

## 《症例報告》

I-123 MIBG シンチグラフィにより、非梗塞心筋虚血による  
交感神経 denervation が示唆された一症例

両角 隆一\* 石田 良雄\* 谷 明博\* 田内 潤\*  
堀 正二\* 北畠 顕\* 鎌田 武信\* 木村 和文\*\*  
中村 幸夫\*\*\* 小塚 隆弘\*\*\*

**要旨** 病歴，心電図，左室造影，TI-201 心筋シンチグラフィ，心エコー図の結果より心筋梗塞の合併がないと考えられた労作性狭心症患者（右冠動脈一枝病変例）において，PTCA による冠血行再建術後 2 週の時期に，TI-201，I-123 MIBG シンチグラフィを施行した．この結果，TI-201 像は正常像を示したが，I-123 MIBG 像の初期像ならびに 4 時間後の晩期像において，下壁領域の広範な欠損像が観察された．PTCA による冠血流改善の後においても，非梗塞部である下壁にかかる欠損がみられたことは，右冠動脈狭窄による虚血状態によって生じた NE store の枯渇 (denervation) が依然持続していることを示すと考えられた．本症例は，高度心筋虚血の持続によって，心筋梗塞に至る以前に，交感神経傷害が先行して生じる場合があることを示す興味ある症例と考えられた．

## I. はじめに

I-123 標識 metaiodobenzylguanidine (以下 I-123 MIBG) の開発によって，心筋 norepinephrine (NE) store の画像化が可能になり，各種心疾患への応用がなされている．特に心筋梗塞例では，TI-201 心筋シンチグラフィでの欠損領域よりも広範囲に MIBG 像では欠損が観察される，つまり梗塞巣よりもひろく交感神経の denervation が起こることが観察されてきた<sup>1,2)</sup>．今回われわれは，労作性狭心症例での PTCA 後の TI-201 および I-123 MIBG 心筋シンチグラフィの結果より，心筋梗塞は免れても，高度の心筋虚血に起因して交感神経の denervation が起こることが示唆される一例を経験したので報告する．

## II. 症 例

64歳，男性．

主訴：労作時胸部圧迫感

現病歴：昭和57年より高血圧により投薬を受けていた．昭和58年と昭和59年に一度ずつ軽労作中に胸部不快感，冷汗が出現し，安静により数分で消失するという発作があった．しかし，近医にて異常なしとの診断を受け，その後同症状が消失していたこともあり，精査せず放置していた．昭和63年2月，歩行時に再び同症状が出現，11月からは頻回に発作が生じるようになったため当科受診し，平成元年2月心臓カテーテル検査目的で入院となった．

家族歴：兄弟に高血圧

既往歴：高血圧以外に，尿路結石，変形性膝関節症があり，昭和63年より上肢にレイノー症状が認められた．

現症および入院時検査所見：身長 166 cm，体重 69 kg，心拍数 56/min 整，血圧 120/70 mmHg (降圧剤服用)，その他身体的所見に特記すべき異常はなかった，尿所見は正常，血液化学では，軽度の

\* 大阪大学医学部第一内科

\*\* 同 バイオメディカル教育センター

\*\*\* 同 附属病院中央放射線部

受付：2 年 2 月 8 日

最終稿受付：2 年 4 月 4 日

別刷請求先：大阪市福島区福島 1-1-50 (☎ 553)

大阪大学医学部附属病院第一内科心研

両 角 隆 一

高コレステロール血症 (T-chol 255 mg/dl) と貧血 (RBC 371 万/mm<sup>3</sup>, Hb 10.9 g/dl, Ht 33%) が認められた。胸部 X 線では, CTR が 52% と軽度の心拡大があったが, 肺野に異常所見はなかった。安静時心電図は正常範囲であった。

入院後経過: 入院後, 心臓の精密検査が以下の

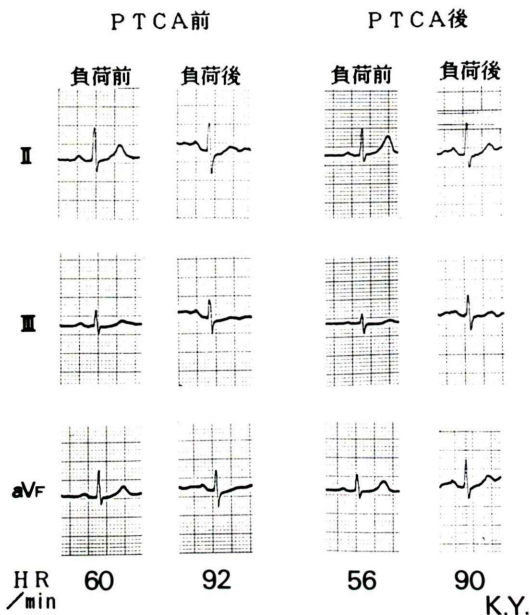


Fig. 1 Exercise electrocardiograms before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). ST depression on leads II, III and aVF during symptom-limited maximal exercise was detected before PTCA and disappeared after PTCA.

ように行われた。自転車エルゴメータ最大運動負荷試験では, 心電図 II, III, aVF 誘導で, 有意な ST 低下および T 平低化を認めた (Fig. 1 左)。心

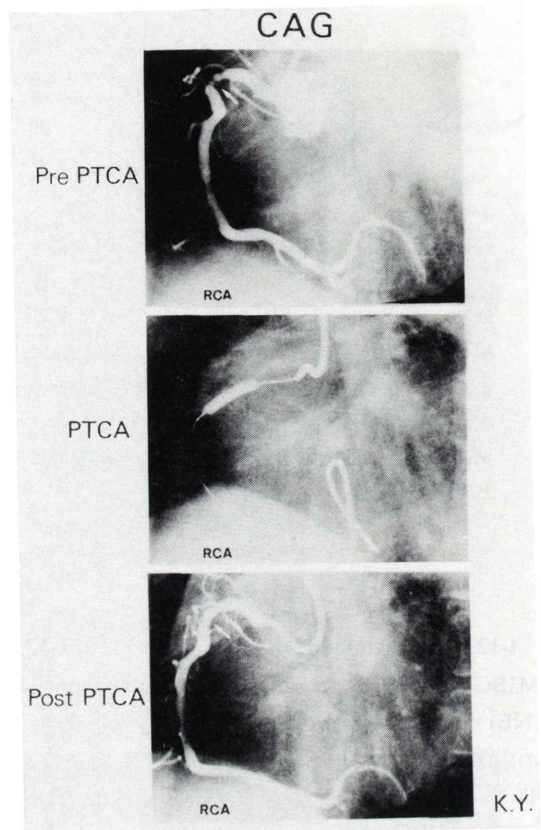


Fig. 2 Coronary angiograms before, during and after PTCA.

PTCA 前 LVG: RAO view

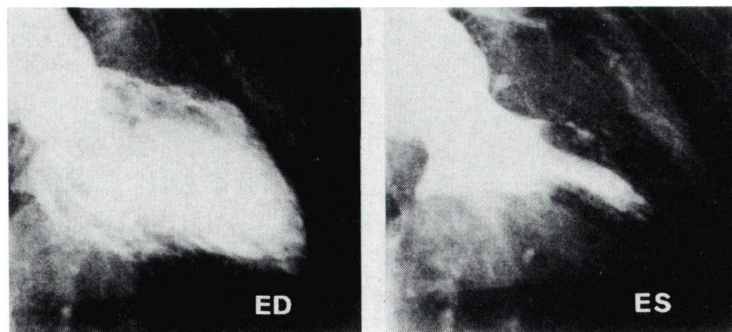
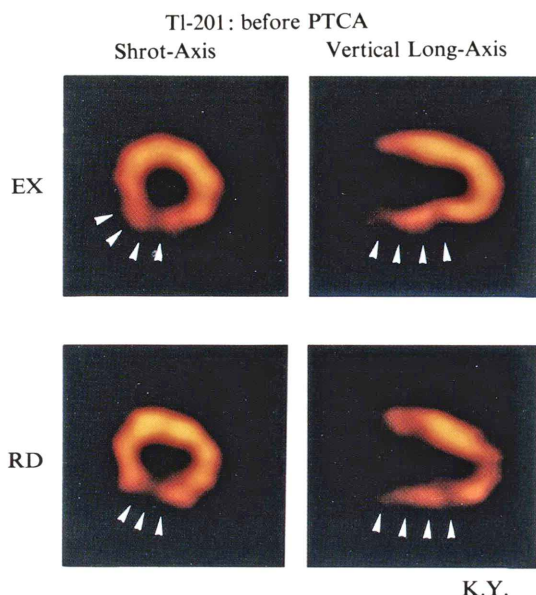


Fig. 3 RAO-view left ventriculograms at end-diastole (left) and at end-systole (right) before PTCA. Inferior myocardial regions on which Tl-201 defects were demonstrated in exercise Tl-201 SPECT showed normal wall motion.

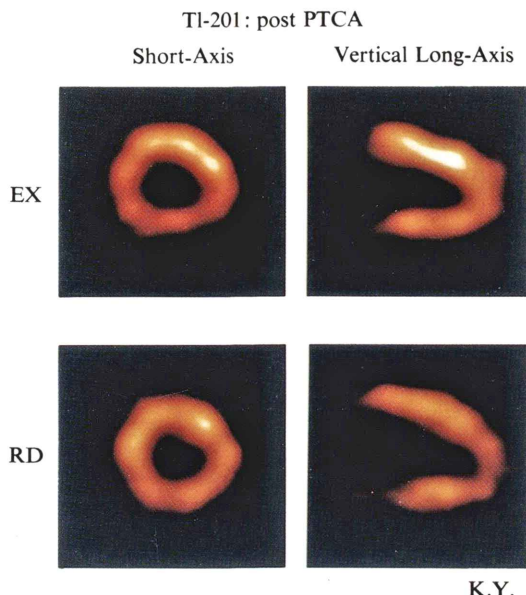




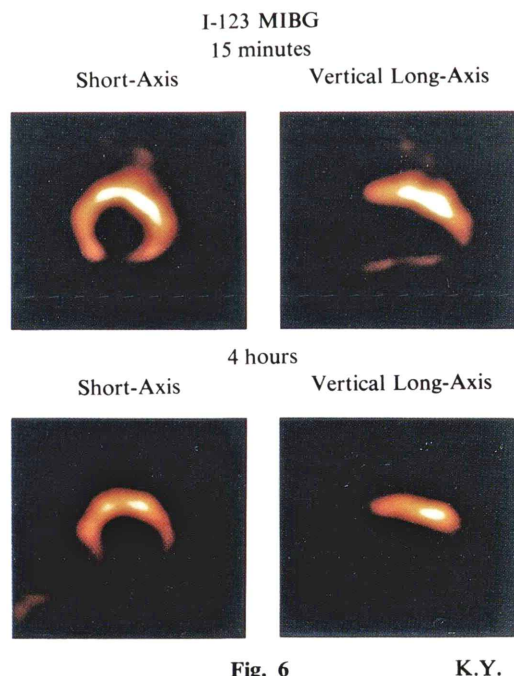
**Fig. 4** Exercise/redistribution thallium-201 myocardial tomograms before PTCA (left: short-axis view, right: vertical long-axis view).

エコー図では，軽度の壁厚の増加（中隔 13 mm，後壁 13 mm）を認めたが，心機能および壁運動は正常で心筋梗塞を示唆する所見はなかった．運動負荷 TI-201 心筋 SPECT（日立メディコ社製回転型ガンマカメラ RC-150DT にて，180° 回転で 32 方向より各 30 秒間撮像し，同社製核医学データ処理装置（HARP II）を用いて断層像を再構成）では，負荷直後像で，左室後下壁に perfusion defect が認められ，3 時間後の後期像では同部位に不完全な再分布が認められた（Fig. 4，図中矢印）．したがって後下壁部位は，負荷により心筋虚血が発生することが示唆された．続いて，心臓カテーテル検査を施行した．冠動脈造影では，Fig. 2 上段に示したように，右冠動脈近位部に 99% 狭窄を

**Fig. 6** I-123 MIBG myocardial tomograms imaged 15 minutes after and 4 hours after an intra-venous injection of I-123 MIBG. Marked defects were demonstrated on the inferior myocardial regions in the initial images and were also extensively demonstrated in the delayed images.



**Fig. 5** Exercise/redistribution thallium-201 myocardial tomograms after PTCA (left: short-axis view, right: vertical long-axis view). In both initial exercise and delayed redistribution tomograms, defects were not demonstrated.



**Fig. 6**

認めた。左冠動脈は正常であった。左室造影像 (Fig. 3) では、左室駆出率は正常、また壁運動も正常で、後下壁の運動異常は認められなかった。

以上の結果より、本例は右冠動脈狭窄による労作性狭心症例で、安静時心電図および壁運動に異常がないことから、心筋梗塞の合併はない症例と考えられた。また、右冠動脈の狭窄度は非常に強く、TI-201 像でも負荷直後認めた欠損部への再分布が不完全であったため、負荷により非常に高度な虚血状態が生じると推測された。そこで、右冠動脈狭窄に対して、PTCA による冠血行再建が行われた (Fig. 2)。PTCA の結果、狭窄部は 25% 以下に軽減され、これに伴い狭心症発作の消失をみた。PTCA 後の運動負荷心電図では、負荷時の ST 変化は全く認められなくなった (Fig. 1 右)。運動負荷 TI-201 心筋 SPECT の結果においても、PTCA 前に認めた負荷時の後下壁の perfusion defect は出現せず、正常像を示した (Fig. 5)。しかし、PTCA の 2 週間後において施行した I-123 MIBG SPECT (Fig. 6) では、興味あることに、下壁に明かな欠損像が観察され、TI-201 像では正常であることと著しい差異を認めた。MIBG の撮像は、TI-201 SPECT と同じシステムを用い、180° 回転で 32 方向より各 40 秒間のデータ収集を行った。エネルギーレベルとウィンドウ幅は、159 KeV,  $\pm 20\%$  とした。I-123 MIBG 111 MBq (3 mCi) 静注後、15 分後 (初期像) と 4 時間後 (後期像) の 2 度撮像を行った。Fig. 6 の上段が初期像で、後下壁から心尖部にかけて明かに I-123 MIBG 欠損が認められた。また初期像よりも心筋 NE store 分布の評価に相当だと考えられている後期像 (Fig. 6 下段) でも、同部位の欠損は明らかで、初期像よりもいっそう拡大していた。

以上、本例は、病歴、運動負荷心電図、負荷 TI-201 SPECT の結果より、心筋梗塞の合併が無い右冠動脈一枝病変の労作性狭心症例で、PTCA により冠灌流が改善し、TI-201 心筋像は正常化したにもかかわらず、PTCA 後 2 週間目の I-123 MIBG 像にて、下壁に欠損像が観察された症例である。

### III. 考 察

I-123 MIBG は、NE と同じ機序 (Uptake-1 および Uptake-2) で交感神経末端に取り込まれる。Uptake-1 は  $\text{Na}^+$ -dependent の能動輸送で摂取される機序で、Uptake-2 は  $\text{Na}^+$ -independent に拡散により摂取される機序である<sup>5,6)</sup>。親水性の NE と異なり、I-123 MIBG は親油性の傾向が強いため、血中濃度の高い I-123 MIBG 投与直後では Uptake-2 (拡散) による摂取の関与が大きく、投与直後での像は extravesicular component が占める比率が高い<sup>7,8)</sup>。すなわち、今回の検討における MIBG 投与後 15 分の初期像は、intravesicular component とともに extravesicular component への摂取をも含めた像を示すものと考えられる。しかし、extravesicular component は非常に速やかに washout されるので、時間経過とともに画像は washout の遅い intravesicular component への摂取像が主体となる。そして今回のように 4 時間後に再び撮像された晚期像は、intravesicular component への MIBG 摂取が主として画像化されたもの、つまり心筋 NE store を反映した画像と考えてよい<sup>10)</sup>。今回の症例は、TI-201 像では非梗塞部と考えられた下壁に、MIBG 初期像で欠損が観察され、晚期像でさらにその欠損部の拡大が観察された。すなわち、初期には、intravesicular component への摂取低下の分だけ相対的に下壁では放射能活性が低下し欠損が観察されたが、さらに晚期には、extravesicular component の washout によって intravesicular component の摂取低下部位がより明らかになったものと考えられた。このように本症例では、非梗塞部の下壁において、心筋 NE store の枯渇が示唆された。

近年、I-123 MIBG シンチグラフィの臨床的検討が、主として虚血性心疾患の症例で行われ、興味ある成績が報告されている<sup>11-14)</sup>。特に心筋梗塞例では、梗塞部位での MIBG 欠損像と TI-201 欠損像との間の不一致が注目されている。その不一致は、陳旧性梗塞例よりも急性梗塞例で強く、MIBG 欠損領域は TI-201 欠損領域の周囲へより



広範囲に観察されることが報告されている<sup>16,17)</sup>。また動物実験の成績で、犬冠動脈を塞栓した後、2-4 週ごとに TI-201, I-123 MIBG 像を観察した結果、直後での広範囲な MIBG 欠損が 14 週で消失し、reinnervation がかかる時間経過で起こることが示されている<sup>4)</sup>。このように心筋梗塞例での MIBG の意義に関する報告が多い中で、狭心症例での意義については明らかではない。とくに、非梗塞でも高度虚血が持続すれば、同じ様な denervation が起こり、MIBG 像にて検出しうることについての報告はなされていない。狭心症例で MIBG 像に欠損が見られても、それは冠血流分布の不均一を反映したものか、局所的に NE 枯渇が起こっているかの鑑別がつかないからである。しかし、本症例は、右冠動脈狭窄による下壁の虚血が持続していた非梗塞例で、PTCA によって冠血流分布が改善された後において、MIBG 欠損が観察された例であった。すなわち、冠血流分布異常の関与が除かれていた時期でのかかる MIBG 欠損は、局所の NE store の枯渇そのものを示すと考えてよい。そして、その原因としては、PTCA 前に長期にわたり持続していた心筋虚血が関与していると考えられよう。心筋 NE store の枯渇の原因は、これまでの知見に基づき、(1) 交感神経傷害 (denervation)、(2) 交感神経末端での NE 摂取の低下 (Uptake-1 の障害)、(3) NE turn over の亢進、という 3 つの機序が推定されてきた<sup>3)</sup>。本症例の場合、虚血に起因した交感神経傷害による局所 denervation、虚血による Uptake-1 の機能低下、あるいは NE overflow<sup>15)</sup> すなわち NE turn-over の亢進などの機能異常の何れもが考えうる。しかし、今回の症例は、PTCA による冠血流の正常化がなされた後 2 週目に MIBG 撮像が行われている。2 週間は、虚血によってもたらされる機能異常は十分回復可能な期間だと思われるので、むしろ心筋梗塞の場合と同様に、器質的傷害である denervation が生じ、それが回復に至っていないため欠損が観察されたと説明しうる。

最後に、本症例の意義を考察すると、まず本症例は、長期にわたって心筋虚血状態が持続すると、

心筋壊死に先行して交感神経傷害が出現する場合があることを示した興味ある症例といえる。さらに、denervation は心筋梗塞壊死を予防する効果があるとの報告<sup>9)</sup>を併せて考えると、かかる denervation は、梗塞を予防する効果を持つことを示唆する症例といえるかもしれない。梗塞発症前に狭心症がある例では、梗塞領域は小さい傾向があり梗塞部に viable な心筋が存在する率が高いという臨床的な観察があり、その原因として副血行路の発達による効果が推定されているが、さらに上記交感神経の denervation の関与があるのかも知れない。このように、本症例のような非梗塞例での心筋虚血と交感神経 denervation との関係については、上記の興味ある臨床的問題と関連して今後検討されるべきであると考えられた。

## 文 献

- 1) 西村恒彦, 栗田隆志, 大江 透, 他: 心室頻拍を有した心筋梗塞症例における <sup>123</sup>I-MIBG, <sup>201</sup>TlCl<sub>2</sub> 心筋シンチグラフィにて欠損像の解離が認められた症例. 核医学 26: 419-423, 1989
- 2) 田中 健, 相澤忠範, 加藤和三, 他: I-123 Metaiodobenzylguanidine (MIBG) による percutaneous transluminal coronary thrombolysis (PTCR) 例における心筋交感神経機能の評価. 核医学 25: 1425, 1988
- 3) Sisson JC, Lynch JJ, Johnson J, et al: Scintigraphic detection of regional disruption of adrenergic neurons in the heart. Am Heart J 116: 67, 1988
- 4) Minardo JD, Tuli MM, Mosk BH, et al: Scintigraphic and Electrophysiological Evidence of Canine Myocardial Sympathetic Denervation and Reinnervation Produced by Myocardial Infarction or Phenol Application. Circulation 78: 1008-1019, 1988
- 5) Wieland DM, Brown LE, Rogers WL, et al (Michigan): Myocardial Imaging with a Radioiodinated Norepinephrine Storage Analog. J Nucl Med 22: 22-31, 1981
- 6) Tobes MC, Jaques S, Jr, Wieland DM, Sisson JC (Michigan): Effect of Uptake-One Inhibitors on the Uptake Norepinephrine (NE) and Metaiodobenzylguanidine (MIBG). J Nucl Med 26: 897-907, 1985
- 7) Jaques S, Jr, Tobes MC, Sisson JC, et al (Michigan): Comparison of the Sodium Dependency of Uptake of Metaiodobenzylguanidine and Norepinephrine into Cultured Bovine Adrenomedullary Cells.

- Molecular Pharmacology, 26: 539-546, 1984
- 8) Sisson JC, Wieland DM, Sherman P, et al: Metaiodobenzylguanidine as an Index of the Adrenergic Nervous System Integrity and Function. *J Nucl Med* 28: 1620-1624, 1987
  - 9) Barber MJ, Thomas JX, Jr, Jones SB, et al: Effect of sympathetic nerve stimulation and cardiac denervation on MBF during LAD occlusion. *Am J Physiol* 243 (Heart Circ Physiol 12): H566-H574, 1982
  - 10) Nakajo M, Shimabukuro K, Yoshimura H, et al: Iodine-131 Metaiodobenzylguanidine Intra- and Extravascular Accumulation in the Rat Heart. *J Nucl Med* 27: 84-89, 1986
  - 11) Dae M, Herre J, Botvinick E, et al: Scintigraphic Detection of Denervated Myocardium After Infarction. *J Nucl Med* 26: 949, 1986
  - 12) Tuli M, Minardo J, Mock B, et al: Spect with High Purity I-123-MIBG After Transmural Myocardial Infarction (TMI), Demonstrating Sympathetic Denervation Following by Reinnervation in a Dog Model. *J Nucl Med* 27: 669, 1987
  - 13) Kahn JK, Sisson JC, Vinic AI, et al: Prediction of Sudden Cardiac Death in Diabetic Autonomic Neuropathy. *J Nucl Med* 29: 1605, 1988
  - 14) Henderson EB, Kahn JK, Jansen DE, 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
  - 15) Schomig A, Kurz T, Richardt G, and Schomig E: Neuronal Sodium Homeostasis and Axoplasmic Amine Concentration Determine Calcium-Independent Noradrenaline Release in Normoxic and Ischemic Rat Heart. *Circulation Research* 63: 214-226, 1988
  - 16) 西村恒彦, 植原敏男, 林田孝平, 他:  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィによる心筋梗塞症例の経時的観察. *核医学* 26: 1064 (抄録) 1989
  - 17) 木原浩一, 山口浩士, 清永和中, 他:  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチによる虚血性心疾患の診断—— $^{201}\text{Tl}$  心筋シンチとの比較検討——. *核医学* 26: 1063 (抄録) 1989

### Summary

#### Myocardial Adrenergic Derangement due to Myocardial Ischemia: Decreased Myocardial Uptake of I-123 Metaiodobenzylguanidine after PTCA in a Patient with Effort Angina

Takakazu MOROZUMI\*, Yoshio ISHIDA\*, Akihiro TANI\*, Jun TANOUCHI\*,  
Masatsugu HORI\*, Akira KITABATAKE\*, Takenobu KAMADA\*,  
Kazufumi KIMURA\*\*, Yukio NAKAMURA\*\*\* and Takahiro KOZUKA\*\*\*

\*The First Department of Medicine, \*\*Biomedical Education Center, \*\*\*Department of Radiology,  
Osaka University Medical School

Regional denervation of adrenergic nerves has been clinically demonstrated in patients with myocardial infarction using I-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy. However, it is not clarified whether adrenergic denervation can be induced by prolonged myocardial ischemia as well as by myocardial infarction.

This case with effort angina had 99% stenosis of right coronary artery and showed perfusion defects at inferior myocardial regions in the exercise thallium-201 study. However, inferior wall motion estimated by echocardiography and left ventriculography was normal indicating the absence of myocardial infarction. After percutaneous transluminal coronary angioplasty for the

stenosis, I-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) and thallium-201 (Tl-201) myocardial scintigraphies were done to estimate the therapeutic effect of PTCA. Although the Tl-201 study during exercise showed normal findings indicating the success of PTCA, marked defects was detected at inferior myocardial regions in the I-123 MIBG studies just after and 4 hours after an intravenous injection of I-123 MIBG.

These results suggest that adrenergic derangement may be induced by prolonged myocardial ischemia and may persist for periods even though myocardial perfusion is normalized.

**Key words:** I-123 metaiodobenzylguanidine, Adrenergic Denervation, Myocardial Ischemia.