

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09461

研究課題名（和文）薬物負荷造影心筋血流CTによる定量的心筋血流量評価

研究課題名（英文）Quantification of myocardial perfusion using a combination of bolus tracking and time-registered 320-row multi detector CT for patients with coronary artery disease

研究代表者

皿井 正義 (Sarai, Masayoshi)

藤田医科大学・大学病院・教授

研究者番号：10298531

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：目的はATP負荷ダイナミック造影CTによる定量的心筋血流量の測定方法を検討することで、負荷時と安静時にダイナミック造影CTを行い、時間減衰曲線を得た。アップスローブ、ピーク直後のワンショット、クリアランスの三相からコンパートメントモデルを用いて心筋血流量を計算した。対象は全7例。アデノシン負荷タリウム心筋シンチも全例で行った。心筋を17セグメントに分割し、セグメント毎にCTから算出したMBFとシンチから求めた%uptakeを比較した。結論は、ATP負荷ダイナミック造影CTから算出した心筋血流量のうち、ワンショット、クリアランスから算出したものが、心筋シンチの%uptakeと良い相関を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臨床では狭心症の評価を相対的な心筋血流評価法で行っているが、重症虚血を見落とす可能性がある。今回、臨床で使用している造影CTで絶対的な心筋血流を評価することが可能となり、より安全で正確な狭心症評価が可能となった。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to compare the three calculation methods of MBF quantification by dynamic CT perfusion imaging during ATP infusion. A total of 7 cases were examined including 3 normal, 2 SVD, 1 TVD and 1 OMI. All images were assessed in 17 segments. The MBF (ml/min/g) of each were compared with SPECT data. The relationship between MBF-CT and % uptake-SPECT during stress showed significant correlation in one-shot scan ($P<.0001$) and clearance phase ($P<.0001$). The relationship between MBF-CT and % uptake-SPECT at rest showed significant correlation in one-shot scan ($P=.0021$) and clearance phase ($P=.0002$). In SVD, the relationship between MBF-CT and % uptake-SPECT during stress showed significant correlation. It is considered that MBF quantification calculated from one-shot scan and clearance phase of TAC are appropriate value by dynamic CT perfusion imaging during ATP infusion.

研究分野：心臓核医学

キーワード：心筋血流 核医学 CT

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

冠動脈疾患の診断・治療には正確に心筋血流を評価することが重要である。現在、循環器領域では、冠動脈の血行再建術が注目を浴び、日々、新しいステントやデバイスが登場してきている。それに対して、冠動脈血行再建術の適応に関しては、単に「虚血が証明された場合」とされており、具体的な基準は無い。そのため、現状では過剰に血行再建術が行われている可能性がある。その「虚血」の証明には負荷心電図や負荷心筋血流シンチグラフィなどさまざまであるが、ゴールド・スタンダードは負荷心筋血流シンチグラフィと言われていた。2007年に報告された COURAGE 試験 (Boden WB et al. NEJM 2007; 356: 1503-16) では、安定狭心症に対して PCI と薬物療法を比較した試験で、5年間追跡して心血管イベントは両群で同等であった。そのサブ解析 (Shaw LJ et al. Circulation 2008; 117(10): 1283-91) では、負荷心筋血流シンチグラフィで評価した虚血範囲改善度が広範囲な群では有意に PCI は薬物療法に比べて心血管イベントを低下させていた。負荷心筋血流シンチグラフィはその優れた再現性、多くのエビデンスを背景に本邦では年間 25 万件前後の検査が実施され、臨床における重要な役割を担っている。近年、侵襲的ではあるが冠動脈造影時に圧センサー付きガイドワイヤーを用いて、冠動脈狭窄部の圧較差を測定し、重症度を評価する冠血流予備量比 (fractional flow reserve; FFR) も臨床応用されている。FAME 試験 (Tonino PA et al. NEJM 2009; 360(3): 213-24) は、1,005 人の少なくとも 1 枝で有意狭窄を有する冠動脈疾患患者を従来の血管造影ガイドで PCI を行う群と FFR を行い 0.8 未満の病変のみに PCI を行う群で比較した試験であるが、FFR ガイド群が 2 年間で死亡/心筋梗塞で定義する心血管イベントを有意に低下させた (血管造影群 12.9% vs FFR ガイド群 8.4%; $P=0.02$)。このように、解剖学的狭窄度よりも機能的 (生理学的) 血流量が診断・治療に重要な時代がやってきた。しかし、健常部位を参照して相対的に心筋血流を評価する負荷心筋血流シンチグラフィの欠点として、多枝病変で重症度の低い領域の診断が困難であることがあげられる。そして、FFR は侵襲的検査で、手技が煩雑であり、測定が困難な病変も見受けられる。一方で、CT は機器の発展に伴い、冠動脈 CT 検査が急速に普及してきた。最近では、負荷心筋血流シンチグラフィを上回る年間 40 万件前後の検査が実施され、冠動脈疾患のゲートキーパーとしての役割を担ってきている。しかし、冠動脈 CT での評価は冠動脈狭窄や血管壁の形態評価にとどまるため、心筋に虚血が生じているか否かはわからない。狭心症と診断し血行再建術を行うためには冠動脈 CT と負荷心筋血流シンチグラフィを組み合わせた総合的な評価が必要となる。しかし、冠動脈 CT による狭窄評価と負荷心筋血流シンチグラフィによる血流評価を行うことにより、患者の来院回数および在院時間の増加、医療コストの上昇、被曝増加などの問題が生じる。さらに、負荷心筋血流シンチグラフィが行える施設は、地域の中核病院に限られるため、限られた患者にしか行うことができない。それに比べて、CT 検査はかなり普及しているため、全国津々浦々の病院でおこなうことが可能である。近年、CT 検査で形態的な狭窄評価と機能的な血流評価を行うことが可能な冠動脈兼心筋血流 CT が行われるようになってきた。ただ、CT 値の変化から相対的に心筋血流を評価するに過ぎないので、負荷心筋血流シンチグラフィと同様に相対的に心筋血流を評価するにとどまっている。現在、臨床的に用いられる定量的心筋血流量 (ml/min/g) の計測は、心臓核医学検査の PET 検査 (13N-アンモニア PET) で可能であるが、サイクロトロン (加速器) が必要であり、一般的ではない。真の心筋血流量の評価は、心筋全体の血流が低下する疾患 (三枝病変) や中等度狭窄病変の評価に重要である。いずれも従来の負荷心筋血流シンチグラフィや FFR では測定が難しいと言われている。CT 検査は核医学検査よりも普及しており、機器の発展に伴い、心臓領域においては 320 列 CT が大きなアドバンテージを持っている。Z 軸方向の撮影範囲は 64 列の 32mm に対し、320 列では 160mm と広がり、心臓全体をカバーできることが最大の特長である。撮影時間が短縮し、64 列 CT で問題となっていたアーチファクトの低減が可能となった。さらに、オーバーラップ撮影がないため被ばくを低減することもできる。我々はこの心筋血流 CT でより正確かつ定量的に心筋血流量を測定することが正確な診断と適正な治療に必要と考える。分担研究者の市原らは、ヨード造影剤が静注され心筋部へ到達する動態を 2 コンパートメントモデル (Ichihara T et al. IEEE Trans Nucl Sci 2011; 58: 133-138) で記述し、その理論に基づきダイナミック造影心筋血流 CT で血中及び心筋部の造影像から心筋血流値を算出する新しいアルゴリズムを考案し、犬の虚血モデルにて評価した (Ichihara T et al. Fujita Med J 2015; 1(1): 9-14)。

2. 研究の目的

心筋血流量を正確に測定し、冠動脈疾患や心筋疾患の治療や予後予測の指標としての有用性を検証することを目的とする。

本研究では、数学的手法を応用してアデノシン三リン酸 (ATP) 負荷心筋血流 CT による定量的心筋血流量評価を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

診療上の必要性があつて薬物負荷造影心筋血流 CT を行う冠動脈疾患患者を対象として～を行う。

薬物負荷造影心筋血流 CT の撮影検査は X 線 CT 装置 (Aquilion ONE VISION Edition; キ

ヤノンメディカルシステムズ株式会社)を使用して、全心臓をダイナミック撮影する。造影剤の投与速度・量は身長・体重を考慮した血液量比体重法で決定する。アデノシン三リン酸(ATP)負荷心筋血流 CT による定量的心筋血流評価のプロトコールを以下に示す。ATP 0.16mg/kg/min を3分間持続静注後、高濃度ヨード造影剤 20.4mgI/kg/sec を16秒間注入する。心筋血流定量には、造影剤を急速静注して得られる左室内腔および心筋の時間濃度曲線(time density curve)を用いる。評価法としては、ある一時相のみの撮影データを基に得られる snap shot perfusion による定性評価や maximum upslope 法による半定量評価法もあるが、正確に定量化するためには、造影剤が心筋に到達してから洗い出されるまでの全体を撮影するダイナミック負荷心筋血流撮影が必要である。当院では、ポジショニング後、カルシウムスコア用の非造影 CT を撮影し、その後5分以内に薬剤による負荷心筋血流撮影を実施する。心拍が落ち着いた時点で、安静時心筋血流撮影を実施する。各撮影において造影剤投与約10秒後より撮影を開始し、画像再構成に“AIDR 3D”を用いる。また冠動脈 CT は心筋血流画像のうち、冠動脈の造影剤濃度が高い2回分の画像を加算して作成し、できるだけ被ばく線量を抑えた撮影を実施する。撮影パラメータは、心筋血流撮影では負荷時と安静時ともに100kV、100mAに設定して、低被ばく撮影を行う。そして、負荷時・安静時ともに、25秒間のダイナミック心筋血流撮影を実施する。心拍が60bpm程度であれば、総被ばく線量は12.8mSvほどに抑えることができる。負荷心筋血流シンチグラフィと冠動脈 CT 併せて最低でも15mSv程度の被ばくとなることを考えると、本研究のプロトコールにより総線量の低減が可能である。ダイナミック心筋血流撮影は、心電図同期によりR波をトリガーとして1心拍ごとに70~80%の心位相、つまり拡張期のみをねらって撮影する間歇撮影で、被ばく線量の低減を重視した方法である。得られたデータから、左室短軸像を再構成し、シネ画像を観察すると、造影剤が右室から左室、冠動脈へと入り、心筋が染まっていく様子を見ることができる。従来、問題とされていたバンディングアーチファクトのない、左室全体の均一な造影効果を観察できる。この心筋血流画像に対して、2コンパートメント解析を適用し、心筋血流量を算出する。

定量的心筋血流量(ml/min/g)の算出

ヨード造影剤が静注され心筋部へ到達する動態を2コンパートメントモデル(Ichihara T et al. IEEE Trans Nucl Sci 2011; 58: 133-138)で記述し、その理論に基づきダイナミック造影 CT で血中及び心筋部の造影像から心筋血流値を算出する新しいアルゴリズムを考案し、犬の虚血モデルにて評価した(Ichihara T et al. Fujita Med J 2015; 1(1): 9-14)。この方法では造影剤の体内動態は左室内腔血液と冠動脈血管内血液を1つのコンパートメントとしその造影剤濃度を $C_a(t)$ 、心筋部毛細血管、間質、心筋部を1つの心筋組織コンパートメントとおきその造影剤濃度を $C_{myo}(t)$ 、 t は時刻、 K_1 は血中から心筋組織へ、 k_2 は心筋組織から血中へのヨード造影剤の移行定数とするモデルで記述できると考えた。造影剤が患者に投与されると、時刻 t での心筋部の造影剤濃度曲線 $C_{myo}(t)$ と左室内腔の動脈血中造影剤濃度曲線 $C_a(t)$ は低線量下のダイナミック造影 CT 画像から作成できる。 $C_a(t)$ と $C_{myo}(t)$ をそれぞれ造影剤の入力関数、出力関数とすると左室内の造影剤が心筋組織へ到達する時間を算出できる。 $C_a(t)$ がピークになるまでの期間のデータは Patlak plot 法、ピーク以降のデータは Graph plot 法、ピークまでの $C_a(t)$ とピーク直後の心筋部の造影 CT 画像からは One shot 法により K_1 値や K_1 画像を算出できる。また、Graph plot 法では $-K_1/k_2$: 分配係数を算出できる。血液相から心筋間質へ流入する造影剤の割合 (E : Extraction Fraction) がわかると $K_1=EF$ の関係から K_1 値は血流値: F (ml/min/g)へ変換できる。本法の収集プロトコールによるダイナミック造影 CT 画像の $C_a(t)$ のピーク近傍の3点程度の画像から冠動脈画像が作成できるので、本法では心筋血流や分配係数の分布画像と冠動脈の画像を同時に得ることができる。さらに安静時と負荷時の心筋血流画像から冠動脈予備能(CFR)画像が算出できる。負荷心筋血流画像では、正常部位の心筋血流値を1として規格化すると心筋血流から算出した局所のFFR画像が算出できる可能性もある。

現在行われている心筋血流評価(負荷心筋血流シンチグラフィ、冠血流予備量比: FFR)との関係

CT 検査前後1か月以内に施行された心筋血流評価(負荷心筋血流シンチグラフィ、冠血流予備量比: FFR)とCTから算出された定量的心筋血流量(ml/min/g)を比較検討する。

検査のルーチン化

①~③の手順について薬物負荷造影心筋血流 CT を行う冠動脈疾患の患者にルーチン検査とし施行する体制を作る。

冠動脈疾患患者のデータベース作成。

薬物負荷造影心筋血流 CT から算出した定量的心筋血流量(ml/min/g)と心筋血流評価(負荷心筋血流シンチグラフィ、冠血流予備量比: FFR)、患者背景、予後との関連解析

薬物負荷造影心筋血流 CT から算出した定量的心筋血流量(ml/min/g)と心筋血流評価(負荷心筋血流シンチグラフィ、冠血流予備量比: FFR)、患者背景、予後との関連を解析する。

4. 研究成果

7例の患者を対象とした。一枝病変2例と陳旧性心筋梗塞2例の併せて4例(症例3、4、6、

7)で、RI の%uptake(%UT)と CT から求めた心筋血流量(MBF)の関係を検討した。負荷時の%UT と MBF は、Graph plot 法と One shot 法で有意な正相関を認めた(各々、 $p < 0.0001$, < 0.0001)。安静時でも同様の結果であった(各々、 $p = 0.0005$, 0.0084)。次に症例を 2 例提示する。症例 3 の 87 歳男性で、左回旋枝病変の狭心症である。アデノシン負荷心筋血流シンチでは後側壁領域に再分布現象を認めた。ATP 負荷造影心筋血流 CT では、シンチで再分布現象を認めた同じ後側壁領域の負荷時の MBF 低下と安静時の改善を認めた。この症例の負荷時及び安静時の%UT と MBF の関係は、負荷時で Graph plot 法と One shot 法で有意な正相関を認めた(各々、 $p < 0.0001$, < 0.0001)。安静時は相関を認めないものの、MBF の値はすべての領域で 1 前後を示していた。症例 1 の 50 歳男性で、三枝病変である。アデノシン負荷心筋血流シンチでは前壁の一部の狭い範囲に再分布現象を認めた。ATP 負荷造影心筋血流 CT では、負荷時の MBF の全体的な低下と安静時の正常所見を認めた。この症例の負荷時及び安静時の%UT と MBF の関係は、どちらも有意な相関は認められなかった。以上の結果から、ATP 負荷造影心筋血流 CT から算出した心筋血流量のうち、Graph plot 法と One shot 法から算出したものが、アデノシン負荷心筋血流シンチの%uptake と良い相関を認めた。三枝病変では、アデノシン負荷心筋血流シンチの%uptake では異常を認めなかったが、心筋血流量は低下しており、Graph plot 法と One shot 法から算出する心筋血流量の信頼性は高いと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 皿井正義
2. 発表標題 ATP負荷ダイナミック造影CTによる定量的心筋血流量の測定方法の検討
3. 学会等名 第28回日本心血管画像動態学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	元山 貞子 (Motoyama Sadako) (30308902)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	
研究分担者	夏目 貴弘 (Natsume Takahiro) (30597604)	藤田保健衛生大学・保健学研究科・准教授 (33916)	2016年に削除
研究分担者	尾崎 行男 (Ozaki Yukio) (50298569)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	
研究分担者	外山 宏 (Toyama Hiroshi) (90247643)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	市原 隆 (Ichihara Takashi) (90527748)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	