

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 22 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461787

研究課題名(和文)3テスラMOLLI MRIによる急性心筋梗塞の心筋組織性状評価法の開発

研究課題名(英文)Development of evaluation method for myocardial tissue characterization in patients with ischemic heart disease by using MOLLI MR images on 3T MR scanner.

研究代表者

永田 幹紀(NAGATA, MOTONORI)

三重大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40402028

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：心血管MRIの急速な革新により、重要な組織特性である心筋T1値定量測定が日常的に可能となっている。

我々は、虚血性心疾患患者を中心に、その有用性を研究した。その結果、急性心筋梗塞患者においては、非梗塞心筋においても細胞外液分画と心筋T1値の有意に上昇していることが示され、それは梗塞を生じる程度の強い虚血イベントによってもたらされることが示された。また、細胞外液分画と心筋T1値は、組織学的な線維化の指標と良好に相関することが示された。更に、心筋梗塞診断のゴールドスタンダードと考えられている遅延造影MRIとの比較において、非造影心筋T1値は梗塞を高い正確性を持って検出できることが示された。

研究成果の概要(英文)：Rapid innovations in cardiovascular magnetic resonance now permit the routine acquisition of quantitative measures of myocardial T1 which is key tissue characteristics. We studied its usefulness mainly in patients with ischemic heart disease. As a result, it was shown that in patients with acute myocardial infarction, the extracellular volume fraction and native myocardial T1 are significantly elevated even in non-infarcted myocardium, which is caused by a strong ischemic event following to infarction. In addition, it was shown that the extracellular volume fraction and native myocardial T1 correlate well with the histological fibrosis index. Furthermore, in comparison with late gadolinium enhancement MRI, which is considered to be a gold standard for the non-invasive assessment of myocardial infarction, the non-contrast myocardial T1 could detect myocardial infarction with high accuracy.

研究分野：循環器画像診断

キーワード：T1マッピング MOLLI MRI 細胞外液分画 心筋梗塞 心筋性状

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 我が国では人口の高齢化と肥満や糖尿病の患者の増加に伴って、急性心筋梗塞などの虚血性心疾患が増加している。急性心筋梗塞への緊急血行再建術や薬物療法などの治療後に局所心筋の病態を正確に評価することは、その後の治療効果判定や予後予測を行う上で重要である。また、効果的な治療薬の開発や集学的な治療の最適化などを行う際にも、非侵襲的で診断精度の高い画像診断法は必要不可欠である。

(2) MOLLI (Modified Look-Locker Inversion recovery) MRI は、短時間の呼吸停止下の心電図同期撮影から心筋や血液の T1 緩和時間をピクセル毎に定量的に計測できる新しい手法である。造影前後に MOLLI MRI を撮影し心筋・血液の T1 値計測を行うと心筋組織の細胞外容積分画を定量評価できる。初期の報告では、予後評価に関して、心筋組織の外容積分画は左室収縮能と同等に重要であると示唆されている。我々は 3 テスラ MR 装置を用いた MOLLI MRI による左室心筋・血液の T1 値計測に関する基礎的検討を行い、心拍数補正などの手法を独自に開発し、国内外に先駆けて定量性と再現性の高い MOLLI MRI 撮影を実施している。3 テスラ MR 装置は 1.5 テスラ MR 装置よりも組織コントラストや信号雑音比が高く、心筋 T1 値の差をより鋭敏に検出できる。従って、3 テスラ MOLLI MRI による造影前の心筋 T1 値計測は、従来の T2 強調 MRI よりも正確に area at risk を定量評価できる可能性がある。また、造影前後の心筋 T1 値計測から算出した心筋組織細胞外容積分画の定量マップを用いると、従来の遅延造影 MRI よりも正確に梗塞心筋の広がりや心筋細胞の壊死の程度を定量評価できると期待される。

## 2. 研究の目的

(1) ファントムを用いて 3 テスラ MRI 装置による MOLLI MRI の T1 緩和時間計測の精度と再現性を検証する。

(2) 冠動脈ステント治療早期の急性心筋梗塞患者を対象に、3 テスラ MRI 装置を用いた MOLLI MRI・心筋血流 MRI・T2 強調 MRI・DENSE MRI・遅延造影 MRI を撮影し、MOLLI MRI の撮影については造影前後に連続して 2 回ずつ計測を行って心筋と血液の T1 定量計測の再現性を評価する。

(3) 心筋血流 MRI から心筋血流分布を、DENSE MRI から心筋ストレインの分布を定量的に求め、MOLLI 法による心筋浮腫領域や細胞外容積分画の増加領域と、心筋血流低下領域や局所心筋ストレイン低下領域との関連を明らかにする。

(4) MOLLI 法による造影前 T1 マップ (area at risk を反映) と細胞外容積分画の定量画像 (壊死・線維化の程度と広がりを反映) から冠動脈血行再建によって得られた salvaged area を従来の T2 強調 MRI や遅延造影 MRI

の視覚的比較による方法よりも客観的・定量的に評価する方法を開発し、開発された手法が局所壁運動の機能的回復や患者の予後予測において、T2 強調 MRI や遅延造影 MRI よりも高い有効性を示すか検証する。

## 3. 研究の方法

(1) 急性心筋梗塞患者を対象に、3 テスラ MR 装置を用いた MOLLI MRI、T2 強調 MRI、遅延造影 MRI の撮影を行い、MOLLI MRI による心筋浮腫診断法や心筋細胞外液分画定量評価法の診断精度や再現性を検証する。

(2) 急性心筋梗塞患者を対象に、3 テスラ MOLLI MRI・心筋血流 MRI・T2 強調 MRI・遅延造影 MRI を撮影し、心筋血流・組織性状 (浮腫、梗塞・壊死) と心筋 T1 値や心筋細胞外容積分画の関連を総合的に評価し、急性心筋梗塞後患者の治療方針決定と予後評価における MOLLI MRI による心筋 T1 値定量評価の有効性を検討する。

(3) 開発された新しい心臓 MRI 検査法の治療方針決定と予後評価における有用性を検討する。

## 4. 研究成果

(1) 虚血性心疾患患者の細胞外容積分画を計測し、リスクサイズや梗塞サイズとの関連を検討した。年齢・性別をマッチさせた急性心筋梗塞群、陳旧性心筋梗塞群、正常群各 17 人を対象に、遅延造影 MRI、T2 強調画像 (急性心筋梗塞群のみ) MOLLI 法による T1 マッピングを撮影し心筋細胞外液分画を計測した。正常群では、細胞外液分画と年齢に強い相関を認めた ( $r=0.69$ )。年齢補正した非梗塞心筋の細胞外液分画と心筋 T1 値は、正常群と比べ急性心筋梗塞群で有意に増加していたが ( $28.7 \pm 2.4\%$  vs.  $26.1 \pm 1.4\%$ ,  $p=0.02$ , and  $1349 \pm 47\text{ms}$  vs.  $1294 \pm 38.7\text{ms}$ ,  $p=0.002$ )、急性心筋梗塞群と陳旧性心筋梗塞群の間では有意差はなかった ( $28.7 \pm 2.4\%$  vs.  $29.9 \pm 3.2\%$ ,  $p=0.50$ ,  $1349 \pm 47\text{ms}$  vs.  $1351.7 \pm 47.4\text{ms}$ ,  $p>0.99$ ) (図 1)。急性心筋梗塞群の非梗塞心筋の細胞外液分画はリスクサイズと中等度に ( $r=0.51$ )、梗塞サイズとは弱い ( $r=0.39$ ) 相関を認めた。以上より、急性心筋梗塞患者の非梗塞心筋における細胞外液分画は、正常群と比較し増加しており、T2 強調画像のリスクサイズと相関することが示された。更に、心筋梗塞を認めていない虚血を有する狭心症患者 10 例と、年齢・性別をマッチさせた正常群 10 例を対象に、虚血によって細胞外液分画に変化が生じるかどうかを検討した結果、両群において有意差を認めず ( $28.7 \pm 3.1\%$  vs.  $28.1 \pm 1.0\%$ ,  $p=0.59$ )、梗塞を伴わない虚血のみでは細胞外液分画に変化を生じないことが示唆された。急性心筋梗塞患者における非梗塞心筋の細胞外液分画と、慢性期の心機能や予後との関連性に関しては、追跡症例を増やし検討を行う予定である。

(2) 梗塞心筋同様に心筋に線維化が生じることがよく知られている拡張型心筋症にお

いて、細胞外液分画と心筋 T1 値を用いたびまん性線維化の評価の有用性を心内膜下心筋生検と比較し検討した。拡張型心筋症患者 20 例において、遅延造影 MRI、MOLLI 法による T1 マッピングを撮影し細胞外液分画と心筋 native T1 値を計測した。それらと、心筋生検から組織学的な線維化の指標である collagen volume fraction (CVF) を算出し、比較した。CVF、心筋 T1 値および細胞外液分画はそれぞれ  $16.4 \pm 11.5\%$  (4% - 50%),  $1398.0 \pm 55.1\text{ms}$  (1249.9 ms - 1491.8 ms),  $32.6 \pm 7.2\%$  (22.7% - 58.7%) であった。細胞外液分画と心筋 T1 値はともに CVF は強い相関を認めた ( $r=0.711$ ,  $r=0.673$ ) (図 2)。以上より、拡張型心筋症患者のびまん性の心筋線維化の評価において、細胞外液分画と心筋 T1 値の有用性が示唆された。

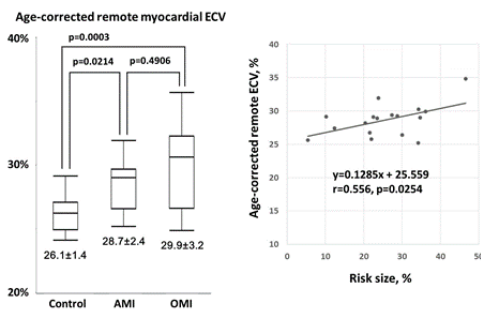


図 1

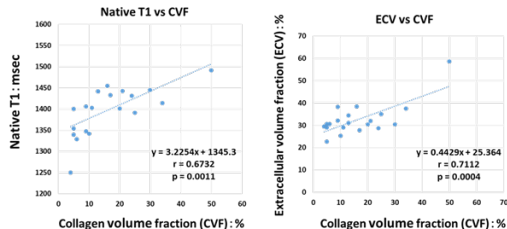


図 2

(3) 正常心筋と比較して梗塞心筋では、梗塞領域の線維化により細胞間質が増大するために細胞外液分画が高値を示すが、細胞外液分画の測定にはガドリニウム造影剤の投与を必要とする。非造影での心筋 T1 値 (native T1) は MOLLI 法を用いた T1 マッピングにより測定可能であり、native T1 によって梗塞心筋を検出できるかを検討した。虚血性心疾患疑いの患者連続 30 例に対して、3 テスラ MR 装置を用いて MOLLI-MRI 撮影を行い、native T1 を定量的に測定した。シネ MRI により左室局所壁運動異常の有無や程度を評価し、梗塞心筋の評価のために、遅延造影 MRI を撮影し心筋梗塞の有無やその程度の評価を行った。その結果、梗塞領域の native T1 は非梗塞領域と比較し有意に高値であった ( $1491.5 \pm 122.2\text{ms}$  vs.  $1335.1 \pm 95.9\text{ms}$ ,  $p < 0.001$ )。ROC 解析による native T1 を用いた心筋梗塞の診断能は、 $\text{AUC} = 0.891$  (感度 75.0%、特異度 88.9%、cut-off 1420ms) であった。さらに、

壁内深達度 50% 以上の心筋梗塞の診断能は  $\text{AUC} = 0.925$  (感度 92.3%、特異度 86.5%、cut-off 1420ms) であった (図 3)。以上より、造影剤投与を必要としない native T1 を用いて正常心筋と梗塞心筋の領域を高い精度で区別することが可能であることが示唆された。

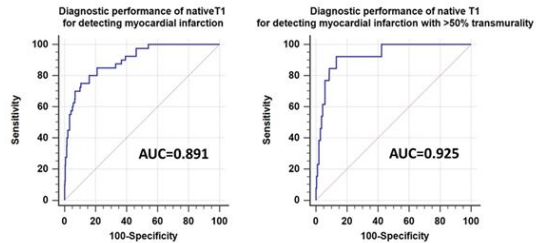


図 3

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 8 件)

Yoshitaka Goto, Masaki Ishida, Akimasa Yamada, Mio Uno, Wakana Makino, Motonori Nagata, Yasutaka Ichikawa, Kakuya Kitagawa, Hajime Sakuma

The association between coronary flow reserve, extracellular volume fraction and left ventricular function in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy 20th Annual SCMR Scientific Sessions, 2017 年 2 月 3 日、Washington, DC (USA)

Yoshitaka Goto, Masaki Ishida, Akimasa Yamada, Mio Uno, Shiro Nakamori, Motonori Nagata, Yasutaka Ichikawa, Kakuya Kitagawa, Kaoru Dohi, Masaaki Ito, Hajime Sakuma

Native T1 mapping allows for the accurate detection of the segments with myocardial infarction in patients with suspected coronary artery disease.

第 75 回日本医学放射線学会総会、2016 年 4 月 15 日、パシフィコ横浜 (神奈川県)

Yoshitaka Goto, Masaki Ishida, Akimasa Yamada, Mio Uno, Shiro Nakamori, Motonori Nagata, Yasutaka Ichikawa, Kakuya Kitagawa, Kaoru Dohi, Masaaki Ito, Hajime Sakuma

Native T1 mapping allows for the accurate detection of the segments with chronic myocardial infarction in patients with known or suspected coronary artery disease.

SCMR 19th Annual Scientific Sessions, 2016 年 1 月 27 日、Los Angeles (USA)

Yoshitaka Goto, Masaki Ishida, Shiro Nakamori, Motonori Nagata, Yasutaka Ichikawa, Kakuya Kitagawa, Kaoru Dohi, Masaaki Ito, Hajime Sakuma

Native T1 mapping in patients with dilated cardiomyopathy for the assessment of diffuse myocardial fibrosis: validation against histologic endomyocardial biopsy  
第 74 回日本医学放射線学会総会、2015 年 4 月 17 日、パシフィコ横浜(神奈川県)

Yoshitaka Goto, Masaki Ishida, Shiro Nakamori, Motonori Nagata, Yasutaka Ichikawa, Kakuya Kitagawa, Kaoru Dohi, Masaaki Ito, Hajime Sakuma

Native T1 mapping in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy for the assessment of diffuse myocardial fibrosis: validation against histologic endomyocardial biopsy

2015 SCMR/Euro CMR Joint Scientific Sessions、2015 年 2 月 6 日、Nice (France)

後藤義崇, 石田正樹, 中森史郎, 永田幹紀, 市川泰崇, 北川寛也, 土肥薫, 伊藤正明, 佐久間肇

Native T1 mapping による拡張型心筋症におけるびまん性線維化評価：心内膜下心筋生検との比較

第 80 回日本心臓血管放射線研究会、2015 年 1 月 24 日、東京コンベンションホール(東京都)

Yoshitaka Goto, Masaki Ishida, Mio Uno, Motonori Nagata, Yasutaka Ichikawa, Kakuya Kitagawa, Shiro Nakamori, Masaaki Ito, Hajime Sakuma

Effect of myocardial ischemia on alternation of myocardial extracellular volume fraction determined by T1 mapping  
The 8th congress of Asian Society of Cardiovascular Imaging, 2014 年 6 月 13 日、Jeju (Korea)

Yoshitaka Goto, Masaki Ishida, Tatsuro Ito, Mio Uno, Motonori Nagata, Yasutaka Ichikawa, Kakuya Kitagawa, Shiro Nakamori, Kaoru Dohi, Masaaki Ito, Hajime Sakuma

Age-corrected measurement of extracellular volume fraction in remote normal myocardium is correlated with extent of risk area in AMI patients.

第 73 回日本医学放射線学会総会、2014 年 4 月 11 日、パシフィコ横浜(神奈川県)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

永田 幹紀 (NAGATA, Motonori)  
三重大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：40402028

### (2) 研究分担者

石田 正樹 (ISHIDA, Masaki)  
三重大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：10456741

佐久間 肇 (SAKUMA, Hajime)

三重大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：60205797

### (3) 研究協力者

後藤義崇 (YOSHITAKA, Goto)  
三重大学・医学部附属病院・医員