

弁膜症における ^{123}I -metaiodobenzylguanidine 心筋シンチグラムの特徴と臨床的意義

Clinical Evaluation of ^{123}I -Metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigram in Patients With Valvular Heart Disease

寺田 幸治
杉原 洋樹*¹
志賀 浩治
大槻 克一
伊藤 一貴
谷口 洋子
東 秋弘
河野 義雄
宮尾 賢爾*²
中川 雅夫

Kouji TERADA
Hiroki SUGIHARA*¹
Koji SHIGA
Katsuichi OHTSUKI
Kazuki ITO
Yoko TANIGUCHI
Akihiro AZUMA
Yoshio KOHNO
Kenji MIYAO*²
Masao NAKAGAWA

Abstract

Myocardial sympathetic nerve function can be evaluated by ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy. Congestive heart failure is closely related to myocardial sympathetic nerve function. This study evaluated the severity of congestive heart failure in 30 patients with valvular heart disease [aortic regurgitation (AR): $n=20$, mean age = 70 ± 13 years; mitral regurgitation (MR): $n=10$, mean age = 61 ± 18 years], who had chronic heart failure by MIBG myocardial scintigraphy. Single photon emission computed tomography (SPECT) and anterior planar myocardial images were obtained 15 minutes (initial images) and 4 hours (delayed images) after injection of MIBG (111MBq). Defect score was determined by the delayed SPECT images visually as a semi-quantitative index. Myocardial MIBG uptake was quantified by the heart to upper mediastinum uptake ratio on the delayed anterior planar images (H/M) and mean cardiac MIBG washout rate during 4 hours was calculated from the bull's eye display data (clearance).

These indices were compared with the NYHA class and echocardiographic findings of the patients. MIBG regional defect in the delayed image was most frequently seen in the inferoposterior wall, and defect score and clearance were significantly higher and the H/M ratio was significantly lower in NYHA class III patients than in class II patients. In patients with AR, clearance significantly correlated with left ventricular end-systolic dimension. In patients with MR, both the H/M ratio and clearance significantly correlated with left atrial dimension. Defect score, H/M, and clearance were closely related to the severity of AR and MR.

These results indicate that MIBG scan can be used to assess the severity of valvular heart disease.

Key Words

contrast media (^{123}I -metaiodobenzylguanidine), radionuclide imaging, valvular disease, aortic regurgitation, mitral regurgitation

京都府立医科大学 第二内科, *¹放射線科: 〒602 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町 465; *²京都第二赤十字病院 内科
The Second Department of Medicine and *¹Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto; *²Department of Internal Medicine, Kyoto Second Red Cross Hospital

Address for reprints: TERADA K, MD, the Second Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kajii-cho 465, Kawaramachi-Hirokoji, Kamigyo-ku, Kyoto 602

Received for publication October 11, 1994; accepted February 2, 1995

はじめに

心不全はあらゆる心疾患の終末像であり、その重症度および予後の把握は臨床上極めて重要である。慢性の心不全状態を呈する弁膜症においても同様であり、その重症度はNYHA分類や心胸郭比、断層心エコー図所見、逆流の程度、駆出率など種々の血行動態指標により評価されている¹⁻³⁾が、手術時期の決定や、予後の判定に苦慮する症例をしばしば経験する。一方、心不全状態では心ポンプ機能を維持するため、種々の神経体液性因子による代償機構が作動しているとされ、とりわけ交感神経系の役割は重要である。Norepinephrine と類似の挙動を示す ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (¹²³I-MIBG) は心臓交感神経機能をイメージングする新しい放射性医薬品として、各種心疾患の病態把握に対する有用性が期待されている⁶⁻¹⁰⁾。そこで、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィにより、弁膜症の心不全重症度評価が可能か否かを検討した。

対象と方法

大動脈弁閉鎖不全症 (aortic regurgitation: AR 群) 20 例と僧帽弁閉鎖不全症 (mitral regurgitation: MR 群) 10 例を対象とした。AR 群は男 10 例、女 10 例 (平均年齢 70±13 歳) であり、NYHA 分類クラス I が 2 例、II が 11 例、III が 7 例であった。MR 群は男 6 例、女 4 例 (平均年齢 61±18 歳) であり、クラス I が 1 例、II が 5 例、III が 4 例であった。全例急性期を脱した慢性期の症例で、利尿薬、強心配糖体、血管拡張薬、ACE 阻害薬の 1 種類以上が投与されていたが、reserpine や三環系抗うつ薬などのような ¹²³I-MIBG の心臓集積に影響を及ぼしうると考えられるような薬剤は投与されていなかった。

安静時に ¹²³I-MIBG 111MBq を静注し、15 分後と 4 時間後に、それぞれ planar 正面像および SPECT 像を撮像した。撮像は ¹²³I 専用コリメーターを装着した東芝製デジタルガンマカメラ 901A を用いた。Planar 像はマトリックスサイズ 256×256 で 5 分間収集し、SPECT はマトリックスサイズ 64×64 とし、左後斜位 45° より右前斜位 45° まで 1 方向 40 秒、6° ごと、30 方向で収集した。

4 時間後の SPECT 像において、左室短軸像の基部および中部を前壁、中隔、側壁、後下壁に各 4 等分し、

長軸像の心尖部を加えた計 9 領域に区分し、各領域の ¹²³I-MIBG の集積低下の程度を視覚的に 0, 1, 2, 3 の 4 段階にスコア化した。すなわち、正常を 0、軽度集積低下を 1、中等度集積低下を 2、欠損を 3 とした。また、9 領域のスコアの総和 defect score を心臓への集積低下の半定量的指標として、NYHA 分類と対比した。

さらに 4 時間後の planar 正面像において、心臓には左室を取り囲むように関心領域を設定し、また上縦隔には肺に重ならないように 16×16 pixel の矩形関心領域を設定し、それぞれの関心領域内の 1 pixel 当たりの平均カウントから、心臓縦隔比 (heart/mediastinum uptake ratio: H/M) を算出して、心臓における ¹²³I-MIBG 摂取の指標とした。また SPECT 像 bull's eye 表示を用いて、¹²³I-MIBG 静注の 15 分後から 4 時間後までの心臓全体の平均クリアランス (%) を (15 分後のカウント - 4 時間後のカウント) × 100 / (15 分後のカウント) の式を用いて算出した。なおクリアランスの算出にさいし、¹²³I-MIBG の半減期による減衰補正は行わなかった。

また ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィ撮像の前後 1 週間以内に断層心エコー図を左側臥位で施行し、胸骨左縁第 3 ないし第 4 肋間より得られた長軸断層像の M モードで左房径、左室拡張末期径、左室収縮末期径、左室内径短縮率を計測した。

このようにして得られた H/M 比およびクリアランスを、NYHA 分類および断層心エコー図所見と対比検討した。

結果は平均値 ± 標準偏差で示し、統計学的処理は unpaired t-test と一次回帰分析を用いた。

成 績

1. 集積低下の部位と程度

4 時間後の SPECT 像における ¹²³I-MIBG の集積低下または欠損の頻度は基部前壁 23%、基部中隔 23%、基部側壁 70%、中部前壁 33%、中部中隔 40%、中部側壁 70%、下壁 90%、後壁 83%、心尖部 73% で、後下壁、心尖部、側壁において高頻度であった (Fig. 1-A)。この傾向は AR 群、MR 群ともに共通しており、図には両群を合わせて表示した。

2. Defect score と NYHA 分類

Defect score は NYHA クラス II で 12.0±6.2、III で 21.9±4.0 であり、II に比し III で有意に高値であった

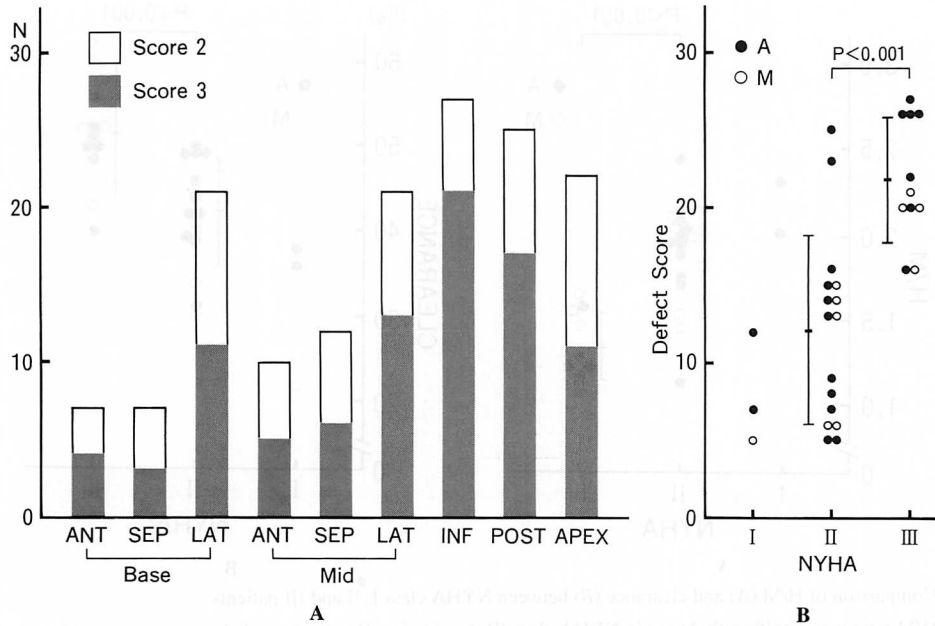


Fig. 1 Incidence of abnormally decreased uptake of MIBG in each region (A) and comparison of defect score between NYHA class I, II and III patients (B)

In A, scores 2 and 3 were considered abnormal. MIBG regional defect in the delayed image was most frequently seen in the inferoposterior wall.

In B, defect score was significantly higher in NYHA class III than in class II patients.

ANT=anterior wall; SEP=septal wall; LAT=lateral wall; INF=inferior wall; POST=posterior wall; A=aortic regurgitation; M=mitral regurgitation; NYHA=New York Heart Association classification

(Fig. 1-B).

3. H/M 比, クリアランスと NYHA 分類

4 時間後の H/M 比は NYHA クラス II で 1.85 ± 0.33 , III で 1.34 ± 0.20 であり, II に比し III で有意に低値を示した (Fig. 2-A). クリアランスは II で $42.1 \pm 6.1\%$, III で $51.3 \pm 8.0\%$ であり, II に比し III で有意に高値を示した (Fig. 2-B).

4. H/M 比, クリアランスと断層心エコー図所見

Fig. 3 に AR 群における 4 時間後の H/M 比 (上段) およびクリアランス (下段) と断層心エコー図所見の関係を示した. AR 群ではクリアランスと左室収縮末期径に有意な正の相関が認められた ($r=0.573$). 拡張末期径, 内径短縮率や左房径との間には, H/M 比, クリアランスとも有意な相関は認められなかった.

Fig. 4 に MR 群における 4 時間後の H/M 比 (上段) およびクリアランス (下段) と断層心エコー図所見の関係を示した. MR 群では 4 時間後の H/M 比と左房径は有意な負の相関を示し ($r=0.903$), クリアランスと左房径は有意な正の相関を示した ($r=0.824$). 左室径や左

室内径短縮率との間には, H/M 比, クリアランスとも有意な相関は認められなかった.

考 案

心不全と心臓交感神経機能は密接に関連するとされており, 心臓交感神経機能のイメージング製剤である ^{123}I -MIBG を用いた心筋シンチグラフィによる心不全の重症度評価の可能性が期待される. そこで, 弁膜症のうちでも主に容量負荷による慢性心不全状態を呈する AR, MR を対象に, その可能性を検討した. 同じく AR, MR による慢性心不全での ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィの異常所見は Rabinovitch ら⁷⁾ が報告しているが, 重症度との関連性については述べていない. 本検討では defect score, 4 時間後の H/M 比, クリアランスといった各指標は AR, MR による心不全重症度と関連するという結果が得られた.

半定量的指標である defect score は NYHA 分類の重症度と関連し, defect score が大きいほど, すなわち ^{123}I -MIBG の集積低下の程度が高度であるほど重症となる傾向があった. また集積低下は後下壁に高頻度であり, その程度と範囲は NYHA 分類の重症度と関連が

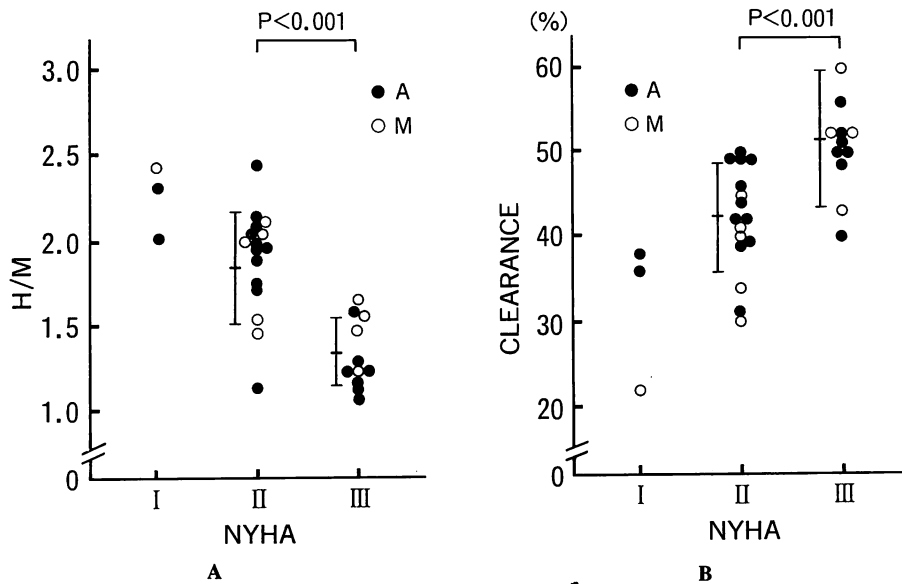


Fig. 2 Comparison of H/M (A) and clearance (B) between NYHA class I, II and III patients

H/M ratio was significantly lower in NYHA class III than in class II patients, and clearance was significantly higher in NYHA class III than in class II patients.

H/M ratio = heart to upper mediastinum uptake ratio. Other abbreviations as in Fig. 1.

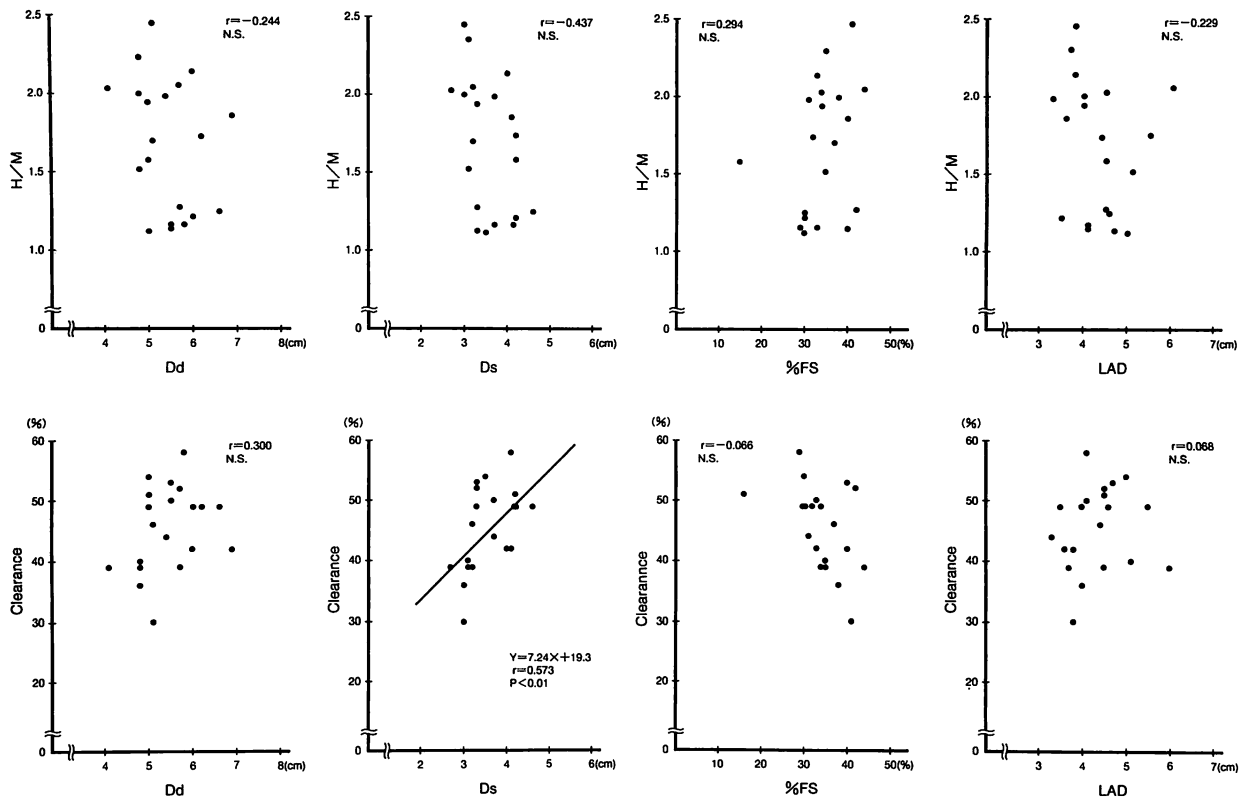


Fig. 3 Correlation between H/M ratio (upper row) or clearance (lower row) and echocardiographic findings in patients with aortic regurgitation

Only Ds significantly correlated with clearance.

Dd = left ventricular end-diastolic dimension; Ds = left ventricular end-systolic dimension; %FS = left ventricular fractional shortening : $\%FS = (Dd - Ds) / Dd$; LAD = left atrial dimension; NS = not significant. Other abbreviation as in Fig. 2.

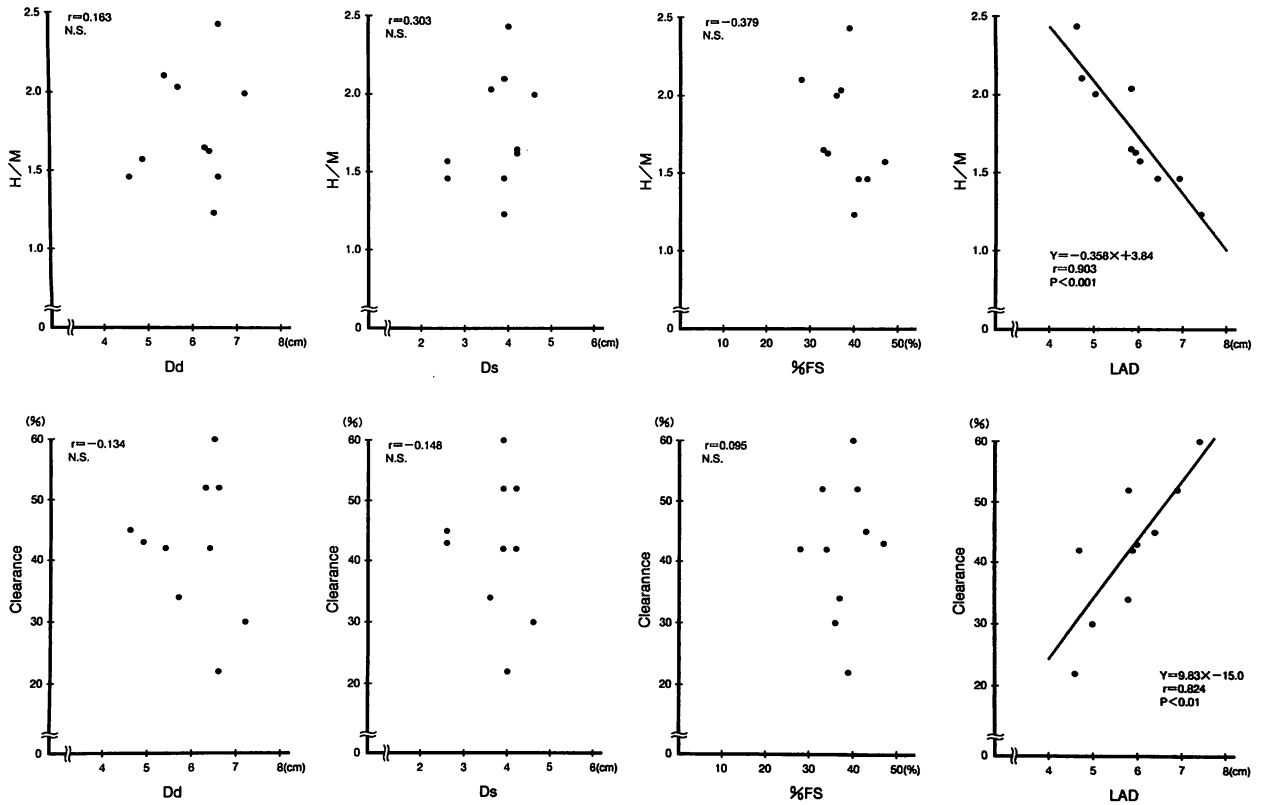


Fig. 4 Correlation between H/M ratio (upper row) or clearance (lower row) and echocardiographic findings in patients with mitral regurgitation

Only LAD significantly correlated with H/M ratio and clearance.
Abbreviations as in Figs. 2, 3.

あることが示された。

¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィにおいて後下壁に集積低下が多いことは、他の心疾患^{9,10)}でも認められ、健康心においても後下壁で集積低下の傾向があり¹¹⁾、加齢とともに高度となると報告されている¹²⁾。また、弁膜症を含めた心不全患者では、左室拡大に伴う壁の菲薄化によって、TI 心筋シンチグラフィでも軽度の集積低下が観察されることがあり、対象の中にも、TI 心筋シンチグラフィで後下壁に軽度の集積低下を示す症例もあった。

本検討の対象には高齢者が多く、後下壁の集積低下には加齢による影響や、この壁の菲薄化の影響も多少加わっていると思われるが、後下壁についてはスコア 3、すなわち欠損を示した症例がほとんどであり、弁膜症という疾患の存在によって心臓交感神経機能の異常がより顕著となったものと考えられる。また、後下壁の集積低下に関する加齢の影響や他の心疾患での結果も考慮すると、心臓への交感神経終末の分布とその

反応性には部位的な差があり、疾患の存在によってその差がより顕著となるという可能性が考えられる。

定量的指標として用いた 4 時間後の H/M 比およびクリアランスも、NYHA 分類の重症度と関連があった。NYHA 分類は心不全の重症度判定において簡便で有用な指標であるが、これらの結果は、弁膜症の重症度評価において ¹²³I-MIBG が有用である可能性を示唆する。しかし、NYHA 分類は主観的な自覚症状に頼るため、必ずしも患者の心機能を表現しているとは限らない。そこで、さらに断層心エコー図所見との関連を検討したところ、AR 群においてはクリアランスと左室収縮末期径が有意な正の相関を示し、MR 群においては 4 時間後の H/M 比、クリアランスとも左房径と有意な相関を示したが、両群とも左室内径短縮率とは有意な相関は示さなかった。AR, MR とも左室に容量負荷をきたす疾患であり、初期には Starling の法則が働き駆出量は増大するが、長時間にわたると左室に心筋障害が生じ、さらには収縮不全に陥る。すなわち、断層

心エコー図上の左室内径短縮率が低下するのは、いずれもかなりの末期となってからである。本検討での症例の左室内径短縮率はほとんどが30%以上であり、前負荷、後負荷の影響を受ける左室内径短縮率という指標上は正常に保たれていた症例が多かったものと思われる。

Bonow ら¹³⁾は、左室の収縮能が保たれているARの長期予後を評価する指標としては、左室収縮末期径が最良であったとしている。またMRでは左房に対する圧負荷、容量負荷によって左房は拡大するが、その程度は左室拡大よりも早期に著明となるため、¹²³I-MIBG所見と左房径との相関が得られたものと考えられる。したがって、本検討の結果は、不可逆的な高度の収縮不全に至る前から心臓交感神経機能の異常が存在し、それを¹²³I-MIBGによって検出評価可能であることを示唆する。

¹²³I-MIBGはnorepinephrineと同じ機序で交感神経末端のvesicleに摂取・貯蔵されるが、神経外も含めてvesicle外集積が¹²³I-MIBG投与後早期には少なからず存在する。H/M比は両コンポーネントへの¹²³I-MIBG集積の程度を反映し、クリアランスは4時間の間の両コンポーネントからの放出、再摂取の総和を反映すると考えられる。Vesicle内の¹²³I-MIBGはexocytosisと再摂取を受けるが、その流出に比べvesicle外集積の成分は流出が非常に速いため急速に消失する。その結果、4時間後像はほぼ心筋norepinephrine含量を反映する¹⁴⁾とされ、慢性心不全患者の4時間後のH/M比の低下は、心筋norepinephrine含量の低下を示すと考えられる。H/M比低下の機序としては、交感神経活性の持続的亢進による放出亢進や、ニューロンの変性や代謝障害による¹²³I-MIBG摂取および再摂取障害が挙げられるが、心不全患者では投与初期からH/M比低下の傾向⁹⁾が認められており、放出亢進のみでなく、摂取あるいは再摂取の障害が関与していると思われる。

また、心不全でnorepinephrine含量の低下があると、vesicle内の¹²³I-MIBGに比べ、vesicle外集積が相対的に多くなるとされている。すなわち、クリアランスの速い成分が相対的に多くなると推察される。クリアランス亢進の機序としては、vesicle内¹²³I-MIBGの放出

亢進や再摂取障害のみでなく、このvesicle外集積の相対的增加も関与していると考えられる。しかし、H/M比の低下や心臓からの¹²³I-MIBGのクリアランスの亢進の詳細な機序は不明であり、今後の検討が必要である。

今回の検討ではARとMRのみを対象としたが、左室に著明な圧負荷のかかる大動脈弁狭窄症や、左室にほとんど圧負荷のかからない僧帽弁狭窄症および三尖弁疾患、肺動脈弁疾患では、AR,MRとは異なった¹²³I-MIBG所見の得られることも考えられ、これらの疾患も含めた検討も今後必要であろう。

弁膜症においては、その重症度の判定だけでなく、予後の把握さらにはquality of lifeを考慮した手術適応の決定が問題となる。手術適応はこれまで左室収縮末期容積¹⁾、拡張末期容積²⁾、左室駆出率³⁾、断層心エコー図での収縮末期径⁴⁾、拡張末期径⁵⁾などが提唱されてきたが、不可逆的な収縮不全に至る前に手術することが望ましい。この点で、弁膜症の病態としては比較的早期の段階に心臓交感神経機能異常を検出すると考えられる¹²³I-MIBGの有用性が期待できる。

¹²³I-MIBGによる心不全の予後評価としては、Merlet ら⁸⁾が拡張型心筋症で4時間後のH/M比が他の血行動態指標よりも有用であると報告している。今回の検討には加えていないが、¹²³I-MIBGによる弁膜症の予後評価の可能性が期待される。今後症例を重ねさらに詳細な検討を加えることにより、心臓交感神経機能という一側面から弁膜症の手術時期決定や予後評価の一助となりうると考えられ、この点で弁膜症における¹²³I-MIBGの有用性がさらに高まると思われる。

結 論

弁膜症の¹²³I-MIBG心筋シンチグラムにおいて、集積低下の程度と範囲、4時間後の心臓縦隔比(H/M比)の低下、クリアランスの亢進はそれぞれ重症度と関連し、重症度の一指標として有用であることが示唆された。¹²³I-MIBG心筋シンチグラムにより心臓交感神経機能という一側面から、弁膜症の重症度評価が可能であり、予後の推定や手術時期の決定に寄与しうると考えられる。

要 約

心臓交感神経機能は ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) によりイメージングが可能である。一方、心不全と心臓交感神経機能は密接に関連するとされる。そこで、 ^{123}I -MIBG による心不全の重症度評価の可能性を検討した。

慢性心不全状態にある弁膜症患者 30 例 (大動脈弁閉鎖不全症 20 例, 平均年齢 70 ± 13 歳; 僧帽弁閉鎖不全症 10 例, 平均年齢 61 ± 18 歳) を対象に ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラムを施行し, 投与 15 分後と 4 時間後の SPECT および planar 正面像を得た。4 時間後の SPECT 像において集積低下の程度を視覚的に半定量評価し, defect score を求めた。さらに心臓における ^{123}I -MIBG 摂取の指標として, 4 時間後の planar 正面像より心臓縦隔比 (H/M 比) を, SPECT 像 bull's eye 表示を用いて 4 時間の心臓全体の平均クリアランスを算出した。

これらの指標を NYHA 分類や心エコー図所見と対比した。集積低下は後下壁で最も高頻度に認められ, NYHA クラス II に比し III で defect score とクリアランスは有意に大で, H/M 比は有意に小であった。大動脈弁閉鎖不全症においてはクリアランスは左室収縮末期径と有意な正の相関を示し, 僧帽弁閉鎖不全症においてはクリアランスは左房径と有意な正の, H/M 比は左房径と有意な負の相関を示した。

以上より, これらの指標が弁膜症の重症度と密接に関連することが示され, ^{123}I -MIBG が弁膜症の重症度評価に有用であることが示唆された。

J Cardiol 1995; 25: 247-253

文 献

- 1) Taniguchi K, Nakano S, Matsuda H, Shimazaki Y, Sakai K, Kawamoto T, Sakaki S, Arisawa J, Kawachi K, Kawashima Y: Depressed myocardial contractility and normal ejection performance after aortic valve replacement in patients with aortic regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; **98**: 258-265
- 2) Turina J, Turina M, Rothlin M, Krayenbuehl HP: Improved late survival in patients with chronic aortic regurgitation by earlier operation. *Circulation* 1984; **70** (Suppl I): I-147-I-152
- 3) Fischl SJ, Gorlin R, Herman MV: Cardiac shape and function in aortic valve disease: Physiologic and clinical implications. *Am J Cardiol* 1977; **39**: 170-176
- 4) Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Levine HJ: Chronic mitral regurgitation: Predictive value of preoperative echocardiographic indexes of left ventricular function and wall stress. *J Am Coll Cardiol* 1984; **3**: 235-242
- 5) Gaasch WH, Andrias W, Levine HJ: Chronic aortic regurgitation: The effect of aortic valve replacement on left ventricular volume, mass and function. *Circulation* 1978; **58**: 825-836
- 6) 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, 林田孝平, 土師一夫, 大江 透: ^{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* 1990; **27**: 709-718
- 7) Rabinovitch MA, Rose CP, Schwab AJ, Fitchett DH, Honos GN, Stewart JA, Chen LF, Castilla EP, Gomez AA, Abrahamowicz M: A method of dynamic analysis of iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigrams in cardiac mechanical overload hypertrophy and failure. *J Nucl Med* 1993; **34**: 589-600
- 8) Merlet P, Vallette H, Dubois-Rande J, Moysse D, Duboc D, Dove P, Bourguignon MH, Benvenuti C, Duval AM, Agostini D, Loisanec D, Castaigne A, Syrota A: Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *J Nucl Med* 1992; **33**: 471-477
- 9) 両角隆一, 石田良雄, 谷 明博, 佐藤秀幸, 松山泰三, 尾崎仁, 堀 正二, 北島 顕, 鎌田武信, 木村和文, 中村幸夫, 小塚隆弘: 心不全重症度評価における I-123 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* 1991; **28**: 271-280
- 10) 廣澤弘七郎, 田中 健, 久田欣一, 分校久志: 心臓における交感神経系診断用放射性医薬品 ^{123}I -MIBG の臨床的評価について: 多施設による共同研究. *核医学* 1991; **28**: 461-476
- 11) 志賀浩治, 杉原洋樹, 井上 孝, 藤田信男, 小川史顕, 中川達哉, 大槻克一, 馬本郁男, 谷口洋子, 中川雅夫: 健常者の心筋における ^{123}I -MIBG の分布と動態について. *核医学* 1993; **30**: 1359-1367
- 12) 土持進作, 玉木長良, 白川誠士, 藤田 透, 米倉義晴, 小西淳二, 野原隆司, 篠山重威, 西岡研哉: 健常例における ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) の心筋内分布についての検討. *核医学* 1994; **31**: 257-264
- 13) Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE: Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991; **84**: 1625-1635
- 14) Nakajo M, Shimabukuro K, Yoshimura H, Yonekura R, Nakabeppu Y, Tonoue P, Shinohara S: Iodine-131 metaiodobenzylguanidine intra- and extravascular accumulation in the rat heart. *J Nucl Med* 1986; **27**: 84-89