

明らかな虚血性心疾患を持たない糖尿病症例における  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -Methyl-Iodophenyl-Pentadecanoic Acid 心筋シンチグラム所見

*$^{123}\text{I}$ - $\beta$ -Methyl-Iodophenyl-Pentadecanoic Acid Myocardial Scintigraphy in Diabetic Patients Without Overt Ischemic Heart Disease*

新村 健  
谷 正人  
菅沼由佳子  
長谷川 浩  
川村 昌嗣  
中村 芳郎  
橋本 順\*  
久保 敦司\*

Ken SHINMURA  
Masato TANI  
Yukako SUGANUMA  
Hiroshi HASEGAWA  
Masatoshi KAWAMURA  
Yoshiro NAKAMURA  
Jun HASHIMOTO\*  
Atsushi KUBO\*

**Abstract**

Fatty acid metabolism in the myocardium is affected by metabolic disorders such as diabetes mellitus. We evaluated  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -methyl-iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) myocardial scintigraphy in 15 diabetes mellitus patients without overt coronary heart disease. Patients with overt coronary heart disease were excluded by careful history taking, resting electrocardiography, treadmill exercise testing, echocardiography and resting  $^{201}\text{Tl}$  scintigraphy. Patients with remarkably impaired left ventricular (LV) systolic function ( $\%FS < 30\%$ ) were also excluded. BMIPP uptake scores as the ratio of heart/mediastinum (H/M) and liver/mediastinum (L/M) at 20 minutes after injection were analyzed and compared with clinical profile, serum parameters, and LV parameters obtained from echocardiography. Five of the 15 patients showed abnormal BMIPP images; two patients showed a decreased uptake in the inferior segments, while three showed a diffuse decrease in BMIPP uptake. Body mass index (BMI), fasting blood sugar (FBS), HbA<sub>1c</sub>, IRI, and LV end-diastolic diameter (LVEDD) were higher in these five patients with abnormal BMIPP findings (abnormal BMIPP group vs normal BMIPP group, BMI: 29 vs 23 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ ; FBS: 178 vs 114 mg/dl,  $p < 0.01$ ; HbA<sub>1c</sub>: 7.6 vs 6.2%,  $p < 0.01$ ; IRI: 18.5 vs 9.5  $\mu\text{U/ml}$ ,  $p < 0.01$ ; LVEDD: 52 vs 44 mm,  $p < 0.05$ ).  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzyl-guanidine (MIBG) scintigraphy in the five patients with abnormal BMIPP uptake showed more severe defects than in the 10 patients with normal BMIPP imaging. BMIPP scintigraphy demonstrated a significant correlation between H/M and L/M by BMIPP ( $r = 0.74$ ,  $p < 0.01$ ). Furthermore, correlation between H/M by BMIPP scintigraphy and clinical parameters (BMI, systolic blood pressure, FBS, HbA<sub>1c</sub>, IRI) were found, suggesting that diabetes mellitus patients without over coronary heart disease show abnormal BMIPP imaging when their general glucose utility and  $^{123}\text{I}$ -MIBG uptake are severely impaired (progression of insulin resistance and sympathetic nerve involvement). BMIPP scintigraphy may be useful in investigating the pathogenesis and subclinical abnormality of diabetic heart.

**Key Words**

diabetes mellitus, fatty acid (metabolism), glucose (metabolism), radioisotopes ( $^{123}\text{I}$ -BMIPP,  $^{123}\text{I}$ -MIBG)

慶應義塾大学医学部 老年科, \*放射線科: 〒160 東京都新宿区信濃町 35

Departments of Geriatric Medicine and \*Radiology, Keio University School of Medicine, Tokyo

Address for reprints: SHINMURA K, MD, Department of Geriatric Medicine, Keio University School of Medicine, Shinanomachi 35, Shinjuku-ku, Tokyo 160

Manuscript received November 7, 1994; revised April 14, 1995; accepted April 19, 1995

## はじめに

近年,  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -methyl-iodophenyl-pentadecanoic acid ( $^{123}\text{I}$ -BMIPP) を用いた心筋イメージングの有用性が報告されている<sup>1-6)</sup>.  $^{123}\text{I}$ -BMIPP は血流に依存し早期に心筋に集積し, 心筋細胞内のトリグリセライド・プールとミトコンドリア内に分布すると推測され<sup>7)</sup>,  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 取り込み量は心筋での脂肪酸代謝を反映すると考えられている.

これまで  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋シンチグラムは主に虚血性心疾患や心筋症の臨床的検討に用いられてきた<sup>1-6)</sup>. しかし, 心筋の脂肪酸代謝は虚血性心疾患, 心筋疾患のみならず, 代謝疾患の合併の有無とその程度によっても修飾を受けることが予想される. 糖尿病例においては糖代謝異常と同時にしばしば脂肪酸代謝異常も併在し, エネルギー基質の大部分を脂肪酸, 糖に依存している心筋においても, それらの代謝障害が生じている可能性が推測されうる.

しかし, これまで心筋での脂肪酸代謝状態の把握は, positron emission tomography などの特殊な装置でしか検討不能であり, 糖尿病のどのような臨床状態が心筋脂肪酸代謝に影響を与えるのかを検討した報告は認められない. さらに糖尿病は重要な冠危険因子であるが, 糖尿病合併虚血性心疾患例における  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋シンチグラムの評価に関しても十分検討されていない.

今回われわれは, 糖尿病例の臨床病態が明らかな虚血性心疾患の有無によらず, 直接的もしくは間接的に  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋シンチグラム所見を修飾し, その判定に影響を与える可能性を明らかにすることを目的とした. さらに糖尿病症例における非虚血性の  $^{123}\text{I}$ -meta-iodobenzyl-guanidine ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) 集積異常と  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 集積とを対比するために, 対象を  $^{123}\text{I}$ -MIBG 集積異常例とし, 明らかな虚血性心疾患を有さない非インスリン依存型糖尿病症例の  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋シンチグラム所見を臨床所見, 諸指標と対比検討した.

## 対象と方法

## 1. 対象

当科通院中で問診上虚血性心疾患を示唆する症状と明らかな虚血性心疾患の既往のない糖尿病症例を対象とした. 安静心電図上異常 Q 波あるいは心筋虚血が疑われる ST-T 変化を有する例, 運動負荷心電図陽性例

は対象から除外した. 運動負荷心電図は, トレッドミル検査を Bruce 法で施行し, 負荷終了点は目標心拍数の達成もしくは, 負荷継続不能な下腿疲労の出現とした. 陽性の診断は, J 点より 0.08 秒で計測し, 2 mm 以上の ST 低下とした. 今回の対象例は全例 7 Mets 以上の運動耐用能を有し, 運動中胸痛の出現, 有意な ST 変化の出現を認めなかった. これらの症例に心エコー図, 安静時  $^{201}\text{Tl}$  および  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラムを施行し, さらに区域性左室壁運動異常を認めた症例と高度な左室収縮機能低下例 (左室短縮率 < 30%) も除外した.  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラムで視覚的集積異常を認めた糖尿病の 22 例中, 検査に同意の得られた 15 例を糖尿病 (diabetes mellitus) 群とし,  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋シンチグラムを施行した. その 15 例の  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋シンチグラム所見を臨床背景因子, 血清パラメーター, 心エコー図計測値と対比検討した.

本研究で検討した血清パラメーターは, 空腹時血糖 (fasting blood sugar: FBS), HbA<sub>1c</sub>, 総コレステロール, 血清中性脂肪, HDL-コレステロール, 血清遊離脂肪酸, IRI (インスリン治療例は除外), GOT, GPT, 血清クレアチニン (Cr) で,  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋シンチグラム施行前後 2 週間以内に行った早朝空腹時採血の結果を用いた.

今回の研究では, 対照群として年齢, 性を対応させた健常例を設定していないが, われわれの施設で  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋シンチグラムを施行したが異常を認めず, その後の検査で虚血性心疾患を否定された非糖尿病症例 ( $n=5$ ) を健常群として, 糖尿病群と対比した.

対象例の臨床背景因子を **Table 1** に示す. 対象例はすべて男性で, 年齢は健常群が有意に若かった. 他の臨床背景因子は, 健常群と糖尿病群との間に差を認めず, 両群とも重篤な肝障害, 腎障害を合併した症例はなかった. 糖尿病群において使用されている経口血糖降下剤は glibenclamide のみで, ビグアナイド薬,  $\alpha$  グリコシダーゼ阻害薬, clofibrate を内服している症例はなかった. 糖尿病性合併症の診断は, 網膜症は眼科医の診断で Scott 分類 I 以上, 腎症は顕性蛋白尿陽性, 神経症は下肢深部反射の消失もしくは自覚的, 他覚的感覚異常をもって行った. さらに網膜症は Scott 分類から単純性網膜症と増殖性網膜症に, 腎症は血清クレアチニン値の上昇を伴うもの ( $\text{Cr} \geq 1.3$ ) と伴わないもの ( $\text{Cr} \leq 1.2$ ) に分類した.

Table 1 Clinical profiles of normal and diabetic groups

	Normal group (n=5)	Diabetic group (n=15)
Gender (male : female)	5 : 0	15 : 0
Age (yrs)	57±7 (45-68)	66±7 (55-77)*1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24±2	24±3
Systolic blood pressure (mmHg)	140±20	136±14
Treated hypertension (patients)	3 (60%)	7 (47%)
Smoking (patients)	2 (40%)	4 (27%)
Diabetic period (yrs)	—	9.9±6.1 (2-23)
FBS (mg/dl)	95±10 <sup>‡</sup>	157±45*2
HbA1c (%)	4.9±0.6	7.4±1.4*2
Treatments (patients)		
Diet only		2
Oral antihyperglycemic agent		10
Insulin injection		3
Diabetic complications (patients)		
Retinopathy		7 (47%)
Nephropathy		5 (33%)
Neuropathy		7 (47%)

\*1 $p$ <0.05 vs normal group, \*2 $p$ <0.01 vs normal group.  
BMI=body mass index; FBS=fasting blood sugar.

## 2. 核医学検査プロトコール

### 1) <sup>201</sup>Tl 心筋シンチグラム

111 MBq の <sup>201</sup>Tl を静脈内投与し、シンチカメラ GCA9300-A/HG を用いて投与 15 分後の安静早期像を撮像した。Planar 像を左前斜位 30° および 75° の 2 方向で撮像し、SPECT 像は 360° 回転、15 分でデータ収集し、視覚的に欠損部位の有無を判定した。

### 2) <sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラム

安静、8 時間以上絶食、当日朝の内服薬中止の撮影条件下で 111 MBq の <sup>123</sup>I-MIBG を静脈内投与し、シンチカメラ GCA9300-A/HG を用いて投与 3 時間後の後期像のみ撮像した。Planar 像は左前斜位 30° および 75° の 2 方向で 1 方向 5 分間、512×512 matrix で撮像した。SPECT 像は連続収集 360° 回転、15 分、128×128 matrix で撮像した。データ収集はデータ処理装置 GMS5500A を用いて、前処理として Butterworth フィルター、再構成には Ramp フィルターを用いた。視覚的な欠損部位の有無の判定に加え、定量的診断として planar 左前斜位 30° 像において左室、上縦隔に関心領域を設置し、単位 pixel 当たりの心筋取り込み量と単位 pixel 当たり

の縦隔取り込み量の比、心筋/縦隔 (heart/mediastinum : H/M) を計測した。縦隔取り込みは background として用いるため、上縦隔での関心領域の設置にさいし、肺との重なりを極力避けた。

### 3) <sup>123</sup>I-BMIPP 心筋シンチグラム

安静、8 時間以上絶食、当日朝の内服薬中止の撮影条件下で 111 MBq の <sup>123</sup>I-BMIPP を静脈内投与し、<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラムと同様の方法で、投与 20 分後の早期像のみ撮像、データ解析を行った。視覚的な欠損部位の有無の判定に加え、定量的診断として planar 左前斜位 30° 像において左室、上縦隔、肝臓に関心領域を設置し、単位心筋取り込み量と単位縦隔取り込み量の比、心筋/縦隔 (H/M)、単位肝取り込み量と単位縦隔取り込み量の比、肝/縦隔 (liver/mediastinum : L/M)、を計測した。縦隔取り込みは background として用いるため、上縦隔での関心領域の設置にさいし、肺との重なりを極力避けた。

### 3. 視覚的診断基準

Planar, SPECT 画像において心筋を心室中隔、側壁、前壁、心尖、後下壁に分け、正常、軽度集積低下、高度集積低下、完全欠損の 4 段階に視覚的評価を行った。1, 2 個の区域に局限した区域性集積低下に対し、広範囲にわたる非区域性の集積低下は、び慢性集積低下と診断した。

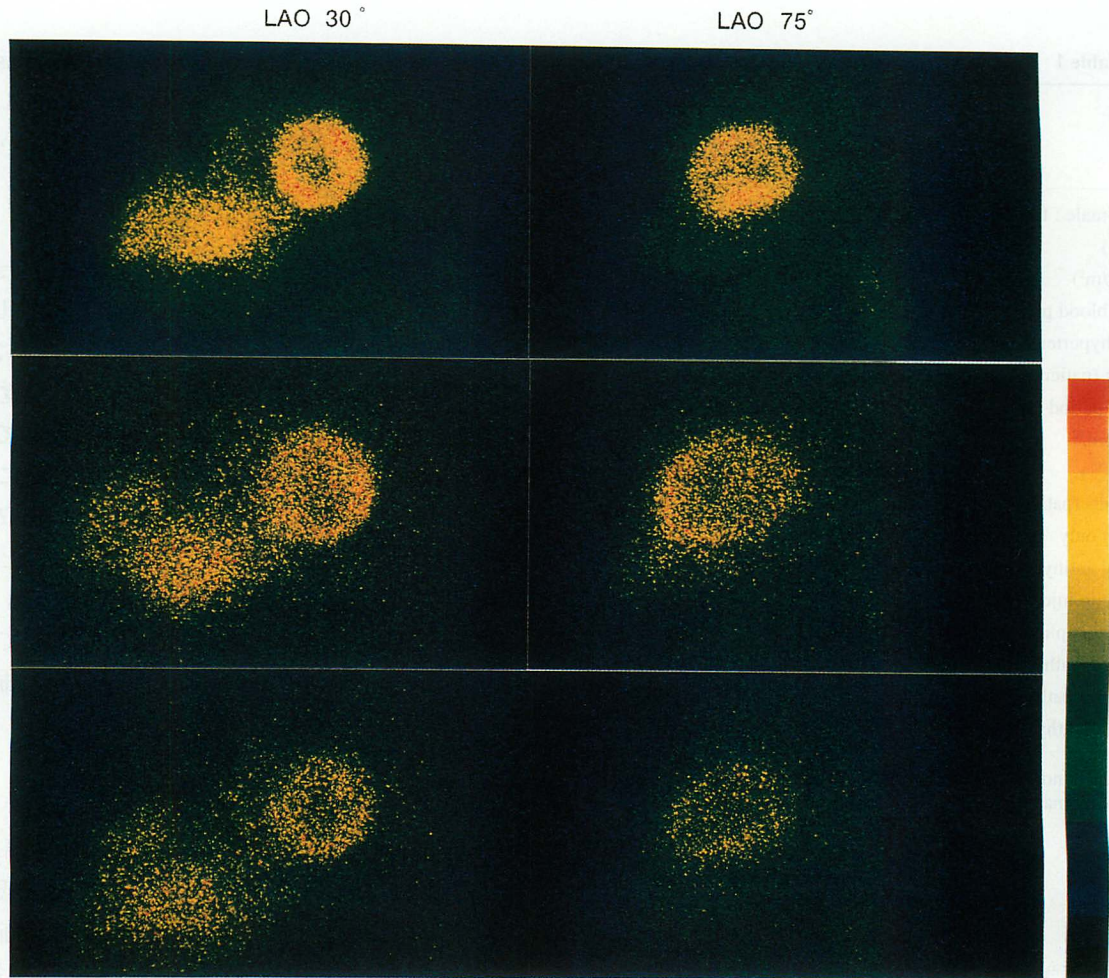
### 4. 統計学的手法

検査成績を統計処理するにあたり、定量項目はすべて平均±標準偏差、定性項目の表示は陽性率をもって表した。統計学的検定は各群間の定量値の比較は unpaired  $t$  検定を用いて、定性項目は各群ごとの陽性率、陰性率を  $\chi^2$  検定を用いて、それぞれ  $p$ <0.05 をもって有意差の判定とした。

すべての定量値項目において、各 <sup>123</sup>I-BMIPP 定量値に対する単回帰式を最小二乗法より求め、同時に  $t$  検定を用いて各 <sup>123</sup>I-BMIPP 定量値と  $p$ <0.05 で相関するパラメーターの有無を検討した。

## 結 果

糖尿病群 15 例中 3 例を <sup>123</sup>I-BMIPP 心筋シンチグラムによりび慢性集積低下、2 例を下壁集積低下と視覚的に診断した。具体例を Fig. 1 に提示する。上段の症



**Fig. 1**  $^{123}\text{I}$ -BMIPP scintigram planar images of three patients with diabetes mellitus

*Upper*: Case 1. No  $^{123}\text{I}$ -BMIPP uptake defect was found in a 74-year-old male treated with glibenclamide but with no complications; FBS was 166 mg/dl.

*Middle*: Case 11.  $^{123}\text{I}$ -BMIPP uptake was decreased regionally in the inferior segments of a 57-year-old male treated with insulin complicated by diabetic triopathies; FBS was 183 mg/dl.

*Lower*: Case 13.  $^{123}\text{I}$ -BMIPP uptake was decreased diffusely in a 72-year-old male treated with glibenclamide suffering from diabetic neuropathy and nephropathy; FBS was 120 mg/dl.

LAO=left anterior oblique. Other abbreviations as in Table 1.

例 1 は正常例，中段の症例 11 は下壁局限集積低下例，下段の症例 13 はび漫性集積低下例である。これら  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 集積異常 5 例と正常 10 例との間で臨床背景，血清パラメーター，心エコー図計測値，心筋シンチグラム定量値を対比した (Table 2)。両群間で有意差を認めた項目は，body mass index [BMI=体重 (kg)/身長 (m)<sup>2</sup>]，fasting blood sugar : (FBS)，HbA<sub>1c</sub>，IRI，左室拡張末期径， $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラムでの H/M で，前 5 項目は異常群で高値，H/M のみ異常群で低値であった。

健常群における  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋シンチグラム定量値は，H/M は  $2.97 \pm 0.21$ ，L/M は  $2.09 \pm 0.25$  で，H/M と L/M とのあいだに有意な正の相関を認めた ( $r=0.94$ ， $p$

$=0.017$ )。糖尿病群全例では H/M は  $2.85 \pm 0.36$ ，L/M は  $1.97 \pm 0.29$  で，健常群との間に H/M，L/M は有意差を認めなかった。糖尿病群においても H/M と L/M との間に有意な正相関が認められた ( $r=0.74$ ， $p=0.0016$ ，Fig. 2)。糖尿病群において H/M は， $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラムでの H/M と正の相関を，BMI，収縮期血圧，FBS，HbA<sub>1c</sub>，IRI と負の相関を認めた (Fig. 3)。糖尿病群において L/M は，血清中性脂肪値 ( $r=-0.45$ ， $p=0.089$ ) を含めいずれの項目とも有意な関係を認めなかった。糖尿病群全例の  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋シンチグラム定量値を Table 3 に示す。

**Table 2** Comparison of clinical and echocardiographic parameters between the diabetic patient groups with normal or abnormal  $^{123}\text{I}$ -BMIPP myocardial uptake

$^{123}\text{I}$ -BMIPP myocardial scintigraphy (visual diagnosis)	Normal (10 patients)	Abnormal (5 patients)
Age (yrs)	67±7	65±8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23±2	29±3* <sup>1</sup>
Systolic blood pressure (mmHg)	131±13	144±12
Diastolic blood pressure (mmHg)	79±7	86±14
Treated hypertension (patients)	4 (40%)	3 (60%)
Heart rate (/min)	72±7	67±16
Smoking (patients)	2 (20%)	2 (40%)
Diabetic period (yrs)	9.9±5.0	9.8±8.7
FBS (mg/dl)	114±10	178±40* <sup>2</sup>
HbA <sub>1c</sub> (%)	6.2±0.3	7.6±0.4* <sup>2</sup>
Serum cholesterol (mg/dl)	189±25	205±37
Serum triglyceride (mg/dl)	111±30	130±62
Serum free fatty acid (mEq/l)	0.49±0.19	0.48±0.10
IRI (μU/ml)	9.0±2.8	18.2±7.3* <sup>2</sup>
GOT (U/l)	25±13	19±5
GPT (U/l)	23±17	22±9
Serum creatinine (mg/dl)	0.91±0.20	1.10±0.45
QTc interval (sec)	0.41±0.02	0.42±0.04
Mean LV thickness (mm)	10.9±1.2	11.4±1.3
LV end-diastolic diameter (mm)	44±4	52±8* <sup>1</sup>
LV end-systolic diameter (mm)	28±5	35±9
% fractional shortening (%)	39±10	36±10
Treatments (patients)		
Diet only	1 (10%)	1 (20%)
Oral antihyperglycemic agent	7 (70%)	3 (60%)
Insulin injection	2 (20%)	1 (20%)
Diabetic complications (patients)		
Retinopathy (simple : proliferative)	5 (50%) (4 : 1)	2 (40%) (1 : 1)
Nephropathy (Cr≥1.3 : Cr≤1.2)	3 (30%) (2 : 1)	2 (40%) (1 : 1)
Neuropathy	5 (50%)	2 (40%)
$^{123}\text{I}$ -MIBG myocardial scintigraphy		
Decrease in inferior segment	6 (60%)	0 (0%)
Diffuse decrease	4 (40%)	5 (100%)
$^{123}\text{I}$ -MIBG H/M	2.28±0.20	1.91±0.41* <sup>1</sup>

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

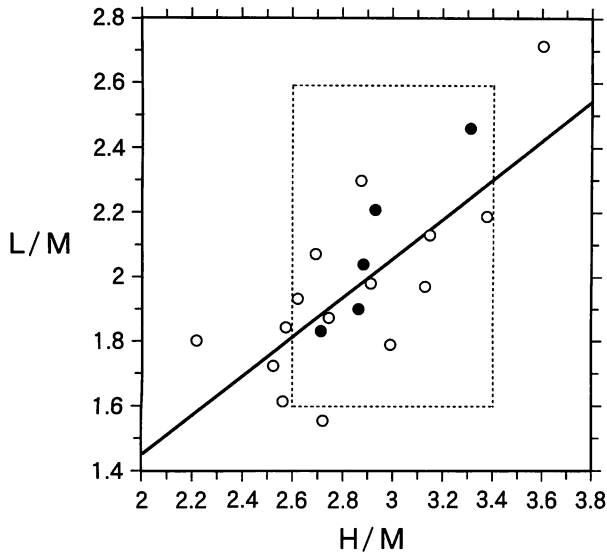
LV=left ventricular; H/M=heart/mediastinum. Other abbreviations as in Table 1.

## 考 察

健常者における  $^{123}\text{I}$ -BMIPP の安静時早期心筋摂取率は投与量の約 5% 程度と報告<sup>4)</sup> されているが、その比率は心筋における脂肪酸利用率により変動すると推測される。心筋における脂肪酸利用率に影響を与える要因としては、摂食状態のみならず食事内容(糖質食、脂肪食)、糖質点滴、運動などが報告<sup>8)</sup> されている。さらに代謝性疾患の合併とその程度により心筋脂肪酸利用率が影響を受けるであろうことは予想されるが、臨床

的に代謝性疾患における心筋脂肪酸利用を評価した報告は認められない。

$^{123}\text{I}$ -BMIPP は  $\beta$  位にメチル基が導入された側鎖脂肪酸のため、心筋細胞に取り込まれた後も  $\beta$  酸化を受けないで脂肪酸プール内に安定してとどまり、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP は心筋細胞内ではトリグリセライド・プールとミトコンドリアに分布しているものと考えられている<sup>7)</sup>。実際 ATP 濃度の減少<sup>9)</sup>、トリグリセライド・プールの減少<sup>10)</sup>、ミトコンドリア機能の低下<sup>11)</sup> でその集積が低下することが報告されている。



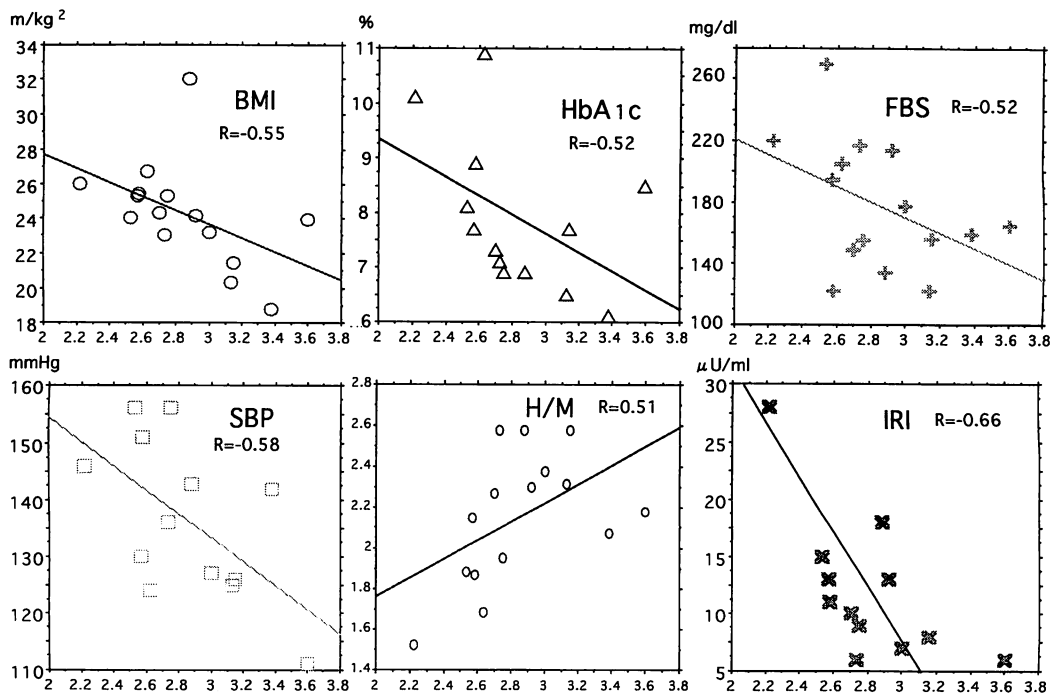
**Fig. 2** Relationship between the uptake ratio of H/M and L/M by <sup>123</sup>I-BMIPP scintigraphy in normal or diabetic patients

The rectangular area surrounded by the dotted line represents the mean value  $\pm 2SD$  of the ratio of H/M and L/M in five normal subjects (closed circles). The correlation between H/M and L/M in patients with diabetes mellitus (open circle) is also shown ( $r=0.74$ ,  $p=0.0016$ ).  $r$ =correlation coefficient; L/M=liver/mediastinum; SD=standard deviation.

わが国における第II相臨床試験において <sup>123</sup>I-BMIPP の心筋への集積がほとんどみられない症例が存在したことが報告されている<sup>5)</sup>。しかし、それらの症例を含めて、血中脂肪酸、ブドウ糖、インスリンと <sup>123</sup>I-BMIPP 心筋シンチグラムの画像との間に相関は認められなかった。

糖尿病症例では血管病変の合併を完全に除外することは困難であるが、本研究は明らかな虚血性心疾患を有さない糖尿病例の一部において <sup>123</sup>I-BMIPP 集積異常が出現することを示し、<sup>123</sup>I-BMIPP 像の評価にあたっては虚血以外の要因も考慮する必要性が示唆された。これらの <sup>123</sup>I-BMIPP 集積異常例の特徴として、BMI が大きく、インスリン分泌が保たれているものの血糖コントロール不良で、左室拡張末期径が大きく、<sup>123</sup>I-MIBG の H/M が低値という臨床像が提示された。しかし、症例数が少ないこともあり、糖尿病性合併症や治療内容との関連は明らかでなく、今後の検討課題として残った。

心筋における <sup>123</sup>I-BMIPP 取り込み定量値の臨床的意義は確立しておらず、その正常値も明らかではない。しかし、われわれは <sup>123</sup>I-BMIPP 心筋シンチグラムの集



**Fig. 3** Relationship between significant clinical parameters and the uptake ratio of H/M by <sup>123</sup>I-BMIPP scintigraphy in diabetic patients

$p < 0.05$ .

SBP=systolic blood pressure. Other abbreviations as in Tables 1, 2.

Table 3 <sup>123</sup>I-BMIPP uptake parameters in the diabetic group

Patients	Visual diagnosis	H/M	Ant/M	Inf/M	L/M
1	Normal	3.58	3.5	4.0	2.72
2	Normal	2.57	2.6	2.8	1.61
3	Normal	2.75	2.7	2.8	1.87
4	Normal	3.38	3.3	3.4	2.19
5	Normal	2.92	2.8	3.0	1.98
6	Normal	3.00	2.9	3.3	1.79
7	Normal	3.15	3.0	3.2	1.48
8	Normal	2.70	2.7	2.9	2.13
9	Normal	2.73	2.7	2.6	1.58
10	Normal	3.13	2.9	3.2	1.97
.....					
11	Decrease in inferior segment	2.58	2.8	2.5	1.93
12	Decrease in inferior segment	2.88	3.0	2.4	2.30
.....					
13	Diffuse decrease	2.22	2.1	2.3	1.80
14	Diffuse decrease	2.65	2.4	2.6	2.07
15	Diffuse decrease	2.53	2.4	2.4	1.72

Ant/M=anterior wall/mediastinum; Inf/M=inferior wall/mediastinum. Other abbreviations as in Table 2, Fig. 2.

積異常を視覚的に診断することの妥当性を確認し、糖尿病症例における<sup>123</sup>I-BMIPP集積低下出現の機序を推測する目的で、各症例における<sup>123</sup>I-BMIPP取り込み定量値を測定し、健常群、各臨床指標と対比検討を試みた。

健常群と糖尿病群の間には<sup>123</sup>I-BMIPP取り込み定量値に差を認めず、健常群と同様、糖尿病群においても<sup>123</sup>I-BMIPPの心筋への集積と肝への集積に相関が認められた。当施設ではまったくの健常例でのデータがなく、健常例数が不十分ではあるが、糖尿病の存在自体が<sup>123</sup>I-BMIPP取り込み定量値に影響を与えるのではないこと、虚血性心疾患を合併しなければ糖尿病症例においても心筋と肝への集積の関係が保持されていることが示唆される。

H/Mは単位心筋当たりの脂肪酸利用能を反映すると考えられ、今回の検討では大きく分けて、血圧、代謝的指標、<sup>123</sup>I-MIBG定量値の3つの要因と相関を認めた。

収縮期血圧は高血圧治療群で有意に高値であった(高血圧治療群144±10, 非治療群127±13 mmHg,  $p < 0.05$ )。今回の研究では高度な心肥大例は含まれず、心肥大の影響は明らかではないが、動物実験上高血圧心において心筋のエネルギー代謝能の低下が報告されている<sup>12)</sup>ことは、今回みられたH/Mと収縮期血圧の負の相関を支持するものと考えられる。

<sup>123</sup>I-BMIPP集積異常が血液中のエネルギー基質の変化によるならば、H/Mは血糖とともに血清中性脂肪や血清遊離脂肪酸とも相関を有する可能性が予想される。しかし、有意な相関を認めた項目は、FBS、HbA1c、IRIといった糖代謝と直接関連する指標のみであった。本研究の血液検査は<sup>123</sup>I-BMIPP心筋シンチグラム検査当日に行ったのではないため断定はできないが、この結果から、<sup>123</sup>I-BMIPP集積低下は単に血液中のエネルギー基質の変化を反映するのではなく、組織におけるエネルギー代謝能の変化を反映する結果と推測した。H/MがFBSのみならずBMIや長期の血糖コントロール状態を反映する指標と負の相関を認めたことは、一時的な高血糖でなく全身的な糖利用能の低下が<sup>123</sup>I-BMIPP取り込み値に影響を及ぼすものと考えられる。

本研究の糖尿病群15例中10例では、インスリン分泌を促進するglibenclamideの投与を受けていたが、インスリン感受性を改善すると予想される薬物は、すべての症例が内服していなかった。インスリン抵抗性を正確に評価する方法としてglucose clamp法やsteady-state plasma glucose法が報告<sup>13)</sup>されているが、インスリン分泌が枯渇した一部の糖尿病症例を除けば、高インスリン血症の程度はインスリン抵抗性の状態をほぼ反映すると考えられる。内服治療糖尿病症例においては、単純に高インスリン血症すなわちインスリン抵抗

性の増大とはいえないが、今回の検討でのFBS, IRIなどの要因を加味すると、インスリン抵抗性の増大が<sup>123</sup>I-BMIPP集積低下に寄与している可能性は否定できない。インスリン抵抗性を規定する主たる臓器は骨格筋であるが、骨格筋のみですべてのインスリン応答異常を説明できず、心筋でも細胞レベルでの応答異常が生じている可能性は推測されうる。全身の糖利用能の低下は、血清遊離脂肪酸の動員を招き<sup>14)</sup>、心筋細胞でのトリグリセライド・プールを増大させるが、同時に心筋細胞でのエネルギー代謝障害をきたす可能性があり<sup>15)</sup>、後者の進行に伴い<sup>123</sup>I-BMIPPのH/Mが低下するのではないかと推測した。

本研究は<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラムで視覚的異常を認めた症例のみを対象に検討を行った。<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラムが正常の症例に<sup>123</sup>I-BMIPP心筋シンチグラフィーを行った報告もなく、<sup>123</sup>I-MIBG集積異常の出現機序と<sup>123</sup>I-BMIPP集積異常の出現機序との相違を正確には評価できない。本研究において全例<sup>123</sup>I-MIBGで集積異常を認めながら、<sup>123</sup>I-BMIPPでは一部の症例のみが異常を示し、さらに<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラムの集積がより高度に障害された症例で<sup>123</sup>I-BMIPP集積異常が認められた。このことから、<sup>123</sup>I-MIBGと<sup>123</sup>I-BMIPPとは単に糖尿病による心筋傷害を別々の面からとらえているだけでなく、<sup>123</sup>I-MIBGの集積低下が高度に進行すると<sup>123</sup>I-BMIPP集積異常の出現に至る共通の機序が存在する可能性も示唆するものと考えた。

<sup>123</sup>I-MIBGは交感神経末端に集積する<sup>16)</sup>ため、<sup>123</sup>I-MIBG集積異常は除神経を示唆するものと解釈されるが、<sup>123</sup>I-MIBG集積異常を病理学的検討と対比した報告はまだなく、<sup>123</sup>I-MIBGは交感神経-心筋系の総合的な障害に対して感度の高い検査と考えられる<sup>17)</sup>。したがって糖尿病症例において糖尿病の病期の進行、心筋傷害の進展様式に伴い、両者の異常が段階的に出現する可能性も推測されうる。糖尿病において心筋細胞膜のNa<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase機能低下<sup>18)</sup>や、筋小胞体やミトコンドリアの機能障害<sup>15,19)</sup>が報告されている。したがって<sup>123</sup>I-MIBG集積異常が細胞膜成分の異常を反映し、<sup>123</sup>I-BMIPP集積異常が細胞内の小器官の機能低下を反映するならば、今回得られた両者の関係も推測できる。

本研究は対象例が十分とはいえ、負荷<sup>20</sup>Tl心筋シ

ンチグラフィー、冠動脈造影などの検査を行っておらず、方法論的限界が存在する。<sup>123</sup>I-BMIPP集積異常群として、下壁集積低下例とび慢性集積低下を一括して扱ったが、両者ではその出現機序が異なる可能性もある。とりわけ下壁集積低下例において、潜在的血管障害が存在した可能性を否定できない。び慢性集積低下例においても、その発生機序として、全体的な血流低下も可能性として挙げられるが、先に述べたとおり、DM群においてH/MとL/Mの関係が保たれながら、高度に<sup>123</sup>I-BMIPP集積が低下している症例が存在したことは、微小循環障害など血流要因のみが、糖尿病症例における<sup>123</sup>I-BMIPP集積低下の原因ではないことを示唆する。つまりび慢性集積低下は、心肝に共通した細胞内での<sup>123</sup>I-BMIPPの代謝障害が主因と推測される。

糖尿病における心筋傷害の病因として、微小血管障害に加え、主に動物実験から心筋代謝障害の関与が推測されている<sup>20)</sup>。本研究では左室拡張機能は評価していないものの、収縮機能は保たれている糖尿病症例を対象とした。本研究の結果は、糖尿病状態の持続と、それに伴う交感神経傷害の進行に伴い心筋脂肪酸代謝障害が生じることを示し、臨床の場において糖尿病性心筋傷害の病因を推測するうえで興味深い結果と考えた。<sup>123</sup>I-BMIPP集積異常が実際に糖尿病性心筋傷害を反映しうるかは、今後、症例の追加、同一症例の追跡調査とともに心機能の詳細な検討が必要とされよう。

## 結 論

われわれは明らかな虚血性心疾患を持たない糖尿病症例における<sup>123</sup>I-BMIPP心筋シンチグラム所見を臨床的に検討した。

1. 15例中5例で<sup>123</sup>I-BMIPPの視覚的集積異常が認められた。
2. <sup>123</sup>I-BMIPP集積低下は、収縮期血圧, BMI, FBS, HbA<sub>1c</sub>, IRIの上昇に伴い、また<sup>123</sup>I-MIBGシンチグラムでのH/Mの低下に伴い出現する可能性が推測された。
3. 以上より糖尿病症例において明らかな虚血性心疾患の合併がなくても<sup>123</sup>I-BMIPPの集積異常が出現する可能性が示唆された。



## 要 約

心筋の脂肪酸代謝は栄養状態、摂食状態のみならず、代謝疾患の合併によっても大きな修飾を受ける。われわれは臨床所見、心エコー図、運動負荷心電図、 $^{201}\text{Tl}$ 心筋シンチグラムにより虚血性心疾患を除外した、 $^{123}\text{I}$ -MIBG心筋シンチグラム集積異常を認める非インスリン依存型糖尿病症例15例の $^{123}\text{I}$ -BMIPP心筋シンチグラム所見を臨床的に検討した。安静、絶食、朝の内服薬中止下に早朝 $^{123}\text{I}$ -BMIPP心筋シンチグラフィーを施行し、早期像での心筋取り込み量(心筋/縦隔=H/M, 肝/縦隔=L/M)を臨床背景、心エコー図計測値、空腹時血清パラメーターと対比した。

糖尿病症例15例中5例で、視覚的に $^{123}\text{I}$ -BMIPPの集積異常が認められた。 $^{123}\text{I}$ -BMIPP集積異常(+)群で同集積異常(-)群と差を認めた項目は、BMI [(+)群: 29 vs (-)群: 23 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ ], FBS [(+)群: 178 vs (-)群: 114 mg/dl,  $p < 0.01$ ], HbA<sub>1c</sub> [(+)群: 7.6 vs (-)群: 6.2%,  $p < 0.01$ ], IRI [(+)群: 18.5 vs (-)群: 9.5  $\mu\text{U/ml}$ ,  $p < 0.01$ ], 左室拡張末期径 [(+)群: 52 vs (-)群: 44 mm,  $p < 0.05$ ],  $^{123}\text{I}$ -MIBGシンチグラムでのH/M [(+)群: 1.91 vs (-)群: 2.28,  $p < 0.05$ ]であった。H/MとL/Mの間には有意な正相関が認められた( $r=0.74$ ,  $p=0.0016$ )。H/Mは $^{123}\text{I}$ -MIBGでのH/Mと正相関( $r=0.51$ ,  $p < 0.05$ )を、BMI, 収縮期血圧, FBS, HbA<sub>1c</sub>, IRIと負の相関(それぞれ $r=-0.55$ ,  $-0.58$ ,  $-0.52$ ,  $-0.52$ ,  $-0.66$ , それぞれ $p < 0.05$ )を認めた。L/Mはいずれの項目とも相関を認めなかった。

以上の結果より、明らかな虚血性心疾患を持たない糖尿病症例においても、全身の糖利用能の低下とそれに伴う交感神経傷害の進行に伴い、 $^{123}\text{I}$ -BMIPPの集積異常が出現すると推測した。 $^{123}\text{I}$ -BMIPP心筋シンチグラムは、糖尿病性心筋傷害の病因を推測するうえで、臨床的に興味深い情報を与える検査である可能性が示唆された。

*J Cardiol* 1995; 26: 23-32

## 文 献

- 1) Tawarahara K, Kurata C, Taguchi T, Aoshima S, Okayama K, Kobayashi A, Yamazaki N, Kaneko M: Simultaneous dual myocardial imaging with iodine-123- $\beta$ -methyl iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) and thallium-201 in patients with coronary heart disease. *Jpn Circ J* 1994; **58**: 107-115
- 2) Geeter FD, Franken PR, Knapp FF Jr, Bossuyt A: Relationship between blood flow and fatty acid metabolism in subacute myocardial infarction: A study by means of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi and  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -methyl-iodophenyl pentadecanoic acid. *Eur J Nucl Med* 1994; **21**: 283-291
- 3) Kobayashi H, Nakata T, Han S, Takahashi N, Hashimoto A, Tsuchihashi K, Nagao K, Tanaka S, Shimamoto K, Iimura O: Fatty acid metabolism and perfusion abnormalities in hypertrophied myocardium assessed by dual tracer tomography using thallium-201 and iodine-123-beta-methylpentadecanoic acid. *J Cardiol* 1994; **24**: 35-43 (in Japanese)
- 4) Torizuka K, Yonekura Y, Nishimura T, Tamaki N, Uehara T, Ikekubo K, Hino M: The phase 1 study of  $\beta$ -methyl-p-( $^{123}\text{I}$ )-iodophenyl-pentadecanoic acid ( $^{123}\text{I}$ -BMIPP). *Kakuigaku (Jpn J Nucl Med)* 1991; **28**: 681-690 (in Japanese)
- 5) Torizuka K, Yonekura Y, Nishimura T, Tamaki N, Uehara T, Ikekubo K: The phase 2 study of  $\beta$ -methyl-p-( $^{123}\text{I}$ )-iodophenyl-pentadecanoic acid, a myocardial imaging agent for evaluating myocardial fatty acid metabolism. *Kakuigaku (Jpn J Nucl Med)* 1992; **29**: 305-317 (in Japanese)
- 6) Torizuka K, Yonekura Y, Nishimura T, Ohtake T, Bunko H, Tamaki N, Uehara T: The phase 3 study of  $\beta$ -methyl-p-( $^{123}\text{I}$ )-iodophenyl-pentadecanoic acid, a myocardial imaging agent for evaluating fatty acid metabolism: A multi-center trial. *Kakuigaku (Jpn J Nucl Med)* 1992; **29**: 413-433 (in Japanese)
- 7) Knapp FF Jr, Ambrose KR, Goodman MM: New radioiodinated methyl-branched fatty acid for cardiac studies. *Eur J Nucl Med* 1986; **12**: S39-S44
- 8) Opie LH: Substrate and energy metabolism of the heart. *in Physiology and Pathophysiology of the Heart* (ed by Sperelakis N), 2nd Ed. Kluwer Academic Publishers, Boston, 1989; pp 327-359
- 9) Fujibayashi Y, Yonekura Y, Kawai K, Yamamoto K, Tamaki N, Konishi J, Yokoyama A, Torizuka K: Basic studies on I-123-beta-methyl-p-iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) for myocardial functional diagnosis: Effect of beta-oxidation inhibitor. *Kakuigaku (Jpn J Nucl Med)* 1988; **25**: 1131-1135 (in Japanese)
- 10) 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
- 11) Ogata M: Myocardial uptake of  $^{125}\text{I}$ -BMIPP in rats treated with adriamycin. *Kakuigaku (Jpn J Nucl Med)* 1989; **26**: 69-76 (in Japanese)

- 12) Yonekura Y, Brill AB, Som P, Yamamoto K, Srivastava SC, Iwai J, Elmaleh DR, Livni E, Strauss HW, Goodman MM, Knapp FF Jr : Regional myocardial substrate uptake in hypertrophic rats : A quantitative autoradiographic measurement. *Science* 1985; **227** : 1494–1496
- 13) Bergman RN, Hope ID, Yang YJ, Watanabe RM, Meador MA, Youn JH, Ader M : Assessment of insulin sensitivity in vivo : A clinical review. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1989; **5** : 411–429
- 14) Reaven GN : Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; **37** : 1595–1607
- 15) Pierce GN, Dhalla NS : Mitochondrial abnormalities in diabetic cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 1985; **1** : 48–55
- 16) Wieland DM, Wu JL, Brown LE, Mangner TJ, Swanson DP, Beierwaltes WH : Radiolabelled adrenergic neuron-blocking agents: Adrenomedullary imaging with <sup>123</sup>I-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1980; **21** : 349–353
- 17) Hirokawa K, Tanaka T, Hisada K, Bunko H : Clinical evaluation of <sup>123</sup>I-MIBG for assessment of sympathetic nervous system in the heart : Multi-center clinical trial. *Kakuigaku (Jpn J Nucl Med)* 1991; **28** : 461–476 (in Japanese)
- 18) Pierce GN, Dhalla NS : Sarcoplasmic Na-K ATPase activity in diabetic heart. *Am J Physiol* 1983; **245** : C241–C247
- 19) Ganguly PK, Pierce GN, Dhalla KS, Dhalla NS : Defective sarcoplasmic reticular calcium transport in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1983; **244** : E528–E535
- 20) Zarich SW, Nesto RW : Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1989; **118** : 1000–1012