

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08027

研究課題名(和文) 超多列化CTを駆使した低侵襲・低被曝心筋血流定量評価法の開発と応用

研究課題名(英文) Development of a minimally invasive, low-dose quantitative myocardial blood flow evaluation method using Area Detector CT

研究代表者

城戸 輝仁 (Kido, Teruhito)

愛媛大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50403837

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：面検出器CTを用いたOne beat Dynamic CT Perfusion撮影により、低侵襲で低被ばくの心筋虚血評価法について検討した。心筋血流評価において最適な末梢心筋血流位相を明らかにし、今後の心筋血流評価において重要な知見を示すことができた。また、非剛体補正技術や動態トラッキング技術の応用と人工知能技術を応用したことにより、これまで困難とされていた心拍動下での血流評価が可能であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本手法では、従来の冠動脈形態評価に加えて、心筋血流機能評価を同時に実施する事が可能となり、被ばく低減、検査のスループット向上、心筋虚血評価の精度向上が可能となる。本邦における循環器疾患による死亡率は悪性新生物に次ぎ第二位となっており、社会生産世代に多い循環器疾患の早期発見に結びつくものと期待される。また、本手法は研究期間中に国内特許を取得できており、産学連携を通じた社会実装にも期待されている。現在は、欧州、米国、中国での国際特許申請も終了しており、国際展開も推進している。

研究成果の概要(英文)：We investigated a minimally invasive and low-dose radiation myocardial ischemia evaluation method using one-beat dynamic CT perfusion imaging with area detector CT. We clarified the optimal peripheral myocardial blood flow phase for myocardial blood flow evaluation, and were able to show important findings for future myocardial blood flow evaluation. In addition, the application of non-rigid body correction technology, dynamic tracking technology, and artificial intelligence technology showed that it is possible to evaluate myocardial blood flow under rapid heartbeats, which has been difficult to do.

研究分野：循環器画像診断

キーワード：Dynamic CT Perfusion Myocardial Ischemia Myocardial Blood Flow Computed Tomography Territory map

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

循環器疾患における死亡は日本における死因の第二位であり、特に心不全や急性心筋梗塞による突然死のきっかけとなる虚血性心疾患の診断と治療は重要なテーマである。臨床の現場においては、詳細な問診によるリスク因子の洗い出し、心電図や心エコーを用いたスクリーニング検査を行った後に、より詳細な検査法として、冠動脈 CT 検査が実施されている。冠動脈 CT 検査では、低侵襲に冠動脈内腔の狭窄病変検出が可能であり、高精度な除外診断が可能である。しかし、狭窄を認めた場合の虚血性心疾患における治療戦略決定には、冠動脈狭窄病変の検出と同時に、狭窄病変が引き起こす灌流域の心筋虚血の存在を証明することが重要であることは広く知られている。臨床における心筋虚血の判定は、心筋シンチ検査やプレッシャーワイヤーを用いた冠動脈内圧較差測定が一般的に用いられている。しかし、心筋シンチ検査は、放射性物質の取り扱いや施設の規模、それに伴うコストの増加、検査時間の問題もあり、全ての適応症例に対応できるだけのキャパシティが日本にはない。また、プレッシャーワイヤーを用いた計測は、診断目的のみとして活用するには患者侵襲が大きく、治療適応除外に活用するには適切とは言い難いのが現状である。

2. 研究の目的

我々は、世界に先駆けて、日本に広く普及する CT を用いた冠動脈 CTA + ダイナミック CTP の臨床活用法について検討してきた。ダイナミック CTP は優れた空間分解能と時間分解能を有すると共に、その造影効果 (CT 値の変化量) が到達する血液中の造影剤濃度と直線性を持って相関するという特性を持っている。その為、他のどのモダリティよりも心筋血流量の変化をより正確に定量的に捉えることが可能なツールであると言える。これまでの我々の検討では、複数心拍の心筋イメージング撮影を行うことで徐々に染まっていく心筋の造影効果を時間濃度曲線として算出することができ、局所心筋における心筋血流量 (Myocardial Blood Flow: MBF; ml/g/min) を算出可能であり、それが従来の心筋虚血評価法 (心筋シンチや CMR) で得られる臨床的な結果と良好な相関を有することを示してきた。我々が報告してきたこの技術は臨床応用され、現在では広く臨床用ワークステーションに搭載される基盤技術として臨床活用されてきている。

しかし、複数回の CT 撮影に伴う被曝や造影剤量の増加は従来のダイナミック CTP における問題点として残されている。低電圧撮影や逐次近似再構成法といった新しい画像再構成技術の登場により、被ばく低減が行われているが、より広く臨床活用するためには更なる被ばく低減が必要とされる。また、ダイナミック CTP 撮影では、追加で形態評価の為に冠動脈 CTA 撮影が必要となり、全体としての被ばく低減や使用造影剤量の軽減には限界がある。そこで我々は、冠動脈 CTA と CTP の撮影を一度に行える「One beat CTP」を応用することで被曝と造影剤量の両者を軽減できるのでないかと考えている (表 1)。

表 1: One beat CTP と従来法の比較

	One beat CTP 法	従来法 CTA+ダイナミックCTP
撮影回数	1回	複数回
検査時間	15分	45分
被曝	3~7 mSv	10~15 mSv
造影剤量	30~50 ml	100 ml
Fusion Image	ズレなし	ズレあり

3. 研究の方法

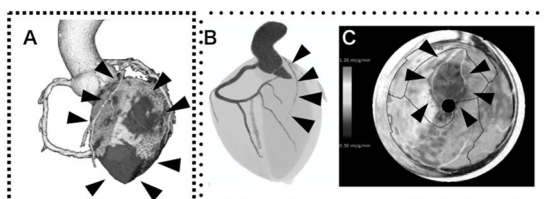
(1) 虚血評価目的に実施される薬剤負荷 CT Perfusion 検査において、320 列 ADCT を用いた prospective ECG triggering 撮影を行う。ダイナミック CTP 撮影時に冠動脈評価の最適時相に合わせて一心拍撮影を実施した。最後に冠動脈 CTA 検査を実施し、One beat CT perfusion (CTP) 撮影の有用性を検討する (図 1)。

(2) 心筋 CT 値の正確な計測手法の検討。

(3) 心筋血流評価における関心領域 ROI 設定の最適化に向けた、非剛体動態補正と人工知能を用いた心筋 ROI 設定アルゴリズムの検討。

(4) 心筋 CT 値の変化量とダイナミック CT Perfusion 検査から算出される MBF の比較検討。

図 1: One beat CTP (A) と従来法 (B+C)



One beat CTP (A) では一度に冠動脈狭窄評価と心筋血流評価が可能となる。

従来法では、冠動脈 CTA (B) を用いた冠動脈狭窄評価とダイナミック CTP (C) を用いた心筋血流評価を二回に分けて撮影する必要があり、被曝や造影剤の増加が問題となった。

4. 研究成果

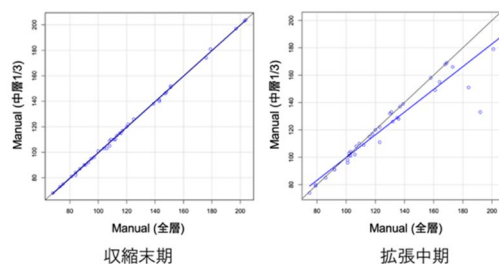
(1) One beat CTP 検査における被ばく低減と造影剤量減量

薬剤負荷 CTP 検査が実施された 13 例（年齢 74.2 ± 4.3 歳、男性 10 例 77%、BMI 23.3 ± 3.1 、撮影時 HR 67.3 ± 9.9 ）において、One beat CTP の被ばくと造影剤量を比較した。One beat CTP における被ばくは DLP で $503.7(484.3-548.4)$ mGycm であり、冠動脈 CTA 検査を省略することにより、 $353.7(320.6-370.0)$ mGycm の被ばく低減が得られることが分かった。造影剤量に関しては、One beat CTP 検査は $50.1(50.0-50.2)$ ml で実施可能であり、冠動脈 CTA 検査を省略することで、 $37.6(33.8-43.9)$ ml の造影剤減量が可能となり、One beat CTP 検査の有用性が示された。

(2) 心筋 CT 値計測法の検討

心筋虚血評価目的に心内腔の造影効果や motion artifact が心筋 CT 値計測にどの程度影響を及ぼすかについて、manual 計測により検討した。検討の結果は、心拍動による motion artifact の影響が出やすい収縮末期より、拡張中期において中層 1/3 での計測精度が低下することを明らかにした（図 2）。これは、薬剤負荷による拡張中期相での心筋静止時間の減少により、肉柱や周囲脂肪織の影響が manual 計測の精度を低下させたと考えられた。逐次近似再構成法などによる画質向上も検討したが、十分な改善は無く、被ばく線量増加をきたすことなく心筋 CT 値計測精度を向上するための計測ツール開発が必要と考えられた。

図 2：収縮末期（左図）と拡張中期（右図）の心筋全層の CT 値と中層 1/3 の CT 値



(3) 心筋 CT 値の自動計測ツール開発

計測精度向上の為、より詳細な心拍動モデルの作成（ZioSoft 社 PhyZiodynamics による心位相増幅）と再構成心位相の細分化（RR5% RR2%）を行い、人工知能モデルと非剛体動態補正アルゴリズムを組み合わせた自動計測ツールの作成を実施した（図 3）。自動計測ツールの精度に関する検討を行いこのツールを用いることで、入り組んで肉柱部や心外膜側の ROI 設定制度が向上安定することを確認した。この自動計測ツールにより特に拡張中期でも中層 1/3 での計測精度向上が得られ、心内腔 CT 値の影響を最小限に心筋 CT 値の計測が可能となった（図 4）。

図 3：自動計測ツールによる心筋トレース

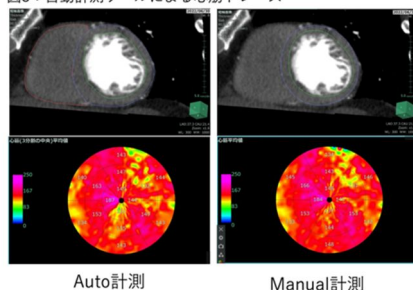
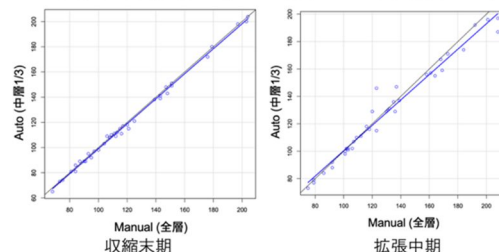


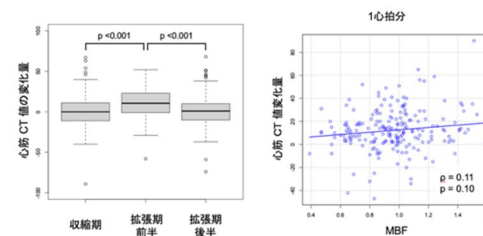
図 4：収縮末期（左図）と拡張中期（右図）の Manual 計測による心筋全層の CT 値と Auto 計測ツールによる中層 1/3 の CT 値



(4) MBF 算出への検証

心筋 CT 値の変化量に関しては、従来の拡張期前半に生じる造影効果の計測が有用であることが示された。一方で単純な CT 値変化量だけでは、MBF との有意な相関が得られず、input factor となる大動脈造影効果による補正、詳細な心位相における心筋 CT 値計測の必要性、が示された。テストインジェクションで得られた大動脈造影効果を用いることで、MBF 算出の可能性はある。

図 5：心筋 CT 値の変化量と MBF との相関



(5) 知財確保

一心拍における心筋 CT 値の変動から心筋血流量を予測するアルゴリズムについて日本（特許第 7236747 号：登録日 2023 年 3 月 2 日）での特許取得が達成された。また、本アルゴリズムに関しては、アメリカ 17/058,694（出願中）、欧州 19812179.0（出願中）、中国 201980035304.2（出願中）においても特許申請中であり、欧州特許に関してはクレーム対応も終了しており、承認直前となっている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 城戸 輝仁
2. 発表標題 心臓CTを循環器診療に活かす
3. 学会等名 愛媛医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takanori Kouchi, Yuki Tanabe, Takaaki Hosokawa, Yuta Yamamoto, Kazuki Yoshida, Takuya Matsuda, Naoto Kawaguchi, Tomoyuki Kido, Akira Kurata, Teruhito Kido.
2. 発表標題 Diagnostic accuracy of myocardial enhancement ratio to aorta assumed static computed tomography perfusion for identification of myocardial ischemia.
3. 学会等名 Radiological Society of North America（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 城戸 輝仁
2. 発表標題 放射線科医が考えるCT First時代のCCTA
3. 学会等名 日本心臓画像動態学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 城戸 輝仁
2. 発表標題 Coronary CTAの現状と今後の方向性
3. 学会等名 日本医学放射線学会 総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 城戸 輝仁
2. 発表標題 Coronary CT First時代に求められる放射線科レポート
3. 学会等名 日本医学放射線学会 秋季臨床大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 城戸 輝仁
2. 発表標題 心臓CTの現状と将来展望 形態評価から性状評価、そして機能評価へ
3. 学会等名 日本医学放射線学会 秋季臨床大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 城戸 輝仁
2. 発表標題 CT・MRIによる非侵襲的なプラーク評価
3. 学会等名 日本心臓血管内視鏡学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 コンピュータープログラム、画像処理装置、および画像処理方法	発明者 城戸輝仁	権利者 国立大学法人愛媛大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-522222	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 コンピュータープログラム、画像処理装置、および画像処理方法	発明者 城戸輝仁	権利者 国立大学法人愛媛大学
産業財産権の種類、番号 特許、17/058,694	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 コンピュータープログラム、画像処理装置、および画像処理方法	発明者 城戸輝仁	権利者 国立大学法人愛媛大学
産業財産権の種類、番号 特許、19812179.0	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 コンピュータプログラム、画像処理装置、および画像処理方法	発明者 城戸輝仁	権利者 国立大学法人愛媛大学
産業財産権の種類、番号 特許、201980035304.2	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 コンピュータプログラム、画像処理装置、および画像処理方法	発明者 城戸輝仁	権利者 国立大学法人愛媛大学
産業財産権の種類、番号 特許、特許第7236747号	取得年 2023年	国内・外国の別 国内

〔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	松田 卓也 (MATSUDA TAKUYA) (10837123)	愛媛大学・医学系研究科・助教 (16301)	
研究分担者	城戸 倫之 (KIDO TOMOYUKI) (20600810)	愛媛大学・医学系研究科・准教授 (16301)	
研究分担者	田邊 裕貴 (TANABE YUKI) (70836189)	愛媛大学・医学部附属病院・助教(病院教員) (16301)	
研究分担者	倉田 聖 (KURATA AKIRA) (40423438)	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター・臨床研修センター・医長 (86301)	
研究分担者	上谷 晃由 (UETANI TERUYOSHI) (00423450)	愛媛大学・医学部附属病院・講師(病院教員) (16301)	削除：2021年3月22日

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
---------	---------