

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

自律神経 (1995.08) 32巻4号:384～390.

123I-MIBG心筋シンチグラフィーによるShy-Drager症候群における心臓交感神経機能の評価

井門 明、佐藤伸之、長谷部直幸、木村 隆、箭原 修、山下裕久、菊池健次郎、黒田健司、橋本和季

¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィによる Shy-Drager 症候群における心臓交感神経機能の評価

井門 明 佐藤伸之 長谷部直幸
木村 隆 箭原 修 山下裕久
菊池健次郎 黒田健司* 橋本和季*

キーワード：Shy-Drager 症候群, ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィ, 心臓交感神経機能, 心拍変動解析
Shy-Drager syndrome, ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy, myocardial sympathetic function,
heart rate variability analysis

抄録：心臓交感神経活性を反映するとされる¹²³I-MIBG (metaiodobenzylguanidine) 心筋シンチグラフィを用いて Shy-Drager 症候群の心臓交感神経機能の評価を行い、これと心拍変動など他の自律神経機能との関連について検討した。¹²³I-MIBG の心筋への集積は7例中2例で正常であったが、5例ではび慢性かつ著明に低下、洗い出し率は有意に亢進しており、交感神経の機能障害を示す所見と考えられた。心拍変動解析では LF, HF とともに全例で低値であった。¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィは心臓交感神経の中枢を含む遠心路機能障害の指標になりうると考えられるが、心拍変動は自律神経の反射弓全体の機能に依存しているとされており、Shy-Drager 症候群をはじめとする自律神経障害を来す疾患において、両検査法を併用することにより心臓交感神経の病変部の推定が、ある程度可能と考えられた。

(自律神経, 32:384~390, 1995)

はじめに

Shy-Drager 症候群は、起立性低血圧を中心とした種々の自律神経障害を主徴とする症候群で¹⁰⁾、心臓交感神経機能の異常も推定されている⁹⁾¹²⁾が、これに関する十分な検討はなされていない。そこで本研究では、心臓交感神経機能を反映するとされる¹²³I-MIBG (metaiodobenzylguanidine) 心筋シンチグラフィ (MIBG)¹³⁾を用いて Shy-Drager 症候群の心臓交感神経機能の評価を行い、これと他の自律神経機能との関連について検討したので報告する。

方法と対象

対象 (表 1) は起立性低血圧を主症状とする Shy-Drager 症候群 7 例 (男性 5 例, 女性 2 例, 平均年齢 65 歳, 以下 S-D 群) であり健常成人 5 例 (男性 5 例, 平均年齢 26 歳, 以下 C 群) を対照とした。全例, 病歴, 心電図, 胸部 X 線, 心エコー図所見などから器質的心疾患の合併は否定された。患者の罹病期間は 1 年から 5 年, 平均 2.7 年であった。1 例が経過中介助歩行へ進行したが, 他は独歩可能であった。治療薬として, 1 例で L-DOPS, 1 例で amezinium, suprifin が用いられていたが, その他の症例は投薬を受けていなかった。7 例中錐体外路徴候を 5 例に, 小脳徴候を 3 例に, 発汗障害, 膀胱直腸障害, 瞳孔機能障害などの起立性低血圧以外の自律神経障害を全例に認めた。

1) 心筋シンチグラフィ

心筋シンチグラフィの撮像は, ¹²³I-MIBG 静注後

旭川医科大学第一内科

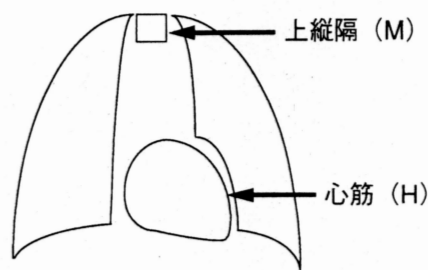
〒078 旭川市西神楽 4 線 5 号 3-11

* 国立療養所道北病院神経内科

(受付日:平成 7 年 2 月 20 日)

表 1 患者背景および検査結果

患者	年齢(歳)	性別	罹病期間(年)	歩行	内服薬	tilting test		NA (pg/ml)	symptom score	MIBG H/M	LF (msec)	HF (msec)
						ΔBP (mmHg)	ΔHR (bpm)					
1 M.S	61	男	1	介助歩行	なし	-98	29	32	5	low	7	5
2 I.A	58	男	2	独歩可	L-DOPS 900mg	-80	26	206	4	normal	5	4
3 I.S	60	男	1	独歩可	なし	-44	16	125	3	low		
4 S.J	80	男	3	独歩可	なし	-76	8	210	1	low	5	5
5 Y.H	71	男	5	独歩可	amezinium 20mg suprifen 24mg	-31	18	—	2	low	9	7
6 K.S	60	女	2	独歩可	なし	-56	7	170	5	normal	5	9
7 Y.N	67	女	5	独歩可	なし	-70	21	153	1	low		



(1) H/M (心筋/上縦隔)

$$(2) \text{Washout Rate (\%)} = \frac{(H-M)_{\text{early}} - (H-M)_{\text{delayed}}}{(H-M)_{\text{early}}} \times 100$$

図 1 関心領域の設定

15分と4時間後に行い、胸部正面 planar 像で上縦隔と心筋に関心領域を設定し(図1)、後期像での心筋・上縦隔比(以下 H/M)を心筋集積の定量的指標とした。¹²³I-MIBGの心筋からの washout rate は、初期像と後期像での集積 count から図1に示す如く算出した。また、これとは別に²⁰¹Tlにて心筋血流の評価を行い、全例異常を認めないことを確認した。

2) 心拍変動解析による自律神経機能の評価

Holter 心電図記録を Marquett 8000 T にて解析し、正常洞調律時の R-R 間隔について以下の指標を求めた。非スペクトル解析により pNN 50, スペクトル解析により LF, HF を求め、HF および pNN 50 を副交感神経活性の、LF を交感神経活性の指標とした。

3) tilting test

60° tilt up を行い、その前とピーク時の血圧、心拍数、さらに採血が不可能であった1例を除く全例で血漿ノルアドレナリン (NA) 値を測定した。

4) 臨床的背景

錐体外路徴候、小脳徴候、発汗障害、膀胱直腸障害、瞳孔機能障害の有無を調べ、有りを各1点として

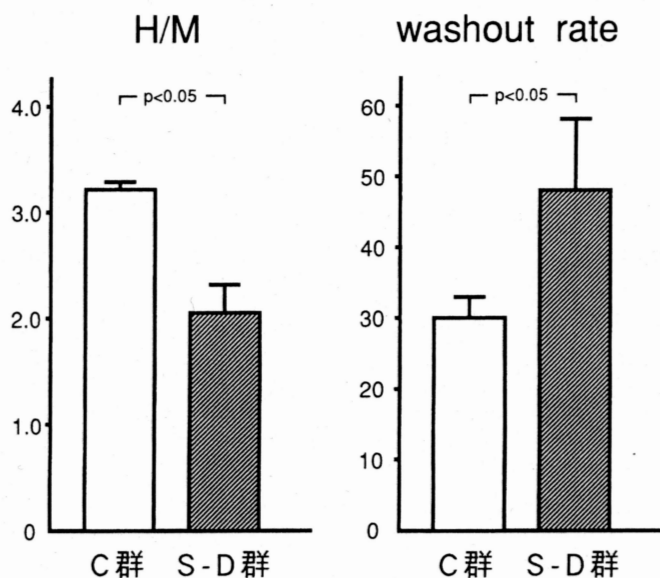


図 2 Shy-Drager 症候群と健常者における¹²³I-MIBGの H/M および washout rate の比較
C: control (n=5), S-D: Shy-Drager syndrome (n=7), mean ± S.E.

score 化し、その合計点数 (symptom score) を臨床的重症度の指標とした。また、罹病期間との比較も行った。

以上の各指標と MIBG 所見との関連性を検討した。結果はすべて平均値 ± 標準誤差をもって表記した。平均値の差の検定には paired および unpaired t-test を、2 指標間の相関性の検定は Pearson の相関係数を用い、危険率 5%未満をもって有意と判定した。

結果

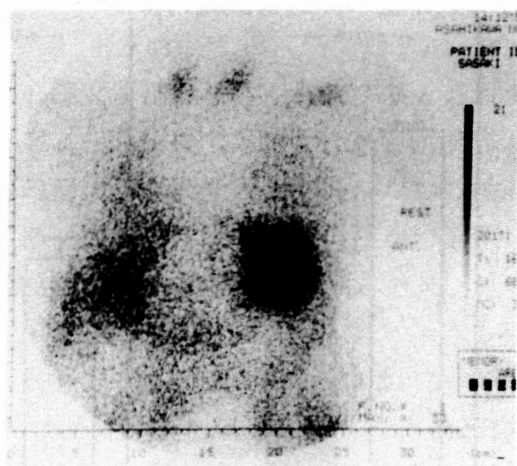
S-D 群では、心筋への¹²³I-MIBG 集積は7例中2例で正常であったが、5例ではび慢性かつ著明に低下しており、全例での H/M 比は 2.04 ± 0.28 で、C 群の 3.22 ± 0.07 に比べ有意 (p < 0.05) に低値であった。ま

た, washout rate は C 群の $30 \pm 3\%$ に対して, S-D 群では $48 \pm 10\%$ と有意 ($p < 0.05$) に亢進していた (図 2). Shy-Drager 症候群の代表的症例の心筋シンチグラフィ像を図 3 に示す. ^{201}Tl には異常を認めず, 心筋血流分布は正常と考えられたが, MIBG では心筋への集積が著明に低下しており, 交感神経の機能障害が示唆された.

次に, 心拍変動の指標である LF および HF と

MIBG の H/M 比との関係を図 4 に示す. 不整脈のため心拍変動解析が困難であった S-D 群の 2 例は検討から除外した. LF, HF ともに S-D 群全例で低値であるのに対して, H/M 比は 3 例で著明に低下していたが, 2 例では C 群と同レベルの値を示した. 図 5 は代表的な症例のパワースペクトル解析の結果である. 上段に日中, 下段に夜間のパターンを示す. 図中左の健全例に比し, Shy-Drager 症候群では LF, HF とも著

61yrs. Male. Shy-Drager syndrome Planar A-P view



^{201}Tl

^{123}I -MIBG

図 3 Shy-Drager 症候群症例における ^{201}Tl および ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィー所見

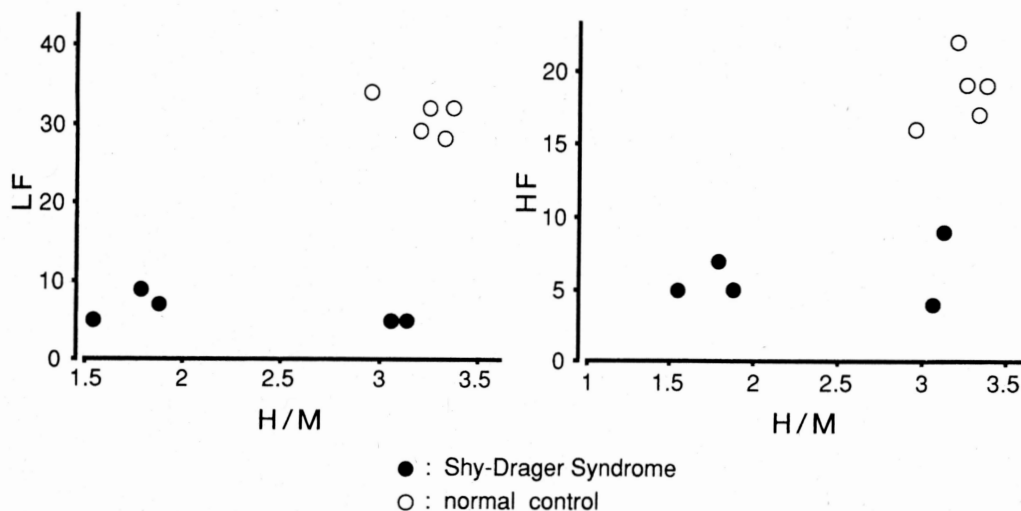


図 4 LF および HF と ^{123}I -MIBG の H/M との関係. LF, HF ともに S-D 群全例で低値であるのに対して, H/M は 3 例で著明に低下していたが, 2 例では C 群と同レベルの値を示した.

Shy-Drager 症候群における心臓交感神経機能の評価

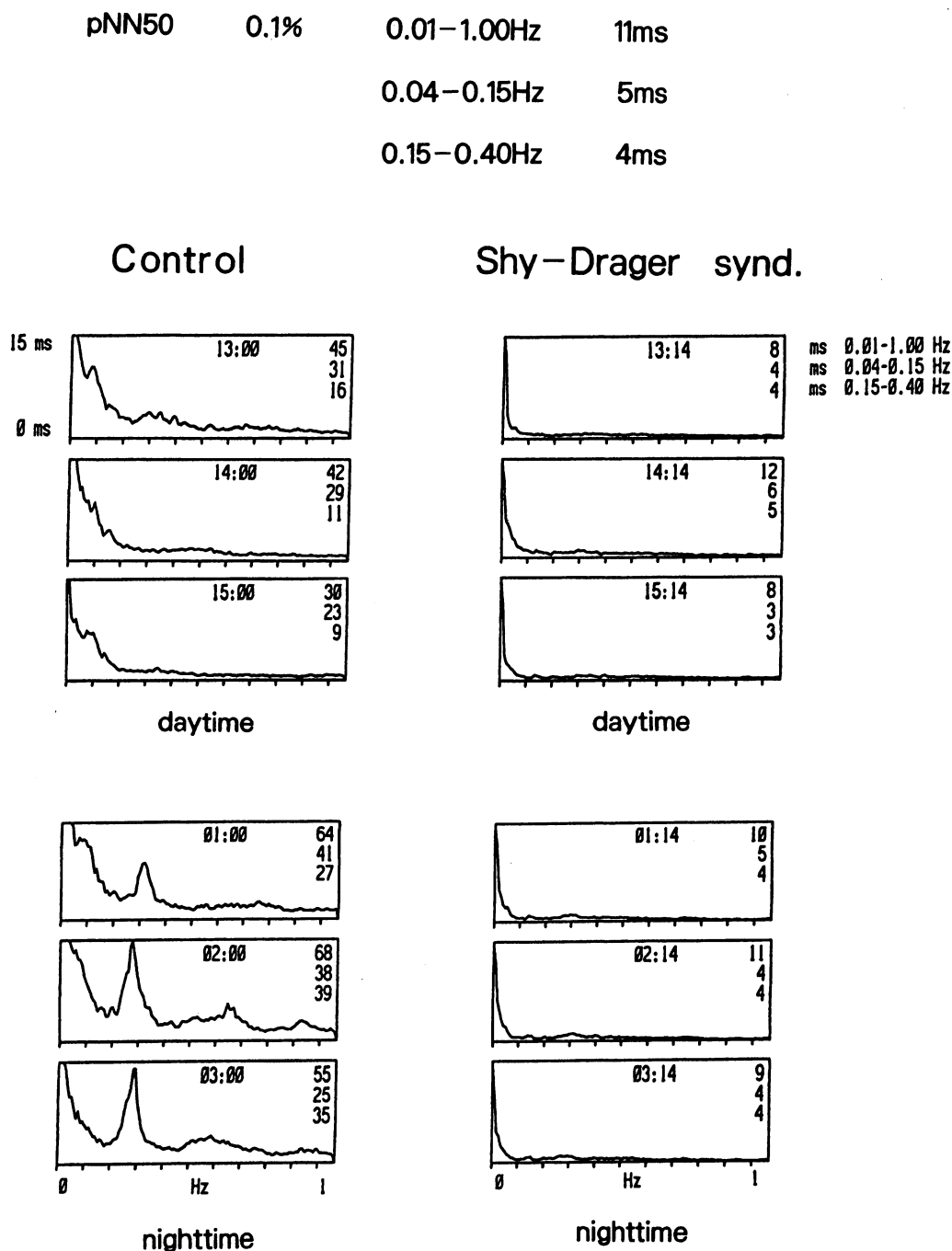


図5 Shy-Drager 症候群症例における心拍変動解析所見. 健常例に比し, Shy-Drager 症候群では LF, HF とも著明に低下しており, pNN 50 も 0.1% と低値であった.

明に低下しており, pNN 50 も 0.1% と低値であり, 心拍変動解析上も交感神経, 副交感神経機能障害を示す所見であった.

最後に Shy-Drager 症候群の病像や重症度(表1)と MIBG 所見との関連を検討した. その結果, tilting test 時の血圧, 心拍数の変化度や symptom score, 罹病期間と MIBG の H/M 比との間には, 明らかな相関を認めなかった. また, S-D 群の安静時血漿 NA 値は, H/M 比が正常であった 2 例では 170 と 206 pg/ml, 低下していた 4 例では 32 から 210 pg/ml とほぼ同レベル

を示し, H/M 比と血漿 NA 値の間にも有意な相関は認められなかった.

考 察

¹²³I-MIBG は, 心臓交感神経末端において神経伝達物質であるノルアドレナリンと同様の取り込み, 貯蔵, 放出といった動態を示して心筋に集積する⁷⁾¹²⁾¹³⁾¹⁶⁾¹⁷⁾. つまり, Na 依存性の能動的な uptake-1 と受動的な uptake-2 の機構を介して交感神経末端の NA 貯留顆粒内に取り込まれ, 開口分泌を介して放出

される。一般的に ^{123}I -MIBGの心臓への集積低下や洗い出し率(washout rate)の亢進は、心臓交感神経の機能障害を反映するとされ¹³⁾、その機序は、①除神経(心筋虚血、移植心、糖尿病性神経障害など)、②交感神経活性の亢進(心不全、圧受容体機能異常など)、③uptake-1の障害(心筋虚血、心肥大、心不全など)が考えられている²⁾⁵⁾⁸⁾¹⁴⁾。

一方、Shy-Drager症候群では、起立時の血圧下降に伴う圧受容体反射を介する心拍数増加反応の障害や心拍変動解析所見⁴⁾などから心臓交感神経の機能異常が推定されている⁹⁾¹²⁾。また、Shy-Drager症候群における交感神経の障害部位については、筋前線維が主体である³⁾とされているが、筋後線維障害の存在も報告されている¹⁴⁾。しかし、心臓交感神経におけるこの点に関する検討はほとんどなされていない。そこで本研究では、 ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィを用い、他の自律神経指標との関連について検討を加えた。その結果、本症における ^{123}I -MIBGの心筋への集積低下が明らかとなった。この心筋 ^{123}I -MIBG集積低下の機序については、筋後線維障害に起因するとすれば、除神経もしくはuptake-1の障害が主な機序と考えられる。一方、筋前線維障害自体による心筋における ^{123}I -MIBG集積の変化については一定の見解は得られていない。Sissonら¹²⁾は、 ^{123}I -MIBG集積低下には筋後線維の器質的破壊は必須ではなく、機能的な異常のみによっても起こりうると推察している。つまり、筋前線維もしくは交感神経中枢障害による筋後線維へのインパルスの低下により、神経終末におけるNA分泌やturn overの低下とともに ^{123}I -MIBG集積も低下するとするものである。正常動物において、交感神経中枢抑制薬であるクロニジン投与が ^{123}I -MIBGの心臓からの洗い出しを低下させるという成績¹¹⁾は、この推測の傍証になりうると考えられる。

次に、交感神経、副交感神経機能の指標とされる心拍変動と ^{123}I -MIBG集積との関係を検討した。心拍変動は、刺激感受性、求心路、自律神経中枢機能、交感または副交感神経遠心路、標的器官感受性などの反射弓全体の機能に依存しており、この反射弓のいずれかが障害されても心拍変動に影響を及ぼす¹⁵⁾。一方、前述した如く ^{123}I -MIBGの集積低下は交感神経求心路の障害では生じないとすると、中枢もしくは遠心路の障害で起こる¹¹⁾¹²⁾ものと考えられる。したがって、両検査の組み合わせによって交感神経求心路の障害のみなのか、あるいは中枢もしくは遠心路の障害をも含んでい

るのかの推定が可能であると思われる。この視点からみると、本研究において両指標を検索し得たShy-Drager症候群5例中2例では、主に交感神経活動の指標とされるLFが明らかに低下しているにもかかわらず ^{123}I -MIBGの集積は正常で、3例はLFと ^{123}I -MIBG集積の双方が低下していた。前者では交感神経求心路の障害が主体で、後者では交感神経中枢もしくは遠心路の障害の存在があり、求心路障害合併の有無は不明と推察される。しかし、交感神経中枢もしくは筋前線維障害の有無、程度と ^{123}I -MIBG心筋集積低下との関係については未確定な点も少なくなく、今後この領域の詳細な検討が必要と考えられる。

Shy-Drager症候群におけるtilting test時の血圧低下度、心拍数増加度などからみた自律神経障害度や罹病期間と ^{123}I -MIBGの心筋集積度との間には、本研究の検討の範囲内では明らかな関連性は認められなかった。この理由は必ずしも明らかではないが、対象症例数が少ないこと、本症における自律神経障害の程度が心臓と他臓器あるいは他器官で必ずしも並行せず、均一ではない可能性などが考えられる。一方、Nakajoら⁶⁾は血漿NA値が異常高値を示す褐色細胞腫では ^{123}I -MIBGの心筋集積が低下することから、 ^{123}I -MIBGの心筋集積は血漿NA値と競合する可能性を推定している。本研究においては、 ^{123}I -MIBG心筋集積度と血漿NA値との間には明らかな関連は認められなかったが、24時間尿中NA排泄量との関連性や ^{123}I -MIBG心筋集積度が本症の予後の推定に有用な指標となりうるか否かなどについては、今後症例を増して検討する必要があると考えられる。

§ 文 献

- 1) Cohen, J., Low, P., Fealey, R., Sheps, S. & Jiang, N.S.: Somatic and autonomic function in progressive autonomic failure and multiple system atrophy. *Ann. Neurol.*, 22: 692-699, 1987.
- 2) Farget, D., Wolf, J.E., Vanzetto, G. & Borrel, E.: Myocardial uptake of metaiodobenzylguanidine in patients with left ventricular hypertrophy secondary to valvular aortic stenosis. *J. Nucl. Med.*, 34: 57-60, 1993.
- 3) Hughes, R.C., Cartlidge, N.E.F. & Millac, P.: Primary neurogenic orthostatic hypotension. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 33: 363-371, 1970.

- 4) 向 博也, 菊池健次郎, 山地 泉, 小早川洋, 工藤千佳, 島崎 優, 和田篤志, 坂本孝志, 沢井仁郎, 飯村 攻: 各種自律神経検査を施行し得た Shy-Drager 症候群の 1 症例. *J. Cardiol.*, 21 : 748-757, 1991.
- 5) Nakajima, K., Bunko, H., Taki, J., Shimizu, M., Muramori, A. & Hisada, K.: Quantitative analysis of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) uptake in hypertrophic cardiomyopathy. *Am. Heart J.*, 119 : 1329-1337, 1990.
- 6) Nakajo, M., Shimabukuro, K., Miyaji, N., Shimada, J., Shirono, K., Sakata, H., Yoshimura, H., Yonekura, R. & Shinohara, S.: 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.
- 7) Nakajo, M., Shimabukuro, K., Yoshimura, H., Yonekura, R., Nakabeppu, Y., Tanoue, P. & Shinohara, S.: Iodine-131 metaiodobenzylguanidine intra- and extraventricular accumulation in the rat heart. *J. Nucl. Med.*, 27 : 84-89, 1986.
- 8) Ravinovitch, M.A., Rose, C.P., Schwab, A.J., Fitchett, D.H., Honos, G.N., Stewart, J.A., Chen, L.F., Castilla, E.P., Gomez, A.A. & Abrahamowicz, M.: A method of dynamic analysis of Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigrams in cardiac mechanical overload hypertrophy and failure. *J. Nucl. Med.*, 34 : 589-600, 1993.
- 9) 佐藤伸之, 橋本和季, 木村 隆, 箭原 修, 菊池健次郎: 脳幹部位と心拍変動の連関. *自律神経*, 32 : 93-100, 1995.
- 10) Shy, G.M. & Drager, G.A.: A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension. A clinico-pathologic study. *Arch. Neurol.*, 2 : 511-527, 1960.
- 11) Sisson, J.C., Bolgos, G. & Johnson, J.: Measuring acute changes in adrenergic nerve activity of the heart in the living animal. *Am. Heart J.*, 121 : 1119-1123, 1991.
- 12) Sisson, J.C., Shapiro, B., Meyers, L., Mallette, S., Mangner, T.J., Wieland, D.M. Glowniak, J. V., Sherman, P. & Beierwaltes, W.H. : Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. *J. Nucl. Med.*, 28 : 1625-1636, 1987.
- 13) Sisson, J.C., Wieland, D.M., Sherman, P., Mangner, T.J., Tobes, M.C. & Jacques, S. Jr. : Metaiodobenzylguanidine as an index of the adrenergic nervous system integrity and function. *J. Nucl. Med.*, 28 : 1620-1624, 1987.
- 14) 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.
- 15) 田中信行, 日吉俊紀, 川平和美, 堀切 豊: 自律神経活動の調和と病態. *ホルモンと臨床*, 39 : 591-600, 1991.
- 16) Tobes, M.C., Jaques, S., 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.
- 17) Wieland, D.M., Brown, L.E., Rogers, W.L., Worthington, K.C., Wu, J., Clinthorne, N.H., Otto, C.A., Swanson, D.P. & Beierwaltes, W.H. : Myocardial imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog. *J. Nucl. Med.*, 22 : 22-31, 1981.