

## 《原 著》

# 側鎖脂肪酸 BMIPP[ $\beta$ -methyl- $\omega$ -(p-iodophenyl)-pentadecanoic acid] の心筋イメージングへの応用

—その基礎的検討—

河村 康明*	森下 健*	山崎 純一*	奥住 一雄*
武藤 敏徳*	中野 元*	五十嵐正樹*	若倉 学*
岡本 淳*	中込 俊雄**	三浦 慶和**	

**要旨** ヨード 123 標識側鎖脂肪酸 [ $\beta$ -methyl- $\omega$ -(p-iodophenyl)-pentadecanoic acid] (BMIPP) の心筋イメージングへの応用を実験的に検討した。 $^{123}\text{I}$ -BMIPP 静注後、2-4 分でイメージ上、明瞭に心臓への集積を認め、30 分後でも心筋への retention は著明であった。心筋梗塞モデルにおいても梗塞巣欠損像を認め、同時投与の  $^{201}\text{Tl}$  との比較では、2 核種における分布の discrepancy を虚血領域、梗塞領域でやや高頻度に認めた。本剤は心筋症、高血圧などの冠血流以外の因子の関与する疾患だけでなく虚血性心疾患にも有用と考えられた。

## I. はじめに

心臓エネルギー代謝の約 70% は脂肪酸代謝エネルギーによって占められていると考えられているが、その画像化は未知の分野であった。近年、サイクロトロンやポジトロンカメラ (PET) の発達に伴い、C-11 (パルミチン酸)<sup>1)</sup>・N-13 (アンモニア)<sup>2)</sup>・F-18(フルオロデオキシグルコース)<sup>3,4)</sup>などの代謝物質に短半減期ポジトロン核種を置換したもの用いることにより、心筋エネルギー代謝を画像化し、その変化が兎明されつつある。

しかしながら、ポジトロン核種の導入は機器の価格や空間の占拠など問題点が多く、一部の施設に限られている。そこで、planar や SPECT イメージの可能な脂肪酸の開発によって心筋代謝の画像化を行おうとする努力が行われてきた。今回

の脂肪酸代謝製剤は通常の環境においては、パラヨードフェニルペンタデカン酸の  $\beta$  位に側鎖としてメチル基を付加することにより (以下 BMIPP)、 $\beta$ 酸化を抑止し、心筋内に retention された BMIPP を画像化しようと試みたものである。なお、脂肪酸に対する標識放射性物質は binding が容易で、しかも、今後、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  とともに RI 映像診断の中核をなすと考えられる  $^{123}\text{I}$  (159 KeV) を用いることによって、さらに普及化をはかっている。本剤の特徴は心筋代謝だけでなく、心筋血流も反映すると考えられ、ほとんど全ての心筋疾患への応用が可能であり、今後、さらに使用目的が多岐の分野に広がることが示唆される。

## II. 方 法

### (1) BMIPP の生体内分布

チオペントール麻酔下の 6 羽の雄白色家兎 (3-5 kg) を食事の脂質代謝への影響を排除するため、one overnight fasting の状態にし、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP (1) (日本メジフィジックス社提供) 1 mCi を耳静脈より静注し、正面より撮像を行った。撮像は 0~30 分までは dynamic image を 1 frame/2 分にて、

\* 東邦大学医学部第一内科

\*\* 同 核医学検査室

受付：62 年 9 月 16 日

最終稿受付：63 年 7 月 12 日

別刷請求先：東京都大田区大森西 6-11-1 (番 143)

東邦大学医学部付属大森病院第一内科

河 村 康 明

また30分・60分・120分ではstatic imageを1frame/5分の2frameで施行した。使用機器は中エネルギー用平行型コリメータをシーメンス社製ZLC-7500ガンマカメラに装着し、ピークエネルギー159KeV、ウィンドウ幅±10%にて画像データを収集した。コンピュータ解析は、オンラインによって接続された島津製作所社製シンチパック2400にて関心領域を心・肝・肺・腎にとり、各領域における時間分布変化の比較を行った。

## (2) BMIPPの心筋梗塞モデルへの応用

フルニトラゼパム麻酔下の6匹の雄雌種犬(8-12kg)を前述のごとく、one overnight fasting状態において、大腿静脈血管確保後、気管挿管を施行し、ハーバード社製レスピレータを可動させた

後、左側胸部より出血を可能な限り少量にとどめつつ、開胸し、左前下行枝を45分間結紮心筋梗塞モデルを作成した。

心筋梗塞作成後、<sup>123</sup>I-BMIPP 3mCiおよび<sup>201</sup>Tl 3mCiを同時に投与し、投与10分後より左側面planar像を約10分間撮像した。<sup>123</sup>I-BMIPPは前記の条件で、また<sup>201</sup>Tlはピークエネルギー80KeV、ウィンドウ幅±10%で平行型all purposeコリメータを使用して行った。planarイメージ撮像後、心臓を摘出したのち、スライスし、摘出心イメージを<sup>123</sup>I-BMIPPおよび<sup>201</sup>Tlの双方において、同様な条件で収録した。

## (3) <sup>123</sup>I-BMIPPと<sup>201</sup>Tlのイメージ対比

<sup>123</sup>I-BMIPPおよび<sup>201</sup>Tlのplanarイメージに

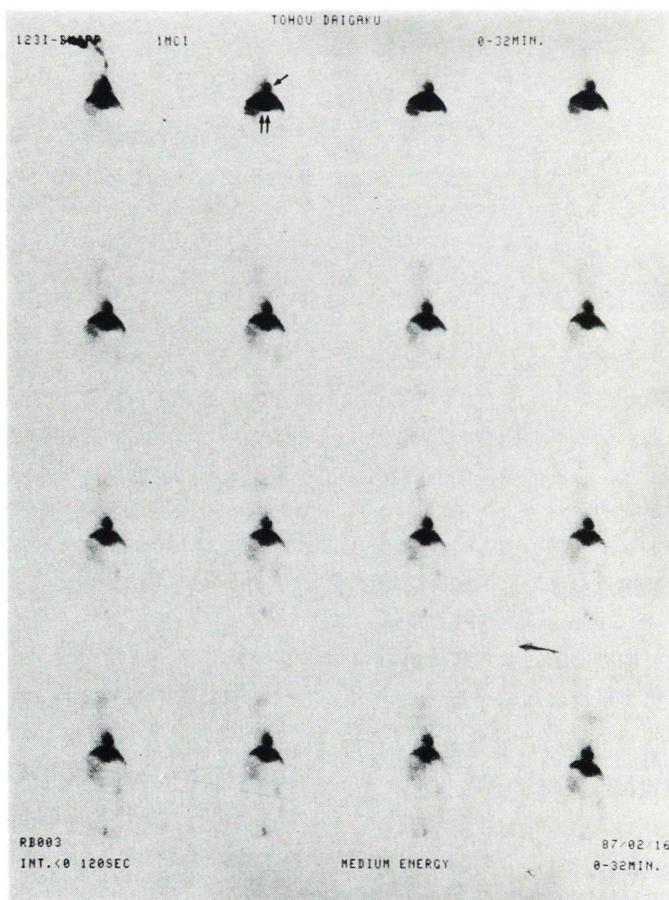


Fig. 1 <sup>123</sup>I-BMIPP (1 mCi) dynamic image in rabbit. (heart←, liver↔)

おいて両者の比較検討のため、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP イメージの安全欠損部位、不完全欠損部位（完全欠損部位の BMIPP 摂取率を 0、正常部位を 100% とした時の 40~60% の摂取率で梗塞周辺の部位）、正常部位をそれぞれ梗塞、虚血、正常領域とし、各 2 セグメントずつ、計 12 セグメントに対して同一領域に閑心領域を設定し、(%BMIPP change - %TI change) によって 10% 以上の差を有意な変化としてその差異の検討を行った。

### III. 結 果

#### 1. $^{123}\text{I}$ -BMIPP の生体内分布

白色家兎に  $^{123}\text{I}$ -BMIPP を 32 分間（1 フレーム / 2 分）の dynamic image をとると、2~4 分後には

心臓への BMIPP の集積を認め（上段左より 2 番目）、30 分後も至っても心臓への集積は明瞭に持続している (Fig. 1)。

30 分・60 分・120 分の static image を比較しても明瞭に心および肝への集積が持続している (Fig. 2)。

$^{123}\text{I}$ -BMIPP の 0~30 分までの time activity curve は閑心領域を心・肝・肺・腎にとり、最も集積の高い静注直後 3 分の肝を 1 とすると 3, 6, 9, 12, 15, 30 分においてそれぞれ、心で  $0.33 \pm 0.03$  (以下 mean  $\pm$  1 S.D.),  $0.35 \pm 0.05$ ,  $0.36 \pm 0.05$ ,  $0.36 \pm 0.06$ ,  $0.35 \pm 0.07$ ,  $0.34 \pm 0.07$  とほぼ一定に保たれ、肝では  $1.0$ ,  $0.87 \pm 0.10$ ,  $0.74 \pm 0.11$ ,  $0.66 \pm 0.10$ ,  $0.60 \pm 0.10$ ,  $0.52 \pm 0.08$  と減少し、肺では  $0.14 \pm$

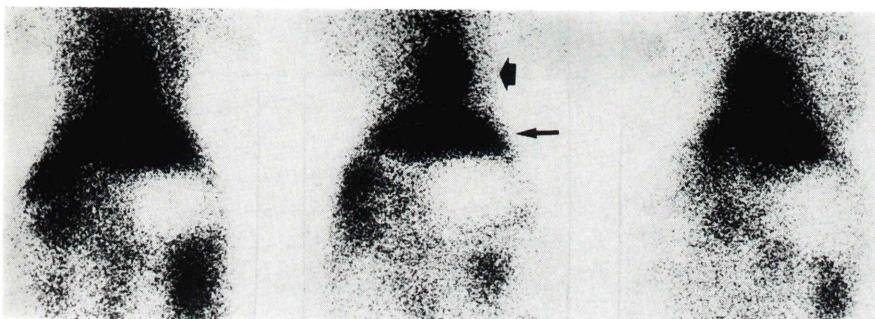


Fig. 2 Scintiphotographic static images of  $^{123}\text{I}$ -BMIPP (1 mCi) in rabbit (30, 60, 120 min). (↔: heart, ←: liver)

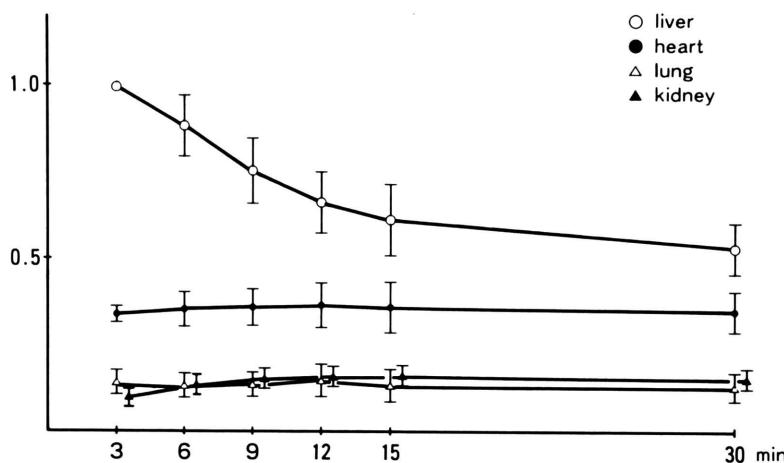


Fig. 3 Changes of  $^{123}\text{I}$ -BMIPP (1 mCi) time activity curve in rabbits (0~30 min, n=6).

$0.03, 0.13 \pm 0.04, 0.14 \pm 0.03, 0.15 \pm 0.04, 0.13 \pm 0.04, 0.14 \pm 0.03$  とほぼ不变であり、腎では  $0.10 \pm 0.02, 0.13 \pm 0.02, 0.16 \pm 0.02, 0.16 \pm 0.02, 0.17 \pm 0.02, 0.17 \pm 0.01$  と時間経過とともに集積の上昇を認めた (Fig. 3).

また、30分・60分・120分の各関心領域の pixel当たりのカウント変化は心では  $1,248.0 \pm 132.7, 1,256.5 \pm 119.0, 1,138.0 \pm 107.4$  とほぼ一定で、肝では  $1,614.8 \pm 216.4, 1,315.7 \pm 144.0, 1,041.7 \pm 142.8$  と次第に減少し、肺では  $308.7 \pm 58.4, 309.8$

$\pm 138.7, 258.2 \pm 54.5$  と軽度の減少、腎では  $562.7 \pm 97.3, 480.2 \pm 92.3, 459.8 \pm 64.4$  と軽度の減少を示した (Fig. 4).

BMIPP の実際の activity curve を示すと、心臓における retention ( $\triangle$ 印) および肝臓からの clearance ( $\blacklozenge$ 印) が特徴的に示されている (Fig. 5).

## 2. $^{123}\text{I}$ -BMIPP の心筋梗塞イメージング

犬前下行枝結紮心筋梗塞モデルのイメージを左側面より撮像すると、BMIPP (上段左) に対し、TI の欠損像の方がやや強い感じである (上段右)

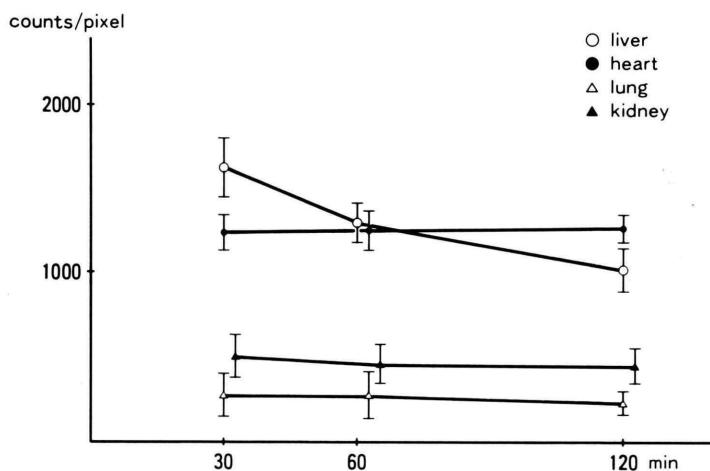


Fig. 4 Count changes of  $^{123}\text{I}$ -BMIPP (1 mCi) in rabbits (30, 60, 120 min, n=6).

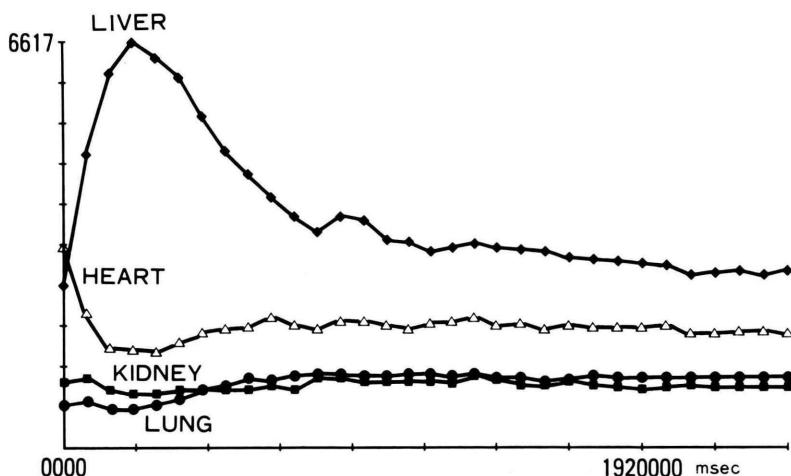


Fig. 5  $^{123}\text{I}$ -BMIPP (1 mCi) time activity curve (0-30 min) in rabbit.  
( $\blacklozenge$ —liver,  $\triangle$ —heart, ■—kidney, ●—lung)

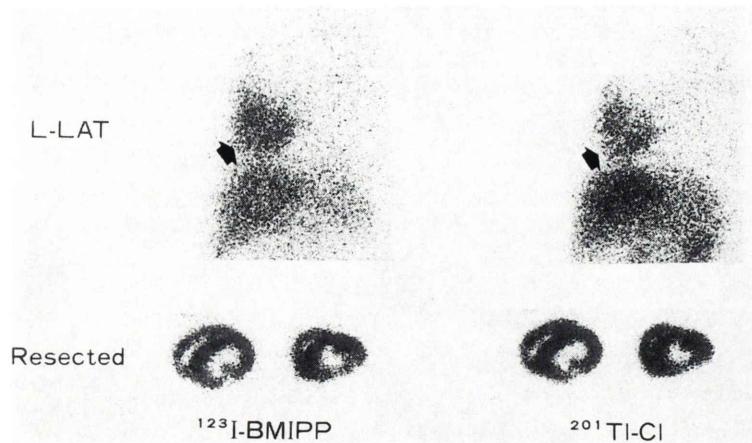


Fig. 6  $^{123}\text{I}$ -BMIPP (left, 3 mCi) and  $^{201}\text{Tl}$ -Cl (right, 3 mCi) demonstrate infarcted area (black arrows) at left lateral projection (upper) and resected (lower) in dog.

が、下段の摘出心スライスイメージにおいてはほぼ差を認めない (Fig. 6).

### 3. BMIPP と Tl uptake の比較

心筋梗塞モデルにおいて BMIPP と Tl の dual imaging を施行した症例の planar image における梗塞・虚血・正常のそれぞれ 12 セグメントで BMIPP と Tl の変化率の比較を行った。両者の差が 10% 以上の差を持つものは、正常領域では BMIPP: Tl = 2/12: 2/12, 虚血領域では 4/12: 3/12, 梗塞領域では 4/12: 1/12 となり、BMIPP および Tl の discrepancy は虚血領域 > 梗塞領域 > 正常領域の順で認めた (Table 1)。

## IV. 考 察

心筋代謝のイメージング化、とりわけエネルギー代謝の主要部分を占める脂肪酸代謝の画像化は興味ある部分であるとともに、その究明は心筋代謝の概要の把握をつかむことにおいても必要不可欠である。C-11 パルミチン酸を主体とするポジトロン核種による検索は Ter-Poggosian ら<sup>1)</sup>の報告以来、限られた施設では優れた報告がなされている<sup>2)</sup>。また N-13 アンモニア<sup>3)</sup>, F-18 フルオロデオキシグルコース<sup>4,5)</sup>などとともに、現在では心筋代謝について PET を用いて脂肪酸代謝・ブドウ糖代謝の面より研究が行われている。しかしながら、核医学の普及状態を考慮すると、ガ

Table 1 Comparison between  $^{123}\text{I}$ -BMIPP and  $^{201}\text{Tl}$ -Cl in normal, ischemic, infarcted area in dogs

	Normal area	Ischemic area	Infarcted area
BMIPP > Tl	2/12 (16.7%)	4/12 (33.3%)	4/12 (33.3%)
BMIPP = Tl	8/12 (66.7%)	5/12 (41.7%)	7/12 (58.3%)
BMIPP < Tl	2/12 (16.7%)	3/12 (25.0%)	1/12 (8.3%)
	12/12 (100%)	12/12 (100%)	12/12 (100%)

マカメラによる撮像が主体であり、 $^{99\text{m}}\text{Tc} \cdot ^{111}\text{In}$  などで標識された脂肪酸製剤の開発の必要があった。様々な核種の開発にあたって、近年、サイクロトロンの改良に伴い、現今のアンガー型シンチカメラに適した、半減期 13.2 時間、159 KeV の  $^{123}\text{I}$  が大量生産され、他核種に比し、脂肪酸の生物化学的性状を比較的損なわず、ヨード化が行われるに及びヨード標識脂肪酸が考案、製造された。製造過程では脱ヨード化の防止のため、末端  $\omega$  位にフェニル基を付加し、ヨードフェニルの状態で脂肪酸と結合させ、鮮明な画像をとるための工夫もなされている<sup>6,7)</sup>。

### (1) 撮像時期に関する問題点

著者らの白色家兎を用いた実験では BMIPP の心筋への集積は静注後 4~6 分で、イメージ上も鮮明に取り込まれる。しかしながら、肝よりの

wash out が 10 分前後までかなり急速に行われる事を考慮に入れると、他の心筋製剤でも問題となる肝の影響を極力抑えるためには、10~15分後の initial image をとることにより肝のオーバーラップを軽減し、比較的明瞭な心筋像が得られる。

## (2) $^{123}\text{I}$ -BMIPP の意義

$\beta$  位に側鎖メチル基を有する本剤は心筋細胞において、 $\beta$  酸化の関与を受けないとされるが、全く分解されないわけではなく、 $\alpha$  酸化または $\beta$  メチル基が分離されたのち、直鎖脂肪酸の形で分解されると考えられている<sup>8)</sup>。

一方、心筋に retention される本剤は撮像条件は適していると考えられ、炭素鎖の数は異なるものの、 $\beta$  位にメチル基の置換された同様のアナログとともに今後の発展が期待される<sup>9~11)</sup>。 $\beta$  位にさらにメチル基を一つ付加した $\beta$ -ジメチルの脂肪酸 (DMIPP) はより強固な binding により、心筋へ retention されるよう工夫がなされている<sup>12)</sup>。しかしこれらのアナログ製剤は、心筋細胞内での代謝のみを直接示しているとは受けとり難く、他剤との比較検討およびクロマトグラフィーを用いた細胞内分布の検索が必要である<sup>1,7)</sup>。心筋代謝イメージング剤とはいいうものの、血流の関与が主たる部分を示すと考えられる心筋梗塞等の虚血性心疾患への応用は、われわれの実験からも大いに有望な一分野であろう。しかし、従来の心筋血流を示すと考えられている  $^{201}\text{Tl}$  との比較において、ischemic zone や infarcted zone における、両者の discrepancy<sup>13)</sup> が示されたわれわれのデータでは、心筋梗塞内の残存 viable 心筋細胞、慢性的に虚血状態にさらされていた領域 (chronic ischemia や silent ischemia) における BMIPP の変化が、残存 viable 心筋の同定にタリウムと異なり、心筋代謝情報を示すと考えられ、本薬剤の有用性が示唆される。われわれの梗塞モデルは犬を用いており、その側副血行路の生成は人間とはかなり異なる。これらの諸条件をふまえて、両者の比較の際は冠状動脈撮影を施行された虚血性心疾患での比較が有用と考えられ、より早期での人体への応用が渴望される。

## V. 結 語

$^{123}\text{I}$  標識側鎖脂肪酸 ( $\beta$  メチルペントデカン酸) の基礎的検討および心筋梗塞モデルへの応用を検討した。本剤は心筋代謝イメージングの一手段として心筋症<sup>14)</sup>、高血圧<sup>5)</sup>などの肥大心においてタリウムと異なる情報をもたらすとの報告もあり、心筋疾患への幅広い活用が期待される。

**謝辞** 本剤の実験に際しては、東邦大学医学部付属大森病院 RI 検査室、および脂肪酸製剤を提供してくださった日本メジフィジックス社のご協力に深謝いたします。

## 文 献

- Ter-Pogossian MM, Klein MS, Markham J, et al: Regional assessment of myocardial metabolic integrity in vivo by positron-emission tomography with  $^{11}\text{C}$ -labeled palmitate. *Circulation* **61**: 242-255, 1980
- Goodman MM, Kirsch G, Knapp Jr FF: Synthesis and evaluation of radioiodinated terminal p-iodophenyl-substituted  $\alpha$ - and  $\beta$ -methyl-branched fatty acid. *J Med Chem* **27**: 390-397, 1984
- 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
- 米倉義晴、千田道雄、小出治敏、他：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の比較——。核医学 **23**: 1361-1367, 1986
- Yonekura Y, Brill AB, Som P, et al: Regional myocardial substrate uptake in hypertensive rats. A quantitative autoradiographic measurement. *Science* **227**: 1494-1496, 1985
- Knapp Jr FF, Ambrose KR, Goodman MM: New radioiodinated methyl-branched fatty acids for cardiac studies. *Eur J Nucl Med* **12**: S39-S44, 1986
- Ambrose KR, Owen BA, Goodman MM, et al: Evaluation of the metabolism in rat hearts of two new radioiodinated 3-methyl-branched fatty acid myocardial imaging agents. *Eur J Nucl Med* **12**: 486-491, 1987
- Dudczak R, Schmoliner R, Angelberger P, et al: Structurally modified fatty acids: clinical potential as tracers of metabolism. *Eur J Nucl Med* **12**: S45-S48, 1986
- Schon HR, Senekowitsch R, Berg D, et al: Meas-

- urement of myocardial fatty acid metabolism: kinetics of iodine-123 heptadecanoic acid in normal dog hearts. J Nucl Med 27: 1449-1455, 1986
- 10) Fridrich L, Gassner A, Sommer G, et al: Dynamic  $^{123}\text{I}$ -HDA myocardial scintigraphy after aorto-coronary bypass grafting. Eur J Nucl Med 12: S24-S26, 1986
- 11) Hock A, Notohamiprodjo G, Spohr G, et al: Myocardial fatty acid metabolism after acute ethanol consumption. Nucl Med Comm 7: 671-682, 1986
- 12) Knapp Jr FF, Goodman MM, Callahan AP, et al: Radioiodinated 15-(p-Iodophenyl)-3,3-dimethylpentadecanoic acid: a useful new agent to evaluate myocardial fatty acid uptake. J Nucl Med 27: 521-531, 1986
- 13) 河村康明, 森下 健, 山崎純一, 他: 心筋脂肪酸代謝製剤 ( $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -メチル-ペントデカン酸) における臨床応用への可能性. 核医学技術 7: 239-240, 1987
- 14) Sochor H, Schelbert HR, Schwaiger M, et al: Studies of fatty acid metabolism with positron emission tomography in patients with cardiomyopathy. Eur J Nucl Med 12: S66-S69, 1986

## Summary

### Evaluation of Branched Chain Fatty Acid, BMIPP [ $\beta$ -methyl- $\omega$ -(p-iodophenyl)-pentadecanoic acid] for the Myocardial Imaging —Basic Experiment—

Yasuaki KAWAMURA\*, Takeshi MORISHITA\*, Junichi YAMAZAKI\*, Ichio OKUZUMI\*, Toshinori MUTO\*, Hajime NAKANO\*, Masaki IGARASHI\*, Manabu WAKAKURA\*, Kiyoshi OKAMOTO\*, Toshio NAKAGOME\*\* and Yoshikazu MIURA\*\*

\*The First Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine

\*\*Division of Nuclear Medicine, Toho University School of Medicine

Iodine-123 labeled branched chain fatty acid BMIPP [ $\beta$ -methyl- $\omega$ -(p-iodophenyl)-pentadecanoic acid] was evaluated for the myocardial imaging experimentally.

$^{123}\text{I}$ -BMIPP was accumulated in the heart at 2-4 minutes after injection and retention in the heart was remarkable at 30 minutes. In the acute canine infarction model, infarcted area was recognized as

a defect. Furthermore, in comparison between  $^{123}\text{I}$ -BMIPP and  $^{201}\text{Tl}$ -Cl, discrepancy between these images was recognized in the ischemic and infarcted area. BMIPP is of use in not only cardiomyopathy and hypertension, but ischemic heart disease.

**Key words:** Myocardial metabolism, Iodinated branched chain fatty acid,  $^{201}\text{Tl}$ .