

I-123 MIBG Cardiac SPECT의 임상적 적응증

동아대학교 의과대학 핵의학교실
강도영

Clinical Application of I-123 MIBG Cardiac Imaging

Do-Young Kang, MD.

School of Nuclear Medicine, College of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea

Cardiac neurotransmission imaging allows in vivo assessment of presynaptic reuptake, neurotransmitter storage and postsynaptic receptors. Among the various neurotransmitter, I-123 MIBG is most available and relatively well-established. Metaiodobenzylguanidine (MIBG) is an analogue of the false neurotransmitter guanethidine. It is taken up to adrenergic neurons by uptake-1 mechanism as same as norepinephrine. As tagged with I-123, it can be used to image sympathetic function in various organs including heart with planar or SPECT techniques. I-123 MIBG imaging has a unique advantage to evaluate myocardial neuronal activity in which the heart has no significant structural abnormality or even no functional derangement measured with other conventional examination. In patients with cardiomyopathy and heart failure, this imaging has most sensitive technique to predict prognosis and treatment response of betablocker or ACE inhibitor. In diabetic patients, it allow very early detection of autonomic neuropathy. In patients with dangerous arrhythmia such as ventricular tachycardia or fibrillation, MIBG imaging may be only an abnormal result among various exams. In patients with ischemic heart disease, sympathetic derangement may be used as the method of risk stratification. In heart transplanted patients, sympathetic reinnervation is well evaluated. Adriamycin-induced cardiotoxicity is detected earlier than ventricular dysfunction with sympathetic dysfunction. Neurodegenerative disorder such as Parkinson's disease or dementia with Lewy bodies has also cardiac sympathetic dysfunction. Noninvasive assessment of cardiac sympathetic nerve activity with I-123 MIBG imaging may be improve understanding of the pathophysiology of cardiac disease and make a contribution to predict survival and therapy efficacy. (Korean J Nucl Med 38(5):331-337, 2004)

Key Words: I-123 MIBG, Cardiac Imaging, Autonomic sympathetic dysfunction, Cardiac neurotransmission

심장 핵의학 영상은 사용하는 방사성 화합물의 종류에 따라서 일반적 생리 현상인 혈류나 심실기능을 평가하는 영상과 특정 세포나 분자의 대사를 평가하는 분자영상으로 나누어 볼 수 있다. 후자의 영상은 심장 괴사, 혈전, 죽상경화증과 같은 것은 항체를 이용하여 연구하기도 하고, 다양한 세포 수용체에 대한 방사리간드를 만들어서 조사하기도 한다. 이러한 방사리간드는 수용체의 종류에 따라 만들어지고, 그 작용부위에 따라 시냅스전, 시냅스내, 시냅스후로 분류된다. 심장의 병태생리학적 과정을 신경계의 이상으로 평가하는 것이 심장 신경전달 영상의 역할이다.

심장의 신경전달 영상은 현재 핵의학 영상으로만 유일하게 가능한 것으로 SPECT와 PET의 다양한 방사성화합물들이 작용

과정에 따라 개발되어 있다(Table 1, Fig. 1).¹⁾ 이중에서도 국내에서 임상적으로 현재 활용이 가능한 것은 Metaiodobenzylguanidine (MIBG)이다.

MIBG는 가성 신경전달물질인 guanethidine의 유사체로서 노르에피네프린과 유사한 방식으로 아드레날린성 신경세포에 섭취가 되나 세포내의 대사를 겪지 않으며 이와 같은 특성을 이용하여 다양한 질환에서 심장의 교감신경계를 영상화할 수 있다.

국외에서 특히 일본에서 연구가 활발한데, 국내에서의 임상적 이용도는 아직 높지 않은 편이다. 국내에서 대한핵의학회지에 원저 1편²⁾, 의학논평 1편³⁾, 그 외 저널에 원저 1편⁴⁾이 발표가 되고, 국내저자에 의해 국외에 원저 4편⁵⁻⁸⁾이 발표되었다. 본 종설에서는 문헌고찰을 통하여 임상적 적응증을 알아보고 이러한 적응증이 국내에서도 보다 활성화되기를 기대해 본다.

• Received: 2004. 8. 12. • Accepted: 2004. 9. 15.

• Address for reprints: Do-Young Kang, M.D., Nuclear Medicine, College of Medicine, Dong-A University, Seo-gu Dongdaesin-dong 3-ga 1 Busan 602-715, Korea
Tel: 82-51-240-5630, Fax: 82-51-242-7237
E-mail: dykang@daunet.donga.ac.kr

1. 심장의 신경계

자율신경계는 교감신경계와 부교감신경계로 나뉜다. 자율신경계의 조절 중추는 중뇌, 시상하부, 교, 연수이다. 교감신경계와 부

Table 1. Radiopharmaceuticals for Cardiac Neurotransmission Imaging (Modified from Reference 1, 17)

| Targeted Process | Radiopharmaceuticals |
|--|---|
| Sympathetic nerves | |
| Presynaptic uptake-1 and storage | I-123 MIBG C-11 HED(hydroxyephedrine) C-11 EPI(epinephrine) C-11 phenylephrine F-18 fluorodopamine |
| Transport and storage into axoplasmic vesicles | |
| Postsynaptic adrenoceptor density | C-11 CGP12177 F-18 fluorocarazolol C-11 MQNB |
| Postsynaptic muscarinic receptor density | |
| Parasympathetic nerves | |
| Presynaptic | I-125 iodobenzoversamicol F-18 fluorobenzyl-benzovesamicol F-18 fluoroethoxybenzovesamicol I-123 quinuclidinyl benzylate |
| Postsynaptic | |

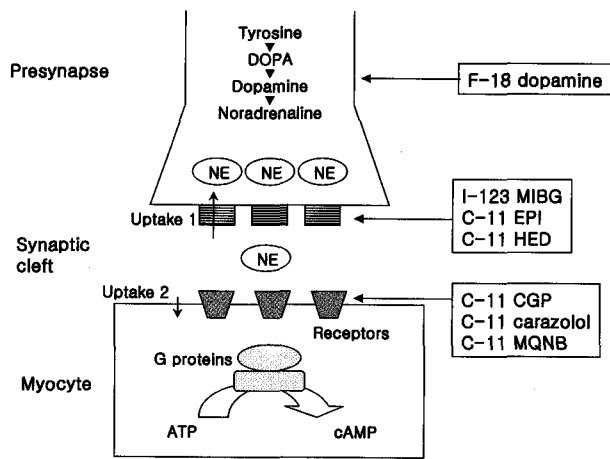


Fig. 1. Radioligands for cardiac neurotransmission have different action sites - presynaptic, synaptic and postsynaptic processes. (modified from Reference 1)

교감신경계의 주요한 신경전달물질은 노르에피네프린과 아세틸콜린으로서 각각 자극과 억제에 역할을 한다. 심장에 분포하는 아드레날린성 신경 섬유는 좌우의 별신경절(stellate ganglia)에서 시작한다. 좌측 별신경절에서의 섬유는 우심실에, 우측 별신경절에서는 심장의 전면과 측면에 분포한다. 이 아드레날린성 섬유는 심외막에서 심근을 통과하여 심내막을 따라서 관상동맥의 경로로 기저부에서부터 심첨부로 분포한다. 부교감신경 섬유는 연수에서 시작하여 미주신경을 거쳐 심내막을 따라서 심근을 통과하여 심외막에 분포하여 상하 심장 신경으로 나뉘고 동성결절, 방실결절의 기능을 조절하며 주로 심방에 분포하고 심실에는 드물다.^{1,9)}

2. 심장 신경계의 MIBG 섭취원리

MIBG의 신경성 섭취는 주로 sodium-, energy-dependent

uptake-1 기전을 따르며, 비신경성 섭취인 sodium-independent uptake-2 기전도 있다. 후자는 고농도의 상태에서 일어나는 것으로 수동적 확산에 의한 것으로 생각되며, MIBG 영상을 하는 상황에서는 저농도이므로 uptake-1 기전이 주로 관여하게 된다.¹⁾

3. 검사방법

갑상선을 KClO₄ 500mg의 경구 복용으로 보호하고, I-123 MIBG 185-370 MBq를 휴식 시에 정맥주사한 후 15-20분에 조기 평면영상을 얻고 연속적으로 SPECT 영상을 얻고 3-4시간 후에 지연 평면영상을 다시 얻는다. 평면영상은 128x128 matrix로 저장하고, SPECT 영상은 step당 30초로 하여 60 step을 64x64 matrix로 얻는다. 평면 영상의 정량화는 심장/종격동(H/M)의 섭취비를 조기, 지연 영상에서 각각 구한다(Fig. 2). 조기 영상과 지연 영상의 섭취비의 감소율을 배출율(washout rate, %)이라 한다.

H/M 비는 흉곽 내의 불균등 감쇄와 산란 광자의 영향을 받고,

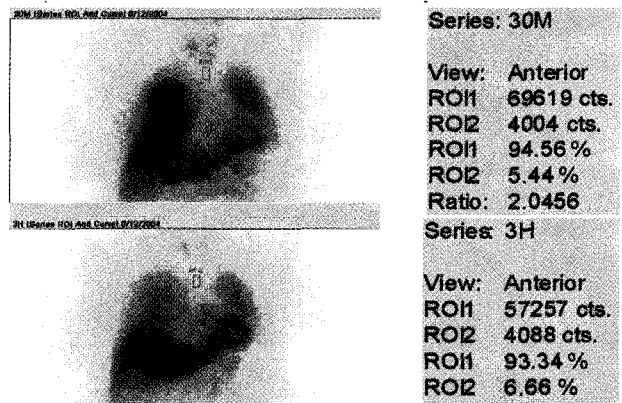


Fig 2. Heart/mediastinum ratio is calculated in early (30min) and delayed (3hrs) planar I-123 MIBG cardiac images.

SPECT 영상은 낮은 계수 획득이 문제가 된다. 종격동의 기준값이 개인 간 변이가 심하여 혈중 농도와 심실 내 섭취를 이용하여 심근 섭취를 보정하는 방법이 개발되었다.¹⁰⁾ H/M 비가 다양한 값을 가지는 요인들은 기기와 조준기의 종류와 ROI의 크기가 다르고, I-123의 광질정이 529, 159 keV로 2개가 있는데 529 keV 감마선에서 나오는 산란이 159 keV 자료에 포함이 되기 때문이다. H/M 비의 넓은 정상 범위는 2개의 에너지 창으로 영상 획득을 하여 줄일 수 있다.

4. 관독방법

평면영상과 SPECT 영상은 시각적 혹은 반정량적으로 관독할 수 있다. 평면영상에서는 H/M 섭취비와 배출율을 이용하여 정량적 분석을 할 수 있다. 정상심근 일수록 초기 H/M 섭취비가 높고 배출율이 낮게 된다. 초기 영상에서의 섭취비는 수용체의 농도를 반영하고, 배출율(washout rate)은 아드레날린 활동도를 의미한다. H/M 비의 관찰자내 오차는 2% 이하이고 관찰자간 오차는 5% 이내이며, 정상값은 1.8 이상으로 본다. 배출율은 정상인에서 10% 이하이다.^{11,12)} SPECT 영상의 정량화는 등급화를 하거나 극성지도를 이용하여 전체 심근 면적에 대한 섭취감소 면적의 율(%)로 표시할 수 있다(Fig. 3). MIBG 영상 섭취의 국소적 분포는 심근관류스펙트와 병변 부위가 일치하는지 비교할 수 있다. I-123 MIBG SPECT의 탈신경 부위가 심근관류스펙트의 혈류이상 부위보다 더 클 때를 불일치라고 하며 두 영상의 차이는 탈신경된 생존관류 심근을 의미한다.

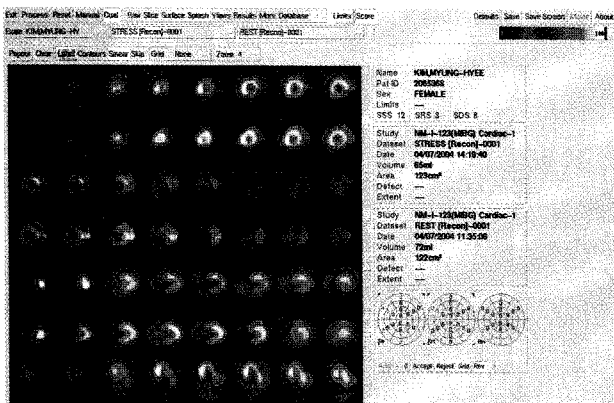


Fig 3. I-123 MIBG cardiac SPECT image is acquired in a healthy subject.

5. I-123 MIBG Cardiac SPECT의 임상적 적응증

1) 허혈성 심질환

심장의 신경섬유는 관동맥 혈관을 따라서 분포하므로 심근경색은 신경조직에 손상을 일으킬 수 있게 된다.¹³⁾ 비전증, 비Q파

심근경색은 탈신경 영역이 심근경색 부위와 일치하는 소견을 보이고 전층, Q파 심근 경색은 탈신경된 영역이 심근경색 부위보다 더 크다.¹⁴⁾ 이러한 탈심근된 기능성 심근은 카테콜아민에 과반응을 보여서 부정맥의 유발이 증가하게 된다.¹⁵⁾ 교감신경의 자극화는 심근 경색 후에 자발성 심실빈맥의 역치를 낮추는 것으로 알려져 있다. 탈신경의 정도와 좌심실 구출율 사이에 직접적인 연관성이 있음이 일부 연구에서 밝혀졌다.¹⁶⁾ 급성 심근 경색 환자의 약 40%에서 시간이 경과하면 부분적으로 재신경화가 일어남이 알려져 있다.¹⁷⁾ 이러한 재신경화는 심근 경색 주위의 심근에 약 14주 후에 일어나고 3개월까지 완성되지 않는다.¹⁸⁾

심근경색이 없는 심근허혈에서도 탈신경화가 일어날 수 있다. 불안정 협심증¹⁹⁾이나 변형성 협심증²⁰⁾에서도 일시적인 가역성 섭취 이상이 보였고 이는 혈류가 정상적일 때조차 있었다. 심근허혈이 수일 혹은 수 시간이 지난 후에도 섭취 이상은 지속되어 교감신경계 섬유가 심근세포보다 허혈에 더 예민하고 이전 심근허혈의 '기억'으로서 이용될 수 있음을 보여 준다. 운동 재활 치료 후에 혈류 감소는 호전되지만 탈신경화는 지속되어 반복적 허혈이 영구적인 심근 손상을 유발할 수 있음을 보여준다.¹⁾

2) 당뇨병

당뇨병성 자율신경병증은 주요 심혈관 합병증의 원인이 되어서 기립성 저혈압, 휴식기 빈맥, 심근혈류이상, 좌심실 기능부전, 무증상 심근허혈 및 심근경색을 유발한다. 자율신경계의 검사를 위한 심박동수 변화를 보는 다양한 방법이 있으나 이것은 간접적인 평가법이고 교감신경계보다는 부교감신경계의 이상에 더 예민하다. 교감신경계의 이상은 당뇨병의 초기부터 발생하고 증가된 카테콜아민, 고혈당, 인슐린 결핍이 심장 신경계의 이상에 관여한다.

당뇨병성 자율신경병증을 가진 환자군에서 가지지 않은 환자군에 비하여 MIBG 섭취 이상이 더 심하고 이는 환자의 사망률과 관계가 있음을 보였다. 임상적 증세가 없는 환자들도 MIBG 섭취의 이상을 보였다. MIBG 이상은 일반적인 자율신경계 검사법보다 약 40% 더 많은 빈도로 진단을 하여 보다 예민한 결과를 보였다. MIBG 이상은 대혈관의 죽상경화증으로 인한 것이 아니었으며 관동맥 죽상경화증 없이도 올 수 있다. 그러나 아드레날린 이상에서 미세혈관질환의 역할은 아직 규명되지 않았다. 혈당 조절은 교감신경계의 부분적인 회복을 가져왔다.²¹⁾ 일부 연구에서 자율신경병증과 좌심실기능부전 사이에 연관성이 있음이 밝혀졌으나 직접적인 인과 관계인지는 규명되지 않았다.²²⁾

당뇨병에서 QT 간격에 이상이 오는 것으로 알려져 있고 이것이 당뇨병성 신경증이 있는 경우에 건강인보다 더 흔한 것으로 알려져 있으나 당뇨병성 신경병증이 있는 환자와 없는 당뇨병 환

자 사이에는 일관된 결과가 없고,²³⁾ 대부분의 연구에서 MIBG의 섭취와 QT 이상의 존재 사이에도 관계가 없다.²⁴⁾

당뇨병 환자는 원심성, 구심성 감각 심장신경섬유의 손상을 유발하여 통증 감각의 손실을 가져온다. 무증상 심근허혈을 가진 당뇨병 환자와 증상 심근허혈을 가진 당뇨병 환자 사이에 심근혈류와 MIBG의 섭취는 차이가 없었다.²⁵⁾ 반복적인 심근허혈 혹은 탈신경 과감작은 이 환자들에서 부정맥을 유발하여 정상인보다 사망률의 증가를 가져올 수 있다.

당뇨병 환자에서 자율신경계 신경증, 부정맥 유발성, 좌심실 부전, 미세혈관 질환의 빈도가 더 높은 것으로 알려져 있는데 이러한 환자에 있어서 MIBG 영상의 예후적 가치는 향후 추가 연구가 더 필요하다.

3) 심부전증과 심근증

심부전증에서 아드레날린성 신경계의 역할은 잘 알려져 있다. 심부전증에서 교감신경계가 항진되는 것은 심박동수와 심근수축력의 증가를 가져오고 전신 동맥 수축을 일으켜서 장기의 혈류를 유지하는 보상적 기전이지만, 한편으로는 혈관 수축과 신장에서의 수분 저류로 인해 심근의 에너지 손실이 많게 하고 세포고사 유도, 염증성 시토카인, 산화성 스트레스, 좌심실 재형성과 같은 요소를 유발하여 심장에 손상을 가져온다. 또한 항진된 교감신경계는 부정맥을 유발하고 베타 아드레날린성 수용체의 탈감작화를 일으키며 레닌-안지오텐신계의 자극을 가져와서 심부전을 더 악화시키는 역할을 하게 된다.²⁶⁾ 베타 아드레날린성 수용체의 반응도가 떨어지는 것은 베타 아드레날린 수용체의 감소, 베타 아드레날린 수용체 아형의 이상, G 단백질의 활동도 증가, adenylyl cyclase의 활동도 감소, Nitric Oxide의 증가 등으로 설명되고 있다.

확장성 심근증 환자들은 정상인에 비해 MIBG 섭취의 감소를 보이고 배출율의 증가를 보인다. 이러한 이상은 좌심실구출율, 혈장 노르에피네프린, NYHA 기능 분류, 조직병리 소견과 연관되어 있다.²⁷⁾ MIBG 섭취는 국소적 형태가 아니라 심근 전체에 감소되어 있다.

MIBG의 이상 소견은 비후성 심근증²⁸⁾이나 심장 판막 질환²⁹⁾에서도 보고되었다. 비후성 심근증에서 흉통과 심근의 수축력 증가, 심실부정맥과 급사의 발생, 베타차단제의 효능이 있다는 것은 노르에피네프린이 교감신경계 베타 아드레날린 수용체를 과도하게 자극하여 발생하는 것으로 생각된다. 부정맥 유발성 우심실 심근증에서도 동일한 양상을 관찰할 수 있다. 대동맥 판막 협착증으로 인한 좌심실 비대는 비대의 정도와 관계없는 MIBG 섭취의 감소를 보였다.

심부전증의 사망원인에 관계하는 인자로 좌심실구출율, NYHA 분류, 폐모세혈관 췌기압, 심근 산소소모율, 심실 부정맥, 혈장 노르에피네프린 농도가 알려져 있다. MIBG 영상과 예후의 관계도 연구되어, H/M 비가 사망원인에 관계되는 독립적 인자임을 보였다. H/M 비는 좌심실구출율, 노르에피네프린, 좌심실 크기, 기능 분류와 비교하여 가장 예측능이 우수하였다.

베타차단제 치료가 심부전증 환자에서 유병율과 사망률을 감소시키는 것으로 알려졌는데, MIBG는 베타차단제에 대한 반응도 평가할 수 있다.³⁰⁾ 베타차단제 치료 후 H/M 비의 20% 증가, 배출율의 10% 감소가 있었다. ACE 차단제로 치료 후 H/M 비의 15% 증가, 배출율의 6% 감소가 있었으며, 혈중 노르에피네프린의 농도는 변화가 없어서 노르에피네프린의 심장 신경 섭취가 ACE 차단제로 회복됨을 시사하였다. Spironolactone을 ACE 차단제에 추가하였을 때 H/M 비는 더욱 향상되었다.³¹⁾ 베타차단제로 치료한 환자의 68%, ACE 차단제로 치료한 52%의 환자가 7개월 이내에 교감신경계 기능의 향상을 가져왔다. 심기능과 교감신경계 활동도의 향상은 ACE 차단제 보다는 베타차단제로 치료한 환자에서 더 컸으며 MIBG 영상은 좌심실 기능 회복 전에 향상을 보였다.³⁰⁾ Angiotensin II 수용체 길항제를 단독으로 투여한 연구에서 H/M 비는 변화가 없었지만 배출율과 혈장 BNP는 유의하게 감소하였고,³²⁾ ACE 차단제에 병용 투여한 경우에도 유의하게 환자의 증세, MIBG 영상, 좌심실 기능에 향상을 가져왔다. 초기에 MIBG 영상은 심부전 환자의 예후를 평가하는데 이용되어 왔으나 최근의 연구 경향은 새로운 치료약물의 효능을 평가하는 방법과 심부전 환자의 심장 이식 적응증을 정하는 방법으로 흐르고 있다.³³⁾

4) 심장 이식과 MIBG 영상

심장 이식 시에 공여자의 심장은 완전히 탈신경화가 되기 때문에 자율신경계가 차단되어 생리학적 이상이 발생한다. 통증 감각이 없는 것은 이식혈관 장애에 대한 증세가 나타나지 않게 하여 급성 심근허혈이나 급사를 유발할 수 있다. 동성결절의 탈신경화는 심박출량의 증가에 필요한 심박동수의 증가를 일으키지 못하게 한다.

심장의 탈신경화는 이식한 모든 환자의 MIBG 영상에 나타났다. 전체 심장의 탈신경화는 이식 후 최소 12개월 동안 지속이 되었으며, 그 후는 부분적 재신경화가 일부 환자에서 나타났다. 재신경화는 점상으로 좌심실의 기저에서 침부로 진행되고 전벽, 전측벽, 격벽에 주로 나타나고, 후벽이나 하벽에는 분명하지 않았다. 완전한 재신경화는 심장 이식 후 12년이 되어도 나타나지 않았다. 심혈류 증가, 심근 NE 분비, 심박동수의 변이, 면역조직화

학적 자료와 흉통의 재발은 MIBG의 변화와 일치하는 소견을 보였다.³⁴⁾ 임상적으로 확인 가능한 교감신경계의 재신경화 증거인 심박동수 변이와 흉통은 재신경화가 MIBG 영상에서 나타난 후에 일어났다. 이식 전 원인불명의 확장성 심근증을 가진 환자가 허혈성 심근증을 가진 환자 보다 유의하게 재신경화가 낮았다. 이식 심장의 기저 혈류는 모든 관동맥 영역에서 동일하게 나타나서 교감신경계의 재분포와는 차이를 보였는데, 이는 심장의 원심성 교감신경 신호가 교감신경계의 활성화 동안에는 심근 혈류의 조절에 중요한 역할을 한다는 것을 의미한다.

5) 부정맥과 MIBG 영상

부정맥 발생과 교감신경계 사이의 병태생리학적 관계는 잘 알려져 있다. 심근증, 관동맥질환, 우심실 형성이상과 같은 구조적 심장 이상과 QT 증후군과 같은 기능성 이상은 심실 빈맥성부정맥과 심장 급사가 일어날 수 있는 예이다. 심근 경색 후 MIBG 섭취 결손을 보이는 환자는 부정맥 발생의 빈도 및 정도와 관계가 있다.³⁵⁾ MIBG 이상은 부정맥 발생 우심실 질환을 가진 환자의 심장의 기저 후격벽에 나타났고, 심실 빈맥의 발생 위치와 연관이 있었다. QT 증후군을 가진 환자는 비균등한 MIBG 섭취를 보였고 배출율이 감소를 보였다. 그러나 QT 간격과 MIBG 섭취 이상 정도와는 관계가 없었다.

특발성 심실빈맥이나 세동에서 기존의 검사법으로는 구조적이거나 기능적인 이상을 발견할 수 없는 경우에 심실세동은 급사의 흔한 부정맥 원인이기 때문에 조기 진단이 중요하다. 특발성 우심실 배출로 빈맥에서 시냅스전 심근 카테콜아민 재섭취와 시냅스후 심근 베타아드레날린 수용체 농도의 감소가 I-123 MIBG, C-11 hydroxyephedrine, C-11 CGP 영상에서 보였다.³⁶⁾ 이것은 카테콜아민 재섭취 장애로 인해 시냅스 내의 카테콜아민 농도가 증가하고 심근의 베타 아드레날린 수용체가 감소되어 발생한 것으로 해석되고, 이러한 영상 소견이 이 환자들에서 유일한 이상 검사 소견이다. 심근에서 '교감신경 불균형은 이러한 심실 부정맥의 발생에 관여하는 중요한 요인으로 생각된다.'³⁷⁾

6) 고혈압과 MIBG 영상

본태성 고혈압으로 인한 좌심실 비대증에서 MIBG 이상은 주로 하벽, 측벽에 관찰되었으며 MIBG의 섭취 감소는 비대증이 호전됨에 따라 정상화되었다.³⁸⁾ 폐 고혈압을 가진 환자에서 우심실과 좌심실 모두 특히 격벽 부위에 MIBG의 섭취가 감소되었다. MIBG의 격벽 섭취와 폐동맥압 사이에 유의한 음의 상관관계가 나타났다. MIBG의 섭취가 감소된 환자는 정상 섭취를 보인 환자보다 생존기간이 짧았다.

7) 약물 유발 심독성과 MIBG 영상

MIBG 영상은 Anthracycline계 약물의 심독성으로 인한 교감신경계의 이상을 평가할 수 있다. Doxorubicin을 투여 후에 감소되는 MIBG의 섭취는 좌심실 구출율의 이상보다 선행되어 나타났고 용량 의존적이었다.³⁹⁾ 심독성은 좌심실 기능 감소를 일으키는 비특이적인 반응이라기 보다는 특이적인 아드레날린성 신경의 손상으로 제안되었다. 환자가 240-300 mg/m²의 중등도 누적 용량을 투여 받았을 때 25%에서 MIBG 섭취가 감소되었다. 420-600 mg/m²의 고농도의 누적 용량을 투여 받았을 때 1명을 제외하고(35/36) MIBG 섭취에 감소를 가져왔다.⁴⁰⁾ MIBG 이상은 좌심실 기능 이상을 앞섰으며 이는 MIBG가 심독성을 예측하는데 더 예민한 것을 의미한다. 약물 유발성 교감 신경계 손상을 MIBG 영상으로 평가하여 심한 기능 장애를 일으킬 가능성이 있는 환자를 조기에 발견하여 환자의 심부전을 예방할 수 있는가에 대한 추가 연구가 필요하다.

8) 퇴행성 뇌질환과 MIBG 영상

파킨슨병을 가진 환자에서 신경절후 교감신경 기능이상 때문에 매우 초기부터 MIBG 이상이 나타난다.^{41,42)} 이에 반해 파킨슨 증후군 중 하나인 MSA와 같은 질환은 중심성, 교감신경절전 기능 이상을 보인다. 파킨슨병에서 MIBG 섭취 이상은 H&Y 분류의 심각도와 질병의 유병기간과 비례한다. 임상 증세가 없는 환자들에서 심장 자율신경이상을 진단하는데 MIBG 영상이 더욱 예민하였다. 특발성 파킨슨병이 혈관성 파킨슨 증후군, 특발성 진전, MSA, PSP보다 MIBG 이상이 더 심하였다. MIBG 영상은 특히 특발성 파킨슨병을 다른 akinetic-rigid syndrome과 구별하는데 유용하였다. 또한 MIBG 영상은 알츠하이머 치매와 루이스 치매의 비교 연구에서 교감신경계 장애의 증상을 가지는 루이스 치매에서 섭취 감소가 더 심하여 두가지 질환의 감별에 이용될 수 있음을 시사하였다.⁴³⁾ 가족성 알밀로이드 다발성 신경병증에서 MIBG 이상은 전체 심근에 이상이 오기 보다는 전벽에 국소적인 이상을 보였다.⁴⁴⁾

9) I-123 외의 심장 신경전달체 영상

C-11 HED는 NE의 유사체로서 동일한 섭취와 저장 기전을 가지나 대사와 배출은 되지 않는다. C-11 CGP는 베타 아드레날린 수용체의 농도를 측정할 수 있다. I-123 fluoro-iodobenzylguanidine은 담체가 첨가되지 않은 형태로서 MIBG보다 더욱 생리학적 카테콜아민과 유사하다. 심근의 무수카린 수용체 영상용으로 I-123 iodoexetimide가 시도되고 있다. I-123 PK11195와 같은 벤조디아조핀 수용체 영상을 위해서도 연구가 시작되었다. 그 외에

도 angiotensin, endothelin, adenosine 수용체에 대한 영상도 시도되고 있다.⁴⁵⁾

결론

MIBG 영상은 심부전 환자에서 심장 이식과 약물 치료의 효과를 정확하고 조기에 평가할 수 있으며, 치료법을 선택하는데 어떤 역할을 할 수 있는지 연구되어야 한다. 심근경색에서 생존 심근이지만 탈신경화된 심근에서 급사를 유발하는 위험도를 결정하는데 연구가 필요하다. 당뇨병 환자에서 자율신경계 신경병증을 조기에 진단하는데 연구가 필요하다. 새로운 치료 약물이 개발되었을 때 교감신경계에 미치는 영향을 평가하는데 연구가 필요하다.

I-123 MIBG의 공급이 국내에서도 전국적인 공급이 가능해지고 보험 인정이 2002년 12월 이후로 시작됨에 따라 검사를 위한 인프라는 이미 갖추어졌다고 할 수 있다. 향후 보다 해결되어야 할 문제는 핵의학 전문의와 임상 의사들이 MIBG 영상의 임상적 적응증을 숙지하고 유용하게 사용하는 것이다. 비록 임상 질환의 1차적 진단에 관계하는 것이 아니어서 일차적 검사법이 되지 않을 수 있지만 환자의 질환이 교감신경계에 미치는 영향과 이로 인한 예후와 치료 효과를 예측하게 한다는 것을 잘 이해하여야 할 것이다.

References

- Carrio I. Cardiac neurotransmission imaging. *J Nucl Med* 2001; 42:1062-76.
- Kim SJ, Lee JD, Lee DY, Park CY, Ham JK, Chung NS, et al. Evaluation of sympathetic innervation in cardiomyopathy with ¹²³I-MIBG. *Korean J Nucl Med* 1993;27:195-202.
- Chung JK. New eye to see sympathetic nervous system of the heart; MIBG myocardial scan. *Korean J Nucl Med* 1993;27:161-4.
- Ha JW, Lee JD, Chung N, Jang Y, Cho SH, Kim BS, et al. Assessment of myocardial metaiodobenzylguanidine uptake and its relation to left ventricular systolic and diastolic functional parameters in dilated cardiomyopathy. *Yonsei Med J* 1999;40: 199-206.
- Ha JW, Lee JD, Jang Y, Chung N, Kwan J, Rim SJ, et al. ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy as a noninvasive screen for the diagnosis of coronary artery spasm. *J Nucl Cardiol* 1998;5:591-7.
- Choi JY, Lee KH, Hong KP, Kim BT, Seo JD, Lee WR, et al. Iodine-123 MIBG imaging before treatment of heart failure with carvedilol to predict improvement of left ventricular function and exercise capacity. *J Nucl Cardiol* 2001;8:4-9.
- Jeon TJ, Lee JD, Ha JW, Yang WI, Cho SH. Evaluation of cardiac adrenergic neuronal damage in rats with doxorubicin-induced cardiomyopathy using iodine-131 MIBG autoradiography and PGP 9.5 immunohistochemistry. *Eur J Nucl Med* 2000;27:686-93.
- Kim SJ, Lee JD, Ryu YH, Jeon P, Shim YW, Yoo HS, et al. Evaluation of cardiac sympathetic neuronal integrity in diabetic patients using iodine-123 metaiodobenzylguanidine. *Eur J Nucl Med* 1996;23:401-6.
- Patel AD, Iskandrian AE. MIBG imaging. *J Nucl Cardiol* 2002;9: 75-94.
- Somsen GA, Borm JJ, de Milliano PA, van Vlies B, Dubois EA, van Royen EA. Quantitation of myocardial iodine-123 MIBG uptake in SPET studies: a new approach using the left ventricular cavity and a blood sample as a reference. *Eur J Nucl Med* 1995;22:1149-54.
- Yamazaki J, Muto H, Ishiguro S, Okamoto K, Hosoi H, Nakano H, et al. Quantitative scintigraphic analysis of 123I-MIBG by polar map in patients with dilated cardiomyopathy. *Nucl Med Commun* 1997;18:219-29.
- Tsuchimochi S, Tamaki N, Tadamura E, Kawamoto M, Fujita T, Yonekura Y, et al. Age and gender differences in normal myocardial adrenergic neuronal function evaluated by iodine-123-MIBG imaging. *J Nucl Med* 1995;36:969-74.
- Fagret D, Wolf JE, Comet M. Myocardial uptake of meta-[¹²³I]-iodobenzylguanidine [¹²³I]-MIBG) in patients with myocardial infarct. *Eur J Nucl Med* 1989;15:624-8.
- Simula S, Lakka T, Laitinen T, Remes J, Kettunen R, Kuikka J, et al. Cardiac adrenergic denervation in patients with non-Q-wave versus Q-wave myocardial infarction. *Eur J Nucl Med* 2000;27: 816-21.
- Kammerling JJ, Green FJ, Watanabe AM, Inoue H, Barber MJ, Henry DP, et al. Denervation supersensitivity of refractoriness in noninfarcted areas apical to transmural myocardial infarction. *Circulation* 1987;76:383-93.
- Stanton MS, Tuli MM, Radtke NL, Heger JJ, Miles WM, Mock BH, et al. Regional sympathetic denervation after myocardial infarction in humans detected noninvasively using I-123-metaiodobenzylguanidine. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1519-26.
- Estorch M, Flotats A, Serra-Grima R, Mari C, Prat T, Martin JC, et al. Influence of exercise rehabilitation on myocardial perfusion and sympathetic heart innervation in ischaemic heart disease. *Eur J Nucl Med* 2000;27:333-9.
- Hartikainen J, Kuikka J, Mantysaari M, Lansimies E, Pyorala K. Sympathetic reinnervation after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;77:5-9.
- Tsutsui H, Ando S, Fukai T, Kuroiwa M, Egashira K, Sasaki M, et al. Detection of angina-provoking coronary stenosis by resting iodine 123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in patients with unstable angina pectoris. *Am Heart J* 1995;129:708-15.
- Sakata K, Yoshida H, Hoshino T, Kurata C. Sympathetic nerve activity in the spasm-induced coronary artery region is associated with disease activity of vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:460-4.
- Ziegler D, Weise F, Langen KJ, Piolot R, Boy C, Hubinger A, et al. Effect of glycaemic control on myocardial sympathetic innervation assessed by [¹²³I]metaiodobenzylguanidine scintigraphy: a 4-year prospective study in IDDM patients. *Diabetologia* 1998; 41:443-51.
- Vanninen E, Mustonen J, Vainio P, Lansimies E, Uusitupa M. Left ventricular function and dimensions in newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1992;70:371-8.
- Sivieri R, Veglio M, Chinaglia A, Scaglione P, Cavallo-Perin P. Prevalence of QT prolongation in a type 1 diabetic population and its association with autonomic neuropathy. The Neuropathy Study Group of the Italian Society for the Study of Diabetes. *Diabet Med* 1993;10:920-4.
- Wei K, Dorian P, Newman D, Langer A. Association between QT dispersion and autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:859-63.
- Koistinen MJ, Airaksinen KE, Huikuri HV, Linnaluoto MM,

- Heikkila J, Torniainen P, et al. No difference in cardiac innervation of diabetic patients with painful and asymptomatic coronary artery disease. *Diabetes Care* 1996;19:231-3.
26. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Korner PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation* 1986;73:615-21.
27. Henderson EB, Kahn JK, Corbett JR, Jansen DE, Pippin JJ, Kulkarni P, et al. Abnormal I-123 metaiodobenzylguanidine myocardial washout and distribution may reflect myocardial adrenergic derangement in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1988;78:1192-9.
28. Nakajima K, Bunko H, Taki J, Shimizu M, Muramori A, Hisada K. Quantitative analysis of ¹²³I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) uptake in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1990;119:1329-37.
29. Rabinovitch MA, Rose CP, Schwab AJ, Fitchett DH, Honos GN, Stewart JA, et al. A method of dynamic analysis of iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigrams in cardiac mechanical overload hypertrophy and failure. *J Nucl Med* 1993;34:589-600.
30. Toyama T, Aihara Y, Iwasaki T, Hasegawa A, Suzuki T, Nagai R, et al. Cardiac sympathetic activity estimated by 123I-MIBG myocardial imaging in patients with dilated cardiomyopathy after beta-blocker or angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *J Nucl Med* 1999;40:217-23.
31. Barr CS, Lang CC, Hanson J, Arnott M, Kennedy N, Struthers AD. Effects of adding spironolactone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76:1259-65.
32. Shinohara H, Fukuda N, Soeki T, Sakabe K, Onose Y, Tamura Y. Effects of angiotensin II receptor antagonists on [(123)I] metaiodobenzylguanidine myocardial imaging findings and neurohumoral factors in chronic heart failure. *Heart Vessels* 2002;17:47-52.
33. Gerson MC, McGuire N, Wagoner LE. Sympathetic nervous system function as measured by I-123 metaiodobenzylguanidine predicts transplant-free survival in heart failure patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2003;9:384-91.
34. Wilson RF, Laxson DD, Christensen BV, McGinn AL, Kubo SH. Regional differences in sympathetic reinnervation after human orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 1993;88:165-71.
35. Yukinaka M, Nomura M, Ito S, Nakaya Y. Mismatch between myocardial accumulation of 123I-MIBG and 99mTc-MIBI and late ventricular potentials in patients after myocardial infarction: association with the development of ventricular arrhythmias. *Am Heart J* 1998;136:859-67.
36. Schafers M, Lerch H, Wichter T, Rhodes CG, Lammertsma AA, Borggrefe M, et al. Cardiac sympathetic innervation in patients with idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:181-6.
37. Gill JS, Hunter GJ, Gane J, Ward DE, Camm AJ. Asymmetry of cardiac [123I] meta-iodobenzyl-guanidine scans in patients with ventricular tachycardia and a "clinically normal" heart. *Br Heart J* 1993;69:6-13.
38. Morimoto S, Terada K, Keira N, Satoda M, Inoue K, Tatsukawa H, et al. Investigation of the relationship between regression of hypertensive cardiac hypertrophy and improvement of cardiac sympathetic nervous dysfunction using iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial imaging. *Eur J Nucl Med* 1996;23:756-61.
39. Lekakis J, Prassopoulos V, Athanassiadis P, Kostamis P, Mouloupoulos S. Doxorubicin-induced cardiac neurotoxicity: study with iodine 123-labeled metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 1996;3:37-41.
40. Carrio I, Estorch M, Berna L, Lopez-Pousa J, Taberner J, Torres G. Indium-111-antimyosin and iodine-123-MIBG studies in early assessment of doxorubicin cardiotoxicity. *J Nucl Med* 1995;36:2044-9.
41. Druschky A, Hilz MJ, Platsch G, Radespiel-Troger M, Druschky K, Kuwert T, et al. Differentiation of Parkinson's disease and multiple system atrophy in early disease stages by means of I-123-MIBG-SPECT. *J Neurol Sci* 2000;175:3-12.
42. Takatsu H, Nishida H, Matsuo H, Watanabe S, Nagashima K, Wada H, et al. Cardiac sympathetic denervation from the early stage of Parkinson's disease: clinical and experimental studies with radiolabeled MIBG. *J Nucl Med* 2000;41:71-7.
43. Yoshita M, Taki J, Yamada M. A clinical role for [(123)I]MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:583-8.
44. Delahaye N, Dinanian S, Slama MS, Mzabi H, Samuel D, Adams D, et al. Cardiac sympathetic denervation in familial amyloid polyneuropathy assessed by iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy and heart rate variability. *Eur J Nucl Med* 1999;26:416-24.
45. Fischman AJ. Radionuclide imaging probes for expressed proteins. *J Nucl Cardiol* 1999;6:438-48.