臨床技術

日本人健常者を対象とした
非造影心筋 T_1 mapping による心筋 T_1 値の解析論文受付
2018年5月22日論文受理
2018年9月26日

Code No. 261

辻川久美子¹ 三宅剛司² 中河賢一¹ 福永正明¹¹ 倉敷中央病院放射線技術部² 倉敷中央病院循環器内科

緒言

Cardiac magnetic resonance (CMR) imaging は、心臓の形態評価、機能評価、組織性状の描出および冠動脈評価を行うことができ、一度の検査で心臓疾患を総合的に評価可能な臨床的有用性の高い検査である。特に、ガドリニウム造影剤が washout されず心筋組織に残る現象を描出する遅延造影 (late gadolinium enhancement: LGE) 法は心筋組織の線維化や梗塞病変を高分解能、高コントラストに描出でき心疾患診断におけるその有用性については多くの報告がある¹⁻³⁾。しかしながら、LGE 法は、貫壁性やびまん性の線維化が生じると心筋全体の T_1 値が変化するために、正常領域と疾患領域の区別が形態上で把握することは難しく、定量的な評価が困難であった。そこで、近年では、

新しい技術として心筋の T_1 値を定量的に画像化できる手法である T_1 mapping が注目されている^{4,5)}。

T_1 mapping の撮像シーケンスは、inversion recovery (IR) パルスで縦磁化を倒してから信号が回復する過程において inversion time (TI) を変化させながらいくつかの画像を取得し、取得したデータの信号強度から T_1 値をピクセルごとに算出する modified look-locker inversion recovery (MOLLI) 法が代表的である⁶⁾。 T_1 値は組織固有の緩和時間であり、組織性状を反映する。非造影心筋 T_1 (native T_1) 値は、さまざまな病態で変化し、native T_1 値の延長は心筋線維化や浮腫の状態を示し、native T_1 値の短縮は脂肪や鉄の沈着を示すという報告がある⁷⁾。また、native T_1 mapping においてガドリニウム造影剤を用いなくても LGE で

Analysis of Myocardial T_1 Value for Japanese Healthy Subjects with Non-contrast Myocardium T_1 MappingKumiko Tsujikawa^{1*}, Koshi Miyake², Kenichi Nakagawa¹ and Masaaki Fukunaga¹¹ Department of Radiological Technology, Kurashiki Central Hospital² Department of Cardiology, Kurashiki Central Hospital

Received May 22, 2018; Revision accepted September 26, 2018

Code No. 261

Summary

The purpose of this study was to analyze the native T_1 value of myocardium and the relationship between myocardial native T_1 value and gender, age and myocardial areas in Japanese. The subject of this study was 145 Japanese healthy subjects who underwent cardiac magnetic resonance imaging (MRI) at medical examination. MRI scanner was Ingenia 1.5T (Philips Healthcare, Best, The Netherlands). T_1 mapping was acquired with modified look-locker inversion recovery method using IR pulse. The native T_1 value of all subjects was 983.5 ± 34.8 ms, and we were able to acquire the reference value of the native T_1 value at our hospital. The native T_1 value was significantly higher in females than in males. There was variation in native T_1 value among the myocardial areas, and the native T_1 value was significantly higher in the septum than in the lateral region. In the future, collaborative research in multicenter is necessary to obtain the reference value of Japanese.

Key words: T_1 mapping, native T_1 , Japanese healthy subjects, modified look-locker inversion recovery (MOLLI)

*Proceeding author

Fig. 1 Seconds scheme of MOLLI.

In this protocol, after the first inversion pulse, images were acquired for 5 s while synchronizing the electrocardiogram, and following an interval of 3 s, images were acquired again for 3 s after the second inversion pulse.

評価し難い貫壁性、びまん性の心疾患を定量的に評価できる⁵⁾。

これまで、Piechnik らや Rauhalampi らによる複数の健常者を対象とした native T_1 値の基準値や年齢および性別における解析が報告されており臨床診断において参考となり得る^{8~10)}。しかしながら、Liu らは、Multi Ethnic Study of Atherosclerosis において native T_1 値を解析するにあたり多民族のデータを必要としている¹¹⁾。これは、心疾患の危険因子として挙げられる、高血圧、喫煙、脂質異常症、糖尿病および肥満が生活習慣に大きく関わり、それぞれの人種および国において native T_1 値の基準値や年齢および性別における解析が必要となるからである。実際に、アメリカ心臓協会より国ごとに心疾患死亡率、罹患率は大きく異なることが報告されている¹²⁾。しかし、これまでに日本人を対象とした native T_1 値の解析報告はない。

そこで、本研究の目的は、日本人健常者を対象とした心筋の native T_1 値や性別、年齢および心筋区域と native T_1 値との関係について解析を行うこととした。

1. 方 法

1-1 対象

対象は健診で 2016 年 4 月から 2018 年 1 月の間に CMR を受けた 170 人のうち、過去に心疾患の既往がなく、cine-magnetic resonance imaging (cine-MRI) でも明らかな異常所見を認めなかった、日本人 145 人 (男性 75 人、女性 70 人) で年齢は 40–78 歳 (平均 61) とした。

なお、本研究は、個人情報の取り扱いについては当

院倫理委員会の許可を得ている (承認番号第 2457 号)。

1-2 使用機器・撮像条件

使用装置は、Philips 社製 Ingenia 1.5 T、受信コイルは ds Torso (posterior+anterior-coil) を使用した。Native T_1 mapping は、IR パルスで縦磁化を倒してから信号が回復する過程において TI を変化させながらいくつかの画像を取得し、取得したデータの信号強度から T_1 値をピクセルごとに算出する MOLLI 法を用いた。撮像断面は、cine-MRI で撮像した左室二腔長軸像をもとに左室中央部の左室短軸像を 1 スライス撮像した。撮像パラメータは、心電図同期を併用し repetition time を 1.9 ms, echo time を 0.8 ms, flip angle を 35 deg, バンド幅を 1085.1 Hz/pixel, field of view を 400 mm, 収集マトリックスを 192×192, およびスライス厚を 10.0 mm に設定した。なお、本研究における MOLLI 法のデータ収集は 5 s (3 s) 3 s の seconds scheme 法で行った (Fig. 1)。Seconds scheme 法は、まず IR パルスで縦磁化を倒し、その後心電図同期を併用し 5 秒間画像を取得し、3 秒間のインターバルを置いて再び IR パルスを倒し、その後 3 秒間画像を取得する方法である。

1-3 解析方法・解析項目

解析は Ziostation 2 (ZIOSOFT) の心筋 T_1 マップソフトを使用した。手動で左室心筋輪郭の描出を行い、関心領域 (region of interest: ROI) を設定した。そして、自動位置合わせにより異なった TI での画像を fitting させ T_1 値を算出した。手動による関心領域設

Fig. 2 Method of setting the ROI.
The ROI was manually defined on the contour of the left ventricular myocardium.

定は、心内腔の血液プールや心筋と隣接する組織を含まないことに注意を払い行った¹³⁾。また、左室心筋を6セグメント表示させるために左室の中心点から左室心筋中隔を二等分する直線を設定した。なお、ROI設定は、診療放射線技師1名で行った。ROI設定画像をFig. 2に示す。

評価項目は、native T_1 値と性別、年齢、および心筋区域との関係についてそれぞれ比較した。まず、性別は男性と女性の native T_1 値の比較を行った。更に、

女性対象者に対して閉経の有無を調べ閉経後の女性と男性の native T_1 値の比較を行った。次に、年齢は40, 50, 60, および70代の各年齢群における評価を行った。そして、心筋区域は解析ソフトより算出された T_1 値を6セグメント表示させ anterior, anteroseptal, inferoseptal, inferior, inferolateral, および anterolateral の六つの区域における評価を行った。更に、anteroseptal と inferoseptal を合わせて中隔側、anterolateral と inferolateral を合わせて側壁側とし中隔側と側壁側での native T_1 値の比較を行った。

統計処理は、native T_1 値の性別における比較ではスチューデントの t 検定を行い、native T_1 値と各年代における比較は Kruskal-Wallis 検定を行った。更に、心筋区域の中隔側と側壁側の比較は Wilcoxon の符号順位検定を行った。

2. 結果

まず、native T_1 値と性別との関係を Fig. 3 に示す。全対象者の native T_1 値は 983.5 ± 34.8 ms (平均 $\pm$ 標準偏差) を示した。男性は 971.7 ± 34.7 ms, 女性は 996.1 ± 30.3 ms, 閉経後の女性は 996.5 ± 30.9 ms を示した。また、男性と女性および男性と閉経後の女性の平均 native T_1 値に対してそれぞれ t 検定を行った結果は、それぞれ $p < 0.01$ を示し、閉経の有無に関係なく女性は男性に対して有意に高い値を示した。

次に、native T_1 値と年齢との関係を Table に示す。男性と女性のそれぞれに各年齢群の native T_1 値に差

Fig. 3 Relationship of native T_1 by gender.
(a) The native T_1 value of all subjects was 983.5 ± 34.8 ms. The native T_1 value was higher in females than in males (females: 996.1 ± 30.3 ms vs. males: 971.7 ± 34.7 ms; $p < 0.01$). (b) The native T_1 value was higher in post-menopausal females than in males (post-menopausal females: 996.5 ± 30.9 ms vs. males: 971.7 ± 34.7 ms; $p < 0.01$).

Table Relationship of native T₁ value (mean±SD, ms) by age

	Age 40–49, years	Age 50–59, years	Age 60–69, years	Age 70–79, years	p-value
Males	997.2±40.4(n=10)	965.6±34.6(n=24)	969.6±30.1(n=31)	967.7±28.9(n=10)	0.1789
Females	990.2±21.8(n=5)	993.8±28.7(n=23)	999.5±33.0(n=28)	995.7±28.0(n=14)	0.9008

There was no significant difference by age in both males and females for the native T₁ value.

Fig. 4 Relationship of native T₁ by region differences.

The native T₁ value was high on the inferior side, and low on the anterior side, and varied in the myocardial area.

があるか検討するために Kruskal-Wallis 検定を行った結果は、男性で $p=0.1789$ 、女性で $p=0.9008$ を示し、男女ともに各年齢群の間に有意差を認めなかった。

最後に、native T₁ 値と心筋区域との関係を Fig. 4 に示す。Native T₁ 値は、心筋 6 区域でそれぞれ anterior 972.4±51.4 ms, anteroseptal 977.2±35.5 ms, inferoseptal 995.9±34.8 ms, inferior 1006.2±51.0 ms, inferolateral 988.1±47.1 ms, および anterolateral 961.5±50.4 ms を示し、心筋区域によって native T₁ 値にばらつきを認めた。更に、中隔側と側壁側における native T₁ 値の関係を Fig. 5 に示す。中隔側と側壁側の平均 native T₁ 値に対して Wilcoxon の符号順位検定を行った結果は、 $p<0.01$ を示し、中隔側で有意に高い値を示した。

3. 考 察

本研究は、145 人の日本人健常者を対象として心筋の native T₁ 値について解析を行った。

まず、男性と女性の心筋 T₁ 値は、有意差 ($p<0.01$) を認め、男性より女性のほうが有意に高い値を示した。この結果は、Liu ら¹¹⁾ の報告と一致した。性別により心筋 T₁ 値が異なる理由として、Rauhalammi ら¹⁰⁾ は、

女性ホルモンの影響により若年女性では心筋 T₁ 値が高くなると示唆している。しかし、本研究結果では、心筋 T₁ 値は閉経後の女性においても男性より有意に高い値を示し、女性ホルモン以外の影響も示唆された。また、Liu ら¹¹⁾ は、女性ホルモン以外の影響について、男性と女性では心臓の構造や機能において異なることを挙げている。しかしながら、本研究において性別により心筋 T₁ 値が異なる原因について追及することができなかった。

次に、40～70 代の各年代の心筋 T₁ 値は、年齢の違いによる有意差を認めなかった。この結果は、Rauhalammi ら¹⁰⁾ や Piechnik ら⁹⁾ の報告と一致し、男性女性それぞれ 40～70 代の間において心筋 T₁ 値は変動しなかった。しかしながら、Liu ら¹¹⁾ は、男性では心筋 T₁ 値は年齢が上がるにつれて高くなることを報告している。本研究結果が、Liu ら¹¹⁾ の結果と異なった理由として、Liu ら¹¹⁾ の研究対象者 1,231 人に対し本研究での研究対象者は 145 人であり、対象者人数が少ないために年代別に解析するにあたり母数が少なくなり、年代別の検討が正しくできていないことが考えられる。心筋 T₁ 値と年齢との関係については、対象者人数を増やして更なる検討が必要である。

Fig. 5 Relationship of native T₁ between septum vs. lateral.
The native T₁ value was higher in the septum than in the lateral region (septum: 986.6±36.3 ms vs. lateral: 974.8±50.5 ms; p<0.01).

そして、心筋 T₁ 値は心筋区域によってばらつきを認めた。心筋区域で心筋 T₁ 値が異なることについて、Rauhalammi ら¹⁰⁾ は、側壁側での壁運動が大きいことによる motion artifacts¹⁴⁾ や、側壁に隣接する肺野の影響から、側壁に対して中隔で心筋 T₁ 値が高い値となると報告している。本研究においても、中隔側と側壁側の心筋 T₁ 値を比較した結果、Rauhalammi ら¹⁰⁾ の報告と一致して、心筋 T₁ 値は中隔側で有意に高い値を示すことが確認できた。

本研究の限界点として、まず、本研究では心筋 T₁ 値が性別によって異なる原因や欧米人を対象とした心筋 T₁ 値の解析と日本人を対象とした心筋 T₁ 値の結果が同じ傾向を示した理由を追究することができなかった。対象者の心筋 T₁ 値を求めるとともに、心疾患の危険因子として挙げられる高血圧、喫煙、脂質異常症、糖尿病および肥満などの生活習慣、心疾患以外の既往歴、および cine-MRI で得られた心機能データとの関連やその影響も今後検討したい。また、心筋 T₁ 値と年齢との関係についての検討では、対象者人

数を増やしてさらなる検討が求められる。

次に、本研究では、日本人健常者において、心筋 T₁ 値は、男性より女性で有意に高い値を示し、心筋区域ではばらつきを認め、側壁側より中隔側で有意に高い値を示すことが確認できた。今後は、本研究で示した心筋 T₁ 値の結果が診断においてどのように役立つのかを心疾患と合わせて検討することが必要である。

最後に、心筋 T₁ 値を測ることは、検査の定量性や簡便性から、LGE で評価し難い貫壁性、びまん性心疾患の診断や経時的なフォローアップに有効である。また、びまん性心疾患の診断においてアミロイドーシスは native T₁ 値が延長し、ファブリー病では native T₁ 値が短縮することが知られている⁴⁾。このような疾患は正常値を知ることで異常値が理解でき、心筋 T₁ 値の診断において正常値を示すことは必要である。本研究で求めた心筋 T₁ 値の値は、日本人健常者 145 人の解析により当院における日本人の正常値として基準値となり得る。しかしながら、心筋 T₁ 値は、撮像法や撮像機器によって異なる^{15,16)} ことから、施設によって変化する可能性がある。今後は、日本人健常者の基準値、正常値を求めるために多施設での共同研究が必要となる。

4. 結 語

本研究は、日本人健常者 145 人の native T₁ 値や性別、年齢および心筋区域と native T₁ 値との関係について検討した。解析結果より、全対象者の native T₁ 値は 983.5±34.8 ms を示し、当院における native T₁ 値の正常値を取得することができた。また、native T₁ 値は男性より女性で有意に高い値を示し、心筋区域ではばらつきを認め、側壁側より中隔側で有意に高い値を示すことが確認できた。今後は、日本人健常者の基準値、正常値を求めるために多施設での共同研究が必要である。

謝 辞

本研究に際しご指導、ご助言をいただきました、倉敷中央病院循環器内科の丸尾健氏ならびに倉敷中央病院放射線技術部の森本規義氏に深く御礼申し上げます。また、本研究にご協力いただいた倉敷中央病院放射線技術部 MRI 検査室技師諸兄に深く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Kwong RY, Chan AK, Brown KA, et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation* 2006; 113 (23): 2733-2743.
- 2) Cheong BY, Muthupillai R, Wilson JM, et al. Prognostic significance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging: survival of 857 patients with and without left ventricular dysfunction. *Circulation* 2009; 120(21): 2069-2076.
- 3) Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(25): 2414-2421.
- 4) Haaf P, Garg P, Messroghli DR, et al. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016; 18(1): 89.
- 5) Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, et al. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6(4): 475-484.
- 6) Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, et al. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med* 2004; 52(1): 141-146.
- 7) Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, et al. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14: 42.
- 8) Dabir D, Child N, Kalra A, et al. Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014; 16: 69.
- 9) Piechnik SK, Ferreira VM, Lewandowski AJ, et al. Normal variation of magnetic resonance T1 relaxation times in the human population at 1.5 T using ShMOLLI. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 13.
- 10) Rauhalammi SM, Mangion K, Barrientos PH, et al. Native myocardial longitudinal (T1) relaxation time: regional, age, and sex associations in the healthy adult heart. *J Magn Reson Imaging* 2016; 44(3): 541-548.
- 11) Liu CY, Liu YC, Wu C, et al. Evaluation of age-related interstitial myocardial fibrosis with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(14): 1280-1287.
- 12) Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133(4): e38-360.
- 13) Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 92.
- 14) Ferreira PF, Gatehouse PD, Mohiaddin RH, et al. Cardiovascular magnetic resonance artefacts. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 41.
- 15) Kellman P, Hansen MS. T1-mapping in the heart: accuracy and precision. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014; 16: 2.
- 16) Kellman P, Herzka DA, Hansen MS. Adiabatic inversion pulses for myocardial T1 mapping. *Magn Reson Med* 2014; 71(4): 1428-1434.

問合先

〒710-8602 倉敷市美和 1-1-1

倉敷中央病院放射線技術部 辻川久美子