

令和 2 年 5 月 13 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10425

研究課題名(和文) PET用低酸素イメージング薬剤であるFMISOを用いた心サルコイドーシスの評価

研究課題名(英文) Assessment of cardiac sarcoidosis by using PET tracer 18F-FMISO that accumulates in hypoxic tissues

研究代表者

真鍋 治 (Manabe, Osamu)

北海道大学・大学病院・特任助教

研究者番号：40443957

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：低酸素領域を検出できるPET用トレーサーの18F-fluoromisonidazole (FMISO)を用いて、サルコイドーシス患者に対して前向きコホート研究を行った。心臓サルコイドーシスが疑われる10人の連続したサルコイドーシス患者を前向きに登録し、同時期にFDG及びFMISO PET/CT検査を行った。FDGにより9人に心臓病変の集積が確認された。FMISOではその内、7人に集積を認めた。FMISO PETでは心筋に生理的集積を認めなかった。FMISOの集積がある病変はFDGの集積体積が有意に大きかった。FMISOを用いることにより、サルコイドーシス患者の低酸素病変を検出する可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓サルコイドーシスの活動性病変を評価する方法として、FDG PETが有力であることが示され、診断基準の大基準の一つとなっている。しかしながら、正常心筋にも生理的集積が見られることから、心臓サルコイドーシス病変を評価するためには、長時間の絶食や検査前の低炭水化物食による前処置など、特殊な事前準備が必要であり、偽陽性が出ることもある。FMISOは心筋への生理的集積に乏しいため、特別な事前準備は必要なく、患者の負担を軽減でき、偽陽性の心配もいらないと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We evaluated sarcoidosis patients with or suspected cardiac involvement using both 18F-fluoromisonidazole (FMISO), which is a hypoxia positron emission tomography (PET) tracer, and 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT in a prospective cohort. Ten consecutive sarcoidosis patients were prospectively enrolled. Nine patients showed focal FDG uptake in the myocardium and were diagnosed with cardiac sarcoidosis. In contrast, FMISO uptake was seen in the 7 cardiac lesions. None of the patients showed physiological FMISO uptake in the myocardium. The FDG metabolic volume of the lesions with FMISO uptake were significantly higher than those of the lesions without FMISO uptake. Therefore, FMISO PET has the potential to detect hypoxic lesions in patients with sarcoidosis.

研究分野：核医学

キーワード：PET 低酸素 サルコイドーシス 心臓サルコイドーシス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究の学術的背景

サルコイドーシスは未だ原因不明の疾患であり、両側肺門・縦隔リンパ節、肺、眼、皮膚に発症する頻度が高いが、神経、筋、骨、心臓など、いずれの臓器も侵される可能性があり、臨床症状はその臓器に依存する。特に心サルコイドーシスは、致死的不整脈や心不全の原因となり、本邦ではサルコイドーシス患者の多くが心病変で亡くなると報告されている。早期に正確な診断が必要であり、現在、その一角を果たすのが、Positron Emission Tomography (PET)であり、¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) を用いた PET 検査は 2012 年 4 月から保険適用検査となっている。

炎症性疾患では、病巣部にマクロファージ、顆粒球、リンパ球等の炎症性細胞が多数遊走され、エネルギー源としてブドウ糖を消費する。FDG はブドウ糖の類似体であるため、ブドウ糖と同様に細胞内に取り込まれ、活動性の高い炎症性病変に集積亢進を示す。心サルコイドーシス病変の検出・治療効果判定・再発評価に有用であると考えられている。造影剤を用いた MRI や CT でも存在診断は可能であるが、活動性や再発評価は難しいのが現状である。

一方で心筋細胞はそのエネルギー源の一部にブドウ糖も利用することができるため、ブドウ糖類似体である FDG も正常心筋に生理的に集積し、偽陽性の原因となりうるということが分かっている。我々のグループでは、長時間絶食(18 時間以上)と低炭水化物食を組み合わせることで心筋への生理的集積を抑制する方法を考案したが、現在のプロトコールでは長時間絶食が必要であり、完全には生理的集積を抑制できないことが分かっている。

よって FDG 以外の心筋に生理的集積を生じないトレーサーが切に望まれている。我々は低酸素イメージング PET 薬剤である ¹⁸F-fluoromisonidazole (FMISO)に着目した。FMISO は、主に腫瘍の低酸素領域を評価する目的で使われているトレーサーで、低酸素状態では、ニトロイミダゾール環のニトロ基がアミノ基に還元され低酸素細胞内に取り込まれる。低酸素条件下において誘導される転写因子(Hypoxia Inducible Factor-1 α ; HIF-1 α) や血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor ; VEGF) の発現と関連があることが知られている。また、心筋には生理的集積が見られないことが分かっている。実際に我々は 1 例のみであるが、心サルコイドーシスに FMISO が集積した例を経験し報告している(Manabe O et al. J Nucl Cardiol. 2016 Apr 12.)。

2. 研究の目的

心臓病変が疑われるサルコイドーシス患者を対象に FMISO PET による病変の評価を行う。具体的には以下のことを明らかにする。

PET/CT の CT や同時期に撮像された FDG PET との比較により、FMISO が全身のサルコイドーシス病変に集積するかどうかを評価する。視覚的評価の他、standardized uptake value (SUV)を用いた集積程度の半定量的評価を行う。FDG PET の集積程度と FMISO PET の集積程度などに関係があるかを評価する。

同時期に撮像された FDG PET などとの比較を行い、FMISO PET による心サルコイドーシスの診断能を評価する。特に偽陽性が出ないことを確認する。

3．研究の方法

患者のリクルートを行い、サルコイドーシス病変への FMISO PET の集積程度を検討する。現在臨床的に用いられている FDG PET との比較を行い、視覚的評価の他、SUV を用いた集積程度の半定量的評価を行う。FDG とは生理的分布が異なるため、心臓外の病変・生理的集積の評価も行う。

FMISO PET による心サルコイドーシス病変の検出能を検討した FMISO は心筋への生理的集積がないとされているが、視覚的に病変とのコントラストを確かめた。サルコイドーシスの診断基準と診断の手引きを基準や FDG PET の結果と比較した。

4．研究成果

心臓サルコイドーシスが疑われる 10 人の連続したサルコイドーシス患者を前向きに登録し、同時期に FDG 及び FMISO PET/CT 検査を行った。FDG により 9 人に心臓病変の集積が確認され、9 人とも診断基準を満たした。FDG が集積しなかった 1 人は診断基準を満たさなかった。FMISO ではその内、7 人に集積を認めた。FMISO PET/CT では全症例で心筋への生理的集積は認められなかった。心臓サルコイドーシス病変だけではなく、リンパ節、肺野のサルコイドーシス病変への集積の有無を視覚的に確認し、FDG と FMISO の集積が必ずしも一致しないことを確認した。また、活動性の高いサルコイドーシス病変の中にも低酸素領域が存在するもの、存在しないものが存在することが確認できた。FMISO の集積がある病変は FDG の集積体積が有意に大きかった。

心臓サルコイドーシスの活動性病変を評価する方法として、FDG PET が有力であることが示され、診断基準の大基準の一つとなっている。しかしながら、正常心筋にも生理的集積が見られることから、心臓サルコイドーシス病変を評価するためには、長時間の絶食や検査前の低炭水化物食による前処置など、特殊な事前準備が必要であり、偽陽性が出ることもある。FMISO は心筋への生理的集積に乏しいため、特別な事前準備は必要なく、患者の負担を軽減でき、偽陽性の心配もいらないと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Manabe Osamu, Kroenke Markus, Aikawa Tadao, Murayama Atsuto, Naya Masanao, Masuda Atsuro, Oyama-Manabe Noriko, Hirata Kenji, Watanabe Shiro, Shiga Tohru, Katoh Chietsugu, Tamaki Nagara	4. 巻 26
2. 論文標題 Volume-based glucose metabolic analysis of FDG PET/CT: The optimum threshold and conditions to suppress physiological myocardial uptake	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Cardiology	6. 最初と最後の頁 909-918
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12350-017-1122-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sho Furuya, Masanao Naya, Osamu Manabe, Kenji Hirata, Hiroshi Ohira, Tadao Aikawa, Kazuhiro Koyanagawa, Keiichi Magota, Ichizo Tsujino, Toshihisa Anzai, Yuji Kuge, Noriko Oyama-Manabe, Kohsuke Kudo, Tohru Shiga, Nagara Tamaki	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 18F-FMISO PET/CT detects hypoxic lesions of cardiac and extra-cardiac involvement in patients with sarcoidosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Cardiology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12350-019-01976-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 古家翔、真鍋治、大平洋、納谷昌直、相川忠夫、小梁川和宏、辻野一三、平田健司、真鍋徳子、志賀哲
2. 発表標題 Assessment of cardiac sarcoidosis using FMISO PET/CT
3. 学会等名 第58回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古家翔、真鍋治など
2. 発表標題 18F-FMISO PET/CTを使用したサルコイドーシス病変中の低酸素評価
3. 学会等名 第29回日本心臓核医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sho Furuya, Osamu Manabe et al.
2. 発表標題 FMISO-PET/CT detects hypoxic lesions in cardiac and extra-cardiac sarcoidosis
3. 学会等名 Society of Nuclear Medicine Molecular Imaging (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	納谷 昌直 (Masanao Naya) (20455637)	北海道大学・大学病院・講師 (10101)	
研究分担者	大平 洋 (Hiroshi Ohira) (20528301)	北海道大学・大学病院・助教 (10101)	
研究分担者	孫田 恵一 (Keiichi Magota) (20636419)	北海道大学・大学病院・副放射線技師長 (10101)	
研究分担者	真鍋 徳子 (Noriko Oyama-Manabe) (70463742)	北海道大学・大学病院・講師 (10101)	