

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K18414

研究課題名(和文) 中性脂肪蓄積心筋血管症における心筋脂肪酸代謝(I-123 BMIPP)の評価法

研究課題名(英文) Evaluation of washout rate using I-123 BMIPP for triglyceride deposit cardiomyopathy

研究代表者

神谷 貴史(Kamiya, Takashi)

大阪大学・医学部附属病院・診療放射線技師

研究者番号：80550764

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：中性脂肪蓄積心筋血管症(Triglyceride deposit cardiomyovascularopathy: TGCV)は2008年、我が国の心臓移植症例より見出された新しい疾患単位で、放射性長鎖脂肪酸であるI-123 BMIPPを使用した心筋脂肪酸代謝SPECTでの洗い出し率(washout rate; WR)が10%を下回ることが診断基準である。本研究では収集、処理、解析の全てで早期像と後期像の再現性がWRの精度に最も重要であることを報告した。また、心筋血流シンチとの二核種同時収集では各ガンマ線のクロストークにより洗い出し率が若干過大評価させることもわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

I-123 BMIPPを用いた心筋脂肪酸代謝シンチは中性脂肪蓄積心筋血管症(Triglyceride deposit cardiomyopathy: TGCV)の病態を表現する検査と考えられており洗い出し率が10%を下回ることが診断基準である。本研究では後期像の撮像による洗い出し率の算出によりTGCVが診断可能になり、洗い出し率の信頼性には早期像と後期像に対して収集から処理まで再現性が最も重要であることを報告した。また、多くの施設で行われている心筋脂肪酸代謝シンチと心筋血流シンチの2核種同時収集ではクロストークにより洗い出し率が過大評価されることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Triglyceride deposit cardiomyovascularopathy (TGCV) was discovered in a Japanese cardiac transplant candidate in 2008, then characterized as the massive accumulation of triglyceride in cardiomyocytes and smooth muscle cells. TGCV is an intractable disease that causes severe heart failure, cardiomyopathy and coronary artery disease due to abnormal metabolism of long-chain fatty acids. Washout rate (WR) of < 10% in myocardial fatty acid single-photon emission computed tomography (SPECT) using I-123 BMIPP is essential for a diagnosis of TGCV. We reported that the most important factor in the accuracy of WR is the reproducibility between early and delayed SPECT images for acquisition position, processing and analysis. In addition, it was found that WR was slightly overestimated for simultaneous acquisition of dual isotope, I-123 BMIPP and Tl-201 thallium chloride, due to the effect of crosstalk between 159 keV from I-123 and 167 keV from Tl-201.

研究分野：核医学技術

キーワード：中性脂肪蓄積心筋血管症 脂肪酸代謝シンチ 洗い出し率 I-123 BMIPP

### 1. 研究開始当初の背景

中性脂肪蓄積心筋血管症(Triglyceride deposit cardiomyopathy)は2008年に我が国の心臓移植により摘出された症例より見出された比較的新しい疾患概念である。TGCVは長鎖脂肪酸の代謝異常により心筋細胞、血管平滑筋細胞、内皮細胞、などに中性脂肪が蓄積し、重度の心不全、不整脈、冠動脈疾患などを呈する難病で予後は極めて不良である。病理所見としては内膜、中膜から外膜に至る血管壁全層に脂質蓄積を示す泡沫化した平滑筋細胞を認め、進行例の冠動脈ではびまん性かつ求心性の狭窄を伴うことが従来の虚血性冠動脈狭窄との違いである。厚生労働省研究班の報告による剖検心のスクリーニングから我が国の潜在的な患者数は4-5万人と推定されており、非定型な心不全、心筋症、狭心症の症例の中にTGCV症例が含まれていると考えられており適切な診断法の確立が重要であった。

I-123 BMIPP(123I-β-methyl-P-iodophenyl-pentadecanoic acid)は放射性長鎖脂肪酸で側鎖としてメチル基を有するため、静注後心筋内に長くとどまることによりイメージングに適した放射性医薬品である。心筋内の局所分布は心筋細胞内のATP濃度、トリグリセリド含有量およびミトコンドリア機能の変化を反映するなど、脂肪酸としての特徴を有するため脂肪酸代謝シンチとして虚血性心疾患の診断に用いられている。

しかしながら、脂肪酸代謝シンチとして検査を行う際には早期像のみの収集で局所の血流低下分布のみを評価することが多いため、TGCVの診断に必要な洗い出し率を算出するための後期像のデータを取得していない施設がほとんどであった。

### 2. 研究の目的

放射性長鎖脂肪酸であるI-123 BMIPP(123I-β-methyl-P-iodophenyl-pentadecanoic acid)は濃度勾配により心筋細胞内に移行した後、一部はミトコンドリア内の代謝経路に取り込まれるが、大半は脂質プールに蓄積されと考えられている。中性脂肪を分解する酵素が変異するなど、TGCVではI-123 BMIPP SPECTの洗い出しが遅延すること(洗い出し率が10%未満であること)が診断基準として記載されている。洗い出し率の算出には簡便な平面像を用いる方法と断層像であるSPECT画像を用いる方法の2種類がある。本研究では洗い出し率の算出精度に関してファントム画像を用いて検討を行うことを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究では心臓肝臓ファントムを用いてSPECT収集条件、画像再構成条件、洗い出し率の算出処理のそれぞれに関して誤差を与える要因と精度向上の要因を調査した。

放射能濃度はI-123 BMIPP 111 MBqが静脈投与された際の左室心筋の放射能濃度に関してカルディオダイニン注のインタビューフォームに記載されている参考文献を参考にして濃度調整を行った。心内腔、右室、肝臓、縦隔に関しても同様に濃度調整を行い、収集用ファントムを作成した。SPECT収集の収集角度に関しては180度収集ならびに360度の両者により検討を行った。コリメータに対しても低エネルギー用コリメータ、I-123推奨コリメータ、中エネルギーコリメータのそれぞれに対して比較検討を行った。洗い出し率の算出処理に関しては2人の核医学検査担当技師に加えて3人の核医学専門技師が実験データから洗い出し率を算出し各作業に対する誤差を検討した。

また、わが国では心筋脂肪酸代謝SPECTはTI-201塩化タリウムを用いた心筋血流SPECTと二核種同時収集で検査されることが多いため、単核種と二核種の精度に関してもファントムで検証を行った。放射能濃度はI-123 BMIPPとTI-201塩化タリウムの両方の放射性医薬品をそれぞれ111 MBqを安静時に静脈に同時投与した際の放射能濃度をインタビューフォームを参考に調整した。

#### 4. 研究成果

まず、検査の前処置として心筋のエネルギー代謝にはグルコース、脂肪酸がともに利用されているため、食事による影響を除外するため検査当日は朝から検査終了までの絶食下で検査を施行することが望ましいことがわかった。同様に洗い出し率は早期像と後期像の収集タイミングにより変化するため、早期像は静脈投与後 20 分から、後期像は静脈投与後 180-210 分後に収集を行うことが望ましい。

洗い出し率の算出に最も重要な要因は早期像と後期像の再現性を保持することである。早期像と比較し後期像では収集カウントが少なくなるため、ピクセルサイズや収集時間を調整して画質を同等にし、各条件で洗い出し率を算出することも可能である。しかしながら、これから TGCV を診療を始める施設でも簡便に精度良く算出するためには、後期像での画質を担保する収集条件で早期像を同じ条件にして検査を行うことである。収集体位に関しても、早期像と後期像で異なる体位(挙上位と下垂位)で収集を行うと洗い出し率に誤差が含まれるため同一にすべきである。洗い出し率には Polar map を用いて心筋全体の評価を行うことが多いため、心臓の軸の設定、基部や尖部の範囲設定に関しても早期像と後期像の再現性が洗い出し率の精度に重要である。

また、虚血性心疾患の急性期には洗い出し率が高値となることが報告されているため、TGCV の診断目的の検査としては控えるべきである。CD36 の発現が低下している症例に関しても I-123 BMIPP の心筋への取り込みが著減するため、洗い出し率の取り扱いに注意が必要である。

現在、多くの施設で行われている二核種同時収集を模擬したファントム実験の結果、I-123 BMIPP 単剤で検査した結果と比較し、洗い出し率が過大評価されることがわかった。診断基準と照らし合わせると二核種同時収集でも洗い出し率が 10%を下回る結果であれば単剤でも診断基準を満たすため偽陽性とはならない。一方、洗い出し率が 10%を上回った場合に関しては偽陰性の症例があると考えられる。また、各ガンマ線がコリメータの鉛に入射することによる特性 X 線の影響が症例ごとに異なると考えられるため I-123 と Tl-201 クロストーク補正は難しい。以上の記載に関して心臓核医学学会誌に報告した。

一方、平面像においてもバックグランド補正を外すことにより洗い出し率が臨床症状に近い値となることに関して Annals of Nuclear Medicine 誌に報告したが症例によりバックグランドの放射能濃度が異なる理由に関しては今後の検討が必要であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 神谷貴史	4. 巻 25
2. 論文標題 SPECT画像における洗い出し率算出 -I-123 BMIPPを用いた中性脂肪蓄積心血管症の診断基準-	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本心臓核医学学会誌	6. 最初と最後の頁 5-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14951/jsnc.25.01.05	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Zhuoqing Chen, Kenichi Nakajima, Ken-ichi Hirano, Takashi Kamiya, Shohei Yoshida, Shintaro Saito, Seigo Kinuya	4. 巻 11
2. 論文標題 Methods of calculating 123 I-methyl-iodopheny-pentadecanoic acid washout rates in triglyceride deposit cardiomyovascularopathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 986-987
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12149-022-01787-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Takashi Kamiya, Koichi Fujino, Ken-ichi Hirano, Tadashi Watabe, Misato Chimura, Yasushi Sakata, Jun Hatazawa
2. 発表標題 Evaluation of washout rate with crosstalk correction (CTC) between I-123 BMIPP and TI-201 TlCl for triglyceride deposit cardiomyovascularopathy (TGCV)
3. 学会等名 European Association of Nuclear Medicine 2019 Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷貴史、平野賢一、藤埜浩一、千村美里、坂田泰史
2. 発表標題 心筋血流脂肪酸代謝シンチ2核種同時収集におけるcrosstalk補正方法
3. 学会等名 日本心臓核医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Kamiya
2. 発表標題 Read with Experts
3. 学会等名 13th World Federation of Nuclear Medicine and Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計2件

国際研究集会 European Association of Nuclear Medicine 2018 Congress	開催年 2018年～2018年
国際研究集会 13th World Federation of Nuclear Medicine and Biology	開催年 2022年～2022年

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------