

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

中性脂肪蓄積心筋血管症の医療水準と患者QOLの向上に資する研究

研究分担者 藤本 進一郎 学校法人順天堂大学・医学部・准教授

研究要旨

原因不明の心不全患者において、TGCVの診断基準の主項目となっているBMIPP洗い出し率とMRSにおける中性脂肪含有量との関係について評価した。洗い出し率と中性脂肪含有量との間に有意な相関は認められなかった。患者の各パラメータ、BMIや脂質、左室駆出率で唯一相関を認めたのは、中性脂肪含有量とインスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRのみであった。TGCV診断におけるそれぞれの独立した臨床的意義についてはさらなる検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

本研究では、厚労省難治性疾患政策研究事業としてTGCV研究班を立ち上げ、本症の診療体制を全国規模で構築することを目的としているが、TGCVの診断基準の主項目であるBMIPP洗い出し率とMRSにおける中性脂肪含有量それぞれの関連は不明であるためこれらを明らかにした。

B. 研究方法

10日以内にBMIPPとMRSの両者を施行し得た慢性心不全患者連続22例を対象とした。BMIPPから心筋洗い出し率をMRSから心筋内中性脂肪含有量を算出し、両者の関連や患者背景や各パラメータとそれぞれ指標との相関を評価した。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づき、

1. 被験者のプライバシー確保に関する対策

患者の自由意思を尊重する。すべての情報は厳重な管理とプライバシーの完全な保護を行う。その情報は、本研究以外の目的では使用されない。

2. 研究結果の被験者への告知について

結果を知る権利、知らないでいる権利は、患者の任意に任され保証されていること。

3. 被験者から採取した生体材料の取り扱いについて

（保管、廃棄方法、目的外使用を行う場合はその範囲）

保管は、サンプルを匿名化して行い。本研究が終了すれば速やかに廃棄する。目的外には使用しない。廃棄に際しては、各施設における感染性医療廃棄物管理規定及び処理規定に従う。

4. 被験者に不利益が生じた場合の措置

計画に示す観察項目を厳重に観察する。本研究に協力しなくても何の不利益も受けないことに配慮する。医学的な不利益のみならず、社会的な不利益についても充分、配

慮する

5. 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者の個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、当該臨床研究計画及び当該臨床研究の方法についての資料を入手又は閲覧することができる。

6. 必要とする動物実験に関しては、申請機関の動物実験に関する倫理委員会の承認を受けている。

7. 個人情報保護法に基づく注意事項

(1) データの保管方法とその件数：検査部病理で LAN に接続されていない専用の管理用コンピューター 1 台を保管用に使用する。

(2) データの保存媒体の安全管理方法：使用者認証によりシステムを管理し、専用のノート型コンピューターは使用时以外はキャビネットなどに施錠、保管し、盗難を防止する。

(3) 個人情報の取得時に示した研究協力者用説明文書の利用目的を変更する場合は、再同意を取得する。

C. 研究結果

WR の平均は $6.1 \pm 8.5\%$ で MTG の平均は $1.6 \pm 1.3\%$ であった。WR と MTG の間には有意な相関を認めなかった ($r=0.35$, $p=0.1$)。WR と患者の各パラメータ、BMI や脂質、EF のいずれの間にも相関を認めなかった。一方、MTG ではインスリン抵抗性の指標である HOMA-IR で唯一相関を認めた ($r=0.64$, $p=0.0031$)。

D. 考察

心筋脂肪酸代謝異常や心筋脂肪蓄積は独立して心不全の病態生理に影響を及ぼして

いる可能性があり、それぞれのメカニズムや TGCV における臨床的意義については今後のさらなる検討が必要であると考えられた。また心不全におけるインスリン抵抗性の存在が心筋中性脂肪蓄積に関与しているかもしれない。

E. 結論

BMIPP 洗い出し率と MRS における中性脂肪含有量の間には明らかな関連を認めなかった。それぞれの臨床的意義についてはさらなる検討は必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takamura K, Fujimoto S, Mita T, Kawaguchi YO, Kurita M, Kadowaki S, Kamo Y, Aoshima C, Nozaki YO, Takahashi D, Kudo A, Hiki M, Tomizawa N, Ikeda F, Satoh H, Watada H, Minamino T. Identification of Risk Factors for Coronary Artery Disease in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus *J Clin Med*. 2022;1:1226. doi: 10.3390/jcm11051226.

2. Aoshima C, Fujimoto S, Kudo A, Kawaguchi YO, Takamura K, Matsue Y, Kato T, Kawamura Y, Kimura S, Kamo Y, Nozaki YO, Takahashi D, Tomizawa N, Hiki M, Kasai T, Nojiri S, Miyauchi

- H, Hirano KI, Shimada K, Murakami K, Minamino T. Clinical significance of 123 I-BMIPP washout rate in patients with uncertain chronic heart failure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:3129-3139. DOI: 10.1007/s00259-022-05749-1
3. Nozaki YO, Fujimoto S, Kawaguchi YO, Aoshima C, Kamo Y, Sato H, Kudo H, Takamura K, Kudo A, Takahashi D, Hiki M, Dohi T, Tomizawa N, Kumamaru KK, Aoki S, Minamino T. Prognostic value of the optimal measurement location of on-site CT-derived fractional flow reserve. *J Cardiol*. 2022;80:14-21. DOI: 10.1016/j.jjcc.2022.02.019
4. Einstein AJ, Hirschfeld C, Williams MC, Vitola JV, Better N, Villines TC, Cerci R, Shaw LJ, Choi AD, Dorbala S, Karthikeyan G, Lu B, Sinitsyn V, Ansheles AA, Kudo T, Bucciarelli-Ducci C, Nørgaard BL, Maurovich-Horvat P, Campisi R, Milan E, Louw L, Allam AH, Bhatia M, Sewanan L, Malkovskiy E, Cohen Y, Randazzo M, Narula J, Morozova O, Pascual TNB, Pynda Y, Dondi M, Paez D; INCAPS COVID 2 Investigators Group. Worldwide Disparities in Recovery of Cardiac Testing 1 Year Into COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:2001-2017. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.03.348
5. Inage H, Tomizawa N, Otsuka Y, Aoshima C, Kawaguchi Y, Takamura K, Matsumori R, Kamo Y, Nozaki Y, Takahashi D, Kudo A, Hiki M, Kogure Y, Fujimoto S, Minamino T, Aoki S. Use of a deep-learning-based lumen extraction method to detect significant stenosis on coronary computed tomography angiography in patients with severe coronary calcification. *Egypt Heart J*. 2022 ;74:43. DOI: 10.1186/s43044-022-00280-y
6. Tomizawa N, Nozaki Y, Fujimoto S, Takahashi D, Kudo A, Kamo Y, Aoshima C, Kawaguchi Y, Takamura K, Hiki M, Dohi T, Okazaki S, Kumamaru KK, Minamino T, Aoki S. Coronary flow disturbance assessed by vorticity as a cause of functionally significant stenosis. *Eur Radiol*. 2022;32:6859-6867. DOI: 10.1007/s00330-022-08974-2
7. Miyauchi H, Hirano K, Nakano Y, Shimada K, Nishikawa M, Yamamoto H, Nakamura A, Miyake A, Aoshima C, Fujimoto S, Nakatani D, Yamada T, Amamno T, Nakajima K. 123I-BMIPP Scintigraphy Shows That CNT-01 (Tricaprin) Improves Myocardial Lipolysis in Patients with Idiopathic Triglyceride Deposit Cardiomyopathy: First Randomized Controlled, Exploratory Trial for TGCV. *Ann Nucl Cardiol* 2022;

- 8: 67-75. DOI: 10.17996/anc.22-00167
8. Sato H, Fujimoto S, Kawaguchi YO, Nozaki YO, Tomizawa N, Kogure Y, Minamino T. Dual-energy CT imaging of atherosclerotic plaque using novel ultrasmall superparamagnetic iron oxide in hyperlipidemic rabbits. *Acta Radiol.* 2022 in press. doi: 10.1177/02841851221131904
 9. Tomizawa N, Nozaki Y, Fujimoto S, Fan R, Takahashi D, Kudo A, Kamo Y, Aoshima C, Kawaguchi Y, Takamura K, Hiki M, Dohi T, Okazaki S, Kumamaru KK, Minamino T, Aoki S. Feasibility of CT Angiography-derived Kinetic Energy of Coronary Flow to Improve the Detection of Hemodynamically Significant Coronary Stenosis. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2022;4:e220147. DOI: 10.1148/ryct.220147
 2. 学会発表
 1. Yui O.Nozaki, Shinichiro Fujimoto, Chihiro Aoshima, Yuki Kamo, Yuko O.Kawaguchi, Kazuhisa Takamura, Ayako Kudo, Daigo Takahashi, Makoto Hiki, Tomotaka Dohi, Nobuo Tomizawa, Tohru Minamino. Additional Prognostic value of plaque analysis for on-site CT-derived FFR in coronary CT angiography on mid-term prognosis. The American College of Cardiology 71nd Annual Scientific Session, Washington DC, USA 2022.4 国際, 口頭
 2. Daigo Takahashi, Shinichiro Fujimoto, Yui O.Nozaki, Ayako Kudo, Chihiro Aoshima, Yuki Kamo, Yuko O.Kawaguchi, Kazuhisa Takamura, Makoto Hiki, Hideyuki Sato, Nobuo Tomizawa, Tohru Minamino. Usefulness of new method to quantify pericoronary adipose tissue on ECG-gated non-contrast chest CT scan. The American College of Cardiology 71nd Annual Scientific Session, Washington DC, USA 2022.4 国際, 口頭
 3. Daigo Takahashi, Shinichiro Fujimoto, Yui O.Nozaki, Ayako Kudo, Yuko O.Kawaguchi, Kazuhisa Takamura, Makoto Hiki, Hideyuki Sato, Nobuo Tomizawa, Tohru Minamino. Clinical Impact of Novel Pericoronary Adipose Tissue Measurement on ECG-gated Non-contrast Chest CT Scan. ESC Congress, Barcelona, 2022.8 国際, 口頭
 4. Yui O. Nozaki, Shinichiro Fujimoto, Daigo Takahashi, Yuko O. Kawaguchi, Ayako Kudo, Chihiro Aoshima, Yuki Kamo, Kazuhisa Takamura, Makoto Hiki, Tomotaka Dohi, Nobuo Tomizawa, Tohru Minamino.

- Additional Clinical Impact of Plaque Analysis for On-site CT-derived FFR in coronary CT angiography on Midterm Prognosis. ESC Congress, Barcelona, 2022.8 国際, 口頭
5. Hiroyuki Omori, Hitoshi Matsuo, James Earls, Yoshihiro Sobue, Shinichiro Fujimoto, Yui Nozaki, Gaku Nakazawa, Kuniaki Takahashi, Kazuhiro Osawa, Ryo Okubo, Umihiko Kaneko, Hideyuki Sato, Takashi Kajiya, Toru Miyoshi, Keishi Ichikawa, Mitsunori Abe, Toshiro Kitagawa, Hiroki Ikenaga, Mike Saji, Nobuo Iguchi, Takeshi Ijichi, Hiroshi Mikamo, Akira Kurata, Masao Moroi, raisuke ijima, Tami Crabtree, James K Min, Rine Nakanishi. Determination of Lipid-Rich Plaque by Artificial Intelligence-Enabled Quantitative Computed Tomography Using Near-Infrared Spectroscopy. 95th Scientific Session, Chicago, USA 2022.11 国際, 口頭
 6. Hiroyuki Omori, Hitoshi Matsuo, James Earls, Yoshihiro Sobue, Shinichiro Fujimoto, Yui Nozaki, Gaku Nakazawa, Kuniaki Takahashi, Kazuhiro Osawa, Ryo Okubo, Umihiko Kaneko, Hideyuki Sato, Takashi Kajiya, Toru Miyoshi, Keishi Ichikawa, Mitsunori Abe, Toshiro Kitagawa, Hiroki Ikenaga, Mike Saji, Nobuo Iguchi, Takeshi Ijichi, Hiroshi Mikamo, Akira Kurata, Masao Moroi, raisuke ijima, Tami Crabtree, James K Min, Rine Nakanishi. Optimal Hounsfield Threshold for Lipid-Rich Plaque by Artificial Intelligence-Enabled Quantitative CT Using Near-Infrared Spectroscopy. American Heart Association, 95th Scientific Session, Chicago, USA 2022.11 国際, 口頭
 7. 藤本進一郎, 富澤信夫. 冠動脈における血流動態解析. 第32回日本心血管画像動態学会, 東京, 2022.5 シンポジウム 国内, 口頭
 8. 藤本進一郎. 流体構造連成解析を用いたオンサイト CT-FFR の現状. 第16回 SCCT 研究会, 東京, 2022.9 シンポジウム 国内, 口頭
 9. 富澤 信夫, 野崎 侑衣, 藤本 進一郎, 高橋 大悟, 工藤 綾子, 加茂 夕紀, 青島 千紘, 川口 裕子, 高村 和久, 比企 誠, 土肥 智貴, 岡崎 真也, 南野 徹, 青木 茂樹. 粒子法による流体構造解析を用いた冠血流計算法の開発およびカテーテル FFR との比較. 第32回日本心血管画像動態学会, 東京, 2022.5 国内, 口頭
 10. 高橋大悟, 藤本進一郎, 野崎侑衣, 辻村祐一郎, 工藤綾子, 川口裕子, 高村和久,

比企誠, 富澤信夫, 南野徹. 糖尿病教育入院患者における包括的心臓CT検査の初期経験. 第32回日本心血管画像動態学会, 東京, 2022.5 国内, 口頭

11. 野崎侑衣, 藤本進一郎, 川口裕子, 工藤綾子, 高橋大悟, 高村和久, 比企誠, 富澤信夫, 南野徹. オンサイト CT-FFR におけるプラーク解析の付加価値に関して. 第32回日本心血管画像動態学会, 東京, 2022.5 国内, 口頭

12. Shinichiro Fujimoto, Tomohiro Sakamoto, Rine Nakanishi, Taku Asano, Kazushige Kadota, Yui O. Nozaki, Kota Komiyama, Eiji Taguchi, Ryo Okubo, Akira Saito, Yukiyo Ono, Kengo Tanabe. Clinical Impact of CT-derived Fractional Flow Reserve Under Real Japanese Reimbursement: Result from A Multicenter, Prospective, DYNAMIC-FFRCT Study (Late breaking session). 第30回日本心血管インターベンション学会学術集会, 横浜, 2022.7 国内, 口頭

13. 高橋大悟, 藤本進一郎, 野崎侑衣, 工藤綾子, 川口裕子, 高村和久, 比企誠, 富澤信夫, 南野徹. 糖尿病教育入院患者における包括的心臓 CT 検査の初期経験. 第70回日本心臓病学会学術集会, 京都, 2022.9 国内, 口頭

14. 工藤綾子, 藤本進一郎, 川口裕子, 野

崎侑衣, 高橋大悟, 加藤隆生, 末永祐哉, 比企誠, 葛西隆敏, 富澤信夫, 南野徹. 心不全患者における心筋脂肪酸代謝異常と心筋脂肪蓄積の関連について-BMIPP 心筋シンチグラフィと 1H-MRS を用いた検討-第70回日本心臓病学会学術集会, 京都, 2022.9 国内, 口頭

15. 野崎侑衣, 藤本進一郎, 高橋大悟, 工藤綾子, 川口裕子, 高村和久, 比企誠, 土肥智貴, 富澤信夫, 南野徹. 新しいアルゴリズムを用いた冠動脈 CT プラーク性状解析における客観性の検討. 第70回日本心臓病学会学術集会, 京都, 2022.9 国内, 口頭

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし