

令和 2 年 6 月 24 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16452

研究課題名(和文) MRIによる慢性血栓塞栓性肺高血圧症の非侵襲的評価法の確立と左右肺血流特性の解明

研究課題名(英文) Development of non-invasive assessment for chronic thromboembolic pulmonary hypertension using MRI

研究代表者

山崎 誘三 (Yuzo, Yamasaki)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：00643347

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：MRIの血流情報とカテーテルの圧情報を組み合わせることで左右肺動脈血管抵抗を算出し、バルーン肺動脈形成術(BPA)治療前後での比較研究を行い、BPAを片側肺のみに施行すると、治療をしていない肺血管でも血管抵抗が下がることを明らかにした。我々のグループで開発した心筋ストレインソフトを利用し、BPA治療前後の右心房機能の検討を行った。BPA前後で、右房機能が改善していることを明らかにし、肺高血圧治療に伴う右房機能改善を世界で初めて明らかにした。また、右房容積拡大がない群においても右房機能改善を証明し、心房容積拡大がない群における非侵襲的治療効果判定に利用可能なことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性血栓塞栓性肺高血圧症は、難治性疾患克服研究事業の特定疾患治療研究事業対象疾患であり、希少疾患であるが、患者数は急増している。心臓MRIとカテーテルを組み合わせ、バルーン肺動脈形成術の治療効果発現の病態生理を明らかにしたこと(非治療側の肺血管抵抗も下げる、右心房機能も改善する)は今後の治療基準やガイドライン作成に大きく寄与するものと考えられる。また現状、本疾患の治療効果評価には侵襲的なカテーテル検査による肺動脈圧の測定が必要であり、MRIを用いた非侵襲的な治療効果判定法を提案したことは患者の負担軽減に大きく寄与する。

研究成果の概要(英文)：Balloon pulmonary angioplasty (BPA) relieves haemodynamic stress towards the non-BPA-side vasculature and decreases its pulmonary vascular resistance (PVR) in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), suggesting that it can suppress or regress the progression of the small-vessel arteriopathy in non-BPA-side vasculature, presumably due to haemodynamic unloading. The right atrial (RA) reservoir and passive conduit functions were impaired in inoperable CTEPH, whereas RA active function was preserved. BPA markedly reversed these impaired functions. The improvements in RA reservoir and conduit functions were significantly correlated with the changes in brain natriuretic peptide levels and PVR in CTEPH patients with normal RA sizes.

研究分野：放射線科学

キーワード：心臓MRI 慢性血栓塞栓性肺高血圧 バルーン肺動脈形成術 右心房機能

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension : CTEPH) は、器質化した血栓により肺動脈が慢性的に閉塞を起こし、肺高血圧症を合併し、臨床症状として労作時の息切れなどを強く認めるものである。CTEPH は難治性疾患克服研究事業の特定疾患治療研究事業対象疾患であり、患者数、受給者数ともに年々増加している。現状、本疾患の診断、病勢評価には侵襲的なカテーテル検査による肺動脈圧の測定が必要であり、頻回の検査は患者の負担にもなる。肺高血圧に対する非侵襲的な評価としては確立されたものはない。従って、慢性血栓塞栓性肺高血圧症の非侵襲的な検査技術が開発されれば、患者の負担軽減にもつながる。MRI は近年さまざまな応用技術が開発されている。本疾患において、MRI が有用であると考えられる根拠として、MRI は非侵襲的に心機能や肺血流を評価できる唯一のモダリティである点と、カテーテル検査でも困難な左右肺動脈の血流を別々に評価できる点がある。CTEPH は血栓の分布によって、肺の障害に左右差がある疾患であり、左右分離した肺血流評価がそれぞれの肺で異なる病態を明らかにし、重症度評価や治療方針の決定に重要となる可能性が高い。そのため、MRI は侵襲的なカテーテル検査以上の有益な情報が得られる可能性も高い。また、右心カテーテル検査と組み合わせることで片肺の肺血管抵抗が算出可能であり、これまでにない疾患概念および治療方針の構築が可能になると考えられる。MRI は、非侵襲的である上に、造影剤は不要で、被曝もなく、安全に繰り返しの検査が可能である。

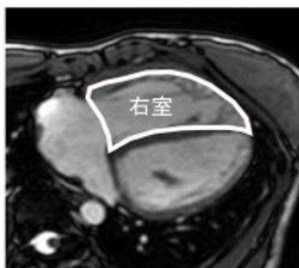
2. 研究の目的

最新の MRI を使用し、非侵襲的に CTEPH の重症度や治療効果を経時的に評価できるようにすること、さらに左右の肺血流特性を解明すること。

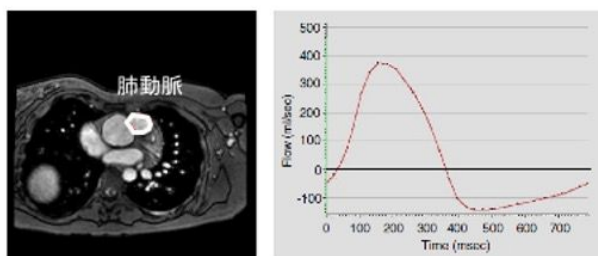
3. 研究の方法

1) 心臓 MRI の画像から右心室機能 (拡張末期容積、収縮末期容積、拍出量、駆出率)、主肺動脈および左右肺動脈血流 (酸素投与前後)、両心室同期不全を計測した。

cine MRI法による右心容量計測



Phase contrast MRI法による肺動脈血流計測

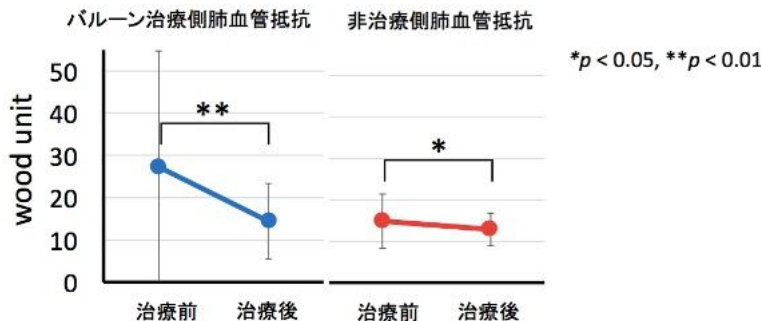


2) 診断時もしくは治療前後にカテーテル検査によって得られた圧所見、肺血管抵抗所見と比較検討し、相関や治療による変化を解析した。

4. 研究成果

1) MRI の血流情報とカテーテルの圧情報を組み合わせることで左右肺動脈血管抵抗を算出し、バルーン肺動脈形成術 (BPA) 治療前後での比較を行った。BPA を片側肺のみに施行し、両側肺血管抵抗の変化を評価することで、BPA が治療側の肺血管に与えた影響にみならず、非治療側肺血管に与える影響を評価した。その結果、BPA では治療をしていない肺血管でも血管抵抗が下がることを明らかにし、共著者として一流英文誌 (EuroIntervention, IF 4.018) に採択、掲載された。CTEPH では塞栓のない血管床でも血管抵抗が上昇し、それが治療によって改善しているということができる。CTEPH の左右肺血管特性の一つを解明したと考えられる。

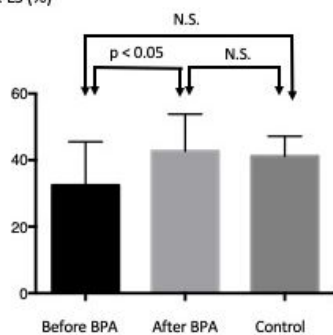
バルーン治療前後の肺血管抵抗比較



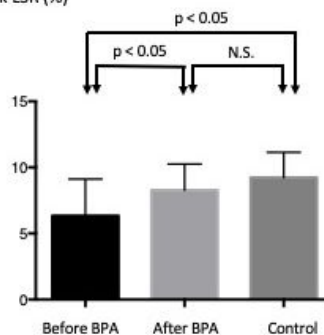
2) 我々のグループで開発した心筋ストレインのソフトを利用した strain 解析を行い、BPA 治療

前後の右心房機能の検討を行った。BPA 前後で、右心房機能が改善していることを明らかにし、肺高血圧治療に伴う右心房機能改善を世界で初めて明らかにした。また、右房容積が拡大していない群においても右心房機能が改善していることが証明され、さらに心房容積拡大がない群における非侵襲的治療効果判定に利用可能なことが明らかとなった。筆頭著者として一流英文誌 (EHJ cardiovascular imaging, IF 5.26) に受理された。

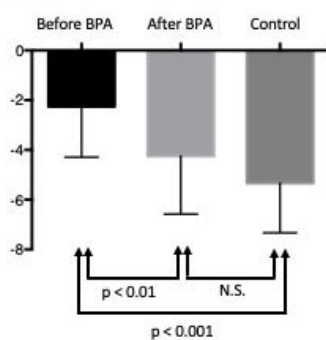
A) Peak LS (%)



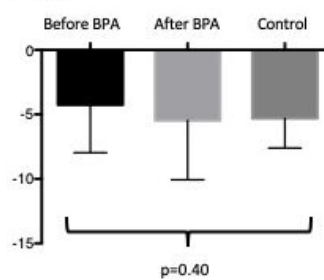
B) Peak LSR (%)



C) Early LSR (%)



D) Late LSR (%)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kawakubo M, Yamasaki Y, Kamitani T, Sagiya K, Matsuura Y, Hino T, Abe K, Hosokawa K, Yabuuchi H, Honda H.	4. 巻 29(9)
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 4583-4592
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 -
1. 著者名 Yamamura K, Sakamoto I, Morihana E, Hirata Y, Nagata H, Yamasaki Y, Okumura Y, Kohashi K, Koto K, Tsutsui H, Ohga S.	4. 巻 287
2. 論文標題 Elevated non-invasive liver fibrosis markers and risk of liver carcinoma in adult patients after repair of tetralogy of Fallot.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 121-126
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijcard.2019.04.032.	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 Shirasaka T, Nagao M, Yamasaki Y, Kojima T, Kondo M, Hamasaki H, Kamitani T, Kato T, Asayama Y.	4. 巻 44(1)
2. 論文標題 Low Radiation Dose and High Image Quality of 320-Row Coronary Computed Tomography Angiography Using a Small Dose of Contrast Medium and Refined Scan Timing Prediction.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Computer Assisted Tomography	6. 最初と最後の頁 7-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/RCT.0000000000000951.	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 van der Velde Nikki, Huurman Roy, Yamasaki Yuzo, Kardys Isabella, Galema Tjebbe W, Budde Ricardo PJ, Zijlstra Felix, Krestin Gabriel P, Schinkel Arend FL, Michels Michelle, Hirsch Alexander	4. 巻 125
2. 論文標題 Frequency and Significance of Coronary Artery Disease and Myocardial Bridging in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The American Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 1404 ~ 1412
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.amjcard.2020.02.002	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 Yamasaki Yuzo, Abe Kohtaro, Hosokawa Kazuya, Kamitani Takeshi	4. 巻 -
2. 論文標題 A novel pulmonary circulation imaging using dynamic digital radiography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Heart Journal	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) 10.1093/eurheartj/ehaa143	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 Nous FMA, Budde RPJ, Lubbers MM, Yamasaki Y, Kardys I, Bruning TA, Akkerhuis JM, Kofflard MJM, Kietseleer B, Galema TW, Nieman K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Impact of machine-learning CT-derived fractional flow reserve for the diagnosis and management of coronary artery disease in the randomized CRESCENT trials.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European 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) 10.1007/s00330-020-06778-w	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 Hino T, Kamitani T, Sagiya K, Yamasaki Y, Matsuura Y, Tsutsui S, Sakai Y, Furuyama T, Yabuuchi H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Detectability of the artery of Adamkiewicz on computed tomography angiography of the aorta by using ultra-high-resolution computed tomography.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese 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) 10.1007/s11604-020-00943-3	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 -

1. 著者名 Yamasaki Y, Kawanami S, Kamitani T, Sagiya K, Shin S, Hino T, Yamamura K, Yabuuchi H, Nagao M, Honda H.	4. 巻 50
2. 論文標題 Free-breathing 320-row computed tomographic angiography with low-tube voltage and hybrid iterative reconstruction in infants with complex congenital heart disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Imaging	6. 最初と最後の頁 147-156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinimag.2018.02.008.	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 該当する

1. 著者名 Yamasaki Y, Kawanami S, Kamitani T, Sagiya K, Shin S, Hino T, Nagata H, Yabuuchi H, Nagao M, Honda H.	4. 巻 34(9)
2. 論文標題 Patient-related factors influencing detectability of coronary arteries in 320-row CT angiography in infants with complex congenital heart disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 1485-1491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10554-018-1363-8.	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 該当する

1. 著者名 Kawakubo M, Arai H, Nagao M, Yamasaki Y, Sanui K, Nishimura H, Kadokami T	4. 巻 2(4)
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 in Asia	6. 最初と最後の頁 187-193
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shirasaka T, Nagao M, Yamasaki Y, Kojima T, Kondo M, Shimomiya Y, Kamitani T, Honda H	4. 巻 54
2. 論文標題 Feasible scan timing for 320-row coronary CT angiography generated by the time to peak in the ascending aorta.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Imaging	6. 最初と最後の頁 153-158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinimag.2019.01.005.	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 該当する

1. 著者名 Maruoka Y, Nagao M, Baba S, Isoda T, Kitamura Y, Yamazaki Y, Abe K, Sasaki M, Abe K, Honda H.	4. 巻 38
2. 論文標題 Three-dimensional fractal analysis of 99mTc-MAA SPECT images in chronic thromboembolic pulmonary hypertension for evaluation of response to balloon pulmonary angioplasty: association with pulmonary arterial pressure.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nuclear Medicine Communications	6. 最初と最後の頁 480-486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MNM.0000000000000673.	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 Hosokawa K, Abe K, Horimoto K, Yamasaki Y, Nagao M, Tsutsui H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Balloon pulmonary angioplasty relieves haemodynamic stress towards untreated-side pulmonary vasculature and improves its resistance in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EuroIntervention	6. 最初と最後の頁 2069-2076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4244/EIJ-D-17-00888.	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 Yamasaki Y, Kawanami S, Kamitani T, Sagiya K, Sakamoto I, Hiasa K, Yabuuchi H, Nagao M, Honda H.	4. 巻 34(6)
2. 論文標題 Noninvasive quantification of left-to-right shunt by phase contrast magnetic resonance imaging in secundum atrial septal defect: the effects of breath holding and comparison with invasive oximetry.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 931-937
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10554-018-1297-1.	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 Odawara Y, Kawamura N, Yamasaki Y, Hashimoto J, Ishikawa S, Honda H.	4. 巻 37(4)
2. 論文標題 Evaluation of coronary artery variations using dual-source coronary computed tomography angiography in neonates with transposition of the great arteries	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 308-314.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-018-00807-x	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 Yamamura Kenichiro, Sakamoto Ichiro, Yamasaki Yuzo, Fujiwara Arisa, Nagao Michinobu, Takada Hidetoshi	4. 巻 81
2. 論文標題 Silent Progression of Coronary Artery Thrombosis in a Pregnant Woman With Anomalous Origin of Left Coronary Artery From the Pulmonary Artery	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1236 ~ 1237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-16-1248	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 Nagao Michinobu, Yamasaki Yuzo, Kawanami Satoshi, Kamitani Takeshi, Sagiyama Koji, Higo Taiki, Ide Tomomi, Takemura Atsushi, Ishizaki Umiko, Fukushima Kenji, Watanabe Yuji, Honda Hiroshi	4. 巻 39
2. 論文標題 Quantification of myocardial oxygenation in heart failure using blood-oxygen-level-dependent T2* magnetic resonance imaging: Comparison with cardiopulmonary exercise test	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 138 ~ 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2017.02.005	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 Yamasaki Yuzo, Abe Kohtaro, Kamitani Takeshi, Hosokawa Kazuya, Kawakubo Masateru, Sagiyama Koji, Hida Tomoyuki, Matsuura Yuko, Murayama Yuriko, Funatsu Ryohei, Tsutsui Hiroyuki, Yabuuchi Hidetake	4. 巻 -
2. 論文標題 Balloon pulmonary angioplasty improves right atrial reservoir and conduit functions in chronic thromboembolic pulmonary hypertension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Cardiovascular 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) 10.1093/ehjci/jeaa064	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9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Yuzo Yamasaki, Takeshi Kamitani, Koji Sagiyama, Tomoyuki Hida, Yuko Matsuura, Yuriko Murayama, Kazuya Hosokawa, Kohtaro Abe, Hidetake Yabuuchi
2. 発表標題 Balloon pulmonary angioplasty improves right atrial reservoir function in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension
3. 学会等名 European Society of Cardiovascular Radiology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎誘三、神谷武志、鷺山幸二、樋田知之、松浦由布子、村山佑里子、阿部弘太郎、細川和也、河窪正照、船津亮平、藪内英剛
2. 発表標題 慢性血栓性肺高血圧に対するバルーン肺動脈形成術は右心房機能を改善する
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 山崎誘三、神谷武志、鷺山幸二、樋田知之、松浦由布子、村山佑里子、永田弾、藪内英剛
2. 発表標題 複雑先天性心疾患に対する逐次近似再構成による被曝低減の検討
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 樋田知之、山崎誘三、神谷武志、鷺山幸二、松浦由布子、日野卓也、村山佑里子、筒井聡一郎、藪内英剛
2. 発表標題 CT-ECV計測に心周期が与える影響の検討
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 豊村 大亮、平田 悠一郎、賀来 典之、鉄原 健一、松岡 若利、高橋 良彰、東 加奈子、小林 優、福岡 将治、鶴池 清、長友 雄作、永田 弾、山村 健一郎、山崎 誘三、帯刀 英樹、塩瀬 明、大賀 正一
2. 発表標題 心臓造影MRIで悪性腫瘍が否定できなかった心臓線維種の1例
3. 学会等名 第4回小児心臓MRI研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuzo Yamasaki, Takeshi Kamitani, Koji Sagiyama, Yuko Matsuura, Takuya Hino, Soichiro Tsutusi, Hidetake Yabuuchi, Hiroshi Honda
2. 発表標題 Forward projected model-based iterative reconstruction solution for 320-row CT angiography improves image quality and reduces radiation exposure in infants with complex congenial heart disease
3. 学会等名 104th RSNA Scientific Assembly and Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuzo Yamasaki, Hidetake Yabuuchi, Yoshiharu Ohno, Tae Iwasawa, Norinari Honda, Masayuki Sasaki, Koichiro Abe, Takeshi Kamitani, Shingo Baba, Koji Sagiyama, Yuko Matsuura, Takuya Hino, Soichiro Tsutsui, Hiroshi Honda
2. 発表標題 Performance of Preoperative N-Staging for Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Comparison Among Short Inversion Time Inversion Recovery (STIR), Diffusion-Weighted Imaging (DWI), and FDG-PET/CT in a Multi-Center Study
3. 学会等名 104th RSNA Scientific Assembly and Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamasaki Y, Kawanami S, Kamitani T, Sagiyama K, Hino T, Hosokawa K, Abe K, Yabuuchi H, Honda H.
2. 発表標題 Balloon Pulmonary Angioplasty Reduces Pulmonary Vascular Resistance in Both BPA and Non-BPA Sided Pulmonary Arteries in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension
3. 学会等名 The 11th Congress of Asian Society of Cardiovascular Imaging (国際学会)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Yamasaki Y, Kawanami S, Kamitani T, Sagiyama K, Hino T, Nagata H, Yabuuchi H, Honda H.
2. 発表標題 Patient-related factors influencing detectability of coronary arteries in free-breathing prospective electrocardiogram-triggered 320-row computed tomographic angiography in infants with complex congenital heart disease
3. 学会等名 European Congress of Radiology (国際学会)
4. 発表年 2017年～2018年

〔図書〕 計0件

〔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
研究協力者	長尾 充展 (Nagao Michinoku)	東京女子医科大学・放射線科・准教授 (32653)	

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 協力 者	阿部 弘太郎 (Abe Kohtaro)	九州大学・循環器内科・助教 (17102)	