

ATP薬剤負荷Tagging MRIを用いた 虚血心筋の壁運動評価

Wall motion evaluation of the ischemic myocardium using the adenosine triphosphate medication Tagging MRI

白石 泰宏¹ (52330), 城戸 倫之², 小島 明彦¹ (53751), 大窪 遥香¹, 末国 宏¹, 山内 聡¹ (56568), 上田 幸介¹ (18674), 田頭 裕之¹ (22485)

1) 愛媛大学医学部附属病院 放射線部 診療放射線技師
2) 愛媛大学医学部大学院 医学系研究科 生体画像応用医学分野

Key words: magnetic resonance imaging; ATP; myocardial perfusion imaging; myocardial infarction; tagging.

【要旨】

格子パルスを用いたTagging MRIにより心筋の評価が行える。格子のひずみの定量的解析は心筋壁運動の局所評価を可能にする。本研究では、ATP負荷Tagging MRIにより得られるC-strain値を用いて虚血心筋壁運動の定量評価を試みた。C-strain値は、安静時に比較してATP負荷時に正常心筋では高くなるのに対し、虚血心筋では有意に低下した。C-strain値により、虚血心筋の定量的な評価が行える可能性が示唆された。

【Abstract】

Tagging MRI is applied to assess the myocardium using grid-like pulses. The quantitative analysis of distortion of the lattice allowed the evaluation of the regional myocardial wall motion. In this study, we assess the ischemic myocardium wall motion quantitatively using circumferential strain value (C-strain value), obtained with tagging MRI in adenosine triphosphate stress. In ATP stress, the intact myocardium showed increased C-strain value, whereas the ischemic myocardium showed decreased that significantly. The C-strain value may detect the ischemic myocardium quantitatively.

緒言

近年、MRIを用いた心臓検査は、心室機能、心筋灌流、生存率および冠動脈の解剖学的構造を評価するために、有用な画像診断法として知られている¹⁾。その中でもtagging MRIは、局所心筋壁運動機能を非侵襲的に評価できる数少ない手法の一つである。通常のcine撮像では、心筋壁の内膜・外膜側の輪郭の変形しか分からないため、たとえ心筋壁の動きが観察されても、それ自身の収縮によるものか、他部位からの力を受けて動いたものなのかは判別できない²⁾。一方tagging MRIは、心筋に格子状の標識(tag pulse)を印加し、心臓の拍動と共にひずむ様子を撮像しその格子のひずみ(strain)を定量解析する事で、非侵襲的に心筋内部の壁運動評価が可能な手法である³⁾。この手法を用いて壁運動評価を行うには、印加された

tag pulseのひずみを心時相ごとに解析する必要がある。近年では、3.0Tなどの高磁場装置の使用により高いSNR (signal-noise ratio) が得られ、画質の向上が期待される。しかし、一方で静磁場磁束強度(B_0)の不均一による影響も懸念される⁴⁾。一般的な心筋のcine撮像ではSteady-state系のシーケンスが利用されているが、Steady-state系はその特性から B_0 の不均一に敏感で、磁場の乱れはBandingアーチファクトを誘発する⁵⁾。一方で緩和時間の延長によりtagging MRIにおいては、心周期末期までtag pulseが残ることで解析の精度が向上し、臨床現場で広く行われるようになってきた⁶⁾。

当院では、虚血性心疾患患者および疑いのある患者に対し、adenosine triphosphate (ATP)を用いた薬剤負荷心筋 perfusion MRIで評価を行っている。また梗塞心筋においては、LGE (late gadolinium enhanced) MRIで評価を行っている。ATPは狭窄血管支配領域の心筋組織血流量はほとんど変化させないが、正常血管領域の心筋組織血流量を2~3倍程度増加させ、正常領域と狭窄血管支配領域との間で心筋組織血流量に有意な差を生じさせる⁷⁾。

超音波検査などでは、以前より薬剤負荷を用い正常心筋と虚血心筋の壁運動評価が試みられてきた。しかし、薬剤負荷による壁運動評価はドブタミンを使用した報告がほとんどである⁸⁾。低用量のドブタミン(5~10 μ)では虚血部を含めて心筋壁運動は増強するが、

Yasuhiro Shiraishi¹⁾ (52330), Tomoyuki Kido²⁾, Akihiko Kojima¹⁾ (53751), Haruka Okubo¹⁾, Hiroshi Suekuni¹⁾, Satoshi Yamauchi¹⁾ (56568), Kosuke Ueda¹⁾ (18674), Hiroyuki Tagashira¹⁾ (22485)

1) Department of Radiology, Ehime University Hospital

2) Department of Radiology, Ehime University Graduate School of Medicine

高用量のドプタミン(数十 γ)を投与すると心筋酸素需要量が高まり、運動負荷に近いメカニズムで心筋虚血が生じ、虚血部は壁運動低下を示す事が知られている。また高用量ドプタミン負荷MRIの心筋虚血診断能は、高用量ドプタミン負荷心エコー法よりも優れているという報告もある⁹⁾。しかし、高用量ドプタミン負荷はATPやジピリタモール負荷と異なり、検査室内で心拍や心拍出量をかなり増加させ頻脈性不整脈や虚血性ST低下も起こり得る¹⁰⁾。マグネット内ではST変化の観察も困難であるため、高用量ドプタミン負荷MRIをあえて行う必要性については意見が分かれている⁹⁾。一方ATPは、同作用を示すジピリタモールと比較しても作用時間が短いため(半減期2分未満)、通常1分以内に回復し治療を必要とする事が少ないなどの利点がある。しかし、そのような利点があるにもかかわらず、ATP負荷によるtagging MRIを用いた壁運動評価の報告はあまりない。そこで本検討では、ATP負荷時および安静時tagging MRIを撮像しstrain値を解析する事で、虚血心筋壁運動の定量評価が可能か検討した。

1. 方法

1-1. 評価対象

本検討の評価対象者についてTable 1.に示す。対象は、虚血性心疾患を疑われATP負荷を用い心臓MRIを施行した症例のうちCABG後症例、川崎病冠動脈瘤、心筋症を除いた22人とした。内訳として正常11例、虚血8例、梗塞5例、虚血症例のうち2例で梗塞を認めた。男：女=12：10、平均年齢：61.3歳(20-82)である。正常症例としてコントロールされたボランティア11例を撮像し、平均年齢：28.2歳であった。なお対象は当院の倫理委員会の承認を得ている。

Table 1. 評価対象者の詳細

Characteristic	Value
Number of patients	22
Age (years; mean \pm SD)	61.3 \pm 14.1
Male sex	12 (55%)
Hypertension	12 (55%)
Hyperlipidemia	8 (36%)
Diabetes mellitus	5 (23%)
Family history	4 (18%)
Smoking	9 (41%)
BMI	23.5 \pm 4.0
LVEF (%)	55.8 \pm 11.4
LVEDV (mL)	125.4 \pm 43.6
LVESV (mL)	59.0 \pm 38.6

1-2. 心臓MRI検査の流れ

当院におけるATP負荷心臓MRI検査プロトコルについてFigure 1.に示す。ガドリニウム造影剤(meglumine gadopentetate)は、負荷時と安静時のperfusion MRIを撮像するために0.05mmol/kg (total:0.1mmol/kg)を投与する¹¹⁾。ATPは140 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ で投与する¹¹⁾。まず投与前に安静時tagging MRIを撮像する。投与を開始して約3分後に、心拍上昇が確認されたらATP負荷perfusion MRIを撮像し、そのまま負荷時tagging MRIを撮像する。投与を中止して約5分以上経過し、心拍の安定が確認されたら安静時perfusion MRIを撮像する。LGE (late gadolinium enhanced) MRIは、造影剤投与5分後¹¹⁾にlook-locker法¹²⁾で正常心筋のinversion timeを決定し撮像する。

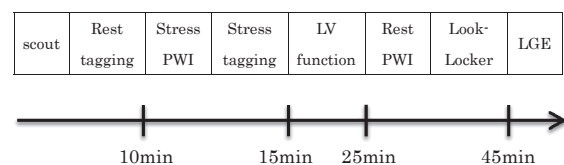


Figure 1. 当院におけるATP薬剤負荷心臓MRIのプロトコル

1-3. 使用機器

MRI装置はAchieva 3.0T Quasar Dual;(Philips Healthcare, Best, the Netherlands), 受信コイルは32-element cardiac phased-array coil (16posterior elements, 16 anterior elements)を使用し、解析ソフトにはOsirix in Tag (<http://www.osirix-viewer.com>)を用いた。

1-4. C-strain値概要

C-strain (Circumferential strain) 値は、物体に力が加わった際の円周方向のひずみの大きさを示す指標であり、ここでは心筋に印可されたtag pulseの壁運動によるひずみを表す (Figure 2.)。strain値 ϵ は以下の式で表される。

$$\text{strain値 } \epsilon = \{d(t) - d(0)\} / d(0)$$

[d(t):時間tの長さ, d(0):初めの長さ]

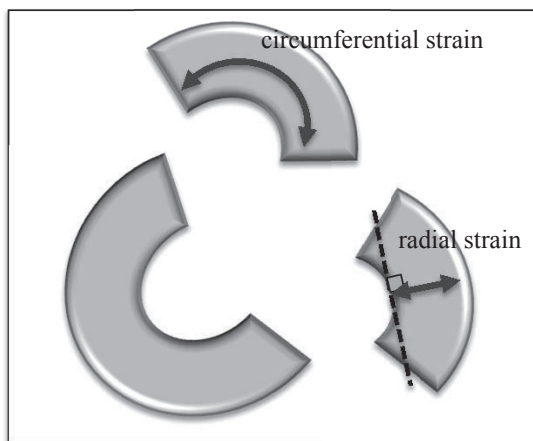


Figure 2. 短軸画像で定義されている壁運動パラメータ

1-5. 撮像条件

左室壁運動評価に tagging MRI 2D turbo field-echo sequence with a rest-grid pulse法 (TR=4.6ms, TE=2.7ms, FA=12°, slice thickness=8mm, FOV=380mm, matrix size=288×195, SENSE factor=2.5, tag grid=6.0mm, (and 20 cardiac phases)). 心筋の虚血評価目的の perfusion MRIに 3D-T₁ turbo field echo with k-t BLAST (3D-T₁TFE with k-t BLAST) 法 (TR=3.7ms, TE=1.85ms, FA=20, slice thickness=8mm, FOV=400mm, matrix size=256×179, k-t BLAST factor, =5.), 梗塞部位の LGE (late gadolinium enhanced) 評価に 3D inversion recovery T₁ turbo field echo (3D IR-T₁TFE) 法 (TR=3.5ms, TE=1.69ms, inversion time=400–500ms (正常心筋の null pointの決定には look-locker法を用いた), FA=15°, slice thickness=6mm, FOV=350mm, matrix size=224×157, SENSE factor=2.0) を用いた。

1-6. 評価・解析方法

1-6-1. セグメントの分類方法

評価に用いた撮像断面は左室短軸位像とした。左室壁運動の解析として, tagging MRIの心尖部・心中部・心基部の3断面において, 前壁・中隔・下壁・側壁の計12セグメントに分割して評価した (Figure 3.)。虚血心筋セグメントはATP負荷 perfusion MRIにおける負荷時での低灌流域 (壁の厚さ>25%), 安静時での正常灌流域とし, 後期相においてLGEを認めないものとした。梗塞心筋セグメントは perfusion MRIで低灌流を認め, LGE (壁の厚さ>25%) を認

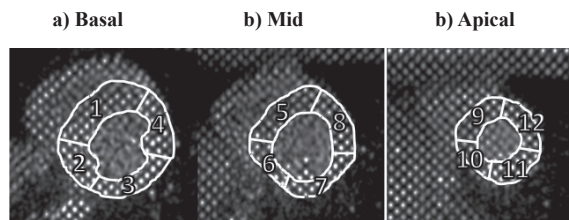


Figure 3. 左室短軸像のセグメント分割。
a) 心基部. b) 心中部. c) 心尖部

めた領域とした。非虚血性セグメントは負荷・安静時 perfusion MRIで正常灌流を認め, かつLGEを認めない領域とした。虚血と梗塞が同じセグメントに存在した場合, どちら側にも属すものとした。

1-6-2. C-strain 値解析方法

心尖部・心中部・心基部の3断面において, 前壁・中隔・下壁・側壁の計12セグメントにおけるATP負荷前後のC-strain最大値を解析ソフトで計測した。解析ソフトより得られたC-strain値と, 負荷時と安静時のC-strain値の差 (Δ C-strain 値) を求め検討した。

1-6-3. ROC 解析方法

負荷・安静時C-strain値より非虚血・虚血または梗塞セグメントを評価し, 負荷・安静時 perfusion MRI およびLGE MRIよりROC (receiver operating characteristics) 解析を行った。0.05未満の確率値を統計的に有意と見なした。各セグメントの評価方法は安静時および負荷時において, 他のセグメントと比較しC-strain値の低下が認められたセグメントを虚血または梗塞とし, それ以外を非虚血とした。 Δ C-strain値を用いた評価は, 負荷時と安静時のC-strain値差が正の値を示したセグメントを非虚血, 負の値を示したセグメントを虚血または梗塞とした。全ての統計解析は, 市販のソフトウェア (JMP, version 9; SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いて行った。画像・ROC解析による評価は, 心臓MRI読影経験の豊富な放射線科専門医2人の合意により判定した。

2. 結果

2-1. セグメントの分類

ATP負荷 perfusion MRIにおける低灌流を認めた心筋虚血症例は8例, そのうち42セグメントを検出した。心筋虚血を有した8例中6例で梗塞は認めず,

2例で梗塞を認めた。LGEにおいて心筋梗塞症例は5例で、そのうち21セグメントを検出した。心筋梗塞を認めた5例中3例で虚血は認めず、2例で虚血を認めた。

2-2. 各セグメントのC-strain値

ATP負荷時および安静時のC-strain値をセグメントごとに分類しTable 2.に示した。それぞれをグラフにしFigure 4.に示した。

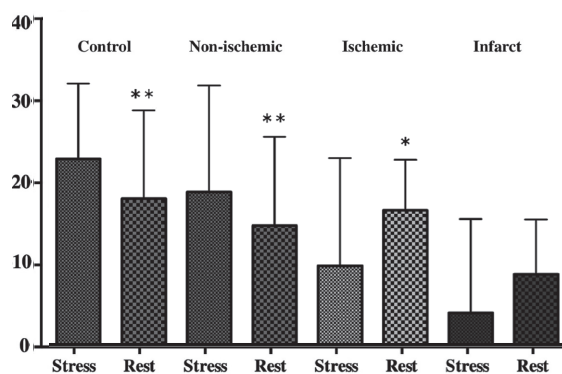


Figure 4. 負荷時および安静時の円周方向のひずみ値 (Circumferential-strain; C-strain) をグラフ化。バーと横線は平均値と標準偏差を表している。* $p < 0.01$, ** $p < 0.001$

Table 2. ATP負荷時および安静時におけるtagging MRIによって得られた円周方向のひずみ (Circumferential strain ; C-strain) 値を非虚血, 虚血, 梗塞心筋ごとに分類。

Segment	No. of segments	Rest C-strain (%)	<i>p</i> value	Stress C-strain (%)	<i>p</i> value
Non-ischemic	201	14.6 ± 10.8		18.6 ± 13.0	
Ischemic	42	16.4 ± 6.2	n.s.	9.7 ± 13.2	<0.001
Infarcted	21	8.6 ± 6.7	<0.01	3.9 ± 11.5	<0.001

p value: the difference with respect to non-ischemic segments

非虚血およびコントロールセグメントにおけるC-strain値は安静時で [15 ± 11%, 18 ± 9%], ATP負荷時で [19 ± 13%, 23 ± 11%] と, ATP負荷時で有意に高くなった ($p < 0.001$). 虚血セグメントにおけるC-strain値は安静時で [16 ± 16%], ATP負荷時で [10 ± 13%] と, ATP負荷時で有意に低くなった ($p < 0.01$).

梗塞セグメントにおけるC-strain値は安静時で [9 ± 7%], ATP負荷時で [4 ± 12%] と, ATP負荷時で低くなったが ($p = 0.17$) 有意なものではなかった。

ATP負荷時および安静時における梗塞セグメントのC-strain値は、非虚血およびコントロールセグメントに比べ有意に低かった。非虚血セグメントにおけるATP負荷時のC-strain値は、虚血セグメントに比べ有意に高くなったが、安静時では両者に差は認められなかった。さらにコントロールセグメントのC-strain値は、ATP負荷・安静時において非虚血、虚血、梗塞のいずれのセグメントと比較しても有意に高かった。

2-3. 各セグメントのΔC-strain値の比較

非虚血およびコントロールセグメントの負荷時と安

静時のC-strain値の差 (ΔC-strain値) は (4 ± 15%, 5 ± 10%) と, 虚血および梗塞のΔC-strain値 (-7 ± 12%, -5 ± 10% $P < 0.001$) よりも有意に高くなった (Figure 5).

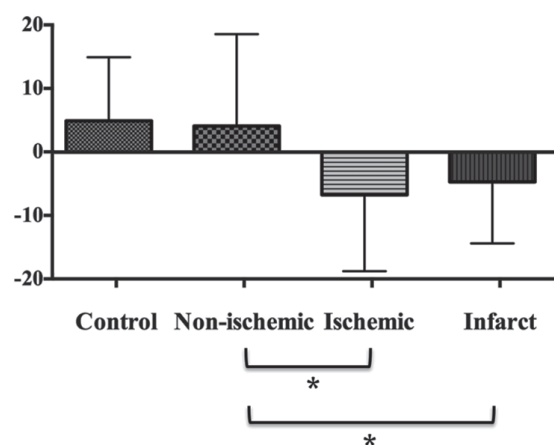


Figure 5. 負荷時から安静時の円周方向のひずみ値を差し引いたもの (ΔCircumferential-strain; ΔC-strain) を、コントロール, 非虚血, 虚血, 梗塞心筋ごとにグラフ化。

2-4. ROC解析

負荷・安静時C-strain値より、心臓MRI読影経験の豊富な放射線専門医2人が非虚血・虚血・梗塞セグメントを評価し、負荷・安静時perfusion MRIおよびLGE MRIよりROC解析を行いFigure 6.に示した。

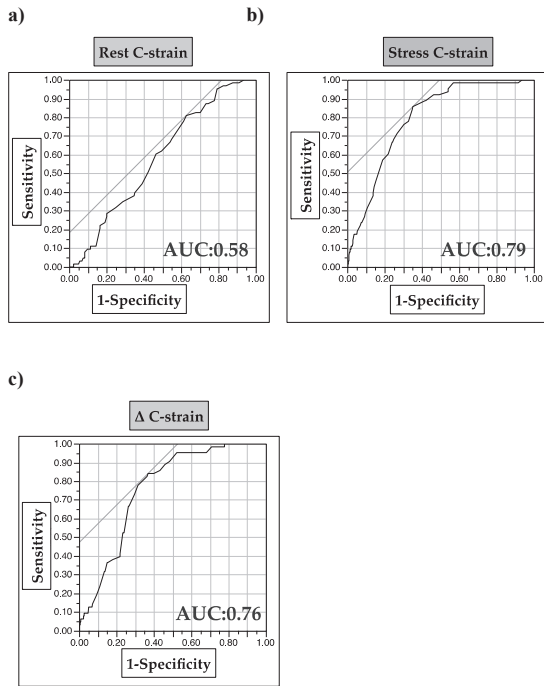


Figure 6. 負荷・安静時C-strain値より心臓MRI読影経験の豊富な放射線専門医2人が非虚血・虚血・梗塞セグメントを評価し、負荷・安静時perfusion MRIおよびLGE MRIよりROC解析を行った。

a) 安静時C-strain値での評価, b) 負荷時C-strain値での評価, c) 負荷時から安静時のC-strain値を差し引いた Δ C-strain値での評価

安静時C-strain値評価において、0.58の曲線下面積 (AUC) で81%の感度、37%の特異性、44%の精度で非虚血性セグメントからの虚血または梗塞を持つセグメントを区別できた。ATP負荷時のC-strain値評価において、0.79のAUCで86%の感度、65%の特異性、68%の精度で非虚血性セグメントからの虚血または梗塞を持つセグメントを区別できた。同様に、 Δ C-strain値 (負荷時-安静時) の-0.05%のカットオフ値は、0.76のAUCで感度は84.1%、特異性63.1%、66.4%の精度で非虚血性セグメントからの虚血または梗塞のセグメントを区別できた。

2-5. 症例提示

Figure 7.に、ボランティア症例 (28歳 女性) の

C-strain値の時間曲線を示した。ボランティア症例のコントロールセグメントは、安静時と比べ負荷時でC-strain値が亢進した。心筋虚血症例 (74歳 男性) のATP負荷・安静時C-strain値の時間曲線をFigure 8.に示した。perfusion MRIで左室前壁・中隔に低灌流域を示し、負荷時C-strain値も安静時と比べ前壁・中隔のC-strain値は低下した。

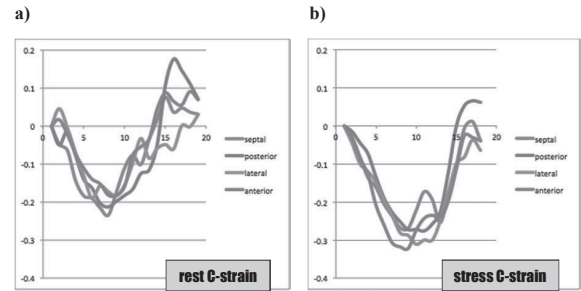


Figure 7. 健康者ボランティア症例, 28歳女性. ATP負荷時および安静時の円周方向のひずみ値 (Circumferential-strain; C-strain) の時間曲線. 正常心筋では負荷時では安静時よりもC-strainが亢進する.
a) 安静時C-strain値, b) 負荷時C-strain値

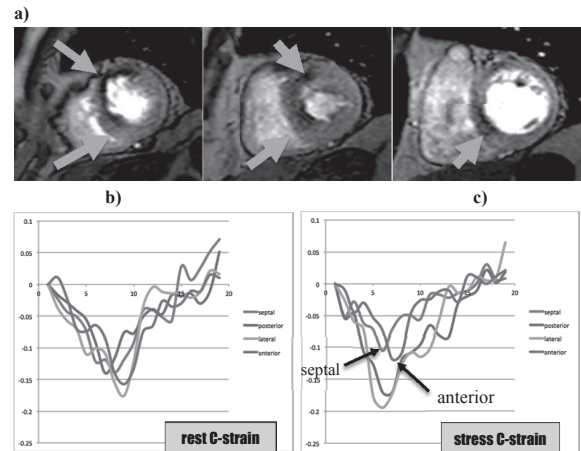


Figure 8. 74歳男性. 左冠動脈前下行枝領域に虚血セグメントを認める. 左心室のATP負荷心筋パーフュージョンMRI画像 (前壁・中隔に低灌流域有り) と左心室心尖部領域の円周方向のひずみ値 (Circumferential-strain; C-strain) の時間曲線. 安静時と比べ負荷時では非虚血セグメントではC-strainは亢進するが、虚血セグメント (前壁・中隔) でC-strainの低下が認められる.
b) 安静時C-strain値, c) 負荷時C-strain値

3. 考 察

ATP負荷・安静時tagging MRIによって得られたC-strain値より、虚血・梗塞心筋の壁運動の定量評価を試みた。本検討により、非虚血またはコントロール

セグメントのC-strain値は安静時と比べATP負荷時では有意に増加する事が示された。それとは逆に、虚血または梗塞セグメントではATP負荷時にC-strain値が低下する傾向が認められた。

ATPは最大冠動脈充血を誘導させるために使用する血管拡張薬である。通常、心拍数上昇を誘導し、多動壁運動につながる事が報告されている¹⁴⁾。しかし、今回の検討では虚血または梗塞セグメントでATP負荷時に壁運動量低下を起こした。これは、ATP負荷時において虚血または梗塞心筋の壁運動は非虚血またはコントロールセグメントとは異なり、心筋の収縮機能障害が誘発され高用量ドプタミン負荷と類似した効果がある事を示唆している。

また非虚血セグメントのC-strain値は、ATP負荷時および安静時のコントロールセグメントに比べて有意に低かった。本検討では、コントロール被験者の平均年齢が28歳であったのに対し患者群では61歳と、加齢に関連した収縮障害の影響を受けている可能性がある。しかし、 Δ C-strain値はコントロールおよび非虚血セグメント間で有意差は認められなかった。これは、 Δ C-strain値は患者の加齢に影響される事なく虚血心筋を検出するための有用性を示唆している。

ATP負荷時でのC-strain値は、非虚血のセグメントに比べて虚血セグメントで有意に低値であったのに対し、安静時におけるC-strain値は、非虚血および虚血セグメントの間に有意な差は認められなかった。またROC解析においても安静時のみが44%の精度であったが、負荷時では68%の精度となった。これらの結果からも、安静時tagging MRIのみでは非虚血と虚血を分類する事は困難であり、ATP負荷時tagging MRIの必要性が示唆される。

4. 結 語

本検討より、比較的負担の少ないATP負荷においても、高用量ドプタミン負荷と同様に虚血心筋の壁運動低下が認められた。一般的には正常心筋か虚血・梗塞心筋かの診断をつけるには、薬剤負荷perfusion MRIやLGE MRIの撮像が必要となるが、それぞれにはガドリニウム造影剤が必要となる。しかし、気管支喘息、重度の腎機能障害を持った患者およびNSFの危険性の高い患者では、ガドリニウム造影剤を使用できない場合がある。その際、ATP負荷 tagging MRIを追加しC-strainパターンを解析する事により、虚血心筋範囲を定量評価できる可能性が示唆された。

5. 謝 辞

本稿を終えるに当たり、ご指導ご尽力いただいた諸先輩方に深く感謝致します。

なお本研究の要旨は、第8回中四国放射線医療技術フォーラム（2012年10月、愛媛）で発表した。

参考文献

- 1) Wu KC. Variation on a theme: CMR as the "one-stop shop" for risk stratification after infarction? *J Am Coll Cardiol*, 843-845,2009.
- 2) Nao FUJITA: Evaluation of k-t space interpolation methods for 4-dimensional cardiac tagged MR imaging. *IEICE Technical Report MI*, 94,2007
- 3) Hirotsugu Kinoshita: Evaluation of Tag Detection Errors with Simulated MR-Tagging Images. *TECHNICAL REPORT OF IBICB*, 38,2000.
- 4) Kawahara Masaaki: Advantages and Disadvantages in 3T-MRI Body Applications (Clinical Technology Course). Japanese Society of Radiological Technology Magazine. 62(7), 938-947, 2006
- 5) 多田村 栄二: 超高磁場核磁気共鳴画像装置による循環器疾患解明のための画像化に関する研究。Research Project Number:18591343
- 6) Inoue Yuma: Peri-infarct dysfunction in post-myocardial infarction : assessment of 3T tagged and late enhancement MRI. *European Radiology* (in press). (2010), 1
- 7) Hirotsugu Kinoshita: Subendocardial LV strain measurements during ATP infusion. *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY*, 47,148,2006.
- 8) Uno K: Subendocardial LV strain measurements during ATP infusion. *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY*, 47,148,2006
- 9) 栗林幸夫 他:心臓血管疾患のMDCTとMRI.医学書院,319-323,2005.
- 10) 中田 智明 他:心臓核医学検査リスクマネージメント 負荷心筋シンチグラフィに関する安全指針WG報告。日本心臓核医学会ニュースレター「心臓核医学」, vol9, No3, 通算38号, 2008
- 11) Christopher Kramer: CMR Image Acquisition Protocols Version1.0, SCMR(www.scmr.org),2007
- 12) Look DC, Locker DR:Time saving in measurement of NMR and EPR relaxation times. *Rev Sci Instrum*, 41,250-251,1970.
- 13) 伊藤 敦範:MRIのtagging法を用いた左室心筋壁の3次元ひずみ解析。三重大学, 2008
- 14) Ran H, Zhang PY, Fang LL, Ma XW, Wu WF, Feng WF. Clinic value of two-dimensional speckle tracking combined with adenosine stress echocardiography for assessment of myocardial viability. *Echocardiography*, 29,688-694,2012.