

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 24 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591742

研究課題名(和文) 心筋血流予備能を用いた拡張障害心不全患者における包括的リスク評価

研究課題名(英文) Comprehensive risk assessment by using myocardial flow reserve in patients with diastolic dysfunction

研究代表者

納谷 昌直 (Naya, Masanao)

北海道大学・大学病院・講師

研究者番号：20455637

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の学術的な特色は、心臓PET検査を指標にして、心不全患者の拡張不全の病態評価を行う点にある。本研究で拡張不全のメカニズムが解明されれば、交感神経機能をターゲットにした新たな有効な治療法の開発や、よりエビデンスに基づいた適切な個別化医療の実現にも貢献すると期待される。対象患者は41例の左室機能が保たれた心不全患者をした。C11-HED PET検査にて心臓交感神経機能を測定した。拡張障害が高度の患者ではより交感神経機能が低下しさらにばらつきが大きいことが示された。

研究成果の概要(英文)：The present study focused on the assessment of diastolic dysfunction in terms of cardiac PET in patients with heart failure. Understanding the mechanism of diastolic dysfunction can help develop new effective treatment and tailor-made therapy. Forty-one patients with heart failure and preserved ejection fraction were studied. Cardiac sympathetic function was evaluated by C11-HED PET. Cardiac sympathetic function in patients with moderate to severe diastolic dysfunction was significantly decreased than that in normal to mild function.

研究分野：循環器内科

キーワード：心不全 心臓交感神経 心臓PET

## 1. 研究開始当初の背景

拡張不全は、収縮不全の有無にかかわらず左室の拡張期伸展性、血液流入、弛緩に異常があり、左室拡張圧が上昇することにより心不全症状を引き起こし、収縮不全と同様に予後が悪いことが知られている。心肥大や心筋線維化が拡張障害の原因となることが多い。一方で、心筋微小循環の障害が拡張障害に関与している可能性があり、心血管リスク評価に有用である可能性があるが、未だ、詳細は明らかではない。我々は心臓 positron emission tomography (PET)を用いて非侵襲的に測定することが可能な心筋血流予備能 (Coronary flow reserve: CFR) の臨床での有用性に着目し、CFR を用いたエビデンスの確立を目指した臨床研究に一貫して取り組んできた。最初に、心臓 PET 用いて CFR を正確に定量化する方法を確立した。この CFR は、冠動脈狭窄の重症度に加え、心筋微小循環での血管トーン障害を合わせた統合的指標であった。次に、この CFR が心血管死を正確に予測し、冠動脈疾患の心臓死リスクを大きく再分類することを大規模臨床研究で明らかにしてきた。このような知見は、CFR の改善を目的とした個別化医療により心血管死を減少させる可能性を示唆するものである。さらに、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬が冠血管内皮機能を改善することも見出した。この知見は、CFR が低値と心臓死リスク患者における治療の必要性を示唆するものである。このように心臓 PET を用いることにより心疾患の病態生理を非侵襲的かつ定量的に評価することが可能である。今回の研究では心臓 PET で測定した心臓交感神経機能に注目した研究を企画した。

## 2. 研究の目的

本研究では、心臓 PET による心臓交感神経機能、心エコーによる拡張能、心臓 MRI による心筋線維化の定量評価および血液バイオマ

ーカによる拡張不全を呈している心不全の包括的評価を行い、左室拡張障害の病態解明のため以下の課題を明らかにしようとするものである。左室拡張障害では心肥大に伴う左室弛緩の障害や左室心筋の線維化が原因となり生じることがわかっている。しかしながら、心筋微小循環障害、交感神経機能や心筋線維化がどの程度、拡張能障害に関与するかは不明である。そこで、心臓 PET で求めた交感神経機能や心臓 MRI による心筋血流予備能定量評価による包括的な心臓の機能・形態評価を行い、それらがどの程度左室拡張能障害に寄与するのかについて検討を行うことで、左室拡張不全のメカニズムを明らかにする。また、心臓 MRI にて心筋血流予備能を定量評価するためのプログラムの作成および心臓 PET にて心臓交感神経機能を解析するプログラムの改良を行う計画を立てた。

## 3. 研究の方法

対象：心不全症状を呈し、拡張障害を認める心不全患者 41 人および年齢・性別をマッチさせて健常人 12 人 1 を前向きに登録した。

検査項目：拡張不全の診断時に次の検査を行った。心筋交感神経機能 (心臓 PET)、心筋線維化 (心臓 MRI)、左室拡張能 (心エコー)、血漿トロポニン T 値・ペントラキシン値・ガレクチン-3 値。

予後調査：1 年及び 2 年後の心臓死、心不全による入院。

解析項目：心臓交感神経機能が左室拡張能に与える影響についての検討。心臓交感神経機能とバイオマーカの関係についての検討。

## 4. 研究成果

### (1) 画像解析プログラムの開発

最初に心臓機能を定量評価するために下記の撮影プロトコールと画像解析プログラムを開発した。

心筋微小循環機能の定量測定：北海道大学病

院に設置されているサイクロトロン装置を用いて水に 0-15 を標識し血流トレーサを合成した。安静時および薬剤負荷時に 0-15 標識水を静脈内投与し、心臓 PET 装置にて心筋に流れるトレーサから出る線を測定した。得られた情報は PET 装置に付随のコンピュータで再構成し、われわれが開発したソフトウェアを使用して左室心筋に関心領域を設定し左室心筋および左室内腔の時間放射能曲線を測定した。その曲線から 1-コンパートメントモデルを用いて心筋血流量を "mL/g/min" の単位で算出した。負荷時と安静時の心筋血流量の比から CFR を算出した。一方で、心臓 MRI でも同様に造影剤を静脈内投与し心臓 MRI にて心筋に流れる造影剤の速度 (K1) を測定した。15-水 PET で測定した心筋血流量を対象に MRI でも心筋血流量を測定するプログラムを作成した。

交感神経機能の測定：北海道大学病院に設置されているサイクロトロン装置を用いてアドレナリン類似物質であるハイドロキシエフェドリンに C-11 を標識し、交感神経機能トレーサを合成した。安静時に同トレーサを静脈内投与し心臓 PET 装置にて心筋交感神経末端に取り込まれるトレーサから生じる線を測定した。得られた情報は PET 装置に付随のコンピュータで再構成し、われわれが開発したソフトウェアを使用して左室心筋に関心領域を設定し交感神経機能の定量測定を行なった。

## (2) 心臓交感神経機能に注目した拡張障害型心不全の病態生理の解明

結果：19 名(46%)の心不全患者が中等度～高度の拡張機能障害を有していた。これらの患者の心臓交感神経分布の指標である retention index (RI)は  $0.075 \pm 0.018 \text{ min}^{-1}$  と軽度拡張機能障害患者 ( $0.092 \pm 0.024$ )および健常人 ( $0.123 \pm 0.028 \text{ min}^{-1}$ )と比較して有意に低値であった ( $P<0.05$  お

よび  $P<0.001$ )。17 領域での RI の変動係数は中等度～高度拡張障害群で高値であった ( $18.4 \pm 7.7$ ,  $14.1 \pm 4.7$ ,  $7.9 \pm 1.6$ ,  $P<0.05$  および  $P<0.001$ )であった。臨床変数を含む多変量解析にて、中等度～高度拡張機能障害の予測因子は RI の低値 ( $0.01 \text{ min}^{-1}$  につきオッズ比 0.66 [95%信頼区間 0.38-0.99],  $P<0.05$ )および RI の変動係数 (5%につきオッズ比 1.88 [95% 信頼区間 1.01-3.95],  $P<0.05$ )であった。

RI と関連する因子について検討したところトロポニン T とは有意な負の関係を認めた ( $r=-0.49$ ,  $P<0.001$ )。一方で、ペントラキシンおよびガレクチン-3 とは関連がなかった。

結語：本研究から心臓交感神経分布の低下とその不均一が左室収縮能の保たれた心不全患者の病態に関与していることが示唆された。一方で、心筋血流予備能と心不全との関連については今後の追加検討が必要と考えられた。

## 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 0 件)

[学会発表](計 4 件)

(1) Impairment of myocardial sympathetic innervation and its heterogeneity are associated with diastolic dysfunction in patients with heart failure and preserved ejection fraction: C11-hydroxyephedrine PET study: T Aikawa, M Naya, Y Tomiyama, M Obara, O Manabe, K Magota, S Yamada, N Tamaki, and H Tsutsui; **米国核医学会 2016 年 6 月 10-13 日サンディエゴコンベンションセンター (米国、サンディエゴ)**

(2) Progression of Diastolic Dysfunction is Associated with Impaired Cardiac

Sympathetic Innervation in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: T Aikawa, M Naya, N Oyama-Manabe, O Manabe, M Obara, H Iwano, S Yamada, N Tamaki, and H Tsutsui; **日本循環器学会** 2016年3月18-20日仙台国際センター(仙台市)

(3) Quantification of per-vessel coronary flow reserve by 3T-MRI is feasible in patients with coronary artery disease: 納谷昌直、富山勇樹、真鍋治、菊池穂香、竹内敬介、加藤千恵次、小原雅彦、玉木長良、真鍋徳子、筒井裕之; **日本循環器学会** 2015年4月23-25日大阪国際会議場(大阪市)

(4) Development of Scan Protocol and Equation to Estimate Myocardial Blood Flow by Using Dynamic 320-Row Multi-detector CT Scan : Y Tomiyama, M Naya, Y Kikuchi, N Oyama-Manabe, O Manabe, T Sasaki, H Tstusui, N Tamaki, C Katoh; **日本循環器学会** 2013年3月15-17日パシフィコ横浜(横浜市)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等: なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

納谷 昌直 (NAYA MASANAO)

北海道大学・北海道大学病院・講師

研究者番号: 20455637

### (2) 研究分担者

絹川 真太郎 (KINUGAWA SHINTARO)

北海道大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号: 60399871

岩野 弘幸 (IWANO HIROYUKI)

北海道大学・北海道大学病院・医員

研究者番号: 50622354

真鍋 徳子 (MANABE NORIKO)

北海道大学・北海道大学病院・講師

研究者番号: 70463742