

## 《原 著》

# <sup>123</sup>I-脂肪酸 ( $\beta$ -methyl iodophenyl pentadecanoic acid: BMIPP) による心筋イメージング：心筋梗塞 (閉塞群, 再開通群) における心筋血流, 代謝に関する研究

西村 恒彦\*    佐合 正義\*    木原 浩一\*    岡 尚嗣\*  
下永田 剛\*    片渕 哲朗\*    与小田一郎\*    林 真\*  
植原 敏勇\*    林田 孝平\*    野田 裕幸\*\*    高野 久輝\*\*

**要旨** 心筋エネルギー代謝の重要な役割を脂肪酸の $\beta$ 酸化が担っている。したがって、心筋脂肪酸イメージングは心筋の viability を評価する上で大切である。<sup>123</sup>I 標識側鎖脂肪酸である <sup>123</sup>I-BMIPP を用い、雑種成犬にて心筋イメージング製剤としての有用性と心筋梗塞 (閉塞群 8 例, 再開通群 6 例) において心筋血流と代謝イメージングを比較検討した。<sup>123</sup>I-BMIPP 血中消失は速やかで ( $T_{1/2}=0.8$  min), 心筋集積は高く, 心筋からの排泄は緩徐であった。再開通部位では正常部位に比し心筋からの排泄 ( $T_{1/2}$ ) は, 有意に延長していた。摘出心イメージでは, 再開通部位は <sup>201</sup>TlCl で陰性像として描出されたが, <sup>123</sup>I-BMIPP では陽性像ないし欠損程度は小さく描出された。一方, 心筋梗塞 (閉塞) 群では, <sup>201</sup>TlCl, <sup>123</sup>I-BMIPP とともに欠損像として描出された。両イメージにおける差異は circumferential profile analysis および組織カウンティング法で定量的に評価できた。このように, 本研究から心筋血流と代謝の解離が存在する状態があることが示された。今後, <sup>123</sup>I-BMIPP は虚血性心疾患を中心として, 心筋イメージング製剤としての有用性と併せ, 心筋 viability の評価に用いられる可能性が示唆された。

## I. 結 言

心筋は通常的好気的条件下で全酸素消費量の 60-70% を脂肪酸の  $\beta$  酸化に費し, 効率のよいエネルギー代謝を行っている。脂肪酸の  $\beta$  酸化は心筋虚血や低酸素状態により抑制され, この結果, 心筋障害や心機能低下がもたらされる。したがって, 心筋脂肪酸イメージングは各種心疾患の早期診断および病態解明を心筋代謝の面から把握できる方法として期待される。このような心筋脂肪酸イメージングの歴史は案外と古く, いくつかの報告が散見されるが, 臨床的には <sup>131</sup>I 標識脂肪酸のため定着しなかった<sup>1)</sup>。

\* 国立循環器病センター放射線診療部

\*\* 同 人工臓器部

受付: 63 年 6 月 9 日

最終稿受付: 63 年 8 月 26 日

別刷請求先: 吹田市藤白台 5-7-1 (☎ 565)

国立循環器病センター放射線診療部

西村 恒彦

心筋脂肪酸代謝を測定する核医学的方法として, 現時点で最も信頼性があるとされているのは <sup>11</sup>C で標識した脂肪酸である。代表的なものとして直鎖脂肪酸 <sup>11</sup>C-palmitate および側鎖脂肪酸 <sup>11</sup>C- $\beta$ -methyl-heptadecanoic acid (BMHDA) がある。前者は, <sup>11</sup>C-palmitate の心筋クリアランスから  $\beta$  酸化を測定できる可能性のあること<sup>2-4)</sup> が, 後者は, <sup>11</sup>C-BMHDA が心筋に長時間停滞するため心筋イメージングに適していること<sup>5)</sup> が示された。しかし, <sup>11</sup>C 標識脂肪酸の合成は, ポジトロンカメラおよびサイクロトロンを有する限られた施設のみ使用可能であり, 広く日常診療に対応することができない欠点がある。

このため, 脳核医学と同じように, 心臓核医学における PET から SPECT への転換として <sup>123</sup>I 標識脂肪酸による心筋イメージングが期待されている。現在まで開発されている <sup>123</sup>I 標識脂肪酸の

うち、代表的な直鎖脂肪酸<sup>6-10)</sup>として  $^{123}\text{I}$ -heptadecanoic acid (IHA),  $^{123}\text{I}$ -iodophenylpentadecanoic acid (IPPA) が、また側鎖脂肪酸<sup>11)</sup>として  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -methyl iodophenyl pentadecanoic acid (BMIPP),  $^{123}\text{I}$ -dimethyl iodophenyl pentadecanoic acid (DMIPP) がある。このうち、BMIPP はラットを用いた実験で心筋に高い集積を有し、かつ長く心筋に溜まることから、SPECT の使用を考えた心筋イメージング製剤として優れている可能性が示された<sup>12)</sup>。

そこで、本研究では、心筋脂肪酸イメージング製剤として  $^{123}\text{I}$ -BMIPP、および心筋血流イメージング製剤として  $^{201}\text{TlCl}$  を用い、雑種成犬における動物実験モデルにて、1)  $^{123}\text{I}$ -BMIPP の血中、心筋動態から、本製剤が心筋イメージングとして有用かどうか、2) 心筋梗塞 (再開通群および閉塞群) において両者のイメージングから心筋血流、代謝の解離が検出できるかどうか検討した。

## II. 対 象

雑種成犬 (体重 8-20 kg) を用い、ペントバルビタール 30 mg/kg 静注にて麻酔下に左開胸後、冠状動脈をはく離し、左前下行枝の結紮を行った。閉塞群は、左前下行枝 6 時間結紮とした。再開通群は、左前下行枝 3 時間結紮、その後再開通を 1 時間行った。それぞれ 8 頭および 6 頭にて施行した。また対照として左前下行枝結紮を行っていない 2 頭を用いた。なお、雑種成犬はすべて 24 時間絶食状態 (overnight fasting) にして以下の実験を行った。なお、全実験を通して、抗不整脈剤としてリドカイン以外、カテコラミンなどの心収縮に変化を与える薬剤は使用しなかった。

## III. 方 法

### 1. In vivo study

#### (1) $^{123}\text{I}$ -BMIPP 血中消失曲線

正常 2 例、閉塞群 3 例、再開通群 2 例の計 8 例にて、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP 2-3 mCi 静注後 10 分間までは 1 分おきに、さらに 15, 20, 25, 30 分と経時的に静脈採血を行い、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP 血中消失曲線を求

めた。用いた装置は、ウェル型シンチレーションカウンター (アロカ製 Multi-Mode Scaler) である。

#### (2) $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋イメージング

正常群 2 例では  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 2-3 mCi 静注後 30-45 分間 GAP (general all purpose) コリメータを装着したシンチカメラ (Ohio-Nuclear 2410S) とオンラインのミニコンピュータシステム (Gamma 11, 128 kw) を用い、1 分ごとにデータ収集を行った。またガンマイメージャにて 3 分ごとにシンチグラム像を経時的に撮像した。体位は右側臥位とし、左側面からイメージングを行った。次いで、 $^{201}\text{TlCl}$  2 mCi 静注 10-15 分後にタリウム心筋シンチグラム (スタティック・イメージ) を 500,000 カウントの撮像にて行った。 $^{123}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  のエネルギーピークはそれぞれ  $159 \text{ KeV} \pm 10\%$ ,  $80 \text{ KeV} \pm 10\%$  を採用した。

梗塞群 8 例では、左前下行枝結紮 6 時間後、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP 2-3 mCi 静注、正常群と同様に 30-45 分間データ収集を行った。次いで、 $^{201}\text{TlCl}$  2 mCi 静注 10-15 分後にタリウム心筋シンチグラムを撮像した。

再開通群 6 例では、左前下行枝結紮 3 時間、再開通 1 時間後に、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP を静注、正常群と同じように 30-45 分間データ収集を行った。次いで、 $^{201}\text{TlCl}$  2 mCi 静注 10-15 分後にタリウム心筋シンチグラムを撮像した。なお全例にて、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP および  $^{201}\text{TlCl}$  のイメージングを同方向で比較するため、シンチカメラによる撮像方向は、左側画像のみとした。

#### (3) $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋集積曲線

前述したシンチカメラ・RI データ処理装置を用い、CRT 上の心筋像にて、正常、梗塞、再開通部位にて関心領域を決定し、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋集積曲線を求めた。

また、この  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 集積曲線のピーク以降、心筋からの洗い出し曲線にて、カウント数が半分に減少する時間 ( $T_{1/2}$ ) を、各部位にて算出した。心筋以外に、肺、肝にも関心領域を決定し、各臓器における  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 集積曲線を求めた。

## 2. Ex vivo study

### (1) 摘出心のイメージング

$^{123}\text{I}$ -BMIPP および  $^{201}\text{TlCl}$  による in vivo study 終了後、心臓を摘出、摘出心を心尖部から心基部にいたる短軸方向にて 3~4 の円形のスライスに分割した。次いで  $^{123}\text{I}$ -BMIPP,  $^{201}\text{TlCl}$  の摘出心イメージングを島津製シンチカメラ (LFOV-E), およびオンラインミニコンピュータシステム (シンチパック 2400) を用いて、100,000 カウントによる撮像を行った。次いで、CRT 上に得られた心筋像にて、circumferential profile analysis を左室心筋について行い、左室心筋全周囲にわたるカウント数の変化を  $^{123}\text{I}$ -BMIPP,  $^{201}\text{TlCl}$  の両者にて算出し、比較した。

### (2) 組織カウンティング法

摘出心の  $^{123}\text{I}$ -BMIPP,  $^{201}\text{TlCl}$  イメージングを行ったのち、心室中央レベルの心筋切片を用いて正常、梗塞、再開通部位にて、心内側、心外側に分けて約  $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}$  大のブロック状に心筋を切り出し、単位心筋重量 (g) 当たりの  $^{123}\text{I}$ -BMIPP,

$^{201}\text{TlCl}$  のカウント数をウェル型シンチレーションカウンター (アロカ製 Multi-Mode Scaller) にて測定した。なお、 $^{123}\text{I}$  のコンプトン散乱,  $^{201}\text{Tl}$  の 167 KeV の  $\gamma$  線のため 2 つのウィンドウで同時計測する際、相互のカウント数を補正する必要がある。 $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{123}\text{I}$  の単一線源を用い、連立方程式

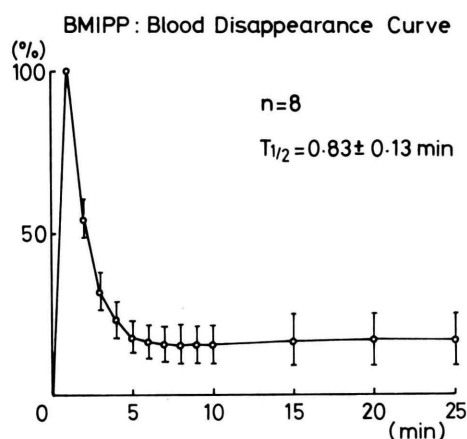


Fig. 1  $^{123}\text{I}$ -BMIPP blood disappearance curve.

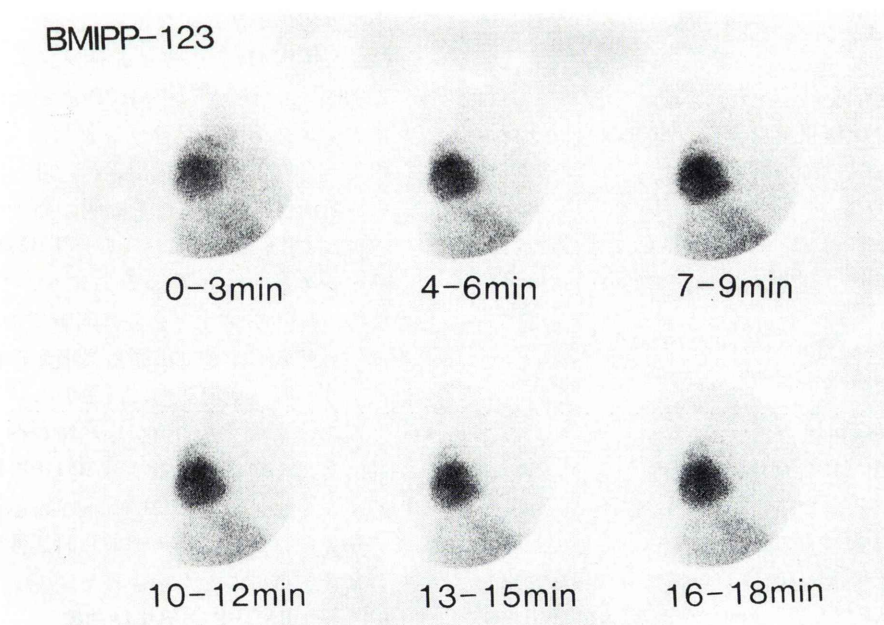


Fig. 2 Serial myocardial scintigram (left lateral view) after intravenous injection of  $^{123}\text{I}$ -BMIPP in normal control.

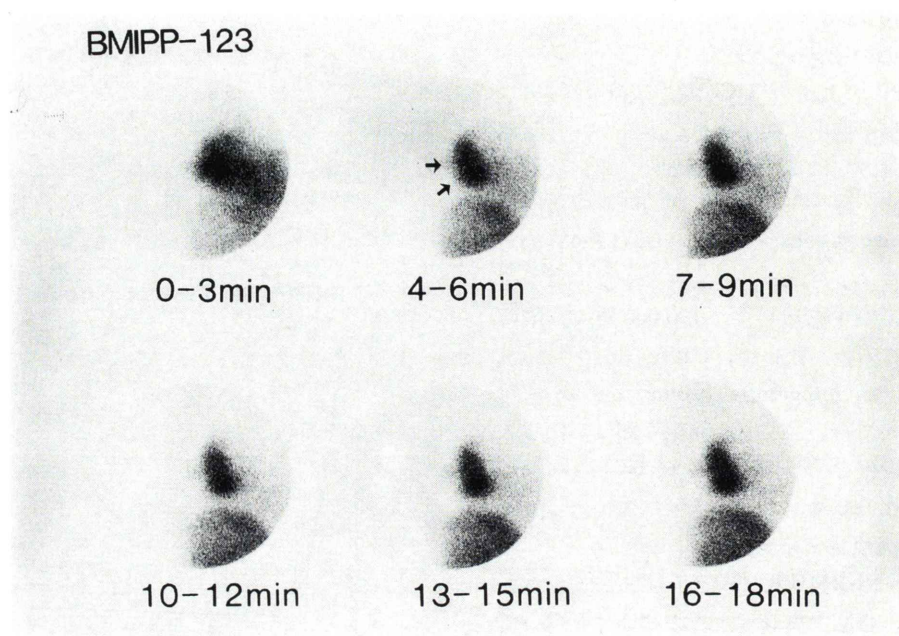


Fig. 3 Serial myocardial scintigram (left lateral view) after intravenous injection of  $^{123}\text{I}$ -BMIPP in canine myocardial infarction (occlusion model). Note the antero-apical defect (arrows).

を立て、各ウィンドウへの係数を求め、cross talk の補正を行った。

### (3) 病理所見

梗塞の有無は肉眼的ないし、Hematoxylin-Eosin 染色にて確認した。

### 3. 統計処理

得られたデータは  $\text{Mean} \pm \text{SD}$  にて表現した。また、2 群間の有意差検定は、unpaired t-test を用いた。

## IV. 結 果

### 1. In vivo study

#### (1) $^{123}\text{I}$ -BMIPP 血中消失曲線

$^{123}\text{I}$ -BMIPP は静注後、非常に速い血中消失を示し、 $T_{1/2}$  は 8 例にて、 $0.83 \pm 0.13$  分であった (Fig. 1)。静注 10 分前後から肝での代謝物と思われる放射活性のため、血中放射活性は軽度上昇するが、それ以後ほぼプラトーであった。正常、梗塞 (閉塞、再開通群) 例において、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP 血

中消失曲線に著明な差異はなかった。

#### (2) $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋イメージング

正常例における  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 静注後の経時的シンチグラムを Fig. 2 に示す。正常例では 4~6 分以後より心筋が明瞭に描出され、肺の摂取は低い。肝の放射活性も心筋に比し著明に高くない。一方、心筋梗塞 (閉塞群) 例における  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 経時的心筋シンチグラムを Fig. 3 に示す。 $^{123}\text{I}$ -BMIPP 静注後、4~6 分後より心筋は明瞭に描出され、心尖部から前壁にかけて広範な欠損像を認めた。症例により、肝の放射活性には多少のバラツキがあったが、いずれでも明瞭な心筋像が得られた。

肺、肝、心筋における  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 集積曲線を Fig. 4 に示す。Figs. 2, 3 の経時的心筋シンチグラム所見に一致して肝、肺の放射活性は、心筋のそれに比し低いことが示された。

#### (3) $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋集積曲線

代表的な閉塞群、再開通群の症例における  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋集積曲線を Fig. 5 に示す。正常心筋

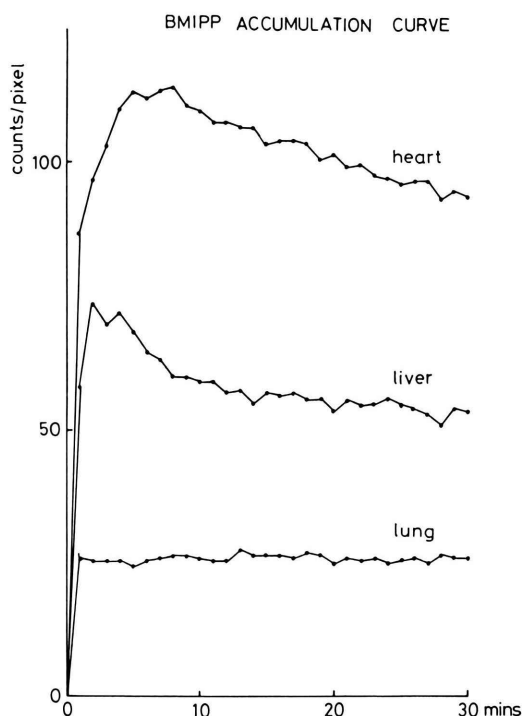


Fig. 4  $^{123}\text{I}$ -BMIPP accumulation curve at heart, liver and lung.

Table 1 The half-time values (T 1/2) which were generated from  $^{123}\text{I}$ -BMIPP myocardial clearance curve

Group	T 1/2 (Diseased region)	T 1/2 (Normal region)
Occlusion n=8	106 ± 15 min	96 ± 10 min
Reperfusion n=6	274 ± 157 min*	95 ± 27 min

\*p<0.05

Note the prolongation of T 1/2 at reperfused myocardium

部位では  $^{123}\text{I}$ -BMIPP は静注 2~3 分後に高度の心筋集積と緩やかな排泄を示す。一方、梗塞部位では、ピークカウントは低下しているが、心筋からの排泄は正常部位と著明な差異はない。正常部位、閉塞部位における T 1/2 はそれぞれ 100 分、124 分であった。再開通部位では正常部位に比し、ややピークカウントは低下しているが、心筋から

の排泄は正常部位に比し、著明に延長していた。正常部位、再開通部位における T 1/2 はそれぞれ 110 分、447 分であった (Fig. 5)。閉塞群 8 例、再開通群 6 例における  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋集積曲線における T 1/2 を Table 1 に示す。再開通部位における T 1/2 は正常、梗塞部位に比し延長していた (p<0.05)。

#### (4) $^{123}\text{I}$ -BMIPP, $^{201}\text{TlCl}$ による心筋イメージングの比較

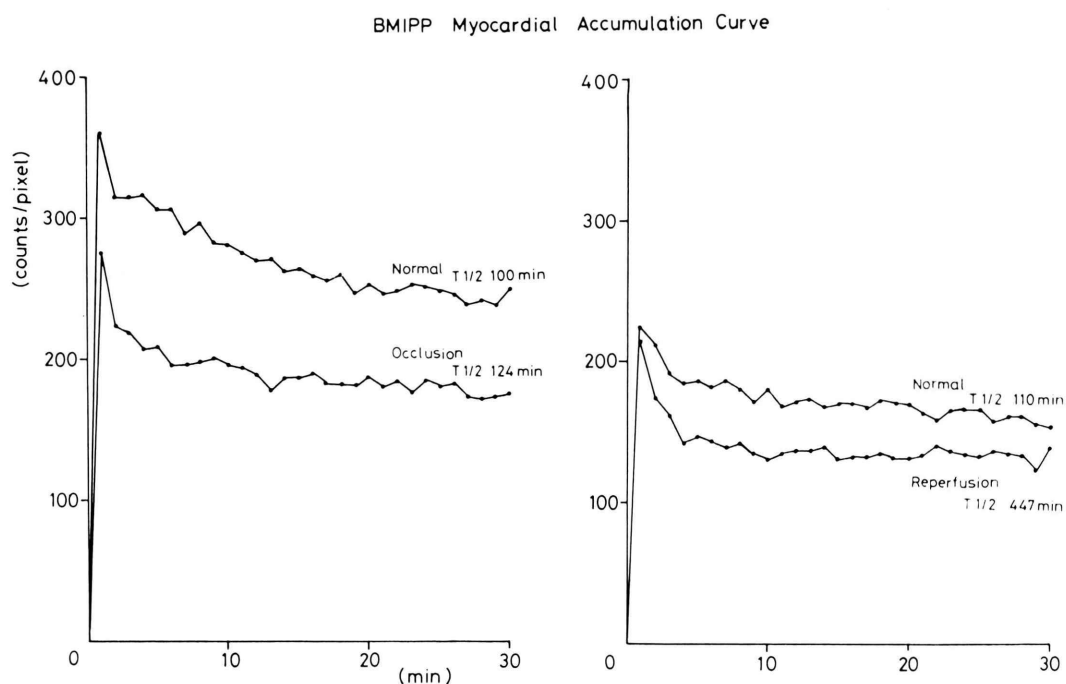
正常 2 例にて  $^{123}\text{I}$ -BMIPP は  $^{201}\text{TlCl}$  に比し、肝、肺のバックグラウンドの低い明瞭な心筋像が得られたが、心筋像に欠損はなく両者のイメージに著明な差異がなかった。梗塞 (閉塞群) 例では  $^{123}\text{I}$ -BMIPP,  $^{201}\text{TlCl}$  とともに、同等の大きさの欠損が心筋像で示された。一方、再開通群 6 例中 2 例にて Fig. 7 に示すように、 $^{201}\text{TlCl}$  に比し梗塞周辺部位で  $^{123}\text{I}$ -BMIPP の取り込みが高いことが示された (Fig. 6)。

## 2. Ex vivo study

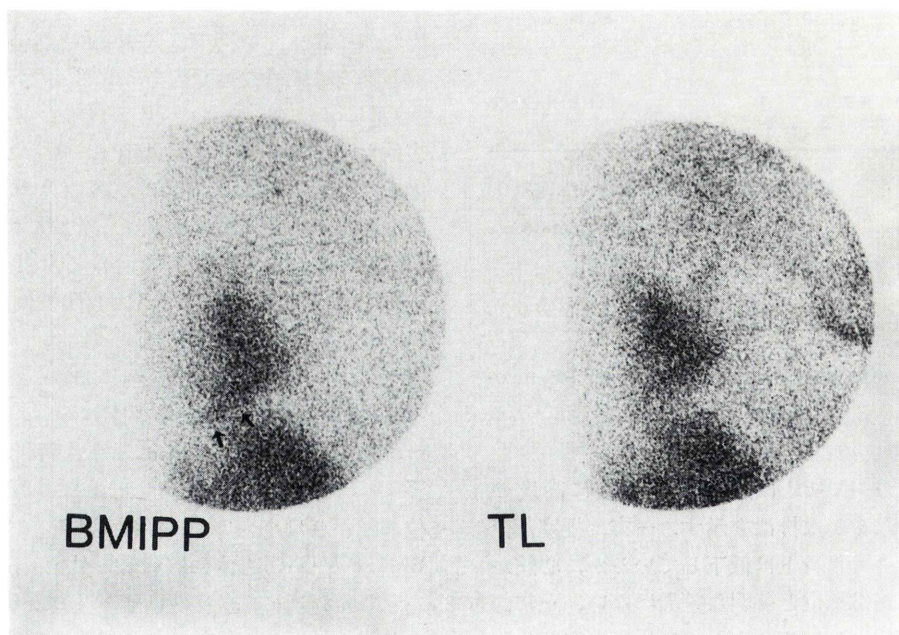
### (1) 摘出心における心筋イメージング

正常例において  $^{123}\text{I}$ -BMIPP,  $^{201}\text{TlCl}$  とともに摘出心のイメージングでは欠損像はなく、心筋への取り込みは両者とも正常分布を示した。梗塞 (閉塞) 群における  $^{123}\text{I}$ -BMIPP,  $^{201}\text{TlCl}$  の摘出心の代表的なイメージを Fig. 7 に示す。両者とも、同程度の欠損像を示した。一方、再開通群において  $^{123}\text{I}$ -BMIPP は  $^{201}\text{TlCl}$  に比し、欠損の程度が小さい例や、むしろ  $^{201}\text{TlCl}$  における欠損像に比し  $^{123}\text{I}$ -BMIPP が高い集積を示す (陽性像) 例 (Fig. 8) があった。

さらに、Figs. 7, 8 の症例における左室中央レベルにおける左室心筋全周囲の circumferential profile curve を Fig. 9 に示す。再開通例では  $^{201}\text{TlCl}$  の欠損部位に比し、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP の欠損部位の拡がりは小さいが、閉塞群の症例では、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP,  $^{201}\text{TlCl}$  とともに同程度の欠損部位の拡がりを示した。次に、全症例にて  $^{123}\text{I}$ -BMIPP,  $^{201}\text{TlCl}$  の欠損の拡がりを比較したものを Table 2 に示す。閉塞群 8 例中 6 例では  $^{123}\text{I}$ -BMIPP,  $^{201}\text{TlCl}$  とともに同程度の欠損像として、残り 2 例は梗塞周辺部



**Fig. 5**  $^{123}\text{I}$ -BMIPP myocardial accumulation curve in occlusion and reperfusion model. Note the prolongation of the half time ( $T_{1/2}$ ) value at reperfused myocardium.



**Fig. 6** Static images (left lateral view) of  $^{123}\text{I}$ -BMIPP and thallium in reperfusion model. Note the greater uptake of BMIPP at periinfarcted area compared to thallium (arrow).

Occlusion

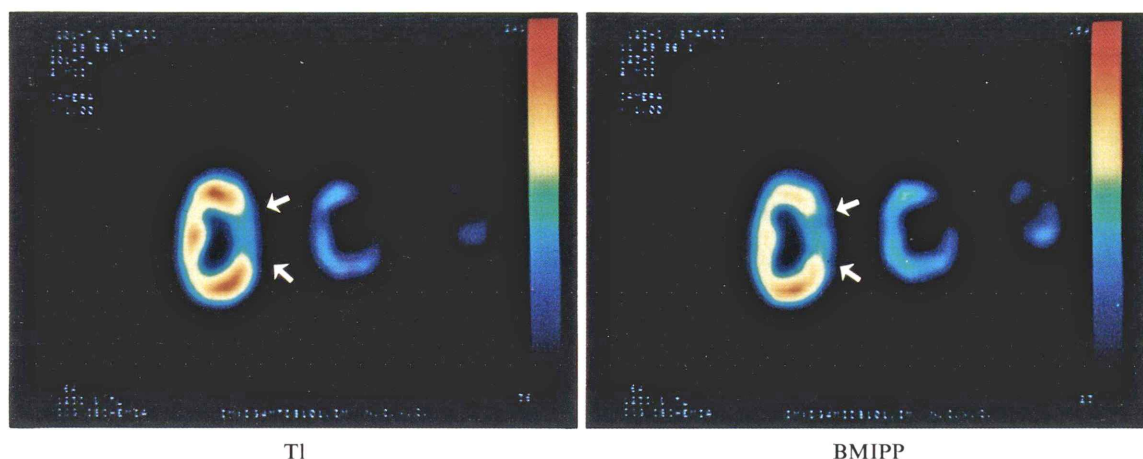


Fig. 7 Gamma-camera image of excised heart of occlusion model.  $^{123}\text{I}$ -BMIPP and thallium showed persistent defect at the infarcted area.

Reperfusion

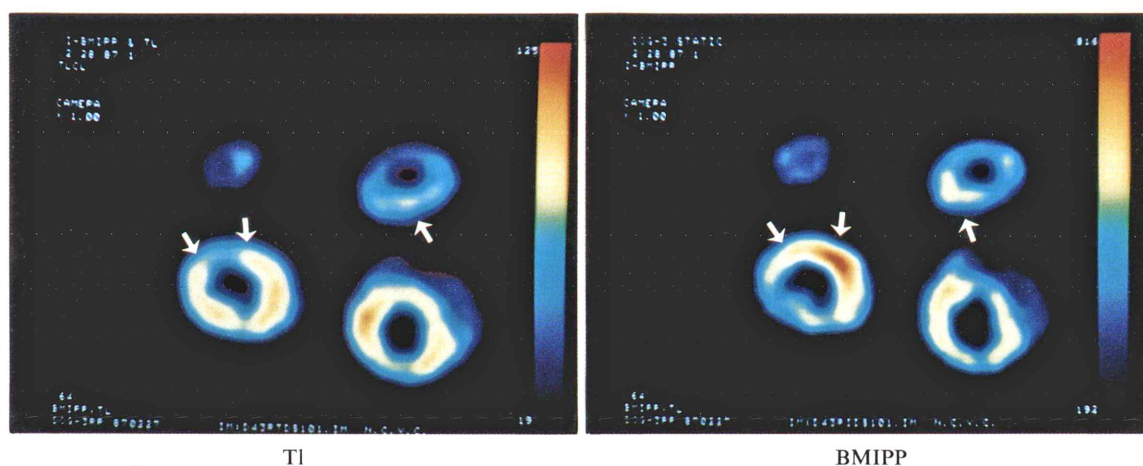


Fig. 8 Gamma-camera image of excised heart of reperfusion model. The uncoupling of BMIPP and thallium myocardial perfusion ( $^{123}\text{I}$ -BMIPP uptake greater than thallium) was observed.

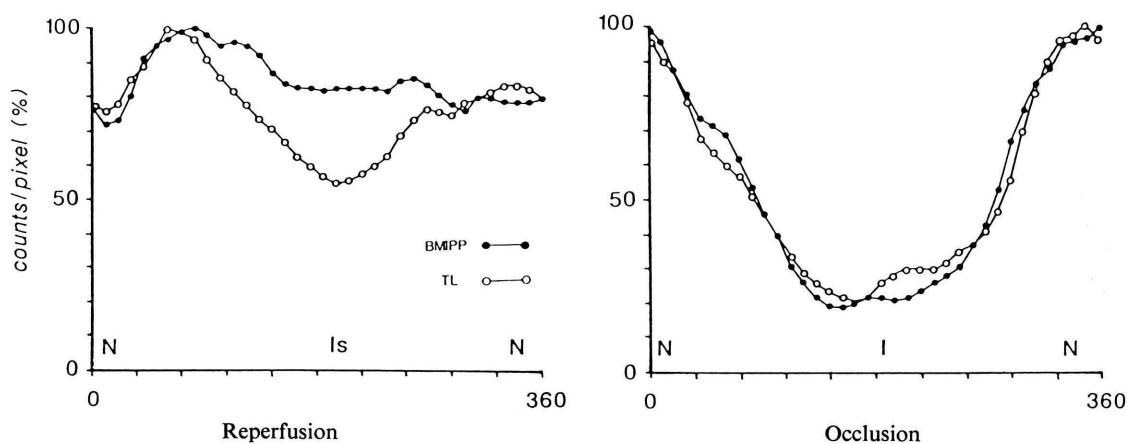


Fig. 9 Circumferential profile curve of  $^{123}\text{I}$ -BMIPP and thallium in reperfusion and occlusion model. N, Is, I=normal, ischemia, infarct region.

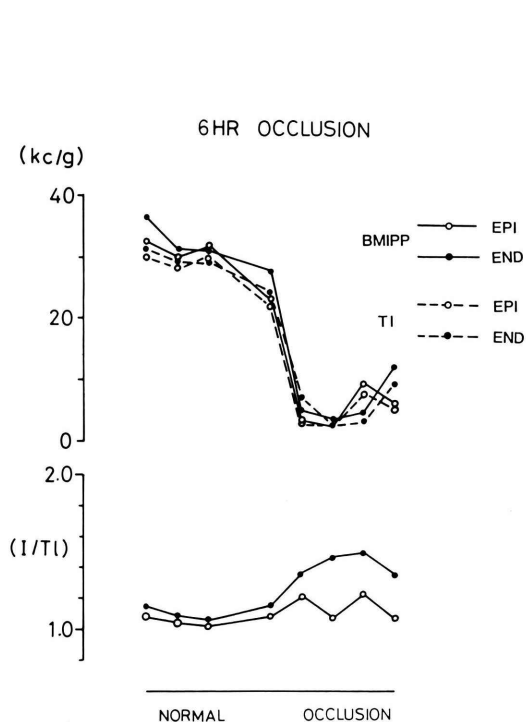


Fig. 10 Tissue counting analysis of midventricular level of left ventricular wall in occlusion model. EPI, END=epicardial and endocardial layers of left ventricular wall.

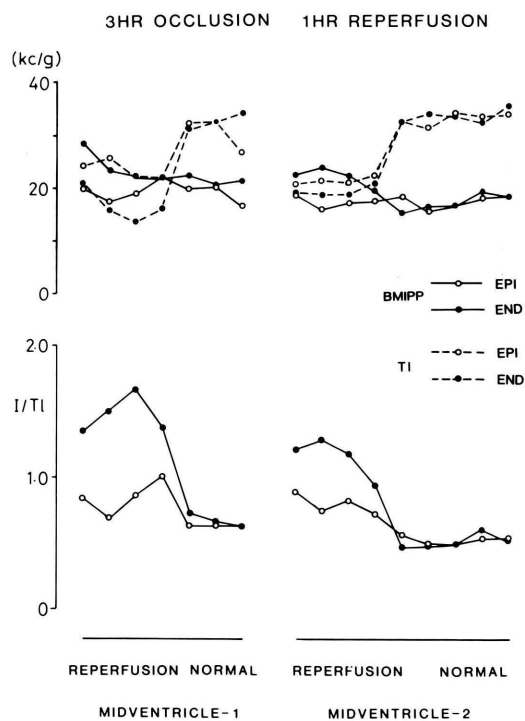


Fig. 11 Tissue counting analysis of midventricular level of left ventricular wall in reperfusion model. EPI, END=epicardial and endocardial layers of left ventricular wall.

**Table 2** The overall results of thallium myocardial perfusion and fatty acid utilization in myocardial infarction (occlusion and reperfusion model)

Group	BMIPP>TI	BMIPP=TI	BMIPP<TI
Occlusion n=8	2* (marginal)	6	0
Reperfusion n=6	5	1	0

\*faint uptake at infarcted area

にごくわずかに <sup>123</sup>I-BMIPP の軽度の摂取を示した。再開通群 6 例中 5 例にて <sup>201</sup>TlCl に比し <sup>123</sup>I-BMIPP の欠損部位の拡がりは少なかった。

## (2) 組織カウンティング

代表的な梗塞(閉塞群)例, 再開通例における心内側, 心外膜側の <sup>123</sup>I-BMIPP, <sup>201</sup>TlCl のカウント比および I/TI 比を Figs. 10, 11 に示す。梗塞(閉塞)例では, 心内側, 心外膜側ともに, 正常部位に比し, 著明なカウント数の減少を示しているが, <sup>123</sup>I-BMIPP と <sup>201</sup>TlCl の間に明瞭な差異はなく, I/TI 比も正常, 梗塞(閉塞)部位ともに同様の傾向を示す。一方, 再開通例では, 正常と再開通部位を比較すると, <sup>201</sup>TlCl ではカウント数の減少が病変部位で認められるが, <sup>123</sup>I-BMIPP は正常とそれほど大差なく, したがって I/TI 比も再開通部位で上昇する。とくに心内膜側における I/TI 比の増加が著しかった。再開通群 6 例中 5 例に同様の傾向を認めた。

## V. 考 察

### 1. <sup>123</sup>I-心筋脂肪酸イメージングの必要性について

脂肪酸のβ酸化は心筋エネルギー代謝の重要な役割を有している。心筋虚血や低酸素状態が生じるとき, 脂肪酸のβ酸化は抑制され, この代謝異常が機能, 形態異常へと進展する。したがって, 第1に, 心筋脂肪酸イメージングが必要とされる理由は心筋代謝の面から各種心疾患の早期診断, 病態把握が本法により可能になると考えられることによる。ところで, 核医学的に心筋脂肪酸代謝

を測定する方法として <sup>11</sup>C-標識脂肪酸 (<sup>11</sup>C-palmitate, <sup>11</sup>C-BMHDA) がある<sup>2-5)</sup>が, これらは PET およびサイクロトロンを必要とし, 限られた研究施設のみ使用可能である。ところが<sup>123</sup>I-標識脂肪酸は, SPECT を用いて心筋脂肪酸イメージングが行える。したがって, 第2に本法が必要とされる理由は, 広く日常診療において今後使用可能になることがあげられる。また現在, タリウム心筋シンチグラフィを用いて心筋血流と心筋 viability の評価が行われている<sup>13-15)</sup>が, 虚血性心疾患に対する冠血行再建術や冠動脈血管拡張術などの適応決定に Braunwald らが提唱する stunned myocardium<sup>16)</sup> や hibernating myocardium<sup>17)</sup> などの壊死に陥っていない生存心筋の判定が臨床の場で必要となってきた。タリウムは前述したように心筋の viability の判定に有用だが, その限界も指摘されている<sup>18,19)</sup>。したがって, 第3に必要な理由は, このような心筋の viability の判定にタリウム以上の有用性が期待されるからである。

### 2. <sup>123</sup>I-BMIPP の有用性について

<sup>123</sup>I 標識脂肪酸には, 直鎖脂肪酸を用いた IHA, HDA, IPPA がある<sup>6-10)</sup>。IHA は <sup>11</sup>C-palmitate と同様の心筋内挙動が期待され, 初期の取り込みが心筋血流を, そのクリアランスでβ酸化の評価が行えると考えられていた<sup>6,7)</sup>。しかし, IHA の心筋からのクリアランスはβ酸化を反映しないことが最近示されている<sup>8)</sup>。IHA にかわり IPPA がその欠点を補うものとして開発され, 基礎, 臨床研究が行われている。IPPA の心筋からのクリアランスがβ酸化を直接反映するかどうか不明だが, 虚血心筋では低下することが示されている<sup>9,10)</sup>。

そして, 運動負荷時に IPPA を静注することにより, 虚血部位の viability を判定することも行われている<sup>20)</sup>。しかし, IPPA の心筋からのクリアランスは非常に速く, 計測に長時間かかる SPECT で, そのイメージングが何を表現しているかが問題となる。

一方, 側鎖脂肪酸を用いた BMIPP, DMIPP は, <sup>11</sup>C-BMHDA と同じ目的で合成されたものであり, Knapp らは, <sup>123</sup>I-BMIPP, DMIPP はラット

心筋に高い集積と長時間貯溜することを、また BMIPP の方が肝からの排泄が速いのでイメージングに適していることを指摘した<sup>11,12)</sup>。われわれの雑種成犬を使った実験でも、Fig. 5 のように  $^{123}\text{I}$ -BMIPP は高い心筋集積と長時間の停滞を示した。また、Figs. 2, 3 のように肝、肺のバックグラウンドの少ない明瞭な心筋イメージが得られ、単に心筋描出能の点からみても  $^{201}\text{TlCl}$  以上に優れている。確かに直鎖脂肪酸による  $\beta$  酸化の評価は、何ものにもかえがたい心筋代謝の指標であるが、SPECT によるイメージングを第一義的に考えた場合、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP はきわめて適当な放射性薬剤といえる。本剤はその構造上、 $\beta$  酸化を直接反映しないが、何らかの脂質プールの蓄積をみている可能性がある<sup>11)</sup>。どのような病態で脂質プール異常が存在し、それがどのようにとらえられるのか、現時点ではなお解明されてはいないが、脂質プールの変化と関連した心筋の代謝情報が得られる可能性がある。

### 3. 心筋血流、代謝の解離について

本研究で得られた成果は、再開通部位における  $^{123}\text{I}$ -BMIPP の心筋からのクリアランスは正常部位に比し緩徐であり、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP と  $^{201}\text{TlCl}$  の心筋イメージングにおいて解離がみられたことである。梗塞部位では、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP、 $^{201}\text{TlCl}$  ともに、欠損像として描出される。6 時間閉塞では、梗塞部位は完全に心筋壊死に陥っていると考えられる。再開通部位では、Figs. 8, 9 のように  $^{201}\text{TlCl}$  より  $^{123}\text{I}$ -BMIPP は欠損程度が小さく、また場合により陽性像として描出されたことである。3 時間閉塞では、完全に心筋壊死に陥らず、また、再開通の影響で、心筋虚血を有していると考えられる。両者のイメージの差異は、左室心筋における circumferential profile curve や組織カウンティング法にて定量的に確認された。この成因として、虚血部位におけるトリグリセライドの増加、すなわち脂質プール異常を表現していると考えられる<sup>11)</sup>。また藤林らは、tetradecylglycidic acid (TDGA) を用いた実験で、BMIPP は心筋における脂肪酸代謝変化をトリグリセライド量の変化を指標とし

て検出できる可能性を示した<sup>21)</sup>。Strauss らはすでに、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP の臨床応用において、急性心筋梗塞や不安定狭心症で十分な側副血行路を有する場合、 $^{201}\text{TlCl}$  による血流低下に対し、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP の摂取が保たれていることや、逆に血流が保たれているのに、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP 集積が低下する状態、すなわち心筋血流と代謝の解離が虚血性心疾患で存在することを示している<sup>22)</sup>。

さらに、 $^{201}\text{TlCl}$  と  $^{123}\text{I}$ -BMIPP の血流、代謝の解離が示される事例として、心筋症ハムスターや高血圧ラットを用いた実験で報告されている<sup>23-25)</sup>。これらの実験では、 $^{201}\text{TlCl}$  が正常分布を示しても、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP が肥大心筋で不均一な分布を示すことや、心筋症で  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 摂取が低下することが示されている。この成因として、心筋細胞膜障害、ミトコンドリアの機能障害が、ATP 産生を低下させ、次いで脂肪酸の摂取低下をおこさせ、これが悪循環を繰り返すためと考えられている。したがって、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP が  $^{201}\text{TlCl}$  による血流障害より、早期に代謝異常を検出できることになる。

このような事実をもってしても、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP は、GIK やグルコースによる負荷で心筋摂取は不変で、しかも心筋からのクリアランスも  $\beta$  酸化を直接反映しない<sup>26)</sup>。しかし、われわれの実験やいくつかの報告を併せれば、心筋血流、代謝の解離の状態について、脂質プールとの関連で病巣を捉えられると考えるのが妥当であろう<sup>21-25)</sup>。

### 4. $^{123}\text{I}$ -BMIPP の臨床応用について

タリウムは、心筋血流およびその再分布現象から心筋の viability を判定できるため現在汎用されている。この再分布現象の有無は、冠動脈血管拡張術や冠血行再建術の適応決定に有用な指針となっている<sup>13-15)</sup>。しかし、症例を積み重ねるうちに、再分布がなくとも、このような手術を行った後、心筋血流が改善する症例や梗塞部位であっても再分布する症例があることがわかってきた<sup>18,19)</sup>。このことは、タリウムの有用性とともに限界があることも示唆され、心筋の viability の判定に脂肪酸イメージングの果たす役割は大きいと

思われる。そこで、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP の臨床応用を考えてみると、第1に今回の実験結果にもとづく心筋の viability の判定を必要とする不安定狭心症や、心筋梗塞症例であり、とくにタリウムとの同時使用が有用である。両者の心筋シンチグラムを比較することにより、心筋の viability に関する精度高い情報が得られる可能性がある。第2に、前項で述べた心筋症、心肥大実験結果にもとづく拡張型心筋症、肥大型心筋症、高血圧症や心不全への応用である。さらに、運動負荷についても考慮すべきであろう。

そして、このような臨床応用の際に問題となるのは、第1に動物実験、とくに今回のような摘出心やオートラジオグラフィで得られた微細な  $^{201}\text{TlCl}$  と  $^{123}\text{I}$ -BMIPP の差異が、動的臓器でしかも SPECT を用いて生体でどの程度検出できるかということである。われわれの実験において、摘出心では再開通群で血流と代謝の uncoupling は6例中5例に認めたが、planar では左側画像のみであるが2例に認められた。

第2に、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP,  $^{201}\text{TlCl}$  の dual energy を明確に分離して測定できる SPECT 装置が必要であり、しかも  $^{123}\text{I}$  と  $^{201}\text{Tl}$  の cross talk の正確な補正が画像処理上望まれる。また、2核種同時測定により計測時間を短縮できることになる。第3に、心筋梗塞のような明らかな欠損像を有する場合と異なり、高血圧症や拡張型心筋症などでは  $^{123}\text{I}$ -BMIPP と  $^{201}\text{TlCl}$  の摂取状態の差異を何らかの基準をつくり定量化する必要がある。また、この際、 $^{201}\text{TlCl}$ ,  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 静注後、いつイメージングを行うのかも考慮しておく必要がある。未だ、臨床応用が始まっていないため、仮定にすぎないが、 $^{123}\text{I}$ -心筋脂肪酸イメージングは今後の心臓核医学において、心筋代謝の面から、病態解明、早期診断が行える点で有用な放射性薬剤となるであろうことが、今回の実験結果から示唆された。

## VI. 結 論

1)  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 血中消失は非常に速く ( $T_{1/2}=0.8$  分)、一方、心筋集積は 3~5 分前後でピーク

に達し、以後、緩やかに減少した。 $^{123}\text{I}$ -BMIPP の経時的シンチグラムは 4~6 分以降、明瞭な心筋像を示し、肝、肺への摂取も少なく、心筋イメージング製剤として優れていた。

2) 正常群に比し、再開通群では  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋集積曲線における  $T_{1/2}$  は有意に延長した。また、摘出心における  $^{123}\text{I}$ -BMIPP,  $^{201}\text{TlCl}$  の心筋像を比較すると、前者では、後者より欠損の程度が小さいか、もしくは陽性像として描出された。再開通群6例中5例で、このような心筋血流と代謝の解離を示した。一方、梗塞(閉塞)群では8例中6例で  $^{201}\text{TlCl}$ ,  $^{123}\text{I}$ -BMIPP とともに欠損像として、残り2例は梗塞周辺部で  $^{123}\text{I}$ -BMIPP の取り込みを軽度認めた。これらの心筋イメージにおける差異は circumferential profile analysis および組織カウンティング法で定量時に評価できた。

3)  $^{123}\text{I}$ -BMIPP による心筋イメージングは、心筋代謝の面から心筋の viability の評価が行える可能性が、本実験から示唆され、今後の臨床応用が期待される。しかし、摘出心や組織カウンティング法における成績がインビボイメージングに還元されるには、SPECT の精度や、 $^{201}\text{TlCl}$  との比較の際に定量的評価法の開発などが望まれる。

本論文の要旨は第27回日本核医学会(長崎)、第52回日本循環器学会(秋田)、第2回国際ヨード脂肪酸ワークショップ(アムステルダム)で発表した。

謝辞： $^{123}\text{I}$ -BMIPP を提供していただいた日本メジフイジックス㈱およびヨード脂肪酸ミーティング(代表、福井医大・鳥塚莞爾副学長)に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Van der Wall EE: Myocardial imaging with radio-labeled free fatty acid: Current views: In Noninvasive imaging of cardiac metabolism. Martinus Nijhoff Publishers (Dordrecht), 1987, pp. 39-59
- 2) Schon HR, Schelbert HR, Robinson G, et al: C-11 labelled palmitic acid for the noninvasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with emission computed tomography. (I) Kinetics on C-11 palmitic acid in normal myocardium. Am Heart J 103: 532-547, 1982
- 3) Schon HR, Schelbert HR, Najufi A, et al: C-11

- labeled palmitic acid for the noninvasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with positron emission tomography. (II) Kinetics of C-11 palmitic acid in acutely ischemic myocardium. *Am Heart J* **103**: 548-561, 1982
- 4) Ter-Pogossian MM, Klein MS, Markham J, et al: Regional assessment of myocardial metabolic integrity in vivo by positron-emission tomography with <sup>11</sup>C-labeled palmitate. *Circulation* **61**: 242-255, 1980
  - 5) Livni E, Elmaleh DR, Lerg S, et al: Beta-methyl (1-<sup>11</sup>C)heptadecanoic acid: A new myocardial metabolic tracer for positron emission tomography. *J Nucl Med* **23**: 169-175, 1982
  - 6) Van der Wall EE, Heidendnl GAK, Hollander O, et al: I-123 labelled hexadecanoic acid in comparison with thallium-201 for myocardial imaging in coronary heart disease. *Eur J Nucl Med* **5**: 401-405, 1980
  - 7) Van der Wall EE, Westera G, Hollander W, et al: External detection of regional myocardial metabolism with radioiodinated hexadecanoic acid in dog heart. *Eur J Nucl Med* **6**: 147-151, 1981
  - 8) Schon HR, Senekowitsch R, Berg D, et al: Measurement of myocardial fatty acid metabolism: Kinetics of iodine-123 heptadecanoic acid in normal dog hearts. *J Nucl Med* **27**: 1449-1455, 1986
  - 9) Machulla HJ, Marsmann M, Dutschka K: Biochemical concept and synthesis of a radioiodinated phenyl fatty acid for in vivo metabolic studies of the myocardium. *Eur J Nucl Med* **5**: 171-173, 1980
  - 10) Reske SN, Sauer W, Machulla H, et al: Metabolism of 15-(p-I-123)iodophenyl pentadecanoic acid in heart muscle and noncardiac tissue. *Eur J Nucl Med* **10**: 228-234, 1985
  - 11) Knapp FF, Goodman MM, Ambrose KR, et al: The development of radioiodinated 3-methyl-branched fatty acid for evaluation of myocardial disease by single photon technique: In noninvasive imaging of cardiac metabolism. *Martinus Nijhoff Publishers (Dordrecht)*, 1987, pp. 159-201
  - 12) Goodman MM, Knapp FF, Elmalek DR, et al: New myocardial imaging agents: Synthesis of 15-(p-iodophenyl)-3-(R,S)-methyl pentadecanoic acid by decomposition of a 3,3-(1,5-pentanedyl)triazene precursor. *J Org Chem* **49**: 2322-2325, 1984
  - 13) Pohost GM, Zir LM, Moore RH, et al: Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by serial imaging after a single dose of thallium-201. *Circulation* **55**: 294-302, 1977
  - 14) Rozanski A, Berman DS, Gray R, et al: Use of thallium-201 redistribution scintigraphy in the pre-operative differentiation of reversible and non-reversible myocardial asynergy. *Circulation* **64**: 936-944, 1981
  - 15) 西村恒彦, 植原敏男, 林田孝平, 他: 運動負荷心筋スキャンによる梗塞部位再分布に関する検討. *核医学* **24**: 1343-1450, 1987
  - 16) Braunwald E, Kloner R: The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* **66**: 1146-1149, 1982
  - 17) Braunwald E, Rutherford JD: Reversible ischemic left ventricular dysfunction: Evidence for the "Hibernating myocardium". *J Am Coll Cardiol* **8**: 1467-1470, 1986
  - 18) Liu P, Kiess MC, Okada RD, et al: The persistent defect on exercise thallium imaging and its fate after revascularization: does it represent scar or ischemia? *Am Heart J* **110**: 996-1001, 1985
  - 19) Brunken R, Schwaiger M, Grover-McKay M, et al: Positron emission tomography defects tissue metabolic activity in myocardial segments with persistent thallium defects. *J Am Coll Cardiol* **10**: 557-567, 1987
  - 20) Kennedy PL, Corbett J, Kulkarni PV, et al: Iodine 123-phenylpentadecanoic acid scintigraphy: usefulness in the identification of myocardial ischemia. *Circulation* **74**: 1007-1015, 1986
  - 21) 藤林靖久, 米倉義晴, 山本和高, 他: <sup>123</sup>I-BMIPP の心筋機能診断薬としての有用性に関する基礎検討——脂肪酸代謝阻害剤による影響——(抄録). *核医学* **24**: 1255, 1987
  - 22) Strauss HW, Yasuda T, Gold HK, et al: Potential role of combined fatty acid and thallium imaging in patients with myocardial ischemia and infarction (abstracts). *J Nucl Med* **28**: 632, 1987
  - 23) 倉田千弘, 小林明, 山崎昇: TI-201 とヨード脂肪酸の心筋内分布の不一致, 心筋症ハムスターにおける dual tracer autoradiography による検討(抄録). *核医学* **24**: 1255, 1987
  - 24) Yonekura Y, Brill AB, Som P, et al: Regional myocardial substrate uptake in hypertensive rats. *Science* **227**: 1494-1496, 1985
  - 25) 佐合正義, 西村恒彦, 岡尚嗣, 他: 自然発症高血圧ラット (SHR) におけるヨード脂肪酸と心筋血流の対比(抄録). *核医学* **24**: 1255, 1987
  - 26) Biancos JA, Elmaleh DR, Leppo JA, et al: Effect of glucose and insulin infusion on the myocardial extraction of a radioiodinated methyl-substituted fatty acid. *Eur J Nucl Med* **12**: 120-124, 1986

## Summary

### **Fatty Acid Myocardial Imaging Using $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -methyl Iodophenyl Pentadecanoic Acid (BMIPP): Comparison of Myocardial Blood Perfusion and Fatty Acid Metabolism in Canine Myocardial Infarction (Occlusion and Reperfusion Model)**

Tsunehiko NISHIMURA\*, Masayoshi SAGO\*, Koichi KIHARA\*, Hisashi OKA\*,  
Tsuyoshi SHIMONAGATA\*, Tetsuro KATABUCHI\*, Ichiro YOKOTA\*,  
Makoto HAYASHI\*, Toshiisa UEHARA\*, Kohei HAYASHIDA\*,  
Hiroyuki NODA\*\* and Hisateru TAKANO\*\*

*\*Department of Radiology, \*\*Department of Artificial Organ,  
National Cardiovascular Center, Suita, Osaka*

To evaluate myocardial perfusion and fatty acid metabolism in canine myocardial infarction (occlusion and reperfusion model), 16 dogs were studied using thallium and  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -methyl iodophenyl pentadecanoic acid (BMIPP). There were 2 dogs with normal control, 8 dogs with left anterior coronary arterial occlusion (6 hr ligation) and 6 dogs with reperfusion (3 hr ligation and 1 hr reperfusion). BMIPP was considered as an excellent myocardial imaging agent, because of its higher uptake and longer retention in myocardium. Reperfused myocardium demonstrated marked prolongation of mean half-time value which was generated from BMIPP myocardial clearance curve. The gamma-

camera imaging of the excised heart showed the uncoupling of BMIPP and thallium (BMIPP uptake greater than thallium) in 5 of 6 dogs. On the other hand, BMIPP and thallium had persistent defect at occluded myocardium. These uncoupling at reperfused myocardium may be caused by the increase of triglyceride content. Our data suggests that the combination of BMIPP and thallium may supply different information about zone of infarction and ischemia and should be performed in clinical study for the assessment of myocardial viability.

**Key words:** Fatty acid metabolism, Thallium,  $^{123}\text{I}$ -BMIPP, Myocardial infarction.