岡山医誌（1992）104，1059～1068

Tl-201心筋シンチグラフィーを用いた心臓弁膜症における心筋性状及び心予備能の評価

岡山大学医学部第二外科学教室（指導：寺本　滋教授）

因　藤　春　秋

（平成4年8月24日受稿）

Key words：Tl-201心筋シンチグラフィー，Extent Score，心筋間線維量，心筋細胞横径，電顕スコア

緒　言

弁膜症において，血行動態負荷とは別に，心筋構造の荒廃が心筋予備能・予後に影響をおよぼし，心筋因子として指摘されている。しかしその存否・程度を術前に把握することは，現在では不可能である。一方Tl-201心筋シンチグラムでみられる欠損が，この心筋障害によるものではないかとの推測がなされているが，定量的評価や心筋構造との直接的対比はなされていない。

著者は心筋シンチグラム上の欠損程度をExtent Scoreを用い定量的に評価し，これと術中バイオプシーした心筋構造の変化との相関を検討し，術前に心筋荒廃度を客観的に評価しうることを確認できた。さらにRIアンギオグラムによる心予備能・術後心機能回復程度と心筋荒廃度またExtent Scoreとの関連を検討し，この見地から弁膜症の至適手術時期についても知見を得たので報告する。

対　象

冠動脈造影にて冠動脈に狭窄がないことを確認した弁膜症患者42例を対象とした。連合弁膜症は除外した。このうち術前に運動負荷Tl-201心筋シンチグラフィーを施行し，手術時左室心尖部より心筋生検を行ない得た症例は38例であり，その疾患内容は大動脈弁閉鎖不全症（AR）10例，大動脈弁狭窄症（AS）4例，僧帽弁閉鎖不全症（MR）13例，僧帽弁狭窄症（MS）11例であった。術前，術後に運動負荷Tl-201心筋シンチグラフィー及びRIアンギオグラフィーを施行し得た症例は20例であった。

方　法

1．Tl-201負荷心筋シンチグラフィー

使用した装置はシーメンス社製ZC-7500および島津製シンチパック2400である。負荷方法は多段階運動負荷（自転車エルゴメーターにより25Wより25Wずつ3分ごとに増加させていく）で行なった。最大運動負荷時に4～5 mCiのTl-201を静注し，1分間運動を継続した後終了し，その5分後にSPECTにより撮像した。SPECTより得られた短軸断層像の各スライスについてCircumferential解析を行ない，正常者20名により作成した標準パターン（mean-2SD）以下のポイントを異常とし，マップ表示（Bull's eye）し

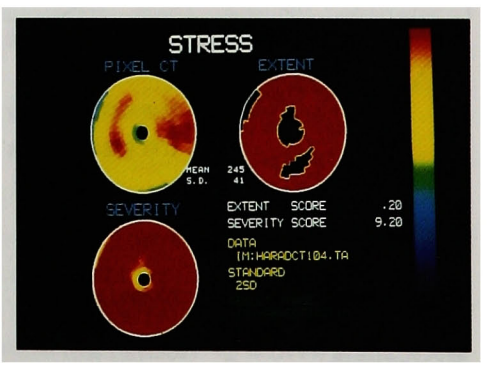


図1　運動負荷Tl-201心筋シンチグラムによるEx-Scoreの算出

た。これにより心筋シンチグラム上欠損の範囲を定量的に評価する指標として Ex-Score を算出した（図1）。

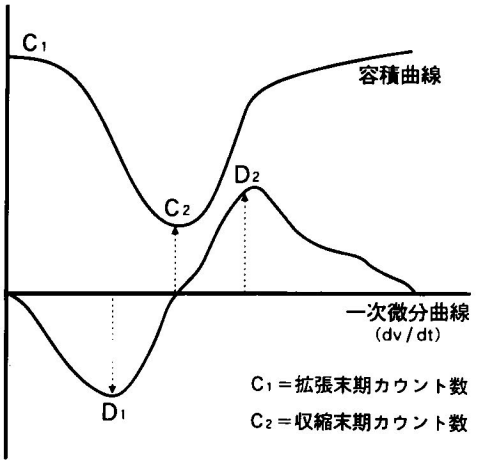
Ex-Score＝（マップの異常ポイント数）/（マップの全ポイント数）

又，矢状断層像から心尖部 Tl uptake の割合を示す Apex count（%）を求めた。

Apex count＝（心尖部タリウムカウント）×100/（最大タリウムカウント）

2．RI アンギオグラフィー

心プール法（Tc-99m，20mCi静注）によるRIアンギオグラムは仰臥位にて MLAO40～45°より安静時と運動負荷時に撮像を行ない，得られた像に左室の関心領域を設定し，左室の time activity curve とその微分曲線（dv/dt）を作成した。これより駆出率（EF），最大駆出速度（PER），最大充満速度（PFR）を求めた。また phantom 実験により得られた count-volume 曲線を用いて，拡張末期容積（EDV），収縮末期容積（ESV）を求めた。運動負荷時の各指標の変化率（%△）は%△＝（運動負荷時値－安静時値）×100/安静時値を用いて算出した（図2）。



$$駆出率(EF) = \frac{C_1 - C_2}{C_1} \times 100\ (\%)$$

$$最大駆出速度(PER) = \frac{D_1}{C_1}\ (volume / sec)$$

$$最大充満速度(PFR) = \frac{D_2}{C_1}\ (volume / sec)$$

図2　心プール法による心機能パラメーター算出式

3．心筋組織像

開心術時，完全体外循環下で大動脈遮断直前に，Silverman 針で左室心尖部より心筋を採取し，固定脱水した後 Epon 混合液で包埋した。Ultramicrotome（LKB 社製2088型）を用い1～2 μmに薄切し，黒滝法に準じて3重染色を行ない，光顕標本を作成した。カラーイメージプロセッサー（Nexus 6400）を用いて心筋間線維量（% Fibrosis）を算出し，さらに picture analyser（MSRΣ-5/E）を用いて心筋細胞横径を算出した。電顕標本はダイヤモンドナイフで超薄切（60～90mμ）し，クエン酸鉛と酢酸ウラニールで2重染色を行ない，関口らの方法に準じて，1）筋原線維の断裂，粗鬆化 2）ミトコンドリアの腫大，クリスタの融解 3）細胞内浮腫 4）間入板の開大 5）変性物質の沈着の各項目について，その変性度に応じ0～3点(0.5点きざみ）と評価した。直接的な心筋収縮要素で

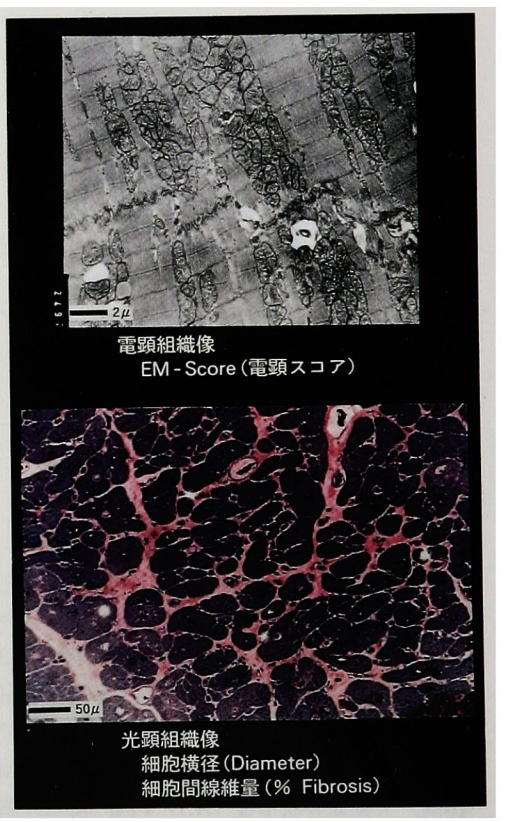


図3　光顕および電顕像

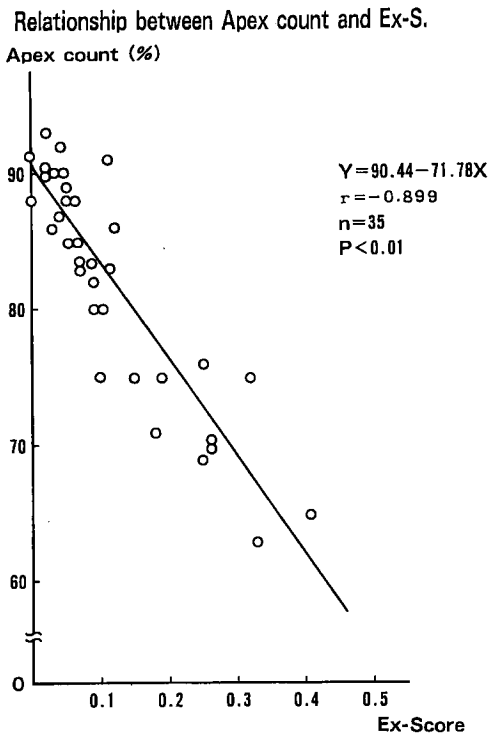


図4　Apex count と Ex-Score の相関

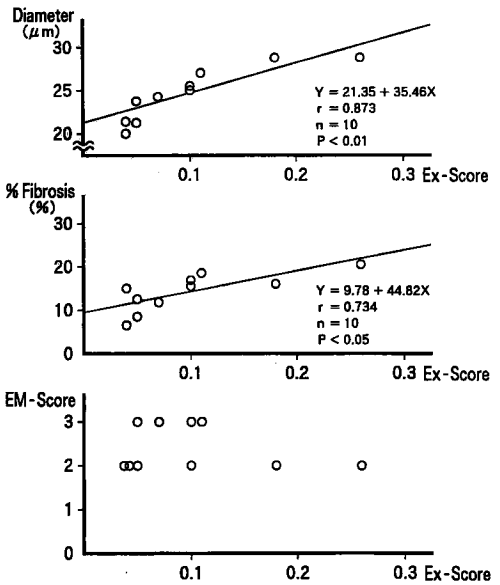


図5　AR における Ex-Score と心筋組織像の相関

ある1）と2）の項目を2倍に計算し，合計して電顕スコア（EM-Score）とした（図3）。

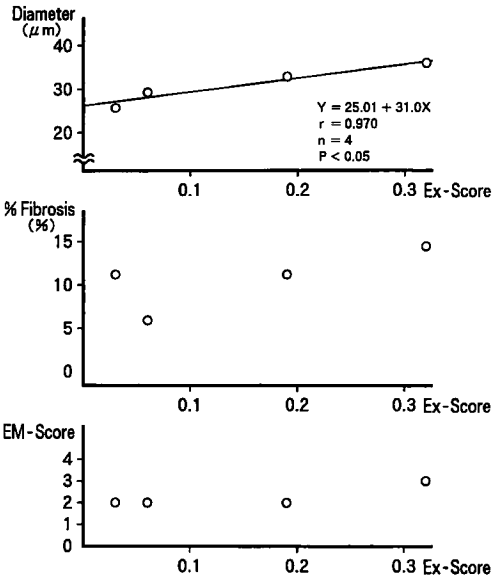


図6　AS における Ex-Score と心筋組織像の相関

結　　果

1．Apex count（%）と Ex-Score

Apex count と Ex-Score は負の相関（r＝−0.899，P＜0.01）を示し，心尖部 Tl uptake の低下した症例では Ex-Score つまり Tl-201心筋シンチグラム上欠損範囲が増大していた（図4）。

2．Ex-Score と心筋組織像

1）AR：Ex-Score と心筋細胞横径（Diameter）の間に有意の相関がみられた（r＝0.873，p＜0.01）。さらに Ex-Score と% Fibrosis の間にも有意の相関がみられた（r＝0.734，P＜0.05）。Tl-201心筋シンチグラムの欠損の範囲（Ex-Score）が大きい症例では，Diameter の増大及び%Fibrosis の増加がみられた。Ex-Score と EM-Score の間には相関はみられなかった（図5）。

2）AS：Ex-Score と Diameter の間に有意の相関がみられた（r＝0.970，P＜0.05）。Ex-Score と% Fibrosis，EM-Score の間には相関はみられなかった（図6）。

3）MR：Ex-Score と EM-Score の間に有意の相関がみられた（r＝0.913，P＜0.01）。Ex-Score と% Fibrosis，Diameter の間には相関はみられなかった（図7）。

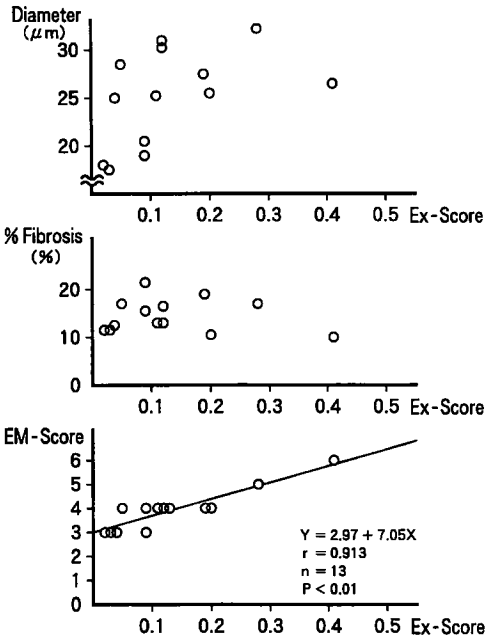


図7 MR における Ex-Score と心筋組織像の相関

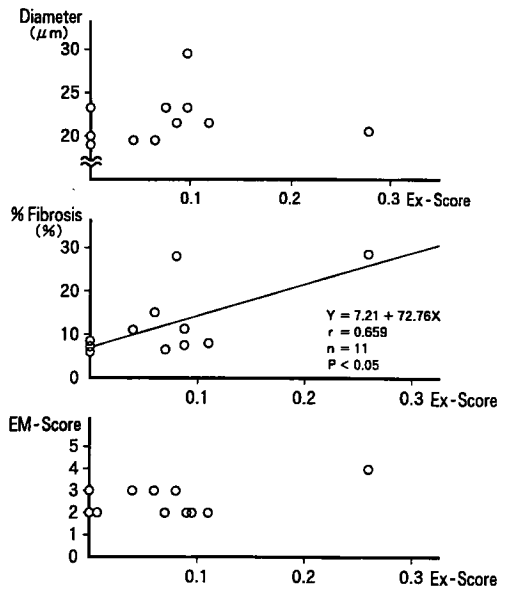


図8 MS における Ex-Score と心筋組織像の相関

4）MS：Ex-Score と% Fibrosis の間に有意の相関がみられた（r＝0.659, p＜0.05）。Ex-Score と Diameter, EM-Score の間には相関はみられなかった（図8）。

各疾患ごとに Ex-Score と相関する心筋組織

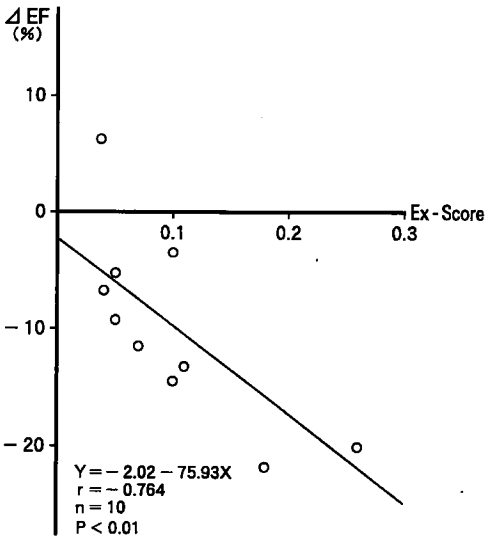


図9 AR における Ex-Score と心予備能（%△EF）の相関

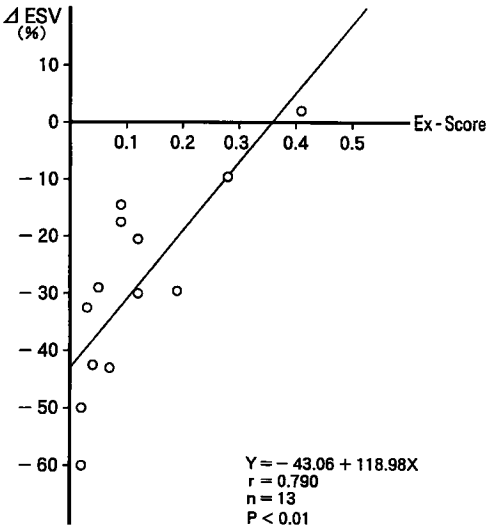


図10 MR における Ex-Score と心予備能（%△ESV）の相関

像に違いはみられたが，Ex-Score が術前心筋の性状を評価するパラメーターとなりうることが示唆された。

3．Ex-Score と心予備能

1）AR：Ex-Score と%△EF の間に有意の相関がみられ（r＝−0.764, p＜0.01）（図9），Ex-Score の増大した症例では，運動負荷時 EF

の低下が著しかった。Ex-Score と PER, PFR, EDV, ESV の間には相関はみられなかった。

2）AS：症例も少なくいずれの指標とも相関がみられなかった。

3）MR：Ex-Score と％△ESV の間に有意の相関がみられた（r＝0.790, p＜0.01）（図10）。Ex-Score とその他の指標の間には相関はみられなかった。

4）MS：Ex-Score と％△EDV の間に有意の相関がみられた（r＝−0.763, p＜0.01）（図11）。Ex-Score とその他の指標の間には相関はみられなかった。

結局 Ex-Score と安静時左室機能の間には有意の相関はみられなかったが，Ex-Score と％△の間には各疾患で有意の相関がみられた。

4．Ex-Score と術後心機能の回復

1）術前後の Ex-Score の変化

手術前後に Tl-201心筋シンチグラフィーを施行できた20例中15例で術後に Ex-Score の減少がみられた（図12）。

2）術前 Ex-Score と術前後の％△EF の変化

術前％△EF が正の値であったものは20例中 3 例であったが，術後は 9 例で％△EF が正となった。そのうち 8 例は術前 Ex-Score が0.09以下であった。（図13）。

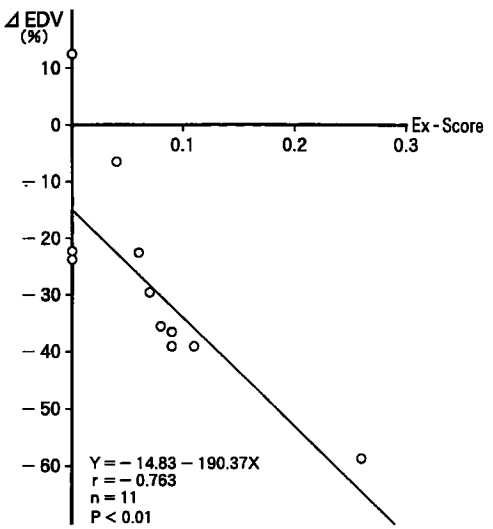


図11　MS における Ex-Score と心予備能（％△EDV）の相関

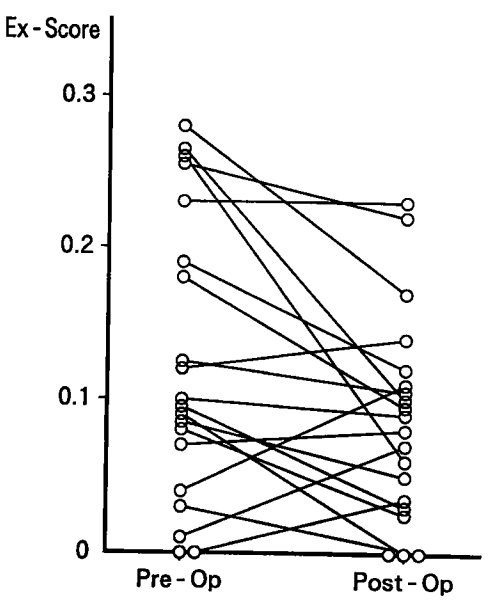


図12　手術前後の Ex-Score の変化

考　　察

今日体外循環法の確立，心筋保護法の発達，術後管理の進歩などにより弁膜症に対する手術成績は安定している。しかし術後早期に低心拍

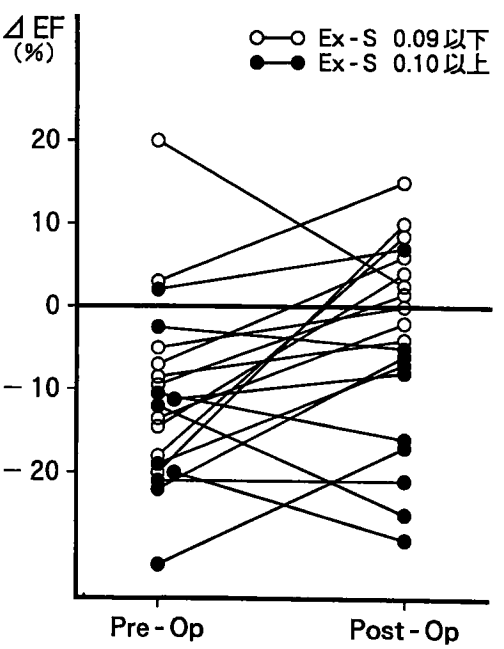


図13　手術前後の△EF の変化

出量症候群に陥ったり，心機能の回復が遅れる症例も多くみられる。この原因として心筋因子（myocardial factor）が以前より注目されている[1)~7)18)]。Donaldson ら[1)]は AR において心筋細胞横径及び心筋間線維量を測定し，心筋細胞横径，心筋間線維量が増加した症例では術後心機能の回復が遅れると報告している。また Sunamori ら[2)]は，MS において心筋間線維量が35%以上の時は術後心機能の回復が悪いと述べている。Maron ら[3)]は大動脈弁疾患における心筋電顕像を検討し，筋原線維の融解，筋形質小胞体の増殖，基底膜肥厚等を挙げ，これが左室収縮能を低下させるとしている。米花[4)]，江原ら[5)]は心筋性状の変化を定量的に評価し，関口ら[6)]の方法に準じて電顕スコア(EM-Score)を算出し，光顕像より求めた心筋間線維量（% Fibrosis）とあわせて左室心筋変性スコアを求め，これが術後左室機能と密接な関係があると述べている。著者はこれに加えて心筋細胞横径を測定し[7)]，心筋性状の変化の指標に加えた。

弁膜症における心筋組織の変化を術前に評価する手段は今までのところみあたらない。Tl-201 心筋シンチグラフィーは虚血性心疾患の診断に広く利用されており，血管内に投与された Tl-201 は生体内でカリウムと同様の動態をとり，冠動脈より心筋各部に達し，Na-K ポンプを介して心筋細胞内に入る[8)]。冠動脈疾患以外でも糖尿病や心筋症で Tl-201心筋シンチグラム上欠損を示すことが報告されている[9)~13)]。弁膜症においても，Tl-201心筋シンチグラム上欠損を示すことがあることは以前より知られている[14)~16)]。植原ら[14)]は弁膜症疾患20例全例に心尖部 Tl 集積低下を認め，剖検例で心筋組織像とを比較し，心尖部心筋の線維化の程度と Tl 欠損像が一致したと述べている。山崎ら[15)16)]は弁膜症56例に対して Tl-201心筋シンチグラフィーを行ない33例に Tl 欠損像を認め，その原因として左室拡大による虚血性変化が心筋細胞の肥大や間質の線維化をうながし，Tl 欠損を引き起こすと推測している。しかしこれらは Tl 欠損の程度を視覚的に評価してはいるが，定量的に評価したものではない。著者は機能マップ[17)19)]を用いて負荷時 Tl 欠損の範囲を Ex-Score として表現し，この Ex-Score と心筋組織像の相関につき検討した。さらに RI アンギオグラフィーにより左室機能を測定し，Ex-Score との関係についても検討した。Ex-Score による評価は SPECT 像のみの視覚的評価に比べ定量的であり，複数の画像を比較する煩雑さもない。心筋組織は術中心尖部より採取したものであり，心筋全体を正しく表現しているかどうかという疑問は残る。著者は Tl-201 SPECT の sagittal 像において心尖部のみに関心領域をおき，Apex count (%) と Ex-Score の関係を検討したが $r=-0.899$ と良好な相関が得られた。このことは心尖部心筋組織の変化が著しく，Tl uptake の低下した症例では全体の Tl 欠損の範囲も大きいということであり，心尖部心筋生検の妥当性を示していると思われる。心尖部は冠循環の最も末梢であり又心室の壁も薄いことから，負荷心筋において最も障害を受けると推測されている[20)21)]。中川ら[20)]も AR において高率に心尖部の Tl uptake の低下がみられたと述べ，植原ら[14)]も弁膜症症例において心尖部の Tl uptake の低下が著明であり，組織像でも線維化が高度であると報告している。このことも著者の推論を裏付けるものであろう。

著者の検討によると，疾患別に Ex-Score と相関する組織像は異なっていた。Ex-Score はARでは心筋細胞横径及び%Fibrosis, MR ではEM-Score, MS では% Fibrosis, ASでは心筋細胞横径とそれぞれ相関した。容量負荷である AR と MR において Ex-Score と相関した組織像に違いがあるのはなぜだろうか。Fukuda ら[21)]は容量負荷心疾患31例において術前心筋生検を行ない，心筋細胞横径の増大，% Fibrosis の増加を観察し，電顕像においても核の変化，心筋線維の破壊等がみられたと述べているが，AR と MR の差異については言及していない。今回の著者の検討によると，Ex-Score はAR では心筋細胞横径及び%Fibrosis と，MR では EM-Score と相関した。AR においては心筋細胞横径の増大による microcirculation の障害及び心筋間線維量の増大が Tl 欠損像の原因と考えられるが，MR ではそれに加え，心筋細胞内微細構造の変化が Tl 欠損の原因と推測された。同じ容量負荷でも，MR においては早期より EM-Score が

変化する，すなわち心筋細胞内微細構造の変化がみられることは大変興味深い。術後遠隔期での検討を行なっていないので断言はできないが，MR の方が早期に心筋の不可逆的変化が引き起こされる可能性があり，AR とMR の収縮期駆出形態の違いに関係していることが推測される。

MS では今回の検討では MR を伴わない症例を対象としており，リュウマチ性変化すなわち Rheumatic myocarditis による fibrosis が Tl 欠損の原因と考えられる[22)~24)]。Ex-Score と％Fibrosisが相関したことはこれを裏付けるものであろう。

AS では症例数が少ないが，Ex-Score が心筋細胞横径の増大と相関したことは圧負荷によるものであろう。

術前 Ex-Score と心予備能との関連については RI アンギオグラフィーを用いて検討した。AR では Ex-Score と％△EF との間に相関がみられ，Tl 欠損の範囲の大きいものほど運動負荷時 EF の低下が著しかった。MR では Ex-Score は左室収縮能の指標である％△ESV と相関を示し，Ex-Score の増大した症例，すなわち心筋組織の障害が大きいものほど左室収縮能は低下していた。MS では Ex-Score は左室拡張能の指標である％△EDV と相関し，心筋間線維量の増加した症例で収縮能よりも拡張能の低下が著明であった。これは MS の重症化に伴う左室流入障害の進行とも関連があると思われる。

術前後に Tl-201心筋シンチグラフィー及び RI アンギオグラフィーを施行した20例で，術後 Tl uptake の改善及び心予備能の回復について検討した。術後 Ex-Score は20例中15例で減少した。減少しなかった５例は MR ３例，AR１例，MS １例であった。この Ex-Score 改善の理由は，MR，AR では術後に負荷がとれることによる microcirculation の改善と思われる。MS ではリュウマチ性変化が早期に改善することは考えられず改善の原因は不明であり，今後の検討が心要である。術前後の EF の変化をみると，運動負荷時 EF の増加した症例は術前には３例のみであったのに対し，術後は９例であった。この９例中８例は術前 Ex-Score が0.09以下であり，Ex-Score が0.10以上の症例との間に心機能の回復上有意の差がみられた。以上の結果より Ex-Score が0.09以下の症例では術後早期に心予備機能の回復が認められ，Ex-Score は至適手術時期を決定する有用な指標となりうることが示唆された。

Tl-201心筋シンチグラフィーは今まで主に虚血性心疾患の診断に使われてきたが，Tl 欠損の程度を定量的に評価することにより，Tl-201心筋シンチグラフィーが心筋性状の変化を知る指標となることが明らかとなった。Tl-201心筋シンチグラフィーは今後弁膜症症例の手術時期を決定する上で有用であると思われる。

結　　論

後天性弁膜症42例につき術前 Tl-201心筋シンチグラム上の Tl 欠損像を定量的に評価し，術中心筋生検より得られた光顕像と電顕像及び RI アンギオグラフィーより得られた心予備能との関連につき検討した。さらにそのうち20例において術前後の心機能の変化についても検討し以下の結論を得た。

１．弁膜症症例では Tl-201心筋シンチグラムの欠損の範囲（Ex-Score）は心筋性状の変化と有意に相関し，Tl-201心筋シンチグラフィーが術前心筋性状を知る上で有用であった。

２．Ex-Score は術前心予備能とも相関し欠損範囲の大きいものは予備能の低下がみられた。

３．術後早期に心機能の回復がみられた９例中８例は術前 Ex-Score 0.09以下であり，この値が手術時期を決定する境界値であろうと思われた。

なお本論文の要旨の一部は第28回日本核医学会総会及び第19回日本心臓血管外科会総会で発表した。

稿を終わるに当り、終始御指導御校閲を賜りました恩師寺本　滋教授に深甚なる謝意を表すとともに、直接御指導御教示をいただいた妹尾嘉昌助教授をはじめ種々御協力下さった教室員諸兄に感謝の意を捧げる。

文 献

1) Donaldson RM, Florio R, Rickards A, Bennett JG, Yacoub M, Ross DN and Olsen E : lrreversible morphological changes contributing to depressed cardiac function after surgery for chronic aortic regurgitation. Br Heart J (1982) **48**, 589—597.

2) Sunamori M, Suzuki A and Harrison CE : Relationship between left ventricular morphology and postoperative cardiac function following valve replacement for mitral stenosis. J Thorac Cardiovasc Surg (1983) **85**, 727—732.

3) Maron BJ, Ferrans VJ and Roberts WC : Myocardial ultrastructure in patients with chronic aortic valve disease. Am J Cardiol (1975) **35**, 725—739.

4) 米花正晴：弁膜症における心機能及び心予備能と心筋変性度との関係に関する研究. 日本胸外会誌 (1986) **34**, 1937—1953.

5) 江原和男：心臓弁膜症における心筋変性度と RI アンギオ法による左右心室予備能. 岡山医誌 (1988) **100**, 821—833.

6) 関口守衛, 広江道昭, 森本紳一郎：心内膜心筋生検法による生検心筋の病理組織学的診断の基準とその定量化試案. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班昭和52年度研究報告集 (1978) 75—93.

7) Fuster V Danielson MA, Robb RA, Broadbent JC, Brown ALJr and Elveback L R : Quantitation of left ventricular myocardial fiber hypertrophy and interstitial tissue in human hearts with chronically increased volume and pressure overload. Circulation (1977) **55**, 504—508.

8) 植原敏勇：心筋血流；新しい心臓核医学, 西村恒彦, 米倉義晴編, 金原出版, 東京 (1988) pp 43—63.

9) Abenavoli T, Ruber S, Fisher VJ, Axelrod HI and Zuckerman KP : Exercise testing with myocardial scintigraphy in asymptomatic diabetic males. Circulation (1981) **63**, 54—64.

10) Mizuno S, Genda A, Nakayama A, Igarashi Y and Takeda R : Myocardial involvement in diabetic patients evaluated by exercise thallium-201 scintigraphy and cardiac catheterization. J Cardiograph (1985) **15**, 427—437.

11) Amano K,Sakamoto T, Oku J, Fujinami K and Sugimoto T : Diabetic cardiomyopathy : The relationship between 201-thallium myocardial scintigraphic perfusion defect and left ventricular function in asymptomatic diabetics. Acta Cardiol (1988) **2**, 75—92.

12) 元田 憲, 水野清雄, 布田信一, 竹田亮祐, 分校久志, 多田 明, 久田欣一：糖尿病性心筋障害の臨床像；糖尿病と心臓障害, 垂井清一郎, 杉本恒明, 永野允編, 医歯薬出版, 東京 (1985) pp 23—31.

13) 関口守衛：心筋疾患の展望. ニュータウンカンファレンス (1986) **10**, 1－8.

14) 植原敏勇, 西村恒彦, 林田孝平, 小塚降弘：弁膜疾患における Tl-201心筋シンチグラフィーの有用性の検討. ニュータウンカンファレンス (1985) **9**, 109—112.

15) 山崎純一, 森下 健, 青木りう子, 河村康明, 奥住一雄, 武藤敏徳, 岩倉 学, 佐々木康人：容量負荷を呈する心弁膜症の^{201}Tl 心筋シンチグラムによる核医学的評価. ニュータウンカンファレンス (1985) **9**, 125—128.

16) 山崎純一, 河村康明, 奥住一雄, 森下 健, 小山信彌, 小松 寿, 大沢秀文, 矢部喜正：Tl-201心筋シンチグラフィーによる左室拡張性肥大を呈する心弁膜症の重症度評価. 核医学 (1989) **26**, 409—418.

17) 中嶋憲一, 分校久志, 谷口 充, 滝 淳一, 南部一郎, 四位例靖, 利波紀久, 久田欣一, 杉本尚樹, 池田孝之：Tl-201心筋血流の機能マップによる冠動脈疾患の評価. 核医学 (1986) **23**, 473—479.

18) Kunkel B and Schneider M : Myocardial structure and left ventricular function in hypertrophic and dilative cardiomyopathy and aortic valve disease. Z Kardiol (1987) **76**, 9—13.

19) Garcia EV, Van Train K and Maddahi J : Quantification of rotational Thallium-201 myocardial tomography. J Nucl Med (1985) **26**, 17—26.

20) 中川博昭, 足立晴彦, 杉原洋樹, 勝目　紘, 伊知地濱夫：心弁膜疾患に於ける左室心筋タリウム集積低下像について. ニュータウンカンファレンス (1985) **9**, 105—108.

21) Fukuda J, Hayashi J, Yoshimura T, Ohtani S, Yamazaki Y and Eguchi S : Myocardial structure in volume-overloaded hearts before and after valve replacement. Jpn Circ J (1986) **50**, 1033—1039.

22) Harvey RM, Ferrer I, Samet P, Bader RA and Bader ME, Cournand A and Richards D W : Mechanical and myocardial factors in rheumatic heart disease with mitral stenosis. Circulation (1955) **11**, 531—551.

23) Fleming H A and Wood P : Myocardial factor in mitral valve disease. Br Heart J (1959) **21**, 117—122.

24) 尾崎治夫：僧帽弁狭窄症におけるいわゆる myocardial factor に関する研究. 日内会誌 (1985) **74**, 30—39.

Evaluation of myocardial damage and cardiac residual capacity by Tl-201 myocardial scintigraphy in valvular heart diseases

Shunju INDO

Second Department of Surgery,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. S. Teramoto)

This study was performed to clarify whether the extent-score (Ex-Score) calculated by Tl-201 myocardial scintigraphy is a reliable indicator of the severity of myocardial damage and cardiac residual capacity in valvular heart diseases. The subjects consisted of 38 patients (10 with aortic regurgitation (AR), 4 with aortic stenosis (AS), 13 with mitral regurgitation (MR) and 11 with mitral stenosis (MS)).

Ex-Scores were significantly correlated with the severity of myocardial damage found in biopsied specimens obtained intraoperatively (correlation efficiency to Ex-Score with cell diameter in AR, % fibrosis in AR, cell diameter in AS, electron microscopic score in MR and % fibrosis in MS was 0.873, 0.734, 0.970, 0.913 and 0.659, respectively).

Ex-Scores were also correlated with cardiac residual capacity determined by radioisotope angiography (correlation efficiency to Ex-Score with % Δ ejection fraction in AR, % Δ end-systolic volume in MR, % Δ end-diastolic volume in MS was −0.764, 0.790 and −0.763, respectively).

These results suggest that the severity of myocardial damage and cardiac residual capacity can be estimated by Tl-201 myocardial scintigraphy (Ex-Score) in valvular heart diseases.