

令和元年6月28日現在

機関番号：33916

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2018

課題番号：15K15213

研究課題名（和文）X線血管撮影装置による血管造影像を用いた定量的血流イメージング法の開発

研究課題名（英文）Development of Generating Quantitative Regional Perfusion Images using X-ray Angiography

研究代表者

加藤 良一（KATO, RYOICHI）

藤田医科大学・大学病院・教授

研究者番号：80319251

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：我々はX線血管撮影装置で血管造影施行中に局所血流を定量的に評価する新しい方法を開発した。本法は造影剤投与前後での血管造影像を解析することにより、短時間の画像収集と短時間の演算で血流の定量画像を得ることができる。本法を用いれば、心筋はもとより、肺、肝臓、脾臓および腎臓などの血管内治療をする過程で撮影された血管造影像を用いて対象臓器の血流量を簡便に定量でき、治療前後の客観的な比較評価が可能である。本研究では本法を臨床応用する上での問題点を解決し、実用化のために画像解析処理の高速化を図った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血管造影は動脈疾患の形態診断において広く利用され、血管内治療にも必須の検査法である。しかし、血管造影では動脈狭窄の程度と血流量との相関が低く、臓器虚血を定量的に評価することは困難である。シンチグラフィなどの非侵襲的血流測定法も実用化されているが、結果が出るまでに時間を要し、緊急患者に実施することはできない。我々は血管造影像を即座に解析して局所血流を定量的に評価する新しい方法を開発した。本法では血管内治療をする過程で撮影された画像から臓器の血流量を簡便に定量でき、治療前後の客観的な比較評価が可能である。本法は実用化により治療現場での治療適応判定や治療効果の確認に非常に有用と考えられる。

研究成果の概要（英文）：We developed a new method to evaluate quantitative regional perfusion using X-ray angiography. Quantitative regional perfusion images can be obtained using this method by analyzing 2D angiography image data by a short time. Preoperative and postoperative regional perfusion of target organs can be evaluated and compared objectively in vascular interventions of heart, lung, liver, spleen and kidney diseases. In this study, we solved several problems of this method in clinical application and achieved speedup of image analysis processing.

研究分野：放射線医学

キーワード：局所血流の定量的評価方法 血流算出計算アルゴリズム ビームハードニング補正 信号直線性補正用ファントム Patlak法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

冠動脈造影法は冠動脈疾患の形態診断において、最も信頼のおける検査法として広く利用され、病変部位の特定や狭窄程度に関するゴールドスタンダードとして普及している。しかし、冠動脈造影法では冠動脈狭窄の程度と血流量との相関が低く、心筋虚血を定量的に評価困難である。冠動脈狭窄の形態的状况と心筋血流量の評価は冠動脈疾患のある患者の診断、治療、予後の評価にとって重要であるとの認識から1980年代には冠動脈の血流力学に基づき、血管造影装置を用いたいくつかの研究がなされたが、理論的な欠陥や煩雑なプロセスが嫌われて普及しなかった。近年、冠動脈狭窄による灌流状態の評価として thrombolysis in myocardial infarction flow grade (TIMI 分類)、再灌流後の灌流状態の評価として myocardial blush grade が提案・評価され、使用されてきている。しかしながら、これらの灌流状態の評価は定性的であり、観察者間および観察者内でのばらつきが有意に大きいことも知られており、心筋血流量の評価としては問題を有している。一方、心筋血流量は種々の画像診断装置を用いて非侵襲的に決定できる。例えば single photon emission CT (SPECT) による心筋血流シンチグラフィなどは有用かつ信頼性のある方法として一般に普及している。しかしながら、これらの非侵襲的心筋血流測定法は待機的であり、検査時間が長く、検査結果が出るまでに多くの時間を要する。このような理由から、緊急患者をはじめとして冠動脈造影検査を受ける全ての患者に実施することはできない。また、急性心筋梗塞患者は、事前の非侵襲的心筋血流量検査なしで、冠動脈造影検査や PTCA がしばしば施行されるが、現在のところ血管撮影室では、冠動脈血行動態評価のために圧力センサーを内蔵した血管内ワイヤー (Pressure-derived fractional flow reserve: FFR) が用いられている。この FFR は虚血を引き起こしている狭窄であることを客観的に識別する有効な検査法であるが、通常の血管造影ガイドワイヤーと比較して、柔軟性や剛性が異なり、操作が煩雑で、合併症や冠動脈損傷のリスクが増加する。また、FFR は屈曲した血管、ステント留置部および慢性完全閉塞部には施行が困難である。さらに、FFR は急性冠症候群 (ACS) では有用性が評価されておらず、高価である。これらの理由により FFR の先進国である米国での施行は少ない。最近、流体力学解析を用いて冠動脈造影 CT 画像から FFR を推定することに応用されているが、煩雑なプロセスであることもあり、普及にはさらなる研究が必要である。

このような現状を踏まえて、我々は動脈造影法を施行中に局所血流を定量的に評価する新しい方法を提案し、動物実験においては心筋の定量的血流イメージングが達成されている (文献1)。本法は、2 コンパートメントモデルに基づく解析を用いて X 線血管撮影装置による動脈造影直後の短時間の画像収集と短時間の演算で血流の定量画像を得ることができる特長がある。本法を用いれば、心筋はもとより、肺、肝臓、脾臓および腎臓などの血管内治療をする過程で撮影された造影像を用いて対象臓器の血流量を簡便に定量でき、治療前後の客観的な比較評価が可能である。さらに、本法では術前および術後の血管造影像のみを使用するため、患者の被曝線量を増加させることはない。本法は臨床応用範囲が広く、実用化により実臨床に対して大きなインパクトが期待できるが、人に臨床応用する上での課題も多い。管電圧、患者の体厚、焦点検出管距離などの撮影条件により変化する散乱線やビームハードニングの影響の補正や血流算出アルゴリズムの高速化が必要である。

(文献1) Sakaguchi T, Ichihara T, Trost J, Yousuf O, Lima JAC, Yao J, George RT, Development of a Theory for Generating Regional Cardiac Perfusion Images during Coronary Angiography in the Coronary Angiography Lab, Int J Cardiovasc Imaging. 2014 Jan;30(1):9-19.

2. 研究の目的

経皮的冠動脈形成術、経皮的血管形成術および動脈塞栓術などの血管内治療において術前、術後に施行する X 線血管撮影装置による血管造影像から、造影した動脈が支配する組織を単位時間に灌流する血液量（単位：mL/分/cm²）を術中に高速で定量計算し、画像として表示することにより、臨床現場である血管造影室で即時に手技の効果判定が可能な手法を開発する。本法では血管内治療で通常行われる治療前後の血管造影像のみを使用するため、計測のために患者の被曝線量を増加させることはない。

3. 研究の方法

本法は X 線血管造影装置により造影剤注入直前から注入後までの一連の血管造影画像を用いて局所血流定量画像を作成する。一連の造影像に対して、結果の精度を高めるため、解析の前処理として造影剤投与前後の血管造影画像の各画素値の引き算を行い、差分血管造影像(Digital Subtraction Angiography: 以下 DSA)を作成する。この DSA に対して、画素値と造影剤濃度の直線性を維持するためのビームハードニング補正や注目部位の体動補正をおこない造影剤の動態画像を作成する。さらに動脈血中と組織部の造影剤濃度の時間変化曲線(TDC)から Patlak 法により動脈から毛細血管外部組織へ流出する血流(K_i)を算出する。本研究では本法の臨床現場である血管造影室での利用を可能とするため、本法の精度を高め、演算の高速化を図る。

1) 血管造影画像を用いた血流定量画像作成のための信号直線性校正ファントムの研究

血管造影画像から血流定量画像を作成する際に、散乱線、ビームハードニング(Scatter, Beam Hardening: 以下 SB)の影響を補正するため、事前に造影剤希釈ファントムを用いてキャリブレーションを行い、SB 補正関数を求める必要がある。しかし、管電圧、患者の体厚、焦点検出管距離(以下 SID)などの撮影条件により SB 補正関数は変化するため、臨床現場で撮影ごとにキャリブレーションをおこなうことは実際には困難である。この問題点を解決するために、あらかじめ種々の条件下で DSA 信号強度を計測してある小さな信号直線性校正ファントムを血管撮影時に照射野内に複数個配置し、これらの DSA 信号強度から SB 補正関数を推定する方法を考案し、解決を試みた。

X 線吸収率が異なる 11 種類の球状信号直線性校正ファントムと種々の濃度の造影剤希釈ファントムを散乱体のアクリル(厚さ: 0~30 cm)の上に配置して、アクリルの厚さ、X 線管電圧および照射野の大きさを変化させて、血管撮影装置で撮影し、ファントムの DSA 信号強度から SB 補正関数を作成した。得られた SB 補正関数を用いて造影剤希釈ファントムの DSA 画像について SB 補正を行い、ヨード造影剤濃度と DSA 信号強度を直線性の高い比例関係に補正できるか検証した。

2) 解析処理として Patlak 法を用いた血流算出高速計算アルゴリズムの開発

冠動脈造影検査を例に説明すると、目的とする冠動脈に選択的にカテーテルを挿入し、造影剤を注入する。注入された造影剤は冠動脈から毛細血管へと流れ、その一部は毛細血管と心筋細胞の間にある間質に毛細血管膜を介して入り込み、間質で留まったのち、排出される。ここで、時刻 t における動脈血中に流れる造影剤の濃度を $C_a(t)$ 、時刻 t における毛細血管の造影剤濃度を $C_p(t)$ 、単位体積当たりの毛細血管の容積を V 、時刻 t における間質の造影剤濃度を $C_i(t)$ とし、毛細血管、間質、心筋細胞を合わせたものを心筋組織とし、時刻 t における心筋組織に流れる造影剤の濃度を $M_{2D}(t)$ とする。また、血管造影画像では、間質のみの画像信号値を得ることができないため、毛細血管と間質に流入した造影剤を合わせて、心筋組織に流入した造影剤の濃度とし、 $VC_a(t)+C_i(t)$ と表すことができる。また、血管造影画像では二次元の投影画像で

あるので、 $M_{2D}(t)$ は $VC_a(t)+C_i(t)$ に心筋の厚さ L_{myo} を乗じた(1)式で表すことができる。ここで、 $C_a(t) = C_p(t)$ と仮定し、毛細血管の造影剤濃度 $C_p(t)$ と時刻 t における間質の造影剤濃度 $C_i(t)$ の2つのコンパートメントモデルを用いると二次元画像で表された血管造影画像において動脈から心筋組織へ流入する造影剤量は移行定数 K_1 に心筋の厚さ L_{myo} を乗じた $K_1 L_{myo}$ で表すことができる((2)式)。

$$M_{2D}(t) = (VC_a(t) + C_i(t))L_{myo} \quad (1) \quad \frac{dM_{2D}(t)}{dt} = VL_{myo} \frac{dC_a(t)}{dt} + K_1 L_{myo} C_a(t) \quad (2)$$

上式を時間 t で積分して整理すると

$$\frac{M_{2D}(t)}{C_a(t)} = VL_{myo} + K_1 L_{myo} \frac{\int_0^t C_a(\tau) d\tau}{C_a(t)} \quad (3)$$

造影画像から得られる画像(冠動脈中のカテーテル先端分に設定した関心領域(ROI)から得られるTDCを $C_a(t)$ 、注目する心筋組織に設定したROIから得られるTDCを $M_{2D}(t)$ と

すると、(3)式より $\frac{\int_0^t C_a(\tau) d\tau}{C_a(t)}$ を横軸とし、 $\frac{M_{2D}(t)}{C_a(t)}$ を縦軸とする Patlak plot からえられる近似直線の傾きから心筋組織に流入した血流量： $K_1 L_{myo}$ ($\text{ml}/\text{min}/\text{cm}^2$) を決定できる。この近似範囲は3-5心拍分のデータつまり造影開始直前から直後6秒間程度の範囲で十分であり、心電同期撮影にて注目心位相の血流まで決定できる。さらに臨床現場で使用するためには近似範囲の自動決定と高速な定量画像化が課題となり、今回の研究にて画像データの高速フィルター処理と近似直線の相関の高速判定、ROI設定の自動化を開発して実現する。

3) X線血管撮影装置による血管造影像を用いた定量的血流イメージング法の臨床応用

開発した定量的血流イメージング法を血管造影室に設置する画像処理装置に導入し、冠動脈を始め、肺、肝臓、脾臓、腎臓、消化管および脳などの血管内治療をする過程における血管造影像を解析し、血管造影室にて定量的血流画像を作成する。治療前後の定量的血流画像の比較を行い、臨床的有用性の評価を行う。

4. 研究成果

1) 血管造影像を用いた血流定量画像作成のための信号直線性校正ファントムの研究

X線管電圧、アクリル厚、照射野の大きさをそれぞれ変化させた時の希釈造影剤のDSA信号強度の測定結果に対して信号直線性校正ファントムを使用したSB補正を行った結果、SB補正後のヨード造影剤濃度とDSA信号強度の関係は直線性の高い比例関係となり、近似直線の相関係数は0.99以上と非常に高い正の相関を示した(図1~3)。本法により球状の信号直線性校正ファントムを撮影視野内に配置し、撮影するだけでDSA画像と同時にSB補正関数作成のためのデータを取得することが可能となった。

2) 解析処理として Patlak 法を用いた血流算出高速計算アルゴリズムの開発

MATLABにて作成していた初期のアルゴリズムを改良し、画像データの高速フィルター処理と近似直線の相関の高速自動判定、ROI設定の自動化を達成したのちに、アルゴリズムC++に書き直し、ワークステーションに組み込むことで、血流定量画像作成の高速化を達成した。

3) X線血管撮影装置による血管造影像を用いた定量的血流イメージング法の臨床応用

平成30年度4月に施行された臨床研究法への対応が必要となったため、諸手続き等に難渋しているが、現在、臨床応用研究実施にむけて準備を行っている。今後、(1)肝細胞癌に対する動脈塞栓術前後の肝動脈・門脈血流評価、(2)肝切除術前の非塞栓葉の肥大を目的とした肝内門脈

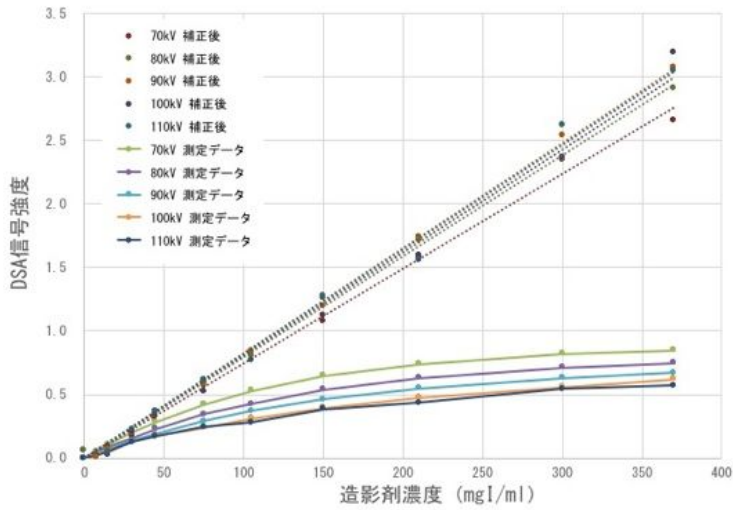


図1 管電圧を変化させた場合の直線性補正結果

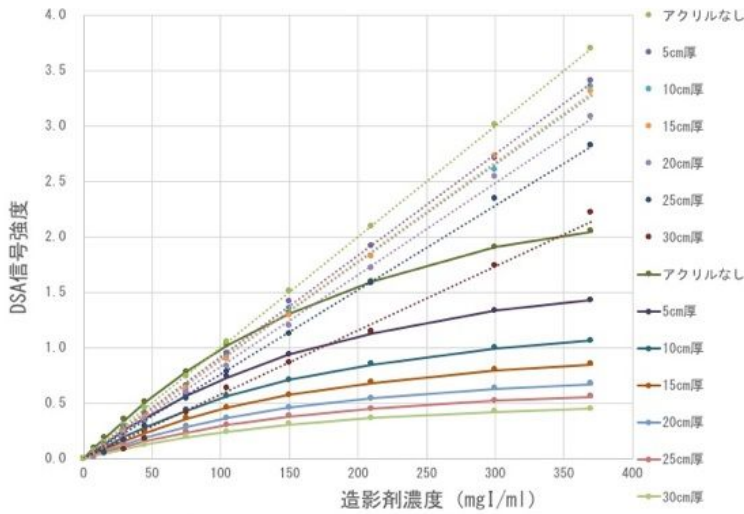


図2 体厚(アクリルファントム厚)を変化させた場合の直線性補正結果

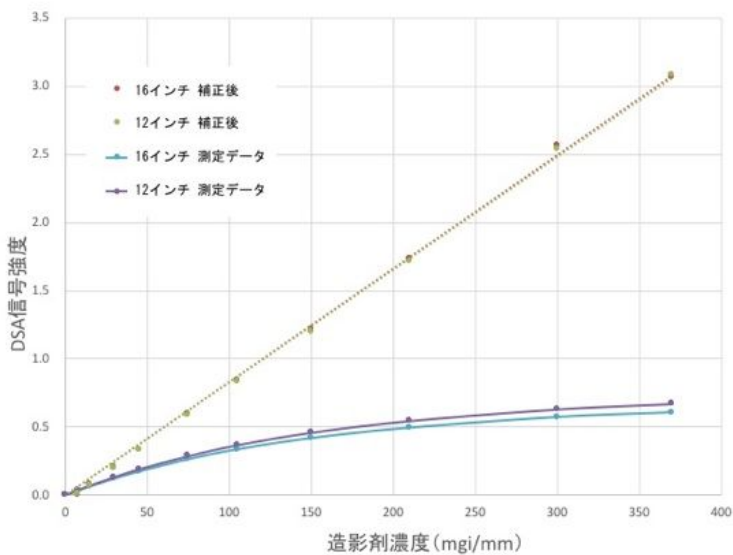


図3 照射野の大きさを变化させた場合の直線性補正結果

枝塞栓術における塞栓前後の門脈血流評価、(3)種々の血管拡張術後の血流評価など、種々の血管内治療前後の血流評価に関して臨床応用研究を実施する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

坂口 卓弥, 岩井 春樹, 長江 亮, 夏目 貴弘, 市原 隆, 八木 透. 二次元 X 線血管造影画像による心筋灌流計測: カテーテルを用いたキャリブレーション法, 電気学会論文誌 C (電子・情報・システム部門誌) 2016:136(9):1305-1311.

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 市原 隆

ローマ字氏名: Takashi Ichihara

所属研究機関名: 藤田医科大学

部局名: 保健学研究科

職名: 教授

研究者番号 (8 桁): 90527748

(2) 研究協力者

研究協力者氏名:

ローマ字氏名:

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。