

虚血心筋における代謝、交感神経機能と心筋生存性の核医学的評価に関する研究

著者	瀧 淳一
著者別表示	Taki Junichi
雑誌名	平成11(1999)年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 研究成果報告書
巻	1998-1999
ページ	7p.
発行年	2000-03
URL	http://doi.org/10.24517/00050615



虚血心筋における代謝、交感神経機能と心筋生存性の
核医学的評価に関する研究

課題番号 10670835

平成10年度～平成11年度化学研究費補助金
基盤(C)(2)研究成果報告書

平成12年3月

研究代表者 瀧 淳一
金沢大学医学部講師

著 者 寄 贈

研究組織

研究代表者：瀧 淳一（金沢大学医学部講師）

研究分担者：中嶋憲一（金沢大学医学部附属病院講師）

（協力研究者：樋口隆弘）

研究経費

平成10年度	1,800千円
平成11年度	1,200千円
計	3,000千円

研究発表

(1) 学会誌等

1) Taki J, Matsunari I, Nakajima K, Tonami N. BMIPP compared with thallium redistribution. *Int J Cardiac Imag* 1999;15(1):49-59.

2) 中嶋憲一、心臓SPECTにおける定量解析の現状と課題、新医療 1999;26(3): 58-61

3) 中嶋憲一、滝 淳一、利波紀久.(特集：特発性心筋症と特定心筋疾患)特発性心筋症；画像診断の進歩；核医学イメージング. *日本臨床* 2000; 58:48-52.

(2) 口頭発表

1) 瀧 淳一、BMIPPが心臓核医学にもたらしたものと今後の役割、第一回心臓核医学会総会・学術大会、学会シンポジウム、1999年3月26日

2) 中嶋憲一、滝 淳一、心筋メモリーイメージング、第39回日本核医学会総会、学会シンポジウム、1999年10月7日

はじめに

近年循環器核医学分野での発達は目覚ましく、従来から用いられていた血流製剤の ^{201}Tl に加えて $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI、さらに脂肪酸製剤である ^{123}I -BMIPP、交感神経用剤である ^{125}I -MIBGが臨床の場で用いられるようになってきた。そので多くの臨床知見が報告されてきたが、我々も臨床に於いて虚血性心疾患の心筋血流、心筋脂肪酸代謝、交感神経機能の画像評価をしてきた。

その過程で得られた知見の主たるものは 1)虚血発作後（心筋梗塞）に速やかに脂肪酸代謝が低下するがその後回復の早さ、程度はばらつきが多い。 2) 交感神経機能の低下は血流低下部分よりも広く起こり回復には2-3月程度かかる。3)心筋自体の収縮機能の改善予測は血流を見るだけでは限界がある。というものであった。

そこで、心筋機能の最終的な改善予測を行うに当たって色々な程度の虚血に心筋をさらし、その心筋の性状と、代謝、交感神経機能がどの様に変化するかを、画像として評価していくこと、が臨床へのフィードバックとして重要と考え今回の研究となった。そこで各イメージングトレーサの基本的な心筋分布を検討するとともに、種々の程度の急性心筋虚血、梗塞を想定した動物モデルを作成し、心筋代謝障害の程度を画像化することにより、その病態を明かにするとともに実際の虚血程度、心筋自体の障害、生存性との関係を明かにするを目的として検討を行った。

方法

正常ラットにおける血流、脂肪酸代謝、交感神経機能評価を試みた。

血流製剤としては ^{201}Tl と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosminを用いた。脂肪酸代謝製剤としては ^{125}I -15-(p-iodophenyl)-3-R,S-methyl pentadecanoic acid (BMIPP)を、交感神経イメージング用剤としては ^{125}I -Metaiodobenzylguanidine (MIBG)を用いた。上記放射性医薬品をそれぞれ尾静脈より投与し、 ^{201}Tl 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TFと ^{125}I -BMIPPは5、15、30、60分後に、MIBGは投与15分、3時間後に屠殺し、各心筋部分すなわち前壁、側壁、中隔、下壁、さらに心外膜、心内膜側のカウントをウエルカウンターで測定するとともにオートラジオグラフィにも評価した。

心筋虚血はラットの左前下降枝を結紮することにより急性虚血モデルを作成し、病変部の血流、脂肪酸代謝の変化を評価した。血流は ^{201}Tl (10-20MBq)と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin(15-30MBq)を、脂肪酸イメージングは ^{125}I -BMIPP(1-2MBq)を用い評価した。結紮を5分間と20分間とし、急性虚血モデルを作成後に血流製剤とBMIPPを同時に尾静脈より投与し、20分後に屠殺しイメージングプレートを用い心筋のマクロオートラジオグラフィを施行した。 ^{201}Tl と ^{125}I -BMIPPを用いた場合は、心筋切片作製後ただちに ^{201}Tl のイメージングを行い、 ^{201}Tl の9半減期が経過した4週間後に ^{125}I -BMIPPのイメージングを行った。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosminと ^{125}I -BMIPPを用いた場合は、心筋切片作製後ただちに $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosminのイメージングを行い、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の10半減期以上が経過した3日後に ^{125}I -BMIPPのイメージングを施行した。解析は心筋イメージ上で各心筋部分に関心領域を設定しトレーサー集積量を定量化し測定した。

結果

正常ラットの心筋内 ^{201}Tl と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosminの分布は各心筋部位、すなわち前壁、側壁、中隔、下壁、さらに心外膜、心内膜側ではほぼ均一な分布を示した。BMIPPの分布も各測定時間では前壁、側壁、中隔、下壁で均一に分布したが、静注5、15、30、60分後の心内膜、外膜比はそれぞれ 0.93 ± 0.15 、 0.98 ± 0.23 、 0.94 ± 0.45 、 0.91 ± 0.45 を示し15分ではほぼ1に近い値を示したが、5、30、60分では1より有意に小さな値を示した。人ではBMIPP静脈注射20分後に撮像を開始しするのでそれを参考にするとともに最も均一に分布する時間帯ということから虚血モデルではBMIPP投与20分後の測定とした。一方、MIBGの分布は前壁、側壁、中隔、下壁各部では同等であったが、心内膜と心外膜での集積を比較すると心内膜側で低く投与15分、180分後にはその比はそれぞれ 0.95 ± 0.01 、 0.80 ± 0.04 であった。

Reserpine投与によりMIBGの集積は投与3時間後で68%へ減少した。マクロオートラジオグラフィはイメージングプレートを用い ^{201}Tl 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin、 ^{125}I -MIBG、 ^{125}I -BMIPPの投与で施行したが、良好な画像が得られ上記心筋サンプルカウント法とよく相関した。5分間の急性虚血においては、左前下降枝領域の虚血中心部では血流が正常部の 0.36 ± 0.08 に対してBMIPPの集積は 0.34 ± 0.07 と同等の低下を示した。一方虚血辺縁部では血流低下が 0.39 ± 0.11 に対してBMIPPの低下は 0.63 ± 0.08 であり血流低下に対して有意に脂肪酸集積の相対的高値を示した。20分の虚血においては虚血中心部では血

流が正常部の 0.01 ± 0.01 に対してBMIPPの集積は 0.02 ± 0.01 と高度な同等の低下を示した。虚血辺縁部では血流低下が 0.14 ± 0.10 に対してBMIPPの低下は 0.30 ± 0.14 であり5分虚血と同様に血流低下に対して有意に脂肪酸集積の相対的高値を示した。

考案

正常心筋の血流トレーサ分布は ^{201}Tl 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosminともに前壁、側壁、中隔、下壁、さらに心外膜、心内膜側で均一であった。人においてもおそらく分布は均一であろうと思われる。人正常例でのsingle photon emission computed tomographyによるイメージングでは下壁の集積低下が認められるが、これはでの吸収アーチファクトであることがいわれており ^{201}Tl が $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosminより強く出現することからもその推論が支持される。今後吸収散乱補正の方法論の開発が望まれる。 ^{125}I -BMIPPの分布は前壁、側壁、中隔、下壁で均一であり、静脈内投与後の時間によっては心内膜側が若干低い値を示したが15分ではほぼ等しく、これは臨床での ^{123}I -BMIPP20分後の撮像時にはほぼ心内膜と外膜での分布が等しいことを示唆していると考えられる。一方 ^{125}I -MIBGの集積は3時間像で内幕側が外膜測の0.8と低下しており、他のトレーサとは異なる挙動を示した。これは交感神経終末からのMIBGの洗い出しが内幕側でより早いことを示唆しているものと考えられた。

虚血モデルでの解析では虚血の強い結紮冠動脈還流中心部では血流トレーサと脂肪酸代謝トレーサであるBMIPPの集積低下は同等であっ

たが、虚血辺縁部では血流トレーサの低下に比較してBMIPPの集積低下は軽度であり血流を基準に考えた場合血流より相対的にBMIPPの集積が増加していることが示された。これは急性虚血においては血流低下に比較し心筋の脂肪酸摂取は相対的に高く保たれ、心筋脂質プールの増加がこの所見に関与しているのではないと考えられた。このことは心筋生存性診断に関して重要な情報をもたらすと考えられる。臨床に於いては一般に血流製剤の集積よりBMIPPの集積低下を示すミスマッチ所見が心筋生存性のメルクマールとされてきたが、この実験系では臨床と逆のミスマッチが示されたことになる。この違いは、臨床においては急性虚血後数日経過した段階の所見を見ているのに対して、今回の虚血モデルでは虚血後早期の病態を見ていることに起因していると考えられた。従って今後救急核医学イメージングが可能となった場合、今回の動物実験での所見が参考になり、同様の所見が臨床で示される可能性が示唆された。今後の課題としては虚血後の血流代謝変化の時間経過をさらに詳しく検討する必要が有ると考えられた。