

核医学半導体検出器 D-SPECT Cardiac Scanner を用いた

心房自律神経叢イメージと治療指標有用性の確立

所属機関 公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院
研究者名 井口 信雄

《研究の概要》

新しい核医学半導体検出器は従来のもより感度、空間分解能を著明に向上させたものである。我々の施設において 1231-MIBG を用いた心臓交感神経機能評価を行った症例において、左心房に高い集積をきたす箇所が発見され、世界で初めての心房神経節の画像化の可能性が期待された。心室よりもはるかに集積の低い心房イメージの実現が理論的に可能かどうか、まず実験的検討として心臓ファントムを用いた疑似心臓において、心房神経節とノイズとの鑑別は可能であることを確認した。この結果より、理論的に心房神経節への 1231-MIBG の集積を画像化することは可能であると考えて、臨床的検討を行った。

発作性心房細動ないし慢性持続性心房細動であり、カテーテルアブレーションを予定されている症例を対象として、1231-MIBG の心房集積を確認し、心臓 CT による画像を利用しながら神経節イメージと考えられる Hotspot area を同定し、高頻拍刺激を行うことにより、その電気生理学的特徴を確認した。この結果、ほぼ 100% の確率で高頻拍刺激に対する迷走神経反射が誘発され、画像化の可能性が高いことが示唆された。一方で 1231-MIBG 集積の認められない領域においても迷走神経反射が誘発されるなど、特異性は高いとは言えないなど未だ課題は多いものの、画期的な成果と考えられた。

さらに 4DCT イメージをもとに、局所壁運動の定量的評価も行い、リモデリング指標になり得る新しい指標も提唱する臨床研究を並行して行った。今後は自律神経支配の画像化と併せて検討していくことにより、循環器診療における新たな画像診断のターゲットを示す可能性が考えられ、心房細動を含めた不整脈疾患、心筋症などにおいて心臓の自律神経支配という観点からの病態解明や治療効果判定を示すということが臨床的に可能になることが期待された。

歌野原祐	公財) 日本心臓血圧研究振興会附属 榊原記念病院循環器内科 医員	交感神経イメージングの作成 および解析
谷崎剛平	公財) 日本心臓血圧研究振興会附属 榊原記念病院循環器内科 医長	電気生理学的検査
山村善政	公財) 日本心臓血圧研究振興会附属 榊原記念病院循環器内科 専修医	交感神経イメージングの作成 および解析
鈴木康裕	公財) 日本心臓血圧研究振興会附属 榊原記念病院 放射線科 放射線技師	交感神経イメージングの作成 および技術的検討/基礎実験か らの検討

< 研究報告 >

I. 研究目的

< 半導体 SPECT 装置を用いた心臓神経節イメージについて >

近年核医学検出器として半導体を用いたものが開発され、これは γ 線を直接電気信号に変換することにより、従来のものより感度、空間分解能を著明に向上させたものである。

心臓 SPECT 撮像はこれまで主に左心室像であったが、我々の施設における 123I-MIBG を用いた心臓交感神経機能評価を行った症例において、左心房に高い集積をきたす箇所が発見され、CT スキャンによる左心房の位置確認により、心臓神経節である可能性が濃厚となった。これまで心房神経節のイメージは試みられたことはなく、世界で初めての心房神経節の画像化につながる可能性がある。

< 心房細動と左房心臓神経節 >

現在、カテーテルによる心房細動治療法として肺静脈隔離術が確立されているが、さらに多数の臨床経験から心房周囲の神経節 (Ganglionated plexi : GP) に対するアブレーションが心房細動の抑制効果を高めるとの多くの臨床研究がなされている。しかしアブレーションに際して GP の部位を視覚的に同定することは困難であり、高頻拍刺激にともなう迷走神経反射などを用いてその位置を推定しているのが現状である。もし、心房神経節の画像化が可能となれば、まず臨床的に応用されるのが心房細動の治療であることが期待され、電気生理学的検査の際に用いられるカルトシステムを利用して、電気生理学的検査による神経節同定法を参考として、心房神経節イメージの可能性を検証することとした。

これまでの我々の心臓ファントムを用いた実験結果などから、右房側にノイズが低いことが示されており、まず右房心臓神経節の画像化から先に実現される可能性が考えられた。右房から房室結節にかけては、刺激伝導系の重要な部分であり、実際に自律神経支配の関与が最も考えられる部位である。この部位の画像化が実現されれば、洞不全症候群や房室ブロックなどの疾患の病態解明に貢献できる可能性が期待される。

また神経節のイメージの実現が現実化することにより、左心房周辺の神経節イメージへの期待も強まり、心房細動に対するカテーテルアブレーションなどの治療戦略を再検討する契機になると考えられる。

このように心房神経節の画像化は達成される可能性が、十分にあり、またその際の臨床的意義は大きい臨床研究であるため、公益財団法人車両競技公益資金記念財団から研究助

成をいただき研究を開始することとした。

II. 研究計画および材料と方法

<心房イメージングに関する実験的研究>

D-SPECT を用いて、心室よりもはるかに集積の低い心房イメージの実現が理論的に可能かどうか、ファントム実験によって確認する。

【方法】東都科学社製心臓ファントムを用いた疑似心臓において、肺、心臓、肝臓などを実際のアイソトープ集積に近いものに設定し、心房の神経節に関しては過去の論文より想定される集積に従ってアイソトープ濃度を設定して、撮影を行った。

【結果】右房後面はノイズがほとんど見られなかったが、左房の後面においてノイズの発生が見られた。しかしいずれの領域においても、心房神経節の集積は低いものの、ノイズとの鑑別は可能であると考えられた。この結果より、理論的に心房神経節への集積を画像化することは可能であると考えて、臨床的検討を行った。

<心房イメージングに関する臨床的研究>

D-SPECT を用いて、交感神経イメージングである 123I-MIBG をトレーサーとして心房交感神経イメージを試みる。さらに 123I-MIBG の強く集積する Hotspot area の電気生理学的特徴を調べ、このイメージングが神経節イメージングである可能性について探る。

【対象】発作性心房細動ないし慢性持続性心房細動であり、カテーテルアブレーションを予定されている 19 例

【方法】123I-MIBG の心房集積を確認し、心臓 CT による画像を利用しながら Hotspot area を同定するもさらに高頻拍刺激を行うことによって、その電気生理学的特徴を確認する。

<心房のリモデリングの早期発見および定量的評価に関する研究>

CT を用いて心房壁の 3D イメージを作成し、さらに 1 心拍における動きを撮影して 4D イメージの作成を試みる。

この 4D イメージから、さらに壁運動の速さを測定するため、局所壁運動を定量化したのち一次微分することにより局所壁運動速度の定量化を試みた。この局所壁運動速度が心房のリモデリングと関連していることを証明することによって、新たなリモデリング指標とした。

【対象】発作性心房細動ないし慢性持続性心房細動であり、カテーテルアブレーションを予定されている 51 症例

【方法】2 管球型の高分解能 CT を用いて 4D イメージを作成し、Voxel tracking 技術を用いて関心領域における壁運動を定量化し、surface velocity map を作成した。これらのうちとくに高速領域の壁運動速度と心エコー検査による左室拡張能との関連を評価した。

III. 研究成果

<心房イメージングに関する臨床的研究>

臨床的意義を検証するためのカテーテルアブレーション症例の検討では、123I-MIBG 集積の Hot spot が認められた部位においては、ほぼ 100% の確率で高頻拍刺激に対する迷走神経反射が誘発され、画像化の可能性が高いことが示唆された。しかしながら、Hotspot の認められない部位においても高頻拍刺激に対する迷走神経反射が誘発されることが示され、

この特異性の低下は複雑な神経ネットワークの存在によるものであることが示唆された。一方、文献的に後下壁領域はこうしたネットワークがかかわりにくい部位とされているため、この領域においては Hotspot area からの距離と迷走神経反射出現までの時間を調べ、これらの関連を調べた。その結果、この後下壁領域においては高心拍刺激部位から神経節イメージと推定される Hotspot area までの距離と迷走神経反射出現時間との間には負の相関がみられることが示され、間接的に神経節イメージであることを証明していると推察された。

<心房のリモデリングの早期発見および定量的評価に関する研究>

発作性心房細動の診断で、カテーテルアブレーションを予定している連続 51 例を対象とした。4DCT イメージをもとに、局所壁運動を定量的に評価したところ、高速領域の壁運動と低速領域の壁運動には有意な差が存在することが示唆された。さらに高速領域の壁運動速度と心エコー検査による左室拡張能とは相関関係が見られ、リモデリング指標になり得ると考えられた。

IV. 考察

上記の通り、今回の研究から心房神経節の画像化が実現される可能性が考えられた。とくに右房から房室結節にかけては、刺激伝導系の重要な部分であり、実際に自律神経支配の関与が最も考えられる部位である。この部位の画像化が実現できれば、洞不全症候群や房室ブロックなどの疾患の病態解明に貢献できる可能性が期待される。また神経節のイメージの実現が現実化することにより、左心房周辺の神経節イメージへの期待も強まり、心房細動に対するカテーテルアブレーションなどの治療戦略を再検討する契機になると考えられる。こうした中で我々は心房壁の動きの定量評価である surface velocity map が心房リモデリング指標として臨床的に用いられる可能性を示すことができた。このことは、自律神経支配の画像化と併せて検討していくことにより、今後自律神経リモデリングと形態的なりモデリングとの関連を明らかにできる可能性を示唆しており、循環器診療における新たな画像診断のターゲットが示されたと考えることができたと自負している。

こうして心房細動を含めた不整脈疾患、心筋症などにおいて心臓の自律神経支配がどのようななされているのかを画像化することを試み、各種心疾患における病態解明や治療効果判定につながるかどうかを臨床的に検証していくことが可能になると考えられた。

今後はこれまでの研究成果を第一段階として、以下のような第三段階、第三段階へと研究を進めていく方針である。

－第二段階（心臓（心房）神経節イメージの疾患特異性の検討）－

- ・心房神経節イメージ作成の方法論が確立したところで、各種疾患（不整脈疾患を中心に自律神経活動が影響とすると考えられるもの）における心房神経節イメージを作成し、その特徴を検討する。
- ・心房神経節イメージが、診断能の向上や重症度評価の指標となることに寄与できるかどうかを検証する。
- ・また、カテーテルアブレーションなどにより神経節イメージがどのように変化していくのか（修飾されるのか）を観察する。

－第三段階（心臓（心房）神経節イメージの変化に関する検討）－

- ・再現性を持って心房神経節イメージが可能であった症例を対象として、その経時的（経年的）変化の有無を検討する
- ・また薬物治療や侵襲的治療（カテーテルアブレーションなど）などの介入が、心房神経節イメージに与える影響についても検討し、治療効果判定に使用できるかについても検討する。
- ・これらから、自律神経支配のリモデリングという概念を提唱し、その画像評価法を標準化させ、世界に向けても発信していく。

最後に、本研究事業の遂行にあたり、多大なるご支援を賜りました公益財団法人車両競技公益資金記念財団には、心より御礼申し上げます。

V. 研究成果の発表

<主な学会発表>

●井口信雄

新世代半導体検出器 D-SPECT による心房交感神経イメージング

第 55 回日本核医学会学術集会シンポジウム

核医学 52 (3) 2015

●鈴木康裕

心臓専用半導体 SPECT の性能評価：同一心筋ファントムを使用して

第 55 回日本核医学会学術集会シンポジウム

核医学 52 (3) 2015

● Yuko Utanohara, Nobuo Iguchi, Harutoshi Tamura, Morimasa, Takayama, Jun Umemura, Tetsuya Sumiyoshi, Hitonobu Tomoike

Association of impairment of myocardial metabolism and ventricular arrhythmic events in patients with hypertrophic cardiomyopathy by single photon emission computed tomography with a solid-state dedicated cardiac camera

AHA scientific session2015

● Harutoshi Tamura, Nobuo Iguchi, Yuko Utanohara, Keitaro Mahara, Itaru Takamisawa, Atsushi Seki, Makoto Suzuki, Tetsuya Tobaru, Morimasa Takayama, Jun Umemura, Tetsuya Sumiyoshi, Hitonobu Tomoike

Annulus deformity index obtained by using four-dimension multidetector computed tomography in patients with severe aortic stenosis is useful for predicting over moderate paravalvular regurgitation immediately after transcatheter aortic valve replacement

AHA scientific session2015

●Yuko Utanohara, Nobuo Iguchi, Harutoshi Tamura, Morimasa Takayama, Jun Uemura,

Tetsuya Sumiyoshi, Hitonobu Tomoike

Clinical Utility of Dual SPECT Using D-SPECT for Prediction of Ventricular Arrhythmic Events in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy

第 79 回日本循環器学会学術集会 JCS 2016

●Yuko Utanohara, Nobuo Iguchi, Hiroshi Fukunaga, Kouhei Tamizaki, Jun Umemura, Hitonobu Tomoike

Relationship between Regional Wall Motion Velocity of Left Atrium (LA) and LA Stretch Function in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation

第 79 回日本循環器学会学術集会 JCS 2016

< 現在投稿中の論文 >

※●Nobuo Iguchi, Shlomo Ben Haim, Kohei Tanizaki, Yuko Utanohara, Yasuhiro Suzuki
Visualization of right atrial sympathetic innervation by

¹²³I-meta-iodobenzylguanidine-based imaging

Funding: Nobuo Iguchi is supported by The Vehicle Racing Commemorative Foundation.

※●Nobuo Iguchi, Shlomo Ben Haim, Kohei Tanizaki, Yuko Utanohara, Hiroshi Fukunaga, Yasuhiro Suzuki, Yoel Zilberstlen, Nathaniel Roth, Jun Umemura, Tetsuya Sumiyoshi, Hitonobu Tomoike

A new method for identification of left atrial ganglionated plexi using sympathetic nerve imaging with ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (mIBG)

Funding: Nobuo Iguchi is supported by The Vehicle Racing Commemorative Foundation,