

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08142

研究課題名(和文) 光干渉断層法イメージングを応用した新しい冠動脈石灰化モデルの作成と治療機器の開発

研究課題名(英文) Creating a new plaster model of coronary artery calcification utilizing optical frequency domain imaging (OFDI) and developing treatment devices.

研究代表者

石田 大(Ishida, Masaru)

岩手医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20400484

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：当初は冠動脈石灰化病変の光干渉断層法イメージング(OFDI)画像を前向きに取得し、冠動脈の石灰化の石膏モデルを作成して石灰化病変治療に最適なデバイスを探求する実験を予定していたが、コロナ禍で実現困難となった。そこで研究手法を変更し、Virtualで冠動脈石灰化の治療評価が可能となる方法を探索した。結果、既存のOFDI画像を機械学習することで冠動脈OFDI画像から石灰化病変を自動診断できるアルゴリズムを作成することに成功した。また、プログラムの検証を行い、精度の高い石灰化プラーク診断(感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ83.2%、85.5%、76.6%、89.9%)が可能になった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果が実用化された際には、経験が浅い術者でも冠動脈石灰化プラークの重症度診断が簡便にできる様になると思われる。また、治療中に取得した画像を用いた際も石灰化プラークの定量化が容易に可能となり、治療のデバイスの選択及び評価も簡便かつ単純に行うことができるようになる。

研究成果の概要(英文)：Initially, we had planned to conduct research using optical frequency domain imaging (OFDI) images of coronary artery calcification, which prospectively obtained from our department. The goal was to create plaster models of coronary artery calcification and explore the optimal devices for treating calcified coronary lesions. However, due to the COVID-19 pandemic, it became impossible to carry out the research as planned. Therefore, we decided to change our research approach and explore methods.

As a result, we succeeded in creating an algorithm that can automatically diagnose calcification lesions using coronary artery OFDI by developing a machine learning model. Furthermore, we revealed diagnostic accuracy as follows; sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value for calcified plaque extraction using our program were 83.2%, 85.5%, 76.6%, and 89.9%, respectively.

研究分野：冠動脈インターベンション、血管内イメージング

キーワード：血管内イメージング 冠動脈 石灰化 光干渉断層法 機械学習

## 1. 研究開始当初の背景

冠動脈石灰化病変は冠動脈形成術時の拡張不全の最も重要な因子であり、また虚血性心疾患の予後不良因子である。石灰化した冠動脈を十分に拡張するためには石灰化を十分削ることが必要であり、従来のRotational atherectomy (RA)だけでなく、新しいデバイスOrbital atherectomy system (OAS)も開発中であった。本研究の代表者は海外でOASが普及し始めた2016年当時に米国に留学し、治療中のOCT画像を解析することでOASの有効性の評価に成功していた。一方で、後ろ向き研究によりOASによる石灰化切削がどのような症例にOASが有効なのか？を明らかにする事には限界があり、前向きでの評価が必要と考えられた。米国を中心にOASに対する前向き大規模無作為試験(ECLIPSE trial; NCT03108456)が進行していたが、「従来のステント単独による拡張とRAやOASを併用したステント治療でどの程度拡張が異なるか？」の正確な評価は未だなされておらず、大規模無作為試験の結果が出る前に「目の前の石灰化プラークをどのデバイスで治療すべきなのか？」という疑問に対して臨床現場はすぐその答えを知る必要があった。

## 2. 研究の目的

今回我々は(1)患者から得られたOCT画像の石灰化データから、全く新しい冠動脈の実験モデルをシミュレーターや3Dプリンタを用いて作成することを第一の目的とした。(2)そしてこの新しい冠動脈実験モデルを用いてステントの拡張が再現できるかどうか、(3)さらに、現在使用できる冠動脈石灰化の治療デバイスの効果を比較し、冠動脈石灰化治療の新しいデバイス開発に結びつく基礎データを取得することを研究の目的とした。

## 3. 研究の方法

【当初の研究デザイン】前向き臨床観察研究

【観察研究の参加医療機関】：岩手医科大学付属病院及びその関連病院（八戸赤十字病院、中通総合病院）

症例登録期間：令和2年6月1日から令和4年5月31日までの2年間

対象症例：PCIの際に施行したテルモ社製の冠動脈OCT(通称Optical frequency domain imaging: OFDI)画像で高度石灰化を認める症例

研究(1)3Dプリンタで出力した冠動脈石灰化モデルの妥当性の検証

研究(2)同モデルにステントを留置した場合の拡張度の再現性の評価

研究(3)同モデルに対して石灰化治療デバイス使用した際における拡張度の評価。

【除外基準】血清クレアチニン濃度 2.0mg/dl以上の慢性腎不全（透析導入例は除く）、担癌症例、妊娠中の女性、同意取得が困難な症例、その他研究者が登録にふさわしくないと判断した症例

【本試験における高度石灰化の登録基準】

ステント留置前のOCT画像で、最大の石灰化分布角度が180度以上のものを高度石灰化と定義

【冠動脈高度石灰化モデルの作成方法】

PCI治療の際に冠動脈高度石灰化を有している事が明らかになった症例を対象とする。治療後に本試験についてのインフォームド・コンセントを行い、同意が取れた症例の病変のみを使用する。

OCT画像から石灰化を抽出する定まった方法がない為、以下のデータのすべてを手動で囲む線を描き、3次元画像ソフト(Volume Extractor 3.0)を用いて岩手県立大学の3Dプリンタで出力する。

血管内腔(Lumen area) / 石灰化の外縁(Coronary calcium area) / 血管外縁(Vessel area)

を以上の画像データから抽出し、それを3Dプリンタで出力する。

【評価方法】石灰化モデルの石灰化は、OCTカテーテルを使用して0.2mm毎の画像から解析する。

【評価項目】研究(1):0.2mm毎のOCT画像から得られる石灰化モデルの形態(長さ、最大分布角度)を評価項目とする。研究(2):0.2mm毎のOCT画像から得られる石灰化モデル内のステント形態(拡張面積)を評価項目とする。研究(3):各種の石灰化治療デバイスを用いて実際に石灰化モデルを治療し、その拡張面積を0.2mm毎のOCT画像より評価する。

以上の研究を行うべく準備を進めていたが、コロナ禍となり待機的なカテーテル治療やOFDI画像の症例蓄積が滞る状況となった。また、共同研究を行っている岩手県立大学の3Dプリンタが一時使用できないことになり、実現が困難となった。

そのため、我々は研究手法を一部変更することとした。具体的には、Virtualで冠動脈石灰化の治療評価が可能となる方法を探索し、当初の研究計画につながる内容となる様にするべく、研究計画を下記の如く修正した。

【修正後の研究目的】岩手医科大学循環器内科で過去取得した冠動脈 OFDI 画像を用い、機械学習による冠動脈石灰化プラークに対する自動診断アルゴリズムを作成すること

【当初の研究デザイン】後ろ向き臨床観察研究

【研究方法】Step1: 岩手医科大学循環器内科で取得した冠動脈 OFDI 画像約 100 症例分(1 症ベリングした画像のうち約 8 割の画像を機械学習させ、石灰化プラークの自動診断が可能となる様なアルゴリズムを作成する。Step3: 残り 2 割の画像を用いて石灰化プラークの自動診断のアルゴリズムが正しく診断できているかどうか、石灰化プラークの検出率を指標に診断能の検証を行う。

#### 4. 研究成果

1) 画像解析を行っていた当初、同時に記録していた血管内超音波 (Intravascular ultrasound: IVUS) イメージング画像と OFDI 画像の所見を比較してみると、治療中の石灰化プラークの見え方(石灰化プラークが削れたかどうか? やあるいは割れたかどうか?) に特徴があることに気づきがあった。その特徴について OFDI と IVUS の画像所見の比較を行い、その見え方の違いをまとめ、論文化するに至った (Ishida M, Oshikiri Y, Kimura T et al. High-definition intravascular ultrasound versus optical frequency domain imaging for the detection of calcium modification and fracture in heavily calcified coronary lesion. Int J Cardiovasc Imaging 2022;38:1203-1212.)

2) 石灰化プラークの自動診断を可能とするプログラムを岩手県立大学と共同で開発することに成功し、その方法論を論文化するに至った (Oikawa R, Doi A, Ishida M, Chakraborty B. Automatic detection and visualization system for coronary artery calcification using optical frequency domain imaging. Artificial Life and Robotics 2023:1-11.)

3) 開発した石灰化プラークの自動診断プログラムに関する検証を行い、我々のプログラムで石灰化プラーク抽出の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ 83.2%、85.5%、76.6%、89.9%であった。以上については第 87 回日本循環器学会学術集会 (福岡) にて発表しており、現在論文中である。

今回、当初予定とは異なったが、冠動脈石灰化プラークを簡便に診断する方法を確立し、実用化するため一定の目処がついたと考えられる。

実用化に向けては自動診断の精度の向上や研究期間に登場した新しい治療機器 (冠動脈石灰化破碎装置: Intravascular lithotripsy; IVL) の登場もあり、さらなる学習用の画像データを蓄積する必要があると考えられた。そのため、今後も科研費を用いた研究 (基盤研究 C、課題番号 23K07068) を継続し、実用化に向けて開発を続ける予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Ishida M, Oshikiri Y, Kimura T, Sakamoto R, Shimoda Y, Ishikawa Y, Koeda Y, Taguchi Y, Itoh T, Morino Y.	4. 巻 38
2. 論文標題 High-definition intravascular ultrasound versus optical frequency domain imaging for the detection of calcium modification and fracture in heavily calcified coronary lesion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The International Journal of Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 1203;1212
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10554-021-02521-8	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 Oikawa R, Doi A, Ishida M, Chakraborty B.	4. 巻 0
2. 論文標題 Automatic detection and visualization system for coronary artery calcification using optical frequency domain imaging.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Artificial Life and Robotics	6. 最初と最後の頁 1;11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10015-023-00854-2	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 0件／うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Ishida M, Oshikiri Y, Sakamoto R, Kimura T, Shimoda Y, Ishikawa Y, Tsuji K, Itoh T, Morino Y
2. 発表標題 High-definition intravascular ultrasound versus optical frequency domain imaging for detection of calcium modification and fracture in heavily calcified coronary lesion
3. 学会等名 第85回日本循環器学会総会・学術集会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Oshikiri Y, Ishida M, Sakamoto R, Kimura T, Shimoda Y, Ishikawa Y, Tsuji K, Itoh T, Morino Y
2. 発表標題 Evaluation of thickness of coronary calcium by high-definition intravascular ultrasound: head-to-head comparison with optical frequency domain imaging
3. 学会等名 第86回日本循環器学会総会・学術集会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 及川遼, 加藤徹, 土井章男, バサビ チャクラボルティ, 石田大
2. 発表標題 深層学習を用いた冠動脈OCT画像からの石灰化領域抽出
3. 学会等名 電子情報通信学会医用画像研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 及川遼, 加藤徹, 土井章男, 石田大
2. 発表標題 冠動脈OCT画像からの石灰化領域抽出および可視化手法
3. 学会等名 電子情報通信学会医用画像研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Oikawa R, Doi A, Ishida M, Chakraborty B
2. 発表標題 Automatic extraction and visualization of coronary artery calcium by optical frequency domain imaging
3. 学会等名 27th International Symposium on Artificial Life and Robotics (AROB 27th 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ishida M, Oikawa R, Kato T, Ishikawa Y, Kimura T, Shimoda Y, Fusazaki T, Itoh T, Doi A, Morino Y
2. 発表標題 Automatic Diagnosis for The Detection of Coronary Calcium Using Optical Frequency Domain Imaging After Plaque Modification
3. 学会等名 第87回日本循環器学会総会・学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 押切祐哉, 石田大, 阪本亮平, 木村琢巳, 下田祐大, 石川有, 辻佳子, 伊藤智範, 森野禎浩
2. 発表標題 60MHz高解像度血管内超音波による冠動脈石灰化の厚さの評価：光周波数領域イメージングとの直接比較
3. 学会等名 第23回日本心血管画像動態学会
4. 発表年 2022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
研究分担者	伊藤 智範 (Itoh Tomonori) (30347851)	岩手医科大学・医学部・教授  (31201)	
研究分担者	土井 章男 (Doi Akio) (60271839)	岩手県立大学・ソフトウェア情報学部・教授  (21201)	
研究分担者	森野 禎浩 (Morino Yoshihiro) (90408063)	岩手医科大学・医学部・教授  (31201)	

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