

平成21年 5 月 6 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18591339
 研究課題名（和文）障害心筋におけるエネルギー代謝異常と心筋バイアビリテイ：核医学とMRIによる検討
 研究課題名（英文）Relationship between metabolic disorder and viability in damaged myocardium: assessment with nuclear cardiology and magnetic resonance imaging.
 研究代表者 竹田 寛 (Kan Takeda)
 三重大学・大学院医学系研究科・教授
 研究者番号：70106988

研究成果の概要：

虚血や薬剤などによる心筋障害を、I-123 BMIPP ダイナミック SPECT による脂肪酸代謝、FDG-PET による糖代謝、N-13 アンモニア PET による心筋血流検査、遅延造影MRIによる心筋壊死・線維化の評価などを用いて総合的に検討した。LSOを使用したPET-CT装置は感度とカウントの直線性に優れ、短時間で正確な心筋血流と心筋代謝の計測が可能であった。MRIによる梗塞心筋の組織性状に関する情報と核医学による血流・代謝の情報を組み合わせることにより、心筋障害の病態をより正確に評価できる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,100,000	0	1,100,000
2007年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	660,000	3,960,000

研究分野：医学

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：心筋虚血、心筋脂肪酸代謝、心筋糖代謝、心筋血流

1. 研究開始当初の背景

正常心筋は脂肪酸を主要なエネルギー源とするが、虚血や抗癌剤などの薬剤により障害を受けた心筋では、脂肪酸代謝が低下し糖などがエネルギー産生に利用される。したがって何らかの機序により障害を受けた心筋において、脂肪酸や糖代謝の活性を調べることは障害の程度を把握できるだけでなく、障害が可逆性か非可逆性かの判定も可能となり、心筋のバイアビリテイ評価にも有用と考えられる。我々はこれまでに、側鎖脂肪酸である beta-methyl-iodophenyl-pentadecanoic acid(BMIPP)を I-123 で標識した

I-123 BMIPP を用いてダイナミック Single Photon Emission Computed Tomography(SPECT)を行い、得られたデータを Rutland 解析することにより、種々の障害心筋における脂肪酸代謝の異常を評価してきた。一方、心筋における糖代謝を評価する方法としては、2-fluoro[18F]-2-deoxy-d-glucose (F18-FDG)を用いた Positron Emission Tomography (PET)が行われている。FDG-PET は心筋のバイアビリテイを判定する上で最も有用な方法のひとつであり、我々も正常人を対象にして基礎的検討を重ねてきた。

また、我々のグループでは、新しいMRIの撮

像法であるダイナミックMRIや遅延造影MRIを用いて心筋血流評価や心筋壊死部の描出などを行い、虚血などによる障害心筋の評価を行ってきた。その結果、虚血心筋におけるバイアビリテイの評価には、遅延造影MRIの方がT1-201心筋SPECTより優れており、遅延造影されない心筋の大きさが予後を決定する重要な因子であることを報告した。

しかし、障害心筋における脂肪酸や糖代謝の異常と、心筋血流・心筋壊死やバイアビリテイとの関連性は明らかになっていない。

2. 研究の目的

虚血や薬剤などによる種々の心筋障害において、I-123 BMIPP ダイナミック SPECT による脂肪酸代謝、FDG-PET による糖代謝、N-13 アンモニア PET による心筋血流、遅延造影MRIによる心筋組織性状の評価などを組み合わせることにより、病的な心筋における脂肪酸や糖代謝の異常と心筋壊死やバイアビリテイとの関連を総合的に検討する。

3. 研究の方法

(1) I-123 BMIPP を用いた心筋のダイナミック SPECT による脂肪酸代謝の評価

I-123 BMIPP 111MBq を急速投与した後、30秒ごとの心筋のダイナミック SPECT データを20分間収集する。得られたデータをRutland法により解析し、BMIPP の uptake constant (K 値)を算出する。

(2) F-18 FDG を用いた心筋 PET イメージングによる糖代謝の評価:

被検者を6時間以上絶食とし、血糖値が110-140mg/dl 前後となるように調整する。F-18 FDG 3.7MBq/kg を投与し1時間安静にした後、PET-CT 装置により心筋 PET イメージングを行う。減衰補正にはCT イメージを用い(図1)、心筋各セグメントにおけるFDG 集積を評価する。

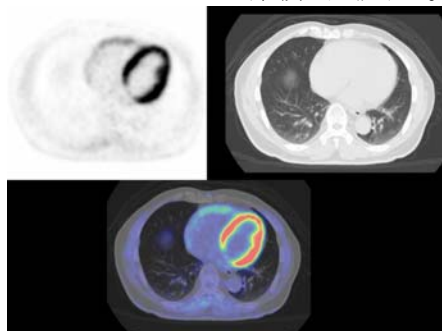


図1 PET-CT における心筋 FDG 集積の評価

(3) N-13 アンモニア PET による心筋血流の評価

PET 検査には PET-CT 装置(東芝製 Aquiduo)を用いる。右手前腕と左手前腕に静脈ルートを確認し、右手前腕の静脈ルートから900MBq の N-13 アンモニアを30秒かけて静注する。心臓を含む胸部のPET 画像をダイナミック撮影し(10秒x12、30秒x2、60秒x1)、続いて15分間のスタティック撮影を行う。約1時間放射能の消失を待って(N-13アンモニアの半減期は10分)、左手前腕に確保した静脈ルートからATP 0.16mg/kg/min の負荷を行いながら、右手前腕の静脈ルートより900MBq の N-13アンモニアを投与し、安静時と同様のPET 撮像を行う。N-13 心筋血流 PET のダイナミックデータの解析には CarimasTurku を使い、2コンパートメントモデルによる解析を行って、局所心筋血流量を求め(図2)。

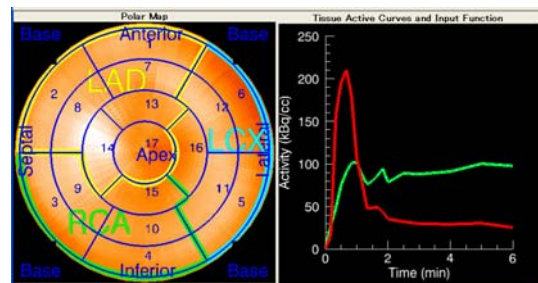


図2. N-13 心筋血流 PET データの解析。血液プール(赤線)と心筋(緑線)のダイナミックデータ(右)から局所心筋血流量(ml/min/g)を求め、左室心筋血流の分布を局座標表示する(右)。

(4) MRI による心筋虚血と心筋壊死の診断

Gd-DTPA0.05mmol/kg を急速注入して心電図同期ファーストパス法によるダイナミックMRI を撮像し、負荷時と安静時における心筋血流の状態を評価する。ダイナミック MRI 終了後10分待って、遅延造影MRIを施行し、心筋各領域において造影される部位(梗塞部)と造影されない部位(非梗塞部)を描出する。

4. 研究成果

(1) I-123 BMIPP ダイナミック SPECT に対して Rutland 解析を行ったところ、正常人においては、 $M_o(t)/B(t)$ と $\int B(t)dt/B(t)$ は BIMIPP 投与後数分間直線相関を示した($B(t)$:血液入力、 $M(t)$:心筋出力)。虚血性心疾患患者においては、 $M_o(t)/B(t)$ と $\int B(t)dt/B(t)$ の直線関係は正常人に比べ短時間で消失し、K 値(BMIPP の uptake constant)は、正常心筋と比較して低下した。こ

これらの現象は、虚血心筋において BMIPP の逆拡散が増加しているものと考えられた。

(2) 遅延造影 MRI による心筋梗塞巣の範囲と、ブドウ糖負荷による F-18 FDG 心筋 PET による FDG の局所心筋集積を比較検討した。その結果、遅延造影 MRI により貫壁性梗塞の示された部位における FDG 集積は、欠損ないし高度に低下していた。しかし遅延造影 MRI により心内膜側にのみ造影される心内膜下梗塞においては、FDG の集積は正常から軽度低下しているものまでみられ、FDG 集積は心内膜梗塞の大きさに依存するものと考えられた。

(3) 急性心筋梗塞において、遅延造影 MRI の臨床的意義について検討した。その結果、急性期に遅延造影 MRI にて造影される心筋は、T2 強調画像で高信号を示す浮腫領域よりも狭く(図3)、壊死心筋の存在を反映していることが示されたが、その造影範囲が75%を超える心筋では6ヶ月後には、心筋血流・代謝ともに低下した壊死領域となることの多いことが判明した。

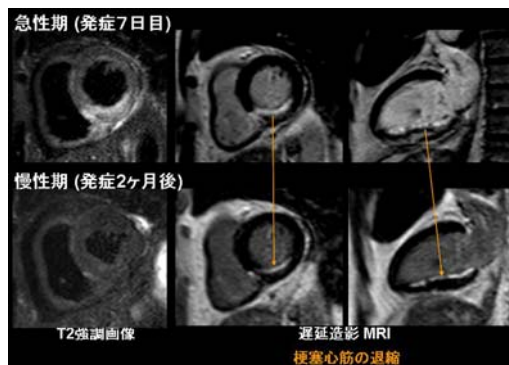


図3. 急性心筋梗塞(下壁梗塞)におけるT2強調画像と遅延造影MRI。T2強調画像における浮腫領域は遅延造影を示す壊死領域よりも広い。この症例では下壁の心筋バイアビリティは保たれている。

(4) N-13 アンモニア PET による安静時および負荷時の心筋血流評価を20例に対して実施した。我々の用いている PET-CT 装置では検出器の素材に検出感度、効率とも高い LSO を使用し、CT データによる吸収補正が行われるため、短時間で正確な心筋血流の測定が可能で、非常に高画質の安静時および負荷時の血流イメージを得ることができた。特に運動や薬物負荷を与えた時の心筋血流増加による N-13 アンモニアのカウント上昇にも正確に追従することができ、安静時と負荷時の血流定量値を正確に計測できることが判明した。10例における冠動脈正常心筋セグメント

における局所心筋血流量は、安静時 1.06 ± 0.63 ml/min/g、ATP 負荷時 3.06 ± 0.72 ml/min/g であった。冠動脈狭窄を有する症例においても、LSO 検出器を使用した PET-CT は、感度や解像度の高く、吸収による不均一の少ない優れた心筋血流画像が得られ、従来の心筋血流イメージングよりも正確に虚血を評価できた。

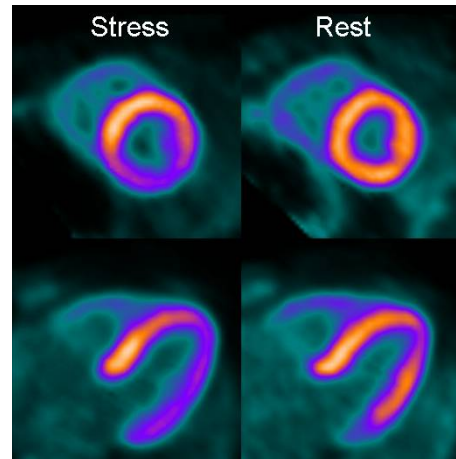


図4. 安静時および負荷時の N-13 アンモニア心筋血流 PET (LAD#7 90%, D1 90%, LCX#11 90%, RCA#1 100% with collateral)。下壁、側壁、心尖部前壁中隔に明瞭な虚血が認められる。

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6件 いずれも査読有)]

1. Ichihara T, Ishida M, Kitagawa K, Ichikawa Y, Natsume T, Yamaki N, Maeda H, Takeda K, Sakuma H. Quantitative analysis of first-pass contrast-enhanced myocardial perfusion MRI using a patlak plot method and blood saturation correction. Magn Reson Med. 2009 Apr 7. [Epub ahead of print]
2. Kurita T, Sakuma H, Onishi K, Ishida M, Kitagawa K, Yamanaka T, Tanigawa T, Kitamura T, Takeda K, Ito M. Regional myocardial perfusion reserve determined using myocardial perfusion magnetic resonance imaging showed a direct correlation with coronary flow velocity reserve by Doppler flow wire. Eur Heart J. 2009 ;30:444-452
3. shida M, Sakuma H, Murashima S, Nishida J, Senga M, Kobayasi S, Takeda K, Kato N. Absolute blood contrast concentration and blood signal saturation on myocardial perfusion MRI: estimation from CT data. J Magn Reson Imaging. 2009 ;29:205-210.

4. Kitagawa K, Sakuma H, Nagata M, Okuda S, Hirano M, Tanimoto A, Matsusako M, Lima JA, Kuribayashi S, Takeda K. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion MRI and late gadolinium-enhanced MRI for detecting flow-limiting coronary artery disease: a multicenter study. *Eur Radiol*. 2008 ;18:2808-2816.
5. Motoyasu M, Kurita T, Onishi K, Uemura S, Tanigawa T, Okinaka T, Takeda K, Nakano T, Ito M, Sakuma H. Correlation between late gadolinium enhancement and diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy assessed by magnetic resonance imaging. *Circ J*. 2008 Mar;72:378-383.
6. Kitagawa K, Ichikawa Y, Hirano T, Makino K, Kobayashi S, Takeda K, Sakuma H. Diagnostic value of late gadolinium-enhanced MRI and first-pass dynamic MRI for predicting functional recovery in patients after acute myocardial infarction. *Radiat Med*. 2007 ;25: 263-271.

〔学会発表〕 (計 11 件)

1. Ishida M, Sakuma H, Nagata M, Ishida N, Ichihara T, Nakajima H, Ito M, Takeda K. Quantification of Rest and Stress Myocardial Blood Flow with Prospectively Gated Dynamic Multi-slice CT: Comparison with ¹³N-ammonium Myocardial Perfusion PET. 93th RSNA (Chicago) 2008.11.30-12.5.
2. Kurita T, Onishi K, Sakuma H, Takamura T, Nagata M, Nakajima H, Ishida M, Fujimoto N, Dohi K, Takeda K, Ito M. Subendomyocardial Perfusion Reserve Correlated with Left Ventricular Diastolic Function in Patients with Various Types of Left Ventricular Hypertrophy. AHA scientific sessions 2008(New Orleans) 2008.11.09.-11.11.
3. Ishida M, Sakuma H, Kato S, Nagata M, Ishida N, Nakamura M, Nakajima H, Ito M, Takeda K. Adenosine-stress CT Myocardial Perfusion Imaging: Comparison with Stress Myocardial Perfusion MRI in Patients with Coronary Artery Disease. AHA scientific sessions 2008(New Orleans) 2008.11.09.-11.
4. Nagata M, Sakuma H, Kurita T, Ishida N, Ishida M, Mikami Y, Nakajima H, Ito M, Takeda K. Absolute quantification of myocardial blood flow from rest perfusion MRI can provide improved sensitivity for predicting myocardial viability in patients early after myocardial infarction. ECR (Vienna, Austria) 2008.3.6-10.

5. Ishida M, Sakuma H, Nagata M, Ishida N, Mikami Y, Ichihara T, Maeda H, Goko Y, Parkka J, Kunuuti J, Haltiala J, Takeda K. Rest and stress myocardial blood flow (MBF) measured by fully quantitative analysis of first-pass perfusion MRI showed good agreement with rest and stress MBF by radio-water PET. 92th RSNA (Chicago) 2007.11.26-12.1.
6. Kurita T, Sakuma H, Onishi K, Nagata M, Takamura T, Ishida M, Fujimoto N, Dohi K, Takeda K, Ito M. Long Term Prognostic Value of Stress Perfusion CMR and Late Gadolinium Enhanced CMR for The Prediction of Major Adverse Cardiac Events. AHA scientific sessions 2007 (Orlando) 2007.11.04.-07.
7. Kurita T, Sakuma H, Nagata M, Ishida M, Tanigawa T, Onishi K, Isaka N, Takeda K, Ito M. Absolute Quantification of Rest Myocardial Blood Flow by Cardiac Magnetic Resonance can provide Improved Prediction of Functional Recovery in Patients with Acute Myocardial Infarction. AHA scientific sessions 2007(Orlando) 2007.11.04.-07.
8. Ishida M, Sakuma H, Shi Y, Nagata M, Ishida N, Mikami Y, Ichihara T, Maeda H, Goko Y, Kurita T, Ito M, Takeda K. Myocardial Perfusion Reserve Determined by Model Based Quantitative Analysis of Stress-Rest Perfusion MRI Permits Improved Accuracy in Predicting Coronary Artery Diseases When Compared with Semiquantitative Analysis. AHA scientific sessions 2007(Orlando) 2007.11.04.-07.
9. Ishida M, Pärkkä JP, Sakuma H, Nagata M, Ishida N, Mikami Y, Ichihara T, Takeda K, Maeda H, Goko Y, Kunuuti J, Hartiala JJ. Comparison between Radio-water PET and Model Based Quantitative Analysis of Myocardial Perfusion Magnetic Resonance. AHA scientific sessions 2007(Orlando) 2007.11.04.-07.
10. Nagata M, Sakuma H, Ishida M, Kurita T, Ishida N, Tanigawa T, Onishi K, Ichihara T, Ito M, Takeda K. Absolute quantification of myocardial blood flow in patients with acute myocardial infarction after successful percutaneous coronary interventions. 15th ISMRM (Berlin) 2007.05.18.-18.
11. Ishida M, Sakuma H, Ichihara T, Goko Y, Ishida N, Nagata M, Kitagawa K, Maeda H, Kurita T, Teraoka K, Takeda K. Absolute Quantification of Myocardial Blood Flow Using First-Pass Perfusion

MRI: Extraction Fraction of Gd-DTPA
Varies with Myocardial Blood Flow in
Human Myocardium. 15th ISMRM (Berlin)
2007.05.18.-18.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹田 寛 (Kan Takeda)

三重大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：70106988

(2) 研究分担者

佐久間 肇 (Hajime Sakuma)

三重大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：60205797

須澤 尚久 (Naohisa Suzawa)

三重大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：80378372

(3) 連携研究者