

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08449

研究課題名(和文) MRI高分解能T1マップとデュアルエナジーCTによる右室線維化定量評価法の確立

研究課題名(英文) Quantification of right ventricular fibrosis with cardiac magnetic resonance imaging and dual-energy computed tomography

研究代表者

山村 健一郎 (Kenichiro, Yamamura)

九州大学・大学病院・特任講師

研究者番号：30532858

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)：Fallot四徴症術後の肺動脈弁置換術は成人先天性心疾患の再手術で最も多いが、その適応基準は定まっていない。右室容積に基づく現行基準では長期予後が必ずしも改善せず、右室心筋線維化の重症度も重要とされるが、心筋生検は侵襲的であるため、非侵襲的評価法の確立を目指した。従来のMRI T1 mappingは拡張末期に撮像していたため薄い右室心筋の評価には限界があったが、収縮期に撮像し圧縮センシング技術で空間分解能を上げることで、右室でも左室同様に正確で再現性の高い評価が可能となった。今後は術前後のデータを収集し、心機能の経時的変化や予後予測における非侵襲的評価法の有用性をさらに検討する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、MRI高分解能T1 mappingにより非侵襲的に右室心筋線維化を評価する新しい手法を確立し、精度と再現性の向上を得ることができた。将来的には術前と術後遠隔期のデータを収集することで、心機能の経時的変化や予後予測における有用性を高めることを目指す。近年わが国でも経皮的肺動脈弁置換術が導入された事情もあり、Fallot四徴症患者の治療方針決定において、本研究で向上した画像診断の情報は重要な意義を持つだろう。さらには、肺高血圧症など右室心筋線維化をきたす他の多くの心疾患の評価においても、本研究の成果は非侵襲的に重要な情報を提供し、患者の方針決定・予後改善に広く寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Pulmonary valve replacement surgery after Tetralogy of Fallot repair is the most common reoperation in adult congenital heart disease patients, but its criteria are not well established. The current standards based on right ventricular (RV) volume do not necessarily improve long-term outcomes, and the severity of RV myocardial fibrosis is also considered important. However, myocardial biopsy is invasive, so we aimed to establish a non-invasive evaluation method. Traditional MRI T1 mapping, performed during end-diastole, had limitations in evaluating the thin RV myocardium. By imaging during systole and using compressed sensing technology to enhance spatial resolution, accurate and reproducible assessment of the RV myocardium, similar to that of the left ventricle, became possible. In the future, we plan to collect pre- and postoperative data to further investigate the usefulness of this non-invasive evaluation method in predicting long-term cardiac function changes and outcomes.

研究分野：小児循環器 成人先天性心疾患

キーワード：ファロー四徴症 右室心筋線維化 画像診断

1. 研究開始当初の背景

成人先天性心疾患患者の再手術で最も多いのが、Fallot 四徴症における肺動脈弁置換術である。心内修復術後も肺動脈弁閉鎖不全/狭窄により慢性的な右室の容量負荷/圧負荷が残存し、その結果右室心筋線維化を生じる。右室拡大/機能低下、心不全、致死性不整脈を予防するため、多くの症例において成人期に肺動脈弁置換術を要するが、その手術適応については未だに世界的にも定まっていない。施設ごとに異なる右室拡大の基準(右室拡張末期容積 140-170ml/m²以上)を参考に決定されているのが現状だが、右室容積のみを基準とした現在の手術基準では、長期予後改善に必ずしも繋がらない可能性が報告されている(Bokma et.al. Heart 2018)。研究代表者は肺動脈弁置換術を受けた Fallot 四徴症患者の術中心筋生検組織を用いて、右室心筋線維化を病理学的に定量評価し、右室心筋線維化の重症度が、心臓 MRI で評価した術後の右室拡大改善の規定因子であることを報告した (Yamamura et.al, Heart 2019)。

もし心筋生検を行わずとも、MRI, CT 等の画像診断やバイオマーカーで右室心筋線維化の重症度を非侵襲的に評価できれば、右室心筋線維化が一定の重症度になる前に外科治療や薬物治療で介入することにより、患者予後の改善に貢献できる可能性がある。MRI 高分解能 T1 mapping や dual-energy CT といった新たなモダリティは登場しているが、左室に比べて薄い右室心筋では線維化の非侵襲的評価法は確立されていない。

2. 研究の目的

左室心筋の MRI T1 mapping による ECV 測定については、すでにその正確性と予後予測因子としての有用性について多くの報告がある。一方、右室の ECV は薄い心筋組織のためより計測が難しいとされ、報告が極めて少ない。本研究では、右室心筋がより厚くなる収縮期に、従来は検査時間短縮のために用いられていた圧縮センシングの技術を空間分解能の向上に充てることで、左室より薄い右室心筋の ECV をより正確に測定する新手法を開発する。dual-energy CT や術中心筋生検、各種バイオマーカーも併せて測定し、右室心筋線維化のより正確な非侵襲的定量評価法の確立を目指す。

3. 研究の方法

(1) 同意が得られた被検者を対象に、収縮期撮像かつ圧縮センシングにより高空間分解能化した心臓 MRI T1 mapping を施行した。MRI 撮影には Ingenia Elition X 3.0T (PHILIPS)、解析には IntelliSpace Portal version 10.1 (PHILIPS) を用いた。従来法や左室の T1 値と比較することで、収縮期撮像圧縮センシングによる高空間分解能 T1 mapping の精度と正確性を検討した。

(2) 肺動脈弁置換術を受ける Fallot 四徴症患者で同意が得られた者に対して、術中右室心筋生検を施行した。病理学的心筋線維化の重症度と、CT, MRI 等の画像診断やバイオマーカー等との関連性を検討した。

(3) 上記で得られたデータに対して、paired t-test, ANOVA, Pearson の相関係数, Bland Altman 法, 級内相関係数 (ICC) を用いて解析を行った。統計解析ソフトは JMP

Pro (ver. 17)を用いた。

4. 研究成果

(1) 圧縮センシングを用いた MRI 収縮期高分解能 T1 mapping の正確性と精度

10 例の健常対照(年齢 29 ± 4 歳, 男性 7 例, 女性 3 例)を対象に、収縮期高分解能 T1 mapping の精度と正確性を検討した。収縮期高分解能 T1 mapping では薄い右室心筋が従来法よりも明瞭に描出された(図 1)。

収縮期高分解能 T1 mapping 法

従来法

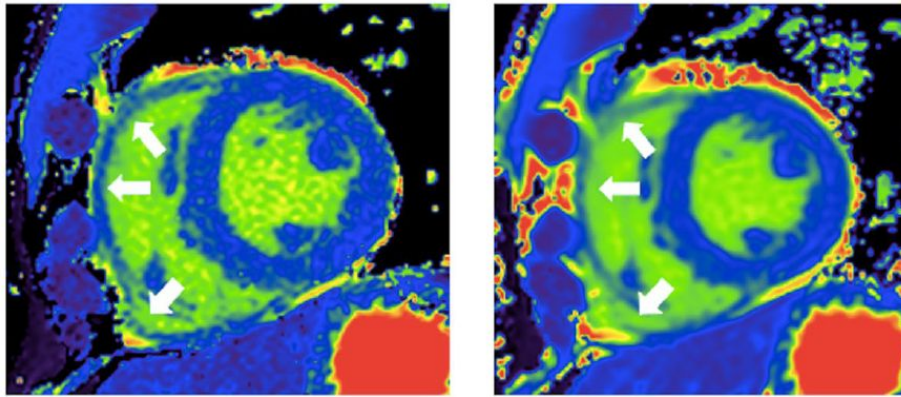


図 1. 収縮期高分解能 T1 mapping と従来法の比較

収縮期高分解能 T1 mapping(左図)では、右室心筋がより明瞭に描出されている(矢印)

左室、Blood pool の T1 値は収縮期高分解能 T1 mapping 法と従来法とで有意な差はみられなかった。一方、右室心筋の T1 値は、従来法では収縮期高分解能 T1 mapping 左室や先行文献よりも高値となった(図 2)。従来法では、ボクセル内の右心室内の血液の部分体積効果によって T1 値が高くなってしまった可能性が考えられた(Mehta et. al. Magn Reson Med 2015)。一方、収縮期高分解能 T1 mapping 法では、空間分解能の向上に伴い部分体積効果が減少したため、LV に近い T1 値が得られたものと考えられた。本研究成果は英文誌に発表した(Nishigake D, Yamasaki Y, Yamamura K, et.al. Int J Caridovasc Imaging 2022)。

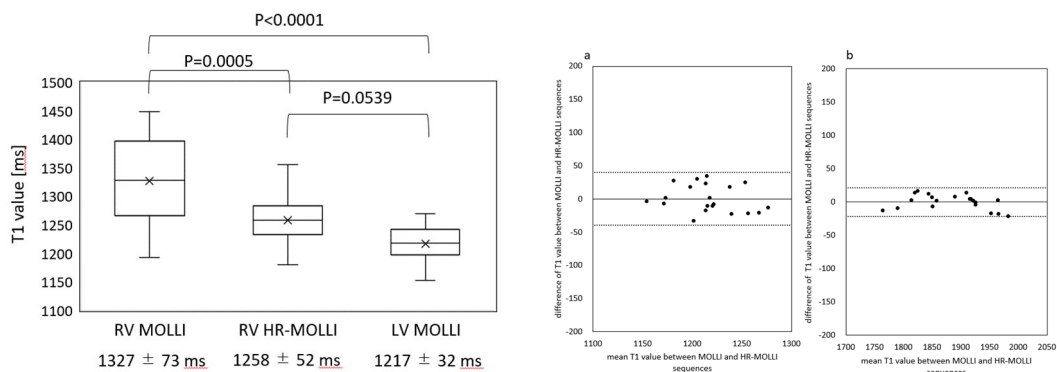


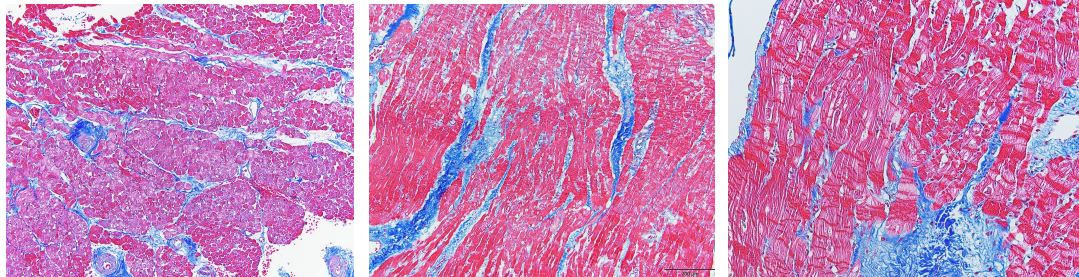
図 2. 従来法(MOLL)と収縮期高分解能 T1 mapping 法(HR-MOLL)の比較

従来法の右室 T1 値は左室や収縮期高分解能 T1 mapping より高値であった(左図)

Bland-Altman 解析では、従来法と収縮期高分解能 T1 mapping の一致性は良好であった(右図)

(2) Dual energy CT と心筋生検

15例のTOF患者に遅延造影CTを施行、肺動脈弁置換術中の右室心筋生検について同意が得られた3例について術中心筋生検を行った。心筋生検施行例が少なく統計学的解析は難しかったが、術中心筋生検での線維化が最も軽度であった1例(24歳、女性、図3)では、1年後のMRI T1 mappingでもnative T1 1175 ms, ECV 0.32と比較的良値であり、右室心筋が高度線維化をきたす前に肺動脈弁置換術後を行うことが重要である可能性が改めて示唆された。



症例 1. 24歳、女性

症例 2. 27歳、女性

症例 3. 39歳、男性

図 3 右室心筋組織の線維化評価 (マッソン・トリクローム染色)

(3) 今後の展望

本研究で正確性と精度の向上が確認された収縮期高分解能 T1 mapping の技術を用いて、PVR 後や遠隔期の経時的右室心筋評価を継続する。非侵襲的に定量評価された右室心筋線維化の重症度が再手術後の右室機能改善、術後不整脈の発生などの臨床経過をどの程度予測できるかをあきらかにし、手術適応決定、薬物治療効果判定等に有用な新指標の確立を目指す。

<引用文献>

1. Bokma JP, Geva T, Sleeper LA, et.al. A propensity score-adjusted analysis of clinical outcomes after pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot. Heart 2018;104(9) 738-744
2. Yamamura K, Yuen D, Hickey EF, et.al. Right ventricular fibrosis is associated with cardiac remodelling after pulmonary valve replacement. Heart 2019;105(119):855-863
3. Mehta BB, Auger DA, Gonzalez JA, et.al. Detection of elevated right ventricular extracellular volume in pulmonary hypertension using accelerated and navigator-gated look-locker imaging for cardiac T1 estimation (ANGIE) cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson 2015;17:110
4. Nishigake D, Yamasaki Y, Yamamura K, et.al. High-resolution systolic T1 mapping with compressed sensing for the evaluation of the right ventricle: a phantom and volunteer study. Int J Caridovasc Imaging 2022;38(10):2219-2225

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 2件）

1. 著者名 Kikuno R, Yamamura K, Nagatomo Y, Nagata H, Ichimiya Y, Sakai Y, Ohga S.	4. 巻 65(1)
2. 論文標題 Paradoxical spells during ACTH treatment in an infant with Tetralogy of Fallot.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 e15503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.15503.	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 Sakamoto I, Yamamura K, Ishikita A, Ohtani K, Umamoto S, Kaku H, Yamasaki Y, Abe K, Ide T, Tsutsui H.	4. 巻 10 (1)
2. 論文標題 Visibility of Pulmonary Valve and Pulmonary Regurgitation on Intracardiac Echocardiography in Adult Patients with Tetralogy of Fallot	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Cardiovasc Dev Dis	6. 最初と最後の頁 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcdd10010024.	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 Nishigake Daisuke, Yamasaki Yuzo, Yamamura Kenichiro, Funatsu Ryohei, Wada Tatsuhiro, Oga Masahiro, Kobayashi Koji, Kato Toyoyuki, Ishigami Kousei	4. 巻 38
2. 論文標題 High-resolution systolic T1 mapping with compressed sensing for the evaluation of the right ventricle: a phantom and volunteer study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The International Journal of Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 2219 ~ 2225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10554-022-02622-y	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 Yamamura Kenichiro, Duarte Valeria, Karur Gauri Rani, Graf Julia, Hanneman Kate, Geva Tal, Valente Anne Marie, Wald Rachel M.	4. 巻 330
2. 論文標題 The impact of pulmonary valve replacement on pregnancy outcomes in women with tetralogy of Fallot	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 43 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2021.02.006	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 Kawakubo Masateru, Yamasaki Yuzo, Toyomura Daisuke, Yamamura Kenichiro, Sakamoto Ichiro, Moriyama Tetsuhiro, Yabuuchi Hidetake, Ishigami Kousei	4. 巻 11
2. 論文標題 Unchanged right ventricular strain in repaired tetralogy of Fallot after pulmonary valve replacement with radial long-axis cine magnetic resonance images	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18879
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-98464-0	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1件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 山村健一郎
2. 発表標題 小児循環器領域における画像診断の進歩
3. 学会等名 第57回日本小児循環器学会(招待講演)
4. 発表年 2021年

〔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	坂本 一郎 (Sakamoto Ichiro) (90616616)	九州大学・大学病院・学術研究員 (17102)	
研究分担者	山崎 誘三 (Yamasaki Yuzo) (00643347)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究分担者	孝橋 賢一 (Kohashi Kenichi) (10529879)	九州大学・医学研究院・准教授 (17102)	

6. 研究組織（つづき）

	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	帯刀 英樹 (Tatewaki Hideki) (40343321)	九州大学・医学研究院・共同研究員 (17102)	
研究分担者	塩瀬 明 (Shiose Akira) (30363336)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	

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