

心臓血流と代謝の評価

北海道大学大学院医学研究科・病態情報学講座・核医学分野

玉木 長良

【はじめに】

この数年のMRI, CTなどの画像診断の進歩が目覚しく、核医学検査を凌駕するような印象を受ける。ここで今一度核医学検査の特徴を挙げてみたい。まず利用する放射性薬剤の量が微量であるため、生理的機能を安全に画像化できる。また種々の薬剤を利用することでさまざまな機能を得ることができる。特に臓器血流の評価に優れており、負荷検査にも血流評価もできるため、虚血疾患の診断や重症度判定には不可欠な検査である。また客観的評価、定量的評価に優れているため、診断精度を高めることができるだけでなく、治療効果判定をより正確に判定できる可能性がある。

循環器核医学の領域で注目されているのが、心機能や心筋血流の定量的解析と、心筋代謝を含めた分子機能の画像化であろう^{1),2)}。ここでは心筋血流と代謝イメージングの役割を中心に解説する。

【心筋血流の定量的評価】

核医学検査の利点のひとつに運動負荷時の心筋血流分布を画像化できる点がある。従って虚血病変の診断に極めて有用である。また疾患の重症度や予後推定、さらには治療方針決定や効果判定などにも有効である。しかし、一般に用いられているSPECTは吸収や散乱の補正が不十分であり、より定量性の高いPET検査への期待も大きい。

PETで利用される¹⁵N-NH₃を用いた心筋血流イメージングは鮮明な血流分布像が得られるだけでなく、吸収補正や散乱補正もできるため、より精細な心筋血流分布像が得られる利点がある。また¹⁵O-H₂Oはその挙動は最も生理的であるため、心筋血流量の定量化に優れている。ただその定量化のためには心内腔の放射能を補正するため、¹⁵O-COの心プール画像も得て、それを減算することが必要である(図1)。

虚血性心疾患の診断には画質の鮮明なPETは診断精度が優れている³⁾。PET血流検査法のもうひとつの利点は優れた定量性を活かして心筋局所の血流量を単位あたり(心筋)の血流量をml/min/100gの単位で非侵襲的に計測できる点である。特に安静時とジブリダモールやATPなどの薬剤負荷で負荷時の最大心筋血流量との比から心筋血流予備能を計測する。また安静時心筋血流量に対して、寒冷刺激時の心筋血流量の変化も算出する。これは寒冷刺激により内因性的カテコラミンが放出され、その反応によりどの程度冠動脈が反応するかを測定する方法で、この指標は血管内皮機能を反映するものとして利用されている。

これらの検査には¹⁵N-NH₃を用いた2または3コンパートメントモデルがよく利用されている。当施設では¹⁵O-H₂Oを用いたシングルコンパートメントモデルを用いて心筋血流量の絶対値を測定している。我々の方法の利点は、¹⁵O-H₂Oの物理的半減期が2分と短いために、短時間に繰り返し検査が容易な点である。実際には安静時、ATP負荷時、安静時の確認後、寒冷刺激時の合計4回の心筋血流検査を90分間で終了させている。

虚血性心疾患でSPECT所見と対比したところ、冠動脈狭窄がありSPECTで血流低下する領域は最も血流予備能が低下した。しかし、SPECTで血流低下しない領域や冠動脈の狭窄のない領域でも健常者に比べて血流予備能は有意に低下していた⁴⁾

(図2)。このような疾患では動脈硬化が進んでおり、PETで計測される血流予備能は異常を鋭敏に検出することができると考えられた。

このように冠動脈リスクを有する症例ではさまざまな程度の心筋血流予備能の低下を生じていることが確認できた。従ってPETを用いた心筋血流量の評価は単に虚血性心疾患の診断や重症度評価に限らず、糖尿病、高脂血症、喫煙、肥満などの冠動脈リスクを有する症例での検討が重要と考えられる。糖尿病や高脂血症など微小循環障害を有する例での心筋血流予備能の低下については既にいくつかの報告がある⁵⁾。

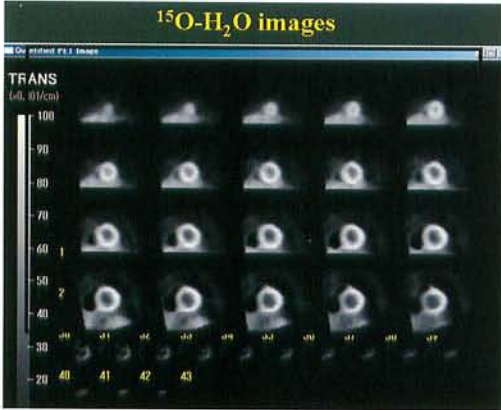
また喫煙についても詳細な検討がされており、喫煙者では心筋血流予備能や血管内皮機能が低下することがPETを用いて示されている。さらにはこのような異常はNOの低下がその一因と考えられており、NOを増加させるビタミンCの投与が心筋血流を改善させるとも報告されている⁶⁾。我々は20-30代の若年層の喫煙者に注目し、PETを用いて検討したところ、心筋血流予備能の低下はみられないものの、寒冷刺激に対する血管内皮機能の低下が認められた(図3)。さらにはこの異常は喫煙の量とも関連があることが示され、喫煙例は若年でも異常を呈することが示唆された⁷⁾。おそらく喫煙歴が長くなるにつれて血管内皮の障害に加えて血管平滑筋の障害が加わり、心筋血流予備能の低下が顕著になるものと予想される。

心筋血管内皮障害のもうひとつの典型例と考えられるのが、川崎病の既往のある症例である。小児期に川崎病に罹患し、10年間以上長期間に経過観察されている症例にPETで心筋血流量を測定した。その結果、冠動脈瘤や狭窄を有する領域はもちろん、明らかな冠動脈病変を有しない領域でも寒冷刺激に対する血流の反応性に異常を生じており、血管内皮機能の障害が示唆された^{8),9)}。おそらく川崎病に伴う血管炎が全体に生じたため、このような血管内皮機能の障害を長期間呈しているものと考えられる。その臨床的意義については今後長期間の予後調査が必要と考えられる。

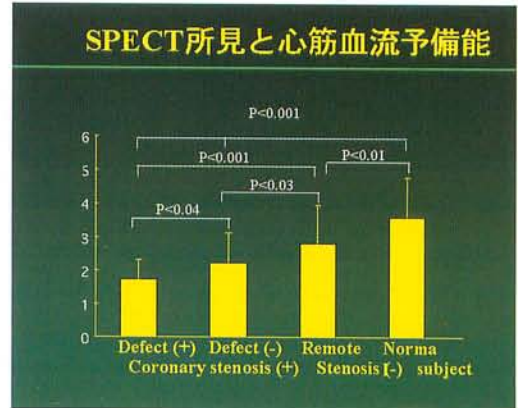
【エネルギー代謝イメージング】

心筋のエネルギー代謝の研究は古く、臨床では冠動静脈の採血により解析が進められてきた。心筋エネルギー代謝の解析をインビボで可能にしたのがポジトロン断層撮影法(PET)である。心筋では血液中の遊離脂肪酸とブドウ糖を主なエネルギー源とするが、各々の代謝を¹¹C-パルミチン酸と¹⁸F-FDGの心筋内挙動より解析することが可能である。臨床では虚血性心疾患で¹⁸F-FDGの集積の維持される虚血心筋と¹⁸F-FDGの集積低下する梗塞心筋とを鑑別することができるが、心筋バイアリティ判定のゴールドスタンダードと考えられている^{10),11)}(図5)。

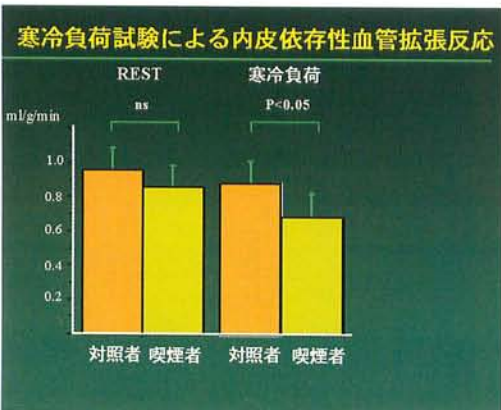
心筋バイアリティ判定で重要なのは、機能回復するか否かだけでなく、虚血の有無が治療方針と共に、症例の予後に大きく関与することが示されている¹²⁾。これによると核医学検査で虚血が証明された症例では保存的治療で経過観察すると、その後の死亡率が高いのに対して、早期の血行再建術を行うことで、死亡率を著明に低下させることができる。逆に虚血のない症例では血行再建術の有無によってあまり死亡率に差がない¹³⁾(図6)。



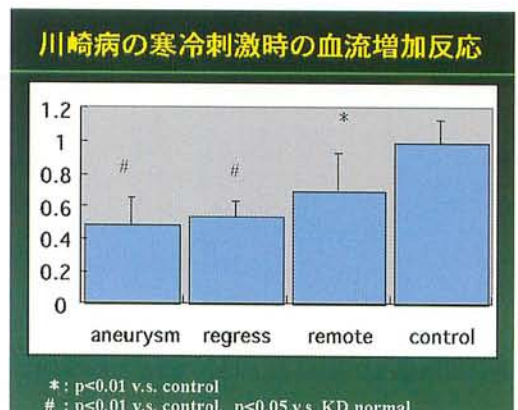
▲図1 $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ と $^{15}\text{O}\text{-CO}$ の画像の演算から得られた健常人の心筋血流像



▲図2 左から冠動脈狭窄があり、SPECTで血流低下を示す領域、狭窄があり、SPECTで血流低下のない領域、冠動脈狭窄のない領域、および健常人の4群の血流予備能 (文献4より)



▲図3 若年非喫煙群と喫煙群の安静時心筋血流量と寒冷刺激時の血流量 (rate pressure productで補正後) (文献7より)



▲図4 川崎病の動脈瘤残存群、退縮群、冠動脈異常のない群、および健常人コントロール群の4群の寒冷刺激時の血流増加反応 (文献8より)

最近心筋バイアビリティの判定について、機能回復の有無だけでなく、回復の時期についても論じられるようになってきている。これによると¹⁸F-FDGが集積する虚血心筋でも、ドプタミン反応性の保たれた領域と反応性のない領域に分けることができる。前者は血行再建術で早期に機能回復するのにに対し、後者は1年程度かけてゆっくり機能回復する。すなわち血流が低下して、可逆的機能低下した虚血心筋 (hibernating myocardium) を機能的虚血心筋 (Functional hibernation) と形態的虚血心筋 (Structural hibernation) に分けようとする考え方である¹³⁾ (図7)。このように心筋バイアビリティの考え方は少しずつ変化しているように思われる。血行再建術後3ヶ月程度での機能回復をゴールドスタンダードとすると、核医学的手法は過大評価する可能性があり、ドプタミン反応性の方が優れているようである。しかし1年後に機能回復する領域も虚血心筋と取り扱おうと、ドプタミンの反応性を指標とすると過小評価しており、核医学的判定が優れていることになりそうである。いずれにせよ虚血心筋の病態はさまざまな段階があり、どの判定を利用するかで評価法の成績は異なってくることに注意すべきである。

もう一つ代謝イメージングで期待されるのが、本邦で臨床経験の豊富な¹²³I標識脂肪酸製剤¹²³I-BMIPPである。この臨床的検討では虚血性心疾患や心筋症などで²⁰¹Tlの血流分布よりも低下する解離所見を高頻度に認めている¹⁴⁾。これは心筋障害の際に脂肪酸代謝はその早期から障害を受けるためと考えられ、この点で障害心筋を早期に検出できる可能性がある。

特に急性心筋梗塞例で¹²³I-BMIPPと血流の解離を示す領域は、その後機能回復することも示されており、可逆的虚血心筋を反映していると考えられる¹⁵⁾。これは虚血再灌流後の心筋では血流が改善しても代謝異常が遷延する現象を応用したものである。従って¹²³I-BMIPPの集積低下は梗塞例ではリスク領域を同定でき、また虚血後の症例では虚血の既往をとらえる (ischemic memory imaging) 可能性を示している¹⁶⁾。

同様の原理で心筋梗塞の既往がなくても、高度の虚血安静時に¹²³I-BMIPPの集積低下が見られることも示されている。従って安静時検査で高度虚血領域を代謝異常として捉えることが可能である。著者らは胸痛で来院され急性心筋梗塞を除外できた症例に安静時心筋血流イメージングと¹²³I-BMIPPイメージングの両者を行ったところ、虚血性心疾患を有する症例の約70%を¹²³I-BMIPPの集積異常として捉えることができた¹⁶⁾。この成績は負荷心筋血流イメージングほど高い成績ではなかったが、安静時血流イメージングよりは優れた成績であった (図8)。¹²³I-BMIPP検査は安静時で虚血領域を代謝の異常領域として同定でき、特に負荷のかけにくい急性冠症候群や高齢者などへの応用に期待がかかる。

【おわりに】

最近診断技術が進歩する中、血流評価については他の画像診断法でも解析が可能となっている。しかし核医学検査は多数例での経験から予後に関する豊富なエビデンスがある。さらには適切な放射性薬剤を利用することで、代謝や分子情報など血流や機能を越えた新しい情報を画像化することができる。これらの画像情報が心疾患の診断だけでなく、これから重要性を増すと考えられる、重症度、治療方針の決定、治療効果などに正確かつ適切な情報を提供するものと期待したい。

最後にこのような講演の機会を与えていただいた北陸循環核医学研究会の世話人の諸先生方に深謝して結びの言葉としたい。

【文献】

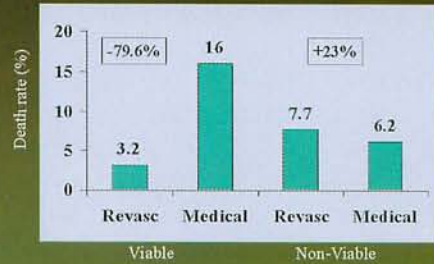
- 1) 玉木長良, 編: 心臓核医学の基礎と臨床. (改訂版) メジカルセンス 2003, 東京
- 2) Taillefer R, Tamaki N. New radiotracers in cardiac imaging. Appleton & Lange, 1999, Stamford, Conn, USA
- 3) Patterson RE, Eisner RL, Horowitz SF: Comparison of modalities to diagnose coronary artery disease. *Semin Nucl Med* 24: 286-310, 1994
- 4) Yoshinaga K, Katoh C, Noriyasu K, et al: Reduction of coronary flow reserve in areas with and without ischemic on stress perfusion imaging in patients with coronary artery disease: a study using oxygen 15-labeled water PET. *J Nucl Cardiol* 10: 275-283, 2003
- 5) Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S, et al: Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. *Circulation* 94: 3232-3238, 1996
- 6) Kaufmann PA, Ruscone TG, Terlizzi M, et al: Coronary heart disease in smokers, vitamin C restores coronary microcirculatory function. *Circulation* 102: 1233-1238, 2000
- 7) Iwado Y, Yoshinaga K, Furuyama H, et al: Decreased endothelium-dependent vasomotion in healthy young smokers. *Eur J Nucl Med* 29: 984-990, 2002
- 8) Furuyama H, Yoshinaga K, Katoh C, et al: Assessment of coronary function in children with a history of Kawasaki disease using ¹⁵O-water positron emission tomography. *Circulation* 105 2878-2884, 2002
- 9) Furuyama H, Odagawa Y, Katoh C, et al: Altered myocardial flow reserve and endothelial function later after Kawasaki disease. *J Pediatrics* 142 149-154, 2003
- 10) Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, et al: Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 30: 1451-1460, 1997
- 11) Tamaki N, Kawamoto M, Tadamura E, et al: Prediction of reversible ischemia after revascularization: perfusion and metabolic studies with positron emission tomography. *Circulation* 91: 1697-1705, 1995
- 12) Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, et al: Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 39: 1151-1158, 2002
- 13) Camici PG, Dutka DP. Repetitive stunning, hibernation, and heart failure: contribution of PET to establishing a link. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: H929-H936, 2001
- 14) Tamaki N, Morita K, Kuge Y, et al. The role of fatty acids in cardiac imaging. *J Nucl Med* 41: 1525-1534, 2000
- 15) 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 branched fatty acid analog. *J Nucl Med* 33: 659-667, 1992
- 16) Kawai Y, Tsukamoto E, Nozaki Y, et al: Significance of reduced uptake of iodinated fatty acid analogue for the evaluation of patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 38: 1888-1894, 2001

心筋viability判定法のMeta-analysis

Method	No Pts	Sensitivity	Specificity
Tl reinjection	145	90% (87-93)	54% (49-60)
Tl rest RD	209	86% (83-89)	47% (43-51)
^{99m} Tc-MIBI	207	83% (78-87)	69% (63-74)
FDG-PET	332	88% (84-91)	73% (69-77)
LDDE	448	84% (82-90)	81% (79-84)

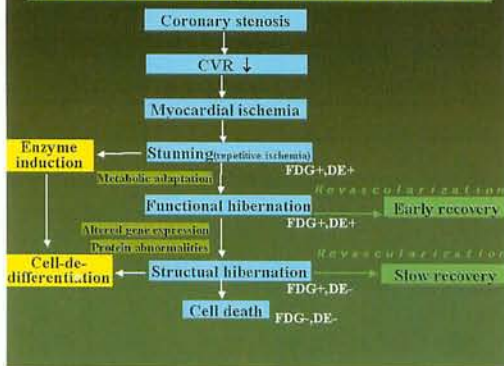
▲図5 文献検索から得られた心筋バイアビリティ判定法と血行再建術後の機能回復の予測診断能 (文献10より)

心筋バイアビリティ判定と治療戦略、および予後の関係 (Meta-analysis of 24 Studies in 3088 Patients)



▲図6 文献検索から得られた心筋バイアビリティ判定と治療戦略および生命予後との関係 (文献12より)

Time course of myocardial hibernation



▲図7 冠動脈狭窄からhibernating myocardiumにいたるまでの過程の模式図 (文献13より)

胸痛症例への緊急血流とBMIPPイメージングの応用

胸痛で来院した狭心症疑いの111例に24時間以内に Tetrofosmin SPECTと翌日にBMIPP SPECTを施行

CAG findings	TF ↓ BM ↓	TF → BM ↓	TF → BM →
Organic stenosis(66)	28	22	16
Coronary spasm(21)	5	9	7
No abnormalities(24)	1	1	22

	TF	BMIPP
Sensitivity(organic stenosis)	28/66(42%)	50/66(76%)
Sensitivity(stenosis or spasm)	33/87(38%)	64/87(74%)
Specificity	23/24(96%)	22/24(92%)

▲図8 胸痛症例への緊急血流検査と¹²³I-BMIPPイメージングの診断精度に関する成績 (文献16より)