

## 《原 著》

# <sup>123</sup>I-BMIPP 心筋 SPECT を用いた拡張型心筋症における Coenzyme Q10 投与による治療効果の判定

——大阪大学グループ多施設共同研究——

西村 恒彦\*      堀    正二\*\*

**要旨** 拡張型心筋症 15 例を対象として心筋ミトコンドリア機能障害を改善するとされている Coenzyme Q10 (CoQ10) 30 mg/day を 2～4 週間投与前後に <sup>123</sup>I-BMIPP 心筋 SPECT を用いて心筋脂肪酸代謝の改善が認められるか検討した。 <sup>123</sup>I-BMIPP 心筋 SPECT 像から短軸 3 断層面および長軸 1 断層面を選び、25 セグメントに分別した。次いで、各セグメントを 4 段階のスコアとし、全スコアの総和を BMIPP defect score とした。CoQ10 投与前後における BMIPP defect score は投与時  $7.7 \pm 6.1$ 、非投与時  $12.7 \pm 7.4$  と CoQ10 投与にて改善を示した。 <sup>123</sup>I-BMIPP 心筋 SPECT および心エコー図を同時に施行した 8 症例において BMIPP defect score は投与時  $10.8 \pm 7.2$ 、非投与時  $16.1 \pm 8.2$  と CoQ 投与にて改善した。一方、心エコー図から求めた %FS は、投与時  $21.3 \pm 8.2\%$ 、非投与時  $21.2 \pm 10.8\%$  と有意差を認めなかった。拡張型心筋症において心筋脂肪酸代謝イメージングを用いて CoQ10 による治療効果の判定が鋭敏に行えることが示された。

(核医学 33: 27-32, 1996)

## I. 緒 言

<sup>123</sup>I-BMIPP ( $\beta$ -methyl iodophenyl pentadecanoic acid) は、カルボキシル基の  $\beta$  位にメチル基を導入した心筋脂肪酸代謝イメージング製剤である<sup>1-3)</sup>。<sup>123</sup>I-BMIPP は心筋に取り込まれた後、トリグリセライド等の脂質プールおよびミトコンドリア内に移行するが、緩やかな  $\beta$  酸化を受けるため心筋に長時間停滞し、心筋 SPECT による撮像に適している。動物実験において、<sup>123</sup>I-BMIPP は心筋ミトコンドリア機能障害に応じて心筋摂取が低下する

ことが<sup>4)</sup>、また、心筋内 ATP 濃度との間に関連することが<sup>5)</sup>報告されている。臨床的検討では、虚血性心疾患のみならず心筋症における心筋代謝イメージングとして有用なことが報告されている<sup>6-8)</sup>。

一方、Coenzyme Q10 はミトコンドリアにおける ATP 合成の過程である電子伝達系において ATP 合成に関与する物質であり、心不全における動物実験<sup>9,10)</sup> および臨床応用<sup>11,12)</sup> から心筋のミトコンドリア機能障害を改善することにより心不全の改善をもたらすことが認められている。そこで、本研究では、大阪大学グループ多施設共同研究として拡張型心筋症における Coenzyme Q10 投与が心筋代謝イメージングの面から有用かどうか、<sup>123</sup>I-BMIPP 心筋 SPECT を用いて検討した。

## II. 対 象

対象は Table 1 に示す病院において平成 5 年 10 月から平成 7 年 5 月にかけて拡張型心筋症と診

\* 大阪大学医学部トレーサ情報解析

\*\* 同 第一内科

受付：7 年 9 月 5 日

最終稿受付：7 年 10 月 30 日

別刷請求先：吹田市山田丘 2-2 (☎ 565)

大阪大学医学部トレーサ情報解析

西村 恒彦

**Table 1** Participating Centers (Osaka University, Medical School group) in the trial

参加施設	担当医師
西淀病院	内科 金 勇二, 沢田佳宏
耳原総合病院	内科 千葉 博**
大阪厚生年金病院	循環 谷 明博, 朴 永大
明和病院	内科 松原 昇
関西労災病院	循環 下永田剛**, 南都伸介
大阪労災病院	循環 伊東達夫, 田内 潤
大阪府立病院	循環 熊谷和明, 伯耆徳武
新千里病院	内科 山本浩二
国立大阪病院	循環 陳 若富, 林 享
国立循環器病センター	放 廣瀬義晃, 石田良雄
大阪大学医学部	トレーサ 楠岡英雄, 植原敏勇**, 西村恒彦***
	一内 両角隆一, 堀 正二*

\*代表世話人, \*\*判定委員

断され, Coenzyme Q10 による治療を受けた 15 症例である。全症例の平均年齢は  $66 \pm 10$  歳, 男性 11 例, 女性 4 例である。拡張型心筋症の診断は厚生省特定疾患突発性心筋症調査研究班の診断基準に基づいて行った。

### III. Coenzyme Q10 の投与方法

Coenzyme Q10 の投薬に関しては以下のように行った。

① 群: Coenzyme Q10 および同系薬のいずれも未投与の場合,  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋 SPECT を施行後, Coenzyme Q10 30 mg/day を 2~4 週間投与, その後,  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋 SPECT を再度施行した。② 群: Coenzyme Q10 がすでに投与中の場合,  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋 SPECT を施行後, 2~4 週間休業し,  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋 SPECT を再度施行した。症例の内訳は, ① 群 10 症例, ② 群 5 症例であった。

### IV. $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋 SPECT 検査

検査前 2 時間以上の絶食とし, 安静時  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 111~148 MBq 静注 30 分後に心筋 SPECT を施行した。用いた SPECT 装置は各施設において使用している単検出器ないし多検出器型装置である。データ収集時間および撮像方法については

各施設で適切と考えられる手法を用いて実施した。各施設において装置, データ収集, 処理方法が異なるため, 得られた断層像はすべて X 線フィルムで判定委員会に提出し以下の解析を行った。

得られた心筋 SPECT 像は短軸断層像にて心基部, 左室中央部, 心尖部の 3 断面および長軸面垂直断層像の 1 断面を選び, 計 25 セグメント (短軸断層像  $3 \times 8$  セグメント + 長軸面垂直断層像 1 セグメント) に分けた (Fig. 1)。各セグメントにおいて  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋集積の程度を正常=0, 集積低下 (軽度)=1, 集積低下 (高度)=2, 欠損=3 の 4 段階のスコアに分けた。全セグメントにおけるスコアの総和を BMIPP defect score とした。

今回の検討では心筋 SPECT 画像を客観的に評価するため, 心臓核医学検査に関する経験の深い 4 名の医師からなる判定委員会を設け, すべての画像について患者の背景 (施設名, 他の検査所見) を伏せ合議制によりスコア判定を行った。

なお, 全症例において胸部 X 線, 心電図を施行した。できる限り, 心エコー図にて Coenzyme Q10 投与前後に % FS (fractional shortening) を算出した。

### V. 統計処理

各群における値はすべて平均±標準偏差で表現した。BMIPP defect score などの検定は paired t-test を用いた。また, 統計上 5% 以下を有意差ありと判定した。

### VI. 結果

代表的な症例を呈示する (Fig. 2)。1993 年 10 月頃より動悸, 胸部圧迫感を訴えた症例である。心エコー図にて LVDd 72 mm, LVDs 60 mm, LVEF 34% と左室内腔の拡大および左心機能の低下を認めた。Coenzyme Q10 30 mg/day 投与前後 (24 日間隔) における  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋 SPECT では, 投与前に比し投与後において心尖部, 下壁を中心に BMIPP 摂取増加を認めた。BMIPP defect score は 15 から 6 に減少していた。

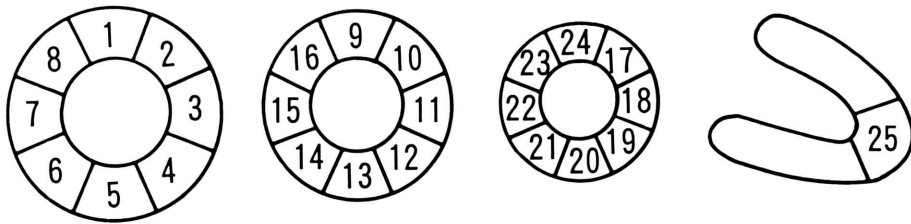


Fig. 1 Diagram of left ventricular segmental analysis of myocardial SPECT.

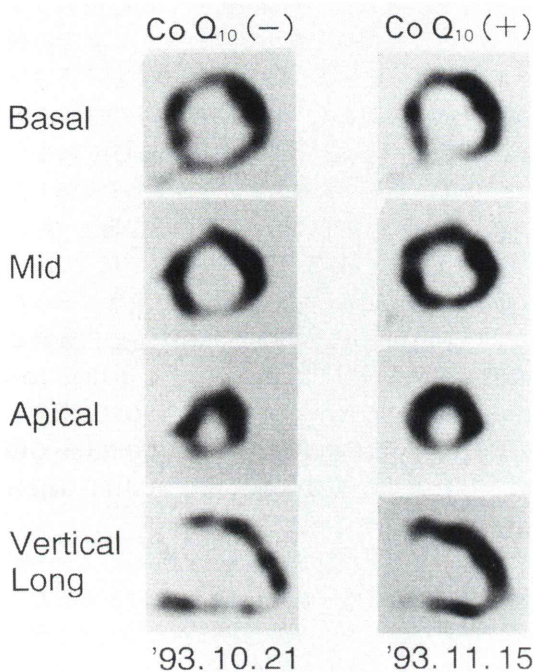


Fig. 2 Representative case of  $^{123}\text{I}$ -BMIPP myocardial SPECT images with or without CoQ10 treatment in dilated cardiomyopathy.

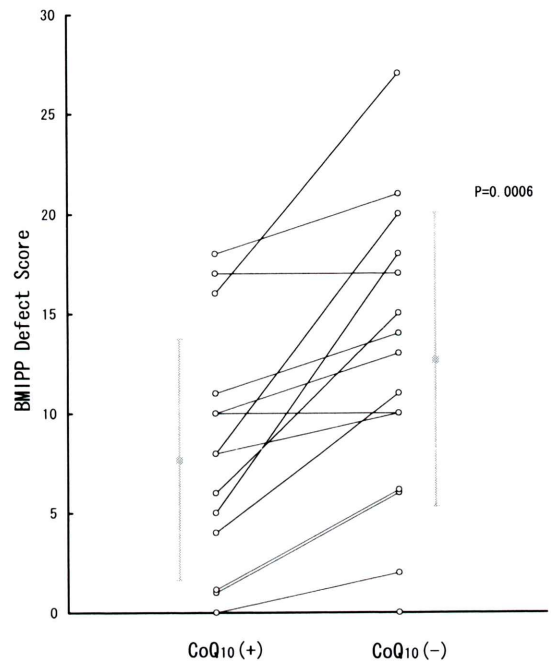


Fig. 3 The changes of BMIPP defect score in the cases of dilated cardiomyopathy with or without CoQ10 treatment.

拡張型心筋症 15 例における Coenzyme Q10 投与、非投与時における BMIPP defect score を Fig. 3 に示す。BMIPP defect score は、投与時  $7.7 \pm 6.1$ 、非投与時  $12.7 \pm 7.4$  と投与時に改善していた。①群 10 症例において BMIPP defect score は投与時  $7.3 \pm 5.3$ 、非投与時  $12.0 \pm 5.5$  ( $p=0.004$ )、②群投与時  $8.4 \pm 8.0$ 、非投与時  $14.0 \pm 10.9$  ( $p=0.05$ ) であった。

Coenzyme Q10 投与および非投与時に BMIPP 心

筋 SPECT に加え、心エコー図を用いて % FS の計測が行われている 8 症例において、BMIPP defect score と % FS の関係を Fig. 4 に示す。Coenzyme Q10 投与時における BMIPP defect score は  $10.8 \pm 7.2$ 、% FS は  $21.3 \pm 8.2$  であった。一方、非投与時の BMIPP defect score は  $16.1 \pm 8.2$ 、% FS は  $21.2 \pm 10.8$  であった。BMIPP defect score は Coenzyme Q10 投与時に改善していたが、% FS には著変を認めなかった。



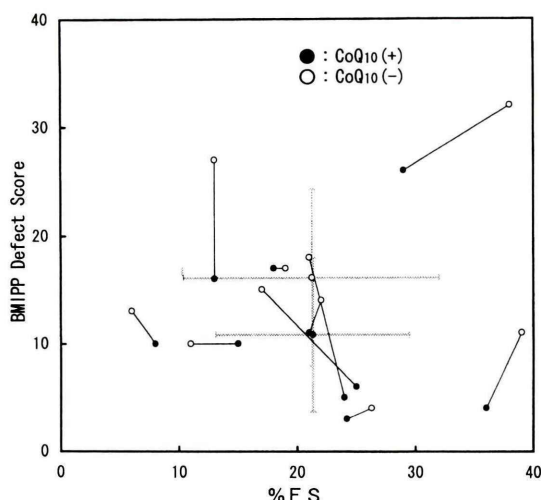


Fig. 4 Relationship between BMIPP defect score and % FS in the cases of dilated cardiomyopathy with or without CoQ10 treatment.

## VII. 考 察

本研究で得られた成果は心筋脂肪酸代謝イメージング製剤である  $^{123}\text{I}$ -BMIPP を用いた心筋 SPECT から拡張型心筋症において Coenzyme Q10 による治療効果の判定が行えたことである。

従来、虚血心や不全心における治療効果の判定には、主として心機能や心筋血流の計測を用いて行われてきた。しかし、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP の導入により日常診療にて心筋代謝の側面から治療効果の判定が行えるようになってきている。たとえば、急性期再灌流療法を行った症例では  $^{201}\text{Tl}/^{123}\text{I}$ -BMIPP 欠損像の大きさに解離を、すなわち心筋血流/代謝のミスマッチを認め、しかも代謝の改善は心筋血流、心機能の回復以上に遅れることを見いだしている<sup>13,14)</sup>。また、Bio14.6 心筋症ハムスターを用いた実験から、Verapamil 投与により  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋摂取が改善することが認められている<sup>15,16)</sup>。このような観点から、心不全における Coenzyme Q10 による改善効果が心筋代謝イメージングで捉えられるのか検討したわけである。

拡張型心筋症では心筋エネルギー代謝異常を有し、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋 SPECT にて欠損像を有する症例が多いことが指摘されてる<sup>7,8)</sup>。また、拡張型

心筋症においても観察されるミトコンドリア t-RNA (3234) は糖尿病の原因遺伝子の 1 つとして研究が進められており、これらの遺伝子異常の存在によってミトコンドリア機能の低下のため  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 摂取低下が生じることがある。さらに、Coenzyme Q10 投与でこれらの症例において明らかに  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 摂取低下が改善することが報告されている<sup>17)</sup>。また、アドリマイシン心筋症などではミトコンドリア機能の低下と CoQ10 低下が関連することが報告されている<sup>18,19)</sup>。これらの観点に立てば、拡張型心筋症において心筋ミトコンドリア機能の低下を  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋 SPECT を用いて画像化でき、しかも Coenzyme Q10 のように、ミトコンドリア機能不全を改善する薬剤の投与により  $^{123}\text{I}$ -BMIPP を用いてその改善程度を評価できると考えられる。今回の検討では、Coenzyme Q10 の 30 mg/day, 2~4 週間投与を行ったが、Coenzyme Q10 の心筋内移行や心筋内動態と病態の関連を検討した報告から、CoQ10 の turn over は臨床評価を行うのに問題ないものと考えられた<sup>20,21)</sup>。実際、本研究において、Coenzyme Q10 投与群において非投与群に比し BMIPP defect score は有意に減少していた。

一方、今回の検討では機能の面から心エコー図法で評価した場合、Coenzyme Q10 による改善効果は認めなかった。このことは心エコー図を用いた % FS の再現性が心不全などにおいて、検者間の計測の差異のため必ずしも良好でないこと以上に、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP を用いた心筋代謝イメージングの方が心機能の変化より鋭敏に心筋代謝の側面から治療効果の判定を行える可能性のあることを示唆するものである。

このような治療効果の判定法の gold standard として CoQ10 投与前後に左室造影法を施行することが考えられる。しかし、左室造影法は侵襲的検査であり、しかも投与前後に施行するのはきわめて困難である。

本研究では CoQ10 投与により拡張型心筋症においてミトコンドリア機能の改善をもたらし、BMIPP 摂取の改善を認めたものと考えられる。

この点に関しては、遺伝子異常との関連から一部の症例においてより顕著に改善が認められること<sup>17)</sup>や、一方では拡張型心筋症において CoQ10 投与が有用な報告がある<sup>12,22)</sup>。しかし、ミトコンドリア電子伝達系の一部を抑えて BMIPP 摂取の変化を証明しなければならないなど、未解決な問題点もある。いずれにしろ拡張型心筋症は多様なスペクトルを有する病態であり、症例を積み重ねることにより、治効効果の判定もより明確になるものと考えられる。

### VIII. 結 語

本研究は拡張型心筋症において Coenzyme Q10 による治効効果の判定を <sup>123</sup>I-BMIPP 心筋 SPECT を用いて初めて明らかにしたものである。今後、各種心疾患において種々の薬効判定に心筋代謝イメージングを用いてアプローチできる可能性を示した点において有用と考える。

### 文 献

- 1) Knapp FF, Ambrose KR, Goodman MM: New radioiodinated methyl-branched fatty acids for cardiac studies. *Eur J Nucl Med* 12: S38-S44, 1986
- 2) Knapp FF, Kropp J, Goodman MM, Franken P, Reske SN, Ambrose KR, et al: The development of iodine-123-methyl-branched fatty acids and their applications in nuclear cardiology. *Ann Nucl Med* 7: S11-1-S11-14, 1993
- 3) Yamauchi Y, Kusuoka H, Morishita K, Shirakami Y, Kurami M, Okano K, et al: Metabolism of Iodine-(2)-BMIPP in perfused rat heart. *J Nucl Med* 36: 1043-1050, 1995
- 4) Fujibayashi Y, Yonekura T, Takemura Y, Wada K, Matsumoto K, Tamaki N, et al: Myocardial accumulation of iodinated beta-methyl-branched fatty acid analogue, iodine-125-15(p-iodo-phenyl)-3-(R,S)-methylpentadecanoic acid (BMIPP) in relation to ATP concentration. *J Nucl Med* 31: 1818-1822, 1990
- 5) 緒方雅彦: <sup>125</sup>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
- 6) 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  $\beta$ -メチル-p-(<sup>123</sup>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
- 7) 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  $\beta$ -メチル-p-(<sup>123</sup>I)-ヨードフェニルペンタデカン酸の第2相臨床試験. *核医学* 29: 305-317, 1992
- 8) 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  $\beta$ -メチル-p-(<sup>123</sup>I)-ヨードフェニルペンタデカン酸の第3相臨床試験. *核医学* 29: 413-433, 1992
- 9) 堂前尚親, 沢田博義, 田島政郎, 内野治人, 杉山栄一, 小西興承: 家兎における Adriamycin (ADR) 長期投与時の副作用と Coenzyme Q10 および Verapamil による防御効果の検討——ADR 誘発心筋症を中心に——. *J Jpn Soc Cancer Ther* 14: 1009-1028, 1979
- 10) Nagai S, Miyazaki Y, Ogawa K, Satake T, Sugiyama S, Ozawa T: The effect of Coenzyme Q10 on reperfusion injury in canine myocardium. *J Moll Cell Cardiol* 17: 873-894, 1985
- 11) Ogasawara S, Nishikawa Y, Yorifuji S, Soga T, Nakamura Y, Takahashi M, et al: Treatment of Kearns-Sayre Syndrome with Coenzyme Q10. *Neurology* 36: 45-53, 1986
- 12) Langsjoen P, Vadhanavikit S, Folkers K: Response of patients in classes III and IV of cardiomyopathy to therapy in a blind and crossover trial with Coenzyme Q10. *Proc Natl Acad Sci* 82: 4240-4244, 1985
- 13) 植原敏勇, 西村恒彦, 汲田伸一郎, 下永田剛, 林田孝平, 岡 尚嗣, 他: <sup>123</sup>I-BMIPP による虚血性心疾患の診断. *核医学* 29: 347-358, 1992
- 14) Nishimura T, Uehara T, Shimonagata T, Nagata S, Haze K: Clinical experience of <sup>123</sup>I-BMIPP myocardial imaging for myocardial infarction and hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Nucl Med* 7: S11-35-II-39, 1993
- 15) 西村恒彦, 佐合正義: 心筋症ハムスター (Bio. 14.6) におけるヨード脂肪酸およびタリウム心筋内分布の対比. *核医学* 26: 897-900, 1989
- 16) Kurata C, Kobayashi A, Yamazaki N: Dual tracer autoradiographic study with thallium-201 and radioiodinated fatty acid in cardiomyopathic hamsters. *J Nucl Med* 30: 80-87, 1989
- 17) 鈴木吉彦, 樺山幸彦, 渥美義仁, 片岡直樹, 門脇孝, 岡 芳知, 他: 自律神経障害と潜在的心機能障害を有するミトコンドリア遺伝性糖尿病の1例. *糖尿病* 38: 39-44, 1995
- 18) Lenaz G, Daves GD, Folkers K: Organic structural specificity and sites of Coenzyme Q in succinoxidase and DPNH-oxidase systems. *Arch Biochem Biophys* 123: 539-550, 1968
- 19) Choe JY, Combs AB, Saji S, Folkers K: Study of the combined and separate administration of doxorubicin and Coenzyme Q10 on mouse cardiac enzymes. *Res*

- Commun Chem Pathol Pharmacol **24**: 595–598, 1979
- 20) Nakamura T, Sanma H, Imabayashi S, Sawa Y, Hamamura K: Effects of exogenous ubiquinone-10 on endogenous ubiquinone-10 in canine plasma and on electron transport enzymes in leukocytes. Chem Pharm Bull **27**: 1101–1105, 1979
- 21) 三摩秀之, 下村弘子, 田中 衛, 田島鉄弥, 金沢 保, 堀 進悟, 他: Coenzyme Q10 経口投与によるイヌ心筋への移行およびミトコンドリア機能に対する影響. コエンザイム Q10 講演会講演集 pp. 3–8, 1986
- 22) Ozawa T: Mitochondrial DNA mutations with aging and degenerative disease. Experimental Gerontology **30**: 269–290, 1995

## Summary

### Therapeutic Effects of Coenzyme Q10 on Dilated Cardiomyopathy: Assessment by $^{123}\text{I}$ -BMIPP Myocardial Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT): A Multicenter Trial in Osaka University Medical School Group

Tsunehiko NISHIMURA\* and Masatsugu HORI\*\*

*\*Tracer Kinetics and Nuclear Medicine, \*\*First Department of Internal Medicine, Osaka University, Medical School*

To evaluate therapeutic effects of Coenzyme Q10 (CoQ10), 15 patients with dilated cardiomyopathy were investigated by  $^{123}\text{I}$ -BMIPP myocardial single photon emission computed tomography (SPECT). The BMIPP defect score was determined semiquantitatively by using representative short and long axial SPECT images. Mean BMIPP defect score with CoQ10 treatment was significantly low,  $7.7 \pm 6.1$  compared to  $12.7 \pm 7.4$  without CoQ10 treatment. On the other hand, in 8 patients of dilated cardiomy-

opathy, % fractional shortening using echocardiography was not different before and after CoQ10 treatment. In conclusion,  $^{123}\text{I}$ -BMIPP myocardial SPECT was proved to be sensitive to evaluate the therapeutic effects of CoQ10, which improve myocardial mitochondrial function, in the cases of dilated cardiomyopathy.

**Key words:**  $^{123}\text{I}$ -BMIPP, Coenzyme Q10, Dilated cardiomyopathy.