

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K07653

研究課題名（和文）FDG及びMIBGシンチを用いた肺移植前後の右心機能、心臓交感神経機能の研究

研究課題名（英文）The investigation of right ventricular function in patients with lung transplant patients using FDG-PET and MIBG scintigraphy

研究代表者

長町 茂樹（Nagamachi, Shigeki）

福岡大学・医学部・教授

研究者番号：40180517

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：肺移植予定患者の多くは難治性の慢性呼吸不全状態にあるが、経過中に右心不全を来す場合がある。本病態を画像的に簡便に評価する目的でFDG-PETを移植前後で行い、その右室心筋の集積強度変化が右心機能と連動するか否かを心臓超音波検査の右心機能指標を用いて評価した。その結果、FDGの右室集積強度（SUVmax）やFDG集積比の右室/左室は心臓超音波検査の右室機能指標の変化と相関することを明らかにした。肺移植予定患者に対してFDG-PETを行うことで、右心機能の状態を簡便に評価することが可能であり、また肺移植後の右心機能改善状態もFDG-PETでモニタリングすることが可能と思われた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺移植予定患者は難治性の慢性呼吸不全状態にあるが、経過中に肺高血圧に基づく右心不全を来す場合がある。移植術前後、遠隔期における右心代謝異常を含む右心機能、心肺の脱交感神経状態を評価することで、肺移植の適応決定、心不全に対し介入する支持療法の選択をする上で重要な指標になる可能性がある。また片側移植患者における有効な分肺機能指標を確立するため肺血流シンチと肺換気シンチを用い移植肺と非移植肺のカウンtr比を求めた。またHigh resolution CT から肺解剖容積を求め、移植肺/残存肺の容積比として測定した。分肺機能を考慮したこれらも重要な指標になる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Lung transplantation is a curative treatment for refractory chronic respiratory failure caused by idiopathic interstitial pneumonia or severe obstructive disease. In the present study, we evaluated the alteration of right ventricular function by monitoring FDG uptake of right ventricular myocardium before and after lung transplantation. The uptake of FDG-PET in the right ventricle was likely to be associated with the degree of active pulmonary fibrous lesions in conjunction with right ventricular dysfunction. These phenomenon disappeared or improved after the pulmonary transplantation, in conjunction with the improvement of right ventricular function, such as RVSP or TPRG. In conclusion, FDG-PET was useful in monitoring the right ventricular overload in the chronic respiratory failure, which relieved by pulmonary transplantation.

研究分野：核医学

キーワード：肺移植 FDG-PET 右心機能 肺血流シンチ 肺換気シンチ MIBGシンチ

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺移植予定患者の多くは難治性の慢性呼吸不全状態にあるが、経過中に肺高血圧に基づく右心不全を来す場合がある(1)。また肺移植後における主な死亡原因は感染と慢性移植肺機能不全である(2, 3)。移植術後に移植肺は脱交感神経状態に、心筋も一部交感神経機能低下状態になる期間が予測されることから、移植術前後、遠隔期における右心代謝異常を含む右心機能、心肺の脱交感神経状態を評価することで、肺移植の適応決定、慢性移植肺機能不全、心不全に対し介入する支持療法の選択をする上で重要な指標になる可能性がある。右心機能の画像的評価法には機能的には超音波検査(4, 5)、機能的、形態的にはFDG-PETの報告がある(6)。特に後者は糖代謝の指標であるSUVmaxを用いることで定量的な評価が可能である。

重症慢性呼吸不全の原因疾患として特発性間質性肺炎が高頻度で認められる(7)。移植前の特発性間質性肺炎の炎症強度及び移植後の残存炎症と長期機能予後との関連を解析した報告や片肺移植を行う際における非移植側の残存肺における残存活動性炎症の長期機能予後への影響に関する報告は著者らが調べた範囲では無かった。移植肺と非移植肺それぞれの呼吸機能を経年的に評価し移植後慢性拒絶(Chronic lung allograft dysfunction: CLAD)予防のための支持療法の導入や再移植の適応の判断をすることは、肺移植患者の予後の向上に寄与するものと考えられる。しかし、日常診療で用いられている採血検査によるKL-6等の炎症マーカーや肺活量等の呼吸機能検査は左右肺の総和は評価できるが(8)、左右別々の分肺機能に関しては評価困難である。一方で肺血流・換気シンチでは左右肺機能を評価する有用な方法である(9)。

2. 研究目的

主目的は肺移植の遠隔期における有効な画像的管理法を、心筋 FDG-PET や心筋 MIBG シンチを用いて確立することを目的とした。特に FDG PET による右心集積強度の変化に着目した。また片側移植の患者における有効な分肺機能指標を確立するため肺血流シンチと肺換気シンチを用いて移植肺と非移植肺の総カウントを求め移植肺/残存肺のカウント比を求めた。また High resolution CT (HRCT)から肺解剖容積(ml) (Anatomical volume, PAV) を求め、移植肺/残存肺の容積比として測定した。分肺機能を考慮したこれら機能画像指標及び解剖指標の経年的変化を検討した。

3. 研究方法

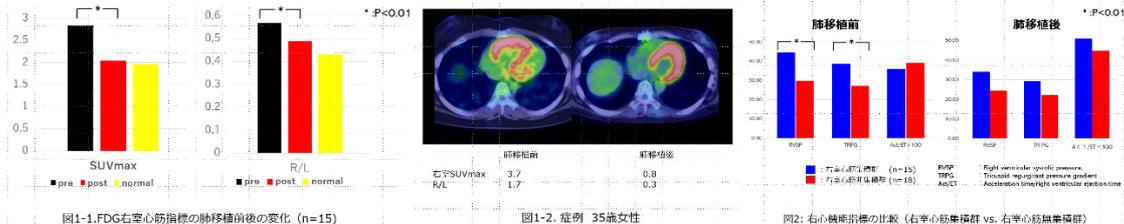
肺移植前後の慢性呼吸不全患者33例に対してプロスペクティブに一部後顧的に、FDG-PET/CTで経過観察を行った。2つのテーマについて検討した。肺移植患者に移植前後でFDG-PET/CTを施行し右室心筋集積強度を定性的及び定量的に評価した。定量指標としては右室心筋のSUVmaxを求めた。定性的に明瞭な右室高集積が無くても右室の輪郭をトレースできる症例を合わせた15例を対象に、右室と左室心筋にVOIを設定し、右室心筋と左室心筋のSUVmaxの比(R/L)を求め、経年的な指標の変化、改善過程を解析した。遠隔期ではこれら指標が正常化、変化するか否か、術後のどの時期に正常化するかを検討した。なお他の右室機能指標として心臓超音波検査を用いてRight ventricular systolic pressure(RVSP)(10)、Tricuspid regurgitant pressure gradient (TRPG)(11)、Acceleration time/right ventricular ejection time(Act/ET)を測定した(12)。

福岡大学病院呼吸器外科、内科で経過観察中の肺移植予定患者の中から、肺気腫11例と肺線維症10例を選別した。移植前1年以内に肺血流・換気シンチ、胸部HRCT(High resolution CT)を施行し、核医学解析ソフトウェアを用いて肺血流比、換気比を、胸部HRCTデータとZiostationを用いて肺解剖容積を測定し容積比を算出した。移植2年後以内及び2年後以降にもFDG-PET/CTと胸部HRCT及び肺血流・換気シンチを行い、これら指標の経時的変化を解析した。

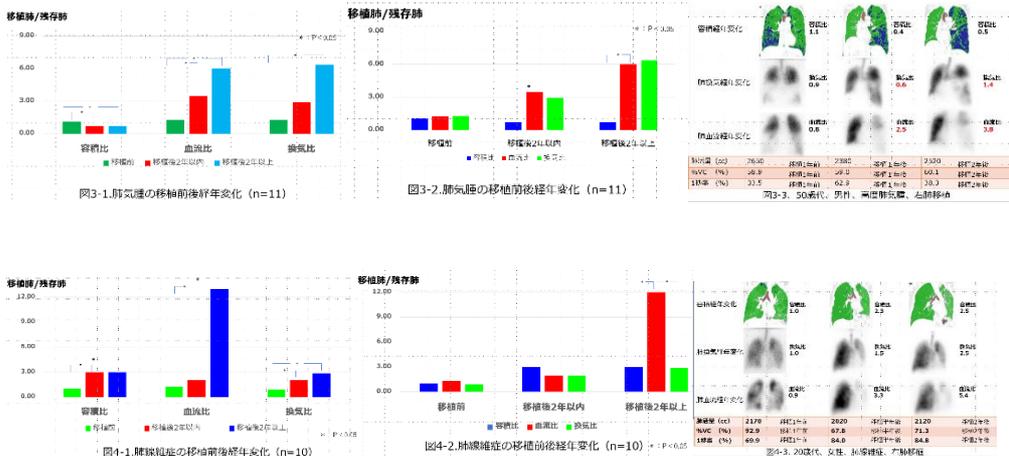
4. 研究成果

慢性呼吸不全患者 33 例中、4 例(12.1%)では定性的には移植前に左室と比べて右室心筋に高度集積が認められたが、移植後に消失・改善した。右室の SUVmax や R/L は移植後に統計的に有意に低下した(図 1-1)。慢性呼吸不全患者における FDG の右室心筋集積は、呼吸不全と関連した右室機能不全を示しており、呼吸機能と一部連動すると考えられた。図 1-2 に代表的な症例を提示したが、肺移植により、右室心筋集積が、消失し、左室心筋にのみ FDG 集積がみられるようになった。図 2 は右室心筋集積群と右室心筋非集積群の右室収縮期圧(RVSP)、右室右房間圧較差(TPRG)及び右室流出路波形の開始から最大流速までの加速時間を右室駆出時間で割ったもの(Act/ET)の3種類の右室機能指標を肺移植前後で比較したものである。RVSPとTPRGは肺移植後に、低下改善し、右室心筋集積群と右室心筋非集積群間で有意な差が消失した。右室心筋非集積群は移植前から右心機能が比較的良好であった群であり、移植後にこれらの指標の差

が消失したことから、FDG 右室心筋集積は、可逆性の現象であり肺移植治療に反応することが確認された。従って FDG-PET 画像は右室機能のモニタリングに有用と考えられた。すなわち右室心筋集積群では、右室機能低下が確認されたことから肺移植の早期決定が必要と思われた。またその集積が低下することを確認することが、右心機能の正常化を意味することを確認した。なお 1-123 心筋 MIBG シンチは 2 名に施行したものの 3 ヶ月以後の症例では、いずれも正常範囲であった。あくまでも推測であるが、左室心臓交感神経機能異常は肺移植後の 3 ヶ月以後では観察出来ない可能性が高い現象と思われた。



追加研究の結果であるが、片側肺移植では、基礎疾患が間質性肺炎の場合と肺気腫の場合では、非移植側である残存肺の機能変化、形態変化に乖離を認めた(図3、図4)。すなわち、非移植側肺の基礎疾患が肺気腫の場合は持続的に容積が拡大し、過膨張になることで移植肺を圧排した(図3-1、3-2、3-3)。機能的には換気比・血流比ともに同等で移植肺が代償するが経年的な死腔増加に留意する必要があると思われた。これに対して、非移植残存肺が間質性肺炎の場合、持続的に容積は減少し、移植肺が過膨張を示した(図4-1、4-2、4-3)。血流比が換気比よりも高く、いわゆるシャントユニットが増えている可能性がある点に注意が必要である。近年は肺気腫合併線維症(Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE))の病態を呈する患者が肺移植の対象になる場合があるが(13)、基礎疾患が CPFE の場合では、両側移植、片側移植にかかわらず合併症としてグラフト機能異常を呈する頻度が高いことが報告されている(13)。今後の研究では、CPFE については特に厳重なモニタリングが必要と思われた。



参考文献

1. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005;2(1):20-2.
2. Burguete SR, Maselli DJ, Fernandez JF, Levine SM. Lung transplant infection. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2013;18(1):22-38.
3. Kumar A, Garcha PS. Chronic lung allograft dysfunction. *Indian journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2022;38(Suppl 2):318-25.
4. Shivkumar K, Ravi K, Henry JW, Eichenhorn M, Stein PD. Right ventricular dilatation, right ventricular wall thickening, and Doppler evidence of pulmonary hypertension in patients with a pure restrictive ventilatory impairment. *Chest*. 1994;106(6):1649-53.
5. William V, El Kilany W. Assessment of right ventricular function by echocardiography in patients with chronic heart failure. *The Egyptian heart journal : (EHJ) : official bulletin of the Egyptian Society of Cardiology*. 2018;70(3):173-9.
6. de Keizer B, Scholtens AM, van Kimmenade RRJ, de Jong PA. High FDG uptake in the right ventricular myocardium of a pulmonary hypertension patient. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(18):1724.
7. Faverio P, De Giacomo F, Bonaiti G, Stainer A, Sardella L, Pellegrino G, et al. Management of Chronic Respiratory Failure in Interstitial Lung Diseases: Overview and Clinical Insights. *International journal of medical sciences*. 2019;16(7):967-80.
8. Berastegui C, Gómez-Ollés S, Mendoza-Valderrey A, Pereira-Veiga T, Culebras M, Monforte V, et al. Use of serum KL-6 level for detecting patients with restrictive allograft syndrome after lung transplantation. *PLoS one*. 2020;15(1):e0226488.
9. Hafiz R, Kocaoglu M, Trout AT. Comparison of phase contrast magnetic resonance imaging and scintigraphy for determination of split pulmonary blood flow in children and young adults with congenital heart disease. *Pediatric radiology*. 2023;53(10):2040-7.
10. Hilde JM, Skjærten I, Grøtta OJ, Hansteen V, Melsom MN, Hisdal J, et al. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(12):1103-11.
11. Mandoli GE, Landra F, Chiantini B, Sciacaluga C, Pastore MC, Focardi M, et al. Tricuspid Regurgitation Velocity and Mean Pressure Gradient for the Prediction of Pulmonary Hypertension According to the New Hemodynamic Definition. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2023;13(16).
12. Kubisa B, Kubisa A, Piotrowska M, Safranow K, Grodzki T, Peregud-Pogorzelska M. Right Heart Echocardiography Parameters and Other Predictors to Evaluate Mechanical Cardiac Support Necessity During Lung Transplantation. *Transplantation proceedings*. 2022;54(8):2307-12.
13. Takahashi T, Terada Y, Pasque MK, Liu J, Byers DE, Witt CA, et al. Clinical Features and Outcomes of Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema After Lung Transplantation. *Chest*. 2021;160(5):1743-50.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Shigeki Nagamachi. MD, Takeshi Shiraishi *. MD, Ryuichi Waseda *. MD, Sou Miyahara *.MD, Toshihiko Sato *.MD, Kengo Yoshimitsu. MD
2. 発表標題 The usefulness of evaluating FDG uptake in right ventricle and in pulmonary fibrotic lesions for monitoring right ventricular function before and after pulmonary transplantation in patients with chronic respiratory failure.
3. 学会等名 2022.米国核医学会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長町茂樹、吉満研吾、白石武史*、早稲田龍一*、宮原聡
2. 発表標題 片側肺移植後の肺機能容積と解剖容積の変化－基礎疾患に基づく比較－
3. 学会等名 2022日本核医学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shigeki Nagamachi, Masanari Nonokuma, Yasuo Kuwabara, Takeshi Shiraishi, Kengo Yoshimitsu
2. 発表標題 The alteration of FDG uptake in the right ventricular myocardium before and after lung transplantation in patients with chronic respiratory failure.
3. 学会等名 米国核医学会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shigeki Nagamachi, Takeshi Shiraishi, Ryuichi Waseda, Kengo Yoshimitsu
2. 発表標題 Serial change of functional volume of non-transplanted lung before and after unilateral lung transplantation
3. 学会等名 欧州核医学会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shigeki Nagamachi
2. 発表標題 Serial change of respiratory function of non-transplanted lung after unilateral lung transplantation-Comparison of CT volumetric
3. 学会等名 米国核医学会（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長町茂樹
2. 発表標題 片肺移植前後の肺機能容積と解剖学的容積の変化の比較
3. 学会等名 第60回日本核医学学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shigeki Nagamachi
2. 発表標題 The alteration of FDG uptake in the right ventricular myocardium before and after lung transplantation in patients with chronic respiratory failure.
3. 学会等名 米国核医学会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shigeki Nagamachi
2. 発表標題 Serial change of respiratory function of non-transplanted lung after unilateral lung transplantation-Comparison of CT volumetric-
3. 学会等名 米国核医学会（国際学会）
4. 発表年 2020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	白石 武史 (Takeshi Shiraishi) (10216179)	福岡大学・医学部・准教授 (37111)	
研究 分担者	野々熊 真也 (Nonokuma Masanari) (20773229)	福岡大学・医学部・助教 (37111)	
研究 分担者	平塚 昌文 (Hiratsuka Masafumi) (90369017)	佐賀大学・医学部・講師 (17201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------