

【ONSA賞授賞論文】

『SPECTを用いた心筋代謝イメージングの開発』

大阪大学 医学部 トレーサー情報解析 西村 恒彦

1. はじめに

高齢化社会、食生活の変化にともない心筋梗塞や狭心症などの虚血性心疾患や高血圧に伴う肥大型心臓病など心疾患が増加しています。これらの診断、治療効果の判定には心電図、心エコー図、心カテテル検査などと併せ、SPECT(single photon emission computed tomography)やPET(positron emission tomography)が用いられています。この中でとりわけ放射線利用技術を駆使したPETは心筋代謝イメージングが行なえるものとして優れた特性を有しています。この心筋代謝イメージングがなぜ必要かという、臓器、組織における形態・機能変化の出現前に既に代謝異常が生じているからであります。例えば、心疾患において冠動脈狭窄、心肥大などの形態変化の前に心機能低下、冠血流低下が、その前に心筋代謝異常すなわち、糖・脂肪酸代謝変化が出現することになります。

PETと ^{18}F -FDG(デオキシグルコース)を用いた心筋代謝イメージングが心筋代謝イメージングの基本として用いられていますが、PET検査はサイクロトロンや自動合成装置などを必要とし、我が国で20施設においてのみ研究的に用いられているに過ぎません。そこで、我々は脂肪酸代謝の方に着目し、ヨード標識によるSPECTイメージングが開発できないものかと考えたわけです。もし、これが可能となれば、SPECT装置を有している施設(市中病院などで約1000施設)において、心筋代謝イメージングが日常診療で行なえることになるわけです。

2. ^{123}I -BMIPP(β -methyleiodophenyl pentadecanoic acid)の心筋内動態の解析

心筋脂肪酸代謝をSPECTで画像化するトレーサとして直鎖脂肪酸(^{123}I -IPPA)と側鎖脂肪酸(^{123}I -BMIPP)の2つがあります。 ^{123}I -BMIPPが心筋からのwashoutが速く、SPECT撮像には不向きなため、我々はカルボキシル基の β 位にメチル基を導入した ^{123}I -BMIPPに注目しました。このトレーサは心筋に取り込まれても β 酸化が緩やかであり、心筋内に長時間停滞するため、心筋SPECTに適していると考えられます。しかし、BMIPPの心筋内代謝動態を明らかにした報告はなく、我々はラット摘出灌流心を用いて計測するシステムを開発、HPLCとTLCを用いて代謝産物の分析を行ないました。この結果、 ^{123}I -BMIPPは α 酸化を受け、つづいて β 酸化を6回繰り返し最終産物としてPIPA(パラオードフェニール酢酸)が生成される系が存在することを確認しました。また、in vivoの系を用いて放射能活性の60%以上は細胞質分画に存在し、かつ、90%以上が中性脂肪(TG)として存在することを確認しました。したがって、 ^{123}I -BMIPPは天然の脂肪酸と同様に拡散により心筋細胞内に取り込まれ、主として細胞質のTGプールに存在することが、一部でミトコンドリアで代謝されることが明らかになりました。

また、エネルギー基質を変化させたり、血流低下や酸素欠乏の状態下でBMIPPの心筋内代謝が変動することも明らかになりました。このように ^{123}I -BMIPPの心筋内代謝経路の確定から心筋代謝イメージングとしての本トレーサの役割を明確にすることができました。

3. 疾患動物モデルを用いた基礎的検討

次にまず、第一に肥大型心において形態、機能異

常の出現前に代謝の変化を捉えられるかどうか自然発症高血圧ラット(SHR)を用いた ^{201}Tl (血流) ^{123}I -BMIPP(側鎖脂肪酸)による2核種オートラジオグラフィにより検討しました。SHR25週令では両者のオートラジオグラムにて心筋摂取に差異を認めませんが、SHR40週令では ^{123}I -BMIPPに明確な摂取低下を認め、病変部位を早期に検出できることが示されました。第二にラットを用いて心筋梗塞閉塞および再開通モデルを作成、 ^{201}Tl 、 ^{123}I -BMIPPによる摘出心のオートラジオグラムにて閉塞群に比し再開通群では ^{201}Tl に比し ^{123}I -BMIPP 摂取低下が明確であり、metabolically impaired but viable myocardium(血流代謝のミスマッチ)が存在することが明らかになりました。このように疾患動物モデルを用いた基礎的検討からトレーサによる代謝の画像化が血流の画像化とは異なり、疾患の早期診断に役立つことが示されました。

4. 肥大型心および虚血性心疾患における臨床応用

実際に肥大型心、とりわけ肥大型心筋症において ^{123}I -BMIPP、 ^{201}Tl を用いた心筋SPECTを施行、 ^{201}Tl が正常分布であっても ^{123}I -BMIPPでは80%以上の症例で摂取低下が存在することが示されました。また、種々の肥大型心筋症において、 ^{123}I -BMIPP 欠損像の程度が本症の重症度により異なることも明確になりました。

さらに、 ^{123}I -BMIPP の欠損像の大きさと個々の肥大型心筋症例において予後(死亡)との関連をみますと、欠損像が大きいほど予後不良なことがKaplan-Meier 生存率曲線(3年間の経過観察)から明らかになりました。

また、急性心筋梗塞において、冠動脈血管拡張術や冠動脈血栓溶解療法を施行、再灌流療法が成功した群では亜急性期における ^{123}I -BMIPP/ ^{201}Tl 欠損像の解離が存在し、これが慢性期になるにしたがい縮小、それとともに心機能が改善することが、一方、再灌流療法が不成功あるいは未施

行群では亜急性期における ^{123}I -BMIPP/ ^{201}Tl 欠損像の解離がほとんどなく、慢性期においても改善しないことが示されました。このように心筋代謝イメージングによる治療効果の判定が精度高く行なえるようになりました。また、不安定狭心症や冠れん縮性狭心症などの急性胸痛症候群において80%以上に ^{123}I -BMIPP 欠損像が出現し、責任冠動脈の同定に有用なことが、そして冠動脈拡張術の適応など治療戦略の上で役立つことが示されました。一方、労作性狭心症では50%以上の症例に ^{123}I -BMIPP 欠損像が出現、重篤な虚血発作の頻度と関連することが示されました。このように臨床的検討においても本トレーサがSPECTを用いた心筋代謝イメージングとして有用なことが明確になりました。

5. おわりに

最後に本研究で明らかにしたことをまとめてみます。

第一に、 ^{123}I -BMIPP とSPECTを用いた心筋代謝イメージングのトレーサとして注目し、ラット灌流心、インビボの系において、その心筋代謝経路を解明しました。

第二に、心筋梗塞モデル、自然発症高血圧ラットを用いた心筋代謝異常の基礎的検討から、血流イメージングとの差異を明確にしました。

第三に、虚血性心疾患および肥大型心における臨床応用にてその有用性を実証しました。

現在、本トレーサは既に我が国で10万人近くの心臓病の患者さんに使用され、診療に大変役立っています。本研究は放射線利用技術を核医学の分野に応用したものであり、SPECTを用いた新しい心筋代謝イメージングの手法を確立した点において有意義なものと考えています。

最後に、本賞をお与え戴きました大阪ニュークリアサイエンス協会の関係者の皆様方に感謝いたします。