

機関番号：85504

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09824

研究課題名(和文)デュアルエネルギーCTを用いた羊水塞栓子描出の研究

研究課題名(英文)Visualization of amniotic fluid embolism using dual-energy CT

研究代表者

岡田 宗正 (Okada, Munemasa)

独立行政法人国立病院機構閉門医療センター(臨床研究部)・放射線科・生活習慣病対策研究室長

研究者番号：70380003

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文): 出産後早期(48時間以内)に発症した呼吸困難(AFE)患者さんをdual-energy CT(DECT)で撮影し、同年齢の女性で出産とは無関係で肺血栓塞栓症(PTE)が疑われる患者さんのDECT画像と比較した。PTEの有無により、AFE/PTE/非PTEの3群間でDECTにより得られる肺ヨードマッピング(LIM)値やLIMの欠損パターンについて検討した。

LIMの低灌流域をLIM5(1~5HU)とした場合、PTE群>AFE群>非PTE群でLIM低下が認められた。LIM画像では、AFE群ではgranular/patchyな欠損の割合が高く、特徴的であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

産後早期に出現する妊婦の呼吸困難例では、肺血栓塞栓症(PTE)に伴うものもあるが、DECTを用いることでgranular/patchyなLIM欠損として認められる。妊婦にもPTE例がある一定程度認められるが、DECTを用いたLIM画像ではgranular/patchyな欠損としてみとめられる。これらの患者では、造影CTで肺動脈内血栓がないことから、肺胞レベルでの小さな血管閉塞(microvascular obstruction)やvasoconstrictionを見ている可能性がある。

羊水塞栓子は、妊婦の血管内に存在しているとされ、DECTは産後呼吸困難の研究に応用可能と思われる。

研究成果の概要(英文): Dual-energy computed tomography (DECT) images of acute postpartum dyspnea were compared in women with suspected pulmonary thromboembolism (PTE). A total of 86 patients were divided into 3 groups (postpartum: AFE group, PTE group and non-PTE group). Quantitation was applied to a decreased lung iodine map value (LIM5; defined as <5 HU) and the relative value of LIM5 to whole LIM volume (%LIM5). LIM defects were classified into five patterns (0: none, 1: wedge-shaped, 2: reticular/liner, 3: diffuse granular/patchy, 4: massive defects) based on a consensus between two readers. The chi-squared tests and Kruskal-Wallis/Mann-Whitney U test were used, and p values of <0.05 were considered to indicate statistical significance.

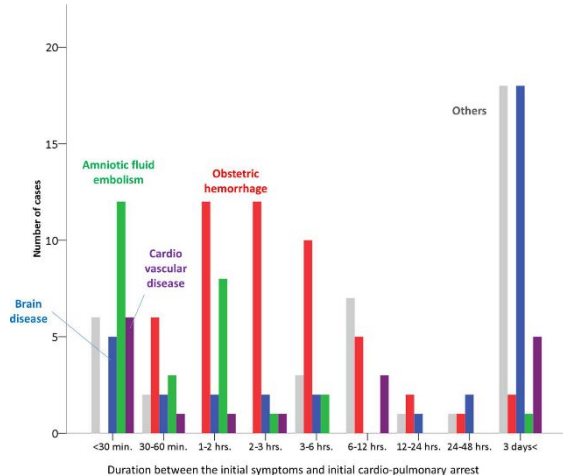
The LIM5 and %LIM5 were largest in the PTE group, and postpartum women showed intermediate values between the non-PTE and PTE groups. Wedge-shaped defects were prominent in the PTE group, and diffuse granular/patchy defect was a typical features in the postpartum group.

研究分野: pulmonary circulation; Cardiovascular imaging

キーワード: postpartum dyspnea amniotic fluid embolism dual-energy CT lung iodine mapping

## 1. 研究開始当初の背景

出産直後に呼吸困難を呈する患者さんに、肺血栓塞栓症を疑い造影 CT 検査が施行されるが、通常の造影 CT では、呼吸困難の説明が可能な肺動脈内血栓が認められることは多くない。この原因として、妊婦の呼吸困難の原因となりうる疾患には肺血栓塞栓症以外にも、腫大した子宮による肺の圧排や呼吸器感染症、喘息症状及び周産期心筋症、羊水塞栓症などが含まれ、病態が多岐にわたるためである[1]。



特に羊水塞栓症は、妊婦や妊娠状態の情勢に突

然発症し、心肺虚脱や肺うっ血を来し、多くの国で妊婦死亡の主たる要因とされるが、羊水塞栓と診断することは臨床的には難しい場合もある。なぜなら、羊水塞栓症と診断するためには、羊水塞栓子 (squames, vernix, mucin, lanugo) を証明する必要があり、剖検等が必要になるからである。

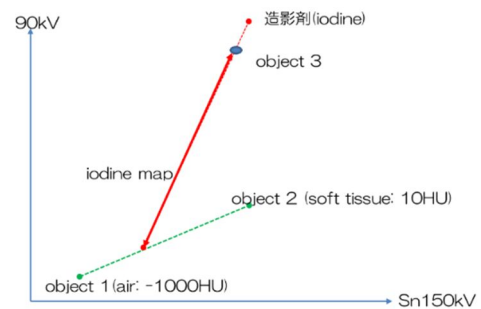
しかし、妊婦の血管内には胎児の表皮などは羊水塞栓子と同様の物質が、母体の血管内に存在するとされており、これが羊水塞栓症を誘発するかどうかは、現時点では不明である[2-4]。しかし、母体の羊水塞栓子が、産後の呼吸困難を誘発する可能性があるため、羊水塞栓子に伴う微細な末梢肺循環障害を描出できれば、周産期における妊産婦死亡を予防できる一助になれると判断し、今回の研究に至った。

ここで問題となるのが、通常の造影 CT では、肺動脈内血栓は造影欠損域として認識できるが、羊水塞栓などの肺胞レベルでの微細な血流障害は造影欠損として画像化できないことである。造影剤を用いた dual-energy CT (DECT) を用いることで、肺胞レベルのヨード造影剤分布を肺灌流画像 (lung iodine mapping: LIM) として画像化できるため、産後呼吸困難の病態評価のため DECT を用いて、画像評価する必要があったと思われる。

## 2. 研究の目的

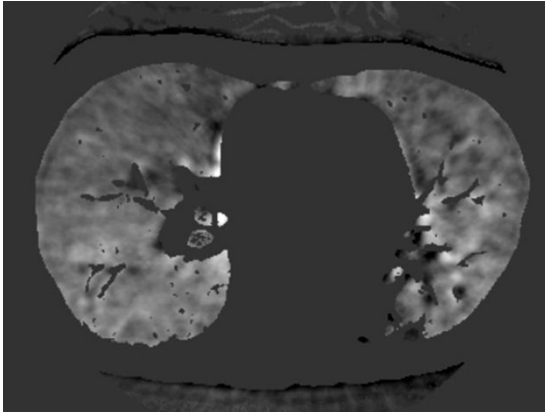
出産直後に呼吸困難を呈して dual-energy 法にて造影 CT が撮影されて女性の CT 所見を、同一年齢の女性の DECT 所見と比較することで、出産直後の呼吸困難に特徴的な画像所見を検討する。

造影 DECT では、肺動脈内血栓のみではなく、肺胞レベルでの微細なヨード分布を描出可能である。DECT では、3-material decomposition 法により、肺胞レベルの間質における毛細血管レベルのヨード造影剤分布 (LIM) を画像化・定量化可能である (左図)。LIM では、肺胞レベルでのヨード造影剤の欠損パターンによる視覚的評価 (定性評価) と、3次元的なヨード欠損値の

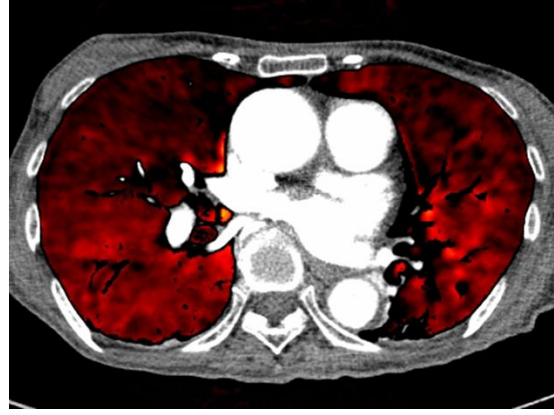


定量評価とを用いることで、産直後の呼吸困難を研究する。

LIM 画像



colored LIM 画像 + 造影 CT 融合像



また、

### 3. 研究の方法

2014年2月から2016年8月に dual-energy 法を用いて造影 CT が施行された 20 歳以上 47 歳以下の女性 109 名を対象として検討した。47 歳以下としたのは、出産後呼吸困難を呈した最高年齢が 47 歳であったためである。109 例の内、出産後に呼吸困難を呈した女性が 50 名あった。この内、呼吸困難が出産 48 時間以上経過した症例(20 名)と肺血栓塞栓症が認められた 3 例は除外された。今回は出産直後に呼吸困難を生じた 27 例が産後呼吸困難群と定義した。109 名の内、肺血栓塞栓症が疑われた 59 例では、肺動脈内血栓の有無により、肺血栓塞栓症群(19 名)と非肺血栓塞栓症群(40 名)とに分けられた。よって、産直後呼吸困難群(postpartum group: 27 名)と肺血栓塞栓症群(PTE group: 19 名)、非肺血栓塞栓症群(non-PTE group: 40 名)の 3 群間で、dual-energy CT 所見や LIM の欠損パターン及び欠損値について検討した。

#### CT プロトコール

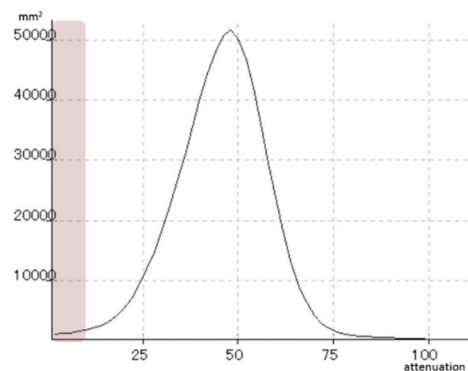
Siemens 社製 2 管球 CT (SOMATOM Definition 及び Force) を使用した。造影剤注入(非イオン性 300mg/ml:体重 60 kg 未満、350mg/ml:体重 60kg 以上に対して 4.0ml/秒で注入)後、肺動脈の CT 値が 100HU に到達後 6 秒後に呼吸停止(吸気)下で dual-energy CT が撮影された。

得られた画像(80kVp 及び 140kVp 画像または 100kVp 及び Sn150kVp 画像)から、Siemens 社製 workstation (Syngo Dual Energy software)にて LIM 画像を作成する。

#### 定量評価

LIM 画像は定量できることから、肺尖部から肺底部まで 3 次元的に再構成し、肺泡レベルのヨード分布を定量するために 1 ~ 120HU を全肺のヨード量(LIM<sub>120</sub>)と定義し、低いヨード分布域は、低灌流域として 1 ~ 5HU (LIM<sub>5</sub>)と定義した[5]。全肺灌流における低灌流の割合(%LIM<sub>5</sub>=LIM<sub>5</sub>/LIM<sub>120</sub>)を用いることで、造影条件の均一化を行った。

同時に造影 CT 画像から、右室や左室径、肺動脈径を計測し、右室負荷時増大する右室径、右室/左室比、肺動脈径(下図)などでも 3 群間に有意差がないか検討した。



右室/左室径



肺動脈径

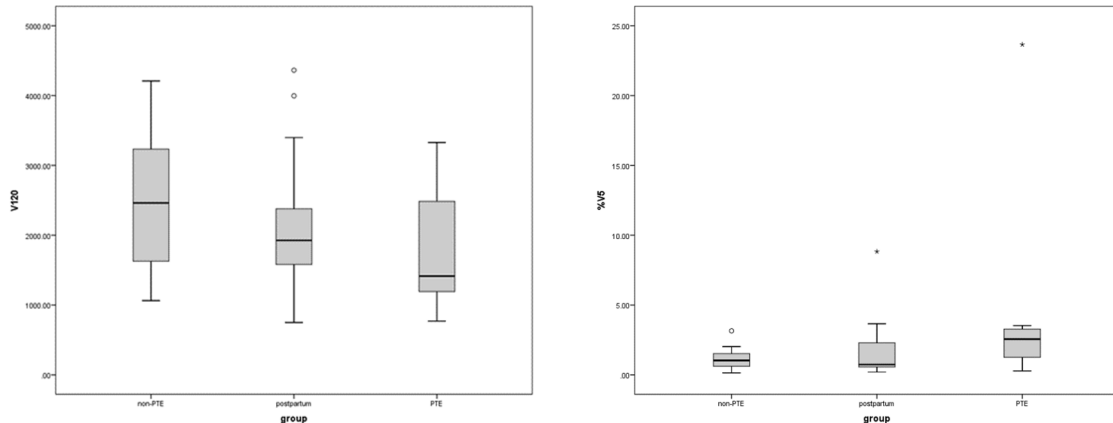


### 視覚的評価(定性評価)

LIM 画像を、2名の放射線診断専門医によりパターン分類する。LIM パターンとして、欠損なし(none)、楔状欠損(wedge-shaped)、線状/網状欠損(reticular/liner)、粒状欠損(granular/patchy)、粗大欠損(massive)の5パターンに分類し、欠損パターンの一致率を検討した。この時、読影者間の一致率(intraclass correlation coefficients: ICC)も検討した。

## 4. 研究成果

DECT を用いた定量評価では、全肺灌流量(LIM<sub>120</sub>)は、postpartum 群及び PTE 群で有意に低下していた(下図)。PTE 群では、肺動脈内血栓による血流障害により、LIM<sub>5</sub>(低灌流域)が有意に増加し、%LIM<sub>5</sub>



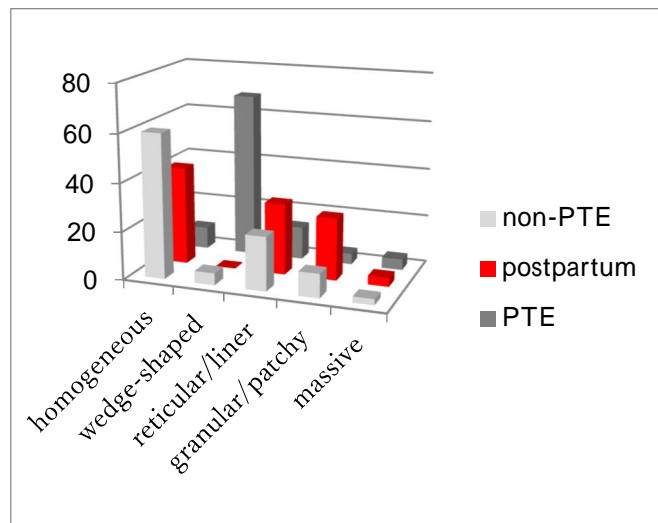
も有意に増大している。postpartum 群では、全肺灌流(LIM<sub>120</sub>)は低下しているが、灌流低下域(LIM<sub>5</sub>)の増加は定量的に多くはないため、%LIM<sub>5</sub> は non-PTE 群と PTE 群との中間の値を呈した。このことから、産直後に呼吸困難を呈した患者さんは、通常の造影 CT では指摘できない何らかの灌流障害を伴っているが、灌流障害の程度は肺血栓塞栓症例よりは強くないものと思われる。

定性評価では、DECT を用いた LIM 分布では、PTE が認められない場合でも網状欠損(reticular/liner)、粒状欠損(granular/patchy)像が認められる。背景肺に器質化や線維化など含まれている可能性もあるが、使用した 2 管球 CT では、beam-hardening 効果に伴う各種 artifact も認められるため、これらの陰影が一定程度認められる可能性がある。しかし、PTE 群では、肺動脈血栓に伴う楔状欠損(wedge-shaped)が特徴的である。postpartum 群では、non-PTE と似た分布を呈しているが、粒状欠損(granular/patchy)像の割合が高く、羊水塞栓子などに伴うびまん性の末梢血管閉塞を見ている可能性がある。

LIM 画像は artifact の影響を受けやすい画像であるため、読影者間の一致率 (ICC) は 0.5 ~ 0.7 程度で、非常に良好な値ではないため、今後さらなる分類方法の検討が必要にあるものと思われる。

しかし、産直後に呼吸困難を呈する場合は、造影の dual-energy CT を撮影することで、肺動脈内血栓の有無を確認するとともに、肺灌流画像(LIM)で欠損パターンから羊水塞栓子などに伴う微小血管閉塞を疑うことができ、定量化することでその重症度判定も行える可能性があり、周産期

での妊婦の死亡を早期に治療介入することで抑制できる一助になり得ると思われた。



#### 参考文献

- 1) Hasegawa J, et al. Current status of pregnancy-related maternal mortality in Japan: a report from the Maternal Death Exploratory Committee in Japan. *BMJ Open* 2016;6:e010304.
- 2) Kuhlman K, Hidvegi D, Tamura RK, et al. Is amniotic fluid material in the central circulation of peripartum patients pathologic? *Am J Perinatol* 1985; 2: 295-299.
- 3) Lee W, Ginsburg KA, Cotton DB, et al. Squamous and trophoblastic cells in the maternal pulmonary circulation identified by invasive hemodynamic monitoring during the peripartum period. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 999-1001.
- 4) Clark SL, Pavlova Z, Greenspoon J, et al. Squamous cells in the maternal pulmonary circulation. *Am J Obstet Gynecol* 198; 154: 104-106.
- 5) Okada M, et al. Volumetric evaluation of dual-energy perfusion CT for the assessment of intrapulmonary clot burden. *Clin Radiol* 2013 68: e669-75

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 Matsukuma Miwa, Furukawa Matakazu, Yamamoto Shigeru, Nakamura Keiko, Tanabe Masahiro, Okada Munemasa, Iida Etsushi, Ito Katsuyoshi	4. 巻 61
2. 論文標題 The kinetic analysis of breast cancer: An investigation of the optimal temporal resolution for dynamic contrast-enhanced MR imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Imaging	6. 最初と最後の頁 4-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clinimag.2020.01.004	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 Higashi M, Onoda H, Nakao S, Miyoshi K, Iida E, Okada M, Furukawa M, Ito K	4. 巻 45
2. 論文標題 Incidentally detected pancreatic adenocarcinomas on computed tomography obtained during the follow-up for other diseases.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Abdom Radiol	6. 最初と最後の頁 774-781
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00261-019-02365-w	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 Nanno T, Kobayashi S, Yoshitomi R, Fujii S, Kajii T, Kohno M, Ishiguchi H, Okuda S, Okada M, Suga K, Yano M.	4. 巻 83
2. 論文標題 Detection of active inflammation status around ventricular aneurysms in patients with cardiac sarcoidosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 2494-2504
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-19-0248	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 Higashi M, Tanabe M, Okada M, Furukawa M, Iida E, Ito K	4. 巻 27
2. 論文標題 Influence of fat deposition on T1 mapping of the pancreas: evaluation by dual-flip-angle MR imaging with and without fat suppression.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Radiol Med	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11547-019-01087-9	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 Nakao S, Tanabe M, Okada M, Furukawa M, Iida E, Miyoshi K, Matsunaga N, Ito K.	4. 巻 37
2. 論文標題 Liver imaging reporting and data system (LI-RADS) v2018: comparison between computed tomography and gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn J Radiol	6. 最初と最後の頁 651-659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-019-00855-x	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7件(うち招待講演 2件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 岡田宗正
2. 発表標題 Dual energy CT findings in perinatal dyspnea of pregnant or postpartum women: comparison with matched women suspected of having venous thromboembolism.
3. 学会等名 第80回 日本医学放射線学会 総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Munemasa Okada, Kenichiro Ihara, Katsuyoshi Ito
2. 発表標題 Interventional biliary reconstruction for the biliary-jejunum anastomosis leak with gun-sight approach
3. 学会等名 Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野村 貴文, 岡田 宗正, 成清 紘司, 久富 庄平, 竹上 和希, 伊東 克能
2. 発表標題 通常造影CTと、低管電圧CTで超低濃度造影剤を用いた大動脈のイメージクオリティに関する比較検討
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 岡田 宗正, 野村 貴文, 成清 紘司, 久富 庄平, 竹上 和希, 中尾 聖, 三好 啓介, 松隈 美和, 古川 又一, 伊東 克能
2. 発表標題 産婦のdual energy CTの定量評価：静脈血栓症が疑われる対照群との比較
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 岡田 宗正
2. 発表標題 Siemens Seminar最新CTテクノロジーとAI最前線 ~Expanding Precision Medicine~最新CTテクノロジー：Tin filter technologyの真価
3. 学会等名 第78回日本医学放射線学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 成清 紘司, 小松 徹郎, 伊東 研一郎, 飯田 悦史, 岡田 宗正, 伊東 克能
2. 発表標題 門脈閉塞例に発症した総肝動脈損傷の1対処例
3. 学会等名 第132回日本医学放射線学会 中国・四国地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田 宗正
2. 発表標題 画像下治療に役立つ腹部の最新CT画像
3. 学会等名 第33回日本腹部放射線学会（招待講演）
4. 発表年 2019年



〔図書〕 計1件

1. 著者名 粟井和夫、兵頭朋子、岡田宗正ほか	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 227
3. 書名 Dual-energy CT 原理を理解し臨床で活用する	

〔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	伊東 克能  (Katsuyoshi Ito)  (00274168)	山口大学・大学院医学系研究科・教授   (15501)	研究の整合性評価

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