

令和 3 年 5 月 28 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15605

研究課題名（和文）64列CTによる心臓CTの開発と糖尿病患者での予後予測因子の確立

研究課題名（英文）Development of cardiac CT using 64-row CT and establishment of factors to predict the outcome in diabetic patients

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）：本研究は心臓CTを64列CTで行う方法論を確立した上で、糖尿病患者での有用性を示すことを目的とした。1年目から2年目にかけては技術面の確立に主眼を置いた。Helical scanではなく、sequential scanを用いることや逐次近似法を用いるなどの工夫をした結果、7mSvと低被ばくで心臓CTを施行できるようになった。この方法を踏まえて、主に糖尿病患者での心臓CTによる予後評価を行った。背景心筋血流量が低いことが、冠危険因子や虚血の有無と独立した心血管イベントの予後因子であることが示された。このことから、糖尿病患者の予後評価における心臓CTの役割が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓CTでは冠動脈評価だけでなく、心筋血流評価や遅延造影評価も行うため、心臓を何度も撮影する必要があり、被ばく量が多くなる懸念がある。また、従来ではハイエンドのCTでのみ施行可能とされていたため、汎用機ではできない手技であった。本研究の成果により、汎用64列CTでも低被ばくで撮影・解析できるようになった点の特筆すべきことである。また、糖尿病患者の予後に影響を与える因子として、古典的な冠危険因子、虚血の有無はこれまで知られた因子であった。本研究ではこれに加えて、負荷時の心筋血流量が重要であることが示され、糖尿病患者の予後層別化に役立つことが示された。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to establish methods to perform comprehensive cardiac CT using 64-row CT and to evaluate the prognosis of diabetes mellitus patients using this method. In the first two years, we established techniques to perform comprehensive cardiac CT with low radiation dose. By using sequential scan, not helical scan, to avoid overlap, and iterative reconstruction methods for image reconstruction, we could perform 64-row comprehensive cardiac CT with a mean radiation dose of 7 mSv. In the final year, we evaluated the prognosis of diabetes mellitus patients using comprehensive cardiac CT. We showed that low remote stress myocardial blood flow was related to poor prognosis. Myocardial blood flow was a significant factor independent of cardiac risk factors and ischemia. From these results, we confirmed the feasibility of comprehensive cardiac CT in stratifying the prognosis in diabetes mellitus patients.

研究分野：循環器画像診断

キーワード：心臓CT 心筋血流量 糖尿病 64列CT

### 1. 研究開始当初の背景

これまで、本邦での二番目に多い死因である心疾患に対し、冠動脈の形態的狭窄に基づいて治療が行われてきたが、近年は虚血に対して治療を行うことが主流となっている。一方、FACTOR64 研究 (Muhlestein et al. JAMA 2014) では糖尿病患者に冠動脈スクリーニングを行うと心血管イベントが減少するが有意差にはならなかった。Murthy らの研究 (Circulation 2012) では核医学検査での冠血流予備能低下が予後不良因子と示され、糖尿病患者の予後を改善するためには、冠動脈だけでなく、心筋評価も行うことが大事といえる。虚血を診断する方法として、核医学検査、心臓 CT、カテーテルによる冠血流予備量比 (FFR) 測定が挙げられる。核医学検査は心筋評価に優れているが、冠動脈の評価はできない。心臓 CT では、冠動脈と心筋評価を同時に行うことが可能であり、いわば核医学検査とカテーテル検査の「いいとこ取り」といえる。さらに、短時間で少ない被ばくで施行可能であり、検査費用が最も安い手法である。

上記のように心臓 CT は心臓の形態と虚血評価をする上で非常に有用な手法であるものの、現状では最先端 CT (320 列 CT、2 管球 CT) のみで施行可能であるため、心臓 CT は限られた施設でしか行うことができない。しかし、一般的には 64 列 CT が広く普及しているため、被ばく低減撮影プロトコルの確立により、64 列 CT で同様の検査を行えるようになれば、広く普及する検査となる。

### 2. 研究の目的

本研究では、一般に普及している CT である 64 列 CT を用いた心臓 CT のプロトコルを開発し、冠動脈と心筋血流の同時評価による糖尿病患者の予後予測因子の確立を行うことを目的とした。これまでに、従来の helical 撮像ではなく、sequential 撮像を行うプロトコルを開発し、X 線の重なりをなくすことによる被ばく低減を実現した。さらに、画像再構成法の改良により画質改善が可能であり、低被ばくで撮像しても診断可能な画質を得られることを示した。この基盤技術によって初めて心臓 CT が 64 列 CT で実現可能となる。この手法で虚血診断精度が向上すれば、心臓 CT が全世界に普及する契機となる。さらに、CT 検査は核医学検査やカテーテル検査と比べて短時間、低コストで行えるため、患者負担軽減、医療費低減に資する。また、糖尿病患者の予後を予測する指標を確立することにより、糖尿病患者の中でも高リスク患者を層別化することが可能となり、より治療を強化しなければならぬ患者を選別することができるようになる。

### 3. 研究の方法

心臓 CT を 64 列 CT で行う方法論を確立した上で、糖尿病患者での有用性を示すため、以下の段階を踏んで研究を遂行した。

心臓 CT の被ばく低減法の確立、虚血診断能の評価、糖尿病重症度と心筋血流との関連性の評価、心臓 CT から得られる結果に基づいた糖尿病患者の予後予測因子の確立

以下はそれぞれの項目ごとの研究結果を記す。

### 4. 研究成果

#### 64 列心臓 CT の被ばく低減を考慮した撮影法の確立

開発する心臓 CT はアデノシン三リン酸 (ATP) による心筋負荷を 3 分行った状態で最初の造影剤検査を行い、心筋撮影を行う。続けての造影検査で冠動脈の撮影、遅延造影撮影を行う。検査時間は合計 30 分程度である。

上述の構想をもとに、64 列 CT を用いた心臓 CT プロトコルを開発した。心臓撮影では管電圧を 120kVp から 100kVp に下げ、helical 撮像ではなく、sequential 撮像を行い、最新の逐次近似再構成 (SAFIRE 法) で画像を作成する。心筋と遅延造影は 2 slab (68mm)、冠動脈は 3 slab (103mm) と撮影範囲を最小限にすることで、心筋、冠動脈撮影の被ばく量でそれぞれ約 2mSv を目指した。この結果、心臓 CT 全体の平均被ばく量を 7.3mSv に抑えることができた。これは当初の目標をほぼ達成する低被ばくであり、特に dynamic CTP の被ばく量が平均 2.5mSv であり、これまで報告されている中でも最小の水準を達成している。線量が少ないことで画質が低下することが懸念されたが、従来の逆投影法に変わる逐次近似再構成法であり SAFIRE を併用することで、十分な画質が担保できた。

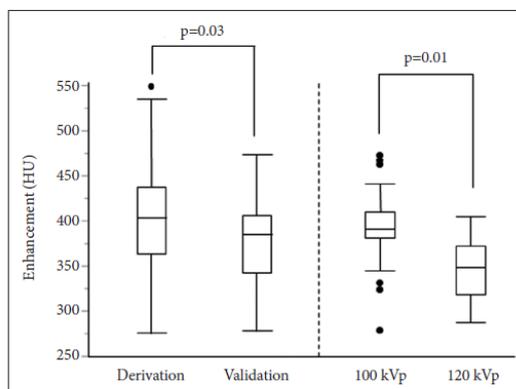


図1 体重で造影剤使用量を決めた群 (Derivation) と比較して、CTP の増強効果をもとに造影剤使用量を決めた群 (Validation) の方が指摘増強効果を得られた。なお、100 kVpの方が120 kVpより高い増強効果を示した。

心筋撮影時のデータを用いて、冠動脈撮影時に使用する造影剤量や撮影タイミングを最適化する検討を行った。まず、心筋撮影時の左室内腔の最大CT値および到達タイミングといったパラメータと、冠動脈のCT値の関係を、線形回帰分析を行うことで導出した。次に、この関係式を用いて、冠動脈撮影時のプロトコルを決定して撮影を行った。この結果、冠動脈CTに使用する造影剤量に有意差はなかったが ( $49.3 \pm 8.0$  mL vs.  $47.9 \pm 12.9$  mL,  $p=0.39$ )、冠動脈CT値のばらつきは減少した ( $p=0.02$ 、図1)。さらに、至適増強効果である320 HUから420 HUを得られた患者が54%から75%まで上昇した。これまでの冠動脈撮影では体重により造影剤使用量を決定していたが、心拍数や血管床の大きさ、弁膜症の有無などにより、増強効果にばらつきがあった。そこで、上記のような手法で事前に血行動態を把握することで、目的のCT値を得る精度を向上することができた。目的のCT値を得られることは診断精度を保つうえで重要な要素であるため、この手法を用いることで、冠動脈の診断能も改善することが期待される。

#### 虚血診断能の評価

確立した心臓CTの診断能を検討した。心臓CT撮影を行った後、カテーテル検査を施行した44名で冠動脈狭窄の有無と心臓CTから計算される心筋血流量の関係を調べた。有意狭窄(カテーテルで50%以上の狭窄)を有する領域では、残りの領域と比較して有意に血流低下を認めた(相対的血流量:  $0.84 \pm 0.32$ , 95%CI:  $0.77-0.90$ ,  $p < 0.001$ )。また、冠動脈の有意狭窄の診断能は冠動脈CTのみと比較して、dynamic CTPを加えることで、82%から87%へと有意に( $p < 0.05$ )診断精度が上昇した。従って、開発した心臓CTは低被ばくでありながら、十分な診断能を有していることが示された。

#### 糖尿病重症度と心筋血流の関連性の評価

先行研究で、冠動脈プラークの存在が心臓CTにおける心筋血流の低下と関連することを発表した(富澤ら『冠動脈高リスクプラークと心筋血流量・微小血管抵抗の関係:1管球128列dynamic CTPでの検討』2017年1月日本心臓血管放射線研究会)。糖尿病は罹病歴が長いほど神経症、網膜症、腎症といった合併症の頻度が高くなり、冠動脈プラークも増加することにより、心臓病の頻度も高くなる。本研究では、糖尿病罹病歴、上記古典的合併症の有無、HbA1cなどの血液データ、冠動脈プラークの存在が心筋血流の低下にどのように関連するかを評価した。この結果、罹病期間が8年を超えると、これより短い患者と比較して有意に心筋血流が低下していた( $1.11 \pm 0.35$  vs  $1.28 \pm 0.27$  ml/min/g,  $p < 0.01$ )。従って、心臓CTを用いることで糖尿病による微小循環機能の低下が評価できる可能性が示唆された。

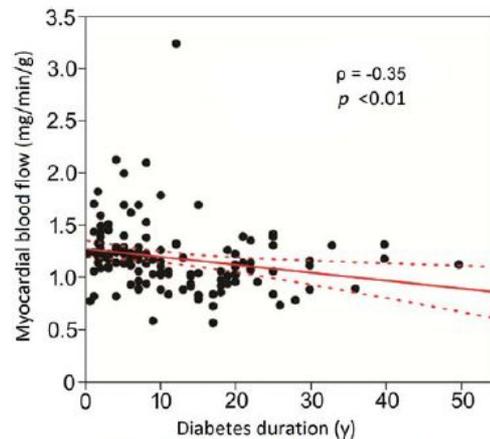


図2 糖尿病罹患期間が長いほど負荷時の心筋血流量が低下する傾向にあった。

#### 心臓CT検査結果に基づく予後解析

心臓CTを受けた患者のデータベースを作成し、全死亡、非致死的心筋梗塞、不安定狭心症、入院を要する心不全、末梢血管疾患、脳卒中といった心事故発症の有無を追跡調査した。心臓CTから得られた心筋虚血や血流といった情報が心事故発症とどの程度関連するかを Kaplan-Meier で解析した。また、この結果が古典的な冠危険因子と独立しているかを解析した上、ハザード比を計算した。

結果、心臓CTを受けた242名の主に糖尿病患者を18か月フォローすることができた。負荷時の背景心筋血流量が少ない群( $1.15$  ml/min/g)では、多い群( $>1.15$  ml/min/g)と比較して有意に心血管イベントが多いことが分かった( $6.1\%$  vs  $1.8\%$ ,  $p = 0.02$ )。背景心筋血流量が低いことは、虚血の有無や心血管リスク因子で補正しても有意なリスク因子であった(ハザード比:  $3.4$ , 95%CI:  $1.2-12.0$ ,  $p = 0.02$ )。この結果から、糖尿病患者の心血管イベントを推測するリスク因子として、負荷時の心筋血流量

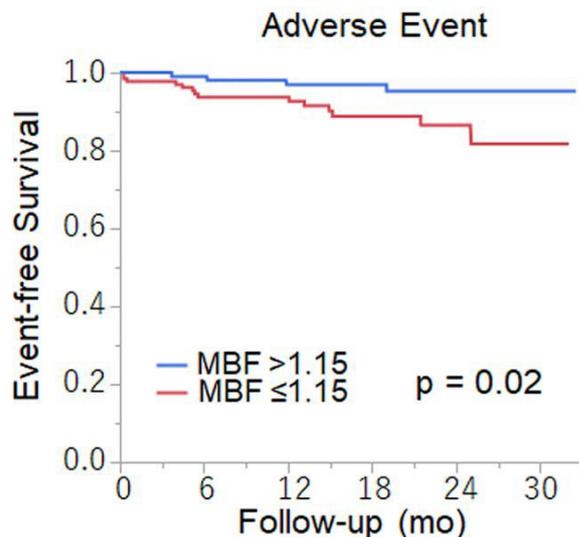


図3 負荷時心筋血流量が低下している群では、低下していない群に対し有意に有害事象が多く発生した。

が古典的な危険因子に加えて独立した因子であることが示された。さらに、この結果は虚血の存在の有無とも独立している点の特筆すべきである。虚血のみを評価するのであれば、心筋 SPECT で評価可能であるが、心臓 CT を用いれば、冠動脈の形態や心筋虚血のみならず、心筋血流量の絶対評価もできる点で非常に有効な検査法である。心臓 CT は糖尿病患者の予後評価において重要や役割を果たすといえる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Tomizawa Nobuo, Chou Shengpu, Fujino Yusuke, Matsuoka Satoshi, Yamamoto Kodai, Inoh Shinichi, Nojo Takeshi, Kumamaru Kanako K., Fujimoto Shinichiro, Nakamura Sunao	4. 巻 10
2. 論文標題 Impact of Abnormal Remote Stress Myocardial Blood Flow by Dynamic CT Perfusion on Clinical Outcomes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10244
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-66992-w	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 Arakawa Hiroaki, Tomizawa Nobuo, Chou Shengpu, Matsuoka Satoshi, Yamamoto Kodai, Inoh Shinichi, Nojo Takeshi, Kumamaru Kanako Kunishima, Fujimoto Shinichiro, Nakamura Sunao	4. 巻 4
2. 論文標題 Low Iodine Dose is Related with Overestimation of Extracellular Volume Derived from Cardiac CT	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cardiovascular Imaging Asia	6. 最初と最後の頁 38～38
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.22468/cvia.2020.00024	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 Tomizawa N, Chou S, Matsuoka S, Yamamoto K, Inoh S, Nojo T, Kumamaru KK, Fujimoto S, Nakamura S.	4. 巻 3
2. 論文標題 Optimizing Contrast Medium Injection for Coronary CT Angiography Using Myocardial CT Perfusion Data	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiovascular Imaging Asia	6. 最初と最後の頁 106-112
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.22468/cvia.2019.00129	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 Tomizawa Nobuo, Fujino Yusuke, Kamitani Masaru, Chou Shengpu, Yamamoto Kodai, Inoh Shinichi, Nojo Takeshi, Nakamura Sunao	4. 巻 32
2. 論文標題 Longer diabetes duration reduces myocardial blood flow in remote myocardium assessed by dynamic myocardial CT perfusion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes and its Complications	6. 最初と最後の頁 609～615
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jdiacomp.2018.03.003	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, Chou Shengpu, Fujino Yusuke, Kamitani Masaru, Yamamoto Kodai, Inoh Shinichi, Nojo Takeshi, Kumamaru Kanako K., Aoki Shigeki, Nakamura Sunao	4. 巻 13
2. 論文標題 Feasibility of dynamic myocardial CT perfusion using single-source 64-row CT	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Computed Tomography	6. 最初と最後の頁 55 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcct.2018.10.003	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, Chou Shengpu, Fujino Yusuke, Kamitani Masaru, Yamamoto Kodai, Inoh Shinichi, Nojo Takeshi, Kumamaru Kanako K., Aoki Shigeki, Nakamura Sunao	4. 巻 21
2. 論文標題 Data for comparison of computed tomography angiography and dynamic myocardial perfusion to detect significant stenosis by coronary angiography	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Data in Brief	6. 最初と最後の頁 953 ~ 955
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dib.2018.10.109	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 5件)

1. 発表者名 富澤 信夫
2. 発表標題 FFRCTとCT perfusion : どう使い分ける?
3. 学会等名 AIMS Cardiac Imaging (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富澤 信夫
2. 発表標題 低被ばく化したCT技術をどう使う? ~Physiologicalな循環器CTを目指して~
3. 学会等名 第19回CTテクノロジーフォーラム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomizawa N, Kumamaru KK, Kamo Y, Aoshima C, Kawaguchi Y, Nozaki Y, Takamura K, Fujimoto S, Aoki S
2. 発表標題 Comprehensive Cardiac CT: One-stop-shop Exam for Total Cardiac Assessment in Various Diseases
3. 学会等名 RSNA 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomizawa N
2. 発表標題 CT Myocardial Perfusion
3. 学会等名 9th Annual Meeting of Indian Association of Cardiac Imaging (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富澤信夫
2. 発表標題 虚血性心疾患の画像診断：CT編
3. 学会等名 第55回日本医学放射線学会秋季大会 2019年10月20日 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒川博明, 富澤信夫, 周聖浦, 山本晃大, 稲生信一, 能城毅, 隈丸加奈子, 青木茂樹, 中村淳
2. 発表標題 Low iodine dose is related with overestimation of ECV fraction derived from cardiac CT
3. 学会等名 第78回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富澤信夫、藤野祐介、神谷勝、山本晃大、稲生信一、能城毅、中村淳
2. 発表標題 1 管球 64 列 CT での心筋灌流検査による心筋血流計算：冠動脈狭窄の検出に有用か？
3. 学会等名 第77回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 周聖浦、原口美貴子、富澤信夫、能城毅、藤野祐介、中村淳
2. 発表標題 新たな糖尿病細小血管合併症の可能性：冠動脈・心筋負荷灌流CTによる心筋線維化・微小循環障害の評価
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chou S, Haraguchi M, Fujino Y, Tomizawa N, Nojo T, Nakamura S
2. 発表標題 Both Diabetes Duration and Cumulative Hyperglycemic Exposure Promote Myocardial Fibrosis and Increase Coronary Microvascular Resistance Evaluated by Comprehensive Myocardial CT Perfusion
3. 学会等名 78th Scientific Sessions of American Diabetes Association (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomizawa N, Fujino Y, Chou S, Kamitani M, Yamamoto K, Inoh S, Nojo T, Nakamura S
2. 発表標題 Dynamic Myocardial CT Perfusion Using Single Source 64-row CT: Feasibility Study
3. 学会等名 13th Annual Scientific Meeting of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 富澤信夫
2. 発表標題 負荷心筋perfusionを含めた心臓CT～Definition AS+での挑戦～
3. 学会等名 千葉SOMATOM Workshop (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 富澤信夫
2. 発表標題 心臓CTの撮影とVINCENTを用いた解析
3. 学会等名 FUJIFILM Medical Seminar (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomizawa N
2. 発表標題 Recent Update of CT Perfusion
3. 学会等名 Annual Meeting of Korean Society of Cardiovascular Imaging (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018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
---------	---------