

《ノート》

拡張型心筋症における¹²³I-Metaiodobenzyl-guanidine (¹²³I-MIBG)心筋シンチグラフィ

¹²³I-Metaiodobenzylguanidine (¹²³I-MIBG) Cardiac Imaging
in Patients with Dilated Cardiomyopathy

山上 英利*,† 西村 恒彦* 永田 正毅** 林田 孝平*
植原 敏勇* 渋田伸一郎* 岡 尚嗣* 与小田一郎*

Hidetoshi YAMAGAMI*,†, Tsunehiko NISHIMURA*, Seiki NAGATA**,
Kouhei HAYASHIDA*, Toshiisa UEHARA*, Shinichiro KUMITA*,
Hisashi OKA* and Ichiro YOKOTA*

*Department of Radiology, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka
**Cardiology, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka

I. 緒 言

MIBGはアドレナリン作動性交感神経末端において Norepinephrine (NE) と類似の挙動を示すとされ^{1~3)}、交感神経が豊富に分布する臓器の描画を可能とする^{4~7)}。心臓においては、1981年に Kline ら⁸⁾により初めて ¹²³I-MIBG によるヒトの心筋イメージングが報告され、以後、種々の心疾患における報告がみられる^{9~14)}。拡張型心筋症 (DCM) においては心筋交感神経系の異常が病態に深く関連すると考えられており、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィは、DCM における心筋交感神経活性を非侵襲的に検索し得る方法として期待される^{15,16)}。著者らも ¹²³I-MIBG を使用する機会を得、20例の DCM 症例において ²⁰¹TlCl 心筋シンチグラフィと対比したので報告する。

* 国立循環器病センター放診部

** 同 心臓内科

† 現在、大阪大学医学部附属病院放射線科
受付：2年4月24日

最終稿受付：2年7月4日

別刷請求先：大阪市福島区福島 1-1-50 (番 553)

大阪大学医学部放射線医学教室

山上 英利

II. 対 象

1988年12月14日から1989年4月26日までに ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィを行った20例である。いずれも病歴、心エコー、心臓カテーテル検査により拡張型心筋症と診断された症例である。肝、腎、中枢神経疾患、糖尿病を含併するものはなかった。男性15例、女性5例、年齢18~75(平均49.5)歳で、NYHA class IV: 2例、III: 9例、II: 4例、I: 5例であった。自律神経系に直接作用する薬剤の投与を受けていない。

III. 方 法

1. ¹²³I-MIBG 投与およびデータ収集

空腹時に ¹²³I-MIBG と ²⁰¹TlCl を 111 MBq (3 mCi) ずつ同時に静注し、高分解能低エネルギー用コリメータを装着したシンチカメラ (Starcum 400AC/T GE 社製) を用い、15分後と4時間後に、Planar と SPECT にて撮像した。Planar は胸部正面にて 500 K count、SPECT は Planar の撮像に引き続き 180°/32 steps、30 sec/step にて収集し

Key words: ¹²³I-MIBG, dilated cardiomyopathy.

た。Planar, SPECT とも $159 \text{ KeV} \pm 10\%$ (^{123}I -MIBG), $70 \text{ KeV} \pm 10\%$ ($^{201}\text{TlCl}$) のエネルギーピークにて 2 核種同時収集を行った。

2. データ分析

1) 視覚的評価

1-1) SPECT 像において MIBG と TlCl の欠損像の程度に關し評価したところ、以下のような 4 群に分類することができた。

① MIBG で軽度の欠損を認め、TlCl では欠損を認めない $\ll \text{MIBG}(+) \text{ Tl}(-) \gg$ 群

② MIBG で軽度の欠損を認め、TlCl でも MIBG と同等の軽度の欠損を認める $\ll \text{MIBG}(+) \text{ Tl}(+) \gg$ 群

③ MIBG で広範な欠損を認め、TlCl では軽度の欠損を認める $\ll \text{MIBG}(+) \text{ Tl}(+) \gg$ 群

④ MIBG, TlCl とも広範な欠損を示す $\ll \text{MIBG}(+) \text{ TlCl}(+) \gg$ 群

なお、MIBG では全例何らかの欠損を示し、MIBG の欠損像は TlCl の欠損像と同等またはより広範であった。したがって、上記の分類以外、例えは $\ll \text{MIBG}(+) \text{ Tl}(+) \gg$ などの例はなかった。

1-2) MIBG の Planar 像にて心筋への取り込みを比較し、①心筋への取り込みが肺より低いもの (Myocard < Lung 群) と、②肺より高いもの (Myocard > Lung 群) とに分類した。

2) 定量的評価

2-1) 両核種につき、Planar 正面像にて心筋とバックグラウンド(上縦隔)のカウント比 (Myocard/BKG 比) を求めた。心筋カウントには左室前側壁中央部、心尖部、下壁中央部にそれぞれ 3×3 ピクセルの ROI を設定し、各 ROI のカウントの平均を用いた。

2-2) 両核種につき、SPECT 短軸左室中央部断面像にて視覚上欠損の認められない部位に ROI を 8箇所とり、8箇所のカウントの変動係数 ($CV = \text{ROI の標準偏差}/\text{ROI の平均}$) を算出し、明かな欠損のない領域における心筋局所間での取り込みの不均等性の指標とした。

2-3) 両核種につき、Planar 像にて 15 分から 4 時間後の心筋カウントの減少率 (loss rate) を次式

にて算出した。

$$\text{loss rate (\%)} = 100 \frac{(M_1 - B_1 - (M_2 - B_2))}{(M_1 - B_1)}$$

M: 心筋カウント、B: 上縦隔カウント、
1: 15 分後像、2: 4 時間後像

心筋カウントには 2-1) と同一の ROI を用い、各カウントは、静注後の経過時間により物理的減衰率の補正を行ったうえで用いた。なお、両核種間の crosstalk 補正は困難であり、今回は行わなかった。

3) 統計処理

群間の平均値の差の検定に Wilcoxon 順位和検定を用いた。シンチグラム上のパラメータと心機能のパラメータとの相関係数に Spearman 順位相関係数 (r_s) を用いた。

IV. 結 果

1. 症例

Figure 1 に Planar 像を 3 例示す。Fig. 1A は NYHA functional class III, LVEF 19% の症例で、Tl, MIBG とも心筋全体に不均等な取り込みを示

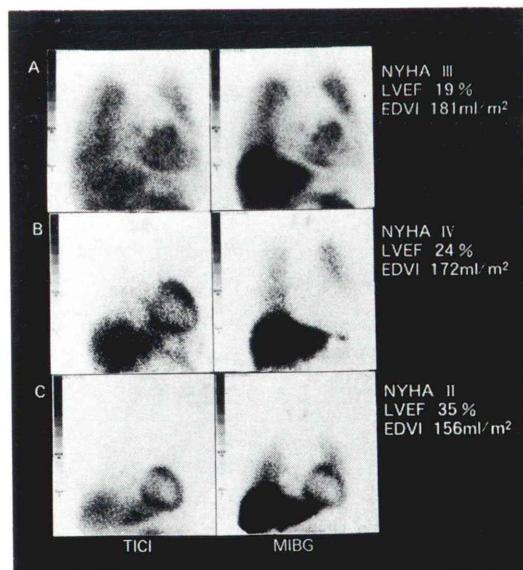


Fig. 1 TlCl and MIBG anterior chest images of 3 patients.

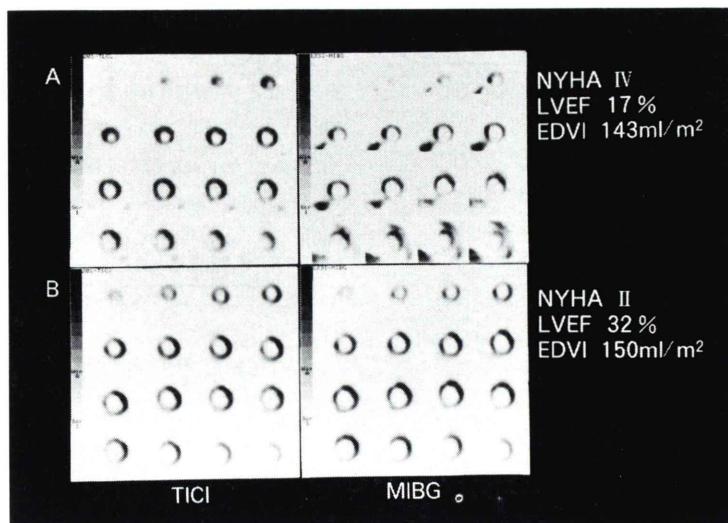


Fig. 2 TlCl and MIBG short axial tomograms of 2 patients.

Table 1 Hemodynamic variables in relation to grades of scintigraphic defect

Grade of Defect	EDVI (ml/m ²)	EF (%)	NYHA
15 min			
I: Tl (-) MIBG (+) (n=5)	109±9	54±4	1.4±0.5
II: Tl (+) MIBG (+) (n=5)	152±27*	33±16*	3.0±1.1*
III: Tl (+) MIBG (++) (n=5)	164±5	26±6	2.6±0.5
IV: Tl (++) MIBG (++) (n=5)	202±21***	26±12	2.8±0.4
4 hr			
I: Tl (-) MIBG (+) (n=4)	111±11	55±3	1.4±0.5
II: Tl (+) MIBG (+) (n=4)	150±29	41±8*	2.1±0.7
III: Tl (+) MIBG (++) (n=6)	179±13**	26±2**	3.1±0.6**
IV: Tl (++) MIBG (++) (n=6)	186±33	17±5***	3.2±0.4

Mean±s.d.

*p<0.05 vs Grade I; **p<0.05 vs Grade II; ***p<0.05 vs Grade III

EDVI: left ventricular end diastolic volume index.

EF: left ventricular ejection fraction.

NYHA: New York Heart Association functional class.

す。欠損の拡がりは MIBG の方が大きい。Fig. 1B は NYHA IV, LVEF 24% で、Tl の取り込みは良好でほぼ均等であるが、MIBG の心筋への取り込みはほとんど認めない。Fig. 1C は NYHA II, LVEF 35% と前 2 者に比し、比較的心機能が保たれている症例で、Tl, MIBG とも均等で明瞭な取り込みを示し、MIBG の心筋への取り込みは肺よりも高い。

Figure 2 に SPECT 像を 2 例示す。Fig. 2A は

NYHA IV, LVEF 17% で MIBG では Tl で認められない欠損を後下壁に認める。Fig. 2B は NYHA II, LVEF 32% で、Tl と MIBG の分布はほぼ一致する。

2. 視覚的評価

2-1) 欠損の程度について (Table 1)

15 分後、4 時間後像とも、心機能の各パラメータは $\ll\text{MIBG}(+)\text{ Tl}(-)\gg$ 群が最も良好で、以下 $\ll\text{MIBG}(+)\text{ Tl}(+)\gg$ 群、 $\ll\text{MIBG}(+)\text{ Tl}(+)\gg$ 群、

Table 2 Hemodynamic variables in relation to myocardium vs lung uptake

	EDVI (ml/m ²)	EF (%)	NYHA
15 min			
Myocard<Lung (n=4)	155±57	36±23	2.3±0.8
Myocard>Lung (n=16)	157±31	35±13	2.5±0.9
4 hr			
Myocard<Lung (n=13)	150±41	37±19	2.3±1.0
Myocard>Lung (n=7)	168±14	31±7	2.7±0.7

Mean±s.d.

Myocard<Lung: group of patients with more MIBG activity in myocardium than lungs.

Myocard>Lung: group of patients with less MIBG activity in myocardium than lungs.

For other abbreviations see Table 1.

『MIBG(+) TI(+)』群の順に不良となった。15分後像と4時間後像との主要な相違は、15分後では、『MIBG(+) TI(-)』群と『MIBG(+) TI(+)』群の間での心機能の差が大きく、有意差に達したのに対し、4時間後では『MIBG(+) TI(+)』

Table 3 Correlation coefficients (r_s) between hemodynamic variables and myocard/BKG ratio

	EDVI	EF	NYHA
15 min			
TI/Cl	-0.54*	0.40	-0.36
MIBG	-0.09	0.14	-0.03
4 hr			
TI/Cl	-0.59*	0.39	-0.38
MIBG	-0.74*	0.65*	-0.79*

*p<0.05

 r_s : Spearman's rank correlation coefficient.

For other abbreviations see Table 1.

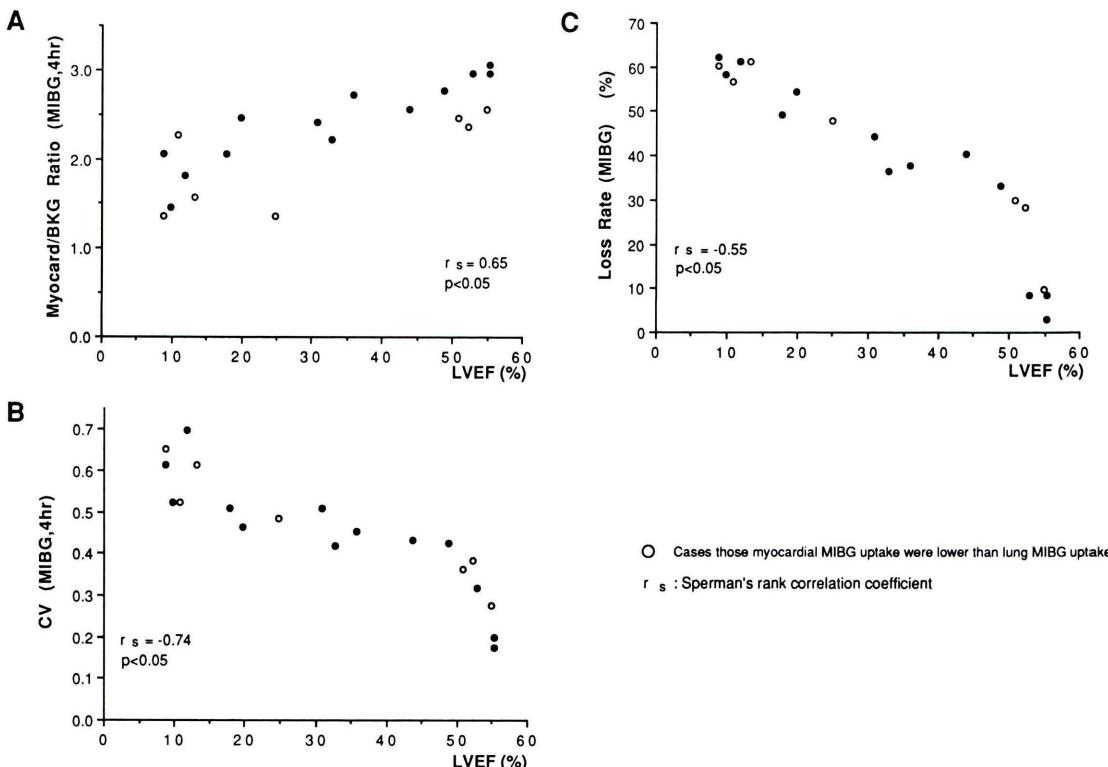
**Fig. 3** Plot of left ventricular ejection fraction versus (A) Myocard/BKG Ratio, (B) CV, and (C) Loss Rate.

Table 4 Correlation coefficients (r_s) between hemodynamic variables and CV

	EDVI	EF	NYHA
15 min			
TICl	0.22	-0.29	0.38
MIBG	0.19	-0.38	0.41
4 hr			
TICl	0.34	-0.30	0.38
MIBG	0.75*	-0.74*	0.72*

 $*p < 0.05$ r_s : Spearman's rank correlation coefficient.

For other abbreviations see Table 1.

Table 5 Correlation coefficients (r_s) between hemodynamic variables and loss rate

	EDVI	EF	NYHA
4 hr			
TICl	0.54*	-0.30	0.38
MIBG	0.49*	-0.55*	0.72*

 $*p < 0.05$ r_s : Spearman's rank correlation coefficient.

For other abbreviations see Table 1.

Tl(+)群とMIBG(+)Tl(+)群の間での心機能の差が大きく、有意差に達した点であった。すなわち、心機能の差は、15分後像では主としてTIClでの欠損の程度の差として現れ、4時間後像では、MIBGでの欠損の程度の差として現れた。

2-2) MIBG の心筋と肺への取り込みについて (Table 2)

心筋への取り込みが肺への取り込みよりも低い Myocard < Lung 群が、15分後で16例、4時間後で7例にみられた。4時間後における Myocard < Lung 群は、Myocard > Lung 群に比し、心機能の各パラメータが不良の傾向を示した(有意差はない)。

3. 定量的評価

3-1) Myocard/BKG 比 (Table 3)

Myocard/BKG 比は、15分後ではTICl像でLVEDVIとのみ相關した。4時間後ではTICl像でLVEDVIとのみ相關し、MIBG像で心機能の各パラメータと相關した。4時間後におけるMIBG

の Myocard/BKG 比と LVEF との関係を Fig. 3A に示した。

3-2) CV 値 (Table 4)

SPECT 短軸左室中央部断面像にて視覚上欠損のない部位に設定した8箇所の心筋 ROI 間のカウントの変動係数 CV は、TICl像では15分後、4時間後とも心機能との相関はなかった。MIBG像では4時間後において、心機能の各パラメータと相關した。4時間後におけるMIBGのCV値とLVEFとの関係をFig. 3Bに示した。

3-3) Loss Rate (Table 5)

Loss rate は、TICl像では LVEDVI とのみ相關し、MIBG像では心機能の各パラメータと相關した。MIBGのloss rateとLVEFとの関係をFig. 3Cに示した。

V. 考 察

DCMにおけるMIBGとTIClの心筋像を比較すると、MIBGではTIClにて欠損がない症例も含め、全例で種々の程度の欠損を示した。TIClの欠損像は、MIBGの欠損像と同等の場合はあっても、MIBGの欠損像より広範な場合はなかった。このことからDCMにおいては、MIBGの欠損が常にTIClの欠損に先行して出現し、DCMの病期の経過とともにMIBGで欠損が現れた部位にTIClの欠損が出現するようになると考えられる。このようなMIBGおよびTIClの欠損像と心機能との関係はTable 1に示したように、MIBGの欠損が拡大すると心機能は悪化し、MIBGの欠損に一致してTIClでも欠損が出現するようになると心機能はさらに悪化するという傾向であった。このような傾向は15分後像、4時間後像ともに認められたが、MIBGの欠損像の拡大に伴う心機能の悪化は、15分後像よりも4時間後像においてより明瞭であった。この15分後像と4時間後像との相違は、心筋におけるMIBGのneuronal uptakeとnon-neuronal uptakeの比率の時間経過による変化によるものと考えられる。すなわち、Nakajol¹⁷⁾が示したように、non-neuronal componentの比率が少なくなった4時間以後の像が、交感神

経活性をよく表すとすると、その4時間後像におけるMIBGの欠損像の拡大が、15分後像における欠損像の拡大よりも心機能の悪化と関連が深いという今回の結果は、心機能と関連しているのはneuronal uptakeすなわち、心筋局所における交感神経活性であることを示すものと考えられる。また上記の傾向が4時間後像でより明瞭であったとはいって、15分後像でも一応認められたということは、初期分布におけるnon-neuronal uptakeがneuronal uptakeの相違を完全にマスクしてしまうほど大きなものではないということを示すものである。

定量評価におけるMIBGのMyocard/BKG比は、15分後像では心機能と相関がなかった。上記のように初期分布におけるnon-neuronal uptakeがneuronal uptakeの相違をマスクしてしまうほどのものではないとすると、これは初期分布における心筋全体の平均のneuronal uptakeには心機能の良否による相違がないということを示す。一方、4時間後像ではMIBGのMyocard/BKG比は、心機能と相関した。15分後で心筋全体のneuronal uptakeに相違がなく、4時間後で心機能不良のものほどneuronal uptakeが低いということは、心機能不良のものほどMIBGのneuronal componentの消失が速いことを示し、MIBGのloss rateが心機能と相関したことと一致する。今回MIBGのloss rateとして算出したものは、non-neuronal componentとneuronal componentとを合わせた心筋全体のMIBGの消失率を見ていることになるが、このうちnon-neuronal componentのloss rateが心機能の良否に影響されるという理由は考えにくいので、やはりneuronal componentのloss rateが心機能と相関していると考えられる。

MIBGにおけるシンチグラム上のパラメータのうちLVEFと相関のみられたものにつきFig.3に示した。Myocard/BKG比はLVEFとほぼ直線的な相関を示したのに対し、loss rateはLVEFが20%以下で変化率が大きく、CV値はLVEFがおよそ45%以上の部分で変化率が大きかった。す

なわち、CV値はDCMの病期の比較的早期に大きく変化すると考えられる。CV値は視覚上欠損のない部位に設定したROI間のカウントの変動係数であり、一見正常に見える部位におけるMIBGの取り込みの不均等性、すなわち交感神経活性の不均等性を示すと考えられる。したがって、DCMにおいては、病期の比較的早期に、視覚的に欠損のない部位においても交感神経活性の不均等性が生じていると推察される。

定量評価の問題点として第一に、肺、肝などからのアーチファクトの重なりがある。これは特にMIBGの心筋への取り込みが、肺への取り込みに比し相対的に低い場合には深刻であり、心筋カウントに関する諸定量値の信頼性は低いと思われる。Fig.3には、このような症例をオープンサークルで示した。第二に、²⁰¹Tlと¹²³I間のcrosstalkについては、中嶋ら¹⁸⁾の報告にみるとおり、対像領域により、また投与から撮像までの時間により一様ではなく、その補正是きわめて困難である。今回もcrosstalk補正是行い得なかったが、視覚的にも定量的にもMIBGは、TlClと明らかに異なる特徴的な心筋像を示し、その特徴の多くは、MIBGの集積の低下、あるいは不均等性に起因するものであった。crosstalkは、¹²³Iの真のカウントが低い領域においてより強く影響するため、これらの特徴は、crosstalkがない場合、すなわちMIBGの単独投与の場合、より強調されたものとなる可能性がある。

VI. 結語

- 1) 拡張型心筋症例20例に¹²³I-MIBGと²⁰¹TlClの2核種同時投与、同時収集による心筋シンチグラフィを施行した。
- 2) MIBGの欠損像は常にTlClの欠損像に先行して出現すると考えられた。
- 3) MIBGおよびTlClの欠損像の範囲が拡大するにつれ心機能は悪化した。
- 4) 4時間後像においてMIBGのMyocard/BKG比、CV値、loss rateの各パラメータはLVEDVI、LVEF、NYHA functional classと相関

し、Myocard/BKG 比が小さいほど、CV 値が大きいほど、loss rate が大きいほど心機能は不良であった。

5) CV 値は拡張型心筋症の病期の比較的早期においても、わずかな心機能の変化を鋭敏に反映し、この時期において心筋交感神経活性の局所的不均等性が生じていることを示唆した。

文 献

- 1) Maitre L, Staehelin M: Guanethidine uptake and noradrenaline depletion in noradrenaline storage particles of the rat heart. *Biochem Pharmacol* **20**: 1233-1242, 1971
- 2) Chang CC, Costa E, Brodie BB: Interaction of guanethidine with adrenergic neurons. *J Pharmacol Exp Ther* **147**: 303-312, 1965
- 3) Mitchell JR, Oates JA: Guanethidine and related agents. I. Mechanism of the selective blockade of adrenergic neurons and its antagonism by drugs. *J Pharmacol Exp Ther* **172**: 100-107, 1970
- 4) Nakajo M, Shapiro B, Glowniak J, et al: Inverse relationship between cardiac accumulation of meta-[^{131}I]iodobenzyl-guanidine (I-131 MIBG) and circulating catecholamines in suspected pheochromocytoma. *J Nucl Med* **24**: 1127-1134, 1983
- 5) Manger WM, Hoffman BB: Heart imaging in the diagnosis of pheochromocytoma and assessment of catecholamine uptake. *J Nucl Med* **24**: 1194-1196, 1983
- 6) Nakajo M, Shapiro B, Sisson JC, et al: Salivary gland accumulation of meta-[^{131}I]iodobenzyl-guanidine. *J Nucl Med* **25**: 2-6, 1984
- 7) Whitby LG, Axelrod J, Weil-Malherbe H: The fate of H3-norepinephrine in animals. *J Pharmacol Exp Ther* **132**: 193-201, 1961
- 8) Kline RC, Swanson DP, Wieland DM, et al: Myocardial imaging in man with I-123 meta-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* **22**: 129-132, 1981
- 9) Glowniak JV, Sisson JC, Shapiro B, et al: Scintigraphic mapping of autonomic neuropathy. [Abstract]. *Clin Res* **32**: 730A, 1984
- 10) Dae M, Davis J, Bovinick E, et al: Scintigraphic assessment of regional cardiac adrenergic density. [Abstract]. *Circulation* **72** (suppl III): 444, 1985
- 11) Dae M, Herre J, Botvinick E, et al: Scintigraphic detection of denervated myocardium after infarction. [Abstract]. *J Nucl Med* **27**: 949, 1986
- 12) 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
- 13) Sisson JC, Shapiro B, Myers L, et al: Metaiodobenzylguanidine to map the adrenergic nervous system in man. *J Nucl Med* **28**: 1625-1636, 1987
- 14) 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**: 1425-1429, 1988
- 15) Shofer J, Spielmann R, Schuchert A, et al: Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy: A noninvasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **12**: 1252-1258, 1988
- 16) Glowniak JV, Turner FE, Gray LL, et al: Iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging of the heart in idiopathic congestive cardiomyopathy and cardiac transplants. *J Nucl Med* **30**: 1182-1191, 1989
- 17) Nakajo M, Shimabukuro K, Yoshimura H, et al: Iodine-131 metaiodobenzylguanidine intra- and extravesicular accumulation in the rat heart. *J Nucl Med* **27**: 84-89, 1986
- 18) 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**: 1223-1226, 1989