

令和元年6月2日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10265

研究課題名(和文)形態・機能画像と数値流体力学による慢性血栓塞栓性肺高血圧症の肺血流解析

研究課題名(英文) Pulmonary blood flow analysis based on morphological and functional images in chronic thromboembolic pulmonary hypertension

研究代表者

大田 英揮 (Ota, Hideki)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：40586905

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対して4D flow MRIとデュアルエネルギーCTから、肺血流の解析を行った。具体的には、1)慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺動脈血管拡張術前後において、デュアルエネルギーCTの画像を解析し、血液分布を反映するCT造影剤の分布が、肺実質内で有意に変化し、肺動脈圧とその分布に相関があることを示した。2)4D flow MRIを用いて、肺動脈血管形成術前後における数値流体力学的パラメータを比較したところ、壁せん断応力が治療後に上昇したことが確認できた。また、その変化度は、肺動脈圧の変化度と相関していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性血栓塞栓性肺高血圧症は、近年注目されている疾患であり、一般的な認知度も高まっている。治療法も近年発達し、薬物療法の外、国内では肺動脈拡張術が一部の専門施設で行われるようになってきている。適切な治療を行うことにより、予後が改善してきている疾患であり、患者にとっては長期のマネジメントが重要となる。今回は、画像診断法を用いて、慢性血栓塞栓性肺高血圧症の重症度(肺動脈圧の程度)を、非侵襲的に推測できる可能性が示された。また、肺血管拡張術による治療効果の判定にも、画像を用いて客観的評価ができる可能性が示されたことは、慢性血栓塞栓性肺高血圧症の診療における戦略を構築する為にも、重要な情報となりうる。

研究成果の概要(英文)：This study analyzed pulmonary blood flow with the use of 4-dimensional flow MRI and dual-energy CT in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. 1) Iodine-contrast-enhanced dual energy CT demonstrated significant changes of CT density in the lung parenchyma reflecting changes of distribution in pulmonary blood flow before and after balloon pulmonary angioplasty; the degree of changes were significantly correlated with mean pulmonary arterial pressure. 2) 4-dimensional flow demonstrated significant elevation of the wall shear stress after balloon pulmonary angioplasty; the degree of which was also correlated with the change of mean pulmonary arterial pressure.

研究分野：放射線科

キーワード：CT MRI 血流 肺高血圧症 血管内治療 肺塞栓

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

1. 研究開始当初の背景

慢性血栓塞栓性肺高血圧症は、器質化血栓による慢性的肺動脈閉塞の結果、肺高血圧症が生じる疾患である。治療法は、中枢型では外科的血栓内膜摘除が適応となるが、術後肺高血圧が遷延する症例や、外科的治療が困難である末梢型では、予後が不良であった。2001年に経皮的肺動脈拡張術の有効性が報告され(Feinstein et al, Circulation 2001;103:10-13)、末梢型における局所の血流改善が可能となってきた。しかし、肺水腫、低酸素血症の増悪、右心不全などの治療後合併症により、時に致死的にもなりうるため、本治療法は広く普及しなかった。その後、我々のグループを含む日本国内の複数の施設において、合併症を最小限に抑える手法を開発し、慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対して血管拡張術を行ってきた。その結果、初期成績において慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する血管拡張術施行群は、従来療法群と比較して臨床所見、予後が有意に改善したことが報告された(Sugiura K, et al. Cir J. 2012;76:485-8)。また、主に国内の結果に基づき、欧米諸国においても血管拡張術の有用性が見直されてきた。

慢性肺血栓性肺高血圧症の臨床的重症度は、右心不全症状および右心カテーテル検査による平均肺動脈圧、肺血管抵抗に基づく。しかしながら、カテーテル検査は侵襲性があることから、低侵襲的な評価法が望まれる。また、画像検査は肺全体の評価が可能であり、圧指標とは異なる、局所のばらつき・病変分布も表現することが可能である。従って、CT、MRI画像を用いて血行力学的解析を行うことができれば、本疾患の重症度や治療効果を非侵襲的かつ定量的に評価する指標となり得ると考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、慢性血栓塞栓性肺高血圧症の症例にたいして、CTおよびMRI画像を用いて、臨床的重症度との相関を検討し、さらに治療効果を定量的に評価可能であるか検討することを目的とした。

3. 研究の方法

CTによる解析：慢性血栓塞栓性肺高血圧症の症例に対して、デュアルエネルギーCT(二種類の異なる管電圧で同時に撮像されたCTであり、ヨード造影剤濃度を既知の理論値を元に算出することができる)を用いて、肺野のヨードマップを作成した。その所見から、肺野のヨード造影剤分布低下域(血流低下域に相当)の範囲を半定量的にスコアリングし、臨床的重症度との相関性を評価した。また、肺血管拡張術前後のCT画像を用いて、肺野CTの濃度変化が、肺動脈圧の変化と関連するか検討した。さらに、慢性血栓塞栓性肺高血圧症において認められる、体循環からの側副血流の程度を評価する方法を考案した。

MRIによる解析：MRIでは、心機能・容積解析に加え、位相コントラスト法を用いて、非侵襲的な肺動脈血流解析が可能である。特に4D flow MRIを用いると肺動脈近位側において、三次元的な血流解析が可能である。これにより数値流体力学的指標が計算可能となる。本研究では、慢性血栓塞栓性肺高血圧症の症例に対して、これらのMRIで取得できる指標と臨床的重症度との関連性を検討した。

4. 研究成果

CTによる解析：

- (1)慢性血栓塞栓性肺高血圧症の肺動脈拡張術前の症例において、肺野のヨードマップにおける造影剤分布低下域の半定量的スコアは、平均肺動脈圧および肺血管抵抗と相関している

ことが明らかになった。また、造影剤分布低下域のスコアは、肺の領域によって異なっていたことから、肺動脈閉塞病変は不均一に分布しながらも、好発部位の傾向があると推測された。CT 撮像機器の発達により、デュアルエネルギーCT の撮像が可能な施設が増えてきていることから、本所見は慢性血栓性肺高血圧症の重症度評価に関する簡便な指標になり得ると考えられた。

- (2) 慢性血栓性肺高血圧症に対する肺動脈血管形成術前後における、CT の画像解析を行った。CT 画像における血管領域と肺実質領域の分離を行い、血管領域と肺実質領域それぞれにおける、濃度変化を求めた。その結果、血管領域の濃度分布の広がり(interquartile range)の変化と肺実質の濃度の中央値の変化が、治療前後における右心カテーテル検査で計測された肺動脈圧の変化と有意に相関することが明らかになった。症例内での変化量をCT で定量化できる点において、患者のマネジメントに活用できる可能性が示された。
- (3) 新規患者で撮像された、肺内シャント評価目的のCT 画像を詳細に評価した。灌流欠損との相関性を検討した。その結果、肺内シャントの半定量スコアと、平均肺動脈圧の程度が相関していることを明らかにした。また、シャントを反映していると考えられるCT の肺血管内造影効果は、部位により不均一であった。このことから、慢性血栓性肺高血圧症の病態は、肺野で一様ではないことが示された。肺血管拡張術の治療戦略を検討する上で、この所見がどのように治療合併症や効率的な治療効果を取得することにおいて関連するかについては、今後の検討課題である。

MRI による解析

- (1) 4D flow MRI の解析ソフトから、各ボクセル内に含まれる三次元ベクトルデータを抽出し、商用の汎用ソフト上(Matlab)に読み込みが出来ることを確認した。これにより、4D flow MRI を用いた肺動脈血流の実測データから、血流量や血流速度のみでなく、数値流体力学を用いた発展的なパラメータの算出にも活用できる可能性が示された。
- (2) 4D flow MRI を用いて、肺動脈血管形成術前後における数値流体力学パラメータを比較したところ、壁せん断応力が治療後に上昇したことが確認できた。また、その変化度は、肺動脈圧の変化度と相関していることが判明した。さらに、肺動脈幹内に、肺高血圧症患者で認められる渦流の程度を、逆流面積比というパラメータで表現したところ、その程度が平均肺動脈圧と相関しており、さらに肺血管形成術前後においては、その変化度が肺動脈圧の変化とも相関していたことが明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)(すべて査読あり)

1. [Ota H](#), Higuchi S, Sun W, Ueda T, Takase K, Tamura H. Four-Dimensional Flow Magnetic Resonance Imaging for Cardiovascular Imaging: from Basic Concept to Clinical Application. Cardiovascular Imaging Asia. 2018;2(2):85-96. doi:10.22468/cvia.2018.00045.
2. Zhai Z, [Ota H](#), Staring M, Stolk J, [Sugimura K](#), Takase K, Stoel BC. Treatment Effect of Balloon Pulmonary Angioplasty in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Quantified by Automatic Comparative Imaging in Computed Tomography Pulmonary Angiography. Invest Radiol. 2018;53(5):286-292. doi:10.1097/RLI.0000000000000441.
3. Takagi H, [Ota H](#), [Sugimura K](#), Otani K, Tominaga J, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Sato H, Yaoita N, Suzuki H, Shimokawa H, Takase K. Dual-energy CT to estimate clinical

severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Comparison with invasive right heart catheterization. European Journal of Radiology. 85(9):1574-1580. doi:10.1016/j.ejrad.2016.06.010.

〔学会発表〕(計 20 件)

1. Ota H. Recent updates in cardiovascular MRI: Focused on MR angiography and 4D flow MRI. The 74th Korean Congress of Radiology and Annual Delegate Meeting of The Korean Society of Radiology, KCR 2018 (12/Sep -15/Sep 2018, Seoul, South Korea)
2. 大田英揮 肺高血圧症の 4D flow MRI (第 46 回日本磁気共鳴医学会 2018/9/7-9, 金沢)
3. Ota H., et al. 4D flow MRI for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Hemodynamic Findings before and after Balloon Pulmonary Angioplasty. (Society of Magnetic Resonance Angiography 2018, 29/Aug-31/Aug,2018, Glasgow, the U.K.))
4. Ota H. MR Angiography and 4D Flow for Aortic Diseases. (The 12th Congress of Asian Society of Cardiovascular Imaging, ASCI 2018. 16/Aug-18/Aug, Beijing, China)
5. 大田英揮, 高瀬圭. 心血管領域における 4D flow MRI (日本超音波医学会第 91 回学術集会 . 2018/6/8-10 神戸)
6. Sun W, Ota H., et al. Correlation between the Degree of Systemic Collateral Supply and the Severity of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A CT Angiography Study Using Intra-Arterial Injection (Radiological Society of North America 2017, 26/Nov-1/Dec,2017, Chicago, IL)
7. Zhai Z, Ota H., et al. Treatment Effect of Balloon Pulmonary Angioplasty in CTEPH Quantified by Automatic Comparative Imaging in CTPA (Radiological Society of North America 2017, 26/Nov-1/Dec,2017, Chicago, IL)
8. 大田英揮 PH/CTEPH の画像診断:鑑別のポイント(CTEPH マスターフォーラム 2017/11/4, ANA クラウンプラザ神戸, 神戸)
9. 大田英揮 肺高血圧症の画像診断エッセンス(第 7 回 広島放射線診断フォーラム, 2017/10/25, 広島)
10. 大田英揮 心臓 MRI 解析法の基礎と臨床応用 (教育講演, 基礎 12. 第 45 回日本磁気共鳴医学会学術集会 2017/9/14-16, 宇都宮)
11. 大田英揮 肺高血圧症の分類と画像診断 (日本放射線専門医会ミッドサマーセミナー 2017, 2017/7/15-16, ポートピアホテル神戸, 神戸)
12. Ota H. Is dual-energy CT useful for acute chest pain? (The 11th Congress of Asian Society of Cardiovascular Imaging, ASCI 2017,1/Jun-3/Jun, Kyoto, Japan.)
13. 大田英揮 慢性血栓性肺高血圧症の診療における画像診断の役割 (第 76 回日本医学放射線学会総会 ランチョンセミナー20. 2017/4/13-16. 横浜)
14. 大田英揮 画像からみた慢性血栓性肺高血圧症の診断と治療 . (第 84 回日本心臓血管放射線研究会 2017/1/21 津, 三重)
15. Ota H., et al. Dual Energy Computed Tomography for Treatment Monitoring of Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary: Histogram Analysis of Lung Perfused Blood Volume Images. (Radiological Society of North America, 2016, 27/Nov-3/Dec, 2016, Chicago, IL)

16. 大田英揮 肺血栓塞栓症の Dual Energy CT-基本から最近の知見まで- (第 52 回日本医学放射線学会秋季臨床大会 2016/9/16-18, 新宿)
17. Ota H, et al, Kei Takase. 4D Flow and Cardiac MR imaging in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension treated by Balloon Pulmonary Angioplasty. (Society of Magnetic Resonance Angiography, 2016,11/Sep-13/Sep, 2016, Chicago, IL)
18. 大田英揮 肺血栓塞栓症の CT 画像診断-画像診断ガイドラインと最近の知見- (第 3 回 VTE 勉強会 ~ 診断 + 周術期編 ~, 2016/8/18, 仙台, 民陵会館)
19. Ota H, et al. 4D Flow MRI for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Imaging Tool to Monitor Mean Pulmonary Arterial Pressure Longitudinally in patients with pulmonary hypertension. (German-Japanese Radiological Affiliation, Bi-Annual Meeting 2016, GJRA, 2/Jun-6/Jun, 2016, Munich, Germany)
20. Ota H, et al. 4D flow MR imaging for differentiation of pulmonary arterial hemodynamics in pre-capillary pulmonary hypertension. (24th International Society of Magnetic Resonance in Medicine. 07/May-13/May,2016, Singapore, Singapore)

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：杉村 宏一郎

ローマ字氏名：Koichiro Sugimura

所属研究機関名：東北大学

部局名：大学病院

職名：助教

研究者番号 (8 桁) : 60375079

研究分担者氏名：太田 信

ローマ字氏名：Makoto Ohta

所属研究機関名：東北大学

部局名：流体科学研究所

職名：准教授

研究者番号 (8 桁) : 20400418