

## 《原 著》

拡張型心筋症における  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋摂取率の経時的変化

山門亨一郎\* 竹田 寛\* 中川 毅\* 北野外紀雄\*\*  
 二神 康夫\*\*\* 小西 得司\*\*\* 浜田 正行\*\*\* 中野 赳\*\*\*  
 市原 隆\*\*\*\*

**要旨** ノルエピネフリンの類似物質である Metaiodobenzylguanidine (MIBG) の標識化合物  $^{123}\text{I}$ -MIBG は心筋の交感神経機能の評価に有用性があるものと期待されている。今回、われわれは拡張型心筋症 (DCM) 8 例と対照人 6 例を対象として、 $^{201}\text{Tl}$  111 MBq (3 mCi) および  $^{123}\text{I}$ -MIBG 111 MBq (3 mCi) を同時投与し、プラナーイメージ前面像を投与後 5 時間まで各 30 分から 60 分ごとに計 6 回撮影し、両核種の cross-talk を補正して心筋摂取率を求め、比較検討した。

DCM における  $^{123}\text{I}$ -MIBG の 1 ピクセル当りの心筋摂取率は、15 分値では対照に対し有意差は認めなかったが、3 時間後の減少率は  $46.9 \pm 13.8\%$  で、対照の  $18.0 \pm 7.7\%$  に対し、有意に高値を示した ( $p < 0.05$ )。

DCM における  $^{123}\text{I}$ -MIBG の心筋減少率を経時的に検討すると、投与後早期 (45 分以内) に有意の減少を示し ( $21.2 \pm 7.5\%$  vs  $5.3 \pm 4.0\%$ ,  $p < 0.01$ )、この時期における心筋からの急激な減少が 3 時間後における減少率の有意の増大に寄与しているものと考えられた。一方、 $^{201}\text{Tl}$  の 1 ピクセル当りの心筋摂取率および経時的減少率に対照との有意差は認めず、両群に心筋血流の差はないものと考えられた。

これらの所見は DCM の病態として、心筋血流変化よりも交感神経機能異常が前景にあることを示唆しており、本法は本症の病態生理の把握、重症度判定に有用であるものと思われた。

## I. 結 言

Metaiodobenzylguanidine (MIBG) はノルエピネフリン (NE) の類似物質であり、その標識化合物  $^{123}\text{I}$ -MIBG は心筋の交感神経機能を反映するとされている<sup>1,2)</sup>。また、 $^{123}\text{I}$ -MIBG を用いて心筋症の交感神経機能異常を指摘している報告もすでに幾つか見られる<sup>3-6)</sup>。今回われわれは拡張型心筋症 (Dilated Cardiomyopathy; DCM) を対象として  $^{201}\text{Tl}$  と  $^{123}\text{I}$ -MIBG を同時投与し、両核種の経時的な心筋摂取率を求め、相互比較することに

より、DCM の病態生理および重症度判定の検討に有用な所見を得たので報告する。

## II. 対象と方法

対象は DCM 8 例 (男性 6 例、女性 2 例、平均年齢 53.5 歳) と、心疾患のない対照人 6 例 (男性 4 例、女性 2 例、平均年齢 57.2 歳) の合計 14 例である。NYHA の心機能分類は、DCM 群では NYHA II-III であった。DCM 群の心プールスキャンおよび左室造影で求めた左室駆出率は  $0.27 \pm 0.08$  であった。総ての症例で交感神経刺激剤や交感神経遮断剤の投与は一切なされていない。心筋摂取率測定は、Ishii-MacIntyre の方法により求めた<sup>7,8)</sup>。被検者を背臥位とし、前方より胸部全体を視野に含むように、低エネルギー用汎用コリメータを装着したデジタルガンマカメラ (東芝社製 GCA 602) を設定した。まず、肘静脈より 111 MBq (3 mCi) の  $^{201}\text{Tl}$  を急速静注して 1 秒毎の動

\* 三重大学医学部放射線科

\*\* 同 中央放射線部

\*\*\* 同 第一内科

\*\*\*\* 東芝那須

受付: 2 年 1 月 25 日

最終稿受付: 2 年 4 月 9 日

別刷請求先: 三重県津市江戸橋一丁目 2-174 (☎ 514)

三重大学医学部放射線科

山 門 亨 一 郎

態画像を 2 分間 (120 フレーム) 記録した。全肺野の関心領域として時間放射能曲線を求め、最高カウントを示すフレームの全カウント数を 1 秒間における全投与量とした (Fig. 1a)。次いで、 $^{123}\text{I}$ -MIBG 111 MBq (3 mCi) を急速静注して同様の操作を行い、 $^{123}\text{I}$ -MIBG の 1 秒間における投与量を求めた。 $^{123}\text{I}$ -MIBG 投与 15 分後より 5 時間まで 30-60 分毎に計 6 回、それぞれ preset time 5 分

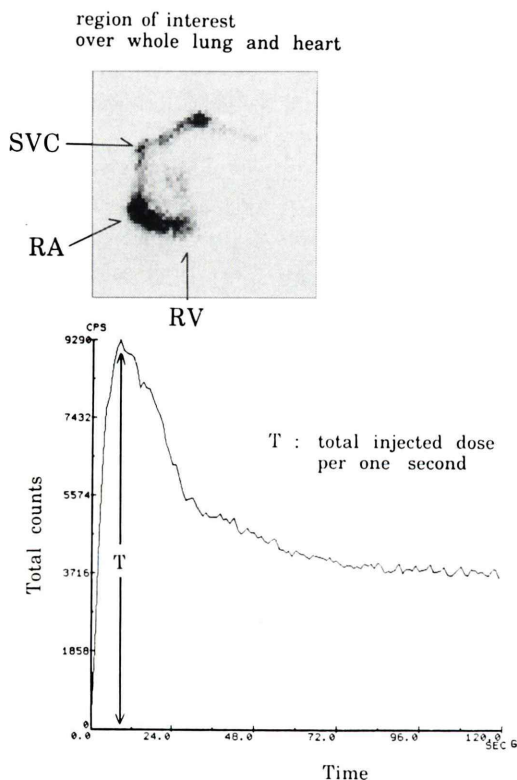


Fig. 1a Calculation of total injected dose.

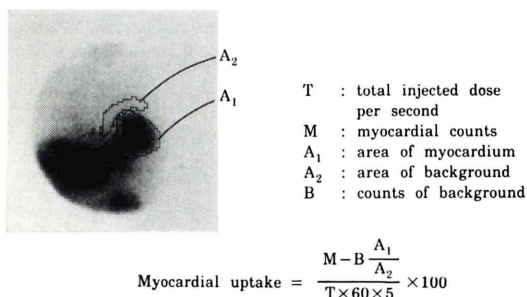


Fig. 1b Calculation of total myocardial uptake.

間の条件で、 $^{201}\text{Tl}$  および  $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラム前方像を同時撮像した。両核種におけるピークエネルギーとウインドウ幅は  $^{201}\text{Tl}$  では  $80 \text{ KeV} \pm 30\%$ 、 $^{123}\text{I}$ -MIBG では  $160 \text{ KeV} \pm 30\%$  とした。本施設においてファントム実験により求められた  $^{201}\text{Tl}$  から  $^{123}\text{I}$ -MIBG への cross-talk は  $15\%$  であり、逆に  $^{123}\text{I}$ -MIBG から  $^{201}\text{Tl}$  への cross-talk は  $16\%$  であった。 $^{201}\text{Tl}$  シンチグラムより、 $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラムの各ピクセル毎に  $0.16$  を乗じた画像を減算すると  $^{123}\text{I}$ -MIBG から  $^{201}\text{Tl}$  への cross-talk の影響がほとんどないことをファントム実験で確認した。同様の操作を  $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラムでも行い、 $^{201}\text{Tl}$  の  $^{123}\text{I}$ -MIBG におよぼす cross-talk を補正した。cross-talk の補正を行った後に、得られた各シンチグラムにおいて、Fig. 1b に示すように心筋領域に関心領域を設定し、 $^{201}\text{Tl}$  および  $^{123}\text{I}$ -MIBG の心筋への集積カウントを求め、先に求めておいた全投与量を用いて、各時間毎における摂取率を (1) 式を用いて算出した。

$$\frac{\text{心筋領域カウント-BG}}{\text{全投与量} \times 60 \times 5} \times 100 \dots\dots\dots (1)$$

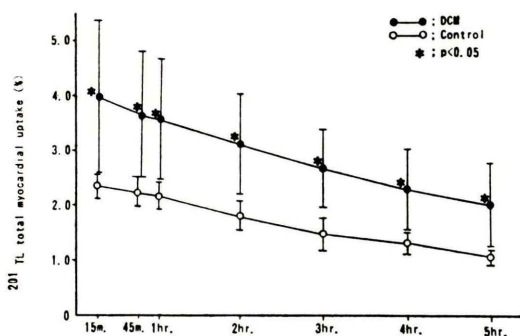
この際、Back Ground (BG) として心筋周囲に関心領域を設定し 1 ピクセルあたりのカウント数を求め、心筋領域のピクセル数に乗じて BG とした (Fig. 1b)。なお、 $^{123}\text{I}$ -MIBG 像と  $^{201}\text{Tl}$  像の関心領域は同一のものをを用いた。画像収集およびデータ処理には東芝製核医学データ処理装置 (GMS550) を用いた。

### III. 結 果

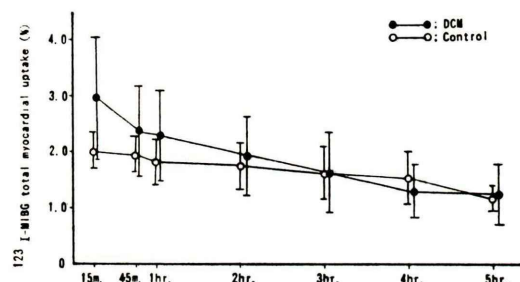
静注後から 5 時間までの  $^{201}\text{Tl}$  および  $^{123}\text{I}$ -MIBG の心筋全体における摂取率の経時的变化を DCM 群と対照群で比較した (Fig. 2a, 2b)。

$^{201}\text{Tl}$  の 15 分での全心筋摂取率は、対照群では  $2.3 \pm 0.2\%$  であるのに対し、DCM 群では  $3.9 \pm 1.4\%$  で、DCM 群で有意に高値を示した ( $p < 0.05$ )。45 分以後での全心筋摂取率も、対照群に対し DCM 群で全ての時間で有意の高値を示した ( $p < 0.05$ )。

$^{123}\text{I}$ -MIBG の 15 分での全心筋摂取率は、対照



**Fig. 2a** Comparison of serial changes in  $^{201}\text{Tl}$  total myocardial uptake between non-cardiac subjects (control) and patients with dilated cardiomyopathy (DCM).



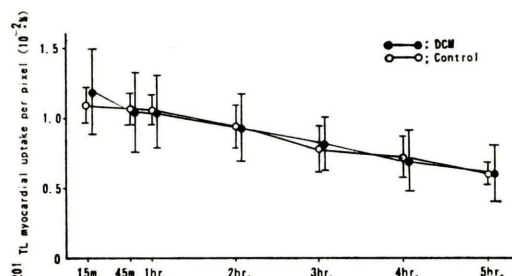
**Fig. 2b** Comparison of serial changes in  $^{123}\text{I}$ -MIBG total myocardial uptake between non-cardiac subjects (control) and patients with DCM.

群では  $2.0 \pm 0.3\%$  であるのに対し、DCM 群では  $3.0 \pm 1.1\%$  であり、有意差は認めなかった。45 分以後での全心筋摂取率も DCM 群と対照群で有意差は認めなかった。

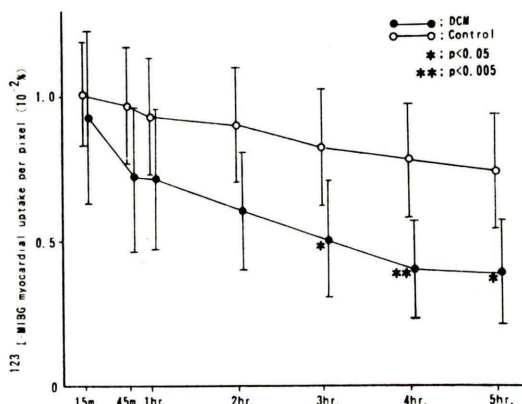
全心筋摂取率を関心領域のピクセル数で除して、1 ピクセルあたりの  $^{201}\text{Tl}$ 、および  $^{123}\text{I}$ -MIBG の心筋摂取率を求め、両群における経時的変化を比較した (Fig. 3a, 3b)。

15 分での  $^{201}\text{Tl}$  の 1 ピクセルあたりの心筋摂取率は、対照群では  $1.2 \pm 0.1\%$  であるのに対し、DCM 群では  $1.2 \pm 0.3\%$  で、有意差はなかった。45 分以後での心筋摂取率も、DCM 群では対照群と有意差を認めなかった。

15 分での  $^{123}\text{I}$ -MIBG の 1 ピクセルあたりの心筋摂取率は、対照群では  $1.0 \pm 0.2\%$  であるのに対し、DCM 群では  $0.9 \pm 0.3\%$  であり、有意差は認



**Fig. 3a** Comparison of serial changes in  $^{201}\text{Tl}$  myocardial uptake per pixel between non-cardiac subjects (control) and patients with dilated cardiomyopathy (DCM).



**Fig. 3b** Comparison of serial changes in  $^{123}\text{I}$ -MIBG myocardial uptake per pixel between non-cardiac subjects (control) and patients with dilated cardiomyopathy (DCM).

められなかった。しかし、45 分以後における心筋摂取率では、対照群に対し、DCM 群では 3 時間値、4 時間値、5 時間値で有意の低値を示した (3 時間値、5 時間値;  $p < 0.05$  4 時間値;  $p < 0.005$ )。

Fig. 4 は 1 ピクセル当りの  $^{201}\text{Tl}$  および  $^{123}\text{I}$ -MIBG の心筋集積の経時的減少率を示したものである。図に示した如く、15 分から 5 時間までの時間軸を 15-45 分、45 分-1 時間、1-2 時間、2-3 時間、3-4 時間、4-5 時間の計 6 区間に分け、各区間での減少カウント数を 15 分値に対する比率で表した。DCM 群では  $^{123}\text{I}$ -MIBG の心筋集積の経時的減少率は 15 分から 45 分にかけて対照群に比べ有意に高値を示した ( $21.2 \pm 7.5\%$  vs.  $5.3 \pm 4.0\%$ ,  $p < 0.01$ )



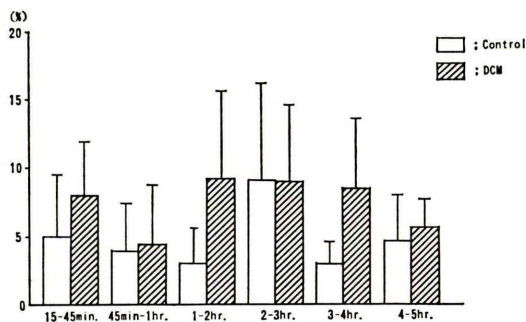


Fig. 4a Comparison of serial changes in % decrease of <sup>201</sup>Tl myocardial uptake per pixel between non-cardiac subjects (control) and patients with DCM.

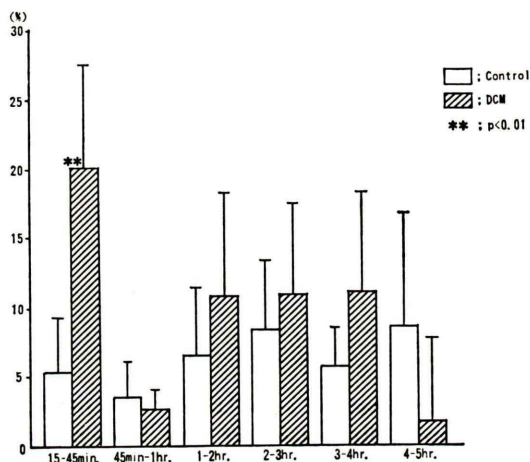


Fig. 4b Comparison of serial changes in % decrease of <sup>123</sup>I-MIBG myocardial uptake per pixel between non-cardiac subjects (control) and patients with DCM.

が、他の区間での減少率は、両核種共、対照群と有意差がなかった。Table 1 は 1 ピクセル当りの <sup>201</sup>Tl および <sup>123</sup>I-MIBG の 15 分から 45 分まで、および 15 分から 3 時間までの減少率を比較したものである。<sup>201</sup>Tl の減少率は両区間共、有意差を認めなかったが、<sup>123</sup>I-MIBG の減少率は、DCM 群で有意に高値を示した ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ )。

#### IV. 考 察

MIBG は NE と類似構造を有し、生体内で NE と同様の動態を示し、主に交感神経末梢の NE 貯

Table 1a Comparison of % decrease in <sup>201</sup>Tl myocardial uptake per pixel during 15 to 45 minutes and 15 minutes to 3 hours between non-cardiac subjects (control) and patients with DCM

|         | 15 to 45 min | 15 min to 3 hr |
|---------|--------------|----------------|
| Control | 5.5±4.6      | 36.7± 7.6      |
| DCM     | 8.0±4.0      | 28.9±14.0      |

Table 1b Comparison of % decrease in <sup>123</sup>I-MIBG myocardial uptake per pixel during 15 to 45 minutes and 15 minutes to 3 hours between non-cardiac subjects (control) and patients with DCM

|         | 15 to 45 min | 15 min to 3 hr |
|---------|--------------|----------------|
| Control | 5.3±4.0      | 18.0± 7.7      |
| DCM     | **21.2±7.5   | *46.9±13.8     |

\*;  $p < 0.05$

\*\*;  $p < 0.01$

留小胞内に集積すると推測されている<sup>1)</sup>。従って MIBG により心筋内のカテコラミン量を定量的に解析しうる可能性があり<sup>2)</sup>、心筋の交感神経機能異常の検索に用いるものと期待されている<sup>9,10)</sup>。

一方、DCM に対して MIBG を使用した報告もみられる。Glowniak らは DCM では <sup>123</sup>I-MIBG の心筋取り込みが極めて低下しており、DCM における心筋交感神経機能異常を示唆するものであると報告している<sup>4)</sup>。Grotz らは DCM, HCM では対照に比べて MIBG の心筋摂取率は増加しており、経時的減少率は高値を示したと報告している<sup>11)</sup>。Eugene らは DCM では静注後 15 分で、<sup>123</sup>I-MIBG の心筋摂取率に対照との差はなかったが、15分から85分までの心筋減少率は DCM 群、対照群各々で  $28 \pm 12\%$ 、 $6 \pm 8\%$  であり、MIBG の急速な心筋からの減少が DCM の交感神経障害の重症度評価に有益であると示唆している<sup>5)</sup>。

自験例では、DCM 群の 1 ピクセルあたりの <sup>123</sup>I-MIBG 摂取率は 15 分値では対照群と有意差はなかったが、3 時間以降で有意に低下し、15 分値に対する 3 時間値の減少率は、対照群  $18.0 \pm 7.7\%$  に対し、 $46.9 \pm 13.8\%$  ( $p < 0.05$ ) であった。これは、DCM 群に於ける <sup>123</sup>I-MIBG の心筋から

の消失が早いことを示すものであり、Eugene らの報告にはほぼ一致するものであった<sup>5)</sup>。特にわれわれの得られた結果では DCM 群では観察した投与後 4-5 時間までのうちで、15 分から 45 分までの間に急激な心筋内 MIBG の減少があり、それ以降は緩徐な減少を示した。すなわち、投与後早期(45 分まで)における急激な減少が、3 時間後における減少率の有意の増大に寄与しているものと考えられる。一方、DCM 群の  $^{201}\text{Tl}$  の全心筋摂取率は観察した範囲では全ての時間で対照群より有意な高値を示し、このことは DCM の心筋重量の増加を反映しているものと考えられた。しかし、1 ピクセル当りの  $^{201}\text{Tl}$  の 15 分心筋摂取率および、経時的な心筋減少率に対照群との有意差は認められなかったことより、DCM での 1 ピクセル当りの心筋血流量は、経時的にみても対照と差がないものと考えられた。これらのことより、DCM では心筋血流量に依存しない他の要因で MIBG の心筋からの消失が特に投与後早期に急速に生じるものと推測される。その要因として次のように考えられる。NE の心筋集積部位は、交感神経末梢の貯留小胞(小胞内集積)と、心筋や血管平滑筋などの小胞外(小胞外集積)に大別される<sup>12)</sup>。Nakajo らは、MIBG の小胞内集積は小胞外集積に比べると量は少ないが安定な結合をもち経時的变化は少ないのに対し、小胞外集積は早期に急速に放出され、4 時間後には大部分が放出されてしまい、全心筋 MIBG 集積の 50% が小胞内集積となり、以後プラトーに達すると報告している<sup>13)</sup>。したがって自検例において、DCM では MIBG の 15 分値における心筋摂取率は正常であるが、減少率が増加しているという所見の得られたことにより、本症では MIBG の小胞内集積に比べ、小胞外集積の割合が増加していることが示唆される。特に投与後早期における減少率が高いということは MIBG の放出が早期に起こる小胞外集積の割合が高いことを示唆しているものと推測される。小胞外集積増加の原因としては、心筋の線維化などによって神経細胞が脱落したり、神経細胞機能の低下によるものと考えられる。また、DCM では

血中カテコラミンが増加することはよく知られている事実であり、このことも小胞外集積増加の一因であるかも知れない。また、Modder らが言うように DCM では NE の turnover が亢進しており、小胞外集積だけでなくアクソン内および小胞内集積の MIBG も急速に放出されている可能性も考えられる<sup>3)</sup>。さらに、DCM では、小胞内あるいはシナプス内の MIBG の急速な排泄も生じている可能性があり、これらも早期 MIBG 減少率の増加に関与している可能性があると思われる。一方、Rabinovitch らの報告しているように心不全でも心筋の MIBG 減少率が亢進することが知られている<sup>14)</sup>。自験 DCM 患者は NYHA II-III であり、程度の差はあれ心不全による MIBG 減少率の亢進を伴っている可能性も考えられる。また、DCM では病期の進行するに連れて心不全を合併することを考えれば、MIBG の減少率の測定は DCM の重症度判定に利用し得る可能性もある。

今回のわれわれの検討では、発症早期の DCM 患者を含めていないが、今後はそれらの症例も検討に加えることにより、DCM の病態生理および、重症度判定に関する有用な知見を得られると期待される。

## 文 献

- 1) Wieland DM, et al: Myocardial imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog. *J Nuc Med* 22: 22-31, 1981
- 2) Kline RC, et al: Myocardial imaging in man with a I-123 meta-iodobenzylguanidine. *J Nuc Med* 22: 129-132, 1981
- 3) Modder G, et al: Cardiac scintigraphy with I-123 meta-iodobenzylguanidine. IV World Congress of Nuclear Medicine and Biology, Nov, 1986
- 4) Glowinski JV, et al: I-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac imaging in idiopathic congestive cardiomyopathy (ICC). *J Nuc Med* 27: 667-668, 1987
- 5) Eugene B, et al: Abnormal I-123 metaiodo benzylguanidine myocardial washout and distribution may reflect myocardial derangement in patient with congestive cardiomyopathy. *Circulation* 78: 1192-1199, 1988
- 6) 田中 健, 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



- 7) 米倉義晴, 他:  $^{201}\text{Tl}$  心筋摂取率測定による心筋血流の評価. 核医学 Vol. 17. No. 10 1980
- 8) Ishii Y, MacIntyre WJ, et al: Measurement of total myocardial blood flow in dogs with  $^{43}\text{K}$  and the scintillation camera. *Cir Res*, 33: 113-122, 1973
- 9) Nakajo M, et al: Rapid clearance of iodine-131 MIBG from the heart and liver with adrenergic dysfunction and pheochromocytoma. *J Nuc Med* 26: 357-365, 1985
- 10) Dae M, et al: Myocardial MIBG washout parallels regional sympathetic innervation. *J Nuc Med* 27: 608, 1987
- 11) Grotz J, et al: Scintigraphic imaging of adrenergic structures of the heart with  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine in cardiomyopathy. *Z CARDIOL* 77 (5): 278-281, 1988
- 12) Bonish H: Extraneural transport of catecholamines. *Pharmacology* 21: 93-108, 1980
- 13) Nakajo M, et al: Iodine-131 metaiodobenzylguanidine intra- and extra-vesicular accumulation in the rat heart. *J Nuc Med* 27: 84-89, 1986
- 14) Ravinovich MA et al: Metaiodobenzylguanidine  $^{131}\text{I}$  scintigraphy detects impaired myocardial sympathetic neuronal transport function of canine mechanical overload heart failure. *Cir Res* 61 (6): 797-804, 1987

### Summary

#### Serial Change of $^{123}\text{I}$ -Metaiodobenzylguanidine (MIBG) Myocardial Concentration in Patients with Dilated Cardiomyopathy

Kouichiro YAMAKADO\*, Kan TAKEDA\*, Tokio KITANO\*,  
Tsuayoshi NAKAGAWA\*, Yasuo FUTAGAMI\*\*, Tokuji KONISHI\*\*,  
Masayuki HAMADA\*\*, Takeshi NAKANO\*\*, Takashi ICHIHARA\*\*\*

\*Department of Radiology, \*\*Department of First Internal Medicine,  
Mie University School of Medicine, Tsu, Mie  
\*\*\*Toshiba Nasu, Tochigi, Japan

$^{123}\text{I}$ -Metaiodobenzylguanidine (MIBG) is expected to be useful agent for functional evaluation of the myocardial sympathetic innervation. The aim of this paper is to investigate serial change of  $^{123}\text{I}$ -MIBG myocardial concentration in patients (pts) with dilated cardiomyopathy (DCM) as compared with  $^{201}\text{Tl}$  uptake. Eight pts with DCM and six non-cardiac subjects (controls) were examined. After injection of 111 MBq (3 mCi)  $^{201}\text{Tl}$  and 111 MBq (3 mCi)  $^{123}\text{I}$ -MIBG, simultaneous myocardial imaging in anterior view was performed for both tracers in every 30-60 minutes during 5 hours (6 images). Myocardial uptake ratio per pixel to the injected dose was calculated for each tracer with background and cross-talk correction on each image.

In pts with DCM, myocardial uptake ratio of  $^{123}\text{I}$ -MIBG did not differ significantly from that of

controls. The washout of  $^{123}\text{I}$ -MIBG from the myocardium, however, was significantly increased in pts with DCM as compared with controls. The % decrease of the radioactivity in 3 hours was  $46.9 \pm 13.8\%$  in DCM, whereas  $18.0 \pm 7.7\%$  in controls ( $p < 0.05$ ). Especially, the decrease in the early phase ( $< 1$  hour) was significantly larger in DCM than controls ( $21.2 \pm 7.5\%$  vs  $5.3 \pm 4.0\%$ ,  $p < 0.01$ ). For  $^{201}\text{Tl}$ , on the other hand, neither uptake ratio nor washout rate, differed significantly between the two.

In conclusion, the rapid washout of  $^{123}\text{I}$ -MIBG in the early phase may reflect some sympathetic dysfunction in pts with DCM.

**Key words:**  $^{123}\text{I}$ -Metaiodobenzylguanidine (MIBG), dilated cardio myopathy, myocardial scintigram.