

## 拡張型心筋症における心筋脂肪酸代謝：その特徴と予後評価の可能性について

## *Fatty Acid Metabolism in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: Characteristics and Prognostic Implications*

成田 充啓  
栗原 正

Michihiro NARITA  
Tadashi KURIHARA

### Abstract

The characteristics of myocardial fatty acid metabolism in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy (DCM) were investigated by myocardial imaging with  $\beta$ -methyl- $p$ -[ $^{123}$ I]iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) in 16 patients with DCM, 8 patients with hypertensive heart failure (HHF), and 11 normal subjects. Rest myocardial imaging with BMIPP and  $^{201}$ Tl was performed on another day. The index of myocardial BMIPP uptake, or uptake ratio, was calculated from the percentage uptakes of BMIPP and  $^{201}$ Tl. The index of inhomogeneity of intramyocardial isotope distribution was calculated as the coefficient of variation of BMIPP and  $^{201}$ Tl.

The uptake ratio was significantly lower in DCM and HHF patients than in normal subjects ( $p < 0.01$ ). Uptake ratio correlated well with fractional shortening ( $r = 0.76$ ,  $p < 0.01$ ), and left ventricular ejection fraction ( $r = 0.58$ ,  $p < 0.01$ ). Although uptake ratio was not different between DCM and HHF patients, defects in BMIPP imaging appeared more frequently in DCM (69%) than in HHF (38%) patients. Furthermore, the extent of the defect in BMIPP imaging in DCM patients was larger than that in  $^{201}$ Tl imaging ( $p < 0.05$ ), but in HHF patients the extent of the defects in both methods was similar. The coefficient of variation of BMIPP in DCM patients was greater than those in HHF patients and in normal subjects, but those of  $^{201}$ Tl were not different between the three groups. The coefficient of variation of BMIPP in DCM patients correlated well with serum norepinephrine level ( $r = 0.57$ ,  $p < 0.01$ ) and atrial natriuretic peptide ( $r = 0.77$ ,  $p < 0.01$ ).

These results suggest that in patients with DCM, disturbance of myocardial fatty acid metabolism appeared before perfusion abnormality and/or myocardial necrosis developed. The quantification of BMIPP imaging may be useful for assessing the prognosis in patients with DCM.

### Key Words

cardiomyopathy (dilated), fatty acid, metabolism, prognosis

### はじめに

脂肪酸は心筋の重要なエネルギー源の一つであり、ことに好氣的な状態では、ミトコンドリアにおける脂肪酸の $\beta$ 酸化によるところが多い<sup>1)</sup>。虚血性心疾患、肥大型心筋症など各種心疾患において心筋脂肪酸代謝障害が存在し、かつ密接に病態と関連していることが知られている<sup>2-4)</sup>。遺伝性の拡張型心筋症では、心筋における脂肪酸の代謝障害がその原因として重要であること

が示されている<sup>5)</sup>。また特発性の拡張型心筋症 (idiopathic dilated cardiomyopathy: DCM) においても脂肪酸代謝障害が存在することが報告されてきた<sup>6-8)</sup>。しかし、このような心筋の脂肪酸代謝障害が DCM に特有であるのか、他の原因で心機能低下と左室拡張の生じた症例でも同様に生じうるかは、いまだ明らかではない。他方、 $\beta$ -methyl- $p$ -[ $^{123}$ I]iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) はカルボキシル基の $\beta$ 位にメチル基を導入した脂肪酸であり、心筋内に長く保持されるため、

住友病院 内科：〒530 大阪市北区中之島 5-2-2

Department of Internal Medicine, Sumitomo Hospital, Osaka

Address for reprints: NARITA M, MD, Department of Internal Medicine, Sumitomo Hospital, Nakanoshima 5-2-2, Kita-ku, Osaka 530

Received for publication November 24, 1994; accepted February 7, 1995

single photon emission computed tomography (SPECT) を用いて心筋での脂肪酸代謝の解析を行うのに適した核種であるといえる<sup>9,10</sup>。したがって、DCM の症例および高血圧で心不全をきたし、DCM 同様に左室拡大と収縮機能低下をきたした症例 (hypertensive heart failure : HHF), 健常例を対象に BMIPP 心筋イメージングを行い、DCM における心筋脂肪酸代謝障害の特徴を検討するとともに、こうした脂肪酸代謝障害が DCM に特有か、HHF でも同様であるかに関して検討を行った。

## 対 象

対象は DCM 症例 16 例, HHF 症例 8 例, 健常者 11 例の計 35 例である。DCM 群は男 11 例, 女 5 例で、年齢は 34-67 歳, 平均年齢 55±8 歳 (平均±標準偏差), HHF 群は男 5 例, 女 3 例で、年齢は 39-71 歳, 平均年齢 59±10 歳, 健常群は男 10 例, 女 1 例で、年齢は 42-65 歳, 平均年齢 52±9 歳であった (Table 1)。健常群のうち 4 例はボランティア (全例男) で、残り 7 例は病歴, 心電図, 胸部 X 線, 心エコー図, 運動負荷 thallium-201 (<sup>201</sup>Tl) 心筋イメージングなどの検査より、心疾患が存在しないと考えられた症例で、高血圧, 糖尿病も存在しなかった。なお、前もって検査の趣旨を十分説明し承諾を得たうえで、以後の検査を施行した。

DCM の診断は、1) 心エコー図で左室拡張終期径が 55 mm 以上の左室拡張の存在, 2) 左室全域に及ぶ収縮機能の低下, 3) 冠動脈造影で冠動脈に有意の狭窄を有さない, 4) 高血圧その他の心疾患の存在が否定的であるの 4 つより行った。DCM 群の 16 例中 6 例では心不全の既往を有していなかったが、10 例では心不全の既往を有していた。しかし、検査の時点において心不全の症状を有していたのは 6 例 (NYHA 分類 II 度 1 例, III 度 5 例) であった。

HHF は、1) 5 年以上続く高血圧の病歴があり、また心不全の既往, 2) 心エコー図で左室拡張終期径が 55 mm 以上の左室拡張の存在, 3) 左室全域に及ぶ収縮機能の低下, 4) 病歴上、狭心症や心筋梗塞の存在が否定的で、心電図上も心筋梗塞を思わせる所見がないの 4 つより診断した。冠動脈造影が行われたのは 4 例で、いずれも有意の冠動脈狭窄はみられなかった。検査時点において心不全症状が消失していたのは 4 例, NYHA 分類の II 度 2 例, III 度 2 例であった。

DCM, HHF 各群とも抗糖尿病薬, インスリンを必要

Table 1 Clinical parameters

	Normal	HHF	DCM
Age (yrs)	52±9	59±10	55±8
Male: female	10:1	5:3	11:5
NYHA II, III	0	50%* <sup>1</sup>	38%* <sup>1</sup>
Af	0	63%* <sup>2</sup>	38%* <sup>1</sup>
Echo findings			
LVDd (mm)	48±3	58±3* <sup>2</sup>	60±5* <sup>2</sup>
%FS (%)	41±7	24±7* <sup>2</sup>	23±8* <sup>2</sup>
LVEF (%)	61±4	18	31±9* <sup>2</sup>
ANP (pg/ml)	—	91±26	88±65
NE (pg/ml)	—	612±380	682±306

Echocardiographic examination was performed in six normal subjects. LVEF was obtained by radionuclide angiography in 5 normal subjects, 1 of HHF and 10 DCM patients.

\*<sup>1</sup>*p*<0.05 vs normal, \*<sup>2</sup>*p*<0.01 vs normal.

HHF=hypertensive heart failure; DCM=dilated cardiomyopathy; Af=atrial fibrillation; LVDd=left ventricular diastolic dimension; LVEF=left ventricular ejection fraction; ANP=atrial natriuretic peptide; NE=norepinephrine

とする糖尿病は除外した。DCM 群では 10 例が<sup>3</sup>, HHF 群では 3 例が検査時洞調律を示していたが、両群の残りの症例では心房細動であった。

## 方 法

全例安静時に BMIPP 心筋イメージング, <sup>201</sup>Tl 心筋イメージングを行った。両者の間隔は 2 週間以内であった。いずれのイメージングも検査前日の昼より投薬を中止, 検査終了まで服薬を禁じた。また検査当日は絶食とし、午前中に検査を開始, 検査終了まで絶食を続けた。DCM, HHF 各群では BMIPP 心筋イメージング開始前に 20 分以上安静とし, norepinephrine および心房性ナトリウム利尿ペプチド測定用の採血を行った。Norepinephrine は高速液体クロマトグラフィー法, 利尿ペプチドは免疫ラジオメトリックアッセイ法で計測した。

### 1. 心筋イメージング

BMIPP イメージングは BMIPP 111MBq の静注 20 分後 (初期像) および 3 時間後 (遅延像) に、断層像と全身像を撮像した。断層像の撮像には低エネルギー、汎用コリメーターを装着した回転型ガンマカメラ Starcam 3000XC/T を用い、仰臥位で、左後斜位 45° から右前斜位 45° までの 180°, 32 方向より撮像した。1 方向の撮像時間は 20 秒, 光電ピークは 159 KeV, ウィ

ンドー幅は20%とした。次いで低エネルギー・高分解能コリメーターを装着した Starcam 3000XR/T を用い、前面より全身像の撮像を行った (Fig. 1)。全身像は 128 × 512 のマトリックスで、スキミングの速度は 1 m/3 min とした。3 時間後にもこの 2 つのイメージングを繰り返した。<sup>201</sup>Tl 心筋イメージングは <sup>201</sup>Tl 111MBq の静注 20 分後より、光電ピークを 72 KeV、ウィンドー幅を 20% とし BMIPP イメージング同様に断層像 (1 方向 30 秒)、全身像の撮像を行った<sup>4,8)</sup>。断層像は BMIPP 初期像、遅延像、<sup>201</sup>Tl 像とも、Rump-Hanning filter を用いた back-projection 法により、スライス厚 6 mm の体軸横断断層像を作成、これをもとに心長軸矢状断層像、心長軸水平断層像、短軸断層像を作成した。また短軸断層像をもとに bull's eye map 表示をした<sup>4,8)</sup> (Fig. 1)。

2. 心筋イメージングの定量評価

1) 心臓全体での評価

取り込み比: BMIPP (初期像と遅延像)、<sup>201</sup>Tl の全身像をもとに、全身に投与されたアイソトープ量に対して、心臓に集積した量の比率を % で示した (Fig. 1)。この取り込み率 (% uptake) についての詳細はすでに報告しており<sup>4,8)</sup>、本論文では省略する。BMIPP の初期像での取り込み率を <sup>201</sup>Tl のそれで除したものを取り込み比 (uptake ratio) とした<sup>4,8)</sup>。

洗い出し率: BMIPP 遅延像での心筋 BMIPP の減少の程度を洗い出し率 (washout rate) として表した。洗い出し率は BMIPP 初期像 (全身像) の心筋カウントから遅延像 (全身像) の心筋カウント (<sup>123</sup>I の減衰を補正) を減じたものを初期像のカウントで除し、% 表示した。

2) 局所的な評価

BMIPP、<sup>201</sup>Tl 像とも、通常の断層像、bull's eye map 表示より異常の有無、その部位の判定を行った。また欠損の広がりやを定量化するため、bull's eye map を 17 の区域に区分し、欠損の広がりやを defect score として表した (Fig. 1)。各イメージ最高カウントの 60% 未満の領域を欠損とみなしたが、欠損の広がりやが各区域の 2/3 を超えるときを 1、1/3-2/3 の場合を 0.5 とし、これらの合計を各症例での defect score とした。BMIPP の defect score は初期像を用い計測した。

3) 心筋内アイソトープの不均一度の評価

BMIPP (初期像)、<sup>201</sup>Tl の bull's eye map 表示を用い、

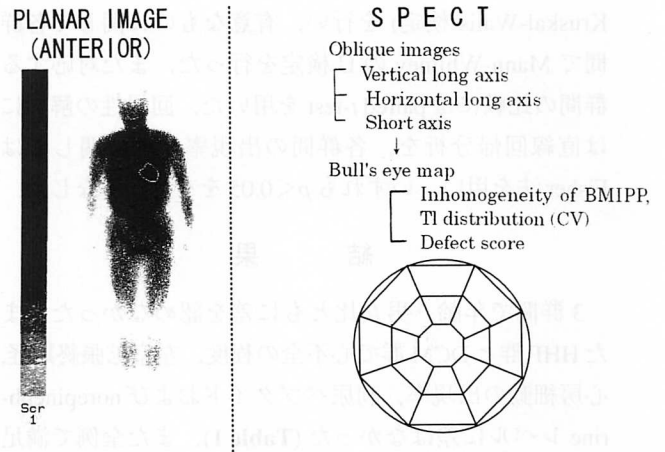


Fig. 1 Evaluation of myocardial imaging with <sup>123</sup>I-BMIPP and <sup>201</sup>Tl  
 Left: Calculation of % uptake. % uptake was calculated as the percentage of the counts within the cardiac ROI to the counts in the anterior whole body image.  
 Right: Tomographic reconstruction. A bull's eye map was used to quantitate inhomogeneity in the intramyocardial isotope distribution and to quantify defect size. The bull's eye map was divided into 17 segments to calculate defect score.  
 ROI=regions of interest; SPECT=single photon emission computed tomography; CV=coefficient of variation

各症例での bull's eye map を構成する pixel の平均カウント、標準偏差をもとに変動係数 (coefficient of variation: CV) を求め、CV を心筋内アイソトープ分布の不均一性を定量化する指標とした。

3. 心機能の計測

心エコー図法を DCM, HHF 各群の全例と健常群の 6 例で、BMIPP イメージング終了後に施行した。心エコー図法には超音波断層装置 SSA-260A, HG を用い、M モード心エコー図をもとに percentage fractional shortening (%FS) を求めた。DCM 群の洞調律を示していた 10 例全例、HHF 群で洞調律を示した 3 例中 1 例、健常群の 5 例で BMIPP イメージングの 2 週間以内に、technetium-99m (<sup>99m</sup>Tc) 心プールイメージングを安静時に施行した。<sup>99m</sup>Tc ヒト血清アルブミン (D) 740 MBq を静注後、<sup>99m</sup>Tc 平衡時に左前斜位より、1 心拍を 32 フレームに分割する心電図同期マルチゲート法を用いデータを採取、左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF) を求めた<sup>11)</sup>。

4. 統計処理

各群の値は平均 ± 標準偏差で示した。対応しない 3 群間の比較には ANOVA (一元配置分散分析または

Kruskal-Wallis 検定) を行い, 有意なものに関して各群間で Mann-Whitney の U 検定を行った. また対応する群間の比較には paired *t*-test を用いた. 回帰性の解析には直線回帰分析を, 各群間の出現率の差に関しては Fisher 法を用い, いずれも  $p < 0.05$  を有意とみなした.

## 結 果

3 群間で年齢, 男女比ともに差を認めなかった. また HHF 群と DCM 群で心不全の程度, 左室拡張終期径, 心房細動の出現率, 利尿ペプチドおよび norepinephrine レベルに差はなかった (Table 1). また全例で満足する BMIPP,  $^{201}\text{Tl}$  イメージが得られた. 健常群では BMIPP,  $^{201}\text{Tl}$  いずれでも欠損の出現した症例はなかった.

### 1. BMIPP, $^{201}\text{Tl}$ 取り込み率と取り込み比

BMIPP (初期像) の取り込み率は HHF 群  $5.53 \pm 0.82\%$ , DCM 群  $5.39 \pm 1.05\%$  で, 健常群の  $5.03 \pm 0.40\%$  より高値を示すものの, 3 群間に有意差は認めなかった.  $^{201}\text{Tl}$  の取り込み率は HHF 群で  $6.21 \pm 1.00\%$ , DCM 群で  $5.96 \pm 1.01\%$  であり, 健常群 ( $4.44 \pm 0.40\%$ ) より有意 ( $p < 0.01$ ) に大であったが, HHF 群と DCM 群には差を認めなかった. 取り込み比は HHF 群  $0.90 \pm 0.13$ , DCM 群  $0.92 \pm 0.17$  で, 健常群の  $1.13 \pm 0.08$  より有意 ( $p < 0.01$ ) に小であったが, HHF 群と DCM 群には有意差はなかった (Table 2, Fig. 2). 取り込み比は LVEF との間では  $r = 0.58$ , %FS との間では  $r = 0.76$  と, ともに有意な ( $p < 0.01$ ) 相関を示した (Fig. 3).

### 2. BMIPP の洗い出し率

洗い出し率は健常群で  $5.5 \pm 3.2\%$  (2–12%), HHF 群で  $7.6 \pm 3.2\%$  (2–11%), DCM 群で  $7.8 \pm 4.7\%$  (3–21%) と HHF, DCM 両群で健常群より高値を示したが, 有意差はなかった (Table 2).

### 3. BMIPP, $^{201}\text{Tl}$ イメージでの欠損

BMIPP の初期像において, DCM 群 16 例中 11 例 (69%) で 1 区域以上に欠損を認めた. 他方, 群  $^{201}\text{Tl}$  像においても DCM 群では 16 例中 11 例 (69%) で 1 区域以上に欠損を認めた. BMIPP,  $^{201}\text{Tl}$  いずれでも欠損を示したのは 9 例, BMIPP で欠損を認めたが  $^{201}\text{Tl}$  で欠損がなかったのは 2 例, 逆に  $^{201}\text{Tl}$  で欠損を認めたが

Table 2 Various scintigraphic parameters

	Normal	HHF	DCM
%uptake			
BMIPP (%)	$5.03 \pm 0.40$	$5.53 \pm 0.82$	$5.39 \pm 1.05$
$^{201}\text{Tl}$ (%)	$4.44 \pm 0.40$	$6.21 \pm 1.00^*$	$5.96 \pm 1.01^*$
Uptake ratio	$1.13 \pm 0.08$	$0.90 \pm 0.13^*$	$0.92 \pm 0.17^*$
WOR (BMIPP) (%)	$5.5 \pm 3.2$	$7.6 \pm 3.2$	$7.8 \pm 4.7$
Defect score			
BMIPP	0	$0.9 \pm 1.6$	$3.8 \pm 3.7$
$^{201}\text{Tl}$	0	$0.8 \pm 1.5$	$1.7 \pm 1.7$
CV			
BMIPP	$14.8 \pm 4.7$	$16.4 \pm 5.3$	$23.9 \pm 7.7^{*§}$
$^{201}\text{Tl}$	$17.8 \pm 3.3$	$20.8 \pm 6.5$	$18.0 \pm 4.6$

Parameters of BMIPP were obtained from initial images.

\* $p < 0.01$  vs normal,  $^{\S}p < 0.05$  vs HHF.

WOR = washout ratio. Other abbreviations as in Table 1, Fig. 1.

BMIPP では認めなかったのは 2 例であった. HHF 群で BMIPP の欠損を認めたのは 8 例中 3 例 (38%),  $^{201}\text{Tl}$  の欠損を認めたのは 2 例 (25%) にすぎなかった (Fig. 4). DCM 群において BMIPP の欠損の広がりや  $^{201}\text{Tl}$  の欠損より大であった (Fig. 4).  $^{201}\text{Tl}$  の defect score が BMIPP のそれより大であった症例は 3 例にすぎなかった. 他方, HHF 群では BMIPP と  $^{201}\text{Tl}$  の defect score は同等であった (Fig. 4). Fig. 5 に DCM, HHF 両群の代表例の BMIPP,  $^{201}\text{Tl}$  の bull's eye map を示す.

### 4. BMIPP, $^{201}\text{Tl}$ の変動係数

健常群, HHF 群, DCM 群で  $^{201}\text{Tl}$  の変動係数 (CV) はおおよそ  $17.8 \pm 3.3$ ,  $20.8 \pm 6.5$ ,  $18.0 \pm 4.6$  と同等であった. 一方, BMIPP (初期像) の CV は健常群 ( $14.8 \pm 4.7$ ), HHF 群 ( $16.4 \pm 5.3$ ) と両者との比較では差を認めなかったが, DCM 群 ( $23.9 \pm 7.7$ ) では健常群や HHF 群に比し有意 ( $p < 0.01, p < 0.05$ ) な高値を示した (Table 2, Fig. 6). また DCM 群において BMIPP の CV と利尿ペプチドおよび norepinephrine の間には, それぞれ  $r = 0.77, r = 0.57$  (ともに  $p < 0.01$ ) の有意な相関があった (Fig. 7). 他方, HHF 群における BMIPP の CV と利尿ペプチド, norepinephrine の間には有意な相関は認めなかった ( $r = 0.36, r = 0.45$ ). DCM 群において BMIPP の CV と %FS には  $r = 0.59$  ( $p < 0.01$ ), LVEF との間には  $r = 0.49$  ( $p < 0.05$ ) の相関を示した. HHF において BMIPP の CV と %FS には有意な相関を認めなかった.

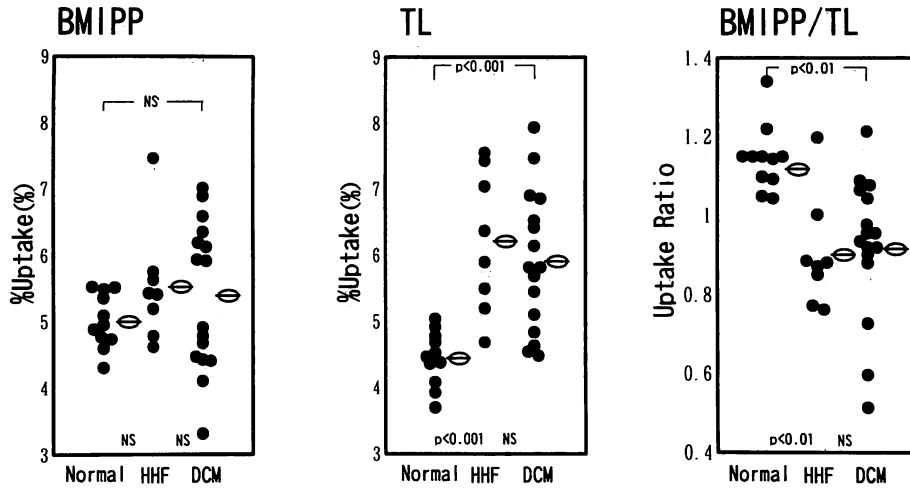


Fig. 2 Comparison of %uptake of <sup>123</sup>I-BMIPP and <sup>201</sup>Tl, and uptake ratio

%uptake of <sup>123</sup>I-BMIPP in HHF and DCM patients was a little greater than that in normal subjects, but was statistically insignificant. %uptake of <sup>201</sup>Tl was significantly greater in HHF and DCM patients than in normal subjects. The uptake ratio in HHF and DCM patients was significantly smaller than in normal subjects. NS=not significant. Other abbreviations as in Table 1.

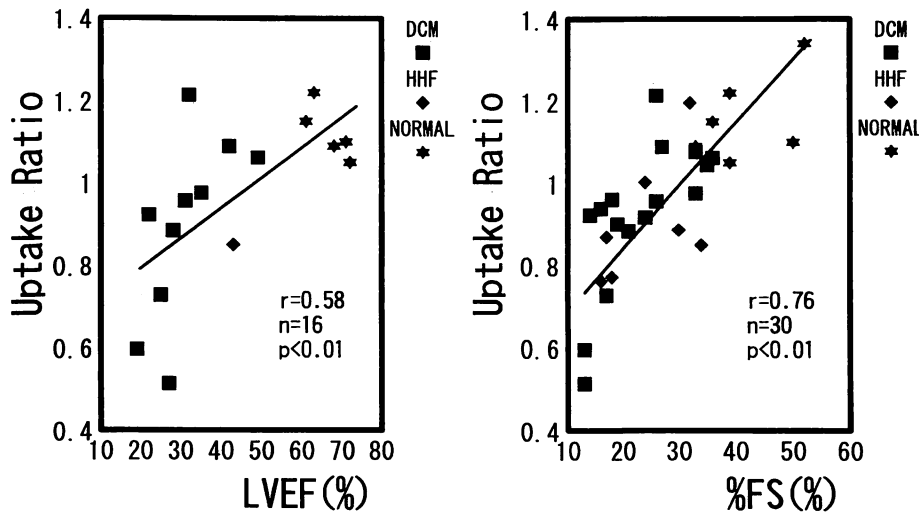


Fig. 3 Correlation between uptake ratio and left ventricular systolic function

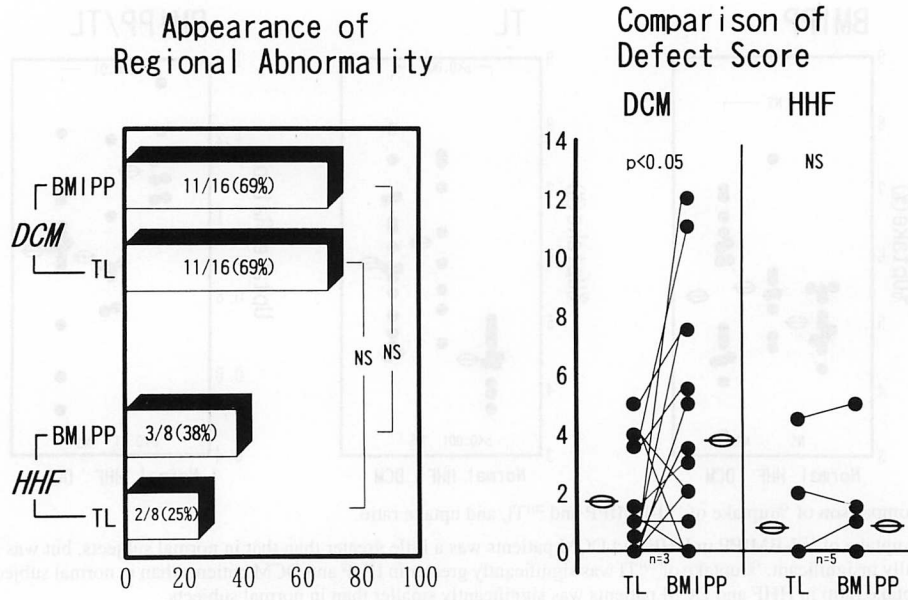
Uptake ratio correlated well with the left ventricular ejection fraction (LVEF) obtained by ECG-gated blood pool imaging with <sup>99m</sup>Tc and percentage fractional shortening (%FS). Abbreviations as in Table 1.

考 案

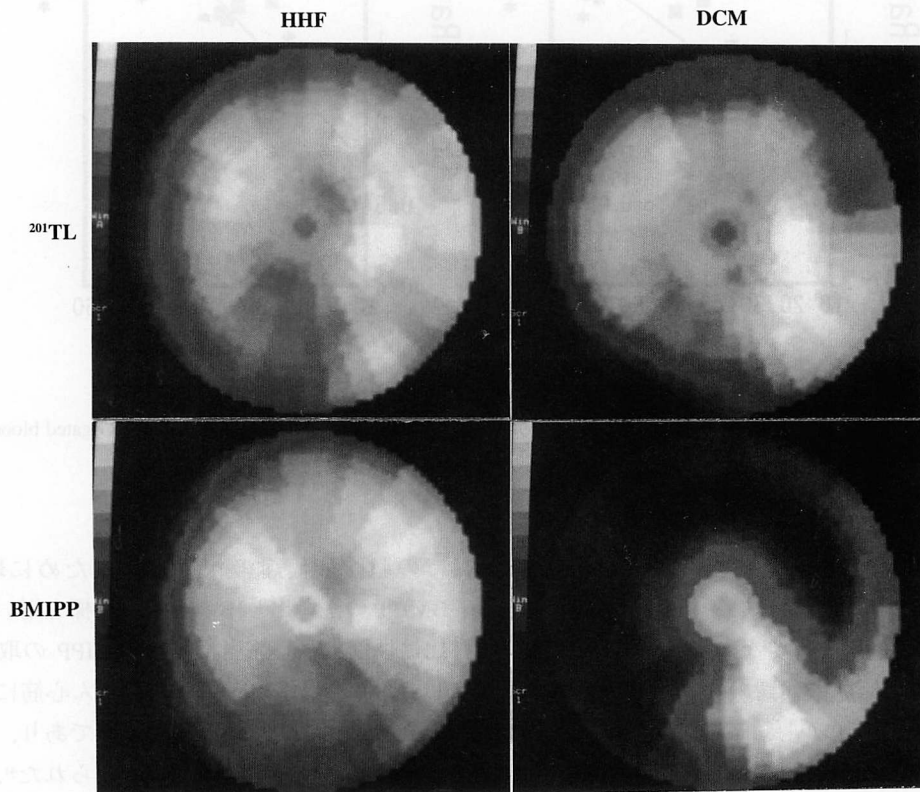
脂肪酸は心臓における重要なエネルギー源であり、DCM では心筋での脂肪酸代謝の異常が存在することが報告されてきた<sup>6-8)</sup>。しかし、このような心筋脂肪酸の代謝障害が、顕性もしくは潜在性の心不全によって出現したものかは明らかではない。そこで、今回はDCMのみでなく、高血圧によりDCM同様に心拡大を示したHHF症例も対象とし、比較検討した。心臓全体

での脂肪酸代謝の状態をみるために取り込み比とBMIPPの洗い出し率の2つの指標を用いた。取り込み比は単位生存心筋当たりのBMIPPの取り込みを反映しており、洗い出し率はいったん心筋に取り込まれたBMIPPの消失の状態をみる指標であり、脂肪酸の心筋での利用を反映する指標と考えられた<sup>4)</sup>。

取り込み比はDCM, HHF両群とも健常群に比べ有意の低下を示し、両群とも心筋への脂肪酸の取り込みが減じていることを示唆したが、DCM群, HHF群間で



**Fig. 4** Regional abnormalities in DCM and HHF patients  
*Left* : Regional abnormalities of  $^{123}\text{I}$ -BMIPP and  $^{201}\text{Tl}$  imagings were observed in 69% and 69% of DCM patients. Regional abnormalities of  $^{123}\text{I}$ -BMIPP and  $^{201}\text{Tl}$  imagings were observed in 38% and 25% of HHF patients, respectively.  
*Right* : The defect score for  $^{123}\text{I}$ -BMIPP imaging was significantly greater than that for  $^{201}\text{Tl}$  imaging in DCM patients. The defect scores for  $^{123}\text{I}$ -BMIPP and  $^{201}\text{Tl}$  imaging were the same in HHF patients. Abbreviations as in Table 1.



**Fig. 5** Representative cases of HHF and DCM (bull's eye maps)  
 In the HHF case, both  $^{123}\text{I}$ -BMIPP and  $^{201}\text{Tl}$  imagings showed equivocal abnormality at inferior and posterior segments. In the DCM case,  $^{201}\text{Tl}$  imaging showed minimal abnormality, but  $^{123}\text{I}$ -BMIPP imaging showed a large defect at the septal, anterior, and lateral segments.

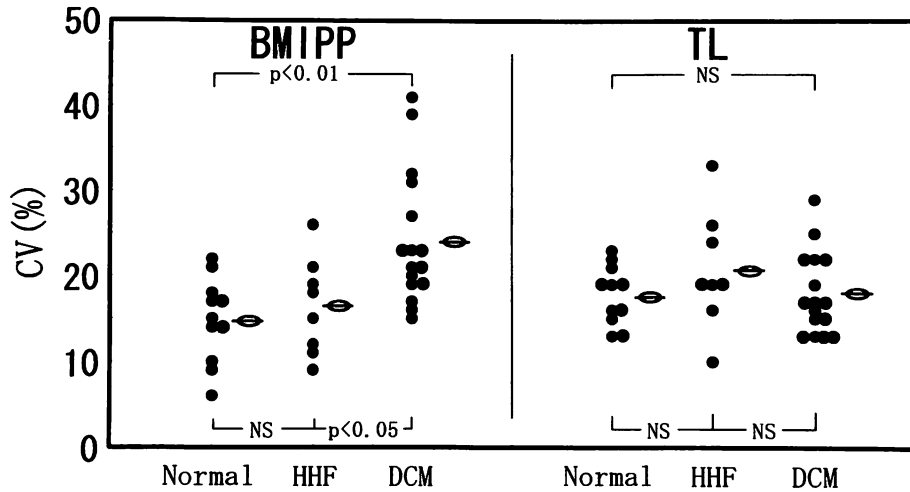


Fig. 6 Inhomogeneity of intramyocardial <sup>123</sup>I-BMIPP and <sup>201</sup>Tl distributions (CV)

In <sup>123</sup>I-BMIPP imaging, the CV of DCM patients was significantly greater than those of HHF patients and normal subjects. The CV of <sup>201</sup>Tl imaging were similar in the three groups. Abbreviations as in Table 1, Fig. 1.

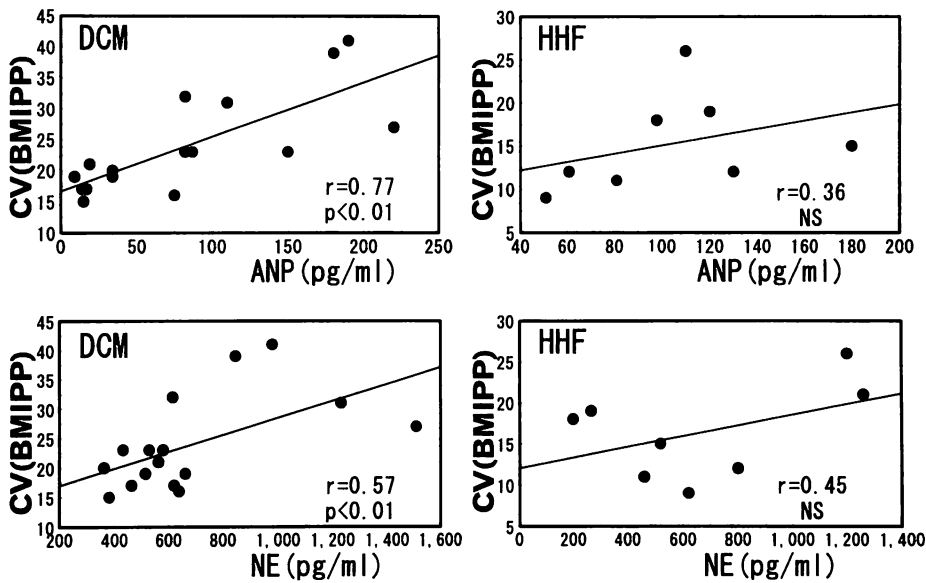


Fig. 7 Correlation of inhomogeneity of myocardial <sup>123</sup>I-BMIPP distribution with serum atrial natriuretic peptide (ANP) and norepinephrine (NE)

In patients with DCM, the CV of <sup>123</sup>I-BMIPP correlated well with ANP and NE levels. Abbreviations as in Fig. 1.

差を認めなかった。他方、洗い出し率の平均値は、DCM, HHF 両群で健常群よりやや高値を示すものの、有意な差はなかった。このように、DCM 群では心臓全体への BMIPP の取り込み障害があるものの、HHF 群と差を認めなかった。一方、局所的な BMIPP の取り込みに関しては、DCM 群と HHF 群とは異なっていた。すなわち BMIPP での欠損の出現率 (DCM 群 69%, HHF 群 38%) と欠損の広がりには差があった。HHF

群での BMIPP の欠損の広がりには <sup>201</sup>Tl の欠損の広がりと同様であったが、DCM 群では BMIPP の欠損が <sup>201</sup>Tl の欠損より有意に大であった。このことは心筋内アイソトープ分布の不均一性を示す変動係数 (CV) を用いた場合、Tl の CV は 3 群間で有意差をみなかったにもかかわらず、BMIPP の CV は DCM 群においては HHF 群や健常群より明らかに大であったことから示された。これらの事実、DCM 群においては HHF 群と異

なり、心筋脂肪酸代謝障害が心筋血流障害や心筋壊死に先立って出現することを示唆した。

DCM における脂肪酸代謝に関する論文は少ないが、Höck ら<sup>6)</sup> は [17-<sup>123</sup>I] iodopentadecanoic acid による心筋イメージングで、Ugolini ら<sup>7)</sup> は <sup>123</sup>I-phenylpentadecanoic acid を用いた心筋イメージングで、また Geltman ら<sup>12)</sup> は <sup>11</sup>C パルミチン酸を用いたポジトロン断層像で、われわれと同様に、DCM においては心筋へのアイソトープの取り込みが不均一であることを示した。また、大塚ら<sup>13)</sup> は BMIPP イメージングを 6 例の DCM に施行し、うち 1 例でのみ BMIPP の欠損が出現したと報告している。いずれの報告も少数例の報告であり、今後の症例の蓄積が必要と考えられた。

また今回われわれが用いた取り込み比が左室収縮機能指標と、BMIPP の CV が血中の利尿ペプチド<sup>14)</sup> や norepinephrine<sup>15)</sup>、さらには左室収縮機能指標と良好な相関を有していたことから、BMIPP イメージングの定量的な評価は、DCM や HHF の予後をみるうえでも有用な手段となりうるのではないかと考えられた。

#### 本研究における問題点

BMIPP は心筋内に取り込まれた後、ごく一部はβ酸化を受けるものの<sup>16)</sup>、その大半は triglyceride に組み込まれ心筋内にとどまると考えられる<sup>17)</sup>。したがって、BMIPP が果たして脂肪酸代謝をどの程度反映しているかという疑問が存在する。しかし Fujibayashi ら<sup>18)</sup> はマウスにおいて、心筋での BMIPP の集積は心筋内 ATP 含量と比例することを示しており、BMIPP は脂肪酸の取り込み異常の検出に有用と考えられる<sup>9)</sup>。しかし BMIPP の心筋からの減少は、脂肪酸代謝の亢進を示すのか、逆に利用されずに心筋からの逸脱を示すのかなど、不明な点も多い。

われわれは今回の研究で、BMIPP の局所的な分布異常を <sup>201</sup>Tl との対比で定量的に示すため、各症例でのア

イソトープ分布の不均一性 (CV) を求めた。BMIPP の CV は欠損の広がりや出現率の高い DCM 群で、HHF 群や健常群より有意に高値を示した。しかし <sup>201</sup>Tl の場合には DCM 群で HHF 群より欠損の出現する症例が多かったにもかかわらず、<sup>201</sup>Tl の CV は HHF 群や健常群と変わらなかった。これは、一つには <sup>201</sup>Tl 減少の範囲や程度が軽度であるため、心筋全体からみた場合には検出されにくかったこと、<sup>201</sup>Tl の場合には <sup>123</sup>I よりエネルギーが低いこと周組織での減弱を受けやすく、むしろこのことが CV 値に大きく影響している可能性もあることなどが考えられ、このような定量法を行うさい、なんらかの工夫が必要と考えられた。

#### 結 語

DCM における心筋脂肪酸代謝障害の特徴を明らかにするために、BMIPP、<sup>201</sup>Tl 心筋イメージングを行い、健常例や HHF 例と対比検討した。心筋全体への脂肪酸取り込み比 (uptake ratio) は DCM 群、HHF 群いずれにおいても健常群より低下を示したが、DCM 群と HHF 群で有意な差を認めなかった。BMIPP の局所的な取り込み異常の出現頻度とその広がりにおいては有意差はないものの、DCM 群では HHF 群より大であった。HHF 群では <sup>201</sup>Tl の欠損と BMIPP の欠損の広がり同等であったが、DCM 群では BMIPP の欠損は <sup>201</sup>Tl の欠損より有意に大であり、このことは DCM 群で BMIPP の心筋内分布の不均一性 (CV) が HHF 群より有意に大きいことから示された。以上の結果から DCM では心筋虚血や壊死の出現する前に脂肪酸の代謝異常が出現することを示唆した。また取り込み比は左室収縮機能と、BMIPP の CV は血中利尿ペプチドや norepinephrine レベル、左室収縮機能を反映していることから、定量的 BMIPP イメージングは DCM の予後判定にも有用と考えられた。

#### 要 約

特発性拡張型心筋症 (DCM) における心筋脂肪酸代謝の特徴を検討するため、β-methyl-<sup>123</sup>I iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) による心筋イメージングを、16 例の DCM 群、8 例の高血圧性心不全例 (HHF 群)、11 例の健常群に施行した。

安静時に BMIPP および <sup>201</sup>Tl による心筋イメージング (断層像と全身像) を別の日に撮像した。心筋の BMIPP の取り込みの指標として脂肪酸取り込み比を BMIPP と <sup>201</sup>Tl の取り込み率から求めた。心筋内アイソトープ分布の不均一性を示す指標として、BMIPP、<sup>201</sup>Tl の変動係数を求め



た。

DCM 群と HHF 群において、取り込み比 (BMIPP %uptake/<sup>201</sup>Tl %uptake) は健常群より有意 ( $p < 0.01$ ) に小であった。かつ、取り込み比は %FS とは  $r = 0.76$  ( $p < 0.01$ )、左室駆出率とは  $r = 0.58$  ( $p < 0.01$ ) の相関を示した。取り込み比は DCM 群と HHF 群で同等であったが、DCM 群において BMIPP イメージングでの欠損は HHF 群より高頻度に出現した (69% vs 38%)。また DCM 群において BMIPP イメージングの欠損の広がりとは <sup>201</sup>Tl のそれより大 ( $p < 0.05$ ) であったが、HHF 群では両者の欠損が同等であった。DCM 群において BMIPP の変動係数は HHF 群や健常群より大であったが、<sup>201</sup>Tl のそれは 3 群間で変わらなかった。DCM 群における BMIPP の変動係数は血清心房性ナトリウム利尿ペプチド ( $r = 0.77, p < 0.01$ ) や norepinephrine レベル ( $r = 0.57, p < 0.01$ ) と正の相関を示した。これらの結果は DCM において心筋での脂肪酸代謝障害は、心筋血流障害や心筋壊死に先立って出現すること、BMIPP の定量的評価は DCM の予後判定に有用であることを示唆した。

*J Cardiol* 1995; 25: 223-231

文 献

- 1) Opie LH: Fuels, carbohydrate and lipids. *in* The Heart: Physiology and Metabolism (ed by Opie LH), 2nd ed. Raven Press, New York, 1991; pp 208-245
- 2) Tamaki N, Kawamoto M, Yonekura Y, Fujibayashi Y, Takahashi N, Konishi J, Nohara R, Kambara H, Ikekubo K, Kato H: 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* 1992; 33: 659-667
- 3) Kurata C, Tawarahara K, Taguchi T, Aoshia S, Kobayashi A, Yamazaki N, Kawai H, Kaneko M: Myocardial emission computed tomography with iodine-123-labeled beta-methyl-branched fatty acid in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1992; 33: 6-13
- 4) Narita M, Kurihara T, Usami M, Honda M: Myocardial fatty acid metabolism in hypertrophic cardiomyopathy: Is myocardial fatty acid metabolism different between hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive hypertrophy. *Jpn J Nucl Med*: in press (in Japanese)
- 5) Kelly DP, Strauss AW: Inherited cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994; 330: 913-919
- 6) Höck A, Freundlieb C, Vyska K, Lösse B, Erbel R, Feinendegen LE: Myocardial imaging and metabolic studies with [<sup>17</sup>-<sup>123</sup>I] iodopentadecanoic acid in patients with idiopathic congestive cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1983; 24: 22-28
- 7) Ugolini V, Hansen CL, Kulkarni P, Jansen DE, Akers MS, Corbett JR: Abnormal myocardial fatty acid metabolism in dilated cardiomyopathy detected by iodine-123 phenyl-pentadecanoic acid tomographic imaging. *Am J Cardiol* 1988; 62: 923-928
- 8) Narita M, Kurihara T, Shindoh T, Usami M: Myocardial imaging with β-methyl-p-(<sup>123</sup>I)iodophenyl-pentadecanoic acid in patients with cardiomyopathy and its usefulness. *Kokyu to Junkan*: in press (in Japanese)
- 9) Knapp FF Jr, Amborse KR, Goodman MM: New radioiodinated methyl-branched fatty acids for cardiac studies. *Eur J Nucl Med* 1986; 12: S39-S44
- 10) Torizuka K, Yonekura Y, Nishimura T, Tamaki N, Uehara T: Phase 2 study of β-methyl-p-(<sup>123</sup>I)-iodophenyl-pentadecanoic acid, a myocardial imaging agent for evaluating myocardial fatty acid metabolism. *Jpn J Nucl Med* 1992; 29: 305-317 (in Japanese)
- 11) 成田充啓: 運動負荷ラジオアイソトープ心室造影による心筋虚血の診断. *Mod Physician* 1993; 13: 213-218
- 12) Geltman EM, Smith JL, Beecher D, Ludbrook D, Ter-Pogossian MM, Sobel BE: Altered myocardial metabolism in congestive cardiomyopathy detected by positron tomography. *Am J Med* 1993; 31: 773-785
- 13) 大塚 誠, 一矢有一, 桑原康雄, 佐々木雅之, 福村利光, 増田康治, 絵島準一, 津田泰夫: <sup>123</sup>I-BMIPP と <sup>201</sup>Tl Cl の心筋内分布の乖離: 肥厚心筋と拡張心筋における比較. *Radioisotopes* 1992; 41: 352-365
- 14) Gottlieb SS, Kukin ML, Ahern D, Packer M: Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1534-1539
- 15) Rector TS, Olivari MT, Levine TB, Francis GS, Cohn JN: Predicting survival for an individual with congestive heart failure using the plasma norepinephrine concentration. *Am Heart J* 1987; 311: 148-152
- 16) Okano S, Yoshimura H, Okano K, Itoh O, Kurami M, Ikekubo K, Yonekura Y, Nishimura T, Torizuka K: Metabolism of 15-p-iodophenyl-3 (R, S)-pentadecanoic acid (<sup>123</sup>I) in blood and urine. *Jpn J Nucl Med* 1992; 29: 1489-1493 (in Japanese)
- 17) Amborse 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
- 18) Fujibayashi Y, Yonekura Y, Takemura Y, Wada K, Matsumoto K, Tamaki N, Yamamoto K, Konishi J, Yokoyama A: 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* 1990; 31: 1818-1822