

《原 著》

経時的 Tc-99m PYP 心筋 SPECT 像と 血清心筋ミオシン軽鎖流出曲線による 心筋細胞崩壊過程の評価

田中 健* 相澤 忠範* 加藤 和三* 細井 宏益*

要旨 急性心筋梗塞 15 例において、経時的 Tc-99m PYP 心筋 SPECT 像と血清心筋ミオシン軽鎖流出曲線の検討を行った。

Tc-99m PYP 心筋 SPECT 像を心筋部位と脊椎部位が同一画面内に含まれるように再構成した。心筋部最大 PYP 取り込みと脊椎部最大 PYP 取り込みの比を最大 PYP 取り込み (%PYP) とした。PYP 像は 3-5 日の間隔で撮像し、消失時点は %PYP が 0.5 の時点 DAY (PYP) とした。血清心筋ミオシン軽鎖濃度の正常化は 2.5 ng/ml/となった時点 DAY (LCI) とした。

PYP 像の大きさは形を変えながら縮小し、%PYP も減少した。%PYP は画像の中央付近に認められ、経過中同部位であった。PYP 像は前壁心筋梗塞では心尖部に最後まで残り、下壁心筋梗塞では心基部に最後まで残った。

DAY (PYP) は 9.0 ± 3.0 日であり、DAY (LCI) は 9.3 ± 2.9 日 (np) であった。

DAY (PYP) = $4.4 + 0.46$ DAY (LCI) ($n=13$, $r=0.4$) の弱い関係が認められた。

PYP 像と軽鎖流出曲線により壊死心筋細胞の崩壊過程の推定が可能と考えられた。

I. はじめに

Tc-99m pyrophosphate (PYP) は壊死心筋を陽性像として描出するが、48-72 時間で最大となり、2 週間以後ではほとんど認められないと報告されている¹⁾。二核種同時収集 SPECT 像の開発により、その解剖学的診断力が飛躍的に向上し、微小梗塞巣の診断が可能となった²⁾。しかし PYP 心筋 SPECT 像 (PYP 像) の定量的評価方法は確立していない。またこれがどのように消失するかに関しては報告がない。今回 PYP 像の定量的評価方法を考案し、これにより PYP 像の経過観察を行った。

心筋に固有な構造蛋白である心筋ミオシン軽鎖

(myosin light chain I, LCI, 軽鎖) の測定がモノクローナル抗体法により可能となり、急性心筋梗塞例では 4-5 日で最大となり 10 日前後で正常化することが報告されるようになった。軽鎖の半減期が短いことより、軽鎖の異常値はその時点における壊死心筋細胞の崩壊を反映し、軽鎖の流出曲線により心筋細胞の崩壊過程が推定しうると考えられている³⁾。

今回急性心筋梗塞例において、経時的 PYP 像と軽鎖流出曲線とを用いて壊死心筋の崩壊過程を検討したので報告する。

II. 対象と方法

心臓血管研究所に 1990 年度に入院となった急性心筋梗塞 15 例を対象とした。男性 12 例、女性 3 例で平均年齢 64 歳であった。いずれも初回梗塞例で、前壁心筋梗塞 9 例、下壁心筋梗塞 4 例、側壁心筋梗塞 2 例であった。全例に再灌流療法が試みられ、10 例では冠灌流が再開し、9 例では MB の

* 心臓血管研究所

受付: 3 年 4 月 11 日

最終稿受付: 3 年 12 月 6 日

別刷請求先: 東京都港区六本木 7-3-10 (〒106)

心臓血管研究所

田中 健

流出曲線も再灌流に特徴的パターンを示した。2例は自然開通を示し、3例では再灌流が得られなかった。

PYP 心筋像は、血行動態の安定した時点から3-5日の間隔で必要に応じて撮像した。PYP 1,110 MBq (30 mCi) を投与し、4時間後に Tl-201 を 111 MBq (3 mCi) 投与した。撮像は10分後より二核種同時収集 SPECT 法で開始した。使用装置は、Siemens 社製回転型ガンマカメラ ZLC-75 型とオンライン接続のミニコンピュータ (SCINTIPAC 2400) である。設定エネルギーレベルとウィンド幅は Tl-201 に対して 75 keV で 20% また PYP に対して 140 keV で 20% とした。カメラを 5 度ごと回転させ、LPO 40 度より RAO 35 度まで 180 度回転で、合計 36 方向から各方向 20 秒ずつで撮像した。画像は 9 点スムージングを行い、Shepp and Logan フィルター処理をし、1 スライスの厚さを 6 mm とした断層像を再構成した。再構成過程において心筋部位と脊椎部位が同一画面内に含まれるように行った。PYP 像の形態的变化を評価するために、いずれも 50% カットオフ

として Tl-201 像を緑、PYP 像を赤で同一画面上に表示した。また画像の定量的評価のために、心筋部最大 PYP 取り込みと脊椎部最大 PYP 取り込みの比を最大 PYP 取り込み (%PYP) とした。 %PYP の減少曲線より %PYP が 0.5 となった時点を求め、これを PYP 像の消失時点 DAY (PYP) とした。

血清心筋ミオシン軽鎖濃度は入院後一日一回の割合で採血し、ミオシン測定キット LI「ヤマサ」を用いて測定した。2.5 ng/ml となった時を正常化時点 DAY (LCI) とした⁴⁾。

III. 結 果

初回 PYP 像は発症より 3.7 ± 1.5 日後に撮像されたが、2例では初回 (3 日, 5 日) に PYP 像が得られなかった。撮像回数は 2 回が 3 例, 3 回が 8 例, 4 回が 2 例, 5 回が 2 例であった。

PYP 像の横断像には明瞭に胸骨、椎骨と壊死心筋が描出され、椎骨か壊死心筋が最大の取り込みを示した。正面平面像においては胸骨が一般に最大の取り込みを示した。

Table 1 Data on the patients

No.	Age. Sex	Time to PTCR (hour)		result	max. LCI (ng/ml)	Peak day (day)	DAY (LCI) (day)	DAY (PYP) (day)	max. MB (mU/ml)	Peak Time (hour)
1	51M	0.5	# 3 100%	××	5.0	4	5.5	8	138	20.5
2	52M	4.0	(# 7 75%)	×	6.6	4	4.5	—	—	—
3	63M	4.0	# 1 100%	90%	13.2	2	7	—	248	7.5
4	68F	0.5	# 7 100%	××	30.2	6	15	10.5	148	230
5	58M	4.0	#13 100%	25%	15.7	5	8	9	203	4.0
6	70M	1.0	# 2 100%	99%	12.0	3	8	2.5	147	11.5
7	75M	5.0	# 1 100%	50%	41.2	5	11.5	9.5	249	6.0
8	72M	0.5	# 6 100%	10%	26.2	4	11.5	12	426	5.0
9	76F	4.0	#11 99%	75%	14.4	5	11	11	312	3.0
10	65M	11	# 6 100%	99%	14.7	5	11	5	447	6.0
11	57M	4.0	(# 6 75%)	×	14.4	3	5.5	8.5	155	—
12	70F	16	# 9 100%	××	13.6	4	12	15	—	—
13	76M	6.0	# 6 99%	10%	13.6	4	11	8.5	265	10.0
14	50M	2.5	# 6 100%	99%	19.7	3	10	7.5	810	3.0
15	55M	1.5	# 7 100%	90%	27.6	5	8.5	10	400	7.5

mean±SD 64±9 4.3±4.3

4.1±1.0 9.3±2.9

9±3

8.9±6.5

Time to PTCR; time from onset of myocardial infarction to PTCR and initial findings of coronary angiography. result; result of PTCR was showed. (×; spontaneous recanalization, ××; failure of recanalization) Peak day; from onset to maximal LCI level. DAY (LCI); from onset to normalization of serum LCI level. DAY (PYP); from onset to disappearance of PYP images.

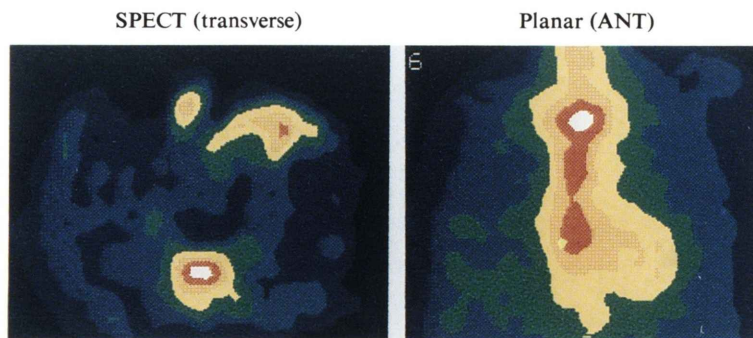


Fig. 1 Transverse PYP SPECT images and corresponding anterior planar images. In the transverse images PYP uptake was noted in the sternum, vertebral and myocardium. Maximal PYP uptake was noted at vertebral. In the anterior image maximal PYP uptake was noted at sternum, because sternum lied beneath skin and effect of absorption was small.

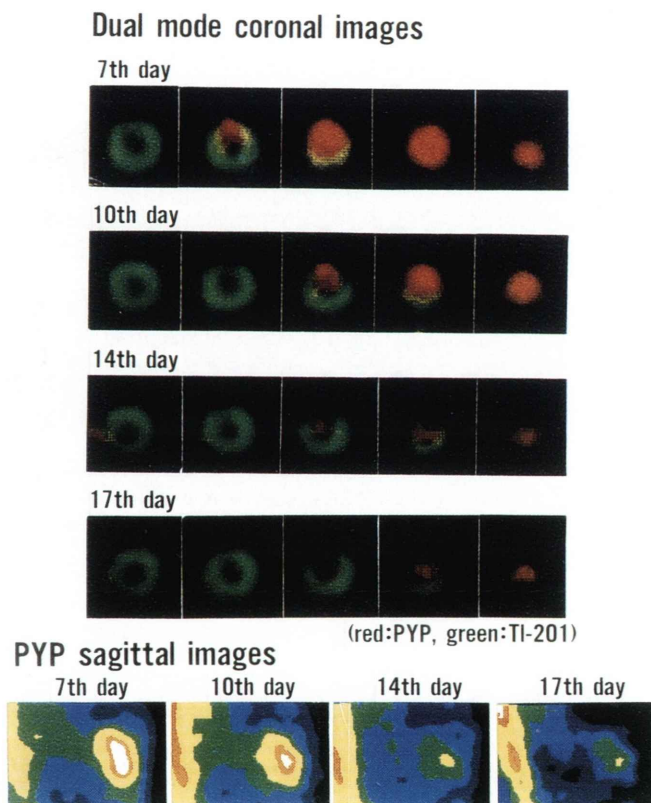


Fig. 2 Serial dual mode coronal images and PYP sagittal images of case 4. Massive PYP uptake was still noted at 7th hospital day. In the serial images persisted apical PYP uptake was noted. Serial sagittal images showed that region of PYP uptake diminished and maximal PYP uptake area was noted at the same position near the apical portion and %PYP decreased continuously.

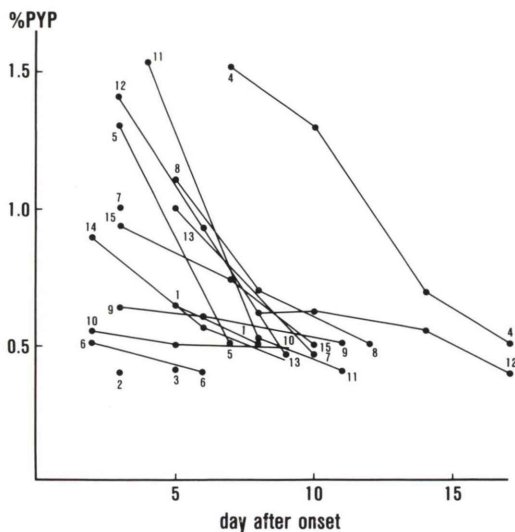
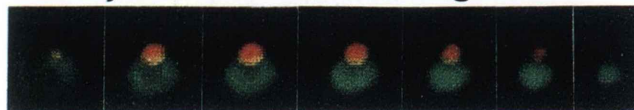


Fig. 3 %PYP curve.

The day corresponding to 0.5 was easily determined. In two cases initial %PYP was under 0.5.

3rd day dual mode coronal images



(red:PYP, green:TI-201)

PYP sagittal images

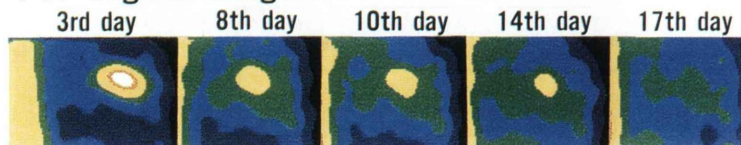


Fig. 4 Dual mode coronal images and serial PYP sagittal image of case 12.

In the dual mode images small PYP images were noted at the anterior wall. In the serial sagittal PYP images PYP uptake was still noted at 15th hospital day.

前壁心筋梗塞の二核種同時収集像から、PYP像は心尖部ほど大きく、心基部前壁から消失しはじめ心尖部で最後に消失することが示された。下壁心筋梗塞のPYP像は逆で、心基部が大きく心尖部から消失しはじめ、心基部で最後に消失することが示された。心基部下壁では中央部から消失する印象であった。

%PYPを示す部位はPYP像の中央付近に認められ、この部位は経過中変化を示さなかった。

%PYPは経時的に減少し、DAY(PYP)はこの減少曲線より容易に決定し得て平均 9 ± 3 日であった。小さいPYP像であっても遷延する例が認められた。

MBの流出曲線はともに似たパターンを示したが、軽鎖の流出曲線は急激に上昇し最大値が特定しやすいもの、なだらかに上昇し最大値が特定しにくいもの、また早期から高値を示すなど様々なパターンが認められた。血清心筋ミオシン軽鎖濃

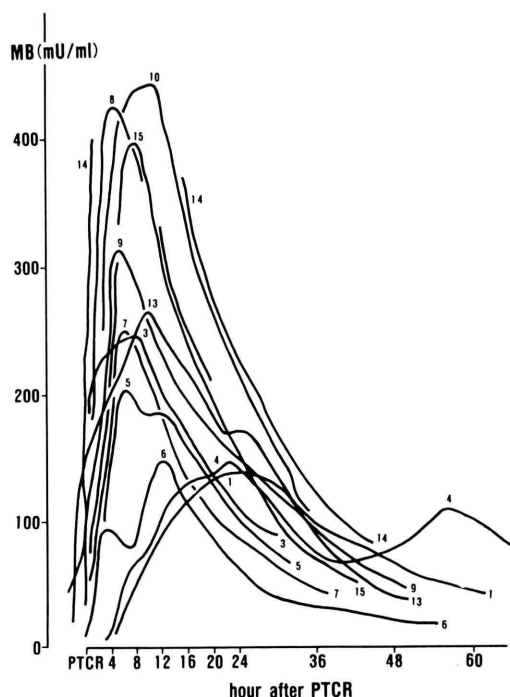


Fig. 5 Serum MB level curve.
Three cases were omitted, because peak value of MB was not obtained. Nine cases showed sharp increase in the initial phase corresponding effect of reperfusion.

度の DAY (LCI) は 9.3 ± 2.9 日であった。DAY (PYP) = $4.4 + 0.46 \text{ DAY (LCI)}$ ($n=13$, $r=0.4$) の弱い関係が認められた。

IV. 考 案

心筋細胞が壊死に至る不可逆的变化を起こすと心筋細胞内のミトコンドリアに Ca 結晶が形成される。PYP はこの Ca に結合して壊死心筋内に止まるので、PYP 取り込みは壊死心筋細胞の存在と密接な関係にある⁵⁾。PYP 像は急性心筋梗塞による壊死心筋を反映し、この存在と部位、広がり、の評価に有用である。初期は平面像であったので、部位診断が困難であったり、微小梗塞の診断に迷うことも多かった。異常集積の評価は、同一画面の胸骨や肋骨と比較してなされた。多くの経験から、PYP 心筋像は心筋梗塞発症後 12 時間から 7

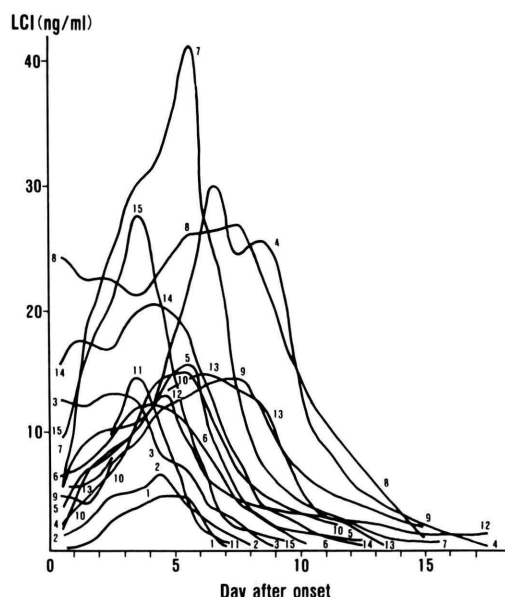


Fig. 6 Serum LCI level curve.
Various types was noted. In the 2 cases high value was noted at the first hospital day.

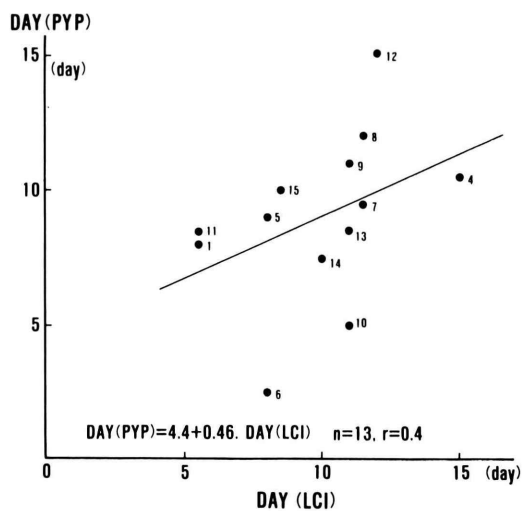


Fig. 7 Relationship between disappearance of PYP images and normalization of serum LCI level.
Relationship was estimated among 13 cases.

日の間に撮像され得るが、48時間から72時間で最大となり、2週間以後では胸骨と同程度の集積はほとんど認められないとされた^{6,7)}。二核種同時収集法により部位診断は容易になったが、平面像では PYP が肋骨に取り込まれるので、肋骨と同程度の大きさや取り込みの梗塞巣の評価は原理的に困難であった⁸⁾。PYP 心筋像に、画像の重なりを除ける SPECT 像が応用され、肋骨や胸骨との重なりを分離できるようになった⁹⁾。SPECT 像における二核種同時収集法が可能となり、部位診断は飛躍的に向上し、微小梗塞の診断が容易となった。最近では急性心筋梗塞による壊死心筋の部位と広がり、特に再灌流療法との関連では Tl-201 心筋像との重なりに関する報告が増えた^{10,11)}。しかし PYP 像の定量的評価や消失過程に関しての報告は少ないままであった¹²⁻¹⁴⁾。

平面像では胸骨、縦隔、肋骨などを基準にして PYP 像が定量的に評価された。しかしこれらの骨は心臓に隣接するので、解像力の低い平面像では原理的に限界があった。SPECT 像では基準として胸骨、肋骨と椎骨が考えられた。平面像で最も良く描出される胸骨における最大取り込み部位は胸骨柄のことが多く、これと心筋内最大取り込み部位を同一断層像内で処理するのは時に困難であった。肋骨は小さく同定しにくく、加齢とともに石灰化をきたしやすいので、普遍的な基準としては不適と考えられた。椎骨は前面から見ると体の深い部分にあるので、平面像では考慮されることがなかった。しかし断層像においては、吸収による影響はあるものの、常に明瞭に描出された。また胸椎は心臓に対応する範囲において一様と考えられ、しかも矢状面にその縦断面を常に含ませ得るので安定した基準になると考えられた。また PYP 像の消失時点を単一の画像から決めるのは困難であるが、今回のように %PYP の減少曲線から消失時点を決定するのは合理的と考えられた。

PYP 像は経過とともに縮小するが一様でなく、前壁心筋梗塞では心基部ほど早く消失し、下壁心筋梗塞では心尖部ほど早く消失することが明らかとなった。また %PYP を示す部位は、経過とと

もにそれほど変化しないことが示された。これより、壊死心筋細胞の PYP 取り込みに変化がなく、その数のみが減少するのでなく、壊死心筋細胞はその PYP 取り込みが減少しつつその数も減少すると推定された。すなわち、梗塞巣には様々な段階の壊死心筋細胞が含まれており、これは梗塞巣の中心部ほど残存し易いと推定された。しかし小さい PYP 像が必ずしも早く消失するとは限らなかった。

心筋壊死に伴い細胞内酵素などが血中に出現することが知られ、この測定により心筋梗塞の診断を行ったり、梗塞心筋の量が評価されてきた。しかし細胞内酵素は、細胞の形態が保たれている発症初期においても虚血による細胞膜透過性亢進により流出している。このために再灌流の影響を受け、また心筋に非特異的で消失時間が長いなど詳細な評価に不適な面もあった¹⁵⁾。心筋に固有な構造蛋白である心筋ミオシン軽鎖の測定が、モノクローナル抗体法により可能となった。軽鎖は分子量が大きいために細胞膜を通過しにくく、壊死心筋細胞の崩壊により血中に流出する。また軽鎖の生物学的半減期は4時間程度と短いの、軽鎖の値は軽鎖を放出した壊死心筋細胞の崩壊を反映するとされている。急性心筋梗塞例では徐々に軽鎖が増大し、4-5日で最大となり、10日前後で正常化することが報告されている^{16,17)}。

今回軽鎖の流出曲線は様々なパターンを示し、壊死心筋細胞の崩壊過程が様々なことを示唆し、軽鎖を放出するような細胞膜の崩壊は症例ごとに、部位ごとに異なると考えられた。これは酵素が逸脱する虚血による細胞膜透過性亢進が障害部位全体に速やかに生じることに対照的であった。早期から上昇する機構に関しては今後の検討が必要と考えられる。

PYP 像はいずれも経時的に減少したので、軽鎖が最大値を示す前に PYP 像は最大の大きさを示すものと考えられた。大多数の例では PYP 像の消失と軽鎖の正常化は同一時期と考えられた。壊死心筋細胞の細胞膜が保たれ PYP 像が得られる状態において、軽鎖は細胞内に保たれているの

で PYP 像が認められる限り、軽鎖が正常化しないと推定された。また軽鎖が最大を示す以前であっても PYP 像が撮像されない例も認められ、細胞膜が保たれ、内部に軽鎖も存在しているが、細胞内のミトコンドリアに Ca 結晶が形成されない状態の存在が推定された。一般的には PYP 像により今後崩壊する心筋細胞の存在部位が、軽鎖によりその時点で崩壊した心筋細胞の量が推定できると期待された。

今回の結果は、剖検例において細胞膜や筋原線維の崩壊は一様ではなく梗塞部位により、虚血の程度により、心筋細胞ごとに異なっており一週間以降にも崩壊過程にある心筋細胞が梗塞巣に認められるとする病理報告とも合致する内容であった^{18,19)}。すなわち経時的 PYP 像や軽鎖の流出曲線により壊死心筋細胞の崩壊過程の推定が非観血的に可能と考えられた。

なお PYP 像に関しては、6 か月以降にも肋骨と同程度の PYP 取り込みが高頻度で認められることが指摘されている²⁰⁾。また血清ミオシン軽鎖の値が正常となった以降も減少することが示された。これらに関しては今後症例を重ねて検討する予定である。

V. 結 論

椎骨を基準とした Tc-99m PYP 心筋 SPECT 像は、PYP 像と PYP 取り込みの定量的評価に有用と考えられた。PYP 像と軽鎖の流出曲線により、壊死心筋細胞の崩壊過程の評価が詳細に可能になると考えられた。

文 献

- 1) Parkey RW, Bonte FJ, Meyer SL, et al: A new method for radionuclide imaging of acute myocardial infarction in humans. *Circulation* **50**: 540-546, 1974
- 2) 福田晴行, 中村健治, 根本 裕, 他: 急性心筋梗塞における ^{99m}Tc-PYP と ²⁰¹TlCl による Dual energy SPECT の試み. *核医学* **22**: 1545-1549, 1985
- 3) 永井良三, 矢崎義雄, 小坂樹徳: ラジオイムノアッセイによる血中ヒト心筋ミオシン軽鎖 I の測定および急性心筋梗塞症における臨床的意義. *日本内科学会誌* **70**: 16-22, 1981
- 4) 高久史磨, 矢崎義雄, 永井良三, 他: モノクローナル抗体を用いた心筋ミオシン軽鎖 I の測定キット (ミオシン LI キット「ヤマサ」) の開発と急性心筋梗塞におけるその臨床的意義. *最新医学* **44**: 1708, 1989
- 5) Buji LM, Parkey RW, Dees JH, et al: Morphologic correlates of technetium-99m stannous pyrophosphate imaging of acute myocardial infarction in dogs. *Circulation* **52**: 596-607, 1975
- 6) Sharpe DN, Botvinick EH, Shames DM, et al: The clinical estimation of acute myocardial infarct size with ^{99m}Technetium pyrophosphate scintigraphy. *Circulation* **57**: 307-313, 1978
- 7) Olson HG, Lyons KP, Aronow WS, et al: Follow-up technetium-99m stannous pyrophosphate myocardial scintigrams after acute myocardial infarction. *Circulation* **56**: 181-187, 1977
- 8) Berger HJ, Gottschalk A, Zaret BL: Dual radionuclide study of acute myocardial infarction. *Ann Internal Med* **88**: 145-154, 1978
- 9) 多田 明, 分校久志, 小泉 潔, 他: ^{99m}Tc-PYP 急性心筋梗塞スキャンにおける single photon ECT の有用性. *核医学* **19**: 1039-1044, 1982
- 10) Hashimoto T, Kambara H, Fudo T, et al: Significance of Technetium-99m/Thallium-201 overlap on simultaneous dual emission computed tomography in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* **61**: 1181-1186, 1988
- 11) 松尾仁司, 渡辺佐知郎, 荒井政澄, 他: 心筋梗塞急性期における障害心筋 salvage 推定——Tc-99m PYP, Tl-201 Dual SPECT と慢性期運動負荷再静注 Tl Scintigraphy からみた心筋 Viability との対比検討——. *核医学* **28**: 477-485, 1991
- 12) Lewis SE, De Vours MD Sr, Corbett JR, et al: Measurement of infarct size in acute canine myocardial infarction by single-photon emission computed tomography with technetium-99m pyrophosphate. *Am J Cardiol* **54**: 193-199, 1984
- 13) Hashimoto T, Kambara H, Fudo T, et al: Early estimation of acute myocardial infarct size soon after coronary reperfusion using emission computed tomography with technetium-99m pyrophosphate. *Am J Cardiol* **60**: 952-957, 1987
- 14) Kawaguchi K, Sone T, Tsuboi H, et al: Quantitative estimation of infarct size by simultaneous dual radionuclide single photon emission computed tomography: Comparison with peak serum creatine kinase activity. *Am Heart J* **121**: 1353-1360, 1991
- 15) 矢崎義雄, 永井良三: 虚血による心筋障害——心筋細胞構築崩壊過程からの検討——. *医学の歩み* **122**: 716-724, 1982
- 16) Trahern CA, Gere JB, Krauth GH, et al: Clinical assessment of serum myosin light chains in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J*

- Cardiol **41**: 641-643, 1978
- 17) Isobe M, Nagai R, Ueda S, et al: Quantitative relationship between left ventricular function and serum cardiac myosin light chain I levels after coronary reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* **76**: 1251-1261, 1987
 - 18) Mallory, GK, White PD, Salcero-Salgar G: The speed of healing of myocardial infarction, a study of the pathologic anatomy in seventy-two cases. *Am Heart J* **18**: 647-660, 1939
 - 19) Lodge-Patch I: The aging of cardiac infarcts, and its influence on cardiac rupture. *Brit Heart J* **13**: 37-59, 1951
 - 20) Croft CH, Rude RE, Lewis SE, et al: Comparison of left ventricular function and infarct size in patients with and without persistently positive Technetium-99m pyrophosphate myocardial scintigrams after myocardial infarction: analysis of 357 patients. *Am J Cardiol* **53**: 421-428, 1984

Summary

Estimation of Destruction of Necrotic Myocardium with Serial PYP SPECT Images and Serum Myosin Light Chain I Level

Takeshi TANAKA, Tadanori AIZAWA, Kazuzo KATO and Hiromitsu HOSOI

The Cardiovascular Institute

PYP SPECT images were underwent in 15 patients with acute myocardial infarction 2-5 times in three weeks. PYP SPECT images were reconstructed as to include both vertebral images and myocardial images. Quantitative estimation of PYP images was performed by the ratio of maximal PYP myocardial uptake to maximal PYP vertebral uptake in the central sagittal images (%PYP). Disappearance of PYP images was defined as the day, when %PYP reached 50%. Normalization of serum myosin light chain I (LCI) level was defined as the day, when LCI level reached 2.5 ng/ml.

%PYP decreased continuously and maximal PYP point remained at the same area. Shape of PYP images varied and diminished. In case of anterior wall infarction apical PYP uptake persisted longer than basal uptake. In case of inferior wall infarction basal PYP uptake persisted longer than apical uptake. The mean period from onset to the disappearance of PYP images was 9 ± 3 days.

Pattern of serial serum MB level was simple, however corresponding pattern of serial serum LCI level showed various types. The mean period from onset to the peak level was 4.1 ± 1 day. Normalization of LCI level was 9.3 ± 2.9 days. It showed that process of destruction of necrotic myocardium vary in each case. Weak relation was noted between disappearance of PYP images (DAY-PYP) and normalization of LCI level (DAY-LCI). $\text{DAY-PYP} = 4.4 + 0.46\text{DAY-LCI}$ ($n = 13$, $r = 0.4$).

Quantitative PYP images were useful for detecting ongoing necrotic myocardium and serum LCI level was useful for estimating destruction of necrotic myocardium. PYP images and serum LCI level were useful to study the process of destruction of necrotic myocardium.

Key words: Tc-99m pyrophosphate SPECT images, Acute myocardial infarction, Myosin light chain I.