

## 肥大型心筋症の心筋組織性状 —Gd造影MRIでの信号強度の経時的变化と心筋生検との対比—

月橋啓典<sup>1</sup>, 島田俊夫<sup>1</sup>, 石橋 豊<sup>1</sup>, 北村 順<sup>1</sup>,  
佐藤秀俊<sup>1</sup>, 落合康一<sup>1</sup>, 盛岡茂文<sup>1</sup>, 森山勝利<sup>1</sup>,  
川光秀昭<sup>2</sup>, 杉村和朗<sup>2</sup>

<sup>1</sup>島根医科大学第四内科 <sup>2</sup>同 放射線科

### 対象および方法

#### 目 的

磁気共鳴画像 (MRI) は明瞭な画像と非観血的検査であるため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 は断層面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有効であり、形態診断に応用されてきている<sup>1)~3)</sup>。一方、MRI は組織固有の T<sub>1</sub>緩和時間、T<sub>2</sub>緩和時間を反映した信号をもとに画像構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。MR 用造影剤である Gadolinium-DTPA (Gd-DTPA) は T<sub>1</sub>値を短縮するため、T<sub>1</sub>強調画像を撮像するとより詳しい組織性状の情報が得られる。

今回、Gd 造影 MRI を肥大型心筋症の患者に施行し、1) Gd-DTPA の左室心筋における分布状態を観察した、2) さらに Gd-DTPA による造影効果を経時的に計測し Gd-DTPA による信号強度の減衰の程度を求め、3) これと右室心筋生検による組織所見を対比し心筋組織のどのような変化を反映しているのかを検討した。

対象は肥大型心筋症 20 例 (男性 16 例, 女性 4 例, 平均年齢 60±9 歳), 心臓精査目的に入院し異常を認めなかった 6 例 (男性 3 例, 女性 3 例, 平均年齢 55±11 歳) である。肥大型心筋症の診断は厚生省特定疾患, 特発性心筋症の診断基準に準じた。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。腎機能は全例正常範囲であった。肥大型心筋症の 20 例中 9 例は中隔から前壁に肥大部位を認め、その内 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 例が下壁に肥大部を認め、内 2 例は心尖部にも肥大を認めた。心尖部にのみ肥大を認めた症例は 20 例中 2 例であった。

Gd-DTPA の左室心筋における分布状態の観察には上記 20 例を対象とした。Gd-DTPA による造影効果の経時的变化の計測には 20 例中心尖部のみ肥大を認めた症例 2 例と、対照である上腕筋の描出が困難であった症例 1 例の計 3 例を除外した 17 例を対象とした。右室心筋生検は経時的变化が計測可能であった 17 例中 7 例に施

キーワード hypertrophic cardiomyopathy, Gd-enhanced MR imaging, cardiac histology

行した。

装置は1.5T (General Electronics社製 SIGNA Version 4.8)を用いた。撮像は心電図同期スピンエコー法を用い、エコー時間は15ms、繰り返し時間は各症例の心拍数に依存し800msから1200msであった。スライス幅は8mmで

ギャップが4mm、収集マトリックス256×192、NEXは2回に設定し multislice にて撮像した。

位置決めとして、まず横断像を撮像した。得られた横断像より長軸像、短軸像を設定した。計測に用いた画像の位相はR波より300ms～400msの収縮期であった (Fig.1-A, B),

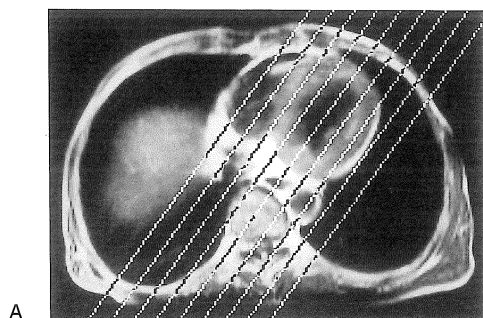


Fig.1-A. Horizontal slice.

White lines indicate slices parallel to the major axis of the left ventricular myocardium.

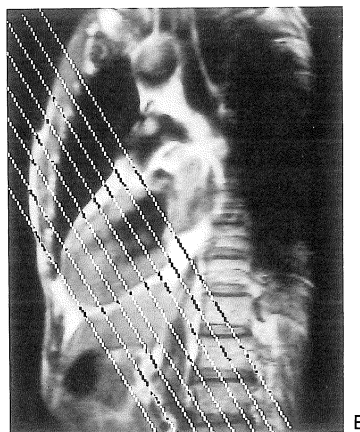


Fig.1-B. Long-axis cross-section slice.

White lines indicate slices vertical to the major axis of the left ventricular myocardium.

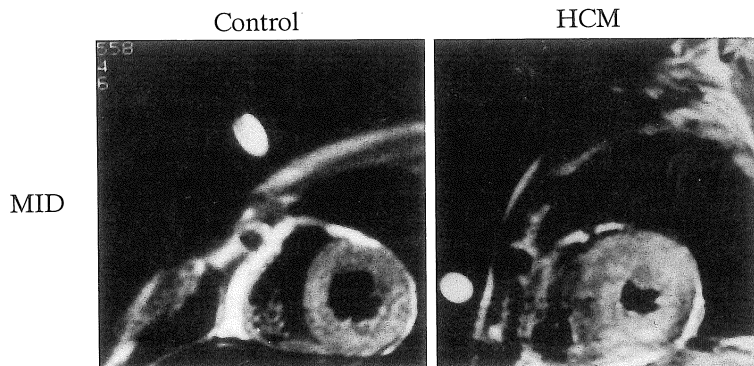


Fig.2. Short-axis image of the left ventricle.

The right side panel represents normal control and the left side panel represents HCM. Polyvinyl alcohol gel is placed on the anterior chest.

(Fig.2). 短軸像を Gd-DTPA 投与前と Gd-DTPA を 0.1mmol/Kg 静注直後、その後約 10 分間隔で最大 50 分まで撮像した。信号強度の計測部位は短軸像より得られた画像の左室中央部で左心室中央部心筋全体をみるため 8 ポイント以上の関心領域 (ROI) を設定した。各計測点の ROI は、できるだけアーチファクトを避け、肥大型心筋症群、正常群に分け平均値をもとめた (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 像の拡張末期に近い画像およびエコー所見より、壁厚が 20mm 以上を肥大部とした。肥大部の決定は 2 名の医師によりそれぞれ独立して判定した。全例において両者の判定は一致した。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的変化を検討するため、Gd 投与後の時間毎の intensity ratio を投与前の intensity ratio で除したものを“標準化した intensity ratio” (Standardized intensity ratio : SIR) とした。

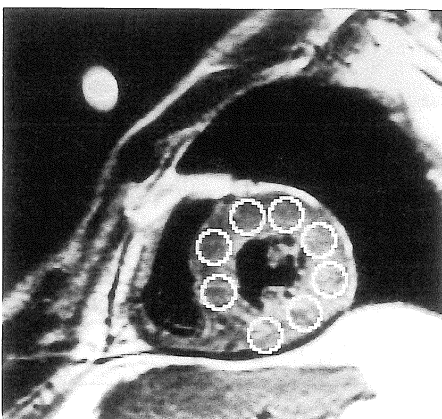


Fig.3. Region of interest.

Eight regions of interest (0.73sqcm) were selected for the measurement of intensity according to this illustration.

Gd-DTPA の減衰の程度は各症例の心拍数の影響を取り除くため peak の SIR から 40 分後の SIR 値を引いたものを peak の SIR で除した値を“intensity ratio の減衰係数” (Decay Index of Standardized intensity ratio : Decay Index of SIR) として比較した。

右室心筋生検より得られた心筋は 10%ホルマリンで固定後 Hematoxylin-Eosin 染色にて顕鏡した。組織所見の検討内容は錯綜配列の程度、心筋横径の計測 (50 個の平均)、変性の程度、間質の浮腫の程度、間質の線維化の程度につき検討した。スコア化は関口らの分類<sup>4)</sup>を用い、-, ±, +, 2+, 3+とした。

## 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 所見は画像上、心筋がほぼ均一で Gd-DTPA 投与にて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、9 例中 6 例は内膜側に、他の 3 例は貫壁性であった。さらに、前者のタイプ 11 例中 1 例と後者のタイプ 9 例中 6 例は高信号領域の中に低信号領域が混在した。低信号の領域は Gd-DTPA 投与後の信号強度の増強も弱かった。低信号領域の混在するタイプと肥大の程度との関連は明確ではなかった。

### 2) 造影効果の経時的変化

左室中央部において、“標準化した 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、正常群とも直後 (5 分) ないし 15 分であった。Table 1 に示すように左室中央部において、肥大型心筋症群では“標準化した intensity ratio” はピークが  $1.25 \pm 0.07$  で、正常群の  $1.14 \pm 0.08$  と比べ有意に高く、造影効果も 25 分後より有意

に減衰が遷延していた (Fig.5).

“Intensity ratio の減衰係数” は肥大型心筋症群では  $0.067 \pm 0.064$  (n=17), 正常群では  $0.134 \pm 0.031$  (n=6) と肥大型心筋症群において intensity ratio の減衰は遅延していた。

3) 右室心筋生検所見との対比

17 例中 7 例に右室心筋生検を施行した。Table 2 に示すように SIR (peak)-SIR (40)/SIR (peak) で示した “Intensity ratio の減衰

係数” が 0.1 以下であった case 3, 4, 5, 6 は心筋横径の大きさとは無関係であった。さらに変性と間質の浮腫とも関連は認められなかった。今回検討した組織変化の中では錯綜配列と線維化の程度が “Intensity ratio の減衰係数” と相関した。定性的判定の-を 0 点, ±を 1 点, +を 2 点, 2+を 3 点, 3+を 4 点と数値化して, “Intensity ratio の減衰係数” を 0.1 以上と 0.1 以下の 2 群に分けてみると錯綜配列と線維化の

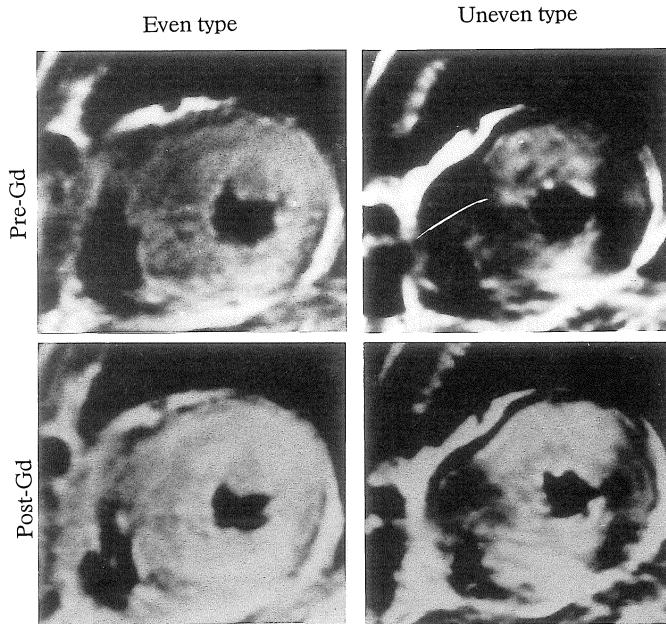


Fig.4. Images at the mid-ventricular level before and after Gd-DTPA administration in HCM.

The right side panel represents the homogeneously visualized type and the leftside panel the heterogeneously visualized type. The upper-panel shows images before Gd-DTPA administration and the lower panel immediately after Gd-DTPA administration.

Table 1. Time Course of Standardized Intensity Ratio

Level	Diagnosis	n	0 (min.)	5	15	25	30	40	50
Mid	HCM	17	1.00	$1.25 \pm 0.07$	$1.22 \pm 0.11$	$1.20 \pm 0.09 *$	$1.17 \pm 0.08 *$	$1.15 \pm 0.07 *$	$1.15 \pm 0.11$
	Control	6	1.00	$1.14 \pm 0.08$	$1.13 \pm 0.06$	$1.07 \pm 0.03$	$1.01 \pm 0.03$	$1.04 \pm 0.08$	$1.01 \pm 0.03$

mean ± SD

\* p < 0.05 vs Control

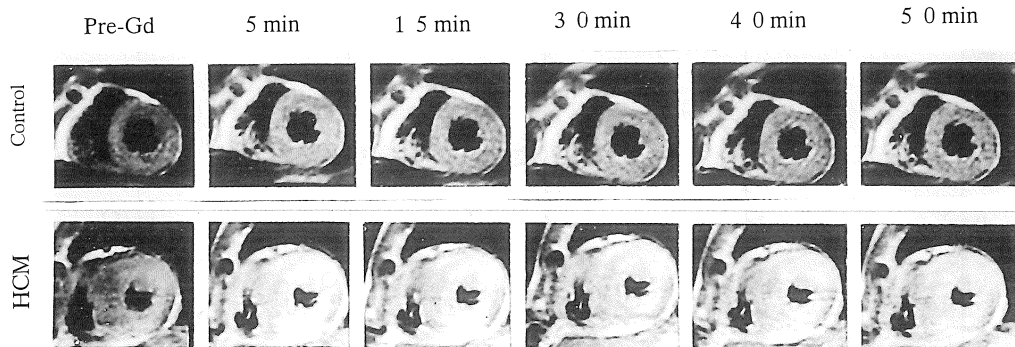


Fig.5. Time course of enhancement effect in left ventricular short-axial images.

The upper panel represents the left ventricle at the mid-ventricular level in normal control and the lower at the same level in HCM. It is seen that decay of the enhancement effect is delayed in HCM.

Table 2. The Comparison between Decay Index of SIR and Cardiac Histology

Case	cell diameter ( $\mu$ m)	fiber disarray	degeneration	interstitial edema	fibrosis	Decay Index of SIR
1	14.1 $\pm$ 3.0	—	±	—	±	0.118
2	17.0 $\pm$ 3.8	±	—	±	—	0.165
3	15.3 $\pm$ 3.1	±	—	—	±~+	0.051
4	18.4 $\pm$ 4.2	2+	±~+	±	±	0.025
5	13.9 $\pm$ 3.3	±	—	—	±~+	0.000
6	22.5 $\pm$ 6.4	±	+	±~+	+~2+	0.036
7	15.2 $\pm$ 3.1	—	—	—	—	0.174

$$\text{Decay Index of SIR} = \frac{\text{Peak (SIR)} - \text{SIR (40min)}}{\text{Peak (SIR)}}$$

程度、特に線維化と“Intensity ratioの減衰度”は良く相関していた (Fig.6).

## 考 案

MRIは組織特有の $T_1$ 、 $T_2$ 値をもとにした画像であるため、組織性状を評価出来ることが期待される。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により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 $T_1$ 、 $T_2$ 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、梗塞周辺の虚血部位も含めた心筋性状の変化を表わすとされている<sup>5)~7)</sup>。肥大心に関してはFarrar<sup>8)</sup>らが左室心筋の肥大部位に高信号領域が出現する症例を報告し、Zahlen<sup>9)</sup>ら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。今回の検討では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 $T_1$ 値の短縮される例が多く、特に肥大部に強かった。このことはFarrar

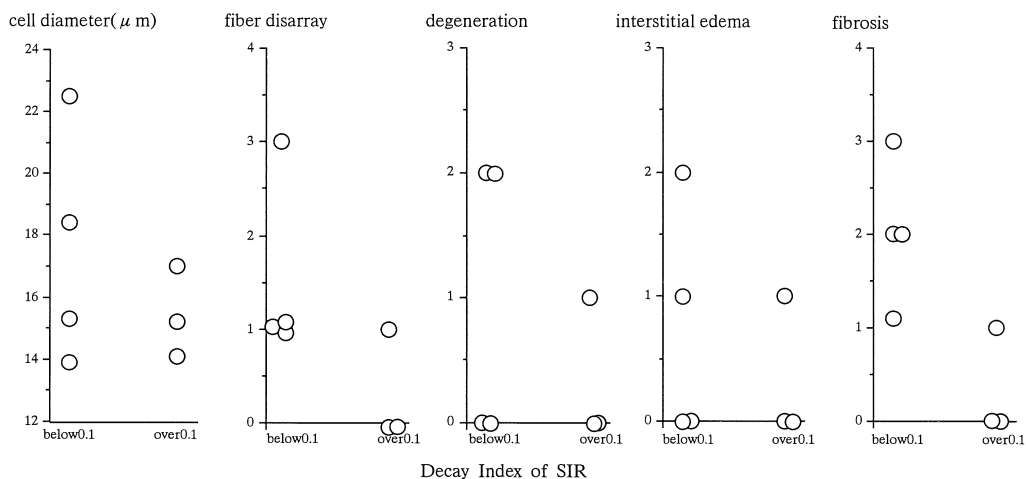


Fig.6. The Decay Index of SIR and findings of cardiac histology. The Decay Index of SIR was divided two groups. One is over 0.1 and the other is below 0.1. The Decay Index of SIR can evaluate fibrosis and fiber disarray, while the other findings from cardiac histology cannot be related to Decay Index of SIR.

らの報告と一致する。

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は心筋組織の間質に存在すると考えられている。Gd-DTPAは濃度勾配により拡散するため、間質の開大または増加によりGd-DTPAの量は増し信号強度は大きくなる。拡散により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<sup>10)</sup>が最大の要因と考えられている。

一方肥大型心筋症において、心筋虚血が存在することについては、心筋肥大による酸素の需要と供給の不均衡<sup>11)</sup>、冠微小循環障害<sup>12)</sup>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側面に多かったことは、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する。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注意深い観察が必要である。事実、同一症例にても検査毎に造影分布が変化する例を経験している。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变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はあるが<sup>14),15)</sup>、肥大型心筋症に应用された報告は我々が調べた範囲ではない。血漿中のGd-DTPA 0.1mmol/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、変化するといわれている<sup>16)</sup>。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变化は、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投与直後の5分はすでにGd-DTPAが洗いだされる時相であるが、正常群に対し肥大型心筋症群において“標準化した intensity Ratio”の値が高値を示したことは、

Gd-DTPA の取り込みが多いか、肥大型心筋症においては Gd-DTPA の排出が時間的に正常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-DTPA 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により、肥大型心筋症における Gd-DTPA 投与 20 分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<sup>16)</sup>、および虚血に伴う間質の浮腫、間質の線維化等肥大型心筋症の組織性状の異常によると推察される。Gd-DTPA は間質に存在するといわれている、そのため心筋細胞の変化である心筋の変性、また間質の浮腫に関しては部位による程度の差が考えられ、左室中央部全体から計測した“Intensity ratio の減衰係数”とはともに相関しなかったと考えられる。左室中央全体の変化は主に間質の線維化が大きな要因であると考察された。今回の組織所見はすべて半定量的に検討したが定量的に検討すればさらに線維化の程度まで可能となると考えられる。さらに肥大型心筋症での Gd-DTPA の分布において一様に造影されるタイプは病理組織学的に線維化を主とした分類に、高信号領域が混在したタイプは線維化と間質の浮腫が混在した組織変化に分類されるとも考えている。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る。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 分から 15 分の造影効果のピーク時の画像だけでなく、その経時変化を検討することがより多くの情報を提供すると考えられた。

## 結 語

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

sity ratio の経時変化の差異の要因を右室心筋生検所見から推察した。これらの検討から、非観血的に肥大型心筋症の心筋組織における組織変性、特に線維化の程度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、病期分類に応用出来る可能性をも示唆するものと考えられる。

## 文 献

- 1) Kaufman L, Crooks LE, Sheldon P, et al. : The potential impact of nuclear magnetic resonance imaging on cardiovascular disease. *Circulation*, 67 : 251-257, 1983.
- 2) Herfkens RJ, Higgins CB, Hricak H, et al. : Nuclear magnetic imaging of the cardiovascular system ; Normal and pathologic findings. *Radiology*, 147 : 749-759, 1983.
- 3) Higgins CB, Byrd BF, Stark D, et al. : Magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 55 : 1121-1126, 1985.
- 4) 関口守衛, 広江道昭, 森本伸一郎 : 心内膜心筋生検法による生検心筋の病理組織診断の基準とその定量化試案. 厚生省特定疾患, 特発性心筋症調査研究班昭和 52 年研究報告集 : 75-93, 1978.
- 5) Roger RB, Peshock RM, Malloy CR, et al. : Improved *in vivo* magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction after intravenous paramagnetic contrast agent administration. *Am J Cardiol*, 57 : 864-868, 1986.
- 6) Peshock RM, Malloy CR, Buja LM, et al. : Magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction : Gadolinium diethylen triamine pentaacetic acid as a marker of reperfusion. *Circulation*, 74 : 1424-1440, 1986.
- 7) Nishimura T, Yamada Y, Hayashi M, et al. : 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 Imag*, 4 : 83-88, 1989.
- 8) Farmar D, Higgins CB, Yee ER, et al. : Tissue characterization by magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 55 : 230-232, 1986.

- 9) Zahler R, Chelman D, Gore J : Heterogeneous signal intensity in magnetic resonance images of hypertrophied left ventricular myocardium in man. Proceeding of 5th SNMRI. 362, 1986 (Toronto).
- 10) Schefer S, Malloy CR, Katz J : Gadolinium DTPA enhanced nuclear magnetic resonance imaging of reperfused myocardium : Identification of the myocardial bed at risk. J Am Coll Cardiol, 12 : 1064-1072, 1988.
- 11) 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, 9 : 288-294, 1987.
- 12) Maron BJ, Wolkson JK, Epstein ST, et al. : Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol, 8 : 545-557, 1986.
- 13) Williams CT, Stack JP, Loveday B, et al. : Magnetic resonance imaging of the mini-pig heart : The effect of gadolinium-DTPA on normal myocardium. The British Journal of Radiology, 61 : 596-599, 1988.
- 14) Dennis JA, Deborah B, Robert RE : First-pass cardiac perfusion : Evaluation with ultrafast MR imaging. Radiology, 174 : 757-762, 1990.
- 15) Yosikawa K, Nishikawa J, Kosaka N, et al. : Clinical phase I study of Gd-DTPA as MRI contrast agent. Journal of Medical Imaging, 6 : 959-969, 1986.
- 16) Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC : Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significant arteriosclerosis of the extramural coronary arteries. Am J Cardiol, 43 : 1086, 1979.



## **Myocardial Tissue Characterization in Hypertrophic Cardiomyopathy : Comparison between Gd-DTPA Enhanced MR Signal Intensity Ratio and Myocardial Biopsy**

Hironori TSUKIHASHI<sup>1</sup>, Toshio SHIMADA<sup>1</sup>, Yutaka ISHIBASHI<sup>1</sup>,  
Jun KITAMURA<sup>1</sup>, Hidetoshi SATOH<sup>1</sup>, Kouichi OCHIAI<sup>1</sup>,  
Shigefumi MORIOKA<sup>1</sup>, Katsutoshi MORIYAMA<sup>1</sup>, Hideaki KAWAMITU<sup>2</sup>,  
Kazuro SUGIMURA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*The Fourth Department of Internal Medicine, Shimane Medical University  
89-1 Enya-cho, Izumo, Shimane 693*

<sup>2</sup>*Department of Radiology, Shimane Medical University*

The aim of this study is to demonstrate whether Gd-DTPA enhanced magnetic resonance imaging (Gd-EMRI) can be used to evaluate myocardial tissue characterization. We performed Gd-EMRI in 20 patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and 6 normal controls. Ventricular myocardial biopsy was performed in 7 patients. Gd-EMRI was obtained every 10 minutes from 5 to 50 minutes after intravenous Gd-DTPA (0.1mmol/kg) injection. Signal intensity (SI) in hypertrophic region of myocardium was measured from LV short axis image. We standardized the data according to following equations. IR (intensity ratio) = SI (myocardium) / SI (skeletal muscle). SIR = IR (in time course) / IR (before Gd-DTPA injection). SIR in HCM was delayed in time course compared with that in normal controls. Interstitial fibrosis was prominent when SIR (peak) minus SIR (40min. after) / SIR (peak) was small. The delayed decay of IR in HCM was closely related to the grade of interstitial fibrosis rather than the edema of interstitial tissue or the myocardial cell diameter. We conclude that the decay analysis with Gd-EMRI is useful to evaluate myocardial tissue characterization closely related to myocardial fibrosis in comparison with cardiac histology.