

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25年5月8日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591347

研究課題名（和文）PETを用いた梗塞心の非梗塞部心筋交感神経機能活性の変容に関する研究
研究課題名（英文）Cardiac sympathetic nerve activity in the non-infarcted region in patients with a prior myocardial infarction and left ventricular remodeling

研究代表者

大手 信之（OHTE NOBUYUKI）

名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：10185332

研究成果の概要（和文）：心筋梗塞患者において、梗塞慢性期における非梗塞（梗塞対側）部の左室拡大と壁肥厚（リモデリング）が心不全（左室駆出率が低下した収縮期心不全）の原因として注目されている。そこで心筋梗塞患者における非梗塞部の機能変化に着目し、同領域の心筋血流および交感神経 pre-synapse 機能を検討した。16名の陳旧性心筋梗塞において11C-hydroxyephedrine (HED)の心筋滞留率を交感神経 pre-synapse 機能の指標としたが、pre-synapse におけるカテコラミン取り込みは局所心筋血流に依存するため、同日13N-ammoniaを用いた局所心筋血流(MBF)の定量を施行し、心筋血流量での補正を試みた。左室容積は、同じく同日施行した心エコー図検査において求めた。同様のプロトコールを健常成人ボランティア10名においても施行した。

結果：左室リモデリングの指標である左室拡張末期容積係数は陳旧性心筋梗塞群で健常群よりも有意に大きく(69.6 ± 15.9 vs 47.2 ± 13.4 ml/m², $p < 0.01$)、心筋梗塞群では明らかな左室リモデリングが認められた。健常群において11C-HED心筋滞留率と局所心筋血流は、いずれも左室前壁で最高値であった。梗塞群の非梗塞部において、局所心筋血流は健常群の前壁血流よりも有意に少なかった(0.76 ± 0.14 vs 0.88 ± 0.13 ml/g/min, $p < 0.05$)。一方11C-HED心筋滞留率は、梗塞群非梗塞部において健常群の前壁と比べても有意に高値であり(8.06 ± 1.22 vs 7.03 ± 1.12 %/min, $p < 0.01$)、その心筋血流補正値も同様に有意に高値であった(10.8 ± 1.7 vs 8.1 ± 0.9 %/min/MBF, $p < 0.001$)。

結論：陳旧性心筋梗塞患者の非梗塞部において交感神経 pre-synapse 機能の亢進が観察された。この亢進が、陳旧性心筋梗塞患者における収縮期心不全の発症と何らかの関係を有する可能性が想起される。

研究成果の概要（英文）：Left ventricular (LV) remodeling is observed as LV cavity expansion with wall hypertrophy in the remote non-infarcted region in the LVs after myocardial infarction (MI) and is closely involved in systolic heart failure. Accordingly, we assessed the mechanism of this issue from the viewpoint of cardiac sympathetic nerve function in such a region in 16 patients with a prior myocardial infarction using positron emission tomography (PET) and radiolabelled catecholamine analogue 11C-hydroxyephedrine (HED) as a marker for neuronal catecholamine uptake function. HED retention index was determined by normalizing myocardial tracer activity from 30 to 40 minutes to the integral of the 11C activity input function. Cardiac presynaptic catecholamine uptake is known to depend on myocardial blood flow. Thus, we quantitatively measured regional myocardial blood flow (MBF) using PET with 13N-ammonia on the same day. LV volumes were also determined using echocardiography. This study protocol was also done in 10 healthy volunteers served as normal controls.

Results: LV end-diastolic volume index was significantly larger in patients with a prior MI than in normal controls (69.6 ± 15.9 vs 47.2 ± 13.4 ml/m², $p < 0.01$). An apparent LV remodeling was observed in patients with a prior MI. In normal controls, myocardial blood flow and HED retention index were largest in the LV anterior wall. MBF was significantly less in the remote non-infarcted region in patients with a MI compared with that in the anterior wall in normal controls (0.76 ± 0.14 vs 0.88 ± 0.13 ml/g/min, $p < 0.05$). The retention index of HED (8.06 ± 1.22 vs 7.03 ± 1.12 %/min, $p < 0.01$) and the retention index corrected by the blood flow in the corresponding area (10.8 ± 1.7 vs 8.1 ± 0.9 %/min/MBF, $p < 0.001$) were significantly higher in the remote non-infarcted region than in the anterior wall of normal controls.

Conclusion: A greater amount of sympathetic presynaptic catecholamine uptake is observed in the remote non-infarcted region in patients with a prior MI compared with that in controls. This finding suggests that hyperactivity of myocardial sympathetic nerve function in patients with a prior MI and LV remodeling is related to the pathophysiology of systolic heart failure.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
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：PET、交感神経、心筋梗塞

1. 研究開始当初の背景

本邦も著しい高齢化社会を迎え、今後心不全の予防・治療が臨床医学の重要な課題としてさらに注目されてくると思われる。慢性心不全の主たる原因として陳旧性心筋梗塞と高血圧が挙げられるが、これらの基礎疾患が心不全に至らないようにすべく、正確な病態把握および適切な薬物療法の重要となろう。梗塞が心不全をもたらす原因として、1)広範な壊死瘢痕の存在、2)冬眠心筋の存在、3)非梗塞（梗塞対側）部心筋のリモデリング（遠心性拡大と壁肥厚）を挙げることができる。18F-FDG PETによる心筋 viability に関する精力的な研究は 1)および 2)の病態解明を通じて冠血行再建の適応判定に大きな足跡を残し、心不全の予防・予後改善に多大な貢献を成した。一方、近年上記 3)も慢性心不全の重要な原因と認識されているが、臨床において梗塞後リモデリング心の非梗塞部心筋障害と心不全発症の関係は未だ十分に解明されていない。そこで左室リモデリングが、どのようなメカニズムで梗塞心の予後を悪

化させるのか、その病態をポジトロントレーサーとして心筋酸素代謝（ミトコンドリア機能）を評価し得る ¹¹C-acetate を用いて検討してきた。我われは、梗塞亜急性期に左室リモデリングによる壁応力増加の影響を受けて非梗塞部心筋の酸素代謝が亢進を来していること、交感神経β受容体遮断薬投与がその代謝亢進を正常化することを報告した (Ohte et al. *J Nucl Med* 2002;43:780-785)。その後、慢性期リモデリング心の非梗塞部心筋酸素代謝について、急性期の高代謝活性の反動で障害を受け、正常よりもむしろ低下していることが心不全の原因ではないかとの仮説を立て検証した。その結果、非梗塞部心筋の心筋酸素代謝は有意に低下していることを確認した。この酸素代謝指標をリモデリング拡大心における左室収縮末期壁応力の増加で補正したとき、その差はより顕著なものとなった。加えて、断層心エコー図 speckle tracking imaging 法で計測した左室局所収縮性の指標 peak systolic myocardial strain は非梗塞部で健常者の対応部に比べ有

意に低下していた。これらが慢性期非梗塞部に生じている事実であり、心不全発症のメカニズムの一端と考える(Ohte et al. *J Nucl Cardiol* 2009;16:73-81)。では、リモデリング心非梗塞部でどうしてこのようなことが起こるのであろうか？心筋血流の変化が興味あるところであるが、我われは、TL心筋SPECTを用いて非梗塞部における潜在性の心筋虚血(冠予備能低下)を証明し、これが心筋酸素代謝低下・心筋収縮能障害の一因であるとの結論を得ている(Goto, Ohte, et al. *J Nucl Cardiol* 2005;12:179-185)。加えて、心不全発症の誘引には交感神経活動の関与が知られている。そこで、さらに梗塞後リモデリング心の非梗塞部心筋交感神経の pre-synapse におけるノルアドレナリンの動態、post-synapse における交感神経β受容体密度の変化と心不全発症との関係を研究することを着想した。

2. 研究の目的

心筋梗塞後の左室リモデリングが心不全発症に至る過程における心臓交感神経 pre-synapse、post-synapse 機能の変容についてポジトロンCTを用いて検討し、心不全発症メカニズムを解明すること。

3. 研究の方法

(1) ポジトロントレーサー¹¹C-CGP-12177、¹¹C-meta-hydroxyephedrine (HED) の合成は、名古屋市総合リハビリテーションセンターにおいて研究協力者によって確立済みであった。

(2) ¹¹C-CGP-12177 および ¹¹C-HED の心筋における動態を健常ボランティアおよび陳旧性心筋梗塞患者において評価した。このうち、¹¹C-CGP-12177 を用いた post-synapse の交感神経機能についての研究結果は、以前に助成を受けた科学研究費に依るところが大きく、最近論文が終了している(論文①参照)。従って、本項では ¹¹C-HED を用いた心臓交感神経 pre-synapse 機能の検討方法について述べる。

(3) ¹¹C-HED の性質

¹¹C-HED は心臓交感神経ニューロンにおける uptake-1 を介して急速に同神経終末に取り込まれる。この取り込みは局所心筋血流に依存する。ノルアドレナリンとは異なり ¹¹C-HED はモノアミンオキシダーゼによるニューロン内代謝を受けず、モノアミントランスポーターによって神経終末内のシナプス小胞に取り込まれる。生体カテコラミンとは異なり、HED はより脂溶性が強かつ極性が弱いため、容易にシナプス小胞から漏れ出て神経終末の膜を通過し、シナプス間隙へ

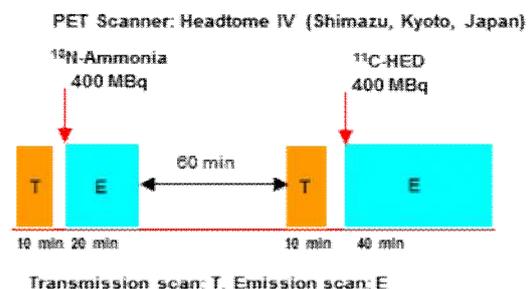
拡散する。HED は、動的かつ即時再利用されるように振舞うため、モノアミントランスポーターの作用点でノルアドレナリンと拮抗し、交感神経刺激の程度を鋭敏に反応した動態を示す。従って、ヒトにおける ¹¹C-HED 心臓イメージングは交感神経 pre-synapse 機能の変容を感度良く捉えうる。

(4) 撮像プロトコール

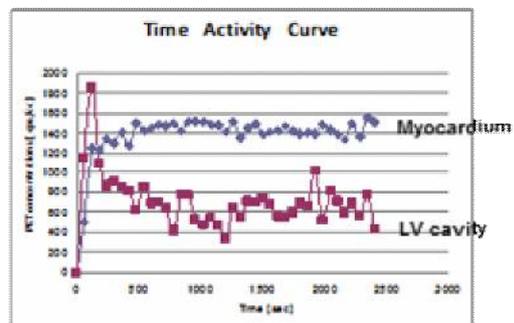
研究対象は、陳旧性心筋梗塞 16 例(前壁中隔梗塞 12 例、下側壁梗塞 4 例)および健常成人ボランティア 10 例であった。イメージングプロトコールを図 1 に示す。

¹¹C-HED を用いた心筋交感神経機能は、トレーサー投与後 30 分から 40 分までの間の関心領域 (ROI) 内放射活性積分値の左室腔内中央に設定した小 ROI における放射活性積分値(input function)に対する比率、すなわち ¹¹C-HED 心筋滞留率として評価した(図 2)。また、心筋へのカテコラミン取り込みは心筋局所血流量に依存することが知られているため、¹³N-ammonia PET および PET 定量解析ソフトウェアで最も信頼性が高いとされるスイス PMOD Technologies 社製ソフトウェア Pmod™を用いて心筋局所血流量の定量を行った。

イメージングプロトコール (図 1)

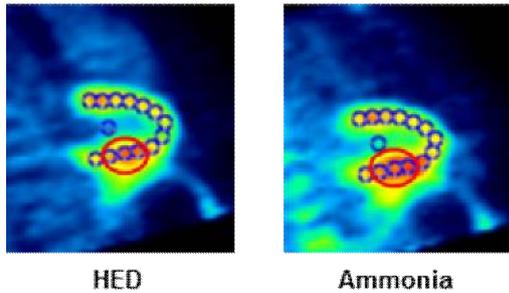


¹¹C-HED 時間放射能曲線 (図 2)



4. 研究成果

陳旧性前壁梗塞例における ¹¹C-HED および ¹³N-ammonia PET 画像を示す(図 3)。



左室壁上に直径 1 cm の円形 ROI を連続かつ重ならないように配置した。この症例のような前壁梗塞では、非梗塞部（梗塞対側部）11C-HED 心筋滞留率および局所心筋血液量を図のように下壁上の 3 ROI の平均値として求めた。

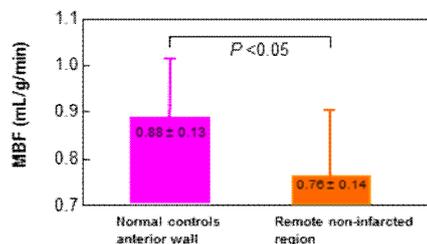
対象の臨床データ

	Normal (n=10)	MI (n=16)	P value
Age (y)	66.3±9.3	71.8±9.0	0.09
LV end-diastolic volume index (mL/m ²)	47.2±13.4	69.6±15.9	0.001
LV EF (%)	65.0±5.8	54.0±10.6	0.001

EF = ejection fraction; LV = left ventricular

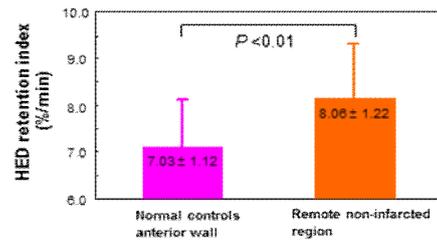
健常ボランティア群と陳旧性心筋梗塞群に年齢の有意差なく、陳旧性心筋梗塞群で健常群に比べ、左室拡張末期容積係数の有意な増大、すなわち左室リモデリングが認められた。健常者において 11C-HED 心筋滞留率と局所心筋血流は、いずれも左室前壁で最高値であった。梗塞群の梗塞対側部において、心筋局所血流は健常群の前壁血流よりも有意に少であった (0.76 ± 0.14 vs 0.88 ± 0.13 ml/g/min, $p < 0.05$) (図 4)。

Comparison of MBF between the remote non-infarcted region in patients with a prior MI and normal controls



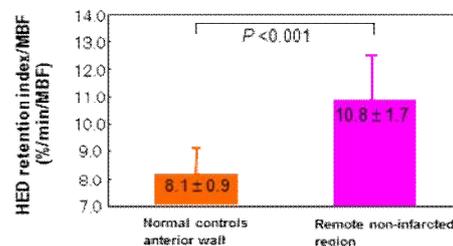
11C-HED 心筋滞留率は梗塞患者非梗塞部において健常者で最も高い値を示した前壁と比べ有意に高値であった (8.06 ± 1.22 vs 7.03 ± 1.12 %/min, $p < 0.01$) (図 5)。

Comparison of HED retention index between the remote non-infarcted region in patients with a prior MI and normal controls



11C-HED 心筋滞留率の心筋局所血流 (MBF) 補正值においても、梗塞群非梗塞部において健常群で最も高い値を示した前壁と比べても同様に有意に高値であった (10.8 ± 1.7 vs 8.1 ± 0.9 %/min/MBF, $p < 0.001$) (図 6)。

Comparison of HED retention index/MBF between the remote non-infarcted region in patients with a prior MI and normal controls



考察と結論

陳旧性心筋梗塞患者の非梗塞部において交感神経 pre-synapse 機能の有意な亢進が観察された (図 5, 6)。我々は本研究に先行して、陳旧性心筋梗塞患者の非梗塞部心筋において交感神経 β 受容体のダウンレギュレーションの存在を報告している。β 受容体ダウンレギュレーションがこの交感神経 pre-synapse 機能の亢進を引き起こした、逆に交感神経 pre-synapse 機能の亢進が β 受容体のダウンレギュレーションを引き起こしたとも考えられ、両者間に悪循環があるのではないかと推論に至った。この病態が陳旧性心筋梗塞患者における収縮期心不全の発症と何らかの関係性を有するのではないかと想起され、さらに研究を進めたい。加えて、陳旧性心筋梗塞心不全の病態は、拡張型心筋症心不全の病態と β 遮断薬に対する反応性等で明らかに異なる。今後、陳旧性心筋梗塞患者の非梗塞部の交感神経機能を拡張型心筋症のそれと比較することによって、その意義をさらに解明する予定である。

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 1 件)

① Ohte N, Narita H, Iida A, Fukuta H, Iizuka N, Hayano J, Kuge Y, Tamaki N, Kimura G. Cardiac β-adrenergic receptor density and

myocardial systolic function in the remote noninfarcted region after prior myocardial infarction with left ventricular remodeling. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012;39: 1246-1253. 査読あり
doi: 10.1007/s00259-012-2138-4.

〔学会発表〕(計2件)

① Ohte N, Narita H, Fukuta H, Wakami K, Goto T, Kikuchi S, Kimura G. Cardiac sympathetic nerve function in the remote normal region in patients with prior myocardial infarction and left ventricular remodeling.
第76回日本循環器学会学術集会
2012年3月16日 福岡

② Ohte N, Narita H, Iida A, Fukuta H, Wakami K, Goto T, Tani T, Kimura G.
Hyperactivity of cardiac sympathetic nerve in the remote normal region in patients with a prior myocardial infarction with left ventricular remodeling. 2011年米国心臓協会年次学術集会
2011年11月15日、米国、オーランド

6. 研究組織

(1)研究代表者

大手 信之 (Ohte NOBUYUKI)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：10185332

(2)研究分担者

原 真咲(HARA MASAKI)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：50244562

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

飯田 昭彦 (IIDA AKIHIKO)
名古屋市総合リハビリテーションセンター
放射線科部長

成田 ひとみ(NARITA HITOMI)
名古屋市総合リハビリテーションセンター
内科部長

伊藤 由麿(ITO YOSHIMARO)
名古屋市総合リハビリテーションセンター
運営企画室放射線取扱主任、診療放射線技師

林 恵美 (HAYASHI EMI)
名古屋市総合リハビリテーションセンター

一・運営企画室、診療放射線技師