



Title	心不全患者に対する適応補助換気療法の早期交感神経機能改善効果に関するC-11 Hydroxyephedrineポジトロン断層撮影とI-123 MIBGシングルフォトン断層撮影を用いた包括的評価 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	徳田, 裕輔
Description	配架番号 : 2395
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13016号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70825
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yusuke_Tokuda_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 徳 田 裕 輔

学 位 論 文 題 名

心不全患者に対する適応補助換気療法の早期交感神経機能改善効果に関する
C-11 Hydroxyephedrine ポジトロン断層撮影と I-123 MIBG シングルフォトン断層撮影
を用いた包括的評価
(Early therapeutic effects of adaptive servo-ventilation on cardiac sympathetic nervous
function in patients with heart failure evaluated using a combination of
11C-Hydroxyephedrine Positron Emission Tomography and 123I-MIBG Single Photon Emission
Computed Tomography)

【背景と目的】

心臓交感神経機能は慢性心不全において、心血管系のホメオスタシスを維持する重要な代償機構である。しかし、持続的な心臓交感神経機能の活性化は活性酸素の取り込み増加や心臓交感神経の伝達シグナルの変化を通じて心筋のリモデリングを惹起し、結果的に心不全患者の予後を増悪させる。さらに、心不全患者では睡眠呼吸障害 (SDB)を高率に合併し、心臓交感神経の亢進が強く関与していることが示されている。SDB 治療のため様々な非侵襲的陽圧換気(NPPV)機器が開発されてきたが、その一つとして順応性自動制御換気(ASV)があり、有用性が期待されている。ASV は患者の呼吸回数、呼気の流速、分時換気量を解析し、一定の呼吸様式を維持するため自動的にその陽圧を変化させる。先行研究では、心不全患者における異常な呼吸パターンは、ASV による交感神経機能の改善や肺副交感性求心路の賦活化によって改善されることが示されている。心不全患者に対する ASV 治療の機序の解明において、心臓交感神経機能の評価は極めて重要である。

^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) シンチと ^{11}C -hydroxyephedrine positron emission tomography / computed tomography (HED-PET/CT) は心臓交感神経機能进行评估することが可能な画像診断である。現在、MIBG の平面画像（プラナー画像）は、心臓交感神経機能の評価や心不全患者の予後予測の標準的検査方法とされている。MIBG 画像の有用な点は、前シナプスの取り込み機能を反映する心胸郭比 (H/M ratio) だけでなく、交感神経機能におけるノルエピネフリンの代謝回転を部分的に反映する洗い出し率 (Washout rate) を測定することができる点である。先行研究では MIBG 画像を使用して ASV の治療効果を評価する研究を報告しているが、MIBG 画像は空間分解能が低く、また半定量評価であることから必ずしも理想的な心臓交感神経機能の評価方法とは言えない。一方、HED-PET/CT は高い空間分解能を有し、Retention Index による定量評価が可能である。しかし、 ^{11}C -HED は生体内半減期が短いため、 ^{123}I -MIBG のように洗い出しを計算することが難しい。そこで我々は、前シナプスの取り込み機能を正確に定量評価できる HED-PET/CT とこれまでの研究で洗い出しを評価してきた実績のある MIBG 画像を組み合わせることにより、ASV 治療による心臓交感神経機能の改善効果を評価した。

【対象と方法】

当院に入院した心不全患者 9 名 (57.3 ± 17.3 歳, 左室駆出率 $36.1 \pm 5.3\%$) に対して、1 日 4 時間以上の ASV 治療を行い、治療導入前と導入 6 か月後に、HED-PET/CT、MIBG シンチ、血液検査、睡眠呼吸ポリグラフ検査、心エコー検査を施行した。

【結果】

6 か月間の ASV の平均使用時間は 4.8 ± 0.7 時間/日であり、AHI は 22.3 ± 14.4 /時から 1.9 ± 4.1 /

時に著明に減少した ($P=0.040$)。左室駆出率 (LVEF) は $36.1\pm 5.3\%$ から $39.2\pm 5.1\%$ へ改善傾向は認められた ($P=0.096$) が、有意な差ではなかった。左室拡張末期容量 (180.2 ± 95.2 to 160.9 ± 81.8 mL; $P=0.217$) は有意差を認めず、左室収縮末期容量 (122.3 ± 86.3 to 107.4 ± 72.4 mL; $P=0.272$) にも有意な変化は認めなかった。さらに、血漿と尿中ノルエピネフリン濃度も、6 か月間の ASV 治療前後で有意な変化を認めなかった。BNP 濃度の対数値は有意に減少した (2.48 ± 0.54 to 2.07 ± 0.69 ; $P=0.048$)。

MIBG 後期像の H/M 比 (2.07 ± 0.61 to 2.22 ± 0.66 ; $P=0.245$) と洗い出し率 ($23.8\pm 7.3\%$ to $23.8\pm 8.8\%$; $P=0.122$) は 6 か月の ASV 治療前後で改善を認めなかった。一方、HED-PET/CT の Retention Index ($0.068\pm 0.033/s$ to $0.075\pm 0.034/s$; $P=0.029$) と MIBG 早期像の H/M 比 (2.19 ± 0.58 to 2.40 ± 0.67 ; $P=0.045$) は有意に改善を認めた。さらに、HED-PET/CT における Retention Index の領域別解析では、前壁 ($0.070\pm 0.034/s$ to $0.090\pm 0.045/s$; $P=0.035$) と中隔 ($0.067\pm 0.035/s$ to $0.061\pm 0.032/s$; $P=0.040$) が優位に改善したのに対し、下壁と側壁は有意な変化を認めなかった。

【考察】

ASV 治療が AHI を改善することはこれまでの研究でも示されており、本研究でも有意な改善を認めた。また、本研究では 6 か月間の ASV 治療により、左室全体の HED-PET/CT の Retention index が改善することが示された。MIBG 早期像の H/M 比も有意に改善を認め、これは先行研究の内容に合致するが、この知見をより定量的な画像評価である HED-PET/CT を用いて確定させたことになる。ASV 治療による AHI の改善は、前シナプスの心臓交感神経機能を改善させた結果と考えられる。

それに対し、MIBG の後期 H/M 比や洗い出し率は有意な改善を認めなかった。この原因は不明ではあるが、交感神経の洗い出し機能の改善は、uptake-1 による前シナプス機能の改善に遅れておこる可能性が考えられる。さらに、HED-PET/CT の Retention Index と MIBG 画像の早期 H/M 比の改善は、心不全患者において、早期の段階では前シナプスの心臓交感神経機能の改善を示していると考えられるが、この仮説を証明するためにはより長期の観察が必要である。

また、HED-PET/CT の左室領域別の解析では、ASV 治療により、前壁領域で有意な前シナプス交感神経機能の改善を認めた。左室前壁の心臓交感神経機能の改善には、心臓内での神経刺激伝達が強く関与しているものと考えられる。一方、9 例中 4 例で、中隔領域では HED-PET/CT における Retention Index が低下した。心不全患者では、左室拡張末期圧の上昇や肺高血圧により中隔が物理的に伸展されており、神経線維も圧排を受ける。さらに、左室が拡張されると慢性期には中隔は右室内腔へ押し込まれる。そのため、中隔領域は、左室の他の領域と比べ左室圧や容量負荷による障害を受けやすい。これらの中隔領域における機能的・構造的特徴が、今回の結果に反映されたのではないかと推察する。

左室前壁の Retention Index の増加量は中隔の減少量より大きく ($31.4\pm 46.1\%$ vs $-6.4\pm 14.5\%$)、左室全体としては心臓交感神経が改善する結果となった。

【結論】

本研究では、ASV 治療が、心臓交感神経の早期改善効果を有することが、MIBG 検査と HED-PET/CT 検査を用いて証明された。また、心不全の治療効果評価において、MIBG 検査と HED-PET/CT との包括的評価が心臓交感神経機能の検出に有用であることが示された。