

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	松本 頼明
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 Minimizing individual variations in arterial enhancement on coronary CT angiographs using “contrast enhancement optimizer”: a prospective randomized single-center study (Contrast enhancement optimizer を用いた冠動脈 CT アンジオグラフィにおける造影効果の個別変動の最小化: 単施設無作為化比較試験)			
論文審査担当者			
主査教授	末田 泰二郎	印	
審査委員	教授 木原 康 樹		
審査委員	准教授 中野 由紀子		
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>現在，冠動脈 CT アンジオグラフィ（CT angiography: CTA）は冠動脈疾患を診断するための重要な非侵襲的モダリティとなっている。冠動脈 CTA において狭窄病変を正確に検出するには，血管内の CT 値を 400 Hounsfield units (HU) 前後に保つ必要がある。しかし，冠動脈 CTA の造影効果には患者因子（体重，身長，心機能等）・造影剤因子（造影剤量，造影剤注入速度等）・CT 撮像因子（スキャンタイミング，スキャン速度）等が複合的に関与するため，全ての患者において最適な造影効果を得ることは容易ではない。したがって，冠動脈 CTA の検査の実施にあたっては，患者間の造影効果のばらつきをいかに減少させるかが CT 検査における課題の一つである。これを解決するために，我々は，患者毎に最適な造影剤投与プロトコル（投与量，投与速度等）を算出するソフトウェア（Contrast enhancement optimizer: CEO）を開発した。CEO は，人体の循環動態モデルに基づき作成されており，体重・身長・ポータブル心機能測定器から取得された心拍出量，ターゲットとする CT 値・造影効果を維持しなければいけない時間等を入力することで，個々の患者に適した造影剤量が算出される。本研究の目的は，冠動脈 CTA のために開発された CEO の臨床的有用性（患者間の造影効果のばらつきの減少）を検討することである。</p> <p>研究デザインは単施設によるランダム化比較試験であり，土谷総合病院（広島市中区）で実施し，全ての患者から書面にて同意を得た（倫理審査承認番号 E160926-7）。対象は 2017 年 3 月から 2018 年 1 月の間に，冠動脈疾患を評価するために冠動脈 CTA を受けた外来患者 300 名とした。そのうち適格基準を満たさなかった 5 名を除外し，最終的に 295 名（男性 168 名，女性 127 名，年齢中央値 71 歳）を登録した。乱数表を使用して，患者を CEO 群（A 群）または体重により造影剤を決定する体重群（B 群）に無作為に割り付けた。A 群（N=150）の造影剤量は CEO にスキャン直前の体重，身長，心拍出量を入力し決定した。CEO の主要な設定パラメータは目標 CT 値：400 HU，標的臓器：上行大動脈，造影効果持続時間：8 秒とした。B 群（N=145）の造影剤量は，冠動脈 CTA において最も標準的なヨード量である 245mg I/kg とした。両群とも造影剤量を肘正中静脈から 12 秒間注入し，生理食塩水 20 ml で後押しした。64 列 CT 装置を使用して全ての患者をレトロスペクティブ心電図同期撮影した。管電圧は 100 kV とし，ボラストラッキング法にて撮影を開始した。</p> <p>造影効果の安定性を評価するために，割り付けられた造影プロトコルを知らされていない 2 人の診療放射線技師が左冠動脈起始部レベルの上行大動脈および遠位冠動脈（segment 3，7 および 13）の CT 値を測定した。主要評価項目は上行大動脈における CT 値の標準偏差とし，F 検定で比較した。また，同等性マージン 75 HU にて群間の CT 値に関して同等性試験を行った。副次的評価項目は冠動脈 CTA におけ</p>			

る最適な造影効果 (350–500 HU) の割合, すなわち冠動脈 CTA の成功率とし, chi-square 検定にて比較した. さらに, 遠位冠動脈においても CT 値の標準偏差を比較し, 加えて放射線診断科医師による画像診断から冠動脈疾患 (狭窄率 $\geq$ 50%) の有病率を chi-square 検定にて比較した. 上行大動脈における CT 値の測定精度は Bland-Altman 解析にて評価した. 連続変数は中央値と範囲またはパーセンテージで表記し, 上行大動脈および遠位冠動脈の CT 値は平均と標準偏差で表記した. 統計解析は JMP14 (SAS Institute Inc) を使用し, 統計的有意水準は  $p < 0.05$  とした.

患者背景は体重を除き 2 群間に有意差を認めなかった ( $p > 0.05$ ). A 群の造影剤量 (ヨード量) は B 群より有意に少なかった (235.7 mg I/kg vs. 253.6 mg I/kg,  $p < 0.001$ ). 造影剤の注入速度は A 群で低い傾向にあったが, その差は統計学的に有意ではなかった (3.4 ml/sec vs. 3.6 ml/sec,  $p = 0.056$ ). 上行大動脈の CT 値は A 群および B 群でそれぞれ,  $428.6 \pm 55.5$  HU vs.  $436.1 \pm 68.7$  HU であり, 所定の同等性マージンの範囲内であった (群間の差の 95%信頼区間:  $-4.3 - 16.9$  HU). CT 値の標準偏差は A 群の方が B 群より有意に小さかった ( $p = 0.009$ ). 許容 CT 値の割合は A 群が有意に高かった (84.7% vs. 71.7%,  $p = 0.007$ ). 遠位冠動脈における CT 値の標準偏差も上行大動脈と同様に A 群が B 群より小さい傾向にあった. 冠動脈疾患の有病率は 2 群間に有意差を認めなかった (20.7% vs. 22.1%,  $p = 0.778$ ). Bland-Altman 解析の結果, 上行大動脈の CT 値の計測精度は両群とも 95% limits of agreement の範囲内に入っていた.

冠動脈 CTA に CEO を使用することにより, 従来の体重によって造影剤量を決める標準的なプロトコルよりも, 多くの患者において有意に最適な造影効果が得られることが実証された.

以上の結果から, 本論文は, 冠動脈 CT アンジオグラフィにおいて, 患者間の造影のばらつきを抑制した CT 検査を実施できる手法を開発したことにより, 冠動脈疾患の診断に大いに貢献できると期待される。

よって審査委員会委員全員は, 本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	松本 頼明
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
<p>論文題目  <b>Minimizing individual variations in arterial enhancement on coronary CT angiographs using “contrast enhancement optimizer”： a prospective randomized single-center study</b>            （Contrast enhancement optimizer を用いた冠動脈 CT アンジオグラフィにおける造影効果の個別変動の最小化：単施設無作為化比較試験）</p>			
<p>最終試験担当者</p> <p>主 査 教 授 末田 泰二郎 印</p> <p>審査委員 教 授 木原 康 樹</p> <p>審査委員 准教授 中野 由紀子</p>			
<p>〔最終試験の結果の要旨〕</p> <p style="text-align: center;">判 定 合 格</p> <p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成31年2月7日の第78回広島大学研究科発表会（医学）及び平成31年2月5日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 CEO の有用性が高い患者の体格</li> <li>2 CEO の使用により造影剤量が増加する患者の割合</li> <li>3 CEO に対して人工知能の手法を応用する可能性</li> <li>4 CEO を冠動脈の石灰化症例に適応した場合の診断能</li> <li>5 CEO の将来の発展性</li> </ol> <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			