

## 《原 著》

## 心臓における交感神経系診断用放射性医薬品

 $^{123}\text{I}$ -MIBG の臨床的評価について

—多施設による共同研究—

廣澤弘七郎\* 田中 健\*\* 久田 欣一\*\*\* 分校 久志\*\*\*

**要旨** 交感神経機能を反映した画像情報が得られるとされる  $^{123}\text{I}$ -MIBG の心臓領域における臨床的有用性について、多施設による共同研究を行った。

心疾患を有する患者を対象とし、心筋梗塞群、狭心症群、心筋症群の 3 群に分け、本剤の有効性を検討した。それぞれの群において、 $^{123}\text{I}$ -MIBG により心臓の交感神経機能を反映した画像が得られると考えられた。解析対象 822 症例中 781 症例 (95.0%) にその有効性が示された。

同時期に施行された冠血流の指標である  $^{201}\text{TlCl}$  心筋シンチグラフィとの対比では、血流の正常な心筋においても、交感神経機能異常が存在すると考えられ、非常に興味深い結果が得られた。

また、本剤を投与された全 981 症例中 4 症例 (0.4%) に血管痛、悪心等の自他覚症状が認められた他は何ら異常はなく、本剤の安全性の高いことが示された。

以上、安全性、有効性から判断した本剤の有用性は、822 症例中 794 症例 (96.6%) に認められ、本剤が心臓の局所交感神経機能の評価における有用な診断方法のひとつになるものと考えられた。

## I. はじめに

Metaiodobenzylguanidine (MIBG) は、交感神経系のイメージング剤として 1980 年 Michigan 大学の Wieland 等<sup>1)</sup> により合成され、生体内では副腎髓質や心筋細胞等に存在する交感神経末梢のノルエピネフリン貯蔵顆粒に、ノルエピネフリンと同様にナトリウム依存性の輸送系により、選択的に取り込まれると考えられている<sup>2-4)</sup>。

1981 年 Michigan 大学の Kline 等<sup>5)</sup> が、 $^{123}\text{I}$ -Metaiodobenzylguanidine (以下  $^{123}\text{I}$ -MIBG) を用いて、男性健常者 5 人の心臓イメージングに初めて成功した。この結果この薬剤が従来の検査法では得られなかった心臓内の生理的なノルエピネフリン分布に関する画像情報を与える心臓イメージング剤として、非常に有望と考えられるようになった。さらに、 $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋像により動物実験が心筋梗塞および心筋症などの心疾患において心臓内ノルエピネフリン動態、すなわち心臓の局所交感神経機能の評価の可能性が報告<sup>6-13)</sup>された。

今回、本邦において  $^{123}\text{I}$ -MIBG の安全性、有効性および有用性について、全国 30 機関からなる研究会を組織し (Table 1)，心筋梗塞症、狭心症および心筋症の 3 群において臨床的意義を検討したので報告する。

## II. 対 象

心筋梗塞症は、異常心電図、発症時の狭心痛の自覚症状、血中酵素等の上昇、また冠動脈造影やタリウム心筋シンチグラフィなどにより診断された症例とした。

\* 横原記念病院顧問

\*\* 心臓血管研究所内科

\*\*\* 金沢大学核医学科

受付：2 年 12 月 18 日

最終稿受付：3 年 2 月 4 日

別刷請求先：東京都港区六本木 7-3-10 (〒106)

心臓血管研究所内科

田 中 健

狭心症は、発症時心電図、冠動脈造影、タリウム心筋シンチグラフィ等にて診断された症例とし、不安定狭心症とそれ以外の狭心症に分けた。

心筋症については、肥大型と拡張型に分類し、心電図、超音波像、冠動脈造影またはタリウム心筋シンチグラフィなどにより診断された症例とした。巨大陰性T波例を示すものは肥大型心筋症に含めた。

なお、本臨床試験実施に先立ち、あらかじめ患者本人またはその家族に試験の内容を説明し、文書ないし口頭にて試験参加の同意を得た。

### III. 方 法

#### 1. 薬剤および投与

<sup>123</sup>I-MIBG (治験薬コード: D-7508, (株)第一ラジオアイソトープ研究所製) は水性の注射剤 (pH 4.5) で、1 バイアル中に <sup>123</sup>I-MIBG を検定日において 111 MBq (3 mCi) を含み、比放射能 1.85 MBq/ $\mu$ g 以上、放射化学的純度 97% 以上のものが用いられた。前処置が可能な場合にはルゴール液等により、少なくとも投与 2 日前から同 2 日後まで甲状腺ブロックを行った。原則として、当日は絶食休薬し、111 MBq の <sup>123</sup>I-MIBG を安静時に肘静脈より投与した。

なお、不安定狭心症を除く狭心症例は、<sup>201</sup>TlCl の運動負荷心筋シンチグラフィの方法に準じて運動負荷時に 111 MBq の <sup>123</sup>I-MIBG を投与した。

#### 2. 撮像時期および撮像条件

投与から 15 分前後に断層像 (SPECT) の撮像を行い、可能な場合には、3 ~ 6 時間後に遅延像の撮像も行った。

SPECT の撮像条件は各施設の日常の心シンチグラフィの検査方法に準じて行った (Table 2)。

なお、可能な場合、SPECT の撮像後に、心、両肺および肝の一部を含む Planar 像 (前面像) の撮像を行った。得られた画像は原則として、フィルムに記録し、評価の対象とした。

### IV. 評価方法

多数の画像を客観的に読影するために、各施設の読影結果と読影委員による読影結果を照合し、不一致の場合には他の読影委員が再読影して、最終判定とした。

#### 1. Planar 像の画像評価方法

全症例および各疾患群ごとにシンチグラム視野内の心筋、肺および肝における <sup>123</sup>I-MIBG の取り込みの比較を相対的に行い、肺、肝に比し心が“非常に濃い”、“濃い”、“同等”、“薄い”および

Table 1 Institutions collaborating in the trial

施設	所属	施設	所属
北海道大学	循環器内科、核医学科	三重大学	第一内科、放射線科
福島県立医科大学	第一内科、放射線科	金沢大学 <sup>3)</sup>	核医学科
立川総合病院	内科、放射線科	金沢医科大学	循環器内科、放射線科
榎原記念病院 <sup>1)</sup>	循環器内科	京都大学 <sup>4)</sup>	第三内科、放射線核医学科
慶應義塾大学	内科、放射線科	京都府立医科大学	第二内科、放射線科
東京大学	放射線科	国立循環器病センター	放射線診療部
虎の門病院	循環器内科、核医学科	大阪大学	第一内科、生体情報部門
北里大学	内科、放射線科	大阪市立大学	第一内科、放射線科
東海大学	第一内科、放射線科	川崎医科大学	循環器内科、核医学科
群馬大学	第二内科、核医学科	愛媛大学	第二内科、放射線科
埼玉医科大学	第二内科、放射線科	九州大学	第一内科、放射線科
東京女子医科大学	内科、核医学科	久留米大学	第三内科、放射線科
心臓血管研究所 <sup>2)</sup>	内科	小倉記念病院	循環器科、放射線科
杏林大学	第二内科、放射線科	長崎大学	第二内科、第三内科、放射線科
名古屋大学	第一内科、放射線科	鹿児島大学	第一内科、放射線科

1) 治験総括医師: 廣澤弘七郎<sup>1)</sup> 2) 世話人: 廣澤弘七郎、久田 欣一<sup>3)</sup>

3) 事務局: 田中 健<sup>2)</sup>、分校 久志<sup>3)</sup> 4) 読影委員: 田中 健、分校 久志、玉木 長良<sup>4)</sup>

Table 2 Conditions of tomographic imaging

Collimator	*	Data acquisition	*
Low energy high resolution type	10	180° rotation	27
Low energy all purpose type	17	32 directions	17
$^{123}\text{I}$ or middle energy	3	30 directions	6
Reconstruction filter		Others	4
Shepp & Logan	18	360° rotation	3
Ramp	7	60 directions	2
Chesler	4	36 directions	1
Preprocessing		Acquisition	Time/Direction
Smoothing	15		<20 sec
Butterworth	7		20 sec $\leq$
Hanning	6		30 sec $\leq$
Window width (%)	159–160 keV		40 sec $\leq$
10 $\leq$	<20		50 sec $\leq$
20 $\leq$	<30		60 sec $\leq$
30 =			
		First	Second
		1	1
		3	3
		13	7
		7	7
		3	4
		3	6

\*: Number of institutions

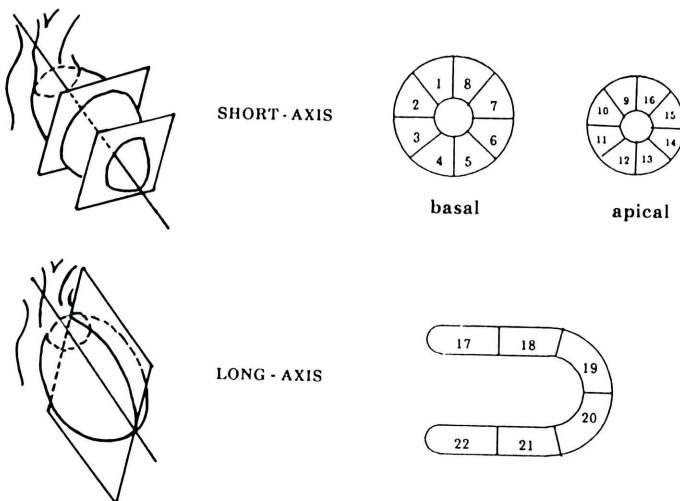


Fig. 1 Definition of left ventricular myocardial segments on SPECT image.

“非常に薄い”，の5段階により判定した。

また，投薬および食事の取り込みへの影響についても検討を行った。

判定結果の有意差検定はカイ二乗検定法によった。

## 2. SPECT の画質評価方法

SPECT の短軸断層像の心尖部寄りと心基部寄りをそれぞれ8区画に，また垂直長軸断層像を6

区画に，心筋像を計22セグメントに分割した (Fig. 1)。各セグメントで正常部分を0，取り込み低下部分を1，欠損を2とするスコア化を行った。

結果は，正常部と取り込み低下および欠損を異常部とした2段階，または正常部，取り込み低下および欠損の3段階で評価した。各セグメントにおいて取り込み低下および欠損が出現する割合(%)を各疾患群について求めた。横軸をセグメント，

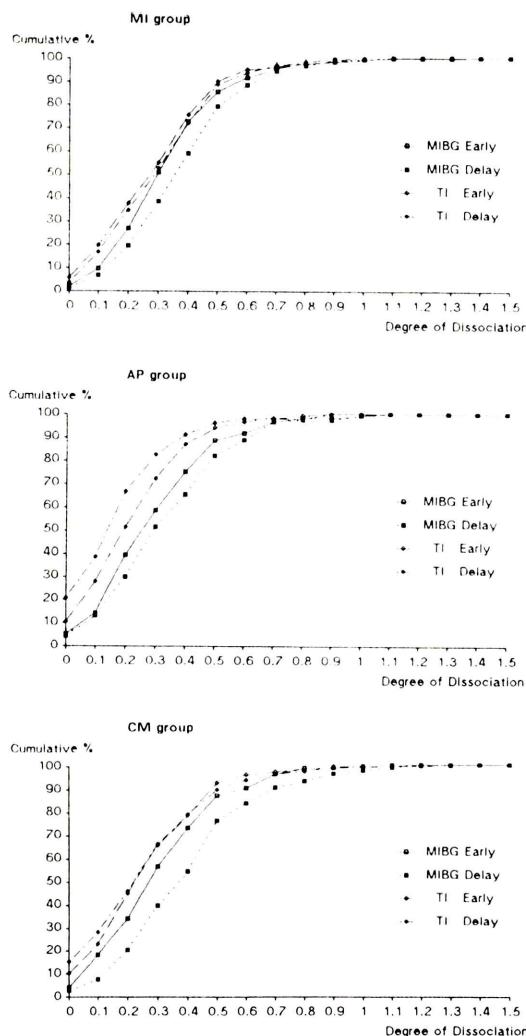


Fig. 2 Agreement of results on segment analysis obtained by each institute and by the study group. Degree of dissociation value of 0.5 yielded more than 80% agreement.

#### Degree of Dissociation

$$= \left( \sum_{n=1}^{\text{Seg}} |D.S_{\text{OUT}}^n - D.S_{\text{IN}}^n| \right) / \text{Seg.}$$

D.S.: Defect Score (Normal: 0, Reduced: 1, Defect: 2)

D.S.<sub>OUT</sub><sup>n</sup>: D.S. of the nth segment interpreted by the study group

D.S.<sub>IN</sub><sup>n</sup>: D.S. of the nth segment interpreted by each institute

Seg.: Total no. of segments except segments of unclassified

縦軸を取り込み低下または欠損が出現する割合として示し、これを MIBG 図とした。この図はそれぞれの疾患において各部位(セグメント番号)で取り込み低下または欠損が出現した累積頻度(%)を示すものである。なお、狭心症群では評価を正常部および異常部(取り込み低下および欠損)の2段階で同様に行った。また、初期像に対応するものを初期 MIBG 図、遅延像に対応するものを遅延 MIBG 図とした。

77.4% の症例において <sup>201</sup>TlCl 像が得られており、<sup>201</sup>TlCl 像も同様に解析を行い TI 図を作成した。TI 図は、各セグメントにおいて冠血流の異常所見が出現した累積頻度(%)を示すものである。

なお、読影結果の精度を求めるために、それぞれのセグメントにおける各施設および読影委員のスコア差の総数を、判定不能を除いたセグメント数で除し、その症例における読影者間の乖離率として検討した。例えば、乖離率が 2.0 の場合は総てのセグメント(判定不能を除く)で、欠損を正常または正常を欠損と読影したことを意味する。この結果いずれの疾患群でも乖離率 0.5 の時 80% 以上の一一致率が得られ (Fig. 2), 所見判定の再現性は高く、今回用いたセグメント解析による評価方法が妥当と考えられた。

#### 3. 画質の評価

画質を、“大変良い”，“良い”，“普通”，“不良”および“その他”，の5段階に分けて読影委員が判定した。読影に影響する肺、肝等の集積などの要因についても検討した。

#### 4. 安全性の評価

<sup>123</sup>I-MIBG の投与による自他覚症状が認められたとき、発現時期、症状の種類、転帰および因果関係を各施設において判定した結果を集計し、検討した。これにより本剤の安全性を、“問題なし”，“やや問題あり”，“かなり問題あり”および“極めて問題あり”，の4段階で評価した。

#### 5. 有効性および有用性の評価

本剤を用いた有効性を、“有効な情報が得られた”か“有効な情報が得られなかった”，の2段

Table 3 Quality of scintigram

Disease	Very good	Good	Moderate	Poor	Others	Total
Myocardial infarction ( $\leq 1$ week)	0	11	4	0	0	15
Myocardial infarction ( $1$ week $< \leq 4$ weeks)	9	66	45	11	2	133
Unstable angina pectoris	1	4	12	3	0	20
Angina pectoris other than unstable						
angina pectoris	8	44	41	7	0	100
Old myocardial infarction ( $> 4$ weeks)	9	81	97	27	0	214
Hypertrophic cardiomyopathy	3	80	86	28	0	197
Dilated cardiomyopathy	3	39	76	25	0	143
Total	33	325	361	101	2	822

階評価によって各施設において判定した結果を集計して行った。

さらに本剤の総合的な有用性の評価を，“極めて有用”，“有用”，“やや有用”，“無用”および“使用すべきでない”，の5段階評価を各施設において判定した結果を集計して行った。

## V. 成 績

### 1. 解析対象例

本臨床試験において、981症例に本剤が投与され、安全性の評価は、その全例について行った。

画質、有効性および有用性の評価は、対象以外への投与等の除外例合計159例を除く、心筋梗塞群362例、狭心症群120例、心筋症群340例の計822例について行った。

Planar像の解析は、822例中撮像の行われた598例に対して行った。

SPECTの解析は、心筋血流の指標である $^{201}\text{TlCl}$ 像の画像所見の得られていた636例（心筋梗塞254例、不安定狭心症20例、狭心症61例、肥大型心筋症165例、拡張型心筋症136例）に対して行った。

### 2. 画質の評価

心筋梗塞、狭心症、心筋症の822例について評価した結果，“大変良い”が33例（4.0%），“良い”が325例（39.5%），“普通”が361例（43.9%）となり、大多数の症例（87.5%）で明瞭な心筋像が得られた。“不良”等と判断された症例は、103例（12.5%）あり、この内心筋症群が53例を占め

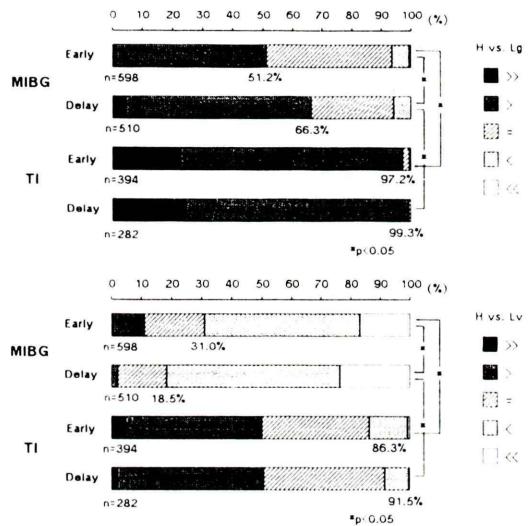


Fig. 3 Comparison of organ accumulation between  $^{123}\text{I}$ -MIBG image and  $^{201}\text{TlCl}$  image.  
(Upper: Heart vs Lung)  
(Lower: Heart vs Liver)

（Table 3），読影への影響は102例にみられた。その原因是、主として肺の $^{123}\text{I}$ -MIBG取り込みが高いために読影が困難であった症例が22例、肝の $^{123}\text{I}$ -MIBG取り込みが高いために読影が困難であった症例が24例、画質に因るもののが39例、カウント不足が8例、 $^{123}\text{I}$ -MIBGの取り込み低下のためとしたものが9例であった。

### 3. Planar像の解析

$^{123}\text{I}$ -MIBGの肺の心臓に対する集積度は、経時に減少し、初期像（肺より心臓が濃い：51.2%）

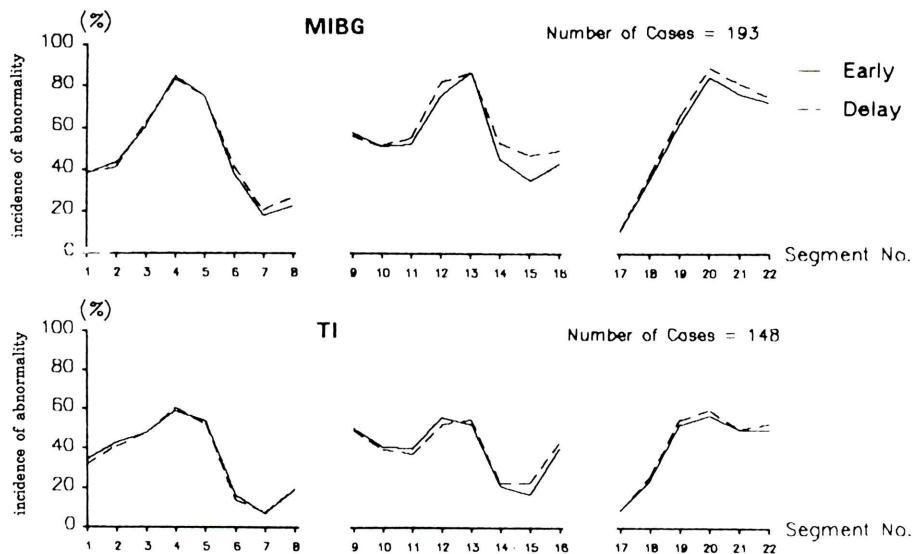


Fig. 4 Comparison of early and delayed images by  $^{123}\text{I}$ -MIBG and  $^{201}\text{TlCl}$  in myocardial infarction patients at rest. Vertical axis expresses percent rate of abnormal distribution. (Upper:  $^{123}\text{I}$ -MIBG), (Lower:  $^{201}\text{TlCl}$ ).

に比べて遅延像(肺より心臓が濃い: 66.3%)において、心筋が明瞭になる傾向があった( $p < 0.05$ )。また、肝臓の心臓に対する集積度は初期像(肝臓より心臓が濃いまたは同等: 31.0%)に比べて遅延像(肝臓より心臓が濃いまたは同等: 18.5%)で相対的に増加していた( $p < 0.05$ )。なお、 $^{201}\text{TlCl}$ の心肺集積度、心肝集積度を同様に示した(Fig. 3)。疾患群ごとの検討結果も、同様の傾向を示した。また、投薬または食事の集積度への影響に統計学的な有意差は認められなかった。

#### 4. SPECT の解析

##### (1) 心筋梗塞群

心筋梗塞における MIBG 図を Fig. 4 の上段に、初期 MIBG 図を実線、遅延 MIBG 図を破線で示した。参考として Tl 図を下段に同様に示した。この表示法は以下同様である。

MIBG 図の初期図と遅延図を比較したところ、異常部位の出現頻度に変化はみられなかった。

$^{123}\text{I}$ -MIBG と  $^{201}\text{TlCl}$  を対比すると、初期図および遅延図のいずれにおいても心尖部および心基部の下壁付近を中心にして、異常部位は MIBG

図で Tl 図よりもより高頻度に認められた。

さらに Fig. 4 の初期図を冠動脈造影、心電図、 $^{201}\text{TlCl}$  心筋シンチグラフィ等の総合所見をもとに前壁、側壁、下壁梗塞に分類して解析した結果を Fig. 5 に示す。いずれの分類においても梗塞部位に一致した箇所に MIBG 図で欠損と取り込み低下が高頻度にみられ、この頻度はどの部位においても Tl 図より高い値を示した。

発症 9 日目の前壁梗塞の症例を Fig. 6 に示す。 $^{201}\text{TlCl}$  像では下壁から前壁中隔にかけて軽度の取り込み低下を示したが、 $^{123}\text{I}$ -MIBG 遅延像では下壁から前壁中隔にかけ完全な欠損を示した。また、 $^{123}\text{I}$ -MIBG の肝の取り込みは  $^{201}\text{TlCl}$  に比べ著明に増加していた。

##### (2) 狹心症群

###### a) 狹心症群

運動負荷時において、初期図の欠損部を中心に遅延図で異常部位の頻度の増加がみられた (Fig. 7)。また初期図、遅延図とも Tl 図に比べて異常部位が高頻度に認められた。

負荷時像の一例を Fig. 8 に示す。 $^{201}\text{TlCl}$  像で

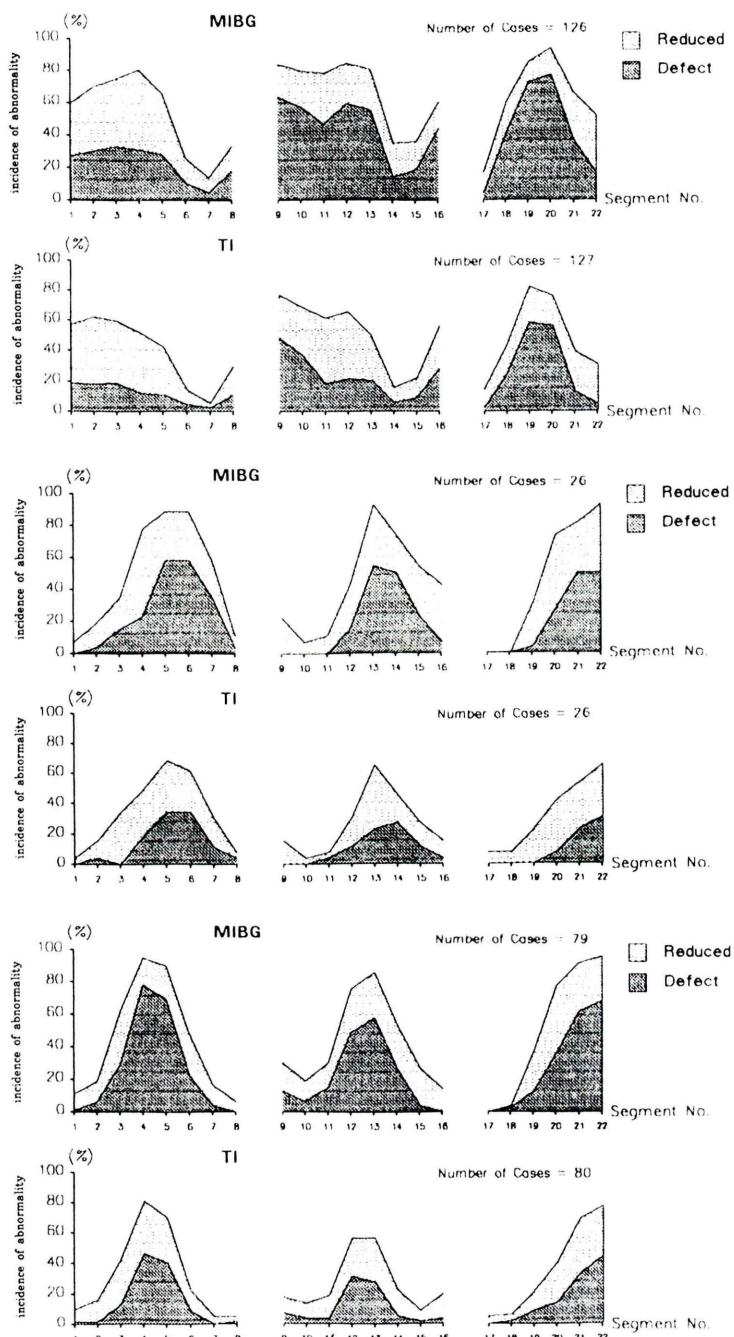


Fig. 5 Comparison of  $^{123}\text{I}$ -MIBG and  $^{201}\text{TlCl}$  images in myocardial infarction patients at rest. Vertical axis expresses percent rate of abnormal distribution. Vertical axis expresses percent rate of abnormal distribution. (Upper: anterior infarction), (Middle: posterior infarction), (Lower: inferior infarction).

は前壁および下壁に取り込み低下がみられた症例で、<sup>123</sup>I-MIBG 像では前壁で著明な欠損、下壁で広範な取り込み低下がみられた症例である。

### b) 不安定狭心症群

安静時像において、異常部位が高頻度に認められた。心基部短軸断層像の遅延像でより異常欠損(集積低下を含む)部位頻度が高くなる傾向がみら

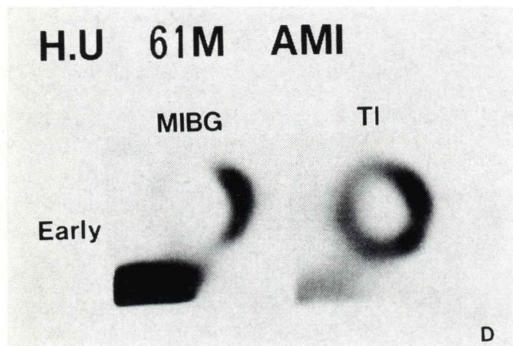


Fig. 6 <sup>123</sup>I-MIBG and <sup>201</sup>TlCl short axial images in acute myocardial infarction. Denervated but viable myocardium was shown in anterior, septal and inferior wall.

れた (Fig. 9)。これは TI 図より著明であった。

### (3) 心筋症群

#### a) 肥大型心筋症群

MIBG 図ではいずれの断層像においても、初期図よりも遅延図でより欠損出現の頻度が高くなり、特に下壁および側壁で高頻度に増加を認めた (Fig. 10)。また、TI 図では初期図および遅延図とともに異常出現の頻度は低かった。

一例を Fig. 11 に示す。短軸像において、<sup>123</sup>I-MIBG の初期像で下壁に欠損が認められ、遅延像ではさらに範囲が広がり、集積の程度も低下した。対比した <sup>201</sup>TlCl 像では、下壁に軽度の取り込み低下と中隔に再分布が認められ、その遅延像では下壁で画像の変化はほとんど認められなかつた。

#### b) 拡張型心筋症

先述した肥大型に比べて、異常の頻度が高く (Fig. 12)、遅延図で初期図よりも欠損の頻度がわずかに上昇する傾向であった。また、<sup>201</sup>TlCl では、遅延図で欠損の頻度が低下する傾向がわずかにみられた。

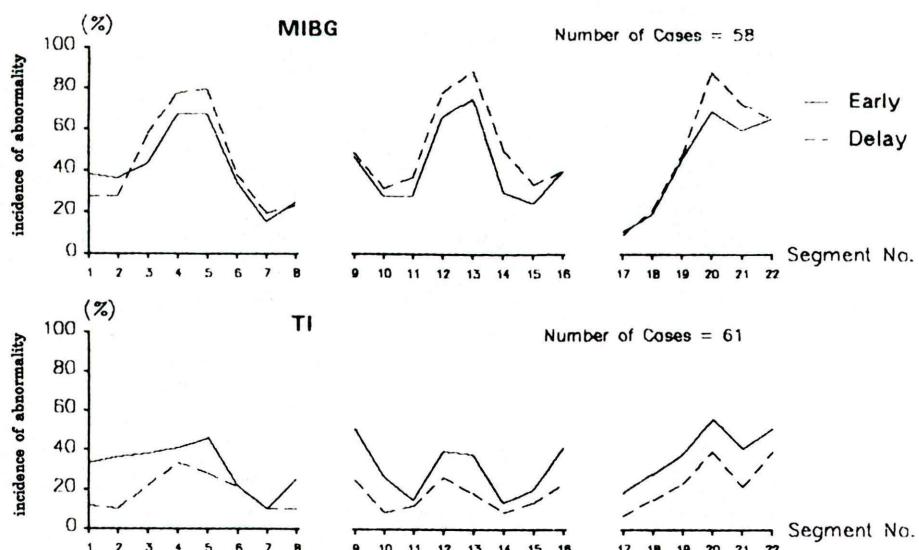


Fig. 7 Comparison of early and delayed images by <sup>123</sup>I-MIBG and <sup>201</sup>TlCl in angina pectoris patients after exercise. Larger defects were shown in delayed than early images by <sup>123</sup>I-MIBG whereas <sup>201</sup>TlCl showed redistribution. Vertical axis expresses percent rate of abnormal distribution. (Upper: <sup>123</sup>I-MIBG), (Lower: <sup>201</sup>TlCl).

一例を Fig. 13 に示す。 $^{123}\text{I}$ -MIBG,  $^{201}\text{TlCl}$  の短軸像をそれぞれ示した。 $^{123}\text{I}$ -MIBG の初期像で下壁に欠損および集積低下が認められるが、これは  $^{201}\text{TlCl}$  像に比べ明らかに集積の程度も低下していた。 $^{123}\text{I}$ -MIBG の遅延像では、前壁にも欠損が出現していた。

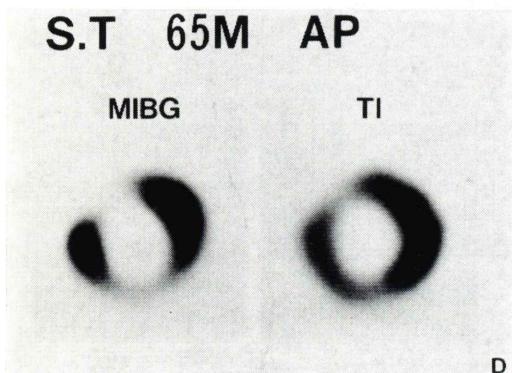


Fig. 8  $^{123}\text{I}$ -MIBG and  $^{201}\text{TlCl}$  short axial images in angina pectoris. Larger defect on  $^{123}\text{I}$ -MIBG was shown.

## 5. 安全性

本剤が投与された全 981 例中 4 例に自他覚症状がみられた (Table 4)。

その内訳は血管痛 (しげれ感) 1 例、恶心、嘔吐および異臭 1 例、心悸亢進 1 例および気分不良 1 例であった。本剤との因果関係が確実であった症例は血管痛の 1 例のみで、その症状もまもなく改善しており、「問題なし」と判定された。その他の 3 症例は、本剤との因果関係が不確実または不明とされたが「問題なし」と判定された。この 4 症例を含め、総ての症例で「問題なし」と判定された。

## b. 有効性

有効性の評価に関しては、「有効な情報が得られた」と判定された症例は 822 例中 781 例 (95.0%) であった。「有効な情報が得られなかった」と判定された症 33 例は (5.0%) で、主として「肺、肝の取り込みが高く心臓が見えなかった」または「心集積がなかった」という理由であった。

## 7. 有用性

有用性の評価に関しては、Table 5 に示すごと

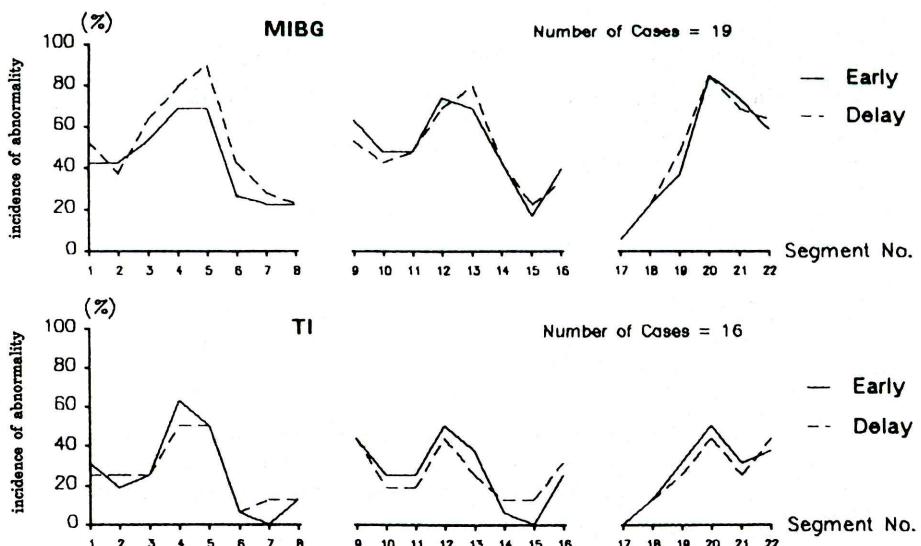
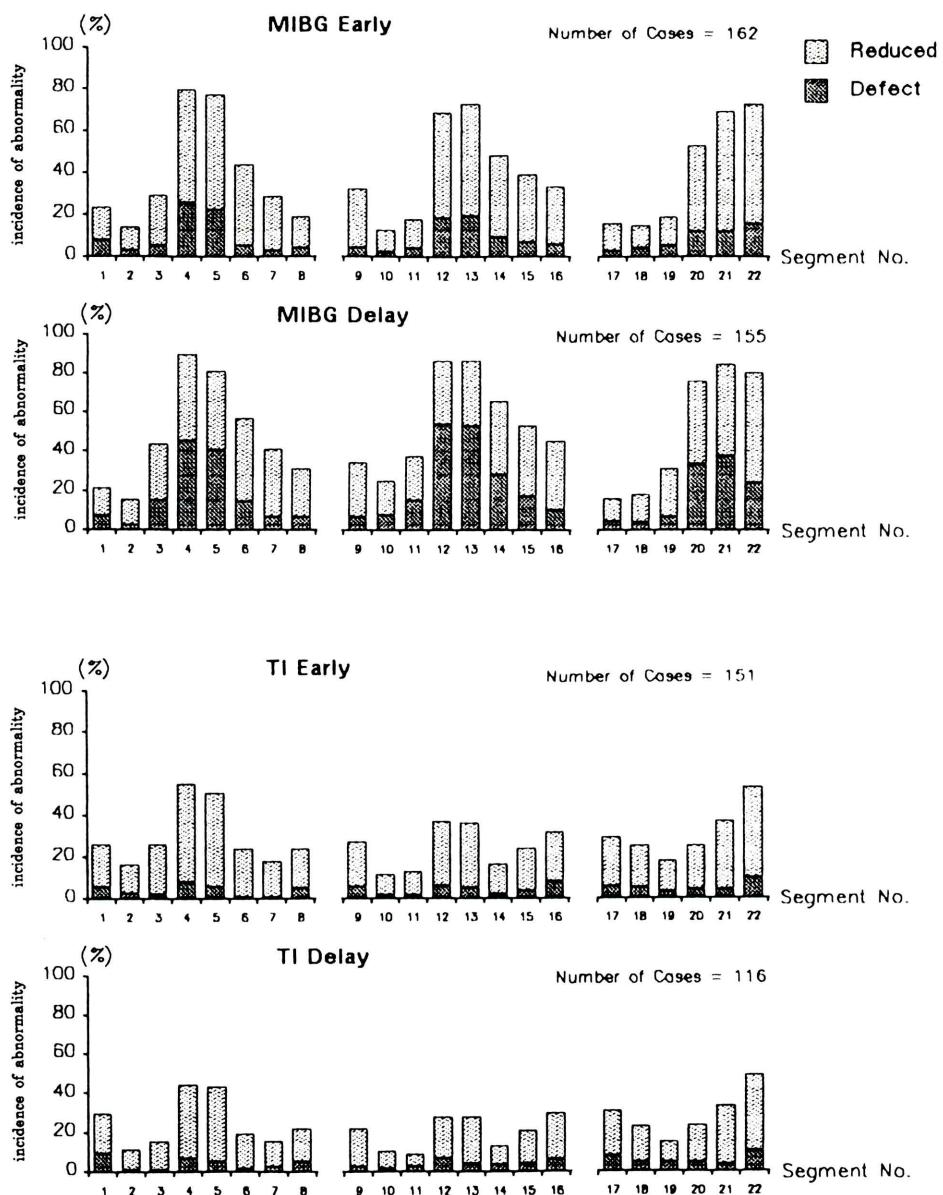


Fig. 9 Comparison of early and delayed images by  $^{123}\text{I}$ -MIBG and  $^{201}\text{TlCl}$  in unstable angina pectoris patients at rest. Defect by  $^{123}\text{I}$ -MIBG tended to become large on delayed short axial images. Vertical axis expresses percent rate of abnormal distribution. (Upper:  $^{123}\text{I}$ -MIBG), (Lower:  $^{201}\text{TlCl}$ ).



**Fig. 10** Appearance of reduced uptake or defect in each segment in hypertrophic cardiomyopathy patients at rest. Defect was larger on  $^{123}\text{I}$ -MIBG than  $^{201}\text{TlCl}$ , especially on delayed image. Vertical axis expresses percent rate of abnormal distribution.

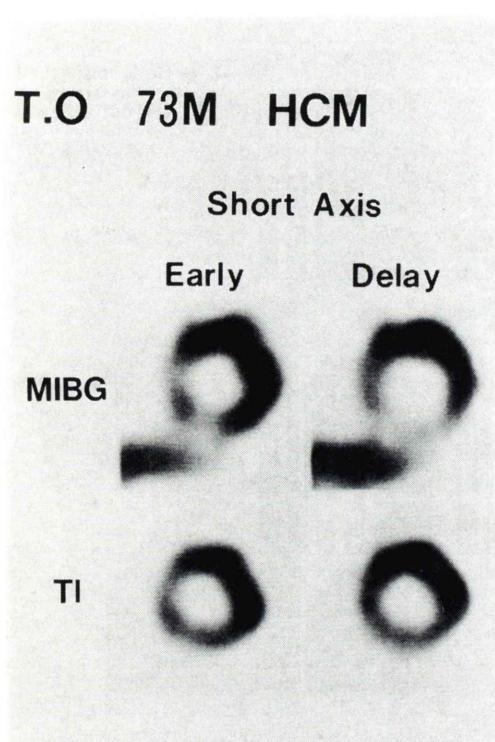


Fig. 11  $^{123}\text{I}$ -MIBG and  $^{201}\text{TlCl}$  short axial images in hypertrophic cardiomyopathy. Defect of  $^{123}\text{I}$ -MIBG in inferior wall enlarged on delayed image, whereas  $^{201}\text{TlCl}$  showed mildly reduced uptake in inferior wall.

く“極めて有用”または“有用”と判定された例は、心筋梗塞(発症より1週以内)80.0%、心筋梗塞(発症より1週から4週まで)85.6%、不安定狭心症75.0%、不安定狭心症以外の狭心症80.0%、陳旧性心筋梗塞(発症より4週以降)87.9%、肥大型心筋症93.4%、拡張型心筋症79.7%であった。全体では“極めて有用”または“有用”と判定された例は89.6%であった。“やや有用”まで含めると794例(96.6%)が有用と判定された。

## VI. 考 案

交感神経刺激と効果器(心筋)とを結び付ける伝達物質であるノルエピネフリンの動態を把握することが、交感神経機能評価の上で極めて重要である。また動物における心筋内カテコールアミン

濃度は、心基部で高く心尖部で低いなど、局所的に異なることも報告されている<sup>14)</sup>。最近心移植時の recipient 心の検討から心筋内カテコールアミン濃度は、病態と共に一様に変化するのでなく、局所的差異が大きく一部では正常に保たれながら、一部では枯渇状態となることが報告されている<sup>15)</sup>。このように心筋内カテコールアミン濃度の評価に際しては、生理的な局所評価が極めて重要であると理解される。しかし、臨床例の心筋内カテコールアミン濃度の評価は、従来術中標本や生検標本などに限られ、心臓全体において生理的状態でこれを知る方法がなかった。

MIBG は生体内でのノルエピネフリン動態研究の過程で合成された物質で、ノルエピネフリンと類似の構造を有し、生体内でこれと同様の挙動を示し、交感神経末梢のノルエピネフリン貯留小胞内に取り込まれることが報告されている<sup>2)</sup>。動物実験では、 $^{125}\text{I}$ -MIBG や  $^{131}\text{I}$ -MIBG を用いて、MIBG の取り込みとノルエピネフリン濃度との相関<sup>9,16)</sup>、心不全犬における重症度に応じての MIBG の取り込みの変化<sup>17)</sup>、さらに心筋梗塞周囲の  $^{201}\text{TlCl}$  像正常部位における MIBG の取り込みの低下<sup>9)</sup>などが示されている。また、除神経状態にある移植心には  $^{123}\text{I}$ -MIBG の取り込みがないことが報告されている<sup>13,18)</sup>。このように心筋内 MIBG の動態を知ることは、心筋内ノルエピネフリン動態を知り、心臓における局所交感神経機能の評価に新しい視点を提供するものとして期待されている。最近、本邦においても  $^{123}\text{I}$ -MIBG の興味ある臨床成績がいくつか報告されている<sup>19-25)</sup>。

動物実験によると MIBG には、神経性と非神経性の取り込みがあり<sup>2-4)</sup>、 $^{123}\text{I}$ -MIBG 投与直後の像は交感神経末梢における  $^{123}\text{I}$ -MIBG の取り込みが神経性のそれを反映していない<sup>26)</sup>ため、 $^{123}\text{I}$ -MIBG の神経性取り込みを評価するには、非神経性の取り込みが減少した時期に撮像することが望ましいと考えられていた。

人の心筋梗塞例において、 $^{123}\text{I}$ -MIBG 投与後の撮像時期の遅い画像で欠損の拡大が報告された例がある<sup>27)</sup>が、そこで用いられた  $^{123}\text{I}$ -MIBG の比

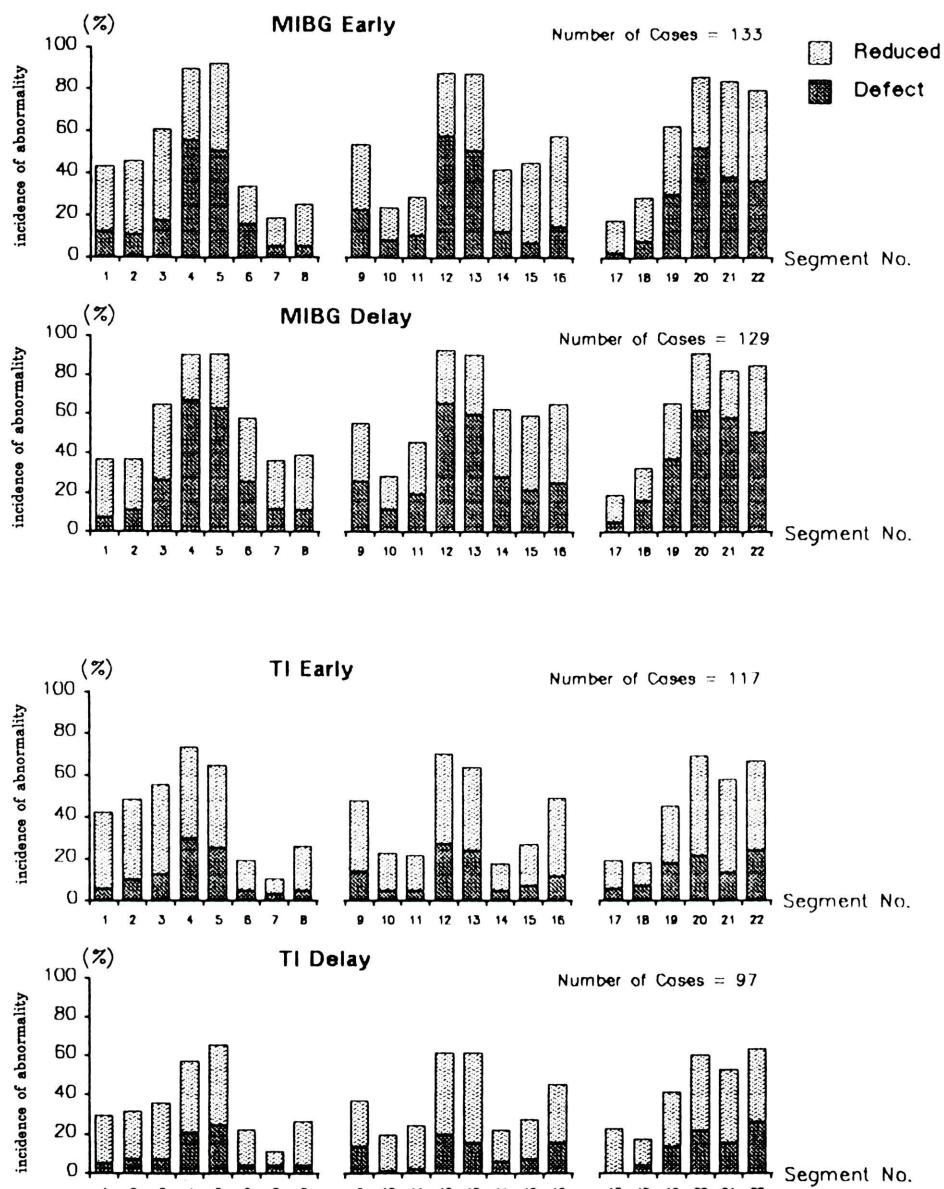


Fig. 12 Appearance of reduced uptake or defect in each segment in dilated cardiomyopathy patients at rest. Similar tendency as HCM was seen. Vertical axis expresses percent rate of abnormal distribution.

放射能が低く、化学量としての MIBG が過量であったため、遅い時期の撮像では非神経性取り込みの減少を欠損の拡大として捉えた可能性がある。しかし本研究では、心筋梗塞の投与直後の像でも

$^{201}\text{TI-Cl}$  像の正常部位で、 $^{123}\text{I-MIBG}$  像の欠損が認められ、遅延像においても、欠損の大きさに変化が認められなかった。

本研究に使用された  $^{123}\text{I-MIBG}$  は、文献値<sup>5-7,13)</sup>

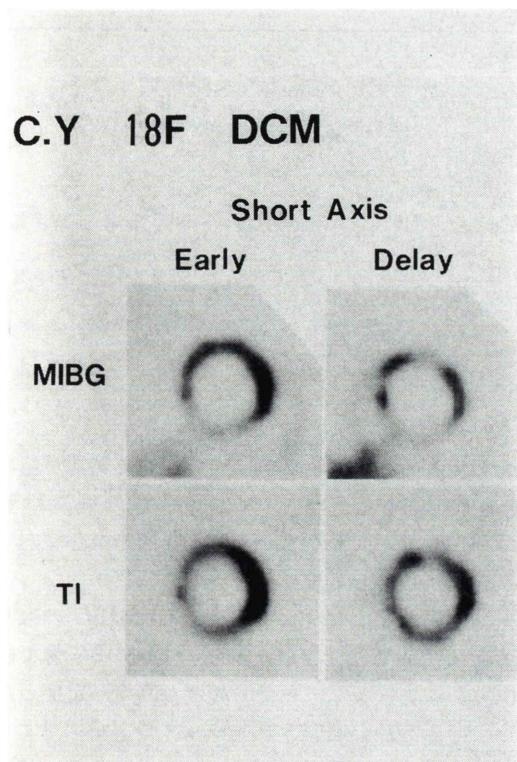


Fig. 13 Comparison of  $^{123}\text{I}$ -MIBG and  $^{201}\text{TlCl}$  images in dilated cardiomyopathy patients at rest. More prominent defect in inferior wall was seen on  $^{123}\text{I}$ -MIBG than  $^{201}\text{TlCl}$ . Newly appeared defect in anterior wall was also noted on delayed  $^{123}\text{I}$ -MIBG image.

に比較して 5 倍以上高い比放射能を有し、非神経性の取り込みをより少なくできたため、初期像からすでに神経性の取り込みを反映している像であると考えられる。臨床的に有効な画像を得るためにには、今回用いた  $^{123}\text{I}$ -MIBG の比放射能による投与量と撮像条件で十分なことが確かめられた。

今回は多数の画像の所見を分かり易くまとめて表現するために、MIBG 図を導入した。このことにより、各疾患における  $^{123}\text{I}$ -MIBG 像の局所異常の頻度を容易に把握することが可能となった。 $^{201}\text{TlCl}$  像の欠損部位には  $^{123}\text{I}$ -MIBG の取り込みが生じないので、急性心筋梗塞の MIBG 図と Tl 図の対応するセグメントの % の差は、そのセグメントでは血流があるにも拘わらず  $^{123}\text{I}$ -MIBG が取り込まれなかった頻度を示している。MIBG 図、Tl 図は個々の症例における対比に適しているとは限らないが、大多数の症例を疾患別に検討する表現方法として適しているものと考えられた。

### 1. 画質

$^{123}\text{I}$ -MIBG 像の画質評価は、“大変良い”または“良い”が 43.6% (358/822), “普通”が 43.9% (361/822) であり、臨床的に十分使用できる画像が得られたと考えられた。画質が“不良”であった症例は 12.5% (103/822) にみられたが、その内の約半数が心筋症例で占められ、心筋症では画質

Table 4 Side effect

Case	1	2	3	4
Date	'89.2.1	'89.2.8	'89.5.31	'89.6.28
Symptom	Angialgia (Numbness)	Nausea, Emesia, Odor	Palpitation	Dysthymia
Exitus	Recovered after one min	Recovered after one hour 40 min	Recovered	Recovered after one hour
Dependence of effect on cause	Sure	Not sure	Unknown	Unknown
Comment	Disappeared immediately after flush with saline.	Might be due to long supine positioned on bed or caused by the administration, since no symptom was observed at the second administration.	Sudden palpitation. Blood pressure raised to 170/100 mmHg. Similar symptom appeared before. Highly probable not to relate with the administration.	Slight nausea probably due to flush with 10 ml saline. Seemed to be related with the test since the patient was catatonic. (Suspected pheochromocytoma)

Table 5 Evaluation of utility

	Myocardial infarction ( $\leq 1$ week)	Myocardial infarction (1 week $\leq 4$ weeks)	Unstable angina pectoris	Angina pectoris other than unstable angina pectoris	Myocardial infarction ( $> 4$ weeks)	Hyper-trophic cardio-myopathy	Dilated cardio-myopathy	Total
Very Useful	12	113	15	80	189	184	114	737
Useful + Useful	80.0%	85.6%	75.0%	80.0%	87.9%	93.4%	79.7%	89.7%
Very Useful	14	126	20	92	209	193	140	794
Useful + Useful + Modelately Useful	93.3%	95.5%	100%	92.0%	97.2%	98.0%	97.9%	96.6%
Total	15	132	20	100	215	197	143	822

が不良であること自体が重要な所見であり、この場合の症例は重症である可能性が高いものと考えられる。

## 2. 心筋梗塞群

心筋梗塞 254 例について検討を行い、 $^{123}\text{I}$ -MIBG 像に欠損が生じることが示された。

$^{201}\text{TlCl}$  像と対比すると、より大きな欠損(集積低下を含む)部位の拡がりがみられ、梗塞領域の周囲に血流は保たれているが、 $^{123}\text{I}$ -MIBG が取り込まれない領域の存在が示された。このような領域ではノルエピネフリンの取り込みも低下していることが示唆され、この部位での交感神経機能の低下または除神経状態にあると考えられた。虚血にさらされたが壊死をまぬがれた心筋は高頻度に除神経状態にあると考えられた。

## 3. 狹心症群

不安定狭心症においても心筋梗塞と同様の除神経領域をみることができた。安定型狭心症の運動負荷  $^{123}\text{I}$ -MIBG 像では、 $^{201}\text{TlCl}$  像より欠損(集積低下を含む)部位の拡がりが大きかった。 $^{123}\text{I}$ -MIBG の遅延像では、欠損部位が初期像に比較し拡大する傾向がみられた。 $^{201}\text{TlCl}$  像では、再分布が認められた。以上のことから、 $^{123}\text{I}$ -MIBG 像は $^{201}\text{TlCl}$  像より潜存的な虚血領域の検出に鋭敏で、虚血性心疾患の早期発見に寄与するものと考えられた。

## 4. 心筋症群

肥大型心筋症において、 $^{123}\text{I}$ -MIBG 像では初期

像よりも遅延像で明らかに高い頻度で異常が認められた。これは $^{123}\text{I}$ -MIBG の取り込み後の挙動が心筋内で一様でなく、交感神経機能が心筋内で不均一なことを示唆した。

拡張型心筋症においては、 $^{123}\text{I}$ -MIBG の取り込みが不良なこなことが多く、 $^{123}\text{I}$ -MIBG 像では明らかな欠損として見える頻度が高く、重症となるにしたがい心筋内カテコールアミンが枯渇することに対応する所見と考えられた。また、 $^{123}\text{I}$ -MIBG の取り込み低下の部位が心筋内の様々な部位で認められた。これは recipient 心の心筋内カテコールアミン濃度の分布が不均一なことに対応する所見と考えられる。

$^{123}\text{I}$ -MIBG の心集積やその心局所での経時的変化と交感神経機能との関連については今後の検討によってさらに明らかにされると考えられる。

## 5. 安全性、有効性、有用性

今回の安全性に関する検討結果から、本剤はきわめて安全性の高い薬剤であることが示された。

有効性に関する検討では、95.0% が有効であった。

有用性に関する検討では、“極めて有用”または“有用”と判定された例は 89.7% であった。“やや有用”まで含めると 96.6% が有用と判定された。

以上のことから、 $^{123}\text{I}$ -MIBG の心臓集積の程度および局所での経時的变化を観察することによって、心臓の交感神経機能に関する有用な知見が得

られ、また重症度の評価に応用できる可能性も示唆された。 $^{123}\text{I}$ -MIBG は心臓の評価に新しい視点を提供できる薬剤として期待される<sup>28,29</sup>。

## VII. 結 論

$^{123}\text{I}$ -MIBG は、安全性が高く、良好な画像が得られる製剤であった。

$^{123}\text{I}$ -MIBG を用いた心臓の画像評価において、以下のように有効性が示された。

1) 心筋梗塞では、虚血領域を上回る除神経領域の画像化が可能であった。

2) 狹心症では、虚血領域の鋭敏な検出が可能であると考えられた。

3) 心筋症では、心集積の程度と局所的な消失の経時的な観察により、病態の定性的評価が可能であると考えられた。

したがって、 $^{123}\text{I}$ -MIBG を用いた心シンチグラフィは、各種心疾患の局所交感神経機能評価に有用であると考えられた。

なお、本研究は D-7508 第 III 相臨床試験として行われたものである。

## 文 献

- 1) Wieland DM, Wu JI, Brown LE, et al: Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [ $^{131}\text{I}$ ]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) Tobes MC, Jacque S, Jr, Wieland DM, et al: Effect of uptake-one inhibitors on the uptake of norepinephrine and metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* **26**: 897-907, 1985
- 4) 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
- 5) Kline RC, Swanson DP, Wieland DM, et al: Myocardial imaging in man with I-123 metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* **22**: 129-132, 1981
- 6) 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
- 7) Hendreson 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**: 1192-1198, 1988
- 8) Schofer J, Spielmann R, Schuchert A, et al: Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy: A non-invasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **12**: 1252-1258, 1988
- 9) Sisson JC, Lynch JJ, Johnson J, et al: Scintigraphic detection of regional disruption of adrenergic neurons in the heart. *Am Heart J* **116**: 67-76, 1988
- 10) Minardo JP, Tuli MM, Mock BH, et al: Scintigraphic and electrophysiological evidence of canine myocardial sympathetic denervation and reinnervation produced by myocardial infarction on phenol application. *Circulation* **78**: 1008-1019, 1988
- 11) Grötz J, Franitzka R, Mödder G, et al: Scintigraphic imaging of adrenergic structures of the heart with  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine in cardiomyopathy. *Z Kardiol* **77**: 278-281, 1988
- 12) Dae MW, O'Connell JW, Botvinick EH, et al: Scintigraphic assessment of regional cardiac adrenergic innervation. *Circulation* **79**: 634-644, 1988
- 13) 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
- 14) Pierpont GL, DeMaster EG, Reynolds S, et al: Ventricular myocardial catecolamines in primates. *J Lab Clin Med* **106**: 205-210, 1985
- 15) Pierpont GL, Francis GS, DeMaster EG, et al: Heterogeneous myocardial catecholamine concentrations in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* **60**: 316-321, 1987
- 16) Nishimura T, Sago M, Oka H, et al: Serial assessment of denervated but viable canine myocardium following acute myocardial infarction by  $^{123}\text{I}$ -MIBG and thallium SPECT (abstract). *J Nucl Med* **30**: 767, 1989
- 17) Rabinovitch MA, Ruse CP, Rouleau JL, et al: Metaiodobenzylguanidine [ $^{131}\text{I}$ ] scintigraphy detects impaired myocardial sympathetic neuronal transport function of canine mechanical overloaded heart failure. *Circ Res* **61**: 797-804, 1987
- 18) Dae MW, DeMarco T, Botvinick EH, et al: Absence of extraneuronal uptake of MIBG follow-

- ing cardiac transplantation (abstract). *J Nucl Med* **31**: 792, 1990
- 19) 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 **26**: 1425-1429, 1989
- 20) 中嶋憲一, 分校久志, 滝 淳一, 他: <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine による肥大型心筋症の評価. 核医学 **27**: 33-38, 1990
- 21) 田中 健, 相澤忠範, 加藤和三, 他: I-123 Metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋像による労作性虚血状態における交感神経機能の評価. 核医学 **27**: 143-147, 1990
- 22) 山門享一郎, 竹田 寛, 中川 肇, 他: 拡張型心筋症における <sup>123</sup>I-MIBG 心筋摂取率の経時的变化. 核医学 **27**: 703-708, 1990
- 23) 西村恒彦, 植原敏勇, 岡 尚嗣, 他: <sup>123</sup>I-MIBG (metaiodobenzylguanidine) を用いた急性心筋梗塞における経時的観察. 核医学 **27**: 709-718, 1990
- 24) 両角隆一, 石田良雄, 谷 明博, 他: 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. 核医学 **27**: 735-740, 1990
- 25) 佐藤圭子, 加藤健一, 村田 啓, 他: 虚血性心疾患における <sup>123</sup>I-MIBG シンチグラムの有用性. 核医学 **27**: 821-831, 1990
- 26) 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
- 27) Akers MS, Kahn JK, Willerson JT, et al: Detection of regional depletion of myocardial catecolamine stores following acute myocardial infarction using I-123 metaiodobenzylguanidine (abstract). *J Nucl Med* **30**: 810-811, 1989
- 28) 田中 健, 相澤忠範, 加藤和三, 他: I-123 MIBG 心筋像による心筋内ノルエピネフリン動態の評価. メビオ **6**(8): 118-124, 1989
- 29) 田中 健, 相澤忠範, 加藤和三, 他: I-123 MIBG 心筋像による心臓交感神経活性の評価. 呼と循 **39**: 一, 1991 (印刷中)

## Summary

### Clinical Evaluation of <sup>123</sup>I-MIBG for Assessment of Sympathetic Nervous System in the Heart (Multi-center Clinical Trial)

Koushitiro HIROSAWA\*, Takeshi TANAKA\*\*, Kin'ichi HISADA\*\*\*  
and Hisashi BUNKO\*\*\*

\*Sakakibara Heart Institute, Tokyo

\*\*The Cardiovascular Institute, Internal Medicine, Tokyo

\*\*\*Department of Nuclear Medicine, Kanazawa University Hospital, Kanazawa

Multi-center clinical trial of <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (<sup>123</sup>I-MIBG) was carried out to assess its utility as a scintigraphic imaging agent reflecting sympathetic neuronal function in cardiovascular field. Studies were performed on patients with heart diseases of three categories, myocardial infarction, angina pectoris and cardiomyopathy.

Scintigraphic images, reflecting sympathetic neuronal function were obtained with <sup>123</sup>I-MIBG from all of those categories of patients and the efficacy of the imaging was revealed in 781 (95.0%) out of 822 patients. In some patients abnormality was suggested in sympathetic neuronal function

with <sup>123</sup>I-MIBG imaging, in spite of normal findings with myocardial perfusion scintigraphy by <sup>201</sup>TlCl.

In all 981 patients studied with <sup>123</sup>I-MIBG, there have been no severe adverse reactions, except complaints of burning on injection site of the agent or nausea, etc. from 4 patients.

We conclude that <sup>123</sup>I-MIBG imaging is one of the effective tools for diagnostic use reflecting topical sympathetic neuronal function in the heart, judging from its safety and efficacy.

**Key words:** <sup>123</sup>I-MIBG, <sup>201</sup>Tl, heart disease, scintigraphy, sympathetic nervous system.