

令和 2 年 7 月 11 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10419

研究課題名(和文) MRI T1T2 mappingを用いた腎機能障害関連心筋症の重症度評価

研究課題名(英文) Evaluation of chronic kidney disease-related cardiomyopathy using T1T2 mapping MRI

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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：腎臓の機能が低下した患者や透析中の患者の主な死因は心血管障害であり、なかでも不整脈や心不全が重要な病態である。この病態の基礎として心筋線維化や炎症が知られておりこれらを非侵襲的に評価するためにT1T2 mappingという心臓MRIの技術を用いた。我々の検討では心筋T2値が患者群では正常者よりも有意に高値を示した。ただし患者内で検討すると心機能の低下の程度と相関したのは、心筋T1値であった。T1T2 mappingは腎機能障害関連心筋症の重症度の評価に有用であると結論した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の意義は、腎機能低下や透析中の患者の主な死因である心筋の障害の程度を、T1T2 mappingという心臓MRIの技術を用いて定量的かつ非侵襲的に計測できることを明らかにしたことである。とくに心筋T1値は、患者群の心機能の低下を示す多くの因子と有意に相関した。以上より、心血管合併症が増加する透析開始8年目などに心臓MRIを施行すれば、心筋T1T2値が治療を開始すべき心筋症の指標になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Cardiovascular complications are main reasons for the mortality related to chronic kidney disease (CKD). We assessed the severity of CKD related cardiomyopathy by T1T2 mapping MRI. Myocardial T2 values were significantly higher in the patients with CKD than in the healthy subjects. Myocardial T1 values correlated with cardiac function impairment in the patients. In conclusion, myocardial T1T2 mapping MRI is valuable for estimating the severity of CKD related cardiomyopathy.

研究分野：画像診断学

キーワード：心筋症 腎機能障害 MRI mapping

1. 研究開始当初の背景

(1) 腎機能障害関連の心筋症

慢性腎不全(chronic kidney disease: CKD)および透析治療に移行した患者では、その基礎疾患にくわえて老廃物の貯留や体内水分の増減により心筋に虚血や線維化などの心筋障害が生じることが病理学的に知られている。これらの心筋障害はCKDや透析の最も重要な合併症である心血管障害の基盤であり、実際に透析導入後7-8年より心筋梗塞、重症不整脈や心不全などの死に至る合併症が生じる。本邦では、上記のCKDの基礎疾患である糖尿病や高血圧の罹患者が増加し、人口の高齢化も進んでいることから、CKDとこれに関連する心筋症が増加している。この心筋症を適切な画像診断で早期に検出し、適切な薬剤療法や冠動脈インターベンション、不整脈治療、透析方法の変更を行うことができれば、CKDや透析患者の生活の質の向上や予後の改善に貢献すると考えた。

(2) 磁気共鳴画像(MRI)

MRIは人体のさまざまな構造物や病理学的な変化を、多面的かつ定量的に評価できる画像診断法である。心臓領域では、ガドリニウム造影剤を使用した遅延造影(LGE: late gadolinium enhancement)MRIが、多くの心筋症の鑑別診断やその重症度評価に非常に有効である。ただしLGEには以下のような欠点がある。まずLGEを定量的に測定できない。またLGEは心筋瘢痕や重症な炎症などの最も重篤な心筋障害を反映しており、軽度あるいは早期の心筋症の認識には有用ではない。LGEはびまん性の心筋線維化も描出できない。最後に、CKD症例に対しては、ガドリニウム造影剤は腎性全身性線維症を惹起する可能性があり、原則禁忌である。

現在、上記のLGEの欠点を補うべく心筋T1T2 mappingの研究がさかんに行われている。T1 mappingではmodified Look Locker inversion recovery (MOLLI)、T2 mappingにはmulti-echo spin-echoやT2 prepared imagingが使用され、いずれもpixel-by-pixelで信号強度の変化を理論的に当てはめて、心筋のT1値やT2値を算出してカラー表示するものである。造影剤を使用できないCKDや透析中の症例の心筋症を検出するために、これまでもT1T2 mappingを用いた検討が行われてきた。しかし、先行研究の結果は必ずしも一致しておらず、対象の多くが糖尿病や高血圧を有さない症例であり日常症例とは相合しなかった。さらに、T1あるいはT2値と、心機能や患者の予後との関連性の検討も十分ではなかった。そこで我々は、T1T2 mappingをCKDや透析導入例に施行すれば、病態ごとの値の差異、心機能との関連性や予後の分析を通じて、腎機能障害関連の心筋症の重症度を心臓MRIで評価できると考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、腎機能障害に関連した心筋症をT1T2 mappingで定量的に評価し、その値を正常心筋のT1T2値、心機能を反映するパラメータ、および患者の予後と比べることで、心臓MRIがこの心筋症の評価に有用であることを明らかにすることである。また、男女差や透析の有無と心筋T1T2値とを対比して、性別や病態が心筋症に与える影響も検討する。

3. 研究の方法

(1) 正常心筋のT1T2 mapping

我々は心拍数の影響が少ないことを検討した、5S(3s)3s MOLLI法にて心筋T1値を、またアーチ

ファクトに強い multi-echo gradient and spin echo 法で T2 値を計測することとし、施設内の基準値を設定することにした。心筋 T2 値は撮像方法による差異が少なく、先行研究の報告値も参照した。正常ボランティア 10 名を目標と、使用 MRI 装置は 1.5T (Ingenia) であった。

(2)CKD における T1T2 mapping

透析中の患者を含む CKD 症例 50 例を目標として、正常者と同一条件で T1T2 mapping MRI を施行した。心機能を計測するために、10-12 スライス of 短軸断面で cine MRI を撮像し、既存の workstation 上で、心筋重量、拡張期左室容量、収縮期左室容量、左室駆出率を測定した。

(3)検討項目

(i)施設内正常心筋 T1T2 値の設定

正常ボランティアに対して心筋 T1T2 値を計測した。計測部位は、肺の影響が少なく、心血管 MRI 学会 (SCMR) でも推奨されている心筋中隔とした。計測時には、error map を必ず参照した。

(ii)CKD 患者と正常者の心筋 T1T2 値の差異

CKD 患者でも心室中隔の T1T2 値を測定した。この値と正常者の心筋 T1T2 値の間に有意差があるかを検討した。また透析の有無で患者を二群に分けて、正常者を含む 3 群間で心筋 T1T2 値に有意差があるかを検討した。

(iii)心筋 T1T2 値と心機能低下などとの関連

心筋 T1T2 値と eGFR、年齢との相関を検討した。また CKD を有する男女間で T1T2 値に有意差があるかを検討した。心筋重量や左室駆出率などの心機能と心筋 T1T2 値との相関を検討した。

(iv)心筋 T1T2 値と CKD 患者の予後との関連性

心筋 T1T2 値と CKD 患者の予後との関連性を検討した。予後は心臓 MRI 施行後 1 年の時点で判断し、死亡あるいは心筋梗塞、心不全に入院、大動脈瘤の手術などの重篤な心血管合併症をもって予後不良とした。高血圧や糖尿病などの臨床背景の予後に対する影響も検討した。

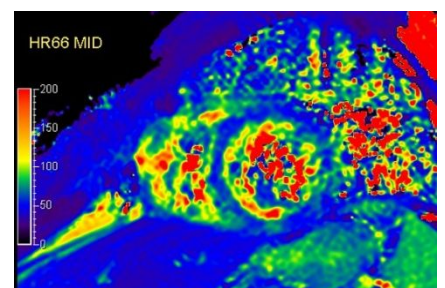
4. 研究成果

(1)施設内正常心筋 T1T2 値の設定

正常ボランティア 11 例に対して T1T2 mapping を施行した。心筋 T1 値は 1055 ± 30 ms、T2 値は 47 ± 2 ms であった。過去の文献と比較しても T2 値はほぼ同様の数値が得られた。

(2)CKD 患者と正常者の心筋 T1T2 値の差異

CKD 患者は 49 例が期間内に心臓 MRI を同意のもとで受けた。このうち 5 例では他の心筋症があり除外した。CKD 患者の心室中隔における心筋 T1 値は 1078 ± 44 ms、T2 値は 53 ± 4 ms であった。患者群では T2 値は有意に高い値を示したが (上図)、T1 値には有意差を認めなかった。これは一部の文献とは一致したが、T1 値にのみ有意差を認めたという複数の文献とは一致しなかった。MRI 撮像法の違いのほかに、本研究における CKD の基礎疾患が高血圧や糖尿病であり、膜性腎症などを主な基礎疾患とする既報とは異なることが考えられた。透析によらず心筋 T1 値には有意差を認めなかったが、T2 値には正常者との間に有意差があった。ただし CKD 症例では透析の有無で T2 値にも有意差は認められず、人工透析が心筋 T2 値に与える影響は認められなかった。MRI で腎機能障害

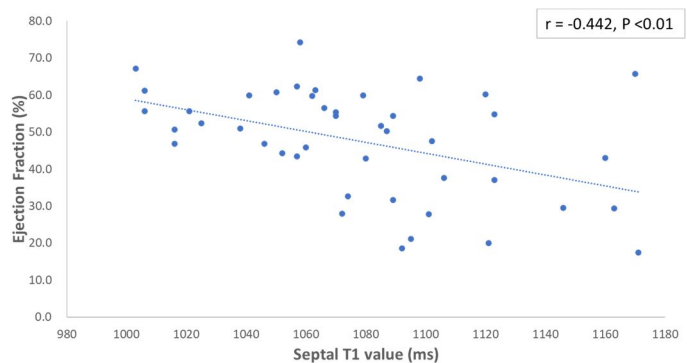


関連の心筋症を評価する場合には透析の有無を考慮する必要はなく、新しい知見であった。

(3)心筋 T1T2 値と心機能低下などとの関連

心筋 T1T2 値は eGFR や年齢と相関しなかった。CKD を有する男女間で T1T2 値に有意差はなかった。正常者では男女間で T1 値に差があると報告されているが、CKD に併発する心筋症では性差はないと思われた。以上より、MRI で腎機能障害関連の心筋症を評価する際には、腎機能や治療法に関する除外因子や交絡因子などは考える必要性がないという、解析上のメリットが明らかになった。心筋 T2 値は心機能とは相関しなかった。

一方で、二群間で有意差のなかった心筋 T1 値は、心筋重量や左室駆出率などの多数の心機能パラメータと相関した。心筋 T1 値が正常値に近ければ心機能が保たれていることが示唆された(下図)。すなわち、心筋 T2 値に関連する病態は CKD に特異的だが心機能には影響せず、T1 値を反映する



るとされている線維化や心筋細胞内水分量は正常に近い組成から異常まで幅があり、CKD 症例の心機能と相関すると考えられた。したがって、CKD 症例で心機能の改善を目的とした治療を施行する場合には、心筋症は T1 値で判断すべきであるという成果が得られた。

(4) 心筋 T1T2 値と CKD 患者の予後との関連性

現在のところ、半数の症例で 1 年間の追跡が可能であった。その結果、患者の予後と心筋 T1T2 値との有意な関連性は得られなかった。一方で、脂質代謝異常との間に弱い相関がみられた。

(5)成果の発表

CKD 症例 44 症例のすべての予後追跡が終了していないために、途中経過を学会発表した。また総説を 1 編上梓し、その中で CKD 患者の心筋 T2 値が上昇していることを述べた。今回の MOLLI 法の利点と低心拍の患者での欠点については別の論文にまとめ採択された。そのほかの関連論文として、拡張型心筋症の T1 mapping や肥大型心筋症の T2 mapping についての論文が掲載済あるいは採択され、いずれも impact factor の付いた雑誌である。今後は、CKD 患者全症例の予後と心筋 T1T2 値との関連性をまとめて最終論文とする予定である。

<引用文献>

Rutherford E, Mohammed AT, Mangion K, et al. Defining myocardial tissue abnormalities in end-stage renal failure with cardiac magnetic resonance imaging using native T1 mapping. *Kidney International* 2016, Vol. 90, pp. 845-852

Wang L, Yuan J, Zhang S, et al. Myocardial T1rho mapping of patients with end-stage renal disease and its comparison with T1 mapping and T2 mapping: a feasibility and reproducibility study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2016, Vol. 44, pp. 723-731

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Yasuo Amano Y, Fumi Yanagisawa, Masaki Tachi, Hidenobu Hashimoto, Shogo Imai, Shinichiro Kumita | 4. 巻 41 |
| 2. 論文標題 Myocardial T2 mapping in patients with hypertrophic cardiomyopathy | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Computer Assisted Tomography | 6. 最初と最後の頁 344-348 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RCT.0000000000000521 | 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 Fumi Yanagisawa, Yasuo Amano Y, Masaki Tachi, Keisuke Inui, Kuniya Asai, Shinichiro Kumita | 4. 巻 18 |
| 2. 論文標題 Non-contrast-enhanced T1 mapping of dilated cardiomyopathy: comparison between native T1 values and late gadolinium enhancement | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences | 6. 最初と最後の頁 12-18 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.mp.2017-0136. | 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 Keisuke Inui, Kuniya Asai, Masaki Tachi, Aya Yoshinaga, Yuki Izuki, Yoshiaki Kubota, Koji Murai, Yayoi T Tsukada, Yasuo Amano Y, Shinichiro Kumita, Wataru Shimizu | 4. 巻 33 |
| 2. 論文標題 Extracellular volume fraction assessed using cardiovascular magnetic resonance can predict improvement of left ventricular ejection fraction in patients with dilated cardiomyopathy | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Heart and Vessels | 6. 最初と最後の頁 1195-1203 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-018-1154-0 | 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 - |

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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 | 鈴木 康之 (SUZUKI Yasuyuki) (60793643) | 日本大学・医学部・助教 (32665) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 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 | 松本 直也 (MATSUMOTO Naoya) (80277441) | 日本大学・医学部・教授 (32665) | |