

平成 21 年 5 月 7 日現在

研究種目：基盤研究(C)	
研究期間：2007～2008	
課題番号：19591395	
研究課題名（和文）	PET を用いた冠血管内皮機能評価方法の確立に関する研究
研究課題名（英文）	Assessment of coronary endothelial function using positron emission tomography
研究代表者	吉永恵一郎 Yoshinaga Keiichiro 北海道大学・大学院医学研究科・特任講師 30435961

研究成果の概要：

研究目的はポジトロン断層撮像法(PET)を用い、心筋血流量を定量評価する方法を確立することである。第2の目的はPETによる本計測法を冠血管動脈硬化危険因子保持者のリスク評価へ応用することである。

喫煙者では心筋血流増加率は有意に低下していた。よって心筋血流PETを用いることで早期の冠動脈硬化病変の検出が可能となった。従来までの計測法では非侵襲的に冠動脈の早期の動脈硬化性変化を定量的に評価することが不可能であった。PETを用いた計測法は非侵襲的であり単なるリスク評価にとどまらず治療介入の評価に応用しうる優れた診断法になる可能性がある。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：PET、血管内皮機能、心筋血流、冠危険因子、動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

冠血管内皮機能異常は動脈硬化の進展過程で最も早期に出現する異常であり、ひいては心血管事故と密接に関係していることが知られている。冠動脈の血管内皮機能の計測は冠動脈造影検査時のアセチルコリン(ACh)の冠動脈注入時の冠血管径の変化を測定する方法が標準的であるが、本計測法は侵襲的であり、普及が困難でありかつ治療介入を評価するための繰り返し計測には適していない点が問題である。ポジトロン断層撮像(PET)

は先進の機能的な画像診断検査法である。PETを用いることで非侵襲的に心筋血流量が計測できることが報告されている。さらに寒冷刺激を行うと血管内皮からのNO産生を介した血管拡張反応が生じ、ひいては心筋血流量の増加として捕らえることが可能と示唆されている。

酸素15標識水はPET放射性医薬品の中では拡散性の医薬品であり、心筋血流量を計測する目的としては最も優れた放射性医薬品とされている。しかしながらデータ解析は困

難であり、検査は限られた施設での施行にとどまっております。検査プロトコルの確立および解析プログラムの開発がのぞまれている。

冠動脈疾患の発症予防のためには冠危険因子を持つもののリスク評価を行い、高リスク者に適切な治療介入を行うことが重要である。冠危険因子の中でも喫煙は最も人口が多く、適切なリスク評価法の確立が求められている。

2. 研究の目的

PET を用いて心筋血流動態を定量評価することで、冠血管内皮機能の定量評価方法を確立して、薬剤の治療効果や生活習慣の改善による効果を冠血管内皮機能の面から定量的かつ客観的な評価を行うことを目的とする。

(1) 0-15 標識水 PET を用いた心筋血流の定量測定法の確立を行い、さらに安静時、CPT 負荷時の心筋血流反応性を健常者ボランティアにおいて明らかにして、正常データベースを作成する。

(2) 当施設で開発された 0-15 標識水による心筋血流量解析プログラムの妥当性の検証を行う。

(3) 0-15 標識水 PET による冠血管内皮機能計測を喫煙者に応用し冠血管内皮機能計測の臨床的意義を検証する。

3. 研究の方法

北海道大学病院に設置された小型サイクロトロンを用い当院で確立した合成マニュアルに従い、酸素 15 標識水の合成を施行する。

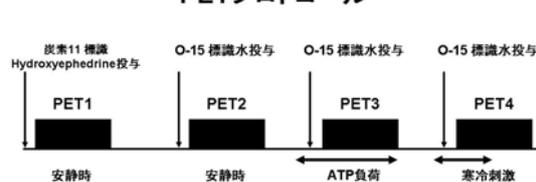
(1) 酸素 15 標識水を用いた心筋血流量計測 シーメンス社製 PET カメラ(HR+)を用いて安静時、血管拡張薬(アデノシン三リン酸)、寒冷刺激時にデータ収集を施行した。心拍数・血圧を連続的に計測した。

検査法を確立した後に健常者でデータ収集を行い健常データベースを作成した。

(2) 心筋血流量解析プログラムの検証 当施設で開発されたワンコンパートメントモデル解析を用いた心筋血流量解析プログラムをカナダオタワ大学で開発された解析プログラム(Flow Quant[®])、および Factor analysis と対比することでプログラムの妥当性の検証を行った。

(3) 喫煙者を対象として心筋血流予備能および寒冷刺激時の心筋血流増加反応を計測し、酸素標識水 PET による心筋血流計測がリスクの層別化として有用か検討した。

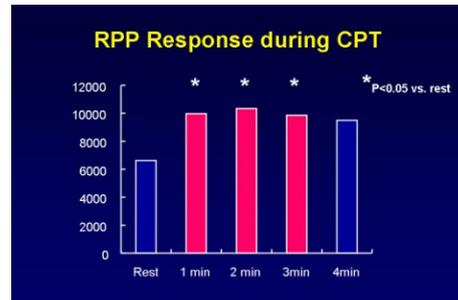
PETプロトコール



4. 研究成果

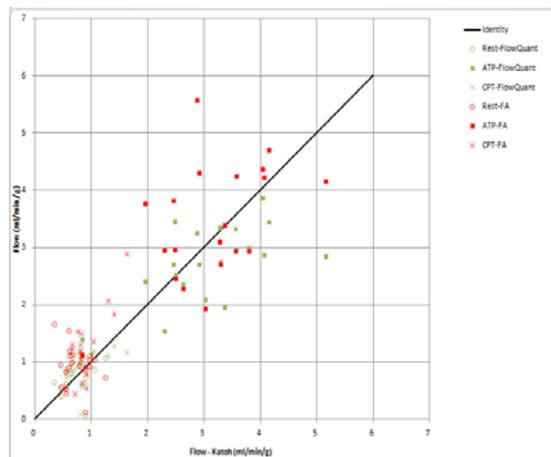
(1) 酸素 15 標識水 PET 検査法の確立

寒冷刺激時の心仕事量の最大反応は検査開始から 1 分後に得られることを確認し、データ収集は負荷開始 1 分後から実施することとした。またアデノシン三リン酸は定常状態で持続投与したが、データ収集中に継続して投与することが必要であるが、重篤な副作用は認めなかった。



(2) 心筋血流量解析プログラムの確立

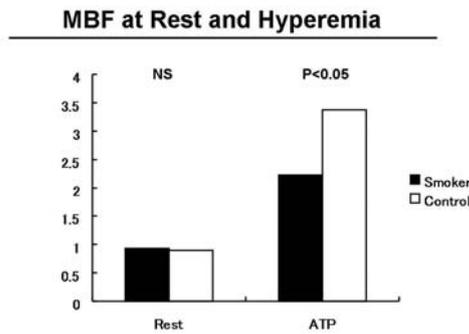
安静時の心筋血流量計測の再現性は (R=0.86) と高いことが示された。左室心筋全体に関心領域をおき、安静時、薬剤負荷時、寒冷刺激時の心筋血流量について相関を検討した。当施設のプログラムは広範囲の心筋血流領域において汎用されている Flow Quant[®]と高い相関(R=0.91)を呈していることが示され有効なプログラムを開発できたことが実証された。



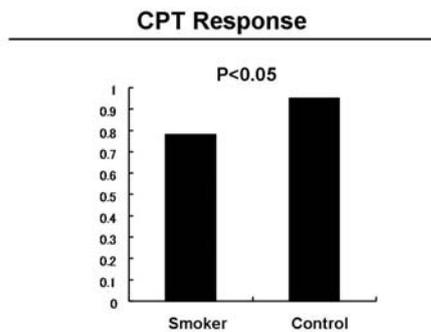
(3) 健常者および喫煙者における心筋血流量計測

健常者 10 例における心筋血流量は安静時 (0.90±0.17mL/min/g) で ATP 負荷時に有意に増加した (3.37±0.59mL/min/g, P<0.05)。冠血管拡張予備能は (5.00±1.21 倍) であり、従来の報告とは矛盾しない値であった。喫煙者 10 例では安静時心筋血流量は健常者と同様 (0.93±0.20mL/min/g) であったが、ATP 負荷時の心筋血流量は健常者に比較し低値を示した (2.22±0.68mL/min/g)。よって心筋血流予備

能も健常者と比較し低下していた(2.65±0.84倍)。



寒冷負荷時の心筋血流量は健常者では変化がなかったが(0.90±0.17 vs. 0.85±0.12mL/min/g)、喫煙者では低下傾向であった(0.93±0.20 vs. 0.71±0.15mL/min/g)。よって寒冷刺激時の血流反応性は喫煙者では健常者より有意に低下していた(0.95±0.14 vs. 0.78±0.14, P<0.05)。



以上から酸素 15 標識水を用いた冠血管内皮機能の非侵襲的計測法を確立した。本計測法は冠危険因子保持者のリスク評価にも応用が可能な方法と考えられる。

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 11 件)

①Manabe O, Yoshinaga K(他 5 名、2 番目), Repeatability of rest and hyperemic myocardial blood flow measurements with ⁸²Rubidium dynamic PET. J Nucl Med, 50:68-71, 2009, 査読有。

②Kim WS, Yoshinaga K(他 8 名、5 番目), No reflow-like pattern in intramyocardial coronary artery suggests myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Cardiol, 52:7-16, 2008, 査読有。

③Ukkonen H, Yoshinaga K(他 3 名、2 番目), Cardiovascular drug development using

radiopharmaceuticals. Curr Pharmaceutical Design, 15:935-42-16, 2008, 査読有。

④Ukkonen H, Yoshinaga K(他 8 名、6 番目) Is ventilatory efficiency (VE/VCO₂ slope) associated with right ventricular oxidative metabolism in patients with heart failure?. Eur J Heart Failure, 10:1117-22, 2008 (in press). 査読有

⑤Johnson CB, Beanlands R, Yoshinaga K(他 4 名、3 番目). Effect of acute and chronic effect of CPAP therapy left ventricular systolic and diastolic function in patients with obstructive sleep apnea and congestive heart failure. Can J Cardiol 2008;24:697-704, 2008 査読有

⑥Wu JW, Yoshinaga K, (他 7 名、6 番目). Heterogenous reduction of myocardial oxidative metabolism in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy using C-11 acetate PET. Circ J 72:786-92, 2008.

⑦Yoshinaga K, Beanlands R (他 7 名、1 番目) The effects of continuous positive airway pressure on myocardial energetics in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. J Am Coll Cardiol 49:450-8, 2007 査読有

⑧Lortie M, Yoshinaga K (他 3 名、3 番目) Quantification of Myocardial Blood Flow With ⁸²Rb Dynamic PET Imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging 34:1765-74, 2007 査読有

⑨Beanlands RSB, Yoshinaga K(他 16 名、15 番目). CCS/CAR/CANM/CNCS/CanSCMR Joint position statement on advanced non-invasive cardiac imaging using positron emission tomography, magnetic resonance imaging and multi-detector computed tomographic angiography in the diagnosis and evaluation of ischemic heart disease. Can J Cardiol 23:107-19, 2007、査読有

⑩ Yoshinaga K, Tamaki N. Imaging myocardial metabolism. Curr Opin Biotechnol 18:52-9, 2007, 査読無

⑪deKemp RA, Yoshinaga K, and Beanlands R. Will 3-dimensional PET-CT enable the routine quantification of myocardial blood flow?. J Nucl Cardiol 14:380-97, 2007, 査読無

[学会発表] (計 16 件)

①Yoshinaga K. Development of Coronary Endothelial Function Measurements with Rubidium-82 PET - Comparison with Oxygen 15-Labeled Water PET - 第 73 回日本循環器学会学術集会, 2009 年 3 月 20-22 日、大阪

②Naya M. Effect of smoking cessation on coronary endothelial dysfunction in young and middle-aged healthy smokers. 第 73 回日本循環器学会学術集会, 2009 年 3 月 20-22 日、大阪

- ③ Yoshinaga K. Measurement of Coronary Endothelial Function with Rubidium-82 PET - Comparison with Oxygen 15-Labeled Water PET -55th Society of Nuclear Medicine Annual Meeting, June 15-18, 2008, New Orleans, LA.
- ④ Manabe O. Repeatability of rest and hyperemic myocardial blood flow measurements with ⁸²Rubidium dynamic PET. 55th Society of Nuclear Medicine Annual Meeting, June 15-18, 2008, New Orleans, LA.
- ⑤ Katoh C. New Quantification Algorithm of Regional Myocardial Blood Flow with ⁸²Rubidium PET. 55th Society of Nuclear Medicine Annual Meeting, June 15-18, 2008, New Orleans, LA.
- ⑥ 真鍋治 ルビジウム PET を用いた心筋血流量値の再現性. 第 48 回日本核医学会学術集会, 2008 年 10 月 24-26 日、幕張
- ⑦ 加藤千恵次 ルビジウム 82 心筋 PET における局所心筋血流量定量測定の安定化アルゴリズムの開発. 第 48 回日本核医学会学術集会, 2008 年 10 月 24-26 日、幕張
- ⑧ 中嶋憲一 ワーキンググループ報告：中間報告 1 心筋 SPECT 標準 (JSNM2007) の作成と臨床的検証. 第 48 回日本核医学会学術集会, 2008 年 10 月 24-26 日、幕張
- ⑨ 吉永恵一郎 ジェネレータ産生 ⁸²Rubidium を用いた新たな心筋血流 PET による定量的局所心筋血流計測の有用性. 第 56 回日本心臓病学会学術集会, 2008 年 9 月 8-10 日、東京
- ⑩ 真鍋治 ジェネレータ産生 ⁸²-Rubidium PET による新たな心筋血流イメージングの診断能および画像特性. 第 67 回日本医学放射線学会総会学術集会、2008 年 4 月 4-6 日、横浜
- ⑪ 加藤千恵次 ルビジウム 82 心筋 PET における局所心筋血流量定量法の開発. 第 67 回日本医学放射線学会総会学術集会、2008 年 4 月 4-6 日、横浜
- ⑫ Yoshinaga K. Measurement of Coronary Endothelial Function with Rubidium-82 PET - Comparison with Oxygen 15-Labeled Water PET - 72nd Japanese Circulation Society Annual Meeting, March 28-30, 2008, Fukuoka.
- ⑬ 吉永恵一郎 ジェネレータ産生 ⁸²Rubidium PET による新たな心筋血流イメージング. 第 18 回日本心血管画像動態学会, 2008 年 1 月 18-19 日、津
- ⑭ Ha AC. FDG PET imaging in the PRKAG2 cardiac syndrome demonstrates altered myocardial glucose uptake. 79th Annual Meeting of American Heart Association, Nov. 12-15, 2007, Orlando, Florida.
- ⑮ 納谷昌直 11C-CGP-12177 PET で測定した心筋 β 受容体密度の低下と心不全の重症度と

の関連. 第 47 回日本核医学会学術総会, 2007 年 11 月 3-4 日、仙台

⑯ Yoshinaga K. Effects of amlodipine and atenolol on myocardial perfusion assessed by PET imaging. 第 55 回日本心臓病学会学術総会, 2007 年 9 月 9-11 日、千葉

〔図書〕 (計 9 件)

① Yoshinaga K, Tamaki N, Ruddy TD, deKemp R, Beanlands R. Evaluation of Myocardial perfusion. In Principles and practice of PET and PET/CT, 2nd edition. Wahl RL, edit. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, PA Chapter 11.1:541-564, 2009/05/05

② 吉永恵一郎, 玉木長良: PET検査, 狭心症, 新目でみる循環器シリーズ 11 鶴見由起夫, 住吉徹也 (編集) MEDICAL VIEW 2008, pp127-135

③ 玉木長良, 吉永恵一郎: 核医学で迫る. 新・心臓病診療プラクティス 伊藤 浩, 吉川純一 (編集), 文光堂, 2008, pp223-230

④ 吉永恵一郎, 玉木長良: 画像診断: (3) 核医学, PET. 心筋症 松崎益徳 (編集), 最新医学社, 2008, pp128-136

⑤ Yoshinaga K, Beanlands R, Heston T. Myocardial ischemia. In Diagnostic Imaging: Nuclear Medicine. Morton KA and Clark PB, edit. AMIRSYS: Salt Lake City UT, page 3-16 to 3-21, 2007

⑥ Yoshinaga K, Beanlands R, Heston T. Myocardial infarction. In Diagnostic Imaging: Nuclear Medicine. Morton KA and Clark PB, edit. AMIRSYS: Salt Lake City UT, page 3-22 to 3-25, 2007

⑦ Yoshinaga K, Beanlands R, Heston T. Myocardial viability. In Diagnostic Imaging: Nuclear Medicine. Morton KA and Clark PB, edit. AMIRSYS: Salt Lake City UT, page 3-26 to 3-31, 2007

⑧ 吉永恵一郎, 玉木長良: PET検査. 目でみる循環器病シリーズ 11: 狭心症, 鶴見由紀夫, 住吉徹哉編集, MEDICAL VIEW, 127-136:2007

⑨ 玉木長良, 吉永恵一郎: 心筋虚血/再還流障害リスクと viability 評価 PET検査. 目でみる循環器病シリーズ 10: 心筋梗塞症, 吉野秀朗編集, MEDICAL VIEW, 191-6:2007

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉永 恵一郎 (YOSHINAGA KEIICHIRO)
北海道大学大学院医学研究科分子イメージング講座・特任講師
研究者番号: 30435961

(2)研究分担者

西嶋 剣一 (NISHIJIMA KEN=ICHI)
北海道大学大学院医学研究科分子イメージ
ング講座・特任講師
研究者番号：60364254

趙 松吉 (ZHAO CHOKICHI)
北海道大学大学院医学研究科レーザー情
報学講座・准教授
研究者番号：80374239

(3)連携研究者

なし