短い息止め時間によるサブトラクション冠動脈 CT angiography のための新しい造影手法

山口隆義 1, 2, 市川勝弘 3, 高橋大地 1, 管家鉄平 3, 古谷純吾 3, 五十嵐慶一 3

1独立行政法人地域医療機能推進機構北海道病院 放射線部

2金沢大学大学院医学系研究科保健学専攻

3金沢大学医薬保健学域保健学類

4独立行政法人地域医療機能推進機構北海道病院 心臓血管センター

Abstract

Rationale and Objectives: 我々は,短い息止め時間を必要とするサブトラクション冠動脈 computed tomography angiography (subtraction coronary CTA: SCCTA)のために,新しい造影プロトコルを開発した。そのプロトコルにおいては,テスト注入と本注入が連続して自動的に注射され,そして,本注入に対する pre contrast ε contrast enhanced scan の正確なタイミングは,テスト注入の追跡だけで自動的に決定された。7秒間の固定された短い本注入との組み合わせによって,息止め時間は可能な限り短くなった。この研究の目的は,この新しいプロトコルの使用によって,石灰化病変及びステント内腔において適切な画質が得られるのかどうかを評価することであった。

Materials and Methods: >400 の Agatston unit によるカルシウムスコア, または, ステント留置の経歴を有する患者 (n=127) が登録された. 息止め時間が記録され, 画質は 2 人のオブザーバーによって視覚的に評価された.

Results: 平均の息止め時間は, 13.2±0.6 秒であった. 冠動脈の平均 CT 値は Pre contrast scan では十分に低く [99.2±32.2 Hounsfield units (HU)], 同時に, SCCTA では 367.0±77.2HU であった. 読影不能と評価された部位の割合は十分に低かった (3.8%).

Conclusion: SCCTA プロトコルの使用は、効率的であり、短い息止め時間を可能とし、石灰化及びステント植え込み部位を含め SCCTA 画像で十分な診断精度が得られた.

A New Contrast Enhancement Protocol for Subtraction Coronary Computed Tomography Requiring a Short Breath-Holding Time

Academic Radiology 24 (2017) p. 38-44 doi: 10.1016/j.acra.2016.08.025

Introduction

320 列 computed tomography (CT) スキャナーを用いた subtraction coronary CT angiography (SCCTA)が最近開発された. この効果的な方法は, 石灰化を coronary CT angiography (CCTA) 画像から引くことを可能にし, 冠動脈の高度石灰化やステントを有する患者の通常の CCTA を超える診断精度の向上を提供する(1-7). SCCTA では,造影前と造影後に取得された2つ のデータセットを使用する. 1回息止めと2回息止めの2種類の収集プロトコルが,必須の データセットを取得するために提案されている. Yoshioka らの研究(1)では, 1 回息止めの 方法を用いた画質スコアの方が 2 回息止めの方法よりも有意に高かったと報告した. さら に、田中ら(2)は通常の CCTA と比較し、1回息止めの方法による SCCTA は診断精度を向上 させ、SCCTAによって診断不能部位数の有意な減少をもたらした.この1回息止めの方法 による息止め時間(20-40秒)は、テスト注入の enhancement カーブの評価によって最大造 影時間の予測が可能である test bolus 法を用いることによって, およそ 18 秒まで短くなった が(8)、息止め時間の短さは、長い間の息止めができない一部の患者にとっては問題を含ん だままである. さらに, test bolus 法の手技は, モニタリングスキャンのために独立した撮 影プランを実行し、最大造影時間を評価し、本注入の撮影プランのための時間パラメータ をセットしなければならず複雑で時間がかかる. 息止め時間をさらに短くし, 一回息止め の SCCTA のためのスキャンプロトコルを容易にするために, 我々は 320 列 CT スキャナー を用いた新しい SCCTA のプロトコルを開発した. このプロトコルでは, pre contrast 画像と contrast enhanced 画像はおよそ 13 秒の 1 回息止めの間に得られ,オペレーションは簡素化 される. この研究の目的は、提案されたプロトコルが短い息止め時間で SCCTA 検査の成功 が得られるのかどうか、そして、石灰化病変及びステント内腔で適切な画質が得られるの かどうかを評価することであった.

Materials and Methods

造影及び撮影のテクニック

我々の提案する造影剤注入と CT 撮影のプロトコルの time chart を上行大動脈(ascending aorta: AAo)における注入状況の典型的な time enhancement curve と並べて Figure 1 に示す. このプロトコルの注目すべき点は,test bolus 注入とその後の main bolus 注入の組み合わせが特定の間隔 T_1 (このプロトコルでは 17 秒) で自動的に実行されるところである.既知の造影原理に従って,最大造影の時間は 5 秒以下の短い時間では注入時間に関わりなく一定であるが,このプロトコルで用いられる 7 秒注入はわずかに長い(9,10).したがって,このプロトコルでは test bolus 2 main bolus が短い注入時間なので,test bolus 2 peak 時間の後

 T_1 とほぼ同じ時間間隔で main bolus peak が到達するようにプログラムされた. 造影剤の到達から peak までの時間は、5 秒を超える場合では注入時間とほぼ等しいとことが報告されているので、我々は main bolus が到達する前の安全な pre contrast scan のタイミング(トリガから 8 秒)をプトロコル内に設定できた.

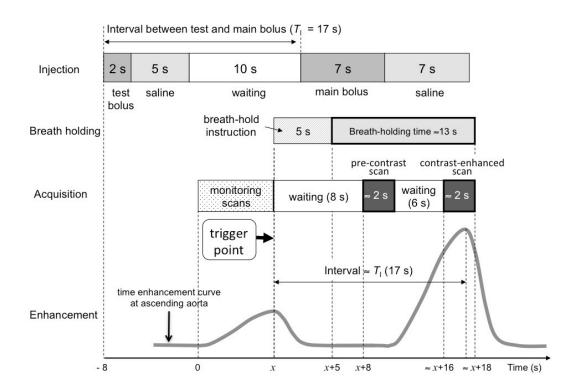


Figure 1. Subtraction coronary CT angiography (SCCTA)のための造影プロトコルの提案 Test および main bolus は自動的に特定の間隔 (TI) で注入され, main bolus の pre contrast scan および contrast enhanced scan の正確なタイミングは, test bolus の追跡とそのピーク時間でのトリガから自動的に決定された.

従来の bolus tracking 法は、トリガポイントを決定するのに用いられるが、造影 peak のタイミングを予測できない.一方で、test bolus 法を用いると造影 peak が近似できるが、前述のとおりその手技は複雑である.我々が提案する test bolus tracking 法は、test bolus 法の複雑な手技を必要とせず、test bolus の追跡とその最大造影をトリガするだけで自動的に main bolus の最大造影タイミングが設定される点でとてもユニークである.さらに、造影 peak の予測と7秒の固定された短い注入時間との組み合わせによって、息止め時間はおよそ 13 秒まで短くなった.

このプロトコルの詳細な状況は、以下の通りである.

Test bolusは2秒間で注入され,5秒間の0.9%生理食塩水で後押しされた.そして10秒間おいた後に7秒間のmain bolus注入が自動的に開始され7秒間の生理食塩水で後押しされた.Test bolus注入の初めから8病後に開始されたtest bolusのモニタリングスキャンは、1.0秒の間隔で120kVの11mAsであった.CT操作者は、AAoに置かれたregion of interest (ROI)内の造影曲線と一緒にモニタ画像を視覚的に評価し、test bolusの造影peakで撮影開始ボタンを用手的に押した.8秒間の遅延の間に5秒間の息止め指示が実施された.そして、Pre contrast scanは自動的に開始され、6秒間待った後にcontrast enhanced scanも実行された.Pre contrast scanと contrast enhanced scanの撮影時間は、個々の心拍数や心拍タイミングに依存して異なるが、およそ2秒間であった。350 mg/mL (iohexol 350, Daiichi Sankyo Company, Limited, Tokyo, Japan)濃度のヨード造影剤(main bolus injection: 0.089 × body weight [BW] mL/s)が患者体重 (kg)に依存した注入速度で、肘静脈に挿入されている20ゲージのカテーテルから投与された.

CCTA

この研究で用いたCTスキャナーは、0.5mm detector配列で275msのガントリー回転速度の320 detector row CTスキャナー(Aquilion ONE ViSION Edition, Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan)である。 冠動脈CT画像は、FC04の再構成関数と逐次近似再構成法のAIDR3D(standard)を用いて0.5mmスライス厚の0.25mm間隔で再構成された。全てのCCTA scanは、prospective electrocardiogram (ECG)-triggering 法を用いて1心拍で施行された。Phase幅はR-Rインターバルの70%-80%に設定された。 管電圧は120kVで管電流のための目標ノイズは25HUに設定された。 実効線量は、European Working Group for Guidelines on Quality Criteria in CT(11)によって提案されている胸部(0.014mSv/mGy/cm)のための換算係数の乗算によってdose length productから推定された。

Patient Population and Study Protocol

2013年の3月から2014年の4月の間に、冠動脈病変が既知もしくは疑われ、冠動脈疾患を評価するためにCCTAとなった127名の患者 (男性97名,女性30名;平均年齢68.3±10.0歳)が、この研究に登録された. 400 Agatston unitを超えるカルシウムスコアまたはステント治療歴を有するこれらの患者が適格とされた. 心臓ペースメーカーや除細動器または両者が植え込まれているもの、撮影中の心房細動または期外収縮、撮影時心拍数が65beat per minute (bpm)を超えているもの、冠動脈にmotion artifactのあるもの、ベータ遮断薬及び非イオン性造影剤の禁忌を持つ患者は研究から除外された.

この研究は、研究開始前に施設内倫理委員会によって審査及び許可され、そして、全患者にはインフォームドコンセントを提供した.この研究は、ヘルシンキ宣言の倫理原則に従って実施された.

Coronary Calcium Scoring

全患者は、最初に低線量のカルシウムスコアリングを順次受けた. 管電圧および目標ノイズは、AIDR3D standardを用いてそれぞれ120kVおよび30HUに設定し、心位相は75%に設定した. 冠動脈カルシウムスコアは、Agatston法を用いて撮影直後に計算した.

Coronary Subtraction

2つのCCTAデータセットの画像再構成は、各血管のモーションアーチファクトが最も小さい最適心時相において実施された.これらの画像は、ハーフまたはフル再構成を使用して再構成された.モーションアーチファクトがなかった場合には、フル再構成を採用した.サブトラクション画像は、contrast enhanced scanデータからpre contrast scanデータを差分することによって得られた. 冠動脈サブトラクションは、スキャナーの組み込まれたソフトウェアである"Volumetric CT Digital Subtraction Angiograph (Toshiba Medical Systems)"を使用して行った. 位置合わせ処理は、アトラスベースの心臓セグメンテーションおよび特化された剛直呼び変形可能なアルゴリズムを用いて行われた. 位置ずれアーチファクトが見られた場合、アーチファクトを含む各球面ROI内で、局所的な位置合わせが実行された.

Image Analysis

すべてのボリュームデータセットを、画像解析のためにワークステーション(Zio Station、Ziosoft, Tokyo, Japan)に転送した.評価は、アキシャル画像を用いて主要導管および冠状動脈におけるCT値を測定することにより、pre contrast画像およびcontrast enhanced画像が最適タイミングでスキャンされたかどうかを判定した. 導管のROIは、左心耳のレベルの主幹肺動脈(mPA)およびAAo、大動脈弁レベルの左心房、左心室中央レベルの右心房、右心室および左心室に配置された. 冠動脈のROIは、左主冠動脈、右冠状動脈の近位部、中間部および遠位部、左回旋枝の中間部、および左前下行枝の中央に配置された. 冠動脈のROIの直径は、冠動脈の内腔の半分以上とした.

Curved multiplanar reconstruction画像とcrosssectional reconstruction画像はcontrast enhanced画像およびsubtraction画像データセットから作成された. 冠動脈は、AHAセグメントモデル(12)に従って16のセグメントに分類された. 画像の全てのセグメントは、中心300HUで1000HUのウインドウ幅で評価された. 7年以上のCCTA画像読影の経験者で、臨床履歴を隠した状

態での2名の観察者が評価を実施した.アキシャルスライス, Curved multiplanar reconstruction 画像, crosssectional reconstruction画像が評価された. 冠動脈の画質は, 従来のCCTAおよび SCCTA上で4点スケールを用いて評価された. 評価尺度は, (1) uninterpretable:評価不可能である. (2) poor:部位の適切な評価を制限する重度のアーチファクト(低い読影の信頼性). (3) moderate:少しのアーチファクトが存在するが解釈は可能(中程度の読影の信頼性). または(4) good:アーチファクトのない良好な画質(高い読影の信頼性). オブザーバー間の相違はコンセンサスによって解決された. 1または2のスコアは読影不可能な画質を反映すると考え, 3および4のスコアは読影可能な画質を反映すると考えた.

Statistical Analysis

連続変数は平均 \pm SDとして表した. グループ間の違いは, unpaired t testsを用いて評価した. カテゴリ変数は頻度として表した. 群間比較は, χ 2検定を用いて分析した. 撮影画像およびサブトラクション画像のCT値は, 片方向分散分析(Scheffe post hoc tests)に続き分散分析を用いて評価した. 評価者間の一致は, 一致割合と κ 係数の値に基づいて評価された. 画質スコアは, McNemar検定を用いて比較した. P値の<0.05は統計的に有意であると考えた. 全ての統計解析は, SPSSバージョン20.0(SPSS, IBM, Tokyo, Japan)を用いて行った.

RESULTS

患者背景をtable 1に示す。Pre contrast scanとcontrast enhanced scanとの間で心拍数に明らかな有意差を認めなかった。平均の息止め時間は 13.2 ± 0.6 秒であり、pre contrast scanからcontrast enhanced scanまでの時間は 8.0 ± 0.5 秒であった。

Pre contrast 画像およびcontrast enhanced 画像の計測部位でのCT値をFigure 2に示す. Pre contrast 画像の右心系(右心房,右心室,mPA)のCT値は,contrast enhanced 画像よりも有意に高く(P <0.001),すべての計測部位でmPAが最も高かった. さらに,AAoおよび冠動脈のpre contrast 画像のCT値は十分に低かった. 図3に示すように,冠動脈造影のスキャンタイミングは適切であり,平均CT値はcontrast enhanced 画像で469.7±69.7HU,サブトラクション画像で367.0±77.2HUであった.

石灰化を伴う206部位およびステント植込み部位の187部位を含む、合計393部位が画質スコアリングのために登録された。ステント植込みと石灰化の両方を伴うのは134部位であった。CCTAとSCCTA画質の平均は全体でそれぞれ2.5±1.0および3.6±0.6であった。CCTAおよびSCCTAの読影不能画質であった部位の割合は、それぞれ50.9%と3.8%であり、SCCTAでの全ての読影不能部位の原因は、ミスレジストレーションであった。石灰化部位およびステント部位の平均画質は、それぞれCCTAでは2.4±1.0および2.6±1.1であり、SCCTAでは3.5

 ± 0.5 および 3.5 ± 0.6 であった(Table 2). CCTAとSCCTAとの間における全体での比較では,有意差を示した(P < 0.001). 代表的な症例(Fig 4, Fig 5)では,SCCTA画像における管腔描出の改善が見られる.Figure 6には,ステントが適切にサブトラクションされなかった読影不能の症例を示す.

Parameter	Value
Age, y	
Mean ± SD (range)	68.3 ± 10 (37–86)
Sex, n (%)	, ,
Males	97 (76.4)
Females	30 (23.6)
Body, mean \pm SD	
Length (cm)	162.4 ± 7.9
Weight (kg)	65.1 ± 11
Body mass index	24.6 ± 3.1
Coronary risk factors, n (%)	
Hypertension	94 (74.0)
Diabetes	55 (43.3)
Hypercholesterolemia	75 (59.1)
Smoking	47 (37.0)
Previous myocardial infarction	40 (31.5)
Previous PCI	93 (73.2)
Use of beta-blocker, n (%)	
Propranolol	18 (14.2)
Landiolol	78 (61.4)
Coronary calcium score	
Mean \pm SD (range)	1524.4 ± 1641.0 (431–6719)
Pre-contrast CCTA HR,	
beats/min	
Mean \pm SD (range)	53.8 ± 4.6 (39–64)
Contrast-enhanced CCTA HR,	
beat/min	
Mean \pm SD (range)	$53.7 \pm 4.4 \ (40-64)$
CCTA estimated effective	
radiation dose (sum of	
pre-contrast and	
contrast-enhanced), mSv	
Mean ± SD (range)	5.57 ± 1.32 (1.90–9.43)

CCTA, coronary computed tomography angiography; HR, heart rate; PCI, percutaneous coronary intervention; SD, standard deviation.

Table 1. Patient Characteristics (N= 127)

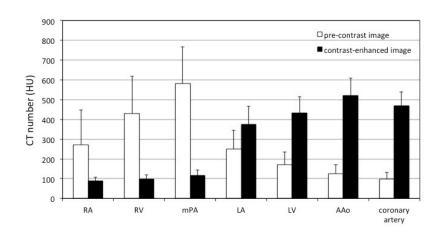


Figure 2. Pre contrast画像およびcontrast enhanced画像の心室および管腔の平均CT値. AAo, 上行大動脈; LA, 左心房; LV, 左心室; mPA, 主肺動脈; RA, 右心房; RV, 右心室.

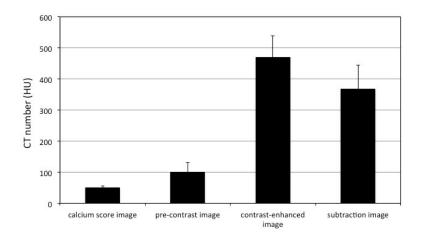


Figure 3. カルシウムスキャン画像, pre contrast画像, contrast enhancedh画像およびサブトラクション画像における冠動脈の平均CT値.

Measure	Conventional CCTA	Subtraction CCTA	P value
Image quality score (all)			
Mean \pm SD	2.5 ± 1.0	$\textbf{3.6} \pm \textbf{0.6}$	<.001
Inter-observer kappa score (95% CI)	0.880 (0.842-0.915)	0.906 (0.860-0.945)	
Segment percentage			
Readable image quality	49.1%	96.2%	<.001
Unreadable image quality	50.9%	3.8%	
Image quality score			
Calcified segment	2.4 ± 1.0	$\textbf{3.6} \pm \textbf{0.5}$	<.001
Stent implantation segment	2.6 ± 1.1	$\textbf{3.6} \pm \textbf{0.6}$	<.001

CCTA, coronary computed tomography angiography; CI, confidence interval; SD, standard deviation.

Table 2. 画質スコアおよび読影可能画質と読影不可能画質の割合

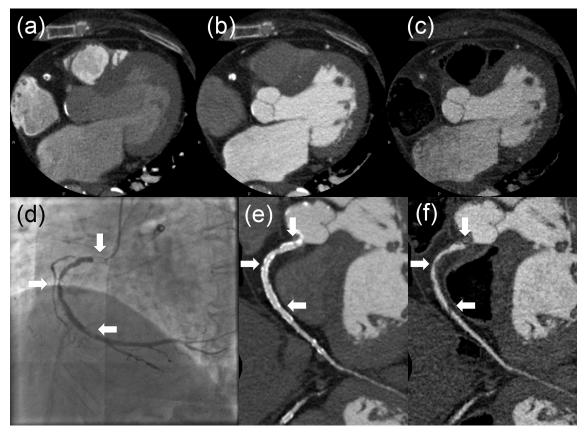


Figure 4. 冠動脈疾患疑いの63歳男性 (a) アキシャルpre contrast画像 (b) アキシャルcontrast enhanced画像 (c) アキシャルサブトラクション画像 (d) 侵襲的冠動脈造影 (e) 従来のCCTA (f) SCCTA. 狭窄病変は,侵襲的冠動脈造影 (矢印) によって右冠動脈の3ヶ所で観察された従来のCCTA画像上では狭窄病変は高度石灰化のたにはっきりと描出されていないが,侵襲的冠動脈造影によって確認された狭窄がSCCTAで明確に描出された.

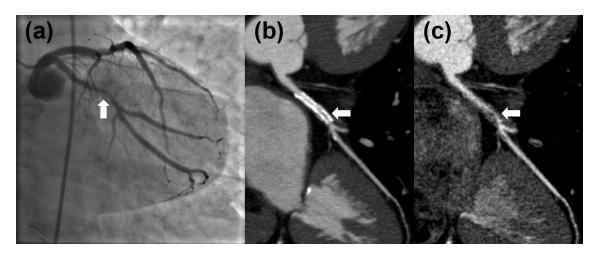


Figure 5. 冠動脈疾患疑いの63歳男性 (a) 侵襲的冠動脈造影 (b) 従来のCCTA (c) SCCTA. 3.0mmステント (PROMUS Element Plus, Boston Scientific Japan, Tokyo, Japan) が左回旋枝に置かれている. 我々は、従来のCCTA (矢印) でステント内腔が閉塞していると予測した. しかし、CCTAをサブトラクションすることによって、侵襲的冠動脈造影と同様の開存病変であることが示された.

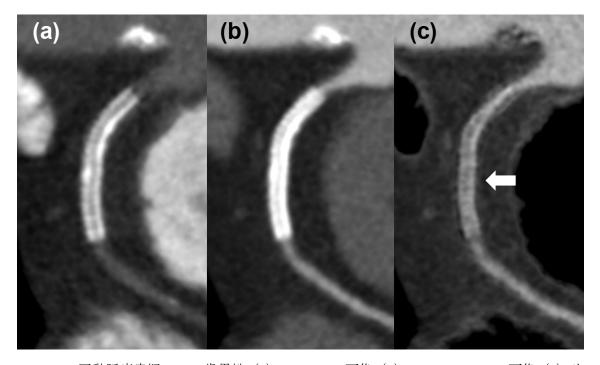


Figure 6. 冠動脈疾患疑いの71歳男性 (a) pre contrast画像 (b) contrast enhanced画像 (c) サブトラクション画像. 右冠動脈に2.5mmのステント (Xience PRIME, 日本, 東京都港区, アボット・ジャパン) が置かれている. ステントが適切に差分されなかったため, ステント内腔はサブトラクション画像 (矢印) 上で描出されなかった.

DISCUSSION

TBT法を用いる事で、約13秒の短い息止め時間で良好なSCCTA検査が実施され、pre contrast 画像では十分に低い冠動脈CT値、造影冠動脈では十分に高いCT値を提供した。TBT法は、main bolus scanの前に独立したテストボーラススキャンを実施する必要性とtime enhancement curveを評価することを排除し、効率的な検査手技を簡便にした。幾つかの論文では、撮影前に酸素投与するSCCTAが示されているが、息止め時間の短いため提案するこのプロトコルでは必要がない。

我々の結果では,読影不能な部位の割合(3.8%)は,Yoshioka (3)らの 20-40秒の1回息止め による報告(8.5%)と比較して明らかに低かった.よって,我々の方法による短い息止め 時間は、画質を向上させSCCTAのミスレジストレーションの低減に寄与していると思われ た. すべての読影不能のケースの理由は、ミスレジストレーションであった. 実際に、pre contrast scanとcontrast enhanced scanとの間で動きが観察されなくても,幾つかのケースでは ミスレジストレーションアーチファクトが発生した.したがって,これらのアーチファク トを減少させるためには、サブトラクションアルゴリズムの非剛性位置合わせ機能のさら なる改良が必要とされる。我々は最近のSCCTAの2つの研究でしか(6.7)詳細に評価され ていないステント植込み部位を評価した. Maintzらは、3 mmのステント内腔の視認性は CCTAで約50%-59%であったと報告している(13). 我々の研究では、読影不能なステン ト部位画像の割合は、SCCTAで有意に改善した(CCTAでは50.9%, SCCTAでは3.8%). いくつかのステント部位(187セグメント)では、従来のCCTAによって閉塞と推定される 部位であっても, 開存血管が検出可能であった (Fig.5). これらの結果は, SCCTAがステ ント血管腔を効果的に推定することができるという最近の報告の主張を強く後押しする. 本研究にはいくつかの限界があった.この研究では心拍数が65bpm未満の患者のみを登録し た. もし撮影時心拍数が65bpmを超えた場合には,より高い時間分解能となる2心拍の撮影 プロトコルを使用するために放射線量が増加する.さらに,ミスレジストレーションアー チファクトの発生を増加させる可能性があった.もし、スキャン中に心房または心室の期 外収縮による不整脈が生じた場合は,不規則な心拍をスキップするため撮影タイミングが 適切とはならない可能性があります. そのような場合には, 最大造影時間の予測は, test bolus 法を使用する従来のCCTAでも見られるのと同様に、失敗する可能性がある.調整措置とし て,より早いタイミングでのpre contrast scanおよびmain bolusの造影剤注入時間の延長が必 要となるが、息止め時間の延長につながってしまう.

結論として、私たちは、test bolusおよびmain bolusが17秒の間隔で順次自動的に注入される SCCTAで使用するための新しい造影プロトコルを述べた. このプロトコルを使用すること により、pre contrast scanおよびcontrast enhanced scanの正確なタイミングが、従来のtest bolus

法で必要とされる複雑な手順なしに、test bolusのピークでトリガすることによって自動的に決定され、呼吸保持時間が約13秒に短縮された. 我々の新しいプロトコルを使用して得られたSCCTA画質は、石灰化だけでなくステント植込みも含む部位で診断精度を得るのに十分であった.

References

- 1. Yoshioka K, Tanaka R, Muranaka K. Subtraction coronary CT angiography for calcified lesions. *Cardiol Clin* 2012; 30:93–102.
- Tanaka R, Yoshioka K, Muranaka K, et al. Improved evaluation of calcified segments on coronary CT angiography: a feasibility study of coronary calcium subtraction. Int J Cardiovasc Imaging 2013; 29:75–81.
- 3. Yoshioka K, Tanaka R, Muranaka K, et al. Subtraction coronary CT angiography using second-generation 320-detector row CT. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015; 31:51–58.
- Fuchs A,Kuhl JT, Chen MY, et al. Feasibility of coronary calcium and stent image subtraction using 320-detector row CT angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2015; 9:393–398.
- 5. Amanuma M, Kondo T, Sano T, et al. Subtraction coronary computed tomography in patients with severe calcification. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015; 31:1635–1642.
- 6. Vilades Medel D, Leta R, Alomar Serralach X, et al. Reliability of a new method for coronary artery calcium or metal subtraction by 320-row cardiac CT. *Eur Radiol* [Epub 2015 Dec 10]
- Amanuma M, Kondo T, Sano T, et al. Assessment of coronary in-stent restenosis: value of subtraction coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016; 32:661–670.
- 8. Kidoh M, Utsunomiya D, Oda S, et al. Optimized subtraction coronary CT angiography protocol for clinical use with short breath-holding time-initial experience. *Acad Radiol* 2015; 22:117–120.
- 9. Bae KT. Peak contrast enhancement in CT and MR angiography: when does it occur and why? Pharmacokinetic study in a porcine model. *Radiology* 2003; 227:809–816.
- 10. Bae KT. Intravenous contrast medium administration and scan timing at CT: Considerations and approaches. *Radiology* 2010; 256:32–61.
- 11. McCollough CH, Primak AN, Braun N, et al. Strategies for reducing radiation dose in CT.

- Radiol Clin N Am 2009; 47:27-40.
- 12. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975; 51:5–40.
- 13. Maintz D, Burg MC, Seifarth H, et al. Update on multidetector coronary CT angiography of coronary stents: in vitro evaluation of 29 different stent types with dual-source CT. *Eur Radiol* 2009; 19:42–49.