

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09902

研究課題名(和文) 動脈硬化による閉塞性動脈疾患の非侵襲的画像診断法の開発

研究課題名(英文) Novel development of non-invasive imaging for peripheral arterial occlusive disease

研究代表者

田中 良一 (Tanaka, Ryoichi)

岩手医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30393218

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では動脈硬化による閉塞性動脈疾患の非侵襲的画像診断法の開発と精度の評価を目的とし、CTを用いたサブトラクション法等の開発および評価を行った。CTサブトラクション法は侵襲的血管造影と同等の高い診断精度を持ち、閉塞性動脈疾患の標準的診断手法として使用可能であることを証明した。下腿動脈より末梢レベル(3mm前後)では診断精度が低下する傾向が見られたが、CTサブトラクション法は最も計測誤差が少なく、89%と高い正診率を保ち、重傷虚血肢では94.6%に達した。超高精細CTでもCTサブトラクション法が応用可能で、足趾末梢レベルにおいても非侵襲的に動脈の開存性を評価可能であることが実証された。

研究成果の概要(英文)：We developed novel non-invasive imaging using computed tomographic angiography (CTA) for evaluating peripheral arterial occlusive disease caused by arteriosclerosis. In this study, we especially focused on the accuracy in detecting severe stenosis within the lesion surrounded by the arterial wall calcification, and we developed the technique named "subtraction CTA".

In comparison with invasive angiography, subtraction CTA had high correlation in detecting lesion severity and its diagnostic accuracy was 89%. Remarkably, in cases of critical limb ischemia, the diagnostic accuracy of subtraction CTA was 94.6%.

We also evaluated the utility of ultra-high resolution computed tomography (CT) in detecting lesions at smaller caliber arteries such as digital arteries of the foot. Subtraction CTA technique was also available in the use of ultra-high resolution CT, non-invasive visualization of digital artery of the foot was feasibly achieved.

研究分野：放射線医学

キーワード：CT サブトラクション 閉塞性動脈疾患

### 1. 研究開始当初の背景

閉塞性動脈硬化疾患の検査は血管造影などの侵襲的手法から、CT等による非侵襲的手法へと重点が移行するとともに、高度な石灰化を有する重症虚血肢の症例でも積極的な血行再建術が行われるようになった。そのため、より高度で精度の高い診断が求められるようになった。

我々は「CTによる閉塞性血管病変の診断法の開発：非侵襲的診断法の確立を目指して」（基盤研究(C) 課題番号 20591459)にてCTを用い閉塞性動脈疾患に特化した非侵襲的診断法の開発を行った。

この過程において、非侵襲的診断法による閉塞性病変の検出精度に動脈壁石灰化病変の存在が影響し、石灰化内部の病変描出とその精度が問題であることが見出された。CTでは造影前・後のデータに3次元的なズレが生じ、単純な差分処理(サブトラクション法)では完全なアーチファクト除去が困難であり、冠動脈のような細い動脈では、微細な位置ズレによるアーチファクトが陽性的中率や特異度を低下させることが判っていた(図1)。しかし、下肢動脈末梢では、冠動脈と同様の細径の動脈でも動きによるズレは生じにくいいため、診断精度が良い可能性が示唆されていた。

Confidence of binary stenosis  
Subtraction CTA vs. CAG

		CAG		
		+	-	
CTA	+	13	16	29
	-	1	34	35
		14	50	64
Sensitivity		92.9% (13/14)		
Specificity		68.0% (34/50)		
PPV		44.8% (13/29)		
NPV		97.1% (34/35)		
Accuracy		73.4% (47/64)		

図1. 冠動脈におけるサブトラクション法と冠動脈造影との比較

### 2. 研究の目的

動脈硬化は全身の血管に影響を与える。閉塞性動脈疾患では組織の虚血の原因となり、運動障害や臓器の機能障害、あるいは組織の欠損を引き起こす。重症化することにより治療は困難となり、重症化するほどに感染合併のリスクが高まり治療を困難とする。そのため、早期発見と治療は動脈硬化においてももっとも重要であるが、虚血をおこす病変の同定には、血管造影などの侵襲的診断法に頼らざるを得なかった。近年の画像検査装置の発達により、非侵襲的画像診断法も普及しているが、治療の可否の厳密な判断を必要とする

ような症例における診断精度はいまだ不十分であり、更なる精度の向上が求められている。

特にCTサブトラクション法では冠動脈での検討でもあきらかな様に3次元的な位置ずれにより生じるアーチファクトを抑えるために、下肢の固定を強固にするとともに、サブトラクションに用いる位置ずれ補正のアルゴリズムを改良することにより、診断精度を向上させることとした。

本研究では動脈硬化による閉塞性動脈疾患の非侵襲的画像診断法の開発と精度の評価を目的とする。

### 3. 研究の方法

高度石灰化を有する閉塞性動脈疾患に対する画像再構成法として既に開発された画像再構成法を用い、腸骨動脈から下腿動脈(前脛骨動脈、腓骨動脈、後脛骨動脈)までの閉塞性動脈病変の診断精度について、検証した。

主検証には64列相当のマルチスライスCTを用い、造影剤投与前後のデータを取得し、両者の差分を取ることでサブトラクションイメージを作成した。その際、3次元的なデータのズレを補正するために、剛性および非剛性の位置合わせの手法を用い、石灰化の位置を合わせることで、効率的かつ正確に石灰化の除去を行った。

比較対象となる侵襲的血管造影は血管内治療時に取得したものをを用い、検査のためだけに侵襲的行為を施行することを避けた。そのため、対象者は有病率が高い群となり、重症病変を有する症例数も相当数含まれる対照群となった。

CTサブトラクション法における検証の項目は以下のとおりである。

- (1) 血管造影と比較し開存性や径の精度を検証する。
- (2) 被ばく低減モードでの診断精度の検証を同様に血管造影との比較で検証する。
- (3) 経過年度中に導入された超高精細CTを用い閉塞性動脈疾患における下肢動脈のサブトラクション法による評価について、実行可能性を検証する。

特に被ばくについては、腹部骨盤から下肢全長にわたる範囲を含むため、CTサブトラクション法では従来のCT撮影法と比較して被ばくが多いことが問題であった。逐次近似再構成法は統計学的手法を用いノイズと信号を弁別しノイズを抑えることが可能な方法で、画質の向上を図るために用いられるとともに、画質を従来と同等に保つことを条件とすれば撮影条件を緩和し、被ばくを低減することが可能となる手法である。われわれはこの新技術を積極的に取り入れ、血管内腔狭窄の有無を十分に判定できる画質を担保しつつ、被ばくをどの程度まで削減できるかを従

来法と比較し判定した。

#### 4. 研究成果

- (1) CTを用いた非侵襲的診断法の精度の検証  
ボリュームレンダリング画像や gradient MIP, およびサブトラクション法を開発し, これらの中で特にサブトラクション法は侵襲的血管造影と同等の高い診断精度を持ち, 閉塞性動脈疾患の標準的診断手法として使用可能であることを証明した(図2)。

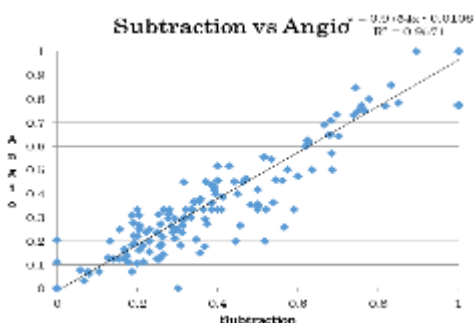


図2 .腸骨動脈におけるCTサブトラクション法と血管造影法の比較

29年度は第三者機関から戻った計測データを統計学的に解析し, それぞれの画像処理法の診断精度を確認し, 全体の傾向として下腿動脈より末梢レベル(3mm前後)では診断精度が低下する傾向が見られたが, CTサブトラクション法は最も計測誤差が少なく, 正診率は89.0%であった。

特に石灰化を有する病変の内, サブトラクション未施行のCTでは石灰化により病変の評価が困難だったものが41.2%にのぼる一方で, サブトラクション併用ではわずか2.3%であった。

細動脈である下腿分枝までを含む場合でも血管造影とサブトラクションCTの相関係数は0.83と高く(図3), Receiver Operating CharacteristicsではAUCが0.940と非常に高い値を示し, 侵襲的血管造影の代替的診断法となり得ることが示された。

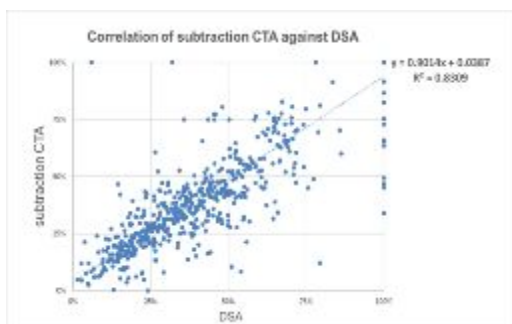


図3 .下腿動脈まで含めたCTサブトラクション法と血管造影法の比較

特筆すべきは重傷虚血肢の6症例111病変での診断精度を検討したところ, 診断精度は94.6%まで向上し, 特に石灰化が高度で重症度の高い症例においてもCTサブトラクション法が有用であることが確認された。

- (2) 被ばく低減モードでの診断精度の検証  
逐次近似再構成法に加え, 撮影時の電流可変被ばく低減モードを併用した撮影では, 従来30%の被ばくとなるまでX線量を低減しても, 血管病変の描出精度に差が無いことが確認された。

閉塞性動脈疾患では本来高齢者が多く, 大腿部以下の下肢における被ばくについては臓器障害を引き起こす可能性は低く, 被ばくに過剰に反応する必要は無いとの議論もある。しかし, 腹部・骨盤部が本法ではスキャン範囲に含まれる。よって, 腹部・骨盤臓器でも被ばく量を可能な限り低減し, かつ目的とする情報を損なわないことは, 放射線の適正利用に関し合目的である。今回の検討で, 目的となる血管病変の検出能が保たれることが確認された。

- (3) 超高精細CTによる評価

28年度途中から空間分解能が従来の16倍である超高精細CTが施設に導入され使用可能となったため, 本装置を用いた評価も検討項目に加えることとしデータ収集を行った。超高精細CTのボクセルは一辺が0.25mmの解像度を有し, 1断層像のマトリックスサイズも512 x 512だけでなく, 1024 x 1024あるいは2048 x 2048も選択しうる機器である。一方で解像度の向上によるデータ量の増加は16倍になるため, サブトラクション処理等に必要とするコンピュータ等のリソースの観点から本研究では評価部位を限定することとした。

超高精細CTにおいては足関節から足趾を含む部位を対象として評価した。また, 超高精細CTでもCTサブトラクション法が応用可能であり, 足趾末梢レベルにおいても非侵襲的に動脈の開存性を評価可能であることが実証された(図4)。

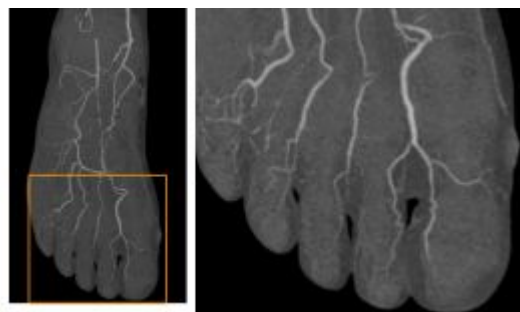


図4 .超高精細CTによる足趾動脈の描出(雑誌論文1)より引用)

一方で足趾末梢の血管描出は通常の血管造影法でも評価が困難となる部位であり、比較対象となるデータは一部でしか取得できず、また、足趾末梢の不随意運動などにより正確な評価を行うには不適であることが判明した。従来法での血管造影では正確なデータを得ることが困難な領域であることが確認された。そのため、従来の解像度のCTとの比較など、超高精細CTの有用性を評価するための指標が新たに必要となることが示され、今後の検討課題であることが確認された。

#### 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 2件)

- 1) Tanaka R, Yoshioka K, Takagi H, Schuijf JD, Arakita K. Novel developments in non-invasive imaging of peripheral arterial disease with CT: experience with state-of-the-art, ultra-high-resolution CT and subtraction imaging. Clin Radiol. 2018. In press.  
(DOI: 10.1016/j.crad.2018.03.002)
- 2) Suzuki M, Tanaka R, Yoshioka K, Abiko A, Ehara S. Subtraction CT angiography for the diagnosis of iliac arterial steno-occlusive disease. Jpn J Radiol. 2016;34(3):194-202.  
(DOI: 10.1007/s11604-015-0508-0)

[学会発表](計 1件)

- 1) Tanaka R, Yoshioka K, Takagi H, Ehara S. Evaluation of Peripheral Arterial Diseases Using Ultra High-Resolution CT. 102nd Annual Meeting of Radiological Society of North America. Nov, 2016. Chicago.

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

田中 良一 (TANAKA, Ryoichi)  
岩手医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：30393218

##### (3)連携研究者

吉岡 邦浩 (YOSHIOKA, Kunihiro)  
岩手医科大学・医学部・教授  
研究者番号：70210648

鈴木 美知子 (SUZUKI, Michiko)  
岩手医科大学・医学部・助教  
研究者番号：10740780