

心筋血流シンチグラフィーの診断能向上を目指した
 ^{99m}Tc 製剤の画像コントラスト改善手法の検討
奥井 悠也

要 旨

^{99m}Tc 心筋血流製剤は、同じく心筋血流製剤として用いられる $^{201}\text{TlCl}$ に比べ、その物理特性がよりガンマカメラに適しているなどの理由により近年多用されている。 ^{99m}Tc 心筋血流製剤の中でも本邦で臨床利用されている ^{99m}Tc -2-methoxyisobutylisonitrile (^{99m}Tc -MIBI) および ^{99m}Tc -tetrofosmin (^{99m}Tc -TF) は、心筋細胞へ取込まれた後、肝胆道系から十二指腸へと排泄されるが、その過程での肝臓・胆嚢への生理的集積により発生するアーチファクトが、心筋血流シンチグラフィーの診断能低下の要因として問題になっている。本研究では、心筋血流シンチグラフィーの診断能向上を目指して、肝臓における ^{99m}Tc 心筋血流製剤の輸送機序を評価し、その診断能向上手法を検討した。

第 1 章では、特定のトランスポーターを発現させた細胞およびベシクルなどを用いた *in vitro* 実験により、 ^{99m}Tc -MIBI および ^{99m}Tc -TF の輸送機序および代謝を含めた肝内動態を解明した。最初に、ヒト肝臓での発現が報告されている肝細胞取込みに関与する solute carrier (SLC) トランスポーターの強制発現 human embryonic kidney (HEK) 細胞を用いた取込み阻害実験による、 ^{99m}Tc -MIBI および ^{99m}Tc -TF のヒト肝細胞への取込み機序を検討した。その結果、従来の受動拡散による取込みの他に特異的輸送系として、SLC トランスポーターである organic cation transporter 1 (OCT1), OCT2 の関与による ^{99m}Tc -TF の取込みが示された。次に、ヒト肝プールドミクロソーム S9 画分 (ヒト肝 S9) を用いた両 ^{99m}Tc 製剤の肝臓における代謝反応を検討した。その結果、 ^{99m}Tc -TF の肝臓における代謝安定性に加え、 ^{99m}Tc -MIBI の肝臓における代謝変化が示された。さらに、肝胆道系での発現が報告されている ATP binding cassette (ABC) トランスポーターの単一発現ベシクルを用いた胆汁排泄機序の検討により、従来の報告通り両 ^{99m}Tc 製剤の P-glycoprotein (P-gp) への親和性を確認したことに加え、 ^{99m}Tc -MIBI では bile salt export pump (BSEP) に対する、 ^{99m}Tc -TF では multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) に対する親和性が今回新たに確認できた。上記の検討から ^{99m}Tc -MIBI および ^{99m}Tc -TF の肝集積・胆汁排泄機序が新たに解明されたことにより、肝胆道系への取込低減および胆汁排泄促進などによる、心筋血流シンチグラフィーの診断能向上手法確立の基盤が構築できた。

第 2 章では、実験用小動物を用いた *in vivo* 実験により、肝臓からの胆汁排泄促進手法を検討した。まず、 ^{99m}Tc 心筋血流製剤の胆汁排泄促進作用が報告されている脂肪食の牛乳に含まれる主な脂肪酸の投与による ^{99m}Tc -MIBI および ^{99m}Tc -TF の胆汁排泄促進作用を検討した。その結果、脂肪酸の単独投与による胆汁排泄の促進は見られなかったため、脂肪食摂取による胆汁排泄促進作用と同等の効果を得るには、脂肪酸単独ではなく糖や蛋白質などの成分を同時投与する必要があると考えられた。次に、オッディ括約筋弛緩効果を有する膵胆管・尿路系鎮痙剤フロプロピオン (flopropione) の投与による ^{99m}Tc -MIBI および ^{99m}Tc -TF の胆汁排泄促進作用を検討した。その結果、 ^{99m}Tc -TF において、flopropione のオッディ括約筋弛緩効果による胆汁排泄促進作用と心肝集積比の改善が示された。さらに、この結果を SPECT 画像上で評価するため、小動物用 SPECT 装置を用いて、flopropione の投与

による ^{99m}Tc -TF の SPECT 画像の画像コントラスト改善効果を検討した。その結果、 ^{99m}Tc -TF の flopropione 投与による SPECT 画像の心筋描出部における画像コントラスト改善効果が確認できた。また、 ^{99m}Tc -TF の心筋への取込みに対する flopropione の影響が画像上十分に小さいことが示された。Flopropione は胆道・尿路系鎮痙剤として用いられており、重篤な副作用や禁忌内容の報告もないことから安全性が高く臨床応用が可能な薬剤であるため、心筋への取込みに対する flopropione の影響が画像上十分に小さい ^{99m}Tc -TF と Flopropione を併用することは、心筋血流シンチグラフィの診断能向上手法として有用であると考えられた。