新しい脂肪酸代謝イメージング剤(123I-BMIPP)を用いた心筋 SPECT による冠動脈バイパス術の適応と効果の検討

根本 慎太郎 原田 昌範* 押 富 隆
遠藤 真弘 小柳 仁

虚血心筋に対する血行再建術において、その治療対象心筋の viability および重症度の評価は治療方針決定上重要な問題である。今回われわれは、新しく開発された心筋脂肪酸代謝イメージング剤である 123I-BMIPP (betamethyl iodophenyl pentadecanoic acid) を用いた心筋 SPECT を冠動脈バイパス術の前後で施行し (201Tl 心筋 SPECT, 左心室造影も同時に施行), この問題を検討した。8 例, 33 の被血行再建領域において, 123I-BMIPP と 201Tl SPECT での集積の手術前後における変化と組み合わせ, そして左心室造影上の壁運動の対応を検討した。それらの variation から viability と重症度の評価は可能であり, 治療の効果の判定と責任冠動脈とキーバイパスグラフトの決定が可能であった。その詳細を若干の文献的考察を加え報告する。日心外会誌 25 巻 2 号: 113-119 (1996)

Keywords: 心筋脂肪酸代謝, 123I-BMIPP, 冠動脈バイパス術, 心筋 viability, 治療効果

Indications and Evaluation of Coronary Artery Bypass Grafting with Myocardial Single Photon Emission Tomography Using 123I-BMIPP, a New Tracer of Myocardial Metabolism of Fatty Acid

Shintaro Nemoto, Masanori Harada*, Takashi Oshitomi, Masahiro Endo and Hitoshi Koyanagi (Department of Cardiovascular Surgery, Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical College, Tokyo, Japan and Department of Cardiovascular Surgery, Gunma Heart Hospital*, Gunma, Japan)

To evaluate viability and severity of ischemically damaged myocardium, myocardial single emission tomography (SPECT) using 123I-BMIPP (BMIPP), a new tracer of myocardial metabolism of fatty acid, was performed before and after coronary artery bypass grafting (CABG). 201Tl myocardial SPECT (Tl) and left ventriculography (LVG) were also used. Thirty-three revascularized areas in eight patients were investigated. (1) Areas showing good redistribution on Tl and normal uptake on BMIPP indicated good viability and simple ischemic myocardium. Postoperative uptake of both tracers returned to normal levels. (2) Areas showing good redistribution on Tl and severely decreased uptake on BMIPP indicated jeopardized myocardium with severe ischemia. All such areas were seen in patients with unstable angina. Postoperative uptake of both tracers returned to normal levels. (3) Areas showing poor redistribution or severely decreased uptake on Tl and slight uptake on BMIPP indicating hibernating areas. Postoperative uptake became normal or better than preoperative uptake on Tl necrosis. However on BMIPP, the uptake was unchanged or recovered slightly. (4) Areas showing complete defect in Tl and BMIPP indicated necrosis and had no viability. Postoperatively the defect in both tracers were unchanged. Therefore, these areas required no revascularization. The ischemic state of myocardium could be assessed by evaluation of uptake patterns of BMIPP and Tl using myocardial SPECT. Therefore, using this new tracer of myocardial fatty acid metabolism "BMIPP" is useful for deciding culprit and viable lesions requiring coronary revascularization and evaluating therapeutical effects. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 25: 113-119 (1996)

1994 年 11 月 24 日受付, 1995 年 7 月 5 日採用
東京女子医科大学日本心臓血圧研究所循環器外科 〒162 東京都新宿区河田町 8-1

* 群馬循環器病院心臓血管外科

本論文の要旨は, 第 24 回日本心臓血管外科学会学術総会 (1994 年 2 月, 名古屋) において発表した。

慢性虚血心筋に対する血行再建において、その治療対象心筋の viability の評価は治療方針決定上重要な問題である。このためには、現在では PET: positron emission tomography を用いて糖 (FDG) 代謝を検出する方法が最も鋭敏であり

信頼性が高いと考えられている¹⁾。しかし、PET には特別な施設を必要とし、汎用性に乏しい問題がある。これに対し、通常の臨床上で使用可能であり、かつ心筋脂肪酸代謝の β 酸化を反映する新しいトレーサーである ^{123}I -BMIPP (betamethyl iodophenyl pentadecanoic acid: BMIPP) が開発された。この BMIPP 心筋 SPECT (断層撮影像) の viability 評価における有用性を検討するとともに、 ^{201}Tl 心筋 SPECT、左室造影 (LVG) も同時に施行し、冠動脈バイパス術 (CABG) 前後で検討することで、その治療効果と心筋 viability の評価、および手術適応につき考察した。

対 象

1993 年 5 月から 7 月に当院で施行した待期的 CABG 8 例 (男性 7, 女性 1 例) で、平均年齢 66.3 歳、診断に陳旧性心筋梗塞 5 例 (62.5%), 不安定狭心症 2 例を含み、3 枝病変 4 例 (50%), 左主幹部病変 (LMT) 1 例を有していた。術後の造影検査で、大伏在静脈グラフト (SVG) の 1 本が閉塞した

が、周術期心筋梗塞などの合併症はなく、全例軽快退院した。

方 法

^{123}I -BMIPP SPECT, ^{201}Tl 心筋 SPECT (以下 BMIPP, Tl) とともに術前 1 週間以内の症状の固定した時期と術後約 1 か月に施行した。全例単独収集し、BMIPP は安静空腹時に 111 MBq を静注後 20 分に、Tl は Dipyridamole を負荷し 111 MBq 静注後 10 分後に早期像、3 ~ 4 時間後に後期像を撮像した。LVG も同時期に施行した。得られた結果は、SPECT, LVG とともに視覚的に判定し、表 1 のごとくその集積や壁運動の程度を段階的に点数化し、これを severity score とした。このスコアを手術前後で比較し、これらを左心室を anterior, septum, apex, inferior, lateral, posterior の 6 領域に区切り評価し、術後開存するバイパスグラフトの灌流域 33 領域につき検討した。

結 果

Severity score (図 1) : BMIPP では、術前スコア II, III が 18 領域 (54.5%) と半数以上が何らかの脂肪酸代謝異常を示し、6 領域がスコア 0 だった。その 18 領域のうち 16 領域 (88.9%) が術後に正常化した。Tl も同様のスコアの分布を示した。一方 LVG では、術前のスコア II, III は 11 領域 (47.8%) と半数以上に実際の壁運動の低下を認めた。

Recovery score (表 2) : BMIPP では、16 領域 (48.4%) が正常化し、21 領域 (63.6%) が脂肪酸代謝の改善を示した。しかし、3 領域 (9%) が術前からスコア 0 のままであった。Tl は、17 領域 (51.5%) が正常化し、21 領域 (63.6%) が血流の改善を示し、一方 2 領域 (6%) が術前からスコア 0 のままであった。LVG は、その改善は不良で 5 領域 (21.7%) に改善を認めるにすぎなかった。表 3 に実際の recovery score の組合わせと分布を示す。BMIPP スコアの正常化した 16 領域のうち 3 領域 (19%) に LVG 上、実際の壁運動の改善が認められ、他は 10 領域が術前から正常で、2 領域が軽度低下のままであった。BMIPP recovery score 1 の群は不安定狭心症のもので、壁運動が正常ながらも著しい虚血が存在し、脂肪酸代謝が障害さ

表 1 評価方法 (視覚的判定)

1. ^{201}Tl , ^{123}I -BMIPP 心筋 SPECT
severity score (視覚法)
0.....defect
1.....severe
2.....moderate
3.....mild
4.....normal
^{201}Tl は, redistribution を考慮
2. 左心室造影 (LVG)
severity score (視覚法)
0.....aneurysmal
1.....dyskinetic
2.....none (akinesis)
3.....reduced (hypokinesis)
4.....normal
3. 1, 2 いずれも anterior, septum, apex, inferior, lateral, posterior の 6 領域で評価
recovery score
2.....正常にまで改善
1.....score 1 以上の改善
0.....変化なし
4. CABG バイパス灌流域 33 領域を対象

図1 手術前後における各 severity score の変化

表2 各トレーサーおよびLVG における recovery score

Recovery score			
BMIPP・Tl・LVG			
2	• 2 • 2	3	
2	• 2 • 0	7	(LVG IV—IV 6, III—III 1)
2	• 1 • 0	2	(LVG IV—IV 2)
2	• 0 • 1	1	(Tl III—III, LVG II—III)
2	• 0 • 0	3	(LVG IV—IV 2, III—III 1, Tl III—III 2, IV—IV 1)
1	• 2 • 0	1	(LVG IV—IV)
1	• 1 • 0	5	(LVG IV—IV 2, II—II 3)
1	• 0 • 0	1	(Tl & LVG IV—IV)
0	• 2 • 1	1	(BMIPP IV—IV)
0	• 2 • 0	1	(BMIPP IV—IV & LVG III—III)
0	• 0 • 2	1	(BMIPP・Tl IV—IV)
0	• 0 • 0	7	(all 0 1*, all IV 4, BMIPP & Tl 0 LVG III—III 2)*

表中の 0, I-IVは severity score を示す.

表3 各種トレーサーおよびLVG の recovery score の
組み合わせからみた領域分布

Recovery score			
¹²³ I- BMIPP		²⁰¹ Tl- Cl	LVG
2	16	17	3
1	5	4	2
0	12	12	18
{ IV—IV 8 II—II 1 0—0 3		{ IV—IV 8 III—III 2 0—0 2	{ IV—IV 12 III—III 4 0—0 2

表中の 0, I-IVは severity score を示す.

れていると予想された. 術後血流の改善に伴い脂肪酸代謝も改善した. BMIPP recovery score 0 の群は, 10 領域中術前からスコアの正常な 7 領域を除いた 3 領域は, すべての severity score が術前から 0 のままであった.

症 例 呈 示

症例 1 (図 2, 3): 61 歳男性, 狭心症, 陳旧性心筋梗塞. 急性心筋梗塞(前壁)時に経皮的冠動脈内血栓溶解療法(PTCR)を, 後に左前下行枝

図2 症例1 術前, 術後LVG, CAG

図3

(a)症例1 術前後における Tl SPECT 像。術前再分布のない欠損像が前壁-中隔-心尖に認めたが、術後に正常化した。(b)症例1 術前後における BMIPP SPECT 像。術前 Tl で欠損していた部位は、BMIPP ではわずかに集積があった。術後はさらに改善した。

(LAD)と対角枝(DIA)の残存狭窄に対し経皮的冠動脈形成術(PTCA)を施行したが、不成功に終わった。太いLADにSVGを、DIAにLITAを用いCABGを行った。Tlでは、術前は前壁-中隔-心尖に再分布のない欠損像を呈し、よって viability がないと判断されたが、術後には正常化し、viability の過小評価であったと考えられた。一方、BMIPP 心筋 SPECT では同部位にわずかながら集積があり、viability の存在が示唆され、術後には同部位の集積が増加し、血行再建により代謝が改善し、hybernation であった領域と考えられた。術後でLVGに変化はなかったが、今後の改善が期待された。

症例2(図4, 5): 69歳男性, 狭心症, 陳旧性心筋梗塞, 3枝障害, 心機能低下例。LADにLITAを、右冠動脈(RCA)にSVGを用いた。Tl, BMIPPともに術前心尖-下壁の集積が完全欠損していた。この領域を灌流するRCAにバイパスを施行し術後の開存を得たが、術後もTl, BMIPPともに集積は完全欠損のままで、壁運動も低下したままであった。このことは術前Tl, BMIPPともに集積を示さなかったこの部位は viability のない完全な壊死と考えられた。

症例3(図6): 74歳, 女性, 左主幹部(LMT)病変を有する不安定狭心症。術前LVGは正常で、Tl

図4 症例2 術前，術後LVG，CAG

では前壁-中隔-心尖に完全再分布を有する欠損像を認め，同部位の虚血所見を反映したが，これだけでは通常の労作性狭心症との鑑別は不可能であった。BMIPP では前壁-心尖の集積が低下しており，著しい代謝異常を生ずるほどの重症な虚血障害と考えられた。よって，速やかな血行再建が必要と判断された。LAD, LCX に SVG を用いてバイパスを行い，術後 LCX へのバイパスは閉塞し，術後に同領域に Tl でわずかな虚血所見を残したが，前壁-中隔-心尖部の集積は正常化した。

考 察

虚血性心疾患に対する血行再建術の strategy 決定での根幹は，target とする心筋の viability であることはいうまでもない。冠閉塞を示す灌流域で，壁運動低下が存在する場合に，その領域が完全な壊死状態なのか，あるいは hibernation の状態で生存しているのかは，血行再建の適応をめぐ

図5

(a)症例2 術前後における Tl SPECT 像。心尖-下壁は，術前後ともに完全欠損のままであった。(b)症例2 術前後における BMIPP SPECT 像，Tl と同様の所見を認めた。

図6 症例3 術前後における BMIPP SPECT 像 前壁-中隔-心尖の低下していた集積は，術後正常化した。

ってその診断が重要である。現在心筋 viability 評価において，最も鋭敏な検出法として PET を用いて糖(FDG)の集積を検出する方法が報告されているが¹⁾，特殊な施設が必要であり，汎用性に乏

しい。一般臨床では、核医学的には Tl 心筋シンチグラムがこの目的に利用されてきた。しかし、viability を過小評価する問題点が指摘され²⁾、再静注法³⁾や 24 時間後像から再分布を判定する方法⁴⁾などの改良が重ねられたが、過小評価は減少したものの、これのみでは viability を完全に評価しうるものではない。この viability を心筋代謝から評価し、かつ一般臨床で実施可能な方法として BMIPP が登場した。正常安静時の心筋代謝の 60~70% を脂肪酸が基質として担っているが⁵⁾、虚血下では脂肪酸の利用低下が早期から生じ⁶⁾、脂肪酸代謝から糖代謝に移行し、さらには嫌気性解糖が動員される。通常、脂肪酸は拡散により心筋細胞質内に入り、アシル化を受けカルニチン回路によりミトコンドリアに運ばれ、 β 酸化を受け TCA 回路へと代謝される。しかし、一方で BMIPP は β 位がメチル化された脂肪酸であるため、 β 酸化を受けずに、細胞質内中性脂肪ブールのの中に取り込まれ長時間そこにとどまる動態を示す⁷⁾。玉木ら⁸⁾は、この BMIPP 集積と PET で得られた ^{14}C パルミチン酸を用いた脂肪酸代謝は相関すると報告しており、BMIPP による viability の検討は妥当と考えられる。

今回われわれは、CABG 前後でこの BMIPP を使い、Tl 心筋 SPECT、LVG も併せて施行し、画像診断から被バイパス領域の viability と適応、そして治療効果につき外科的見地から検討した。これを Tl 集積所見と BMIPP 集積所見の組み合わせからみると (1) Tl 集積が再分布を示し、BMIPP 集積が正常-軽度低下の領域、(2) Tl 集積が再分布を示し、BMIPP 集積が高度に低下もしくは、ほとんど欠損している領域、(3) Tl 集積が再分布を示さず、BMIPP 集積がわずかながら存在する領域、そして (4) Tl, BMIPP の集積ともに完全欠損している領域という四つのパターンが認められた。(1) は、通常の労作性狭心症の領域にみられ、LVG 上壁運動は正常もしくは軽度の低下を示し、術後にすべて Tl, BMIPP 共に正常化した。(2) は、症例 3 などの著しい不安定狭心症にみられ、左室壁運動は正常ないし軽度の低下を認めるにすぎず、Tl からのみでは通常の労作性狭心症による虚血との鑑別が不可能であった。BMIPP により

(1) とは違い心筋代謝にまで影響を及ぼす著しい虚血であることが示唆された。よって、この領域は速やかな血行再建を要する部位であり、ここへのバイパスがキークラフトであると示唆された。術後二つの集積は正常化した。このように多枝病変による狭心症の責任冠動脈(culprit lesion)の同定に Tl と BMIPP の併用 SPECT が有用であることが、同様に新井⁹⁾により報告されている。また (3) は、Tl による viability の過小評価か、または慢性虚血による hibernation をきたしている領域と考えられ、左室壁運動は著しく低下していた。術後 Tl 集積の改善が認められたが、BMIPP 集積はわずかな改善が認められるか、または不変であった。左室運動もほとんど不変であり、血流の回復から代謝、壁運動の回復には時間や他の因子の関与が必要と考えられた。(4) は、全くの壊死部位と考えられ、術後に何ら所見の改善はなく、治療の対象領域ではないと判断された。以上より、BMIPP 心筋 SPECT は、冠動脈血行再建術前後における心筋代謝の評価が可能であり、とくに viability、重症度を判定することで治療戦略上有用であることが示唆された。とくに Tl 心筋 SPECT と LVG とを合わせて総合評価することにより、より正しい把握が得られると考えられた。

結 語

実施臨床上で心筋脂肪酸代謝イメージングが可能な BMIPP を用いることにより、虚血心筋の重症度と viability の判定が可能であった。これにより、CABG における被バイパス領域およびキークラフトの判別と治療効果の評価が可能であった。今後遠隔期の評価を含め症例を重ね検討する所存である。

文 献

- 1) Althoefer, C., Kaiser, H. J., Dorn, R. et al.: Fluorine-18-deoxyglucose PET for assessment of viable myocardium in perfusion defects in 99mTc-MIBI SPECT: a comparative study in patients with coronary artery disease. *Eur. J. Nucl. Med.* **19**: 334-342, 1992.
- 2) Bonow, R. O. and Dilsizian, V.: Thallium-201 for myocardial viability. *Sem. Nucl. Med.* **21**: 230-241, 1991.

- 3) Dilsizian, V., Rocco, T. P., Freedman, N. M. T. et al.: Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by reinjection of thallium after stress-redistribution imaging. *N. Engl. J. Med.* **323**: 141-148, 1990.
- 4) Kiat, H., Berman, D. S., Maddahi, J. et al.: Late reversibility of tomographic myocardial thallium-201 defects: An accurate marker of myocardial viability. *J. Am. Coll. Cardiol.* **12**: 1456-1461, 1988.
- 5) Liedtke, A. J.: Alteration of carbohydrate and lipid metabolism in acutely ischemic heart. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **23**: 321-333, 1981.
- 6) Drake-Holland, A. J.: Cardiac metabolism: Substrate utilization. eds. by Drake-Holland, A. J. and Noble, M. I. N., Awiley-Interscience Publication, Chichester, 1983, p. 209.
- 7) Knapp, F. F., Ambrose, K. R. and Goodman, M. M.: New radioiodinated methyl branched fatty acids for cardiac studies. *Eur. J. Nucl. Med.* **12**: s39-s44, 1986.
- 8) Kawamoto, M., Tamaki, N., Yonekura, Y. et al.: Myocardial uptake of I-123 branched fatty acid analogue as a marker of fatty acid metabolism: Comparison with kinetics of C-11 palmitate (abstract). *J. Nucl. Med.* **34**: 147, 1993.
- 9) 新井英和：運動負荷 201Tl-, 123I-BMIPP dual 心筋 SPECT の診断的可能性. ニュータウンカンファレンス報文集 **18**: 117-120, 1993.