

令和 3 年 5 月 20 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10399

研究課題名（和文）拡張型心筋症の詳細な病態把握に役立つ心臓MRI定量解析法の開発

研究課題名（英文）Development of quantitative CMR for the evaluation of dilated cardiomyopathy

研究代表者

石田 正樹（Ishida, Masaki）

三重大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：10456741

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：拡張型心筋症患者において、心臓MRIから得られる多角的な情報が患者の病態把握や予後の改善に十分生かされているとは言い難い。その理由として、拡張型心筋症患者では心臓MRI撮影時に呼吸停止が困難な場合が多いこと、左室心筋壁が全体に菲薄化しているため画像解析を行う場合に画像間の位置ずれの影響を強くつけること、などがあげられる。本研究では、上記の問題を解決するような画像処理技術を開発し、拡張型心筋症患者において冠血流予備能の低下が左室収縮能の低下に関与し患者予後にも密接に関連することが示された。また、心筋Native T1値が左室リバースリモデリング予測に最も有用な指標であることについても示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、(1) 拡張型心筋症患者における心臓MRIの画質改善や画像解析の効率化が得られるような画像処理技術を開発し、(2) 多角的な心臓MRIパラメータを解析することにより、拡張型心筋症患者において、冠血流予備能の低下が左室ストレイン低下および患者予後にも密接に関連すること、心筋Native T1値が左室リバースリモデリング予測に重要な指標であることを示すことができた。これらは国内外においていまだ十分報告されていない重要な臨床的知見であり、拡張型心筋症の実診療に与えるインパクトは大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：In patients with dilated cardiomyopathy (DCM), the multiparametric information obtained from cardiac MRI (CMR) is not fully utilized to evaluate the myocardial pathology and the patient prognosis because DCM patients often have difficulty in breath-hold during CMR, and that the left ventricular wall is thinned, which is highly susceptible to misalignment between image frames to frames. In this study, we developed post-processing technique that solves the above problems and showed that reduced coronary flow reserve is associated with reduced left ventricular contractility, which is closely related to patient prognosis in patients with DCM. It was also shown that myocardial native T1 is the useful index for predicting left ventricular reverse-remodeling in patients with DCM.

研究分野：心臓MRI

キーワード：拡張型心筋症 シネMRI 心筋血流MRI T1マッピング 心筋ストレイン 冠血流予備能

### 1. 研究開始当初の背景

拡張型心筋症は、左室内腔拡大・心筋壁菲薄化を生じ左室機能低下に至る特発性の難治性疾患である。本疾患の患者は、無症候性に経過するものから、難治性心不全や不整脈による心臓突然死に至るものまで多様な自然経過をたどり、10年間に約40%の患者が死亡する。そのため、非侵襲的な高精度の画像診断方法で正確に病態を把握し、適切な治療法を選択し予後の改善につなげることが非常に重要である。近年の心臓MRI検査の発展はめざましく、シネMRI、負荷心筋血流MRI、心筋T1マッピングMRI、遅延造影MRIを含む包括的心臓MRIプロトコールを実施することで、多元的な情報を1回の検査で非侵襲的に評価できる。遅延造影MRIでは心筋の局所的な線維化・梗塞の有無やその広がりを評価できる。また、T1マッピングMRIは、心筋・血液のT1緩和時間をピクセル毎に定量的に計測する手法で、造影前後の心筋・血液のT1値計測からびまん性心筋線維化の程度を反映する心筋細胞外容積分画を定量評価できる。拡張型心筋症患者では、遅延造影MRIやT1マッピングMRIで評価される心筋線維化の有無や程度が、薬物治療に対する治療効果や予後の予測において有用であることが知られている。一方、心筋血流MRIからは局所心筋血流量や心筋血流予備能、シネMRIからは心筋ストレインといった定量的指標がえられる。これらの指標も拡張型心筋症の心不全発症メカニズムと密接な関連を有していると考えられているが、現在のところ、拡張型心筋症の病態把握における有用性や予後予測における役割などについて、国内外を含めてほとんど検討されておらず、心臓MRIから得られる多元的な情報が患者予後の改善に十分生かされているとは言い難い。その理由として、拡張型心筋症患者では心臓MRI撮影時に呼吸停止が困難な場合が多いこと、左室心筋壁が全体に菲薄化しているため画像解析を行う場合に画像間の位置ずれの影響を強くうけること、などがあげられる。

### 2. 研究の目的

- (1) 拡張型心筋症患者において、心筋血流MRIによる局所心筋血流定量解析法を確立すること。
- (2) 拡張型心筋症患者でも安定したシネMRI画像が得られるようなシネMRI撮影・解析法を確立すること。
- (3) 拡張型心筋症患者において局所心筋血流量、心筋血流予備能、心筋ストレイン、心筋細胞外液分画の関係性を明らかにして、拡張型心筋症の病態解明や治療効果判定、リスク層別化につながる多元的な心臓MRI定量解析法を確立する。

### 3. 研究の方法

(1) 拡張型心筋症の心筋血流MRIでは呼吸停止が難しい場合、撮影各時相で心臓位置ずれがおこる場合がある。このような場合、心筋の時間信号曲線を得るには心筋の内膜・外膜をトレースして心筋の範囲を特定する必要があるが、手動で心筋の内外膜面をトレースは多大な労力と時間を必要とし、広範な臨床利用を行う上で支障になる。この問題を解決するために人工知能(AI)による自動トレース技術の開発を行った。AIによる自動トレースでは、放射線科医が手動でトレースしたROI計9536枚を教師画像とした。心筋血流MR画像における左室心筋内外膜の自動トレース法(Auto ROI(画素値に基づく我々が以前に開発した方法))とAIを用いた左室心筋内外膜の自動トレース法を比較した。放射線科医による手動で設定した左室心筋内外膜のトレースをレファレンスとした。精度評価はDice係数(2つの集合の類似度を表す指標。0~1の値をとり、値が大きいほど2つの集合の類似度は高い)を用いて行った。

(2) シネMRI 1心拍あたりの分割数を減少して撮影することで撮影時間を短縮できるが、時間分解能が低下する。画質を損なわず1心拍あたりの分割数を通常と同程度以上に再現できれば通常と同じ時間分解能、画質で撮影時間を短縮できることになる。

近年、動画像の時間分解能を向上する時空間超解像技術が活発に研究されている。この時空間超解像技術の概念を畳み込みニューラルネットワーク(CNN: Convolutional Neural Network)に展開し、シネMRIの時間分解能を忠実に向上できるかについて検討を行った。まず、シネMRI(時間分解能20msec)のフレーム数を1/2に間引きし、低フレームレート画像を生成した。そして、低フレームレート画像の小領域(パッチ)をCNNに入力し、CNNの出力値と対応するシネMRIのパッチ間の誤差が最小となるようにCNNを学習させた。

CNNは、事前に多くの低解像画像とそれに対応する高解像画像を用意し、小領域に分割した低解像パッチと高解像パッチを用いてCNNに信号パターンの関係を学習させる。この空間的な高解像度化の概念を時間軸に展開することで、低いフレームレートのシネMRI画像を高フレームレート化することができる。これまでの我々の研究で、SRCNNをベースとしたCNNにより、低フレームレート画像を高フレームレート化する手法を提案し良好な結果が得られている。一方、最近ではU-Netを用いて、低フレームレート画像を高フレーム

レート化する研究が行われ低フレームレート画像の高フレームレート化に応用し、良好な結果が得られている。CNN と、超解像処理に用いられている SRCNN、U-Net、通常の線形補間法を比較した。

(3)

シネ MRI、安静時・負荷時の心筋血流 MRI と冠静脈洞の位相コントラスト MRI、遅延造影 MRI (LGE) が実施された拡張型心筋症患者 27 例と対照群 27 例を対象に、拡張型心筋症患者と対照群で心筋血流予備能 (CFR) を比較し、拡張型心筋症患者で CFR と他の心臓 MRI のパラメータとの関係性を評価した。心筋ストレインは Feature tracking 法により算出した。また、各パラメータと予後 (Major adverse cardiac events (MACE) : 心臓死、心筋梗塞、脳卒中、心不全入院) との関連性を評価した。

薬物療法の前後で、シネ MRI、遅延造影 MRI、造影前後の T1 マッピングが実施された別の拡張型心筋症患者 21 例を対象に、T1 マッピングにより左室リバースリモデリングが予測できるかを心筋生検による組織的評価とともに検討した。

#### 4. 研究成果

(1) Dice 係数は Auto ROI 法では  $0.6 \pm 0.3$ 、AI 法では  $0.76 \pm 1.7$  で有意 ( $p < 0.05$ ) に AI 法が優れていた。これにより、AI を用いることで、拡張型心筋症患者でも安定して時間と労力が軽減された心筋血流 MRI の自動トレースが可能になる可能性が示唆されたが、MRI 撮影装置更新に関連したソフトウェアプログラムの改修への対応や、新型コロナウイルス感染症の流行による研究分担者の相互交流の制限などにより進捗が遅延したため、研究期間内に、開発した AI 技術を、心筋血流ソフトウェアに実装するまでには至らなかった。そのため、(3) における、心臓 MRI の指標のうち、当初予定していた、局所心筋血流量、心筋血流予備能を心筋血流 MRI から算出することが困難となったため、対象患者で、同時に撮像されている、負荷時、安静時の冠静脈洞血流計測から算出した心筋血流予備能を代用して検討した。

(2)

シネ MRI と CNN による高フレームレート化画像間の Root Mean Square Error、Structural Similarity Index は 9.75、62.55 で、Bicubic 法によるフレーム内挿技術 (9.79、62.57) よりも高く、CNN によるシネ MRI の高フレームレート化の有用性が示唆された。

SRCNN、U-Ne、線形補間法と比較して、CNN がシネ MRI 画像に対する忠実度は最も高い結果となり CNN の有用性が示唆された。

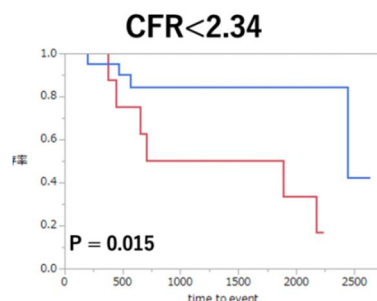
以上の結果から、フレームレートを低下して撮影時間を短縮させた撮影から、AI を用いてシネ MRI の高フレームレート化を行い通常撮影時間と同じフレームレートのシネ MRI を得ることができる可能性が示された。

(3)

拡張型心筋症患者では対照群より CFR が有意に低かった ( $2.84 \pm 0.87$  vs.  $3.97 \pm 1.47$ ,  $p=0.001$ )。拡張型心筋症患者で CFR は左室心筋重量 ( $r = -0.429$ ,  $p = 0.025$ )、GLS ( $r = 0.515$ ,  $p = 0.006$ )、GRS ( $r = 0.383$ ,  $p = 0.049$ ) と有意に相関し、stepwise multivariate linear regression 解析では、GLS が CFR の唯一の独立した相関因子であった ( $r = -0.515$ ,  $p = 0.006$ )。このことは拡張型心筋症患者において微小循環障害による相対的な内膜下虚血が、左室機能障害を来すことを示唆している。経過観察期間 (中央値 3.6 年) おいて、MACE は 10 名で生じた (心臓死 ( $n=2$ )、脳卒中 ( $n=3$ )、心不全入院 ( $n=5$ ))。univariate cox proportional hazard regression analysis では CFR のみが有意な MACE の予測因子であった (HR: 4.60; 95%CI: 1.14-18.53;  $p = 0.032$ )。 Kaplan-Meier 曲線解析では CFR  $< 2.34$  は有意に予後不良であることが示された (log-rank,  $p=0.019$ ) (図 3)。MACE の年間発生率は CFR  $< 2.34$  で 17%、CFR  $> 2.34$  で 5%であった。

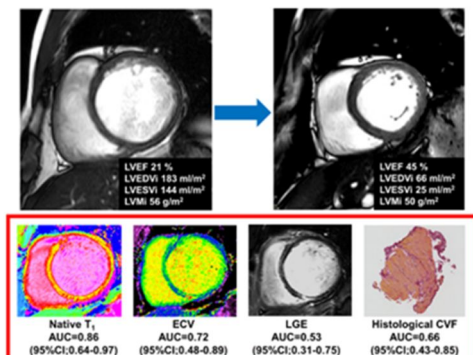
CFRと他の心臓MRIパラメータの関連

	Univariate analysis		Stepwise multivariate analysis	
	R value	P value	R value	P value
<b>Cine MRI</b>				
LVEDVI	-0.362	0.063		
LVESVI	-0.350	0.074		
LVSVI	-0.090	0.655		
LV massI	-0.429	<b>0.025</b>		
LVEF	0.256	0.198		
LVCI	-0.233	0.243		
<b>Feature tracking</b>				
GLS	-0.515	<b>0.006</b>	<b>-0.515</b>	<b>0.006</b>
GRS	0.383	<b>0.049</b>		
GCS	-0.365	0.062		
LGE	0.360	0.065		



左室リバースリモデリングは 11 例 (52%) でみられた。ECV、LGE、心筋生検ではなく、Native T1 のみが左室駆出率の増加、左室拡張末期容積の減少率、左室収縮末期容積と有意な相関を示した ( $r=-0.55, 0.55, 0.56$ , all- $p<0.05$ )。Native T1 < 1400ms の場合、精度は AUC がそれぞれ 0.72、0.53、0.66 であり、Native T1 は左室リバースリモデリング予測に最もすぐれた指標であることが示された。

Predictors of LV reverse remodeling in DCM



( 1 ) ( 2 ) については、拡張型心筋症など心臓 MRI の撮影条件の悪い患者における画質改善や画像解析の負担を軽減できる可能性のある基礎的な技術であり、解析ソフトウェアに実装されることでより、拡張型心筋症診療の効率化につながるといえる。また、( 3 ) については、国内外においていまだ報告されていない重要な臨床的知見であり、拡張型心筋症の実診療に与えるインパクトは大きいと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hiroki Kobayashi, Ryohei Nakayama, Akiyoshi Hizukuri, Masaki Ishida, Kakuya Kitagawa, Hajime Sakuma	4. 巻 33
2. 論文標題 Improving Image Resolution of Whole-Heart Coronary MRA Using Convolutional Neural Network.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Digit Imaging	6. 最初と最後の頁 497-503
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10278-019-00264-6.	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 田中滉大, 中山良平, 檜作彰良, 市川泰崇, 石田正樹, 北川覚也, 佐久間肇
2. 発表標題 ベイズ最適化による医療画像応用CNN (Convolutional Neural Network) のハイパーパラメータの決定
3. 学会等名 第18回情報科学技術フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高瀬唯人, 中山良平, 檜作彰良, 市川泰崇, 石田正樹, 北川覚也, 佐久間 肇
2. 発表標題 深層学習によるシネMRI (Magnetic Resonance Imaging) 画像の高フレームレート化
3. 学会等名 第18回情報科学技術フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹田 和也, 大島 竜登, 小幡 晃平, 中山 良平, 石田 正樹, 佐久間 肇, 市原 隆
2. 発表標題 心筋パーフュージョンMR各社3T装置への対応
3. 学会等名 第75回日本放射線技術学会総会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高藤雅史、石田正樹、中村哲士、中田圭、伊藤絵、粉川高規、堂前謙介、荒木俊、佐久間肇
2. 発表標題 拡張型心筋症における心筋血流予備能：位相コントラストMRIを用いた冠静脈洞血流計測による検討
3. 学会等名 第92回日本心臓血管放射線研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Junko Ishiura, Shiro Nakamori, Kyoko Imanaka-yoshida, Michiaki Hiroe, Kei Nakata, Masaki Ishida, Keishi Moriwaki, Naoki Fujimoto, Hajime Sakuma, Kaoru Dohi
2. 発表標題 Myocardial T1 Mapping for Prediction of Left Ventricular Reverse Remodeling in Patients With Recent-onset Dilated Cardiomyopathy: a Comparison With Histological Tissue Characterization
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Junko Ishiura, Shiro Nakamori, Kyoko Imanaka-yoshida, Michiaki Hiroe, Kei Nakata, Masaki Ishida, Keishi Moriwaki, Naoki Fujimoto, Hajime Sakuma, Kaoru Dohi
2. 発表標題 Myocardial T1 Mapping for Prediction of Left Ventricular Reverse Remodeling in Patients With Recent-onset Dilated Cardiomyopathy: a Comparison With Histological Tissue Characterization
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020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	佐久間 肇	三重大学・医学系研究科・教授	
	(Sakuma Hajime)		
	(60205797)	(14101)	

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	市原 隆  (Ichihara Takashi)  (90527748)	藤田医科大学・医学部・教授    (33916)	
研究分担者	中山 良平  (Nakayama Ryohei)  (20402688)	立命館大学・理工学部・教授    (34315)	

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