

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07573

研究課題名（和文）320列CTを用いた包括的心臓CTによる糖尿病患者の予後因子の確立

研究課題名（英文）Establishing prognostic factors of diabetes mellitus patients using 320-row comprehensive cardiac CT

研究代表者

富澤 信夫（Tomizawa, Nobuo）

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：60728509

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）：本研究は包括的心臓CT、数値流体力学を用いることで糖尿病患者の冠動脈病変進行を予測する因子を究明することを目的とした。近年考案された深層学習画像再構成法を用いることにより、低被ばくで包括的心臓CTを行えるようになった。また、このデータを基にした数値流体力学では渦度と運動エネルギー損失が冠動脈病変の圧力損失に関連することを示した。糖尿病教育入院となった患者対象とし、2年間隔で2回冠動脈CTを撮影し、シミュレーションで得られたパラメータとプラーク進行の有無に関して観察研究を行ったところ、渦度が高い病変ほど病変が進行することが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではCTによる心筋血流の標準化への礎を築き、心筋血流評価を臨床で行うことが簡便にできるようになる。さらに、数値流体力学から得られるパラメータを加味することで、従来より糖尿病患者のプラーク進行を良い精度で診断できるようになる。このことから、CTを用いることで糖尿病患者のリスク層別化が容易になり、心血管イベントを起こさないように早期から介入することで予後が改善できるようになる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to determine the factors that predict coronary artery lesion progression in patients with diabetes mellitus using comprehensive cardiac CT and computational fluid dynamics. A recently developed deep learning image reconstruction method allowed us to perform comprehensive cardiac CT with low radiation exposure. Computational fluid dynamics based on this data showed that vorticity and energy loss were related to pressure loss in coronary lesions. An observational study of patients of diabetes educational admission and underwent two coronary CT scans at 2-year intervals regarding the parameters obtained in the simulation and the presence of plaque progression showed that lesions with higher vorticity were more likely to progress.

研究分野：CT画像診断

キーワード：心臓CT 心筋血流量 数値流体力学

1. 研究開始当初の背景

糖尿病患者は年々増加傾向であり、現在は1000万人を超え、予備軍を含めると2000万人を突破した(厚生労働省健康局「国民健康・栄養調査」)。糖尿病は心血管イベントの脳卒中や虚血性心疾患などの様々な合併症を引き起こすため、早期介入を行うことで患者の生活の質を改善し、医療費を抑制することにつながる。一方、CT技術の進歩により、一度の検査で冠動脈、心筋血流、心筋遅延造影、心機能評価を行うことが可能となった。加えて、近年ではコンピュータの計算能力が向上したことにより、数値流体力学による血流評価も可能となった。このため、心臓CTを用いて包括的に解析することにより、糖尿病患者の冠動脈病変進行を予測することが期待される。

2. 研究の目的

研究代表者は過去の研究において、64列CTによる心臓CTを開発しており、負荷時心筋血流量の低下が糖尿病患者の予後不良因子であることを究明している。320列CTによる包括的心臓検査では心筋血流量に加えて心筋線維化、収縮能・拡張能といった心機能の評価ができ、数値流体力学を用いたシミュレーションを実行することで、冠動脈狭窄による圧力損失だけでなく、血管内の渦度やエネルギー損失を解析することも可能であり、より詳細なプラーク進行予測が可能と考えられる。本研究の目的は最新の320列CTによる包括的心臓CTを低侵襲な方法で撮影する手法を確立した上で、冠血流シミュレーションを応用しながら、糖尿病患者の冠動脈病変進行予測を行うことである。

3. 研究の方法

320列CTを用いた包括的心臓CT、冠血流シミュレーションを行う方法論を確立した上で、糖尿病患者における有効性を示すため、以下の段階を踏んで研究を遂行した。(1)包括的心臓CTの被ばく低減法の確立と心筋血流量の標準化、(2)数値流体力学によるシミュレーション法の確立、(3)心臓CT検査結果に基づく冠動脈疾患進行評価
本研究計画では、初年度の令和3年度に上記目標(1)を、4年度に(2)を達成し、5年度までの3カ年で(3)を達成した。以下、年度ごとに行った研究方法を概説する。

令和3年度：包括的心臓CTの被ばく低減法の確立と心筋血流量の標準化

包括的心臓CTでは複数回の撮影を行うため、被ばく量を低減させる工夫が重要となる。研究代表者は以前の研究で逐次近似再構成法を応用することで冠動脈CTの被ばく低減に成功している。近年では深層学習画像再構成法が考案されており、これを利用することで10mSv前後という低被ばくで包括的心臓CT検査を行うプロトコルを確立する。また、心筋血流を算出するためのアルゴリズムは複数存在するが、現状では計算法が異なれば結果も異なるのが課題である。補正式を導出することで、心筋血流量の標準化を行った。

令和4年度：数値流体力学によるシミュレーション法の確立

包括的心臓CTでは実際に負荷をかけた上で血流評価を行う方法である。この研究データを基にして令和4年度はシミュレーションにより血流評価を行う数値流体力学による手法を確立した。数値流体力学では圧力と血流情報から様々なパラメータを導出できるが、本研究では渦度と運動エネルギーに着目した。これらは冠動脈狭窄による乱流の指標であり、乱流が大きくなるほど、渦度は増大し、運動エネルギー損失が増加すると考えられる。従って、令和4年度では心臓CTとカテーテルの冠血流予備比検査を行った患者を対象として、渦度や運動エネルギーと冠血流予備比の低下(0.80)の関連を調べた。

令和5年度：心臓CT検査結果に基づく冠動脈疾患進行評価

初回的心臓CTから2年後を目安に冠動脈CTの再検査を行い、冠動脈狭窄やプラーク進行の有無を評価した。前年度までに数値流体力学で得られた渦度や運動エネルギーが冠血流の乱流に関連することが判明しているため、今度はプラーク進行の予測因子となるかを検証した。このことで、糖尿病患者の中で冠動脈病変進行に対するリスクを層別化することが可能となり、高リスク群に対し積極的な介入を行うことで将来の心血管イベントの減少につなげることができる。

4. 研究成果

令和3年度：包括的心臓CTの被ばく低減法の確立と心筋血流量の標準化

令和3年度では320列CTを用いた包括的心臓CTにおける撮影プロトコルの最適化を行い、最新の深層学習画像再構成を併用することで、12 mSv程度と妥当な被ばく量で施行可能となった。加えて、心筋血流量の評価も行った。CTPから算出される心筋血流量(myocardial blood flow; MBF)の計算法には複数あり、maximal upslope法、deconvolution法、one compartment法の3通りが使用されている。今後、心筋血流量を標準化の上では、異なる計算法でも同様の結果が得られるようにすることが重要である。そこで、令和3年度では、dynamic CTPを行った17名の患者を対象に、one compartment法にRenkin-Crone補正を行ったMBFをgolden standardとし、maximal upslope法で算出されたMBFから補正する式を対数補正による手法で導出した。補正前後のMBFをBland-Altman解析で評価した。その結果、安静時では補正前に過大評価であったMBF(mean difference [MD]=0.95, 95%CI: 0.78-1.12, $p < 0.05$)が補正後には解消された(MD = 0.05, 95%CI: -0.09-0.20, $p=0.43$)。一方、負荷時では補正前に過小評価であったMBF(MD = -0.84, 95%CI: -1.57--0.11, $p=0.03$)が、補正後には解消された(MD = -0.02, 95%CI: -0.93-0.89, $p=0.96$, 図1)。Maximal upslope法は他の計算法と比較して、計算に係る時間が短く済むため、適切な補正式を導くことができれば、解析に係る時間が短縮可能である。令和3年度の研究成果はdynamic CTPの汎用性を高めることに資するものである。

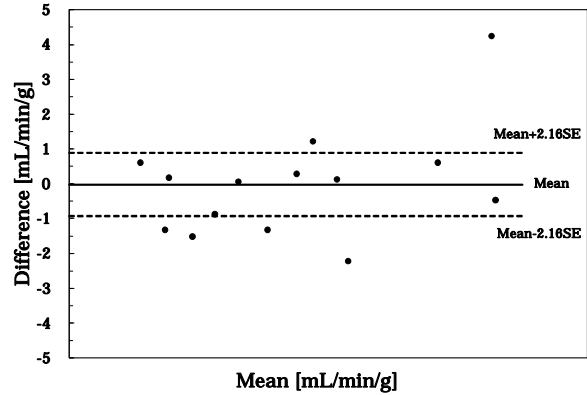


図1 負荷時の maximal upslope 法での補正值と reference MBF を比較した Bland-Altman 解析

令和4年度：数値流体力学によるシミュレーション法の確立

包括的心臓CTでは実際に負荷をかけた上で血流評価を行う方法である。この研究データを基にして令和4年度はシミュレーションにより血流評価を行う数値流体力学による手法を確立した。数値流体力学では様々なパラメータを算出できるが、過度と運動エネルギーに着目した。心臓CTとカテーテルの冠血流予備比検査を行った患者を対象として、過度と冠血流予備比の低下(0.80)の関連を調べた。その結果、冠血流予備比の低下を認める血管では認めない血管と比較して有意に過度が高いことが判明した($596 \pm 78 \text{ s}^{-1}$ vs. $328 \pm 34 \text{ s}^{-1}$, $p < 0.001$)。また、過度と冠血流予備比の間には有意な相関関係があった($R^2 = 0.31$, $p < 0.001$) (Tomizawa et al. Eur Radiol 2022; 32:6859-6867)。運動エネルギーに関しても同様の結果であり、FFRの低下を認める血管で有意に高い結果となった(75 mJ/kg [IQR, 58-104 mJ/kg] vs. 36 mJ/kg [IQR, 23-59 mJ/kg], $p < 0.001$) (Tomizawa et al. Radiol Cardiothorac Imaging 2022; 4(6):e220147, 図2)。冠血流予備比低下の診断能は形態的な狭窄のみではAUCが0.76であったが、過度を用いることで0.87に上昇し、運動エネルギーを含めると0.89まで上昇し、臨床的に有用な手法であることが言える。この方法は実際に負荷をかけなくても追加解析で行うことができることが利点であり、また、格子法ではなく、粒子法を用いているため、複雑な形状を示す血管でも内腔の再現性が高い方法であるため、実用的な手法である。

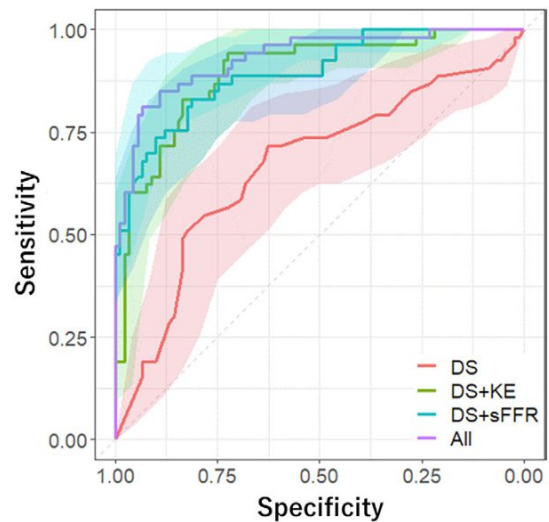


図2 心筋虚血の診断能比較：狭窄度のみと比較して運動エネルギーを考慮することで虚血診断能が向上している。Tomizawa et al. Radiol Cardiothorac Imaging 2022; 4(6):e220147 から抜粋。

令和5年度：心臓CT検査結果に基づく冠動脈疾患進行評価

令和4年度までの研究で包括的心臓CTから得られたデータを基にしたシミュレーションの基盤を開発できたため、今年度ではシミュレーションにより、冠動脈プラークの進行に関する研究を行った。糖尿病は冠動脈疾患における重要な危険因子であり、動脈硬化の進行に注意する必要がある。糖尿病教育入院となった患者61名を対象とし、2年間隔で2回冠動脈CTを撮影し、シミュレーションで得られたパラメータとプラーク進行の有無に関して観察研究を行った (Tomizawa et al. Radiol Cardiothorac Imaging 2023; 5(4): e230016)。その結果、乱流の指標である渦度が高い病変ほど病変が進行することが判明した (進行群 984 sec^{-1} ; IQR: 730-1253 vs 非進行群 443 sec^{-1} ; IQR: 295-602; $P < .001$) (図3)。この研究の特筆すべき点は進行の定義として、プラークの大きさではなく、機能的狭窄に焦点を当てたことである。虚血性心疾患の治療において、冠動脈の形態的狭窄ではなく、機能的な虚血に基づいて血行再建の必要性を判断することが近年は推奨されている。従って、機能的な虚血進行の因子を事前に突き止めることで、進行を阻止するために特に薬物治療を強化しなければならない群を抽出できるようになる。また、従来は high-risk plaque と言われている特徴を有するプラークが進行する危険因子として知られていたが、本研究で使用した渦度の方が診断精度が良好であったことも注目すべき結果である (AUC 0.91; 95% CI: 0.84, 0.97 vs 0.69; 95% CI: 0.56, 0.82; $P < .01$)。本研究の結果から、虚血性心疾患の危険因子層別化の精度が上昇し、心疾患の進行予防に資すると考える。

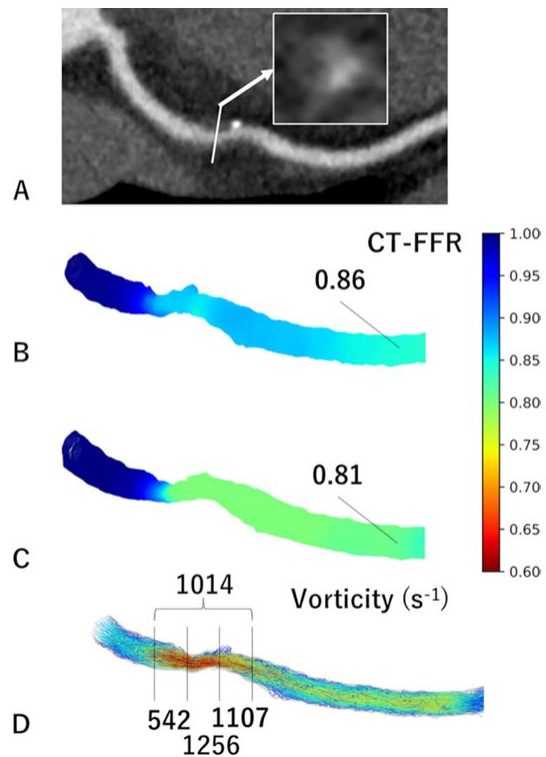


図3 渦度が高い冠動脈病変があり、2年後に血流低下が増悪している症例。Tomizawa et al. Radiol Cardiothorac Imaging 2023; 5(4): e230016 から抜粋。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Tomizawa Nobuo, Nozaki Yui, Fujimoto Shinichiro, Fan Ruiheng, Takahashi Daigo, Kudo Ayako, Kamo Yuki, Aoshima Chihiro, Kawaguchi Yuko, Takamura Kazuhisa, Hiki Makoto, Dohi Tomotaka, Okazaki Shinya, Kumamaru Kanako K., Minamino Tohru, Aoki Shigeki	4. 巻 4
2. 論文標題 Feasibility of CT Angiography derived Kinetic Energy of Coronary Flow to Improve the Detection of Hemodynamically Significant Coronary Stenosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Radiology: Cardiothoracic Imaging	6. 最初と最後の頁 e220147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1148/ryct.220147	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 Tomizawa Nobuo, Nozaki Yui, Fujimoto Shinichiro, Takahashi Daigo, Kudo Ayako, Kamo Yuki, Aoshima Chihiro, Kawaguchi Yuko, Takamura Kazuhisa, Hiki Makoto, Dohi Tomotaka, Okazaki Shinya, Kumamaru Kanako K., Minamino Tohru, Aoki Shigeki	4. 巻 32
2. 論文標題 Coronary flow disturbance assessed by vorticity as a cause of functionally significant stenosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Radiology	6. 最初と最後の頁 6859 ~ 6867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00330-022-08974-2	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 Tomizawa Nobuo, Nozaki Yui, Fujimoto Shinichiro, Takahashi Daigo, Kudo Ayako, Kamo Yuki, Aoshima Chihiro, Kawaguchi Yuko, Takamura Kazuhisa, Hiki Makoto, Dohi Tomotaka, Okazaki Shinya, Minamino Tohru, Aoki Shigeki	4. 巻 38
2. 論文標題 A phantom and in vivo simulation of coronary flow to calculate fractional flow reserve using a mesh-free model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The International Journal of Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 895-903
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10554-021-02456-0	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 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Tomizawa N, Nozaki Y, Takahashi D, Kudo A, Kawaguchi Y, Takamura K, Fujimoto S, Kumamaru KK, Minamino T, Aoki S
2. 発表標題 Relationship Between Coronary Flow Vorticity and Functional Plaque Progression in Patients with Diabetes Mellitus.
3. 学会等名 第82回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 富澤信夫
2. 発表標題 機能的画像診断で求められる冠動脈CT
3. 学会等名 ラジサポ「F」web講演会 No. 11（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 富澤信夫
2. 発表標題 ディープラーニングを応用した超改造画像再構成PIQEについて
3. 学会等名 Beyond Angiography Japan XXVII（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 富澤信夫
2. 発表標題 基礎から学ぶ心臓CT
3. 学会等名 第42回日本画像医学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 富澤信夫
2. 発表標題 最新CTが変える循環器CT検査～日常検査からINOCAまで～
3. 学会等名 Cardiac CTユーザーズミーティング（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 富澤信夫
2. 発表標題 心臓CTを用いた機能的画像診断～現在地&これから～
3. 学会等名 第96回日本心臓血管放射線研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 富澤信夫
2. 発表標題 心臓CT、FFR-CTおよび心筋血流評価における近年の動向
3. 学会等名 第33回日本心血管画像動態学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tomizawa N, Nozaki Y, Takahashi D, Kudo A, Kamo Y, Kawaguchi Y, Takamura K, Hiki M, Fujimoto S, Kumamaru KK, Minamino T, Aoki S
2. 発表標題 Coronary Flow Vorticity to Predict Functional Coronary Stenosis Progression in Patients with Diabetes Mellitus.
3. 学会等名 Radiological Society of North America（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomizawa N, Nozaki Y, Fujimoto S, Takahashi D, Kudo A, Kamo Y, Aoshima C, Kawaguchi Y, Takamura K, Hiki M, Kumamaru KK, Minamino T, Aoki S
2. 発表標題 Kinetic Energy of Coronary Flow Improves the Detection of Functionally Significant Coronary Stenosis.
3. 学会等名 Annual Meeting of Society of Cardiovascular Computed Tomography (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富澤 信夫, 野崎 侑衣, 藤本 進一郎, 高橋 大悟, 工藤 綾子, 加茂 夕紀, 青島 千紘, 川口 裕子, 高村 和久, 比企 誠, 土肥 智貴, 岡崎 真也, 南野 徹, 青木 茂樹
2. 発表標題 粒子法による流体構造解析を用いた冠血流計算法の開発およびカテーテルFFRとの比較
3. 学会等名 第32回日本心血管画像動態学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fan R, Tomizawa N, Sato H, Inage H, Yokota T, Kudo H, Kogure Y
2. 発表標題 Standardization of Calculation Method for Myocardial Blood Flow by using 320-Row CT Dynamic Myocardial Perfusion Imaging.
3. 学会等名 The 78th Annual Meeting of the Japanese Society of Radiological Technology
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富澤 信夫
2. 発表標題 CT・MRIによる循環器画像診断
3. 学会等名 第12回東葛地区合同勉強会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomizawa N, Kudo A, Nozaki Y, Aoshima C, Fujimoto S, Aoki S.
2. 発表標題 Elevated Coronary Flow Vorticity Calculated Using A Mesh-free Simulation Is Related To Functionally Significant Coronary Stenosis
3. 学会等名 RSNA 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021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
研究分担者	藤本 進一郎 (Fujimoto Shinichiro) (70385871)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	
研究分担者	三田 智也 (Mita Tomoya) (90532557)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	

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