である。SDI プロトコルの最小使用量は、 ^{201}Tl 50MBq、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 125MBq で、合計 8.0mSv/検査であり、この被曝量は 9mSv 以下である。今後、体重に応じて ^{201}Tl の投与量を調整することができれば、さらに被ばく線量を低減できるケースも出てくるかもしれない。

・研究の限界

WR の時間補正 (%/h) については、従来の ^{201}Tl を用いたイメージングプロトコルでは 3 ~ 4 時間の撮像間隔であったが、SDI プロトコルでは約 1.3 ~ 1.7 時間と撮像間隔が短縮される。循環血流から心筋への ^{201}Tl の移動はナトリウム・カリウムチャンネルによって制御されているが、この比較的短い撮像間隔では虚血心筋における ^{201}Tl WR の効果を十分に検討することができない可能性がある。^{5,8} 侵襲的 CAG において fractional flow reserve を用いて評価される機能的冠動脈狭窄は、解剖学的狭窄と異なる場合がある。しかし、Di Carli らは、血管拡張剤とポジトロン断層法 (positron emission tomography: PET) で評価した解剖学的冠動脈狭窄と CFR の関連を報告している。²⁷ したがって、解剖学的冠動脈狭窄は、機能的虚血の評価には今だ使用されている。

安静時灌流での $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 使用率は、多枝病変群 25 例中 4 例、0-1 枝群 66 例中 25 例 (16% vs 38%, P=ns) であった。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の心外集積は、0-1 枝群の患者の ^{201}Tl の WR を乱し、WR の変動を大きくする可能性がある (図 2)。WR を検討した従来型装置である Anger 型ガンマカメラを用いた研究とは厳密な比較が難しかった。その理由として過去の研究がプラナー像を用いて検討している研究であり、心筋虚血を半定量的に判断してその大小によって WR を検討した研究が無かったことがあげられる。

結語

心筋血流評価と比較した ^{201}Tl WR の低下は、軽度の虚血患者における多枝 CAD と左主幹部狭窄の検出の診断精度を向上させた。

参考文献

1. Yamagishi M, Tamaki N, Akasaka T, Ikeda T, Ueshima K, Uemura S, et al. JCS 2018 guideline on diagnosis of chronic coronary heart diseases. *Circ J* 2021; 85: 402–572.
2. Lesser JR, Bae R, Flygenring B, Sharkey SS, Lindberg J, Schwartz RS. Balanced myocardial ischaemia: A case of “ormal” stress Tc99 sestamibi scan and diagnosis. *Heart* 2005; 91: e53.
3. Baqi A, Ahmed I, Nagher B. Multi vessel coronary artery disease presenting as a false negative myocardial perfusion imaging and true positive exercise tolerance test: A case of balanced ischemia. *Cureus* 2020; 12: e11321.
4. Aarnoudse WH, Botman KJ, Pijls NH. False-negative myocardial scintigraphy in balanced three-vessel disease, revealed by coronary pressure measurement. *Int J Cardiovasc Intervent* 2003; 5: 67–71.
5. Bateman TM, Maddahi J, Gray RJ, Murphy FL, Garcia EV, Conklin CM, et al. Diffuse slow washout of myocardial thallium-201: A new scintigraphic indicator of extensive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 55–64.
6. Yonezawa Y, Hamashige N, Doi Y, Ozawa T, Odawara H, Takata J, et al. Significance of diffuse slow washout in dipyridamole loading thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy. *Kaku Igaku* 1991; 28: 355–360 [in Japanese].
7. Tamoto S, Ishihara T, Kojima S, Hosokawa H, Ohkubo T, Ohtuji S, et al. Assessment of the severity of coronary artery disease by thallium-201 washout rate after dipyridamole infusion: A coronary hemodynamic and metabolic study. *Jpn Circ J* 1995; 59: 11–22.
8. Yamada M, Chikamori T, Doi Y, Yonezawa Y, Seo H, Maeda T, et al. Negative washout rate of myocardial thallium-201: A specific marker for high grade coronary artery narrowing. *Jpn Circ J* 1992; 56: 975–982.
9. Makita A, Matsumoto N, Suzuki Y, Hori Y, Kuronuma K, Yoda S, et al. Clinical feasibility of simultaneous acquisition rest $^{99\text{mTc}}$ /stress ^{201}Tl dual-isotope myocardial perfusion single-photon emission computed tomography with semiconductor camera. *Circ J* 2016; 80: 689–695.

10. Kacperski K, Erlandsson K, Ben-Haim S, Hutton BF. Iterative deconvolution of simultaneous ^{99m}Tc and ²⁰¹Tl projection data measured on a CdZnTe-based cardiac SPECT scanner [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Phys Med Biol* 2011; 56: 1397–1414.
11. Fuchs S, Satler LF, Kornowski R, Okubagzi P, Weisz G, Baffour R, et al. Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease: A feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1721–1724.
12. Sakatani T, Shimoo S, Takamatsu K, Kyodo A, Tsuji Y, Mera K, et al. Usefulness of the novel risk estimation software, Heart Risk View, for the prediction of cardiac events in patients with normal myocardial perfusion SPECT. *Ann Nucl Med* 2016; 30: 716–721.
13. Berman DS, Kiat H, Friedman JD, Wang FP, van Train K, Matzer L, 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: 1455–1464.
14. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105: 539–542.
15. Berman DS, Kang X, Van Train KF, Lewin HC, Cohen I, Areeda J, et al. Comparative prognostic value of automatic quantitative analysis versus semiquantitative visual analysis of exercise myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1987–1995.
16. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: Differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 535–543.
17. Berman DS, Kang X, Slomka PJ, Gerlach J, de Yang L, Hayes SW, et al. Underestimation of extent of ischemia by gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with left main coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2007; 14: 521–528.
18. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452–458.
19. Ishihara M, Onoguchi M, Shibutani T. An exploratory study of washout rate analysis for thallium-201 single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging using cadmium zinc telluride detectors. *Mol Imaging* 2018; 17: 1536012118782322.
20. Sharir T. Transient ischemic dilation: An old but not obsolete marker of extensive coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2018; 25: 738–741.

21. Xu Y, Arsanjani R, Clond M, Hyun M, Lemley M Jr, Fish M, et al. Transient ischemic dilation for coronary artery disease in quantitative analysis of same-day sestamibi myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2012; 19: 465–473.
22. Johansen A, Lomsky M, Gerke O, Edenbrandt L, Johansson L, Hansen G, et al. When is reacquisition necessary due to high extracardiac uptake in myocardial perfusion scintigraphy? *EJNMMI Res* 2013; 3: 20.
23. Otsuka R, Kubo N, Miyazaki Y, Kawahara M, Takaesu J, Fukuchi K. Current status of stress myocardial perfusion imaging pharmaceuticals and radiation exposure in Japan: Results from a nationwide survey. *J Nucl Cardiol* 2017; 24: 1850–1855.
24. Field JM, Hazinski MF, Sayre MR, Chameides L, Schexnayder SM, Hemphill R, et al. Part 1: Executive summary: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [Review]. *Circulation* 2010; 122: S640–S656.
25. Einstein AJ, Pascual TN, Mercuri M, Karthikeyan G, Vitola JV, Mahmarian JJ, et al. Current worldwide nuclear cardiology practices and radiation exposure: Results from the 65 country IAEA Nuclear Cardiology Protocols Cross-Sectional Study (INCAPS). *Eur Heart J* 2015; 36: 1689–1696.
26. Cerqueira MD. Diagnosis and prognosis of coronary artery disease: PET is superior to SPECT: Con. *J Nucl Cardiol* 2010; 17: 678–682.
27. Di Carli M, Czernin J, Hoh CK, Gerbaudo VH, Brunken RC, Huang SC, et al. Relation among stenosis severity, myocardial blood flow, and flow reserve in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995; 91: 1944–1951.