

令和元年5月23日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10321

研究課題名(和文) MRI 4次元フローとT1マップによるフォンタン循環エネルギー効率と線維化の解析

研究課題名(英文) Evaluation of energy loss and myocardial fibrosis in Fontan circulation using 4D flow and T1 mapping 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)：フォンタン手術は先天性単心室患者の生命予後を改善したが、他の先天性心疾患に比べ死亡の頻度は高い。その理由の一つが遠隔期に発症する肝線維化であるが、その重症度は血液生化学検査と相関せず、マネージメントは未確立である。我々は心臓シネMRIから右房内渦流を可視化するVortex flow mapを開発し、フォンタン術後患者では右房内渦流が大きいほど肝合併症が少なく、渦流がなく血流停滞した患者に肝線維化が進行することを見出した。

心拍動による受動的な肝変形を心臓シネMRIから算出する肝ストレインを考案した。肝ストレインは、フォンタン患者でファロー四徴症に比べ小さく、肝の弾性が低下することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦では40万人を超える成人先天性心疾患患者が存在し、約9000人/年のペースで増加している。小児期に順調に経過した患者も成人期に達すると疾患特有の遺残病変や続発症のため心不全や難治性不整脈など新たな問題を引き起こす。しかしそれらに対応する画像診断は未確立で、再手術の適応や予後に関するデータの蓄積が待たれている。MRIは、被ばくがなく造影剤を使わずに心機能や三次元的解剖学的情報を得ることができ、低侵襲で経時的な評価に適している。

心臓シネMRIによる心房内渦流解析や肝ストレインは、フォンタン患者の肝合併症を非侵襲的に予測可能とし、遠隔期マネージメントに有効な画像診断手法として期待される。

研究成果の概要(英文)：Long-term hepatic dysfunction is an increasingly recognized complication of the Fontan operation for univentricular hearts. The purpose of this research was to determine whether Fontan-associated liver disease (FALD) could be predicted by flow dynamics in the right atrium (RA) of Fontan circulation. Cardiac MRI was analyzed in 36 patients who underwent Fontan operation. The mean follow-up period was 53 months. Three views (axial, coronal, and sagittal) of the cine MR images were scanned for the maximum cross-section of the RA obtained with 1.5-Tesla scanner. We developed a “vortex flow map” to quantify the magnitude of vortex flow (MVF%) in the 3 views of the RA cine imaging. Patients with greater MVF had significantly lower free rates of FALD than those with smaller MVF. In conclusion, a reduced vortex flow in the RA during the late phase of the Fontan operation was associated with the development of FALD. MVF can be used as an imaging biomarker to predict FALD.

研究分野：循環器画像診断

キーワード：心臓MRI MRI位相コントラスト シネMRI フォンタン循環 成人先天性心疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本邦ではすでに 40 万人を超える adult congenital heart disease (ACHD) 患者が存在し、約 9000 人/年のペースで増加している。小児期に順調に経過した患者も成人期に達すると疾患特有の遺残病変や続発症のため心不全や難治性不整脈など新たな問題を引き起こす。しかしそれらに対応する画像診断は未確立で、再手術の適応や予後予測に関するデータの蓄積が期待されている。MRI は、被ばくがなく非造影で心機能や三次元的な解剖学的情報を得ることができ、低侵襲で経時的な評価に適している。さらに血流量や心筋線維化の評価という独自の利点を持ち、これらを組み合わせた包括的評価が可能である。

フォンタン手術は先天性単心室循環患者の QOL や生命予後を改善したが、他の先天性心疾患患者に比べ予期しない入院や死亡の頻度は依然として高い。特異な循環不全の全容は不明であり、術後遠隔期の肝合併症や心事故 (major adverse cardiac events: MACE) 予防の治療戦略は確立されていない。

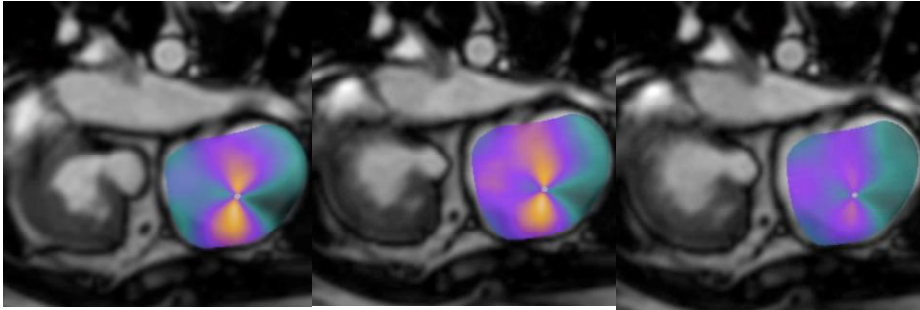
### 2. 研究の目的

我々は、フォンタン術後の循環不全を検出する心臓シネ MRI 解析法を開発し、肝合併症や心事故の予測能を検討した。

### 3. 研究の方法

#### A. 肝合併症予測について

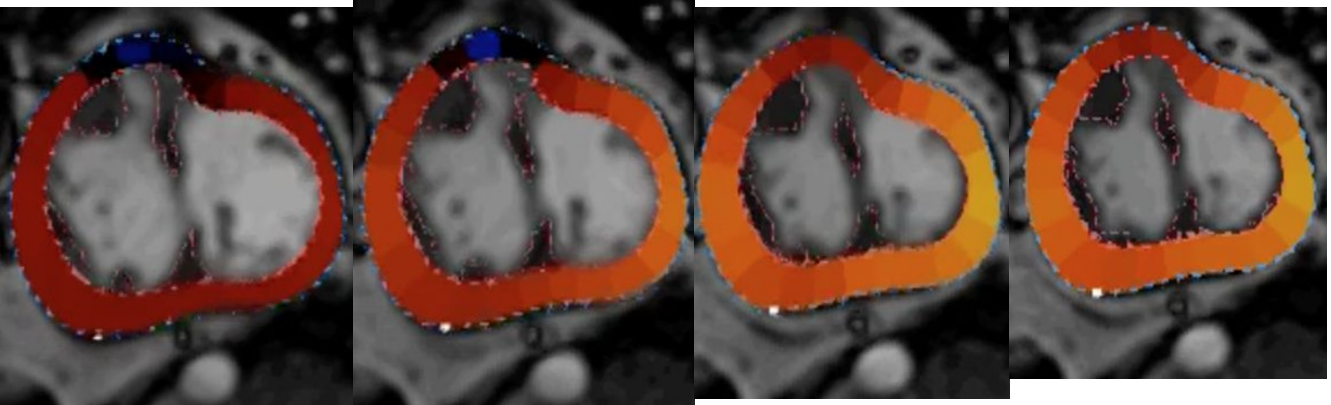
対象はフォンタン術後の患者 36 人(平均 22 歳)。術後に実施された心臓 MRI を後ろ向きに解析した。我々は通常的心臓シネ MRI 画像から右房内の渦流を可視化する Vortex flow map を開発し、右房内渦流を定量化した。渦流サイズと肝線維化マーカーによる肝合併症発現との関連を検討した。



フォンタン術後の患者のシネ MRI の右房内渦流マップ 渦流が大きい部位がホットカラーに描出される。

#### B. 心事故予測について

対象はフォンタン術後の患者 100 人(平均 21 歳)。術後に実施された心臓 MRI を後ろ向きに解析した。単心室のシネ MRI 長軸像を対象に、feature tracking 法を用いて単心室全体のストレイン (Global longitudinal strain: GLS, %) と 6 つに分割した各セグメントの最大ストレイン時間の標準偏差を同期性障害 (dyssynchrony index, msec.) として算出した。これら 2 つの指標と従来の予後指標を合わせ心事故発症との関連を検討した。



単心室の feature tracking 法による局所心筋のストレインマップ。単心室のような複雑な形態の心室においても局所ストレインやグローバルストレインが算出できる。

#### 4 研究成果

##### A. 肝合併症予測について

フォンタン術後患者では右房内渦流が大きいほど肝合併症が少なく、渦流がなく血流停滞した患者に肝線維化が進行しやすくなることを見出した。

##### B. 心事故予測について

我々の提案する GLS と dyssynchrony index は、従来の指標に比べ心事故の発症により強く関連した。単心室 GLS の低下と Dyssynchrony index の増加は心事故発生を予測できる新たな imaging biomarker であり、心事故予防の治療戦略に有用である。

#### 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 13 件)

1. Ishizaki U, Nagao M, et al (2 番目) Global strain and dyssynchrony of the single ventricle predict adverse cardiac events after the Fontan procedure: Analysis using feature-tracking cine magnetic resonance imaging. *Journal of Cardiology* 2019; 73: 163-170. 査読有り DOI: 10.1016/j.jcc.2018.07.005
2. Shirasaka T, Nagao M, Yamasaki Y, et al. (2 番目) Feasible scan timing for 320-row coronary CT angiography generated by the time to peak in the ascending aorta. *Clinical Imaging* 2019; 54: 153-158. 査読有り DOI: 10.1016/j.clinimag.2019.01.005
3. Takahashi T, Shiina Y, Nagao M, et al (3 番目) Stroke volume ratio derived from magnetic resonance imaging as an indicator of interventricular dyssynchrony predicts future cardiac event in patients with biventricular Fontan circulation. *Heart and Vessels* 2019; 34: 114-122. 査読有り DOI: 10.1007/s00380-018-1217-2.
4. Kojima T, Yamasaki Y, Nagao M, et al. (10 番目) Dynamic coronary 320-row CT angiography using low-dose contrast and temporal maximum intensity projection: a comparison with standard coronary CT angiography. *Cardiovascular Imaging Asia* 2019; 3: 1-7. 査読有り DOI: 10.22468/cvia.2018.00213
5. Ishizaki U, Nagao M, et al. (2 番目) Prediction of Fontan-Associated Liver Disease Using a Novel Cine Magnetic Resonance Imaging "Vortex Flow Map" in the Right Atrium. *Circulation Journal* 2018; 82:2143-2151. 査読有り DOI: 10.1253/circj.CJ-17-1260.
6. Nagao M, Yamasaki Y( 1 番目 ). Cardiac strain analysis using cine magnetic resonance imaging and computed tomography. *Cardiovascular Imaging Asia* 2018; 2:76-84. 査読有り DOI: 10.22468/cvia.2018.00052
7. Kawakubo M, Arai H, Nagao M, et al ( 3 番目 ). Global left ventricular area strain using standard two-dimensional cine magnetic resonance imaging with inter-slice interpolation. *Cardiovascular Imaging Asia* 2018; 2: 187-193. 査読有り DOI: 10.22468/cvia.2018.00108
8. Yamasaki Y, Nagao M, et al. (9 番目) Patient-related factors influencing detectability of coronary arteries in 320-row CT angiography in infants with complex congenital heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018; 34: 1485-1491. 査読有り DOI: 10.1007/s10554-018-1363-8.
9. Shiina Y, Nagao M, et al. (8 番目) Inter- and intra-ventricular dyssynchrony in the systemic right ventricle is a surrogate marker of major cardiac events in mildly symptomatic patients. *Heart and Vessels* 2018; 33: 1086-1093. 査読あり DOI: 10.1007/s00380-018-1144-2.
10. Yamasaki Y, Nagao M, et al. (9 番目) Free-breathing 320-row computed tomographic angiography with low-tube voltage and hybrid iterative reconstruction in infants with complex congenital heart disease. *Clinical Imaging* 2018; 50: 147-156. 査読有り DOI: 10.1016/j.clinimag.2018.02.008.
11. Yamasaki Y, Nagao M, et al. (8 番目) Noninvasive quantification of left-to-right shunt by phase contrast magnetic resonance imaging in secundum atrial septal defect: the effects of breath holding and comparison with invasive oximetry. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018; 34: 931-937. 査読有り DOI: 10.1007/s10554-018-1297-1.
12. Shimomiya Y, Nagao M, et al. (2 番目) Dynamic flow imaging using 320-detector row CT and motion coherence analysis in coronary aneurysm associated Kawasaki disease. *Cardiol Young* 2018; 28: 416-420. 査読有り DOI: 10.1017/S1047951117002293.
13. Shiina Y, Nagao M, et al. (7 番目) Vortex flow in the right atrium surrogates supraventricular arrhythmia and thrombus after atriopulmonary connection type Fontan operation: vortex flow analysis using conventional cine magnetic resonance imaging. *Pediatric Cardiology* 2018; 39: 375-383. 査読有り DOI: 10.1007/s00246-017-1765-8.

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：山崎誘三

ローマ字氏名：Yamasaki Yuzo

所属研究機関名：九州大学

部局名：大学病院

職名：助教

研究者番号（8桁）：00643347

### (2)研究分担者

研究分担者氏名：坂井修二

ローマ字氏名：Sakai Shuji

所属研究機関名：東京女子医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：90225756

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。