

学位論文題名

Reduced  $^{123}\text{I}$ -BMIPP uptake implies decreased myocardial flow reserve in patients with chronic stable angina

(安定狭心症患者における  $^{123}\text{I}$ -BMIPP の集積低下は、心筋血流予備能低下と関連する)

学位論文内容の要旨

I. 背景

15-(p-[iodine-123] iodophenyl)-3-(R,S) methylpentadecanoic acid (以下 BMIPP) の心筋集積は、心筋脂肪酸代謝状態を反映することから、虚血性心疾患や心筋症における心筋脂肪酸代謝の評価に用いられている。正常心筋においては、空腹状態では脂肪酸を主なエネルギー源としている。一般的に、虚血心筋や心筋症のような病的状態にある心筋では、空腹時でも心筋代謝は脂肪酸代謝からブドウ糖代謝へ移行する。そのため脂肪酸代謝が低下することから BMIPP シンチグラフィにて、集積低下が認められる。

安定狭心症は、動脈硬化による冠動脈狭窄により、心筋酸素供給量が制限され、労作などの負荷が加わることにより、心筋虚血が誘発される。安定狭心症において、脂肪酸代謝から糖代謝に移行することから、BMIPP 心筋シンチグラフィにて集積低下を認めることが報告されている。

Positron emission tomography (以下 PET) と  $^{15}\text{O}$  標識水を用いることで、非侵襲的に心筋血流量(MBF)の定量計測が可能である。安静時と血管拡張薬である adenosine triphosphate(以下 ATP)を用いて最大冠血管拡張時に MBF を測定し、ATP 投与時の MBF を安静時の MBF で除すことで、心筋血流予備能(MFR)を評価することが可能である。MFR は、冠動脈狭窄が高度になると低下することが報告されていて、狭心症の重症度の機能的な指標としても用いられる。

II. 目的

本研究は、BMIPP シンチグラフィにおける心筋脂肪酸代謝異常と心筋血流動態の関連について明らかにすることを目的とした。

III. 方法

心筋梗塞の既往のない安定狭心症の患者 21 名において、BMIPP 集積と安静時 MBF、ATP 負荷時 MBF および MFR の関連について検討した。BMIPP シンチグラフィと  $^{15}\text{O}$  標識水 PET は 1 週間以内に施行した。安静時に BMIPP を投与して、30 分後に SPECT を撮影した。 $^{15}\text{O}$

標識水 PET を用いた MBF 計測は、安静時および ATP 負荷時に施行した。左室心筋を 13 領域に分割し、それぞれの領域の BMIPP 集積状態を視覚的に 5 段階(0:正常、1:軽度集積低下 2:中等度集積低下 3:高度集積低下 4:欠損) にスコア化し、分類した。<sup>15</sup>O 標識水 PET をもちいて、対応する左室心筋の領域の安静時心筋血流量、ATP 負荷時心筋血流量および MFR を算出して、比較した。

#### IV. 結果

BMIPP 集積スコアが 0, 1, 2, 3 の各領域数は、178, 40, 25, 24 領域であり、スコア 4 の領域は認めなかった。安静時 MBF は、BMIPP 集積スコアが 0, 1, 2, 3 領域の間で差異は認めなかった( $0.93\pm 0.25$ ,  $0.86\pm 0.21$ ,  $0.97\pm 0.30$ ,  $0.99\pm 0.37$  ml/min/g, NS)。ATP 負荷時 MBF については、BMIPP 集積スコアが大きくなる、すなわち、欠損程度が高度になることにともない、MBF の低下が高度であった( $2.76\pm 1.29$ ,  $1.84\pm 0.74$ ,  $1.37\pm 0.39$ ,  $1.08\pm 0.40$  ml/min/g,  $p<0.05$ )。また、MFR についても、BMIPP 集積スコアの増大にともない低下していた( $3.01\pm 1.38$ ,  $2.20\pm 0.95$ ,  $1.44\pm 0.22$ ,  $1.10\pm 0.26$ ,  $p<0.05$ )。心筋 BMIPP 集積欠損重症度と安静時 MBF との関連は認めなかったが、BMIPP 集積欠損重症度が高度になるにともない、ATP 負荷時 MBF と MFR に低下が認められた。

#### V. 考察

BMIPP 集積欠損重症度と ATP 負荷時の最大心筋血流量および心筋血流予備能の低下が相関することから、BMIPP 集積から評価した心筋脂肪酸代謝異常は、心筋血流動態異常が関与していることが示唆される。虚血性心疾患においては、最大血管拡張時 MBF の低下が認められることから、心筋血流予備能の低下によって、心筋脂肪酸代謝が抑制され、酸素供給が少ない状態でも効率よくエネルギー産生が可能な糖代謝へ移行していることが推察される。また、虚血性心疾患における左心機能異常には、冬眠心筋や気絶心筋が関与していることが報告され、心筋血流予備能の低下により、日常労作などの軽労作により心筋虚血を生じて気絶心筋を生ずる。このような気絶心筋の状態が繰り返されることによって、冬眠心筋が形成されると推察されている。本研究にて、心筋脂肪酸代謝異常が、心筋血流動態異常と関連することが明らかとなり、日常診療で用いることが可能な BMIPP シンチグラフィを用いることで虚血性心疾患における心筋代謝の面から病態や重症度評価に有用な情報が提供されることが期待される。

#### VI. 結論

心筋梗塞の既往のない安定狭心症における BMIPP シンチグラフィを用いた心筋脂肪酸代謝イメージングは、心筋血流動態異常の評価に有用で、その集積低下の程度は心筋血流予備能の低下と関連することが明らかとなった。このことは、BMIPP シンチグラフィは、虚血性心疾患の病態評価や重症度評価における有用であることを示していると考えられた。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 白 土 博 樹  
副 査 教 授 筒 井 裕 之  
副 査 教 授 玉 木 長 良

学 位 論 文 題 名

## Reduced $^{123}\text{I}$ -BMIPP uptake implies decreased myocardial flow reserve in patients with chronic stable angina

(安定狭心症患者における  $^{123}\text{I}$ -BMIPP の集積低下は、  
心筋血流予備能低下と関連する)

正常心筋においては、空腹状態では脂肪酸を主なエネルギー源としていることから、心筋脂肪酸代謝イメージングは、心疾患の病態の評価に重要である。虚血性心疾患や心筋不全などの病的状態になると空腹時においても心筋脂肪酸代謝は抑制され、ブドウ糖が主たる代謝基質に変化する。近年、側鎖脂肪酸 15-(p-[iodine-123] iodophenyl)-3-(R,S) methylpentadecanoic acid ( $^{123}\text{I}$ -BMIPP) を用いることで心筋脂肪酸代謝状態をイメージングすることが可能となり、心疾患の病態評価に広く用いられるようになってきている。しかしながら、安定狭心症において、心筋  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 集積状態と心筋血流動態の関連についての詳細な検討はなされていない。そこで、本研究は、Positron emission tomography (PET) と  $^{15}\text{O}$  標識水を用いて計測した心筋血流量(MBF)および心筋血流予備能(MFR)と心筋  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 集積の関連について明らかにすることを目的とした。

対象は、心筋梗塞の既往のない安定狭心症の患者 21 名において、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP 集積と安静時 MBF、最大冠血管拡張時 MBF および MFR を比較検討した。安静時に  $^{123}\text{I}$ -BMIPP を投与して、30 分後に心筋脂肪酸代謝イメージングをおこない、 $^{15}\text{O}$  標識水 PET を用いて安静時および ATP 負荷時に MBF を測定した。MFR は、最大血管拡張時 MBF を安静時 MBF で除して算出した。左室心筋は、13 領域に分割し、それぞれの領域の BMIPP 集積状態を視覚的に 5 段階(0:正常、4:欠損) にスコア化した。 $^{15}\text{O}$  標識水 PET にて、対応する左室心筋の領域の心筋血流指標を算出して比較検討した。

$^{123}\text{I}$ -BMIPP 集積スコアが 0, 1, 2, 3 の各領域数は、178, 40, 25, 24 領域であり、スコア 4 の領域は認めなかった。安静時 MBF と  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 集積スコアの関連は認めなかった。最大冠

血管拡張時 MBF と MFR については、 $^{123}\text{I-BMIPP}$  集積低下の程度が高度になるにともない低下していた(MBF:  $2.76 \pm 1.29$ ,  $1.84 \pm 0.74$ ,  $1.37 \pm 0.39$ ,  $1.08 \pm 0.40$  ml/min/g,  $p < 0.05$ , MFR:  $3.01 \pm 1.38$ ,  $2.20 \pm 0.95$ ,  $1.44 \pm 0.22$ ,  $1.10 \pm 0.26$ ,  $p < 0.05$ )。

以上の結果から、 $^{123}\text{I-BMIPP}$  集積低下の重症度と最大冠血管拡張時 MBF および心 MFR の低下が相関することが明らかとなり、 $^{123}\text{I-BMIPP}$  集積から評価される心筋脂肪酸代謝異常には、心筋血流動態異常が関与していることが示唆された。虚血性心疾患においては、最大冠血管拡張時 MBF や MFR の低下が認められることから、心筋血流予備能の低下により、心筋脂肪酸代謝が抑制され、さらに、酸素供給が少ない状態でも効率よくエネルギー産生が可能な糖代謝へ移行していることが推察された。

本研究において、安定狭心症における  $^{123}\text{I-BMIPP}$  を用いた心筋脂肪酸代謝異常は、PET を用いて定量計測した心筋血流動態指標と関連することから、日常診療における虚血性心疾患の病態評価や重症度診断に有用であることが示唆された。さらに、 $^{123}\text{I-BMIPP}$  は安静状態で投与して、イメージングすることで、最大冠血管拡張時の MBF 低下や MFR の低下を推察することが可能であり、負荷をかけないで機能的な虚血重症度評価に有用と考えられた。

口頭発表に際し、筒井教授から  $^{123}\text{I-BMIPP}$  集積低下は最大冠血管拡張時 MBF や MFR 低下と関連する機序や虚血早期や軽度の虚血時の  $^{123}\text{I-BMIPP}$  集積変化についての質問がなされた。白土教授から、安静時の心筋脂肪酸代謝イメージングの臨床的有用性について質問があった。最後に、玉木教授からは冠血管狭窄度や壁運動、負荷血流検査などとの関連についての質問がなされた。いずれの質問に対しても、申請者は本研究結果に基づいて、あるいは文献的知識により、概ね適切な回答を行った。

この論文は、日常診療で広く用いることが可能となっている  $^{123}\text{I-BMIPP}$  を用いた心筋脂肪酸代謝の異常が、虚血性心疾患の心筋血流動態異常と関連し、病態評価や重症度診断における有用性を明らかにしたということで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。