

A Fundamental Study on Myocardial Imaging and Metabolism Using Methyl-branched Fatty Acid

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8108

側鎖メチル脂肪酸による心筋イメージングと 代謝に関する基礎的研究

金沢大学医学部核医学講座 (主任: 久田欣一教授)

谷 口 充

(平成1年2月25日受付)

放射性ヨード標識側鎖メチル脂肪酸である 15-[P-(I-125)-iodophenyl]-R, S-methyl pentadecanoic acid (BMIPP) の single photon computerized tomography (SPECT) による心筋体外イメージングの可能性を検討するとともに, BMIPP が心筋血流以外の脂肪酸代謝に関する情報をあたえるかについて, 心筋血流と BMIPP の心筋集積を同時に測定することにより検討した. BMIPP と塩化ナトリウム-201 (Tl-201) を対照ラット (C群), およびブドウ糖 (G群), 乳酸ナトリウム (L群), またはジピリダモール (D群) を負荷したラットに同時投与して, 各核種の経時的体内分布と BMIPP の単位血流当たりの心筋取込み比 (g-BMIPP/Tl) を測定した. また, BMIPP および Tl-201 による2核種オートラジオグラフィを施行し, ビデオデンストメトリ装置を用いた定量的評価を行い, 心筋局所の血流および BMIPP の分布を分離評価して両者の比較検討をおこなった. C群における BMIPP の心筋集積率は静注後5-60分の間は3.1-3.6% ID/g で, 経時的に有意の変化を認めなかったことより, BMIPP は急速に心筋に取込まれた後, 極めて安定した挙動を呈するものと考えられた. 静注15分後の BMIPP の心筋/肺比 (2.44), 心筋/骨格筋比 (4.55) は Tl-201 とほぼ同程度であったが, 心筋/肝比 (1.33) は比較的 low, 体外イメージングの際には投影像で肝臓と近接する心尖部および下壁の読影には注意すべきと考えられた. G群では静注15分後の BMIPP の心筋集積率 (1.94 ± 0.36 ID/g) および心筋取込み比 (g-BMIPP/Tl; 0.31 ± 0.03) が C群 (3.16 ± 0.18 ID/g, 0.48 ± 0.05) に比し有意に低下しており ($p < 0.001$), ブドウ糖負荷による代謝基質の利用率の変化 (metabolic shift) を反映したものと考えられた. L群ではC群に比し心筋血流量が有意に低下したが, 心筋取込み比 (0.73 ± 0.14) は他群に比し有意に亢進しており ($p < 0.01$), 乳酸の作用により脂肪の貯蔵プールが増大したことを示すものと考えられた. D群ではC群に比し心筋集積率や心筋取込み比に有意の変化を認めなかった. ビデオデンストメトリ装置を用いてオートラジオグラムから心筋内の変動係数および心筋の外膜側と内膜側の放射能の比 (心筋内/外膜側比) を測定し, BMIPP と Tl-201 で比較した結果, 代謝基質や薬剤負荷群に特異的所見ではないものの, BMIPP の心筋内分布は Tl-201 に比し不均一で, また, BMIPP の心筋内/外膜側比が Tl-201 に比し低下する場合が多く, 心筋の外膜側と内膜側とは脂肪酸代謝に明らかな違いが存在するものと考えられた. 以上の結果から, BMIPP は SPECT 用放射性医薬品として適した特徴を備えていること, および BMIPP によって脂肪酸代謝に関して従来得られなかった新しい情報が得られる可能性が示された.

Key words fatty acid metabolism, single photon emission computerized tomography (SPECT), dualisotope autoradiography, video-densitometry, myocardial imaging

Abbreviations: BMIPP, 15-[p-(I-125)-iodophenyl]-R, S-methyl pentadecanoic acid; BMTDA, β -methyl-14-iodophenyl-tetradecanoic acid; CV, coefficient of variance; FFA, free fatty acid; HDA, heptadecanoic acid; IPP, iodophenyl pentadecanoic acid; PET,

遊離脂肪酸 (free fatty acid, FFA) は安静空腹時ににおける心筋エネルギー基質の大部分を占める¹⁾。FFA は血漿から心筋に取込まれた後、エステル化されて中性脂肪 (triglyceride, TG) となり心筋内に蓄積される²⁾。TG の加水分解により放出された FFA, または心筋に取込まれた FFA が直接に活性化されてアシル-CoA (acyl-Coenzyme A) となり、カルニチン・シャトルを介してミトコンドリアのマトリックスへ移動し酸化を受ける³⁾。このようにして生理的状態では FFA の酸化は心筋酸素消費量の90%を占め⁴⁾、心筋消費エネルギーの65%を供給するとされている⁵⁾。

過去に C-11⁶⁾ や I-123⁶⁾ により標識された直鎖脂肪酸が心筋の脂肪酸代謝の研究に使用され、心筋虚血⁷⁻¹²⁾、特発性心筋症¹³⁻¹⁵⁾ における心筋脂肪酸代謝イメージングの有用性が報告されてきた。しかしながら C-11 標識脂肪酸は positron emitter により標識するため、サイクロトロンおよび positron emission computerized tomography (PET) を有する施設のみで施行可能であり一般の検査とはなり難い。また、I-123 標識直鎖脂肪酸は心筋に取込まれた後、 β 酸化を受けるため¹⁶⁾ 心筋放射能クリアランスの半減期 (half time) が25-30分であり¹⁷⁾¹⁸⁾、ガンマカメラによる他方向からの撮像や single photon emission computerized tomography (SPECT) には不向きである。従って、放射性ヨード標識直鎖脂肪酸を用いる場合は心筋のクリアランスカーブの解析から脂肪酸代謝速度の算出が試みられているが、クリアランスカーブの解析には複雑な手順を要し、また必ずしも脂肪酸代謝速度を反映せず、臨床的な意味づけが困難な場合が少なくない。

直鎖脂肪酸による代謝イメージングは心筋の洗い出し曲線 (クリアランスカーブ) から脂肪酸代謝を評価するのに対して、近年開発された、FFA の β 位にメチル基を結合した側鎖メチル脂肪酸 (β -methyl branched fatty acid)¹⁹⁾²⁰⁾ は、脂肪酸の心筋への取りこみおよび貯蔵から脂肪酸代謝の評価を試みる場合に用いられる。側鎖メチル脂肪酸は β 位メチル基の存在により β 酸化が抑制されるので、心筋内に取込まれた後、TG やリン脂質 (phospholipid, PL) として心筋内に蓄積し、心筋放射能クリアランスは約220分²¹⁾ と直鎖脂肪酸より長い²²⁾。従って I-123 標識側鎖メチル脂肪酸を用いれば、サイクロトロンや PET を有しない

施設でも心筋脂肪酸イメージングが施行できるばかりでなく、多方向撮像や SPECT が可能となる。側鎖メチル脂肪酸の心筋集積は主に心筋による脂肪酸の取込みを反映するものと考えられているが、放射性ヨード標識直鎖脂肪酸による検討では心筋の初期脂肪酸集積量は血流量に大きく依存すると報告されている²³⁻²⁵⁾。しかし、放射性ヨード標識直鎖脂肪酸は心筋に取りこまれた後、速やかに代謝され排泄されるという特性を有するため、クリアランスカーブを用いた心筋の脂肪酸の代謝速度の評価には有用であるが、脂肪酸の取りこみに関する詳細な評価には不向きであり、側鎖メチル脂肪酸が心筋血流以外に脂肪酸代謝に関するいかなる情報を与えるかについては検討が必要である。この問題を解決するためには各種病態や代謝基質負荷時において心筋血流量と側鎖メチル脂肪酸の集積量とを同一検体において測定し、血流の影響を除外した心筋における脂肪酸の集積率及び分布を検討する必要がある。

今回著者は、正常ラットおよび代謝基質または薬剤を負荷したラットに、心筋血流の指標としての塩化タリウム-201 (Thallium-201 thallos chloride, Tl-201) と、I-125 標識側鎖メチル脂肪酸を同時投与して、側鎖メチル脂肪酸の経時的体内分布と心筋集積率を測定するとともに、2核種オートラジオグラフィを施行しビデオデンストメトリ装置を用いた定量的評価を行ない、側鎖メチル脂肪酸による体外イメージングの可能性を検討するとともに、側鎖メチル脂肪酸の心筋集積すなわち脂肪酸の取りこみが心筋血流以外の脂肪酸代謝に関する情報をあたえるかについて、脂肪酸集積と血流を分離評価して検討した。

材料および方法

動物実験を行なう前に、2核種同時投与による体内分布測定および心筋オートラジオグラフィにおける各核種の分離に関して、以下の基礎的実験を行なった。

I. 2核種同時投与時における各核種の放射能測定

2核種同時投与により各核種の臓器集積率を測定するためには、放射能測定における2種類核種の互いの影響、すなわち cross-talk を除外する必要がある。そこで測定のエネルギーレンジを I-125 で $43.5\text{KeV} \pm 54\%$ 、Tl-201 で $71\text{KeV} \pm 54\%$ に設定して、それぞれの核種のカウント数 (cpm) をウエル型シンチレーションカウンターで測定し、以下の連立方程式を解い

positron emission computerized tomography; PL, phospholipid; ROI, region of interest; SPECT, single photon emission computerized tomography; TG, triglyceride; Tl-201, thallium-201 thallos chloride

て、cross-talk を除外した各核種の放射能を算出した。

$$\begin{cases} Ca = Ct + B \cdot Ci \\ Cb = A \cdot Ct + Ci \end{cases} \quad \text{①}$$

ここで Ca および Cb は、それぞれ Tl-201 および I-125 のエネルギーレンジにおける試量のカウント数、Ct および Ci は、それぞれ cross-talk を除外した Tl-201 および I-125 のカウント数、A は Tl-201 のエネルギーレンジに及ぼす I-125 の cross-talk、B は I-125 のエネルギーレンジに及ぼす Tl-201 の cross-talk である。A、B は以下の式から算出した。

$$A = Bt / At \quad \text{②}$$

$$B = Ai / Bi \quad \text{③}$$

ここで At および Ai は、それぞれ Tl-201 のエネルギーレンジにおける Tl-201 および I-125 のカウント数、Bt および Bi は、それぞれ I-125 のエネルギーレンジにおける Tl-201 および I-125 のカウント数である。②、③式より A、B を求め①式を解いて Ct、Ci を求めた。

II. 2核種オートラジオグラフィにおける各核種の選択的測定

2核種同時投与によるオートラジオグラフィから得られる各核種の露光条件でのイメージを独立に評価するためには、オートラジオグラム上における2種類の核種の互いの影響、すなわち cross-contamination を最小限にする必要がある。そこで標準線源を作製し cross-contamination の影響を検討した。実際のラット心筋と同程度の放射線減弱能を有するものとして、水 10ml (40–45°C) にゼラチン 2g の割合で混合したものを使用し、これに種々の濃度の I-125、または Tl-201 を加えてガラス棒にて十分混和し、冷蔵庫 (4°C) にて固まらせた後、-60–-70°C で凍結し、厚さ 20 μm の切片を作成し標準線源として用いた。オート

ラジオグラフィの2核種の分離は Tl-201 と I-125 の半減期の差を利用する半減期法により行なった。Tl-201 (半減期, 74時間) の露光条件は放射性医薬品混和48時間後から10時間、I-125 (半減期, 60日) の露光条件は21日後から15日間とし、フィルム (サクラAタイプ) (サクラ, 新宿) に露光した後、現像した。標準線源より得られたオートラジオグラムは CCD カメラ TI22A II (NEC, 東京)、パーソナルコンピュータ PC-9801 (NEC, 東京) イメージメモリーボード [256 × 265 pixel × 6 bit (64段階)] (ADS, 奈良) よりなるビデオデンシトメトリ装置を用いてフィルムの黒化度をデジタル化し、各露光条件における cross-contamination の割合を定量的に評価した。

I, II の基礎的実験の後、以下の動物実験を行なった。

III. 実験動物

体重 140–160g の雄 Dowley ラット80匹を使用した。実験前24時間は水のみを与え絶食とした。麻酔はネブタール 75mg を腹腔内投与して行なった。

IV. 放射性医薬品

放射性化合物として 15-(P-[I-125]iodophenyl)-R, S-methyl pentadecanoic acid (BMIPP) (日本メジフィジックス社, 宝塚) (比放射能, 5Ci/mmole) (図1), 塩化タリウム-201 (Tl-201) (日本メジフィジックス社, 宝塚) を使用した。

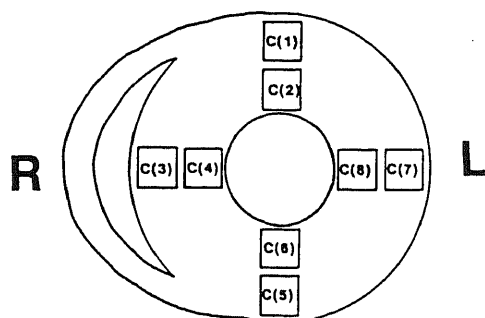
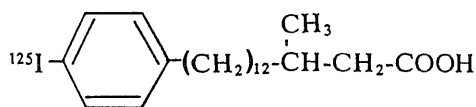


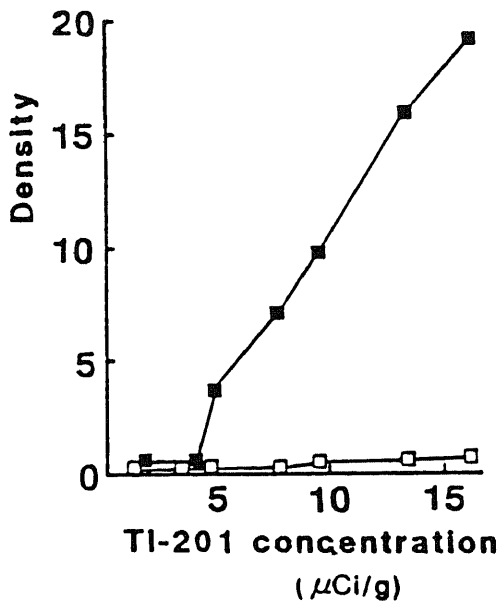
Fig. 2. Schematic representation of region of interest (ROI) in myocardium.

C(1), C(2)……C(8) were the regions of measurements. The density in each ROI, C(i) was digitized by videodensitometer. Coefficient of variance (CV) was calculated in each slice. Regional BMIPP/Tl ratio (r-BMIPP/Tl) was calculated by dividing C(i) of BMIPP by that of Tl-201 (in i-th ROI). The ratio of inner to outer layers of r-BMIPP/Tl (I/O ratio) was also calculated in each slice. R, right ventricle; L, left ventricle.

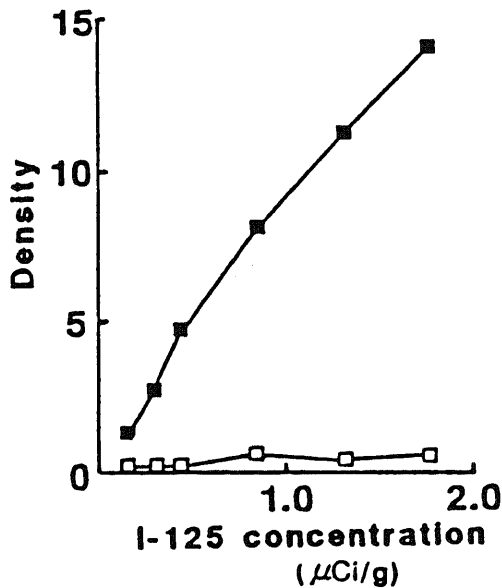


15-(p-[I-125]-iodophenyl)-R,S-methyl pentadecanoic acid

Fig. 1. Structure of (I-125) BMIPP.



a



b

Fig. 3. Relationship between the radionuclide concentration and the digitized density in autoradiogram.

a, TI-201. ■—■, exposure started at 48 hrs after mixing nuclide and continued for 10 hrs; □—□, exposure started at 21st day after mixing nuclide and continued for 15 days.

b, I-125. ■—■, exposure started at 21st day after mixing nuclide and continued for 15 days; □—□, exposure started at 48 hrs after mixing nuclide and continued for 10 hrs.

V. 正常ラットにおける経時的体内分布の測定

20匹のラットに BMIPP $20\mu\text{Ci}$ および Tl-201 $50\mu\text{Ci}$ を尾静脈より同時投与し, 5, 15, 30, 60分後にそれぞれ5匹づつ解剖し, 心筋, 肺臓, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 大腿筋, 血液を採取し重量測定の後, ウェル型シンチレーションカウンタで放射能を測定した. 臓器または血液 1g あたりの投与量に対する集積率 (% of injected dose/g, %ID/g), および集積率の心筋/血液比, 心筋/肺比, 心筋/肝比, 心筋/筋肉比を計算した.

VI. 代謝基質および薬剤負荷が心筋集積に及ぼす影響の測定

1. 実験群

生理食塩水 0.75ml を尾静脈より投与して対照ラット群 (C群) とし, 負荷群は20%ブドウ糖液 0.83mg/g 体重 (G群), 乳酸ナトリウム 45mg/g 体重 (L群),

Table 1. Distribution of BMIPP and Tl-201 in the tissues of control rats.

Time after injection		Percent of injected dose/g	
		BMIPP	Tl-201
5 min	Heart	3.60±0.85	6.23±1.31
	Lung	1.61±0.59	3.16±1.62
	Liver	3.54±0.56	0.80±0.89
	Spleen	2.12±0.40	3.05±1.06
	Kidney	1.50±0.48	3.22±1.45
	Muscle	0.62±0.12	1.09±0.28
	Blood	1.56±0.27	0.11±0.74
15 min	Heart	3.16±0.18	6.49±0.57
	Lung	1.30±0.35	2.67±0.62
	Liver	2.42±0.17	1.72±1.63
	Spleen	1.83±0.36	3.01±0.35
	Kidney	2.95±1.14	3.85±1.23
	Muscle	0.70±0.10	0.98±0.17
	Blood	1.99±0.15	1.28±0.83
30 min	Heart	3.06±0.36	4.98±0.60
	Lung	1.50±0.20	2.63±1.03
	Liver	1.89±0.23	1.11±0.67
	Spleen	1.49±0.25	2.79±0.63
	Kidney	2.13±0.43	4.14±0.42
	Muscle	0.84±0.07	1.25±0.43
	Blood	2.02±0.24	1.79±1.01
60 min	Heart	3.07±0.35	3.99±0.40
	Lung	1.18±0.12	1.86±0.63
	Liver	1.29±0.19	1.09±0.58
	Spleen	1.17±0.41	2.30±1.00
	Kidney	1.69±0.53	3.81±0.19
	Muscle	0.93±0.24	1.81±0.98
	Blood	1.69±0.13	0.82±0.49

ジピリダモール (dipyridamole) 0.56mg/kg 体重 (D 群) を投与し、これらの負荷が BMIPP の心筋集積に及ぼす影響を調べた。

2. 心筋集積率の測定

各群ラット10匹に、生理食塩水、代謝基質、薬剤をそれぞれ静注し、15分後に BMIPP 20 μ Ci, Tl-201 50 μ Ci を尾静脈より同時投与した。次いで15分、30分

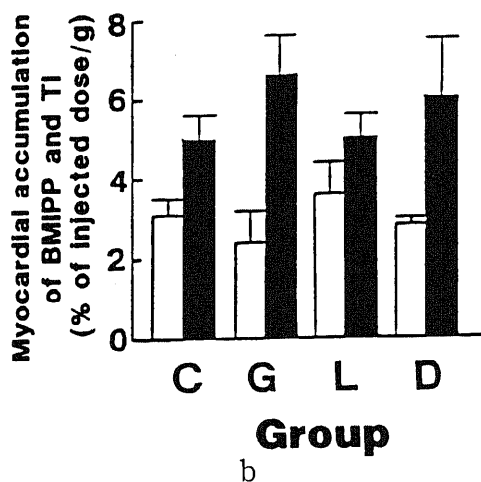
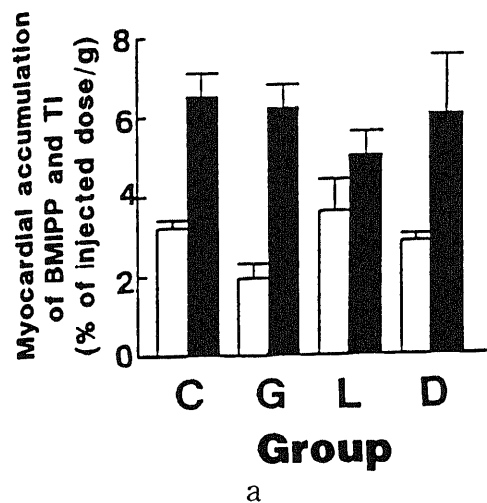


Fig. 4. Myocardial accumulation [% of injected dose (ID)/g] of BMIPP and Tl-201.

C, control group; G, glucose loaded group; L, lactate loaded group; D, dipyridamole loaded group. □, BMIPP; ■, Tl-201. a, 15 minutes after injection of radionuclides. b, 30 minutes after injection of radionuclides. Data represents the mean value and standard deviation (S.D.) of five rats.

後に各群それぞれ5匹づつ解剖し心筋および血液を採取し、重量を測定の後、ウエル型シンチレーションカウンタで BMIPP および Tl-201 の % ID/g を測定した。血液については血糖値も測定した。また、心筋全体における単位血流あたりの BMIPP の取込み率 (global extraction fraction) の指標として、放射性医薬品静注15分後の Tl-201 と BMIPP の心筋集積率の比 (global-BMIPP/Tl 比, g-BMIPP/Tl) を求めた。

3. 心筋2核種オートラジオグラムの作成

C 群ラット12匹に生理食塩水を、各負荷群ラット6匹づつにブドウ糖液、乳酸ナトリウム、ジピリダモールをそれぞれ静注し、15分後に BMIPP 50 μ Ci および Tl-201 300 μ Ci を尾静脈より同時投与した。次いで C 群は 5, 15, 30, および60分後に、負荷群は15分、および30分後にそれぞれ3匹づつ解剖し心筋を抽出し、ドライアイス・アセトンにて急速凍結し、厚さ20 μ m の組織切片を作製した。放射性医薬品投与48時間後から10時間この切片をフィルム (サクラAタイプ) に露光後、現像し Tl-201 のオートラジオグラムを得た。また同一切片を21日後から15日間フィルムに露光後、現像し BMIPP のオートラジオグラムを得た。オートラジオグラムの評価は、視覚的評価を行なうとともに、ビデオデンストメトリ装置を用いて心筋の左室前壁、中隔、下壁、側壁のそれぞれ心外膜側および

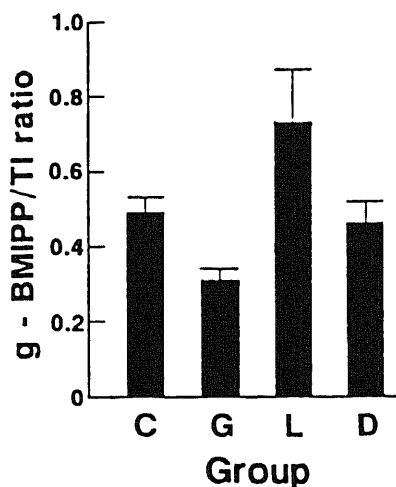


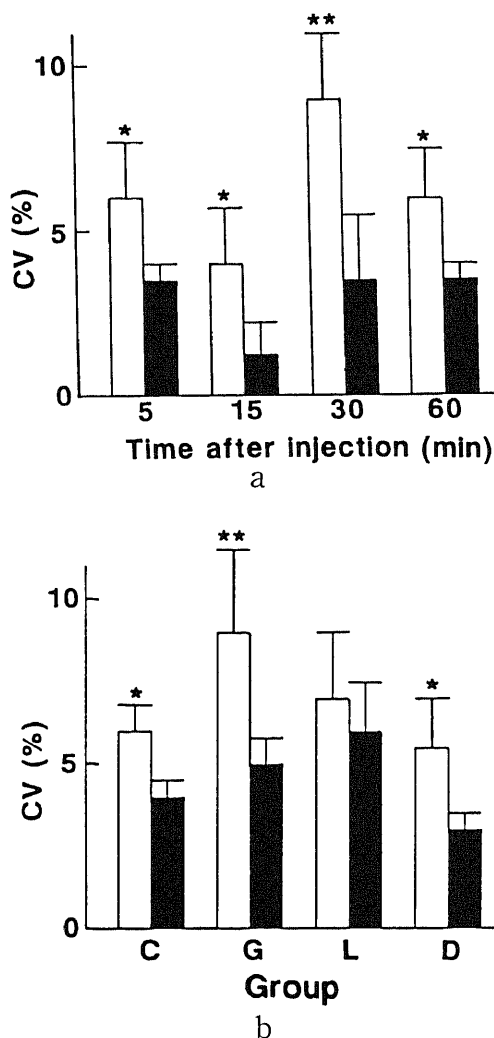
Fig. 5. Global myocardial uptake ratio of BMIPP to Tl-201 (g-BMIPP/Tl) at 15 minutes after injection.

g-BMIPP/Tl at 15 minutes was calculated by division of myocardial accumulation (% ID/g) of BMIPP by that of Tl-201. Data represents mean value and S.D. of five rats.

心内膜側に計8か所の矩形関心領域 (region of interest, ROI) をとり各 ROI の黒化度 (デジタル値) を算出して定量的解析を行なった (図2). 各 ROI の黒化度より心筋内放射能分布の不均一性の指標として変動計数 (coefficient of variance, CV) を算出した. また, 局所心筋における単位血流当たりの BMIPP の取込み率 (regional extraction fraction) の指標として, 対応する各 ROI の Tl-201 および BMIPP の黒化度の比 (regional-BMIPP/Tl 比, r-BMIPP/Tl) を算出し, さらに心筋血流分布の影響を除外した心筋内/外膜側比の指標として r-BMIPP/Tl の心筋内/外膜側比 (I/O ratio) を算出した.

VII. 統計処理

得られたデータは平均±標準偏差 (mean±S.D.) で



表示した. 等分散の検定には F-検定, 平均値の差の検定には Student t-検定を使用し, それぞれ危険率 5% 以下を有意とした.

成 績

I. Tl-201 と I-125 の cross-talk の測定結果

ウエル型シンチレーションカウンタによる計測の結果, Tl-201 のエネルギーレンジにおける I-125 のおおよぼ cross-talk (A) は 0.03 で I-125 のエネルギーレンジにおける Tl-201 の cross-talk (B) は 0.96 であった.

II. 心筋 2 核種オートラジオグラフィにおける Tl-201 と I-125 の cross-contamination の測定結果

標準線源の放射能濃度とフィルムの黒化度との関係を図3に示した. Tl-201 の露光条件では, Tl-201 の放射能濃度とフィルムの黒化度に良好な直線的相関を認め, I-125 の cross-contamination が Tl-201 に及ぼす影響は 5% 以下であった. I-125 の露光条件でも I-125 の放射能濃度と黒化度に良好な相関を認め, Tl-201 の cross-contamination が I-125 に及ぼす影響は 5% 以下であった.

III. 動物実験

1. 正常ラットにおける経時的体内分布

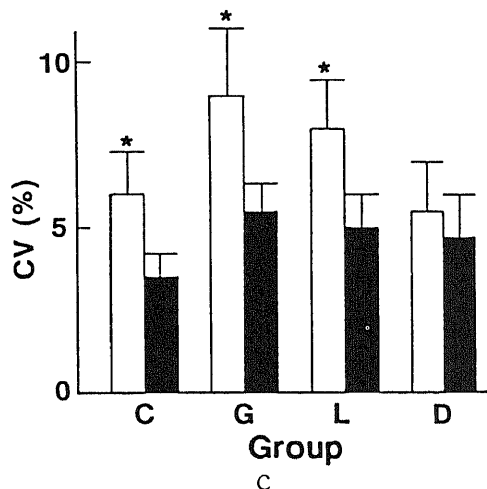
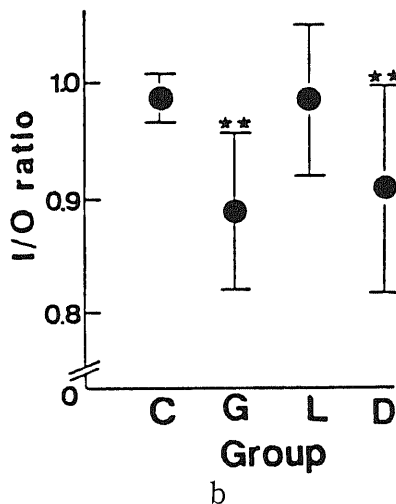
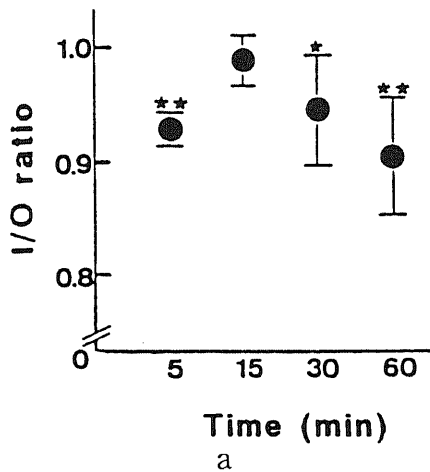


Fig. 6. Coefficient of variance (CV) of density in each myocardium.

□, BMIPP; ■, Tl-201. a, control rats. b, CV in the group of C, G, L and D at 15 minutes after injection of radionuclides. c, CV in the group of C, G, L and D at 30 minutes after injection of radionuclides. Data represents the mean value and S.D. of three rats. *p<0.05 and **p<0.01 vs Tl-201.

表1に TI-201 および BMIPP のラットにおける経時的体内分布を示す。心筋および肺では BMIPP は静注5分後から60分後にかけて集積率に変化を認めなかった。肝および脾では BMIPP は静注5分後から15分後にかけて集積率が上昇し、以後は時間とともに減少する傾向を示した。血液では BMIPP は静注5分後から15分後にかけて放射能が上昇し、30分後から60分後にかけて低下した。静注15分後の BMIPP の心筋/血液比は1.58, 心筋/肺比は2.44, 心筋/骨格筋比は4.55, 心筋/肝比は1.31であった。TI-201 では心筋/血液比は5.08, 心筋/肺比は2.43, 心筋/骨格筋比は6.66, 心筋/肝比は3.82であった。

2. 代謝基質および薬剤負荷が心筋集積に及ぼす影響



各群の血糖値 (mg/dl) はC群で109±15, G群で215±47, L群で95±28, D群で102±22であり, G群は他群に比較し有意に高値だが ($p < 0.001$), C群, L群, D群の間には有意の変化を認めなかった。図4に各群における TI-201 および BMIPP の心筋集積率の測定結果を示す。放射性医薬品静注15分後では, TI-201 はL群でC群およびG群に比し有意の集積低下を認め ($p < 0.01$ および $p < 0.05$), BMIPP はG群でC群, L群およびD群に比し有意の集積低下を認めた ($p < 0.001$, $p < 0.05$ および $p < 0.01$)。静注30分後では TI-201 はG群でC群およびL群に比し有意の集積増加を認め ($p < 0.05$), BMIPP は各群間で有意差を認めなかった。両核種の集積比 (g -BMIPP/TI) はG群でC群, L群およびD群に比し有意に低下し ($p < 0.01$, $p < 0.001$ および $p < 0.05$), L群でC群, G群およびD群に比し有意の増加を認めた ($p < 0.05$, $p < 0.01$ および $p < 0.05$) (図5)。

心筋の組織切片のオートラジオグラフィを行ない, ビデオデンシトメトリ装置を用いてフィルムの黒化度を定量的に解析した。図6に心筋内放射能分布の不均一

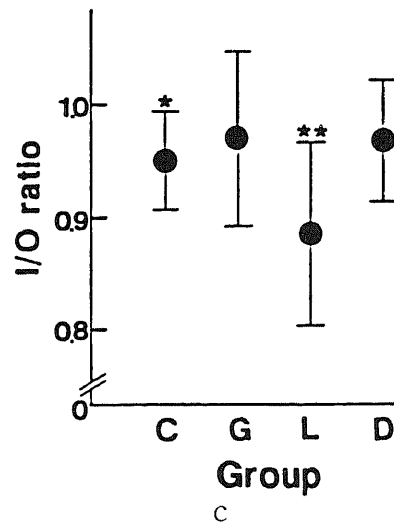


Fig. 7. BMIPP accumulation ratio of inner to outer layers of myocardium.

a, time course of I/O ratio in control rats. b, I/O ratio in the group of C, G, L and D at 15 minutes after injection. c, I/O ratio in the group of C, G, L and D at 30 minutes after injection. I/O ratio was calculated from autoradiogram. Data represents the mean value and S.D. of three rats. * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ vs 1.0.

性の指標である各 ROI 間の変動係数 (CV) の測定結果を示した。放射性医薬品投与15分後の L 群および30分後の D 群を除いて BMIPP が Tl-201 に比し有意に高値を示した。図 7 に r-BMIPP/Tl より算出した心筋外膜側と心筋内膜側の黒化度の比 (心筋内/外膜側比, I/O ratio) を示した。C 群では放射性医薬品静注 5 分, 30分および60分後で BMIPP の心筋内/外膜側比は 1.0 より有意に低値であった ($p < 0.01$, $p < 0.05$ および $p < 0.01$)。負荷群の心筋内/外膜側比は, 15分後で G 群および D 群の心筋内/外膜側比が 1.0 に比し有意に低値であったが ($p < 0.01$)。他には有意差を認めなかった。30分後では, C 群および L 群の心筋内/外膜側比が 1.0 に比し有意に低値であった ($p < 0.05$ および $p < 0.01$)。

考 察

脂肪酸代謝イメージングは, 心筋病態を血流分布から追求する従来の Tl-201 シンチグラフィと異なり, 心筋の脂肪酸代謝から心筋の生化学的病態を非侵襲的にとらえるものであり, 種々の心筋疾患の病態説明, 早期診断および治療効果判定に対して期待が寄せられている²⁹。古くから C-11²⁹ で標識した FFA で研究が行なわれているがサイクロトロン並びに PET を有する施設化に限られていた。一般臨床のためには SPECT の方が望ましく, 動物実験で得られる各種心疾患における脂肪酸代謝に関する知見と PET より得られる臨床的知見をもとに, I-123 標識脂肪酸を用いた SPECT により検討していくことが新しい心臓核医学の重要な研究分野である。近年ガンマカメラ用として I-123 標識脂肪酸である I-123-標識 17-iodoheptadecanoic acid (HDA)²⁷⁻²⁹ や I-123-標識 15-(p-iodophenyl)-pentadecanoic acid (IPP)³⁰⁻³² が開発された。これら放射性ヨード標識直鎖脂肪酸は心筋からの放射能の洗い出しをクリアランスカーブから解析して, 脂肪酸代謝速度を評価するものである。クリアランスカーブは二相性となり, 早期の洗い出しは脂肪酸の β 酸化を, 後期の排泄は脂質貯蔵プールへの移行を反映するとされている²⁷⁻³²。しかし, クリアランスカーブのデータ収集に長時間を要する, クリアランスカーブの解析に複雑な手順を要する, 時間とともに心筋/血液比較が低下しクリアランスカーブの信頼性が低くなる, 必ずしも脂肪酸の代謝速度を反映しない場合がある, 心筋からの放射能クリアランスが半減期 20 分と比較的短いため多方向撮像や SPECT には不向きである等の問題点を有する^{33,34}。

最近, 放射性ヨード標識側鎖メチル脂肪酸 (BMIP-

P)^{19,20} が開発され, 臨床応用が期待されている。BMIPP は β 位にメチル基を結合してあるため β 酸化が阻害され^{19,20} TG や PL などの貯蔵型脂肪として心筋内に比較的長時間とどまり²², その心筋/血液比は HDA や IPP 等の直鎖脂肪酸より高いと報告されている³⁰。今回, 著者の実験結果では BMIPP の心筋集積率は静注 15 分後から 60 分後にかけて, 僅かではあるが時間とともに低下する傾向を認め, Goodman ら²⁰, Otto ら²¹ の報告と一致した。しかし Tl-201 と比較しても極めて緩やかな心筋クリアランスであり, 撮像に約 20 分を要する SPECT を行なうにあたってとくに問題にはならない範囲である。Knapp ら²² は BMIPP 静注 120 分後までの検討で最大 40% の心筋洗い出し率 (washout rate) を認め, Dudczak ら³⁵ は BMIPP 心筋クリアランスは半減期で 218.8 ± 108.5 分と報告し, BMIPP の心筋よりの洗い出しの機序として β 酸化以外の代謝過程が示唆されている^{35,36}。肝臓や脳で存在が証明されている α 酸化 (alpha-oxidation) が関与するとの説が有力である^{35,36}。すなわち, 脂肪酸 ($\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$) の α 位の炭素がミトコンドリアの monooxygenase の作用により水酸化 (2-hydroxylation) を受け ($\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{CHOH-COOH}$), さらにケント酸 ($\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{CO-COOH}$) となった後, 酸化的脱炭酸化を受ける ($\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$)³⁷。このようにして BMIPP のメチル基が β 位から α 位に移動し, メチル基による β 酸化阻害作用が消失する。 α 酸化をうける脂肪酸としてフィタン酸 (3, 7, 11, 15-tetramethyl hexadecanoic acid) が知られているが³⁷, Refsums 病³⁸ は alpha-hydroxylase が先天的に欠損するためフィタン酸の α 酸化が傷害され種々の神経症状が生じる疾患である。Refsums 病において BMIPP がいかなる動態を示すか興味深い点である。

BMIPP の心筋集積率は $3.08-3.6\%$ ID/g であり Goodman ら²⁰, Otto ら²¹, Knapp ら²² の報告とほぼ一致した。心筋/血液比は静注 60 分後までは $1.5-2.3$ であり HDA や IPP と比較して高値を示し, 体外イメージングでは BMIPP がより鮮明な画像を呈しうると考えられた。BMIPP の心筋/肺比, 心筋/筋肉比, は Tl-201 と同じ程度であるが, 心筋/肝比が Tl-201 と比較して低値であるため体外イメージングの際には, 肝と近接する心尖部から下壁にかけて散乱線の影響を受けたり, partial volume effect により SPECT に artifact が生ずる可能性があり, 読影上注意すべき点と考えられた。

正常心筋のエネルギー源は主として脂肪酸, ブドウ糖および乳酸である。このほかにビルビン酸, ケント

体およびアミノ酸も利用されるが、これらはいずれも血液中の濃度が低値であるためエネルギー源としての関与は少ないものと考えられている³⁹⁾。山崎³⁹⁾は、人間の正常心筋においては早朝空腹時にはエネルギー源として60%が FFA, 28%がブドウ糖, 11%が乳酸であるが、食後の心筋のエネルギー源はブドウ糖が68%, 乳酸が28%となり, FFA は殆ど0%になると報告した。要するに、早朝空腹時には血液中 FFA が高く、心筋エネルギー源は主として FFA であるが、食後血糖値が急上昇しインシュリンが上昇してくるとブドウ糖の摂取が上昇し、心筋エネルギー源はブドウ糖有意になり、FFA の心筋摂取は極度に減少する。このように心筋には状況に応じて代謝基質を選択する性質が備わっている (metabolic shift)。ブドウ糖負荷群 (G群) で BMIPP の心筋集積率および単位血流あたりの取込み率の指標である $g\text{-BMIPP}/\text{TI}$ が C群に比して有意に低下したが、心筋の代謝基質が脂肪酸優位の状態から血糖上昇によりブドウ糖優位の状態に変化する metabolic shift を反映した変化と考えられ、心筋血流に依存しない変化としてとらえることができた。Reske ら²⁹⁾、Bianco ら⁴⁰⁾はブドウ糖およびインシュリンを負荷した動物実験で、側鎖メチル脂肪酸である β -methyl-14-iodophenyl-tetradecanoic acid (BMTDA) の心筋取込み率が亢進すると報告した。著者の結果と矛盾するが、著者はブドウ糖のみを負荷したのに対して、Reske ら、Bianco らはブドウ糖に加えてインシュリンを投与しており、この原因として彼等はインシュリンの作用による BMTDA の心筋取込み亢進の可能性を示唆しており^{29,40)}、今後の検討課題である。

乳酸はチオキナーゼの作用を抑制することにより、FFA の活性化による acyl-CoA の生成を阻害する⁴¹⁾。Reske ら²⁹⁾はラットによる実験で乳酸投与により心筋内の TG や PL などの貯蔵脂肪が著明に増加することを IPP を用いて示した。また、Visser ら⁴²⁾はラットによる実験で乳酸投与により HDA の初期心筋集積量が亢進すると報告した。今回の検討でも、L群で BMIPP の心筋取込み率は他群と比較して有位に亢進しており、貯蔵脂肪プール量の増加にともない心筋取込み率が亢進した結果と考えられた。

ジピリダモール⁴³⁾は血管拡張作用を有する薬剤であるが、ジピリダモールの脂肪酸代謝に及ぼす影響については著者が初めて検討した。BMIPP の心筋集積率は C群と D群で有意差をみとめず、血管拡張作用のみでは BMIPP の心筋集積に影響を及ぼさないことが証明できた。今後、臨床的に運動負荷による脂肪酸代謝

の変化を見ることが予想され、運動負荷が困難な患者には TI-201 シンチグラフィと同様にジピリダモールを使用することも考えられるが、ジピリダモール投与は心筋脂肪酸代謝には特に影響をおよぼさないことが著者の実験結果より示唆された。

Okada ら⁴⁴⁾、Visser ら⁴²⁾は放射性核種標識小塞栓子 (radionuclide labeled microsphere) および HDA を用い、血流をコントロールした動物実験で、HDA の初期最大心筋集積率は塞栓子の集積率、すなわち心筋血流に大きく依存すると報告した。BMIPP の心筋集積は、HDA の初期心筋最大集積と同様、心筋による FFA の取込み能をあらわすものと考えられるので、BMIPP による体外イメージングが心筋血流以外の代謝的情報を与えるかについての検討が必要であった。今回、TI-201 と BMIPP を同時投与して代謝基質および薬剤負荷が脂肪酸代謝に及ぼす影響を検討した結果、G群およびL群で血流に依存しない BMIPP の心筋集積率の変化を認めた。このことは BMIPP による体外イメージングが心筋血流以外の代謝的情報を与える可能性を示すものである。

今回、著者はビデオデンストメトリ装置を用いたオートラジオグラムの定量的解析で、正常ラットでも BMIPP の心筋内分布は TI-201 に比して不均一で、さらに心筋内膜側の BMIPP 集積が心筋外膜側に比し低下するとの新知見を得た。そして、これらのことは心筋血流分布に全く依存しないことも同時に示した。Yonekura ら⁴⁵⁾は、高血圧ラット (Dahl rat) に TI-201 および BMIPP を同時投与した2核種オートラジオグラフィを施行して、心筋局所における TI-201 と BMIPP の分布に相違が出現することを報告した。正常ラットにおいて TI-201 および BMIPP は均一に分布したが、高血圧ラットにおいては TI-201 は均一に分布するにもかかわらず BMIPP は分布が不均一で、特に心筋内膜側および心筋肥大部に著しい BMIPP の集積低下を認めた。このことは、高血圧心では心筋に血流異常が出現する以前に脂肪酸の代謝異常が出現することを意味するものであり、高血圧患者における心筋障害の早期診断や、薬剤の治療効果判定に対する BMIPP の有用性を示唆した。Kubota ら¹⁹⁾は心筋症ハムスター (Bio 53.58 strain) に TI-201, 2-[C-14 (U)] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG), および (15-p-iodophenyl)-3, 3 dimethyl-pentadecanoic acid (DMIPP) を投与した2核種オートラジオグラフィを施行した結果、DMIPP の分布異常が最も早期に出現し、特に心筋内膜側で DMIPP の集積が低下すること、および、この変化はペラパミールの

投与により著明に改善することを報告した。このことは、高血圧心と同様、心筋症に対する脂肪酸イメージングの臨床的有用性を示唆するものである。Yonekura ら⁴⁹⁾、Kubota ら⁵⁰⁾は、対照動物では側鎖メチル脂肪酸の心筋内分布は TI-201 同様均一で、病的動物で特に心筋内膜側で脂肪酸の集積低下が著明である点を指摘した。しかし、彼等はオートラジオグラムを視覚的に評価したいものであり、著者が行なった様なビデオデンストメトリ装置を用いた詳細な定量的評価による検討は行なわれていない。今回の検討では、BMIPP は G 群 (15分後)、L 群 (30分後)、D 群 (15分後) で心筋内/外膜側比が 1.0 に比して有意に低下したが、C 群 (5分後、30分後、60分後) でも BMIPP の心筋内/外膜側比が 1.0 に比して有意に低下するなど、心筋内/外膜側比に関しては代謝基質や薬剤負荷による低下傾向を見出し難かった。今回は急性的に代謝基質や薬剤を負荷したものであり心筋の機能ないしは代謝的变化が主と考えられるのに対して、器質的变化が主である高血圧や心筋症などの慢性的な心筋疾患とは質を異にすることが一因と考えられる。しかしながら、今回著者が示した様に BMIPP の心筋内不均一分布や、心筋内膜側の集積低下所見は一般的所見なので、これらの所見より脂肪酸の分布異常の検出を試みる場合は、ビデオデンストメトリ装置等を用いたオートラジオグラムの定量化、ならびに血流の影響を除外した評価は不可欠な手法と考えられる。

結 論

I-125 標識 BMIPP と TI-201 をラットに同時投与して、BMIPP の経時的体内分布と心筋集積率を測定することにより体外イメージングの可能性について検討した。また、代謝基質や薬剤負荷による BMIPP の心筋集積率や心筋内分布の変化から BMIPP が血流以外に脂肪酸代謝に関する情報を与えるかどうかについて検討した結果、以下の結論を得た。

1. BMIPP の心筋内放射能は静注 5 分後から 60 分後までほぼ一定であり、心筋内に急速に取込まれた後、極めて安定した挙動を示した。このことより BMIPP は SPECT に適した特性を備えた放射性医薬品と考えられた。

2. BMIPP の心筋/肺比、心筋/骨格筋比は TI-201 と同程度であるが、心筋/肝比が低く体外イメージングの際には肝と近接する心尖部および下壁の読影には注意が必要と考えられた。

3. ブドウ糖負荷により心筋血流量は変化しなかったが、BMIPP の心筋集積率 (% ID/g) および心筋取込

み比 (g-BMIPP/TI-201) が対照群に比し有意に低下し、metabolic shift を反映した変化と考えられた。また、乳酸負荷により心筋血流量は対照群に比し有意に低下したが、取込み比が対照群に比し有意に亢進し、脂肪貯蔵プールの増大を反映した変化と考えられた。ジピリダモール投与により BMIPP の心筋集積率および取込み比は対照群に比し有意の変化を認めなかった。

4. ビデオデンストメトリ装置を用いて 2 核種オートラジオグラムから、心筋内 BMIPP の不均一性の指標である変動係数および血流分布の影響を除外した BMIPP の心筋内/外膜側比を算出したところ、BMIPP の心筋内分布は TI-201 に比し不均一で、心筋内膜側の BMIPP 集積が心筋外膜側に比し有意に低下しており、心筋の内膜側と外膜側とでは脂肪酸代謝に明らかな違いが存在するものと考えられた。

以上より BMIPP は SPECT による脂肪酸イメージング用放射性医薬品に適した特性を有しており、また心筋血流以外に脂肪酸代謝に関して、従来得られなかった新しい情報を与えるものであり、今後各種心筋疾患の病態生理の理解と早期診断に役立ち得るものと考えられた。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導と御校閲を賜りました恩師久田欣一教授に心から深謝致します。また本研究の遂行にあたり直接御指導、御援助を賜りました核医学科分校久志講師に深く感謝します。さらに多大なる御援助を頂きました核医学科の諸先生およびアイソトープセンター諸先生に感謝いたします。

文 献

- 1) Neeley, J. R., Rovetto, M. J. & Oran J. F.: Myocardial utilization of carbohydrate and lipids. *Prog. Crdivasc. Dis.*, **15**, 289-329 (1972).
- 2) Zieler, K. L.: Fatty acids as substrates for heart and skeletal muscle. *Circ. Res.*, **38**, 459-463 (1976).
- 3) Bieber, L. L. & Fiol, C. J.: Fatty acid and ketone metabolism. *Circulation*, **72** (suppl IV), IV-9-IV-12 (1985).
- 4) Most, A. S., Brachfeld N. & Gorlin R.: Free fatty acid metabolism of the human heart at rest. *J. Clin. Invest.*, **48**, 1177-1188 (1969).
- 5) Hoffman, E. J., Phelps, M. E., Weiss, E. S., Welch, M. J., Coleman, R. F., Sobel, B. E. & Ter-Pojossian, M. M.: Transaxial tomographic

- imaging of canine myocardium with C-11-palmitic acid. *J. Nucl. Med.*, **18**, 339-344 (1977).
- 6) Westera, G., Van der Wall, E. E., Heidel, G. A. K. & van der Bos, G. C.: A comparison between terminally radiiodinated hexadecanoic acid (I-HA) and Tl-201-thallium chloride for the use of I-HA for myocardial image. *Eur. J. Nucl. Med.*, **5**, 339-344 (1980).
- 7) Evans, J. R., Gunton, R. W., Baker, R. G., Beanlands, D. S. & Spears, J. C.: Use of radioiodinated fatty acid for photoscans of the heart. *Circ. Res.*, **16**, 1-10 (1965).
- 8) Sobel, B. E., Weiss, E. S., Welch, N. M., Siegel B. A. & Ter-Pogossian, M. M.: Detection of remote myocardial infarction in patient with positron emission transaxial tomography and intravenous C-11 palmitate. *Circulation*, **55**, 851-853 (1977).
- 9) Van der Wall, E. E., Heindendal G. A. K., Den Hollander, W., Westra, G. & Roos J. P.: Metabolic myocardial imaging with I-123 labelled heptadecanoic acid in patients with aigina pectoris. *Eur. J. Nucl. Med.*, **6**, 391-396 (1981).
- 10) Reske, S. N., Schon, S., Schmitt, W., Machull, H. J., Knapp, R. & Wnikler, C.: Effect of myocardial perfusion and metabolic interventions on cardiac kinetics of phenylpentadecanoic acid (IPPA) I-123. *Eur. J. Nucl. Med.*, **12**, S27-S31(1986).
- 11) Railton, R., Rodger, J. C., Small D. R. & Harrower, A. D. B.: Myocardial scintigraphy with I-123 heptadecanoic acid as a test for coronary heart disease. *Eur. J. Nucl. Med.*, **13**, 63-66(1987).
- 12) Fridrich, L., Gassner, A., Stommer, G., Kneussl, M., Kassal, H., Klipera, M. & Salomonowitz, E.: Dynamic I-123-HDA myocardial scintigraphy after aortocoronary bypass grafting. *Eur. J. Nucl. Med.*, **12**, S24-S26(1986).
- 13) Hock, A., Freundlieb, C., Vyska, K., Losse, B., Erbel, R. & Feinendegen, L. E.: Myocardial imaging and metabolic studies with (17-I-123) iodoheptadecanoic acid in patients with idiopathic congestive cardiomyopathy. *Eur. J. Nucl. Med.*, **24**, 22-28(1983).
- 14) Sochor, H., Shelbert, H. R., Schwaiger, M., Hanze, E. & Phelps, M. E.: Studies of fatty acid metabolism with positron emission tomography in patients with cardiomyopathy. *Eur. J. Nucl. Med.*, **12**, S66-S69(1986).
- 15) Kubota, K., Son, P., Osten, Z. H., Brill, A. B., Goodman, M. M., Knapp, F. F., Atkins, H. L. & Sole, M. J.: Detection of cardiomyopathy in an animal model using quantitative autoradiography. *J. Nucl. Med.*, **19**, 1697-1703(1988).
- 16) Anthny, G. J. & Landau B. R.: Relative contribution of α , β and ω oxidation pathways to in vitro fatty acid oxidation. *J. Lipid. Res.*, **9**, 267-269(1968).
- 17) Van der Wall, E. E.: Myocardial imaging with radiolabeled free fatty acids; Application and limitation. *Eur. J. Nucl. Med.*, **12**, S11-S15(1986).
- 18) Henze, E., Guzy, P. & Schelbert, H.: Metabolic effects of cardiac work on normal and ischemic nyocardium inman measured nonivatively with C-11 palmitate and positron emission tomography (PET). European Society of Cardiology Working Group on the Use of Isotope in Cardiology. p23, 1983, Rotterdam.
- 19) Livini, E. Elmaleh, D. R., Levy, S., Browell, G. L. & Strauss, H. W.: Beta-methyl (1-C-11) heptadecanoic acid; A new myocardial metabolic tracer for positron emission tomography. *J. Nucl. Med.*, **23**, 169-175 (1982).
- 20) Goodman, M. M., Kirsh, G. & Knapp, F. F.: Synthesis of radioiodinated ω -p-(iodophenyl)-substituted methyl branched long-chain fatty acids. *J. Lab. Cpd. Radiopharm.*, **19**, 1316-1318 (1982).
- 21) Otto, C. A., Brown, L. E. & Scott, A. M.: Radioiodinated branchedchain fatty acids; Substrates for beta-oxidation. Concise communication. *J. Nucl. Med.*, **75**-80 (1985).
- 22) Knapp, F. F. Jr., Ambrose, K. R. & Goodman, M. M.: New radioiodinated methyl-branched fatty acids for cardiac studies. *Eur. J. Nucl. Med.*, **12**, S39-S44 (1986).
- 23) Poe, N. D., Robinson, G. D., Graham, L. S. & MacDonald, N. S.: Experimental basis of myocardial imaging with I-123 labeled hexadecanoic acid. *J. Nucl. Med.*, **17**, 1077-1081 (1976).
- 24) Okada, R., Elmaleh, D., Werre, G. S. & Strauss, H. W.: Myocardial kinetics of I-123

- labeled 16-hexadecanoic acid. *Eur. J. Nucl. Med.*, **8**, 211-217 (1983).
- 25) **Reske, S. H., Schon, S., Schmitt, W., Machulla, H. J., Knapp, R. & Winker, C.**: Effect of myocardial perfusion and metabolic interventions on cardiac kinetics of phenyl pentadecanoic acid (IPPA). *Eur. J. Nucl. Med.*, **12**, S27-S31 (1986).
- 26) **Sochor, H. Ogris, E., Pachngen, O. & Kaindl, F.**: Myocardial metabolism-a new dimension in cardiac imaging? *Eur. J. Nucl. Med.*, **12**, S1 (1986).
- 27) **Freinnendegen, L. F., Vyska, K., Freundlieb, C. H., Hock, A., Machulla, H. J., Kloster, G. & Stocklin, G.**: Noninvasive analysis of metabolic reactions in body tissues, the case of myocardial fatty acids. *Eur. J. Nucl. Med.*, **6**, 191-200 (1981).
- 28) **Dudczak, R., Kletter, K. & Frschauf, H., Losert, U., Angelberg, P. & Schnoliner, R.**: The use of I-123 labeled heptadecanoic acid (HDA) as a metabolic tracer; Preliminary report. *Eur. J. Nucl. Med.*, **9**, 81-85 (1984).
- 29) **Van der Wall, E. E., den Hollander, W., Heidendal, G. A. K., Westera, G. & Majid, P. A.**: Dynamic myocardial scintigraphy with I-123 labeled free fatty acids in patients with myocardial infarction. *Eur. J. Nucl. Med.*, **6**, 383-389 (1981).
- 30) **Machulla, H. J., Marsmann, M. & Dutschka, K.**: Biochemical synthesis of a radioiodinated phenyl fatty acid for in vivo metabolic studies of the myocardium. *Eur. J. Nucl. Med.*, **5**, 171-173 (1980).
- 31) **Machulla, H. J., Dutscha, K. & van Benningen.**: Developoment of 15-(p-I-123-phenyl)-pentadecanoic acid for in vivo diagnosis of the myocardium. *J. Radioanal. Chem.*, **65**, 279-286 (1918).
- 32) **Reske, S. N., Sauer, W. & Machulla, H. J.**: 15-(p-(I-123) iodophenyl)-pentadecanoic acid (p-IPPA) for myocardial scintigraphy. *J. Nucl. Med.*, **25**, 1335-1342 (1984).
- 33) **Eenige, M. J., Visser, F. C., Karreman, A. J. Duwel, C. M. B., Westera, G., Begmen, P. P. & Roos, J. P.**: Analysis of myocardial time-activity curve of I-123-heptadecanoic acid. *Nucl. Med.*, **26**, 248-252 (1987).
- 34) **Otto, C. A., Brown, L. E. & Scott, A. M.**: Radioiodinated branchedchain fatty acids; Substrates for beta oxidation? Concise communication. *J. Nucl. Med.*, **25**, 75-80 (1985).
- 35) **Dudczak, K. R., Schmoliner, R., Angelberger, P., Knapp, F. F. & Goodman, M. M.**: Structurally modified fatty acids: Clinical potential as tracers of metabolism. *Eur. J. Nucl. Med.*, **12**, S45-S48 (1986).
- 36) **Knapp, F. F., Goodman, M. M., Callahan, A. P. & Gilbert, K.**: Radioiodinated 15-(p-iodophenyl)-3, 3-dimehtyl pentadecanoic acid; A useful new agent to evaluate myocardial fatty acid uptake. *J. Nucl. Med.*, **27**, 521-531 (1986).
- 37) **White, A., Handler, P., Smith, E. L., Hill, R. L. & Lehman, I. R.**: Principles of Biochemistry, 6th edi. p581 -582, McGraw-Hill Kogakusha, Tokyo, 1978.
- 38) **Steinberg, D., Mize, C. E. & Avigan, J.**: Studies on the metabolic error in Refsums disease. *J. Clin. Invest.*, **46**, 393 (1967).
- 39) **山崎 昇**: 脂肪酸の心筋代謝. ニュータウン, カンファレンス (心臓核医学), **9**, 1-6 (1985).
- 40) **Bianco, J. A., Elmaleh, D. R., Leppo, J. A., King, M. A., Moring, A., Livini, E., Espinoza, E., Alpert, J. S. & Strauss, H. W.**: Effect of glucose and insulin infusion on the myocardial extraction of a radioiodinated methyl-substituted fatty acid. *Eur. J. Nucl. Med.*, **12**, 120-124 (1986).
- 41) **Rose, C. P. & Goresky, C. A.**: Constraints on the uptake of labeled palmitate by the heart. The barriers at the capillary and sacrolemnal surface and the control of intracellular sequestration. *Circ. Res.*, **41**, 534-545 (1977).
- 42) **Visser, F. C., Eenige, M. J., Duwel, C. M. B. & Roos, J. P.**: Radioiodinated free fatty acids; can we measure myocardial metabolisms? *Eur. J. Nucl. Med.*, **12**, S20-S23 (1986).
- 43) **Gould, K. L.**: Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. I. Physiologic basis and experimental validation. *Am. J. Cardiol.*, **41**, 267-278 (1978).
- 44) **Okada, R. D., Elmaleh, D., Werre, G. S. & Strauss, H. W.**: Myocardial kinetics of I-123-

labeled-16-hexadecanoic acid. *Eur. J. Nucl. Med.*, 8, 211-217 (1983).

45) Yonekura, Y., Briel, A. B., Som, P., Yamamoto, K., Srivastava, S. J. Elmaleh, D. R., Livini, E., Strauss, H. W., Goodman, M. M. &

Knapp, F. F.: Regional myocardial substrate uptake in hypertensive rats: a quantitative autoradiographic measurement. *Science*, 227, 1494-1496 (1985).

A Fundamental Study on Myocardial Imaging and Metabolism Using Methyl-branched Fatty Acid Mitsuru Taniguchi, Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med. Soc.*, 98, 415—427 (1989)

Key words fatty acid metabolism, single photon emission computerized tomography (SPECT), dualisotope-autoradiography, videodensitometry, myocardial imaging

Abstract

To investigate the feasibility of metabolic imaging by radioiodinated methyl-branched fatty acid using single photon emission computerized tomography (SPECT), the kinetics and distribution of 15-[p-(I-125)-iodophenyl]-R, S-methyl pentadecanoic acid (BMIPP) in rat's heart were studied. Tl-201 and BMIPP were simultaneously injected into rats to evaluate the myocardial perfusion and fatty acid metabolism. The experimental groups consisted of control group (group C), glucose loaded group (group G), sodium lactate loaded group (group L), and dipyridamole loaded group (group D) rats. Tissue distribution of each tracer [% injected dose (ID)/g] and myocardial uptake ratio (g-BMIPP/Tl) were measured. Dualisotope-autoradiogram was performed and analyzed quantitatively by videodensitometer, in order to separate regional myocardial perfusion and BMIPP distribution. Myocardial uptake at 5 minutes after BMIPP injection in group C was 3.60% ID/g and remained constant till 60 minutes. The myocardium/lung ratio (2.44) and the myocardium/muscle ratio (4.55) of BMIPP were almost equal to those of Tl-201. Because of relatively low myocardium/liver ratio (1.31), caution must be paid in clinical interpretation of the cardiac apex or inferior wall. In group G, myocardial uptake of BMIPP ($1.94 \pm 0.36\%$ ID/g) and g-BMIPP/Tl (0.31 ± 0.03) at 15 minutes after injection were significantly decreased ($p < 0.001$) compared with those of group C ($3.16 \pm 0.18\%$ ID/g and 0.48 ± 0.05 , respectively), reflecting the effect of metabolic shift. In group L, myocardial perfusion was decreased, but g-BMIPP/Tl (0.73 ± 0.14) was significantly higher ($p < 0.01$) compared with those of group C, suggesting an increase of the lipid pool due to the lactate. In group D, no significant changes were observed in myocardial uptake of BMIPP or g-BMIPP/Tl, compared with those of group C. To evaluate the difference of the regional distribution pattern between BMIPP and Tl-201, coefficient of variance of the density within a myocardium, and the ratio of inner to outer layer of myocardium were calculated from autoradiogram using videodensitometer. The results showed that in BMIPP, myocardial distribution of the tracer was less homogeneous and the ratio of inner to outer layers of myocardium was lower than those of Tl-201, although these are not specific for metabolic or pharmacological interventions. It is concluded that BMIPP is suitable for SPECT imaging and it will provide new information about fatty acid metabolism.