

氏 名（本籍）	ち だ こう いち 千 田 浩 一
学位の種類	博 士（障害科学）
学位記番号	医 博（障）第 6 4 号
学位授与年月日	平 成 15 年 3 月 24 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）障害科学専攻
学位論文題目	心筋 ³¹ P-磁気共鳴スペクトロスコピーの短時間測定法の開発と心疾患患者への臨床応用

（主 査）

論文審査委員	教授 上月 正 博	教授 高 橋 昭 喜
	教授 白 土 邦 男	

論文内容要旨

目 的

リンの磁気共鳴スペクトロスコピー (^{31}P -MRS) は、非侵襲的に筋のエネルギー代謝状態を評価できるため筋の虚血状態の診断などが可能である。心筋においても、 ^{31}P -MRS によって測定された高エネルギーリン酸代謝産物を評価することで、その viability の有無の判定が可能であることを示した報告などいくつかの研究論文はあるが、心疾患患者における ^{31}P -MRS 検査は臨床的には現在のところ普及していない。その大きな原因は、1) 臨床用 MR 装置の磁場強度は最大でも 1.5 テスラであるため、感度不足を補うため検査施行時間を長くする必要があるが、長時間の検査は心疾患患者にはリスクが大きいこと、2) 得られた情報にどのような臨床的意義があるのか、あるいは既知の検査法や生理学的指標とどのように関係するかが十分明らかにされていないことにある。心筋 ^{31}P -MRS 検査の臨床応用を目指すために、本研究ではまず臨床用 MR 装置を使用した ^{31}P -MRS 短時間測定法を開発した。次にその手法を心疾患患者へ臨床応用し、 ^{31}P -MRS データと他の心機能指標がどのように相関するかについて検討した。

方 法

1. 心筋 ^{31}P -MRS 短時間測定法の開発： ^{31}P -MRS データ収集時のシーケンス (Phase encoding や積算回数および k-space zero filling など) を工夫し短時間化を試みた。標準的手法 (StdP) と今回検討した 2 つの短時間測定法 (RS8-4 と RS16-1) において、1) ファントムによる検討 (リン信号強度の再現性および MR 信号のノイズの評価)、2) 正常ボランティアによる検討 (心筋代謝産物であるクレアチンリン酸 (PCr)、アデノシン 3 リン酸 (ATP) の信号強度および PCr/ATP 比の相関の評価) を行った。

2. 心筋 ^{31}P -MRS 短時間測定法 (RS8-4) の臨床応用：東北大学医学部附属病院循環器内科に入院中の患者のうち、心臓 MRI 検査が必要とされたものの中で、インフォームドコンセントが得られた 23 症例 (拡張型心筋症 (DCM) 13 例、DCM 以外の心筋症など心筋障害 7 例、心筋梗塞 3 例) の心臓病患者に対し心筋 ^{31}P -MRS 短時間測定法を施行し、従来法による測定と同等の結果を示すかを検討した。さらに短時間測定法により得られた PCr/ATP 比が、各種の心機能評価指標 (左室駆出率：LVEF, 左室拡張末期容積係数：LVEDVI, 心係数：CI, そして B 型ナトリウム利尿ペプチド：BNP) と、どのような相関にあるかを検討した。

結 果

1. 心筋 ^{31}P -MRS 短時間測定法の開発：StdP, RS8-4 として RS16-1 の変動係数が、それぞれ 0.89%, 0.94% そして 3.5% であり、RS16-1 の再現性は他よりも悪かった。また、StdP や RS8-4 に比較して、RS16-1 の方が明らかに MR 信号のノイズが大きかった。正常ボランティアの心筋代謝産物測定において StdP と RS8-4 は相関した (PCr: $\gamma = 0.811$, $p < 0.001$, ATP: $\gamma = 0.571$, $p < 0.01$, PCr/ATP 比: $\gamma = 0.466$, $p < 0.02$)。StdP と RS16-1 においては、PCr は相関 ($\gamma = 0.871$, $p < 0.001$) したが、ATP ($\gamma = 0.161$, $p = 0.60$) および PCr/ATP ($\gamma = 0.338$, $p = 0.26$) は共に無相関であった。

2. 心筋 ^{31}P -MRS 短時間測定法 (RS8-4) の臨床応用：DCM 群は、正常ボランティア群よりも有意に PCr/ATP 比が低下していた ($p < 0.001$)。また、PCr/ATP 比は、どの測定手法によって測定された LVEDVI, LVEF そして CI とも有意な相関を示さなかった。PCr/ATP 比と BNP は統計的に有意な負の相関を示した ($\gamma = -0.767$, $p < 0.01$)。前壁中隔梗塞症例の前壁中隔部の PCr/ATP は、その他部位梗塞例のそれよりも低下していたが、症例数が少ないため統計的検討は出来なかった。

結 論

1.5 テスラ臨床用装置を使用した ^{31}P -MRS 短時測定法である RS8-4 によって得られた心筋の PCr, ATP および PCr/ATP 比は、標準的手法のものと有意に相関した。RS8-4 の ^{31}P -MRS 施行時間は約 4 分であり、標準的手法の約 1/8 であった。RS8-4 の位置決め撮像等を含めた総検査時間は約 15 分であった (標準的手法の総検査時間は約 45 分~60 分)。この RS8-4 を臨床応用した結果、RS8-4 は従来法による測定と同等の結果を示せることが確認できた。すなわち、RS8-4 は心臓病患者の臨床検査に充分使用できる可能性があることが示唆された。さらに PCr/ATP 比は、BNP と負の相関があることが明らかになったことから、PCr/ATP は心不全患者の治療開始後における、評価および経過観察に使用できると考えられた。この手法により、心筋領域において ^{31}P -MRS が臨床的に日常使用されることが期待でき、様々な心臓疾患における多くの患者からのエネルギー代謝状態の情報を集めることが可能であると考えられた。これら情報は、病態の新しい解釈および評価方法、心疾患患者の予後予測、治療方法ならびに治療薬の選択と評価に役立つと期待される。

審査結果の要旨

非侵襲的に筋のエネルギー代謝状態を評価できるリンの磁気共鳴スペクトロスコピー (^{31}P -MRS) 検査は、心疾患患者では臨床的にはいまだに普及していない。臨床用 MR 装置の磁場強度が大きくなり、その感度不足を補うため検査施行時間を長くする必要があるが、長時間の検査は心疾患患者にはリスクが大きいこと、得られた情報の臨床的意味づけが十分明らかにされていないことが、その理由である。

本研究では ^{31}P -MRS データ収集時のシーケンスを工夫し心筋 ^{31}P -MRS 短時間測定法を開発し、臨床応用を試みた。その結果、1.5 テスラ臨床用装置を使用しての RS8-4 法の ^{31}P -MRS 施行時間は約 4 分であり、質を保ちながら従来の標準的手法の約 1/8 の時間に短縮するのに成功した。

次にその手法を用いて、23 症例の拡張型心筋症 (DCM) を中心とする心臓病患者への臨床応用を試みた。確立した短時間測定手法が、従来法と同等の結果を示すかを検討し、さらに短時間測定法により得られた PCr/ATP 比が、一般的に使用されている他の心機能評価指標 (LVEF, LVEDVI, CI, BNP) と、どのような相関があるかを検討した。その結果、DCM 群は、正常ボランティア群よりも有意に PCr/ATP 比が低下していた。また、PCr/ATP 比は、どのモデルによって測定された LVEDVI, LVEF そして CI とも有意な相関を示さなかった。PCr/ATP 比と BNP は統計的に有意な負の相関を示した。

以上のように、本研究により、RS8-4 法を臨床応用した結果、RS8-4 法は従来法と同等の結果を示すことが確認でき、さらに得られた PCr/ATP 比は、BNP と負の相関があることが明らかになった。すなわち、従来の標準的手法の約 1/8 の時間に短縮した RS8-4 法は心臓病患者の臨床使用に十分に耐え得る可能性があることが示唆された。心筋の生化学的なエネルギー代謝状態が、BNP という心機能の生理的な指標と密接に相関することも初めて明らかにされた。

この新しい手法により、心筋領域において ^{31}P -MRS が臨床的にルーチン使用されることが期待でき、学位に十分相当すると判断された。今後、様々な心臓疾患患者のエネルギー代謝状態の情報を集めることで、病態生理や予後予測への応用など新しい研究分野が生まれる可能性も期待される。