

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390294

研究課題名(和文)呼吸器疾患に伴う心血管疾患の検出、治療戦略構築へのポジトロン断層撮影法の導入

研究課題名(英文)Development of new diagnosis approaches for detecting cardiovascular dysfunction in patients with respiratory disease using positron emission tomography

研究代表者

吉永 恵一郎(Yoshinaga, Keiichiro)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・特任教授

研究者番号：30435961

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,000,000円、(間接経費) 4,500,000円

研究成果の概要(和文)：肺高血圧症患者における検討においては右心室の心筋酸素代謝が上昇していることを明らかにし、予後指標とされる平均肺動脈圧、肺血管抵抗に関連し、新たな予後指標の開発を行った。肺高血圧症では適応機構として右心室ではパワーが有意に上昇し、仕事効率も上昇を認め、病態の解明に寄与する治見を得た。血管拡張薬治療を強化することで心筋酸素消費量当たりの容量効率に有意な改善を認め、新たな治療評価指標を開発した。心サルコイドーシスではFDGの左室心筋異常集積が心電図異常と関連があり、左室全体の心交感神経機能の低下もあることを明らかにした。これらは病態解明に寄与する検討である。

研究成果の概要(英文)：Right ventricular (RV) oxidative metabolism increased in patients with PH in association with prognostic markers such as mean PAP, PVR, and BNP. Patients with WHO functional class II to III PH also had increased RV power and efficiency. These findings may indicate a myocardial energetics adaptation response to increasing PAP. Intensive PH treatments reduced RV oxidative metabolism and improved RV volume/oxygen consumption index. In this project, we developed possible new prognostic markers and useful treatment monitor markers in patients with PH.

F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) has been considered to be a diagnostic marker of cardiac involvement sarcoidosis (CS). We reported the association between the ECG abnormalities and positive F-18 FDG uptake in LV. This indicates active inflammation is associated with rhythm abnormalities. We also reported the reduced cardiac sympathetic nervous function in CS. These findings may contribute the understanding the disease mechanisms.

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：核医学 肺高血圧症 心サルコイドーシス 心筋代謝 心筋炎症 交感神経機能

1. 研究開始当初の背景

申請者らは睡眠時無呼吸症候群・炎症性疾患であるサルコイドシスなどの呼吸器疾患による心臓の障害についてポジトロン断層撮影法を用いて検出し、さらに治療効果評価に応用してきた。

ポジトロン断層撮影法(PET)は生体内の生理的機能情報を非侵襲的に計測することができる核医学検査である。この計測法は心疾患の病態解明および治療効果評価に有用な方法で申請者らはその発展に取り組んできた (Yoshinaga, et al. Curr Pharmaceutical Design 2005)。

上記の先行研究から肺の血液循環、胸腔内の炎症病変・胸腔内の圧力の異常は心臓および血管の障害と緊密な関連があることが明らかとなってきた。本研究は両者を関連づけ呼吸器疾患による心臓および血管障害の治療戦略構築へと展開するための研究基盤を確立することを目的とした。

2. 研究の目的

計画した具体的な研究項目は下記となる。

- (1) 炭素 11 標識酢酸 PET を用いて右心室心筋の辺縁を自動抽出する自動解析プログラムを開発し、簡便に右心室心筋酸素代謝の計測が可能になることを目指す。
- (2) 酸素 15 標識水 PET を用いて右心室心筋の辺縁を自動抽出する自動解析プログラムを開発する。
- (3) フッ素 18 標識フルオロデオキシグルコース PET の集積亢進部位に合わせて心筋交感神経機能異常が発現しているか炭素 11 標識ハイドロキシエフェドリン PET で検討する。
- (4) 肺高血圧症患者において新たな血管拡張薬療法が右心室の心筋レベルで血管抵抗を低下させ、過剰に亢進した心筋酸素消費量を低下させるかどうか検討する。
- (5) 心サルコイドーシス患者にて局所炎症所見と心筋交感神経機能異常の相関を検討

し、これらがホルタ心電図計測で検出される不整脈源と一致するかを検討する。

- (6) 心サルコイドーシスにてステロイド治療の効果を中心ポジトロン断層撮影により心筋炎症、交感神経機能の改善があるか検討し、臨床指標の経過と比較する。

3. 研究の方法

- (1) 酢酸 PET による簡便な右心室心筋酸素代謝自動解析プログラムの開発

右心室心筋酸素代謝計測プログラム開発
炭素 11 標識酢酸 PET を用い右心室の心筋酸素代謝を計測する際に薬剤投与後の初回循環画像から右室内腔の辺縁を取得し、右室心筋を 3 次元的に自動設定するアルゴリズムを考案する。酸素代謝の指標は心筋からの洗い出し曲線を作成し mono exponential fitting にて洗い出し率を自動的に求めるプログラムを作成する。

右心室における心仕事量の計測

右心室の仕事量を心臓 MRI で求めた 1 回心拍出量と心臓カテーテル検査で計測した平均肺動脈圧から算出し、PET で計測した心筋酸素消費量で除することで右心室の仕事効率の計測を目指す。

- (2) 心臓 MRI による右心機能自動計測プログラムの開発

右心室の仕事量および心機能を自動的に算出するプログラムの開発を行う。心電図同期下に撮像し、PET で開発した 3 次元的に右室壁を抽出するアルゴリズムを応用し、解析する予定である。

- (3) 酸素 15 標識水 PET による右室心筋レベルでの血管抵抗計測

酸素 15 標識水 PET を用い左心室の心筋レベルで血管抵抗を計い、PET の画像から右心室内全体に関心領域を設定し、放射能カウント 40%以上の画素を示す領域を心筋とみなして右心室辺縁を 3 次元的に抽出する。次いで放射性医薬品投与と同時に連続撮影を開始したデータから酸素 15 標識水の時間・放射能

曲線を得て局所心筋血流量を算出する。

(4)肺高血圧症患者において新たな血管拡張薬療法が右心室の心筋レベルで血管抵抗を低下させ、過剰に亢進した心筋酸素消費量を低下させるかどうかの検討

血管拡張薬治療を実施し、開始3か月後にポジトロン断層撮影検査および心臓MRIを施行し右心室心筋および左心室心筋の心機能、酸素代謝、仕事効率、血管抵抗を計測し治療開始前と比較を行う。

(5)心サルコイドーシス患者におけるフッ素18標識フルオロデオキシグルコースPETの集積亢進部位と心筋交感神経機能異常の相関に関する検討

活動性のある不整脈患者では心筋の交感神経機能異常が不整脈の誘発原因と考えられている。そこで心電図異常のあるサルコイドーシス患者でまずフッ素18標識フルオロデオキシグルコースPETを実施し心筋に活動性のある炎症病変があるか検出する。活動性病変の存在する場合、次に心筋の交感神経機能の評価が可能な炭素11標識ハイドロキシエフェドリンPETを実施する。

(6)フッ素18標識フルオロデオキシグルコースPETで活動性炎症病変を検出する。同部位の交感神経機能異常を事前に評価しておく。活動性炎症があり、心電図異常がある症例にステロイド治療を実施し、治療開始3か月後にホルタ心電図・ポジトロン断層検査を再度実施し、不整脈の改善などと局所心筋の炎症活動性および交感神経機能異常の改善について相関を検討する。

4. 研究成果

肺高血圧症における病態評価・治療評価

(1)右心室酸素代謝計測

肺高血圧症29例で右心室の酸素代謝をC-11酢酸の洗い出し係数(Kmono)として算出した(Sugiki T, Yoshinaga K, et al. J Am Coll Cardiol CVI 2011;4:762-70)。まず右心室の3から5断面に関心領域を用手法で設定しKmonoを求める方法で再現性の高い計測値が得られた(Intracross correlation coefficient=0.982)。従来心不全で本方法が

応用されていたが、肺高血圧症では右心室壁が厚いことから再現性が高く臨床応用可能な手法と考えられる。C-11酢酸投与1分後の画像から右心室の辺縁を3次的に抽出し、右室内腔辺縁は血液カウンターの閾値処理で検出する自動関心領域設定法は験者間再現性が良好(R=0.966)でかつ用手法による関心領域設定よりも再現性が高かった(P<0.01)。多様な形態を示す右心室の自動関心領域設定法の開発は今後多くの画像解析に応用可能な手法と考えられる。

WHO class分類2~3度の肺高血圧症患者27例(年齢50.3±15.2;平均肺動脈圧39.8±13.5 mmHg;肺血管抵抗596.9±236.3)では心不全の予後指標である血中BNP(P=0.0059),血管内皮機能障害の血液生化学マーカーのADMAが対照に比して亢進していた(P=0.034)。心筋の酸素代謝は左心室心筋においては健常対照と有意差を認めなかったが(0.057±0.006 min⁻¹ vs. 0.051±0.006 min⁻¹, P=0.0015)、右室心筋については健常対照に比して亢進していた(0.050±0.009 min⁻¹ vs. 0.030±0.006 min⁻¹, P=0.0015)。従来左心室レベルでは過剰に心筋酸素消費量が亢進することが心筋傷害の原因になると言われていたが、肺高血圧症で右心室心筋で心筋酸素消費量が亢進していることを見出したことは肺高血圧症の病態解明として新たな知見である。

(2)右心機能計測

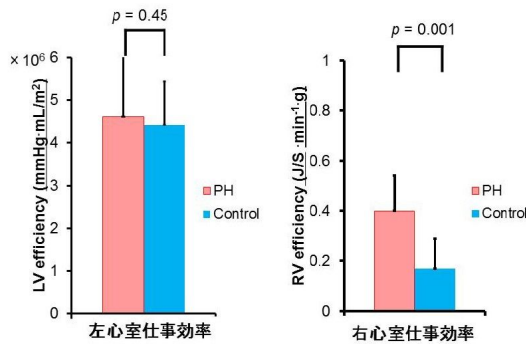
右心室心機能は核磁気共鳴像の長軸断面像から算出した。WHO class分類2-3度の肺高血圧症では右心室の駆出率が低下していることを明らかにした(39.1±11.0% vs. 49.5±3.5%, P=0.0054)。一方左室駆出率の低下は認めなかった(P=0.12)。

(3)肺高血圧症における右心室仕事効率

C-11酢酸PETにて計測した心筋酸素消費量と心核磁気共鳴画像にて計測した心仕事量から両心室の仕事効率の計測を施行した。尚、右心室は左室の計算式を直接応用することは妥当でなく、心筋容量で補正することの妥当性が報告され、補正式を使用して算出した。肺高血圧症では左室の心仕事効率は健常対照と著差を認めなかった(4.62±1.02X10⁶ vs. 4.42±0.99X10⁶ mmHg·mL/min², P=0.15)。一方右心室ではパワーが肺高血圧患者で有意に上昇し(P<0.001)、仕事効率も有意に上昇を認めた(0.40±0.14 vs. 0.17±0.12 J/s·min⁻¹·g, P=0.01)。

肺高血圧症では肺動脈圧上昇に伴い、右心室が圧上昇に適応する機構が働くことが近年明らかになってきた。本研究成果は右室の適応の機序として仕事効率の改善の存在を示し、病態解明に重要な知見である(Yoshinaga K, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41:1240-50)。

(4)心筋血流量の自動計測プログラム開発
放射性医薬品投与量が少なく、被ばく量の少ない3次元画像データ収集法により、まず左



心室の心筋血流量の自動計測プログラムの開発を行った。3次元収集法では心内腔からの放射能カウントが左室心筋の計測に影響を及ぼすため心内腔からの放射能カウントに対する補正を実施した。この補正を実施することで標準的計測法との一致率が(R=0.92 vs. R=0.60, P<0.01)向上し正確な心筋血流計測が可能となる(Kato C, Yoshinaga K, et al. J Nucl Cardiol 2012;19:763-74, 2012年度米国心臓核医学会雑誌技術部門最優秀論文賞受賞)。

(5)肺高血圧症に対する血管拡張薬治療の心筋酸素代謝への効果評価

欧州心臓病学会のガイドラインに従い肺高血圧症患者9例に対し肺血管に特異性のある血管拡張薬の追加および新規導入を実施した。治療変更のない5例を対照とした。血管拡張薬治療を強化することで肺血管抵抗は低下する傾向(P=.29)にあり、右室心筋酸素代謝は低下し(0.044±0.008 to 0.039±0.007/min, P=0.002)、一方右心室仕事量は回線した(P=0.017)。結果として心筋酸素消費量当たりの容量効率に有意な改善を認めた(730.8±253.6 to 1038.5±262.7 mL/min·m², P<0.001)。右心室における治療効果を評価する際には右室の機能が容量ポンプ機能であることから本指標が有用な指標となりうることを示唆された(2013年3月米国心臓病学会学術総会、2014年3月日本循環器学会学術総会にて演題発表)。

(6)心サルコイドーシスにおける病態評価・治療評価

C-11 HEDによる心筋交感神経機能評価法の開発

HEDの集積につき Retention index (RI)による定量解析法を開発した。健常対照8例にてC-11 HEDの心筋全体のRIは心臓交感神経機能評価の従来法である I-123 MIBGの心筋集積比と良好な相関を認めた(Early R=0.79, P<0.05)。次いでC-11 HED PETにて心交感神経機能および心機能の包括的評価法の開発を実施した。心不全患者11例を対象としC-11 HED PETの心電図同期データから算出した左室駆出率(LVEF)は標準的指標とされる核磁気共鳴像(MRI)によるLVEFと良好な相関を認めた(R=0.77, P<0.01)(Magota K, Yoshinaga K, Ann Nucl Med 2014, in press)。上記に

よりC11 HED PETによる研究基盤体制を構築した。

心サルコイドーシス病変検出のための最適な検査条件の検討

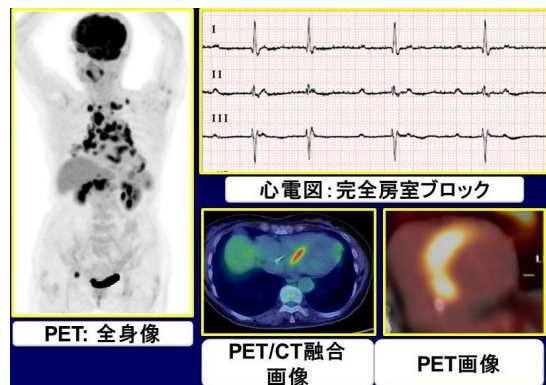
FDG PETによる心サルコイドーシス病変の検出には心筋の生理的なFDG集積を抑制することの重要性につき従来報告をまとめた。診断能の向上のために18時間以上の絶食および前夜に低炭水化物食の摂取を行うことが重要である(Ohira H, Yoshinaga K, Eur J Nucl Mol Imaging 2011;38:1773-83)。このプロトコルでは従来6時間絶食法に比較し血中遊離脂肪酸の上昇を認め(628.2±305.6, 1204.1±377.5, p<0.0001)心筋の生理的集積を有意に抑制することが可能であった(2014年米国核医学会演題採択)。上記にて正確な診断を可能とする検査法を開発することが出来た。

心サルコイドーシスにおける局所炎症病変と不整脈との関連

心臓以外の臓器の組織診断にてサルコイドーシスと診断され心電図、心エコー検査にて心サルコイドーシスが疑われた50例を対象とした。このうち13例が心臓のリズム異常である房室ブロックの所見を呈していた。心電図異常を認める例ではFDGの異常集積を示す心筋領域が広範であった(3.48±2.73 vs. 1.41±2.09 regions, p=0.0051)。心電図異常の中では心室中隔へのFDG陽性集積のみが房室伝導障害と有意な関連を認めた(P=0.0025)(Manabe O, Yoshinaga K, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013;40:1558-66)。本知見はFDG PETの異常集積が心サルコイドーシスの重要な病態と関連があることを示したもので、今後治療方針決定などに重要な情報をもたらす可能性がある報告である。

心サルコイドーシスによる心筋交感神経機能障害と心筋炎症の関連

心サルコイドーシス疑い患者11例で検討した。左室全体のC-11 HED RIは患者群で健常対照に比して有意に低下を認めた(0.10±0.05 vs. 0.16±0.029 %/min, P=0.01)。患者群ではFDG陽性病変が有る群のHED RIの低下を認めた(0.070±0.034 vs. 0.13±0.047 %/min, P=0.04)(2014年3月日本循環器学会学術総会、米国心臓病学会学術総会にて発表)。本報告は心サルコイドーシスにおける心筋炎症病変と心交感神経機能



異常の関連を明らかにしたもので臨床的意義が高いものと評価された。

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 10 件)

1. Yoshinaga K, Ohira H, Tsujino I, Oyama-Manabe N, Mielniczuk L, Beanlands R, Katoh C, Kasai K, Manabe O, Sato T, Fujii S, Ito Y, Tomiyama Y, Nishimura M, Tamaki N. Attenuated right ventricular energetics evaluated using C-11 acetate PET in patients with pulmonary hypertension. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41:1240-50(査読有り)
2. Magota K, Hattori N, Manabe O, Naya M, Oyama-Manabe N, Shiga T, Kuge Y, Yamada S, Sakakibara M, Yoshinaga K, Tamaki N. Electrocardiographically gated 11C-hydroxyephedrine PET for the simultaneous assessment of cardiac sympathetic and contractile functions. Ann Nucl Med 2014;Apr:28:3:187-95(査読有り)
3. Ishida Y, Yoshinaga K, Miyagawa M, Moroi M, Kondoh C, Kiso K, Kumita S : Recommendations for 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for cardiac sarcoidosis. -Japanese Society of Nuclear Cardiology RecommendationsAnn Nucl Med 2014 (in press). (査読有り)
4. Manabe O, Ohira H, Yoshinaga K, Sato T, Klaietch A, Oyama-Manabe N, Ito Y, Tsujino I, Nishimura M, Tamaki N. Elevated ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake in the interventricular septum is associated with atrioventricular block in patients with suspected cardiac involvement sarcoidosis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013 :40:10:1558-66(査読有り)
5. Yoshinaga K, Naya M, Shiga T, Suzuki E, Tamaki N. Ischemic memory imaging using metabolic radiopharmaceuticals-overview in clinical settings and ongoing investigations. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013;41:384-393(査読有り)
6. Yoshinaga K, Tomiyama Y, Suzuki E, Tamaki N. Myocardial blood flow quantification using positron-emission tomography-analysis and practice in the clinical setting-. Circ J2013;77:7:1662-1671 (査読有り)
7. Chiba S, Naya M, Iwano H, Yoshinaga K, Katoh C, Manabe O, Yamada S, Wakasa S, Kubota S, Matsui Y, Tamaki N, Tsutsui H. Interrelation between myocardial oxidative metabolism and diastolic function in patients undergoing surgical ventricular reconstruction. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013;40:349-355 (査読有り)
8. Katoh C, Yoshinaga K, Klein R, Kasai K, Tomiyama Y, Manabe O, Naya M, Sakakibara M, Tsutsui H, deKemp RA, Tamaki N. Quantification of regional myocardial blood flow estimation with three-dimensional dynamic rubidium-82 PET and modified spillover correction model. J Nucl Cardiol 2012;19:4:763-74(査読有り)
9. Sugiki T, Naya M, Manabe O, Wakasa S, Kubota S, Chiba S, Iwano H, Yamada S, Yoshinaga K, Tamaki N, Tsutsui H, Matsui Y. Effects of surgical ventricular reconstruction and mitral complex reconstruction on cardiac oxidative metabolism and efficiency in nonischemic and ischemic dilated cardiomyopathy. JACC Cardiovasc Imaging 2011;4:762-70(査読有り)
10. Yoshinaga K, Katoh C, Manabe O, Klein R, RA, Tsutsui H, Tamaki N. Incremental diagnostic value of regional myocardial blood flow quantification over relative

perfusion imaging with generator produced rubidium-82 PET. Circ J 2011;75:2628-34.

(査読有り)

〔学会発表〕(計 5 件)

1. Yoshinaga K, Ohira H, Tsujino I, Katoh C,
Left ventricular F-18 fluorodeoxyglucose uptake associated with myocardial autonomic dysfunction in patients suspected with cardiac sarcoidosis. American College of Cardiology 63th Annual Scientific Session&Expo. Walter E. Washington Convention Center (Washington,DC)(Mar29-31,2014)
2. Yoshinaga K, Manabe O, Ohira H, Tsujino I, Sato T, Nishimura M, Tamaki N. Right ventricular F-18 fluorodeoxyglucose uptake associated with broader left ventricular involvements in patients suspected with cardiac sarcoidosis. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) 2013 Annual Meeting –Vancouver, Canada (Jun8-12,2013)
3. Yoshinaga K, Ohira H, Tsujino I, Manabe O, Effects of intensified pulmonary hypertension specific vasodilator therapy on myocardial oxidative metabolism assessed using C-11 PET in patients with pulmonary hypertension. American College of Cardiology 62th Annual Scientific Session&Expo. the Moscone Center (San Francisco, California)(Mar 9-11,2013)
4. Yoshinaga K, Katoh C, Mori Y, Tomiyama Y, Manabe O, Kasai K, Chiba S, Magota K, Tamaki N. Prone position acquisition of myocardial 123I metaiodobenzylguanidine (MIBG)SPECT shows closer regional uptake to 11C hydroxyephedrine PET. Society of Nuclear Medicine 2012 Annual Meeting –Miami Beach, Florida (Jun 9-13, 2012)

5. Yoshinaga K, Ohira H, Tsujino I, Manabe O, Elevated right ventricular oxidative metabolism in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) or pulmonary arterial hypertension (PAH) using C-11 Acetate PET. American Heart Association Scientific Sessions 2011- Orlando, Florida (Nov 12-16, 2011)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉永 恵一郎 (Yoshinaga, Keiichiro)

研究者番号 : 30435961

北海道大学、大学院医学研究科・特任教授

(2) 研究分担者

加藤 千恵次 (Katoh, Chietsugu)

研究者番号 : 10292012

北海道大学・保健科学研究所・教授

辻野 一三 (Tsujino, Ichizo)

研究者番号 : 00344507

北海道大学、北海道大学病院・講師

真鍋 徳子 (Manabe, Noriko)

研究者番号 : 70463742

北海道大学、北海道大学病院・講師

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :