

平成 27 年度学位申請論文

論 文 題 目

三次元シネ位相コントラスト磁気共鳴法を用いた
肺動脈高血圧症の血行力学的パラメータ
に関する研究

名古屋大学大学院医学系研究科
医療技術学専攻

(指導医：磯田 治夫 教授)

寺 田 理 希

三次元シネ位相コントラスト磁気共鳴法を用いた肺動脈高血圧症の
血行力学的パラメータに関する研究

**Study on Hemodynamic Parameters for Pulmonary Arterial Hypertension Using
Three-dimensional Cine Phase Contrast Magnetic Resonance Imaging**

名古屋大学大学院医学研究科
医療技術学専攻
医用量子科学分野

学生番号: 581302052
氏名: 寺田 理希

Key words

Pulmonary arterial hypertension

Three-dimensional cine phase contrast MR imaging

Pulmonary arterial velocities

Wall shear stress

Oscillatory shear index

要 旨

緒言

慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease [COPD])や間質性肺炎(interstitial pneumonia [IP])などの呼吸器疾患では病勢の進行とともに労作時呼吸困難が増強し、患者の日常生活動作(activities of daily living [ADL])を低下させている。その原因として、原病の増悪による呼吸不全とともに、肺動脈高血圧症(pulmonary arterial hypertension [PAH])を発症することが考えられる。PAHの評価は、呼吸器・心血管の臨床医から多くの注目を集めている。

PAHは、末梢の血管収縮と血管リモデリングが特徴であり、肺血管抵抗((pulmonary vascular resistance [PVR])の段階的な増加に結びつく肺血管系の疾病である。PAHの現在の診断のスタンダードは、右心カテーテル挿入(right heart catheterization [RHC])による肺動脈圧(pulmonary arterial pressure [PAP])の測定であり、PAHの血行力学の評価に通常使用される。しかし、RHCによるPAP測定は侵襲性が高いため、簡便で低侵襲に診断できる方法として磁気共鳴(magnetic resonance [MR])検査における血行動態解析の数々の研究報告がなされている。

MRでは、血流情報収集が可能である。その一つの方法に、心電図と同期させ、各心時相の流速により生じる位相変化を画像化するシネ位相コントラスト磁気共鳴(cine phase contrast MR [cine PC MR])法が存在する。今まで報告されてきたPAHの重症度に依存して変化し、肺動脈流速測定によって得られる血行力学的パラメータである加速時間(acceleration time [AT])、加速体積(acceleration volumes [AV])、最大速度(peak velocity [PV])に加え、3次元データを利用する事で新たな血行力学的パラメータとして血管壁せん断応力(wall shear stress [WSS])と壁せん断応力の時間的ゆらぎ(Oscillatory shear index [OSI])による評価の有用性が期待される。

目的

COPDやIPでPAHが疑われた症例を対象に3次元(three dimensional [3D]) cine PC MRにより肺動脈の血行力学的パラメータを評価し、肺動脈高血圧症を客観的に評価できるか否か検討することである。

方法

(1) 肺動脈領域の3D cine PC MRの撮像パラメータ(Flip Angle [FA]とView per Segment [VPS])の最適化を行った。

(2) ゴールドスタンダードの撮像法である2次元(three dimensional [2D]) cine PC MRを3D cine PC MRに置き換えられるか否かについて検討するため、肺動脈の血行力学的パラメータ(AT, AV, PV)を使用して2D cine PC MRと3D cine PC MRの比較を行った。ピアソンの相関係数とBland-Altman分析を使用した。

(3) PAHが疑われた17名に対してRHCによるPAPの測定と3D cine PC MRを施行した。RHCによるPAPにより、正常圧群12例、肺動脈高血圧症群5例に分類された。3D cine PC MRは、血管断面積(blood vessel section area [BVSA])、血行力学的パラメータである収縮期、拡張期および平均のWSS(systolic WSS [sWSS]、diastolic WSS [dWSS]、mean WSS [mWSS])、OSIを測定し、正常圧群と肺動脈高血圧症群で比較した。また、肺動脈の流線画像も評価した。

結果・考察

(1) FAの変化は、強度画像の信号強度に影響することが示された。VPSは、小さくすることで肺動脈流速曲線のPVの確度が向上した。したがって、FAとVPSの最適な設定は、肺動脈の血行動態解析のために重要と考えられた。

(2) 2D cine PC MRと3D cine PC MRの相関係数は、AT、AVおよびPVそれぞれ0.728、0.804および0.957であった。Bland-Altman分析による2D cine PC MRと3D cine PC MRの誤差は0に近似しており、一致性の高い結果が得られた。3D cine PC MRによる肺動脈

の血行力学的解析は、既存の 2D cine PC MR と同等の精度であり、肺疾患の評価のために有望であると考えられた。

(3) 肺動脈高血圧症群の sWSS は正常圧群より低値を示した (sWSS: 肺動脈高血圧症群, $0.594 \pm 0.067 \text{N/m}^2$; 正常圧群, $0.961 \pm 0.590 \text{N/m}^2$; $p=0.001$)。また、mWSS も同様に低値を示した (mWSS: 肺動脈高血圧症群, $0.365 \pm 0.035 \text{N/m}^2$; 正常圧群, $0.489 \pm 0.132 \text{N/m}^2$; $p=0.027$)。肺動脈高血圧症群の OSI は、正常圧群より高値を示した (0.214 ± 0.026 対 0.130 ± 0.046 , $p=0.001$)。

mean PAP と sWSS、mWSS および dWSS は負の相関を示し、OSI は正の相関を示した (mean PAP との相関: sWSS, -0.638 [$p=0.005$]; mWSS, -0.643 [$p=0.005$]; dWSS, -0.485 [$p=0.049$]; OSI, 0.625 [$p=0.007$])。また、systolic PAP も同様な相関を示した (systolic PAP との相関: sWSS, -0.622 [$p=0.008$]; mWSS, -0.629 [$p=0.007$]; dWSS, -0.484 [$p=0.049$]; OSI, 0.594 [$p=0.012$])。

BVSA と sWSS は負の相関を示し、OSI は正の相関を示した (BVSA との相関: sWSS, -0.488 [$p=0.049$]; OSI, 0.574 [$p=0.016$])。流線画像は、肺動脈高血圧症群において渦流または螺旋流が頻繁に観察された。

結語

3D cine PC MR を用いた PAH の血行力学的パラメータにより PAH の有無を低侵襲的に客観的に評価できる可能性が示された。

Abstract

Introduction

As respiratory diseases, such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and interstitial pneumonia (IP) advance, dyspnea on effort intensifies and patient activity of daily life (ADL) decreases. The onset of secondary pulmonary artery hypertension (PAH), in addition to respiratory insufficiency due to deterioration of the primary disease, is thought to aggravate symptoms. Clinicians specialized in respiratory and cardiovascular diseases have been increasingly focused on the evaluation of PAH.

PAH, characterized by peripheral blood vessel contraction and vascular remodeling, is a pulmonary vascular disease that leads to a gradual increase in pulmonary vascular resistance (PVR). The current standard diagnostic technique is right heart catheterization (RHC). However, since the RHC method is invasive, analysis of hemodynamics measured by MRI has been reported in a number of studies as a diagnostic tool.

Traditionally, with MR, the information of blood flow has been provided by phase contrast (PC) technique. Acceleration time (AT) and peak velocity (PV), are the standard parameters reflecting the severity of PAH, but recently derivatives of pulmonary artery flow velocity measured by PC have been used. Other derivatives such as wall shear stress (WSS) and oscillatory shear index (OSI) calculated with 3D data may be new hemodynamic parameters for evaluating PAH.

Purpose

The aim of this study was to assess hemodynamic parameters measured in potential PAH patients due to COPD and IP by 3D cine PC MR, and find new hemodynamic parameters for PAH that can be measured simply and objectively.

Methods

We optimized optimize the imaging parameters for pulmonary artery flow velocity using three dimensional (3D) cine PC MR by changing flip angle (FA) and view per segment (VPS).

We then calculated and compared the flow parameters including AT, AV and PV based on the pulmonary arterial velocities obtained by both two dimensional (2D) of gold standard and 3D cine PC MR. We used Pearson product-moment correlation coefficient test and Bland-Altman plot for the statistical analysis.

Right heart catheterization (RHC) was performed for all 17 patient with suspected PAH. According to the pulmonary arterial pressure (PAP) obtained by RHC data. We calculated and compared the hemodynamic parameters including spacially-averaged systolic wall shear stress (sWSS), diastolic WSS (dWSS), mean WSS (mWSS), oscillatory shear index (OSI) and blood vessel section area (BVSA) in the pulmonary artery trunk based on 3D cine PC MR for all patients. We then created streamline images in pulmonary arteries.

Results

FA influenced signal intensity, which was calculated from the magnitude images and smaller VPS improved the accuracy of PV. Consequently, an optimal setting of FA and VPS was important for hemodynamic analysis of pulmonary artery.

The r-values of Pearson product-moment correlation coefficient test in comparison between 3D

cine PC MR and 2D cine PC MR were 0.728 for AT, 0.804 for AV and 0.957 for PV. Results of AT, AV and PV obtained from 3D cine PC MR were quite close to those from 2D cine PC MR using Bland-Altman method. Hemodynamic analysis with the aid of 3D cine PC MR was equivalent to 2D and was thought to be promising for the evaluation of pulmonary diseases.

The mean sWSS of PAH and non-PAH were significantly different (PAH: $0.594 \pm 0.067 \text{N/m}^2$ and non-PAH: $0.961 \pm 0.59 \text{N/m}^2$; $P=0.001$), The mean mWSS of PAH and non-PAH were significantly different (PAH: $0.365 \pm 0.035 \text{N/m}^2$ and non-PAH: $0.489 \pm 0.132 \text{N/m}^2$; $P=0.027$). The mean OSIs of PAH and non-PAH were also significantly different (PAH: 0.214 ± 0.026 and non-PAH: 0.13 ± 0.046 ; $P=0.001$). The r values of Spearman's rank-correlation coefficient test in comparison between hemodynamic parameters and mean PAP were -0.638 ($p=0.005$), -0.485 ($p=0.049$), -0.643 ($p=0.005$) and 0.625 ($p=0.007$) for sWSS, dWSS, mWSS and OSI respectively. The r values of Spearman's rank-correlation coefficient test in comparison between hemodynamic parameters and systolic PAP were -0.622 ($p=0.008$), -0.484 ($p=0.049$), -0.629 ($p=0.007$) and 0.594 ($p=0.012$) for sWSS, dWSS, mWSS and OSI respectively. The r values of Spearman's rank-correlation coefficient test in comparison between the hemodynamic parameters and BVSA were -0.488 ($p=0.049$) and 0.574 ($P=0.016$) for OSI. Vortex or helical flows were observed in three out of five PAH patients but not in any of the non-PAH patients.

Conclusion

The sWSS, mWSS and OSI, which can be measured simply and objectively with the aid of 3D cine PC MR were considered to be potential hemodynamic parameters for PAH diseases.

目次

はじめに	1
引用文献	2
第1章 3D cine PC MRの撮像パラメータの最適化	
1-1 目的	4
1-2 方法	
1-2-1 対象	4
1-2-2 使用機器・撮像シーケンス	4
1-2-3 肺動脈流速データ解析方法	4
1-2-4 評価方法	
1-2-4-1 F Aの最適化	5
1-2-4-2 V P Sの最適化	5
1-3 結果	
1-3-1 F Aの最適化	5
1-3-2 V P Sの最適化	5
1-4 考察	5
1-5 結論	6
引用文献	10
第2章 2D cine PC MRと3D cine PC MRの比較	
2-1 目的	12
2-2 方法	
2-2-1 対象	12
2-2-2 使用機器・撮像シーケンス	12
2-2-3 肺動脈流速データ解析方法	13
2-2-4 評価方法	13
2-3 結果	13
2-4 考察	13
2-5 結論	14
引用文献	23
第3章 肺動脈の新たな血行力学的パラメータ（WSS、OSI）の評価	
3-1 目的	26
3-2 方法	

3-2-1	対象	2 6
3-2-2	使用機器・撮像シーケンス	2 6
3-2-3	肺動脈流速データ解析方法	2 6
3-2-4	評価方法	
3-2-4-1	解析者による変動の評価	2 7
3-2-4-2	血行力学的パラメータによる非 PAH と PAH の比較	2 7
3-2-4-3	血行力学的パラメータと PAP との相関の評価	2 7
3-2-4-4	血行力学的パラメータ内での相関の評価	2 7
3-2-4-5	異常な血行動態パターンの評価	2 7
3-3	結果	
3-3-1	解析者による変動の評価	2 8
3-3-2	血行力学的パラメータによる非 PAH と PAH の比較	2 8
3-3-3	血行力学的パラメータと PAP との相関の評価	2 8
3-3-4	血行力学的パラメータ内での相関の評価	2 8
3-3-5	異常な血行動態パターンの評価	2 8
3-4	考察	2 9
3-5	結論	2 9
	引用文献	4 8
	本研究のまとめ	5 1
	謝辞	5 1
	略語・略号一覧	5 2

はじめに

慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease [COPD])や間質性肺炎(interstitial pneumonia [IP])などの呼吸器疾患では病勢の進行とともに労作時呼吸困難が増強し、患者の日常生活動作(activities of daily living [ADL])を低下させている。その原因として、原病の増悪による呼吸不全とともに、肺動脈高血圧症(pulmonary arterial hypertension [PAH])を発症することが考えられる¹⁻³⁾。PAHの評価は、呼吸器・心血管の臨床医からますます多くの注目を集めている。

PAHは、末梢の血管収縮と血管リモデリングが特徴であり、肺血管抵抗(pulmonary vascular resistance [PVR])の段階的な増加に結びつく肺血管系の疾病である。PAHの現在の診断のスタンダードは、右心カテーテル挿入(right heart catheterization [RHC])による肺動脈圧(pulmonary arterial pressure [PAP])の測定であり、PAHの血行力学の評価に通常使用される⁴⁻⁶⁾。しかし、RHCによるPAP測定は侵襲性が高いため、簡便で低侵襲に診断できる方法として磁気共鳴(magnetic resonance [MR])法における血行動態解析の数々の研究報告がなされている⁷⁻¹³⁾。

MRでは、血流情報収集による血行動態解析が可能である。その一つの方法に、心電図と同期させ、各心時相の流速により生じる位相変化を信号として画像化するシネ位相コントラスト磁気共鳴法(cine phase contrast MR [cine PC MR])⁷⁻¹³⁾がある。現在報告されているのは、2次元でデータ収集を行う2次元(two dimensional [2D]) cine PC MR¹⁴⁻²²⁾である。近年、装置や高速撮像法の発展により3次元でのデータ収集を行う3次元(three dimensional [3D]) cine PC MR²³⁻²⁶⁾が撮像可能となってきた。3D cine PC MRは、繰り返し時間(repetition time [TR])とエコー時間(echo time [TE])の設定が2D cine PC MRよりも短くすることが可能で、加速する流体に対して誤差の少ないデータ収集ができること、形態情報に加えて3次元的な血流情報が得られることなど多くの利点が考えられるが、撮像や血流解析の可能な施設に限りがあり、撮像パラメータや臨床的有用性は十分に報告されていないのが現状である。

肺動脈流速測定によって得られる血行力学的パラメータの加速時間(acceleration time [AT])⁷⁾、加速体積(acceleration volumes [AV])⁹⁾および最大速度(peak velocity [PV])^{7,8)}は、COPDのような呼吸器疾患の重症度に依存して変化する^{27,28)}。したがって、肺動脈流速速度の正確で安定した測定法は、これらの血行力学的パラメータの精度に影響し、呼吸器疾患の評価に非常に重要であると考えられる。しかし、これまでの報告では2D cine PC MRを用いており、撮像時に限られた2次元画像を基に計測断面を設定するため、肺動脈流速測定には不適切な断面となる場合があり、測定結果の確度が低下するなどの問題点があると考えられる。そこで、3D cine PC MRの撮像パラメータの最適化を検討した上で、現在まで報告の多い2D cine PC MRを血行動態解析のゴールドスタンダードとし、3D cine PC MRとの比較を行うことで、2D cine PC MRを置き換えて新たに3D cine PC MRの使用が可能であるか検討した。また、3D cine PC MRを利用して、現在使用されている血行力学的パラメータAT、PV、AVに加え、新たな血行力学的パラメータの壁せん断応力(wall shear stress [WSS])²²⁻²⁵⁾と壁せん断応力の時間的ゆらぎ(oscillatory shear index [OSI])による可能性について評価し、流線画像による血流動態の可視化を用いて考察したので報告する。

引用文献

1. Charlotte UA, Søren M, Jens ENK, Elisabeth B, Ole H, Ulf S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive and interstitial lung diseases. *International journal of cardiology* 2013;168:1795 -1804.
2. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:5S–12S.
3. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:78S–92S.
4. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:40S–47S
5. Galie N, Manes A, Branzi A. Evaluation of pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:575–581.
6. Gérald S, Ivan R, Maurice B, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43S–S54.
7. Sanz J, Kuschnir P, Rius T, et al. Pulmonary arterial hypertension: noninvasive detection with phase-contrast MR imaging. *Radiology* 2007;243:70-79.
8. Sebastian L, Derliz M, Michael P, et al. Value of MR phase-contrast flow measurements for functional assessment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Radiol* 2007;17:1892-1897.
9. Elie M, Pierre J, Jolivet O, et al. Pulmonary Arterial Resistance: Noninvasive Measurement with Indexes of Pulmonary Flow Estimated at Velocity-encoded MR Imaging-Preliminary Experience. *Radiology* 1999;212:896-902.
10. Bogren HG, Klipstein RH, Mohiaddin RH, et al. Pulmonary artery distensibility and blood flow patterns: a magnetic resonance study of normal subjects and of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 1989;118:990–999.
11. Tardivon AA, Mousseaux E, Brenot F, et al. Quantification of hemodynamics in primary pulmonary hypertension with magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1075–1080.
12. Wacker CM, Schad LR, Gehling U, et al. The pulmonary artery acceleration time determined with the MR-RACE-technique: comparison to pulmonary artery mean pressure in 12 patients. *Magn Reson Imaging* 1994;12:25–31.
13. Laffon E, Vallet C, Bernard V, et al. A computed method for noninvasive MRI assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Appl Physiol* 2004;96:463–468.
14. Nayler GL, Firmin DN, Longmore DB. Blood flow imaging by cine magnetic resonance. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10:715–22.
15. Pelc NJ, Herfkens RJ, Shimakawa A, et al. Phase contrast cine magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q* 1991;7:229–254.
16. Mohiaddin RH, Yang GZ, Kilner PJ. Visualization of flow by vector analysis of multidirectional cine MR velocity mapping. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:383–392.
17. Rebergen SA, Wall EE, Doornbos J, Roos A. Magnetic resonance measurement of velocity and flow: technique, validation, and cardiovascular applications. *Am Heart J* 1993;126:1439–1456.

18. Frayne R, Steinman DA, Rutt BK, Ethier R. Accuracy of MR phase contrast velocity measurements for unsteady flow. *J Magn Reson Imaging* 1995;5:428–431.
19. Dumoulin CL. Phase contrast MR angiography techniques. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1995;3:399–411.
20. Napel S, Lee DH, Frayne R, Rutt BK. Visualizing three-dimensional flow with simulated streamlines and three-dimensional phase-contrast MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1992;2:143–153.
21. Lotz J, Doker R, Noeske R, et al. In vitro validation of phase-contrast flow measurements at 3 T in comparison to 1.5 T: precision, accuracy, and signal to- noise ratios. *J Magn Reson Imaging* 2005;21:604–610.
22. Lee VS, Spritzer CE, Carroll BA, et al. Flow quantification using fast cine phase-contrast MR imaging, conventional cine phase-contrast MR imaging, and Doppler sonography: in vitro and in vivo validation. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1125–1131.
23. Markl M, Chan FP, Alley MT et al. Time-resolved three dimensional phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging* 2003;17:499–506.
24. Bammer R, Hope TA, Aksoy M, et al. Time-resolved 3D quantitative flow MRI of the major intracranial vessels: initial experience and comparative evaluation at 1.5 T and 3.0 T in combination with parallel imaging. *Magn Reson Med* 2007;57:127–140.
25. Markl M, Harloff A, Bley TA, et al. Time-resolved 3D MR velocity mapping at 3T: improved navigator-gated assessment of vascular anatomy and blood flow. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:824–831.
26. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK et al. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis* 1985;5:293–302.
27. 齊藤 修, 堀江 孝至. 診断と病態 COPDの肺循環障害. *日本内科学会雑誌*. 1995; 84:721-725.
28. Charlotte UA, Søren M, Jens ENK, Elisabeth B, Ole H, Ulf S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive and interstitial lung diseases. *International journal of cardiology* 2013; 168:1795 -1804.

第1章 3D cine PC MRの撮像パラメータの最適化

1-1. 目的

3次元 (three dimensional [3D]) cine PC MR¹⁻⁴⁾による肺動脈流速測定において確度の高い結果を得るために、撮像パラメータの最適化について検証した。

1-2. 方法

1-2-1. 対象

本研究は、磐田市立総合病院 生命倫理委員会、名古屋大学大学院医学系研究科 生命倫理審査委員会で承認されている (承認番号 13-304)。また、全被験者からインフォームド・コンセントを得た。

正常人 4名 (平均年齢 27 歳、男女比 4 : 0) を対象とした。

1-2-2. 使用機器・撮像シーケンス

3D cine PC MR は、3T MR 装置 (Signa HDxt、General Electric Healthcare、Waukesha、WI)、HD cardiac コイルを使用した。

3D cine PC MR は、肺動脈幹から左右肺動脈を含むように斜位横断像を設定し、次のパラメータで 3D cine PC MR を撮像した。repetition time (TR)/echo time (TE)/flip angle (FA)/number of excitations (NEX), 5.6ms/2.8ms/6~15degree/1; field of view (FOV), 350x260x60mm³; matrix, 256x224x30 (256x224x60 with zero-fill interpolation [ZIP]); voxel size, 1.3x1.2x2mm³ (1.3x1.2x1mm³ with ZIP); bandwidth, 62.5kHz/FOV; 20phase/one cardiac cycle; velocity encoding (VENC) of three direction, 150cm/s; view per segment (VPS), 4~12; in plane acceleration factor, 2; slew rate, 77T/m/s; scan time, 4~10minutes。また、呼吸の影響を考慮して呼吸補正法を使用した³⁾。

1-2-3. 肺動脈流速データ解析方法

右肺動脈起始部から 2cm の肺動脈に垂直な断面を設定し、その血管内の region of interest (ROI): 130mm²において、1 心拍全ての時相の信号強度画像の信号値の算出を行い、その値を積算して得た信号強度積算値を測定した。画像解析には、オープンソース画像解析ソフト (image J, version 1.43; National Institutes of Health, USA) を用いて、次の様に画像解析処理した。

加速時間 (acceleration time [AT])⁶⁾ と最大速度 (peak velocity [PV])^{6,7)} は、3D cine PC MR の信号強度画像と速度 3 成分の位相画像をダイコム (digital imaging and communication in medicine [DICOM]) フォーマットでパソコン (インテル Core CPU、2.1GHz、Microsoft Windows 7) に転送し、血流解析ソフト (Flow visualization and analysis [Flava]、(株) アールテック、浜松、日本) を用いて、次の様に画像解析処理した。

肺血管の主要な境界は、強度画像の信号強度に基づいて肺動脈血管の外観構築を行った⁵⁾。これを用い region growing 法でセグメンテーションし、マーチングキューブ法で形状

を作った。血管外観内に含まれたボクセルの各々の速度データを位相画像から 1.5mm の分解能で読み込み、時間成分を含む経時的 3 次元速度場を得た。

AT と PV の計算を行った断面は、肺動脈弁狭窄症などによるジェット流、渦流および螺旋流をさけるため、右肺動脈起始部から 2cm の部位で血管と垂直となる断面を設定し解析を行った。

なお、AT は、順行性の流れの始めから収縮期流速の最大値までの時間と定義した。また、PV は収縮期流速の最大速度と定義した (Fig. 1-1)。

1-2-4. 評価方法

1-2-4-1. FAの最適化

対象は、正常人2名（平均年齢30歳、男女比2：0）とし、3回の撮像を行った。

FA を 3 度間隔の 6～15 度で変化させた。3 回の撮像を行い得られた平均の信号強度積算値で比較検討を行った。

なお、VPSの検討結果を反映し、VPS=4で検討した。

1-2-4-2. VPSの最適化

対象は、正常人 4 名（平均年齢 27 歳、男女比 4：0）とした。

VPS を 4、8、12 で変化させた。それぞれの 1 心拍における各心時相での断面の流速値を算出し、AT と PV において比較を行った。

なお、FA の検討結果を反映し、FA=9 度で検討した。

1-3. 結果

1-3-1. FAの最適化

FA を 3 度間隔の 6～15 度で変化させた信号強度積算値を Fig. 1-2 に示した。FA=9 度、12 度の信号強度積算値は、FA=6 度、FA15 度よりも高い値が得られた。

1-3-2. VPSの最適化

VPS を 4、8、12 で変化させた経時的流速値を Fig. 1-3 に示した。VPS の値が最も低い 4 の場合の PV は、正常人 1 が 637.8mm/s、正常人 2 が 637.8mm/s、正常人 3 が 521.9mm/s、正常人 4 が 512.9mm/s の結果であり、正常人 4 名の内、3 名 (正常人 1、3、4) で高い値を示した。また、VPS の値が最も高い 12 の場合の PV は、正常人 1 が 560.2mm/s、正常人 2 が 488.9mm/s、正常人 3 が 478.9mm/s、正常人 4 が 316.2mm/s の結果であり、全例で最も低い値を示した。

AT は、VPS=4 で 4 名すべての正常人で最短の時間を示し、VPS の増加に伴い AT が延長する傾向を示した。

1-4. 考察

今回、3D cine PC MR を使用した肺動脈流速測定における撮像パラメータの最適化について検証を行った。

1-3-1 の結果から、流速情報を計算するときに重要となる血管外観の構築に大きな影響

を与える強度画像は、FA=9～12 度を使用する事で信号強度積算値の高い値であった。FA が 15 度で信号強度積算値が減少した原因は、3D cine PC MR では TR が 5.6ms と短いため FA を高くすることにより、縦磁化成分の飽和効果が増強したことが考えられた。また、FA=6 度で信号強度積算値が減少した原因は、FA が低いことにより横磁化成分の信号が減少したことが起因したと考えられた。今回の検討では、Bock Jらの論文⁸⁾に基づき血管外観の構築を行っており、強度画像により得られる信号強度積算値の高い値を得る事は、血管の長短径や体積を正確に求める事ができ、その効果により血管外観構築の確度の向上につながるものと考えた。これらのことを考慮すると、FA は 9～12 度で使用することが最適と考えられた。

1-3-2 の結果から VPS は小さくすることにより PV の増加、AT の短縮により、収縮期前後の裾が狭くなる血流傾向であった。これらの原因は、VPS の値を小さく設定することにより、K 空間内のデータに他の時相の信号データが減ったためと考えられた。よって、VPS は小さくすることで確度が向上すると考えられた。しかし、今回の結果では、VPS が少なくても高い PV が得られない場合があった。この理由は、呼吸補正法でも補正できない呼吸による影響が要因と考えられた。VPS を小さく設定することで撮像時間が延長する。このため、VPS の設定には、臨床可能な撮像時間を考慮した上で、できるだけ小さな VPS を使用することが必要と考えられた。これらのことを考慮し、今回の検討では、10 分程度で撮像可能であり、確度が向上する VPS を 4 に設定することが適切であると考えられた。

1-5. 結論

3D cine PC MRを使用し、肺動脈流速測定的确度を考慮した最適な撮像パラメータはVPS が4、FAは9度であることが分かった。

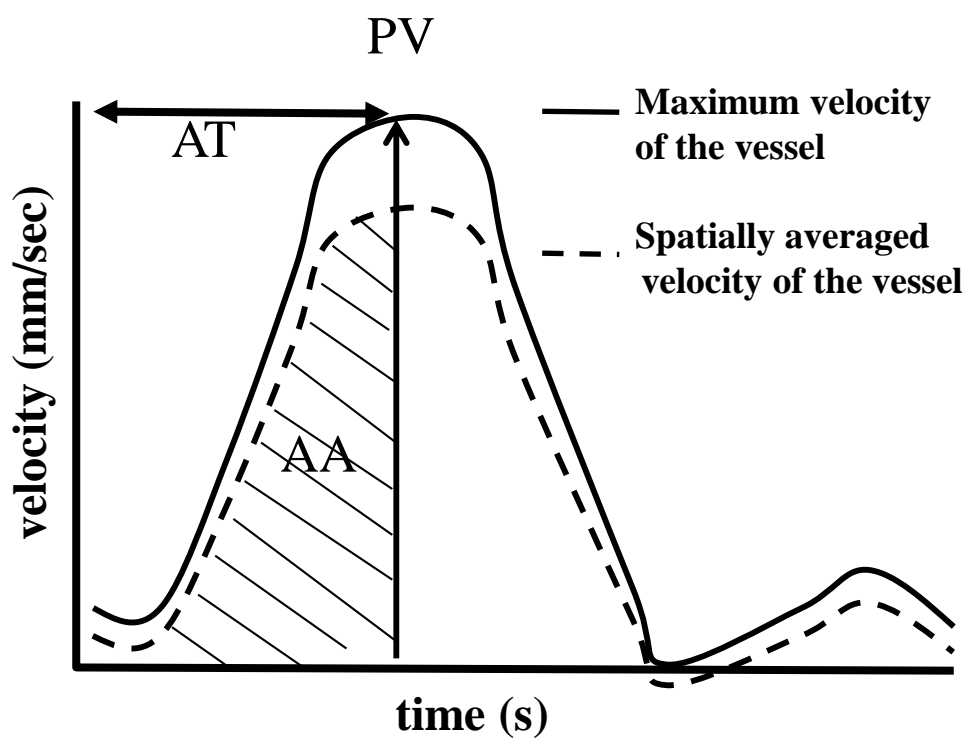
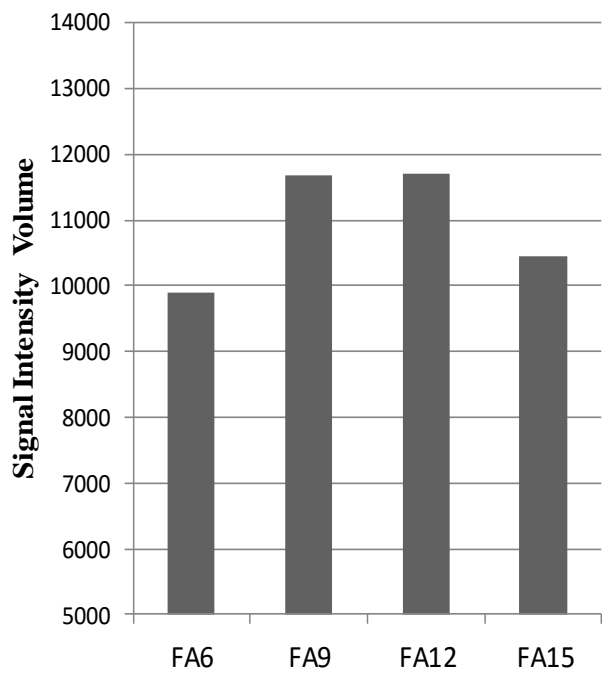
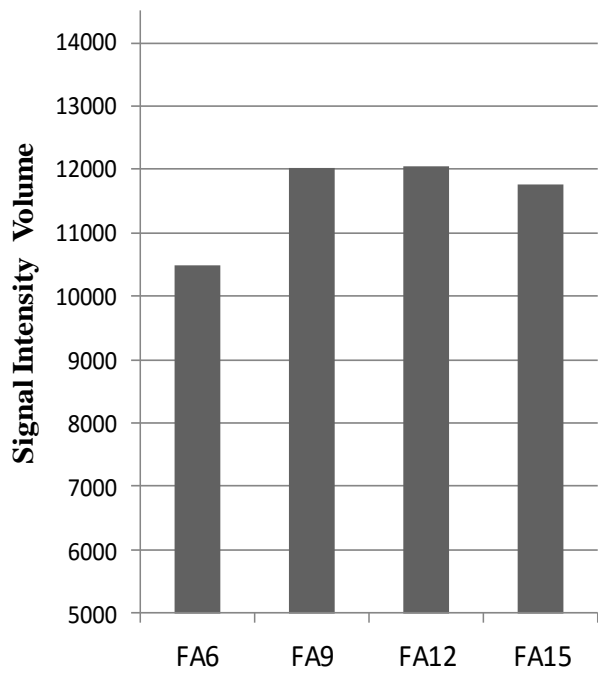


Figure. 1-1. Flow curve of pulmonary artery and definitions of parameters in our study.

Acceleration Time (AT), Acceleration Area (AA) and Peak Velocity (PV) as parameters in our study are shown.

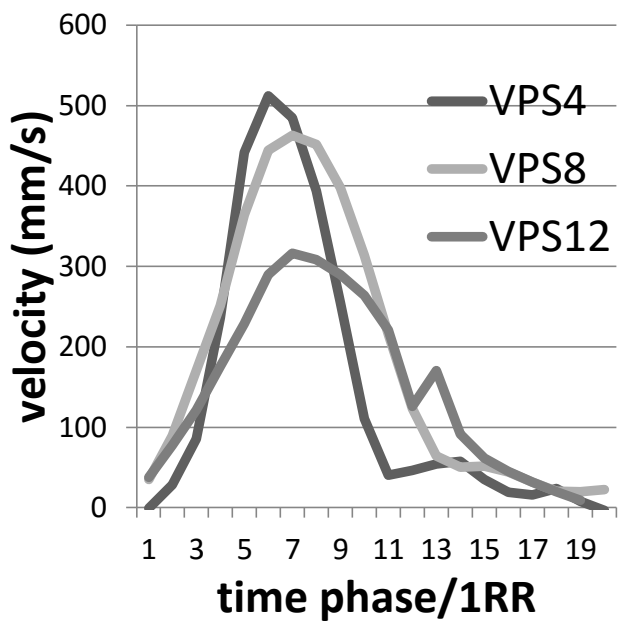
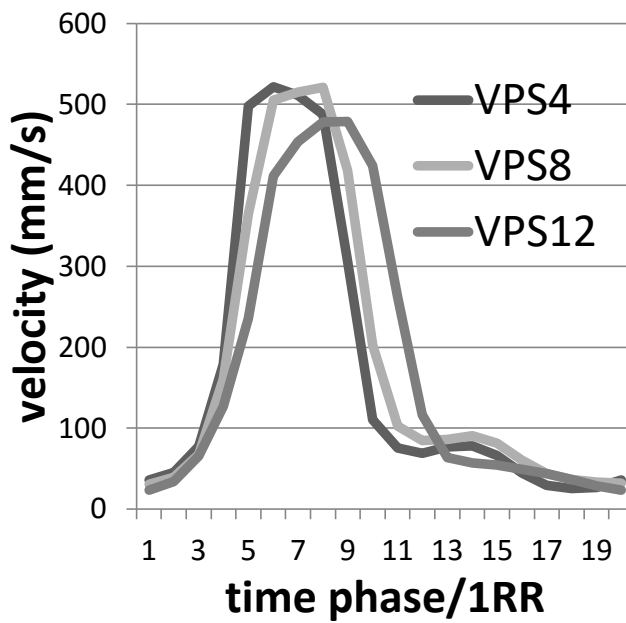
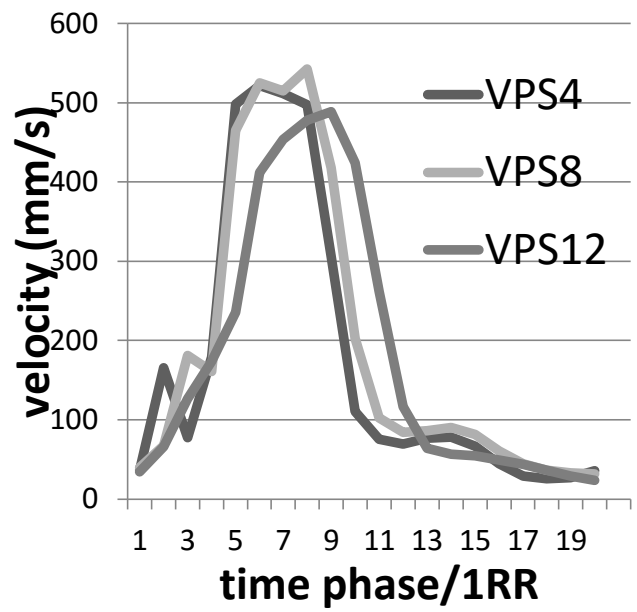
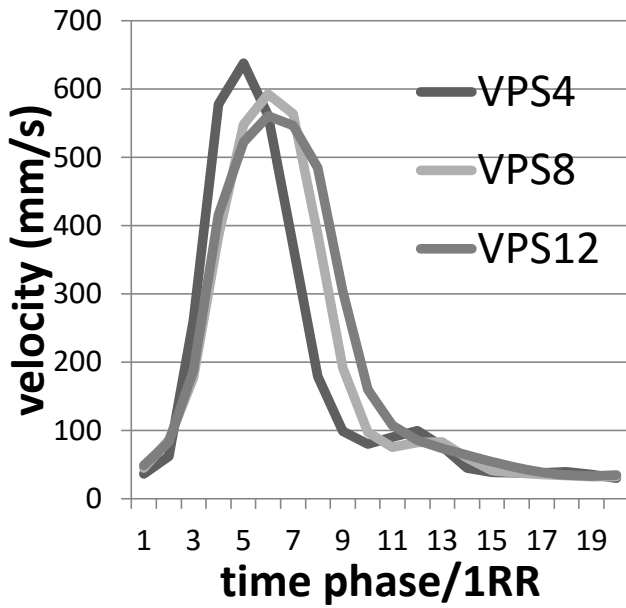


a | b

Figure. 1-2. Change in signal intensity volumes according to difference in flip angle (FA) with magnitude image

(a) Case of healthy volunteer 1

(b) Case of healthy volunteer 2



a	b
c	d

Figure. 1-3. Change in pulmonary arterial velocity according to difference in view per segment (VPS)

- (a) Case of healthy volunteer 1
- (b) Case of healthy volunteer 2
- (c) Case of healthy volunteer 3
- (d) Case of healthy volunteer 4

引用文献

1. Markl M, Chan FP, Alley MT et al. Time-resolved three dimensional phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging* 2003;17:499–506.
2. Bammer R, Hope TA, Aksoy M, et al. Time-resolved 3D quantitative flow MRI of the major intracranial vessels: initial experience and comparative evaluation at 1.5 T and 3.0 T in combination with parallel imaging. *Magn Reson Med* 2007;57:127–140.
3. Markl M, Harloff A, Bley TA, et al. Time-resolved 3D MR velocity mapping at 3T: improved navigator-gated assessment of vascular anatomy and blood flow. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:824–831.
4. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK et al. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis* 1985;5:293–302.
5. Bock J, Frydrychowicz A, Stalder AF, et al. 4D Phase Contrast MRI at 3 T: Effect of Standard and Blood-Pool Contrast Agents on SNR, PC-MRA, and Blood Flow Visualization. *Magn Reson Med* 2010;63:330–338.
6. Sanz J, Kuschnir P, Rius T, et al. Pulmonary arterial hypertension: noninvasive detection with phase-contrast MR imaging. *Radiology* 2007;243:70-79.
7. Sebastian L, Derliz M, Michael P, et al. Value of MR phase-contrast flow measurements for functional assessment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Radial* 2007;17:1892-1897.
8. Bock J, Frydrychowicz A, Stalder AF, et al. 4D Phase Contrast MRI at 3 T: Effect of Standard and Blood-Pool Contrast Agents on SNR, PC-MRA, and Blood Flow Visualization. *Magn Reson Med* 2010;63:330–338.

FIGURE LEGENDS

Fig. 1-1

Flow curve of pulmonary artery and definitions of parameters in our study.

Acceleration Time (AT), Acceleration Area (AA) and Peak Velocity (PV) as parameters in our study are shown.

Fig. 1-2

Change in signal intensity volumes according to difference in flip angle (FA) with magnitude image

(a) Case of healthy volunteer 1

(b) Case of healthy volunteer 2

Fig. 1-3

Change in pulmonary arterial velocity according to difference in view per segment (VPS)

(a) Case of healthy volunteer 1

(b) Case of healthy volunteer 2

(c) Case of healthy volunteer 3

(d) Case of healthy volunteer 4

第2章 2D cine PC MR と 3D cine PC MR の比較

2-1. 目的

肺動脈流速測定に基づいた加速時間 (acceleration time [AT])¹⁾、加速体積 (acceleration volumes [AV])²⁾ および最大速度 (peak velocity [PV])^{1,3)} の計測について既存の2次元 (two dimensional [2D]) cine PC MR⁴⁻¹²⁾ と3次元 (two dimensional [3D]) cine PC MR¹³⁻¹⁶⁾ を比較し、後者が前者に置き換えられるか否かを検討した。また、肺動脈領域に流線が良好に描出できるか否かも確認した。

2-2. 方法

2-2-1. 対象

本研究は、磐田市立総合病院 生命倫理委員会、名古屋大学大学院医学系研究科 生命倫理審査委員会で承認されている (承認番号 13-304)。また、全被験者からインフォームド・コンセントを得た。

2011年4月から2013年12月の期間に呼吸器疾患で、心臓エコー検査による推定肺動脈圧 (pulmonary arterial pressure [PAP]) をもとに、臨床的に肺動脈高血圧症 (pulmonary arterial hypertension [PAH]) が疑われた13症例 (平均年齢 67.9歳、男女比 8:5) と正常人3名 (平均年齢 24.3歳、男女比 3:0) を対象とした。

2-2-2. 使用機器・撮像シーケンス

2D cine PC MR と 3D cine PC MR は、3T MR 装置 (Signa HDxt、General Electric Healthcare、Waukesha、WI)、HD cardiac コイルを使用した。

2次元スカウト画像を得るため fast imaging employing steady-state acquisition (FIESTA) 法を用いて、次の撮像パラメータで撮像した。repetition time (TR)/echo time (TE)/flip angle (FA)/number of excitations (NEX), 2.8ms/0.9ms/40degree/1; field of view (FOV), 350x260 mm²; matrix, 192x224; voxel size, 1.8x1.6x8mm³; bandwidth, 31.3 kHz/FOV; slew rate, 77T/m/s; scan time, 0.7sec/slice。撮像方向は、横断像と斜位冠状断像とした。この2方向の画像を基に、肺動脈の渦流をさけるため右肺動脈起始部から2cmの部位で血管に垂直になるように連続3断面を設定し (Fig. 2-1)、2D cine PC MR で速度3成分の位相画像を次の撮像パラメータで撮像した。TR/TE/FA/NEX, 20ms/5.9ms/30degree/1; FOV, 350x260mm²; matrix, 160x160; voxel size, 2.2x2.2x5mm³; bandwidth, 31.3 kHz/FOV; 20phase/one cardiac cycle; velocity encoding (VENC) of three direction, 150cm/s; slew rate, 77T/m/s; scan time, 2minutes/slice。

3D cine PC MR は、肺動脈幹から左右肺動脈を含むように斜位横断像 (Oblique-Axial) を設定し、次の撮像パラメータで撮像した。TR/TE/FA/NEX, 5.6ms/2.8ms/9degree/1; FOV, 350x260x60mm³; matrix, 256x224x30 (256x224x60 with zero-fill interpolation [ZIP]); voxel size, 1.3x1.2x2mm³ (1.3x1.2x1mm³ with ZIP); bandwidth, 62.5kHz/FOV; 20phase/one cardiac cycle; VENC of three direction, 150cm/s; view per segment (VPS), 4; in plane acceleration factor, 2; slew rate,

77T/m/s; scan time, 8.2minutes。また、呼吸の影響を考慮して、呼吸補正法を使用した¹⁵⁾。

2-2-3肺動脈流速データ解析方法

2D cine PC MR と 3D cine PC MR の信号強度画像と速度 3 成分の位相画像は、ダイコム (digital imaging and communication in medicine [DICOM]) フォーマットでパソコン(インテル Pentium4 CPU、3.2GHz、Microsoft Windows 7)に転送し、MR 画像データは、血流解析ソフト (Flow visualization and analysis [Flova]、(株) アールテック、浜松、日本) を用いて、次の様に画像解析処理した。

肺血管の主要な境界は、信号強度画像と位相画像の両方の信号強度に基づき、肺動脈血管の外観構築を行った¹⁷⁾。これを用い region growing 法でセグメンテーションし、マーチングキューブ法で形状を作った。血管外観内に含まれたボクセルの各々の速度データを位相画像から 1.5mm の分解能で読み込み、時間成分を含む経時的 3 次元速度場を得た。

2D cine PC MR は、撮像断面のデータを使用して AT、AV および PV を計算した。

3D cine PC MR の AT と AV および PV の計算を行った断面は、2D cine PC MR と同じ右肺動脈起始部から 2cm の部位で血管と垂直となる断面を設定し、解析を行った。

なお、ATは順行性の流れの始めから収縮期流速の最大値への時間とし定義した。AVは、順行性の流れの始めから収縮期流速の最大値への血液量(Acceleration Area [AA])と血管断面積を乗じた値とし定義した。また、PVは収縮期流速の最大速度として定義した(Fig. 1-1)。

上記に設定した断面からルンゲクック法で肺動脈本幹から右肺動脈に流線を描出した。

2-2-4 評価方法

3D cine PC MR によって得られた肺動脈速度に基づく AT、AV および PV の血行力学的パラメータを既存の 2D cine PC MR で得られた結果を参照基準として比較した。2D cine PC MR と 3D cine PC MR の相関関係については、Pearson 相関係数を使用して評価し、p 値<0.05 を有意とした。また、Bland-Altman 分析を一致性の評価に使用した。

2-3 結果

2D cine PC MR と 3D PC cine MR の間の相関係数は、AT、0.728; AV、0.804; PV、0.957 であり良好な相関関係を示した(Fig. 2-2)。Bland-Altman 分析による 2D cine PC MR と 3D cine PC MR の AT と AV および PV の比較では、AT、AV および PV で誤差が 0 に近似した値であり、一致性の高い結果が得られた(Fig. 2-3)。

また、全例で肺動脈の流線が良好に描出された。代表例を Fig. 2-4 に示す。

2-4 考察

今回の検討では、PAH の重症度に依存して変化することが報告されている血行力学的パラメータの AT と AV 及び PV について、今まで使用されていた 2D cine PC MR と 3D cine PC MR の比較を行った。その結果、AT と AV 及び PV 全てで、2D cine PC MR と 3D cine PC MR の間に良好な相関と高い一致性があった。この結果より、肺動脈血流解析において 3D

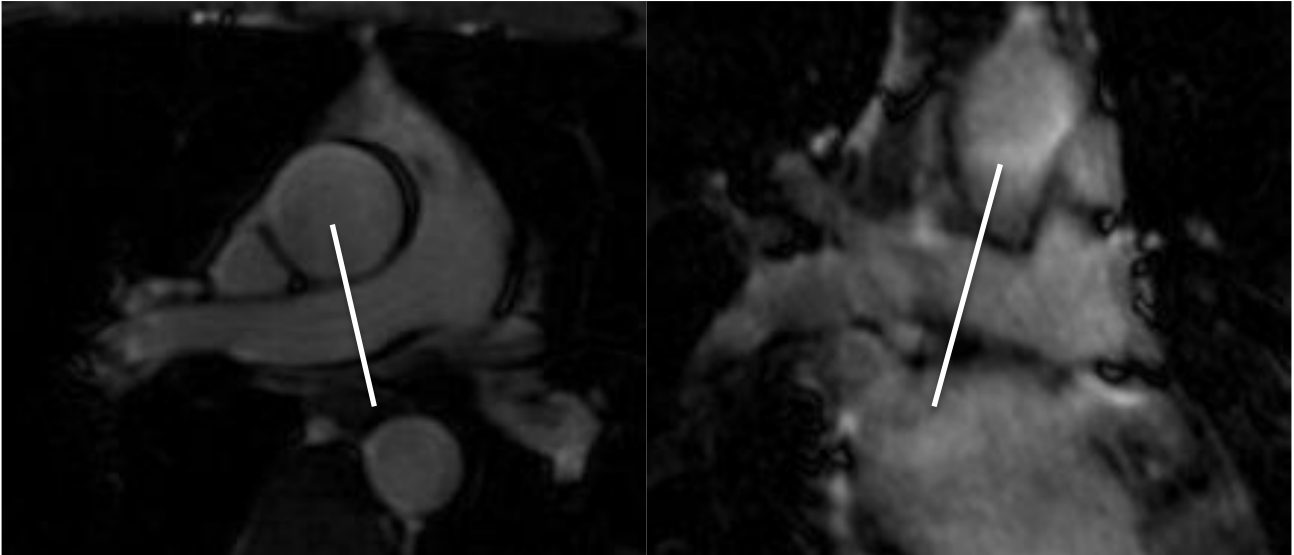
cine PC MR を 2D cine PC MR に置き換えられることが示された。

3D cine PC MR は、2D cine PC MR に比べて様々な利点があると考えられた。3D cine PC MR では、TR と TE の設定を 2D cine PC MR よりも短くすることが可能で、加速する流体に対して誤差の少ないデータ収集により 3 次元データ取得が可能であり、撮影後に 3 次元的にさまざまな角度に投影された流線画像を観察することができた (Fig. 2-4)。これにより肺血流の評価をする際に、不要なバイアスを引き起こす可能性がある渦流や螺旋流などの異常な流れを避けて計測断面を設定することが可能であった。このことにより、3D cine PC MR は、2D cine PC MR で課題であった肺動脈の不適切断面設定による流速測定誤差を回避できる有用な方法と考えられた。また、3D cine PC MR による流線画像の観察は、肺疾患による肺動脈の渦流や螺旋流など異常な流れの流速パターン解析も可能とすると思われた。さらに、3D cine PC MR は、3 次元データ取得により SNR の改善が可能であり、胸部大動脈¹⁸⁾や頭蓋内動脈¹⁹⁾で報告されているようにスライス分解能の向上も考えられた。Lotz J らの論文¹¹⁾では、3.0 T の PC 法での優れた SNR が時間および空間分解能の向上に貢献することを報告している。このように、3D cine PC MR を使用して肺動脈流速測定を行うことは、肺疾患の血行動態的パラメータの確度と精度が向上することや肺動脈内の新たな血流情報の提供が期待されると考えられた。

本研究の限界は、症例数が少ない事である。

2-5 結論

3D cine PC MR による血行動態解析は、既存の 2D cine PC MR と同等の精度であり、肺疾患の評価のために有望であると考えられた。



a | b

Figure. 2-1. Double-oblique steady-state free precession cine MR images of right pulmonary artery for setting the location of 2D cine PC MR. The locations of two cross sections perpendicular to the right pulmonary artery 20 mm distal from the pulmonary artery bifurcation are represented by the white line.

- a. An axial section parallel to the right pulmonary artery at the level of the pulmonary bifurcation.
- b. An oblique coronal section parallel to the right pulmonary artery.

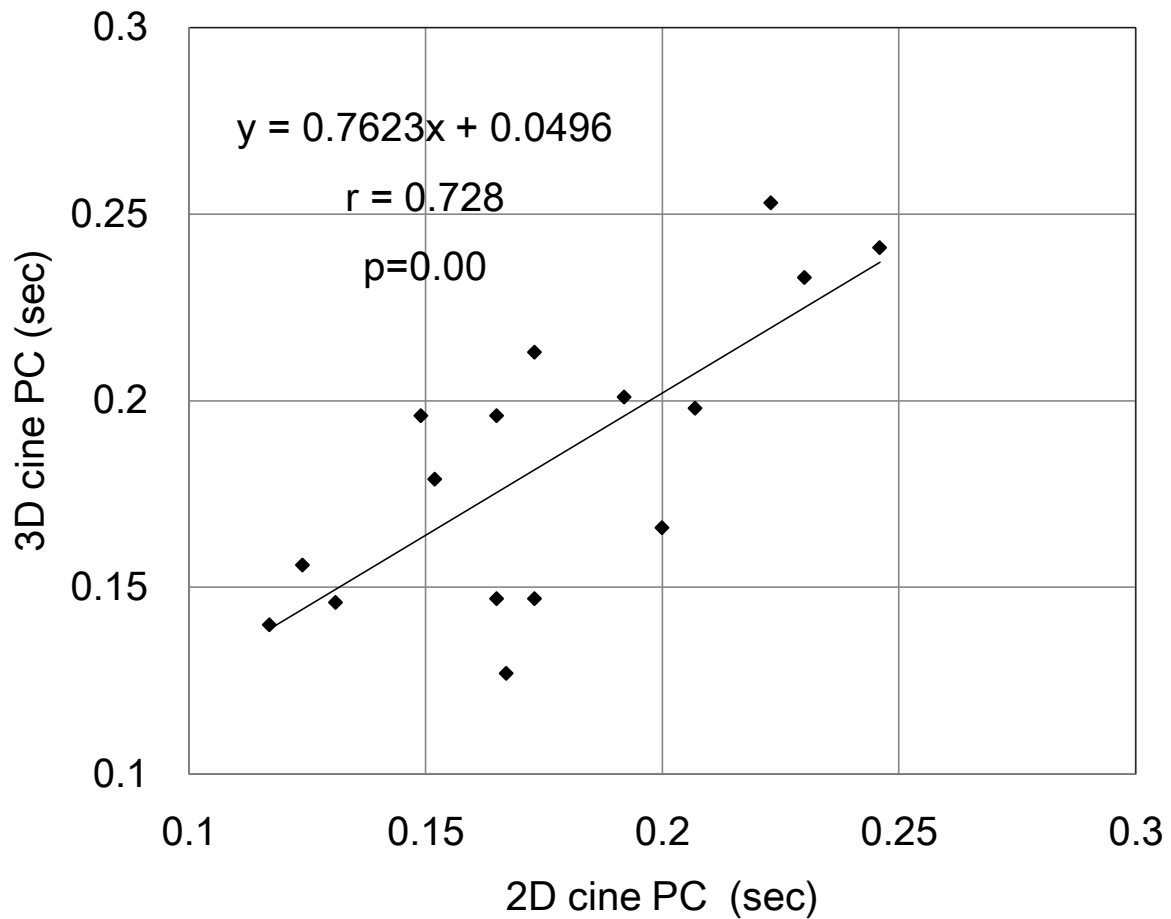


Figure. 2-2a. Correlation coefficients of acceleration time between 2D cine PC MR and 3D cine PC MR.

a, Acceleration time;

b, Acceleration volume;

c, Peak velocity;

2D cine PC, two-dimensional cine phase-contrast; 3D cine PC, three-dimensional cine phase-contrast

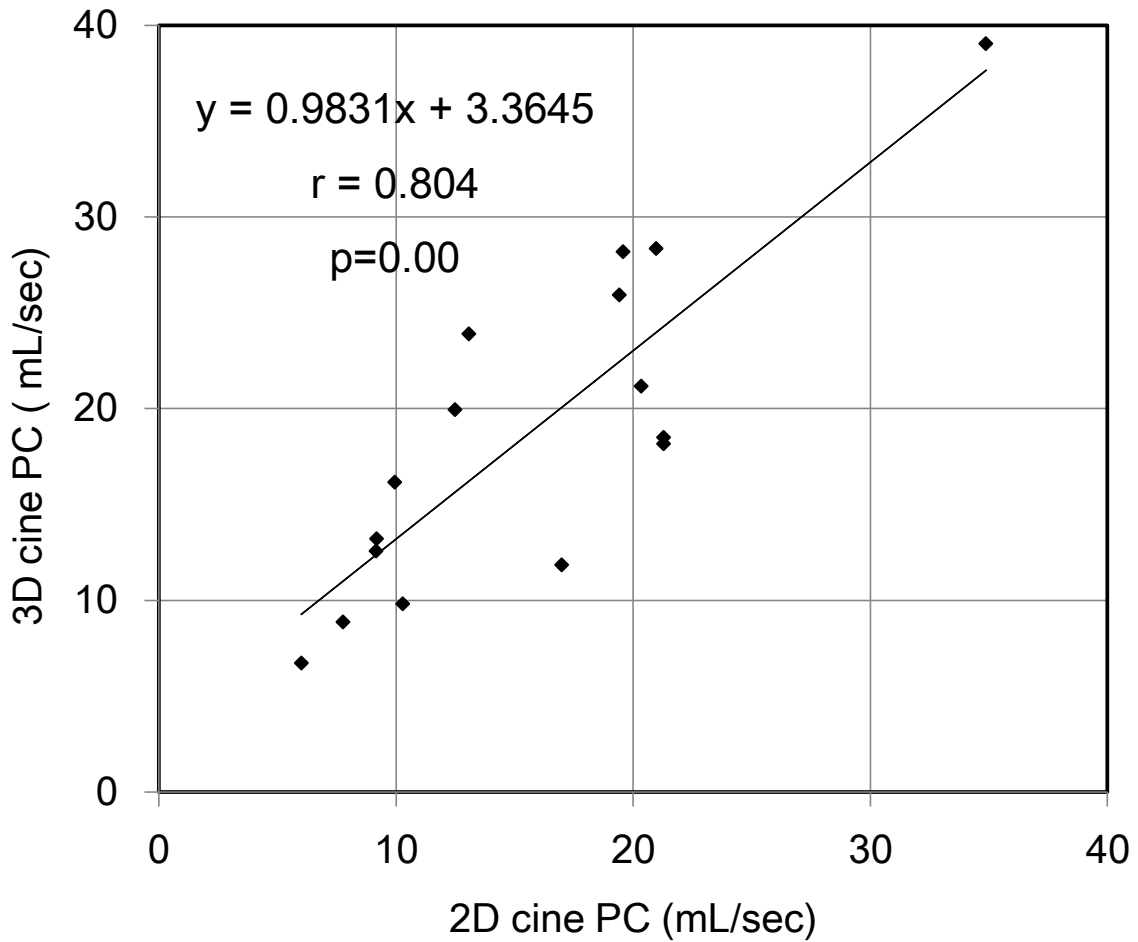


Figure. 2-2b. Correlation coefficients of acceleration volume between 2D cine PC MR and 3D cine PC MR.

a, Acceleration time;

b, Acceleration volume;

c, Peak velocity;

2D cine PC, two-dimensional cine phase-contrast; 3D cine PC, three-dimensional cine phase-contrast

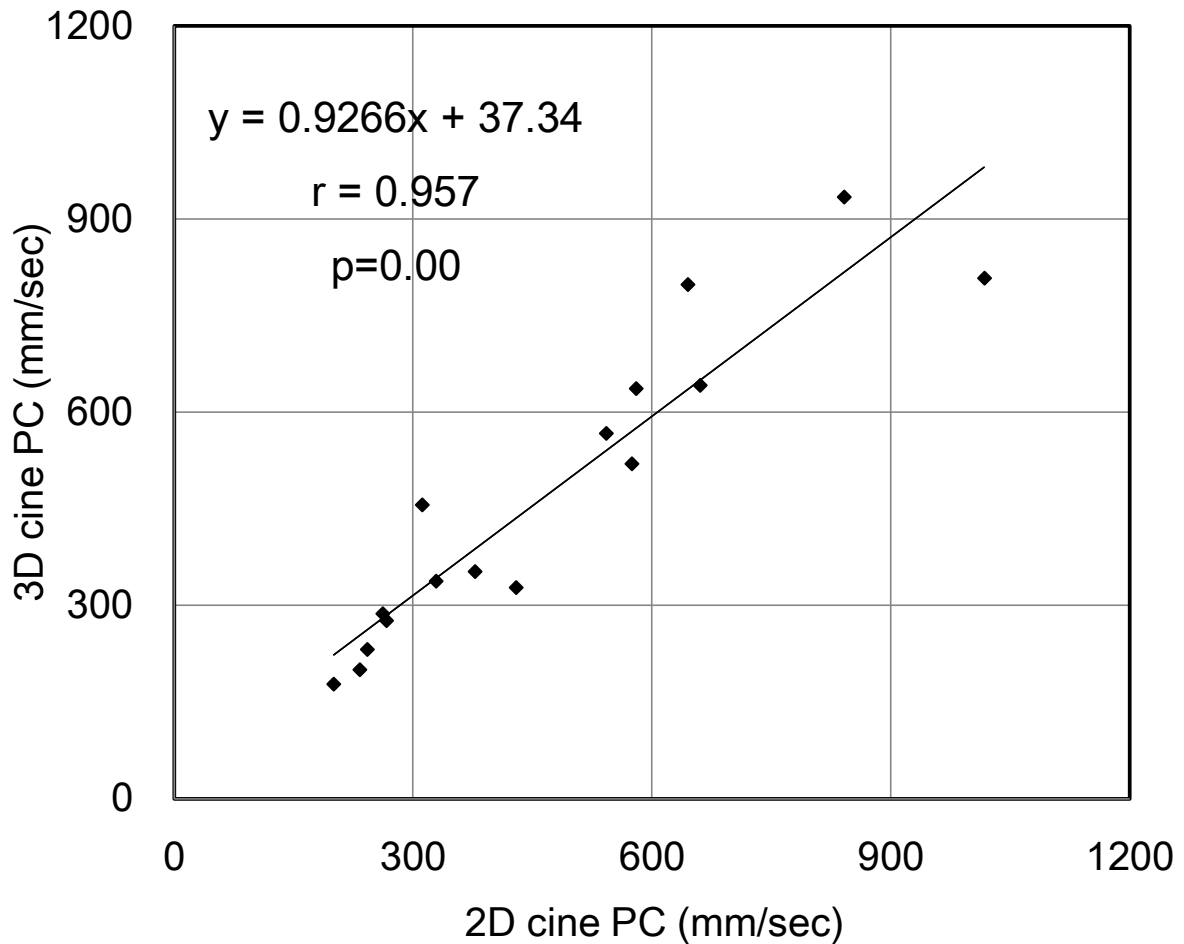


Figure. 2-2c. Correlation coefficients of peak velocity between 2D cine PC MR and 3D cine PC MR.

a, Acceleration time;

b, Acceleration volume;

c, Peak velocity;

2D cine PC, two-dimensional cine phase-contrast; 3D cine PC, three-dimensional cine phase-contrast

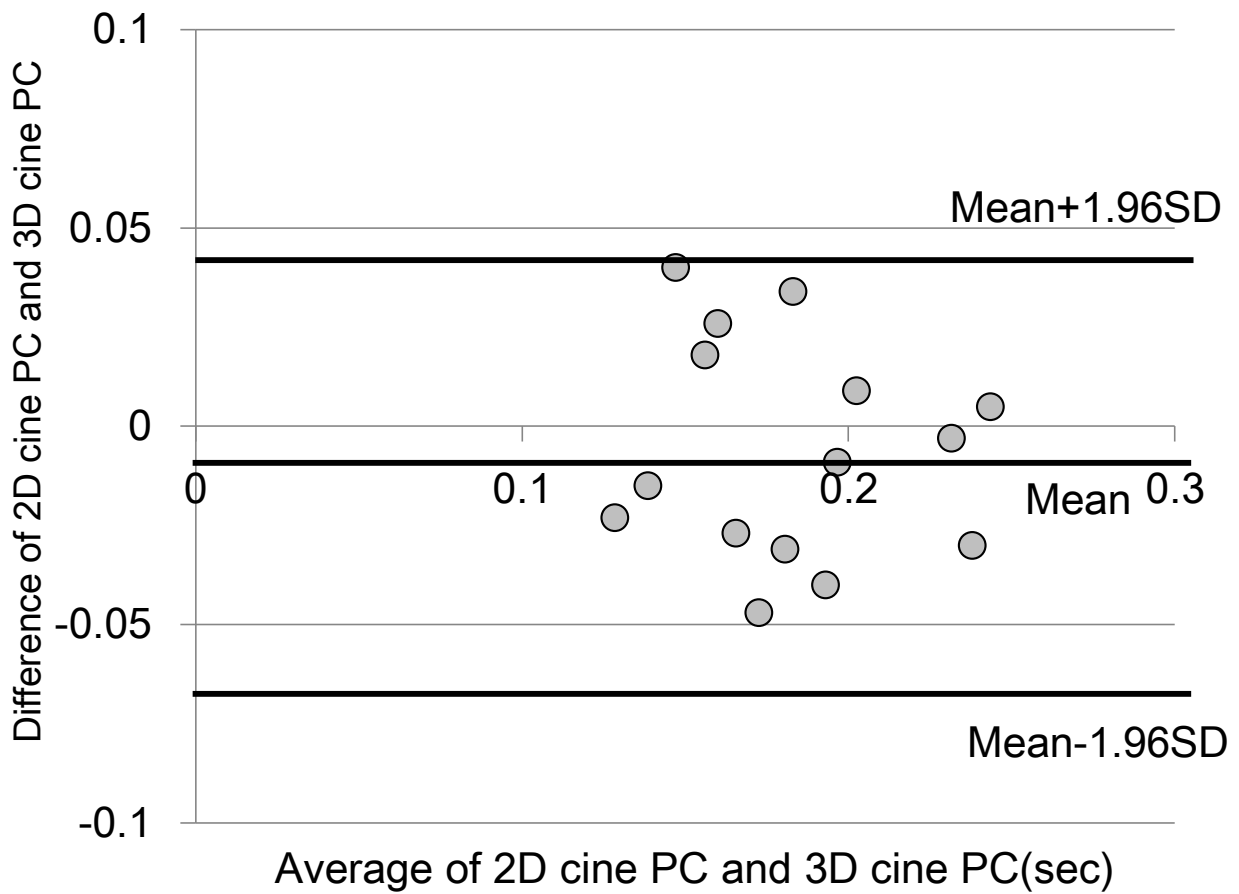


Figure. 2-3a. Bland-Altman plots of acceleration time measured in 3D cine PC MR compared to 2D cine PC MR as the reference standard.

a, Acceleration time;

b, Acceleration volume;

c, Peak velocity;

2D cine PC, two-dimensional cine phase-contrast; 3D cine PC, three-dimensional cine phase-contrast

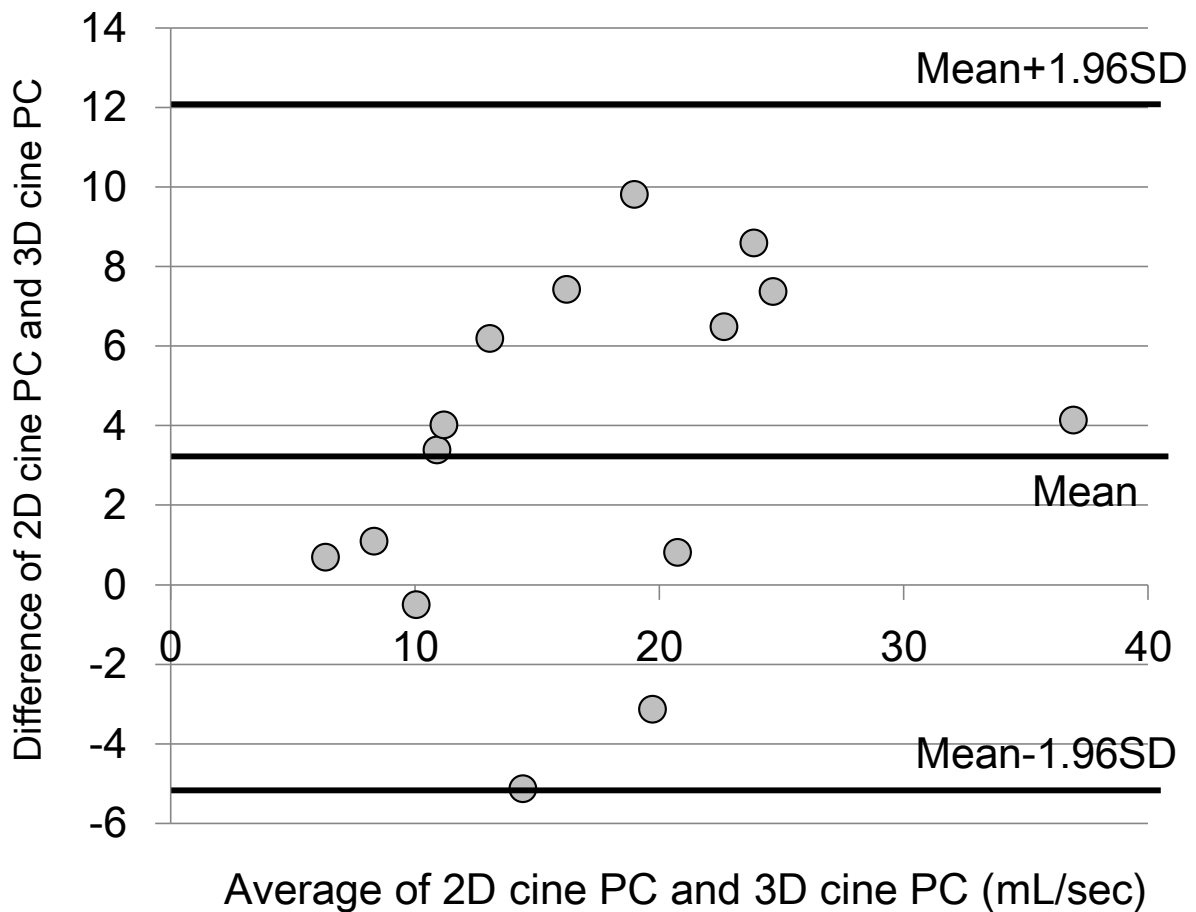


Figure. 2-3b. Bland-Altman plots of acceleration volume measured in 3D cine PC MR compared to 2D cine PC MR as the reference standard.

a, Acceleration time;

b, Acceleration volume;

c, Peak velocity;

2D cine PC, two-dimensional cine phase-contrast; 3D cine PC, three-dimensional cine phase-contrast

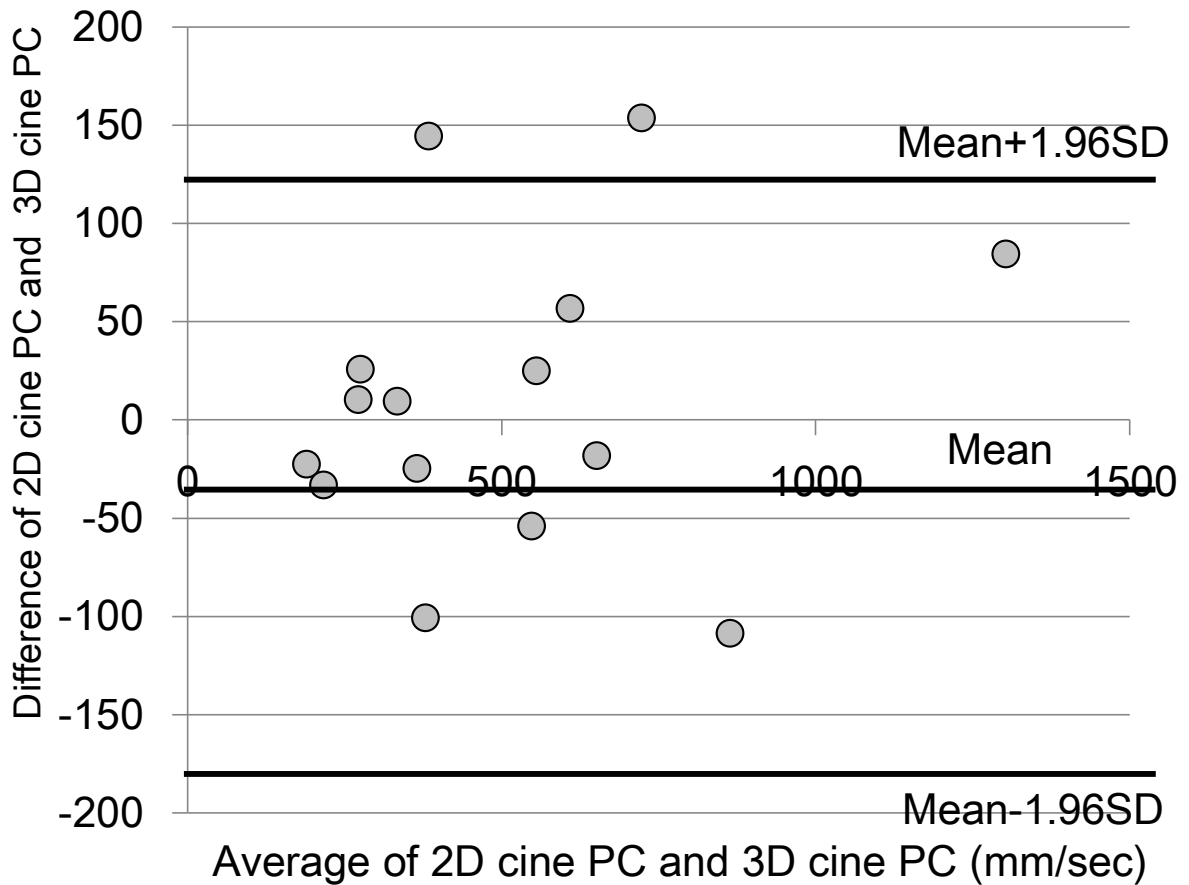


Figure. 2-3c. Bland-Altman plots of peak velocity measured in 3D cine PC MR compared to 2D cine PC MR as the reference standard.

a, Acceleration time;

b, Acceleration volume;

c, Peak velocity;

2D cine PC, two-dimensional cine phase-contrast; 3D cine PC, three-dimensional cine phase-contrast

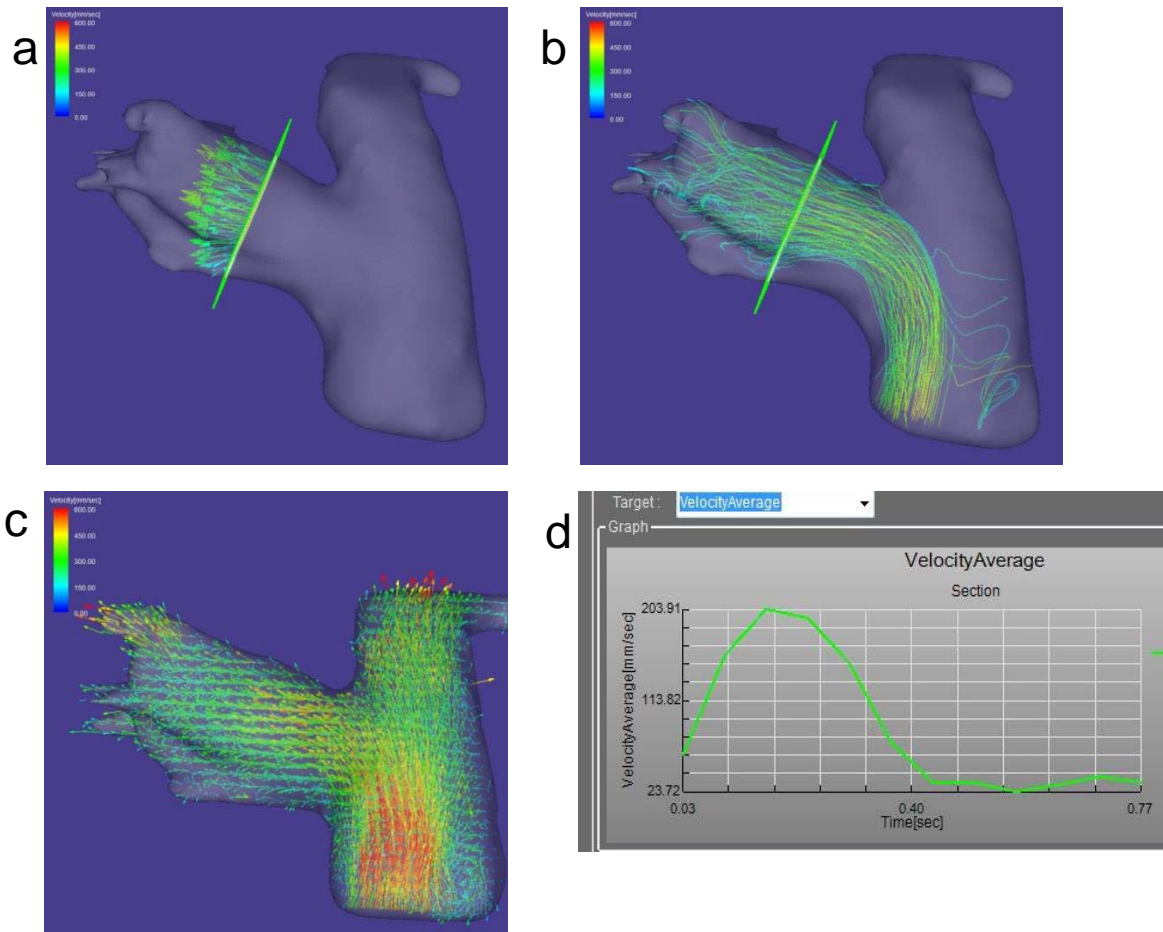


Figure. 2-4. A 88-year-old female with PAH

- a. Velocity vectors on a plane placed in the right pulmonary artery.
- b. Streamlines through a plane placed in the right pulmonary artery.
- c. Velocity vectors map of the pulmonary artery.
- d. Temporal changes of spatially-average flow velocity of the right pulmonary artery.

PAH, pulmonary arterial hypertension

引用文献

1. Sanz J, Kuschnir P, Rius T, et al. Pulmonary arterial hypertension: noninvasive detection with phase-contrast MR imaging. *Radiology* 2007;243:70-79.
2. Elie M, Pierre J, Jolivet O, et al. Pulmonary Arterial Resistance: Noninvasive Measurement with Indexes of Pulmonary Flow Estimated at Velocity-encoded MR Imaging-Preliminary Experience. *Radiology* 1999;212:896-902.
3. Sebastian L, Derliz M, Michael P, et al. Value of MR phase-contrast flow measurements for functional assessment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Radiol* 2007;17:1892-1897.
4. Nayler GL, Firmin DN, Longmore DB. Blood flow imaging by cine magnetic resonance. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10:715-722.
5. Pelc NJ, Herfkens RJ, Shimakawa A, et al. Phase contrast cine magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q* 1991;7:229-254.
6. Mohiaddin RH, Yang GZ, Kilner PJ. Visualization of flow by vector analysis of multidirectional cine MR velocity mapping. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:383-392.
7. Rebergen SA, Wall EE, Doornbos J, Roos A. Magnetic resonance measurement of velocity and flow: technique, validation, and cardiovascular applications. *Am Heart J* 1993;126:1439-1456.
8. Frayne R, Steinman DA, Rutt BK, Ethier CR. Accuracy of MR phase contrast velocity measurements for unsteady flow. *J Magn Reson Imaging* 1995;5:428-431.
9. Dumoulin CL. Phase contrast MR angiography techniques. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1995;3:399-411.
10. Napel S, Lee DH, Frayne R, Rutt BK. Visualizing three-dimensional flow with simulated streamlines and three-dimensional phase-contrast MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1992;2:143-153.
11. Lotz J, Doker R, Noeske R, et al. In vitro validation of phase-contrast flow measurements at 3 T in comparison to 1.5 T: precision, accuracy, and signal-to-noise ratios. *J Magn Reson Imaging* 2005;21:604-610.
12. Lee VS, Spritzer CE, Carroll BA, et al. Flow quantification using fast cine phase-contrast MR imaging, conventional cine phase-contrast MR imaging, and Doppler sonography: in vitro and in vivo validation. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1125-1131.
13. Markl M, Chan FP, Alley MT et al. Time-resolved three dimensional phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging* 2003;17:499-506.
14. Bammer R, Hope TA, Aksoy M, et al. Time-resolved 3D quantitative flow MRI of the major intracranial vessels: initial experience and comparative evaluation at 1.5 T and 3.0 T in combination with parallel imaging. *Magn Reson Med* 2007;57:127-140.
15. Markl M, Harloff A, Bley TA, et al. Time-resolved 3D MR velocity mapping at 3T: improved navigator-gated assessment of vascular anatomy and blood flow. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:824-831.
16. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK et al. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis* 1985;5:293-302.

17. Bock J, Frydrychowicz A, Stalder AF, et al. 4D Phase Contrast MRI at 3 T: Effect of Standard and Blood-Pool Contrast Agents on SNR, PC-MRA, and Blood Flow Visualization. *Magn Reson Med* 2010;63:330–338.
18. Thomas A, Robert J. Imaging of the Thoracic Aorta with Time-Resolved Three-Dimensional Phase-Contrast MRI: A Review. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 2008;20:358-364.
19. Yamashita S, Isoda H, Hirano M, et al. Visualization of hemodynamics in intracranial arteries using time-resolved three-dimensional phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:473–478.

FIGURE LEGENDS

Figure. 2-1

Double-oblique steady-state free precession cine MR images of right pulmonary artery for setting the location of 2D cine PC MR. The locations of two cross sections perpendicular to the right pulmonary artery 20 mm distal from the pulmonary artery bifurcation are represented by the white line.

- a. An axial section parallel to the right pulmonary artery at the level of the pulmonary bifurcation.
- b. An oblique coronal section parallel to the right pulmonary artery.

Figure. 2-2a

Correlation coefficients of acceleration time between 2D cine PC MR and 3D cine PC MR.

a, Acceleration time; b, Acceleration volume; c, Peak velocity;

2D cine PC, two-dimensional cine phase-contrast; 3D cine PC, three-dimensional cine phase-contrast

Figure. 2-2b

Correlation coefficients of acceleration volume between 2D cine PC MR and 3D cine PC MR.

a, Acceleration time; b, Acceleration volume; c, Peak velocity;

2D cine PC, two-dimensional cine phase-contrast; 3D cine PC, three-dimensional cine phase-contrast

Figure. 2-2c

Correlation coefficients of peak velocity between 2D cine PC MR and 3D cine PC MR

a, Acceleration time; b, Acceleration volume; c, Peak velocity;

2D cine PC, two-dimensional cine phase-contrast; 3D cine PC, three-dimensional cine phase-contrast

Figure. 2-3a

Bland-Altman plots of acceleration time measured in 3D cine PC MR compared to 2D cine PC MR as the reference standard.

a, Acceleration time; b, Acceleration volume; c, Peak velocity;

2D cine PC, two-dimensional cine phase-contrast; 3D cine PC, three-dimensional cine phase-contrast

Figure. 2-3b

Bland-Altman plots of acceleration volume measured in 3D cine PC MR compared to 2D cine PC MR as the reference standard.

a, Acceleration time; b, Acceleration volume; c, Peak velocity;

2D cine PC, two-dimensional cine phase-contrast; 3D cine PC, three-dimensional cine phase-contrast

Figure. 2-3c

Bland-Altman plots of peak velocity measured in 3D cine PC MR compared to 2D cine PC MR as the reference standard.

a, Acceleration time; b, Acceleration volume; c, Peak velocity;

2D cine PC, two-dimensional cine phase-contrast; 3D cine PC, three-dimensional cine phase-contrast

Figure. 2-4

A 88-year-old female with PAH

a. Velocity vectors on a plane placed in the right pulmonary artery.

b. Streamlines through a plane placed in the right pulmonary artery.

c. Velocity vectors map of the pulmonary artery.

d. Temporal changes of spatially-average flow velocity of the right pulmonary artery.

PAH, pulmonary arterial hypertension

第3章 肺動脈の新たな血行力学的パラメータ (WSS、OSI) の評価

3-1. 目的

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease [COPD]) や間質性肺炎 (interstitial pneumonia [IP]) で肺動脈高血圧症 (pulmonary arterial hypertension [PAH])¹⁻³⁾ が疑われた症例を対象に 3次元 (three dimensional [3D]) cine PC MR⁴⁻⁷⁾ により新たな肺動脈の血行力学的パラメータである壁せん断応力 (wall shear stress [WSS])⁸⁻¹¹⁾ と壁せん断応力の時間的ゆらぎ (oscillatory shear index [OSI])¹²⁾ を評価し、PAH を客観的に評価できるか否か検討した。

3-2. 方法

3-2-1. 対象

本研究は、磐田市立総合病院 生命倫理委員会、名古屋大学大学院医学系研究科 生命倫理審査委員会で承認されている (承認番号 13-304)。また、全被験者からインフォームド・コンセントを得た。

2011年4月から2013年12月の期間に呼吸器疾患で、心臓エコー検査による推定肺動脈圧 (pulmonary arterial pressure [PAP]) をもとに、臨床的に PAH が疑われ、右心カテーテル (right heart catheterization [RHC]) による PAP 測定を行った 17 症例 (平均年齢 75.2 歳、男女比 14 : 3) を対象とした。RHC 検査の PAP により診断した分類は、正常圧群 12 例 (平均年齢 74.5 歳、男女比 11 : 1)、肺動脈高血圧症群 5 例 (平均年齢 77 歳、男女比 3 : 2) であった。詳細は Table 3-1 に示した。

3-2-2. 使用機器・撮像シーケンス

臨床的に PAH が疑われた症例に対し 3D cine PC MR の撮像は、3T MR 装置 (Signa HDxt、General Electric Healthcare、Waukesha、WI)、HD cardiac コイルを使用した。斜位横断像 (Oblique-Axial) として肺動脈幹と左右肺動脈を含む断面を設定し、3D cine PC MR を次のパラメータで撮像した。repetition time (TR)/echo time (TE)/flip angle (FA)/ number of excitations (NEX), 5.6ms/2.8ms/9degree/1; field of view (FOV), 350x260x60mm³; matrix, 256x224x30 (256x224x60 with zero-fill interpolation [ZIP]); voxel size, 1.3x1.2x2mm³ (1.3x1.2x1mm³ with ZIP); bandwidth, 62.5kHz/FOV; 20phase/one cardiac cycle; velocity encoding (VENC) of three direction, 150cm/s; view per segment (VPS), 4; in plane acceleration factor, 2; slew rate, 77T/m/s; scan time, 8.2 minutes。また、呼吸の影響を考慮して、呼吸補正法³⁾を使用した。

3-2-3. 肺動脈流速データ解析方法

3D cine PC MR の信号強度画像と速度 3 成分の位相画像は、ダイコム (digital imaging and communication in medicine [DICOM]) フォーマットでパソコン (インテル Pentium4 CPU、3.2GHz、Microsoft Windows 7) に転送し、血流解析ソフト (Flow visualization and analysis [Flova]、(株) アールテック、浜松、日本) を用いて、次の様に画像解析処理し

た。

3D cine PC MR で得られた信号強度画像と位相画像の両方の信号強度に基づき、肺動脈血管の外観構築を行った¹³⁾。これを用い、region growing 法でセグメンテーションし、マーキングキューブ法で形状を作った。血管内に含まれた各ボクセルの速度データを位相画像から 1.5mm の分解能で読み込み、時間成分を含む経時的 3 次元速度場を得た。

血管断面積 (blood vessel section area [BVSA])、血行力学的パラメータである加速時間 (acceleration time [AT])¹⁴⁾、最大速度 (Peak Velocity [PV])^{14,15)} は、肺動脈幹の左右分岐前 1cm の部位に血管と垂直となる断面を設定し解析した。収縮期の WSS (systolic WSS [sWSS])、拡張期の WSS (diastolic WSS [dWSS]) および平均の WSS (mean WSS [mWSS]) と OSI は、肺動脈幹の左右分岐前 1cm の部位に血管と垂直となる幅 3 ピクセル、平均サイズ 208 ピクセルの円筒形関心領域 (region of interest [ROI]) を設定し解析した。AT は、順行性の流れの始めから収縮期流速の最大値への時間、PV は収縮期流速の最大速度として定義した。WSS は、血管壁の表面に沿って移動する血流によって引き起こされた動的な摩擦力であり、OSI は血管壁せん断応力ベクトルの時間的ゆらぎとして定義した。

上記に設定した断面からルンゲクック法で肺動脈本幹から右肺動脈に流線を描出した。

3-2-4 評価方法

3-2-4-1 解析者による変動の評価

sWSS、dWSS、mWSS および OSI について 2 人の解析者で 2 回の解析をブラインド・テストで行い、解析者内、解析者間変動の評価を行った。Spearman 順位相関係数を相関の評価に使用し、p 値 < 0.05 を有意とした。また、Bland-Altman 分析を一致性の評価に使用した。

3-2-4-2 血行力学的パラメータによる非PAHとPAHの比較

MR で得られた血行力学的パラメータの AT、PV、sWSS、mWSS、dWSS、OSI および BVSA について正常圧群と肺動脈高血圧症群の間で違いがあるか否かを調べるために比較した。マン-ホイットニーの U 検定を各変数の統計的有意差を評価するために使用し、p 値 < 0.05 を有意とした。

3-2-4-3 血行力学的パラメータと PAP との相関の評価

血行力学的パラメータの AT、PV、sWSS、mWSS、dWSS、OSI および BVSA と RHC により測定された PAP 間の相関について比較した。Spearman 順位相関係数を相関の評価に使用し、p 値 < 0.05 を有意とした。

3-2-4-4 血行力学的パラメータ内での相関の評価

血行力学的パラメータの AT、PV、sWSS、mWSS、dWSS および OSI と BVSA 間の相関について比較した。Spearman 順位相関係数を相関の評価に使用し、p 値 < 0.05 を有意とした。

3-2-4-5 異常な血行動態パターンの評価

正常圧群と肺動脈高血圧症群の肺動脈内の収縮期と拡張期の流線画像^{6,9,16,17)}を使用して、渦流や螺旋流などの異常な血行動態パターンの評価を行った。評価は2名の観察者により行い、grade 0: 肺動脈幹の内腔に渦流や螺旋流がない層流の場合、grade 1: 肺動脈幹の内腔3分の1以上の領域に異常な流れが一つある場合、grade 2: 肺動脈幹の内腔3分の1以上の領域に異常な流れが二つ以上ある場合、の3段階で評価した。また、観察者間変動についてカッパ解析で評価した。

結果 3-3

3-3-1 解析者による変動の評価

解析者内2名の相関と解析者間の相関は、0.98から0.897 ($p < 0.001$)であり、良好な相関を示した。また、Bland-Altman分析では誤差が0に近似した値であり、一致性の高い結果が得られた (Table 3-2、Fig. 3-1)。

3-3-2 血行力学的パラメータによる非PAHとPAHの比較

肺動脈高血圧症群のsWSSは、正常圧群より低値を示した (sWSS: 肺動脈高血圧症群, $0.594 \pm 0.067 \text{N/m}^2$; 正常圧群, $0.961 \pm 0.590 \text{N/m}^2$; $p = 0.001$)。また、mWSSも同様に低値を示した (mWSS: 肺動脈高血圧症群, $0.365 \pm 0.035 \text{N/m}^2$; 正常圧群, $0.489 \pm 0.132 \text{N/m}^2$; $p = 0.027$)。肺動脈高血圧症群のOSIは、正常圧群より高値を示した (OSI: 肺動脈高血圧症群, 0.214 ± 0.026 ; 正常圧群, 0.130 ± 0.046 ; $p = 0.001$)。また、BVSAも同様に高値を示した。(BVSA: 肺動脈高血圧症群, $1104.5 \pm 62.1 \text{mm}^2$; 正常圧群, $684.1 \pm 129.1 \text{mm}^2$; $p = 0.009$) (Table 3-3)。

3-3-3 血行力学的パラメータとPAPとの相関の評価

mean PAPとPV、sWSS、mWSSおよびdWSSは負の相関を示し、OSI、BVSAは正の相関を示した (mean PAPとの相関: PV, -0.498 [$p = 0.044$]; sWSS, -0.638 [$p = 0.005$]; mWSS, -0.643 [$p = 0.005$]; dWSS, -0.485 [$p = 0.049$]; OSI, 0.625 [$p = 0.007$]; BVSA, 0.523 [$p = 0.031$])。また、systolic PAPも同様な相関を示した (systolic PAPとの相関: PV, -0.482 [$p = 0.049$]; sWSS, -0.622 [$p = 0.008$]; mWSS, -0.629 [$p = 0.007$]; dWSS, -0.484 [$p = 0.049$]; OSI, 0.594 [$p = 0.012$]; BVSA, 0.515 [$p = 0.034$]) (Table 3-4)。

3-3-4 血行力学的パラメータ内での相関の評価

BVSAとsWSSは負の相関を示し、OSIは正の相関を示した (BVSAとの相関: sWSS, -0.488 [$p = 0.049$]; OSI, 0.574 [$p = 0.016$]) (Table 3-5)。

3-3-5 異常な血行動態パターンの評価

流線画像の評価では、正常圧群は弱い渦流または螺旋流が収縮期で12名中2名に、拡張期で12名中9名に観察されたのに対し、肺動脈高血圧症群では弱いから強い渦流または螺旋流が収縮期で5名中4名に、拡張期で5名中5名に観察された (Table 3-6、Fig. 3-2、Fig. 3-3)。

2名の観察者間の一致度は、カッパ係数が0.545から0.75の間であり良好な一致度が認められた (Table 3-7)。

考察 3-4

本研究では、PAHの診断を行うために報告されている肺動脈流速測定によって得られる血行力学的パラメータAT、PVに加えて、血行動態を評価するため3D cine PC MRで得られたWSSとOSIを新たに使用した点が過去の論文と異なっている。

Sanzらの論文¹⁴⁾より報告されPAHの評価を行った従来の血行力学的パラメータでは、慢性血栓塞栓性疾患の患者群で肺動脈の最大速度と平均速度はmPAPと中～高の負の相関を持ち、PAHの最大速度と肺動脈圧との間に弱い負の相関が確認され、肺血管抵抗(pulmonary vascular resistance [PVR])の増加により、肺血管床を通る血液の循環が全体に遅くなり、妨げられていることを報告している。我々の結果の流速測定で同様な傾向があり、一致した。

Bogrenらの論文¹⁸⁾では、肺動脈の伸展性が肺動脈高血圧症群において有意に低いことを報告している。このことより、末梢肺動脈の伸展性の低下により肺動脈から右心室にPVRやPAPの増加を起こすことで機械的ストレスが生じ、右心室の負荷や肺動脈幹の血管拡張が引き起こされたと考えられた。

本研究では、肺動脈高血圧症群は正常圧群に比べ、肺動脈のBVSAの増大(Table 3-3)、肺動脈の渦流の出現 (Table 3-6, Fig. 3-2, 3-3)、sWSS、mWSSの低下とOSIの増加 (Table 3-3) が観察され、mPAP、sPAPとPV、sWSS、dWSS、mWSSには負の相関、OSI、BVSAには正の相関が観察された (Table 3-4)。これらのことは、肺動脈幹の拡張に伴うBVSAの増大、渦流や螺旋流などの異常な血流の出現、PVRによる肺血流速度の低下などにより、sWSS、mWSS低下が生じたと説明できた。また、OSIはWSSの時間変動の指標であり、渦流や螺旋流など異常な血行動態血流パターンによりWSSの時間変動が生じ、OSIの増加を生じたと考えられた。また、肺動脈高血圧症群のmWSSは、動脈硬化が生じるとされる低いWSS(0.4Pa)¹⁹⁾以下であり、今回の研究により肺動脈幹で動脈硬化を引き起こす可能性が示唆された。

今回の研究では、3D cine PC MRの使用により、3次元データ取得に伴うスライス分解能が向上し、さらに形態情報に加えて流線画像が得られることで血流動態の可視化が可能となった。これにより、肺動脈高血圧症の肺動脈血流パターンの3次元血行力学に関する新たな血流情報を提供する可能性があり、利点が多いと考えられた。

以上の推定や検証結果より、3D cine PC MRを使用した血流解析であるmWSS、sWSSおよびOSIは、PAHで生じるPVRやPAPの上昇による肺動脈幹の拡張や血行動態の2次性変化を鋭敏にとらえる事で、肺動脈高血圧症の進行度と緊密に関連し、肺動脈高血圧症群と正常圧群を区別する新たな血行力学的パラメータとなる可能性が示唆された。

本研究の限界は、症例数が少ない事であった。

結論 3-5

3D cine PC MRを使用して測定されたsWSS、mWSSおよびOSIは、肺動脈高血圧症群と正常圧群を客観的に区別する肺動脈の新たな血行力学的パラメータになりえることが示唆された。

Table 3-1. Patient demographics of non-PAH subgroups and PAH subgroups

non-PAH			PAH		
n = 12			n = 5		
Sex (M/F)		11/1	Sex (M/F)		3/2
Age (median, range)		74.5 (57-83)	Age (median, range)		77 (73-88)
Diagnosis	CVD-IP	2	Diagnosis	IIP	1
	IIP	1		Postoperation of lung cancer	1
	COPD	4		PAH	1
	IP+COPD	3		COPD	2
	Sarcoidosis	1			
	NTM	1			
BNP (pg/ml)		78.4 ± 52.2 *	BNP (pg/ml)		174.7 ± 186 *
A-aDO ₂ (mmHg)		46.9 ± 20.7	A-aDO ₂ (mmHg)		35.3 ± 21.6
sPAP (UCG, mmHg)		50.8 ± 19.3	sPAP (UCG, mmHg)		52.6 ± 16.6
mPAP (RHC, mmHg)		18.3 ± 3.7 *	mPAP (RHC, mmHg)		33.6 ± 7.0 *
Data are presented as mean ± SD.			* : statistically significant (p values < 0.05)		

A-aDO₂,alveolar-arterial oxygen differences; BNP,brain natriuretic peptide; COPD,chronic obstructive pulmonary disease; CVD-IP,collagen-vascular disease- interstitial pneumonia; F,female; IIP,idiopathic interstitial pneumonia; IP, interstitial pneumonia; M,male; mPAP,mean pulmonary arterial pressure; NTM,nontuberculous mycobacteriosis; sPAP,systolic pulmonary arterial pressure; PAH,pulmonary arterial hypertension; RHC,right heart catheterization; SD,standard deviation; UCG,ultrasound cardiography

Table 3-2. Intraoperator and interoperator correlation coefficients for measurements of WSS and OSI

Parameter	intraoperator1	intraoperator2	interoperator
sWSS	0.973 (p<0.001)	0.951 (p<0.001)	0.980 (p<0.001)
dWSS	0.953 (p<0.001)	0.897 (p<0.001)	0.939 (p<0.001)
mWSS	0.951 (p<0.001)	0.931 (p<0.001)	0.958 (p<0.001)
OSI	0.941 (p<0.001)	0.924 (p<0.001)	0.939 (p<0.001)

sWSS: systolic wall shear stress, dWSS: diastolic wall shear stress, mWSS: mean wall shear stress, OSI:oscillatory shear index

Table 3-3. Differences of pulmonary arterial hemodynamic parameters between patients with and without pulmonary hypertension based on 3D cine phase contrast MR imaging data

	Total	Patients with PAH	Patients without PAH	p value
No of patients	17	5	12	-
AT(msec)	0.189±0.026	0.185±0.020	0.192±0.027	0.855
PV(cm/sec)	53.02±10.34	47.82±8.33	55.19±10.63	0.328
sWSS (N/m ²)	0.853±0.257	0.594±0.067	0.961±0.590	0.001
Parameter dWSS (N/m ²)	0.257±0.068	0.216±0.072	0.275±0.062	0.130
mWSS (N/m ²)	0.453±0.125	0.365±0.035	0.489±0.132	0.027
OSI	0.155±0.056	0.214±0.026	0.130±0.046	0.001
BVSA (mm ²)	807.7±226.8	1104.5±62.1	684.1±129.1	0.009

PAH: pulmonary arterial hypertension, AT: acceleration time, PV: peak velocity, sWSS: systolic wall shear stress, dWSS: diastolic wall shear stress, mWSS: mean wall shear stress, OSI: oscillatory shear index, BVSA: blood vessel section area

Table 3-4. Correlation coefficients between pulmonary artery hemodynamic parameters based on 3D cine phase contrast MR and pulmonary pressures based on right heart catheterization

Parameter	mPAP	sPAP	dPAP
AT	-0.170 (p=0.514)	-0.115 (p=0.661)	-0.246 (p=0.342)
PV	-0.498 (p=0.044)	-0.482 (p=0.049)	-0.274 (p=0.287)
sWSS	-0.638 (p=0.005)	-0.622 (p=0.008)	-0.426 (p=0.088)
dWSS	-0.485 (p=0.049)	-0.484 (p=0.049)	-0.108 (p=0.681)
mWSS	-0.643 (p=0.005)	-0.629 (p=0.007)	-0.408 (p=0.104)
OSI	0.625 (p=0.007)	0.594 (p=0.012)	0.647 (p=0.005)
BVSA	0.523 (p=0.031)	0.515 (p=0.034)	0.659 (p=0.004)

PAH: pulmonary arterial hypertension, AT: acceleration time, PV: peak velocity, sWSS: systolic wall shear stress, dWSS: diastolic wall shear stress, mWSS: mean wall shear stress, OSI: oscillatory shear index, BVSA: blood vessel section area

Table 3-5. Correlation coefficients between pulmonary artery hemodynamic parameters and pulmonary trunk blood vessel section area based on 3D cine phase contrast MR

Parameter	BVSA
AT	-0.174 (p=0.567)
PV	-0.192 (p=0.525)
sWSS	-0.488 (p=0.049)
dWSS	-0.105 (p=0.687)
mWSS	-0.306 (p=0.232)
OSI	0.574 (p=0.016)

BVSA: blood vessel section area, AT: acceleration time, PV: peak velocity, sWSS: systolic wall shear stress, dWSS: diastolic wall shear stress, mWSS: mean wall shear stress, OSI: oscillatory shear index

Table 3-6. The variations between two observers concerning the appearances of the abnormal flow patterns on pulmonary artery streamlines images

cardiac phase		systole			diastole		
		grade 0	grade 1	grade 2	grade 0	grade 1	grade 2
PAH	observer 1	1	2	2	0	4	1
	observer 2	1	3	1	0	3	2
non-PAH	observer 1	10	2	0	3	9	0
	observer 2	10	2	0	2	10	0

Figures indicate the number of the patients.

PAH: pulmonary arterial hypertension

grade 0: no abnormal flow (laminar flow in the systole and turbulent flow in the diastole)

grade 1: mild vortex and/or helical flow

grade 2: severe vortex and/or helical flow

Table 3-7. Kappa statistics of interobserver variabilities concerning the abnormal flow patterns between patients with and without pulmonary hypertension based on 3D cine phase contrast MR imaging

κ value	systole	diastole
PAH	0.686	0.545
non-PAH	0.625	0.750

PAH: pulmonary arterial hypertension

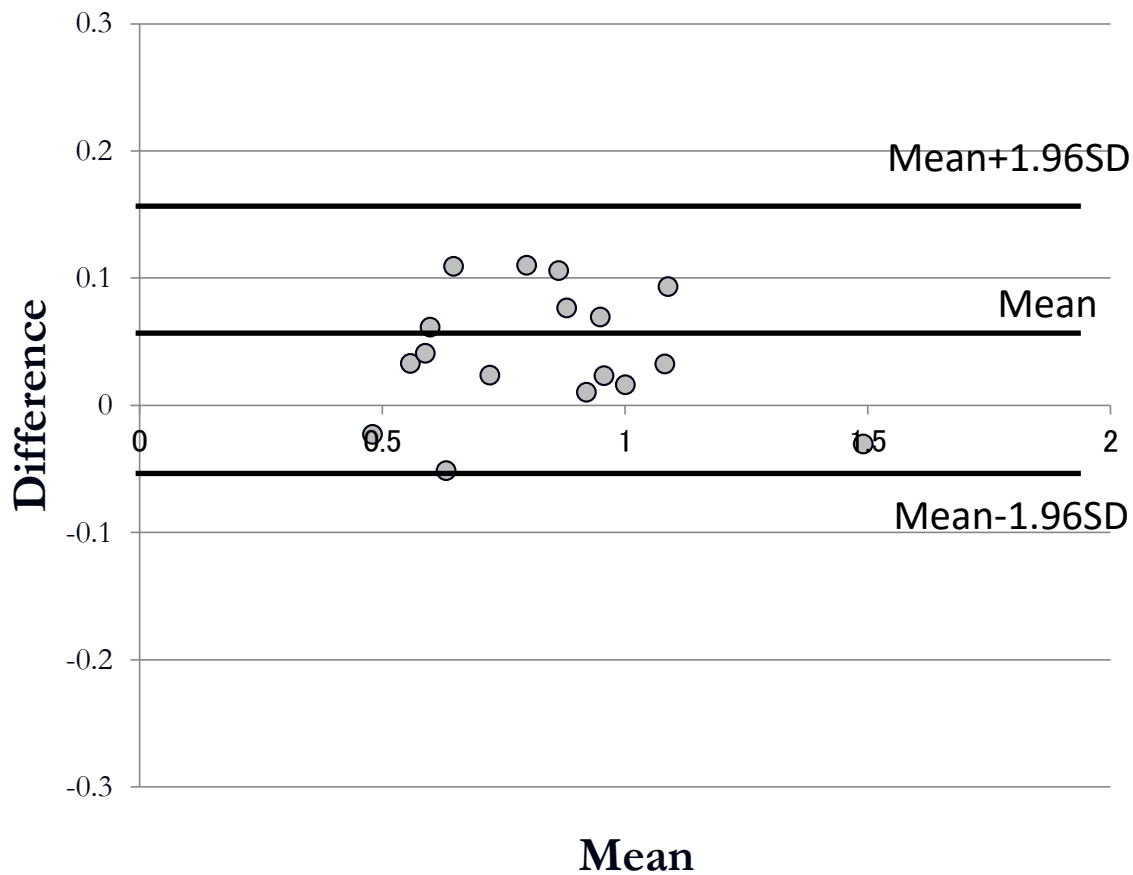


Figure. 3-1a. Intraoperator agreement on sWSS for operator 1
 Bland-Altman analysis plotted for intraoperator agreement on sWSS for operator 1. The bias for each measurement was within the acceptable ranges.

- a. Intraoperator agreement on sWSS for operator 1
- b. Intraoperator agreement on mWSS for operator 1
- c. Intraoperator agreement on OSI for operator 1
- d. Intraoperator agreement on sWSS for operator 2
- e. Intraoperator agreement on mWSS for operator 2
- f. Intraoperator agreement on OSI for operator 2
- g. Interoperator agreement on sWSS
- h. Interoperator agreement on mWSS
- i. Interoperator agreement on OSI

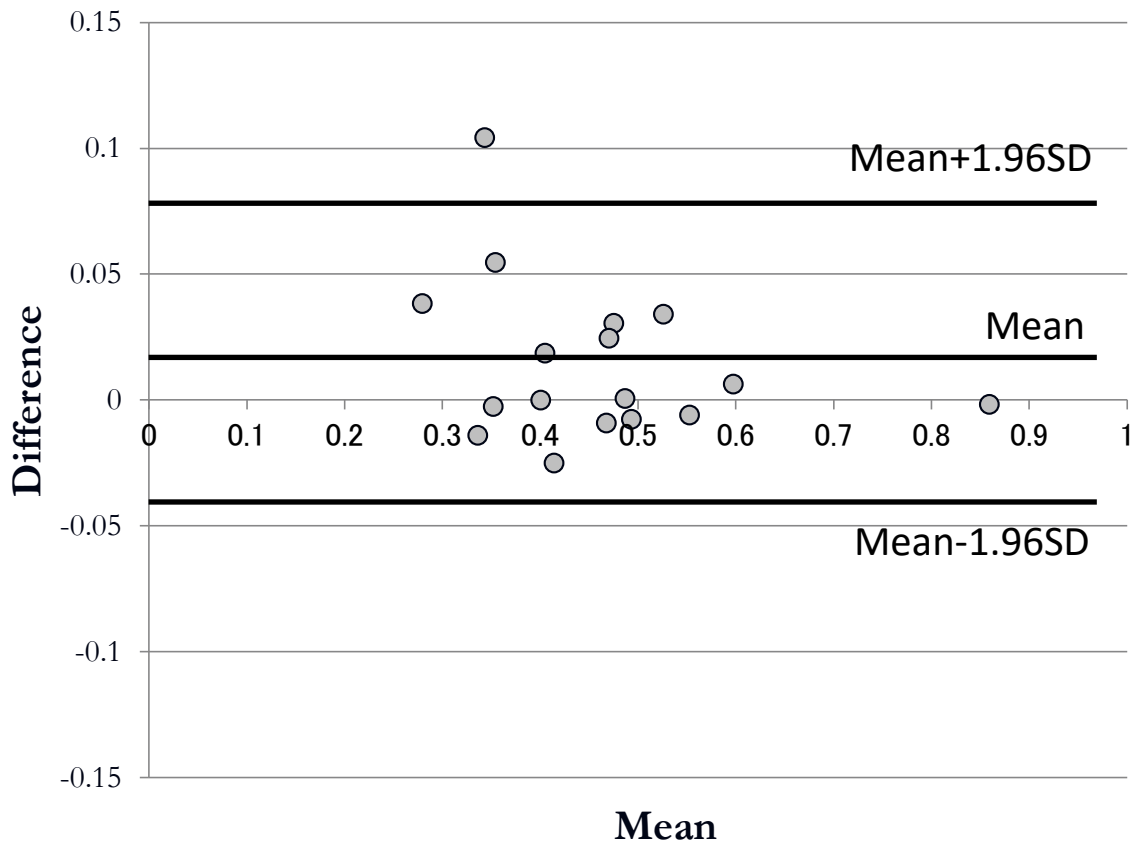


Figure. 3-1b. Bland-Altman analysis plotted for intraoperator agreement on mWSS for operator 1. The bias for each measurement was within the acceptable ranges.

- a. Intraoperator agreement on sWSS for operator 1
- b. Intraoperator agreement on mWSS for operator 1
- c. Intraoperator agreement on OSI for operator 1
- d. Intraoperator agreement on sWSS for operator 2
- e. Intraoperator agreement on mWSS for operator 2
- f. Intraoperator agreement on OSI for operator 2
- g. Interoperator agreement on sWSS
- h. Interoperator agreement on mWSS
- i. Interoperator agreement on OSI

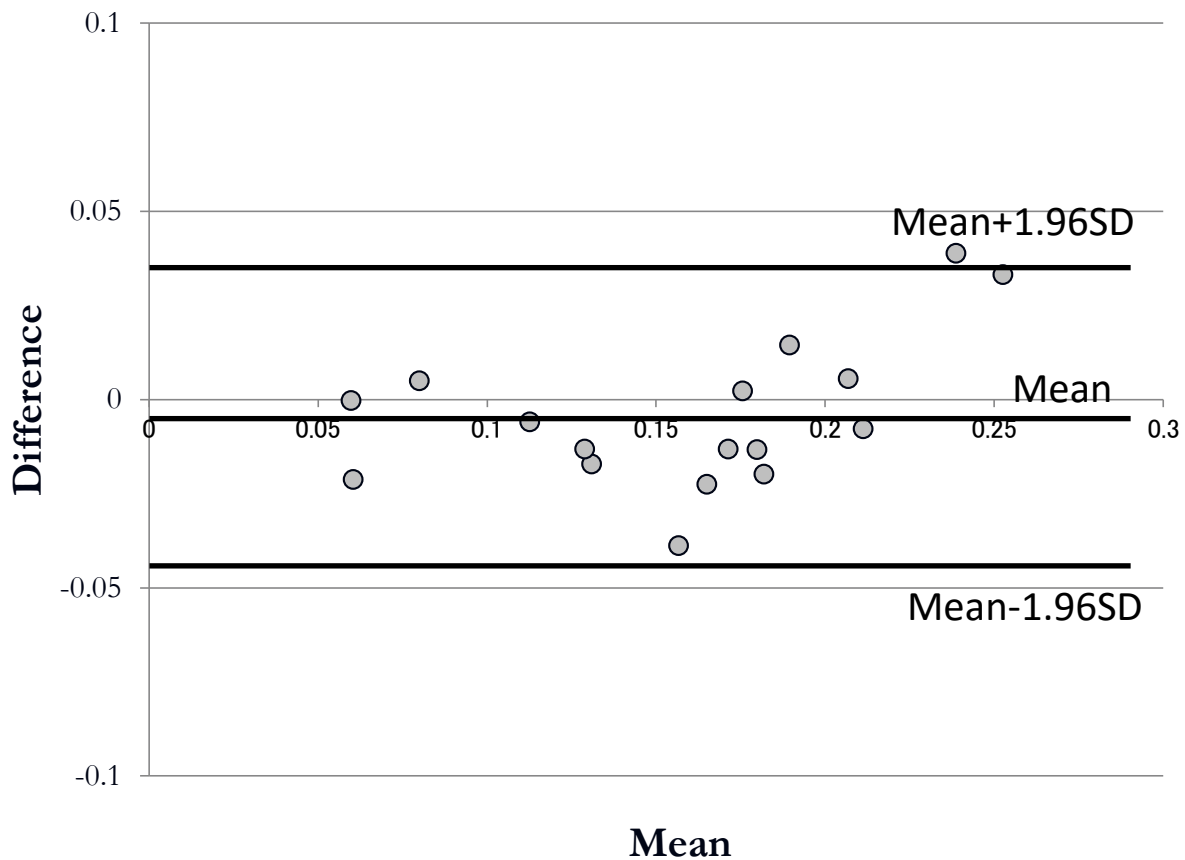


Figure. 3-1c. Bland-Altman analysis plotted for intraoperator agreement on OSI for operator 1. The bias for each measurement was within the acceptable ranges.

- a. Intraoperator agreement on sWSS for operator 1
- b. Intraoperator agreement on mWSS for operator 1
- c. Intraoperator agreement on OSI for operator 1
- d. Intraoperator agreement on sWSS for operator 2
- e. Intraoperator agreement on mWSS for operator 2
- f. Intraoperator agreement on OSI for operator 2
- g. Interoperator agreement on sWSS
- h. Interoperator agreement on mWSS
- i. Interoperator agreement on OSI

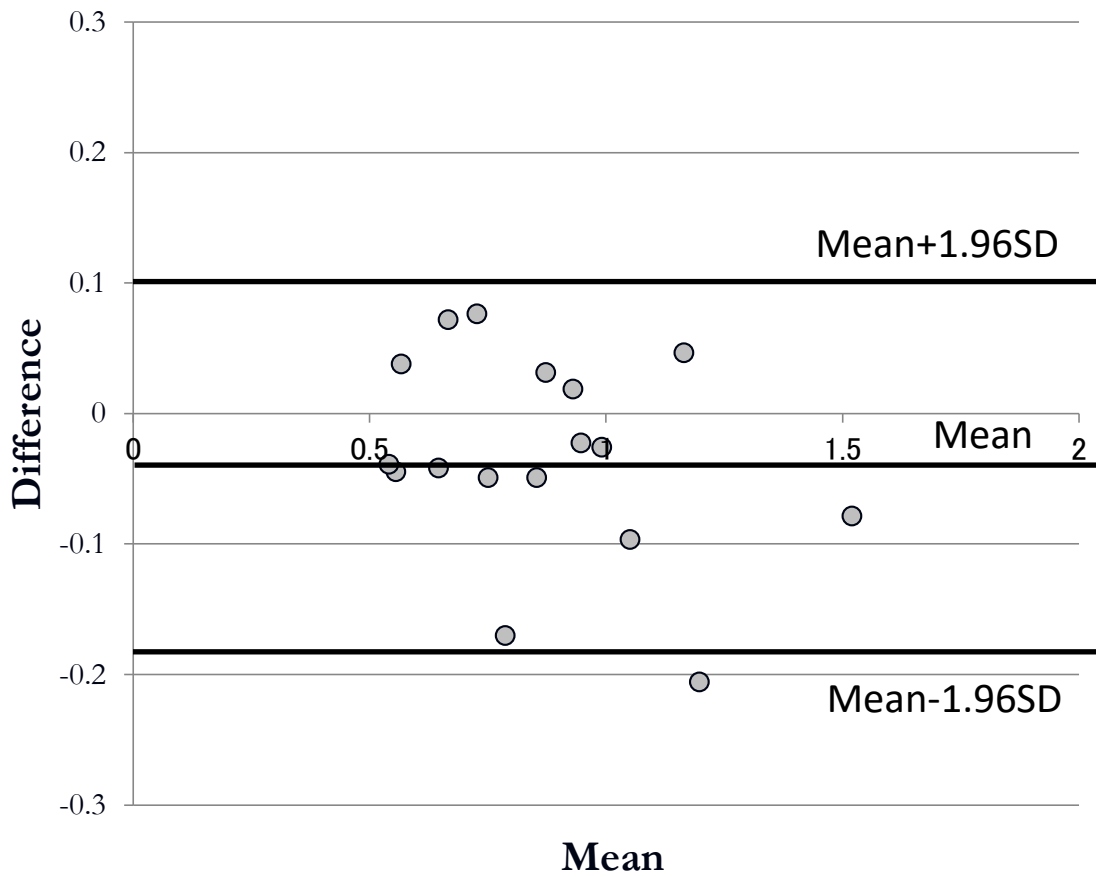


Figure. 3-1d. Bland-Altman analysis plotted for intraoperator agreement on sWSS for operator 2. The bias for each measurement was within the acceptable ranges.

- a. Intraoperator agreement on sWSS for operator 1
- b. Intraoperator agreement on mWSS for operator 1
- c. Intraoperator agreement on OSI for operator 1
- d. Intraoperator agreement on sWSS for operator 2
- e. Intraoperator agreement on mWSS for operator 2
- f. Intraoperator agreement on OSI for operator 2
- g. Interoperator agreement on sWSS
- h. Interoperator agreement on mWSS
- i. Interoperator agreement on OSI

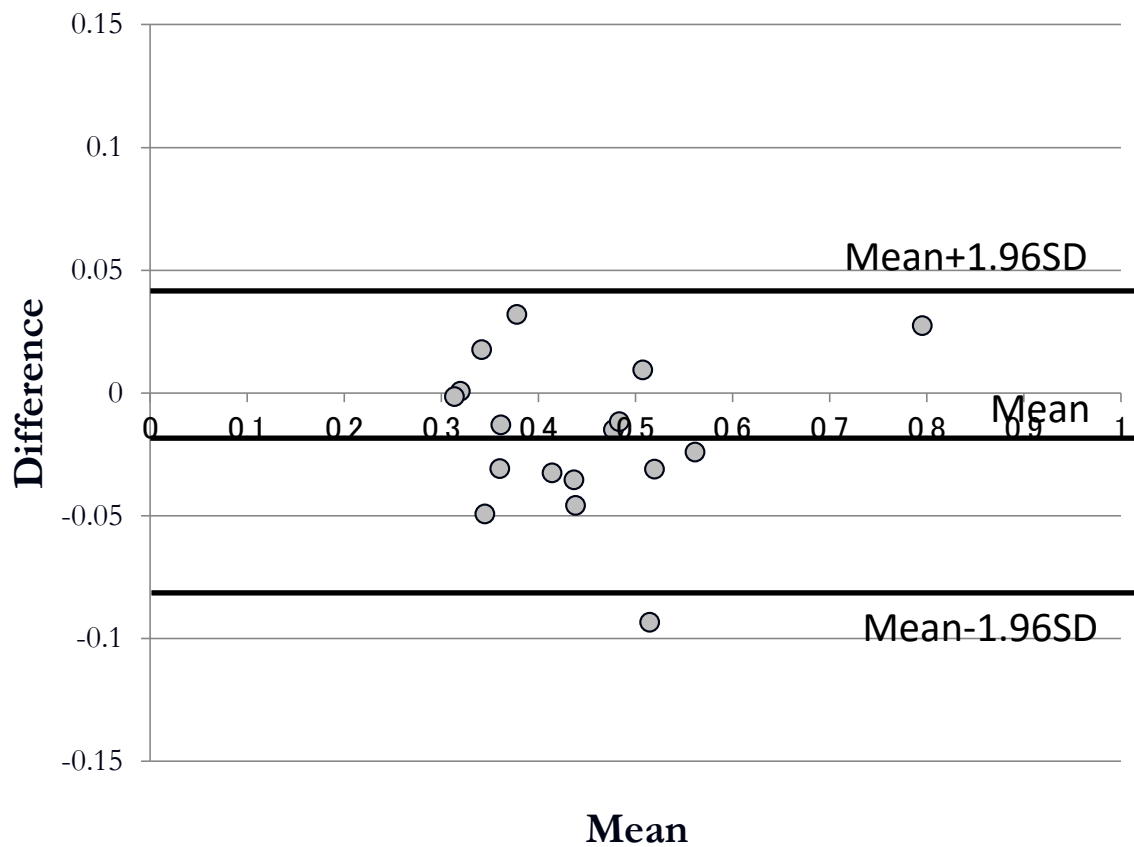


Figure. 3-1e. Bland-Altman analysis plotted for intraoperator agreement on mWSS for operator 2. The bias for each measurement was within the acceptable ranges.

- a. Intraoperator agreement on sWSS for operator 1
- b. Intraoperator agreement on mWSS for operator 1
- c. Intraoperator agreement on OSI for operator 1
- d. Intraoperator agreement on sWSS for operator 2
- e. Intraoperator agreement on mWSS for operator 2
- f. Intraoperator agreement on OSI for operator 2
- g. Interoperator agreement on sWSS
- h. Interoperator agreement on mWSS
- i. Interoperator agreement on OSI

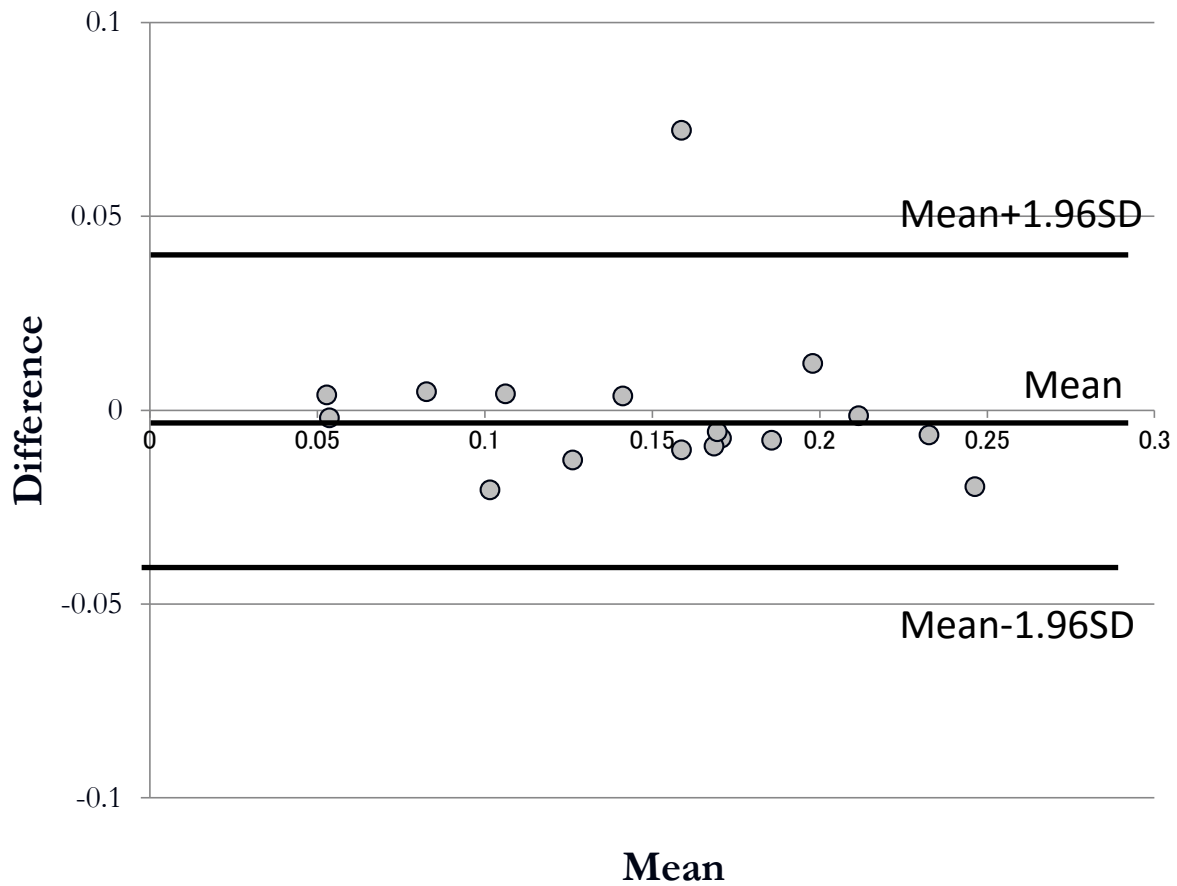


Figure. 3-1f. Bland-Altman analysis plotted for intraoperator agreement on OSI for operator 2. The bias for each measurement was within the acceptable ranges.

- a. Intraoperator agreement on sWSS for operator 1
- b. Intraoperator agreement on mWSS for operator 1
- c. Intraoperator agreement on OSI for operator 1
- d. Intraoperator agreement on sWSS for operator 2
- e. Intraoperator agreement on mWSS for operator 2
- f. Intraoperator agreement on OSI for operator 2
- g. Interoperator agreement on sWSS
- h. Interoperator agreement on mWSS
- i. Interoperator agreement on OSI

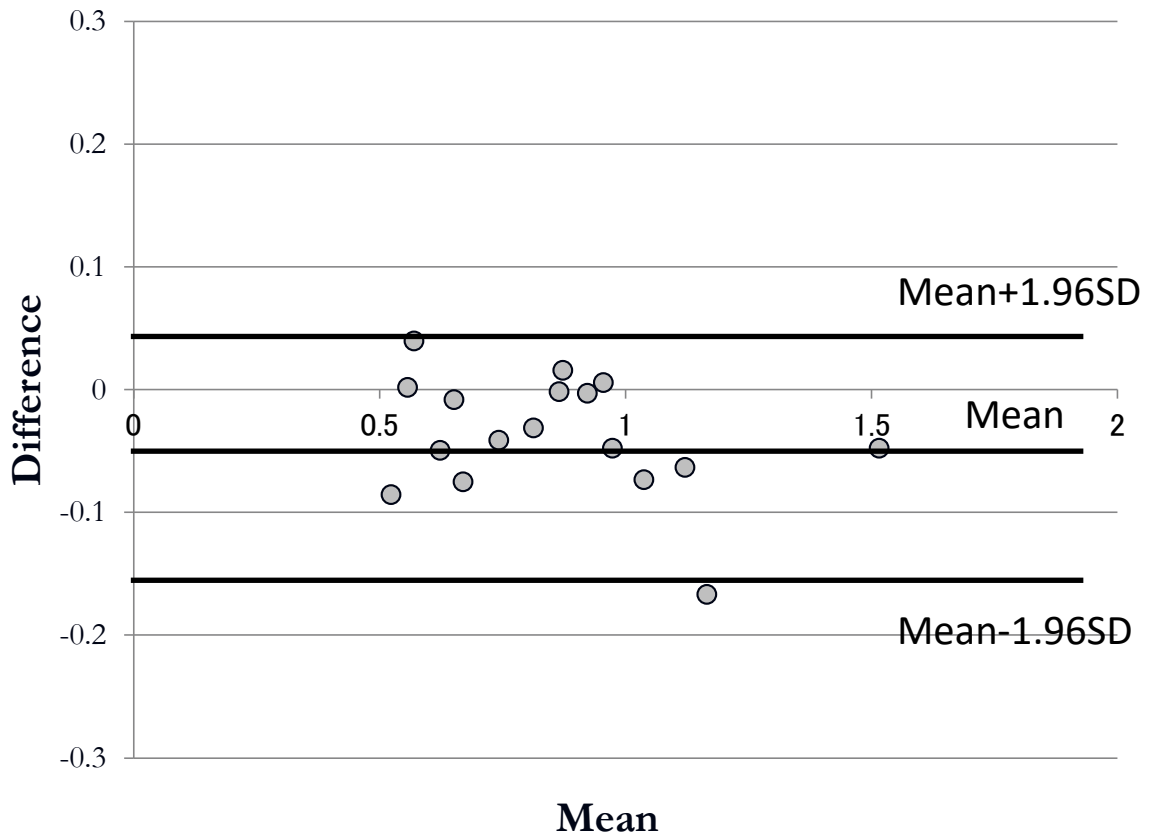


Figure. 3-1g. Bland-Altman analysis plotted for interoperator agreement on sWSS. The bias for each measurement was within the acceptable ranges.

- a. Intraoperator agreement on sWSS for operator 1
- b. Intraoperator agreement on mWSS for operator 1
- c. Intraoperator agreement on OSI for operator 1
- d. Intraoperator agreement on sWSS for operator 2
- e. Intraoperator agreement on mWSS for operator 2
- f. Intraoperator agreement on OSI for operator 2
- g. Interoperator agreement on sWSS
- h. Interoperator agreement on mWSS
- i. Interoperator agreement on OSI

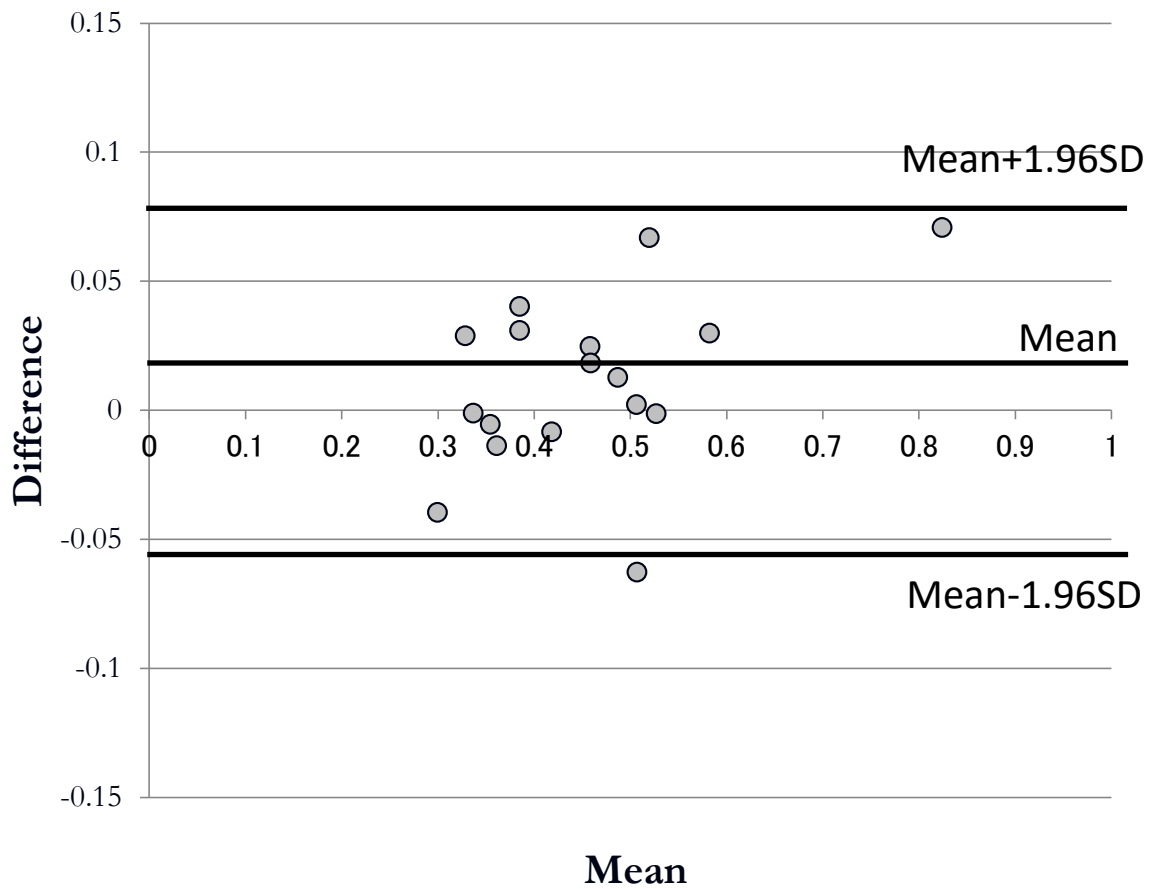


Figure. 3-1h. Bland-Altman analysis plotted for interoperator agreement on mWSS. The bias for each measurement was within the acceptable ranges.

- a. Intraoperator agreement on sWSS for operator 1
- b. Intraoperator agreement on mWSS for operator 1
- c. Intraoperator agreement on OSI for operator 1
- d. Intraoperator agreement on sWSS for operator 2
- e. Intraoperator agreement on mWSS for operator 2
- f. Intraoperator agreement on OSI for operator 2
- g. Interoperator agreement on sWSS
- h. Interoperator agreement on mWSS
- i. Interoperator agreement on OSI

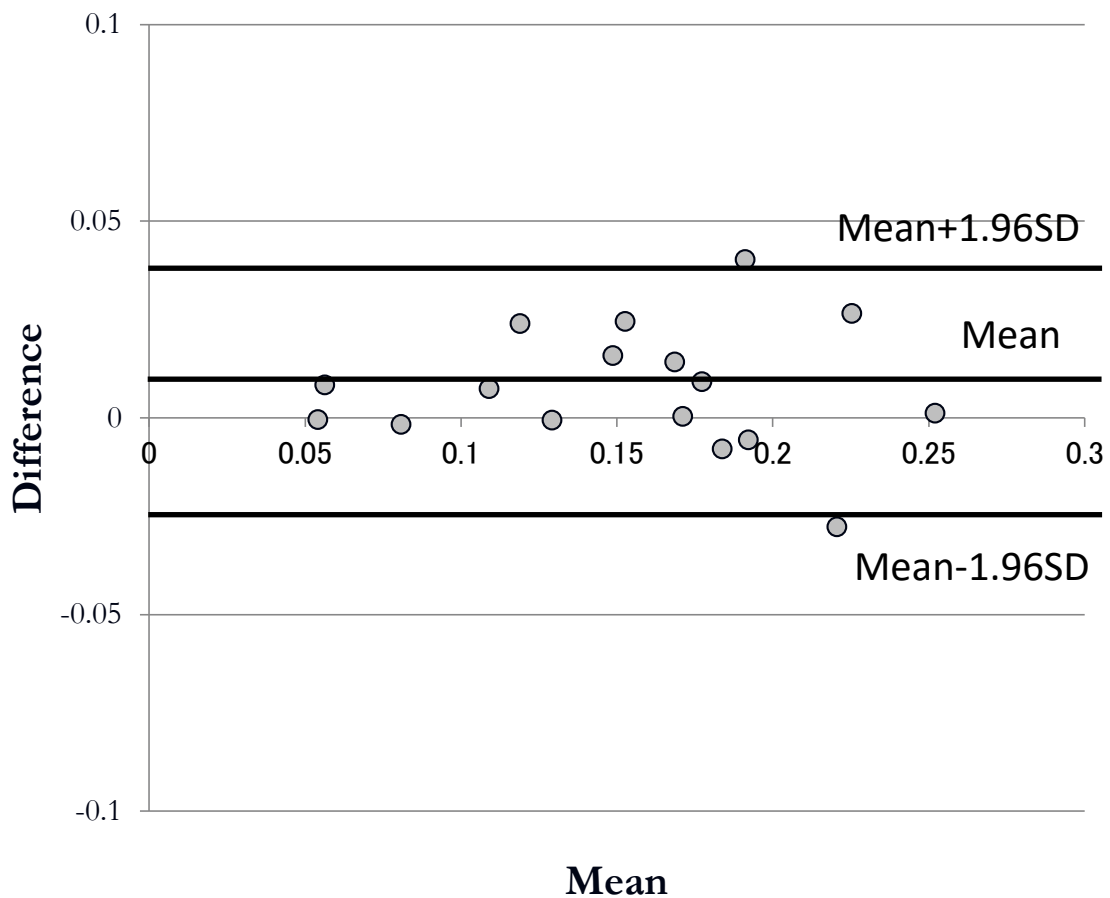


Figure. 3-1i. Bland-Altman analysis plotted for interoperator agreement on OSI. The bias for each measurement was within the acceptable ranges.

- a. Intraoperator agreement on sWSS for operator 1
- b. Intraoperator agreement on mWSS for operator 1
- c. Intraoperator agreement on OSI for operator 1
- d. Intraoperator agreement on sWSS for operator 2
- e. Intraoperator agreement on mWSS for operator 2
- f. Intraoperator agreement on OSI for operator 2
- g. Interoperator agreement on sWSS
- h. Interoperator agreement on mWSS
- i. Interoperator agreement on OSI

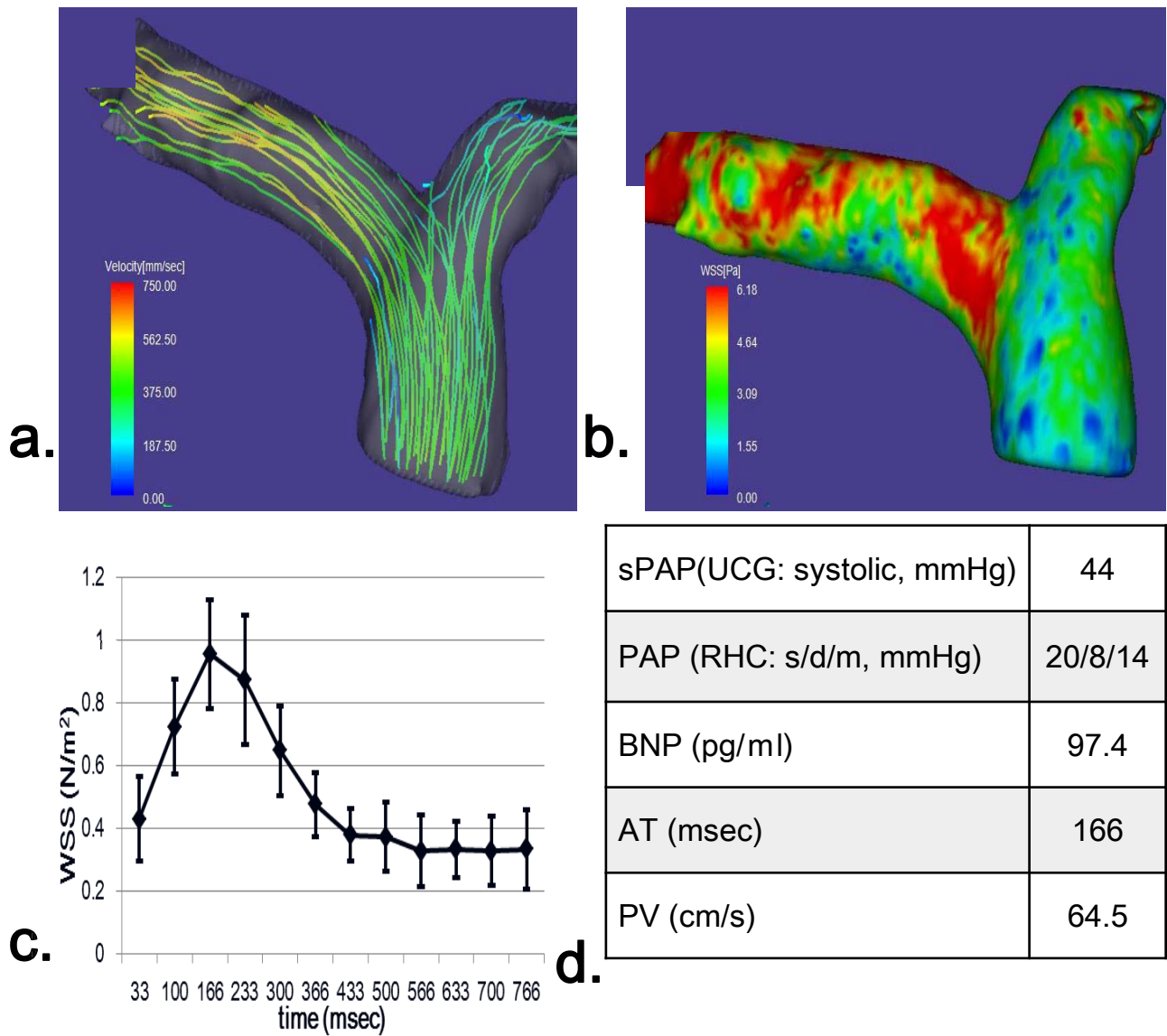


Figure. 3-2 . Representative streamline analysis (a), WSS map (b), time course changes of the WSS values of the main pulmonary arterial wall and hemodynamic values (c) acquired in a 77-year-old male with non-PAH. Systolic streamlines of the pulmonary artery (a) show laminar, but no vortex flow. WSS in the time-averaged WSS-contour image of the pulmonary artery (b) is about 3 N/m² or more. Spatially-averaged temporal WSS change in the pulmonary artery (c) show its peak at 166 ms from R wave. Patient's data with non-PAH (d) demonstrates a high value of BNP, and normal PAP. The error bars represent the SD.

PAH: pulmonary arterial hypertension, WSS: wall shear stress, sPAP: systolic pulmonary arterial pressure, UCG: ultrasound cardiography, PAP: pulmonary arterial pressure, RHC: right heart catheterization, s/d/m: systole/diastole/mean, BNP: brain natriuretic peptide, AT: acceleration time, PV: peak velocity

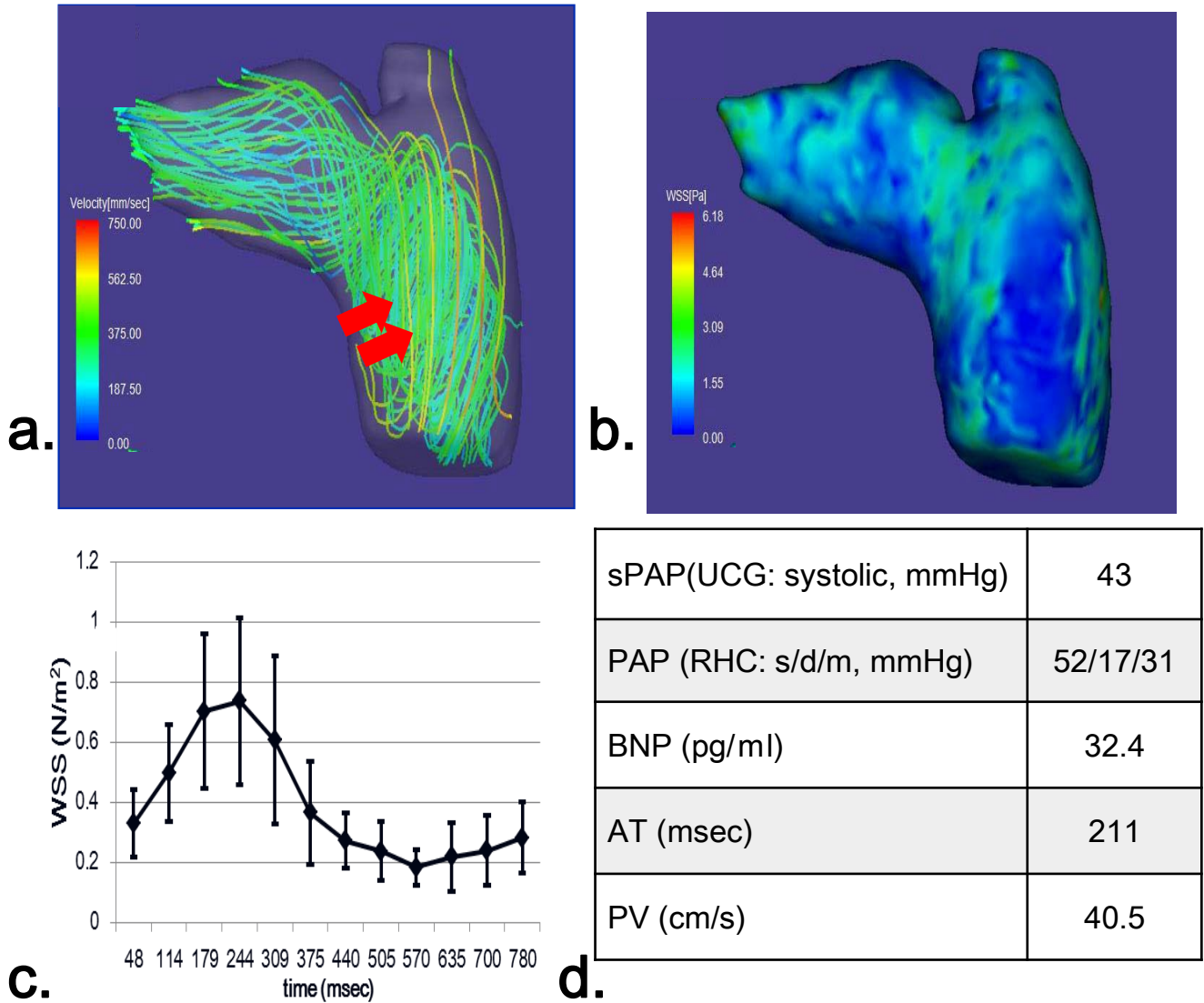


Figure. 3-3. Representative streamline analysis (a), WSS map (b), time course changes of the WSS values of the main pulmonary arterial wall and hemodynamic values (c) acquired in a 75-year-old female with PAH. Streamlines of the pulmonary artery (a) show vortex flow (arrows) from the trunk to right pulmonary artery. WSS in the time-averaged WSS-contour image of the pulmonary artery (b) is about 1.5 N/m² or less. Spatially-averaged temporal WSS changes in the pulmonary artery (c) show its peak at systole (244 ms from R wave), which is lower than non-PAH (Fig3-2c). The error bars represent the SD. Patient's data with PAH (d) demonstrates that PAP is higher, BNP is lower, AT is higher and PA is lower as compared with non PAH patients. PAH: pulmonary arterial hypertension, WSS: wall shear stress, sPAP: systolic pulmonary arterial pressure, UCG: ultrasound cardiography, PAP: pulmonary arterial pressure, RHC: right heart catheterization, s/d/m: systole/diastole/mean, BNP: brain natriuretic peptide, AT: acceleration time, PV: peak velocity

引用文献

1. Charlotte UA, Søren M, Jens ENK, Elisabeth B, Ole H, Ulf S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive and interstitial lung diseases. *International journal of cardiology* 2013;168:1795 -1804.
2. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:5S–12S.
3. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:78S–92S.
4. Markl M, Chan FP, Alley MT et al. Time-resolved three dimensional phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging* 2003;17:499–506.
5. Bammer R, Hope TA, Aksoy M, et al. Time-resolved 3D quantitative flow MRI of the major intracranial vessels: initial experience and comparative evaluation at 1.5 T and 3.0 T in combination with parallel imaging. *Magn Reson Med* 2007;57:127–140.
6. Markl M, Harloff A, Bley TA, et al. Time-resolved 3D MR velocity mapping at 3T: improved navigator-gated assessment of vascular anatomy and blood flow. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:824–831.
7. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK et al. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis* 1985;5:293–302.
8. Lee VS, Spritzer CE, Carroll BA, et al. Flow quantification using fast cine phase-contrast MR imaging, conventional cine phase-contrast MR imaging, and Doppler sonography: in vitro and in vivo validation. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1125–1131.
9. Markl M, Chan FP, Alley MT et al. Time-resolved three dimensional phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging* 2003;17:499–506.
10. Bammer R, Hope TA, Aksoy M, et al. Time-resolved 3D quantitative flow MRI of the major intracranial vessels: initial experience and comparative evaluation at 1.5 T and 3.0 T in combination with parallel imaging. *Magn Reson Med* 2007;57:127–140.
11. Markl M, Harloff A, Bley TA, et al. Time-resolved 3D MR velocity mapping at 3T: improved navigator-gated assessment of vascular anatomy and blood flow. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:824–831.
12. He X, Ku DN. Pulsatile flow in the human left coronary artery bifurcation: average conditions. *J Biomech Eng* 1996;118:74–82.
13. Bock J, Frydrychowicz A, Stalder AF, et al. 4D Phase Contrast MRI at 3 T: Effect of Standard and Blood-Pool Contrast Agents on SNR, PC-MRA, and Blood Flow Visualization. *Magn Reson Med* 2010;63:330–338.
14. Sanz J, Kuschnir P, Rius T, et al. Pulmonary arterial hypertension: noninvasive detection with phase-contrast MR imaging. *Radiology* 2007;243:70-79.
15. Sebastian L, Derliz M, Michael P, et al. Value of MR phase-contrast flow measurements for functional assessment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Radiol* 2007;17:1892-1897.

16. Dumoulin CL. Phase contrast MR angiography techniques. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1995;3:399–411.
17. Lee VS, Spritzer CE, Carroll BA, et al. Flow quantification using fast cine phase-contrast MR imaging, conventional cine phase-contrast MR imaging, and Doppler sonography: in vitro and in vivo validation. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1125–1131.
18. Bogren HG, Klipstein RH, Mohiaddin RH, et al. Pulmonary artery distensibility and blood flow patterns: a magnetic resonance study of normal subjects and of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 1989;118:990–999.
19. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999;282:2035-2042.

FIGURE LEGENDS

Figure. 3-1

Bland-Altman analysis plotted for intraoperator and interoperator agreement concerning the measurements of sWSS, mWSS and OSI. The bias for each measurement was within the acceptable ranges.

- a: Intraoperator agreement on sWSS for operator 1
- b: Intraoperator agreement on mWSS for operator 1
- c: Intraoperator agreement on OSI for operator 1
- d: Intraoperator agreement on sWSS for operator 2
- e: Intraoperator agreement on mWSS for operator 2
- f: Intraoperator agreement on OSI for operator 2
- g: Interoperator agreement on sWSS
- h: Interoperator agreement on mWSS
- i: Interoperator agreement on OSI

Figure. 3-2

Representative streamline analysis (a), WSS map (b), time course changes of the WSS values of the main pulmonary arterial wall and hemodynamic values (c) acquired in a 77-year-old male with non-PAH.

Systolic streamlines of the pulmonary artery (a) show laminar, but no vortex flow. WSS in the time-averaged WSS-contour image of the pulmonary artery (b) is about 3 N/m² or more. Spatially-averaged temporal WSS change in the pulmonary artery (c) show its peak at 166 ms from R wave. Patient's data with non-PAH (d) demonstrates a high value of BNP, and normal PAP. The error bars represent the SD.

PAH: pulmonary arterial hypertension, WSS: wall shear stress, sPAP: systolic pulmonary arterial pressure, UCG: ultrasound cardiography, PAP: pulmonary arterial pressure, RHC: right heart catheterization, s/d/m: systole/diastole/mean, BNP: brain natriuretic peptide, AT: acceleration time, PV: peak velocity

Figure. 3-3

Representative streamline analysis (a), WSS map (b), time course changes of the WSS values of the main pulmonary arterial wall and hemodynamic values (c) acquired in a 75-year-old female with PAH. Streamlines of the pulmonary artery (a) show vortex flow (arrows) from the trunk to right pulmonary artery. WSS in the time-averaged WSS-contour image of the pulmonary artery (b) is about 1.5 N/m² or less. Spatially-averaged temporal WSS changes in the pulmonary artery (c) show its peak at systole (244 ms from R wave), which is lower than non-PAH (Fig3-2c). The error bars represent the SD. Patient's data with PAH (d) demonstrates that PAP is higher, BNP is lower, AT is higher and PA is lower as compared with non PAH patients.

PAH: pulmonary arterial hypertension, WSS: wall shear stress, sPAP: systolic pulmonary arterial pressure, UCG: ultrasound cardiography, PAP: pulmonary arterial pressure, RHC: right heart catheterization, s/d/m: systole/diastole/mean, BNP: brain natriuretic peptide, AT: acceleration time, PV: peak velocity

本研究のまとめ

1章から3章で、3D cine PC MRについて(1)撮像パラメータの最適化、(2)現在確立されている2D cine PC MRと良好な相関と高い一致性、(3)新たな血行力学的パラメータであるsWSS、mWSSおよびOSIは、PAHによる肺動脈の乱れた流れを反映し、肺動脈高血圧症患者と正常圧患者を区別できる事、が示された。

以上のことより、3D cine PC MRを用いたPAHの血行力学的パラメータによりPAHの有無を低侵襲的に客観的に評価できる可能性が示された。

謝辞

本研究の遂行ならびに本論文の作成にあたって、懇切ならびにご指導、ご鞭撻を賜りました名古屋大学 脳とこころの研究センター/大学院医学系研究科 医療技術学専攻 脳とこころの科学講座（協力講座）教授 礒田 治夫 先生に心から御礼申し上げます。

本研究を執筆するにあたり懇切なる御高閲を賜りました名古屋大学 大学院医学系研究科 医療技術学専攻 教授 池田 充 先生、島本 佳寿広 先生に謹んで感謝致します。

本研究の遂行ならびに本論文の作成にあたって、様々な助言ならびご協力を賜りました浜松医科大学医学部附属病院放射線部 教授 竹原 康雄 先生、磐田市立総合病院 呼吸器内科 科長 右藤 智啓 先生、磐田市立総合病院 循環器内科 部長 松永 正紀 先生、磐田市立総合病院 第1放射線診断技術科 松芳 圭吾 技師に厚く御礼申し上げます。

略語・略号一覧

2D	: two dimensional
3D	: three dimensional
AA	: acceleration area
ADL	: activities of daily living
AT	: acceleration time
AV	: acceleration volumes
BVSA	: blood vessel section area
cine PC MR	: cine phase contrast MR
COPD	: chronic obstructive pulmonary disease
DICOM	: digital imaging and communication in medicine
dWSS	: diastolic WSS
FA	: flip angle
Flova	: flow visualization and analysis
FOV	: field of view
IP	: interstitial pneumonia
MR	: magnetic resonance
mWSS	: mean WSS
NEX	: number of excitations
OSI	: oscillatory shear index
PAH	: pulmonary arterial hypertension
PAP	: pulmonary arterial pressure
PV	: peak velocity
PVR	: pulmonary vascular resistance
RHC	: right heart catheterization
ROI	: region of interest
sWSS	: systolic WSS
TE	: echo time
TR	: repetition time
VENC	: velocity encoding
VPS	: view per segment
WSS	: wall shear stress
ZIP	: zero-fill interpolation