

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591776

研究課題名(和文)MRIによる心筋遅延造影法を用いた心筋線維化定量化法の確立

研究課題名(英文)Establishment of myocardial fibrosis quantification method using delayed contrast-enhanced MRI

研究代表者

末吉 英純(SUEYOSHI, Eijun)

長崎大学・病院(医学系)・講師

研究者番号：40380894

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：心臓MRIでの拡張型心筋症(DCM)患者の心筋線維化(重症度)の定量化の検討を行い、信頼性の高い定量方法を見いだす目的。遅延造影MRI画像から得られる心筋のT1値を使用しDCM 52人の患者及び10例の対照被験者の左心室腔(L)の心筋(M)の造影前後でのT1値を比較した。 $(\text{造影前MのT1値} - \text{造影後MのT1値}) / (\text{造影前LのT1値} - \text{造影後LのT1値})$ は、対照群と患者群との間で有意差が認められ、左室駆出率に最も関連し($R=0.66$ 、 $P<0.0001$)DCMの心筋線維化(重症度)を推定するための最も信頼性の高い定量方法であった。

研究成果の概要(英文)：To estimate diffuse myocardial fibrosis with cardiac MRI in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) using myocardial T1 value.

Delayed enhancement imaging was performed in 52 patients with DCM and 10 control subjects to identify fibrosis using an inversion time scout sequence. The mean contrast-enhanced myocardial (M) T1 values of the pre and post contrast-enhanced myocardial and left ventricular lumen (L) of control and dilated cardiomyopathy cases were compared. The calculated post M T1 value, pre M T1 value-post M T1 value, and $(\text{pre M T1 value} - \text{post M T1 value}) / (\text{pre L T1 value} - \text{post L T1 value})$ were significantly different between the patient group and the control group. $(\text{Pre M T1 value} - \text{post M T1 value}) / (\text{pre L T1 value} - \text{post L T1 value})$ was significantly the most related to the left ventricular ejection fraction ($r = 0.66$, $p < 0.0001$). $(\text{Pre M T1 value} - \text{post M T1 value}) / (\text{pre L T1 value} - \text{post L T1 value})$ was the most reliable quantification method to estimate the severity of DCM.

研究分野：放射線医学

キーワード：MRI 心筋遅延造影法 心筋線維化 定量化法

1. 研究開始当初の背景

MRIによる遅延造影は、T1短縮効果により、心筋障害を反映するものとされ、その評価は注目されている。

その機序は、心筋梗塞においては梗塞領域の細胞壊死による細胞外液量の増加による造影剤の洗い出し率低下により局所的な造影効果が生じるとされる。

一方、心筋症では、心筋線維化による、細胞外液量の増加による造影剤の洗い出し率低下により造影効果が生じるとされるが、心筋線維化はびまん性に認められることが多く、その評価が困難なことが多い。

近年、心筋症においての心不全の進展過程における心筋線維化の重要性が強調されてきており、MRIによる遅延造影を用いた評価法の確立が望まれている。特に拡張型心筋症(DCM)患者では、心筋線維化の程度は死亡率の最も重要な危険因子の一つとされる。

以前の研究から、MRIによる遅延造影での心筋の反転時間null point (T1値)を測定することにより、T1値のDCM患者の心筋の平均T1値は、対照群に比べ患者群で有意に短かったことが示唆されている。T1値は比較的、容易に得ることができるが、この値は、血液プールにおける造影剤の影響や、元々の心筋の状態、撮像タイミングなどにより個人差が大きく、正確なT1値に基づいた心筋線維化の定量化法までは確立されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、いくつかの心筋T1値定量法を比較し、DCM症例で信頼性のある心筋線維化の定量方法を確立することである。

3. 研究の方法

(1) 患者

この研究は当院医療倫理委員会によって承認された。

当院でMRIを施行されたDCM患者、52名(平

均年齢、53.3 ± 13.6歳、男性33名、女性19名)および10名の心疾患が見られない対照被験者(平均年齢、54.8 ± 12.4歳、男性5名、女性5名)を対象とした。2つのグループ間の平均年齢は統計的に有意な差は見られなかった(P = 0.763)。DCMの診断は、世界保健機関(WHO)の診断基準に基づいた。また全患者で心筋生検でDCMに矛盾しない病理所見を有していた。

患者はいずれも臨床症状や進行中の心筋炎の兆候がなく、冠動脈造影で有意な冠動脈疾患(> 50%狭窄)がある症例は、本研究から除外した。その他の除外基準は、心臓MRI禁忌の症例、重篤な弁膜症の症例を除外した。

対照被験者(n = 10)は不整脈の精査のため心臓MRIをおこなった患者であったが、冠動脈造影、臨床検査、心エコー検査、核医学スキャン、または心筋生検によって最終的に心筋疾患を除外された症例であった。

(2) MRI撮影

MRIは、8チャンネルのボディコイルを用いて1.5-T MRIシステム(Avanto、シーメンスヘルスケア社製)で、仰臥位にて撮影した。左心室機能解析ではcine steady-state free-precision imaging (TR/TE, 3.4/1.2; in-plane spatial resolution, 1.6 × 2 mm)を心電図同期と息止め下で撮影し、左心室尖部から基部にかけ8から14枚の短軸シネ画像(8-mm thickness with 0-mm spacing)を作成し評価した。

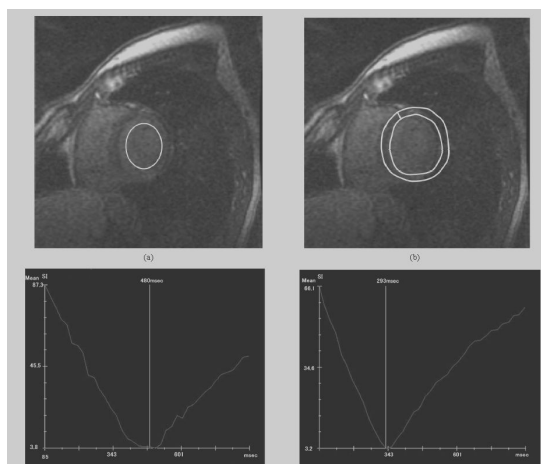
T1値の測定のため、造影前および造影剤(マグネピスト、バイエル・シエーリング・ファーマ社製0.2 mmol/kg)静注15分後より2D inversion recovery gradient-echo technique (inversion time scout image: TR/TE, 20.8/1.3; flip angle, 25°; acquisition matrix, 192 × 78; field of view, 34 × 27 cm; slice thickness, 8 mm; inversion time, individually)を用いて息止め下に左心室中部で40枚のinversion

time scout image を様々な inversion time で撮影した (図 1) 。左心室中部のスライス は、長軸画像に基づいて選択した。

(3) データ解析

MRI のデータ処理は、心臓 MRI の経験 10 年 以上の、単一の観察者により行った。左室駆 出率は、ワークステーション (Syngo 、シー メンスヘルスケア社製) を用いて、シネ画像 から算出した。

T1 値の計算は、得られた inversion time scout image をワークステーション上で造影 前後の心筋および左心室腔に関心領域を置 き、指数曲線に様々な inversion time で取 得されたデータをフィッティングすること により、null point となる値を求め、その値 を T1 値と定義した (図 1) 。左心室腔 (L) および心筋 (M) の造影前後での T1 値を算出 した。信頼性の高い定量方法を見いだすため、 以下の 4 つの方法で比較検討した。1) 造影 後 M の T1 値、2) 造影前 M の T1 値 - 造影後 M の T1 値、3) 造影後 M の T1 値 / 造影後 L の T1 値、4) (造影前 M の T1 値 - 造影後 M の T1 値) / (造影前 L の T1 値 - 造影後 L の T1 値) 。 図 1 .



(4) 統計解析

すべての値は平均 ± 標準偏差として表し た。連続変数はスチューデント t 検定または マン - ホイットニー U 検定を用いた。各方法 で T1 値を用いて算出された値と左心室駆出 率との相関関係をピアソン相関係数にて算

出した。相関係数値 0.4-1.0 の値をとった 場合、相関を示すと考え、また P 値が $p < 0.05$ を有意差ありとみなした。

4 . 研究成果

(1) DCM 群の造影前 M の T1 値、造影後 M の T1 値、造影前 L の T1 値、造影後 L の T1 値 の平均値 は、それぞれ 581.3 ± 58.3 msec, 344.5 ± 31.6 msec, 741.2 ± 92.5 msec, 257.5 ± 46.1 msec であった。対象群の造影前 M の T1 値、造影 後 M の T1 値、造影前 L の T1 値、造影後 L の T1 値 の 平均値は、それぞれ 519.7 ± 30.4 msec, 390.4 ± 19.3 msec, 731.4 ± 64.4 msec, 299.3 ± 35.5 msec であった。

造影前 L の T1 値、造影後 M の T1 値、およ び造影後 L の T1 値での患者群と対照群間に 統計的に有意差が見られた ($P = 0.0052$ 、 $P < 0.0001$ 、 $P = 0.002$) 。しかし、造影 前 L の T1 値での患者群と対照群の間に有意 差はなかった ($P = 0.559$) 。

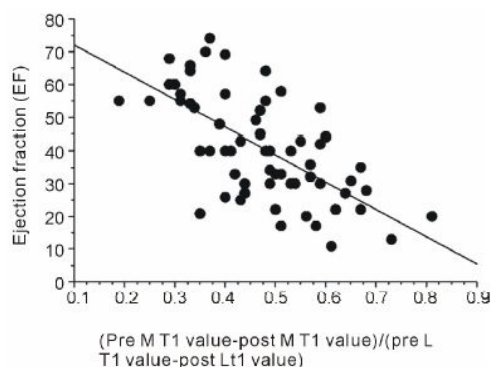
DCM 群では、造影後 M の T1 値、造影前 M の T1 値 - 造影後 M の T1 値、造影後 M の T1 値 / 造影後 L の T1 値、(造影前 M の T1 値 - 造影 後 M の T1 値) / (造影前 L の T1 値 - 造影後 L の T1 値) は、それぞれ 344.5 ± 31.6 msec, 239.9 ± 64.2 msec, 1.37 ± 0.21 , 0.50 ± 0.11 であった。対照群は、造影後 M の T1 値、 造影前 M の T1 値 - 造影後 M の T1 値、造影後 M の T1 値 / 造影後 L の T1 値、(造影前 M の T1 値 - 造影後 M の T1 値) / (造影前 L の T1 値 - 造影後 L の T1 値) は 90.4 ± 19.3 msec, 134.0 ± 28.9 msec, 1.31 ± 0.13 , 0.30 ± 0.60 であった、

造影後 M の T1 値、造影前 M の T1 値 - 造影 後 M の T1 値、造影後 M の T1 値 / 造影後 L の T1 値、(造影前 M の T1 値 - 造影後 M の T1 値) / (造影前 L の T1 値 - 造影後 L の T1 値) は、 DCM 群と対照群の間に統計的に有意な差が見 られた ($P < 0.0001$, $P < 0.0001$, $P < 0.0001$) 。

しかし、造影後 M の T1 値/造影後 L の T1 値は有意差はなかった。

DCM 群では、(造影前 M の T1 値 - 造影後 M の T1 値) / (造影前 L の T1 値 - 造影後 L の T1 値) が最も左室駆出率に相関した ($R=0.66$; $P<0.0001$) (図 2)。他の定量法 (造影後 M の T1 値、造影前 M の T1 値 - 造影後 M の T1 値、造影後 M の T1 値/造影後 L の T1 値) は、相関はより軽度であった。

図 2



(2)我々の知る限り、この研究は、造影前後の心筋および左心室腔の T1 値を用い心筋線維化を評価した最初の研究である。造影後 M の T1 値、造影前 M の T1 値 - 造影後 M の T1 値、(造影前 M の T1 値 - 造影後 M の T1 値) / (造影前 L の T1 値 - 造影後 L の T1 値) は、DCM 群と対照群の間に統計的に有意な差が見られ、DCM のための有用な診断法である可能性が示唆された。

しかし、造影後 M の T1 値のみの定量方法は造影前 M の T1 値との差を測定しておらず、正確に心筋の造影効果を反映せず、造影前 L の T1 値と造影後 L の T1 値との差を測定していないため血液プール液の造影剤の影響を考慮していないと考えられる。また、造影前 M の T1 値 - 造影後 M の T1 値の定量方法も血液プールの造影剤の血液プールの造影剤の影響を考慮していないと考えられる。

(造影前 M の T1 値 - 造影後 M の T1 値) / (造影前 L の T1 値 - 造影後 L の T1 値) の定量方法は、造影前 M の T1 値 - 造影後 M の T1 値の

差を測定し、造影前 L の T1 値と造影後 L の T1 値の差を考慮しているため正確に心筋の造影効果と、血液プールの造影剤の影響を考慮している。また最も左室駆出率に相関しており最も正確に心筋の線維化の程度を評価する方法と考えられる。

<引用文献>

1. L. Iles, H. Pfluger, A. Phrommintikul, J. Cherayath, P. Aksit, S. N. Gupta, D. M. Kaye and A. J. Taylor, "Evaluation of Diffuse Myocardial Fibrosis in Heart Failure with Cardiac Magnetic Resonance Contrast-Enhanced T1 Mapping," *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 52, No. 19, 2008, pp. 1574-1580.

2. E. Sueyoshi, I. Sakamoto and M. Uetani, "Contrast-Enhanced Myocardial Inversion Time at the Null Point for Detection of Left Ventricular Myocardial Fibrosis in Patients with Dilated and Hypertrophic Cardiomyopathy: A Pilot Study," *American Journal of Roentgenology*, Vol. 194, No. 4, 2010, pp. W293-W298.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計3件)

1. T Kotake, E Sueyoshi, I Sakamoto, S Izumida. Myocarditis associated with Takayasu arteritis. *Eur Heart J.* (査読あり) 2015;36:2564.

DOI: 10.1093/eurheartj/ehv169.

2. 末吉英純、循環器領域の放射線画像診断のビットフォール.

Medicina(査読なし) 2014,51, 1639-1643
<https://www.igaku-shoin.co.jp/journalDetail.do?journal=35534>

3. T Hayashida, E Sueyoshi, H Nagayama, I Sakamoto, M Uetani. Comparison study on different quantification methods of

diffuse myocardial fibrosis of dilated cardiomyopathy using myocardial T1 value. Open Journal of Radiology, 査読あり, 2013, 3, 117-123 DOI: 10.4236/ojrad.2013.33019

〔学会発表〕(計3件)

1. 末吉英純、他、安動脈炎に合併した劇症型心筋症の1例。

第80回日本心臓血管放射線研究会(2015年1月24日)(東京コンベンションホール、東京都中央区)

2. 末吉英純、他、心臓遅延造影MRIによるT1 0値を用いた拡張型心筋症におけるびまん性心筋障害の評価。

第2回Advanced CT・MR研究会(2012年06月16日)(軽井沢プリンスホテル:長野県軽井沢町)

3. 末吉英純、当院における心臓MRIについて。

第3回長崎循環器画像研究会(招待講演)(2012年4月27日)(ニュー長崎ホテル、長崎県長崎市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

末吉 英純 (SUEYOSHI, Eijun)

長崎大学・病院(医学系)・講師

研究者番号: 40380894

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

坂本 一郎 (SAKAMOTO, Ichiro)

長崎大学・医歯薬総合研究科(医学系)・准教授

研究者番号: 00225806

(4)研究協力者

林田 毅 (HAYASHIDA, Takeshi)

小武 隆子 (KOTAKE, Takako)