

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 19 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861107

研究課題名(和文) ダイナミック心臓CT画像を用いた冠動脈の血流予備量比の推定

研究課題名(英文) Coronary FFR Estimation method using Dynamic Coronary CT images

研究代表者

檜垣 徹 (Toru, Higaki)

広島大学・医歯薬保健学研究院(医)・特任助教

研究者番号：80611334

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、心臓のダイナミックCT画像を用いて心機能の指標のひとつである心臓の冠血流予備量比(FFR)を算出する手法を開発した。血流解析のためのパーフュージョンCT撮影したデータを利用し、冠動脈の形態と経時的な造影剤の濃度変化からFFRを推定した。3Dプリンタを用いて造形した高精度な冠動脈狭窄モデルファントムを用いて開発した手法の精度検証を行った。検証の結果、狭窄などの病変によってFFR値が低下することが確認できた。また血管の分岐といった病変でない領域でも圧力が分散することからFFR値が低下することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we developed a method to estimate Coronary Flow Reserve (FFR), which is one of index of cardiac function using dynamic myocardial CT images. We used images acquired from myocardial perfusion study. We estimated the FFR value from shape and time-dependent change of the CT number on coronary region. We evaluated accuracy of our developed method using coronary model phantom made from 3D printing system. In results of the evaluation, we confirmed that the FFR value was dropped after simulated stenosis region. In addition, we found that the FFR value is dropped after normal branching.

研究分野：医用画像処理

キーワード：冠動脈CT CT-FFT ダイナミックCT

1. 研究開始当初の背景

近年の Computed Tomography (CT) の多列化に伴い、虚血性心疾患の診断に対する CT 検査の適用が増加している。CT を利用した冠動脈の描出に関しては日常的に多くの施設で検査が行われており、形態的な狭窄度の診断に積極的に用いられている。しかし形態的な狭窄が虚血と直接相関しない場合も多く、正確な診断を行うには、心筋血流 Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) や Fractional Flow Reserve (FFR)、遅延造影 MRI などの検査により、実際の血流の状態を観測する必要がある。このように虚血性心疾患の診断には複数のモダリティによる検査が必要であり、医療費の増加や医療被ばくの増加、造影剤使用量の増加など多くのデメリットが生じる。

しかし近年、CT 画像を用いて心筋血流を解析する手法や、遅延造影 MRI を CT で代用するという検討などがなされており、虚血性心疾患に対するほとんどの検査が CT のみで可能となりつつある。FFR に関しても、CT で代用する検討がなされているが、冠動脈の形態のみから FFR を推定しており、精度に関して解決すべき課題が残されている。

この問題を解決するため、本研究では冠動脈の形状に加え、ダイナミック CT 画像から得た血液の流速の情報を利用し流体解析を行うことで、高精度に FFR を推定する手法を開発する。

2. 研究の目的

本研究課題では、CT 画像を用いて、虚血性心疾患診断の指標の 1 つである FFR を推定する手法を開発する。FFR とは血管内の 2 点間の圧力比を表すものであり、狭窄病変の前後の 2 点で FFR を計測することで、狭窄により血流がどの程度阻害されているかを定量的に評価することができる。

冠動脈造影 CT 画像から冠動脈の形態を抽出し、連続的に撮影したダイナミック CT 画像から血液の流速を抽出する。冠動脈の形態と血液の流速から、流体解析を用いて冠動脈内の任意の 2 点間の FFR を高精度に推定する手法を開発する。

3. 研究の方法

図 1 に、提案する FFR 推定手法の処理の流れを示す。ダイナミック CT 画像のうち、冠動脈が造影されているフェーズの画像を用いて冠動脈の領域を抽出する。抽出した領域をもとに、血管中心経路と血管経からなる形状モデルを作成する。また、すべてのフェーズの画像を利用し造影剤の流れを計測することで血液の流速を推定する。流速を計測する際には、フェーズの空間的な位置ずれを補正しておく必要があるため、事前に画像位置あわせ処理を適用する。抽出した形状モデルと血液流速を用い、流体シミュレーションを行うことで冠動脈内の圧力と FFR を推定する。

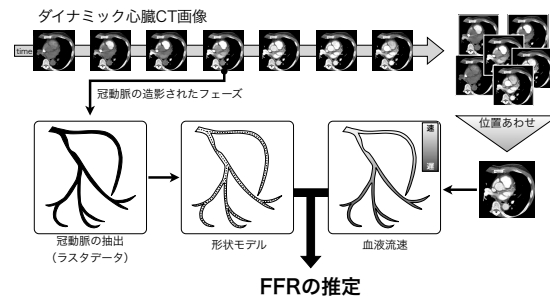


図 1. 研究課題における FFR 推定までの処理の流れ

具体的には、以下の手順によって研究開発を進めることとする。

- (1) CT 画像から冠動脈の形状モデルを作成
- (2) ダイナミック CT 画像から血液流速を推定
- (3) 形状モデルと血液流速から FFR を推定
- (4) 開発した手法の精度を検討

4. 研究成果

CT 画像から冠動脈の形状モデルを作成

圧力解析を行うにあたりまず血管領域の抽出を行った。閾値処理と追跡処理によって図 2 に示すような冠動脈領域を抽出した。さらに図 3 に示すように、ひとつひとつの経路に対して、起始部から末梢までの距離に関するパラメトリック空間に投影した。投影画像上で、位置 (画像では横座標) ごとに血管の直径 (画像では縦方向の距離) を算出し、さらに血管を真円とみなして位置ごとの断面積を算出しこれを血管モデルとした。

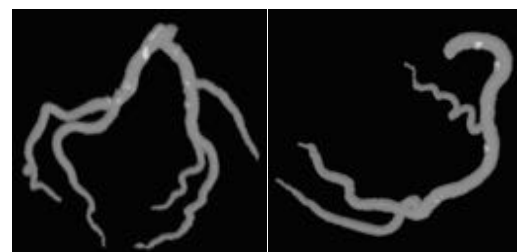


図 2 ダイナミック CT 画像から抽出した冠動脈



図 3 パラメトリック空間上の右冠動脈 (抜粋)

ダイナミック CT 画像から血液流速を推定

造影剤注入後に連続的に撮影したダイナミック CT 画像を用いて血管の血流速度を推定した。予め血管の領域は抽出し、起始部からの距離によるパラメトリック空間に投影してあるものを利用する。まず血管上の各点における経時的な CT 値の変化を計測する。造影剤が流入すると CT 値は上昇し、流出とともに CT 値は減少する。

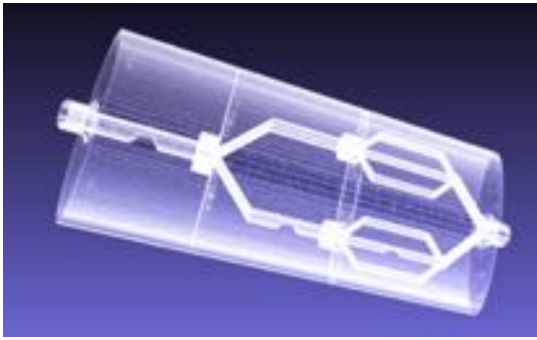
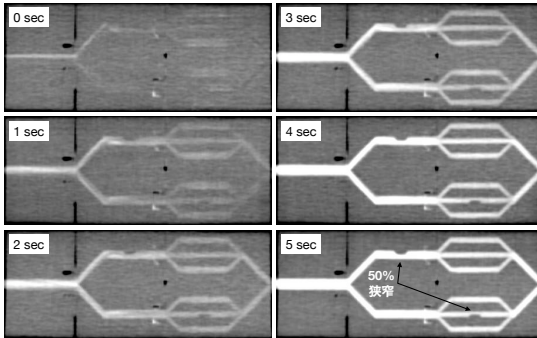


図4 冠動脈狭窄ファントムの3Dモデルデータ



(流れは画像の左から右に)

図5 冠動脈狭窄ファントムのダイナミックCT画像

図4には手法開発と精度検証のために作成した冠動脈狭窄ファントムの3Dモデルデータを示す。血管は左冠動脈を想定しており、起始部($\phi=4\text{mm}$)および前下行枝と回旋枝(それぞれ $\phi=3\text{mm}$)、さらにそれぞれ3分岐($\phi=2\text{mm}$)した管腔をモデリングした。さらにそれぞれの太さの血管ごとに0%・25%・50%・75%の狭窄を設計した。血管の太さ毎に部品を切り分けて設計することで、様々な狭窄の組み合わせを可能とした。この3Dモデルデータをメッシュデータ(STLファイル)として書き出し、当施設に導入されている3Dプリンタ(KEYENCE社製アジリスタ3200)を使用して3次元造形した。

作成した冠動脈狭窄ファントムを総液ポンプ(EYELA社製MP-2000)と接続して血流とした。間欠的に 50mgI/ml の濃度となるように希釈した造影剤を流すことで造影検査の造影剤注入の状況を模倣した。送液しながら当施設に導入されているCT装置(東芝メディカルシステムズ社製Aquilion ONE ViSION Edition)を用いてダイナミックCT撮影した。

撮影により得られたダイナミックCT画像の血管断面を図5に示す。造影剤は画像の左から右に向けて流れており、時間の経過とともに血管全体が造影剤で満たされ高吸収(白色)に描出されていることがわかる。血管上のある1点の画素値の経時変化を計測したものをTime Density Curve: TDCと呼ぶ。各点でTDCを計測した結果を図6に示す。

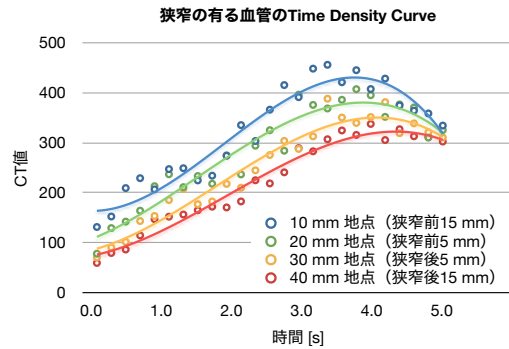
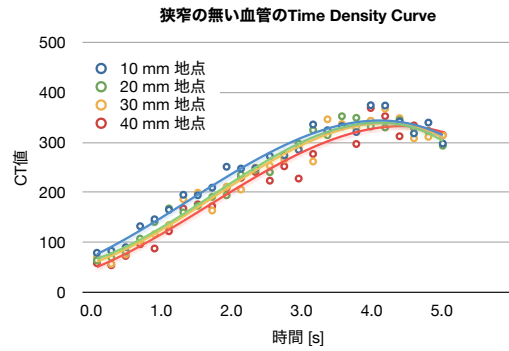


図6 ファントムの血管上のTDC

図6(上)に示すTDCは、狭窄の無い血管について、上流側から10mm間隔に計測点を置いて得たTDCである。図6(下)に示すTDCは、先述の血管と類似した経路であるがその中央に50%狭窄を含む血管にて10mmおきに計測したTDCである。狭窄がない血管の場合、流れがスムーズであることから各点のTDCはほぼ同じ形状となり、位相差のみが生じる結果となった。一方で狭窄を含む経路では、TDC間の位相差が大きく、またそのCT値も減衰しており、流れが滞っている様子が見取れる。得られたTDCはノイズを含む情報であるため、3次の多項式関数を最小二乗近似することでその点の代表曲線とした。曲線間の時間差を算出し距離を除すことで流速 $[\text{cm/s}]$ を算出した。

FFR値の推定と精度検討

ダイナミックCT画像から推定した血管各所の流速と形態モデルの情報から、簡易的な計算でFFRの値を推定した。FFR値は起始部を1.0とし、相対的な数値として算出した。計測ノイズの影響で不自然な数値が算出される箇所があったため、上流から下流に向けて圧力は上昇しないという制約条件を設けて解析した。

算出したFFR値は、値に応じた色付けをしたカラーマップとしてもとのCT画像の断面画像に重ねあわせ表示した。図7に一例を示す。

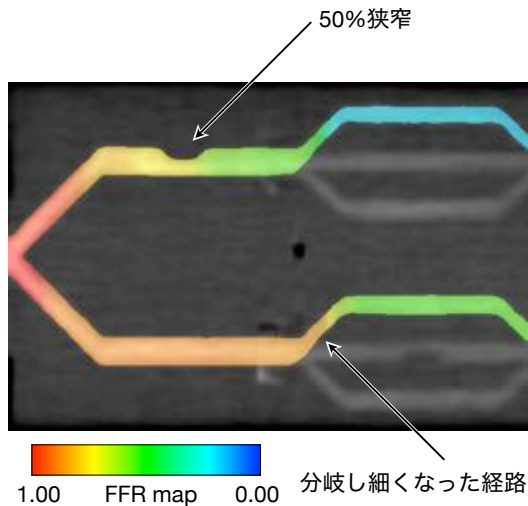


図7 推定したFFR値のカラーマップ画像

図7は、2つの血管経路に対して算出したFFR値をカラーマップとして重ね合わせて表示してある。暖色ほどFFR値が高く感触になるに連れ低下していることを表す。流れの向きは画像の左から右である。

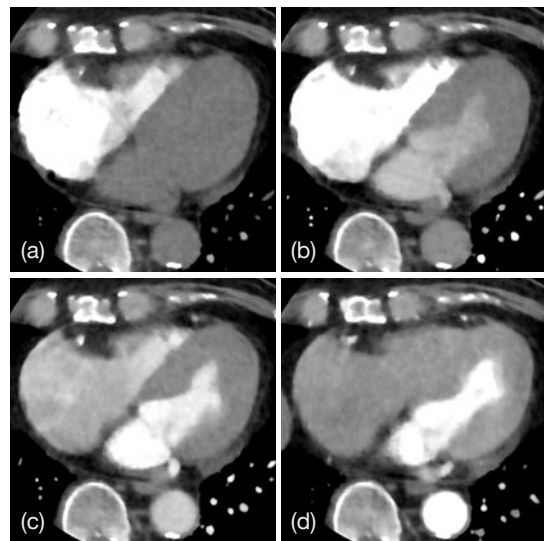
上側の経路には矢印の位置に50%狭窄があり、下側の経路の同部位と比較すると狭窄の前後で大きくFFR値が低下していることが確認できる。また、上下の血管は何れもその後3分岐するが（分岐後の血管は1経路についてのみFFR値マップを示している）、分岐点においてもFFR値が低下していることがわかる。これは直径3mmの1本の血管から直径2mmの3本の血管に分岐したことで、断面積が 7.07 mm^3 から $3.14 \times 3 = 9.42\text{ mm}^3$ に増加して圧力が分散したためであると考えられる。このように、形態的には狭窄が存在しなくてもFFR値が低下する部位も検出することができており、ダイナミックCT画像を用いることで高精度にFFR値を検出することができた。

上記の結果は3Dプリンタで造形した冠動脈狭窄ファントムを利用したものであるが、一方で臨床の症例における検証は十分に行えていない。これは、エントリーされた症例数は30を超えて十分であったが、その中に有意狭窄を伴う症例がほとんど無かったためである。25%程度の軽度狭窄を伴う症例は数例見られたが、50%や75%などの高度狭窄を伴う症例が含まれておらず、FFR値の変動を十分に観測できていない。そのため、現段階では臨床データをまとめた論文の発表は行えておらず、これは今後の課題とする。高精度な冠動脈狭窄ファントムにて開発した手法の精度検証は行えたため、この成果を国内学会で発表し研究開発は終了する。引き続き症例の収集は行って十分な数が得られた段階で結果をまとめて論文誌(Investigative Radiologyを予定)に報告することとする。

付随して得られた知見

心臓のダイナミックCT画像の撮影は吸気の呼吸停止下で心電図同期を併用して行われるが、全ての時相の画像が空間的に全く同じ形状である保証はない。これは心臓が横隔膜直上に位置していることから、呼吸停止下であっても息漏れの影響などを受けて経時的に移動してしまうことが原因の1つとして挙げられる。また、心位相は毎回同じところをターゲットに撮影しているが（拡張中期：75%，収縮期：40%）、同じ心位相であっても過渡現象のために毎回心臓が同じ形態をしていなかったり、不整脈の影響を受けてそもそもの心位相がずれてしまったりすることも原因と考えられる。

位置ずれのあるダイナミック画像からFFR解析を行うには、前処理として非剛体の画像位置あわせを行う必要がある。非剛体画像位置あわせソフトウェアは一般的によく用いられておりCT装置のコンソールや医用画像解析ワークステーションにも搭載されている。しかしそれらは汎用的な位置あわせツールであり、今回の心臓のダイナミックCT画像の位置あわせについては不向きであった。



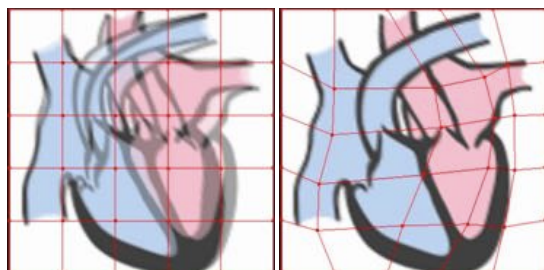
(時間の経過は(a)→(b)→(c)→(d))

図8 心臓のダイナミックCT画像

図8には本研究課題で得られた心臓のダイナミックCT画像の断面画像を示す。高吸収に（白色に）描出される造影剤を注入しその経時的な変化を撮影しており、(a)では造影剤が右心室のみに存在し、(b)では一部が左心室に到達している。(c)では造影剤の殆どが左心室に移動し、(d)では全ての造影剤が左心室および大動脈に移行している。このように心臓のダイナミックCT画像では局所的な画像コントラストが刻一刻と変化しており、画素値をもとにした位置あわせソフトウェアはこのような画像どうしの位置あわせを得意としていない。一般的に普及している非剛体画像位置あわせソフトウェアを利用して位置ずれの補

正を行った場合、ダイナミックにコントラストが変化する領域の位置あわせ精度が低くなってしまふという問題が発生した。

この問題を解決するため、本研究課題では変形手法に用いる変形格子数をあえて小さくすることで、位置あわせ精度の低下を抑制した。



位置あわせ前

位置あわせ後

図9 変形格子を利用した画像位置あわせ

図9には、変形格子を用いた位置あわせ手法の概要を示す。左図は位置あわせ前の心臓イラストと変形格子を表し、重ねあわせられた心臓イラストの形態にずれがあることから境界がぶれて表示されている。変形格子を用いた位置あわせ手法では、変形格子の各交点を移動させることで片方の画像を変形させてもう一枚の画像と一致するよう最適化を行う手法である。右図は位置あわせ後の画像で、変形格子が移動し両方の画像が一致していることがわかる。

変形格子数が大きい場合には変形自由度が高まることから局所的な画像変形が可能となるが、その反面解が発散してしまうなどの問題が生じる。今回の心臓ダイナミック CT 画像のように局所的なコントラストに矛盾が生じる場合にも、自由度の高い変形手法を用いると位置あわせ精度が低下すると考えられる。そこで本研究課題では格子数を削減することでこの問題を解決した。具体的には、大域的な変形しか生じない場合（呼吸性の心臓全体の移動のような変形）には格子数 3~5、新位相のズレなどによる心筋の位置ずれが生じている場合には 6~9 の格子数を用いることで精度の高い位置あわせ結果が得られた。ソフトウェアの開発には Insight Segmentation and Registration Toolkit を利用した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

檜垣徹, 他「4次元 CT 画像を用いた冠動脈の圧力損失の算出 -ファントムを用いた検討-」, 電子情報通信学会医用画像研究会, 2017/01/17-18, 那覇.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

檜垣 徹 (Toru Higaki)

広島大学大学院 医歯薬保健学研究院

特任助教

研究者番号: 80611334