

## 《原 著》

急性心筋虚血例の  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋像の検討

——心筋交感神経のノルエピネフィリン摂取障害と保持障害——

石田 良雄*	前野 正和***	広瀬 義晃*	高橋 延和*
片渕 哲朗*	岡 尚嗣*	林田 孝平*	高宮 誠*
野々木 宏**	宮武 邦夫**	西村 恒彦****	

**要旨** 急性心筋虚血後の  $^{123}\text{I}$ -MIBG (MIBG) 心筋集積異常の特徴を、MIBG 投与 15 分後の初期像と 4 時間後の後期像の比較において検討した。急性心筋梗塞 (AMI) 14 例の発症後早期 (1 か月以内) と慢性期 (約 3 か月後) の二回の画像、冠攣縮性狭心症 (VSAP) 25 例および胸痛症候群 (CP) 16 例の画像を、正常 10 例の画像を基にして観察した。その結果、画像所見は、以下のように分類された。第一は、正常例と同等の下壁の軽度集積低下があるも、有意な局所欠損像が認められないタイプ (NL 型)、第二は、初期像から後期像へと新たに欠損が出現、あるいは欠損が拡大し、局所的に MIBG の洗い出しが亢進しているタイプ (HW 型)、第三は、初期像、後期像で変化なく固定型の欠損を示すタイプ (FD 型)、第四は、初期像、後期像ともに、心筋全体にわたって MIBG 無集積を示すタイプ (TD 型) である。対象の AMI 例は、すべて梗塞部に  $^{201}\text{Tl}$  欠損よりもさらに拡大した MIBG 欠損 (後期像) が観察された。その特徴は、AMI 発症後早期には FD 型が 78% と大部分を占めたが、慢性期になると HW 型が 62% と多数を占めるに至り、固定欠損型から洗い出し亢進型へ移行する傾向を認めた。VSAP 群での異常例 14 例では 93% が、CP 群での異常例 14 例では 86% が、HW 型の異常を示した。このように、急性虚血による MIBG 集積異常は、固定欠損型と洗い出し亢進型の二種類に大別され、それぞれ交感神経末端でのノルエピネフィリン (NE) 摂取障害と保持障害を反映していると考えられた。不整脈や心筋不全における交感神経障害の関与などの病態解析への MIBG の応用において、交感神経障害の病態を反映する本分類は重要と考えられた。また、VSAP 群や CP 群では、洗い出し亢進型が多数を占めたことから、局所洗い出し率に基づく診断法の有用性が示唆された。

(核医学 32: 631-642, 1995)

## I. 緒 言

ノルエピネフィリン (NE) トレーサである  $^{123}\text{I}$ -

\* 国立循環器病センター放射線診療部

\*\* 同 心臓内科

\*\*\* 宮崎医科大学第一内科

\*\*\*\* 大阪大学医学部バイオメディカル教育センター

受付: 7 年 2 月 15 日

最終稿受付: 7 年 5 月 16 日

別刷請求先: 吹田市藤白台 5-7-1 (〒565)

国立循環器病センター放射線診療部

石田 良雄

MIBG (MIBG) は心筋交感神経の画像化を目的に臨床応用され<sup>1,2)</sup>、急性心筋梗塞例では、梗塞責任冠血管の支配領域において、 $^{201}\text{Tl}$  欠損像よりも拡大した MIBG 欠損像がしばしば認められてきた<sup>3-5)</sup>。このような梗塞辺縁部における  $^{201}\text{Tl}$  集積 / MIBG 欠損のミスマッチ領域は、急性虚血に陥ったが壊死を免れた領域を示すとともに、心筋交感神経が虚血に非常に敏感に障害されることを示唆している。また、再灌流療法施行例でも長期にわたってかかる異常が持続して観察されることから、本障害は血流改善後も回復が非

常に遅延することが示唆されている。

これまで、このような特徴は、主として MIBG 静注約 4 時間後に撮像された後期像を用いて示されてきた。静注後早期に撮像された初期像は交感神経以外の非特異的な MIBG 分布を含むという見解が、動物実験データを基に提出されていた<sup>6,7)</sup>ことから、後期像の方が重視されてきたためである。しかし最近、Dae らは、除神経状態にあるヒト移植心では、MIBG は初期像から心筋にほとんど分布していないことを示した<sup>8)</sup>。この知見は、ヒトでは交感神経以外への MIBG 分布量は非常に少なく、初期の段階から交感神経末端に NE の uptake-1 の機序を介して特異的に摂取されることを示唆した。また、非特異的に uptake-2 を介して摂取されるトレーサを用いた検討で、ヒトでは心筋への同トレーサの摂取が認められなかった事実も、Dae らの見解を支持している<sup>9)</sup>。したがって、ヒトでは、MIBG イメージングにおいて、初期像による NE 摂取状態と後期像に至る過程での NE の動態変化を評価できる可能性がでてきている。

そこで、本研究では、この画像評価の新しい視点に着目し、高度で持続性の心筋虚血発作(急性心筋梗塞例)と一過性心筋虚血発作(冠攣縮狭心症例他)において、<sup>123</sup>I-MIBG 心筋 SPECT 像を早期像と後期像の比較から詳細に検討した。そして、心筋交感神経の虚血障害の特徴を MIBG の心筋動態の面から考察を試み、さらにその診断的意義についても指摘した。

## II. 対象および方法

急性心筋虚血発作例として、今回は、次の三群に分類された患者を対象とした。第一群は、初回発症の急性心筋梗塞患者 14 例 (AMI 群,  $60 \pm 10$  歳, 男女比 9:5) で、前壁梗塞 9 例, 下壁梗塞 5 例であり、急性期再灌流療法施行例はこのうち 7 例であった。第二群は、安静時胸痛発作があり発作時心電図で ST 上昇が認められ、さらに安静時冠動脈造影では有意冠狭窄 ( $\geq 75\%$ ) を認めないが、エルゴノビン負荷にて冠攣縮が出現したことから冠攣縮狭心症と診断された患者 25 例 (VSAP

群,  $59 \pm 7$  歳, 男女比 20:5) である。攣縮が認められた冠血管枝は、左主幹冠動脈が 2 例, 左前下行枝 (LAD) が 7 例, 左回旋枝 (LCX) が 3 例, 右冠動脈枝 (RCA) が 11 例, LAD と LCX が 1 例, LAD と RCA が 1 例であった。第三群は、安静時胸痛発作があり発作時心電図では ST 低下あるいは T 波陰性化が認められたが、冠動脈造影では有意冠狭窄がなく、またエルゴノビン負荷にても冠攣縮が認められず、胸痛症候群として分類された患者 16 例 (CP 群,  $62 \pm 9$  歳, 男女比 3:13) である。本群には、発作後に心筋逸脱酵素の上昇を認めた例はなかったが、可逆性の左室壁運動異常を認めた例が 3 例含まれた。また、運動負荷試験で心電図変化が陽性でも <sup>201</sup>Tl 像は正常を示したものが 11 例, またエルゴノビン負荷で冠攣縮を認めなかったが胸痛が出現したものが 7 例認められた。

これらの各群の症例に対して、安静時に MIBG 心筋 SPECT 検査を実施した。撮像は、MIBG 111 MBq 静注 15 分後 (初期像) と 4 時間後 (後期像) に行った。AMI 群では、梗塞発症後 1 か月以内 ( $21 \pm 11$  日, 7 日から 44 日) と約 3 か月後 ( $86 \pm 44$  日, 60 日から 150 日) の二回にわたって検査を行い、経過を観察した。VSAP 群では、最終発作から検査までの期間は様々であったが、平均は  $440 \pm 473$  日目 (3 日から 1,080 日) に検査を行った。CP 群では、平均  $147 \pm 259$  日目 (7 日から 1,080 日) に検査を行った。

装置は、単検出器回転型ガンマカメラ (東芝社製 GCA901 A/HG, GE 社製 STARCAM 400AC/T) を使用した。正面撮像の planar imaging と 40 秒 / ステップで 30 ステップの 180 度収集による SPECT imaging を実施した。SPECT データは、斜断層法により短軸断層像、水平面長軸断層像、垂直面長軸断層像を再構成した。

また、AMI 群の梗塞発症後早期の時点と、VSAP 群と CP 群では、安静時 <sup>201</sup>Tl (111 MBq) 心筋イメージングを実施した。AMI 群では、MIBG との二核種同時収集により実施しクロストーク補正による画像再構成を行い<sup>10)</sup>、一方 VSAP 群と



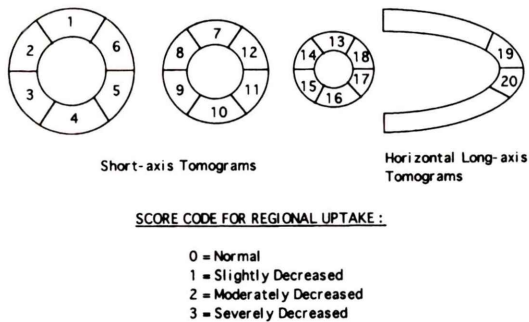


Fig. 1 Schematic representation of the tomograms used for segmental  $^{123}\text{I}$ -MIBG uptake. The divided 20 segments were scored using a 4-point scoring system and then the sum of them was calculated as total defect score (TDS).

CP 群では、MIBG 検査と同時期にそれぞれ単独に収集、撮像した。

MIBG と  $^{201}\text{Tl}$  の両画像の評価は、視覚的判定に加えて、短軸断層像の心基部、中央部、心尖部の三断面をそれぞれ 6 分割した 18 セグメントと垂直面長軸断層像の心尖部 2 セグメントの合計 20 セグメントにおいて、以下のスコア解析を適用して行った (Fig. 1)。0 = 正常, 1 = 軽度集積低下, 2 = 中等度集積低下, 3 = 高度集積低下 (欠損) の四段階の欠損スコア (DS) を用いて二名の専門医による判定を行い、20 セグメントのスコアの総和として総欠損スコア (TDS) を算出した。また、MIBG 欠損と  $^{201}\text{Tl}$  欠損のミスマッチを評価すべく、MIBG 像と  $^{201}\text{Tl}$  像の TDS の差 ( $\Delta\text{TDS}$ ) を算出した。

統計解析は、数値データは平均  $\pm$  標準偏差にて表し、群間比較には student t-test を用いた。

### III. 結 果

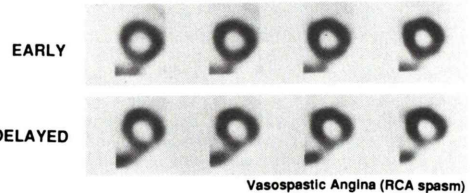
#### 1. MIBG 心筋像の初期像と後期像の所見

今回の対象例の MIBG 像を、正常例 10 例の画像を参照して視覚的に検討した結果、その特徴は以下のように分類することができた (Fig. 2)。第一は、初期像、後期像ともに、正常人と同等の下壁の軽度集積低下があるも、有意な局所欠損像が認められないタイプ (正常集積型, NL 型)、第二

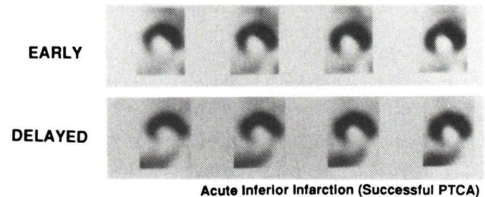
#### Classification of I-123 MIBG Findings in Ischemic Heart Disease

##### [ 1 ] Type NL : Normal Distributions

##### [ 2 ] Type HW : Regionally High Washout



##### [ 3 ] Type FD : Regionally Fixed Defect

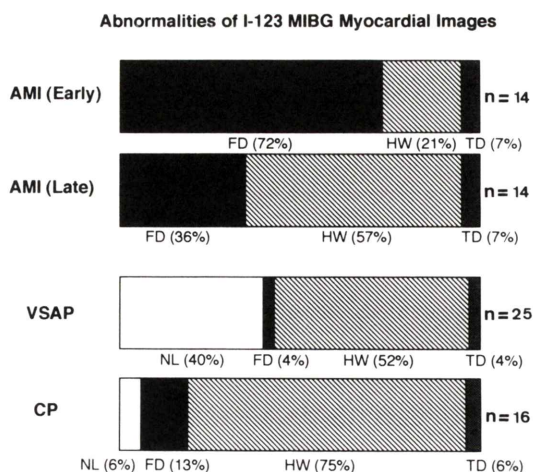


##### [ 4 ] Type TD : Total Defect

Fig. 2 Classification of abnormalities in  $^{123}\text{I}$ -MIBG myocardial distribution of initial 15-min and 4-hr delayed SPECT images in patients with acute myocardial ischemia. NL = normal distribution, HW = regionally high washout from initial to delayed imaging, FD = fixed defect in initial and delayed imaging, TD = total defect without any myocardial distribution.

は、初期像から後期像へと新たに欠損が出現、あるいは欠損が拡大し、局所的に MIBG の洗い出しが亢進しているタイプ (洗い出し亢進型, HW 型)、第三は、初期像、後期像ともにほぼ同様の欠損が認められ固定型の欠損像を示すタイプ (固定欠損型, FD 型)、第四は、初期像、後期像ともに、心筋全体にわたって MIBG の集積が全く認められないタイプ (無集積型, TD 型) である。

従来の後期像に基づく観察によると、AMI 群では、TD 型の欠損を示した 1 例を除き 13 例 (93%) で梗塞部に一致した MIBG 欠損が認められた。また、すべての例で、MIBG 欠損は、 $^{201}\text{Tl}$  欠損より拡大してミスマッチ領域の存在を示した。VSAP 群では、NL 型 10 例と TD 型の 1 例を除



NL = normal, FD = fixed defect, HW = high washout, TD = total defect

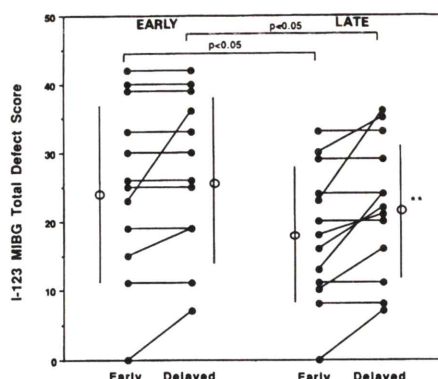
**Fig. 3** Patient distributions in each type of  $^{123}\text{I}$ -MIBG image findings as shown in Fig. 2. AMI=acute myocardial infarction, VSAP=vasospastic angina, CP=chest pain syndrome.

**Table 1** Relationship between the abnormalities of  $^{123}\text{I}$ -MIBG myocardial distribution and the timing of imaging from the last ischemic episode in patients with vasospastic angina and with chest pain syndrome

Duration from Last Onset	NL	HW	FD	TD	Incidence of Regional Abnormalities (HW + FD) / (NL + HW + FD)
< 1M	3	14	0	1	
1M ≤ 3M	0	5	0	0	= 86%
3M <	8	6	3	1	= 53%

NL=normal distribution, HW=regional high washout from initial to delayed imaging, FD=fixed defect in initial and delayed imaging, TD=total defect without any myocardial uptake

き、14 例 (56%) で局所的 MIBG 欠損が認められた。冠攣縮部位と欠損部位はこのうち 11 例 (79%) で明確な一致をみた。一方、 $^{201}\text{Tl}$  欠損はこのうちの 3 例に認められたが、いずれも MIBG 欠損内のごく狭い領域に限局していた。CP 群では、



**Fig. 4** Changes in  $^{123}\text{I}$ -MIBG total defect score (TDS) from early to delayed imaging in patients with acute myocardial infarction (AMI). In the early phase (one month after the onset, left) TDS did not show a significant change, but in the chronic phase (about 3 months after the onset, right) TDS increased significantly from early to delayed MIBG imaging ( $p < 0.01$ ).

NL 型 1 例と TD 型 1 例を除き、14 例 (88%) で局所的 MIBG 欠損が認められた。一方  $^{201}\text{Tl}$  欠損は全例で認められなかった。

これらの異常例を、先の分類に基づいて、HW 型、FD 型にさらに細分類した (Fig. 3)。その結果、AMI 群では、発症後早期と約 3 か月後の慢性期の画像に差が認められた。早期の画像では FD 型が 78% (10/13) と大部分を占めたが、慢性期の画像では HW 型が 62% (8/13) であり、早期の FD 型が慢性期に HW 型に変化した症例が 5 例認められた。一方、VSAP 群、CP 群では、HW 型が大部分を占め、それぞれ 93% (13/14)、86% (12/14) であった。

VSAP 群と CP 群には、MIBG 欠損を認めない NL 型が認められたが、その原因として最終発作から検査までの期間の影響が考えられたので、両群の画像のタイプと期間との関係を検討した (Table 1)。その結果、発症後 3 か月以内に撮像された例の陽性率 (FD 型と HW 型) は 86% で、3 か月以降に撮像された例の 53% よりも有意に高い頻度を示した。

## 2. 欠損スコア (TDS) による検討

AMI 群で後期像において局所的に MIBG 欠損



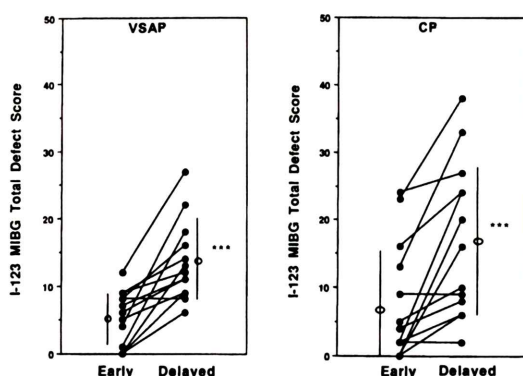


Fig. 5 Changes in  $^{123}\text{I}$ -MIBG total defect score from early to delayed imaging in patients with vaso-spastic angina (VSAP, left) and in those with chest pain syndrome (CP, right). In both groups, TDS significantly increased from early to delayed imaging ( $p < 0.001$ ).

を認めた 12 例で、初期像から後期像への TDS の変化を検討した。発症後早期の MIBG 画像 (Fig. 4, left) では、TDS が  $24 \pm 13$  (0–42) から  $26 \pm 12$  (7–42) と有意な変化を認めず、固定欠損型の特徴を示した。 $^{201}\text{Tl}$  像の TDS は、 $13 \pm 9$  (0–35) で、MIBG 後期像とのミスマッチ度を示す  $\Delta\text{TDS}$  は  $15 \pm 8$  (2–28) であった。慢性期の MIBG 画像 (Fig. 4 right) では、初期像の TDS は発症後早期に比べて  $18 \pm 10$  に有意に減少し集積改善が顕著であった。また後期像の TDS も早期に比べて  $22 \pm 10$  に減少したが、初期像に比べると集積改善は軽微であった。この結果として、初期像に比べて後期像で TDS が有意に増加する傾向、つまり洗い出し亢進型の特徴が認められ、これは早期の画像と非常に異なる点であった。

VSAP 群では、後期像に局所 MIBG 欠損を認めた 14 例を検討すると、初期像、後期像の TDS は

**S. M. 75 y.o. M. : Acute anterior myocardial infarction  
(onset : 1993. 4. 1.)**

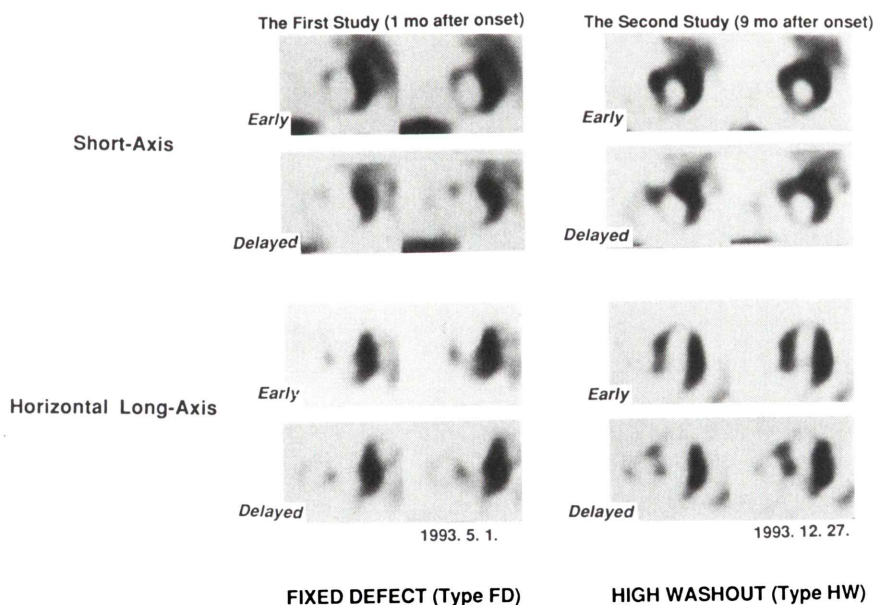


Fig. 6 Representative  $^{123}\text{I}$ -MIBG myocardial images in a patient with acute myocardial infarction and receiving thrombolytic therapy. Left: Images one month after the onset. Right: Images 9 months after the onset.

**N. S. 49 y. o. F. : Vasospastic Angina  
(LAD spasm)**

**H. T. 71 y. o. F. : Severe Chest Pain  
(normal CAG)**

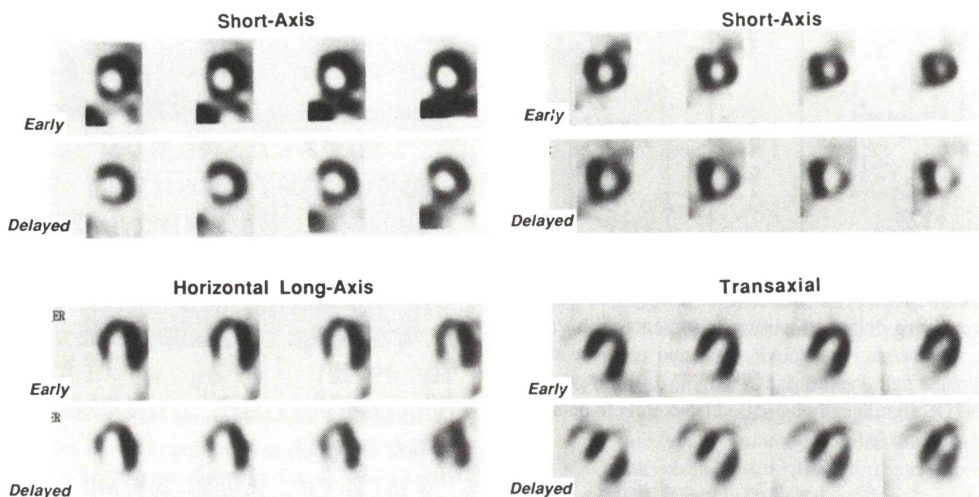


Fig. 7 Representative  $^{123}\text{I}$ -MIBG myocardial images in a patient with vasospastic angina (left) and in a patient with chest pain syndrome (right).

それぞれ  $5 \pm 4$ ,  $13 \pm 6$  であり、両者とも AMI 群に比して低い値を示した。さらに、この後期像の TDS は、初期像より有意に高く、洗い出し亢進型の特徴を示した (Fig. 5, left)。一方、CP 群でも、後期像に局所欠損を認めた 14 例を検討すると、初期像、後期像の TDS はそれぞれ  $7 \pm 9$ ,  $16 \pm 11$  であった。AMI 群より低い値を示すも VSAP 群に比べるとかなり高い TDS を示す症例が含まれていたが、初期像から後期像への TDS の変化は、VSAP 群と同様に有意な増加を示した (Fig. 5, right)。

#### IV. 症例呈示

##### 症例 1 S.M. 75 歳、男性

左前下行枝 #7 の完全閉塞による急性前壁心筋梗塞例。発症後 2 時間目に冠動脈内にチロキナーゼ 640 万単位投与するも効果なく、速やかに PTCA を実施し 40% に開大に成功する。急性期に前壁および中隔は akinesis を、心尖部は dyskinesis を示し、左室駆出率 (EF) は 32% であったが、発症後 1 か月には、#7 は 50% 狭窄で開存が

持続しており、前壁および中隔は severe hypokinesis に改善し、心尖部は akinesis となり、EF は 36% になった。以上より、PTCA が梗塞縮小に奏効したと考えられた症例である。MIBG 像 (Fig. 6) は、発症後早期の 1 か月目においては、初期像、後期像ともに左前下行枝領域である前壁、中隔、心尖部に高度な欠損像を示した (固定欠損型)。慢性期になると、初期像において前壁、中隔部に集積の改善が著明に認められた。しかし、後期像ではこれらの領域は欠損を呈するようになり、同領域は洗い出し亢進型の異常を示した。心尖部は、急性期と同様に固定欠損型の異常を呈した。

##### 症例 2 N.S. 49 歳、女性

冠攣縮性狭心症例。心電図 I, aVL, V<sub>1</sub>-V<sub>5</sub> の ST 上昇を伴う安静時胸痛発作が頻発し、精査のため当院に入院した。安静時冠動脈造影像では #7 が血管壁の不整を示すのみで、器質的に有意な狭窄を認めなかったが、エルゴノビン負荷により同部位は 99% 狭窄を呈し発作が出現した。カルシウム拮抗剤の投与により、その後同発作は消失した。最終発作後 1 か月以内に MIBG 像 (Fig. 7, left)



が撮像されたが、初期像では、冠攣縮が誘発された左前下行枝の支配領域である前壁中隔部に軽度集積低下を認め、後期像では、同部位により顕著な高度欠損が認められるようになり、洗い出し亢進型の異常を示した。

### 症例 3 H.T. 71 歳、女性

1 か月前より早朝起床時に胸痛発作が出現していたが放置していたところ、夜間安静臥床時に約 1 時間持続の胸痛発作が出現したため翌朝近医受診した。心電図で  $V_1$ – $V_6$  に T 波陰転を認めたため当院に入院したが、その後胸痛出現はなかった。CPK の上昇を認めず、また 1 週間後の心臓カテーテル検査で冠動脈造影は正常であったため、確定診断が困難であった。しかし、左室造影で前壁 (#2, #3) の壁運動低下を認め、その後約 1 か月後には、心エコー図にて壁運動の正常化が観察されたため、本症例では心筋虚血発作が出現したものと推定された。発症後 1 か月以内に撮像された MIBG 像 (Fig. 7, right) は、初期像では前壁の非常に限られた領域に集積低下が認められたが、後期像では前壁および側壁部の広い範囲に欠損が出現し、洗い出し亢進型の異常を示した。

## V. 考 察

本研究では、急性心筋虚血発作例における MIBG 心筋像の特徴を、特に初期像と後期像の比較に基づいて検討した。その結果、急性心筋梗塞 (AMI) 群において、発症後 1 か月以内の早期の検査では、梗塞部に  $^{201}\text{Tl}$  欠損よりも拡大した MIBG 欠損が認められ、初期像、後期像ともにほぼ同じ欠損の様相を示す固定欠損型が大部分を占めた。しかし、慢性期では、まず初期像で集積改善、欠損縮小が顕著であった。しかし、注目すべきことに、その改善部位も後期像では洗い出し亢進による欠損拡大を呈し、後期像の回復は初期像に比べて非常に軽微であった。このように、梗塞部内で viability が残存する領域では、MIBG 集積異常が、固定欠損型から洗い出し亢進型へと経過する傾向を認めた。一方、VSAP 群および CP 群では、初期像よりも後期像で欠損がより顕著となる

洗い出し亢進型が圧倒的に多数を占め、その部位は、VSAP 群ではエルゴノビン負荷で冠攣縮を認めた冠血管の支配領域にほぼ一致した。そこで、考察では、この二種類の MIBG 心筋集積異常に注目して、その病態および臨床的意義を考えることにした。なお、AMI 群の一例、VSAP 群の一例に心筋全体にわたって MIBG 無集積を示す例を認めたが、その病態は現在のところ不明である。

### 1. MIBG 集積異常のメカニズム

MIBG は、交感神経末端において NE と同じ動態を示し、その心筋分布については Na 依存性の再吸収機序 (uptake-1) により交感神経内に摂取され末端の NE 顆粒に貯留する分画と拡散機序 (uptake-2) により交感神経外に分布する分画が確かめられてきた<sup>1,2)</sup>。また、心筋からの遊出については、前者の分画は非常にクリアランスが遅い (4 時間の経過で減少をみない) のに対して、後者の分画は非常にクリアランスが速い (4 時間後には 75% 減少) ことが示されてきた<sup>6,7)</sup>。これらの結果に基づいて、交感神経末端への MIBG 分布を特異的に描出するには、非特異的な分布を含む投与後早期の初期像よりも、投与後 4 時間の心筋像を利用することが妥当であると考えられてきた。

しかし最近、以上の見解は動物実験の結果に基づくものであり、またその初期の研究においては比放射能の低い薬品を利用した点で、現在の臨床データの解釈に利用するには問題があるという指摘が Dae らによって行われている<sup>8)</sup>。その根拠となる成績は、心臓移植を受け交感神経除神経状態となった患者を対象として、現在利用されている比放射能の高い薬品で検討したところ、MIBG の心筋集積が初期像から全く認められなかったことである。先の見解によれば、移植心でも、uptake-2 の機序による非特異的な心筋集積が観察されるべきははずのところ、集積を認めなかったわけである。したがって、Dae らは、ヒトでは MIBG の心筋集積における uptake-2 機序の関与は非常に少なく、初期像から uptake-1 に基づく交感神経末端への特異的な集積があると結論した。また、uptake-2 を介して摂取される  $^{123}\text{I}$ -O-iodobenzyltri-

methyliammonium iodide (RIBA) を利用した検討<sup>9)</sup>で、ヒトでは同トレーサの心筋集積がほとんど観察されなかった事実も、Dae らの結論を支持している。そこで、さらに Dae らの結論を発展させると、交感神経末端への特異的な摂取を示す初期像と、摂取された MIBG のその後の動態を示す後期像を併せて利用すると、4 時間の経過における交感神経末端の MIBG の再吸収/遊出動態を推定できる可能性が示唆される。

今回、急性心筋虚血発作例では、虚血部に初期像と後期像で固定欠損を示す異常と初期像から後期像への洗い出し亢進を示す異常の二つのタイプが観察された。また、前者は持続の長い高度な虚血例(急性心筋梗塞)に、後者は一過性の軽度な虚血例(冠攣縮性狭心症他)に特徴的であると考えられた。これらの異常の背景を、Dae らの見解に基づいて考察すると、前者は交感神経末端への MIBG 摂取が完全に障害を受けた状態にあり、一方後者は交感神経末端への摂取は行われるが、正常心筋に比べると遊出速度が非常に速く MIBG の保持機能に障害がある状態と解せられる。MIBG は NE の動態を模擬するトレーサである<sup>1,2)</sup>ので、これらの異常は虚血による NE 動態の変化を示すと考えられ、そこでこれまでに観察されている NE 動態における虚血効果の成績との対比が重要であろう。

## 2. 心筋交感神経の虚血障害

心筋虚血による交感神経障害の病態は、諸家による基礎的な検討を基にすると、(1) 虚血による全身的な交感神経活動の亢進<sup>11,12)</sup>、(2) 交感神経末端における Na 依存性の再吸収機序の破綻 (uptake-1 の輸送系が再吸収の方向から遊出に逆転し、NE の遊出が起こる)<sup>13~15)</sup>、(3) 交感神経の細胞膜の障害により NE がリークする<sup>15)</sup>、(4) 交感神経細胞の壊死 (除神経) の 4 種類に大別される。(1) は、虚血早期の反応で、虚血による痛み、不安などの要因と、心機能障害を感受する圧受容体や虚血心筋のアシドーシスなどを感受する化学受容体を介した神経反射の結果、交感神経の興奮が起こり、末端からの NE 遊出 (exocytotic NE release) が

促進される状態である。(2) は約 10 分以上にわたって虚血が持続し ATP が減少すると生じる現象で、uptake-1 の NE 輸送系が再吸収から遊出へと逆転し、非常に大量の NE が末端から遊出する状態である (nonexocytotic metabolic NE release)。(3) は器質的な交感神経の細胞膜障害が出現した状態、(4) は完全に交感神経細胞が壊死に陥った状態をそれぞれ示し、いずれも高度な虚血が 60 分以上の長時間持続した場合に発生するとされている。

これらの知見は、動物実験での冠動脈閉塞モデルで、虚血持続に伴う異常の時間経過の観察から得られたものであり、今回のように虚血発作例で虚血が解除された後の異常、つまり虚血の痕跡を示した MIBG 所見と対比するには、一定の限界があると考えられる。現在のところ、虚血解除後の慢性経過における交感神経障害の変化を追跡した実験データは得られていない。しかし、今回の虚血例での MIBG 所見において観察された MIBG の心筋摂取障害と保持障害の二つの異なる異常は、以上の病態と何らかの関わりを持つと考えるのが妥当であろう。

まず、急性梗塞発症後 1 か月以内の所見から示唆される MIBG 摂取障害については、第一には血流障害、第二には交感神経除神経状態、そして第三には NE 再吸収機序の破綻の関与が想定される。第一の機序は、血流トレーサである <sup>201</sup>Tl は集積しているにもかかわらず異常が認められる点で、血流障害によるものとは考えにくい。第二の機序については、MIBG の固定性欠損が発症後 3 か月以上にわたって持続する例が存在したことから、その関与が示唆される。移植心での検討では、除神経の回復は約 3 年の長期間を要すると報告されており<sup>13)</sup>、これらの異常も同等の期間を経て回復に向かうと考えられる。しかし一方で、発症後早期は固定欠損を示すが、慢性期になると初期像の集積改善が顕著になる例が、急性梗塞例で認められた。これらのケースは、除神経とは異なる機序で摂取障害が生じたと考えられる。そこで、第三の機序が想定されるが、本障害はエネルギー



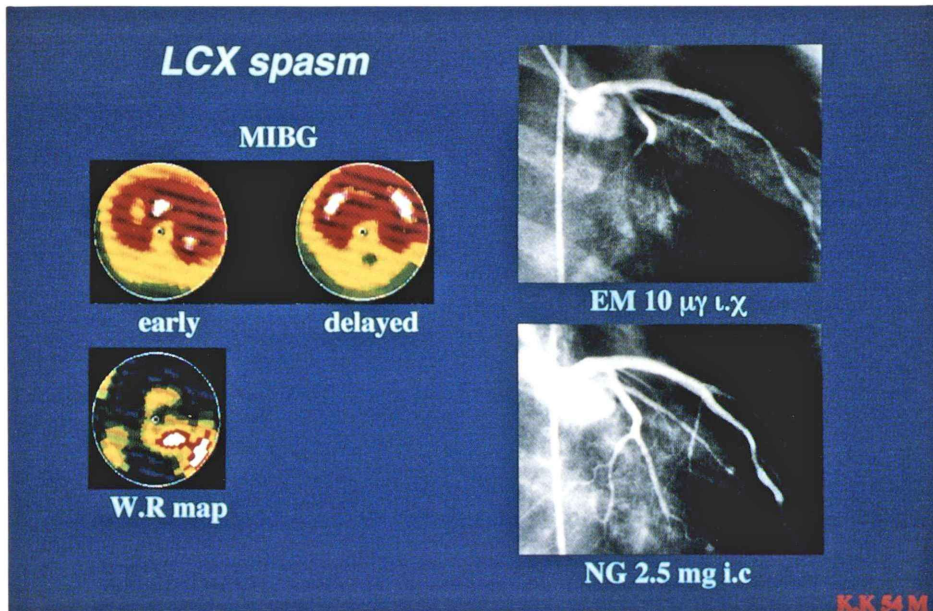


Fig. 8 Detection of ischemic  $^{123}\text{I}$ -MIBG abnormalities using a regional washout rate polar map (WR map) in a patient with vasospastic angina who demonstrated LCX vasospasm in CAG during infusion of elgonovine maleate (EM).

ギー代謝が高度に障害された状態において発生することが確かめられているので、血流改善が不十分で残存心筋に高度な虚血が持続している場合にその関与が推定される。したがって、再灌流療法成功例の場合にはこの関与は不確かとなる。今回の結果では、急性梗塞例で慢性期に初期像の改善をみた例には、再灌流未施行例も含まれていた。しかし最近、同療法施行後も長期にわたって脂肪酸代謝異常が遷延化するとの報告がある。したがって同療法施行例でも、本機序が関与している可能性は否定できない。

次に、急性梗塞の慢性期、VSAP 群、CP 群で認められた虚血発生部の局所的な洗い出し亢進状態、つまり心筋の MIBG 保持障害については、まず第一には、全身的な交感神経興奮による exocytotic NE release の亢進の関与が想定される。しかし、本機序については、MIBG の洗い出し亢進が局所的に観察される点で、その関与は否定的と考えられる。また、これらの症例では、心不全例を除いて交感神経活動が持続して亢進しているとは

考えにくい。そこで、局所要因が関与する機序が重要と考えられるが、uptake-1 機構の逆転による nonexocytotic NE release の促進という機序は、摂取自体も障害されることや、これらの症例で高度虚血が持続していることは考えられない点で、否定的である。そこで、先の病態で残る機序としては、交感神経の細胞膜障害によるリーク現象である。これについては、その詳細はほとんどわかっていない。したがって推定の域を出ないが、現在のところこれ以外に虚血発生部の局所的な MIBG 洗い出し亢進を説明する機序は提出されていない。

### 3. 臨床的意義

MIBG 像の初期像と後期像を比較し今回のような分類に基づいて評価することは臨床的には、交感神経の虚血障害における病態の差を把握するのに役立つと考えられる。虚血心では、交感神経障害は不整脈の誘因として<sup>16,17)</sup>、また細胞障害の進行因子として<sup>18,19)</sup>重要視されている。特にこの場合、交感神経末端からの NE 遊出によって、心筋

細胞が高濃度の NE にさらされることが直接的な原因とされている。その機序のなかでは、細胞外 NE 濃度が正常の 100–1,000 倍に上昇することが実験的に確かめられているところの NE 再吸収機序の破綻 (nonexocytotic NE release) が最も病的意義を持つと考えられている。一方、除神経状態の場合では、細胞外 NE 濃度はむしろ減少を示し、NE が直接的に心筋細胞に作用する効果は減弱するので、不整脈源性については関与が低いと考えられるが、一方で心筋収縮力を維持するという機能の点ではマイナスに作用するかもしれない。したがって、今回の急性梗塞例の検討では、MIBG の所見から推察される以上の二つの機序について、不整脈源性と心筋収縮力の点から、さらに再検討を行うことは意義が大きいと考えられた。

また、VSAP 群および CP 群では、洗い出し亢進型の異常が多数を占めたが、これらの群における MIBG 検査の意義は、胸痛発作が心筋虚血に起因するかの判定と虚血の部位診断にあり、洗い出し亢進所見がこれらにどのように貢献するかが重要である。この臨床目的からは、従来の後期像での MIBG 欠損の検出でも十分であると考えられるが、われわれは、Fig. 8 のように、左回旋枝の冠攣縮例で、下壁の生理的な集積低下のために後期像で異常を特定できなかった症例を経験した。しかし、ブルズアイ表示を利用した局所的な洗い出し率に基づく機能画像においては、後下壁部が洗い出し亢進部として描出され、異常の検出に非常に有用であった。正常例でも高い頻度で観察される下壁の集積低下を、虚血性の異常と鑑別するのに、このような洗い出し亢進現象を利用することは、特に右冠動脈の攣縮例が多い VSAP 群では非常に役立つと考えられる。

また最後に、VSAP 群、CP 群では、最終発作から比較的早期 (約 1–3 か月以内) に MIBG 検査を実施した場合に上記集積異常が高頻度に観察され、心筋虚血ならびにその発生部位を確認するのに非常に有用であった。重症の労作性狭心症での報告で、PTCA によって血流改善し発作消失した後でも、虚血部位に MIBG 欠損が持続して観察さ

れることが報告されている<sup>20)</sup>。VSAP 群や今回のように比較的虚血特有の胸痛症状を持つ CP 群においても同様に、発作消失後も MIBG 欠損により虚血診断が可能であると考えられた (Memory Imaging)。さらには、外来を訪れる胸痛患者から、心筋虚血由来のものを鑑別するのにも有効かもしれない。

## VI. 結 語

(1) 急性心筋虚血発作後の局所心筋 <sup>123</sup>I-MIBG (MIBG) 集積異常の特徴を初期像 (投与後 15 分に撮像) と後期像 (同 4 時間に撮像) の比較に基づいて検討した。

(2) 急性心筋梗塞 (14 例) 発症後早期 (1 か月以内) では、<sup>201</sup>Tl とのミスマッチを示す MIBG 欠損は、初期像と後期像で同等の欠損を示し (固定欠損型)、心筋の MIBG 摂取障害が顕著と考えられた。

(3) 同急性心筋梗塞例の 3 か月以後の慢性期、冠攣縮性狭心症、胸痛症候群での異常所見例の多数では、初期像に比し後期像で MIBG 欠損が出現あるいは拡大する異常 (洗い出し亢進型) を示し、心筋の MIBG 保持障害が顕著と考えられた。

(4) 以上の異なる集積異常のタイプは、MIBG が NE のアナログとして心筋交感神経に特異的に分布するとの最近の知見によれば、交感神経末端での NE 動態における病態の差を反映している可能性が示唆される。

## 文 献

- 1) Wieland DM, Brown LE, Rogers WL, Worthington KC, Wu J-L, Clinthorne NH, et al: Myocardial imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog. *J Nucl Med* 22: 22–31, 1981
- 2) Sisson JC, Wieland DM, Sherman P, Mangner TJ, Tobes M, Jacques S: Metaiodobenzylguanidine as an index of the adrenergic nervous system integrity and function. *J Nucl Med* 28: 1620–1624, 1987
- 3) Stanton MS, Tuli MM, Radtke NL, Heger JJ, Miles WM, Mock BH, et al: Regional sympathetic denervation after myocardial infarction in humans detected noninvasively using I-123 metaiodobenzylguanidine. *J Am Coll Cardiol* 14: 1519–1526, 1989



- 4) McGhie AL, Corbett JR, Akers MS, Kurkarni P, Sills MN, Kremers M, et al: Regional cardiac adrenergic function using I-123 metaiodobenzylguanidine tomographic imaging after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* **67**: 236–242, 1991
- 5) 西村恒彦, 植原敏勇, 岡 尚嗣, 汲田伸一郎, 三谷勇雄, 与小田一郎, 他: I-123 MIBG を用いた急性心筋梗塞における経時的観察. *核医学* **27**: 709–717, 1990
- 6) Manger WM, Hoffman BB: Heart imaging in the diagnosis of pheochromocytoma and assessment of catecholamine uptake. *J Nucl Med* **24**: 1194–1196, 1983
- 7) Nakajo M, Shimabukuro K, Miyaji N, Shimada J, Shirano K, et al: Iodine-131 metaiodobenzylguanidine intra- and extra-vesicular accumulation in the rat heart. *J Nucl Med* **27**: 84–90, 1986
- 8) Dae MW, Marco TD, Botvinick EH, O'Connell JW, Hattner RS, Huberty JP, 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
- 9) Carr EA, Carroll M, Counsell RE, Tyson JW: Studies of uptake of the bretylium analogue, iodobenzyltrimethylammonium iodide, by non-primate, monkey and human hearts. *Br J Clin Pharmacol* **8**: 425–432, 1979
- 10) 岡 尚嗣:  $^{201}\text{Tl}$  及び  $^{123}\text{I}$  による 2 核種同時収集 SPECT 画像の基礎的検討. *核医学技術* **12** (1): 8–14, 1992
- 11) Karlsberg RP, Penkoske PA, Cryer PE, Corr PB, Roberts R: Rapid activation of the sympathetic nervous system following coronary artery occlusion: Relationship to infarct size, site, and haemodynamic impact. *Cardiovasc Res* **13**: 523–531, 1979
- 12) Esler M, Jennings G, Korner P, Blombery P, Sacharias N, Leonard P: Measurement of total and organ-specific norepinephrine kinetics in humans. *Am J Physiol* **247**: E21–E28, 1984
- 13) Schomig A, Fischer S, Kurz Th, Richardt G, Schomig E: Nonexocytotic release of endogenous noradrenaline in the ischemic and anoxic rat heart: Mechanism and metabolic requirements. *Circ Res* **60**: 194–205, 1987
- 14) Dart AM, Riemersma RA, Schomig A, Unger A: Metabolic requirements for release of endogenous noradrenaline during myocardial ischemia and anoxia. *Br J Pharmacol* **90**: 43–50, 1987
- 15) Schomig A: Catecholamines in myocardial ischemia. Systemic and cardiac release. *Circulation* **82** (suppl II): II-13–II-22, 1990
- 16) Corr PB, Gillis RA: Autonomic neural influences on the dysarrhythmias resulting from myocardial infarction. *Circ Res* **43**: 1–9, 1978
- 17) Malliani A, Schwartz PJ, Zanchetti A: Neural mechanisms in life-threatening arrhythmias. *Am Heart J* **100**: 705–715, 1980
- 18) Waldenstrom AP, Hjämarson AC, Thornell L: A possible role of noradrenaline in the development of myocardial infarction. *Am Heart J* **95**: 43–51, 1978
- 19) Rona G: Catecholamine cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol* **17**: 291–306, 1985
- 20) 両角隆一, 石田良雄, 谷 明博, 堀 正二, 北畠 顕, 鎌田武信, 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

## Summary

### Characteristics of Regional Sympathetic Dysfunction in Acutely Ischemic Myocardium Assessed by $^{123}\text{I}$ -Metaiodobenzylguanidine Imaging: Impairment of Myocardial Norepinephrine Uptake or Retention

Yoshio ISHIDA\*, Masakazu MAENO\*\*\*, Yoshiaki HIROSE\*, Nobukazu TAKAHASHI\*, Tetsuro KATABUCHI\*, Hisashi OKA\*, Kohei HAYASHIDA\*, Makoto TAKAMIYA\*, Hiroshi NONOGI\*\*, Kunio MIYATAKE\*\* and Tsunehiko NISHIMURA\*\*\*\*

\*Department of Radiology, \*\*Department of Cardiology, National Cardiovascular Center

\*\*\*First Department of Medicine, Miyazaki Medical School

\*\*\*\*Department of Tracer Kinetics, Osaka University School of Medicine

To characterize regional cardiac sympathetic dysfunction due to myocardial ischemia, we examined  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine (MIBG) myocardial distribution of initial 15-min and 4-hr delayed SPECT images in 14 patients with recent myocardial infarction (MI), 25 patients with vasospastic angina which was angiographically proven with elgonovine maleate (Gp VSAP) and 16 patients with chest pain syndrome and normal CAG findings (Gp CP). In those with MI, the study was serially done at 2 weeks after (Gp MI-1) and at 3 months after the onset of MI (Gp MI-2). We estimated regional tracer uptake in 20 segments of tomographic images by using a 4-point scoring system (0=normal, 1=mild, 2=moderate, 3=severe reduction) and calculated the total defect score (IDS).

In all patients with MI, the area of reduced MIBG uptake was more extensive than the  $^{201}\text{Tl}$  perfusion defect in the acute stage (Gp MI-1) indicating the pres-

ence of viable but denervated myocardial tissue. Also, the MIBG defect was persistently observed from initial (TDS:  $24 \pm 13$ ) to delayed imaging (TDS:  $26 \pm 12$ ). However, in the chronic stage (Gp MI-2), the initial MIBG uptake improved (TDS:  $18 \pm 9$ ) but the delayed uptake remained almost the same (TDS:  $22 \pm 10$ ) indicating high washout of MIBG from the ischemic myocardium. Fourteen in Gp VSAP and 14 in Gp CP showed the regional MIBG defect in the delayed image more extensively than in the initial image indicating high washout of MIBG in the involved myocardial regions.

These results suggest that neuronal uptake of MIBG is impaired in the acute stage of MI although neuronal retention of MIBG is predominantly impaired in the chronic stage of MI or in Gps VSAP and CP.

**Key words:**  $^{123}\text{I}$ -MIBG SPECT, Myocardial sympathetic dysfunction, Acute myocardial infarction, Vasospastic angina, Chest pain syndrome.