

## 《原 著》

# 虚血性心疾患における安静時 $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋シンチグラフィの意義： $^{201}\text{Tl}$ -運動負荷心筋シンチグラフィとの比較検討

滝 淳一\* 中嶋 憲一\* 松成 一朗\* 分校 久志\*\*  
 高田 重男\*\*\* 村守 朗\* 利波 紀久\* 久田 欣一\*

**要旨** 虚血性心疾患を対象として安静時  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 像と運動負荷  $^{201}\text{Tl}$  心筋シンチグラフィならびに左室造影による壁運動障害の程度を比較検討した。虚血性心疾患 31 例を対象とし 1 週間以内に、安静時  $^{123}\text{I}$ -BMIPP SPECT と運動負荷一再静注  $^{201}\text{Tl}$  SPECT を施行した。 $^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィで虚血と判定された 159 領域では BMIPP と再静注  $^{201}\text{Tl}$  の集積を比較すると、64 区域では両者が同等であり、76 区域では BMIPP の集積がより低下し、19 区域では逆であった。一方  $^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィで再分布のない集積低下部 53 区域では、41 区域で BMIPP と再静注  $^{201}\text{Tl}$  の集積は同等であり 3 区域で BMIPP がより低下し、9 区域では  $^{201}\text{Tl}$  がより低下していた ( $p < 0.001$ )。虚血領域で BMIPP の集積低下が  $^{201}\text{Tl}$  再静注時集積低下より強い領域とそうでない領域で壁運動を比較すると、BMIPP の集積低下の強い部位では 54 区域中 32 区域 (59%) で壁運動が高度に低下していたが、BMIPP の集積低下が  $^{201}\text{Tl}$  のそれと同等か軽度である場合は 75 区域中 21 区域 (28%) で高度に低下しているに過ぎなかった ( $p < 0.005$ )。以上より虚血領域では安静時 BMIPP の集積は安静時血流に近いと考えられる再静注  $^{201}\text{Tl}$  より有意に集積が低い場合が多く、かつそのような領域では壁運動障害が高度であり、BMIPP を用いることにより心筋障害の程度をより詳細に検討できると考えられた。

(核医学 32: 353-358, 1995)

## I. はじめに

安静時健常心筋において心筋はその必要なエネルギーの約 7 割以上を脂肪酸代謝から供給されている<sup>1~3)</sup>。したがって心筋エネルギー代謝の評価には脂肪酸代謝を知ることが重要である。最近心筋の脂肪酸摂取の評価を可能にした  $^{123}\text{I}$ -15-(p-iodophenyl)-3(R,S)-methyl-pentadecanoic acid

(BMIPP) がルーチン検査として使用できるようになった<sup>4~9)</sup>。BMIPP は  $\beta$  酸化を阻止するためにメチル基が側鎖に配されており、そのため心筋に長くとどまり SPECT に好都合な放射性医薬品である<sup>10~12)</sup>。

虚血性心疾患においては安静時  $^{123}\text{I}$ -BMIPP と安静時  $^{201}\text{Tl}$  の集積の解離がしばしば認められることが報告されている<sup>9)</sup>。本研究ではそれが如何なる意味を持つかについて、同時期に施行した安静時  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 像と  $^{201}\text{Tl}$  運動負荷心筋シンチグラフィの所見ならびに左室造影での壁運動との比較検討を行った。

## II. 対 象

虚血性心疾患を疑われシンチグラフィが施行

\* 金沢大学医学部核医学科

\*\* 同 医療情報部

\*\*\* 同 第一内科

受付：6 年 11 月 28 日

最終稿受付：7 年 1 月 23 日

別刷請求先：金沢市宝町 13-1 (〒920)

金沢大学医学部核医学科

滝 淳一

され、かつ冠動脈造影において有意狭窄が認められた31例(男性26例、女性5例、平均年齢57±9歳)を対象とした。罹患冠動脈病変数の内訳は1枝病変17例、2枝病変9例、3枝病変5例であった。陳旧性心筋梗塞を14例に認めた。また23例において左室造影を施行し壁運動評価に用いた。

### III. 方 法

#### <sup>123</sup>I-BMIPP 心筋シンチグラフィ

安静時に111 MBqを肘静脈よりボーラス投与し20分後よりSPECTを施行した。SPECT装置は低エネルギー高分解能コリメータを装着した3検出器型SPECT装置(GCA-9300A、東芝)を使用し、360度60方向より一方向あたり30秒ずつデータ収集した。

**Table 1** Relationship of <sup>123</sup>I-BMIPP and <sup>201</sup>Tl defect scores at exercise in all myocardial segments

BMIPP defect score	<sup>201</sup> Tl defect score at exercise					Total
	0	1	2	3	4	
0	335	21	30	4	—	390
1	12	23	27	4	—	66
2	—	7	44	10	1	62
3	—	—	6	29	4	39
4	—	—	—	—	1	1
Total	347	51	107	47	6	558

p<0.001

Defect score 0=normal; 1=mildly reduced; 2=moderately reduced; 3=severely reduced; 4=defect

**Table 2** Relationship of <sup>123</sup>I-BMIPP and <sup>201</sup>Tl defect scores at reinjection in all myocardial segments

BMIPP defect score	<sup>201</sup> Tl defect score at reinjection					Total
	0	1	2	3	4	
0	371	18	1	—	—	390
1	31	29	6	—	—	66
2	13	22	26	1	—	62
3	2	2	21	12	2	39
4	—	—	—	—	1	1
Total	417	71	54	13	3	558

p<0.001

See Table 1 for abbreviations.

#### <sup>201</sup>Tl 運動負荷心筋シンチグラフィ

<sup>123</sup>I-BMIPP 心筋シンチグラフィの1週間以内に、<sup>201</sup>Tl 運動負荷心筋シンチグラフィを目的として仰臥位自転車エルゴメータにて多段階漸増負荷を施行した。負荷は25Wより開始し、2分毎25Wずつ増加させ最大運動負荷時<sup>201</sup>Tlを74MBq投与し1分間運動を持続させた後終了した。運動負荷終了の目安は胸痛、心電図上の0.2mV以上のST低下、下肢の疲労、重篤な不整脈の出現とした。負荷終了後すみやかにSPECTを施行した。3時間後に<sup>201</sup>Tl 37MBqを再静注後に再度SPECTを施行した。データ収集はBMIPPと同様に360度60方向より一方向あたり30秒ずつ行った。

**Table 3** Relationship of <sup>123</sup>I-BMIPP and <sup>201</sup>Tl defect scores at reinjection in the segments with reversible <sup>201</sup>Tl defects

BMIPP defect score	<sup>201</sup> Tl defect score at reinjection					Total
	0	1	2	3	4	
0	37	17	1	—	—	55
1	19	17	1	—	—	37
2	13	21	9	—	—	43
3	2	2	19	1	—	24
4	—	—	—	—	—	0
Total	71	57	30	1	0	159

p<0.001

See Table 1 for abbreviations.

**Table 4** Relationship of <sup>123</sup>I-BMIPP and <sup>201</sup>Tl defect scores at reinjection in the segments with non-reversible <sup>201</sup>Tl defects

BMIPP defect score	<sup>201</sup> Tl defect score at reinjection					Total
	0	1	2	3	4	
0	—	1	—	—	—	1
1	—	12	5	—	—	17
2	—	1	17	1	—	19
3	—	—	2	11	2	15
4	—	—	—	—	1	1
Total	0	14	24	12	3	53

p=ns

See Table 1 for abbreviations.

### データ解析

各心筋領域を心基部、心尖部寄りの短軸断層像でそれぞれ8分割、垂直長軸断層像で心尖部を2分割の計18領域に分けて集積を検討した。BMIPP、<sup>201</sup>Tlとともにdefect scoreを視覚的にそれぞれ以下のごとく5段階に分類した。すなわち0=正常、1=軽度低下、2=中等度低下、3=高度低下、4=完全欠損とした。このdefect scoreに基づき、<sup>201</sup>Tlシンチグラフィで負荷時、再静注時ともに0のものを正常、運動負荷時defect scoreが1以上で再静注にて一段階以上のfill-inを示した区域を虚血領域、fill-inを示さない集積低下部位を梗塞領域と定義し分類した。<sup>201</sup>Tl負荷時像は負荷時血流像とし、<sup>201</sup>Tl再静注像を安静時血流像とみなし安静時BMIPP像と比較した。

**壁運動評価** 同時期に施行した左室造影の右前斜位30度、左前斜位60度のシネ表示にて視覚的にnormal, mild hypokinesis, severe hypokinesis, akinesis, dyskinesisに分類した。

**統計処理** 各SPECTの集積度の検査間の比較にはMcNemarのsymmetry test、出現率の比較には $\chi^2$ 検定を用いた。p<0.05を有意とした。

### IV. 結 果

運動負荷時の<sup>201</sup>TlとBMIPPのdefect scoreを比較するとTable1のごとく<sup>201</sup>Tlのほうが集積低下が強いことが示された(p<0.001)。一方再静注時の<sup>201</sup>TlとBMIPPのdefect scoreを比較するとBMIPPの方が集積低下が強いことが示された(Table2)(p<0.001)。

<sup>201</sup>Tl運動負荷心筋シンチグラフィで虚血領域と判定された領域ではTable3に示すごとく<sup>201</sup>Tl再静注像に比較してBMIPPの集積低下が強いことが示された(p<0.001)。一方梗塞領域ではTable4のごとく<sup>201</sup>Tl再静注像とBMIPPの集積低下は同等であった(p=ns)。

これより<sup>201</sup>Tl運動負荷心筋シンチグラフィで虚血領域、梗塞領域と分類されたそれぞれの心筋領域での再静注時の<sup>201</sup>Tl(安静時の血流の代用として考えて)とBMIPPの集積低下の比較をTable

**Table 5** Relationship between <sup>123</sup>I-BMIPP and reinjection <sup>201</sup>Tl uptake in the segments with and without ischemia

Defect score	Ischemic defects	Non-ischemic defects	Total
BMIPP<Tl	19 (12%)	9 (17%)	8
BMIPP=Tl	64 (40%)	41 (77%)	105
BMIPP>Tl	76 (48%)	3 (6%)	79
Total	159 (100%)	53 (100%)	212

p<0.001

**Table 6** Relationship between wall motion and uptakes of <sup>123</sup>I-BMIPP and reinjection <sup>201</sup>Tl in the segments with ischemic defects

Defect score	Wall motion		Total
	Normal-mild hypokinesis	Severe hypo-dyskinesis	
<b>BMIPP</b>			
0	39 (72%)	15 (28%)	54
1	19 (68%)	9 (32%)	28
2	16 (59%)	11 (41%)	27
3	2 (10%)	18 (90%)	20
<b>Reinjection <sup>201</sup>Tl</b>			
0	37 (64%)	21 (36%)	58
1	32 (73%)	12 (27%)	44
2	7 (27%)	19 (73%)	26
3	0	1	1
Total	76	53	129

にまとめた。その結果159虚血領域中76区域で<sup>201</sup>Tlに比べBMIPPの集積が低く、19区域では<sup>201</sup>Tlが低く、64区域では同等であった。一方53梗塞領域では3区域でBMIPPが低く、9区域で<sup>201</sup>Tlが低く、41区域では同等であった。これよりBMIPPの<sup>201</sup>Tlに対するより高度の集積低下は有意に虚血領域に多いことが示された(p<0.001)。

心臓カテーテル検査が施行された23症例において虚血領域でBMIPPと再静注<sup>201</sup>Tlのdefect scoreと壁運動の関係をTable6に示した。いずれも集積低下が強くなるにしたがって壁運動が低下している。BMIPPの集積低下が<sup>201</sup>Tl再静注時集積低下より強い領域とそうでない領域で壁運動を比較すると、BMIPPの集積低下の強い部位すな

**Table 7**  $^{123}\text{I}$ -BMIPP and reinjection  $^{201}\text{Tl}$  finding in relation to wall motion in the segments with ischemic defects

Defect score	Wall motion		Total
	Normal-mild hypokinesis	Severe hypo-dyskinesis	
BMIPP $\leq \text{Tl}$	54	21	75
BMIPP $> \text{Tl}$	22	32	54
Total	76	53	129

$p < 0.005$



**Fig. 1** Exercise-reinjection Tl short axis images and BMIPP images from a 59-year-old male patients with angina pectoris. Stress Tl image (Tl-Ex) showed severe perfusion defect in inferior wall and reinjection image 3 hour after stress (Tl-Re) demonstrated significant fill-in, suggesting ischemia. BMIPP image showed more severe defect in inferior wall than Tl reinjection image, suggesting impaired fatty acid utilization in ischemic area than expected by resting perfusion.

わち defect score が大きい領域では 54 区域中 32 区域 (59%) で壁運動が高度に低下していた。一方 BMIPP の集積低下が  $^{201}\text{Tl}$  のそれと同等か軽度である場合は 75 区域中 21 区域 (28%) で高度に低下しているに過ぎなかった (Table 7,  $p < 0.005$ )。

**症例** Fig. 1 に 59 歳男性、3 枝病変の狭心症例を示す。運動負荷時下側壁の高度低下を示している。 $^{201}\text{Tl}$  再静注にて同部には有意の fill-in を認め運動負荷により誘発された虚血心筋の存在が示された。別の日に施行された安静時 BMIPP 像では下側壁で  $^{201}\text{Tl}$  再静注像に比べ集積低下が高度で

あった。 $^{201}\text{Tl}$  再静注像を安静時血流と考えると、この虚血誘発部位では安静時において血流に比べ脂肪酸の摂取の低下があることを示唆する所見と考えられた。

## V. 考 案

今回の検討により運動負荷により虚血が誘発された部位に安静時 BMIPP の摂取の低下が再静注像に比較してより強くみられる場合が約半数に存在し、しかもそのような BMIPP の摂取の低下がみられる部位の壁運動がより低下していることが示された。これはおそらく心筋が日常生活で繰り返し虚血にさらされた結果、脂肪酸代謝になんらかの変化が起こり BMIPP の摂取が虚血の誘発されていない安静時でも低下し、心筋代謝の障害によって機能低下を生じている可能性と、軽度の血流低下が恒常的に存在し安静時でも虚血状態にあるために代謝の変化をきたしている可能性が考えられる<sup>13)</sup>。PET を用いた検討でも BMIPP の集積が Tl のそれに比べ低い領域では FDG の集積増加があることよりエネルギー基質が脂肪酸からグルコースへ変化していると考えられる<sup>14)</sup>。従来の報告では壁運動低下部で  $^{201}\text{Tl}$  負荷心筋シンチグラフィにて再分布、fill-in のある部位は再灌流療法にて壁運動が改善することが知られており<sup>15,16)</sup>、壁運動改善を示す心筋を hibernating myocardium と呼んでいる<sup>17,18)</sup>。今回の検討では  $^{201}\text{Tl}$  負荷心筋シンチグラフィにて fill-in を示し、かつ BMIPP と再静注  $^{201}\text{Tl}$  にて解離がある部分で壁運動障害がより高度であり、このような領域ではある程度 hibernation の関与が疑われ、血流に対して相対的に BMIPP の摂取が低下しており、脂肪酸の摂取あるいは利用の低下が起こっている可能性が考えられる。しかしながら今回の検討では再灌流療法により壁運動の改善を直接証明しておらず今後の検討が必要と考えられる。もう一つの可能性として繰り返す虚血による stunning の関与も考えられる。それがどの程度関連しているかは不明であるが、どちらか一方のみが関与しているのではなく、両者がともに複雑に関与している可能性も考

えられ、今後の課題として検討を要するものと思われる。

臨床的な意義としては、運動負荷により虚血が誘発された部位に対して、BMIPP と再静注<sup>201</sup>Tl の集積の解離をみるとことによりその心筋障害の重症度を評価できる可能性がある<sup>9,14)</sup>。すなわち負荷心筋シンチグラフィでは同等の虚血にみえても再静注<sup>201</sup>Tl の集積より BMIPP の集積低下がより強い部位では血流に比べ脂肪酸摂取の低下が強く、また壁運動の障害がより強いことより、さらに詳細な心筋障害度の評価が可能となるように思える。また高齢者など、負荷心筋シンチグラフィが施行困難な患者では、安静心筋血流シンチグラフィに BMIPP を追加することで、ある程度の虚血領域を検出できると考えられる。すなわち Table 5 の見方を変えると、再静注<sup>201</sup>Tl の集積より BMIPP の集積低下がより強い 79 区域ではそのほとんどの 76 区域で運動負荷により誘発された虚血の存在が示されているからである。

本研究では<sup>201</sup>Tl 運動負荷心筋シンチグラフィで再静注像を安静時像の代用として用いた。本来ならば<sup>201</sup>Tl 安静時心筋シンチグラフィと BMIPP を比較しなければならない。しかしながら再静注像が負荷後 3 時間の再分布像と安静時像の足し合わせであることを考えると、安静時像よりも再静注像が<sup>201</sup>Tl の集積を過大評価するものではなく、安静時像と同等か僅かに安静時像よりも集積が過小評価されていると考えられる。したがって安静時像を用いたとしても今回と同様に BMIPP の集積は安静時像よりも低下していたという結果に変わりはないものと考えられた。

## VI. 結論

以上より虚血領域では高頻度に、安静時において血流に比べ脂肪酸摂取が障害されており、かつそのような領域では壁運動障害が強いことが示された。このことより虚血誘発部位で<sup>123</sup>I-BMIPP の集積が低下している心筋では、安静時よりすでに脂肪酸代謝がなんらかの変化あるいは障害を受けている可能性が示唆される。したがって運動負荷

<sup>201</sup>Tl 心筋シンチグラフィと BMIPP 心筋シンチグラフィを併用することにより虚血領域の心筋障害の重症度を判定できる可能性があり、今後さらなる検討が望まれる。

## 文 献

- Opie LH: Metabolism of the heart in health and disease: Part I. Am Heart J 76: 685–698, 1968
- Opie LH: Metabolism of the heart in health and disease: Part II. Am Heart J 77: 100–122, 1969
- Neely JR, Rovetto MJ, Oram JF: Myocardial utilization of carbohydrate and lipids. Prog Cardiovasc Dis 15: 685–698, 1972
- Kurata C, Tawarabara K, Taguchi T, Aoshima S, Kobayashi A, Yamazaki N, et al: Myocardial emission computed tomography with iodine-123-labeled beta-methyl-branched fatty acid in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Nucl Med 33: 6–13, 1992
- Taki J, Nakajima K, Bunko H, Shimizu M, Taniguchi M, Hisada K: <sup>123</sup>I-labelled BMIPP fatty acid myocardial scintigraphy in patients with hypertrophic cardiomyopathy: SPECT comparison with stress<sup>201</sup>Tl. Nucl Med Comm 14: 181–188, 1993
- Takeishi Y, Chiba J, Abe S, Tonooka I, Komatani A, Tomoike H: Heterogeneous myocardial distribution of iodine-123 15-(p-iodophenyl)-3-R,S-methylpentadecanoic acid (BMIPP) in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Eur J Nucl Med 19: 775–782, 1992
- Nishimura T, Sago M, Kihara K, Oka H, Shimonagata T, Kataebuchi T, et al: Fatty acid myocardial imaging using <sup>123</sup>I-β-methyl-iodophenyl pentadecanoic acid (BMIPP): comparison of myocardial perfusion and fatty acid uptake in canine myocardial infarction (Occlusion and reperfusion model). Eur J Nucl Med 15: 341–345, 1989
- Saito T, Yasuda T, Gold HD, Leinbach R, Livini E, Elmaleh D, et al: Differentiation of regional perfusion and fatty acid uptake in zones of myocardial injury. Nucl Med Comm 12: 663–675, 1991
- Tamaki N, Kawamoto M, Yonekura Y, Fujibayashi Y, Takahashi N, Konishi J: Regional metabolic abnormality in relation to perfusion and wall motion in patients with myocardial infarction: Assessment with emission tomography using an iodinated branched fatty acid analog. J Nucl Med 33: 659–667, 1992
- Ambrose KR, Owen BA, Goodman MM, Knapp FF Jr: 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
- Knapp FF Jr, Ambrose KR, Goodman MM: New

- radioiodinated methyl-branched fatty acids for cardiac studies. Eur J Nucl Med **12**: S39–S44, 1986
- 12) Dudczak R, Schmoliner R, Angelberger P, Knapp FF, Goodman MM: Structurally modified fatty acids: Clinical potential as tracers of metabolism. Eur J Nucl Med **12**: S45–S48, 1986
- 13) Matsunari I, Saga T, Taki J, Akashi Y, Hirai J, Wakasugi T, et al: Kinetics of iodine-123-BMIPP in patients with prior myocardial infarction: assessment with dynamic rest and stress images compared with stress thallium-201 SPECT. J Nucl Med **35**: 1279–1285, 1994
- 14) Tamaki N, Kawamoto M, Yonekura Y, Fujibayashi Y, Magata Y, Torizuka T, et al: Assessment of Fatty Acid metabolism using I-123 branched fatty acid: comparison with positron emission tomography. Ann Nucl Med **7**: SII-41–SII-47, 1993
- 15) Kiat H, Berman DS, Maddahi J, Yang LD, Train KV, Rozanski A, et al: Late reversibility of tomographic myocardial thallium-201 defects: An accurate marker of myocardial viability. J Am Coll Cardiol **12**: 1456–1463, 1988
- 16) Ohtani H, Tamaki N, Yonekura Y, Mohiuddin IH, Hirata K, Ban T, et al: Value of thallium-201 reinjection after delayed SPECT imaging for predicting reversible ischemia after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol **66**: 394–399, 1990
- 17) Rahimtoola SH: A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. Circulation **72** (supple V): V-123–V-135, 1985
- 18) Rahimtoola SH: The hibernating myocardium. Am Heart J **117**: 211–221, 1989

## Summary

### Value of $^{123}\text{I}$ -BMIPP Scintigraphy in Patients with Ischemic Heart Disease: Comparison with Exercise $^{201}\text{Tl}$ SPECT

Junichi TAKI\*, Kenichi NAKAJIMA\*, Ichiro MATSUNARI\*, Hisashi BUNKO\*,  
Shigeo TAKADA\*\*, Akira MURAMORI\*, Norihisa TONAMI\* and Kinichi HISADA\*

\*Department of Nuclear Medicine, \*\*First Department of Internal Medicine,  
School of Medicine Kanazawa University

To evaluate  $^{123}\text{I}$  labeled beta-methyl-branched fatty acid (BMIPP) myocardial uptake at rest in the segment with and without stress induced ischemia in patients with coronary artery disease,  $^{123}\text{I}$ -beta-methyl-branched fatty acid myocardial scintigraphy was performed at rest and was compared with the findings of stress-reinjection  $^{201}\text{Tl}$  myocardial scintigraphy in 31 patients with coronary artery disease. In 159 ischemic myocardial segments, equally decreased uptake on both reinjection  $^{201}\text{Tl}$  and fatty acid images was observed in 64 segments, more severely decreased uptake of fatty acid in 76 segments, and more severely decreased uptake of reinjection thallium in 19 segments. On the other hand, in 53 non-reversible defects, each patterns was observed in 41, 3, and 9 segments respectively. When comparing the ischemic segments with more reduced uptake of fatty acid than reinjec-

tion thallium (Group 1) and the ischemic segments with equally or less reduced fatty acid uptake than reinjection thallium (Group 2), wall motion was more severely impaired in Group 1 than in Group 2 (severe hypo- to dyskinesis was present in 32 of 54 segments in group 1 and in 21 of 75 segments in group 2,  $p < 0.005$ ). In conclusion, in patients with coronary artery disease, resting fatty acid uptake was frequently more reduced than reinjection  $^{201}\text{Tl}$  in the segments with stress induced ischemia and wall motion was more impaired in these segments. BMIPP myocardial imaging may provide information on metabolic alterations at rest independent of perfusion abnormalities in patients with coronary artery disease.

**Key words:**  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{123}\text{I}$ -BMIPP, Coronary artery disease, Fatty acid metabolism.