

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 30 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K15575

研究課題名（和文）アミロイドPETによる高齢者心不全の病態解明と心脳連関の探究

研究課題名（英文）Amyloid PET imaging with (18)F-Florbetapir in Heart Failure in the Elderly:
Elucidation of Heart-Brain Connection

研究代表者

立石 恵実 (Tateishi, Emi)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：20795596

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：高齢者心不全と認知症との関連性を究明するために左室拡張機能障害と認知機能障害を有する患者9名（男性7名、女性2名）にF-18 Florbetapirを用いたアミロイドPETイメージングを撮像した。心電図は全例が洞調律で、心エコー図による左室駆出率の平均は59%、E/e'の平均は16.1、認知機能検査であるミニメンタルステート検査の平均は24点であった。9名中3名の心臓にF-18 Florbetapirの集積（アミロイドの蓄積）を認め、4名の大脳皮質に有意なF-18 Florbetapirの集積を認めた。そのうち1名に心臓と大脳皮質の両方にF-18 Florbetapirの集積を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者心不全と認知症には共通の危険因子が数多く存在し、両者の関連性が注目されている。本研究で左室拡張機能障害と認知機能障害を有する患者にF-18 Florbetapirを用いたアミロイドPETイメージングを撮像した結果、9名中1名の患者で心臓と脳にF-18 Florbetapirの集積（アミロイドの蓄積）を認めた。蓄積したアミロイドのタイプの病理診断には至らなかったが、心臓と脳の両方にアミロイドが蓄積する病態が存在し、F-18 Florbetapirを用いたアミロイドPETイメージングで非侵襲的に評価できることが示唆された。今後、高齢者心不全と認知症の早期発見や予後評価への貢献が期待される。

研究成果の概要（英文）：This is the first study to evaluate the accumulation of F-18 florbetapir, indicative of amyloid deposition, in both heart and brain in elderly patients with diastolic left ventricular dysfunction and cognitive impairment. Amyloid PET imaging with F-18 florbetapir was performed in 9 patients (7 males and 2 females, with a mean age of 78). The brain image was scanned 50 minutes after F-18 florbetapir administration, the heart at 70 minutes, and the whole body at 75 minutes. Three of the nine cases showed F-18 florbetapir accumulation in the heart, and four showed significant F-18 florbetapir accumulation in the cerebral cortex. One patient showed the accumulation of F-18 florbetapir in both heart and cerebral cortex. The type of amyloid deposition in the heart is unclear, and further pathological evaluation is required. In addition, the relationship between amyloid deposition and the prognosis of heart failure and the progression of cognitive dysfunction needs further investigation.

研究分野：循環器画像診断

キーワード：アルツハイマー病 アミロイドPETイメージング 高齢者心不全 心脳連関

1. 研究開始当初の背景

2055年には65歳以上の高齢者が国民の2.5人に1人という未曾有の高齢社会が到来する我が国において、高齢者における common disease の早期発見と重症化予防は喫緊の課題である。高齢者心不全は今後急増することが予想される common disease の1つで、左室収縮能が保たれた心不全 (Heart Failure with preserved Ejection Fraction; HFpEF) が過半数を占めるとされる。左室収縮能が低下した心不全の多くが虚血性心疾患に起因する一方で、HFpEF は原因疾患が明らかになることが少ない。高齢者に多いという特徴から、合併する腎機能障害の影響で軽度の収縮能低下でも心不全をきたしやすいという見解や、加齢によって生じた心肥大や心筋の線維化が心室のコンプライアンス低下 (拡張機能障害) を引き起こして発症する、など様々な病態の関与が論じられている。

高齢者における心不全管理で問題となるのが認知機能障害の合併である。認知機能障害を有する患者は自己管理能力が低く、生活不摂生や服薬忘れなどで心不全を再発する可能性が高い。心不全も認知機能障害も生理的な老化過程と考えられていたが、近年、アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease: AD) 患者の心臓に、脳と同様にアミロイドが蓄積することが報告された(1)。心不全はADの危険因子であり(2)、心不全と認知機能障害には共通の危険因子が数多く存在する(3)。組織へのアミロイドの蓄積という共通の病態がADと高齢者におけるHFpEFに関与しているのであれば、ADの治療法がHFpEFの予防に繋がり、HFpEFの予防がADの治療に繋がる可能性がある。脳も心臓も生前における病理学的評価が容易ではないが、2016年に日本国内で製造販売が開始された¹⁸F-florbetapirを用いれば、脳内に蓄積したアミロイドを非侵襲的に可視化し評価することができる。また、心臓においても¹⁸F-florbetapirを用いたアミロイドPETイメージングで心筋へのアミロイド沈着を評価したという報告がある(4)。¹⁸F-florbetapirを用いて脳と心臓のアミロイドPETイメージングを同時に撮像することで、ADと高齢者におけるHFpEFの病態に関連性を見出すことができれば、高齢者心不全の新たな治療法や予防策の提案に繋がると考えた。

2. 研究の目的

高齢者に多いHFpEFの一因である左室拡張機能障害を有し、認知機能障害を指摘された患者に¹⁸F-florbetapirを用いたアミロイドPETイメージングを行い、心臓と脳へのアミロイドの蓄積を非侵襲的に評価することで、高齢者心不全と認知機能障害との関連性を探究する。

3. 研究の方法

- **研究デザイン**: 単施設横断研究
左室拡張機能障害と認知機能障害を有する患者に¹⁸F-florbetapirを用いたアミロイドPETイメージングを撮像し、心臓と脳への¹⁸F-florbetapirの集積を評価する。
- **研究対象者**
65歳以上でHFpEFの既往または左室拡張機能障害の指摘がある患者を下記選択基準と除外基準を用いて選出する。

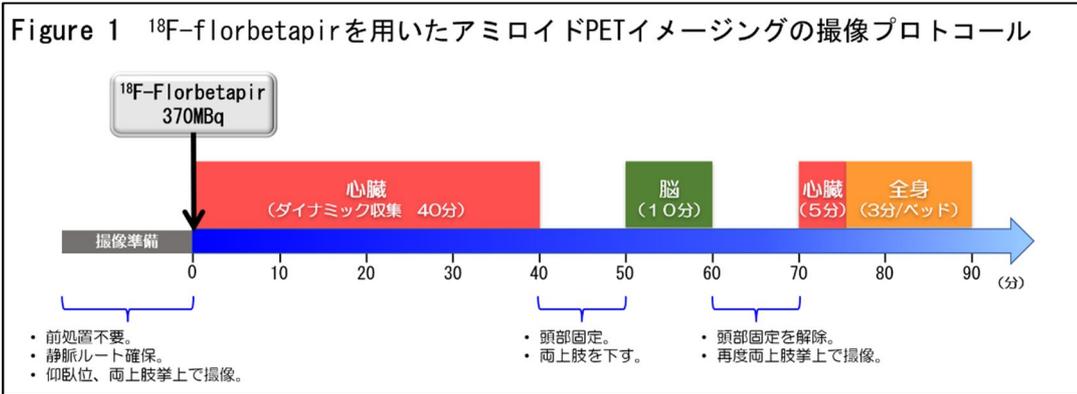
選択基準:

- 1) 左室肥大 [心電図でSV1+RV5(V6)>3.5mV または心エコー図で左室壁厚>11mm]
- 2) 拡張機能障害(心エコー図でE/e'[>]14、または中隔側e'[<]7cm/sec、側壁側e'[<]10cm/sec)
- 3) DSM-5の診断基準を満たしたADによる認知症または軽度認知障害の患者
- 4) PET撮像に必要な上肢挙上と安静臥床が20分以上可能であること
- 5) 本研究への参加について本人もしくは代諾者の同意が得られていること

除外基準:

- 1) 未治療の虚血性心疾患
- 2) 肥大型心筋症
- 3) 若年性高血圧または二次性高血圧
- 4) 3剤以上の降圧剤による血圧管理を必要とする高血圧
- 5) 維持透析患者
- 6) アルコールに対し強い反応を示す患者(¹⁸F-florbetapirがエタノールを含有するため)
- 7) その他、研究責任者により本研究への参加が不適切と判断された患者

- ¹⁸F-florbetapir を用いたアミロイド PET イメージングの撮像方法**
 撮像装置：Biograph mCT または Biograph Vision (Siemens, Malvern, PA, USA)
 撮像プロトコール：



4. 研究成果

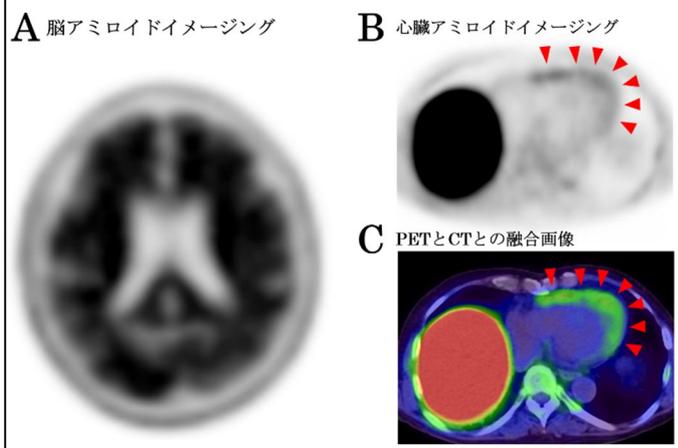
本研究期間中に 9 名の患者 (男性 7 名、女性 2 名、平均年齢 78.8 歳、) の全身アミロイド PET イメージングを撮像した。全患者の画像所見と臨床的背景を Table 1 に示す。代表的な認知機能検査の 1 つであるミニメンタルステート検査 (Mini-Mental State Examination; MMSE) を全例に実施した結果、平均点は 23.6 点であった。

Table 1 アミロイドPETイメージングの画像所見と臨床的背景

症例	年齢	性別	MMSE	脳アミロイドPET		心臓アミロイドPET		心エコー図				心電図		BNP (pg/ml)	eGFR (ml/min/1.73m ²)	
				視覚判定	SUVr	視覚判定	部位	LVEF (%)	LVDd/Ds (mm)	LVSTd/PWTd (mm)	E/e'	中隔e' (cm/sec)	SV1+RV5 (G) (ml)			Rhythm
#1	80代	男	26	陰性	1.17	陽性	両心室 両心房	44	47/37	12/11	21.4	2.2	1.26	洞調律	273.8	56.7
#2	70代	男	24	陽性	1.35	陰性	-	55	49/35	8/9	10.8	6.0	4.05	洞調律	<5.8	70.0
#3	70代	男	27	陰性	0.82	陽性	両心室 左房の一部	41	51/42	14/10	24.8	3.1	3.01	洞調律	100.8	55.0
#4	80代	男	11	陽性	1.42	陽性	両心室 心臓周囲脂肪	65	45/26	12/10	14.6	5.6	1.42	洞調律	<5.8	51.2
#5	70代	女	26	陰性	1.10	陰性	-	78	45/32	9/9	16.8	3.7	3.63	洞調律	<5.8	96.4
#6	70代	男	22	陰性	1.00	陰性	-	63	31/18	14/13	18.1	3.1	3.09	洞調律	24.2	56.4
#7	80代	男	24	陽性	1.36	陰性	-	53	45/32	12/9	10.0	5.3	2.17	洞調律	32.2	68.5
#8	70代	女	26	陽性	1.38	陰性	-	63	35/25	12/12	10.0	3.7	2.87	洞調律	51.7	59.7
#9	80代	男	27	陰性	1.19	陰性	-	65	47/26	14/15	18.3	3.0	2.45	洞調律	46.9	86.9

9 例中 3 例の患者の心臓に ¹⁸F-florbetapir の集積を認め、9 例中 4 例の患者の大脳皮質に有意な ¹⁸F-florbetapir の集積を認めた。そのうち心臓と大脳皮質の両方に ¹⁸F-florbetapir 集積を認めたのは 1 例であった (症例#4、Figure 2)。脳アミロイド PET では灰白質 (大脳皮質) と白質とのコントラストが消失し、大脳皮質に白質と同程度の集積を認めた (Figure 2-A)。小脳との比である standardized uptake value ratio (SUVr) は 1.42 で有意に高値であった。心臓アミロイド PET では両心室 (心外膜側優位) と心臓周囲脂肪に ¹⁸F-florbetapir の集積を認めた (Figure 2-B と 2-C)。

Figure 2 脳と心臓のアミロイドPETイメージング

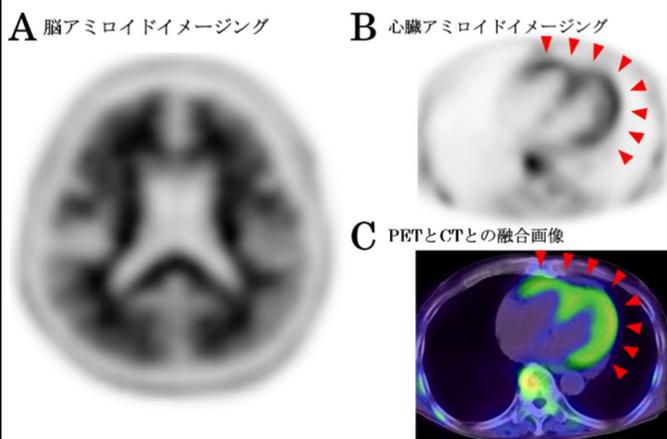


心臓にのみ ^{18}F -florbetapir 集積を認めた症例#1は後日心内膜下心筋生検を行い、ATTRwt 心アミロイドーシスの診断に至った (Figure 3)。本症例の脳アミロイド PET では大脳皮質への ^{18}F -florbetapir 集積は視覚的に認めず、SUVR も 1.17 で陰性と判断した (Figure 3-A)。心臓アミロイド PET では両心室に強く均一な ^{18}F -florbetapir 集積を認め、両心房にも淡く ^{18}F -florbetapir が集積して見えた (Figure 3-B と 3-C)。

本研究では全例に病理学的評価を実施しておらず、蓄積したアミロイドのタイプの診断には至っていない

が、心臓と脳の両方にアミロイドが蓄積する病態が存在し ^{18}F -florbetapir を用いたアミロイド PET イメージングで非侵襲的に評価できることが示唆された。また、 ^{18}F -florbetapir を用いたアミロイド PET イメージングは ATTRwt 心アミロイドーシスの診断にも有用であることが実証できた。 ^{18}F -florbetapir 集積と心事故発生の有無や認知機能障害の進行については今後の追跡調査が必要だが、症例をさらに集積し高齢者心不全と認知症の関連性を明らかにしていく予定である。 ^{18}F -florbetapir を用いたアミロイド PET イメージングは高齢者心不全と認知症の早期発見や予後評価への貢献が期待される。

Figure 3 脳と心臓のアミロイドPETイメージング



<引用文献>

- (1) Troncone, L., et al., A beta Amyloid Pathology Affects the Hearts of Patients with Alzheimer's Disease: Mind the Heart. J Am Coll Cardiol, 2016. 68(22): p. 2395-2407
- (2) Qiu, C., et al., Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study. Arch Intern Med, 2006. 166(9): p. 1003-8
- (3) Cermakova, P., et al., Heart failure and Alzheimer's disease. J Intern Med, 2015. 277(4): p. 406-25
- (4) Park, M.A., et al., ^{18}F -Florbetapir Binds Specifically to Myocardial Light Chain and Transthyretin Amyloid Deposits: Autoradiography Study. Circ Cardiovasc Imaging, 2015. 8(8)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 立石 恵実	4. 巻 42
2. 論文標題 高齢化社会におけるアミロイドPETイメージングの役割と可能性	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 循環器病研究の進歩	6. 最初と最後の頁 19-25
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 立石恵実
2. 発表標題 Cardiac amyloid PET imaging with (18)F-Florbetapir in patients with Alzheimer's disease and diastolic left ventricular dysfunction
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020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
---------	---------