

拡張型心筋症における β 遮断薬療法による心機能の改善と I-123 Metaiodobenzylguanidine 心筋シンチグラフィー所見との関連性

The Relationship Between the Improvement of Cardiac Function and the Myocardial Uptake of I-123 Metaiodobenzylguanidine in Patients With Dilated Cardiomyopathy Treated by Beta-Blocker

脇田 富雄*
沼田 裕一
緒方 康博
原田 栄作
水 政 豊

Tomio WAKITA*
Yuichi NUMATA
Yasuhiro OGATA
Eisaku HARADA
Yutaka MIZUMASA

Abstract

Chronic β -blocker therapy improves hemodynamics and cardiac function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. However, the change in myocardial uptake of I-123 metaiodobenzylguanidine ($^{123}\text{I-MIBG}$) before and after treatment has not been determined.

Myocardial imaging with $^{123}\text{I-MIBG}$ was performed before and 2 or 3 months after β -blocker (bisoprolol) therapy in 11 patients with dilated cardiomyopathy. The following parameters were compared before and after the treatment: 1) New York Heart Association functional class, 2) X-ray cardiothoracic ratio, 3) heart rate and blood pressure, 4) echocardiographic data (left ventricular end-diastolic and end-systolic diameters, and left ventricular ejection fraction), 5) plasma concentrations of epinephrine, norepinephrine and human atrial natriuretic peptide (HANP), and 6) exercise tolerance time by treadmill.

The heart-to-mediastinum ratio of $^{123}\text{I-MIBG}$ activities obtained 3 hours after intravenous injection (late H/M) and washout rate improved significantly after β -blocker therapy. Cardiothoracic ratio, heart rate, echocardiographic parameters, HANP and exercise tolerance also improved significantly. Late H/M had no significant relationship with any of the clinical parameters, but washout rate was significantly related to left ventricular ejection fraction.

These findings suggest that washout rate may be useful to assess the effect of short-term β -blocker therapy in dilated cardiomyopathy patients.

Key Words

cardiomyopathy (dilated), β -adrenergic receptor blocker, radioisotope ($^{123}\text{I-MIBG}$ imaging)

はじめに

I-123 metaiodobenzylguanidine ($^{123}\text{I-MIBG}$) は norepinephrine 類似のトレーサーであり、1981年にヒトでの心

臓交感神経イメージングが可能となった¹⁾。各種心疾患においてその有用性が報告されており、心不全患者においては、心臓交感神経の機能異常を *in vivo* で評価する有力な方法と考えられている。拡張型心筋症患者

熊本赤十字病院 循環器科：〒862 熊本市長嶺町 2255-209; *(現) 上天草総合病院 循環器科: 〒862-02 熊本県上天草郡竜ヶ丘町高戸 1419-19

Department of Cardiology, Japanese Red Cross Kumamoto Hospital, Kumamoto; *(present) Department of Cardiology, Kamiamakusa General Hospital, Kumamoto

Address for reprints: WAKITA T, MD, Department of Cardiology, Kamiamakusa General Hospital, Takado 1419-19, Ryugatake-machi, Amakusagun, Kumamoto 866-02

Manuscript received December 22, 1994; revised May 29, 1995; accepted June 8, 1995

の ^{123}I -MIBG の心筋シンチグラフィーの特徴として、 ^{123}I -MIBG の心筋集積の不均一性、心筋集積低下、心筋からの洗い出しの亢進などが観察されており^{2,3)}、 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィーが拡張型心筋症の重症度評価⁴⁻⁶⁾や予後の判定⁶⁾に有用とする報告が散見される。

これまで拡張型心筋症の心不全に対する薬物療法には、心機能の改善を目的として、ジギタリス、利尿薬、血管拡張薬などが使用されてきた。これらに加え、拡張型心筋症に対する β 遮断薬療法が、1975 年、Waagstein ら⁷⁾により報告されて以来、現在では拡張型心筋症に対する有力な治療法の一つとしてみなされるようになり、心機能、運動耐容能、予後の改善をもたらしている⁸⁻¹⁰⁾。

一方、拡張型心筋症に対する β 遮断薬療法前後で、 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィー所見が改善したとの報告は極めて少なく^{11,12)}、また β 遮断薬療法による心機能の改善と ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィー所見の改善との間の関連性については確認されていない。そこで拡張型心筋症に対する短期間の β 遮断薬療法において、 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィー所見の変化から、 β 遮断薬療法による心機能改善と ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィー所見の変化との関連性について検討した。さらに ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィーの β 遮断薬療法効果判定に対する有用性についても検討した。

対象と方法

対象は当科に入院し、心臓超音波検査や心臓カテテル検査などで診断され、治療を受けた拡張型心筋症症例 11 例 (男 8 例, 女 3 例, 平均年齢 58 ± 7 歳) であった。

拡張型心筋症に対する β 遮断薬療法は、これまで metoprolol を使用した報告が多かったが、本研究では metoprolol 同様、内因性交感神経刺激作用のない β_1 選択性 β 遮断薬で、1 日 1 回投与が可能な bisoprolol を使用した。 β 遮断薬は利尿薬や血管拡張薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、ジギタリス剤などで、症状が安定した症例で左室駆出率が 40% 未満の者あるいは NYHA 心機能分類で II 度以上の者に対し使用した。また呼吸器疾患を持つ者、徐脈傾向の強い者 (安静時心拍数 < 50 /分) および以前に β 遮断薬療法を試みて不成功であった者は除外した。Bisoprolol は $0.625\text{--}1.25$ mg/日より開始後、臨床症状、心拍数、血圧、胸

部 X 線所見などを参考にしながら漸増し、 $2.5\text{--}5.0$ mg を維持量とした。

Bisoprolol 投与前と投与 2-3 ヶ月後で以下の指標について検討した。1) NYHA 心機能分類、2) 心胸郭比、3) 心拍数、血圧、4) 心臓超音波検査上の各指標として左室拡張末期径、左室収縮末期径、左室駆出率、5) 血漿 epinephrine 濃度、血漿 norepinephrine 濃度、心房性ナトリウム利尿ペプチド、6) Bruce のプロトコールによるトレッドミル運動負荷における運動耐容時間、7) ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィー所見として 3 時間後の心/縦隔比 (late H/M) と洗い出し率である。

^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィーは ^{123}I -MIBG を肘静脈より静注し、20 分後と 3 時間後にプラナー正面像および SPECT 像を撮像した。プラナー像の上縦隔と心臓全体を囲む領域に関心領域を設定し、20 分後と 3 時間後にそれぞれの心/縦隔比を算出した。また 20 分後と 3 時間後の心筋カウントおよび上縦隔カウントから洗い出し率 (下記の式) を算出し、late H/M と併せて今回の指標とした。

$$\text{洗い出し率} = \frac{\{20 \text{ 分後心筋カウント} - 20 \text{ 分後上縦隔カウント}\} - \{3 \text{ 時間後心筋カウント} - 3 \text{ 時間後上縦隔カウント}\}}{20 \text{ 分後心筋カウント} - 20 \text{ 分後上縦隔カウント}}$$

また late H/M および洗い出し率と各指標との関連性についても検討を加えた。

測定値は平均 \pm 標準偏差で示し、検定には治療前後の比較は paired t 検定を用い、相関は単回帰分析を用いて検討した。 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありと判定した。

結 果

1. 各指標の治療前後での変化

β 遮断薬療法後、心胸郭比、心拍数、左室拡張末期径、左室収縮末期径、左室駆出率、心房性ナトリウム利尿ペプチド、運動耐容時間は有意に改善した。他の指標は治療前後で有意差を認めなかった (Table 1)。NYHA 心機能分類では増悪した例は 1 例もなく、すべて改善あるいは不変であった (Fig. 1)。

^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィー所見上の late H/M および洗い出し率については、 β 遮断薬療法前後で late H/M は 2.10 ± 0.46 から 2.45 ± 0.50 に有意に増加し ($p < 0.05$)、洗い出し率は $39.2 \pm 13.7\%$ から $23.1 \pm 11.8\%$ に

Table 1 Comparison of patients' clinical data obtained before and after short-term β -blocker therapy

	Before	After	p value
CTR (%)	56.4±4.4	54.2±4.1	$p < 0.001$
SBP (mmHg)	127.3±16.6	124.6±20.3	
DBP (mmHg)	89.5±13.3	79.4±11.0	
HR (bpm)	74±10	61±9	$p < 0.05$
LVDd (mm)	68.7±8.8	65.0±6.3	$p < 0.05$
LVDs (mm)	57.4±10.7	50.5±9.4	$p < 0.01$
LVEF	0.34±0.13	0.45±0.13	$p < 0.01$
E (ng/ml)	24.3±15.8	34.1±21.3	
NE (ng/ml)	484.6±188.2	423.3±152.8	
HANP (pg/ml)	78.8±77.1	44.2±16.8	$p < 0.05$
Ex. time (sec)	379.5±187.0	550.7±139.9	$p < 0.001$
Late H/M	2.10±0.46	2.45±0.50	$p < 0.05$
WR (%)	39.2±13.7	23.1±11.8	$p < 0.001$

CTR=cardiothoracic ratio; SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; HR=heart rate; LVDd=left ventricular end-diastolic diameter; LVDs=left ventricular end-systolic diameter; LVEF=left ventricular ejection fraction; E=plasma epinephrine concentration; NE=plasma norepinephrine concentration; HANP=plasma human atrial natriuretic peptide concentration; Ex. time=exercise tolerance time by treadmill; late H/M=heart-to-mediastinum activity ratio obtained 3 hours after intravenous injection; WR=washout rate.

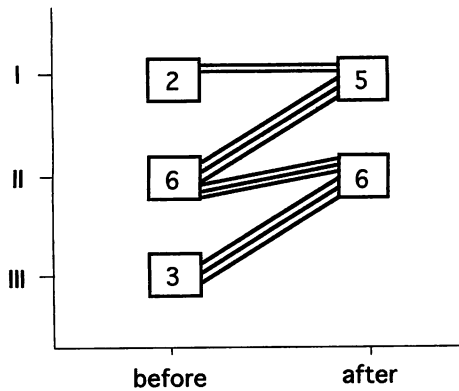


Fig. 1 Changes in New York Heart Association functional class before and after β -blocker therapy

有意に低下した ($p < 0.001$; **Table 1**, **Figs. 2, 3**).

2. Late H/M および洗い出し率と各指標との比較

Late H/M と他の指標の間には関連性を認めなかったが、洗い出し率は左室駆出率と有意な負の相関を認めた (**Fig. 4**).

3. 左室収縮機能と ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィー所見との関連

治療前 (○), 治療後 (●) の変化を同一症例で解析す

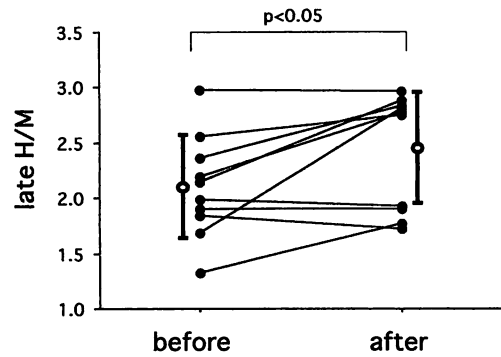


Fig. 2 Changes in late heart-to-mediastinum ratio (H/M) before and after β -blocker therapy

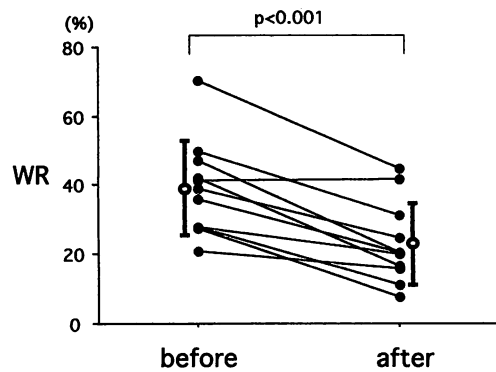


Fig. 3 Changes in WR before and after β -blocker therapy
Abbreviation as in **Table 1**.

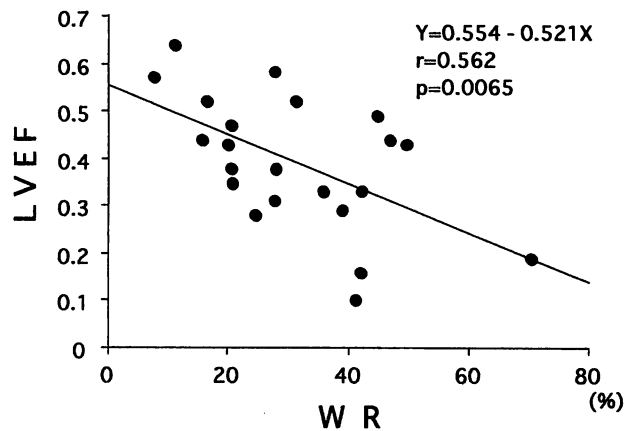


Fig. 4 Correlation between WR and LVEF
WR correlates significantly with LVEF.
Abbreviations as in **Table 1**.

ると、**Fig. 5** 中右下より左上方へと変化した (**Fig. 5**).つまり、 β 遮断薬療法前には洗い出し率の高値、左室収縮機能の低下を示していたが、治療後には左室収縮機能の改善とともに洗い出し率の改善も認められた。

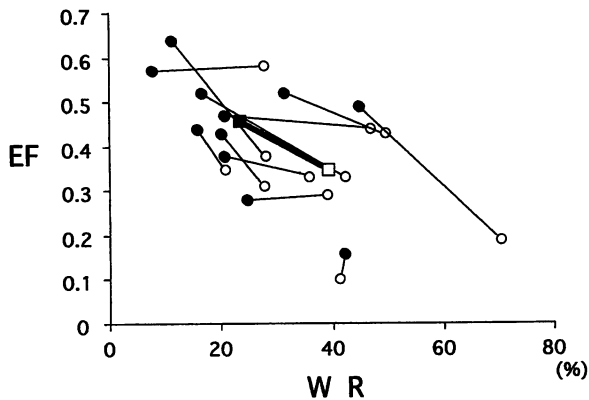


Fig. 5 Changes in LVEF and WR before and after β -blocker therapy
WR was improved with LVEF.
○: before β -blocker therapy, ●: after β -blocker therapy,
□: mean of WR and LVEF before β -blocker therapy,
■: mean of WR and LVEF after β -blocker therapy.
Abbreviations as in Table 1.

症例呈示

症例 44歳, 男

心不全症状は利尿薬投与により消失したが, 心臓超音波検査上, 左室壁運動はび慢性に低下し, 左室拡張末期径 73.9 mm, 左室収縮末期径 62.0 mm, 左室駆出率 0.33 であった. β 遮断薬療法 3 ヶ月後の心臓超音波検査では左室拡張末期径 62.0 mm, 左室収縮末期径 45.1 mm, 左室駆出率 0.52 に改善した. ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィ所見上, 洗い出し率が 42.2% から 16.5% に, late H/M が 2.15 から 2.89 に改善を示し, SPECT 像では治療前, 心筋全体に不均一な ^{123}I -MIBG の集積低下がみられたが, 治療後は集積の改善が認められた (Fig. 6). さらに治療 6 ヶ月後には, 心臓超音波検査では左室拡張末期径 47.2 mm, 左室収縮末期径 29.6 mm, 左室駆出率 0.67 に改善したが, ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィ所見では洗い出し率が 9.3%, late H/M は 2.47 とほとんど変化を認めなかった.

考 案

拡張型心筋症に対する短期間の β 遮断薬療法において, 心機能改善と ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィ所見の変化との関連性および治療効果判定に対する ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィの有用性について検討した. その結果, β 遮断薬療法により心機能, 運動耐容能および ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィ所見 (洗い出し率, late H/M) の改善を認めた. また左室駆出率は洗

い出し率との間に有意な相関を認め, 左室収縮機能改善と洗い出し率の改善との関連性が示唆された.

拡張型心筋症に対する β 遮断薬療法として, これまで多数の報告がある metoprolol 同様, 内因性交感神経刺激作用のない β_1 選択性 β 遮断薬で, 1 日 1 回投与が可能な bisoprolol を使用した. Bisoprolol 投与では 1 例の脱落例, 増悪例もなく, 心機能および運動耐容能は改善し, これまで報告されている β 遮断薬同様, bisoprolol は本症に対して有用と考えられた.

拡張型心筋症においては心臓交感神経末端での ^{123}I -MIBG の保持能が低下し, 心筋からの ^{123}I -MIBG の洗い出しが亢進しており²⁾, ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィ所見上後期像での ^{123}I -MIBG 心筋集積低下を認め, 洗い出し率の上昇⁵⁾, late H/M の低下をきたす^{5,6)} と報告されている.

本症に対する β 遮断薬の治療効果発現機序¹³⁾ としては, 1) 心筋エネルギー代謝の改善, 2) 拡張期特性の改善, 3) レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系への間接作用, 4) catecholamine による心筋傷害の防止, 5) β 受容体の up-regulation などが考えられている. β 遮断薬療法による ^{123}I -MIBG 心筋集積改善の機序としては, 呈示症例の場合, 3 ヶ月後と 6 ヶ月後の洗い出し率がほとんど変化しないのに対し, 左室駆出率は 3 ヶ月後に比し 6 ヶ月後でさらに改善を示したことから, 以下のような可能性が考えられる. Norepinephrine の特異的神経内摂取機能はエネルギー依存性であり, 交感神経末端のエネルギー欠乏状態で低下することが報告されている¹⁴⁾. β 遮断薬による消費エネルギー節約のため心筋エネルギー代謝効率が改善し, norepinephrine の神経内摂取機能および貯留小胞内保持能が高まった結果, ^{123}I -MIBG の心筋集積が改善された可能性が示唆された. しかし, 1 例のみからの推察であり, 心機能の改善が二次的に ^{123}I -MIBG の心筋集積を改善することもありうるため, 今後多数例での検討が必要である.

Merlet らは late H/M と左室駆出率の相関を報告⁶⁾ しているが, 本研究では左室駆出率が late H/M とは相関せずに洗い出し率とのみ相関を示した. その理由としては以下のことが推測される. 左室腔内の単位 pixel 当たりのカウント数は上縦隔に設定したものに近いと思われる. 心筋の単位 pixel 当たりのカウントより小さいと考えられる. そこで, 心臓全体に設定した関心領域の

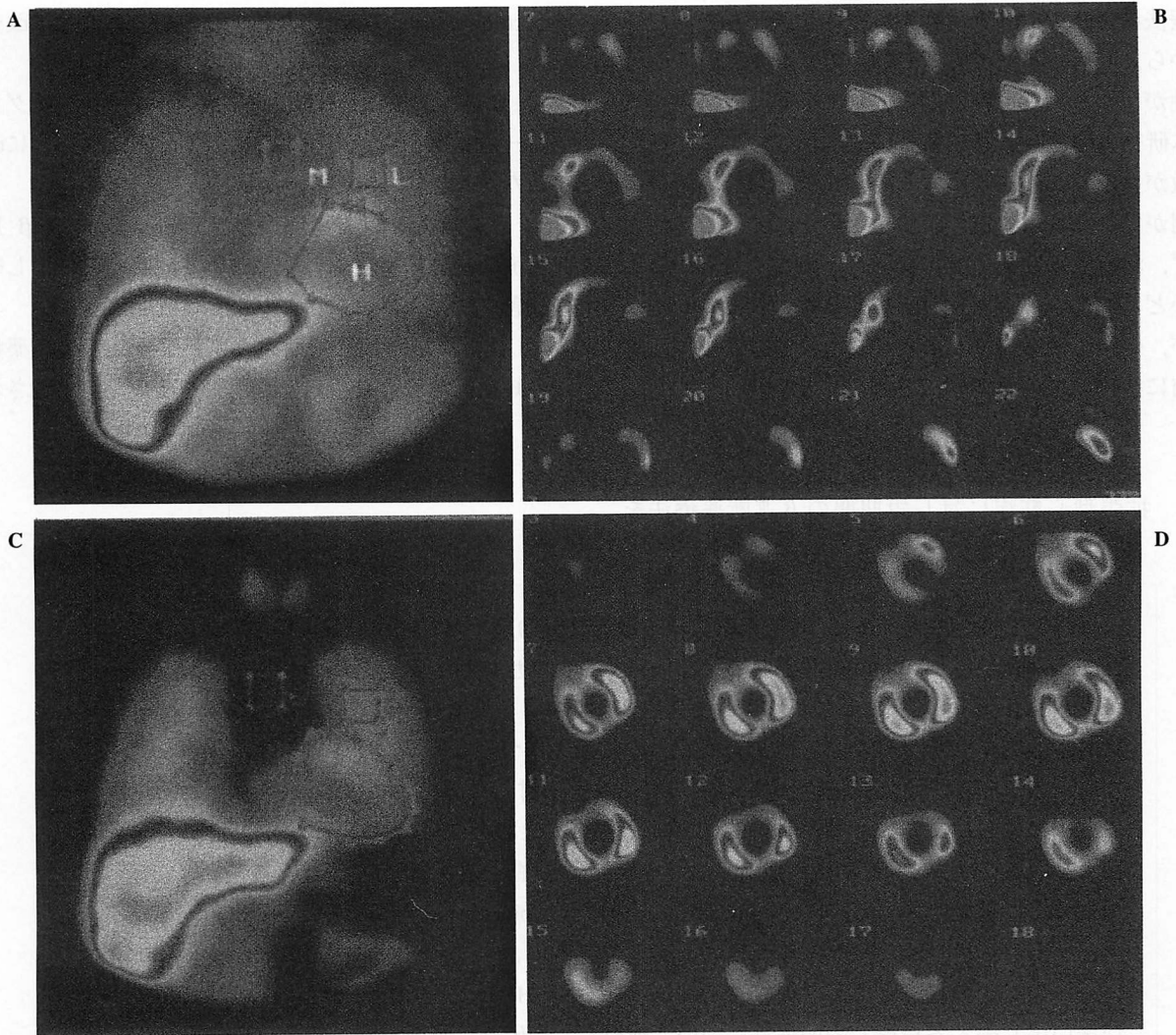


Fig. 6 Planar and SPECT images of ^{123}I -MIBG myocardial scintigraphy obtained 3 hours after MIBG intravenous injection before and after β -blocker therapy

- A : Planar image before β -blocker therapy.
- B : SPECT image before β -blocker therapy.
- C : Planar image after β -blocker therapy.
- D : SPECT image after β -blocker therapy.

The planar image before β -blocker therapy (A) shows cardiac ^{123}I -MIBG uptake was diminished : late H/M was 2.15 and washout rate was 42.2%. After treatment (C), cardiac ^{123}I -MIBG uptake was improved : late H/M was 2.89, washout rate was 16.5%. The SPECT image before treatment (B) shows cardiac ^{123}I -MIBG uptake was observed inhomogeneously. After treatment (D), ^{123}I -MIBG uptake was improved especially at the left ventricular lateral wall.

総カウントが同じであった場合、左室径の大きいほうが小さいものより late H/M は低値を示すと思われる。洗い出し率の場合は、早期像のカウントに対する後期像のカウントの比率をみているため、左室径の影響は late H/M より少なくなる。したがって、左室径の影響を受けにくい洗い出し率のほうが、late H/M より相関が強いものと思われ、今回の少数例の検討では洗い出し率は相関を認めたものの late H/M は相関を示すに至らなかったものと考えられる。

また本研究では、 β 遮断薬療法による左室収縮機能改善とともに ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィ所見上の洗い出し率が改善することが示された。したがって、 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィ所見上の洗い出し率は拡張型心筋症に対する β 遮断薬療法の短期的治療効果判定に有用である可能性が示唆された。

短期間の検討であるため、現時点で予後について論じることは早急かもしれないが、Merlet らによる late H/M による予後推定の報告があることより⁹⁾、 β 遮断

薬療法により ^{123}I -MIBG 心筋集積の改善が示されたことから、 β 遮断薬が拡張型心筋症の予後を改善する可能性が示唆された。

本研究の問題点としては、追跡期間が短いこと、症例数が少ないことが挙げられる。また、現時点では増悪例がないため増悪例の特徴を明らかにすることができず、治療前に β 遮断薬の効果を予測することができかどうかについては検討を加えることができなかったが、今後症例を増やすことにより、 β 遮断薬療法導入前に治療効果の予測ができることを期待したい。

結 論

1. 拡張型心筋症に対し短期間の β 遮断薬療法を

要 約

拡張型心筋症に対する β 遮断薬療法の心機能改善効果と ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィー所見との関連性については確認されていない。そこで本症に対する短期間の β 遮断薬療法において、 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィー所見の変化から、 β 遮断薬療法による心機能の改善と ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィー所見の変化との関連性について、また ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィーの β 遮断薬療法効果判定に対する有用性を検討した。

症例は拡張型心筋症 11 例である。 β 遮断薬投与前と投与 2, 3 ヶ月後に、1) NYHA 心機能分類、2) 心胸郭比、3) 心拍数、血圧、4) 心臓超音波検査上の各指標(左室拡張末期径、左室収縮末期径、左室駆出率)、5) 血漿 epinephrine、血漿 norepinephrine、心房性ナトリウム利尿ペプチド、6)トレッドミル運動負荷における運動耐容時間、および 7) ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィー所見上の指標として 3 時間後の心縦隔比 (late H/M) と洗い出し率を求め、late H/M および洗い出し率と各指標との関連性について検討した。 β 遮断薬療法により、心胸郭比、心拍数、左室拡張末期径、左室収縮末期径、左室駆出率、心房性ナトリウム利尿ペプチド、運動耐容時間の改善を認め、 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィー上の late H/M および洗い出し率も有意に改善した。洗い出し率は左室駆出率と有意な相関を示し、左室駆出率の改善とともに洗い出し率の改善を認めた。

以上より、洗い出し率の改善は左室収縮能の改善を反映し、洗い出し率は late H/M に比べ、拡張型心筋症に対する β 遮断薬療法の短期的治療効果判定に有用であることが示唆された。

J Cardiol 1995; 26: 177-183

文 献

- 1) Kline RC, Swanson DP, Wieland DM, Thrall JH, Gross MD, Pitt B, Beierwaltes WH: Myocardial imaging in man with I-123 metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1981; 22: 129-132
- 2) Henderson EB, Kahn JK, Corbett JR, Jansen DE, Pippin JJ, Kulkarni P, Ugolini V, Akers MS, Hansen C, Buja LM, Parkey RW, Willerson JT: Abnormal I-123 metaiodobenzylguanidine myocardial washout and distribution may reflect myocardial adrenergic derangement in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1988; 78: 1192-1199
- 3) Glowinski JV, Turner FE, Gray LL, Palac RT, Lagunas-Solar MC, Woodward WR: Iodine-123 metaiodobenzyl-guanidine imaging of the heart in idiopathic congestive cardiomyopathy and cardiac transplants. *J Nucl Med* 1989; 30: 1182-1191
- 4) 山門亨一郎, 竹田 寛, 中川 毅, 北野外紀雄, 二神康夫, 小西得司, 浜田正行, 中野 赳, 市原 隆: 拡張型心筋症における ^{123}I -MIBG 心筋摂取率の経時的変化. *核医学* 1990; 27: 703-708
- 5) 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: 心不全の重症度評価における I-123 MIBG 心筋シンチグラフィの意義. 核医学 1991; **28**: 271-280
- 6) Merlet P, Valette H, Dubois-Randé JL, Moyse D, Duboc D, Dove P, Bourguignon MH, Benvenuti C, Duval AM, Agostini D, Loisanche D, Castaigne A, Syrota A: Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. J Nucl Med 1992; **33**: 471-477
- 7) Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I: Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. Br Heart J 1975; **37**: 1022-1036
- 8) Engelmeier RS, O'Connell JB, Walsh R, Rad N, Scanlon PJ, Gunnar RM: Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Circulation 1985; **72**: 536-546
- 9) Anderson JL, Lutz JR, Gilbert EM, Sorensen SG, Yanowitz FG, Menlove RL, Bartholomew M: A randomized trial of low-dose beta-blockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1985; **55**: 471-475
- 10) Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson A, Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Lancet 1993; **342**: 1441-1446
- 11) 田中 健, 相澤忠範, 加藤和三: ¹²³I-MIBG 心筋像による心臓交感神経活性の評価. 呼吸と循環 1991; **39**: 755-766
- 12) 山本 健, 古谷雄司, 片山和裕, 原田雅彦, 市岡隆志, 高橋哲三, 池田安宏, 藤井崇史, 松崎益徳: β 遮断剤が著効し, ¹²³I-MIBG 集積の改善を認めた拡張型心筋症の 1 例. 呼吸と循環 1994; **42**: 989-993
- 13) Alderman J, Grossman W: Are beta-adrenergic-blocking drugs useful in the treatment of dilated cardiomyopathy? Circulation 1985; **71**: 854-857
- 14) Schömig A, Kurz T, Richardt G, Schömig E: Neuronal sodium homeostasis and axoplasmic amine concentration determine calcium-independent noradrenaline release in normoxic and ischemic rat heart. Circ Res 1988; **63**: 214-226