

C-11 アセテートポジトロン コンピューター断層法による 心筋代謝予備能の評価

Assessment of myocardial metabolic reserve with positron emission tomog- raphy and C-11 acetate

小野 晋司*
野原 隆司
神原 啓文**
奥田 和美
I.H. MOHIUDDIN
玉木 長良***
小西 淳二***

Shinji ONO*
Ryuji NOHARA
Hirofumi KAMBARA**
Kazumi OKUDA
I.H. MOHIUDDIN
Nagara TAMAKI***
Junji KONISHI***

Summary

Positron emission tomography (PET) with C-11 acetate allows noninvasive quantification of myocardial oxidative metabolism. To assess the myocardial metabolic reserve, clearance of C-11 acetate from the myocardium was measured with PET in 8 normal subjects at rest and during the infusion of dobutamine (inotropic agent) or dipyridamole (vasodilator). During dobutamine infusion, the clearance rate constant of C-11 acetate increased significantly (0.063 ± 0.014 vs 0.109 ± 0.016 , $p < 0.002$) in good correlation with the rate-pressure product ($r=0.83$). During dipyridamole infusion, myocardial acetate clearance also significantly increased (0.088 ± 0.024 , $p < 0.05$) in correlation with the rate-pressure product ($r=0.54$). In normal myocardium, myocardial oxidative metabolism increased in response to increased work load with pharmacological stress. These findings suggest that PET with C-11 acetate and pharmacological stress may be a promising approach for the evaluation of metabolic reserve in patients with ischemic heart disease.

Key words

Metabolic reserve Positron emission tomography Acetate

はじめに

生体に投与されたアセテートは心筋に取り込まれミトコンドリアにおいてアセチル CoA に変換さ

れた後、TCA 回路を経て代謝され CO_2 と H_2O に酸化され排出される。この過程は好氣的代謝であり、ポジトロン CT (positron emission tomography: PET) により得られる C-11 アセテートの心筋

京都大学医学部 第三内科
***同 核医学科
京都市左京区聖護院川原町 54 (〒606)
*(現) 滋賀県立成人病センター 循環器科
守山市守山町 328-1 (〒524)
**(現) 大阪赤十字病院 内科

The Third Division, Department of Internal Medicine, and
***Division of Nuclear Medicine, Kyoto University Faculty
of Medicine, Kawara-cho 54, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606
*(present) Division of Cardiology, Shiga Medical Center for
Adult Diseases, Moriyama-cho 328-1, Moriyama, Shiga 524
**(present) Department of Internal Medicine, Osaka Red
Cross Hospital

Received for publication April 9, 1992; accepted January 16, 1993 (Ref. No. 39-PS76)

からの消失率は心筋酸素消費量を反映することが動物実験^{1,2)}および臨床例^{3,4)}において報告されている。今回の検討の目的は、心仕事量を増大させるドブタミンならびに冠血流予備能の評価に用いられるジピリダモール負荷下にC-11 アセテートPETを施行し、健常例における心筋代謝予備能の評価を行うことである。

対象と方法

対象は24-71歳(平均40±14歳)の健常者8例(男7例, 女1例)である。

C-11 アセテートは院内に設置した小型サイクロトロン(住友重機製CYPRIS)により¹⁴N(p, α)¹¹C反応を経て合成し、投与前に安全性の確認を行った。撮像はPositologica III (Hitachi Medical)により施行した。被検者には全員、書面または口頭による同意を得た。

減衰補正のためのtransmission scanを行った後、185-370 MBq (5-10 mCi)のC-11 アセテートを急速静注し、1分ごとのdynamic scanを20分間施行した。

C-11 アセテートの消失率の解析は左室中央レベルの1スライスを選択して行った。関心領域(-1 cm³)を心室中隔, 前壁, 側壁の3カ所に設定し、時間-放射能曲線を作成する(Fig. 1)。C-11 アセテートの消失率(k)は次式により得られる。

$$q = e^{-kt}$$

q: counts/voxel/minute corrected for time decay

k: clearance rate of C-11 acetate

t: time

Monoexponential 近似は時間-放射能曲線の最大カウント後の消失曲線に対して適用した。血液から心筋へのspilloverについては血中からの消失が急速であるため補正は行わなかった²⁾。

PETは同一例につき1) コントロール, 2) ドブタミン負荷, 3) ジピリダモール負荷の3条件下で施行した。ドブタミン負荷は5-10 μg/kg/minの持続点滴を行い、血圧, 脈拍の安定した状態でPETを施行した。ジピリダモール負荷は0.142 mg/kg/

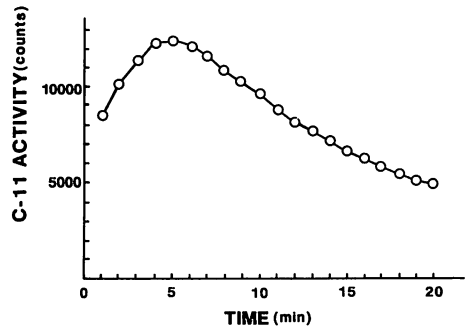


Fig. 1. Time-C-11 activity curve.

minを4分間かけて静注した後、5分後よりPETを施行した。

結 果

Fig. 2にC-11 アセテートPETのdynamic scan像の1例を示す。血中より心筋に取り込まれた後、速やかに代謝され洗い出されることがわかる。

心拍数, 収縮期血圧, rate-pressure product (RPP)の変化をFig. 3に示す。心拍数はコントロール時62.6±6.1/minに対し、ジピリダモール負荷時83.5±18.3/min ($p < 0.02$), ドブタミン負荷時85.6±14.9/min ($p < 0.002$)と、有意な増加を示した。収縮期血圧はコントロール時119.0±10.8 mmHgに対し、ジピリダモール負荷時には119.4±22.4 mmHg (有意差なし)と、ほぼ同レベルであったが、ドブタミン負荷では167.4±11.6 mmHg ($p < 0.002$)と、有意な上昇を示した。RPPはコントロール時7,487±1,210 mmHg/minに対し、ジピリダモール負荷では10,065±3,504 mmHg/min (有意差なし)と、軽度の増加にとどまったが、ドブタミン負荷時には14,310±2,584 mmHg/min ($p < 0.05$)と、有意な増加を示した。

各負荷時におけるRPPとC-11 アセテートの消失率の相関をFig. 4に示す。Fig. 4Aは各症例3条件下の値をすべてプロットしたものであるが、 $r = 0.71$ と良好な相関を示し、C-11 アセテートの消失率が心筋酸素消費量を反映することを支持する結



Fig. 2. Sequential images of C-11 acetate positron emission tomography.

果となった。各負荷別にみると、ドブタミン負荷 (Fig. 4B) では全例とも RPP の増加に伴って消失率の増加を認め (0.063 ± 0.014 vs 0.109 ± 0.016 , $p < 0.002$), $r = 0.83$ と良好な相関関係を示した。一方、ジピリダモール負荷 (Fig. 4C) においても RPP の増加に伴い消失率が増加する傾向 ($r = 0.54$) を示した (0.088 ± 0.024 , $p < 0.05$), 8 例中 2 例において RPP がほぼ不変であるにもかかわらず、消失率の増加傾向を認めた。

考 按

C-11 アセテートは心筋に取り込まれた後、ミトコンドリアにおいて C-11 アセチル CoA に変換され、TCA 回路において代謝される。TCA 回路は好氣的代謝の最終経路であり、C-11 アセテートの心筋からの消失率が心筋の好氣的代謝を反映することが動物実験¹²⁾ならびに臨床例^{3,4)}の検討よりすでに報告されている。

心筋代謝の評価に用いられる PET のトレーサーとしては F18-FDG, C-11 palmitate などがあるが、C-

11 アセテートは次のような利点がある³⁾。第 1 に C-11 アセテートは投与後効率よく TCA 回路に入り速やかに代謝され、心筋内への貯留が少ない。第 2 に生理的に広範囲にわたって C-11 アセテートの消失率が心筋酸素消費量と密接な相関関係を示す。第 3 に C-11 アセテートは TCA 回路の好適な基質であり、糖や脂質など substrate availability の影響が小さい。

今回のわれわれの検討においても C-11 アセテートの消失率は、心筋酸素消費量のパラメーターの一つである RPP と $r = 0.71$ と良好な相関を示し、心筋の好氣的代謝の評価に有用であることが示唆された。

ドブタミンはカテコラミンとして心仕事量の増大をきたす薬剤の一つである。今回の相関係数の検討では、ドブタミン負荷により RPP の増加に伴って C-11 アセテートの消失率の増加を認め、正常心筋における好氣的代謝の増加が示唆された。ドブタミン負荷などの inotropic な刺激が蘇生可能な虚血心筋の機能改善効果を持つことはすでに報告

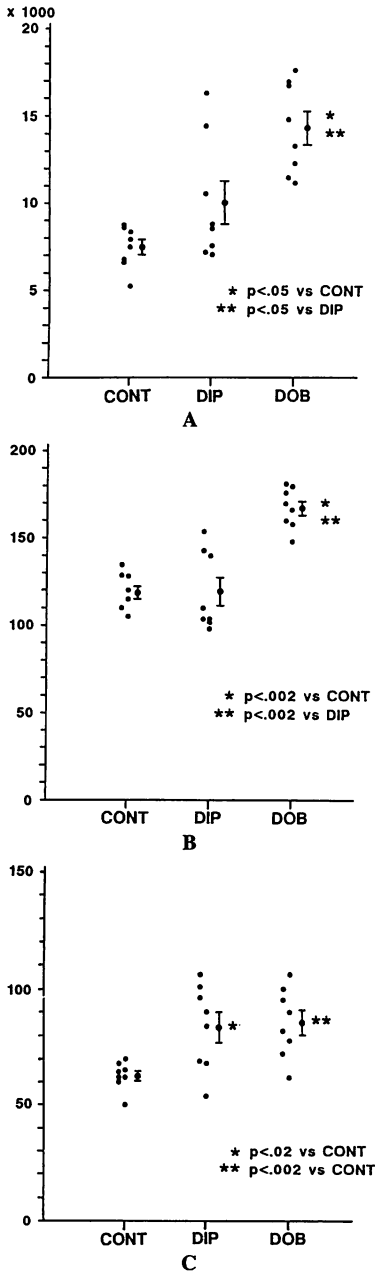


Fig. 3. Changes in heart rate, systolic blood pressure, and rate-pressure product during dobutamine and dipyridamole stress.

A : rate-pressure product (mmHg/min); B : systolic blood pressure (mmHg); C : heart rate (bpm).

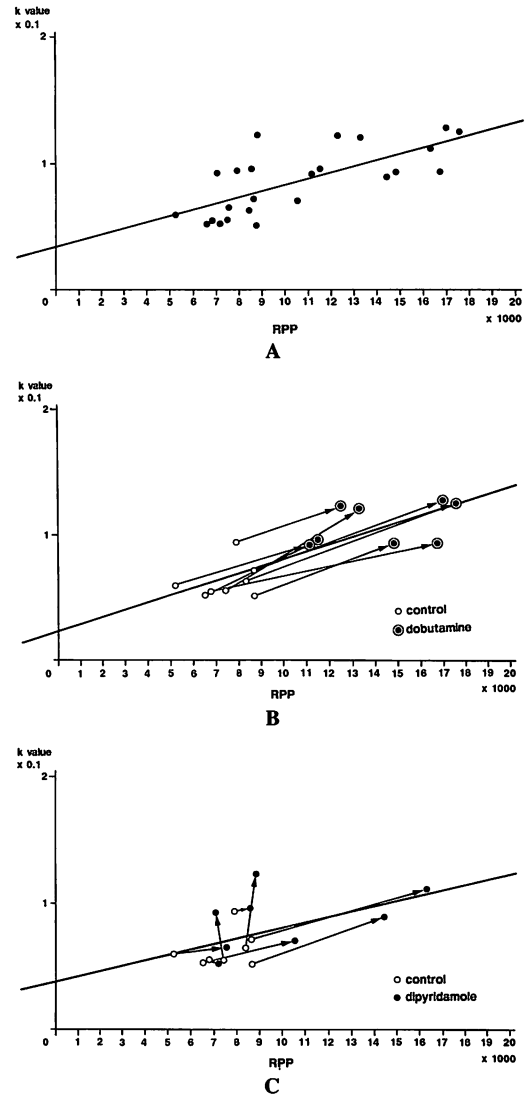


Fig. 4. Correlation between the clearance rate of C-11 acetate and the rate-pressure product before and during infusion of dobutamine or dipyridamole.

A : control, dipyrindamole and dobutamine stress. There was a close correlation over a wide range of cardiac loading conditions; B : control and dobutamine stress; C : control and dipyridamole stress.

されており⁶⁷⁾, 今後ドブタミン負荷によるC-11アセテートPETによる心筋代謝予備能の評価を行うことにより, stunned myocardium⁸⁾やhibernating myocardiumの病態評価やインターベンションの適応決定に有用となることが期待される。

ジピリダモールは冠拡張剤の一つであり, TI心筋シンチグラフィーにおいて運動負荷に代わる薬物負荷の一方法として心筋虚血の検出に用いられている⁹⁾。今回の検討ではジピリダモール負荷においても, ドブタミン負荷と同様, RPPにおおむね相関したC-11アセテート消失率の増加傾向を認め, Armbrrechtら¹⁾による動物実験の結果に一致する結果であった。このことより, 運動負荷による虚血の誘発が容易でないPET検査における負荷方法として, 虚血心筋における好氣的代謝の検討に有用な方法の一つとなる可能性が示唆される。ただし8例中2例の経験ではあるが, RPPの増加を伴わない消失率の亢進を認め, 冠血流増加のみによる心筋代謝亢進(Gregg現象)¹⁰⁾の可能性にも留意する必要があることを示唆するものと思われる。

結 論

健常者に対しドブタミン負荷ならびにジピリダモール負荷下にC-11アセテートPETを施行し, 心筋代謝予備能の評価を試みた。

1. ドブタミン負荷ではC-11アセテートの消失率はrate-pressure productと相関して増加を示した。

2. ジピリダモール負荷においても, 消失率はおおむねrate-pressure productと相関した増加傾向を示した。

3. 薬物負荷によるC-11アセテートPETは虚血心筋における心筋代謝予備能の評価に有用となる可能性が示唆された。

要 約

PETにより得られるC-11アセテートの心筋からの消失率は心筋酸素消費量を反映することが報告

されている。健常者8例を対象として, 心仕事量を増大させるドブタミンおよび冠拡張作用をもつジピリダモール負荷下にC-11アセテートPETを施行し, 心筋代謝予備能の評価を試みた。ドブタミン負荷ではコントロールに比しC-11アセテートの消失率はrate-pressure productに相関して($r=0.83$)有意な増加を示した(0.063 ± 0.014 vs 0.109 ± 0.016 , $p < 0.002$)。ジピリダモール負荷においても消失率はrate-pressure productに相関して($r=0.54$)増加傾向を示した(0.088 ± 0.024 , $p < 0.05$)。

C-11アセテートPETを用いることにより健常例においては, 薬物負荷による心仕事量の増大に伴い心筋の好氣的代謝が亢進することが示された。今回の健常例における反応と比較検討することにより, 薬物負荷によるC-11アセテートPETは虚血心筋の代謝予備能の評価に有用となる可能性が示唆される。

文 献

- 1) Armbrrecht JJ, Buxton DB, Scelbert HR: Validation of [^{11}C]acetate as a tracer for noninvasive assessment of oxidative metabolism with positron emission tomography in normal, ischemic, postischemic, and hyperemic canine myocardium. *Circulation* **81**: 1594-1605, 1990
- 2) Brown MA, Myears DW, Bergmann SR: Noninvasive assessment of canine myocardial oxidative metabolism with carbon-11 acetate and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* **12**: 1054-1063, 1988
- 3) Henes CG, Bergmann SR, Walsh MN, Sobel BE, Geltman EM: Assessment of myocardial oxidative metabolic reserve with positron emission tomography and carbon-11 acetate. *J Nucl Med* **30**: 1489-1499, 1989
- 4) Walsh MN, Geltman EM, Brown MA, Henes CG, Weinheimer CJ, Sobel BE, Bergmann SR: Noninvasive estimation of regional myocardial oxygen consumption by positron emission tomography with carbon-11 acetate in patients with myocardial infarction. *J Nucl Med* **30**: 1798-1808, 1989
- 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) Becker LC, Levine JH, DiPaula AF, Guarnieri T, Aversano T: Reversal of dysfunction in postischemic stunned myocardium by epinephrine and post-

小野, 野原, 神原, ほか

- extrasystolic potentiation. *J Am Coll Cardiol* **7** : 580–589, 1986
- 7) Piérard LA, De Landsheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE : Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: Comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* **15** : 1021–1031, 1990
- 8) Brown MA, Nohara R, Vered E, Perez JE, Bergmann SR : The dependence of recovery of stunned myocardium on restoration of oxidative metabolism. *Circulation* **78** : II–467, 1988 (abstr)
- 9) Varma SK, Watson DD, Beller GA : Quantitative comparison of thallium-201 scintigraphy after exercise and dipyridamole in coronary artery disease. *Am J Cardiol* **64** : 871–877, 1989
- 10) Gregg DE : Effect of coronary perfusion pressure or coronary flow on oxygen usage of the myocardium. *Circ Res* **13** : 497–500, 1963