

令和 2 年 5 月 12 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10349

研究課題名(和文)心サルコイドーシス診断における包括的全身造影CT検査および解析法の確立

研究課題名(英文)Comprehensive evaluation with CT for cardiac sarcoidosis

研究代表者

真鍋 徳子(Oyama-Manabe, Noriko)

北海道大学・大学病院・講師

研究者番号：70463742

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：我々の施設では全身サルコイドーシスのCT評価の際に、包括的に心臓評価も行うプロトコルを確立した。同一症例の心臓MRI、FDG PET/CTでのバリデーションを行い、国際学会(European society of thoracic imagingおよびEuropean society of cardiovascular radiology)で発表し、遅延造影CTの有用性を論文に報告した。MRIで得られる心筋障害範囲とCT病変は定量的によく相関するという結果を得た。ペースメーカーなどのデバイス症例でも心筋の評価は可能であり、MRIが不可能な場合に、CTで検査が代替となる可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心サルコイドーシスの診断基準の主徴候としてFDG PETの心筋異常集積、あるいは心臓MRIの遅延造影像が用いられている。PETは心筋への生理的集積を抑制するための長時間絶食という前処置が必要であり、またMRIは心臓を撮影可能な施設に限られるという限界があった。本研究で確立した包括的な全身および心臓遅延造影CTのプロトコルをもちいれば、サルコイドーシスの全身評価と同時に心臓を撮影可能で、面倒な前処置がいらず、かつMRI非対応のデバイス留置症例においても撮影可能であるという利点がある。結果として診断までの時間短縮、および医療費削減につながり社会的メリットが大きい。

研究成果の概要(英文)：The usefulness of cardiac magnetic resonance (CMR) for the assessment of cardiac sarcoidosis (CS) has been reported. Late gadolinium enhancement (LGE) on CMR is an effective technique for the diagnosis of CS. CMR has high diagnostic accuracy and prognostic value. While LGE-CMR can evaluate only myocardium, contrast-enhanced CT could comprehensively evaluate the whole-body and myocardium on delayed phase. We have demonstrated that delayed enhanced CT (DE-CT) has the potential to detect myocardial fibrosis due to CS as part of evaluation for systemic sarcoidosis. DE-CT had sufficient image quality to allow the assessment of hyperenhanced myocardium in patients with or without implantable devices. DE-CT delineated the extent of CS with accuracy comparable to that of LGE-CMR. DE-CT had high sensitivity for the diagnosis of CS, suggesting that DE-CT may be appropriate for screening and monitoring of CS, particularly in patients with contraindications to CMR.

研究分野：放射線医学

キーワード：心臓サルコイドーシス 遅延造影 MRI CT

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

サルコイドーシスは全身の臓器に発症しうる原因不明の疾患であり、特に心病変は致死的不整脈の原因となるため、早期診断が重要である。心サルコイドーシスの診断基準では、主徴候として FDG PET と遅延造影心臓 MRI が含まれる。(1)FDG PET：炎症活動性評価に多くのエビデンスがある一方で、検査が高額であり施設に限られるという汎用性における限界がある。また生理的集積により特異度が低いという欠点もある。(2)遅延造影 MRI：相対的に安価であり、高画質で心病変の検出に優れる。一方、心サルコイドーシスの多くの患者で合併する不整脈により、すでにペースメーカが留置されている患者においては撮像不可能である点が限界である。(1)(2)を両方行えることが理想ではあるが、検査費用がかさむことと、検査へのアクセシビリティの問題もあり、それぞれのデメリットを補完できる包括的診断法が求められてきた。心臓 CT は心電図同期下に造影早期相で冠動脈の評価を行い、高い陰性的中率で広く冠動脈評価に用いられている。MRI 同様に、造影剤投与後 10 分から 15 分後に心電図同期下に撮影を行うと、心筋の評価が可能となり、心筋梗塞では障害心筋が強く増強されることが報告されている。我々は心臓サルコイドーシスにおいても遅延造影 CT で心筋の障害部位を評価できるのでないかと考え、本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

Multidetector CT(MDCT) によるサルコイドーシスの全身および心臓の包括的 CT 検査法及び解析法の確立を目指す。
次の 4 つの段階で達成する。

- (1) サルコイドーシスにおける包括的全身 + 心臓遅延造影 CT 検査プロトコール作成。
造影剤減量および被ばく低減を考慮し、かつ画質改善、遅延造影検出能向上を目指す。
- (2) 遅延造影 CT における心筋線維化定量法の確立・プログラム開発：MRI による validation
MRI をゴールドスタンダードとした場合の CT における遅延造影定量のための至適カットオフ値を探索、設定する。
- (3) ペースメーカ留置等デバイス留置症例における遅延造影画質評価および定量解析法の確立
デバイスからのアーチファクトの画質への影響を評価し、デバイス症例におけるアーチファクトを考慮した心筋線維化定量法を確立する。
- (4) 他心筋疾患への応用 遅延造影範囲の定量とパターン分析により心サルコイドーシス以外の不整脈の原因となりうる心筋症への応用を目指す。

3. 研究の方法

MDCT を用いてサルコイドーシス患者における包括的 CT プロトコールおよび心臓病変の定量解析評価法を確立することで、新しい心臓サルコイドーシス評価法の確立と他心疾患への応用を目指す。

H29 年度：サルコイドーシスにおける包括的 CT 検査法と心臓遅延造影定量解析法の確立

- (1) 包括的遅延造影 CT プロトコールの確立と撮像データ収集
- (2) 対象症例のリクルートとデータ収集
- (3) CT データ解析ソフト開発と定量評価
- (4) MRI および PET データ解析

H30 年度：北海道大学病院でのペースメーカ留置患者を含めた症例蓄積・定量解析法の MRI および PET による validation。

- (1) 対象症例のリクルートとデータ収集
- (2) CT データ解析ソフトの validation
- (3) MRI および PET データ解析
- (4) ペースメーカ留置症例における検討

H31 年度：関連病院を含めた症例蓄積・データベース構築
心サルコイドーシス以外の心筋症への応用

4. 研究成果

(1) サルコイドーシスにおける包括的全身 + 心臓遅延造影 CT 検査プロトコール確立した。
全身の造影 CT(肺野病変やリンパ節病変評価用)撮影後に引き続き、最初の造影剤投与後 15 分で心電図同期下に遅延造影 CT を撮影。この際に被ばく低減のため、通常の 120kV の管電圧ではなく、より低い 80kV を用いることで被ばくを 5.6mSv に押さえることができた。
通常管電圧を下げると画像のノイズが増加するが、フル逐次再構成法を併用することで、MRI の遅延造影と同等のコントラストノイズ比を得ることができた。

(2) 遅延造影 CT における異常増強像の検出法として、MRI の遅延造影評価法に準じた 5SD 法(病変のない心筋のノイズの 5 倍以上の CT 値がある部分を異常とする方法)を用いることで定量的かつ客観的な評価法を確立した。また、従来心臓サルコイドーシスの評価には、読影者間の一致率の低さや読影できる医師に限られる限界もあった。そこで我々は、次に FDG PET/CT における新たな解析方法としてのテクスチャ解析法を確立し、機械学習への応用へ取り組み始めた。今後心臓 MRI および CT へも応用を目指している。

(3) ペースメーカー等のデバイス留置症例においても同様のプロトコールで撮影を行い、リードからの金属アーチファクトによる画質への影響を検証した。デバイスによるアーチファクトで評価できないセグメントは心筋全体の 20%程度にとどまり、残り 80%のセグメントでは評価が可能であることが示された。アーチファクトの局在は主に中隔であり、中隔を除く領域ではデバイスの入っていない症例と同程度のコントラストノイズであり、十分に臨床で使用可能であることを示した。

(1) から (3) の成果は、国際英文雑誌への掲載のほか、複数の国際学会で発表、日本語の総説としても発表済みである。

(4) 本研究の期間中には心サルコイドーシス以外の心筋症(肥大型心筋症や心筋梗塞など)を同様のプロトコールで解析、遅延造影の広がりパターンを定性評価のみならずテクスチャ解析を用いた定量解析に応用し検討中で、現在 preliminary data をアジア心臓放射線研究会(Asian society of cardiovascular imaging)、米国の国際学会(society of cardiovascular computed tomography)へ投稿中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Aikawa T, Koyanagawa K, Oyama-Manabe N, Anzai T	4. 巻 -
2. 論文標題 Cardiac sarcoidosis mimicking myocardial infarction: a comprehensive evaluation using computed tomography and positron emission tomography	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Nucl Cardiol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12350-019-01692-1	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 Manabe O, Ohira H, Hirata K, Hayashi S, Naya M, Tsujino I, Aikawa T, Koyanagawa K, Oyama-Manabe N, Tomiyama Y, Magota K, Yoshinaga K, Tamaki N	4. 巻 -
2. 論文標題 Use of 18F-FDG PET/CT texture analysis to diagnose cardiac sarcoidosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Nucl Med Mol Imaging	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00259-018-4195-9	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 Manabe Osamu, Oyama-Manabe Noriko, Tamaki Nagara	4. 巻 -
2. 論文標題 Positron emission tomography/MRI for cardiac diseases assessment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The British Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1259/bjr.20190836	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 Furuya S, Naya M, Manabe O, Hirata K, Ohira H, Aikawa T, Koyanagawa K, Magota K, Tsujino I, Anzai T, Kuge Y, Oyama-Manabe N, Kudo K, Shiga T, Tamaki N	4. 巻 -
2. 論文標題 18F-FMISO PET/CT detects hypoxic lesions of cardiac and extra-cardiac involvement in patients with sarcoidosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Nucl Cardiol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12350-019-01976-6	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 Koyanagawa K, Naya M, Aikawa T, Manabe O, Furuya S, Kuzume M, Oyama-Manabe N, Ohira H, Tsujino I, Anzai T	4. 巻 -
2. 論文標題 The rate of myocardial perfusion recovery after steroid therapy and its implication for cardiac events in cardiac sarcoidosis and primarily preserved left ventricular ejection fraction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Nucl Cardiol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12350-019-01916-4	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4件(うち招待講演 3件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Oyama-Manabe N
2. 発表標題 Systemic disease with cardiopulmonary involvement “Granulomatous disease of the myocardium”
3. 学会等名 European society of thoracic imaging (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Oyama-Manabe N
2. 発表標題 Non-ischemic Cardiomyopathy “CMR in Cardiac Sarcoidosis”
3. 学会等名 European society of cardiovascular radiology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 真鍋徳子、相川忠夫、太平洋、杉本絢子、真鍋治、辻野一三、菊池穂香、加藤扶美、玉木長良、工藤興亮
2. 発表標題 Evaluation of delayed contrast-enhancement CT with iterative model-based reconstruction in cardiac sarcoidosis
3. 学会等名 第76回日本医学放射線学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 真鍋徳子
2. 発表標題 循環器領域におけるマッピング技術～造影CT vs MRI～
3. 学会等名 第28回札幌Heart Imaging Club (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Miyagawa M, Manabe O, Oyama-Manabe N, et al.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 191-215
3. 書名 PET/CT for Inflammatory Diseases	

1. 著者名 真鍋徳子	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本医学出版	5. 総ページ数 -
3. 書名 ビックデータからみた循環器疾患の将来	

〔産業財産権〕

〔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
研究分担者	辻野 一三 (Tsujino Ichizo) (00344507)	北海道大学・医学研究院・客員研究員 (10101)	

6. 研究組織 (つづき)

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	大平 洋 (Ohira Hiroshi) (20528301)	北海道大学・大学病院・助教 (10101)	
研究分担者	真鍋 治 (Manabe Osamu) (40443957)	北海道大学・大学病院・特任助教 (10101)	
研究分担者	外山 穂香 (菊池穂香) (Toyama Yasuka) (80783539)	北海道大学・医学研究院・特任助教 (10101)	