

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24年 5月15日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591551

研究課題名（和文）PETを用いた心筋エネルギー消費効率（心筋燃費）測定による
心病態評価法の開発

研究課題名（英文）Measurement of cardiac energy efficiency using PET

研究代表者

工藤 崇（KUDO TAKASHI）

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：20330300

研究成果の概要（和文）：炭素11標識酢酸 PET（ポジトロン断層撮影）の動態撮影を中心とした PET 検査を心疾患患者に応用することで、心機能・代謝・血流の同時評価が可能となり、心筋燃費の評価が可能であった。心筋燃費はミトコンドリア心筋症などのエネルギー産生経路に異常のある疾患において、特徴的な異常を示し、その評価が病態把握に有用であることが示された。

研究成果の概要（英文）：Using positron emission tomography (PET), especially C-11 acetate PET, we performed simultaneous measurement of myocardial perfusion, metabolism and cardiac function. We proved that the simultaneous measurement of these three parameters is possible. We can calculate the myocardial energy efficiency using this technique. The measurement of myocardial energy efficiency is useful tool for the evaluation of cardiac pathology such as mitochondrial cardiomyopathy, etc.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：核医学（PETを含む）・炭素11標識酢酸・心筋エネルギー効率

1. 研究開始当初の背景

心疾患患者においては、血流の障害が病態の中心であるとされるが、近年の核医学的手法の発達により、代謝の重要性が注目されるようになってきている。腫瘍の診断に用いられるフッ素-18（F-18）標識フルオロデオキシグルコース（FDG）を用いた PET による心筋糖代謝の評価（FDG PET）は心疾患においても高い有効性を示している。しかしながら、糖尿病患者では FDG PET の診断能が著しく

低下することが知られており、心疾患患者では糖尿病合併率が高いため大きな障害となっている。炭素-11 標識酢酸（C-11 酢酸）を用いた PET 診断（C-11 酢酸 PET）は代謝のもっとも基礎的部分である心筋酸素代謝を評価できるため、糖尿病患者でも診断能の低下がない事がわかっている。我々の過去の検討でも、糖尿病患者における心筋代謝の異常を C-11 酢酸 PET によりとらえ、病態把握と診断に有用であることを報告した。また、

C-11 酢酸 PET では代謝のみでなく心筋血流量も測定できることを我々は報告した。血流と代謝は心筋細胞の状態を知る上での車の両輪ともいえる重大なパラメーターであり、これを同時測定できる方法は C-11 酢酸 PET の他にはない。このように、心疾患の評価に必要な数多くの情報を一つの検査で測定できる C-11 酢酸 PET は心筋検査法としては理想的方法であると考えられる。しかし、行われている施設が少なくデータはまだ不十分である。

さらに近年、心筋酸素代謝と心筋仕事量の測定を組み合わせ、心筋エネルギー消費効率（心筋燃費）を計算できることが明らかになってきた。心筋エネルギー消費効率の測定は心不全に対する治療効果判定に有効であるとする報告も認められる。我々は過去に心疾患患者の予後がエネルギー消費効率の違いによって異なる可能性を報告した。

2. 研究の目的

本研究の主目的は心臓のエネルギー消費効率が心疾患、特に心不全、虚血性心疾患患者における病態把握・予後の予測に有用であることを証明することにある。さらに、現在は心筋全体の値しか評価できないエネルギー消費効率に、超音波や、心臓核医学的手法による心筋局所運動の測定を加えることで、心筋局所でのエネルギー消費効率の測定法を確立し、よりすぐれた心疾患の病態把握を行うことも目的とする。

3. 研究の方法

(1) 核医学評価

心疾患患者、および正常者において C-11 酢酸を用いた PET を行い、これによって心筋酸素代謝の測定を行う。また、C-11 酢酸の早期分布は心筋血流を反映することが分かっているため、早期分布による血流評価を行う。また、心筋燃費の評価のためには心機能と心筋代謝を同時に評価することが必要であるが、現在の PET 撮像装置では心機能評価に必要な心電図同期撮影と代謝評価に必要な動態撮影を両立することができない。このため、心機能を同時に評価するための方法として、C-11 酢酸投与後 4~8 分の超短時間心電図同期 PET 撮影法を考案し、その信頼性を評価した。また、これに加えて F-18 FDG を用いた心筋糖代謝評価、シングルフォトンエミッションコンピューター断層撮影 (SPECT) による心筋血流・機能評価を行い、C-11 酢酸 PET の検証に用いる。

(2) 循環器的評価

核医学の評価が正確であるかの評価のため、平行して心エコーを用いた心全体および局所心機能の測定を行い、これを基準として核

医学的評価と対比する。

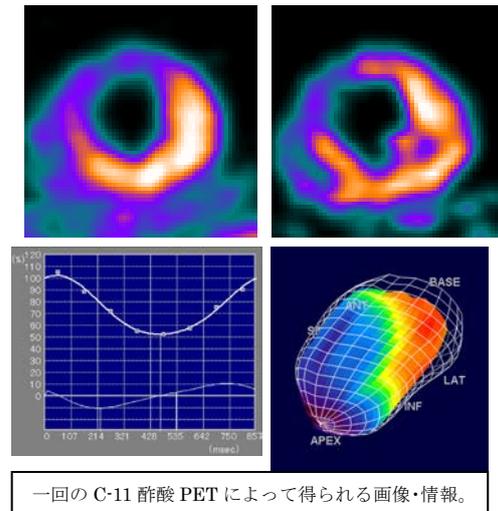
(3) データ解析とエネルギー消費効率測定
収集された C-11 酢酸 PET による心機能・心筋酸素代謝を画像化し、心筋エネルギー消費効率に置き換えるため、心電図同期 PET のデータを解析用ソフトウェア pFAST2 によって解析、心機能の数値化を行う。また、心機能の測定として心電図同期 SPECT や循環器科における心 Echo 撮影も多面的に利用することで、より優れた心筋エネルギー消費効率の計算を試みる。

4. 研究成果

(1) 主研究

① 検査法の妥当性検討

心疾患患者 12 名に対して C-11 酢酸 PET による心機能・血流・代謝同時測定が試みられた。新たに考案した超短時間心電図同期収集により C-11 酢酸 PET を行い、その信頼性を評価した。また、代謝測定については、研究期間中に新たに開発されたソフトウェアによって、代謝を画像として表示することも行われた。全 12 症例において、心機能・血流・代謝測定が成功し、心筋エネルギー消費効率の計算に必要なデータが、一回の C-11 酢酸 PET の検査より得られることが証明された (下図)。

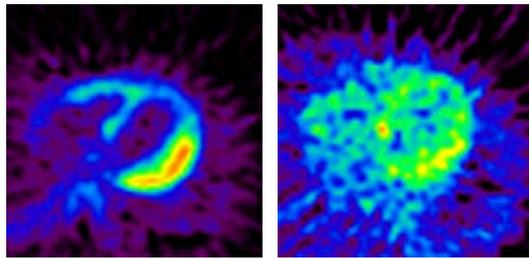


血流画像	酸素代謝画像
心機能 (左室容量曲線)	心機能 (左室内腔 3 次元画像)

② 検査法の信頼性検討

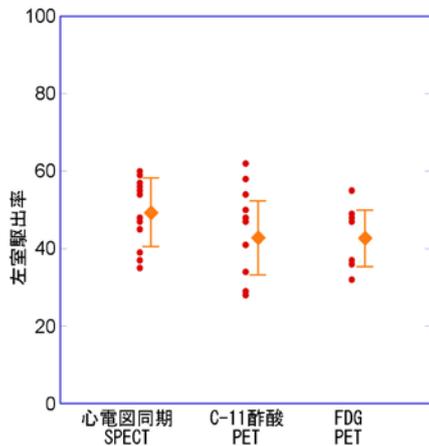
新たに考案した超短時間心電図同期 C-11 酢酸 PET による心筋燃費 (心筋血流・代謝・機能同時測定) の信頼性を評価するために、FDG PET による心機能・代謝同時評価および、一般的な核医学検査である心電図同期心筋血流シンチグラフィ (心電図同期 SPECT) を全例に行った。FDG PET については、耐糖能異常に伴う FDG PET の画質低下のため、解析不

能であった症例が2例存在し、C-11 酢酸 PET が FDG PET よりも心疾患患者において検査成功率が高く、有効性が優れることが明らかとなった（下図）

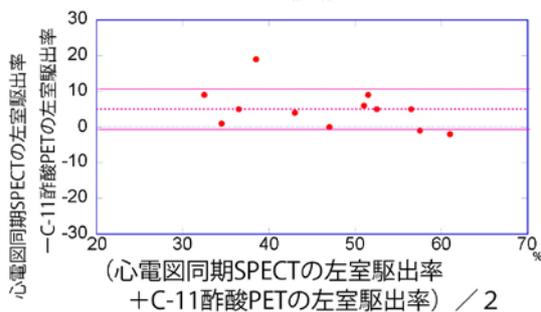


左と同一症例の C-11 酢酸 PET 心機能測定用画像の画質（糖尿病症例）
右と同一症例の FDG PET 心機能測定用画像の画質。画質不良のため、心機能評価不能

心電図同期 SPECT との対比では、C-11 酢酸 PET による心機能評価と、FDG PET、心電図同期 SPECT による心機能評価の間に有意な差は認められなかったが（下図）、



C-11 酢酸 PET における心機能評価が若干の過小評価傾向にあることが Bland-Altman 解析により明らかとなった。（下図）

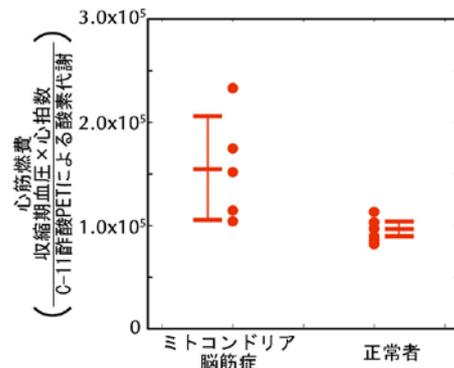


これらのデータより、C-11 酢酸 PET 超短時間心電図同期撮影が有用であることが明らかになった。

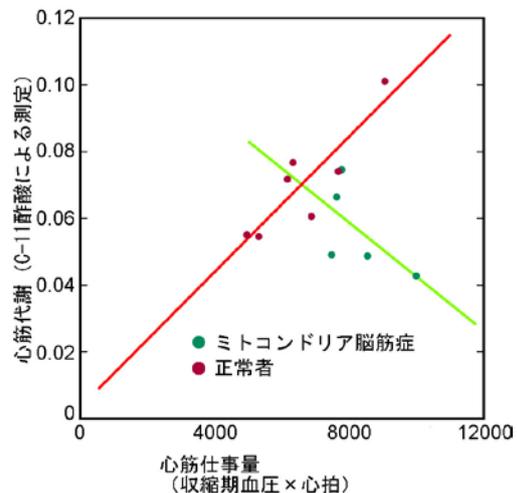
③検査法の臨床利用

心筋燃費評価を臨床に応用するため、エネル

ギー代謝に異常が生じるとされるミトコンドリア脳筋症（心筋症）患者における臨床検討を行った。ミトコンドリア脳筋症患者と正常者における心筋酸素代謝評価と心機能測定を C-11 酢酸 PET、心エコー等によって行い、両者を対比したところ、正常者では狭い範囲の値に安定する心筋燃費が、ミトコンドリア脳筋症では安定した値とならないことが明らかとなった（下図）。



さらに心筋仕事量と心筋エネルギー消費の関係を調べたところ、正常者では仕事量の指標である二重積（心拍数×収縮期血圧）とエネルギー消費の指標である C-11 洗い出し速度定数の間に良好な正の相関が認められたが、ミトコンドリア脳筋症の患者ではこの正の相関が失われていることが明らかとなった（下図）。このことはミトコンドリア脳筋

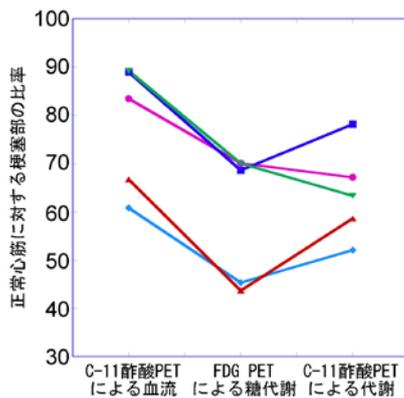


症ではエネルギー消費が直接心臓の仕事量に結びつかなくなっている状態、すなわち心筋燃費の異常の存在を示している。C-11 酢酸 PET は世界的にもごく一部の施設でのみ行われている検査であるが、本研究は酢酸 C-11 酢酸 PET による心筋燃費の評価が病態把握に有用であることを示し、今後 C-11 酢酸 PET を様々な疾患に応用させることで、疾患病態把握に寄与するところが大きと考えられる。

(2) 派生研究

①急性期心筋梗塞における新たな知見

本研究において興味深い知見として、急性期心筋梗塞患者に FDG PET による心筋糖代謝評価と、C-11 酢酸 PET 患者における血流・代謝同時評価を行った場合、血流に比して糖代謝が低い、いわゆる逆ミスマッチ現象が存在することが明らかとなった。この現象は従来あまり知られていなかった現象であるため、今回の手法の利点である C-11 酢酸 PET による心筋血流・代謝・機能同時測定を利用した検討をおこなった。逆ミスマッチ部については、局所心機能、局所酸素代謝ともに低下している症例が認められた。このような知見が得られたため、急性期心筋梗塞患者例における FDG PET 画像と、C-11 酢酸 PET による心筋血流・代謝・機能同時評価法で得られた情報の対比を行った。急性期梗塞では壁運動低下を生じている梗塞部心筋において、血流の低下よりも強い酸素代謝の低下が生じていることが C-11 酢酸 PET によって明らかとなった (下図)。



②検査に伴う被ばく

今回の研究は PET を利用した研究であったが、2012年3月11日の東日本大震災、およびそれに引き続く福島第一原発事故に伴って、被ばくに対する社会的な関心が高まっている。PET 検査も被ばくを伴う検査であるため、本研究においても症例となった患者のみならず、研究者自身も微量の被ばくを生じている。このような状況を鑑みて、PET 検査における被ばくの状況を派生研究として検討を開始している。現時点において、看護師の被ばくが対象となる患者の年齢に依存して増加することが明らかになっており、今後研究を住めることによって、今回の研究に用いたような PET 時の被ばく量低減に役立てていく予定である。

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 19 件)

- ① Ikawa M, Okazawa H, Kudo T, Kuriyama M, Fujibayashi Y, Yoneda M. Evaluation of striatal oxidative stress in patients with Parkinson's disease using [⁶²Cu]ATSM PET. Nucl Med Biol. 査読有 2011;38:945-51.
- ② Nanashima A, Abo T, Tobinaga S, Nonaka T, Fukuoka H, Hidaka S, Takeshita H, Sawai T, Yasutake T, Nagayasu T, Kudo T. Prediction of indocyanine green retention rate at 15 minutes by correlated liver function parameters before hepatectomy. J Surg Res. 査読有 2011;16:e119-25. (<http://naosite.lb.nagasaki-u.ac.jp/dspace/handle/10069/25521>)
- ③ Yoneda M, Ikawa M, Arakawa K, Kudo T, Kimura H, Fujibayashi Y, Okazawa H. In vivo functional brain imaging and a therapeutic trial of l-arginine in MELAS patients. Biochim Biophys Acta. 査読有 2011 (in press)
- ④ Isozaki M, Kiyono Y, Arai Y, Kudo T, Mori T, Maruyama R, Kikuta K, Okazawa H. Feasibility of ⁶²Cu-ATSM PET for evaluation of brain ischaemia and misery perfusion in patients with cerebrovascular disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 査読有 2011;38:1075-82.
- ⑤ Nanashima A, Tobinaga S, Abo T, Sumida Y, Araki M, Hayashi H, Sakamoto I, Kudo T, Takashita H, Hidaka S, Sawai T, Hatano K, Nagayasu T. Relationship of hepatic functional parameters with changes of functional liver volume using technetium-99m galactosyl serum albumin scintigraphy in patients undergoing preoperative portal vein embolization: a follow-up report. J Surg Res. 査読有 2010;164:235-242. (<http://naosite.lb.nagasaki-u.ac.jp/dspace/handle/10069/24552>)
- ⑥ Tiwari VN, Kiyono Y, Kobayashi M, Mori T, Kudo T, Okazawa H, Fujibayashi Y. Automatic labeling method for injectable ¹⁵O-oxygen using hemoglobin-containing liposome vesicles and its application for measurement of brain oxygen consumption by PET. Nucl Med Biol 査読有 2010;37:77-83,
- ⑦ Tsujikawa T, Yoneda M, Shimizu Y, Uematsu H, Toyooka M, Ikawa M, Kudo T, Okazawa H, Kuriyama M, Kimura H. Pathophysiologic evaluation of MELAS

- strokes by serially quantified MRS and CASL perfusion images. Brain Dev 査読有 2010; 32:143-149,
- ⑧ Isozaki M, Arai Y, Kudo T, Kiyono Y, Kobayashi M, Kubota T, Kikuta K, Okazawa H. Clinical implication and prognosis of normal baseline cerebral blood flow with impaired vascular reserve in patients with major cerebral artery occlusive disease. Ann Nucl Med 査読有 2010;24: 371-377
- ⑨ Arakawa K, Kudo T, Ikawa M, Morikawa N, Kawai Y, Sahashi K, Lee JD, Kuriyama M, Miyamori I, Okazawa H, Yoneda M. Abnormal myocardial energy-production state in mitochondrial cardiomyopathy and acute response to L-arginine infusion. C-11 acetate kinetics revealed by positron emission tomography. Circ J 査読有 2010;74:2702-2711
- ⑩ Hussain R, Kudo T, Tsujikawa T, Kobayashi M, Fujibayashi Y, Okazawa H. Validation of the calculation of the clearance rate constant (kmono) of [¹¹C]acetate using parametric kmono image for myocardial oxidative metabolism. Nucl Med Biol 査読有 2009;36:877-882
- ⑪ Hussain R, Tsuchida T, Kudo T, Kobayashi M, Tsujikawa T, Kiyono Y, Fujibayashi Y, Okazawa H. Vasodilatory effect of adenosine triphosphate does not change cerebral blood flow: a PET study with ¹⁵O-water. Ann Nucl Med 査読有 2009;23:717-723
- ⑫ Ikawa M, Okazawa H, Arakawa K, Kudo T, Kimura H, Fujibayashi Y, Kuriyama M, Yoneda M. PET imaging of redox and energy states in stroke-like episodes of MELAS. Mitochondrion 査読有 2009;9:144-148
- ⑬ Kudo T, Hata T, Kagawa S, Kishibe Y, Iwasaki J, Okazawa H. Differences in early-phase tracer distribution in lung between ¹¹C-acetate and ¹³N-ammonia. Nucl Med Commun 査読有 2009;30:343-349
- ⑭ Lohith TG, Kudo T, Demura Y, Umeda Y, Kiyono Y, Fujibayashi Y, Okazawa H. Pathophysiologic correlation between ⁶²Cu-ATSM and ¹⁸F-FDG in lung cancer. J Nucl Med 査読有 2009;50:1948-1953
- ⑮ Mandap KS, Ido T, Kiyono Y, Kobayashi M, Lohith TG, Mori T, Kasamatsu S, Kudo T, Okazawa H, Fujibayashi Y. Development of microwave-based automated nucleophilic [¹⁸F]fluorination system and its application to the production of [¹⁸F]flumazenil. Nucl Med Biol 査読有 2009;36:403-409
- ⑯ Tsujikawa T, Yoshida Y, Kudo T, Kiyono Y, Kurokawa T, Kobayashi M, Tsuchida T, Fujibayashi Y, Kotsuji F, Okazawa H. Functional images reflect aggressiveness of endometrial carcinoma: estrogen receptor expression combined with ¹⁸F-FDG PET. J Nucl Med 査読有 2009;50:1598-1604
- ⑰ Yoshii Y, Furukawa T, Yoshii H, Mori T, Kiyono Y, Waki A, Kobayashi M, Tsujikawa T, Kudo T, Okazawa H, Yonekura Y, Fujibayashi Y. Cytosolic acetyl-CoA synthetase affected tumor cell survival under hypoxia: the possible function in tumor acetyl-CoA/acetate metabolism. Cancer Sci 査読有 2009;100:821-827
- ⑱ Yoshii Y, Waki A, Furukawa T, Kiyono Y, Mori T, Yoshii H, Kudo T, Okazawa H, Welch MJ, Fujibayashi Y. Tumor uptake of radiolabeled acetate reflects the expression of cytosolic acetyl-CoA synthetase: implications for the mechanism of acetate PET. Nucl Med Biol 査読有 2009;36:771-777
- ⑲ Okazawa H, Kudo T. Clinical impact of hemodynamic parameter measurement for cerebrovascular disease using positron emission tomography and ¹⁵O-labeled tracers. Ann Nucl Med 査読有 2009;23:217-227

[学会発表] (計 11 件)

- ① 工藤 崇 超短時間心電図同期Acetate PETによる心筋血流・代謝・機能同時測定 の試み 第 51 回日本核医学会学術総会、2011 年 10 月 28 日、つくば
- ② Kudo T. Radiation risk associated with advanced diagnostic imaging: Preliminary report of comparative study on pediatric CT in Japan and Germany, and other studies. Meeting of the Mainz-Nagasaki Radiation Research Initiative 2011 年 9 月 27 日、ドイツ マインツ
- ③ 工藤 崇 PETの定量からSPECTの定量へ 2011 年 6 月 25 日、第 21 回日本心臓核医学会、博多
- ④ Kudo T Is ultra-short ECG gated acquisition of C-11 Acetate PET reliable for simultaneous MBF, oxidative metabolism and myocardial function assessment? The SNM 58th Annual Meeting, 2011 年 6 月 6 日、サンアントニオ、米国.

- ⑤ 工藤 崇 C-11 酢酸PET超短時間心電図同期収集による心筋代謝・血流・心機能同時評価 第70回日本医学放射線学会学術集会、2011年5月9日～5月20日、震災のためWeb開催
- ⑥ 工藤 崇 PET・核医学の現在と展望 長崎医学会、2010年10月2日、佐世保
- ⑦ 血澤克彦, 工藤 崇 11C-acetate PETを用いた心筋梗塞発症早期の血流代謝機能の測定. 第58回日本心臓病学会学術集会、2010年9月19日、東京
- ⑧ 工藤 崇 急性期心筋梗塞におけるFDG/血流逆ミスマッチと酸素代謝の関係. 第51回日本核医学会学術総会、2010年11月11日、さいたま
- ⑨ 工藤 崇 C-11 Acetate PET超短時間心電図同期収集による心筋代謝・血流・機能同時イメージングの試み. 第5回日本分子イメージング学会学術集会 2010年5月22日、大津
- ⑩ 工藤 崇 シンポジウム「次世代の腫瘍トレーサー」頭頸部腫瘍におけるCu-ATSMとFDGの対比検討 第49回日本核医学会学術集会、2009年10月2日、旭川
- ⑪ Kudo T hANP treatment on acute myocardial infarction patients improves myocardial perfusion of risked myocardium: Measured with N-13 ammonia PET. The SNM 56th Annual Meeting, 2009年6月15日、トロント、カナダ

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

研究機関ホームページ(長崎大学 原爆後障害医療研究施設):

<http://www-sdc.med.nagasaki-u.ac.jp/index-sjis.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

工藤 崇 (KUDO TAKASHI)

長崎大学・医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：20330300

(2) 研究分担者

中野 顯 (NAKANO AKIRA)

福井大学・医学部・助教

研究者番号：20334815

荒川 健一郎 (ARAKAWA KENICHIROU)

福井大学・医学部・助教

研究者番号：80401967

岡沢 秀彦 (OKAZAWA HIDEHIKO)

福井大学・高エネルギー医学研究センター
・教授

研究者番号：50360813

(3) 連携研究者

岡沢 秀彦 (OKAZAWA HIDEHIKO)

福井大学・高エネルギー医学研究センター
・教授

研究者番号：50360813

(H20→H21)：研究分担者