

《原 著》

急性心内膜下梗塞の発症を契機に確認された ^{123}I -BMIPP 心筋無集積と I 型 CD36 欠損の 1 例

浅野 雄二* 石井 勝己* 鷲内 隆雄* 鴫田 尚樹**
青木 由紀* Woodhams 玲子* 勝沼 英太** 和泉 徹**
早川 和重*

要旨 本症例は、急性心内膜下梗塞で発症した 70 歳の男性である。 ^{123}I -BMIPP による心筋シンチグラフィで心筋無集積を呈した。 ^{123}I -MIBG ならびに $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin による心筋シンチグラフィでは心尖部と中部下壁に下壁梗塞を示すトレーサの分布低下が認められたが、下壁以外の心筋集積はほぼ正常であった。 ^{123}I -BMIPP の心筋無集積が認められたことで CD36 の検索が行われた結果、患者は I 型 CD36 欠損と診断された。本症例も諸家の報告同様に、 ^{123}I -BMIPP 心筋無集積が I 型 CD36 欠損と関連することが推察された。急性心内膜下梗塞の発症を契機に確認された、 ^{123}I -BMIPP 心筋無集積と I 型 CD36 欠損の、比較的稀な 1 例を経験したので報告する。

(核医学 39: 29–35, 2002)

I. はじめに

^{123}I - β -methyl-p-iodophenylpentadecanoic acid (^{123}I -BMIPP) は、長鎖脂肪酸と同様の機序で心筋内に分布するが、側鎖として β 位にメチル基を有するためミトコンドリア内で β 酸化への移行が遅れ、心筋内に長く留まり脂肪酸代謝に基づく生理学的情報を提供する¹⁾。心筋の脂肪酸代謝異常は、心筋血流や左室壁運動の障害に先行することが多いことから、 ^{123}I -BMIPP による心筋シンチグラフィは虚血性心疾患や心筋症などの早期診断に有用な核医学検査の一つである¹⁾。近年、稀に心筋に ^{123}I -BMIPP 集積を認めない症例が報告^{2~6)} され、その機序や臨床的意義が問題となっている。

* 北里大学医学部放射線科学

** 同 内科学

受付：13 年 7 月 5 日

最終稿受付：13 年 10 月 9 日

別刷請求先：相模原市北里 1-15-1 (☎ 228-8555)

北里大学医学部放射線科学

浅野 雄二

今回、 ^{123}I -BMIPP の心筋無集積を契機に I 型 CD36 欠損を診断し得た 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

70 歳，男性

[主 訴] 左前胸部痛

[既往歴] 高血圧症，糖尿病，慢性腎炎，多発筋炎で現在加療中。

[家族歴] 特記すべきことなし。

[現病歴] 平成 13 年 2 月 2 日の午前 11:00 に左前胸部痛を自覚したが、症状が改善せず、午後 3:00 に近医を受診した。心電図所見で狭心症が疑われ、ニトログリセリン舌下錠を投与された。その後すぐに胸痛は消失したため患者は帰宅した。翌日、胸痛は認められなかったが、念のため多発筋炎で加療中の他院を受診した。心電図で II, III, aV_F, V₄ から V₆ に陰性 T 波が認められ、また血液検査で白血球, ALT, CK, LDH の増加が認められた。急性心筋梗塞が疑われ、精査

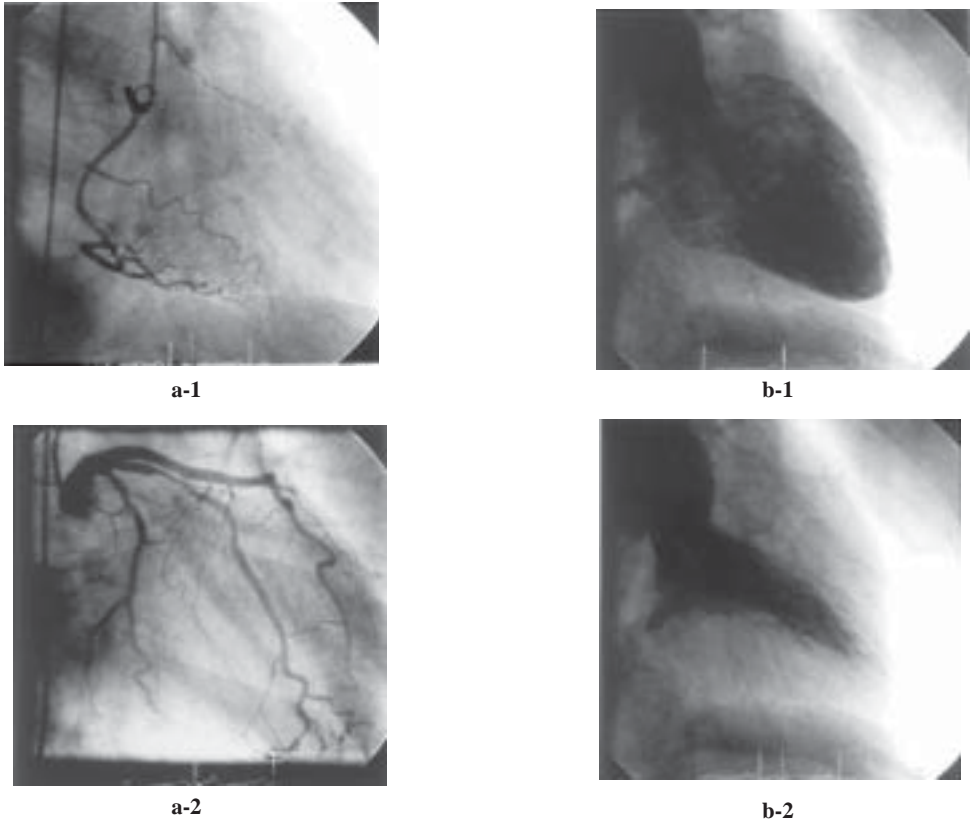


Fig. 1 Coronary angiography (a) and Left ventriculography (b). (a-1) Right coronary artery, (a-2) Left coronary artery. Coronary angiographies show right coronary artery with slightly diffuse stenosis and left anterior descending artery (#7 segment) with the stenosis of 25% to 50%. (b-1) A telediastolic image, (b-2) A telesystolic image. Left ventriculographies show no abnormalities.



Fig. 2 ^{123}I - β -methyl-p-iodophenylpentadecanoic acid (^{123}I -BMIPP) myocardial scintigraphy. (a) Static image, (b) Short-axis, (c) Vertical-long axis, (d) Horizontal-long axis. Scintigrams show no BMIPP accumulation in the myocardium and BMIPP pooling in the left ventricular chamber.

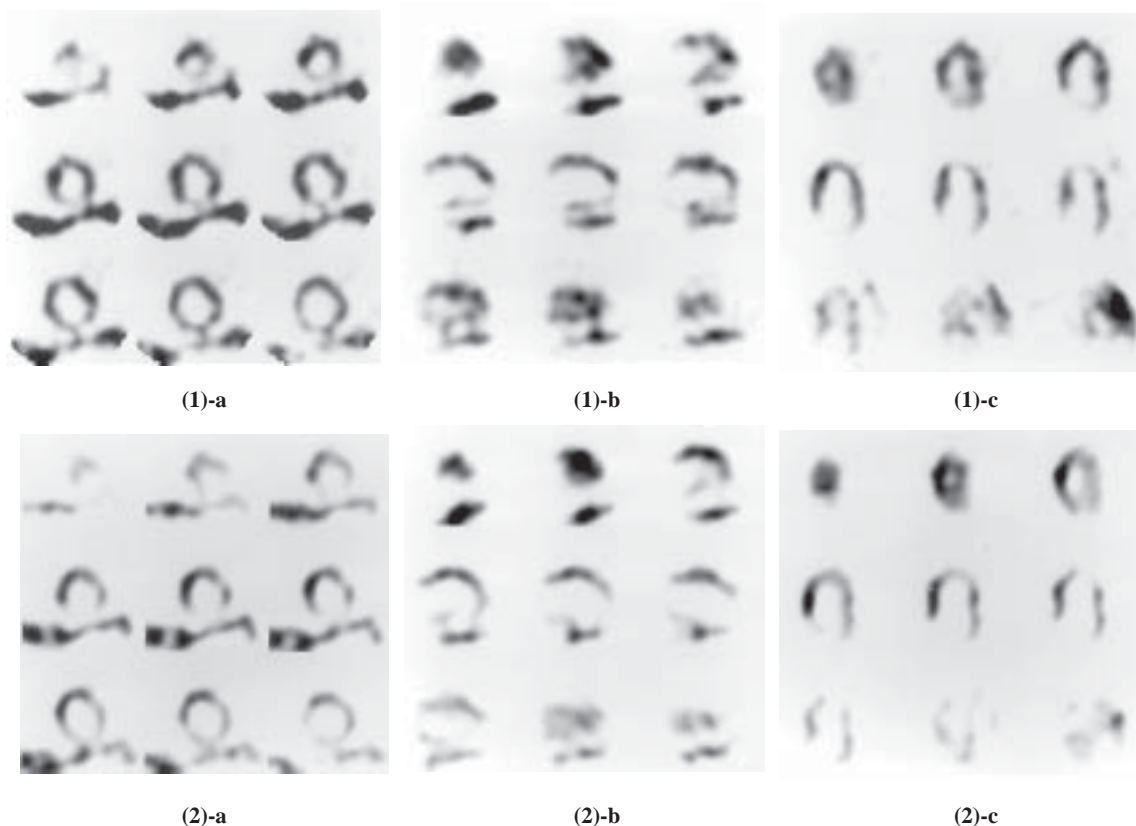


Fig. 3 ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (¹²³I-MIBG) myocardial scintigraphy. (1) Early images, a: Short axis, b: Vertical long axis, c: Horizontal long axis. (2) Delay images, a: Short axis, b: Vertical long axis, c: Horizontal long axis. The early and delay scintigrams show slightly decreased accumulation of the tracer in the apical region and in middle inferior wall of the left ventricle.

および加療のため当院救命救急センターに救急車で搬送された。

〔来院時現症〕 来院時には、明らかな胸部症状は自覚ならびに他覚的にも認められなかった。バイタルサインは、血圧 136/88 mmHg, 脈拍 97/分(整), 呼吸数 22 回/分, 体温 36.6°C であった。心電図で II, III, aVF, V₅, V₆ に陰性 T 波が認められた。また胸部単純 X 線像で肺血管陰影の増強と心拡大 (CTR 51.3%) が、心臓超音波検査では後下壁に severe hypokinesis が認められた。

〔来院時血液検査所見〕 RBC 504 万/ μ l, WBC 11000/ μ l, Plt 20.4 万/ μ l, Hb 15.8 g/dl, Ht 47.8%, Total protein 6.8 mg/dl, TG 158 mg/dl, AST 80IU/l,

GPT 28 IU/l, CK 612 IU/l (60 ~ 247 IU/l), CK-MB 48%, LDH 844 IU/l, CRP 2115 μ g/dl

〔入院後経過〕 入院後、安静下で isosorbide dinitrate の持続投与による保存的治療が開始され、入院 3 日目には CK が 449 U/l に低下し、同日に施行された心臓超音波検査でも後下壁の hypokinesis は mild hypokinesis に改善した。入院 11 日目の冠動脈造影検査 (Fig. 1a) では、右冠動脈に軽度であるが高範囲な狭窄像が認められ、左冠動脈の前下行枝中位部 (#7) には 25% から 50% の狭窄像が認められた。左室造影検査 (Fig. 1b) による壁運動は、ほぼ正常であった。来院時の血液検査所見で、WBC, CK, AST の上昇が認められ、心電

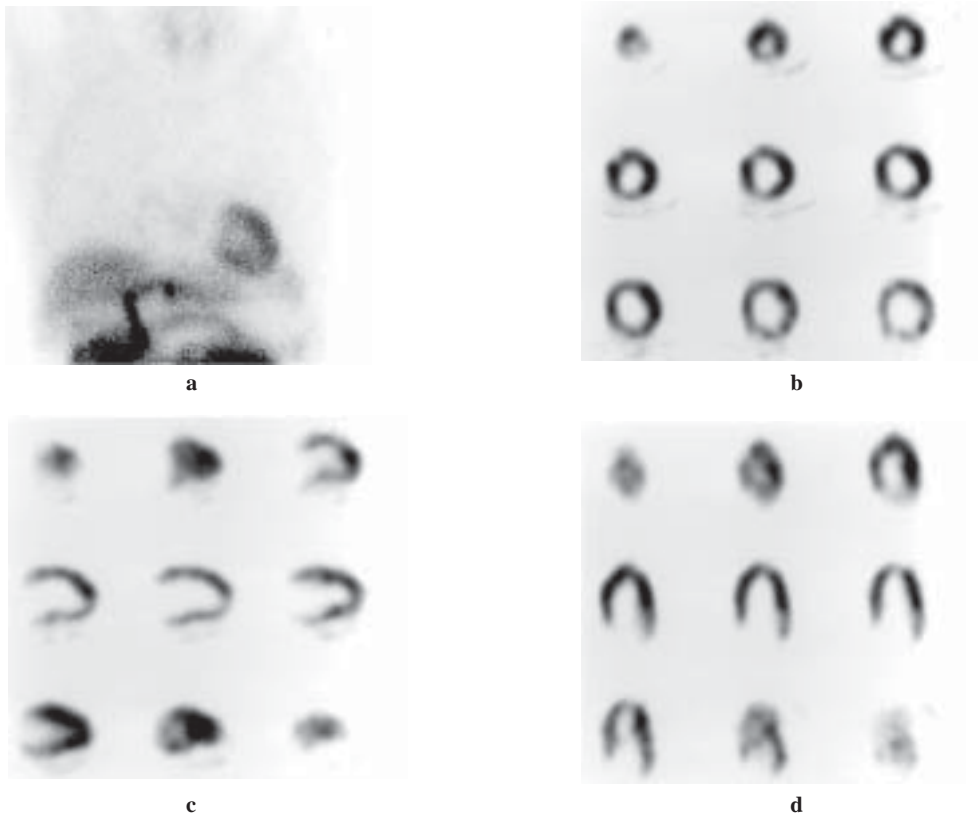


Fig. 4 ^{99m}Tc -tetrofosmin myocardial scintigraphy at rest. (a) Static image, (b) Short-axis, (c) Vertical-long axis, (d) Horizontal-long axis. The resting scintigrams show slightly decreased accumulation of the tracer in the apical region and in middle inferior wall of the left ventricle.

図で II, III, aV_F, V₅, V₆ に陰性 T 波が確認されたことから、下壁の心内膜下梗塞と診断された。心臓核医学検査による検索では、入院 7 日目に ^{123}I -BMIPP による心筋脂肪酸代謝シンチグラフィが施行された。トレーサ静注 15 分後のシンチグラム (Fig. 2) では、トレーサの心筋への集積は認められず、心室内腔に存在するトレーサが描出され、心プール様の所見を呈した。さらに入院 17 日目には ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) による心筋交感神経機能シンチグラフィ (Fig. 3) が施行され、早期像 (Fig. 3-(1)) および遅延像 (Fig. 3-(2)) で心尖部から中部下壁にトレーサ分布の軽度低下が認められ、同部での心筋交感神経終末部

での障害が考えられた。その後、保存的治療により全身状態は安定し、入院 19 日目に患者は退院した。退院 5 日目に施行された ^{99m}Tc -tetrofosmin による安静時の心筋血流シンチグラフィ (Fig. 4) でも、心尖部から中部下壁にトレーサ分布の軽度低下が認められた。 ^{123}I -MIBG と ^{99m}Tc -tetrofosmin による心臓核医学検査からも、下壁の心内膜下梗塞が考えられた。一方、入院中に ^{123}I -BMIPP の心筋無集積が確認されたことから、CD 36 の検索が行われた。CD36 は血小板 (Fig. 5a) と単球 (Fig. 5b) とともに検出されず、本症例は I 型 CD36 欠損と診断された。

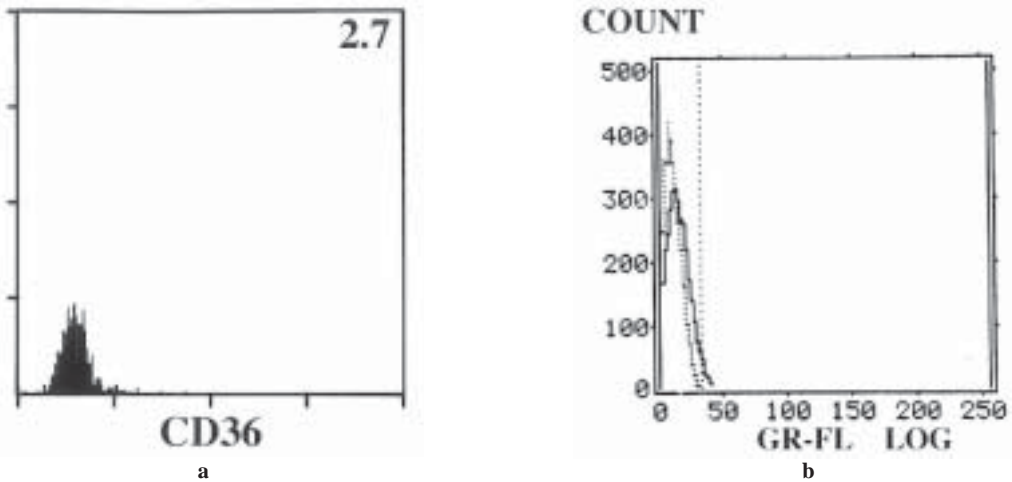


Fig. 5 CD36 expression in blood cell using a flow cytometer. (a) Platelets express CD36, (b) Monocytes express CD36. Platelets and monocytes express CD36 are negative, indicating type I CD36 deficiency.

III. 考 察

¹²³I-BMIPP の心筋無集積の頻度は、0.9²⁾ から 1.1%³⁾ と報告されている。¹²³I-BMIPP の心筋無集積を生じさせる病態には、狭心症、冠攣縮性狭心症、心筋梗塞、肥大型および拡張型心筋症、その他(心不全、糖尿病、不整脈、Syndrome X)などが報告²⁾されている。近年このような病態を呈する患者の中に、血小板の糖蛋白である CD36 が欠損している症例が確認され、心疾患との関連が注目されるようになった。CD36 とは、血小板、単球/マクロファージや心筋細胞など、脂肪酸代謝の盛んな細胞の細胞膜上に存在する糖蛋白である⁷⁾。当初は血液凝固系との関与が考えられていたが、最近、酸化 low density lipoprotein (LDL) との結合と分解をはじめとする多彩な機能を有することが諸家の研究で確認されている⁷⁾。

一方、心臓核医学検査で¹²³I-BMIPP の心筋無集積を契機に CD36 欠損が確認されるようになり、¹²³I-BMIPP の薬物動態に基づいた核医学的知見から心筋細胞の脂肪酸輸送との関与⁷⁾が推察されるようになった。¹²³I-BMIPP は側鎖脂肪酸¹⁾であり、心筋細胞質内への取り込みは濃度勾配によ

るとされている。しかし最近の研究により、心筋細胞質内への取り込みは濃度勾配による因子だけではなく、CD36 などの心筋細胞の長鎖脂肪酸トランスポータとの関連も推察されるようになった^{9,10)}。

CD36 欠損は、細胞膜上に CD36 が発現されない病態である。その背景に遺伝子異常との関連¹¹⁻¹³⁾が推測されている。CD36 欠損は、血小板と単球の両方に欠損が認められる I 型と、血小板だけに欠損が認められる II 型に分類される¹¹⁾。Watanabe らは、¹²³I-BMIPP の心筋無集積例ではすべて I 型 CD36 欠損で、これらは何らかの心疾患を有し⁵⁾、また II 型 CD36 欠損患者の¹²³I-BMIPP 心筋シンチグラムでは、心筋の局所的な低集積が認められ、心筋無集積になることはない²⁾とされている。Ito らは、大動脈閉鎖不全によるうっ血性心不全を呈した I 型 CD36 欠損患者に 3 回の¹²³I-BMIPP による心筋脂肪酸代謝シンチグラフィを施行し、それぞれ心筋への集積が異なつたことを報告している⁴⁾。これによると、1 回目の検査はトレーサ静注 15 分後の早期像と 3 時間後の後期像ともに¹²³I-BMIPP の心筋無集積を呈し、2 回目の検査では早期像だけに¹²³I-BMIPP の

心筋無集積を呈した。しかし後期像では ^{123}I -BMIPP の心筋集積が認められ、そして 3 回目の検査では早期像と後期像ともに ^{123}I -BMIPP の心筋集積は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin による心筋血流シンチグラフィと同様のトレーサ分布を呈した。この ^{123}I -BMIPP の心筋無集積が改善した経時的な変化について、心不全による神経ホルモンバランスの破綻により、 ^{123}I -BMIPP の心筋集積機序が CD36 を介する経路から他の経路に変化したのではないかと推察している⁴⁾。この推察を示唆するものとして、CD36 欠損患者では遊離脂肪酸の取り込みが減少し、脂肪酸代謝による心筋エネルギー代謝が低下することで代償的に糖代謝が亢進することが、 ^{18}F -FDG による PET 研究の検討^{2,6)} で報告されている。また β ブロッカーの投与で、この ^{18}F -FDG の心筋集積は低下を示したことも確認されている⁶⁾。

本症例では、 ^{123}I -BMIPP に加え ^{123}I -MIBG および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin による心筋シンチグラフィを同時期に施行し検討した。この 3 核種による心筋シンチグラフィで、左室下壁のトレーサ分布は低下し、心内膜下梗塞による所見が示唆された。 ^{123}I -BMIPP は梗塞巣をも含めた心筋全体に無集積像を呈したが、 ^{123}I -MIBG と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin では下壁以外の心筋集積はほぼ正常に保たれていた。この所見の乖離は虚血性心疾患とは異なる病態により引き起こされたものと推察された。本症例では下壁以外の ^{123}I -MIBG と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin の心筋集積はほぼ正常な所見を示したことから、 ^{123}I -BMIPP の心筋無集積の要因は心筋交感神経機能ならびに心筋血流との関連は否定的であることが推察され、諸家の報告例と同様に I 型 CD36 欠損の関与が心筋細胞内への長鎖脂肪酸の取り込みや心筋脂肪酸代謝に何らかの異常を引き起こした可能性が推測された。しかしながら ^{123}I -BMIPP は側鎖脂肪酸であり、必ずしも長鎖脂肪酸と同様の心筋生理学的情報を反映しているとは限らない。長鎖脂肪酸である ^{11}C -パルミチン酸による PET 研究²⁾ では、CD36 欠損を有する患者の心筋に軽度のパルミチン酸の集積が認められた報告例

も認められる。それゆえ、現在もなお ^{123}I -BMIPP の心筋無集積と I 型 CD36 欠損の関与については未だに詳細が不明な点が多く、今後さらなる検討が必要であると考えられた。またこのような症例は、長期的な経過観察⁵⁾ や 3 核種による心筋シンチグラフィだけではなく、PET を用いた検討も同時に行うことが、さらなる病態解明に必要なかつ重要であると考えられた。

IV. おわりに

^{123}I -BMIPP 心筋脂肪酸代謝シンチグラフィで心筋無集積を呈し、かつ I 型 CD36 欠損を有する急性心内膜下梗塞の 1 例を経験したので報告した。

本論文の要旨は、第 419 回日本医学放射線学会関東地方会 (平成 13 年 6 月 16 日、東京) で報告した。

文 献

- 1) 山崎純一: ^{123}I -BMIPP 心筋 SPECT の臨床的意義. 核医学 1998; 35: 367-373.
- 2) Kudoh T, Tamaki N, Magata Y, Konishi J, Nohara R, Iwasaki A, et al: Metabolism substrate with negative myocardial uptake of iodine-123-BMIPP. *J Nucl Med* 1997; 38: 548-553.
- 3) 渡辺賢一, 鳥羽 健, 小川祐輔, 相沢義房, 田辺直仁, 宮島静一, 他: I 型, II 型 CD36 欠損症と ^{123}I -BMIPP 心筋無集積について. 核医学 1997; 34: 1125-1130.
- 4) Watanabe K, Ohta Y, Toba K, Ogawa Y, Hanawa H, Hirokawa Y, et al: Myocardial CD36 expression and fatty acid accumulation in patients with type I and II CD36 deficiency. *Ann Nucl Med* 1998; 12: 261-266.
- 5) Ito K, Sugihara H, Tanabe T, Zen K, Hikosaka T, Adachi Y, et al: A patient with type I CD36 deficiency whose myocardium accumulated ^{123}I -BMIPP after 4 years. *Ann Nucl Med* 2001; 15: 271-276.
- 6) Hirooka K, Yasumura Y, Ishida Y, Komamura K, Hanatani A, Nakatani S, et al: Improvement in cardiac function and free fatty acid metabolism in a case of dilated cardiomyopathy with CD36 deficiency. *Jpn Circ J* 2000; 64: 731-735.
- 7) 野崎秀一, 松沢祐次: CD36 と疾患 1) CD36 と動脈硬化. *BIO Clinica* 1997; 12: 722-725.
- 8) Yamamoto N, Ikeda H, Tandon NN, Herman J, Tomiyama Y, Mitani T, et al: A platelet membrane glycoprotein deficiency in healthy blood donors. *Blood* 1990; 76: 1698-1703.
- 9) 田中孝生, 宗宮浩一, 岡本文雄, 河村慧四郎:

- CD36 と疾患 2) 肥大型心筋症. *BIO Clinica* 1997; 12: 1094–1098.
- 10) 山崎純一: ¹²³I-BMIPP の薬剤特性と検査方法. III) ¹²³I-BMIPP を用いた画像診断. 西村重敬, 野原隆司, 山崎純一編, 脂肪酸代謝からみた急性冠性症候群の病態. メディカルレビュー社, 東京, 2000; 44–52.
- 11) Kashiwagi H, Honda S, Tomiyama Y, Mizutani Y, Take H, Honda Y, et al: A novel polymorphism in glycoprotein IV (replacement of proline-90 by serine) predominates in subjects with platelet GPIV. *Thoromb Haemostas* 1993; 69: 481–484.
- 12) Kashiwagi H, Tomiyama Y, Honda S, Kosugi Y, Shiraga M, Lipsky RH, et al: Identification of molecular defects in a subject with type I CD36 deficiency. *Blood* 1994; 83: 3545–3552.
- 13) Kashiwagi H, Tomiyama Y, Honda S, Kosugi Y, Shiraga M, Nagano N, et al: Molecular basis of CD36 deficiency—Evidence that a 478C-T substitution (proline90-serine) in CD36 cDNA account for CD36 deficiency. *J Clin Invest* 1995; 95: 1040–1046.

Summary

No ¹²³I-BMIPP Accumulation in the Myocardium and Type I CD36 Deficiency in a Patient with Acute Subendocardial Infarction: A Case Report

Yuuji ASANO*, Katsumi ISHII*, Takao SAGIUCHI*, Naoki TOKITA**, Yuki AOKI*, Reiko WOODHAMS*, Eita KATSUNUMA**, Tohru IZUMI** and Kazushige HAYAKAWA*

*Department of Radiology, Kitasato University School of Medicine

**Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine

This patient was a 70-year-old man had acute subendocardial infarction in the inferior wall. ¹²³I-BMIPP myocardial scintigraphy showed no accumulation in the myocardium. ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy on the early and delay images and ^{99m}Tc-tetrofosmin myocardial scintigraphy at rest showed slightly decreased accumulation of the tracer in the apical region and in middle inferior wall of the left ventricle, indicating subendocardial infarction

area. In the examinations of CD36 in platelets and monocytes, the patient had negative CD36 in platelets and monocytes, and type I CD36 deficiency was diagnosed. We supposed that no ¹²³I-BMIPP accumulation may be related closely to type I CD36 deficiency.

Key words: ¹²³I-β-methyl-p-iodophenylpentadecanoic acid (¹²³I-BMIPP), No accumulation, Type I CD36 deficiency, Subendocardial infarction, Myocardial scintigraphy.