

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K15904

研究課題名（和文）心不全入院患者の99mTc-MIBI検査によるミトコンドリア機能の評価

研究課題名（英文）Evaluation of mitochondrial function by 99mTc-MIBI test in hospitalized patients with heart failure

研究代表者

加藤 隆生（KATO, TAKAO）

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：10816573

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：心不全患者では99mTc-MIBI-WRで表される骨格筋ミトコンドリア機能の低下が心不全への標準的治療で変化するか否かを検証したデータはなく、ADHFで入院した患者を対象に99mTc-MIBIによる検査と運動耐容能の評価などを退院前と退院6ヵ月後に施行し、その変化と相互の関係性を検討する。研究に必要な検査での患者有害事象は認めなかった。26例に施行したが、先行研究と違い、骨格筋でのWRと心筋のWRに相関が認められなかった。ROI（Region of Interest）の取り方も工夫したり、自費で健常例のデータも確認したが、有意な検査結果データは得られず、研究延長はせずに終了を決断した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全患者の運動耐容能維持は必要な治療、病状化の指標として用いることが可能と考えられたが、先行研究をもとに研究デザインした結果、思うような結果が得られなかった。核医学検査、運動機能評価を行う際に患者への有害事象は発生しなかったため、研究デザインを再考する必要がある。心不全患者が増え、高齢者層への治療介入が必要な状況であり、運動耐容能の維持と心不全患者の予後改善を調べていく必要がある。

研究成果の概要（英文）：There are no data to verify whether standard treatment for heart failure alters the decline in skeletal muscle mitochondrial function as measured by 99mTc-MIBI-WR in patients with heart failure. The study will examine changes in these tests and their interrelationships with each other. No patient adverse events occurred with the tests required for the study, and patients were successfully included. 26 patients underwent the test, and unlike previous studies, no correlation was found between WR in skeletal muscle and WR in myocardium. Due to the lack of significant test results, I made the decision to terminate this study without extending it.

研究分野：心不全

キーワード：心不全 ミトコンドリア機能 運動耐容能

## 1．研究開始当初の背景

心不全に対する新たな治療薬や治療デバイスが開発され、合併症への介入や心臓リハビリテーションなどと組み合わせた包括的な治療介入が一定の効果をあげているものの、心不全患者の予後はいまだ改善の余地がある。急性非代償性心不全(acute decompensated heart failure: ADHF)は心不全患者における主な入院理由の一つであり、ADHFのエピソードによる再入院を繰り返し段階的に病状が進行する。運動耐容能の低下は、心不全の自覚症状を作り出す大きな原因であるだけでなく、予後を規定する重要な因子であり、運動耐容能の低下した患者ではADHFによる再入院が多いことも示されている。

心不全における運動耐容能の低下に関しては、心肺機能の低下に加えて、末梢要因として骨格筋の消耗や障害、特にエネルギー産生で重要なミトコンドリアの機能低下が影響を及ぼすことが注目されている。したがって、ミトコンドリア機能を評価し、その機能低下が起こっている場合にそれに対する特異的介入を行うことができれば運動耐容能の低下を改善させることができる可能性がある。

Technetium-99m sestamibi (99mTc-MIBI) は、脂溶性陽イオンであり、臨床において虚血性心疾患の診断に利用されているアイソトープ検査の試薬である。MIBI は正に荷電していることや、ミトコンドリア膜は強く負に荷電していることは知られている。MIBI の約 90%は、ミトコンドリア分画に局在するとされており、心筋細胞の膜電位はほかの組織より低く、電位差に依存して MIBI が心筋細胞に取り込まれる。

心筋症や心不全患者において心筋 99mTc-MIBI で評価されたミトコンドリア機能が低下していることが知られており、最近では、心筋以外の様々な臓器においても 99mTc-MIBI でミトコンドリア機能が評価できることが基礎的な研究結果から示されている。また、ADHF で入院した心不全患者において、心筋と下肢骨格筋でそれぞれの 99mTc-MIBI の洗い出し率(washout rate: WR)(99mTc-MIBI-WR)の亢進で表されるミトコンドリア機能の低下は互いに相関し、下肢骨格筋の 99mTc-MIBI-WR と運動耐容能の指標である最大酸素摂取量(Peak V02)は逆相関すると報告されている。つまり、心不全患者において、99mTc-MIBI-WR の亢進はミトコンドリア機能の低下を表し、心筋と下肢骨格筋ではミトコンドリア機能が同様に低下し、下肢骨格筋のミトコンドリア機能の低下に関連して運動耐容能が低下していると考えられる。しかしながら、心不全患者において、99mTc-MIBI-WR で表される骨格筋ミトコンドリア機能の低下が心不全への標準的治療で変化するのか否かを検証したデータはない。

## 2．研究の目的

本研究では急性非代償性心不全で入院した患者を対象に 99mTc-MIBI による検査と運動耐容能の評価などを退院前と退院 6 ヶ月後に施行し、その変化と相互の関係性を検討する。

## 3．研究の方法

### (1) 研究対象者

順天堂大学医学部附属順天堂院循環器内科にADHFに入院した患者を対象とする。

### (2) 選択基準

同意取得時において年齢が20歳以上

ADHFの治療目的に入院するも初期治療により症状の安定が得られ回復期に移行している患者

本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、研究対象者本人の自由意思による文書同意が得られた方

(3) 除外基準

ペースメーカー、左室補助人工心臓を使用している患者  
下記のいずれかに該当する疾患を有する患者  
高度大動脈弁狭窄症、高度僧帽弁狭窄症  
高度な脳血管、肺、肝、腎疾患の合併  
血液透析  
悪性腫瘍  
自立歩行困難、質問紙で自力回答困難  
その他、研究責任者が研究対象者として不適当と判断した方

上記(1) 研究対象者のうち、(2) 選択基準をすべて満たし、かつ(3) 除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

(4) 中止基準

研究対象者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合  
本研究全体が中止された場合  
その他の理由により、研究責任者および研究分担者が研究の中止が適当と判断した場合

(5) 評価時期と主な評価項目

退院時を1回目の評価時期、退院6か月後を2回目の評価時期とする。

主な評価項目としては以下のものがあげられる。

99Tc-MIBI-WR：99mTc-MIBIは注射20分後と3時間後に撮影し心筋と骨格筋のWRを算出する。

BNP：退院時と6ヶ月後も早朝空腹時採血検体で測定する。

6分間歩行試験：退院時の午後と6ヶ月後の同じ時間帯に評価する。

心肺運動負荷試験(cardiopulmonary exercise test: CPX)：エルゴメーターを用いて段階的に運動負荷を増加させながら、心電図、血圧や呼気酸素及び二酸化炭素濃度を測定し、Peak V02、嫌気性代謝閾値などから運動耐容能を評価する。

心臓超音波検査：退院時と6ヶ月後の同じ時間帯に評価する。左室収縮機能・拡張機能の評価を行う。

フレイル・サルコペニアの評価：Friedらの評価基準より、「体重減少、主観的疲労感、日常生活活動量の減少、身体能力(歩行速度)の減弱、筋力(握力)の低下」から3項目以上該当する場合はフレイルとする。サルコペニアに関しては、歩行速度、握力測定(握力計にて)、筋肉量測定(体組成計、タニタ、MC-780A)などから評価

#### 4. 研究成果

研究に必要な検査での患者有害事象は起こらず、順調に患者を組み入れた。26例に施行したが、先行研究と違い、骨格筋でのWRと心筋のWRに相関が認められなかった。ROI (Region of Interest：核医学検査において、画像上で測定したい臓器や部位を取り囲むように線を引き、その領域のカウントを計測したり、カウントの時間変化を時間放射能曲線として表示したりするが、この領域を関心領域(ROI、「ロイ」という)の取り方も工夫したり、自費で健常例のデータも確認したが、有意な検査結果データは得られなかったため、研究延長はせずに、終了を決断した。心不全患者の運動耐容能維持は必要な治療、病状化の指標として用いることが可能

と考えられたが、先行研究をもとに研究デザインした結果、思うような結果が得られなかった。核医学検査、運動機能評価を行う際に患者への有害事象は発生しなかったため、研究デザインを再考する必要がある。心不全患者が増え、高齢者層への治療介入が必要な状況であり、運動耐容能の維持と心不全患者の予後改善を調べていく必要がある。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------