

ミトコンドリア脳筋症における
Iodine-123-15- (*p*-Iodophenyl) -3
(R,S)-Methyl-Pentadecanoic
Acid 心筋イメージングの定量的評
価の臨床的意義

Clinical Usefulness of Myocardial
Iodine-123-15- (*p*-Iodophenyl) -3
(R,S)-Methyl-Pentadecanoic
Acid Distribution Abnormality in
Patients With Mitochondrial
Encephalomyopathy Based on
Normal Data File in Bull's-Eye
Polar Map

高橋 延和
三谷 勇雄
住田 晋一
芦野 和博
石上 友章
落合 久夫
大西 秀樹*¹
鈴木 ゆめ*²
長谷川 修*²
池上 匡*³
松原 升*³
石井 當男

Nobukazu TAKAHASHI, MD
Isao MITANI, MD
Shinichi SUMITA, MD
Kazuhiro ASHINO, MD
Tomoaki ISHIGAMI, MD
Hisao OCHIAI, MD
Hideki OONISHI, MD*¹
Yume SUZUKI, MD*²
Osamu HASEGAWA, MD*²
Tadashi IKEGAMI, MD*³
Sho MATSUBARA, MD*³
Masao ISHII, MD, FJCC

Abstract

Visual interpretation of iodine-123-beta-15- (*p*-iodophenyl)-3(R, S)-methyl-pentadecanoic acid (¹²³I-BMIPP) myocardial images cannot easily detect mild reduction in tracer uptake. Objective assessment of myocardial ¹²³I-BMIPP maldistributions at rest was attempted using a bull's-eye map and its normal data file for detecting myocardial damage in patients with mitochondrial encephalomyopathy.

Six patients, two with Kearns-Sayre syndrome and four with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes (MELAS), and 10 normal subjects were studied. Fractional myocardial uptake of ¹²³I-BMIPP was also measured by dynamic static imaging to assess the global myocardial free fatty acid. These data were compared with the cardiothoracic ratio measured by chest radiography and left ventricular ejection fraction assessed by echocardiography. Abnormal cardiothoracic ratio and lower ejection fraction were detected in only one patient with Kearns-Sayre syndrome. Abnormal fractional myocardial uptake was detected in two patients (1.61%, 1.91%), whereas abnormal regional ¹²³I-BMIPP uptake assessed by the bull's-eye map was detected in five patients (83%). All patients showed abnormal uptake in the anterior portion, and one showed progressive atrioventricular conduction abnormality and systolic dysfunction with

横浜市立大学医学部 第二内科, *¹神経科, *²神経内科, *³放射線科: 〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9
The Second Department of Internal Medicine, *¹Departments of Psychiatry, *²Neurology and *³Radiology, Yokohama City
University School of Medicine, Yokohama

Address for reprints: TAKAHASHI N, MD, The Second Department of Internal Medicine, Yokohama City University School
of Medicine, Fukuura 3-9, Kanazawa-ku, Yokohama 236-0004

Manuscript received July 11, 1997; revised October 20, 1997; accepted October 21, 1997

extended ^{123}I -BMIPP abnormal uptake.

The results suggest that assessment based on the normal data file in a bull's-eye polar map is clinically useful for detection of myocardial damage in patients with mitochondrial encephalomyopathy.

—J Cardiol 1998; 31 (1): 1-10

Key Words

Cardiomyopathies (mitochondrial encephalomyopathy), Heart failure, Fatty acids, Radionuclide imaging (^{123}I -BMIPP)

はじめに

ミトコンドリア脳筋症はミトコンドリアの形態または機能的異常を示し、adenosine triphosphate(ATP)産生障害から心筋、神経、眼、腎などの諸臓器の機能が低下して、様々な症状が出現する疾患群である。現在、Kearns-Sayre 症候群(KSS)の典型例、不全例ではミトコンドリア DNA 欠失が報告されており¹⁻⁴⁾、また KSS のミトコンドリア DNA 欠失のある群では、ミトコンドリア電子伝達系酵素複合体 I, III, IV 関連の酵素活性が明らかな低下傾向を示すと報告されている⁵⁾。またミトコンドリア心筋症 (mitochondrial myopathy)、脳症 (encephalopathy)、乳酸アシドーシス (lactic acidosis) と脳卒中様エピソード (strokeliike episodes) (MELAS) を有する例ではミトコンドリア DNA の tRNA-Leu(UUR) をコードする 3,243 番目の塩基の点変異 (A → G) が指摘されており⁶⁾、ミトコンドリア電子伝達系酵素複合体 I の障害が報告されている^{6,7)}。一方、心筋内脂肪酸利用を反映した情報が得られる iodine-123-15-(*p*-iodophenyl)-3(R, S)-methylpentadecanoic acid (^{123}I -BMIPP) は、ミトコンドリア内膜に存在して電子伝達系の産生する心筋内 ATP 含量の増減に一致して心筋内含量が変動することや⁸⁾、ミトコンドリアの障害で集積低下が起こることが動物実験で報告されている⁹⁾。ミトコンドリア脳筋症の左室心筋病変部位の診断に ^{123}I -BMIPP が有用であることは木原ら¹⁰⁾が報告しているが、今回、同疾患例に対し、 ^{123}I -BMIPP single photon emission computed tomography (SPECT) の定量的方法を用いた左室心筋局所障害の評価を試み、その臨床的有用性を検討したので報告する。

Selected abbreviations and acronyms

^{123}I -BMIPP=iodine-123-15-(*p*-iodophenyl)-3(R, S)-methyl-pentadecanoic acid
KSS=Kearns-Sayre syndrome
MELAS=mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes
 $^{201}\text{TlCl}$ =thallium-201 chloride

対象と方法

1. 対象

対象は KSS の 2 例および MELAS 4 例である。

KSS 例はともに男性、平均年齢 55±11 歳、3 徴候である進行性外眼筋麻痺および色素性網膜症を認め、また心伝導障害では 1 例で完全房室ブロック、1 例で完全左脚ブロックから高度房室ブロックへと進展し、2 例ともに今回検討の対象となる心筋シンチグラムの撮像後に永久ペースメーカー移植術を受けた。また血液生化学検査では、1 例で乳酸値の上昇 (19.1±18.0 mg/dl)、2 例でピルビン酸の上昇 (2.2±1.8 mg/dl) を、骨格筋生検では 2 例ともに ragged red fiber を認めた (Fig. 1)。またこの 2 例とも冠動脈造影の結果は正常であった。また 1 例に右室心筋生検を施行し、心筋細胞の核の大小不同と間質の線維化を認めた (Fig. 2)。

MELAS の 4 例は男性 2 例、女性 2 例、平均年齢は 27±12 歳であった。全例脳卒中様症状を示し (発作性頭痛 2 例、痙攣発作 1 例、意識消失発作 1 例)、血液生化学検査では全例に乳酸値 (26.5±2.6 mg/dl) とピルビン酸値 (1.1±0.1 mg/dl) の上昇が認められた。また、ミトコンドリア DNA の解析ではミトコンドリア DNA の 3,243 番目の塩基の点変異を全例に認め (Fig. 3)、骨格筋生検では ragged red fiber を 2 例に認めた。また定量的評価として、高橋らの報告¹¹⁾に基づき、健常例 10 例を対象とし、安静時 BMIPP 心筋 SPECT (111

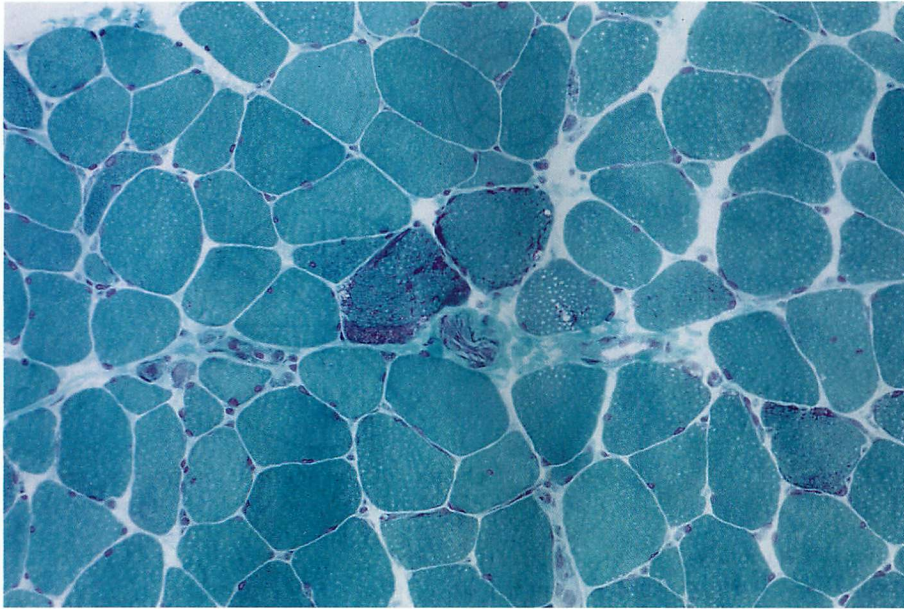


Fig. 1 Skeletal muscular specimen of a patient with Kearns-Sayre syndrome (KSS)
The ragged red fibers are shown.

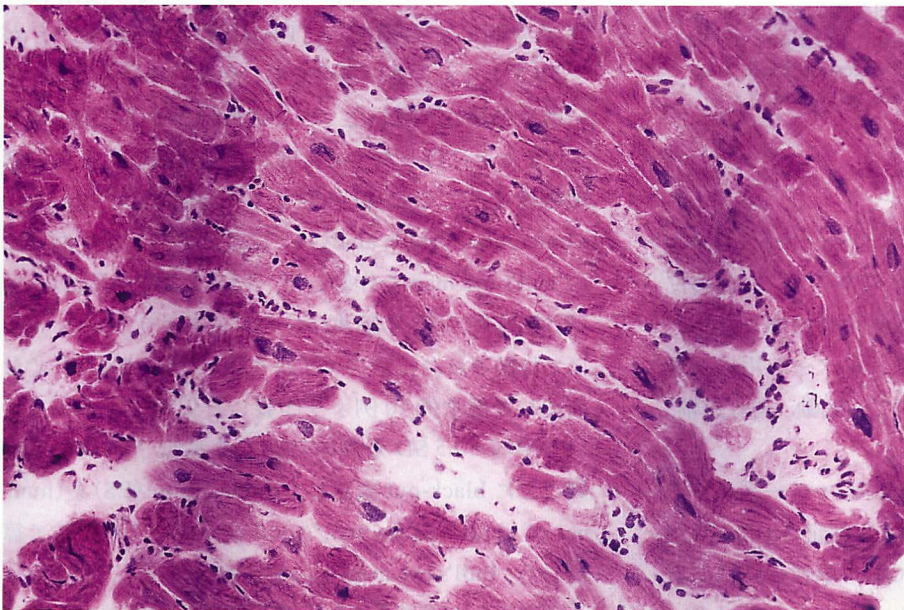


Fig. 2 Myocardial specimen of a patient with KSS
Degeneration of myocardial fibers with nuclear pleomorphism and focal interstitial fibrosis are shown.

MBq) を 10 例 (男性 5 例, 女性 5 例, 平均年齢 57 歳) に施行した。

2. 検査方法

1) ^{123}I -BMIPP・ ^{201}Tl 心筋シンチグラフィ

ミトコンドリア脳筋症例を対象とした検討では, 安静絶食時, 被験者の胸部全体がシンチカメラの視野に含まれるように設定した後, ^{123}I -BMIPP 111 MBq を右肘静脈より生理食塩水 20 ml でフラッシュして急速注

入し, 米倉らの方法¹²⁾に基づいて初期 15 分間の動態像を撮像した後, 更に SPECT 像を撮像した。他日, 安静時 thallium-201 chloride ($^{201}\text{TlCl}$) 111 MBq 静注後, 15 分後より心筋 SPECT 像を撮像した。撮像には単検出器回転型ガンマカメラ [General Electric 製 (USA) STARCAM 3000XC/T] を用い, 設定エネルギーレベルは ^{123}I -BMIPP で 160 KeV, $^{201}\text{TlCl}$ は 71 KeV とした。収集マトリックスは 64×64 , 動態像では 500 msec で 60 frame, 30 sec で 11 frame, 180 sec で 3 frame 撮像

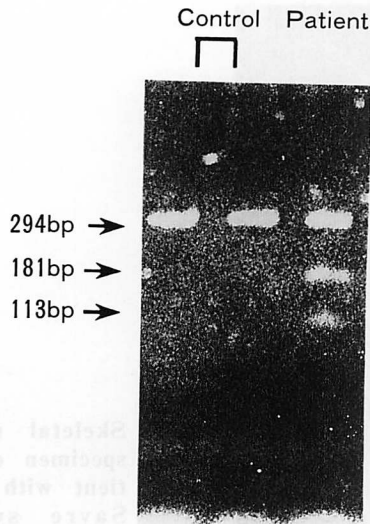


Fig. 3 Polymerase chain reaction (PCR) analysis of the mitochondrial DNA from a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)

Detection of tRNA-Leu (UUR) mutation at np3,243 by Apa I digestion. Positions of the undigested (294bp) and digested PCR fragments (181 and 113bp) are indicated.

した。SPECT 像は¹²³I-BMIPP は 30 sec/step×32 step で、²⁰¹TlCl は 20 sec/step×32 step で収集し、右前斜位 45°から左後斜位 45°までの 180°収集にて撮像した。プレフィルターには Butterworth フィルターを用い、再構成時は ramp フィルターを用いて、短軸、垂直長軸、水平長軸の各心筋断層像を得た。

更に病歴、理学的所見、心電図、心エコー図から虚血性心疾患その他の心疾患がないと判定された 10 例を健常例とし、¹²³I-BMIPP SPECT を単独に同様の方法にて撮像した。

2) 解析方法

¹²³I-BMIPP 心筋摂取率 (myocardial % dose uptake) を動態画像より測定した。初回中心循環系通過時に、全投与量がコリメーターの視野内に含まれるため、このカウントを全投与量と考え、投与後 12-15 分の平衡時の心筋部カウントを求めて全投与量に対する摂取率を計算した。この際、上縦隔にバックグラウンドを設定し、心筋部のカウントより差し引いて補正した。また健常例 10 例より求めた平均±2SD を正常値 (2.80-3.77%) として検討した。

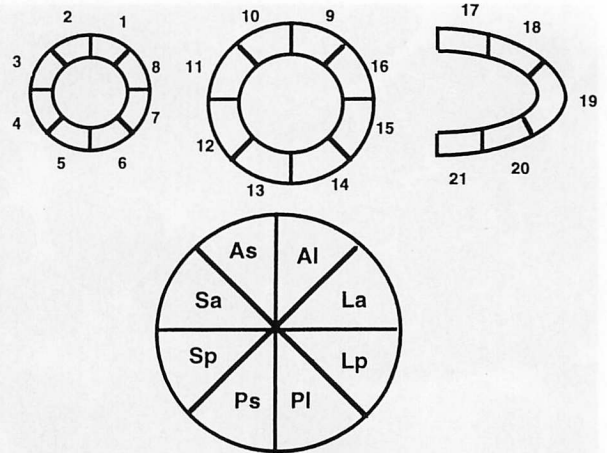


Fig. 4 Schema of myocardial segments on the SPECT images and the bull's-eye map

SPECT 画像の解析: 左室心筋領域を 21 に分割し、それぞれの領域を視覚的に欠損スコア (defect score: DS) 0 (normal) から 3 (severe defect) まで 4 段階にスコア評価し、各領域の¹²³I-BMIPP の欠損スコアが²⁰¹TlCl よりも大きい場合を B、小さい場合を T、等しい場合を E と評価した。また定量的評価は高橋らの報告¹¹⁾をもとに行った。心尖部から心基部までの各心筋短軸像を 9°ごとに 40 分割する円周断面図分析 (circumferential profile analysis) に基づいて、各症例ごとの bull's eye map を作製した。²⁰¹TlCl では健常例 20 例 (男性 20 例, 平均年齢 40 歳) のデータより Emory 大学にて作製された正常ファイルを用い、¹²³I-BMIPP では前述した健常例 10 例より作製した正常ファイルを用いて平均-2.5 SD 未満の有意な集積低下画素を各症例ごとに black-out 表示し、extent score (ES) を (number of abnormal points) / (total points) × 100 として算出した。Bull's eye map 上の領域は 8 分割し、前壁のうち側壁寄りの領域を Al、心室中隔寄りの領域を As、心室中隔のうち前壁寄りの領域を Sa、後壁よりの領域を Sp、後壁のうち心室中隔寄りの領域を Ps、側壁寄りの領域を Pl、側壁のうち後壁寄りの領域を Lp、前壁寄りの領域を La とした。画像の評価では、欠損スコアの総和が 2 以上、ES 7 以上を有意な集積低下と判定した (Fig. 4)。¹²³I-BMIPP 心筋摂取率の検討において、症例 2 は¹²³I-BMIPP を 3 回施行しているが、3 回目の結果を用いて検討した。また症例 1, 2 の核医学的検査はいずれもペースメーカー移植術前に施行した。

Table 1 Clinical data of patients with mitochondrial encephalomyopathy

Pt No.	Age (yr)/sex	Diagnosis	CTR (%)	ECG	Echo	
					LVDd (mm)	LVEF (%)
1	65/M	KSS	<50	CAVB	44	64
2	48/M	KSS	56	Advanced AVB	50	34
3	19/F	MELAS	<50	WNL	39	68
4	19/M	MELAS	<50	WNL	42	56
5	25/M	MELAS	<50	WNL	43	77
6	45/F	MELAS	<50	Neg T in II, III, aVF	43	74

M= male; F= female; Pt= patient; CTR= cardiothoracic ratio; ECG= electrocardiogram; Echo= echocardiography; LVDd= left ventricular diastolic dimension; LVEF= left ventricular ejection fraction; CAVB= complete AV block; Advanced AVB= advanced AV block; WNL= within normal limit; Neg= negative.

3. 統計処理

数値は平均±SDで表し、2群の比較は χ^2 検定およびStudentの*t*検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

結 果

胸部X線写真上の心胸郭比の異常は、6例中KSSの1例にのみ認められた。心電図ではKSSの2例で房室伝導障害を認め、MELASの4例では1例でII, III, aVFの陰性T波を認めた。心エコー図での評価では、KSSの2例のうち心胸郭比の異常を示した1例で左室拡張末期径の拡大を認め、この症例は心機能においても左室駆出率34%と低下し、壁運動も全周性に低下していた。他のKSS 1例は左室駆出率、左室拡張末期径ならびに局所壁運動の異常は認められなかったが、左室中隔14 mm、左室後壁11 mmと軽度の心筋肥大を認めた。MELASの4例では左室駆出率、左室拡張末期径、局所壁運動の異常ならびに心筋肥大は1例も認められなかった (Table 1)。

SPECT画像による心筋局所評価において、 ^{123}I -BMIPPでは6例中5例(83%)に前壁中隔の右室接合部を中心とした集積異常が認められ(前壁中隔3例、前壁2例; Figs. 5, 6)、また前壁以外ではKSSの1例で後側壁に、またMELASの1例で側壁に集積異常を認めた。一方、 ^{201}Tl の集積低下は4例であり、 ^{201}Tl で集積低下を認めないMELASの1例を加えた5例で、 ^{123}I -BMIPPの欠損スコアが ^{201}Tl より高値を示す領域Bを認め、MELASの1例で ^{201}Tl の欠損

スコアが ^{123}I -BMIPPよりも高値を示す領域Tを認めた (Table 2)。動態画像による ^{123}I -BMIPP心筋摂取率測定の結果、KSS 1例とMELAS 1例で心筋摂取率低下を認め (Table 3)、この2例のextent scoreはそれぞれ73, 19といずれも高値を示していた。 ^{123}I -BMIPP心筋摂取率による異常検出率は心胸郭比、左室駆出率、拡張末期径の異常検出率と差を認めなかったが、心筋局所評価では83%に集積異常を認め、検出率は有意に高かった ($p < 0.05$)。更にKSSの2例のうち1例では、心機能の著しい低下に伴い前壁中隔接合部の ^{123}I -BMIPP集積異常が拡大、それに伴って伝導障害も完全左脚ブロックから高度房室ブロックへと悪化を認めた。また他のKSS症例でも前壁中隔接合部の ^{123}I -BMIPP集積低下を伴った完全房室ブロックが認められ、これら2例には後日永久ペースメーカーの移植術が施行されており、伝導障害と脂肪酸利用障害との関連が示唆された。

症 例 47歳, 男性, KSS

胸部X線写真では、1993年に比較して1996年の心胸郭比は48%から60%へと増加し、心エコー図上左室拡張末期径は44 mmから53 mm、短縮率は26%から13%へと心機能の悪化を認め (Table 4)、心電図上も完全左脚ブロックから高度房室ブロックへと伝導障害が進行した (Fig. 7)。核医学検査所見では、初期には ^{123}I -BMIPPの前壁中隔および後側壁のごく軽度の集積低下を認めたが、 ^{201}Tl では同部の異常を認めず、症状および心機能悪化に伴い、 ^{123}I -BMIPPの集積低下部の

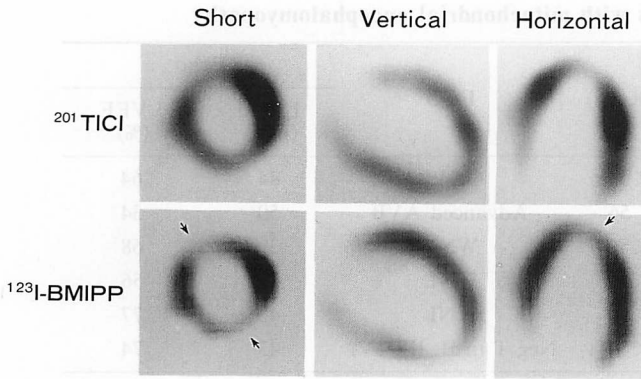


Fig. 5 Tomograms of patients with KSS
 Reduced ²⁰¹TlCl and ¹²³I-BMIPP uptake is noted in the septal portion of the anterior and posterolateral walls. ¹²³I-BMIPP uptake is more severe than ²⁰¹TlCl uptake in the posterolateral wall.

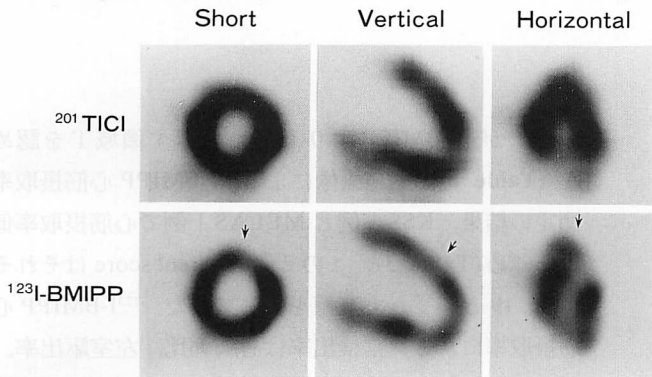


Fig. 6 Tomograms of patients with MELAS
 Reduced ¹²³I-BMIPP uptake is noted in the anterior wall.

Table 2 Scintigraphic data of patients with mitochondrial encephalomyopathy

Segment No.	Al As Sa Sp Ps Pl Lp La								Extent score of ¹²³ I-BMIPP	Extent score of ²⁰¹ TlCl			
	1	2	3	4	5	6	7	8					
Pt No.	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1		E B							B B				
2-1 (Jun/1993)		B B									B		
2-2 (May/1995)		E E E E				B B					E E	B	
2-3 (Sep/1996)	B	E E E E E E	B B B B						E E E B B				
3	E B T T B								T E				
4	B B				E				B		E		
5	B B								B B				
6													

Al, As, Sa, Sp, Ps, Pl, Lp, La as in Fig 4. E=¹²³I-BMIPP uptake decreased as well as ²⁰¹TlCl uptake ; B=¹²³I-BMIPP uptake decreased more than ²⁰¹TlCl uptake ; T=²⁰¹TlCl uptake decreased more than ¹²³I-BMIPP uptake. Blanks mean that both tracer uptake neither increased nor decreased.

拡大および²⁰¹TlClの集積低下出現を認めた (Fig. 8).

考 察

MELAS患者の約80%がミトコンドリアDNAの

3,243変異を示し¹³⁾, 22%で心疾患の合併が報告されている¹⁴⁾. KSSでは欠失DNAの比率は全ミトコンドリアDNAの20-85%に及び^{2,15)}, 欠失のある群では電子伝達系酵素活性が明らかな低下傾向を示すと報告され

Table 3 Myocardial % dose uptake in patients with mitochondrial encephalomyopathy

Pt No.	(%)	Mean ± 2SD (%) of 10 control subjects
1	2.88	
2	1.61	
3	1.91	2.80–3.77
4	2.55	
5	3.71	
6	2.85	

Table 4 Cardiothoracic ratio and echocardiographic findings in case 2

	Apr, 1993	Apr, 1995	Sep, 1996
CTR (%)	48	56	60
M-mode values			
LVDd (mm)	44	50	53
FS (%)	26	16	13

FS=fractional shortening. Other abbreviation as in Table 1.

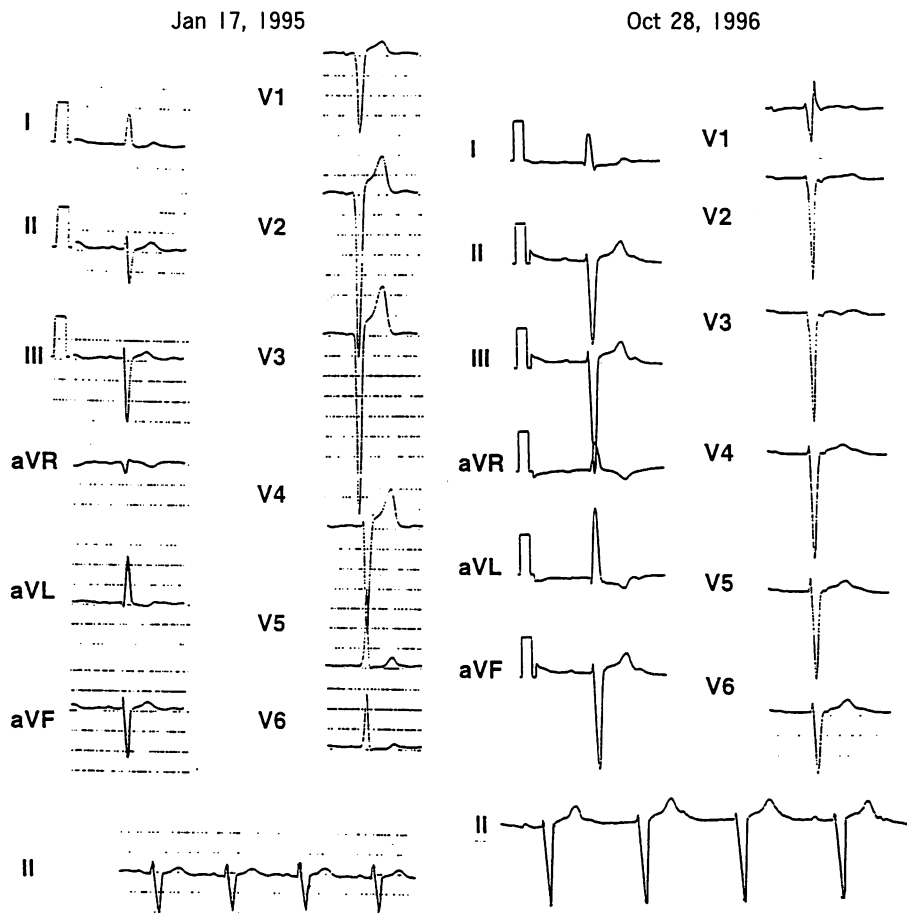


Fig. 7 Electrocardiograms of a patient with KSS
Atrioventricular conduction disturbance has progressively worsened. Initially, complete left bundle block was present, then complete AV block appeared 2 years and 9 months later.

ている²⁾。また、17%の症例で心伝導障害を含む心電図異常を示すと報告されている¹⁶⁾。今回、ミトコンドリア脳筋症6例のうち、¹²³I-BMIPPの集積低下は前壁を中心として83%に認められた。また木原らの報告¹⁰⁾でも7例

中3例(42%)で同部の¹²³I-BMIPP集積異常を報告しており、71%で¹²³I-BMIPPの集積低下を報告している。今回高率に集積低下が認められた前壁中隔接合部は、非対称性中隔肥大を伴う肥大型心筋症の剖検例で心筋線

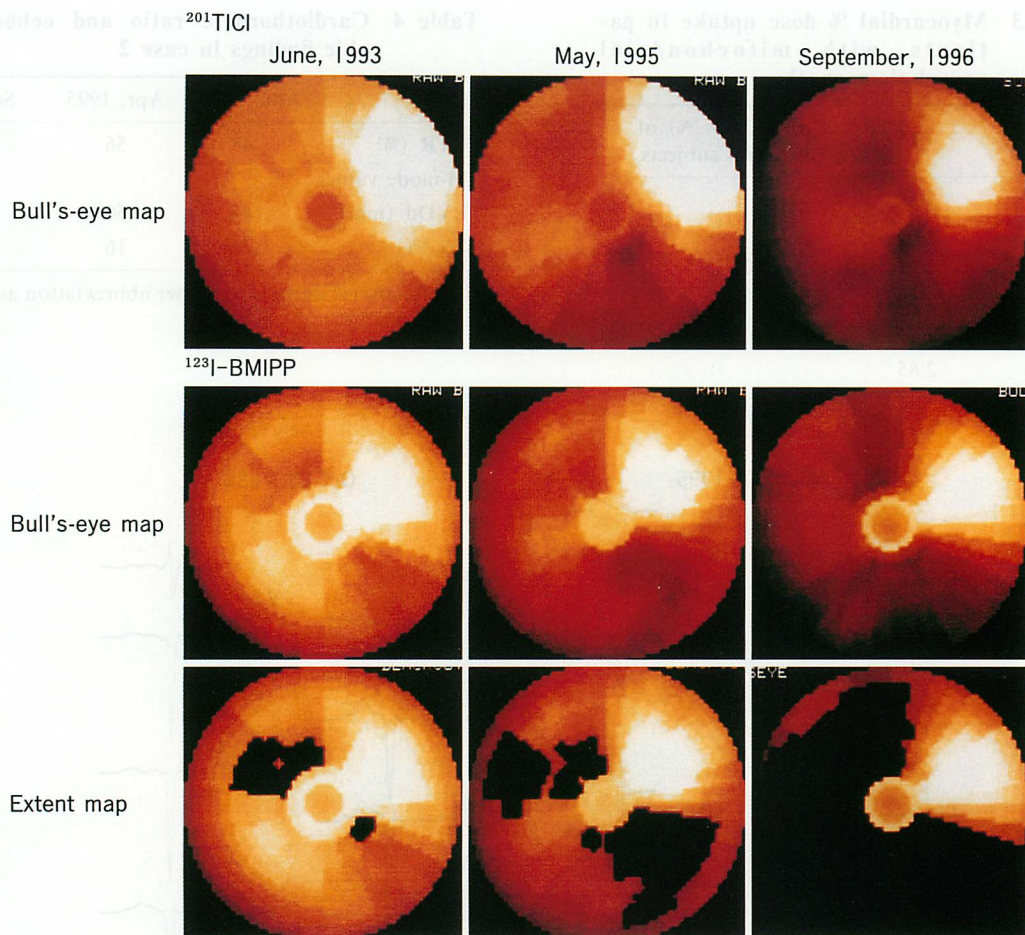


Fig. 8 Bull's-eye polar maps of the ^{123}I -BMIPP distribution in a patient with KSS
The region of reduced ^{123}I -BMIPP uptake has extended from the septal portion of the anterior and posterolateral walls to the ventricular septum, inferior and posterior walls within 3 years and 3 months.

維錯綜配列などの心筋構築異常が最も高頻度に認められ、脂肪酸代謝障害が最も高度である可能性が示唆されている領域である¹⁷⁾。今回の結果から、ミトコンドリア脳筋症例でも肥大型心筋症と同様に、心筋異常の局在性から病変の出現に差がある可能性が示唆された。また房室接合部近傍の前壁中隔に ^{123}I -BMIPPの集積低下を認めたKSS 2症例で高度な房室伝導障害が認められており、特に1例では、房室伝導障害および心機能の悪化に伴い、前壁中隔および後側壁の脂肪酸代謝利用障害心筋領域の拡大がextent mapでのblack-out領域拡大として客観的に観察されている。KSSでは心筋障害の合併は20%以下であり、頻度は高くないが、かかる症例では ^{123}I -BMIPPの小範囲の軽度集積低下病変が広範囲で著明な高度集積低下へと進展していることから、前壁中隔部の集積異常を定量的に評価

し軽度集積低下病変を検出することが、伝導障害および心機能予後評価の意味からも意義深いものと考えられる。

今回我々は、米倉らの報告¹²⁾を基にして心筋摂取率を用いた ^{123}I -BMIPPの評価を行っているが、この指標は心筋への分配血流比、全身各臓器における抽出分画率(extraction fraction rate)、心筋重量などの影響を受けるため、更なる検討が必要と考える。

^{123}I -BMIPPと ^{201}Tl のextent scoreを検討したところ、 ^{123}I -BMIPPのそれは有意に高値を示し、血流障害より脂肪酸代謝障害のほうが高度である可能性が示唆されたが、心筋傷害が高度に障害されている症例では、視覚的には ^{201}Tl も集積低下を示す例が存在することから、より多数例よりなる正常ファイルを用いた更なる検討が必要であると考えられる。

ミトコンドリア脳筋症では心機能低下に先立ち、左室前壁を中心とした心筋脂肪酸利用障害が出現することが示唆され、視覚的判定に加えて、正常データファイルに基づく定量的な異常検出法を利用することが、

このような異常の早期検出ならびに経過観察に有用であることが示唆された。

要 約

ミトコンドリア脳筋症に認められる心筋障害を、adenosine triphosphate(ATP)産生障害に伴う脂肪酸利用障害の面から iodine-123-15-(*p*-iodophenyl)-3(R, S)-methyl-pentadecanoic acid (¹²³I-BMIPP) を用いて検討した。

Kearns-Sayre 症候群 (KSS) 2 例, ミトコンドリア心筋症 (mitochondrial myopathy), 脳症 (encephalopathy), 乳酸アシドーシス (lactic acidosis) および脳卒中様エピソード (stroke-like episodes) を伴う (MELAS) 4 例を対象として, 安静時に ¹²³I-BMIPP を投与し, 心筋摂取活性の投与量に対する比である心筋摂取率を測定した後に, single photon emission computed tomography (SPECT) を施行した. 心筋摂取率は健常例 10 例より求めた正常値と比較し, SPECT 像は正常 bull's-eye map ファイルのデータをもとに, 平均-2.5 SD 未満の有意な集積低下を black-out 表示した定量的評価法で, 心筋局所の集積を評価した. また胸部 X 線写真上の心胸郭比, 心エコー図による左室駆出率, 左室拡張末期径と比較検討を加えた.

これら 3 計測値において異常を示した症例は KSS の 1 例のみであった. ¹²³I-BMIPP の検討では, 心筋摂取率は健常例 10 例の平均±2SD から求めた正常値 (2.80-3.77%) に対して, KSS 1 例 (1.61%) と MELAS の 1 例 (1.91%) で異常を認めたものの, 前述の検査と検出率に差を認めなかった. 一方, bull's-eye map を用いた心筋局所評価では, MELAS の 1 例を除く 5 例 (83%) に前壁中隔の右室接合部を中心とした集積異常を認め, 前述の検査と比較して, 左室心筋における局所病変部の検出率は有意に高い結果となった ($p < 0.05$). 更に KSS の 2 例のうち 1 例では, 心機能の著しい低下に伴って前壁中隔の右室接合部における ¹²³I-BMIPP 集積異常が拡大し, 完全左脚ブロックから高度房室ブロックへと伝導障害が進展した. また KSS の他の 1 例でも前壁中隔接合部に ¹²³I-BMIPP 集積低下が認められ, この症例も完全房室ブロックが認められた. これら伝導障害の進行と脂肪酸利用障害の関与が示唆された 2 例は, いずれも後日永久ペースメーカーの移植術が施行された.

ミトコンドリア脳筋症では, 心機能低下に先立ち, 左室前壁を中心とした心筋脂肪酸利用障害の出現が示唆され, 視覚的判定に加えて, 正常データファイルに基づく定量的な異常検出法を利用することが, このような異常の早期検出ならびに経過観察に有用であることが示唆された.

J Cardiol 1998; 31(1): 1-10

文 献

- Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA: Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 1988; **331**: 717-719
- Moraes CT, DiMauro S, Zeviani M, Lombes A, Shanke S, Miranda AF, Nakase H, Bonilla E, Werneck LC, Servidei S, Nonaka I, Koga Y, Spiro AJ, Brownell KW, Schmidt B, Schotland DL, Zupanc M, DeVivo DC, Schon EA, Rowland LP: Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N Engl J Med* 1989; **320**: 1293-1299
- Zeviani M, Moraes CT, DiMauro S, Nakase H, Bonilla E, Schon EA, Rowland LP: Deletion of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 1988; **38**: 1339-1346
- Lestienne P, Ponsot G: Kearns Sayre syndrome with muscle mitochondrial DNA deletion. *Lancet* 1988; **I**: 885
- Goto Y, Nonaka I, Horai S: A mutation in the tRNA Leu (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalopathies. *Nature* 1990; **348**: 651-653
- Nishizawa M, Tanaka K, Shinozawa K, Kuwabara T, Atsumi T, Miyatake T, Ohama E: A mitochondrial encephalomyopathy. A case revealing a defect of complex I in the respiratory chain. *J Neurol Sci* 1987; **78**: 189-201
- Yoneda M, Tanaka M, Nishikimi M, Suzuki H, Tana-

- ka K, Nishizawa M, Atsumi T, Ohama E, Horai S, Ikuta F, Miyatake T, Ozawa T: Pleiotropic molecular defects in energy-transducing complexes in mitochondrial encephalomyopathy (MELAS). *J Neurol Sci* 1989; **92**: 143–158
- 8) 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) methyl pentadecanoic acid (BMIPP), in relation to ATP concentration. *J Nucl Med* 1990; **31**: 1818–1822
- 9) Ogata M: Myocardial uptake of ¹²⁵I-BMIPP in rats treated with adriamycin. *Kakuigaku* 1989; **26**: 69–76 (in Jpn with Eng abstr)
- 10) Kihara K, Nakajo M, Shono H, Anan R, Otsuji Y, Nakao S, Nakabeppu Y, Nakagawa M, Kuriyama M, Fukunaga Y, Osame M, Tanaka H: Clinical study on myocardial imaging with β -methyl-p-(¹²³I)-iodophenyl pentadecanoic acid in patients with mitochondrial myopathy. *Kakuigaku* 1992; **29**: 453–461 (in Jpn with Eng abstr)
- 11) Takahashi N, Ishida Y, Hirose Y, Kawano S, Fukuoka S, Hayashida K, Takamiya M, Nonogi H: Detection of myocardial ¹²³I-BMIPP distribution abnormality in patients with ischemic heart disease based on normal data file in bull's-eye polar map. *Kakuigaku* 1995; **32**: 1089–1098 (in Jpn with Eng abstr)
- 12) Yonekura Y, Ishii Y, Torizaka K, Kadota K, Kambara H, Kawai C: Quantitative assessment of myocardial blood flow by measurement of fractional myocardial uptake of ²⁰¹Tl. *Kakuigaku* 1980; **17**: 1211–1220 (in Jpn with Eng abstr)
- 13) Goto Y, Horai S, Matsuoka T, Koga Y, Nihei K, Kobayashi N, Nonaka I: Mitochondrial myopathy, encephalopathy lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS): A correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation. *Neurology* 1992; **42**: 45–550
- 14) Ozawa M, Goto Y: Mitochondrial myopathy, encephalopathy lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *Saishin-igaku* 1995; **50**: 1292–1296 (in Jpn with Eng abstr)
- 15) Holt IJ, Harding AE, Cooper JM, Schapira AHV, Toscano A, Clark JB, Morgan-Hughes JA: Mitochondrial myopathies: Clinical biochemical features of 30 patients with major deletions of muscle mitochondrial DNA. *Ann Neurol* 1989; **26**: 699–708
- 16) Channer KS, Channer JL, Campbell MJ, Rees JR: Cardiomyopathy in the Kearns-Sayre syndrome. *Br Heart J* 1988; **59**: 486–490
- 17) Ohtsuki K, Sugihara H, Ito K, Matsumoto K, Taniguchi Y, Terada K, Nakagawa T, Shima T, Kuribayashi T, Ochiai M, Maeda T, Nakagawa M: The characteristic feature of myocardial imaging with ¹²³I-labeled 15-(p-iodophenyl)-3R, S-methyl-pentadecanoic acid in hypertrophic cardiomyopathy with asymmetric septal hypertrophy. *Kakuigaku* 1995; **32**: 377–385 (in Jpn with Eng abstr)