

報告番号	※甲	第	号
------	----	---	---

## 主 論 文 の 要 旨

論文題目 Dual-Energy CT から得られる定量値を用いた慢性血栓塞栓性肺高血圧症の重症度評価

氏 名 堤 貴紀

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 1. 研究背景・目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension : CTEPH）は、閉塞性の血管リモデリングを原因とする特異的なタイプの肺高血圧症で、肺動脈圧の上昇を引き起こし右心不全に至る疾患である。CTEPH の診断は、器質化した血栓により肺動脈が閉塞し、肺血流分布ならびに肺循環動態の異常が 6 か月以上にわたって固定している慢性肺血栓塞栓症で、このうち平均肺動脈圧が 25mmHg 以上の肺高血圧を合併し、肺動脈楔入圧が正常（15mmHg 以下）であることを定義とする。

CTEPH の確定診断は、画像診断として肺動脈造影や造影 CT が用いられ、肺換気・血流シンチグラフィの所見と併せて行われる。このうち、造影 CT による CTEPH の診断基準には、慢性化した器質化血栓による変化を証明することが挙げられている。また、肺高血圧に伴う間接的な所見として主肺動脈径の拡張が知られており、肺動脈幹と上行大動脈の血管径の比は、非侵襲的に肺高血圧症を診断する手法として広く用いられている。また、近年では、Dual-Energy CT（DE-CT）を用いた Lung Perfused Blood Volume（Lung PBV）と呼ばれる肺野の血流解析も可能になった。lung PBV は、肺血流シンチグラフィに似たヨードマップを作成でき、その診断能は肺血流シンチと同等であると報告されている。

CTEPH の血行動態の評価には、右心カテーテル検査が必須であるが、侵襲性が高いため、非侵襲的な検査でハイリスク症例を選別できれば有用と考えられる。このため本研究の目的は、造影 DE-CT を利用して CTEPH の重症度を評価できるかを検討することである。

### 2. 方法

#### ① 対象患者

本研究は名古屋大学医学部生命倫理委員会の承認を得て行われた（承認番号 2017-0291）。2014 年 4 月から 2017 年 7 月に名古屋大学医学部附属病院において CTEPH の精査、又は経過観察目的で DE-CT を実施した患者のうち、右心カテーテル検査、肺換気・血流シンチ、及び肺動脈造影検査により確定診断のついた連続 52 症例（男性 20 名、女性 32 名）を対象とした後ろ向き観察研究を行った。

## ② DE-CT の撮影・再構成条件

造影剤の注入は右手の肘静脈から行い、体重別に以下に記載する条件で行った。

40kg 未満 (Iopromide 300, 80ml, 3.3ml/sec) ; 40-55kg (Ioversol 320, 96ml, 4ml/sec) ; 55kg 以上 (Iopamidol 370, 96ml, 4ml/sec)

撮影タイミングの決定には bolus-tracking 法を用いた。気管分岐部レベルの上行大動脈に関心領域を設定し連続して CT 値をモニタリングし、造影剤の到達後 CT 値が 80 Hounsfield Unit (HU) 上昇した 6 秒後に撮影を開始した。我々は、この撮影タイミングを肺実質相と定義した。管電圧 80kV/140kV (Sn) で撮影されたデータは、画像スライス厚 1mm、再構成間隔 1mm、画像カーネル D30f で画像再構成を行い、CT 装置に付属するアプリケーションで 3 material decomposition 法によって物質弁別を行い、ヨードマップ画像を作成した。

## ③ 測定方法

lung PBV 値は、肺の両葉を上中下の 3 肺野、計 6 肺野に分割し、6 肺野の平均値を whole lung PBV と定義した。また、鎖骨下静脈から上大静脈を流れる造影剤に起因するアーチファクトの影響を考慮し、右上肺野を除いた 5 肺野の平均値を lung PBV として算出した。同時に肺動脈幹 (PA : Pulmonary Artery) の CT 値の計測、及び、左右肺動脈の分岐部直前の PA と同一断面の上行大動脈 (Ao) の血管径を測定し、PA と Ao の血管径の比 (rPA) を算出した。また、右心カテーテル検査から得られる CTEPH の血行動態の指標である右房圧 (RAP : right atrial pressure)、収縮期右室圧 (sRVP : systolic right ventricular pressure)、平均肺動脈圧 (mPAP : mean pulmonary artery pressure)、心拍出量 (CO : cardiac output)、心係数 (CI : cardiac index)、肺血管抵抗 (PVR : pulmonary vascular resistance) を評価項目とした。

## ④ 統計解析

第一に、DE-CT から得られる定量値 (lung PBV、PA enhancement、rPA) と CTEPH の血行動態の指標 (RAP、sRVP、mPAP、CO、CI、PVR) との関係を、スピアマンの順位相関分析を用いて評価した。また、造影剤の注入条件が体重別に分けられているため、グループ別に相関分析も行った。第二に、重症度の指標を以下の基準で 2 値化し (mPAP > 50 mmHg、PVR > 1000 dyne · sec · cm<sup>-5</sup>)、DE-CT から得られる定量値と CTEPH の重症度の指標との関係を ROC 曲線下面積 (AUC : areas under the curve of receiver operating characteristic) で評価した。また、Youden index を用いてカットオフ値と感度、特異度を算出した。それぞれの解析は、p < 0.05 を有意とした。

## 3. 結果

対象患者の年齢の median (range) は 65.5 (21-80) 歳であった。右心カテーテル検査から得られる血行動態の指標は、mPAP : 42.5 (23-66) mmHg、CI : 2.55 (1.61-5.80) mmHg、PVR : 576 (166-1676) dyne · s · cm<sup>-5</sup> であった。DE-CT から得られる定量値は、lung PBV : 36.3 (24.0-55.2) HU、PA enhancement : 554 (340-898) HU、rPA : 1.09 (0.73-2.00) であった。mPAP が 50mmHg を超える患者は 9 名、PVR が 1000 dyne · s · cm<sup>-5</sup> を超える患者は 7 名であった。これらを重症の CTEPH 患者として、解析を行った。

DE-CT から得られる定量値と血行動態の指標との相関関係を Table 1 に示す。lung PBV は mPAP (rs = 0.47, p < 0.001)、sRVP (rs = 0.44, p = 0.001)、RAP (rs = 0.32, p = 0.022)、PVR (rs = 0.31, p = 0.027) と正の相関関係にあった。逆に PA enhancement は、CO (rs =

- 0.59,  $p < 0.001$ )、CI ( $r_s = -0.49$ ,  $p < 0.001$ ) と負の相関関係に、PVR ( $r_s = 0.48$ ,  $p < 0.001$ ) と正の相関関係があった。rPA は、すべての血行動態の指標との相関関係はなかった。体重別での解析は、45kg 未満の患者が 2 名のみであり、2 群で行った。lung PBV と mPAP の関係は、体重 45 - 55kg では有意ではなかったが、相関する傾向にあった ( $r_s = 0.45$ ,  $p = 0.071$ ) (Fig.1b)。体重 55kg 以上では、有意な相関関係があった ( $r_s = 0.48$ ,  $p = 0.005$ ) (Fig. 1c)。

Fig.2 に重症の CTEPH 患者を判別する精度について、ROC 解析による結果を示す。mPAP  $> 50\text{mmHg}$  を判別する場合、lung PBV の AUC は 0.86 ( $p < 0.001$ )、カットオフ値 41.4HU で、感度 0.78、特異度 0.86 であった。また、PVR  $> 1000 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$  を判別する場合、PA enhancement の AUC は 0.80 ( $p = 0.0045$ )、カットオフ値 614HU で、感度 0.86、特異度 0.73 であった。

#### 4. 考察

これまで、lung PBV の定量値と右心カテーテル検査から得られる血行動態の各種指標とを比較した研究は、ほとんど報告がない。従来の研究では、lung PBV を PA enhancement との相対値で定量評価した場合、mPAP とは負の相関関係にあると報告しており、本研究とは異なった結果である。我々は、この違いを bolus-tracking 法の設定を含めた撮影タイミングに起因するものとする。造影 CT において高い肺動脈圧や、PVR の上昇による肺循環の低下は、造影剤の灌流不良を引き起こす。このため、上行大動脈で撮影タイミングのトリガを設定する肺実質相で撮影した場合、肺循環の低下を示す重症の CTEPH では、高濃度の造影剤が肺実質にとどまり、lung PBV が上昇するのではないかと推測する。

また、本研究では、PA enhancement と CI は負の相関関係にあった。つまり、PA enhancement の上昇は、右心不全に関連した心拍出量の低下を示唆する。CTEPH では、器質化した血栓による肺動脈の閉塞と微小血管のリモデリングによって肺高血圧が引き起こされる。肺高血圧の進行は、右心不全の進行とそれに伴う心拍出量の低下につながる。その結果、造影剤の希釈効果は低下し、肺動脈の造影効果を上昇させると考えられる。

CTEPH の生命予後は、肺動脈圧の程度に左右される。平均肺動脈圧が  $50\text{mmHg}$  を超える未治療の CTEPH 患者では、2 年生存率は 20%とされ、極めて予後不良な疾患である。CTEPH の治療の第一選択肢は、肺動脈内膜摘除術であるが、術前の肺血管抵抗が  $1000 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$  を超える場合、手術時の早期死亡の危険因子とされている。このため、CTEPH を管理する上で、非侵襲的な方法によって血行動態を評価できれば有用である。本研究では、DE-CT から得られる定量値である lung PBV や PA enhancement を用いることで、良好な精度で重症の患者を判別することが可能であったが、rPA についてはその有用性は示されなかった。CTEPH では PA の血管径の拡張は、高い肺動脈圧によって引き起こされた間接的で形態的な定量値である。一方、lung PBV や PA enhancement は造影剤の灌流や心拍出量によって左右されるため、血行動態を反映している定量値と言える。このため、CTEPH の重症度をより正確に診断が可能である。

#### 5. 結語

非侵襲的な検査である DE-CT を用いた定量評価手法は、右心カテーテル検査から得られる血行動態の指標を推定することが可能であり、重症の CTEPH 患者を判別するのに有用である。

Table 1. Correlation between DE-CT parameters and hemodynamics

	lung PBV		whole-lung PBV		PA enhancement		rPA	
hemodynamics	rs	p	rs	p	rs	p	rs	p
mPAP (mmHg)	0.47	<0.001	0.35	0.010	0.20	0.149	0.072	0.612
sRVP (mmHg)	0.44	0.001	0.30	0.033	0.14	0.306	0.008	0.955
RAP (mmHg)	0.32	0.022	0.34	0.013	-0.09	0.533	0.17	0.229
CO (L/min)	-0.02	0.873	-0.03	0.812	-0.59	<0.001	0.08	0.596
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	-0.03	0.824	-0.14	0.325	-0.49	<0.001	0.01	0.939
PVR (dyne•s•cm <sup>-5</sup> )	0.31	0.027	0.21	0.132	0.48	<0.001	-0.06	0.679

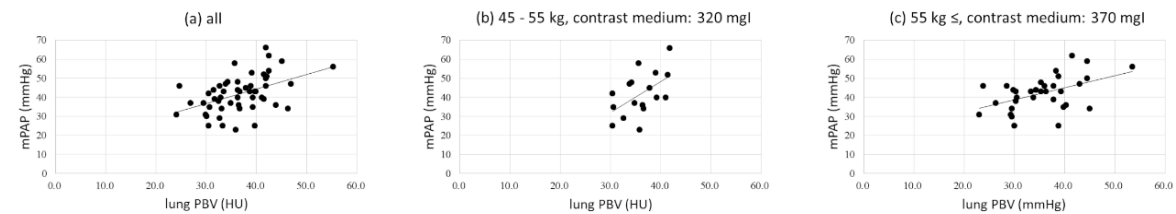


Fig.1 Correlation between the mean lung PBV and mPAP in different injection protocols based on body weight.

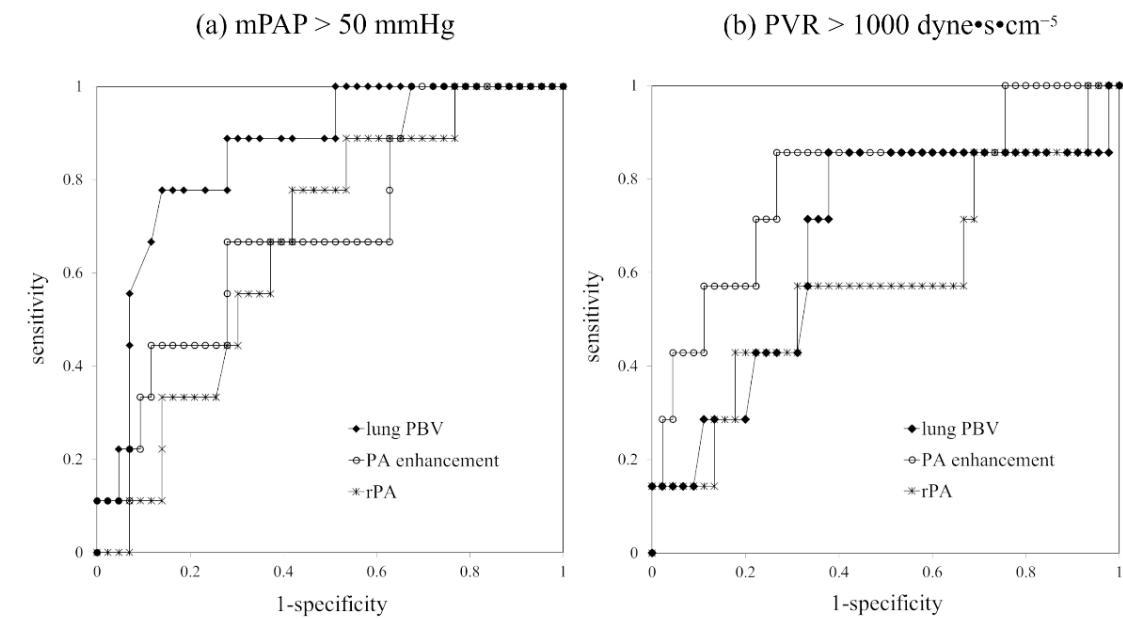


Fig.2 ROCs curves for identifying the criteria of prognostic and severity factors for CTEPH