

令和 3 年 4 月 13 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2020

課題番号：16K19860

研究課題名(和文)3次元の心臓ストレイン解析法の開発と修正大血管転位の予後予測への応用

研究課題名(英文)Three-dimensional cardiac strain analysis using medical imaging in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries

研究代表者

河窪 正照 (KAWAKUBO, Masateru)

九州大学・医学研究院・助教

研究者番号：80608985

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、MRI、CT画像を用いた3次元の心臓ストレイン解析法を開発し、修正大血管転位の診断や予後の予測に有用な画像診断法を確立することであった。我々は、目的を達成するためのコンピュータ画像解析手法の開発と、それらの手法を応用した臨床研究に取り組んだ。その成果として、心臓の運動性を3次元的に解析する手法と、心臓の形態の複雑性を定量して心室リモデリングの診断に応用する手法とを特許出願した。また、それらの技術を応用した臨床研究はそれぞれ、European RadiologyとRadiology: Cardiothoracic Imagingに掲載された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、2件の医用画像解析手法を特許出願した。これらの手法は、主にMRIやCTといった、3次元の立体情報が得られる医用画像を対象としたものであり、今後の応用が期待できる。また国内外において、医用画像解析分野への人工知能の応用が急速に盛んになり、CTやMRIの様々な解析値を組み合わせることで診断に応用する方法が開発されている。本研究で提案した解析値は、このような解析においても活用が期待できるものであり、発展的な分野に貢献することが期待される。さらに、開発手法の有用性を明らかにした臨床研究は、いずれも世界最大規模の学会の公式誌に掲載され、我が国から世界に向けて新たな知見を発信することができた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to develop a three-dimensional cardiac strain analysis method using MRI and CT images, and to establish a diagnostic method for predicting prognosis of the patients with corrected transposition of the great arteries. To achieve the research aims, we developed the methods of computer analysis for medical imaging. And we investigated the usefulness of our proposed analytical methods by the clinical researches. A method for three-dimensional analyze for the myocardial motility (Japanese Patent No. 6748866) and a method for quantifying the complexity of the morphology of ventricle and applying it to the diagnosis of ventricular remodeling (Japanese Patent Application No. 2019-117483) have filed a patent application. Further, clinical studies applying these technologies were published in European Radiology (official journal of the RSNA) and Radiology: Cardiothoracic Imaging (official journal of the ESR), respectively.

研究分野：Medical image analysis

キーワード：Cardiovascular imaging Cardiac MRI Myocardial strain Left ventricle Right ventricle Ventricular remodeling Dyssynchrony

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、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

先天性心疾患に対する小児期の治療成績の向上により、現在では、先天性心疾患の患者数は小児より成人の方が多い。修正大血管転位は左右の心室の位置が入れ替わっている先天性の心奇形である。右心室が長期に渡って高負荷の体循環を担うことで、三尖弁逆流や、頻拍型不整脈の出現などの重篤な症状が成人期以降に発症する。つまり、修正大血管転位において、成人期以降の予後を予測することは、患者の QOL の向上のために極めて重要であるが、画像診断においてその方法は確立されていない。

ストレイン解析は、局所および全域的な心筋の動きを定量的に評価できる。これまでに、平面 (2次元) の MR 画像のストレイン解析により同期不全を評価し、心臓再同期療法の効果の治療前に予測できることを明らかにした (Kawakubo et al. Eur J of Radiol 2013)。この研究は、心エコーよりも、MRI や CT の方が心臓の形態と動きを明瞭に描出できる利点に着想を得た。

## 2. 研究の目的

本研究は心エコーと比較した MRI や CT の利点に着目している。修正大血管転位は、重篤な症状を引き起こすまでは、心室の収縮機能が保たれていることが多く、成人期以降の重篤な症状の出現を予測するには、心エコーを用いた心室の収縮機能のみの評価は十分でない。さらに、先天性心疾患患者の心臓の形態や動きは複雑であるため、より詳細で局所的な動態解析が必要とされる。MRI や CT は立体 (3次元) 的な構造を継時的に描出することに優れている点で心エコーに優る。したがって、これまでに開発した 2次元のストレイン解析の手法を 3次元に拡張し、修正大血管転位の診断や予後の予測に有用な画像診断法を確立することが、本研究の目的であった。

## 3. 研究の方法

本研究では主に 2つの臨床研究に取り組んだ。一つ目は、3次元のストレイン解析手法を用いた研究である。修正大血管転位では右心室の拡大や収縮機能の低下が起こる。同様の症状が肺高血圧症でも生じ、かつ慢性血栓性肺高血圧に対するバルーン治療前後の MRI データセットが得られたことから、3次元のストレイン解析を応用した解析を実施した。以下に、掲載された英語論文誌の抄録を引用する (DOI 10.1007/s00330-019-6008-3)。

**Objectives:** To evaluate the usefulness of right ventricular (RV) area strain analysis via cardiac MRI (CMRI) as a tool for assessing the treatment effects of balloon pulmonary angioplasty (BPA) in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), RV area strain was compared to two-dimensional (2D) strain with feature-tracking MRI (FTMRI) before and after BPA.

**Methods:** We retrospectively analyzed 21 CTEPH patients who underwent BPA. End-systolic global area strain (GAS), longitudinal strain (LS), circumferential strain (CS), and radial strain (RS) were measured before and after BPA. Changes in GAS and RV ejection fraction (RVEF) values after BPA were defined as  $\Delta$ GAS and  $\Delta$ RVEF. Receiver operating characteristic (ROC) analyses were performed to determine the optimal cutoff of the strain at after BPA for detection of improved patients with decreased mean pulmonary artery pressure (mPAP) less than 30 mmHg and increased RVEF more than 50%.

**Results:** ROC analysis revealed the optimal cutoffs of strains (GAS, LS, CS, and RS) for identifying improved patients with mPAP < 30 mmHg (cutoff (%) = -41.2, -13.8, -16.7, and 14.4: area under the curve, 0.75, 0.56, 0.65, and 0.75) and patients with RVEF > 50% (cutoff (%) = -37.2, -29.5, -2.9, and 14.4: area under the curve, 0.81, 0.60, 0.56, and 0.56).

**Conclusions:** Area strain analysis via CMRI may be a more useful tool for assessing the treatment effects of BPA in patients with CTEPH than 2D strains with FTMRI.

二つ目は、心室の乳頭筋の発達に基づく定量指標を用いた、修正大血管転位における心室リモデリングの診断に関する研究である。修正大血管転位では経年的な負荷に伴って、体循環右室における乳頭筋の発達が観察される。本研究ではフラクタル解析と、ストレイン解析で用いられる feature-tracking という画像の特徴量に基づく領域追跡手法とを組み合わせ、動的フラクタル解

析手法を開発し、修正大血管転位のリモデリング群と非リモデリング群における、動的フラクタル値の差を解析した。以下に、掲載された英語論文誌の抄録を引用する (DOI 10.1148/ryct.2019190026)。

**Purpose:** To assess a recently available technique for quantification of right ventricular (RV) trabeculae that is based on fractal analysis performed by using cardiac MRI feature tracking, in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries (cc-TGA).

**Materials and Methods:** A total of 19 patients (eight men, 11 women; mean age, 35 years  $\pm$  10 [standard deviation]) with consecutive cc-TGA who underwent cardiac MRI were enrolled in the study. For analysis, patients were divided into two groups: six patients (four men, two women; mean age, 34 years  $\pm$  14) with an end-systolic RV volume index higher than 72 mL/m<sup>2</sup> (indicative of adverse RV remodeling) and 13 patients (four men, nine women; mean age, 36 years  $\pm$  9) in whom this index was lower than or equal to 72 mL/m<sup>2</sup> (indicative of adapted RV). The following outcomes were quantified in the midsection of the RV: fractional fractal dimension (FD) and diastolic FD, circumferential strain, and radial strain. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to determine the cutoff FD values for the detection of adverse RV remodeling. Correlations among fractional FD, diastolic FD, circumferential strain, and radial strain were calculated by using Pearson correlation coefficient (*r*) analysis.

**Results:** The following ROC values were identified for fractional and diastolic FD: cutoff, 0.09 and 1.39, respectively; area under the ROC curve, 0.95 and 0.68, respectively; sensitivity, 1.00 and 0.33, respectively; and specificity, 0.92 and 1.00, respectively. Fractional FD correlated with circumferential strain and radial strain ( $r = -0.70$  and  $0.69$ , respectively;  $P < .01$ ), as did diastolic FD ( $r = 0.37$  and  $-0.38$ , respectively;  $P < .05$ ).

**Conclusion:** The fractional FD derived from cardiac MRI feature-tracking analysis correlates with adverse RV remodeling, including a changed strain pattern and trabeculae, in patients with cc-TGA.

#### **4. 研究成果**

本研究では、3次元のストレイン解析の手法として **area strain** を提案し、MRI画像によってそれが算出可能であることを示すことができた。また、手法の医用画像への広い利活用を想定し、本手法を特許出願した。また、修正大血管転位における体循環右室のリモデリングの亢進に伴う乳頭筋の発達を、フラクタル解析と動的特徴追跡の手法を組み合わせることで定量 (F-FD: **fractional fractal dimension**)する手法を開発した。この手法の医用画像への広い利活用を想定し、本手法は特許出願中である。本研究により、F-FDのカットオフ **0.09** によって修正大血管転位における体循環右心室のリモデリングを、感度 **100%**、特異度 **92%**で診断できることが示された (受信者動作特性曲線下面積: **95%**)。F-FDは修正大血管転位における新たな画像診断指標として期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kawakubo Masateru, Nagao Michinobu, Ishizaki Umiko, Shiina Yumi, Inai Kei, Yamasaki Yuzo, Yoneyama Masami, Sakai Shuji	4. 巻 1
2. 論文標題 Feature-Tracking MRI Fractal Analysis of Right Ventricular Remodeling in Adults with Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Radiology: Cardiothoracic Imaging	6. 最初と最後の頁 e190026 ~ e190026
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1148/ryct.2019190026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawakubo Masateru, Arai Hideo, Nagao Michinobu, Yamasaki Yuzo, Sanui Kenichi, Nishimura Hiroshi, Kadokami Toshiaki	4. 巻 2
2. 論文標題 Global Left Ventricular Area Strain Using Standard Two-Dimensional Cine Magnetic Resonance Imaging with Inter-Slice Interpolation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cardiovascular Imaging Asia	6. 最初と最後の頁 187 ~ 187
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.22468/cvia.2018.00108	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kawakubo Masateru, Yamasaki Yuzo, Kamitani Takeshi, Sagiya Koji, Matsuura Yuko, Hino Takuya, Abe Kohtarō, Hosokawa Kazuya, Yabuuchi Hidetake, Honda Hiroshi	4. 巻 0
2. 論文標題 Clinical usefulness of right ventricular 3D area strain in the assessment of treatment effects of balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison with 2D feature-tracking MRI	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Radiology	6. 最初と最後の頁 0 ~ 0
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00330-019-6008-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 0件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 河窪 正照
2. 発表標題 最新の心臓MR画像解析
3. 学会等名 第111回 MR研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河窪 正照、他
2. 発表標題 MR画像のフラクタル解析による成人修正大血管転位における右心室リモデリングの評価
3. 学会等名 第89回日本心臓血管放射線研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河窪正照
2. 発表標題 心臓の医用動画像を用いた視覚的かつ定量的な3次元の同期障害解析技術
3. 学会等名 九州大学 新技術説明会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河窪正照、山崎誘三、赤嶺寛地、長尾充展
2. 発表標題 シネMR画像の時間的および空間的な補間処理による4次元の心臓MRイメージング
3. 学会等名 第75回日本放射線技術学会総会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 M Kawakubo, Y Yamasaki, H Akamine, M Nagao
2. 発表標題 Three-dimensional Bi-ventricular Myocardial Feature Tracking for Congenital Heart Disease Using Standard Cardiac Cine MRI with Interpolation Technique Based on Moving Gradients
3. 学会等名 ISMRM 25th Annual Meeting & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河窪正照、新井英雄、長尾充展、他
2. 発表標題 時間的補間を用いた高速シネMRIのFeature Trackingによる心筋ストレイン解析
3. 学会等名 第45回日本放射線技術学会秋季学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河窪正照、他
2. 発表標題 Evaluation of ventricular torsion by feature tracking cine MRI
3. 学会等名 第44回 日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 河窪正照、他
2. 発表標題 4D MRIのボクセル移動量に 基づいた新しい心機能評価法の開発
3. 学会等名 第4回TR推進合同フォーラムライフサイエンス技術交流会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 M Kawakubo, et al.
2. 発表標題 Biventricular Strain and Torsion in Adults with Corrected Transposition of the Great Arteries Analyzed by Feature Tracking Cine MRI
3. 学会等名 102th RSNA annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 河窪正照、他
2. 発表標題 Feature Tracking MRIによる修正大血管転位のストレインと捻れの評価
3. 学会等名 第19回日本成人先天性心疾患学会 総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河窪正照、他
2. 発表標題 シネMR画像の時間的および空間的な補間処理による4次元の心臓MRイメージング
3. 学会等名 第73回日本放射線技術学会総会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 M Kawakubo, et al.
2. 発表標題 Three-dimensional Bi-ventricular Myocardial Feature Tracking for Congenital Heart Disease Using Standard Cardiac Cine MRI with Interpolation Technique Based on Moving Gradients
3. 学会等名 ISMRM 25TH ANNUAL MEETING & EXHIBITION (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 特徴量抽出装置、特徴量算出方法及び特徴量算出プログラム	発明者 河窪 正照	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-117483	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 画像処理のためのコンピュータプログラム、画像処理装置及び方法	発明者 河窪正照	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特許第 6748866	取得年 2020年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------