

## $^{123}\text{I}$ -MIBG 신티그라피를 이용한 이식 심장에서의 교감신경 재지배의 평가

가천의과대학교 길병원 핵의학교실,<sup>1</sup> 순환기내과학교실,<sup>2</sup> 흉부외과학교실<sup>3</sup>

김종호<sup>1</sup> · 신미승<sup>2</sup> · 황경훈<sup>1</sup> · 한승환<sup>2</sup> · 고광곤<sup>2</sup> · 안태훈<sup>2</sup>  
최인석<sup>2</sup> · 박철현<sup>3</sup> · 박국양<sup>3</sup> · 신익균<sup>2</sup>

### Evaluation of Sympathetic Reinnervation Using $^{123}\text{I}$ -MIBG Scintigraphy in Cardiac Transplants

Jong-Ho Kim, MD<sup>1</sup>, Mi-Seung Shin, MD<sup>2</sup>, Kyung-Hoon Hwang, MD<sup>1</sup>, Seung Hwan Han, MD<sup>2</sup>,  
Kwang Kon Koh, MD<sup>2</sup>, Tae Hoon Ahn, MD<sup>2</sup>, In Suk Choi, MD<sup>2</sup>,  
Chul Hyun Park, MD<sup>3</sup>, Kook Yang Park, MD<sup>3</sup> and Eak Kyun Shin, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, <sup>2</sup>Internal Medicine and <sup>3</sup>Thoracic Surgery, Gachon Medical School, Gil Heart Center, Incheon, Korea

#### ABSTRACT

**Background and Objectives :** It is known that sympathetic reinnervation, following a heart transplantation, increases with time.  $^{123}\text{I}$  metaiodobenzylguanidine ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) is taken up by myocardial sympathetic neurons in a manner similar to norepinephrine (NE), and is used as an imaging agent. The purpose of this study was to evaluate cardiac sympathetic reinnervation, following an orthotopic heart transplantation, using  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy. **Subjects and Methods :** Twenty four  $^{123}\text{I}$ -MIBG images of the chest were taken in 15 patients (10 males, 5 females, mean age :  $35 \pm 13$  years), 1 to 48 (mean  $10.8 \pm 11.9$ ) months after a transplantation. Two healthy adults were studied as normal controls. The  $^{123}\text{I}$ -MIBG images were acquired at 15 minutes, and 4 and 24 hours, after an intravenous injection of 185 MBq  $^{123}\text{I}$ -MIBG. To quantitate the degree of myocardial uptake of the MIBG, the heart to mediastinal ratio (HMR) was measured. In nine patients, the  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy was repeated one year later. **Results :** The HMRs of the 4 and 24 hour images ( $1.26 \pm 0.23$ ,  $1.06 \pm 0.10$ , respectively) were lower than those of the 15 minute images ( $1.48 \pm 0.28$ ). Twelve subjects, 1 to 12 months after the transplantation, showed no visible myocardial activities, but 12 subjects, 13 to 48 ( $28.6 \pm 12.8$ ) months after the transplantation, showed visible myocardial  $^{123}\text{I}$ -MIBG uptakes (HMR :  $1.65 \pm 0.21$ ). The HMRs were high in normal controls (mean 2.84). One-year follow up scintigraphy showed increased HMRs compared with those taken immediately postoperatively ( $1.40 \pm 0.31$  to  $1.61 \pm 0.16$ ,  $p < 0.05$ ). **Conclusion :** Partial sympathetic late reinnervation can occur one year after a transplantation. (Korean Circulation J 2003;33(10):909-917)

**KEY WORDS :** Heart transplantation ; Radionuclide imaging ; Innervation.

논문접수일 : 2003년 4월 30일

수정논문접수일 : 2003년 7월 18일

심사완료일 : 2003년 8월 8일

교신저자 : 신익균, 405-760 인천광역시 남동구 구월동 1198번지 가천의과대학교 길병원 순환기내과학교실

전화 : (032) 460-3665 · 전송 : (032) 460-3117 · E-mail : ekshin@ghil.com

## 서론

심장 이식은 약물 치료에 반응하지 않는 말기 심부전 증의 궁극적인 치료법으로, 1년과 5년 생존율이 약 90%와 80%에 이르며, 세계적으로 매년 3,000에 이상의 심장 이식 수술이 이루어지고 있다.<sup>1)</sup> 그런데 심장 이식을 할 때 심방의 후벽을 제외한 전 심장이 적출되고 여기에 공여자의 심방이 문합되기 때문에 이식 심장은 신경지배가 완전히 차단되므로 중요한 생리학적 결합을 갖게 된다.<sup>1)</sup> 심장의 자율신경계는 심박동과 전도, 심근의 흥분과 수축에 중요한 역할을 한다.<sup>2)</sup> 또한 이식된 심장의 기능과 이식 받은 환자의 후기 생존율에 중요한 영향을 주는 것이 관상동맥 질환이라는 것은 이미 잘 알려진 사실이다.<sup>3)</sup> 이러한 관상동맥질환은 심장 이식 환자들에서 조기 발견이 어려운 경우가 많은데 그 이유는 심장 이식 당시 신경지배가 차단되어 심근 허혈 증상인 흉통을 감지할 수 없기 때문이다. 따라서 심장 이식 환자는 드물지 않게 급성 허혈성 심장 질환이나 좌심실 기능부전이 오거나 또는 급사하는 경우가 있다.<sup>4)</sup> 그러나 일부 환자에서 관찰되는 운동에 따른 심박수의 점진적 향상이나 전형적인 협심증은 이식 심장의 신경 재지배를 암시하는 소견이다.<sup>6,7)</sup>

적절한 추적자를 이용한 심장 스inti그래피(scintigraphy)는 생체 내 생화학적 신경전달을 비관혈적으로 규명할 수 있는 좋은 방법으로서, 많은 추적자들이 연구되고 있는데, 이 중 norepinephrine(NE)의 구조적 유사체인 metaiodobenzylguanidine(MIBG)은 NE와 같이 심근 교감신경의 절전점유 말단에서 재섭취(reuptake)된다.<sup>7)</sup> 최근의 임상과 동물실험 연구들에서 이식 심장의 부분적인 교감신경 재지배의 증거가 보고되었는데, 관상동맥내 tyramine주사에 대한 NE의 방출,<sup>8)</sup> <sup>123</sup>I-MIBG와 <sup>11</sup>C hydroxyephedrine<sup>9)</sup>과 같은 NE 유사체의 스inti그래피상의 섭취가 그 예이며 전기생리학적인 연구는 동방결절 기능의 부분적 재생이 심장이식 후 지연기에 일어나는 것을 보여 주었다.<sup>10)</sup>

본 연구에서는 이식 심장의 <sup>123</sup>I-MIBG의 초기 및 지연 분포로부터 교감신경 재지배 여부를 평가하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 대 상

심장-폐 이식 환자 1명을 포함한 15명의 심장 이식

환자(10명의 남자, 평균 연령  $35 \pm 13$ 세)에서 이식 후 평균 11개월(범위 1~48개월)에 심근 <sup>123</sup>I-MIBG 스inti그래피를 시행하였으며, 이 중 9명의 환자에서는 1년 후 경과 관찰을 위해 <sup>123</sup>I-MIBG 스inti그래피를 시행하였다. 정상 대조군은 2명이었는데 연령은 28세와 30세였고, 건강하였으며 복용하는 약물은 없었다. 심부전증의 선행 질환은 특발성 확장형 심근증(14명)과 류마티스성 심장 판막질환(1명)이었으며 New York Heart Association 기능 분류 III과 IV의 기능장애를 보였다.

### 방 법

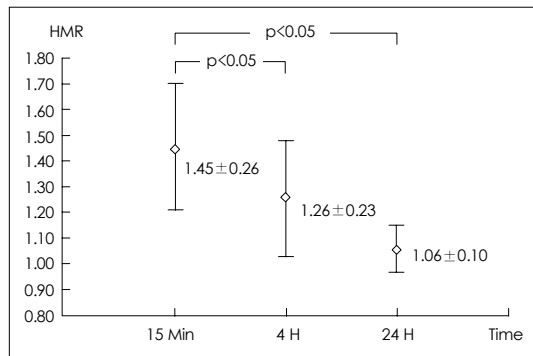
#### <sup>123</sup>I-MIBG 스inti그래피

#### 영상 프로토콜

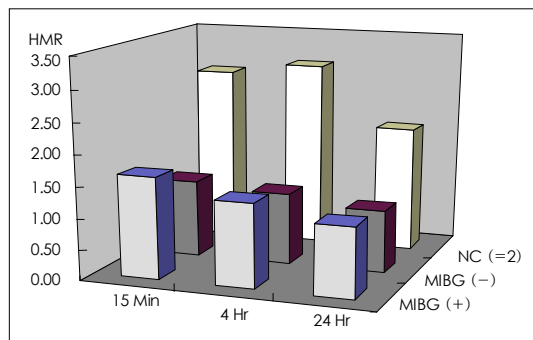
검사자는 하루에 요오드 40 mg에 해당하는 루골 용액을 스inti그래피 전 3일에서 후 3일까지 경구 복용하였으며 촬영 당일 가벼운 아침식사 후 6시간의 금식을 하였다. MIBG 섭취를 저해하는 것으로 알려진 약물의 복용을 금하였으며 촬영 전에 조용한 방에 30~40분 양와위로 있었다. 미리 상지의 말초 정맥에 채혈을 위한 장치를 하고 있다가 MIBG 스inti그래피 직전에 채혈을 하여 혈장 catecholamine 농도를 측정하였다. 한국 원자력병원으로부터 구한 <sup>123</sup>I-MIBG 185 MBq을 얇은 자세로 이완된 상태에서 정맥 주사한 후 중 에너지 범용성 조준기를 이용하여 64×64 매트릭스로 15분, 4시간 및 24시간째 50만 계수의 전면상을 얻었다.

#### 판독 및 정량

정상 대조군과 비교하여 <sup>123</sup>I-MIBG 섭취의 유무를 2명의 전문의가 정성적으로 분석하였다. 심장 또는 폐의 MIBG 섭취 정도를 정량화하기 위하여 심장-종격동 비율(heart-to-mediastinum ratio, HMR)을 이용하였다.<sup>11)</sup> 심장이식 후 초기에는 좌심근 섭취가 보이지 않으므로 심근 관심영역을 그리기 위해서 초기 관류영상으로부터 얻은 심장 혈액 풀(pool) 영상 주위로 가상의 관심영역을 15분 영상에 그려서 좌심을 구분하는데 사용하였다. 이때 폐나 간을 제외시키려고 주의하였다. 좌측 폐와 종격동 위로도 관심영역을 그렸고 심장, 폐, 종격동, 간 및 이하선 등의 각각의 장기에 대하여 화소에 대한 계수값을 계산하여 HMR을 비교하였다(Fig. 1).



**Fig. 2.** Cardiac allograft  $^{123}\text{I}$ -MIBG uptake according to time sequence : heart to mediastinum ratios (HMR) of  $^{123}\text{I}$ -MIBG uptake on 4 and 24 hour delayed images were lower than that on 15 minute images ( $1.26 \pm 0.23$  and  $1.06 \pm 0.10$  vs  $1.45 \pm 0.26$  ;  $p < 0.05$ , respectively).



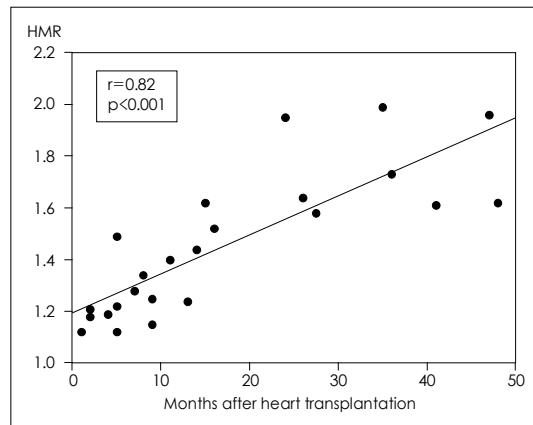
**Fig. 3.** Comparison of cardiac allograft  $^{123}\text{I}$ -MIBG uptake according to time sequence. 12 subjects of 1 to 12 months after transplantation had no visible  $^{123}\text{I}$ -MIBG uptake on early 15 min image but 12 subjects of 13 to 48 months had visible cardiac uptake (HMR :  $1.32 \pm 0.26$  vs  $1.65 \pm 0.21$ ,  $p = 0.002$ ), compared with prominent uptake in normal control (HMR : 2.84).

#### 디피리다몰 부하시의 혈압, 맥박수의 측정

검사자들은  $^{123}\text{I}$ -MIBG 신티그라피 2일 후 디피리다몰 부하 심근  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 스펙트럼을 시행하였다. 디피리다몰 부하 이전의 안정시와 부하 후 2분 간격으로 혈압, 맥박수를 측정하였다. 또한 관동맥 조영술상 협착이 없는 9명의 환자에서 디피리다몰 부하 시의 혈역학적 변화와 비교하였다.

#### 통계분석

MIBG 섭취에 있어서 심장 이식 후 기간에 따른 비교는 회귀분석을 이용하였으며 MIBG 주사 후 촬영시간에 따른 비교와 9명의 환자에서 1년 전후의 비교는 paired  $t$ -test로 분석하였다.  $p$ 값이 0.05 미만일 때 통계적으



**Fig. 5.** Correlation between intensity of myocardial  $^{123}\text{I}$ -MIBG uptake, expressed as HMR (heart to mediastinum ratio) of 15 minute image and time after heart transplantation.

로 유의한 것으로 하였다.

## 결 과

이식 심장에서의  $^{123}\text{I}$ -MIBG 신티그라피 영상에서 15 분 영상의 초기 섭취( $1.45 \pm 0.26$ )에 비해 4시간 및 24 시간 영상의  $^{123}\text{I}$ -MIBG 섭취가 유의하게 낮았다(각각,  $1.26 \pm 0.23$ ,  $1.06 \pm 0.10$ ,  $p < 0.05$ ) (Fig. 2). 심장이식 후 13개월 미만(평균  $4.9 \pm 3.7$ 개월, 범위 1~12개월)의 12명(A군)에서는 15분 영상에서 심근의  $^{123}\text{I}$ -MIBG 섭취가 뚜렷하게 관찰되지 않았으나 HMR은  $1.32 \pm 0.26$ 이었으며, 13개월 이후(평균  $28.6 \pm 12.8$ 개월, 범위 13~48개월)의 12명(B군)에서는 심근에  $^{123}\text{I}$ -MIBG 섭취가 관찰되었으며 HMR은  $1.65 \pm 0.21$  ( $p = 0.002$ )이었다. 두 명의 정상 대조군에서는 명확한 심근의  $^{123}\text{I}$ -MIBG 섭취가 관찰되었으며 HMR은 평균 2.84이었다 ( $p < 0.001$ ) (Fig. 3, 4). 심장 이식 후 시간 경과에 따라  $^{123}\text{I}$ -MIBG 심근 섭취 정도를 나타낸 HMR은 유의하게 증가하였으며( $r = 0.82$ ,  $p < 0.0001$ ) (Fig. 5), 이 중 1년간 경과 관찰된 9명의 환자에서  $^{123}\text{I}$ -MIBG 신티그라피상 HMR이 유의하게 증가하였으나 모두 2.0 이하로 정상 대조군에 비해 낮았다(Fig. 6).

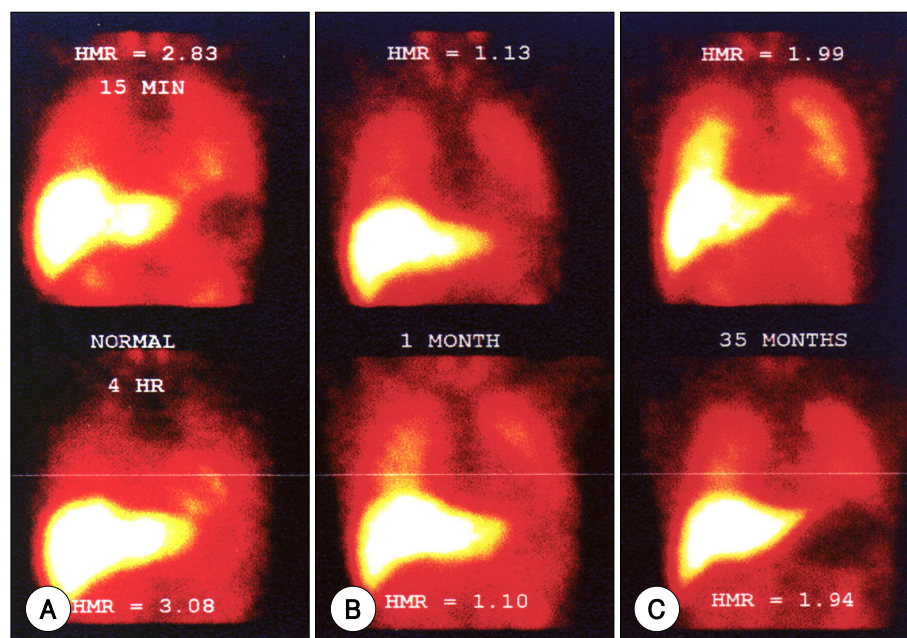
디피리다몰 부하시 심장 이식 환자의 혈역학적 변화는 정상 관동맥 조영술 소견을 보인 9명의 대조군과 비교했을 때 안정시 심박동수가 높았고, 디피리다몰 부하 시 더욱 증가하였으나, 수축기 혈압의 감소 정도와 박

동-혈압의 변화 폭은 더 적었다(Fig. 7). 같은 환자들  
에서 1년 경과 후 디피리다몰 부하시 맥박수와 박동-  
혈압의 크기는 감소되어 있었다(Fig. 8).

심장 이식 후 1년 이전의  $^{123}\text{I}$ -MIBG 섭취가 없는 A  
군과 1년 이상 경과하여 섭취를 보인 B군 사이에 임상  
변수들의 유의한 차이는 관찰되지 않았으나  $^{123}\text{I}$ -MIBG



**Fig. 1.** To quantitate the cardiac and organ activity of  $^{123}\text{I}$ -MIBG, regions of interests were placed over the left ventricular myocardium, lung, liver, parotid and submandibular glands and mediastinum. Counts per pixels were measured for each region. The ratios of each organ to mediastinal MIBG uptake such as that of heart to mediastinum were measured.

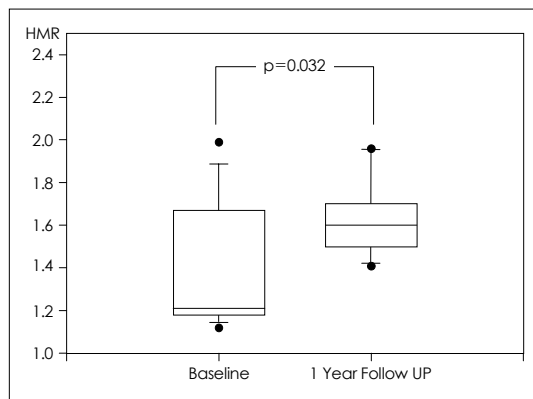


**Fig. 4.** Myocardial  $^{123}\text{I}$ -MIBG uptakes on early 15 minute and 4 hour images were prominent in 30 year old normal control (HMR : 2.83 and 3.08, respectively) (A), absent in 26 year old male patient with one month after transplantation (HMR : 1.13 and 1.10, respectively) (B), and faint in 31 year old male patient with 35 months after transplantation (HMR : 1.99 and 1.94, respectively) (C).

섭취에 따라 혈청 NE치의 유의한 증가를 관찰할 수 있었다( $214.44 \pm 95.89$  pg/mL 대  $332.10 \pm 116.20$  pg/mL,  $p < 0.05$ ) (Table 1). 폐의  $^{123}\text{I}$ -MIBG 섭취에 있어서는 정상 군과 비교하여 심장 이식 후 초기 및 지연기 모두에서 유의한 차이는 관찰할 수 없었으며, 심장-폐 이식 환자 1명에서는 심장 및 폐 모두  $^{123}\text{I}$ -MIBG 섭취를 보이지 않았다(Fig. 9).

## 고 찰

심장의  $^{123}\text{I}$ -MIBG는 절후 교감신경에 국한된 높은 친화력을 갖는 첫 번째 신경 섭취 기전과 낮은 친화력을 갖는 신경외적 두 번째 섭취 기전으로 섭취된다고 알려져 있다.<sup>12)</sup> 정상 심장은 15분 및 4시간에 현저한  $^{123}\text{I}$ -MIBG의 심근 섭취를 보이다가 24시간 지연 영상에서는 섭취가 감소되는데 이는 비신경적으로 결합된

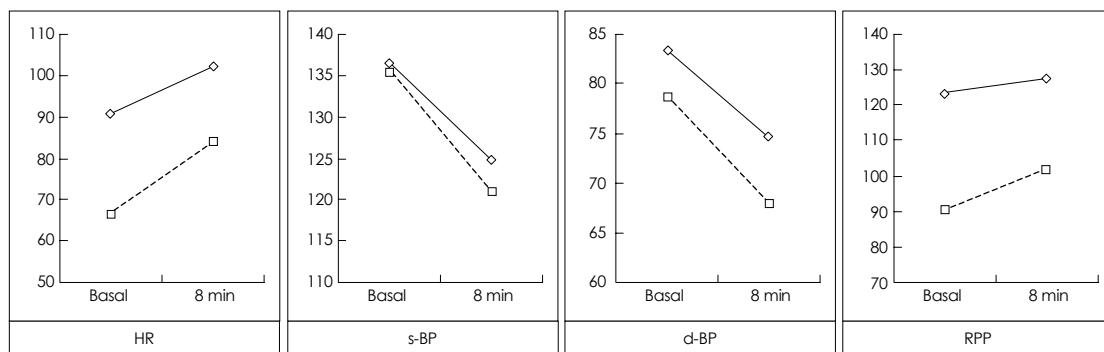


**Fig. 6.** One-year follow up  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy in nine patients showed significantly increased HMR compared with baseline studies ( $1.63 \pm 0.20$  vs  $1.40 \pm 0.31$ ,  $p = 0.032$ ).

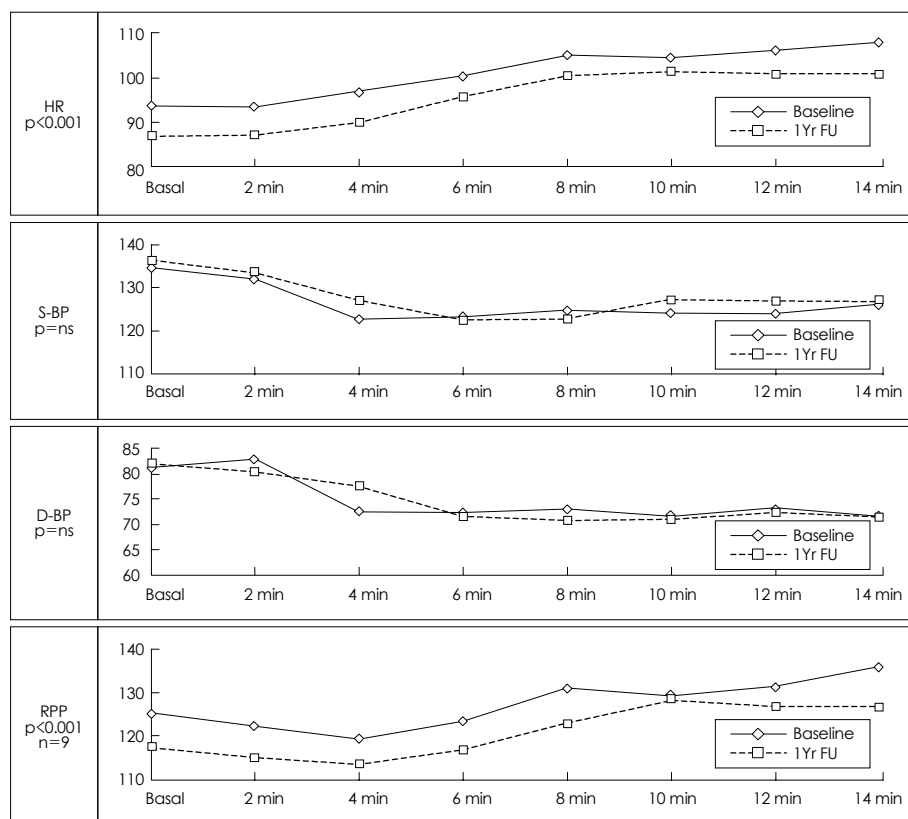
방사성 의약품의 제거 또는 방출 때문이다. 그런데 본 연구 결과에 의하면 이식 심장은 초기와 지연기 섭취가 모두 현저히 감소하여 이식 심장의  $^{123}\text{I}$ -MIBG 섭취는 단순 확산에 의한 비신경성 섭취 기전이 유의하지 않음을 생각할 수 있었다(Fig. 3).

심근의 교감신경에 손상이 있는 환자에서  $^{123}\text{I}$ -MIBG의 제거가 빠르다는 보고가 있었는데, Henderson 등<sup>13)</sup>은 심한 확장형 심근증 16예와 정상인 14명에서 15분과 85분에 심근 단층 영상을 얻어 분석한 결과, 초기 영상에서는 유의한 차이가 없었으나 지연 영상에서는 심근의  $^{123}\text{I}$ -MIBG의 저류가 심근증 환자에서 유의하게 감소되어 있음을 관찰하였고, Dae 등<sup>14)</sup>은 전체적으로 신경 절단된 개의 심장에서 초기 영상에서는 현저한 심근 섭취를 보였으나 지연기 영상에서는 섭취를 보이지 않았다는 관찰 결과로부터 신경절단으로 인한 비신경  $^{123}\text{I}$ -MIBG의 증가된 방출 또는 완전한 제거로 해석하였다. Nakajo 등<sup>15)</sup>도 3명의 자율신경 부전(Shy Drager 2명, multiple system atrophy 1명) 심장에서 정상적인 초기 섭취를 보이지만 지연기에는 빠르게 제거된다는 소견을 보고하였다. 심장 이식을 할 때 심장 교감 신경 neuron은 흉부와 경부 신경절의 세포체로부터 절단되며, NE 합성에 필요한 기전인 신경절로부터 신경 말단까지의 축삭운반(axonal transport)의 장애 때문에 심장 신경 말단에 저장된 NE는 빠르게 제거된다고 보고되었는데,<sup>16)</sup> 본 연구에서도 같은 소견을 보였다(Fig. 2).

심장 이식 후 1년 이내에 교감신경 재지배가 없다는 것은 운동에 따른 심박동수의 증가가 없다는 점,<sup>17)</sup> 낮은 심근 NE 양,<sup>16)</sup> 이식 심장의 해부학적 관찰에서 보이는 신경의 회소성과 심근  $^{123}\text{I}$ -MIBG 섭취 부재<sup>14)17)</sup> 등



**Fig. 7.** Comparisons of hemodynamic changes to dipyrindamole stress between transplants ( $n=24$ , solid line) and normal controls ( $n=9$ , dotted line). With dipyrindamole stress, transplant hearts showed high value of heart rate (HR), systolic blood pressure (s-BP), diastolic blood pressure (d-BP) and rate pressure product (RPP) compared to controls.



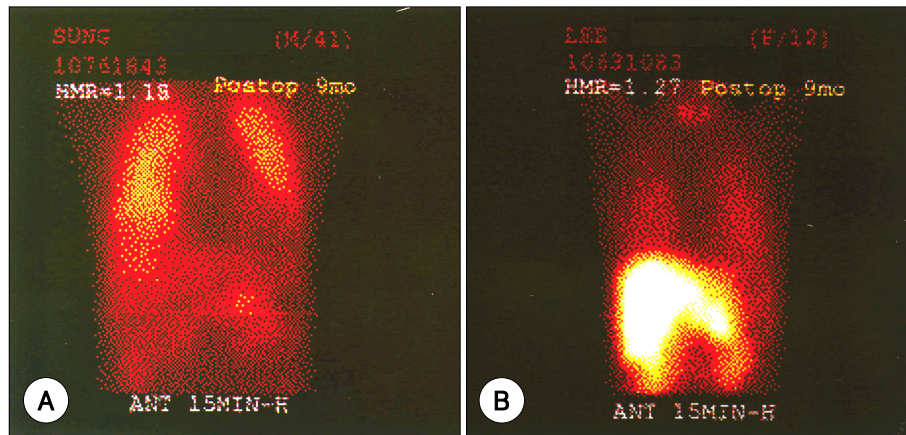
**Fig. 8.** Profiles of hemodynamic changes such as heart rate (HR), systolic and diastolic blood pressure (S- and D-BP) and rate pressure product (RPP) during dipyridamole stress myocardial SPECT of baseline (solid line) and 1 year follow up studies (dotted line).

**Table 1.** Comparison of clinical characteristics and laboratory data of patients who underwent cardiac transplantation according to uptake of  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) or not

	No MIBG uptake (n=12)	MIBG uptake (n=12)
Before cardiac transplantation		
Age (yr)	38.6 ± 12.5	35.8 ± 12.9
Gender (M/F)	7/5	9/3
Disease status		
Idiopathic	12	10
Ischemic or rheumatic	0	2
After cardiac transplantation		
Follow-up (months)	4.9 ± 3.7	28.6 ± 12.8
Resting heart rate (beats/min)	92.4 ± 12.2	89.3 ± 17.7
Peak stress heart rate (beats/min)	103.3 ± 14.5	101.1 ± 16.6
Resting systolic blood pressure (mmHg)	142.8 ± 17.8	130.3 ± 15.1
Peak stress systolic blood pressure (mmHg)	130.2 ± 11.2	119.6 ± 13.6
Resting rate pressure product	130.9 ± 15.3	115.5 ± 20.6
Peak stress rate pressure product	134.3 ± 20.9	120.5 ± 21.3
Left ventricular ejection fraction (%)	56.3 ± 16.2	58.4 ± 5.0
p-Norepinephrine (pg/mL)	214.44 ± 95.89*	332.10 ± 116.20*
p-Epinephrine (pg/mL)	85.3 ± 43.25*	117.1 ± 58.36*

\* : p<0.05





**Fig. 9.** Absent uptake of  $^{123}\text{I}$ -MIBG in both lung and heart was observed in a 12 year old male patient, 9 months after heart-lung transplantation (B) compared with absent only cardiac uptake in a 41 year old male patient, 9 months after heart transplantation (A).

으로 입증되었다. 심장 이식 1년 후 신경 재지배가 일어난다는 사실을 보고한 몇 가지 연구로는 조기(2~4개월) 및 지연기(12~102개월) 아드레날린 자극에 대한 이식 심장의 생리적 반응을 연구한 cohort 연구,<sup>(6)(18)(19)</sup> 심장 이식 후 36개월이 경과한 두 명의 환자에서 보고된 협심증으로 인한 흉통, 그리고 운동,<sup>(20)</sup> hand-grip-exercise<sup>(18)</sup>와 tyramine 주사에서 조기와 달리 지연기에 유의하게 증가된 심근의 NE 방출을 관찰한 연구<sup>(8)</sup> 등이다.

본 연구에서도 NE 유사체인  $^{123}\text{I}$ -MIBG 심근 섭취는 심장 이식 후 1년부터 관찰되어 교감신경 재지배를 반영하였고 전벽으로부터의 높은 섭취를 관찰할 수 있었다(Fig. 4). MIBG 심근 섭취는 심장 이식 후 시간 경과에 따라 증가하여 4~5년에 좀 더 많은 섭취를 보였으나 섭취 정도는 정상 대조군보다 낮았다(Fig. 5). Estorch 등<sup>(9)</sup>은 교감신경의 재지배는 먼저 전벽과 전측벽에서 일어나서 나중에 중격 쪽으로 진행하며, 완전한 재지배는 12년까지도 일어나지 않는다고 보고하였다. Glowniak 등<sup>(17)</sup>은 심장이식 후 4명에서 MIBG 섭취 부재를 보고했는데, 주사 후 1시간에 영상을 얻어 MIBG의 조기 분포는 알 수 없었다. 이식 심장의 경우 비신경성 섭취가 거의 없고 신경절단 부위는 MIBG를 추적할 수 없으므로 본 연구에서처럼 15~30분 및 3~4시간의 영상이 적절할 것으로 보인다. Nakajo 등<sup>(21)</sup>이 심장의  $^{123}\text{I}$ -MIBG 섭취와 혈장 catecholamine 농도간에 역비례 관계를 발견해 심장과 순환 catecholamine간에는 MIBG의 경쟁

적 섭취가 있음을 제시하였다. NE, guanethidine과 MIBG는 심장의 신경과 비신경구획에 분포하여,<sup>(22)</sup> 비신경구획으로부터의 방출이 신경 구획으로부터 보다 더 빠르므로 MIBG 주사 후 3~4시간의 영상은 대부분 신경 결합된 방사능을 나타낸다.<sup>(21)</sup>

심장 이식 환자에서 폐 섭취의 증가를 보이는 경향이 있으나<sup>(9)(17)</sup> 본 연구에서 정상 군과 비교하여 심장 이식 후 조기 및 지연기 모두에서 유의한 차이는 관찰할 수 없었으며 한 명의 심장-폐이식 환자에서는 심장 및 폐 모두  $^{123}\text{I}$ -MIBG 섭취가 보이지 않았다(Fig. 9).

부분적인 교감신경 재지배가 일어나는 경우 얻을 수 있는 임상적 이점은 명확치 않으며 심장의 일차 지배와 같이 생리적인지도 역시 알려져 있지 않다. 일반적으로 심장이식 후에는 안정시 심박동수가 정상인에 비해 증가되어 있다. 본 연구에서는 디피리다몰 부하시 심장 이식 환자의 맥박수는 정상인에 비해 증가되어 있었으나 1년 경과 후 맥박수가 감소된 상태에서 부하에 따른 변화를 보이는 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 7, 8). 본 연구에서  $^{123}\text{I}$ -MIBG 섭취가 없는 조기 심장 이식군과 섭취를 보인 심장 이식군과의 사이에 임상 변수간에 유의한 차이는 보이지 않았으나  $^{123}\text{I}$ -MIBG 섭취에 따라 혈청 NE 치의 유의한 증가가 관찰되었다(Table 1). NE 방출은 재섭취의 감소, 증가된 생산과 방출, 혹은 양자 모두를 가리킬 수 있다. 면역억제치료가 심근 섭취를 방해할 가능성이 있으나 신경이 절단된 개 심장에서 MIBG의 초기 섭취에 면역억제제는 영향을 미치지 않는 것

으로 보고되었다.<sup>14)</sup>

결론적으로 이식 심장의 <sup>123</sup>I-MIBG 섭취는 주로 첫 번째 섭취 기전이 작용하며, 단순 확산에 의한 비신경성 두 번째 섭취 기전은 유의하지 않았다. 심장이식 13개월 후부터 심근에 <sup>123</sup>I-MIBG 섭취가 유의하게 높음을 관찰할 수 있었으나 48개월까지도 이식 심장의 <sup>123</sup>I-MIBG 섭취율은 정상인보다 낮았다. 이상의 사실로 미루어 이식 심장의 교감신경은 심장 이식 1년 후부터 부분적으로 재지배된다는 사실을 추측할 수 있었다.

## 요 약

### 배경 및 목적:

심장 이식 후 이식된 심장의 신경 재지배가 보고되어 왔고 이는 심장 이식 수술 후 환자의 경과 관찰에 중요한 역할을 한다. <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (<sup>123</sup>I-MIBG)은 norepinephrine (NE) 유사체로서 교감신경 말단의 신경에서 흡수되므로 인체조직 내 교감신경의 지배영역을 영상화할 수 있는 방사성 의약품이다. 본 연구에서는 이식 후 전체적으로 신경 절단된 심장에서 <sup>123</sup>I-MIBG의 초기 및 지연 분포로부터 심근의 교감신경 재지배 여부를 평가하고 혈액학적 변화를 관찰하고자 하였다.

### 방 법:

15명의 심장 이식 환자와 2명의 정상 대조군을 대상으로 24회의 <sup>123</sup>I-MIBG 신티그라피를 시행하였다. <sup>123</sup>I-MIBG 185 MBq을 정맥 주사한 후 15분, 4시간 및 24시간에 흉부 전면 영상을 얻었으며 심장/중격동 비율(heart-to-mediastinum ratio, HMR)을 구하였다.

### 결 과:

두 명의 정상 대조군에서는 명확한 <sup>123</sup>I-MIBG 심근 섭취가 관찰되었으며 평균 HMR은 2.84였다. 이식 심장의 <sup>123</sup>I-MIBG 신티그라피 영상에서 15분 영상에 비해 4시간 및 24시간 영상에서 HMR이 낮았다. 심장 이식 후 13개월 이내(4.9±3.7개월)의 12명에서는 15분 영상에서 육안적으로 <sup>123</sup>I-MIBG 심근 섭취가 관찰되지 않았으며 HMR은 1.25±0.12이었으나, 13개월 이후(평균 28.6±12.8, 범위 13~48개월)의 12명에서는 육안적으로 <sup>123</sup>I-MIBG 심근 섭취가 관찰되었으며 HMR은 1.64±0.20으로 증가하였지만 정상 대조군보다 낮았다. 9명의 환자에서 시행된 1년 경과 <sup>123</sup>I-MIBG 신

티그라피는 1.40±0.31에서 1.63±0.20으로 의미 있게 (p<0.05) 증가된 HMR을 보였다. 혈액학적으로는 빨랐던 백박수의 감소를 관찰할 수 있었다. <sup>123</sup>I-MIBG 심근 섭취가 없는 초기 심장 이식군과 섭취를 보인 심장 이식 후 지연군과의 사이에 임상 변수간에 유의한 차이는 보이지 않았으나, <sup>123</sup>I-MIBG 심근 섭취에 따라 혈청 NE치의 유의한 증가를 관찰하였다(214.44±95.89 pg/mL, 332.10±116.20 pg/mL, p<0.05).

### 결 론:

<sup>123</sup>I-MIBG 신티그라피를 이용하여 이식 심장에 초기에는 교감신경 지배가 없었으나 1년 후부터 부분적으로 교감신경 재지배가 일어난다는 사실을 관찰할 수 있었다.

**중심 단어:** 심장이식; 방사성 핵종영상; 신경지배.

## REFERENCES

- 1) Lee KJ, Wallis JW, Miller TR. The clinical role of radionuclide imaging in cardiac transplantation. *J Thorac Imaging* 1990;5:73-7.
- 2) James TN. Primary and secondary cardioneuropathies and their functional significance. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:983-1002.
- 3) Miller LW. Long-term complications of cardiac transplantation. *Prog Cardiovasc Dis* 1991;33:229-82.
- 4) O'Neill BJ, Pflugfelder PW, Singh NR, Menkis AH, McKenzie FN, Kostuk WJ. Frequency of angiographic detection and quantitative assessment of coronary arterial disease one and three years after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1989;63:1221-6.
- 5) Stark RP, McGinn AL, Wilson RF. Chest pain in cardiac-transplant recipients: evidence of sensory reinnervation after cardiac transplantation. *N Eng J Med* 1991;324:1791-4.
- 6) de Marco T, Dae M, Yuen-Green MS, Kumar S, Sudhir K, Keith F, Amidon TM, Rifkin C, Kliski C, Lau D, Botvinick EH, Chatterjee K. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphic assessment of the transplanted human heart: evidence for late reinnervation. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:927-31.
- 7) Wieland DM, Brown LE, Rogers WL, Worthington KC, Wu JL, Clinthorne NH, Otto CA, Swanson DP, Beierwaltes WH. Myocardial imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog. *J Nucl Med* 1981;22:22-31.
- 8) 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.
- 9) Schwaiger M, Hutchins GD, Kalf V, Rosenspire K, Haka MS, Mallette S, Deeb GM, Abrams GD, Wieland D. Evidence for regional catecholamine uptake and storage sites in the transplanted human heart by positron emission tomography. *J Clin Invest* 1991;87:1681-90.
- 10) Halpert I, Goldberg AD, Levine AB, Levine TB, Kornberg



- R, Kelly C, Lesch M. *Reinnervation of the transplanted human heart as evidenced from heart rate variability studies. Am J Cardiol* 1996;77:180-3.
- 11) Schofer J, Spielmann R, Schuchert A, Weber K, Schluter M. *Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy: a non-invasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol* 1988;12:1252-8.
  - 12) Iverson LL. *Role of transmitter uptake mechanisms in synaptic neurotransmission. Br J Pharmacol* 1971;41:571-91.
  - 13) 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;78:1192-9.
  - 14) Dae MW, de Marco T, Botvinick EH, O'Connell JW, Hattner RS, Huberty JP, Yuen-Green MS. *Scintigraphic assessment of MIBG uptake in globally denervated human and canine hearts: implications for clinical studies. J Nucl Med* 1992;33:1444-50.
  - 15) 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* 1985;26:357-65.
  - 16) Peiss CN, Cooper T, William VL, Randall WC. *Circulatory responses to electrical and reflex activation of the nervous system after cardiac denervation. Circ Res* 1966;19:153-66.
  - 17) Glowniak JV, Turner FE, Gray LL, Palac RT, Lagunas-Solar MC, Woodward WR. *Iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging of the heart in the idiopathic congestive cardiomyopathy and cardiac transplants. J Nucl Med* 1989;30:1182-91.
  - 18) Wilson RF, Christensen BV, Olivari MT, Simon A, White CW, Laxson DD. *Evidence for structural sympathetic reinnervation after orthotopic cardiac transplantation in humans. Circulation* 1991;83:1210-20.
  - 19) Estorch M, Camprecios M, Flotats A, Mari C, Berra L, Catafau AM, Ballester M, Narula J, Carrio I. *Sympathetic reinnervation of cardiac allografts evaluated by 123-I MIBG imaging. J Nucl Med* 1999;40:911-6.
  - 20) Rudas L, Pflugfelder PW, Menkis AH, Novick RJ, McKenzie FN, Kostuk WJ. *Evolution of heart rate responsiveness after orthotopic cardiac transplantation. Am J Cardiol* 1991;68:232-6.
  - 21) Nakajo M, Shimabukuro K, Yoshimura H, Yonekura R, Nakabeppu Y, Tanoue P, Shinohara S. *Iodine-131 metaiodobenzylguanidine intra- and extravascular accumulation in the rat heart. J Nucl Med* 1986;27:84-9.
  - 22) Manger WM, Hoffman BB. *Heart imaging in the diagnosis of pheochromocytoma and assessment of catecholamine uptake. J Nucl Med* 1983;24:1194-6.