

---

# 心疾患における MIBG 心筋シンチグラフィの有用性と 定量解析における注意点

東邦大学医療センター大森病院 循環器内科

山科 昌平

---

## 要 旨

$^{123}\text{I}$ -MIBG (3-iodobenzylguanidine) は心臓交感神経機能を客観的に評価できる検査法で、心不全症例の重症度評価、予後予測、治療効果の評価などに多くの有用な情報を提供する。正面 planar 像における心臓／縦隔比 (H/M 比) と洗い出し率 (washout rate) が定量指標として汎用されているが、施設間較差の存在が大きな問題となっている。MIBG は負荷心筋血流 SPECT と比較するとエビデンスが不十分であり、今後は定量値算出法の標準化を図り、多施設共同研究が可能な環境を実現することが重要な課題である。

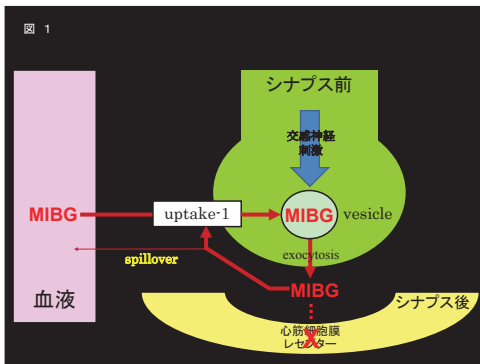
## はじめに

心臓交感神経の過緊張は心筋虚血や心不全の増悪、重症不整脈の誘発などに関与することが知られており、交感神経機能障害は心疾患において重要な意義をもっている。

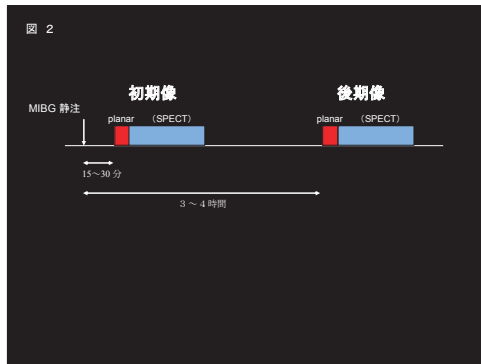
MIBG はノルエピネフリンの類似物質であり、交感神経イメージング製剤として開発された。MIBG は交感神経終末において、ノルエピネフリンと同様の動態示すが、心筋細胞膜のレセプターに結合せず、酵素による代謝を受けない点が異なっている。このため MIBG は交感神経終末に長時間停留し、イメージング製剤として優れた性質をもつ (図 1)。 $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィは、臨床レベルで心臓交感神経機能を客観的に評価できる数少ない検査法であり、各種心疾患、特に心不全の評価において数多くの情報を提供する。

## MIBG の撮像と定量評価

MIBG は安静時に 111 ～ 148MBq を静注し、15 ～ 20 分後に初期像を、3 ～ 4 時間後に後期像を撮像する (図 2)。正面 planar 像から得られる心縦隔比 (H/M 比) ならびに洗い出し率 (washout rate) が最も一般的な指標である (図 3)。簡便な方

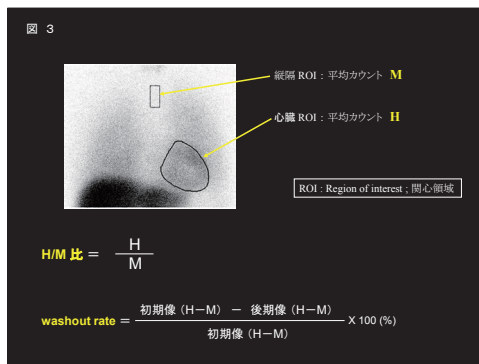


**図 1 心臓交感神経終末における MIBG の動態**  
 ノルエピネフリンの類似物質である MIBG は血中から uptake-1 と呼ばれる機構で心臓交感神経終末シナプス前に取り込まれる。交感神経刺激によりシナプス間隙に放出されるがシナプス後のレセプターには結合せず、分解酵素による代謝も受けない。多くは uptake-1 で再取込されるが、一部血中に洗い出される (spillover)。交感神経過緊張状態では血中への洗い出しが多くなる。



**図 2 MIBG の撮像方法**

MIBG の集積に影響を及ぼす薬剤 (三環系抗うつ薬, レセルピンなど) はあらかじめ休薬する。安静時に MIBG111 ~ 148MBq を静注し, 15 ~ 30 分後に初期像, 3 ~ 4 時間後に後期像を撮像する。正面 Planar 像による評価が一般的で, SPECT は撮像しない施設も多い。



**図 3 MIBG 正面 planar 像における H/M 比と washout rate の算出方法**

正面 planar 像で心臓と上縦隔に関心領域 (ROI) を設定し, 各々の平均カウント値を心臓;H, 上縦隔; M とすると,

$$H/M \text{ 比} = H / M$$

Washout rate = [(初期像 H - 初期像 M) - (後期像 H - 後期像 M)] / (初期像 H - 初期像 M) の式で算出される。

法であるが, 心不全の重症度評価や予後評価に有用であることが数多く報告されている。MIBG の初期像における集積は, 心臓交感神経の分布と交感神経終末の機能を反映し, washout rate は交感神経緊張度の指標である。後期像は初期像から washout した結果であり, 両者の情報を併せ持つと考えられる。

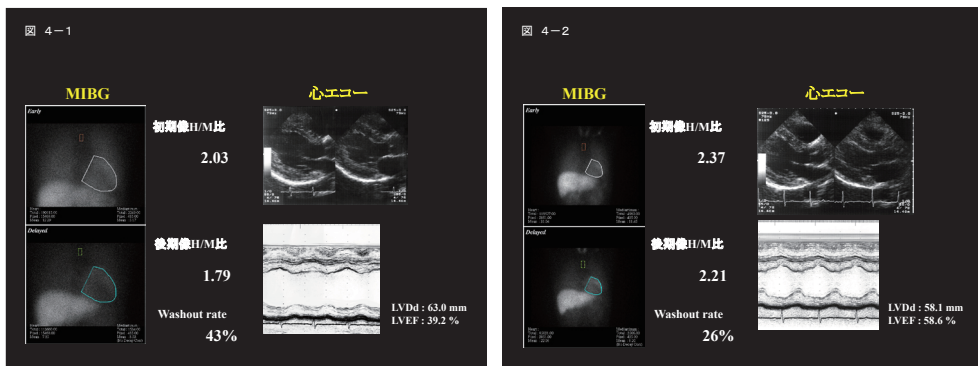


図4 β遮断薬が奏功した拡張型心筋症の1例

心不全で入院となり拡張型心筋症と診断された60歳代男性にたいして、内科的加療で心不全状態が安定しβ遮断薬を開始する前と投与後6ヶ月の時点でMIBGを施行した。

β遮断薬開始前(4-1)はNYHA2度で心臓超音波検査での左室駆出率(LVEF)は39.2%であった。MIBGでは初期像のH/M比は比較的保たれていたが、washout rateは亢進し後期像のH/M比は低値を示した。

β遮断薬投与6ヶ月後(4-2)には、NYHA1度となり、LVEFは58.6%と著明に改善した。それともなって、MIBGのWRも26%と改善を認めた。

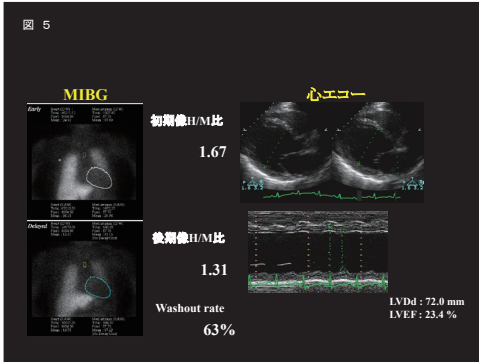
(筆者らの施設におけるMIBGの基準値は、H/M比2.2、washout rate 22%)

治療前のMIBG所見から交感神経過緊張状態であるが、心臓交感神経終末の機能は維持されていると推定される。このような症例がβ遮断薬治療の恩恵を最も受けることができると考えられ、治療が奏功して心機能が改善すると、並行してMIBGの定量指標も改善を示す。

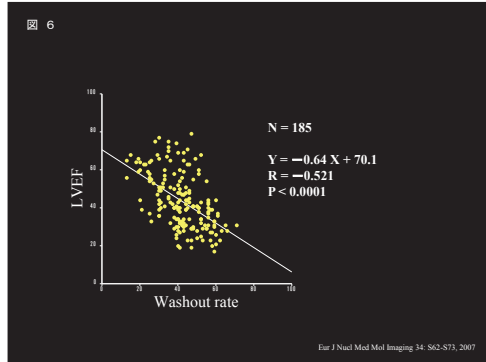
## 症例呈示

症例1。60歳代男性。初発の心不全症状で入院し拡張型心筋症と診断された。利尿剤などによる治療で状態が安定した時点でMIBGと心エコーを施行した(図4-1)。心エコーでは心拡大と左室駆出率(LVEF)の低下を認めた。MIBGではwashout rateは亢進していたが、初期像のH/M比は軽度の低下にとどまっていた。β遮断薬治療を行い6ヶ月後に再検査を行ったところ、心エコーではLVEFは著明に改善し、MIBGではH/M比、washout rateともに正常値となった(図4-2)。内服治療の継続にて、その後2年以上心事故の発生無く安定して経過している。

症例2。40歳代女性。初発の心不全症状で入院し拡張型心筋症と診断されたが、内科的治療で状態が安定するまで1ヶ月を要した。退院前にMIBGと心エコーを施行した。心エコーでは著明な心拡大とLVEFの低下を示し、MIBGではH/M比は初期像から著しく低下していた(図5)。β遮断薬治療を開始したが、5ヶ月後に心不全の増悪で死亡した。



**図5 予後不良であった拡張型心筋症の1例**  
 心不全で入院となり拡張型心筋症と診断された40歳代女性。内科的治療で状態が安定するまで1ヶ月を要し、退院前にMIBGと心エコーを施行した。心エコーでは著明な心拡大とLVEFの低下を示し、MIBGではH/M比は初期像から著しく低下していた。β遮断薬治療を開始したが心機能の改善は得られず、5ヶ月後に心不全の増悪で死亡した。本症例のようにMIBGの初期像からH/M比が高度に低下している場合は、心臓交感神経終末のダメージが大きいと考えられ、β遮断薬などによる治療効果はあまり期待できず、予後不良と推定される。



**図6 拡張型心筋症におけるMIBGのwashout rateとLVEFの相関**  
 原因疾患にかかわらずMIBGの後期像H/M比やwashout rateは心不全の重症度と相関を示すことが数多く報告されている。

## 心不全の重症度評価

心不全症例においては、基礎疾患によらず左室機能低下が高度になるにつれて、MIBGのwashout rate上昇および後期像のH/M比低下が顕著となることが報告されている<sup>1)</sup>。各種心疾患において心機能低下とMIBG指標の異常の関連が明らかにされており、MIBGは心不全の重症度評価に有用である。図6に筆者らの施設で拡張型心筋症に施行したMIBGのwashout rateと心エコーのLVEFの相関を示す。両者には有意な負の相関関係があり、先に呈示した症例においてもLVEFの低下が著しいほどwashout rateは亢進を示している。

## 心不全症例の予後予測

1992年Merletら<sup>2)</sup>は拡張型心筋症および虚血性心筋症を対象とした研究で、MIBGの後期像のH/M比が低値である症例は予後不良であり、その予後予測能は

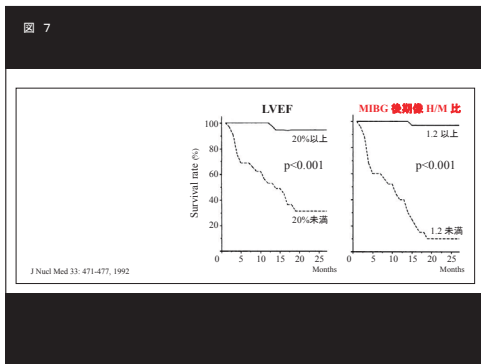


図7 慢性心不全症例の予後予測因子としてのLVEFとMIBGの後期像H/M比の比較  
慢性心不全においてMIBG後期像のH/M比が低値の症例は予後不良で、その予後予測能はLVEFよりも優れていた。

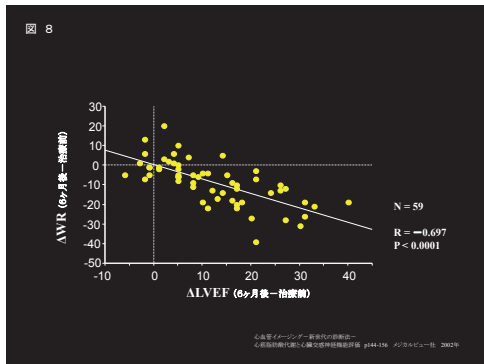


図8 β遮断薬治療を施行した拡張型心筋症におけるMIBGのwashout rateとLVEFの改善度の相関  
β遮断薬治療などによる心機能の改善に並行して、MIBGのwashout rateや後期像H/M比が正常化することから、MIBGは治療効果の評価に有用である。

左室駆出率よりも優れていると報告した(図7)。その後同様の報告が多数なされており、後期像のH/M比とwashout rateは、心不全症例において強力な心事故予測因子であると広く認知されている。前出の症例1(図4-1)は予後良好例、症例2(図5)は予後不良例の典型である。

その後MIBGによる予後評価については更に詳しく検討されており、washout rate算出時にはバックグラウンド補正を行うことで予後予測因子としての精度が向上する<sup>3)</sup>、後期像のH/M比が保たれている症例はwashout rateに関係なく予後が良好であり、低下している場合は総じて予後不良であるが、中でも初期像から集積低下が著しい症例の予後が最も悪かった<sup>4)</sup>、治療前と治療開始6ヶ月後にMIBGを施行し、その所見の改善度が優れた予後予測因子になる<sup>5)</sup>といった報告がなされている。

近年、MIBGが致死的不整脈や心臓突然死の予測に有用であるとする報告もあり、植込型除細動器(ICD)の適応決定にも役立つことが期待される。心不全症例の予後評価におけるMIBGの有用性は、より多数例の検討<sup>6,7)</sup>やメタ解析<sup>8)</sup>によっても実証されている。しかしながら、H/M比やwashout rateの診断基準値が報告により異なっていることから、今後解析方法の標準化が必要である。

## 治療効果の評価

拡張型心筋症におけるβ遮断薬やレニン-アンジオテンシン阻害薬の有効性は十分に確立されている。薬物治療の前後でMIBGを施行すると、心機能の改善に並

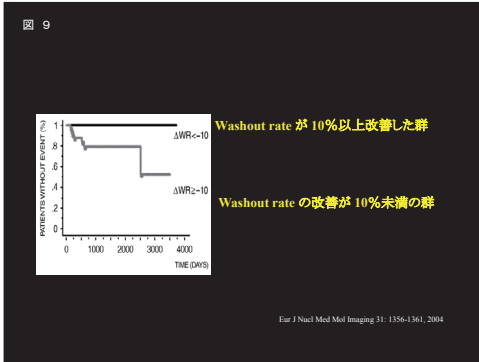


図 9 MIBG の経時的な評価による長期予後の予測  
β遮断薬を導入し 6 ヶ月以上継続可能であった拡張型心筋症にたいして MIBG を治療開始前と開始後 6～12 ヶ月の 2 回施行した。Washout rate が 10%以上改善を示した改善群とそれ以外の非改善群で比較すると、改善群は治療前の MIBG 所見で初期像の H/M 比が比較的保たれており、washout rate は亢進している傾向を認めた。改善群では非改善群に比して有意に長期予後が良好であった。(図 4。症例 1 参照)

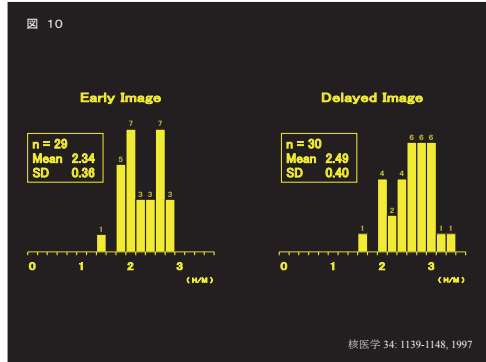


図 10 MIBG H/M 比の施設間較差  
H/M 比の基準値は施設により大きくばらついている。

行して washout rate や後期像の H/M 比が改善を示し、治療効果の評価に有用である。筆者らの施設における成績を図 8 に示す。

最近ではアンジオテンシン変換酵素阻害薬やβ遮断薬で加療した虚血性心疾患を含む心不全症例を対象とした研究で、治療開始前に施行した MIBG において、後期像の H/M 比が保たれている症例で長期予後が良好であったとする報告<sup>9)</sup>や、β遮断薬開始前に施行した MIBG で初期像の集積が保たれ、かつ washout rate が高値である症例は、β遮断薬治療により washout rate の改善が示され、長期予後も良好であったという報告<sup>10)</sup>がなされている (図 9)。前出の症例 1 (図 4-1, 2) はβ遮断薬が奏功して予後良好であった典型的な例である。

重症心不全症例における心臓再同期療法 (cardiac resynchronization therapy ; CRT) についても、MIBG により治療反応群の事前予測が可能であり<sup>11)</sup>、治療効果の評価にも有用であった<sup>12)</sup>と報告されている。

### 定量値の施設間較差について

MIBG の指標として汎用されている H/M 比は撮像機器、特にコリメータの違いにより値が大きく変動する。このため、施設によりその基準値が大きく異なるとい



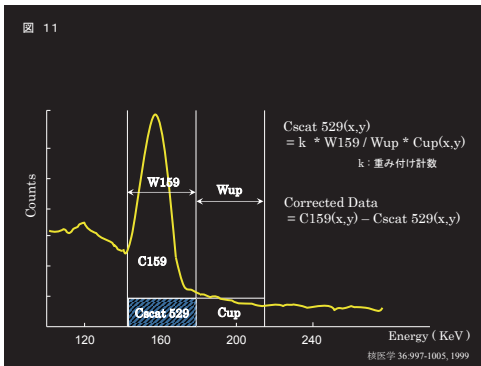


図 11 IDW 法による散乱線補正の原理

イメージングのための 159keV 光電ピークのエネルギーウインドウ E159 の幅を W159、収集データの総カウントを C159 とする。Eup は E159 の高エネルギー側に隣接して設定されたウインドウで、Wup と Cup はそれぞれ幅と総カウントをあらわす。

Cscat529 が E159 に混入する 529keV 散乱線の推定カウント値で、以下の式で求められる。

$$k \times W159 / Wup \times Cup$$

(k は重み付け係数であるが、図では傾きのない直線近似を使用しており、k = 1.0 となる)

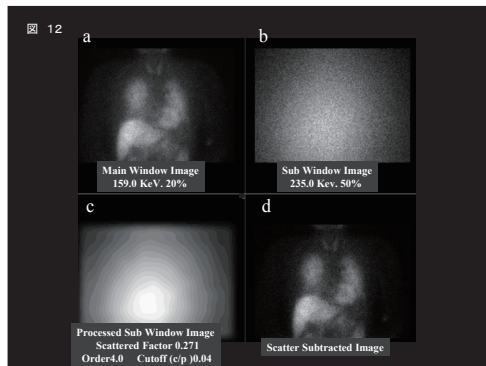


図 12 IDW 法による補正画像の作成

a. メインウインドウの画像。b. サブウインドウの画像。c. サブウインドウ画像をフィルター処理したもの。d. a から c をサブトラクションして作成された画像。散乱線補正後の画像では視覚的にバックグラウンドとのコントラストがより鮮明になる。

う問題が生じている (図 10)。<sup>123</sup>I はイメージングに用いられる 159keV の他に、529keV にも光電ピークを有している。H/M 比が変動する主たる原因は、159keV のデータに混入する 529keV ガンマ線による散乱成分の量がコリメータにより異なるためと考えられる。また、529keV ガンマ線は透過度が高いため、心臓の検査で汎用されている低エネルギー用コリメータでは散乱線による画質劣化の影響が大きくなる。これを解決するために、<sup>123</sup>I 用に改良されたコリメータや中エネルギー用コリメータの使用が推奨されているが、これらは限られた施設でしか利用することができない。

特殊なハードウェアを用いずに 529keV ガンマ線由来の散乱線を除去する方法として、<sup>123</sup>I dual window (IDW) 法が提唱されている。159keV 用エネルギーウインドウに隣接して、高エネルギー側にもう一つのエネルギーウインドウを設定し、簡便な画像演算により散乱線の除去を行うものである (図 11, 12)。ファントム実験による検証では、コリメータの違いによる H/M 比の誤差を 22% から 1% にまで軽減できたと報告されている<sup>13)</sup>。IDW 法は臨床例においても有用であることが確認されている<sup>14)</sup>。

Planar 像における心臓、縦隔の関心領域 (ROI) の設定方法の違いも H/M 比の

**表 1 H/M 比と washout rate に較差が生じる要因**

H/M 比	撮像機器（特にコリメータ） ROI の設定（場所、大きさ、形）
Washout rate	バックグラウンド補正の有無 後期像の撮像開始時間 時間減衰補正の有無

**表 2 心不全症例における MIBG 検査施行の実際**

初発心不全患者 (心不全状態が安定した時点で施行)	重症度評価 予後予測 治療効果の予測
慢性心不全患者 (定期的な検査で改善度を評価)	治療効果の評価 リスクの再評価 治療方針の再検討
重症心不全患者	高リスク患者の鑑別（心臓突然死の予測） ICD/CRT 適応決定への有用性が期待される

変動要因となる。Washout rate に関しても、後期像撮像開始時間、バックグラウンド補正の有無、<sup>123</sup>I の物理的半減期による減衰補正の有無によりその値は変動する。H/M 比と washout rate に較差が生じる要因を表 1 にまとめた。MIBG の指標は施設により算出方法がまちまちであり、統一されていないのが現状である。このため、ほとんどの研究が単独の施設による少数例を対象としたものとなっている。

## おわりに

現在臨床の場において、MIBG が心不全の評価にどのように活用されているか表 2 にまとめた。このように MIBG は心不全症例の評価に数多くの貴重な情報を提供するが、負荷心筋血流シンチグラフィと比較すると、エビデンスとしては未だ不十分といわざるを得ない。今後は前述した定量値の施設間較差を是正するため、H/M 比や washout rate の標準化を図り、大規模臨床試験が可能な環境を実現することが、MIBG の有用性をエビデンスとして確立するために必要である。

## 参考文献

- 1) Imamura Y et al : Iodine-123 metaiodobenzylguanidine images reflect intense myocardial adrenergic nervous activity in congestive heart failure independent of underlying cause. J Am Coll Cardiol. **26** : 1594-1599, 1995
- 2) Merlet P et al : Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. J Nucl Med. **33** : 471-477, 1992.
- 3) Imamura Y et al : Prognostic value of myocardial MIBG scintigraphy findings in patients with cardiomyopathy · importance of background correction for quantification of MIBG



- 
- activity. *Ann Nucl Med.* **16** : 387-393, 2002.
- 4) Nakata T et al : Prognostic implications of an initial loss of cardiac metaiodobenzylguanidine uptake and diabetes mellitus in patients with left ventricular dysfunction. *J Card Fail.* **9** : 113-121, 2003.
  - 5) Fujimoto S et al : Usefulness of meta- [123I] iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy for predicting cardiac events in patients with dilated cardiomyopathy who receive long-term beta blocker treatment. *Nucl Med Commun.* **26** : 97-102, 2005.
  - 6) Nagamatsu H et al : Prognostic value of 123I-metaiodobenzylguanidine in patients with various heart diseases. *Ann Nucl Med.* **21** : 513-520, 2007.
  - 7) Agostini D et al : I-123-mIBG myocardial imaging for assessment of risk for a major cardiac event in heart failure patients : insights from a retrospective European multicenter study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* **35** : 535-546, 2008.
  - 8) Verberne HJ et al : Prognostic value of myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure : a systematic review. *Eur Heart J* **29** : 1147-1159, 2008
  - 9) Nakata T et al : Cardiac metaiodobenzylguanidine activity can predict the long-term efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or beta-adrenoceptor blockers in patients with heart failure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* **32** : 186-194, 2005.
  - 10) Fujimoto S et al : Usefulness of 123I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy for predicting the effectiveness of beta-blockers in patients with dilated cardiomyopathy from the standpoint of long-term prognosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* **31** : 1356-1361, 2004.
  - 11) Nishioka SA et al : Cardiac sympathetic activity pre and post resynchronization therapy evaluated by 123I-MIBG myocardial scintigraphy. *J Nucl Cardiol.* **14** : 852-859, 2007.
  - 12) Burri H et al : Improvement in cardiac sympathetic nerve activity in responders to resynchronization therapy. *Europace.* **10** : 374-378, 2008.
  - 13) 本村信篤ほか : 123I イメージングにおける高エネルギーガンマ線による散乱線成分の除去方法 . *核医学* **36** : 997-1005, 1999.
  - 14) Kobayashi H et al : Scatter correction by two-window method standardizes cardiac I-123 MIBG uptake in various gamma camera systems. *Ann Nucl Med* **17** : 309-313, 2003.