

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 5 月 19 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461812

研究課題名(和文) 2管球CTを用いた心筋遅延造影と細胞外液分画の評価法の確立

研究課題名(英文) Establishing CT assessment of myocardial delayed enhancement and extracellular volume fraction with dual-source CT

研究代表者

北川 覚也 (KITAGAWA, KAKUYA)

三重大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50378353

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：心筋遅延造影を評価できる心臓CT撮影法を開発し、それを用いて心筋細胞外液分画の計測を行った。心筋細胞外液分画は心筋の全てのセグメントにおいて良好な再現性をもって計測可能で、MR T1 mapping法との比較において、CTから得た細胞外液分画は良好な相関を示した。心疾患のない症例を対象とした検討では、年齢と細胞外液分画に正の相関関係が認められた。CTを用いた細胞外液分画の評価に必要なディクショナリー法による超解像技術を応用した被曝低減やボクセル毎の細胞外液分画をマップ表示するソフトウェアの整備についても検討を行った。

研究成果の概要(英文)：We have developed a CT acquisition/reconstruction scheme for improved visualization of myocardial CT delayed enhancement that can also be used for the assessment of myocardial extracellular volume (ECV). ECV obtained with the proposed method demonstrated good reproducibility for all myocardial segments and demonstrated good correlation with ECV derived by MR T1 mapping. Furthermore, significant positive relationship was observed between age and ECV in patients without clinical coronary artery disease. We also developed a dictionary-based super-resolution technique to reduce radiation exposure and a software platform that can display voxel-based ECV map.

研究分野：医歯薬学

キーワード：CT 心臓 細胞外液分画

## 1. 研究開始当初の背景

遅延造影 MRI を用いると心筋梗塞によって引き起こされた局所的な線維化が高信号に描出され、心筋梗塞や心筋バイアピリティの診断、さらには各種心筋症との鑑別診断に有用である。また、遅延造影心筋の有無や範囲の評価は各種心疾患における予後予測の点でも有用性が高い。しかし、近年さまざまな心臓デバイス埋め込みが行われるに至り、MRI を施行できない症例が増加しており、代替検査の開発が求められている。

また、遅延造影 MRI には局所的線維化に対する診断能は高いが、びまん性の心筋線維化は診断できないという問題がある。この問題を克服するため、近年では造影剤投与前後の心筋や心内腔の T1 値の変化から求めた心筋細胞外液分画を診断に役立てようとする試みがみられる。MRI で用いられる造影剤は細胞外液に非特異的に分布するため、平衡相における造影剤分布は細胞外液分画量を反映するのだが、細胞外液分画量はおもに間質線維成分量によって規定されるからである。

CT で用いられる造影剤は、MRI 用造影剤と同じく細胞外液に非特異的に分布するため、理論上は MRI と同様に遅延相の撮影(遅延造影 CT)を行えば、心筋梗塞や線維化を評価できる。実際、ヒトに用いられる量の 2-3 倍の造影剤を使用した動物実験では遅延造影 MRI との良好な相関が示されている。しかし、臨床で用いられる通常量の造影剤を使用した遅延造影 CT では MRI ほどの病変コントラストを得難く、モーション、ビームハードニングなどの CT 特有のアーチファクトによって、容易に病変診断能が低下する。また、遅延相撮影に伴う被ばく増加も無視できない問題点である。そのため現在、臨床の場で遅延造影 CT がこの目的に用いられることはほとんどなく、学術論文としても小規模な臨床試験の成績が数編みられるのみであった。

## 2. 研究の目的

(1) CT による心筋遅延造影評価を目的に、被ばく線量を 1mSv 以下に抑えアーチファクトの少ない新しい撮影法と再構成法を開発を行う。開発された遅延造影 CT 診断法の診断能を遅延造影 MRI と比較して検証する。

(2) 心筋線維化の評価を客観的に行うための定量化ソフトウェアを開発する。このソフトウェアでは造影前後の CT 画像の自動位置合わせ、心筋と心内腔の自動抽出、ノイズ除去、アーチファクト除去を行い、ボクセル毎の細胞外液分画量を表示できることを目標とする。

(3) 開発された新しい心筋遅延造影 CT と定量化ソフトウェアを利用してびまん性心筋線維化の評価が可能か検討する。すなわち造影前後の心内腔と心筋の CT 値変化から細胞外液分画を求め、その精度を MRI による細

胞外液分画と比較して検討する。

## 3. 研究の方法

施設倫理審査委員会での承認をうけ、冠動脈疾患が疑われ冠動脈 CT が臨床的に必要とされた患者に対し、本人からの研究参加への同意取得のうえ、造影前 CT、負荷心筋血流 CT、冠動脈 CT、遅延造影 CT からなる包括的心臓 CT 検査を 2 管球 CT を用いて行った。遅延造影 CT の梗塞病変の診断能は遅延造影 MRI をゴールドスタンダードとして検証し撮影法の見直しや再構成法の最適化や撮影プロトコルの改良を行った。また、細胞外液分画の定量的解析方法として造影前 CT と遅延造影 CT を非剛体位置合わせした上で差分画像を作成し、心内腔 CT 値とヘマトクリット値を用いて補正により細胞外液分画マップを作成するソフトウェアの開発を行った。この検証には、MRI による細胞外液分画解析結果を利用した。

## 4. 研究成果

### (1) 遅延造影 CT の画質向上と被曝低減

遅延造影 CT の低画質とは裏腹に、負荷血流 CT の画質がかなり高いことに気が付いた我々は、負荷血流 CT にどのような工夫が行われているかまず検討した。負荷血流 CT にはハーフスキャン再構成とフルスキャン再構成を組み合わせたハイブリッドの再構成法が採用されて、75ms の高い時間分解能を保ったまま、ハーフスキャン再構成に起因する X 線管球位置に依存した心筋 CT 値の変動を抑えていた。またビームハードニング補正も取り入れられており、心筋 CT 値の正確な計測を妨げる各種アーチファクトが従来法と比べて大幅に除去されていた。そこで我々は心筋血流 CT に用いられるハーフ再構成とフル再構成を組み合わせた画像再構成(を遅延造影 CT 撮影に用いることで、アーチファクトが大幅に減少し心筋 CT 値の均一性が高い遅延造影 CT 画像を得た(図 1)。ただし、こうして得た画像はかなりノイズが多く、そのままでは十分な診断能は得られないと考えた。そこでまず画像積算によるノイズ低減の有効性を検討し、50% のノイズ改善を行うことで、再現性が高く遅延造影 MRI とも良く一致する心筋線維化評価が可能であることを報告した(図 2)(Kurobe Y, et al. J Cardiovasc Comput Tomogr 2014;8:289-98)。このような 4 回の画像積算では被曝線量が約 2mSv と目標に及ばないため、次に画像積算ではなくディクシヨナリー型超解像技術を応用した画像後処理によるノイズ低減を試みた(図 3)。本法では若干解像度感が低下するもののノイズ低減の点では画像積算法と同等の効果が得られ(図 4)、ディクシヨナリーの最適化と処理時間の短縮とが達成されれば有用性は高いと考えられた(Kanii, et al. ASCI2014)。

### (2) 心筋線維化定量化ソフトウェアの開発

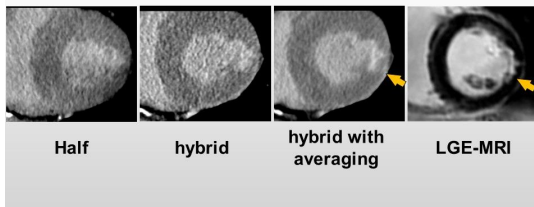
心筋線維化の定量化をボクセル毎に行う

には造影前 CT と遅延造影 CT の差分画像を作成する必要がある。差分画像作成にあたっては両者の非剛体位置合わせ処理を行う必要があるが、非剛体位置合わせ自体は医用画像を含む幅広い分野で研究が進んでいる。我々は医用画像ワークステーションで動作する非剛体位置合わせ技術を本研究に最適化させる研究をザイオソフト社の協力のもとに行い、細胞外液分画マップ解析ソフトのプロトタイプの開発に至った。

(3)CT によるびまん性心筋線維化評価の可能性に関する検討

本研究で開発した良好な画質の遅延造影 CT および造影前 CT を用いて定量した細胞外液分画値は、MRI から得られた値とよく一致した (図 5) (Kurita Y, et al. Data Brief 2016;7:1045-1047)。冠動脈疾患が疑われて包括的心臓 CT 検査が実施された患者の中には、結果的にほとんど冠動脈病変がない例もあった。そのような症例を対象とすると年齢、性別と細胞外液分画には、細胞外液分画 =  $19.4 + 0.1 \times (\text{年齢}) + 1.5 \times (0: \text{男 or } 1: \text{女})$  で表される関係があることが分かり、今後、びまん性の心筋線維化を来す疾患を評価する上でこの土台となるデータを得ることが出来た (図 6) (Kurita, et al. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2016; Feb 26)。

**Fig 1. Image quality of CT delayed enhancement using half scan, hybrid scan, and hybrid + averaging**



Kurube Y, Kitagawa K, JCCT 2014;8:289

**Fig 2. Agreement between CT delayed enhancement and LGE-MRI**

**Detection of infarction**

Sensitivity : 94.9% (37/39)

Specificity : 98.3% (292/297)

**Agreement in transmural extent**

CTDE \ LGE-MRI	absent 0%	Viable 0-50%	Indeterminate 50-75%	non viable 75%<
absent	292	5	0	0
viable	2	20	3	0
indeterminate	0	0	11	0
Non viable	0	0	0	3

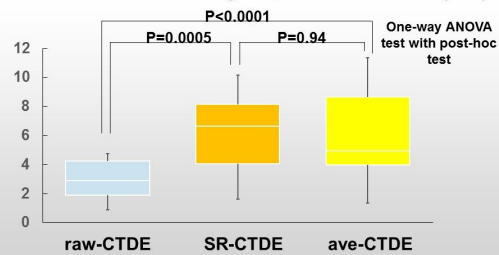
kappa = 0.906 (95%CI: 0.848-0.964)

**Fig 3. Image quality of CT delayed enhancement using super-resolution (SR) technique in comparison with averaging**



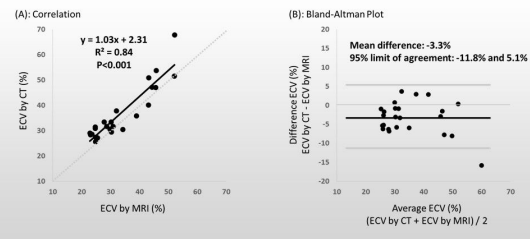
MIE UNIVERSITY HOSPITAL

**Fig 4. Contrast-to-noise ratio of CT delayed enhancement using super-resolution (SR)**



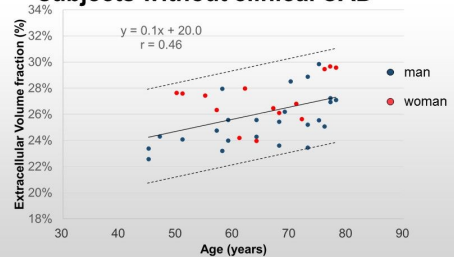
MIE UNIVERSITY HOSPITAL

**Fig 5. Result of direct comparison between extracellular volume (ECV) by MRI and CT**



MIE UNIVERSITY HOSPITAL

**Fig 6. Relationship between age and ECV in subjects without clinical CAD**



Kurita Y, Kitagawa K, et al. JCCT Feb 26, 2016

MIE UNIVERSITY HOSPITAL

## 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 3件)

1. Kurita Y, Kitagawa K, Kurobe Y, Nakamori S, Nakajima H, Dohi K, Ito M, Sakuma H. Estimation of myocardial extracellular volume fraction with cardiac CT in subjects without clinical coronary artery disease: A feasibility study. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2016; Feb 26[Epub ahead of print]
2. Kurita Y, Kitagawa K, Kurobe Y, Nakamori S, Nakajima H, Dohi K, Ito M, Sakuma H. Data on correlation between CT-derived and MRI-derived myocardial extracellular volume. Data Brief 2016;7:1045-1047
3. Kurobe Y, Kitagawa K, Ito T, Kurita Y, Shiraishi Y, Nakamori S, Nakajima H, Nagata M, Ishida M, Dohi K, Ito M, Sakuma H. Myocardial delayed enhancement with dual-source CT: Advantages of targeted spatial frequency filtration and image averaging over half-scan reconstruction. J Cardiovasc Comput Tomogr 2014;8:289-98

[学会発表](計 7件)

1. Kitagawa K. Enhancing morphology by function Dynamic MPI the Mie Experience. SOMATOM World Summit (Munich Germany) 2015.7.9
2. Kitagawa K. Cardiac CT: cutting edge techniques: Myocardial perfusion imaging in clinical routine: ready for prime time? European Congress of Radiology (Vienna, Austria) 2015.3.7
3. Kurita Y, Kitagawa K, Uno M, Goto Y, Nagasawa N, Nakamori S, Ishida M, Sakuma H. Step-by-step Guide to Myocardial Extracellular Volume Measurement Using CT. RSNA, Radiological Society of North America (Chicago, IL, USA) 2014.11.30-12.5
4. Kani Y, Kitagawa K, Nakayama R. The feasibility of super-resolution technique for radiation dose reduction of delayed enhancement CT with targeted spatial frequency filtration. Asian Society of Cardiovascular Imaging (Jeju, S. Korea) 2014.6.12-14
5. Kurita Y, Kitagawa K, Ito T, Nagasawa N, Nakajima H, Nakamori S, Ishida M, Sakuma H. CT evaluation of myocardial extracellular volume in

patients with chronic myocardial infarction: A novel approach for objective assessment of myocardial viability. European Congress of Radiology (Vienna, Austria) 2014.3.10

6. Kurobe Y, Kitagawa K, Ito T, Shiraishi Y, Fujita M, Nagata M, Ishida M, Sakuma H. Myocardial CT Delayed Enhancement using Targeted Spatial Frequency Filtration: Comparison with Conventional Axial Scan and MR Delayed Enhancement. RSNA, Radiological Society of North America (Chicago, IL, USA) 2013.12.5
7. Kitagawa K, Kurita Y, Ito T, Nagasawa N, Nakajima H, Nakamori S, Ishida M, Sakuma H. Regional and age-related variation of extracellular volume fraction in subject without coronary artery disease assessed by cardiac CT. Society of Cardiovascular Computed Tomography (Montreal, Canada) 2013.7.13

[図書](計 0件)

[産業財産権]  
出願状況(計 0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

北川 覚也 (KITAGAWA KAKUYA)  
三重大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 50378353

### (2) 研究分担者

石田 正樹 (ISHIDA MASAKI)  
三重大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号: 10456741

中山 良平 (NAKAYAMA RYOHEI)  
立命館大学・理工学部・准教授  
研究者番号：20402688

佐久間 肇 (SAKUMA HAJIME)  
三重大学・医学研究科・教授  
研究者番号：60205797