

平成 21 年 5 月 5 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2008

課題番号：18591340

研究課題名（和文）冠動脈MRAと心筋パーフュージョンMRI定量解析による冠動脈疾患の総合的評価

研究課題名（英文）Comprehensive assessment of coronary artery disease by using coronary MRA and quantitative analysis of myocardial perfusion MRI

研究代表者 佐久間 肇 (Hajime Sakuma)

三重大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：60205797

研究成果の概要：

冠動脈MRAと心筋パーフュージョンMRI定量解析による冠動脈疾患の総合的評価を行った。MRIによる心筋血流量(ml/min/g)はアンモニア心筋血流 PET による結果とよく一致し、負荷心筋パーフュージョンMRIの有意冠動脈狭窄診断感度は89%、特異度は91%であった。冠動脈MRAは放射線被曝を伴わない非侵襲的な冠動脈評価を可能とし、その診断感度は92%、特異度は90%と高かった。冠動脈MRAと心筋パーフュージョンMRIを実施することは、冠動脈病変の鋭敏な検出と、虚血の有無に基づいた確かな冠動脈インターベンションの適応決定に役立つ。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2006年度 | 1,800,000 | 0 | 1,800,000 |
| 2007年度 | 900,000 | 270,000 | 1,170,000 |
| 2008年度 | 700,000 | 210,000 | 910,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,400,000 | 480,000 | 3,880,000 |

研究分野：放射線診断学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：MRI、冠動脈疾患、心筋血流、冠動脈MRA、狭心症、心筋梗塞

1. 研究開始当初の背景

虚血性心疾患の診療では、冠動脈狭窄の形態的診断と心筋血流予備能低下の機能的診断を正確に行う必要がある。冠動脈MRAは放射線被曝を伴わず非造影検査が可能であり、石灰化の影響をほとんど受けないため、冠動脈の非侵襲的診断法として優れた特長を持っている。ただし現状 whole heart coronary MRAは撮影時間が長く、呼吸パターン不安定な症例では良好な画像が得られない問題があるため、撮影法を改良して成功率と診断能をさらに向上させ、冠動脈MRAに適した新しい画像解析法を開発

する必要がある。

狭心症患者における冠動脈インターベンションの目的は、冠動脈狭窄によって生じる心筋虚血を解消することにある。冠動脈の形態的狭窄度と心筋虚血の有無は必ずしも一致しないため、虚血の正確な診断が求められる。心筋パーフュージョンMRIは、薬物負荷中に造影剤をボラス注入し、心筋ファーストパスの動態から心筋血流分布を評価する方法である。しかし、視覚判定では読影者の経験や主観によって診断精度が左右されるため、心筋パーフュージョンMRIの定量的解析法の重要性が高まっている。

2. 研究の目的

(1) Whole heart coronary MRA の撮影法の開発・改良を行う。冠動脈 MRA による狭窄診断に適した三次元画像解析法を開発する。

(2) 虚血性心疾患患者を対象に、冠動脈 MRA と安静・負荷心筋パーフュージョン MRI、遅延造影 MRI を行い、心筋パーフュージョン MRI をパトトラック解析して局所心筋血流量と心筋血流予備能を定量的に評価し、アンモニア心筋血流 PET と比較して定量計測の精度を検証する。

(3) 冠動脈 MRA による冠動脈狭窄の形態的評価と、安静・負荷パーフュージョン MRI による心筋血流と血流予備能の機能的評価が、どの程度の診断精度と有効性を示すか検討し、虚血性心疾患の診断と治療方針決定における有用性を評価する。

3. 研究の方法

(1) 冠動脈 MRA (whole heart coronary MRA) による検査成功率の向上と画質や診断能の改善、撮影時間の短縮を目指して、コイルや撮影法に関する検討を行い、高いパラレルイメージングファクターによる撮影時間短縮、撮影成功率の向上と画質の改善を行う。得られた冠動脈の3D データは、MPR 法や sliding partial MIP 法などの方法を用いて解析し、冠動脈狭窄が最も良好に描出される解析条件を求める。

(2) 安静・負荷時の心筋パーフュージョン MRI を saturation recovery balanced TFE 法を用いて撮影し、デュアルボーラス法による造影剤信号飽和補正やパトトラックプロットによる動態解析を行い、心筋血流(ml/min/g)や血流予備能を定量的に計測する。安静・負荷時の NH₃心筋血流 PET の撮影を行い、MRI と PET のデータと比較して心筋パーフュージョン MRI の精度を検証する。

(3) 狭心症患者および心筋梗塞患者年間約 90 名を対象として、冠動脈 MRA と安静・負荷心筋パーフュージョン MRI、遅延造影 MRI を一回の心臓 MRI 検査として実施する。心筋パーフュージョン MRI は、パトトラックプロット解析定を行い、心筋虚血の有無を判定する。Whole heart coronary MRA を心筋パーフュージョン MRI に引き続いて実施し、冠動脈内腔の狭窄の有無と程度を評価する。X線冠動脈造影を実施し、冠動脈造影における有意狭窄の有無を QCA(Quantitative Coronary Angiography)を用いて判定し、その結果を基準として、冠動脈

MRA の診断能を評価する。狭心症患者および心筋梗塞患者における結果を総合的に検討し、虚血性心疾患の診断と治療方針決定における心臓・冠動脈の MRI 検査の有効性を評価する。得られた成果は国際学会等で発表し、結果を英文論文として投稿する。

4. 研究成果

(1) Steady state free precession (SSFP)法と心電図同期、呼吸同期を用いた whole heart coronary MRA では、造影剤を投与せずに良好な冠動脈コントラストが得られた(図1)。5チャンネルコイルとパラレルイメージングファクター2を用いた場合、whole heart coronary MRA の検査成功率は 86%、冠動脈狭窄病変の検出感度は 82%、特異度は 90%、正診率は 87%であり、14%に認められた検査失敗例の主な原因は、撮影時間が長いために(平均 12.9 ± 4.3 分)撮影中に横隔膜の位置が変動し、呼吸同期撮影がうまく働かないためと考えられた。こうした問題を改善するために、パラレルイメージングファクターの向上(2→4)や、心拍内の冠動脈静止時間をより正確に計測して画像データ収集タイミングを最適化するなどの工夫を行ったところ、撮影時間は平均6分に短縮し、冠動脈の動きによるブレも軽減された。画像解析法に関しては、元画像表示、MPR 法、sliding thin SLAB MIP 法の比較を行ったが、sliding thin SLAB MIP 法が最も優れた冠動脈狭窄描出能を示し、冠動脈全体の読影に要する時間も5分以下と短かった。

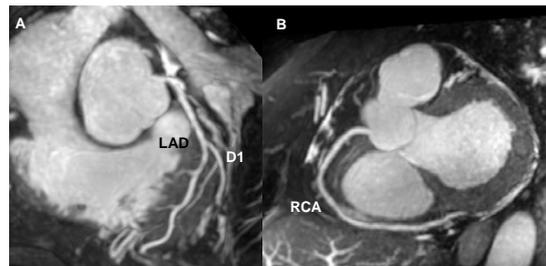


図1. 冠動脈正常例における whole heart coronary MRA (Sliding thin SLAB MIP 像)

(2) 心筋 perfusion MRI のダイナミック画像に対して、2コンパートメントモデルに基づくパトトラックプロット解析を行うと、局所心筋血流量を定量的に評価できる(図2)。しかし、MRI を用いて心筋血流量の絶対値を求めるためには、①Gd-DTPA 濃度 - 血液 MR 信号の非直線性と、② Gd-DTPA の心筋毛細血管から心筋組織への

抽出率(extraction fraction)が心筋血流量によって変化する問題を解決する必要がある。今回の研究では①に対して dual bolus 法による補正、②に対して心筋血流量-Gd-DTPA extraction fraction 実測曲線による補正を行い、局所心筋血流量(mL/min/g)の絶対値を求めた。10例を対象に心筋パーフュージョン MRI とアンモニアによる心筋血流 PET による心筋血流量を比較したところ、MRI による安静時心筋血流量は 0.99 ± 0.32 mL/min/g、負荷時心筋血流量は 4.42 ± 1.36 mL/min/g、アンモニア PET による安静時心筋血流量は安静時 1.06 ± 0.63 mL/min/g、負荷時 3.06 ± 0.72 mL/min/g であり、2つの方法による安静時および負荷時の心筋血流量は良好な一致を示した。

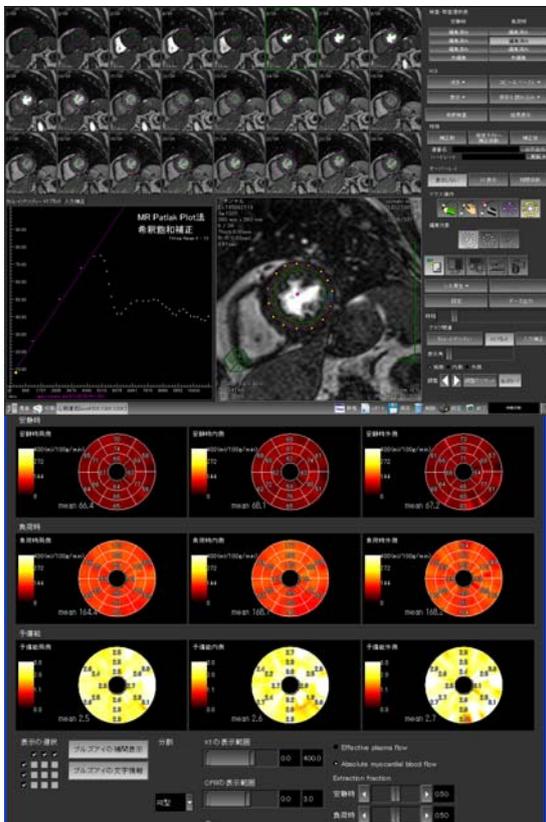


図2. パトラックプロット法による心筋パーフュージョン MRI の定量解析

(3)狭心症患者および心筋梗塞患者 90 名を対象として、whole heart coronary MRA と安静・負荷心筋パーフュージョン MRI を実施した(図3-4)。パラレルイメージングファクターの最適化を行うことにより、全症例において診断可能な冠動脈 MRA 像が得られた。4週間以内にカテーテルによる X 線冠動脈造影が行われた 49 例について詳細な検討を行ったところ、whole heart

coronary MRA による診断感度は 92% (95% CI, 60-99%), 特異度は 90% (95% CI, 66-98%), 陽性的中率は 85% (95% CI, 54-97%), 陰性的中率は 94% (95% CI, 71-99%)、正診率は 90% (95% CI, 80-100%)であった。一方、X 線冠動脈造影を基準にした場合の負荷心筋パーフュージョン MRI の診断感度は 89% (95%CI, 70-97%), 特異度は 91% (95% CI, 69-98%), 陽性的中率は 92% (95% CI, 73-99%), 陰性的中率は 87% (95% CI, 65-97%)、正診率は 90% (95% CI, 81-98%)と、良好な成績が得られた。Whole heart coronary MRA と負荷心筋パーフュージョン MRI はいずれも非常に高い冠動脈有意狭窄診断感度を示すが、冠動脈主要分枝毎に解析を行うと、冠動脈形態狭窄と心筋虚血が一致しない例も多かった。whole heart coronary MRA と安静・負荷心筋パーフュージョン MRI を組み合わせて実施することは、有意狭窄病変を鋭敏に検出できるだけでなく、心筋虚血の有無に基づいて冠動脈インターベンションの適応を的確に決定できる点でも有用性が高いと思われた。

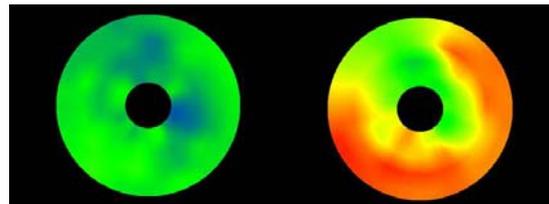


図3.左冠動脈前下行枝に狭窄を有する症例の安静時(左)とATP 負荷時(右)の心筋血流分布。負荷時に、前壁中隔に心筋虚血が認められる。

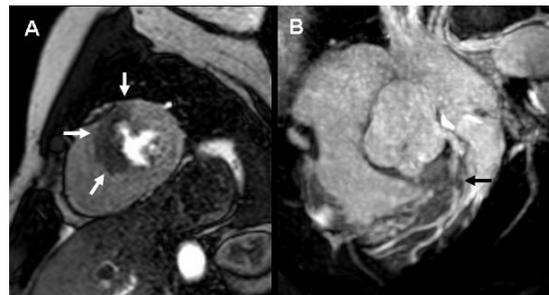


図4. 労作時胸痛患者における負荷心筋パーフュージョン MRI(左)と whole heart coronary MRA(右)。負荷心筋血流MRIでは前壁中隔に心筋虚血を認める(白矢印)。冠動脈 MRA では LAD 近位部に閉塞ないし高度狭窄を認める。X 線冠動脈造影では左前下行枝#6 に完全閉塞を認めた。負荷心筋血流MRIと冠動脈MRAを組み合わせて実施すると、冠動脈狭窄と心筋虚血を総合的に診断できる。

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)

[雑誌論文] (計 8 件、すべて査読有り)

1. Ichihara T, Ishida M, Kitagawa K, Ichikawa Y, Natsume T, Yamaki N, Maeda H, Takeda K, Sakuma H. Quantitative analysis of first-pass contrast-enhanced myocardial perfusion MRI using a patlak plot method and blood saturation correction. Magn Reson Med. 2009 Apr 7. [Epub ahead of print]
2. Kurita T, Sakuma H, Onishi K, Ishida M, Kitagawa K, Yamanaka T, Tanigawa T, Kitamura T, Takeda K, Ito M. Regional myocardial perfusion reserve determined using myocardial perfusion magnetic resonance imaging showed a direct correlation with coronary flow velocity reserve by Doppler flow wire. Eur Heart J. 2009 ;30:444-452
3. Ishida M, Sakuma H, Murashima S, Nishida J, Senga M, Kobayashi S, Takeda K, Kato N. Absolute blood contrast concentration and blood signal saturation on myocardial perfusion MRI: estimation from CT data. J Magn Reson Imaging. 2009 ;29:205-210.
4. Kitagawa K, Sakuma H, Nagata M, Okuda S, Hirano M, Tanimoto A, Matsusako M, Lima JA, Kuribayashi S, Takeda K. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion MRI and late gadolinium-enhanced MRI for detecting flow-limiting coronary artery disease: a multicenter study. Eur Radiol. 2008 ;18:2808-2816.
5. Motoyasu M, Kurita T, Onishi K, Uemura S, Tanigawa T, Okinaka T, Takeda K, Nakano T, Ito M, Sakuma H. Correlation between late gadolinium enhancement and diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy assessed by magnetic resonance imaging. Circ J. 2008 Mar;72:378-383.
6. Sakuma H. Magnetic resonance imaging for ischemic heart disease. J Magn Reson Imaging. 2007 ;26:3-13
7. Kitagawa K, Ichikawa Y, Hirano T, Makino K, Kobayashi S, Takeda K, Sakuma H. Diagnostic value of late gadolinium-enhanced MRI and first-pass dynamic MRI for predicting functional recovery in patients after acute myocardial infarction. Radiat Med. 2007 ;25: 263-271.
8. Sakuma H, Ichikawa Y, Chino S, Hirano T, Makino K, Takeda K. Detection of coronary artery stenosis with whole-heart coronary magnetic resonance angiography. J Am Coll Cardiol. 2006;48:1946-1950.

[学会発表] (計 15 件)

1. Ishida M, Sakuma H, Nagata M, Ishida N, Ichihara T, Nakajima H, Ito M, Takeda K. Quantification of Rest and Stress Myocardial Blood Flow with Prospectively Gated Dynamic Multi-slice CT: Comparison with ¹³N-ammonium Myocardial Perfusion PET. 93th RSNA (Chicago) 2008.11.30-12.5.
2. Nagata M, Sakuma H, Ishida N, Ishida M, Nakajima H, Ito M, Takeda K. Whole heart coronary magnetic resonance angiography acquired with 32-channel cardiac coils and high parallel imaging factor. 93th RSNA (Chicago) 2008.11.30 -12.5.
3. Kurita T, Onishi K, Sakuma H, Takamura T, Nagata M, Nakajima H, Ishida M, Fujimoto N, Dohi K, Takeda K, Ito M. Subendomyocardial Perfusion Reserve Correlated with Left Ventricular Diastolic Function in Patients with Various Types of Left Ventricular Hypertrophy. AHA scientific sessions 2008 (New Orleans) 2008.11.09.-11.11.
4. Kato S, Sakuma H, Ishida M, Nagata M, Ishida M, Ichikawa Y, Katahira K, Matsumoto Y, Seo K, Ochiai R, Kobayashi Y. Coronary Artery Evaluation Using Magnetic Resonance Angiography: A Multicenter study. AHA scientific sessions 2008(New Orleans) 2008.11.09.-11.11.
5. Ishida M, Sakuma H, Kato S, Nagata M, Ishida N, Nakamura M, Nakajima H, Ito M, Takeda K. Adenosine-stress CT Myocardial Perfusion Imaging: Comparison with Stress Myocardial Perfusion MRI in Patients with Coronary Artery Disease. AHA scientific sessions 2008 (New Orleans) 2008.11.09 -11.
6. Nagata M, Sakuma H, Kurita T, Ishida N, Ishida M, Mikami Y, Nakajima H, Ito M, Takeda K. Absolute quantification of myocardial blood flow from rest perfusion MRI can provide improved sensitivity for predicting myocardial viability in patients early after myocardial infarction. ECR (Vienna, Austria) 2008.3.6-10.
7. Ishida M, Sakuma H, Nagata M, Ishida N, Mikami Y, Ichihara T, Maeda H, Goko Y, Parkka J, Kunuuti J, Haltiala J, Takeda K. Rest and stress myocardial blood flow (MBF) measured by fully quantitative analysis of first-pass perfusion MRI showed good agreement with rest and stress MBF by radio-water PET. 92th RSNA(Chicago) 2007.11.26-12.1.

8. Kurita T, Sakuma H, Onishi K, Nagata M, Takamura T, Ishida M, Fujimoto N, Dohi k, Takeda K, Ito M. Long Term Prognostic Value of Stress Perfusion CMR and Late Gadolinium Enhanced CMR for The Prediction of Major Adverse Cardiac Events. AHA scientific sessions 2007(Orlando) 2007.11.04.-07.

9. Kurita T, Sakuma H, Nagata M, Ishida M, Tanigawa T, Onishi K, Isaka N, Takeda K, Ito M. Absolute Quantification of Rest Myocardial Blood Flow by Cardiac Magnetic Resonance can provide Improved Prediction of Functional Recovery in Patients with Acute Myocardial Infarction. AHA scientific sessions 2007(Orlando) 2007.11.04.-07.

10. Ishida M, Sakuma H, Shi Y, Nagata M, Ishida N, Mikami Y, Ichihara T, Maeda H, Goko Y, Kurita T, Ito M, Takeda K. Myocardial Perfusion Reserve Determined by Model Based Quantitative Analysis of Stress-Rest Perfusion MRI Permits Improved Accuracy in Predicting Coronary Artery Diseases When Compared with Semiquantitative Analysis. AHA scientific sessions 2007(Orlando) 2007.11.04.-07.

11. Ishida M, Pärkkä JP, Sakuma H, Nagata M, Ishida N, Mikami Y, Ichihara T, Takeda K, Maeda H, Goko Y, Kunuuti J, Hartiala JJ. Comparison between Radio-water PET and Model Based Quantitative Analysis of Myocardial Perfusion Magnetic Resonance. AHA scientific sessions 2007(Orlando) 2007.11.04.-07.

12. Nagata M, Sakuma H, Ishida M, Kurita T, Ishida N, Tanigawa T, Onishi K, Ichihara T, Ito M, Takeda K. Absolute quantification of myocardial blood flow in patients with acute myocardial infarction after successful percutaneous coronary interventions. 15th ISMRM (Berlin) 2007.05.20-25.

13. Ishida M, Sakuma H, Ichihara T, Goko Y, Ishida N, Nagata M, Kitagawa K, Maeda H, Kurita T, Teraoka K, Takeda K. Absolute Quantification of Myocardial Blood Flow Using First-Pass Perfusion MRI: Extraction Fraction of Gd-DTPA Varies with Myocardial Blood Flow in Human Myocardium. 15th ISMRM (Berlin) 2007.05.20-25.

14. Kurita T, Onishi K, Sakuma H, Ishida N, Fujimoto N, Dohi K, Ito M, Takeda K. MR quantification of altered subendocardial myocardial blood flow in patients with diastolic heart failure. AHA:American

Heart Association in Chicago 2006 November 12-15

15. Kurita T, Kitagawa K, Onishi K, Takeda k, Nakano T, Sakuma H. Regional Myocardial Perfusion Reserve Determined by Patlak Analysis of Myocardial Perfusion MRI Showed a Good Correlation with Coronary Flow Velocity Reserve Measured by Doppler Flow Wire. ISMRM: International society of magnetic resonance in medicine (Scientific conference) Seattle, USA 2006 May 8-12

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐久間 肇 (Hajime Sakuma)

三重大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：60205797

(2) 研究分担者

竹田 寛 (Takn Takeda)

三重大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：70106988

(3) 連携研究者

加藤 憲幸 (Noriyuki Kato)

三重大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：40214390

須澤 尚久 (Naohisa Suzawa)

三重大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：80378372