

学 位 論 文 の 要 旨

学位の種類	博 士	氏 名	沖崎 貴琢
学 位 論 文 題 目			
A compartment model analysis for investigation of the myocardial fatty acid metabolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy. (肥大型心筋症患者の脂肪酸代謝に関する compartment model 解析)			
共著者名			
秀毛範至、佐藤順一、佐々木智章、長谷部直幸、菊池健次郎、油野民雄			
Nuclear Medicine Communications. 28(9):726-735, September 2007			
1. 研究目的			
<p>心筋は脂肪酸を主要なエネルギー源として利用しているが、ダメージを受けると脂肪酸の代謝が低下することが知られている。心臓核医学領域においては脂肪酸代謝を観察するために I-123 BMIPP (iodine-123 15-(p-iodophenyl)-3-(R, S) methylpentadecanoic acid) が広く用いられている。薬物の心筋への取り込みを詳細に観察したい場合、様々な手法が存在するが、コンパートメントモデル解析はその数学的手法のなかの一つであり、薬物動態を把握できる可能性がある。しかしながら人体にこの手法を臨床的に応用した報告は心筋脂肪酸代謝に関しては現在のところ見られない。</p> <p>肥大型心筋症(HCM)患者においては、病態が進行するとまず脂肪酸代謝が低下し、ついで心筋の変性が顕著になるにつれて心筋血流が低下していく事が報告されている。こういった変化が視覚的に認められるのは病態がかなり進行してからであるが、より初期の段階から脂肪酸代謝は変化を始めている可能性がある。今回我々は、I-123 BMIPP の体内挙動に関してコンパートメントモデル解析を応用することで、心筋への薬剤の取り込みの速度定数に関する検討を行い、HCM 患者に生じている変化をより早期から認識できるか否かを検討した。また、高血圧などに起因する非 HCM 性の二次的な心筋肥大と HCM の鑑別は視覚的評価のみでは困難な場合があるが、これを今回の手法で鑑別可能か否かについても併せて検討した。</p>			

2. 材料・方法

臨床的に正常と診断された24名を正常群、高血圧による二次的な心筋肥大を呈した患者7名を高血圧性心筋肥大 (HTLVH) 群、HCM と診断された30名を HCM 群として、計61名を対象とした。I-123 BMIPP 111 MBq を仰臥位にて静脈投与後、これと同時にガンマカメラにて撮像を開始して15分間の連続収集を施行し、時間放射能曲線を得た。更にその後、5分間の SPECT 撮像を施行した。加えてこの撮像の前後2週間以内に Tc-99m tetrofosmin 740MBq による心筋血流の評価及び QGS (Quantitative Gated SPECT) program を利用した壁運動評価を施行した。心筋は米国心臓学会のガイドラインに準ずる形で13のセグメントに分割し、それぞれのセグメントに於いて HCM 群に関しては脂肪酸代謝及び血流の両者が保たれている早期群、脂肪酸代謝の低下が認められるが血流の保たれている中期群、両者ともに障害が認められる後期群の3群に更に分類した。最終的には正常312セグメント、HTLVH 91セグメント、早期 HCM 314セグメント、中期 HCM 59セグメント、後期 HCM 17セグメント、合計793セグメントに関してのコンパートメントモデル解析が施行された。

モデルには1及び2コンパートメントモデルを候補として採用し、まず WinSAAM プログラムによるモデルの評価を赤池の情報量基準 (AIC) を用いて行った。この結果をもとに、より適切なモデルに対して非線形最小二乗法を用いた自作解析ソフトウェアを開発し、速度定数を決定した。

1コンパートメントモデルにおいては血液から第1コンパートメントへの流入速度定数を k_1 、流出速度定数を k_2 とし、2コンパートメントモデルにおいてはこれに加えて第1から第2コンパートメントへの流入速度定数を k_3 と定義した。また得られた速度定数から分布容量 (k_1/k_2)、第2コンパートメントへの特異的取り込み (k_1k_3/k_2) 及びクリアランス ($k_1k_3/(k_1+k_3)$) を表す指標を計算し、これらについても評価した。

なお統計処理手法として、グループ間の比較に関しては Leven's test の結果に基づいて student の t-test ないしは Welch の修正 t-test を、各データとフィッティングカーブとの当てはまりの強さに関しては Pearson's product-moment correlation coefficient を、HCM の鑑別にどの変数が有用であるかの評価には二項及び多項ロジスティック回帰分析を用いた。

3. 成績

QGS 上、壁運動異常を示したケースは今回対象とした61例全例において認められなかった。

39のランダムに選択されたセグメントについて（正常群、早期 HCM 群、後期 HCM 群各 13 セグメント）1 及び 2 コンパートメントモデルのどちらがより良いモデルであるかの検討を行った。モデル解析では、いずれのケースでも有限確定値への収束に成功した。AIC 値は、どのグループについても 2 コンパートメントモデルで 1 コンパートメントモデルよりも低値を示し、統計学的にも有意な差が認められた。このことから 2 コンパートメントモデルがより良いモデルであろうと推測された。

2 コンパートメントモデルから得られた速度定数のうち、 k_1 及び k_2 に関してはばらつきが大きく、単独では信頼性のある値として評価することが困難であったが、 k_3 、 k_1/k_2 は比較的ばらつきが少なく、信頼性のある値と考えられた。これを鑑みて、 k_3 、 k_1/k_2 、 k_1k_3/k_2 、 $k_1k_3/(k_2+k_3)$ について検討することとした。

k_3 は、HCM 群で早期群の段階から正常と比較して有意に高値を示した。一方、 k_1/k_2 は、早期群の段階から有意に低値を示し、また病期が進行するにつれて低値を示す傾向が認められた。 k_1k_3/k_2 は後期 HCM 群で、 $k_1k_3/(k_2+k_3)$ は中期及び後期 HCM 群で有意に低値を示した。正常群と HTLVH 群の比較では、今回検討した全ての速度定数で統計学的に有意な差は認められなかった。

HCM 群とそれ以外の群に分類した二項ロジスティック回帰分析では、 k_3 、 $k_1k_3/(k_2+k_3)$ 、 k_1k_3/k_2 で、また HCM 群を病期によって早期、中期、後期に分類した多項ロジスティック回帰分析では k_3 、 k_1/k_2 で統計学的に有意な結果が得られた。

4. 考案

一般に複雑なコンパートメントモデルはより生理的であるが多くの変数を持つが故に、変数を決定する際に有限確定な値に収束しない傾向がある。心筋の脂肪酸代謝を考える時、モデルはより多くの変数を持つべきかも知れないが、臨床で得られるデータはノイズとアーチファクトを含んでいるため、コンパートメント数は最大で 2 つに設定した。

I-123 BMIPP 投与後 20 分の時点におけるそれぞれのコンパートメント内の放射能をコンピューターでシミュレーションした結果、細川らの報告 1) を鑑みると、第 1 コンパートメントは細胞質を、第 2 コンパートメントはトリグリセライドプール (TG プール) を反映している可能性が示唆されている。今回の我々の検討では、 k_3 が HCM 群で正常群と比較して増加していた。これは HCM では視覚的には全く異常を示さないごく初期の段階から、細胞質から TG プールに脂肪酸が移行している可能性を示唆するものと考えられる。

I-123 BMIPP の取り込みは細胞内の ATP 濃度、ミトコンドリア機能と関連しているとの報告がある 2)。心筋にダメージが生じミトコンドリア機能が傷害されると、心筋内の脂肪酸代謝濃度が上昇する可能性があるが、高濃度の脂肪酸は不整脈や心筋の壁運動異常を惹起し、TG プールはこの様な状況下においては心筋保護の為に増大するとされている 3)。k3 の増加は TG プールの増大を捉えているものと考えられる。

また、HTLVH 群は正常群とほぼ同様の結果を示したことから、HCM 群で認められた変化は心筋壁の肥厚によるものでは無いと思われる。

5. 結論

今回我々はコンパートメントモデル解析を応用して、脂肪酸代謝の解析を試みた。視覚的に異常が捉えられる以前の段階から速度定数 (k_3 、 k_1/k_2 、 k_1k_3/k_2 、 $k_1k_3/(k_2+k_3)$) は変化を認め、その中でも k_3 が HCM の検出に、また k_1/k_2 が病期の進行の評価に有用である可能性が示唆された。更に、本法は従来の視覚的評価のみでは困難であった HCM と HTLVH との鑑別に応用しうる可能性も示唆された。

引用文献

1. Hosokawa R, Nohara R, Fujibayashi Y, Okuda K, Ogino M, Hirai T, et al. Myocardial metabolism of ¹²³I-BMIPP in a canine model with ischemia: implications of perfusion-metabolism mismatch on SPECT images in patients with ischemic heart disease. *J Nucl Med.*1999;40:471-478.
2. Fujibayashi Y, Yonekura Y, Takemura Y, Wada K, Matsumoto K, Tamaki N, et al. Myocardial accumulation of iodinated beta-methyl-branched fatty acid analogue, iodine-125-15-(p-iodophenyl)-3-(R,S)methylpentadecanoic acid (BMIPP), in relation to ATP concentration. *J Nucl Med.*1990;31:1818-1822.
3. Lopaschuk GD, Belke DD, Gamble J, Itoi T, Schonekess BO. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochim Biophys Acta.*1994;1213:263-276.

参考文献

1. Okizaki A, Shuke N, Fujita T, Koshiyama H, Enomoto M, Yamazaki S, Nigo T, Kurihara T, Aburano T : Estimation with Tc-99m tetrofosmin SPECT of salvaged myocardial mass after emergent reperfusion therapy in acute myocardial infarction. *Ann Nucl Med.* 2003 Dec;17(8):717-23.
2. Okizaki A, Shuke N, Sato J, Ishikawa Y, Yamamoto W, Kikuchi K, Aburano T.: Improved accuracy in estimation of left ventricular function parameters from QGS software with Tc-99m tetrofosmin gated-SPECT: a multivariate analysis. *Ann Nucl Med.* 2003 Oct;17(7):575-82.
3. Okizaki A, Shuke N, Aburano T, Hashizume K, Nakai H, Tanaka T: Detection of cerebrospinal fluid leak by dual-isotope SPECT with In-111 DTPA and Tc-99m HMDP. *Clin Nucl Med* 26(7):628-629,2001
4. Okizaki A, Shuke N, Yamamoto W, Usui K, Koyano S, Miyokawa N, Tokusashi Y, Aburano T: Protein-loss into retroperitoneal lymphangioma: Demonstration by lymphoscintigraphy and blood-pool scintigraphy with Tc-99m-human serum albumin. *Ann Nucl Med* 14(2):131-134,2000
5. Shuke N, Okizaki A, Kino S, Sato J, Ishikawa Y, Zhao C, Kinuya S, Watanabe N, Yokoyama K, Aburano T.: Functional mapping of regional liver asialoglycoprotein receptor amount from single blood sample and SPECT. *J Nucl Med.* 2003 Mar;44(3):475-82

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏 名	沖崎 貴琢
審査委員長 長谷部 直 幸 ㊞			
審査委員 松 原 和 夫 ㊞			
審査委員 油 野 民 雄 ㊞			
学位論文題目			
A compartment model analysis for investigation of the myocardial fatty acid metabolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy.			
(肥大型心筋症患者の脂肪酸代謝に関する compartment model 解析)			

心筋は脂肪酸を主要なエネルギー源として利用しているが、ダメージを受けると容易に心筋脂肪酸の代謝が低下することが知られている。また肥大型心筋症(HCM)患者においては、病態の進行とともに脂肪酸代謝が低下し、ついで心筋の変性が進行するにつれて心筋血流が低下する。今回の研究では数学的手法の一つであるコンパートメントモデル解析を心筋脂肪酸代謝の動態解析法として応用することでHCM患者の心筋病態の変化をより早期から認識できるか否かを検討した。また、高血圧などに起因する非HCM性の二次的な心筋肥大とHCMによる心筋肥大の鑑別は臨床的にもしばしば困難な場合が少なくないが、これを今回の手法で鑑別可能か否かも併せて検討した。コンパートメントモデル解析をヒトの心筋脂肪酸代謝の解析に応用し、病態解明を試みた報告はこれまでに無い。

臨床的に正常と診断された24名を正常群、高血圧による二次的な心筋肥大を呈した患者7名を高血圧性心筋肥大(HTLVH)群、HCMと確定診断された30名をHCM群として、計61名を対象として解析を行った。HCM群に関しては、更に脂肪酸代謝及び心筋血流の両者が保たれている早期群、脂肪酸代謝の低下は認められるが心筋血流の保たれている中期群、両者ともに障害が認められる後期群の3群に分類した。時間放射能曲線を基にコンパートメントモデル解析を行い、速度定数を得た。モデルには1及び2コンパートメントモデルを候補として採用し、まず適切なモデルの選択について解析した。1コンパートメントモデルにおいては血液から第1コンパートメントへの流入速度定数を k_1 、流出速度定数を k_2 とし、2コンパートメントモデルにおいてはこれに加えて第1から第2コンパートメントへの流入速度定数を k_3 と定義した。また得られた速度定数から分布容量(k_1/k_2)、第2コンパートメントへの特異的取り込み(k_1k_3/k_2)及びクリアランス($k_1k_3/(k_1+k_3)$)を表す指標を計算し、これらについても評価した。

解析の結果、両モデルとも有限確定値への収束が見られたが、赤池の情報量基準(AIC)を用いてWinSAAMプログラムにより評価した結果では、1

コンパートメントモデルより2コンパートメントモデルの方が AIC 値が有意に低値を示し、より適切な結果をもたらすモデルであると考えられた。2コンパートメントモデルから得られた速度定数のうち、その信頼性を考慮して k_3 、 k_1/k_2 、 k_1k_3/k_2 、 $k_1k_3/(k_2+k_3)$ について更に検討した。 k_3 は、HCM 群で早期群の段階から正常と比較して有意に高値を示した。 k_1/k_2 は早期の段階から有意に低値を示し、また重症になるにつれて低値を示す傾向が認められた。 k_1k_3/k_2 は後期 HCM 群で、 $k_1k_3/(k_2+k_3)$ は中期及び後期 HCM 群で有意に低値を示した。正常群と HTLVH 群の比較では、今回検討した全ての速度定数で統計学的に有意な差は認められなかった。HCM 群とそれ以外の群に分類した二項ロジスティック回帰分析では、 k_3 、 $k_1k_3/(k_2+k_3)$ 、 k_1k_3/k_2 で、また HCM 群を病期によって早期、中期、後期に分類した多項ロジスティック回帰分析では k_3 、 k_1/k_2 で統計学的に有意な結果が得られた。

HCM では比較的早期の段階から速度定数 (k_3 、 k_1/k_2 、 k_1k_3/k_2 、 $k_1k_3/(k_2+k_3)$) の変化を認め、その中でも k_3 が HCM の検出に、また k_1/k_2 が HCM の病期の進行評価に有用である可能性が示唆された。更に、本法は従来の視覚的評価のみでは困難であった HCM による心肥大と高血圧性肥大心との鑑別に応用し得る可能性も示唆するものであり、臨床的有用性が極めて高い研究である。

本論文は、学位授与に相応しい価値ある内容を有しており、また審査過程において、論文提出者は、論文の内容および関連分野に関する諮問に対し、適切な解答を提示し、高い資質を有することを確認致しました。

以上より、当審査委員会は、本論文が医学博士の学位に値するものと判断致しました。