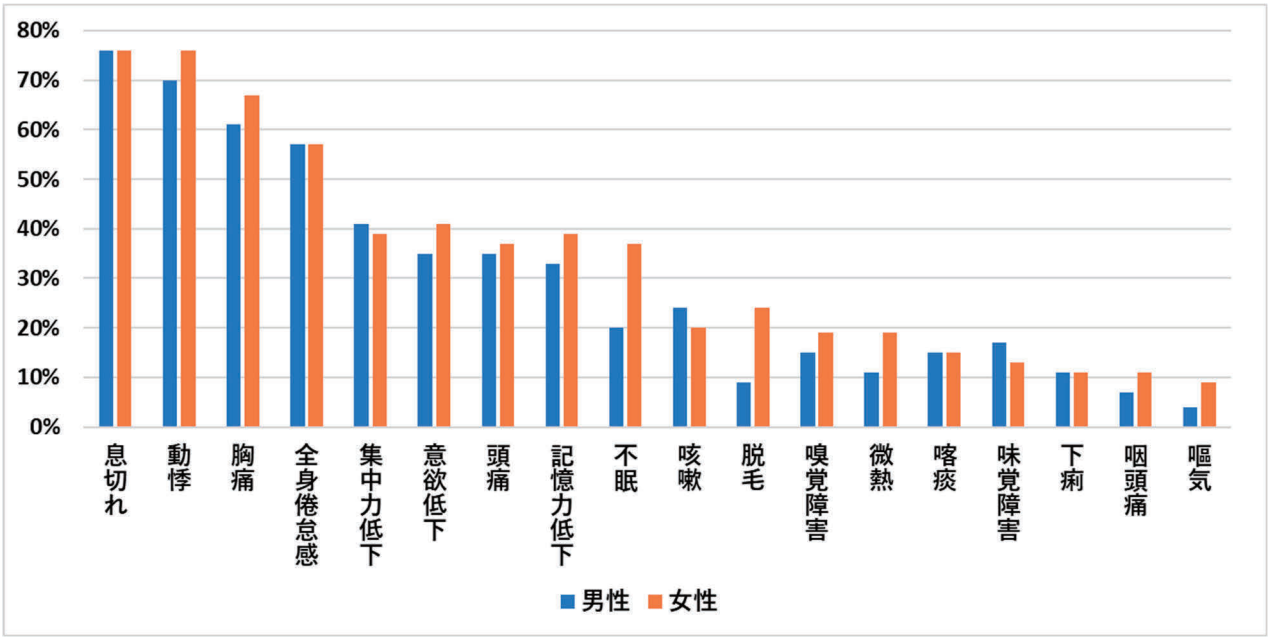
178　AIを活用したCOVID-19関連心臓後遺症の包括的画像評価	相川　忠夫

【目的】新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が軽快した後も持続する息切れや全身倦怠感などのいわゆる後遺症（コロナ後遺症）に悩む患者が増加しているが、その包括的診断評価法は確立されていない。CT に造影剤を用いると肺炎や冠動脈疾患のほかに心筋障害など、全身を一度に評価できる利点がある。本研究は、心臓関連のコロナ後遺症が疑われる患者を対象に、CT を用いた心筋障害評価法の有用性について検証することを目的とした。

【方法】鼻咽頭スワブもしくは唾液検体による COVID-19 PCR 検査で陽性と診断され、自宅や病院での療養終了後も持続する胸痛、息切れ、動悸など何らかの胸部症状があって病院を受診し、冠動脈 CT を含む全身の造影 CT が予定された 18 歳以上の患者を前向きに登録した。全ての研究参加者は、研究登録時に冠動脈 CT と全身 CT の撮像に追加して、造影剤投与 6 分間後に心電図同期下で心臓遅延造影像を撮像した。CT 画像の視覚的評価は米国心臓協会（AHA）左室 17 セグメント毎に行い、いずれかのセグメントで遅延造影の壁深達度 26%以上を有する場合に Substantial MDE 群（心筋障害あり）とし、遅延造影なしもしく遅延造影の壁深達度 25%以下であれば No or slight MDE 群とした。

【結果】108 名の研究参加者のうち、実際に CT を撮像した 100 名を解析対象とした。研究参加者の年齢の平均 42±14 歳（範囲 18〜80 歳）で、54 名（54%）が女性であった。COVID-19 のために入院療養を必要としたのは 41 名（41%）で、そのうち 15 名（15%）が酸素投与を受け、1 名（1%）が COVID-19 感染に伴う人工呼吸器管理を受けていた。外来受診時の症状で最も多いのが息切れ（76%）で、次に動悸（73%）、胸痛（64%）、全身倦怠感（57%）であった。心機能について、4 名（4%）が心エコーで左室駆出率 55%未満に低下していた。後遺症外来受診時における自覚症状に有意な男女差はみられなかった（図 1）。COVID-19 の陽性判定を受けた日から CT 撮像日までの間隔は、中央値で 87 日（四分位範囲 51〜177 日）であった。100 名のうちで現時点までに 89 名の CT 評価が終了しているが、全例で遅延造影の有無を評価可能であり、38 名（43%）が Substantial MDE 群に分類された。AHA 左室 17 セグメントのうち、遅延造影陽性像は心基部〜心中部の下壁〜下側壁で多く認められた。Substantial MDE 群では No or slight MDE 群と比較して、年齢・性別や既往歴、外来受診時の胸部症状の頻度に有意差はなかった。

後遺症外来受診時における自覚症状の男女差



178. AI を活用した COVID-19 関連心臓後遺症の包括的画像評価

相川　忠夫

自治医科大学 附属さいたま医療センター 放射線科

Key words：新型コロナウイルス感染症（COVID-19），心臓後遺症，コンピュータ断層撮像（CT）

緒　言

2019 年末から世界中に急速に拡大した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の新規感染者数や死亡者数は 2023 年に入って減少傾向にあるが、COVID-19 が軽快した後も持続する息切れや全身倦怠感などのいわゆる後遺症（コロナ後遺症）に悩む患者が増加している。オランダからの報告によると、COVID-19 感染から 3 か月以上経過した患者の約 40%に何らかのコロナ後遺症がみられ、さらに全体の 3-4%に息切れや胸痛といった心臓関連の後遺症状がみられた［1］。コロナ感染後に心臓関連の後遺症を有する患者は一定数存在すると考えられ、将来の心不全発症リスクになる可能性があるが［2］、その実態はいまだ明らかではない。2022 年 10 月に厚生労働省から発表されたコロナ後遺症のマネジメントに関する診療の手引き第 2.0 版によると、コロナ後遺症の中でも心臓後遺症が疑われる患者では、まずかかりつけ医が問診と身体診察を行い、①胸部 X 線写真や心電図の異常、②血液検査で BNP100 pg/mL もしくは NT-proBNP400 pg/mL 以上の上昇、③失神歴の少なくとも一つがある場合には循環器専門医に紹介し、さらなる精査を進めるアルゴリズムが提案されている。しかし、胸部 X 線写真や心電図、血液検査で異常がほとんどない場合でも、このコロナ後遺症による胸部症状を訴える患者で心臓の核磁気共鳴画像（MRI）を実施すると、コロナ後遺症と考えられる心筋障害を認める場合がある［3］。

心臓関連のコロナ後遺症の発症機序はいまだ明らかでないが、COVID-19 による心筋障害の発症機序として、アンジオテンシン 2 受容体を介した心筋細胞や血管内皮細胞の直接障害、サイトカインストームによる炎症および血液凝固カスケードの活性化を介した血栓形成や血管炎、異常自己免疫応答などが誘因になって生じる心筋梗塞（心筋虚血）や心筋炎が想定されている［2］。また病理学的検討からは、心筋内微小血管の血栓の関与も示唆されている［4〜6］。COVID-19 軽快後に心臓 MRI で心筋障害を認める頻度は 7 - 32%と報告されている［3, 7］。心臓 MRI は造影剤を用いることで心筋障害を視覚的に評価できるため、非侵襲的な心筋障害評価のゴールドスタンダードとされているが、MRI の撮像時間は 40〜60 分と長く、実施可能施設も限られるなど、汎用性が高いとは言えない。一方、コンピュータ断層撮像（computed tomography：CT）で造影剤投与から 6〜15 分後の遅延相を撮像すると、心臓 MRI と同様に心筋障害を定量評価できる［8］。さらにコロナ後遺症においては、CT を用いると肺炎や冠動脈疾患など全身の合併症を一度に評価できる利点もあるが、その臨床的有用性は確立されていない。

よって本研究は、心臓関連のコロナ後遺症が疑われる患者を対象に、CT を用いた心筋障害評価法の有用性について検証することを目的とした。

方　法

1. 対象

2021 年 7 月から 2023 年 3 月までの間に鼻咽頭スワブもしくは唾液検体による COVID-19 PCR 検査で陽性と診断され、自宅や病院での療養終了後も持続する胸痛、息切れ、動悸など何らかの胸部症状があって病院を受診し、冠動脈 CT を含む全身の造影 CT が予定された 18 歳以上の患者を前向きに登録した。本研究のプロトコール

は病院内倫理審査委員会の承認を受けた後に、UMIN 臨床試験登録システムに登録された（登録番号 UMIN000044762）。全ての研究参加者から文書によるインフォームドコンセントを取得した。研究登録時に既往歴や自覚症状に関するアンケート調査を行った。

2. CT による心筋障害評価

全ての研究参加者は、研究登録時に冠動脈 CT と全身 CT の撮像に追加して、心臓遅延造影撮像を行った。CT 撮像には 256 列 CT スキャナー（Revolution CT、GE Healthcare 社製、Waukesha, WI, USA）を用いた。冠動脈 CT 撮像 4 分前に短時間作用型のニトログリセリンスプレー剤を舌下投与し、研究参加者の心拍数が 65/分以上であれば CT 撮像 2 分前に長短時間作用型 β 遮断薬のランジオロール（0.125 mg/kg）を静脈内投与した。冠動脈 CT と全身 CT を撮像した後に、体重当たりの造影剤総投与量が 600 mg ヨード量/kg となるように造影剤を追加投与し、造影剤投与 6 分間後に心電図同期下で心臓遅延造影像を撮像した。遅延造影像の撮像パラメーターは以下の通りである：detector configuration, 256×0.625 mm; slice thickness, 0.625 mm; rotation time, 0.28 s; tube voltage, 100 kV; tube current-time products 250 - 500 mAs（range）with tube current modulation.

収集した CT データのうち、心電図 RR 間隔 75%時点のデータを用いて GE Healthcare 社のディープラーニング画像再構成アルゴリズム（deep learning imaging reconstruction algorithm）である TrueFidelity により画像再構成した。

CT 画像の視覚的評価は、匿名化されたデータを用いて 2 名の評価者が独立して行った。左室心筋の遅延造影の壁深達度は、壁厚に占める割合が 0%、1～25%、26～50%、51～75%、76～100%と 5 つのカテゴリーに分類し、遅延造影パターンは心内膜側、心筋中層、心外膜側、貫壁性の 4 つのカテゴリーに分類した。これらを米国心臓協会（AHA）左室 17 セグメント毎に評価し、いずれかのセグメントで遅延造影の壁深達度 26%以上を有する場合に Substantial MDE 群（有意な心筋障害あり）とし、遅延造影なしもしく遅延造影の壁深達度 25%以下であれば No or slight MDE 群とした。

3. 心エコーによる評価

心エコーの実施と計測は、CT 結果を盲検化された臨床検査技師が行った。左室駆出率の計測は、左室二腔像と左室四腔像を用いて biplane method of disk 法で行った。

4. 統計解析

2 群の割合の比較は Fisher の正確検定で行い、$P<0.05$ を統計学的有意とした。全ての統計解析は JMP Pro 17.0.0（SAS 社）で行った。

結果および考察

1. 研究参加者の臨床背景

108 名の研究参加者のうち、実際に CT を撮像した 100 名を解析対象とした。研究参加者の年齢の平均 42±14 歳（範囲 18～80 歳）で、54 名（54%）が女性であった。COVID-19 のために入院療養を必要としたのは 41 名（41%）で、そのうち 15 名（15%）が酸素投与を受け、1 名（1%）が COVID-19 感染に伴う人工呼吸器管理を受けていた。既往歴について、高血圧症は 19 名（19%）、脂質異常症は 22 名（22%）、糖尿病は 6 名（6%）、冠動脈疾患は 3 名（3%）、陳旧性心筋梗塞は 1 名（1%）であった。外来受診時の症状で最も多いのが息切れ（76 名、76%）で、次に動悸（73 名、73%）、胸痛（64 名、64%）、全身倦怠感（57 名、57%）、集中力低下（40 名、40%）、意欲低下（38 名、38%）、頭痛（36 名、36%）、記憶力低下（36 名、36%）、不眠（29 名、29%）、咳嗽（22 名、22%）、脱毛（17 名、17%）、嗅覚障害（17 名、17%）、微熱（15 名、15%）、喀痰（15 名、15%）、味覚障害（15 名、15%）、下痢（11 名、11%）、咽頭痛（9 名、9%）、嘔気（7 名、7%）であった。心機

能について、4 名（4%）が心エコーで左室駆出率 55%未満に低下していた。後遺症外来受診時における自覚症状に有意な男女差はみられなかった（図 1）。

2. CT 結果

COVID-19 の陽性判定を受けた日から CT 撮像日までの間隔は、中央値で 87 日（四分位範囲 51～177 日）であった。100 名のうちで現時点までに 89 名の CT 評価が終了しているが、全例で遅延造影の有無を評価可能であり、38 名（43%）が Substantial MDE 群に分類された。AHA 左室 17 セグメントのうち、遅延造影陽性像は心基部～心中部の下壁～下側壁で多く認められた。Substantial MDE 群では No or slight MDE 群と比較して、年齢・性別や既往歴、外来受診時の胸部症状の頻度に有意差はなかった。

COVID-19 感染軽快後に心臓 MRI でみられる心筋障害の頻度は、報告によって大きく異なっている。Pumtmann らは、COVID-19 感染軽快後の 100 名に心臓 MRI を撮像したところ、心筋障害がみられたのは 32%、遅延造影における心膜の異常増強像がみられたのは 22%と報告している［7］。また Kravchenko らは、COVID-19 と診断されてから 30 日以内に自覚症状の改善が見られなかった 41 名に心臓 MRI を撮像したところ、心筋障害がみられたのは 7%で、また 2018 年に改訂された心筋炎の Lake Louise criteria を満たす症例はいなかったと報告している［3］。COVID-19 感染既往のアスリートに関する複数の報告でも、遅延造影における心筋の異常増強像など心臓 MRI で何らかの異常を認める頻度は 0～56%とばらつきが大きい［9］。本研究では CT 遅延造影像を撮像した 43%で有意な心筋障害を認めたが、心筋障害の有無で患者背景に大きな違いは見られなかった。現在自覚症状の改善度や心血管イベントに関するフォローアップデータを収集中であり、CT でみられた心筋障害との関連について今後検討していく。また我々が開発した医用画像の画素値変化やパターンを数値化する手法であるテクスチャ解析法を応用して［10］、コロナ心臓後遺症の人工知能（AI）による自動診断システムについても今後検証を進めていく。

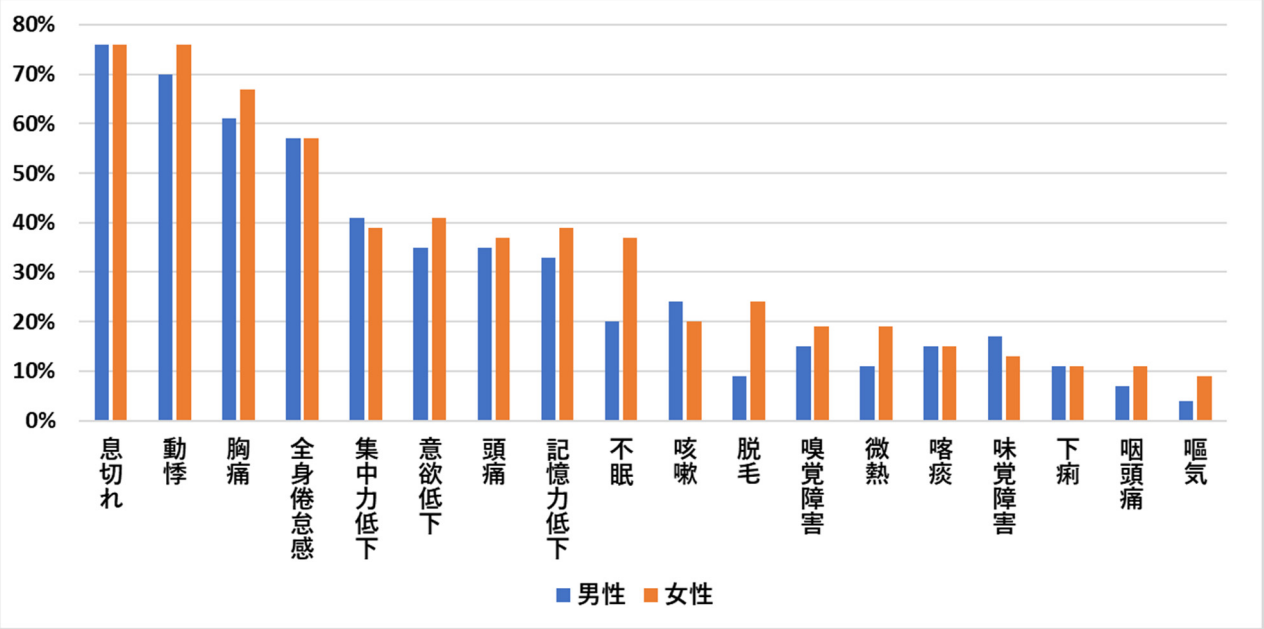


図 1. 後遺症外来受診時における自覚症状の男女差

後遺症外来受診時における自覚症状の男女差を示す。いずれの症状にも男女差はみられない。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、自治医科大学附属さいたま医療センター放射線科の真鍋徳子、北海道循環器病院循環器内科の舟山直宏、北海道循環器病院診療放射線科の工藤環である。本稿を終えるにあたり、本研究をご支援いただきました上原記念生命科学財団に感謝申し上げます。

文　献

1） Ballering AV, van Zon SKR, Olde Hartman TC, Rosmalen JGM. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. Lancet 2022;400:452-61. PMID: 35934007 DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01214-4

2） Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. Eur Heart J 2022;43:1157-72. PMID: 35176758 DOI: 10.1093/eurheartj/ehac031

3） Kravchenko D, Isaak A, Zimmer S et al. Cardiac MRI in patients with prolonged cardiorespiratory symptoms after mild to moderate COVID-19. Radiology 2021;301:E419-E25. PMID: 34374593 DOI: 10.1148/radiol.2021211162

4） Pellegrini D, Kawakami R, Guagliumi G et al. Microthrombi as a major cause of cardiac injury in COVID-19: a pathologic study. Circulation 2021;143:1031-42. PMID: 33480806 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051828

5） Bois MC, Boire NA, Layman AJ et al. COVID-19-associated nonocclusive fibrin microthrombi in the heart. Circulation 2021;143:230-43. PMID: 33197204 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050754

6） Aikawa T, Ogino J, Hirofuji A, Oyama-Manabe N. Microvascular thrombi in recurrent myocardial injury after coronavirus disease 2019 infection. Eur Heart J 2021;42:3804. PMID: 34355763 DOI: 10.1093/eurheartj/ehab539

7） Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol 2020;5:1265-73. PMID: 32730619 DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557

8） Aikawa T, Oyama-Manabe N, Naya M et al. Delayed contrast-enhanced computed tomography in patients with known or suspected cardiac sarcoidosis: a feasibility study. Eur Radiol 2017;27:4054-63. PMID: 28382537 DOI: 10.1007/s00330-017-4824-x

9） Gluckman TJ, Bhave NM, Allen LA et al. 2022 ACC expert consensus decision pathway on cardiovascular sequelae of COVID-19 in adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol 2022;79:1717-56. PMID: 35307156 DOI: 10.1016/j.jacc.2022.02.003

10） Tsuneta S, Oyama-Manabe N, Hirata K et al. Texture analysis of delayed contrast-enhanced computed tomography to diagnose cardiac sarcoidosis. Jpn J Radiol 2021;39:442-50. PMID: 33483941 DOI: 10.1007/s11604-020-01086-1