

Effects of extrinsically elevated plasma norepinephrine concentration on myocardial ¹²³I-MIBG kinetics

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 正田, 栄 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1638

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 361号	学位授与年月日	平成14年 3月25日
氏名	正田 栄		
論文題目	Effects of extrinsically elevated plasma norepinephrine concentration on myocardial ^{123}I -MIBG kinetics in rats (ラット心筋 ^{123}I -MIBG 動態に対する外因性血中ノルエピネフリン濃度上昇の影響)		

博士(医学) 正田 栄

論文題目

Effects of extrinsically elevated plasma norepinephrine concentration on myocardial ^{125}I -MIBG kinetics in rats.
(ラット心筋 ^{125}I -MIBG動態に対する外因性血中ノルエピネフリン濃度上昇の影響)

論文の内容の要旨

[はじめに]

Metaiodobenzylguanidine (MIBG)は交感神経末端においてnorepinephrine (NE)と類似の動態を有していることから、生体において非侵襲的に心臓交感神経活性を評価するために用いられている。慢性心不全(CHF)では、心臓からのMIBG washout rateの亢進が認められ、これに対しさまざまな機序が提案されている。CHF患者においては血中NE濃度は心筋からのMIBGのwashout rateと有意な相関を示すと報告されているが、相関を否定する報告もあり見解は一定していない。そこで我々は、本来NE放出亢進のない健全な心臓において、NE投与による血中NE濃度の外因性上昇が心筋MIBG動態に及ぼす影響を検討した。

[材料ならびに方法]

雄のadult Wister rat(週齢 14.7 ± 1.9 、体重 $0.31 \pm 0.03\text{kg}$)をpentobarbital sodium(40 mg/kg)の腹腔内投与にて麻酔した後に両側の大腿静脈よりcannulaを挿入し、 ^{125}I -MIBG(平均投与量 $9.51 \pm 0.99\text{MBq}$, specific activity 1.1-3.7 GBq/mg)を投与した。そしてピンホールコリメーターを装着したsingle-head γ カメラを用いて ^{125}I -MIBG投与直後、5、10、15、30、60、90、120、180そして240分後にそれぞれ5分間かけて経時的に撮影し、心筋MIBG washout rateを算出した。さらに撮影終了後ラットからすみやかに心臓を摘出し、重量測定後にauto-well γ counterで計測し、その値から各時間の心筋MIBG集積を推測した。

実験1：生理食塩水(NSS)あるいはNE(0.3, 1.0, 3.0 mg/min/kg)を、各群6から7匹のラットに ^{125}I -MIBG投与30分前から投与30分後まで持続投与した。そして血漿NE濃度上昇が心臓 ^{125}I -MIBG uptakeとwashoutに対する影響を評価した。

実験2：3.0 mg/min/kgのNEを各群7匹のラットに ^{125}I -MIBG投与30分前から投与30分後まで、 ^{125}I -MIBG投与30分前から投与120分後まで、 ^{125}I -MIBG投与30分後から投与60分後まで投与した。別に ^{125}I -MIBG単独投与群をコントロールとし、心筋MIBG washoutに対する血漿NE濃度上昇の影響を、心筋MIBG uptakeへの影響を除外して検討した。

心筋 ^{125}I -MIBG uptakeはラットの体重に対する心重量の違いのため、補正されたMIBG投与量のpercent uptake(%kg dose/g)で表わされた。

[結果]

実験1、実験2とも週齢、体重、心拍数、 ^{125}I -MIBG投与量は4群間において有意差は認めなかった。実験1において心筋 ^{125}I -MIBG uptakeは対照群の30分後 $1.12\% \text{kg dose/g}$ 、60分後 $0.98\% \text{kg dose/g}$ 、90分後 $0.88\% \text{kg dose/g}$ 、120分後 $0.79\% \text{kg dose/g}$ に比し、 ^{125}I -MIBG投与30分前から投与30分後までNE 1.0 mg/min/kg を投与した群(NE1.0群)で30分後 $0.87\% \text{kg dose/g}$ ($p < 0.05$)、60分後 $0.75\% \text{kg dose/g}$ 、90分後 $0.66\% \text{kg dose/g}$ 、120分後 $0.56\% \text{kg dose/g}$ ($p < 0.01$)、NE 3.0 mg/min/kg を投与した群(NE3.0群)で30分後 $0.82\% \text{kg dose/g}$ (p

<0.01)、60分後0.72%kg does/g、90分後0.64%kg does/g、120分後0.57%kg does/g ($p < 0.01$)と有意に低下していた。 ^{123}I -MIBG投与後5分から30分の心筋 ^{123}I -MIBG washout rateは対照群の15.6%に比しNE1.0群では25.9% ($p < 0.01$)、NE3.0群では31.0% ($p < 0.01$)と有意に高値を示した。実験2では、いずれのNE投与群においてもNE投与中のwashout rateのみが対照群に比べ、有意に亢進していた。

[考察]

今回の検討では、ラットの正常な心臓では血中NE濃度の著しい上昇は心筋MIBG washout rateを有意に亢進させることが示された。以前の研究において、CHFの患者では心筋 ^{123}I -MIBG washoutが亢進すると報告されている。またCHFの患者では血中NE濃度が上昇(約1000から2000 pg/ml)すると報告されている。我々の検討では、軽度から中等度の血中NE濃度の上昇(1434 ± 596 pg/ml)は心筋 ^{123}I -MIBG washoutの変化に影響を与えないことを示した。したがって心不全患者では血中NE濃度の上昇は心筋 ^{123}I -MIBG washoutに影響を与えない可能性が考えられる。しかし、より高値の血中NE濃度(2808 ± 1369 pg/ml)では初期の心筋 ^{123}I -MIBG washout(MIBG投与後5分から30分)も、投与されたMIBGが交感神経に取り込まれた後の後期の心筋 ^{123}I -MIBG washout(MIBG投与後30分から60分)も有意に上昇した。この結果から、心筋MIBG washoutは血中NE濃度によって影響を受けると考えられた。

[結論]

我々は γ カメラと γ countingを用いてラットにおける心筋 ^{123}I -MIBG動態の変化を検討した。血中NE濃度が有意に上昇した状態では心筋からのMIBGのwashout rateは初期でも後期でも有意に亢進していた。しかし、血中NE濃度が軽度上昇した状態では心筋からのMIBGのwashout rateは変化がみられず、これらの結果から血中NE濃度の有意な上昇自体が心筋MIBG動態に影響を与えることが示された。

論文審査の結果の要旨

^{123}I -メタヨードベンジルグアニジン(MIBG)は、心臓交感神経機能を評価するために用いられるシンチグラフィ製剤であり、ノルエピネフリンや交感神経終末作用薬であるグアネチジンに類似した構造を有している。投与された ^{123}I -MIBGは、交感神経終末に能動的に取り込まれた後、貯蔵顆粒に蓄積され、交感神経刺激により放出される。しかし交感神経受容体とは結合しない。血中カテコラミンが著しい高値を示す褐色細胞腫患者では一般に ^{123}I -MIBGの心筋への集積が低下している。心不全患者においては血中カテコラミンが上昇し、心筋への ^{123}I -MIBGの集積低下が認められるが、血中カテコラミン濃度の上昇と ^{123}I -MIBGの集積低下の関係は十分解明されていない。申請者は血中ノルエピネフリン濃度と ^{123}I -MIBGの心筋への取り込みおよび洗い出しとの関係を明らかにするために、正常ラットにノルエピネフリンを投与し、 ^{123}I -MIBGの動態に及ぼす影響を観察した。

実験結果の概要を以下に示す。ノルエピネフリンの投与により ^{123}I -MIBGの心筋への取り込みは低下しなかったが、 $1 \mu\text{g/kg/min}$ あるいは $3 \mu\text{g/kg/min}$ で持続静注した群では心筋からの ^{123}I -MIBGの洗い出しが亢進した。また ^{123}I -MIBGの洗い出しの亢進はノルエピネフリンを持続静注している間においてのみ認められた。しかしノルエピネフリンの投与が $0.3 \mu\text{g/kg/min}$ の群では ^{123}I -MIBGの洗い出し速度に対照群と差がなかった。なお別の実験においてはノルエピネフリンを投与されたラットの血中ノルエピネフリン濃度は $0.3 \mu\text{g/kg/min}$ 投与群で平均 1434pg/ml 、 $1 \mu\text{g/kg/min}$ 投与群で平均 2808pg/ml 、 $3 \mu\text{g/kg/min}$ 投与群で平均

8687pg/mlであることが確認されている。

これらの実験は血中ノルエピネフリン濃度の著しい上昇は¹²³I-MIBGの心筋からの洗い出しを促進するが、心不全患者において観察されるような軽度の血中ノルエピネフリン濃度の上昇は¹²³I-MIBGの動態に影響を及ぼさないことを示している。申請者は心不全患者において見られる¹²³I-MIBGの心筋への低集積は、血中ノルエピネフリン濃度の上昇によるものではなく、¹²³I-MIBGの神経終末への取り込み障害や過剰な交感神経刺激による放出促進に基づくものと推論している。審査委員会では本研究は各種の病態における¹²³I-MIBGの心筋集積の解釈に有用な情報を与える研究であると高く評価した。

審査の過程において、申請者に対し次のような質問がなされた。

- 1) ラットの血中ノルエピネフリン濃度の正常値について
- 2) 心不全患者における血中ノルエピネフリン濃度について
- 3) ラットの血中濃度をもとにした推論がヒトに当てはまるか
- 4) ノルエピネフリンを投与する場合と心不全の場合のような内因性のノルエピネフリン濃度の上昇を同一に考えて良いか
- 5) 洗い出し速度の定義について
- 6) 洗い出し速度の算出方法の妥当性について
- 7) 対照群に投与された生理食塩水の量に問題はないか
- 8) 褐色細胞腫患者における¹²³I-MIBGの心筋への低集積について

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分に理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 阪原 晴海
副査 数井 暉久 副査 渡邊 裕司