

令和 5 年 4 月 14 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16729

研究課題名（和文）シネMRIによる体循環右室リモデリング解析のCRT効果予測における有用性の確立

研究課題名（英文）Prediction of the response to CRT with cine MRI for the patients with systemic right ventricular remodeling

研究代表者

河窪 正照（Kawakubo, Masateru）

九州大学・医学研究院・助教

研究者番号：80608985

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）：本研究の目的は、磁気共鳴画像（MRI）を用いた体循環右室リモデリング解析のCRT効果予測における有用性の確立であった。我々は、目的を達成するためのコンピュータ画像解析手法の開発と、それらの手法を応用した臨床研究に取り組んだ。その成果として、一般的な短軸像のシネMRIを自動的に長軸再構成し、かつ自動的に右室容量と3次元ストレインを算出する手法を特許出願した。さらに、本技術は汎用的なコンピュータ言語で動作するソフトウェアとしてパッケージ化され、広く応用可能となった。また、この技術を応用した臨床研究は国際誌に掲載された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では一般的な短軸像の磁気共鳴画像から、自動的な右心室の画像解析法を開発した。従来、心機能画像解析は左心室に焦点が当てられていたが、近年、右心室も注目されるようになった。本手法は従来の画像検査法を変更する必要のない、高精度な右心室の後解析技術である。また、CTやPETなどの分子イメージングにも応用可能な汎用解析ソフトウェアを構築できたことは、右室疾患のさらなる病態解明や適切な治療介入時期の決定について、多施設研究によるエビデンス蓄積の加速が期待できる。さらに、開発手法の有用性を明らかにした臨床研究は、いずれも国際誌に掲載されており、我が国を中心とした国際共同研究への発展も期待できる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to establish the usefulness of systemic circulation right ventricular remodeling analysis using magnetic resonance imaging (MRI) in predicting CRT effects. We have developed computer image analysis methods to achieve our goals, and have applied these methods to clinical research.

As a result, we have filed a patent application for a method that automatically reconstructs radially long-axis cine MRI from general short-axis images and automatically calculates right ventricular volume and three-dimensional strain. Furthermore, this technology has been packaged as software that operates in a general-purpose computer language, making it widely applicable. A clinical study applying this technology was published in an international journal.

研究分野：Medical Image Analysis

キーワード：Cardiac MR imaging cine MRI right ventricle myocardial remodeling deep learning image processing myocardial strain ventricular volume

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

大血管転位症、修正大血管転位症、右室型単心室の先天性の複雑心奇形では、正常では肺循環を担う右心室が、肺循環よりも高負荷の体循環を担う。現在ではこれらの体循環右室の多くが成人できるようになったが、右心室は小児期からの経年的な体循環の高負荷でリモデリングする。リモデリングは右心室の変形や乳頭筋の発達とともに機能低下を伴って亢進し、重篤な右心不全や同期性障害、致死性の不整脈を引き起こすため、成人期に手術や心移植が必要となることも多い。心臓再同期療法(CRT)はペースメーカー治療のひとつで、外科手術に比べて侵襲度が低く、成人期の複雑心奇形に対する有効な治療法として期待されている。左心室における CRT 適応の決定にはエコーによる心機能評価が用いられるが、右心室がブラインドエリアになりやすい上に解像度が低いため、体循環右室のリモデリングに伴う形態変化や機能低下を評価するには十分でない。そのため、体循環右室のリモデリングの亢進と CRT の効果との関連は未解明な部分が多く、NYHA グレードの増悪や QRS 幅の延長が左心室における適応基準よりも軽度であっても CRT が実施される場合もある。つまり、体循環右室に対する CRT の適応を決定するための臨床的な指標は確立されていないのが現状である。

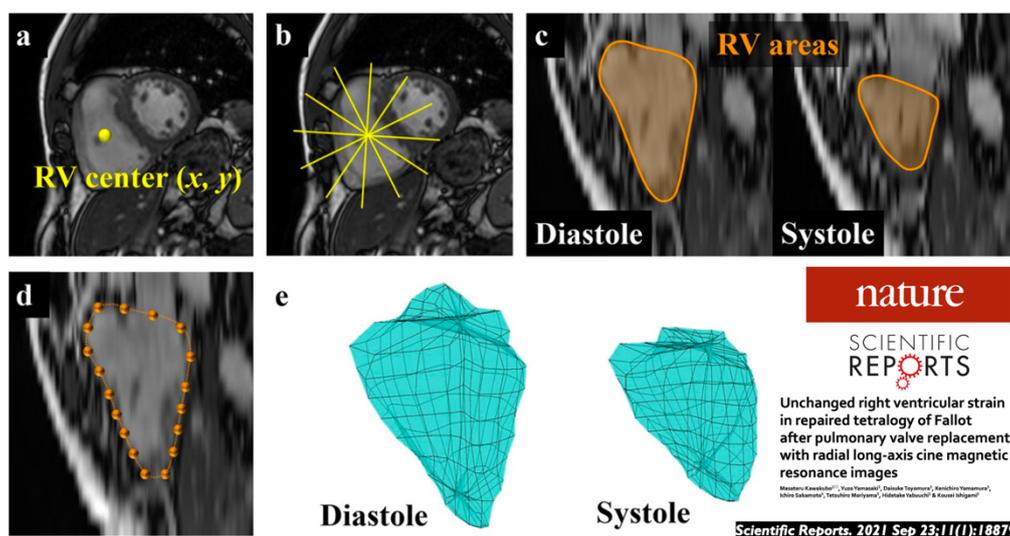
MRI は右心室を含む心臓全体の立体構造を高い解像度で描出し、機能を正確に評価できるだけでなく、エックス線 CT で問題となる放射線被曝を伴わない経過観察に適した画像検査法である。したがって、MRI を用いて体循環右室のリモデリングを評価し、CRT の効果との関連を明らかにすることができれば、CRT の適応基準となる有用な画像診断指標を確立できると考えた。

2. 研究の目的

本研究では、体循環右室の構造の複雑性と心筋の機能とを、MRI のフラクタル解析とストレイン解析とによってそれぞれ定量し、CRT の効果予測への有用性を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

MRI のフラクタル解析とストレイン解析はいずれも申請者が独自に開発した特許出願中の技術であり、これを本研究にも応用する計画であった。したがって、まずこれらの技術を右心室へ応用するための調整に取り掛かった。MRI において右室の画像解析は一般的に心臓全体が描出される左室短軸像が用いられる。左室は半楕円体に近似できる形態をしており、コンピュータによる局所的な形態変化や容量計測には左室短軸像は適している。しかし、右心室は左心室を取り囲むように接する複雑な形態をしてい上に、短軸断面に直行する長軸方向の運動が優位であるため、左室短軸像をそのまま右室解析の入力とすることは解析誤差の原因となる。しかし、右室解析のために MRI のシネイメージングを検査プロトコルに追加することは、長時間の検査時間をボトルネックとする MRI 検査では臨床的に許容できない。そこで、右室領域を中心に左室短軸像を放射長軸像に再構成処理し(下図 a、b)、放射長軸再構成画像から右室領域を抽出し(下図 c、d)、抽出領域から右室の心筋運動を計算する方法(下図 e)を提案した。

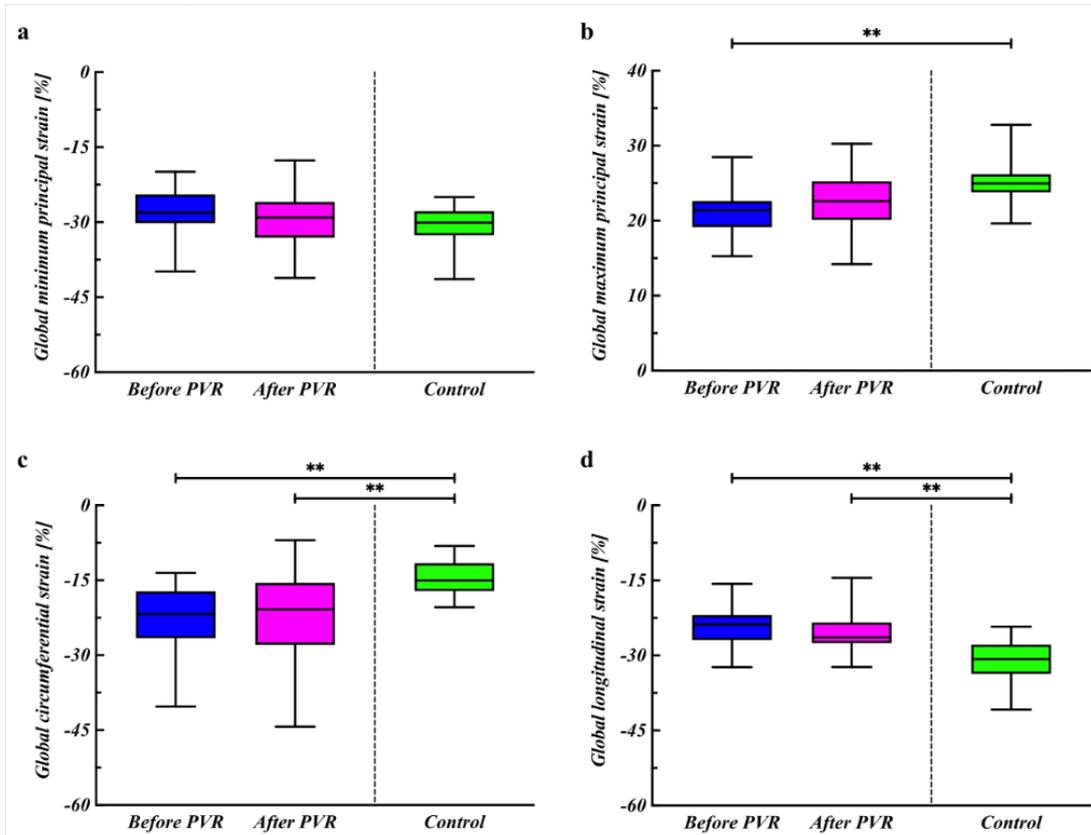


この手法の、先天性心疾患における右室運動性評価に対する有用性を検証するために、24名の肺動脈弁置換術前後の成人期ファロー四徴症(TOF)患者を対象に右心室のストレイン解析を実施した。さらに、右室ストレイン値を肺動脈弁置換術前後や10名の対象群と比較した。

次いで、本手法における右室領域抽出は手動作業であったため、深層学習を利用した自動化に取り組んだ。深層学習は右室中心領域の決定モデル(上図a)と、右室抽出モデル(上図c)の2つを構築した。深層学習ネットワークにはUNetを用い、手動で決定した右室中心領域および放射長軸画像の右室領域を教師ラベルとした。53例の心臓MRI画像を対象に、右室長軸の全自動抽出モデル(RLA)、左室短軸像による全自動右室抽出モデル(SA_{FA})、左室短軸像による半自動右室抽出モデル(SA_{SA})をそれぞれ同一ネットワークで学習した。別の50例を対象に、手動とモデルによる右室領域のDice係数や、右室領域から算出された右室容量、駆出率、ストレインを比較した。

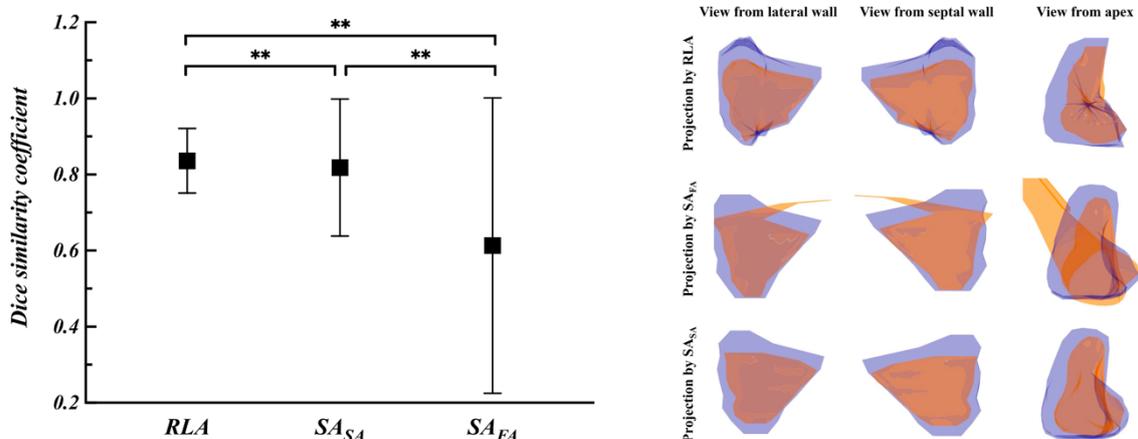
4. 研究成果

下図 a-d に肺動脈弁置換術前後の TOF 群および対照群における、右室心筋の global minimum principal strain (minGPS)、global maximum principal strain (maxGPS)、global circumferential strain (GCS)、global longitudinal strain (GLS) をそれぞれ示す。



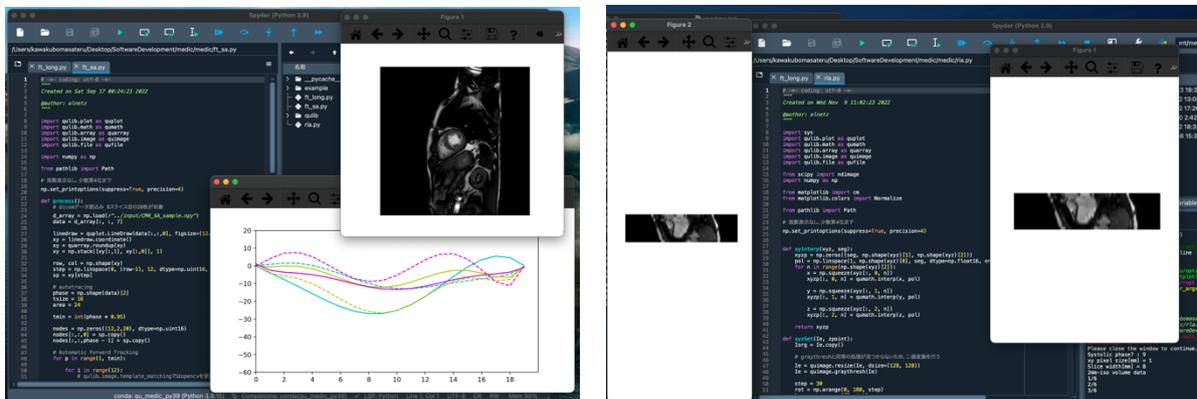
minGPS は、疾患群の術前後で対象群と統計学的に差はなかったが、術前の maxGPS は対照群に比して低かった。以上から、心臓全体のストレイン評価を先天性心疾患に应用するためには maxGPS を用いることが妥当であると結論づけた。さらに、対照群は GCS よりも GLS が大きな負のピークであった。これは正常右心室における長軸有意の収縮運動を反映しており、提案手法によるストレイン解析の妥当性を支持する結果であった。さらに、疾患群では対照群に比して GCS の負のピーク値は低く、反対に GLS では大きな負のピーク値であった。つまり疾患群では、正常な右室とは異なり、短軸優位な収縮運動によって肺循環を担っているということである。これは、長期的な右心負荷に対応するために左心室と同様な短軸有意な収縮運動をする右室リモデリングによる変化を示していると考えられる。したがって、本研究で提案した放射長軸再構成画像による右心室ストレイン解析は、先天性心疾患に特徴的な右室リモデリングを定量する手法であると結論づけた。

下図左は、RLA、SASA、および SAFA が出力した右室領域と手動右室領域の一致を Dice 係数によって解析した結果である。RLA による右室解析は左室短軸像によるコンピュータ領域抽出モデルよりも



Dice 係数が高く、従来の左室短軸像による右室抽出よりも精度が高いことが確認された。また、Dice 係数の標準偏差は RLA が最も小さかった。さらに、上図右中段で示される SAFA による右室領域抽出では、収縮期(オレンジ)で明らかな誤抽出が生じており、下段の SASA に示すように半自動的のプロセスを介すことで誤抽出が抑制される。一方で RLA は全自動解析であるにもかかわらず、SAFA で生じたような明らかな誤抽出は生じなかった。したがって、本研究で提案した放射長軸再構成画像による右心室抽出法は、従来の左室短軸像による手法よりも高い堅牢性を有すると結論づけた。

以上で、先天性心疾患の心臓 MRI から右心室を自動的に抽出して解析する技術を提案することができた。この技術を複雑心奇形に対して応用することを考えて臨床施設に共同研究を申し入れたところ、自施設で汎用的に使用できるソフトウェアとして提供して欲しいとの要望が多数あった。臨床施設の医師や技術者が本技術を応用して臨床データを解析することは、先天性心疾患の病態解明や適切な治療戦略の決定に対して、代表者が単独で研究を実施するよりも貢献度が高いと考えた。したがって、本技術を民生用のコンピュータに無料でインストール可能なソフトウェアとしてパッケージ化し、研究の次フェーズで複雑心奇形を含む様々な先天性心疾患を対象とした多施設共同研究の基盤を築くことを、本研究の最終段階として方針を変更した。その結果、以下のように市販される一般的な民生用コンピュータでオペレーションシステムを問わず動作するソフトウェアを作成することができた(下図)。これにより、施設の解析環境を問わず、研究者個人が画像解析を実施することが可能となった。



結論として本研究では、先天性心疾患の右心室画像解析に適したアルゴリズムの開発と、その自動処理を実現し、その成果を 2 編の査読付き国際論文誌に掲載することができた。さらに、開発した画像解析技術をソフトウェアとして一般化することで、先天性心疾患診療を実施する臨床施設の研究者に対して画像解析研究を実施しやすい環境を構築することができた。本研究は、成人期の先天性心疾患という人類がこれから直面する未知の疾患に対して、病態解明や適切な治療戦略決定のためのエビデンスとなる研究を推進する、基盤技術を提案する成果を上げることができた。

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 3件）

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 -
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 -
1. 著者名 Arai Hideo, Kawakubo Masateru, Sanui Kenichi, Iwamoto Ryoji, Nishimura Hiroshi, Kadokami Toshiaki	4. 巻 19
2. 論文標題 Assessment of Bi-Ventricular and Bi-Atrial Areas Using Four-Chamber Cine Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging: Fully Automated Segmentation with a U-Net Convolutional Neural Network	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 1401 ~ 1401
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijerph19031401	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 Shiina Y, Kawakubo M, Inai K, Asagai S, Nagao M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Dual VENC 4D flow magnetic resonance imaging demonstrates arterial-pulmonary collaterals in an adult with tetralogy of Fallot	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur Heart J Cardiovasc Imaging	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/ehjci/jeaa343	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 Arai H, Kawakubo M*, Sanui K, Nishimura H, Kadokami T.	4. 巻 15
2. 論文標題 Assessing myocardial circumferential strain using cardiovascular magnetic resonance after magnetic resonance-conditional cardiac resynchronization therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiology Case Reports	6. 最初と最後の頁 1954-1959
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.radcr.2020.07.063	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 Kawakubo Masateru, Moriyama Daichi, Yamasaki Yuzo, Abe Kohtarō, Hosokawa Kazuya, Moriyama Tetsuhiro, Triadyaksa Pandji, Wibowo Adi, Nagao Michinobu, Arai Hideo, Nishimura Hiroshi, Kadokami Toshiaki	4. 巻 35
2. 論文標題 Right ventricular strain and volume analyses through deep learning-based fully automatic segmentation based on radial long-axis reconstruction of short-axis cine magnetic resonance images	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 911 ~ 921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10334-022-01017-3	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 -

〔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 豊村 大亮, 長友 雄作, 河窪 正照, 山崎 誘三, 福岡 将治, 鶴池 清, 平田 悠一郎, 山村 健一郎, 坂本 一郎, 石神 康生, 大賀 正一
2. 発表標題 Cardiac Magnetic Resonance Feature Trackingによるファロー四徴症術後の右房機能評価
3. 学会等名 第57回小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新井 英雄, 河窪 正照, 讃井 憲一, 西村 浩, 門上 俊明
2. 発表標題 磁気共鳴画像の四腔像の深層学習を用いた領域抽出による左右の心室および心房の全自動面積評価
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会,
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河窪 正照, 山崎 誘三, 阿部 弘太郎, 細川 和也, 長尾 充展, 新井 英雄, 門上 俊明
2. 発表標題 心臓MRIを用いた肺高血圧症における右室リモデリング評価
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河窪 正照、山崎 誘三、長尾 充展、阿部 弘太郎、細川 和也、永田 弾、山村 健一郎、豊村 大亮、山本 篤志、新井 英雄、門上 俊明
2. 発表標題 Right Ventricular Myocardial Strain Derived from Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 医用画像処理方法、医用画像処理装置および医用画像処理プログラム	発明者 河窪 正照	権利者 九州大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-181621	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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		
インドネシア	Diponegoro University		