

博士(医学) 白木克典

## 論文題目

Comparison of global and regional abnormalities in  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi and cardiac magnetic resonance imaging in dilated cardiomyopathy

(拡張型心筋症における  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi と心臓磁気共鳴画像による全体および局所異常の比較)

## 論文の内容の要旨

[はじめに]

拡張型心筋症(DCM)は、心臓の拡大と収縮不全によって特徴づけられる疾患であり、進行性の心不全および致死的不整性のために、死亡率が高い。DCM の核医学的手法による画像診断には、 $^{99m}\text{Tc}$ Technetium ( $^{99m}\text{Tc}$ )を用いた single photon emission computed tomography (SPECT)が用いられており、冠動脈支配領域に一致しない灌流欠損像を示すことが特徴である。 $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi (Tc MIBI) は、脂肪親和性陽イオン製剤であり、心筋への摂取と保持は、心筋の細胞膜電位とミトコンドリア膜電位に依存する。従って、安静時の Tc MIBI の欠損像は、細胞の壊死を示し、洗い出し率の亢進は、ミトコンドリアの機能不全を反映する。実際、心筋梗塞における Tc MIBI 画像では、欠損像に加えて洗い出し率の亢進を認め、気絶心筋との関連が示唆されている。

DCM の心臓磁気共鳴(CMR)画像では、シネモードにて心機能を、遅延造影モードにて心筋の繊維化(癒痕)を評価することが可能である。今回、我々は、DCM 患者における Tc MIBI の欠損像及び洗い出し率の亢進の意義を CMR 画像との比較により検討した。

[患者ならびに方法]

対象は、Tc MIBI と CMR を実施した連続 19 症例の DCM 患者(左室駆出率<42%かつ NYHA 分類 II~IV)である。対照群として Tc MIBI または CMR を撮像した 10 名の正常者を設定した。

### Tc MIBI画像

Tc MIBI (600MBq)を静脈投与し、60 分後(早期像)、210 分後(後期像)に Planar 像および SPECT 像を撮像した。Planar 像では、心縦隔比、全体の洗い出し率を算出した。SPECT 像では、左心室を 20 分割し、局所欠損スコア(0~4 点)、局所 Tc MIBI カウント、局所欠損スコアの総和、局所の洗い出し率を算出した。

### CMR画像

シネモードでは FIESTA 法により、全体的な左室機能として左室拡張末期容積係数(LVEDVI)、収縮末期容積係数(LVESVI)、左室駆出率(LVEF)、左室心筋重量係数(LVMI)を測定した。局所心機能は、左室の拡張期壁厚と局所壁収縮率にて評価した。遅延造影モードでは Gd-DTPA (0.2 mmol/kg)を投与し、15 分後に撮像した。局所遅延造影スコア(0~4 点)と遅延造影スコアの総和を計測した。

[結果]

Tc MIBI 画像では、DCM 群の心縦隔比は、対照群より高値であった。DCM 群では 14 症例(74%)の 65 分画(17%)において局所欠損像を認めたが、正常群では認めなかった。DCM 群では、全体及び局所の Tc MIBI 洗い出し率は正常群より亢進していた(全体の洗い出し率は、 $19.4\pm 9.1\%$  対  $11.7\pm 6.8\%$  で、局所の洗い出し率は、 $13.8\pm 8.6\%$  対  $9.6\pm 8.2\%$ 、平均 $\pm$ 標準偏差、 $p<0.01$ )。

2. 遅延造影モードでは、DCM 群で 14 症例(74%)の 103 分画(27%)において遅延造影を認めたが、対照群では認めなかった。
3. Tc MIBI の欠損スコアの総和と遅延造影スコアの総和の間に有意な正相関を認めた ( $r=0.71$ ,  $p<0.01$ )。
4. Tc MIBI の局所の洗い出し率は、Tc MIBI の局所欠損または遅延造影を有する分画で最も高値を示した。局所欠損像または遅延造影を示さない分画の局所の洗い出し率も、正常群と比較して高値であった。
5. Tc MIBI の局所の洗い出し率は、局所壁収縮率と有意な負の相関 ( $r=-0.23$ ,  $p < 0.01$ )を認めたが、拡張期壁厚とは相関しなかった。

#### [考察]

今回の研究は、DCM 患者において Tc MIBI と CMR 画像の所見を比較した初めての報告である。DCM 患者における Tc MIBI の欠損像は、虚血性心疾患における欠損よりは軽度であるが、欠損範囲が大きいほど予後が不良であることが示されている。DCM 患者では、(1) Tc MIBI 画像において局所的な欠損像と全体および局所の洗い出し率の亢進を、CMR 画像において左室機能の低下と遅延造影像を認めた。(2) Tc MIBI の欠損像と遅延造影像の分布に関連性を認めた。(3) Tc MIBI の局所の洗い出し率は、Tc MIBI の欠損像または遅延造影像を伴う分画でより高く、欠損像や遅延造影像を示さない分画でも、Tc MIBI の局所の洗い出し率は、正常者より高値であった。(4) Tc MIBI の局所の洗い出し率は、局所の左室壁収縮率と相関した。

今回の研究で、Tc MIBI の欠損像は DCM 患者のみに認められ、遅延造影との関連を示した。従って Tc MIBI の欠損像は、灌流の低下よりも心筋の線維化(瘢痕)を示すと思われる。一方、Tc MIBI は心筋に取り込まれた後、約 90%がミトコンドリア分画に集積し、保持される。DCM 患者の全体及び局所の Tc MIBI の洗い出し率が、正常者よりも亢進していたことは、DCM におけるミトコンドリア機能障害を示す。また、Tc MIBI の局所の洗い出し率の亢進が、局所壁収縮率と負の相関を示したことは、DCM での収縮不全にミトコンドリア機能障害が寄与することを示唆する。

#### [結論]

今回の研究は、DCM 患者において心筋の Tc MIBI の欠損像が、CMR の遅延造影と関連すること、Tc MIBI の局所の洗い出し率の亢進が、局所壁運動の低下と相関することを明らかにした。従って、DCM における左室の収縮機能不全は、心筋の線維化(瘢痕)のみならず、個々の心筋細胞のミトコンドリア機能障害に起因する可能性がある。

### 論文審査の結果の要旨

<sup>99m</sup>Tc-sestamibi (Tc MIBI) の心筋への摂取と保持は細胞膜電位とミトコンドリア膜電位に依存するため、安静時の Tc MIBI 欠損像は心筋壊死を、洗い出しの亢進はミトコンドリアの機能不全を反映する。心臓核磁気共鳴 (CMR) は、シネモードにて左室の容積や壁運動を評価できるほか、障害心筋では増加した間質にガドリニウム造影剤が分布することを利用し、遅延造影像により心筋の線維化を評価可能である。拡張型心筋症においては、冠動脈血行支配領域に依存しない Tc MIBI 欠損像や CMR 遅延造影像を認めることが知られ、また拡張型心筋症を含む慢性心不全では、Tc MIBI の洗い出し亢進が認められることが知られている。申請者は、拡張型心筋症患者 19 例にお

ける両検査の所見を健常者と比較し、また Tc MIBI と CMR の所見の関連を検討した。

本研究の結果、申請者は、①拡張型心筋症では 14 症例(74%)の 65 分画(17%)に Tc MIBI の局所欠損像が見られ、全体及び局所洗い出し率は健常者より亢進していること、②CMR 遅延造影像は 14 症例(74%)の 103 分画(27%)に見られ、Tc MIBI 欠損スコアと遅延造影スコアの間には、局所・総和の両者ともに正の相関が見られること、③Tc MIBI の局所洗い出し率は欠損像を有する分画で高値となるが、欠損を有さない分画でも健常者より高値であること、④Tc MIBI の局所洗い出し率と局所壁運動の間には負の相関が見られること、を明らかにした。

本研究で示された Tc MIBI の洗い出し亢進と心筋局所壁運動の相関は、拡張型心筋症における左室収縮機能不全の病態が、Tc MIBI の欠損像や CMR の遅延造影像で示される心筋線維化のみならず、ミトコンドリア機能不全にも起因する可能性を示唆するものである。審査会では、核医学における(半)定量的評価方法の限界と対策、核種や疾患による所見の違い等について質疑がなされ、申請者から妥当な回答がなされた。Tc MIBI を用いた SPECT は、線維化とミトコンドリア機能不全という 2 つの機序を、欠損像及び洗い出し亢進という異なる形で検出可能であることから、申請者の研究は、拡張型心筋症の薬剤治療反応性を推定する目的など、本検査法の新しい臨床応用の可能性を開くものであり、審査委員会では高く評価した。

以上により、本論文は博士(医学)の学位授与にふさわしいと、審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 椎谷 紀彦  
副査 難波 宏樹 副査 竹内 和彦