

《原 著》

¹¹C-パルミチン酸を用いた脂肪酸代謝の評価 (第1報)

——安静時での検討——

玉木 長良*	米倉 義晴*	間賀田泰寛*	佐治 英郎*
藤林 康久*	笹山 哲*	山下 敬司*	大谷 弘*
藤田 透*	山田 武彦**	野原 隆司**	神原 啓文**
河合 忠一**	小西 淳二*		

要旨 健常例3例, 虚血性心疾患6例の計9例に, ¹¹C-パルミチン酸を用いたポジトロン CT (PET) を安静空腹時に40~50分間行った。血中からの排泄は速やかで, 全例5分以内に心筋が描出された。左室心筋を6分割して得られた時間放射能曲線は二相性を示した。これより最大値 (C_{max}), 早期洗いだし時間 (T_e 1/2), 後期洗いだし時間 (T_i 1/2), 早期洗いだし分画 (%E) を算出した。C_{max} は梗塞心筋で低下したが (p<0.01), T_e 1/2, T_i 1/2 はばらつきが大きく, 健常, 虚血, 梗塞心筋で差はみられなかった (おのおの健常部 18.8±6.0 分, 81.4±36.0 分; 虚血部 19.3±5.8 分, 66.9±25.7 分; 梗塞部 15.5±6.0 分, 57.8±37.4 分)。%E はばらつきが大きいものの虚血心筋 (19.6±11.0%) では健常部 (26.6±9.8%) に比べて有意に低値を示し, β酸化の低下した心筋の存在することが示唆された。以上より ¹¹C-パルミチン酸を用いた PET は安全で, かつ脂肪酸代謝の評価の可能性が示唆されたが, 安静時検査ではばらつきが大きく, 今後種々の負荷を含めた虚血の病態の検討が必要と考えられた。

I. はじめに

心筋エネルギー代謝の評価は古くから冠血管内の代謝産物の解析から行われてきたが, 近年ポジトロン CT (PET) を用いた生化学イメージングの進歩により in vivo で非侵襲的に心筋代謝の評価が可能となった¹⁾。心筋代謝の基質は主として脂肪酸とブドウ糖である。ブドウ糖代謝については, ¹⁸F 標識フルオロデオキシグルコース (FDG) を用いた検討が広く行われている^{2~5)}。一方脂肪酸代謝として ¹¹C 標識パルミチン酸が提唱されている^{6~9)}。そこで本院でも ¹¹C 標識パルミチン酸を合成し, その臨床検討を行った。ここでは第 I, II

相の臨床治験として薬剤の安全性, 体内挙動および安静時の心筋集積の経時変化について検討したので報告する。

II. 対象と方法

健常人ボランティア3例および冠動脈造影にて診断の確定した虚血性心疾患6例の計9例を対象とした。なお3例は心筋梗塞の既往のある患者であった。いずれも本院の治験委員会に定められたごとく, 被験者には本検査の内容を説明し, 文書にて同意を得た。

¹¹C は院内医用サイクロトロン (住友重機モデル325) を用いて ¹⁴N (p, α) ¹¹C 反応により製造し, ¹¹CO₂ とペンタデシルマグネシウムブロマイドを原料としてグリニア反応により ¹¹C-パルミチン酸を合成した。¹¹C-パルミチン酸はヒト血清アルブミンに溶解させてミリポアフィルターを介した後に静脈内投与された。

被験者は軽い朝食の後5時間以上の絶食として

* 京都大学医学部放射線核医学科

** 同 第三内科

受付: 元年 10 月 17 日

最終稿受付: 元年 12 月 14 日

別刷請求先: 京都市左京区聖護院川原町 54 (☎ 606)

京都大学医学部放射線核医学科

玉 木 長 良

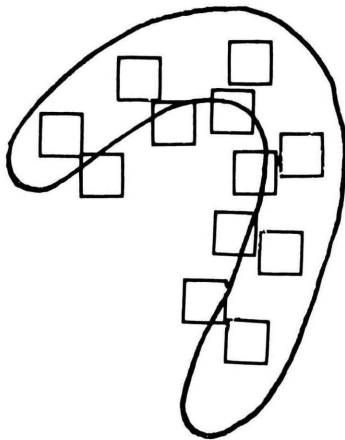


Fig. 1 Regions of interest obtained from six myocardial segments and adjacent blood pool areas.

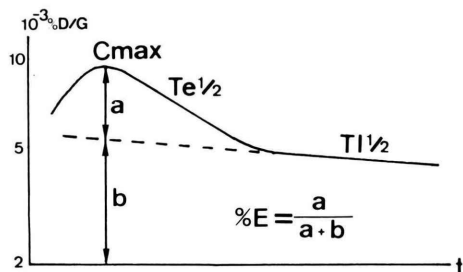


Fig. 2 Various indices obtained from the time activity curve of the myocardial segment.

検査を行った。まず PET のガントリー内に被験者を入れ、心臓の位置決めを行った後、吸収補正のためのトランスミッションスキャンを約15分間行った。その後安静臥位のまま ^{11}C -パルミチン酸 185~370 MBq (5~10 mCi) を急速静注した。投与直後より 1~2.5 分ごとの動態画像を 40~50 分間収集した。装置は日立社製全身用 PET 装置 Positologica III で、16 mm 間隔の 7 層の体軸横断断層像が得られ、ほぼ心臓全体がカバーできた。

得られた動態画像を数え落としと ^{11}C の物理的半減期 (20.4 分) を補正した後、左室腔が最大となる一断面を選んで、心室中隔より側後壁にかけて $0.8 \times 0.8 \text{ cm}$ の関心領域を心筋の中央とその内側に 6 個ずつとった (Fig. 1)。心内腔のカウンターの心筋への関与 (spillover) の補正のため、心筋内側のカウンターのバックグラウンドとして、心基部

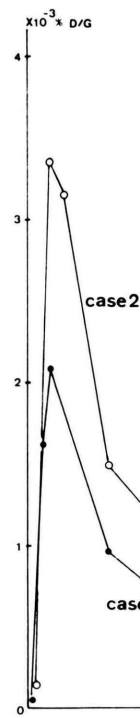


Fig. 3 Blood clearance of ^{11}C -palmitate in two normal subjects.

の心筋のない領域への関与の割合に基づき、一定の割合で心筋のカウントから除去した。得られた心筋局所のカウントの経時変化を投与量で補正し、心筋比重を 1.05 として %dose/g を算出した後¹⁰⁾ 片対数に表し、Fig. 2 のごとく最大カウント (C_{\max})、早期の洗いだし ($T_e 1/2$)、後期の洗いだし ($T_l 1/2$)、および早期洗いだしの分画 (%E) を算出した。

心筋局所を健常部 (NL)、罹患冠動脈支配領域の虚血部 (AP)、および心電図上の梗塞領域の梗塞部 (MI) の 3 群に別けて、おのおのの動態指標について検討した。なお有意差は対応のない t 検定または対応のある t 検定を用いた。

III. 結 果

1. 体内挙動

健常人 2 例の静脈カウンターの経時変化を Fig. 3 に示す。静脈内カウンターの消失は比較的速やか

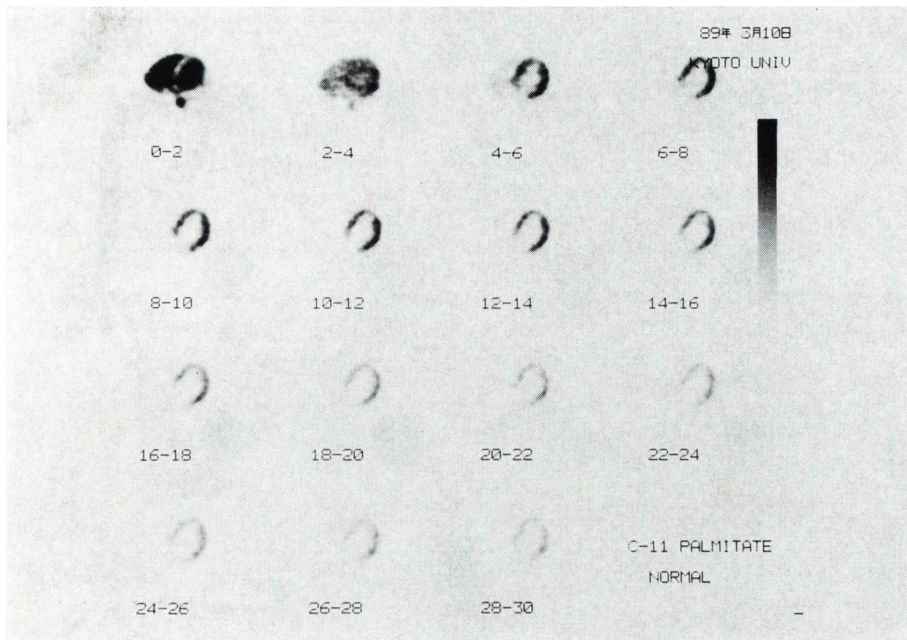


Fig. 4 Sequential images following intravenous injection of ^{11}C -palmitate in a normal volunteer.

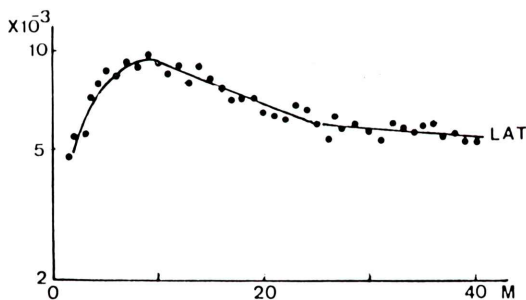


Fig. 5 Time activity curve in the lateral (LAT) region of the same normal volunteer.

で、早期の $T_{1/2}$ はおのおの 8 分と 3 分、後期の $T_{1/2}$ はおのおの 35 分と 38 分であった。また全例で投与 5 分以内より左室心筋が描出された。なお 3 時間までの尿中排泄はおのおの $6.3, 6.4 \times 10^{-3} \% \text{dose}$ ときわめて少なかった。

本剤の投与された 9 例全例で投与前後で身体所見に変わりはなく、安全性が確認された。

2. 健常例での検討

Figure 4 に健常人の 2 分ごとの動態画像を示す。

0-2 分では両心室腔が描出されているが、2-4 分ではすでに左室心筋が描出されている。4 分以降では心内腔のカウントも著明に低下し、左室心筋が明瞭に描出されているが、心筋のカウントはその後漸減していることがわかる。本例の側壁の時間放射能曲線を Fig. 5 に示す。 C_{\max} は $0.93 \% \text{dose/g}$ で心筋からの洗いだしは二相性を示し、 $T_{1/2}=15$ 分、 $T_1 T_{1/2}=73$ 分、 $\%E=20\%$ であった。

3. 虚血性心疾患での検討

心筋梗塞の既往のない左前下行枝と右冠動脈の二枝病変例での 2.5 分ごとの動態画像を Fig. 6 に示す。投与 2.5 分以降より左室心筋が明瞭に描出され、次第に洗いだされていく様子がわかる。投与早期の画像では心尖部の僅かな取り込みの低下がみられるが、6 フレーム (15 分) 以降より不明瞭となっている。Fig. 7 は心尖部と側壁の時間放射能曲線を示す。側壁では健常例と同様の二相性の洗いだしがみられ、 $C_{\max}=1.12 \% \text{dose/g}$ 、 $T_{1/2}=10$ 分、 $T_1 T_{1/2}=43$ 分、 $\%E=30\%$ であった。一方心尖部ではその洗いだしは二相性を示したが、

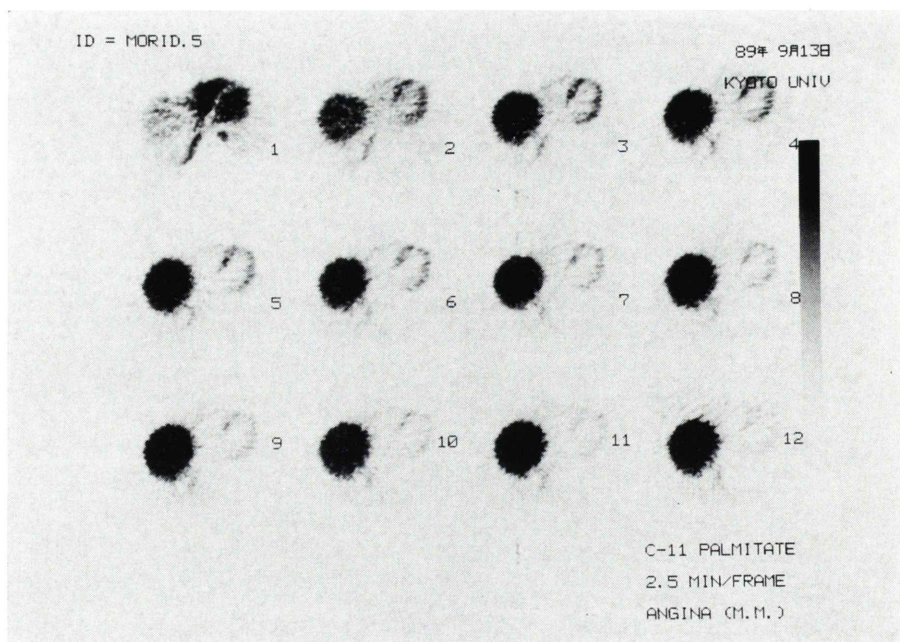


Fig. 6 Sequential images following intravenous injection of ^{11}C -palmitate in a patient with coronary artery disease.

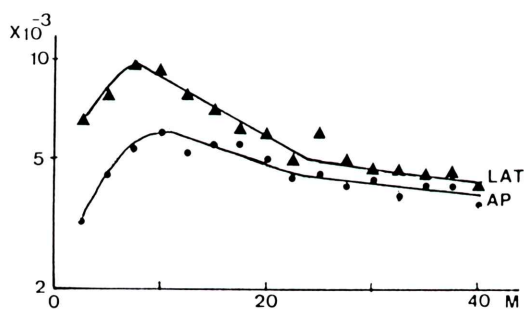


Fig. 7 Time activity curves in the lateral (LAT) and apical (AP) regions of the same patient.

C_{\max} は 0.67% dose/g と低下し, $T_e 1/2$ が 30 分と軽度延長, $\%E$ も 8% と低下していた。

次に前壁心筋梗塞例での 2.5 分ごとの動態画像を Fig. 8 に示す。第 2 フレーム (2.5 分) より左室心筋が描出されており, 前壁中隔から心尖部にかけて大きな欠損がみられるが, 後半の動態画像でもその欠損に変化はみられない。Fig. 9 は心尖部と側壁の時間放射能曲線を示す。側壁は健常例と同様二相性の洗いだしを示し, $T_e 1/2=16$ 分, T_1

$1/2=120$ 分, $\%E=44\%$ であった。心尖部では早期より取り込みの低下がみられ, 早期の洗いだしではなく, 二相性の洗いだしのパターンを呈さなかった。

4. 時間放射能曲線の解析

時間放射能曲線の解析を健常心筋 (NL), 梗塞心筋 (MI), および梗塞のない罹患冠動脈支配領域の心筋 (AP) の 3 群に分けて検討した。最大カウント C_{\max} は NL で $0.94 \pm 0.16\%$ dose/g であり, AP (0.87 ± 0.17) との間に有意差はみられなかったが, MI (0.70 ± 0.20) では有意に低下していた ($p < 0.01$) (Fig. 10)。 $T_e 1/2$ は NL で 18.6 ± 6.0 分, AP で 19.3 ± 5.8 分, MI では 15.5 ± 6.0 分といずれもかなりばらつき, 各群間で有意差はみられなかった。特に NL でのばらつきは大きかった。ただ MI では早期の排泄の認められない領域もあった (Fig. 11)。 $T_1 1/2$ は NL (81.4 ± 36.0 分) に比べ, AP (66.9 ± 25.7 分) や MI (57.8 ± 37.4 分) ではやや短い傾向にあったが, これもばらつきが大きく, 有意差はみられなかった (Fig. 12)。

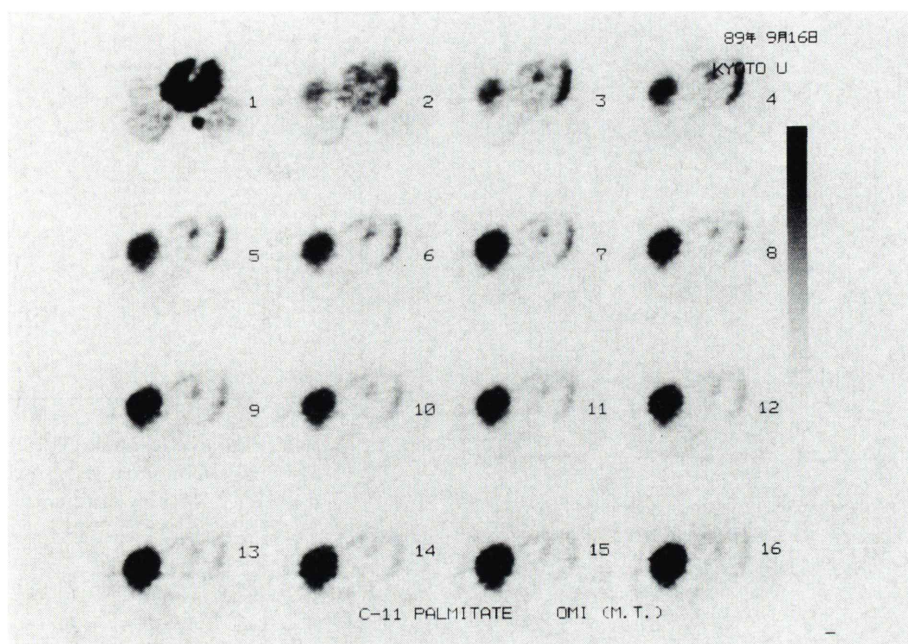


Fig. 8 Sequential images following intravenous injection of ^{11}C -palmitate in a patient with myocardial infarction.

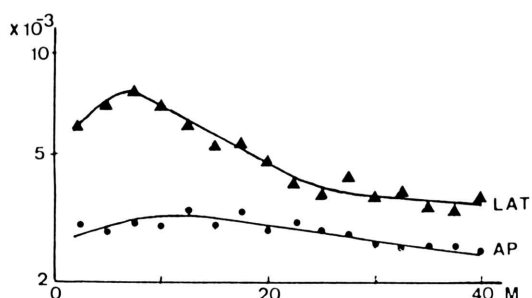


Fig. 9 Time activity curves in the lateral (LAT) and apical (AP) regions of the same patient.

%E は NL で $26.7 \pm 9.8\%$ であり, AP ($19.6 \pm 11.0\%$) では有意に低下していたが ($p < 0.05$), MI ($22.6 \pm 13.7\%$) ではばらつきが大きく, 有意差がみられなかった (Fig. 13).

IV. 考 案

健常心筋では脂肪酸の β 酸化が主なエネルギー源となっているが, 虚血の際に脂肪酸代謝から糖代謝への転換が行われていることが知られてい

る¹¹⁾. したがって脂肪酸の β 酸化の評価は, 虚血の病態を最も鋭敏に反映する可能性があると考えられる. 脂肪酸代謝イメージング製剤として ^{123}I 標識化合物や ^{11}C 標識化合物など種々のものが試みられているが, 中でも **golden standard** として用いられているのが自然の脂肪酸である ^{11}C -パルミチン酸である. 米国では 1, 2 の施設で臨床検討がなされているが^{12,13)}, 本邦での試みは初めてであり, 今回本院において I, II 相の臨床治験を行った.

本剤の投与された 8 例全例で本剤によると思われる副作用はなく, その安全性が確認された. また血中からの消失も速やかで, 投与 5 分以内より左室心筋が明瞭に描出された. 尿中排泄は少なく, ほとんどが肝臓に蓄積されるか, β 酸化を受けて $^{11}\text{CO}_2$ となって呼気中に排泄されるものと考えられた. これらは以前に報告された基礎的検討とよく一致していた^{14,15)}.

今回の安静時の心筋動態解析では, まず最大カウントとして C_{\max} (%dose/g) を算出した. これ

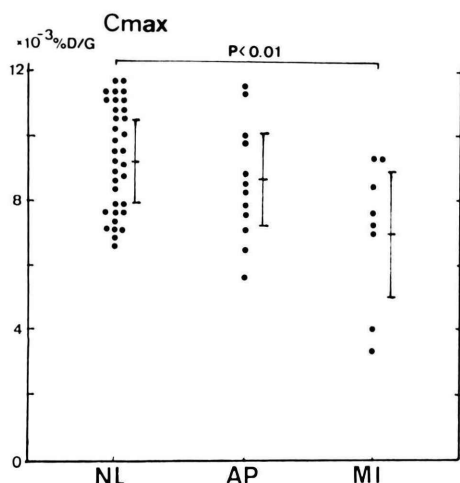


Fig. 10 Peak count (Cmax) of the time activity curve in normal (NL), ischemic (AP) and infarcted (MI) myocardium.

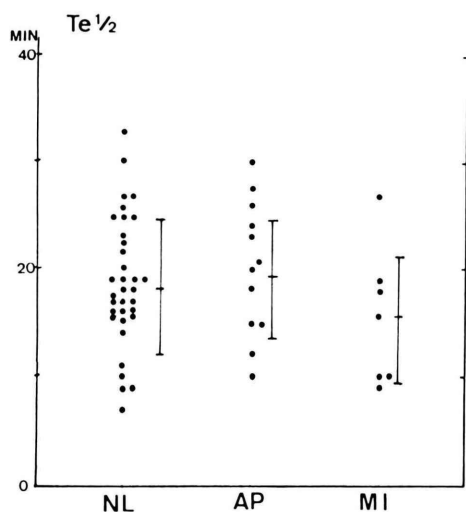


Fig. 11 The early clearance half time (Te 1/2) of the time activity curve in normal (NL), ischemic (AP) and infarcted (MI) myocardium.

は心筋血流量と ^{11}C -パルミチン酸の net の摂取率の積を指標と考えられる。血流の低下した MI では当然低下したが、AP でも有意差はないものの低値を示すものがみられた。この指標には部分容積効果の影響も受けるため、ML でも必ずしも一定値を示していなかった。

心筋からの洗いだしの解析は Schon ら⁸⁾ の冠

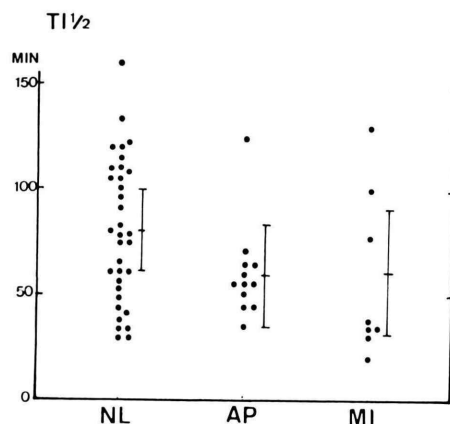


Fig. 12 The late clearance half time (TI 1/2) of the time activity curve in normal (NL), ischemic (AP) and infarcted (MI) myocardium.

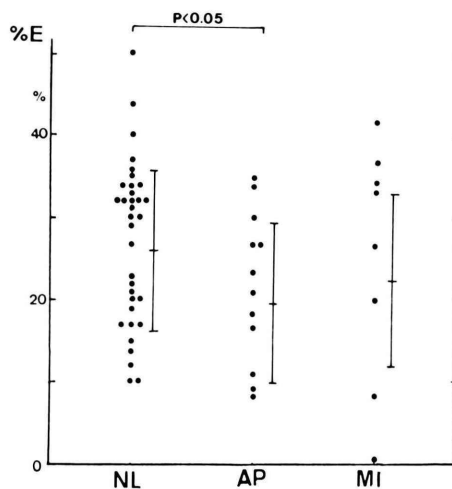


Fig. 13 The residual fraction of the early clearance (%E) of the time activity curve in normal (NL), ischemic (AP) and infarcted (MI) myocardium.

動脈内投与にはじまり、静脈内投与においても二相性を呈することが報告され⁹⁾、早期の洗いだしおよびその分画が脂肪酸の β 酸化と関連が深いことが示されている。今回の検討でも ^{11}C -パルミチン酸の心筋からの洗いだしは二相性を呈した。心筋の β 酸化を反映すると言われる早期の洗いだし時間 (T_e 1/2) は 3 群ともかなり大きなばらつきを示し、有意な差はみられなかった。梗塞心筋にお

いては Fig. 8 に示したように早期洗いだしのない領域もあったが、大半は $T_1/2$ の延長を示し β 酸化の低下を示唆する領域と、 $T_1/2$ が短くみかけ上 β 酸化の保たれた領域の2種類があった。後者は ^{11}C -パルミチン酸の心筋からの back diffusion をみている可能性もあり¹⁶⁾、代謝物を含めた検討が必要と考えられる。後期の洗いだし時間 ($T_1/2$) も同様にかなりばらつき、一定の傾向は得られなかった。これは40分前後の動態解析より100分前後の $T_1/2$ の値を計測することにも無理があると思われ、もう少し長い時間の収集が必要なのかもしれない。しかし、 ^{11}C の物理的半減期を考慮すると、投与40分以降のデータは統計変動が大きくなる問題も含んでいる。

一方、早期洗いだし分画(%E)も脂肪酸の β 酸化を反映する指標とされる⁹⁾。 %E もかなりばらついたが、APではNLに比べやや低下する傾向があった。これは安静時にも虚血心筋において脂肪酸代謝の障害された領域が含まれていることを示唆している。しかしMIでは必ずしも低下しなかった。これは残存する健常心筋の影響を強く受ける可能性も考えられる。以上、安静時での動態解析で得られた指標はいずれもばらつきが大きく、必ずしも一定の傾向は得られなかった。UCLAのGrover-McKayらは安静時とペーシング負荷時の ^{11}C -パルミチン酸の動態解析を行っており、安静時には有意差はみられなかったが、ペーシング負荷により健常部と虚血部で $T_1/2$ と %E に有意差を認めたことを報告している¹²⁾。著者らの今回の成績も彼女らの安静時のものとほぼ同等のものと考えられる。これは安静時には大半の虚血心筋は虚血の病態には至らず、正常の代謝が営まれていることを示唆しており、この点でこれらの指標が負荷状態でどのように変化するかが大切と考えられ、現在薬剤負荷時の検討を進めているところである。

^{11}C -パルミチン酸の動態解析には種々の制約が伴う。まず前述のように40分前後のデータ収集では $T_1/2$ (平均50~80分)の計測が必ずしも正確でなく、遅い洗いだし曲線を外挿して求める %E

の誤差の要因ともなりうる。また C_{\max} は部分容積効果により心筋壁厚の影響を強く受ける。この点、洗いだしの解析はその影響は受けないが、心腔からのカウントのかぶり (spill over) による影響を受ける¹⁷⁾。正確な spill over の補正法は未だ確立されていないが、今回は各関心領域に接した心内腔のカウントをバックグラウンドとして除去した。ただ、 ^{11}C -パルミチン酸の血中消失は速やかなため、心内腔の spill over の心筋洗いだしの指標に及ぼす影響はあまり大きいものではないと考える。一方空間分解能のやや低いZ軸方向での部分容積効果が気になるため、今回の検討では左室心筋の中央の1スライスの解析にとどめた。spill over の補正がより正確にできれば、全スライスでの動態解析も高い精度でできるものと考えられる。

V. 結 語

^{11}C -パルミチン酸の臨床治験を安静空腹時に行った。血中からの消失は速やかで、投与5分以内より左室心筋が描出された。心筋からの洗いだしは二相性を呈したが、各洗いだし時間はかなりばらつき、健常心筋と虚血心筋との間で有意差はみられなかった。しかし、早期の洗いだし分画は虚血心筋でわずかに低下する傾向にあった。 ^{11}C -パルミチン酸を用いたポジトロンCTは安全でかつ脂肪酸代謝を反映する指標が算出され、有用な検査法と考えられたが、安静時のみの検討では不十分であり、心筋負荷時の検討が必要と考えられた。

文 献

- 1) Phelps ME, Hoffman EJ, Huang SC, et al: A new computerized tomographic imaging system for positron emitting radiopharmaceuticals. J Nucl Med 19: 635-640, 1978
- 2) Ratib O, Phelps ME, Huang SC, et al: Positron tomography with deoxyglucose for estimating local myocardial glucose metabolism. J Nucl Med 23: 577-586, 1982
- 3) Yonekura Y, Tamaki N, Kambara H, et al: Detection of metabolic alteration in ischemic myocardium by F-18 fluorodeoxyglucose uptake with positron emission tomography. Am J Cardiac Imaging 2:

- 122-132, 1988
- 4) Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, et al: Relation of left ventricular perfusion and wall motion with metabolic activity in persistent defects on thallium-201 tomography in healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* **62**: 202-208, 1988
 - 5) Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, et al: Positron emission tomography using F-18 deoxyglucose in evaluation of coronary bypass grafting. *Am J Cardiol* **64**: 860-865, 1989
 - 6) Weiss ES, Hoffman EJ, Phelps ME, et al: External detection and visualization of myocardial ischemia with ^{11}C -substrates in vitro and in vivo. *Circ Res* **39**: 24, 1976
 - 7) Goldstein RA, Klein MS, Welch MJ, et al: External assessment of myocardial metabolism with C-11 palmitate in vivo. *J Nucl Med* **21**: 342, 1980
 - 8) Schon HR, Schelbert HR, Robinson GD, et al: C-11 labeled palmitic acid for the noninvasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with positron-computed tomography. *Am Heart J* **103**: 532-561, 1982
 - 9) Schelbert HR, Henze E, Keen R, et al: C-11 palmitate for the noninvasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with positron computed tomography. IV. In vivo evaluation of acute demand-induced ischemia in dogs. *Am Heart J* **106**: 736-750, 1983
 - 10) Tamaki N, Yonekura Y, Senda M, et al: Myocardial positron computed tomography with ^{13}N -ammonia at rest and during exercise. *Eur J Nucl Med* **11**: 246-251, 1985
 - 11) Opie LH, Owen P, Riemersma RA: Relative rates of oxidation of glucose and free fatty acids by ischemic and non-ischemic myocardium after coronary ligation in the dog. *Eur J Clin Invest* **3**: 419, 1973
 - 12) Grover-McKay M, Schelbert HR, Schwaiger M, et al: Identification of impaired metabolic reserve by atrial pacing in patients with significant coronary artery stenosis. *Circulation* **74**: 281-292, 1986
 - 13) Schelbert H, Henze E, Sochor H, et al: Effects of substrate availability on myocardial C-11 palmitate kinetics by positron emission tomography in normal subjects and patients with ventricular dysfunction. *Am Heart J* **111**: 1055-1064, 1986
 - 14) Machulla HJ, Stocklin G, Kupfernagel C, et al: Comparative evaluation of fatty acids labeled with C-11, Cl-34 m, Br-77 and I-123 for metabolic studies of the myocardium. *J Nucl Med* **19**: 298-302, 1978
 - 15) Elmaleh DR, Livni E, Levy S, et al: Comparison of ^{11}C and ^{14}C -labeled fatty acids and their beta-methyl analogs. *Int J Nucl Med Biol* **10**: 181-187, 1983
 - 16) Rosamond TL, Abendschein DR, Sobel BE, et al: Metabolic fate of radiolabeled palmitate in ischemic canine myocardium: Implications for positron emission tomography. *J Nucl Med* **28**: 1322-1329, 1987
 - 17) Henze E, Huang SC, Ratib O, et al: Measurement of regional tissue and blood pool radiotracer concentrations from serial tomographic images of the heart. *J Nucl Med* **24**: 987, 1983

Summary

Fatty Acid Metabolism Using C-11 Palmitate:

(1) Resting Study

Nagara TAMAKI*, Yoshiharu YONEKURA*, Yasuhiro MAGATA*, Hideo SAJI*,
Yasuhisa FUJIBAYASHI*, Satoshi SASAYAMA*, Keiji YAMASHITA*, Hiroshi OHTANI*,
Toru FUJITA*, Takehiko YAMADA**, Ryuji NOHARA**, Hirofumi KAMBARA**,
Chuichi KAWAI** and Junji KONISHI*

**Department of Radiology and Nuclear Medicine, **The Third Division, Department of Internal Medicine,
Kyoto University Faculty of Medicine*

Serial dynamic images were obtained at rest following intravenous injection of 185–370 MBq (5–10 mCi) of ^{11}C -palmitate for 40–50 minutes in 3 normal subjects and 6 patients with coronary artery disease. Due to the rapid clearance of activity from the blood, myocardial images were observed within 5 minutes after the injection in each case. The time activity curve of each myocardial region indicates biexponential clearance. The early clearance half time (T_e 1/2) was similar in normal myocardium (18.8 ± 6.0 min), ischemic myocardium (19.3 ± 5.8 min) and infarcted myocardium (15.5 ± 6.0 min). The late clearance half time (T_l 1/2) was also similar among these groups (81.4 ± 36.0 , 66.9 ± 25.7 and 57.8 ± 37.4 , respec-

tively). However, the residual fraction (%E) was slightly lower in the ischemic myocardium ($19.6 \pm 11.0\%$) than in the normal myocardium ($26.6 \pm 9.8\%$) ($p < 0.05$), indicating decreased beta oxydation in the former.

Although positron emission tomography using ^{11}C -palmitate may permit assessment of fatty acid metabolism, the parameters in this study were greatly fluctuated at rest among the normal, ischemic and infarcted myocardium. Further investigations under various interventions may be warranted.

Key words: Positron emission tomography, ^{11}C -palmitate, Fatty acid, Myocardial ischemia.