

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 24 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461840

研究課題名(和文) 不全心における心臓交感神経pre-synapse機能のPETによる検討

研究課題名(英文) Heterogeneity of sympathetic nerve pre-synaptic function in the left ventricular wall in patients with dilated cardiomyopathy

研究代表者

大手 信之(Ohte, Nobuyuki)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：10185332

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：拡張型心筋症(DCM)と健常成人に、N-13 ammonia PETを用いて左室全体および局所心筋血流量(MBF)を定量し、C-11 hydroxyephedrine (HED) PETを用いて左室全体および局所心臓交感神経pre-synapse機能の定量を行った。MBFおよびHED-retention index (RI)はDCMで健常者に比べ有意に低値であった。MBFとHED-RIの局所間のばらつきは、拡張型心筋症で健常者に比べ有意に高値であった。DCMにおける左室壁全体のMBF、HED-RIの低下のみならず、それらの局所左室壁間における差異が心不全の病態に関連している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：N-13 ammonia positron emission tomography (PET) for quantitative myocardial blood flow (MBF) measurement and C-11 hydroxyephedrine (HED) PET for quantitative sympathetic nerve pre-synaptic function evaluation were performed in 15 patients with dilated cardiomyopathy (DCM) and in 15 healthy volunteers. Both MBF and HED-RI of the whole left ventricle were significantly reduced in patients with DCM than in healthy volunteers. Heterogeneities of MBF and HED-RI among the segmental left ventricular walls were significantly greater in the DCM patients than in the healthy volunteers. Such heterogeneities of MBF and HED-RI as well as the reduction of both is related to the pathophysiology of heart failure in patients with DCM.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心不全 PET 心筋血流 心臓交感神経 ammonia hydroxyephedrine

1. 研究開始当初の背景

本邦も著しい高齢化社会を迎え、今後心不全の予防・治療が臨床医学の重要な課題としてさらに注目されてくると思われる。慢性心不全の主たる原因として陳旧性心筋梗塞と高血圧が挙げられるが、これらの基礎疾患が心不全に至らないようにすべく、正確な病態把握および適切な薬物療法が重要となろう。梗塞が心不全をもたらす原因として、(1) 広範な壊死痕の存在、(2) 冬眠心筋の存在、(3) 非梗塞(梗塞対側)部心筋のリモデリング(遠心性拡大と壁肥厚)を挙げることができる。18F-FDG PETによる心筋 viabilityに関する精力的な研究は(1)および(2)の病態解明を通じて冠血行再建の適応判定に大きな足跡を残し、心不全の予防・予後改善に多大な貢献を成した。一方、近年上記(3)も慢性心不全の重要な原因と認識されているが、臨床において梗塞後リモデリング心の非梗塞部心筋障害と心不全発症の関係は未だ十分には解明されていない。そこで左室リモデリングが、どのようなメカニズムで梗塞心の予後を悪化させるのか、その病態をポジトロントレーサーとして心筋酸素代謝(ミトコンドリア機能)を評価し得る 11C-acetate を用いて検討してきた。我われは、梗塞亜急性期に左室リモデリングによる壁応力増加の影響を受けて非梗塞部心筋の酸素代謝が亢進を来していること、交感神経 受容体遮断薬投与がその代謝亢進を正常化することを報告した(Ohte et al. *J Nucl Med* 2002;43:780-785)。その後、慢性期リモデリング心の非梗塞部心筋酸素代謝について、急性期の高代謝活性の反動で障害を受け、正常よりもむしろ低下していることが心不全の原因ではないかとの仮説を立て検証した。その結果、非梗塞部心筋の心筋酸素代謝は有意に低下していることを確認した。この酸素代謝指標をリモデリング拡大心における左室収縮末期壁応力の増加で補正したとき、その差はより顕著なものとなった。加えて、断層心エコー図 speckle tracking imaging法で計測した左室局所収縮性の指標 peak systolic myocardial strain は非梗塞部で健常者の対応部に比べ有意に低下していた。これらが慢性期非梗塞部に生じている事実であり、心不全発症のメカニズムの一端と考える(Ohte et al. *J Nucl Cardiol* 2009; 16:73-81)。では、リモデリング心非梗塞部でどうしてこのようなことが起こるのであるのか? 心筋血流の変化に興味あるところであるが、我われは、TL心筋 SPECTを用いて非梗塞部における潜在的な心筋虚血(冠予備能低下)を証明し、これが心筋酸素代謝低下・心筋収縮能障害の一因であるとの結論を得ている(Goto, Ohte, et al. *J Nucl Cardiol* 2005;12:179-185)。加えて、心不全発症の誘引には交感神経活動の関与が知られている。そこで、さらに梗塞後リモデリング心の非梗塞部心筋交感神経の pre-synapse におけるノ

ルアドレナリンの動態、post-synapse における交感神経 受容体密度の変化と心不全発症との関係を研究することを着想した。研究を順次進め、心筋梗塞慢性期における非梗塞部心筋 post-synapse 交感神経 受容体密度が年齢の一致した健常成人の対応部位と比べ有意に低下していることを証明した。

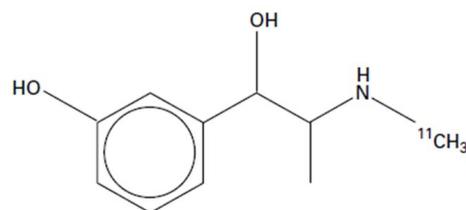
(Ohte et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39: 1246-1253)。また、陳急性心筋梗塞に非梗塞部において [11C]meta-hydroxyephedrine (HED) PET を用いて計測した交感神経 pre-synapse 機能が年齢の一致した健常高齢者の対応部心筋として比較して有意に亢進しているのが観察された(Ohte et al. 2011 年米国心臓協会年次学術集会、米国、オーランド; 2012 年第 76 回日本循環器学会学術集会、福岡で発表した。しかしながら、通常、何らかの障害を受けた心筋においては、交感神経 pre-synapse におけるノルアドレナリンの動態が変容し、交感神経機能が低下しているとする先行研究との乖離が見られた。そのため今回拡張型心筋症を対象として、障害心筋の交感 pre-synapse 機能を再度検討することを試み、陳旧性心筋梗塞患者の非梗塞部における HED PET 所見と拡張型心筋症患者左室壁における HED PET 所見の差異を明らかにする最終的な目標を達成するために本研究を立案した。

2. 研究の目的

左室リモデリングを伴う拡張型心筋症における心臓交感神経 pre-synapse 機能の変容についてポジトロン CT を用いて検討し、心不全発症メカニズムを解明すること。

3. 研究の方法

(1) ポジトロントレーサー 11C-meta-hydroxyephedrine (HED) の合成は、名古屋市総合リハビリテーションセンターにおいて研究協力者によってすでに確立されている。



C-11 meta-hydroxyephedrine (HED)

(2) 11C-HED の心筋における動態を健常ボランティアおよび拡張型心筋症患者において評価した。以下に 11C-HED を用いた心臓交感神経 pre-synapse 機能の検討方法について述べる。

(3) 11C-HED の性質

11C-HED は心臓交感神経ニューロンにおける uptake-1 を介して急速に同神経終末に取り込まれる。この取り込みは局所心筋血流量

に依存する。ノルアドレナリンとは異なり 11C-HED はモノアミンオキシダーゼによるニューロン内代謝を受けず、モノアミノトランスporterによって神経終末内のシナプス小胞に取り込まれる。生体カテコラミンとは異なり、HED はより脂溶性が強かつ極性が弱いため、容易にシナプス小胞から漏れ出て神経終末の膜を通過し、シナプス間隙へ拡散する。HED は、動的かつ即時再利用されるように振舞うため、モノアミノトランスporterの作用点でノルアドレナリンと拮抗し、交感神経刺激の程度を鋭敏に反応した動態を示す。従って、ヒトにおける 11C-HED 心臓イメージングは交感神経 pre-synapse 機能の変容を感度良く捉えうる。

(4) 撮像プロトコール

研究対象は、拡張型心筋症 15 例（および健常成人ボランティア 15 例であった。イメージングプロトコールを図 1 に示す。

11C-HED を用いた心筋交感神経機能は、トレーサー投与後 30 分から 40 分までの間の関心領域 (ROI) 内放射活性積分値の左室腔内中央に設定した小 ROI における放射活性積分値(input function)に対する比率、すなわち 11C-HED 心筋滞留率(HED-RI)として評価した (図 2)。また、心筋へのカテコラミン取り込みは心筋局所血流量に依存することが知られているため、13N-ammonia PET および PET 定量解析ソフトウェアで最も信頼性が高いとされるスイス PMOD Technologies 社製ソフトウェア Pmod™ を用いて心筋局所血流量の定量を行った。PET スキャナーは HEADTOME-5™ (Shimadzu) を用いた。

図 1 . イメージングプロトコール

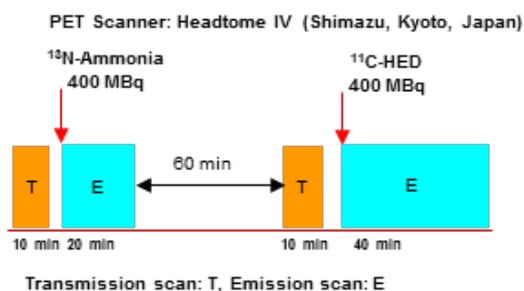
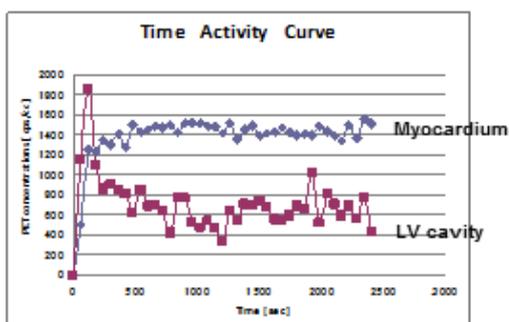


図 2 . 11C-HED 時間放射能曲線



11C-HED 時間放射能曲線を左室壁上と左室腔中央で求めた。

(5) 左室壁全体の心筋血流量(MBF)とおよび 11C-HED 心筋滞留率(HED-RI)を極座標 (bull's eye map) 上で求めるとともに、左室を極座標上で 17 分割して MBF と HED-RI の局所左室壁間における差異 (heterogeneity)を 17 領域におけるそれぞれの値の coefficient of variation (CV)値として算出した。

4. 研究成果

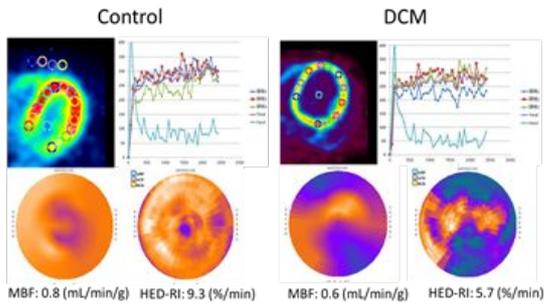
文書同意の得られた 15 例の拡張型心筋症と 15 例の健常成人ボランティアに、N-13 ammonia PET を用いて左室全体および局所 MBF を定量し、また HED PET を用いて左室全体および局所心筋交感神経 pre-synapse 機能の定量を行った。対象の臨床背景を表 1 に示す。両群間で年齢、心拍数、平均血圧に有意を認めなかったが、左室駆出率は拡張型心筋症で健常ボランティアに比べ有意に低値であり、一方血漿 BNP 濃度は有意に高値であった。MBI と HED-RI の極座標表示を図 3 に示す。健常者に比べ拡張型心筋症でそれぞれの左室壁上での heterogeneity が著しい。MBF および HED-RI は拡張型心筋症患者で健常者に比べ、それぞれ有意に低値であった (0.59 ± 0.10 vs 0.78 ± 0.10 mL/min/gr, $p=0.0003$; 6.9 ± 1.9 vs 8.8 ± 2.0 %/min, $p=0.02$, respectively) (図 4)。また MBF と HED-RI の間に $r=0.48$, $p=0.001$ の有意な正相関を認めた (図 5)。MBF と HED-RI の局所間のばらつき CV は、拡張型心筋症患者で健常者に比べそれぞれ有意に高値であった (0.25 ± 0.08 vs 0.18 ± 0.04 , $p=0.004$; 0.16 ± 0.05 vs 0.10 ± 0.02 , $p=0.0004$, respectively) (図 6)。臨床的な心不全指標である血漿 logBNP と HED-RI には $r=-0.35$, $p=0.06$ の負相関する傾向が見られたが (図 7)、logBNP と HED-RI CV との間には $r = 0.65$, $p=0.001$ の有意な正相関が認められた (図 8)。

表 1 . 対象の臨床的背景

	DCM (n=15)	Control (n=15)	P value
Age (years)	60 ± 10	58 ± 13	0.63
Male (%)	79	57	0.42
HR (beats/min)	69 ± 18	63 ± 7	0.42
Mean blood pressure (mmHg)	98 ± 13	92 ± 11	0.17
LV ejection fraction (%)	34.0 ± 6.8	62.7 ± 9.9	0.01
BNP (pg/ml)	149.5	22.7	<0.0001
Norepinephrine (ng/ml)	0.65 ± 0.23	0.52 ± 0.20	0.11
Beta blockers (%)	100	0	—
ACEIs / ARBs (%)	79	0	—
Diuretics (%)	86	0	—

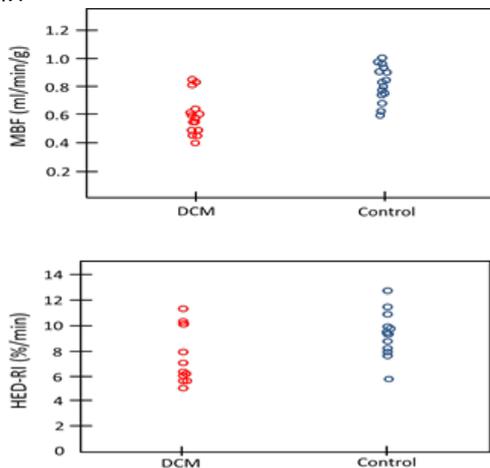
ACEI: アンジオテンシン変換酵素阻害薬、ARB: アンジオテンシン受容体拮抗薬、BNP: 脳性利尿ホルモン、DCM: 拡張型心筋症、Control: 健常ボランティア

図3 . MBFと HED-RI の極座標表示



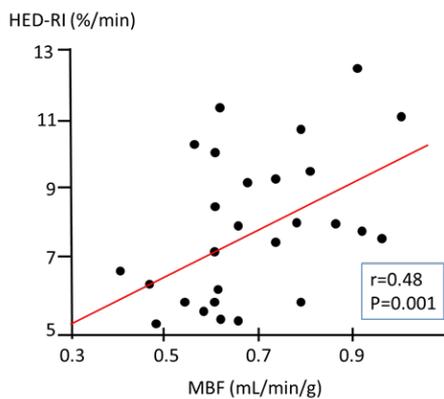
健常者に比べ拡張型心筋症で MBF と HED-RI の左室壁上での heterogeneity が著しい。

図4 . 左室壁全体での MBF と HED-RI の比較



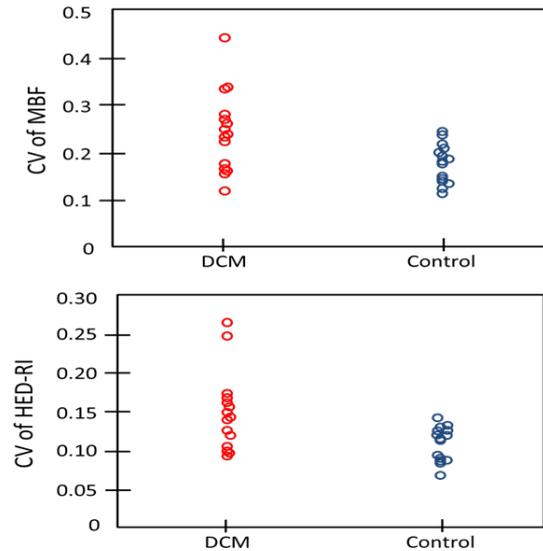
MBF および HED-RI は拡張型心筋症患者で健常者に比べ、それぞれ有意に低値であった。

図5 . 左室壁全体での MBF と HED-RI の関係



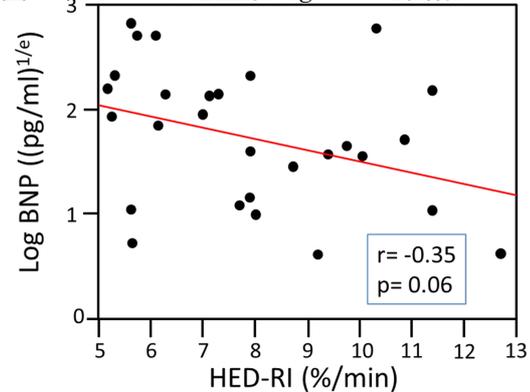
MBF と HED-RI の間に有意な正相関を認めた。

図6 . MBF, HED-RI の左室壁上の heterogeneity



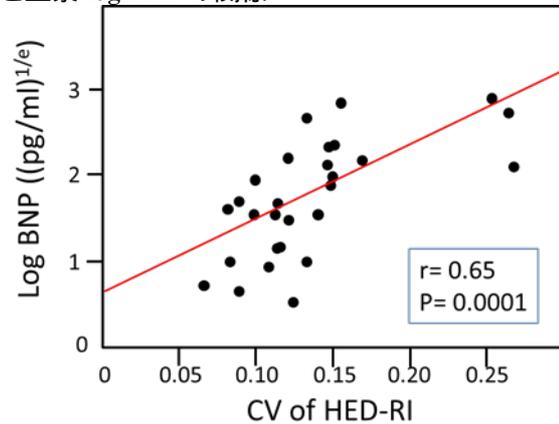
MBFと HED-RI の局所間のばらつき CV は、拡張型心筋症患者で健常者に比べそれぞれ有意に高値であった。

図7 HED-RI と血漿 logBNP の関係



血漿 logBNP と HED-RI には負相関する傾向が見られた。

図8 . HED-RI の左室壁上の heterogeneity と血漿 logBNP の関係



logBNP と HED-RI CV との間には有意な

正相関が認められた。

名古屋市立大学・医学研究科・講師
研究者番号：60590982

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 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

Shohei Kikuchi, Shuichi Kitada, Goto Toshihiko, Koji Yamamoto, Wakami Kazuaki, Hitomi Narita, Akihiko Iida, Nobuyuki Ohte.
Heterogeneity of Sympathetic Nervous Density in the Left Ventricular Wall in Dilated Cardiomyopathy. 第79回日本循環器学会大阪国際会議場(大阪府、大阪市) 2015年4月26日~28日

Shohei Kikuchi, Shuichi Kitada, Goto Toshihiko, Koji Yamamoto, Wakami Kazuaki, Hitomi Narita, Akihiko Iida, and Nobuyuki Ohte. Heterogeneity of Sympathetic Nervous Density in the Left Ventricular Wall in Dilated Cardiomyopathy. American Heart Association 2014 Annual Scientific Session, Chicago (USA) 2014年11月15日~19日

Shohei Kikuchi, Goto Toshihiko, Koji Yamamoto, Wakami Kazuaki, Hidekatsu Fukuta, Hitomi Narita, Akihiko Iida, Nobuyuki Ohte.
Presynaptic Sympathetic Nervous Function in Non-ischemic Cardiomyopathy Using Positron Emission Tomography with Carbon-11 Hydroxyephedrine.
第79回日本循環器学会 東京国際フォーラム(東京都千代田区)2014年3月21日~23日

〔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 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者
大手 信之 (Ohte, Nobuyuki)
名古屋市立大学・医学研究科・教授
研究者番号：10185332

(2) 研究分担者
中川 基生 (Nakagawa, Motoo)