

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：16301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16760

研究課題名（和文）心筋虚血評価に最適な低侵襲心筋CT perfusion検査の開発と臨床応用

研究課題名（英文）Development and clinical application of minimally invasive myocardial CT perfusion imaging for optimal myocardial ischemia assessment

研究代表者

田邊 裕貴（Tanabe, Yuki）

愛媛大学・医学部附属病院・助教（病院教員）

研究者番号：70836189

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では心筋Static CTP撮影の最適化と新たな定量評価法(MPR)を開発し、虚血性心疾患診断における有用性を検証した。虚血性心疾患が疑われ、心筋CTPおよびCAGを施行された症例を対象とした。心筋CTPはDynamic scanに「Boost scan」を併用することで、Static CTPとDynamic CTPの両データを一度に収集した。虚血性心疾患の診断において、Dynamic CTP（定量評価）とStatic CTP（定性+定量評価）の間に有意差は認めなかった。被ばくに関しては、Static scanではDynamic scanより有意に被ばくが低くなることが推定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、心筋Static CTPにおいては従来の定性評価に加え、MPRを用いた定量評価を併用することで診断能力が向上し、心筋Dynamic CTPより低被ばく、かつ同等の精度で虚血性心疾患の評価ができる可能性が示唆された。Static CTPはDynamic CTPと比較してCT装置に関する制限が少なく、より低侵襲に心筋虚血評価を行えるということは、心筋CTP検査の臨床普及および患者負担の軽減に寄与するものと思われる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we developed an optimized method for myocardial static computed tomography perfusion (CTP) imaging and a new quantitative evaluation technique (MPR; Myocardial Perfusion Ratio to the Aorta), and evaluated the feasibility in the diagnosis of ischemic heart disease. This study included patients suspected of ischemic heart disease who underwent both myocardial CTP scan and coronary angiography (CAG). By using a "Boost scan" in the dynamic scan, both static and dynamic CTP data were collected in a single CTP scan. In the diagnosis of ischemic heart disease, there was no significant difference between dynamic and static CTP imaging. Regarding the radiation exposure, it was estimated that static scans resulted in significantly lower radiation exposure than dynamic scans.

研究分野：心臓CT

キーワード：myocardial perfusion

1. 研究開始当初の背景

冠動脈 CT は、冠動脈狭窄評価に高い診断精度を有しており、心臓カテーテル検査に代わる非侵襲的検査として本邦では年間 40 万件以上の検査が施行されている。しかし、冠動脈 CT にて冠動脈狭窄を認めた場合でも、その狭窄病変は必ずしも心筋虚血を来す訳ではない。虚血性心疾患においては心筋虚血の有無・重症度を予め評価し、適切な治療を選択することが重要であり、本邦の平成 30 年度の診療報酬改定でも冠血行再建術の適応を決める際には、心筋虚血の確認を求める算定要件が新設されている。現在、心筋虚血の評価は心筋 SPECT や MRI が用いられているが、検査枠数などの問題があり、全ての症例に対して行うことが難しいのが現状である。そこで、我々は CT を用いた心筋灌流評価法として心筋 CT perfusion (CTP) を考案し、冠動脈 CT 検査と組み合わせることで、1 度の CT 検査で虚血性心疾患に必要な冠動脈・心筋虚血評価を同時に行うことができる検査として、その有用性を世界に先駆けて報告してきた (Kurata A, et al. *Circ J.* 2005)。心筋 CTP 検査には、1 心拍分のデータ収集を行う Static CTP と複数心拍分のデータ収集を連続的に行う Dynamic CTP があるが、特に Dynamic CTP では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解析することで、局所心筋における心筋血流 (Myocardial Blood Flow, MBF) を定量化することができる。しかし、Dynamic CTP には連続撮影に伴う被ばく増加 (10-15 mSv) や超多列化 CT が必要といった問題があり、臨床に普及するには制限があった。一方で、Static CTP は被ばくや撮影機器に関する制限は少ないものの、視覚的評価が主体で確立された定量評価法がないなどといった課題が残されていた。しかし、これらの課題を解決できれば、低侵襲で簡便な心筋灌流評価法でありながら、Dynamic CTP と同等の診断能をもった評価法として Static CTP を臨床応用できる可能性がある。

2. 研究の目的

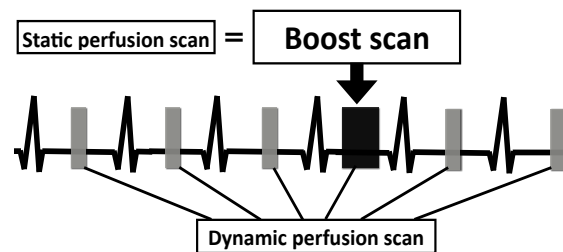
本研究の目的は、心筋 Static CTP 撮影の最適化と新たな定量評価法を開発し、虚血性心疾患診断における有用性を検証することである。まず、CTP 撮影プロトコルの最適化の一環として、ノイズ除去フィルターのノイズ低減効果および被ばく低減効果について検証する。次に、Static CTP の新たな定量指標である Myocardial Perfusion Ratio to the Aorta (MPR) を開発し、その臨床的な妥当性を検証する。最後に、虚血性心疾患症例において、Static CTP と Dynamic CTP の診断能および被ばくについて比較検討を行い、Static CTP の有効性を検証する。

3. 研究の方法

本研究において、心筋 CTP 撮影は 320 列 CT と低管電圧撮影 (80kVp) を併用して行った。①まず Dynamic CTP imaging に特化したノイズ除去フィルターである 4D-similarity filter (4D-SF) の心筋 CTP における画質改善効果について、虚血性心疾患が疑われ心筋 Dynamic CTP を施行した 68 症例を対象に検討した。逐次近似再構成法単独で再構成した CTP 画像と逐次近似再構成法に 4D-SF を併用して再構成した CTP 画像を作成し、定性的画質評価 (5 grade scale; 1.non-diagnositc - 5.excellent)、定量的画質評価 (SNR; signal-to-noise ratio, CNR; contrast-to-noise ratio) および心筋灌流パラメータである MBF を計測し、それぞれについて比較検討した。次に、心筋 Dynamic CTP における 4D-SF の被ばく低減効果について、虚血性心疾患が疑われ心筋 Dynamic CTP を施行した 43 症例を対象に検証を行った。逐次近似再構成法単独で再構成した original CTP 画像と、逐次近似再構成法/4D-SF/ノイズシュミレーションを用いて元の線量から 25%、50%、75%線量を低減した simulated CTP 画像を作成した。定量的画

質評価 (SNR, CNR) および MBF を計測し、それぞれについて比較検討した。②心筋 Static CTP 評価における新たな定量指標として MPR を開発し、虚血性心疾患が疑われ心筋 Dynamic CTP と single-photon emission computed tomography (SPECT) を施行された 25 症例を対象として、その臨床的な妥当性について検証した。ファントム実験の結果から造影剤濃度と CT 値に非常に高い正の相関性があることを確認し、心筋 Static CTP における心筋の造影効果をテストインジェクションデータにおける大動脈の最大造影効果で除することで得られる MPR を開発した。また、複数ある心筋 Dynamic CTP 画像から虚血評価に比較的適した時相で撮影された 1 時相の画像を心筋 static CTP 画像として選択した。心筋 Static CTP は、MPR の他に、定性評価、心筋 CT 値、transmural perfusion ratio (TPR) を用いて評価し、心筋 SPECT をゴールドスタンダードとした場合の診断能を比較検討した。③心筋 Dynamic CTP における複数回撮影のうち 1 時相のみ管電流を増加させる「Boost scan」を併用した心筋 CTP 撮影プロトコルを作成した。これにより、Static CTP と Dynamic CTP の両データを 1 度の撮影で収集することが可能となった (図 1)。虚血性心疾患が疑われ、心筋 CTP および coronary angiography (CAG) (+ fractional flow reserve, FFR) が施行された 20 症例を対象として、CAG をゴールドスタンダードとした場合の Static CTP と Dynamic CTP の診断

図 1



4. 研究成果

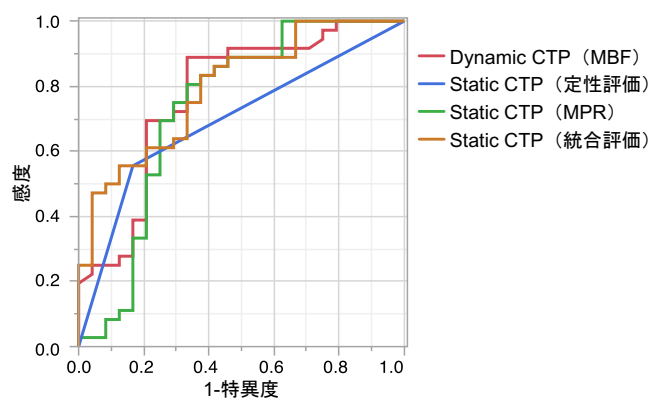
①4D-SF の心筋 CTP における画質改善効果に関しては、逐次近似再構成法と 4D-SF を併用して再構成された CTP 画像における定性的画質 (平均値) は、逐次近似再構成法単独で再構成された CTP 画像と比較して有意に高かった (noise score: 4.7 vs. 3.4, $p < 0.05$)。また、逐次近似再構成法と 4D-SF を併用して再構成された CTP 画像における SNR (中央値) および CNR (中央値) は、逐次近似再構成法単独で再構成された CTP 画像と比較して有意に高かった (SNR: 20.6 vs. 9.7; CNR: 7.9 vs. 3.9, $p < 0.05$)。MBF (平均値) に関しては、両者の間に有意差を認めなかった (MBF: 3.01 vs. 3.03 mL/g/min)。その結果、4D-SF を併用することで MBF 値を変えることなく CTP 画像の画質が改善する可能性が示唆された。心筋 Dynamic CTP における 4D-SF の被ばく低減効果に関しては、逐次近似再構成法単独で再構成した original CTP 画像と、25%、50%、75%線量を低減した simulated CTP 画像の SNR (中央値) はそれぞれ、8.3、16.5、15.6、12.8、CNR (中央値) はそれぞれ 4.4、6.7、6.6、5.5 であり、4D-SF を併用した低線量 simulated CTP 画像は、いずれも SNR と CNR が original CTP 画像に比べて有意に高かった ($p < 0.05$)。MBF (中央値) に関しては、75%線量を低減した simulated CTP 画像では、original CTP 画像と比較して有意に低下していたが (MBF: 1.82 vs. 2.10 mL/g/min, $p < 0.05$)、25%もしくは 50%線量を低減した simulated CTP 画像では original CTP 画像と比較して MBF に有意差を認めなかった。その結果、4D-SF と低線量撮影を併用することで画質や MBF 値を担保したまま、心筋 Dynamic CTP 撮影に伴う被ばくを減少できる可能性が示唆された。

②心筋 SPECT における心筋灌流異常の診断能に関しては、Receiver Operating

Characteristic analysis (ROC 解析) の結果、MPR は area under the curve(AUC):0.84 であり、心筋 CT 値 (AUC: 0.73)、TPR (AUC: 0.76) のいずれと比較しても有意に高く、MPR は心筋 CT 値や TPR よりも高い診断能があることを確認できた ($p < 0.05$)。また、感度/特異度は、定性評価で 67%/90%、心筋 CT 値で 51%/86%、TPR で 63%/84%、MPR で 78%/84%であった。定性評価との比較では MPR との間に AUC に有意差は認められなかったが、定性評価と MPR を組み合わせた統合評価が定性評価における感度の低さを補強できる可能性があると考えられた。③CAG(+FFR)では 60 血管 (20 症例) のうち 36 血管が有意狭窄と診断された。CAG における有意狭窄の診断能に関しては、ROC 解析の結果、Dynamic CTP の定量評価、Static CTP の定性評価、定量評価 (MPR)、及び統合評価ではそれぞれ、AUC: 0.77、0.69、0.73、0.80 であり、Dynamic CTP(定量評価)と Static CTP(定性/定量/統合評価)の間に有意差は認めなかった (図 2)。

一方、Static CTP 評価において定性評価と統合評価の間では AUC に有意差が認められ、MPR を併用することで Static CTP の定性評価の診断能が向上することが示唆された ($p < 0.05$)。また、Boost scan (Static CTP) の撮影時相に関しては、造影剤注入開始から平均 21.2 秒後であり、これは

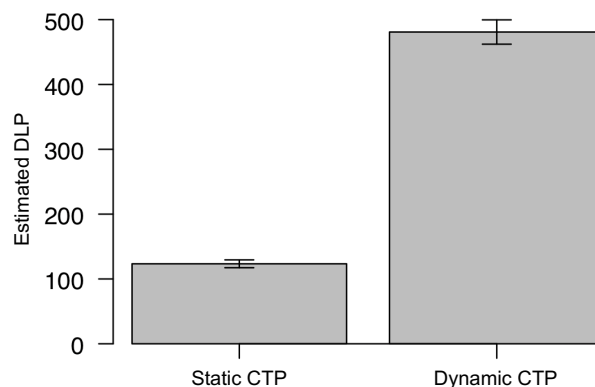
図2



Society of cardiovascular computed tomography (SCCT) (Patel AR, et al. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2020) が Static CTP 撮影時相として推奨する、上行大動脈もしくは下行大動脈に関心領域 (ROI, region of interest) を設定しボラストラッキング法を使用した場合に推定される撮影時相 (上行大動脈 ROI: 平均 18.4 秒後、下行大動脈 ROI: 平均 20.0 秒後) と比較して有意差は認めなかった。また、被ばくに関しては、Static CTP では Dynamic CTP より有意に低くなることが推定された(平均 Estimated Dose Length Product (DLP): 123.3 vs 480.9 mGy·cm、 $p < 0.05$) (図 3)。以上の結果より、心筋 Static CTP は従来の定性評価に加え、MPR を用いた定量評価を併用することで診断能が向上し、Dynamic CTP より低被ばく、かつ同等の精度で虚

血性心疾患の評価ができる可能性が示唆された。Static CTP は Dynamic CTP と比較して CT 装置に関する制限が少なく、より低侵襲に心筋虚血評価を行うことができるようになれば、心筋 CTP 検査の臨床普及および患者負担の軽減に寄与することが期待される。

図3 (mGy·cm)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kouchi Takanori, Tanabe Yuki, Takemoto Takumasa, Yoshida Kazuki, Yamamoto Yuta, Miyazaki Shigehiro, Fukuyama Naoki, Nishiyama Hikaru, Inaba Shinji, Kawaguchi Naoto, Kido Tomoyuki, Yamaguchi Osamu, Kido Teruhito.	4. 巻 25;11(7)
2. 論文標題 A Novel Quantitative Parameter for Static Myocardial Computed Tomography: Myocardial Perfusion Ratio to the Aorta.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11071816.	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 Kouchi Takanori, Tanabe Yuki, Smit Ewoud J., Kido Teruhito, Kurata Akira, Kouchi Yoshihiro, Nishiyama Hikaru, Uetani Teruyoshi, Ikeda Shuntaro, Yamaguchi Osamu, Prokop Mathias, Mochizuki Teruhito	4. 巻 36
2. 論文標題 Clinical application of four-dimensional noise reduction filtering with a similarity algorithm in dynamic myocardial computed tomography perfusion imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The International Journal of Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 1781 ~ 1789
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10554-020-01878-6	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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

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 RSNA2021(107th Scientific Assembly and Annual Meeting) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本雄太、田邊裕貴、河内孝範、吉田和樹、桑原奈都実、倉田聖、城戸倫之、城戸輝仁、上谷晃由、山口修、中島沙記、中野翔太
2. 発表標題 ダイナミック心筋CT perfusion検査における4D similarity filterを用いた被曝低減の可能性について
3. 学会等名 第31回心血管画像動態学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomoro Morikawa, Kazuki Yoshida, Yuki Tanabe, Takaaki Hosokawa, Yuta Yamamoto, Natsumi Kuwahara, Hikaru Nishiyama, Tomoyuki Kido, Teruhito Kido.
2. 発表標題 Direct Comparison between Static CTP and Dynamic CTP for Detecting Obstructive Coronary Artery Disease.
3. 学会等名 SCCT2023 (18th Annual Scientific Meeting of the Society of Cardiovascular Computed Tomography) (国際学会)
4. 発表年 2023年

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

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