

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17573

研究課題名(和文)13N-ammonia PET/MRIによるTAVI前後での心筋血流評価

研究課題名(英文)The change of myocardial blood flow after transcatheter aortic valve implantation

研究代表者

喜古 崇豊(Kiko, Takatoyo)

福島県立医科大学・医学部・助手

研究者番号：50814480

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：大動脈弁狭窄症に対する様々なPETトレーサーを用いたPET/MRI検査の手技を確立することができた。特に薬剤負荷におけるアンモニアPET/MRI検査の安全性が確立されたため、経カテーテル的大動脈弁植え込み術前の心筋血流を詳細に評価することが可能となった。さらに症例を重ねることにより、経カテーテル的大動脈弁植え込み術後の心筋血流の改善について評価を行える可能性がある。また、FDG PETやNaF PETが大動脈弁に集積を認める症例があり、大動脈弁の不安定プラークの鑑別を行える可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大動脈弁狭窄症に対する経カテーテル的大動脈弁植え込み術は、外科的手術と比較して低侵襲であるため、今後はより適応が広がる可能性が高い。PET/MRI複合機を用いて心筋血流や解剖学的評価を同時に行うことにより、重症度の評価のみならず、治療効果判定を行うこともできる。また、遠隔期の心血管イベント発生の関連を検討し、大動脈弁狭窄症のどのような病態が予後不良か、病態に合わせた最適治療法など、リスクの層別化を詳細に行い治療方針の決定について有用となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We revealed the hybrid PET / MRI procedures using various PET tracers for aortic valve stenosis. In particular, the safety method of ammonia PET / MRI under vasodilator stress was established, and it has been possible to evaluate myocardial blood flow before transcatheter aortic valve implantation. If we have more cases, we could evaluate the improvement of myocardial blood flow after transcatheter aortic valve implantation. In addition, there were cases in which FDG PET and NaF PET accumulated in the aortic valve, suggesting the possibility of evaluation for vulnerable plaques in the aortic valve.

研究分野：心臓核医学

キーワード：PET MRI Ammonia 心筋血流

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

重症大動脈弁狭窄症(severe AS; severe aortic stenosis)は心不全症状が出ると1年生存率50%未満と予後不良の疾患である。以前は有効な治療は外科的な大動脈弁置換術のみであり、高齢患者やADLの低い患者は根本的治療を受けられないことが多かった。一方、経カテーテル的大動脈弁植え込み術(TAVI; transcatheter aortic valve implantation)は外科的手術と比較して低侵襲であるため、高齢者やADLの低い患者への施行が可能である。TAVIの短期から中期の成績は外科的な大動脈弁置換術と同等であることが示されており、長期成績の結果によってはTAVIの適応年齢の引き下げも期待される。超高齢化社会において動脈硬化性のsevere ASの患者はより増加し、TAVIはより一般的な手技になっていくと考えられる。

大動脈弁狭窄症の重症度評価は心エコー検査がゴールドスタンダードである。Low flow low gradient、paradoxical low flow low gradientなどの過小評価群に対しては、ドブタミン負荷エコーが有用とは言われているが、高容量のドブタミンが必要な場合もあり不整脈などの危険性もある。Multi Detector Computed Tomographyによる大動脈弁の石灰化スコアも検査法としては挙げられるが、精度が低く、十分に信頼性の高い検査方法として確立していない。

当院には2013年に国内で最初にPET/MRI複合機が導入され、狭心症、心筋梗塞、心筋症、閉塞性動脈硬化症などの患者に対しての検査、研究を行い有用性について報告を行ってきた。特に¹⁸F-FDGおよび¹³N-ammoniaをトレーサーとして用いたPET/MRIのデータの蓄積があり、虚血性心筋症に対する虚血心筋量の定量的評価や、下肢閉塞性動脈硬化症の不安定プラークの研究を現在行っている。¹³N-ammoniaは心機能に左右されずに心筋血流量を定量評価することができるため、血行動態の把握のために有用と考えられる。また、微小石灰化を反映する¹⁸F-NaFの集積は大動脈弁評価にも有用な可能性が高い。

PETと同時撮影によるMRIの画像のみならず、CTやエコー検査などの複数のモダリティの検査と比較することで、血行動態の把握、全身のプラークの質的診断を行い、最適な検査方法の確立のため本研究を行う方針とした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、PET/MRI複合機を用いてsevere ASの患者のTAVI治療前後の機能的評価、解剖学的評価を同時に行い、より詳細な血行動態の把握およびリスクの層別化を行える新しい検査法の確立とその臨床応用を目指すことである。本邦に数台しか導入されていない当施設のPET/MRIを用いて、¹³N-ammonia、¹⁸F-NaFおよび¹⁸F-FDG PETと、MRIを同時に評価し、TAVI前後での血行動態の評価、重症度評価をより正確に行う。また、PET/MRIによる不安定プラークの検出と大動脈関連の合併症を比較することにより手技のリスクの層別化を行う

3. 研究の方法

(1) 研究への症例エントリー

当科へ通院中の重症大動脈弁狭窄症で経カテーテル的大動脈弁置換術を予定している患者を本研究にエントリーする。エントリーした患者に対して、PET/MRIの撮像、経胸壁心エコー検査、経食道心エコー検査、大動脈造影CTを行う。また、研究開始後から最大5年間の臨床経過を追跡し、心血管イベントの有無(急性冠症候群発症の有無、虚血性心疾患の発症とその介入の有無、心不全入院の有無、全死亡)について調査する。本研究への参加は研究計画書・説明書を用いて説明し、研究対象者本人の承諾書への署名により得る。概算として年間15例の症例のエントリーを目指す。

(2) PET/MRI (研究目的の検査)

¹³N-ammoniaや¹⁸F-NaFおよび¹⁸F-FDG PETは、いずれもPET/MRI (Siemens Biograph mMR)により撮像する。両者の検査の間隔は1週間以内とする。¹³N-ammoniaは370 MBqを静注し、20分間の撮像を行う。PETの収集中に心臓MRIのシークエンスでcine画像、cine tagging、T1強調画像、T1 mapping、T2強調画像の撮像を行う。安静時の撮像後にATP (160 µg/min/kg)による負荷の撮像を行う。薬剤負荷は¹³N-ammonia投与の分前から開始し、cine画像が撮り終わるまでの10分間は継続する。¹³N-ammonia PET検査は負荷時心筋血流量、安静時心筋血流量、および両者の比である心筋血流予備能(coronary flow reserve: CFR)を専用の解析ソフトウェア (Siemens Syngo MBF)を用いて算出する。心筋血流量は、全体・冠動脈領域・アメリカ心臓協会による17領域のそれぞれで算出する。また、PETは心電図同期で撮像し、¹³N-ammonia PETからも心機能解析を行う。¹⁸F-FDGは185 MBqを静脈内注射する。¹⁸F-FDGの静脈内注射1時間後にPET撮像を行い、PETの収集中に大動脈MRIの撮像を並行して行う。¹⁸F-FDG PETは自由呼吸化で収集を行い、T1強調画像、T2強調画像、大動脈MR angiographyの撮像を行う。¹⁸F-NaFを用いる場合、125 MBqを静脈内注射し、90分後にPETの収集を行い、MRI撮像については¹⁸F-FDGと同様である。¹⁸F-NaFとFDGの集積の程度をtissue-to-background-ratio (TBRs)、standardized uptake value(SUV)を用いて定量評価を行う。

(3)画像と各種検査を用いた総合評価

TAVI 前後の MBF、CFR と、同時に撮像した MRI における弁口面積、心機能と従来の心エコー検査の結果を比較することで、重症度判定・治療効果判定の比較を行う。 ^{18}F -NaF と ^{18}F -FDG の集積度および MRI によるプラーク信号強度と手技関連合併症の頻度との比較を行い、全身の不安定プラーク評価によるリスクの層別化を行う。また、遠隔期の心血管イベント発生の関連を検討し、severe AS のどのような病態が予後不良か、病態に合わせた最適治療法など、治療上の課題について詳細に検討することで、最適な検査法の確立を行う。

4. 研究成果

上記の研究を行う準備として、PET/MRI 装置を用いて以下の(1)～(6)の研究を並行して行った。

(1) Gated ^{13}N -ammonia と MRI による安静時の心機能評価を行い、MRI による心機能評価と Gated ^{13}N -ammonia による心機能評価が同等であることが証明された(図1)。当院における PET/MRI 装置における心機能評価の正確性が示された。これらの結果は 2020 年に Nuclear Medicine Communications の国際英文雑誌に掲載された。

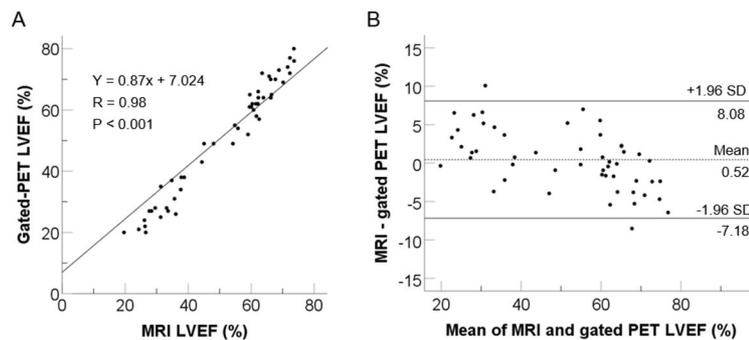


図1 ^{13}N -ammonia gated-PET と MRI による心機能の同時評価

(2) 薬剤負荷前後と心機能の変化について ^{13}N -ammonia PET/MRI で解析を行った。 ^{13}N -ammonia によって計測された coronary flow reserve (CFR) の正常群($\text{CFR} \geq 2.0$)、低値群($\text{CFR} < 2.0$)のいずれにおいても、MRI によって同時に測定した心機能は薬剤負荷前後での心機能は薬剤負荷前後で心機能は変化がないことが示された(図2)。また、多枝病変の群やPETで transient ischemic dilatation のある群においても、同様に薬剤負荷前後で心機能変化は認めなかった。したがって、薬剤負荷前後で心機能に変化がないことが示された。これらの結果は、2021 年に国際英文雑誌 Clinical Radiology に掲載された。薬剤負荷前後で心機能は変化がないため、severe AS に対しても安全に薬剤負荷がかけられることが証明された。

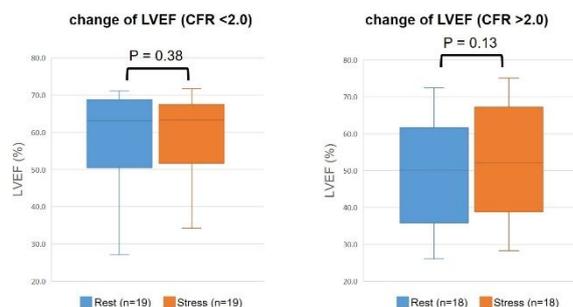


図2 薬剤負荷前後における心機能の変化

(3) 冠動脈の慢性完全閉塞病変患者に対して FDG PET/MRI による Viability 評価を行った。冠動脈造影検査で慢性完全閉塞病変を認めた 15 名に対して、FDG PET/MRI 検査を施行し、経皮的冠動脈形成術を施行した。FDG の相対的集積 50%以上を PET viable、LGE の深達度 50%未満を MRI viable と定義し、領域毎に 4 群にわけて解析を行った。カテーテル治療後の壁運動の改善について、AHA17 セグメントモデルを用いて Cine MRI による 6 か月後の評価を行った。慢性完全閉塞病変を有する 15 名の患者について、全 225 領域で壁運動異常のある 152 領域に対して解析を行った。カテーテル治療後の壁運動改善の程度は、FDG viable/MRI viable で高値であり、PET nonviable/MRI nonviable 領域で低値であった。また、PET viable/MRI nonviable と PET nonviable/MRI viable の領域では壁運動改善の程度に有意差はなかった。Hybrid PET/MRI 装置を用いた FDG PET と LGE の同時評価は、慢性完全閉塞性病変に対する壁運動改善の予測に有用である。この結果は 2020 年に Journal of Nuclear Cardiology の国際英文雑誌に掲載され、当

院での FDG PET/MRI の手法についても確立することができた。

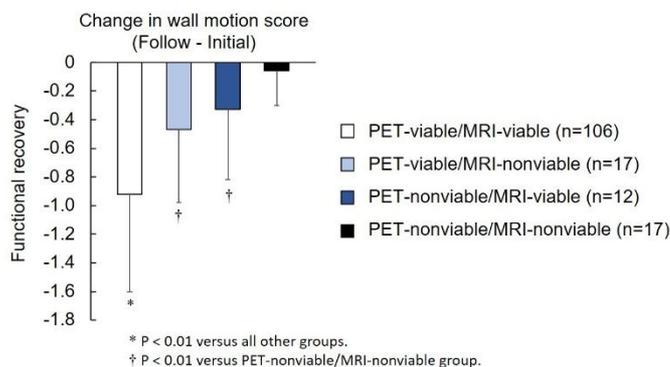


図3 FDG PET/MRI による viability 評価

(4) 心臓血管外科術後の亜急性収縮性心膜炎に対して、FDG PET/MRI を用いて心外膜の炎症について評価を行った。心外膜に沿って FDG の集積が見られ、炎症に対する FDG の集積の確認を行う事が可能であった(図 4)。この結果について、2019 年に国際英文雑誌 Circulation Cardiovascular Imaging に掲載された。大動脈弁の石灰化において、炎症を伴う不安定プラークの検出に有用である可能性が示唆され、severe AS 患者への FDG PET/MRI の手技を確立することができた。

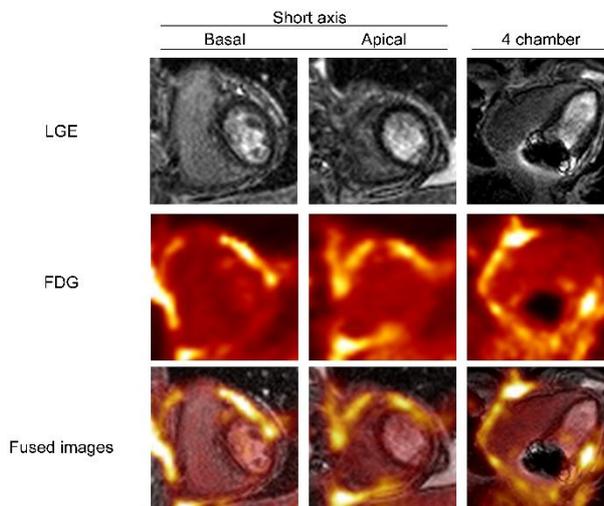


図4 亜急性収縮性心膜炎に対する ¹⁸F-FDG PET/MRI

(5) 虚血性心疾患が疑われる患者 13 名に対して、NaF PET/MRI を施行し、NaF の冠動脈の集積および MRI による high intensity plaque(HIP)の検出を行った。数例で NaF の冠動脈、大動脈への集積が確認され、MRI では HIP も観察することができた。FDG、NaF PET/MRI 検査を重症大動脈弁狭窄症の患者に応用することできる可能性が示唆された。

(6) 心臓サルコイドーシスについて、FDG PET/MRI を用いて長期予後評価を行った。2015 年から 2018 年に、¹⁸F-FDG PET/MRI 検査を施行した 43 名の心臓サルコイドーシス患者を対象とした。FDG 集積の有無、LGE の有無より 4 群に分け、予後に関して比較検討を行った。心イベントは総死亡、致死性不整脈、心不全または、左室駆出率 5%以上の低下と定義した。平均フォローアップ期間 3.7±1.3 年において、Kaplan Meier 解析では、FDG 陽性/LGE 陽性群が他の 3 群よりも心イベント発生率は有意に高値であった(P < 0.01)。また、多変量解析では FDG 陽性 (P = 0.03)および LGE 陽性 (P < 0.01)が独立した心イベント発生の規程因子であった。FDG PET 検査と心臓造影 MRI 検査の組み合わせは心イベント発生のリスク評価に有用であり、FDG 陽性および LGE 陽性は独立した予後規程因子である。この研究を通して FDG PET/MRI の予後評価の手法についても確立することができた。

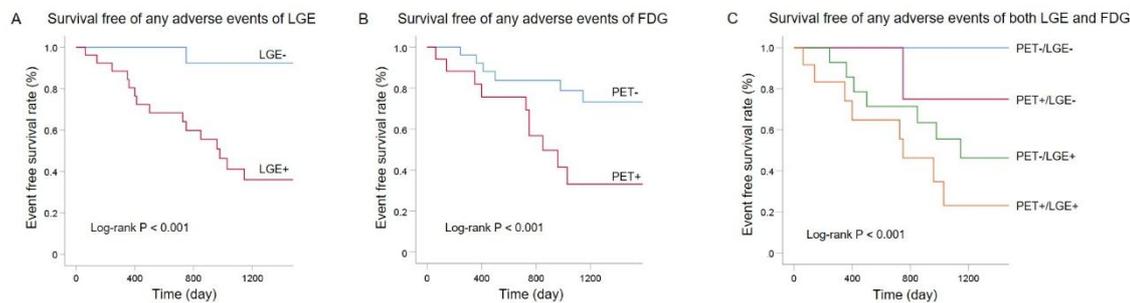


図5 ^{18}F -FDG PET/MRI による心サルコイドーシスの予後評価

(7) PET/MRI 装置を用いた ^{13}N -ammonia および FDG の手技を確立し、予後評価の手法についても確立することができた。これらを踏まえ、severe AS の術前の 5 名に対して ammonia PET/MRI を施行した。術前の心筋血流評価、心機能評価および弁口面積の評価を行い、心エコーや CT の結果と比較を行った。現時点では術前、術後の心筋血流に有意差は見られず、冠動脈 CT の石灰化スコアとの関連も見られなかった。有意差は見られなかったが、TAVI 術後に心筋血流は増加している傾向が見られ、症例数を増やし、さらなる検討が必要である。また、NaF の大動脈弁への集積のある症例も見られ、長期予後評価によるリスクの層別化にも期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Kiko Takatoyo, Sato Takamasa, Yokokawa Tetsuro, Misaka Tomofumi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 12
2. 論文標題 Subacute Constrictive Pericarditis Postcardiac Surgery Evaluated by Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation: Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/CIRCIMAGING.119.009764	査読の有無 有
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 -
1. 著者名 Kiko Takatoyo, Yoshihisa Akiomi, Yokokawa Tetsuro, Misaka Tomofumi, Yamada Shinya, Kaneshiro Takashi, Nakazato Kazuhiko, Takeishi Yasuchika	4. 巻 41
2. 論文標題 Direct comparisons of left ventricular volume and function by simultaneous cardiac magnetic resonance imaging and gated 13N-ammonia positron emission tomography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nuclear Medicine Communications	6. 最初と最後の頁 383 ~ 388
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MNM.0000000000001149	査読の有無 有
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 -
1. 著者名 Kiko Takatoyo, Yokokawa Tetsuro, Misaka Tomofumi, Masuda Atsuro, Yoshihisa Akiomi, Yamaki Takayoshi, Kunii Hiroyuki, Nakazato Kazuhiko, Takeishi Yasuchika	4. 巻 ahead of print
2. 論文標題 Myocardial viability with chronic total occlusion assessed by hybrid positron emission tomography/magnetic resonance imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Cardiology	6. 最初と最後の頁 ahead of print
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12350-020-02041-3	査読の有無 有
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 -
1. 著者名 Kiko T., Yokokawa T., Masuda A., Misaka T., Yamada S., Kaneshiro T., Oikawa M., Yoshihisa A., Nakazato K., Takeishi Y.	4. 巻 76
2. 論文標題 Simultaneous assessment of coronary flow reserve and left ventricular function during vasodilator stress evaluated by 13N-ammonia hybrid PET/MRI	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Radiology	6. 最初と最後の頁 472.e1 ~ 472.e9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.crad.2021.02.019	査読の有無 有
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4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Takatoyo Kiko, Yasuchika Takeishi
2. 発表標題 Direct Comparisons of Left Ventricular Volume and Function by Simultaneous Cardiac MRI and Gated ¹³ N-ammonia PET
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takatoyo Kiko, Yasuchika Takeishi
2. 発表標題 Simultaneous Evaluation of Myocardial Viability Between Late Gadolinium Enhancement Transmurality and ¹⁸ F-fluorodeoxyglucose Uptake in Patients with Chronic Total Occlusion Using by Hybrid Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takatoyo Kiko, Yasuchika Takeishi
2. 発表標題 Comparison of Diagnostic Performance of Relative Flow Reserve with Coronary Flow Reserve by ¹³ N-ammonia PET to Detect Coronary Artery Disease
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takatoyo Kiko, Masayoshi Oikawa, Atsushi Kobayashi, Takayoshi Yamaki, Yasuchika Takeishi
2. 発表標題 Prognostic Value of Simultaneous Hybrid ¹⁸ F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging in Cardiac Sarcoidosis
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session 2020 (国際学会)
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
---------	---------