

令和元年6月17日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09906

研究課題名(和文)心電図同期高速スイッチング方式二重エネルギー冠動脈CTによるプラークの性状評価

研究課題名(英文) Evaluation of coronary plaque characteristics by electrocardiography-gated coronary dual-energy CT with fast tube voltage switching

研究代表者

町田 治彦 (MACHIDA, Haruhiko)

杏林大学・医学部・准教授

研究者番号：70439834

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)：心電図同期高速スイッチング方式二重エネルギー冠動脈CTによる冠動脈石灰化や非石灰化プラークの実効原子番号解析を行った。冠動脈石灰化の実効原子番号はシュウ酸カルシウムに相当するものが多く、ヨードとシュウ酸カルシウムを基準とした物質弁別画像は冠動脈石灰化の除去能、冠動脈狭窄の診断能を改善しうることが判明した。また、非石灰化プラークに対する実効原子番号解析は、不安定プラークの検出能を改善しうることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、冠動脈石灰化の主成分はシュウ酸カルシウムである可能性が示唆された。本知見は冠動脈石灰化のメカニズムを解明する基礎になりうる。石灰化が高度な場合、冠動脈CTによる正確な冠動脈狭窄の診断がしばしば困難となる。我々の二重エネルギーCTで冠動脈内腔の造影剤とシュウ酸カルシウムを弁別し、石灰化を除去することで冠動脈狭窄の診断能も改善しうることが判明した。急性冠症候群の診断において、不安定プラークの診断が重要である。通常のCTでは困難な実効原子番号計測により、不安定プラークの検出能も改善しうる。こうして、冠動脈CTを用いた非侵襲的な冠動脈疾患の診断がさらに有用になっていくと考える。

研究成果の概要(英文)：We performed effective atomic number (EAN) analysis of coronary artery calcifications (CACs) and non-calcified coronary plaques using electrocardiography-gated coronary dual-energy CT with fast tube voltage switching. EAN of most CACs was equivalent to that of calcium oxalate monohydrate (COM). Use of material decomposition images using iodine and COM as the basis materials can remove CACs and thus improve diagnostic accuracy of coronary artery stenosis. EAN measurement of non-calcified coronary plaques can improve diagnostic accuracy of vulnerable plaques.

研究分野：放射線科学

キーワード：二重エネルギーCT 冠動脈CT 非石灰化プラーク 物質弁別画像 実効原子番号 冠動脈石灰化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

心電図同期高速スイッチング方式冠動脈二重エネルギーCT (DECT) では、心電図同期下に 80kVp と 140kVp の二つの異なる管電圧を 0.5msec 以下の高速にスイッチングすることにより、異なる二種類のエネルギーの X 線をほぼ同時に照射できる。こうして、冠動脈 CT において生データをを用いたビームハードニング (線質硬化) 補正が可能であり、40 ~ 140keV という様々なエネルギーレベルの単色 X 線等価画像、物質密度 (弁別) 画像、実効原子番号画像を一度に取得できる。これは最新の CT 技術であり、本邦では 2012 年 6 月より臨床応用が可能となっている。

冠動脈石灰化はハイドロキシアパタイトが主成分と考えられているが、これまでに生体における詳細な成分分析は行われていない。我々は、本冠動脈 DECT を用いて冠動脈石灰化の成分分析を行い、シュウ酸カルシウムがその主成分である可能性を見出した。『冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン』でも示されているように、冠動脈の石灰化が高度な場合は冠動脈 CT が判定困難となりやすい。ヨードと冠動脈石灰化の主成分による物質弁別画像を用いることにより、冠動脈 CT における石灰化除去及び診断能向上が期待される。

急性冠症候群の高リスクとなる不安定プラークの特徴の一つとして、大きな壊死性脂質コアの存在が挙げられる。その指標としてしばしば CT 値が用いられるが、ビームハードニング効果により変化しうる。本冠動脈 DECT ではビームハードニング効果が補正されるため、単色 X 線等価画像における CT 値、物質密度画像における脂肪密度値、実効原子番号などを計測することにより不安定プラークの検出能向上が期待される。

## 2. 研究の目的

本冠動脈 DECT の有用性につき、冠動脈プラークの性状評価を中心に検討する。具体的には、(1) 本冠動脈 DECT により得られる実効原子番号を用いて石灰化プラークの成分分析を行う。(2) これに基づいた物質弁別画像による冠動脈狭窄の診断能についてカテーテル冠動脈造影をスタンダードとして評価する。(3) 実効原子番号を用いた富脂肪性不安定プラークの検出能について血管内超音波をスタンダードとして検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) 冠動脈石灰化プラークの成分分析

本冠動脈 DECT が施行され冠動脈石灰化が同定された連続症例、さらに血液透析や腹膜透析症例に対して、実効原子番号を指標として石灰化の成分分析を行い、その主成分の同定を試みた。適宜、ファントム実験、大動脈弁や腕頭動脈などの石灰化に対する X 線回折、尿路結石に対する赤外線分光分析なども行い、その妥当性を検討した。

### (2) 物質弁別画像による冠動脈石灰化除去および冠動脈狭窄診断能

(1) の検討により、冠動脈石灰化プラークの実効原子番号はしばしばシュウ酸カルシウムのそれに一致した。本冠動脈 DECT で高度石灰化を認めカテーテル冠動脈造影も施行された症例に対して、ヨードとシュウ酸カルシウムの物質弁別画像による有意狭窄の診断能につきカテーテル冠動脈造影をスタンダードとして評価した。通常 CT 相当の単色 X 線等価画像による診断能とも比較した。

### (3) 実効原子番号を用いた富脂肪性不安定プラークの検出能

本冠動脈 DECT で非石灰化プラークを認め血管内超音波も施行された症例に対して、非石灰化プラークの実効原子番号、通常 CT 相当の単色 X 線等価画像における CT 値を計測した。血管内超音波により非石灰化プラークを富脂肪性不安定プラークか線維性プラークに分類し、実効原子番号と CT 値による検出能を比較した。

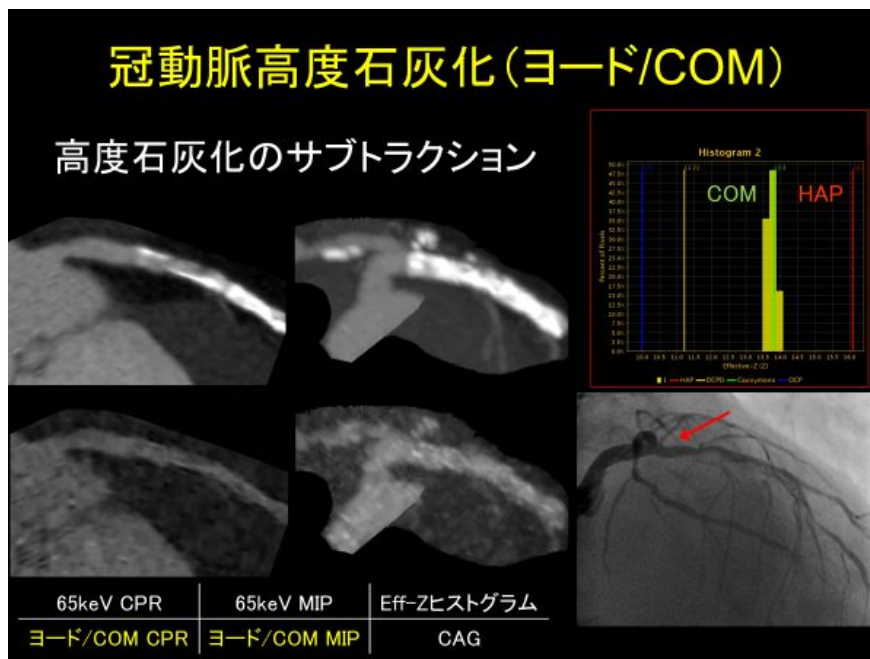
#### 4. 研究成果

##### (1) 冠動脈石灰化プラークの成分分析

連続症例における冠動脈石灰化の実効原子番号の中央値は  $13.8 \pm 0.8$  であり、シュウ酸カルシウムの実効原子番号の理論値 (13.8) に類似し、81.4%で報告値の範囲内 (11.2 ~ 14.4) であった (Matsui K, et al. Int J Cardiovasc Imaging. 2015;31:639-47.)。ファントム実験によるハイドロキシアパタイトの実効原子番号は  $16.5 \pm 0.1$  であり、理論値 (16.1) よりやや高値を示した。血液透析および腹膜透析症例における冠動脈石灰化の実効原子番号の中央値は 13.8 および 13.7 であり、両者に有意差はなかった (Nishizawa Y, et al. Therapeutic Apheresis and Dialysis 2018; 22:365-370.)。これらもシュウ酸カルシウムの実効原子番号の理論値に類似した。よって、透析および非透析症例のいずれにおいても冠動脈石灰化の主成分がシュウ酸カルシウムである可能性が示唆された。

##### (2) 物質弁別画像による冠動脈石灰化除去および冠動脈狭窄診断能

冠動脈 CT による有意狭窄の診断能は、高度石灰化症例において通常 CT 相当の単色 X 線等価画像ではきわめて不良であった。ヨードとシュウ酸カルシウム (COM) の物質弁別画像により石灰化を低減または除去でき、その診断能は向上したが、依然として相当数の診断困難例も存在した (Mitsuhashi T, et al. 第 79 回日本循環器学会)。部分容積効果の影響を極力少なくするため最小視野 (FOV) で評価したが、ノイズ増加に伴う画質不良の影響もみられた。



##### (3) 実効原子番号を用いた富脂肪性不安定プラークの検出能

富脂肪性不安定プラークの実効原子番号と通常 CT 相当の単色 X 線等価画像における CT 値 ( $8.7 \pm 0.5$  および  $58.2 \pm 32.8$  HU) は線維性プラーク ( $9.6 \pm 0.5$  および  $103.9 \pm 48.3$  HU) より有意に低値を示した。ROC 解析により、富脂肪性不安定プラークの検出能は実効原子番号を用いることで CT 値よりも有意に改善することが判明した (AUC 値: 0.91 vs. 0.79, 感度: 90% vs. 62%, 特異度: 87% vs. 93%) (Nakajima S, et al. Atherosclerosis. 2017;261:138-143.)。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 6 件)

1. Nishizawa Y, Higuchi C, Nakaoka T, Omori H, Ogawa T, Sakura H, Nitta K.

Compositional Analysis of Coronary Artery Calcification in Dialysis Patients in vivo by Dual-Energy Computed Tomography Angiography. Therapeutic Apheresis and Dialysis 2018; 22(4):365-370. ( 査読あり )

2. Nakajima S, Ito H, Mitsuhashi T, Kubo Y, Matsui K, Tanaka I, Fukui R, Omori H, Nakaoka T, Sakura H, Ueno E, Machida H. Clinical application of effective atomic number for classifying non-calcified coronary plaques by dual-energy computed tomography. Atherosclerosis. 2017;261:138-143. ( 査読あり )
3. Machida H, Tanaka I, Fukui R, Shen Y, Ishikawa T, Tate E, Ueno E. Dual-Energy Spectral CT: Various Clinical Vascular Applications. Radiographics. 2016;36(4):1215-32. ( 査読あり )
4. Machida H, Fukui R, Gao J, Tanaka I, Shen Y, Suzuki S, Ishikawa T, Ueno E. Reduction of Coronary Motion Artifacts in Prospectively Electrocardiography-Gated Coronary Computed Tomography Angiography Using Monochromatic Imaging at Various Energy Levels in Combination With a Motion Correction Algorithm on Single-Source Fast Tube Voltage Switching Dual-Energy Computed Tomography: A Phantom Experiment. Invest Radiol. 2016;51(8):513-9. ( 査読あり )
5. Machida H, Tanaka I, Fukui R, Shen Y, Ishikawa T, Tate E, Ueno E. Current and Novel Imaging Techniques in Coronary CT. Radiographics. 2015;35(4):991-1010. ( 査読あり )
6. Matsui K, Machida H, Mitsuhashi T, Omori H, Nakaoka T, Sakura H, Ueno E. Analysis of coronary arterial calcification components with coronary CT angiography using single-source dual-energy CT with fast tube voltage switching. Int J Cardiovasc Imaging. 2015;31(3):639-47. ( 査読あり )

[ 学会発表 ] ( 計 16 件 )

1. Machida H, Mochizuki J, Takaku H, Nishikawa M, Kariyasu T, Yokoyama K. Clinical applications of spectral cardiac CT in ischemic heart disease and various cardiomyopathies: what the radiologist needs to know. 104th Scientific Assembly and Annual Meeting Radiological Society of North America 2018 (2018.11, Chicago)
2. 町田治彦, 鈴木滋, 中岡隆志, 横山健一: 心臓領域における Dual energy CT の臨床応用. 第 28 回日本心血管画像動態学会 ( 2018.1, 東京 )
3. 町田治彦: 循環器領域の Dual Energy CT の展望. 第 18 回循環器 CT・MRI 研究会 ( 2017.10, 東京 )
4. Nakaoka T, Nakajima S, Machida H, Matsui K, Mitsuhashi T, Omori H, Kubo Y. Application of Effective Atomic Number for the Classification of Non-calcified Coronary Plaques by Dual-energy CT. COBRE/CDBC 2017 (2017.8, South Carolina)
5. Nakajima S, Machida H, Tabata T, Matsui K, Mitsuhashi T, Omori H, Kubo Y, Nakaoka T. Differentiation of Non-calcified Plaques Using Coronary Dual-energy CT: Comparison of Diagnostic Power by Effective Atomic Number and Standard CT Number. 第 81 回日本循環器学会学術集会 ( 2017.3, 金沢 )
6. 町田治彦: 最新技術を用いた心臓 CT の臨床応用. 第 16 回循環器 MDCT 研究会 ( 2016.10, 東京 )
7. Nakajima S, Machida H, Matsui K, Mitsuhashi T, Kubo Y, Omori H, Nakaoka T, Ueno

- E, Sakura H. Usefulness of effective atomic number over computed tomography number in differentiation of non-calcified plaque composition in coronary dual-energy computed tomography. ESC (European Society of Cardiology) CONGRESS 2016 (2016.8, Rome)
8. Machida H : Latest trends of clinical applications in cardiac CT. 第 75 回日本医学放射線学会総会 ( 2016.4, 横浜 )
  9. Machida H, Ishikawa T, Tate E, Fukui R, Tanaka I, Otake Y, Shen Y, Suzuki S, Ueno E. Effects of monochromatic imaging at different keV by motion correction algorithm in coronary dual-energy CTA. 第 75 回日本医学放射線学会総会 ( 2016.4, 横浜 )
  10. Nakajima S, Machida H, Matsui K, Mitsuhashi T, Omori H, Kubo Y, Nakaoka T. Effective Atomic Number in Differentiation of Non-calcified Plaques in Coronary Dual-energy Computed Tomography 第 80 回日本循環器学会 ( 2016.3, 仙台 )
  11. Machida H, Tanaka I, Fukui R, Shen Y, Ishikawa T, Tate E, Ueno E. Clinical applications of single-source dual-energy cardiac CT: What the radiologist needs to know. 101th Scientific Assembly and Annual Meeting Radiological Society of North America 2015 (2015.11, Chicago)
  12. Machida H, Nakajima S, Fukui R, Tanaka I, Ishikawa T, Nakaoka T, Ueno E. Differentiation of lipid-rich plaques from fibrous plaques using effective atomic number by ECG-gated single-source dual-energy coronary CT with fast kVp switching. 101th Scientific Assembly and Annual Meeting Radiological Society of North America 2015 (2015.11, Chicago)
  13. 町田治彦 : Dual-energy CT の心臓への応用. 第 33 回せとうち心臓 CT・MRI 勉強会 ( 2015.10, 広島 )
  14. Machida H, Nishizawa Y, Higuchi C, Fukui R, Tanaka I, Ishikawa T, Tate E, Nakaoka T, Ueno E. Effective atomic number of coronary artery calcification in dialysis patients by ECG-gated single-source dual-energy coronary CT with fast kVp switching. Society of Cardiovascular Computed Tomography 2015. (2015.7, LasVegas)
  15. Nakajima S, Machida H, Itou H, Mitsuhashi T, Omori H, Kubo Y, Nakaoka T. Determination of Effective Atomic Number of Coronary Artery Plaques by Dual-Energy Computed Tomography. 第 79 回日本循環器学会 ( 2015.4, 大阪 )
  16. Mitsuhashi T, Omori H, Nakajima S, Nakaoka T, Machida H. Subtraction of Coronary Artery Calcification in Coronary CT Angiography by Single-source Dual-Energy CT with Rapid Tube Voltage Switching. 第 79 回日本循環器学会 ( 2015.4, 大阪 )

〔図書〕(計 1 件)

1. 町田治彦, 石川拓也 : 閉塞性動脈硬化症. これだけは知っておきたい心臓・血管疾患の画像診断 ( 編著 : 宇都宮大輔 ) 秀潤社, 画像診断 別冊 KEY BOOK シリーズ 2016, p336-347.

〔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：  
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：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等 なし

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：中岡 隆志

ローマ字氏名：NAKAOKA Takashi

所属研究機関名：東京女子医科大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号（8桁）：80241256

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：田中 功

ローマ字氏名：TANAKA Isao

研究協力者氏名：福井 利佳

ローマ字氏名：FUKUI Rika

研究協力者氏名：佐藤 宗邦

ローマ字氏名：SATO Munekuni

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、研究者個人に帰属されます。