

《原 著》

^{123}I -BMIPP (β -methyl iodophenyl pentadecanoic acid) による虚血性心疾患の診断

植原 敏勇* 西村 恒彦* 渋田伸一郎* 下永田 剛*

林田 孝平* 岡 尚嗣* 斎藤 克己** 野々木 宏**

土師 一夫**

要旨 側鎖脂肪酸 ^{123}I -BMIPP を用いて、急性期・亜急性期の心筋脂肪酸代謝を検討し、かつ $^{201}\text{TlCl}$ による心筋灌流、左室造影による局所壁運動所見と対比した。対象は心筋梗塞急性期 16 例（平均発症後 6.8 ± 2.6 日）、亜急性期 8 例（平均発症後 35 ± 3.0 日）、不安定狭心症例 7 例の計 31 例である。心筋梗塞急性期、亜急性期のいずれにおいても ^{123}I -BMIPP は $^{201}\text{TlCl}$ より大きな欠損像を示し、特に急性期早期に冠動脈血行再建術が成功した症例で顕著であった。またこれらの症例では ^{123}I -BMIPP の欠損像は約 1か月後に著明に改善した。一方、 ^{123}I -BMIPP の心筋集積低下は急性期、亜急性期のいずれにおいても心筋局所壁運動の低下とよく一致したが、 $^{201}\text{TlCl}$ では急性期には心筋灌流は良好であるが局所壁運動は低下している、いわゆる stunned, hibernating myocardium の部位が存在し、両者は不一致を示した。このように stunned, hibernating myocardium の部位では ^{123}I -BMIPP は急性期には欠損像を示し亜急性期には改善することから、本剤は梗塞部位における心筋脂肪酸代謝を画像化できることが示された。

(核医学 29: 347-358, 1992)

I. 緒 言

脂肪酸は通常状態における心筋のエネルギー代謝の主な基質であり、心筋の脂肪酸代謝を把握することは心筋の viability、虚血状態の診断にきわめて有効と考えられる。このため放射性同位元素で標識した脂肪酸の開発が近年盛んに行われている^{1~5)}。ポジトロン CT においては、直接脂肪酸代謝を観察できる薬剤として ^{11}C -palmitate が開発された^{6,7)}。一方、通常のガンマカメラ用製剤としても様々な直鎖・側鎖脂肪酸が開発されてきたが、直鎖脂肪酸では細胞内に入った後、速やかに β 酸化を受けるため撮像には適さず、 β 位に側

鎖をつけた脂肪酸の方が β 酸化を受けにくいために撮像にはむしろ有用と報告されてきた^{1,2)}。今回使用した ^{123}I -BMIPP (β -methyl-p-iodophenyl-pentadecanoic acid, 化学名: 15-(p-ヨードフェニル)-3-(R,S)-メチルペンタデカン酸, 開発コード: NMB15, 日本メジフィジックス社製) は β 位にメチル基を有する側鎖の脂肪酸であり、心筋に取り込まれても β 酸化を受けにくく、心筋内に停滞するため心筋像撮像に適している⁸⁾。従来、 ^{125}I -BMIPP を使用した動物実験を中心とした報告では、高血圧ラット、薬剤性心筋障害ラット、心筋症ハムスターなどにおいて、 $^{201}\text{TlCl}$ を用いた血流イメージでは異常がみられない早期の病態からヨード標識 BMIPP 脂肪酸イメージでは異常が出現し、心筋障害に対してより鋭敏な指標とされている^{9~14)}。また虚血・梗塞モデル動物実験でも、虚血部において ^{123}I -BMIPP は $^{201}\text{TlCl}$ に比べより強い取り込みを呈し、viable muscle の同定に有用と報告されている¹⁵⁾。臨床例における検討でも、

* 国立循環器病センター放射線診療部

** 同 心臓内科

受付: 3年9月25日

最終稿受付: 3年12月18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

植原 敏勇

不安定狭心症または急性心筋梗塞で冠動脈再開通療法 (TPA: Tissue Plasminogen Activator 療法)を受けた例で、²⁰¹TlCl と ¹²³I-BMIPP の取り込みが冠動脈の残存狭窄の程度、側副血行路発達の程度などに応じていずれか一方が高く、他方が低くなる不一致が存在することが報告された¹⁶⁾。このように心筋脂肪酸代謝イメージングは血流とは異なった情報を提供すると考えられている。

今回著者らは、急性期と亜急性期の虚血・梗塞患者において、²⁰¹TlCl, ¹²³I-BMIPP の取り込みの差異を検討し、心筋血流と脂肪酸代謝が虚血性心疾患の病態とどのようにかかわっているかを検討した。

II. 対 象

今回当院で、¹²³I-BMIPP (NMB15) の第 2 および 3 相の臨床試験を施行し、それぞれのべ 51 例および 15 例の計 66 例の心疾患患者について検討を行った。このうち虚血性心疾患は 38 例であり、運動負荷を施行した 5 例と他疾患を合併した 2 例を除くのべ 31 例を今回の検討の対象とした (Table 1)。なお、この 31 例中 7 例は同一患者において急性期と亜急性期に検査を施行した。31 例の内訳は男性 26 例、女性 5 例、平均年齢 60 ± 11 歳である。疾患の内訳は、心筋梗塞急性期(発症 2 週間以内) 16 例(平均 6.8 ± 2.6 日)、心筋梗塞亜急性期(発症 2 週間～2か月) 8 例(平均 35 ± 3.0 日)、不安定狭心症 7 例であった。血行再建術は 15 例に施行され 12 例で成功しているが、梗塞発症から血行再建術までの時間は 1 時間から 12 時間までと様々であり maxCPK が 2,000 U/ml 以下と小梗塞で治まったのはこのうち 6 例であった。

III. 方 法

安静坐位または臥位にて、²⁰¹TlCl 111MBq および ¹²³I-BMIPP 111MBq を肘静脈より混注し、20 分後より撮像を開始した。なお患者は朝食後少なくとも約 2 時間経過した時点で静注を行った。投与薬剤の制限は行わなかった。

撮像は、初期像を静注後 20 分、晚期像を静注後

4 時間に開始し、いずれも心筋 Planar 3 方向像(正面、左前斜位 45°, 70°)と心筋 SPECT 像を撮像した。データ収集は、²⁰¹TlCl は 75 keV, ¹²³I-BMIPP は 159 keV に peak を設定し、二核種同時収集を行った。SPECT は 1 方向 60 秒、32 ステップの 180° データ収集とした。使用した装置は GE 社製 single-head ガンマカメラおよびデータ処理装置スターカム 400 AC/T である。データ処理は、前処理フィルターとしてハニーベンドフィルター、および再構成フィルターとしてランプフィルターを使用した。Crosstalk 補正は、臨床例 20 例より求めた値(¹²³I から ²⁰¹TlCl に 27%, ²⁰¹TlCl から ¹²³I に 12%)を使って補正し、画像再構成を行った¹⁷⁾。

²⁰¹TlCl および ¹²³I-BMIPP 心筋像の読影は、心筋 SPECT 短軸断層像の三断面(心尖部、中央部、心基部)をそれぞれ 8 区画に分け、各区画について RI の取り込みが正常:0, RI 取り込み軽度低下:1, 中等度低下:2, 欠損:3 の 4 段階に Defect score を設定し、3 人の放射線科医の合議制で診断を行い、最後に症例ごとにこの Defect score を加算したものを Severity score とした (Fig. 1)。

統計処理は、データの数値は平均土標準偏差で表示した。また有意差検定は paired t-test を使用し、有意水準は 5% とした。

なお、本薬剤の臨床試験実施に際しては当院の治験審査委員会の承認を受け、検査を受ける患者には本試験の内容について十分説明をした上、文書または口頭による同意を得た。

IV. 結 果

1. ¹²³I-BMIPP と ²⁰¹TlCl の Severity score の比較

心筋梗塞発症急性期 (6.8 ± 2.6 日) に ¹²³I-BMIPP、および ²⁰¹TlCl による安静時心筋シンチグラフィを施行した 16 例において、初期像、晚期像の Severity score をそれぞれ症例ごとに比較した。この結果、早期像・晚期像とともに ²⁰¹TlCl の欠損像の Severity score は ¹²³I-BMIPP の Severity score より有意に低値を示し ($p < 0.01$, paired

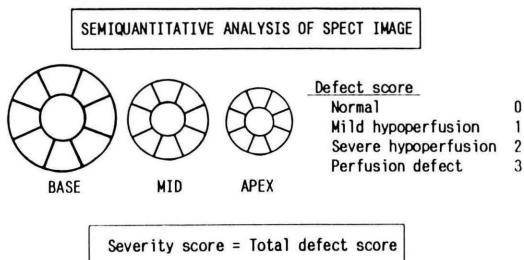


Fig. 1 Diagrams of myocardial segments and grading of defects and severity scores.

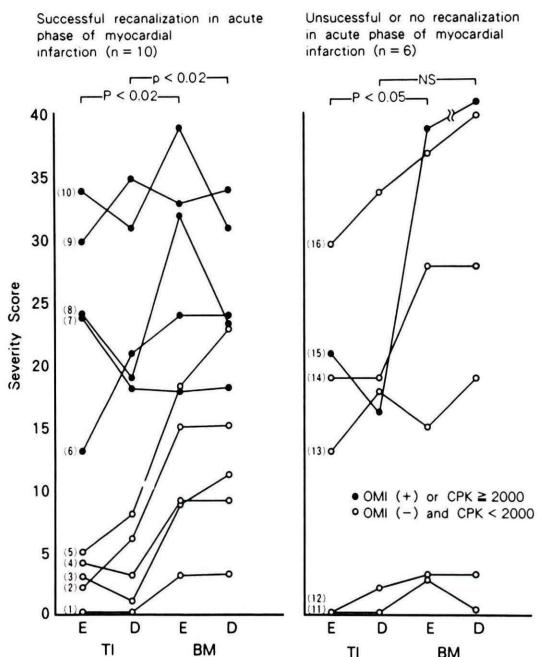


Fig. 2 Comparison of severity scores between ^{123}I -BMIPP and $^{201}\text{TlCl}$ in each patient with acute-phase myocardial infarction. The case number of the patients are shown in parentheses. E: Early image, D: Delayed image, TI: $^{201}\text{TlCl}$, BM: ^{123}I -BMIPP.

t-test), 心筋梗塞急性期の欠損像は $^{201}\text{TlCl}$ より ^{123}I -BMIPP が大きいことが示された。この 16 例のうち、急性期に冠動脈血行再建術が施行されたか、自然再開通により冠動脈閉塞が解除された 10 例と、急性期に血行再建術の未施行例または不成功例 6 例の Severity score を Fig. 2 に示す。いずれにおいても、 ^{123}I -BMIPP の Severity score は

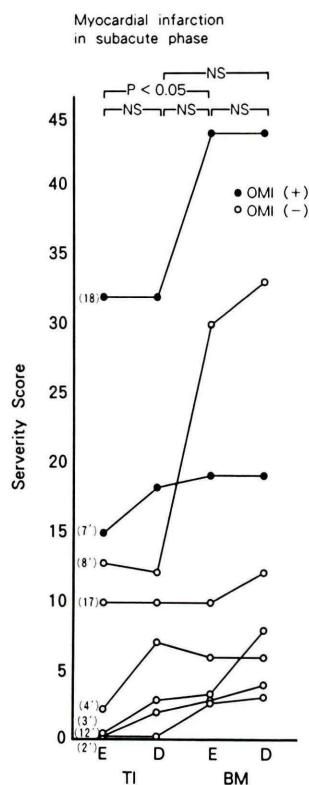


Fig. 3 Comparison of severity scores between ^{123}I -BMIPP and $^{201}\text{TlCl}$ in each patient with subacute-phase myocardial infarction. Prime denotes a second examination in the same patient. Abbreviations are the same as in Fig. 2.

$^{201}\text{TlCl}$ のそれより大きく、欠損像が有意に大きかったが、前者では $p < 0.02$ 、後者では $p < 0.05$ (晚期像では有意差なし) と前者の方が $^{201}\text{TlCl}$ と ^{123}I -BMIPP の集積の差が明瞭であった。さらに前者のうち陳旧性心筋梗塞を合併する 2 例と、血行再建術が遅れ、maxCPK が $2,000 \text{ U/ml}$ の比較的大きな梗塞が生じた 3 例を除く 5 例 (症例 1 ~ 5) においては、 $^{201}\text{TlCl}$ の Severity score はいずれも血行再建術を反映して 5 以下と小さく、血流はよく保たれているのに比較し、 ^{123}I -BMIPP の Severity score は $^{201}\text{TlCl}$ に比べ 3 倍以上も高値を示し、差が明瞭であった。

亜急性期 (35 ± 3 日) における $^{201}\text{TlCl}$ および ^{123}I -BMIPP の心筋像では、早期像において

Table 1 Summary of the patients studied

| No. | Patient | Age | Sex | Disease | Onset | Intervention and Result | Coronary lesion (%) | maxCPK | Severity Score | | | | |
|-----|---------|-----|-----|----------|-------|-------------------------|-------------------------|--------|----------------|----|----|----|----|
| | | | | | | | | | E | D | TI | E | |
| 1 | (Y. T) | 45 | M | Inf·NTMI | -5d | PTCA-Succ | ②100 → 15 ③90 | 428 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| 2 | (K. H) | 67 | M | Ant·MI | -6d | PTCA-Succ | ⑦100 → 47 ⑧2100 → 14 | 179 | 2 | 6 | 25 | 25 | |
| 2' | (K. H) | 67 | M | Ant·MI | -32d | — | (7)48 | — | 0 | 0 | 3 | 3 | |
| 3 | (K. H) | 56 | M | Inf·MI | -10d | PTCA-Succ | ②2·2 100 → 33 | 1772 | 3 | 1 | 9 | 11 | |
| 3' | (K. H) | 56 | M | Inf·MI | -38d | — | ④PD 90 ⑨-199 ②2·2 32 | — | 0 | 3 | 3 | 8 | |
| 4 | (I. K) | 73 | M | Inf·MI | -7d | ICT-Succ | ④AV99 → 90 ⑥75 | 966 | 4 | 3 | 9 | 9 | |
| 4' | (I. K) | 73 | M | Inf·MI | -32d | — | — | — | 4 | 7 | 6 | 6 | |
| 5 | (S. Y) | 54 | M | Ant·MI | -3d | ICT-Succ | ⑥99 → 90 | 1283 | 5 | 8 | 18 | 23 | |
| 6 | (K. R) | 55 | M | Inf·MI | -7d | PTCA-Succ | ①100 → 23 | 2628 | 13 | 21 | 24 | 24 | |
| 7 | (N. S) | 52 | M | Ant·MI | -6y | — | — | — | 27 | 18 | 23 | 23 | |
| | | | | Inf·MI | -2d | ICT-Succ* | ④AV100 → 99 ⑩-1 75 | 2940 | 15 | 18 | 19 | 19 | |
| | | | | Inf·MI | -49d | — | ④AV100 ⑩-1 75 | — | 24 | 19 | 32 | 23 | |
| | | | | Ant·MI | -6d | — | ⑥90 (spont. revasc) | 2850 | 13 | 12 | 30 | 33 | |
| | | | | Ant·MI | -34d | — | ③75 | — | 30 | 35 | 33 | 34 | |
| | | | | Inf·MI | -5d | ICT-Succ | ③100 → 75 ④75 ⑦75 | 8519 | 30 | 34 | 31 | 31 | |
| | | | | Post·MI | -3y | — | ⑫2·1 90 ⑫2·2 100 ⑨-1 75 | 181 | 34 | 31 | 39 | 31 | |
| | | | | Inf·MI | -11d | ICT-Succ | ①100 → 75 ④PD 100 | — | 2188 | 0 | 0 | 0 | |
| | | | | Inf·MI | -10d | — | ⑪100 | 1689 | 0 | 2 | 3 | 3 | |
| | | | | Inf·MI | -10d | — | ④-1 100 | — | 0 | 2 | 3 | 4 | |
| | | | | Inf·MI | -33d | — | — | — | 629 | 13 | 18 | 15 | |
| | | | | Inf·MI | -10d | — | ⑦100 ⑩-1 75 | 3690 | 19 | 19 | 28 | 28 | |
| | | | | Ant·MI | -9d | ICT-Unsuc | ⑦100 ⑩-1 75 | 2610 | 21 | 16 | 39 | 48 | |
| | | | | Inf·MI | -10y | — | — | — | 5400 | 30 | 34 | 37 | 40 |
| | | | | Ant·MI | -5d | PTCA-Unsuc | ⑦100 ⑩-1 75 | 3000 | 10 | 10 | 10 | 12 | |
| | | | | Inf·MI | -35d | ICT-Succ | ④AV100 → 99 ⑩-1 75 | — | 32 | 30 | 44 | 44 | |
| | | | | Inf·MI | -1y | — | ①99 ④AV 100 | 6237 | — | 0 | 0 | 9 | |
| | | | | Ant·MI | -40d | ICT-Unsuc | ⑥100 ⑫2·1 90 ⑩-1 75 | — | 6 | 6 | 21 | 24 | |
| | | | | unst AP | — | — | ⑥, ⑦90 ⑧ 75 | — | — | 6 | 2 | 3 | |
| | | | | Ant·MI | -15y | — | ⑦100 → 99 | — | — | 6 | 15 | 17 | |
| | | | | unst AP | -4d | ICT-Succ | ⑦99 | — | — | — | — | — | |
| | | | | Lat·MI | -18d | — | — | — | — | — | — | — | |
| | | | | Ant·MI | -15y | — | — | — | — | — | — | — | |
| | | | | Lat·MI | -21d | — | — | — | — | — | — | — | |
| | | | | unst AP | -7d | — | — | — | — | — | — | — | |

| | | | | | | |
|-----------|----|---|---|--|--|---|
| 22 (Y. M) | 80 | F | Ant·MI Post·MI unst AP unst AP unst AP Ant·MI unst AP | -7m -4m -3d -1d -1m -2d | ⑤ 99 (6/90) ⑪ 90 CABG to LAD patent CABG to OM occl ② 75 (7, 9) 100 PTCA-Succ PTCA-Succ | — — — — — ⑥ 89 → 8 ⑬ 100 |
| 23 (O. T) | 69 | M | Inf. MI unst AP | — — | — | — |
| 24 (N. Y) | 54 | M | Inf. MI unst AP | — — | — | — |

* ICT was successful but ST elevation occurred soon again.

Inf. MI=inferior myocardial infarction. Post·MI=posterior myocardial infarction. Ant·MI=anterior myocardial infarction. Lat·MI=lateral myocardial infarction. unst AP=unstable angina pectoris. ICT=intracoronary thrombolysis. PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty. Succ=successful. Unsc=unsuccessful. d: day m: month y: year spont. revasc=spontaneous revascularization NTMI=nontransmural myocardial infarction

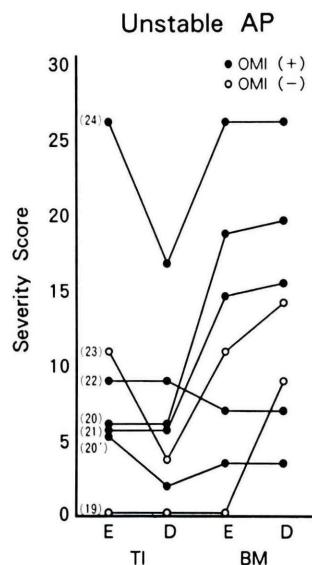


Fig. 4 Comparison of severity scores between ^{123}I -BMIPP and $^{201}\text{TlCl}$ in each patient with unstable angina pectoris. Abbreviations are the same as in Fig. 2 and Fig. 3.

$^{201}\text{TlCl}$ の Severity score は ^{123}I -BMIPP の Severity score より有意に低かった ($p<0.05$) が、晚期像では有意差はなかった (Fig. 3)。陳旧性心筋梗塞を有する 2 例を除いた 6 例 (症例 2', 3', 4', 8', 12', 17) の検討では、早期像・晚期像ともに Severity score に有意差はなかった。

不安定狭心症例では、急性期に ^{123}I -BMIPP の Severity score が $^{201}\text{TlCl}$ より明らかに高値を示す症例もあったが、また同程度の score を示すものもあり、全体として有意な傾向は示さなかった (Fig. 4)。

2. 同一症例における急性期と亜急性期の Severity score の比較

7 例にて心筋梗塞急性期 (6.3 ± 2.5 日) と亜急性期 (31.9 ± 6.0 日) に $^{201}\text{TlCl}$, ^{123}I -BMIPP 心筋シンチグラフィ像を得、経時的な Severity score の変化を検討した (Fig. 5)。7 例の内訳は、冠動脈再開通術が急性期に成功した心筋梗塞例 4 例、冠動脈再開通術が成功した不安定狭心症例 1 例 (症例 20), 自然再開通心筋梗塞例 1 例 (症例 8), 冠動脈再開通術を施行しなかった心筋梗塞例 1 例

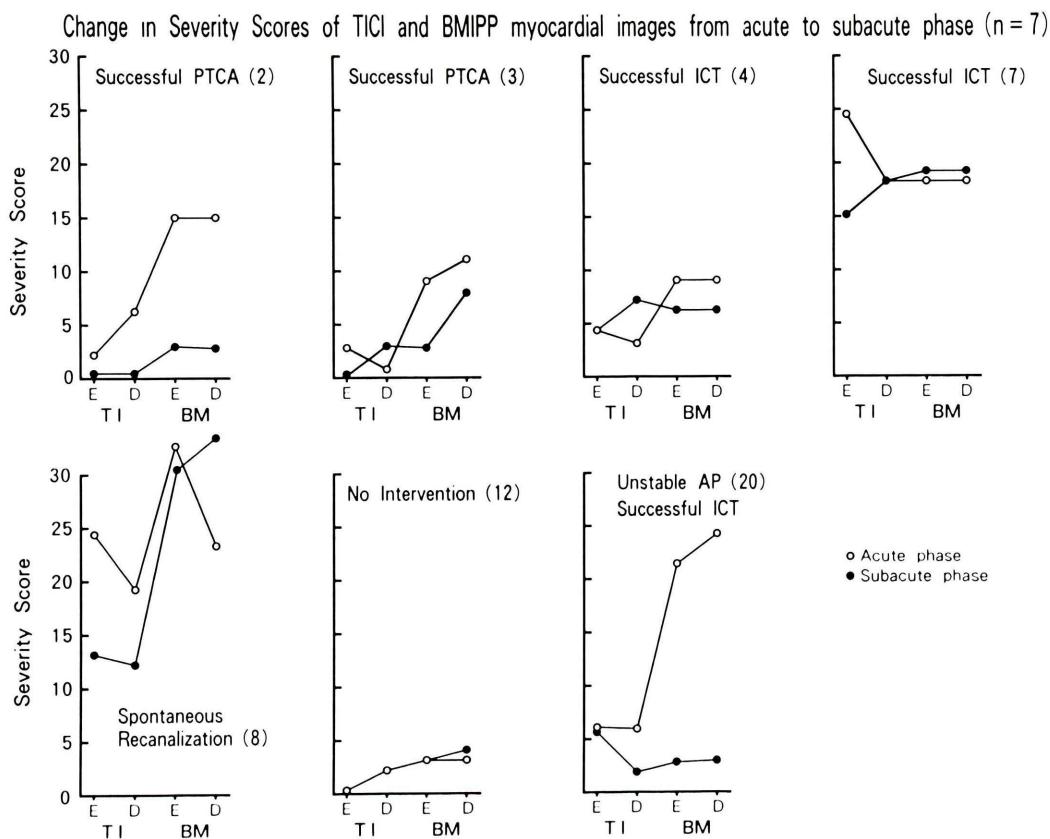


Fig. 5 Change in severity scores of ^{123}I -BMIPP and $^{201}\text{TlCl}$ myocardial images from acute to subacute phases of myocardial infarction and angina pectoris. Abbreviations are the same as in Fig. 2.

(症例 12) である。血行再建術が成功し、かつ比較的小梗塞で留まつた症例(症例 2: Fig. 6, および症例 3, 4) および不安定狭心症で血行再建を行つた症例(症例 20: Fig. 7) では、 $^{201}\text{TlCl}$ の Severity score は急性期から低く、かつ ^{123}I -BMIPP の Severity score の亜急性期での回復が明瞭であった。この 4 例においては急性期には $^{201}\text{TlCl}$ の Severity score は ^{123}I -BMIPP の Severity score より初期像・晚期像ともに有意に低く($p < 0.05$, unpaired t-test), 亜急性期では両者の Severity score はほぼ同程度となつたことから、急性期の ^{123}I -BMIPP の欠損像は一過性であり、亜急性期に改善することが示された。一方、急性期に intracoronary thrombolysis (ICT) が成功したが直後

に ST 再上昇があり 1か月後の冠動脈造影でも再閉塞が確認された症例 7, 責任冠動脈が末梢のために血行再建術を施行しなかつた症例 12, および自然再開通は認めたものの比較的大きな梗塞ができた症例 8 では ^{123}I -BMIPP の Severity score の改善は認められなかった。

3. 左心機能・左室壁運動と Severity score との比較

左心機能・左室壁運動と $^{201}\text{TlCl}$, ^{123}I -BMIPP の Severity score を比較し、急性期・亜急性期の心筋梗塞巣における心機能と心筋灌流、代謝の関係を検討した。

最初に左室全体の機能の指標である LVEF と Severity score の比較を行つた。対象は急性期に

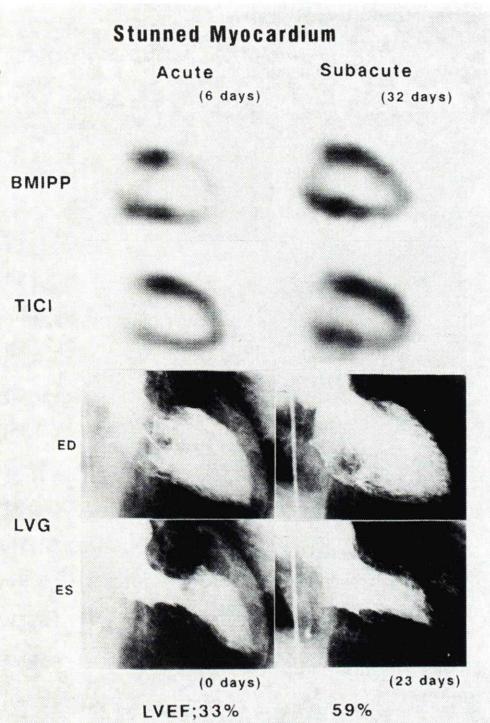


Fig. 6 Long axial SPECT images with ¹²³I-BMIPP and ²⁰¹TICl and left ventriculograms (LVG) of a patient (Case 2) with stunned myocardium. He underwent successful PTCA on the day of MI onset. In the acute phase, ¹²³I-BMIPP revealed a defect in the anterior wall where ²⁰¹TICl uptake was almost normal and LVG showed asynergy. In the subacute phase, ¹²³I-BMIPP revealed improved uptake which corresponded to the recovery of wall motion.

左室造影を施行した12例と亜急性期に左室造影を施行した5例である。急性期においては²⁰¹TIClのSeverity score(初期像)とLVEFの間には相関係数 $r=-0.53$ の負の弱い相関を認めたが、¹²³I-BMIPPのSeverity score(初期像)とLVEFの間には $r=-0.68$ とより強い相関を認めた。また亜急性期においても²⁰¹TIClのSeverity score(初期像)とLVEFの間には相関係数 $r=-0.51$ の弱い相関しか認めなかったが、¹²³I-BMIPP(初期像)のSeverity scoreとLVEFの間には $r=-0.88$ と良好な相関を認めた(Fig. 8)。

次に左室局所壁運動と²⁰¹TICl、¹²³I-BMIPPの

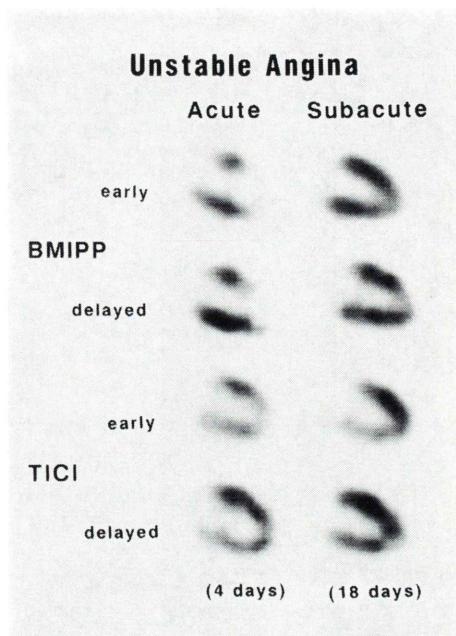


Fig. 7 Long axial SPECT images with ¹²³I-BMIPP and ²⁰¹TICl of a patient (Case 20) with unstable angina. He underwent successful ICT (intra-coronary thrombolysis). In the acute phase, ¹²³I-BMIPP revealed a severe defect in the antero-apical wall where ²⁰¹TICl indicated reversible hypoperfusion. In the subacute phase, ¹²³I-BMIPP demonstrated remarkable recovery in uptake and ²⁰¹TICl showed increased uptake.

Defect scoreを比較した。対象は左室造影が心筋シンチグラフィ撮像と同時期に施行されたべ19例である。左室造影における壁の区分は、第1斜位像を5分画、第2斜位像を2分画の計7分画に区分するAHA基準に準じた。同様に²⁰¹TICl、¹²³I-BMIPP心筋像においても、心筋垂直面長軸断層像を5分画、短軸面断層像を2分画に区分して左室造影に準じて評価した。左室壁運動の程度の判定は、正常を4、mild hypokinesisを3、severe hypokinesisを2、akinesis～dyskinesisを1として判定した。Defect scoreもこれに準じ、uptake正常を4、uptake軽度低下を3、高度低下を2、uptakeなしを1として判定した。この結果を

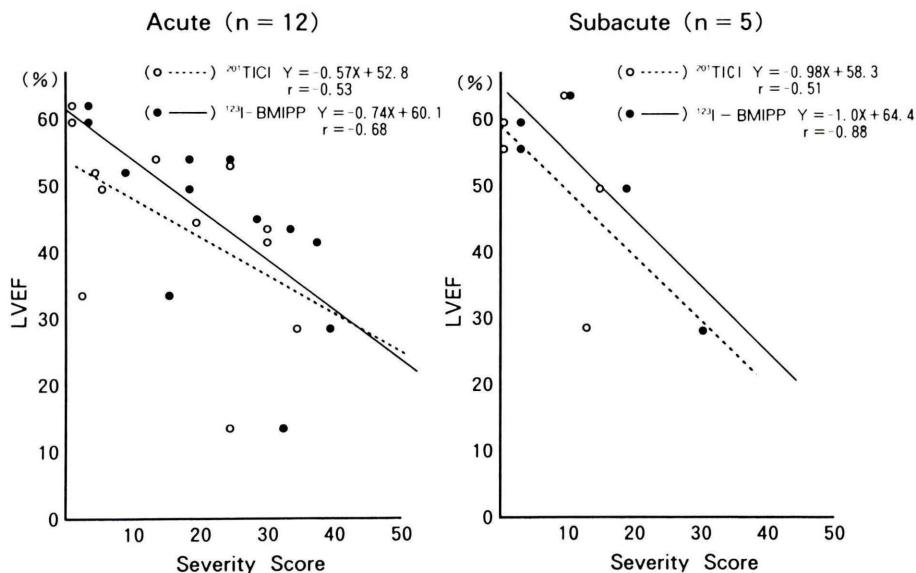


Fig. 8 Relationships between left ventricular ejection fraction (LVEF) and severity scores of $^{123}\text{I}-\text{BMIPP}$ and $^{201}\text{TlCl}$ images. Abbreviations are the same as in Fig. 2.

Table 2 Comparison of left ventricular wall motion with defect scores of $^{123}\text{I}-\text{BMIPP}$ and $^{201}\text{TlCl}$

| | | (LVG) Wall Motion Score | | | | | | (BMV) Wall Motion Score | | | | | |
|-------------------|-------|----------------------------|----|----|----|-------|-------------------|----------------------------|----|----|----|----|-------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | Total | | | 1 | 2 | 3 | 4 | Total |
| Defect Score (TI) | 1 | 13 | 7 | 0 | 0 | 20 | Defect Score (BM) | 1 | 23 | 12 | 0 | 0 | 35 |
| | 2 | 11 | 4 | 4 | 0 | 19 | | 2 | 6 | 6 | 8 | 1 | 21 |
| | 3 | 5 | 7 | 10 | 4 | 26 | | 3 | 0 | 2 | 11 | 3 | 16 |
| | 4 | 1 | 3 | 17 | 47 | 68 | | 4 | 1 | 1 | 12 | 47 | 61 |
| | Total | 30 | 21 | 31 | 51 | 133 | | Total | 30 | 21 | 31 | 51 | 133 |

The Arabic numerals shows the number of segments.

Segments showing a marked discrepancy between the wall motion score and the defect score are demarcated by a thick line.

Table 2 に示す(各枠内の数字は分画数を示す)。
 $^{201}\text{TlCl}$ の Defect score は $^{123}\text{I}-\text{BMIPP}$ の Defect score に比較し全体に高値を示す分画が多く、欠損が小さい傾向を示した。 $^{201}\text{TlCl}$ の Defect score は左室造影の wall motion score とほぼ一致したが、wall motion score が低いにもかかわらず Defect score が高い分画も比較的多く存在した。一方、 $^{123}\text{I}-\text{BMIPP}$ の Defect score と左室造影に

よる wall motion score はよく一致し、 $^{201}\text{TlCl}$ で見られたような不一致は非常に少なかった。以上より、局所壁運動と $^{123}\text{I}-\text{BMIPP}$ の取り込みはよく一致すると考えられた。

V. 考 察

心筋梗塞急性期・亜急性期のいずれにおいても、 $^{123}\text{I}-\text{BMIPP}$ の集積欠損は $^{201}\text{TlCl}$ の灌流欠損より

大きいものが多かった。特に急性期に冠動脈血行再建術を施行した群のうち、陳旧性心筋梗塞の既往がなく、早期に血行再建術が施行され梗塞サイズも小さく留まった症例 1~5 の 5 例では、²⁰¹TlCl の欠損像は軽く、¹²³I-BMIPP の集積欠損との間に著明な差を認めた。したがって、¹²³I-BMIPP は血行再建術による灌流の改善にもかかわらず、脂肪酸代謝の低下が続いていることを反映していると考えられた。一方、血行再建術の施行が遅れ中等度および大梗塞をおこした症例 6 および 9、自然再開通があったが中等度以上の梗塞をおこした症例 8、血行再建術後に再 ST 上昇があり後日の冠動脈造影で閉塞が認められた症例 7、陳旧性心筋梗塞のある症例 10においては²⁰¹TlCl と¹²³I-BMIPP の間に差はなかった。しかし、血行再建ができなかった症例においても、²⁰¹TlCl より¹²³I-BMIPP の方がより大きな欠損を示すことがあり、側副血行路による血流の供給が関与するか、あるいは心筋の代謝は梗塞周辺部においても低下するかの何らかの機序が働いていると考えられた^{19,20}。亜急性期においては、²⁰¹TlCl と¹²³I-BMIPP の集積の差は急性期ほど著明ではなくなるが、一部の症例ではなお著明な差が存在し stunned myocardium の状態が引き続き存在している可能性も示唆された。これらについては慢性期の follow up が今後必要であろう。急性期と亜急性期に 2 回検査を行った 7 例では、血行再建術後に ST の再上昇があった症例 7、血行再建術を施行しなかった症例 12、自然再開通ながら中等度以上の梗塞をおこした症例 8 を除く 4 例において、¹²³I-BMIPP の Severity score は亜急性期に著明に改善し、²⁰¹TlCl の灌流状態に近くなつた。すなわち、急性期早期に冠動脈血行再建術が成功し比較的軽い梗塞に留まった場合、²⁰¹TlCl は心筋灌流改善を反映して灌流の異常は軽度であるが、¹²³I-BMIPP は代謝の異常を反映して著明な欠損像を呈する。しかし約 1 か月後には代謝も改善して²⁰¹TlCl の欠損の程度と近くなると考えられた。このパターンは心筋梗塞の stunned myocardium のみならず、不安定狭心症の hibernating myocardium の部位では欠損を呈することが示さ

dium でも認められた。

¹²³I-BMIPP 心筋像の初期像と晩期像はほとんど変化しなかつたが、Severity score が 4 以上変化したものが 7 例存在した。このうち 5 例は score が大きくなり見かけ上 washout したものであった(症例 3', 5, 13, 15, 19)。これらの症例は心筋梗塞急性期・亜急性期、不安定狭心症例と様々で疾患に特異性はなくその原因は不明であった。肥大型心筋症の肥厚部も¹²³I-BMIPP の washout が速い傾向があり、何らかの心筋障害の存在を示す可能性もある²¹。

一方²⁰¹TlCl 心筋像では初期像と晩期像で Severity score が変化するものは比較的多く、score が 4 以上変化したものが 11 例存在した。このうち Fill in を示したのは 6 例でこのうち 3 例が不安定狭心症例で、3 例が急性心筋梗塞であった。逆に washout を示した 5 例はすべて急性心筋梗塞であった。不安定狭心症には washout するものではなく、²⁰¹TlCl の Fill in は安静時虚血を示すと考えられたが、¹²³I-BMIPP の Severity score はほとんど²⁰¹TlCl よりも大きく、これらの症例で脂肪酸代謝は低下していると考えられた。亜急性心筋梗塞では²⁰¹TlCl の Severity score が 4 以上変化するものはなかった。急性心筋梗塞では washout するものが多かったが、一部残存狭窄の強いものを中心に Fill in を示すものが存在した。

左室機能との対比では、LVEF と¹²³I-BMIPP の Severity score との相関は LVEF と²⁰¹TlCl の Severity score との相関よりも良好であり、¹²³I-BMIPP は左室機能をよりよく反映した。また局所壁運動と Severity score の対比においても、¹²³I-BMIPP では非常によく一致したが、²⁰¹TlCl では心筋灌流が良好であるのに壁運動が低下している segment の存在が目立つた。これらの心筋灌流と壁運動が不一致を示す segment はほとんど症例 2, 5, 8 および 16 の急性期の²⁰¹TlCl 心筋像のもので stunned myocardium の segment を示していた。以上のことから¹²³I-BMIPP は²⁰¹TlCl よりも左室壁運動とよく相関し、stunned, hibernating myocardium の部位では欠損を呈することが示さ

れた。これは脂肪酸代謝が低下している部位ではエネルギー産生が十分ではなく、壁運動に費やすエネルギーが不足するためと考えられた。

今回の第2相および3相臨床試験に先立って施行された健常人6名を対象とした第1相臨床試験において、¹²³I-BMIPPは投与後速やかに心筋に集積し、1.5時間の時点で $5.4 \pm 0.6\%$ が心筋に集積しており、心筋からのclearanceは緩徐であった。心筋像は²⁰¹TlClに比べエネルギーが高いため鮮明で、また安全性にも問題はなかった⁸⁾。

今回の治験においても、自覚症状、臨床検査所見とも特に異常は認められず、本剤の安全性には問題はなかった。

β 位にmethyl基のついた側鎖脂肪酸の心筋集積の機序と心筋内での代謝については、¹⁴C-palmitateと¹⁴C- β -methyl analogueの対比実験から、 β -methyl analogueは脂肪酸代謝を反映した心筋集積を示し、おもにトリグリセライドプールに蓄積すると報告されている^{1,15)}。虚血が存在するとATPが枯済しているためにBMIPPがトリグリセライドプールに取り込まれる形であるAcyl CoAへの合成が進まず、心筋内貯留も阻害され集積欠損という形で示される。したがってBMIPPは細胞内のATP濃度を反映した集積を示すと報告されている¹⁶⁾。

また虚血性心疾患の作成モデルにおいて、冠動脈閉塞モデルでは¹²³I-BMIPPと²⁰¹TlClは同等な欠損像を示したが、再開通モデルではBMIPPの方が²⁰¹TlClより良好な集積を示し、心筋のviabilityを捉えることができると報告されている¹⁵⁾。また臨床例の検討において、¹²³I-BMIPPと²⁰¹TlClの欠損像は前者>後者、前者=後者、前者<後者の3通りのパターンがあり、冠動脈側副血行路の発達具合、残存狭窄および血行再建術の有無によって変化するという報告もある¹⁸⁾。著者らの今回の検討では、急性期の撮像といっても梗塞発症後平均6~7日であり、この時期では全般に¹²³I-BMIPPは²⁰¹TlClより大きな欠損を示した。西村らの実験的な報告のごとく、発症後数時間の時点では心筋内ATP含量その他に異なっ

た状況が存在し、BMIPPの取り込み、貯留も違ったパターンを示す可能性も十分に存在する。したがって心筋の脂肪酸代謝の梗塞発症からの経時的な検討と組織中のATP濃度、トリグリセライドの細胞内貯蔵量などを比較していくことが今後必要であろう。

いずれにしてもこれまでの検討から¹²³I-BMIPPは脂肪酸代謝そのものを反映する薬剤であり、今後きわめて有用な役割を担っていくと予想される。

VI. 結語

1) ¹²³I-BMIPP、²⁰¹TlCl心筋シンチグラフィを急性期および亜急性期の虚血性心疾患31例において施行した。

2) 心筋梗塞急性期・亜急性期においては、²⁰¹TlClより¹²³I-BMIPPは広範囲かつ程度の強い欠損像を呈した。特に冠動脈血行再建術を施行し梗塞サイズを小さくおさえられた症例では明瞭で、亜急性期になると¹²³I-BMIPPの欠損像は縮小、軽減する傾向にあった。

3) 左室機能・局所壁運動との相関は²⁰¹TlClより¹²³I-BMIPPで強く、局所壁運動と脂肪酸代謝はよく一致することが示唆された。したがって²⁰¹TlClで心筋灌流は保たれているが局所壁運動が低下し¹²³I-BMIPPの取り込みが低下している部位ではstunnedまたはhibernating myocardiumを示していると考えられた。これは脂肪酸代謝が低下しておりエネルギー産生が十分でない部分は壁運動も十分行えないことを反映していると考えられた。

文獻

- Elmaleh DR, Livni E, Levy S, et al: Comparison of ¹¹C and ¹⁴C-labeled fatty acids and their β -methyl analogs. Int J Nucl Med Bio **10**: 181-187, 1983
- Knapp FF Jr, Ambrose KR, Goodman MM: New radioiodinated methyl-branched fatty acids for cardiac studies. Eur J Nucl Med **12**: S39-S44, 1986
- Robert D, Kurt K, Hans F, et al: The use of ¹²³I-labeled heptadecanoic acid (HDA) as metabolic tracer: preliminary report. Eur J Nucl Med **9**: 81-82, 1984
- Robert DO, David E, Gerald S, et al: Myocardial

- kinetics of ¹²³I-labeled-16-hexadecanoic acid. Eur J Nucl Med **8**: 211–217, 1983
- 5) Charlotte AO, Lawrence EB, Donald MW, et al: Radiochemistry and radiopharmaceuticals. J Nucl Med **22**: 613–618, 1981
- 6) Shelbert 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
- 7) 玉木長良, 米倉義晴, 間賀田泰寛, 他: 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—. 核医学 **27**: 313–321, 1990
- 8) 鳥塚莞爾, 米倉義晴, 西村恒彦, 他: 心筋脂肪酸代謝イメージング剤 β -メチル-p-(¹²³I)-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 **28**: 681–690, 1991
- 9) Kurata C, Kobayashi A, Yamazaki N: Dual Tracer autoradiographic study with tellurium-201 and radio-iodinated fatty acid in cardiomyopathic hamsters. J Nucl Med **30**: 80–87, 1989
- 10) Yonekura Y, Brill AB, Som P, et al: Regional myocardial substrate uptake in hypertensive rats: A quantitative autoradiographic measurement. Science **227**: 1494–1496, 1985
- 11) Yamamoto K, Som P, Brill AB, et al: Dual tracer autoradiographic study of β -methyl-($1\text{-}^{14}\text{C}$)heptadecanoic acid and 15-p-(¹³¹I)Iodophenyl- β -methylpentadecanoic acid in normotensive and hypertensive rats. J Nucl Med **27**: 1178–1183, 1986
- 12) 佐合正義, 西村恒彦: 自然発症高血圧ラットを用いた肥大心における心筋血流, 代謝イメージング: オートラジオグラフィおよびピンホールイメージングによる経時的検討. 核医学 **26**: 855–863, 1989
- 13) 西村恒彦, 佐合正義: 心筋ハムスター(Bio 14.6)におけるヨード脂肪酸およびタリウム心筋内分布の対比. 核医学 **26**: 897–900, 1989
- 14) 緒方雅彦: ¹²⁵I-BMIPP による心筋ミトコンドリア機能評価—アドリアマイシン心筋障害ラットを用いて—. 核医学 **26**: 69–76, 1989
- 15) Nishimura T, Sago M, Kihara K, et al: Fatty acid myocardial imaging using ¹²³I- β -methyl-iodophenyl pentadecanoic acid (BMIPP): comparison of myocardial perfusion and fatty acid utilization in canine myocardial infarction (Occlusion and reperfusion) model. Eur J Nucl Med **15**: 341–345, 1989
- 16) Fujibayashi Y, Yonekura Y, Takemura Y, et al: Myocardial accumulation of iodinated beta-methyl-branched fatty acid analogue, iodine-125-15-(p-iodophenyl)-3-(R,S)-methylpentadecanoic acid (BMIPP), in relation to ATP concentration. J Nucl Med **31**: 1818–1822, 1990
- 17) 岡 尚嗣: ²⁰¹Tl 及び ¹²³I による 2 核種同時収集 SPECT 画像の基礎的検討. 核医学技術 **12**: 掲載予定
- 18) Strauss HW, Yasuda T, Gold HK, et al: Potential role of combined fatty acid and thallium imaging in patients with myocardial ischemia and infarction. J Nucl Med **28**: 632, 1987
- 19) Homans DC, Asinger R, Elisperger KJ, et al: Regional function at the lateral border of ischemic myocardium. Circulation **71**: 1038–1047, 1985
- 20) Feiring AJ, Johnson MR, Kioschos JM, et al: The importance of the determination of the myocardial area at risk in the evaluation of the outcome of acute myocardial infarction in patients. Circulation **75**: 980–987, 1987
- 21) 下永田剛, 西村恒彦, 植原敏勇, 他: ¹²³I-BMIPP による肥大型心筋症における心筋 viability の評価. 心臓: 投稿中

Summary

Diagnostic Utility of Myocardial Imaging Using ^{123}I -Labeled Beta-Methyl-Iodophenyl Pentadecanoic Acid in Ischemic Heart Disease

Toshiisa UEHARA*, Tsunehiko NISHIMURA*, Shin-ichiro KUMITA*,
Tsuyoshi SHIMONAGATA*, Kohei HAYASHIDA*, Hisashi OKA*,
Katsumi SAITO**, Hiroshi NONOGI** and Kazuo HAZE**

**Department of Radiology, **Department of Cardiology, National Cardiovascular Center*

We evaluated the myocardial metabolism in the acute and subacute phases of myocardial infarction or unstable angina using ^{123}I -labeled beta-methyl-iodophenyl pentadecanoic acid (BMIPP). We then compared those findings with (1) myocardial perfusion images obtained with $^{201}\text{TlCl}$ and (2) the regional and global left ventricular function determined by left ventriculography. Thirty-one patients were examined, consisting of 16 with acute myocardial infarction (6.8 ± 2.6 days after onset), 8 with subacute myocardial infarction (35 ± 3.0 days after onset) and 7 with unstable angina. The BMIPP images showed a larger uptake-defect than $^{201}\text{TlCl}$ images in the patients in the acute or subacute phase of myocardial infarction. This finding was especially remarkable in the acute phase after successful coronary revascularization therapy.

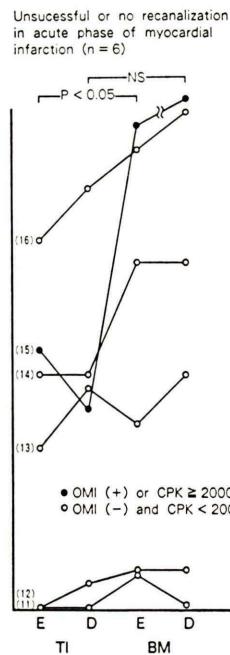
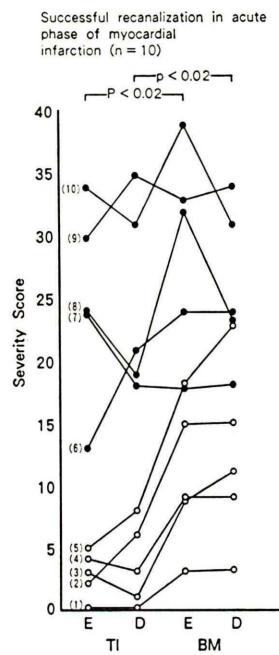
Moreover, in such cases, the myocardial BMIPP uptake improved to the same degree as $^{201}\text{TlCl}$ one month later. The decrease in myocardial uptake of BMIPP agreed well with the decrease in regional wall motion in the acute and subacute phases of myocardial infarction. In contrast, the myocardial perfusion of $^{201}\text{TlCl}$ did not always agree with the regional wall motion in stunned or hibernating myocardium, where BMIPP showed an uptake-defect in the acute phase but improved in the subacute phase. Thus, BMIPP is surmised to be able to depict fatty acid metabolism in *in vivo* myocardial imaging.

Key words: ^{123}I -BMIPP, Myocardial imaging, Ischemic heart disease, Stunned myocardium, acute myocardial infarction.

正誤表

核医学 29 卷 3 号 Tl^{123}I -BMIPP (β -methyl iodophenyl pentadecanoic acid) による虚血性心疾患の診断』植原敏勇論文中, Fig. 2 (349 頁) に誤りがありました。お詫びして訂正いたします。

誤



正

