

《原 著》

健常例における ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) の心筋内分布についての検討

土持 進作* 玉木 長良* 白川 誠士* 藤田 透*
 米倉 義晴* 小西 淳二* 野原 隆司** 篠山 重威**
 西岡 研哉***

要旨 ^{123}I -MIBG の心筋内分布について年齢による差の有無を検討するため、心疾患の既往がなく正常と考えられる若年群 7 例 (<30 歳、平均年齢 24.6 ± 3.6) および高齢群 8 例 (>50 歳、平均年齢 60.9 ± 8.4) の 2 群間で比較した。planar 正面像での心臓縦隔比は早期像でおのの 2.39 ± 0.22 , 2.42 ± 0.27 と有意差は認めなかったが、後期像では 2.91 ± 0.25 , 2.67 ± 0.34 と若年群で有意 ($p < 0.05$) に高かった。3 時間での心臓からの洗い出し率はおのの $-1.8 \pm 22.4\%$, $12.5 \pm 12.7\%$ と有意差はなかった。下壁前壁比は早期像でおのの 1.15 ± 0.21 , 0.96 ± 0.15 と有意差はなかったが、後期像で 1.19 ± 0.15 , 0.97 ± 0.13 と若年群で有意 ($p < 0.05$) に高値を示した。SPECT 像でも下壁への集積に年齢差が認められた。MIBG の心筋内分布には年齢による相違があり、その読影には年齢を考慮しなければならないと考えられた。

(核医学 31: 257-264, 1994)

I. はじめに

^{123}I -MIBG は心臓交感神経機能を画像評価できる画期的製剤である。各種心疾患への応用が一般化しつつある³⁻¹⁷⁾が、心疾患を有するものに限らず健常例であっても MIBG の心筋内分布において下壁への集積が低い場合があり、その判定に苦慮することが多い^{3,22)}。最近 adriamycin (ADR) 心筋症の検討で ADR 投与前の小児、若年者の MIBG 心筋シンチグラフィを経験するようになり、均一な心筋内分布を示す症例が見られるようになった。そこでほぼ正常心機能を有すると考えられる症例において年齢による MIBG の心筋内分布

の差について検討したので報告する。

II. 対 象

対象は 30 歳未満の若年者 7 症例 (24.6 ± 3.6 歳) と 50 歳以上の高齢者 8 症例 (60.9 ± 8.4 歳) の合計 15 症例 (43.9 ± 19.8 歳) である (Table 1)。対象症例中に虚血性心疾患疑いの患者も含まれているが、この患者は心電図、心臓超音波検査、運動負荷 TI 心筋シンチグラフィ等にて何ら異常所見は認められず、心プールシンチグラフィにおいても左室機能正常であった。ほかに ADR 投与後の心筋障害の有無の検索あるいは ADR 投与前の control data として検査が施行された患者も含まれるが、いずれも ADR 総投与量は $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ 未満であり、循環器系の症状はなく、心電図検査や超音波検査にても心機能異常の認められないものである。いずれの患者においてもレセルピン、三環系抗うつ剤などのような ^{123}I -MIBG の心筋集積に影響を及ぼすと考えられる薬剤^{1,2)} は投与されておらず、血糖値も正常値を示していた。

* 京都大学医学部放射線核医学科

** 同 第三内科

*** 同 小児科

受付：5 年 11 月 26 日

最終稿受付：6 年 1 月 18 日

別刷請求先：京都市左京区聖護院川原町 54 (番号 606-01)

京都大学医学部附属病院放射線核医学科

土持 進作

Table 1 Patients profiles who were performed MIBG scan

Age	Sex	Diagnosis	Dose of adriamycin and LVEF		
21 y.o.	female	chronic glomerulonephritis	ADR	0 mg/m ²	LVEF 71%
21 y.o.	female	normal	ADR	0 mg/m ²	
21 y.o.	male	normal	ADR	0 mg/m ²	
25 y.o.	female	malignant lymphoma	ADR	0 mg/m ²	LVEF 56%
27 y.o.	male	normal	ADR	0 mg/m ²	
28 y.o.	female	malignant lymphoma	ADR	0 mg/m ²	LVEF 58%
29 y.o.	female	R/O IHD	ADR	0 mg/m ²	LVEF 59%
52 y.o.	male	malignant lymphoma	ADR	0 mg/m ²	LVEF 53%
55 y.o.	female	mixed connective tissue disease	ADR	0 mg/m ²	
55 y.o.	female	breast cancer post-op.	ADR	0 mg/m ²	LVEF 53%
58 y.o.	male	pheochromocytoma post-op.	ADR	0 mg/m ²	
62 y.o.	male	malignant lymphoma	ADR	106 mg/m ²	LVEF 59%
62 y.o.	male	malignant lymphoma	ADR	176 mg/m ²	LVEF 58%
64 y.o.	male	malignant lymphoma	ADR	0 mg/m ²	LVEF 62%
79 y.o.	male	malignant lymphoma	ADR	11 mg/m ²	LVEF 46%

ADR=adriamycin, LVEF=left ventricular ejection fraction

III. 方 法

まず ¹²³I-MIBG 111 MBq を静注後安静にて 15 分間経過したのち、 planar 正面像(早期像)を撮像し、 3 時間後再び planar 正面像(後期像)と SPECT 像を撮像した。 planar 像は早期像、 後期像とともに回転型ガンマカメラ (Starcam 3000, GE 社製) を用い、 仰臥位にて正面より 2~3 分間の撮像を行った。 3 時間後の SPECT 像も同じ回転型ガンマカメラを用い RAO 45° から LPO 45° までの 180° 収集 (30 秒 × 32 フレーム) で行った。

planar 像については早期像、 後期像とともにまず上縦隔、 心臓、 肝臓に关心領域 (ROI) を設定 (Fig. 1-a) し、 ROI 内の pixel 数および平均カウントを求めた。 次いで心臓の前壁、 下壁におのおの ROI を設定 (Fig. 1-b) し、 同様に ROI 内の pixel 数および平均カウントを求めた。 心臓縦隔比は心臓および縦隔の平均カウントの比として算出した^{7,10}。 また 3 時間の心筋からのトレーサ洗い出し率 (washout rate) は早期像および後期像の心臓の平均カウントから上縦隔の平均カウントを引いた値を用い、 早期像と後期像の心筋の平均カウントの差の早期像の平均カウントに対する割合として求めた。 この際後期像のカウントは時間補正したものを用いた。 下壁の平均カウントと前壁の

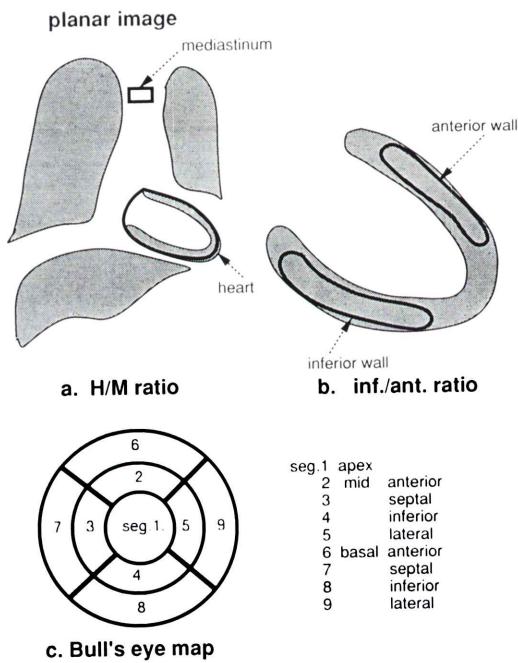


Fig. 1 Schematic presentation of region of interest (ROI) on the planar image and the polar map display. a. H/M ratio on the planar image, b. inferior wall/anterior wall ratio on the planar image, c. Bull's eye map with 9 sectors

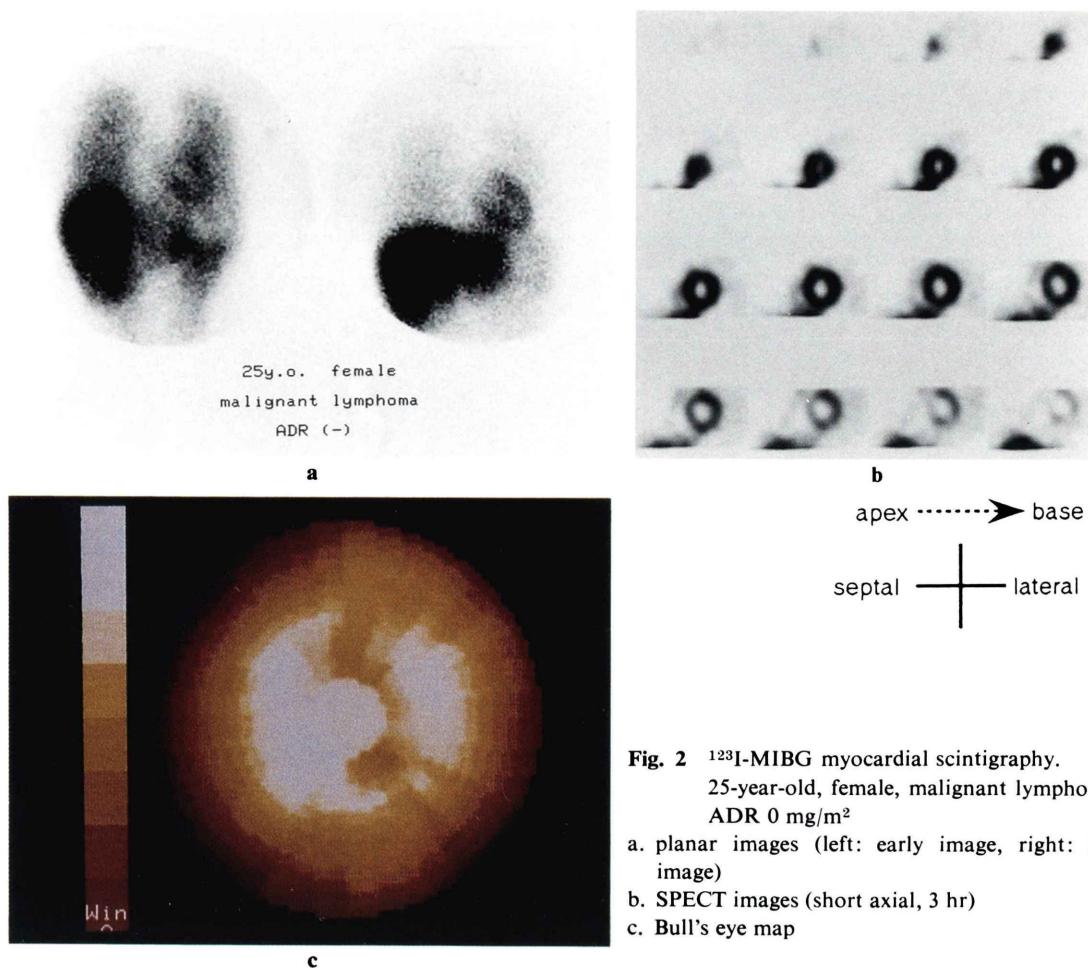


Fig. 2 ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy.
25-year-old, female, malignant lymphoma.
ADR 0 mg/m²
a. planar images (left: early image, right: late image)
b. SPECT images (short axial, 3 hr)
c. Bull's eye map

平均カウントの比(下壁／前壁比)は、下壁および前壁の平均カウントからそれぞれ上縦隔の平均カウントを引いた値の比として求めた。

SPECT 像に関しては Bull's eye 表示を用いて心筋を 9 つの区域 (seg.) に分けて (Fig. 1-c), 最大カウントに対する各区域の平均カウントの割合をその区域の心筋摂取率として算出した。

検定は Mann-Whitney 検定を用い、危険率 5% 未満を有意な差とした。

IV. 症例呈示

症例 1 25 歳女性。ホジキン病。他院にて化学

療法 (COPP) 3 ケール施行後 (ADR は投与されていない), 当科入院。MIBG 心筋シンチグラフィと同日に施行された心プールシンチグラフィでは壁運動は良好で LVEF は 56% と正常であった。また心電図は正常であり、過去に循環器系症状の既往はない。MIBG 像 (Fig. 2) では下壁への集積良好であった。心臓縦隔比は早期像 2.48、後期像 3.07、洗い出し率は 9.5% であり、下壁前壁比は早期像 1.03、後期像 1.20 であった。

症例 2 79 歳男性。非ホジキンリンパ腫の診断で化学療法開始し ADR 11 mg/m² 投与された段階で MIBG 心筋シンチグラフィ施行。同日に施

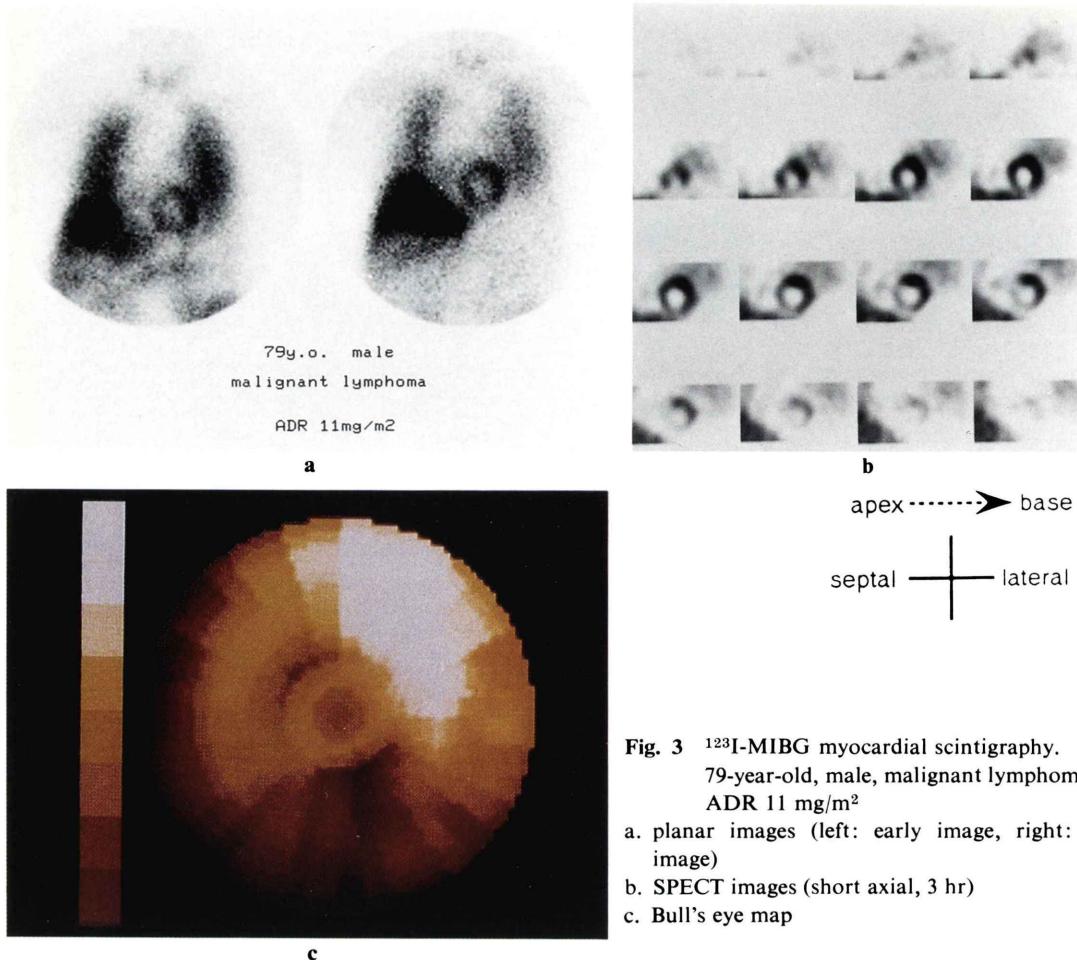


Fig. 3 ^{123}I -MIBG myocardial scintigraphy.
79-year-old, male, malignant lymphoma.

ADR 11 mg/m²

- a. planar images (left: early image, right: late image)
- b. SPECT images (short axial, 3 hr)
- c. Bull's eye map

行された心プールシンチグラフィでは LVEF は 46%と正常下限であったものの壁運動は良好であった。また心電図は正常であり、過去に循環器疾患の既往もない。MIBG 像 (Fig. 3) では下壁への集積が低下していた。心臓縦隔比は早期像 2.18、後期像 2.53、洗い出し率は 6.6%であり、下壁前壁比は早期像 0.74、後期像 0.82であった。

V. 結 果

前述のように年齢で分けた 2 群について心臓縦隔比、洗い出し率、下壁／前壁比の平均値と S.D. 値を Table 2 に示す。早期像の心筋縦隔比はそれ

ぞれ 2.39 ± 0.22 , 2.42 ± 0.27 と有意差は見られなかったが、後期像ではおのおの 2.91 ± 0.25 , 2.67 ± 0.34 となり有意差 ($p < 0.05$) を認めた。洗い出し率は若年群で $-1.8 \pm 22.4\%$ 、高齢群で $12.5 \pm 12.7\%$ と 2 群間に有意差は認められなかった。他方早期像の下壁／前壁比は 30 歳未満の群では 1.15 ± 0.21 、50 歳以上の群では 0.96 ± 0.15 と 2 群間に有意差は認められなかったが、後期像の下壁／前壁比についてはおのおの 1.19 ± 0.15 , 0.97 ± 0.13 であり 2 群間に有意差 ($p < 0.05$) を認めた。

また Bull's eye 表示における 9 つの区域の心筋局所摂取率の平均値および S.D. 値を Table 3 に

Table 2 Planar image

	n	Age	H/M early	H/M late	Washout (%)	inf./ant. early	inf./ant. late
Age<30 y.o.	7	24.6±3.6	2.39±0.22	2.91±0.25*	-1.8±22.4	1.15±0.21	1.19±0.15**
Age>50 y.o.	8	60.9±8.4	2.42±0.27	2.67±0.34*	12.5±12.7	0.96±0.15	0.97±0.13**
Total		43.9±19.8	2.40±0.24	2.79±0.31	5.82±18.7	1.05±0.20	1.07±0.18

*: **: p<0.05

The Heart to Mediastinum count ratio (H/M), the washout rate and inferior to anterior wall count ratio (inf./ant.) on the early and late planar images.

Table 3 Polar map display (Bull's eye display). Normalized counts within the sector of the polar map

	Age<30 y.o.	Age>50 y.o.	Total
Segment 1	85.8±7.6	67.7±19.2	76.7±16.9
2	75.5±6.6	80.9±9.1	78.2±8.1
3	79.5±7.4	79.3±5.7	79.4±6.4
4	79.8±5.0*	64.6±7.6*	72.2±10.0
5	85.3±7.1**	70.4±10.8**	77.8±11.7
6	62.6±3.4	70.4±13.6	66.5±10.3
7	51.3±3.6	53.2±13.2	52.3±9.3
8	56.2±5.3***	44.7±8.9***	50.4±9.3
9	67.2±8.8	65.0±4.7	66.1±6.8

*: p<0.005, **: p<0.01, ***: p<0.05

示す。下壁心尖部側 (seg. 4), 側壁心尖部側 (seg. 5), 下壁心基部側 (seg. 8) で, 若年者の方が MIBG 集積が有意に高かったが, 他の区域では有意差は見られなかった。

ここで ROI 設定に関する検者間および検者内再現性について検討した結果を示す。心臓, 縦隔, 前壁, 下壁それぞれに設定した ROI 内の平均カウントでは検者間, 検者内とも相関係数が 0.97 以上の高い相関が認められた。各指標の検者間再現性の検討結果は Fig. 4 に示すようにほぼ良好な再現性が得られ, また検者内再現性についても相関係数は 0.87 以上であり, 検者間および検者内再現性は良好であると考えられた。

VI. 考 察

従来より¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィの不均一分布について述べられてきている³⁾。健常者において下壁を中心と集積が低いとの報告が多く^{8,22)}, 日常臨床において交感神経障害の有無の評価が困難となる要因として注目されていた。そ

れらの報告例の大半は対象年齢が 30 歳~60 歳代であった。もちろんわれわれの施設でも例外ではなく、心筋障害が明らかでない症例でも下壁の取り込みが低下している症例が多く認められた。しかし、それらの症例はどれも 40 歳以上の者ばかりであり、ADR 心筋障害関連で若年者の検査が増えてくると、若年者では下壁への集積が良好である傾向が認められた。Gill らの報告²²⁾では MIBG の心筋への集積は 40 歳未満の群で 40 歳以上の群より高いとされている。そこで年齢による MIBG 心筋内集積の差について検討してみた。

心臓縦隔比 (H/M 比) は従来から心筋交感神経機能の指標として利用されている^{7,10)}。この指標については早期像では有意差はないが、より心臓交感神経機能を反映するとされる後期像¹⁷⁾で若年者の H/M 比の方が有意 ($p<0.05$) に高く、前述の Gill らの報告²²⁾に一致する。これに対し心筋からの洗い出し率に有意差が見られないのは、縦隔や肺野の平均カウントの個人差が大きく、その影響が少なからず存在することに起因すると考えられ、洗い出し率に関しては今後さらに検討していく必要があると思われる。後期の planar 像で下壁と前壁のカウント比に有意差が認められ、若年者では下壁への集積も良好であることが分かった。さらに Bull's eye 表示においても下壁および側壁の一部で若年群と高齢群との間に有意差を認めた。このことから、心臓の交感神経機能に年齢差があるとともに心筋内交感神経分布にも年齢差があることが示唆される。すなわち若年群では交感神経はほぼ均一に分布しており、加齢とともに下壁から交感神経機能が低下していくのではないかと考えられる。

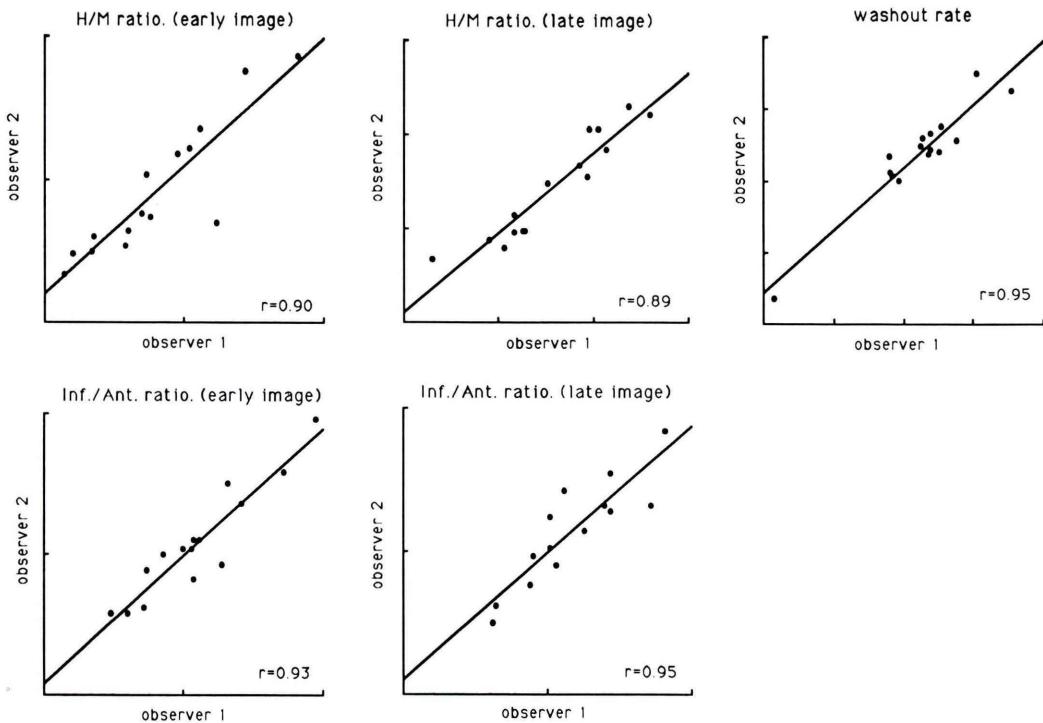


Fig. 4 Interobserver variability in each parameter.

ここで ROI 設定における再現性が問題となるが、同一検者の 2 回の計測および他の検者の計測との比較において、良好な相関関係が得られたことから、検者内および検者間再現性は良好であると考えられた。

対象は若年者を多く含めるため健常人ボランティアだけではなく、ADR を投与された白血病や悪性リンパ腫の患者も加えた。今回の検討では従来の報告^{19,20)}で心機能障害が出現するとされる ADR の量よりさらに少ない量しか投与されていない症例のみを対象とした。もちろん投与量が 200 mg/m² を超すと軽度ながら病理学的に心筋障害を認めることがあるという報告²⁰⁾もあり、ADR 投与による影響が関与している可能性は完全には否定できない。しかし左室機能が正常であること、また ADR を投与されていない同世代の症例と比較しても MIBG 心筋シンチ像に大差な

いことから、ADR の影響はないかあってもごくわずかと考えられる。

以上 MIBG 心筋シンチグラフィの年齢による正常像の違いについて述べたが、MIBG 心筋シンチ像の評価の際、患者の年齢を加味することが必要であると考えられる。今後症例の積み重ねにより各年齢での正常像の設定および心臓年齢といったもの評価の可能性も考えていく予定である。

VII. 結語

MIBG 心筋シンチグラフィ読影に際して問題となる下壁への集積低下について年齢差があるか否かを正常心機能を有すると考えられた症例を用いて検討した。高齢者では心機能正常例であっても下壁への MIBG 集積は低下していた。しかし、若年者では下壁への MIBG 集積は良好であり、心筋内分布に年齢差があることが示唆された。ま

た心臓縦隔比も高齢者で低値を示しており、心臓交感神経機能にも年齢差があることが示唆された。以上、心臓交感神経機能は加齢とともに、特に下壁において低下すると考えられた。

文 献

- 1) Wieland DM, Wu JI, Brown LE, Mangner TJ, Swanson DP, Beierwaltes WH: Radio-labeled adrenergic neuron-blocking agent: Adrenomedullary imaging with [¹³¹I]iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* **21**: 349-353, 1980
- 2) Sisson JC, Wieland DM, Sherman P, Mangner TJ, Tobes MC, Jacques Jr S: Metaiodobenzylguanidine as index of the adrenergic nervous system integrity and function. *J Nucl Med* **28**: 1620-1624, 1987
- 3) Sisson JC, Shapiro B, Meyers L, Mallette S, Mangner TJ, Wieland DM, et al: Metaiodo-benzylguanidine to Map Scintigraphically the Adrenergic Nervous System in Man. *J Nucl Med* **28**: 1625-1636, 1987
- 4) Glowniak JV, Turner FE, Gray LL, Palac RT, Lagunas-Solar MC, Woodward WR, et al: Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine Imaging of the Heart in Idiopathic Congestive Cardiomyopathy and Cardiac Transplants. *J Nucl Med* **30**: 1182-1191, 1989
- 5) 西村恒彦, 植原敏勇, 岡 尚嗣, 渋田伸一郎, 三谷勇雄, 与小一郎, 他: ¹²³I-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** (7): 709-718, 1990
- 6) 両角隆一, 石田良雄, 谷 明博, 田内 潤, 堀 正二, 北畠 順, 他: ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィー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** (7): 735-740, 1990
- 7) 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, 他: 批張型心筋症における¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィー。核医学 **27** (10): 1175-1181, 1990
- 8) 佐藤圭子, 加藤健一, 村田 啓, 西村重敬, 山口 洋: 虚血性心疾患における¹²³I-MIBG 心筋シンチグラムの有用性。核医学 **27** (8): 821-831, 1990
- 9) Gill JS, Hunter JG, Gane J, Ward DE, Camm AJ: Asymmetry of cardiac (¹²³I)meta-iodobenzylguanidine scans in patients with ventricular tachycardia and a "clinically normal" heart. *Br Heart J* **69**: 6-13, 1993
- 10) 両角隆一, 石田良雄, 谷 明博, 佐藤秀幸, 松山泰三, 尾崎 仁, 他: 心不全の重症度評価における¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィーの意義。核医学 **28** (3): 271-280, 1991
- 11) 西巻 博, 石井勝巳, 中沢圭治, 菊地 敬, 依田一重, 松林 隆, 他: 急性心筋梗塞症における¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィーによる交感神経支配の評価。画像医学誌 **10** (1): 2-8, 1991
- 12) 分校久志, 松成一朗, 中嶋憲一, 滝 淳一, 村守朗, 谷口 充, 他: 肥大型心筋症における¹²³I-metaiodobenzylguanidine 洗い出しの空間的分布の検討。画像医学誌 **10** (2): 85-92, 1991
- 13) Dae MW, Marco TD, Botvinick EH, O'Connell JW, Hattner RS, et al: Scintigraphic Assessment of MIBG Uptake in Globally Denervated Human and Canine Hearts—Implications for Clinical Studies. *J Nucl Med* **33**: 1444-1450, 1992
- 14) Nakajima K, Bunko H, Taki J, Shimizu M, Muramori A, Hisada K: Quantitative analysis of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) uptake in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* **119**: 1329-1337, 1990
- 15) Fagret D, Wolf JE, Vanzetto G, Borrel E: Myocardial Uptake of Metaiodobenzylguanidine in Patients with Left Ventricular Hypertrophy Secondary to Valvular Aortic Stenosis, *J Nucl Med* **34**: 57-60, 1993
- 16) 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
- 17) Shakespeare CF, Page CJ, O'Doherty MJ, Nunan TO, Cooper IC, Katritsis D, et al: Regional sympathetic innervation of the heart by means of meta-iodobenzylguanidine imaging in silent ischemia. *Am Heart J* **125**: 1614-1622, 1993
- 18) Kline RC, Swanson DP, Wieland DM, Thrall JH, Gross MD, Pitt B, et al: Myocardial imaging in Man with I-123 Meta-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* **22**: 129-132, 1981
- 19) Choi BW, Berger HJ, Schwartz PE, Alexander J, Wackers FJ, Gottschalk A, et al: Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity in cancer patients with abnormal baseline resting left ventricular performance. *Am Heart J* **106**: 638-643, 1983
- 20) Druck MN, Gulenchyn KY, Evans WK, Gotlieb A, Srigley JR, Bar-Shlomo B, et al: Radionuclide angiography and endomyocardial biopsy in the assessment of doxorubicin cardiotoxicity. *Cancer* **53**: 1667-1674, 1984
- 21) Nakajo M, Shimabukuro K, Yoshimura H, Yonekura R, Nakabeppu Y, Tanoue P, et al: Iodine-131 metaiodobenzylguanidine intra- and extravesicular accumulation in the rat heart. *J Nucl Med* **27**: 84-89, 1986
- 22) Gill JS, Hunter GJ, Gane G, Camm AJ: Hetero-

geneity of the human myocardial sympathetic innervation: In vivo demonstration by iodine

123-labeled metaiodobenzylguanidine scintigraphy.
Am Heart J 126: 390-398, 1993

Summary

Evaluation of Myocardial Distribution of Iodine-123 Labeled Metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) in Normal Subjects

Shinsaku TSUCHIMOCHI*, Nagara TAMAKI*, Seishi SHIRAKAWA*, Toru FUJITA*, Yoshiharu YONEKURA*, Junji KONISHI*, Ryuji NOHARA**, Shigetake SASAYAMA** and Kenya NISHIOKA***

*Department of Radiology and Nuclear Medicine,

**Third Division, Department of Internal Medicine,

***Department of Pediatrics, Kyoto University Faculty of Medicine, Kyoto

The normal pattern of the myocardial sympathetic innervation was studied in 15 subjects using gamma camera scintigraphy with iodine-123 labeled metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG). Seven younger subjects (mean age 24.6 ± 3.6) and eight older patients (mean age 60.9 ± 8.4) with normal cardiac function were studied. Planar imaging was obtained at 15 minute and 3 hours, and SPECT was also performed 3 hours after injection of 111 MBq (3 mCi) of MIBG. The younger subjects showed higher the heart to mediastinum count ratio (2.91 ± 0.25 vs. 2.67 ± 0.34 ; $p < 0.05$) and higher inferior to anterior count ratio (1.19 ± 0.15 vs. 0.97 ± 0.13 ; $p < 0.05$) on the late

scan. The bull's-eye polar map also differences in counts in the mid-inferior ($p < 0.005$), basal-inferior ($p < 0.05$) and mid-lateral sectors ($p < 0.01$). But there was no significant difference in MIBG washout rate from myocardium between two groups. These data suggest that there is a difference of the cardiac sympathetic innervation, with older subjects having fewer sympathetic nerve terminals, especially in inferior than younger subjects. We conclude that the age difference in sympathetic nerve function should be considered in the interpretation of MIBG scan.

Key words: ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG), Normal subjects, Aging, Myocardium.