

令和 5 年 5 月 17 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08128

研究課題名(和文) F-18 低酸素イメージングPET製剤による心筋症の診断手法の開発

研究課題名(英文) Myocardial hypoxia imaging using F-18 PET tracer in cardiomyopathy

研究代表者

福島 賢慈 (Fukushima, Kenji)

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：50408613

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：F-18 Fluoromisonidazole(FMISO)を用いて心筋症における低酸素状態の画像化による心筋症重症度評価法開発を目的とした。FDGや心臓MRIなどの他のモダリティとの画像融合を行い低酸素と線維化や炎症活動性との対比を行った。腫瘍分野での先行研究から健康心筋のFMISO集積は非常に低いことが判明している。FMISOの集積自体は炎症を反映したFDG集積に比して弱いものの、当院での別の研究データから得られた健康心筋のSUV値よりも有意な高値 (SUVmax 2.5-3.0。健康では 1.5未満)であり、心臓MRIとFMISO画像との対比からは線維化と低酸素状態の関連を同定できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
引き続き症例の登録を続ける。検査プロトコルがやや長く設定されているため、ある程度症例が蓄積した段階で、PET画像の検証を行い、最適な撮像タイミングを検証する。それにより患者負担を減らすことができ、臨床研究としてより侵襲性が低下する。

PET集積値の定量評価やパトラック解析、コンパートメントモデル解析に時間がかかっている。

研究成果の概要(英文)：F-18 Fluoromisonidazole (FMISO) was used to evaluate cardiomyopathy severity by imaging hypoxia in cardiomyopathy, and image fusion with other modalities such as FDG and cardiac MRI was performed to contrast hypoxia with fibrosis and inflammatory activity. Previous studies in the oncology field have shown that FMISO accumulation in healthy myocardium is very low, and although FMISO accumulation itself is weak compared to FDG accumulation, which reflects inflammation, it is significantly higher than SUV values in healthy myocardium obtained from another study at our institution (SUVmax 2.5-3.0, less than 1.5 in healthy myocardium).), and contrasting cardiac MRI and FMISO images identified an association between fibrosis and hypoxia.

研究分野：Cardiovascular imaging

キーワード：Cardiomyopathy

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

研究代表者：福島賢慈

基盤 C

1. 研究開始当初の背景

心筋症に代表される非虚血性心疾患は国内外含め非常に重要な治療介入対象であり、特に心不全を合併した炎症性心疾患の鑑別は薬物治療の方針決定に大きく影響するため極めて重要である。しかし診断については未だ改善の必要がある。日常臨床では心臓 MRI の遅延造影による鑑別が主流だが、心臓サルコイドーシスや心筋炎後を含む拡張型心筋症 (DCM)、また肥大型心筋症 (HCM) では診断困難な症例を日常的に経験する。中でも心臓サルコイドーシスなど炎症性心筋症の診断は心臓 MRI での繊維化と FDG-PET による活動性炎症の鑑別が主体であるが、両者をもってしても正確な鑑別は難しい事が多い。近年は肥大型心筋症でも FDG が集積する報告があり、心筋の FDG 集積は必ずしも炎症のみを示唆するわけではないことがわかってきている。F-18 Fluoromisonidazole (FMISO) は Hypoxia Inducible factor-1 (HIF-1) のイメージング製剤で悪性腫瘍が増殖過程において低酸素状態で発現するとされる ()。低酸素領域を特異的に検出する手法で悪性腫瘍の病理像を予測するイメージング製剤として多くの報告がある。現在ヒトへの臨床研究として使用されている次世代の PET 製剤であり、低酸素イメージングとして腫瘍分野では多くの研究報告がある。心臓分野での報告は未だ少ないが、心不全では心筋が低酸素状態に陥って HIF-1 が発現していることは既に知られており、低酸素状態が心筋代謝を嫌気性へとシフトさせていることは疑いがないとされている ()。FMISO は FDG とは異なり心臓への生理的集積は極めて軽微で異常集積の検出が容易である。以前の当院での研究における低酸素 FMISO PET 施行例で検討し、正常心筋であれば集積は極めて低い事が確認されている。当院での研究データから得られた心疾患の無い心筋の SUV 値よりも有意な高値 (SUVmax 2.5-3.0。陰性の場合集積値は SUVmax 2.5 未満) を示していた。また食事制限など患者に負担となる前処置が不要である。

2. 研究の目的

心筋症における心筋の低酸素状態を FMISO を用いて評価し、心機能低下や心筋性状など重症度との関連を検証し、低酸素 PET イメージングの有用性や診断価値を検証する。

3. 研究の方法

臨床的かつ画像診断により、心臓サルコイドーシスや肥大型心筋症が疑われた成人を対象に、研究に関する説明および同意取得のもとに F-18 Fluoromisonidazole (FMISO) を撮像する。既往やアレルギー、および撮像での安静保持の可否などの確認の後、安静臥位において肘静脈でライン確保し 3.7~7.4MBq/kg の FMISO を生理食塩水とともに投与する。当院での腫瘍分野での臨床研究を元に撮像プロトコルを設定し心臓を中心とした撮像を行う。撮像画像は院内で常設された PET 画像解析装置機器を用いて解析・画像出力を行い、心筋動態を含めた体内動態を検討し至適撮像プロトコルを絞り込む。更に FDG-PETCT や心臓 MRI などの他のモダリティが撮像されていれば、画像融合を行い低酸素領域と線維化や炎症活動性の対比を行う。

4. 研究成果

肥大型心筋症では集積が淡く弱いものの心臓 MRI で確認された下壁の遅延造影にみられた（図 1）。本症例は左室収縮が保持され遅延造影は軽度の症例であったため、淡い集積程度であったと推察されたが、収縮が良好に保持されていても線維化に至っている領域では軽度でも低酸素状態であることが推察された。心臓サルコイドーシス症例では炎症と思われる心筋内多発集積に加えて、食事制限の影響と思われる淡いびまん性集積が混在していた（図 2）。FDG での集積所見は SUVmax は病変部と思われる領域で 6 程度、生理的集積と思われる領域で 4 程度、FMISO では下壁の病変部での集積が SUVmax 3.5、非病変部では 3 程度と FDG と比較してよりコントラストが明瞭であった。今後は論文化を進める傍ら、cardiac metabolic activity やパトラック解析やコンパートメントモデルなど詳細な解析を進めている。またダイナミック撮像からの Kernel を用いた適切なカーブフィッティングによる解析も進めている。問題点としてトレーサ静注からの至適撮像タイミング時間が過去の報告含め 3 時間以上と長く、検査拘束時間によるスループットの限界がある。本研究での反省点はコロナ禍の影響で、複数の解析処理を行う上での症例の十分な蓄積が困難であった点である。

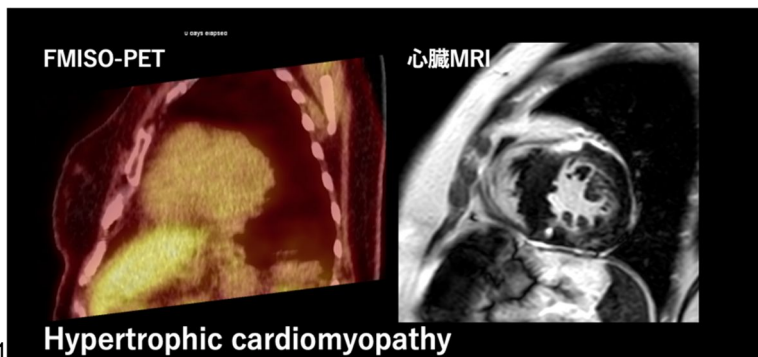


図 1

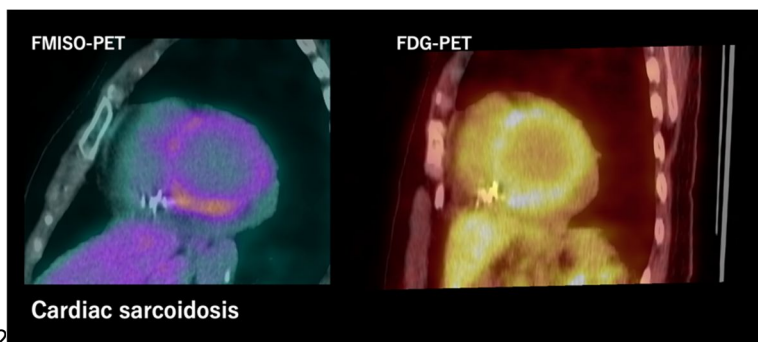


図 2

5. 参考文献リスト

- 1, Vita T, Okada DR, Veillet-Chowdhury M, et al. Complementary Value of Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Assessment of Cardiac Sarcoidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):e007030. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.007030
- 2, Meng Du, Huang K, Huang D et al. Renalase is a novel target gene of hypoxia-inducible factor-1 in protection against cardiac ischaemia-reperfusion injury, *Cardiovascular Research*, Volume 105, Issue 2, 1 February 2015, Pages 182-191

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	伊藤 浩 (Ito Hiroshi) (20360357)	福島県立医科大学・公私立大学の部局等・教授 (21601)	
研究分担者	石井 士朗 (Ishii Shiro) (90508813)	福島県立医科大学・医学部・准教授 (21601)	
研究分担者	関野 啓史 (Sekino Hirofumi) (90746231)	福島県立医科大学・公私立大学の部局等・助教 (21601)	
研究分担者	久慈 一英 (Kuji Ichiei) (90283142)	埼玉医科大学・医学部・教授 (32409)	
研究分担者	長尾 充展 (Nagao Michinobu) (60533081)	東京女子医科大学・医学部・准教授 (32653)	
研究分担者	山根 登茂彦 (Yamane Tomohiko) (20526660)	地方独立行政法人神戸市民病院機構神戸市立医療センター中央市民病院(第1診療部、第2診療部、第3診療部・中央市民病院・部長 (84519)	

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
---------	---------