Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2026-11-09

Focal Myocardial Damage in Cardiac Sarcoidosis Characterized by Strain Analysis on Magnetic Resonance Tagged Imaging in Comparison with Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomograph…

Watanabe, Yoshiaki

(Degree)
博士（医学）

(Date of Degree)
2019-03-25

(Resource Type)
doctoral thesis

(Report Number)
甲第7337号

(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007337

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

（課程博士関係）

学位論文の内容要旨

Focal Myocardial Damage in Cardiac Sarcoidosis Characterized by Strain Analysis on Magnetic Resonance Tagged Imaging in Comparison with Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Accumulation and Magnetic Resonance Late Gadolinium Enhancement

ストレイン解析、遅延造影、FDG-PETにより特徴づけられる心臓サルコイドーシスの局所心筋障害

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
放射線診断学
（指導教員：村上 卓道教授）

渡邊 慶明

【序文】

心臓サルコイドーシス（CS）は、サルコイドーシス患者の20%～30%に発生し、拡張型心筋症（DCM）と比較しても高い死亡率であることが知られている。心臓サルコイドーシスの診断には、現在FDG-PETと心臓MRIでの遅延造影（LGE）が重要な役割を果たしている。2016年度版心臓サルコイドーシスガイドラインによると、FDG-PETでのFDGの集積はサルコイドーシスによる心筋の炎症を検出することができ、LGEは、CS後期の線維化を検出できるとされている。心臓サルコイドーシスには、心臓の局所的な障害とびまん性障害の両方がある。LGEやFDG-PETは局所障害の評価が可能である。しかしながら心機能検査に関しては、現在心臓全体の評価が主で心臓の局所運動障害、Forcal myocardial damage （FMD）は十分に評価されていない。

心臓の動きをMRIにて定量的に評価する技術としてtaggingによるストレイン解析がある。Tagとなる線を引いてそれをトラッキングすることで、心筋のひずみを計算する解析法である。これらのひずみの測定値は、静止状態から収縮した状態への長さの変化率（%）として表されている（Ecc）。ストレイン解析は局所の心筋の動きを定量化することができ、FMDの評価の可能性があると考えられる。この研究では、segmentごとのストレイン解析によって局所の心筋の動きを定量化し、LGEおよびFDGの集積と比較することにより、FMDを評価することを目的としている。

【方法】

対象

2016年度版心臓サルコイドーシスガイドラインのCSの基準を満たし、CMRとPETの両方の検査を2014年4月から2016年1月の間に受けた患者を対象とした。

Tagging image

3TのMRI（Inginia; Philips Healthcare, Best, theNetherlands）にて撮影を行った turbo-field echo sequenceで撮影した。左心室の短軸像25%,50%、および75%の位置を撮影した。スライス厚は8mm、21Pheseで撮影。タグ間隔は6mmに設定した。

遅延造影

LGEは、0.1mmol/kgのガドリニウム造影剤（Magnevist; Bayer Yakuhin、Osaka、Japan）を投与した後、8～15分後に撮影した。スライスの厚さは8mm。反転時間（TI）は、TIスカウトを用いて決定した。

FDG-PET

PET（Allegro; Philips Healthcare、Best、オランダ）またはPET-CT（Discovery PET/CT 600; GE Healthcare、Waukesha、USA）を使用した。患者は検査前に少なくとも12

時間絶食し、FDG 投与の 15 分前にヘパリン（50IU / kg）の静脈内注射を行った。全身スキャンは、FDG（3.5MBq / kg）の注射の 1 時間後に行った。

画像解析

ワークステーション（Ziostation ver。2.1.7.1; Ziosoft Inc.、Tokyo、Japan）を使用した。画像解析および測定は、AHA の 17segment モデルの心尖部を除いた 16segment モデルに基づいて行った。

ストレイン解析

ストレイン解析は、市販のワークステーション（Ziostation2 ver.2.1.7.1、Ziosoft Inc.、Tokyo、Japan）20 を用いて分析した。Ecc の値を測定し、それらの値を時間に対してプロットして、ストレイン曲線を作成した。その曲線から、1．Ecc の最大値(Peak Ecc) 2 .拡張期の Ecc 曲線の接線の傾きの最大値（Ecc rate）を計算した。Peak Ecc は収縮能の指標として、Ecc rate は拡張能の指標として使用した。

LGE と FDG の集積評価

LGE 陽性は、心筋の信号強度（SI）が正常心筋の平均 SI + 5 SD 以上の値を有する segment として定義した。断面は Tagging imaging と同じスライス、つまり左心室の 25,50、75%での 3 つの短軸断面を評価した。 2 人の心血管放射線科医(T.N.[経験年数 10 年], Y.W. [経験年数 8 年]の合意に基づいて、明らかなアーチファクトは除外した。

PET の評価を行う断面は、心血管放射線科医[Y.W.]が MRI の評価断面と同一のものを選び、FDG の集積は、循環器内科専門医（T.I.[経験年数 11 年]）および心血管放射線科医（Y.W.[経験年数 8 年]）の両者の合意に基づき評価を行った。

統計分析

P <0.05 を統計的に優位とした。

Welch の t 検定を用いて、FDG（+)、FDG（ -)、LGE（+）および LGE（ - ）segment について、Peak Ecc の平均値および Ecc rate の平均値を比較した。さらに最小二乗法を用いた多変量解析を追加して、FDG および LGE が Peak Ecc/Ecc rate の値の独立因子かどうかを評価した。次に、segment を 4 つのグループに分類した：FDG（ - ）/ LGE（ -)、第 1 群; FDG（+）/ LGE（ -)、第 2 群; FDG（ - ）/ LGE（+)、第 3 群; FDG（ + ）/ LGE（+)、第 4 群;

これらのグループを Jonckheere-Terpstra 傾向検定（JT 傾向検定）を用いて、評価を行った。

【結果】

評価対象

電子カルテシステム上心臓サルコイドーシス疑いで CMR と FDG-PET 両方を受けた患者は 27 人いた。これらの患者のうち、手術後（n = 2)、虚血性心疾患（IHD）または DCM（n = 11）の可能性があり、除外された。一人は造影剤禁忌があり除外された。最終的に 13 人の CS 患者の合計がこの研究に参加した（女性 8 名、年齢 52-74 歳、平均 64.6±8.0 歳、平均左室駆出率[LVEF] 50.7±12.5%)。E / A（心エコー検査による心臓の拡張能の指標）の平均は 1.07±0.48 であった。すべての患者に対し、心筋内生検を行ったが、病理学的に CS と証明されたのは 1 人の患者のみであった。 5 人の患者には心臓以外にもサルコイドーシス病変があった。 5 人の患者は PET を受け、8 人は PET-CT を受けた。心電図検査では、房室ブロックが 6 人、PVC が 6 人、一人は正常洞調律であった。5 人の患者が LGE と FDG の集積両方がみられた。 6 人の患者には LGE のみが見られで、2 人は FDG 集積のみが見られた。

Segment

最終的に、合計 208 個の segment の評価を行った（第 1 群; 135segment、第 2 群; 24segment、第 3 群; 32segment、および第 4 群; 17segment)。 Peak Ecc および Ecc rate は、LGE（+）segment よりも LGE（ - ）segment においてより良好であった（-11.8±3.7% *v.s* -8.9±4.0%、P <0.001、power 0.99,40.5±15.6 %/s 29.7±10.2%/ s、P <0.001、power 0.99)。Ecc rate は、FDG（+）segment よりも FDG (-) segment で良好であったが（39.2±15.7%/s *v.s* 31.7±10.8%/s、P <0.001、power 0.82)、 FDG（+）および FDG（ - ）segment 間では Peak Ecc に有意な差は見られなかった（-11.2±3.7% *v.s* -10.1±5.0%、P = 0.17、power 0.32)。さらに、多変量解析では、FDG 集積と LGE の両方が Ecc rate について独立した因子であることが明らかになった。逆に、LGE は Peak Ecc（P <0.001）の独立因子であるのに対して、FDG 集積は独立因子ではなかった（P = 0.49)。

4 つの群の Ecc および Ecc rate の平均値は、第 1 群、第 2 群、第 3 群、第 4 群でそれぞれ-11.9±3.6%、-11.3±4.2%、-8.7±5.5%、-8.6±5.5%であった。第 1 群、第 2 群、第 3 群、第 4 群の Ecc rate の平均値はそれぞれ 41.5±16.1%/ s、34.6±9.8%/ s、30.6±9.8%/ s、28.0±11.2%/ s であった。 JT 傾向試験によれば、Ecc rate と Peak Ecc の値は 1〜4 群間で減少傾向であった。(両者とも P <0.001)。

【考察】

FMD

心機能の評価には、収縮機能に対する EF や拡張機能に対する E A のような指標があるが、いずれも心臓全体の評価に基づいた指標であった。ストレイン解析は全体のみならず、局所的な心臓の動きを評価しうる。本研究は、我々の知る限り、タギングによるストレイン分析が CS における FMD を評価しうることを明らかにした初めての報告である。

収縮機能

我々の結果は、LGE（＋）の segment で Peak Ecc の値、すなわち収縮機能が低下することを示した。LGE は、CS の診断のみならずステロイド治療への反応を予測するためにも重要で、心臓死などの有害事象の予測因子にもなりうるとされるが、評価には造影剤が必要である。造影剤の必要のないストレイン解析は腎不全など造影剤禁忌のある患者に対して LGE の代替となる可能性がある。

拡張機能

拡張機能不全は現在、心不全（HF）の 1 つの原因と考えられている。拡張機能不全の原因は炎症や線維症であるとされる。サルコイドーシスは炎症性疾患であり、炎症に続いて線維化が生じるとされる。本研究で示された拡張能の低下はこの線維化や炎症を反映している可能性がある

4 群の比較

ストレインによる心機能の指標は、第 1 群から第 4 群にかけて徐々に増悪した。CS において炎症が最初に起こり、線維化が続く。FDG の集積は炎症を、LGE は線維化を反映するとされる。FDG(＋) FDG(-)segment の拡張能の低下は、CS 初期の炎症によるものと考えられ、LGE(＋)segment の収縮能、拡張能の低下は、末期の線維化によるものと考えられる。線維化をきたすと心機能の回復が難しくなるので、CS は線維をきたす第三群に達する前、つまり、指標の増悪が、Ecc rate のみにとどまっていて、Peak Ecc の低下がみられない間に治療しなければならないと考えられる。

【結論】

ストレイン解析は、LGE および FDG 集積をともなう segment が、局所の心機能不全を呈することを示した。

神戸大学大学院医学(系)研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲 第 2830 号	氏 名	渡邊 慶明
論文題目 Title of Dissertation	Focal Myocardial Damage in Cardiac Sarcoidosis Characterized by Strain Analysis on Magnetic Resonance Tagged Imaging in Comparison with Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Accumulation and Magnetic Resonance Late Gadolinium Enhancement ストレイン解析、遅延造影、FDG-PET により特徴づけられる心臓サルコイドーシスの局所心筋障害		
審査委員 Examiner	主 査 Chief Examiner 岡田 健次 副 査 Vice-examiner 伊藤 浩 副 査 Vice-examiner 真庭 謙昌		

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

心臓サルコイドーシスの診断には、現在 FDG-PET と心臓 MRI での遅延造影（LGE）が重要な役割を果たしている。2016 年度版心臓サルコイドーシスガイドラインによると、FDG-PET での FDG の集積はサルコイドーシスによる心筋の炎症を検出することができ、LGE は、CS 後期の線維化を検出できるとされている。心臓サルコイドーシスには、心臓の局所的な障害とびまん性障害の両方がある。LGE や FDG-PET は局所障害の評価が可能である。しかしながら心機能検査に関しては、現在心臓全体の評価が主で心臓の局所運動障害、Forcal myocardial damage（FMD）は十分に評価されていない。

心臓の動きを MRI にて定量的に評価する技術として tagging によるストレイン解析がある。Tag となる線を引いてそれをトラッキングすることで、心筋のひずみを計算する解析法である。これらのひずみの測定値は、静止状態から収縮した状態への長さの変化率（%）として表されている（Ecc）。ストレイン解析は局所の心筋の動きを定量化することができ、FMD の評価の可能性があると考えられる。この研究では、segment ごとのストレイン解析によって局所の心筋の動きを定量化し、LGE および FDG の集積と比較することにより、FMD を評価することを目的としている。

【方法】

2016 年度版心臓サルコイドーシスガイドラインの CS の基準を満たし、CMR と PET の両方の検査を 2014 年 4 月から 2016 年 1 月の間に受けた患者を対象とした。

画像解析および測定は、AHA の 17segment モデルの心尖部を除いた 16segment モデルに基づいて行った。

Ecc の値を測定し、それらの値を時間に対してプロットして、ストレイン曲線を作成した。その曲線から、1．Ecc の最大値(Peak Ecc) 2 .拡張期の Ecc 曲線の接線の傾きの最大値（Ecc rate）を計算した。Peak Ecc は収縮能の指標として、Ecc rate は拡張能の指標として使用した。

【結果】

評価対象

電子カルテシステム上心臓サルコイドーシス疑いで CMR と FDG-PET 両方を受けた患者は 27 人いた。これらの患者のうち、手術後（n＝2）、虚血性心疾患（IHD）または DCM（n＝11）の可能性があり、除外された。一人は造影剤禁忌があり除外された。最終的に 13 人の CS 患者の合計がこの研究に参加した（女性 8 名、年齢 52-74 歳、平均 64.6±8.0 歳、平均左室駆出率[LVEF] 50.7±12.5%）。E / A（心エコー検査による心臓の拡張能の指標）の平均は 1.07±0.48 であった。すべての患者に対し、心筋内生検を行ったが、病理学的に CS と証明されたのは 1 人の患者のみであった。 5 人の患者には心臓以外にもサルコイドーシス病変があった。 5 人の患者は PET を受け、8 人は PET-CT を受けた。心電図検査では、房室ブロックが 6 人、PVC が 6 人、一人は正常洞調律であった。5 人の患者が LGE と FDG の集積両方がみられた。 6 人の患者には LGE のみが見られで、2 人は FDG 集積のみが見られた。

Segment

最終的に、合計 208 個の segment の評価を行った（第 1 群; 135segment、第 2 群; 24segment、第 3 群; 32segment、および第 4 群; 17segment）。 Peak Ecc および Ecc rate は、LGE（+）segment よりも LGE（ - ）segment においてより良好であった（-11.8±3.7% *v.s* -8.9±4.0%、P <0.001、power 0.99,40.5±15.6 %/s 29.7±10.2%/ s、P <0.001、power 0.99）。Ecc rate は、FDG（+）segment よりも

LGE（ - ）segmentにおいてより良好であった（-11.8±3.7% *v.s* -8.9±4.0%、P <0.001、power 0.99,40.5±15.6 %/s 29.7±10.2%/ s、P <0.001、power 0.99）。Ecc rateは、FDG（+）segmentよりもFDG（-）segmentで良好であったが（39.2±15.7%/s *v.s* 31.7±10.8%/s、P <0.001、power 0.82）、FDG（+）およびFDG（ - ）segment間ではPeak Eccに有意な差は見られなかった（-11.2±3.7% *v.s* -10.1±5.0%、P = 0.17、power 0.32）。さらに、多変量解析では、FDG集積とLGEの両方がEcc rateについて独立した因子であることが明らかになった。逆に、LGEはPeak Ecc（P <0.001）の独立因子であるのに対して、FDG集積は独立因子ではなかった（P = 0.49）。

4つの群のEccおよびEcc rateの平均値は、第1群、第2群、第3群、第4群でそれぞれ-11.9±3.6%、-11.3±4.2%、-8.7±5.5%、-8.6±5.5%であった。第1群、第2群、第3群、第4群のEcc rateの平均値はそれぞれ41.5±16.1%/ s、34.6±9.8%/ s、30.6±9.8%/ s、28.0±11.2%/ sであった。JT傾向試験によれば、Ecc rateとPeak Eccの値は1〜4群間で減少傾向であった。（両者ともP <0.001）。

【考察】

FMD

心機能の評価には、収縮機能に対するEFや拡張機能に対するE/Aのような指標があるが、いずれも心臓全体の評価に基づいた指標であった。ストレイン解析は全体のみならず、局所的な心臓の動きを評価しうる。本研究はタギングによるストレイン分析がCSにおけるFMDを評価しうることを明らかにした初めての報告である。

収縮機能

本研究ではLGE（+）のsegmentでPeak Eccの値、すなわち収縮機能が低下することを示した。LGEは、CSの診断のみならずステロイド治療への反応を予測するためにも重要で、心臓死などの有害事象の予測因子にもなりうるとされるが、評価には造影剤が必要である。造影剤の必要のないストレイン解析は腎不全など造影剤禁忌のある患者に対してLGEの代替となる可能性がある。

拡張機能

拡張機能不全は現在、心不全（HF）の1つの原因と考えられている。拡張機能不全の原因は炎症や線維症であるとされる。サルコイドーシスは炎症性疾患であり、炎症に続いて線維化が生じるとされる。本研究で示された拡張能の低下はこの線維化や炎症を反映している可能性がある

4群の比較

ストレインによる心機能の指標は、第1群から第4群にかけて徐々に増悪した。CSにおいて炎症が最初に起こり、線維化が続く。FDGの集積は炎症を、LGEは線維化を反映するとされる。FDG(+) FDG(-)segmentの拡張能の低下は、CS初期の炎症によるものと考えられ、LGE(+)segmentの収縮能、拡張能の低下は、末期の線維化によるものと考えられる。線維化をきたすと心機能の回復が難しくなるので、CSは線維をきたす第三群に達する前、つまり、指標の増悪が、Ecc rateのみにとどまっていて、Peak Eccの低下がみられない間に治療しなければならないと考えられる。

【結論】

ストレイン解析は、LGEおよびFDG集積をともなうsegmentが、局所の心機能不全を呈することを示した。

本研究は心臓サルコイドーシス患者において、MRIを用いたsegmentごとのストレイン解析により局所心筋の動きを定量化し、従来検討されていなかったLGEおよびFDGの集積と比較することで、心筋障害の重症度に応じた局所運動障害（収縮/拡張障害）の詳細を評価しえた。

よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。