

## 《原 著》

## 虚血心筋におけるフルオロデオキシグルコースの集積 (第1報)

—安静時および運動負荷時心筋血流との比較—

米倉 義晴*	千田 道雄*	小出 治敏*	佐治 英郎*
山本 和高*	西澤 貞彦*	鳥塚 莞爾*	不藤 哲郎**
橋本 哲男**	神原 啓文**	河合 忠一**	小西 裕***
伴 敏彦***			

**要旨** 虚血心筋におけるブドウ糖代謝の評価を目的として、ポジトロン断層法 (PET) を用いて、安静・絶食時における  $^{18}\text{F}$ -フルオロデオキシグルコース (FDG) の集積を、 $^{13}\text{N}$ -アンモニアによる安静時および運動負荷時の心筋血流分布と比較して検討した。FDG は、安静時虚血部のみならず、比較的新しい心筋梗塞部や梗塞周囲の虚血部、あるいは運動負荷により誘発される虚血部にも集積を示した。またこの FDG の集積には、バイパス手術により正常化する可逆的な変化を認めた例もあった。虚血心筋における FDG の集積は、従来より言われてきた単なる嫌氣的解糖系の亢進によるのみならず、グリコーゲンの蓄積など他の複雑な要因の関与も考えられ、今後その病態解明が必要と思われる。

## I. はじめに

心筋は、通常の好氣的条件のもとでは、その全酸素消費量の約60~70%を脂肪酸の酸化に消費し、きわめて効率の良いエネルギー利用を行っている<sup>1)</sup>。しかしながら、冠動脈狭窄により酸素供給が障害されると、脂肪酸の $\beta$ 酸化は抑制され、嫌氣的解糖系が働くことが知られている<sup>2)</sup>。このような虚血にともなうエネルギー代謝の変化を映像化する方法として Marshall らは、ポジトロン断層法 (PET) を用いて、ブドウ糖の類似化合物である 2-deoxy-2- $^{18}\text{F}$ fluoro-D-glucose (FDG) が虚血部心筋に集積することを報告している<sup>3)</sup>。

本研究では、虚血部心筋における FDG の集積について、その機序と臨床的意義に関する考察を

加えることを目的として、安静時および運動負荷時の心筋血流分布と比較して検討した。

## II. 方法および対象

## 1. 標識化合物の合成

小型サイクロトロン (CYPRIS) を用いて、 $^{18}\text{O}$  (p,  $\alpha$ )  $^{13}\text{N}$  の核反応により  $^{13}\text{N}$  を生産し、これを  $\text{Ti}(\text{OH})_3$  にて還元して  $^{13}\text{N}$ -アンモニアを精製した。一方  $^{18}\text{F}$ -FDG は、 $^{20}\text{Ne}$  (d,  $\alpha$ )  $^{18}\text{F}$  の核反応で生成した  $^{18}\text{F}$ -フッ素ガスを酢酸カリウムのカラムを通して得られたアセチルハイポフルオライトを、トリアセチルグルカルを含むフロン溶液中に通じ、得られた化合物を加水分解して FDG を分離生成した<sup>4)</sup>。

いずれの標識化合物も、静脈内投与に際してはミリポアフィルターを通過させた後、浸透圧を調整して投与した。また、日本アイソトープ協会医学薬学部会のサイクロトロン核医学利用専門委員会でもとめられた基準<sup>5)</sup>をみたしていた。

## 2. PET スキャン

全身用多断層 PET 装置 POSITOLÓGICA III<sup>6)</sup> を用いて、 $^{13}\text{N}$ -アンモニアおよび  $^{18}\text{F}$ -FDG によ

\* 京都大学医学部核医学科

\*\* 同 第三内科

\*\*\* 同 心臓血管外科

受付: 61 年 4 月 16 日

最終稿受付: 61 年 6 月 5 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

米 倉 義 晴

る心筋 PET スキャンを行った。本装置は有効視野径 40 cm で、16 mm 間隔の 7 スライスの PET 像を同時に得ることができる。

$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  の標準線源を用いてブランクスキャンを施行、続いて被検者を仰臥位にして、鎖骨中央線上の第 6 肋間が PET スキャンの第 7 スライス (最も尾側寄り) になるように位置ぎめし、同じ標準線源による吸収補正のためのトランスミッションスキャンを行った。

$^{13}\text{N}$ -アンモニア (8–15 mCi) を、安静仰臥位にてボーラスで投与、3 分後より 5 分間および 8 分間の 2 回のスキャンを 8 mm 体軸方向にずらせて行った。これにより、スライス間隔のない 8 mm 間隔の 14 断面の PET 像を得ることができる<sup>7,8)</sup>。

初回検査より約 2 時間をおいて、仰臥位エルゴメータによる運動負荷検査を施行した<sup>9,10)</sup>。すなわち、前腕の静脈を確保後、PET 装置のベッド

に取付けたエルゴメータを用いて、血圧および心電図をモニターしながら 25 ワットより開始して 3 分ごとに 25 ワットずつ増加させる運動負荷を施行した。胸痛の訴え、心電図上の虚血性変化、あるいは予測最大心拍数の 80% に達した時点で  $^{13}\text{N}$ -アンモニアを投与、さらに 30 秒間負荷を続行させた。その後、安静時検査と同様に 3 分後より 2 回のスキャンを行った。

$^{18}\text{F}$ -FDG による心筋 PET スキャンは空腹安静状態にて施行した。被検者に軽い朝食を摂取させたのち絶食とし、少なくとも 5 時間をおいて  $^{18}\text{F}$ -FDG 約 3 mCi を投与した。この際に、投与直前に採血して、血糖値、血清のインスリンおよび遊離脂肪酸を測定した。FDG 投与 60 分後より、 $^{13}\text{N}$ -アンモニアの時と同様に 2 回のスキャンを行った。

PET 像の再構成は、吸収補正を行った後 Shepp-Logan のフィルターに  $\sigma$  が 2 mm のガウス関数を重畳したフィルターを用いて逆投影法にて行った。その後、これらの PET 像を核医学データ処理装置 (HARP) に磁気テープを介して転送して解析した。数えおとし補正とスライス間の感度補正を行ってから、各 PET 像について放射性核種の半減期による減衰補正および投与量の補正を行った。

### 3. PET 像の解析

$^{13}\text{N}$ -アンモニアによる心筋 PET 像は、circumferential profile 法<sup>11)</sup>により、虚血部を同定した。すなわち、心筋 PET 像の各断面について、左室の中央と長軸を設定し、心基部から半時計回転方

Table 1 Subjects studied

Group	No. of cases	Age (range)	Period after MI
EA	3	39–59	(–)
RMI	8	46–72	1–3 months
OMI	5	36–70	<1 year
Total	16	36–72	

MI=myocardial infarction

EA=effort angina

RMI=recent myocardial infarction

OMI=old myocardial infarction

Table 2 Accumulation of FDG in ischemic myocardium

	FDG uptake compared with normal segment		
	Decreased	Same	Increased
Resting Ischemia (17 segments)			
EA			
RMI	2 (2)		7 (6)
OMI	6 (5)		2
Stress Induced Ischemia (15 segments)			
EA			3
RMI		1*	7 (6)
OMI		1*	3

The number in parenthesis shows infarcted area diagnosed by ECG.

\*These patients had diabetic tendency (plasma glucose; 123, 124 ng/dl).

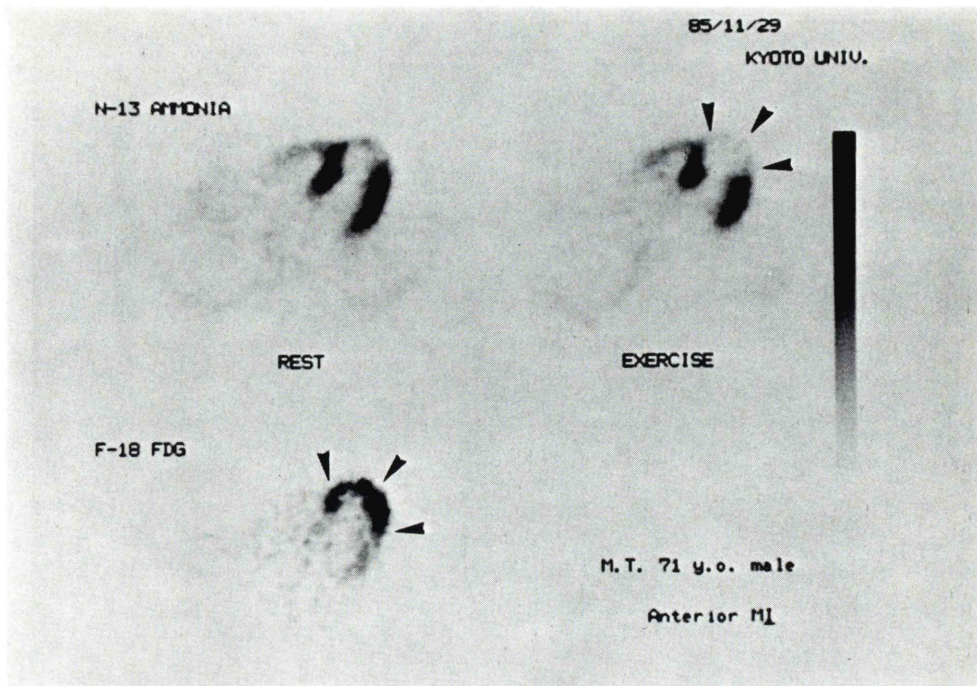


Fig. 1 Myocardial PET scan of  $^{13}\text{N}$ -ammonia and  $^{18}\text{F}$ -FDG in a case with anterior myocardial infarction studied 8 weeks after the onset. Note the increased accumulation of FDG in the anterior wall corresponding to the area with stress induced ischemia (arrow heads).

向に、 $6^\circ$ ごとに左室の中央より外側に向かってスキャンしてそれぞれの領域における最大値を求めた。これを各スライスの最高カウントに対する百分率で表わした。健常例8例のデータから平均値と標準偏差 (SD) を求め、平均値  $-2\text{SD}$  を正常下限とした。

安静時および運動負荷時の  $^{13}\text{N}$ -アンモニアによる心筋 PET 像から、正常下限よりも低下した領域を虚血部とみなした<sup>10)</sup>。このようにして判定した虚血部心筋における  $^{18}\text{F}$ -FDG の集積を健常心筋部と視覚的に比較して検討した。

#### 4. 対 象

冠動脈疾患を対象として、計16回の検査を施行した。これを、心筋梗塞の既往のない狭心症群 (EA) 3例、梗塞発症後3か月以内の比較的新しい梗塞群 (RMI) 8例、および梗塞発症後1年以上を経過した陈旧性梗塞群 (OMI) 5例に分類し

た。その群詳細を Table 1 に示す。

### III. 結 果

$^{13}\text{N}$ -アンモニアによる安静時心筋 PET スキャンは、17領域で血流障害を検出した。さらに、運動負荷スキャンでは、15領域で新たな虚血あるいは虚血領域の拡大を認めた。これらの虚血心筋における FDG の集積について、健常心筋部における集積と比較した結果を Table 2 に示す。

安静時に血流低下を示した17領域の中で、FDG も同様に欠損となったものが8領域あり、1領域を除いていずれも心電図上の梗塞部に一致した。OMI の5例はいずれも FDG が欠損となっていたが、他に RMI 群でも広範囲梗塞の2例では梗塞の中央部が欠損を示した。しかし、比較的限局した梗塞を有する RMI の6例では、血流低下にもかかわらず、いずれも FDG の高い集積を認め、



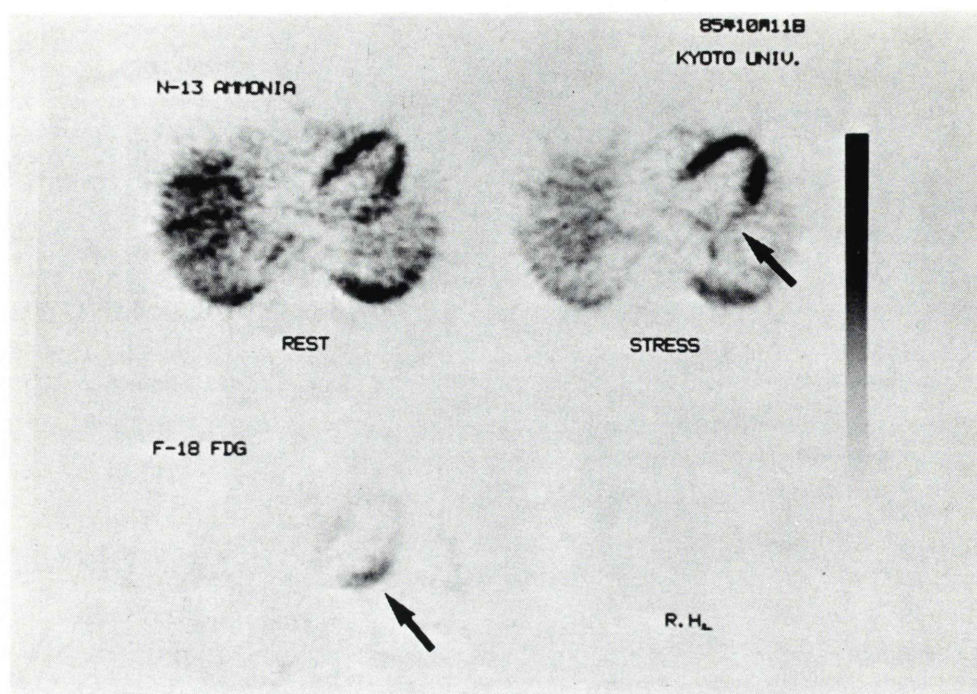


Fig. 2 Myocardial PET scan of  $^{13}\text{N}$ -ammonia and  $^{18}\text{F}$ -FDG in a case with old inferior myocardial infarction having frequent anginal attack on effort. The exercise PET of  $^{13}\text{N}$ -ammonia revealed stress induced ischemia in the posterolateral wall (arrow), where localized accumulation of FDG was observed.

RMI の他の 1 例と OMI の 2 例では、梗塞周辺部で血流低下に対応して FDG の集積増加を認めた。また OMI の 1 例では、心電図上では明らかなでない部位に血流と FDG の小さな欠損を認めた。

これに対して、運動負荷により誘発された虚血領域では、15 領域中 2 つの領域を除いていずれも FDG の高い集積を認めた。このうちで安静時に梗塞部に強い FDG の集積を認めた RMI の 6 例では、この FDG の集積を示した部位が安静時の血流低下部位よりも広く、負荷により誘発された虚血部にまでおよんでいた。これに加えて、安静時には血流障害を検出できなかった EA の 3 例と、運動負荷により新たな虚血を認めた OMI の 2 例で、負荷により誘発された虚血部に一致して FDG の集積増加を認めた。

Figure 1 は、梗塞発症後 8 週間を経過した RMI の 1 例で、前壁の梗塞部は外側にわずかな血流の

残存を認めるのみで、運動負荷により虚血部の拡大が明らかである。FDG は、負荷による血流欠損に一致して前壁の広い範囲に集積を認める。

Figure 2 は、狭心痛を訴える陳旧性下壁梗塞の例で、梗塞部にあたる下壁は血流、FDG ともに欠損を示したが、運動負荷により虚血の誘発された後側壁部に一致して FDG の限局性の集積を認める。

Figure 3 は、梗塞の既往のない狭心症例で、バイパス手術前後の比較ができた例である。術前には側壁および後壁に FDG の集積を認めたが、術後は側壁における集積が消失している。本例では、後下行枝へのバイパスが閉塞したため後壁の虚血が残存した例である。

なお、FDG 投与時に血漿のブドウ糖値が 120 mg/dl を超えていた例が 2 例あり、いずれも軽度の糖尿病のために食事療法にてコントロール中で

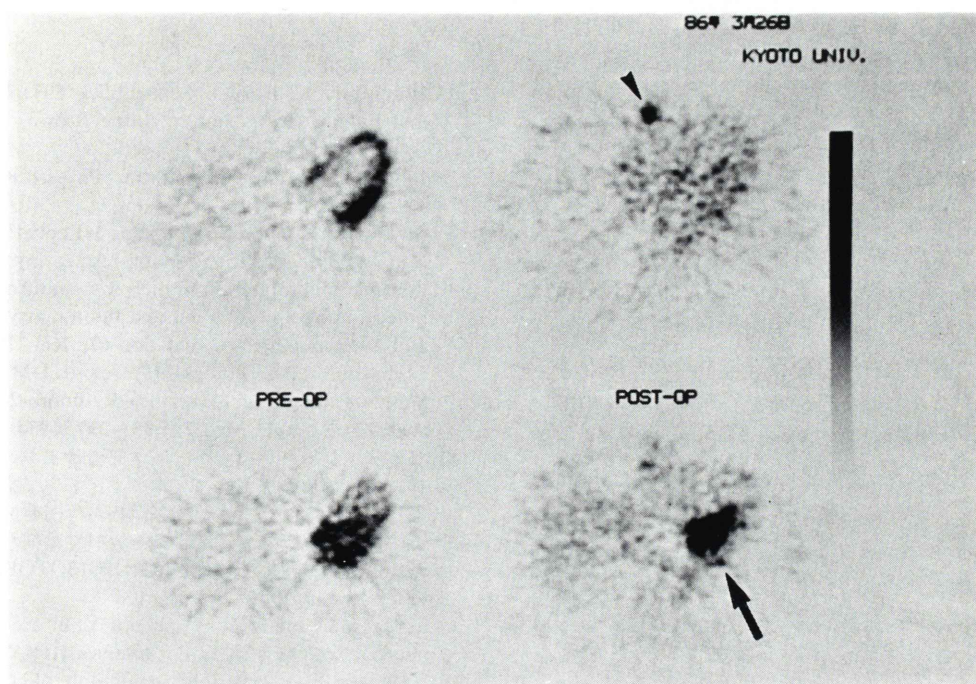


Fig. 3 Myocardial PET scan of  $^{18}\text{F}$ -FDG in a case with effort angina in two consecutive slices at 16 mm interval studied before (left) and after (right) bypass grafting. The pre-operative study showed increased accumulation of FDG in the lateral wall (upper slice) and posterior wall (lower slice). In the post-operative study, the former disappeared, while the posterior wall showed persistent accumulation of FDG (arrow) due to the occlusion of the graft to posterior descending branch. The arrow head shows the operative scar.

あったが、この 2 例では健常心筋部にも強い集積を認めた。さらに 1 例の狭心症例では、安静時および運動負荷時ともに血流異常を検出できなかったが、心筋全体にび慢性の集積を認めた。本例では血糖値は正常であったが、血清のインスリン値が  $39.5 \mu\text{U}/\text{ml}$  と高い値を示していた。血清中の遊離脂肪酸は  $163 \sim 1,072 \mu\text{U}/\text{l}$  の広い範囲に分布したが、心筋全体にび慢性の集積を認めた上記 3 例では  $500 \mu\text{U}/\text{l}$  以下の比較的低い値を示した。

#### IV. 考 察

近年 PET の登場により、脳を始めとして全身の各臓器における生理学・生化学的機能の映像化に期待が寄せられている。循環器の領域では、心筋のエネルギー代謝に関する研究が積極的に進め

られており、ある種の病態では心筋血流と代謝基質物質の取り込みに局所的な相違が認められることが注目されている<sup>3,12)</sup>。しかしながら、これらの血流と代謝の解離について、その機序や臨床的な意義に関する検討はまだまだ不十分である。

絶食安静状態では、健常心筋と比較して虚血心筋には明らかな FDG の摂取亢進が認められたが、Marshall ら<sup>3)</sup>は、血流低下にもかかわらず FDG の高い集積を示す部位は、血流障害により酸素供給の低下が解糖系の亢進を招いたもので viable な心筋組織の残存を示すものであるとしている。すなわち、血流と FDG 集積の両者が低下した領域は梗塞壊死部と考えられ、この方法を用いれば安静時虚血部と梗塞壊死部の鑑別が可能であると報告している。



今回の著者らの検討では、安静時血流低下部で FDG の集積を認めた例に、かなりの割合で発症後 3 か月以内の梗塞部が含まれていた。1 例を除いては、心電図上典型的な貫壁性の梗塞例であり、これらの梗塞部でも FDG を活発に取り込む組織が存在することを示している。しかしながら、梗塞にともなうこれらの組織がいずれは線維化と壁の菲薄化に陥るのか、あるいはその後回復を示すのかは不明であり、今後解明すべき課題である。また梗塞部やその周辺部以外にも、安静時および運動負荷により虚血を認めた心筋で FDG の強い集積を認めたが、その病態については必ずしも明らかではない。安静時虚血部では、Marshall らの言うところの嫌気的解糖系の関与も考えられるが、運動負荷により誘発される虚血部でもかなりの例で FDG の集積が確認されており、これらの領域ですべて安静時に PET で確認できない虚血が存在するとは考えにくい。むしろ、グリコーゲンの蓄積亢進など、他の要因を考慮する必要がある。さらに、糖尿病の傾向のある 2 例を含む 3 例で健常心筋部への強い集積を認めたが、これが単に血糖値やインスリンの影響によるものか、あるいは微小循環障害の関与も考えられるのかについても興味深い今後の課題である。

また、健常心筋への FDG の集積は、血糖値が高く血清の遊離脂肪酸が低いときに増加するとされている<sup>13)</sup>。今回の検討でも同様の傾向を認めたが、これに加えてインスリンの影響が重要な意義を有するのではないかと考えられた。

虚血心筋における代謝の研究は、灌流心を用いた実験や、動静脈からの代謝物質のサンプリングなどの基礎的な蓄積があり、PET による代謝の映像化が進むことによってその病態生理が明らかになるものと期待される。

本研究の一部は文部省科学研究費 (課題番号 61570511) の助成による。

## 文 献

- 1) Braunwald E, Ross J, Sonnenblick EH: Normal and Failing Heart, 2nd ed, Little Brown, Boston, p. 187, 1976
- 2) Bing RJ: Cardiac metabolism. *Physiol Rev* **45**: 171-213, 1965
- 3) Marshall RC, Tillisch JH, Phelps ME, et al: Identification and differentiation of resting myocardial ischemia and infarction in man with positron computed tomography,  $^{18}\text{F}$ -labeled fluorodeoxyglucose and N-13 ammonia. *Circulation* **67**: 766-778, 1983
- 4) Ehrenkauf RE, Potocki JF, Jewett DM, et al: Simple synthesis of F-18 labeled 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Nucl Med* **25**: 333-337, 1984
- 5) 日本アイソトープ協会医学薬学部会サイクロトロン核医学利用専門委員会: 日本アイソトープ協会医学薬学部会サイクロトロン核医学利用専門委員会において成熟技術として認定された放射性薬剤の基準と臨床使用に関する指針. *RADIOISOTOPES* **34** (suppl): i-xx, 1985
- 6) Senda M, Tamaki N, Yonekura Y, et al: Performance characteristics of Positronica III: A whole-body positron emission tomograph. *J Comput Assist Tomogr* **9**: 940-946, 1985
- 7) Senda M, Yonekura Y, Tamaki N, et al: Axial resolution and the value of interpolating scan in multislice positron computed tomography. *IEEE Trans Med Imag* **MI-4**: 44-51, 1985
- 8) Senda M, Yonekura Y, Tamaki N, et al: Interpolating scan and oblique-angle tomograms in myocardial PET using N-13 ammonia. *J Nucl Med* (in press)
- 9) Tamaki N, Yonekura Y, Senda M, et al: Myocardial positron computed tomography with  $^{13}\text{N}$ -ammonia at rest and during exercise. *Eur J Nucl Med* **11**: 246-251, 1985
- 10) Yonekura Y, Tamaki N, Senda M, et al: Detection of coronary artery disease with  $^{13}\text{N}$ -ammonia and high resolution positron-emission computed tomography. *Am Heart J* (in press)
- 11) Burow RD, Pond M, Schafer AW, et al: "Circumferential profiles", a new method for computer analysis of thallium-201 myocardial perfusion images. *J Nucl Med* **20**: 771-781, 1979
- 12) Yonekura Y, Brill AB, Som P, et al: Regional myocardial substrate uptake in hypertensive rats: A quantitative autoradiographic measurement. *Science* **227**: 1494-1496, 1985
- 13) Sobel BE: Positron tomography and metabolism: An overview. *Circulation* **72** (suppl): IV-22-IV-30, 1985

## Summary

### Accumulation of Fluorodeoxyglucose in Ischemic Myocardium

#### —I. Comparison with Myocardial Perfusion at Rest and during Exercise—

Yoshiharu YONEKURA\*, Michio SENDA\*, Harutoshi KOIDE\*, Hideo SAJI\*,  
Kazutaka YAMAMOTO\*, Sadahiko NISHIZAWA\*, Kanji TORIZUKA\*, Tetsuro FUDO\*\*,  
Tetsuo HASHIMOTO\*\*, Hirofumi KAMBARA\*\*, Chuichi KAWAI\*\*,  
Yutaka KONISHI\*\*\* and Toshihiko BAN\*\*\*

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

*\*\*\*Department of Cardiovascular Surgery, Kyoto University School of Medicine, Kyoto*

In order to evaluate glucose metabolism in ischemic myocardium, we compared regional accumulation of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose (FDG) with myocardial perfusion at rest and during exercise using positron emission tomography (PET). Myocardial perfusion PET scan was performed with intravenous injection of  $^{13}\text{N}$ -ammonia at rest and during supine exercise on ergometer. FDG PET study was performed at rest with fasting.

Increased accumulation of FDG was shown in the area with recent myocardial infarction, peri-

infarcted region and stress induced ischemic myocardium, as well as myocardial region with resting hypoperfusion. This increased accumulation of FDG was reversible after bypass grafting in a case with effort angina. These results suggest increased influx of FDG in ischemic myocardium, which may be due to the active glycolysis and/or other factors such as glycogen storage.

**Key words:** Myocardial ischemia, Positron emission tomography, Myocardial metabolism, F-18 fluorodeoxyglucose.