

令和 5 年 5 月 6 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08042

研究課題名(和文)心サルコイドーシスの個別化診療に向けたMRIとPET統合テクスチャ解析法の開発

研究課題名(英文)Texture analysis of MRI and PET imaging for cardiac sarcoidosis

研究代表者

真鍋 徳子(Oyama-Manabe, Noriko)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：70463742

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,400,000円

研究成果の概要(和文)：心臓MRIとFDG PETはそれぞれが心臓サルコイドーシス診療ガイドラインの主徴候として、臨床で用いられているが、それぞれが独立して評価されており、二つの空間分解能も異常閾値も異なるモダリティの画像を統合するプログラム作成及びその有用性の検証は、まだ報告されていない。統合画像により、心臓サルコイドーシス活動性病変と非活動性の線維化病変の同時描出が可能となる。本研究は心臓サルコイドーシスの病態を的確に示すPETとMRI画像を最新の画像融合技術を利用して統合し、病変の特徴的な分布を定量可視化することで、病態評価、重症度判定、治療戦略のための最適な包括的評価法の確立を目指したものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓サルコイドーシス診療において、従来の定性的評価法ではFDGPETおよび心臓MRI所見の乖離や検者間の陽性率の不一致による、偽陽性・偽陰性といった病院間の不均衡が正診率の低下につながり、適切なタイミングで患者が治療を受けられず病変が進行してしまうことが社会的問題であった。欧米諸国に比して、日本では頻度が高い心臓サルコイドーシスによる致死性不整脈はペースメーカー植え込みといった介入を必要とし、本研究により客観的で再現性の高い解析法を確立することができれば、治療対象患者に対してより早期のステロイド投与等の介入が可能となり、致死的不整脈の予防が可能となり、結果医療費削減につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：Cardiac MRI and PET are used clinically as the main diagnostic criteria for the 2016 edition of the Japanese Circulation Society's cardiac sarcoidosis treatment guidelines, but each is evaluated independently, and the creation and verification of the usefulness of a program that integrates images of modalities with different spatial resolution and abnormal threshold values has not yet been reported. These integrated images enable simultaneous depiction of active cardiac sarcoidosis lesions and inactive fibrotic lesions.

This study aims to establish an optimal comprehensive evaluation method for disease evaluation, severity determination, and treatment strategy by integrating PET and MRI images that accurately demonstrate the pathology of cardiac sarcoidosis using the latest image fusion technology and quantitatively visualizing the characteristic distribution of lesions using texture analysis.

研究分野：放射線医学

キーワード：心臓サルコイドーシス 心臓MRI FDG PET 定量評価

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心臓サルコイドーシスの診療において、病変の活動性、治療反応性を同定することは、その後の治療戦略や予後評価に深く関係する。再燃症例においては両者が混在する場合もあり、薬剤療法その他、アブレーション治療など患者に応じた個別化診療が求められている。心サルコイドーシスの診療ガイドラインでは、診断基準の主徴候に FDG PET 及び心臓 MRI が含まれる。PET はステロイド治療の適応となる活動性炎症の評価に有用であり、MRI は治療不応性の線維化巣を検出可能である。二つのモダリティは、それぞれが独立して評価されており、二つの空間分解能も異常閾値も異なるモダリティの画像を統合するプログラム作成及びその有用性の検証は、まだ報告されていない。

2. 研究の目的

MRI 及び PET の統合画像により、心サルコイドーシス活動性病変と非活動性の線維化病変の同時描出が可能となる。本研究は心臓サルコイドーシスの病態を的確に示す PET と MRI 画像を最新の画像融合技術を利用して統合し、病変の特徴的な分布をテクスチャ解析等を用いて定量可視化することで、病態評価、重症度判定、治療戦略のための最適な包括的評価法の確立を目指したものである。

本研究の目的を以下の3点に要約する。

心臓サルコイドーシスの PET 及び MRI の半自動画像統合法を確立すること

同統合画像を用いた心臓サルコイドーシスのテクスチャ解析の特性を明確化すること

治療前後におけるテクスチャ値の変化を解析し、治療不応群や再燃群の特定方法の確立と実臨床へ展開すること

3. 研究の方法

2020 年度：心臓 MRI 画像及び患者データベース構築：テクスチャ解析を行うための、遅延造影 MRI データ抽出を行う。具体的には心筋の病変部に手動で関心領域を設定し、遅延造影 MRI では信号値を測定する。得られた数値の妥当性を評価するため、操作者間の再現性、検査間の相違を評価するため intra-class correlation coefficients (ICCs) もしくは相関係数の算出を行う。日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会の診断基準、及びサルコイドーシスの重症度分類結果も追記する。PET と MRI 画像データを統合：PET 画像と MRI 遅延造影画像の統合を行う。診断能の評価に関しては診断基準をもとに、感度、特異度を算出し、receiver operating characteristic (ROC) 解析による area under the curve (AUC) の算出を行う。クラスター解析もしくは主成分分析により、各パラメーターの特徴を把握し、名義ロジスティック解析により、有用なテクスチャ指標の推定を行う。

2021 年度：心臓サルコイドーシスのどのような病態が予後不良か、病態に合わせた最適治療法は何か、治療によりどの程度病態が変化するかなど、治療戦略上の本質的な課題について、非侵襲的画像診断法の役割を臨床検討する。PET/MRI データベースから重症度予測能の評価に関しては、重症度分類を元に、感度、特異度を算出し、ROC 解析による AUC 算出を行う。

2022 年度：MACE 発症予測及び治療抵抗性因子の後方視的探索を行う。心臓サルコイドーシス疑いの患者に対して、過去に報告された観察研究から、観察期間の中央値 1 年 6 か月で 26% の症例に心血管イベント(心室性不整脈と死亡の複合)が発生することが予測されるため、本研究観察期間中に心臓イベントが発生した場合、イベントと検査から発症までの時間をデータベースに加える(本研究開始前時点で過去三年間に既に MACE 15 例あり、症例数は十分確保できると思われる)。各テクスチャ量から、予後予測に最適な指標を検出する。自動診断能と手動診断能の比較を行い、自動抽出の有用性を検証する。

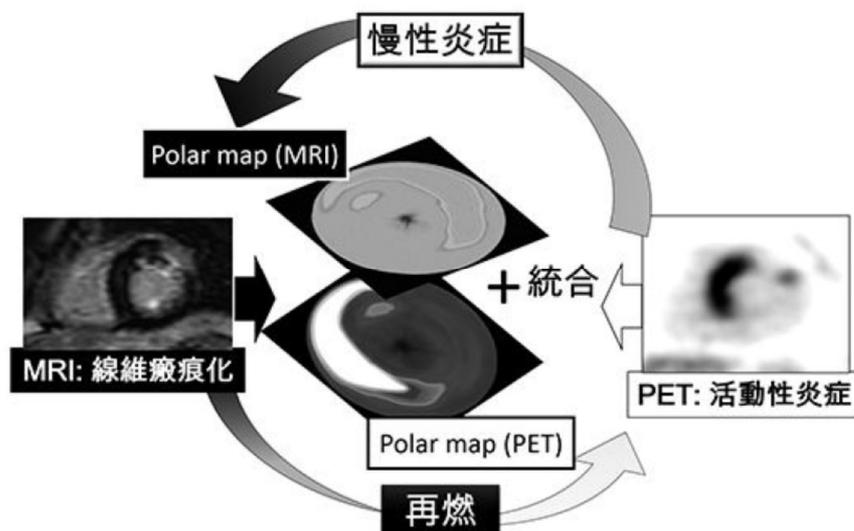
4. 研究成果

(1)心臓サルコイドーシスにおける遅延造影 MRI 及び FDG PET 画像フュージョンプロトコルを確立した。

FDG PET/CT 画像と遅延造影 MRI の画像フュージョンにあたり、解剖学的な位置情報合わせおよび Polar map 表示は、すでに一般的な画像ビューワーで可能となっている。

(2)統合画像を用いた心臓サルコイドーシスの病変検出及び活動性評価法を確立した。

(1)により、FDG の従来画像のみならず後期相画像を用いて、位置合わせを行うことで、FDG で従来問題となっていた左室の生理的集積が抑制され、偽陽性率を低下させることができた。加えて、右室病変の検出能も上がり、遅延造影 MRI では壁が薄く評価の難しかった右室病変の診断精度も向上した。



(3)統合画像による予後予測指標の確立

心臓サルコイドーシスは時間的・空間的多発発生することがあり、ある一時期における検査結果が陰性であったも病変が後に出現する場合や再燃することがしばしば見受けられる。また MRI と FDG PET 所見の乖離も見受けられ、診断及び治療方針決定を難しくしている要因の一つである。同一患者における複数回撮影を含めたデータベース作成により、心臓サルコイドーシスの治療不応例や再燃例などの予後情報を解析に加えることができた。

現在これらの結果は論文投稿中である。

2022 年の第 42 回日本サルコイドーシス / 肉芽腫性疾患学会 シンポジウム 2 で MRI を中心とする研究成果を含めた講演を行った。心臓 MRI と FDG PET 所見の乖離症例など様々なクリニカルシナリオが検討され、画像の評価が clinical decision-making に特に重要であるという考察を示し、学会誌に invited review を投稿、2023 年の掲載を予定している (投稿済み)。

また、医学書院社からは「心臓疾患の CT と MRI 第 2 版」において「心臓サルコイドーシス」の項で心臓 MRI の有用性を含めた内容を 2023 年に発刊予定 (分担執筆) である (投稿済み)。

2023 年 3 月の第 87 回日本循環器学会ではシンポジウム 11 で非虚血性心筋症の講演において、心臓サルコイドーシスの心臓 MRI を含めたマルチモダリティ評価について紹介した。

また、2022 年の日本磁気共鳴医学会では心臓 MRI の講演を行い、その中で心臓 MRI・PET を用いた心臓サルコイドーシス画像診断について触れ、内容の一部を雑誌インナービジョンに掲載した。以上のように放射線科領域だけではなく、心臓サルコイドーシスを主に診療する循環器内科及び、サルコイドーシス診療に携わる呼吸器内科、一般内科医を対象とする複数の領域の学会において広く研究結果の啓蒙を続けており、社会への本研究のインパクトは大きい。

(その他の論文リストなどについて次項目で出版物・講演等のリスト提示)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Tonegawa-Kuji R, Oyama-Manabe N, et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 T2-weighted short-tau-inversion-recovery imaging reflects disease activity of cardiac sarcoidosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Open Heart	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） 10.1136/openhrt-2021-001728	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Oyama-Manabe N, et al.	4. 巻 51
2. 論文標題 The Role of Multimodality Imaging in Cardiac Sarcoidosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Korean Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 561-561
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4070/kcj.2021.0104	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Aikawa T, Ibe T, Manabe O, Oyama-Manabe N, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Right ventricular involvement of cardiac sarcoidosis: A comprehensive evaluation using cardiovascular magnetic resonance imaging and positron emission tomography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Cardiology	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/s12350-021-02655-1	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 Tsuneta S, Oyama-Manabe N, et al.	4. 巻 39
2. 論文標題 Texture analysis of delayed contrast-enhanced computed tomography to diagnose cardiac sarcoidosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 442-450
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11604-020-01086-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kato S, Aikawa T, Ibe T, Manabe O, Oyama-Manabe N, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Delayed 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT imaging improves detection of cardiac involvement in sarcoidosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Cardiology	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/s12350-021-02815-3	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 Manabe O, Oyama-Manabe N, Tamaki N	4. 巻 93
2. 論文標題 Positron emission tomography/MRI for cardiac diseases assessment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Br J Radiol	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) 10.1259/bjr.20190836	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Manabe O, Koyanagawa K, Hirata K, Oyama-Manabe N, Ohira H, Aikawa T, Furuya S, Naya M, Tsujino I, Tomiyama Y, Otaki Y, Anzai T, Tamaki N	4. 巻 13
2. 論文標題 Prognostic Value of 18F-FDG PET Using Texture Analysis in Cardiac Sarcoidosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JACC Cardiovasc Imaging	6. 最初と最後の頁 1096-1097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmg.2019.11.021.	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 Manabe O, Oyama-Manabe N, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Advances in diagnostic imaging for cardiac sarcoidosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Med	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) 10.3390/jcm10245808	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Aikawa T, Manabe O, Ibe T, Oyama-Manabe N	4. 巻 -
2. 論文標題 Serial assessment of cardiac involvement in sarcoidosis by delayed 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Nucl Cardiol	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/s12350-022-03151-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 Aikawa T, Ibe T, Manabe O, Oyama-Manabe N	4. 巻 -
2. 論文標題 Right ventricular involvement of cardiac sarcoidosis: A comprehensive evaluation using cardiovascular magnetic resonance imaging and positron emission tomography	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Nucl Cardiol	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/s12350-021-02655-1.	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 Ohira H, Sato T, Manabe O, Oyama-Manabe N, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Underdiagnosis of cardiac sarcoidosis by ECG and echocardiography in cases of extracardiac sarcoidosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ERJ Open Res	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) 10.1183/23120541.00516-2021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 真鍋徳子
2. 発表標題 虚血および非虚血性心筋症に対する心臓MRIの現在
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会 IAEA心臓核医学ワークショップ (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 真鍋徳子
2. 発表標題 心臓機能画像のアップデート
3. 学会等名 第61回日本核医学学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 真鍋徳子
2. 発表標題 心臓核医学の最新の話
3. 学会等名 Womens Cardiologist Conference（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 真鍋徳子
2. 発表標題 MRIのマッピング技術による循環器画像診断の新たな潮流
3. 学会等名 第1回関東心臓MRI研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Noriko Oyama-Manabe
2. 発表標題 Cardiomyopathies
3. 学会等名 Society of cardiovascular computed tomography annual meeting（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 真鍋徳子
2. 発表標題 アップデートしよう！心臓MRI のイロハ
3. 学会等名 第30回日本心臓核医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 真鍋徳子
2. 発表標題 心臓MRIのシネ画像でここまでわかる！-ストレイン評価があとから可能に
3. 学会等名 第6回東海循環器マルチモダリティセミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 真鍋徳子
2. 発表標題 心臓サルコイドーシス診療における心臓 MRI の使 い方アップデート
3. 学会等名 第42回日本サルコイドーシス / 肉芽腫性疾患学会（招待講演）
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 真鍋徳子
2. 発表標題 薬物治療可能な心筋症の非侵襲的画像診断MRI
3. 学会等名 第87回日本循環器学会（招待講演）
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 真鍋徳子
2. 発表標題 心臓MRIが変わった！より診える機能画像へ
3. 学会等名 日本磁気共鳴医学会（招待講演）
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 真鍋徳子
2. 発表標題 心臓サルコイドーシス
3. 学会等名 SCMR Japan（招待講演）
4. 発表年 2022年～2023年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 真鍋徳子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカルサイエンスインターナショナル	5. 総ページ数 5
3. 書名 Hospitalist	

1. 著者名 真鍋治、小梁川和宏、納谷昌直、相川忠夫、平田健司、小林健太郎、古家翔、真鍋徳子、立石宇貴秀	4. 発行年 2020年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 6
3. 書名 臨床放射線臨時増刊号	

1. 著者名 平田健司、真鍋治、真鍋徳子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 画像診断におけるAI：texture解析とdeep learningを中心に	5. 総ページ数 7
3. 書名 循環器内科	

1. 著者名 真鍋徳子	4. 発行年 2023年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 6
3. 書名 心臓疾患のCTとMRI 第二版	

〔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	大平 洋 (Ohira Hiroshi) (20528301)	北海道大学・大学病院・助教 (10101)	
研究分担者	平田 健司 (Hirata Kenji) (30431365)	北海道大学・医学研究院・准教授 (10101)	
研究分担者	真鍋 治 (Manabe Osamu) (40443957)	自治医科大学・医学部・准教授 (32202)	

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
---------	---------