

《原 著》

¹²³I-MIBG を用いた糖尿病例の無症候性心筋虚血と 心臓交感神経障害の検討

松尾 信郎* 高橋 正行* 吉田慎太郎* 井上 亨*
中村 保幸* 三ッ浪健一* 木之下正彦*

要旨 労作性心筋虚血を有する狭心症患者 38 例と正常者 23 例に ¹²³I-MIBG 111 MBq を静注し 15 分後と 3 時間後に planar 像と SPECT 像を撮影し、無症候性心筋虚血 (SMI) 患者と有痛性の狭心症 (AP) 患者で MIBG 集積の特徴を対比検討した。正常者と比べて SMI における H/M は低値を、washout rate は高値を認めたが、糖尿病患者の中で SMI と AP との間では差を認めなかった。糖尿病のある SMI の前壁下壁比は全群中最も低値を示した ($p < 0.05$)。relative regional uptake は糖尿病患者の中で SMI では AP 例に比べて下壁に MIBG の取り込み低下が認められた ($p < 0.05$)。糖尿病患者の SMI においては下壁における MIBG の集積低下が存在し、心臓交感神経障害と糖尿病性 SMI との関連が示唆された。

(核医学 33: 493-499, 1996)

I. はじめに

心臓交感神経終末が画像化できる ¹²³I-metaiodo-benzylguanidine (MIBG) は各種の心疾患に臨床応用されている¹⁻⁷⁾。心臓交感神経に同行する求心性神経線維が、心臓の痛みを伝えることが知られている⁸⁾。Langer らは糖尿病を合併した虚血性心疾患患者には無症候性心筋虚血 (SMI) が多いと報告し⁹⁾、また、Faerman らは糖尿病患者の心筋梗塞剖検例での交感神経および副交感神経線維の変性を組織学的に報告している¹⁰⁾。すなわち、心臓神経障害と SMI との関連が示唆されているが十分に解明されていない¹¹⁾。そこでわれわれは SMI における心臓交感神経障害の関与を ¹²³I-MIBG を用いて検討した。

II. 対象および方法

1. 対 象

心筋虚血が証明される 38 症例と正常者 23 例を対象とした。SMI は、胸痛症状がなく運動時に心電図変化に伴って運動負荷 ²⁰¹Tl シンチグラフィにて一過性再分布を生じることと定義した⁹⁾。すべての虚血症例に MIBG 心筋シンチグラフィの 2 週間以内に冠動脈造影を行い 75% 以上の冠動脈狭窄が証明された。心筋梗塞例や心エコーでの左室駆出率が 45% 以下の症例は除外した。対象は以下のように 4 群にわけた。A 群：糖尿病を持つ SMI 患者 15 例、B 群：糖尿病を持つ有痛性狭心症患者 15 例、C 群：非糖尿病性 SMI 8 例、D 群：正常者 23 例である。

2. 方 法

1) トレッドミル運動負荷検査：Marquette 社製トレッドミルを用い、Bruce 法にて負荷を行った。12 誘導心電図、血圧、心拍数をモニターした。心電図上の虚血の定義は水平型、および下降型の ST 低下が J 点の後 0.06 秒で 1 mm 以上、

* 滋賀医科大学第一内科
受付：7 年 11 月 23 日
最終稿受付：8 年 3 月 5 日
別刷請求先：滋賀県大津市瀬田月輪町 (☎ 520-21)
滋賀医科大学第一内科
松 尾 信 郎

junctional type では 1.5 mm 以上の低下が認められた場合に心電図上心筋虚血陽性とした。

2) 心エコー図：東芝社製 SSH-160A を用い MIBG 心筋 SPECT の 1 週間以内に心エコー図を撮影し、M-mode より左室駆出率、心筋重量を算出した。

3) 心筋シンチグラフィ：運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT と安静時 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィを 3 日以上の間隔をあけて施行した。

a) 運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT：トレッドミル負荷終了 1 分前に ^{201}Tl を 111 MBq 静注した。低エネルギー汎用型コリメータを装着した東芝製デジタルガンマカメラ 901A を用い、負荷終了 5 分後に右前斜位 45° から左後斜位 45° まで 1 方向

30 秒、 6° ごと、30 方向のデータ収集による SPECT を施行し、核医学データ処理装置(東芝製 GMS550U)に入力した。3 時間後の安静時に同様の方法で遅延像を撮像した。 ^{201}Tl 所見での虚血の定義は狭窄冠動脈灌流領域に視覚的判定にて明らかな再分布が認められる場合とした。

b) MIBG 心筋シンチグラフィ：安静時に ^{123}I -MIBG 111 MBq を静注した後 15 分後(初期像)と 3 時間後(後期像)の 2 度にわたり SPECT, planar 像を撮影した。前処置として、三環系抗うつ薬や β 遮断薬は中止した。SPECT の撮影条件は 1 方向 40 秒のデータ収集とした以外は ^{201}Tl と同様とした。

4) 解析方法：planar 像を用いて Fig. 1 のようにマニュアルトレースで心筋を囲む領域(H)と上縦隔(M)に関心領域を設定し、各関心領域の pixel あたりの平均カウントを求め、後期像において心筋/上縦隔集積比(H/M)を計算した²⁾。また MIBG の心筋からの洗い出し率(washout rate)を初期像と後期像より計算した。減衰補正は行っていない。また SPECT より Fig. 2 に示すように SPECT の短軸断層像の心尖部よりと心基部よりを 8 区画に分割し、心尖部を 1 区画とし 9 セグメントに分割した。また、セグメントでの MIBG と ^{201}Tl の取り込みを視覚法により normal を 0, moderate reduction を 1, severe reduction を 2, defect を 3 とするスコア化を行い Defect Score とした。血流に比較した指標として後期像の MIBG の

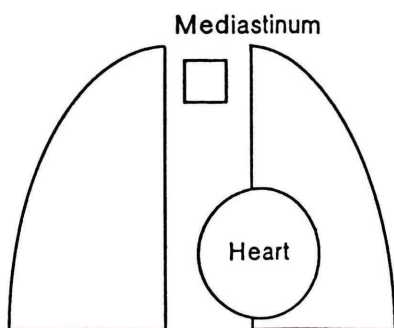


Fig. 1 Schema of planar image obtained in the anterior view. Regions of interest (ROIs) on planar imaging with ^{123}I -MIBG were set at the mediastinum (M) and heart (H). Cardiac ^{123}I -MIBG uptake was quantified in terms of the H/M activity ratio.

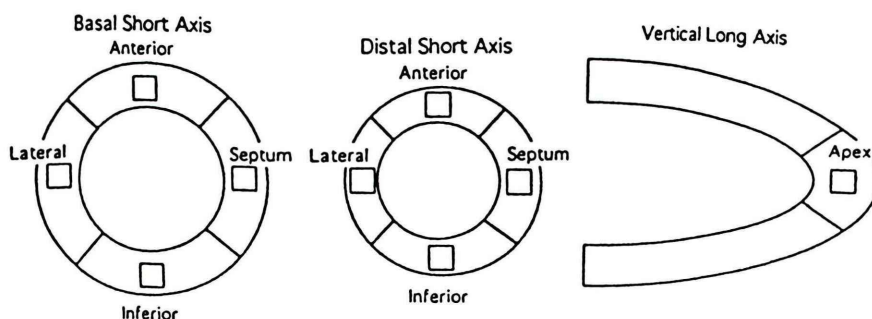


Fig. 2 Two short-axis images at the basal and distal levels and a vertical long-axis image at the mid-left ventricle were selected for quantitative analysis. Regions of interest (ROI), 5×5 pixels in size, were determined over the myocardium as displayed.

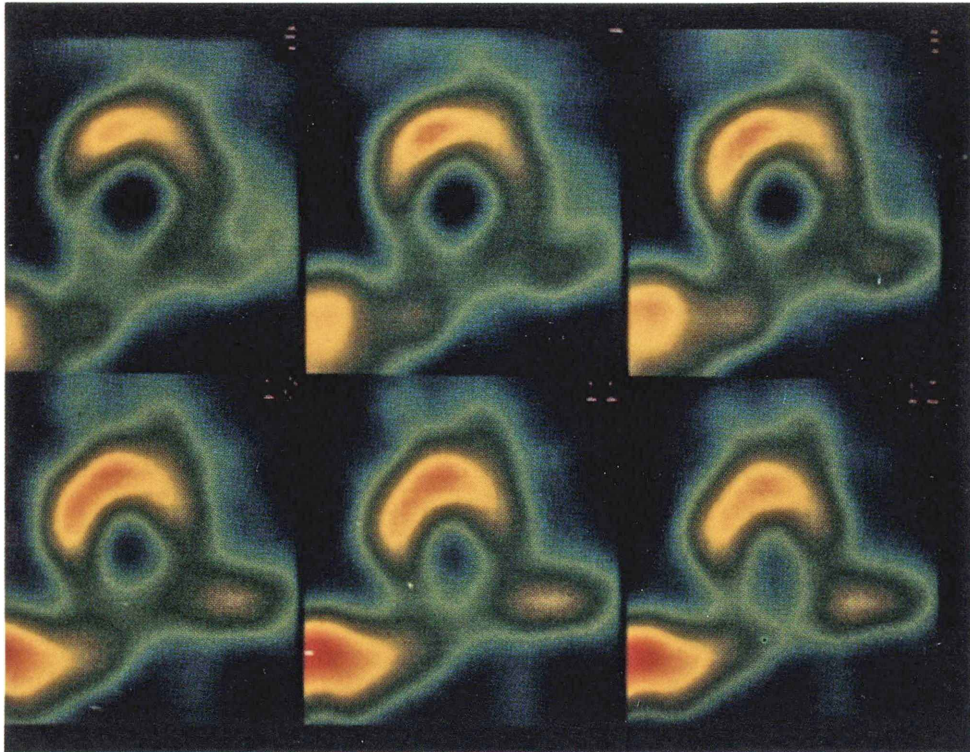


Fig. 3 Representative short-axis ^{123}I -MIBG images in a patient with silent myocardial ischemia (67 year-old male). ^{123}I -MIBG myocardial SPECT showed hypoactivity in the inferior segment of left ventricle.

Defect Score から ^{201}Tl の Defect Score を引いた値をセグメント数の9で除した値を補正 MIBG Defect Score とした。また 5×5 pixel の関心領域を各領域の中心におき、pixel あたりの平均カウントを求め、最大摂取を示す領域に対する各領域の割合を算出し、Relative Regional Uptake (RRU) とした¹²⁾。SPECT より心基部側と心尖部側について下壁/前壁比 (I/A) を計算した。

統計処理：得られたデータは平均±標準偏差 (mean±SD) で表示した。多群間の比較にはANOVAを行い、有意なものについては各群間でScheffé検定を行った。危険率5%未満を有意とみなした。

III. 結 果

SMI におけるSPECT 像を呈示する (Fig. 3)。

SMI 症例は67歳男性で、回旋枝の有意狭窄を有し、 ^{201}Tl は下壁側壁に再分布を認めた。下後壁側壁にMIBGの取り込み低下を認めた。

各群の臨床像をTable 1に示す。A群、B群、C群、D群の4群間で心エコーでの左室駆出率、左室心筋重量、心胸郭比に差を認めなかった。各群間において年齢に有意差はなかった。糖尿病の罹病期間は0.5から14年であった。糖尿病例においては平均糖尿病罹病期間がA群で7.9年、B群で4.9年でありA群において長い罹病期間であった。神経障害や腎障害の頻度、HbA_{1c} 値に差を認めなかった。

トレッドミル検査指標をTable 2に示す。3群間で安静時と運動ピーク時のpressure rate product、最大ST低下に有意差を認めなかった。運動時間はA群がB群に比べ長かった ($p < 0.05$)。運動中

止理由は A 群では呼吸困難 9 例, 下肢疲労は 6 例, B 群では 15 例が胸痛であった。C 群では呼吸困難 3 例, 下肢疲労 5 例であった。運動負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィで虚血が誘発された部位を Table 3 に示す。下壁の再分布の頻度は A 群では 36%, B 群では 32% であった。

H/M 比では, D 群が 2.6 ± 0.3 , A 群では 2.1 ± 0.3 , B 群では 2.3 ± 0.3 , C 群では 2.3 ± 0.3 であ

Table 1 Baseline clinical and procedural variables

	Group A	Group B	Group C	Group D
Age (yr)	63 \pm 9	61 \pm 9	58 \pm 6.0	58 \pm 12
Gender (M/F)	11/4	8/7	7/1	15/8
HbA _{1c} (%)	9.0 \pm 1.4	8.0 \pm 1.2	—	—
Duration of diabetes (yrs)	7.9 \pm 3*	4.9 \pm 2*	—	—
Neuropathy*	3	3	0	0
Nephropathy**	2	2	0	0
LVEF	67 \pm 8	65 \pm 6	71 \pm 6	73 \pm 7
LVM (g/m ²)	105 \pm 4	104 \pm 3	105 \pm 5	103 \pm 6
CTR (%)	49 \pm 2	47 \pm 2	48 \pm 3	46 \pm 3
S/M/T	10/4/1	10/4/1	7/1/0	—

mean value \pm SD. * $p < 0.05$ between group A and group B. M=male, F=female, CTR=cardiothoracic ratio, DM=diabetes mellitus, HbA_{1c}=acetylated hemoglobin, LVEF=left ventricular ejection fraction by echocardiography, LVM=left ventricular mass, S/M/T=single-/multi-/triple-vessel disease, *absence of ankle jerk deep tendon reflex, **serum creatinine >1.5 mg/dl

り, A 群, B 群, C 群すべてで D 群に比べ有意に低値を示し, A 群と B 群との間には有意差は認めなかった (Table 4)。Washout rate では D 群に比べ A 群, B 群, C 群の各群で亢進した。A 群と B 群との間に差を認めなかった。

RRU では正常群においては下壁 (78 ± 7) において最も低値を示した (Fig. 4)。前壁 (90 ± 3) に比べ下壁, 心尖部 (83 ± 4) で低下し不均一な分布を認めた ($p < 0.05$)。RRU では A 群では前壁 (86 ± 4) に比べ下壁 (57 ± 8), 心尖部 (74 ± 9) で低下し不均一な分布を示し ($p < 0.01$)。正常者と比べ下壁での MIBG の欠損がより顕著に現れた (A 群 57 ± 8 vs. D 群 78 ± 7 , $p < 0.01$)。糖尿病のある群間では下壁において差を認めた (A 群 57 ± 8 vs. B 群 66 ± 9 , $p < 0.05$, ANOVA)。B 群と C 群との間に下壁の差はなかった (66 ± 9 vs. 63 ± 1 , NS)。C 群と D 群との間に下壁に有意差を認めた (C 群 63 ± 1 vs. D 群 78 ± 7 , $p < 0.05$, ANOVA)。補正 MIBG Defect Score は A 群 0.47 ± 0.20 , B 群 0.42 ± 0.16 , C 群 0.42 ± 0.20 (各群 NS) であり, 視覚的には 3 群間で差はなかった。A 群内での RRU は下壁において最も低値を示し前壁に比較して下壁と心尖部において低値を示した ($p < 0.01$)。下壁/前壁比 (I/A) では A 群において最も低値を示した ($p < 0.05$) (Table 4)。

Table 2 Results of exercise treadmill testing

	Group A n=15	Group B n=15	Group C n=8
Treadmill test duration (sec)	482 \pm 69	421 \pm 56	462 \pm 34
End point			
chest pain	0	15	0
dyspnea	9	0	3
leg fatigue	6	0	5
Pressure rate product			
rest ($\times 10^2$)	86 \pm 14	82 \pm 10	90 \pm 90
peak ($\times 10^2$)	247 \pm 37	249 \pm 49	259 \pm 22
Max ST segment depression (mV)	-0.19 \pm 0.1	-0.20 \pm 0.09	-0.20 \pm 0.08

mean value \pm SD. Pressure rate products=Heart rate \times Systolic blood pressure

Table 3 Regional perfusion abnormalities identified by exercise ²⁰¹Tl in patients with silent myocardial ischemia

	Group A	Group B	Group C
Anterior or septal	7 (28%)	9 (36%)	4 (45%)
Inferior	9 (36%)	8 (32%)	3 (33%)
Lateral	4 (16%)	4 (16%)	1 (11%)
Apex	5 (20%)	4 (16%)	1 (11%)

Numbers in parentheses represent percentages of segments.

Table 4 Variables of MIBG in all groups

	Group A n=15	Group B n=15	Group C n=8	Group D n=23
I/A (basal)	0.66±0.09*	0.73±0.1*	0.71±0.2*	0.86±0.08
I/A (distal)	0.64±0.1*	0.75±0.1*	0.70±0.2*	0.87±0.08
Washout rate	34±4*	31±3*	31±4*	28±3
H/M	2.1±0.3*	2.3±0.3*	2.3±0.3*	2.6±0.3

mean value ± SD. * = p < 0.01 vs. Group D, I/A = inferior-to-anterior wall count ratio

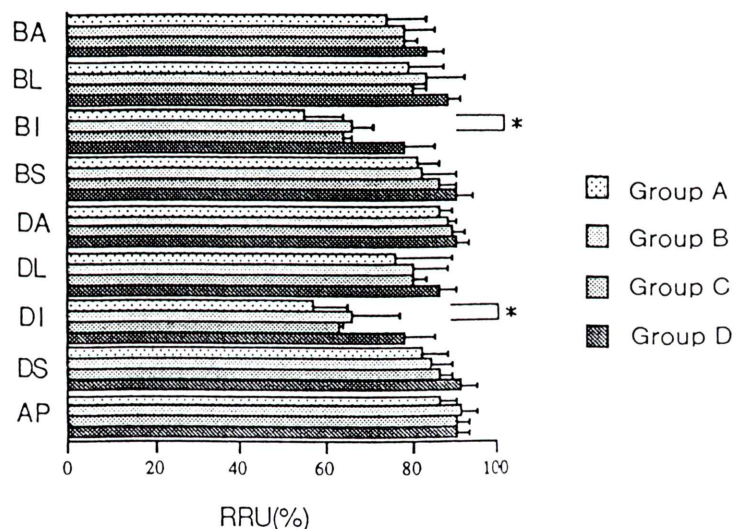


Fig. 4 Relative regional uptake of ¹²³I-MIBG of left ventricle in all groups. B = basal, D = distal, A = anterior, L = lateral, I = inferior, S = septal, AP = apical, RRU = relative regional uptake, * = p < 0.05 (ANOVA)

IV. 考 察

心筋虚血が痛みを伴わない機序の一つとして胸痛伝達系の障害が考えられている。この胸痛伝達系の障害は痛みを感じる神経の障害で求心性神経

伝導路の末梢から中枢のどの部分の障害でも起こりうる⁸⁾。したがって、疼痛伝導路に異常があれば虚血は無症候性となる。そこで、心臓交感神経機能の診断に役立つとされる MIBG 心筋シンチグラフィを用いて SMI における心臓交感神経障害

の有無を検討した。

MIBG の心筋内集積については健常者においても不均一な分布を認めるという報告は以前からあり^{1,13,14)}、とくに下壁における欠損は高齢になるにつれてより顕著に現れることが知られている¹³⁾。本研究においても健常者に不均一な MIBG の集積が認められ、前壁に比べ下壁と心尖部において低値であったが、各群間の年齢には有意差はなく年齢による影響で各群間に差がでたとは考えにくい。また、弁膜症や糖尿病の MIBG の SPECT 像では後下壁を含んだ部位での集積が低下し、さらに重症度が増すにつれて広範囲になると報告されているが^{5,6)}、本研究においても、SMI 群の糖尿病罹病期間は長く、糖尿病の自律神経障害の影響で MIBG の集積が低下した影響は強いと推測される⁶⁾。

SMI 患者においては下壁の集積低下がより顕著に認められた。このことは MIBG 心筋シンチグラフィにより非侵襲的に、SMI においては心臓交感神経障害が存在することが示され、それが下後壁に生じやすく、重症となるほど中隔あるいは側壁へと広がっていく可能性が示唆された。ヒトの心臓への交感神経終末の分布が局所的に異なるとの解剖学的な証明は未だされていないが、Thames らは左室の下壁は副交感神経優位の、前壁は交感神経優位の神経支配を受けていると報告している¹⁵⁾。また、Gill らは健常人を検討し下後壁に MIBG 集積低下が見られるのは交感神経終末が少ないためであろうと推測した¹⁶⁾。したがって、心臓への交感神経機能の分布と反応性には局所的に差があり、SMI においても下後壁が他の部位に比べて交感神経機能異常が出現しやすい可能性があるかと推測できる。

MIBG の集積低下は心不全や心筋虚血でも起こりうるが^{2,4)}、今回の症例では心不全症状を呈している症例はなく、心不全が主な原因では考えにくい。心筋虚血部位と MIBG の集積低下部位が多く、の症例で一致していないことを考えると心臓神経障害の原因として心筋虚血による影響は少ないことが考えられるが詳細については今後の検討が望

まれる。

SMI は有症候性の虚血とほぼ同等の重要性を有し、急性心筋梗塞や突然死との関係が指摘され、臨床上重要である^{17,18)}。MIBG 心筋シンチグラフィは糖尿病患者の SMI における心臓交感神経障害の判定に有用である可能性が示唆された。

V. 結 論

糖尿病患者の SMI においては下壁における MIBG の集積低下が存在し、心臓交感神経障害と糖尿病性 SMI との関連が示唆された。

本論文の要旨は第 35 回日本核医学会総会 (横浜, 1995 年) にて発表した。

文 献

- 1) Sisson JC, Shapiro B, Meyers S, Mallette S, Manger TJ, Wieland DM, et al: Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. *J Nucl Med* 28: 1625-1636, 1987
- 2) Merlet P, Valette H, Dubois RJ, Moyse D, Duboc D, Dove P, et al: Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *J Nucl Med* 33 (4): 471-477, 1992
- 3) 田中 健, 相沢忠範, 加藤和三, 広沢弘七郎, 日下部きよ子: ¹²³I-Metaiodobenzyl-guanidine (MIBG) 心筋像による心筋症の交感神経局所機能の評価. *核医学* 26: 257-260, 1989
- 4) 両角隆一, 石田良雄, 谷 明博, 佐藤秀幸, 松山泰三, 小塚隆弘, 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の意義——拡張型心筋症での検討——. *核医学* 28: 271-289, 1991
- 5) 長町茂樹, 星 博昭, 大西 隆, 陣之内正史, 二見繁美, 渡邊克司, 他: 糖尿病患者に対する ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィによる評価; 自律神経障害との関連について. *核医学* 31: 1059-1069, 1994
- 6) 寺田幸治, 志賀浩治, 大槻克一, 伊藤一貴, 谷口洋子, 東 秋弘, 他: 弁膜症における ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラムの特徴と臨床的意義. *J Cardiol* 25: 247-253, 1995
- 7) 松尾信郎, 吉田慎太郎, 高橋正行, 木之下正彦: 無症候性心筋虚血における心臓交感神経障害——¹²³I-MIBG (Metaiodobenzylguanidine) を用いて——. *医薬ジャーナル* 31: 1220-1222, 1995
- 8) White JC: Cardiac pain, anatomical pathways and physiologic mechanisms. *Circulation* 16: 644-655, 1959

- 9) Langer A, Freeman MR, Josse RG, Steiner G, Armstrong PW: Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* **67** (13): 1073–1078, 1991
- 10) Faerman I, Faccio E, Milei J, Nunez R, Jadzinsky M, Fox D, et al: Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients: histologic evidence of their relationships. *Diabetes* **26**: 1146–1158, 1977
- 11) Shakespeare CF, Page CJ, Doherty MJ, Nunan TO, Cooper IC, Katritsts D, et al: Regional sympathetic innervation of the heart by means of metaiodobenzylguanidine imaging in silent ischemia. *Am Heart J* **125**: 1614–1622, 1993
- 12) Kurata C, Tawarahara K, Taguchi T, Aoshima S, Kobayashi A, Yamazaki N, et al: Myocardial emission computed tomography with iodine-123-labeled beta-methyl-branched fatty acid in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* **33** (1): 6–13, 1992
- 13) 志賀浩治, 杉原洋樹, 井上 孝, 藤田信男, 小川史顕, 中川達哉, 他: 健常者の心筋における ¹²³I-MIBG の分布と動態について, *核医学* **30**: 1359–1367, 1993
- 14) 土持進作, 玉木長良, 白川誠士, 藤田 透, 米倉義晴, 小西淳二, 他: 健常例における ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) の心筋内分布についての検討. *核医学* **31**: 257–264, 1994
- 15) Thames MD, Klopfenstein HS, Abboud FM, Mark AL, Walker JL: Preferential distribution of inhibitory cardiac receptors with vagal afferents to the inferoposterior wall of the left ventricle activated during coronary occlusion in the dog. *Cir Res* **43** (4): 512–519, 1978
- 16) 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** (2): 390–398, 1993
- 17) 神原啓文, 野原隆司: 無症候性心筋梗塞および虚血. *Jpn Circ J* **58** (Suppl IV): 1400–1407, 1995
- 18) Sheps DS, Heiss G: Sudden death and silent myocardial ischemia. *Am Heart J* **117**: 177–184, 1989

Summary

Characteristics of Regional Sympathetic Innervation in Diabetic Patients with Silent Myocardial Ischemia Assessed by ¹²³I-Metaiodobenzylguanidine Imaging

Shinro MATSUO, Masayuki TAKAHASHI, Shintaro YOSHIDA, Tohru INOUE,
Yasuyuki NAKAMURA, Kenichi MITSUNAMI and Masahiko KINOSHITA

First Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical Science

The purpose of this study was to clarify any association between clinically detectable silent myocardial ischemia (SMI) and myocardial ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) uptake. Subjects of this study were (1) patients with SMI with diabetes (n=15), (2) patients with angina pectoris with diabetes (n=15), (3) patients with SMI without diabetes (n=8) and (4) normal subjects (n=23). Subjects underwent planar and single photon-emission-computed tomography (SPECT) imaging 15 min and 3 hours after injection of ¹²³I-MIBG. H/M ratio was significantly lower in diabetic SMI (2.1±0.3) and non-diabetic SMI (2.3±0.3) than control subjects (2.6±0.3). The inferior-to-

anterior wall count ratio (I/A) in diabetic SMI group was the lowest among all groups (p<0.05). A significant difference was observed in relative regional uptake in the inferior segment of the distal left ventricle between SMI and angina group in patients with diabetes mellitus (p<0.05). The decreased MIBG uptake in the inferior wall may be an important sign of cardiac sympathetic dysfunction, suggesting the abnormalities in cardiac nervous system play an important role in the mechanism of diabetic silent myocardial ischemia.

Key words: ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG), Silent myocardial ischemia, Sympathetic innervation, Diabetes mellitus.