

肥大型心筋症における心筋組織性状の推定：Gd造影MRIでの信号強度とその経時的变化による検討

Changes in Gadolinium-DTPA Enhanced Magnetic Resonance Signal Intensity Ratio in Hypertrophic Cardiomyopathy

月橋 啓典
石橋 豊
島田 俊夫
波多野 淳
田部 和昭
公受 伸之
盛岡 茂文
森山 勝利

Hironori TSUKIHASHI
Yutaka ISHIBASHI
Toshio SHIMADA
Jun HATANO
Kazuaki TANABE
Nobuyuki OYAKE
Shigefumi MORIOKA
Katsutoshi MORIYAMA

Abstract

Serial gadolinium-diethylene-triamine-pentaacetic acid (Gd-DTPA) enhanced magnetic resonance (MR) signal intensity ratios were measured in 6 normal subjects and 20 hypertrophic cardiomyopathy (HCM) patients to try to differentiate normal from disorganized myocardial tissue. Images were obtained at 10-minute intervals 5-60 minutes after Gd-DTPA (0.1 mmol/kg) injection. The signal intensity ratio (myocardial signal intensity/skeletal muscle signal intensity) was measured at both hypertrophic and non-hypertrophic regions in each image at the apex and mid-ventricular levels. The signal intensity ratio was standardized to compare each case. Hypertrophic myocardium was classified into two types. Type I in 11 of 20 patients was visualized as a homogeneous image, while type II in the other 9 patients was revealed as a mixed isointensity and high intensity area. The peak value of the standardized signal intensity ratio at the apex level was 1.28 ± 0.09 in HCM patients and 1.23 ± 0.06 in normal subjects, and at the mid ventricular level was 1.26 ± 0.07 in hypertrophic regions, 1.17 ± 0.12 in non-hypertrophic regions, and 1.16 ± 0.07 in normal subjects. Thirty minutes after Gd injection, the standardized signal intensity ratio at the apex level was 1.21 ± 0.08 in HCM patients and 1.07 ± 0.08 in normal subjects, and those at the mid ventricular level was 1.20 ± 0.09 in hypertrophic regions, 1.11 ± 0.11 in non-hypertrophic regions, and 1.04 ± 0.06 in normal subjects.

The delayed decay of the signal intensity ratio and high signal intensity ratio in Gd-DTPA enhanced MR images are useful in myocardial tissue characterization in hypertrophic cardiomyopathy.

Key Words

hypertrophic cardiomyopathy, magnetic resonance imaging, gadolinium-DTPA

はじめに

磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging : MRI) は明瞭な画像と高い安全性から広く臨床応用されるようになり、心電図同期法の開発により心臓の分野におい

ても有力な検査法となってきた。さらにMRIは断層方向が任意に決定できるため、形態的に複雑な心臓にとっては全体像の把握に非常に有効であり、形態診断に応用されてきている¹⁻⁴⁾。一方、MRIは組織固有のT₁緩和時間、T₂緩和時間を反映した信号をもとに画像構

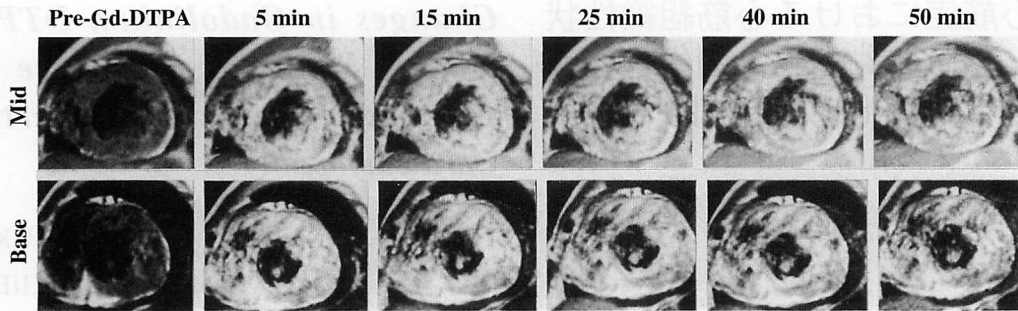


Fig. 1 Time course of MR imaging in hypertrophic cardiomyopathy patients in the diastolic phase

The upper row shows short-axial images of the left ventricle at the mid-ventricular level, and the low row shows the corresponding images at the base level. The myocardium is poorly defined and the high signal intensity area remains strongly enhanced even some time after administration of Gd-DTPA.

築したものであるため、組織性状の判定にも応用可能と考えられている。急性心筋梗塞や肥大心における高信号領域の出現や同部の T_2 緩和時間の延長などが報告されている^{5,6)}。

われわれは、肥大型心筋症が進行し拡張型心筋症様の臨床像を呈するに至った1症例の患者に gadolinium-diethylene-triamine-pentaacetic acid (Gd-DTPA) を用いた造影MRI (Gd 造影MRI) を Gd 投与前と投与後約10分間隔で施行し、各時間ごとの心筋の信号強度を測定したところ、高信号領域の出現とGd-DTPAによる造影効果の減衰が遷延し、1時間後も高い信号強度の状態であった症例を経験した (Fig. 1)。

肥大型心筋症における高信号領域の出現についての報告はあるが^{5,7)}、Gd-DTPAの造影効果を時間を追って評価した報告はない。そこで今回、Gd 造影MRIを肥大型心筋症の患者に施行し、1) Gd 造影MRIによる心筋の造影分布の観察と、2) 肥大型心筋症の肥大部分と非肥大部分における時間ごとの信号強度を経時的に計測し、健常人を対照とした正常心筋における造影効果の経時変化と比較検討した。

対象と方法

対象は肥大型心筋症20例 (男16例、女4例、平均年齢 60 ± 9 歳)、正常6例 (男3例、女3例、平均年齢 55 ± 11 歳) である。全例、心臓カテーテル検査にて冠動脈に異常のないことを確認している。

装置は General Electric 製 SIGNA (1.5 T) を用いた。Image は心電図同期スピンエコー図法を用い、エコー時間は 15 msec、繰り返し時間は各症例の心拍数に依存し 800–1,200 msec とした。スライス幅は 8 mm で、

ギャップが 4 mm、マトリックスは 256×192 、アベレージング回数は2回に設定し multislice で撮像した。

位置決めとして、まず横断像を撮像した。得られた画像より心臓の長軸に対し平行なスライスを決め、心臓全体をカバーしたのち撮像した (Fig. 2-A)。さらに得られた画像より心臓の長軸を決め、それに垂直なスライスを決め心臓全体をカバーしたのち、コントロールの短軸像として撮像した (Fig. 2-B)。MRI を Gd-DTPA 投与前と、0.1 mmol/kg 静注後 5 分を投与直後とみなし、その後約 10 分間隔で最大 60 分まで施行し、いずれも上記短軸像を撮像した。

信号強度の計測部位は短軸像より得られた画像の左室心尖部と左室中央部レベルとした。計測点は肥大型心筋症群において心尖部では心筋全体を、中央部レベルにおいては肥大部分と非肥大部分の心筋とした。正常群は心尖部、中央部レベルとも心筋全体を計測し平均した。計測に用いた画像の位相は、心尖部が R 波より 100–200 msec、中央部レベルが 300–400 msec であった (Fig. 3)。対照として同一画面上の骨格筋 (上腕筋) の信号強度を測定した。

肥大の定義として、同一対象で他の機会に multislice, multiphase で撮像された MR 像をもとに、拡張期における壁厚が 20 mm 以上を肥大部分、15 mm 未満を非肥大部分とした。肥大部分の決定は2名の医師によりそれぞれ独立して判定し、全例において両者の判定は一致した。肥大型心筋症の肥大部分は20例中9例が中隔から前壁で、そのうち8例は心尖部も肥大していた。20例中6例は前壁から側壁に肥大部分が存在し、全例心尖部も肥大していた。20例中3例が下壁に肥大部分を認め、うち2例は心尖部にも肥大を認めた。心尖部のみに肥大

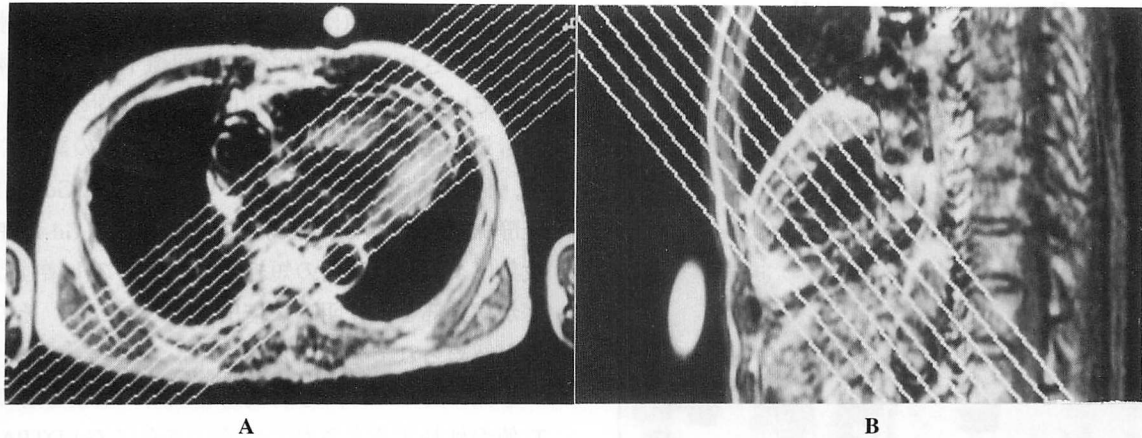


Fig. 2 MR imaging findings

A : Horizontal slice. White lines indicate slices parallel to the major axis of the left ventricular myocardium.
 B : Long-axis cross-section slice. White lines indicate slices vertical to the major axis of the left ventricular myocardium.

を認めた症例は、20 例中 2 例であった。

さらに対照として同一画面上の脂肪（前胸部）と、 T_1 が 271.2 msec、 T_2 が 92.4 msec のポリビニールアルコールゲル (PvA) を検査時に患者の前胸部に設置して同時に計測した。しかし脂肪の計測値は部位による変動が大きいこと、PvA は体外にあることにより、両者は参考値とし、今回は信号強度の変動が少なかった骨格筋を対照とした。

計測は各部位の心筋の信号強度を対照である骨格筋の信号強度で除したものを intensity ratio として求め、さらに個々の症例において造影効果の経時の変化を検討するため、Gd 投与後の時間ごとの intensity ratio を投与前のそれで除したものを標準化した intensity ratio とした。

各測定値に対する統計学的処理は分散分析と多重比較にて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとして判定した。

結 果

1. Gd 造影 MRI による心筋の造影分布

肥大型心筋症における心筋の MRI 所見は正常群と比べ粗な画像であった。画像上、心筋がほぼ均一で Gd-DTPA 投与でもほぼ均一に増強されるタイプ (20 例中 11 例) と、高信号領域が混在し Gd-DTPA 投与により高信号領域がさらに増強されるタイプ (20 例中 9 例) の 2 種類に分かれた (Fig. 4)。後者のタイプは高信号領域が肥大部に一致していたが、内膜側に多い傾向にあった。さらに、均一に増強されるタイプ 11 例中 1 例と、高信号領域が混在するタイプ 9 例中 6 例は、高信号領

Control HCM

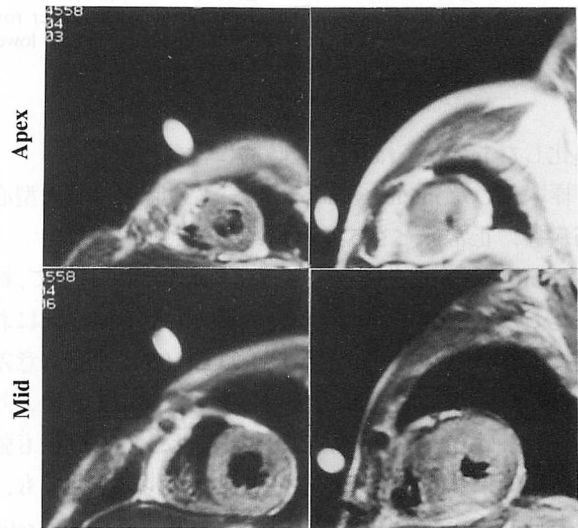


Fig. 3 Short-axis images of the left ventricle

The right column is from normal controls and the left column HCM patients. The upper row shows the apical level and the lower the mid-ventricular level. Polyvinyl alcohol gel was placed on the anterior chest.
 HCM = hypertrophic cardiomyopathy

域の中に低信号領域が混在し、高信号領域の周りとは中隔に局在した。高信号領域を示す症例にも、intensity ratio からみると、各症例により強弱が存在した。低信号領域は Gd-DTPA による信号強度の増強が低かった。低信号領域の混在するタイプと肥大の程度との関連ははっきりしなかった。

2. 造影効果の経時の変化

心尖部と左室中央部レベルのそれぞれにおいて、標

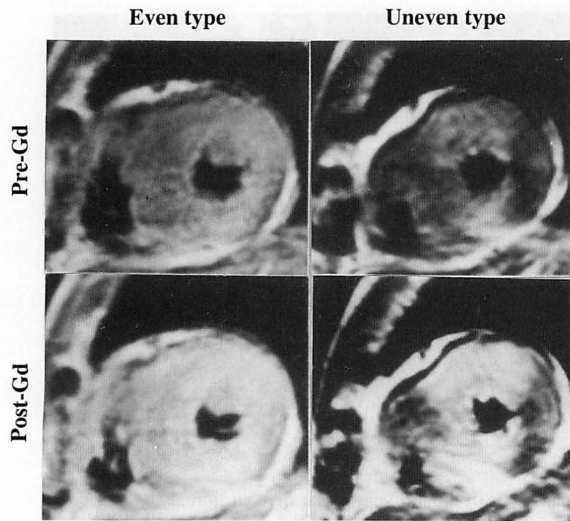


Fig. 4 Images at the mid-ventricular level before and after Gd-DTPA administration in HCM patients

The right column is the homogeneous intensity type and the left side the heterogeneous intensity type. The upper row shows images before Gd-DTPA administration and the lower immediately after Gd-DTPA administration.

準化した intensity ratio を経時的に検討した。

標準化した intensity ratio のピークの時間は肥大型心筋症群、正常群とも 5-15 分であった。

Table 1 と **Fig. 5** に示すように、心尖部において、標準化した intensity ratio のピークが肥大型心筋症群において 1.28 ± 0.09 で、正常群の 1.23 ± 0.06 に比し有意差はなかったが、高い傾向を示し、さらに 25 分後より造影効果は有意差をもって減衰が遷延し、60 分後も強く造影効果は残った。左室中央部レベルにおいても、肥大型心筋症群の肥大部では標準化した intensity ratio はピークが 1.26 ± 0.07 で、正常群の 1.14 ± 0.07 と比べ有意に高く、造影効果も 25 分後より有意差をもって減衰が遷延していた。肥大型心筋症のなかで intensity ratio の高い症例は時間的変化が小さく、造影効果の減衰は著しく遷延しており (**Fig. 6**)、しかも遷延の程度は肥大の程度と無関係であった。

一方、肥大型心筋症群の非肥大部ではピーク値が 1.17 ± 0.12 と高くなく、また造影効果も 25 分後の値が 1.11 ± 0.11 と、正常群よりも造影効果の減衰がやや遅れるにとどまった。

考 案

MRI は組織特有の $T_1 \cdot T_2$ 値をもとにした画像であるため、組織性状を評価できることが期待される。現

在、組織 $T_1 \cdot T_2$ 値は主に組織内の自由水と結合水の割合に影響され、自由水が多いと組織 T_1 値は延長するとされている。また $T_1 \cdot T_2$ 値は組織の代謝の変化、変性にも影響されるといわれ、悪性新生物の診断や、鑑別、程度の指標に用いられている⁸⁾。また Gd-DTPA が経静脈造影剤として登場してきて以来、Gd-DTPA の投与による緩和時間の短縮、コントラスト増強効果などが病巣部をより明瞭に描出することから、その有用性が認められてきている。

心臓に関しては、心筋梗塞急性期に梗塞心筋の $T_1 \cdot T_2$ 値が延長するとされている。さらに Gd-DTPA を用いた急性心筋梗塞における動物実験では、梗塞部位におけるコントラスト増強効果が認められており、梗塞部位は広めに描出され、梗塞周囲の虚血部位も含めた心筋性状の変化を表すとされている⁹⁻¹¹⁾。肥大心に関しては Farnar ら⁶⁾ が左室心筋の肥大部分に高信号領域が出現する症例を報告し、Zahler ら¹²⁾ は心筋内の信号強度の不均一性をそれぞれ指摘しているが、いまだにその意義について統一した見解は得られていない。

今回の検討で、Gd 造影 MRI による心筋の造影分布の観察については、肥大型心筋症群において Gd-DTPA により T_1 の強調される例が多く、とくに肥大部に強かった。このことは Farnar ら⁶⁾ の報告と一致する。

しかし、変性心筋が高信号領域となる機序は依然はっきりせず不明な点が多い。Gd-DTPA にて高信号を呈する機序は急性心筋梗塞においては充血反応や心筋虚血による間質の浮腫¹³⁾ が考えられている。一方、肥大型心筋症においては、病理組織学的特徴として錯綜配列と間質の線維化、心筋細胞の肥大化等がいわれており、St John Sutton ら¹⁴⁾ は肥大型心筋症の心内膜下の血流低下による心内膜下虚血を報告し、さらにポジトロン CT を用いて、肥大した中隔の血流低下と、脂肪酸摂取量が減少しているとする報告もある¹⁵⁾。

肥大型心筋症に心筋虚血が存在する機序については、心筋肥大による酸素の需要と供給の不均衡¹⁶⁾、冠微小循環障害¹⁷⁾ 等が関与するといわれているが、今回の検討で高信号の出現が心内膜側に多かったことは、肥大型心筋症においての高信号領域は心筋虚血と関係する可能性を示唆している。しかし画像上の高信号領域はアーチファクトの鑑別、撮像時の位相の違いによる高信号領域の変動等の注意深い観察が必要である。事実、同一症例でも検査ごとに造影分布が変化する例

Table 1 Time course of standardized intensity ratio

Level	Diagnosis	n	0 (min)	5	15	25	30	40	50
Apex	HCM	18	1.00	1.28±0.09	1.24±0.12	1.21±0.08*	1.16±0.07*	1.17±0.08*	1.19±0.13*
	Control	6	1.00	1.23±0.06	1.18±0.05	1.10±0.11	1.07±0.08	1.07±0.07	1.03±0.11
Mid	HCM	18	1.00	1.26±0.07*	1.22±0.10	1.20±0.09*	1.17±0.08*	1.15±0.07*	1.15±0.10*
	Control	6	1.00	1.14±0.07	1.16±0.07	1.07±0.03	1.04±0.06	1.03±0.05	1.05±0.06
	HCM (non-hyper)	8	1.00	1.17±0.12	1.13±0.13	1.11±0.11	1.10±0.09	1.06±0.09	1.11±0.06

mean ± SD. *p<0.05 vs control

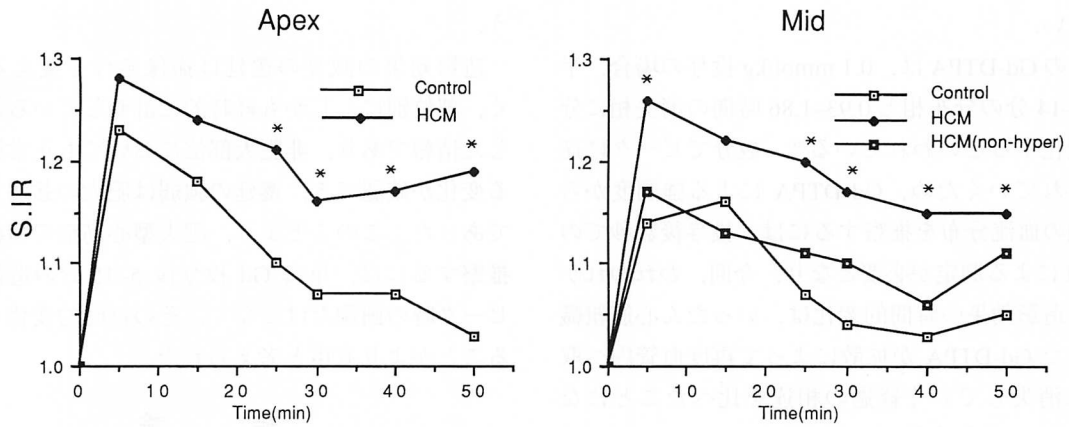


Fig. 5 Time course of standardized intensity ratio

The time course of the standardized intensity ratio at the apex level is shown on the left and that at the mid-ventricular level on the right.

HCM (non-hyper) = non-hypertrophic lesion in HCM ; S.I.R = standardized intensity ratio. Other abbreviations as in Fig. 3.

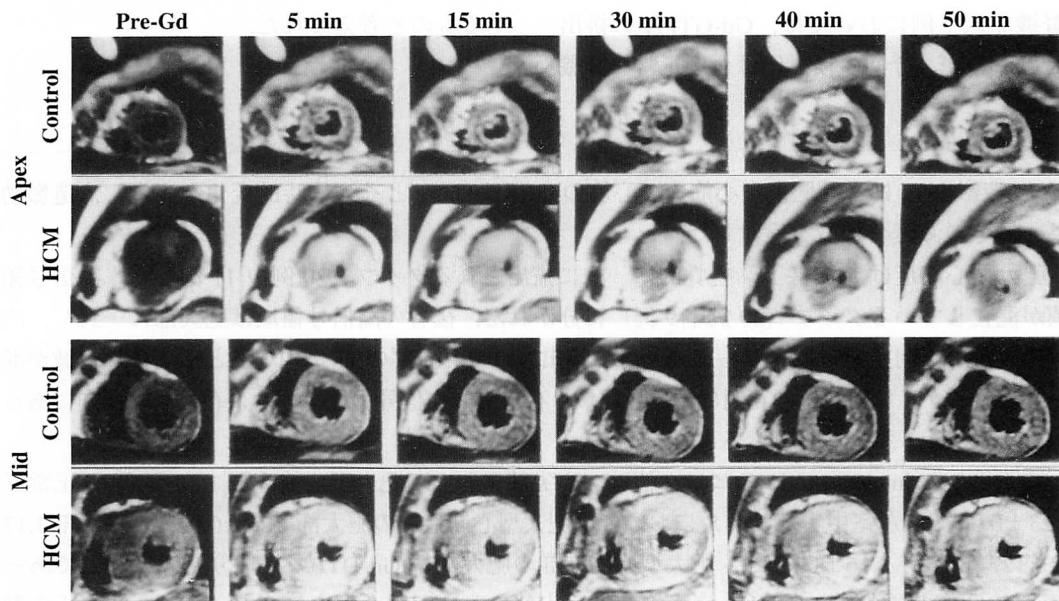


Fig. 6 Time course of enhancement effect in left ventricular short-axial images

The upper two rows show the left ventricle at the apex level and the lower two rows at the mid-ventricular level. Decay of the enhancement effect is delayed in HCM patients.

を経験している。このため、高信号領域の範囲から変性した心筋の範囲を推察するのは問題があるとも考えられる。

一方、Gd 造影 MRI による信号強度の経時的変化の検討についてであるが、今回の検討では肥大型心筋症群の肥大部は正常群に比べ造影効果の減衰は有意に遷延していた。現在、造影効果の減衰の遷延については、動物を用いた虚血心での報告^{18,19)}はあるが、肥大型心筋症に應用された報告は、われわれが調べた範囲ではない。

血漿中の Gd-DTPA は、0.1 mmol/kg 投与の場合、半減期が 2-14 分の分布相と 0.93-1.86 時間の消失相に分かれて変化するといわれている²⁰⁾。数分でピークに達し排出されていくため、Gd-DTPA による強調度から心筋組織の血流分布を推察するには、投与後数秒での高速 MRI による測定が必要となり、今回、われわれが測定した造影効果の時間的変化は、いったん心筋組織へ移行した Gd-DTPA が拡散によって再度血管内へ取り込まれ消失していく経過の相違を比べたことになる。Gd-DTPA 投与直後 (5 分) はすでに Gd-DTPA が洗い出される時相であるが、肥大型心筋症群において標準化した intensity ratio の値が正常群に比し高値を示したことは、Gd-DTPA の取り込みが多いか、Gd-DTPA の排出が時間的に正常群より遅れていることを示すと思われる。

また、腎機能低下例においては、Gd-GTPA の排出が遅れるとされるが、今回の検討例は全例正常な腎機

能であったことより、肥大型心筋症例における Gd-DTPA 投与 20 分以後の造影効果の減衰の遷延は、心筋内に Gd-DTPA が長く停滞していることを意味していると理解された。この機序として血管壁の透過性の変化、細胞変性による膜透過性の亢進^{16,21)}、および虚血に伴う間質の浮腫等、肥大型心筋症のとくにその肥大部において組織性状の異常が存在すると推察することができる。今後、高信号領域の生検や、magnetic resonance spectroscopy 等による検討が必要となるであろう。

造影効果の減衰の遷延は撮像条件を変えることなく、部位別に、しかも経時的に計測しているため安定した情報であり、非肥大部分においても正常群と異なる変化が確認でき、遷延の強弱は肥大の強弱と無関係であった。このことより、肥大型心筋症の組織性状を推察するには、単に Gd 投与後 5-15 分の造影効果のピーク時の画像だけでなく、その経時的変化を検討することがより有用と考えられた。

結 論

以上の Gd 造影 MRI による造影分布、造影効果の経時的変化の検討から、非観血的に肥大型心筋症の心筋組織における変性の度合、組織変性の分布異常が推定されるものと考えられ、さらに、本研究が肥大型心筋症の重症度分類、疾病分類に應用できる可能性を示唆するものと考えられた。

要 約

Gd-造影 MRI により肥大型心筋症の心筋の intensity ratio とその経時的変化を測定し、造影効果と、その減衰の特徴を検討した。

肥大型心筋症は MR 像上、視覚的に一様に描出されるタイプ (20 例中 11 例) と、高信号領域が混在しているタイプ (20 例中 9 例) に分かれた。後者の高信号領域は肥大部に一致し、内膜側に多い傾向にあった。さらに、一様に描出されるタイプの 11 例中 1 例と、高信号領域が混在しているタイプの 9 例中 6 例は低信号領域も存在し、高信号領域の周りに存在する傾向にあった。

標準化した intensity ratio のピーク値は、心尖部において肥大型心筋症群 1.28 ± 0.09 、正常群 1.23 ± 0.06 で、左室中央部レベルにおいては肥大型心筋症群の肥大部 1.26 ± 0.07 、非肥大部 1.17 ± 0.12 、正常群 1.16 ± 0.07 と、肥大型心筋症群の肥大部の Gd-DTPA の取り込みは高値であった。30 分後の標準化した intensity ratio は心尖部において肥大型心筋症群 1.21 ± 0.08 、正常群 1.07 ± 0.08 で、左室中央部レベルにおいては肥大型心筋症群の肥大部 1.20 ± 0.09 、非肥大部 1.11 ± 0.11 、正常群 1.04 ± 0.06 と肥大型心筋症群において、とくに肥大部が、また非肥大部におい

でも造影効果の減衰は遷延し、遷延の程度と肥大の程度は無関係であった。

肥大型心筋症における Gd-造影 MRI による造影分布と造影効果の減衰の遷延は肥大型心筋症の心筋組織性状を反映し、さらに病期の進行の指標となる可能性が示唆された。

J Cardiol 1994; 24: 185-191

文 献

- 1) Kaufman L, Crooks LE, Sheldon P, Hricak H, Herfkens R, Bank W: The potential impact of nuclear magnetic resonance imaging on cardiovascular diagnosis. *Circulation* 1983; **67**: 251-257
- 2) Herfkens RJ, Higgins CB, Hricak H, Lipton M, Crooks LE, Lanzer P, Botvinick E, Brundage B, Sheidon PE, Kaufman L: Nuclear magnetic imaging of the cardiovascular system: Normal and pathologic findings. *Radiology* 1983; **147**: 749-759
- 3) Higgins CB, Byrd BF, Farmer MD, Osaki L, Silverman NH, Cheitlin MD: Magnetic resonance imaging in patients with congenital heart disease. *Circulation* 1984; **70**: 851-860
- 4) Higgins CB, Byrd BF, Stark D, McNamara M, Lanzer P, Lipton MJ, Schiller NB, Botvinick E, Chatterjee K: Magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; **55**: 1121-1126
- 5) Wesbey G, Higgins CB, Lanzer P, Botvinick E, Lipton MJ: Imaging and characterization of acute myocardial infarction in vivo by gated nuclear magnetic resonance. *Circulation* 1984; **69**: 125-130
- 6) Farmer D, Higgins CB, Yee ER, Lipton MJ, Wahr D, Ports T: Tissue characterization by magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1986; **55**: 230-232
- 7) Nishimura T, Yamada N, Nagata S: Appearance of high signal intensity and gadolinium-DTPA contrast enhancement in hypertrophied myocardium by magnetic resonance imaging. *Shinzo* 1989; **21**: 1281-1286 (in Japanese)
- 8) Damadian R: Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 1971; **171**: 1151-1153
- 9) Roger RB, Peshock RM, Malloy CR, Keller AM, Parker RW, Buja LM, Nunnally RL, Willerson JT: Improved in vivo magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction after intravenous paramagnetic contrast agent administration. *Am J Cardiol* 1986; **57**: 864-868
- 10) Peshock RM, Malloy CR, Buja LM, Nunnally RL, Parkey MD, Willerson JT: Magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction: Gadolinium diethylene triamine pentaacetic acid as a marker of reperfusion. *Circulation* 1986; **74**: 1424-1440
- 11) Nishimura T, Yamada Y, Hayashi M, Kozuka T, Nakatani T, Noda H, Takano H: Identification of infarct size of acute canine myocardial infarction in dogs by magnetic resonance imaging and gadolinium-DTPA comparison with indium-111 antimyosin imaging. *Am J Physiol Imaging* 1989; **4**: 83-88
- 12) Zahler R, Chelman D, Gore J: Heterogeneous signal intensity in magnetic resonance images of hypertrophied left ventricular myocardium in man. *Proceeding of 5th SNMRI (Toronto)*, 1986, p362
- 13) Schaefer S, Malloy CR, Katz J, Parkey RW, Buja LM, Willerson JT, Peshock RM: Gadolinium-DTPA-enhanced nuclear magnetic resonance imaging of reperfused myocardium: Identification of the myocardial bed at risk. *J Am Coll Cardiol* 1988; **12**: 1064-1072
- 14) St John Sutton MG, Tajik AJ, Smith HC: Angina in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: A clinical correlate of regional left ventricular dysfunction: A videometric and echocardiographic study. *Circulation* 1980; **61**: 561-568
- 15) Grover-McKay M, Schwaiger M: Are blood flow and metabolism different in septal and lateral walls of patients with hypertrophic cardiomyopathy? *Circulation* 1985; **72** (Suppl 3): III-446 (abstr)
- 16) Fighali S, Krajcer Z, Edelman S: Progression of hypertrophic cardiomyopathy into a hyperkinetic left ventricle: Higher incidence in patients with midventricular obstruction. *J Am Coll Cardiol* 1987; **9**: 288-294
- 17) Maron BJ, Wolkson JK, Epstein ST, Roberts WC: Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986; **8**: 545-557
- 18) Williams CT, Stack JP, Loveday B, Watson Y, Isherwood I: Magnetic resonance imaging of the mini-pig heart: The effect of gadolinium-DTPA on normal myocardium. *Br J Radiol* 1988; **61**: 596-599
- 19) Atkinson DJ, Burstein D, Edelman RR: First-pass cardiac perfusion: Evaluation with ultrafast MR imaging. *Radiology* 1990; **174**: 757-762
- 20) Yoshikawa K, Nishikawa J, Kosaka N, Okada Y, Aoki S, Itoh M, Iio M: Clinical phase I study of Gd-DTPA as MRI contrast agent. *J Med Imaging* 1986; **6**: 959-969
- 21) Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC: Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significant arteriosclerosis of the extramural coronary arteries. *Am J Cardiol* 1979; **43**: 1086-1102