

心筋症における造影 MRI の有効性について —心筋症ハムスター (Bio14.6) を用いて (第一報)—

南條修二¹, 山崎純一¹, 吉川宏起³, 妹尾淳史⁴,
三浦妙太²

¹東邦大学附属大森病院第1内科学講座 ²同病理学研究室

³東京大学医科学研究所放射線医学教室 ⁴東京都立保健科学大学放射線学科

はじめに

1985年, Farmer ら¹⁾が肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy: HCM) で心筋変性部位の信号強度 (signal intensity: SI) が高値となることを報告して以来, HCM の T₂ 強調画像における信号強度の異常や T₁ 強調画像における Gd-DTPA (gadolinium diethylenetriamine pentaacetic acid) 造影効果により心筋変性部位の評価が可能であるとの臨床報告がなされている^{2),3)}. 著者らも臨床的に拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy: DCM) において, MRI 造影効果あるいは造影遅延効果が認められることを経験しているが, 病理所見と対比した報告は少ない⁴⁾. そこで, 今回 Bio14.6 hamster を用いて心筋症における造影 MRI 所見を検討した.

対象ならび方法

対象は Bio14.6 hamster 10 週齢 3 匹, 25 週齢 3 匹, 32 週齢から 42 週齢 5 匹計 11 匹で正常 32 週齢 hamster と 42 週齢 Bio14.6 hamster 各 1 匹を比較対照とした (Table 1).

正常 hamster および Bio14.6 hamster の腹

腔内に pentobarbital calcium 3 ml を投与後, 屠殺前の体重を測定および下肢静脈にカテーテルを挿入するとともに心電図同期のため下腿に電極を挿入した.

MRI 使用装置はブルッカー社製オメガ CSI (2T), 造影 MRI 撮影は心電図同期を用いた gradient field echo (GE: TR=9~12 ms, TE=2 ms) 撮像により 3 拍に 1 回撮像し, 屠殺後 spin echo (SE: TR=600 ms, TE=12 ms) 撮像を行った. 撮像条件は FOV 60 mm, matrix 256×256, thickness 1 mm および nex (number of excitation) は, GE 撮像では 2 回, SE 撮像では 4 回とした.

造影 MRI は coronal view で位置決めを行い, 心筋乳頭筋部において造影前 axial 像を撮像後, Gd-DTPA (0.2 mmol/kg) の静注直後, 7 分後, 13 分後の 4 回 GE 撮像を行い, 造影効果の減衰について検討した. 再び Gd-DTPA (0.2 mmol/kg) を静注 5 分後に屠殺し, その 15 分後に axial 像で心基部から心尖部にかけて multi slice SE 撮像を行った (Fig. 1a, b, c).

MRI により得られた画像データを Macintosh computer 上の NIH image (version 1.59) で解析した. 解析方法は造影 MRI において左

キーワード MRI, Bio14.6 hamster, cardiomyopathy, myocardial fibrosis

Table 1. The Changes of Body and Heart Weight of Hamsters in Each Weeks

	number	heart weight (g)	body weight (g)	H/B
10 w	3	0.47±0.5	90.33±4.5	51.87±2.5**
25 w	3	0.69±0.1	131.90±6.1	51.90±2.9*
32-42 w	5	0.95±0.2	129.54±6.2	77.98±15.6**

H/B: heart weight/body weight H/B(%): (10 w vs 32 w-42 w) * p<0.01
 H/B(%): (25 w vs 32 w-42 w) ** p<0.01

Each group of heart and body weight increased day by day. H/B of 32-42 weeks old Bio 14.6 hamsters was higher than 10 and 25 weeks.

室心筋3領域(側壁/前壁/中隔)に任意のROIを設定しSI(signal intensity)を測定後、各領域でのSIの経時的な変化および洗い出し率を%SI(%SI=(post enhanced SI after 7 or 13 min/post enhanced SI after 0 min)×100)の計算式でもとめ、造影直後の画像からの%SI低下を%SI低下率とした。また、SE法で左心室心筋乳頭筋部における中隔、側壁の壁厚および左室内径をpixel単位(0.23 mm)として求めた。

MRI造影部位は、屠殺後multi slice SE撮像で高信号領域を示し、左心室心筋乳頭筋レベルで得られた病理組織切片をhematoxylin-eosin(H&E)およびazan mallory(AM)染色し、肉眼的および中隔部拡大病理組織像(×10~25倍)と比較検討した。

結 果

1. 各週齢における心臓/体重比(H/E)

摘出心臓重量は週齢とともに増加したが、屠殺時体重は25週齢までは増加するものの25週齢以降増加は認められなかった。屠殺時の体重に対する摘出心臓重量比(心臓(g)/体重(g))は、10週齢および25週齢と比較して32週齢から42週齢で有意に高値が示された(p<0.01)(Table 1)。

2. 各週齢における心筋壁厚および左室内径について

屠殺後の心室心筋乳頭部における中隔および側壁壁厚は、週齢とともに菲薄化傾向を認め、32週齢から42週齢は10週齢に比較し有意に菲薄化し(p<0.05)、左室内径は10週齢に比較し、32週齢から42週齢で有意に拡大していた(p<0.02)(Table 2)。

3. 造影MRI

各群における心拍数は、187/分から323/分(平均226/分)で、各病期で有意差は認められ

Table 2. The Changes of Wall Thickness and LVD of Hamsters in Each Weeks

	IVS(mm)	LPWT(mm)	LVD(mm)
10 w (n=3)	17.9±2*	23.7±4*	20.7±11**
25 w (n=3)	11.8±4	24.2±9	39.9±15
32-42 w (n=5)	10.8±4*	14.1±6*	51.5±15**

IVS : Intraventricular septum

LVD : Left ventricular diameter

LPWT: Lateral posterior wall thickness

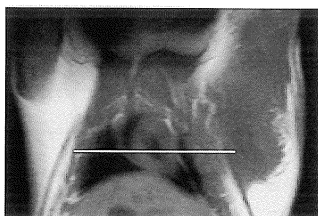
IVS : (10 w vs 32 w-42 w) * p<0.05

LVD : (10 w vs 32 w-42 w) ** p<0.02

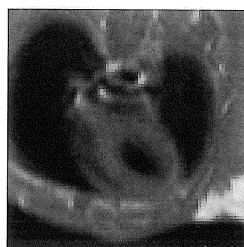
LPWT: (10 w vs 32 w-42 w) * p<0.05

IVS and LPWT were significantly thin and LVD was dilated in 32-42 weeks old Bio14.6 hamsters.

Gradient echo type MRI of Golden hamster



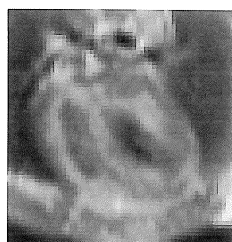
Localize of axial view (a)



Pre enhanced axial view (b)



Enhanced 0 min



7 min

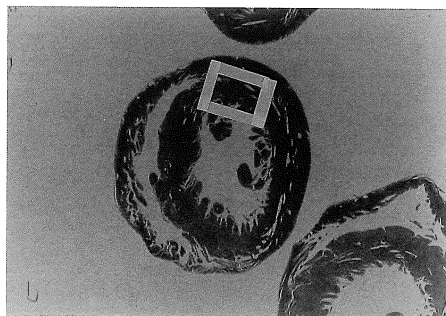


13min

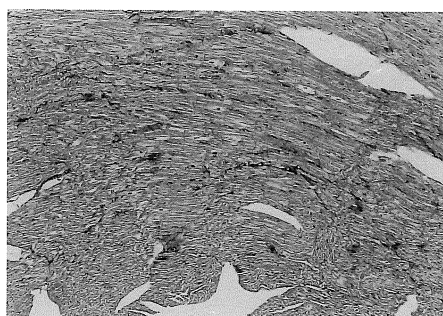
Spin echo type MRI of Golden hamster



Post enhanced axial view (c)



(d)



(e)

Fig. 1.

なかった。

心電図同期 GE 法による造影 MRI において心筋各領域の心筋%SI の経時的变化を各週齢ごとに観察し、正常 hamster の各心筋領域の%SI は時間経過とともに低下を示し、造影 13 分後の%SI 低下率は $33.3 \pm 1\%$ を示した。

Bio14.6 hamster 10 週齢の前壁および側壁領域において時間経過とともに有意な%SI の低下を認め ($p < 0.001, p < 0.01$)、造影 13 分後の%SI 低下率は $22.4 \pm 2\%$ を示した。25 週齢の左室中隔における造影 7 分後および 13 分後の%SI 低下率は $14 \pm 2\%$ および $29.8 \pm 3\%$ を示した。しかし、32 週齢から 42 週齢の中隔および側壁領域において時間経過とともに有意な%SI の低下を認めたが ($p < 0.001, p < 0.01$)、造影 7 分後および 13 分後の%SI 低下率は $12.8 \pm 6\%$ および $16.1 \pm 5\%$ と低値を示した。正常 hamster の%SI 低下率は高く、Bio14.6 hamster の%SI 低下率は低く、特に造影 13 分後の%SI 低下率において正常 hamster と Bio14.6 hamster に差を認めた。各心筋領域の%SI 低下率は左室中隔 (13 分後) の 10 週齢で 25%、25 週齢 20%、32 週齢から 42 週齢 17% と病期進行に伴い%SI 低下率の低下傾向が示された (Fig. 2)。

また、32 週齢の造影 MRI において投与直後から 10 分後まで左室中隔から心尖部にかけて造影効果を認め、屠殺後の SE 像においても同部位に造影効果を認めた (Fig. 3a, b)。

4. 屠殺後の各 MRI 像と病理所見について

正常 hamster の axial 像 (SE 法) は死後 69 分のための過収縮を認めるも、心筋の SI は低値であり造影部位を認めなかった。同症例の心筋中部における AM 染色ルーペ像で極めて軽

度の線維化を認め、前壁中隔部強拡大像で軽度の間質性線維化を確認した (Fig. 1d, e)。

32 週齢の心筋中部における AM 染色ルーペ像で左室中隔、前壁および側壁に散在性の線維化を認め、前壁中隔部強拡大像において新生血管の増生と石灰化を伴った置換性線維化および新生血管の増生を伴った間質性線維化を確認した (Fig. 3c, d)。

考 察

MRI は T₂ 強調画像および造影 T₁ 強調画像を用いて信号強度の異常や造影剤による信号強度の経時的变化を観察することにより組織性状に関する情報が得られることが報告されている^{1)~7)}。

今回、心筋症ハムスター (Bio14.6 hamster) を用いて各病期の心臓重量、心筋壁厚、左室内径と造影 MRI により心筋の%SI 低下率を測定した。更に屠殺後に心筋造影部位と線維化部位との関係について病理組織所見と MRI 像とを比較検討した。

1. 各病期における H/B 比における検討

屠殺時体重は 25 週齢までは週齢とともに高値が示されたが、25 週齢以降の増加は認められなかった。しかし、心臓重量は週齢とともに増加し、H/B 比は 32 週齢から 42 週齢で高値が示された。この結果は Bio14.6 hamster が進行性筋ジストロフィーハムスターからの亜系であり、したがって拡張型心筋症ハムスターモデルとしての特徴である心収縮力の障害、ひいては心拍出量の低下による体重減少を来したものと考えられた^{8)~10)}。

Fig. 1.

- (a) Coronal view and the line to localize axial view of golden hamster heart.
- (b) Enhanced images of the axial view (pre injection, 0 and after 7 and 13 min).
- (c) Post enhanced images of the axial view (postmortem). LV myocardium was not enhanced by Gd-DTPA.
- (d) Blue area represents slight interstitial fibrosis of the middle LV in golden hamster (Low power view : Azan-Mallory stain).
- (e) Blue area represents slight interstitial fibrosis of the middle LV ($\times 25$: Azan-Mallory stain).

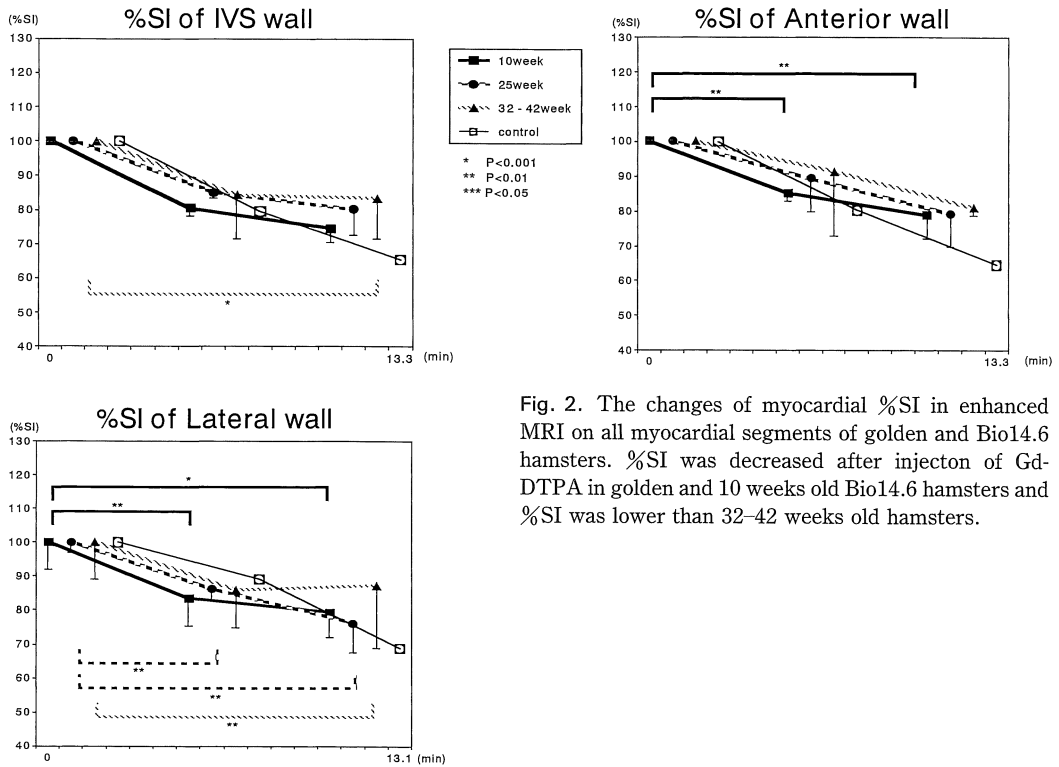


Fig. 2. The changes of myocardial %SI in enhanced MRI on all myocardial segments of golden and Bio14.6 hamsters. %SI was decreased after injection of Gd-DTPA in golden and 10 weeks old Bio14.6 hamsters and %SI was lower than 32-42 weeks old hamsters.

2. 各週齢における心筋壁厚および左室内径の変化

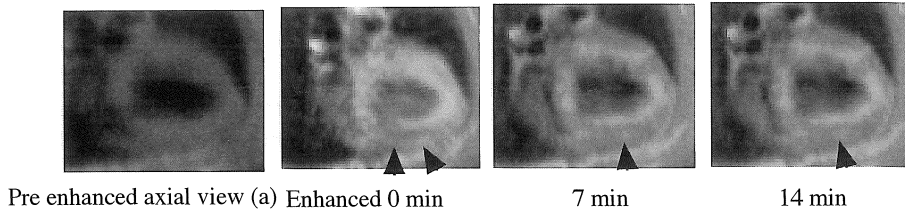
屠殺の心臓形態は左室長軸，左室短軸および四腔断面像が基本となるが，短時間に繰り返し撮像が可能であり，noiseが最小となる基本3軸撮像であるaxial像で検討した^{11)~13)}。

左室中隔壁厚および左室側壁厚は，週齢が進むにつれて有意に菲薄化し，左室内径は有意な拡大を認めた。しかし，12週齢において1例，25週齢において2例に左室内腔の拡大を認め，25週齢の1例に左室側壁肥厚を認めた。32週齢から42週齢の全例において左室拡張所見が認められたことは，42週齢の心重量が増加していることを考慮すると個体差を認めるものの心肥大期後に心拡張期へと進行する拡張型心筋症モデルとしての特徴がMRI像で示されたと考えられた。

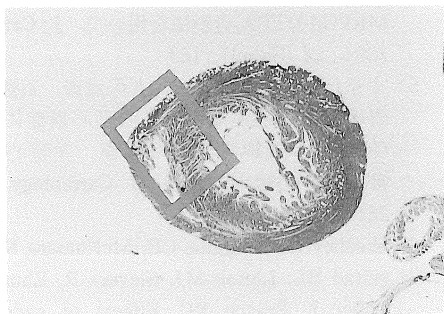
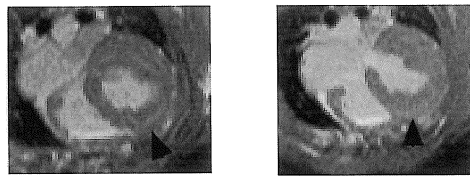
3. 造影MRIにおける検討

造影後の%SI低下率は時間経過とともに増大傾向を示し，造影13分後の正常hamsterの%SI低下率と比べ，Bio14.6hamsterの%SI低下率は低値を示した。特に拡張期心筋症様所見を示す32週齢から42週齢において%SI低下率は最も低値を示した。また，32週齢の造影MRIおよび屠殺後のSE像において左室前壁中隔から心尖部の同一領域に造影異常領域を認め，同部位の病理組織所見として置換性線維化および新生血管に富んだ間質性線維化を認めた。麻生¹⁴⁾によると心筋症では線維化組織に一致してGd-DTPAの造影効果を認め，同領域の炎症反応性変化として血管透過性の亢進および浮腫¹⁵⁾が存在したとの報告がある。一方，宗像¹⁶⁾の報告によると線維化組織では著明な新生血管の増生を認めたが組織浮腫を認めず，

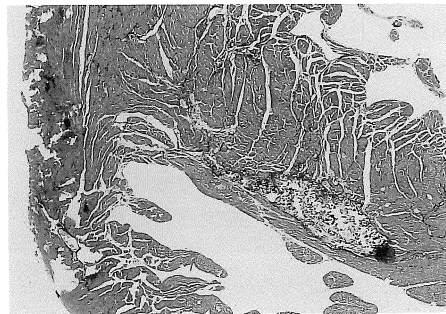
Gradient echo type MRI of 32weeks old Bio14.6 hamster



Spin echo type MRI of 32weeks old Bio14.6 hamster



(c)



(d)

Fig. 3.

(a) Enhanced images of the axial view in 32 weeks old Bio14.6 hamster (pre injection and after 0, 7 and 13 min). IVS was enhanced by Gd-DTPA after 7 min.

(b) Post enhanced images of the axial view (postmortem). IVS was enhanced by Gd-DTPA (arrow head).

(c) Blue area represents focal fibrosis in antero intraventricular septum of the middle LV in 32 weeks of Bio14.6 hamster (Low power view : Azan-Mallory stain).

(d) Blue area represents focal interstitial fibrosis, replacing fibrosis in antero intraventricular septum of the middle LV ($\times 10$: Azan-Mallory stain).

同領域における Gd-DTPA の pooling により造影効果を示す可能性が示唆されている。

4. 屠殺後の各 MRI 像と病理所見について

正常および Bio14.6 hamster の MRI (SE 像) 造影効果について検討し、正常 hamster

では造影効果を認めず、AM 染色において軽度の線維化を認めるにとどまった。また、対照としての Bio14.6 hamster において SI が高値を示す領域を認めず、造影後の T₁ 強調画像で SI が高値に描出される領域は、extracellular

space の Gd-DTPA 分布領域であった^{14),16)~18)}. Arheden¹⁹⁾によると心筋梗塞および心筋障害領域において extracellular fraction が増加しているとの報告があり, 心筋症における障害心筋においても Gd-DTPA の extracellular への分布が増加すると考えられる. したがって Bio14.6 hamster における造影効果は, 造影後の%SI 低下率が低値を示す領域に存在する可能性があり, 32 週齢の病理組織所見から進行性の間質性線維化および置換性線維化部位を中心とした炎症反応領域に造影効果が出現したと考えられた. 同領域において extracellular fraction の増加と Gd-DTPA の洗い出し率の低下による新生血管の Gd-DTPA pooling により造影増強効果をもたらすと考えられるが詳細な造影機序および浮腫との関連は不明であった.

造影 MRI においても屠殺後像と同様の所見が得られたことは, 臨床 MRI においても心筋内の線維化組織が描出できると考えられ, 肥大型心筋症において線維化組織の局在を評価することにより肥大型心筋症の病気重症度や拡張型心筋症への移行期が早期に描出される可能性があると思われた.

結 語

1. Hamster における造影 MRI は T₁ 強調像 GE 撮像によって可能であり, 病変部位を描出し得た.
2. Axial 像 (T₁ 強調像 SE 法) において心筋内 Gd-DTPA 造影部位の描出が可能であった.
3. T₁ 強調像 GE 撮像で SI の経時的観察が可能であり, 心筋症ハムスターの病期進行とともに%SI 低下率は減少し, 異常な増強効果を認めた.
4. MRI は病理組織学的に新生血管に富んだ間質性線維化組織および置換性線維化組織に造影増強効果を認める可能性が示唆された.

文 献

- 1) Farmer D, Higgins CB, Yee E, Lipton M, Wahr D, Ports T : Tissue characterization by magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiology* 1985 ; 55 : 230-232
- 2) 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 ; 362
- 3) 西村恒彦, 山田直明, 永田正毅 : 磁気共鳴画像 (MRI) を用いた肥大型心筋における高信号領域の出現と Gadolinium-DTPA による造影効果. *心臓* 1989 ; 21(11) : 1281-1286
- 4) 南條修二, 山科昌平, 山崎純一, 山科久代, 松川星四郎, 蒲野俊雄, 吉川宏起, 森下 健 : 拡張型心筋症 (DCM) の心筋組織性状の評価 MRI Gd-DTPA 造影法を用いて. *J Cardiology* 1994 ; 24 (Suppl) : 153
- 5) 小糸仁史, 鈴木淳一, 大久保直彦, 石黒由佳, 岩坂壽二, 稲田満夫 : 拡張型心筋症における Gd-DTPA 造影磁気共鳴画像 : 左室心筋内異常高信号の臨床的意義. *J Cardiology* 1996 ; 28(1) : 41-49
- 6) Wesbey GE, Higgins CB, McNamara MT, Engeltad BL, Lipton MJ, Sievers R, Ehman RL, Lovin J, Brasch RC : Effects of gadolinium-DTPA on the magnetic relaxation times of normal and infarcted myocardium. *Radiology* 1984 ; 153(1) : 615-619
- 7) De Roos A, Doornbos J, van der Wall EE, van Voorthuisen AE : MR imaging of acute myocardial infarction. *AJR* 1988 ; 150 : 531-534
- 8) Homburger F : Myopathy of hamster dystrophy : history and morphologic aspects. *Ann NY Acad Sci* 1979 ; 317 : 2-17
- 9) Bajusz E : Hereditary cardiomyopathy : a new disease model. *Am Heart J* 1969 ; 77 : 686-696
- 10) Strobeck JE, Factor SM, Bhan A, Sole M, Liew CC, Fein F, Sonnenblick EH : Hereditary and acquired cardiomyopathies in experimental animals : mechanical, biochemical and structural features. *Ann NY Acad Sci* 1979 ; 317 : 59-88
- 11) Burbank F, Parish D, Wexler L : Echocardiographic like angled views of the heart by MR

- imaging. J Comput assist Tomogr 1988 ; 12(2) : 181-195
- 12) Higgins CB, Lanzer P, Stark D, Botvinick E, Schiller NB, Lipton MJ, Crook LE, Kaufman L : Assessment of cardiac anatomy using nuclear magnetic resonance imaging. JACC 1985 ; 5(Suppl) : 77S-81S
- 13) Huber DJ, Mueller E, Heubes P : Oblique magnetic resonance imaging of normal structures. AJR 1985 ; 145 : 843-846
- 14) 麻生浩子 : Gd-DTPA 造影磁気共鳴画像による心筋症の線維化の評価—心筋症ハムスター Bio 14.6 による検討—。三重医学 1995 ; 39 : 65-74
- 15) Robbin SL, Cotran RS, Kumar VP. Pathologic Basis of Disease. Philadelphia, PA, USA : WB Saundere, 1984 ; 40-68
- 16) 宗像健彦 : 心筋症ハムスター (Bio 14.6) における MRI 造影効果の病理組織学的意義について。日磁医誌 1998 ; 18 : 286-297
- 17) Runge VW, Clanton JA, Herzer WA, Gibbs SJ, Price AC, Partain CL, James AE : Intravascular contrast agents suitable for magnetic resonance imaging. Radiology 1984 ; 153 : 171-176
- 18) Brash RC, Weinmann HJ, Wesbey GE : Contrast enhanced MR imaging : animal studies using gadolinium-DTPA complex. AJR 1980 ; 142 : 625-630
- 19) Arheden H, Saeed M, Higgins CB, Gao DG, Bremerich J, Wyttenbach R, Dae MW, Wendland MF : Measurement of the distribution volume of gadopentetate dimeglumine at echo-planar MR imaging to quantify myocardial infarction : comparison with ^{99m}Tc-DTPA autoradiography in rats. Radiology 1999 ; 211 : 689-708

Efficacy of Contrast-enhanced MR Imaging in Cardiomyopathy : An Experimental Study Using Bio14.6 Hamsters

Shuji NANJO¹, Junich YAMAZAKI¹, Kohki YOSHIKAWA³,
Atsushi SENOO⁴, Myouta MIURA²

¹The 1st Department of Internal Medicine, Ohmori Hospital, Toho University School of Medicine
6-11-1 Ohmori-nishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541

²Department of Pathology, Ohmori Hospital, Toho University School of Medicine

³Department of Radiology, Institute of Science Medicine, University of Tokyo

⁴Department of Radiological Science, Tokyo Metropolitan University of Health Sciences

Purpose : In this study, heart form and myocardial fibrosis were evaluated using magnetic resonance imaging (MRI) in Bio14.6 hamsters. Gated T₁-weighted (T₁W) images and Gd-enhanced cardiac images (0.2 mmol/kg) were obtained in golden and Bio14.6 hamsters.

Results : The cardiac ventricle was enlarged and the wall thickness was decreased. The myocardial enhancement persisted up to 13 min after administration of Gd-DTPA and signal intensity (%SI) on the myocardium was increased. The myocardium of 42 weeks Bio14.6 hamsters was remarkably enhanced by Gd-DTPA and the enhancement of myocardium was continued for 13 min. There was positive correlation between Gd-enhanced MR findings and those of pathology in the evaluation of myocardial degeneration and fibrosis in Bio14.6 hamsters.

Conclusion : Gd-enhanced MRI was useful to evaluate myocardial fibrosis and myocardial damage.