

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 18 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461097

研究課題名(和文) 先進的画像診断による肺高血圧症の新たな評価法の確立

研究課題名(英文) Molecular imaging of disease activity in pulmonary arterial hypertension

研究代表者

田原 宣広 (Tahara, Nobuhiro)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：10320186

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：肺動脈性肺高血圧症(PAH)例の肺血管障害や右心負荷の程度をFDG-PET/CTを用いて定量評価し、PAHの疾患重症度との関連性について検討した。健常例と比較して、肺野や右心室のFDG集積はPAH例で有意に高値であり、肺血管障害や右心負荷を反映していると考えられた。また、肺血管拡張薬による治療介入により肺血行動態の改善が認められ、右室FDG集積は減弱、肺野FDG集積は肺血管抵抗の改善が不十分な例においてのみ増加した。肺動脈平均圧、右室駆出率、NT-pro-BNPは右室FDG集積に独立して関連する因子であり、治療による右室FDG集積の変化が、右室駆出率の変化に独立して関連する因子であった。

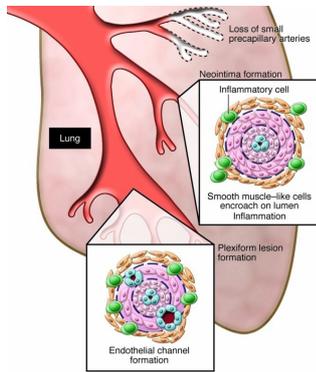
研究成果の概要(英文)：We investigated lung parenchymal and myocardial glucose metabolism in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) by FDG-PET/CT. FDG activity in the lung parenchyma and right ventricle (R)/left ventricle (L) was measured by maximum standardized uptake values (SUV). The lung parenchymal SUV and SUVR/L values were significantly higher than non-PAH subjects, reflecting pulmonary vasculopathy and right ventricular workload, respectively. Pulmonary vasodilators significantly decreased SUVR/L values and NT-pro-BNP, but not lung parenchymal SUV values, concomitantly with improvement of pulmonary hemodynamics and RVEF. In multiple stepwise regression analysis, RVEF, mPAP and NT-proBNP were independently associated with SUVR/L. The change in RVEF was a sole and independent determinant with that in SUVR/L after treatment. The lung parenchymal SUV and SUVR/L values are associated with disease severity of PAH.

研究分野：画像診断

キーワード：肺高血圧症 FDG-PET/CT 肺血管障害 右心負荷

## 1. 研究開始当初の背景

肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH)は、肺血管抵抗が進行性に増加して肺動脈の圧力を上昇させ、重症例では右心不全をもたらし、死に至ることがある予後不良な疾患群である。PAHの根本的な成因は、未だ明らかではなく、根治に至る疾患ではない。近年、分子生物学的解析が進み、その発症・進展には“multiple hits-theory”といった概念が提唱され、肺血管抵抗増大の重要な要因は、凝固能亢進による血栓形成、血管内皮障害による血管収縮、血管内皮細胞や平滑筋細胞などの過剰増殖とアポトーシス抵抗性による血管リモデリングが起こり、炎症機転が加わることにより plexogenic pulmonary arteriopathy を形成すると考えられるようになってきた。PAHの発症についての概念は、この10年間で大きなパラダイムシフトが起こり、血管の収縮・拡張の不均衡から血管壁の細胞増殖と肥厚、アポトーシス抵抗性の理論へと変化している。

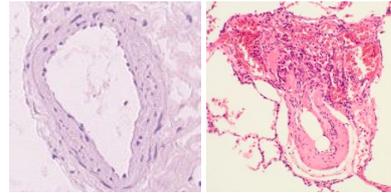


PAHに関わる3大経路として、1) プロスタサイクリン cAMP系、2) エンドセリン系、3) 一酸化窒素 cGMP系が明らかにされ、新たな治療薬が相次いで開発されてきた。PAHに対する治療選択肢が飛躍的に広がり、エビデンスに基づいた薬剤の開始時期と治療薬の選択も行われ、自覚症状や運動耐容能のみならず予後改善効果も報告されるようになってきた。特に、エポプロテノール持続静注のPAHに対する治療成績は飛躍的に改善している。また、近年、プロスタサイクリン受容体作動薬、ホスホジエステラーゼ5阻害剤、エンドセリン拮抗薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬などの多種多様な経口肺血管拡張薬の開発が行われ、morbidity/mortalityの発現リスクを低下させる薬剤が出現している。PAH症例では、至適な治療が行われていても、経過観察中に症候がはっきりしないまま病態が悪化する例や治療不応性となる例を経験する。したがって、経過観察する上でPAHの疾患重症度や病勢を把握する信頼性が高い検査方法の確立

が望まれている。現在の所、心臓カテーテル検査による肺血行動態の評価が gold standardとされているが、侵襲的であり、繰り返して施行するには限界がある。そこで、我々はPAHの病勢を非侵襲的に判定することができる検査方法が開発できないかと研究の着想に至った。

### Plexogenic pulmonary arteriopathy

Normal PAH



ポジトロン断層撮影 (positron emission tomography: PET) と computed tomography (CT) が同時に撮影可能な hybrid PET/CT を用いることにより、高解像度の PET と CT の両者の画像がほぼ一致し、解剖学的情報と機能的情報を重ね合わせて画像化することで、より正確な診断が可能になっている。また、<sup>18</sup>F 標識 fluorodeoxyglucose (FDG) をトレーサーとした PET を用いることにより PAH 症例における炎症や低酸素に暴露された plexogenic pulmonary arteriopathy のブドウ糖代謝の亢進を分子レベルで非侵襲的に繰り返して評価することが可能になる。また、右心負荷の増加によりブドウ糖代謝にエネルギー基質がシフトした右室心筋の FDG 集積を定量評価することも可能である。

## 2. 研究の目的

病態が進行性である PAH 症例の肺血管障害や右心負荷の程度を FDG-PET/CT を用いて定量評価し、肺血管拡張療法の治療効果を肺血行動態も含めて評価する。肺血管障害や右心負荷の程度を hybrid FDG-PET/CT により非侵襲的に繰り返して定量評価することで、疾患重症度や病勢を把握し、治療に反映させることを目的とする。

## 3. 研究の方法

FDG-PET/CT を用いて PAH 症例の肺血管障害や右心負荷の程度を定量評価する。肺血管拡張療法による治療効果を肺血行動態も含めて評価し、PAH の疾患重症度や病勢との関連性について検討する。具体的には、

**計画 1)** 肺血行動態を評価する PAH 例を対象に FDG-PET/CT を用いて肺血管障害や右心負荷の程度を定量評価し、健常例と比較する。

**計画 2)** PAH 例に対して肺血管拡張療法を行い、薬効評価として右心カテーテルを施行する時期に FDG-PET/CT 検査を再検し、肺血管障害や右心負荷がどのように変化するか、治

療効果の指標となり得るか prospective に検討する。

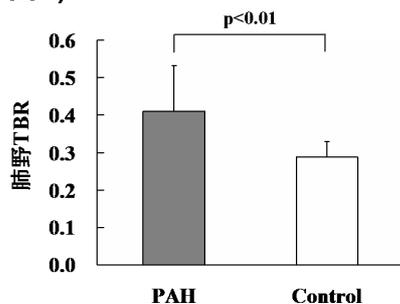
**計画 3)** 自覚症状、PAH バイオマーカー、運動耐容能、肺血行動態などの各種臨床パラメーターと肺血管障害・右心負荷との関連について検討する。

#### 4. 研究成果

(1) 肺血行動態を評価する PAH 例を対象に FDG-PET/CT 検査を施行し、肺野と右室の FDG 集積を定性・定量評価することが可能かどうか確認した。本研究では、FDG-PET/CT 検査の前処置として 12 時間以上の絶食は行ったが、心筋の生理的集積を十分に抑制するとされている 18 時間以上の長時間絶食やヘパリン静注は行わなかった。癌スクリーニング目的に FDG-PET/CT 検査を受ける症例を健常例として用い、PAH 例と比較した。

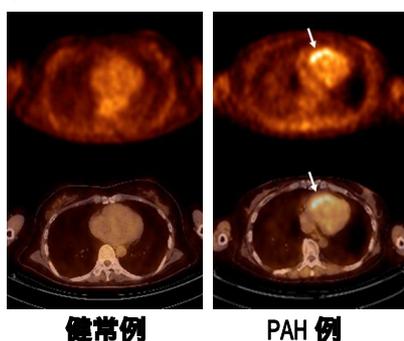
肺野の FDG 集積は、脳や心筋などと比べて集積の程度が低く、定性評価することが困難であり、肺野の FDG 集積は max standardized uptake value (SUV) を用いて定量評価した。PAH 例、健常例、どちらにおいても下肺野の SUV 値が高く、肺血流量の影響を加味している可能性が考えられた。したがって、下肺野を除く上・中肺野に関心領域を設定し、SUV 値を計測、静脈相で除した値を target-to-background ratio (TBR) として算出した。肺野 TBR は、健常例と比較して PAH 例で有意に高値であり (図 1)、肺血管障害を反映していることが示唆された。

**図 1)**



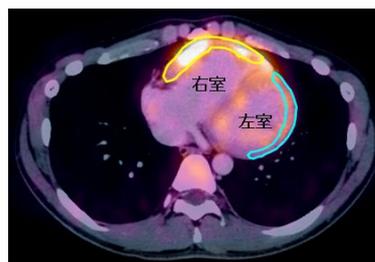
右室の FDG 集積については、図 2 に示すように健常例では右室集積を認める例はなく、PAH 例においてのみ、右室の高度集積 (矢印) が認められ、右室負荷を反映していると考えられた。

**図 2)**



症例によって左室の FDG 集積が認められる例があり、図 3 に示すように左右心室に関心領域を設定し、右室の FDG 集積を定量評価には右室/左室 max FDG 集積比 (RV/LV SUV ratio) を算出した。

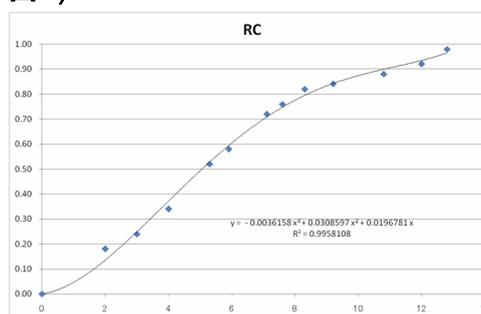
**図 3)**



$$\text{RV/LV SUV 比} = \text{RV max SUV} \div \text{LV max SUV}$$

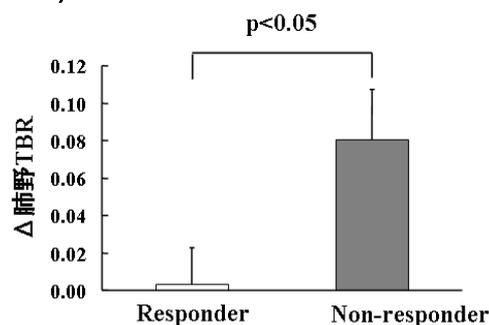
また、心室壁厚が対象例や治療経過において異なることを考慮し、SUV の観測値と真の値の比率をファントム撮影から求めた多項式を用いてリカバリー係数を算出し、部分容積効果の補正を行った (図 4)。

**図 4)**



(2) PAH 例に肺血管拡張薬による治療介入を行い、薬効評価として肺血行動態を評価する時期に FDG-PET/CT を再検した。肺血行動態は改善したが、肺野 TBR は有意な変化が認められなかった。部分解析を行なうと、肺血管抵抗が改善した例 (responder) の肺野 TBR は変化が認められなかったが、肺血管抵抗の改善が不十分な例 (non-responder) では肺野 TBR が有意に増加した (図 5)。

**図 5)**



また、肺血行動態の改善に伴って右室 FDG 集積は定性的に減弱し (図 5; 矢印)、RV/LV SUV ratio は有意に低下した (図 6)。

図 5)

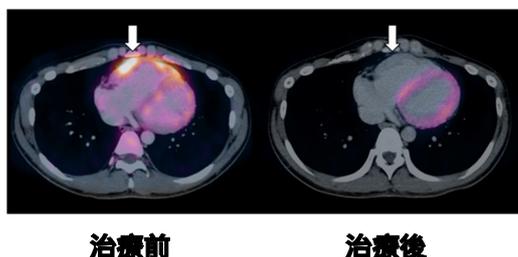
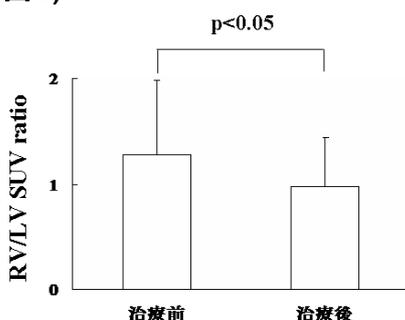


図 6)



(3) RV/LV SUV ratio に関連する因子について各種臨床パラメーターを用いて回帰分析を行った。RV/LV SUV ratio を目的変数として単回帰分析を行うと、心拍数、肺動脈平均圧、心係数、肺血管抵抗、右室駆出率、NT-pro-BNP、尿酸が有意に関連する因子であった。ステップワイズ法を用いた重回帰分析では、肺動脈平均圧、右室駆出率、NT-pro-BNP が RV/LV SUV ratio に独立して関連する因子であった。また、肺血管拡張薬により変化した RV/LV SUV ratio ( $\Delta$ RV/LV SUV ratio) には、 $\Delta$ 肺動脈平均圧、 $\Delta$ 肺血管抵抗、 $\Delta$ 心係数、 $\Delta$ 右室駆出率、 $\Delta$ NT-pro-BNP、 $\Delta$ 尿酸、 $\Delta$ -GTP、 $\Delta$ 総ビリルビンが有意に関連しており、 $\Delta$ 右室駆出率のみが  $\Delta$ RV/LV SUV ratio に独立して関連する因子であった。

#### 【まとめ】

Hybrid FDG-PET/CT を用いることにより PAH 症例の肺血管障害や右心負荷の程度を定量評価することが可能であった。肺血管拡張療法による肺血行動態や右室駆出率の改善に伴って肺血管障害や右心負荷も改善を認め、それぞれの指標は PAH の重症度を反映するパラメーターに関連し、治療効果の指標となり得るものと考えられた。また、右室 FDG 集積は NT-pro-BNP や尿酸と関連し、PAH の重症度を反映するバイオマーカーとして有用である可能性が示された。心不全発症や死亡などのイベント発生との関連については、今後の検討課題である。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 15 件)

- (1) Nakamura T, [Tahara N](#), Tahara A, [Honda A](#), et al. Right ventricular workload assessed by FDG-PET in a patient with residual VSD and infundibular pulmonary stenosis after repair of tetralogy of Fallot. J Nucl Cardiol. 査読有 2017 May 1. doi: 10.1007/s12350-017-0906-z.
- (2) Tahara A, [Tahara N](#), Yamagishi SI, [Honda A](#), et al. Ratio of Serum Levels of AGEs to Soluble RAGE Is Correlated with Trimethylamine-N-oxide in Non-Diabetic Subjects. Int J Food Sci Nutr. 査読有 2017 Apr 23;1-8. doi: 10.1080/09637486.2017.1318117.
- (3) Tanabe N, Ikeda S, [Tahara N](#), et al. Efficacy and Safety of an Orally Administered Selective Prostacyclin Receptor Agonist, Selexipag, in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. 査読有 Circ J. 2017 Apr 18. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1348.
- (4) Nakamura T, [Tahara N](#), Tahara A, [Honda A](#), et al. Myocardial metabolic improvement prior to electrocardiographic or volumetric changes of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. J Nucl Cardiol. 査読有 2017 Jan 3. doi: 10.1007/s12350-016-0769-8.
- (5) [Honda A](#), [Tahara N](#), [Kaida H](#), et al. Vascular Inflammation Evaluated by [18F]-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography Is Associated With Endothelial Dysfunction. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 査読有 2016 Sep;36(9):1980-8. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307293.
- (6) [Tahara N](#), Yamagishi SI, [Honda A](#), et al.

- Anagliptin, A Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Ameliorates Arterial Stiffness in Association with Reduction of Remnant-Like Particle Cholesterol and Alanine Transaminase Levels in Type 2 Diabetic Patients. *Curr Vasc Pharmacol*. 査読有 2016;14(6):552-562.
- (7) **Tahara N**, Dobashi H, Fukuda K, et al. Efficacy and safety of a novel endothelin receptor antagonist, macitentan, in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J*. 査読有 2016 May 25;80(6):1478-83. doi: 10.1253/circj.CJ-15-1305.
- (8) Saji T, Myoishi M, Sugimura K, **Tahara N**, et al. Efficacy and Safety of Inhaled Iloprost in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension - Insights From the IBUKI and AIR Studies. *Circ J*. 査読有 2016;80(4):835-42. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0097.
- (9) **Chibana H**, **Tahara N**, et al. Optical frequency-domain imaging and pulmonary angioscopy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. 査読有 *Eur Heart J*. 2016 Apr 21;37(16):1296-304. doi: 10.1093/eurheartj/ehv736.
- (10) **Tahara N**, Yamagishi S, **Honda A**, et al. Serum levels of pigment epithelium-derived factor (PEDF) are inversely associated with circulating levels of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) in humans. *Int J Cardiol*. 査読有 2015 Apr 1;184:14-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.02.010.
- (11) **Tahara N**, Yamagishi S, Tahara A, **Honda A**, et al. Clinical and biochemical factors associated with area and metabolic activity in the visceral and subcutaneous adipose tissues by FDG-PET/CT. *J Clin Endocrinol Metab*. 査読有 2015 May;100(5):E739-47. doi: 10.1210/jc.2014-3896.
- (12) **Kaida H**, **Tahara N**, Tahara A, **Honda A**, et al. Positive correlation between malondialdehyde-modified low-density lipoprotein cholesterol and vascular inflammation evaluated by (18)F-FDG PET/CT. *Atherosclerosis*. 査読有 2014 Dec;237(2):404-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.001
- (13) **Tahara N**, Zandbergen HR, de Haas HJ, et al. Noninvasive molecular imaging of cell death in myocardial infarction using 111In-GSAO. *Sci Rep*. 査読有 2014 Oct 29;4:6826. doi: 10.1038/srep06826.
- (14) **Tahara N**, Matsui T, Yamagishi S. Change in serum PEDF level after pioglitazone treatment is independently correlated with that in HOMA-IR. *Int J Cardiol*. 査読有 2014 Mar 1;172(1):244-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.289.
- (15) **Tahara N**, Mukherjee J, de Haas HJ, et al. 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-mannose positron emission tomography imaging in atherosclerosis. *Nat Med*. 査読有 2014 Feb;20(2):215-9. doi: 10.1038/nm.3437.
- 〔学会発表〕(計 9 件)
- (1) **田原直広**、冠動脈硬化病変における炎症活動性の可視化-FDG-PET/多列化 CT を用いた検討-、第 46 回日本動脈硬化学会シンポジウム 10 動脈硬化のイメージング (2014 年 7 月 11 日;東京)
- (2) **田原直広**、田原敦子、**本多亮博**ら、Molecular Imaging of Inflammatory Activity in Atherosclerotic Lesions by FDG-PET、第 79 回日本循環器学会学術集会、不安定プラークイメージング Up to date

(2015年4月24日;大阪)

- (3) **田原 直広**、中村知久、**本多亮博**ら、分子イメージングを用いた肺高血圧症の病態評価、第4回肺循環学会・第3回肺高血圧学会 Update of Advanced Research in PAH in Japan (2015年10月4日;東京)
- (4) **田原直広**、戸次宗久、**本多亮博**ら、炎症と心血管病、第55回日本核医学会学術総会、非腫瘍性疾患の FDG-PET (2015年11月7日;東京)
- (5) **Tahara N**, Tahara A, **Honda A**, et al., Molecular Imaging of Atherosclerosis、第80回日本循環器学会学術集会、分子イメージングの臨床応用 (2016年3月20日;仙台)
- (6) **田原直広**、FDG-PET/CTを用いた冠動脈病変における炎症活動性の評価、第48回日本動脈硬化学会総会・学術集会、画像診断による冠動脈硬化の進展と退縮 (2016年7月15日;東京)
- (7) **田原直広**、Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis guided by FDG-PET、第63回日本不整脈心電学会学術大会、Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis Up To Date (2016年7月16日;札幌)
- (8) **田原直広**、肺血管拡張薬が右室におよぼす影響、第1回肺高血圧学会、Upfront 治療法 (適応、施行法、効果、問題点) (2016年10月1日;東京)
- (9) **田原直広**、Clinical monitoring of inflammatory activity in atherosclerotic disease、第81回日本循環器学会学術集会、冠動脈イメージングの使命:形態と機能の融合を見据えた今後の展開 (2017年3月19日;金沢)

〔図書〕(計 6件)

- (1) **田原直広**、肺動脈性肺高血圧症の治療と看護、HEART nursing 27; 105-115, 2014
- (2) **田原直広**、田原敦子、**本多亮博**ら、最新

臨床高血圧学 - 高血圧治療の最前線 - FDG-PET、日本臨床 72 巻 増刊号 6: 169-81, 2014

- (3) **Tahara N**, Tahara A, Yamagishi S-I. Clinical feasibility and monitoring of the effects of anti-inflammatory therapy in atherosclerosis. Cardiovascular Imaging. Arterial and Aortic Valve Inflammation and Calcification. Elena Aikawa (Ed.), 355-379, Springer International Publishing AG, Cham, 2014
- (4) **田原直広**、田原敦子、**本多亮博**ら、Molecular Imagingによる冠動脈プラークの評価、Annual Review 循環器, 119-128, 2016
- (5) 中村知久、**田原直広**、右心機能は肺高血圧症の重要な予後関連因子の一つ、『心不全マネジメント2』右心不全を識り、評価して治療に活かす、編集:伊藤浩、筒井裕之、監修:松崎益徳、文光堂, 86-93, 2016
- (6) **Tahara N**, Nakamura T, **Chibana H**, **Honda A**, et al. Diagnosis Treatment of Pulmonary Hypertension: From Bench to Bedside. Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) Chapter 2- Diagnosis : Imaging Springer 2017:13-27.

## 6. 研究組織

- (1) 研究代表者  
田原 直広 (NOBUHIRO TAHARA)  
久留米大学・医学部・准教授  
研究者番号: 10320186
- (2) 連携研究者  
本多 亮博 (AKIHIRO HONDA)  
久留米大学・医学部・助教  
研究者番号: 90624510  
甲斐田 勇人 (HAYATO KAIDA)  
近畿大学・医学部・講師  
研究者番号: 40299425  
知花 英俊 (TAKAFUMI UENO)  
久留米大学・医学部・助教  
研究者番号: 60599819