

〈原 著〉

全身スキャンによる ^{123}I -BMIPP 心筋集積率について： 血中エネルギー基質濃度が及ぼす影響についての検討

土持 進作* 玉木 長良* 河本 雅秀* 多田村栄二*
 藤田 透* 野原 隆司** 松森 昭** 篠山 重威**
 米倉 義晴*** 小西 淳二*

要旨 血中エネルギー基質濃度が BMIPP 心筋集積率に及ぼす影響について検討した。対象は 26 例の心疾患患者で、いずれも前日夕食摂取後からの絶食状態で静脈血採血を行い、同時に ^{123}I -BMIPP 111 MBq を静注し、1 時間後に全身前後像を撮像した。これから心筋集積率 (% uptake) を算出し、前面像からは心縦隔比 (H/M) を求めた。

% uptake の平均は $3.70 \pm 1.22\%$ 、H/M は 2.30 ± 0.23 で、DCM 群は他群に比べ有意に % uptake が高値を示した ($5.58 \pm 0.67\%$) が、H/M については有意差は認められなかった。B.S., NEFA, insulin のいずれも % uptake, H/M との間に明らかな相関関係は認められなかった。% uptake と H/M の間には $r=0.80$ の正の相関 ($p<0.001$) が認められた。

通常の絶食条件下では心筋への BMIPP 集積は血中エネルギー基質濃度に影響されないと考えられた。

(核医学 32: 579-586, 1995)

I. はじめに

近年心臓核医学において冠動脈血流評価以外に心筋代謝を評価できる様々な製剤が臨床に応用されている。心筋脂肪酸代謝の評価を目的としてパルミチン酸を用いた PET 検査が行われたが¹⁻³⁾、PET 検査が行える施設は限られており、より一般的に検査を可能とするために SPECT 製剤が開発された。そのうち側鎖脂肪酸として、 β 位にメチル基が導入された β -メチル-p-(^{123}I)-フェニルペンタデカン酸 (^{123}I -BMIPP) が開発され、主にトリグ

リセリド合成への変換過程を経て脂質プールに保持されると考えられている⁴⁾。本邦においても、この製剤を用いて心筋への脂肪酸取り込みの程度を画像として評価できるようになったが⁵⁻⁷⁾、その集積過程において血中エネルギー基質濃度が及ぼす影響について検討を行ったので報告する。

II. 対象および方法

1. 対 象

対象は第 2 相臨床治験の施行された 26 例。疾患の内訳は虚血性心疾患 11 例、肥大型心筋症 11 例、拡張型心筋症 4 例。いずれの患者においても文書あるいは口頭にて本治験参加に対して承諾を得た。なおいずれの患者も同時期に安静時あるいは負荷心筋タリウムシンチを施行した。

2. 方 法

絶食 (前日夕食摂食以降) 安静状態にて静脈血採血を行った。検査項目は血糖値 (B.S.)、血中

* 京都大学医学部核医学科

** 同 第三内科

*** 同 脳病態生理学

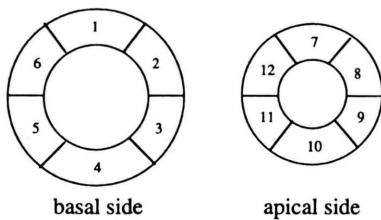
受付：7年1月9日

最終稿受付：7年5月2日

別刷請求先：京都市左京区聖護院川原町 54 (〒606)
京都大学医学部核医学科

玉木 長 良

a. short axis



b. vertical long axis

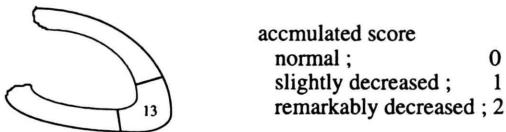


Fig. 1 Myocardium were divided into 13 segments on rest or delayed (after exercise) thallium-201 SPECT images.



Fig. 2 Sixty-two years-old male, a case of old myocardial infarction.

B.S.=99 mg/dl, NEFA=477 μ Eq/l, % uptake=2.99%, H/M=2.71

insulin 値, 血中遊離脂肪酸値 (NEFA) である。またその後 ^{123}I -BMIPP 111 MBq を静注し, 1 時間後に 1 分間 30 cm のスキャンスピードで全身前後

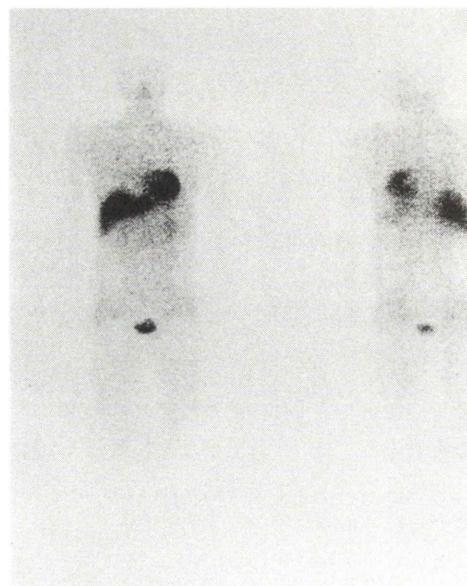


Fig. 3 Sixty-three years-old male, a case of hypertrophic cardiomyopathy.

B.S.=132 mg/dl, NEFA=410 μ Eq/l, % uptake=2.35%, H/M=2.50

像を撮像した(日立社製 Gamma View 150E, 低エネルギー用汎用コリメータ, エネルギー幅は土10%, マトリックスサイズ 256×256)。なおいずれの患者も BMIPP 投与から撮像までの間に排尿はしていない。この全身前後像それぞれの全身に閑心領域 (ROI) を設定し, 総カウント数を求めた。さらに前面像の心臓と上縦隔, 後面像の心臓にも ROI を設定し, ピクセル数および総カウント数を求めた。

3. 解析

前面像の心筋総カウント数から, 面積補正した上縦隔の総カウント数をバックグラウンドとして減算したものを心筋カウント数とし, 心筋集積率 (% uptake) を(前面像の心筋カウント数+後面像の心筋カウント数)÷(前面像の全身総カウント数+後面像の全身総カウント数)×100 として算出した。さらに心筋カウント数をピクセル数で除した値を心筋のピクセル当たりの平均カウント



Fig. 4 Sixty-three years-old female, a case of hypertrophic cardiomyopathy.

B.S. = 166 mg/dl, NEFA = 1,405 μ Eq/l, % uptake = 2.23%, H/M = 2.30

Table 1 Patients were divided into two grades by uptake score of rest or delayed ²⁰¹Tl images. There were no significant differences between two grades in each groups

	Tl score	n	% uptake	H/M
CAD	≤ 10	7	3.26 ± 1.20	2.21 ± 0.33
	$10 <$	4	2.79 ± 0.63	2.25 ± 0.07
HCM	≤ 10	7	3.68 ± 0.98	2.36 ± 0.20
	$10 <$	4	3.53 ± 0.89	2.24 ± 0.23
DCM	≤ 10	3	5.58 ± 0.77	2.46 ± 0.22
	$10 <$	1	5.60	2.34

Table 2 Minimal, maximal, and mean values of NEFA, B.S., and insulin

	normal range	min.	max.	mean
NEFA	150–650 μ Eq/l	141	2,322	685.7 ± 472.1
B.S.	70–110 mg/dl	62	166	100.2 ± 19.8
Insulin	3.0–15.0 μ U/ml	2.2	14.7	6.2 ± 4.1

Table 3 Mean values of each biochemical data and each parameters on ¹²³I-BMIPP myocardial scintigraphy in each groups

	n	NEFA	B.S.	Insulin	% uptake	mean count	H/M
CAD	11	481.2 ± 215.4	94.2 ± 9.3	6.6 ± 4.7	$3.09 \pm 0.97^*$ (5.37 ± 1.55)	42.5 ± 9.9	2.22 ± 0.25
HCM	11	883.5 ± 554.0	109.1 ± 22.2	5.8 ± 3.5	$3.63 \pm 0.86^{**}$ (5.92 ± 0.63)	40.0 ± 8.4	2.32 ± 0.20
DCM	4	617.0 ± 457.0	83.0 ± 21.0	6.9 ± 4.0	$5.58 \pm 0.67^{*},^{**}$ (6.84 ± 0.93)	50.7 ± 14.5	2.43 ± 0.20
Total	26	685.7 ± 472.1	100.2 ± 19.8	6.2 ± 4.1	3.70 ± 1.22 (5.83 ± 1.25)	42.7 ± 10.8	2.30 ± 0.23

(*): p < 0.01

(mean count) として算出し、心縦隔比 (H/M) を(前面像の心筋平均カウント数)÷(前面像の上縦隔平均カウント数) として算出した。

以上のパラメータと採血により得られた各血中エネルギー基質濃度との関係について検討した。

タリウムシンチ(安静時および負荷心筋シンチは遅延像)の短軸断層像および垂直長軸断層像よ

り心筋を 13 区域に分け (Fig. 1), 各区域を視覚的に 3 段階で評価し(正常: 0, 軽度~中等度集積低下: 1, 高度集積低下: 2), 13 区域の合計スコアで重症度を判定した(軽度: ≤ 10 , 重症: > 10).

III. 結 果

Fig. 2, 3, 4 に症例を呈示する。

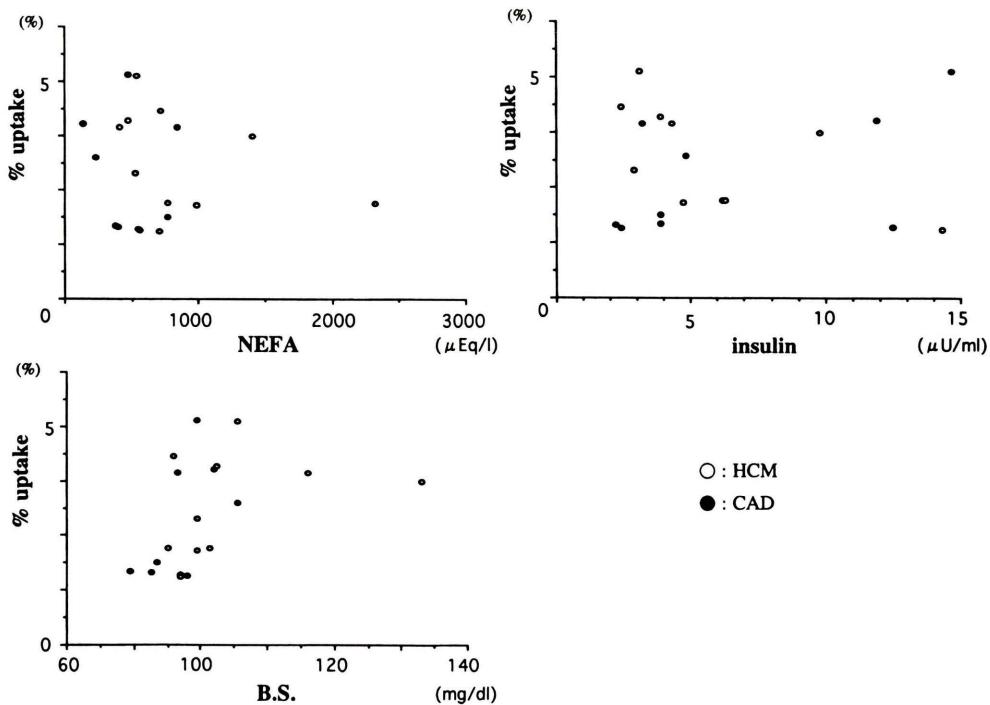


Fig. 5 Correlation between % uptake and each biochemical data (open circle: HCM, closed circle: CAD). No significant correlation is observed.

Fig. 2 は OMI 患者で、B.S. 99 mg/dl, NEFA 477 μEq/dl と正常値であった症例であり、H/M = 2.71, % uptake = 2.99% であった。Fig. 3 は HCM の患者で、B.S. 132 mg/dl と高値であった症例、Fig. 4 は HCM の患者で、B.S. 166 mg/dl, NEFA 1,405 μEq/dl と高値の症例である。それぞれ H/M = 2.50, 2.30, % uptake = 2.35%, 2.23% であった。

各疾患群を重症度で 2 群に分け、% uptake と H/M の差を検討したが、いずれの疾患群においても軽症群と重症群との間に差は認められなかつた。また疾患群間で重症度にも差は見られなかつた (Table 1)。

全症例における血中エネルギー基質濃度の最小値、最大値および平均値は、血中遊離脂肪酸値が 141~2,322 (平均 685.7 ± 472.1) μEq/l、血糖値が 62~166 (平均 100.2 ± 19.8) mg/dl、血中インスリン値が 2.2~14.7 (平均 6.2 ± 4.1) μU/ml であった (Table 2)。また各疾患群別の H/M, % uptake, mean

count, 各血中エネルギー基質濃度の平均値を Table 3 に示した (なお括弧内にはバックグラウンド補正なしの心筋カウント数より算出した % uptake も並記した)。mean count は DCM 群、HCM 群、CAD 群それぞれ 50.7 ± 14.5 , 40.0 ± 8.4 , 42.5 ± 9.9 と差は見られなかつたものの、DCM 群の % uptake は 5.58 ± 0.67 % であり、HCM 群、CAD 群の 3.63 ± 0.86 , 3.09 ± 0.97 % に比べ有意に高値を示したため以下の検討は DCM 群を除いた 22 例で行った。

血中エネルギー基質濃度についてはいずれも HCM 群と CAD 群との間に有意差は認められなかつた。Fig. 5 は % uptake と各血中エネルギー基質濃度、Fig. 6 には H/M と各血中エネルギー基質濃度との関係を示した。NEFA, B.S., insulin 値と % uptake, H/M の間のいずれにも明らかな相関は認められなかつた (バックグラウンド補正なしの % uptake についても各血中エネルギー基質濃度と

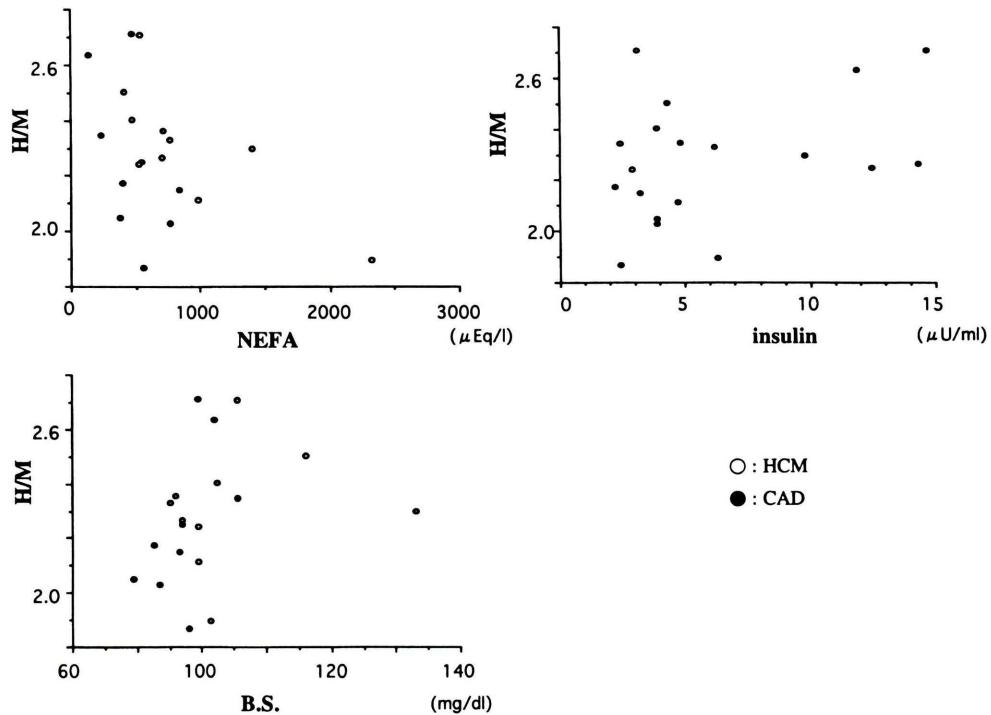


Fig. 6 Correlation between H/M and each biochemical data (open circle: HCM, closed circle: CAD). No significant correlation is observed.

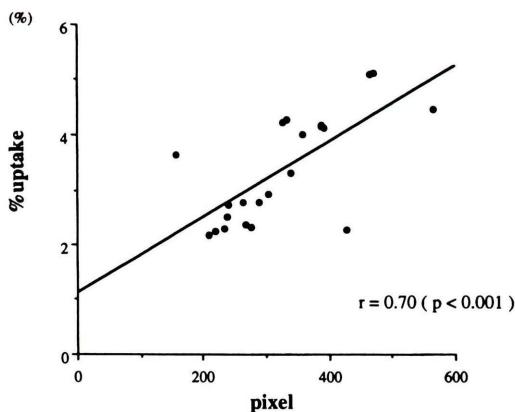


Fig. 7 Correlation between % uptake and total pixels (after background decay). There is a significant correlation between % uptake and pixel ($r=0.70$, $p<0.001$).

の間に相関は見られなかった)。

Fig. 7 に % uptake と pixel 数の関係を, Fig. 8 に単位ピクセルあたりの % uptake ($= \% \text{ uptake} \div$

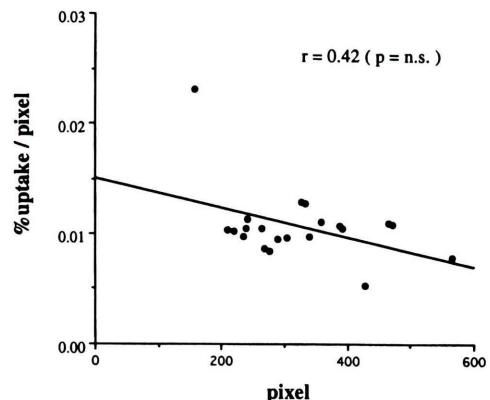


Fig. 8 Correlation between % uptake/pixel and total pixels (after background decay). No significant correlation ($r=0.42$, $p=\text{n.s.}$) is observed.

pixel 数) と pixel 数の関係を示した. % uptake と pixel 数の間には有意な正の相関が認められ ($r=0.70$, $p<0.001$), pixel 数の増加に伴い % uptake も増加した. pixel 数の増加に伴い, 単位ピクセル

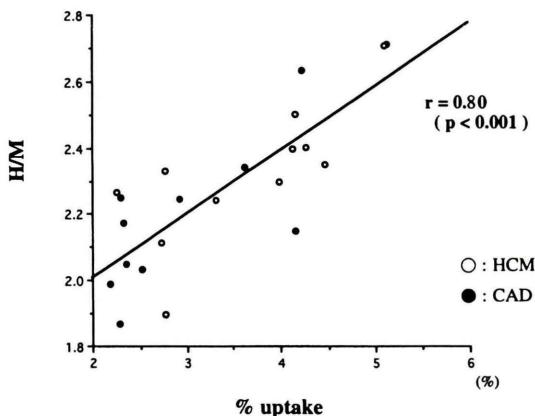


Fig. 9 Correlation between % uptake and H/M (open circle: HCM, closed circle: CAD). There is a significant correlation between % uptake and H/M ($r=0.80$, $p<0.001$).

あたりの % uptake が低下する傾向が見られたが、両者の間に明らかな相関は認められなかった ($r=0.42$, $p=n.s.$)。Fig. 9 に % uptake と H/M の関係を示す。グラフに示したとおり両者の間には $r=0.80$ ($p<0.01$) の正の相関が認められた。また DCM 群を含む 26 例での検討においても両者の間には $r=0.60$ ($p<0.01$) の正の相関が認められた。

IV. 考 察

血中エネルギー基質濃度が心筋への BMIPP 集積に及ぼす影響について検討したが、前日夕食摂取後からの絶食状態下において、BMIPP の心筋集積率と血糖値、血中インスリン値および血中遊離脂肪酸値との間に明らかな相関関係は認められず、通常の絶食条件下では BMIPP 心筋集積率は血中エネルギー基質濃度に影響されないと考えられた。

これまでの報告によると、BMIPP の集積は心筋細胞のトリグリセリド含有量⁸⁾、ATP 濃度⁹⁾およびミトコンドリア機能の変化¹⁰⁾を反映するとされ、直鎖脂肪酸に比べ心筋からのクリアランスが遅いことから¹¹⁾、画像にて心筋脂肪酸代謝を評価するのに適した放射性医薬品と考えられる^{5~7)}。本邦においてもこれまで数多くの臨床応用が行わ

れている^{12~18)}。そのうち虚血心筋では脂肪酸代謝が抑制され^{1,2)}、FDG-PET を用いた検討¹⁹⁾では糖代謝の亢進も報告されている。虚血状態に伴い主たる心筋エネルギー代謝経路の変化が示唆されるが、糖負荷により BMIPP の心筋への集積が低下するとも報告されており²⁰⁾、糖、脂肪酸などの血中エネルギー基質濃度の変化が心筋のエネルギー代謝経路を変化させることも考えられる。そこで今回脂肪酸代謝の指標となりうる心筋への ¹²³I-BMIPP の摂取率を各血中エネルギー基質濃度と比較した。その結果、血中遊離脂肪酸値、血糖値および糖代謝に影響を与える血中インスリン値との間に明らかな相関は認められなかった。このことは百瀬らの報告²¹⁾と一致しており、心筋のエネルギー代謝が日常生活における血中エネルギー基質濃度の変動により受ける影響は軽微であろうと推測された。

本検討において、DCM 群で他群より有意に心筋集積率が高値を示し、pixel 数の増加に伴い心筋集積率が上昇する結果も得られた。平均カウントには各疾患群間に差は認められず、pixel 数との間に相関は認められなかったものの、pixel 数の増加とともに単位 pixel あたりの心筋集積率が上昇する傾向が得られた。百瀬らの虚血性心疾患例での報告²¹⁾では心筋重量が大きいほど心筋摂取率が高値を示し、単位心筋重量あたりの心筋摂取率と心筋重量との間に負の相関が認められており、今回の結果と一致すると思われる。

また今回の検討では肥大型心筋症と虚血性心疾患において、% uptake は肥大型心筋症で高値であるが、mean count は逆に虚血性心疾患で高値となっており、このことも HCM の心肥大の影響ではないかと推測される。

以上、血中エネルギー基質濃度が BMIPP の心筋集積に及ぼす影響は軽微であろうという結果が得られたが、BMIPP の心筋への集積にはほかに様々な因子が関与していると考えられ、今後さらに BMIPP の動態を解明していく必要がある。

文 献

- Schon HR, Schelbert HR, Najafi A, Hansen H, Huang H, Barrio J, et al: C-11 labeled palmitic acid for the noninvasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with positron computed-tomography: II. Kinetics of C-11 palmitic acid in acutely ischemic myocardium. *Am Heart J* **103**: 548-561, 1982
- Schelbert HR, Henze E, Keen R, Schon HR, Hansen H, Selin C, et al: C-11 labeled palmitate for the noninvasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with positron-computed tomography: IV. In vivo evaluation of acute demand-induced ischemia in dogs. *Am Heart J* **106**: 736-750, 1983
- Tamaki N, Kawamoto M, Takahashi N, Yonekura Y, Magata Y, Torizuka T, et al: Assessment of myocardial fatty acid metabolism with positron emission tomography at rest and during dobutamine infusion in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* **125**: 702-710, 1993
- Goodman MM, Kirsh G, Knapp FF Jr: Synthesis and evaluation of radioiodinated terminal p-iodophenyl-substituted α - and β -methyl-branched fatty acids. *J Med Chem* **27**: 390-397, 1984
- 鳥塚莞爾, 米倉義晴, 西村恒彦, 玉木長良, 植原敏勇, 池窪勝治, 他: 心筋脂肪酸代謝イメージング剤 β -メチル-p-(^{123}I)-ヨードフェニルペンタデカン酸の第1相臨床試験. 核医学 **28**: 681-690, 1991
- 鳥塚莞爾, 米倉義晴, 西村恒彦, 玉木長良, 植原敏勇: 心筋脂肪酸代謝イメージング剤 β -メチル-p-(^{123}I)-ヨードフェニルペンタデカン酸の第2相臨床試験——投与量および適応疾患の検討——. 核医学 **29**: 305-317, 1992
- 鳥塚莞爾, 米倉義晴, 西村恒彦, 大嶽達, 分校久志, 玉木長良, 他: 心筋脂肪酸代謝イメージング剤 β -メチル-p-(^{123}I)-ヨードフェニルペンタデカン酸注射液の第3相臨床試験——多施設による有効性と安全性の検討——. 核医学 **29**: 413-433, 1992
- 藤林靖久, 米倉義晴, 川井恵一, 山本和高, 玉木長良, 小西淳二, 他: I-123-BMIPP の心筋機能診断薬としての臨床的有用性に関する基礎検討——脂肪酸代謝阻害剤による影響——. 核医学 **25**: 1131-1135, 1988
- Fujibayashi Y, Yonekura Y, Takemura Y, Wada K, Matsumoto K, Tamaki N, et al: Myocardial Accumulation of Iodinated Beta-Methyl-Branched Fatty Acid Analogue, Iodine-125-15-(p-iodophenyl)-3-(R,S)methylpentadecanoic Acid (BMIPP), in Relation to ATP Concentration. *J Nucl Med* **31**: 1818-1822, 1990
- 緒方雅彦: ^{123}I -BMIPP による心筋ミトコンドリア機能評価——アドリアマイシン心筋障害ラットを用いて——. 核医学 **26**: 69-76, 1989
- Ambrose AR, Owen BA, Goodmann MM, Knapp FF Jr: Evaluation of the metabolism in rat hearts of two new radioiodinated 3-methyl-branched fatty acid myocardial imaging agents. *Eur J Nucl Med* **12**: 486-491, 1987
- 河本雅秀, 玉木長良, 米倉義晴, 高橋範雄, 小野晋司, 野原隆二, 他: 心筋梗塞例における ^{123}I -BMIPPシンチグラフィの臨床的意義. 核医学 **28**: 1081-1088, 1991
- 植原敏勇, 西村恒彦, 渡辺伸一郎, 下永田剛, 林田孝平, 岡尚嗣, 他: ^{123}I -BMIPP (β -methyl iodophenyl pentadecanoic acid) による虚血性心疾患の診断. 核医学 **29**: 347-358, 1992
- 松成一朗, 一柳健次, 滝淳一, 中嶋憲一, 利波紀久, 久田欣一: 虚血性心疾患における ^{123}I -BMIPP の早期動態の検討. 核医学 **30**: 1445-1450, 1993
- Tawarayara K, Kurata C, Taguchi T, Aoshima S, Okayama K, Kobayashi A, et al: Simultaneous dual myocardial imaging with iodine-123- β -methyl iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) and thallium-201 in patients with coronary heart disease. *Jpn Circ J* **58**: 107-115, 1994
- Tamaki N, Kawamoto M, Yonekura Y, Fujibayashi Y, Takahashi N, Konishi J, et al: Regional metabolic abnormality in relation to perfusion and wall motion in patients with myocardial infarction: assessment with emission tomography using an iodinated branched fatty acid analog. *J Nucl Med* **33**: 659-667, 1992
- Kurata C, Tawarayara K, Taguchi T, Aoshima S, Kobayashi A, Yamazaki N, et al: Myocardial emission computed tomography with iodine-123-labeled beta-methyl-branched fatty acid in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* **33**: 6-13, 1992
- 木原浩一, 中條政敬, 生野博久, 阿南隆一郎, 尾辻豊, 中尾正一郎, 他: ミトコンドリア筋症におけるヨード脂肪酸心筋シンチグラフィの臨床的検討. 核医学 **29**: 453-461, 1992
- Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, et al: Positron emission tomography using fluorine-18 deoxyglucose in evaluation of coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* **64**: 860-865, 1989
- 谷口充, 分校久志, 中嶋憲一, 滝淳一, 村守朗, 松成一朗, 他: 心筋の側鎖メチル脂肪酸摂取と血流の分離評価. 核医学 **26**: 1523-1530, 1989
- 百瀬満, 小林秀樹, 斎藤克己, 松本延介, 牧正子, 細田瑳一, 他: ^{123}I -BMIPP心筋シンチグラフィにおける心筋摂取率の検討. 核医学 **31**: 1519-1523, 1994

Summary

Myocardial Uptake Ratio of Iodine-123 Labeled Beta-Methyl Iodophenylpentadecanoic Acid (^{123}I -BMIPP) in Relation to the Concentration of the Substrates of Energy

Shinsaku TSUCHIMOCHI*, Nagara TAMAKI*, Masahide KAWAMOTO*, Eiji TADAMURA*,
 Toru FUJITA*, Ryuji NOHARA**, Akira MATSUMORI**, Shigetake SASAYAMA**,
 Yoshiharu YONEKURA*** and Junji KONISHI*

*Department of Nuclear Medicine, **Third Division, Department of Internal Medicine,

***Department of Brain Pathophysiology, Kyoto University Faculty of Medicine, Kyoto

Iodine-123 beta-methyl iodophenylpentadecanoic acid (BMIPP) has been used for evaluating myocardial fatty acid metabolism *in vivo*. The whole body BMIPP imaging was acquired in 26 patients (11 with HCM, 11 with CAD and 4 with DCM) to calculate % uptake in the myocardium and to correlate its uptake with biochemical data, including blood sugar (BS), nonesterified fatty acid (NEFA) and insulin in the blood. BMIPP was administered at rest with overnight fasting state, and the anterior and posterior whole body imaging was performed one hour later. The background corrected whole myocardial counts were calculated to obtain %BMIPP uptake. In addition, the heart to mediastinum count ratio (H/M ratio) was calculated from the mean counts in the heart and the upper mediastinum in the anterior view.

The %BMIPP uptake was $3.70 \pm 1.22\%$ and H/M ratio was 2.30 ± 0.23 . The patients with DCM showed

higher %BMIPP uptake values ($\text{DCM} = 5.58 \pm 0.67\%$ vs. $\text{CAD} = 3.09 \pm 0.97\%$ and $\text{HCM} = 3.63 \pm 0.86\%$, both $p < 0.01$), but similar values of H/M ratio with other patients ($\text{DCM} = 2.43 \pm 0.20$, $\text{CAD} = 2.22 \pm 0.25$ and $\text{HCM} = 2.32 \pm 0.20$). Although the biochemical data varied at the time of the tracer administration, they were not significantly correlated with the %BMIPP uptake or H/M ratio. However, there was a significant correlation between %BMIPP uptake and H/M ratio with the correlation coefficient of 0.80 ($p < 0.001$).

We conclude that the myocardial uptake of BMIPP is not influenced by the plasma substrate level under the fasting state.

Key words: ^{123}I -beta-methyl iodophenylpentadecanoic acid (^{123}I -BMIPP), Myocardial uptake, Biochemical data.