

虚血性心疾患における代謝情報の有用性

野原 隆 司

(京都大学 第三内科)

最近、心筋の代謝情報が noninvasive に PET (positron emission computed tomography) によって評価ができる様になっている。PET には positron tracer が使用され、陽電子の放出がある。この positron は世界に多く存在する electron と衝突し、運動エネルギーにもよるが、ほぼ180°方向に2本の光子の放出が認められる。これが PET を特徴づける定量性に結びついている。さらに C, H, O, N 等の代謝基質にラベルが可能のため、心筋代謝の評価は、1) 定量性に富む画像が得られる。2) 優れた感度、分解能がある。3) 生理的トレーサーとして利用が可能であり、生理的、生化学的な動きを体外から観察できる。4) さらに半減期が短いため、反復検査が可能で、特に薬物反応をみる時など都合が良いという利点を揃えている。しかし反面、欠点として短半減期であることより、この positron tracer の合成のための院内のサイクロトロン設置が不可欠になる。また、その維持及び、設備費用は極めて高価なものになる。この様な PET 利用の裏には、分解能が良いこともあるが、特に生体の心筋の病態生理の解明のために、この代謝情報が極めて重要であるということがある。Sigwart らが示したように(図1)、虚血が生じると心機能異常、心電図異常、そのあとに狭心痛が生じるという時間的過程をとる。その際、代謝は虚血後の早期に変化してくるため、情報としては早い。また血流が減少しても、あるいは機能が異常であっても、その viability を最終的にみる上にはエネルギー産生が重要であることより、PET の情報の価値は益々高まる。この viability についての検討例を示す。我々が、日常的に極めて多用している²⁰¹Tl シンチグラフィは血流情報を一般的に示している訳であるが、この限界について図2に示した。すなわち、²⁰¹Tl にて exercise image 及び late image にて filling defect があり、この部分は viable ではないと判定した領域の42%に、FDG (fluoro deoxy glucose) の uptake を確認することが可能であった。すなわち²⁰¹Tl では viability を過小評価してしまう危険性を有している。現在、我々が興味を持っているのは虚血心筋において、血流が低下していると判定される部分の viability と function の

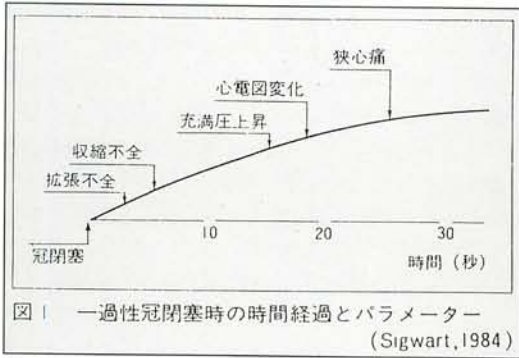
reversibility である。心機能あるいは心筋内部での細胞の生命維持のための energy 代謝の有無により、図3のように細胞の状態を分類できる。すなわち、虚血心であっても糖代謝を保ちながら energy を産生しているものは、hibernation や stunning の状態であり、死滅した梗塞心筋と区別される。

[FDG-PET]

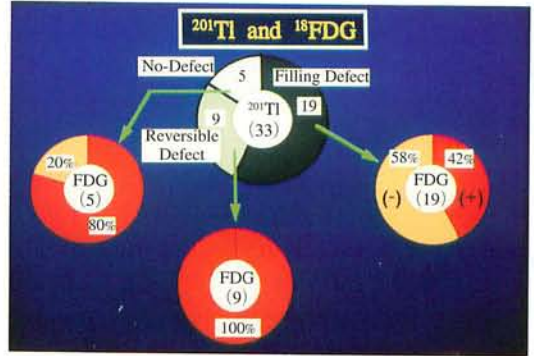
我々は動物実験により、10分間という短い虚血により、糖代謝は平常より増加し、脂質代謝は減少することをみており、これが2回繰り返されると、さらにその傾向が強くなり、reperfusion 後も持続することを確認している。臨床的には、虚血が持続し壁運動が極めて悪化しているものに、PTCA を施行して次の結果を得た。虚血が繰り返されるか、持続しているものでは FDG uptake は増加するが、1) PTCA 後、血流の改善とともに FDG の取り込みの改善をみるものは、壁運動の改善効果は良い。2) 血流の改善とともに、代謝 (FDG) の改善を認めないものについては、壁運動改善効果は悪い。3) 両者の改善効果をみないものについては、全く壁運動の改善を認めない(図4)。すなわち、血流の改善に伴う FDG 代謝の改善を認めることが壁運動改善の条件の一つである。しかし、FDG 取り込みについては患者の虚血状態や食事の影響、糖尿病の存在などにより変化する可能性があり、問題を有している。

[¹¹C-Palmitate-PET]

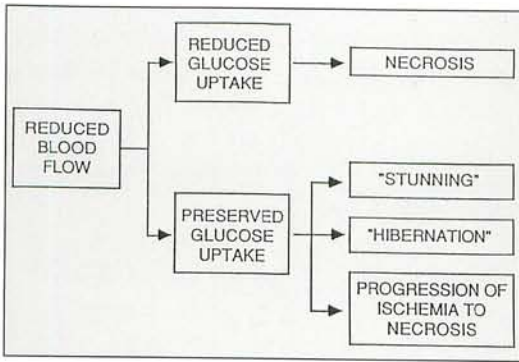
¹¹C-palmitate は血中から細胞中に取り込まれると、TG や PL のプールに入る他、ミトコンドリア内のβ-oxidation を受け、TCA cycle の回転により、¹¹C-O₂と H₂O に変化して、細胞内の重要な ATP 産生を担う。実際、著者らの検討でも、梗塞量の推定には極めて良い評価が得られている(図5)。しかし、本来¹¹C-palmitate は、dynamic scan により脂質 energy 代謝の重要な部分(正常心筋ではエネルギーの80%を産生)を評価するのが重要である。このため、time activity curve の解析により、T_{1/2}あるいは % E を求める。虚血では、これらの値が変化することが知られている。しかし、¹¹C-palmitate が理想的な tracer であると考えられたにもかかわらず、世界で使われなくなった理由は次の事実が証明され



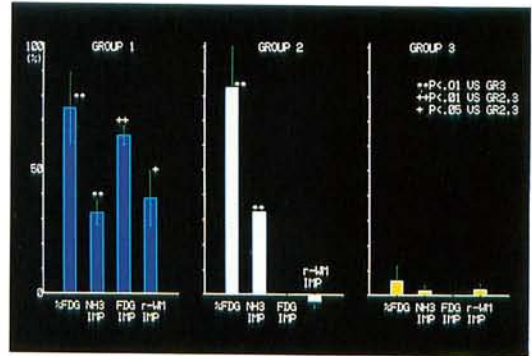
▲ 図1



▲ 図2



▲ 図3



▲ 図4

たことによる。すなわち虚血心筋に陥ると、TG になる部分はコントロール値2.9%から18%に増加し、PLは3.5%から6%に増加する。さらに重要なことは、 β -oxidation を受ける部分が正常の45%から8.9%に減少し、 ^{11}C -palmitate としてそのまま血中に戻ってしまう back diffusion が40.6%に上昇するという事実である (Rosamond TL et al)。これでは代謝を評価するには極めて重要な限界を有し、使用に耐えなくなった。

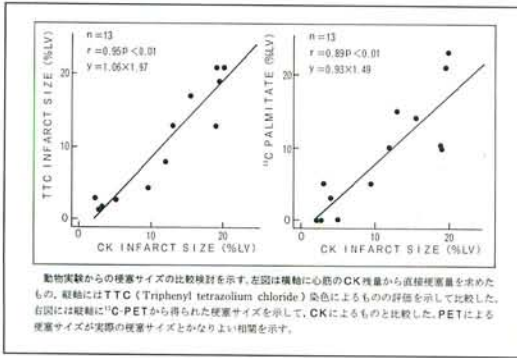
[^{11}C -Acetate-PET]

Energy 代謝において、glucose、脂質というのは lactate と並ぶ重要な基質である。しかし、glucose (FDG) が他の代謝基質の影響、insulin あるいは食事の影響によってかなりの変動があることにより、色々工夫がなされた。例えば、糖負荷、insulin cramp 法等であるが、後者は手技がわずらわしい。また、 ^{11}C -palmitate についても前述の如く限界があることは確かである。そこで、 ^{11}C -acetate により TCA cycle を確認しようという試みがなされた。Glycolysis から、lactate production のみによる過程で得られる ATP は少なすぎて、細胞の長期的な維持には到らない。このことより β -oxidation と glycolysis の両者とも、最終的には TCA cycle の活性度により、細胞機能が維持されるということが基本的な考えである。実際、 ^{11}C -acetate が投与されると、一部 ketone の合成や、脂質合成に回るが無視できる程度であり、大部分は TCA cycle に入り、その activity により ^{11}C -O₂ と H₂O になり、放出される。よって、その time activity curve の wash out 部分を monoexponential curve fitting することにより TCA cycle の activity、ひいては酸素代謝の様子が確認されるということになる。

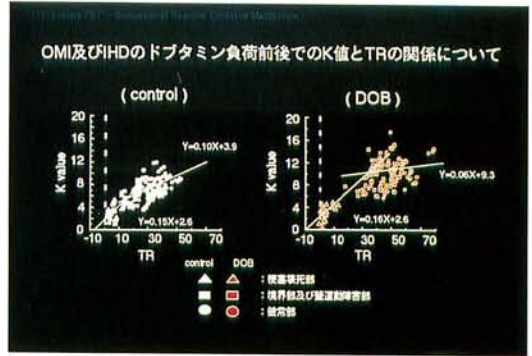
Selwyn がこの基礎的検討をしてから、特に Washington 大学の Dr. Bergman らが中心となって、acetate PET の開発を行なってきた。基礎的検討で、 ^{11}C -acetate の clearance rate constant と ^{14}C -acetate の efflux rate constant と良い相関にあること、あるいは rate constant が oxygen consumption と良い相関にあることを確認している。さらに Bergman 自身が自分の心臓の acetate による PET image を作成し、明瞭な心筋イメージを描出している。我々も、clearance rate constant を mono-exponential curve fitting を行なって計測し (K 値)、その値が double products と良い相関にあることを認めている。また、虚血部で壁運動異常のある部位での K 値の低いこと、さらに dobutamine 負荷により、この K 値の改善をみることを基礎的検討で確認している (図6)。実際の PET image を図7

に示す。この症例は、75才の前壁虚血の症例であり、血流低下部位である前壁の FDG uptake が亢進して、いわゆる血流と代謝の mismatch の状態となっている。この部分の酸素代謝はイメージ上あるいは K 値とも低下しているのが確認された。我々は壁運動と glucose 代謝、そして酸素代謝について検討を加えた。血流を normal-, mildhypo-, severe hypo-perfusion の3通りに分けると、glucose 代謝は severe-hypo になるまでは保持されるが、 ^{11}C -acetate による K 値、すなわち酸素代謝は、血流の低下とともに低下してくることを確認した。さらに最近の検討では、血流が40%近くまで低下するまでは K 値は割合高値(60%以上)に保たれ、壁運動の低下にも相関せず、保たれていることを確認している。すなわち、心筋血流が低下しても、あるいは壁運動が低下した hibernation の状態、stunning の状態でも K 値は保たれる。またこの値には、閾値が存在することも確認している (図8)。すなわち、ATP 産生は保たれるような機序が働いているが、心機能は悪化していくという mismatch が生じている。これについては、ATP が E-C coupling に作用する効率、あるいは free calcium に対する収縮機能の反応性の低下として説明されている。いずれにしても ATP の産生は保たれるように働いていると考えられる。これは、dobutamine により反応することを意味し、viability の評価と予後の評価に有効と考えられる。実際、我々が行なった動物実験で、梗塞を作成し、その1週間後の K 値の評価により、1ヶ月後の wall motion の改善を予測できるという data を発表している。この様に代謝情報は予後評価にも重要な位置を占めることが判る。

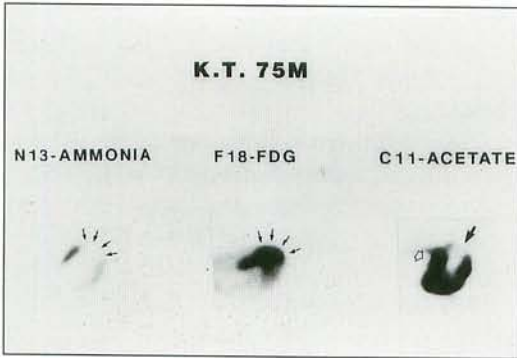
しかし、PET に限らず最近では脂質代謝を Beta-methyl-iodophenyl pentadecanoic acid (^{123}I -BMIPP) で評価することが行なわれ、簡便な代謝情報が得られる。基礎的実験で ATP 濃度との相関、あるいはミトコンドリア機能に依存した取り込みの変化を確認できることを報告している。このような代謝情報の有用性は血流情報を十分補うものであり、診断、治療面に貢献し、将来性のある tracer と考えられる。



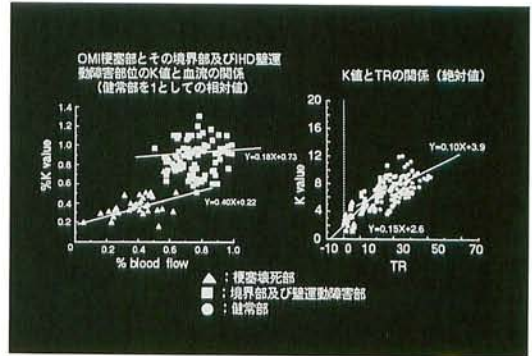
▲ 図 5



▲ 図 6



▲ 図 7



▲ 図 8