

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 8 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791439

研究課題名(和文) 心臓MRIによるミトコンドリア心筋症の病態解明

研究課題名(英文) Evaluation of mitochondrial cardiomyopathy using cardiac magnetic resonance imaging

研究代表者

岡山 悟志 (Okayama, Satoshi)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：40445052

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：我々は従来の心臓MRIの方法に加えて心筋MRスペクトロスコピー(MRS)を実施することにより、ミトコンドリア心筋症の心筋代謝の評価を試みた。心筋MRSの至適撮影条件は、息止め・心電図同期で収縮末期に心室中隔に関心領域を設定し撮影することであった。

心臓MRIが実施できたミトコンドリア心筋症3例のうち、全例で心周囲脂肪が少なく左室駆出率は正常であった。左室肥大と線維化病変がそれぞれ1例でのみ認められた。心筋MRSは1例が不成功であり2例が心筋内脂肪蓄積の増加を示さなかった。この3例の約2年間の心血管予後は良好であったが、左室線維化病変が認められた1例は神経症状の増悪により入退院を繰り返した。

研究成果の概要(英文)：We tried to evaluate the myocardial metabolism in patients with mitochondrial cardiomyopathy (MC) using magnetic resonance spectroscopy (MRS), in addition to conventional cardiac magnetic resonance imaging (MRI). Optimal imaging conditions for myocardial MRS were proposed the following; 1) Breath-holding and electrocardiac-gating, 2) Trigger delay at end-systole, 3) Setting of ROI in the septum. Among 3 MC patients evaluated by cardiac MRI, the all had little pericardial fat and normal left ventricular ejection fraction. Left ventricular hypertrophy and fibrosis were observed in a patient, respectively. Myocardial MRS showed no increased intramyocardial fat accumulation in 2 patients, and resulted in failure in a patient. These 3 MC patients had a good cardiovascular prognosis during a 2-year follow-up, however a patients with myocardial fibrosis was repeatedly hospitalized because of neurological deterioration.

研究分野：内科系臨床医学

科研費の分科・細目：放射線科学

キーワード：MRI 心筋症 ミトコンドリア

1. 研究開始当初の背景

ミトコンドリア病はミトコンドリア DNA の変異により細胞内のミトコンドリア機能が低下し骨格筋、脳、膵臓および心臓などに異常が生じる疾患である。ミトコンドリア病患者の日常生活動作は、骨格筋の筋力低下や萎縮、知能低下、痙攣、ミオクロームス、小脳失調、難聴、および外眼筋麻痺などの神経症状により著しく障害され、とくに心筋症を合併したときの予後は不良である。ミトコンドリア病患者は日本の推定糖尿病患者 890 万人のうち約 1 % を占めると考えられ数万人にも達すると見積られるが、実際には小児科、神経内科、および循環器内科などで加療されている患者数は数百人であり多くの患者が潜在している。この理由として、診断が血液中の乳酸値測定、筋生検、およびミトコンドリア関連蛋白や DNA の異常の検出に依存しており、画像診断法が未だ十分に確立していないことが考えられる。さらに、ミトコンドリア心筋症の病態は不明な点が多く、予後規定因子も明らかでない。

一方、心臓 MRI は近年の装置や撮像法などの急速な進歩により心機能や心筋組織性状を詳細に評価することができる。さらに、心筋 MR スペクトロスコピー (MRS) はミトコンドリア機能異常に伴う心筋代謝異常を非侵襲的に評価できる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、臨床用 MRI 装置を用いて、ミトコンドリア心筋症の心機能、心筋組織性状、および心筋代謝異常を評価しその病態を明らかにすることである。3 年間のフォローアップにより予後予測因子を明らかにし治療法確立のため貢献したいと考える。

3. 研究の方法

ミトコンドリア心筋症患者、肥大型心筋症患者、左室肥大を合併した糖尿病患者、および健常者を対象に臨床用 MRI 装置を用いて心臓 MRI と心筋 MRS を実施する。ミトコンドリア心筋症患者の心機能、心筋組織性状、および心筋代謝異常を、その他の対象と比較することにより、ミトコンドリア心筋症の病態を明らかにする。さらに、3 年間のフォローアップにより予後予測因子を明らかにする。

4. 研究成果

我々は従来の心臓 MRI の方法に加えて心筋 MRS を実施することにより、ミトコンドリア心筋症患者の心機能や心筋組織性状だけでなく、心筋代謝も評価することを試みた。撮影装置には、将来への臨床応用を考慮し、特別に改造された MRI 装置ではなく、臨床用の 1.5T MRI 装置を用いた。本邦では、心筋 MRS が普及していなかったため、まず、至適撮影条件について検討した。至適撮影条件は、1) 心電図同期で収縮末期に撮影すること、2) 息止めまたは呼吸同期で撮影すること、3)

心室中隔に関心領域 (約 30 × 20 × 10 mm) を設定すること、4) サンプリング回数を息止めのときは 10-12 回に、呼吸同期のときは 36 回に設定すること、5) TE を脂肪測定の際は 30 ms に、乳酸検出の際は 135 ms に設定すること、6) 皮下や右室前面の脂肪組織の信号を抑制することであった。

次に、当院で加療されているミトコンドリア心筋症 9 例を抽出し、このうちの 3 例に対して心臓 MRI と心筋 MRS を実施した。なお、3 例は糖尿病を合併していた。結果は全例で心周囲脂肪が少なく左室駆出率が正常であった。左室肥大と線維化病変がそれぞれ 1 例でのみ認められた。心筋 MRS は 1 例が不成功であり 2 例が心筋内脂肪蓄積の増加を示さなかった。この 3 例の約 2 年間の心血管予後は良好であったが、左室線維化病変が認められた 1 例は神経症状の増悪により入退院を繰り返した。一般に、糖尿病症例では心周囲脂肪と心筋内脂肪蓄積が多いと報告されている。しかしながら、我々の検討では、ミトコンドリア心筋症例は糖尿病を合併しているにもかかわらず心周囲脂肪と心筋内脂肪蓄積が多くなかった。下記は、2013 年に International Journal of Cardiology に報告した代表例である。

<ミトコンドリア心筋症例>

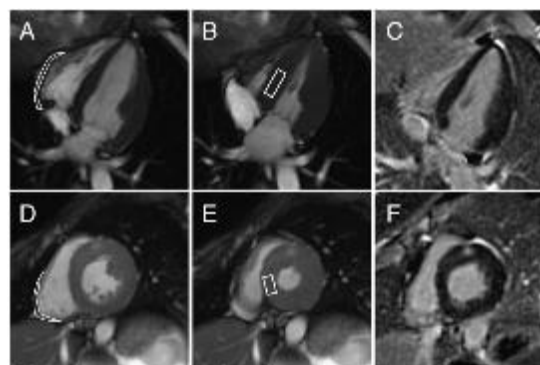


図 A-C; 4 腔像, 図 D-F; 左室短軸像, 図 A, D; シネ画像・拡張末期, 図 B, E; シネ画像・収縮末期

シネ画像では左室収縮能は正常であり心周囲脂肪も少なかった。遅延造影画像では右室接合部の前壁に線維化病変が認められた。心室中隔に関心領域を設定し心筋内脂肪蓄積を測定した。

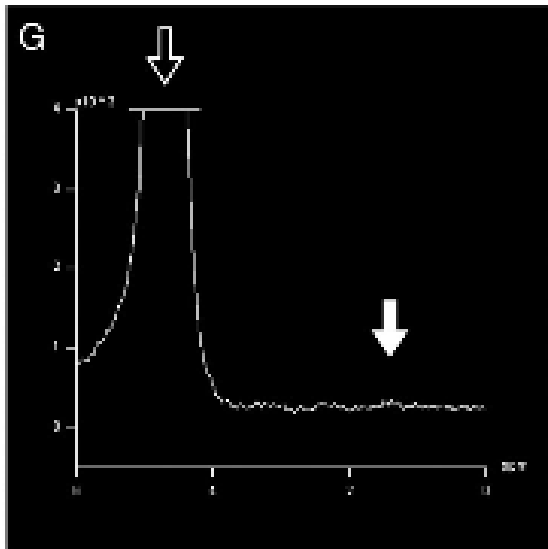


図 G ; MR スペクトロスコピー

黒塗り矢印は水を、白塗り矢印は脂肪のスペクトルの場所を示す。心筋内脂肪は検出されなかった。

<糖尿病症例>

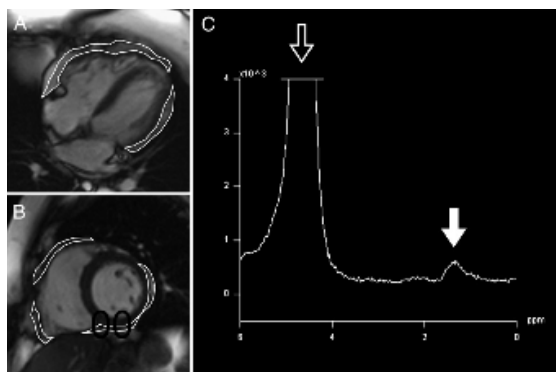


図 A ; 4 腔像, 図 B ; シネ画像・拡張末期, 図 C ; MR スペクトロスコピー

シネ画像では心周囲脂肪が全周性に認められ多かった。黒塗り矢印は水を、白塗り矢印は脂肪のスペクトルの場所を示す。心筋内脂肪のスペクトルが明瞭に検出された。

最後に、ミトコンドリア心筋症の可能性があった肥大型心筋症 22 例(68.0 ± 12.2 歳, 男性 13 例)に対して心臓 MRI と心筋 MRS を実施した。なお、高血圧が 9 例, 糖尿病が 5 例, 脂質代謝障害が 10 例, 肥満が 7 例に認められた。心筋内脂肪蓄積は年齢, 空腹時血糖, HbA1c, トリグリセライド, LDL-C, 尿酸, eGFR, および BNP のいずれとも相関関係が認められなかった。しかしながら、左室駆出率とは正の相関関係が認められ左室収縮能が低下するほど心筋内脂肪蓄積が減少した。さらに、左室心筋重量と負の相関関係が認められ左室肥大が増悪するほど心筋内脂肪蓄積が減少した。後日、これらの肥大型心筋症例は精査によりミトコンドリア心筋症が否定された。一般に、

糖尿病症例では心筋内脂肪蓄積は年齢, 空腹時血糖, および HbA1c と相関関係があり, さらに、左室拡張能障害が進行するほど増加すると報告されている。したがって、我々の検討結果は心筋代謝異常が肥大型心筋症例と糖尿病症例で異なることを示唆している。

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)

Nakagawa H, Okayama S, Kamon D, Nakano T, Onoue K, Kawakami R, Horii M, Sakaguchi Y, Uemura S, Takemura G, Saito Y. Refractory high output heart failure in a patient with primary mitochondrial respiratory chain disease. Intern Med. 2014;53(4):315-9.

Okayama S, Nakano T, Uemura S, Fujimoto S, Somekawa S, Watanabe M, Nakajima T, Saito Y.

Evaluation of left ventricular diastolic function by fractional area change using cine cardiovascular magnetic resonance: a feasibility study. J Cardiovasc Magn Reson. 2013;15:87.

Okayama S, Uemura S, Saito Y.

Evaluation of epicardial and intra-myocardial fat in a patient with mitochondrial cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2013;167(2):e43-5.

[学会発表] (計 6 件)

岡山悟志, 菅原 裕, 上田友哉, 松本貴樹, 岡田定規, 西田 卓, 添田恒有, 染川 智, 竹田征治, 川田啓之, 川上利香, 上村史朗, 斎藤能彦
MRS により心筋内脂肪蓄積を評価し得た糖尿病合併心尖部肥大型心筋症の 1 例
第 113 回日本循環器学会近畿地方会, 2012 年 06 月 16 日, 大阪

岡山悟志, 上田友哉, 松本貴樹, 岡田定規, 上村史朗, 斎藤能彦
Proton MR spectroscopy による心筋内脂肪蓄積評価の試み
第 60 回日本心臓病学会, 2012 年 09 月 14 日 ~ 2012 年 09 月 16 日, 金沢

杉本雅史, 岡山悟志, 中川 仁, 中野知哉, 對馬英雄, 鴨門大輔, 岡田定規, 上村史朗, 藤本眞一, 斎藤能彦
ミトコンドリア病 4 例の検討
第 114 回日本循環器学会近畿地方会, 2012 年 12 月 15 日, 大阪

岡山悟志, 斎藤能彦

Proton MR spectroscopy による心筋内脂肪蓄積の評価

厚生省 特発性心筋症に関する調査研究（北風班） 平成 25 年度第 1 回総会，2013 年 10 月 31 日，大阪

岡山悟志，土手揚子，中野知哉，尾上健児，上村史朗，齋藤能彦

肥大型心筋症における心筋内脂肪蓄積の評価 proton MR spectroscopy を用いた検討
第 24 回に本心血管画像動態学会 2014 年 01 月 24 日，福岡

土手揚子，岡山悟志，中野知哉，尾上健児，上村史朗，齋藤能彦

肥大型心筋症における心筋内脂肪蓄積と心機能・形態との関連
第 34 回循環器内科・外科フォーラム 2014 年 03 月 08 日，大阪

〔その他〕

ホームページ等
なし。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡山 悟志（オカヤマ サトシ）

研究者番号：40445052

(2) 研究分担者

()

研究者番号：