

《原 著》

直鎖脂肪酸 IPPA [ω -(p-iodophenyl)-pentadecanoic acid] の
心筋イメージングへの応用

——心筋梗塞モデルを用いて——

| | | | |
|--------|--------|---------|---------|
| 河村 康明* | 山崎 純一* | 奥住 一雄* | 内 孝* |
| 武藤 敏徳* | 中野 元* | 若倉 学* | 岡本 淳* |
| 細井 宏益* | 森下 健* | 高野 政明** | 高橋 秀樹** |

要旨 直鎖脂肪酸アナログ IPPA [ω -(p-iodophenyl)-pentadecanoic acid] を用いて、基礎的検討および心筋イメージングへの応用を試みた。白色家兎 (n=6) における IPPA の生体内分布の時間推移では肝への集積が高値に保たれ、30 分後において 81.0% であるのに対し、心臓・肺・腎の 30 分後はおのおの、30.0%、10.0%、15.0% であり、特に心臓では 3 分値 48.0% より急激な減少を呈し、 β 酸化の影響によるものと考えられた。一方、心筋梗塞モデルを成犬にて作製し、IPPA 3 mCi を投与すると (n=6) 全例において前下行枝梗塞領域の欠損像を示し、IPPA が心筋症などの心筋代謝疾患だけでなく、急性期の虚血性心疾患への応用が可能であり、また慢性的な虚血や潜在性の虚血など、従来のタリウムシンチでは虚血の存在が証明困難であった疾患に対して本剤の有用性が示唆された。

I. はじめに

核医学的な心筋イメージングの検討はタリウムを用いて、その開発以来¹⁾ 多くの報告がなされている。しかしながら、タリウムは心筋血流を示すと考えられ、心筋代謝面よりの検討は困難であった。近年、サイクロトロン発展に伴い、¹¹C²⁾・¹³N³⁾・¹⁸F⁴⁾ などのポジトロン核種を脂肪酸・アンモニア・グルコースなどに結合させた PET による心筋画像の報告が限られた施設で行われている。一方、planar や SPECT など一般に普及している機種を用いた代謝イメージの報告はその端緒についたばかりである。それらの報告は心筋の主

たるエネルギー源である脂肪酸を扱ったものであり、 β 酸化の影響をうける直鎖型と β 酸化をうけにくい側鎖型^{5,6)} に分けられる。

われわれは本邦では未だ報告をみない、 β 酸化により分解をうけつつ、より自然な代謝過程をとると考えられる直鎖型脂肪酸アナログ [ω -(p-iodophenyl)-pentadecanoic acid] (IPPA) を用いて、心筋代謝製剤によるイメージングの可能性を基礎的に検討し、急性心筋梗塞モデルにより虚血性心疾患への応用を評価したので、若干の文献的考察をふまえて報告する。

II. 方 法

1) IPPA の生体内分布

食餌の脂質代謝への影響を排除するため、一昼夜絶食状態にした 6 羽の雄白色家兎 (3~5 kg) を実験に用いた。これらの動物にチオペンタール麻酔下、¹²³I-IPPA (I) (日本メジフィジックス社提供) 1 mCi を耳静脈より投与し、正面から撮像を行った。0~30 分まではイメージデータは 1 フレーム

* 東邦大学医学部内科学第一講座

** 同 核医学検査室

受付: 63 年 8 月 2 日

最終稿受付: 元年 7 月 6 日

別刷請求先: 東京都大田区大森西 6-11-1 (☎ 146)

東邦大学医学部付属大森病院

内科学第一講座

河 村 康 明

ム/2分, カウントデータは1フレーム/1分にて dynamic image を, また30分・60分・120分ではイメージ, カウントデータ共に1フレーム/5分の2フレームにて static image を撮像した. 使用機器は中エネルギー用平行型コリメータをシーメンス社製 ZLC-7500 ガンマカメラに装着し, エネル

ギーピークは 159 KeV を中心に, ウィンドウ幅を $\pm 10\%$ とした. オンラインで接続された島津製作所製シンチパック 2400 によるコンピュータ解析では, 関心領域を心・肝・肺・腎に設け, 各領域におけるピクセルあたりのカウントの経時的変化を検討した.

2) IPPA の心筋梗塞および再灌流モデルへの応用

一昼夜絶食状態にしたフルニトラゼパム麻酔下の6匹の雄雑種犬(8~12 kg)を, 大腿静脈血管確保後, 気管挿管を施行し, ハーバード社製人工呼吸器を稼働させた後, 左側胸部からの出血を可能な限り少量にとどめつつ開胸し, 心筋梗塞モデルおよび梗塞-再灌流モデルを作成した.

(a) 心筋梗塞モデル(n=6)は左前下行枝を45分間結紮し, 心筋梗塞を作成後, ^{123}I -IPPA 3 mCi を投与し, 投与10分後から左側面 planar 像を約10分間, 前記の条件で撮像した. planar イメージ撮像後, 心臓を摘出, スライスし, ex vivo 摘出心イメージを in vivo イメージングと同様な条件で収録した.

(b) 梗塞-再灌流モデルでは(n=6), 心筋梗塞モデルとは異なるイヌで, 左前下行枝を45分間結紮した後に ^{123}I -IPPA 3 mCi を静注し, 10分後に左側面 planar 像を撮像し, 30分間結紮解除を行い, 再灌流イメージ左側面像および ex vivo 摘出心イメージを撮像した.

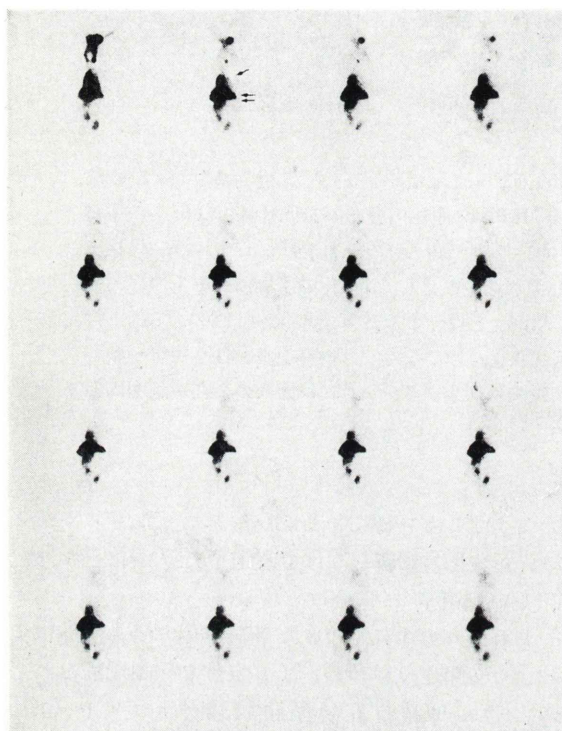


Fig. 1 ^{123}I -IPPA (1 mCi) dynamic image in the rabbit. (heart←, liver⇐)

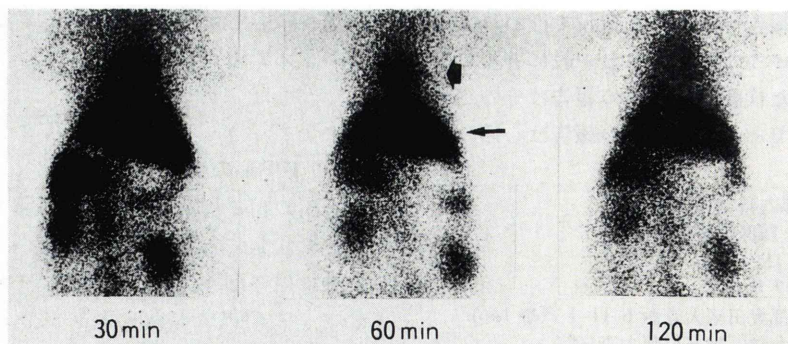


Fig. 2 Scintiphotographic static images of ^{123}I -IPPA (1 mCi) in the rabbit (30, 60, 120 min). (♣: heart, ⇐: liver)

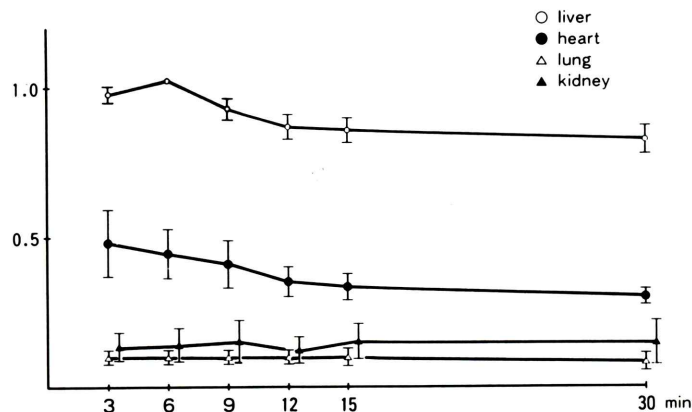


Fig. 3 Changes of ^{123}I -IPPA (1 mCi) time activity curve in the rabbits (0–30 min, $n=6$).

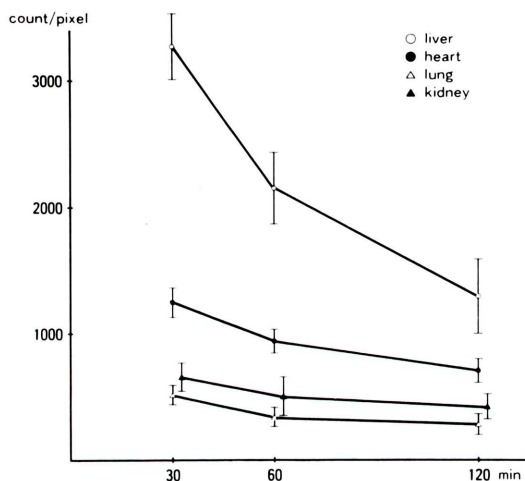


Fig. 4 Count changes of ^{123}I -IPPA (1 mCi) in the rabbits (30, 60, 120 min, $n=6$).

III. 結 果

1. ^{123}I -IPPA の生体内分布

白色家兎における ^{123}I -IPPA 投与後 32 分間 (1 フレーム/2 分) の dynamic image を検討したところ, 2~4 分後には心臓への IPPA の集積を認め (Fig. 1 上段左より 2 番目), 30 分後では心臓より IPPA は clearance され, 肝への集積は比較的保たれていた (Fig. 1).

30 分・60 分・120 分の static image を比較すると, 同様に心よりの clearance が持続する一方で,

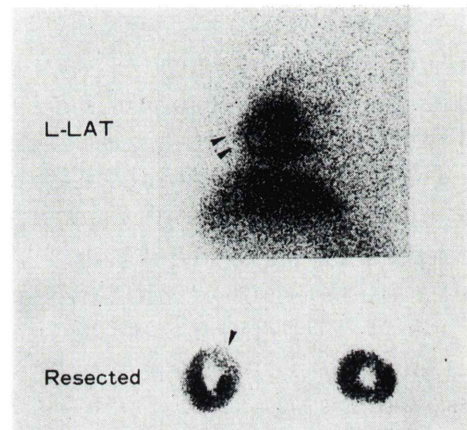


Fig. 5 ^{123}I -IPPA (3 mCi) images demonstrate infarcted area (black arrows) at left lateral projection (upper) and resected (lower) by left coronary artery occlusion (45 min) model. L-LAT: left lateral projection

肝への集積が強いことが示されている (Fig. 2).

^{123}I -IPPA の 0~30 分までの time activity curve は関心領域を心・肝・肺・腎にとり, 最も集積の高い静注後 6 分の肝の activity を 1 とすると投与後 3, 6, 9, 12, 15, 30 分においてそれぞれ, 心では 0.48 ± 0.12 (mean \pm S.D. 以下同様), 0.45 ± 0.09 , 0.41 ± 0.09 , 0.35 ± 0.05 , 0.33 ± 0.04 , 0.30 ± 0.01 と時間経過とともに減少したのに対し, 肝では 0.96 ± 0.04 , 1.0, 0.92 ± 0.03 , 0.87 ± 0.03 , 0.85 ± 0.03 ,

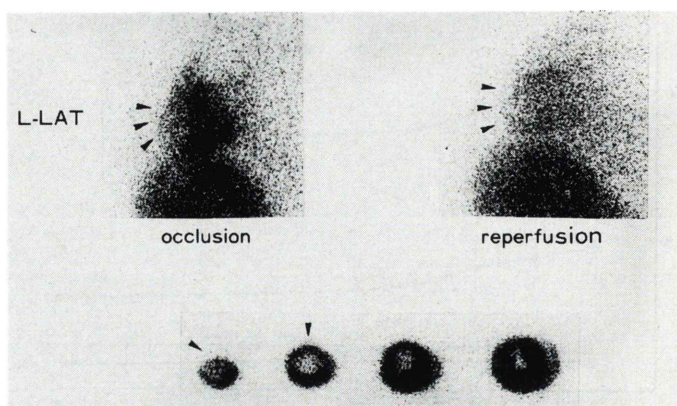


Fig. 6 ^{123}I -IPPA (3 mCi) images demonstrate occluded (upper left) and reperfused (upper right) area (black arrows) and resected (lower) by left coronary artery occlusion (45 min)-reperfusion (30 min) model.

0.81 ± 0.04 と比較的高度に集積した。一方、肺では 0.10 ± 0.01 , 0.10 ± 0.01 , 0.10 ± 0.01 , 0.10 ± 0.01 , 0.10 ± 0.01 , 0.09 ± 0.02 とほぼ不変であり、また腎においても 0.14 ± 0.05 , 0.14 ± 0.06 , 0.15 ± 0.08 , 0.12 ± 0.04 , 0.16 ± 0.06 , 0.15 ± 0.07 と時間の経過にかかわらずほぼ不変であった (Fig. 3)。

また、30分・60分・120分の各関心領域の pixel 当たりのカウント変化は、心では $1,231.7 \pm 57.5$, 932.3 ± 102.6 , 671.3 ± 275.6 と減少を、肝では $3,256.0 \pm 302.2$, $2,170.7 \pm 214.2$, $1,272.0 \pm 402.2$ と大きな減少を、肺では 507.0 ± 65.4 , 363.0 ± 49.0 , 299.0 ± 134.3 と比較的軽度の減少を、また腎では 639.7 ± 139.9 , 500.0 ± 149.4 , 420.3 ± 90.3 と軽度の減少をそれぞれ示した (Fig. 4)。

2. イメージング例

a. 梗塞モデル

雑犬前下行枝結紮45分後に ^{123}I -IPPA 3 mCi を投与した10分後の左側面像では前壁部位に欠損像として梗塞巣が示され (Fig. 5 上段黒矢印), 摘出心における冠状断像でも同部位の欠損像が同様に認められた (Fig. 5 下段)。また、全6例の梗塞モデル実験では全例ともに、前下行枝梗塞領域(前壁～心尖部)の欠損が確認された。

b. 梗塞-再灌流モデル

同様に前下行枝 45 分結紮後, ^{123}I -IPPA 3 mCi

を静注し左側面像 (Fig. 6 上段左) を撮像し, 結紮解除 30 分後に再び左側面像 (Fig. 6 上段右) を撮像したのちの摘出冠状断像では, 梗塞モデル犬において前壁部位に結紮後で著明な欠損を示したのに対し, 梗塞-再灌流モデル犬の結紮解除後では, やや欠損部が不鮮明となり, 再灌流後も冠状動脈血流遮断の影響を認めた (Fig. 6 下段)。

c. 梗塞モデルおよび梗塞-再灌流モデルの比較

梗塞モデルおよび梗塞-再灌流モデルでの左側面像での 10 分間収録における正常・梗塞・虚血(梗塞周囲の 1 cm 外側)のコンピュータ解析を正常部位との差をパーセント表示すると, 梗塞モデル ($n=6$) では $-1.5 \pm 1.0\%$, $-22.3 \pm 1.2\%$, $-13.8 \pm 2.2\%$ であり, 梗塞-再灌流モデル ($n=6$) ではそれぞれ $-3.7 \pm 2.0\%$, $-15.6 \pm 1.8\%$, $-15.2 \pm 1.2\%$ であり, 梗塞部位間において有意な ($p < 0.05$) IPPA の低下を梗塞モデルにおいて認めた。

IV. 考 察

心筋代謝の画像化は核医学の分野において近年, その急速な発展をとげつつある。特に心筋における脂肪酸代謝は心臓のエネルギー源の 60-70% が脂肪酸の β 酸化によるものと考えられ⁶⁾, 興味深い。著者らは β 酸化の影響を受けない側鎖脂肪酸

アナログ BMIPP [β -methyl- ω -(p-iodophenyl)-pentadecanoic acid] の基礎的検討および心筋イメージングへの応用をすでに報告した⁷⁻⁹⁾。BMIPP は側鎖メチル基を有した retention 型の脂肪酸アナログであるのに対して、本剤は側鎖メチル基を有さない直鎖型の脂肪酸アナログで、好氣的条件下では β 酸化によって β 位より次々に分解される clearance 型の製剤と考えられる^{10,11)}。欧米では直鎖型の脂肪酸アナログ製剤としてヘキサデカン酸やヘプタデカン酸¹²⁾ の有用性が報告されているが、本研究はペンタデカン酸である IPPA 画像化に関して特に梗塞モデル、再灌流モデルについて言及する。

1. イメージングにおける問題点

動的画像や静的画像における心筋への IPPA の集積はイメージ上においても、またコンピュータ解析による結果においても、時間経過とともにクリアランスによる減少を認めたが、生体分布においては実験動物に家兎を用いているため、心臓における関心領域は心プールも含まれている可能性はあるものの、 β 酸化の一過程を反映したものと考えられる。

本剤を心筋イメージングに応用する場合は、欧米ではダイナミックイメージによる撮像およびコンピュータ収録・解析が主体であるが、心筋内での turnover が $T_{1/2}=5\sim 10$ 分と比較的速いことを考慮に入れ、負荷試験などの delayed image を必要とする時は再度 IPPA を投与したり、IPPA 動態をイメージングするには短時間に撮像しなければならず、投与量の増量が必要と考えられ、その評価には注意を要する。また、フリー ^{123}I の影響を除去するために、前処置として Na^{123}I を投与し、甲状腺や消化管などのバックグラウンド処理を行うなどの工夫も必要であろう^{11,12)}。一方、IPPA の肝臓への集積は、心臓核医学診断において常に問題となる肝臓よりの心臓への影響が本剤でも考えられ、検討の余地を有する。

2. 虚血性心疾患への応用およびその意義

本研究においては、撮像時間との関連から TI との比較は不可能であったが、前下行枝結紮領域は

明らかな欠損部位として認められた。Westera¹³⁾, van der Wall¹⁴⁾ の報告ではヘキサデカン酸投与後早期 (5~10 分程度) では同時投与の TI との心筋内分布が正常部位、梗塞部位間、心内膜側、心外膜側においてタリウムより 20% 程度摂取率は低下するものの、分布率は類似しているとの報告があり、血流を示す tracer としての有用性が確認されている。今回のわれわれの梗塞モデルおよび再灌流モデルでの比較では梗塞領域において IPPA の低下を認めることから、イメージ上は血流が主体をなしていると想像される。さらに Fig. 6 下図のごとく再灌流領域においても IPPA の低下があることから、再灌流直後のいわゆる気絶心筋の検索にも IPPA が応用可能と推察された。また Fridrich ら¹²⁾ は冠バイパス術施行者に対して障害心への有用性をヘプタデカン酸にて報告しているが、血流支配が主である一般的な梗塞巣の検出に加えて梗塞巣内の残存心筋や chronic ischemia, silent ischemia などの単なる血流依存部位だけでなく、何らかの代謝要因が関与する虚血部位を同定することが、心筋梗塞における PTCA やバイパス手術の適応の決定、あるいは予後の判定に有用と考えられるが、代謝要因のイメージング化は生体内での IPPA の半減期の短いことが逆に困難を招き、その解釈は今後の検討課題である。このように、従来心筋血流製剤のゴールドスタンダードとして用いられている TI-201 との対比は実に興味深い部分であるが、今後本剤の特性である β 酸化によるより自然な変化を利用して、虚血性心疾患だけでなく、心筋症などへの応用が考えられる。Höck ら^{15,16)} が拡張型心筋症および虚血性心疾患に直鎖型脂肪酸アナログを投与し、欠損パターンの違いや washout 時間の延長に関して sequential imaging にて詳細に報告しているように IPPA の適応範囲も拡大されると思われる。本報告では梗塞部位や虚血部位における IPPA 投与直後よりのダイナミックイメージはデータ採取プロトコルとの関連でなされていないが、今後代謝要因が深く関与するような領域にも本剤が用いられ、詳細な報告が行われるであろう。

3. 脂質代謝との関連

一方, IPPA による脂肪酸イメージと, 心筋細胞内のトリグリセリド, フォスホオリピッドなどの脂質プールの影響がいかにイメージと関連するかなどは未だ解釈されておらず, 高速, 薄層などのクロマトグラフィーで, 心筋内脂質分布を測定することにより新たな知見が得られると考えられる。Knapp ら¹⁷⁾の報告では IPPA はミトコンドリア・マイクロゾームに分布する BMIPP に対して細胞質に分布しているとされるが, IPPA イメージングの病態生理をつきとめることも今後の重要課題と考えられる。

以上, 直鎖脂肪酸アナログ IPPA の血流イメージング製剤としての有用性を述べるとともに, 代謝製剤としての展望および留意点を示し, 今後の円滑なる臨床応用への早期実現を深く切望する。

謝辞: 終わりに, 本剤を提供して下さった日本メジック社に対して深謝いたします。

文 献

- Lebowitz E, Green MW, Bradley-Moore PR, et al: ²⁰¹Tl for medical use. *J Nucl Med* **14**: 421-422, 1973
- Schelbert HR, Phelps ME, Hoffman E, et al: Regional myocardial blood flow, metabolism and function assessed noninvasively with positron emission tomography. *Am J Cardiol* **46**: 1269-1277, 1980
- Tamaki N, Yonekura Y, Senda M, et al: Myocardial positron computed tomography with ¹³N-ammonia at rest and during exercise. *Eur J Nucl Med* **11**: 246-251, 1985
- 米倉義晴, 千田道雄, 小出治敏, 他: 虚血心筋におけるフルオロデオキシグルコースの集積 (第1報) —安静時および運動負荷時心筋血流の比較—, *核医学* **23**: 1361-1367, 1986
- Goodman MM, Kirsch G, Knapp Jr FF: Synthesis and evaluation of radioiodinated terminal p-iodophenyl-substituted α and β -methyl-branched fatty acid. *J Med Chem* **27**: 390-397, 1984
- Opie LH: Energy metabolism and ventricular function. *Heart Grune & Stratton, Orland* 1984, pp. 111-117
- 河村康明, 森下 健: 脂肪酸代謝 imaging と lipid pool. *ニュータウンカンファレンス* **11**: 51-54, 1987
- 河村康明, 森下 健, 山崎 純一, 他: 心筋脂肪酸代謝製剤 (¹²³I- β -メチル-ペンタデカン酸) における臨床応用への可能性. *核医学技術* **7**: 239-240, 1987
- 河村康明, 森下 健, 山崎 純一, 他: 側鎖脂肪酸 BMIPP [β -methyl- ω -(p-iodophenyl-pentadecanoic acid)] の心筋イメージングへの応用. *核医学* **25**: 1221-1227, 1988
- Schön HR, Senekowitsch R, Berg D, et al: Measurement of myocardial fatty acid metabolism. *J Nucl Med* **27**: 1043-1050, 1980
- Freundlieb C, Höck A, Vyska K, et al: Myocardial imaging and metabolic studies with [17-¹²³I]-iodoheptadecanoic acid. *J Nucl Med* **21**: 1043-1050, 1980
- Fridrich L, Gassner A, Sommor G, et al: Dynamic ¹²³I-HDA myocardial scintigraphy after aortocoronary bypass grafting. *Eur J Nucl Med* **12**: S24-S26, 1986
- Westera G, Van der Wall EE, Heidendal GAK, et al: A comparison between terminally radioiodinated hexadecanoic acid (I-HA) and ²⁰¹Tl-thallium chloride in the dog heart. *Eur J Nucl Med* **5**: 339-343, 1980
- Van der Wall EE, Westera G, Heidendal GAK, et al: A comparison between terminally radioiodinated hexadecanoic acid (¹²⁵I-HA) and heptadecanoic acid (¹³¹I-H⁰A) in the dog heart. *Eur J Nucl Med* **6**: 581-584, 1983
- Höck A, Freundlieb C, Vyska K, et al: Myocardial imaging and metabolic studies with [17-¹²³I]-iodoheptadecanoic acid in patients with idiopathic congestive cardiomyopathy. *J Nucl Med* **24**: 22-28, 1983
- Höck A, Freundlieb C, Vyska K, et al: The measurement of ω -I-123-heptadecanoic acid in patients with heart disease. *J Nucl Med* **21**: P90, 1980
- Knapp Jr FF, Ambrose KR, Goodman MM: New radioiodinated methyl-branched fatty acids for cardiac studies. *Eur J Nucl Med* **12**: S39-S44, 1986

Summary

Application of Straight Chain Fatty Acid Analog IPPA [ω -(p-Iodophenyl)-Pentadecanoic Acid] for Myocardial Imaging —Using Acute Myocardial Infarction Model—

Yasuaki KAWAMURA*, Junichi YAMAZAKI*, Ichio OKUZUMI*, Takashi UCHI*, Toshinori MUTO*, Hajime NAKANO*, Manabu WAKAKURA*, Kiyoshi OKAMOTO*, Hiromitsu HOSOI*, Takeshi MORISHITA*, Masaaki TAKANO** and Hideki TAKAHASHI**

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

***Division of Nuclear Medicine, Toho University School of Medicine*

Application for myocardial imaging and fundamental experiments were studied using straight chain fatty acid analog IPPA [ω -(p-iodophenyl)-pentadecanoic acid].

Biodistribution of IPPA in rabbits (n=6) shows the accumulation in liver was maintained 81.0% at 30 minutes, while the accumulations in heart, lungs and kidneys were 30.0%, 10.0% and 15.0% respectively. Especially the accumulation of heart decreased rapidly from 48.0% at 3 minutes to 30.0% at 30 minutes, reflecting the effect of β

oxidation. On the other hand, in the acute myocardial infarction mode (n=6), with occlusion in left anterior descending coronary artery, all 6 cases showed defect images at the corresponding areas after injection of 3 mCi of IPPA. Myocardial imaging with IPPA should be useful not only for myocardial metabolic diseases (cardiomyopathy etc.) but also for ischemic heart disease.

Key words: Myocardial metabolism, Iodinated straight chain fatty acid, Acute myocardial infarction.