

学 位 論 文 題 名

Serial changes in BMIPP uptake in relation to thallium uptake in the rat myocardium after ischaemia

(虚血再灌流後の BMIPP 集積の経時的変化についての実験的検討)

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

I. 背 景

ヨード標識 BMIPP は心筋の脂肪酸代謝のトレーサとして開発され、高い心筋集積率を有し、心筋における停滞時間も長いことから、心筋 SPECT に適した薬剤として汎用されている。種々の心疾患においてその有用性が報告されているが、とくに急性心筋梗塞や不安定狭心症などの虚血性心疾患患者において、虚血解除後にも血流 SPECT と比較して BMIPP の集積が低下していることが数多く報告されている。このような perfusion-metabolism mismatch は高度な虚血の memory image と考えられ、area at risk や salvage された心筋の評価を可能としている。しかしその経時的変化や機序についてはいまだ不明な点もあり、最近、stunned myocardium を呈した acute coronary syndrome の患者でも、急性期には BMIPP の集積低下がみられなかったという臨床報告がなされている。

II. 目 的

本研究では、虚血再灌流後の BMIPP 集積の経時的変化を明らかにするため、実験モデルを用いて検討した。

III. 方 法

雄性 Wistar ラット (200-250g) を用いて左冠動脈を結紮、20 分後に再開通する虚血再灌流モデル (虚血群: n=23) を作成した。対照として開胸および針の刺入のみを行い冠動脈の結紮を行わない Sham ope 群 (n=8) を作成した。虚血再灌流 1 時間後に心エコーを行い、局所壁運動を評価した。虚血再灌流 1 日後 (n=10) および 5 日後 (n=13) に、絶食下に  $^{125}\text{I}$ -BMIPP 1.85MBq/kg を静注、その 25 分後に  $^{201}\text{Tl}$  37MBq/kg を静注し、5 分後に心臓摘出。翌日 3 時間のオートラジオグラフィを行い  $^{201}\text{Tl}$  の分布を画像化、さらに 5 週間後 1 週間のオートラジオグラフィを行い  $^{125}\text{I}$ -BMIPP の画像を得た。また、心筋組織の HE 染色を行い、梗塞領域の有無を確認した。心筋組織所見に基づき、bioimaging analyser を用いて、area at risk として anterolateral wall に、remote control として inferoseptum にそれぞれ関心領域を設定し、anterolateral wall/ inferoseptum の比 (A/I 比) を算出し、 $^{125}\text{I}$ -BMIPP と  $^{201}\text{Tl}$  の分布を比較した。

IV. 結 果

心エコーでは Sham ope 群では壁運動に異常はみられなかった。虚血群ではすべてに虚血再灌流 1 時間後の anterolateral 領域の壁運動低下が確認された。心筋組織所見では

Sham ope 群では梗塞領域はみられなかったのに対し、虚血再灌流 1 日後で 4 匹 (40%)、5 日後では 5 匹 (38%) のラットで梗塞領域が確認された。

Sham ope 群では  $^{125}\text{I}$ -BMIPP と  $^{201}\text{Tl}$  の A/I 比に差を認めなかった ( $1.02 \pm 0.08$  vs  $1.00 \pm 0.06$ )。虚血群では虚血再灌流 1 日後では  $^{125}\text{I}$ -BMIPP の A/I 比は  $^{201}\text{Tl}$  の A/I 比と比較し有意に高かった ( $1.01 \pm 0.15$  vs  $0.80 \pm 0.23$ ,  $P < 0.001$ )。そしてそれは梗塞の有無にかかわらずすべてのラットでみられた。一方、虚血再灌流 5 日後では  $^{125}\text{I}$ -BMIPP と  $^{201}\text{Tl}$  の A/I 比は有意差を認めなかった ( $0.88 \pm 0.18$  vs  $0.85 \pm 0.18$ )。しかしながら、Sham ope 群における  $^{125}\text{I}$ -BMIPP と  $^{201}\text{Tl}$  の A/I 比の差の 2SD を有意な差とすると、2 匹のラットで  $^{125}\text{I}$ -BMIPP の A/I 比は  $^{201}\text{Tl}$  の A/I 比より低く、3 匹で  $^{125}\text{I}$ -BMIPP の A/I 比は  $^{201}\text{Tl}$  の A/I 比より高かった。

## V. 考 察

本実験では、虚血再灌流後急性期には血流が低下しているような場合でも BMIPP の心筋集積は保たれていた。一方、亜急性期には血流と同様に低下し、場合によっては血流よりも高度に BMIPP の集積が低下していた。

虚血心筋ではミトコンドリアでの  $\beta$  酸化が抑制されることから、急性期には心筋内の triglyceride の蓄積が増加することが実験的に示されている。BMIPP の大部分は心筋内で triglyceride pool に貯蔵されることから、これが虚血再灌流急性期に BMIPP の集積が低下しない機序と考えられる。一方、虚血の遷延により BMIPP の back diffusion が増加することが報告されており、これが臨床的に急性心筋梗塞や不安定狭心症などの亜急性期にみられる BMIPP 集積低下の機序と考えられている。本実験では急性期にはすべてのラットで Tl よりも BMIPP の集積が高かったのに対し、亜急性期では Tl と比較し BMIPP 集積の程度は様々であり、虚血再灌流 5 日目という時期が BMIPP 集積の変化の過程を反映していることが示唆された。

本研究から BMIPP の心筋集積は虚血後経時的に変化していくことが確認され、臨床上 BMIPP 集積の解釈には虚血後の検査の時期を配慮する必要性が示唆された。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 坂 和 男  
副 査 教 授 安 田 慶 秀  
副 査 教 授 玉 木 長 良  
副 査 教 授 北 島 顕

学 位 論 文 題 名

## Serial changes in BMIPP uptake in relation to thallium uptake in the rat myocardium after ischaemia

(虚血再灌流後の BMIPP 集積の経時的変化についての実験的検討)

BMIPP は心筋の脂肪酸代謝のトレーサとして開発され、種々の心疾患においてその有用性が報告されているが、とくに虚血性心疾患患者において、虚血解除後にも血流 SPECT と比較して BMIPP の集積が低下していることが数多く報告されている。このような perfusion-metabolism mismatch は高度な虚血の既往の診断に有用 (ischaemic memory imaging) と考えられ、area at risk や salvage された心筋の評価を可能としている。しかしその経時的変化や機序についてはいまだ不明な点もあり、最近、stunned myocardium を呈した acute coronary syndrome の患者でも、急性期には BMIPP の集積低下がみられなかったという臨床報告がなされている。

本研究では、虚血再灌流後の BMIPP 集積の経時的変化を明らかにするため、実験モデルを用いて検討した。ラットを用いて開胸下に左冠動脈を結紮、20 分後に再開通する虚血再灌流モデル (虚血群) を作成した。対照として開胸および針の刺入のみを行い冠動脈の結紮を行わない Sham ope 群を作成した。虚血再灌流 1 時間後に心エコーを行い、局所壁運動を評価した。虚血再灌流 1 日後および 5 日後に、絶食下に  $^{125}\text{I}$ -BMIPP および  $^{201}\text{Tl}$  を静注、dual autoradiography を行い画像を得た。また、心筋組織の HE 染色を行い、梗塞領域の有無を確認した。心筋組織所見に基づき、area at risk として anterolateral wall に、remote control として inferoseptum にそれぞれ関心領域を設定し、anterolateral wall/inferoseptum の比 (A/I 比) を算出し、 $^{125}\text{I}$ -BMIPP と  $^{201}\text{Tl}$  の分布を比較した。

心エコーでは Sham ope 群では壁運動に異常はみられなかった。虚血群ではすべてに虚血再灌流 1 時間後の anterolateral 領域の壁運動低下が確認された。心筋組織所見では Sham ope 群では梗塞領域はみられなかったのに対し、虚血群では約 40% のラットで梗塞領域が確

認された。

Sham ope 群では  $^{125}\text{I}$ -BMIPP と  $^{201}\text{Tl}$  の A/I 比に差を認めなかった。虚血群では虚血再灌流 1 日後では  $^{125}\text{I}$ -BMIPP の A/I 比は  $^{201}\text{Tl}$  の A/I 比と比較し有意に高かった。そしてそれは梗塞の有無にかかわらずすべてのラットでみられた。一方、虚血再灌流 5 日後では  $^{125}\text{I}$ -BMIPP と  $^{201}\text{Tl}$  の A/I 比は有意差を認めなかった。しかしながら、Sham ope 群における  $^{125}\text{I}$ -BMIPP と  $^{201}\text{Tl}$  の A/I 比の差の 2SD を有意な差とすると、 $^{125}\text{I}$ -BMIPP の A/I 比が  $^{201}\text{Tl}$  の A/I 比より低いものと高いものが存在した。

虚血心筋ではミトコンドリアでの  $\beta$  酸化が抑制されることから、急性期には心筋内の triglyceride の蓄積が増加することが実験的に示されている。BMIPP の大部分は心筋内で triglyceride pool に貯蔵されることから、これが虚血再灌流急性期に BMIPP の集積が低下しない機序と考えられる。一方、虚血の遷延により BMIPP の back diffusion が増加することが報告されており、これが臨床的に急性心筋梗塞や不安定狭心症などの亜急性期にみられる BMIPP 集積低下の機序と考えられている。本実験では急性期にはすべてのラットで Tl よりも BMIPP の集積が高かったのに対し、亜急性期では Tl と比較し BMIPP 集積の程度は様々であり、虚血再灌流 5 日目という時期が BMIPP 集積の変化の過程を反映していることが示唆された。

本研究から BMIPP の心筋集積は虚血後経時的に変化していくことが確認され、臨床上 BMIPP 集積の解釈には虚血後の検査の時期を配慮する必要性が示唆された。

口頭発表に際し、安田教授から慢性虚血における血流および BMIPP 集積について質問がなされた。次いで北島教授から虚血のメモリーイメージングとしての有用性、再灌流後経過時間の選択について質問がなされた。次いで宮坂教授から虚血時間の選択、梗塞の有無による BMIPP 集積の差異について質問がなされた。最後に玉木教授からモデル間での差異および臨床例との乖離の機序について質問がなされた。いずれの質問に対しても、申請者は研究結果に基づいて、あるいは文献的知識により、概ね妥当な回答を行った。

この論文は、BMIPP の心筋集積に及ぼす虚血後経過時間の影響を明らかにしたものとして意義のあるものと評価され、審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。