

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461838

研究課題名(和文)3次元タギングMRIを用いた心不全の予後予測

研究課題名(英文)3D tagging for heart failure

研究代表者

天野 康雄 (AMANO, Yasuo)

日本大学・医学部・教授

研究者番号：30281421

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：心不全症例に対して、3D tagging MRIを施行し、左心室全体の壁運動の定量解析を行った。技術的にはスイスにある研究所の助力を得た。今回は、心不全に加えて、とくに心肥大を合併した症例(高血圧性心筋症、心アミロイドーシス等)に焦点を当てた。その結果、本方法では3回の呼吸停止で、左心室全体を観察でき、疾患によって異なる局所異常があることが示された。また他のMRI撮像法で描出される心筋瘢痕を認めない場合でも、局所のstrainの低下が認められた。今回の研究により、心不全と心肥大を合併した症例では、機能的な異常や力学的な要素などが、心筋障害が重症化する前に生じていることが示された。

研究成果の概要(英文)：Three-dimensional (3D) tagging MRI was performed in patients with both heart failure and myocardial hypertrophy. They included hypertensive cardiomyopathy and cardiac amyloidosis. 3D tagging required only 3-breath-holds to observe the whole heart motion and strain. This technique identified some local strain disorders, which were not necessarily associated with myocardial scarring, in these diseases. 3D tagging may be valuable for identifying and qualifying the myocardial motion and strain abnormalities in the patients with heart failure and myocardial hypertrophy.

研究分野：放射線科学

キーワード：tagging 3D MRI 心不全

1. 研究開始当初の背景

(1)心不全：心不全とは心臓の収縮機能あるいは拡張機能が低下して心拍出量が低下し、各臓器に必要な血液量が不足する病態である。代表的な症状は、易疲労感、労作時呼吸困難、下腿浮腫、頸静脈の怒張等である。心不全は人口の高齢化や高血圧・糖尿病罹患率の増加、冠動脈疾患等の合併症により、本邦でも増加の一途である。本邦では150万人が心不全の症状を有していると考えられており、80歳以上では10%以上の確率で心不全が生じているとされ、心不全の経過や治療によって多くの経済的負担が生じている。例えば、心不全の代表的な原因である高血圧に対する降圧剤の経済規模のみでも数千億円の負担にのぼるといふ報告もある。また糖尿病に関しても同様と考えられている。

心不全の初期には、心機能の低下を代償するために左室心筋が肥大したり心臓の内腔が拡大したりする。患者の状態や治療が適切であった場合は、この代償期の心不全は改善する。心腔の拡大による心筋重量の増加や肥大心筋にみあった血流や代謝が得られない場合には心不全は進行する。さらに心筋肥大にともなった左室心筋の壁運動の変化、たとえば心基部の非共調運動が心筋に過剰なストレスを及ぼすと考えられているが、これを正確に評価して適切な治療につなげることが必要と考えられる。

(2)磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging: MRI)：MRIは心筋壁運動を解析するのに有用であることが知られている。とくにその利点として、患者の体格に左右されないことや評価者あるいは撮影者間での一致率が高いことが挙げられる。MRIを使用した心筋壁運動の解析方法は、シネ画像を含む複数の手法があるが、ダギングMRIを用いると、心筋 strain という定量値から上記の心筋運動や心筋へのストレスを評価することができる。この方法は定量的評価に優れているのみならず、tagの移動による視覚的な評価にも優れており、ダギングMRIは心筋 strain や壁運動を評価する際のゴールド・スタンダードとして確立されている。

しかし、これまでの2次元(2D)ダギングでは、2,3回の撮像で左室全体を撮像することをカバーすることは困難であり、心臓全体を観察するには10回以上の呼吸停止下における撮像が必要である。これは心不全症例に負担や検査時間の延長につながるのみならず、検査内における呼吸停止の位置の不均一を招く可能性もある。また心臓全体を立体的に評価することも困難であり、定量的にも視覚的な評価においても課題が生じてしまう。

(3)3次元(3D)ダギング：上記の2Dダギングの欠点を補うことのできる方法として、今回我々は、echo planar imaging (EPI) readout や spatial localized radiofrequency (RF)、

line tagging などの高度なMRI撮像技術を用いることで、3回の呼吸停止下撮像で心臓全体のダギングを得ることができる手法、いわゆる3DダギングMRIを科研費を適用して取得し、心不全や心肥大を示した症例に用いることとした。これにより、心不全あるいは心肥大を来たす疾患群における心筋壁運動や心筋 strain の特徴を把握できるものと考えた。

2. 研究の目的

(1)3DダギングMRIの正常者の心筋壁運動を視覚的に確認するとともに、心筋 strain の基礎的・定量的なデータを作成し、既報の2Dダギングの心筋 strain 値と比較して、技術的な妥当性を確認すること。

(2)早期の心不全で病的となっている左心室の壁運動を、3Dダギングで解析して、心筋 strain 値の特徴を明確にすること。あるいは心肥大を呈する疾患例に3Dダギングを適用して心筋 strain 値を計測すること。以上により、心不全症例や病的な心肥大を呈した症例における、心筋壁運動の異常や strain 値の特徴を明らかにすることができると考えた。

3. 研究の方法

(1)申請した3Dダギング撮像法とデータ解析の改良を可能とする機器を用い、3DダギングMRIの動作をチューリッヒ工科大学の協力施設のアドヴァイスのもとで、正常人を対象として確認する。3Dダギング撮像のためには3.0テスラMRI装置(Achieva, Philips Healthcare, Best, The Netherlands)を使用する。その理由は高磁場であるほど、tag pulse が長時間保持されるためである。また信号受信コイルには6チャンネルの心臓専用マルチコイルを使用する。3Dダギングの詳細な撮像条件は以下のとおりである：tagging-prepared gradient-echo法、くり返し時間6.5ms、エコー時間3.0ms、フリップ角17度、EPIファクター7、空間分解能 $4.4 \times 4.4 \text{ mm}^2$ 、スライス厚8.8mm、スライス数14、および一心拍あたり24時相であった。ダギングには各軸方向でline taggingを使用し、tagの間隔を8mmに設定した。今回の撮像法ではcomplementary spatial modulation of magnetization (CSPAMM)というMRI撮像法を使用している。そこで、2回のダギングRFパルスのうち、2回目のRFでspatial localized RFを使用することで、撮像視野をアーチファクトを生じることなく半減し、検査時間を短縮することができ、これによって3回の呼吸停止下撮像で心臓全体のダギング画像を得ることができた(図1,2)。なお3回の呼吸停止のタイミングおよび横隔膜の位置が同一となるように、ウィンドウ幅15mmで補完係数0.6のナビゲーター・エコー法を用いて、撮像を行った。

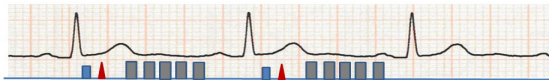


図1 3D タギングのシーケンス

青：第1 tag RF, 赤：第2 spatial localized tag RF, 灰色：データ収集

(2)正常者 10 名程度において 3D タギングを施行し、その成功率を把握する。また 3D タギングで得られたデータから心筋 strain の正常平均値のデータベースを作成する。これらの測定値は左心室の心基部、中間部および心尖部の 3 レベルからなる、米国心臓病学で提唱されている 16 領域から得ることとし、2D タギングを用いた文献的な値と比較することとする。

(3)初期の心不全症例や心肥大症例、あわせて 10 名程度に 3D タギング MRI を行い、正常データベースとは異なる病的所見や心筋 strain 値の特徴を検出する。心不全は症状とシネ MRI によって求められる左室駆出率から判断した。また心肥大は心筋厚が 15mm を超えるものと定義した。左室駆出率と心筋厚を計測するためのシネ MRI の撮像条件は以下のとおりであった。Steady state free precession 法, くり返し時間 4.1 ms, エコー時間 2.0 ms, フリップ角 45-55 度, 空間分解能 $1.6 \times 1.7 \text{ mm}^2$, スライス厚 8 mm, スライス間隔 2mm, 撮像スライス数 10-12, 一心拍あたり 20-24 時相。とくに造影検査を施行した症例では、心筋の遅延造影 (late gadolinium enhancement : LGE) と strain 値の異常との関連性を検討した。本研究における LGE MRI の撮像条件は以下のとおりである。Inversion-recovery phase-sensitive T1-weighted gradient-echo 法, くり返し時間 10.0 ms, エコー時間 2.9 ms, フリップ角 15 度, 空間分解能 $1.8 \times 1.2 \text{ mm}^2$, スライス厚 10 mm, 撮像スライス数 10-12。

4. 研究成果

(1)科研費の採択を受けて、正常ボランティア及び心不全あるいは心肥大症例に対して、3D タギング MRI を施行し、左心室全体の壁運動の定量解析を行った。技術的にはスイスにあるチューリッヒ工科大学の協力施設の助力を得た。使用した解析ソフトは、同じく協力施設から提供された TagTrack であった。関連する研究の情報の取得やサポートを得るために、国際学会 (国際磁気共鳴医学会 : ISMRM 等) に 2 度出席した。とくに ISMRM では 3D タギングおよび TagTrack 開発研究者と直にディスカッションを行い、撮像法や解析法の工夫について直接的な指導が得られ、その後の患者群におけるデータ収集に有益であった。また研究補助者 1 名には継続的な研究補助、具体的には症例の臨床経過や確定診断の追跡、一部は解析の補助や測定値の記録

を行ってもらった。

(2)3D タギングの高速化には、EPI readout や spatial localized RF などの複雑かつ高度な撮像技術が必要であった。またナビゲーター・エコー法により、呼吸停止の位置を一定にすることができるのか等の撮像法の妥当性をみる必要性があった。そこでまず正常者 6 名を対象として 3D タギングを撮像した。その結果、3 回の呼吸停止下撮像で、6 名全員で心臓全体の 3D タギング画像を得ることができ、視覚的には十分な画質を得ることができたと結論付けることができた (図 2)。

次に、2D タギングを使用した過去の報告にあわせて、左心室を心基部、中間部および心尖部の 3 レベルからなる 16 領域に分けて、各領域における strain 値を計測した。3D タギングで得られた心筋 strain 値は、2D タギングを用いた過去の報告とほぼ一致した。本法では radial strain と circumferential strain を得ることができたが、とくに後者の circumferential strain に関しては各領域における平均値が -9.2 から -23.7% という安定的なデータが得られ、2D タギングを用いた既報と相関する計測値であった。ただし本法では、今までの 2D タギングとは異なり、心臓全体を観察できるので、今回の結果と過去の結果とを比較対応できない領域が、当然のことながら生じてしまった。

(3)次に、本研究では心不全あるいは病的な心肥大を示す疾患群に 3D タギングを施行した。このデータと正常者とのデータを比較検討したが、解析データのまとまりが良好であったのは、心不全に加えて、とくに心肥大を合併した症例 (高血圧性心筋症、心アミロイドーシス) および肥大型心筋症の各症例、全体で 10 症例であった。この理由として、心肥大例では部分容積効果や肺からのアーチファクトが少ないことが考えられた。また 3D タギングの空間分解能や tag 間隔に相応する心筋厚が必要なためとも考えられた。そこで、心不全あるいは心肥大を来たした疾患群と正常者群で比較したところ、本法では 3 回の呼吸停止で左心室全体を観察でき、疾患によって異なる局所異常があることが示された。すなわち視覚的にも定量的にも、心筋壁運動の病的変化を認識することが可能であった。今回の検討では、正常値から 20% 以上の変化を異常値として定義した。その結果、肥大型心筋症では心基部の下壁中隔や心尖部の前壁で心筋 strain 値の異常が認められた。その値は、正常者心基部の下壁中隔の平均 strain 値が -15.4% であるのに対して、-0.7% から 10.0% という異常値を示した。心尖部の前壁では正常値の平均が -25.5% であったが、肥大型心筋症では -6.7 から -16.7 と有意に変化していた。心不全の原因として重要であり、心肥大と心不全の両方を呈する高血圧性心筋症では、中間部の中隔および下側壁

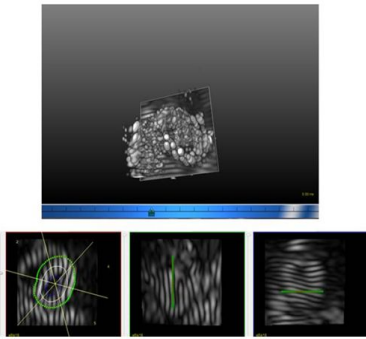


図2 心臓全体の3D タギング(上段)と3軸のline taggingの画像(下段)

および心尖部で strain 値の異常が認められた。中間部の中隔では正常者の circumferential strain が平均-18.5%であったのに対して、高血圧性心筋症例では半減していた。また、下側壁では20-50%程度の増悪、心尖部の前壁や側壁では1/3程度まで strain 値は低下していた。心アミロイドーシスは心肥大および拡張機能の障害による心不全をきたす代表疾患である。心アミロイドーシス症例では、心筋のほぼ全体の領域で strain 値の異常が認められた。心アミロイドーシス症例では他疾患と同様に strain の増悪と思われる所見に加えて、過収縮を示唆する strain 値の異常も認められた。いずれの心不全あるいは心肥大をきたす症例でも、心筋 strain 値の低下を認めており、局所の心筋壁運動の低下を示すものであったが、心アミロイドーシス例では心筋 strain 値が運動の上昇を示すような領域も認められた。

(4) LGE MRI 撮像法で描出される心筋瘢痕の部位と局所の strain の低下との関連性を検討したところ、LGE の存在する部位では心筋 strain 値はすべて異常値を示した。とくに心アミロイドーシスでは LGE も strain 値の変化もびまん性に認められた。肥大型心筋症と高血圧性心筋症では、LGE を呈した領域に加えて、これを呈さない領域でも心筋 strain 値の異常を認めた。ただし上記の、例えば心室中隔や下側壁などは、これらの疾患の進行例では LGE をきたすと、過去に報告されている。またこれまでの心臓 MRI では、LGE 撮像法によって描出される心筋瘢痕が最重症で臨床的な意義の高い病変であると考えられてきた。そして、過去に報告されてきた 2D タギングでは観察できる心筋の範囲が限られていた。しかし、今回の研究により、心不全や心肥大を示した症例あるいは合併した症例では、strain 値に代表される機能的な異常や力学的な要素などが、LGE を示すような心筋障害の重症化より以前に生じていることが、3D タギングを用いた心臓全体の観察により示された。

(5) 上記の成果を主要論文とし、査読のある雑誌に研究期間の2年目の終盤に採択され掲載された。また 3D タギングの撮像技法にしばった検討を他の心臓 3D MRI 撮像法の経験と合わせて総説とし、研究期間の3年目にて査読のある雑誌に採択された。いずれも impact factor の付いた雑誌である。論文では、心筋 strain 値の低下が部位は LGE で認識できる心筋瘢痕と必ずしも一致せず、より広範囲であることを報告した。また左室駆出率の低下した高血圧性心筋症では、心筋 strain 値が比較的同一の領域で病的に低下していることが示された。技術的には、本研究で使用した 3D タギング MRI が3回の呼吸停止のみで心臓全体の壁運動や strain を解析できる高速かつ有用な方法であることを報告した。

(6) 3D タギング法は上記のごとく有用性の高い心臓 MRI 技術であり、本研究では心不全症例や肥大型心筋症における心筋壁運動や心筋 strain 解析に充分使用できることが示された。また心筋の重症な障害を示唆する LGE よりも広範に心筋 circumferential strain 値の異常を観察することができた。

ただし研究期間内に課題として解決できなかった点として、膨大な画像データと解析ソフト・コンピュータ(PC)の能力の乖離が原因と考えられる、解析過程の中断をたびたび経験した。前述のごとく、心基部、中間部および心尖部の16領域のみの解析であれば、TagTrack を使用した解析は順調であったが、定量的データのみならば 2D タギングでも3回の撮像で得られるはずであり、3D MRI 撮像法の利点を活かしたとは言い難い。科研費を使用して得た今回の解析用 personal computer (PC)は当時としては最高スペックのものであり、TagTrack の解析法もスイスの関連施設から教示されたものであったが、実際には心臓全体の circumferential strain 値を計測することができなかった。今後は 3D タギングから得られる複数方向かつ心臓全体の strain 値の取得に適應する PC の高度化・改良やより高い機能が必要であり、データ解析の簡易化も併せて、3D タギングを用いて多くの心臓領域の心筋 strain 解析が可能になるべきと考えた。したがって、本研究では視覚的には心筋全体を観察し得たが、上記の3レベル以外での strain 値の定量および妥当性の検証できなかった。第二の課題は、longitudinal strain 値が計測できなかったことである。左室の longitudinal strain は、種々の心疾患の機能的な変化に最も鋭敏なパラメータであると、心エコーの立場から報告されている。原理的には 3D タギングは全ての方向から心筋の strain 値を計測できるので、longitudinal strain も計測可能なはずである。以上の課題点は、研究期間の終盤でチューリッヒにある協力機関施設にフィードバックした。

<引用文献>

Axel L, Dougherty L : MR imaging of motion with spatial modulation of magnetization. Radiology、171、1989、841-845

Ryf S, Spiegel A, Gerber M, Boesiger P: Myocardial tagging with 3D-CSPAMM. Journal of Magnetic Resonance Imaging、16、2002、320-325

Rutz AK, Ryf S, Plein S, Boesiger P, Kozerke S: Accelerated whole-heart 3D SPAMM in myocardial motion quantification. Magnetic Resonance in Medicine、59、2008、755-763

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

Yasuo Amano, Fumi Yanagisawa, Masaki Tachi, Kuniya Asai, Yasuyuki Suzuki, Hidenobu Hashimoto, Kiyohisa Ishihara, Shinichiro Kumita. Three-dimensional Cardiac MR Imaging: Related Techniques and Clinical Applications. Magnetic Resonance in Medical Sciences 査読有 (in press)

Yasuo Amano, Fumi Yamada, Hidenobu Hashimoto, Makoto Obara, Kuniya Asai, Shinichiro Kumita: Fast 3-breath-hold 3-dimensional tagging cardiac magnetic resonance in patients with hypertrophic myocardial diseases: a feasibility study. BioMedical Research International 査読有 2016; 3749489, 2016.
doi: 10.1155/2016/3749489

6 . 研究組織

(1)研究代表者

天野 康雄 (AMANO, Yasuo)
日本大学・医学部・教授
研究者番号：30281421

(2)研究分担者

浅井 邦也 (ASAI, Kuniya)
日本医科大学・医学部・准教授
研究者番号：40267125