

¹²³I-BMIPP 心筋イメージングにおける初期像, 後期像の比較: 急性心筋梗塞例における検討

Comparison of Initial and Delayed Myocardial Imaging With Beta-Methyl-p-[¹²³I]-Iodophenylpentadecanoic Acid in Acute Myocardial Infarction

成瀬 均
吉村 紀子
山本 寿郎
森田 雅人
福武 尚重
大柳 光正
岩崎 忠昭
福地 稔*

Hitoshi NARUSE
Noriko YOSHIMURA
Juro YAMAMOTO
Masato MORITA
Naoshige FUKUTAKE
Mitsumasa OHYANAGI
Tadaaki IWASAKI
Minoru FUKUCHI*

Abstract

Myocardial imaging using β -methyl-p-[¹²³I]-iodophenylpentadecanoic acid (BMIPP) of 15 patients with acute myocardial infarction was performed to assess "fill-in" and "washout" defects in the delayed myocardial image. The initial and delayed images were evaluated by a visual and quantitative washout rate method. Visual judgement found 8/180 (4%) segments showed "fill-in" defects, and 24/180 segments (13%) showed "washout" defects. There was no relationship between days from onset to the study and the frequency of fill-in and washout defects. The mean washout rate in the segments with "fill-in" defects was $9.0 \pm 16.6\%$, and that of "washout" defects was $24.9 \pm 18.1\%$ which was significantly higher than in controls ($8.7 \pm 15.4\%$, $p < 0.05$). There was no correlation between mean washout rate and total blood lipids, total cholesterol, triglyceride and HDL-cholesterol. Therefore, neither time from onset nor blood lipids level was related to changes from the initial image to the delayed image. These changes may be due to relative (false) findings due to changes in circumference, and may be based on myocardial characteristics after myocardial infarction and/or reperfusion.

Key Words

¹²³I- β -methyl-p-iodophenylpentadecanoic acid, myocardial imaging, acute myocardial infarction, washout rate

はじめに

近年ヨード標識脂肪酸の心筋イメージングが実用段階に入り, 心筋梗塞への応用が報告されている¹⁻³⁾. 本剤の心筋からの洗い出しは緩徐とされているが⁴⁾, 初期像と比較して後期像で fill-in や洗い出しのみられることがある⁵⁾. われわれはこれまでに ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィにおいて, 陳旧性心筋梗塞例で血行再建術

後の比較的早期に逆再分布 (すなわち本検討における洗い出し) が一過性に出現した場合, 同所見は, その後の機能改善を予測する一つの指標となることを報告した⁶⁾.

今回は急性梗塞を対象として梗塞責任血管の再開通を行った症例を用い, 脂肪酸イメージングにおいても同様の現象が観察されるか否かを検討した. またわれわれは同症例において, 血行再建術後に fill-in や洗い

兵庫医科大学 第一内科, *同・核医学科: 〒663 兵庫県西宮市武庫川町 1-1

The First Department of Internal Medicine and *Department of Nuclear Medicine, Hyogo College of Medicine: Mukogawa-cho 1-1, Nishinomiya 663

Received for publication November 16, 1992; accepted May 18, 1994 (Ref. No. 40-PS122)

出しのみられる頻度および時期を明らかにし、さらにこのような視覚的变化について、その機序を明らかにする目的でそれらの値を定量的に解析した。

対象と方法

1. 対象

対象は ^{123}I 標識 β -methyl-p-iodophenylpentadecanoic acid (BMIPP, 開発コード NMB15, 日本メジフィジックス製) の第 3 相臨床試験を行った急性心筋梗塞 11 例 (15 検査, 4 例は再検) である。内訳は男 10 例, 女 1 例, 平均年齢 58 ± 10 (標準偏差) 歳で, 4 例に経皮的冠動脈形成術, 2 例に冠動脈内血栓溶解術, 1 例に末梢から血栓溶解療法を行い, 別の 1 例は PTCR+PTCA, 2 例は PUK+PTCA を併用した。これらの 10 症例は全例急性期の血行再建に成功している。また残りの 1 例は来院時の冠動脈造影ですでに自然再開通していた。

2. 方法

臨床試験の実施にさいしては, 兵庫医科大学病院治療審査委員会の承認を得た。また患者本人には本試験の内容について説明し, 文書による同意を得た。

検査方法は 2 時間以上の絶食の後, BMIPP 111MBq (一部 148MBq) を経静脈的に投与し, 約 20 分後に断層心筋シンチグラフィ (SPECT) 初期像を, 約 3 時間後に後期像を撮像した。

SPECT のデータ収集は General Electric 製 Starcam 400 AC/T を用い, 右前斜位 45° より左後斜位 45° まで, 180° カメラ回転で, 32 方向より 1 方向 30 秒で行った。

体軸横断像の再構成はフィルター補正逆投影法で行い, 前処理フィルターは Hanning filter を, 逆投影時は Ramp-Hanning filter を用い, 吸収補正は行わなかった。得られた体軸横断像から左室短軸像を再構成した。

視覚的判定は心尖部, 中央部, 心基部の 3 断面の短軸像を選び, 各断面で下壁に近いほうの右室中隔起始部を起点として 1 周を 90° ずつ, 中隔, 前壁, 側壁, 下壁の 4 segment (分節) に分割し (Fig. 1), 3 人の検者が正常, 軽度集積低下, 高度集積低下, 完全欠損の 4 段階評価を行い, 初期像から後期像へ 1 段階以上集積が増加した場合を fill-in, 低下した場合を洗い出しと判定した。

定量的評価は初期像, 後期像の各短軸面におけるカ

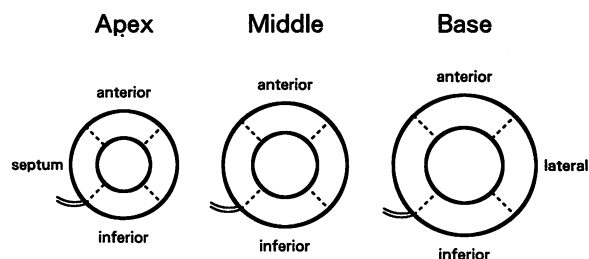


Fig. 1 Segments in short axial slice of left ventricle

Three slices were classified into four segments which included the anterior, septal, inferior, and lateral walls.

ウントデータを circumferential curve として表し, 90° の各分節における積分値を求め, 以下の式により洗い出し率 (washout rate: WR) を求めた。

$$\text{WR} (\%) = \frac{\text{初期像の積分値} - \text{後期像の積分値}}{\text{初期像の積分値}} \times 100$$

各群間の比較は Dunnet の多重比較, 発症から撮像までの日数と fill-in および洗い出しの頻度は Spearman の順位相関係数を用いた。なお後期像における物理的減衰の時間補正は以下の式を用いた。

$$A = A_0 e^{-\lambda t}$$

$$\lambda T = 1.386$$

A_0 : 初期値, T : 物理的半減期 (^{123}I の半減期: 13.2 時間),

t : 経過時間, $1.386 = 0.693 \times 2$

結果

1. Fill-in および洗い出しの頻度

1 症例につき 3 スライス \times 4 分節 \times 15 例で合計 180 分節のうち, fill-in は 8 分節 (4%) に, 洗い出しは 24 分節 (13%) にみられた。初回検査の 11 例 (132 分節) に限れば, fill-in は 5 分節 (4%), 洗い出しは 13 分節 (10%) にみられた。発症から撮像までの日数と fill-in ($r_s = 0.21$, 有意差なし) および洗い出し ($r_s = 0.23$, 有意差なし) の頻度にはとくに相関関係がなかった (Table 1)。

2. 定量的評価 (Fig. 2)

定量的評価は 10 例 (120 分節) で可能であったが, 4 例は心尖部が全周性に欠損を示したため, 心尖部のスライスのみを検討から除外し, 合計 104 分節について検討した。このうち視覚的な fill-in は 6 分節に, 洗い出しは 15 分節にみられた。初期像で正常と判定しかつ後期像で fill-in, 洗い出しのみられなかった 18 分節

Table 1 Time course from onset to BMIPP study and the presence of “fill-in” and “washout” defects

Patient No.	Age (yrs)	Sex	Days from onset	Apex				Middle				Base					
				S	A	L	I	S	A	L	I	S	A	L	I		
1	49	M	36				▽										
2	69	M	16														
2'	69	M	64							▽							
3	63	M	18		▽	▽			▲								▽
3'	63	M	49						▽			▽				▲	
4	73	M	10						▽	▽				▲		▲	
5	40	M	6														
6	58	M	8						▽	▽							
6'	58	M	29		▽	▽			▽	▽		▽	▽			▽	▽
7	63	M	10														
7'	63	M	32									▲					▲
8	57	M	10	▲					▽	▽		▽					
9	57	F	7														
10	64	M	8						▽							▽	
11	44	M	10		▲												

▽: washout, ▲: fill-in
S=septum; A=anterior; L=lateral; I=inferior

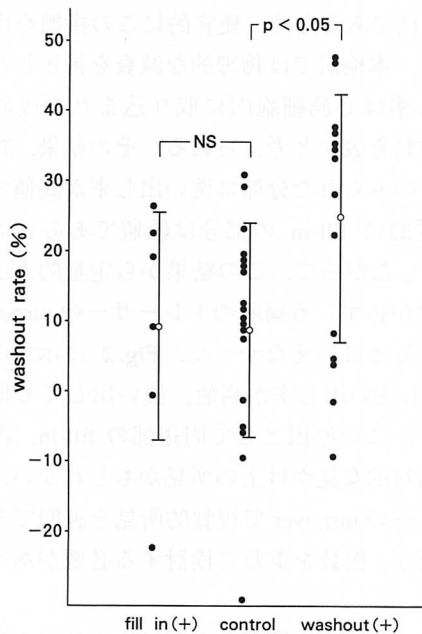


Fig. 2 Washout rate in fill-in, washout, and control groups

の平均洗い出し率が $8.7 \pm 15.4\%$ (平均±標準偏差) であるのに対して, fill-inのみられた分節は $9.0 \pm 16.6\%$ (有意差なし), 洗い出しのみられた分節は $24.9 \pm 18.1\%$ であった ($p < 0.05$).

Table 2 Correlation coefficients between mean washout rate and total blood lipids (TL), total cholesterol (T-Cho), triglyceride (TG) and HDL-cholesterol (HDL-Cho)

	Perfusion defect area	Whole left ventricle
TL	0.18 (NS)	0.20 (NS)
T-Cho	0.34 (NS)	0.26 (NS)
HDL-Cho	-0.17 (NS)	-0.36 (NS)
TG	0.19 (NS)	0.15 (NS)

Perfusion defect area: mean washout rate only in the segments with perfusion defect. Whole left ventricle: mean washout rate in all segments. NS=not significant

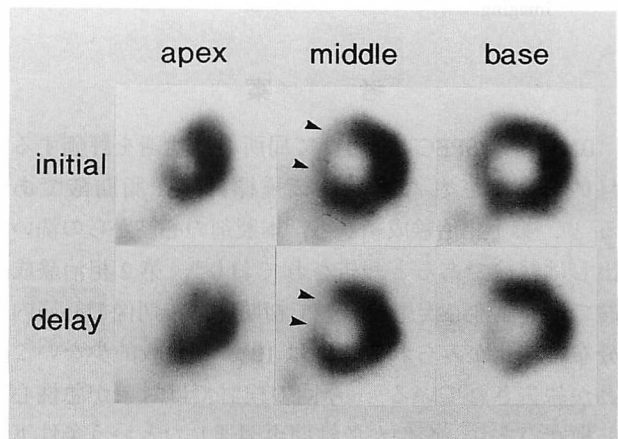


Fig. 3 Representative case of “washout” defect in BMIPP myocardial imaging

3. 脂質との関連

同時期の早朝空腹時における血中の総脂質, 総コレステロール, 中性脂肪, HDL-コレステロールと欠損部分の平均洗い出し率, および心筋全体の平均洗い出し率はともに相関がなかった (Table 2).

4. 症例呈示

症例 1 58 歳, 男

前壁の急性心筋梗塞で急性期に左前下行枝分節 6 に対して PTCA を行った. 第 8 病日の BMIPP 心筋像では梗塞領域である中隔に洗い出しがみられた (Fig. 3).

症例 2 73 歳, 男

前壁の急性心筋梗塞で急性期に左前下行枝分節 6 に対して PTCA を行った. 第 10 病日の BMIPP 心筋像では梗塞領域である中隔に fill-in がみられた (Fig. 4).

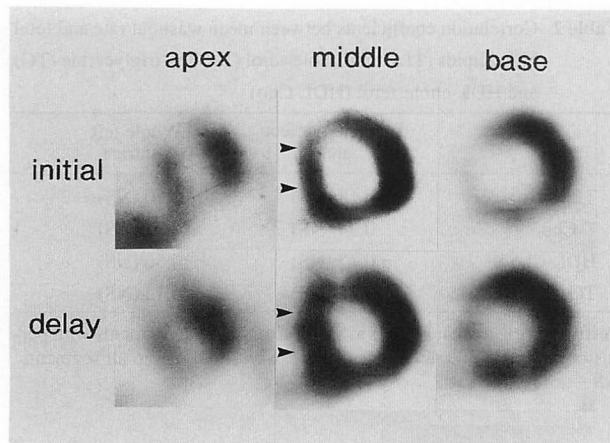


Fig. 4 Representative case of "fill-in" defect in BMIPP myocardial imaging

考 案

BMIPP は SPECT を用いて局所心筋代謝を評価する目的で開発された放射性核種標識側鎖脂肪酸である⁷⁻¹¹⁾。第 1 相治験成績から、本製剤の心筋からの洗い出しは緩徐であると報告されており⁴⁾、第 2 相治験成績でも虚血性心疾患において初期像、後期像で心筋内分布に変化がみられる頻度は 10% と比較的少ないことが報告されている⁵⁾。今回の検討では対象が急性心筋梗塞であり、全例が急性期再開通したという条件下であるが、その頻度は同様であった。

われわれは ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィにおいては逆再分布(すなわち本検討における洗い出し)が血行再建術後の比較的早期に一過性に出現し、その後の機能改善を示す一つの指標であることを報告し⁶⁾、中からは急性期の血行再建例において同様の報告をしている¹²⁾。

これらの結果から、逆再分布の機序は、再開された血流を反映した初期像と、いまだ細胞膜の機能としては回復していないこと(すなわち一種の stunning)を反映した後期像の組み合わせにより観察され、その後細胞膜の機能が stunning から回復すれば、後期像の欠損が消失するため逆再分布もみられなくなる、と説明することもできる。

今回の検討は急性期において梗塞責任血管の再開通を行った症例であり、脂肪酸イメージングにおいても同様の現象が観察されるか否かは興味深いところである。すなわち本剤も心筋細胞内に取り込まれる最初の段階では血流に従って分布するので、後期には ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィと同様の急速な洗い出し現象が起

こりうる可能性が想定される。しかし今回の検討では、これらの BMIPP 心筋内分布の特徴的变化が心筋梗塞急性期あるいは血行再建後のある時期に一定して出現する傾向はなかった。また、その頻度もとくに多い傾向を認めなかった。

直鎖型の脂肪酸と異なり、本剤は心筋細胞内に取り込まれた後、第一段階では β 酸化を受けずに脂質プールへ入っていくと考えられている。したがって初期像、後期像で分布の変化する可能性が少ないことは当然予想される場所であるが、それではなぜ fill-in、洗い出しがみられる例があるのか、その場合のトレーサーの挙動は不明である。そこで ²⁰¹Tl 運動負荷心筋シンチグラフィの定量的指標である洗い出し率の概念を応用して検討を行った。今回の検討が安静時の画像を対象としていること、BMIPP が血流のトレーサーでないことから、洗い出し率を指標とすることには一部問題がある。しかし初期像のトレーサー分布を対照として後期像がどれだけ変化したかを定量的に評価する目的では、その計算式は ²⁰¹Tl で用いられる“洗い出し率”と同様であるため、便宜的にこの指標を用いることにした。本検討では物理的な減衰を補正したので、洗い出し率は心筋細胞内に取り込まれた後のトレーサーの挙動を表すと考えられる。その結果、視覚的に洗い出しのみられた分節は洗い出し率が高値であったが、視覚的に fill-in の部分は低値であるとはいえなかった。したがって、この結果から定量的方法では視覚的变化が必ずしも局所のトレーサーの turnover を反映しているとはいえなかった。Fig. 2 に示すごとく、fill-in でも洗い出し率が高値、洗い出しでも低値の場合があり、この原因として周辺部の fill-in、洗い出しによる相対的な見かけ上の所見かもしれない。実際にトレーサーの turnover で視覚的所見を説明できる症例もあったが、例数を重ねて検討する必要があると思われる。

この他に方法上の問題点として、本検討の解析においては、該当するスライス全体が全周性に defect を示した場合、正確な洗い出し率の算出は困難であり、今回も検討より除外している。また BMIPP では肝の turnover は心筋より速いとされており⁴⁾、われわれの経験でも初期像のほうが肝の取り込みが強く、肝のそばに下壁の defect がある場合は、とくに洗い出し率算出への影響が考えられる。しかしながら、今回は前壁の症

例が多く, 下壁梗塞の場合でも関心領域の設定により肝の影響を除くことは可能であった。

BMIPP 心筋像における洗い出し率は血流による洗い出しの他に脂質プールの容量, 局所の虚血の程度など, 多因子の影響を受ける可能性がある。たとえば虚血部においては ATP の減少のため, 脂溶性の BMIPP が水溶性の BMIPP-CoA に変換されず, 細胞膜を通じて back diffusion すれば, 洗い出しは高値になると推測される。一方 fill-in に関しては, 虚血部で脂肪酸が使われないことや, あるいは虚血部の脂質プールが増加するなどの理由で¹³⁾, 周辺の健常部に比べ相対的に BMIPP の洗い出しが低下することも考えられる。今回の検討でも洗い出し率が対照群と fill-in 群間で差がなく, 周辺部洗い出しの反映, すなわち見掛け上の相対的な変化の表現である可能性がある反面, 中には洗い出し率が負の値となる分節もあり, このような部分は真の fill-in が起こったと考えられる。またこのような変化が再灌流の影響によるものかどうかは不明で, 今後非再灌流例との比較が必要である。

血中脂質と洗い出し率の比較では, 最も関連が予想される中性脂肪においても関連が認められず, 心筋局所の BMIPP の挙動は血中脂質の反映ではないことが推測された。これらの機序はいずれも BMIPP の初期像から後期像における変化を理解するのに重要な因子で, 今後の検討が必要と思われる。

結 論

1. 急性心筋梗塞 15 例の BMIPP 初期像から後期像にかけて, 180 分節中 fill-in は 8 分節 (4%), 洗い出しは 24 分節 (13%) にみられた。
2. 発症から撮像までの日数と fill-in および洗い出しの頻度にはとくに関係がなかった。
3. Fill-in, 洗い出しのみみられなかった分節の平均洗い出し率は $8.7 \pm 15.4\%$ に対し, 洗い出しの分節では $24.9 \pm 18.1\%$ と高値であった。fill-in の分節は $9.0 \pm 16.6\%$ であった。
4. 欠損部分, 心筋全体の平均洗い出し率はともに血中脂質と相関がなかった。

要 約

¹²³I 標識 β -methyl-p-iodophenylpentadecanoic acid (BMIPP) 心筋像における後期像での fill-in や洗い出しを観察する目的で急性心筋梗塞 15 例に対して視覚的, および洗い出し率を用いた定量的な検討を行った。その結果, 180 分節中 fill-in は 8 分節 (4%), 洗い出しは 24 分節 (13%) にみられた。発症から撮像までの日数と fill-in および洗い出しの頻度にはとくに関係がなかった。Fill-in の分節における洗い出し率は $9.0 \pm 16.6\%$ であり, 洗い出しの分節は $24.9 \pm 18.1\%$ と, 対照群 $8.7 \pm 15.4\%$ に比べ高値であった。洗い出し率は総脂質, 総コレステロール, 中性脂肪, HDL-コレステロールのいずれとも関連がなかった。

以上より初期像から後期像の変化は梗塞発症後の時間や血中の脂質と関連がなく, その機序は見掛け上の変化か, または梗塞/再灌流後の心筋細胞の特性を示している可能性が考えられた。

J Cardiol 1994; 24: 447-452

文 献

- 1) 高尾祐治, 村田 啓, 小宮山伸之, 小野口昌久, 大竹英二, 丸野廣大: 虚血性心疾患における ¹²³I-BMIPP シンチグラムの臨床的意義. 核医学 1992; 29: 59-68
- 2) 成瀬 均, 板野緑子, 近藤誠宏, 小亀孝夫, 山本寿郎, 森田雅人, 川本日出雄, 福武尚重, 大柳光正, 岩崎忠昭, 福地 稔: ¹²³I 標識 β -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: ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィ, 局所壁運動との比較. 核医学 1992; 29: 77-84
- 3) 植原敏男, 西村恒彦, 汲田伸一郎, 下永田 剛, 林田孝平, 岡 尚嗣, 斉藤克己, 野々木 宏, 土師一夫: ¹²³I-BMIPP (β -methyl-iodophenyl pentadecanoic acid) による虚血性心疾患の診断. 核医学 1992; 29: 347-358
- 4) 鳥塚莞爾, 米倉義晴, 西村恒彦, 玉木長良, 植原敏男, 池窪勝治, 日野 恵: 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 1991; 28: 681-690
- 5) 鳥塚莞爾, 米倉義晴, 西村恒彦, 玉木長良, 植原敏男: 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 2 相臨床試験: 投与量および適応疾患の検討. 核医学 1992; 29: 305-317
- 6) 成瀬 均, 板野緑子, 川本日出雄, 山本寿郎, 福武尚重, 森田雅人, 大柳光正, 藤谷和大, 岩崎忠昭, 福地 稔: Tl-201

- 心筋シンチグラフィによる冠動脈血行再建術後の長期経過観察. *J Cardiol* 1991; **21**: 15-21
- 7) Knapp FF Jr, Ambrose KR, Goodman MM: New radioiodinated methyl-branched fatty acid for cardiac studies. *Eur J Nucl Med* 1986; **12**: S-39-S-44
- 8) 河村康明, 森下 健, 山崎純一, 奥住一雄, 武藤敏徳, 中野元, 五十嵐正樹, 若倉 学, 岡本 淳, 中込俊雄, 三浦慶和: 側鎖脂肪酸 BMIPP [β -methyl- ω -(p-iodophenyl)-pentadecanoic acid] の心筋イメージングへの応用. *核医学* 1988; **25**: 1221-1227
- 9) 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* 1987; **12**: 486-491
- 10) Chouraqui P, Maddahi J, Henkin R, Karesh SM, Galie E, Berman DS: Comparison of myocardial imaging with iodine-123-iodophenyl-p-methyl pentadecanoic acid and thallium-201-chloride for assessment of patients with exercise-induced myocardial ischemia. *J Nucl Med* 1991; **32**: 447-452
- 11) Fox KA, Abendschein DR, Ambos HD, Sobel BE, Bergmann SR: Efflux of metabolized and nonmetabolized fatty acid from canine myocardium: Implications for quantifying myocardial metabolism tomographically. *Circ Res* 1985; **57**: 232-243
- 12) 中 啓吾, 元木賢三, 大谷英世, 仲 有志: 心筋シンチグラフィから見た急性心筋梗塞の長期経過: 急性期タリウム逆再分布現象の意義. *核医学* 1989; **26**: 539-543
- 13) Pohost GM: ^{13}C NMR spectroscopy for the assessment of ischemic myocardium. *Shinzo* 1990; **22**: 439-448