

《技術報告》

SUNY4001 (アデノシン) 負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィの 虚血検出に関する検討

労作性狭心症を対象とした第 II 相試験

坂田 泰史*1,† 西村 恒彦*2 山崎 純一*3 西村 重敬*4
梶谷 定志*5 児玉 和久*6 加藤 和三*7,‡

要旨 RCA または LAD に 1 枝病変を有する労作性狭心症 44 例を対象として SUNY4001 (アデノシン) 負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィの虚血検出能および安全性を検討した。SUNY4001 負荷は 120 または 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 6 分間持続静脈内投与とし、投与開始 3 分後に ^{201}Tl を急速静注した後、初期および晩期像を撮像した。冠動脈造影所見 (AHA 基準 90% 狭窄以上) を基準とした冠動脈病変検出率 (虚血検出率) は 120 および 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で各々 94.7% (18/19) および 84.2% (16/19) であった (NS)。負荷に伴う副作用が各々 73.9% (17/23) および 81.0% (17/21) に発現したが (NS)、程度はすべて軽度～中等度であり、投与中または終了後速やかに消失した。主な症状は胸痛、胸部不快感および熱感であった。また、投与中に軽度の血圧低下および心拍数増加を認め、投与終了後速やかに回復したが、140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の方が血圧に及ぼす影響が大きかった。

以上より、至適負荷用量は 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ と推察された。

(核医学 41: 123–132, 2004)

I. はじめに

虚血性心疾患においては治療体系の進展に伴い詳細な病態診断が求められており、 ^{201}Tl 心筋シン

チグラフィは必要不可欠な非侵襲的検査法として位置付けられている¹⁾。負荷方法としては通常、運動負荷が施行されているが、脳血管障害、大動脈瘤等の疾患や下肢運動障害を有する場合および術後、PTCA 後で運動制限されている場合等、十分に運動負荷がかげられない患者においては薬剤負荷が施行されている。

欧米では、ジピリダモール²⁻⁴⁾ およびアデノシン⁵⁻⁸⁾ が標準的に利用され、心筋の正常 虚血領域間に生じる血流量の差を利用して画像上虚血を検出している。一方、国内ではいずれも薬剤負荷としての適応を有しておらず、経験的にジピリダモール負荷が行われているが、細胞内へのアデノシン再吸収および輸送障害により二次的に細胞外アデノシン濃度を上昇させるジピリダモール^{9,10)} に対し、直接的に作用するアデノシン^{11,12)} は作用発現が確実で、負荷終了後の作用消失が速やかで

† 論文執筆者 ‡ 治験調整医師 *2～*5 読影委員

*1 大阪警察病院循環器科

(現：大阪大学医学部病態情報内科学)

*2 大阪大学医学部トレーサ情報解析

(現：京都府立医科大学放射線医学)

*3 東邦大学医学部第一内科

*4 横浜労災病院循環器科

(現：埼玉医科大学第二内科)

*5 兵庫県立姫路循環器病センター循環器科

*6 大阪警察病院循環器科

*7 心臓血管研究所

受付：15 年 11 月 27 日

最終稿受付：16 年 4 月 8 日

別刷請求先：吹田市山田丘 2-2 (☎ 565-0871)

大阪大学医学部病態情報内科学教室

坂田 泰史

あることから、薬剤負荷により適していると考えられている。

Table 1 Multicenter trial sites

医療機関名	所属
札幌医科大学医学部附属病院	第二内科
岩手医科大学医学部附属病院	第二内科
山形大学医学部附属病院	第一内科
星総合病院	循環器科
東京女子医科大学病院	循環器内科
日本医科大学付属病院	第一内科
	放射線科
心臓血管研究所付属病院	内科
済生会中央病院	内科
横浜労災病院	循環器科
市立島田市民病院	循環器科
岐阜県立岐阜病院	循環器科
大阪大学医学部附属病院	第一内科
	トレーサ情報解析
大阪警察病院	循環器科
大阪労災病院	内科
関西労災病院	内科
兵庫県立姫路循環器病センター	循環器科
山口大学医学部附属病院	第二内科

17 sites

本研究に先立ち、本剤の持続静脈内投与が冠血流に及ぼす影響を検討した結果、120 および 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ が負荷用量として使用可能と考えられたことから、本研究では各々の用量を用いた負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィを施行し、画像評価による虚血検出率および安全性を検討した。

なお、本試験は多施設の共同研究により実施された (Table 1)。

II. 対象

全例で試験参加について文書同意を得た。RCA または LAD に 1 枝病変 (有意狭窄: AHA 基準 90% 狭窄、ただし完全閉塞は除く) を有し、心筋梗塞の既往のない労作性狭心症患者を対象とした。試験に登録された 44 例のうち、2 枝病変: 2 例、責任冠動脈が完全閉塞または AHA 基準 75% 狭窄: 2 例、心筋梗塞の既往: 1 例および胸痛のため 3 分にて負荷中止したため規定の用法 (6 分間持続静脈内投与) がなされなかった 1 例の合計 6 例を除く 38 例について虚血検出能を評価した。安全性評価は全 44 例を対象とした。

Table 2 Characteristics of patients evaluated for sensitivity

		Total (n = 38)	SUNY4001		
			120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (n = 19)	140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (n = 19)	
Sex	Man	29	14	15	N.S. ^a
	Woman	9	5	4	
Age	40 ~ 49	2	0	2	N.S. ^b
	50 ~ 59	7	3	4	
	60 ~ 69	12	8	4	
	70 ~ 79	17	8	9	
	Mean \pm SD (range)	65.4 \pm 9.0 (41-79)	66.6 \pm 7.2 (53-79)	64.2 \pm 10.6 (41-76)	
Underlying disease /complication	Hypertension	21	10	11	N.S. ^a
	Hyperlipidemia	15	7	8	N.S. ^a
Coronary	RCA	12	6	6	N.S. ^a
	LAD	26	13	13	
Stenosis	99%	18	11	7	N.S. ^a
	90%	20	8	12	

^a: χ^2 test

^b: Wilcoxon's rank sum test

断層像(心基部寄りおよび心尖部寄り各8セグメント)および垂直長軸断層像(6セグメント)の各セグメントごとに(Fig. 1), ^{201}Tl 集積所見の程度を視覚的に4段階の ^{201}Tl 集積スコア(1: 正常, 2: 軽度集積低下, 3: 高度集積低下, 4: 欠損)で判定した。

また, 読影評価は, 担当医師が行ったが, 読影委員会として, 施設名, 冠動脈造影所見および負荷用量等の患者情報を伏せた条件下で, 読影評価に熟練した読影委員4名が集約的に全例について読影し, 評価の客観性および妥当性を確認した。

4. 冠動脈病変検出率(虚血検出率)および読影の一致性

前述した各セグメントの ^{201}Tl 集積スコアを踏まえて, 冠動脈造影所見に基づく有意狭窄(AHA基準90%狭窄)による虚血検出の可否を判定し, 虚血検出率を算出した。虚血所見は, 視覚的に明らかな虚血所見, すなわち再分布を認めた場合(^{201}Tl 集積スコアが初期像から晩期像にかけて1以上改善)に「虚血あり」と判定したほか, 非典型的な画像については, 各施設での正常像やアーチファクトの影響などを考慮したうえで担当医師が画像を慎重に検討して判定した。

また, 初期像および晩期像について, 担当医師と読影委員の読影結果(スコア)を各セグメントごとに比較し, 担当医師と読影委員の評価が完全に一致した場合および差が1段階以内のものを一致として一致率を算出した。

5. バイタルサイン, 自覚症状および臨床検査値

Fig. 2 に示すスケジュールに従い測定・観察した。

(1) 血圧, 心拍数, 心電図

血圧は投与前, 投与開始3, 6および9分後に測定し, 心拍数および心電図は本剤投与開始前から9分後まで1分ごとに測定した。これ以降は初期像および晩期像撮像前後, 投与翌日に測定した。

(2) 自覚症状および他覚所見

投与開始前から投与翌日まで観察した。

(3) 臨床検査

投与開始前および翌日に測定した。

6. 安全性評価

本剤投与後, 新たに発現した症状および測定値の異常変動のうち, 本剤との関連性が否定できないものを副作用として取り扱った。また, 臨床検査については異常変動の有無および本剤との関連性を検討した。さらに, これら投与前後での自覚所見, 血圧・心拍数・心電図所見および臨床検査等の推移に基づき, 本剤の概括安全度を2段階(1. 臨床上一問題なし, 2. 臨床上一問題あり)で評価した。

IV. 解析

背景因子および虚血検出率は, 虚血診断能評価可能症例38例を対象として集計し, χ^2 test および Wilcoxon's rank sum test により二用量(120 お

Table 3 Diagnostic sensitivity of adenosine- ^{201}Tl imaging (comparison 120 with 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)

	Total (n = 38)	SUNY4001		
		120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (n = 19)	140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (n = 19)	
All patients	89.5 (34/38)	94.7 (18/19)	84.2 (16/19)	N.S. ^a
RCA	91.7 (11/12)	100.0 (6/6)	83.3 (5/6)	N.S. ^b
LAD	88.5 (23/26)	92.3 (12/13)	84.6 (11/13)	N.S. ^b
99% stenosis	100.0 (18/18)	100.0 (11/11)	100.0 (7/7)	—
90% stenosis	80.0 (16/20)	87.5 (7/8)	75.0 (9/12)	N.S. ^b

^a: Wilcoxon signed-ranks test

^b: χ^2 test

Table 4 Hemodynamic and ECG changes in adenosine infusion (Pre-infusion/During infusion)

	SUNY4001	
	120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (n = 23)	140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (n = 21)
SBP (mmHg)	135.4 \pm 22.4/127.3 \pm 21.5	141.7 \pm 20.0/127.7 \pm 26.9*
DHP (mmHg)	74.1 \pm 12.9/67.5 \pm 14.7	76.1 \pm 14.1/69.6 \pm 19.6
HR (beat/min)	62.7 \pm 9.77/75.0 \pm 12.4*	62.1 \pm 12.3/75.4 \pm 13.8*
PR (sec)	0.16 \pm 0.03/0.18 \pm 0.03*	0.17 \pm 0.02/0.17 \pm 0.02
QRS (sec)	0.08 \pm 0.01/0.08 \pm 0.01	0.08 \pm 0.01/0.09 \pm 0.01
QTc	0.40 \pm 0.03/0.42 \pm 0.03*	0.41 \pm 0.03/0.42 \pm 0.03*

mean \pm SD
*p < 0.05 (Dunnett t-test)

よび 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を比較した。

また、以下の項目については全投与症例 44 例を対象として集計した。血圧・心拍数・心電図パラメータは、各用量ごとに基本統計量(平均値, 標準偏差等)を求め、Dunnett t-test を用いて時間的推移を検討した。臨床検査値の治験薬投与前後の比較は paired t-test を用いて行った。また、概括安全度については χ^2 test により二用量を比較した。

なお、解析には統計パッケージ SAS を用いた。

V. 結 果

1. 虚血検出率

全体の虚血検出率は 89.5% (34/38) で、用量別に 120 および 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では各々 94.7% (18/19) および 84.2% (16/19) といずれも良好な成績で、用量間に差は認められなかった (Table 3)。

責任冠動脈別の虚血検出率は、RCA が 91.7% (11/12), LAD が 88.5% (23/26) であり、用量別には RCA が 120 および 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 各々 100.0% (6/6) および 83.3% (5/6), LAD が各々 92.3% (12/13) および 84.6% (11/13) であった。また、狭窄度別では AHA 基準 99% 狭窄 18 例では全例が虚血検出され、90% 狭窄では 80.0% (16/20) であった。90% 狭窄について用量別には 120 および 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 各々 87.5% (7/8) および 75.0% (9/12) であった。責任冠動脈の部位別および狭窄度別いずれにおいても、用量間に差は認められなかった。

Table 5 SBP changes from baseline during adenosine infusion

	SUNY4001	
	120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (n = 23)	140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (n = 21)
No reduction	6	3
< 20 mmHg	11	7
20 mmHg	6 (26.1%)	11 (52.4%)

The changes are expressed as the difference between the maximal reduction values during adenosine infusion and pretreatment values.

2. 読影の一致性

全画像評価部位(初期像および晩期像, 各 22 セグメント)における担当医師と読影委員判定の一致率は、初期像 93.8% および晩期像 99.4% であり、両者の判定はよく一致した。

3. 血圧, 心拍数および心電図パラメータ

本剤投与終了時点(投与開始 6 分後)での変化を Table 4 に示した。

収縮および拡張期血圧は本剤投与開始とともに低下し、投与終了時(投与開始 6 分後)には約 10 mmHg 低下した。140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では、収縮期血圧が 141.7 \pm 20.0 mmHg から 127.7 \pm 26.9 mmHg まで低下した (p < 0.05)。投与前後で収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下した症例は、120 および 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 各々 26.1% (6/23) および 52.4% (11/21) であった (Table 5)。また、いずれの用量において

Table 6 Adverse events in adenosine-²⁰¹Tl imaging

	Total (n = 44)	SUNY4001		
		120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (n = 23)	140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (n = 21)	
Number of patients	34 (77.3%)	17 (73.9%)	17 (81.0%)	N.S.*
Symptoms of chest ^a	23 (52.3%)	13 (56.5%)	10 (47.6%)	
Feeling of warmth/Flushing	12 (27.3%)	6 (26.1%)	6 (28.6%)	
ECG changes ^b	8 (18.2%)	4 (17.4%)	4 (19.0%)	
1st/2nd AV block	5 (11.4%)	3 (13.0%)	2 (9.5%)	
ST depression	5 (11.4%)	2 (8.7%)	3 (14.3%)	
Arrhythmia ^c	4 (9.1%)	3 (13.0%)	1 (4.8%)	
Hypotension	2 (4.5%)		2 (9.5%)	
Dyspnea	2 (4.5%)		2 (9.5%)	
ST elevation	1 (2.3%)	1 (4.3%)		
Others ^d	8 (18.2%)	4 (17.4%)	4 (19.0%)	

*: χ^2 test : No observation

^a: Chest pain, Chest discomfort

^b: QRS interval prolongation, QTc increased, T wave inversion

^c: Sinus arrest, Sinus bradycardia, VPC

^d: Headache dull, Strange sensation of pharynx, Throat dry, cold sweat, paraesthesia of oral cavity

も心拍数が12~13拍/分程度増加し ($p < 0.05$), QTc がわずかに増加した ($p < 0.05$) が, QRS は変化しなかった. 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ではPRが軽度延長 ($p < 0.05$) したが, 正常範囲内の変動であった.

これらの変化は, 投与終了後速やかに回復した.

4. 安全性評価

全体の副作用発現率は77.3% (34/44) で, 用量別には120および140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 各々73.9% (17/23) および81.0% (17/21) であり, 用量間に差を認めなかった (Table 6). 主な症状は胸痛, 胸部不快感等の胸部症状52.3% (23/44), 熱感または潮紅27.3% (12/44) であり, 軽度~中等度の症状であった. 発現した症状のほとんどは無処置にて投与中または終了後速やかに消失した. 処置を要したのは, 120および140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 各々1例で, いずれも中等度の胸痛であった. 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の1例は, 本剤投与終了後の硝酸剤スプレーにより, 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の1例は, 投与中止 (投与開始3分後) により, いずれも速やかに症状が消失した. 発現した症状のほとんどは無処置にて投与中または終了後速やかに消失した.

因果関係が否定されなかった臨床検査値の変動を13.6% (6/44) に認めたが, 特定の検査項目が変動するものではなく, 生理変動からわずかに逸脱する程度であった.

全体の概括安全度は「臨床問題なし」84.1% (37/44) であった. 用量別には120および140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 各々87.0% (20/23) および81.0% (17/21) であり, 用量間に差は認めなかった. 中等度の胸痛, 血圧低下, II度房室ブロック等のため診断検査実施上やや問題ありと評価された120および140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 各々3および4例では, 概括安全度において「臨床問題あり」と判定されたが, 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の1例で投与中止した以外, 発現した症状は無処置にて消失した.

5. 症例呈示

代表的な症例のSPECT像を呈示する (Fig. 3).

この症例は, 労作性狭心症と診断された71歳の男性で, 冠動脈造影により右冠動脈 (#2) にAHA基準99%の狭窄が確認されていた. 本剤140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ による負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィを施行し, 初期像では, 前壁・心尖に²⁰¹Tlの高度集積低下を認めたが, 晩期像では再分布し

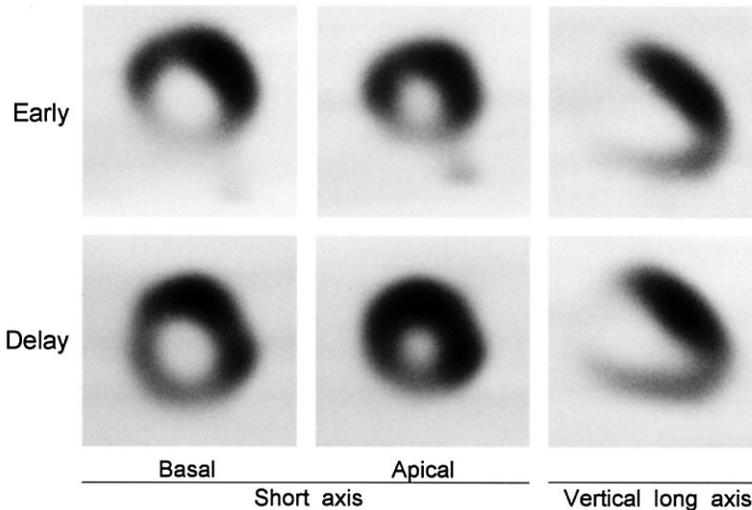


Fig. 3 A 71-year-old male patient with effort angina pectoris, having a 99% stenosis of right coronary artery. Redistribution is noticed in apex.

た．初期像で高度集積低下を示したすべてのセグメントにおいて，晚期像では Fill-in が認められた．

VI. 考 察

アデノシンは，健常冠動脈支配領域の血流を増加させ，狭窄病変を有する冠動脈（狭窄冠動脈）支配領域との間に血流差を生じさせる．これを心筋シンチグラフィに応用し， ^{201}Tl 集積低下（心筋虚血）部位を検出する¹³⁻¹⁵⁾ のがアデノシン負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィである．海外では，冠血流に及ぼす作用に基づき， $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を標準的な負荷用量として使用しており，同一症例におけるアデノシンおよび運動負荷の比較では，両負荷による心筋への ^{201}Tl 集積程度に差はなく⁵⁾，また冠動脈造影所見（冠動脈狭窄度）を基準として求めた診断能（感度：約 80～90%，特異度：約 75～100%）にも差がないと報告している¹⁶⁻¹⁸⁾．ただし，9,256 例を対象とした安全性検討では，投与中止または負荷用量の減量を要した症例が全体の 20% にみられたと報告している¹⁹⁾．

本邦では，冠血流に及ぼす作用から，本剤 120 および $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ が負荷用量として適用可能

と判断し，本剤負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィの虚血検出能を検討した結果， 120 および $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の虚血検出率は各々 94.7% および 84.2% と，良好な成績を示した．また，担当医師 読影委員間での ^{201}Tl 集積スコア判定はよく一致しており，いずれの用量の負荷も正確で客観性の高い画像を描出できたと考えられた．したがって，画像評価からは， 120 および $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ いずれも負荷用量として適用可能と推察された．

安全性の面では，アデノシンは血管拡張作用，心臓の刺激伝導抑制作用，気管支収縮作用および呼吸刺激作用等の様々な薬理作用を有しているため，持続静脈内投与した場合，約 80% に何らかの症状が発現すると報告されており¹⁹⁾，本試験においても全体で 77.3% (34/44)，用量別には 120 および $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 各々 73.9% (17/23) および 81.0% (17/21) に副作用が発現した．いずれの用量でも重篤な症状発現はなく，発現した副作用は投与中または終了後速やかに消失し，用量間の発現率および概括安全度評価に差は認められなかった．しかし， $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では，平均収縮期血圧が有意に低下し，また，収縮期血圧 20 mmHg 以上の低下を示す症例が $120 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ に比べ 2

倍の頻度となるなど、血圧低下に関する懸念が大きいと考えられた。

一般的な運動負荷では持続性の胸痛の出現、ST 低下、心拍数の上昇および血圧上昇などの症状発現を負荷終点の指標として捕らえられるが、薬剤負荷では、十分な負荷がかけられたか否かを症状から判断することは難しく、設定された用法用量を完了することが望ましい。また、診断検査の補助として使用することから、患者のリスクを極力低減すべきとの観点からも安全性に十分な配慮がなされることが望ましいと考えられた。

このため、本剤の負荷用量は、副作用による投与中止などの懸念がより少なく、少しでも安全と考えられる 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ が適切と考えた。

なお、本試験では、探索的な試験として感度について検討し良好な成績を得たことから、今後、対象を広げ、より多数例の試験にて感度および特異度を含めた診断能を検討することとした。

また、アデノシン負荷が広く施行されている欧米においては、安全性に配慮し、アデノシン負荷に低レベルの運動負荷を併用する方法も検討され、診断能を下げずに副作用を減少させたとの報告がある^{20,21)}。運動負荷可能な患者においては、運動負荷併用のアデノシン負荷についても、今後の検討課題と考えられた。

VII. 結 語

1. 1 枝病変の労作性狭心症 44 例を対象に、本剤 120 および 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 持続静脈内投与による負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィの虚血検出率 (評価対象 38 例) および安全性 (評価対象 44 例) を検討した。

2. 120 および 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の虚血検出率は、各々 94.7% (18/19) および 84.2% (16/19) であり、用量間に差を認めなかった。

3. 副作用発現率は、各々 73.9% (17/23) および 81.0% (17/21) であったが、重篤な症状はなく、投与中または投与終了後速やかに消失した。

4. 本剤の血管拡張作用による血圧低下に対する影響については、140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で、平均収縮

期血圧が有意に低下し、収縮期血圧 20 mmHg 以上の低下を示す症例が 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ に比べ 2 倍の頻度となった。

以上より、120 および 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ はいずれも ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィ施行時の薬剤負荷として使用可能な用量と考えられたが、より安全な用量は 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ と推察された。

文 献

- 1) Strauss HW, Boucher CA: Myocardial perfusion studies: Lessons from a decade of clinical use. *Radiology* 1986; 160: 577-584.
- 2) Borges-Neto S, Mahmarian JJ, Jain A, Roberts R, Verani MS: Quantitative thallium-201 single photon emission computed tomography after oral dipyridamole for assessing the presence, anatomic location and severity of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 962-969.
- 3) Albro PC, Gould KL, Westcott RJ, Hamilton GW, Ritchie JL, Williams DL: Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. III. Clinical trial. *Am J Cardiol* 1978; 42: 751-760.
- 4) Boucher CA, Okada RD: Thallium-201 myocardial perfusion imaging without exercise: rest and dipyridamole studies. *Chest* 1984; 86: 159-161.
- 5) Nishimura S, Mahmarian JJ, Boyce TM, Verani MS: Equivalence between adenosine and exercise thallium-201 myocardial tomography: A multicenter, prospective, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 265-275.
- 6) Verani MS, Mahmarian JJ, Hixson JB, Boyce TM, Staudacher RA: Diagnosis of coronary artery disease by controlled coronary vasodilation with adenosine and thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise. *Circulation* 1990; 82: 80-87.
- 7) Iskandrian AS, Heo J, Lemlek J, Ogilby JD, Untereker WJ, Iskandrian B: Identification of high-risk patients with left main and three-vessel coronary artery disease by adenosine-single photon emission computed tomographic thallium imaging. *Am Heart J* 1993; 125: 1130-1135.
- 8) Allman KC, Berry J, Sucharski LA, Stafford KA, Petry NA, Wysor W, et al: Determination of extent and location of coronary artery disease in patients without prior myocardial infarction by thallium-201 tomography with pharmacologic stress. *J Nucl Med* 1992; 33: 2067-2073.
- 9) Knabb RM, Gidday JM, Ely SW, Rubio R, Berne RM: Effects of dipyridamole on myocardial adenosine and

- active hyperemia. *Am J Physiol* 1984; 247: H804–810.
- 10) Klabunde RE: Dipyridamole inhibition of adenosine metabolism in human blood. *Eur J Pharmacol* 1983; 93: 21–26.
 - 11) Patterson RE, Kirk ES: Coronary steal mechanisms in dogs with one-vessel occlusion and other arteries normal. *Circulation* 1983; 67: 1009–1015.
 - 12) Crea F, Pupita G, Galassi AR, El-Tamimi H, Kaski JC, Davies G, et al: Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. *Circulation* 1990; 81: 164–172.
 - 13) 西村恒彦, 植原敏勇, 林田孝平, 大嶺広海, 小塚隆弘, 斉藤宗靖, 他: 運動負荷心筋シンチグラフィ その実際と臨床的意義 . 呼吸と循環 1983; 31: 359–371.
 - 14) Rigo P, Bailey IK, Griffith LSC, Pitt B, Burow RD, Wagner HN, et al: Value and limitations of segmental analysis of stress thallium myocardial imaging for localization of coronary artery disease. *Circulation* 1980; 61: 973–981.
 - 15) Ritchie JL, Trobaugh GB, Hamilton GW, Gould KL, Narahara KA, Murray JA, et al: Myocardial imaging with thallium-201 at rest and during exercise. Comparison with coronary arteriography and resting and stress electrocardiography. *Circulation* 1977; 56: 66–71.
 - 16) Nguyen T, Heo J, Ogilby JD, Iskandrian AS: 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: 1375–1383.
 - 17) Coyne EP, Belvedere DA, Vande Streek PR, Weiland FL, Evans RB, Spaccavento LJ: 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: 1289–1294.
 - 18) Gupta NC, Esterbrooks DJ, Hilleman DE, Mohiuddin SM: Comparison of adenosine and exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 248–257.
 - 19) Cerqueira MD, Verani MS, Schwaiger M, Heo J, Iskandrian AS: The Investigators of the Multicenter Adenoscan trial: Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: Results from the adenoscan multicenter trial registry. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 384–389.
 - 20) Mahmood S, Gupta NK, Gunning M, Bomanji JB, Jarritt PH, Ell PJ: ²⁰¹Tl myocardial perfusion SPECT: adenosine alone or combined with dynamic exercise. *Nucl Med Commun* 1994; 15: 586–592.
 - 21) Cramer MJM, Verzijlbergen JF, Van Der Wall EE, Vermeersch PH, Niemeyer MG, Zwinderman AH, et al: Comparison of adenosine and high-dose dipyridamole both combined with low-level exercise stress for ⁹⁹Tc-MIBI SPECT myocardial perfusion imaging. *Nucl Med Commun* 1996; 17: 97–104.

Summary

Diagnosis of Coronary Artery Disease by Thallium-201 Myocardial Scintigraphy with Intravenous Infusion of SUNY4001 (Adenosine) in Effort Angina Pectoris—The Clinical Trial Report at Multi-Center: Phase II—

Yasushi SAKATA*^{1,†}, Tsunehiko NISHIMURA*², Junichi YAMAZAKI*³, Shigeyuki NISHIMURA*⁴, Teishi KAJIYA*⁵, Kazuhisa KODAMA*⁶ and Kazuzo KATO*^{7,‡}

†: Author ‡: Chairman

*¹Department of Cardiology, Osaka Police Hospital

(current position: Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University School of Medicine)

*²Division of Tracer Kinetics, Biomedical Research Center, Osaka University School of Medicine

(current position: Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine)

*³First Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine

*⁴Department of Cardiology, Yokohama Rosai Hospital

(current position: Second Department of Internal Medicine, Saitama University of Medicine)

*⁵Department of Cardiology, Himeji Cardiovascular Center

*⁶Department of Cardiology, Osaka Police Hospital

*⁷Cardiovascular Institute

Forty-four patients with effort angina pectoris were evaluated with SUNY4001 (adenosine) thallium-201 (²⁰¹Tl) myocardial scintigraphy to detect coronary artery disease.

These patients had single-vessel disease (AHA 90% stenosis) in either RCA or LAD. Adenosine was infused at the rate of 120 or 140 µg/kg/min for six minutes. 111 MBq of ²⁰¹Tl was injected after three minutes of the start of the infusion. The early and delayed images were obtained by SPECT imaging.

The sensitivity was 94.7% at 120 µg/kg/min and 84.2% at 140 µg/kg/min. Adenosine ²⁰¹Tl myocardial scintigraphy showed high accuracy for detecting significant coronary artery disease.

Adverse reactions occurred in 77.3% of the patients. Regarding the rates of the adverse reactions, there was no significant difference between 120 and 140 µg/kg/min. Major adverse reactions were Chest pain/discomfort (52.3%) and Flushing/Feeling of warmth (27.3%). No serious complication was ob-

served at any infusion rate. Most of adverse reactions disappeared shortly. Only two patients required treatment for moderate chest pain, which, however, disappeared in several minutes. One of the treatments was merely the termination of adenosine infusion, and the other was sublingual spray of nitroglycerin.

Adenosine infusion caused slight decrease in blood pressure and increase in heart rate. The hemodynamic changes resolved within several minutes after the adenosine infusion. Decrease in systolic blood pressure of more than 20 mmHg from the base level occurred in 26.1% and 52.4% at 120 and 140 µg/kg/min infusion rate respectively.

Therefore, the adenosine infusion at 120 µg/kg/min should be considered safe and useful for the diagnosis of coronary artery disease by pharmacologic stress imaging.

Key words: Adenosine, ²⁰¹Tl, SPECT, Sensitivity, Effort angina pectoris.