

令和元年6月17日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10323

研究課題名(和文) PC-cineMRIによる肺高血圧症の早期発見と治療効果判定法の確立

研究課題名(英文) Establishment of early detection and treatment assessment of pulmonary hypertension by PC-cine MRI

研究代表者

村山 貞之 (Murayama, Sadayuki)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：60239548

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は肺高血圧症の予後評価に非侵襲的な検査法であるフェーズコントラストMRI(PC-MRI)が有用であるかを検討することであった。PC-MRIで測定した右心拍出量低下は間質性肺炎に関連した肺高血圧症の予後不良に関連することが判明した。右心機能の評価は心臓MRIで行うのがゴールドスタンダードとなっているが、肺高血圧症により右心に大きな負荷がかかると、右心系は著明に拡大し、心臓MRIでの解析は煩雑になる。一方PC-MRIによる肺血流評価は疾患により肺動脈が拡張しても、解析が容易で、安定した結果が得られるので、優れた予後評価指標になりうると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、PC-MRIが間質性肺炎に関連した肺高血圧症の予後評価に有用であることが判明した。肺高血圧症の確定診断や予後評価には侵襲的な右心カテーテル検査が必須であるが、非侵襲的な検査方法であるPC-MRIによる評価を組み合わせることで、経過観察目的の右心カテーテル検査の頻度を少なくできる可能性がある。これにより、患者負担および医療費の軽減が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Phase contrast MRI(PC-MRI) can determine pulmonary hemodynamics noninvasively. Pulmonary hypertension causes changes in pulmonary hemodynamics and is a factor for acute exacerbation and death in interstitial lung diseases (ILD). The purpose of this study was to determine the association between pulmonary hemodynamics measured by PC-MRI and episodes of acute exacerbations and death in patients with ILD related pulmonary hypertension. Reduction in right cardiac output, as detected by PC-MRI, was associated with acute exacerbation and increased mortality in ILD. MR examination to detect right ventricular dysfunction is useful for predicting the poor prognosis in fibrotic ILD patients, even if they are not combined with pulmonary hypertension.

研究分野：放射線診断学

キーワード：PC-MRI 肺高血圧症 治療効果

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

PC-MRIは造影剤を使用せずに血流を評価することができ、非侵襲的な検査である。また画像を視覚的に評価するのみでなく、数値として血流情報を得ることができ、客観的な指標といえる。時間流量曲線から、最大流速・平均流量、肺血管抵抗の指標となる加速開始からピークまでの面積(ピーク領域面積)、収縮開始からピークに達するまでの時間(ピーク時間)、収縮期最大加速度、最大加速度/ピーク領域面積などの様々な指標を得られるが、どの指標が肺高血圧症の治療効果判定に有用であるかは不明確であった。致死的な難病である肺高血圧症は頻度の低い疾患であり、単施設では統計解析を行うのに十分な症例数を得ることが難しい。多くの症例数を得るためには多施設共同研究が不可欠であった。

2. 研究の目的

本研究では、肺高血圧症患者に対する治療効果の指標に、PC-MRIが有用であるかを検討する。すなわちエンドセリン-1などによる薬物療法など難病である肺高血圧症に対して現在行われている治療の前後にPC-MRIを行い、得られる指標が肺高血圧症患者の治療効果の指標として有効であるかを多施設共同研究として検討する。また、膠原病、特に全身性硬化症患者では、我々のこれまでの研究でも肺病変の程度とは無関係に肺高血圧症が生じてくると思われる。予後に大きく関わる肺高血圧症発見のスクリーニング法としての確立を目論む。

3. 研究の方法

PC-MRI撮影方法の調整・統一化

PC-MRIで得られるデータの再現性を確保するため、3施設で同様の方法で撮影を実施できているかボランティアを用いて確認を行った。

PC-MRIによる肺動脈流速測定検査を3施設で、肺高血圧症の治療を行う患者を対象に、PC-MRIを行い、肺動脈本幹左右主動脈の時間流速曲線による最大流速・平均流量、肺血管抵抗の指標となる加速開始からピークまでの面積(ピーク領域面積)、収縮開始からピークに達するまでの時間(ピーク時間)、収縮期最大加速度、最大加速度/ピーク領域面積を、またMRI画像上の肺動脈直行面の最大面積、平均面積を求め、記録しておく。同時にMRI検査が行われる時期の被験者の臨床情報、すなわち身体所見・胸部X線写真/CT・肺機能検査・心電図・心エコー検査・心臓カテーテル検査のデータを収集した。

本研究とは別の研究で得られていた肺高血圧症患者のPC-MRI検査データに本研究の症例を加えて、間質性肺炎に関連した肺高血圧症のPC-MRIによる予後評価について調査した。PC-MRI検査後の生存、死亡を調査し、PC-MRIにより得られた指標が死亡の予後因子であるか、単変量・多変量コックス比例ハザードモデルにて検証した。

4. 研究成果

症例登録が進まず、PC-MRIの治療効果判定を検証するのに必要な目標症例数に達することはできなかった。よって、前向き研究での成果を得ることは困難と判断し、研究計画を修正した。以前の研究で得られていた肺高血圧症患者のデータと、本前向き研究で得られた症例を加えて、間質性肺炎に関連した肺高血圧症のPC-MRIによる予後評価について、追加解析を実施した。単変量解析では、年齢(HR 1.11, 95%CI 1.01 to 1.21, p=0.019)、平均流量(HR 0.94, 95%CI 0.89 to 0.99, p=0.02)、平均流速(HR 0.79, 95%CI 0.64 to 0.97, p=0.028)、右心拍出量(HR 0.32, 95%CI 0.13 to 0.78, p=0.012)、加速流量(HR 0.87, 95%CI 0.76 to 0.99, p=0.045)が死亡のリスクと判定された。多変量解析では右心拍出量(HR 0.23, 95%CI 0.06 to 0.93, p=0.039)が独立した予後因子であると判定された。このように、PC-MRIで測定した右心拍出量低下は間質性肺炎に関連した肺高血圧症の予後不良に関連することが判明し、現在論文投稿中である。右心機能の評価は心臓MRIで行うのがゴールドスタンダードとなっているが、肺高血圧症により右心に大きな負荷がかかると、右心系は著明に拡大し、心臓MRIでの解析は煩雑になる。一方PC-MRIによる肺血流評価は疾患により肺動脈が拡張しても、解析が難しくなることもなく、安定した結果が得られるので、優れた予後評価指標になりうると思われる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 3 件)

土屋 奈々絵、伊藤 純二、村山 貞之、肺高血圧症のMRI、別冊 Bio Clinica: 慢性炎症と疾患、査読無、Vol.7、2018、113-117

Iraha R, Tsuchiya N, Yamashiro T, Iwasawa T, Murayama S. Reproducibility of pulmonary blood flow measurements by phase-contrast MRI using different 1.5 T MR scanners at two institutions. Acta Radiol Open. 査読有、Vol.6 No.1、2016
DOI: 10.1177/2058460116684370. eCollection 2017 Jan.

Tsuchiya N, Yamashiro T, Murayama S. Decrease of pulmonary blood flow detected by phase contrast MRI is correlated with a decrease in lung volume and increase of lung fibrosis area determined by computed tomography in interstitial lung disease. Eur J Radiol. 査読有、Vol.85、2016、1581-1585
DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.06.011. Epub 2016 Jun 16.

〔学会発表〕(計 4 件)

村山貞之 第4回呼吸機能イメージング研究会サマーセミナー 教育講演：すぐに使える(?)呼吸機能イメージング Part 1: 血流評価 PC-MRIによる肺動脈血流測定 神戸市 平成30年9月28日

Tsuchiya N, Yamashiro T, Tshbakimoto M, Murayama S. The Temporal Lung volume Reduction in CTEPH. 8th International Workshop on Pulmonary Functional Imaging. Seoul, South Korea. 2017.

Tsuchiya N, Murayama S, Iwasawa T, Ogura T, Yamashiro T. Pulmonary hemodynamics measured by phase-contrast MRI as predictors of mortality in interstitial lung diseases. 第75回日本医学放射線学会総会. 横浜, 2016.

Tsuchiya N, Murayama S, Iwasawa T, Ogura T, Yamashiro T. “The association between pulmonary hemodynamics measured by phase-contrast MRI and acute exacerbations of interstitial lung diseases” The 1st Asia-Oceania Workshop of Pulmonary Functional Imaging and the 8th Japanese Society of Pulmonary Functional Imaging, Awaji, Japan, 2016

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：山 直也

ローマ字氏名：(YAMA Naoya)

所属研究機関名：札幌医科大学

部局名：医学部

職名：講師
研究者番号（8桁）：20404709

研究分担者氏名：畠中 正光
ローマ字氏名：(HATAKENAKA Masamitsu)
所属研究機関名：札幌医科大学
部局名：医学部

職名：教授
研究者番号（8桁）：40253413

研究分担者氏名：(岩澤 多恵)
ローマ字氏名：IWASAWA Tae
所属研究機関名：横浜市立大学
部局名：医学研究科
職名：客員教授
研究者番号（8桁）：40625175

研究分担者氏名：(土屋 奈々絵)
ローマ字氏名：TSUCHIYA Nanae
所属研究機関名：琉球大学
部局名：医学部附属病院
職名：医員
研究者番号（8桁）：70647354 削除：2018年3月28日

(2)研究協力者
研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。