

主論文の要旨

**Potential prognostic implications of myocardial
thallium-201 and iodine-123-beta-methylpentadecanoic
acid dual scintigraphy in patients with
Anderson-Fabry disease**

〔Anderson-Fabry病患者における心筋タリウム-201とBMIPP-123の
2核種シンチグラフィの潜在的な予後意義〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

羽賀 智明

【緒言】

Fabry 病は α -ガラクトシダーゼ A の欠損または変異により生じる X 連鎖劣性ライソゾーム病である。心病変は肥大型心筋症に類似した左室肥大を特徴とし、進行性であり致死的不整脈や心不全に至るため、早期診断を行い、酵素補充療法を開始することが重要である。他の心疾患において、安静時心筋 ^{201}Tl (thallium-201)/ ^{123}I -BMIPP (iodine-123-beta-methylpentadecanoic acid) 2 核種シンチグラフィで評価した微小血管障害や脂肪酸代謝障害が予後を予測するとの報告があるが、Fabry 病患者においては明らかにされていない。本研究の目的は Fabry 病患者における安静心筋 $^{201}\text{Tl}/^{123}\text{I}$ -BMIPP 2 核種シンチグラフィの集積異常と長期予後との関連を明らかにすることである。

【対象および方法】

本試験のプロトコルは名古屋大学医学部附属病院と名古屋セントラル病院の倫理審査委員会にて承認を得ている。2004 年 4 月から 2010 年 10 月の間に名古屋セントラル病院で安静心筋 $^{201}\text{Tl}/^{123}\text{I}$ -BMIPP 2 核種シンチグラフィを行なった連続 18 人の Fabry 病患者を後方視的に解析した。一次性心筋症、中等症以上の弁膜症は除外した。

前日夜からの絶食状態下に、 $^{201}\text{Tl}/^{123}\text{I}$ -BMIPP はそれぞれ 111MBq を同時に静注した。シンチグラフィの画像は核種の投与 15 分後に撮像された。ガンマカメラは GE Healthcare 社の Millennium VG を用いて、SPECT (single-photon emission computed tomography) 画像を得た。

欠損スコアは心筋 17 segment model に基づいて、5-point scoring system (0: 正常、1: 軽度集積低下、2: 中等度集積低下、3: 高度集積低下、4: 欠損) を用いて視覚的に評価された。総欠損スコア (TDS: total defect score) は ^{201}Tl と ^{123}I -BMIPP のそれぞれで defect score の総和として計算された。ミスマッチスコア (MS: Mismatch score) は ^{123}I -BMIPP の TDS - ^{201}Tl の TDS として計算された。

追跡データはカルテ記録、手紙での質問表、電話での問診によって収集した。追跡期間は 6.7 ± 4.2 年であった。MACE (major cardiac event) は突然死、急性心不全による入院、致死的不整脈の複合とした。MACE の有無によって 2 群に分けた。

【結果】

対象患者の平均年齢は 49 ± 19 歳で、男性 7 人、女性 11 人であった。血漿 BNP (brain natriuretic peptide) の中央値は 158.5 pg/mL であり、LVEF (left ventricular ejection fraction) は $64.8 \pm 11.0 \%$ で、左室中隔厚と左室後壁厚はそれぞれ $14.1 \pm 6.3 \text{ mm}$ 、 $12.4 \pm 3.7 \text{ mm}$ であった。 ^{201}Tl の TDS は 5.7 ± 5.6 、 ^{123}I -BMIPP の TDS は 7.9 ± 7.8 であった。 ^{123}I -BMIPP の集積低下は心尖部と下後壁に多く観察された。

6 人の患者に MACE が発生し、内訳として、突然死 3 人、心不全増悪のための入院が 3 人であった。酵素補充療法を受けていた患者の割合は MACE 有り群、無し群で同様であった。年齢、血漿 BNP 値は MACE 有り群の方が有意に高かった (59 ± 6 歳 vs 48 ± 15 歳 $p = 0.03$; $615 (429-3206.4) \text{ pg/mL}$ vs $52.6 (22.2-323.8) \text{ pg/mL}$, $p = 0.01$)。左室後

壁厚、左房径、左室重量係数は MACE 有りの群で有意に大きかった (15.0 ± 5.0 mm vs 11.0 ± 2.1 mm, $P = 0.03$; 42.0 ± 5.4 mm vs 36.0 ± 4.2 mm, $P = 0.03$; 220.0 ± 78.9 g/m² vs 128.2 ± 32.9 g/m², $P = 0.02$)。¹²³I-BMIPP の TDS と MS は MACE 有りの群で有意に大きかった (14.3 ± 10.7 vs 4.8 ± 3.0 , $P = 0.01$; 5.2 ± 2.6 vs 0.8 ± 1.2 , $P = 0.002$)。しかし、²⁰¹Tl の TDS は両方の群で同様であった。

患者は ²⁰¹Tl の TDS (中央値 4)、¹²³I-BMIPP の TDS (中央値 6)、MS (中央値 2) の中央値によってそれぞれ high-scoring group と low-scoring group の 2 群に分けた。Event-free 生存率は high TDS on ²⁰¹Tl 群と low TDS on ²⁰¹Tl 群で同様であった。しかし、high TDS on ¹²³I-BMIPP 群もしくは high MS 群は low TDS on ¹²³I-BMIPP 群もしくは low MS 群に比べて有意に event-free 生存率が低かった。全ての MACE は high TDS on ¹²³I-BMIPP 群もしくは high MS 群で発生した。

【考察】

本研究は high TDS on ¹²³I-BMIPP もしくは high MS を有する Fabry 病患者群はそれらが低い患者群に比較して有意に予後が悪いことを示した。Fabry 病患者において、¹²³I-BMIPP の SPECT 集積低下が大きさは ²⁰¹Tl のそれに比較してより良い予後予測指標であった。

これまでに Fabry 病患者における脂肪酸代謝と予後に関する報告はなかったが、本研究の結果からは Fabry 病において心筋血流よりも、脂肪酸代謝障害の重症度が予後に関連していたことを示された。

Fabry 病において、心筋への globotriaosylceramide (Gb3) の沈着は心筋血流障害に先行し、脂肪酸代謝障害を引き起こしている可能性がある。心筋 ¹²³I-BMIPP SPECT は微小循環障害を高い感度を持って検出することが可能であり、Fabry 病患者の中には微小血管壁に Gb3 が沈着することが Fabry 病患者において血流障害よりも脂肪酸代謝障害が先行するもう一つの原因と考えられる。Fabry 病患者において ²⁰¹Tl と ¹²³I-BMIPP もミスマッチが存在する理由は未だ明確ではないが、心筋と微小血管の Gb3 の沈着による心筋代謝の変化が寄与している可能性がある。

本研究の limitation として、まず、第一に心筋障害の検出に有用と言われている心臓 MRI が全ての患者に撮像できておらず、シンチグラフィの所見と比較することができないことである。第二に、少数例での研究であるために多変量解析を行うことができなかったため、独立した予後予測因子であると決定できなかった。BNP もまた Fabry 病患者における予後予測因子である可能性があるため、更なる検証が必要である。第三に本研究のエントリーの時期の問題から、集積低下やミスマッチを計算する際に日本核医学会から推奨されている正常 SPECT の database は使用できなかった。

【結語】

希少疾患ゆえに少数例の検討ではあるが、Fabry 病患者において ²⁰¹Tl よりも ¹²³I-BMIPP が重要な予後有用性があることが示唆された。Fabry 病患者の予後を非侵襲的

に評価するにあたって、心筋 $^{201}\text{Tl}/^{123}\text{I}$ -BMIPP 2 核種シンチグラフィは有用である可能性がある。