

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07988

研究課題名（和文）逐次近似法再構成冠動脈CTが臨床転帰に与える影響に関する多施設無作為化比較試験

研究課題名（英文）Clinical Utility of Low Radiation Dose Coronary CT Angiography with Iterative Reconstruction (LIBERATE) trial

研究代表者

大田 英揮 (Ota, Hideki)

東北大学・大学病院・教授

研究者番号：40586905

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、従来のフィルター逆投影(FBP; filtered back projection)法を用いた冠動脈CT検査(cCTA; coronary CT angiography)に対して、逐次近似再構成(IR; iterative reconstruction)法を応用した低被曝cCTAの短期臨床転帰の非劣性を検証することである。国内の多施設が参加した無作為化比較試験であり、451症例が登録されている。中間解析において、両撮像法の短期予後転帰について、有意差は認めなかった。最終解析を実施するためのデータ集積中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CT装置の発展に伴い、従来法であるフィルター逆投影（FBP法）より低被曝で撮像できる、逐次近似法（IR法）を用いた冠動脈CT検査が臨床に導入されてきた。しかし、患者の臨床転帰に対する影響については、撮像法を比較検討したデータが不足している。医療被曝には線量限度は設定されていないが、ALARA (As Low As Reasonably Achievable)の原則から、適切な被曝低減を行って撮像することが求められる。しかし、過度な低被曝が患者の疾患予後に悪影響を及ぼすことは避けなければならない。本研究結果を示すことで、新しいCT撮影・画像再構成技術の臨床的な意義を明確に示すことができる。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study is to verify the non-inferiority of low-radiation-dose coronary CT angiography (cCTA) reconstructed with iterative reconstruction (IR) methods, compared to conventional CTA reconstructed with filtered back projection (FBP) methods, in terms of short-term clinical outcomes. This is a multicenter randomized comparative trial involving domestic facilities, with 451 cases enrolled. In the interim analysis, no significant difference was observed in short-term prognostic outcomes between both imaging methods. Data collecting for the final analysis is underway.

研究分野：放射線医学

キーワード：CT 冠動脈疾患 画像再構成 臨床研究 予後

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

冠動脈 CT (cCTA; coronary CT angiography) は、冠動脈疾患 (CAD; coronary artery disease) の検出に優れ、CAD の解剖学的狭窄診断における高い感度、陰性的中率を有しており¹⁻³、最近の大規模な臨床研究では、cCTA を標準的 CAD 診療に加えることで、その後の心臓死や心筋梗塞の発生を約 40% 低減させることが示されている⁴。現在では、cCTA は各国の冠動脈疾患診療ガイドラインにおける標準的検査に位置づけられ⁵⁻⁸、本邦では、その非侵襲性やアクセスの良さから検査件数は急激に増加している。2017 年度のデータでは、年間 465,270 件の cCTA 検査が行われ、これは 10 年間で検査数が約 3 倍に増加していることを表している (日本循環器学会、循環器疾患診療実態調査 2007・2017 年版)。一方で、cCTA の欠点には検査に伴う放射線被曝がある。cCTA は拍動する心臓を撮影する特性上、一般的な CT 検査よりも比較的長時間の X 線曝射が必要であり、多量の放射線被曝を伴う。過去には cCTA そのものが将来的な発癌リスクになり、とくに 20~30 代の若年女性においては、乳癌や肺癌などの生涯発生リスクが 1 検査で 0.7% 上昇すると推測されている⁹。CT 装置や画像処理技術の進歩により放射線被曝は減少しつつあるが、最近の多施設研究でも、施設間格差が中央値で 37 倍あることが指摘されており¹⁰、未だに多量の被曝下での cCTA 検査が実施されていることを示している。cCTA の検査数の増加が予想される状況において、cCTA の放射線被曝管理は急務である。

逐次近似再構成 (IR; iterative reconstruction) は、従来の画像再構成法であるフィルター逆投影 (FBP; filtered-back projection) 再構成に比べ、画像ノイズを低減可能な技術である。cCTA 検査では低電圧撮影と組み合わせた被曝低減、造影剤使用量低減の可能性が示されている^{11,12}。一方で、IR 法による CT 画像は FBP 法に比べ、不自然な画質を示すことも知られており、特に過度な被曝低減下ではそれが顕著となる。cCTA の放射線被曝は国際放射線防護委員会が勧告している『As low As reasonably achievable: ALARA の原則』(合理的に達成可能な限り低く) に則り、患者の臨床転帰に影響を及ぼさない程度に低減されるべきであるが、IR 法を応用した低被曝 cCTA に関しては、放射線被曝や、造影剤使用量の低減に関するデータは蓄積されているものの、患者の臨床転帰のデータは不足している。

2. 研究の目的

安定した胸部症状を有し冠動脈 CT 検査が予定された患者における、逐次近似再構成を用いた低被曝冠動脈 CT 検査の有用性について、侵襲的冠動脈造影 (ICA; invasive coronary angiography) まで行い閉塞性病変 (狭窄率 $\geq 50\%$ もしくは冠血流予備量比 (FFR; fractional flow reserve) ≤ 0.8) を認めなかった患者の割合を主要評価項目として、従来のフィルター逆投影法の群の 2 群の無作為割付け、前向きに比較する。

3. 研究の方法

研究デザイン：国内多施設、非侵襲、単盲検 (被検者) 無作為化比較試験

臨床的に CAD が疑われ、cCTA 検査が予定された患者について、適格基準に適合し、いずれの除外基準にも抵触しないことを確認する。いずれかの基準に対する不適合が認められた場合は、当該患者はスクリーニング不適格とみなされ、本研究の対象から除外される。スクリーニング適格者に対して、担当医が本研究に関する説明を行う。被検者からは書面で同意を取得する。無作為割り振りは、UMIN インターネット医学研究センターに登録して行う。各施設の CT 室で標準的な cCTA 検査を行う。FBP 群と IR 群における cCTA 検査に用いる管電圧、管電流、IR 群での管電流低減率は、過去の報告に準拠する¹³。専門の放射線科医あるいは循環器内科医が冠動脈レポートガイドラインに則り読影する。被検者は検査結果を踏まえ標準的な患者管理を行う。

画像の中央評価は東北大学で実施する。

登録された被検者について、登録から 90 日(+30/-15 日)の期間に、来院または電話連絡による経過観察を行う。経過観察では、当該被験者の実際に行われた診断・治療に関する情報として、以下の項目を確認し、CRF に記録する。

主要評価項目：

登録後から 90 日目まで(+30/-15 日)の経過観察期間に施行した ICA において、閉塞性病変(径狭窄率 $\geq 50\%$ もしくは FFR ≤ 0.8)の病変が発見されなかった患者の割合を主要評価項目とする。通常、CAD が疑われる患者においては、非侵襲的検査の後に侵襲的検査を行う。非侵襲的な cCTA 検査により侵襲的検査の必要性が生じたにもかかわらず、最終診断において閉塞性病変が見つからない例は、患者への侵襲性や、カテーテル検査室の有効利用、医療コストの面から、多いことは好ましくない。本試験では、この評価項目において IR 群と FBP 群の差の 95%信頼区間上限が非劣性マージンを上回らない(非劣性である)ことを証明する。

副次評価項目：

- (1) 登録から 90 日目まで(+30/-15 日)の経過観察期間に行った、cCTA、FFR-CT、負荷 SPECT、負荷 MRI、負荷エコー、負荷心電図、負荷 PET-CT の施行割合。
- (2) 冠動脈検査における放射線被曝
- (3) cCTA 検査の画質評価
- (4) 血行再建を施行しないカテーテル検査の頻度
- (5) 主要心有害事象の発生

統計解析は、パラメトリック変数を、平均 \pm 標準偏差、ノンパラメトリック変数を中央値(四分位範囲)、順序変数および二値変数をパーセントで表記する。P 値 0.05 未満を統計学的有意とする。登録後から 90 日目まで(+30/-15 日)の経過観察期間において施行した、閉塞性病変を認めない ICA の割合を集計し、IR 群における割合(P2) - FBP 群における割合(P1)の 95%信頼区間上限が、非劣性マージン(=8%)を超えない場合に、IR は FBP 群に比べ非劣性と定義する。

中間解析：

「cCTA 検査から 90 日 (+30/-15 日)の経過観察期間において施行した、閉塞性病変を認めない ICA の割合」について、母比率の差の検定を行い、 $p < 0.001$ の有意差が認められたときには、試験の早期中止を検討する。

4. 研究成果

250 名の症例登録及びフォローアップが終了した時点で、中間解析を行った。その結果、cCTA 検査から 90 日 (+30/-15 日)の経過観察期間において施行した、閉塞性病変を認めない ICA の割合は、両群において有意差を認めなかった。試験は継続され、期間中に、451 名(目標症例数の 90%)の登録を行った。症例登録が COVID-19 の影響で研究期間の前半に遅延したことが影響し、研究期間の延長を行い、500 名に到達するまで登録を進め、最終解析を実施する。

引用文献)

1. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, et al. Diagnostic Performance of Coronary Angiography by 64-Slice CT. *N Engl J Med.* 2008;359(22):2324-2336. doi:10.1056/NEJMoa0806576
2. Meijboom WB, Meijjs MFL, Schuijff JD, et al. Diagnostic Accuracy of 64-Slice Computed Tomography Coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2135-2144. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.058
3. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, et al. Diagnostic Performance of 64-Multidetector

Row Coronary Computed Tomographic Angiography for Evaluation of Coronary Artery Stenosis in Individuals Without Known Coronary Artery Disease Results From the Prospective Multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(21):1724-1732. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.031

4. The SCOT-HEART Investigators. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2018;379(10):924-933. doi:10.1056/NEJMoa1805971

5. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126(25):e354-e471. doi:10.1161/CIR.0b013e318277d6a0

6. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/eh296

7. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis | Guidance and guidelines | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg95>. Published 2016. Accessed December 27, 2018.

8. 山岸 正和, 玉木 長良. 慢性冠動脈疾患診断ガイドライン (2018年改訂版). March 2019:1-196.

9. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating Risk of Cancer Associated With Radiation Exposure From 64-Slice Computed Tomography Coronary Angiography. *JAMA*. 2007;298(3):317-323.

10. Stocker TJ, Deseive S, Leipsic J, et al. Reduction in radiation exposure in cardiovascular computed tomography imaging: results from the PROspective multicenter registry on radiaTion dose Estimates of cardiac CT angIOgraphy iN daily practice in 2017 (PROTECTION VI). *Eur Heart J*. 2018;39(41):3715-3723. doi:10.1093/eurheartj/ehy546

11. Yin W-H, Lu B, Gao J-B, et al. Effect of reduced x-ray tube voltage, low iodine concentration contrast medium, and sinogram-affirmed iterative reconstruction on image quality and radiation dose at coronary CT angiography: Results of the prospective multicenter REALISE trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015;9(3):215-224. doi:10.1016/j.jcct.2015.01.010

12. Iyama Y, Nakaura T, Kidoh M, et al. Submillisievert Radiation Dose Coronary CT Angiography. *Acad Radiol*. 2016;23(11):1393-1401. doi:10.1016/j.acra.2016.07.005

13. Deseive S, Chen MY, Korosoglou G, et al. Prospective Randomized Trial on Radiation Dose Estimates of CT Angiography Applying Iterative Image Reconstruction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(8):888-896. doi:10.1016/j.jcmg.2015.02.024

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	後岡 広太郎 (Nochioka Kotaro) (20598411)	東北大学・大学病院・特任准教授 (11301)	
研究分担者	河野 淳 (Kono Atsushi) (20574388)	近畿大学・医学研究科・准教授 (14501)	
研究分担者	西井 達矢 (Nishii Tatsuya) (20749345)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長 (84404)	
研究分担者	北川 寛也 (Kitagawa Kakuya) (50378353)	三重大学・医学系研究科・寄附講座教授 (14101)	
研究分担者	城戸 輝仁 (Kido Teruhiko) (50403837)	愛媛大学・医学系研究科・教授 (16301)	
研究分担者	山田 祥岳 (Yamada Yoshitake) (60383791)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師 (32612)	

6. 研究組織（つづき）

	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	富澤 信夫 (Tomizawa Nobuo) (60728509)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	
研究分担者	真鍋 徳子 (Manabe Noriko) (70463742)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	
研究分担者	尾田 済太郎 (Oda Seitaro) (80571041)	熊本大学・病院・准教授 (17401)	
研究分担者	立神 史稔 (Tatsugami Fuminari) (90411355)	広島大学・病院（医）・講師 (15401)	
研究分担者	堀井 陽祐 (Horii Yosuke) (90464015)	新潟大学・医歯学系・助教 (13101)	

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