



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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13016
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70826
Type	doctoral thesis
File Information	Yusuke_Tokuda.pdf



学 位 論 文

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 ^{11}C -Hydroxyephedrine Positron
Emission Tomography and ^{123}I -MIBG Single Photon Emission
Computed Tomography)

2018 年 3 月

北 海 道 大 学

徳 田 裕 輔

学 位 論 文

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 ^{11}C -Hydroxyephedrine Positron
Emission Tomography and ^{123}I -MIBG Single Photon Emission
Computed Tomography)

2018 年 3 月

北 海 道 大 学

徳 田 裕 輔

目次

	Page No.
1. 発表論文目録及び学会発表目録	1
2. 緒言	2
3. 略語表	5
4. 研究方法	6
4.1 対象患者	
4.2 研究方法	
4.2.1 研究プロトコール	
4.2.2 適応補助換気療法(ASV)治療	
4.2.3 睡眠ポリグラフ検査	
4.2.4 心臓超音波検査	
4.2.5 I-123 MIBG シングルフォトン断層撮影検査	
4.2.6 C-11 Hydroxyephedrine ポジトロン断層撮影(¹¹ C-HED PET/CT)検査	
4.2.7 統計学的分析方法	
5. 研究結果	10
5.1 患者背景	
5.2 適応補助換気療法(ASV)による治療前後での臨床検査データの変化	
5.3 適応補助換気療法(ASV)による治療前後での心臓交感神経機能の変化	
6. 考察	17
6.1 本研究の特徴、意義、新知見	
6.2 適応補助換気療法(ASV)による治療の効果	
6.3 前シナプス機能と MIBG 洗い出しの包括的評価	
6.4 心臓交感神経改善の領域別評価	
6.5 本研究の限界	
7. 総括及び結論	21
8. 謝辞	22
9. COI 開示	23
10. 引用文献	24

1. 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

Yusuke Tokuda, Mamoru Sakakibara, Keiichiro Yoshinaga, Shiro Yamada, Kiwamu Kamiya
Naoya Asakawa, Takashi Yoshitani, Keiji Noguchi, Osamu Manabe, Nagara Tamaki, Hiroyuki
Tsutsui

Early therapeutic effects of adaptive servo-ventilation on cardiac sympathetic nervous function
in patients with heart failure evaluated using a combination of 11C-HED PET and 123I-MIBG
SPECT;

Journal of Nuclear Cardiology (In press)

本研究の一部は以下の学会に発表した

Yusuke Tokuda

Early therapeutic effects of adaptive servo-ventilation on cardiac sympathetic nervous activity in
patients with heart failure evaluated by the combined use of 11C-HED PET and 123I-MIBG
SPECT

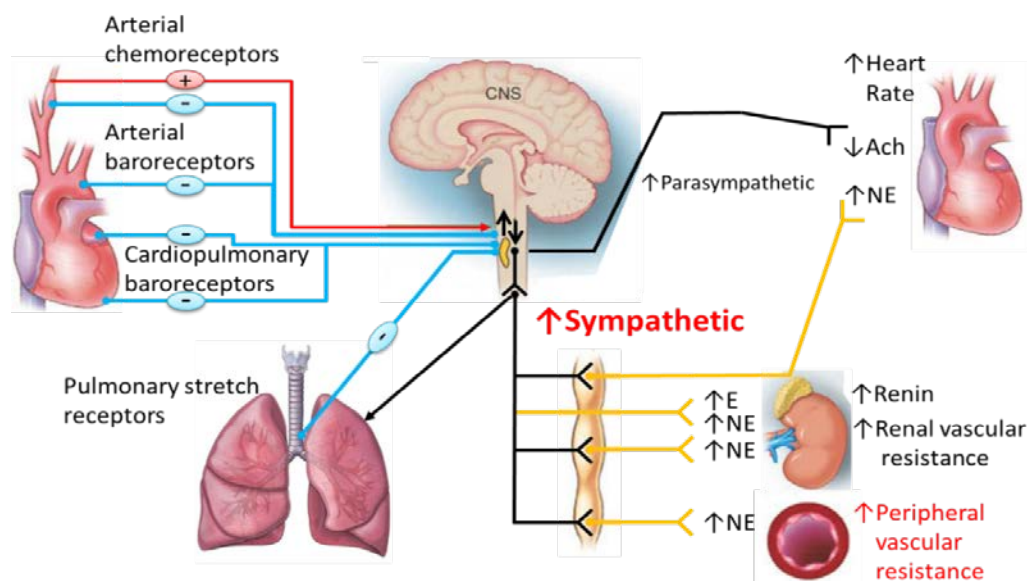
22nd Annual Scientific Session of the American Society of Nuclear Cardiology, September 14-
17, 2017, Kansas City, MO, USA

2. 緒言

心不全とは、狭義には心機能の異常に伴う末梢臓器の酵素需要に応じた血液の供給が出来なくなること、もしくは臓器間で血流分布の不均衡が生じた結果生じる臨床症候群であり、器質的心疾患末期における共通の病態である。心機能が低下しても代償機転が作用することで無症状のこともあるが、一般的には労作時呼吸困難、息切れ、尿量減少、四肢の浮腫、肝腫大等の症状の出現により生活の質的低下が生じ、日常生活は制限されることが多い。

交感神経機能（SNF）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調節機構である^{1,2}。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³。アンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme; ACE）阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blockers; ARB）、 β 遮断薬、抗アルドステロン薬を始めとした心不全の薬物治療は、交感神経系に介入することにより、心不全による再入院を減少・心事故の減少・予後改善に寄与することが示されている。よって、交感神経系の過剰な活性を抑制することが重要であることは明らかである^{3,4}。心不全における交感神経系活性化の機序として、血行動態悪化による動脈圧受容器反射機能の低下^{5,6}、中心静脈圧・左室充満圧・左室容積の上昇に対する心肺圧受容器反射機能の低下⁷などがその主要因として考えられている(図 1)。

図 1. 心不全における交感神経活性化の機序



E; エピネフリン NE; ノルエピネフリン

(Braunwald's Heart Disease 8th edition, Elsevier より改変引用)

また、心不全患者では睡眠呼吸障害 (sleep disordered breathing; SDB)を高率に合併し、SNFの亢進が強く関与していることが示されている。上気道閉塞を原因とする閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea; OSA)のみならず、呼吸努力の停止に伴う中枢性睡眠時無呼吸 (central sleep apnea; CSA)とその亜系であるCheyne-Stokes呼吸 (CSR-CSA)の合併が多い⁸。心不全に伴う肺うっ血は肺迷走神経を刺激し過呼吸をもたらす。過呼吸は血中の二酸化炭素分圧を低下させ、化学受容体を刺激し、交感神経を活性化させることで呼吸抑制が起こる。無呼吸あるいは低呼吸となり血中二酸化炭素分圧が上昇すると再度過呼吸となり、無呼吸・低呼吸と過呼吸のサイクルを繰り返す。また、無呼吸により肺伸展受容体への刺激が低下すると、肺迷走神経反射が減弱し、相対的に交感神経活動が亢進する。このようにCSR-CSA発生の機序にも交感神経の活性化が深く関与している。

これまでSDBの治療として様々な非侵襲的陽圧換気(non-invasive positive pressure ventilation; NPPV)機器が開発されてきた。持続陽圧呼吸療法 (continuous positive airway pressure; CPAP)はSDBに有効性が示されているNPPVの一つであり、1時間当たりの無呼吸、低呼吸の回数を表す指標である無呼吸低呼吸指数 (apnea-hypopnea index; AHI)を改善させる。CPAPによる無呼吸の改善がOSAを合併した心不全患者の心機能を改善させる報告がある⁹。しかし、その後行われた大規模無作為化臨床試験であるthe Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure (CANPAP)試験において、CSAを伴う慢性心不全患者に対するCPAP治療では、非CPAP治療群と比較して、死亡率や心臓移植までの期間には優位な改善がなかったことが報告されている¹⁰。

また、心不全患者におけるSDBに対する新規の治療デバイスとして適応補助換気 (adaptive servo-ventilation; ASV)療法が開発され、有用性が期待されている^{11,12}。ASVは患者の呼吸回数、呼気の流速、分時換気量を解析し、一定かつ至適な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。患者の呼吸努力が停止した場合、吸気気道内圧 (inspiratory positive airway pressure; IPAP)は最低の3 cmH₂Oから最大の10 cmH₂Oまで上昇し、圧サポートとして呼吸補助を行う。逆に患者の呼吸様式が正常化した場合、過換気を避けるためIPAPは最低の3 cmH₂Oまで戻る。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、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おり¹³、そのメカニズムとしては末梢の交感神経機能改善によるものが示唆されているが、心交感神経機能の改善効果は十分解明されておらず、心不全に対するASV治療の機序を解明する上で心臓交感神経機能の評価は極めて重要である。

¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) シンチグラフィーと¹¹C-hydroxyephedrine ポジトロン断層撮影 positron emission tomography / computed tomography (HED-PET/CT)

は心臓交感神経機能を評価することが可能な画像診断である^{14,15}。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^{16,17}。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臓縦郭比（Heart/Mediastinum 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。小山らは、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¹⁸。しかし、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は心臓交感神経活性を評価できる新しいモダリティであり、高い空間分解能を有し、Retention Indexによる精度の高い定量評価が可能である^{19,20}。しかし、¹¹C-HEDは生体内半減期が短いため、¹²³I-MIBGのように洗い出しを計算することが難しい²¹。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、心不全におけるASV治療による心臓交感神経機能の改善効果を評価する検討を行った。

本研究の結果、ASVの治療効果として心臓交感神経の早期改善効果を有することが、MIBG画像のみならずHED-PET/CTを用いて示された。また、心不全治療効果の評価において、HED-PETとMIBG画像の包括的評価が心臓交感神経機能の検出に一定の役割を担うことができることが示された。

3. 略語表

本文及び図中で使用した略語は以下の通りである

AHI	apnea hypopnea index
ASV	adaptive servo-ventilation
BNP	brain-type natriuretic peptide
CSR	Cheyne-Stokes
CSA	central sleep apnea
CT	computed tomography
CPAP	Continuous positive airway pressure
HED	¹¹ C-hydroxyephedrine
HF	heart failure
IPAP	Inspiratory positive airway pressure
LVDd	left ventricular diastolic diameter
LVDs	left ventricular systolic diameter
LVEDV	left ventricular end-diastolic volume
LVEF	left ventricular ejection fraction
LVESV	left ventricular end-systolic volume
MIBG	¹²³ I-metaiodobenzylguanidine
NPPV	non-invasive positive pressure ventilation
NYHA	New York Heart Association
OSA	obstructive sleep apnea
ROC	receiver-operating characteristic
PET	positron emission tomography
RI	retention index
SDB	sleep disordered breathing
SNF	sympathetic nervous function
SPECT	single-photon emission computed tomography
PSG	Polysomnography

4. 研究方法

4.1. 対象患者

本研究の対象は、2010 年の 8 月から 2013 年 12 月の間に北海道大学病院に心不全の診断で入院した患者 11 人である。心不全は New York Heart Association (NYHA) 心機能分類で class II～III を呈し、心臓超音波検査において左室駆出率 (left ventricular ejection fraction; LVEF) が 50%未満であり、かつ血漿 brain-type natriuretic peptide (BNP) が 100 pg/ml 以上であることと定義した。除外基準は非代償期心不全、血行再建を要する虚血性心疾患、重度の未治療の呼吸器疾患に伴う呼吸不全、重度の神経原性もしくは筋原性疾患、重度の弁膜性疾患、透析を要する末期腎不全が存在すること、脳梗塞の既往があることとした。また、ASV への忍容性がない症例も除外した。

本研究では全対象患者で心不全に対する適切な薬物療法が導入済みであり、自覚症状を含めた心不全の状態が安定していることを確認した上で試験への登録を行った。本研究の研究計画は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会に承認され、十分な説明の後に患者本人の自由意思に伴う文書による承諾を得た。

4.2. 研究方法

4.2.1. 研究プロトコール

6 か月間夜間の ASV 治療を継続した。この間に薬物学的治療の変更は利尿剤の調節を除いて行わなかった。ASV は治療前検査が終了となった後、患者に使用方法を説明し、使用を開始した¹⁸。ASV 治療導入前と導入 6 か月後に、HED PET、MIBG シンチ、血液検査、睡眠呼吸ポリグラフ検査 (polysomnography; PSG)、心臓超音波 (心エコー) 検査を施行した。

画像読影者によるバイアスを回避するため、すべての画像読影は本研究の担当者とは別の医師が行った。採血検査項目は、一般的な採血項目の他に、血中 BNP 値と血中・尿中カテコラミン濃度の測定を施行した。

4.2.2. 適応補助換気療法(ASV)治療

ASV は Auto Set CS (Teijin Pharma, Tokyo, Japan)とネーザルマスクである Mirage Activa LT (Teijin Pharma, Tokyo, Japan)を使用した。ASV の設定圧は EPAP を 5 cmH₂O に固定し、IPAP を 3-10cmH₂O に設定した。患者には毎晩 4 時間以上の ASV 使用を指示し、ASV の使用時間に関しては機器に記録されたデータをもとに評価を行い、過去の報告に基づいて 1 日 4 時間以上の使用を適切使用とした¹⁸。

4.2.3. 睡眠ポリグラフ検査

SDB の評価のため治療導入前、6 か月後に簡易ポリグラフ (polysomnography ; PSG) 検査を施行した。検査には睡眠時に胸部・腹部と鼻・指先にセンサーを付け、鼻腔の気流状態・呼吸筋の活動・血中酸素飽和度・心電図等を記録し、呼吸と睡眠の状態を測定する Morpheus R セット (Teijin Limited, Tokyo, Japan) を使用した^{22,23}。

4.2.4 心臓超音波検査

心臓超音波検査は Aplio Artida SSH-880-CV または Aplio SSA-770A (いずれも Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japan)を用いて施行し、左室収縮期径 (Left ventricular systolic diameter ; LVDs)・左室拡張期径 (Left ventricular diastolic diameter ; LVDd)・左室収縮末期容量 (Left ventricular end-systolic volume ; LVESV)・左室拡張末期容量 (Left ventricular end-diastolic diameter ; LVEDV)を測定した。心尖部長軸二腔像・四腔像から 2 断面ディスク法を用いて左室駆出率 (Left ventricular ejection fraction ; LVEF)を算出した。

4.2.5 I-123 MIBG シングルフォトン断層撮影検査

ASV 導入前および導入 6 か月後に MIBG Imaging を施行した。111Mq の MIBG (FUJI Film RI, Tokyo, Japan)を絶食下で経静脈的に投与した¹⁹。投与 15 分後・4 時間後にそれぞれ早期像・後期像を正面（プラナー）画像と断層画像である SPECT 画像を 2 ヘッド型の γ カメラ（Millennium MG; Elgems, Tirat Carmel, Israel）で撮像した。

心臓全体の MIBG の取り込みはプラナー正面画像で評価した。左室全体（H）と縦郭（Mediastinum）にそれぞれ関心領域（ROI）を設定した。縦郭の ROI については、9×9 ピクセルの長方形 ROI を、胸郭中線上で肺垂直長上方 30%の位置に設定した¹⁷。ピクセル当たりのガンマ線をカウントし、その比をとることで H/M 比を計算した（早期 H/M 比）。さらに、同一の ROI を後期像のプラナー画像でも設定し、後期 H/M 比を計算した。更に下記の式で洗い出し率を計算した。

$$\text{洗い出し率 (\%)} = \frac{\text{早期像 count 値} - \text{後期像 count 値}}{\text{早期像 count 値}} \times 100$$

4.2.6 C-11 Hydroxyephedrine ポジトロン断層撮影(¹¹C-HED PET/CT)検査

¹¹C-HED を用いた PET 検査は、心臓交感神経終末機能（uptake-1）の評価、および神経内分泌腫瘍の診断方法としての有用性が知られている。

¹¹C-HED はアドレナリン作動性に神経支配された臓器である心臓の心筋交感神経終末機能の評価するためのトレーサーである。体循環に投与された ¹¹C-HED はシナプス間隙に到達し、ここで主に Uptake-1 機構により神経終末へ取り込まれるが、代謝されずに交感神経終末に比較的長くとどまる。そのため、¹¹C-HED 心筋集積は交感神経の神経終末機能を反映する。

¹¹C-HED 注射液は、半減期が短いため（約 20 分）、北海道大学病院に設置された医療用小型サイクロトロン(住友重機械工業)で製造された ¹¹C と metaraminol を自動合成装置により標識し製造したものを使用した。

患者には検査当日の朝食の絶食を指導し前処置とした。64 列 PET/CT 装置 (Biograph, Siemens, Japan)で撮像した。CT 画像とレジストレーションされ、吸収補正は CT 画像で行った。5 mCi（185 MBq）の C-HED をシリンジポンプを用い経静脈的に緩徐投与を行い、投与直後から 40 分間のリストモード撮像を行った。収集は 3 次元収集法である。

画像は逆フィルター補正を用いて、リストモード収集データから連続撮像として 23 フレーム（10 フレーム×10 秒、1 フレーム×60 秒、5 フレーム×100 秒、3 フレーム×180 秒、2 フレーム×300 秒）で再構成した¹⁹。心臓集積は、左室全体と 4 領域（前壁・中隔・下壁・側壁）に分けて評価を施行した。心筋集積の定量評価と

して、HED の投与から 40 分までの心腔内の血液による放射能カウントを分母として、30-40 分の心筋集積カウントの割合を分子とした **Retention index** を算出した^{20,24}。北海道大学で開発したプログラムを用いて心筋全体および米国心臓協会が定めた左室心筋 17 領域の RI を自動的に計測した。

$$\text{Retention index} = \frac{\text{Tissue activity}(30-40\text{min})}{\int_0^{40} \text{blood activity}}$$

ASV・CPAP 導入前および導入 6 か月に HED-PET/CT を施行した。

4.2.7. 統計学的分析方法

得られたデータは平均±標準偏差で表記し、カテゴリー変数においては頻度をパーセンテージで表記した。BNP は非線形性の分布をとるため、血清 BNP 値は対数値を用いた。正規性の検定は Shapiro-Wilk 検定を用いて行い、正規性が保たれている連続変数については、ASV 治療前と ASV 治療後の値を対応のある t 検定で比較した。非正規分布をとる連続変数については Wilcoxon の符号和付き検定を用いて比較した。

すべての検定において、P 値<0.05 を統計学的に有意と判断した。すべての統計解析は JMP 11.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA)を使用した。

5. 研究結果

5.1. 患者背景

本研究における患者背景と臨床的特徴を表 1 に示す。選択基準に従って 11 人の心不全患者を登録した。2 名は ASV の使用時間が 1 日平均 4 時間を超えなかったため除外した。研究プロトコルを遵守できた 9 名の患者について解析を行った。

表 1. 患者背景と臨床的特徴

	n=9
年齢 (歳)	57.3±17.3
性別 (男性/女性)	6/3
Body Mass Index (kg/m ²)	21.4 ± 5.5
NYHA 分類 (II/III)	6/3
心不全の原因疾患	
拡張型心筋症,n(%)	5 (55.6%)
拡張相肥大型心筋症,n(%)	1 (11.1%)
虚血性心筋症,n(%)	1 (11.1%)
その他	2 (22.2%)
脈拍数 (beats/min)	79.8 ± 27.7
収縮期血圧 (mmHg)	105.4 ± 22.0
拡張期血圧 (mmHg)	64.6 ± 16.4
血液検査	
血清クレアチニン(mg/dl)	0.92 ± 0.23
Log 血漿 BNP(pg/ml)	2.48 ± 0.54
心エコー検査	
左室駆出率 (%)	36.1 ± 5.3
左室拡張末期径 (mm)	63.4 ± 11.8
無呼吸低呼吸指数 (/時)	22.3 ± 14.4

心不全の原因疾患は、拡張型心筋症 5 名(55.6%)、虚血性心疾患 1 名(11.1%)、その他が 2 名(22.2%)であった。 NYHA 心機能分類は class II が 6 名(66.7%)、class III が 3 名(33.3%)であった。血漿 log BNP は 2.48±0.54 (pg/ml)、心エコーにおける左室駆出

率は $36.1 \pm 5.3\%$ であった。薬物療法に関しては、ACE 阻害薬/ARB が 9 名(100%)、 β 遮断薬が 9 名(100%)、利尿薬が 6 名(66.7%)に投与されていた。

9 名の中 6 名の AHI が 15 を超えており、そのうち 5 名が閉塞性で 1 名が中枢性であった。AHI の平均値は 22.3 ± 14.4 /時、3%ODI (Oxygen desturation index) は 20.3 ± 14.7 /時であった。AHI は 1 時間あたりの無呼吸 (apnea) と低呼吸 (hypopnea) の合計回数であり、SDB の重症度を反映する。AHI 5 以上 15 未満は軽度、AHI 15 以上 30 未満は中等度、AHI 30 以上では重症の SDB と定義される²⁵。AHI が 15 を超えると高血圧や心血管障害の発症リスクが高まるというエビデンスがある²²。ODI (Oxygen desturation index) は睡眠時無呼吸のスクリーニングで使われる指標で、3% ODI は動脈血の酸素飽和度が 3% 以上低下し 2 分以内に元の値まで戻った場合を 1 回とカウントする。この回数が 1 時間あたり 15 回未満であれば正常、15~29 回で中等度の睡眠障害の疑い、30 回以上で重度の睡眠障害の疑いがあるとされる。6 か月の ASV 治療期間中、薬物治療の変更は行われなかった。

5.2. ASV 治療前後での臨床検査データの変化

6 か月間の ASV 治療前後における臨床検査の変化を表 2 に示す。

表 2. 6 か月の ASV 治療前後で臨床検査データの変化

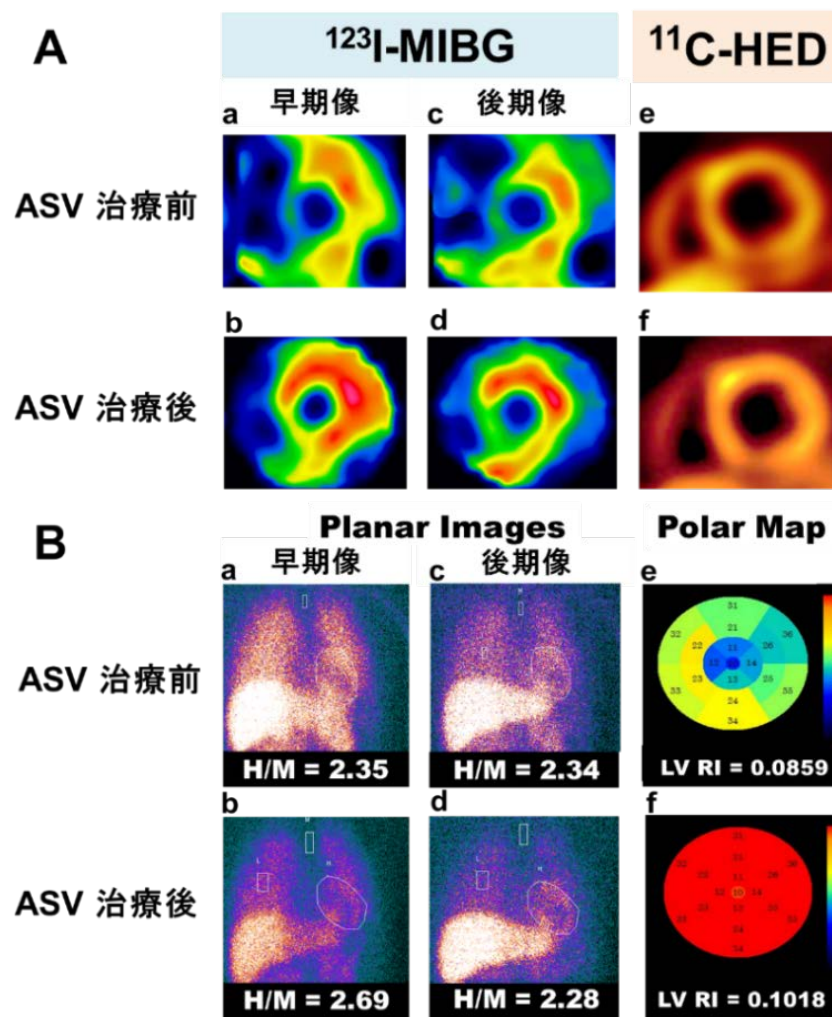
	ASV 治療前	ASV 治療後	P 値
無呼吸低呼吸指数	18.8 (13.9-36.2)	1.0 (0.2-2.6)	0.004
身体所見			
脈拍数	79.8 ± 27.7	67.8 ± 11.7	0.100
収縮期血圧	105.4 ± 22.0	100.7 ± 12.2	0.235
拡張期血圧	64.7 ± 16.4	59.7 ± 8.8	0.203
心エコー検査			
左室拡張末期容量	149.1 (92.8-255.7)	128.2 (92.4-259.8)	0.164
左室収縮末期容量	86.1 (51.2-200.5)	81.8 (50.0-190.7)	0.287
左室駆出率	36.1 ± 5.3	39.2 ± 5.1	0.096
血液検査・尿検査			
Log BNP	2.48 ± 0.54	2.07 ± 0.69	0.048
血清ノルエピネフリン	345.0 (312.5-485.0)	360.0 (184.5-521.5)	0.496
尿中ノルエピネフリン	112.1 (90.3-191.5)	135.0 (101.6-188.7)	0.367

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 18.8 (13.9-36.2) から 1.0 (0.2-2.6) に有意に減少した ($P = 0.040$)。心拍数・収縮期血圧・拡張期血圧は変化しなかった。

LVEF は $36.1 \pm 5.3\%$ から $39.2 \pm 5.1\%$ へ改善傾向は認めた ($P = 0.096$) が、有意な差ではなかった。左室拡張末期容量は ASV 治療前 149.1mL (IQR 92.8-255.7) から ASV 治療後 128.2mL (IQR 51.2-200.5) と有意な変化を認めず ($P = 0.164$)、同様に左室収縮末期容積にも有意な変化をみとめなかった ($P = 0.287$)。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 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 ; $P = 0.048$)。

5.3. ASV 治療による心臓交感神経機能の変化

ASV 治療前後で撮像した MIBG シンチグラフィ、HED-PET の代表例を図 1 に提示する。



A : 短軸像 (a) I-MIBG,ASV 治療前,早期像 (b) I-MIBG,ASV 治療後,早期像
(c) I-MIBG,ASV 治療前,後期像 (d) I-MIBG,ASV 治療後,後期像
(e) HED-PET/CT,ASV 治療前 (f) HED -PET/CT,ASV 治療後

B : I-MIBG Planar Image/HED-PET Polar map image

(a) I-MIBG,ASV 治療前,早期像 (b) I-MIBG,ASV 治療後,早期像
(c) I-MIBG,ASV 治療前,後期像 (d) I-MIBG,ASV 治療後,後期像
(e) HED-PET/CT,ASV 治療前 (f) HED-PET/CT,ASV 治療後

図 1. 症例 (27 歳女性、慢性心筋炎)

提示した例は慢性心筋炎を基礎疾患とする心不全で当院に入院となった27歳の女性である。6か月のASV治療後にAHIの改善(15.6回/時から0.5回/時)とLVEFの改善(38.0%から45.0%)を認めた。ASV治療後、心臓交感神経の前シナプス機能を反映するHED-PET/CTの左室全体のRetention Index(0.0859/sから0.1018/s)とMIBG早期像のH/M比(2.35から2.69)は改善した。一方、心臓交感神経のターンオーバーを反映するI-MIBG画像の洗い出し率は変化を認めなかった(20.2%から24.5%)。

図2に、ASV治療前後における心臓交感神経機能の画像検査における各種パラメーターの変化を示す。

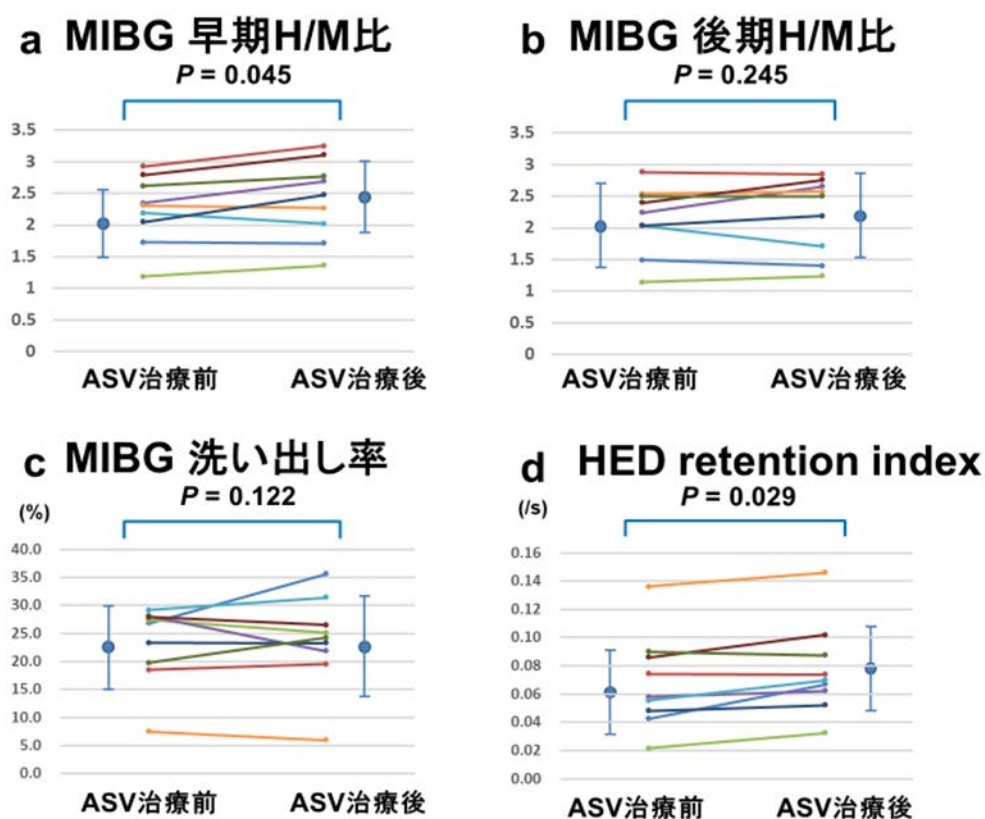


図2. 6か月間のASV治療前後における心臓交感神経機能の変化

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。

6 か月間の ASV 治療により心臓交感神経の前シナプス機能を反映する HED-PET/CT の左室全体の Retention Index と MIBG 早期像の H/M 比は改善したが、心臓交感神経のターンオーバーを反映する I-MIBG 画像の洗い出し率は改善しないという結果であった。

5.4. ASV 治療による局所交感神経機能の変化

さらに、HED-PET/CT における Retention Index の領域別解析を図 3 に示す。

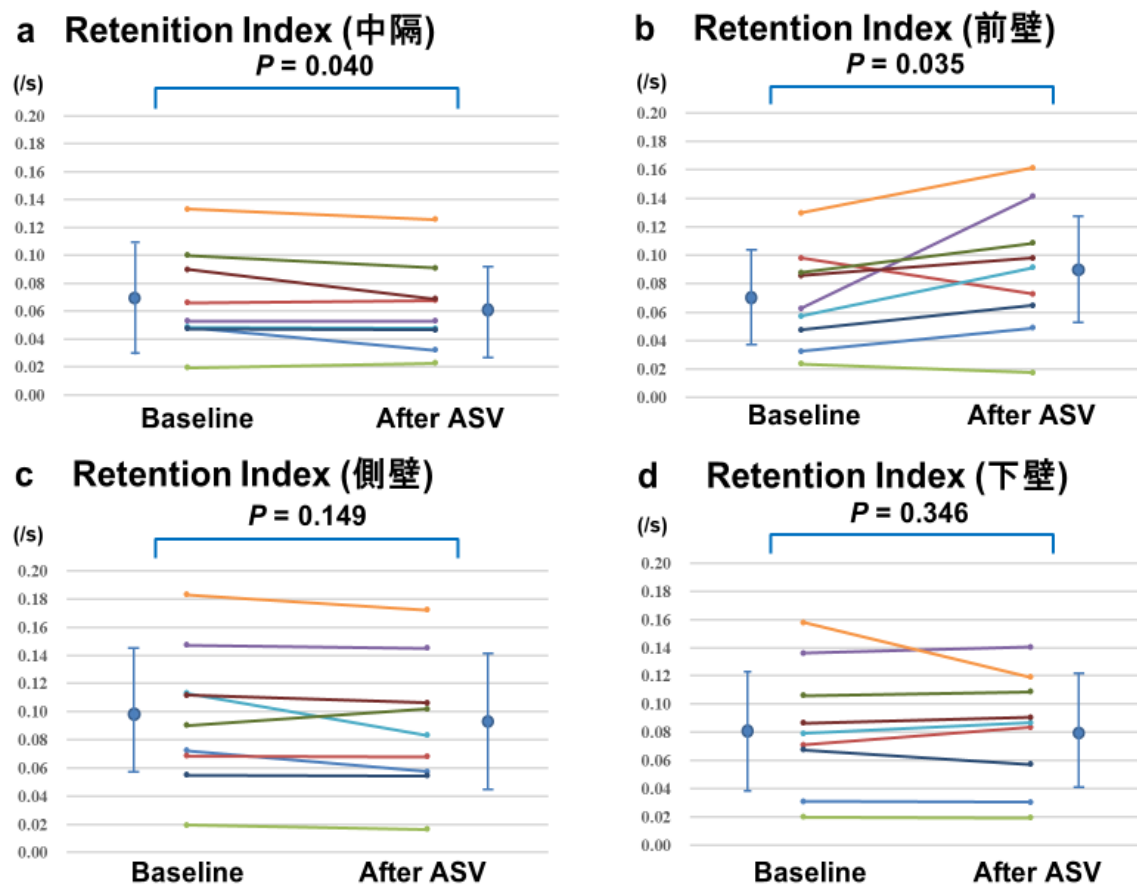


図 3. 6 か月間の ASV 治療前後における心臓交感神経の領域別変化

Retention Index は、前壁 ($0.070 \pm 0.034/s$ to $0.090 \pm 0.045/s$; $P = 0.035$)では有意な改善を認めた。一方、中隔 ($0.067 \pm 0.035/s$ to $0.061 \pm 0.032/s$; $P = 0.040$)の RI は低下を認めた。下壁と側壁については有意な変化を認めなかった。

6. 考察

6.1. 本研究の特徴、意義、新知見

本研究の最も特徴的で、かつ新規性の高い点は、ASV 治療による心臓交感神経の早期改善効果を MIBG と HED-PET/CT を用いて包括的に評価したことである。心不全治療効果の評価において、HED-PET/CT と MIBG の包括的評価が心臓交感神経機能の検出に一定の役割を担うことができることが示された。

6.2. ASV 治療の効果

AHI は 1 時間あたりの無呼吸 (apnea) と低呼吸 (hypopnea) の合計回数であり、SDB の重症度を反映しする。AHI15 以上は睡眠時無呼吸と定義される²²。本研究では AHI の平均値は治療開始前が 22.3 ± 14.4 /時であり、アメリカ睡眠医学会 (American Academy of Sleep Medicine) の基準によると、AHI15 以上 30 未満は中等度睡眠時無呼吸に分類される²⁵。本研究では AHI が 15 未満の症例も 3 例含まれている。ASV 治療が AHI を改善することはこれまでの研究で示されており^{26,27}、本研究では研究期間においての平均 ASV 使用時間が 4.8 ± 0.7 時間/日であったことも反映し、AHI の有意な改善を認めたものとする。しかし、左室リモデリングの指標である LVEDV や LVESV は有意な改善を認めなかった。小山らの先行研究¹⁸では、LVEF の有意な増加と LVEDV・LVESV の有意な減少を認めており、この点は本研究と異なる。ただし、本研究でも、LVEF は有意ではないものの増加傾向は認めている。本検討で有意な変化にならなかった要因は、小山らの先行研究では、対象患者の AHI が 35.7 ± 13.7 /時と高度の睡眠時無呼吸の患者が多く含まれていたのに対し、本研究の AHI は 22.3 ± 14.4 /時と中等度であり、この差による結果と考察する。同様の理由で、血清学的な交感神経指標にも有意差は生まれなかった可能性が推測される。

6.3. 前シナプス機能と洗い出しの包括的評価

これまでの研究で、MIBG 画像は心臓交感神経機能を評価する画像診断方法として、有用な検査であることが報告されている。MIBG が心不全患者のリスクの層別化において有用であることや、MIBG のプラナー画像における H/M 比低値が心臓突然死を予測する因子であることなどが既に示されている^{17,28}。また、適切な薬物療法と心臓リハビリテーションが心臓交感神経機能を改善し、心不全患者の死亡率も低下

させることが、MIBG 画像を用いた研究で示されている²⁹。

前述のとおり、小山らは ASV 治療が心不全患者の心臓交感神経機能を改善させることを報告している¹⁸。これらの研究も含めてほとんどの MIBG を用いた研究では、MIBG のプラナー像で H/M 比や洗い出し率の指標を用いて半定量的に心臓交感神経機能を評価している³⁰。MIBG のプラナー像で H/M 比や洗い出し率は簡便な計測法であるが MIBG の画像はノイズが多く、定量精度に限界が有るのも事実である。

一方、¹¹C-HED PET/CT は心臓の交感神経機能を評価できる新しいモダリティーである。高い空間分解能を有し、左室全体そして局所での定量解析が可能である。定量した値である Retention Index は心不全の心血管イベントの発症と強い相関をとることが報告されている³¹。この定量評価こそ HED-PET/CT の大きな特徴であり、強みである。しかし、¹¹C-HED の半減期が 20 分と短いため、MIBG 画像のように心臓からの洗い出しを計算することが難しい²⁰。

理想的な心臓交感神経機能評価とは、取り込みと洗い出しの双方の機能を総合的にかつ精確に評価することである。しかし、心臓交感神経において単一のモダリティーで評価できるものは現時点では確立されていない。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 ¹¹C-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で、心臓交感神経機能の適切な評価を試みた。

本研究では、6 か月の 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た。これは先行研究の内容に合致するが¹⁸、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ものと考えられる。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ず、これは小山らの先行研究¹⁸の知見と異なる。本研究と小山らの先行研究¹⁸では ASV 治療前の AHI の程度 (18.8/時 vs 35.7/時)、左室駆出率 (36.1% vs 43.8%) などに差があり、これらが結果の相違に反映された可能性がある。また、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比べ、より遅れておこる可能性やその改善の程度が小さいことも考えられるが、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。

6.4. 心臓交感神経改善の領域別評価

本研究における HED-PET/CT の左室領域別の解析では、ASV 治療により、左室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。これは小山らの研究¹⁸に新たに追加される知見である。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。局所の交感神経分布については、拡張型心筋症、糖尿病に伴う心臓神経障害や心筋梗塞機能のある心臓において HED-PET で評価した報告があり^{32,33}、下壁領域の Retention Index が最も低く、強く交感神経機能が障害されているといわれている。イヌでの研究によれば、前壁領域は左室のなかで最も交感神経線維が密であるとされており、カテコラミン濃度も左室前壁と心基部で高いとされている^{34,35}。この密度の違いが、交感神経機能改善の局所解析の結果に反映された可能性を考える。

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³⁶。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。

中隔での RI の低下を認めるものの左室前壁の Retention Index の増加量は中隔の減少量より大きかった ($31.4 \pm 46.1\%$ vs $-6.4 \pm 14.5\%$)。よって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。

6.5. 本研究の限界

本研究で考えられた限界として、単一施設での非常に限られた症例数での研究であることがある。ただし、本研究では限られた症例数ではあるが、PET 検査は領域ごとの絶対値での評価が可能であり、複数のモダリティを使うことで、ASV 治療の効果を正當に評価できたものとする。また、治療介入前後の交感神経機能を HED-PET/CT を用いて評価した研究では、本研究と同様に少ない症例数での検討も複数存在する^{37,38}。

さらに、今回の交感神経機能改善効果が ASV の心不全治療と予後にどのように関与するかは不明である。Cowie らは、SERVE-HF 試験において、ASV 治療が中枢性無呼吸を合併した慢性心不全患者の予後を改善しなかったことを報告している³⁹。これは非常にインパクトの大きかった報告であるが、内容を詳細に検討すると、SERVE-HF 試験と本研究、さらには前述の小山らの研究¹⁸とはいくつかの著明な違いが存在する。1 つ目は SERVE-HF 試験では NYHAIV 度の末期心不全患者が含まれている事、2 つ目は対象患者の半数が虚血性心疾患であったことである。本研究も小山らの研究も、研究対象患者の多くは NYHAII 度の軽度から中等度の左室収縮障害を伴う心不全であり、ASV も含めた新たな治療へ反応するだけの生存心筋が存在し心機能に余力がある患者であったことが考えられる。それに対し、SERVE-HF の対象患者の心不全はより重症であり、追加治療に反応するだけの心機能に余力がなかったことが推察される。さらに、冠動脈病変に起因する心不全患者は、広範な壊死心筋が存在することも多く、それが新規の追加治療に対する反応性を妨げていることも考えられる。これらの相違点を考慮すると、虚血以外の原因による軽度から中等度の心不全患者が、ASV 治療の良い適応であるとする。この点について、ASV の治療効果を検討するうえで、心臓交感神経機能の改善は一つの主要な因子になりえる。もちろん、本研究は対象患者数が少なく、これらの仮説を証明するためにはより規模の大きい臨床試験が不可欠である。

7. 総括及び結論

本研究の新知見は下記の通りである。

- ・ 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 のみならず HED-PET/CT を用いて証明された。
- ・ 心不全治療効果の評価において、HED-PET/CT と MIBG の包括的評価がシナプス前の心臓交感神経機能の検出できることが示された。

今回の研究は、少数例の研究であり、より多数の症例で今回の結果を裏付ける必要がある。さらに今回の研究は、使用開始から 6 ヶ月間の効果を検証するデザインであり、ASV 治療による慢性期における血行動態改善効果や生命予後についての検討も必要と考えられる。

8. 謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えて頂いた北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学分野 筒井裕之前教授並びに安斉俊久教授に感謝を申し上げます。また、本研究を遂行するにあたり、終始懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学分野 榑原守前助教、並びに放射線医学総合研究所病院核医学診断・治療チーム チームリーダー 吉永恵一郎先生に深謝と共に厚く御礼を申し上げます。

統計解析にあたり御指導頂きました、東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻生物統計学分野 大庭幸治准教授に厚く御礼を申し上げます。

また、本臨床研究に参加して下さった全ての患者様、当大学病院の関係者の皆様に深く感謝の意を表します。

9. COI (conflicts of interest) 開示

本論文発表内容に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などは無い。

10. 引用文献

- 1 Kaye, D. M., Lefkovits, J., Jennings, G. L., Bergin, P., Broughton, A. & Esler, M. D. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *Journal of the American College of Cardiology* 26, 1257-1263 (1995).
- 2 Mann, D. L. & Bristow, M. R. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation* 111, 2837-2849 (2005).
- 3 Triposkiadis, F., Karayannis, G., Giamouzis, G., Skoularigis, J., Louridas, G. & Butler, J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology* 54, 1747-1762 (2009).
- 4 Floras, J. S. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *Journal of the American College of Cardiology* 54, 375-385 (2009).
- 5 Ferguson, D. W., Berg, W. J., Roach, P. J., Oren, R. M. & Mark, A. L. Effects of heart failure on baroreflex control of sympathetic neural activity. *The American journal of cardiology* 69, 523-531 (1992).
- 6 Watson, A. M., Hood, S. G., Ramchandra, R., McAllen, R. M. & May, C. N. Increased cardiac sympathetic nerve activity in heart failure is not due to desensitization of the arterial baroreflex. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 293, H798-804 (2007).
- 7 Dibner-Dunlap, M. E., Smith, M. L., Kinugawa, T. & Thames, M. D. Enalaprilat augments arterial and cardiopulmonary baroreflex control of sympathetic nerve activity in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 27, 358-364 (1996).
- 8 Oldenburg, O., Lamp, B., Faber, L., Teschler, H., Horstkotte, D. & Topfer, V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *European journal of heart failure* 9, 251-257 (2007).
- 9 Bradley, T. D., Holloway, R. M., McLaughlin, P. R., Ross, B. L., Walters, J. & Liu, P. P. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *The American review of respiratory disease* 145, 377-382 (1992).
- 10 Bradley, T. D., Logan, A. G., Kimoff, R. J., Series, F., Morrison, D., Ferguson, K., Belenkie, I., Pfeifer, M., Fleetham, J., Hanly, P., Smilovitch, M., Tomlinson, G. & Floras, J. S. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *The New England journal of medicine* 353, 2025-2033 (2005).
- 11 Takama, N. & Kurabayashi, M. Effect of adaptive servo-ventilation on 1-year prognosis in heart failure patients. *Circ J* 76, 661-667 (2012).
- 12 Yoshihisa, A., Suzuki, S., Owada, T., Iwaya, S., Yamauchi, H., Miyata, M., Yamaki, T., Sugimoto, K., Kunii, H., Nakazato, K., Suzuki, H., Saitoh, S. & Takeishi, Y. Short-term use of adaptive servo ventilation improves renal function in heart failure patients with sleep-disordered breathing. *Heart Vessels* 28, 728-734 (2013).
- 13 Harada, D., Joho, S., Oda, Y., Hirai, T., Asanoi, H. & Inoue, H. Short term effect of adaptive servo-

- ventilation on muscle sympathetic nerve activity in patients with heart failure. *Auton Neurosci* 161, 95-102 (2011).
- 14 Scholte, A. J., Schuijf, J. D., Delgado, V., Kok, J. A., Bus, M. T., Maan, A. C., Stokkel, M. P., Kharagitsingh, A. V., Dibbets-Schneider, P., van der Wall, E. E. & Bax, J. J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes and no symptoms of coronary artery disease: comparison of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and heart rate variability. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 37, 1698-1705 (2010).
 - 15 Fallavollita, J. A., Banas, M. D., Suzuki, G., deKemp, R. A., Sajjad, M. & Canty, J. M., Jr. ¹¹C-meta-hydroxyephedrine defects persist despite functional improvement in hibernating myocardium. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 17, 85-96 (2010).
 - 16 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).
 - 17 Travin, M. I. Clinical Applications of Myocardial Innervation Imaging. *Cardiol Clin* 34, 133-147 (2016).
 - 18 Koyama, T., Watanabe, H., Tamura, Y., Oguma, Y., Kosaka, T. & Ito, H. Adaptive servo-ventilation therapy improves cardiac sympathetic nerve activity in patients with heart failure. *European journal of heart failure* 15, 902-909 (2013).
 - 19 Yoshinaga, K., Tomiyama, Y., Manabe, O., Kasai, K., Katoh, C., Magota, K., Suzuki, E., Nishijima, K., Kuge, Y., Ito, Y. M. & Tamaki, N. Prone-position acquisition of myocardial (¹²³)I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) SPECT reveals regional uptake similar to that found using (¹¹)C-hydroxyephedrine PET/CT. *Annals of nuclear medicine* 28, 761-769 (2014).
 - 20 Hall, A. B., Ziadi, M. C., Leech, J. A., Chen, S. Y., Burwash, I. G., Renaud, J., deKemp, R. A., Haddad, H., Mielniczuk, L. M., Yoshinaga, K., Guo, A., Chen, L., Walter, O., Garrard, L., DaSilva, J. N., Floras, J. S. & Beanlands, R. S. Effects of short-term continuous positive airway pressure on myocardial sympathetic nerve function and energetics in patients with heart failure and obstructive sleep apnea: a randomized study. *Circulation* 130, 892-901 (2014).
 - 21 Thackeray, J. T., Renaud, J. M., Kordos, M., Klein, R., Dekemp, R. A., Beanlands, R. S. & DaSilva, J. N. Test-retest repeatability of quantitative cardiac ¹¹C-meta-hydroxyephedrine measurements in rats by small animal positron emission tomography. *Nucl Med Biol* 40, 676-681 (2013).
 - 22 Collop, N. A., Anderson, W. M., Boehlecke, B., Claman, D., Goldberg, R., Gottlieb, D. J., Hudgel, D., Sateia, M. & Schwab, R. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 3, 737-747 (2007).
 - 23 Sakakibara, M., Yamada, S., Kamiya, K., Yokota, T., Oba, K. & Tsutsui, H. Sleep-disordered breathing is

- an independent risk factor of aborted sudden cardiac arrest in patients with coronary artery spasm. *Circ J* 76, 2204-2210 (2012).
- 24 Schwaiger, M., Kalff, V., Rosenspire, K., Haka, M. S., Molina, E., Hutchins, G. D., Deeb, M., Wolfe, E., Jr. & Wieland, D. M. Noninvasive evaluation of sympathetic nervous system in human heart by positron emission tomography. *Circulation* 82, 457-464 (1990).
 - 25 Ruehland, W. R., Rochford, P. D., O'Donoghue, F. J., Pierce, R. J., Singh, P. & Thornton, A. T. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep* 32, 150-157 (2009).
 - 26 Koyama, T., Watanabe, H., Kobukai, Y., Makabe, S., Munehisa, Y., Iino, K., Kosaka, T. & Ito, H. Beneficial effects of adaptive servo ventilation in patients with chronic heart failure. *Circ J* 74, 2118-2124 (2010).
 - 27 Kasai, T., Motwani, S. S., Yumino, D., Gabriel, J. M., Montemurro, L. T., Amirthalingam, V., Floras, J. S. & Bradley, T. D. Contrasting effects of lower body positive pressure on upper airways resistance and partial pressure of carbon dioxide in men with heart failure and obstructive or central sleep apnea. *Journal of the American College of Cardiology* 61, 1157-1166 (2013).
 - 28 Tamaki, S., Yamada, T., Okuyama, Y., Morita, T., Sanada, S., Tsukamoto, Y., Masuda, M., Okuda, K., Iwasaki, Y., Yasui, T., Hori, M. & Fukunami, M. Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts sudden cardiac death independently of left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results from a comparative study with signal-averaged electrocardiogram, heart rate variability, and QT dispersion. *Journal of the American College of Cardiology* 53, 426-435 (2009).
 - 29 Cohen-Solal, A., Esanu, Y., Logeart, D., Pessione, F., Dubois, C., Dreyfus, G., Gourgon, R. & Merlet, P. Cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in patients with moderate chronic heart failure: relationship with peak oxygen uptake and prognosis. *Journal of the American College of Cardiology* 33, 759-766 (1999).
 - 30 Nakata, T., Miyamoto, K., Doi, A., Sasao, H., Wakabayashi, T., Kobayashi, H., Tsuchihashi, K. & Shimamoto, K. Cardiac death prediction and impaired cardiac sympathetic innervation assessed by MIBG in patients with failing and nonfailing hearts. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 5, 579-590 (1998).
 - 31 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. *Journal of the American College of Cardiology* 63, 141-149 (2014).
 - 32 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).
 - 33 Stevens, M. J., Raffel, D. M., Allman, K. C., Schwaiger, M. & Wieland, D. M. Regression and progression of cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes: an assessment by C-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *Metabolism* 48, 92-101 (1999).

- 34 Pierpont, G. L., DeMaster, E. G., Reynolds, S., Pederson, J. & Cohn, J. N. Ventricular myocardial catecholamines in primates. *J Lab Clin Med* 106, 205-210 (1985).
- 35 Pierpont, G. L., DeMaster, E. G. & Cohn, J. N. Regional differences in adrenergic function within the left ventricle. *Am J Physiol* 246, H824-829 (1984).
- 36 Buckberg, G. & Hoffman, J. I. Right ventricular architecture responsible for mechanical performance: unifying role of ventricular septum. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 148, 3166-3171.e3161-3164 (2014).
- 37 Bravo, P. E., Lautamaki, R., Carter, D., Holt, D. P., Nekolla, S. G., Dannals, R. F., Russell, S. D. & Bengel, F. M. Mechanistic Insights into Sympathetic Neuronal Regeneration: Multitracer Molecular Imaging of Catecholamine Handling After Cardiac Transplantation. *Circulation. Cardiovascular imaging* 8, e003507 (2015).
- 38 Fricke, E., Eckert, S., Dongas, A., Fricke, H., Preuss, R., Lindner, O., Horstkotte, D. & Burchert, W. Myocardial sympathetic innervation in patients with symptomatic coronary artery disease: follow-up after 1 year with neurostimulation. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 49, 1458-1464 (2008).
- 39 Cowie, M. R., Woehrle, H., Wegscheider, K., Angermann, C., d'Ortho, M. P., Erdmann, E., Levy, P., Simonds, A. K., Somers, V. K., Zannad, F. & Teschler, H. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *The New England journal of medicine* 373, 1095-1105 (2015).