

総 説

循環器領域におけるPET検査法 —エネルギー代謝イメージングの役割—

玉木 長良・多田村栄二・河本 雅秀・鳥塚 達郎・
間賀田泰寛・猪熊 哲朗・*米倉 義晴・小西 淳二

京都大学医学部 核医学科

*同 脳病態生理学講座

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN CARDIOVASCULAR DISEASE: ASSESSMENT OF MYOCARDIAL ENERGY METABOLISM

Nagara Tamaki, Eiji Tadamura, Masahide Kawamoto, Tatsuo Torizuka, Yasuhiro
Magata, Tetsuro Inokuma, *Yoshiharu Yonekura, Junji Konishi

Department of Nuclear Medicine and *Department of Brain Physiology,
Kyoto University Faculty of Medicine

ABSTRACT

Positron emission tomography (PET) permits biochemical imaging in vivo. In the cardiovascular medicine, PET has been used for assessing myocardial energy metabolism. Based on the concept of the shift from beta oxidation of fatty acid metabolism into glucose metabolism in ischemic myocardium, glucose metabolism has been used for identifying ischemic but viable myocardium using FDG as a glucose analog. This FDG-PET study enables differentiation of reversible ischemic myocardium from irreversible myocardial necrosis. Therefore, this technique is clinically valuable for irreversible myocardial necrosis. Therefore, this technique is clinically valuable for selecting patients who require revascularization therapy to improve ventricular function and to prevent future cardiac events. On the other hand, myocardial fatty acid metabolism and oxidative metabolism have been assessed with C-11 palmitate and C-11 acetate, respectively. Recent developments of radiopharmaceutical agents have produced a variety of I-123 labeled compounds for assessing energy metabolism in the myocardium. Among them, I-123 BMIPP is a suitable agent for probing myocardial fatty acid metabolism on the basis of accumulation of the tracer in the myocardium. Decreased uptake of BMIPP than thallium was occasionally observed in patients with ischemic heart disease and hypertrophic cardiomyopathy, and such discordant findings may reflect the shift of energy substrate from fatty acid into glucose. In conclusion, PET and SPECT permits energy metabolism in the myocardium. These new techniques may hold a promise for probing pathophysiology in vivo in patients with ischemic heart disease and various myocardial diseases.

Key words: Positron emission tomography, myocardium, ischemia

要 約

循環器領域におけるポジトロンCT (PET) 検査はその生化学的イメージングの利点を生かし、心筋のエネルギー代謝の計測を可能にした。虚血心筋では脂肪酸の β 酸化からブドウ糖代謝にスイッチされるため、FDGを用いた糖代謝の亢進の有無によって虚

血心筋を同定でき、臨床上極めて重要な心筋viabilityの判定に役立てられている。またC-11酢酸を用いた酸素代謝やC-11パルミチン酸を用いた脂肪酸代謝の計測も可能となり、主に研究面で利用されている。一方PETの発展に刺激されて、I-123標識脂肪酸代謝製剤も登場し、一般の核医学診療施設でも心筋のエ

エネルギー代謝の計測が可能となった。特にI-123BMIPPは心筋への集積程度より脂肪酸の代謝の計測が可能で、虚血心筋や肥大型心筋症では血流分布より集積低下を示すことがあり、これらの病態を把握する上で貴重な情報が入手できるようになった。

1. はじめに

循環器疾患を対象とした核医学（心臓核医学）検査は、近年次々と開発された新しい放射性医薬品と機器の進歩によって大きく様変わりを遂げようとしている。そのひきがねとなったのはポジトロンCT（PET）用いた生理的、生化学的イメージングの登場と考えられる。それに刺激されて、一般の核医学診療施設でも利用可能なシングルフォント（SPECT）製剤も登場した。表1に心臓核医学検査に用いられるPET,SPECT用製剤を掲げる。特にPETでは最適なトレーサを利用してさまざまな心筋のエネルギー代謝の計測が可能である。最近ではI-123標識脂肪酸代謝製剤も紹介され、SPECTでもある程度の心筋代謝の映像が可能となった。ここでは心筋局所のエネルギー代謝の計測を中心に最近の新しい核医学画像診断法を紹介したい。

表1 循環器領域で用いられる主なPET,SPECT用放射性医薬品

	PET	SPECT
心筋血流：	^{13}N -ammonia ^{82}Rb ^{15}O -water ^{62}Cu -PTSM	^{201}Tl -chloride $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin
血液プール：	^{15}O -CO	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RBC
糖代謝：	^{18}F -deoxyglucose(FDG) ?	
脂肪酸代謝：	^{11}C -palmitate	^{123}I -BMIPP ^{123}I -IPPA
酸素代謝：	^{11}C -acetate ^{15}O -oxygen	?
低酸素：	^{18}F -fluoromisonidazole ?	
アミノ酸代謝：	^{11}C -amino acids	?
交感神経機能：	^{11}C -hydroxyephedrine ^{18}F -metaraminol	^{123}I -MIBG
ムスカリン受容体：	^{11}C -methyl QNB	^{123}I -QNB
α 受容体：	^{11}C -prazosine	?
β 受容体：	^{11}C -CGP12177	^{123}I -pindolol

2. 心筋虚血とエネルギー代謝

健常心筋ではそのエネルギー源として最も効率の良い脂肪酸の β 酸化を利用する。ただ血漿中のブドウ糖やインスリンが上昇すると、脂肪酸の β 酸化は抑制され、代わりにブドウ糖を利用する解糖系にスイッチされる。一方虚血時には少ない酸素で効率の良い解糖系が主なエネルギー源となる。虚血が進むにつれて嫌氣的解糖系の割合が増加するが、そのような状態が長く続くと、もはや代謝のない心筋壊死の状態へと進行する。従って心筋のエネルギーの基質の利用を計測することによって、心筋細胞内の障害の程度を評価できる¹⁻³⁾。特に障害心筋の早期検出に役立つ可能性があるのが脂肪酸代謝の解析である、虚血心筋と梗塞心筋とを鑑別するためにはブドウ糖代謝の評価が重要と考えられる。

3. ブドウ糖代謝の検討

ブドウ糖代謝の解析に用いるのがF-18 fluorodeoxyglucose (FDG) である。この製剤はブドウ糖の類似物質で、ブドウ糖と同様に心筋細胞に取り込まれリン酸化を受けるが、その後は代謝されず、組織中に長時間留まる。従ってFDG投与後の心筋内の摂取率をPETで計測することにより、心筋のブドウ糖代謝率を算出できる。通常はN-13アンモニア(NH₃)による心筋血流分布像とFDGによるブドウ糖代謝像を対比し、血流の低下した領域でFDGの集積の亢進している部位を虚血心筋、FDGの集積も低下している部位を梗塞心筋と判定している^{4,6)}。

図1に下壁梗塞例のNH₃心筋血流分布像とFDGを用いた糖代謝像を示す。安静時に側壁に中等度の血流



図1：下壁心筋梗塞例のN-13アンモニア安静時（左）および運動負荷時（右）血流分布像とFDG糖代謝像（下）。

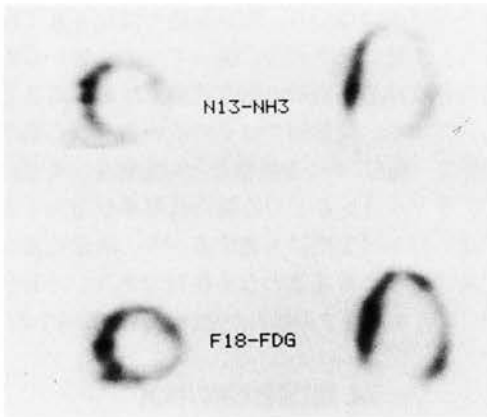


図2：下壁梗塞例のN-13アンモニア血流像（上）とFDG糖代謝像（下）の短軸（左）及び水平長軸（右）断層像。下壁から側壁にかけての血流と代謝のミスマッチが明瞭に描出されている。

低下があり、運動負荷時に同部の血流低下があり、運動負荷時に同部の血流低下が著明になる。同部の糖代謝は著明に亢進しており、虚血心筋の存在することが示される。またこのような体軸断層像では心筋内トレーサの三次元分布を表現するのは限界があるため、SPECTと同様の手法を用いて心筋の軸に沿った短軸・長軸断層像を再構成する方法が普及してきた（図2）。

それではこのようなPET上の虚血心筋は果して回復可能な虚血心筋を正確に反映しているのかを詳細に検討する必要がある。図3は下壁梗塞例の冠動脈バイパス術前後の血流分布像と糖代謝像である。術前には血流の低下した領域に糖代謝の亢進があり、虚血心筋の存在が示唆される。術後には血流の部分的

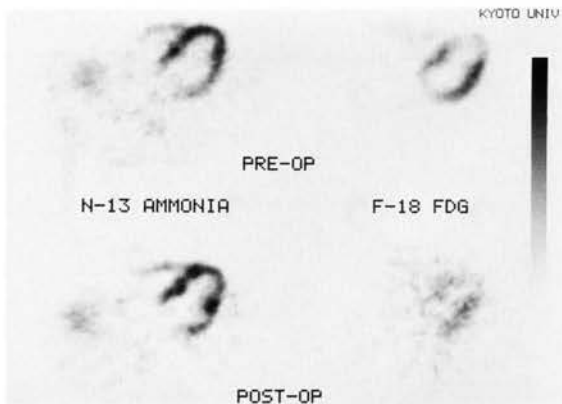


図3：下壁心筋梗塞例の冠動脈バイパス術前後のN-13アンモニア血流像（左）とFDG糖代謝像（右）。
(文献5より改変引用)

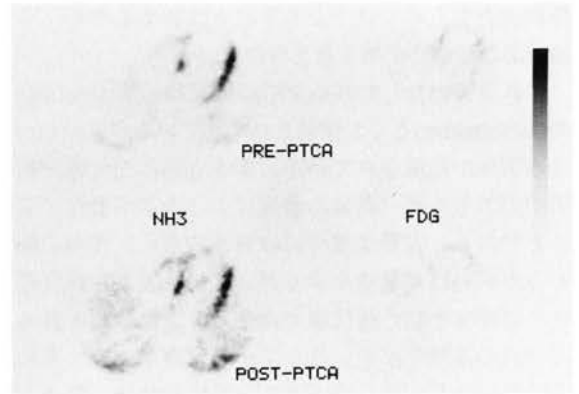


図4：前壁心筋梗塞例のPTCA前後のN-13アンモニア血流像（左）とFDG糖代謝像（右）。

改善がみられ、糖代謝も低下しており、局所心機能の改善もみられた。一方図4は前壁梗塞例のPTCA前後の血流像と糖代謝像を示す。術前前壁に大きな灌流低下があり、糖代謝の亢進はほとんどみられなかった。術後のPETでは灌流の改善は認められなかった。

表2は術前PET検査の施行できた35例のPETの所見と、血行再建術後の壁運動の改善との関係を示したものである。PETによる血流・糖代謝の評価により、血行再建術にて機能の回復する可逆的虚血心筋を高い精度で予測することができる^{4,6)}。しかし再建術後血流は改善しても代謝異常の持続することはしばしばあり、心機能の回復の遅延するstunned myocardiumを代謝の上から示すものとして興味深い^{5,6)}。いずれにせよ、血流と糖代謝のミスマッチを示す虚血心筋は可逆的虚血心筋として積極的治療により機能回復させることが期待できる。またこのような虚血を伴う心筋梗塞例では、その後内科的経過観察中に突然死、再梗塞、不安定狭心症などの合併症を伴う頻度が高い⁷⁾。従ってこのような症例では、

表2 壁運動低下領域のFDG-PET所見と血行再建術後の心機能の改善との関係

術前 FDG-PET所見	血行再建術後壁運動 改善		合計
	改善	非改善	
FDG集積 (+)	3 3 (72%)	6 (10%)	3 9
FDG集積 (-)	1 3 (18%)	5 2 (90%)	6 5
計	4 6	5 8	1 0 4

機能改善のためだけでなく予後を改善するためにも積極的な治療が必要と考えられる。

これまで紹介したFDG-PETの所見は心筋のviabilityのGold standardとして使用されてきているが、いくつかの限界が指摘されている。まず心筋の糖代謝が血液中のエネルギー基質の濃度により大きく変化することである。安静空腹時には前述のように虚血心筋のみが高いFDG集積を示すが、食後やブドウ糖負荷時には健常心筋の糖代謝が高まり、虚血心筋と共に高いFDG集積を示す。従ってその判定が大きく変わることには注意する必要がある。特に耐糖能の低下した糖尿病患者の場合大きな問題である。糖尿病患者においては、FDGの投与はインスリンとブドウ糖を点滴静注して血糖値をコントロールするインクランプ法が用いられるようになった⁸⁾。インスリンクランプや糖負荷時のFDG検査では、健常心筋にもFDGの集積がみられるため、全体に画質が高いものの、虚血心筋のコントラストが低下する。従ってNH₃などの血流検査を必ず併用して虚血の判定を行なう必要がある⁹⁾。

FDG検査では心筋糖代謝を評価できるが、それが酸素を用いる好氣的糖代謝か酸素を利用しない嫌氣的糖代謝かの区別はできない。特に嫌氣的糖代謝が主体の領域では障害程度が著しく、血行再建術後の回復はあまり期待できない可能性がある。そこで酸素代謝の解析が重要な鍵を持つ可能性がある。

3. 酸素代謝の検討

近年C-11標識酢酸を用いた心筋酸素代謝の解析が進められるようになった¹⁰⁾。このトレーサは心筋血流の流によって組織に運ばれ、アセチルCoAとしてミト

コンドリア内にはいり、TCA回路で酸化されて炭酸ガスとして洗い出される。従ってその心筋からの洗い出し速度は心筋局所の酸素代謝を反映することが知られている。健常例ではその洗い出しは心筋局所で均等で(図5)かつ血糖値などの影響を全く受けないが、ドブタミンなどで心臓の仕事量が増大するとその洗い出しは著明に亢進する^{11,12)}。酸素代謝は心筋代謝のもっとも基本となる情報であり、今後PET検査によるさまざまな検討が期待される領域である。

4. 脂肪酸代謝の検討

一方脂肪酸代謝は虚血などの障害時に容易に低下することが示唆され、障害部の早期検出に役立てられる可能性がある。心筋の脂肪酸代謝の目的に最も一般的に利用されているのがC-11標識パルミチン酸を用いたPET検査である。本剤は投与された後、心筋に高い集積性を示し、その大部分はカルニチン酸シャトルを介してミトコンドリア内に取り込まれ、 β 酸化を受けて炭酸ガスとして洗い出される。従って投与後の心筋からの早期の洗い出し速度より脂肪酸の β 酸化の程度を解析できるとされる¹³⁾。

健常例では均一な洗い出しを示し、同部の脂肪酸代謝は均一であることが示唆される。虚血性心疾患では種々のパターンを示すが、ドブタミンなどの負荷によって洗い出しの増加を計測することによって脂肪酸代謝の予備能を評価することが可能である^{14,15)}。また種々の心筋症においても脂肪酸代謝の異常を呈することが多い¹⁶⁾。図6に肥大型心筋症のC-11パルミチン酸投与後の動態像を示す。投与早期より肥厚を伴う心尖部の集積が低下し、同部の洗い出しが遅延し、脂肪酸代謝の低下が示唆される。

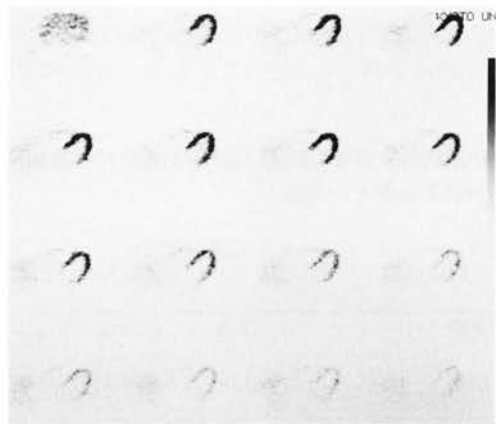


図5：健常例のC-11酢酸投与後の1分毎の動態画像。

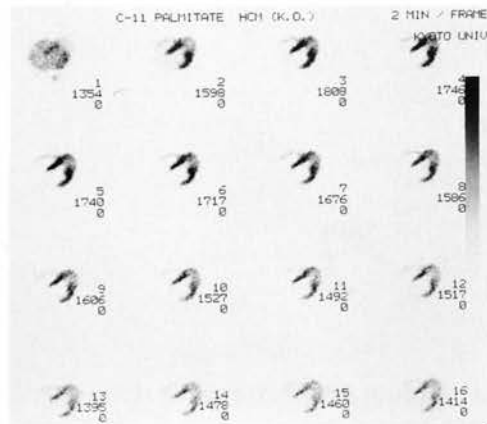


図6：肥大型心筋症のC-11パルミチン酸投与後の2分毎の動態画像。

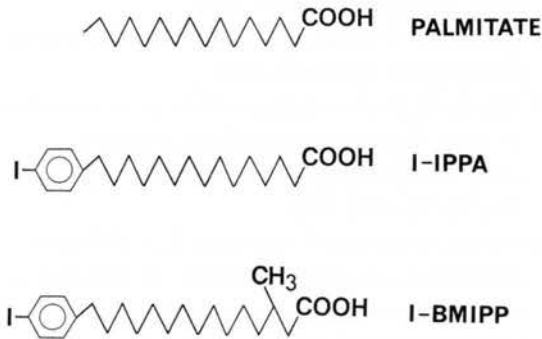


図7：C-11パルミチン酸およびI-123標識脂肪酸化合物の構造。

C-11パルミチン酸を用いた脂肪酸代謝の計測には幾つかの問題点が指摘されている。まず脂肪酸代謝の抑制された状態では、一端心筋に集積されたトレーサが逆拡散されるため、あたかもその洗い出しが亢進してみえる場合がある。また本剤は心筋内でβ酸化を受けるだけでなく、一部脂質プールに入ること、また代謝された炭酸ガスの一部がアミノ酸プールに入るなどその代謝経路が複雑であり、従って本剤の体内挙動をモデル化するのは困難である。この理由で適切な定量的解析がなされていないのが実情である。

5. SPECTによる脂肪酸代謝解析

一方表1に示したように、心筋の脂肪酸代謝については近年各種I-123標識脂肪酸製剤が開発され、SPECTを用いて心筋内のエネルギー代謝の解析が可能となった¹⁷⁾。図7にPET用の脂肪酸代謝製剤のC-11

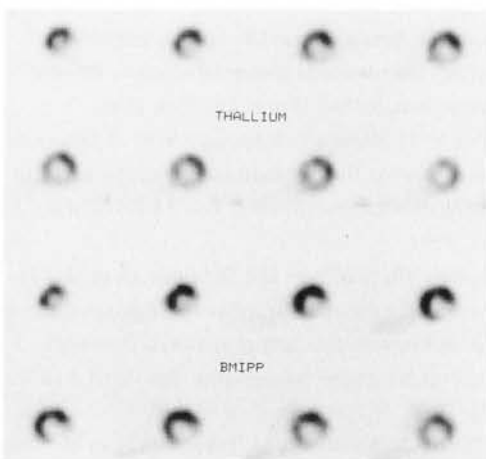


図8：下壁梗塞例のタリウム(上)とBMIPP(下)の短軸断層像。(文献19より改変引用)

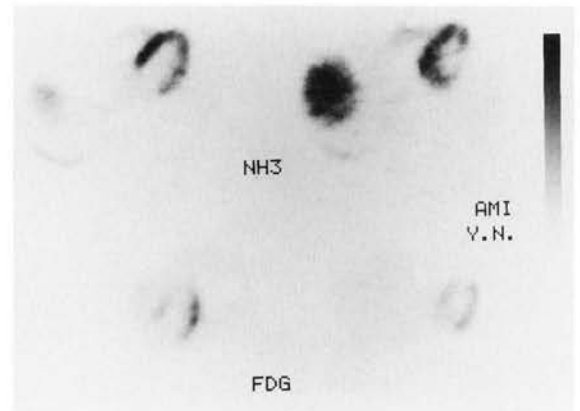


図9：同例のN-13アンモニア血流分布像(上)とFDG糖代謝像(下)。

パルミチン酸と代表的I-123標識脂肪酸製の化学式を示す。I-123-iodophenyl-pentadecanoic acid (IPPA)は直鎖の脂肪酸で、C-11パルミチン酸と同様に心筋に摂取された後β酸化を受けて洗い出される。

一方I-123-β-methyl-iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP)は側鎖の脂肪酸で、心筋に摂取された後代謝の途中でトラップされ、長時間心筋内に留まるため、心筋への集積の程度より心筋の脂肪酸代謝を解析できるとされる製剤である。その分布は血流分布の影響を強く受けるが、虚血心筋では血流よりもBMIPPの集積低下する場合がある¹⁸⁾。

図8に下壁梗塞例のBMIPPとタリウム像を示す。下壁に灌流低下がみられるが、BMIPPの集積低下は下壁だけでなく、後側壁にまで及んでいる。図9に同症例のNH3とFDGの分布像を示す。血流は側壁で低下しており、側壁でFDGの集積増加が認められ、糖代謝の亢進した虚血心筋の存在が示唆された。この例ではBMIPPと血流の解離を示す所は、脂肪酸代謝から糖代謝にスイッチされた虚血心筋領域と考えられた。

このようにBMIPPとタリウムのイメージングを併用することによって、虚血心筋を血流と代謝のミスマッチ領域として描出でき、FDGとほぼ同等の情報が得られることが示唆される。また肥大型心筋症でも高頻度に脂肪酸代謝異常が認められる。図10は図6で示したのと同じ肥大型心筋症のタリウムとBMIPPの長軸断層像である。心尖部のタリウム分布に比べてBMIPPの集積は低下しており、特にその後期像でその所見が顕著である。C-11パルミチン酸と同様に脂肪酸代謝異常を示唆する所見として興味深

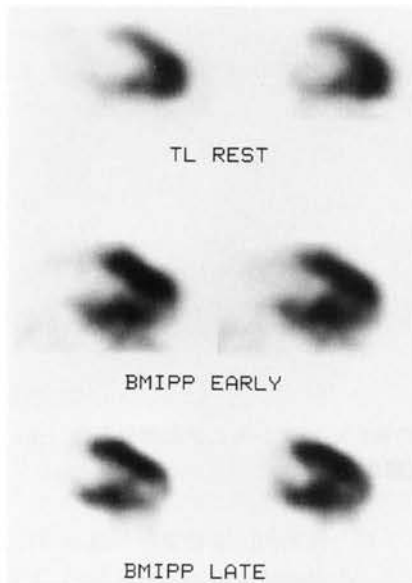


図10：図6と同じ肥大型心筋症のタリウム（上）とBMIPPの早期（中）および3時間後（下）の垂直長軸断層像。

い。本法は高価なPET検査に代わり得る検査法として有望と考えられる¹⁹⁾。

6. おわりに

循環器領域のPET研究はこの4-5年で臨床応用が始められたばかりであり、次々と新しい心筋の生化学的イメージングの開発が進められている。特に血流検査とFDGによる糖代謝検査が虚血心筋を正確に同定でき、従って心筋のviabilityを最も正確に判定できる手法としての臨床的な有用性が確立されている。現在はごく限られた施設で利用されているに過ぎないが、近い将来この手法が臨床上の不可欠な検査の一つとして位置づけられることを期待したい。

一方ではPET検査に代わる手法として、I-123標識化合物による脂肪酸代謝イメージングが報告されている。このような手法は一般核医学診療の場で利用が可能のため、このような方法が今後広く用いられ、PET検査と同様の正確な心筋viabilityの判定や虚血心や心筋症の病態評価に利用されて行くことを期待したい。

参考文献

1) 鳥塚莞爾、玉木長良、米倉義晴、他：PETによる心筋血流と心筋代謝。呼吸と循環38: 309-320, 1990
2) 小西淳二、玉木長良：PETによる心筋血流・代謝の

計測。病態生理10: 950-956, 1991
3) 玉木長良、多田村栄二、河本雅秀、他：PETの利用。臨床放射線38: 1673-1681, 1993
4) Tillisch JH, Brunken R, Marshall RC, et al: Prediction of cardiac wall motion abnormalities predicted by using positron tomography. N Engl J Med 314: 884-888, 1986
5) Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, et al: Positron emission tomography using fluorine-18 deoxyglucose in evaluation of coronary bypass grafting. Am J Cardiol 64: 860-865, 1989
6) Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, et al: Relation of change in wall motion and glucose metabolism after coronary artery bypass grafting: assessment with positron emission tomography. Jpn Circ J 55: 923-929, 1991
7) Tamaki N, Kawamoto M, Takahashi, et al: Prognostic value of increase in fluorine-18 deoxyglucose uptake in patients with myocardial infarction: comparison with stress thallium imaging. J Am Coll Cardiol 22: 1621-1627, 1993
8) Knuuti MJ, Nuutila P, Ruotsalainen UH, et al: Euglycemic hyper-insulinemic clamp and oral glucose load in stimulating myocardial glucose utilization during positron emission tomography. J Nucl Med 33: 1255-1262, 1992
9) Tamaki N, Yonekura Y, Konishi J: Myocardial FDG PET studies with the fasting, oral glucose-loading or insulin clamp methods (Editorials). J Nucl Med 33: 1263-1268, 1992
10) Brown M, Marshall DR, Sobel BE, et al: Delineation of myocardial utilization with carbon-11-labeled acetate. Circulation 76: 687-696, 1987
11) Tamaki N, Magata Y, Talahashi N, et al: Myocardial oxidative metabolism in the normal subjects at fasting, glucose loading and dobutamine infusion states. Annals Nucl Med 6: 221-228, 1992
12) Tamaki N, Magata Y, Takahashi N, et al: Oxidative metabolism in the myocardium in normal subjects during dobutamine infusion. Eur J Nucl Med 20: 231-237, 1993
13) Schon HR, Schelbert HR, Robinson G, et al: C-11 labeled palmitic acid for the noninvasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with positron computed tomography. Am Heart J 103: 532-561, 1982
14) Tamaki N, Kawamoto M, Takahashi N, et al: Metabolic reserve in normal myocardium assessed by positron emission tomography with C-11

- palmitate. *Annals Nucl Med* 5: 53-58, 1991
- 15) Tamaki N, Kawamoto M, Takahashi N, et al:
Assessment of myocardial fatty acid metabolism with
positron emission tomography at rest and during
dobutamine infusion in patients with coronary artery
disease. *Am Heart J* 125: 702-710, 1993
- 16) 玉木長良、河本雅秀、米倉義晴、他：¹¹C-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
床49: 148-154, 1991
- 17) Knapp FF Jr, Ambrose KR, Goodman MM: New
radioiodinated methyl-branched fatty acid for
cardiac studies. *Eur J Nucl Med* 12: S39-S44, 1986
- 18) Tamaki N, Kawamoto M, Yonekura Y, et al: 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. *J Nucl Med* 33: 659-
667, 1992
- 19) Tamaki N, Kawamoto M, Yonekura Y, et al:
Assessment of fatty acid metabolism using I-123
branched fatty acid: comparison with positron
emission tomography. *Annals Nucl Med* 7: SII-41-
SII-47, 1993

ダウンロードされた論文は私的利用のみが許諾されています。公衆への再配布については下記をご覧ください。

複写をご希望の方へ

断層映像研究会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター(社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体)と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません(社外頒布目的の複写については、許諾が必要です)。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3F FAX : 03-3475-5619 E-mail : info@jaacc.jp

複写以外の許諾(著作物の引用、転載、翻訳等)に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接、断層映像研究会へお問い合わせください

Reprographic Reproduction outside Japan

One of the following procedures is required to copy this work.

1. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has concluded a bilateral agreement with an RRO (Reproduction Rights Organisation), please apply for the license to the RRO.

Please visit the following URL for the countries and regions in which JAACC has concluded bilateral agreements.

<http://www.jaacc.org/>

2. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has no bilateral agreement, please apply for the license to JAACC.

For the license for citation, reprint, and/or translation, etc., please contact the right holder directly.

JAACC (Japan Academic Association for Copyright Clearance) is an official member RRO of the IFRRO (International Federation of Reproduction Rights Organisations).

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

E-mail info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619