

肥大心における心筋脂肪酸代謝とTl冠灌流の解離現象と局所心筋壁厚の解析:  $^{201}\text{Tl}$ ・BMIPP dual SPECTによる検討

*Fatty Acid Metabolic and Perfusion Abnormalities in Hypertrophied Myocardium Assessed by Dual Tracer Tomography Using Thallium-201 and Iodine-123-Beta-Methylpentadecanoic Acid*

小林 史  
中田 智明  
韓 希瑞  
高橋 尚子  
橋本 暁佳  
土橋 和文  
長尾 和彦  
田中 繁道  
島本 和明  
飯村 攻

Hiroshi KOBAYASHI  
Tomoaki NAKATA  
Shizui HAN  
Naoko TAKAHASHI  
Akiyoshi HASHIMOTO  
Kazufumi TSUCHIHASHI  
Kazuhiko NAGAO  
Shigemichi TANAKA  
Kazuaki SHIMAMOTO  
Osamu IIMURA

**Abstract**

Fatty acid metabolic and perfusion abnormalities associated with cardiac hypertrophy were investigated using dual tracer tomography with thallium and a cardiac metabolic tracer, 15-(p-iodophenyl)-3-R, S-methylpentadecanoic acid (BMIPP), in eight patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and in three with hypertension (HT). Thallium and BMIPP uptakes were scored and analyzed in 143 segments (13/heart) by comparison with the left ventricular wall thickness measured by two-dimensional echocardiography. Complete agreement of both scores in HT patients was significantly higher than that in HCM patients (64% vs 24%,  $p < 0.001$ ), while a lower BMIPP uptake compared to that of thallium (mismatching) was observed more frequently in HCM than in HT patients (65% vs 31%,  $p < 0.001$ ). The wall thickness significantly ( $p < 0.005$ ) correlated with BMIPP uptake score. HCM patients showed a low BMIPP uptake in 22 hypertrophic segments (59%) and 15 non-hypertrophic segments (41%), and reduced BMIPP uptake in 29% hypertrophic segments, while HT patients showed just five segments with decreased BMIPP uptake of which 4 were non-hypertrophic and only one hypertrophic. The left ventricular ejection fraction assessed by radionuclide ventriculography was normal and no regional wall motion abnormality was detected in any patient by echocardiographic and scintigraphic studies.

Metabolic abnormalities detected by the iodine-123-beta-methyl fatty acid analog in hypertrophic cardiomyopathy may be independent of thallium myocardial perfusion, regional wall motion, or the magnitude of cardiac hypertrophy, suggesting that fatty acid imaging may be useful in investigating the pathogenesis and subclinical abnormality of hypertrophic cardiomyopathy, and differentiation from secondary, induced cardiac hypertrophy.

**Key Words**

**beta-methyl fatty acid, fatty acid metabolism, metabolic scintigraphy, hypertrophic cardiomyopathy, hypertension**

## はじめに

心筋の重要なエネルギー源である脂肪酸を用いた心筋イメージングは心筋血流情報では得られない心筋のエネルギー代謝や viability の評価に期待がもたれている。従来より  $^{11}\text{C}$ -palmitate<sup>1-5)</sup> や  $^{123}\text{I}$ -IPPA (iodophenyl-pentadecanoic acid)<sup>6-9)</sup> を用いたイメージングは研究されてきた。しかし両放射性医薬品とも直鎖脂肪酸であるため、直接 $\beta$ 酸化を表しうるが、代謝が速やかで画像化に欠点を有していた。前者はまた定量評価も可能なポジトロン核種であるが、高価で日常診療に不適である。近年、 $\beta$ 位ヘメチル基を導入することにより、安定した心筋イメージを得ることのできるシングルフォトン用医薬品  $\beta$ -methyl-*p*-iodophenyl-pentadecanoic acid [化学名: 15-(*p*-iodophenyl)-3-(R, S)-methylpentadecanoic acid, 以下  $^{123}\text{I}$ -BMIPP] が開発され<sup>10)</sup>、わが国では、その臨床治験が終了したところである<sup>11-13)</sup>。

今回、われわれは本剤を用い、肥大型の異なる病型である肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy: HCM) と高血圧心 (hypertension: HT) における脂肪酸代謝異常の有無を、Tl 心筋血流イメージングと対比することにより検討し、また BMIPP 集積に心筋壁厚の及ぼす影響を検討した。

## 対象と方法

## 1. 対象

病歴、身体所見、心電図・胸部X線・心臓超音波検査(うち5例は心臓カテーテル検査を施行)により厚生省特発性心筋症研究班の診断基準を満たした特発性肥大型心筋症8例(男5例, 女3例, 平均年齢 $56 \pm 8$ 歳)と本態性高血圧症3例(男2例, 女1例, 平均年齢 $56 \pm 14$ 歳)の計11例を対象とした。Table 1 に示すごとく、全例収縮機能は正常であり、高血圧症の1例を除き10例で明らかな心肥大を確認した。また、肥大型心筋症のうち閉塞性、非閉塞性はそれぞれ4例ずつであった。

なお、本研究 NMB15 第 III 相臨床試験(日本メジフィジックス)として、札幌医科大学附属病院倫理委員会の承認を得た後、被験者よりインフォームド・コンセントを文書で得たうえで実施した。

Table 1 Patient characteristics

	Age/ sex	Diagnosis	LVEF (%)	Mid-ventricular wall thickness (mm)	
				IVS	WT
Hypertrophic cardiomyopathy					
1	53/M	HNCM	71	19	19
2	53/F	HNCM	79	29	11
3	69/M	HOcm	68	22	12
4	58/F	HOcm	67	22	21
5	46/M	HOcm	66	21	18
6	57/M	HNCM	67	19	17
7	65/M	HNCM	71	18	20
8	50/F	HOcm	66	19	15
Hypertension					
1	42/M	EHT	71	16	14
2	56/M	EHT	62	15	14
3	70/F	EHT	53	10	10

EHT=essential hypertension; HNCM=hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy; HOcm=hypertrophic obstructive cardiomyopathy; IVS=interventricular septum; LVEF=left ventricular ejection fraction calculated from radionuclide ventriculography; WT=posterior wall thickness

## 2. 方法

1)  $^{201}\text{Tl}$ ・ $^{123}\text{I}$ -BMIPP dual SPECT

12時間の絶食後の早朝、安静臥位下にまず  $^{201}\text{Tl}$  111MBq, ついで  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 111MBq を肘静脈より注入。30分後と4時間後にイメージングを開始した。データ収集は  $^{201}\text{Tl}$  は 75KeV,  $^{123}\text{I}$ -BMIPP は 159KeV にピークを設定し、2核種同時収集法にて、1方向30秒、 $5^\circ$ ごと36方向、 $180^\circ$ にわたり施行した。画像再構成は、Shepp & Logan フィルターを用いた back-projection 法で行い、短軸、水平軸、長軸の各連続断層像を得た。さらに各短軸像の circumferential profile analysis より bull's eye 表示も行った。使用装置は対向型回転カメラ (Siemens, ZLC-75) および核医学専用ミニコンピュータ (島津製, Scintipac-2400) である。

## 2) 画像解析

$^{201}\text{Tl}$  および  $^{123}\text{I}$ -BMIPP の両 SPECT 画像は、Fig. 1 に示すごとく、左室を13区域すなわち心基部側、左室中央、心尖部側の各短軸断層像の前壁、中隔、下壁、側壁と長軸断層像の心尖部に分け、2名の診断医の合議制により、視覚的に6段階にスコア化して評価した (Table 2)。なお、解析に用いた画像は4時間後・後期像である。

## 3) 超音波断層心エコー図法

左室壁厚ならびに壁運動異常評価のため、全例に超

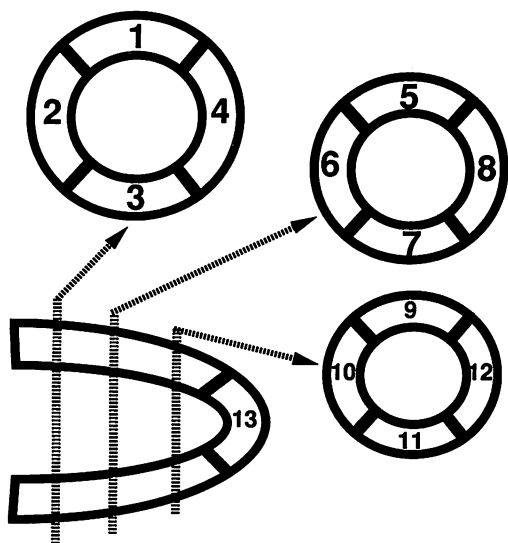


Fig. 1 Schematic representation of the 13 left ventricular regions used for segmental analysis by two-dimensional echocardiography and  $^{201}\text{Tl}$  and  $^{123}\text{I}$ -BMIPP SPECT studies

Table 2 Scoring systems for  $^{201}\text{Tl}$  and  $^{123}\text{I}$ -BMIPP SPECT imagings and left ventricular wall thickness assessed by two-dimensional echocardiography

Scintigraphic ( $^{201}\text{Tl}$ , $^{123}\text{I}$ -BMIPP) score	Echocardiographic score
5+ Highly increased uptake	4+ 20mm $\leq$
4+ Definitely but mildly increased uptake	3+ 17mm $\leq$ , <20mm
3+ No definite abnormal uptake	2+ 14mm $\leq$ , <17mm
2+ Definitely but mildly reduced uptake	1+ <14mm
1+ Highly reduced uptake	
0 Defect	

音波断層心エコー図法を同時期に施行した。核医学検査データを知らない2名の検者が、拡張末期左室短軸断層像を用い、Fig. 1の心尖部を除く12区域について測定を行い、さらに壁厚の程度を4段階にスコア化した(Table 2)。また局所壁運動も同時に視覚的に判定し、その異常の有無を評価した。使用装置は東芝 Model SSH 160Aである。

#### 4) 心拍同期心プール法

心拍同期心プール planar 法ならびに SPECT 法は従来のわれわれの方法<sup>14,15)</sup>に従った。すなわち  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (740 MBq)を用いた *in vivo* 赤血球標識法にて行い、planar 法は MLAO 45°より 500 心拍加算、20–25 分割マルチゲートモードにてデータを収集(Searle LVOF)。引き続き、1 方向 60 秒、10 分割マルチゲートモード、5°ごと 180°にわたり SPECT データを収集した (Si-

emens ZLC-75)。Planar データより左室駆出率 (LVEF) を算出し、さらに planar 画像ならびに心プール SPECT 連続短軸画像を用い、一次項 Fourier 解析による振幅イメージを作製し、局所壁運動評価を行った。また、心プール SPECT 法は、Tl・BMIPP 像とより正確に対比すべく振幅値の bull's eye 表示を試みた。

#### 5) 統計解析

数値は平均±標準偏差で示し、2群間の比率の検定は Yates 補正を用いた  $\chi^2$  検定にて、また壁厚 (4 段階評価) と BMIPP 集積度 (6 段階評価) の関連については 4×6 分割表を作製し  $\chi^2$  検定にて判定した。

## 結 果

### 1. 症例呈示

症例 1: 56 歳, 男. 本態性高血圧症 (Fig. 2)

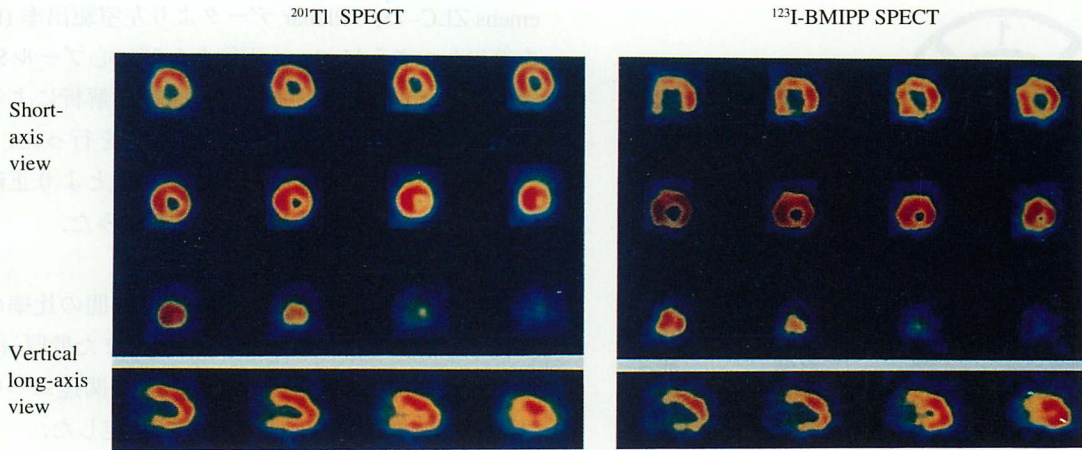
超音波心エコー図上、心基部から心尖部にかけて前壁 16–17 mm (2+–3+)、中隔 15–17 mm (2+–3+) の明らかな肥厚 (他部位 1+) を認めた。 $^{201}\text{Tl}$  SPECT 画像では中隔中心に 3+–4+ の軽度集積増加をみ、また  $^{123}\text{I}$ -BMIPP SPECT 画像でもほぼ同様に 3+–4+ の中隔での軽度集積増加を認めた。一方、下壁では 1+–2+ と  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 集積の軽度低下をみたが、局所壁運動は正常であった。

症例 2: 57 歳, 男. 肥大型非閉塞性心筋症 (Fig. 3)

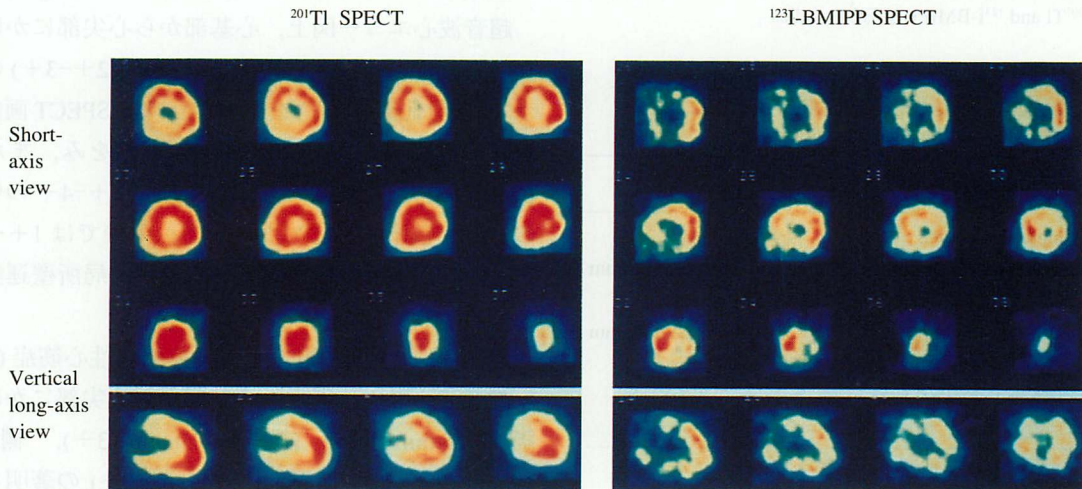
超音波心エコー図上、心基部から心尖部にかけて、中隔 21–25 mm (4+)、前壁 18–19 mm (3+)、側壁 15–19 mm (2+–3+)、下壁 12–14 mm (1+) の著明な心肥大を認めた。 $^{201}\text{Tl}$  SPECT 画像上は、中心性肥大様の 4+ の集積増加を示した。一方、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP SPECT 画像では、心基部側前壁中隔、後壁を中心とする集積低下 (0–2+) を認め、 $^{201}\text{Tl}$  集積と大きな解離現象を示したが、局所壁運動異常は検出しえなかった。

### 2. Tl・BMIPP SPECT 画像の比較

Tl・BMIPP SPECT 画像を用いた 143 区域における両スコア的一致率を Fig. 4 に示す。Tl・BMIPP の一致 (Tl スコア = BMIPP スコア) は HT 群に比し HCM 群で有意に低値 (64% vs 24%,  $p < 0.001$ ) で、さらに、Tl・BMIPP の解離現象のうち、Tl に比して BMIPP スコアが低値 (Tl > BMIPP) を示した頻度は、HT 群に比し HCM 群で有意に高値 (31% vs 65%,  $p < 0.001$ ) であった。なお、Tl スコアに比して BMIPP スコアが高値を



**Fig. 2**  $^{201}\text{Tl}$  and  $^{123}\text{I}$ -BMIPP SPECT images in a 56-year-old male with essential hypertension and moderate cardiac hypertrophy and a wall thickness score of 1+-2+ in the anterior wall and interventricular septum. Both thallium and BMIPP accumulations are mildly increased (3+-4+) in the septal walls, and mildly decreased BMIPP uptake (1+-2+) in the posterior segments in which wall motion abnormality was not detected.



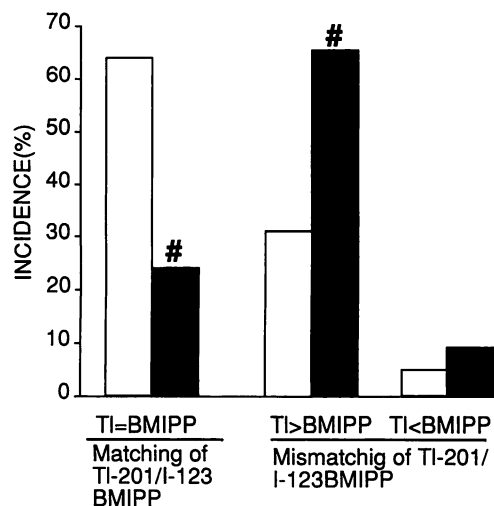
**Fig. 3**  $^{201}\text{Tl}$  and  $^{123}\text{I}$ -BMIPP tomograms obtained from a 57-year-old male with hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy and a wall thickness score of 3+-4+ in the anterior and septal segments and 1+-2+ in the lateral and inferior walls. Thallium uptake is concentrically increased (4+), whereas BMIPP accumulation is definitely reduced (0-2+), especially in the basal portions of the anterior, septal and posterior walls without wall motion abnormality.

示した頻度は両群とも極めて低値(HCM 11%, HT 5%)であった。

### 3. BMIPP の集積度と左室肥厚との関連

HCM 群では BMIPP 集積低値 (0, 1+, 2+) は 36 区域 (35%), 一方, 集積高値 (4+, 5+) は 23 区域 (22%) であったが, HT 群では集積低値は 5 区域 (14%), 集積高値は 13 区域 (33%) であった。さらに壁厚計測の可能であった 132 区域についてその壁厚スコアと BMIPP スコアを対比すると, 両者は有意に ( $p < 0.005$ ) 関連し

ていた (Table 3)。すなわち心筋壁が厚いほど BMIPP スコアも高値を示す傾向を示した。しかし, さらに詳細に HCM, HT 両群における BMIPP 集積低値ないし高値の区域における心肥大の有無を検討すると, HCM 群の BMIPP スコア高値は肥大部位に一致 (91%) するが, その低値も肥大部位に多く (61%) 認められた。一方, HT 群の BMIPP スコア低値はむしろ非肥大部位を反映し (80%), その高値は肥大部位により多く (62%) 認められた (Table 4)。肥大部位から解析すると, HCM 群では 76 区域中 22 区域 (29%) で BMIPP 集



**Fig. 4** Comparison of myocardial uptakes of  $^{201}\text{Tl}$  and  $^{123}\text{I}$ -BMIPP in hypertension (open columns) and hypertrophic cardiomyopathy (closed columns)  
 TI=BMIPP=the agreement (matching) of the two scores; TI>BMIPP or TI<BMIPP=the disagreement (mismatching) of the scores; #= $p<0.001$  vs hypertension

**Table 3** Comparison BMIPP and wall thickness scores

There is a significant ( $p<0.005$ ) correlation between BMIPP uptake and wall thickness scores in 132 segments. However, lower BMIPP uptakes also occurred in the segments with highly hypertrophic myocardium.

		Wall thickness score			
		4+	3+	2+	1+
$^{123}\text{I}$ - BMIPP score	5+	3	1		
	4+	6	5	14	7
	3+	5	14	23	24
	2+	2	2	4	8
	1+	3	3	7	2
	0		2	8	

積低値を示したが, HT 群で 18 区域中 1 区域 (6%) で集積低値を示すのみであった。しかし, HCM 群肥大部分の 21 区域 (28%) ではむしろ BMIPP 集積増加が認められた。

#### 4. BMIPP 集積度と左室収縮機能の関連

前述のごとく, 左室駆出率は全例で正常値を示し, HCM 群  $69\pm 4\%$ , HT 群  $62\pm 7\%$  であった (Table 1)。また超音波断層心エコー図法による左室局所壁運動も, いずれの区域も異常をみなかった。また, 心プール

planar 法および, 心プール SPECT 法を施行しえた症例では, いずれも局所壁運動異常は検出できなかった。以上のごとく, BMIPP 集積異常にかかわらず局所壁運動の異常は認められなかった。

## 考 察

$^{201}\text{Tl}$  心筋血流イメージングと  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋脂肪酸代謝イメージングの比較検討より, 肥大型心筋症では血流と脂肪酸代謝の低下との解離が高頻度で, 高血圧心との大きな差異が示唆された。

### 1. $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋イメージングと 2 核種同時収集法

今回われわれが用いた心筋脂肪酸製剤  $^{123}\text{I}$ -BMIPP は, 脂肪酸として, 濃度勾配による拡散に従って容易に心筋細胞に摂取され, 主にリン脂質, トリグリセリド (TG) などの脂質プールへ貯蔵され, 他は carnitine shuttle によりミトコンドリア内へ輸送されるが, ここでは  $\beta$ 酸化を受けることなしに集積する。したがって本剤は細胞質内の脂肪酸濃度, つまりは脂肪酸の  $\beta$ 酸化を間接的ながら反映する<sup>16)</sup>。しかし, 投与された RI 化合物が心筋細胞に摂取されるためには, 心筋血流が最低限度維持されねばならない。したがって心筋脂肪酸イメージングでは, 血流イメージングの影響を除外するか, もしくはそれとの比較下に検討しなければ, 血流情報を超す新たな情報は得られない。以上より, 今回われわれは  $^{201}\text{Tl}$  と  $^{123}\text{I}$  による 2 核種同時収集法 (dual tracer technique) を採用し, さらに薬剤静注 4 時間後の安定した時期に行った画像を用いて検討した。2 核種同時収集法は検査時間を節約でき, 心筋各部位での集積度の比較が容易かつ正確になり, 前述のごとく心筋血流の影響を評価する上で極めて有用である。さらに空間分解能に限界を有する RI 画像を評価するさい, 心筋壁厚それ自体による RI 集積度への影響もあることから, 本研究では左室 13 区域の同一部位における  $^{201}\text{Tl}$  集積との比較の上で,  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 集積の評価をまず試みた。したがって本研究では相対的評価ではあるが,  $^{201}\text{Tl}$  との 2 核種同時収集法により, 心筋血流や心筋壁厚自体の影響を考慮した上で,  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 集積をより正確に評価することが可能となった。ただし, 使用核種どうしの cross talk が問題となる。 $^{201}\text{Tl}$  と  $^{123}\text{I}$  のエネルギーピークは十分離れているものの, 定量解析ではその影響は無視できない<sup>17)</sup>。本検討のごとく,



Table 4 Correlation between <sup>123</sup>I-BMIPP uptake and cardiac hypertrophy

	BMIPP score in HCM			BMIPP score in HT		
	0-2+ (reduced) n=37	3+ (normal) n=45	4+,5+ (increased) n=23	0-2+ (reduced) n=5	3+ (normal) n=21	4+,5+ (increased) n=13
Nonhypertrophic	15	12	2	4	12	5
Hypertrophic	22	33	21	1	9	8

HCM=hypertrophic cardiomyopathy; HT=hypertension

視覚的半定量評価ではその影響は小さく、2核種同時収集法の利点のほうがはるかに優ると考えた。また、本研究で注目された心筋症における BMIPP 低下型の血流との解離にも cross talk の影響があるとすれば、<sup>201</sup>Tl から <sup>123</sup>I 集積低下部への影響となるため多少過小評価される可能性があり、したがってその頻度、程度はさらに大きいかもしれない。いずれにしろ、本研究結果に対する cross talk の本質的影響は少ないと推測した。

## 2. <sup>201</sup>Tl・<sup>123</sup>I-BMIPP の解離現象の機序

本研究では <sup>123</sup>I-BMIPP の集積低下による <sup>201</sup>Tl 血流像との解離は肥大型心筋症で有意に多く認められ、これは肥大型心筋症の肥大部分の 22 区域 (51%) に生じたが、高血圧心ではわずか 1 区域 (11%) のみであった。一方、心肥大部分での BMIPP 集積 (スコア) の上昇、あるいは壁厚と BMIPP 両スコアの有意な関連 (Table 3) は、<sup>201</sup>Tl 心筋シンチグラフィで観察されるごとく、単なる壁厚増大の反映と思われる。また、非肥大部分の BMIPP 集積異常の 88% (16 区域中 14 区域) が集積低下として出現したことは、壁厚自体の影響の可能性も残されているが、HCM に伴う心筋脂肪酸代謝異常が、肥大に先行する可能性や潜在的に存在する可能性もある。<sup>123</sup>I-BMIPP のわが国における第 II・III 相治験集計でも、HCM, HT における BMIPP 集積低下が高率に出現すると報告されている<sup>12,13</sup>。ただし、これと心筋壁厚、壁運動との関連は不明であった。BMIPP 低下型解離現象の出現機序として今回の結果から推察されることは、単純な心筋肥大や、それに伴う二次的心筋虚血 (たとえば wall stress の増大、拡張期 compliance 低下による微小循環系の障害、単位心筋当たりの血流量低下など) の可能性よりも、心筋症自体の異常が考えられる。<sup>123</sup>I-BMIPP の心筋集積低下が <sup>201</sup>Tl とは異なる

り、心筋内 ATP 濃度減少を反映するとされ、また動物実験では β 酸化や carnitine shuttle の異常で BMIPP 自体の TG 分画増加が報告されている<sup>18,19</sup>。したがって BMIPP 集積低下の可能性としては細胞膜や TG 合成などのいわゆる脂肪酸摂取・貯蔵系の異常か、β 酸化による ATP 産生障害に伴う脂肪酸消費低下 (細胞内脂肪酸濃度上昇) により脂肪酸摂取が低下している可能性が推察されるが、ヒトでの解明は今後の重要な課題である。

## 3. <sup>201</sup>Tl・<sup>123</sup>I-BMIPP の解離現象の臨床的意義

本研究により、肥大型心筋症では BMIPP 集積低下型の解離現象が生じるが、これは心筋壁厚自体や局所壁運動とは必ずしも関係のないことが示された。しかし、局所収縮能としての壁厚増加率や局所拡張能との関係は今回の検討からは不明である。ただし BMIPP 集積低下型解離現象と局所収縮能との関連は極めて重要である。この点は虚血性心疾患とは大きく異なる<sup>20-22</sup>が、エネルギー収支からは糖代謝を含めた解析が必要である。現在のところポジトロン CT による心筋症の検討や BMIPP との比較検討の報告は極めて少ない。

Grover-McKay ら<sup>3</sup>) は肥大型心筋症の肥大中隔部では、心筋血流 (<sup>13</sup>N-ammonia)、脂肪酸代謝 (<sup>11</sup>C-palmitate)、糖代謝 (<sup>18</sup>FDG) の 3 者の低下を、Sochor ら<sup>23</sup>) は心機能障害を示した心筋症における脂肪酸 (<sup>11</sup>C-パルミチン酸) 代謝障害を、さらに玉木ら<sup>4</sup>) は肥大型心筋症 2 例の肥厚部位での正常 <sup>13</sup>N-アンモニア血流像に対し <sup>11</sup>C-パルミチン酸の集積低下を報告している。また、Kurata ら<sup>24</sup>) は、肥大型心筋症での肥大中隔部や心内膜下における BMIPP 集積低下を報告している。しかし、いずれも壁厚、局所壁運動との関係は不明であった。このように、肥大型心筋症における心筋代謝異常の存在は強く示唆されているが、心筋肥大、収縮期お

Table 5 Relation of Tl/BMIPP uptake and left ventricular contraction in cardiac disorders

	<sup>201</sup> Tl perfusion abnormality	<sup>123</sup> I-BMIPP abnormality	Tl/BMIPP mismatching	BMIPP/contraction mismatching
Myocardial infarction				
Acute phase	(+)~(++)	(++)	(+)~(++)	(-)~(±)
Chronic phase	(+)~(++)	(+)	(±)~(+)	(-)~(±)
Hypertension	(±)	(±)	(±)	(-)~(±)
Hypertrophic cardiomyopathy	(+)	(+)~(++)	(+)~(++)	(+)~(++)
Idiopathic dilated cardiomyopathy	(±)~(+)	(±)~(+)	(±)	No available data

(-)=rare; (±)=not so common; (+)=common; (++)=very common

よび拡張期心機能, 心筋血流との関係や心筋糖・脂肪酸そして酸素代謝との相互関連などは今後の課題である。

本研究ならびに虚血心を含めたこれまでの報告<sup>12,13,20-25)</sup>から<sup>123</sup>I-BMIPPと<sup>201</sup>Tl, 壁運動の関係をみると, Table 5 に示すごとく BMIPP 集積低下型解離現象と局所壁運動正常所見は肥大型心筋症に比較的特徴的といえるかもしれない。本研究は第 III 相試験の制約から症例数が限られた。今後, 高血圧性肥大心との鑑別, 肥大型心筋症での肥大に先行する代謝異常の存在とそれによる早期発見の可能性, さらには本症の病因解明など, 本法は有力な情報を提供する可能性があり, 今後のより詳細な検討が望まれる。

## 結 論

肥大型心筋症 8 例, 高血圧心 3 例を対象に, <sup>201</sup>Tl と <sup>123</sup>I-BMIPP による dual SPECT を施行し, 心筋灌流, 脂肪酸代謝, 心筋壁厚, 局所壁運動の関係を検討し, 以下の結果を得た。

1. 左室 143 区域中, Tl・BMIPP 集積一致率は HT64%, HCM24% と, 前者で高く ( $p<0.001$ ), 一

方, BMIPP 低下型解離現象は HT31%, HCM65% と後者で高値 ( $p<0.001$ ) であった。

2. 心筋壁厚と BMIPP 集積度は有意に ( $p<0.005$ ) 関連していたが, HCM における BMIPP 低下 36 区域の 62% は肥大部位で, これは壁肥大部位の 29% であり, 残る 14 区域 (38%) は非肥大部位であった。一方, HT での BMIPP 低下 5 区域で, その 80% は正常壁厚部位であり, 肥大部位のうち 1 区域 (6%) のみに BMIPP の低下をみた。
3. BMIPP 集積低下型解離現象を示した領域における局所壁運動は異常を示さず, また全例で左室駆出率は正常であった。

以上より, 肥大型心筋症においては, 高血圧心と異なり, 高率に心筋脂肪酸代謝異常が存在し, これは Tl 冠灌流, 局所壁運動の異常のない病期にすでに発生し, また心筋肥大とは必ずしも関係なく生じている可能性が示唆された。

<sup>123</sup>I-BMIPP を供給していただいた日本メジフィジクス社に深謝する。

## 要 約

肥大心における心筋灌流と心筋代謝異常の関係を検討すべく, <sup>201</sup>Tl と新しい心筋代謝イメージング剤, 15-(p-iodophenyl)-3-(R, S)-methylpentadecanoic acid (<sup>123</sup>I-BMIPP) による 2 核種同時 SPECT を肥大型心筋症 8 例, 高血圧心 3 例に対し施行した。Tl と BMIPP 集積を左室 13 区域 (計 143 区域) についてスコア化し, 超音波断層心エコー図上の左室壁厚と比較した。Tl と BMIPP スコアの一致率は HCM に比し高血圧心で高値であった (HT 64% vs HCM 24%,  $p<0.001$ )。一方, Tl に比しての BMIPP 集積の低下は HCM で高頻度であった (HCM 65% vs HT 31%,  $p<0.001$ )。HCM 群において BMIPP 集積低下部位のうち 22 区域 (59%) が肥大部位で, 15 区域 (41%) が非肥大部位であり, 肥大部位のうち 29% が BMIPP 集積低下を示した。一方, HT 群では BMIPP 集積低下は 5 区域のみで, その 80% が非肥大部位であり, また肥大部位のうち 1 区

域(6%)のみで集積低下を認めた。全例において左室駆出率は正常で、またTI正常でBMIPP集積低下を示した解離部位においてRI心プール法、断層心エコー図上、局所壁運動異常は検出されなかった。

以上、肥大型心筋症においては、高率にBMIPPで検出される心筋脂肪酸代謝異常が存在することが示唆された。これはTI冠灌流、局所壁運動、また心筋肥大の程度と必ずしも関係なく生じている可能性があり、本法は肥大型心筋症における潜在的な心筋障害の検出や、病態生理の解析に極めて有望と考えられた。

*J Cardiol* 1994; 24: 35-43

## 文 献

- 1) Schon HR, Schelbert HR, Robinson G, Najafi A, Huang SC, Hansen H, Barrio J, Kuhl DE, Phelps ME: C-11 labeled palmitic acid for the noninvasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with positron computed tomography: I. Kinetics of C-11 palmitic acid in normal myocardium. *Am Heart J* 1982; **103**: 532-547
- 2) Schelbert HR, Henze E, Schon HR, Keen R, Hansen H, Selin C, Huang SC, Barrio JR, Phelps ME: C-11 palmitate for the noninvasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with positron computed tomography: III. In vivo demonstration of the effects of substrate availability on myocardial metabolism. *Am Heart J* 1983; **105**: 492-504
- 3) Grover-McKay M, Schwaiger M, Krivokapich J, Perloff JK, Phelps ME, Schelbert HR: Regional myocardial blood flow and metabolism at rest in mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989; **13**: 317-324
- 4) 玉木長良, 河本雅秀, 米倉義晴, 間賀田泰寛, 小西淳二: <sup>14</sup>C-パルミチン酸による心筋脂肪酸代謝イメージング. *日本臨牀* 1991; **49**: 148-154
- 5) Kennedy PL, Corbett JR, Kulkarni PV, Wolfe CL, Jansen DE, Hansen CL, Buja LM, Parkey RW, Willerson JT: Iodine 123-phenylpentadecanoic acid myocardial scintigraphy: Usefulness in the identification of myocardial ischemia. *Circulation* 1986; **74**: 1007-1015
- 6) Hansen CL, Corbett JR, Pippin JJ, Jansen DE, Kulkarni PV, Ugolini V, Henderson E, Akers M, Buja LM, Parkey RW, Willerson JT: Iodine 123-phenylpentadecanoic acid and single photon emission tomography in identifying left ventricular regional metabolic abnormalities in patients with coronary heart disease: Comparison with thallium-201 myocardial tomography. *J Am Coll Cardiol* 1988; **12**: 78-87
- 7) Kahn JK, Pippin JJ, Akers MS, Corbett JR: Estimation of jeopardized left ventricular myocardium in symptomatic and silent ischemia as determined by I-123 phenylpentadecanoic acid rotational tomography. *Am J Cardiol* 1989; **63**: 540-544
- 8) Murray G, Schad N, Ladd W, Allie D, Zwagg RV, Avet P, Rockett J: Metabolic cardiac imaging in severe coronary disease: Assessment of viability with iodine-123-iodophenylpentadecanoic acid and multicrystal gamma camera, and correlation with biopsy. *J Nucl Med* 1992; **33**: 1269-1277
- 9) Reske SN, Schon S, Schmitt W, Machulla HJ, Knopp R, Winkler C: Effect of myocardial perfusion and metabolic interventions on cardiac kinetics of phenylpentadecanoic acid (IPPA) I-123. *Eur J Nucl Med* 1986; **12**: 527-531
- 10) Goodmann MM, Kirsch G, Knapp FF Jr: Synthesis and evaluation of radioiodinated terminal p-iodophenyl-substituted  $\alpha$ - and  $\beta$ -methyl branched fatty acids. *J Med Chem* 1984; **27**: 390-397
- 11) 鳥塚莞爾, 米倉義晴, 西村恒彦, 玉木長良, 植原敏勇, 池窪勝治, 日野 恵: 心筋脂肪酸代謝イメージング剤  $\beta$ -メチル-p-(<sup>123</sup>I)-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
- 12) 鳥塚莞爾, 米倉義晴, 西村恒彦, 玉木長良, 植原敏勇: 心筋脂肪酸代謝イメージング剤  $\beta$ -メチル-p-(<sup>123</sup>I)-ヨードフェニルペンタデカン酸の第2相臨床試験. *核医学* 1992; **29**: 305-317
- 13) 鳥塚莞爾, 米倉義晴, 西村恒彦, 大嶽 達, 分校久志, 玉木長良, 植原敏勇: 心筋脂肪酸代謝イメージング剤  $\beta$ -メチル-p-(<sup>123</sup>I)-ヨードフェニルペンタデカン酸の第3相臨床試験. *核医学* 1992; **29**: 413-433
- 14) 中田智明, 村上弘則, 井上 恵, 細田 晋, 田中繁道, 熊岡構市, 津田隆俊, 久保田昌宏, 森田和夫, 飯村 攻: 心拍同期心プール断層位相解析イメージによる局所壁運動の定性的評価. *J Cardiogr* 1986; **16**: 873-884
- 15) 津田隆俊, 久保田昌宏, 中田智明, 遠藤明太, 熊岡構市, 田中繁道, 松崎智哉, 飯村 攻, 森田和夫: 心筋梗塞後心室瘤症例の核医学診断と左室瘤切除後左室機能の術前予測の試み: 心拍同期心プール断層法による. *核医学* 1991; **28**: 617-627
- 16) Antar MA: Radiopharmaceuticals for studying cardiac metabolism. *Nucl Med Biol* 1990; **17**: 103-128
- 17) Nakajima K, Taki J, Bunko H, Shimizu M, Muramori A, Tonami N, Hisada K: Error of uptake in dual energy acquisition with <sup>201</sup>Tl and <sup>123</sup>I labeled radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med* 1990; **16**: 595-599
- 18) 藤林靖久, 米倉義晴, 川井恵一, 山本和高, 玉木長良, 小西淳二, 横山 陽, 鳥塚莞爾: I-123-BMIPPの心筋機能診断薬としての臨床的有用性に関する基礎検討: 脂肪酸代謝阻害剤による影響. *核医学* 1988; **25**: 1131-1135
- 19) 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-iodo-phenyl)-3-(R,S) methylpentadecanoic acid (BMIPP), in relation to ATP concentration. *J Nucl*



- Med 1990; 31: 1818-1822
- 20) 植原敏勇, 西村恒彦, 汲田伸一郎, 下永田剛, 林田孝平, 岡尚嗣, 齊藤克巳, 野之木宏, 土師一夫:  $^{123}\text{I}$ -BMIPP ( $\beta$ -methyliodophenyl pentadecanoic acid) による虚血性心疾患の診断. 核医学 1992; 29: 347-358
- 21) 成瀬均, 板野緑子, 近藤雅宏, 小亀孝夫, 山本寿朗, 森田雅人, 川本日出雄, 福武尚重, 大柳光正, 岩崎忠昭, 福地稔:  $^{123}\text{I}$  標識  $\beta$  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:  $^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィ, 局所壁運動との比較. 核医学 1992; 29: 77-84
- 22) Tamaki N, Kawamoto M, Yonekura Y, Fujibayashi Y, Takahashi N, Konishi J, Nohara R, Kambara H, Kawai C, 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: 659-67
- 23) Sochor H, Shelbert HR, Schwaiger M, Henze E, Phelps ME: Studies of fatty acid metabolism with positron emission tomography in patients with cardiomyopathy. Eur J Nucl Med 1986; 12: S66-S69
- 24) Kurata C, Tawarahara K, Taguchi T, Aoshima 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
- 25) 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  $^{123}\text{I}$ -BMIPP シンチグラムの臨床的意義: タリウム負荷心筋シンチグラム所見との比較検討. 核医学 1992; 29: 59-68