

平成 22 年 5 月 19 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008 ～ 2009

課題番号：20790871

研究課題名（和文）

メタボリックシンドロームにおける冠血管内皮機能障害の評価と有効な治療法の確立

研究課題名（英文） Estimation of coronary endothelial dysfunction in metabolic syndrome and effects of treatment on the dysfunction

研究代表者 納谷 昌直 (NAYA MASANAO)

北海道大学・大学院医学研究科・非常勤講師

研究者番号：20455637

研究成果の概要（和文）：メタボリックシンドローム患者では、PET にて測定した寒冷負荷テストによる心筋血流反応性が低下しており、その低下は LDL コレステロールおよび酸化ストレスが関連した。狭心症疑い患者においては最大冠充血反応が低下し、冠動脈硬化プラーク形成による冠動脈狭小化と関連した。以上のことから、冠動脈硬化は、まず、寒冷負荷による心筋血流反応性の低下から始まり、さらに、冠動脈プラークの形成および高度血流反応性低下へと進行すると考えられた。

研究成果の概要（英文）：Coronary vascular reactivity assessed by PET and cold pressor test was reduced and its severity was associated with serum LDL cholesterol and oxidative stress in patients with metabolic syndrome. Reduction of coronary flow reserve was associated coronary plaque extent in patients with more advanced coronary artery disease. These results suggest that coronary atherosclerosis is observed even in metabolic syndrome patients without symptoms of angina and progresses to the atherosclerotic plaque and reduction of coronary flow reserve.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：循環器、PET、心筋血流量、メタボリックシンドローム

1. 研究開始当初の背景

近年、心血管リスクとしてのメタボリックシンドロームの重要性が話題となり罹患患者も多い。しかしながら、メタボリックシンド

ロームの患者において負荷時の機能的心筋血流調節の障害の程度とその予測因子については十分に知られていない。また、冠動脈硬化プラークが心筋血流調節に与える影響

に関する研究は限られている。

2. 研究の目的

本研究では無症候性メタボリックシンドローム患者において動脈硬化の早期の指標である冠血管内皮機能依存性の心筋血流反応障害の程度とその予測因子について評価した。さらには、狭心症の疑われるメタボリックシンドロームにおいて、CTで評価した冠動脈狭窄やプラーク性状を含む解剖学的な異常とPETで測定した冠血管予備能の関係について検討した。これらの結果から軽症から高度冠動脈疾患に対する包括的な診断法を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

メタボリック因子を有する患者を対象に、心臓PET装置と血流トレーサを用いて心筋血流量を定量評価した。狭心症症状がないと診断された患者（グループ1、16例）および健康人（9例）においては寒冷昇圧負荷における反応から冠血管内皮機能を測定し、その予測因子について評価した。また、狭心症が疑われる患者（グループ2、73例）においてはCTを用いて冠動脈硬化プラークの狭窄度と性状を評価しPETによる冠血流反応性との関連について評価した。

4. 研究成果

結果：グループ1の患者はメタボリック因子を平均1.4±0.6つ有していた。患者群において安静から寒冷昇圧時への心筋血流量の変化量(ΔMBF)は健康人と比較して有意に低下していた(0.05±0.21 vs. 0.28±0.15 ml/g/min, P<0.01)。さらに、患者群においてΔMBFは血清LDL(r=-0.48, P=0.06)および酸化ストレスの指標である血清マロンデアルデヒド(r=-0.47, P=0.07)と負に関係する傾向があ

った。

グループ2の患者においては冠動脈病変を有する患者の左室全体の冠血流予備能は病変がないものと比較して有意に低下していた(2.07±0.71 vs. 2.67±0.92, P<0.01)。CTによる冠動脈造影では103枝(49%)は動脈硬化性病変なし、68枝(33%)に1-49%の軽度狭窄病変、38枝(18%)に50%以上の有意狭窄病変を認めた。冠動脈領域毎に検討したところ、単変量解析にて冠血管予備能は狭窄度と弱い負の相関を認めた(r=-0.15, P=0.027)。一方で、病変長、石灰化、非石灰化および混合プラークといったプラーク性状とは相関が見られなかった。

考察：メタボリックシンドローム患者では狭心症症状がなくても早期の冠動脈硬化を認め、その重症度はLDLコレステロール値や酸化ストレスと関連した。この結果より早期のLDLコレステロール治療が冠動脈硬化進行の予防に重要と推定される。また、さらに冠動脈硬化が進行した患者においては、動脈硬化性プラークの形成とともに冠血管予備能が低下しており、これらの障害が患者の予後にどのように関連するのか今後の研究が必要と考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

- ①Tamaki N, Yoshinaga K, Naya M, Quantification of Myocardial Blood Flow Using Rubidium-82 PET, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 査読あり, 2010, in press.
- ②Naya M, Tsukamoto T, Morita K, Katoh C, Nishijima K, Komatsu H, Yamada S, Kuge Y, Tamaki N, Tsutsui H; Myocardial

β -Adrenergic Receptor Density Assessed by 11C-CGP12177 PET Predicts Improvement of Cardiac Function After Carvedilol Treatment in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. J Nucl Med, 査読あり, Vol 50, 2009, 220-224.

③Manabe O, Yoshinaga K, Katoh C, Naya M, deKemp R, Tamaki N, Repeatability of rest and hyperemic myocardial blood flow measurements with ⁸²Rubidium dynamic PET. I Nucl Med, 査読あり, Vol 50, 2009, 68-71.

[学会発表] (計 13 件)

①吉永恵一郎, 真鍋 治, 加藤千恵次, 納谷昌直, Ran Klein, Dekemp Robert, 西嶋剣一, 鈴間鏡太郎, 玉木長良。82Rubidium PETにおける局所心筋血流量計測の再現性。第 49 回日本核医学会学術総会、2009. 10. 1、旭川

②吉永恵一郎, 真鍋 治, 加藤千恵次, 納谷昌直, deKemp RA, 玉木長良。ジェネレータ産生 82Rubidiumを用いた新たな心筋血流PETによる冠血管内皮機能計測の妥当性-150 water PETとの比較-。第 57 回日本心臓病学会学術集会、2009. 9. 18、横浜

③後藤大祐, 納谷昌直, 古本智夫, 玉木長良, 筒井裕之。冠動脈イベント発症リスク層別化における冠動脈MDCTの役割の検討~負荷心筋血流シンチグラフィーとの比較~第 57 回日本心臓病学会学術集会、2009. 9. 18、横浜

④Naya M, Keiichiro Y, Sugiki T, Iwano H, Kuge Y, Yamada S, Katoh C, Matsui Y, Tsutsui H, Tamaki N. Myocardial oxidative metabolism in patients with aortic valve stenosis. Society of Nuclear Medicine 2009. 6. 13-17, (Tronto, Canada)

⑤Yoshinaga K, Naya M, Katoh C, Kuge Y, Manabe O, Yamada S, Tsutsui H, Tamaki N. Accelerated Tc-99m-sestamibi clearances

associated with mitochondrial dysfunction in reperfused myocardium in acute coronary syndrome. Society of Nuclear Medicine 2009. 6. 13-17, (Tronto, Canada)

⑥Yoshinaga K, Manabe O, Katoh C, Naya M, Klein R, deKemp RA, Beanlands RSB, Tamaki N. Repeatability of regional Rest and Hyperemic Myocardial Blood Flow with Rubidium-82 PET. Society of Nuclear Medicine 2009. 6. 13-17, (Tronto, Canada)

⑦Sugiki T, Naya M, Yoshinaga K, Tamaki N, Tsutsui H, Matsui Y. Myocardial oxidative metabolism and effects of mitral valvuloplasty in patients with mitral regurgitation and with preserved LVEF. Society of Nuclear Medicine 2009. 6. 13-17, (Tronto, Canada)

⑧Naya M, Morita K, Tsukamoto T, Yoshinaga K, Kuge Y, Katoh C, Tamaki N, Tsutsui H. Effects of smoking cessation on coronary endothelial dysfunction in young and middle-aged healthy smokers. ICNC09, 2009. 5. 10-13 (Barcelona, Spain)

⑨真鍋 治, 吉永恵一郎, 加藤千恵次, 納谷昌直, 玉木長良。82Rubidium (82Rb) を用いた心筋血流量「MBF(myocardial blood flow)」計測の再現性 -性差による違いは存在するか-第 68 回日本医学放射線学会総会、2009. 4. 17-19、横浜

⑩Naya M, Keiichiro Y, Sugiki T, Iwano H, Kuge Y, Yamada S, Katoh C, Matsui Y, Tsutsui H, Tamaki N, Effects of smoking cessation on coronary endothelial dysfunction in young and middle-aged healthy smokers. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2009. 3. 20-22, (Osaka, Japan)

⑪Sugiki T, Naya M, Yoshinaga K, Tamaki N, Tsutsui H, Matsui Y. Surgical ventricular reconstruction improves myocardial oxidative efficiency assessed by 11C-acetate PET and echocardiography in patients with severe heart failure. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2009. 3. 20-22, (Osaka, Japan)

⑫Yoshinaga K, Manabe O, Katoh C, Naya M, deKemp RA, Tamaki N. Development of coronary endothelial function measurements with generator produced 82Rubidium PET ? comparison with oxygen 15-labeled water PET -. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2009. 3. 20-22, (Osaka, Japan)

⑬真鍋 治, 吉永恵一郎, 加藤千恵次, 納谷昌直, 玉木長良。Rubidium-82 (Rb-82) PET による心筋血流量の測定及びその再現性。第26回北海道心臓核医学研究会、2009. 3. 7、札幌

[図書] (計1件)

玉木長良、納谷昌直、永井書店出版、見て診て学ぶ虚血性心疾患の画像診断、2009、357-364.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

納谷 昌直 (NAYA MASANAO)

北海道大学・大学院医学研究科・非常勤講師

研究者番号：20455637

(2) 研究分担者

(なし)

研究者番号：

(3) 連携研究者

(なし)

研究者番号：