

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17189

研究課題名（和文）進行性筋ジストロフィーによる心筋障害を定量する；MRIとバイオマーカーの臨床応用

研究課題名（英文）Quantification of myocardial fibrosis in muscular dystrophy by cardiovascular magnetic resonance imaging and biomarkers

研究代表者

相川 忠夫（Aikawa, Tadao）

自治医科大学・医学部・客員研究員

研究者番号：20795059

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：筋ジストロフィー患者6名と推定保因者5名を前向きに登録し、T1 mappingを含む心臓MRIを実施した。患者はいずれも男性で、年齢の中央値は16.0歳、内訳はDuchenne型が2名、Becker型が3名、筋強直性が1名であった。推定保因者5名の年齢の中央値は46.0歳であった。左室駆出率は4名の患者と1名の推定保因者で55%未満に低下しており、遅延造影MRIでは4名の患者と2名の推定保因者に異常増強像を認めた。一方、左室全体のECVは患者群で34.8%（範囲：27.6%～43.8%）、推定保因者群で37.4%（範囲：36.1%～39.8%）であり、5名の患者と推定保因者全員で上昇していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究より、びまん性心筋障害を反映したECV上昇は筋ジストロフィーの患者および推定保因者の両方にみられることが明らかになった。筋ジストロフィーでは、遅延造影MRIで異常増強像がなくともびまん性心筋障害によりECVが上昇している症例もあり、ECVは遅延造影MRIよりも正確に心筋障害を反映した指標である可能性がある。今後は造影剤を用いないMRI撮像法による心筋障害の検出能についても明らかにしていく予定である。

研究成果の概要（英文）：T1-mapping and extracellular volume fraction (ECV) quantification was prospectively performed using cardiovascular MRI in 6 male patients with muscular dystrophy and 5 female putative carriers of Duchenne or Becker muscular dystrophy. All patients were male with a median age of 16.0 years, while the median age of 5 putative carriers was 46.0 years. The patient group included patients with Duchenne muscular dystrophy (n=2), Becker muscular dystrophy (n=3), and myotonic dystrophy (n=1). All putative carriers were mothers of confirmed male patients with Duchenne or Becker muscular dystrophy without any symptoms and known comorbidities. Four of the patients and 1 of the putative carriers had a reduced left ventricular ejection fraction (<55%). Four patients and 2 putative carriers showed visually detected late gadolinium enhancement (LGE). Five patients and all putative carriers had an elevated ECV (>29.5% for men and >35.2% for women).

研究分野：循環器画像診断

キーワード：筋ジストロフィー 心筋障害 核磁気共鳴画像 MRI

## 1. 研究開始当初の背景

### 本研究の学術的背景

近年、筋ジストロフィー (**Duchenne** 型、**Becker** 型など) による心不全患者が増加している。これら筋ジストロフィーによる心筋障害は、発症や進行に個人差があるが、難治性であり、高度に進行した場合の根治療法には心臓移植を行うほかない。したがって、心筋障害の早期発見と定量的評価が有効な治療戦略を開発するために不可欠である。

申請者はこれまで、磁気共鳴画像 (**MRI**) に着目して、心疾患の病態を非侵襲的に定量評価する研究に取り組んできた<sup>1,2</sup>。筋ジストロフィーでは、病状が進行すると胸郭変形や側弯を生じるため、臨床で広く用いられる心エコーの描出が困難になる。一方、**MRI** は心臓を死角なく描出可能であり、さらに病状進行により生じる心筋障害も視覚的に評価できる強力な利点がある。申請者は、本症において **MRI** で心筋障害を認めると心収縮能がさらに低下することを最近報告した<sup>3</sup>。

**MRI** を用いた遅延造影は非侵襲的な心筋障害の評価法として確立しているが、残存する正常心筋に対する相対的評価法である。筋ジストロフィーにおいて時に認められるびまん性心筋障害は、遅延造影 **MRI** では検出できないため、**MRI** の本症に対する臨床的有用性には限界がある。そこで、**MRI** でびまん性の心筋障害を定量するために開発された **T1 mapping** 法を用いて本症による心筋障害の確実な検出と病態の定量評価を行い、**MRI** で定量された心筋障害を簡便に検出可能な新規血中バイオマーカーも探索できれば、臨床的意義は極めて高いと考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、筋ジストロフィーと診断された患者と、その保因者である母親を対象に、**T1 mapping** 法による **MRI** を用いて本症の心筋障害を確実に検出・定量する新たな手法を確立し、心筋障害を検出できる新規血中バイオマーカーを探索することである。

## 3. 研究の方法

2019年8月から2020年3月までの間に北海道大学病院で心臓 **MRI** を受けた、筋ジストロフィー患者6名と **Duchenne** 型もしくは **Becker** 型筋ジストロフィーの推定保因者5名を前向きに登録した。研究プロトコルは北海道大学病院の倫理審査委員会の承認を受け(登録番号 **018-0287**) 全ての研究参加者より文書によるインフォームドコンセントを取得した。筋ジストロフィーの診断は臨床所見や遺伝子診断、筋生検、家族歴などに基づいて行った。ジストロフィーの推定保因者は、全て **Duchenne** 型もしくは **Becker** 型筋ジストロフィーの男性患者の母親であった。

心臓 **MRI** は、北海道大学病院でフィリップス社製3テスラ **MRI** (**Achieva TX**) によるシネ、造影剤投与前後の **T1 mapping**、遅延造影を行った。左室短軸のシネ撮像は心電図同期による **balanced steady-state free precession pulse sequence** で撮像し、**T1 mapping** は **modified look-locker inversion recovery sequence** で左室短軸三断面を撮像した。遅延造影と造影剤投与後の **T1 mapping** は **0.1 mmol/kg** のガドリニウム造影剤投与 **10~15** 分後に撮像した。心臓 **MRI** 画像は専用解析ソフトウェアのザイオソフト社製 **Ziostation2** (ザイオソフト社) で解析した。左室全体の **ECV** 上昇について、健常ボランティア

**3** が男性で **29.5%** を超える場合、女性で **35.2%** を超える場合を **ECV** 上昇とした<sup>4</sup>。二群間の連続変数の比較は **Mann-Whitney test** で行い、**p** 値が **0.05** 未満を統計学的有意とした。全ての統計解析には **GraphPad Prism 6** (**GraphPad Software** 社) を用いた。

## 4. 研究成果

筋ジストロフィー患者6名は全て男性で、年齢の中央値は **16.0** 歳 (範囲: **8.6~34.4** 歳) であった。推定保因者5名の年齢の中央値は **46.0** 歳 (範囲: **43.0~51.7** 歳) であった。患者群の内訳は、**Duchenne** 型筋ジストロフィーが2名、**Becker** 型筋ジストロフィーが3名、筋強直性ジストロフィーが1名であった。4名の患者はアンジオテンシン変換酵素阻害薬を内服中で、その4名のうち2名はβ遮断薬も内服中であった。左室駆出率は、4名の患者と1名の推定保因者で **55%** 未満に低下し、患者群 (中央値 **53.9%**、範囲: **31.8%~57.6%**) と推定保因者群 (中央値 **60.3%**、範囲: **49.6%~65.3%**) には有意差を認めなかった (**p=0.13**)。遅延造影 **MRI** では、4名の患者と2名の推定保因者に異常増強像を認めた。異常増強像の左室心筋に占める範囲は、患者群で中央値 **6.2%** (範囲: **5.3%~14.6%**)、推定保因者群で **2.6%** および **19.8%** であった。左室心基部における **Native T1** 値は、患者群 (中央値 **1304 ms**、範囲: **1195~1326 ms**) と推定保因者群 (中央値 **1269 ms**、範囲: **1259~1306 ms**) には有意差を認めなかった (**p=0.33**)。左室全体の **ECV** は、5名の患者と全ての推定保因者で上昇し、その中央値は患者群で **34.8%** (範囲: **27.6%~43.8%**)、推定保因者群で **37.4%** (範囲: **36.1%~39.8%**) であり、両群間に有意差を認めなかった (**p=0.54**)。

本研究より、びまん性心筋線維化を反映した **ECV** の上昇は筋ジストロフィーの患者および推定保因者の両方にみられることが明らかになった。さらに、遅延造影 **MRI** で異常増強像がなくとも **ECV** が上昇している症例もあり、**ECV** は遅延造影 **MRI** よりもより正確に心筋線維化を反映した指標である可能性がある。今後は症例を集積するとともに経過観察を継続し、**ECV** 上昇と左室駆出率の変化や予後との関連について明らかにしていく予定である。

<引用文献>

1. **Aikawa T, Oyama-Manabe N, Naya M, Ohira H, Sugimoto A, Tsujino I et al. Delayed contrast-enhanced computed tomography in patients with known or suspected cardiac sarcoidosis: a feasibility study. Eur Radiol 2017;27:4054-63.**
2. **Aikawa T, Naya M, Obara M, Oyama-Manabe N, Manabe O, Magota K et al. Regional interaction between myocardial sympathetic denervation, contractile dysfunction, and fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: <sup>11</sup>C-hydroxyephedrine PET study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017;44:1897-905.**
3. **Aikawa T, Takeda A, Oyama-Manabe N, Naya M, Yamazawa H, Koyanagawa K et al. Progressive left ventricular dysfunction and myocardial fibrosis in Duchenne and Becker muscular dystrophy: a longitudinal cardiovascular magnetic resonance study. Pediatr Cardiol 2019;40:384-92.**
4. **Roy C, Slimani A, de Meester C, Amzulescu M, Pasquet A, Vancraeynest D et al. Age and sex corrected normal reference values of T1, T2 T2\* and ECV in healthy subjects at 3T CMR. J Cardiovasc Magn Reson 2017;19:72.**

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Koyanagawa Kazuhiro, Kobayashi Yuta, Aikawa Tadao, Takeda Atsuhito, Shiraishi Hideaki, Tsuneta Satonori, Oyama-Manabe Noriko, Iwano Hiroyuki, Nagai Toshiyuki, Anzai Toshihisa	4. 巻 20
2. 論文標題 Myocardial T1ρ-mapping and Extracellular Volume Quantification in Patients and Putative Carriers of Muscular Dystrophy: Early Experience	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 320-324
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2463/mrms.bc.2020-0069	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 Tadao, Funayama Naohiro, Sunaga Daisuke, Kayanuma Keigo, Oyama-Manabe Noriko, Hotta Daisuke	4. 巻 28
2. 論文標題 Reverse redistribution-like change on dipyridamole-stress 99mTc-tetrofosmin imaging in a patient with angiographically mild coronary artery stenosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Cardiology	6. 最初と最後の頁 1182-1185
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12350-021-02553-6	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 Tadao, Funayama Naohiro, Sunaga Daisuke, Kayanuma Keigo, Oyama-Manabe Noriko, Hotta Daisuke	4. 巻 .
2. 論文標題 Reverse redistribution-like change on dipyridamole-stress 99mTc-tetrofosmin imaging in a patient with angiographically mild coronary artery stenosis	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/s12350-021-02553-6	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 Tadao, Ogino Jiro, Kudo Tamaki, Kashiwagi Yusuke	4. 巻 .
2. 論文標題 Late-onset endocarditis after coronavirus disease 2019 infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Heart Journal	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） 10.1093/eurheartj/ehab065	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 Koyanagawa Kazuhiro, Kobayashi Yuta, Aikawa Tadao, Takeda Atsuhito, Shiraishi Hideaki, Tsuneta Satonori, Oyama-Manabe Noriko, Iwano Hiroyuki, Nagai Toshiyuki, Anzai Toshihisa	4. 巻 .
2. 論文標題 Myocardial T <sub>1</sub> -mapping and Extracellular Volume Quantification in Patients and Putative Carriers of Muscular Dystrophy: Early Experience	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	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) 10.2463/mrms.bc.2020-0069	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4件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 相川 忠夫, 武田 充人
2. 発表標題 心臓MRIを用いた筋ジストロフィーによるびまん性心筋障害の評価
3. 学会等名 第57回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 相川忠夫, 小梁川和宏, 小林雄太, 武田充人, 白石秀明, 常田慧徳, 岩野弘幸, 永井利幸, 安斉俊久, 真鍋徳子
2. 発表標題 MRIのT1 mappingによる心筋細胞外容積分画は筋ジストロフィーによるびまん性心筋障害の検出に有用である
3. 学会等名 第31回日本心血管画像動態学会YIAセッション
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 相川忠夫, 小梁川和宏, 小林雄太, 武田充人, 白石秀明, 常田慧徳, 岩野弘幸, 永井利幸, 安斉俊久, 真鍋徳子
2. 発表標題 MRIのT1 mappingによる心筋細胞外容積分画は筋ジストロフィーによるびまん性心筋障害の検出に有用である
3. 学会等名 第31回日本心血管画像動態学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 相川 忠夫、武田 充人、山澤 弘州
2. 発表標題 進行性筋ジストロフィーによる心筋障害診断：心臓MRIとバイオマーカーの比較
3. 学会等名 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 安斉 俊久	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 200
3. 書名 重症心不全治療プラクティス	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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