

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 1 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591313

研究課題名（和文） 心臓再同期療法における酢酸、水PETを用いた心筋局所酸素代謝、心筋血流の評価

研究課題名（英文） Changes in Regional Myocardial Oxidative Metabolism and Myocardial Blood Flow in Patients with Cardiac Resynchronization Therapy

研究代表者

千葉 知 (CHIBA SATORU)

北海道大学・北海道大学病院・医員

研究者番号：40553368

研究成果の概要（和文）：心臓再同期療法(CRT)は、左室の逆リモデリングを誘導し、心不全患者の血流と代謝の異常を改善すると報告されている。PET は、心臓全体や局所の心筋の代謝や血流の情報を非侵襲的に得ることができる。CRT は、心不全患者の左室容積を減少し、それと並行して心筋酸素代謝の不均衡も改善するという仮説を検証した。CRT 治療後の逆リモデリングは、心筋酸素代謝の不均衡性の減少と関連した。

研究成果の概要（英文）：Cardiac resynchronization therapy (CRT) can induce reversing left ventricular (LV) remodeling and improve the abnormalities in the perfusion and metabolism in patients with heart failure (HF). Acetate positron emission tomography (PET) could provide biologic information about the myocardium at both regional and global levels. We test the hypothesis that CRT can decrease LV volume and improve myocardial oxidative metabolism as well as LV volume in HF patients. CRT induced reverse LV remodeling in patients with HF, which was associated with a reduction in heterogeneous oxidative metabolism.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	500,000	150,000	650,000
2011 年度	500,000	150,000	650,000
2012 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	1,500,000	450,000	1,950,000

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：酢酸 PET、心筋酸素代謝、心臓再同期療法

1. 研究開始当初の背景

重症心不全患者では、心筋酸素消費量が低下し、不均一となっている。一方で、左室非同期(dyssynchrony)がみられる重症心不全患者では両心室ペーシングによる心臓再同期療法(CRT)施行後、左室の血行力学、機能、QOL が改善する例がみられ、改善例は responder と呼ばれる。CRT 治療による

responder が増加した一方で、CRT による治療効果が得られない non-responder も CRT 植込み患者の 30%でみられる。responder を術前に予測する試みは、現在、心エコーのさまざまな手法によりなされているが、いまだ標準化されていない。CRT の効果が阻害される要因として、左室リードの位置が不適切であること、房室刺激間隔の設定が不適切である

こと、左室リード留置部位に広範に癒痕組織が存在することが挙げられる。一方でCRT治療を行うことで酸素消費量が均一化することが報告されているが、その現象がCRT responderを予測するかどうかは検討されていない。

また、ポジトロン断層撮影(PET)は心筋の代謝情報を定量的な画像として計測する優れた機能診断法である。この心筋代謝イメージングを心室のイメージングへ応用し、心室の心筋酸素代謝情報を定量的に評価し、定量化された心エコーによる心筋局所壁運動と組み合わせることにより、CRTによる重症心不全の治療戦略決定および治療効果評価に貢献すると考え、本研究を計画した。

2. 研究の目的

(1) 重症心不全患者における心筋酸素代謝の不均一性が、心臓再同期療法の治療前後の病態にどのように変化を与えるかをPETにより非侵襲的かつ定量的に検討する。

(2) 重症心不全患者における左室形成術の治療効果を左室拡張能と心筋酸素代謝で検討する。

3. 研究の方法

(1) 当院で心臓再同期療法(CRT)を行った末期心不全患者9例に酢酸PETを行った。酢酸PETで心筋酸素代謝をk-monoで評価し、酸素代謝の不均衡の指標としてHeterogeneity Indexを導入した。

(2) 当院で左室形成術(SVR)を行った重症心不全患者に心エコーと酢酸PETによる解析を行った。心エコーで重症拡張機能不全(拘束型)を示す11例(E/A 4.11 ± 1.18 , deceleration time 134 ± 26 ms)を対象として心筋酸素代謝の解析を進めた。

4. 研究成果

(1) CRT治療後にNYHAと左室容積は有意に改善。治療後に、k-mono(0.041 ± 0.007 to 0.043 ± 0.009 , $p=0.46$)とHeterogeneity Index(0.178 ± 0.122 to 0.154 ± 0.104 , $p=0.50$)は変化しなかった。しかし、酸素代謝の不均衡の改善と左室容積の縮小が関連した($r=0.65$, $p<0.05$)。以上より心臓再同期療法の治療後に、左室の逆リモデリングと心筋酸素代謝の不均衡の是正が関係すると考えた。この結果を2013年3月の日本循環器学会学術集会で発表した。医学雑誌投稿のために、更に症例の登録を進め、データ解析を継続している。

(2) SVR術後にNYHA(3.1 ± 0.5 to 1.5 ± 0.5 , $p<0.001$)、左室容積(ESV 241 ± 71 to 160 ± 72 ml, $p<0.01$)は有意に改善。術後の心筋酸素代謝(k-mono)軽減は、Deceleration timeで推測する拡張能改善($r=-0.63$, $p<0.05$)

や左室壁張力減少($r=0.75$; $p<0.01$)の変化と関連した。以上より左室形成術は、重症拡張障害例の一部で左室拡張能を改善させ、心筋酸素代謝を軽減することが示唆された。この結果は2012年の日本心臓病学会学術集会、日本核医学会学術総会で発表し、ヨーロッパ核医学会雑誌において公表した。

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 4 件)

1. Chiba S, Naya M, Iwano H, Yoshinaga K, Katoh C, Manabe O, Yamada S, Wakasa S, Kubota S, Matsui Y, Tamaki N, Tsutsui H:
Interrelation between myocardial oxidative metabolism and diastolic function in patients undergoing surgical ventricular reconstruction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013. 40(3):349-55. 査読有
2. Klaipecth A, Manabe O, Oyama-Manabe N, Chiba S, Naya M, Yamada S, Hirata K, Tsutsui H, Tamaki N:
Cardiac (18)F-FDG PET/CT with heparin detects infective vegetation in a patient with mechanical valve replacement. *Clin Nucl Med*, 2012. 37(12):1184-5 査読有
3. Sugiki T, Naya M, Manabe O, Wakasa S, Kubota S, Chiba S, Iwano H, Yamada S, Yoshinaga K, Tamaki N, Tsutsui H, Matsui Y:
Effects of surgical ventricular reconstruction and mitral complex reconstruction on cardiac oxidative metabolism and efficiency in nonischemic and ischemic dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011. 4(7):762-70. 査読有
4. Naya M, Chiba S, Iwano H, Yamada S, Katoh C, Manabe O, Yoshinaga K, Matsui Y, Tamaki N, Tsutsui H:
Myocardial oxidative metabolism is increased due to haemodynamic overload in patients with aortic valve stenosis: assessment using ^{11}C -acetate positron emission tomography.

[学会発表] (計 19 件)

1. 千葉 知: Heterogenous Reduction of Myocardial Oxidative Metabolism Correlates Reverse Remodeling after Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure.
第 77 回日本循環器学会学術集会,
2013. 3. 15, パシフィコ横浜 (横浜)
2. 吉永恵一郎: Prone 体位撮像により 123I MIBG SPECT の心筋局所集積は改善し 11C hydroxyephedrine PET に近づく.
第 52 回日本核医学会学術総会
2012. 10. 12, ロイトン札幌 (札幌)
3. 千葉 知: 重症左心不全に対する左室形成術後に左室拡張能改善と心筋酸素代謝軽減を認める.
第 52 回日本核医学会学術総会
2012. 10. 12, ロイトン札幌 (札幌)
4. 千葉 知: 重症左心不全患者に対する修正左室形成術(オーバーラッピング法)前後の左室拡張能と心筋酸素代謝の検討.
第 60 回日本心臓病学会学術集会
2012. 9. 15, ホテル日航金沢 (金沢)
5. Yoshinaga K: Prone position acquisition of myocardial 123I metaiodobenzylguanidine (MIBG) SPECT shows closer regional uptake to 11C hydroxyephedrine PET.
2012 SNM(Society of Nuclear Medicine) Annual Meeting, 2012. 6. 9-13, Miami Beach Convention Center (USA)
6. 真鍋 治: 心筋症患者における遅延造影 MRI と ^{18}F -FDG PET の比較.
第 71 回日本医学放射線学会総会
2012. 4. 14, パシフィコ横浜 (横浜)
7. 千葉 知: Improvement of Cardiac Efficiency and Diastolic Function after Surgical Ventricular Reconstruction in Patients with End-Stage Heart Failure.
第 76 回日本循環器学会学術集会,
2012. 3. 17, マリンメッセ福岡 (福岡)
8. Manabe O: Enhanced Myocardial ^{18}F -FDG Uptake in Patients with Nonischemic Cardiomyopathy in Comparison with Late Gadolinium Enhanced MRI.
Radiological Society of North America 97th Scientific Assembly and Annual Meeting, 2011. 11. 27-12. 2, McCormick Place (USA)
9. 吉永恵一郎:
11C hydroxyephedrine PET との比較による 123I metaiodobenzylguanidine (MIBG) SPECT の心筋局所集積の特徴.
第 51 回日本核医学会学術総会,
2011. 9. 28, つくば国際会議場 (筑波)
10. 吉永恵一郎: Rubidium-82 PET における局所心筋血流量の冠動脈疾患における診断的付加価値.
第 59 回日本心臓病学会学術集会,
2011. 9. 23-25, 神戸国際会議場・神戸ポートピアホテル (神戸)
11. 千葉 知: Effects of Surgical Ventricular Reconstruction on Myocardial Oxidative Metabolism Assessed by C-11 Acetate PET in Patients with End-Stage Heart Failure
第 74 回日本循環器学会学術集会,
2011. 8. 3-4, パシフィコ横浜 (横浜)
12. Yosinaga K: Characterization of myocardial 123I metaiodobenzylguanidine (MIBG) distribution in comparison with 11C hydroxyephedrine PET in normal subject.
58th Society of Nuclear Medicine 2011 Annual Meeting, 2011. 6. 4-8, San Antonio Convention Center (USA)
13. Yosinaga K: Quantification of regional myocardial blood flow using 3D Rubidium-82 PET-Comparison with 2D Rubidium-82 data acquisition.
58th Society of Nuclear Medicine 2011 Annual Meeting, 2011. 6. 4-8, San Antonio Convention Center (USA)
14. Chiba S: Changes in myocardial oxidative metabolism after surgical ventricular reconstruction in patients with end stage heart failure depends on improvement in diastolic function.
58th Society of Nuclear Medicine 2011 Annual Meeting, 2011. 6. 4-8, San Antonio Convention Center (USA)
15. Yoshinaga K: Accelerated Tc-99m sestamibi clearances associated with mitochondrial dysfunction and regional

LV dysfunction in perfused myocardium in acute coronary syndrome.
10th International Confefence of Non-Invasive Cardiovascular Imaging, 2011.5.15-18, RAI Amsterdam (Netherlands)

16. 千葉 知:左心不全患者に対する左室形成術前後の心筋酸素代謝の検討:左室形成術を行うと術前に亢進していた心筋酸素代謝が軽減する
第58回日本心臓病学会学術集会,
2010.9.19, 東京国際フォーラム (東京)

17. 真鍋 治:
ジェネレータ産生 82Rb PET を用いた 2 次元及び 3 次元収集による心筋血流量の定量およびその再現性について、また 15H20 PET との比較。
第 20 回日本心臓核医学会総会・学術大会,
東京コンファレンスセンター品川 (東京都), 2010.6.25-26

18. Manabe O: Quantification of myocardial blood flow with Rubidium-82 3D-data acquisition - Comparison with 0-15 labeled water dynamic PET.
The 57th Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine, 2010.6.5-9, Salt Palace Convention Center (USA)

19. Manabe O: Repeatability of myocardial blood flow measurements with 3D data acquisition using Rubidium-82 PET.
The 57th Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine, 2010.6.5-9, Salt Palace Convention Center (USA)

6. 研究組織

(1)研究代表者

千葉 知 (CHIBA SATORU)
北海道大学・北海道大学病院・医員
研究者番号: 40553368

(2)研究分担者

筒井 裕之 (TSUTSUI HIROYUKI)
北海道大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 70264017

横式 尚司 (YOKOSHIKI HISASHI)
北海道大学・北海道大学病院・講師
研究者番号: 40360911

山田 聡 (YAMADA SATOSHI)
北海道大学・北海道大学病院・講師
研究者番号: 80374320

吉永 恵一郎 (YOSHINAGA KEIICHIROU)
北海道大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 30435961

加藤 千恵次 (KATOU CHIETSUGU)
北海道大学・保健科学院・教授
研究者番号: 10292012

(3)連携研究者
なし