《原　著》

^{123}I-metaiodobenzylguanidine による肥大型心筋症の評価

中嶋　憲一*　分校　久志*　滝　淳一*　清水　賢巳**
南部　一郎*　村守　朗*　松成　一朗*　久田　欣一*

要旨　肥大型心筋症 (HCM) 29 症例を対象に ^{123}I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) を用いて，心筋断層シンチグラフィ (SPECT) を行い，このうち高血圧を合併していない 21 症例について，心筋の各セグメントの MIBG と ^{201}Tl の摂取率を計算した．超音波検査上中隔の肥大を認める症例についてその壁厚を測定し，中隔の関心領域上の摂取率との関係を検討したところ，MIBG の初期摂取率および ^{201}Tl の摂取率 (% injected dose/100 cm^3) は壁厚と正相関 (R=0.581, p=0.0058, および R=0.677, p=0.0007) が得られた．一方，MIBG 摂取率を ^{201}Tl の摂取率で除して単位血流当たりの MIBG 摂取率に換算すると (MIBG/Tl), MIBG 初期像，後期像ともに壁厚と負の相関を示した (R = −0.485, p = 0.0255 および R = −0.535, p = 0.0125)．さらに心筋の MIBG クリアランスは壁厚と有意の正相関を認め (R=0.510, p = 0.0182)，特に中隔壁厚が高度 (>20 mm) の群では，それ以下の群に比較して高値であった (13.4±8.0%/hr vs. 3.2±4.7%/hr, p=0.0028)．MIBG は心筋の交感神経活性の評価法として有用であるが，特にクリアランスによる評価および ^{201}Tl シンチグラフィとの併用が心筋症の重症度と相関する可能性が示された．

I. はじめに

Meta-iodobenzylguanidine (MIBG) は guanethidine の analogue であり，ノルエピネフリンと類似の挙動を示すことが知られている．このため，褐色細胞腫をはじめとする腫瘍診断だけでなく，心筋など他の交感神経支配のある臓器の描画と，機能評価にも，応用が期待されるようになっている[1~5]．これまで，虚血性心疾患や，糖尿病，心筋症などにおける報告があるが[6~12]，その異常を有する病態についての詳細は解明されていない．

肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) の心筋壁厚および血流に関しては核医学的には ^{201}Tl 心筋シンチグラフィが用いられているが，その局所の交感神経系機能については不明な点が多く，HCM への MIBG の応用についてはほとんど報告がない[10]．そこで本論文では HCM の患者を対象に，SPECT を用いて摂取率を求め，特にその定量的な解析の有用性を報告する．

* 金沢大学医学部核医学科
** 同　第二内科
受付：元年 8 月 2 日
最終稿受付：元年 11 月 17 日
別刷請求先：金沢市宝町 13-1 (〒920)
金沢大学医学部核医学科
中　嶋　憲　一

II. 対象と方法

診断基準と患者の選択

臨床的に肥大型心筋症と診断された29症例を対象とした．診断基準としては，厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班による診断の手引に準じて行った[13]．心電図および心エコー検査は核医学検査の施行 1 週間以内に施行した．また，心カテーテル検査，心筋生検は 2 例を除いて全例で施行され，HCM に合致する所見が得られた．心エコー検査 (Aloka SSD-870) にて心筋の肥厚部位および中隔，後壁の壁厚を測定した．なお中隔の肥厚との関連を検討する際には心尖部の著明な肥大を示した心尖部肥大型の 2 症例は除外した．さらに過去に高血圧の既往のある症例を除外したので，最終的には21症例が原因不明の HCM として検討の対象になった．全症例の平均年齢は 54±12 (SD)

Presented by Medical*Online

歳，中隔厚は 19.2±6.7 mm，中隔／後壁厚比は 1.53±0.45 であった．患者は当日は朝食抜きとし，投薬に関しては原則として中止しなかったが，レセルピンおよび三環系抗鬱剤の投与を受けているものは含まれていなかった．

シンチグラフィ

^{123}I-MIBG は 140–180 MBq (3.8–4.9 mCi) を静注し，20分および3時間後に SPECT 検査を施行した．SPECT 装置は2検出器対向型シンチカメラを有するシステム (島津 ZLC 7500–scintipac 700) で，高分解能低エネルギー用コリメータを装着した．収集条件は1方向30秒で60方向，64×64画素とし，360° のデータ収集を行った．断層像の再構成は原画像に9点加重平滑化後，Shepp-Logan filter によるフィルター逆投影により行った．吸収補正および散乱線補正は行わなかった．

心筋シンチグラフィは MIBG 検査の1週間以内に施行し，安静時の SPECT 撮像のみを行った．^{201}Tl を約 120 MBq (3.2 mCi) 投与し約15分後よりデータ収集を開始した．収集条件および画像再構成法は ^{123}I-MIBG と同様にした．

データ処理

SPECT のデータ処理は以下のように行った．横断断層像に矩形関心領域を設定し，中隔，心尖部，側壁 (または後側壁)，肺，縦隔のカウント (本稿では SPECT の画像から求められる SPECT 値を単にカウントと記載する) を求めた．この設定法は単純であり，予備的検討として検者内の再現性を2か月以上あけて調べたところ，51のセグメントにおいて矩形関心領域内のカウント (カウント／画素) は1回目 (X_1) と2回目 (X_2) で，$X_1=0.962X_2+3.004$ ($R=0.994$, $p<10^{-8}$) ときわめて良好であった (Fig. 1)．この測定カウントを心筋取り込み率へ換算するために，あらかじめ ^{123}I または ^{201}Tl を 7.4 MBq (0.2 mCi) 入れたバイアル (8 m*l*) を2つのカメラの中央に置き，臨床例と同様の条件でその空気中のバイアルのカウントを算出した．この値から心筋集積量を MBq/100 cm^3 に換算し，注射器から求めた投与量より，単位体積当たりの取り込み率に換算した．心筋からの MIBG クリアランスについては，2回の SPECT 検査の間，心筋内の放射能が単指数関数的に減少すると仮定して1時間当たりのクリアランス (%/hr) で表した．

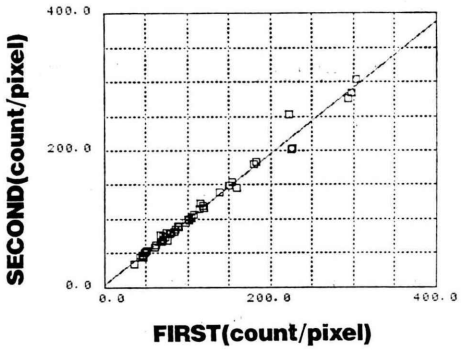

Fig. 1 Reproducibility of the myocardial count in 51 regions of interest.

統計処理

本文中の数値は平均±標準偏差 (SD) で表示した．分散および平均値の差の検定にはF検定および unpaired-T 検定を行った．また，壁厚と各種パラメータとの相関係数 (R) を一次回帰により求めた．いずれも p 値を計算し 0.05 以下を統計的に有意とみなした．

III. 結　果

Table 1 は中隔の厚さと摂取率に関するパラメータとの相関を示したものである．^{123}I-MIBG 取り込み率は初期像，後期像ともに肥大の大きい症例で高値の傾向がみられたが，初期像では有意の正相関が認められた ($R=0.581$, $p=0.0058$)．さらに ^{201}Tl の摂取率と壁厚の間にはさらに強い正相関が得られた ($R=0.677$, $p=0.0007$)．そこで，単位血流当たりの MIBG 取り込みをみるために両者の比 MIBG/Tl に換算すると，Fig. 2a および 2b に示すように初期像，後期像ともに，中隔の厚い群では低値を示し有意の負の相関が得られた

Presented by Medical*Online

(R=−0.485, p=0.0255 および R=−0.535, p=0.0125). さらに Fig. 3 に示すように MIBG のクリアランスは壁の厚い症例ほど高値で，中隔壁厚と有意の正相関を示した (R=0.510, p=0.0182).

中隔の肥厚が顕著な 20 mm より厚い症例について，それ以下の群と比較して Table 2 に示した．中でも MIBG のクリアランスは >20 mm の群で高値を示した (13.4±8.0%/hr vs. 3.2±4.7%/hr, p=0.0028). その他のパラメータについては，MIBG の初期摂取率と ^{201}Tl の摂取率について 2 群間で有意差が得られたが，MIBG/Tl においては平均値の差はあるものの分散が大きいため有意差にはならなかった．

Table 1 Correlation coefficient between septal thickness and various parameters

Septal thickness vs.		R	p
MIBG uptake	(20 min)	0.581	0.0058
	(3 hrs)	0.313	0.167
Tl-201 uptake	(15 min)	0.677	0.0007
MIBG/Tl	(20 min)	−0.485	0.0255
	(3 hrs)	−0.535	0.0125
MIBG clearance		0.510	0.0182

IV. 考　案

原発性肥大型心筋症は原因不明の心筋疾患であり，肥大をきたすような心疾患や全身疾患のない肥大性，非拡張性の心疾患である[13]．診断上は種種の非侵襲的な検査法が用いられてきたが，心電図，心音図を併用した M-mode 心エコー，2-D

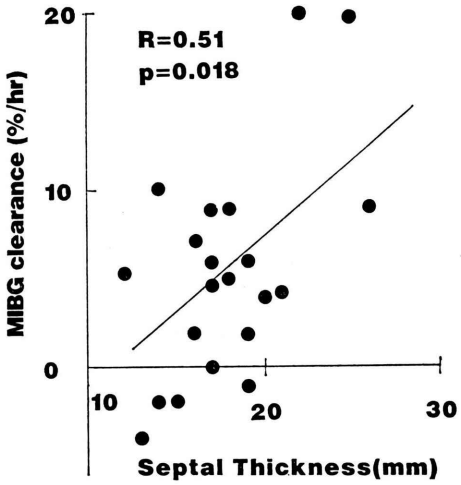

Fig. 3 Correlation between septal thickness and MIBG clearance from 1 to 3 hours.

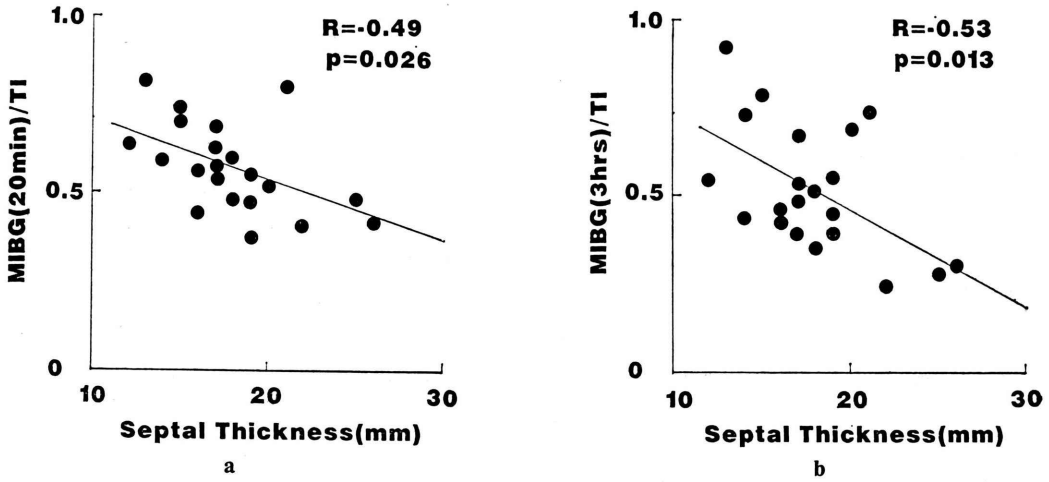

Fig. 2 Correlation between septal thickness determined by echocardiography and ^{123}I-MIBG/^{201}Tl ratio by scintigraphic measurement. MIBG uptake in septum was calculated at 20 min (a) and 3 hrs (b) after injection.

Presented by Medical*Online

Table 2 ^{123}I-MIBG and ^{201}Tl uptake in hypertrophic cardiomyopathy

Septum	≦20	>20 mm	p
N	17	4	
MIBG uptake			
(20 min)	2.03±0.71	3.13±1.67	0.047
(3 hrs)	1.88±0.71	2.12±1.10	n.s.
Tl-201 uptake			
(20 min)	3.51±1.52	6.47±4.17	0.024
MIBG/Tl			
(20 min)	0.60±0.10	0.54±0.19	n.s.
(3 hrs)	0.55±0.16	0.39±0.23	n.s.
MIBG clearance			
(%/hr)	3.2±4.7	13.4±8.0	0.0028

エコーは広く臨床に用いられている．核医学的な検査も，心筋シンチグラフィや心プールシンチグラフィは，その診断や病態の評価に有用であることが知られている．最近，交感神経系のイメージング用剤として ^{123}I-MIBG の報告をみるようになった[1~12]．MIBGはノルエピネフリンと類似の取り込み，貯蔵機序を示すため，近似的にノルエピネフリンの動態を反映する放射性医薬品と考えられている．肥大型心筋症における交感神経系イメージングの報告はほとんどなく[10]，MIBG の知見は HCM の評価に新しい視点を提供できる薬剤として期待ができる．

本疾患の成因としてカテコラミン代謝の異常との関連も考察されているが詳細は明らかではない[14,15]．今回の検討の結果からみると，MIBG の集積増加はみられず，むしろ厚い心筋 (>20 mm) では血流当たりの集積が減少していることが示された．しかし，in vitro での受容体の測定結果とは異なり，シンチグラフィでは心筋周囲の血液や間質，周囲からの crosstalk も含めた全体的な activity を含んでいるため，細胞レベルでの神経分布や活性を論ずるには不十分であり，さらに検討を要する．^{201}Tl 心筋血流像ではその心筋容積の増大を捕えることができるが，さらに肥大が進行した症例では心筋の線維化の進行とともに血流の欠損として描画されたり，運動時の虚血の所見が得られることがある．一方今回の MIBG の所見では，心筋血流当たりの MIBG 取り込みを評価する目的で，対応するセグメントの ROI から MIBG/Tl 比を調べると，肥大の強い群では低値にでる傾向がみられた．この壁厚との関連については従来報告がみられず，この知見は血流の異常がでる以前に，交感神経系の異常が早期の所見としてでる可能性を示唆する点で興味深い．もしも，この仮定が成り立つならば，肥大の進行とともに MIBG は ^{201}Tl よりも早期に集積が低下し，さらに重症例になると ^{201}Tl と MIBG の両者の集積低下がみられるというように HCM の病期推定のための1指標となるかもしれない．

^{123}I-MIBG の定量的評価においては，^{201}Tl との併用が有用であったが，心筋梗塞後の評価においても血流は保たれているが denervation の状態にある心筋の評価に MIBG/Tl の機能マップが有用であったとの報告がある[9]．この2核種の使用については，^{123}I-MIBG と ^{201}Tl の同時投与同時収集ができれば好都合であるが，実際には相互の核種の crosstalk の割合が複雑で定量的には不正確となる問題点が報告されている[12,16]．したがって，この検討のように摂取率やクリアランスなど定量的なデータ解析を行う場合には，1核種が減衰した後に改めて他方の検査を行う方が望ましいと筆者らは考える．

心筋の MIBG クリアランスは肥大の強い群で有意に亢進した．ラットの心筋での検討によると intravesicular activity は比較的一定であるのに対して，extravesicular activity は時間とともに減少し約4時間でプラトーに達する[4]．したがってクリアランスの亢進は，MIBG の turnover 亢進あるいは後期像での vesicle 内の集積減少に対応する可能性があり，HCM における交感神経系の解剖学的あるいは機能的異常を示す所見であるかもしれない．拡張型心筋症においても同様の洗い出し率の増加が報告され，交感神経系の障害との関連が推測されている[11]．

定量化に影響する方法論的な因子としていくつかの点が考えられる．まず部分容積効果による集積の過小評価があげられるが，肥大の最も強い部

Presented by Medical*Online

位に関心領域を設定しているので，その影響は比較的小さくなっているであろう．ただし，壁厚と摂取率の正相関はこの部分容積効果が関与している可能性もある．また，吸収補正を行わなかったため，取り込み率は過小に評価されている．さらに ^{201}Tl と ^{123}I の線吸収係数の違い，散乱の違いも問題になるが，吸収，散乱補正自体が現状で満足できるものでないために，この補正も行わなかった．しかしながら，投与量に対する補正や患者間の比較という観点からは，本研究で行った定量化法は一つの指標として十分使用できると考える．

V. 結　論

肥大型心筋症の症例で ^{201}Tl と ^{123}I-MIBG の心筋摂取率を比較した結果，中隔壁厚と単位血流当たりの MIBG 集積 (MIBG/Tl) の間には負の相関が得られた．また中隔の肥大と心筋の MIBG クリアランスの亢進には有意の正の相関が見られ，肥大が高度の群では交感神経系の解剖的あるいは機能的な低下が示唆された．MIBG は心筋症の病態生理の把握に有用な情報を提供できる可能性があり，重症度の評価にも応用が期待できる．

謝辞：^{123}I-MIBGをご提供いただきました第一ラジオアイソトープ研究所に謝意を表します．本研究は第3相臨床試験の一環として行われた．

文　献

1) Wieland DM, Wu JI, Brown LE, et al: Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: Adrenomedullary imaging with [^{131}I]iodobenzylguanidine. J Nucl Med **21**: 349–353, 1980
2) Wieland DM, Brown LE, Rogers WL, et al: Myocardial imaging with a radionuclide norepinephrine storage analog. J Nucl Med **22**: 22–31, 1981
3) Nakajo M, Shapiro B, Copp J, et al: The normal and abnormal distribution of adrenomedullary imaging agent m-[I-131]iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) in man: Evaluation by scintigraphy. J Nucl Med **24**: 672–682, 1983
4) Nakajo M, Shimabukuro K, Yoshimura H, et al: Iodine-131 metaiodobenzylguanidine intra- and extravesicular accumulation on the rat heart. J Nucl Med **27**: 84–89, 1986
5) Tobes MC, Jacque S Jr, Wieland DM, et al: Effect of uptake-one inhibitor on the uptake of norepinephrine and meta-iodobenzylguanidine. J Nucl Med **26**: 897–907, 1985
6) Kline RC, Swanson DP, Wieland DM, et al: Myocardial imaging in man with I-123 metaiodobenzylguanidine. J Nucl Med **22**: 129–132, 1981
7) Sisson JC, Wieland DM, Sherman P, et al: Metaiodobenzylguanidine as an index of adrenergic nervous system integrity and function. J Nucl Med **28**: 1620–1624, 1987
8) Sisson JC, Shapiro B, Meyers L, et al: Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. J Nucl Med **28**: 1625–1636, 1987
9) Dae M, Herr J, Botvinick E, et al: Scintigraphic detection of denervated myocardium after infarction. J Nucl Med **27**: 949, 1986 (abstr)
10) Merlet P, Bourguignon MH, Valette H, et al: I-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) myocardial uptake in patients with primary hypertrophic cardiomyopathy (PHC). J Nucl Med **30**: 810, 1989 (abstr)
11) Henderson EB, Kahn JK, Corbett JR, et al: Abnormal I-123 metaiodobenzylguanidine myocardial washout and distribution may reflect myocardial adrenergic derangement in patients with congestive cardiomyopathy. Circulation **78**: 1192–1199, 1988
12) 田中　健，相澤忠範，加藤和三，他：I-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋像による心筋症の交感神経局所機能の評価．核医学 **26**: 257–261, 1989
13) 戸嶋裕徳：特発性心筋症 idiopathic cardiomyopathy 診断の手引き．厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班昭和57年度研究報告書 13–15, 1983
14) Goodwin JF: Prospects and predictions for the cardiomyopathies. Circulation **50**: 210–219, 1974
15) Perloff JK: Pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy: hypothesis and speculations. Am Heart J **101**: 219–226, 1981
16) 中嶋憲一，滝　淳一，分校久志，他：^{201}Tl と ^{123}I による2核種同時収集の限界．核医学 **26**: 1123–1126, 1989

Presented by Medical*Online

Summary

Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy with ^{123}I-Metaiodobenzylguanidine

Kenichi NAKAJIMA*, Hisashi BUNKO*, Junichi TAKI*, Masami SHIMIZU**, Ichiro NANBU*, Akira MURAMORI*, Ichiro MATSUNARI* and Kinichi HISADA*

**Department of Nuclear Medicine, **The Second Department of Internal Medicine, Kanazawa University Hospital, Kanazawa*

Single-photon emission computed tomography was performed in 29 patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) using ^{123}I-metaiodobenzylguanidine (MIBG). Segmental myocardial uptake of MIBG and ^{201}Tl was calculated in 21 patients with primary HCM without history of hypertension. Septal thickness was measured by echocardiography and the relationship to septal MIBG uptake was studied. Initial MIBG uptake and ^{201}Tl uptake showed positive correlation with the septal thickness ($R=0.581$, $p=0.0058$ and $R=0.677$, $p=0.0007$). When the septal MIBG uptake was divided by the corresponding ^{201}Tl uptake (MIBG/Tl), both the early and delayed MIBG/Tl showed negative correlation with the septal thickness ($R=-0.485$, $p=0.0255$ and $R=-0.535$, $p=0.0125$). Significant positive correlation was observed between septal MIBG clearance and the thickness ($R=0.510$, $p=0.0182$). In patients with severe septal hypertrophy (>20 mm), the MIBG clearance was significantly higher compared with less hypertrophic (≦20 mm) group (13.4±8.0%/hr vs. 3.2±4.7%/hr, $p=0.0028$). Thus, MIBG was useful for the evaluation of sympathetic innervation and activity in HCM. The MIBG clearance and uptake in conjunction with ^{201}Tl study seemed to reflect the severity of hypertrophy in HCM.

Key words: ^{123}I-meta-iodobenzylguanidine, Hypertrophic cardiomyopathy, Sympathetic nervous system, Single-photon emission computed tomography.

Presented by Medical*Online