

特集

¹²³I-MIBG (meta-iodobenzylguanidine)による心筋交感神経イメージング

中條政敬*

1. はじめに

最近 ¹²³I-MIBG による心筋交感神経イメージングが、各種心疾患での交感神経支配や機能を臨床的に直接画像化し評価する方法として注目されてきている。そこで本稿では、MIBG の基礎と現在まで得られた各種心病態における ¹²³I-MIBG による心筋交感神経イメージングの知見について概説したい。

2. MIBG の基礎

MIBG は交感神経末端においてノルエピネフリン (NE) と同様の uptake, storage, release を示す guanethidine の analog としてミシガン大学の Wieland らにより開発され、1980年に報告された¹⁾。副腎髄質と心臓交感神経のイメージングを目指したものであり、1981年には動物実験にて MIBG が NE storage analog であることが示され²⁾、また ¹²³I-MIBG による正常人の心筋イメージが初めて報告された³⁾。1983年には褐色細胞腫疑診例のシンチグラムの検討から ¹³¹I-MIBG の24時間目以降の心筋濃度は血中カテコールアミン値と逆相関関係にあり、心筋での NE と MIBG の競合的取込みと adrenergic neuron 内の specific sites での retention を反映している知見が得られた⁴⁾。MIBG の集積機序に関する基礎的検討を振り返ると、まず uptake に関しては Tobes らにより牛の副腎髄質細胞を用いて1985年に uptake-1 と passive diffusion があることが証明され⁵⁾、storage に関しては NE storage vesicle 内が主たる部位であり⁶⁾、release は granular mediated release (exocytosis)⁷⁾⁸⁾ で、量的には

NE と差はあるものの質的には両者が同様の uptake, storage, release mechanisms を有することが証明された。以上の研究成果も含め、MIBG の薬理的性質をまとめると以下の様になる。1) MIBG の心筋への主たる集積機序は、交感神経末端において神経伝達物質である NE と同様の取込み (uptake), 貯蔵 (storage) 及び放出 (release) によるものである。つまり neuronal uptake-1 と passive diffusion を経て交感神経末端の NE storage vesicle 内に取り込まれ、開口分泌 (exocytosis) を介して放出される。2) アドレナリン受容体とは結合せず、通常のア、β 遮断薬によって MIBG の心筋への集積は阻害を受けない⁹⁾¹⁰⁾。3) MIBG はカテコール-O-メチル転移酵素 (COMT) とモノアミン酸化酵素 (MAO) によ

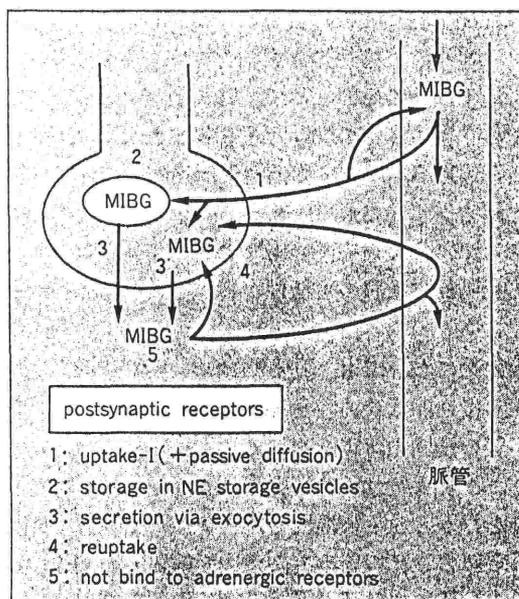


図1 MIBG の交感神経末端における集積機序

*鹿児島大学医学部附属病院放射線部

て、ほとんど代謝を受けない²⁾。4) 従って ^{123}I -MIBG は心臓の交感神経機能を *in vivo* で評価可能な放射性医薬品となり得る。MIBG の集積機序を図1に示す。撮像法は本邦と欧米では若干異なるが、本邦の治験では静注15分前後と3~4時間後に撮像がなされた。

3. 各種心病態における知見

1) 心臓の局所的除神経

Phenol を心外膜に塗布すると、塗布部及びその末梢に sympathetic denervation を生ずるが、Sisson ら¹¹⁾ や Minardo ら¹²⁾、Dae ら¹³⁾ は phenol を塗布した犬の心筋の除神経部位が血流スキャン剤である ^{201}Tl では正常像を示すのに対し、 ^{123}I -MIBG では欠損像を呈することを示した。これらの除神経部位では MIBG 同様 NE の濃度が減少し¹¹⁾¹³⁾、また神経電気生理学的な除神経と一致した¹²⁾。更に Minardo ら¹²⁾ はこれらの除神経領域は心室性頻拍の発生に関与すること及び reinnervation に伴ない MIBG の集積が回復することを示した。

2) 心筋梗塞

Minardo ら¹²⁾ は latex を冠動脈に注入し、犬の心筋梗塞モデルを作成、 ^{123}I -MIBG イメージング所見の経時的变化を観察し、MIBG の集積度の回復から、心筋梗塞後の sympathetic reinnervation は12-14週で生ずることを示した。また Nishimura ら¹⁴⁾ は冠動脈を結紮することにより、犬の急性心筋梗塞モデルを作成し、 ^{123}I -MIBG 静注後6時間目、2週間目、4週間目、6週間目に心筋 SPECT 像を得、 ^{201}Tl の欠損像との相違を検討した。その結果、発症2週間目では心筋梗塞巣における MIBG の欠損の範囲は ^{201}Tl に比し、約2倍の範囲を示したが、経時的にその差は縮小したことから、急性心筋梗塞後の reinnervation の回復過程を ^{123}I -MIBG で画像化できることを示した。臨床例での急性心筋梗塞における経時的観察では¹⁵⁾、心筋梗塞急性期では ^{123}I -MIBG の欠損は ^{201}Tl のそれに比し大きかったが、慢性期には血流の改善とともに ^{123}I -MIBG の欠損が縮小するものと、 ^{123}I -MIBG・ ^{201}Tl ともに改善しないものが存在し、症例により reinnervation が異なることが示された。更に心室性頻拍を有する症例では、陳旧期でも ^{123}I -MIBG の欠損は ^{201}Tl

に比し大きいことが示され、梗塞近傍の不均一な除神経支配が心室性頻拍に関与することが示唆された。

3) 狭心症

Dae ら¹⁶⁾ は犬の冠動脈を結紮3時間前に ^{123}I -MIBG を静注し、冠動脈閉塞時と再開通後にイメージを得、虚血部と非虚血部の ^{123}I -MIBG の washout と、再開通後の ^{201}Tl のイメージと比較した。MIBG の washout は虚血部で亢進し、NE 濃度も虚血部で有意の低値を示した。一方 ^{201}Tl イメージは正常であった。3匹の犬は虚血作成時、心電図上 ST の変化を認め、再開通時重度の不整脈をきたした。以上の結果より、虚血時の NE 放出の範囲と重症度は MIBG の washout で評価可能なこと、心筋よりも交感神経が虚血に対してはより鋭敏であること、MIBG の washout の程度は再開通後の不整脈の頻度に相関すること、急性虚血時の不整脈には神経内及び局所の組織 NE 濃度の変化が関与することを示した。一方臨床例

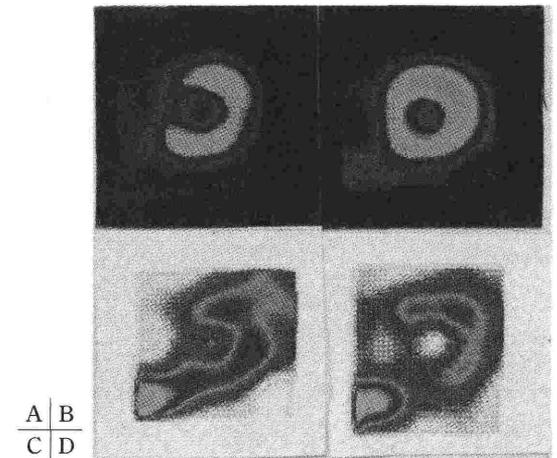


図2 狭心症例の ^{201}Tl と ^{123}I -MIBG SPECT 短軸像。運動負荷時の ^{201}Tl 像 (A) では中隔に明らかな欠損を認め、4時間後像 (B) では再分布を示し、運動負荷時に中隔に虚血が生じていることが判る。一方安静時 ^{123}I -MIBG 像では、静注30分後像 (C) で運動負荷時の虚血部位に一致した欠損を認め、4時間後像 (D) では更にこの欠損は拡大している。従って虚血に先行して除神経が生じることが示唆される。

の検討では、労作性虚血状態で ²⁰¹Tl の取込み部位で ¹²³I-MIBG の欠損を示した例が46% (6/13) あったとの報告があり、¹²³I-MIBG イメージングは ²⁰¹Tl による血流イメージングより虚血の検出により sensitive であることが示唆されている¹⁷⁾。図2に狭心症の1例を示す。

4) 拡張型心筋症

Henderson ら¹⁸⁾ は拡張型心筋症の患者とコントロール群の ¹²³I-MIBG の心筋からの洗出しと分布の均一性について検討し、拡張型心筋症では初期 (15分目) のイメージでは MIBG の心筋濃度はコントロール群と比し有意差は認められなかったが、85分目には有意に減少、washout が拡張型心筋症で亢進していることを示した。また心筋イメージの不均一性も85分目にはコントロール群に比し、有意に大であったことを示している。山門ら¹⁹⁾ も拡張型心筋症からの ¹²³I-MIBG の洗出しはコントロール群に比し有意に亢進していることを報告している。また山上ら²⁰⁾ は拡張型心筋症では ²⁰¹Tl に先行して ¹²³I-MIBG で欠損像が出現すること、MIBG の欠損の範囲が拡大するにつれて心機能が悪化し、4時間後像での MIBG の心筋/バックグランド比、心筋内分布の不均一

性、洗出し率の各パラメータが LVEDVI, LVEF, NYHA functional class と相関し、心筋/バックグランド比が小さいほど、不均一性が大であるほど、loss rate が大きいほど心機能は不良であったと報告している。従って ¹²³I-MIBG イメージングは拡張型心筋症の病態生理の把握や、重症度判定に有用となると考えられる。図3に拡張型心筋症の1例を示す。

5) 肥大型心筋症

本症における ¹²³I-MIBG イメージングに関する報告は少ないが、Merlet ら²¹⁾ は4時間目の前面像での心/上縦隔比は正常人と比し有意に小さく、更に心不全合併例では非合併例より有意に小さかったと報告している。中嶋ら²²⁾ は本症における MIBG の初期 (20分後) 摂取率は MIBG 初期像、後期 (3時間後) 像とも壁厚と負の相関を示し、更に心筋の MIBG クリアランスは壁厚と有意の正相関を認めたと報告している。従って本症においては、その病態把握にはイメージ所見に加え、心筋からの洗出しの評価が重要になると考えられる。

6) その他

人移植心では ¹²³I-MIBG の集積は静注2時間以内では正常人に比し、10%以下で、16時間目にはほとんど心影は認められなかったと報告されている²³⁾。

generalized autonomic neuropathy には特発性や糖尿病性また Shy-Drager 症候群などがあるが、その心筋からの MIBG のクリアランスは速く²⁴⁾、また ¹²³I-MIBG イメージング上は全体的な集積低下や広範な欠損を示すことが報告されている²⁵⁾。糖尿病性の autonomic neuropathy の患者で、²⁰¹Tl による血流イメージングは正常であったが、¹²³I-MIBG イメージングで広範な欠損を示し、突然死をきたした症例の報告もなされている²⁶⁾。従って ¹²³I-MIBG イメージングはこれらの患者で突然死に結びつく high risk group の評価にも今後有用な情報をもたらすと考えられる。

4. まとめ

以上の MIBG の基礎と ¹²³I ないし ¹³¹I-MIBG 心筋交感神経イメージングに関する知見をまとめると以下の様になる。

MIBG は交感神経末端において NE と質的に

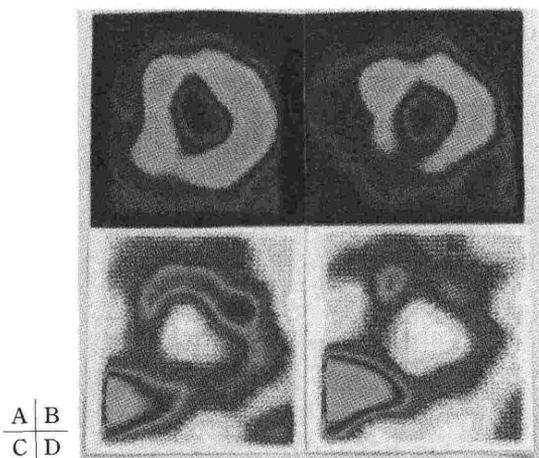


図3 拡張型心筋症例の ²⁰¹Tl と ¹²³I-MIBG SPECT 短軸像, ²⁰¹Tl 運動負荷像 (A) と4時間後像 (B) と比し, 安静時 ¹²³I-MIBG 30分後像 (C) と4時間後像 (D) では集積が不均一で、特に4時間後像で顕著で、本患者の心筋交感神経の分布の不均一性を示している。

同様の取込み, 貯蔵, 放出を示す NE の生理的アナログであり, ^{123}I -MIBG は交感神経に富む心臓の病態を画像化するイメージング製剤である。心筋梗塞ではこれに伴う除神経領域を画像化し, 狭心症では ^{201}Tl による血流イメージングより, その検出は鋭敏であることが示唆されている。拡張型心筋症では ^{123}I -MIBG の washout が正常例に比し有意に亢進し, 心筋内分布も不均一であり, これらの程度は心機能と相関することが示唆されている。肥大型心筋症ではそのクリアランスは壁厚と有意の正相関があり, 病期推定の一指標となる可能性がある。autonomic neuropathy の患者でも ^{123}I -MIBG の不均一分布やクリアランスの亢進が認められ, malignant ventricular arrhythmia との関連性が示唆されている。

今後症例を重ねることによって, 各種心疾患における交感神経の病態とその心機能や予後との関連性が更に解明されていくものと考えられる。また心臓の β -receptor イメージング製剤である ^{123}I -iodocyanopindolol との併用により, 心筋の交感神経と β -receptor の関連性の画像化も期待される²⁷⁾。

参考文献

- 1) Wieland, D. M., Wu, J., Brown, L. E., et al: Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: Adrenomedullary imaging with [^{131}I] iodobenzylguanidine. *J. Nucl. Med.* 21:349-353, 1980.
- 2) Wieland, D. M., Brown, L. E., Rogers, W. L., et al: Myocardial imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog. *J. Nucl. Med.* 22: 21-31, 1981.
- 3) Kline, R. C., Swanson, D. P., Wieland, D. M., et al: Myocardial imaging in man with I-123 meta-iodobenzylguanidine. *J. Nucl. Med.* 22: 129-132, 1981.
- 4) Nakajo, M., Shapiro, B., Glowinski, J., et al: Inverse relationship between cardiac accumulation of meta- [^{131}I]iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) and circulating catecholamines in suspected pheochromocytoma. *J. Nucl. Med.* 24:1127-1134, 1983.
- 5) Tobes, M. C., Jaques, S., Wieland, D. M., et al: Effect of uptake-one inhibitors on the uptake of norepinephrine and metaiodobenzylguanidine. *J. Nucl. Med.* 26:897-907, 1985.
- 6) Nakajo, M., Shimabukuro, K., Yoshimura, H., et al: Iodine-131 metaiodobenzylguanidine intra- and extravascular accumulation in the rat heart. *J. Nucl. Med.* 27:84-89, 1986.
- 7) Jaques, S., Tobes, M. C.: Comparison of the secretory mechanisms of meta-iodobenzylguanidine (MIBG) and norepinephrine (NE) from cultured bovine adrenomedullary cells. *J. Nucl. Med.* 26:p.17, 1985.
- 8) Sisson, J. C., Wieland, D. M., Sherman, P., et al: Metaiodobenzylguanidine as an index of the adrenergic nervous system integrity and function. *J. Nucl. Med.* 28:1620-1624, 1987.
- 9) Wieland, D. M., Brown, L. E., Tobes, M. C., et al: Imaging the primate adrenal medulla with [^{123}I] and [^{131}I] meta-iodobenzylguanidine: Concise communication. *J. Nucl. Med.* 22:358-364, 1981.
- 10) Shapiro, B., Wieland, D. M., Brown, L. E., et al: I-131-metaiodobenzylguanidine (MIBG) adrenal medullary scintigraphy: Interventional studies. In: Spencer RP, ed. *Interventional nuclear medicine*, New York: Grune and Stratton, Inc., 451-482, 1984.
- 11) Sisson, J. C., Lynch, J. J., Johnson, J., et al: Scintigraphic detection of regional disruption of adrenergic neurons in the heart. *Am. Heart. J.* 116:67-76, 1988.
- 12) Minardo, J. D., Tuli, M. M., Mock, B. H., et al: Scintigraphic and electrophysiological evidence of canine myocardial sympathetic denervation and reinnervation produced by myocardial infarction or phenol application. *Circulation* 78:1008-1019, 1988.
- 13) Dae, M. W., O'Connell, J. W., Botvinick, E. H., et al: Scintigraphic assessment of regional cardiac adrenergic innervation. *Circulation* 79:634-644, 1989.
- 14) Nishimura, T., Sago, M., Katabuchi, T., et al: Serial assessment of denervated but viable canine myocardium following acute myocardial infarction by I-123 MIBG and thallium SPECT. *J. Nucl. Med.* 30:767, 1989.
- 15) 西村恒彦, 植原敏勇, 岡尚嗣, 他¹⁾: ^{123}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: 709-717, 1990.
- 16) Dae, M., Herre, J., Botvinick, E., et al: Scintigraphic assessment of myocardial sympathetic nerves during ischemia. *J. Nucl. Med.* 29:840, 1988.
- 17) 田中健, 相澤忠範, 加藤和三, 他¹⁾: 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.
- 18) Henderson, E. B., Kahn, J. K., Corbett, J. R., et al: Abnormal I-123 metaiodobenzylguanidine myocardial adrenergic derangement in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation* 78: 1192-1199, 1988.
- 19) 山門享一郎, 竹田寛, 中川毅, 他¹⁾: 拡張型心筋症における ^{123}I -MIBG 心筋撮取率の経時的変化. *核医学* 27: 703-708, 1990.
- 20) 山上英利, 西村恒彦, 永田正毅, 他¹⁾: 拡張型心筋症における ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) 心筋シンチグラフィ. *核医学* 27: 1175-1181, 1990.

- 21) Merlet, P., Bourguignon, M. H., Valette, H., et al: I-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) myocardial uptake in patients with primary hypertrophic cardiomyopathy (PHC). *J. Nucl. Med.* 30: 810, 1989.
- 22) 中嶋憲一, 分校久志, 滝淳一, 他: ¹²³I-metaiodobenzylguanidine による肥大型心筋症の評価. *核医学* 27: 33-38, 1990.
- 23) Glowniak, J. V., Turner, F. E., Gray, L. L., et al: Iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging of the heart in idiopathic congestive cardiomyopathy and cardiac transplants. *J. Nucl. Med.* 30: 1182-1191, 1989.
- 24) Nakajo, M., Shimabukuro, K., Miyaji, N., et al: Rapid clearance of iodine-131 MIBG from the heart and liver of patients with adrenergic dysfunction and pheochromocytoma. *J. Nucl. Med.* 26:357-365, 1985.
- 25) Sisson, J. C., Shapiro, B., Meyers, L., et al: Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. *J. Nucl. Med.* 28:1625-1636, 1987.
- 26) Kahn, J. K., Sisson, J. C., Vinik, A. I.: Prediction of sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J. Nucl. Med.* 29:1605-1606, 1988.
- 27) Sisson, J. C., Wieland, D. M., Johnson, J. W., et al: Scintigraphy of adrenergic receptors and neurons in myocardial infarcts. *J. Nucl. Med.* 30: 767, 1989.

Myocardial adrenergic imaging with ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG)

Masayuki Nakajo

Department of Radiology, Faculty of Medicine,
Kagoshima University, Kagoshima

¹²³I-MIBG is an analog of the adrenergic-neuron-blocking agent guanethidine. It shares uptake, storage and release mechanisms with norepinephrine, but not metabolized by COMT and MAO. It can map the adrenergic-neuron abnormalities of the myocardium such as denervation seen in myocardial infarction and ischemia. ¹²³I-MIBG imaging may be more sensitive for detecting myocardial ischemia than ²⁰¹Tl perfusion imaging. Inhomogeneous

distribution and rapid clearance of ¹²³I-MIBG were shown in DCM and HCM. It can also depict the regional abnormality of myocardial adrenergic nerves related to malignant ventricular arrhythmia in patients with autonomic neuropathy. Thus ¹²³I-MIBG is an in-vivo imaging agent which will explore pathophysiology of adrenergic nerves in various types of heart disease.

Key words: ¹²³I-MIBG, Norepinephrine, Myocardium, Adrenergic neuron