

《原 著》

本態性高血圧における ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) 心筋イメージング

—— ^{123}I -MIBG イメージングは高血圧の予後判定に有用か?——

成田 充啓* 栗原 正* 村野 謙一* 宇佐美暢久*
本田 稔**

要旨 本態性高血圧 (HT) における心筋 norepinephrine (NE) 活性を, ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋イメージングを用い定量的に評価し, その有用性を左心予備能との関連より検討した. 対象は HT 16 例と健常例 9 例で, 安静時に ^{123}I -MIBG および ^{201}Tl イメージング (断層像と全身像) を行った. ^{123}I -MIBG の心筋への取り込みの定量法として, 全身像をもとに, ^{123}I -MIBG の心臓への集積を ^{201}Tl の心臓集積で補正した Uptake Ratio (UR) を用いた. 心筋内 ^{123}I -MIBG 分布の均一性を, Bull's-eye map における ^{123}I -MIBG の変動係数 (CV) より検討した. 運動負荷 (Ex) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 心プールシンチをもとに, HT を Ex により左室駆出率 (EF) が増加した群 (8 例) と EF 低下群 (6 例) に分けて検討すると, EF 低下群では EF 増加群や健常群に比し UR は有意に低く, CV は大であった. 心不全既往の 2 例でも同一の傾向を示した. ^{123}I -MIBG の取り込みや心筋内分布の異常は HT の予後を推測する上で有用な指標になりうると考えられた. (核医学 31: 879-889, 1994)

I. はじめに

高血圧の重要な合併症の一つとして心不全が存在する. しかし, 高血圧において, いかなるメカニズムで心不全が出現してくるかは必ずしも明らかにされていない¹⁾. 他方, 心不全においては心筋内の norepinephrine (NG) の含量が減じていることが報告されている^{2,3)}. また, 高血圧の自然発症ラット (SHR) や stroke-prone rat で心臓の NE 含量が週齢とともに減じ, ことに, stroke-prone rat で NE の含量が著明に減少すること⁴⁾や, 偏腎を摘出した Sprague-Dawley ラットでナトリウム負荷により高血圧をきたしたラットで

は, 心臓の NE 含量が著明に減ずることが報告されている⁵⁾. ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) は guanethidine の類似物質で, NE と同じメカニズム (uptake-1) で交感神経に取り込まれ NE 貯蔵顆粒に貯蔵される⁶⁾. したがって, ^{123}I -MIBG による心筋イメージングは心筋内での交感神経の活性状態を視覚的にとらえることを可能とした⁷⁾. そこで今回は, 虚血性心疾患を有さない本態性高血圧を対象に ^{123}I -MIBG 心筋イメージングを行い, その有用性に関し, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 心プールシンチでみた左室予備能との関連より検討を加えた.

II. 方 法

1. 対 象

対象は健常 9 例と虚血性心疾患の合併を認めない本態性高血圧 (HT) 16 例である. 健常例は男性 7 例, 女性 2 例で, 平均年齢は 49 ± 12 歳 (mean \pm SD) (32-75 歳) でうち 3 例はボランティア (全

* 住友病院内科

** 同 アイソトープ検査部

受付: 6 年 1 月 22 日

最終稿受付: 6 年 4 月 1 日

別刷請求先: 大阪市北区中之島 5-2-2 (☎ 530)

住友病院内科

成 田 充 啓

例男性)である。残りの6例は心電図、胸部レントゲン、心エコー、運動負荷 ^{201}Tl 心筋イメージング、病歴等より心疾患、高血圧、糖尿病の否定された症例である。HTは男性14、女性2例で、平均年齢は 58 ± 6 歳 (48–69 歳) で、いずれも2年以上のHTの病歴を有しており、全例、降圧剤の投与で、血圧のコントロールは良好であった。使用されていた降圧剤は、降圧利尿剤、 β 遮断剤、Ca 拮抗薬、ACE 阻害剤の1種類以上であるが、Ca 拮抗薬と ACE 阻害剤の使用頻度が高かった。2例では心不全の既往を有していたが、検査を行ったときは、心不全症状を有していなかった。この2例はいずれも心房細動を示し、虚血性心疾患が存在しないことは、冠動脈造影で確認された。HTの残り14例では心肥大以外の合併症は存在せず、運動負荷 ^{201}Tl 心筋イメージングで異常所見の存在しないことより虚血性心疾患の存在が否定された。この14例は全例、洞調律であった。また糖尿病の合併例は存在しなかった。

2. 方 法

心筋イメージング

安静時に ^{123}I -MIBG および ^{201}Tl 心筋イメージングを行った。2つのイメージングの間隔は6日から2週間である。いずれの場合も、検査前日の昼以降の投薬を中止し、検査当日は絶食とし、午前中に検査を開始、検査終了まで絶食を続けた。

^{123}I -MIBG イメージングは、 ^{123}I -MIBG 148 MBq を静注、20分後 (初期像) および3時間後 (遅延像) に断層像と全身像を撮像した。断層像の撮像には低エネルギー、汎用コリメータを装着した回転型ガンマカメラ Starcam 3000XC/T を用い、患者を仰臥位とし、左後斜位45度から右前斜位45度までの180度、32方向より撮像した。

1方向の撮像時間は40秒、光電ピークは159 KeV、ウィンドウ幅は20%とした。次いで、低エネルギー、高分解能コリメータを装着した Starcam 3000XR/T を用い、前面より全身像の撮像を行った。全身像は 128×512 のマトリックスで撮像した。スキャンニングの速度は1m/3分である。3時間後にもこの2つのイメージングを繰

り返した。 ^{201}Tl 心筋イメージングは ^{201}Tl 111 MBq 静注20分後より、光電ピークを72 KeV、ウィンドウ幅を20%とし ^{123}I -MIBG イメージング同様に断層像 (一方向30秒)、全身像の撮像を行った⁸⁾。

断層像は ^{123}I -MIBG 初期像、遅延像、 ^{201}Tl 像とも、Rump-Hanning filter を用いた back-projection 法により、スライス厚6mmの体軸横断断層像を作成、これをもとに心長軸矢状断層像、心長軸水平断層像、短軸断層像を作成した^{8,9)}。また短軸断層像をもとに Bull's-eye map 表示をした^{8,9)}。

心筋イメージングの定量評価

Uptake Ratio; 全身像をもとに全身に投与されたアイソトープ量に対して、心臓に取り込まれたアイソトープ量の比率を%で示した (% Uptake)。この際、左肩から頭部にかけての外側部、右下肢外側部に、適当な大きさの ROI を設定し、この2つの ROI での1ピクセル当たりの平均カウントをバックグラウンドとし、このバックグラウンドを、画面上のすべてのピクセルより差し引いた。全身を含むイメージの総カウントを、全身に投与されたアイソトープ量とした。また心臓に ROI を設定し、この ROI 内のカウントを心臓に取り込まれたアイソトープ量とした (Fig. 1 左)。%Uptake は ^{123}I -MIBG 初期像、遅延像、 ^{201}Tl 像のおおので計測した。 ^{123}I -MIBG 遅延像での全身カウントは、初期像での全身カウントを、その半減期で補正して用い、心臓に取り込まれたカウントは遅延像で測定した心臓部 ROI のカウントを用いた。また ^{123}I -MIBG の %Uptake を ^{201}Tl の %Uptake で除したものを Uptake Ratio と名付けた⁸⁾。

心筋 ^{123}I -MIBG の3時間での減少; ^{123}I -MIBG 遅延像での心筋 ^{123}I -MIBG の減少の程度を washout rate (WOR) として表した。WOR は ^{123}I -MIBG 初期像の心筋カウントから遅延像の心筋カウント (^{123}I の減衰を補正) を減じたものを初期像のカウントで除し、%表示した。

欠損の定量評価; Bull's-eye map をもとに欠

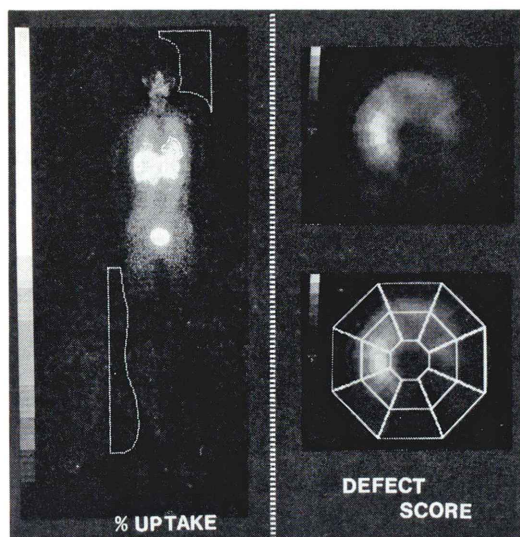


Fig. 1 Calculation of %Uptake and Defect Score. Left Side: From whole body imaging, %Uptake was calculated as follows. The background ROI's were created at the outside of the head and the lower extremity for calculation of background counts/pixel. After background counts were corrected, %Uptake was calculated as a ratio of counts within the cardiac ROI to the whole counts. Right Side: Calculation of Defect Score. Bull's-eye map was divided into 17 segments. And the myocardial regions below the 60% of maximal counts were regarded as defect. When the defect exceeded 2/3 of each segment, 1 point was given. If the defect was between 1/3 and 2/3 of each segment, 0.5 point was given. The summation of these points was regarded as Defect Score of each patient.

損の広がりをも Defect Score として示した。これは Bull's-eye map を Fig. 1 (右) に示すごとく 17 の区域に区分し、欠損数を Defect Score として求めたものであるが、各イメージの最高カウントの 60% 未満の領域を欠損とみなした。欠損の広がりが各区域の 2/3 を超えるとき 1 と、1/3~2/3 の場合を 0.5、1/3 未満を 0 とし、これらの合計を各イメージでの Defect Score とみなした。

心筋内アイソトープ分布の均一性の検討；Bull's-eye map を構成する各ピクセルのカウントの平均値と標準偏差をもとに、各 Bull's-eye map

の変動係数 (CV, %) を求め、これを心筋内アイソトープ分布の均一性の指標とした。

心筋重量、心機能の計測

心エコーは HT の全例と健常例の 6 例 (ボランティア以外) で ^{123}I -MIBG イメージング施行当日に行った。超音波断層装置 SSA-260A, HG を用い、M モード心エコー図をもとに、Devereux's 法¹⁰⁾ を用い、左室心筋重量を計測し g/m^2 で示した。心電図同期 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 心プールイメージングは、 ^{123}I -MIBG イメージング前後 1 か月以内に、洞調律を示した HT 14 例と健常例 6 例で施行した。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA(D) 740 MBq 静注後、平衡時に、臥位、左前斜位、multi-gate 法 (32 frames/R-R) で、安静時データを 5 分間撮像した。次いで自転車エルゴメータにより運動負荷を 6 分間行い、心拍数が安定した最終 2 分間、multi-gate 法により (28 frames/R-R) 運動負荷時のデータを採取した¹¹⁾。運動負荷時の心拍数は年齢別予測心拍数の 85% を目標とした。安静時には左室駆出率 (EF)、拡張早期における最大充満速度 (PFR) を¹²⁾、運動負荷時には EF を計測した。

統計処理

各群の値は $\text{mean} \pm \text{SD}$ で示した。各群の比較には Mann-Whitney の U 検定を用い、危険率 5% 未満を有意とみなした。

III. 結 果

全例で満足する ^{123}I -MIBG および ^{201}Tl 心筋イメージが得られた (Fig. 2, 3)。

HT における ^{123}I -MIBG の %Uptake と Uptake Ratio

HT での ^{123}I -MIBG の %Uptake は初期像で $4.01 \pm 0.61\%$ 、遅延像で $3.49 \pm 0.57\%$ と健常例 (おのおの 3.90 ± 0.38 と 3.48 ± 0.73) と差を見なかった (Table 1, Fig. 4)。他方、 ^{201}Tl の %Uptake は、HT ($4.90 \pm 0.82\%$) では健常例 ($4.65 \pm 0.30\%$) より大なる傾向にあったが有意ではなかった。HT における Uptake Ratio は初期像で 0.81 ± 0.05 、遅延像で 0.71 ± 0.06 と健常例 (おのおの 0.84 ± 0.06 , 0.75 ± 0.06) より低値を示したが、有意では

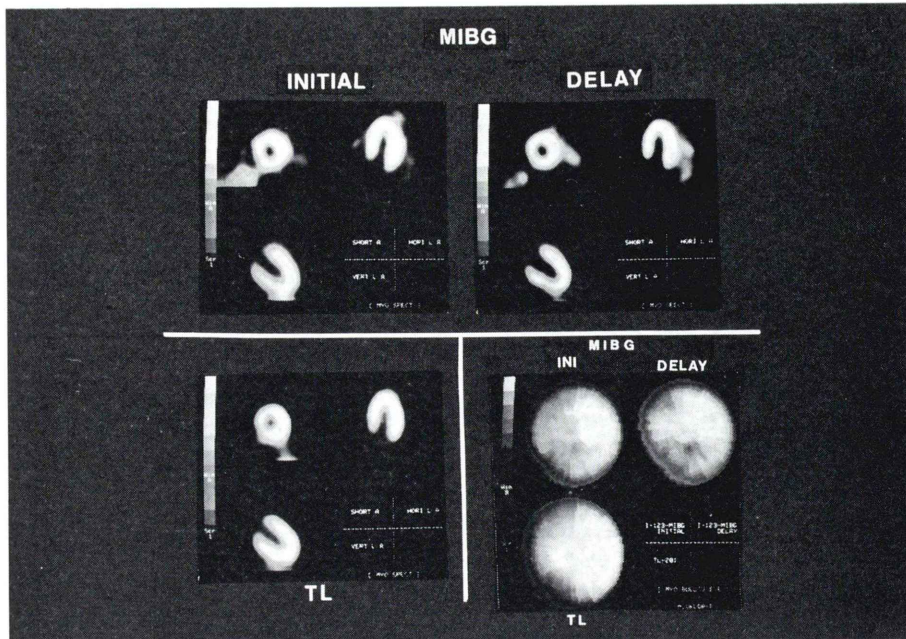


Fig. 2 ^{123}I -MIBG and ^{201}Tl imaging in a normal subject. Three oblique images (short axis, horizontal long axis and vertical long axis images at mid-ventricle) and Bull's eye maps were displayed. Both in ^{123}I -MIBG imaging and ^{201}Tl imaging there was no abnormality.

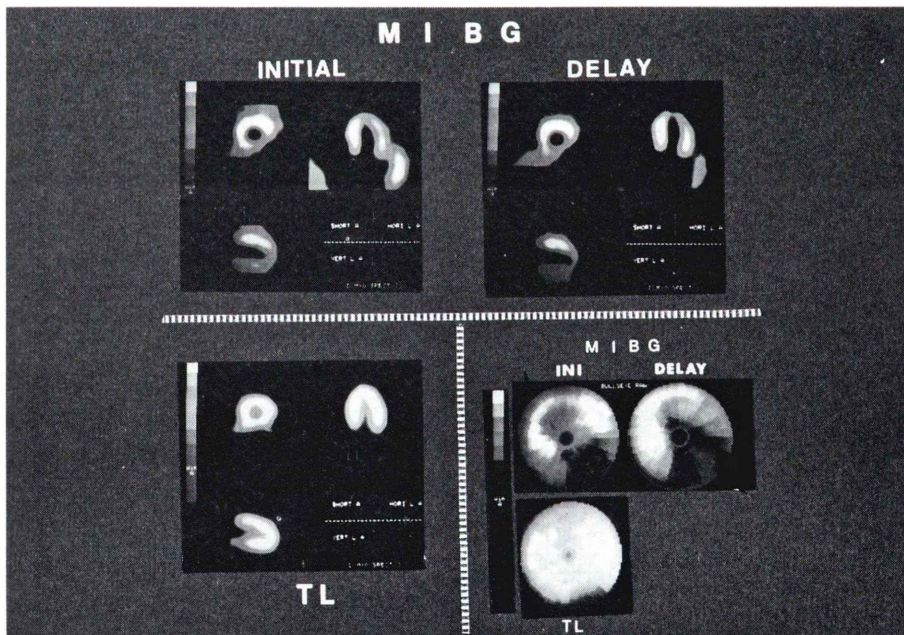


Fig. 3 ^{123}I -MIBG and ^{201}Tl imaging in a patient with hypertension. ^{201}Tl imaging showed normal perfusion, but ^{123}I -MIBG imaging showed defect at inferior-posterior and infero-lateral. Three oblique images and Bull's-eye map were displayed.

なかった (Table 1, Fig. 4). 健常例と HT での Uptake Ratio のオーバーラップは、遅延像で少なかった。

Table 1 Comparison of scintigraphic parameters between normal subjects and patients with hypertension

	Normal	Hypertension
%Uptake of ^{123}I -MIBG		
Initial Image (%)	3.90 ± 0.38	4.01 ± 0.61
Delayed Image (%)	3.48 ± 0.73	3.49 ± 0.57
%Uptake of ^{201}Tl (%)	4.65 ± 0.30	4.90 ± 0.82
Uptake Ratio		
Initial Image	0.84 ± 0.06	0.81 ± 0.05
Delayed Image	0.75 ± 0.06	0.71 ± 0.06
WOR of ^{123}I -MIBG	11 ± 5	13 ± 6
CV of ^{123}I -MIBG		
Initial Image (%)	18 ± 4	22 ± 5
Delayed Image (%)	18 ± 4	25 ± 6
CV of ^{201}Tl (%)	19 ± 2	17 ± 4

WOR: washout rate, CV: coefficient of variation

HT における心筋 Washout Rate

HT での心筋 WOR は $13 \pm 6\%$ 、健常例で $11 \pm 5\%$ と両群間で差を見なかった (Table 1, Fig. 5).

HT における ^{123}I -MIBG イメージングでの欠損と心筋内 ^{123}I -MIBG 分布の均一性

健常例、HT いずれにおいても安静時 ^{201}Tl 心筋イメージングで欠損を生じた症例は存在しなかった。他方、 ^{123}I -MIBG 心筋イメージングでは健常例で欠損が出現した症例は存在しなかった (Fig. 2, 6) が、HT では 16 例中 12 例 (75%) で Defect Score 1 以上の欠損の出現を見た。この欠損は 6 例では下壁から後壁に局限しており、6 例では、さらに下壁よりの側壁におよんでいた (Fig. 3, 6, Table 2). 心筋内の ^{201}Tl 分布の均一性は CV 値が健常例で $19 \pm 2\%$ 、HT で $17 \pm 4\%$ と差を見なかったが、 ^{123}I -MIBG の方は CV 値が健常例の初期像、遅延像とも $18 \pm 4\%$ 、HT では初期像 $22 \pm 5\%$ 、

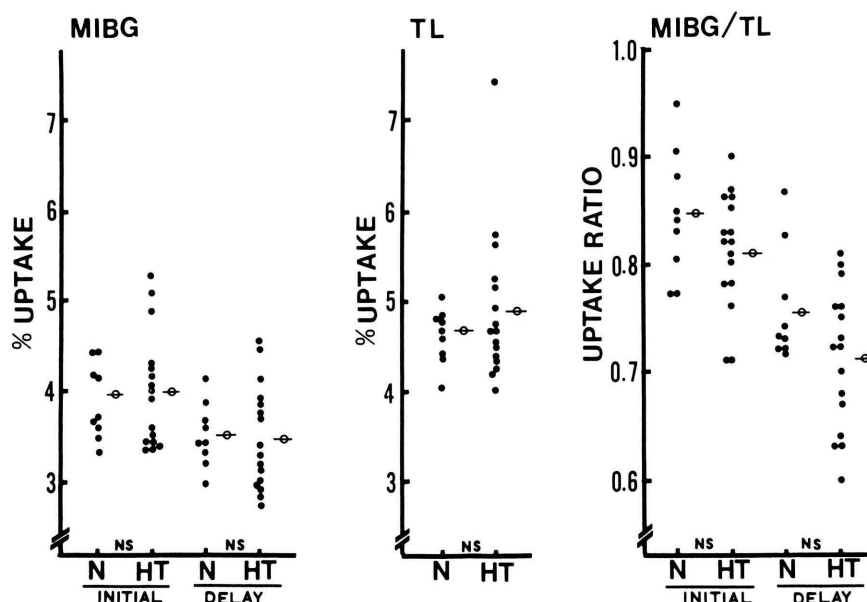


Fig. 4 Comparison of %Uptake and Uptake Ratio between normal subjects and patients with hypertension. Both in initial and delayed images %Uptake of ^{123}I -MIBG was not different between patients with hypertension (HT) and normal subjects (N). The mean values of ^{201}Tl %Uptake identical between two groups, but in HT several cases showed high ^{201}Tl %Uptake. Uptake Ratio of HT was smaller than that of normal subjects but it was not statistically significant. But in delayed image about half of HT group showed low Uptake Ratio in comparing with normal subjects.

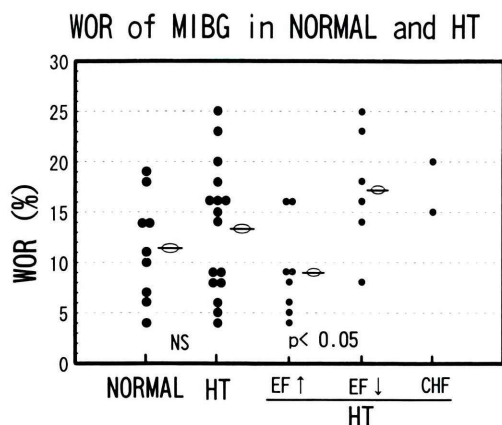


Fig. 5 Comparison of washout rate (WOR) of myocardial ^{123}I -MIBG between normal subjects and patients with hypertension (HT). WOR in patients with HT was not different from that in normal subjects. When patients with HT were divided according to ejection fraction (EF) response to exercise, WOR in group with EF depression by exercise (EF ↓) was significantly larger than that in group with EF elevation by exercise (EF ↑).

遅延像 $25 \pm 6\%$ と、ともに HT で ^{123}I -MIBG の心筋内分布のばらつきが大であったが、有意ではなかった (Table 2, Fig. 7).

左心予備能と Uptake Ratio, Defect Score, CV, その他のパラメータ

HT の症例を運動負荷による EF の変化より 2 群に分類した。すなわち、運動負荷により EF が増加した群と EF の低下した群である。EF 増加群は、男性 7 例、女性 1 例の、計 8 例で平均年齢 57 ± 5 歳 (48–62 歳), EF 低下群は男性 5 例、女性 1 例の計 6 例、平均年齢 59 ± 6 歳 (51–67 歳) と両群で性別、年齢に差を見なかった。また、安静時心拍数は EF 増加群で 63 ± 6 /分, EF 低下群で 62 ± 10 /分, 負荷時心拍数はおのおの 127 ± 5 /分 ($121 \sim 134$), 126 ± 6 /分 ($120 \sim 132$) と差を見ず、運動負荷時の血圧も、EF 増加群で収縮期血圧 210 ± 23 mmHg, 拡張期血圧 95 ± 18 mmHg, EF 低下群で収縮期血圧 195 ± 32 mmHg, 拡張期血圧 98 ± 20 mmHg と差を見なかった。安静時 EF は EF 増加群で $59 \pm 6\%$ ($54 \sim 73\%$), 低下群で $59 \pm$

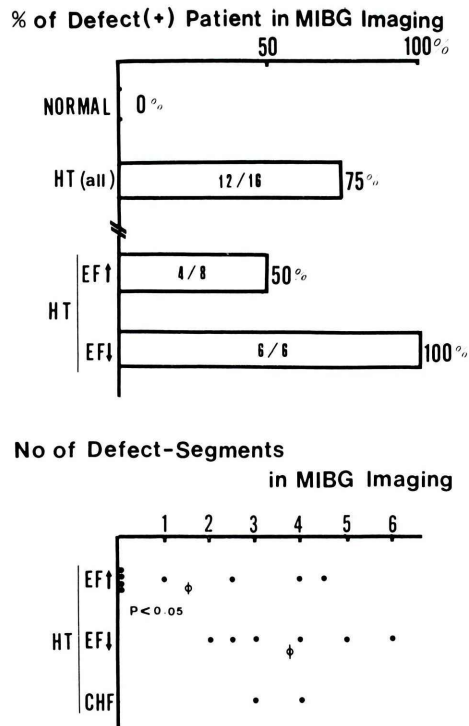


Fig. 6 Incidence of defect and Defect Score in ^{123}I -MIBG imaging. Upper Part: Incidence of defect in ^{123}I -MIBG imaging. In normal subjects no body showed defect in ^{123}I -MIBG imaging, while in patients with hypertension (HT) defect appeared in 12 patients (75%). In group with EF depression by exercise (EF ↓), all patients showed defect, and in group with EF elevation by exercise (EF ↑) defect appeared in 50%. Lower Part: In group with EF depression Defect Score was significantly larger than that in group with EF elevation by exercise. In two patients who had experienced congestive heart failure, Defect Score was 3 and 4 each.

4% ($55 \sim 65\%$) と同等であった (Table 2). EF 増加群での運動負荷による EF の増加は $5 \sim 10\%$ ($6.1 \pm 1.6\%$) であり, EF 低下群での運動負荷による EF の変化は $-4 \sim -6\%$ ($-4.7 \pm 0.8\%$) であった。健常例では安静時の EF は $60 \pm 5\%$ ($56 \sim 69\%$), 運動負荷による EF の増加は $3 \sim 7\%$ ($6.0 \pm 2.0\%$) であった。

EF 増加群での早期像, 遅延像, における Uptake

Table 2 Comparison of several parameters in normal and two groups of hypertension

	Normal	HT EF ↑ by Ex	HT EF ↓ by Ex
Uptake Ratio			
Initial Image	0.84 ± 0.06	0.83 ± 0.03	0.80 ± 0.05
Delayed Image	0.75 ± 0.06	0.75 ± 0.05	$0.67 \pm 0.04^{*,\#}$
WOR of ^{123}I -MIBG	11 ± 5	9 ± 4	$17 \pm 6^{\#}$
Defect Score			
Initial Image	0	1.3 ± 1.6	$2.6 \pm 1.6^*$
Delayed Image	0	1.5 ± 1.8	$3.8 \pm 1.4^*$
CV of ^{123}I -MIBG			
Initial Image (%)	18 ± 4	21 ± 4	$21 \pm 5^*$
Delayed Image (%)	18 ± 4	21 ± 4	$30 \pm 5^{*,\#}$
CV of ^{201}Tl (%)	19 ± 2	16 ± 4	17 ± 4
Rest EF (%)	60 ± 5	59 ± 6	59 ± 4
PFR (sec^{-1})	2.90 ± 0.35	2.47 ± 0.55	2.47 ± 0.34
LVM (g/m^2)	100 ± 9	$136 \pm 35^*$	$143 \pm 22^*$

HT: hypertension, EF: left ventricular ejection fraction, EF ↑ by Ex: EF increased by exercise stress, EF ↓ by Ex: EF decreased by exercise stress, PFR: peak filling rate, LVM: left ventricular mass

* $p < 0.05$ vs. Normal, ** $p < 0.01$ vs. Normal, # $p < 0.05$ vs. EF ↑

Unhomogeneity of MIBG Uptake

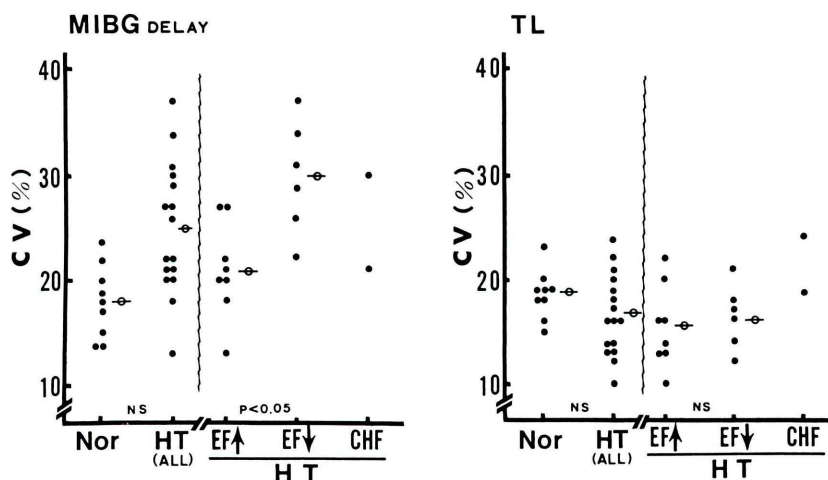


Fig. 7 Comparison of homogeneity of radionuclide distribution within myocardium. Coefficient of variation (CV) of ^{123}I -MIBG distribution in patients with hypertension (HT) was greater than that of normal subjects but it was statistically insignificant. when patients with HT were divided into two groups, in patients with EF depression by exercise (EF ↓) CV was greater significantly than those of HT with EF elevation by exercise (EF ↑) and normal subjects. On the contrary, CV of ^{201}Tl distribution was identical among groups.

Ratio はおのおの, 0.83 ± 0.03 , 0.75 ± 0.05 と健常例と差を見なかったが, EF 低下群では遅延像における Uptake Ratio が 0.67 ± 0.04 と健常例, EF 増加群に比し有意 ($p < 0.05$) の低下を示した

(Table 2, Fig. 8). なお, 心不全既往例での遅延像における Uptake Ratio はおのおの, 0.60 , 0.72 と低値であった. また, 心筋 ^{123}I -MIBG の WOR は, EF 増加群で $9 \pm 4\%$, EF 低下群で $17 \pm 6\%$

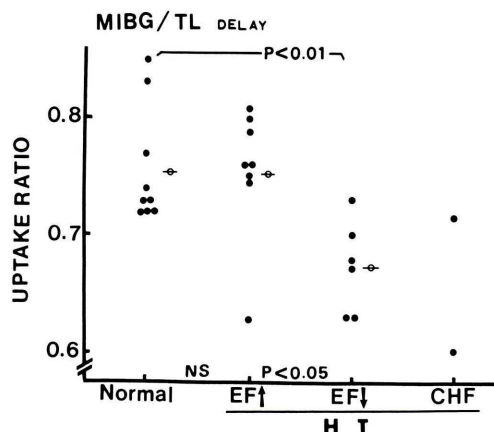


Fig. 8 Comparison of Uptake Ratio in normal subjects and various groups of hypertension (HT). In group of HT with EF elevation by exercise (EF↑). Uptake Ratio was identical with normal subjects. But in group of HT with EF depression by exercise (EF↓), Uptake Ratio was significantly lower than those in HT with EF elevation and normal subjects.

と、EF 下降群で有意 ($p<0.05$) の高値を示した (Table 2, Fig. 5). また心不全既往例では、おのおの 15%, 20% と高値であった。

EF 増加群では ^{123}I -MIBG イメージングで 8 例中 4 例 (50%) で 1 区域以上に欠損を見た、他方 EF 低下群では全例 (6/6) で欠損の出現を見た (Fig. 6). 遅延像における欠損区域数 (Defect Score) は、EF 増加群で 1.5 ± 1.6 (0~4.5), EF 低下群で 3.8 ± 1.4 (2~6) と EF 低下群で有意に大であった (Table 2, Fig. 6). また心不全既往例の Defect Score はおのおの、3, 4 であった。

心筋内アイソトープ分布の均一性を示す指標である CV は、 ^{123}I -MIBG イメージングの場合遅延像において、EF 増加群で $21 \pm 4\%$, EF 低下群で $30 \pm 5\%$ と、EF 増加群では健常群 ($18 \pm 4\%$) と差はないものの、EF 低下群では EF 増加群、健常群より有意に大であり、 ^{123}I -MIBG の心筋内分布が不均一であることを示した (Table 2, Fig. 7). また、心不全既往例での ^{123}I -MIBG の CV は 30%, 24% であった。これに反し、 ^{201}Tl の CV は各群間で差を見なかった。

安静時の EF, PFR は健常群, EF 増加群, EF 低下群の 3 群間で差を見なかった。また左室心筋重量は HT の EF 増加群, EF 低下群でいずれも健常群より大 ($p<0.05$) であったが、HT の両群間では差を見なかった (Table 2)。

IV. 考 案

降圧剤の進歩による血圧のコントロールは、HT で生じる心不全の発生を大幅に減じたものの、心不全は心肥大、不整脈、心筋虚血と並ぶ HT の重要な合併症の一つであることに変わりはない^{1,13)}。合併症のない HT において、安静時心機能に異常がないにもかかわらず、運動負荷によって EF の低下する症例がしばしば存在することが報告されており^{14,15)}、こうした事実が心不全の発生と関連しうることが示唆されている。他方、心不全においては心筋の NE レベルが低下していることが報告されている^{2,16)}。また、高血圧のラットにおいて、より重症な症例では心筋内の NE 含量が減ること^{4,5)}も報告されている。そこで、心筋内の NE の分布状態を画像化しうる ^{123}I -MIBG 心筋イメージング^{6,7)}を用いて、虚血性心疾患が合併していないと考えられる HT を対象に、心筋での NE を定量評価した。さらにこうした結果を運動負荷 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 心プールシンチよりみた左室予備能との関連で検討を加えた。心筋 ^{123}I -MIBG 取り込みの定量化法として、われわれは Uptake Ratio を用いた。これは ^{123}I -MIBG の全投与量に対して心筋に取り込まれた ^{123}I -MIBG の比率 (%Uptake) を ^{201}Tl の %Uptake (心筋血流量、言い換えれば viable myocardial mass) で補正した指標である。この指標は心臓にオーバーラップして存在する肺等のバックグラウンドの考慮をしていないこと、前面からのイメージングのみで計測しているため、真の意味での ^{123}I -MIBG の取り込みを示すものではないが、Uptake Ratio が ^{123}I -MIBG イメージングの定量化法として有用な指標であることは、心不全例を対象にすでに報告した⁸⁾。今回はこの指標に加えて、心筋内でのアイソトープ分布の均一性を見るため、欠損の定量化

とともに、Bull's-eye map をもとに、アイソトープ分布の CV も計測した。

HT において Uptake Ratio は、ことに ^{123}I -MIBG の遅延像を用いた場合、健常例に比べ低値を示す症例が多数存在した (Fig. 4)。また HT の 75% で ^{123}I -MIBG の欠損を見 (Fig. 6)、HT で心筋内 NE の減少や分布異常が存在することを示唆した。さらに、HT を運動負荷により EF が増加した左室予備能が良好と思われる群と、運動負荷により逆に EF が低下し、左室予備能が不良と思われる群に区別して検討すると、EF 増加群では Uptake Ratio, ^{123}I -MIBG の WOR や ^{123}I -MIBG 分布のばらつき (CV) は健常群と異ならなかった。しかし、EF 低下群や心不全既往例では、EF 増加群や健常群に比し、Uptake Ratio の低下、WOR の亢進、 ^{123}I -MIBG 分布のばらつきが大きいことを示した (Fig. 5, 7, 8)。他方 ^{201}Tl 分布のばらつきは各群間で同等であったため、 ^{123}I -MIBG の分布のばらつきの差は心筋血流量の影響によるものではないと考えられた。また ^{123}I -MIBG の欠損も EF 低下群では増加群に比し出現頻度も大きく、欠損の広がり (Defect Score) も有意に大であり (Fig. 6)、HT、ことに左室予備能が不良な症例では心筋内 NE の減少、分布のばらつきが大きいことを示唆した。こうした異常は ^{123}I -MIBG の初期像より遅延像で明瞭であった。これは ^{123}I -MIBG が NE 同様に Uptake-1 によって交感神経終末に取り込まれても、すべてが NE 貯蔵顆粒に取り込まれるわけではないこと¹⁷⁾、また、肺には NE の貯蔵顆粒がないため、肺へ取り込まれた ^{123}I -MIBG の washout は比較的早く、3 時間後では肺の影響が減じる¹⁷⁾、等の理由によるものと考えられた。また、心筋での NE の貯蔵顆粒の減少が WOR の亢進となって示されると考えられた。

HT で生じた欠損は全例、下壁から後壁および側壁に局限していた。この原因は明らかではないが、Gill ら¹⁸⁾ は健常例においても中隔から下壁にかけて他の心筋領域より ^{123}I -MIBG の取り込みが少ないことを報告しており、同部では交感神

経の終末が少ないためであろうと結論している。

また Thames ら¹⁹⁾ は、左室の前壁は主として交感神経の支配を受けているが、下壁は主として副交感神経の支配を受けていることを報告している。こうした事実を総合して考えると、交感神経の終末の少ない下壁が、NE の減少に対して敏感に反応し、下壁から後壁にかけて欠損を生じやすいのではないかと考えられた。また NE の取り込みの減少、心筋内分布の不均一に關しての安静時の心機能 (EF と拡張早期の指標としての PFR) や心筋重量はその原因と考えられなかった。これに反して運動負荷により生じた EF の変化、すなわち、左室予備能は HT における NE の分布異常と関連していた。もちろん、心筋交感神経への ^{123}I -MIBG の取り込みを左右する因子は単一ではなく、血中 NE 濃度をはじめとする種々の因子が関与してくる²⁰⁾。しかし、HT における左室予備能の低下も心筋 NE 分布異常と密接に関連しており、HT の予後を判定する上で ^{123}I -MIBG 心筋イメージングは有用な手段となりうるのではないかと考えられた。

V. 結 論

健常例、虚血性心疾患のない HT を対象に、安静時に ^{123}I -MIBG, ^{201}Tl 心筋イメージングを行い、 ^{123}I -MIBG の取り込み (Uptake Ratio), ^{123}I -MIBG の washout rate, 心筋内分布の不均一性に關し、運動負荷で生じた EF の変化との関連からこれらの指標の有用性を検討した。運動負荷により EF の低下した左室予備能不良群では、運動負荷により EF の増加した群や健常群と異なり、 ^{123}I -MIBG の取り込みの低下、 ^{123}I -MIBG の washout の亢進、心筋内分布の異常を示し、HT の予後を推測する上で有用な指標になりうると考えられた。

文 献

- 1) Frohlich ED, Apstein C, Chobanian AV, Devereux RB, Dustan HP, Dzau V, et al: The heart in hypertension. N Eng J Med 327: 998-1008, 1992
- 2) Anderson FL, Port DP, Reid BB, Larrabec P,

- Hanson G, Bristow MR: Myocardial catecholamine and neuropeptide Y depletion in failing ventricles of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Correlation with β -adrenergic down regulation. *Circulation* **85**: 46-53, 1992
- 3) Schofer J, Tews A, Langes K, Bleifeld W, Reimitz PE, Mathey DG: Relationship between myocardial norepinephrine content and left ventricular function—an endomyocardial biopsy study. *Eur Heart J* **8**: 748-758, 1987
 - 4) Howe PRC, Provis JC, West MJ, Chalmers JP: Changes in cardiac norepinephrine in spontaneously hypertensive and stroke-prone rats. *J Cardiovasc Pharmacol* **1**: 115-122, 1979
 - 5) Meggs LG, Ben-Ari J, Gammon D, Goodman AI: Myocardial hypertrophy: the effect of sodium and the role of sympathetic nervous system activity. *Am J Hypertens* **1**: 11-15, 1988
 - 6) Kline RC, Swanson DP, Wieland DM, Thall JH, Gross MD, Pitt B, et al: Myocardial imaging in man with I-123 metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* **22**: 129-132, 1981
 - 7) Sisson JC, Sherman WP, Manger TJ, Tobes MC, Jacques Jr: Metaiodobenzylguanidine as an index of the adrenergic nervous system integrity and function. *J Nucl Med* **28**: 1620-1624, 1987
 - 8) 成田充啓, 栗原 正, 村野謙一, 宇佐美暢久, 本田稔: ^{123}I -metaiodobenzylguanidine 心筋イメージングの定量評価——心不全における検討——. *核医学* **31**: 347-358, 1994
 - 9) 成田充啓, 栗原 正, 村野謙一, 宇佐美暢久, 本田稔, 友延正弘, 他: 運動負荷 ^{201}Tl 心筋 single photon emission CT の定量解析: Bull's-eye 法の虚血性心疾患評価における有用性. *核医学* **24**: 55-64, 1987
 - 10) Devereux RB, Reichek N: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* **55**: 1072-1083, 1978
 - 11) 成田充啓: 運動負荷ラジオアイソトープ心室造影による心筋虚血の診断. *Modern Physician* **13**: 213-218, 1993
 - 12) 成田充啓, 栗原 正, 村野謙一, 宇佐美暢久, 本田稔, 金尾啓右: 心プールイメージングによる虚血性心疾患における各種 systolic phase index の評価. *核医学* **19**: 409-417, 1982
 - 13) Messeri FH: Antihypertensive therapy. Going to the heart of the matter. *Circulation* **81**: 1128-1135, 1990
 - 14) Masserman AG, Katz RJ, Varghese PJ, Leiboff RH, Bern GG, Schlesselman S, et al: Exercise radionuclide ventriculographic responses in hypertensive patients with chest pain. *N Eng J Med* **311**: 1276-1280, 1984
 - 15) Blake J, Devereux RB, Borer JS, Szulc M, Papps TW, Laraph JH: Relation of obesity, high sodium intake, and eccentric left ventricular hypertrophy to left ventricular exercise dysfunction in essential hypertension. *Am J Cardiol* **88**: 477-485, 1990
 - 16) Kawai C, Yui Y, Hoshino T, Sasayama S, Matsu-mori A: Myocardial catecholamines in hypertrophic and dilated (congestive) cardiomyopathy: A biopsy study. *J Am Coll Cardiol* **2**: 834-840, 1983
 - 17) Rabinovitch MA, Rose CP, Schwab AJ, Fitchett DH, Honos GN, Stewart JA, et al: A method of dynamic analysis of iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigrams in cardiac mechanical overload hypertrophy and failure. *J Nucl Med* **34**: 589-600, 1993
 - 18) Gill JS, Hunter GJ, Gane G, Camm AJ: Heterogeneity of the human myocardial sympathetic innervation: In vivo demonstration by iodine 123-labeled metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Am Heart J* **126**: 390-398, 1993
 - 19) Thamas MD, Klopfenstein HS, Abbound FM, Mark AAL, Walker JL: Preferential distribution of inhibitory cardiac receptors with vagal afferents to the inferoposterior wall of the left ventricle activated during coronary occlusion in dog. *Cir Res* **43**: 512-519, 1978
 - 20) Khafagi FA, Shapiro B, Fig LM, Mallette S, Sisson JC: Labetalol reduce iodine-131 MIBG uptake by pheochromocytoma and normal tissues. *J Nucl Med* **30**: 481-489, 1989

Summary

Myocardial Imaging with ^{123}I -Metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) in Essential Hypertension: Does the ^{123}I -MIBG Imaging Have the Ability to Predict Its Prognosis?

Michihiro NARITA*, Tadashi KURIHARA*, Kenichi MURANO*, Masahisa USAMI* and Minoru HONDA**

*Department of Internal Medicine, Sumitomo Hospital

**Department of Nuclear Medicine, Sumitomo Hospital

To study myocardial norepinephrine (NE) activity in essential Hypertension (HT) and to clarify its prognostic significance, we performed myocardial imaging with ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) and ^{201}Tl at rest in 16 patients with HT and 9 normal subjects. In addition to ordinary tomograms, whole body images were obtained in both ^{123}I -MIBG and ^{201}Tl imaging. From the whole body image, a ratio of myocardial radionuclide accumulation to total injected dose was calculated (%Uptake). And Uptake Ratio (%Uptake of ^{123}I -MIBG/%Uptake of ^{201}Tl) was used as an index of myocardial ^{123}I -MIBG uptake. Reduction of myocardial ^{123}I -MIBG during 3 hours was calculated and expressed as washout rate (WOR). From the Bull's-eye map, the extent of defect was quantitatively assessed (Defect Score) and the homogeneity of the radionuclide distribution within the myocardium (CV) was calculated.

In ^{123}I -MIBG imaging, defect appeared in 12 patients with HT (75%), but in normal subject no one showed defect. Patients with HT were divided into two groups according to left ventricular ejection fraction (EF) responses to exercise stress which were obtained by $^{99\text{m}}\text{Tc}$ blood pool imaging.

Group 1 consisted of 8 patients who showed EF elevation (5–10%) by exercise and group 2 consisted of 6 patients with depression of EF (–4––6%) by exercise. Rest EF, peak filling rate, exercise heart rate, exercise blood pressure and left ventricular mass were identical between two groups.

Uptake Ratio in Group 2 (0.67 ± 0.04) was significantly smaller ($p < 0.05$) than those in Group 1 (0.75 ± 0.05) and normal subject (0.75 ± 0.06). And in Group 2, WOR of ^{123}I -MIBG was greater than that of Group 1. In Group 2, defect of ^{123}I -MIBG appeared in all patients, but in Group 1 defect developed in 50%, besides Defect Score was significantly greater in Group 2 than in Group 1 (3.8 ± 1.4 vs. 1.5 ± 1.8 , $p < 0.05$). The unhomogeneity of ^{123}I -MIBG distribution was significantly greater in Group 2 (CV; $30 \pm 5\%$) than in Group 1 ($21 \pm 4\%$) and in normal subjects ($18 \pm 4\%$).

These results suggested that quantitative analysis of ^{123}I -MIBG imaging may be helpful for assessing the prognosis of HT.

Key words: ^{123}I -MIBG myocardial imaging, Essential hypertension, Uptake ratio, Unhomogeneity of ^{123}I -MIBG distribution.