

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08209

研究課題名（和文）IVIM拡散強調MRIによる移植心冠動脈病変検出法の開発

研究課題名（英文）Cardiac allograft vasculopathy analyzed by intra-voxel incoherent motion diffusion MRI

研究代表者

長尾 充展（Nagao, Michinobu）

東京女子医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60533081

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：心臓移植後患者27人に対して心臓MRIを施行した。心臓MRIは、心機能計測のためのシネ画像、心筋評価のためのT1、T2 mappingとIVIM拡散強調、冠動脈病変のためのMR angiographyを実施した。全例に対し侵襲的心筋生検を実施し、移植後冠動脈病変と拒絶反応について解析した。その結果、病理学的にリンパ細胞浸潤に関連するQuilty病変の証明された患者で、心筋T1値の有意な延長が見られた。Quilty病変は、拒絶反応発症の契機や移植後使用する免疫抑制剤による心筋障害との関連が報告されており、T1マッピングがこれらを検出するための非侵襲的で患者負担の少ない手段となることが期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓移植後患者には、一年毎のカテーテル検査による冠動脈造影と心筋生検を実施し、移植後冠動脈病変や拒絶反応を評価することが必要とされている。患者にとって大きな負担とリスクであった。心臓MRIでは、放射線被ばくや造影剤を使用せずに冠動脈病変と心筋性状を同時に評価できる。MRI心筋マッピング技術進歩は著しく、心筋の浮腫、炎症、線維化を定量化した多くの情報を得られる。それらを統合的に解析し、診断精度や予後を予測するradiomicsも進化している。生検による病理組織とT1、T2、IVIMを対比し関連性を明らかにすることは、心臓移植後患者の侵襲的検査の軽減や心筋生検の代替えとなることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Cardiac MRI was performed on 27 patients after heart transplantation. Cardiac MRI included cine imaging for cardiac function, T1, T2 mapping and IVIM diffusion-weighted for myocardial evaluation, and MR angiography for coronary artery lesions. Invasive myocardial biopsy was performed in all patients and analyzed for cardiac allograft vasculopathy and rejection. Patients with pathologically proven Quilty lesions associated with lymphocytic infiltration had significantly prolonged myocardial T1 values, which have been reported to be associated with the development of rejection and myocardial damage caused by post-transplant immunosuppressive agents, and T1 mapping was used to detect them. T1 mapping is expected to be a noninvasive, low patient burden means of detecting these lesions.

研究分野：放射線医学

キーワード：心臓移植 MRI 移植後冠動脈病変 T1 mapping 拡散強調

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

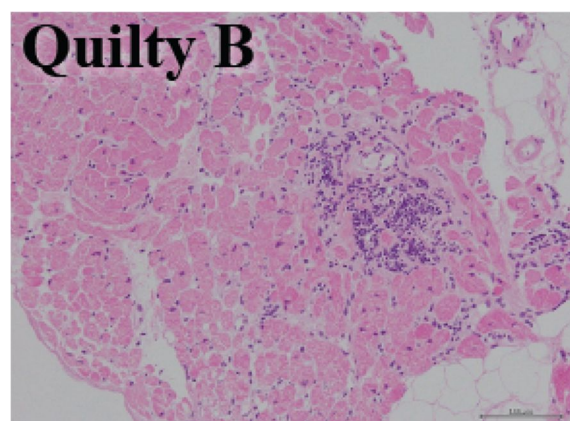
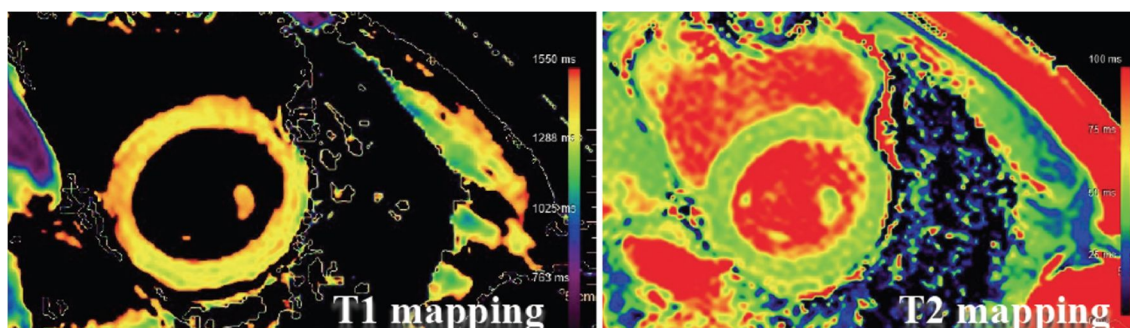
心臓移植は従来の治療法では救命できないような心不全患者の治療法として世界では現在まで 10 万件近く実施されている。しかし予後については未だ満足のものとはなっていない。急性拒絶に対する優れた免疫抑制剤の登場で、1 年生存率は 80%を超えているのに対し、慢性拒絶である移植心冠動脈病変 (Cardiac allograft vasculopathy, CAV) が患者の長期予後改善の障壁となっている。移植心冠動脈病変はびまん性に冠動脈内膜が肥厚し内腔が狭小化する疾患であり、免疫学的機序が関与するとされているが、その原因は解明されていない。また中小動脈のびまん性病変のため、冠動脈造影ではその初期病変を捉えにくい。そのため半年～1 年ごとに侵襲や危険を伴う冠動脈血管内エコーや心筋生検を実施しなければならない。低侵襲かつ高精度で初期病変を検出する画像診断法が必要とされている。本邦での心臓移植は、2010 年の改正臓器移植法により国内における幼少児の心臓移植の道が開かれ、2011 年 7 月の脳死法案の改正以降年間 50 例前後と増加している。世界では年間 3600~3800 件行なわれており、そのうち約 10%程度が小児心臓移植である。今後も増加が予想される低年齢相患者マネジメントの確立が急務である。

### 2. 研究の目的

我々は、移植心冠動脈病変は末梢心筋の灌流低下と血管炎が主たる病態であり、心臓 MRI IVIM 拡散強調から得られる灌流と拡散制限 (炎症) と相互関係にあると推測する。本研究の目的は、冠動脈血管内エコーや心筋生検にかわる移植心冠動脈病変を検出するための IVIM 拡散強調 MRI を応用した低侵襲画像診断法を開発することである。

### 3. 研究の方法

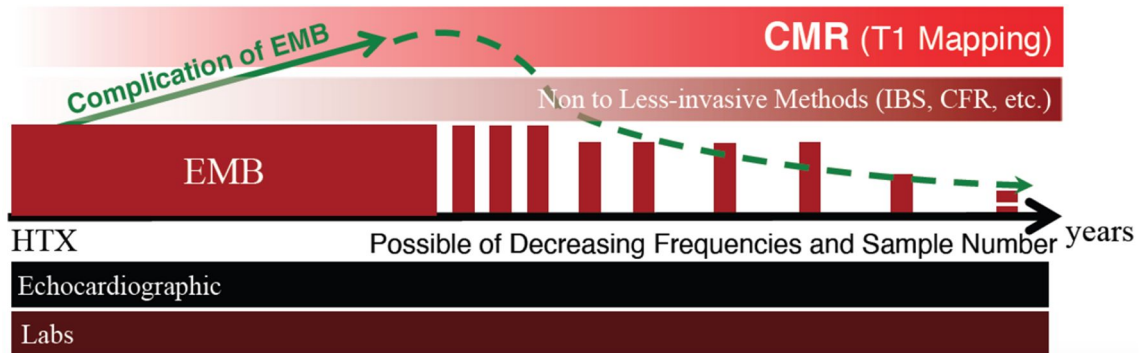
侵襲的心筋生検を実施し、移植後冠動脈病変と拒絶反応が評価された心臓移植後患者 27 人を対象とした。心臓 MRI は、心機能計測のためのシネ画像、心筋評価のための T1、T2 mapping と IVIM 拡散強調、冠動脈病変評価のための MR angiography を組み合わせて実施した。



60 歳代女性 心臓移植後 16 年  
MRI T1 mapping (左上) では、心筋 T1 値は 1388msec. と延長 (正常値 1280msec. 未満)。T2 mapping (右上) では T2 値 53msec. と正常範囲。心筋生検 (左) では、B type Quilty 病変が検出された。

#### 4. 研究成果

病理学的にリンパ細胞浸潤に関連する Quilty 病変の証明された患者において、心筋 T1 値の有意な延長が見られた。(Quilty+ 1326msec., Quilty- 1279msec.) T1 値の至適閾値 1318msec. を使った時の Quilty 病変の診断能は、area under the curve 0.80, sensitivity 57%, specificity 85% であった。T1 値によって高い特異度で Quilty 病変を検出できることが明らかとなった。一方、T2 mapping と IVIM 拡散強調と病理学的所見との関連は得られなかった。Quilty 病変は、拒絶反応発症の契機や移植後使用する免疫抑制剤による心筋障害との関連が報告されている。T1 mapping による T1 値の延長は、これらを検出するための非侵襲的で患者負担の少ない手段となることが期待できる。侵襲的心筋生検にはサンプリングエラーがあることが知られており、心臓 MRI を組み合わせることで移植心冠動脈病変や拒絶反応の診断精度が上がる可能性がある。また心筋 T1 値が正常であれば心筋生検の実施回数を減らすことができるかもしれない。本成果は、日本循環病学会 2022 と国際心肺移植学会 2022 のシンポジウムで発表した。



CMR=Cardiac MRI, EMB=endocardial myocardial biopsy, HTX=heart transplantation

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ando Kiyoe, Nagao Michinobu, Watanabe Eri, Sakai Akiko, Suzuki Atsushi, Nakao Risako, Ishizaki Umiko, Sakai Shuji, Hagiwara Nobuhisa	4. 巻 30
2. 論文標題 Association between myocardial hypoxia and fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: analysis by T2* BOLD and T1 mapping MRI	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Radiology	6. 最初と最後の頁 4327 ~ 4336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00330-020-06779-9	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 Nakao Risako, Nagao Michinobu, Yamamoto Atsushi, Fukushima Kenji, Watanabe Eri, Sakai Shuji, Hagiwara Nobuhisa	4. 巻 29
2. 論文標題 Papillary muscle ischemia on high-resolution cine imaging of nitrogen-13 ammonia positron emission tomography: Association with myocardial flow reserve and prognosis in coronary artery disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Cardiology	6. 最初と最後の頁 293 ~ 303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12350-020-02231-z	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 Shiina Yumi, Inai Kei, Ohashi Ryoko, Nagao Michinobu	4. 巻 20
2. 論文標題 Potential of Liver T1 Mapping for the Detection of Fontan-associated Liver Disease in Adults	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 295 ~ 302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.mp.2020-0063	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 Shiina Yumi, Inai Kei, Miyazaki Shohei, Nagao Michinobu	4. 巻 42
2. 論文標題 Aortic Vorticity, Helicity, and Aortopathy in Adult Patients with Tetralogy of Fallot: Pilot Study Using Four-Dimensional Flow Magnetic Resonance Images	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatric Cardiology	6. 最初と最後の頁 169 ~ 177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00246-020-02466-0	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 Kojima Tsukasa, Nagao Michinobu, Yabuuchi Hidetake, Yamasaki Yuzo, Shirasaka Takashi, Kawakubo Masateru, Fukushima Kenji, Kato Toyoyuki, Yamamoto Atsushi, Nakao Risako, Sakai Akiko, Watanabe Eri, Sakai Shuji	4. 巻 36
2. 論文標題 New transluminal attenuation gradient derived from dynamic coronary CT angiography: diagnostic ability of ischemia detected by 13N-ammonia PET	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 433 ~ 441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-020-01712-y	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 Yamamoto Atsushi, Nagao Michinobu, Ando Kiyoe, Nakao Risako, Sakai Akiko, Watanabe Eri, Momose Mitsuru, Sato Kayoko, Fukushima Kenji, Sakai Shuji, Hagiwara Nobuhisa	4. 巻 29
2. 論文標題 Myocardial Flow Reserve in Coronary Artery Disease with Low Attenuation Plaque: Coronary CTA and 13N-ammonia PET Assessments	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Academic Radiology	6. 最初と最後の頁 S17 ~ S24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.acra.2020.11.012	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 Shiina Yumi, Nagao Michinobu, Shimomiya Yamato, Inai Kei	4. 巻 77
2. 論文標題 Secondary sarcopenia assessed by computed tomography can predict hospitalization for heart failure in adults with Fontan circulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 10 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2020.06.009	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 Kikuchi Noriko, Watanabe Eri, Nagao Michinobu, Yoshizawa Saeko, Kobashigawa Tsuyoshi, Hagiwara Nobuhisa	4. 巻 14
2. 論文標題 Acute Myocarditis Complicating Systemic Lupus Erythematosus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation: Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 e011319 ~ e011319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCIMAGING.120.011319	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 Shiina Yumi, Inai Kei, Nagao Michinobu	4. 巻 20
2. 論文標題 Non-physiological Aortic Flow and Aortopathy in Adult Patients with Transposition of the Great Arteries after the Jatene Procedure: A Pilot Study Using Echo Planar 4D Flow MRI	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 439 ~ 449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.mp.2020-0101	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 Imamura Yasutaka, Nagara Kimiko, Uto Kenta, Kimura Yuya, Nagao Michinobu	4. 巻 22
2. 論文標題 Use of 3D computed tomography to image fatty tissue: a case of left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 e132 ~ e132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjci/jeaa419	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 Hattori Kaoru, Nakama Natsuki, Takada Jumpei, Nishimura Gohki, Moriwaki Ryo, Kawasaki Eita, Nagao Michinobu, Goto Yasuhiro, Niinami Hiroshi, Iwasaki Kiyotaka	4. 巻 11
2. 論文標題 Bicuspid aortic valve morphology and aortic valvular outflow jets: an experimental analysis using an MRI-compatible pulsatile flow circulation system	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1 ~ 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-81845-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 Yamamoto Atsushi, Nagao Michinobu, Watanabe Eri, Imamura Yasutaka, Suzuki Atsushi, Fukushima Kenji, Ando Kiyoe, Nakao Risako, Sakai Akiko, Momose Mitsuru, Sakai Shuji, Hagiwara Nobuhisa	4. 巻 28
2. 論文標題 Prognosis and recurrence in cardiac sarcoidosis: Serial assessment of BMIPP SPECT and FDG-PET	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Cardiology	6. 最初と最後の頁 919 ~ 929
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12350-021-02567-0	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 Takashi, Nagao Michinobu, Yamasaki Yuzo, Kojima Tsukasa, Kondo Masatoshi, Hamasaki Hiroshi, Kamitani Takeshi, Kato Toyoyuki, Asayama Yoshiki	4. 巻 44
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 該当する

1. 著者名 Shiina Yumi, Taniguchi Kota, Nagao Michinobu, Takahashi Tatsunori, Niwa Koichiro, Kawakubo Masateru, Inai Kei	4. 巻 75
2. 論文標題 The relationship between extracellular volume fraction in symptomatic adults with tetralogy of Fallot and adverse cardiac events	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 424~431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2019.09.009	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 Domoto Satoru, Nagao Michinobu, Isomura Shogo, Yamaguchi Junichi, Niinami Hiroshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Unique haemodynamics in a patient with apicoaortic conduit dysfunction who underwent transcatheter aortic valve replacement	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 652~652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjci/jez323	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 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 該当する

1. 著者名 Nakao Risako, Nagao Michinobu, Fukushima Kenji, Sakai Akiko, Watanabe Eri, Kawakubo Masateru, Sakai Shuji, Hagiwara Nobuhisa	4. 巻 1
2. 論文標題 Prediction of Cardiac Resynchronization Therapy Response in Dilated Cardiomyopathy Using Vortex Flow Mapping on Cine Magnetic Resonance Imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 333 ~ 341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-18-0024	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

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	布田 伸一  (Nunota Shinichi)  (20172744)	東京女子医科大学・医学部・教授    (32653)	

#### 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
---------	---------