

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07720

研究課題名(和文)冠動脈CTにおける流体練成解析法を用いた冠血流予備量比の基礎的・臨床的検討

研究課題名(英文)Fundamental and clinical study of fractional flow reserve using structural and fluid analysis in Coronary CT

研究代表者

幸 秀明 (YUKI, HIDEAKI)

熊本大学・病院・非常勤診療医師

研究者番号：90710434

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)：心臓カテーテル検査において計測される冠血流予備量比(FFR)は、有用性が示された心筋虚血の評価方法であるが、侵襲的な手技を伴う。冠動脈CTは非侵襲的に評価する手段として有用な手段である。近年、冠動脈CTにおけるデータを利用したCT-FFRの出現により、病変の解剖学的評価と機能的評価の両方が一度に可能となり、非侵襲的に有意狭窄の検出能の向上が期待されるが、それに対する報告はまだあまりされていない。我々の研究では解剖学および機能的評価は、従来の評価法より有意な狭窄を検出するための高い診断能であり、CT-FFRが有用な非侵襲的機能指標であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

通常的心臓CTデータからFFRという生理学的なパラメータを得ることにより、従来的心臓CT評価法より有意な狭窄を検出するための高い診断能が得られることがわかった。今後、非侵襲的にどのような冠動脈病変が虚血を生じるか否かを判定することができ、不必要な侵襲的検査を減らすこと、そして適切な治療法選択と予後の向上に繋がると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Fractional flow reserve (FFR), measured by coronary pressure wire during catheterization, is considered a reference standard for assessing lesion-specific ischemia, but is invasive. Cardiac CT has emerged as a useful diagnostic imaging method for the non-invasive and accurate evaluation of coronary artery disease(CAD). The recent advent of noninvasive FFR derived from CT (CT-FFR) has enabled both anatomical and functional evaluation of CAD and increased our ability to detect hemodynamically significant stenosis, but has not been fully investigated. In our study, comprehensive assessment of anatomical and functional indices derived from CT data has potentials to provide higher diagnostic accuracy for detecting significant CAD than the anatomical CT indices alone and show that CT-FFR is a useful non-invasive functional index.

研究分野：放射線診断学

キーワード：冠動脈CT CT-FFR

## 1. 研究開始当初の背景

冠動脈狭窄に対する再灌流療法の効果はその基準によって左右され、狭窄度のみでは治療法の適切な決定が難しい。近年、心筋虚血を  $FFR < 0.8$  以下を基準に判定を行うことで PCI による有意な予後改善を得られることが報告されている。FFR とはプレッシャワイヤを冠動脈内に挿入して測定され、冠動脈の狭窄遠位部圧と狭窄近位部圧の比である。  $FFR < 0.75 \sim 0.8$  を有意な心筋虚血と考え、積極的に PCI の施行が考慮されるが、侵襲的な手技を伴う。

心臓 CT は非侵襲的に、冠動脈の解剖学的走行、冠動脈狭窄の診断、冠動脈壁やプラークの性状評などに関する情報を提供することができるため、臨床におけるその需要は年々増加している。しかし、虚血性心疾患患者の治療方針や予後を考える上では、冠動脈狭窄の有無そのものより心筋虚血の有無の判断が重要であり、解剖学的狭窄だけではなく FFR を用いた機能的虚血を加味して PCI の適応を考えることが重要視されている。近年、数値流体力学を応用して冠動脈 CTA の画像から FFR を推算する手法が開発されつつあり、CT-FFR とよばれる。しかし、ゴールド・スタンダードである invasive FFR では心筋の最大充血状態で計測されるが、CT-FFR では最大充血状態を仮想しているに過ぎず、その計算アルゴリズムは未だ定まっているとは言えない。ところが、冠動脈の経時的な径の変化と狭窄度から CT-FFR を算出する新しいアルゴリズム(流体構造連成解析)が専用のワークステーションで可能となった。これにより解剖学的情報に加え機能的虚血を視覚化することが可能となる。冠動脈 CTA は高い感度と陰性適中率を有しているが、特異度が低い欠点があり、CT-FFR の臨床応用は冠動脈 CTA の欠点を補うことができ、心筋虚血の正確な診断をもたらすと期待されている。

## 2. 研究の目的

近年、CT-FFR が臨床応用可能となってきているが、その精度や基礎的特性は十分に解明されておらず、臨床医学の心臓 CT 分野に応用可能かは明らかにされていない。

この研究の目的は、

- (1)最新の CT 解析技術である流体構造連成解析による CT-FFR の精度と特性を基礎的・臨床的に明らかにし、流体構造連成解析による CT-FFR の精度を向上させること。
  - (2)CT-FFR と冠動脈 CTA の情報を相補的に用いることで非侵襲的な心筋虚血評価の精度を向上させ、治療適応の判断基準を確立すること。
- である。

## 3. 研究の方法

(1)対象は 320 列 MDCT を用いて冠動脈 CT および invasive FFR が施行された 47 人(男 36 例,女 11 例,平均年齢 69 歳) 60 例(30-90%の冠動脈狭窄)。撮像画像から記述子(アガストスコア、狭窄の重症度、プラークの平均 CT 値、非石灰化および石灰化プラークの体積、リモデリング指数、CT-FFR)を測定しました。機械学習を使用して、虚血に関連する記述子を特定しました。冠動脈 CT から得られた解剖学的情報みのモデルと解剖学的情報に流体構造連成解析による CT-FFR を足したモデルで ROC 曲線を作成し、虚血関連病変および非虚血関連病変で両者を比較した。

(2)冠動脈モデルと心臓の動きをシミュレートできる心臓ファントムを使用して、プラーク CT 値に対する心拍数(HR)の影響を評価しました。HR が 0、50、60、70 回/分で撮影されたデータを Filtered back projection (FBP)、hybrid iterative reconstruction (AIDR3D)と model-based iterative reconstruction (FIRST)を用いて再構成した。75% の狭窄を伴う病変のプラークの CT 値を 2 名の放射線科医にて評価した。

## 4. 研究成果

(1)重症度 ( $40.8 \pm 15.7\%$  対  $57.6 \pm 14.1\%$ )、非石灰化プラークの体積 ( $190 \pm 100$  対  $254.8 \pm 133.3$ )、リモデリング指数 ( $1.04 \pm 0.12$  対  $1.11 \pm 0.13$ ) は非虚血関連病変より虚血病変で有意に高かった。流体構造連成解析による CT-FFR は、虚血関連病変  $0.84 \pm 0.14$  および非虚血関連病変で  $0.71 \pm 0.14$  であり、非虚血関連病変より虚血病変で有意に高かった。AUC 値は冠動脈 CT から得られた解剖学的情報みのモデルで 0.738 解剖学的情報に流体構造連成解析による CT-FFR を追加したモデルで 0.835 であり、冠動脈 CT から得られた解剖学的情報に CT-FFR を追加することで虚血に関連する病変の検出に優れていた。この結果は Academic radiology に採用された。

(2) FIRST は FBP および AIDR3D と比較して 2 人の評価者の相関を改善した (FIRST:  $R^2 = 0.68$ ,  $p < 0.05$ ; FBP:  $R^2 = 0.29$ ,  $p = 0.31$ ; AIDR3D:  $R^2 = 0.22$ ,  $p = 0.18$ )。HR 70 でのこれらの  $R^2$  は、HR 50 (FIRST:  $R^2 = 0.92$ ,  $p < 0.05$ ; FBP:  $R^2 = 0.83$ ,  $p < 0.05$ ; AIDR3D:  $R^2 = 0.87$ ,  $p < 0.05$ ) および HR 0 (FIRST:  $R^2 = 0.97$ ,  $p < 0.05$ ; FBP:  $R^2 = 0.89$ ,  $p < 0.05$ ; AIDR3D:  $R^2 = 0.95$ ,  $p < 0.05$ ) と HR が高いほど、冠動脈 CTA におけるプラークの評価に影響を与える。FIRST は、FBP および AIDR3D と比較して、より HR 高い撮影のプラークの評価を改善する可能性がある。この結果は Int J Cardiovasc Imaging. に採用された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Kawasaki T, Kidoh M, Kido T, Sueta D, Fujimoto S, Kumamaru KK, Uetani T, Tanabe Y, Ueda T, Sakabe D, Oda S, Yamashiro T, Tsujita K, Kato S, Yuki H, Utsunomiya D.	4. 巻 Feb 10
2. 論文標題 Evaluation of Significant Coronary Artery Disease Based on CT Fractional Flow Reserve and Plaque Characteristics Using Random Forest Analysis in Machine Learning	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Academic Radiology	6. 最初と最後の頁 30001-5.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.acra.2019.12.013.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kidoh Masafumi, Utsunomiya Daisuke, Funama Yoshinori, Sakabe Daisuke, Oda Seitaro, Nakaura Takeshi, Yuki Hideaki, Nagayama Yasunori, Hirata Kenichiro, Iyama Yuji, Namimoto Tomohiro, Yamashita Yasuyuki	4. 巻 34
2. 論文標題 The effect of heart rate on coronary plaque measurements in 320-row coronary CT angiography	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The International Journal of Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 1977 ~ 1985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10554-018-1415-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yuki Hideaki, Arima Yuichiro, Utsunomiya Daisuke, Fujisue Koichiro, Kidoh Masafumi, Oda Seitaro, Nakaura Takeshi, Yamashita Yasuyuki, Tsujita Kenichi	4. 巻 26
2. 論文標題 Coronary arterial microfistulae with meandering dilated coronary arteries and noncompaction-like myocardium	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiology Journal	6. 最初と最後の頁 95 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5603/CJ.2019.0013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hirata Kenichiro, Utsunomiya Daisuke, Kidoh Masafumi, Funama Yoshinori, Oda Seitaro, Yuki Hideaki, Nagayama Yasunori, Iyama Yuji, Nakaura Takeshi, Sakabe Daisuke, Tsujita Kenichi, Yamashita Yasuyuki	4. 巻 97
2. 論文標題 Tradeoff between noise reduction and inartificial visualization in a model-based iterative reconstruction algorithm on coronary computed tomography angiography	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e10810 ~ e10810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000010810	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakagawa Masataka, Nakaura Takeshi, Namimoto Tomohiro, Iyama Yuji, Kidoh Masafumi, Hirata Kenichiro, Nagayama Yasunori, Yuki Hideaki, Oda Seitaro, Utsunomiya Daisuke, Yamashita Yasuyuki	4. 巻 26
2. 論文標題 Machine Learning to Differentiate T2-Weighted Hyperintense Uterine Leiomyomas from Uterine Sarcomas by Utilizing Multiparametric Magnetic Resonance Quantitative Imaging Features	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Academic Radiology	6. 最初と最後の頁 1390 ~ 1399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.acra.2018.11.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kuramoto K, Beppu T, Irie K, Kinoshita K, Sato N, Akahoshi S, Yoshida Y, Yuki H, Hamada Y	4. 巻 34
2. 論文標題 Hepatobiliary and Pancreatic: Intra ductal biliary schwannoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1674 ~ 1674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14679	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 SATO NOBUTAKA, BEPPU TORU, KINOSHITA KOICHI, YUKI HIDEAKI, SUYAMA KOICHI, YURUKI HIDETO, MOTOHARA TOSHIHIKO, CHIYONAGA SUGURU, AKAHOSHI SHINICHI	4. 巻 39
2. 論文標題 Partial Splenic Embolization for Lenvatinib Therapy-associated Thrombocytopenia Among Patients With Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 6895 ~ 6901
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.13909	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 SATO NOBUTAKA, BEPPU TORU, KINOSHITA KOICHI, YUKI HIDEAKI, SUYAMA KOICHI, CHIYONAGA SUGURU, MOTOHARA TOSHIHIKO, KOMOHARA YOSHIHIKO, HARA AKIO, AKAHOSHI SHINICHI	4. 巻 39
2. 論文標題 Conversion Hepatectomy for Huge Hepatocellular Carcinoma With Arterioportal Shunt After Chemoembolization and Lenvatinib Therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5695 ~ 5701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.13768	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita Koichi, Beppu Toru, Sato Nobutaka, Akahoshi Shinichi, Yuki Hideaki, Yoshida Yasushi	4. 巻 4
2. 論文標題 Preoperative 1-week diet can markedly decrease blood loss during hepatectomy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Translational Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 20 ~ 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tgh.2019.03.08	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 YOSHIDA YASUSHI, BEPPU TORU, KINOSHITA KOICHI, SATO NOBUTAKA, AKAHOSHI SHINICHI, YUKI HIDEAKI, SAITO SEIYA, KITAOKA MITSUHIKO, NASU JIRO	4. 巻 39
2. 論文標題 Five-year Recurrence-free Survival After Surgery Followed by Oral Chemotherapy for Gastric Cancer With Portal Vein Tumor Thrombosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2233 ~ 2238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.13339	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akahoshi Shinichi, Yamamura Kensuke, Sato Nobutaka, Oda Eri, Kinoshita Koichi, Yuki Hideaki, Motohara Toshihiko, Deguchi Akihiro, Komohara Yoshihiro, Beppu Toru	4. 巻 13
2. 論文標題 A hepatic sclerosed hemangioma with drastic changes in contrast-enhanced ultrasonography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1252 ~ 1257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-020-01194-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 ODA ERI, BEPPU TORU, KINOSHITA KOICHI, YAMAMURA KENSUKE, SATO NOBUTAKA, YUKI HIDEAKI, CHIYONAGA SUGURU, MOTOHARA TOSHIHIKO, KOMOHARA YOSHIHIKO, AKAHOSHI SHINICHI	4. 巻 34
2. 論文標題 Hepatic Xanthogranuloma that Originated from a Liver Cyst and Mimicked a Malignant Tumor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 2067 ~ 2071
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 SATO NOBUTAKA, YAMAMURA KENSUKE, ODA ERI, AKAHOSHI SHINICHI, YUKI HIDEAKI, MOTOHARA TOSHIHIKO, MIYAMOTO HIDEAKI, YOSHII DAIKI, KOMOHARA YOSHIHIKO, BEPPU TORU	4. 巻 40
2. 論文標題 Cholangiolocarcinoma With Multiple Recurrences Successfully Treated With Repeated Liver Resection and Radiofrequency Ablation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 7147 ~ 7153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.14745	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 YAMAMURA KENSUKE, BEPPU TORU, KINOSHITA KOICHI, ODA ERI, SATO NOBUTAKA, YUKI HIDEAKI, MOTOHARA TOSHIHIKO, MIYAMOTO HIDEAKI, KAWAGUCHI HIDETOSHI, KOMOHARA YOSHIHIKO, AKAHOSHI SHINICHI	4. 巻 40
2. 論文標題 Hepatocellular Carcinoma With Extensive Cancer-associated Thrombosis Successfully Treated With Liver Resection and Direct Oral Anticoagulant: A Case Report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 6465 ~ 6471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.14668	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 YAMAMURA KENSUKE, BEPPU TORU, SATO NOBUTAKA, KINOSHITA KOICHI, ODA ERI, YUKI HIDEAKI, MOTOHARA TOSHIHIKO, MIYAMOTO HIDEAKI, KOMOHARA YOSHIHIKO, AKAHOSHI SHINICHI	4. 巻 40
2. 論文標題 Complete Removal of Adrenal Metastasis in Hepatocellular Carcinoma Using Indocyanine Green Fluorescent Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5823 ~ 5828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.14600	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamamura Kensuke, Beppu Toru, Sato Nobutaka, Oda Eri, Kinoshita Koichi, Yuki Hideaki, Motohara Toshihiko, Miyamoto Hideaki, Oda Tsutomu, Akahoshi Shinichi	4. 巻 14
2. 論文標題 Huge hepatocellular carcinoma with extrahepatic collateral arteries successfully treated by multidisciplinary treatment including laparoscopic devascularization: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 251 ~ 257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-020-01286-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔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	宇都宮 大輔  (UTSUNOMIYA DAISUKE)  (30571046)	横浜市立大学・医学研究科・教授   (22701)	
研究分担者	船間 芳憲  (FUNAMA YOSHINORI)  (30380992)	熊本大学・大学院生命科学研究部(保)・教授   (17401)	
研究分担者	末田 大輔  (SUETA DAISUKE)  (70750040)	熊本大学・病院・特任講師   (17401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------