

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：16301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19826

研究課題名(和文) Perfusion CTを用いた新たな虚血スコア算出の試み

研究課題名(英文) Evaluation of QPR using Dynamic CT Perfusion

研究代表者

城戸 輝仁(Kido, Teruhito)

愛媛大学・医学系研究科・講師

研究者番号：50403837

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：近年、本邦における虚血性心疾患は増加しており、その正確な診断と治療適応判断が求められている。しかし、従来の冠動脈狭窄率をはじめとする形態評価による治療適応判定では、患者予後の十分な改善が得られないことが知られており、非侵襲的で客観的な虚血評価法の登場がまたれていた。今回、我々はDynamic CT Perfusion検査から算出されるQuantitative Perfusion Ratio(QPR)という指標を提唱し、その精度について検討した。

研究成果の概要(英文)：In recent years, coronary artery disease in Japan has been increasing, accurate diagnosis and evaluation of therapeutic indication are required. However, it is known that sufficient improvement of patient prognosis can not be obtained by evaluation of therapeutic indication by morphological evaluation such as conventional coronary stenosis ratio. Therefore, the non-invasive and objective method of evaluating ischemia was expected. In this study, we proposed Quantitative Perfusion Ratio (QPR) calculated from the Dynamic CT Perfusion and examined its accuracy.

研究分野：Cardiac Imaging

キーワード：Cardiac CT CT Perfusion FFR coronary CTA Territory Map

1. 研究開始当初の背景

- (1) 本邦において虚血性心疾患は近年増加し、その治療適応判定法として、非侵襲的な心臓 CT 検査の活用が目まぐるしく集まっている。しかし、従来の心臓 CT 検査では冠動脈の形態的な狭窄評価のみが実施されており、実際に心筋虚血が生じているか否かの機能的評価はされていなかった。
- (2) 形態的な狭窄評価のみで血行再建術の適応判定を行い実施した場合には、投薬治療で follow した場合と長期予後に差がないことが報告されており、機能的虚血評価の重要性が広く認識されてきている。
- (3) 循環器臨床では、侵襲的な pressure wire を用いた FFR 計測が活用されてきているが、心臓 CT の様な簡便で短時間に実施できる、非侵襲的な検査法を用いた機能的虚血評価法の登場が期待されている。
- (4) 我々は薬剤負荷を併用した心筋 Dynamic CT perfusion 撮影と定量解析の有用性についてこれまで報告してきた。この手法を用いることで、心筋血流量の絶対値 Myocardial Blood Flow (MBF; ml/g/min) が算出可能となり、正確な治療適応評価が期待されている。
- (5) さらに、冠拡張を得た状態での正常心筋の MBF と虚血心筋の MBF の比 (Quantitative Perfusion Ratio : QPR) を算出することで、 $P=Q \times R$ の関係から pressure wire が計測する FFR と同様の圧較差が算出できるのではないかと期待されている。

2. 研究の目的

薬剤負荷 Dynamic CT Perfusion 撮影から計測される Time density curve の解析を行い心筋血流量の絶対値 MBF が心筋ピクセル毎に算出できることをこれまで報告してきた。このデータを用いた更なる技術開発にむけ、2 段階に分けた検討を行った。

- (1) 冠動脈 CT で得られた冠動脈走行の情報からポロノイ法を用いて心筋テリトリー解析を行い冠動脈支配領域を計算し、その精度を心臓 MRI 検査と比較検討すること。
- (2) 上記のテリトリーマップから算出された冠動脈支配領域毎の MBF を計算し、虚血心筋における MBF と正常心筋における MBF の比を計算することで心筋虚血評価の新しい指標となる QPR を非侵襲的に算出し、侵襲的な pressure wire で

算出される FFR 値と比較検討を行うこと。

3. 研究の方法

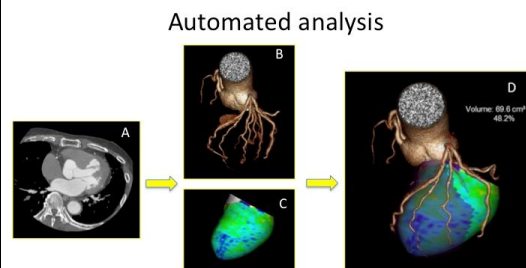
(1) 冠動脈テリトリー解析について

冠動脈 CT はその高い陰性的中率によって臨床の場に広く普及しているが、最近ではその 3 次元的なデータを利用して、Voronoi 法という数学的なアルゴリズムを応用して狭窄病変の支配灌流域を算出する解析ソフトが開発されている。今回の研究では冠動脈 CT で認められた狭窄病変の支配灌流域を解析ソフトを用いて算出し、それを ATP 負荷心臓 MRI で虚血領域として描出された領域との相関性を評価した。

対象は、虚血性心疾患を疑われ冠動脈 CT、ATP 負荷心臓 MRI を施行された 30 症例 (男性 24 名、女性 6 名)。

冠動脈 CT のデータから狭窄が 50% 以上 (中等度)、70% 以上 (高度) 閉塞病変、評価不能と正常～軽度狭窄の群に分け、正常～軽度狭窄群以外の病変に関して、それぞれの支配灌流域を解析ソフトを用いて算出した。このうち、中等度以上の狭窄を有意狭窄とした場合と、高度狭窄以上を有意狭窄とした場合の支配灌流域を算出した。1 つの枝の中に複数の狭窄病変がある場合には最も近位 (上流) にある病変を責任病変と定義した。

次に、比較対象として MRI の虚血領域を算出した。心尖部 (前壁、中隔、後壁、側壁の 4 セグメント)、心中部と心基部 (前壁、前壁中隔、後壁中隔、後壁、後側壁、前側壁の 6 セグメント) の計 16 セグメントに分割し、左室心筋を 100% として 1 セグメントを $100 \div 16 = 6.3\%$ と設定。ATP 負荷心臓 MRI で虚血として描出された領域を算出した。



- We semi-automatically extract of coronary artery and Left ventricular myocardium from CCTA data with new software.
- This software automatically calculate the quantity of myocardium and the percentage of myocardial territories that are supplied blood by coronary artery of downstream from the selected point. We analyzed them according to 3 vessel areas.

上記の方法で算出された ATP 負荷心臓 MRI での虚血領域と、CT のデータをもとに解析ソフトで算出された支配灌流域との相関性を評価した。

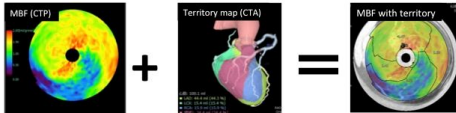
(2) QPR 計測について

対象は、虚血性心疾患疑いで CTP による虚血評価が実施された 25 症例 (平均年齢 67.8 ± 7.7 歳、男性 19 例、女性 6 例) のうち中等

度狭窄病変に対し invasive FFR が行われた 32 血管。

血流解析においては、先行研究で行った冠動脈 CTA から Voronoi 法を用いて算出されるテリトリーマップを活用し、Invasive FFR の計測ポイントの支配領域で計測した MBF を虚血領域の MBF として算出した。

- Quantitative perfusion ratio (QPR) is calculated as the ratio of MBF of the ischemic area to the MBF of the normal value.
- MBF of the ischemic area is derived by Dynamic CT Perfusion and Coronary CTA Territory map



また、全心筋血流から算出される最も血流量の高い領域(正常領域と定義)を Reference MBF とすることで、虚血領域の MBF と正常領域の MBF の比をとり、Quantitative Perfusion Ratio (QPR) を算出した。得られた虚血領域の MBF 値と QPR 値を、invasive FFR 値と比較し、診断能を検討した。

4. 研究成果

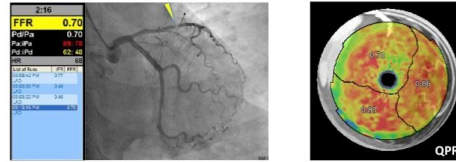
(1)ポロノイ法における検討結果

ATP 負荷心臓 MRI で描出された虚血領域は平均 25.2%であった。一方、冠動脈 CT では中等度狭窄を 30 病変、高度の狭窄を 28 病変、閉塞を 3 病変、評価不能を 16 病変認めた。このうち、50%以上を有意狭窄とした場合の支配領域は平均 48.2%であり、CT で算出した有意狭窄病変の支配領域と MRI での虚血領域との相関係数は $r=0.73$ であった。また、70%以上を有意狭窄とした場合の有意狭窄病変による支配領域は平均 32.5%であり、MRI での虚血領域との相関係数は $r=0.97$ であった。

この結果より、冠動脈 CT で有意狭窄を認めた場合、その狭窄病変が支配する灌流域と ATP 負荷心臓 MRI で実際に虚血として描出される領域とは良好な相関を示し、その程度は狭窄の程度が高いほどより強い傾向が見られた。このことは、虚血性心疾患患者において冠動脈 CT のデータとこの解析ソフトを用いることで、実際に負荷灌流画像などの追加の検査を行うことなく虚血をきたす領域を推測することができる可能性があることを示している。これにより、追加検査の手間を省くことができると共に、虚血領域を推測することで治療方針を決定できるなどの有用性が期待された。さらに、この支配領域データにこれまで我々が検討してきた MBF を加える事で、より詳細な心筋血流評価が可能となると考えられた。

(2)QPR 計測における検討結果

- We evaluated the usefulness of QPR compared to invasive FFR.



検討(1)で行ったテリトリーマップから算出される支配領域毎の MBF を用いた虚血評価 (invasive FFR<0.8 を虚血と判定) においては、感度 86.7%、特異度 64.7%、陽性的中率 68.4%、陰性的中率 84.6%に対し、QPR においては、感度 86.7%、特異度 100%、陽性的中率 100%、陰性的中率 89.5%と良好な結果が得られた。

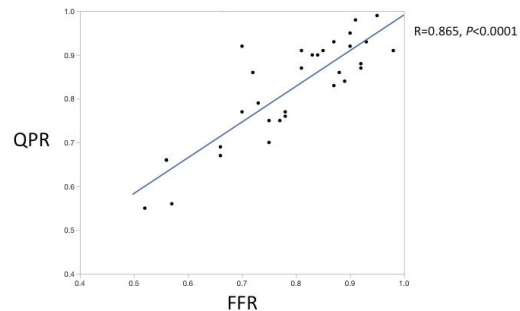
Diagnostic Performance of MBF and QPR

| | Accuracy,% | Sens,% | Spec,% | PPV,% | NPV,% |
|-----|------------|--------|--------|-------|-------|
| MBF | 75 | 86.7 | 64.7 | 68.4 | 84.6 |
| QPR | 93.8 | 86.7 | 100 | 100 | 89.5 |

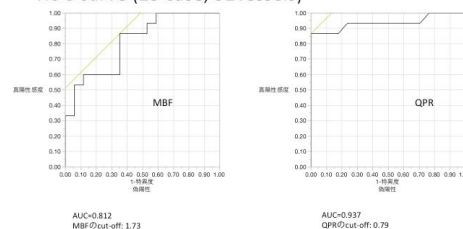
TP: true positive, TN: true negative, FP: false-positive, FN: false-negative, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value

また、QPR と FFR の相関は $R=0.865$ と良好な結果が得られた。

Correlations between FFR and QPR



ROC curve (25 case, 32vessels)



これまでの CTP を用いた報告では、PET な

どを用いた CFR とは良好な相関が得られるとされているが、invasive FFR との比較においては、乖離症例があることも知られていた。それは invasive FFR が冠動脈狭窄前後の圧較差を評価するのに対し、MBF では微小循環抵抗を含めた心筋血流そのものを評価しているためである。そのため、FFR で冠動脈に有意狭窄が無い場合でも、微小循環障害により MBF が低下するため、特異度や陽性的中率の低下が生じてしまう。患者予後を評価する指標としては、CFR に準じた指標である MBF が有用な評価基準となるが、血行再建術の適応評価においては、invasive FFR に準じた指標も必要とされていた。今回我々は、CTA を用いたテリトリーマップの活用による正確な虚血領域 MBF の算出と Reference MBF を用いた QPR の算出により、非侵襲的に invasive FFR に迫る手法を開発することができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計4件)

Tanabe Y, Kido T, Kurata A, Yokoi T, Fukuyama N, Uetani T, Nishiyama H, Kawaguchi N, Tahir E, Miyagawa M, Mochizuki T. Peak enhancement ratio of myocardium to aorta for identification of myocardial ischemia using dynamic myocardial computed tomography perfusion imaging. J Cardiol. 査読有 2017 Dec;70(6):565-570. doi:10.1016/j.jjcc.2017.04.002. Epub 2017 May 10.

Fukuyama Naoki, Kido Teruhito, Kurata Akira, Tanabe Yuki, Kido Tomoyuki, Yokoi Takahiro, Ogawa Ryo, Nishiyama Hikaru, Uetani Teruyoshi, Mochizuki Teruhito. Myocardial Segmentation of Area at Risk Based on Coronary Computed Tomography Angiography and Voronoi Diagram in Comparison with Magnetic Resonance Perfusion Imaging. Open Journal of Radiology. 査読有 Vol.7 No.1. DOI: 10.4236/ojrad.2017.71002

Tanabe Y, Kido T, Kurata A, Uetani T, Fukuyama N, Yokoi T, Nishiyama H, Kido T, Miyagawa M, Mochizuki T. Optimal Scan Time for Single-Phase Myocardial Computed Tomography Perfusion to Detect Myocardial Ischemia - Derivation Cohort From Dynamic Myocardial Computed Tomography Perfusion. Circ J. 査読有 2016 Nov 25;80(12):2506-2512. Epub 2016 Oct 28.

Tanabe Y, Kido T, Uetani T, Kurata A, Kono T, Ogimoto A, Miyagawa M, Soma T, Murase K, Iwaki H, Mochizuki T. Differentiation of myocardial ischemia and infarction assessed by dynamic computed tomography perfusion imaging and comparison with cardiac magnetic resonance and single-photon emission computed tomography. Eur Radiol. 査読有 2016 Nov;26(11):3790-3801. Epub 2016 Feb 6.

[学会発表](計4件)

Natsumi Kuwahara, Teruhito Kido, Takahiro Yokoi, Yuki Tanabe, Hikaru Nishiyama, Teruyoshi Uetani, Kuniaki Hirai, Naoto Kawaguchi, Akira Kurata, Masao Miyagawa, Teruhito Mochizuki. Comparison of QPR derived from Dynamic CT Perfusion and FFR on the evaluation of myocardial ischemia. 第77回日本医学放射線学会総会. 2018年

Yokoi T, Kido T, Kurata A, Kawaguchi N, Watanabe E, Ogawa R, Nakamura M, Kido T, Nishiyama H, Nakao K, Itoh T, Miyagawa M, Mochizuki T. Diagnostic Performance of the Stenosis-related Regional Myocardial Blood Flow Using Stress Dynamic CT Myocardial Perfusion Imaging. 12th Annual Scientific meeting of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Wahington, D.C., 2017年

横井敬弘, 田邊裕貴, 城戸輝仁, 福山直紀, 川口直人, 倉田聖, 小川遼, 中村壮志, 城戸倫之, 宮川正男, 望月輝一. Effects of Under-sampling on Quantitative Parameters in Dynamic Myocardial CT Perfusion Imaging: Comparison between Deconvolution and Maximum-slope method. 第76回日本医学放射線学会総会 2017年

横井敬弘, 城戸輝仁, 福山直紀, 田邊裕貴, 宮内笑麗, 小川遼, 中村壮志, 城戸倫之, 倉田聖, 宮川正男, 望月輝一. Dynamic CT Perfusion 検査における心筋血流定量評価パラメーター(CT-MBF)に及ぼす解析手法の違いによる影響. 第27回日本心血管画像動態学会, 2017年

[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：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

城戸 輝仁 (Kido, Teruhito)
愛媛大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：50403837

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者