

《原 著》

慢性右室負荷疾患における ^{123}I -BMIPP 心筋シンチグラフィの臨床的意義

——右室負荷心筋における脂肪酸代謝の検討——

武 藤 浩*

要旨 ^{123}I -BMIPP (BMIPP) を用いて慢性右室負荷疾患の右室圧の推定ならびに右室負荷心筋における脂肪酸代謝異常の有無について ^{201}Tl (Tl) と比較検討した。対象は右室収縮期圧 (RVSP) 35 mmHg 以上を呈した慢性右室負荷症例 20 例。Tl, BMIPP の dual 心筋 SPECT を行い、両心室自由壁のカウンtr比 (RVc/LVc) を求め、RVSP, 両心室収縮期圧比 (RVSP/LVSP) と比較した。さらに RVSP の重症度から 3 群に分類し、BMIPP と Tl の取り込み比 (BMIPP/Tl) を各群で比較した。Tl では RVc/LVc と RVSP との間に $r=0.51$ ($p<0.05$), RVSP/LVSP との間に $r=0.59$ ($p<0.01$) と有意な正の相関が示されたが、BMIPP では相関は認められなかった。BMIPP/Tl は RVSP が 80 mmHg 以上の群 (0.82 ± 0.06) では 80 mmHg 未満の群 (35~49 mmHg: 0.91 ± 0.07 , 50~79 mmHg: 0.98 ± 0.04) に比し有意な低下が示された。以上より右室圧の推定には BMIPP より Tl が優れていた。右室負荷疾患では RVSP が 80 mmHg 以上を呈した場合、右室心筋の脂肪酸代謝異常が出現することが示された。

(核医学 34: 917-924, 1997)

I. はじめに

^{201}Tl (以下 Tl) 心筋シンチグラフィによる慢性右室負荷疾患の重症度評価、右室圧推定の可能性についての報告が散見されるが¹⁻⁵⁾、右室心筋代謝異常の観点から臨床的に脂肪酸代謝イメージング製剤を用いた報告はない。近年、心筋の脂肪酸代謝イメージング製剤である ^{123}I - β -methyl-p-iodophenyl pentadecanoic acid (以下 BMIPP) が臨床応用され、虚血性心疾患、心筋疾患などにおいて局所の脂肪酸代謝異常について検討がなされ⁶⁻¹³⁾、特に肥大型心筋症、高血圧性肥大心において脂肪

酸代謝障害が生じると報告されている^{6,11-13)}。そこで今回、著者は安静時 Tl および BMIPP 心筋 SPECT を用いて慢性右室負荷疾患における BMIPP の臨床的意義および右室心筋の脂肪酸代謝について検討した。

II. 対 象

対象は右心カテーテル検査にて右室収縮期圧 (以下 RVSP) が 35 mmHg 以上を呈した症例で、僧帽弁狭窄を主体とした僧帽弁膜症 7 例、血栓塞栓性肺高血圧症 2 例、原発性肺高血圧症 3 例、肺動脈狭窄症 1 例、心房中隔欠損症 7 例の計 20 例 (男性 7 例、女性 13 例、平均年齢 56.1 ± 10.5 歳) である。全例両心カテーテル検査を行い虚血性心疾患、心筋疾患、高血圧性心疾患例などは本研究から除外した。また RVSP の重症度から対象を次の 3 群に分類した。軽度群: RVSP が 35 mmHg 以上 50 mmHg 未満 ($n=6$)、中等度群:

* 東邦大学医学部第一内科
受付: 9 年 7 月 18 日
最終稿受付: 9 年 9 月 22 日
別刷請求先: 東京都大田区大森西 6-11-1 (☎ 143)
東邦大学医学部附属大森病院第一内科
武 藤 浩

RVSP が 50 mmHg 以上 80 mmHg 未満 ($n=6$), 高度群: RVSP が 80 mmHg 以上 ($n=8$) である. また健康成人例を対照として TI および BMIPP 心筋 SPECT を行った. (TI: 男性 4 例, 女性 1 例, 平均年齢 43.8 ± 15.5 歳. BMIPP: 男性 7 例, 平均年齢 24.1 ± 2.2 歳)

III. 方 法

(1) TI, BMIPP 心筋 SPECT イメージング

撮像は BMIPP (111 MBq) 静注 20 分後, TI (74~111 MBq) 静注 5 分後より Dual 心筋 SPECT にて行った. 低エネルギー, 汎用コリメータを装着した 3 検出器型 SPECT 装置 (Picker 社製 PRISM3000)

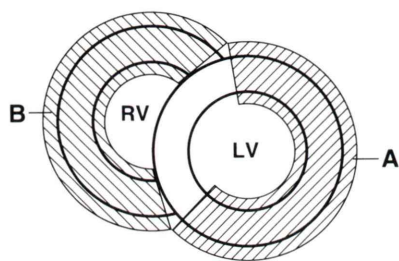


Fig. 1 Schematic representation of region of interest (ROI) at short axis view of myocardial SPECT. (A: left ventricular free wall. B: right ventricular free wall)

を用い, dual mode にて 5 度 step, 72 view で計 360 度, 1 step あたり 37.5 秒で計 15 分間収集した. 収集 matrix は 64×64 で, 収集エネルギーウィンドウは TI では 73 ± 20 keV, BMIPP では 159 ± 20 keV としたが, 今回吸収補正と両核種間の cross talk 補正は行わなかった. 画像再構成は Butterworth filter にて処理後 360 度再構成にて行った.

(2) 心筋 SPECT の評価

1 スライス 5.4 mm 間隔で作成した短軸断層像を用い, 心基部より心尖部の全断面像を加算した. 全加算短軸像より左右心室自由壁全体に関心領域 (region of interest: ROI) を設定し (Fig. 1), その 1 pixel ($3.44 \text{ mm} \times 3.44 \text{ mm}$) あたりの TI, BMIPP それぞれの平均カウントを測定した後, 右室自由壁と左室自由壁のカウント比 (RVc/LVc) を算出した. 得られた RVc/LVc と RVSP ならびに右室収縮期圧と左室収縮期圧との比 (RVSP/LVSP) との関係について検討した. また BMIPP 心筋 SPECT 像において正常群および RVSP の重症度別の 3 群間で RVc/LVc を比較検討した. さらに心筋重量あたりの右室脂肪酸代謝を検討するため BMIPP の RVc/LVc と TI の RVc/LVc の比 (BMIPP/TI) を求め, 右室負荷症例 3 群間で比較検討した.

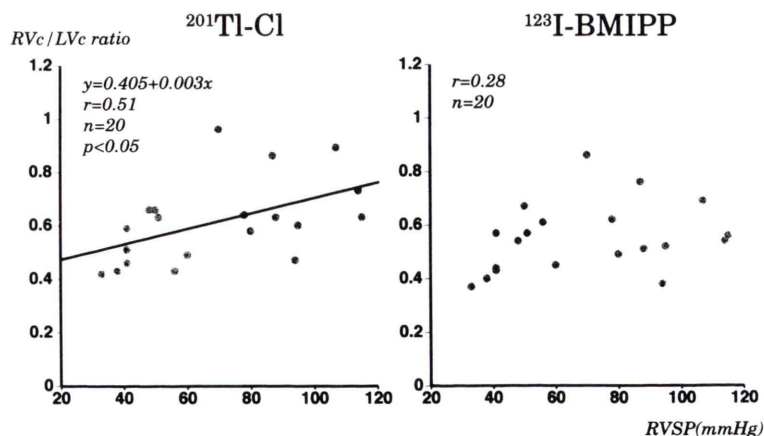


Fig. 2 Relationship between a count ratio of right-to-left ventricular free wall (RVc/LVc) and right ventricular systolic pressure (RVSP) on ^{201}Tl -TI (left panel) and ^{123}I -BMIPP (right panel) myocardial SPECT.

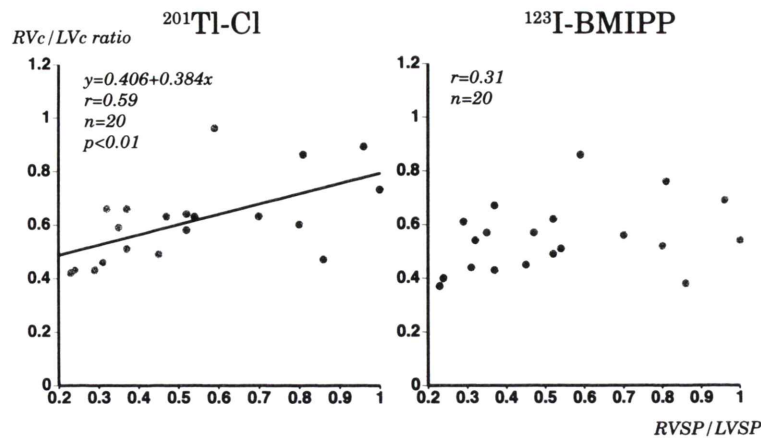


Fig. 3 Relationship between a count ratio of right-to-left ventricular free wall (RVc/LVc) and a systolic pressure ratio of right-to-left ventricle (RVSP/LVSP) on $^{201}\text{TlCI}$ (left panel) and ^{123}I -BMIPP (right panel) myocardial SPECT.

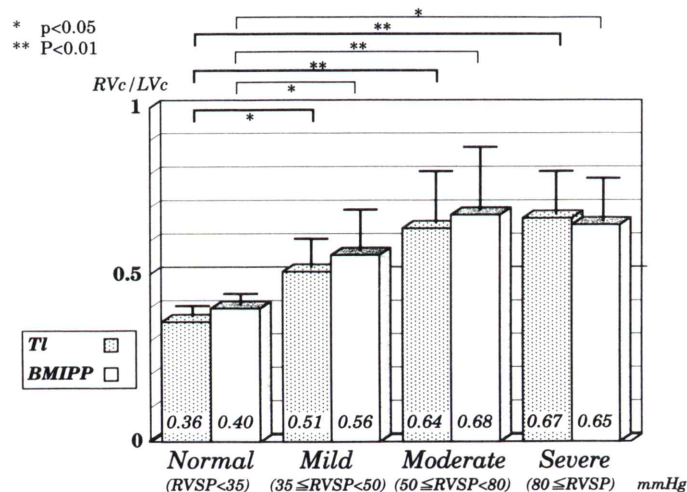


Fig. 4 Comparison of a count ratio of right-to-left ventricular free wall (RVc/LVc) among normal and three groups classified by right ventricular systolic pressure (RVSP) levels on $^{201}\text{TlCI}$ and ^{123}I -BMIPP myocardial SPECT.

(3) 統計処理

数値は平均±標準偏差で表示し、2群間の検定には Mann-Whitney 検定を用い、回帰性の解析は直線回帰を用いた。いずれも $p<0.05$ をもって有意と判定した。

IV. 結果

1. Tl, BMIPP の RVc/LVc と RVSP ならびに RVSP/LVSP の比較

Tl では RVc/LVc と RVSP との間に $y=0.405+0.003x$ ($r=0.51$, $p<0.05$), RVc/LVc と RVSP/

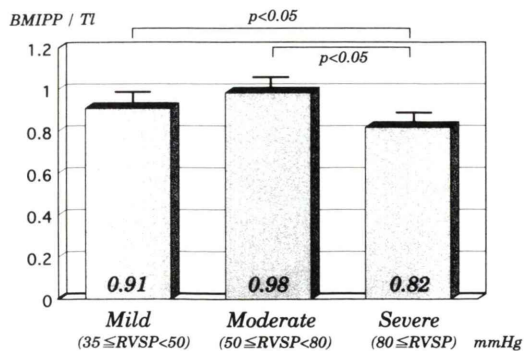


Fig. 5 Comparison of a ratio of ^{123}I -BMIPP RVc/LVc and ^{201}Tl RVc/LVc (BMIPP/Tl) among three groups classified by right ventricular systolic pressure (RVSP) levels.

LVSP との間に $y = 0.406 + 0.384x$ ($r = 0.59$, $p < 0.01$) と有意な相関関係が示された。しかし BMIPP では RVc/LVc と RVSP ならびに RVSP/LVSP との間に相関関係は認められなかった ($r = 0.28$, $r = 0.31$) (Fig. 2, 3).

2. 3 群間における RVc/LVc と BMIPP/Tl の比較

Tl の RVc/LVc は正常群 0.36 ± 0.05 に対し、右室負荷症例では正常群に比し軽度群 0.51 ± 0.10 ($p < 0.05$), 中等度群 0.64 ± 0.18 ($p < 0.01$), 高度群 0.67 ± 0.14 ($p < 0.01$) と各右室負荷 3 群とも有意な増加を認めたが、右室負荷 3 群間に有意な差は認められなかった。また BMIPP の RVc/LVc も同様に RVSP 正常群の 0.40 ± 0.05 に対し、右室負荷症例では正常群に比し軽度群 0.56 ± 0.15 ($p < 0.05$), 中等度群 0.68 ± 0.23 ($p < 0.01$), 高度群 0.65 ± 0.15 ($p < 0.05$) と各右室負荷 3 群とも有意な増加を認めたが、右室負荷 3 群間に有意な差は認められなかった (Fig. 4)。BMIPP/Tl は軽度群 0.91 ± 0.07 , 中等度群 0.98 ± 0.04 , 高度群 0.82 ± 0.06 と高度群は 80 mmHg 未満の 2 群に比し、有意な低下が認められた ($p < 0.05$) (Fig. 5)。各右室負荷群での Tl, BMIPP 心筋 SPECT 像を呈示する。軽度群 (Fig. 6), 中等度群 (Fig. 7) では視覚的に右室自由壁の描出に際し、Tl より BMIPP の取り込みの低下は認められないが、高度群 (Fig. 8) に

て BMIPP で Tl より右室自由壁の取り込みの低下が認められた。

V. 考 察

従来より慢性右室負荷疾患ではその重症度につれ Tl の右室心筋への取り込みが亢進し、Tl の取り込みと RVSP ならびに RVSP/LVSP に相関関係が認められることが報告されてきた^{4,5)}。またラットを用いた基礎検討および剖検例では左右心筋の Tl カウント比と心筋重量比の間に相関関係が認められたと報告されている^{3,14,15)} ことから、相対的ではあるが Tl により心筋重量を推定することができる。一方、左室肥大心において心筋脂肪酸代謝異常の観点から、BMIPP を用いた検討がなされ、肥大型心筋症や高血圧性肥大心において脂肪酸代謝異常が生じることが報告されている^{6,11~13)}。右室負荷疾患では右室肥大に伴う心筋代謝について基礎検討がなされているが、肺動脈結紮ラットを用いた慢性右室圧負荷の基礎的検討では右室心筋において糖の取り込みは亢進するものの、脂肪酸の取り込みの亢進は認められなかったとの報告がある¹⁶⁾。そこで今回著者は BMIPP が臨床的に Tl 同様、右室圧の推定に有用であるか、さらに右室負荷疾患における重症度と右室心筋の脂肪酸代謝の関係について検討した。

1. BMIPP 心筋 SPECT における RVSP, RVSP/LVSP の相関について

今回の検討では Tl においては RVc/LVc と RVSP との間に $r = 0.51$, RVc/LVc と RVSP/LVSP との間に $r = 0.59$ と有意な相関関係が認められた。今回、両心室自由壁のカウント比 (RVc/LVc) を用いたが、右室負荷疾患ではその重症度に応じて右室自由壁の心筋重量が増大するも、左室自由壁の心筋重量には有意差が認められなかったと報告されている¹¹⁾。このことは Tl の RVc/LVc は左室心筋に依存することなく右室肥大の程度を反映するものと考えられ、RVSP の上昇に伴い Tl の RVc/LVc に有意な正の相関が示されたことは、本研究においても Tl の RVc/LVc が右室心筋重量を反映することが考えられた。一方右室負荷症例

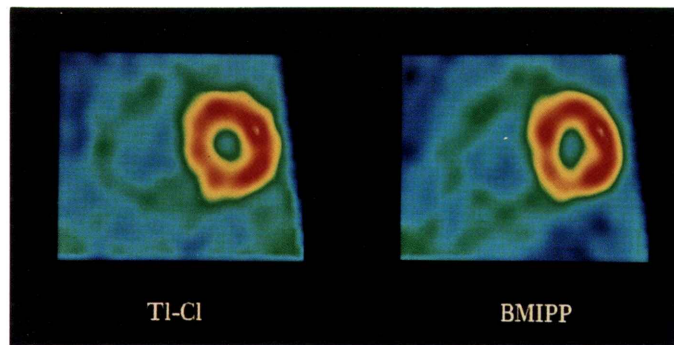


Fig. 6 Case 1. Short axial imaging of $^{201}\text{TlCl}$ and ^{123}I -BMIPP myocardial SPECT in mild right ventricular systolic pressure group. (A 76-year-old man, thromboembolic pulmonary hypertension)

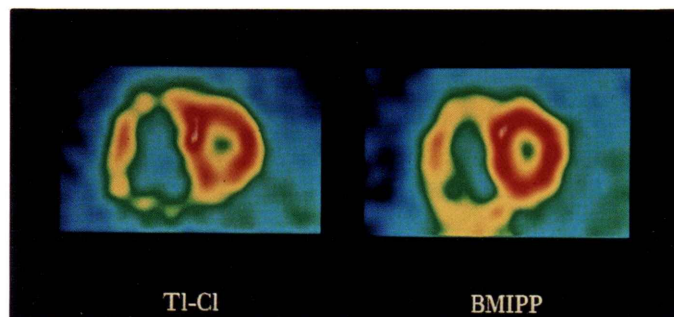


Fig. 7 Case 2. Short axial imaging of $^{201}\text{TlCl}$ and ^{123}I -BMIPP myocardial SPECT in moderate right ventricular systolic pressure group. (A 51-year-old man, atrial septal defect)

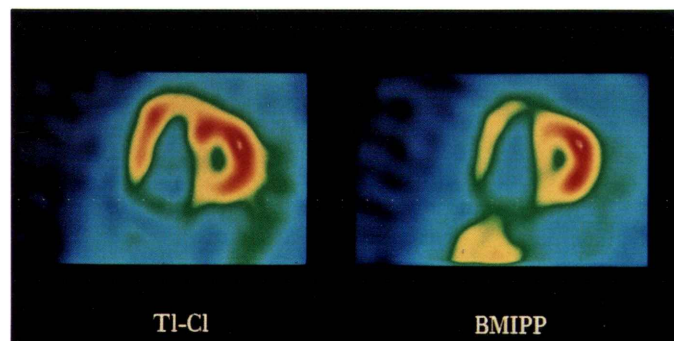


Fig. 8 Case 3. Short axial imaging of $^{201}\text{TlCl}$ and ^{123}I -BMIPP myocardial SPECT in severe right ventricular systolic pressure group. (A 53-year-old woman, pulmonary stenosis)

での BMIPP の RVc/LVc は健常例に比し有意に高値が示されたが⁹, BMIPP の RVc/LVc と RVSP および RVSP/LVSP との間に相関関係は認められなかった. 基礎的検討において BMIPP の心筋への取り込みは心筋細胞のトリグリセリド含有量, ATP 濃度に反映し^{17,18)}, さらに白イタチを用いた検討では右室圧負荷心筋の代償期では心筋線維の発達に応じてエネルギー産生, 利用が増大することが報告されている¹⁹⁾. このことは右室心筋重量の増大つまり右室肥大に見合った BMIPP の取り込みの亢進が認められると考えられる. しかし本研究からは単位面積あたりの右室心筋において正常右室心筋に比し脂肪酸代謝の亢進は認めるも, 右室収縮期圧が 80 mmHg 以上になると脂肪酸代謝の亢進は認められなくなった. このことは右室負荷の程度と右室心筋の脂肪酸代謝の亢進は parallel に相関せず, 右室収縮期圧が 80 mmHg 以上と高度になると BMIPP の取り込みの異常が出現して示唆された.

2. 右室負荷疾患における脂肪酸代謝異常

前述した結果より右室負荷心筋における脂肪酸代謝異常を検討するため, 肥大した右室心筋の影響を避けるために今回著者は全加算断層像上に ROI を設定し, この ROI 内で pixel 心筋重量あたりの脂肪酸代謝異常を検討した. つまり ROI 内で 1 pixel あたりの平均 BMIPP カウント値と平均 TI カウントの比 (BMIPP/TI) を算出した. 成田らの報告では左室肥大大心において BMIPP と TI の % uptake 比が単位生存心筋量あたりの BMIPP の取り込みの指標として用いられている¹²⁾. 著者の検討では両心室自由壁の相対比率を用いた検討であるため, 左室のカウントの影響を受けることが考えられるが, 左室肥大症例は除外しており, さらに自由壁心筋全体の状態を反映させるため, ROI の設定を両心室自由壁全体にとっていることから, 本検討において 1 pixel あたりの BMIPP/TI を脂肪酸代謝の指標として用いることは臨床的に妥当であると思われる. 本検討では右室収縮期圧が 80 mmHg 以上の高度な右室負荷群では, 80 mmHg 未満の群に比し BMIPP/TI は有意な低下が

示された. 現在までの基礎検討において, 右室負荷心筋のエネルギー代謝の報告はあるが¹⁶⁾, 臨床的検討はなされていない. さらに右室負荷の程度からみた右室心筋のエネルギー代謝についての報告はない. 自然発症高血圧ラットを用いた左室肥大大心の研究では, 心筋細胞のエネルギー源としての脂肪酸代謝の低下および相対的な糖代謝の亢進が生じると報告されている²⁰⁾. さらに同ラットでの TI, BMIPP を用いた研究では, 左室肥大の経時的变化つまり肥大の進行にともなって BMIPP は TI より早期に集積低下が認められたと報告がなされている²¹⁾. 著者の臨床結果からは左室と異なり, 右室負荷心筋においてはその進行に際し, 高度な右室圧になるまで主に脂肪酸を基質としたエネルギー代謝は保たれ, RVSP が 80 mmHg 以上と負荷が高度になると右室心筋の脂肪酸代謝異常が生じ, BMIPP の取り込みが低下したものと考えられた.

VI. 本研究における限界

今回の著者の検討では, 右室収縮期圧からみた脂肪酸代謝についての検討であるが, 右室負荷の病態, 経時的变化など他の背景からみた右室負荷心筋の脂肪酸代謝について今後さらなる検討を要する.

VII. 結 語

右室負荷症例を対象に, BMIPP と TI 心筋 SPECT を施行し, 右室収縮期圧 (RVSP), 左右心室収縮期圧比 (RVSP/LVSP) との相関について, さらに RVSP の程度からみた脂肪酸代謝について検討した.

1) 右室負荷症例では RVSP の上昇にともない BMIPP の取り込みは亢進するが, BMIPP の RVc/LVc と RVSP, RVSP/LVSP との間に有意な相関関係は認められず, RVSP および RVSP/LVSP の推定には TI の方が有用である.

2) RVSP が 80 mmHg 未満では右室心筋は心筋重量に応じた脂肪酸代謝が行われるが, 80 mmHg 以上の高度な右室負荷では脂肪酸代謝異常

が出現すると考えられ、右室負荷の重症度に応じて脂肪酸代謝が異なることが示唆された。

謝辞：稿を終えるにあたり、ご指導とご校閲を賜りました恩師森下健教授、直接ご指導を賜りました山崎純一助教授に深謝いたします。また本研究にご協力いただきました中央放射線部 RI 部門高野政明、高橋秀樹両氏に感謝いたします。

文 献

- 1) Cohen HA, Baird MG, Rouleau JR, Fuhrmann CF, Baily IK, Summer WR, et al: Thallium-201 myocardial imaging in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* **54**: 790-796, 1976
- 2) Kondo M, Kubo A, Yamazaki H, Ohsuzu F, Handa S, Tsugu T, et al: Thallium-201 myocardial imaging for evaluation of right ventricular overloading. *J Nucl Med* **19**: 1197-1203, 1978
- 3) Kawai S, Tanaka N, Sawada M, Sakaguchi K, Fujita K, Shiota K: The usefulness of thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy in the diagnosis of chronic cor pulmonale. *Jpn Circ J* **45**: 1003-1013, 1981
- 4) Rabinovitch M, Fischer K, Treves S: Quantitative thallium-201 myocardial imaging in assessing right ventricular pressure in patients with congenital heart defects. *Br Heart J* **4**: 198-205, 1981
- 5) 国枝悦夫, 尾川浩一, 西口 郁, 久保敦司, 橋本省三, 岩永史郎, 他: 右室圧負荷疾患の ^{201}Tl SPECT による定量評価. *核医学* **24**: 177-179, 1987
- 6) 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
- 7) 鳥塚莞爾, 米倉義晴, 西村恒彦, 大嶽 達, 分校久志, 玉木長良: 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
- 8) 河本雅秀, 玉木長良, 米倉義晴, 高橋範雄, 小野晋司, 野原隆司, 他: 心筋梗塞症例における ^{123}I -BMIPP シンチグラフィの臨床的意義. *核医学* **28**: 1081-1089, 1991
- 9) 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: ^{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
- 10) 両角隆一, 石田良雄, 堀 正二, 鎌田武信, 山上英利, 小塚隆弘, 他: 肥大型心筋症における ^{123}I -BMIPP 心筋シンチグラフィの意義. *核医学* **30**: 1037-1047, 1993
- 11) 小林 史, 中田智明, 韓 希瑞, 高橋尚子, 橋本曉佳, 土橋和文, 他: 肥大大心における心筋脂肪酸代謝と Tl 冠灌流の解離現象と局所心筋壁厚の解析: ^{201}Tl -BMIPP dual SPECT による検討. *J Cardiol* **24**: 35-43, 1994
- 12) 成田充啓, 栗原 正, 宇佐美暢久, 本田 稔: 肥大型心筋症と高血圧肥大大心で心筋脂肪酸代謝は異なるか? *核医学* **31**: 1464-1476, 1994
- 13) 栗原 正, 成田充啓, 新藤高志, 宇佐美暢久, 本田 稔, 北条 治: 高血圧症の心筋脂肪酸代謝の検討. *住友医誌* **23**: 6-13, 1996
- 14) Ravinovitch M, Fisher K, Gamble W, Reid L, Treves S: Thallium-201: Quantitation of right ventricular hypertrophy in chronically hypoxic rats. *Radiology* **130**: 223-225, 1979
- 15) 谷口昌史: 慢性心負荷ラットにおける心筋タリウム-201 摂取比と心筋重量比との相関に関する研究. *金沢大学十全医学会雑誌* **104**: 549-555, 1995
- 16) Takeyama D, Kagaya Y, Yamane Y, Shiba N, Chiba M, Takahashi T, et al: Effects of chronic right ventricular pressure overload on myocardial glucose and free fatty acid metabolism in the conscious rat. *Cardiovasc Res* **29**: 763-767, 1995
- 17) 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検討——. *核医学* **25**: 1131-1135, 1988
- 18) 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) methyl pentadecanoic acid (BMIPP), in relation to ATP concentration. *J Nucl Med* **31**: 1818-1822, 1990
- 19) Baudet S, Kuznetsov A, Merciai N, Gorza L, Ventura-Clapier R: Biochemical, mechanical and energetic characterization of right ventricular hypertrophy in the ferret heart. *J Mol Cell Cardiol* **28**: 1573-1586, 1994
- 20) Christie ME, Rodgers RL: Altered glucose and fatty acid oxidation in hearts of the spontaneously hypertensive rat. *J Mol Cell Cardiol* **26**: 1371-1375, 1994
- 21) 佐合正義, 西村恒彦: 自然発症高血圧ラットを用いた肥大大心における心筋血流, 代謝イメージング: オートラジオグラフィーおよびピンホールイメージングによる経時的検討. *核医学* **26**: 855-863, 1989

Summary

Assessment of ^{123}I - β -Methyl Iodophenyl Pentadecanoic Acid (BMIPP) Myocardial Scintigraphy in Patients of Chronic Right Ventricular Overload—Fatty Acid Metabolism in Right Ventricular Myocardium—

Hiroshi MUTOH

First Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine

An investigation on the right ventricular pressure level and the abnormalities in the fatty acid metabolism of myocardium was made using ^{123}I - β -methyl-iodophenyl pentadecanoic acid (BMIPP) myocardial SPECT in patients with chronic right ventricular overloading. Twenty patients who presented with right ventricular systolic pressure (RVSP) of 35 mmHg or more were used as the subjects. Dual myocardial SPECT with $^{201}\text{TlCl}$ (Tl) and BMIPP was carried out for the subjects and RVc/LVc, a ratio of radioactivity count incorporated in the right ventricular free wall to the left one was determined for Tl and BMIPP. And the correlations between RVc/LVc and RVSP, and RVc/LVc and RVSP/LVSP were examined. The subjects were classified into 3 group based on the RVSP levels and the count ratio, BMIPP/Tl was compared among the three groups.

With respect of Tl uptake, there were significant, positive correlations between RVc/LVc and RVSP (correlation coefficient $r=0.51$, $p<0.05$) and between

RVc/LVc and RVSP/LVSP (correlation coefficient $r=0.59$, $p<0.01$). On the other hand, no significant correlation was found between them with respect of the uptake of BMIPP. The BMIPP/Tl ratio in the group with higher than 80 mmHg of RVSP was 0.82 ± 0.06 , which was significantly lower than the ratio's for two groups of less than 80 mmHg; 0.91 ± 0.07 and 0.98 ± 0.04 in the group with 35–49 and 50–79 mmHg of RVSP, respectively.

These results show that when compared with BMIPP, Tl is superior for the estimation of right ventricular pressure. For the patients with right ventricular overloading, it was suggested that when RVSP reaches 80 mmHg or more, there appear some disorders in the fatty acid metabolism in the right ventricular myocardium.

Key words: ^{123}I -BMIPP myocardial SPECT, Chronic right ventricular overload, Fatty acid metabolism.