

《症例報告》

 ^{123}I -BMIPP が肺野に集積した症例

石井 士朗* 杉本 浩一** 宮嶋 正之* 佐久間光太郎*
 宍戸 文男*

要旨 症例は81歳の男性。現病歴：胸部圧迫感があり、狭心症疑いで精査のため当院に入院となった。虚血の検索のため施行された $^{201}\text{Tl}/^{123}\text{I}$ -BMIPP dual シンチグラフィにて ^{123}I -BMIPPの肺野への結節状の多発集積を認めた。 ^{201}Tl では同部位には集積は認めず、胸部レントゲンやCTでも集積部位に一致する明らかな病変は認められなかった。肺野に集積した原因としては ^{123}I -BMIPP製剤が低温により凝集塊を形成し、肺野の末梢に微小な塞栓をおこした可能性が最も考えられた。心筋の虚血の診断には影響は与えなかったが、冬季に同検査を施行する場合には ^{123}I -BMIPP製剤を30分以上室温においてからの使用が必要と思われた。

(核医学 50: 55-59, 2013)

I. 緒 言

15-(4-ヨードフェニル)-3(R,S)-メチルペンタデカン酸(^{123}I -BMIPP)は側鎖の脂肪酸であり、心筋に取り込まれた後 β 酸化を受けず、トリグリセリド合成経路をたどり、心筋内に取り込まれる。心筋集積、保持性が高く、その集積から脂肪酸の取り込みと代謝を反映できる製剤として本邦で臨床応用の開始されたSPECT用製剤である^{1~4)}。 ^{123}I -BMIPPは主として心筋の虚血や虚血の既往をとらえる「ischemic memory imaging」として使用されているほか、近年では内服で胸管の描出の試みや肝臓の脂肪酸代謝も反映することから非アルコール性脂肪性肝炎での脂肪酸 β 酸化状態の把握による治療薬選択における有用性も報告されている^{5~7)}。

^{123}I -BMIPPは心筋、肝臓および全身の筋肉など脂肪酸代謝の営まれる臓器に取り込まれるが、肺野に取り込まれるという報告はない³⁾。今回われわれは ^{123}I -BMIPPが通常集積のみられない肺野に集積を呈した症例を提示し、その原因を考察した。

II. 症 例

81歳の男性

主訴：胸部圧迫感

既往歴：高血圧、脳梗塞（右片麻痺）

家族歴：特記事項なし

現病歴：平成23年5月頃より労作時の胸部圧迫感を自覚するようになった。近医で処方された硝酸剤とカルシウム拮抗薬内服で症状の改善が得られたものの、安静時の胸部症状が出現するようになり、平成24年1月に当院を紹介された。血液検査所見上、白血球数(WBC) 5,400/ μl 、血色素量(Hb) 12.6 g/dl、血小板数(Plt) 165,000/ μl 、血清アルブミン値(Alb) 3.7 g/dl、血清カルシウム値(Ca) 7.7 mg/dlと軽度の貧血と血清Alb, Ca値の低下を認めたが、そのほかのlaboratory data, 凝固能に明らかな異常は認めなかった。虚

* 福島県立医科大学放射線医学講座

** 同 循環器医学講座

受付：25年1月10日

最終稿受付：25年3月4日

別刷請求先：

福島県福島市光が丘1番地 (☎960-1295)

福島県立医科大学放射線医学講座医局

石井 士朗

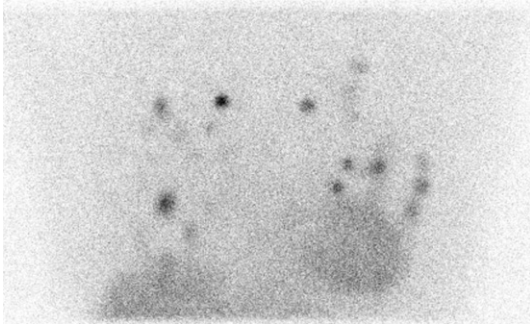


Fig. 1 Planar image of ^{123}I -BMIPP scintigraphy shows multiple foci of increased tracer uptakes in the chest not only in the heart.

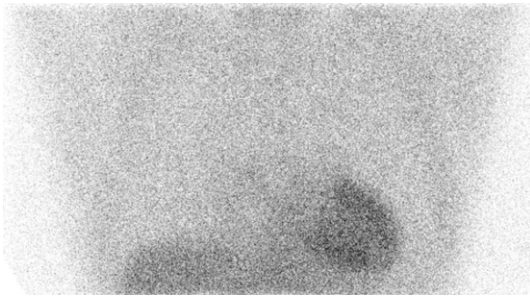


Fig. 2 Imaging of ^{201}Tl scintigraphy obtained simultaneously with ^{123}I -BMIPP scintigraphy shows no abnormal lesions in the lung.

血の検索のため、 $^{201}\text{Tl}/^{123}\text{I}$ -BMIPP dual シンチグラフィが施行された。生理食塩水でラインを確保後、 ^{123}I -BMIPP 111 MBq 投与、20分後に同ラインから $^{201}\text{TlCl}$ 74 MBq を投与、その8分後から撮像を行った。撮像装置は LEHR (low energy high resolution) を装着した3検出器 SPECT 装置の東芝社製 GCA-9300A/UI を用い、収集条件は $64 \times$

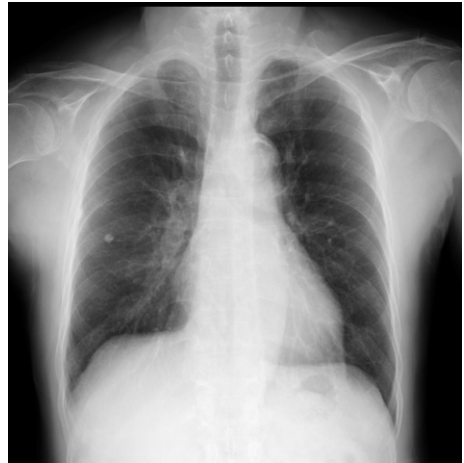


Fig. 3 Chest Xp obtained one day before ^{123}I -BMIPP scintigraphy shows no abnormal lung lesion other than right middle lung field calcification.

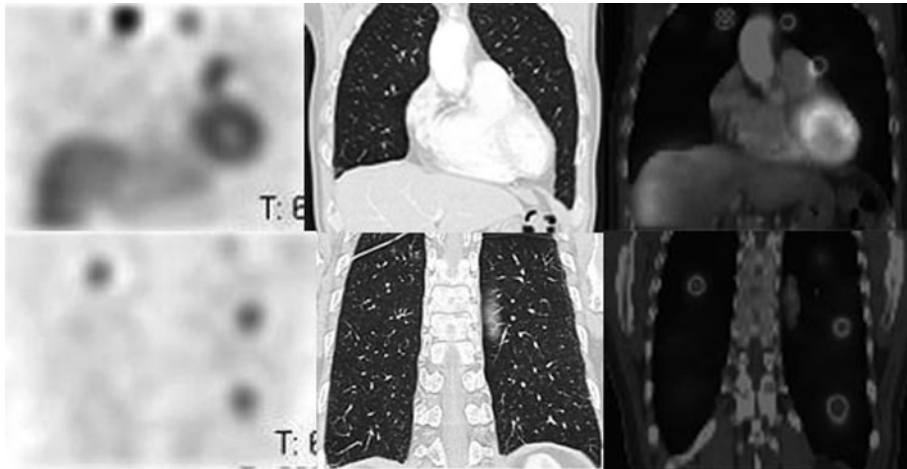


Fig. 4 Colonial image of CT, ^{123}I -BMIPP SPECT and fusion image of CT and ^{123}I -BMIPP SPECT.

CT of lung window shows no abnormal lesions corresponding to the hot spots in ^{123}I -BMIPP scintigraphy.

64 matrix, 360 度収集で 4 度ごとの 90 view, 1 view 当たり 32 秒で収集した。明らかな血流代謝解離所見は認めなかったが、 ^{123}I -BMIPP 検査で肺野に多発する集積を認めた (Fig. 1)。 ^{201}Tl では同部位に明らかな集積は認めなかった (Fig. 2)。胸部レントゲンでも同部位には明らかな病変は指摘できなかった (Fig. 3)。その後冠動脈血管造影検査にて #1 に 90% 狭窄を認めたため、冠動脈形成術を施行し、退院となった。

退院後、カテーテル穿刺部の右鼠径部の腫脹と右下肢腫脹が出現したため、静脈血栓、肺動脈血栓の確認のため、胸部から下肢まで造影 CT 検査を施行した ($^{201}\text{Tl}/^{123}\text{I}$ -BMIPP 検査より 5 日後)。CT 上は鼠径部血腫による静脈の圧排は認めたが、静脈内血栓や肺動脈血栓は指摘できなかった。 ^{123}I -BMIPP シンチグラフィと今回の CT の融合画像を作成し、 ^{123}I -BMIPP の肺野への集積の原因に関して検討したが、 ^{123}I -BMIPP で集積を認めた部位には明らかな病変は指摘できなかった (Fig. 4)。

III. 考 察

BMIPP は通常の容量では早期の体循環で心筋、肝臓および全身の筋肉など脂肪酸代謝の営まれる臓器に取り込まれた後、各臓器で代謝を受け、その代謝産物が血中に放出され、主に腎・尿路系を経て尿中へ排泄されると考えられている³⁾。全身像では心臓と肝臓と膀胱、筋肉が主に描出されるが、現在までのところ ^{123}I -BMIPP が肺野に集積したとの報告はない。これまで報告がなかったことに関しては、実際は肺野に集積していても、それに気づかずに検査を終了していた可能性もあげられるが、心臓を撮像するにあたっては通常、肺野は撮像範囲に入っているはずであり、気づかない状態が販売開始から今まで全国的に続いていたとは考えづらい。

^{123}I -BMIPP が肺野へ集積した原因としては、

- (1) 血栓やコロイドなどの凝集塊を形成し、肺野に塞栓をおこした
- (2) 経気道的に吸引した
- (3) 脂肪酸代謝を呈する腫瘍へ集積した

などの可能性があげられる。

心筋血流製剤に関しては ^{201}Tl と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI (methoxyisobutylisonitrile), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TF (tetrofosmin) 製剤は心筋の評価だけではなく、悪性腫瘍にも集積するといわれており、腫瘍親和性放射性医薬品としても臨床応用されている^{8,9)}。それに対して ^{123}I -BMIPP は脂肪肉腫と悪性線維性組織球腫に集積したとの限られた報告はあるが、腫瘍シンチグラフィとしては一般的とはいえない¹⁰⁾。直近の CT では対応する肺野には明らかな腫瘤は認めておらず、(3) の腫瘍性病変に集積した可能性はきわめて低いと思われる。(2) の経気道的な吸引に関しては既調整のシリンジ製剤を使用しており、ほぼ大気に触れない状態を保ち、生理食塩水で確保したラインから特に問題なく投与されたため、吸引した可能性は低い。また ^{123}I -BMIPP が気化しやすいとの報告もなく、肺野にびまん性ではなく、結節状の集積を呈することは考えにくい。最も考えられる原因としては血栓やそのほかの凝集塊を形成し、肺野に沈着、塞栓した可能性があげられる。肺野に集積した ^{123}I -BMIPP シンチグラムは $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA (macroaggregate albumin) の凝集塊による点状の hot spot 形成に類似している。本症例では生理食塩水 20 ml で静脈ラインを確保した後、 ^{123}I -BMIPP を最初にラインから注入し、その 20 分後に同一のラインから ^{201}Tl を投与したため、ラインに形成、付着した微小な血栓に ^{123}I -BMIPP が吸着し、それが肺野に塞栓をおこした可能性を考えた。しかし特にこの患者側には血栓を形成するような素因や凝固能の異常は認めなかった。製剤の注射を施行したのは核医学の経験 10 年目の医師であり、生理食塩水で逆血を確認しているが、 ^{123}I -BMIPP 注射後ラインを生理食塩水約 10 ml 程度でフラッシュしている。また同様に肺野に集積したケースが福島県で 2011 年度の冬季に 4 例認められたと、2012 年福島県核医学研究会にて報告されている。これらの症例ではラインを確保せず、じかに静脈を穿刺して ^{123}I -BMIPP を投与していること、また全例抗凝固剤使用中の症例であり、血栓の可能性も低い

と思われた。そのため、最も考えられる原因としては製剤の変質による血栓以外の凝集塊の形成と考えられた。当院での検査日の市内の最低気温は -7.8°C であり、当地域としては記録的な寒さを観測しており、製剤に何らかの影響、製剤に変質を与えた可能性が推測された。製剤の凍結による品質変化に関する検査が行われることとなった。

品質確認の方法として室温で保管したコントロールの ^{123}I -BMIPP製剤と -20°C で一昼夜保管した製剤を比較した。外観比較試験では検体を室温下に静置し検体が常温に戻るまでの様子を経時的に確認したところ、融解直後にはわずかに白濁、白い結晶が観察され、融解から3-15分程度で消失した。水にほとんど溶けない溶解補助剤のウルソデオキシコール酸が融解時に析出、白濁し、添加物であるウルソデオキシコール酸の存在下で溶解したBMIPPが白い結晶として析出したと考察されている。また孔径 $0.22\ \mu\text{m}$ のフィルターにコントロール製剤と融解直後、融解30分後の製剤をそれぞれ通液したところ、融解直後の製剤がよりフィルターに多く捕獲され、結晶の固まりがトラップされた可能性が示唆された(Fig. 5)。ラットを用いた動物実験では ^{123}I -BMIPP製剤を前日から投与日まで室温で保管した群(コントロール)、前日に -20°C の冷凍庫にて凍結保管し、室温で2時間静置して解凍した群(凍結-室温群)、前日に -20°C の冷凍庫にて凍結保管し、当日は 10°C の水浴中で2時間静置し解凍した群(凍結-水浴10度群)、前日に -20°C の冷凍庫にて凍結保管し、当日は水浴中で解凍し、目視にて完全に解凍が確認された直後群(凍結-解凍直後群)および前日は室温に保管し、当日は水浴に2時間静置した群(室温-水浴0度群)の5つの製剤群で投与後2分、5分、15分、30分および60分の時点で対象臓器を摘出または採取し、各臓器の重量と放射能を測定した(それぞれの時点で $n=1-3$)。その結果、凍結-凍結直後群と室温-水浴0度群の方が室温保管コントロールおよび凍結-室温群より投与2分後のラット検体の肺のカウントが高い傾向となり、低温の状態の製剤の使用

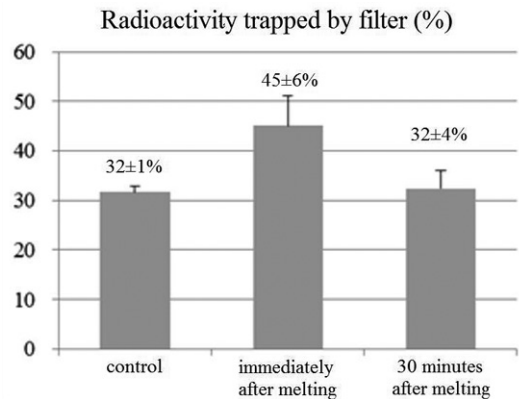


Fig. 5 Percentage of radioactivity trapped by filter of three ^{123}I -BMIPP products (Cardiodine Injectable, Nihon MediPhysics, Tokyo, Japan) that were kept in different conditions and passed through $0.22\ \mu\text{m}$ pore size filter.

^{123}I -BMIPP product that shortly after melted from freezing is more trapped ($45\pm6\%$) by the filter than another product of control ($32\pm1\%$) that kept with room temperature, and the other product that elapsed 30 minutes after melting ($32\pm4\%$).

で肺へのトラップが疑われた。

これらの分析結果より ^{123}I -BMIPP製剤は低温保管により一時的に析出物が生じる可能性があり、その微粒子が存在している状態で静脈内投与すると、肺の毛細血管に微粒子が一時的に停留する可能性が示唆された。よって本症例では十分融解していない析出物が肺に塞栓をおこし、このようなアーチファクトを形成した可能性が示された。

実際当院での検査当日には検査時間の関係で ^{123}I -BMIPP製剤の開封後すぐに静脈内に投与した可能性が高いとのスタッフの証言もあり、目視上、凍結はしていなかったが、冷たい状態の製剤を投与した可能性が十分にあった。

また、製薬メーカーに問い合わせたところ、北海道などの寒さがより厳しい地域では、製剤配送時に断熱材を使用するなどの寒冷対策がより厳重に行われているとのことであり、そのことが福島県より寒い地域でこのような報告がないことの理由なのかもしれない。

Fig. 5 のグラフから、融解 30 分後にはフィルターに製剤がトラップされる率がコントロールとほとんど差がないことから、溶解後約 20°C 程度の室温で少なくとも 30 分おけば肺への集積がなくなる可能性が考えられた。

IV. 結 語

^{123}I -BMIPP が肺野に集積した症例を報告した。今回の症例では ^{123}I -BMIPP が肺野に集積することによる診断能への影響はないと思われたが、低温の製剤を静注することにより塊を形成する可能性が示唆されたため、冬季に ^{123}I -BMIPP 検査を施行するにあたっては製剤を溶解後も室温で 30 分以上おいてからの使用をすることが必要と思われた。

文 献

- 1) Kawai Y, Tsukamoto E, Nozaki Y, Morita K, Sakurai M, Tamaki N: Significance of reduced uptake of iodinated fatty acid analogue for the evaluation of patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1888–1894.
- 2) Tamaki N, Morita K, Kuge Y, Tsukamoto E: The role of fatty acids in cardiac imaging. *J Nucl Med* 2000; 41: 1525–1534.
- 3) 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* 1991; 28: 681–690.

- 4) Knapp FF Jr, Ambrose KR, Goodman MM: New radioiodinated methyl-branched fatty acids for cardiac studies. *Eur J Nucl Med* 1986; 12 Suppl: S39–44.
- 5) 小野正文, 福本光孝, 西原利治: [プライマリ・ケア医のための NAFLD の診かた 非アルコール性脂肪性肝疾患への対応と最新知見] NAFLD の診断 ^{123}I -BMIPP 肝脂肪酸代謝シンチグラフィを用いた肝脂肪酸代謝状態の解析. *治療* 2007; 89: 1650–1655.
- 6) Qureshy A, Kubota K, Ono S, Sato T, Fukuda H: Thoracic duct scintigraphy by orally administered I-123 BMIPP: normal findings and a case report. *Clin Nucl Med* 2001; 26: 847–855.
- 7) Sugiura K, Tanabe Y, Ogawa T, Tokushima T: Localization of chyle leakage site in postoperative chylothorax by oral administration of I-123 BMIPP. *Ann Nucl Med* 2005; 19: 597–601.
- 8) Arbab AS, Koizumi K, Toyama K, Araki T: Uptake of technetium-99m-tetrofosmin, technetium-99m-MIBI and thallium-201 in tumor cell lines. *J Nucl Med* 1996; 37: 1551–1556.
- 9) Fukumoto M: Single-photon agents for tumor imaging: ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin. *Ann Nucl Med* 2004; 18: 79–95.
- 10) 田邊芳雄, 周藤裕治, 太田吉雄: ^{123}I -BMIPP による腫瘍シンチグラフィの試み. *日本医学放射線学会雑誌* 1996; 56: 982–984.

Summary

Abnormal Lung Uptake of ^{123}I -BMIPP

Shirou ISHII*, Koichi SUGIMOTO**, Masayuki MIYAJIMA*, Kotaro SAKUMA* and Fumio SHISHIDO*

* Department of Radiology, Fukushima Medical University

** Department of Cardiology, Fukushima Medical University

An eighty-one-year-old male patient with a feeling of chest pressure was admitted to our hospital for investigation of the heart. $^{201}\text{Tl}/^{123}\text{I}$ -BMIPP dual scintigraphy was performed and multiple uptakes of ^{123}I -BMIPP were detected in the lung, but not of ^{201}Tl . His chest X-ray and chest CT showed no abnormal

lesions in the corresponding regions. There have been no reports that ^{123}I -BMIPP accumulate in the lung. The possible cause of the lung uptake was embolism from aggregated ^{123}I -BMIPP due to cold temperatures.

Key words: ^{123}I -BMIPP; Lung uptake.