

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 9 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591798

研究課題名(和文) 糖尿病性心筋症の機能・形態画像による病態解明と治療効果に関する研究

研究課題名(英文) Assessment of functional and anatomical imaging assessed by PET and cardiac MRI in diabetic cardiomyopathy

研究代表者

百瀬 満 (Momose, Mitsuru)

東京女子医科大学・医学部・講師

研究者番号：40312029

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病性心筋症(DMCM)の病因に心筋血流量が関与しているか否かを検討した。糖尿病例でLVEF<45%でDMCMと診断された5例、正常心機能例の糖尿病コントロール(DMc)12例を対象としてアンモニアPETを施行し、負荷・安静時心筋血流量(sMBF, rMBF)、血流予備能(MFR)を測定した。また、心臓MRIからEDV, ESV, LVEFを測定した。DMCMのEDV, ESVはいずれもDMcに比べ有意に大、LVEFは有意に低値、sMBF、MFRは2群間で有意差なし。MFRは心機能との相関は無く、年齢と逆相関を示した。DMCMの病因として心筋血流量や血流予備能の関与はありそうもない。

研究成果の概要(英文)：To assess whether diabetic cardiomyopathy (DMCM) is related to myocardial blood flow or flow reserve, 5 patients with low LVEF<45% (DMCM) and 12 patients with DM control (DMc) with normal LVEF underwent N-13 ammonia PET and cardiac MRI (CMR). Stress, rest myocardial blood flow (sMBF, rMBF) and myocardial flow reserve (MFR) by PET and EDV, ESV and EF by CMR were evaluated. There was no significant difference in routine clinical blood data, but significant difference in HbA1c (DMCM<DMc). There was no significant difference in sMBF, rMBF and MFR between the 2 groups. MFR was not correlated with LVEF, but showed negative correlation with age among the all patients. In conclusion, MBF or MFR is not likely to be a factor of pathogenesis for DMCM.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：放射線科学

キーワード：diabetic cardiomyopathy N-13 ammonia PET myocardial flow reserve cardiac MRI

1. 研究開始当初の背景

糖尿病性心筋症は冠動脈に有意な狭窄が無い、あるいは狭窄はあるが狭窄の程度では説明のつかない心機能低下を来した病態で、糖尿病の合併症である虚血性心疾患とは独立して予後に影響する極めて重要な病態である。またその成因も、合併する高血圧や高脂血症とも独立していることが知られている。原因として長期に渡る高血糖状態に引き起こる高インスリン血症、左室内微小血管の炎症、アポトーシスや心筋間質の線維化などが報告されている。streptozotocin 糖尿病ラット (STZ) モデルや Zucker 糖尿脂肪ラット (ZDF) を用いた研究によると、心筋間質内の typeI, typeIII collagen (線維化の指標) が同モデルで増生しており、特に微小血管周囲で著しいことが示されている。この線維化の抑制のために動物モデルにおいてはアンギオテンシン受容体拮抗薬が有用であることも報告されている[1]。ヒトでは左室拡張機能の低下した糖尿病性心筋症において MRS を用いた心筋燐酸代謝、PET を用いた安静時血流、脂肪酸の取り込み、脂肪酸酸化、糖代謝を測定した研究において、正常例と比べていずれの指標も有意差が無かったと報告されている[2]。しかし、微小血管周囲の線維化が実験動物で認められることから心筋血流予備能は著しく低下している可能性がある。我々は以前、初期の非虚血性糖尿病患者 46 例において、N13-ammonia($^{13}\text{NH}_3$)-PET による内皮依存性、非依存性血流予備能を検討し健常例と比較したところ、同患者群の約 1/3 の症例で血流予備能が低下することを確認した[3]。糖尿病性心筋症患者ではこれらの指標がさらに高度に低下していることが推定されるが、これまで同症例群に対して十分に検討した研究報告はない。

一方、心臓 MRI 検査は非侵襲的に心筋障害、特に慢性期の虚血や心筋症では線維化領域に Gadolinium-DTPA 造影剤 (Gd) が平衡

時に貯留することが知られている。糖尿病合併の拡張型心筋症でも左室局所の Gd の心筋貯留が見られることが報告されているが[4]、糖尿病性心筋症としての MRI における十分な評価は行われていない。

2. 研究の目的

糖尿病性心筋症の心筋内微小循環障害の程度を明らかにする目的で $^{13}\text{NH}_3$ を用いたアデノシン負荷心臓 PET 検査を施行し、全体および局所心筋血流予備能を測定する。一方、MRI で LGE の有無と領域を確認し、PET で得られた局所血流予備能と対比する。

3. 研究の方法

(1) $^{13}\text{NH}_3$ PET による血流イメージング

吸収補正用 CT を施行後、 $^{13}\text{NH}_3$ を 370MBq 静注し、引き続き dynamic 撮像を施行して約 10 分間の安静時 emission scan (PET 画像) を実施。30 分間の減衰待の後、アデノシン負荷を実施。静脈投与 (0.12mg/kg/min) 3 分後より $^{13}\text{NH}_3$ を 370MBq 静注し、10 分間 emission scan を実施。2 回の emission scan はいずれも dynamic 収集、1 心拍 16 分割の心電図同期法により各撮像ごとに心機能評価も行う。左室心筋全体を 17 領域に分割し、画像解析ソフトウェアである syngoMBF を用いて、左室全体およびそれぞれの分画で心筋血流の定量、予備能の算出を行った。

(2) 心臓 MRI

MRI は心電図同期法によるシネ画像の短軸像から左室拡張末期容量、収縮末期容量、左室駆出率を算出。また Gadolinium-DTPA (Gd) 造影剤を 0.15mmol/kg, 2.0ml/sec で投与後 10 分後の平衡相において、遅延造影像 (LGE) を撮影する。

(3) 観察および検査項目とその実施方法

以下の項目について、観察および検査を実施した。

患者基本情報: 年齢、性別、糖尿病歴 (年数)、他の合併症、高血圧の有無、血圧の値、喫煙の有無、心不全重症度 (NYHA)、身長、体

重、BMI、空腹時血糖、HbA1c(%)、コレステロール値 (LDL,HDL)、中性脂肪 (TG)、腎機能 (血清 sCr, eGFR)、尿検査、胸部 X線検査、心電図、薬物療法の内容

4. 研究成果

Table 1. DMCM と DMc の臨床所見と検査所見

	DMCM	DMc	
number	5	12	
age	57 ± 12	58 ± 10	NS
BMI	25 ± 5.2	26 ± 3.6	NS
No of complication	1.0 ± 1.3	0.75 ± 0.75	NS
DM duration	11 ± 12	14 ± 12	NS
FBS	124 ± 22	161 ± 60	NS
HbA1c	6.88 ± 0.72	8.90 ± 1.41	0.009
LDL	99 ± 41	98 ± 25	NS
HDL	43 ± 13	50 ± 14	NS
TG	190 ± 107	167 ± 148	NS
sCr	1.06 ± 0.42	0.76 ± 0.18	0.051
eGFR	66 ± 27	78 ± 19	NS
Hypertention	3 (60%)	5 (42%)	NS
Dyslipidemia	4 (80%)	9 (75%)	NS
PET			
sMBF	2.54 ± 0.50	2.20 ± 0.77	NS
rMBF	0.86 ± 0.16	0.87 ± 0.17	NS
MFR	3.07 ± 0.80	2.66 ± 1.04	NS
MRI			
LGE	4 (80%)	2 (17%)	0.013
EDV(mL)	151 ± 32	108 ± 18	0.003
ESV(mL)	100 ± 41	44 ± 10	0.0003
LVEF (%)	35 ± 15	59 ± 5.0	0.0001

2群間に BMI、糖尿病合併症数、糖尿病罹患年数、空腹時血糖値、LDL、HDL、TG、eGFR、高血圧合併率、高脂血症合併率に有意差を認めなかったが、HbA1c は DMc 群でむしろ高値であった。MRI で測定された DMCM の EDV、ESV はいずれも DMc に比べ有意に大、LVEF は有意に低値であった。LGE は DMCM で高率に認められた。sMBF、MFR

は 2 群間で差を認めなかった。

Figure 1A.

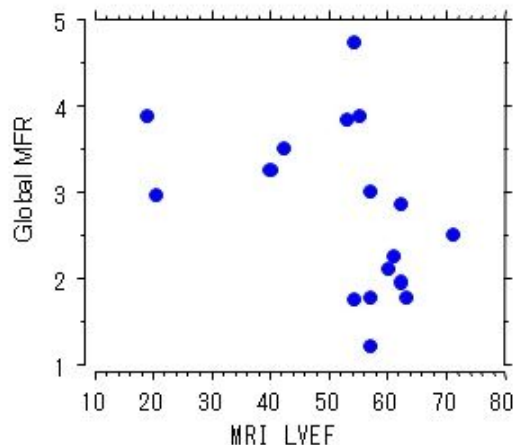
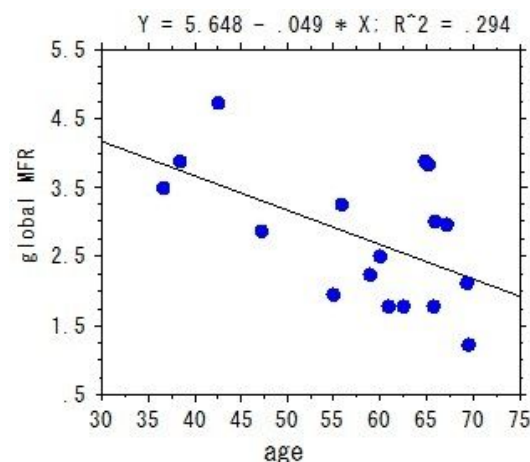


Figure 1B



MFR と心機能 (LVEF) とは相関が見られなかった (Figure 1A) が、年齢とは逆相関を示した ($p=0.02$)。

考察と結論

本研究では糖尿病患者の心臓スクリーニングの検査、あるいは糖尿病合併の心不全例の中で冠動脈疾患を否定された患者で且つ、糖尿病が原因と思われる心機能低下例を糖尿病性心筋症と判断し対象とした。期間内でエントリーされた対象例が少ないが、心機能正常の糖尿病コントロール例と比較すると PET で測定された sMBF、rMBF および MFR は同等であり、有意差を認めなかった。MFR は冠動脈狭窄と心筋内微小循環の両方に影響される因子であるが、当患者群では狭窄を有さな

い症例であり、MFR の低下は微小循環障害を意味すると考えられた。MFR との関連を示す臨床因子を検討したが、年齢のみ負の相関関係を認め、心機能とは関連が無かった。高齢ではMFR が低下するとの報告は過去の検討からも指摘されており、本検討も一致する結果であった。また、MFR は血糖値や HbA1c などによる血糖コントロールと関連するとの報告やコレステロールなど動脈硬化因子との関連が報告されているが[5-6]、本対象群では関連はなかった。過去の報告との相違点として本研究では冠動脈の正常な健常に近い糖尿病患者を対象としているのに対し、過去の報告では冠動脈疾患を含んでいることなどがあげられる。そのため血糖コントロールやコレステロールとの関連が明瞭に解析できたのではないと思われる。

本研究の limitation として、症例が少ない点、糖尿病性心筋症の定義があいまいな点である。実際、診断基準はなく、臨床的な観点から判断した。実際、糖尿病を合併した拡張型心筋症、高血圧性心不全などとの鑑別は難しい。今後は多施設から集めた多くの症例で解析する必要があると思われる。

結論として少数例の検討であるが、DMCM の原因として左室心筋血流量や血流予備能の低下が関与している可能性は低いと考えられた。

参考文献

- 1) Westermann D, et al. Riad A, et al. Contributions of inflammation and cardiac matrix metalloproteinase activity to cardiac failure in diabetic cardiomyopathy: the role of angiotensin type 1 receptor antagonism. *Diabetes*. 2007;56:641-6.
- 2) Rijzewijk LJ, et al. Altered myocardial substrate metabolism and decreased diastolic function in nonischemic human diabetic cardiomyopathy: studies with

cardiac positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1524-32.

3) Momose M, et al. Dysregulation of coronary microvascular reactivity in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29:1675-9.

4) Hombach V, et al. Electrocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging parameters as predictors of a worse outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2009;30:2011-8.

5) Yokoyama I, et al. Improvement of impaired myocardial vasodilatation due to diffuse coronary atherosclerosis in hypercholesterolemics after lipid-lowering therapy. *Circulation*. 1999;100:117-22.

6) Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S, Yonekura K, Nishikawa J, Sasaki Y, et al. Impaired myocardial vasodilation during hyperemic stress with dipyridamole in hypertriglyceridemia. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(7):1568-74.

5 . 主な発表論文等

6 . 研究組織

(1)研究代表者
百瀬 満 (MOMOSE, Mitsuru)
東京女子医科大学・医学部・講師

研究者番号：40312029