

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K18044

研究課題名(和文) 超高精細CTによる冠動脈CTの基礎検討および臨床応用

研究課題名(英文) Coronary CT angiography using Ultra-High-Resolution CT: Basic Study and Clinical Application

研究代表者

高木 英誠 (Takagi, Hidenobu)

岩手医科大学・医学部・研究員

研究者番号：40780565

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：超高精細CTを用いた冠動脈CTの臨床使用の基盤となる研究を行った。動態ファントムモデル実験により、(1)心拍数が増加すると冠動脈狭窄を過大評価する、(2)X線管球の焦点サイズが冠動脈狭窄計測に影響する、ことが明らかになった。臨床研究では超高精細CTを用いた冠動脈CTと侵襲的冠動脈造影の両方を行った患者を対象として、診断精度と狭窄率計測の定量性を検証した。また従来CTと超高精細CTの比較を行った。超高精細CTはカテーテル血管造影による狭窄率と良好な相関と一致を示し、放射線被曝は最先端のCTよりは多いものの心拍数が低ければ許容範囲内の量であることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦において心臓疾患は癌に次ぐ主要な死因の一つである。本研究では、冠動脈疾患を評価するために超高精細CTを用いた冠動脈CTを臨床使用する際の基盤となるデータを示した。具体的には(1)冠動脈狭窄評価に影響を与える因子、(2)狭窄率計測能、(3)放射線被曝、である。これらのデータは臨床で患者選択や検査選択を行う際の資料となり、不要な検査や放射線被曝の低減に寄与することが期待できる。

研究成果の概要(英文)：The experimental study using moving coronary phantom was performed. The study showed that (1) coronary stenosis might be overestimated in heart rate of more than 60 bpm and (2) focus spot might affect stenosis quantification. The clinical study included patients who underwent CCTA with ultra-high-resolution CT followed by invasive coronary angiography (ICA). The diameter stenosis, as determined by CCTA, demonstrated an excellent correlation with ICA and a slight significant overestimation with the agreed range of limits being $\pm 16\%$. The median effective radiation dose for CCTA was 5.4 mSv which was clinically acceptable.

研究分野：放射線医学

キーワード：冠動脈疾患 冠動脈CT 心臓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(CAD: coronary artery disease)は狭心症を引き起こし、時に急性冠症候群に移行する場合もある。従来、CADの診断法はカテーテルを用いた経皮的冠動脈造影(CAG: coronary angiography)のみであったが、CTの発達により、冠動脈CT(CCTA: coronary computed tomography angiography)での診断が可能になった。本邦でのCCTAは急速に普及しており2011年度で約35万件/年だったが、2015年度で約42万件/年と増加の一途をたどっている。また、CCTAに関する多数の臨床研究も行われ、CAGをゴールドスタンダードとした場合には、高い感度を有することも分かっている^{1,2}。

しかし、CCTAにはいくつかの問題もある。CCTAのCADの診断精度は特異度が低く、少なからず偽陽性が発生すること。また石灰化の影響を強くうけるため、高度石灰化病変を有する患者では診断能が低下すると言われている³。これら原因の一つとして、冠動脈の血管内径に対して、CTの空間分解能が十分ではないことが考えられる。臨床で使用されているCT装置の空間分解能は約20年間変わりなかったが、近年、超高精細CT(UHRCT: ultra-high-resolution CT)が開発されより高い空間分解能をCCTA画像を得ることが出来るようになった。これにより従来のCT装置と比べ診断精度や臨床転帰の向上が期待できるが、UHRCTを用いたCCTAに関するデータはまだない。また、UHRCTを臨床使用の際には、①画素数増加によるノイズの上昇、②画質を維持するための放射線被曝の増加がある。

2. 研究の目的

UHRCTを用いたCCTAを臨床使用するための基盤となる研究を行う。具体的にはファントム実験と臨床データを使用して以下のことを明らかにする。

- (1) 動態ファントムモデル実験により、冠動脈狭窄描出能に与える因子を評価する
- (2) 臨床データから、放射線被曝量の指標を作成する
- (3) CAGをゴールドスタンダードとした冠動脈有意狭窄に対する診断精度および狭窄率定量の相関、誤差を算出する

3. 研究の方法

(1) 図1のような冠動脈狭窄動態ファントムモデルを作成した。ファントム内部には6つの冠動脈狭窄ファントムが留置されており、その内部にはそれぞれ25%、50%、75%の狭窄が階段状に設置されたものを留置した。心拍数は任意に設定でき、冠動脈ファントムが3次的に動くファントムとした。心拍数やX線管球の焦点サイズを変えながら、ファントムを撮影し、得られた画像を専用のワークステーションで解析し、CTの設定はブラインドにして狭窄率を計測した。

図1 冠動脈動態ファントム

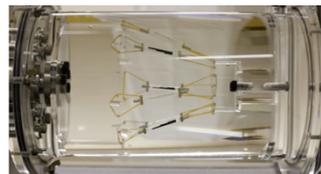


図2 冠動脈狭窄(CT 上段, CAG 下段)



(2,3) 臨床例の後ろ向き解析を行った。38例の冠動脈CTとCAGを両方行った患者を対象に、CAGをゴールドスタンダード、有意狭窄を50%狭窄と定義し、診断精度を算出した。また図2のように、それぞれCTとCAGの専用ワークステーションを用いて狭窄率の定量値について、相関と誤差を算出した。また放射線実行線量の算出を行い、CTとCAGで比較した。

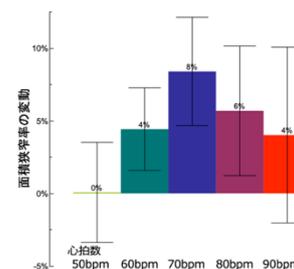
さらに、臨床例の後ろ向き解析で、従来CT装置との比較との比較を行った。従来CT群とUHRCT群の対比は傾向スコアマッチを用いて、放射線被曝、モーションアーチファクトによる評価不能例、CT後90日にCAGまで行ったが血行再建を行わなかった例の比較を行った。

4. 研究成果

(1) 冠動脈狭窄描出能に与える因子の検討

心拍数が冠動脈狭窄の計測に与える影響を検討した。その結果、図3のように心拍数50bpmでは計測にほぼ影響なかったが、60bpm以上の心拍数では、狭窄を過大評価していく傾向があった。特に70bpmでは、最大で10%以上の過大評価があった。これらは心拍による動きが画質に影響しているためと考えられた。また、70bpm時に変動が最も大きくなり、UHRCTの性能上70bpmの際に時間分解能が低下するためと考えられた。以上より臨床例においても、β遮断薬の使用により60bpm以下の低心拍状態で撮影することが望ましいと考えられた。

図3 心拍数と狭窄率変動



(2) 放射線被曝の検討

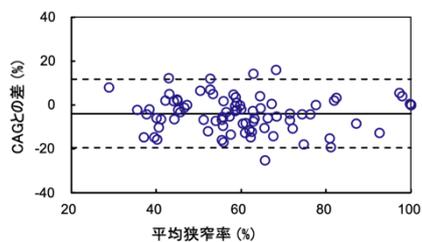
傾向スコアマッチを用いた群では、体重中央値60kg、BMI24 kg/m²、中央値心拍数65bpmにおいて、UHRCTを用いたCCTAの放射線被曝は、実効線量中央値で5.8ミリシーベルト(四分位範囲、

4.6-6.7)だった。これは体格や心拍数マッチさせた患者群において、320列検出器CTでの実効線量中央値が、1.4(四分位範囲, 0.9-2.4)ミリシーベルトであり、UHRCTの被曝量が有意に多かったが、最近行われた大規模研究でもCCTAの平均実効線量が5-7mSvであり⁴, 超高精細CTでも標準的な放射線被曝量で冠動脈CTを撮影できると考えられた。一方で、前述の高心拍数の患者においては、撮影心位相の拡大による影響で、実効線量が10ミリシーベルトを超える場合もあった。以上より、超高精細CTを用いた冠動脈CTを有効利用するためには、適切な患者選択が必要と考えられた。

(3) 診断精度の検討

後ろ向き解析のため選択バイアスがあり、対象とした38例の有病率は84%と高かった。その上でCAGをゴールドスタンダードとした時の、UHRCTを用いたCCTAの診断精度は感度, 100%(95%信頼区間 95%-100%); 特異度, 67%(95%信頼区間 38%-67%); 陰性的中率, 100%(95%信頼区間 57%-100%); 陽性的中率, 94%(95%信頼区間 89%-94%); 正確度, 95%(95%信頼区間 86%-95%), 曲線下面積 0.83(95%信頼区間 0.53-0.96)であった。総合的な指標である正確度やAUCは高かった。さらに狭窄率の定量をCCTAとCAGとで比較した結果, ピアソンの相関係数は $r=0.90$ (95%信頼区間 0.85-0.93)と良好な相関を示し, 図4に示すように系統誤差も $-4\pm 8\%$ ($p<0.01$)とわずかな過大評価であり, 95%一致限界は -19% - 12% と過去の報告と比べて誤差が小さくなっていることがわかった⁵⁻⁷。

図4 CCTAとCAGの狭窄率定量の誤差



モーションアーチファクトによる評価不能例の割合は, 傾向スコアマッチした320列CTと比較して統計学的有意差はなかった(320列CT vs. UHRCT; 4.4% vs. 6.1%, $p=0.77$)。UHRCTは最先端の320列CTと比べると時間分解能が低いことから, モーションアーチファクトが問題になると考えられたが, 多くの患者では, 大差なく撮影できていることがわかった。しかし, マッチングの過程で極端な高心拍の患者は除外されていると考えられるため, 高心拍の患者への影響はまだ不明である。さらにCCTA検査から90日後の患者の臨床転帰を比較したところ, CAGを行ったものの血行再建まで至らなかった患者の割合は320列CTとUHRCTに差はなかった(8.7% vs. 8.7% $p=0.99$)。装置によって患者の短期の転帰に大きな影響は与えていないことがわかったが, 上述のモーションアーチファクトと同様に高心拍の患者が除外されている可能性があるため, 理論的には高心拍の患者は320列CT等の時間分解能の高いCT装置を使用した方がよいと考えられる。

<引用文献>

1. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, et al. Diagnostic Performance of Coronary Angiography by 64-Row CT. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2324-2336.
2. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, et al. Diagnostic Performance of 64-Multidetector Row Coronary Computed Tomographic Angiography for Evaluation of Coronary Artery Stenosis in Individuals Without Known Coronary Artery Disease Results From the Prospective Multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(21):1724-1732.
3. Arbab-Zadeh A, Miller JM, Rochitte CE, et al. Diagnostic Accuracy of Computed Tomography Coronary Angiography According to Pre-Test Probability of Coronary Artery Disease and Severity of Coronary Arterial Calcification. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(4):379-387.
4. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291-1300.
5. Hoffmann MH, Shi H, Schmitz BL, et al. Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography. *JAMA*. 2005;293(20):2471-2478.
6. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Coronary Angiography Using 64-Slice Spiral Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):552-557.
7. Dewey M, Zimmermann E, Deissenrieder F, et al. Noninvasive Coronary Angiography by 320-Row Computed Tomography With Lower Radiation Exposure and Maintained Diagnostic Accuracy: Comparison of Results With Cardiac Catheterization in a Head-to-Head Pilot Investigation. *Circulation*. 2009;120(10):867-875.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kunihiro Yoshioka, Ryoichi Tanaka, Hidenobu Takagi, Yuta Ueyama, Kei Kikuchi, Takuya Chiba, Kazumasa Arakita, Joanne D. Schuijff, et al.	4. 巻 60
2. 論文標題 Ultra-high-resolution CT angiography of the artery of Adamkiewicz: a feasibility study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 109 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00234-017-1927-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kunihiro Yoshioka, Ryoichi Tanaka, Hidenobu Takagia, Yuta Ueyama, Tsuyoshi Sugawara, Takuya Chiba, Kazumasa Arakita and Joanne D. Schuijff	4. 巻 54
2. 論文標題 Systematic evaluation of collateral pathways to the artery of Adamkiewicz using computed tomography.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Cardio-Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 19 ~ 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ejcts/ezx509	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 高木英誠, 折居誠, 吉岡邦浩	4. 巻 67
2. 論文標題 冠動脈CTでどこまでみえるか	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 循環器ジャーナル	6. 最初と最後の頁 331 ~ 343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1438200267	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hidenobu Takagi, Yu Ishikawa, Makoto Orii, Hideki Ota, Masanobu Niiyama, Ryoichi Tanaka, Yoshihiro Morino, Kunihiro Yoshioka	4. 巻 13
2. 論文標題 Optimized interpretation of fractional flow reserve derived from computed tomography: Comparison of three interpretation methods	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Computed Tomography	6. 最初と最後の頁 134 ~ 141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcct.2018.10.027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka R, Yoshioka K, Takagi H, Schuijf J.D, Arakita K	4. 巻 74
2. 論文標題 Novel developments in non-invasive imaging of peripheral arterial disease with CT: experience with state-of-the-art, ultra-high-resolution CT and subtraction imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Radiology	6. 最初と最後の頁 51 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.crad.2018.03.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hidenobu Takagi, Ryoichi Tanaka, Kyohei Nagata, Ryo Ninomiya, Kazumasa Arakita, Joanne D. Schuijf, and Kunihiro Yoshioka	4. 巻 101
2. 論文標題 Diagnostic performance of coronary CT angiography with ultra-high-resolution CT: Comparison with invasive coronary angiography	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 30-37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejrad.2018.01.030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 高木英誠
2. 発表標題 超高精細CTを用いた冠動脈CT
3. 学会等名 第29回心血管画像動態学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hidenobu Takagi, Ryoichi Tanaka, Kyohei Nagata, Ryo Ninomiya, and Kunihiro Yoshioka
2. 発表標題 Diagnostic performance of Coronary CT angiography with Ultra-High resolution CT: Comparison with invasive coronary angiography
3. 学会等名 Society of Cardiovascular Computed Tomography 11th annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高木英誠
2. 発表標題 冠動脈CTの現状と超高精細CTの可能性
3. 学会等名 CT・MR Advanced Imaging Seminar 2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hidenobu Takagi, Tadashi Sasaki, Akinobu Sasaki, Tsuyoshi Sugawara, Takanori Ueda and Kunihiro Yoshioka
2. 発表標題 Impact of Heart Rate on Diagnostic Accuracy of ECG-gated Coronary CT Angiography Using Ultra-High-Resolution CT: Phantom Study
3. 学会等名 The 77th annual meeting of the Japan Radiological Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tadashi Sasaki, Akinobu Sasaki, Tsuyoshi Sugawara, Takuya Chiba, Hidenobu Takagi
2. 発表標題 Effects of Focus Size and Heart Rate on Stenosis Ratio Measurements in Coronary CTA Using Ultra-High-Resolution CT
3. 学会等名 The 74th Annual Meeting of the Japanese Society of Radiological Technology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yu Ishikawa, Masanobu Niiyama, Hidenobu Takagi, Testuya Fusazaki, Tomonori Ithoh, Kunihiro Yoshioka and Yoshihiro Morino
2. 発表標題 Diagnostic Accuracy of Fractional Flow Reserve Measurement in a Comparison between High-resolution and 320-row Detector Coronary Computed Tomography
3. 学会等名 The 82th annual scientific meeting of the Japanese Circulation Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hidenobu Takagi, Yu Ishikawa, Makoto Orii, Yoshihiro Morino, and Kunihiro Yoshioka
2. 発表標題 Three Interpretation Methods for Fractional Flow Reserve derived from CT: Association with 90-day clinical outcome
3. 学会等名 The 14th Annual Scientific Meeting of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高木英誠, 石川有, 森野禎浩, 田中良一, 吉岡邦浩
2. 発表標題 FFRCTの計測位置による診断精度への影響
3. 学会等名 第28回心血管画像動態学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hidenobu Takagi, Yu Ishikawa, Ryoichi Tanaka, Yoshihiro Morino and Kunihiro Yoshioka
2. 発表標題 The Optimal Parameter of FFRCT to Diagnose the Functional Significance of Coronary Artery Stenosis
3. 学会等名 The 82th annual scientific meeting of the Japanese Circulation Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yu Ishikawa, Masanobu Niiyama, Hidenobu Takagi, Testuya Fusazaki, Tomonori Ithoh, Kunihiro Yoshioka and Yoshihiro Morino
2. 発表標題 Difference in Functional Focal and Diffuse Coronary Artery Disease of Fractional Flow Reserve from Coronary Computed Tomography Angiography
3. 学会等名 The 83th annual scientific meeting of the Japanese Circulation Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高木英誠
2. 発表標題 心臓CTを用いた機能評価
3. 学会等名 第77回日本医学放射線学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 高木英誠, 吉岡邦浩	4. 発行年 2018年
2. 出版社 産業開発機構	5. 総ページ数 6
3. 書名 Multislice CT 2018 BOOK	

1. 著者名 高木英誠, 佐々木忠司, 田中良一, 吉岡邦浩	4. 発行年 2017年
2. 出版社 インナービジョン	5. 総ページ数 4
3. 書名 月刊インナービジョン2017年5月号	

1. 著者名 高木英誠	4. 発行年 2018年
2. 出版社 インナービジョン	5. 総ページ数 2
3. 書名 月刊インナービジョン2018年5月号	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----