

Fundamental and Clinical Studies on Imaging of Adrenergic Nervous System of the Heart, Using Radioiodinated Metaiodobenzylguanidine

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8261

放射性ヨード標識 metaiodobenzylguanidine による 心筋交感神経イメージングに関する研究

金沢大学医学部核医学講座 (主任: 久田欣一教授)

松 成 一 朗

(平成3年2月7日受付)

^{125}I -metaiodobenzylguanidine (^{125}I -MIBG) を正常ラットおよびレセルピンにて前処置したラットに投与して、MIBG の心筋への集積と分布を経時的に検討した。また ^{125}I -MIBG を肥大型心筋症患者29人に投与し、その病態を交感神経分布および機能の点から検討した。 ^{125}I -MIBG の心筋内分布は左室よりも右室、心尖部より心基部、心内膜側より心外膜側にて高い傾向が得られた。これらの結果は哺乳類動物の心筋におけるノルエピネフリン分布に関する従来の報告とほぼ一致した。心外膜側に比べ心内膜側での集積低下は本研究で得られた新知見であり、心筋の内膜側と外膜側とでは交感神経系分布あるいは機能に明らかな違いが存在すると考えられた。また交感神経終末の貯留小胞へのノルエピネフリンの取り込みを抑制する薬剤であるレセルピンにて前処置したラットでは、 ^{125}I -MIBG の心筋への取り込みが正常ラットに比べ経時的に低下しており、その正常ラットに対する抑制率は静注6時間後にて64%であった。このことより正常ラットにおいて ^{125}I -MIBG は交感神経終末の貯留小胞に取り込まれると考えられた。ビデオデシトメトリ装置を用いて、2核種オートラジオグラムから ^{125}I -MIBG 集積の心筋内膜側と外膜側の比を算出したところ、MIBG 集積は心筋外膜側に比し心筋内膜側で有意に低下しており ($p < 0.001$)、上記の心筋内分布と一致する結果であった。またフェノール処理による除神経モデルラットでは除神経部位での ^{125}I -MIBG 集積が有意に低下していた ($p < 0.05$)。肥大型心筋症患者29名を対象とした臨床的検討では、 ^{125}I -MIBG single photon emission computerized tomography (SPECT) による視覚的検討では48%の症例で心筋血流と指標として施行した ^{201}Tl SPECT に比し肥大部におけるMIBG 集積が早期に既に低下しており、人においては早期より ^{125}I -MIBG の神経外分布が少ないものと考えられた。SPECT による定量的検討では中隔壁厚と ^{125}I -MIBG/ ^{201}Tl 比は20分後、3時間後像ともに有意な負の相関を示した ($R = -0.49$ $p < 0.05$, $R = -0.53$ $p < 0.05$)。また中隔壁厚と ^{125}I -MIBG の洗い出しは有意な正の相関を示した ($R = 0.51$ $p < 0.05$)。これらの結果より、肥大型心筋症ではその肥厚の程度に応じて交感神経分布あるいは機能の異常が存在することが示唆された。本研究より、MIBG は交感神経系イメージング用放射性医薬品として、心筋血流以外の新しい情報を与えることが示され、肥大型心筋症をはじめ種々の心疾患の病態生理の理解と診断に役立ち得るものと考えられた。

Key words metaiodobenzylguanidine (MIBG), heart, adrenergic nervous system, single photon emission computerized tomography (SPECT), hypertrophic cardiomyopathy (HCM)

Metaiodobenzylguanidine (MIBG) は、交感神経ブロッカーであるグアナネジンのアナログであり、ノルエピネフリンと同様にナトリウム依存性の取り込み機

序により交感神経終末の貯留小胞に集積するとされている¹⁾。 ^{131}I で標識したMIBGは褐色細胞腫、神経芽腫などの画像化²⁻⁵⁾あるいは治療^{6,7)}に用いられてきた。

Abbreviations: Ap LV, apical left ventricle; Ba LV, basal left ventricle; En LV, endocardial left ventricle; Ep LV, epicardial left ventricle; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; MIBG, metaiodobenzylguanidine; ROI, region of interest; RV, right

しかし MIBG はノルエピネフリンとは異なり代謝を受けず尿中に排出される前シナプスのトレーサーであり⁸⁾、心臓や唾液線など交感神経系に富む組織のイメージング剤としての可能性も期待されている^{9)~13)}。特に心臓においては、そのエネルギーや半減期(約13時間)の点から体外イメージングに適している¹²⁾で標識した MIBG を主に用いて、これまで虚血性心疾患^{14)~16)}や拡張型心筋症^{17)~19)}などにおける MIBG 心筋集積についての報告があるが、その生理的意義の詳細は解明されていないのが現状である。この原因の一つは MIBG の心臓内での挙動がまだ完全には解明されていないためと考えられる。心臓において MIBG には2つの集積機序が存在するとされている²⁰⁾²¹⁾。1番目 (uptake 1) は交感神経終末の貯留小胞に特異的かつ飽和的に取り込まれるものであり、2番目 (uptake 2) は主に血流に依存し拡散などによって非特異的かつ非飽和的に貯留小胞外または神経外に取り込まれるものである。Nakajo ら²²⁾は、ノルエピネフリンやグアナチジン貯留小胞での貯蔵を阻害する薬剤であるレセルピン^{23)~27)}を用いて、ラット心筋における貯留小胞内および小胞外の MIBG を経時的に定量した結果、貯留小胞外に集積した MIBG は小胞内の MIBG に比べ速やかに洗い出され、それぞれ約50%でプラトーに達したことを報告している。しかし最近の報告によれば貯留小胞内集積の占める割合は MIBG の全投与量に関係し、MIBG の単位重量あたりの投与量が少ないほど貯留小胞内への特異的集積の割合が増加する傾向にあることが示されている²¹⁾²⁸⁾。臨床的研究においては比較的高比放射能の MIBG を使用した報告が多く^{15)~19)}、単位重量あたりの MIBG 投与量は2~20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であるのに対し、前記の Nakajo ら²²⁾が用いた MIBG は1.5 $\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$ の低比放射能のものであり単位重量あたりの MIBG 投与量も約70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と多い²²⁾。従って臨床的研究においては MIBG の貯留小胞内の特異的集積の占める割合は従来考えられていたものより多いことが予想される。しかし臨床量での MIBG を用いて貯留小胞内外での MIBG 集積を経時的に検討した報告はない。一方、MIBG 集積は左室よりも右室にて高い傾向にあり、また左室内においても MIBG 集積は必ずしも均一ではなく特に心尖部においてはその集積が低下していることが報告されており²⁹⁾³⁰⁾、このことはノルエピネフリンの分布を一致する³¹⁾³²⁾。これらは MIBG が交感神経終末に取り込まれ

ていることを示す所見である。しかしオートラジオグラフィによってその解剖学的な詳細を調べた報告はない。

肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) は、原因不明の心筋疾患であり、心肥大をきたすような心疾患や全身疾患のない肥大型、非拡張性の疾患である³³⁾。近年、本疾患の成因としてカテコラミン代謝の異常との関連が考察されており³⁴⁾³⁵⁾、ノルエピネフリンが心筋の肥厚³⁶⁾³⁷⁾、特に中隔壁の肥厚を誘発する³⁸⁾との報告がある。またノルエピネフリン投与により心筋にび慢性の線維化を生じることも報告されている³⁹⁾⁴⁰⁾。このことは肥大型心筋症の病態に一致する。また肥大型心筋症においてはノルエピネフリン取り込みが低下しているとの報告もある⁴¹⁾。しかしその局所の交感神経系機能については不明な点が多い。また心筋肥厚および血流に関しては核医学的には^{20)Tl}心筋シンチグラフィが用いられているが、HCM への MIBG の応用についてはほとんど報告がない⁴²⁾。

今回著者は、正常ラットおよびレセルピンにて前処置したラットに臨床投与量の¹²⁵I-MIBG を投与して経時的な心筋集積率を測定した。また MIBG の心筋内における局所的交感神経分布および機能について検討するために正常ラット、レセルピンにて前処置したラットおよびフェノールによる除神経ラットに心筋血流の指標としての塩化タリウム-201 (Thallium-201 thallos chloride, ²⁰¹Tl) と¹²⁵I-MIBG を同時に投与し、2核種オートラジオグラフィを施行した。更に得られた画像からビデオデンストメトリ装置を用いた定量的評価を行った。また肥大型心筋症の患者を対象に、²⁰¹Tl および¹²⁵I-MIBG による単光子放出コンピュータ断層法 (single photon emission computerized tomography, SPECT) を施行し、MIBG による心筋局所の交感神経機能評価について検討したので報告する。

対象および方向

I. ラットにおける基礎的検討

1. 実験動物

基礎的検討には体重140~160gの雄ドンリュウラット33匹を使用した。実験前24時間は水のみを与え絶食とした。麻酔はネンプタール75mgを腹腔内投与して行った。

2. 放射性医薬品

ventricle; SPECT, single photon emission computerized tomography; ²⁰¹Tl, thallos-201 chloride

動物実験用の放射性化合物として ^{125}I -metaiodobenzylguanidine (^{125}I -MIBG) (第一ラジオアイソトープ研究所, 東京), 塩化タリウム-201 (^{201}Tl) (第一ラジオアイソトープ研究所) を使用した。 ^{125}I -MIBG の比放射能は $150\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$ であった。

3. 正常ラットおよびレセルピン前処置ラットにおける局所的な心筋集積率の測定

1) 正常ラット群 (C群)

12匹のラットに体重測定後, ^{125}I -MIBG $10\mu\text{Ci}$ を尾静脈より投与し, 15分, 1時間, 3時間, 6時間後にそれぞれ3匹づつ脱血屠殺し, 心臓を採取した。心房を取り除いた後, 右室, 左室心基部の心外膜側および心内膜側, 左室心尖部の心外膜側および心内膜側の5つに分離した。それぞれ重量測定の後, ウェル型シンチレーションカウンタで放射能を測定した。結果は右室, 左室の心基部全体, 左室の心尖部全体, 左室の心外膜側全体および左室の心内膜側全体の5つの部位について体重 1kg における臓器 1g あたりの投与量に対する集積率 (% kg dose/g) として計算した。

2) レセルピン前処置ラット群 (R群)

12匹のラットにレセルピン $4\text{mg}/\text{kg}$ を腹腔内に投与し, 4時間後に ^{125}I -MIBG $10\mu\text{Ci}$ を尾静脈より投与した。この15分, 1時間, 3時間, 6時間後にそれぞれ3匹づつ脱血屠殺し, 正常ラット群と同様の方法にて心筋各部位の体重 1kg における臓器 1g あたりの投与量に対する集積率 (% kg dose/g) を計算した。

4. 2核種オートラジオグラフィ

1) 正常ラット群

正常ラット6匹に ^{125}I -MIBG $50\mu\text{Ci}$ および ^{201}Tl $300\mu\text{Ci}$ を尾静脈より同時に投与し, 15分, 1時間, 3時間後にそれぞれ2匹づつ脱血屠殺し心筋を摘出し, ドライアイスアセトンにて急速凍結し, 厚さ $20\mu\text{m}$ の組織切片を作製した。放射性医薬品投与48時間後から切片をフィルム (サクラAタイプ) に10時間曝写後現像し, ^{201}Tl のオートラジオグラムを得た。また同一切片を ^{201}Tl の減衰を待って21日後から15日間フィルムに曝写後現像し, ^{125}I -MIBG のオートラジオグラフィを得た。この条件下では互いの核種のおよぼしあう影響はほとんど無視できることが報告されている⁴⁾。オートラジオグラフィの評価には, 視覚的評価を行うとともに, ビデオデンシトメトリ装置を用いて心筋の左室前壁, 中壁, 下壁, 側壁のそれぞれ心外膜側および心内膜側および右室壁の計9ヵ所の矩形関心領域 (region of interest, ROI) をとり各ROIの黒化度 (デジタル値) を算出して定量的解析を行った。

2) レセルピン前処置ラット群

2匹のラットにレセルピン $4\text{mg}/\text{kg}$ を腹腔内投与後4時間にて ^{125}I -MIBG $50\mu\text{Ci}$ および ^{201}Tl $300\mu\text{Ci}$ を尾静脈より同時に投与し, 3時間後に脱血屠殺し, 正常群と同様の方法にてオートラジオグラフィを作成し, 定量的解析を行った。

3) フェノールによる除神経モデルラットの作成

1匹のラットを開腹し, 経横隔膜的に80%フェノール 0.1ml を心外膜に滴下後24時間にて ^{125}I -MIBG $50\mu\text{Ci}$ および ^{201}Tl $300\mu\text{Ci}$ を尾静脈より同時に投与し, 3時間後に脱血屠殺し, 正常群と同様の方法にてオートラジオグラフィを作成した。

II. 肥大型心筋症における臨床的検討

1. 対象

厚生省特定疾患心筋症研究班による診断の手引き⁵⁾ に準じて肥大型心筋症と診断された29例のうち高血圧の既往を有す症例および心尖部の著明な肥大を示す症例を除いた21例を検討の対象とした。心電図および心エコー検査は核医学検査の施行1週間以内に施行された。心エコー検査により心筋の肥厚部位および中隔と後壁の壁厚値を得た。全症例の平均年齢は 54 ± 12 (mean \pm S.D.) 歳, 中隔厚は $19.2\pm 6.7\text{mm}$, 中隔厚/後壁厚比は 1.53 ± 0.45 であった。患者は核医学検査当日には絶食とした。またレセルピンおよび三環系抗うつ剤の投薬は受けていなかった。

2. 放射性医薬品

臨床的検討用の放射性化合物として ^{125}I -metaiodobenzylguanidine (^{125}I -MIBG) (第一ラジオアイソトープ研究所) および塩化タリウム-201 (^{201}Tl) (第一ラジオアイソトープ研究所) を使用した。 ^{125}I -MIBG の比放射能は $50\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$ であった。

3. シンチグラフィ

^{125}I -MIBG $3.8\text{--}4.9\text{mCi}$ を安静時に静注し, 20分および3時間後に SPECT 検査を施行した。SPECT 装置は2検出器対向型シンチカメラを有するシステム (ZLC 7500-scintipac700, 島津製作所, 京都) であり, 高分解能低エネルギー用コリメータを装着した。収集条件は1方向30秒で60方向, 64×64 画素とし, 360 度のデータ収集を行った。断層像の再構成は原画像に9点加重平滑化後, Shepp-Logan 法によるフィルター逆投影により行った。吸収補正および散乱線補正は行わなかった。

心筋シンチグラフィは MIBG 検査の1週間以内に施行し, 安静時の SPECT 撮像のみを行った。 ^{201}Tl 約 3.2mCi を静注し15分後よりデータ収集を開始した。収集条件および画像再構成法は ^{125}I -MIBG と同様とした。

4. データ解析

SPECT により得られた画像を視覚的に判定した後、定量的判定のためのデータの処理を以下に行った。心筋横断層像の中隔壁に ROI を設定し、そのカウントを求めた。またあらかじめ ^{125}I または ^{201}Tl を 0.2mCi 入れたバイアルを対向型ガンマカメラの中央に置き、臨床検査時と同一の条件でバイアルのカウントを求めた。これらのカウントの値の投与量から単位体積当たりの心筋集積率を計算した。次に 2 回の

SPECT 検査の間に心筋内の放射能が単指数関数的に減少すると仮定して数式 $(\text{MIBG})t/(\text{MIBG})\text{early} = \lambda^t$ により λ を算出し、MIBG の心筋からの 1 時間当たりの洗い出しを $(1-\lambda) \times 100$ (%/hr) として求めた。ここで t は 1 回目の SPECT からの時間、 $(\text{MIBG})t$ は 1 回目の SPECT から t 時間後における MIBG 集積率、 $(\text{MIBG})\text{early}$ は 1 回目の SPECT における MIBG 集積率を表す。

III. 統計処理

Table 1. Regional distribution and comparison of ^{125}I -MIBG concentrations in the hearts of control rats

	Time after injection			
	15 min	1 hr	3 hr	6hr
whole heart *	0.82±0.08	0.76±0.17	0.52±0.09	0.32±0.07
RV *	0.87±0.11	0.85±0.23	0.63±0.07	0.45±0.09+
whole LV *	0.84±0.07	0.80±0.18	0.53±0.11	0.30±0.06
Ep LV *	0.86±0.07	0.84±0.19	0.58±0.15	0.32±0.07
En LV *	0.81±0.08#	0.74±0.15	0.46±0.09	0.25±0.05#
Ba LV *	0.87±0.08	0.81±0.18	0.59±0.19	0.31±0.06
Ap LV *	0.82±0.08	0.79±0.16	0.47±0.05	0.28±0.07
RV/whole LV	1.03±0.07	1.06±0.05	1.22±0.14	1.51±0.07
En LV/Ep LV	0.95±0.01	0.89±0.03	0.80±0.04	0.79±0.01
Ap LV/Ba LV	0.95±0.04	0.97±0.03	0.84±0.22	0.90±0.06

N=3 for each time after injection.

* values are expressed as (tissue count×body weight (kg)×100)/(injected count×tissue weight (g)) (% kg dose/g) (mean±S.D.).

+ p<0.05 compared with whole LV.

p<0.05 compared with Ep LV.

Table 2. Regional distribution and comparison of ^{125}I -MIBG concentrations in the hearts of reserpinized rats

	Time after injection			
	15 min	1 hr	3 hr	6hr
whole heart *	0.75±0.06	0.67±0.19	0.36±0.12	0.11±0.02+
RV *	0.77±0.04	0.76±0.20	0.44±0.14	0.14±0.04+
whole LV *	0.76±0.09	0.71±0.19	0.36±0.13	0.11±0.03+
Ep LV *	0.75±0.08	0.72±0.19	0.37±0.13	0.12±0.03+
En LV *	0.77±0.10	0.69±0.19	0.34±0.13	0.10±0.02+
Ba LV *	0.79±0.06	0.71±0.20	0.36±0.13	0.11±0.03+
Ap LV *	0.71±0.15	0.70±0.18	0.36±0.13	0.11±0.03+
RV/whole LV	1.02±0.09	1.07±0.05	1.24±0.21	1.33±0.01+
En LV/Ep LV	1.02±0.05+	0.96±0.03+	0.91±0.04+	0.85±0.02+
Ap LV/Ba LV	0.90±0.17	0.99±0.03	1.01±0.03	0.96±0.05

N=3 for each time after injection.

* values are expressed as (tissue count×body weight (kg)×100)/(injected count×tissue weight (g)) (% kg dose/g) (mean±S.D.).

+ p<0.05 compared with control rats.

得られたデータは平均±標準偏差 (mean±S.D.) で表示した。等分散の検定にはF検定、平均値の差の検定には同一検体内の差をみる場合には paired t 検定、他の場合では非 paired t 検定を使用した。また中隔壁厚と各種パラメータとの相関計数を一次回帰により求めた。いずれも危険率 (p) 5%以下を有意とした。

成 績

I. ラットにおける基礎的検討

1. 正常ラット (C) およびレセルピン前処置ラット (R) における局所的心筋集積率の測定結果

表1. 2に正常ラットおよびレセルピン前処置ラットにおける経時的心筋集積率を示す。表中では心筋全体 (whole heart), 右室 (right ventricle, RV), 左室全体 (whole left ventricle, whole LV), 左室外膜側 (epicardial left ventricle, Ep LV), 左室内膜側 (endocardial left ventricle, En LV), 左室心尖部 (apical left ventricle, Ap LV), 左室心基部 (basal left ventricle, Ba LV) について表示した。C群において心筋全体における ^{125}I -MIBG 集積は静注後15分にて最大値を示し、経時的に低下していた。 ^{125}I -MIBG 集積はR群においても静注後15分にて最大値を示し、経時的に低下したが、低下の割合はC群に比し大きい傾向を呈し、6時間後にてC群に比し有意に低下してい

た ($p < 0.05$)。6時間後におけるC群の心筋集積率に対するR群の心筋集積率の比は0.36であり、レセルピン前処置による抑制率は64%であった。またRV/LV全体, Ep LV/En LVは両群とも経時的に増加傾向を示し、6時間後におけるLV全体に対するRV, En LVに対するEp LVは両群とも有意に高かった ($p < 0.05$)。Ba LV/Ap LVは両群において有意な経時的増加または減少の傾向は認めなかった。しかしC群においてはAp LVに対するBa LVは実験したすべての時間において有意ではないが高かった。

C群とR群との比較では6時間後においてRV/LV全体はR群にて有意に低かった ($p < 0.05$)。またEn LV/Ep LVはC群に比しR群にて有意に高かった ($p < 0.05$)。Ap LV/Ba LVはC群に比しR群にて高かったが分散が大きいため有意とはならなかった。このようにR群ではC群に比し心筋各部位での集積率の違いが小さく、均一になる傾向を認めた。

2. オートラジオグラフィによる検討結果

正常ラットの静注後15分における2核種オートラジオグラフィを図1に示す。 ^{201}Tl , ^{125}I -MIBGともに比較的均一に分布していた。図2に静注後3時間における2核種オートラジオグラフィを示す。 ^{201}Tl では均一に分布していたのに対し、 ^{125}I -MIBGでは左室心内膜側における黒化度が心外膜側に比べ低下していた。正常

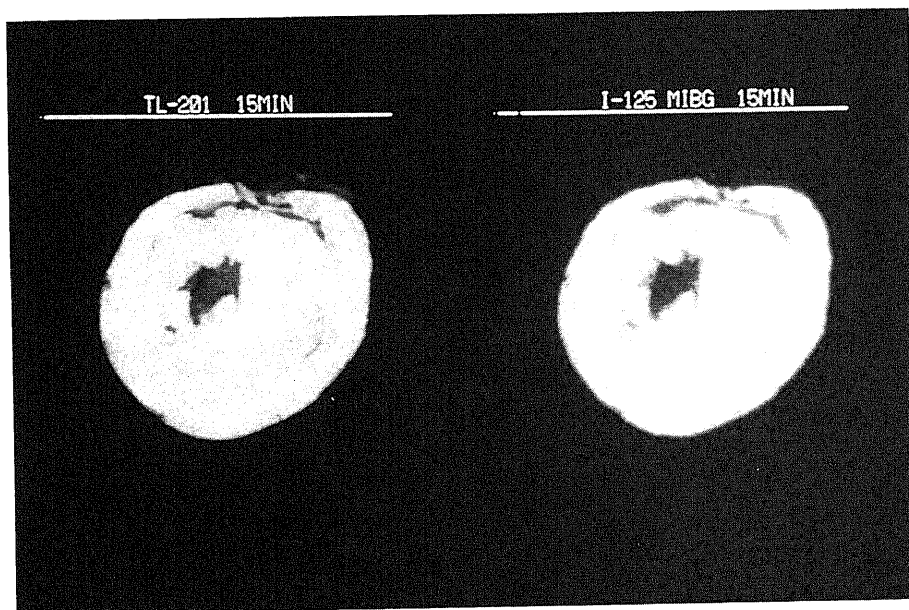


Fig. 1. Dual isotope autoradiograms of the heart of the control rat at 15 minutes after injection of the radionuclides. Density distribution was homogeneous in the ventricle with ^{201}Tl (on the left) and with ^{125}I -MIBG (on the right).

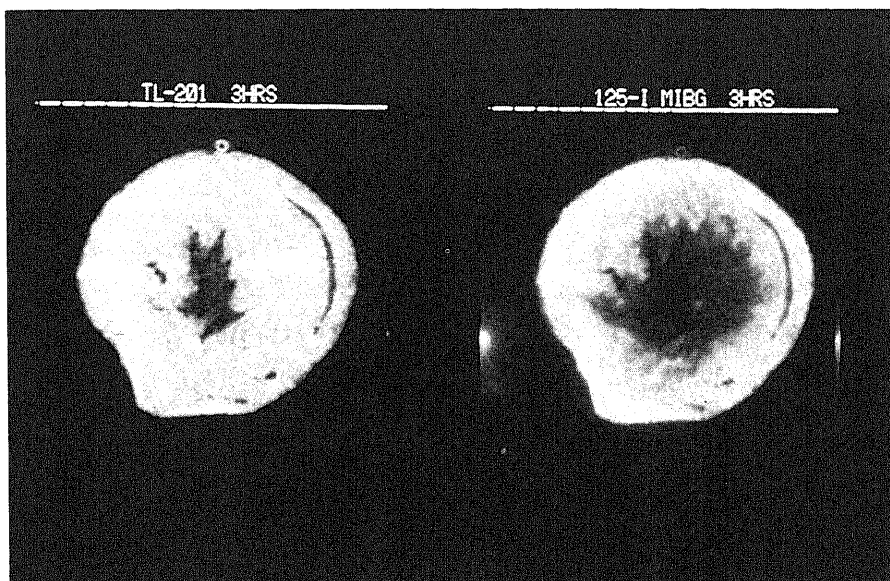


Fig. 2. Dual isotope autoradiograms of the heart of the control rat at 3 hours after injection of the radionuclides. Density distribution was homogeneous in the left ventricle with ^{201}Tl (on the left), while it was decreased in the endocardial side of the left ventricle with ^{125}I -MIBG (on the right).

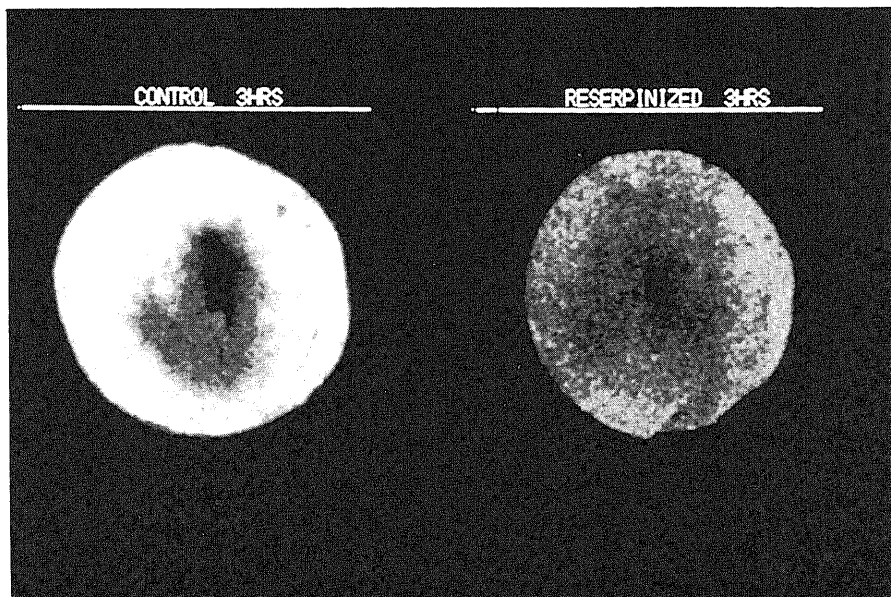


Fig. 3. Autoradiograms of the hearts of the control and reserpinized rats at 3 hours after injection of ^{125}I -MIBG. Density distribution was decreased in the endocardial side of the left ventricle in the control rat (on the left), while density distribution was decreased and relatively homogeneous in the whole myocardium of the reserpinized rat (on the right).

ラットおよびレセルピン前処置ラットにおける ^{125}I -MIBG 静注後3時間におけるオートラジオグラフィを図3に示す。正常ラットでは左室心外膜側に比し心内膜側における黒化度が低下していたが、レセルピン前処置に対する心内膜側の黒化度の比 (En LV/Ep LV) は正常ラットで 0.66 ± 0.08 であったのに対し

レセルピン前処置ラットでは 0.93 ± 0.03 と有意に高かった ($p < 0.05$)。フェノール前処置ラットにおける2核種オートラジオグラフィを図4に示す。 ^{201}Tl および ^{125}I -MIBGにおける En LV/Ep LV の経時変化を図5に示す。 ^{201}Tl はほぼ一定であったのに対し ^{125}I -MIBG の En LV/Ep LV は経時的に減少してい

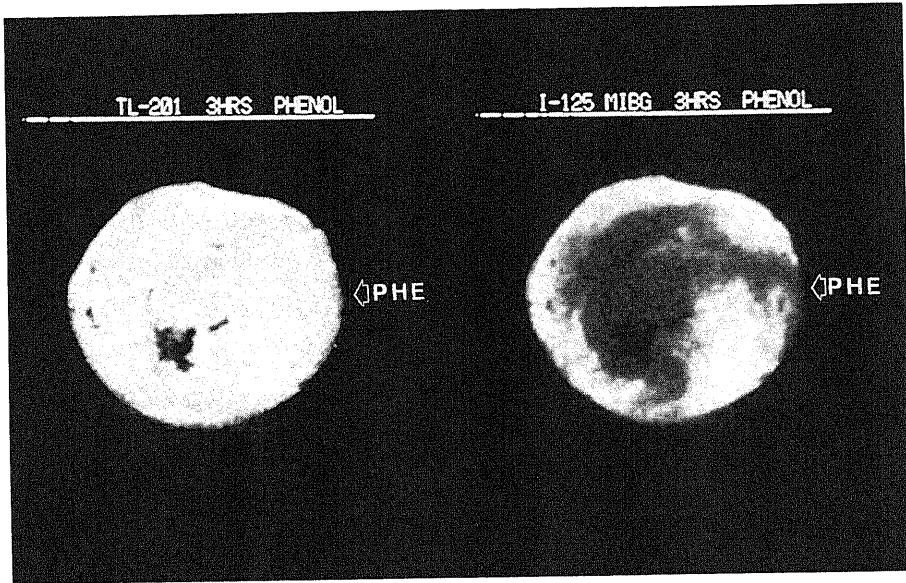


Fig. 4. Dual isotope autoradiograms of the heart of the rat which underwent epicardial phenol application at 3 hours after injection of the radionuclides. Density distribution was homogeneous in the left ventricle with ^{201}Tl (on the left), while density distribution was decreased in the phenol applied site (expressed as PHE in the figure) of the left ventricle with ^{125}I -MIBG, indicating denervated myocardium (on the right).

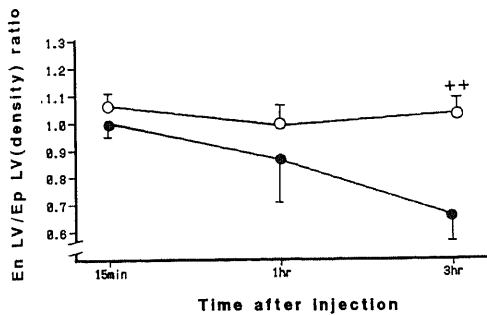


Fig. 5. Time course of En LV/Ep LV ratio of density in the dual isotope autoradiograms with ^{201}Tl (○) and ^{125}I -MIBG (●) in the normal rats. The data were expressed as the mean values and S.D. of duplicated samples from 2 rats at each time point. ++ Statistically significant difference between ^{201}Tl and ^{125}I -MIBG groups ($p < 0.001$).

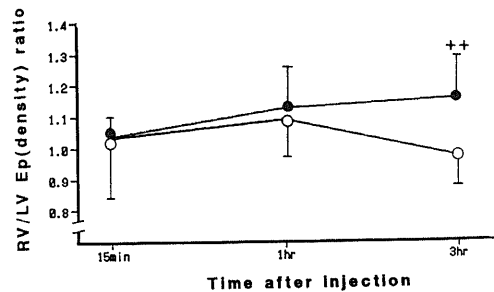


Fig. 6. Time course of RV/Ep LV ratio of density in the dual isotope autoradiograms with ^{201}Tl (○) and ^{125}I -MIBG (●) in the normal rats. The data were expressed as the mean values and S.D. of duplicated samples from 2 rats at each time point. ++ Statistically significant difference between ^{201}Tl and ^{125}I -MIBG groups ($p < 0.05$).

た。次に左室心外膜側に対する右室の比 (RV/Ep LV) の経時的变化を図 6 に示す。²⁰¹Tl ではほぼ一定であったが、¹²⁵I-MIBG では経時的に増加していた。これらは正常およびレセルピン前処置ラットにおける心筋集積率測定の結果 (表 1, 2) と一致した。

II. 肥大型心筋症における臨床的検討

1. 視覚的検討

表 3 に SPECT により得られた画像を視覚的に評価した結果を示す。²⁰¹Tl 集積に比し、¹²⁵I-MIBG 20分後像で既に全21例中10例 (48%) にて欠損または集積低下を認めた。¹²⁵I-MIBG 3時間後像では全21例中17例 (81%) にて集積低下を認めた。次に部位別にみた場合の結果を表 4 に示す。集積低下がみられた部位としては20分後像では中隔壁が 6 例 (29%) と最も多く、次いで下壁が 5 例 (24%) であった。3時間後像では下壁が 10 例 (48%) と最も多く、次いで中隔壁が 7 例 (33%) であった。

2. 定量的検討

SPECT により得られたデータに基づいて単位血流当たりの ¹²⁵I-MIBG 取り込みを調べる目的で20分後像および3時間後像での ¹²⁵I-MIBG/²⁰¹Tl 比と中隔壁厚との関係を図 7 に示す。この比は20分後像、3時間後像ともに中隔壁厚と有意な負の相関を示した ($R = -0.49, p < 0.05$ および $R = -0.53, p < 0.05$)。次に単位時間当たりの ¹²⁵I-MIBG の洗い出しと中隔壁厚との関係を図 8 に示す。単位時間当たりの ¹²⁵I-MIBG 洗い出

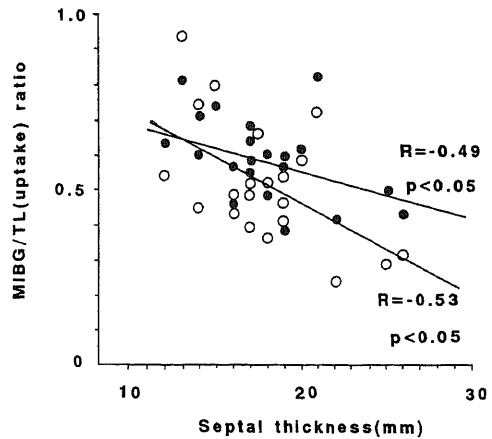


Fig. 7. Correlation between septal thickness determined by echocardiography and ¹²⁵I-MIBG/²⁰¹Tl uptake ratio measured by SPECT. ¹²⁵I-MIBG uptake was calculated at 20 minutes (●) and 3 hours (○) after injection.

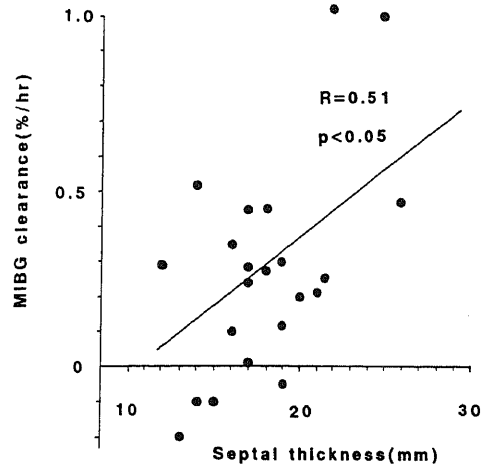


Fig. 8. Correlation between septal thickness determined by echocardiography and ¹²⁵I-MIBG clearance measured by early (20 minutes after injection) and delayed (3 hours after injection) SPECT.

Table 3. The number of cases that showed decreased ¹²⁵I-MIBG uptake in visual evaluation of the SPECT images

	Time after injection	
	20 min	3 hr
Number of cases	10 (48 %)	17 (81 %)

N=21

Table 4. The sites of decreased ¹²⁵I-MIBG uptake in visual evaluation of the SPECT images

	Sites of decreased ¹²⁵ I-MIBG uptake			
	Septum	Anterior	Lateral	Inferior
20 min *	6 (29%)	2 (10%)	0 (0%)	5 (24%)
3 hr *	7 (33%)	4 (19%)	6 (29%)	10 (48%)

N=21 for each site in the left ventricle.

* time after injection of ¹²⁵I-MIBG.

しは中隔壁厚と有意な正の相関を示した ($R=0.51$, $p<0.05$).

3. 症例呈示

症例1 (図9): 54才男性. 心エコー検査での中隔壁厚は13mmであった. ^{201}Tl SPECTでは明らかな集積低下を認めなかった. ^{123}I -MIBG SPECTでは20分後像, 3時間後像ともに集積低下を認めなかった. 本症例の ^{123}I -MIBG/ ^{201}Tl は20分後像にて0.82, 3時間後像にて0.94であり, 単位時間当たりの ^{123}I -MIBG 洗い出しは-4%/hrであった. 本例は比較的軽度の症例と考えられた.

症例2 (図10) 63才男性. 心エコー検査による中隔壁厚は22mmであった. ^{201}Tl SPECTでは前壁遠位部から心尖部における肥厚が著明であった. ^{123}I -MIBG SPECTでは20分後像にて側壁を除く部位に集積低下を認め, 3時間後像では集積低下は心筋全体におよび, ほとんど欠損となっていた. 本症例の ^{123}I -MIBG/ ^{201}Tl は20分後像にて0.41, 3時間後像にて0.23であり, 単位時間当たりの ^{123}I -MIBG 洗い出しは20%/hrであった. 本例は比較的高度の肥大型心筋症例と考え

られた.

考 察

グアナチジンの類似物質である MIBG はノルエピネフリンと同様の機序により神経終末へ取り込まれるとされており, その集積は交感神経系の分布および機能を反映することが Sisson ら¹¹⁾²⁰⁾により報告されている. また MIBG およびノルエピネフリンの集積機序には特異的取り込み機序である uptake 1 と神経終末外への非特異的取り込み機序である uptake 2 とが存在するとされており, ノルエピネフリンにおいては uptake 1 の占める割合が高いのに対し, MIBG では uptake 2 の占める割合が比較的高いことが動物実験にて示されている⁸⁾²⁰⁾²¹⁾. Nakajo ら²²⁾は正常ラットにおける心筋集積率とレセルピン前処置ラットにおける心筋集積率との差を小胞内集積率とみなした場合, MIBG の小胞内集積の小胞外集積に対する比率は経時的に増加し50%にてプラトーに達したことを報告している. これに対し著者の結果では, Nakajo ら²²⁾と同様の方法にて計算した場合, 貯留小胞内の MIBG

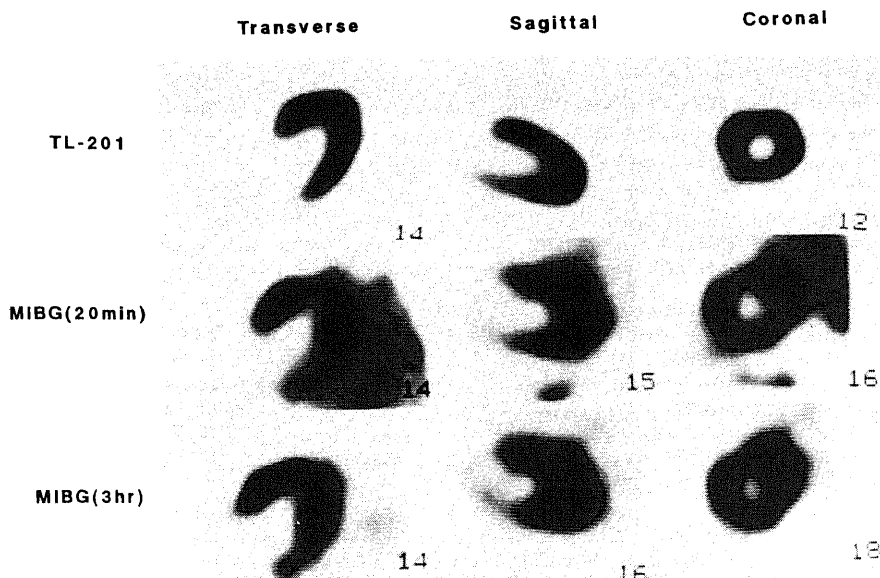


Fig. 9. SPECT images of the patient with hypertrophic cardiomyopathy having septal thickness of 13mm and septum to posterior wall thickness ratio of 1.2. No significant abnormalities were observed both in the ^{201}Tl , early (20 minutes after injection) ^{123}I -MIBG and delayed (3 hours after injection) ^{123}I -MIBG SPECT. The ^{123}I -MIBG/ ^{201}Tl uptake ratio was 0.82 at 20 minutes after injection and 0.94 at 3 hours after injection. The ^{123}I -MIBG clearance was -4%/hour. The small figure in the right lower corner of each image indicates slice number of SPECT.

集積は64%に達した。Tobesら²¹⁾は MIBG 投与量の少ない方が神経内集積が多かったことを報告しており、貯留小胞内の MIBG 集積が異なる原因として、著者が用いた MIBG 投与量は $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ であり、Nakajoら²²⁾の $70 \mu\text{g}/\text{kg}$ に比し少なかったことが考えられる。しかし MIBG 静注後早期においてはレセルピンによる集積抑制はほとんど認められず、早期においては MIBG 集積において uptake 2 の占める比率が大きい。 uptake 2 により集積した MIBG は比較的速やかに洗い出され、 uptake 1 の占める比率が相対的に大きくなると推定される。

今回の著者の実験では、正常ラットにおいて静注15分後では心筋の各部位における MIBG 集積の差は著明ではなかったが、MIBG 集積は経時的に左室よりも右室にて高く、心外膜側よりも心内膜側にて低くなる傾向を示した。また MIBG 集積は有意ではなかったが心基部は心尖部より高い傾向にあった。これはイヌの心臓にてノルエピネフリン含量および取り込みが左

室よりも右室にて高く、左室内では心尖部よりも心基部にて高いとする報告³¹⁾³²⁾と部分的には一致するものである。しかしこれらの報告では心外膜側と心内膜側との間ではノルエピネフリン含量、取り込みともに差がなかったとしている。また MIBG を用いた検討でも右室および心基部にて集積が高かったとする報告²⁹⁾³⁰⁾はあるが、心外膜側および心内膜側における MIBG 集積についての言及はない。ラット心筋外膜側に対する内膜側での MIBG 集積低下は今までに報告されておらず、本研究における新発見である。またレセルピン前処置ラットにおける検討では心筋各部位における MIBG 集積率の違いが正常ラットに比し小さかった。この原因としてはレセルピンによる uptake 1 の抑制が考えられる。またオートラジオグラフィによる検討では ²⁰¹Tl における黒化度には心外膜側および心内膜側の間で差が無かったのに対し、MIBG では心外膜側に比し心内膜側の黒化度が経時的に低下していた。更にレセルピンにて前処置したラットでは心外

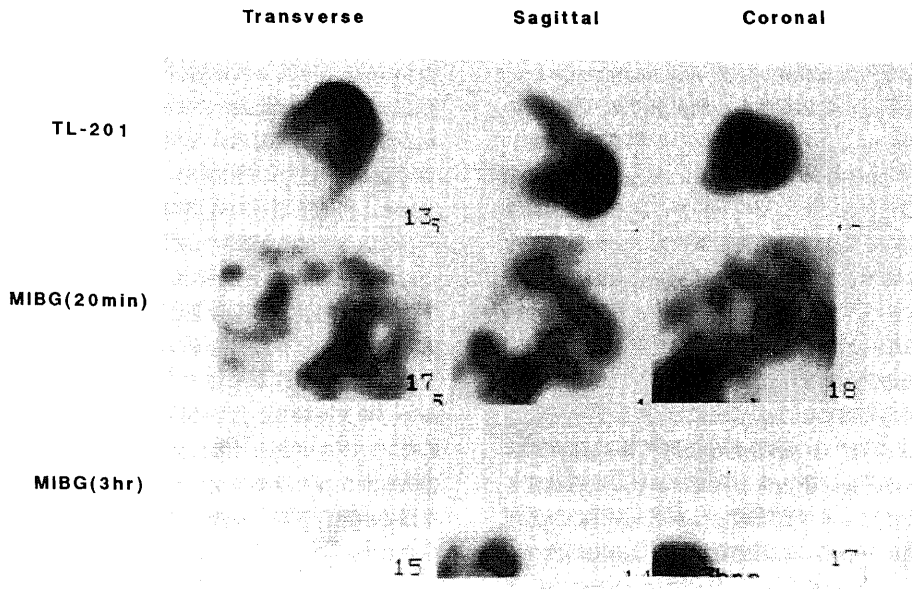


Fig.10. SPECT images of the patient with hypertrophic cardiomyopathy having septal thickness of 22mm and septum to posterior wall thickness ratio of 1.7. Hypertrophy from distal anterior to apical wall was observed in the ²⁰¹Tl SPECT. Activity was decreased in most of the segments of the left ventricular wall except for lateral wall in the early (20 minutes after injection) ¹²³I-MIBG SPECT. In the delayed (3 hours after injection) ¹²³I-MIBG SPECT, almost no activity was observed in any segment of the left ventricle, indicating rapid clearance from myocardium. The ¹²³I-MIBG/²⁰¹Tl uptake ratio was 0.41 at 20 minutes after injection and 0.23 at 3 hours after injection. The ¹²³I-MIBG clearance was 20%/hour. The small figure in the right lower corner of each image indicates slice number of SPECT.

膜側と心内膜側の黒化度の差が少なかった。これは心筋各部位における集積率を算出した結果と一致するものである。この心外膜側と心内膜側との MIBG 集積の差の原因としては、まず第一に、MIBG の交感神経終末での取り込みが心内膜側にて低下していることが考えられる。第二に考えられるのは、心内膜側では心外膜側に比し交感神経の活性が亢進しているために神経終末からの MIBG 放出が速いとする考えである。第三に、心内膜側においては心外膜側に比し神経外に集積した MIBG の洗い出しが亢進している可能性が考えられる。しかしレセルピンにて MIBG の貯留小胞内集積を抑制したラットでは心筋内集積が正常ラットに比し比較的均一であり、第三の可能性は否定的と考えられる。今回の結果のみからは第一、第二の因子の何れが主であるかを特定することはできず、今後の検討が必要と思われる。またフェノールによる除神経モデルラットでは ^{201}Tl 集積は均一であったが、MIBG では除神経部での集積低下を認めた。Sisson ら³⁰ はイヌの心筋にてフェノールによる除神経モデルを作成し、除神経部での MIBG 集積およびノルエピネフリン含量の低下を報告しており、著者の結果と一致するものと考えられる。

肥大型心筋症は原因不明の心筋疾患であり³⁰、その成因の一つとしてカテコルアミンとの関連が示唆されている^{34,35}。Simpson ら³⁶ はノルエピネフリンが心筋の肥大を引き起こすことを報告しており、その肥大は特に中隔壁に生じるとする報告もある³⁶。しかし心筋生検標本による検討ではノルエピネフリン含量の変化は報告されておらず⁴⁰、カテコルアミンレセプターについても明確な変化は報告されていない⁴⁰。一方、MIBG は心筋局所の交感神経イメージング剤として期待されるが肥大型心筋症における MIBG 集積に関する報告はほとんどない⁴⁰。今回著者は比較的半減期の短い ^{123}I -MIBG を用いて肥大型心筋症における交感神経系の評価を定性的および定量的に行った。SPECT を用いての視覚的評価による定性的検討では心筋血流の指標としての ^{201}Tl SPECT との比較では、 ^{123}I -MIBG 静注後20分にて48%の症例にて集積低下を認め、交感神経終末への取り込みの低下が示唆される。また20分後の早期像にて既に集積低下を認めたことより、人においては早期にても uptake 1 の占める比率が大きいことが示唆される。Dae ら⁴⁶ は心移植後状態の患者では心筋への MIBG 集積は早期より低下していたことを報告しており、著者の結果と矛盾しないものと考えられる。静注後3時間像では81%の症例に集積低下を認め、心筋からの ^{123}I -MIBG 洗い出しの亢進が示唆され

る。一方、拡張型心筋症における検討では MIBG 集積の洗い出しの亢進が報告されており¹⁷⁻¹⁹、交感神経系の異常が示唆されているが、早期像での集積低下はなかったとしており、早期像にて既に集積低下を示す肥大型心筋症とは交感神経系において病態の違いが存在することが示唆される。

肥大型心筋症における SPECT の定量的評価では心筋血流当たりの MIBG の取り込みを評価する目的で、ROI における MIBG/Tl 比を調べると、20分後像、3時間後像とも肥大の強い群では低値をとる傾向がみられた。また心筋の MIBG 洗い出しは肥大の強い群で有意に亢進していた。これは視覚的検討による結果と一致する。この結果より肥大型心筋症においては交感神経系の異常が存在することが示唆される。その生理的意義としては少なくとも下記の3種のモデルが考えられる。肥大型心筋症においては第一に局所心筋における交感神経分布が低下しているとするモデル、第二には交感神経機能が亢進しており、MIBG の取り込みおよび放出が亢進しているが、分布が極めて低下しているために ROI すなわち単位体積あたりの取り込みが低下しているとするモデル、第三は交感神経終末への MIBG 取り込みは低下しており、更にその放出が亢進しているとするモデルである。また MIBG/Tl 比、心筋よりの MIBG 洗い出しの程度は心エコー検査による中隔壁厚と相関を示していた。このことは MIBG SPECT における異常所見の程度が肥大型心筋症における病期と相関することを示唆しており、肥大型心筋症においては交感神経系の異常を生じており、その異常の程度は病期の進行にともない大きくなることを示している。この結果は肥大型心筋症におけるカテコルアミン異常を示唆する報告^{34-36,38,41}を裏づけるものと考えられる。以上の結果より MIBG は交感神経イメージング剤として肥大型心筋症において今まで得られなかった情報を提供するものであり、その病態生理の解明、診断、病期判定などに有用であることが示された。

結 論

交感神経ブロック剤であるグアナジンのアナログでノルエピネフリンと同様に交感神経末端の貯留小胞に集積するとされている ^{123}I -MIBG を正常ラットおよびレセルピンにて前処置したラットに投与して、MIBG の心筋への集積と分布を経時的に検討した。また ^{123}I -MIBG を肥大型心筋症患者29人に投与し、その病態を交感神経分布および機能の点から検討した。

1. ^{123}I -MIBG の心筋内分布は左室よりも右室、心

尖部より心基部、心内膜側より心外膜側にて相対的に高くなる傾向が得られた。これらの結果は哺乳類動物の心筋におけるノルエピネフリン分布に関する従来の報告とほぼ一致するが、心内膜での集積低下は本研究で得られた新知見である。この知見は心筋の内膜側と外膜側とは交感神経系分布あるいは機能に明らかな違いが存在することを意味する。

2. 交感神経終末の貯留小胞へのノルエピネフリンの取り込みを抑制する薬剤であるレセルピンにて前処置したラットでは、 ^{125}I -MIBG の心筋への取り込みが正常ラットに比べ経時的に低下しており、正常ラットにおいて ^{125}I -MIBG は交感神経終末の貯留小胞に取り込まれることが証明された。

3. ピデオデシトメトリ装置を用いて2核種オートラジオグラムから、 ^{125}I -MIBG の心筋内膜側と外膜側の比を算出したところ、心筋内膜側の MIBG は心筋外膜側に比し有意に低下しており、上記の心筋内分布と一致する結果であった。またフェノール処理による除神経モデルラットでは除神経部位での ^{125}I -MIBG 集積が有意に低下していた。

4. 肥大型心筋症患者における ^{125}I -MIBG SPECT では ^{201}Tl SPECT による心筋血流が正常であるにもかかわらず、肥大型においてその集積が早期に既に低下している症例を認め、人においては早期より ^{125}I -MIBG の神経外分布が少ないものと考えられた。

5. 肥大型心筋症患者では中隔壁厚と ^{125}I -MIBG/ ^{201}Tl 比は有意な負の相関を示した。また中隔壁厚と ^{125}I -MIBG の洗い出しは有意な正の相関を示した。従って、肥大型心筋症ではその肥厚の程度に応じて交感神経分布あるいは機能の異常が存在することが示唆された。

本研究の結果より、MIBG は交感神経系イメージング用放射性医薬品として、交感神経分布あるいは機能に関する新しい情報を与えることが示され、肥大型心筋症をはじめ種々の心疾患の病態生理の理解と診断に役立つものと考えられる。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導と御校閲を賜りました恩師久田欣一教授に心から深謝致します。また本研究の遂行にあたり直接御指導、御援助を賜りました核医学科分枝久志講師に深く感謝します。さらに多大なる御援助を頂きました第二内科、核医学科の諸先生およびアイソトープセンターの諸先生に感謝致します。

文 献

1) Wieland, D. M., Wu, J. L., Brown, L. E.,

Mangner, T. J., Swanson, D. P. & Beierwaltes, W. H.: Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: Adrenomedullary imagings with (131-I) iodobenzylguanidine. *J. Nucl. Med.*, **21**, 349-353 (1980).

2) Sisson, J. C., Frager, M. S., Valk, T. W., Gross, M. D., Swanson, D. P., Wieland, D. M., Tobes, M. C., Beierwaltes, W. H. & Thompson, N. W.: Scintigraphic localization of pheochromocytoma. *N. Engl. J. Med.*, **305**, 12-17 (1981).

3) Valk, T. W., Frager, M. S., Gross, M. D., Sisson, J. C., Wieland, D. M., Swanson, D. P., Mangner, T. J. & Beierwaltes, W. H.: Spectrum of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia: A scintigraphic portrayal using ^{131}I -metaiodobenzylguanidine. *Ann. Int. Med.*, **94**, 762-767 (1981).

4) Nakajo, M., Shapiro, B., Copp, J., Kalf, V., Gross, M. D., Sisson, J. C. & Beierwaltes, W. H.: The normal and abnormal distribution of adrenomedullary imaging agent m-(I-131) iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) in man: evaluation by scintigraphy. *J. Nucl. Med.*, **24**, 672-682 (1983).

5) Kimmig, B., Brandeis, W. E., Eisenhut, M., Bubeck, B., Hermann, H. J. & zum Winkel, K.: Scintigraphy of a neuroblastoma with I-131 meta-iodobenzylguanidine. *J. Nucl. Med.*, **25**, 773-775 (1984).

6) Sisson, J. C., Shapiro, B., Beierwaltes, W. H., Glowniak, J. V., Nakajo, M., Mangner, T. J., Carey, J. E., Swanson, D. P., Copp, J. E., Satterlee, W. G. & Wieland, D. M.: Radiopharmaceutical treatment of malignant pheochromocytoma. *J. Nucl. Med.*, **25**, 197-206 (1984).

7) Edeling, C. J., Frederiksen, P. B., Kamper, J. & Jeppesen, P.: Diagnosis and treatment of neuroblastoma using metaiodobenzylguanidine. *Clin. Nucl. Med.*, **12**, 632-637 (1987).

8) Wieland, D. M., Brown, L. E., Rogers, W. L., Worthington, K. C., Wu, J. I., Clinthorne, N. H., Otto, C. A., Swanson, D. P. & Beierwaltes, W. H.: Myocardial imaging with a radiolabeled norepinephrine storage analogue. *J. Nucl. Med.*, **22**, 22-31 (1981).

9) Nakajo, M., Shapiro, B., Gloeniak, J.,

- Sisson, J., Sisson, J. C. & Beierwaltes, W. H. : Inverse relationship between cardiac accumulation of meta-[¹³¹I] iodobenzylguanidine (I-¹³¹ MIBG) and circulating catecholamines in suspected pheochromocytoma. *J. Nucl. Med.*, **24**, 1127-1134 (1983).
- 10) Mangner, W. M. & Hoffman, B. B. : Heart imaging in the diagnosis of pheochromocytoma and assessment of catecholamine uptake. *J. Nucl. Med.*, **24**, 1194-1196 (1983).
- 11) Sisson, J. C., Shapiro, B., Meyers, L., Mallete, S., Mangner, T. J., Wieland, D. M., Glowniak, V., Sherman, B. S. & Beierwaltes, W. H. : Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. *J. Nucl. Med.*, **28**, 1625-1636 (1987).
- 12) Kline, R. C., Swanson, D. P., Wieland, D. M., Thrall, J. H., Gross, M. D., Pitt, B. & Beierwaltes, W. H. : Myocardial imaging in man with I-123 meta-iodobenzylguanidine. *J. Nucl. Med.*, **22**, 129-132 (1981).
- 13) Nakajo, M., Shapiro, B., Sisson, J. C., Swanson, D. P. & Beierwaltes, W. H. : Sarivary gland accumulation of meta- [¹³¹I] iodobenzylguanidine. *J. Nucl. Med.*, **25**, 2-6 (1984).
- 14) Dae, M. W., Herr, J., Botvinick, E. H., Huberty, J. P., O'Connell, J. W., Davis, J. & Chin, M. C. : Scintigraphic detection of denervated myocardium after infarction. *J. Nucl. Med.*, **27**, 949 (1986).
- 15) Stanton, M. S., Tuli, M. M., Radtke, N. L., Heger, J. J., Miles, W. M., Mock, B. H., Burt, R. W., Wellman, H. N. & Zipes, D. P. : Regional sympathetic denervation after myocardial infarction in humans detected noninvasively using I-123-metaiodobenzylguanidine. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **14**, 1519-1526 (1989).
- 16) Fagret, D., Wolf, J. E. & Comet, M. : Myocardial uptake of meta- [¹²³I] -iodobenzylguanidine ([¹²³I] -MIBG) in patients with myocardial infarct. *Eur. J. Nucl. Med.*, **15**, 624-628 (1989).
- 17) Schofer, J., Spielmann, R., Schuchert, A., Weber, K. & Schluter, M. : Iodine-123 metaiodobenzylganidine scintigraphy: A noninvasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **12**, 1252-1258 (1988).
- 18) Henderson, E. B., Kahn, J. K., Corbett, J. R., Jansen, D. E., Pippin, J. J., Kulkarni, P., Ugolini, V., Akers, M. S., Hansen, C., Buja, L. M., Parkey, R. W. & Willerson, J. T. : Abnormal I-123 metaiodobenzylguanidine myocardial washout and distribution may reflect myocardial adrenergic derangement in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation*, **78**, 1192-1199 (1988).
- 19) Glowniak, J. V., Turner, F. E., Gray, L. L., Palac, R. T., Lagunas-Solar, M. C. & Woodward, W. R. : Iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging of the heart in idiopathic congestive cardiomyopathy and cardiac transplants. *J. Nucl. Med.*, **30**, 1182-1191 (1989).
- 20) Sisson, J. C., Wieland, D. M., Sherman, P., Mangner, T. J., Tobes, M. C. & Jaques, S. Jr. : Metaiodobenzylguanidine as an index of adrenergic nervous system integrity and function. *J. Nucl. Med.*, **28**, 1620-1621 (1987).
- 21) Tobes, M. C., Jaques, S. Jr., Wieland, D. M. & Sisson, J. C. : Effect of uptake-one inhibitors on the uptake of norepinephrine and metaiodobenzylguanidine. *J. Nucl. Med.*, **26**, 897-907 (1985).
- 22) Nakajo, M., Shimabukuro, K., Yoshimura, H., Yonekura, R., Nakabeppu, Y., Tanoue, P. & Shinohara, S. : Iodine-131 metaiodobenzylguanidine intra- and extravesicular accumulation in the rat heart. *J. Nucl. Med.*, **27**, 84-89 (1986).
- 23) Bhagat, B. & Shideman, F. E. : Repletion of cardiac catecholamines in the rat: Importance of the adrenal medulla and synthesis from precursors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **143**, 77-81 (1964).
- 24) Bhagat, B. : Effect of reserpine on cardiac catecholamines. *Life Sci.*, **3**, 1361-1370 (1964).
- 25) Iversen, L. L., Glowinski, J. & Axelrod, J. : The uptake and storage of H³-norepinephrine in the reserpine-pretreated rat heart. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **150**, 173-183 (1965).
- 26) Campos, H. A. & Shideman, F. E. : Subcellular distribution of catecholamines in the dog heart. Effect of reserpine and norepinephrine administration. *Int. J. Neuropharmacol.*, **1**, 13-22

- (1962).
- 27) **Chang, C. C., Costa, E. & Brodie, B. B.:** Interaction of guanethidine with adrenergic neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **147**, 303-312 (1965).
- 28) **Mock, B. H. & Tuli, M. M.:** Influence of specific activity on myocardial uptake of 123I-MIBG in rats. *Nucl. Med. Commun.*, **9**, 663-667 (1988).
- 29) **Dae, M. W., O'Connell, J. W., Botvinick, E. H., Ahearn, T., Yee, E., Huberty, J. P., Mori, H., Chin, M. C., Hattner, R. S., Herre, J. M. & Munoz, L.:** Scintigraphic assessment of regional cardiac adrenergic innervation. *Circulation*, **79**, 634-644 (1989).
- 30) **Sisson, J. C., Lynch, J. J., Johnson, J., Jaques, S. Jr., Wu, D., Bolgos, G., Lucchesi, B. R. & Wieland, D. M.:** Scintigraphic detection of regional disruption of adrenergic neurons in the heart. *Am. Heart J.*, **116**, 67-76 (1988).
- 31) **Chillan, W. M., Boatwright, R. B., Shoji, T. & Griggs, D. M. Jr.:** Regional uptake of [³H] norepinephrine by the canine left ventricle. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **171**, 158-163 (1982).
- 32) **Pierpont, G. L., DeMaster, E. G. & Cohn, J. N.:** Regional differences in adrenergic function within the left ventricle. *Am. J. Physiol.*, **246**, 824-829 (1984).
- 33) 戸嶋裕徳: 特発性心筋症 idiopathic cardiomyopathy 診断の手引き. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班昭和57年度研究報告書, 13-15 (1983).
- 34) **Goodwin, J. F.:** Prospects predictions for the cardiomyopathies. *Circulation*, **50**, 210-219 (1974).
- 35) **Perloff, J. K.:** Pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy: hypothesis and speculations. *Am. Heart J.*, **101**, 219-226 (1981).
- 36) **Simpson, P. & McGrath, A.:** Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an alpha-1 adrenergic response. *J. Clin. Invest.*, **72**, 732-738 (1983).
- 37) **King, B. D., Kichuk, M. R. & Hintze, T. H.:** Absence of hypertension despite chronic marked elevations in plasma norepinephrine in conscious dogs. *Hypertension*, **9**, 582-590 (1987).
- 38) **Raum, W. J., Laks, M. M., Garner, D. & Swerdloff, R. S.:** Beta adrenergic receptor and cyclic AMP alterations in the canine ventricular septum during long-term norepinephrine infusion: Implications for hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, **68**, 693-699 (1983).
- 39) **Downing, S. E. & Chen, V.:** Myocardial injury following endogenous catecholamine release in rabbits. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **17**, 377-387 (1985).
- 40) **Rona, G.:** Catecholamine cardiotoxicity. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **17**, 291-306 (1985).
- 41) **Brush, J. E. Jr., Eisenhofer, G., Garty, M., Stull, R., Maron, B. J., Cannon, R. O. III, Panza, J. A., Epstein, S. E. & Goldstein, D. S.:** Cardiac norepinephrine kinetics in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, **79**, 836-844 (1989).
- 42) **Merlet, P., Bourguignon, M. H., Valette, H., Agostini, D., Jouve, B., Weinman, P., Raynaud, C., Casadagne, A., Venant, P. & Syrota, A.:** I-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) myocardial uptake in patients with primary hypertrophic cardiomyopathy (PHC). *J. Nucl. Med.*, **30**, 810 (1989).
- 43) 谷口 充: 側鎖メチル脂肪酸による心筋イメージングと代謝に関する基礎的研究. 金沢大学十全医会誌, **98**, 2: 415-427 (1989).
- 44) **Kawai, C., Yui, Y., Hoshino, T., Sasayama, S. & Matsumori, A.:** Myocardial catecholamines in hypertrophic and dilated (congestive) cardiomyopathy: A biopsy study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **2**, 834-840 (1983).
- 45) **Golf, S., Myhre, E., Abdelnoor, M., Andersen, D. & Hansson, V.:** Hypertrophic cardiomyopathy characterized by beta-adrenoceptor density, relative amount of adrenoceptor subtypes and adenylate cyclase activity. *Cardiovasc. Res.*, **19**, 693-699 (1985).
- 46) **Dae, M. W., DeMarco, T., Botvinick, E. H., Hattner, R. H., Ratzlaff, N. W. & Huberty, J. H.:** Absence of extraneural uptake of MIBG following cardiac transplantation. *J. Nucl. Med.*, **31**, 792 (1990).

Fundamental and Clinical Studies on Imaging of Adrenergic Nervous System of the Heart, Using Radioiodinated Metaiodobenzylguanidine Ichiro Matsunari, Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med. Soc., **100**, 268—282 (1991)

Key words metaiodobenzylguanidine (MIBG), adrenergic nervous system, heart, single photon emission computerized tomography (SPECT), hypertrophic cardiomyopathy (HCM)

Abstract

Radioiodinated metaiodobenzylguanidine (MIBG), an aromatic analog of the neuron blocker, guanethidine, was expected to be useful for the clinical imaging of catecholamine tumors and adrenergically innervated organs such as the heart. The kinetics of the heart, however, are obscure. The purpose of this study was to investigate the myocardial distribution of MIBG in normal and reserpinized rats and to evaluate myocardial adrenergic innervation and function in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). The distribution of MIBG in the normal rat heart was higher in the right ventricle, basal segment and epicardial segment, which is mostly compatible with previous reports on the distribution and uptake of norepinephrine in the heart. The increased uptake of MIBG in the epicardial segment was a new finding, which seemed to indicate the difference of innervation between the epicardial and endocardial segments of the left ventricle in the rat heart. The uptake of MIBG was decreased in the reserpinized rats by 64% compared with that of the control, indicating there was MIBG uptake into intra-vesicular sites. Dual isotope autoradiogram also showed a decreased uptake of MIBG into the endocardium ($p < 0.05$). The dual isotope autoradiogram revealed a significant decrease of MIBG uptake and a homogeneous distribution of ^{201}Tl in the denervated myocardium, induced by phenol application ($p < 0.05$). Single photon emission computerized tomography (SPECT) with ^{123}I -MIBG and ^{201}Tl was performed in 29 patients with HCM. In the visual evaluation of the SPECT images, the ^{123}I -MIBG uptake was substantially lower than the ^{201}Tl uptake in the hypertrophied septum in the early (20 minutes after injection) image in 48% of the HCM patients, suggesting less extraneuronal uptake in the human heart than in the rat heart. The septal ^{123}I -MIBG/ ^{201}Tl uptake ratio at 20 minutes and 3 hours after injection inversely related with the septal thickness ($R = -0.49$, $p < 0.05$, and $R = -0.53$, $p < 0.05$). Significant positive correlation was observed between the septal MIBG clearance and the septal thickness ($R = 0.51$, $p < 0.05$). The MIBG clearance and uptake in conjunction with the ^{201}Tl study seemed to reflect the severity of hypertrophy in HCM. In conclusion, the results of this study demonstrate the importance of MIBG for the evaluation of adrenergic innervation and activity in heart diseases such as HCM.