

《原 著》

I型, II型 CD36 欠損症と ^{123}I -BMIPP 心筋無集積について

渡辺 賢一* 鳥羽 健** 小川 祐輔** 相沢 義房**
 田辺 直仁** 宮島 静一*** 草野 賴子*** 長友 孝文****
 広川 陽一*****

要旨 CD36 は酸化 LDL 受容体として動脈硬化に関与するだけでなく、長鎖脂肪酸輸送蛋白として脂肪酸代謝異常との関係が注目されている。心疾患における CD36 欠損症の頻度と ^{123}I -BMIPP 心筋集積との関係を検討した。各種心疾患で外来通院中 200 例からフローサイトメトリー法にて CD36 を検索し、単球と血小板の両者に欠損(I型)か、血小板のみに欠損(II型)かを判定した。CD36 欠損症 24 例中 21 例では ^{123}I -BMIPP 心筋集積とを対比した。①CD36 欠損症の頻度。I型 CD36 欠損症は肥大型心筋症 2 例、拡張型心筋症 1 例、陳旧性心筋梗塞症 2 例、狭心症 3 例の計 8 例(4%)にみられた。II型 CD36 欠損症は肥大型心筋症 3 例、拡張型心筋症 1 例、心筋梗塞症 1 例、狭心症 8 例、その他 3 例の計 16 例(8%)にみられた。② ^{123}I -BMIPP との関係。I型 CD36 欠損症では ^{123}I -BMIPP 心筋無集積がみられたが、II型 CD36 欠損症では ^{123}I -BMIPP の心筋への集積がみられた。以上から心疾患では CD36 欠損症が 12% にみられ、I型 CD36 欠損が ^{123}I -BMIPP 心筋無集積と関係する。

(核医学 34: 1125-1130, 1997)

I. はじめに

^{123}I - β -methyl-iodophenylpentadecanoic acid (BMIPP) は $^{201}\text{TlCl}$ (Tl) などの心筋血流画像では得られない脂肪酸代謝異常を検出でき、虚血性心疾患や心筋疾患に臨床応用されている^{1~5)}。BMIPP は良好な心筋集積像が得られるが、稀に集積がみられない例が報告され、その機序や臨床的意義が問題となっている^{5,6)}。

クラスター分類(CD)36 は血小板のトロンボスポンジンやコラーゲン受容体、酸化 LDL 受容体としての役割だけでなく、長鎖脂肪酸受容体として脂肪酸代謝や動脈硬化との関連が注目されている^{7~11)}。

今回、心疾患における CD36 欠損症の頻度と BMIPP 心筋無集積との関係を検討した。

II. 対象および方法

1. 対象

燕労災病院循環器内科外来に各種心疾患で通院中の 200 名(肥大型心筋症 44 例、拡張型心筋症 16 例、心筋梗塞症 26 例、狭心症 55 例、その他 59 例)を対象とした。全例で CD36 を検索し、Tl と BMIPP シンチグラフィは 178 例で、心臓カテーテル検査は 133 例で施行した。男性 112 例、女性 88 例で、年齢は 30 歳から 86 歳まで平均 62 ± 5 歳であった。

* 新潟薬科大学臨床薬理学

** 新潟大学医学部第一内科

*** 燕労災病院循環器内科

**** 新潟薬科大学薬理学

***** 新潟三之町病院内科

受付: 9 年 10 月 15 日

最終稿受付: 9 年 11 月 17 日

別刷請求先: 新潟市上新栄町 5-13-2 (〒950-2081)

新潟薬科大学臨床薬理学

渡辺 賢一

Table 1 CD36 deficiency

Case	Age	Sex	Clinical diagnosis	^{123}I -BMIPP
(A) type I				
1	57	M	Dilated phase HCM	no uptake
2	66	F	Inferior OMI, DM	no uptake
3	70	M	Subendocardial infarction	no uptake
4	52	F	Angina pectoris, CABG	no uptake
5*	61	M	Vasospastic angina	no uptake
6*	65	M	DCM	no uptake
7*	57	M	HCM	no uptake
8*	62	F	Angina pectoris	no uptake
(B) type II				
1	66	M	DCM	uptake (+)
2	84	F	Angina pectoris	uptake (+)
3	71	M	HCM	uptake (+)
4	49	M	Vasospastic angina	uptake (+)
5	76	M	Angina pectoris	uptake (+)
6	70	M	Angina pectoris, SSS	uptake (+)
7	72	M	Vasospastic angina	uptake (+)
8	66	M	Hypertension, Hyperlipidemia	not done
9	71	M	Angina pectoris	uptake (+)
10	73	M	HCM	uptake (+)
11	60	M	Vasospastic angina	uptake (+)
12	83	F	Valvular heart disease	uptake (+)
13	58	F	HCM	uptake (+)
14	75	F	OMI	uptake (+)
15	68	F	Hypertension	not done
16	66	F	Angina pectoris	not done

HCM=hypertrophic cardiomyopathy, OMI=old myocardial infarction, DM=diabetes mellitus, CABG=A-C bypass graft, DCM=dilated cardiomyopathy, SSS=sick sinus syndrome, * =dim-positive type (type Ib)

2. 方 法

Tlシンチグラフィはエルゴメータ負荷にて111MBq静注15分後(初期像)と3時間後(後期像)にSPECT像を撮像した。BMIPPシンチグラフィは6時間の絶食後、111MBqを安静静注15分後(初期像)と3時間後(後期像)にplanar像とSPECT像を撮像した。使用機器は低エネルギー汎用コリメータを装着した γ -カメラ(シーメンス社ZLC-ORBITER75)を用い、planar像は5分間、SPECT像は5.6度毎1スライス25秒、180度収集で撮像し、データ処理は島津社シンチパック24000を用いた⁵⁾。

心臓カテーテル検査時、冠攣縮性狭心症では左室造影と冠動脈造影後、左冠動脈にmethylergometrine maleateを1分毎に10 μg ずつ最大5分間50 μg 注入し、胸痛とST上昇出現時冠動脈造影を施行した。硝酸薬注入で冠攣縮を寛解後に右冠動脈へ同様にmethylergometrine maleateを最大50 μg まで注入し冠攣縮を誘発した^{5,12)}。肥大型心筋症と拡張型心筋症では左心室内膜生検を行い、黒滝三重染色、H-E染色、Azan染色で観察した。

CD36はフローサイトメトリー法を用いた。CD36発現型の検索は各種モノクローナル抗体、FACSCANTM(B.D., Becton Dickinson社)フローサイтомーター、およびLysis IITM(B.D.)ソフトウェアを用いて行った。血小板は末梢血より得られた血小板濃縮血漿をCD36-FITC(Coulter社)にて直接ラベルし、light scatterにて血小板にgate setし、発現の有無を検索した^{7~11)}。単球は末梢血から比重遠心法にて得られた単核細胞をCD36-FITCとCD14-PE(B.D.)にて直接ラベルしてCD14陽性単球にgate setし、CD36の発現の有無を検索した^{13~15)}。単球と血小板の両者にCD36欠損をI型、血小板のみに欠損をII型とした。極微量出現型(dim-positive type)を亜型のb型とした。

上記いずれの検査も説明と同意(インホームド・コンセント)を得て施行した。

III. 結 果

1. CD36欠損症の頻度(Table 1)

単球と血小板ともに完全に欠損しているI型と、極微量発現するI型亜型(Ib型)は肥大型心筋症2例、拡張型心筋症1例、心筋梗塞症2例、狭心症3例の計8例(4%)にみられた。血小板のみに欠損するII型は肥大型心筋症3例、拡張型心筋症1例、心筋梗塞症1例、狭心症8例、その他3例の計16例(8%)にみられた。I型とII型を合わせると計24例(12%)にCD36欠損症がみられた。

2. CD36欠損症とBMIPP心筋集積との関係

(Table 1, Fig. 1)

I型CD36欠損症の8例では全例でBMIPP心

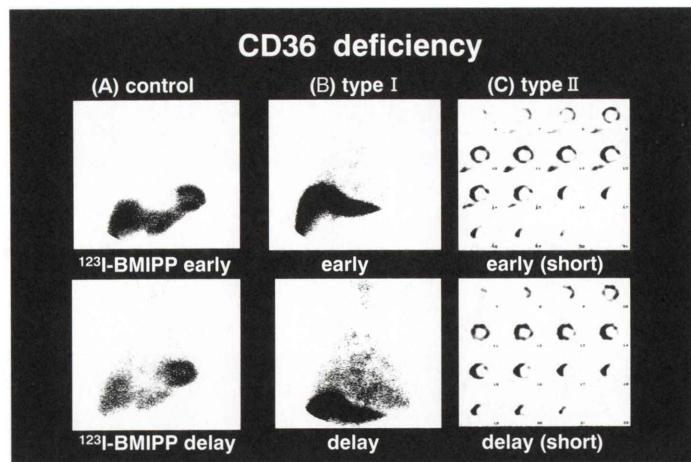


Fig. 1 ¹²³I-BMIPP planar and SPECT imagings. Planar imaging revealed no myocardial ¹²³I-BMIPP uptake in type I CD36 deficiency.

筋無集積がみられた。II型 CD36 欠損症 16 例中 13 例で BMIPP シンチグラフィを施行し、13 例全例で BMIPP 心筋集積がみられた。CD36 陽性例では BMIPP 心筋無集積例はなかった。I型 CD36 欠損症 8 例と II型 CD36 欠損症 13 例の TI シンチグラムでは、全例で TI の心筋集積がみられた。

IV. 症 例

症例 1

65 歳、男性、拡張型心筋症

主訴：労作時の息切れと呼吸困難。

既往歴、合併症：特になし。

現病歴、検査結果：労作時の息切れと呼吸困難が出現し、最近増強するため当科へ紹介入院となった。

心電図：左室肥大パターンがみられた。

心エコー図：左室径の拡大 (61/49 mm) と左室駆出率の低下 (39%) がみられた。

負荷 TI 心筋シンチグラム：前壁、下壁、側壁に集積低下がみられた。

安静 BMIPP 心筋シンチグラム：初期像、後期像ともに明瞭な肝集積に対し、心筋集積は認められず SPECT 像は作成できなかった (Fig. 1-B)。

心臓カテーテル検査：左室造影像では心拡大と

収縮能の低下がみられ (左室拡張末期容量係数 = 124 ml/m²、左室駆出率 = 39%)、冠動脈に狭窄はみられなかった。左心室心内膜生検像では高度な線維化と細胞肥大がみられた。

CD36：CD36 は単球と血小板とともに極微量の出現しかみられず (Ib, dim-positive type)、I型 CD36 欠損症と診断した (Fig. 2-B)。

症例 2

66 歳、男性、拡張型心筋症

主訴：労作時の息切れと呼吸困難。

既往歴、合併症：特になし。

現病歴：5 年前から労作時の息切れが出現し、最近増強するため当科へ紹介入院となった。

心電図：左室肥大パターンがみられた。

ホルター心電図：非連続性心室性頻拍が頻発していた。

心エコー図：左室径の拡大 (81/71 mm) と左室駆出率の低下 (27%) がみられた。

負荷 TI 心筋シンチグラム：前壁、中隔、下壁、側壁に集積低下部が散在していた。

安静 BMIPP 心筋シンチグラム：初期像、後期像ともに前壁、中隔、下壁、側壁に集積低下がみられた (Fig. 1-C)。

心臓カテーテル検査：左室の拡大 (左室拡張末

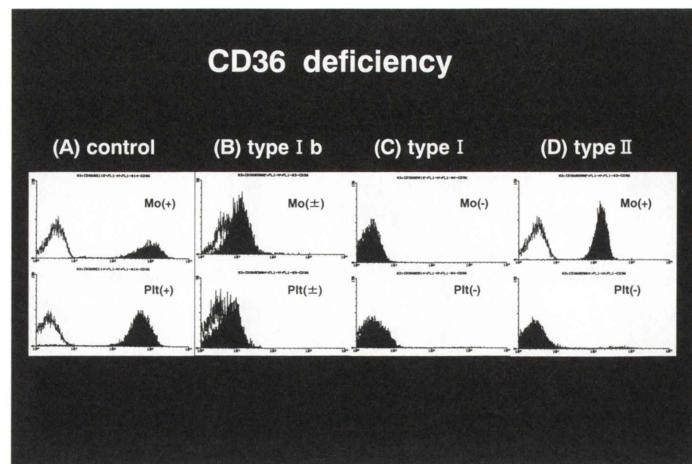


Fig. 2 CD36 expression in blood cell using a flow cytometer. CD36 deficiency is divided into two groups. In type I, neither platelets nor monocytes express CD36; in type II, monocytes express CD36 but platelets do not. In type Ib, dim-positive type, monocytes and platelets slightly express CD36.

期容量係数=132 ml/m²)と収縮能の低下がみられ(左室駆出率=32%), 冠動脈に狭窄はみられなかった。

CD36: CD36は血小板にのみ欠損するII型CD36欠損症であった(Fig. 2-D).

V. 考 察

肥大型心筋症は拡張機能障害を特徴とする疾患であり、その原因は主として心筋肥大とそれに伴う線維化に起因すると考えられていたが、最近では遺伝子異常、交感神経機能異常、細胞膜異常、エネルギー代謝異常なども注目されている。I型、II型CD36欠損症は肥大型心筋症で39%もの高率でみられるとの報告があり⁷⁾、さらに今回、拡張型心筋症でも2例(13%)にCD36欠損症がみられたことから、CD36欠損や脂肪酸代謝異常と心肥大や心筋障害とが関連する可能性がある。

冠攣縮性狭心症は欧米人より日本人に多いことから、何らかの遺伝的要因が存在することが推定されている。血管内皮型一酸化窒素合成酵素異常であるGlu 298 Aps変異が本症(23%)で対照群(8%)よりも多く出現し、この変異を遺伝的危険因

子と推定している報告もある¹⁶⁾。BMIPPはT1などの心筋血流画像では得られない脂肪酸代謝異常を検出でき、心筋梗塞や不安定狭心症などに応用されている¹⁻⁵⁾。心筋虚血によるBMIPPの集積低下は数週から数か月間持続し、過去の心筋障害のメモリー機能としても応用可能である。それゆえ多枝冠動脈狭窄による狭心症では、その診断にTIよりもBMIPPの方が有用との報告が多い^{1,5,12)}。冠攣縮部ではBMIPPの集積は低下するが、心全体への無集積例は少ない⁷⁾。当院でBMIPPシンチグラフィを施行した700例中8例(1.1%)にBMIPPの心筋無集積がみられたが(Table 1)、冠攣縮性狭心症に限ると62例中1例(1.6%)のみであり、それほど頻度が多い訳ではない。しかし、I型とII型CD36欠損症は冠攣縮性狭心症の18例中4例(22%)にみられ、CD36欠損症が遺伝的危険因子の一因子である可能性がある。

BMIPPの心筋無集積の機序として、① BMIPP薬剤自体の問題、②撮影上の問題、③患者側因子が考えられる。薬剤については、いずれも良好な肝集積を認め、3例の再検査でも同様の結果を得ていることから否定的である。撮影法も同様であり、技術的要因の可能性は少ない。したがつ

て、患者側因子の可能性が高い。BMIPP集積欠損が局所的でなく心筋全体に及んでいることは、心筋細胞膜における脂肪酸輸送の異常が考えられる^{6,7,11)}。

CD36は当初、血小板の第4番目に発見された糖蛋白としてGPIVと命名され、血小板の粘着などに関わる因子として研究されてきたが、その後さまざまな細胞において多彩な機能を有していることが明らかになってきた^{13~15)}。脂肪細胞には脂肪酸輸送蛋白による長鎖脂肪酸の膜輸送システムが存在する。血小板のみCD36が欠損するII型は0.3~3%と比較的多く存在するが、血小板と単球両者において欠損するI型CD36欠損症はII型よりかなり少ないと推察されている。当科では8例のI型CD36欠損症例が各種心疾患で治療中であるが、そのなかでBMIPPシンチグラフィを施行した8例全例で心筋無集積を認めた。一方、II型CD36欠損症ではBMIPPの局所的集積低下のみで無集積例はなかったことから、BMIPP心筋無集積はI型CD36欠損が原因と思われた。われわれは、極微量のCD36が出現するdim-positive(Ib)型もBMIPP心筋無集積を示したことから、I型CD36欠損症とした。

脂肪酸代謝に異常があれば、左室収縮機能、拡張機能、壁運動などに異常が出現することが考えられる。しかし、本研究では症例数が少ないとおり、CD36欠損例と陽性例、BMIPP心筋無集積例と集積例との比較で差がみられなかった。

I型CD36欠損症の遺伝子異常は、T478の変異体(プロリン90のセリンへの置換)、エクソン5における2塩基の消失、エクソン10における1塩基挿入などの異常により細胞表面にCD36が発現されないが、II型では血小板(T478cDNAのみ)でCD36が発現せず、単球(T478とC478の両者)で発現する^{10,13~15)}。I型、II型CD36欠損は健常者よりも心疾患患者で高率に認められることから、CD36欠損症と脂肪酸代謝異常、心疾患、動脈硬化、血管内皮異常や心肥大などの関連が推定され、今後同様な症例で詳細な検討が必要である。

VI. 結語

心疾患200例中24例(12%)にCD36欠損症(I型8例、II型16例)がみられた。I型CD36欠損症ではBMIPP心筋無集積がみられた。

文献

- 植原敏勇、西村恒彦、汲田伸一郎、下永田剛、林田孝平、岡尚嗣、他: ¹²³I-BMIPP(¹²³I-β-methyl-p-iodophenylpentadecanoic acid)による虚血性心疾患の診断。核医学 **29**: 347~358, 1992
- Tamaki N, Kawamoto M, Yonekura Y, Fujibayashi Y, Takahashi N, Konishi J, et al: Regional metabolic abnormality in relation to perfusion and wall motion in patients with myocardial infarction: assessment with emission tomography using branched fatty acid analog. J Nucl Med **33**: 659~667, 1992
- 田中 健、相澤忠範、加藤和三、小笠原憲、桐ヶ谷肇、岡本 淳、他: Tc-99m PYP, TI-201, I-123 MIBG, In-111 AM, I-123 BMIPP心筋SPECT像が興味ある所見を示したPTCR成功例。呼と循 **40**: 609~614, 1992
- 山辺 裕、横山光宏: 新しい核医学的手法による心筋の病態評価。呼と循 **42**: 732~742, 1994
- 渡辺賢一: 臨床医のための心臓核医学。医歯薬出版、東京, 1996
- Kudoh T, Tanaka N, Magata Y, Konishi J, Nohara R, Iwasaki A, et al: Metabolism substrate with negative myocardial uptake of Iodine-123-BMIPP. J Nucl Med **38**: 548~553, 1997
- Tanaka T, Sohmiya K, Kawamura K: Is CD36 deficiency an etiology of hereditary hypertrophic cardiomyopathy? J Mol Cell Cardiol **29**: 121~127, 1997
- Endemann G, Stanton LW, Madden KS, Bryant CM, White RT, Prottier AA: CD36 is a receptor for oxidized low density lipoprotein. J Biol Chem **268**: 11811~11816, 1993
- Yamamoto N, Akamatsu N, Sakuraba H, Yamazaki H, Tanoue K: Platelet glycoprotein IV (CD36) deficiency is associated with the absence (type I) or the presence (type II) of glycoprotein IV on monocytes. Blood **83**: 392~397, 1994
- Kasiwagi H, Tomiyama Y, Kosugi Y, Shiraga M, Lipsky RH, Kanayama Y, et al: Identification of molecular defects in a subject with type I CD36 deficiency. Blood **83**: 3545~3552, 1994
- 渡辺賢一、宮島静一、草野頼子、田辺直仁、広川陽一: ¹²³I-BMIPP心筋無集積とI型CD36欠損がみられた肥大型心筋症について、核医学 **34**: 481~486, 1997

- 12) 渡辺賢一, 落合幸江, 猪又孝元, 宮北 靖, 小山仙, 鈴木正孝, 他: ^{123}I -BMIPP 心筋シンチグラフィが冠攣縮の推定に有用であった冠攣縮性狭心症について. 呼と循 **43**: 1119-1122, 1995
- 13) Kashiwagi H, Tomiyama Y, Honda S, Kosugi S, Shiraga M, Nagao N, et al: Molecular basis of CD36 deficiency—Evidence that a 478C-T substitution (proline90-serine) in CD36 cDNA accounts for CD36 deficiency. J Clin Invest **95**: 1040-1046, 1995
- 14) Nozaki S, Kashiwagi H, Yamashita S, Nakagawa T, Kostner B, Tomiyama Y, et al: Reduced uptake of oxidized low density lipoproteins in monocyte derived macrophages from CD36 deficient subjects. J Clin Invest **96**: 1859-1865, 1995
- 15) Abumrad NA, El-Maghribi MR, Amri EZ, Lopez E, Grimaldi PA: Cloning of a rat adipocyte membrane protein implicated in binding or transport of long-chain fatty acids that is induced during preadipocyte differentiation-Homology with human CD36. J Biol Chem **268**: 17665-17668, 1993
- 16) Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Fujimoto K, Nakao K, et al: Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina. Circulation **94**: 266-272, 1996

Summary

Different Patterns of ^{123}I -BMIPP Myocardial Accumulation in Patients with Type I and II CD36 Deficiency

Kenichi WATANABE*, Ken TOBA**, Yusuke OGAWA**, Yoshifusa AIZAWA**, Naohito TANABE**, Seiichi MIYAJIMA***, Yoriko KUSANO***, Takafumi NAGATOMO**** and Yoichi HIROKAWA*****

*Department of Clinical Pharmacology, Niigata College of Pharmacy

**First Department of Medicine, Niigata University School of Medicine

***Division of Cardiology, Tsubame Rosai Hospital

****Department of Pharmacy, Niigata College of Pharmacy

*****Division of Internal Medicine, Niigata Sannocho Hospital

The CD36 molecule is a multifunctional membrane type receptor glycoprotein that reacts with thrombospondin, collagen, oxidized LDL and long-chain fatty acids (LCFA). LCFA are one of the major cardiac energy substrates, hence LCFA metabolism may have an important role in cardiac diseases. In this study, we analyzed CD36 expression in 200 patients with heart diseases [44 patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM), 16 with dilated cardiomyopathy (DCM), 26 with old myocardial infarction (OMI), 55 with angina pectoris (AP) and 59 with other miscellaneous heart diseases] using a flow cytometer. ^{123}I - β -methyl-p-iodophenylpentadecanoic acid (BMIPP) myocardial accumulation was also examined in some patients. Eight patients (2 with HCM, 1 with DCM, 2 with OMI, and 3 with AP) were diagnosed as having type I CD36 deficiency (neither platelets nor monocytes expressed CD36). Sixteen patients (3 with

HCM, 1 with DCM, 1 with OMI, 8 with AP, and 3 with other heart diseases) showed type II CD36 deficiency (monocytes expressed CD36 but platelets did not). In all 8 patients with type I CD36 deficiency, there was no BMIPP accumulation in the heart. However, in 13 patients with type II CD36 deficiency, focally reduced BMIPP accumulation was observed, but there were no patients without BMIPP accumulation. CD36 deficiency was observed in a higher proportion (12%) of patients with heart disease in this study than in a reported control study. Type I CD36 deficiency is associated with absence of BMIPP accumulation in the heart, hence it may have an important role in LCFA metabolic disorders and some types of cardiac hypertrophy as well as other heart diseases.

Key words: ^{123}I -BMIPP, CD36 deficiency, Long-chain fatty acids, Cardiomyopathy, Ischemic heart disease.