HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	心臓CTに対する新たな画像処理技術適応による診断能向上に関する検討
Author(s)	常田, 慧徳
Description	配架番号：2649
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14701号
Issue Date	2021-09-24
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14701
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83021
Type	doctoral thesis
File Information	Satonori_Tsuneta.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文

心臓 CT に対する新たな画像処理技術適応による診断能向上に関する検討

(Studies on novel post processing technique for improvement of diagnostic ability of cardiac computed tomography)

2021 年 9 月

北海道大学
常田 慧徳

学位論文

心臓 CT に対する新たな画像処理技術適応による診断能向上に関する検討

(Studies on novel post processing technique for improvement of diagnostic ability of cardiac computed tomography)

2021 年 9 月

北海道大学
常田 慧徳

目次

発表論文目録および学会発表目録 …… 1
要旨 …… 3
略語表 …… 6
全体の緒言 …… 7
第一章
緒言 …… 14
方法 …… 18
結果 …… 28
考察 …… 34
第二章
緒言 …… 39
方法 …… 42
結果 …… 57
考察 …… 64
全体の結論 …… 70
謝辞 …… 72
利益相反 …… 73
引用文献 …… 74
附表 …… 82

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は、以下の論文に発表した。

1. Tsuneta S, Oyama-Manabe N, Kameda H, Kameda H, Harada T, Kato F, Smit EJ, Prokop M, Kudo K.
   Improvement of image quality on low-dose dynamic myocardial perfusion computed tomography with a novel 4-dimensional similarity filter.
   Medicine (Baltimore). 2020;99(26):e20804.
   doi:10.1097/MD.0000000000020804

2. Tsuneta S, Oyama-Manabe N, Hirata K, Harada T, Aikawa T, Manabe O, Ohira H, Koyanagawa K, Naya M, Kudo K.
   Texture analysis of delayed contrast-enhanced computed tomography to diagnose cardiac sarcoidosis.
   Jpn J Radiol. 2021; 39 (5): 442-450.
   doi: 10.1007/s11604-020-01086-1.

本研究の一部は、以下の学会に発表した。

1. 常田慧徳、真鍋徳子、笹木工、加藤扶美、工藤與亮
   心筋 Perfusion CT における新しいノイズ低減法(4-dimensional similarity filter)の 画質評価
   第 87 回心臓放射線研究会、熊本、2018/07/07

2. 常田慧徳、真鍋徳子、亀田浩之、原田太以佑、加藤扶美、工藤與亮
   Dynamic 心筋 CT perfusion に対する four-dimensional similarity filter の画質改善効果の検討
   第 30 回日本心血管画像動態学会、仙台、2020/01/24,25

3. Tsuneta S, Oyama-Manabe N, Tsukasa S, Kato F, Kudo K
   Impact of the novel 4-dimensional similarity filter on dynamic myocardial perfusion CT
   The 13th congress of Asian society of cardiovascular imaging 2019, Taipei, 21-23/March/2019

4. Tsuneta S, Oyama-Manabe N, Sasaki T, Kameda H, Harada T, Kato F, Kudo K.
   Comparison of the effect of 4-dimensional similarity filter and conventional 3-dimensional hybrid iterative reconstruction on image quality of dynamic CT perfusion images for evaluation of myocardial ischemia
   14th annual scientific meeting of Society of Cardiovascular Computed Tomography, Baltimore, 11-14/July/2019

5. Tsuneta S, Oyama-Manabe N, Harada T, Manabe O, Hirata K, Koyanagawa K, Naya M, Kudo K.
   Texture analysis of delayed contrast-enhanced computed tomography to differentiate cardiac sarcoidosis,"
   15th annual scientific meeting of Society of Cardiovascular Computed Tomography (virtual meeting), 17-18/July/2020

要旨

【背景と目的】心臓 CT は冠動脈評価で既に確立されているが、ダイナミック心筋 CT 灌流画像や遅延造影 CT では画質不良により診断能や再現性が低いという問題点がある。これらを打開するためには画質を改善するアプローチと画像による新規指標を開拓するアプローチの２つが考えられる。第一章では、ダイナミック心筋 CT 灌流画像画像における画質改善として、新たな画像ノイズ低減フィルターである four dimensional similarity filter（4DSF）を追加することによる定性的・定量的な画質と診断能への影響を検討する。第二章では、遅延造影 CT における新規指標の開拓として、非虚血性心筋症において心臓サルコイドーシス（CS）と心臓サルコイドーシス以外の心臓疾患（non-CS）との診断能と再現性を従来の視覚的評価と新たなテクスチャ解析法による客観指標とで比較する。

〇第一章

【対象と方法】2015 年 4 月～2017 年 3 月に当院でダイナミック心筋 CT 灌流画像を撮像した 35 例を後方視的に検討、冠動脈バイパス術後の 3 例を除外した 32 例を対象とした。CT 灌流画像において 4DSF を適応したデータを 4DSF あり群、適応していないデータをなし群とした。定性的な画質は、心筋の均一性、内腔と心筋の境界の明瞭性、アーチファクトの 3 項目を 2 名が独立して 3 段階（3:良好～1:不良）で評価した。定量的な画質や心筋虚血の有無の診断能は MR 灌流画像が行われた 7 例を対象とし、心筋虚血の有無のゴールドスタンダードは負荷時 MR 灌流画像での視覚的な心筋虚血の有無とした。定量的な画質は米国心臓協会の 16 セグメントに設定した ROI 内の吸収値において、標準偏差（画像ノイズ）、平均と標準偏差の比（signal-to-noise ratio；SNR）、正常・虚血心筋の差と標準偏差の比（contrast-to-noise ratio；CNR）を算出した。心筋虚血の有無の診断能は、視覚的には評価者 2 名が独立して評価し、定量的には負荷時心筋血流量や心筋血流予備能から ROC 曲線を用いて評価した。

【結果】定性的な画質スコアは、心筋の均一性（評価者 1 で 2.8±0.4 点 vs. 1.8±0.7 点、評価者 2 で 3.0±0.2 点 vs. 1.7±0.5 点，各 $p<0.0001$）、内腔と心筋の境界の明瞭性（評価者 1 で 2.9±0.4 点 vs. 2.6±0.6 点，$p=0.022$、評価者 2 で 3.0±0.0 点 vs. 2.8±0.4 点，$p=0.0096$）、アーチファクト（評価者 1 で 2.9±0.2 点 vs. 1.8±0.6 点、評価者 2 で 2.8±0.5 点 vs. 1.3±0.5 点，各 $p<0.0001$）のいずれも有意に改善した（各平均±標準偏差)。定量的には 4DSF により画像ノイズが有

意に減少し（33.5±0.4 vs.13.8±0.4）、SNR（4.4±0.2vs.10.3±0.2）とCNR（1.6±0.2 vs.3.7±0.2）が有意に向上したが（各平均±標準偏差、各p<0.0001）、正常・虚血心筋の吸収値差は減少する傾向にあった（53.7（34.8-63.4）vs. 59.7（28.0-63.0），p=0.81、中央値(四分位範囲)）。視覚的な心筋虚血の有無の診断能は、評価者1が4DSFありで感度0.81、特異度0.66、4DSFなしで感度0.73、特異度0.89、評価者2が4DSFありで感度0.81、特異度0.66、4DSFなしで感度0.88、特異度0.68であり、4DSFの有無で有意差はなかった（各p=0.24、p=0.39）。定量的な心筋虚血の有無の診断能は、負荷時心筋血流量では4DSFありで感度0.75、特異度0.68、AUC 0.73、4DSFなしで感度0.81、特異度0.68、AUC 0.74、心筋血流予備能では4DSFありで感度0.52、特異度0.82、AUC 0.71、4DSFなしで感度0.83、特異度0.61、AUC 0.74と有意差はなかった（各p=0.72、p=0.33）。

【考察】4DSF は定性的・定量的な画質を有意に改善させたが、心筋虚血の有無の診断能は改善せず、4DSF により虚血心筋と正常心筋の吸収値差が減少したことが原因と考えられた。

○第二章

【対象と方法】2015年4月～2018年9月に当院で非虚血性心筋症が疑われ、遅延造影CTを撮像した73例を後方視的に検討した。植込み型心臓電気デバイス留置後の32例と遅延造影のない6例を除外し、CS 20例、non-CS 15例を対象とした。遅延造影CTは左室短軸像で評価し、CS診断のゴールドスタンダードは日本循環器学会のガイドラインとした。視覚的なCSとnon-CSの診断能は2名の評価者が独立して評価した。テクスチャ解析は、左室心筋の輪郭を抽出して作成したポーラーマップに対して実施した（36項目）。クラスタリングによって特徴量を抽出し、CSとnon-CSでの二群比較を行い、ROC曲線を用いてCSとnon-CSとの診断能を評価した。

【結果】視覚的な診断能は、評価者1は感度0.70、特異度 0.53、評価者2は感度0.90、特異度 0.13で、検者間一致率は不良であった（κ=0.19）。クラスタリングで 7 つの特徴量が抽出され、うち run length non-uniformity(RLNU)はCS群で有意に高く(15.4×10^2±6.2×10^2 vs. 11.2×10^2 ± 4.9×10^2、p=0.037）、low gray-level zone emphasis (LGZE) はCS群で有意に低かった（7.1×10^{-3} ± 8.6×10^{-3} vs. 18.1×10^{-3} ± 16.9×10^{-3}、p=0.017）（各平均±標準偏差）。CSとnon-CSとの診断能は、RLNUで感度0.75、特異度 0.60、AUC 0.70、LGZEで感度0.90、特異度 0.47、AUC 0.68であった。検者内・検者間一致率はいずれも良好であった（検者内：RLNU＝

0.95、LGZE＝0.91。検者間：RLNU = 0.90、LGZE = 0.90）。視覚的評価とテクスチャ解析とで CS と non-CS との診断能に有意差はなかった（RLNU：vs.評価者１でｐ＝0.53、vs.評価者２でｐ＝0.34、LGZE:vs.評価者１でｐ＝0.37、vs.評価者２でｐ＝0.058）。

【考察】テクスチャ解析への画像取得方法の影響を避けるため、ポーラーマップを作成して異常心筋の分布に着目した。視覚的評価の再現性が低かったのに対し、テクスチャ解析は高い再現性を有していた。本手法が異なる装置や施設でも有用か検討する必要がある。

【全体の結論】ダイナミック心筋 CT 灌流画像において、4DSF は視覚的・定量的な画質を有意に改善させたが、心筋虚血の有無の診断能の改善は得られなかった。一方で、遅延造影 CT における CS と non-CS との診断において、視覚的診断の再現性が低かったのに対し、テクスチャ解析による診断は高い再現性を示しており、テクスチャ解析は客観的な診断指標として今後活用できる可能性がある。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

4DSF: Four-dimensional similarity filter
AIDR3D: Adaptive iterative dose reduction 3D
ASTRA4D: The ante hoc temporally smoothed voxel-wise time-attenuation curves
ATP: Adenosine triphosphate
CNR: Contrast-to-noise ratio
CT: Computed tomography
CS: Cardiac sarcoidosis
FDG: F-18-fluorodeoxyglucose
HU: Hounsfield unit
IMR: Knowledge-based iterative model reconstruction algorithm
IQR: Interquartile range
LGZE: Low gray-level zone emphasis
MRI: Magnetic resonance imaging
non-CS: Non-ischemic cardiomyopathy
PET: Positron emission tomography
RLNU: Run length non-uniformity
ROI: Region of interest
SPECT: Single photon emission computed tomography
SNR: Signal-to-noise ratio

全体の緒言

1. 心臓疾患について

心臓は、血液を肺や全身に送り出すポンプの役割を行っている臓器である。心臓は血液を送り出すポンプである心筋、送り出した血液の逆流を防ぐ4つの弁、心筋が協働して規則的に動くための刺激伝導系、そして心筋を栄養する動脈である冠動脈から主に構成されている。心筋に異常が起きれば心筋症に、弁に異常が起きれば弁膜症に、刺激伝導系に異常が起きれば不整脈に、冠動脈に異常が起きれば慢性あるいは急性冠動脈疾患となる。このうち、不整脈は画像診断で捉えることが難しく、心臓の画像診断の対象となるのは、主に心筋症や弁膜症、冠動脈疾患となる。

2. 心臓の画像診断について

心筋や弁、冠動脈の異常に起因する心筋壁運動の低下や心筋性状の異常、弁逆流・狭窄、冠動脈の狭窄とそれによる心筋血流低下を検出するため、X線透視装置による血管造影や、超音波検査、SPECT(single photon emission computed tomography)、PET(positron emission tomography)、MRI(magnetic resonance imaging)、CT(computed tomography)といった画像診断検査モダリティが開発されてきた。

X線透視装置による血管造影では、カテーテルを血管や心内腔へ挿入し、X線透視下に造影剤を注入することで、冠動脈狭窄や心筋壁運動異常、弁逆流・狭窄を評価することができる。現在では冠動脈造影が主であり、冠動脈狭窄の評価に際してはゴールドスタンダードとなっているが、侵襲性が高いことが問題である。

超音波検査は超音波を用いて非侵襲的に心筋壁運動や弁逆流の評価が可能であり、簡便にベッドサイドでも施行できるメリットがあるが、心筋性状や冠動脈の評価には向いておらず、画像断面の描出や計測の質が走査者に依存して変化するというデメリットもある。

SPECTやPETはある物質に標識された放射性核種から放出されるガンマ線や陽電子由来のガンマ線を検出することで、その物質の挙動を画像化するモダリティであり、さまざまな生体の機能や代謝を可視化できる。心臓領域ではSPECT(Tl-201-塩化タリウム、Tc-99m-テトロフォスミン、Tc-99m-MIBI(methoxy-isobutyl-isonitrile))やPET(N-

13-アンモニア、O-15-水）を用いた心筋血流評価や、SPECT（I-123-BMIPP（β-methyl-P-iodophenyl-pentadecanoic acid））を用いた心筋脂肪酸代謝の評価、FDG（F-18-fluorodeoxyglucose）-PETによる心筋糖代謝を介した心筋バイアビリティ評価・心筋の炎症性病変評価といった評価が行われている。この中では心筋血流の評価が最も普及しており、特にO-15-水-PETは、心筋血流の定量評価においてゴールドスタンダードとなっているが、O-15の半減期が2分と極めて短いため扱いづらく、限られた施設でのみ実施できるという問題点がある。

MRIは、冠動脈評価、心筋血流評価、心筋壁運動評価、血流の流速・流量評価を介した弁疾患評価、心筋性状評価といった多彩な評価が一つのモダリティで可能であり、前述の血管造影、超音波検査、SPECT/PETに対する大きなアドバンテージになっている。特に心筋症精査において遅延造影MRIを用いた心筋性状評価は中心的な役割を果たすようになってきている。近年では、T1マッピングやT2マッピングといった新たな撮像法が登場している(Messroghli et al., 2017)。T1値やT2値はMRIにおける縦緩和時間や横緩和時間に相当し、生体内の組織性状によって異なる値を示す。T1マッピングやT2マッピングでは、T1値やT2値を定量的に求めることで、従来の遅延造影やT2強調画像で検出が難しかったびまん性の心筋組織性状の変化を検出できると期待されている。このように、MRIは今後もますます発展することが予想される一方で、MRIは空間分解能に制限があり、撮像時間も長く、撮像自体にもある程度のテクニックが必要であることから、広く一般病院まで普及しているとは言い難い。

CTは冠動脈造影と比較して侵襲性が低く、冠動脈の評価においてはすでに確立されたモダリティとなっており、2019年の欧州心臓病学会のガイドラインでは、慢性冠動脈疾患が疑われる患者で検査前確率が高くない場合の検査は、冠動脈CTが第一選択となっている(Neumann et al., 2020)。また近年では、CT検査の被ばく低減・画質向上技術の発展に伴い、心機能評価や心筋血流評価、心筋性状評価も可能となってきている。心機能評価では、一心周期を連続で撮像することにより、動きのある心臓全体をボリューム画像で得ることができ、任意の断面から心筋壁運動を評価可能である(Rizvi et al., 2015)。心筋血流評価では、造影剤を経静脈的に急速静注し、初回循環での造影剤の心筋への分布量を評価することで、血流を評価することができる。中でも、造影剤が心内腔へ到達してから心筋へ分布していく経時的な変化を連続撮像することで評

価するのがダイナミック心筋 CT 灌流画像であり、定量的な心筋血流量を算出できるメリットがある(Kikuchi et al., 2014)。心筋性状評価では、正常心筋と比較して異常心筋では造影剤の洗い出しが遅いことを利用して、造影後 10-15 分後に心筋の造影剤の分布を評価することで、障害心筋の評価をすることができ、遅延造影 CT と呼ばれている(Mendoza et al., 2010)。このように、MRI だけでなく CT でも多彩な評価が可能となってきており、CT は空間分解能が高く、短時間で撮像でき、本邦では CT は MRI と比べて広く普及していることから、CT を用いることでより多くの施設で非侵襲的かつ包括的な心臓疾患の画像診断が可能になると期待されている。

3. CT を用いた心臓画像診断の問題点

一方で、CT には放射線被ばくという大きなデメリットが存在する。一般的に、放射線量を上昇させると CT 画像の画質は向上するが、それに応じて被ばくも増加するため、被ばく線量と画質とは常にトレードオフの関係にある。

定量的な心筋血流を求めるためのダイナミック心筋 CT 灌流画像では連続撮像が必要なために特に被ばく量が多くなる。この連続撮像による被ばくを低減する目的に低管電圧撮像（80kVp）が行われるが、画像ノイズが増加して画質が低下してしまうというデメリットがある(Fujita et al., 2014)。MR 灌流画像を用いた心筋虚血の有無の視覚的診断能は、カテーテルを用いた冠血流予備量比 0.75 以下をゴールドスタンダードとして感度 82%、特異度 94%と高いのに対して(Lockie et al., 2011)、CT 灌流画像を用いた心筋虚血の有無の視覚的診断能は、相対的に画質の保たれる通常の管電圧（120kVp）の撮像でも、SPECT をゴールドスタンダードとして感度 55%、特異度 66%と低く、画質向上による診断能向上が求められている(Rief et al., 2018)。

心筋性状を評価する遅延造影 CT では、正常心筋と異常心筋との吸収値差と画像ノイズの比である contrast to noise ratio が遅延造影 MRI と比較して有意に低いことが報告されており(Nieman et al., 2008)、豚を用いた心筋梗塞モデルでの検討では、管電圧 100kVp の遅延造影 CT で心筋梗塞の有無の感度が遅延造影 MRI と比較して低い（遅延造影 CT：62%、遅延造影 MRI:79%）ことが報告されている(Deseive et al., 2011)。

このように、冠動脈 CT がすでに確立された検査法であるのに対して、

ダイナミック心筋 CT 灌流画像や遅延造影 CT では、MRI に比して画質不良であるために、異常心筋と正常心筋との診断能が低いことが問題点であり、異常心筋と正常心筋との診断能の向上が求められている。

4. CT 画像を用いた病変の検出力向上へのアプローチ

画像検査において病変の検出力を向上させるアプローチとして、①画質の向上を図るアプローチと、②検出能の高い客観的かつ定量的な新規指標を開拓するアプローチの 2 つが考えられる。

4-1. 画質の向上を図るアプローチ

CT 画像はグレースケール画像であり、ダイナミック心筋 CT 灌流画像や遅延造影 CT では、いずれも病変の検出は、異常心筋と正常心筋とのコントラストの差を検出する。すなわち、ダイナミック心筋 CT 灌流画像では相対的に高吸収を示す正常心筋と相対的に低吸収を示す虚血心筋との吸収値の差を、遅延造影 CT では相対的に低吸収を示す正常心筋と相対的に高吸収を示す異常心筋との吸収値の差を検出する。視覚的な異常心筋の検出、定量的な異常心筋の検出のいずれにおいても、正常心筋と異常心筋との吸収値の差（コントラスト）が大きければ病変の検出は容易になるが、画像ノイズが大きければ正常心筋と異常心筋とのコントラストが画像ノイズに埋もれてしまい、病変の検出は難しくなる。したがって、ダイナミック心筋 CT 灌流画像や遅延造影 CT において、画質向上によって異常心筋の検出能を向上させたいと考えるのであれば、正常心筋と異常心筋とのコントラストを増大させるか、画像ノイズを減少させることで病変をより明瞭化させる必要がある。これを定式化したのが contrast to noise ratio（CNR）であり、以下の式で表される。画質向上によるアプローチでは、CNR を増加させることで、異常心筋は正常心筋との対比においてより明瞭化すると考えられる。

$$CNR = \frac{\textit{正常心筋と異常心筋とのコントラスト差}}{\textit{画像ノイズ}}$$

4-2. 検出能の高い客観的かつ定量的な新規指標を開拓するアプローチ

客観的かつ定量的な新規指標の開拓という観点では、これまでもさまざまな定量指標が検討されてきた。ダイナミック心筋 CT 灌流画像であれば、血液や心筋の造影剤濃度の経時的な変化から、心筋血流量や心筋

血流予備能といった定量指標を算出することが可能である(Kikuchi et al., 2014)。遅延造影 CT であれば、左室心筋全体の重量に対する異常増強像を示す心筋重量の割合が定量的な指標として頻用されている(Langer et al., 2015)。また、遅延造影 CT ではこれまで報告がないものの、遅延造影 MRI においては、異常増強像を抽出してテクスチャ解析を行うことで、テクスチャ特徴量による疾患の重症度の層別化も検討されてきている(Cheng et al., 2018)。

5. 何がわかっていて、なにがわかっていないのか

5-1. 画質の向上を図るアプローチ

正常心筋と異常心筋とのコントラストの上昇には、造影剤の増量や低管電圧撮像が考えられるが、造影剤の増量は副作用の観点から安易には勧められない。また、80kVp を用いた低管電圧撮像では画像コントラストが上昇するものの画像ノイズも同時に増加してしまうというジレンマがある(Fujita et al., 2014)。一方で、画像ノイズ低減には放射線量の増加や逐次近似再構成法の利用、画像ノイズ低減フィルターの利用が考えられるが、放射線量の増加は画像検査による被ばくが正当化・最適化される場合でなければ倫理的に許容されない。心臓領域では、画像ノイズ低減フィルターを利用した報告は少なく、近年は逐次近似再構成法を用いた画像ノイズ低減が主流となっている。逐次近似再構成法では、CT 画像とサイノグラムデータ(多方向から人体に照射された X 線の吸収分布をそのまま表示したもの)との間で、順投影(CT 画像から計算でサイノグラムデータを作成すること)と逆投影(サイノグラムデータから計算で CT 画像を再構成すること)を繰り返し行うことで画像を生成する。実際の人体から得られたサイノグラムデータをゴールドスタンダードとして、再構成された CT 画像から順投影されたサイノグラムデータと実際に得られたサイノグラムデータとの違いを計算し、その違いを反映した CT 画像を逆投影で再構成する。この処理を反復して行うことで、現実の X 線吸収分布になるべく近い吸収値を持つ CT 画像の再構成を目指す手法である(Tayal et al., 2019)。ダイナミック心筋 CT 灌流画像において、逐次近似再構成法を用いることで従来のフィルター補正逆投影法と比較して画像ノイズ(CT 画像の吸収値の標準偏差)が 14.8±4.3 HU から 7.5±3.4 HU へと改善したことが報告されている(Gramer et al., 2012)。遅延造影 CT においても、逐次近似再構成法を用いることで、従来のフィルター補正逆投影法と比較して画像ノイズや CNR が有意に改善

したと報告されている(Kishimoto et al., 2018)。このように、現在ではダイナミック心筋 CT 灌流画像や遅延造影 CT の画像再構成には、逐次近似再構成法が一般的に利用されているが、逐次近似再構成は一時相の空間的な情報のみが利用される。一方でダイナミック心筋 CT 灌流画像では、経時的に画像を複数回撮像していることから、空間内の情報だけでなく、画像の経時的な変化を加味したフィルターをかけることで、さらなる画像ノイズ低減効果が期待できるのではないかと考えた。

5-2. 検出能の高い客観的かつ定量的な新規指標を開拓するアプローチ

客観的かつ定量的な新規指標の開拓という観点では、これまで遅延造影 CT では応用されていない指標である、テクスチャ解析に着目した。テクスチャ解析は画像の質感を数学的に計算することで、数値として表現する手法である。近年、FDG-PET/CT において、生理的な集積と心臓サルコイドーシス病変への集積との鑑別において、テクスチャ解析を用いることで ROC 解析における曲線下面積が 0.91、検者間一致率が級内相関係数で 0.98 と、良好な診断能と検者間一致率を有することが報告されている(Manabe et al., 2019)。この報告で用いられた手法は、左室心筋の集積の内膜側と外膜側の輪郭を抽出することでドーナツ状の ROI を作成し、左室心筋の集積をポーラーマップで表示させた上で、そのポーラーマップを用いてテクスチャ解析を行う。この手法は左室心筋の輪郭を描画することができれば、FDG-PET/CT 以外のモダリティでも応用可能で、遅延造影 CT へも適応可能と考えられる。また、遅延造影 CT では画質不良から検者間での評価の再現性が低いことが報告されおり、遅延造影 CT を撮像された疾患を問わない連続症例において、遅延造影 MRI をゴールドスタンダードとした際の遅延造影の有無の診断能に関して検者間一致率は κ=0.79 と報告されており、特に経験の浅い読影者ではセグメントごとの遅延造影の有無において遅延造影 CT と遅延造影 MRI との一致率が κ=0.694 と低かったことが報告されている(Palmisano et al., 2020)。テクスチャ解析は ROI を作成した後は自動的に値が算出されるため、より客観的かつ再現性の高い結果が得られるのではないかと考えた。

6. 本研究でなにを明らかにしようとしているか

このように、CT は特に本邦では広く普及しており、心臓疾患への応用もなされてきているが、ダイナミック CT 灌流画像や遅延造影 CT 画像で

は画質が十分ではなく、正常心筋と異常心筋との診断能や再現性が低いという問題点があった。これを打開するために①画質の向上、②定量的な新規指標の開拓という 2 つのアプローチを考えた。

6-1. 画質の向上を図るアプローチ

画質改善のアプローチでは、これまで心臓領域で応用されたことがない four dimensional similarity filter (4DSF) に着目した。4DSF はダイナミックデータに特化した画像ノイズ低減フィルターであり、古典的な平均化フィルターが空間的な距離の近さに応じてボクセルの吸収値を平均化していたのに対して、ボクセルの経時的な吸収値の変化の類似性に基づいてボクセルの吸収値を平均化する。このように、4DSF は連続撮像を行う検査に適しており、経時的に複数枚の画像を撮像するダイナミック心筋 CT 灌流画像へと適応するのが妥当と考え、ダイナミック心筋 CT 灌流画像において 4DSF によって画像ノイズが低減し、心筋虚血の有無の診断能が向上するのではないかという仮説を立てた。第 1 章では、ダイナミック心筋 CT 灌流画像を実施した冠動脈疾患患者またはその疑い患者を対象として、新たな画像ノイズ低減フィルターである 4DSF の画質や心筋虚血の有無の診断能への影響を、4DSF を使用しなかった場合と比較することで明らかにしようと考えた。

6-2. 検出能の高い客観的かつ定量的な新規指標を開拓するアプローチ

客観的かつ定量的な新規指標の開拓という観点では、テクスチャ解析に着目した。テクスチャ解析は画像の質感や不均一性を数学的に表現する手法である。心臓疾患の中でも、心臓サルコイドーシスでは類上皮肉芽腫を伴う活動性病変から炎症後の線維化病変までがさまざまな時相で混在する不均一な病変分布を示すことが報告されている(Okasha et al., 2019; Schildt et al., 2018; Tahara et al., 2010)。冠動脈支配領域に沿った区域性の分布を示す慢性冠動脈疾患ではなく、非虚血性心筋症のなかでも病変分布の不均一性が特徴である心臓サルコイドーシスを対象とすることで、画像の不均一性を表現可能なテクスチャ解析の効果がより明瞭になるのではないかと考えた。第 2 章では、非虚血性心筋症を疑われて遅延造影 CT が撮像された患者を対象に、心臓サルコイドーシス患者とサルコイドーシス以外の心臓疾患患者との診断能やその再現性に関して、テクスチャ解析を用いた客観的な指標と専門医による視覚的評価とを比較しようと考えた。

第 1 章

ダイナミック心筋 CT 灌流画像に対する four-dimensional similarity filter の画質改善効果の検討

緒言

１．論文の背景

慢性冠動脈疾患は動脈硬化性プラークによって冠動脈が狭窄することによって心筋血流が低下することで生じる一連の病態であり、労作時胸痛が主な症状である。心筋血流は労作に伴う心筋の酸素需要の増減に応じて自動調節能によって生理的に増減しており、これと類似した機序で、冠動脈の狭窄が軽度であれば自動調節能によって末梢血管が拡張し、心筋血流は維持される。一方、冠動脈狭窄が進行すると、特に労作時において自動調節能では心筋の酸素需要を満たすような心筋血流を得ることができなくなり、心筋虚血に陥る(Dole, 1987)。

慢性冠動脈疾患に対しては、薬物治療に加えて経皮的カテーテルインターベンションや冠動脈バイパス術といった侵襲的治療も考慮される。薬物療法に加えて侵襲的治療を選択するかどうかの決定に関しては、解剖学的な冠動脈の狭窄度だけではなく、心筋虚血の有無が重要である(De Bruyne et al., 2014)。

冠動脈 CT は冠動脈造影をゴールドスタンダードとして、冠動脈狭窄の有無を特異度（83%）や陽性適中率（64%）は低いものの、高い感度（95%）と陰性適中率（99%）で診断可能である(Budoff et al., 2008)。冠動脈 CT は冠動脈の解剖学的な評価においてすでに確立されたモダリティとなっており、2019 年の欧州心臓病学会のガイドラインでは、慢性冠動脈疾患が疑われる患者で検査前確率が高くない場合の検査は、冠動脈 CT が第一選択となっている(Neumann et al., 2020)。ただし、解剖学的な冠動脈狭窄の程度を基に心筋虚血の有無は予測できないと報告されており、侵襲的治療を選択するかどうかを判断するためには、心筋虚血の有無を追加で評価する必要がある(Meijboom et al., 2008)。

ダイナミック心筋 CT 灌流画像は冠動脈 CT と同時に行うことで、冠動脈狭窄の有無と心筋虚血の有無を同時に評価できるメリットがある。当院では、ダイナミック心筋 CT 灌流画像を用いて計算した定量的心筋血流がゴールドスタンダードとされる O-15-水 positron emission tomography(PET)から計算された定量的心筋血流と良好な相関を示すこと(Kikuchi et al., 2014)、ダイナミック心筋 CT 灌流画像から求めた定量的心筋血流が冠動脈狭窄を良好に診断可能であることを明らかにしており(Obara et al., 2018)、ダイナミック心筋 CT 灌流画像を用いた心筋血流の定量や虚血診断法を確立してきた。

一方で、ダイナミック心筋 CT 灌流画像は被ばくが多く、被ばく低減目的の低管電圧撮像では画像ノイズが増加するというジレンマがある(Fujita et al., 2014)。

２．CT 画像再構成法

臨床で用いられている CT 画像は、多方向から X 線を照射し、体内を透過した X 線を検出器で受信して画像再構成を行うことで断層画像を作成している。一方向から透過してきた X 線を検出器で受信したデータ（投影データ）は X 線ビームが通過した方向に関して体内の X 線吸収分布を積分した値となっており、計算によって体内の X 線吸収分布を逆算する必要がある。この投影データを多方向から透過してきた X 線のデータについて合わせたものがサイノグラムデータであり、このサイノグラムデータから体内の X 線吸収分布を逆算し、断層画像を再構成することができる。現在 CT 画像の再構成で利用されているのは、フィルター補正逆投影法と逐次近似再構成法である。

フィルター補正逆投影法は、サイノグラムデータにフィルターをかけた後、CT 画像空間に逆投影（X 線画像が透過してきた軌跡に吸収値を加算）することで断層画像を再構成する。この手法は古くから用いられているが、画像ノイズが多いことや逆投影に伴うアーチファクトがみられることがあることが問題であった(Schofield et al., 2020)。

逐次近似再構成法では、順投影と逆投影を繰り返し行うことで、CT 画像を再構成している。ここでいう順投影とは、再構成された CT 画像から計算でサイノグラムデータを作成することであり、逆投影とはサイノグラムデータから計算で CT 画像を再構成することに相当する。再構成された CT 画像を順投影してサイノグラムデータを作成し、実際の患者から得られたサイノグラムデータをゴールドスタンダードとして、再構成されたサイノグラムデー

タとの違いを計算、その違いを反映したCT画像を作成する。この処理を反復して行うことで、現実のX線吸収分布になるべく近い吸収値を持つCT画像の再構成を目指す手法である(Tayal et al., 2019)。ダイナミック心筋CT 灌流画像において、逐次近似再構成法を用いることで従来のフィルター補正逆投影法と比較して画像ノイズ(CTの吸収値の標準偏差)が14.8±4.3 HUから7.5±3.4 HUへと改善したことが報告されており(Gramer et al., 2012)、現在ではダイナミック心筋 CT 灌流画像の画像再構成には逐次近似再構成法が一般的に利用されている。

３．four-dimensional similarity filter (4DSF)

ダイナミックデータに特化した新たな画像処理法である 4DSF（four-dimensional similarity filter）は、対象とするボクセルの経時的な吸収値の変化を解析し､その他の全ボクセルの中から経時的な吸収値の変化が類似しているボクセルを選択し､その平均で置換することを全てのボクセルで行うことで画像ノイズを低減する。この手法はダイナミック脳CT灌流画像向けに当初開発されたが(Smit et al., 2019)、脳と違い心拍動の影響のある心臓CTデータへ適応した報告はこれまでにない。また、現在画像再構成に利用されている逐次近似再構成が空間的な情報のみを利用しているのに対して、4DSF は時間的な情報（ボクセルの吸収値の経時的変化）も考慮したフィルターであることから、ダイナミック心筋 CT 灌流画像においても4DSFを追加することで画像ノイズ低減効果があるのではないかと考えた。

４．ダイナミック心筋CT灌流画像での視覚的評価の問題

CT灌流画像を用いた虚血の有無の視覚的な診断では、相対的に高吸収を示す正常心筋と､相対的に低吸収を示す虚血心筋との吸収値の差を視覚的に判断して虚血の有無を診断する。正常心筋と虚血心筋との吸収値の差(コントラスト)が大きければ病変の検出は容易になり、画像ノイズが大きければ正常心筋と異常心筋とのコントラストが画像ノイズに埋もれてしまい､病変の検出は難しくなる。CT 灌流画像における正常心筋と虚血心筋との吸収値の差は､100kVでの撮像では21.4 HU(18.1-36.2 HU)(中央値(四分位範囲))と報告されており(Pelgrim et al., 2017)、逐次近似再構成法を用いた場合の画像ノイズ（7.5±3.4 HU、平均±標準偏差）と比較すると画像ノイズに対する正常心筋と虚血心筋との吸収の差が小さい(Gramer et al., 2012)。これにより、心筋虚血の有無の視覚的な診断が困難となっており、実際、CT灌流画像を用いた虚血の有無の視覚的診断能は､相対的に画質の保たれる通

常の管電圧（120kVp）の撮像でもSPECTをゴールドスタンダードとして感度55%、特異度66%と低い(Rief et al., 2018)。したがって、画像ノイズを低減することによって、正常心筋と虚血心筋との吸収値の差を相対的に明瞭化させ、ダイナミック心筋CT灌流画像における虚血の有無の診断能を向上させることができるのではないか考えた。本検討においては、従来用いられていた逐次近似再構成法で再構成されたダイナミック心筋CT灌流画像において、時間的な情報を加味したフィルター（4DSF）を追加することで、画像ノイズが低減し、それによって心筋虚血の有無の診断能が向上するのではないかという仮説を立てた。

５．本研究でなにを明らかにしようとしているのか

本研究の目的は、低管電圧撮像のダイナミック心筋CT灌流画像において、従来の逐次近似再構成法に4DSFを追加することによる定性的・定量的な画質変化および虚血の有無の診断能への効果を明らかにすることである。

方法

１．対象

本研究は後方視的研究である。

2015 年 4 月から 2017 年 3 月に北海道大学病院循環器内科へ通院また入院した以下の患者を対象とした。

選択基準

①冠動脈疾患と診断されている、もしくは冠動脈疾患が疑われた患者
②安静時と負荷時のダイナミック心筋CT灌流画像により心筋血流量の評価が行われた患者
③本研究の参加について拒否しない患者

除外基準

①検査中の体動などにより検査が完遂できなかった患者
②冠動脈バイパス術後の患者（バイパスされた血管の支配領域では造影剤の到達遅延や自家冠動脈由来の造影剤との混和のために造影剤のファーストパスを捉えることができず、心筋血流解析を行うことが難しいため）

本研究は、北海道大学病院の自主臨床研究審査委員会で承認を受けており（No. 018-0006）、人を対象とした医学系研究に関する倫理指針に則って行った。対象患者への説明同意は後方視的研究デザインのため省略した。

対象期間に選択基準を満たす患者は 35 例であった。除外基準を満たす患者は、冠動脈バイパス術後の患者 3 例であった。最終的に 32 例を本検討の対象とした（**表 1-1**）。

表 1-1: 患者背景

正規分布であれば平均 ± 標準偏差、非正規分布であれば中央値（四分位範囲）で表記

年齢（歳）	67.7 ± 7.5
男性例	18 例（56%）
身長（cm）	160.6 ± 8.3
体重（kg）	64.3（53.9-71.0）
Body Mass Index （kg/m^2）	25.1 ±3.6

２．CT 画像撮像

320 列 の多列検出器 CT 装置（Aquilion ONE ViSION edition、キヤノンメディカルシステムズ社、大田原市、日本）を用いて CT 画像を撮像した。心電図の RR 間隔の 75%のときのみ画像を撮像するプロスペクティブ心電図同期法を用いて心電図同期下に撮像した。CT 画像の撮像パラメータは、管電圧：80kV（低管電圧撮像）、管電流：120mA、ガントリ回転速度：0.275 秒、スキャン範囲：16cm（ボリュームスキャン）とした。

得られた画像には逐次近似再構成法である AIDR3D（adaptive iterative dose reduction 3D、キヤノンメディカルシステムズ社、大田原市、日本）を適応した。AIDR3D は、weak、mild、standard、strong の 4 段階のうち、最も強い画像ノイズ低減効果を得るため、strong で適応した。

撮像開始タイミングの決定にはボーラストラッキング法を用いており、肺動脈本幹に設定した ROI 内の吸収値が 100HU に到達した 5 秒後に撮像を開始し、25 秒間撮像した。

造影剤はオムニパーク 350（イオヘキソール、第一三共株式会社、東京都、日本）を負荷時、安静時それぞれで 50ml 使用した（合計 100ml）。後押しの生理食塩水（生食）は負荷時、安静時のそれぞれで 30ml 使用した。注入速度は 5ml/s とした(**図 1-1**)。

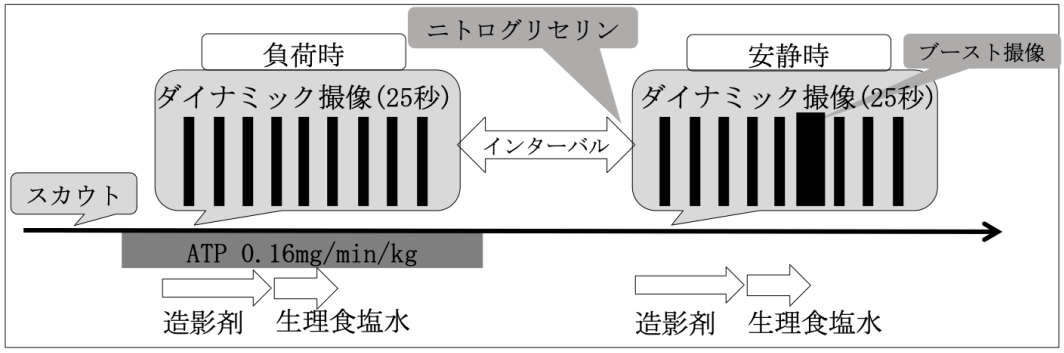


図 1-1：CT 画像撮像プロトコル

スカウト画像を撮像したのち、アデノシン三リン酸（ATP）を 0.16mg/min/kg の投与速度で持続静注しながら、負荷時心筋 CT 灌流画像を撮像した。15 分程度の間隔を空けた後、ニトログリセリン 0.3mg を舌下投与してから安静時心筋 CT 灌流画像を撮像する。安静時心筋 CT 灌流画像では、負荷時心筋 CT 灌流画像で求めた造影開始後から冠動脈

の染まりが最も強くなるまでの時間を用いて、冠動脈観察用の高線量画像（BMI22.5以下で管電流650mA、BMI22.5以上で管電流800mAに設定）を一枚だけ撮像した（ブースト撮像）。

３．four dimensional similarity filter（4DSF）

four dimensional similarity filter（4DSF）は、形態が変化せず、ボクセルの濃度のみが経時的に変化する画像データを対象として画像ノイズを低減するために開発された。各ボクセルの時間軸方向の吸収値変化の類似性に基づいて平均化フィルターをかける点に、このフィルターの特徴がある。以下にダイナミック心筋CT灌流画像における4DSFの概要を示す。

ダイナミック心筋CT灌流画像は、概ね形態が変化せず、心筋や左室内腔の吸収値が経時的に変化する多数のボクセルが含まれており、4DSFに適した画像である。基本的に4DSFは、同一ボクセルの経時的変化に基づいたフィルターであるため、事前に位置合わせをしてボクセル位置を可能な限り合わせることが望ましい。

ダイナミック心筋CT灌流画像に含まれる全ボクセル数をV、全時相数をPとする。あるボクセルv = 1,2,…V-1, Vを考えたとき、ある時相p = 1,2,…P-1, Pにおけるボクセルvの吸収値をI(v,p)とする。ボクセルは以下に示すように吸収値が経時的に変化する。

$$I(v,1)\ ,\ I(v,2)\ ,\ I(v,3)\ \cdot\cdot\ I(v,p)\ \cdot\cdot\ I(v,P-1)\ ,\ I(v,P)$$

$\overrightarrow{\mathbf{Ip(v)}}$をボクセルvに関する時相pを除いたベクトルとする。

$$\overrightarrow{\mathbf{Ip(v)}} = (\ I(v,1),\ I(v,2)\cdot\cdot I(v,p-1),\ I(v,\ p+1)\cdot\cdot\ ,I(v,P))$$

vを除くボクセルk = 1,2,…V-1, V（k≠v）を考えたとき、$\overrightarrow{\mathbf{Ip(v)}}$と$\overrightarrow{\mathbf{Ip}(k)}$との距離は$\left|\overrightarrow{Ip(v)Ip(k)}\right|$と表すことができる。ボクセルvに関して、$\left|\overrightarrow{Ip(v)Ip(k)}\right|$が最小となるようなボクセルkを計算し、最小値からある一定の個数（例えばm個）のボクセルkを選出する。これらのボクセルの吸収値の平均を下記式の通り計算し、M(v,p)とする。

$$\mathbf{M(v,p)} = \frac{\mathbf{I(k_1,p)} + \mathbf{I}(\boldsymbol{k_2},\mathbf{p}) + \cdots + \mathbf{I}(\boldsymbol{k_m},\mathbf{p})}{\boldsymbol{m}}$$

これをすべてのボクセル v および時相 p について計算し、最後にすべての I(v,p)を M(v,p)で置換する処理を実施する。

４．画像再構成

得られた CT 画像データにワークステーション（Vitrea®、キヤノンメディカルシステムズ社、大田原市、日本）で非剛体位置補正を実施し、25 秒間で連続撮像されたダイナミックデータにおける心筋同士を位置合わせした。位置合わせは安静時と負荷時でそれぞれ別々に行った。

その後、同ワークステーションで 4DSF を適応したデータを 4DSF あり群、適応していない従来データを 4DSF なし群とした。

５.定性的画質評価

以下の 3 項目を放射線科専門医 2 名（放射線診断歴 6 年、10 年）が独立して 3 段階で冠動脈領域（左前下行枝、左回旋枝、右冠動脈）ごとに評価した：①左室心筋の均一性（均一：3 点～不均一：1 点）、②左室内腔と左室心筋の境界の明瞭性（明瞭：3 点～不明瞭：1 点）、③虚血が判別不能なアーチファクトの存在（アーチファクトが少ない：3 点～アーチファクトが多い：1 点）（**図 1-2**）。評価には Portable Network Graphics（PNG）形式で保存された安静時 CT 灌流画像左室が最も染まっている時相における 3mm スライスの左室短軸画像 3 枚（心基部レベル、心中部レベル、心尖部レベル）を使用した。評価画像は放射線科専門医 1 名（放射線診断歴 4 年)がワークステーションから出力し、各評価者へ提供した。情報バイアスを避けるため、各評価者は画像以外の臨床情報はすべて隠した状態で評価した。

2 名の冠動脈領域ごとのスコア（それぞれ 3 スコア）のうち、最も多いスコアをその症例のスコアとして使用（例えば冠動脈領域ごとに 3 点、3 点、2 点であれば、3 点がその症例のスコア）し、冠動脈領域ごとのスコアが 1 点、2 点、3 点といずれもバラバラであれば、中間の 2 点をその症例のスコアとした。左室心筋の均一性、左室内腔と左室心筋の境界の明瞭性、アーチファクトのそれぞれで、評価者間一致率を計算した。

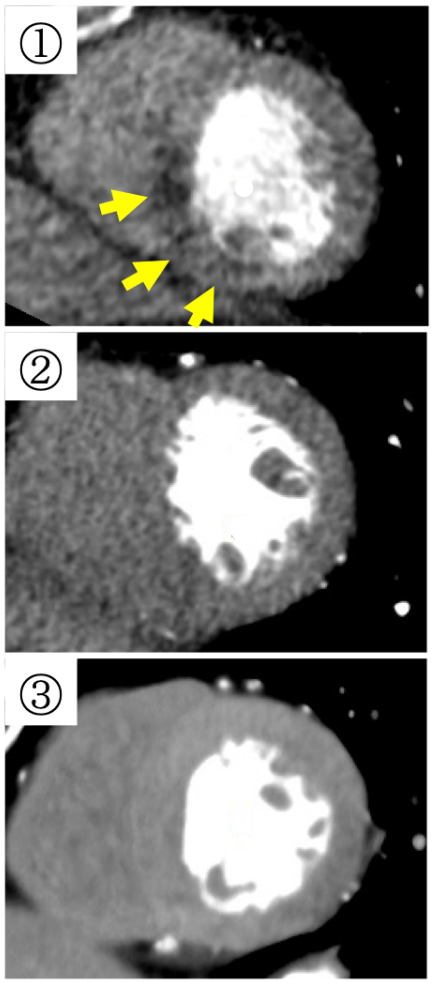


図 1-2：視覚的画質評価の評価例

安静時ダイナミック心筋 CT 灌流画像における、心中部レベルの左室短軸画像を示す（それぞれ別症例）。

①では、左室心筋に画像ノイズが乗っており左室心筋は不均一と考えられるので左室心筋の均一性は 1 点、左室心筋と左室内腔との境界は一部不鮮明な部分があるため 2 点となる。アーチファクトについては、本来安静時では血流低下が明瞭化しないと考えられるにも関わらず、ビームハードニングアーチファクトによると思われる低吸収域（矢印）が認められており、アーチファクトは 1 点となる。

②では、左室心筋にはやや画像ノイズが乗っており、左室心筋はやや不均一考えられるので左室心筋の均一性は 2 点となる。左室心筋と左室内腔との境界は明瞭で、アーチファクトもなく、後者二項目は 3 点となる。

③では、左室心筋は均一で、左室心筋と左室内腔との境界も明瞭、虚血のようにみえるアーチファクトもなく、三項目いずれも 3 点となる。

６．定量的画質評価

患者群のうち負荷時 MR 灌流画像も行われた 7 例（三枝病変 3 例、二枝病変 4 例）を対象とした（**表 1-2**）。

負荷時 MR 灌流画像は、3.0 テスラの MRI 装置（Achieva Tx、フィリップスメディカルシステム社、ベスト、オランダ）を使用し、32 チャンネルのフェーズドアレイトルソーコイルを用いて撮像した。造影前の組織の信号をなるべく低減させ、正常心筋と虚血心筋との信号差を明瞭にするために、飽和回復法を使用したターボフィールドエコー法を用いて撮像した。パラメータは、反復時間が 4.0 ミリ秒、エコー時間が 1.9 ミリ秒、フリップ角が 18°、撮像視野が 380×380mm、マトリックスが 224×224、スライス厚が 8mm、SENSE（sensitivity encoding）ファクタが 2 であった。飽和回復からの遅延時間は 200 ミリ秒とした。アデノシン三リン酸を 160μg/kg/min で持続投与し、アデノシン三リン酸投与開始の 3 分後から造影剤の投与を開始した。ガドペンテト酸メグルミン（バイエル、ウェイン、ニュージャージー州、アメリカ）0.03 mmol/kg（0.06 ml/kg）を 4.0ml/s の投与速度で投与した後、生理食塩水を 4.0ml/s の投与速度で 20ml 投与した。負荷時 MR 灌流画像の撮像開始は造影剤投与開始と同時に行い、撮像は 2 心拍おきで 25 回撮像した。息止め時間が長いため、もし息止め継続が難しくなった場合は、なるべく浅い呼吸をするように指示した。

表 1-2：負荷時 MR 灌流画像が撮像された患者の背景

いずれも非正規分布のため、中央値（四分位範囲）で表記

年齢（歳）	69（61-70）
男性例	4 例（57%）
身長（cm）	160.0（158.3-164.5）
体重（kg）	58.0（53.9-76.5）
Body Mass Index （kg/m^2）	24.8（22.9-25.6）

左室が最も染まっている時相における左室短軸画像（スライス厚 3mm）を用いて負荷時、安静時のそれぞれで放射線科専門医 1 名が米国心臓協会の

16 セグメント（セグメント 17 は左室短軸画像に含まれないため除外）ごとに、楕円形 ROI（100mm^2）を短軸が心筋の厚みに合うように設定した。

負荷時 MR 灌流画像での視覚的な心筋虚血の有無を放射線科専門医 1 名(放射線診断歴 4 年)がセグメント毎に判定し、虚血の有無のゴールドスタンダードとした。負荷時 MR 灌流画像での心筋虚血の有無の評価は心筋が最も染まっている時相で行った。

安静時の全セグメントおよび負荷時の虚血がないセグメント（154 セグメント）と、負荷時の虚血セグメント（48 セグメント）に分けて解析し、画像ノイズの指標である ROI 内の吸収値の標準偏差と ROI 内の吸収値の平均を算出し、それを基に ROI 内の吸収値の平均と標準偏差との比である signal-to-noise ratio（SNR）、正常・虚血心筋の吸収値の差と標準偏差の比である contrast-to-noise ratio（CNR）を計算した（**図 1-3**）。CNR に利用した正常心筋の吸収値は、その症例の正常心筋セグメントの吸収値の平均を利用した。

4DSF の有無での正常心筋と虚血心筋との吸収値の差を求めるため、症例ごとの正常心筋、虚血心筋での吸収値の平均を求め、4DSF の有無で比較した。

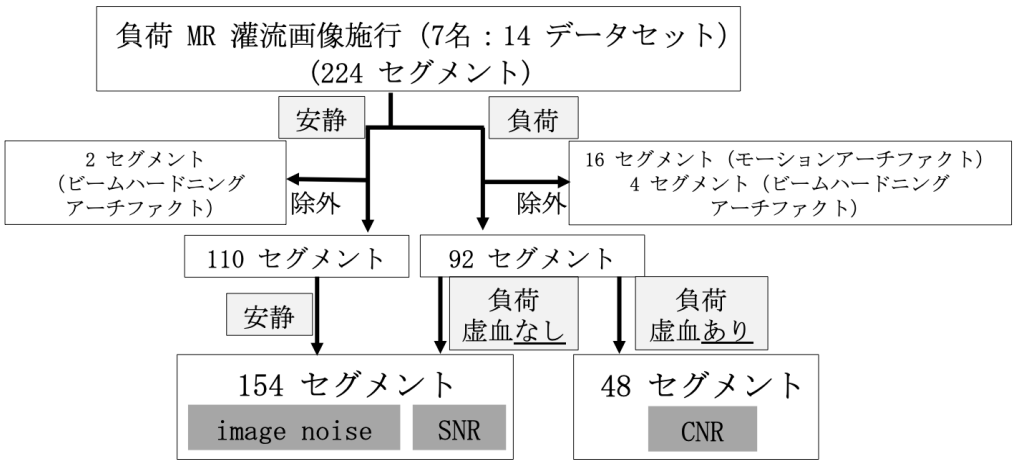


図 1-3：画質を評価したセグメント

対象患者のうち MR 負荷灌流画像も施行されたのは 7 例（負荷時と安静時で計 14 データセット）おり、米国心臓協会の 16 セグメントで評価するため、計 224 セグメントが対象となる。そのうち、安静時の 2 セグメントと負荷時の 20 セグメントをアーチファクトで除外し、安静時の 110 セグメント、負荷時の 92 セグメントを対象とした。うち、安静時の全セグメントおよび負荷時に虚血がないセグメント（154 セグメント）では画像ノイズと SNR（signal-to-noise ratio）を、負荷時に虚血がある

セグメント（48セグメント）ではCNR（contrast-to-noise ratio）を計算した。除外したセグメントは、放射線科専門医1名（放射線診断歴4年）が判定した。

７．視覚的診断能評価

負荷時MR 灌流画像が行われた7例の負荷時画像（**図 1-3** の 92 セグメント）を対象とし、2名の放射線科専門医（放射線診断歴4年、6年）がそれぞれ独立して負荷時 CT 灌流画像での米国心臓協会の 16 セグメント（セグメント17は左室短軸画像に含まれないため除外）における心筋虚血の有無を3段階（評価不能、心筋虚血なし、心筋虚血あり）で評価した。情報バイアスを避けるため､各評価者は画像以外の臨床情報はすべて隠した状態で評価した。評価にはPNG形式で保存された負荷時CT灌流画像における左室が最も染まっている時相における 3mm スライスの左室短軸画像 3 枚（心基部レベル、心中部レベル、心尖部レベル）を使用し、評価に使用した画像は負荷時CT潅流画像の評価者とは別の放射線科専門医1名(放射線診断歴4年)がワークステーションより出力した。

負荷時MR 灌流画像での視覚的な虚血の有無を虚血の有無のゴールドスタンダードとし､負荷時CT潅流画像の評価者とは別の放射線科専門医1名(放射線診断歴4年）が判定した。

８．定量的診断能評価

負荷時MR 灌流画像が行われた7例において、負荷時画像で評価可能な92セグメント（**図 1-3**）を対象とした。ワークステーション（Vitrea®、キヤノンメディカルシステムズ社、大田原市、日本）を用いて、負荷時心筋血流量（ml/min/g）および心筋血流予備能を米国心臓協会の16セグメントごとに放射線科専門医1名（放射線診断歴4年）が求めた。

ワークステーションでは左室心筋の内膜面と外膜面を自動でトレースし、右室心筋と左室心筋の接合部を自動で認識することで､自動的に米国心臓協会の16セグメントに分けられたROIを左室心筋上に作成する。心筋血流量の算出にあたり､ワークステーション内部では画像に内部的に中央値フィルターがかけられる。

心筋血流量は先行文献に基づき､以下の式のように算出された(Kikuchi et al., 2014)。K1を血液から左室心筋へ造影剤が移行する割合、k2を左室心筋から血液へ造影剤が移行する割合、Ct(t)をある時相tにおける左室心筋

の造影剤濃度（mgI/ml）、Ca(t)をある時相 t における血液の造影剤濃度（mgI/ml）として、下記式のシングルコンパートメントモデルに基づいて非線形最小二乗法を用いて K1 を求めた。

$$\frac{dCt(t)}{dt} = K1 \times Ca(t) - k2 \times Ct(t)$$

ヨード造影剤の濃度と CT 画像の吸収値とは比例することが知られており、心筋および造影剤濃度（mgI/ml）は、CT 画像の吸収値(HU)を用いて、以下のように計算した（菊池.,2014）。

$$造影剤濃度(mgI/ml) = \frac{CT吸収値(HU) - 49.1}{47.9}$$

得られた K1 から、下記式を用いて心筋血流量（ml/min/g）を算出した。

$$K1 = \left\{1 - 0.904 \times e^{-1.203/心筋血流量}\right\} \times 心筋血流量$$

心筋血流予備能と負荷時心筋血流量との関係は下記式にように算出した。

$$心筋血流予備能 = \frac{負荷時心筋血流量（ml/min/g）}{安静時心筋血流量（ml/min/g）}$$

８．統計解析

統計解析はいずれも 4DSF あり群となし群との二群比較で行った。

定性的画質評価ではステューデントの t 検定を用い、検者間一致率は、カッパ統計量を用いて評価した。カッパ統計量は、極めて良好＝0.81～1.0、良好＝0.61～0.80、中等度＝0.41～0.60、やや不良＝0.21～0.40、不良＝0.0～0.2 と解釈した。定量的画質評価では、セグメントごとの評価ではステューデントの t 検定を、症例ごとの評価では症例数が少なくデータが正規分布に従わないためウィルコクソンの順位和検定を使用した。

視覚的診断能評価では、MR 灌流画像での心筋虚血の有無をゴールドスタンダードとしたダイナミック心筋 CT 灌流画像での心筋虚血の有無について評価者ごとに診断能（感度、特異度、陽性適中率、陰性適中率、偽陽性率、偽陰性率、正確度）を算出した。4DSF あり群と 4DSF なし群との診断能の比較は、McNemer 検定を用いて行った。検者間一致率は、カッパ統計量を用いて評価した。カッパ統計量の解釈は前述の通りとした。

定量的診断能評価では、心筋血流予備能と負荷時心筋血流量を心筋虚血があるセグメント､心筋虚血がないセグメントのそれぞれでステューデントの t 検定を用いて比較した。また、MR 灌流画像での虚血の有無をゴールドスタンダードとした心筋血流予備能と負荷時心筋血流量を用いた虚血の有無

の診断能を ROC 曲線（receiver characteristics operating curve）を用いて評価し、曲線下面積（AUC: area under the curve）を算出するとともに、感度、特異度、陽性適中率、陰性適中率、偽陽性率、偽陰性率、正確度を算出した。4DSF あり群と 4DSF なし群との診断能の比較は、AUC の比較をカイ二乗検定で行った。

統計ソフトは JMP Pro 14.0.0（SAS Institute Inc.）を使用し、$p<0.05$ を統計学的に有意とした。

結果

１．定性的画質評価

4DSF により左室心筋の均一性（評価者 1 で 2.8 ± 0.4 点 vs. 1.8 ± 0.7 点，p<0.0001、評価者 2 で 3.0 ± 0.2 点 vs. 1.7 ± 0.5 点，p<0.0001）、左室内腔と左室心筋の境界の明瞭性（評価者 1 で 2.9 ± 0.4 点 vs. 2.6 ± 0.6 点，p=0.022、評価者 2 で 3.0 ± 0.0 点 vs. 2.8 ± 0.4 点，p=0.0096）およびアーチファクト（評価者 1 で 2.9 ± 0.2 点 vs. 1.8 ± 0.6 点，p<0.0001、評価者 2 で 2.8 ± 0.5 点 vs. 1.3 ± 0.5 点，p<0.0001）のいずれも有意に改善した（いずれも平均±標準偏差）(**表 1-3**)。

評価者間一致率は左室心筋の均一性で 0.60 (95%信頼区間：0.51-0.70)で中等度、左室心筋と左室内腔の境界の明瞭性で 0.50 (95%信頼区間：0.34-0.66)と中等度、アーチファクトで 0.38 (95%信頼区間：0.29-0.47) とやや不良であった。

表 1-3：4DSF による定性的な画質の変化

4DSF の有無での各点数別の症例数を示す。4DSF によって、左室心筋の均一性、左室内腔と心筋との境界の明瞭性、アーチファクトの 3 項目とも有意に改善している。

・評価者 1

均一性	3 点	2 点	1 点	p 値
4DSF あり	27	5	0	<0.0001
4DSF なし	4	17	11	
境界の明瞭性	**3 点**	**2 点**	**1 点**	**p 値**
4DSF あり	30	1	1	0.022
4DSF なし	21	10	1	
アーチファクト	**3 点**	**2 点**	**1 点**	**p 値**
4DSF あり	30	2	0	<0.0001
4DSF なし	3	20	9	

・評価者 2

均一性	3 点	2 点	1 点	p 値
4DSF あり	31	1	0	<0.0001
4DSF なし	0	21	11	

境界の明瞭性	3点	2点	1点	p値
4DSFあり	32	0	0	0.0096
4DSFなし	26	6	0	
アーチファクト	3点	2点	1点	p値
4DSFあり	26	5	1	<0.0001
4DSFなし	1	8	23	

2．定量的画質評価

セグメントごとに計測したROI内の吸収値は、正常心筋、虚血心筋ともに4DSFを用いることで有意ではないもののやや低下する傾向にあった（**表1-4**）。

症例ごとの評価でも、正常心筋、虚血心筋の吸収値はいずれも有意ではないものの低下する傾向にあった。虚血心筋と正常心筋との吸収値の差は、4DSFありでは53.7（34.8-63.4)HU、4DSFなしで59.1（28.6-65.0)HU（いずれも中央値（四分位範囲）と有意ではないものの4DSFによって虚血心筋と正常心筋との吸収値の差は小さくなった（**表1-4、巻末附表**）。

表1-4：虚血・正常心筋での吸収値

セグメントごとの結果は平均±標準偏差、症例ごとの結果は中央値（四分位範囲）で表示。

セグメントごと	4DSFあり	4DSFなし	p値
虚血心筋（HU）	99.5±5.2	103±5.2	0.63
正常心筋（HU）	144.6±3.3	151.5±3.3	0.14

症例ごと	4DSFあり	4DSFなし	p値
虚血心筋（HU）	91.4（67.3-118.1）	103.7（68.6-120.0）	0.81
正常心筋（HU）	140.5（122.9-171.8）	146.0（131.3-174.8）	0.58
正常心筋と虚血心筋の吸収値差（HU）	53.7（34.8-63.4）	59.1（28.6-65.0）	0.81

4DSF によりセグメントごとの画像ノイズ（標準偏差）が有意に減少（33.5±0.4 vs. 13.8±0.4）し、SNR（4.4±0.2 vs. 10.3±0.2）および CNR（1.6±0.2 vs. 3.7±0.2）は有意に向上した（いずれも平均±標準偏差，各 p＜0.0001）（**図 1-4**）。

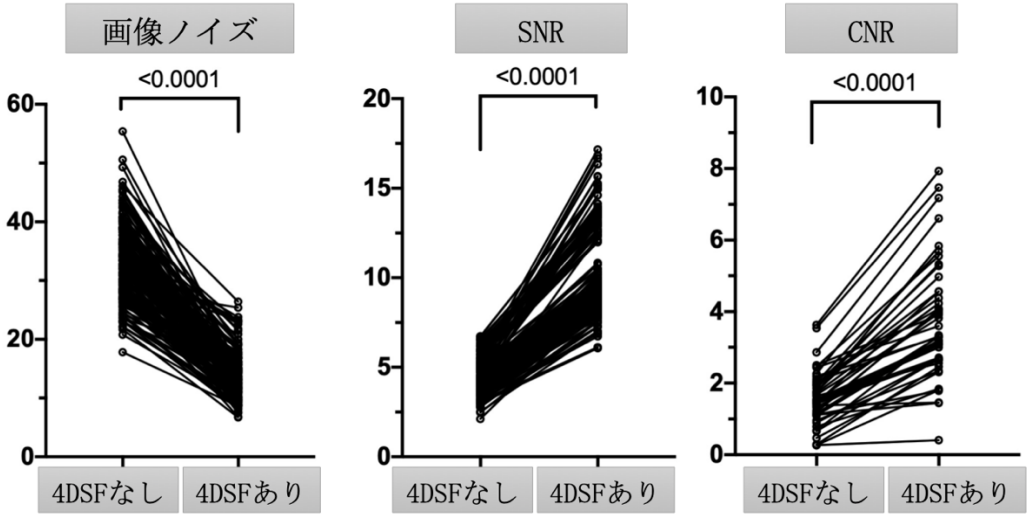


図 1-4：4DSF による定量的な画質の変化

4DSF によって画像ノイズ、SNR、CNR のいずれも有意に改善している。

３．視覚的診断能評価

いずれの評価者も、評価不能と判断した症例はなかった。

評価者 1,評価者 2 の視覚的な心筋虚血の有無の診断能は、評価者 1 が 4DSF ありで感度 0.81、特異度 0.66、4DSF なしで感度 0.73、特異度 0.89、評価者 2 が 4DSF ありで感度 0.81、特異度 0.66、4DSF なしで感度 0.88、特異度 0.68 であった（**表 1-5、巻末附表**）。McNemer 検定では、評価者 1 が p=0.24、評価者 2 が p=0.39 であり、4DSF の有無で診断能に有意差を認めなかった。

心筋虚血の有無に関する評価者間一致率は、4DSF あり群で κ=0.78 と良好、4DSF なし群で κ=0.58 と中等度であり、4DSF あり群で高い傾向にあった。

表 1-5：視覚的診断能評価

評価者ごとの各セグメントの虚血の有無の視覚評価のクロス表と、虚血の有無の診断能を示す。

評価者１（セグメント別の分類）		視覚評価			
		4DSF あり		4DSF なし	
		虚血あり	虚血なし	虚血あり	虚血なし
MR 灌流画像	虚血あり	39	9	35	13
	虚血なし	15	29	5	39

評価者２（セグメント別の分類）		視覚評価			
		4DSF あり		4DSF なし	
		虚血あり	虚血なし	虚血あり	虚血なし
MR 灌流画像	虚血あり	39	9	42	6
	虚血なし	15	29	14	30

診断能	4DSF あり（評価者１）	4DSF なし（評価者１）	4DSF あり（評価者２）	4DSF なし（評価者２）
感度	0.81	0.73	0.81	0.88
特異度	0.66	0.89	0.66	0.68
陽性適中率	0.72	0.88	0.72	0.75
陰性適中率	0.76	0.75	0.76	0.83
偽陽性	0.34	0.11	0.34	0.32
偽陰性	0.19	0.27	0.19	0.13
正確度	0.74	0.80	0.74	0.78

４．定量的診断能評価

心筋虚血がないセグメントにおいて、負荷時心筋血流量は 4DSF あり群で 3.1±2.1 ml/min/g、4DSF なし群で 2.6±1.4 ml/min/g、心筋血流予備能は 4DSF あり群で 3.2±2.0、4DSF なし群で 2.8±1.3 といずれも有意差を認めなかった（それぞれ p=0.17、p=0.18）。

心筋虚血があるセグメントにおいて、負荷時心筋血流量は 4DSF あり群で 1.7±1.2 ml/min/g、4DSF なし群で 1.5±1.0 ml/min/g、心筋血流予備能は

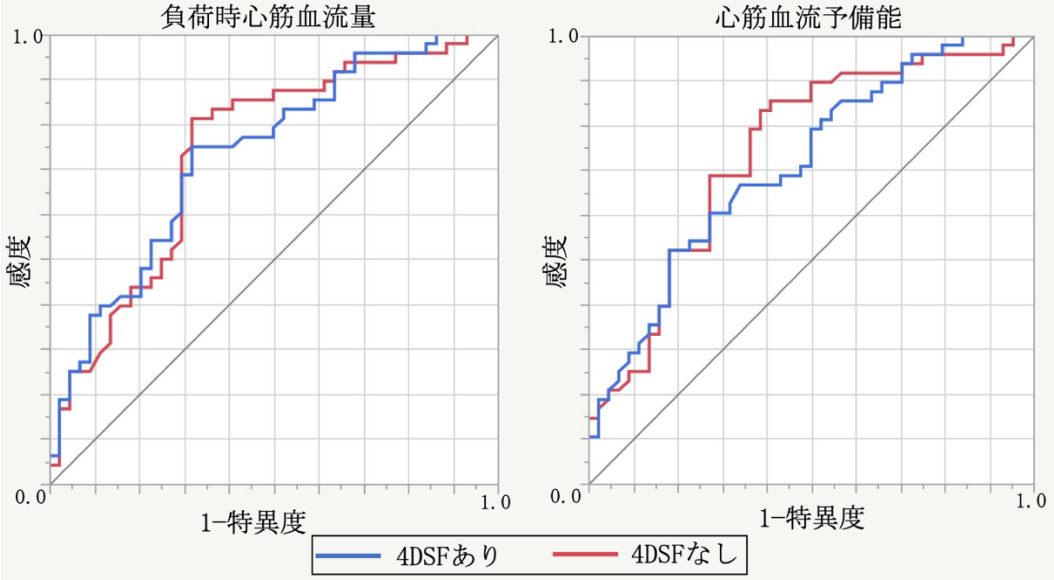
4DSF あり群で 1.7±1.1、4DSF なし群で 1.7±1.0 といずれも有意差を認めなかった（それぞれ p=0.45、p=0.44）。

負荷時心筋血流量および心筋血流予備能による心筋虚血の有無の診断能は、負荷時心筋血流量を用いた場合 4DSF ありで感度 0.75、特異度 0.68、AUC 0.73、4DSF なしで感度 0.81、特異度 0.68、AUC 0.74、心筋血流予備能を用いた場合 4DSF ありで感度 0.52、特異度 0.82、AUC 0.71、4DSF なしで感度 0.83、特異度 0.61、AUC 0.74 であった（**表 1-6**）。4DSF の有無での AUC の比較では、負荷時心筋血流量および心筋血流予備能ともに有意差を認めなかったが、4DSF なしで AUC が高くなる傾向がみられた（それぞれ p=0.72、p=0.33）（**図 1-5**）。

表 1-6：負荷時心筋血流量と心筋血流予備能による虚血の有無の診断能

	負荷時心筋血流量		心筋血流予備能	
	4DSF あり	4DSF なし	4DSF あり	4DSF なし
Cut-off (ml/min/g)	2.20	1.94	1.56	2.32
AUC	0.73	0.74	0.71	0.74
感度	0.75	0.81	0.52	0.83
特異度	0.68	0.68	0.82	0.61
陽性適中率	0.72	0.74	0.76	0.70
陰性適中率	0.71	0.77	0.61	0.77
偽陽性	0.32	0.32	0.18	0.39
偽陰性	0.25	0.19	0.48	0.17
正確度	0.72	0.75	0.66	0.73

図 1-5：心筋虚血の有無の診断における ROC 曲線の比較



負荷時心筋血流量および心筋血流予備能において、4DSF の有無で AUC に有意差は認めなかったが、ROC 曲線からは 4DSF なしの方が、AUC が高くなる傾向がみられた（負荷時心筋血流量では 4DSF ありで AUC 0.73、4DSF なしで AUC 0.74 であり、心筋血流予備能では 4DSF ありで AUC 0.71、4DSF なしで AUC 0.74 であった）。

考察

１．本研究で得られた新知見

本研究では、これまで心臓へ適応されたことのない 4DSF をダイナミック心筋 CT 灌流画像へ初めて適応し、4DSF の画質や心筋虚血の有無の診断能への影響を検討した。

4DSF は定性的な画質（左室心筋の均一性、左室内腔と左室心筋との境界の明瞭性、アーチファクトの程度）を有意に改善させた。4DSF による左室心筋の均一性の改善は各ボクセルの経時的な吸収値変動が抑えられ、空間的にもボクセルが均質化したためと考えられる。また左室内腔と左室心筋との境界の明瞭性の改善については、画像ノイズ低減により左室内腔・心筋の境界付近での吸収値変動が低減したためと考えられた。また、ダイナミック心筋 CT 灌流画像で生じるアーチファクトは時相により出現する場所が変動することが多く、4DSF は経時的に撮像された複数時相の画素値を画像ノイズ除去に用いることで、アーチファクトが軽減したと思われる。

4DSF は定量的にも画像ノイズを低減し、画像ノイズ低減効果により SNR や CNR が向上した。CNR の改善からは、4DSF を用いた心筋虚血の描出がより明瞭化したと考えられ、心筋虚血の診断能が向上することが当初は予想された。しかしながら、視覚的な心筋虚血の有無の診断能や、定量的な負荷時心筋血流量や心筋血流予備能から ROC 曲線を用いて検討した心筋虚血の有無の診断能については、4DSF の有無で有意差を認めず、4DSF による診断能の向上は認められなかった。

視覚的な心筋虚血の有無の診断能に関しては、4DSF によって画像ノイズが減少したものの、虚血心筋と正常心筋との吸収値の差が減少したことが診断能の向上と結びつかなかった原因として挙げられる。実際、CNR は全体としては改善しているが、一部でほとんど改善していないか改善が小さいセグメントがあり、診断能の向上に寄与しなかった可能性がある。また、4DSF は原理的に空間的な情報は一切考慮していないものの、経時的に類似した吸収値を示すボクセルは空間的にも近い位置にあることが予想され、4DSF が本質的には平均化フィルターであることから、フィルターにより画像のボケを生じてしまった可能性がある。ただし、検者間一致率は向上していることから、4DSF の画像ノイズ低減効果によって、より検者間でのバラツキが少なく評価できるようになったと考えられた。

定量的な負荷時心筋血流量や心筋血流予備能についても 4DSF の有無で有意差はみられなかった。ワークステーションを用いた心筋血流量の定量は、

元画像をそのまま計算しているわけではなく、内部的に中央値フィルターをかけてから算出されている。また、time density curve の傾きに大きく依存する maximum slope 法のような方法とは異なり、非線形最小二乗法を用いて算出していることから、画像ノイズやアーチファクトによる time density curve の粗さをある程度は相殺することができていた可能性がある。定量的な負荷時心筋血流量や心筋血流予備能を用いた心筋虚血の有無の診断能については、4DSF によって感度が下がり、偽陰性が増加する結果となったが、4DSF によって虚血心筋と正常心筋との吸収値の差が小さくなったことが原因として考えられた。

一方で、4DSF の有無により、定量的な心筋血流量や心筋血流予備能に有意差がみられなかったことから、4DSF による time density curve の平滑化は定量的な心筋血流量や心筋血流予備能には影響を与えないことが確認された。

２．本研究の結果と先行研究の比較

ダイナミック心筋 CT 灌流画像の画質改善については、サイノグラムデータへアプローチする手法と、CT 画像へ画像ノイズ低減フィルターをかける手法に大きく分かれる。AIDR3D は逐次近似再構成法のうち一つで、サイノグラムデータへとアプローチする手法である。豚を対象とした検討では、管電圧 100kVp で撮像されたダイナミック心筋 CT 灌流画像において、逐次近似再構成法を用いることで従来のフィルター補正逆投影法と比較して画像ノイズが 14.8±4.3 HU から 7.5±3.4 HU（平均±標準偏差）へと改善したことが報告されている(Gramer et al., 2012)。人を対象としたダイナミック心筋 CT 灌流画像を用いた検討では、逐次近似再構成法のひとつである IMR（knowledge-based iterative model reconstruction）法を用いることでフィルター補正逆投影法と比較して SNR が 8.4 (6.1-10.7) から 16.2 (12.9-21.6) へと改善したことが示されている(中央値（四分位範囲）)(Tanabe et al., 2019)。このように、逐次近似再構成法は空間的な画像ノイズ低減には有効であることが示されている。しかしながら、サイノグラムデータはある時相における CT 画像の再構成前のデータに相当するため、経時的な吸収値の変化については考慮していなかった。

一方、画像ノイズ低減フィルターの手法には、空間的に画像ノイズを低減する手法と、経時的な吸収値変化を平滑化する手法、およびその混合が存在する。ダイナミック心筋 CT 灌流画像に対する空間的なフィルターについて

は、ビームハードニングアーチファクトの補正を行うアルゴリズムについての報告がされている(Kitagawa et al., 2010)。

対して、時間的な time density curve の滑らかさを向上させる手法はいくつか報告されている。temporal smoothing は、自身とその隣あう時相のボクセルの吸収値に対して、重みをつけて平滑化する手法であり、ダイナミック心筋 CT 灌流画像を行った患者において、心筋の面内の画像ノイズが 17.7HU から 3.8HU へ減少したと報告されている(Muenzel et al., 2013)。temporal averaging は、時間的に連続するいくつかの CT 画像を重み付けをせずにそのまま平均化する手法で、ダイナミック心筋 CT 灌流画像において連続するいくつかの時相を平均化することで、元画像と比較して面内の contrast to noise ratio が 2.3±1.1 から 3.0±1.4 へと改善したと報告している(Feger et al., 2017)。The ante hoc temporally smoothed voxel-wise time-attenuation curves (ASTRA4D) は、time density curve を多項式に近似させることで吸収値変化を平滑化する手法で、面内の画像ノイズが 23.5 (8.8) HU から 14.1 (6.8) HU へと減少し、面内の SNR が 3.3(2.6) から 5.3(3.2)へと改善したと報告されている(括弧内は四分位範囲)(Lukas et al., 2019)。このように、時間軸方向にアプローチする手法はいずれも本検討と同様に画像ノイズ低減に有効であることが示唆される。

一方で、時間的な time density curve の滑らかさを向上させるアプローチを用いてダイナミック心筋 CT 灌流画像における虚血の有無の診断能について検討した報告は、本検討のほかには ASTRA4D を用いた報告のみがみられる(Lukas et al., 2019)。この検討では、本検討と同様に冠動脈疾患を有する患者、またはその疑い患者 30 例を対象に、MR 灌流画像を gold standard として米国心臓協会の 17 セグメントごとの視覚的な虚血の有無の診断能を検討したところ、AIDR3D のみを使用した手法では感度 45%、特異度 98%であったのに対し、ASTRA4D を加えることで感度 91%、特異度 96%へと向上したことが示されており、ASTRA4D により主に感度が向上した結果となっている。4DSF は time density curve が類似した複数のボクセルの平均を利用しているが、ASTRA4D ではボクセルごとに time density curve を多項式に近似していることから、ASTRA4D では平均化フィルター特有の画像のボケが生じにくく、虚血心筋と正常心筋との吸収値の差が 4DSF のように小さくならなかった可能性がある。また、ASTRA4D の患者群は虚血セグメントが 64/510 と極端に少なく、おそらく正常例や一枝病変といった軽症例が多く含まれていたと思われる。ダイナミック心筋 CT 灌流画像では、多枝病変になるほど診断能が低下する傾向にあるが(Kakuya et al., 2020)、本検討では二枝・三

枝病変の方が対象となっており、患者群の違いも要因として考えられた。本検討では、4DSF とその他の時間的な滑らかさを向上させるフィルタとの直接的な比較はしておらず、厳密なフィルタ間の優劣を論じることはできない。今後同一患者コホートや多施設・複数装置での検討が必要と思われる。

３．本研究の問題点

本研究にはいくつかの問題点がある。

第一に、虚血の有無の視覚的・定量的な評価は、MRI で心筋虚血が確認された 7 例の患者のみを対象としている。症例数が少ないことで症例固有のアーチファクトや画質に影響されている可能性があり、より多数例での検討が必要である。

第二に、定量的な心筋血流量のゴールドスタンダードである、O-15-water PET から求められた定量的な心筋血流量や心筋血流予備能と直接比較していないことが挙げられる。4DSF の有無による PET から求めた定量的な心筋血流量や心筋血流予備能との相関の変化を検討する必要がある。

４．第一章の小括と第二章との関連

ダイナミック心筋 CT 灌流画像では、画質不良による診断能の低さが問題点であった。本検討では、それを打開する一つのアプローチとして、新たな画像ノイズ低減フィルターである 4DSF の画質改善効果や心筋虚血の有無の診断能への効果を検討した。結果として、4DSF は視覚的・定量的な画質を有意に改善させ、視覚的な心筋虚血の有無の診断における再現性を向上させる傾向にあったが、視覚的評価や定量的な心筋血流量・心筋血流予備能を用いた心筋虚血の有無の診断能の改善は得られなかった。

このように、本検討のように画像ノイズ低減フィルターを用いた画質を向上させるアプローチでは期待したような診断能向上を得ることができなかった。続く第二章では、新規画像解析指標の開拓という観点から、テクスチャ解析に着目した。テクスチャ解析は画像の質感や不均一性を数学的に表現する手法である。心臓疾患の中でも、心臓サルコイドーシスでは、類上皮肉芽腫を伴う活動性病変から炎症後の線維化病変までがさまざまな時相で混在する不均一な病変分布を示すことが報告されている(Okasha et al., 2019; Schildt et al., 2018; Tahara et al., 2010)。テクスチャ解析が画像の不均一性を表現するという性質上、病変が冠動脈支配領域別に区域性に分布する虚血性心疾患を対象とするよりは、非虚血性心筋症のなかでも病変分布の不均一性が特徴である心臓サルコイドーシスを対象とす

ることでより効果が明瞭になるのではないかと考えた。第二章では、遅延造影 CT が撮像された非虚血性心筋症を疑われた方を対象に、心臓サルコイドーシス患者とサルコイドーシス以外の心臓疾患患者との診断能や再現性に関して、専門医による視覚的評価と比較した、テクスチャ解析を用いた診断能や再現性を明らかにしようと考えた。

第 2 章

遅延造影 CT のテクスチャ解析を用いた

心臓サルコイドーシスの診断能に関する検討

緒言

１．論文の背景

サルコイドーシスは原因不明の全身性肉芽腫性疾患で、心臓のほか、肺やリンパ節、眼、皮膚、神経、筋などを侵す(Morimoto et al., 2008)。本邦においては、心臓サルコイドーシスはサルコイドーシス患者における主要な死亡原因となっており、サルコイドーシス関連死の 46.9%を占めると報告されている(Iwai et al., 1993)。したがって、サルコイドーシス患者において、心臓病変の有無を診断することは重要であると考えられる。

心臓サルコイドーシスには複数の診断基準が報告されているが(Birnie et al., 2014; Crouser et al., 2020; Terasaki et al., 2019)、本邦では日本循環器学会のガイドラインがよく使用されている(Terasaki et al., 2019)。日本循環器学会のガイドラインでは、心電図所見や心エコー所見のほか、MRI での遅延造影の有無や FDG-PET/CT (F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography) での異常集積の有無が診断基準に含まれている。

遅延造影 CT を診断基準に含むガイドラインは存在しないものの、心臓サルコイドーシスと心臓病変のないサルコイドーシスとの鑑別において、ガイドラインをゴールドスタンダードとした心臓サルコイドーシスの有無の視覚的な診断能は感度 94%、特異度 33%と、遅延造影 MRI (感度 100%、特異度 25%) と比較しても同等であったことが示されており、遅延造影 CT も心臓サルコイドーシスの診断において有用であると考えられる(Aikawa et al., 2017)。ただし、CT 遅延造影を用いた視覚的な心臓サルコイドーシスの有無の診断能において、心臓サルコイドーシス患者とサルコイドーシス以外の心臓疾患を有する患者との鑑別について検討した報告は存在しない。

２．テクスチャ解析

テクスチャ解析は画像の質感や不均一性を数学的に表現し、数値として扱う手法である(Orlhac et al., 2016)。心臓サルコイドーシスでは、類上皮肉芽腫を伴う活動性病変から炎症後の線維化病変までがさまざまな時相で混在する不均一な病変分布を示すことが報告されている(Okasha et al., 2019; Schildt et al., 2018; Tahara et al., 2010)。したがって、心臓サルコイドーシスの持つ不均一性をテクスチャ解析を用いて数値として表現できるのではないかと考えた。

FDG-PET/CT においては、生理的な集積と心臓サルコイドーシス病変への集積との鑑別において、テクスチャ解析を用いることで ROC 解析における曲線下面積が 0.91、検者間一致率が級内相関係数で 0.98 と良好な診断能と検者間一致率を有することが報告されている(Manabe et al., 2019)。この報告で用いられた手法は、左室心筋の内膜側と外膜側にドーナツ状の ROI を作成し、左室心筋の FDG 集積をポーラーマップで表示させた上で、そのポーラーマップを用いてテクスチャ解析を行う。この手法は左室心筋の輪郭を描画することができれば、FDG-PET/CT 以外のモダリティでも応用可能で、遅延造影 CT へも適応可能と考えられる。また、遅延造影 CT では画質不良から検者間での評価の再現性が低いことが報告されおり、遅延造影 CT を撮像された疾患を問わない連続症例において、遅延造影 MRI をゴールドスタンダードとした際の遅延造影の有無の診断能に関しての検者間一致率は κ=0.79 であり、特に経験の浅い読影者ではセグメントごとの遅延造影の有無において遅延造影 CT と遅延造影 MRI との一致率が κ=0.694 と低かったことが報告されている(Palmisano et al., 2020)。テクスチャ解析は ROI を作成した後は自動的に値が算出されるため、評価者によらない再現性の高い結果が得られると予想される。また、CT 画像のテクスチャ解析は CT 撮像法、CT 撮像装置、画像再構成法によって変化することが報告されているが(Berenguer et al., 2018)、ポーラーマップを作成する手法では、CT の吸収値に着目した解析となり本来の CT 画像にみられる画像取得法や症例固有のアーチファクトによる影響が少なくなるのではないかと考えた。このことから、遅延造影 CT をポーラーマップに変換してからテクスチャ解析を行う手法を用いることで、評価者や画像取得法によらないより再現性の高い客観的な診断が可能になるのではないかと考えた。したがって、テクスチャ解析を用いることで、遅延造影 CT において心臓サルコイドーシスとサルコイドーシス以外の心臓疾患とを優れた再現性をもって診断できるのではないかという仮説を立てた。

３．本研究でなにを明らかにしようとしているのか

本研究では、遅延造影 CT が撮像された非虚血性心筋症患者において、心臓サルコイドーシス患者（CS）とサルコイドーシス以外の心臓疾患を有する患者（non-CS）との鑑別における、視覚的評価とテクスチャ解析を用いた評価の診断能と再現性を比較検討して明らかにする。

方法

１．対象

本研究は後方視的研究である。

2015 年 4 月から 2018 年 9 月に当院の第一内科あるいは循環器内科に通院または入院した下記の患者を対象とした。

選択基準

①非虚血性心筋症が疑われた患者
②遅延造影CTを撮像された患者
③本研究の参加について拒否しない患者

除外基準

①検査中の体動などにより検査が完遂できなかった患者
②先天性心疾患やその治療歴がある患者
③植込み型心臓電気デバイスが留置されている患者（植込み型心臓電気デバイスからのメタルアーチファクトが強く、テクスチャ解析結果に影響を及ぼすことが懸念されたため、除外した。）
④遅延造影 CT において遅延造影が認められない患者

除外基準における遅延造影の有無の判断については､放射線診断専門医(心大血管画像診断歴 20 年）が、遅延造影のない症例を視覚的に判断して除外した。その際、情報バイアスを避けるため、画像データ以外の臨床情報はすべて隠して評価した。

遅延造影 CT を受けた方は 73 例おり、そのうち植込み型心臓電気デバイスを植込みされた 32 例と心筋の遅延造影が存在しない 6 例を除外し、CS 群 20 例、non-CS 群 15 例を対象とした（**図 2-1**）。

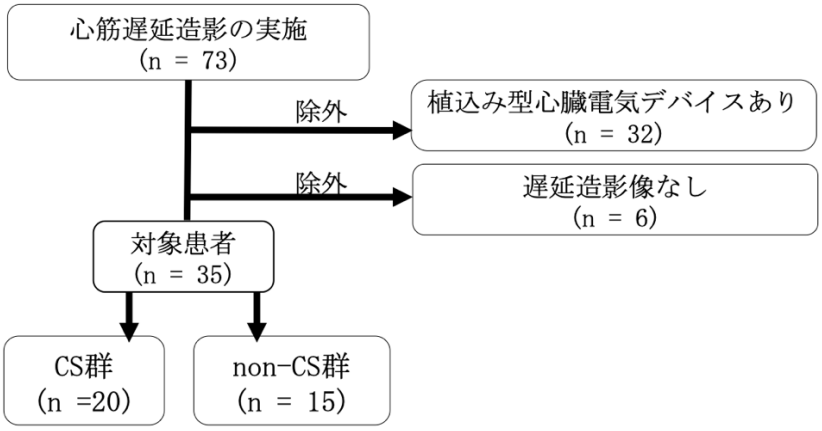


図 2-1：対象患者

遅延造影 CT を実施された 73 例のうち、CS 群 20 例と non-CS 群 15 例が対象となった。

年齢の中央値は 65 歳（四分位範囲：59～73 歳）で、男性例は 16 名であった。CS 群は non-CS 群に比べて女性が有意に多く、糖尿病と高血圧の有病率は CS 群が non-CS 群に比べて有意に低かった（**表 2-1**）。

non-CS 群の臨床診断は、特発性心室頻拍（n=3）、肥大型心筋症（n=1）、拡張型心筋症（n=2）、不整脈原性右室心筋症（n=1）、ミトコンドリア心筋症（n=1）、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（n=1）、原因不明（n=6）であった。

表 2-1：患者背景

連続変数は正規分布であれば平均±標準偏差、非正規分布であれば中央値（四分位範囲)で表記。名義変数は症例数（パーセント）での表記。

† Mann-Whitney U 検定, ‡ カイ二乗検定, * Student の t 検定

	CS (n=20)	non-CS (n=15)	P 値
年齢（歳）	64 (54-72)	69 (65-75)	0.095†
男性	5 (25)	11 (73.3)	0.006‡
身長（cm）	157.8 ± 1.8	162.7 ± 2.1	0.078*
体重（kg）	53.4 ± 2.4	58.9 ± 2.7	0.13*
Body mass index (kg/m^2)	20.9 (19.9-21.8)	22.1 (19.8-24.2)	0.30†
糖尿病	0 (0)	7 (47)	0.0006‡
高血圧	2 (10)	8 (53)	0.008‡
脂質異常症	9 (45)	3 (20)	0.16‡
心拍数（/min）	66 (58.3-73)	58 (52-62)	0.026†
心房性ナトリウム利尿ペプチド(pg/ml)	43.0 (15.2-171.7)	119.4 (13.3-145.6)	0.81†
ヘモグロビン(g/dl)	13.3 ± 0.3	13.4 ± 0.4	0.76*
血清ナトリウム（mEq/l）	140.7 ± 0.4	138.6 ± 0.5	0.0039*

血清カルシウム（mg/dl）	9.2 ± 0.1	9.3 ± 0.1	0.83*
推定糸球体濾過率（ml/min）	67.5 (54.1-81.2)	68 (55.9-83.9)	0.89†
左室駆出率(%)	50（40.6-61.5）	61（42-64）	0.38†
左室拡張末期径（mm）	51.1 ± 1.9	52.1 ± 2.1	0.72*
左室心筋重量係数(g/m^2)	99.9 ± 7.5	94.1 ± 8.7	0.62*
壁運動異常	13（65）	9（60）	0.76‡

本研究は、北海道大学病院の自主臨床研究審査委員会で承認を受けており（No. 018-0228）、人を対象とした医学系研究に関する倫理指針に則って行った。対象患者への説明同意は後方視的研究デザインのため省略した。

左室駆出率や左室拡張末期径、左室心筋重量係数、壁運動異常の有無は経胸壁心臓超音波検査を用いて評価した。

心臓サルコイドーシスの診断は 2016 年日本循環器学会ガイドライン(Terasaki et al., 2019)に準拠した診断をゴールドスタンダードとした（**表 2-2**）。

表 2-2：心臓サルコイドーシス診断のガイドライン（2016 年版心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン；日本循環器学会(Terasaki et al., 2019)より抜粋）

心臓サルコイドーシスの診断は以下の 3 つがある。

１）組織診断：

心内膜心筋生検あるいは手術などによって心筋内に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が認められる場合

２）臨床診断：

以下のいずれかを満たす場合

① 心臓以外の臓器で類上皮細胞肉芽腫が陽性であり、かつ心臓病変を強く示唆する臨床所見（表 2-1-1）を満たす場合

② 呼吸器系あるいは眼でサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見があり、かつ特徴的な検査所見（表 2-1-2）の 5 項目中 2 項目以上が

陽性であって、心臓病変を強く示唆する臨床所見（表 2-1-1）を満たす場合

３）心臓限局性サルコイドーシス：

他臓器でサルコイドーシスに特徴的な臨床所見を認めず、ガリウム-67 シンチグラフィまたは F-18-FDG-PET で心臓以外への異常集積を認めず、胸部 CT 検査で肺野にリンパ路に沿った陰影を認めず，肺門縦隔リンパ節腫大(短径＞10 mm)を認めない場合に、 心内膜心筋生検あるいは手術などによって心筋内に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が認められる場合、あるいは心臓所見の主徴候（表 2-1-1）5 項目のうち、(d)を含む 4 項目以上が陽性の場合

表 2-2-1：心臓病変の臨床所見

次の 1)または 2)のいずれかを満たす場合、心臓病変を強く示唆する臨床所見とする。

1)主徴候 5 項目中 2 項目以上が陽性の場合

2)主徴候 5 項目中 1 項目が陽性かつ副徴候 3 項目中 2 項目以上が陽性の場合

1.主徴候
(a)高度房室ブロック(完全房室ブロックを含む)または致死性心室性不整脈(持続性心室頻拍、心室細動など) (b)心室中隔基部の菲薄化または心室壁の形態異常(心室瘤、心室中隔基部以外の菲薄化、心室壁の局所的肥厚) (c)左室収縮不全(左室駆出率 50% 未満)または局所的心室壁運動異常 (d)ガリウム-67 シンチグラフィまたは F-18-FDG-PET での心臓への異常集積 (e)遅延造影 MRI における心筋の遅延造影所見
2.副徴候
(f) 心電図で心室性不整脈(非持続性心室頻拍、多源性あるいは頻発する心室期外収縮)、脚ブロック、軸偏位、異常 Q 波のいずれかの所見 (g)心筋血流シンチグラフィ(SPECT)における局所欠損 (h)心内膜心筋生検:単核細胞浸潤および中等度以上の心筋間質の線維化

表 2-2-2：サルコイドーシスに特徴的な検査所見

1. 両側肺門リンパ節腫脹
2. 血清アンギオテンシン変換酵素活性高値または血清リゾチーム値高値
3. 血清可溶性インターロイキン2レセプター高値
4. ガリウム-67シンチグラフィまたは F-18-FDG-PETにおける著明な集積所見
5. 気管支肺胞洗浄検査でリンパ球比率上昇、CD4/CD8 比が 3.5 を超える上昇

２．CT 画像撮像法

256 列の多列検出器 CT 装置（Briliance iCT Elite、フィリップスヘルスケア社、クリーブランド、オハイオ州、米国）を使用し、レトロスペクティブ心電図同期法を用いて撮像した。

撮像条件はスライス厚：0.625mm、管電圧：80kVp（低管電圧撮像）、管球回転速度：0.27 秒、ヘリカルピッチ：0.16 である。管電流は自動照射制御により CT 装置によって自動で調整された。得られたデータは RR 間隔の 75%の時相で再構成した。

遅延造影 CT は、心筋の遅延造影 CT のみを行う場合と、胸部や腹部といった体幹部の造影 CT 撮像に引き続いて心筋の遅延造影 CT を行う場合がある。遅延造影 CT のみを行う場合は、撮像タイミングは造影剤投与開始から 10-15 分後とし、造影剤量は 600mgI/kg で 1.0ml/s 程度の低流速で緩徐に静脈内投与した。体幹部の造影 CT に引き続いて行う場合は、体幹部の造影 CT（造影剤投与量や造影剤投与速度は検査により変化)の撮像を終えた直後に、造影剤の総投与量が 600mgI/kg となるように追加で造影剤を 1.0ml/s 程度の低流速で緩徐に静脈内投与し、最初の造影剤投与開始から 10-15 分後に遅延造影 CT を撮像した。画像再構成は、逐次近似再構成法の一つである IMR（knowledge-based iterative model reconstruction algorithm、フィリップスヘルスケア社、クリーブランド、オハイオ州、米国）を用いて行い、3mm 厚の左室短軸画像を作成した。

３．視覚的診断能評価

放射線診断専門医 1 名（心大血管画像経験年数 17 年:評価者 1）と循環器内科専門医 1 名（心大血管画像経験年数 5 年：評価者 2）が、画像以外の臨床情報はすべて伏せた状態で、それぞれ独立して遅延造影の有無とパターン、および CS か non-CS かの診断の 3 項目を視覚的に評価した。評価には 3mm 厚の左室短軸画像が DICOM(digital imaging and communications in medicine)形式で提供され、ウィンドウレベルやウィンドウ幅は各評価者が自由に変更可能とした。

米国心臓協会の 16 セグメント（セグメント 17 は左室短軸画像に含まれないため除外）ごとの遅延造影の有無とパターン（心内膜下、心筋中層、心外膜下、貫壁性、心内膜下＋心外膜下の 5 パターン（**図 2-2**））を視覚的に評価し、それぞれ一症例あたりの遅延造影陽性セグメント数および一症例あたりの遅延造影パターン数を算出した。

2016 年日本循環器学会ガイドラインをゴールドスタンダードとした CS か non-CS かの視覚的な診断能を評価するため、CS、non-CS、評価不能の 3 項目で患者ごとに視覚的に評価し、感度、特異度、陽性適中率、陰性適中率、正確度を計算し、検者間一致率も検討した。

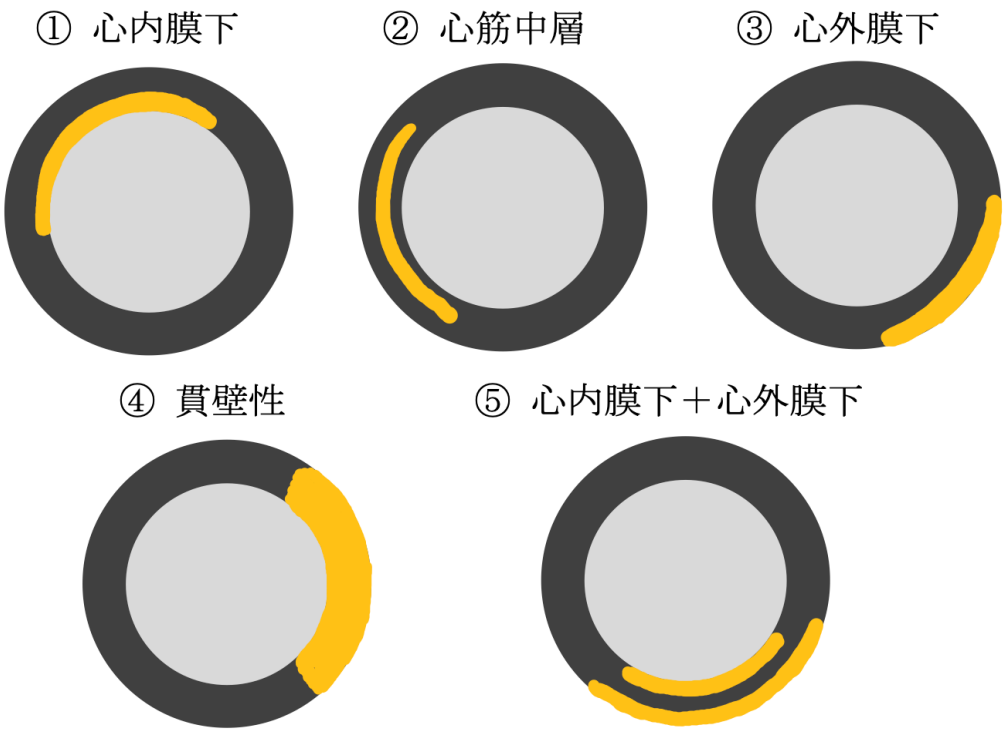


図 1-2：遅延造影パターンのシェーマ

心内膜下（①）、心筋中層（②）、心外膜下（③）、貫壁性（④）、心内膜下＋心外膜下（⑤）の 5 パターンで評価した。白が左室内腔で、黒

いドーナツ状構造が左室心筋である。異常増強像は本来画像上相対的に白く（高吸収に）描出されるが、わかりやすいように黄色で示している。

４．左室短軸画像への ROI 作成とポーラーマップへの変換

3mm 厚の左室短軸画像を用いて、放射線科専門医 1 名（心大血管画像経験年数 3 年）が左室心筋の内膜面と外膜面をトレースし、左室心筋全体にドーナツ状の ROI を作成した（**図 2-3 ①、②**）。ROI を取るスライスは、左室心筋が途切れずにドーナツ状に連続して描出されており、かつ左室内腔も同時に認められるすべてのスライスが含まれるようにした。その際、心内腔や心臓周囲脂肪といった左室心筋以外の構造が ROI に含まれないように十分注意した。

ポーラーマップの作成にあたり、ROI をまず円周方向に 24° ごとに 15 分割して ROI 内の吸収値を平均した（**図 2-3 ③**）。続いて、ROI を作成したスライスの枚数に関わらず、心基部から心中部を 8 層に分割し（**図 2-3 ④**）、15×8 の ROI を作成した（**図 2-3 ⑤**）。この ROI を線形補間することで、256×256 ピクセルのポーラーマップ画像を作成した（**図 2-3 ⑥**）。ポーラーマップは円形のため、256×256 ピクセルの画像中の四隅は不要であるため、ポーラーマップ上のピクセルのみを解析するためにポーラーマップ外縁を形成する円の中心との直線距離が 128 ピクセル以下になるようなピクセル（51429 ピクセル）のみを解析に用いた。

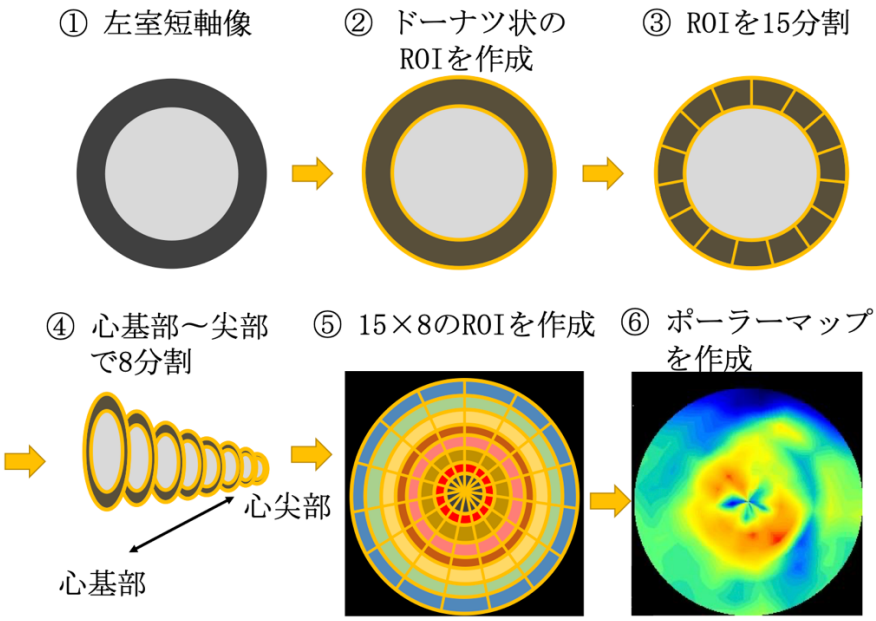


図 2-3：ROI 作成～ポーラーマップ作成の流れ

左室短軸画像を用いて（①）、左室心筋の内膜側と外膜側をトレースしてドーナツ状の ROI を心基部～心尖部の各スライスで作成する（②）。その ROI を 15×8 分割し（③～⑤）、最終的に 256×256 ピクセルのポーラーマップを作成した。

５．遅延造影範囲の定量

放射線科専門医 1 名（心大血管画像経験年数 3 年）が、視覚的に遅延造影がないと考えられる左室心筋に DICOM ビューア（XTREK view、J-MAC SYSTEM 社、札幌、日本）を用いて 10mm^2 以上の楕円形 ROI を作成した。ROI 内の吸収値の平均と ROI 内の吸収値の標準偏差を用いて、以下の式を用いてしきい値を設定し、しきい値を超えた吸収値を有する場合に遅延造影陽性とした。

しきい値＝（吸収値の平均）＋ 5 ×（吸収値の標準偏差）

しきい値の基準については、心筋全体の信号のうち最も強い信号強度の 50%以上の信号強度を示す心筋を遅延造影陽性とする方法(Scott et al., 2011)や、正常心筋に取った ROI の吸収値の標準偏差×6 以上を示す心筋を遅延造影陽性とする方法(Freitas et al., 2019)もあるが、本検討で用いたような正常心筋に取った ROI の吸収値の標準偏差×5 以上を示す心筋を遅延造影陽性とする方法が視覚的な遅延造影の進展範囲との一致率が最もよいと報告されており(Bondarenko et al., 2005)、心臓サルコイドーシスにおいては遅延造影 MRI(Ise et al., 2014)でも遅延造影 CT(Aikawa et al., 2017)でも一般的に用いられているしきい値であることから、本検討でも採用した。

ポーラーマップ上の吸収値において、しきい値以上の吸収値を示すピクセルを求め、全体のピクセル数（51429 ピクセル）で除することで、症例ごとの遅延造影範囲（The percentage of the extent of late iodine enhancement; %LIE）とした。また、ポーラーマップ上の全ピクセルの吸収値の平均も計算した。

６．テクスチャ解析

遅延造影 CT を用いた先行研究によると、異常増強像を示す心筋と正常心筋との吸収値は、それぞれ 120±16 HU および 77±10 HU と報告されている

(Aikawa et al., 2017)。遅延造影 CT において極端な吸収値を示すアーチファクトを除くため、70～140HU の範囲でテクスチャ解析を実施した。

テクスチャ解析は、FDG-PET/CT での先行研究(Manabe et al., 2019)に基づき 36 項目を計算した。解析には python を用いて記述されたプログラム（PTexture package：https://github.com/metavol/ptexture）を用いて行った。解析した特徴量を以下に記載する。

6－1．ヒストグラム解析

横軸にピクセルの吸収値、縦軸にピクセル数をとると、吸収値に関するヒストグラムを描くことができる。

全ピクセル数を M とし、i 番目のボクセルの吸収値を $I(i)$、吸収値 I を示すピクセル数の全体に対する割合を $P(I)$ として、以下の式で SD（standard deviation)、Skewness、Kurtosis、Energy、Entropy の 5 項目を計算した。なお、$\bar{I}$は吸収値の平均を示す。

$$SD = \sqrt{\frac{1}{M-1}\sum_i (I(i)-\bar{I})^2}$$

$$Skewness = \frac{\frac{1}{M}\sum_i (I(i)-\bar{I})^3}{\left(\sqrt{\frac{1}{M}\sum_i (I(i)-\bar{I})^2}\right)^3}$$

$$\mathrm{Kurtosis} = \frac{\frac{1}{M}\sum_i (I(i)-I)^4}{\left(\sqrt{\frac{1}{M}\sum_i (I(i)-\bar{I})^2}\right)^4}$$

$$\mathrm{Energy} = \sum_i P(I)^2$$

$$\mathrm{Entropy} = -\sum_i P(I)\times\log\big(P(I)\big)$$

6－2．GLCM（Gray-level co-occurrence matrix）解析

画像中で、あるピクセルの吸収値が i のとき、そのピクセルに隣接するピクセルの吸収値が j であるとする。このとき、そのようなペアの個数を $C(i,j)$ と定義する。二次元画像の場合、あるピクセルの周囲には 8 ピクセル存在するが、計算の都合上、右・右下・下・左

下の 4 ピクセルについて計算した。$\mu_i\mu_j$をそれぞれ i, jの平均、$\sigma_i\sigma_j$をそれぞれ i, jの標準偏差として、特徴量を以下の式で算出した。

$$Homogeneity = \sum_i \sum_j \frac{C(i,j)}{1+|i-j|}$$

$$\text{Energy} = \sum_i \sum_j C(i,j)^2$$

$$\text{Correlation} = \sum_i \sum_j \frac{(i-\mu_i)(j-\mu_j)c(i,j)}{\sigma_i\sigma_j}$$

$$\text{Contrast} = \sum_i \sum_j (i-j)^2 C(i,j)$$

$$\text{Entropy} = -\sum_i \sum_j C(i,j) \times \log\big(C(i,j)\big)$$

$$\text{Dissimilarity} = \sum_i \sum_j |i-j| C(i,j)$$

6－3．GLRLM (Gray-level run length matrix) 解析

画像中で、同一吸収値を示すピクセルが直線状に並んでいるものを”run”と定義する。吸収値 i のピクセルが j 個並んでいる run の個数を $R(i,j)$、θ を run の総数として、各特徴量を以下の式で算出した。二次元画像の場合、あるピクセルの周囲には 8 方向にピクセルが存在するが、計算の都合上、右・右下・下・左下の 4 方向について計算した。なお、各特徴量の名称は以下の通りである（SRE, short-run emphasis; LRE, long-run emphasis; LGRE, low gray-level run emphasis; HGRE, high gray-level run emphasis; SRLGE, short-run low gray-level emphasis; SRHGE, short-run high gray-level emphasis; LRLGE, long-run low gray-level emphasis; LRHGE, long-run high gray-level emphasis; GLNUr, gray-level non-uniformity for run; RLNU, run length non-uniformity; RP, run percentage）。

$$SRE = \frac{1}{\theta}\sum_i \sum_j R(i,j) \times \frac{1}{j^2}$$

$$LRE = \frac{1}{\theta}\sum_i \sum_j R(i,j) \times j^2$$

$$LGRE = \frac{1}{\theta}\sum_i \sum_j R(i,j) \times \frac{1}{i^2}$$

$$HGRE = \frac{1}{\theta}\sum_i \sum_j R(i,j) \times i^2$$

$$SRLGE = \frac{1}{\theta}\sum_i \sum_j R(i,j) \times \frac{1}{i^2 j^2}$$

$$SRHGE = \frac{1}{\theta}\sum_i \sum_j R(i,j) \times \frac{i^2}{j^2}$$

$$LRLGE = \frac{1}{\theta}\sum_i \sum_j R(i,j) \times \frac{j^2}{i^2}$$

$$LRHGE = \frac{1}{\theta}\sum_i \sum_j R(i,j) \times i^2 j^2$$

$$GLNUr = \frac{1}{\theta}\sum_i \left(\sum_j R(i,j)\right)^2$$

$$RLNU = \frac{1}{\theta}\sum_j \left(\sum_i R(i,j)\right)^2$$

$$RP = \frac{\theta}{\sum_i \sum_j \left(j \times R(i,j)\right)}$$

6－4．GLZSM（Gray-level zone size matrix）解析

画像中で、同じ吸収値のピクセルがかたまって存在するものを”zone”とする。吸収値 i のピクセルが上下左右の 4 方向に j 個かたまって存在する zone の個数を $Z(i,j)$、θ を zone の総数として、各特徴量を以下の式で算出した。なお、各特徴量の名称は以下の通りである（SZE, short-zone emphasis; LZE, long-zone emphasis; LGZE, low gray-level zone emphasis; HGZE, high gray-level zone emphasis; SZLGE, short-zone low gray-level emphasis; SZHGE, short-zone high gray-level emphasis, LZLGE, long-zone low gray-level emphasis; LZHGE, long-zone high gray-level emphasis; GLNUz, gray-level non-uniformity for zone; ZSNU, zone size non-uniformity; ZP, zone percentage）。

$$SZE = \frac{1}{\theta}\sum_i \sum_j Z(i,j) \times \frac{1}{j^2}$$

$$LZE = \frac{1}{\theta}\sum_i \sum_j Z(i,j) \times j^2$$

$$LGZE = \frac{1}{\theta}\sum_i \sum_j Z(i,j) \times \frac{1}{i^2}$$

$$HGZE = \frac{1}{\theta}\sum_i \sum_j Z(i,j) \times i^2$$

$$SZLGE = \frac{1}{\theta}\sum_i \sum_j Z(i,j) \times \frac{1}{i^2 j^2}$$

$$SZHGE = \frac{1}{\theta}\sum_i \sum_j Z(i,j) \times \frac{i^2}{j^2}$$

$$LZLGE = \frac{1}{\theta}\sum_i \sum_j Z(i,j) \times \frac{j^2}{i^2}$$

$$LZHGE = \frac{1}{\theta}\sum_i \sum_j Z(i,j) \times i^2 j^2$$

$$GLNUz = \frac{1}{\theta}\sum_i \left(\sum_j Z(i,j)\right)^2$$

$$ZSNU = \frac{1}{\theta}\sum_j \left(\sum_i Z(i,j)\right)^2$$

$$ZP = \frac{\theta}{\sum_i \sum_j \left(j \times Z(i,j)\right)}$$

6－5．NGLDM（neighborhood gray-level difference matrix）解析

画像中で、ある吸収値 i を示すピクセルの総数が n であるとする。ある吸収値 i を示す k 番目のピクセルと、その周囲 8 ピクセルの平均との差分を $m_k(i)$ とする（n=1, 2, 3…n）。吸収値 i を示すすべてのピクセルについて $m_k(i)$ を加算したものを $s(i)$ として、各特徴量を以下の式で算出した。なお、$P(i)$ は吸収値 i を示すピクセルの割合で、j は i≠j を満たす吸収値である。

$$Coarseness = \left(\sum_i P(i)s(i)\right)^{-1}$$

$$Contrast_{NGLDM} = \frac{\left(\sum_i \sum_j P(i)P(j)(i-j)^2\right)\left(\sum_i s(i)\right)}{n(n-1)E}$$

$$Busyness_{NGLDM} = \frac{\sum_i P(i)s(i)}{\left|\sum_i \sum_j \left(iP(i) - jP(j)\right)\right|}$$

７．クラスタリングによるテクスチャ特徴量の抽出

各テクスチャ特徴量は互いに相関することがすでに知られており、いくつかの特徴量では互いに強く相関するため、事前に変数選択を行うことが一般的である(Orlhac et al., 2014)。今回は先行論文(Manabe et al., 2019)に基づき、クラスタリングを用いてまずテクスチャ特徴量の選択を行うこととした。

各テクスチャ特徴量間の関連性を評価するために、主成分分析に基づくクラスタリングを行い、各クラスターで最も寄与率の高いテクスチャ特徴量をそれぞれのクラスターを代表するものとして選択した。

選択されたテクスチャ特徴量について、CS 群と non-CS 群との二群比較を行った。

８．検者内・検者間でのテクスチャ解析の再現性

検者内一致率を求めるため、放射線科専門医 1 名（心大血管画像経験年数 3 年）が最初の ROI 作成から一ヶ月以上あけて、繰り返し左室心筋へ ROI を作成してポーラーマップを作成し、テクスチャ解析を行った。放射線科専門医 1 名（心大血管画像経験年数 3 年）が 1 回目と 2 回目に行ったテクスチャ解析結果を用いて、検者内一致率を求めた。

検者間一致率を求めるため、放射線診断専門医 1 名(放射線診断歴 11 年)が放射線科専門医 1 名（心大血管画像経験年数 3 年）とは独立して左室心筋に ROI を作成してポーラーマップを作成し、テクスチャ解析を実施した。放射線科専門医 1 名（心大血管画像経験年数 3 年）が 1 回目に行ったテクスチャ解析結果と放射線診断専門医 1 名（放射線診断歴 11 年）が行ったテクスチャ解析結果を用いて、検者間一致率を計算した。

ROI 作成およびポーラーマップの作成については、前述した方法(方法 4. 左室短軸画像への ROI 作成とポーラーマップへの変換を参照）を用いて、左室心筋全体に ROI を作成して、ポーラーマップに変換した。

９．異なる画像再構成間での再現性

フィルター補正逆投影法および、IMR 法とは異なる逐次近似再構成法である iDose2 法および iDose6 法（いずれもフィリップスヘルスケア社、クリーブランド、オハイオ州、米国）を用いて RR 間隔の 75%の時相で再構成された 3mm 厚の左室短軸画像を使用した。放射線科専門医 1 名（心大血管画像経験年数 3 年）がそれぞれの再構成画像において、前述した方法（方法 4. 左室短軸画像への ROI 作成とポーラーマップへの変換を参照）を用いて、左室

心筋に ROI を作成してポーラーマップを作成した。このポーラーマップを用いてテクスチャ解析を実施し、フィルター補正逆投影法、iDose2 法、iDose6 法と IMR 法とで、異なる画像再構成間におけるテクスチャ解析間の一致率を計算した。

１０．統計解析

連続変数は、正規分布であれば平均値±標準偏差、非正規分布であれば中央値と四分位範囲を用いて記述した。データの分布を評価するために、シャピロー・ウィルク検定を使用した。名義変数は数値とパーセンテージで記述した。CS 患者と non-CS 患者との違いは、連続変数については正規分布であればステューデントの t 検定、非正規分布であればマン・ホイットニーの U 検定を用い、名義変数についてはカイ二乗検定を用いた。

評価者１・２の視覚評価において症例ごとの遅延造影陽性セグメントの評価者ごとの違いはスチューデントの t 検定で評価した。2016 年版の日本循環器学会の心臓サルコイドーシス診断のガイドラインをゴールドスタンダードとした患者ごとの CS か non-CS かの視覚的な診断能を感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、正確度で表した。視覚評価の検者間一致率はカッパ統計量を用いて算出した。カッパ統計量は、極めて良好＝0.81～1.0、良好＝0.61～0.80、中等度＝0.41～0.60、やや不良＝0.21～0.40、不良＝0.0～0.2 と解釈した。2 名の評価者での視覚的な診断能の比較は McNemer 検定を用いて行った。

CS 群と non-CS 群でのポーラマップ全体の CT 値の平均値を比較するためにステューデントの t 検定を行った。CS 群と non-CS 群の遅延造影の範囲(%LIE)を比較するためにマン・ホイットニーの U 検定を行った。CS 群と non-CS 群での各テクスチャ特徴量の比較においてステューデントの t 検定を行った。テクスチャ特徴量を用いた CS 群か non-CS 群かの診断能は ROC 曲線（receiver operating characteristic curve）における曲線下面積（area under the curve; AUC）を算出し、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、正確度を算出した。テクスチャ解析を用いた診断能と視覚評価を用いた診断能の比較は McNemer 検定を用いて行った。

評価者内および評価者間、および再構成間のテクスチャ特徴量の一致率は、級内相関係数を用いて評価した。級内相関係数は極めて良好＝0.81～1.0、良好＝0.61～0.80、中等度＝0.41～0.60、やや不良＝0.21～0.40、不良＝0.0～0.2 と解釈した。

p 値<0.05 を統計的に有意とした。統計解析は、JMP Pro 14.0.0（SAS Institute Inc.）を用いて解析した。

結果

１．視覚的診断能評価

２名の評価者のいずれにおいても、画質不良により読影不能と判断された症例はなかった。

遅延造影は全セグメントに分散して分布していた（**図 2-4**）。CS 群では、評価者 1（患者 1 人あたりそれぞれ 1.6 セグメント、1.5 セグメント）と評価者 2（患者 1 人あたりそれぞれ 2.4 セグメント、3.3 セグメント）の両方で貫壁性パターンと心外膜下パターンが主なパターンであった。一方、non-CS 群では、いずれの評価者においても中層パターンが比較的優勢であった（**図 2-5**）。評価者ごとのでの一症例あたりの遅延造影陽性セグメント数は、評価者１で 4.2±3.1 セグメント、評価者２で 8.7±5.0 セグメントであり、評価者２で有意に遅延造影陽性としたセグメントが多い結果であった（$p<0.0001$）。

２名の評価者における 2016 年版の日本循環器学会の心臓サルコイドーシス診断のガイドラインをゴールドスタンダードとした患者ごとの視覚的な CS の診断能について、評価者 1 は感度 0.70、特異度 0.53、陽性適中率 0.67、陰性適中率 0.57、正確度 0.63 であり、評価者 2 は感度 0.90、特異度 0.13、陽性適中率 0.58、陰性適中率 0.50、正確度 0.57 であった（**表 2-3**）。検者間一致率は poor であった（$\kappa = 0.19$；95%信頼区間：-0.07～0.45）。McNemer 検定を用いた評価者１と評価者２の CS の診断能の比較では、$p=0.33$ と有意差を認めなかった。

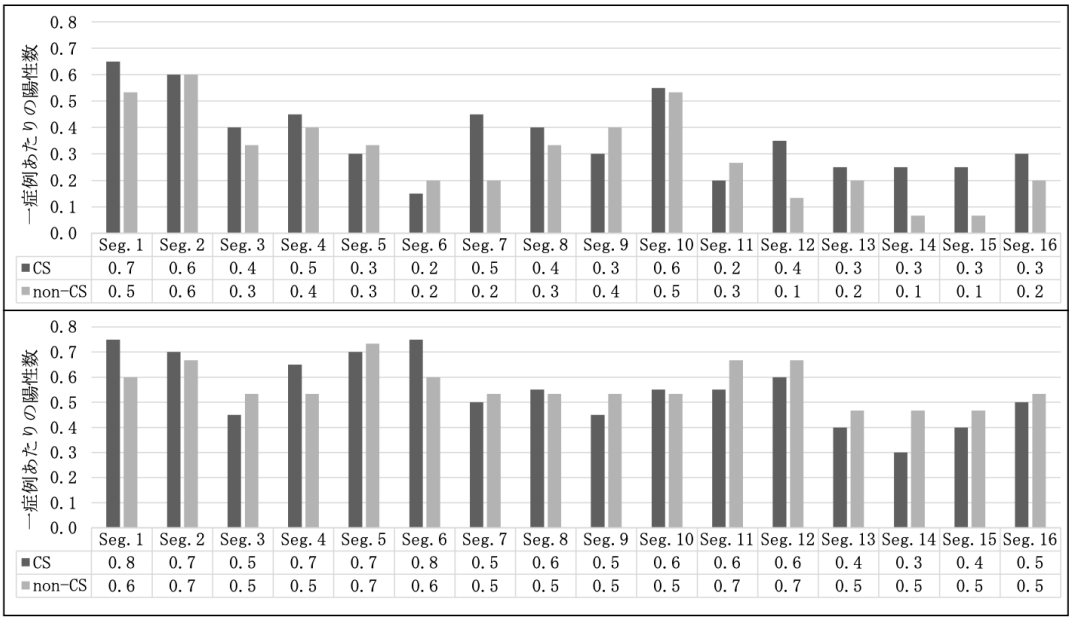


図 2-4:遅延造影のセグメントごとの分布

上段が評価者１、下段が評価者２の結果である。縦軸は各セグメントの平均遅延造影陽性数である。いずれのセグメントにも偏りなく分布していた。

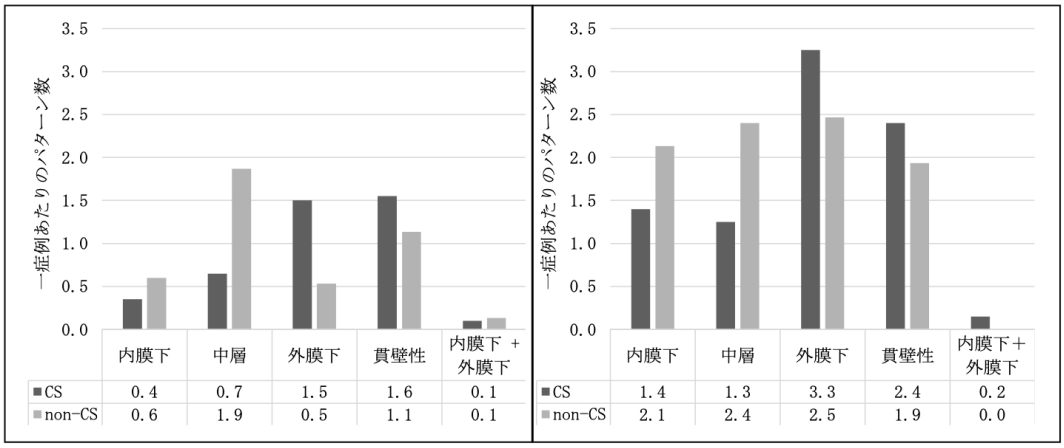


図 2-5:遅延造影のパターン

左が評価者１、右が評価者２の結果である。縦軸は一症例あたりの遅延造影パターン陽性数である。CS 群では心外膜下や貫壁性の分布が比較的優勢である。

表 2-3：視覚的な診断能評価のクロス表

		視覚的な CS vs. non-CS の診断			
		評価者 1		評価者 2	
		CS	non-CS	CS	non-CS
診断基準に基づく診断	CS	14	6	18	13
	non-CS	7	8	2	2

２．遅延造影範囲による診断

ポーラーマップ全体の平均 CT 値（CS：100.3±10.2HU vs. non-CS：92.5±12.9HU、p=0.057）および遅延造影の範囲（%LIE）（CS：22.6%（6.8%～25.1%）vs. non-CS：13.8%（6.1%～19.7%）、p=0.27）において、CS 群と non-CS 群で有意差は認めなかった。

３．テクスチャ解析を用いた診断能

クラスタリングによって、36 のテクスチャ特徴量から、energy（GLCM）、RLNU、HGRE、coarseness（NGLDM）、ZSNU、LGZE、LZLGE の 7 つのテクスチャ特徴量が抽出された（**図 2-6**）。そのうち、RLNU は CS 群で有意に高く（$15.4\times10^{2}\pm6.2\times10^{2}$ vs. $11.2\times10^{2}\pm4.9\times10^{2}$、p=0.037）、LGZE は CS 群で有意に低かった（$7.1\times10^{-3}\pm8.6\times10^{-3}$ vs. $18.1\times10^{-3}\pm16.9\times10^{-3}$、p=0.017）（**表 2-4**）。

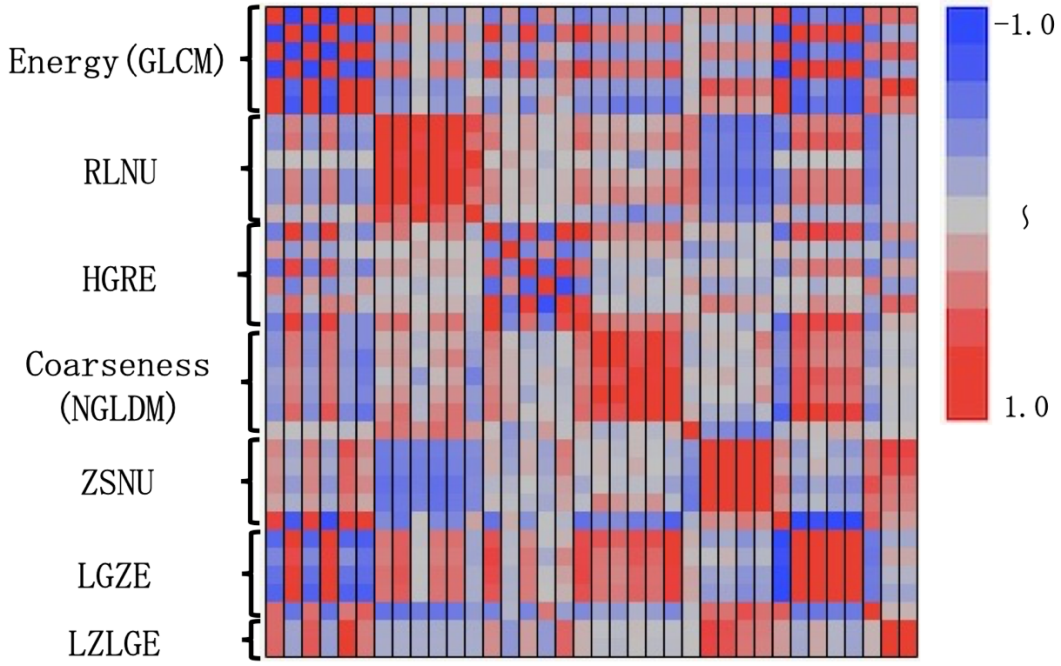


図 2-6：クラスタリング

クラスタリングによる結果をヒートマップで示す。赤あるいは青の色の濃さがテクスチャ特徴量同士の相関の強さを示し、ヒートマップの右に羅列したのが抽出されたテクスチャ特徴量である。それぞれのグループ内では相関が強い特徴量が集まっていることが視覚的に理解しやすい。

表 2-4：CS 群と non-CS 群でのテクスチャ特徴量の比較

	CS (n=20)	non-CS (n=15)	P value
Energy (GLCM)	$4.3 \times 10^{-2} \pm 1.6 \times 10^{-2}$	$6.0 \times 10^{-2} \pm 3.3 \times 10^{-2}$	0.055
RLNU	$15.4 \times 10^{2} \pm 6.2 \times 10^{2}$	$11.2 \times 10^{2} \pm 4.9 \times 10^{2}$	0.037
HGRE	$9.2 \times 10^{2} \pm 6.0 \times 10^{2}$	$6.3 \times 10^{2} \pm 7.1 \times 10^{2}$	0.19
Coarseness (NGLDM)	$2.4 \times 10^{-3} \pm 0.5 \times 10^{-3}$	$2.2 \times 10^{-3} \pm 0.5 \times 10^{-3}$	0.28
ZSNU	$5.1 \times 10 \pm 3.3 \times 10$	$5.3 \times 10 \pm 7.0 \times 10$	0.91

LGZE	7.1×10^{-3} $\pm$ 8.6×10^{-3}	18.1×10^{-3} $\pm$ 16.9×10^{-3}	0.017
LZLGE	2.3×10^{3} $\pm$ 7.0×10^{2}	7.9×10^{3} $\pm$ 28.7×10^{3}	0.24

RLNU と LGZE の CS 群を診断するための診断能は、RLNU で感度 0.75、特異度 0.60、陽性適中率 0.71、陰性適中率 0.64、正確度 0.69 であり、LGZE で感度 0.90、特異度 0.47、陽性適中率 0.69、陰性適中率 0.78、正確度 0.71 であった。ROC 解析による AUC は、RLNU で 0.70、LGZE で 0.68 であった（**図 2-7**）。

テクスチャ解析と視覚的評価との間には、診断能の差はなかった。（RLNU vs. 評価者１：p＝0.53、RLNU vs. 評価者２：p＝0.34、LGZE vs. 評価者１：p＝0.37、LGZE vs. 評価者２：p＝0.058）（**図 2-7**）。

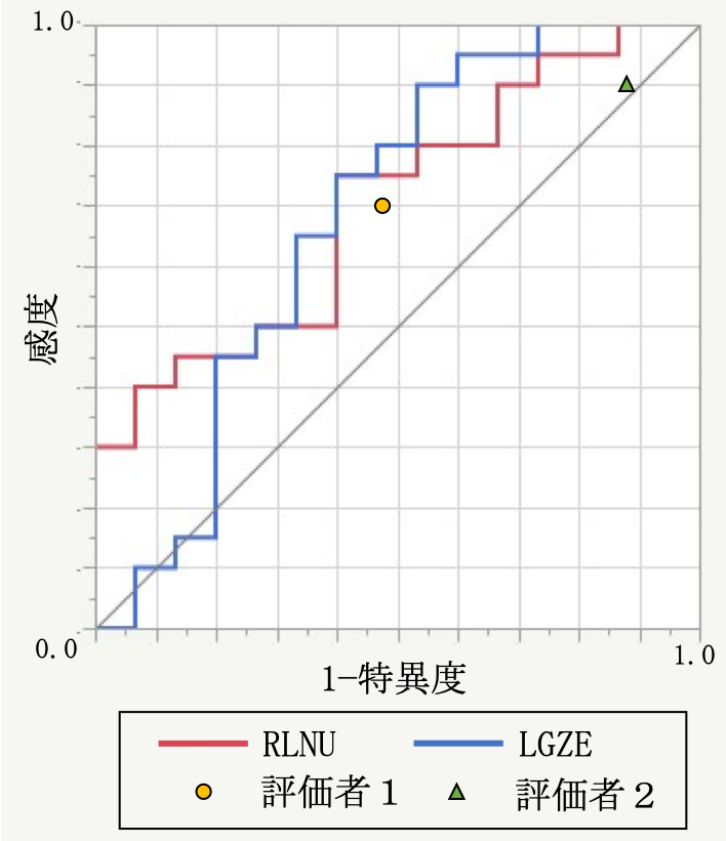


図 2-7：テクスチャ解析による ROC 曲線と視覚的診断能の比較

CS と non-CS との診断能について、テクスチャ解析（RLNU と LGZE）による ROC 曲線を描画し、評価者１・２による視覚的評価の診断能をプロットした。評価者１と評価者２の感度・特異度は互いに異なり、特

に評価者２ではランダム分類（図中の右上と左下を結ぶ黒線）の近傍に位置していた。視覚的評価とテクスチャ解析とではテクスチャ解析でやや診断能が高い傾向にあるが、評価者 1．2 とも RLNU，LGZE の ROC カーブの近傍には位置しており、視覚的評価とテクスチャ解析の診断能に有意差はなかった。

４．検者内・検者間でのテクスチャ解析の再現性

36 のテクスチャ特徴量のうち 29 特徴量（81%）では検者内一致率、検者内一致率が共に極めて良好であった（級内相関係数 > 0.8）。32 特徴量（89%）は検者内一致率が良好以上であり(級内相関係数 > 0.6)、35 特徴量（97%）は検者間一致率が良好以上(級内相関係数 > 0.6)であった。

また、RLNU、LGZE においては、いずれも検者内・検者間一致率は極めて良好であった（検者内一致率：RLNU＝0.95、LGZE＝0.91。検者間一致率：RLNU = 0.90、LGZE = 0.90。）（**表 2-5**）

表 2-5：各特徴量における検者間・検者内一致率

36 個のテクスチャ特徴量のうち、級内相関係数が各範囲にある特徴量の個数を示す。

	級内相関係数の範囲	検者内	検者間
Excellent	0.8-1.0	29	29
Good	0.6-0.8	3	6
Moderate	0.4-0.6	0	1
Fair	0.2-0.4	4	0
Poor	0.0-0.2	0	0

５．異なる画像再構成間での再現性

FBP 法、iDose2 法、iDose6 法を利用できたのは 23 例（CS 群：15 例、non-CS 群：8 例）であった。

36 のテクスチャ特徴量のうち、再構成間の一致率が良好以上（級内相関係数>0.6）を示すのはいずれの再構成間でも 30 特徴量（83%）であった。（**表 2-6**）

RLNU と LGZE においては、RLNU で 0.92（IMR vs. iDose6）、0.90（IMR vs. iDose2）、0.92（IMR vs. FBP）、LGZE で 0.86（IMR vs. iDose6）、0.92（IMR vs. iDose2）、0.87（IMR vs. FBP）といずれも極めて良好であった。

表 2-6：各特徴量における検者間・検者内一致率

36 個のテクスチャ特徴量のうち、級内相関係数が各範囲にある特徴量の個数を示す。いずれの再構成法においても、IMR との一致率を検討している。

	級内相関係数の範囲	vs. iDose6	vs. iDose2	vs. FBP
Excellent	0.8-1.0	24	22	22
Good	0.6-0.8	6	8	8
Moderate	0.4-0.6	1	2	4
Fair	0.2-0.4	3	2	1
Poor	0.0-0.2	2	2	1

考察

１．本研究から得られた新知見

１−１．視覚的な診断能評価

これまで遅延造影 CT を用いた CS と non-CS との視覚的な鑑別における診断能は検討されてこなかったが、本研究において初めて CS と non-CS との視覚的な診断能を評価し、検者間一致率が低いことがわかった。

遅延造影 CT による心臓サルコイドーシスの遅延造影像に関する報告では、心臓サルコイドーシスの遅延造影像を内膜下・中層・外膜側・貫壁性の 4 パターンおよび前壁・中隔・下壁・側壁の 4 分布に分類したところ、心臓サルコイドーシスでは心内膜下パターンが 71%、貫壁性パターンが 58%と多く、分布に関しては 4 領域でほとんど差が認められなかった(Aikawa et al., 2017)。また、遅延造影 MRI を用いて心臓サルコイドーシスと拡張型心筋症を比較した報告では、心臓サルコイドーシスの遅延造影を内膜下・中層・外膜側・貫壁性の 4 パターンで米国心臓協会の 17 セグメントごとに評価したところ、心臓サルコイドーシスではいずれのパターンも認められる一方、拡張型心筋症では中層のパターンが多く、心臓サルコイドーシスの遅延造影はびまん性に分布していると報告されている(Sano et al., 2016)。

本検討においても、心臓サルコイドーシスでは内膜下や貫壁性のパターンが多く、遅延造影像はびまん性に分布しており、先行研究と合致していることが示された。このことから、評価者１、評価者２ともに視覚的な遅延造影の分布や遅延造影の有無に関しては妥当な判断をしていると考えられる。一方で、日本循環器学会のガイドラインをゴールドスタンダードとした視覚的な心臓サルコイドーシスの診断能は検者間一致率が低く、特に評価者２においては ROC 曲線上のランダム分類に近い結果であった。ガイドラインでは遅延造影の有無のみが診断基準に含まれており、過去の報告では心臓サルコイドーシスで頻度が高い分布やパターンが示されているものの(Aikawa et al., 2017; Sano et al., 2016)、遅延造影の分布やパターンによる明確な診断基準は決められていない。また、心臓サルコイドーシスでは遅延造影のパターンの頻度は異なるものの、いずれのパターンも認められる(Sano et al., 2016)。このことが、検者間での心臓サルコイドーシスか心臓サルコイドーシス以外の心臓疾患かの定性的診断のバラツキや視覚的な診断能の低さにつながった

と考えられ、視覚的な遅延造影の有無や分布による心臓サルコイドーシスの診断に関する問題点を再確認する結果となった。

また、本検討では経験のある放射線科医と循環器内科医が遅延造影陽性と判断したセグメントの数は有意に異なっており、循環器内科医の方が遅延造影陽性と判断したセグメントが多い結果となった。遅延造影 CT では、正常心筋と異常心筋との吸収値差と画像ノイズの比である contrast to noise ratio が遅延造影 MRI と比較して有意に低いことが報告されている(Nieman et al., 2008)。そのため、遅延造影 CT では画質不良から検者間での遅延造影の有無の評価の再現性が低いことが報告されおり、遅延造影 CT を撮像された疾患を問わない連続症例において、遅延造影 MRI をゴールドスタンダードとした際の遅延造影の有無の診断能に関しての検者間一致率は κ=0.79 であり、特に経験の浅い読影者ではセグメントごとの遅延造影の有無において遅延造影 CT と遅延造影 MRI との一致率が κ=0.694 と低かったことが報告されている(Palmisano et al., 2020)。本検討においても、既存の報告と同様に、遅延造影 CT の画質不良により、遅延造影の有無についても評価者間で意見が分かれる結果になったと考えられる。

遅延造影 CT を用いた検討では、サルコイドーシス患者を対象とした心臓病変の有無の視覚的な診断能はこれまで報告されていたが(Aikawa et al., 2017)、心臓サルコイドーシスとそれ以外の心臓疾患との診断能は報告がなかった。心臓以外の臓器にサルコイドーシスが存在しない心臓限局型サルコイドーシスという疾患概念も存在しており(Terasaki et al., 2019)、全身サルコイドーシスの有無に関わらず心臓サルコイドーシスかどうかの診断能を評価したことには意義があると思われる。

1-2．テクスチャ解析を用いた診断能評価

遅延造影 CT のテクスチャ解析（特に RLNU と LGZE）によって、CS と non-CS とを鑑別できる可能性が示された。

RLNU は GLRLM の一つである。GLRLM は同じ濃度のピクセルが並んでいるもの（run）を用いるテクスチャ特徴量で、同じ長さの run が多数ある場合に RLNU は低値となる(Suzuki and Yisong, 2018)。したがって、CS 群において RLNU が高値であることは、CS 群において同じ長さを示す run が少なく、run の構成が不均一であったことを示している。ここから、CS の組織学的特徴を反映して、CS 群では non-CS 群と比較して不均一な病変分布を有することが示唆される。

一方、LGZE は GLZSM の一つである。GLZSM は平面空間において同じ濃度のピクセルを示す領域の面積に基づいたテクスチャ特徴量である(Suzuki and Yisong, 2018)。LGZE は、吸収値の低い領域が多いと高値になる。遅延造影 CT は相対的に高吸収を示す異常心筋と相対的に低吸収を示す正常心筋で構成されており、本研究において低吸収な領域は正常心筋を表していると考えられる。ポーラーマップ上の異常吸収値の割合である%LIE やポーラーマップ上の全ピクセルの平均 CT 値は、CS 群と non-CS 群で有意差はみられなかったが、LGZE は CS 群が non-CS 群と比較して有意に低かった。これらの結果から、CS 群と non-CS 群との区別において、正常・異常心筋の範囲だけではなく、その分布や不均一性も重要であることが示唆された。

１−３．テクスチャ解析と視覚評価の診断能の比較

テクスチャ解析（RLNU および LGZE）と視覚的評価における心臓サルコイドーシスとサルコイドーシス以外の心筋疾患との診断において、視覚的評価の再現性が低かったのに対して、テクスチャ解析では高い再現性を有することがわかった。

本検討で用いたテクスチャ解析は、左室心筋に ROI を作成する段階は手動で行うが、ROI を作成した後のポーラーマップの作成およびテクスチャ解析に関しては人間が介在する余地がなく、高い検者内・検者間一致率に寄与した可能性がある。また、CT 画像のテクスチャ解析は CT 撮像法、CT 撮像装置、画像再構成法によって変化することが報告されている(Berenguer et al., 2018)。得られた遅延造影 CT 画像をそのままテクスチャ解析すると、本検討の症例数が少ないこともあり、撮像パラメータや症例固有のアーチファクトに影響され、検者間一致率が低く、診断能の再現性が低くなってしまう可能性が考えられた。そのため、本検討では再構成法や撮像パラメータの影響を極力避けるためにポーラーマップを作成することで遅延造影像の分布に着目した解析を行った。それにより、検者内・検者間だけでなく、異なる再構成画像間においても、高い再現性を示したと考えられる。本手法の高い再現性から、評価者によらないより客観的な診断が可能になる可能性がある。

２．本研究と先行研究との比較

FDG-PET/CT を用いた過去の報告において、本検討と同一の 36 個のテクスチャ指標のうち、LRE(long run emphasis)を用いることで生理的な集

積と心臓サルコイドーシスへの集積とを、ROC 解析における AUC が 0.91、検者間一致率が級内相関係数で 0.98 と良好な診断能と検者間一致率を以って診断できることが報告されている(Manabe et al., 2019)。また、予後予測に関しても 62 例の心臓サルコイドーシス患者による検討では、HGRE（high gray-level run emphasis）を用いることで、複合エンドポイント（全死亡、持続性心室頻拍、心室細動、房室ブロック、心不全入院）の発生率を層別化できたと報告されている。(Manabe et al., 2020)。これらの指標は同じ心臓サルコイドーシスを対象としているにも関わらず、本研究で有用とされた RLNU や LGZE とは異なる指標である。この理由についてはいくつか可能性が考えられる。まず、FDG-PET/CT と遅延造影 CT での病変描出の機序が異なることが挙げられる。FDG-PET/CT は活動性の肉芽腫性病変の糖代謝が亢進していることを利用しており、基本的に活動性の病変にのみ集積する一方で、遅延造影 CT は炎症や線維化に伴って増加した間質組織への造影剤分布を利用しており、活動性・陳旧性いずれの病変も増強される。これによりポーラーマップでの病変分布が変化した可能性がある。また、FDG-PET/CT で用いる集積の指標（SUV 値）と遅延造影 CT で用いる造影効果の指標（吸収値）では単位やスケールが異なるため、単純に対比することは難しい。対象とした疾患も厳密には異なっており、FDG-PET/CT での診断能の検討では、生理的集積と心臓サルコイドーシスにおける集積との対比を行っている一方で、本検討では心臓サルコイドーシスとサルコイドーシス以外の心臓疾患とを対比している。これらから、臨床的に有用なテクスチャ特徴量は目的に応じて変化させる必要がある可能性があり、今後さらなる検討が必要と考える。

また、現在心臓サルコイドーシスの診断においては遅延造影 CT よりも遅延造影 MRI の方が一般的な手法である(Terasaki et al., 2019)。遅延造影 MRI を用いたテクスチャ解析も行われているが、遅延造影 MRI では正常心筋の信号が null になるように撮像するため、増強された心筋のみを抽出してテクスチャ解析を実施することが一般的である(Cheng et al., 2018)。一方で、遅延造影 CT であれば正常心筋も固有の CT 値を有しており、FDG-PET/CT で行われていた手法を応用するためにより妥当なモダリティであると考えられた。

３．本研究の問題点

本研究にはいくつかの問題点がある。

第一に、本研究は単一施設、単一装置で行われた後方視的研究であり、施設間や装置間での再現性は評価されていない。また、対象とした患者数が少なく、non-CS 群には幅広い疾患を持つ患者が含まれていた。本研究で得られた結果が異なる施設や異なる撮像装置から得られた遅延造影 CT でも当てはまるのか、また non-CS 群に含まれる疾患群が異なったとしても本研究から得られた結果が当てはまるのか検証するため、より大規模なサンプルサイズを有する多施設または複数の撮像装置による前向き研究が必要である。

第二に、本研究で用いた手法では、左室短軸断面の遅延造影 CT 画像を一度ポーラーマップに変換してテクスチャ解析を行っており、遅延造影 CT 画像そのものを直接テクスチャ解析していないことが挙げられる。遅延造影 CT 画像は撮像方法や画像再構成法、造影剤投与方法といった画像取得方法やアーチファクトによって影響を受けるが、本研究は後方視的研究であり画像取得方法（本検討においては特に造影剤投与後の撮像タイミング）が完全には揃っていない。遅延造影 CT では、造影剤投与後の撮像タイミングによって病変分布は変化しないものの、画像コントラストが経時的にわずかずつ変化していくことが報告されている(Udholm et al., 2014)。画像取得方法の影響を可能な限り排除するため、遅延造影 CT 画像をポーラーマップに変換し、遅延造影像の分布に着目した解析を実施した。本検討では複数の再構成法でのテクスチャ特徴量の再現性を検討しているが、RLNU や LGZE においては異なる再構成法を用いても良好な一致率が得られており、本検討で用いたポーラーマップを作成する方法では少なくとも異なる再構成法間では再現性が良好であることが示唆される。本検討では、ポーラーマップを作成する際、左室心筋全体に 15×8 分割された ROI を作成し、線形補間を行うことで 256×256 のポーラーマップに変換している。これにより、画像取得パラメータや症例固有のアーチファクトの影響を除外し、左室心筋における異常増強像の分布に着目した解析が可能であると考えた。ただし、線形補間を利用したことで、吸収値の変化が滑らかになってしまい、実際の異常増強像の分布を過大評価あるいは過小評価した可能性がある。本検討の手法と本来の遅延造影 CT 画像を用いた場合のテクスチャ解析との診断能や再現性の優劣は今後検討する必要がある。

第三に、本研究においては心電図の RR 間隔の 75%で再構成された画像を用いて解析しているが、心筋の心周期に応じた厚みや形態の変化がテクスチャ値へ与える影響について検討していないことが挙げられる。本研究の CT データはレトロスペクティブ心電図同期法で撮像されているため本来は

全心周期の画像が含まれているが、後方視的な研究デザインのため RR 間隔の 75%で再構成された画像しか利用することができなかった。複数の心時相を用いた更なる検討が必要である。

最後に、本検討では遅延造影像の分布に着目したため、心筋の遅延造影陽性の患者のみを解析対象とした。遅延造影は心臓サルコイドーシス患者の89%にみられる頻度の高い所見で(Watanabe et al., 2013)、サルコイドーシス患者を対象とした検討ではガイドラインに基づく診断をゴールドスタンダードとして感度 100%で心臓サルコイドーシスを診断できたと報告されている(Aikawa et al., 2017)。したがって、視覚的に遅延造影を認めない症例では心臓サルコイドーシスの可能性は低く、心臓サルコイドーシス以外の心筋症と鑑別する意義は低いと考え、本検討では解析から除外した。ただし、今後自動診断・コンピュータ支援診断への応用を考える場合は、遅延造影のない患者や健常者を含めた検討も必要である。

４．本研究の今後の展望

本研究で用いたテクスチャ解析手法は、2016 年版の日本循環器学会の心臓サルコイドーシス診断のガイドラインをゴールドスタンダードとした心臓サルコイドーシスと心臓サルコイドーシス以外の心臓疾患との診断において優れた再現性を示した。本研究では、左室心筋の抽出は手動で行ったが、今後左室心筋の抽出も自動化することによって、より再現性の高い客観的な指標となっていくことが期待される。本手法は、将来的には自動診断ツールやコンピュータ支援診断ツールの開発に貢献する可能性があると考えられる。

全体の結論

①本研究から得られた新知見

○第一章

- 冠動脈疾患患者またその疑い患者でダイナミック心筋 CT 灌流画像を実施した方を対象として、新たな画像ノイズ低減フィルターである 4DSF の画質や心筋虚血の有無の診断能への影響を検討した。
- 4DSF は視覚的・定量的な画質を有意に改善させた。
- 4DSF により視覚的評価の評価者間一致率を向上させたが、視覚的・定量的な心筋虚血の有無の診断能は改善しなかった。

○第二章

- 遅延造影 CT が実施された心筋症疑いの方を対象として、心臓サルコイドーシスと心臓サルコイドーシス以外の心筋疾患との診断能を視覚的評価やテクスチャ解析を用いて検討した。
- 心臓サルコイドーシスと心臓サルコイドーシス以外の心臓疾患との診断において、視覚的診断は検者間一致率が低かったのに対し、テクスチャ解析は優れた再現性を有していた。
- 視覚的評価とテクスチャ解析での診断能には有意差がなかった。以上により再現性が高いという点においてテクスチャ解析は視覚的評価より優れていると考えられた。

②新知見の意義

○第一章

低管電圧撮像のダイナミック心筋 CT 灌流画像において、4DSF は心筋虚血の有無の診断能を向上させないことが明らかとなった。一方で視覚的・定量的な画質を有意に改善させ、4DSF を用いた画像ノイズ低減効果自体は、動きのない脳だけでなく動きのある心臓でも有効であることが確認された点で意義がある。

○第二章

視覚的な心臓サルコイドーシスと心臓サルコイドーシス以外の心筋疾患との診断能は再現性が低い一方で、テクスチャ解析は高い再現性をもつことが明らかとなり、今後、遅延造影 CT を用いた心筋疾患の診断において、テクスチャ解析を用いることでより再現性の高い客観的な診断が可能になることが示唆されたという点で意義がある。

③本研究で得られた新知見から今後どのような研究が展開されうるか

〇第一章

今回の検討では 4DSF は虚血の有無の診断能を向上させないという結果であったが、画像ノイズ低減効果は明らかであった。

CT の大きなデメリットとして被ばくがあり、その画像ノイズ低減効果から、4DSF はより被ばくを低減できる可能性がある。具体的には、より低線量で撮像された画像ノイズの多い CT 画像において、4DSF を用いることで画質や心筋虚血の有無の診断能を保ちながら、より被ばくを抑えた撮像法が可能かどうかという研究が展開されうる。

〇第二章

本検討では視覚的診断の検者間一致率が低い結果であった。遅延造影 CT の画質不良のために遅延造影の有無の検者間一致率がそもそも低いという問題もあるが、現行の心臓サルコイドーシスの診断ガイドラインでは遅延造影の有無のみが基準となっており、遅延造影の分布は加味されていない点も問題である。遅延造影の分布に着目し、分布に応じてスコア化するといった新たな診断基準策定について検討する研究が展開されうる。

また、テクスチャ解析は再現性に優れていることから、視覚的評価の補助として利用することで、視覚的評価の検者間一致率を向上させる事ができる可能性がある。したがって、テクスチャ解析を参考にして視覚評価を行うことで検者間一致率を向上させることが可能かどうかという研究が展開されうる。

④今後の課題

〇第一章

今回の検討では、虚血を評価した患者が 7 例と少なく、症例の偏りや各症例固有のアーチファクトなどに影響されている可能性があり、症例数を増やして検討する必要がある。また、4DSF を用いたより被ばくを低減した撮像法の検討については被ばくという侵襲を伴う研究になるため、まずは撮像プロトコルに関してファントム等を用いて事前に検討してから人体に応用することが望ましい。

〇第二章

本研究で用いたテクスチャ解析手法は、検者内・検者間・異なる再構成間で高い再現性を有していることが確認されたが、再構成以外の画像撮像パラメータや撮像装置の違いによっても高い再現性を有しているか検討できていない。本研究の結果が他の撮像装置や他の施設でも外挿可能かどうか、今後検討していく必要がある。

謝辞

本稿を結ぶにあたり、終始懇切なる指導を賜りました前指導教官の白土博樹教授（前職　北海道大学大学院医学研究院　放射線医学教室　教授）、現指導教官の北海道大学大学院医学研究院　画像診断学教室　工藤與亮教授に深い感謝の意を表します。

併せて、本研究全般に渡って直接的な御指導を賜りました自治医科大学附属さいたま医療センター放射線科の真鍋徳子教授（前職 北海道大学病院放射線診断科　診療准教授）に深い感謝の意を表します。

加えて､画像診断および解析に御協力をいただいた北海道大学大学院　歯学研究院　口腔病態学分野　放射線学教室　亀田浩之助教、北海道大学病院死因究明教育研究センター　オートプシー･イメージング部門　原田太以佑特任助教､北海道大学病院　放射線診断科　加藤扶美講師､自治医科大学附属さいたま医療センター　放射線科　真鍋治講師､同客員研究員　相川忠夫医師に深く感謝申し上げます。

また、four dimensional similarity filterというアルゴリズムを用いた共同研究に協力していただいた、開発者の Dr. Ewoud J Smit と Prof. Mathias Prokop、テクスチャ解析を実施するソフトウェアの開発および研究への助言をしていただいた北海道大学大学院　医学研究院　画像診断学教室　平田健司准教授、富山勇輝博士に深い感謝の意を表します。

また、臨床的な観点からさまざまな助言をいただきました、北海道大学病院　循環器内科　納谷昌直講師や小梁川和宏医師、北海道大学病院第一内科　大平洋助教に深く感謝いたします。

最後に、本論文は臨床データを使用させていただいた患者の皆様、当該分野内外の先生方、その他の多くの方々の御指導と御協力に支えられて完成したものであり、研究に携わったすべての方々への心からの感謝の意を表します。

利益相反

本研究において、ダイナミック心筋 CT 灌流画像を解析するためのワークステーション（Vitrea®）は、キヤノンメディカルシステムズ社から無償貸与であり、直接の指導教員である真鍋徳子教授はキヤノンと共同研究契約を締結していたことを申告いたします。

引用文献

- Aikawa, T., Oyama-Manabe, N., Naya, M., Ohira, H., Sugimoto, A., Tsujino, I., Obara, M., Manabe, O., Kudo, K., Tsutsui, H., et al. (2017). Delayed contrast-enhanced computed tomography in patients with known or suspected cardiac sarcoidosis: A feasibility study. Eur. Radiol. *27*, 4054-4063.
- Berenguer, R., Del Rosario Pastor-Juan, M., Canales-Vázquez, J., Castro-García, M., Villas, M.V., Legorburo, F.M., and Sabater, S. (2018). Radiomics of CT features may be nonreproducible and redundant: Influence of CT acquisition parameters. Radiology *288*, 407-415.
- Birnie, D.H., Sauer, W.H., Bogun, F., Cooper, J.M., Culver, D.A., Duvernoy, C.S., Judson, M.A., Kron, J., Mehta, D., Cosedis Nielsen, J., et al. (2014). HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. Hear. Rhythm *11*, 1304-1323.
- Bondarenko, O., Beek, A.M., Hofman, M.B.M., Kühl, H.P., Twisk, J.W.R., Van Dockum, W.G., Visser, C.A., and Van Rossum, A.C. (2005). Standardizing the definition of hyperenhancement in the quantitative assessment of infarct size and myocardial viability using delayed contrast-enhanced CMR. J. Cardiovasc. Magn. Reson. *7*, 481-485.
- De Bruyne, B., Fearon, W.F., Pijls, N.H.J., Barbato, E., Tonino, P., Piroth, Z., Jagic, N., Mobius-Winckler, S., Rioufol, G., Witt, N., et al. (2014). Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. N. Engl. J. Med. *371*, 1208-1217.
- Budoff, M.J., Dowe, D., Jollis, J.G., Gitter, M., Sutherland, J., Halamert, E., Scherer, M., Bellinger, R., Martin, A., Benton, R., et al. (2008). Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coro. J. Am. Coll. Cardiol. *52*, 1724-1732.
- Cheng, S., Fang, M., Cui, C., Chen, X., Yin, G., Prasad, S.K.,

Dong, D., Tian, J., and Zhao, S. (2018). LGE-CMR-derived texture features reflect poor prognosis in hypertrophic cardiomyopathy patients with systolic dysfunction: preliminary results. Eur. Radiol. *28*, 4615-4624.

- Crouser, E.D., Maier, L.A., Wilson, K.C., Bonham, C.A., Morgenthau, A.S., Patterson, K.C., Abston, E., Bernstein, R.C., Blankstein, R., Chen, E.S., et al. (2020). Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am. J. Respir. Crit. Care Med. *201*, e26-e51.
- Deseive, S., Bauer, R.W., Lehmann, R., Kettner, M., Kaiser, C., Korkusuz, H., Tandi, C., Theisen, A., Schächinger, V., Joseph Schoepf, U., et al. (2011). Dual-energy computed tomography for the detection of late enhancement in reperfused chronic infarction: A comparison to magnetic resonance imaging and histopathology in a porcine model. Invest. Radiol. *46*, 450-456.
- Dole, W.P. (1987). Autoregulation of the coronary circulation. Prog. Cardiovasc. Dis. *29*, 293-323.
- Feger, S., Shaban, A., Lukas, S., Kendziorra, C., Rief, M., Zimmermann, E., and Dewey, M. (2017). Temporal averaging for analysis of four-dimensional whole-heart computed tomography perfusion of the myocardium: proof-of-concept study. Int. J. Cardiovasc. Imaging *33*, 371-382.
- Freitas, P., Ferreira, A.M., Arteaga-Fernández, E., De Oliveira Antunes, M., Mesquita, J., Abecasis, J., Marques, H., Saraiva, C., Matos, D.N., Rodrigues, R., et al. (2019). The amount of late gadolinium enhancement outperforms current guideline-recommended criteria in the identification of patients with hypertrophic cardiomyopathy at risk of sudden cardiac death. J. Cardiovasc. Magn. Reson. *21*, 1-10.
- Fujita, M., Kitagawa, K., Ito, T., Shiraishi, Y., Kurobe, Y., Nagata, M., Ishida, M., and Sakuma, H. (2014). Dose reduction in dynamic CT stress myocardial perfusion imaging: comparison of 80-kV/370-mAs and 100-kV/300-mAs protocols. Eur. Radiol. *24*, 748-755.

- Gramer, B.M., Muenzel, D., Leber, V., von Thaden, A.-K., Feussner, H., Schneider, A., Vembar, M., Soni, N., Rummeny, E.J., and Huber, A.M. (2012). Impact of iterative reconstruction on CNR and SNR in dynamic myocardial perfusion imaging in an animal model. Eur. Radiol. *22*, 2654-2661.
- Ise, T., Hasegawa, T., Morita, Y., Yamada, N., Funada, A., Takahama, H., Amaki, M., Kanzaki, H., Okamura, H., Kamakura, S., et al. (2014). Extensive late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance predicts adverse outcomes and lack of improvement in LV function after steroid therapy in cardiac sarcoidosis. Heart *100*, 1165-1172.
- Iwai, K., Tachibana, T., Takemura, T., Matsui, Y., Kitaichi, M., and Kawabata, Y. (1993). Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. Acta Pathol. Jpn. *43*, 372-376.
- Kakuya, K., Satoshi, N., Hideki, O., Ryo, O., Takehito, S., Tadahiro, K., Yan, Y., Tatsuro, I., Naoki, N., Taku, O., et al. (2020). Abstract 12914: Multicenter Study of Diagnostic Performance of Noninvasive Coronary Angiography and Dynamic Myocardial Perfusion Imaging Using Dual Source Computed Tomography: The AMPLIFiED Study. Circulation *142*, A12914-A12914.
- Kikuchi, Y., Oyama-Manabe, N., Naya, M., Manabe, O., Tomiyama, Y., Sasaki, T., Katoh, C., Kudo, K., Tamaki, N., and Shirato, H. (2014). Quantification of myocardial blood flow using dynamic 320-row multi-detector CT as compared with (1)(5)O-H(2)O PET. Eur. Radiol. *24*, 1547-1556.
- Kishimoto, J., Ohta, Y., Kitao, S., Watanabe, T., and Ogawa, T. (2018). Image quality improvements using adaptive statistical iterative reconstruction for evaluating chronic myocardial infarction using iodine density images with spectral CT. Int. J. Cardiovasc. Imaging *34*, 633-639.
- Kitagawa, K., George, R.T., Arbab-Zadeh, A., Lima, J.A.C., and Lardo, A.C. (2010). Characterization and correction of beam-hardening artifacts during dynamic volume CT assessment of myocardial perfusion. Radiology *256*, 111-118.

- Langer, C., Schaefer, P., Lutz, M., Eden, M., Hohnhorst, M., Harders, H., Faber, L., Jansen, O., Both, M., and Frey, N. (2015). Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: Volumetric assessment of late enhancement provided by cardiac computed tomography. J. Comput. Assist. Tomogr. *39*, 797-803.
- Lockie, T., Ishida, M., Perera, D., Chiribiri, A., De Silva, K., Kozerke, S., Marber, M., Nagel, E., Rezavi, R., Redwood, S., et al. (2011). High-resolution magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0-tesla to detect hemodynamically significant coronary stenoses as determined by fractional flow reserve. J. Am. Coll. Cardiol. *57*, 70-75.
- Lukas, S., Feger, S., Rief, M., Zimmermann, E., and Dewey, M. (2019). Noise reduction and motion elimination in low-dose 4D myocardial computed tomography perfusion (CTP): preliminary clinical evaluation of the ASTRA4D algorithm. Eur. Radiol. *29*, 4572-4582.
- Manabe, O., Ohira, H., Hirata, K., Hayashi, S., Naya, M., Tsujino, I., Aikawa, T., Koyanagawa, K., Oyama-Manabe, N., Tomiyama, Y., et al. (2019). Use of (18)F-FDG PET/CT texture analysis to diagnose cardiac sarcoidosis. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging *46*, 1240-1247.
- Manabe, O., Koyanagawa, K., Hirata, K., Oyama-Manabe, N., Ohira, H., Aikawa, T., Furuya, S., Naya, M., Tsujino, I., Tomiyama, Y., et al. (2020). Prognostic Value of 18F-FDG PET Using Texture Analysis in Cardiac Sarcoidosis. JACC Cardiovasc. Imaging *13*, 1096-1097.
- Meijboom, W.B., Van Mieghem, C.A.G., van Pelt, N., Weustink, A., Pugliese, F., Mollet, N.R., Boersma, E., Regar, E., van Geuns, R.J., de Jaegere, P.J., et al. (2008). Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. J. Am. Coll. Cardiol. *52*, 636-643.
- Mendoza, D.D., Joshi, S.B., Weissman, G., Taylor, A.J., and Weigold, W.G. (2010). Viability imaging by cardiac computed

tomography. J. Cardiovasc. Comput. Tomogr. *4*, 83-91.

- Messroghli, D.R., Moon, J.C., Ferreira, V.M., Grosse-Wortmann, L., He, T., Kellman, P., Mascherbauer, J., Nezafat, R., Salerno, M., Schelbert, E.B., et al. (2017). Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). J. Cardiovasc. Magn. Reson. *19*, 75.
- Morimoto, T., Azuma, A., Abe, S., Usuki, J., Kudoh, S., Sugisaki, K., Oritsu, M., and Nukiwa, T. (2008). Epidemiology of sarcoidosis in Japan. Eur. Respir. J. *31*, 372-379.
- Muenzel, D., Kabus, S., Gramer, B., Leber, V., Vembar, M., Schmitt, H., Wildgruber, M., Fingerle, A.A., Rummeny, E.J., Huber, A., et al. (2013). Dynamic CT Perfusion Imaging of the Myocardium: A Technical Note on Improvement of Image Quality. PLoS One *8*, e75263.
- Neumann, F.J., Sechtem, U., Banning, A.P., Bonaros, N., Bueno, H., Bugiardini, R., Chieffo, A., Crea, F., Czerny, M., Delgado, V., et al. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur. Heart J. *41*, 407-477.
- Nieman, K., Shapiro, M.D., Ferencik, M., Nomura, C.H., Abbara, S., Hoffmann, U., Gold, H.K., Jang, I.-K., Brady, T.J., and Cury, R.C. (2008). Reperfused myocardial infarction: contrast-enhanced 64-Section CT in comparison to MR imaging. Radiology *247*, 49-56.
- Obara, M., Naya, M., Oyama-Manabe, N., Aikawa, T., Tomiyama, Y., Sasaki, T., Kikuchi, Y., Manabe, O., Katoh, C., Tamaki, N., et al. (2018). Diagnostic value of quantitative coronary flow reserve and myocardial blood flow estimated by dynamic 320 MDCT scanning in patients with obstructive coronary artery disease. Med. (United States) *97*.
- Okasha, O., Kazmirczak, F., Chen, K.H.A., Farzaneh-Far, A., and Shenoy, C. (2019). Myocardial Involvement in Patients With Histologically Diagnosed Cardiac Sarcoidosis: A Systematic Review

and Meta-Analysis of Gross Pathological Images From Autopsy or Cardiac Transplantation Cases. J. Am. Heart Assoc. *8*.

- Orlhac, F., Soussan, M., Maisonobe, J.A., Garcia, C.A., Vanderlinden, B., and Buvat, I. (2014). Tumor texture analysis in 18F-FDG PET: Relationships between texture parameters, histogram indices, standardized uptake values, metabolic volumes, and total lesion glycolysis. J. Nucl. Med. *55*, 414-422.
- Orlhac, F., Thézé, B., Soussan, M., Boisgard, R., and Buvat, I. (2016). Multiscale Texture Analysis: From 18F-FDG PET Images to Histologic Images. J. Nucl. Med. *57*, 1823-1828.
- Palmisano, A., Vignale, D., Benedetti, G., Del Maschio, A., De Cobelli, F., and Esposito, A. (2020). Late iodine enhancement cardiac computed tomography for detection of myocardial scars: impact of experience in the clinical practice. Radiol. Med. *125*, 128-136.
- Pelgrim, G.J., Nieuwenhuis, E.R., Duguay, T.M., van der Geest, R.J., Varga-Szemes, A., Slump, C.H., Fuller, S.R., Oudkerk, M., Schoepf, U.J., and Vliegenthart, R. (2017). Optimal timing of image acquisition for arterial first pass CT myocardial perfusion imaging. Eur. J. Radiol. *86*, 227-233.
- Rief, M., Chen, M.Y., Vavere, A.L., Kendziora, B., Miller, J.M., Bandettini, W.P., Cox, C., George, R.T., Lima, J., Di Carli, M., et al. (2018). Coronary Artery Disease: Analysis of Diagnostic Performance of CT Perfusion and MR Perfusion Imaging in Comparison with Quantitative Coronary Angiography and SPECT-Multicenter Prospective Trial. Radiology *286*, 461-470.
- Rizvi, A., Deaño, R.C., Bachman, D.P., Xiong, G., Min, J.K., and Truong, Q.A. (2015). Analysis of ventricular function by CT. J. Cardiovasc. Comput. Tomogr. *9*, 1-12.
- Sano, M., Satoh, H., Suwa, K., Saotome, M., Urushida, T., Katoh, H., Hayashi, H., and Saitoh, T. (2016). Intra-cardiac distribution of late gadolinium enhancement in cardiac sarcoidosis and dilated cardiomyopathy. World J. Cardiol. *8*, 496-503.
- Schildt, J. V., Loimaala, A.J., Hippeläinen, E.T., and Ahonen,

A.A. (2018). Heterogeneity of myocardial 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake is a typical feature in cardiac sarcoidosis: A study of 231 patients. Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging *19*, 293-298.

- Schofield, R., King, L., Tayal, U., Castellano, I., Stirrup, J., Pontana, F., Earls, J., and Nicol, E. (2020). Image reconstruction: Part 1 - understanding filtered back projection, noise and image acquisition. J. Cardiovasc. Comput. Tomogr. *14*, 219-225.
- Scott, P.A., Morgan, J.M., Carroll, N., Murday, D.C., Roberts, P.R., Peebles, C.R., Harden, S.P., and Curzen, N.P. (2011). The extent of left ventricular scar quantified by late gadolinium enhancement MRI is associated with spontaneous ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease and implantable cardioverter- defibrillators. Circ. Arrhythmia Electrophysiol. *4*, 324-330.
- Smit, E., Murayama, K., Galen, T., Pegge, S., Kluijitmans, L., Ikeda, Y., Katada, K., Meijer, F., and Prokop, M. (2019). ECR 2019: Book of Abstracts. Insights Imaging *10*, 22.
- Suzuki, K., and Yisong, C. (2018). Artificial Intelligence in Decision Support Systems for Diagnosis in Medical Imaging (Cham: Springer International Publishing).
- Tahara, N., Tahara, A., Nitta, Y., Kodama, N., Mizoguchi, M., Kaida, H., Baba, K., Ishibashi, M., Hayabuchi, N., Narula, J., et al. (2010). Heterogeneous myocardial FDG uptake and the disease activity in cardiac sarcoidosis. JACC Cardiovasc. Imaging *3*, 1219-1228.
- Tanabe, Y., Kido, T., Kurata, A., Kouchi, T., Hosokawa, T., Nishiyama, H., Kawaguchi, N., Kido, T., Uetani, T., and Mochizuki, T. (2019). Impact of Knowledge-Based Iterative Model Reconstruction on Image Quality and Hemodynamic Parameters in Dynamic Myocardial Computed Tomography Perfusion Using Low-Tube-Voltage Scan: A Feasibility Study. J. Comput. Assist. Tomogr. *43*.
- Tayal, U., King, L., Schofield, R., Castellano, I., Stirrup, J., Pontana, F., Earls, J., and Nicol, E. (2019). Image

reconstruction in cardiovascular CT: Part 2 - Iterative reconstruction; potential and pitfalls. J. Cardiovasc. Comput. Tomogr. *13*, 3-10.

- Terasaki, F., Azuma, A., Anzai, T., Ishizaka, N., Ishida, Y., Isobe, M., Inomata, T., Ishibashi-Ueda, H., Eishi, Y., Kitakaze, M., et al. (2019). JCS 2016 guideline on diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis ― digest version ―. Circ. J. *83*, 2329-2388.
- Udholm, S., Laugesen, S., Agger, P., Hønge, J., Smerup, M., Udholm, N., Bøtker, H.E., and Bøttcher, M. (2014). Delayed uptake and washout of contrast in non-viable infarcted myocardium shown with dynamic computed tomography. Cardiovasc. Diagn. Ther. *4*, 350-356.
- Watanabe, E., Kimura, F., Nakajima, T., Hiroe, M., Kasai, Y., Nagata, M., Kawana, M., and Hagiwara, N. (2013). Late gadolinium enhancement in cardiac sarcoidosis: characteristic magnetic resonance findings and relationship with left ventricular function. J. Thorac. Imaging *28*, 60-66.
- 菊池穏香.(2014).MDCTおよびPETを用いた心臓形態および機能の統合評価.北海道大学大学院医学院博士論文.

附表

第一章の表 1-4, 1-5 に使用されたデータを示す。
ROI 内の心筋の吸収値は、負荷時ダイナミック心筋 CT 灌流画像を用いて、米国心臓協会の 17 セグメントに基づいて左室心筋に 100㎟ の楕円形 ROI を作成した。視覚的な心筋虚血評価については、二名の評価者がそれぞれ独立して心筋虚血の有無を評価した。負荷時 MR 灌流画像による視覚的な心筋虚血の有無を心筋虚血の有無のゴールドスタンダードとした。
表中のセグメント番号は米国心臓協会の 17 セグメント分類に準拠している（セグメント 17 は除外）。心筋虚血評価については、表中のありは心筋虚血あり、なしは心筋虚血なし、除外はアーチファクト等で評価不能なため除外したセグメントを示す。

患者番号	セグメント番号	負荷時 MR 灌流画像による視覚的な心筋虚血評価 ・あり ・なし ・除外	ROI 内の心筋の吸収値 4DSF(＋)（HU）	ROI 内の心筋の吸収値 4DSF(-)（HU）	視覚的心筋虚血評価 評価者 1 4DSF(+)	視覚的心筋虚血評価 評価者 2 4DSF(+)	視覚的心筋虚血評価 評価者 1 4DSF(-)	視覚的心筋虚血評価 評価者 2 4DSF(-)
1	1	なし	146.7	150.1	あり	あり	なし	あり
1	2	なし	155.8	179.7	なし	なし	なし	なし
1	3	なし	150.7	156.8	なし	なし	なし	なし
1	4	あり	123.8	131.0	あり	あり	なし	あり
1	5	あり	61.3	57.6	あり	あり	あり	あり
1	6	あり	94.4	108.7	あり	あり	あり	あり
1	7	なし	151.0	161.2	なし	なし	なし	あり
1	8	なし	154.8	170.0	なし	なし	なし	なし
1	9	なし	142.2	150.6	なし	なし	なし	なし
1	10	あり	112.6	138.7	あり	あり	あり	あり
1	11	あり	66.4	60.0	あり	あり	あり	あり
1	12	なし	138.7	142.4	あり	あり	なし	あり

1	13	なし	158.0	149.8	なし	なし	あり	あり
1	14	なし	151.6	155.9	あり	あり	なし	なし
1	15	あり	99.0	103.3	あり	なし	あり	あり
1	16	あり	115.4	116.3	あり	なし	あり	あり
2	1	なし	135.1	146.8	なし	なし	なし	なし
2	2	なし	126.0	111.5	なし	なし	なし	なし
2	3	なし	130.8	126.6	あり	あり	なし	あり
2	4	なし	132.5	135.5	なし	なし	なし	なし
2	5	あり	95.7	74.7	あり	あり	あり	あり
2	6	あり	101.0	112.7	あり	あり	あり	あり
2	7	あり	71.6	76.1	あり	あり	あり	あり
2	8	除外	-	-	-	-	-	-
2	9	除外	-	-	-	-	-	-
2	10	あり	89.7	89.3	あり	なし	なし	あり
2	11	あり	62.2	57.4	あり	あり	あり	あり
2	12	あり	56.9	54.9	あり	あり	あり	あり
2	13	あり	44.8	45.8	あり	あり	あり	あり
2	14	あり	54.9	65.3	あり	あり	なし	なし
2	15	あり	61.5	60.7	なし	あり	なし	あり
2	16	あり	37.4	23.6	あり	あり	あり	あり
3	1	なし	135.8	148.7	なし	なし	なし	あり
3	2	なし	135.0	142.0	あり	なし	なし	なし
3	3	なし	141.2	158.2	なし	なし	なし	なし
3	4	なし	126.8	157.7	なし	なし	なし	なし
3	5	あり	70.8	100.9	あり	あり	あり	あり
3	6	あり	71.5	98.8	あり	あり	あり	あり
3	7	あり	93.0	91.5	あり	あり	あり	あり
3	8	なし	151.1	165.7	なし	なし	なし	なし
3	9	なし	133.2	153.1	なし	なし	なし	なし
3	10	なし	139.6	152.1	あり	あり	なし	なし
3	11	あり	105.8	115.5	あり	あり	あり	あり
3	12	あり	106.3	135.0	あり	あり	あり	あり

3	13	なし	127.6	113.2	あり	あり	あり	あり
3	14	なし	132.9	129.3	あり	あり	なし	なし
3	15	なし	126.3	128.5	あり	あり	あり	あり
3	16	あり	72.4	89.3	あり	あり	あり	あり
4	1	なし	179.6	169.3	なし	なし	なし	あり
4	2	あり	143.1	150.4	なし	なし	あり	あり
4	3	あり	152.7	173.9	なし	なし	なし	あり
4	4	除外	-	-	-	-	-	-
4	5	あり	141.9	149.8	あり	あり	あり	あり
4	6	なし	172.8	180.1	あり	あり	あり	あり
4	7	あり	144.8	144.6	あり	あり	あり	あり
4	8	あり	179.1	174.4	なし	なし	あり	なし
4	9	除外	-	-	-	-	-	-
4	10	あり	144.2	138.4	なし	あり	なし	なし
4	11	あり	150.1	138.9	あり	あり	あり	あり
4	12	なし	192.8	189.6	なし	なし	なし	なし
4	13	あり	161.4	150.5	なし	なし	なし	なし
4	14	あり	165.7	150.5	あり	あり	なし	あり
4	15	あり	150.0	156.7	なし	あり	なし	あり
4	16	なし	192.6	189.4	なし	なし	なし	なし
5	1	除外	-	-	-	-	-	-
5	2	除外	-	-	-	-	-	-
5	3	除外	-	-	-	-	-	-
5	4	除外	-	-	-	-	-	-
5	5	除外	-	-	-	-	-	-
5	6	除外	-	-	-	-	-	-
5	7	除外	-	-	-	-	-	-
5	8	除外	-	-	-	-	-	-
5	9	除外	-	-	-	-	-	-
5	10	除外	-	-	-	-	-	-
5	11	除外	-	-	-	-	-	-
5	12	除外	-	-	-	-	-	-

5	13	除外	-	-	-	-	-	-
5	14	除外	-	-	-	-	-	-
5	15	除外	-	-	-	-	-	-
5	16	除外	-	-	-	-	-	-
6	1	なし	120.8	127.8	なし	あり	なし	なし
6	2	あり	85.2	74.9	あり	あり	あり	あり
6	3	なし	136.8	134.5	あり	なし	なし	なし
6	4	なし	133.8	151.8	なし	なし	なし	なし
6	5	なし	135.4	146.0	なし	なし	あり	あり
6	6	あり	66.6	73.2	あり	あり	あり	あり
6	7	なし	110.4	133.9	あり	あり	なし	あり
6	8	あり	78.7	81.1	あり	あり	あり	あり
6	9	なし	130.4	136.9	あり	あり	なし	なし
6	10	なし	134.9	160.3	なし	なし	なし	なし
6	11	なし	123.9	134.6	なし	なし	なし	なし
6	12	あり	84.0	82.5	あり	あり	なし	あり
6	13	あり	40.9	44.9	あり	あり	あり	あり
6	14	あり	60.5	71.5	あり	あり	あり	なし
6	15	なし	103.5	103.6	あり	あり	なし	あり
6	16	なし	99.3	115.2	なし	あり	なし	なし
7	1	なし	171.0	168.9	なし	なし	なし	なし
7	2	なし	166.8	178.5	なし	なし	なし	なし
7	3	あり	117.2	150.0	あり	あり	なし	なし
7	4	あり	85.4	106.4	あり	あり	あり	あり
7	5	あり	94.2	87.5	あり	あり	なし	あり
7	6	あり	117.3	120.7	あり	あり	なし	あり
7	7	なし	179.6	176.9	なし	なし	なし	なし
7	8	なし	169.0	171.8	なし	なし	なし	なし
7	9	なし	177.2	181.1	なし	なし	なし	なし
7	10	あり	91.0	100.7	あり	あり	あり	あり
7	11	あり	105.5	102.8	あり	あり	あり	あり
7	12	あり	140.2	125.6	なし	なし	あり	あり

7	13	なし	142.0	167.6	あり	あり	なし	あり
7	14	なし	167.5	161.3	なし	なし	なし	なし
7	15	あり	105.8	97.9	なし	なし	あり	あり
7	16	あり	100.1	89.3	あり	あり	あり	あり