

機関番号：12102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591471

研究課題名（和文） 血管造影で使用する造影剤はどこまで減らせるか

研究課題名（英文） How much can reduction of contrast agent is possible in angiography?

研究代表者

松下 昌之助 (MATSUSHITA SHONOSUKE)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師

研究者番号：70359579

研究成果の概要（和文）：血管造影では造影剤の使用は不可避である。近年、血管内ステント療法などの発展により、血管造影法を用いた治療や診断において造影剤の使用量は増加する傾向にある。その一方で、腎機能保持のために、造影剤の使用量には使用量に限界があり、それを超えると造影剤腎症のリスクが高まる。造影剤腎症は造影剤の使用量に依存して発症する血管造影に伴う合併症である。これを解決するために、高輝度で散乱線のない放射光と、高感度受像体である HARP 管を用いたシステムにより、どこまで造影剤を希釈して有効な血管造影を得ることができるかどうか、検討を行った。In vitro 実験では、放射光+HARP 管システムでは 2%の造影剤が検出可能であった。ラット下肢血管造影では、8%の造影剤を用いて判別できた血管分枝数と 32%の造影剤で判別できた血管分枝数には有意差はなかった。本システムでは 8%の希釈造影剤が 32%とほぼ同等に用いることができることが示された。これは、造影剤腎症の予防になる一方で、許容使用量の範囲内では、現行の 4 倍の回数で血管造影ができることを意味する。

研究成果の概要（英文）：Contrast material is essentially employed in angiography. Contrast material-induced nephropathy (CIN) is developed in dose-dependence manner. Recently, the doses of contrast material in angiography tend to increase due to frequent application of stent therapy. On the other hand, the its dose is limited for the preservation of renal function. To solve this, we thought that the combination of synchrotron radiation angiography and high sensitive HARP receiver may make it possible to reduce the dose of contrast material. In vitro examination, synchrotron radiation angiography with HARP receiver was able to identify 2% concentration of iodine contained contrast material. In vivo examination using rat angiography in lower extremity, 8% concentration of contrast material was statistically equivalent to 32% concentration of contrast material in counting the number of vascular branches. It means that a quarter of concentration in contrast material can be effectively used, if this proposed angiographic system is utilized.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：循環器外科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：HARP 受像管、ラット、単色 X 線、希釈造影剤、放射光、血管造影、造影剤、造影剤腎症

1. 研究開始当初の背景

現行の血管造影では、必ず造影剤が用いられるが、その結果、腎障害が2~10%の頻度で出現する（造影剤腎症）。造影剤腎症は、入院患者の急性腎不全の10~12%を占め、院内発生の急性透析の第3位に相当する。一方、造影剤の使用量は冠動脈形成術や末梢血管のステント留置術の頻度の増加により、一手技あたり増加する傾向にある。また、糖尿病、動脈硬化性疾患の増加、人口の高齢化を背景として腎機能障害患者は増加しているが、このような患者ほど血管造影の頻度が多い傾向もあり、造影剤腎症発症の危険は年々増加する状況を迎えつつある。

造影剤はこれまで、何度か改良が重ねられ、十分なコントラストを得るため、ヨード比を6:1まで上げてきた。しかし、これ以上の重合処理はかえって、造影剤の粘稠度を増し、技術的な限界にある。造影剤腎症は造影剤の容量依存性に発症するため、発症を減少させるには、使用する造影剤の量を減らす方向で検討する必要がある。このため、血管撮影法の受像系の感度を改善して、造影剤を希釈しても血管を認識することができる方法に注目するに至った。

我々は、2001年より、高エネルギー加速器研究施設（茨城県つくば市）において放射光を用いた血管造影の研究を行ってきた。放射光由来単色X線の高い光子集積性と散乱線の少ない直線性は、少ない量の造影剤でも微小な血管が明瞭に見ることができることを確認してきた。今回さらに放射光由来単色X線の受像管として、NHK放送技術研究所が開発した高感度受像管（HARP管）を組み合わせるとさらに希釈した造影剤でも血管造影が可能になるのではないかと考えた。希釈した造影剤を用いて血管造影が可能になるならば、1回あたりの造影剤の使用量が減少し、造影剤腎症の発症の危険性を下げることが期待される。これは、とくに腎機能障害があり造影剤の使用量が規制されている場合には有用である。また、腎機能は正常であっても、血管内インターベンション（大血管、冠動脈ステントなど）で何度も血管造影が必

要となり、そのため通常の造影剤濃度では治療の途中で造影剤の使用限度に達してしまう場合にも役立つと考えられる。

2. 研究の目的

「放射光とHARP管を用いた新しい血管撮影法は造影剤をどこまで希釈できるか？」という研究目的をたて、*in vitro* 実験および *in vivo* の小動物血管造影管造影（ラット）で確かめる。

3. 研究の方法

(1) HARP 受像管と実験の評価方法：

HARP 受像管は、光を電気に変換する光電変換膜に特殊材料を用い、なだれ増倍現象で信号を増幅することにより、超高感度化（従来の CCD カメラの数百倍の感度）を得る。撮像時間はテレビ用に開発されたため、30msec に固定されている。対照として CCD カメラを用いた（撮像時間：150 msec）。32%のイオン性ヨード造影剤を用いた。各画像は画像解析ソフトウェア（ImageJ, USA）を用いて 256 階調のグレイスケールに変換し、その階調差（差分値）で検討した。

(2) *in vitro* 評価：

どこまで希釈造影剤を感知できるか、定数希釈を行った造影剤を放射光+HARP管および、放射光+通常の CCD カメラを用いて比較し、希釈造影剤による血管認知限界を探る。24G の静脈カテーテル外筒に 32%, 16%, 8%, 4%, 2%, 1% の各濃度の造影剤入れ、放射光由来単色 X 線で撮像し、CCD および HARP 受像管で比較する。

(3) *in vivo* 評価：

小動物下肢血管造影ではどこまで希釈した造影剤で描出されるか *in vivo* で調べる。Wistar ラット (n=20、各群 n=5) を用いた。32%, 16%, 8%, 4% の各濃度の各希釈率の造影剤を 1ml/sec で 2 秒間（計 2 ml）注入した。

4. 研究成果

(1) 256 階調 Grayscale での評価

256 階調において、背景値と 10 の差があれば血管と認識できることが判明した。この基準を適応すると、2%の造影剤で満たしたカテーテル外筒が判別可能であった。

(2) in vitro 実験：

放射光と HARP 管を用いた in vitro 実験では、30 msec の露光時間で 1%の造影剤まで識別できた。一方、CCD では、150 msec の露光時間で同等の識別が可能であった。即ち、HARP 受像管は、5 倍の造影剤識別能力が示された。

(3) in vivo 実験（ラット下脚放射光血管造影）：

HARP 管の各濃度でのラット下肢血管造影の gray scale 差分値は、それぞれ 4%: 14+/-12, 8%: 22+/-10, 16%: 25+/-11, 32%: 40+/-10 であった。血管としての判別は、4%から可能であったが、臨床的に有意な血管造影を行うことができる造影剤希釈濃度は、8%であった。また、32%造影剤と 8%造影剤の使用時に判別した血管の分枝数は、HARP 受像管では有意差はなかったが、CCD Camera では、8%で有意に減少していた。

これにより、受像管に HARP 管を用いると造影剤腎症の発生は 1/4 に減少し、腎障害を有する患者でも十分な造影剤を用いた診断と治療が行われることが示唆された。

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)

(1) Konishi T, Matsushita S, Hyodo K, Aikawa S, Tokunaga C, Enomoto Y, Kanemoto S, Sato F, Hiramatsu Y, Sakakibara Y. Examination of a new angiographic system with a highly sensitive receiver and synchrotron radiation for reducing the dose of contrast medium. American Journal of Roentgenology 2011, in press. (査読あり)

り)

(2) Miyakawa K, Ohkawa Y, Matsubara T, Kikuchi K, Suzuki S, Tanioka K, Kubota M, Egami N, Atsumi T, Matsushita S, Konishi T, Sakakibara Y, Hyodo K, Katori Y, Okamoto Y Development of FOP-HARP imaging device. Sensors, Cameras, and Systems for Industrial/Scientific Applications XI, edited by Erik Bodegom, Valérie Nguyen, Proc. of SPIE-IS&T Electronic Imaging, SPIE Vol. 7536, 753604-1~8), 2010. (査読あり)

(3) Imazuru T, Matsushita S, Hyodo K, Tokunaga C, Kanemoto S, Enomoto Y, Watanabe Y, Hiramatsu Y, Sakakibara Y. Erythropoietin enhances arterioles more significantly than it does capillaries in an infarct rat heart model. Int Heart J 50(6): 801-810, 2009. (査読あり)

(4) Sato F, Matsushita S, Hyodo K, Akishima S, Imazuru T, Tokunaga C, Enomoto Y, Kanemoto S, Hiramatsu U, Shigeta O, Sakakibara Y. Sex difference in peripheral arterial response to cold exposure. Circ J 72:1367-1372, 2008. (査読あり)

[学会発表] (計 4 件)

(1) Miyakawa K, Ohkawa Y, Matsubara T, Kikuchi K, Suzuki S, Tanioka K, Kubota M, Egami N, Atsumi T, Matsushita S, Konishi T, Sakakibara Y, Hyodo K, Katori Y. Development of FOP-HARP imaging device. SPIE2010 (San Jose, CA, U.S.A.), 2010 年 1 月 16 日

(2) 小西泰介、松下昌之助、兵藤一行、徳永千穂、佐々木昭暢、榎本佳治、金本真也、佐藤藤夫、平松祐司、榎原 謙、放射光と高感度受像管を用いた新しい血管造影検査システムによる造影剤使用量低減の試み。第 50 回日本脈管学会総会（東京）2009 年 10 月 30 日

(3) 宮川和典、大川裕司、松原智樹、菊地健司、鈴木四郎、谷岡健吉、久保田節、江上典文、渥美卓治、松下昌之助、小西泰介、榎原 謙、兵藤一行、FOP-HARP 撮像管とその医療応用、2009 年映像情報メディア学会年次大会

(東京)、2009年8月28日

(4) Konishi T, Matsushita S, Hyodo K,
Tokunaga C, Enomoto Y, Kanemoto K,
Watanabe Y, Hiramatsu Y, Sakakibara Y.
Can angiography with synchrotron
radiation and a high sensitivity receiver
make lower doses of contrast material
possible? American Heart Association,
Scientific Sessions 2008 (New Orleans,
U.S.A.), 2008年11月9日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松下 昌之助 (MATSUSHITA SHONOSUKE)
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師
研究者番号：70359579

(2) 研究分担者

榊原 謙 (SAKAKIBARA YUZURU)
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授
研究者番号：60192085
兵藤 一行 (HYODO KAZUYUKI)
高エネルギー加速器研究機構・物質構造科学研究所・講師
研究者番号：60201729