



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 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	相川, 忠夫
Description	配架番号 : 2346
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12932号
Issue Date	2017-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/68361
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Tadao_Aikawa_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 相川 忠夫

学 位 論 文 題 名

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)

左室収縮が保持された心不全 (heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF) は心不全の約半数を占めるが、HFpEF に共通する病態基盤や治療法は確立されていない。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。

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、日本で保険適用されている ^{123}I -MIBG 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分布のイメージングも臨床応用されており、 ^{123}I -MIBG と比べて空間分解能が良く、定量性が高いため、局所評価にも適している。中でも ^{11}C -hydroxyephedrine (HED) PET が最も広く用いられている。

本研究は 2 部構成とし、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 1 部では HFpEF における左室全体の心臓交感神経分布を評価し、第 2 部では HFpEF における左室セグメント毎の局所心臓交感神経分布を評価した。

1. 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

【背景と目的】 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。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。心エコーで分類される左室拡張障害の重症度は HFpEF の予後規定因子になるが、全身の交感神経活性化は左室拡張障害を来しうる。そこで、HFpEF において、HED PET で評価した心臓交感神経分布と左室拡張障害の重症度を検討した。

【対象と方法】 左室駆出率 40%以上の HFpEF 患者 41 名と年齢をマッチさせた非心不全ボランティア 12 名を対象に、心エコーで左室拡張障害の重症度をグレード 0~3 に分類し、HED PET で心臓交感神経分布を評価した。左室全体の HED 集積を Retention index (RI [min]) で定量し、さらに左室 17 セグメントモデルに基づく局所 RI の変動係数 (coefficient

of variation of 17-segment RIs: CVRI [%]) を HED 集積の不均一性の指標とした。

【結果】19 名の HFpEF 患者 (46%) が拡張障害グレード 2~3 であった。拡張障害グレード 2~3 の HFpEF における左室全体の RI (0.075 ± 0.018 /min) は、非心不全ボランティア (0.123 ± 0.028 /min, $P < 0.001$) や拡張障害グレード 0~1 の HFpEF (0.092 ± 0.024 /min, $P = 0.046$) より低下していた。また、拡張障害グレード 2~3 の HFpEF における CVRI ($18.4 \pm 7.7\%$) は、非心不全ボランティア ($7.9 \pm 1.6\%$, $P < 0.001$) や拡張障害グレード 0~1 の HFpEF ($14.1 \pm 4.7\%$, $P = 0.042$) より上昇していた。左室駆出率等を調整した多重ロジスティック回帰分析においても、左室全体の RI の低下 (0.01 /min 当たりオッズ比 0.66、95%信頼区間 0.38~0.99、 $P = 0.44$) が HFpEF の拡張障害グレード 2~3 と有意に関連していた。一方、CVRI 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。

【考察】HFpEF における心臓交感神経分布の低下は、左室拡張障害の重症度と関連した。全身の交感神経活性化が、左室拡張障害の重症化や HFpEF の進展に寄与している可能性がある。一方、HFpEF で見られた心臓交感神経分布の不均一性の原因として、左室拡張障害の他に、冠動脈疾患に伴う虚血心筋や微小循環障害などの関与が示唆された。

【結論】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た。

2. 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

【背景と目的】心臓交感神経分布の局所低下は様々な心筋症で見られ、左室収縮が低下した虚血性心筋症における致死性心室性不整脈の予測因子になり得る。しかし、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。そこで、HFpEF において、HED PET で評価した局所心臓交感神経分布と、同領域における局所収縮能、心筋線維化サイズ、および局所壁厚を比較検討した。

【対象と方法】第一章の研究対象者の内、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 名を対象とした。心臓 MRI で左室容積や左室壁厚、局所壁厚増加率、遅延造影陽性心筋サイズを評価した。HED PET から得られた左室全体および局所の心臓交感神経分布を RI で定量した。左室 17 セグメントモデルの心尖部を除く 16 セグメントを対象に、混合効果モデルで対象者毎のクラスタリングを考慮した多変量解析を行った。

【結果】局所 RI は、局所壁厚増加率と正に相関し ($r = 0.42$, $P < 0.001$)、局所の遅延造影陽性心筋サイズと負に相関した ($r = -0.43$, $P < 0.001$)。セグメント当たり 10%を超える遅延造影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 ($P < 0.001$)。患者背景等を調整した多変量解析において、局所壁厚増加率の減少、局所遅延造影陽性心筋サイズの増大、および局所壁厚減少が、局所 RI 低下と有意に関連していた (いずれも $P \leq 0.001$)。

【考察】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。

【結論】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。