

## 平成 27 年度海外留学補助 研究結果・成果報告書

井手 盛子

私は今まで循環器内科医として、主に大学病院で心臓 CT を通した心筋血流灌流の画像解析を通した心筋病態の把握に関する研究に従事してきた。しかし CT よりも圧倒的に非侵襲的でありながら導入台数も限られ、研究機関も限られている心臓 MRI を用いた心筋病理評価法を主に研究すべく、今回カナダ随一の心臓センター病院として研究・検査を数多く行っているトロント大学トロント小児病院(The Hospital for Sick Children)へ留学する幸運を得た。トロント小児病院は年間 700 例の先天性心疾患に対する開心術を施行しており、また小児に対する脳死下心移植を 194 例、フォンタン循環不全に対する脳死下心移植を 17 例行っていて、主要症例すべてに対し心臓 MRI を行っている。このような施設の特徴から、日本では重要であるにも関わらず、単施設だとまとまって症例を集めてデータを取ることが困難な小児重症心不全患者を対象を絞り、心臓 MRI による心筋病理評価方法を確立すること、それにより小児心不全患者の早期診断、小児重症心不全の長期予後改善に寄与することを留学目的とした。長期的には、小児だけではなく成人にも汎用性の高い心不全の画像評価方法の確立を目指している。

心臓疾患の終末状態である重症心不全は診断後一年生存率 50%であり補助人工心臓、脳死下心臓移植を必要とする重篤な病態である。しかし成人の場合は、埋め込み型補助人工心臓の開発によりその生存率は改善したものの、小児対応の埋め込み型補助人工心臓は存在せず、最終手段の心臓移植も、日本では 18 才未満の脳死下心移植は 14 例、10 才未満は 2 例に過ぎず十分な命を救えているとは言えない。また、手術技術の改善に伴い複雑先天性心疾患の短期生命予後は改善しているものの、遠隔期心機能障害が増加し、小児重症心不全患者の数が今後増大することが予想される。そこで重症心不全に対する有効な根本的治療方法が無い現状、心機能障害の早期診断、治療介入による心不全重症化を抑制することが、小児重症心不全の予後改善に必須であると考えたことが研究背景である。

心不全に伴う心筋障害の重要な病理像は末梢循環不全に伴う心筋細胞死と瀰漫性間質線維化だが、標準的な検査である心臓超音波検査では検出困難である。濃度分解能の高い心臓 MRI、特に、遅延ガドリニウム造影法 (LGE)での T1 値高信号は、局所的虚血に伴う置換性線維化部位と病理学的に一致する事が報告されている。しかし、心不全の病理的特徴である心筋全体の瀰漫性線維化に対する LGE の検出特異性は低い。現在トロント小児病院に於いて実験的に行われている心臓 MRI T1 mapping 法は、ピクセルあたりの T1 値(T1 緩和時間)を測定し、瀰漫性心筋間質線維化の定量評価をマップにして評価可能にした新たな方法で、瀰漫性心筋障害の早期把握に最も適した方法と考えられた。ガドリニウム造影剤投与前の T1 値を native T1 と呼ぶが、この値は心筋線維化や心筋浮腫、アミロイド沈着などがあると延長することが知られている。またもう一つのパラメータとして、細胞外容積分画 (Extracellular volume fraction: ECV)があるが、これは造影前後の T1 値およびヘマトクリ

ット値から算出される。この ECV の値は成人の虚血性・非虚血性心筋症の心筋から組織学的に計測された細胞外コラーゲン体積分画 (Collagen volume fraction: CVF) と相関するという報告があり、画像より得られた ECV が心筋線維化の程度を評価する定量的指標として有用であることが確認されている。しかし残念ながらこの方法は、小児領域ではまだ臨床的エビデンスは極めて少ない。

そのため我々は、小児心移植後のフォローアップ中で、明らかな心不全悪化徴候のない患者を対象にして心臓 MRI による T1 mapping 検査と、右心カテーテルによる心筋組織採取を同日に施行し、MRI から得られる線維化マーカーと組織学的な線維化率との関係を検討した。また、正常群にも MRI を行い、その値を比較した。T1 mapping による native T1 値と ECV 値は、心室中央部での短軸像にて左室心室全体および心室中隔で計測された。心筋組織は picrosirius red にて染色され、デジタル化したものを作成したマクロを書き込んだイメージングソフトウェアにてすべての組織片につき CVF を計測した。その結果、心室中隔で計測した native T1, ECV 値はともに組織学的に得られた CVF と有意な相関を示し、かつ有意に正常群よりも高値であり、細胞外マトリックスの増加を示唆するものであった。この研究により、初めて小児領域でも T1 mapping 法で得られた線維化指標の信頼性が組織学的にも証明された。ただ、これにより今までの唯一の心筋組織評価方法である右心カテーテル検査に MRI が取って代わるには時期尚早と言えるが、今後行われる縦断追跡によりさらに信頼性が深まるものと考えられる。現在は心臓 MRI を用いて T1 mapping 法による組織学的検査だけでなく、feature tracking 法による心筋ストレイン解析や 4D flow 法による血流の動的解析などを加えた総合的な研究が行われており、将来的に非侵襲的な心臓 MRI による one-stop 検査が確立されることが望まれる。