HOKKAIDO UNIVERSITY

| | |
|---|---|
| Title | 左室収縮が保持された心不全における11C-hydroxyephedrine PETで評価した心臓交感神経分布に関する研究 |
| Author(s) | 相川, 忠夫 |
| Citation | 北海道大学. 博士(医学) 甲第12932号 |
| Issue Date | 2017-12-25 |
| DOI | 10.14943/doctoral.k12932 |
| Doc URL | http://hdl.handle.net/2115/68362 |
| Type | theses (doctoral) |
| Note | 配架番号：2346 |
| File Information | Tadao_Aikawa.pdf |

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

# 学　位　論　文

左室収縮が保持された心不全における
$^{11}$C-hydroxyephedrine PET で評価した
心臓交感神経分布に関する研究
(Studies on myocardial sympathetic innervation
assessed by $^{11}$C-hydroxyephedrine PET
in heart failure with preserved ejection fraction)

2017 年 12 月

北　海　道　大　学
相　川　忠　夫

# 学　位　論　文

左室収縮が保持された心不全における
$^{11}$C-hydroxyephedrine PET で評価した
心臓交感神経分布に関する研究
(Studies on myocardial sympathetic innervation
assessed by $^{11}$C-hydroxyephedrine PET
in heart failure with preserved ejection fraction)

2017 年 12 月

北　海　道　大　学
相　川　忠　夫

# 目次

発表論文目録及び学会発表目録……1
研究全体の緒言……3
略語表……5
第一章……6
　緒言……6
　研究方法……7
　研究結果……11
　考察……19
　第一章の小括……20
第二章……21
　緒言……21
　研究方法……23
　研究結果……25
　考察……33
　第二章の小括……35
総括および結論……36
謝辞……37
参考文献……38

# 発表論文目録及び学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Tadao Aikawa, Masanao Naya, Masahiko Obara, Osamu Manabe, Yuuki Tomiyama, Keiichi Magota, Satoshi Yamada, Chietsugu Katoh, Nagara Tamaki, Hiroyuki Tsutsui. Impaired myocardial sympathetic innervation is associated with diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: $^{11}$C-hydroxyephedrine PET study. *J. Nucl. Med.* **58**, 784–790 (2017).

2. Tadao Aikawa, Masanao Naya, Masahiko Obara, Noriko Oyama-Manabe, Osamu Manabe, Keiichi Magota, Yoichi M. Ito, Chietsugu Katoh, Nagara Tamaki Regional interaction between myocardial sympathetic denervation, contractile dysfunction, and fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: $^{11}$C-hydroxyephedrine PET study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. **44**, 1897–1905 (2017).

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 相川忠夫、納谷昌直、小原雅彦、真鍋治、玉木長良、筒井裕之
   虚血性心筋症における $^{11}$C-hydroxyephedrine PET を用いた心筋交感神経分布についての検討
   第 55 回日本核医学会学術総会、2015 年 11 月 6 日、東京

2. Tadao Aikawa, Masanao Naya, Noriko Oyama-Manabe, Osamu Manabe, Masahiko Obara, Hiroyuki Iwano, Satoshi Yamada, Nagara Tamaki, Hiroyuki Tsutsui
   Progression of Diastolic Dysfunction is Associated with Impaired Cardiac Sympathetic Innervation in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
   第 80 回日本循環器学会学術集会、2016 年 3 月 18 日、仙台

3. Tadao Aikawa, Masanao Naya, Yuuki Tomiyama, Masahiko Obara, Osamu Manabe, Keiichi Magota, Satoshi Yamada, Nagara Tamaki, Hiroyuki Tsutsui
Impairment of myocardial sympathetic innervation and its heterogeneity are associated with diastolic dysfunction in patients with heart failure and preserved ejection fraction: $^{11}$C-hydroxyephedrine PET study
2016 SNMMI Annual Meeting、2016 年 6 月 13 日、San Diego, CA

4. Tadao Aikawa, Masanao Naya, Masahiko Obara, Noriko Oyama-Manabe, Osamu Manabe, Keiichi Magota, Chietsugu Katoh, Nagara Tamaki
Regional Myocardial Sympathetic Denervation is Associated with Systolic Dysfunction Independently of Myocardial Scar in Heart Failure
2017 SNMMI Annual Meeting、2017 年 6 月 13 日、Denver, CO

# 研究全体の緒言

## 研究全体の背景

疫学研究によると、左室収縮が保持された心不全（heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF）は心不全患者の約半数を占める[1]。それにもかかわらず、HFpEF に対する予後改善効果を示した薬物治療は今のところない[2]。その理由の一つに、HFpEF には多くの心筋症が含まれることに加えて心疾患以外による死亡が多いなど、共通の病態基盤が確立されていないことが挙げられる。したがって、HFpEF の病態を評価する新たな指標とそれに基づく治療戦略が求められている。

心臓に虚血などの心筋障害や高血圧などの圧負荷が加わると、その代償機転として全身の交感神経が活性化され、心拍出量が維持される。しかし、慢性的な交感神経活性化は心肥大や血中カテコラミン増加による直接的な心筋障害を引き起こし、心機能を悪化させる[3]。このように、心不全の進展には全身の交感神経活性化が重要な役割を果たしている。慢性的な交感神経活性化により心臓交感神経の分布と機能は低下するが、核医学的手法を用いることで心臓交感神経分布を可視化（イメージング）できる。心臓交感神経イメージングとして、日本では $^{123}$I-metaiodobenzylguanidine（MIBG）シングルフォトン断層撮影法（single photon emission computed tomography: SPECT）が心不全の診断と治療、および予後評価のために保険適用されており、広く用いられている。しかし、MIBG 心筋 SPECT は空間分解能が悪く、一般的にはシンチグラフィにおける心縦隔比や心筋洗い出し率などの半定量的な指標で評価している。一方、ポジトロン断層撮影法（positron emission tomography: PET）による心臓交感神経イメージングも臨床応用されている[4]。PET は、物理的半減期が短く、高いエネルギー（511 keV）の $\gamma$ 線を生じるポジトロン放出核種を用いるため、MIBG などのシングルフォトン放射性医薬品による SPECT と比べて、1）繰り返しの検査が容易である、2）空間分解能が良い、3）定量性が高いといった特徴がある[5]。PET による心臓交感神経イメージングで用いられるポジトロン放射性医薬品には $^{11}$C-hydroxyephedrine (HED)、$^{11}$C-epinephrine、$^{11}$C-phenylephrine、および $^{18}$F-fluorodopamine などがある[4]。なかでも HED が最も広く用いられており、心臓交感神経機能の変化を心臓交感神経分布としてイメージングし、心臓全体および局所で詳細に評価するのに適している。

心臓交感神経分布の低下は心不全における心イベント予測因子の一つである[6,7]。また最近、虚血性心筋症患者において、HED PET で評価した心臓交感神経分布の局所低下範囲が、心臓突然死の有意な予測因子であると報告された[8]。これまで心不全における心臓交感神経分布を評価した報告は、左室収縮が低下した心不全を対象にし

た研究が多く[6,9]、HFpEF を対象に心臓交感神経分布を検討した報告は限られている[7,10,11]。さらに HFpEF における心臓交感神経分布の局所変化についての詳細は明らかになっておらず、これら心臓交感神経分布に着目した新たな HFpEF の病態メカニズムを解明するという本研究を着想するに至った。

本研究全体で何を明らかにしようとするのか

本研究全体で、心臓交感神経分布に着目した HFpEF の新たな病態メカニズムの解明を目指した。第一章では、HFpEF と非心不全ボランティアを対象に HED PET で心臓交感神経分布を評価し、左室拡張障害の重症度と比較検討した。第二章では、HFpEF と非心不全ボランティアを対象に HED PET で左室セグメント毎の局所心臓交感神経分布を評価し、同領域における局所収縮能、心筋線維化サイズ、および局所壁厚と比較検討した。

本研究全体で何が明らかになったのか

第一章では、以下の 2 点が明らかになった。

- HFpEF における心臓交感神経分布は、非心不全ボランティアと比べて不均一に低下していた。
- HFpEF において、心臓交感神経分布は左室拡張障害の重症度に応じて低下していた。

第二章では、以下の 2 点が明らかになった。

- HFpEF における左室セグメント毎の局所心臓交感神経分布は、心筋線維化サイズの大きいセグメントで最も低下していた。
- HFpEF における心臓交感神経分布の局所低下は、局所収縮能低下、心筋線維化サイズの増大、および局所壁厚減少とそれぞれ関連していた。

# 略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

| | |
|---|---|
| ACE-I | angiotension-converting enzyme inhibitor |
| ARB | Angiotension II receptor blocker |
| CAD | coronary artery disease |
| CI | confidence interval |
| CT | computed tomography |
| CVRI | coefficient of variation of regional retention indices among the 17-segments |
| $DD_{0–1}$ | diastolic dysfunction grade 0–1 |
| $DD_{2–3}$ | diastolic dysfunction grade 2–3 |
| DT | deceleration time |
| E/A | peak velocity of early-diastolic mitral flow (E) to peak atrial velocity (A) ratio |
| E/e′ | peak velocity of early-diastolic mitral flow (E) to mean early diastolic annular velocity (e′) ratio |
| HED | $^{11}$C-hydroxyephedrine |
| HFpEF | heart failure with preserved ejection fraction |
| LGE | late gadolinium enhancement |
| MIBG | $^{123}$I-metaiodobenzylguanidine |
| MRI | magnetic resonance imaging |
| PET | positron emission tomography |
| RI | retention index |
| SPECT | single photon emission computed tomography |

# 第一章

HFpEF における HED PET で評価した心臓交感神経分布と左室拡張障害の関係

## 緒言

研究の背景

心不全の進展には、全身の交感神経活性化が重要な役割を果たしている[12-14]。心臓交感神経分布の低下は全身の交感神経活性化を反映し、心不全患者における心イベント予測因子の一つである[6,7]。中でも HED PET で評価した心臓交感神経分布の局所低下は、虚血性心筋症患者における心臓突然死を予測できた[8]。これまで心臓交感神経分布を評価した多くの研究は、左室収縮が低下した心不全を対象にしていた[6,9]。一方で、HFpEF を対象に心臓交感神経分布を検討した報告は限られている[7,10,11]。

これまでの疫学的研究によると、HFpEF は心不全患者の約半数を占める[1]。HFpEF の機能的特徴は、1）左室弛緩能の障害、2）左室スティフネスの増加、3）左室充満圧の上昇である[15]。これらのいわゆる左室拡張障害がうっ血性心不全の原因となり得る[16]。心エコーで分類される左室拡張障害の重症度は HFpEF の予後規定因子となるが[17,18]、高血圧症患者において全身の交感神経活性化は左室拡張障害を来しうる[19]。そこで我々は HFpEF における心臓交感神経分布の低下が、左室拡張障害の重症化と関連しているという仮説を立てた。

本研究で何を明らかにしようとするのか

心臓交感神経分布に着目した新たな HFpEF の病態メカニズムの解明を目指し、HFpEF と非心不全ボランティアを対象に HED PET で評価した心臓交感神経分布と、心エコーで得られた左室拡張障害の重症度を含む各種指標を比較検討した。

本研究で何が明らかになったのか

本研究では以下の 2 点が明らかになった。

- HFpEF における心臓交感神経分布は、非心不全ボランティアと比べて不均一に低下していた。
- HFpEF において、心臓交感神経分布は左室拡張障害の重症度に応じて低下していた。

# 研究方法

## 研究対象者

本研究の対象者として、2012 年 11 月から 2015 年 11 月までの間に北海道大学病院循環器内科に入院もしくは通院した HFpEF 患者 41 名を登録した。HFpEF の定義は、1）心エコーで左室駆出率が 40%以上あり、2）フラミンガムうっ血性心不全の診断基準（**表 1**）[20] を満たす者とした。除外基準は、1）腎機能障害を有する者（推算糸球体濾過量 30 mL/min/1.73m$^2$ 未満)、2）僧帽弁や大動脈弁に高度の弁膜病変を有する者のいずれかとした。さらに、患者群と年齢をマッチさせた非心不全ボランティア 12 名を非心不全対照群として登録した。非心不全ボランティアは、心疾患の既往がなく、心エコーで左室収縮正常かつ有意な弁膜病変がない者とした。

| |
|---|
| 大項目 |
| • 発作性夜間呼吸困難あるいは起座呼吸 |
| • 頚静脈怒張 |
| • ラ音聴取 |
| • 心拡大 |
| • 急性肺水腫 |
| • III 音奔馬調律 |
| • 静脈圧上昇（16cm$H_2O$ を超える） |
| • 循環時間 25 秒以上 |
| • 肝頚静脈逆流 |
| 小項目 |
| • 足の浮腫 |
| • 夜間の咳 |
| • 労作時呼吸困難 |
| • 肝腫大 |
| • 胸水 |
| • 肺活量最大量から 1/3 低下 |
| • 頻脈（心拍数 120 拍/分以上） |
| 大項目あるいは小項目 |
| • 治療に反応して 5 日で 4.5kg 以上体重が減少した場合 |

**表 1**. フラミンガムうっ血性心不全の診断基準 [20]

大項目を 2 項目、あるいは大項目を 1 項目および小項目を 2 項目に該当する場合をうっ血性心不全と診断する。

研究プロトコールは北海道大学病院の倫理審査委員会の承認を受け（承認番号 012-0098)、UMIN 臨床試験登録システムに登録した（登録番号 000009386)。全研究参加者より文書によるインフォームドコンセントを取得した。

心エコーによる評価

心エコーの実施と計測はアメリカ心エコー図学会のガイドライン[21]に準じ、PET 結果を盲検化された検査技師が行った。左室駆出率と左房容積の計測は、左室二腔像と左室四腔像を用いて biplane method of disk 法で行った。左室心筋重量は Devereux 式により算出し、体表面積で補正した。カラードプラ法により弁膜病変のスクリーニングを行った。さらにパルスドプラ法による僧帽弁口血流速波形や、組織ドプラ法による僧帽弁輪移動速度を計測した。左室拡張障害の重症度はアメリカ心エコー図学会のガイドラインに準じ[22]、1）拡張早期僧帽弁輪運動速度、2）体表面積補正した左房容積（左房容積係数)、3）左室流入血流速波形のパターン、4）拡張早期左室流入血流波形の減速時間、5）拡張早期左室流入血流速度と拡張早期僧帽弁弁輪部運動速度との比、の 5 項目に基づいて、グレード 0（正常)、グレード 1（軽度異常)、グレード 2（中等度異常)、グレード 3（高度異常）に分類した（**図 1**)。さらに HFpEF において、拡張障害グレード 0〜1 であるものを低グレード群、拡張障害グレード 2〜3 であるものを高グレード群とした。

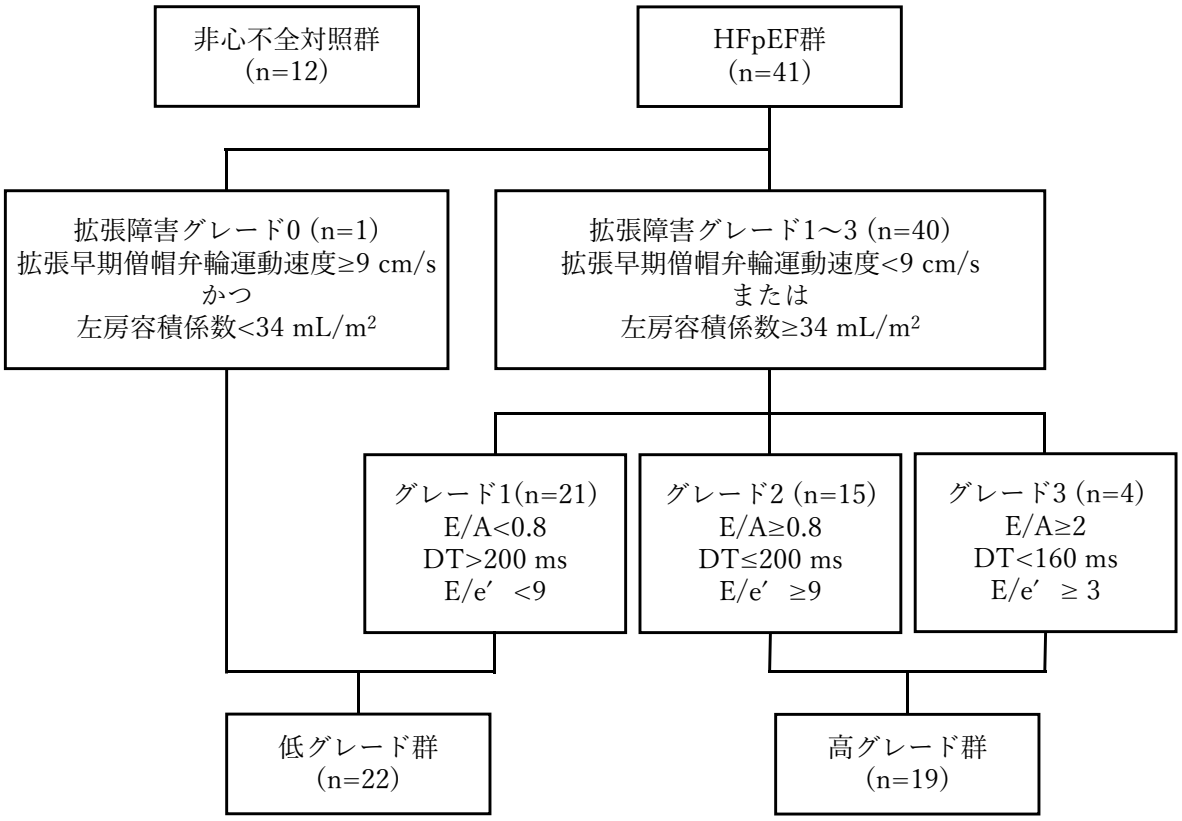


**図 1**. 研究対象者フローチャートと左室拡張障害の分類
「E/A」は拡張早期左室流入血流速度と心房収縮期左室流入血流速度の比の略。
「DT」は拡張早期左室流入血流波形の減速時間の略。
「E/e′ 」は拡張早期左室流入血流速度と拡張早期僧帽弁弁輪部運動速度との比の略。

HED PET 撮像

HED PET 撮像には 64 列 PET/コンピューター断層撮影（computed tomography: CT）スキャナー（Biograph 64 TruePoint with True V、シーメンス社）を用いた。心エコーと PET 撮像の撮像間隔は、中央値で 8 日（範囲：0～29 日）あった。研究対象者には、PET 撮像前に 4 時間の絶食と 24 時間のカフェイン摂取制限を指示した。HED PET 撮像は、以前に報告した当院のプロトコールに基づいて実施した[23]。まず吸収散乱補正用の低線量 CT を撮像した後に、185 メガベクレルの HED を 1 分間かけて経静脈的に投与し、40 分間のリストモード収集を行った。リストモード収集したデータは、filtered backprojection 法により再構成した（マトリックスサイズ 128×128、ボクセルサイズ 3.6×3.6×2.0 $mm^2$）。

HED PET データ解析

HED PET データ解析は当院で開発したソフトウェアを使用した。まず、左室短軸像を用いて、左室心筋に関心領域を設定した。動脈血時間放射能曲線は左室僧帽弁輪部レベルの左室内腔に設定した関心領域より求めた。心筋 HED 集積の定量指標である retention index (RI [/min])は、PET 撮像開始後 30〜40 分における左室心筋の平均時間放射能を、PET 撮像開始後 0〜40 分の動脈血時間放射能曲線下面積で除して求めた[24,25]。HED PET の局所解析はアメリカ心臓協会の左室 17 セグメントモデル[26]に基づき行った。左室心筋における HED 集積の不均一性の指標として、左室 17 セグメント毎の局所 RI における変動係数（coefficient of variation of 17-segment RIs: CVRI）を求めた。

HFpEF のリスク層別化と各種バイオマーカーの測定

HFpEF の長期予後を予測するため、シアトル心不全モデル[27]から平均余命を算出した。PET 撮像前の安静空腹時に静脈血サンプルを採取できた研究対象者 50 名（非心不全ボランティア 12 名、HFpEF 患者 38 名）で、血中ノルエピネフリン値と血中トロポニン T 値を測定した。

統計解析

全ての統計解析は JMP Pro（version 12; SAS Institute Inc.）で行った。正規分布した連続変数は平均±標準偏差で表記し、一元配置分散分析と Tukey–Kramer test により多重比較した。非正規分布した連続変数は中央値と四分位範囲で表記し、Kruskal–Wallis test による分散分析と Steel–Dwass test により多重比較した。カテゴリー変数は割合で表記し、カイ二乗検定により比較した。2 つの連続変数間の相関は線形回帰分析で評価した。HFpEF の拡張障害高グレードと関連する因子を同定するため、赤池情報量基準に基づくステップワイズ変数選択法を用いた多重ロジスティック回帰分析を行った。ただし左室駆出率は臨床的に重要な指標であるため、多変量モデルに強制投入した（モデル 1)。さらに心筋虚血は心臓交感神経分布を低下させるため[8,28]、左室駆出率と冠動脈疾患の既往の両者を強制投入した多変量モデルで検討した（モデル 2)。$P<0.05$ を統計学的に有意とした。

# 研究結果

## 研究対象者の臨床背景

研究対象者の臨床背景を**表 2** に示す。41 名の HFpEF 患者において、22 名（54%）が拡張障害低グレード群で、19 名（46%）が拡張障害高グレード群であった（図 1）。非心不全対照群 12 名の左室拡張障害の重症度は、グレード 0 が 1 名、グレード 1 が 9 名、グレード 2 が 2 名であった。HFpEF の原疾患の内、71%は非虚血性心疾患であった。

| | | HFpEF における拡張障害重症度 | | |
|---|---|---|---|---|
| | 非心不全対照群 | 低グレード群 | 高グレード群 | P |
| | 12 名 | 22 名 | 19 名 | |
| 年齢（歳） | 64±12 | 65±14 | 63±16 | 0.94 |
| 男性/女性 | 5/7 | 13/9 | 14/5 | 0.20 |
| Body mass index (kg/m$^2$) | 23.4±4.1 | 24.3±5.0 | 24.0±4.2 | 0.87 |
| ニューヨーク心臓協会 | 該当せず | 6/13/3 | 0/11/8 | 0.02 |
| 心機能分類（I/II/III） | | | | |
| 高血圧症 | 10 (83%) | 17 (77%) | 8 (42%) | 0.02 |
| 糖尿病 | 0 (0%) | 10 (45%) † | 5 (26%) | 0.02 |
| 脂質異常症 | 7 (58%) | 15 (68%) | 11 (58%) | 0.76 |
| 心房細動 | 0 (0%) | 8 (36%) | 7 (37%) | 0.047 |
| 冠動脈疾患 | 0 (0%) | 6 (27%) | 7 (37%) | 0.06 |
| 心筋梗塞の既往 | 0 (0%) | 6 (27%) | 7 (37%) | 0.06 |
| 心不全の原疾患 | | | | 0.03 |
| 虚血性心疾患 | 該当せず | 5 (23%) | 7 (37%) | |
| 肥大型心筋症 | 該当せず | 5 (23%) | 4 (21%) | |
| 高血圧性心臓病 | 該当せず | 6 (27%) | 1 (5%) | |
| 拡張型心筋症 | 該当せず | 0 (0%) | 5 (26%) | |
| その他の心筋症 | 該当せず | 6 (27%) | 2 (11%) | |

**表 2.** 研究対象者の臨床背景

*非心不全対照群との多重比較で P<0.01

†非心不全対照群との多重比較で P<0.05

‡低グレード群との多重比較で P<0.05

データは平均±標準偏差、人数（%）、または中央値（四分位範囲）で表記した。

研究対象者の血液検査や投薬状況を**表 3** に示す。HFpEF では非心不全対照群より血中 B 型ナトリウムペプチド値やトロポニン T 値が高く、$\beta$ 遮断薬内服率も高かった。HFpEF における 2 群間において、血中 B 型ナトリウムペプチド値やシアトル心不全モデルから求めた平均余命に有意差がなかった。

| | | HFpEF における拡張障害重症度 | | |
|---|---|---|---|---|
| | 非心不全対照群 | 低グレード群 | 高グレード群 | P |
| | 12 名 | 22 名 | 19 名 | |
| 血液検査 | | | | |
| ヘモグロビン（g/dL） | 13.0±1.6 | 12.9±1.9 | 13.5±1.5 | 0.46 |
| クレアチニン(mg/dL) | 0.65 | 0.81 | 0.87 | 0.12 |
| | (0.57–0.92) | (0.66–0.99) | (0.70–1.13) | |
| 推算糸球体濾過量 | 75.6±19.4 | 66.3±17.2 | 67.7±33.2 | 0.56 |
| (mL/min/1.73 $m^2$) | | | | |
| B 型ナトリウムペプチド | 11.5 | 97.0 | 78.8 | <0.001 |
| (pg/mL) | (8.5–19.0) | (25.2–223.3)* | (34.1–242.0)* | |
| ノルエピネフリン | 426±177 | 367±216 | 371±199 | 0.70 |
| (pg/mL) | | | | |
| トロポニン T (ng/mL) | 0.004 | 0.016 | 0.038 | <0.001 |
| | (0.003–0.009) | (0.009–0.045)* | (0.014–0.058)* | |
| 内服薬 | | | | |
| ACE-I または ARB | 5 (42%) | 20 (91%)* | 13 (68%) | 0.009 |
| $\beta$ 遮断薬 | 1 (8%) | 14 (64%)* | 18 (95%)* † | <0.001 |
| アルドステロン拮抗薬 | 2 (17%) | 1 (5%) | 5 (26%) | 0.15 |
| 利尿薬 | 1 (8%) | 7 (32%) | 9 (47%) | 0.08 |
| カルシウム拮抗薬 | 7 (58%) | 10 (45%) | 6 (32%) | 0.33 |
| スタチン | 4 (33%) | 12 (55%) | 10 (53%) | 0.46 |
| ワルファリン | 0 (0%) | 2 (9%) | 5 (26%) | 0.08 |
| 直接作用型経口抗凝固薬 | 0 (0%) | 6 (27%) | 3 (16%) | 0.13 |
| シアトル心不全モデルから | 該当せず | 10.6±4.9 | 9.7±3.3 | 0.50 |
| 求めた平均余命（年） | | | | |

**表 3**. 研究対象者の血液データと投薬状況

*非心不全対照群との多重比較で P<0.01

†低グレード群との多重比較で P<0.05

「ACE-I」はアンジオテンシン変換酵素阻害薬の略

「ARB」はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の略

データは平均±標準偏差、人数（%）、または中央値（四分位範囲）で表記した。

研究対象者の血行動態データと心エコー所見を**表 4** に示す。HFpEF では非心不全対照群より左室駆出率が低く、左室心筋重量が増加していた。HFpEF における 2 群間において、左室駆出率と左室心筋重量に有意差はなかった。拡張早期左室流入血流速度と拡張早期僧帽弁弁輪部運動速度との比は、HFpEF の拡張障害高グレード群で低グレード群よりも高値であった。

| | | HFpEF における拡張障害重症度 | | |
|---|---|---|---|---|
| | 非心不全対照群 | 低グレード群 | 高グレード群 | P |
| | 12 名 | 22 名 | 19 名 | |
| 収縮期血圧（mmHg） | 121±16 | 109±22 | 107±21 | 0.18 |
| 拡張期血圧（mmHg） | 67±10 | 61±12 | 62±12 | 0.29 |
| 心拍数（bpm） | 58±7 | 58±11 | 57±10 | 0.96 |
| 左室駆出率（%） | 67 (64–69) | 51 (43–57)* | 45 (42–58)* | <0.001 |
| 左室拡張末期径（mm） | 46±4 | 51±8 | 52±9 | 0.07 |
| 左室収縮末期径（mm） | 28±2 | 37±10† | 41±10* | 0.002 |
| 左房収縮末期径（mm） | 37 (33–39) | 42 (39–49)† | 43 (34–46) | 0.03 |
| 左室心筋重量係数（$g/m^2$） | 75±11 | 123±36* | 133±33* | <0.001 |
| 左房容積係数（$mL/m^2$） | 33 (31–38) | 42 (35–53) | 43 (31–59) | 0.10 |
| E/A | 0.79 (0.67–0.98) | 0.61 (0.55–0.77) | 1.02 (0.85–1.43)‡ | 0.002 |
| DT（ms） | 216 (195–242) | 219 (184–242) | 182 (167–294) | 0.69 |
| 中隔側の拡張早期僧帽弁輪運動速度（cm/s） | 7.2±2.4 | 6.0±2.4 | 4.7±1.3* | 0.009 |
| 側壁側の拡張早期僧帽弁輪運動速度（cm/s） | 8.8±1.8 | 8.9±3.9 | 6.9±2.0 | 0.07 |
| E/e′ | 8.7 (7.9–9.2) | 9.2 (8.0–11.1) | 13.0 (10.0–16.3)*‡ | <0.001 |

**表 4.** 研究対象者の血行動態データと心エコー所見

*非心不全対照群との多重比較で P<0.01

†非心不全対照群との多重比較で P<0.05

‡低グレード群との多重比較で P<0.05

「E/A」は拡張早期左室流入血流速度と心房収縮期左室流入血流速度の比の略

「DT」は拡張早期左室流入血流波形の減速時間の略

「E/e′ 」は拡張早期左室流入血流速度と拡張早期僧帽弁弁輪部運動速度の比の略

データは平均±標準偏差、人数（%）、または中央値（四分位範囲）で表記した。

HED PET 結果および他の所見との比較

代表的な HFpEF の 2 症例を**図 2** に示す。

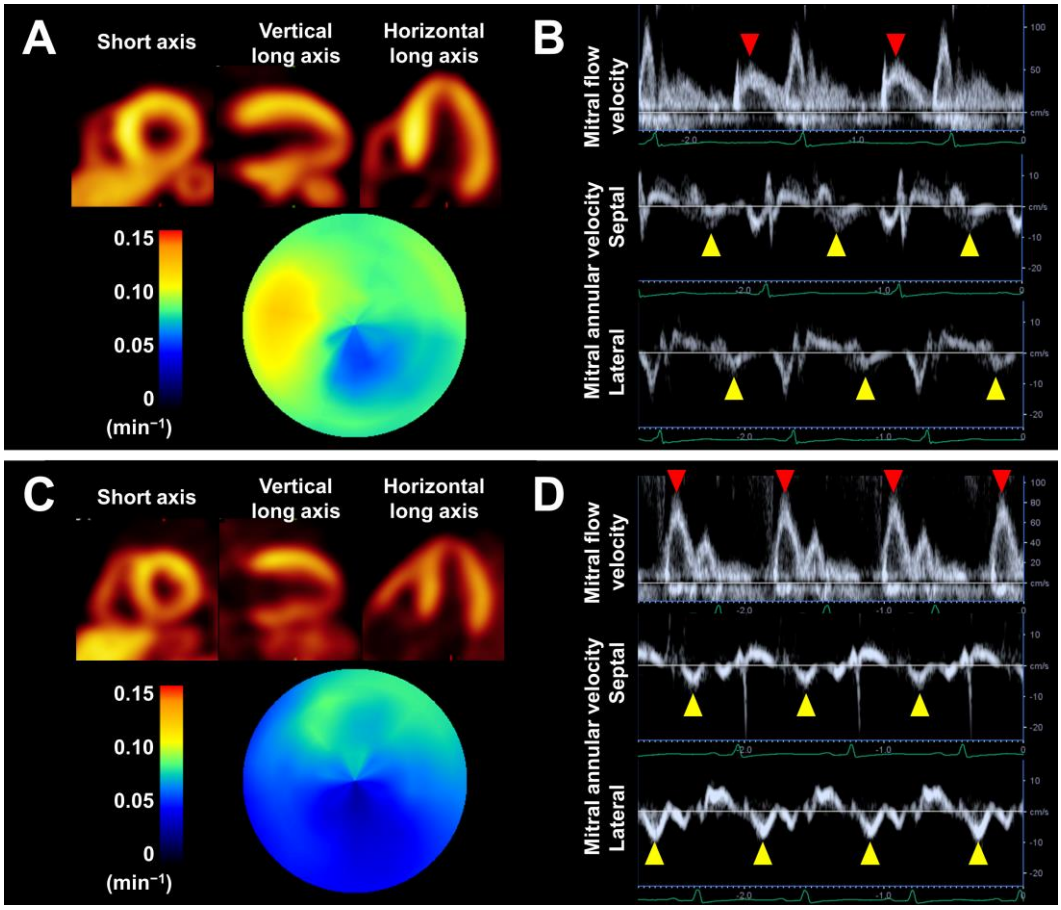


**図 2.** 代表的な HFpEF の 2 症例における HED PET の左室の 3 断面（短軸断面［Short axis］、垂直長軸断面［Vertical long axis］、水平長軸断面［Horizontal long axis］）と RI の極座標表示（**A, C**）とドプラ心エコー（**B, D**）。**A, B：**拡張障害グレード 1 に分類された高血圧性心臓病の症例。**C, D：**拡張障害グレード 2 に分類された心臓アミロイドーシスの症例。拡張障害グレード 2 の症例（**C**）で拡張障害グレード 1 の症例（**A**）より広範に心臓交感神経分布の低下が見られる。
赤矢頭は拡張早期左室流入血流速度を示す
黄矢頭は拡張早期僧帽弁弁輪部運動速度を示す
This research was originally published in *JNM.* Aikawa T, et al. Impaired myocardial sympathetic innervation is associated with diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: $^{11}$C-hydroxyephedrine PET study. *JNM.* 2017;**58**(5):784–790. © by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc. 出版社の許可を得て転載。

研究対象者の HED PET データを**表 5** と**図 3** に示す。HFpEF では非心不全対照群より左室全体の RI が低下し、さらに心筋局所における RI も低下していた。HFpEF では非心不全対照群より CVRI が高値であった。3 群間の比較では、HFpEF の拡張障害高グレード群で左室全体の RI が最も低下し、CVRI が最も高値であった。

| | | HFpEF における拡張障害重症度 | | |
|---|---|---|---|---|
| | 非心不全対照群 | 低グレード群 | 高グレード群 | P |
| | 12 名 | 22 名 | 19 名 | |
| 左室全体の RI (/min) | 0.123±0.028 | 0.092±0.024* | 0.075±0.018*‡ | <0.001 |
| 局所 RI (/min) | | | | |
| 前壁 | 0.124±0.028 | 0.097±0.028† | 0.078±0.019*‡ | <0.001 |
| 中隔 | 0.128±0.030 | 0.099±0.025* | 0.085±0.024* | <0.001 |
| 下壁 | 0.119±0.029 | 0.087±0.022* | 0.069±0.019*‡ | <0.001 |
| 側壁 | 0.119±0.027 | 0.087±0.027* | 0.067±0.016*‡ | <0.001 |
| CVRI (%) | 7.9±1.6 | 14.1±4.7* | 18.4±7.7*‡ | <0.001 |

**表 5.** 研究対象者の HED PET データ
*非心不全対照群との多重比較で P<0.01
†非心不全対照群との多重比較で P<0.05
‡低グレード群との多重比較で P<0.05
データは平均±標準偏差で表記した。

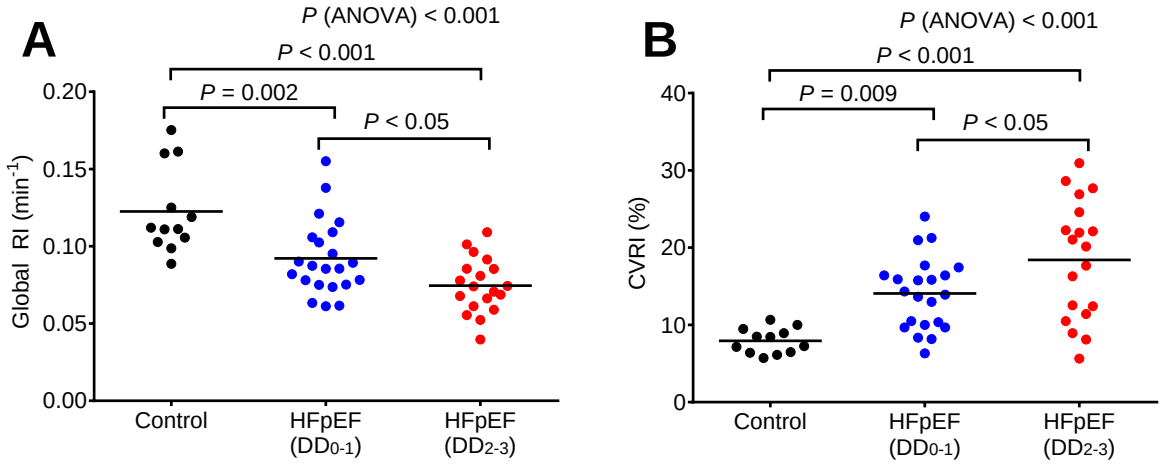


**図 3.** HFpEF の拡張障害低グレード群（$DD_{0–1}$）および高グレード群（$DD_{2–3}$）と非心不全対照群（Control）における左室全体の RI（Global RI, **A**）と CVRI（**B**）の散布図
水平線は平均を示す。

This research was originally published in *JNM*. Aikawa T, et al. Impaired myocardial sympathetic innervation is associated with diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: $^{11}$C-hydroxyephedrine PET study. *JNM.* 2017;**58**(5):784–790. © by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc. 出版社の許可を得て転載。

虚血性心疾患を有する 13 名を除外した解析（**図 4**）では、HFpEF の拡張障害高グレード群で低グレード群よりも左室全体の RI が低下していたが、CVRI に有意差はなかった。

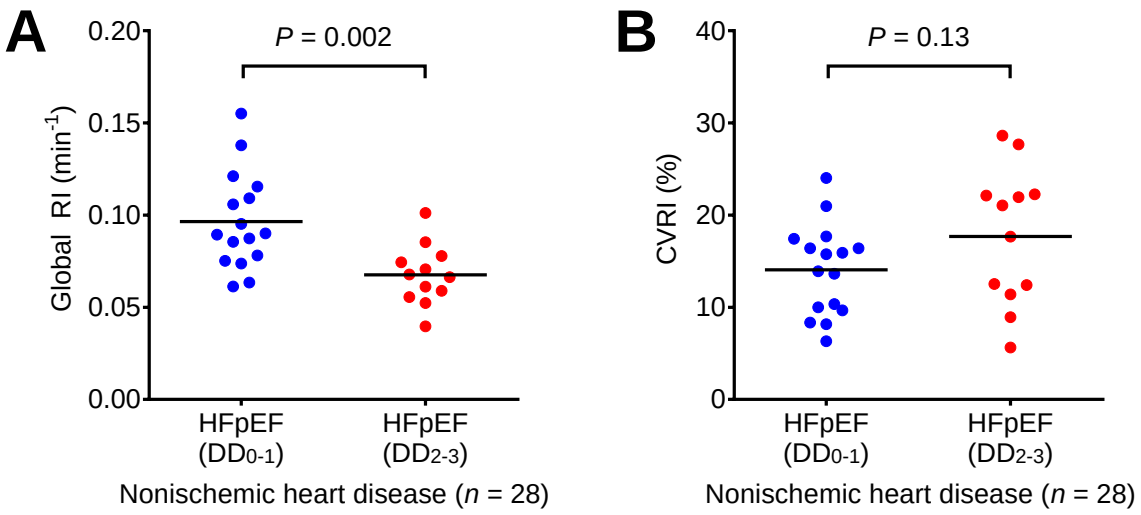


**図 4.** 13 名の虚血性心疾患例を除く HFpEF の拡張障害低グレード群（$DD_{0–1}$）および高グレード群（$DD_{2–3}$）における左室全体の RI（Global RI, **A**）と CVRI（**B**）の散布図
水平線は平均を示す。

This research was originally published in *JNM*. Aikawa T, et al. Impaired myocardial sympathetic innervation is associated with diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: $^{11}$C-hydroxyephedrine PET study. *JNM.* 2017;**58**(5):784–790. © by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc. 出版社の許可を得て転載。

研究対象者毎にみた心エコーと HED PET データの相関を**図 5** に示す。左室全体の RI は左室駆出率と正に相関し、左室心筋重量係数と負に相関した。CVRI は左室駆出率と負に相関し、左室心筋重量係数と正に相関した。左室駆出率が 50%未満の HFpEF では、左室駆出率が 50%以上の HFpEF と比較して拡張障害高グレードの割合に有意差なく（P=0.32)、左室全体の RI にも有意差はなかった（0.078±0.025 対 0.090±0.020 /min, P=0.11)。

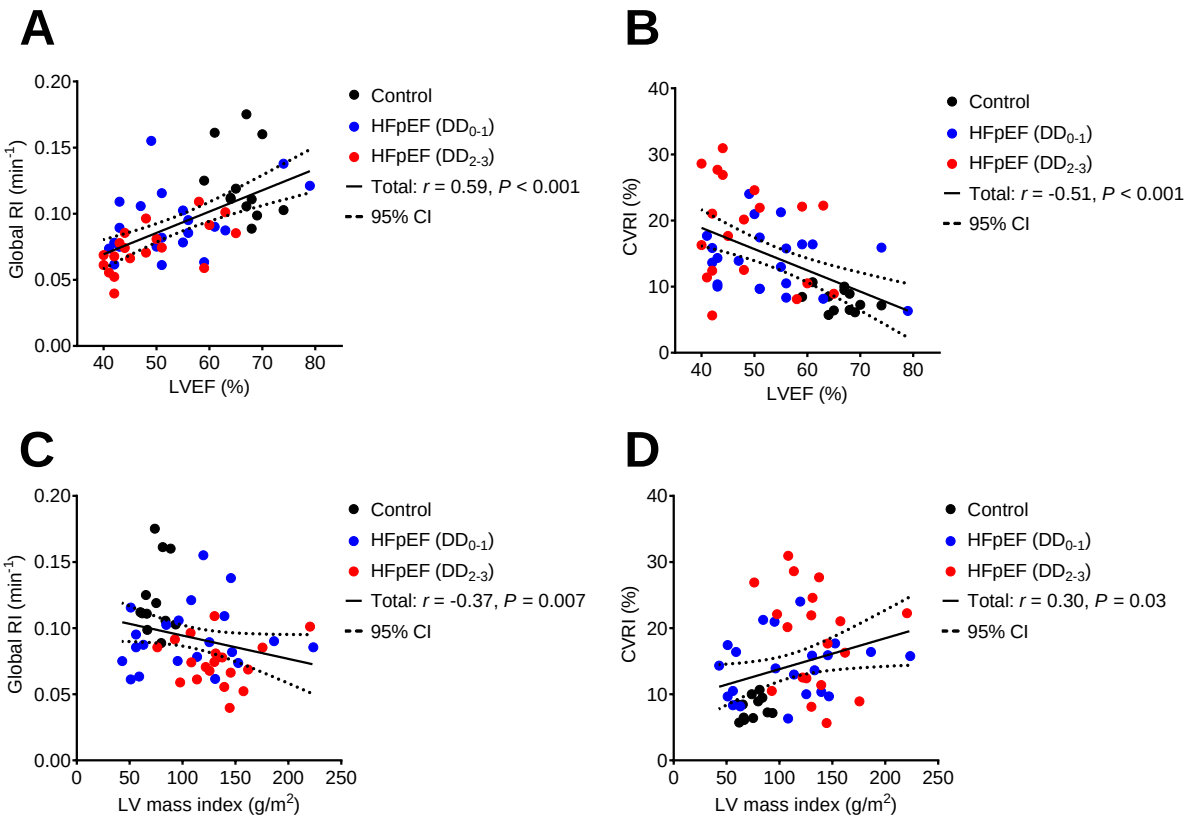


**図 5.** 研究対象者毎にみた左室全体の RI (**A, C**) および CVRI (**B, D**) と、左室駆出率（LVEF）および左室心筋重量係数（LV mass index）との相関

「95% CI」は 95%信頼区間の略

This research was originally published in *JNM*. Aikawa T, et al. Impaired myocardial sympathetic innervation is associated with diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: $^{11}$C-hydroxyephedrine PET study. *JNM.* 2017;**58**(5):784–790. © by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc. 出版社の許可を得て転載。

拡張障害高グレード関連因子としての HED PET

HFpEF の拡張障害高グレードと関連する因子を同定するための単変量解析、および多変量解析の結果を**表 6** に示す。ステップワイズ変数選択法により、多変量解析モデル 1 とモデル 2 の両者で 1）高血圧症の既往、2）左室全体の RI、3) CVRI を共変数として選択した。左室駆出率を強制投入した多変量解析モデル 1 において、左室全体の RI 低下と CVRI 高値が有意な関連因子であった。左室駆出率と冠動脈疾患の既往を強制投入した多変量解析モデル 2 において、左室全体の RI 低下は有意な関連因子であったが、CVRI は有意な関連因子にはならなかった。それぞれのモデルにおけるスチューデント化残差は左室全体の RI と有意な相関なく、多変量解析モデルの妥当性が示唆された。

| | 単変量解析 | | 多変量解析モデル 1 | | 多変量解析モデル 2 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 変数 | オッズ比 (95%CI) | P | オッズ比 (95%CI) | P | オッズ比 (95%CI) | P |
| 年齢（10 歳毎） | 0.92 (0.59–1.43) | 0.72 | – | – | – | – |
| 男性 | 1.94 (0.53–7.77) | 0.32 | – | – | – | – |
| Body mass index ($kg/m^2$) | 0.99 (0.86–1.13) | 0.88 | – | – | – | – |
| 高血圧症 | 0.21 (0.05–0.79) | 0.02 | 0.29 (0.06–1.37) | 0.12 | 0.18 (0.03–0.98) | 0.048 |
| 糖尿病 | 0.43 (0.11–1.56) | 0.20 | – | – | – | – |
| 冠動脈疾患 | 1.56 (0.41–6.03) | 0.51 | – | – | 3.41 (0.59–25.2) | 0.17 |
| 心房細動 | 1.02 (0.28–3.68) | 0.97 | – | – | – | – |
| 血中 B 型ナトリウムペプチド(100 pg/mL 毎) | 1.19 (0.87–1.81) | 0.29 | – | – | – | – |
| シアトル心不全モデルから求めた平均余命(年) | 0.95 (0.81–1.10) | 0.49 | – | – | – | – |
| 左室駆出率（5%毎） | 0.76 (0.51–1.08) | 0.13 | 1.04 (0.60–1.83) | 0.89 | 1.08 (0.60–2.05) | 0.80 |
| 左室心筋重量係数（10 $g/m^2$ 毎） | 1.08 (0.90–1.32) | 0.39 | – | – | – | – |
| 左室全体の RI (0.01 /min 毎) | 0.64 (0.41–0.90) | 0.008 | 0.66 (0.38–0.99) | 0.044 | 0.62 (0.33–0.98) | 0.042 |
| CVRI (5%毎) | 1.76 (1.06–3.20) | 0.03 | 1.88 (1.01–3.95) | 0.046 | 1.79 (0.94–3.88) | 0.08 |

**表 6.** HFpEF の拡張障害高グレードと関連する因子を探索するための単変量解析と多変量解析
カッコ内は 95%信頼区間（CI）を示す。

# 考察

## 本研究で得られた新知見

本研究では、HFpEF における心臓交感神経分布は、非心不全ボランティアと比べて不均一に低下していた。さらに HFpEF において、心臓交感神経分布は左室拡張障害の重症度に応じて低下していた。心臓交感神経分布を評価することで HFpEF における左室拡張障害の重症化を検出できる可能性がある。

## HED PET の特徴

HFpEF における心臓交感神経分布の低下は、MIBG 心筋 SPECT を用いた過去の報告と同様であった[7,10]。MIBG 心筋 SPECT は空間分解能が悪く、一般的にはシンチグラフィにおける心縦隔比や心筋洗い出し率などの半定量的な指標で評価している。HED PET は MIBG 心筋 SPECT と同様に心臓交感神経分布をイメージングできるが[24]、MIBG 心筋 SPECT と比べて空間分解能が良く、定量性が高い特徴がある[25]。

## 左室拡張障害と交感神経の関連

本研究で HFpEF における心臓交感神経分布は、左室拡張障害の重症度に応じて低下していた。一方、心臓交感神経分布の不均一性は、冠動脈疾患の既往で調整すると HFpEF の拡張障害重症度と有意な関連を示さなかった。左室拡張障害は HFpEF の進展に重要な役割を果たしている[15,16]。Grassi らの報告によると[19]、高血圧症患者において左室拡張障害がある場合では、左室拡張障害がない場合と比較して全身の交感神経活性を反映した筋交感神経活動がより亢進していた。本研究で見られた心臓交感神経分布の低下も全身交感神経の過活動を反映しており、左室拡張障害と交感神経活性化との関連を示唆している。

## 左室拡張障害と心臓交感神経分布の低下メカニズム

先行研究を元に、左室拡張障害が重症化すると心臓交感神経分布が低下するメカニズムについて考察した。Rijnierse らの報告によると[29]、非梗塞心筋における心臓交感神経分布の低下は微小循環障害と関連していた。心臓交感神経分布は梗塞心筋の影響も受けるため、HFpEF の心臓交感神経分布における左室全体および局所の低下は、不均一な微小循環障害を反映している可能性がある。実際、剖検例での報告によると[30]、HFpEF では非心不全対照群と比較して心筋肥大があり、微小循環ネットワ

ーク全体の血管容積も減少していた。微小循環障害が心臓交感神経分布の不均一な低下と左室拡張障害に寄与している可能性がある。

本研究の問題点

第一に、本研究では HFpEF を左室駆出率 40%以上と定義したが、これは HFpEF の確立した定義ではない。現在のアメリカ心臓協会のガイドラインによると[31]、HFpEF は左室駆出率 50%以上とし、左室駆出率 40%以上 50%未満は HFpEF のボーダーラインとしている。そのため、左室駆出率 40%以上 50%未満であることが左室拡張障害と関連した可能性がある。しかし、多変量解析において、心臓交感神経分布の低下は左室拡張障害と左室駆出率で調整後も有意に関連した。

第二に、本研究は HFpEF の心臓交感神経分布の低下メカニズムを解明したわけではない。しかし、左室全体の RI や CVRI は左室心筋重量係数と相関しており、左室肥大と心臓交感神経分布低下の関連が示唆された。

第三に、本研究の非心不全ボランティアにおける左室拡張障害の重症度は、過去にアメリカ合衆国ミネソタ州オルムステッド郡の一般住民を対象として行われた大規模コホート研究[17]における重症度と比較して高かった。この理由として、本研究では非心不全ボランティアの年齢を患者群とマッチさせたため、非心不全ボランティアで高血圧症を有する割合が高かったことが挙げられる。

## 第一章の小括

本研究から、HFpEF において、心臓交感神経分布は左室拡張障害の重症度に応じて低下することが分かった。

# 第二章

HFpEF における HED PET で評価した局所心臓交感神経分布と局所収縮能、心筋線維化サイズ、および局所壁厚の関係

## 緒言

心臓交感神経分布の低下は、心不全患者における有意な心イベント予測因子の一つである[6,9]。さらに左室収縮が低下した虚血性心筋症における心臓交感神経分布の局所低下は、梗塞心筋のサイズとは独立して心臓突然死を予測できた[8]。ラットの心筋梗塞モデルを用いた心臓交感神経分布に関する実験によると、正常心筋から梗塞心筋に向かって心臓交感神経分布と壁厚増加率が段階的に低下していた[32]。一方、心臓交感神経分布の局所低下は拡張型心筋症[33-35]や肥大型心筋症[36-38]でも見られる。これらの知見は、虚血性心疾患および非虚血性心疾患のいずれにおいても、局所心筋の機能的・病理学変化を反映して心臓交感神経分布が局所低下し得ることを示している。しかし、これらの研究の多くが左室駆出率 40%未満の心不全を対象にしているため、HFpEF における心臓交感神経分布の局所低下の意義については分かっていない。

HFpEF は心不全患者の約半数を占め、心筋線維化を伴う左室拡張障害が主病態と考えられている[2,39]。第一章で述べたように、我々は HFpEF における心臓交感神経分布の低下が、左室駆出率とは独立して左室拡張障害の重症度と関連することを示した。HFpEF における心臓交感神経分布の局所低下メカニズムについて詳細に検討することは、HFpEF のリスク層別化や疾患モニタリングに役立つ可能性がある。心臓磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging: MRI）は、様々な心筋症における局所収縮能や心筋線維化の有無を非侵襲的に評価することができる[40-42]。よって、HED PET と心臓 MRI を組み合わせて用いることで、HFpEF における心臓交感神経分布の局所低下メカニズムを解明できる可能性がある。

### 本研究で何を明らかにしようとするのか

HFpEF における心臓交感神経分布の局所低下メカニズム解明を目指した。第一章で対象にした HFpEF と非心不全ボランティアの中で、心臓 MRI を実施できた研究対象者について、HED PET で評価した左室セグメント毎の局所心臓交感神経分布と、同領域における心臓 MRI で評価した局所収縮能、心筋線維化サイズ、および局所壁厚を比較検討した。

本研究で何が明らかになったのか

本研究では以下の 2 点が明らかになった。

- HFpEF における左室セグメント毎の局所心臓交感神経分布は、心筋線維化サイズの大きいセグメントで最も低下していた。
- HFpEF における心臓交感神経分布の局所低下は、局所収縮能低下、心筋線維化サイズの増大、および局所壁厚減少とそれぞれ関連していた。

# 研究方法

## 研究対象者

本研究は、第一章で研究対象にした HFpEF 患者 41 名と非心不全ボランティア 12 名の内、心臓 MRI を実施できた HFpEF 患者 34 名と非心不全ボランティア 11 名を対象に行った。HFpEF の定義は第一章と同様に、1）心エコーで左室駆出率が 40%以上あり、2）フラミンガムうっ血性心不全の診断基準（**表 1**）[20] を満たす者とした。除外基準は、1）植え込み型デバイスや閉所恐怖症、腎機能障害（推算糸球体濾過量 30 mL/min/1.73m$^2$ 未満）を有するなど造影 MRI の禁忌に該当する者、2）僧帽弁や大動脈弁に高度の弁膜病変を有する者のいずれかとした。非心不全ボランティアは、心疾患の既往がなく、心エコーで左室収縮正常かつ有意な弁膜病変がない者とした。研究対象者の心臓 MRI と HED PET を 1 か月以内に撮像した（撮像間隔の中央値 3 日、四分位範囲 0〜7 日）。全ての HFpEF 患者は前向きに主治医または電話調査による予後調査を行った。予後調査の項目は、入院を要する急性非代償性心不全、致死性心室性不整脈、全死亡とした。研究プロトコールは北海道大学病院の倫理審査委員会の承認を受け（承認番号 012-0098）、UMIN 臨床試験登録システムに登録した（登録番号 000009386）。全研究参加者より文書によるインフォームドコンセントを取得した。

HFpEF 患者の 34 名を、冠動脈疾患を有する 11 名と有しない 23 名に二分した。冠動脈疾患の定義は、1）冠動脈造影で主要な冠動脈に狭窄率 70%以上の病変、2）心筋梗塞の既往、3）負荷心筋血流イメージングで心筋虚血や心筋梗塞の所見、のいずれかを満たす場合とした。

## 心臓 MRI 撮像

心臓 MRI 撮像はガイドライン [43] に準じ、当院で標準化されたプロトコールで行った [44-46]。研究対象者 45 名の内、13 名に 1.5 テスラ MRI スキャナー（Achieva、フィリップス社）と 5 チャンネルコイル、32 名に 3 テスラ MRI スキャナー（Achieva TX、フィリップス社）と 32 チャンネルコイルを用いた。まず、心臓の位置決めをした後に、心電図同期と軽い息止めを併用して左室短軸断面のシネ画像を撮像した。さらに 0.1 mol/kg のガドリニウム造影剤を投与した 10〜15 分後に、シネ画像と合わせた左室短軸断面の遅延造影像（late gadolinium enhancement: LGE）を撮像した。

心臓 MRI 画像解析

心臓 MRI 画像解析は市販のソフトウェア（Ziostation2、ザイオソフト）を使用した。左室容積、左室駆出率、左室心筋重量、そして左室壁厚の測定は、左室短軸断面のシネ画像の心筋内層および外層に半自動で関心領域を設定することで行った。局所壁厚増加率は以下の式で算出した：（[拡張末期壁厚－収縮末期壁厚] / 拡張末期壁厚）× 100%。造影剤投与後に正常心筋の信号強度分布における標準偏差の 5 倍以上の信号強度を有する心筋を LGE 陽性心筋と定義し[46,47]、そのサイズを計測した。心臓 MRI の局所解析にはアメリカ心臓協会の左室 17 セグメントモデル[26]の内の心尖部の 1 セグメントを除く、16 セグメントを用いた。

HED PET 撮像とデータ解析

HED PET は 64 列 PET/CT スキャナー（Biograph 64 TruePoint with True V、シーメンス社）を用い、第一章と同様のプロトコール[23]で撮像と解析を行い、左室全体の RI、左室 17 セグメント毎の局所 RI、および CVRI を求めた。第二章においては、RI の単位を%/min で表記した（1 %/min = 0.01 /min）。

統計解析

全ての統計解析は JMP Pro (version 12; SAS Institute Inc.）で行った。連続変数は中央値と四分位範囲で表記し、カテゴリー変数は割合で表記した。2 つの連続変数間の相関は線形回帰分析で評価した。HFpEF における局所 RI と局所壁厚増加率、局所 LGE 陽性心筋サイズ、および左室拡張末期壁厚の相互関係を評価するため、対象者 1 名につき心臓 MRI で用いた左室 16 セグメントを対象に、混合効果モデルでクラスタリングを考慮した多変量解析を行った。混合効果モデルには、年齢、性別、body mass index、既往歴（高血圧症、糖尿病、脂質異常症、心房細動）、冠動脈疾患の有無、$\beta$ 遮断薬の使用、左室駆出率 50%未満も共変量として加えた。混合効果モデルにおけるセグメント間の誤差構造は無構造を選択した。P 値が 0.05 未満を統計学的に有意とした。

# 研究結果

研究対象者の臨床背景

研究対象者の臨床背景を表 7 に示す。23 名の冠動脈疾患のない HFpEF 群に含まれたのは、肥大型心筋症が 7 名、高血圧性心臓病が 4 名、拡張型心筋症が 4 名、心臓サルコイドーシスが 4 名、心臓アミロイドーシスが 2 名、頻脈誘発性心筋症が 1 名、心筋炎後心筋症が 1 名であった。非心不全対照群と HFpEF を比較すると、年齢に有意差はなかった。HFpEF の 88%は有症状（ニューヨーク心臓協会心機能分類 II 以上）で、HFpEF では非心不全対照群より血中 B 型ナトリウムペプチド値が高かった。

| | | HFpEF | | |
|---|---|---|---|---|
| | 非心不全対照群 | 冠動脈疾患あり | 冠動脈疾患なし | P |
| | 11 名 | 11 名 | 23 名 | |
| 年齢（歳） | 71 (50–72) | 65 (57–76) | 64 (52–74) | 0.94 |
| 男性/女性 | 5/6 | 11/0 † | 12/11 § | 0.012 |
| Body mass index (kg/m$^2$) | 22.5 (20.9–27.9) | 23.7 (21.4–27.2) | 22.3 (20.8–27.1) | 0.77 |
| ニューヨーク心臓協会心機能分類（I/II/III/IV） | 該当せず | 1/8/2/0 | 3/13/7/0 | 0.69 |
| 高血圧症 | 9 (82%) | 9 (82%) | 10 (43%) | 0.038 |
| 糖尿病 | 0 (0%) | 5 (45%) † | 8 (35%) | 0.045 |
| 脂質異常症 | 6 (55%) | 10 (91%) | 12 (52%) | 0.08 |
| 心房細動 | 0 (0%) | 5 (45%) † | 6 (26%) | 0.048 |
| 心筋梗塞の既往 | 0 (0%) | 11 (100%)* | 0 (0%) ‡ | <0.001 |
| 血液検査 | | | | |
| B 型ナトリウムペプチド (pg/mL) | 13.1 (8.3–19.9) | 68.2 (20.2–211.0) † | 81.8 (29.4–260.0)* | 0.001 |
| ノルエピネフリン (pg/mL) | 429 (298–614) | 366 (164–552) | 299 (243–390) | 0.32 |
| トロポニン T (ng/mL) | 0.005 (0.003–0.010) | 0.014 (0.010–0.037) † | 0.024 (0.010–0.058)* | <0.001 |

**表 7**. 研究対象者の臨床背景

*非心不全対照群との多重比較で P<0.01

†非心不全対照群との多重比較で P<0.05

‡冠動脈疾患を有する HFpEF 群との多重比較で P<0.01

§冠動脈疾患を有する HFpEF 群との多重比較で P<0.05

データは中央値（四分位範囲）または人数（%）で表記した。

研究対象者の投薬状況を表 8 に示す。HFpEF では非心不全対照群より $\beta$ 遮断薬内服率が高く、冠動脈疾患を有する HFpEF 群では他の 2 群より抗血小板薬とスタチンの内服率が高かった。

| | | HFpEF | | |
|---|---|---|---|---|
| | 非心不全対照群 | 冠動脈疾患あり | 冠動脈疾患なし | P |
| | 11 名 | 11 名 | 23 名 | |
| ACE-I または ARB | 5 (45%) | 10 (91%) | 17 (74%) | 0.06 |
| $\beta$ 遮断薬 | 1 (9%) | 10 (91%)* | 17 (74%)* | <0.001 |
| アルドステロン拮抗薬 | 1 (9%) | 3 (27%) | 2 (9%) | 0.30 |
| 利尿薬 | 1 (9%) | 6 (55%) | 8 (35%) | 0.08 |
| カルシウム拮抗薬 | 7 (63%) | 4 (36%) | 8 (35%) | 0.26 |
| スタチン | 3 (27%) | 11 (100%)* | 8 (35%) † | <0.001 |
| ワルファリン | 1 (9%) | 11 (100%)* | 2 (9%) † | <0.001 |
| 直接作用型経口抗凝固薬 | 0 (0%) | 3 (27%) | 2 (9%) | 0.12 |

**表 8**. 研究対象者の血液データと投薬状況

*非心不全対照群との多重比較で P<0.01

†冠動脈疾患を有する HFpEF 群との多重比較で P<0.01

「ACE-I」はアンジオテンシン変換酵素阻害薬の略

「ARB」はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の略

データは人数（%）で表記した。

研究対象者毎の心臓 MRI と HED PET 結果

代表的な HFpEF の 2 症例を**図 6** に示す。

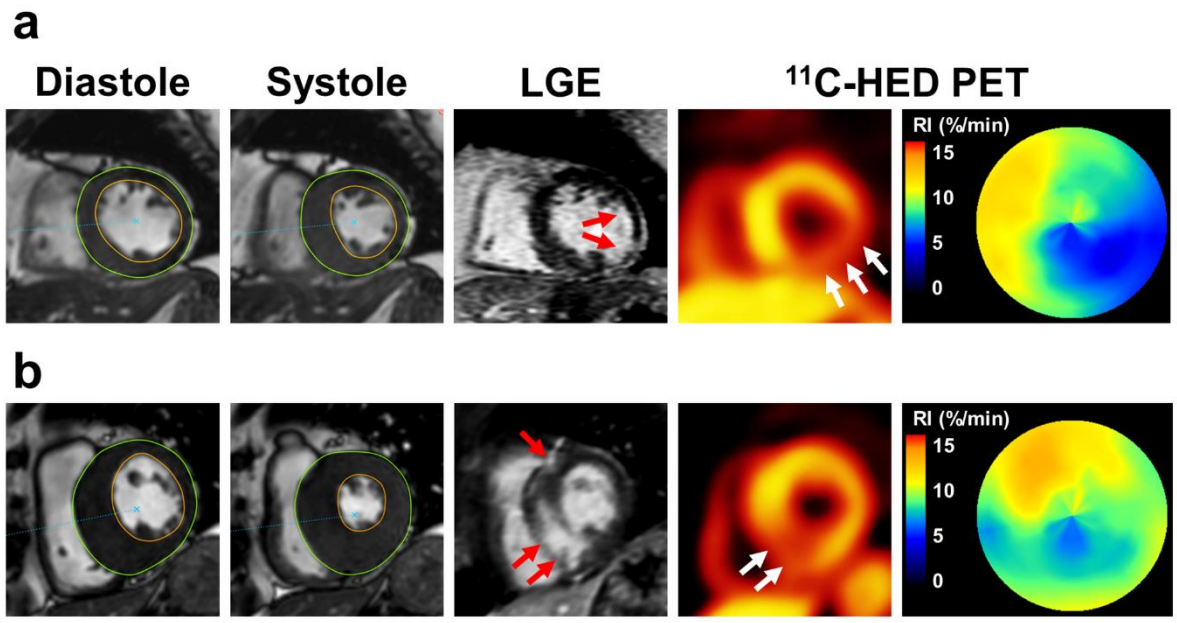


**図 6.** 代表的な HFpEF の 2 症例における HED PET と心臓 MRI。**a：**陳旧性側壁梗塞後の 65 歳男性。左 2 枚のシネ画像では、収縮期（Systole）に下壁～側壁で壁運動が低下している。遅延造影（LGE）像では、壁運動低下部位に一致した心内膜下梗塞が見られる（赤矢印）。HED PET では、梗塞よりも広い範囲で集積が低下している（白矢印）。左室全体の RI の極座標表示では、下壁～側壁で局所低下している。**b：**肥大型心筋症の 65 歳男性。左 2 枚のシネ画像では、非対称性心室中隔肥大（拡張末期壁厚 24 mm）が見られる。LGE 像では、心室中隔右室接合部の中層に LGE 陽性心筋が見られる（赤矢印）。HED PET と左室全体の RI の極座標表示では、中隔～下壁で局所低下している。

This research was originally published in *Eur J Nucl Med Mol Imag.* Aikawa T, et al. Regional interaction between myocardial sympathetic denervation, contractile dysfunction, and fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: $^{11}$C-hydroxyephedrine PET study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* **44**, 1897–1905 (2017). © Springer and EJNMMI. 出版社の許可を得て転載。

研究対象者毎の心臓 MRI と HED PET データを表 9 に示す。HFpEF では非心不全対照群より左室容積と左室心筋重量が大きく、左室駆出率が低下していた（いずれも P<0.05）。非心不全対照群で LGE 陽性心筋は見られなかった。HFpEF に含まれた心臓アミロイドーシスの 2 名は、左室全体にびまん性の LGE 陽性心筋が見られて LGE 陽性心筋サイズを定量できなかったために、以降の検討ではこの 2 名を除外した。HFpEF の 2 群間の比較では、左室容積や左室心筋重量、左室駆出率に有意差はなかった。HED PET 結果について、HFpEF では非心不全対照群より左室全体の RI が低下し、CVRI が高値であった（いずれも P<0.01）。HFpEF の 2 群間の比較では、左室全体の RI と CVRI に有意差はなかった（それぞれ、P=0.51 と P=0.96）。

| | | HFpEF | | |
|---|---|---|---|---|
| | 非心不全対照群 | 冠動脈疾患あり | 冠動脈疾患なし | P |
| | 11 名 | 11 名 | 23 名 | |
| 左室拡張末期容積（mL） | 77.4 | 117.2 | 121.2 | 0.002 |
| | (71.2–90.4) | (83.3–136.2) † | (94.0–152.1)* | |
| 左室収縮末期容積（mL） | 24.2 | 58.4 | 58.2 | <0.001 |
| | (15.4–26.4) | (41.8–66.5)* | (37.0–95.1)* | |
| 左室駆出率（%） | 70 (67–79) | 51 (42–56)* | 46 (36–59)* | <0.001 |
| 左室心筋重量（g） | 80.7 | 112.2 | 127.8 | 0.003 |
| | (71.1–101.9) | (88.6–136.2) † | (102.3–139.7)* | |
| 平均左室拡張末期壁厚(mm) | 8.3 (6.9–9.9) | 9.2 (8.2–11.2) | 9.2 (8.1–11.9) | 0.16 |
| 平均局所壁厚増加率（%） | 89.6 | 58.5 | 52.0 | <0.001 |
| | (73.5–96.1) | (44.9–61.5)* | (39.9–62.3)* | |
| LGE 陽性心筋サイズ (%左室) ‡ | 0 (0–0) | 8.5 (3.8–13.4)* | 4.8 (0.8–23.7)* | <0.001 |
| 左室全体の RI (%/min) | 11.1 (10.3–16.0) | 8.5 (7.5–9.6)* | 7.5 (6.1–9.5)* | <0.001 |
| CVRI | 7.3 | 15.9 | 16.4 | <0.001 |
| | (6.4–9.5) | (10.5–24.6)* | (10.4–21.9)* | |

**表 9**. 研究対象者の心臓 MRI と HED PET 結果

*非心不全対照群との多重比較で P<0.01

†非心不全対照群との多重比較で P<0.05

‡心臓アミロイドーシスの 2 名は除外した

データは中央値（四分位範囲）で表記した。

研究対象者毎にみた心臓 MRI と HED PET データの相関を表 10 に示す。左室駆出率、左室容積、左室心筋重量、そして LGE 陽性心筋サイズは、左室全体の RI および CVRI と有意に相関していた。

| | 左室駆出率 (%) | 左室拡張末期容積（mL） | 左室収縮末期容積（mL） | 左室心筋重量（g） | LGE 陽性心筋サイズ（%左室)* |
|---|---|---|---|---|---|
| 左室全体の RI (%/min) | 0.53† | −0.37‡ | −0.50† | −0.32‡ | −0.49† |
| CVRI (%) | −0.51† | 0.44† | 0.50† | 0.30‡ | 0.73† |

**表 10**. 研究対象者毎にみた心臓 MRI と HED PET データの相関係数

*心臓アミロイドーシスの 2 名は除外した

†P<0.01

‡P<0.05

左室セグメント毎の心臓 MRI と HED PET 結果

左室セグメント毎にみた心臓 MRI と HED PET データの相関を**図 7** に示す。局所 RI は、局所壁厚増加率と正に相関し（r=0.42, P<0.001）、局所 LGE 陽性心筋サイズと負に相関した（r=－0.43, P<0.001）。心臓 MRI で左室駆出率 40%未満であった 8 人を除いても、同様の相関関係を示した。局所 RI は局所左室拡張末期壁厚と線形相関を示さなかった。

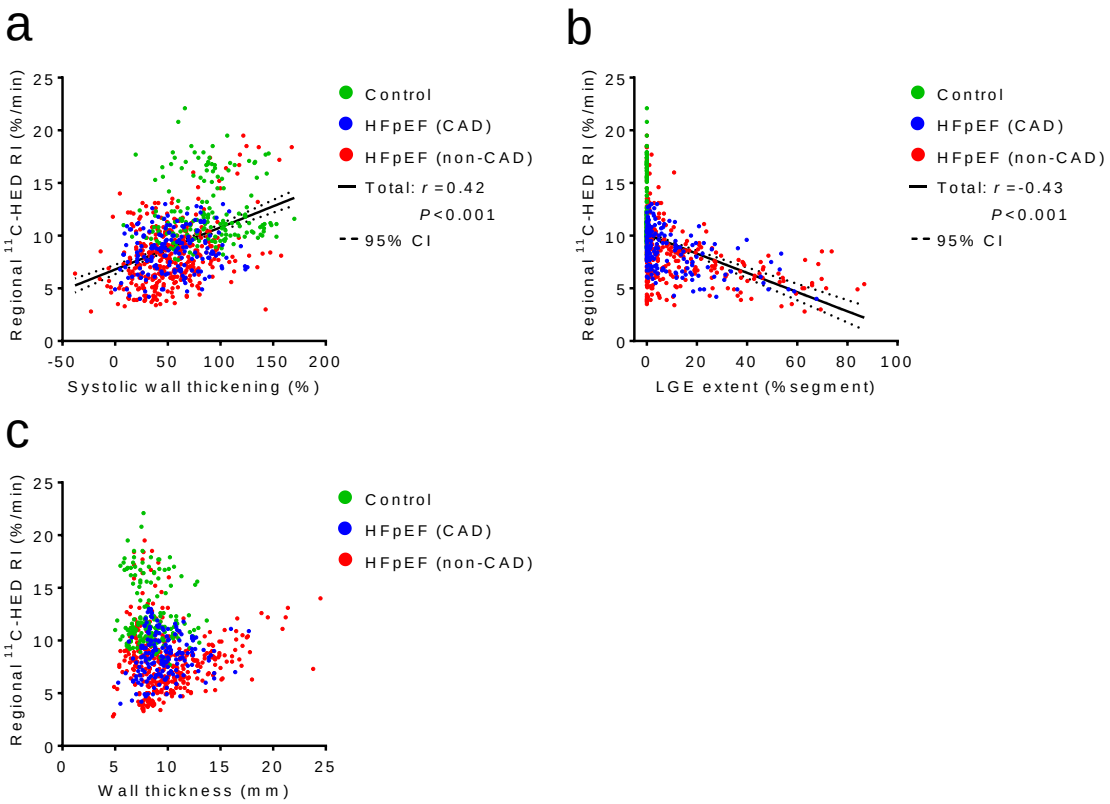


**図 7.** 左室セグメント毎にみた局所 RI と局所壁厚増加率（**a**）、局所 LGE 陽性心筋サイズ（**b**）、および局所左室拡張末期壁厚（**c**）との相関

「Control」は非心不全対照群を示す

「HFpEF (CAD)」は冠動脈疾患を有する HFpEF 群の略

「HFpEF (non-CAD)」は冠動脈疾患のない HFpEF 群の略

「95% CI」は 95%信頼区間の略

This research was originally published in *Eur J Nucl Med Mol Imag*. Aikawa T, et al. Regional interaction between myocardial sympathetic denervation, contractile dysfunction, and fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: $^{11}$C-hydroxyephedrine PET study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* **44**, 1897–1905 (2017). © Springer and EJNMMI. 出版社の許可を得て転載。

左室セグメント毎の局所 RI と局所壁厚増加率、および LGE 陽性心筋サイズの相互関係を**図 8** に示す。セグメント当たり 10%を超える LGE 陽性心筋サイズを有する場合に、局所 RI が最も低下していた。局所壁厚増加率の低下および LGE 陽性心筋サイズの増加に伴って、局所 RI は段階的に低下していた。セグメント当たり 1～10%の LGE 陽性心筋サイズを有するセグメントは、局所壁厚増加率が 75%未満でかつ LGE 陰性（セグメント当たりの LGE 陽性心筋サイズが 1%未満）のセグメントと比較して、局所 RI に有意差はなかった（P=1.00）。

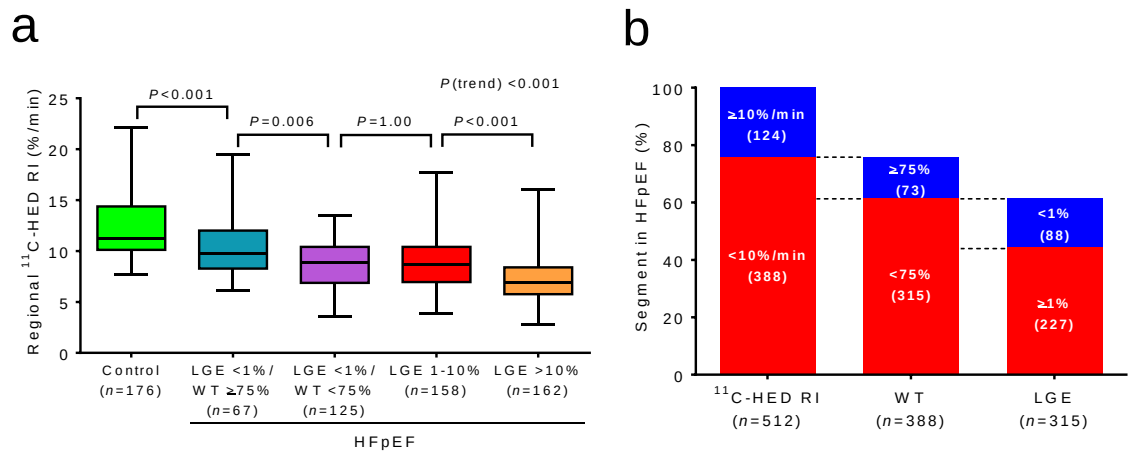


**図 8. a：**左室セグメント毎の局所 RI（Regional $^{11}$C-HED RI、）と局所壁厚増加率（WT)、および LGE 陽性心筋サイズの関係。**b：** HFpEF 患者 32 名の（2 名の心臓アミロイドーシスは除外）全 512 セグメントの内で 76%が、局所 RI が 10 %/min 未満（非心不全対照群のセグメントにおける第 1 四分位数）であった。局所 RI が 10 %/min 未満のセグメントの大部分は、局所壁厚増加率が低下し、LGE 陽性のセグメントであった。
カッコ内はセグメント数を示す。
This research was originally published in *Eur J Nucl Med Mol Imag.* Aikawa T, et al. Regional interaction between myocardial sympathetic denervation, contractile dysfunction, and fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: $^{11}$C-hydroxyephedrine PET study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* **44**, 1897–1905 (2017). © Springer and EJNMMI. 出版社の許可を得て転載。

HFpEF における局所心臓交感神経分布の関連因子

HFpEF における局所 RI と関連する因子を同定するため、心臓 MRI の局所データと患者背景を用いた混合効果モデルの結果を**表 11** に示す。局所壁厚増加率の減少、局所 LGE 陽性心筋サイズの増大、および左室拡張末期壁厚の減少はいずれも独立して局所 RI 低下と関連していた（いずれも P 値 0.001 以下）。一方で、患者背景や冠動脈疾患の有無、左室駆出率 50%未満の有無は、いずれも局所 RI 低下と有意に関連しなかった。

| 変数 | $\beta$ | 標準誤差 | 95%信頼区間 | P |
|---|---|---|---|---|
| 局所壁厚増加率（10%毎） | 0.06 | 0.02 | 0.02～0.10 | 0.001 |
| 局所 LGE 陽性心筋サイズ（セグメントの 10%毎） | −0.21 | 0.03 | −0.27～−0.15 | <0.001 |
| 左室拡張末期壁厚（mm） | 0.15 | 0.03 | 0.09～0.20 | <0.001 |

**表 11.** HFpEF における局所 RI と関連する因子（2 名の心臓アミロイドーシスを除外した 32 名の全 512 セグメントでの検討）

混合効果モデルにより、年齢、性別、body mass index、既往歴（高血圧症、糖尿病、脂質異常症、心房細動）、冠動脈疾患の有無、$\beta$ 遮断薬の使用、左室駆出率 50%未満を共変量として調整した。

研究登録後の予後調査

研究登録後の経過観察期間（中央値 21 か月、範囲 17～36 か月）に死亡例はなかった。心室頻拍に対する植え込み型除細動器の適切作動が 1 例あり、同患者では左室全体の RI が低下し（7.4 %/min）、CVRI が高かった（17.7%）。入院を要する急性非代償性心不全が 2 例あった。本研究の経過観察期間中のイベント発生率が低く、HED PET や心臓 MRI データと予後との関連は検討できなかった。

# 考察

## 本研究で得られた新知見

第一章の研究では、HFpEF における心臓交感神経分布は非心不全ボランティアと比べて不均一に低下していた。本研究において、HFpEF における左室セグメント毎の局所心臓交感神経分布は、心筋線維化サイズの大きいセグメントで最も低下していた。さらに HFpEF における心臓交感神経分布の局所低下は、局所収縮能低下、心筋線維化サイズの増大、および局所壁厚減少とそれぞれ関連していた。HFpEF における局所心臓交感神経分布を評価することで、様々な心筋障害を総合して検出できる可能性がある。

## 心臓交感神経分布の局所低下

本研究で様々な心筋症に心臓交感神経分布の局所低下が見られたのは、過去の報告と同様であった[8,33,35-38]。冠動脈疾患では、梗塞心筋とその周囲の心筋で心臓交感神経分布が局所低下する[8,32,48]。一方、拡張型心筋症では心尖部や下壁で局所低下し[33,35]、肥大型心筋症では壁肥厚部位で局所低下する[36]。よって、心臓交感神経分布の局所低下は、必ずしも虚血性心疾患に特異的ではない。

HFpEF における心臓交感神経分布の局所低下は、心筋線維化がある部位だけでなく、心筋線維化がないにもかかわらず収縮能が低下した部位でも見られた。多変量解析において、HFpEF における心臓交感神経分布の局所低下は、局所収縮能低下と局所心筋線維化サイズと有意に関連した。これらの知見は、HFpEF における左室局所の変化を心臓交感神経分布がよく捉えていることを示唆している。過去の研究では、左室駆出率が低下した拡張型心筋症において、HED PET の局所 RI と局所壁厚増加率が正の相関を示した[33]。これと同様に、HFpEF における局所心臓交感神経分布と局所収縮能や心筋線維化サイズが関連すると予想されたが、これまで検討されていなかった。本研究は初めて、様々な心筋症を含む HFpEF において、局所心臓交感神経分布と局所収縮能、および心筋線維化サイズの相互関係を示した。

## 壁肥厚部位の心臓交感神経分布

肥大型心筋症に関する過去の報告では[36]、壁肥厚部位で心臓交感神経分布の局所低下が見られた。それとは対照的に、本研究ではむしろ壁肥厚部位で心臓交感神経分布が保たれていた。この理由としてまず、HED の部分容積効果が考えられる。壁肥厚部位で部分容積効果を生じると、同部位の心臓交感神経分布を過大評価し得る。しかし、本研究ではこの部分容積効果を軽減するため、多変量解析において局所壁厚を共

変量として加えた。肥大型心筋症では壁肥厚部位、典型的には心室中隔で LGE 陽性の心筋線維化や収縮能低下を生じる [42]。そのため、肥大型心筋症の壁肥厚部位では、心筋線維化と収縮能低下の影響で心臓交感神経分布が局所低下すると推察される。

心臓交感神経分布の局所低下と心臓突然死

我々が局所心臓交感神経分布に着目したのは、この局所低下が致死性心室性不整脈の予測因子になり得るためである [8,49]。心室性不整脈の基質として、虚血心筋は最も一般的である [50]。心臓交感神経分布は梗塞心筋より広範囲に障害され、虚血心筋を反映する [28]。よって、心臓交感神経分布の局所低下部位が不整脈基質になり得る。また、心筋線維化も心室性不整脈の基質として重要である。心筋線維化の存在は、心臓 MRI の LGE 陽性病変として非侵襲的に評価できる [40-42]。LGE 陽性病変の有無や左室全体の LGE 陽性病変サイズは、様々な心筋症において、致死性心室性不整脈の予測因子になると報告されている [51-54]。同様に、左室全体および局所における心臓交感神経分布の低下も心室性不整脈の予測因子になり得る [8,49,55,56]。中でも、虚血性心筋症 204 名（平均左室駆出率 27±9%）を対象にした PAREPET 試験（the Prediction of ARrhythmic Events with Positron Emission Tomography study）によると、HED PET で評価した心臓交感神経分布の局所低下範囲が心臓突然死の有意な予測因子であり、梗塞心筋サイズや左室駆出率は独立予測因子にはならなかった [8]。心臓 MRI とは異なり、HED PET や MIBG 心筋 SPECT による心臓交感神経イメージングは、植え込み型デバイスを有する患者でも特に制限なく行える利点がある。本研究の主目的は横断的検討であるが、HFpEF における心臓交感神経分布の局所評価にどのような臨床的意義があるか、今後さらに検討していく必要がある。

本研究の問題点

第一に、本研究では研究参加者の負荷心筋血流イメージングを実施していない。心筋虚血は心臓交感神経分布に影響する [28]。しかし、HFpEF の臨床評価に必ずしも心筋血流イメージングは必須とされない。

第二に、本研究では個々の心筋症における心臓交感神経分布の局所低下パターンを検討していない。しかし多変量解析において、冠動脈疾患の有無で調整後も、心臓交感神経分布の局所低下と収縮能低下、および心筋線維化サイズが関係していた。

第三に、本研究は横断的研究であるため、心臓交感神経分布の局所低下と、収縮能低下や心筋線維化との因果関係について述べることができなかった。心臓交感神経分布の局所低下が心筋障害を引き起こすかどうかは明らかでない。

## 第二章の小括

本研究から、HFpEF における心臓交感神経分布の局所低下は、局所収縮能低下、心筋線維化サイズの増大、および局所壁厚減少とそれぞれ関連していることが分かった。

# 総括および結論

本研究全体から得られた新知見

- HFpEF における心臓交感神経分布は、非心不全ボランティアと比べて不均一に低下していた。
- HFpEF において、心臓交感神経分布は左室拡張障害の重症度に応じて低下していた。
- HFpEF における左室セグメント毎の局所心臓交感神経分布は、心筋線維化サイズの大きいセグメントで最も低下していた。
- HFpEF における心臓交感神経分布の局所低下は、局所収縮能低下と心筋線維化の増大、および局所壁厚減少とそれぞれ関連していた。

新知見の意義と今後の研究展開、および今後の課題

HFpEF は心不全患者の約半数を占めるにもかかわらず、共通の病態基盤が確立されていない。したがって、HFpEF の病態を評価する新たな指標とそれに基づく治療戦略が求められている。本研究において、HFpEF の心臓交感神経分布は左室拡張障害の重症度に応じて低下し、さらに局所収縮能低下や心筋線維化の増大に応じて局所低下することが分かった。HFpEF の心臓交感神経分布を評価することで、重症度判定や局所心筋障害の早期発見に役立つ可能性がある。また左室収縮が低下した心不全と同様に [7,8]、HFpEF の心臓交感神経分布を評価することで、予後の層別化や心臓突然死の予測に役立つ新たな指標となる可能性がある。この点について、今後さらに研究対象者を経過観察し、検討する必要がある。

# 謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えていただいた北海道大学大学院医学研究院　循環病態内科学教室・筒井裕之前教授（現・九州大学）に感謝申しあげます。それに引き続きご指導いただき、博士課程短縮修了の機会を与えてくださった北海道大学大学院医学研究院　循環病態内科学教室・安斉俊久教授に感謝申しあげます。また、本研究を遂行するにあたり終始温かくご指導いただき、本稿に関わる基礎論文 2 編を採択まで導いてくださった北海道大学病院　循環器内科・納谷昌直講師ならびに北海道大学大学院医学研究院　核医学教室・玉木長良名誉教授（現・京都府立医科大学）に深謝申しあげます。

本稿に関わる基礎論文 2 編の共著者である小原雅彦先生（北海道中央労災病院　循環器科・副部長)、真鍋治先生（北海道大学大学院医学研究院　分子・細胞イメージング部門機能画像科学分野・特任助教)、真鍋徳子先生（北海道大学病院　放射線診断科・診療准教授)、孫田恵一先生（北海道大学病院医療技術部放射線部門・副技師長)、伊藤陽一先生（北海道大学大学院医学研究院社会医学分野　医学統計学教室・准教授)、加藤千恵次先生（北海道大学大学院保健科学研究院・教授)、富山勇輝先生（元・北海道大学大学院医学研究科　核医学分野・大学院生、現・株式会社スリーゼット開発部)、山田聡先生（北海道大学病院　循環器内科・講師）には基礎論文の採択にあたって多大なご支援・ご協力を頂きました。心より感謝申しあげます。

最後に、本研究に参加協力してくださった全ての患者様と非心不全ボランティアの方々に感謝申しあげます。

本研究は JSPS 科研費 JP24591742（研究代表者：納谷昌直）の助成を受けたものです。

# 参考文献


1 Owan, T. E., Hodge, D. O., Herges, R. M., Jacobsen, S. J., Roger, V. L. & Redfield, M. M. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* **355**, 251–259 (2006).

2 Redfield, M. M. Heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* **375**, 1868–1877 (2016).

3 Florea, V. G. & Cohn, J. N. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ. Res.* **114**, 1815–1826 (2014).

4 Thackeray, J. T. & Bengel, F. M. Assessment of cardiac autonomic neuronal function using PET imaging. *J. Nucl. Cardiol.* **20**, 150–165 (2013).

5 Bengel, F. M., Higuchi, T., Javadi, M. S. & Lautamaki, R. Cardiac positron emission tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* **54**, 1–15 (2009).

6 Jacobson, A. F., Senior, R., Cerqueira, M. D., Wong, N. D., Thomas, G. S., Lopez, V. A., Agostini, D., Weiland, F., Chandna, H. & Narula, J. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **55**, 2212–2221 (2010).

7 Nakata, T., Nakajima, K., Yamashina, S., Yamada, T., Momose, M., Kasama, S., Matsui, T., Matsuo, S., Travin, M. I. & Jacobson, A. F. A pooled analysis of multicenter cohort studies of $^{123}$I-mIBG imaging of sympathetic innervation for assessment of long-term prognosis in heart failure. *JACC Cardiovasc. Imaging.* **6**, 772–784 (2013).

8 Fallavollita, J. A., Heavey, B. M., Luisi, A. J., Jr., Michalek, S. M., Baldwa, S., Mashtare, T. L., Jr., Hutson, A. D., Dekemp, R. A., Haka, M. S., Sajjad, M., Cimato, T. R., Curtis, A. B., Cain, M. E. & Canty, J. M., Jr. Regional myocardial sympathetic denervation predicts the risk of sudden cardiac arrest in ischemic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **63**, 141–149 (2014).

9 Verberne, H. J., Brewster, L. M., Somsen, G. A. & van Eck-Smit, B. L. Prognostic value of myocardial $^{123}$I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *Eur. Heart J.* **29**, 1147–1159 (2008).

10 Sugiura, M., Yamamoto, K., Takeda, Y., Takeda, Y., Dohmori, T., Ogata, M., Kondo, H., Suzuki, S. & Fukutomi, T. The relationship between variables of 123-I-metaiodobenzylguanidine cardiac imaging and clinical status of the patients with diastolic heart failure. *Int. J. Cardiol.* **113**, 223–228 (2006).

11 Katoh, S., Shishido, T., Kutsuzawa, D., Arimoto, T., Netsu, S., Funayama, A., Ishino, M., Niizeki, T., Nishiyama, S., Takahashi, H., Miyashita, T., Miyamoto, T., Nitobe, J., Watanabe, T. & Kubota, I. Iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging can predict future cardiac events in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Ann. Nucl. Med.* **24**, 679–686 (2010).

12 Cohn, J. N., Levine, T. B., Olivari, M. T., Garberg, V., Lura, D., Francis, G. S., Simon, A. B. & Rector, T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* **311**, 819–823 (1984).

13 Hasking, G. J., Esler, M. D., Jennings, G. L., Burton, D., Johns, J. A. & Korner, P. I. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation.* **73**, 615–621 (1986).

14 Kaye, D. M., Lambert, G. W., Lefkovits, J., Morris, M., Jennings, G. & Esler, M. D. Neurochemical evidence of cardiac sympathetic activation and increased central nervous system norepinephrine turnover in severe congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **23**, 570–578 (1994).

15 Zile, M. R., Baicu, C. F. & Gaasch, W. H. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N. Engl. J. Med.* **350**, 1953–1959 (2004).

16 Wachter, R., Schmidt-Schweda, S., Westermann, D., Post, H., Edelmann, F., Kasner, M., Luers, C., Steendijk, P., Hasenfuss, G., Tschope, C. & Pieske, B. Blunted frequency-dependent upregulation of cardiac output is related to impaired relaxation in diastolic heart failure. *Eur. Heart J.* **30**, 3027–3036 (2009).

17 Redfield, M. M., Jacobsen, S. J., Burnett, J. C., Jr., Mahoney, D. W., Bailey, K. R. & Rodeheffer, R. J. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* **289**, 194–202 (2003).

18 Persson, H., Lonn, E., Edner, M., Baruch, L., Lang, C. C., Morton, J. J., Ostergren, J. & McKelvie, R. S. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence:results from the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. *J. Am. Coll. Cardiol.* **49**, 687–694 (2007).

19 Grassi, G., Seravalle, G., Quarti-Trevano, F., Dell'Oro, R., Arenare, F., Spaziani, D. & Mancia, G. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction. *Hypertension.* **53**, 205–209 (2009).

20 McKee, P. A., Castelli, W. P., McNamara, P. M. & Kannel, W. B. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N. Engl. J. Med.* **285**, 1441–1446 (1971).

21 Lang, R. M., Bierig, M., Devereux, R. B., Flachskampf, F. A., Foster, E., Pellikka, P. A., Picard, M. H., Roman, M. J., Seward, J., Shanewise, J. S., Solomon, S. D., Spencer, K. T., Sutton, M. S., Stewart, W. J., Chamber Quantification Writing, G., American Society of Echocardiography's, G., Standards, C. & European Association of, E. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **18**, 1440–1463 (2005).

22 Nagueh, S. F., Appleton, C. P., Gillebert, T. C., Marino, P. N., Oh, J. K., Smiseth, O. A., Waggoner, A. D., Flachskampf, F. A., Pellikka, P. A. & Evangelista, A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **22**, 107–133 (2009).

23 Magota, K., Hattori, N., Manabe, O., Naya, M., Oyama-Manabe, N., Shiga, T., Kuge, Y., Yamada, S., Sakakibara, M., Yoshinaga, K. & Tamaki, N. Electrocardiographically gated $^{11}$C-hydroxyephedrine PET for the simultaneous assessment of cardiac sympathetic and contractile functions. *Ann. Nucl. Med.* **28**, 187–195 (2014).

24 Tipre, D. N., Fox, J. J., Holt, D. P., Green, G., Yu, J., Pomper, M., Dannals, R. F. & Bengel, F. M. In vivo PET imaging of cardiac presynaptic sympathoneuronal mechanisms in the rat. *J. Nucl. Med.* **49**, 1189–1195 (2008).

25 Matsunari, I., Aoki, H., Nomura, Y., Takeda, N., Chen, W. P., Taki, J., Nakajima, K., Nekolla, S. G., Kinuya, S. & Kajinami, K. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and carbon-11 hydroxyephedrine positron emission tomography compared in patients with left ventricular dysfunction. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. **3**, 595–603 (2010).

26 Cerqueira, M. D., Weissman, N. J., Dilsizian, V., Jacobs, A. K., Kaul, S., Laskey, W. K., Pennell, D. J., Rumberger, J. A., Ryan, T. & Verani, M. S. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. **105**, 539–542 (2002).

27 Levy, W. C., Mozaffarian, D., Linker, D. T., Sutradhar, S. C., Anker, S. D., Cropp, A. B., Anand, I., Maggioni, A., Burton, P., Sullivan, M. D., Pitt, B., Poole-Wilson, P. A., Mann, D. L. & Packer, M. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. **113**, 1424–1433 (2006).

28 Matsunari, I., Schricke, U., Bengel, F. M., Haase, H. U., Barthel, P., Schmidt, G., Nekolla, S. G., Schoemig, A. & Schwaiger, M. Extent of cardiac sympathetic neuronal damage is determined by the area of ischemia in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. **101**, 2579–2585 (2000).

29 Rijnierse, M. T., Allaart, C. P., de Haan, S., Harms, H. J., Huisman, M. C., Wu, L., Beek, A. M., Lammertsma, A. A., van Rossum, A. C. & Knaapen, P. Sympathetic denervation is associated with microvascular dysfunction in non-infarcted myocardium in patients with cardiomyopathy. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. **16**, 788–798 (2015).

30 Mohammed, S. F., Hussain, S., Mirzoyev, S. A., Edwards, W. D., Maleszewski, J. J. & Redfield, M. M. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. **131**, 550–559 (2015).

31 Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Jr., Drazner, M. H., Fonarow, G. C., Geraci, S. A., Horwich, T., Januzzi, J. L., Johnson, M. R., Kasper, E. K., Levy, W. C., Masoudi, F. A., McBride, P. E., McMurray, J. J., Mitchell, J. E., Peterson, P. N., Riegel, B., Sam, F., Stevenson, L. W., Tang, W. H., Tsai, E. J. & Wilkoff, B. L. 2013 ACCF/AHA guideline for the management

of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. **128**, e240–327 (2013).

32 Lautamaki, R., Sasano, T., Higuchi, T., Nekolla, S. G., Lardo, A. C., Holt, D. P., Dannals, R. F., Abraham, M. R. & Bengel, F. M. Multiparametric molecular imaging provides mechanistic insights into sympathetic innervation impairment in the viable infarct border zone. *J. Nucl. Med*. **56**, 457–463 (2015).

33 Bengel, F. M., Permanetter, B., Ungerer, M., Nekolla, S. G. & Schwaiger, M. Relationship between altered sympathetic innervation, oxidative metabolism and contractile function in the cardiomyopathic human heart; a non-invasive study using positron emission tomography. *Eur. Heart J*. **22**, 1594–1600 (2001).

34 Henderson, E. B., Kahn, J. K., Corbett, J. R., Jansen, D. E., Pippin, J. J., Kulkarni, P., Ugolini, V., Akers, M. S., Hansen, C. & Buja, L. M. Abnormal I-123 metaiodobenzylguanidine myocardial washout and distribution may reflect myocardial adrenergic derangement in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation*. **78**, 1192–1199 (1988).

35 Hartmann, F., Ziegler, S., Nekolla, S., Hadamitzky, M., Seyfarth, M., Richardt, G. & Schwaiger, M. Regional patterns of myocardial sympathetic denervation in dilated cardiomyopathy: an analysis using carbon-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *Heart*. **81**, 262–270 (1999).

36 Li, S. T., Tack, C. J., Fananapazir, L. & Goldstein, D. S. Myocardial perfusion and sympathetic innervation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol*. **35**, 1867–1873 (2000).

37 Shimizu, M., Ino, H., Yamaguchi, M., Terai, H., Hayashi, K., Nakajima, K., Taki, J. & Mabuchi, H. Heterogeneity of cardiac sympathetic nerve activity and systolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Nucl. Med*. **43**, 15–20 (2002).

38 Terai, H., Shimizu, M., Ino, H., Yamaguchi, M., Uchiyama, K., Oe, K., Nakajima, K., Taki, J., Kawano, M. & Mabuchi, H. Changes in cardiac sympathetic nerve innervation and activity in pathophysiologic transition from typical to end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *J. Nucl. Med*. **44**, 1612–1617 (2003).

39 Rommel, K. P., von Roeder, M., Latuscynski, K., Oberueck, C., Blazek, S., Fengler, K., Besler, C., Sandri, M., Lucke, C., Gutberlet, M., Linke, A., Schuler,

G. & Lurz, P. Extracellular volume fraction for characterization of patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **67**, 1815–1825 (2016).

40 Mahrholdt, H., Wagner, A., Parker, M., Regenfus, M., Fieno, D. S., Bonow, R. O., Kim, R. J. & Judd, R. M. Relationship of contractile function to transmural extent of infarction in patients with chronic coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **42**, 505–512 (2003).

41 Mahrholdt, H., Wagner, A., Judd, R. M., Sechtem, U. & Kim, R. J. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur. Heart J.* **26**, 1461–1474 (2005).

42 Choudhury, L., Mahrholdt, H., Wagner, A., Choi, K. M., Elliott, M. D., Klocke, F. J., Bonow, R. O., Judd, R. M. & Kim, R. J. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **40**, 2156–2164 (2002).

43 Kramer, C. M., Barkhausen, J., Flamm, S. D., Kim, R. J. & Nagel, E. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* **15**, 91 (2013).

44 Sato, T., Tsujino, I., Ohira, H., Oyama-Manabe, N., Ito, Y. M., Noguchi, T., Yamada, A., Ikeda, D., Watanabe, T. & Nishimura, M. Paradoxical interventricular septal motion as a major determinant of late gadolinium enhancement in ventricular insertion points in pulmonary hypertension. *PLoS One.* **8**, e66724 (2013).

45 Oyama-Manabe, N., Ishimori, N., Sugimori, H., Van Cauteren, M., Kudo, K., Manabe, O., Okuaki, T., Kamishima, T., Ito, Y. M., Tsutsui, H., Tha, K. K., Terae, S. & Shirato, H. Identification and further differentiation of subendocardial and transmural myocardial infarction by fast strain-encoded (SENC) magnetic resonance imaging at 3.0 Tesla. *Eur. Radiol.* **21**, 2362–2368 (2011).

46 Aikawa, T., Oyama-Manabe, N., Naya, M., Ohira, H., Sugimoto, A., Tsujino, I., Obara, M., Manabe, O., Kudo, K., Tsutsui, H. & Tamaki, N. Delayed contrast-enhanced computed tomography in patients with known or suspected cardiac sarcoidosis: a feasibility study. *Eur. Radiol.* **27**, 4054–4063 (2017).

47 Schulz-Menger, J., Bluemke, D. A., Bremerich, J., Flamm, S. D., Fogel, M. A., Friedrich, M. G., Kim, R. J., von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., Kramer, C. M.,

Pennell, D. J., Plein, S. & Nagel, E. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* **15**, 35 (2013).

48 Werner, R. A., Maya, Y., Rischpler, C., Javadi, M. S., Fukushima, K., Lapa, C., Herrmann, K. & Higuchi, T. Sympathetic nerve damage and restoration after ischemia-reperfusion injury as assessed by $^{11}$C-hydroxyephedrine. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* **43**, 312–318 (2016).

49 Boogers, M. J., Borleffs, C. J., Henneman, M. M., van Bommel, R. J., van Ramshorst, J., Boersma, E., Dibbets-Schneider, P., Stokkel, M. P., van der Wall, E. E., Schalij, M. J. & Bax, J. J. Cardiac sympathetic denervation assessed with 123-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* **55**, 2769–2777 (2010).

50 Huikuri, H. V., Castellanos, A. & Myerburg, R. J. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N. Engl. J. Med.* **345**, 1473–1482 (2001).

51 Assomull, R. G., Prasad, S. K., Lyne, J., Smith, G., Burman, E. D., Khan, M., Sheppard, M. N., Poole-Wilson, P. A. & Pennell, D. J. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **48**, 1977–1985 (2006).

52 Klem, I., Weinsaft, J. W., Bahnson, T. D., Hegland, D., Kim, H. W., Hayes, B., Parker, M. A., Judd, R. M. & Kim, R. J. Assessment of myocardial scarring improves risk stratification in patients evaluated for cardiac defibrillator implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **60**, 408–420 (2012).

53 Chan, R. H., Maron, B. J., Olivotto, I., Pencina, M. J., Assenza, G. E., Haas, T., Lesser, J. R., Gruner, C., Crean, A. M., Rakowski, H., Udelson, J. E., Rowin, E., Lombardi, M., Cecchi, F., Tomberli, B., Spirito, P., Formisano, F., Biagini, E., Rapezzi, C., De Cecco, C. N., Autore, C., Cook, E. F., Hong, S. N., Gibson, C. M., Manning, W. J., Appelbaum, E. & Maron, M. S. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* **130**, 484–495 (2014).

54 Halliday, B. P., Gulati, A., Ali, A., Guha, K., Newsome, S., Arzanauskaite, M., Vassiliou, V. S., Lota, A., Izgi, C., Tayal, U., Khalique, Z., Stirrat, C., Auger, D.,

Pareek, N., Ismail, T. F., Rosen, S. D., Vazir, A., Alpendurada, F., Gregson, J., Frenneaux, M. P., Cowie, M. R., Cleland, J. G. F., Cook, S. A., Pennell, D. J. & Prasad, S. K. Association Between Midwall Late Gadolinium Enhancement and Sudden Cardiac Death in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Mild and Moderate Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circulation*. **135**, 2106–2115 (2017).

55 Mitrani, R. D., Klein, L. S., Miles, W. M., Hackett, F. K., Burt, R. W., Wellman, H. N. & Zipes, D. P. Regional cardiac sympathetic denervation in patients with ventricular tachycardia in the absence of coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. **22**, 1344–1353 (1993).

56 Akutsu, Y., Kaneko, K., Kodama, Y., Li, H. L., Kawamura, M., Asano, T., Tanno, K., Shinozuka, A., Gokan, T. & Kobayashi, Y. The significance of cardiac sympathetic nervous system abnormality in the long-term prognosis of patients with a history of ventricular tachyarrhythmia. *J. Nucl. Med*. **50**, 61–67 (2009).