

## 虚血心筋における糖代謝の指標について

森反俊幸\* 斎藤正男\* 大嶽 達\*\*  
佐々木康人\*\* 横山郁夫\*\*\* 杉本恒明\*\*\*

## 要 旨

虚血心筋における糖代謝の指標を求める為に虚血性心疾患患者30名を対象とし F-18FDG を用いたポジトロン CT (PET) を施行し糖代謝量を Patlak 法により定量的に求めた。この結果から血糖値、酸素分圧比をパラメータとする糖代謝の指標を提案した。またインスリン、速度定数から glucose transporter の activity の変化に対する考察を行い虚血心筋における糖代謝亢進のメカニズムを検討した。その結果虚血心筋の糖代謝の亢進は血糖値および心筋内の酸素消費量と酸素供給量のバランスで決定されていることが示唆された。また低インスリン時にはインスリン以外の物質で glucose transporter の activity を高めて行われている事が示された。速度定数からの検討では糖代謝を亢進するために glucose transporter の activity を高めるだけでなくリン酸化速度も高めて行われていることが示された。

## 1. はじめに

心臓における各種病態を解明するには、心機能、心形態、心筋血流、心筋代謝など多くの側面から精度の高い計測が必要である。特に心筋の構成蛋白は絶えず新しい蛋白に置き換えられ、その微細構造と機能が維持されていることから、イオンの出納を含めて代謝がその機能と構造を根底で支えているといえる。

心筋に虚血が生じると脂肪酸代謝が減少し糖代

謝が亢進する。すなわち形態、機能における異常の前には必ず代謝異常が生じている。したがって心筋代謝を in vivo で定量的に解析することは肥大大心、虚血心の早期診断や各心疾患の病態解明に重要である。

ポジトロン CT (PET) は代謝基質や中間物質をトレーサーとして用いることにより、心筋における局所の生理的、生化学的情報を in vivo で定量的に映像化できる特徴をもっている。<sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglucose (<sup>18</sup>FDG) は、グルコースと同様に毛細血管を経て細胞内を通過してリン酸化を受け <sup>18</sup>F-FDG-6 リン酸となった時点でその代謝は停止し細胞内に取り込まれる。したがって <sup>18</sup>FDG は心筋へ集積し続け、その心筋内濃度はグルコースの利用の程度を反映することになる。

この原理を用いて心筋の糖代謝を測定することにより、in vivo で心筋のエネルギー代謝の挙動が解析出来るので虚血心の血流と糖代謝の関連性<sup>1)</sup>、冠動脈血行再建術前後での糖代謝の評価<sup>2)</sup>、虚血心の viability の評価<sup>3)</sup> などについてなされている。そして再建術後の壁運動改善の予測も可能となっている。しかし虚血心筋での糖代謝異常について定量的に解析し糖代謝の指標を提案した報告は見受けられない。

本研究では虚血心筋糖代謝亢進のメカニズムを解明するために、(1)Patlak 法<sup>4)</sup> をもちいた心筋糖代謝量の定量的解析、(2)虚血心筋の糖代謝指標の提案、(3)局所心筋組織の FDG の速度定数からの考察を行った。

## 2. 方法及び対象

安静空腹時に 3~8 mCi の <sup>18</sup>FDG を静注し、島津製 PET 装置 HEADTOME IV により体軸

\*東京大学医学部医用電子研究施設

\*\*東京大学医学部放射線科

\*\*\*東京大学医学部第2内科

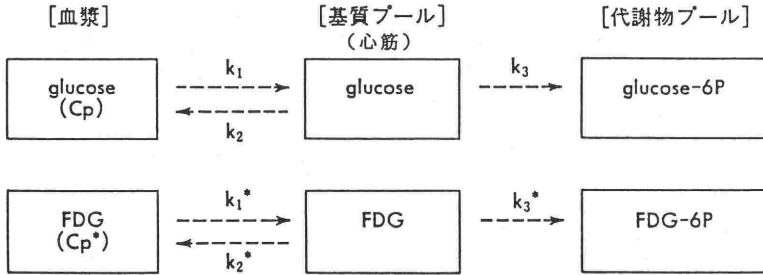


Fig. 1 Compartment Model of Glucose Metabolism

横断断層像を得た。測定原理は図1に示す Sokoloff らの考案した3コンパートメントモデルに基づいている<sup>5)</sup>。モデルにおいて、FDG とグルコースは酵素反応速度論に従うものとした。

局所グルコース消費量  $R_i$  は

$$R_i = \frac{C_p \cdot K_1 \cdot K_3^*}{L_c \cdot K_2^* + K_3^*} \quad (1)$$

$L_c$  は一括定数で0.67,  $C_p$  は血糖値である。 $K_1^*$  は glucose transporter の activity を現し,  $K_2^*$  は心筋から血液中に出ていく糖の速度定数であり,  $K_3^*$  はリン酸化速度定数である。組織中  $^{18}FDG$  濃度  $C_i^*(t)$  と血清  $^{18}FDG$  濃度  $C_p^*(t)$  は

$$\frac{C_i^*(t)}{C_p^*(t)} = \frac{K_1 \cdot K_3^*}{K_2^* + K_3^*} \cdot \frac{\int_0^t C_p^*(s) ds}{C_p^*(t)} + \frac{K_2^* \cdot K_3^*}{(K_2^* + K_3^*)^2} \quad (2)$$

となる。PET の dynamic data をとって組織  $^{18}FDG$  濃度の変化と血清  $^{18}FDG$  濃度の変化を求め

る。縦軸を  $\frac{C_i^*(t)}{C_p^*(t)}$ , 横軸を  $\frac{\int_0^t C_p^*(s) ds}{C_p^*(t)}$  とする

とグラフが直線になりその傾きが  $\frac{K_1 \cdot K_3^*}{K_2^* + K_3^*}$  とな

り(1)式を用いて糖代謝量が計算できる。計算に必要な  $K_1 \cdot K_3^* / (K_2^* + K_3^*)$  (以下これを  $KC$  とする) は PET で19フレーム60分45秒のデータを収集することにより, 下行大動脈の時間放射能曲線を7回の静脈採血の全血, および血清のカウントで補正した。これにより入力関数を決定し Patlak 法<sup>4)</sup>により  $KC$  を求めた。本研究では  $KC$  の正常値を0.01~0.02とした。速度定数  $K_1^* \sim K_3^*$  は非線形最小二乗法により求めた。

対象は虚血性心疾患: 30例, 年齢は42~75歳で

あった。血糖値は75~110 mg/dl, インスリンは3~15  $\mu U/ml$  である。なお本研究は患者の承認および東京大学医学部論理委員会の承認を受けて行ったものである。

### 3. 心筋組織酸素供給のシミュレーション

虚血によって脂肪酸代謝が障害されその代償機序として糖代謝が亢進することは周知のとおりである。したがって, 冠循環による心組織酸素供給を定量的に解析する事により糖代謝の挙動が解明できる。しかし心筋内酸素分圧を実際に測定する事はかなり困難であるので, 骨格筋に適用されてきた Krogh の組織円筒モデル<sup>6)</sup>に基づいて計算を行った。図2では骨格筋におけるスケッチを示した<sup>7)</sup>。毛細血管内及び組織内の微小体積について, その表面での酸素の出入り, 毛細血管内でのヘモグロビンからの酸素の解離, 組織内での酸素の消費を考えて連続の式をたてることにより, 次の微分方程式が得られる<sup>8)</sup>。円筒座標を用いて毛細血管内では

$$\left[1 + \frac{NK_n P^{n-1}}{C_1(1+KP^n)^2}\right] \frac{\partial P}{\partial t} = D_1 \left[ \frac{\partial^2 P}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial P}{\partial r} \right] + D_1 \frac{\partial^2 P}{\partial X^2} - V \left[1 + \frac{NK_n P^{n-1}}{C_1(1+KP^n)^2}\right] \frac{\partial P}{\partial X} \quad (3)$$

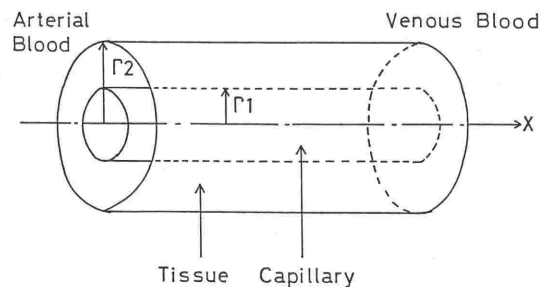


Fig. 2 Krogh Tissue Cylinder Model

表1 組織酸素供給のシミュレーションに用いた定数

N	: 動脈酸素容量, 0.204 ml O <sub>2</sub> /ml blood (ヘマトクリットに相当する)
K	: 血液の pH に依存する定数, 1.0×10 <sup>-3</sup>
V	: 血流速度, 0.02 cm/s
A	: 組織酸素消費率 1.5×10 <sup>-3</sup> ml/s/g
X	: 毛細血管長さ, 0.1 cm
C <sub>1</sub>	: 血液酸素溶解度, 3.42×10 <sup>-5</sup> ml O <sub>2</sub> /ml blood mmHg
D <sub>1</sub>	: 血液内酸素拡散係数, 1.12×10 <sup>-5</sup> cm <sup>2</sup> /s
C <sub>2</sub>	: 組織酸素溶解度, 3×10 <sup>-4</sup> ml O <sub>2</sub> /ml blood mmHg
D <sub>2</sub>	: 組織内酸素拡散係数, 1.5×10 <sup>-5</sup> cm <sup>2</sup> /s
r <sub>1</sub>	: 毛細血管半径, 2.5×10 <sup>-4</sup> cm
r <sub>2</sub>	: 組織円筒半径, 1.0×10 <sup>-3</sup> cm
n	: 血液の pH に依存する定数, 2.0
P	: 酸素分圧
t	: 時間

組織内では

$$\frac{\partial P}{\partial t} = D_2 \left[ \frac{\partial^2 P}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial P}{\partial r} \right] + D_2 \frac{\partial^2 P}{\partial X^2} - \frac{A}{C_2} \quad (4)$$

ここで使用した記号の説明およびその生体の値を表1に示した。これらは Bruley<sup>8)</sup>, 神谷<sup>9)</sup>の値によった。方程式(3), (4)は定常状態においてX軸方向の酸素の拡散及び毛細血管内の酸素分圧の半径方向の変化は無視できると仮定し, 数値計算を行った。図3はこの計算結果を示したものである。すなわち血液が毛細血管内を流れ, 遠位側に達するまでの血管内血液酸素分圧変化を血流速度が異なる場合について図示したものである。正常な血流であれば静脈移行部まで心筋内酸素分圧は十分保たれることがわかる。血流速度が3/4に低下しても組織内の酸素分圧はなお正の値を示している。血流が1/2まで低下すると静脈移行部に近

い16%の部分で酸素分圧は0となり正常な代謝が行えない状態となることがわかる。この図3に示す計算結果を用いて虚血心筋における糖代謝の指標を提案する。

#### 4. 虚血心筋糖代謝の指標

心筋 1g が1回収縮する時には, ATP は約 0.6 μmol 消費される<sup>10)</sup>。したがって心拍数を65とすると 3.9×10<sup>-5</sup> mol の ATP が必要である。また局所グルコース消費量は(1)式をもちいて計算出来る。正常心筋でグルコース消費量を計算すると 0.031 mg/g·min となる。グルコース C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub> の分子量は180であるので, 1.7×10<sup>-7</sup> mol 消費していることがわかる。グルコース 1 mol 当たり 38 mol の ATP を作り出すので消費された ATP は 6.5×10<sup>-6</sup> mol である。この値を収縮に必要な 3.9×10<sup>-5</sup> mol の ATP 量で除すれば収縮に必要なエネルギーの内, グルコース依存率は16.6%となる。このグルコース依存率を図5における縦軸とした。

冠状動脈での狭窄の程度が規定されれば心筋に対する血流の低下が予想できる<sup>11)</sup>。図3のグラフを用いて毛細血管の長さ 0.1 cm の1/2の点における正常心筋の酸素分圧を求める。同じ点で血流が低下した場合の酸素分圧をもとめ, 正常心筋の酸素分圧で除した。この値 OR を分母に, 血糖値 Cp を分子にとったパラメータを横軸に, グルコース依存度を縦軸として虚血心における両者の関係を図5に示した。

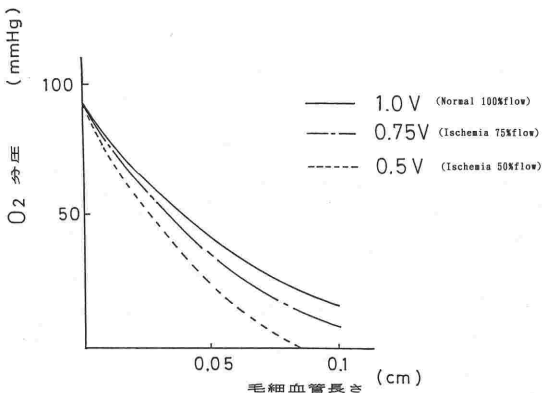


Fig. 3 Oxygen Pressure Ratio

5. 結果

図4は LAD 1枝90%の PET 画像である。LAD の支配領域である前壁で糖代謝の亢進が認められる。左前下行枝 (LAD), 右冠動脈 (RCA), 左回旋枝 (LCX) それぞれ1枝病変の症例について上記の指標で整理した結果が図5である。グルコース依存率はここで提案したパラメータ血糖値/酸素分圧比 (Cp/OR) と比例していることがわかる。例えば LAD 90%狭窄の心筋では Cp/OR が107でグルコース依存率は30%であり, LAD 95%狭窄の心筋では Cp/OR が116でグルコース依存率は37%となる。これは脂肪酸代謝が障害され、代償機序として糖代謝が亢進したことを示している。ここで糖代謝に多大な影響を持つと思われるインスリンをパラメータに組み込み整理したものが図6である。ここではインスリンを I として自然対数の変数とした。図5よりバラツキが大きい。

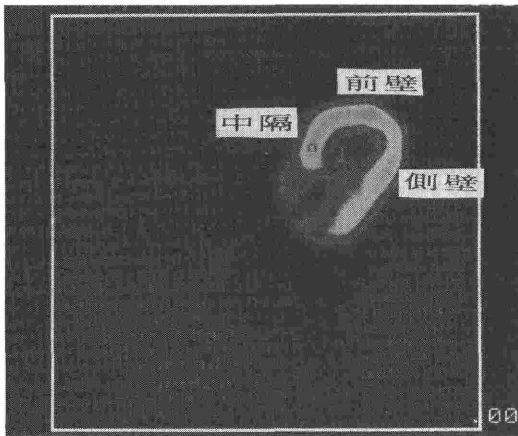


Fig. 4 PET Imaging (LAD 90% stenosis)

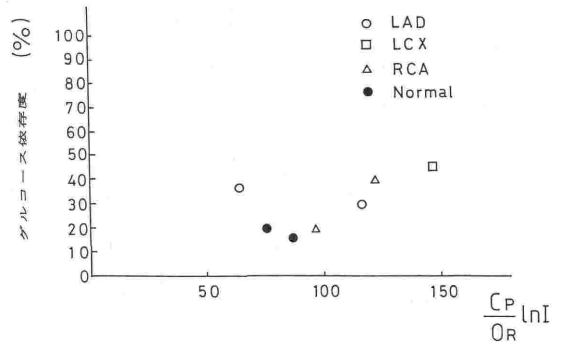


Fig. 6 Index for Glucose Metabolism as a Function of Insulin

例えば左上の○印の LAD 1枝狭窄の症例はインスリンが  $3 \mu\text{U/ml}$  であった症例である。心臓へのグルコース運搬は血中インスリン濃度に依存している<sup>12)</sup>が、低インスリン値でも糖代謝が亢進している結果から虚血心筋では低いインスリン値であればインスリンの活性をしめさず、糖代謝の亢進はインスリン以外の作用によって行われたことを示唆している。

虚血心で糖代謝を代償機序として亢進する場合、低インスリン時においても  $K_1^*$  の値は正常心の1.5倍前後高くなった。すなわちインスリン以外の作用で glucose transporter の activity が高まったことを示している。また、リン酸化速度を示す  $K_3^*$  の値も正常心の場合  $0.031/\text{min}$  程度であるが、虚血心では2倍前後高くなっていた。

6. 考察

虚血域の蘇生能の新しい評価法として FDG と PET を用いた研究が報告されているが<sup>13), 14)</sup>、定性的な測定の為不十分な評価に終わることも少なくない。今回我々は Patlak 法による FDG 集積の定量的測定を行い虚血心筋の糖代謝亢進のメカニズムを検討した。虚血心筋の糖代謝を知るには、心筋内の酸素供給量と酸素消費量のバランスから考察するのが妥当である。しかし酸素消費量を実測することは困難であるので骨格筋に適用されてきた Krogh の組織円筒モデルに基づいて計算を行なった。酸素消費量のシミュレーションによれば血流が1/2まで低下しないと静脈移行部での酸素分圧が0にならないことになる。安静時血流量は Gould<sup>11)</sup>によれば、内径狭窄比80~90%にいたって初めて減少するという。このことから、75

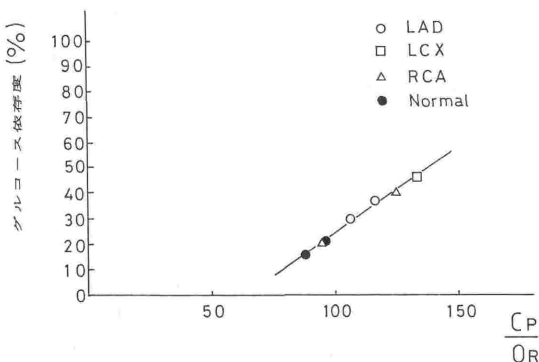


Fig. 5 Index for Glucose Metabolism in IHD

%程度の狭窄は安静時における心筋の酸素供給に影響をおよぼさないことが示され、実際 PET による画像でも糖代謝の亢進は見られなかった。しかも組織圧が 10 mmHg 以下となれば酸素拡散係数が約2.6倍ほど増加する<sup>9)</sup> ことにより酸素供給を保ち、低酸素から心筋を保護していることがうかがえた。しかし、酸素が大量に必要な脂肪酸代謝は影響をうけると思われ、その代償機序として糖代謝が亢進するのであろう。この切り替えが心筋内の酸素分圧と血糖値によって行われていることが図4の糖代謝指標から示された。この結果によると、空腹時正常心筋が収縮するのに必要なエネルギーのうちグルコース依存率は16.6%であるのに対し、99%狭窄では45%程度までグルコースに依存していることがわかる。換言すればグルコース依存度が上昇した分だけ脂肪酸代謝が抑制されたことを示している。すなわち生体はその時期における遊離脂肪酸、酸素濃度、血糖それぞれのバランスを判定し脂肪酸代謝と糖代謝の割合を決め、必要な ATP を作り出していると思われる。さらに虚血心では、図5から示されるように低インスリン時に他の物質で glucose transporter の activity を高め糖代謝を亢進している可能性がある。glucose transporter の activity を現す速度定数  $K_1^*$  の値は正常心の場合 0.051/min 程度であるが、低インスリン時にこの  $K_1$  の値が1.5倍前後大きくなっていることから glucose transporter の activity が高まっていることが示唆される。この現象は糖尿病との関連性などからも興味深く今後の研究課題と思われる。また glucose transporter の activity を高めるだけでなく、リン酸化速度も2倍程度高めることにより糖代謝を亢進していることが示唆された。

## 7. まとめ

PET を用いて虚血心筋の糖代謝の挙動を観察した。糖代謝量を定量化し血糖値、インスリン、速度定数からの検討を行い、以下の結論を得た。

- (1) 虚血心筋における糖代謝の亢進は本研究で提案した血糖値、酸素分圧比の指標で良く説明出来る。
- (2) 虚血心筋は低インスリン時にはインスリンに代るべき、他の物質で glucose transporter の activity を高め糖代謝を亢進することが示唆さ

れた。

- (3) 虚血心筋の糖代謝亢進は、glucose transporter の activity を1.5倍前後高め、リン酸化速度を2倍前後上げることにより行われることが速度定数の検討から示された。

## 参考文献

- 1) Marshall, R. C. et al.: Identification and differentiation of resting myocardial ischemia and infarction in man with positron computed tomography <sup>18</sup>F labeled fluorodeoxyglucose and N-13 ammonia. *Circulation*, **64**:766~778, 1981.
- 2) 高橋 晶他: 冠動脈血行再建術における局所心筋血流量およびフルオロデオキシグルコース集積の定量的検討. *核医学*, **27**巻3号: 227~234, 1990.
- 3) 庭山博行他: FDG ポジトロン CT を用いた心筋 viability の評価. *核医学*, **27**: 285~288, 1990.
- 4) Patlak, C. S. et al.: Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **3**:1~7, 1983.
- 5) Sokoloff, L. et al.: The <sup>14</sup>C deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J. Neurochem.* **28**:897~916, 1977.
- 6) Krogh, A.: The number and distribution of capillaries muscles with calculation of the oxygen pressure head necessary supplying the tissue.: *J. Physiol.* **52**:409~415, 1919.
- 7) Smaje, L. et al.: Micropressure and capillary filtration coefficient in single vessel of the cremaster muscle of the rat. *Microvas. Res.* **2**: 96~110, 1970.
- 8) Bruley, D. M. et al.: Hybrid simulation-oxygen transport in the microcirculation. *Chem. Eng. Progr. Symp. Ser.* **66**:22~23, 1970.
- 9) 神谷 瞭: 心筋微小循環と組織酸素供給 臨床からみた心筋細胞障害. *科学評論社*: 189~196, 1990.
- 10) 石橋貞彦: ATP と代謝制御. *東京大学出版会*, **21**, 1989.
- 11) Gould, K. L.: Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis-Instantaneous flow response and regional distribution during of coronary flow reserve. *Am. J. Card.* **33**:87~94, 1974.
- 12) Thomas, M. Devlin: *Textbook of biochemistry with clinical correlation.* John Wiley & Sons, Inc., New York
- 13) Tillish, J., Brunken, R. et al.: Reversibility of cardiac wall motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* **314**: 884~888, 1986.
- 14) 玉木長良, 米倉義晴・他: 虚血心筋におけるフルオロデオキシグルコースの集積 (第3報, 冠動脈バイパス術前後での検討). *核医学*, **25**: 413~421, 1986.

## Index for glucose metabolism in ischemic heart disease

T. Moritan\*, M. Saito\*, T. Ohtake\*\*

Y. Sasaki\*\*, I. Yokoyama\*\*\* and T. Sugimoto\*\*\*

\*Institute of Medical Electronics,

\*\*Department of Radiology,

\*\*\*2nd Internal Medicine,

Faculty of Medicine, University of Tokyo

In order to analyze change in the glucose metabolism in ischemic heart muscle, we evaluate regional glucose utilization rate in 30 patients with ischemic heart diseases by using F-18 FDG and PET. We have quantitatively measured the amount of the glucose metabolism with Patlak method. From the result obtained we would propose first an index for amount of the glucose metabolism with parameter consisting of blood sugar and oxygen partial pressure ratio. Secondary, we observed insulin level and rate constant by curve fitting method. Thus, we have discussed the

mechanism of the glucose uptake in ischemic heart muscle. As a result, it was shown that the glucose uptake in the ischemic heart is depend on the balance of blood sugar and oxygen amount. On the other hand, it was also shown that in case with low insulin level susceptibility of the membrane would be likely strengthened by the substance other than insulin. Considering the rate constant obtained it was indicated that in order to keep glucose uptake, not only the susceptibility of the membrane but also the rate of phosphorylations must have been enhanced.

**Key words:** glucose metabolism, positron CT, F-18FDG, ischemic heart disease  
glucose transporter