

《原 著》

# 心筋梗塞症の急性期および慢性期における<sup>201</sup>TlCl/<sup>123</sup>I-BMIPP 心筋シンチグラムの乖離現象と局所壁運動および糖代謝の関係

田 中 聰 彦\*

**要旨** 心筋梗塞急性期および慢性期において、<sup>201</sup>TlCl/<sup>123</sup>I-BMIPP 心筋 SPECT に観察される心筋血流と脂肪酸代謝の乖離現象の意義を、心エコーおよび FDG-PET を用いて検討した。対象は初回急性心筋梗塞症 52 例 (278 領域)。心筋梗塞急性期における Tl/BMIPP 乖離領域 (乖離領域) では、非乖離領域に比して FDG の有意な高集積を認めたが、慢性期においては両者に有意差を認めなかった。慢性期に存在する Tl/BMIPP 乖離領域では、非乖離領域に比して wall motion score が有意に低かった。急性期乖離領域では、非乖離領域に比して急性期から慢性期にかけて有意な壁運動の改善が認められた。慢性期冠動脈造影上有意狭窄の有無により非狭窄例と狭窄例に分類し比較検討すると、非狭窄例において Tl/BMIPP 乖離度は急性期から慢性期にかけて有意な減少を認めたが、狭窄例においては有意な変化を認めなかった。以上より、Tl/BMIPP 心筋 SPECT はその乖離現象の有無を利用することにより、将来の壁運動改善の予測や慢性期の残存虚血の判定に有用と考えられた。

(核医学 35: 857-869, 1998)

## I. はじめに

健常心筋のエネルギー代謝は、空腹時において 60-70% が脂肪酸の  $\beta$  酸化により行われ、残りは糖を利用しているが、虚血下では糖の利用が増加して脂肪酸の割合は著しく低下する<sup>1)</sup>。心筋の脂肪酸代謝を評価するために、<sup>11</sup>C などで標識した直鎖脂肪酸を利用した研究が行われているが<sup>2-5)</sup>、直鎖脂肪酸は心筋細胞内で  $\beta$  酸化により速やかに洗い出されるため、single photon emission computed tomography (SPECT) による画像化には適していない。

<sup>123</sup>I- $\beta$ -メチル-p-ヨードフェニルペンタデカン酸

\* 大阪市立大学医学部第一内科

受付: 10 年 7 月 27 日

最終稿受付: 10 年 10 月 5 日

別刷請求先: 大阪市阿倍野区旭町 1-5-7

(☎ 545-8586)

大阪市立大学医学部第一内科

田 中 聰 彦

(BMIPP) は  $\beta$  位にメチル基を有する側鎖の脂肪酸で、心筋に取り込まれた後  $\beta$  酸化を受けず細胞質やミトコンドリア内に長く貯留するため SPECT に適した製剤である<sup>6-8)</sup>。その反面、直鎖脂肪酸と違い、その洗い出しから直接  $\beta$  酸化を評価できないと考えられる。その心筋内集積のメカニズムは未だに明らかになっていない点があるが、急性心筋梗塞症再灌流療法後などの虚血心筋において、<sup>201</sup>TlCl/<sup>123</sup>I-BMIPP 心筋 SPECT 上、Tl より BMIPP の取り込みが低下している乖離現象がしばしば観察される<sup>9,10)</sup>。この現象は心筋梗塞後の脂肪酸代謝異常を反映したものであると考えられ、Braunwald らが提唱する stunned myocardium<sup>11)</sup> や hibernating myocardium<sup>12)</sup> などの壊死に陥っていない生存心筋の有無 (心筋 viability) を判定する上で非常に重要であると考えられる<sup>10,13)</sup>。すなわち、経皮的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA) や冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass grafting: CABG) な

どの適応決定に、その応用が期待されている。

Fluorine-18-fluoro-2-deoxyglucose (FDG) を用いた positron emission tomography (PET) 検査は糖代謝を反映し、その集積の有無により心筋 viability の判定に非常に有用と考えられているが<sup>14,15)</sup>、施設内にポジトロンカメラやサイクロトロンを必要とし、設備やコストの点で未だ一部の施設でしか使用できず、広く日常診療に対応することができない欠点がある。その一方 <sup>201</sup>TlCl/<sup>123</sup>I-BMIPP 二核種同時収集心筋 SPECT は、臨床的に多くの施設で利用可能であり、その乖離領域の有無を検討することで心筋 viability の有無を判定し、FDG-PET を用いた診断の一部が代用できる可能性が期待される。しかし、ヒトにおける急性心筋梗塞後の心筋の回復過程を、局所心筋ごとに <sup>201</sup>Tl/BMIPP SPECT 像と FDG-PET 像、局所壁運動を対比し検討した報告は少ない。そこで本研究では、心筋梗塞急性期および慢性期における <sup>201</sup>TlCl/<sup>123</sup>I-BMIPP 安静時心筋 SPECT (Tl/BMIPP) での乖離現象の意義を、心エコーおよび空腹時 FDG-PET を用いて検討した。

## II. 対 象

1993年11月より1996年2月まで、当院冠疾患集中治療部に入院した初回急性心筋梗塞症患者52例を対象とした。男性45例、女性7例、年齢は33歳から75歳(61±10歳)であった。前壁中隔梗塞が27例、下壁梗塞が25例であった。急性期PTCAが施行された症例が3例、急性期冠動脈内血栓溶解療法が施行された症例が4例であった。急性期に再灌流療法が施行されなかった45例中、約1か月後にPTCAが施行された症例が25例、CABGが施行された症例が1例であった。病変枝数別症例数は1枝病変を有する者が46例、2枝病変が5例、3枝病変が1例であった。なお糖尿病患者は除外した。

心筋梗塞の診断は、典型的症状、標準12誘導心電図異常、心筋逸脱酵素の上昇により行い、心筋梗塞発症1-3週間後を急性期、3-9か月後を慢性期とした。急性期全症例に <sup>201</sup>Tl/BMIPP 心筋

SPECT、FDG-PET、心エコーと冠動脈造影を施行し、慢性期には <sup>201</sup>Tl/BMIPP 心筋 SPECT(14症例) FDG-PET(27症例)、心エコー(27症例)と冠動脈造影(27症例)を施行した。全症例に対して本検査内容について患者に十分な説明を行った後、文書による同意を得た。心筋梗塞発症から各検査までの期間は以下の通りである。

### 心筋梗塞発症より

|  |          |
|--|----------|
| 急性期 <sup>201</sup> Tl/BMIPPまでの期間(52症例) | 14±11日   |
| 急性期 PETまでの期間(52症例)                     | 19±12日   |
| 急性期心エコーまでの期間(52症例)                     | 18±10日   |
| 急性期冠動脈造影(52症例)                         | 20±11日   |
| 慢性期 <sup>201</sup> Tl/BMIPPまでの期間(14症例) | 175±68日  |
| 慢性期 PETまでの期間(27症例)                     | 171±100日 |
| 慢性期心エコーまでの期間(27症例)                     | 171±77日  |
| 慢性期冠動脈造影(27症例)                         | 176±69日  |

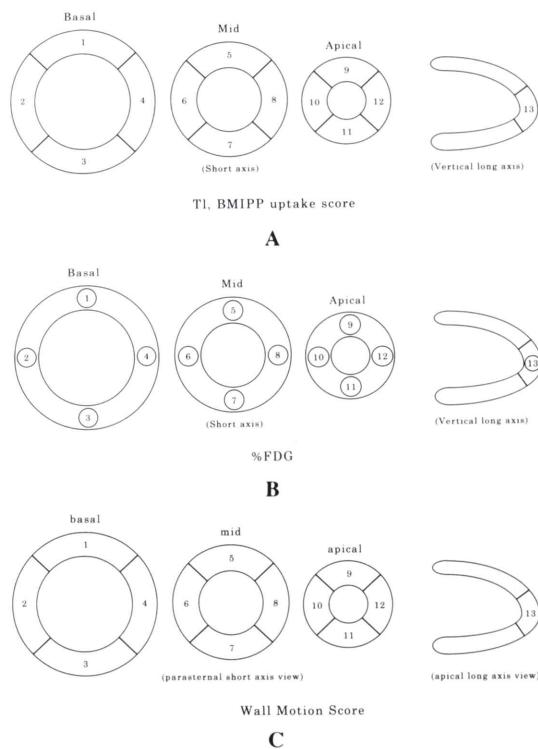
## III. 方 法

### 1. <sup>201</sup>Tl/BMIPP SPECT

検査前日の夕食後より当日の朝までの12時間の絶食下で、安静時に <sup>201</sup>Tl および BMIPP それぞれ 111 MBq を肘静脈より注入し、静注後20分より撮像を開始した。二核種同時収集心筋 SPECT には低エネルギー用汎用コリメータを装着したシーメンス社製ガンマカメラ ZLC7500 を用いた。180° 32方向、1方向40秒の収集時間で撮像を行い、エネルギーピークは <sup>201</sup>TlCl 70 keV±10%、<sup>123</sup>I-BMIPP 159 keV±7.5% に設定した。なお吸収補正、クロストークの補正は施行しなかった。

### 2. <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub>-PET, FDG-PET

<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub>、FDG の合成には NKK-Oxford 製サイクロトロン、NKK 製自動合成装置を用い、撮像には島津製作所製 HEADTOME IV を使用した。<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub>-PET は安静時に施行し、10分間のトランスマッシュョンスキャンを行った後、<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> を 370-740 MBq 静脈投与し、5分後より10分間収集した。FDG-PET は、5-7時間の絶食安静下で <sup>18</sup>F-FDG を 185-296 MBq 静脈投与し、60分後より10分間のデータを収集した。データ処理は旭化成社製 Dr.View を用いて行った。



**Fig. 1** A: Diagrams of Tl and BMIPP single photon computed tomographic imagings demonstrating 13 segments on the apical, mid-ventricular and basal short-axis slices and the vertical long-axis slice. B: Diagrams of FDG positron emission tomographic imagings demonstrating 13 segments on the apical, mid-ventricular and basal short-axis slices and the vertical long-axis slice. C: Diagrams of two-dimensional echocardiographic imagings demonstrating 13 segments on the apical, mid-ventricular and basal parasternal short-axis views and the apical long-axis view.

### 3. 断層心エコー図法

急性期および慢性期に経胸壁断層心エコー図法を施行した。東芝社製 SSH160A および SSH380A を使用し、探触子周波数は 2.5 MHz または 3.5 MHz を使用した。傍胸骨左室短軸断面より左室心尖部、左室中部、左室基部の 3 断面を、心尖部左室長軸断面より心尖部を描出し、局所壁運動を視覚的に評価した。

### 4. 画像の評価

Tl, BMIPP のデータ処理には島津製作所製 Scintipack 7000 を使用した。画像再構成は filter 補正逆投影法により行い、スライス幅 6 mm の左室短軸断像、長軸水平断像および長軸垂直断像の 3 方向画像を作成した。短軸断像および長軸垂直断像より左室を 13 領域に分割し (Fig. 1A), Tl および BMIPP の集積を 2 名の診断医の合議制により視覚的に 5 段階 (5, normal; 4, mildly reduced; 3, moderately reduced; 2, severely reduced; 1, defect) にスコア化し、uptake score とした。Tl および BMIPP のスコアを対比し、Tl と BMIPP の uptake score の差を Tl/BMIPP 乖離度とした。またそれぞれの uptake score の差に Tl > BMIPP の 1 段階以上の差がある場合に乖離ありと判定し、Tl ≤ BMIPP を乖離なしと判定した。

NH<sub>3</sub>-PET, FDG-PET は、心臓軸 3 方向に再構成した短軸断像および長軸垂直断像の左室 13 領域について 5 mm × 5 mm の関心領域を設定した (Fig. 1B)。安静時 NH<sub>3</sub>-PET において視覚的に最大カウントを示す領域の FDG 集積を基準として、それぞれの領域の FDG 集積率を %FDG として算出した。

経胸壁心エコーは Tl, BMIPP 像と同様の左室 13 領域について (Fig. 1C), 傍胸骨および心尖部より壁運動を視覚的に 5 段階 (5, normal; 4, hypokinesis; 3, severe hypokinesis; 2, akinesis; 1, dyskinesis) に評価し、wall motion score (WMS) とした。また、各領域における急性期から慢性期への wall motion score の差を  $\Delta$  wall motion score ( $\Delta$ WMS) として表した。

冠動脈造影上、狭窄率 75% 以上を有意な冠動脈病変と定義した。

### 5. 統計解析

数値は平均 ± 標準偏差で表示した。乖離群および非乖離群での %FDG の検定には student t-test を用い、wall motion score および  $\Delta$  wall motion score の検討には Mann-Whitney の U 検定を用いた。各群の壁運動、Tl, BMIPP uptake score および Tl/BMIPP discrepancy の時間的変化の検定には

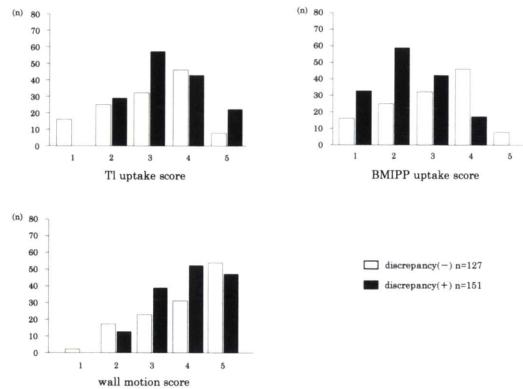


Fig. 2 Number of each segment in Tl, BMIPP uptake score and wall motion score in the acute stage.

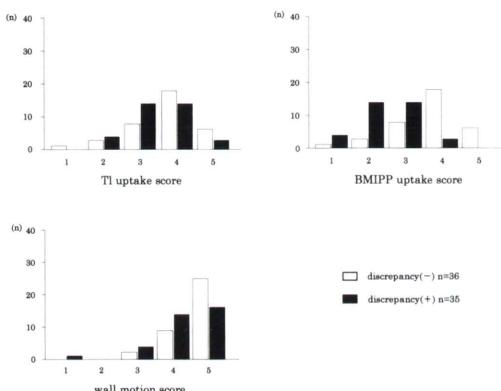
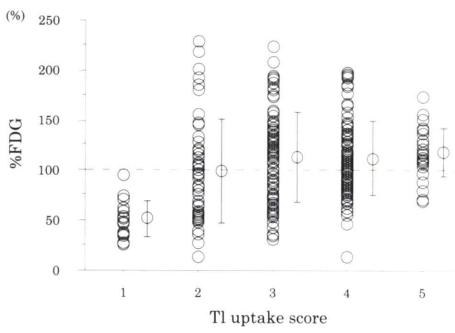


Fig. 3 Number of each segment in Tl, BMIPP uptake score and wall motion score in the chronic stage.

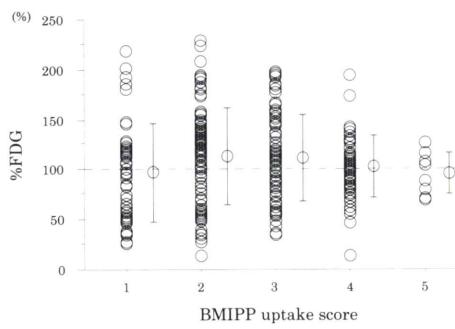
Wilcoxon の符号付順位検定を用いた。また各群における壁運動改善および Tl/BMIPP discrepancy 改善の割合の検定には  $\chi^2$  検定を用いた。 $p < 0.05$  を有意と判定した。

#### IV. 結 果

急性期の Tl 像を利用し、mildly reduced 以下の集積低下を認める部分を障害心筋領域とした。障害心筋領域と非障害心筋領域に分類し、障害心筋領域(278 領域)について検討を行った。なお、今回検討した 52 症例では、心電図および冠動脈造影より決定された責任冠動脈領域以外に、Tl, BMIPP, NH<sub>3</sub> や FDG の集積低下あるいは集積



A



B

Fig. 4 A: Relationship between Tl uptake score and %FDG in the acute stage. B: Relationship between BMIPP uptake score and %FDG in the acute stage.

亢進、左室壁運動異常を認めた症例はなかった。急性期 Tl/BMIPP に乖離を認めたのは 151 領域、認めなかたのは 127 領域で、それぞれ Tl, BMIPP の uptake score, wall motion score の分布を Fig. 2 に示す。慢性期 Tl/BMIPP に乖離を認めたのは 35 領域、認めなかたのは 36 領域で、それぞれ Tl, BMIPP の uptake score, wall motion score の分布を Fig. 3 に示す。両群間に明らかな分布差は認められなかったが、慢性期乖離群で壁運動異常を示す領域の比率が高い傾向にあった。

#### 1. Tl, BMIPP それぞれの急性期 uptake score と急性期 FDG 集積の関係

障害心筋領域における Tl, BMIPP それぞれの uptake score と FDG 集積には、一定の関係は認められなかった (Fig. 4A, B)。

## 2. 急性期 TI/BMIPP の乖離と FDG 集積の関係

急性期 TI/BMIPP の乖離と %FDG の関係においては、TI/BMIPP 乖離領域（乖離領域）では TI/BMIPP 非乖離領域（非乖離領域）に比して FDG の有意な高集積を認めた（乖離領域、 $128 \pm 39\%$ ；非乖離領域、 $81 \pm 33\%$ ； $p < 0.0001$ ）（Fig. 5）。

## 3. 急性期 TI/BMIPP の乖離と壁運動（WMS）の関係

急性期 TI/BMIPP の乖離と急性期壁運動の関係においては、乖離領域と非乖離領域に有意な WMS の差は認めなかった（乖離領域、 $3.9 \pm 0.9$ ；非乖離領域、 $3.9 \pm 1.1$ ；n.s.）。

## 4. 慢性期 TI/BMIPP の乖離と FDG 集積の関係

慢性期 TI/BMIPP の乖離と %FDG の関係においては、乖離領域と非乖離領域の FDG 集積に有意差は認められなかった（乖離領域、 $100 \pm 32\%$ ；非乖離領域、 $95 \pm 29\%$ ；n.s.）（Fig. 6）。

## 5. 慢性期 TI/BMIPP の乖離と壁運動（WMS）の関係

慢性期 TI/BMIPP の乖離と慢性期壁運動の関係においては、乖離領域では非乖離領域に比して有意に低い WMS を認めた（乖離領域、 $4.3 \pm 0.9$ ；非乖離領域、 $4.6 \pm 0.6$ ； $p < 0.05$ ）。

慢性期乖離群の内訳を retrospective に検討すると、急性期の乖離領域が慢性期にも残存しているものが 35 領域中 23 領域（65.7%），急性期に非乖離であった領域に新たに乖離が出現したものが 12 領域（34.3%）であった。

## 6. 急性期乖離領域および非乖離領域における壁運動（WMS）の経時的变化

急性期乖離領域における壁運動の経時的变化においては、急性期から慢性期にかけて有意に壁運動改善を認めた（急性期  $3.8 \pm 1.0$  vs. 慢性期  $4.3 \pm 0.8$ ， $p < 0.0001$ ）。さらに急性期非乖離領域でも有意に壁運動改善を認めた（急性期  $3.9 \pm 1.2$  vs. 慢性期  $4.1 \pm 1.2$ ， $p < 0.001$ ）（Fig. 7）。

## 7. 急性期 TI/BMIPP の乖離と壁運動の改善度（ΔWMS）の関係

急性期 TI/BMIPP の乖離と急性期から慢性期へ

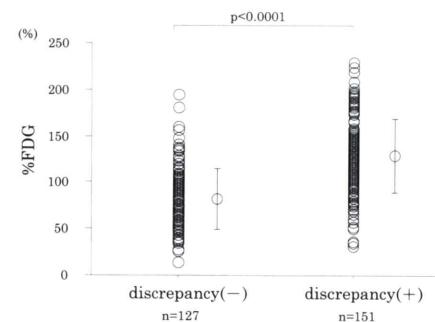


Fig. 5 Comparison of %FDG between the two groups with and without the discrepancy in the acute stage.

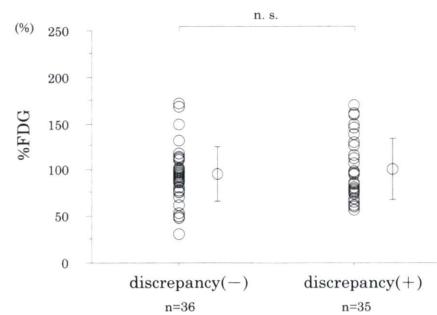


Fig. 6 Comparison of %FDG between the two groups with and without the discrepancy in the chronic stage.

の壁運動の改善度の関係においては、乖離領域では非乖離領域に比して有意に高い壁運動の改善を認めた（乖離領域、 $0.52 \pm 0.59$ ；非乖離領域、 $0.25 \pm 0.53$ ； $p < 0.05$ ）（Fig. 8）。

非乖離領域では 67 領域中 15 領域（22.4%）でしか改善が認められなかったのに対して、乖離領域では 87 領域中 41 領域（47.1%）で改善が認められた（ $p < 0.005$ ）。

## 8. 慢性期狭窄例および非狭窄例における TI/BMIPP 乖離の経時的变化

慢性期の冠動脈造影にて梗塞領域に 75% 以上の狭窄を有する症例を狭窄例として、非狭窄例と比較検討した。非狭窄例において TI/BMIPP 乖離度は急性期から慢性期にかけて有意な減少を認めたが、狭窄例では有意な変化を認めなかった（非狭窄例：急性期  $0.70 \pm 0.51$  vs. 慢性期  $0.49 \pm 0.51$ ，

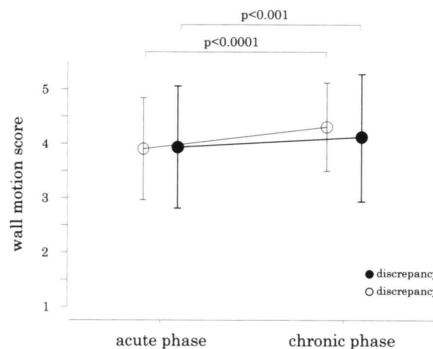


Fig. 7 Time-course of wall motion score in the two groups with and without the discrepancy in the acute stage.

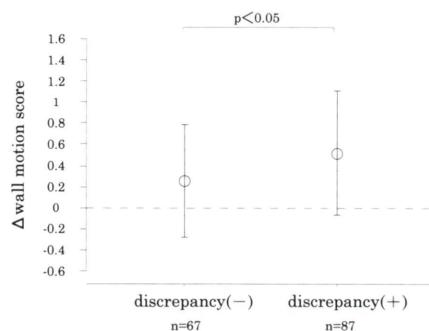


Fig. 8 Comparison of the improvement in wall motion score between the two groups with and without the discrepancy in the acute stage.

$p<0.05$  (狭窄例: 急性期  $0.46 \pm 0.58$  vs. 慢性期  $0.46 \pm 0.51$ , n.s.) (Fig. 9).

乖離が減少もしくは消失したのは、狭窄例では 26 領域中 7 領域 (26.9%), 非狭窄例では 45 領域中 14 領域 (31.1%) と大きな差を認めなかつたが、新たに乖離が出現した領域の割合は、狭窄例で 26 領域中 8 領域 (30.8%), 非狭窄例では 45 領域中 4 領域 (8.9%) と狭窄例で高い傾向にあつた。

TI, BMIPP uptake score それぞれの経時的变化を狭窄例と非狭窄例に分けて検討するも、狭窄の有無に関係なく両者とも改善する傾向にあつた。さらに TI/BMIPP 乖離が改善した群と改善しなかつた群で壁運動の経時的变化を検討すると、壁運動が改善した領域の割合は、乖離非改善群では

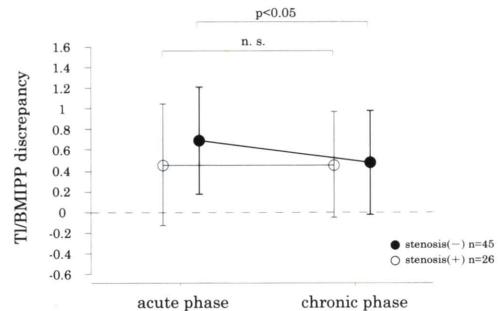


Fig. 9 Time-course of TI/BMIPP discrepancy in the two groups with and without the stenosis.

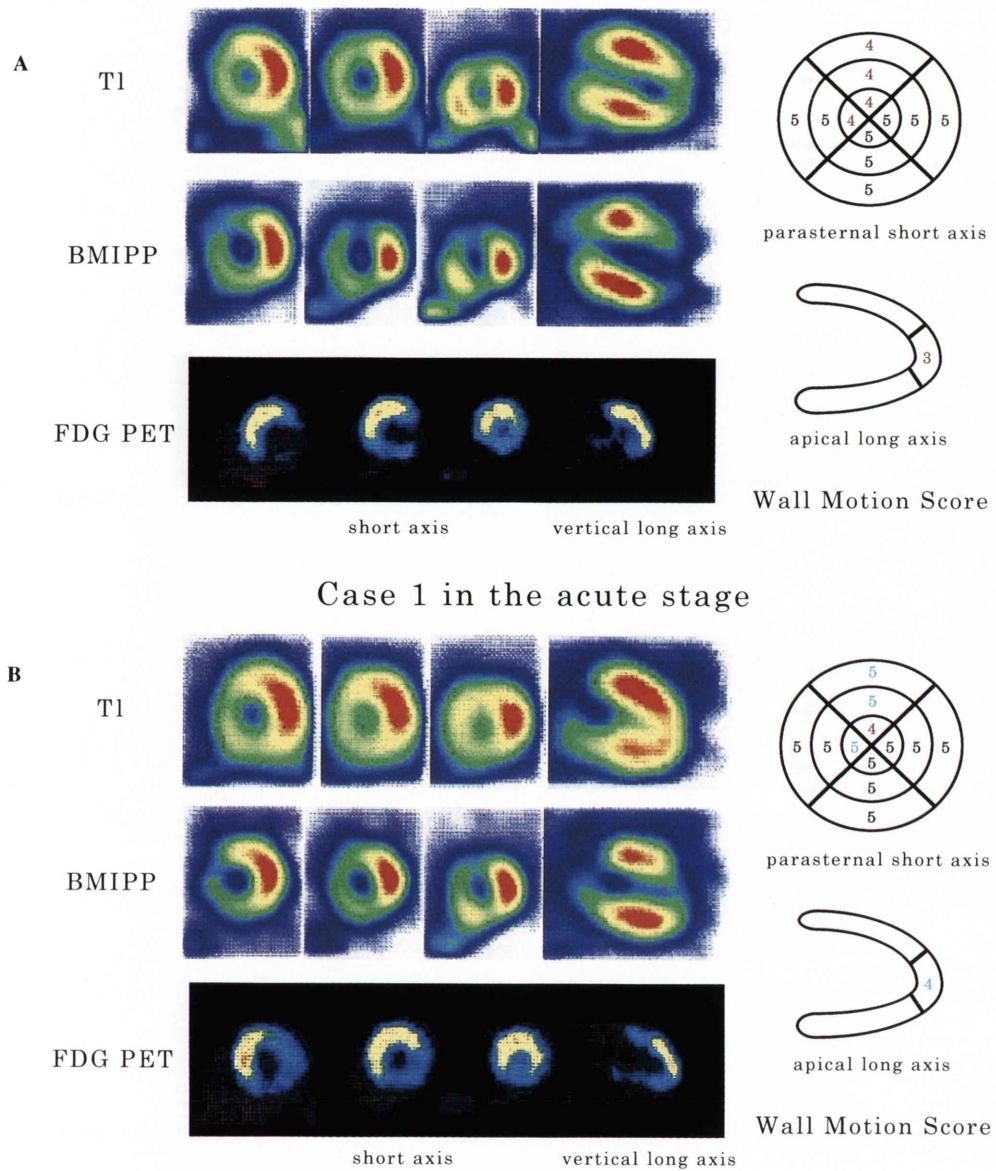
50 領域中 17 領域 (34%), 乖離改善群では 21 領域中 13 領域 (61.9%) と乖離改善群で高い傾向にあつた。

#### 症例呈示 1

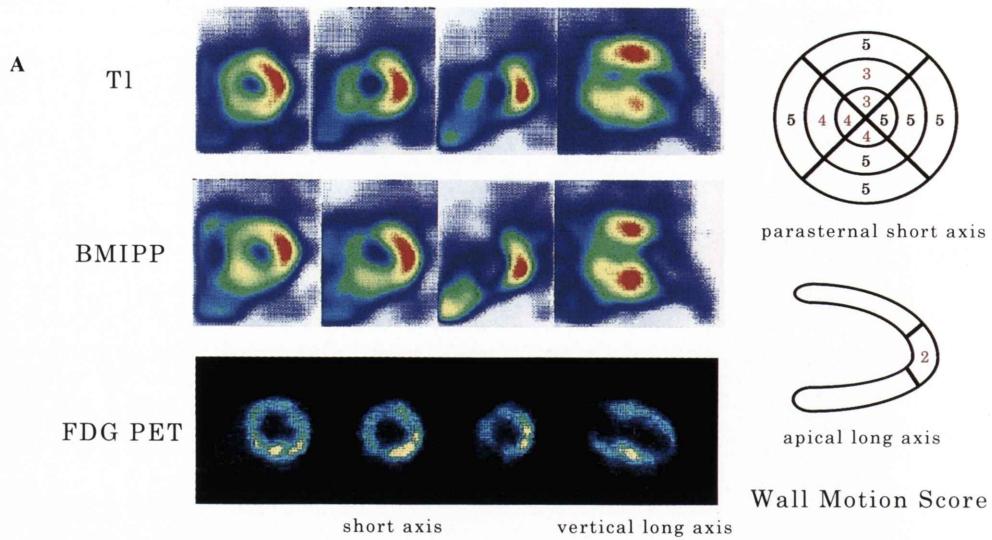
67 歳男性、前壁中隔梗塞。TI/BMIPP SPECTにおいて心尖部を中心に BMIPP で、より広い範囲に中等度から高度の集積低下を認めた乖離症例である。急性期 FDG-PET では心尖部から前壁中隔にかけて強い集積を認めた。冠動脈造影で LAD #6 に 75% 狹窄を認め、発症 33 日目に PTCA 施行され 25% 以下に開大され、慢性期冠動脈造影でも PTCA 部位に再狭窄は認められなかつた。慢性期 TI/BMIPP シンチでは、TI, BMIPP ともに欠損の縮小を認めたが、急性期と同様に心尖部を中心に BMIPP でより広い集積低下を認めた。慢性期 FDG-PET では、心尖部から前壁中隔にかけて集積の亢進を認めるが、急性期と比べるとその程度は軽度であった。心エコーでは急性期心尖部から前壁中隔にかけて壁運動低下を認めたが、慢性期の心エコーでは改善を認めた (Fig. 10A, B).

#### 症例呈示 2

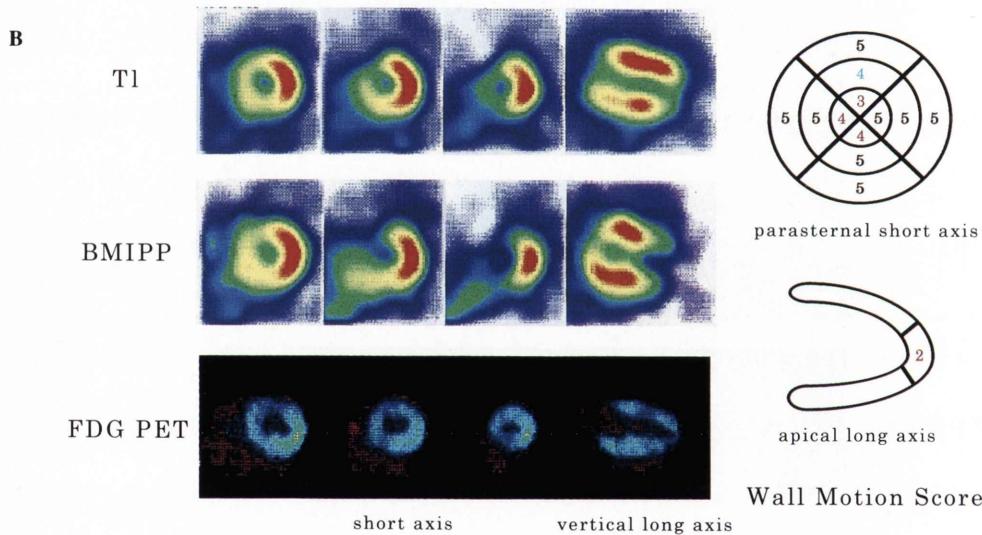
64 歳男性、前壁中隔梗塞。TI/BMIPP SPECTにおいて心尖部および前壁中隔で TI, BMIPP 同等に中等度から高度の集積低下を認めた非乖離症例である。急性期 FDG-PET では心尖部を中心に軽度から中等度の集積低下を認めた。冠動脈造影で



**Fig. 10** A 67-year-old man with anterior myocardial infarction. In the acute stage, the short-axis and vertical long-axis images of TI and BMIPP uptake showed perfusion defects at the anterior, apical, and septal regions, and clearly demonstrated a discordant decrease of BMIPP uptake at the anteroseptal region as well as a concordant decrease of TI and BMIPP uptake at the apex. A series of short-axis slices and a vertical long-axis FDG-PET image showed increased tracer uptake at the anteroseptal region, indicating the presence of ischemic myocardium. In the chronic stage, reduction of both the TI and BMIPP defects was observed. As in the acute stage, however, the decrease of BMIPP uptake was more extensive, particularly at the apex. Chronic-stage FDG-PET still showed an increase in uptake at the anteroseptal region, but this change was not as great as during the acute stage. In the acute stage, echocardiography showed a reduction of wall motion from the apex to the anteroseptal region, but this improved in the chronic stage.



### Case 2 in the acute stage



## Case 2 in the chronic stage

**Fig. 11** A 64-year-old man with anterior myocardial infarction. In the acute stage, the short-axis and vertical long-axis images of Tl and BMIPP uptake showed perfusion defects at the apical and septal regions, as well as clearly demonstrating a concordant decrease of Tl and BMIPP. A series of short-axis slices and a vertical long-axis FDG-PET image showed moderately decreased uptake of the tracer at the anterior, apical, and septal regions, indicating mostly necrotic myocardium without ischemia. In the chronic stage, the defect size for both Tl and BMIPP was reduced, but uptake was reduced from the apex to the septal region, as observed in the acute stage. Chronic-stage FDG-PET showed a decrease in uptake, particularly at the apex, as observed in the acute stage. In the acute stage, echocardiography showed that wall motion was reduced from the apex to the anteroseptal region. In the chronic stage, echocardiography showed improvement of wall motion in part of anteroseptal region, but there was no improvement at the apex.

LAD #7 75% 狹窄を認め、発症 38 日目に PTCA が施行され 25% 以下に開大されたが、慢性期冠動脈造影では PTCA 部位に再狭窄を認めた。慢性期 TI/BMIPP では TI, BMIPP とも範囲の縮小は見られるものの、急性期同様に心尖部から前壁中隔にかけて集積低下を認めた。慢性期 FDG-PET では急性期と同様に心尖部を中心に集積低下を認めた。心エコーでは急性期心尖部から前壁中隔にかけて壁運動低下を認めた。慢性期の心エコーでは、前壁中隔の一部に改善を認めたものの、心尖部には改善を認めなかった (Fig. 11A, B).

## V. 考 察

急性心筋梗塞の発症後、脂肪酸代謝障害は心筋血流に比してより高度に生じ、回復期においてもその障害は残存する<sup>16~18)</sup>。これは TI 集積は BMIPP 集積低下に比して相対的に維持されており、好気的代謝は障害されているものの、細胞膜障害には至っていない生存心筋の存在を意味している。これに対して TI と BMIPP の心筋集積がほぼ同等に低下している領域は、血流障害から好気的代謝障害、細胞膜障害に至る高度な心筋障害、あるいは心筋壊死を意味すると考えられる。

<sup>11</sup>C パルミチン酸を用いた虚血一再灌流動物実験モデルでの検討では、心筋脂肪酸代謝は一過性虚血により強く障害され、再灌流後も速やかには回復せず、局所の心機能改善とともに遅れて回復することが報告されているが (metabolic stunning)<sup>19,20)</sup>、本検討では心筋梗塞急性期および慢性期の症例を対象とし、<sup>201</sup>TlCl/<sup>123</sup>I-BMIPP 安静時心筋 SPECT での乖離現象の意義を、心エコーおよび空腹時 FDG-PET を用いて各領域ごとに比較検討し、その経時的变化や慢性期残存狭窄の影響などについて検討を行った。

今回の検討では、障害心筋領域における TI, BMIPP それぞれの急性期 uptake score と急性期 FDG 集積には一定の関係は認められなかつたが、TI に比して BMIPP では高度の集積低下にもかかわらず FDG 集積が保たれている領域が多く認められた。また、心筋血流に比して脂肪酸代謝

の低下の程度の大きい乖離領域が、しばしば観察された。急性期および慢性期における乖離群、非乖離群それぞれの TI uptake score の分布を比較すると明らかな差はなく、両群間の障害心筋サイズに差はなかったものと考えられたが、急性期乖離領域では FDG の取り込み亢進が認められる頻度が高かった。これらは玉木らの報告<sup>10,21)</sup>と一致し、急性期 TI/BMIPP 乖離領域では心筋のエネルギー代謝が好気的脂肪酸代謝から嫌気性糖代謝へ移行しているものと考えられた。

TI と BMIPP の乖離は、心筋梗塞の急性期や急性期再疎通例に多いという報告<sup>22)</sup>があるが、今回の検討では慢性期にも認められた。しかしながら急性期と異なり、慢性期に認められる TI/BMIPP 乖離領域においては、明らかな FDG 集積亢進は認められなかった。推論ではあるがこうした領域は相対的には依然、正常心筋に比して糖代謝が亢進しているものの梗塞心筋ゆえに健常部に比して心筋量(言い換えると心筋密度)が少なく、空腹時の FDG 像で健常部と同等に FDG が集積したよう見える可能性が考えられる。やがて糖代謝が正常化し、空腹時の FDG 像では欠損として観察される可能性もあるが、それらを明らかにするためには NH<sub>3</sub> など血流像との比較、組織学的検討や、さらなる長期の経過観察などが必要と考えられた。

急性期の壁運動を乖離群と非乖離群において検討すると、両群間に有意差は認められず共に低下を認めたが、慢性期に存在する乖離領域ではわずかな差であるが非乖離領域に比して有意な壁運動低下を認めた。各群の WMS の分布を検討すると、非乖離群に比して乖離群で壁運動低下を示す領域の比率が、慢性期において高い傾向にあり、慢性期に存在する乖離領域では依然何らかの代謝障害が存在し、その結果として壁運動異常が存在している可能性が考えられた。さらに急性期から慢性期への壁運動の経時的变化を検討すると、急性期の乖離群、非乖離群ともに有意な壁運動の改善を認めるが、乖離群では非乖離群に比べて改善する領域の比率が有意に高かった。TI と BMIPP

による急性心筋梗塞の検討では、その乖離が壁運動の改善と関連すると言われている<sup>23,24)</sup>が、今回の結果もこれらを支持するものであった。乖離領域は急性期には壁運動は不良であるが、慢性期には改善する可能性のある *viable* な心筋、いわゆる *stunned myocardium*<sup>11)</sup> の状態にあるものを見ている可能性があると考えられる。急性期乖離領域は非乖離領域に比べて壁運動が改善する可能性が高く、結果としてそれらの慢性期壁運動は良好となる。それにもかかわらず、慢性期に存在する乖離領域で非乖離領域に比べて壁運動低下が認められるのは、慢性期乖離群に急性期の乖離領域が慢性期にも残存しているもの以外に、急性期に非乖離であった領域に新たに乖離が出現したものが含まれたためと考えられた。乖離が改善した領域では、壁運動が改善する割合が高い傾向にあり、TI/BMIPP 乖離と壁運動には密接な関係があるものと考えられた。

TI/BMIPP 乖離度の変化を検討すると、急性期から慢性期にかけて、非狭窄群において有意な減少を認めた。その内容を検討すると、狭窄群で新たに乖離が出現する領域の割合が高かった。冠動脈再開通療法を受けた急性心筋梗塞症例で、TI や BMIPP の取り込みが冠動脈の残存狭窄の程度や側副血行路の程度などに影響されるという報告<sup>25)</sup>はあるが、慢性期における残存虚血の影響についての報告は少ない。その機序として慢性期に梗塞責任血管が開存し、心筋血流が保たれていることが心筋代謝の改善を促進する可能性や、慢性期の残存狭窄が局所に新たな虚血を引き起こし、その結果乖離が出現する可能性などが考えられる。今回の検討では、狭窄例で新たに乖離が出現する領域の割合が高かったが、症例数が少なく retrospective な検討であり、残存虚血の TI/BMIPP 乖離に与える影響については今後の詳細な検討が必要と考えられた。

今回の検討の問題点として、二核種同時収集を行う際の使用核種間のクロストークの問題が上げられるが<sup>26)</sup>、当院でのファントム実験による基礎的検討では、もっとも問題となる <sup>123</sup>I からの <sup>201</sup>Tl

への影響は 12% と低値を示した (<sup>201</sup>Tl からの <sup>123</sup>I への影響は 9%). また今回の検討のような視覚による半定量的評価では、その影響は小さいと考えられる。さらに今回の検討において観察された BMIPP 集積低下型乖離現象自体も、<sup>123</sup>I からの <sup>201</sup>Tl への影響が小さいことを示している。今回、障害心筋領域の定義として、急性期の TI 像を利用し mildly reduced 以下の集積低下を認める部分としたが、この 278 領域は全体の 676 領域 (52 症例 × 13 領域) の 41% にあたる。これは対象症例において急性期再灌流療法が施行された症例が少なく、入院時または入院中 creatinine phosphokinase (CPK) 最高値が 3340 ± 2570 IU/l と高い傾向にあり、比較的大きな梗塞例が多かったことが影響しているものと考えられる。また視覚的検討のために、これらの領域にいくらか非梗塞領域が含まれている可能性も考えられる。

FDG-PET 検査は、心筋 viability を判定する上で非常に有用と考えられている一方、糖尿病や耐糖能異常時の判定、空腹、糖負荷やインシュリンクランプ法などの条件設定の煩雑さなどの問題点が知られている。また空腹時においては血中 FDG カウントが高く心筋画像が不良であること<sup>27)</sup>、側壁の相対集積増加<sup>28)</sup> や心筋梗塞急性期白血球等への取り込み<sup>29,30)</sup> によりその集積が修飾されることなどの問題点が指摘されている。それに対し <sup>201</sup>Tl/<sup>123</sup>I-BMIPP 二核種同時収集心筋 SPECT は、局所の血流と代謝の対比を解剖学的により正確に行えること、急性心筋梗塞症後など変化しやすい代謝情報を血流状態と同時期に評価でき、検査時間の短縮などの点で大きな利点がある<sup>31)</sup>。また心筋代謝は、血中グルコース、遊離脂肪酸やインスリンの影響を受ける可能性があり<sup>32)</sup>、血流と代謝を同時期に評価することは、より望ましいと考えられる。

現在、一般によく用いられている運動負荷再分布 TI シンチグラフィは、虚血心筋の viability を過小評価することが知られているが<sup>33,34)</sup>、今回の検討のように TI と BMIPP を組み合わせることにより、血流情報とともに脂肪酸代謝に関する情報

が得られ、心筋 viability について、より詳細な検討ができるものと考えられる。

今回の検討より、心筋梗塞急性期に心筋血流に比して脂肪酸代謝の低下している領域では、エネルギー産生の代償機転として糖代謝が亢進し、急性期壁運動低下が認められるが、将来壁運動が改善する可能性があると考えられる。それに対して慢性期の乖離領域では糖代謝亢進は認められず、依然脂肪酸代謝障害が残存し、壁運動低下の認められるエネルギー産生の低下した領域と考えられた。さらに急性心筋梗塞後にみられる残存虚血のうち、慢性期にも梗塞責任血管に開存が保たれている症例では、心筋血流のみならず心筋代謝も改善する可能性が示唆された。

以上より、<sup>201</sup>TlCl/<sup>123</sup>I-BMIPP二核種同時収集心筋SPECTは、その乖離領域の有無を利用するこことにより、将来の壁運動改善の予測や、慢性期の残存虚血の判定に有用と考えられた。

## VI. 結 語

1. 心筋梗塞急性期において、<sup>201</sup>Tl/BMIPP 乖離群では非乖離群に比して有意に高いFDG集積を認めたが、壁運動においては両群間に有意差を認めなかった。

2. 心筋梗塞慢性期において、<sup>201</sup>Tl/BMIPP 乖離群と非乖離群のFDG集積に有意差を認めなかつたが、乖離群では非乖離群に比して有意に低い壁運動を認めた。

3. 心筋梗塞急性期における<sup>201</sup>Tl/BMIPP 乖離群では非乖離群に比して、急性期から慢性期にかけて有意な壁運動の改善が認められた。

4. <sup>201</sup>Tl/BMIPP 乖離度は、非狭窄例において急性期から慢性期にかけて有意な減少を認めたが、狭窄例においては有意な変化を認めなかつた。

なお、本論文の要旨は第34回日本核医学会総会(札幌)、第35回日本核医学会総会(横浜)、第16回心臓核医学研究会(東京)にて発表した。

謝辞：稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜りました大阪市立大学医学部第一内科学教室吉川純

一教授に深甚なる謝意を捧げます。また、本研究を直接ご指導いただき始終ご助言をいただきました大阪市立大学医学部核医学研究室越智宏暢教授、ならびに大阪市立大学医学部第一内科学教室秋岡要先生、山岸広幸先生に心からの感謝を表します。さらにこの研究にご協力をいただきました本学第一内科学教室、ならびに核医学検査室の各位に厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) 山崎 昇: 脂肪酸の心筋代謝. ニュータウンカンファレンス(心臓核医学) 9: 1-6, 1985
- 2) Reske SN, Schon S, Schmitt W: Effect of myocardial perfusion and metabolic interventions on cardiac kinetics of phenylpentadecanoic acid (IPPA) I 123. Eur J Nucl Med 12: S27-S31, 1986
- 3) Lerch R: Effect of impaired fatty acid oxidation on myocardial kinetics of <sup>11</sup>C- and <sup>123</sup>I-labelled fatty acid. Eur J Nucl Med 12: S36-S38, 1986
- 4) Schad N, Wagner RK, Hallermeier J: Regional rates of myocardial fatty acid metabolism: Comparison with coronary angiography and ventriculography. Eur J Nucl Med 16: 205-212, 1990
- 5) Schwaiger M, Hicks R: The clinical role of metabolic imaging of the heart by positron emission tomography. J Nucl Med 32: 565-578, 1991
- 6) Goodmann MM, Kirsch G, Knapp FF Jr: Synthesis and evaluation of radioiodinated terminal p-iodophenyl-substituted  $\alpha$ - and  $\beta$ -methyl branched fatty acids. J Med Chem 27: 390-397, 1984
- 7) 古口 充, 分校久志, 中嶋憲一, 滝 淳一, 村守朗, 松成一朗, 他: 心筋の側鎖メチル脂肪酸摂取と血流の分離評価. 核医学 26: 1523-1530, 1989
- 8) 鳥塚莞爾, 米倉義晴, 西村恒彦, 大嶽 達, 分校久志, 玉木長良, 他: 心筋脂肪酸代謝イメージング剤  $\beta$ -methyl-p-(<sup>123</sup>I)-ヨードフェニルペンタデカン酸注射液の第3相臨床試験——多施設による有効性と安全性の検討——. 核医学 29: 413-433, 1992
- 9) 河本雅秀, 玉木長良, 米倉義晴, 高橋範雄, 小野晋司, 小西淳二, 他: 心筋梗塞症例における<sup>123</sup>I-BMIPPシンチグラフィの臨床的意義. 核医学 28: 1081-1088, 1991
- 10) Tamaki N, Kawamoto M, Yonekura Y: 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
- 11) Braunwald E, Kloner R: The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction.

- Circulation **66**: 1146-1149, 1982
- 12) Braunwald E, Rutherford JD: Reversible ischemic left ventricular dysfunction: Evidence for the Hibernating myocardium. J Am Coll Cardiol **8**: 1467-1470, 1986
- 13) 植原敏勇, 西村恒彦, 渋田伸一郎, 下永田剛, 林田孝平, 土師一夫, 他:  $^{123}\text{I}$ -BMIPP ( $\beta$ -methyl iodophenyl pentadecanoic acid) による虚血性心疾患の診断. 核医学 **29**: 347-358, 1992
- 14) Marshall RC, Tillisch J, Phelps ME: Identification and differentiation of resting myocardial ischemia and infarction in man with positron computed tomography,  $^{18}\text{F}$ -labeled fluorodeoxyglucose and N-13 ammonia. Circulation **67**: 766-768, 1983
- 15) Tillisch J, Brunken R, Marshall R: Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. New Engl J Med **314**: 884-888, 1986
- 16) 西村恒彦, 佐合正義, 木原浩一, 岡 尚嗣, 下永田剛, 高野久輝, 他:  $^{123}\text{I}$ -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. 核医学 **25**: 1403-1415, 1988
- 17) Strauss HW, Yasuda T, Gold HK, Leinbach R, Barlai-Kovach M, Keech F, et al: Potential role of combined fatty acid and thallium imaging in patients with myocardial ischemia and infarction. J Nucl Med **28**: 632, 1987
- 18) 中田智明, 飯村 攻: 虚血性心疾患における  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋シンチグラフィの有用性——特に salvage 効果と TI/BMIPP 集積乖離について——. 核医学 **31**: 664, 1994
- 19) Schwaiger M, Schelbert HR, Ellison D, Hansen H, Yeatman L, Vinent-Johansen J, et al: Sustained regional abnormalities in cardiac metabolism after transient ischemia in the chronic dog model. J Am Coll Cardiol **6**: 336-347, 1985
- 20) Knabb RM, Bergmann SR, Fox KAA, Sobel BE: The temporal pattern of recovery of myocardial perfusion and metabolism delineated by positron emission tomography after coronary thrombolysis. J Nucl Med **28**: 1563-1570, 1987
- 21) 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
- 22) Tamaki N, Yonekura Y, Takahashi N: Discrepancy of I-123 BMIPP and TI-201 imaging in patients with myocardial infarction. J Nucl Med **32**: 1034, 1991
- 23) 成瀬 均, 板野緑子, 近藤誠宏, 小亀孝夫, 山本寿郎, 森田雅人, 他:  $^{123}\text{I}$  標識  $\beta$  メチル-p-ヨードフェニルペンタデカン酸による急性心筋梗塞の心筋イメージング. 核医学 **29**: 77-84, 1992
- 24) 橋本 順, 久保敦司, 中村佳代子, 逸見浩美, 戸矢和仁, 橋本省三, 他: 急性心筋梗塞症例におけるヨード標識脂肪酸を用いた代謝イメージングの有用性. 臨床放射線 **36**: 1659-1663, 1991
- 25) Fujibayashi Y, Yonekura Y, Takemura Y: 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
- 26) Nakajima K, Taki J, Bunko H, Shimizu M, Muramori A, Tonami N, et al: Error of uptake in dual energy acquisition with  $^{201}\text{TI}$  and  $^{123}\text{I}$  labeled radiopharmaceuticals. Eur J Nucl Med **16**: 595-599, 1990
- 27) Berry J, Baker J, Pieper K, Hanson M, Hoffmann J, Coleman R: The effect of metabolic mielue on cardiac PET imaging using fluorine-18-deoxyglucose and nitrogen-13-ammonia in normal volunteers. J Nucl Med **32**: 1518-1525, 1991
- 28) Gropler RJ, Siegel BA, Lee KJ, Moerlein SM, Perry DJ, Bergmann SR, et al: Nonuniformity in myocardial accumulation of F-18-fluorodeoxyglucose in normal fasted humans. J Nucl Med **31**: 1749-1756, 1990
- 29) Schoeder H, Friedrich M, Topp H: Myocardial viability: What do we need? Eur J Nucl Med **20**: 792-803, 1993
- 30) Wijns W, Melin JA, Leners N, Ferrant A, Keyeux A, Rahier J, et al: Accumulation of polymorphonuclear leukocytes in reperfused ischemic canine myocardium: Relation with tissue viability assessed by fluorine-18-2-deoxyglucose uptake. J Nucl Med **29**: 1826-1832, 1988
- 31) 長谷 守, 中田智明, 米倉修二, 土橋和文, 小林史, 飯村 攻, 他:  $^{201}\text{TI}$ ,  $^{123}\text{I}$ -標識側鎖脂肪酸同時 SPECT による局所壁運動と心筋脂肪酸代謝異常の解析——冠動脈疾患, 肥大型心筋症, 高血压疾患における検討——. 核医学 **30**: 529-539, 1993
- 32) Melon P, Schwaiger M: Imaging of metabolism and autonomic innervation of the heart by positron emission tomography. Eur J Nucl Med **19**: 453-464, 1992
- 33) Gibson RS, Watson DD, Taylor GJ, Crosby IK, Wellons HL, Holt ND, et al: Prospective assessment of regional myocardial perfusion before and after coronary revascularization surgery by quantitative thallium-201 scintigraphy. J Am Coll Cardiol **1**: 804-815, 1983
- 34) Liu P, Kiess MC, Okada RD, Block PC, Strauss HW, Pohost GM, et al: The persistent defect on exercise thallium imaging and its fate after myocardial revascularization: does it represent scar or ischemia? Am Heart J **110**: 996-1001, 1985

## Summary

### The Relationship between Discrepant Areas on $^{201}\text{TI-Cl}/^{123}\text{I-BMIPP}$ Myocardial Scintigraphy, Local Wall Motion, and Glucose Metabolism in Patients with Myocardial Infarction

Akihiko TANAKA

*First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School*

In order to clarify the significance of the discrepancy between myocardial blood flow and fatty acid metabolism on  $^{201}\text{TI-Cl}/^{123}\text{I-BMIPP}$  SPECT after acute myocardial infarction, we examined 52 patients (278 segments) with their first acute myocardial infarction using two-dimensional echocardiography and FDG-PET. Patients with TI/BMIPP discrepancy in the acute stage showed higher FDG accumulation than those without TI/BMIPP discrepancy. In the chronic stage, however, there was no significant difference between both groups. Patients with TI/BMIPP discrepancy in the chronic stage had lower wall motion scores than those without TI/BMIPP discrepancy. Significant improvement of the wall motion score was recognized in patients who showed TI/BMIPP discrepancy in the

acute stage. Patients were classified into stenosis and non-stenosis groups by the presence of significant stenosis on coronary angiography in the chronic stage. In the stenosis group, the TI/BMIPP discrepancy did not show much change from the acute to chronic stage, but there was a significant decrease in the non-stenosis group. It was concluded that  $^{201}\text{TI-Cl}/^{123}\text{I-BMIPP}$  myocardial SPECT is useful for predicting future improvement of wall motion and determining the residual ischemia in the chronic stage based on the presence or absence of this discrepancy.

**Key words:** Myocardial viability, Myocardial blood flow, Myocardial fatty acid metabolism, Wall motion, FDG-PET.