

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K16470

研究課題名（和文）左室駆出率の保たれた心不全における、心臓交感神経活性のPETによる画像解析

研究課題名（英文）Quantification of presynaptic cardiac sympathetic function with Carbon-11-Hydroxyephedrine positron emission tomography in patients with heart failure with preserved ejection fraction

研究代表者

菊池 祥平（Kikuchi, Shohei）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・助教

研究者番号：90771709

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：HFpEFでは対照群である心血管疾患の合併のない健常者や高血圧患者と比較して、HED-Lateが有意に低値であった（健常者： 15.8 ± 2.5 vs 高血圧患者： 12.4 ± 3.1 vs HFpEF： 9.2 ± 4.8 （%/min）， $p=0.005$ ）。交感神経終末機能と関係する因子を検討したところ、心房細動を有するHFpEFにおいて遮断薬の内服がある群では遮断薬のない群と比較して、HED-Lateが保たれていた（ 12.5 ± 2.3 vs 3.9 ± 1.3 （%/min）， $p=0.002$ ）。以上より、心房細動を有するHFpEFでは遮断薬の内服により心臓交感神経機能が保たれる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は左室駆出率の保たれた心不全（HFpEF）患者の心臓交感神経機能を、心臓PET検査を利用して評価したものである。現在のところ、本邦ではこの検査は保険償還されていないため臨床的に実施することはできない。今回の研究結果より、健常人や高血圧患者と比較したHFpEF患者における心臓交感神経機能低下の特徴が明らかとなった。さらに、心房細動を合併したHFpEF患者においては、遮断薬が心臓交感神経機能の低下を抑制させる効果が示唆された。このことから、心臓交感神経機能をPET検査で評価する有用性が示されたと考える。

研究成果の概要（英文）：HED-Late was significantly lower in HFpEF compared to the control group of healthy subjects without cardiovascular complications and hypertensive patients (healthy subjects: 15.8 ± 2.5 vs. hypertensive patients: 12.4 ± 3.1 vs. HFpEF: 9.2 ± 4.8 （%/min）， $p=0.005$). When factors related to sympathetic nerve endings function were examined, HED-Late was preserved in HFpEF with atrial fibrillation in the group with oral beta-blocker compared to the group without beta-blocker (12.5 ± 2.3 vs. 3.9 ± 1.3 （%/min）， $p=0.002$). These results suggest that oral beta-blocker therapy may preserve cardiac sympathetic function in HFpEF with atrial fibrillation.

研究分野：循環器内科学

キーワード：左室駆出率の保たれた心不全 心臓交感神経機能 心臓PET検査

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会において心不全患者は年々増加している。左室駆出率の保たれた心不全 (HFpEF) は心不全の約半数を占めているが、予後を改善させる治療法は大規模臨床試験で証明されていない。心臓交感神経の異常は左室駆出率の低下した心不全では重症度や予後との関連性が確認され、受容体遮断薬による予後改善効果が確立されているが、HFpEF においてはその有用性が確立されていない。我々は以前の研究において、HFpEF の中で左室収縮機能がより低下すると予後不良となることを明らかにした。そこで HFpEF において左室収縮機能が低下すると心臓交感神経に異常が生じるのではないかと考えた。

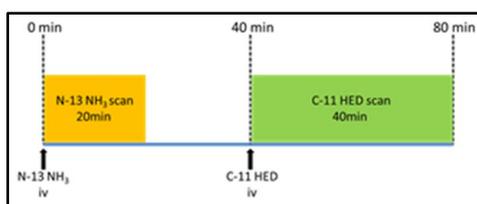
2. 研究の目的

HFpEF における心臓交感神経活性を Positron emission tomography で定量的に画像評価し、心臓交感神経活性と左室機能・心不全の病態との関連性を検証した。

3. 研究の方法

HFpEF における心臓の交感神経活性を、ノルエピネフリン誘導体の炭素 11 標識ヒドロキシエフェドリン (11C-HED) をトレーサーとして利用し、PET (Positron emission tomography) で定量的に計測し、心臓交感神経活性と HFpEF の病態との関連性を検証した。名古屋市立大学病院に通院されている HFpEF 患者を被験者としてエントリーし、名古屋市総合リハビリテーションセンター付属病院にて検査を実施した。PET 検査のプロトコールは以下の通りである。

11C-HED の心筋集積は心筋血流の影響を受けるため、13N-NH₃ 心筋 PET による安静時の心筋血流を定量測定した。13N-NH₃ による安静時心筋血流の測定と 11C-HED による心臓交感神経活性の測定は同日に連続して施行した。撮影のプロトコールは Schwaiger らが施行した研究プロトコールと同様の手順で行った (Hartmann F et al. Heart. 1999;81(3):262-70)。



PET はシーメンス社製の機器 (Biograph mCT40 TrueV) を用いて撮影し、PET 画像の構築と解析は PMOD ソフトウェアを用いた。解析にはコンパートメントモデルを用いて定量的に心臓交感神経機能を評価した (John AS, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34:1973-1980)。

心臓交感神経機能の評価は、左室心筋における 11C-HED の集積を観察した。11C-HED 投与後 30-40 分の左室心筋の平均-HED 集積値 (HED-Late) を、全投与期間 (0-40 分) で左室腔に集積した積分値で除した指標: C11-HED retention index (HED-RI) と定義した。また、左室心筋において 11C-HED が 10-15 分間に集積した平均値 (HED-Early) を計測し、左室心筋における 11C-HED の洗い出し率 (Washout ratio: WR) を次のように算出した: $WR = (HED-Early - HED-Late) / HED-Early$ 。

心臓 PET と同日に心エコー検査と血液検査を行った。心エコー検査では左室駆出率 (Left ventricular ejection fraction: LVEF)、血液検査では脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) とノルエピネフリン値を測定した。

4. 研究成果

心臓 PET 検査で撮影した 11C-HED の集積画像 (右側) と集積値の解析グラフ (左側) の一例を下記に示す。11C-HED 集積値の折れ線グラフは、赤色の曲線が左室心筋、青色の曲線は左室腔の集積値を示し、それぞれ 11C-HED の半減期で補正した値である。

PET 検査は 27 名に実施した。内訳は、健常者: 7 名、高血圧患者: 7 名、HFpEF 患者: 13 名であった。

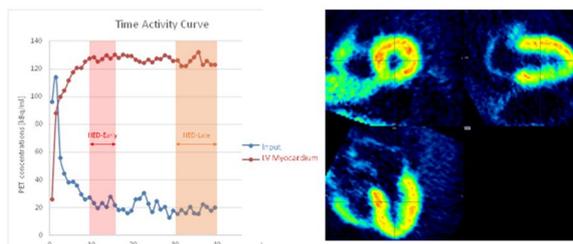


図1. 心臓PET検査で撮影した11C-HEDの集積画像と集積値の解析グラフの一例

HED-Late 値は、3群間で統計学的な有意差を認めましたが、WR 値には有意差を認めなかった（図2）。HFpEF 患者群では、HED-Late と WR ともに幅広い分布を認めた。

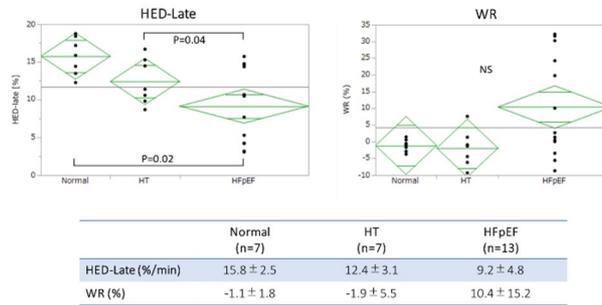


図2. HED-Late 値と WR 値の群間比較（正常例 vs 高血圧患者 vs HFpEF）

HFpEF における HED-Late 値と WR 値の患者背景別のサブ解析を行ったところ、HED-Late は高血圧症の有無、WR は 遮断薬内服の有無で有意差を認めた（図3）。

		HED-Late (%/min)	P value	WR (%)	P value
調律	洞調律	10.4 ± 1.8	0.32	8.6 ± 13.0	0.67
	心房細動	7.7 ± 4.8		12.4 ± 18.4	
高血圧症	(+)	6.5 (3.9, 10.6)	0.02	14.9 (-0.5, 30.6)	0.10
	(-)	14.8 (14.4, 15.7)		-1.3 (-4.9, 1.0)	
糖尿病	(+)	6.8 ± 5.3	0.48	14.1 ± 24.8	0.72
	(-)	9.6 ± 4.9		9.7 ± 14.5	
慢性腎臓病	(+)	7.4 ± 4.6	0.16	14.3 ± 16.1	0.34
	(-)	11.2 ± 4.5		5.8 ± 6.2	
β遮断薬	(+)	11.5 ± 4.4	0.01	4.5 ± 12.8	0.01
	(-)	3.9 ± 1.3		27.2 ± 6.5	
ACE阻害薬/ARB	(+)	9.0 ± 4.1	0.31	10.8 (-4.5, 30.9)	0.40
	(-)	11.3 ± 2.3		4.3 (-8.7, 15.1)	
ループ利尿薬	(+)	9.0 ± 4.8	0.90	8.2 ± 16.1	0.59
	(-)	9.3 ± 5.3		13.0 ± 15.1	

図3. HFpEF における HED-Late と WR のサブ解析

HFpEF における HED-Late 値と WR 値のサブ解析を、調律（洞調律/心房細動）と 遮断薬の有無により比較した（図4）。洞調律の HFpEF 患者は全員が 遮断薬を内服していた。一方、心房細動の HFpEF 患者（7名）は4名で 遮断薬を内服しており、内服していない患者と比較して、内服している患者では HED-Late が有意に高値で（12.5 ± 2.3 vs 3.9 ± 1.3 (%/min)）、WR は有意に低値（-2.7 ± 2.9 vs 27.2 ± 3.3 (%)）であった。

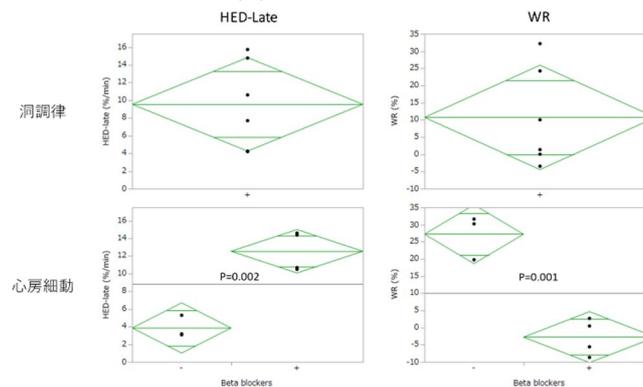


図4. HFpEF における HED-late と WR のサブ解析

～ 調律（洞調律/心房細動）と 遮断薬の有無による比較 ～

以上の結果より、（1）HFpEF における心臓交感神経機能は、正常例や心不全合併のない高血圧患者と比較して低下していること、（2）HFpEF における心臓交感神経機能は、正常と同様に保たれているものから高度に低下しているものまで幅広い分布を認めること、（3）心房細動を有する HFpEF では 遮断薬の内服により心臓交感神経機能が保たれる可能性があること、が本研究で示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 菊池祥平、北田修一、後藤利彦、瀬尾由広、大手信之
2. 発表標題 Sympathetic Nervous Denervation of Left Ventricle in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊池祥平、北田修一、後藤利彦、成田ひとみ、大手信之
2. 発表標題 Sympathetic Nervous Denervation of Left Ventricle in Heart Failure
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------