

博士論文

論文題目 冠動脈 CT の造影剤動態と相関する心エコーの定量指標

氏 名 菅野 重明

目次

第1章 要旨	3
第2章 序文	
CT検査について	4
造影剤の注入法と時間濃度曲線の考え方	5
心臓超音波検査について	14
第3章 当研究における研究課題	15
第4章 心エコーと造影剤動態の比較検討	
方法	17
結果	29
第5章 考察	49
第6章 謝辞	58
第7章 参考文献	59

第1章 要旨

虚血性心疾患が疑われる患者は、冠動脈 CTA (coronary computed tomography angiography ; CCTA) の前に心臓超音波検査 (以下、心エコー) を実施されていることが多い。

過去のシミュレーション実験で造影剤の循環時間には心機能が影響することが知られており、経験的にも心機能が悪い患者は循環時間が遅くなることが多い。心エコーの定量指標を利用すれば、bolus tracking 法におけるリアルタイムでの透視時間の長さや撮像タイミング、造影剤注入法を最適化することができ、また bolus tracking の曝射時間を短縮することで CCTA (以下同) の被曝を低減できるのではないかと考えた。また心機能のどの指標が造影剤循環に影響するかを検証した。

結論としては、下行大動脈への造影剤到達時間は Body Mass Index (BMI)、R-R 間隔より求められた心拍数、左室収縮末期径、左房径に依存していた。上行大動脈の造影剤濃度は、BMI と上記の心拍数、左室収縮末期径に依存していた。

第2章 序文

CT 検査について

1972年にCTの1号機が開発され¹、その後、1990年代にヘリカルCTや多列検出器を搭載したCTが開発されてきた。また造影剤注入法などの検討により、臓器別に多様な撮像法が行われるようになってきた。多列検出器でも、64列以上のCTが導入されてからは、冠動脈Computed Tomography Angiography(以下CCTA)が実用され、冠動脈狭窄についての画像診断においては、感度94%、特異度89%、陽性的中率49%、陰性的中率99%という高い診断率を有している^{2,3}。CCTAは、陰性的中率において優れるという特徴があり、現在では、冠動脈疾患の中等度リスクを持つ患者にとって有用な検査となっている⁴。

一方で、CT検査は電離放射線を使用する検査であり、被曝による発がんのリスクを有する⁵。CCTAは、3mmにも満たない細い動脈の狭窄を対象とすることから薄いスライスで撮像することが求められるが、多列検出器を有するCT機器では、画質を保ちながらスライス厚を薄くすると被曝量が増えてしまう点が

問題となる。64 列 CT を用いた CCTA では、位置決め用の心電同期 CT や再構成に使わない心位相など、画像再構成に使用しないが原理的に必要な画像も撮像されるために 5-20 mSv 程度の被曝がある。64 列 CT を用いた CCTA では、発がんの生涯寄与リスクの上昇は 20 歳代女性にて 143 分の 1、80 歳代男性にて 3261 分の 1 と言われており、管電流を心電図に合わせて調整するソフトを使用しても、219 分の 1 から 5017 分の 1 となると言われている^{5,6}。通常の検査にもまして被曝量の低減は重要な課題となる⁷。256 列や 320 列 CT が開発されてからは、一般的な成人の心臓であれば、1 心拍でも CCTA が可能となった⁸。

CCTA においては、低被曝での撮像をするための手法として、心電図の位相により管電流を減少させる方法⁹⁻¹²、前向き心電図同期撮像⁹⁻¹²、高ピッチ撮像^{10,11}、低管電圧撮像¹⁰⁻¹²、撮像範囲の縮小^{9,11}などが試みられ、成果をあげている。また、画像フィルターや逐次近似 (iterative reconstruction ; IR) を用いた画像再構成法でも被曝低減がなされている¹²⁻¹⁴。

造影剤の注入法と CT の撮像法

造影 CT について言及した論文は、1970 年代半ばから発表されていた¹⁵⁻¹⁷。ヘリカル CT の臨床への導入が始まると、撮像の高速化と画質の向上に伴い、造影剤投与法の最適化の研究がされるようになってきた。造影 CT の検査の目的は、細胞外液性のヨード造影剤を用いることで、組織間コントラストを向上させることであり、ターゲットとなる臓器は血管系、実質系、胆管系、尿路系、リンパ系とさまざまである。CTA では血管系がターゲットとなる。造影のコントラストを決定する因子は患者、造影剤、管電圧、機器や再構成法といったものがある。末梢静脈より注入された造影剤は、大血管・心臓といった central blood flow に分布し、そこから毛細血管を介して細胞外液腔に流入する。細胞外液腔は肝臓・脾臓・腎臓といった高灌流組織の細胞外液腔と脂肪組織・骨組織といった低灌流組織の細胞外液腔に分けられ、造影剤は前者に速やかに分布し、後者はゆっくりと分布する¹⁸。

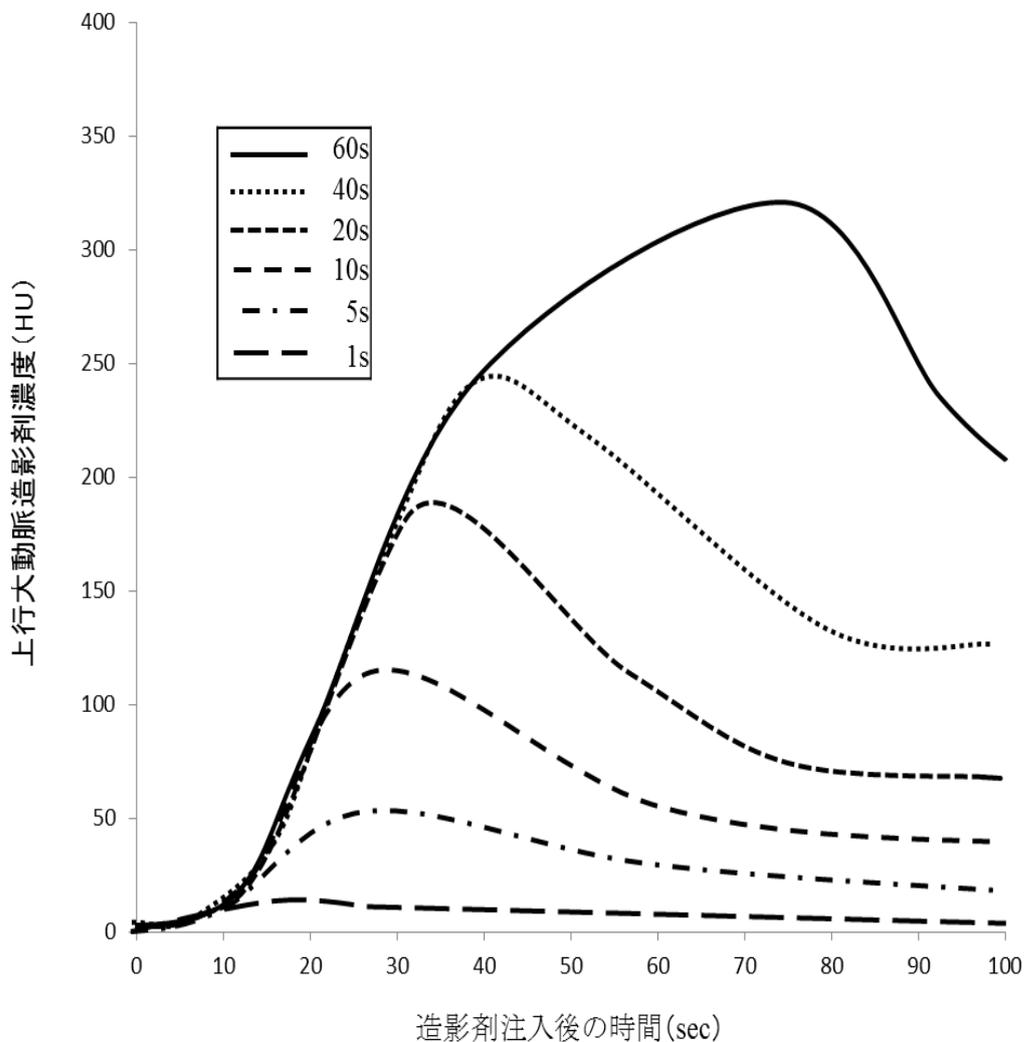
一般的に、血管系である central blood flow の造影効果は単位時間あたりに注入

されるヨード量で決定される¹⁹。これらの撮像タイミングを決定する方法として、test bolus injection 法や computer-assisted bolus tracking 法を用いる方法が報告されている²⁰⁻²²。しかし、これらの方法による閾値や遅延時間の設定は経験的になされていた。

その後、薬物動態モデルやブタモデル、ファントムを用いた多くの分析²³⁻²⁵やテスト注入を行い患者個人の特性関数を求める²⁶といった報告がなされ、これにより注入法の最適化が検討され、これら造影剤の注入量と速度、時間による造影効果への影響を表す時間濃度曲線 (time density curve、以下 TDC) が使われるようになった^{27,28}。

理論的には造影剤の血管注入後の造影効果の到達時間は、同一個体内では一定であり、最高濃度は注入量、注入速度に比例し、効果持続時間は注入時間に比例する¹⁸。また、これらの造影剤到達時間や最高濃度、効果持続時間は、被検査者の体重、身長、心機能 (心拍出量) に依存すると言われている (図 1, 2)¹⁹。逆に、TDC を用いてイヌの心拍出量や心筋血流を推定した報告もされている^{29,30}。

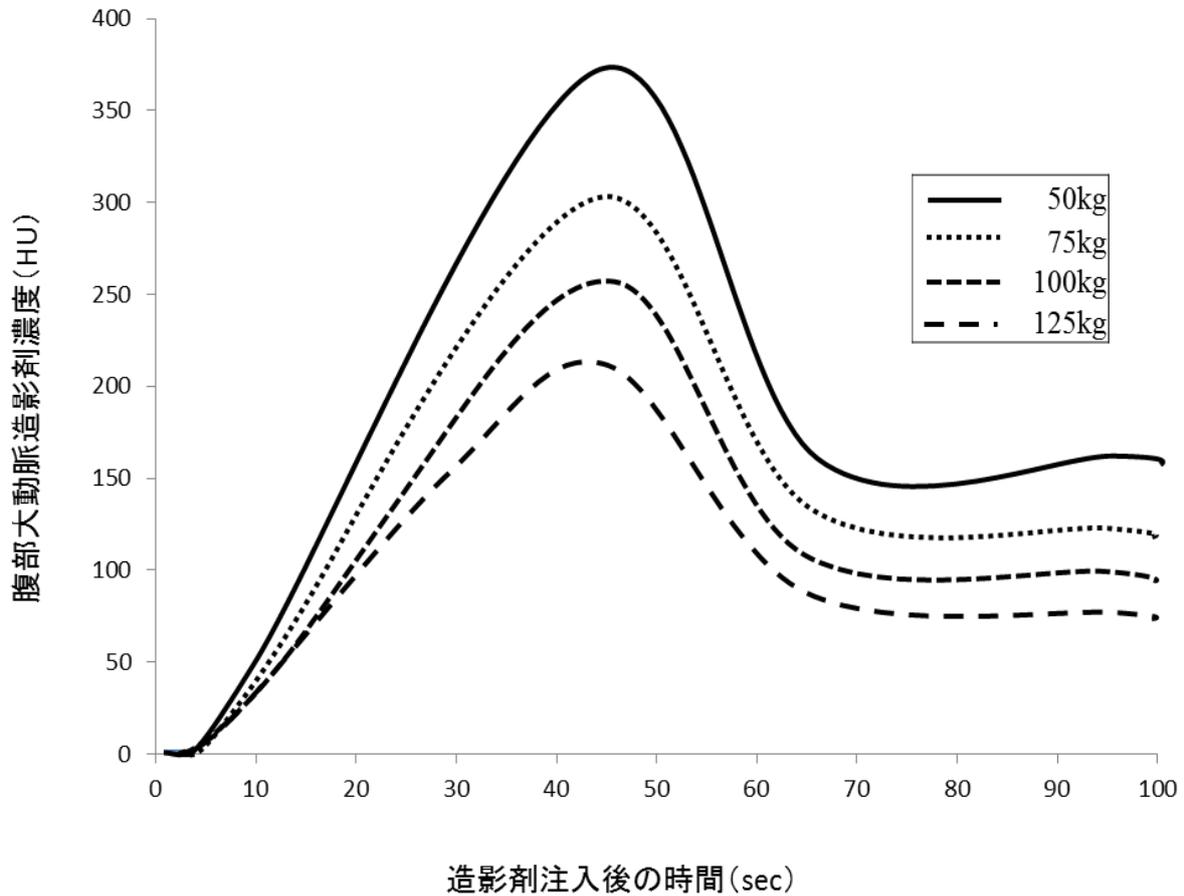
図 1: 注入速度を一定とし、注入量と注入時間を変化させた time density curve



腹部大動脈造影剤濃度のシミュレーション (30 歳男性、身長 170 cm、体重 70 kg を仮想)

ヨード含有 350 mg/ml の造影剤を 3 ml/sec で注入 (上から注入持続時間 1, 5, 10, 20, 40, 60 sec)。注入直後は、ガウス曲線に似たカーブを作るが、造影剤注入時間が延長すると新規の造影剤と再循環によりゆっくりと上昇するカーブとなる。したがって、注入時間を延ばすと、急速な立ち上がりから緩やかな増加からピーク、そして減少する。文献 19 より引用、改変。

図 2: 造影剤注入量、注入速度を一定とし、患者の体重を変化させた time density curve



30歳男性、170 cm の仮想モデルでの体重を 50, 75, 100, 125 kg とし、ヨード量 350 mg/ml の造影剤 125 ml を 4 ml/sec で注入したときの腹部大動脈での造影剤濃度。腹部大動脈での造影剤の濃度は体重に反比例する。文献 19 より引用、改変。

撮像法では、これらの造影剤の標的となる臓器、CTA では血管を、最適に撮像するために、造影剤注入後に固定した時間でのタイミングでの撮像よりも、少量の造影剤でテスト造影し、心拍出量などの要因を含めた個々の至適タイミングを計る test injection 法や^{31,32}、指定した断面において造影剤の流入をリアルタイムにモニタリングする bolus tracking 法を用いて撮像することが有用であることが知られている^{31,33}。一方で、test injection 法では後に述べる造影剤使用量の増加と放射線被曝量の増加、bolus tracking 法では透視時間による放射線被曝量の増加という欠点もある³¹。

造影剤の問題点として、造影剤による急性反応があげられ、軽微なものを含めると5～8%に生じると言われている³⁴。ヨード造影剤は腎排泄であり、経静脈的造影による造影剤腎症は、心臓カテーテルなどの経動脈的造影よりも造影剤腎症のリスクは高くないと報告されているが³⁵、経静脈的造影剤投与では腎機能障害患者にて5.4%の造影剤腎症の発症リスクがある³⁶。冠動脈疾患を有する患者においては、軽度の腎障害が73%、重度は9.9%と報告され、慢性腎障害を

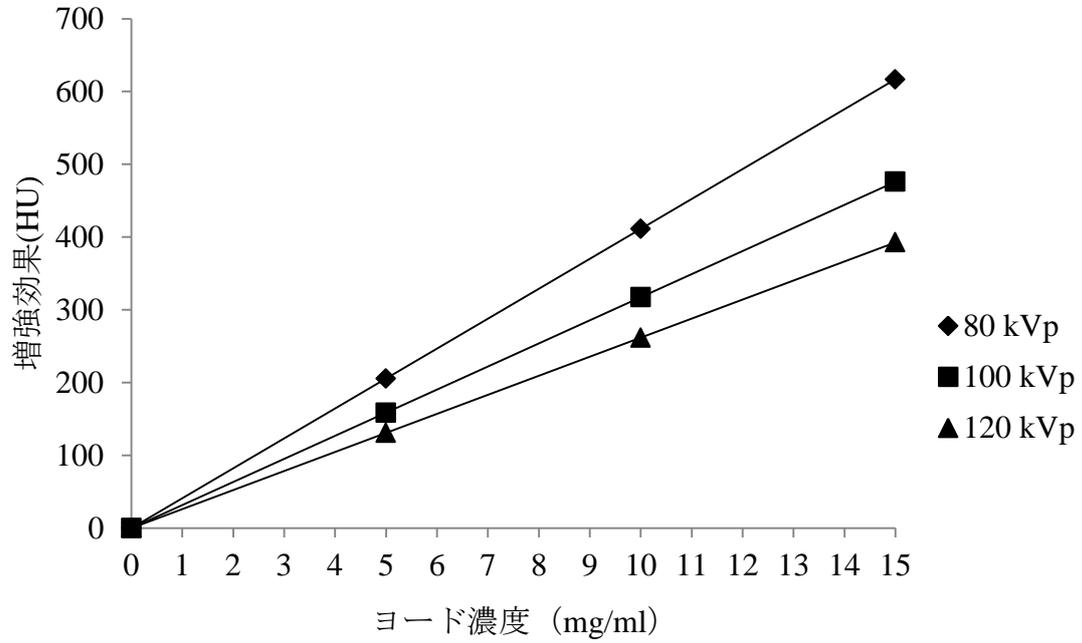
有する率が高いと報告されている³⁷。また、CCTA後に心臓カテーテル検査を施行するケースも少なくはない。この為、造影剤の注入量は必要最小限であることが求められる。CT機器の検出器の多列化が進むことで、CTAではより短い時間で、より少ない造影剤量での撮像が可能となっている³⁸。また、生理食塩水での後押しが、末梢血管での造影剤の停滞を防ぎ、生体内での時間濃度曲線を正確に再現することにつながると言われている³⁹⁻⁴¹。これにより正確なタイミングでのCTAの撮像を行うことができる。またCCTAにおいては生食後押しで上大静脈や右心系の造影剤を洗い出すことにより、右心系の造影剤のアーチファクトを減らすことが出来ることが知られている^{42,43}。

当院でのCCTAにおける造影剤注入法は、簡便で一般的な体重に基づいた造影剤量の決定を行っている。また、245~375 mgI/kg程度の造影剤を10~15秒程度で注入する方法が妥当と報告されており⁴⁴、その範囲内に収まる22.2 mgI/kg/sでの造影剤量と注入速度としている。冠動脈の近位部と遠位部の増強効果の差を軽減するために、造影剤を一定の速度で注入する单相注入法ではなく、途中

から薄い濃度の造影剤を注入し、TDC の頂点付近の傾きを緩やかに出来る二相注入法を採用している⁴³。

CT 機器の設定では、同一個体内では造影剤量が同一であれば、管電圧の設定が低い方が造影剤の CT 値が高くなることが知られているが、一方でノイズが大きくなり画質が落ちることが知られている。具体的には 120 kVp での撮像を 80~90 kVp に変更するとヨードの増強効果は 1.5 倍に増強されることが知られているが^{19,45,46} (図 3)、管電圧を下げることによって X 線吸収量が 40 % 程度減少することから⁴⁷、ノイズが生じ画質が劣化する。この為、体重の重い患者には管電流を増加させる必要がある。その他に、画質の低下に対しては、前述したノイズ低減フィルター⁴⁸ や逐次近似法を用いて画質を向上させる研究が報告されている^{13,14,49-51}。CCTA においては血管径が細いことから、当院では若年者を除いて 120 kVp の管電圧を採用し、体重別に管電流を調節している。

図 3: 管電圧とヨード造影剤の増強効果の関係



ヨード濃度とCTでの増強効果を3段階での管電圧設定で撮像したもの。文献19より引用、改変

心臓超音波検査について

心エコー検査は 1954 年に I.Edler と C.Hertz によって、M モードエコーが心臓への応用がなされ^{52,53}、1955 年以降には、Effert ら、Gässlar ら、Shumitt and Braun らによって臨床成績が報告され⁵⁴、低侵襲で高い診断価値が認められてきた⁵⁵。次いで、1970 年代にリアルタイム二次元エコーが主流となり⁵⁶⁻⁵⁸、ドップラー法の発展により心腔内の血流分析が進み⁵⁹、これらとベルヌイの式をあわせることで、心内構造物、血流動態を結びつけることができた⁶⁰。現在では、心臓の形態、心機能を低侵襲で評価できる検査として主流となっており、虚血性心疾患や弁膜症などの多くの心疾患における画像診断として、ガイドラインで class I の適応があるとされている⁶¹。

心エコー検査は、虚血性心疾患の診断に用いる他の画像検査よりも、簡便かつ非侵襲的であり、検査が反復可能で、リアルタイムに結果が出る利点がある。

この為、診断の初期段階での検査として有用であり⁶²、CCTA よりも前に検査が行われることが多い。

第3章 当研究の検討課題

CCTA は、多列化した CT 装置と造影剤注入法、撮像法、画像再構成法の試みなどにより、低侵襲化がすすんでいるが、被曝および造影剤の使用といった侵襲は避けられない。特に、撮像において bolus tracking 法が有用と考えられているが、その放射線を照射しリアルタイムに断面を見ていく過程での被曝があり、その断面が乳房を含み、特に女性で乳癌のリスクとなり得るため、これらの低減はできないだろうか考えた。CCTA を実施する患者は、多くがより低侵襲である心エコーの検査を前後、特に心エコーの非侵襲性を考慮し、CCTA より前に行われている方が多い。上行大動脈の増強効果は冠動脈近位部での増強効果に近いと考えられる。心エコーの定量指標から CCTA の造影剤到達時間や上行大動脈での CT 値を予測することができれば、CCTA での本撮像時の冠動脈の描出を保ちつつ、bolus tracking 法での透視を開始するタイミングを調整して被曝低減につなげることができると考えられる。このための基礎的検討として、心エコーでの定量的指標および患者の身長、体重、BMI などのパラメータと、CCTA

における撮像タイミング、撮像時の上行大動脈での造影剤の CT 値との関係を retrospective に検索する。

本研究は、審査番号 2561-(9)、研究課題「医用画像の診断に関する包括的な後ろ向き研究」を元に行っている。以下の患者を対象とする本研究は、いずれも冠動脈疾患の疑いがあり、臨床的に CCTA の検査適応となった患者を後ろ向きに検討している。研究参加への同意取得は倫理委員会の結果に基づき省略している。

第4章 心エコーと造影剤動態の比較検討

方法

対象患者

2014年1月から2014年6月までの当院での coronary CT を実施した患者で、CT 撮像時前後3か月以内に当院で心エコーを実施した患者を対象とし、連続221症例のうち、期間中に心エコーを実施しなかった102例、標準プロトコール以外の撮像方法を実施した21例を除外し、合計98例（男：女＝56：42、平均年齢 64.9 ± 12.8 ）を解析対象とした。解析対象となった患者の背景を表1に、除外した症例の除外理由を表2に示す。

表 1: 患者背景, n = 98

年齢 (y)	64.9 ± 12.9
性別 (M/F)	56 / 42
体重 (kg)	62.4 ± 16.4
身長 (m)	1.62 ± 0.11
Body Mass Index: BMI (kg/m ²)	23.6 ± 4.71
降圧剤 (βブロッカー) の内服	7
糖尿病	18
高血圧	20
冠動脈疾患の家族歴有り	8
喫煙者	9
脂質異常症	16

表2 解析対象から除外した症例

理由	人数 (n)
期間中に心エコー実施なし	102
CT と心エコーの間に PCI や CABG 等の治療実施	0
標準プロトコール以外 (内訳は下記)	
Wide Volume 撮像 (CABG 後など)	12
手下げ撮像 (RFA 前など)	5
心移植後	1
三心房心	1
産褥性心筋炎	1
治験	1
合計	123

CT 撮影

全ての撮像は 320 列 CT (Aquillion ONE Vision edition, 東芝メディカルシステムズ株式会社、栃木県；以下「東芝」) を使用した。

スキャンパラメータは検出器 320 列 × 0.5 mm; 管球速度 275 ms; 管電圧 120 kVp; 管電流は体重に応じて 250~760 mA ; 撮像位相は心拍数に応じ、75 %、70 - 80 %、30 - 80 %、0 - 100 % とし、心電図同期前向き volume scan を行った。患者の心拍数に応じて、scan する心拍数の決定を行った。

再構成は再構成厚 0.5 mm ; 再構成間隔 0.25 mm にて再構成関数 FC04 (medium soft tissue) を用いてハイブリッド型逐次近似再構成 (AIDR-3D strong) と symmetric cone beam reconstruction (Xact+いずれも東芝) を適応して行った。示適位相の検索には、Phase Navi (東芝) を使用した。

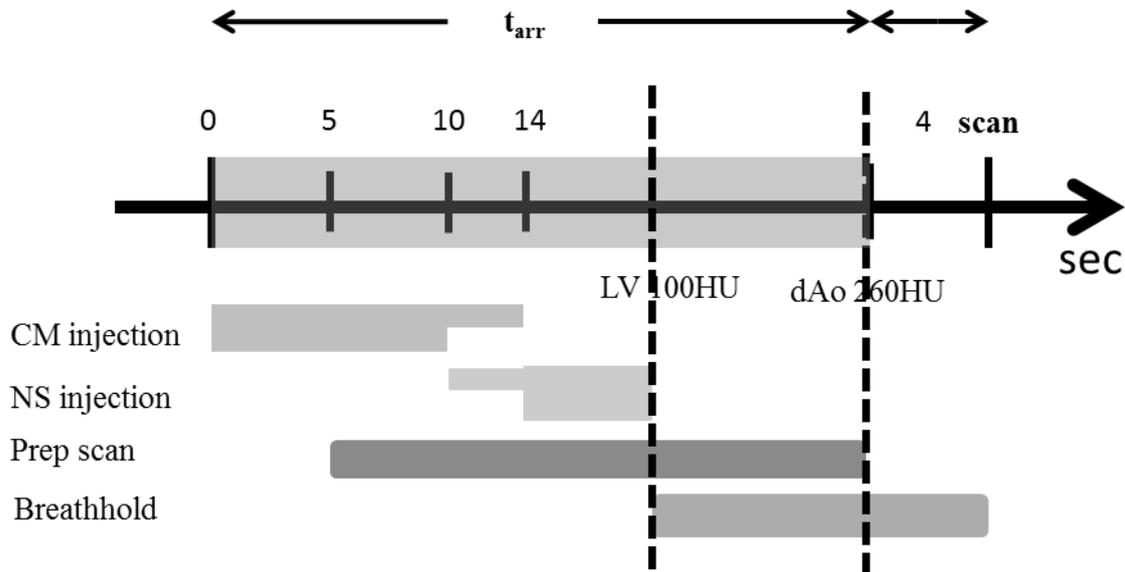
造影剤はイオパミロン 370 (1 ml 中、日局イオパミドール 755.2 mg 含有) を、22.2 mgI/kg/s で注入した。ただし、一定の増強効果を保つために造影剤総量と

して最小値を 30 ml、また、静脈ラインの安全性を考慮し最大値を 62 ml とした。

全例患者の右正中肘窩静脈にルートを確認し、造影剤のみを 10 秒で注入し、その後、生理食塩水による倍希釈した造影剤を 4 秒、生理食塩水 30 ml で後押しした。造影剤注入速度は上記のように設定した造影剤量と注入時間により最低 2.5 ml/s、最高 5.1 ml/s となっている。

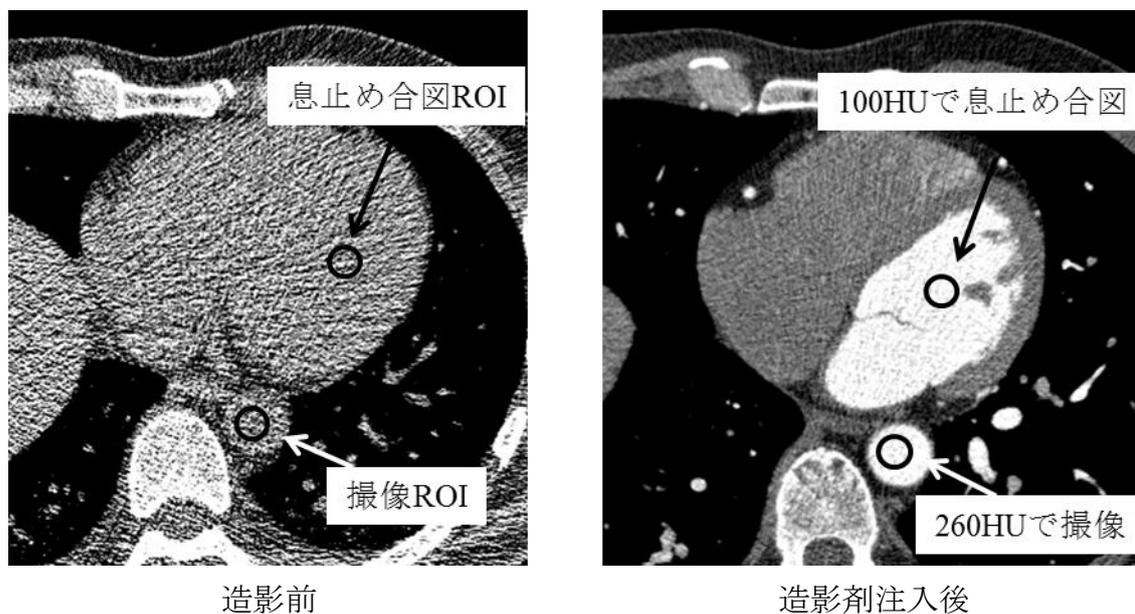
撮像タイミングは bolus tracking 法 (Real prep, 東芝) を用いて決定した。Real prep の透視開始時間は、造影剤注入開始 5 秒後でとし左室内の CT 値が 100 Hounsfield unit(以下 HU)に達したときに息止めの指示を開始し、同スライスの下
行大動脈 CT 値が 260 HU に達したときに撮像とした。造影剤注入開始から下行
大動脈 CT 値が 260 HU となるまでの時間と、撮像された CCTA 画像の上行大動
脈内の CT 値を記録した。造影剤到達時間 t_{arr} の定義は、図 4, 5 のようになっ
ている。

図 4: t_{arr} の定義



造影剤（以下 CM）は Iopamidol 370 mgI/ml, 22.2 mg I/kg/s (mean 43.3 ± 9.3 ml) を使用し、CM → CM : 生理食塩水（以下 NS） = 1 : 1 → NS 30 ml と 2 段階注入をしている。造影剤注入速度は 2.5 - 5.1 ml/s で体重によって変更した。撮像タイミングは、左室内（図中 LV）の CT 値が 100 HU に達したときに息止めの指示をし、同スライスでの下行大動脈（図中 dAo）での CT 値が 260 HU に達したときに撮像とした。

図 5: t_{arr} の定義



左室内に息止め合図の ROI を、同スライスでの下行大動脈で撮像 ROI を置いた。造影剤注入開始 10 秒後に透視を開始し、リアルタイムに同断面をモニタリングし、左室内の ROI 内の CT 値が 100 HU に到達したときに息止めの合図を入れ、下行大動脈での CT 値が 260 HU に到達した時の時間を t_{arr} とした。本撮像の曝射は t_{arr} の 4 秒後となっている。

前処置として、冠拡張のために検査開始時に全患者に 2.5 mg の二硝酸イソソルビド（ニトロール；エーザイ、東京）を舌下投与している。また、冠動脈 CTA においては、拡張末期での撮像を行うことが望ましく、またその心拍数が 75 回/min 未満 であることが推奨される。日常の処方として β ブロッカーを内服している患者 4 名いたほか、心拍数コントロールを目的として、3 名において検査 2 時間前に短時間型 β ブロッカー（メトプロロールまたはプロプラノロールを 20 – 40 mg）が処方された。

上行大動脈 CT 値は、1 名の放射線科医がすべての計測を行った。大動脈基部付近の上行大動脈に円形の ROI を置き、平均 CT 値を記録した。ROI は血管壁を含めないように且つなるべく大きく描いた（図 6）。



図 6: 上行大動脈内の CT 値の計測

大動脈基部付近の上行大動脈にて、矢印のように血管壁を含まないように ROI を設定した。

心エコー検査は、当院での生理検査室での検査データを使用した。心エコーは安静時検査で、2Dモードにて心室中隔厚 (IVSth)、左室後壁厚 (LVPWth)、左室収縮末期径 (LVDs)、左室拡張末期径 (LVDd)、駆出分画 (EF)、左室内径短縮率 (%FS)、心拍数 (HR)、拡張早期波 (MVE)、心房収縮波 (MVA)、E波の減速時間 (DcT)、大動脈弁血流速度 (AV Vmax)、上行大動脈径 (AoD)、左房径 (LAD)、僧帽弁流入波形、僧帽弁輪速度 (E/e')、に加え 2D モードから Teichholz 法を用いて計算される一回拍出量 (stroke volume, SV) と心拍出量 (cardiac output, CO) を解析対象とした。患者背景として弁膜症の有無と重症度も評価した。

統計学的解析

全ての統計学的解析は、JMP ソフトを使用した（version 11.2.0, SAS, Cary, NC）。全ての連続変数は、記載がない限り、平均 ± 標準偏差で表記した。多変数の重回帰分析は、ステップワイズ法（BIC（Bayes Information criteria, ベイズ情報量基準）、変数増加）を用いた。

目的変数は、下行大動脈造影剤到達濃度時間 t_{arr} 、および、上行大動脈濃度である。説明変数は、CT 撮像時の身長、体重、BMI、撮像時の R-R 間隔、造影剤量、造影剤の注入速度、心エコーのパラメータとし、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。撮像時の R-R 間隔は心拍数に変換し HR(CT)とし、心エコーの心拍数を HR(echo)とした。

造影剤に関するパラメータ、および心エコーのパラメータの間には、それぞれに説明変数間の相関の強いものがある、多重相関性を回避するために、各説明変数間の相関を比較し、二変数間の相関が 0.80 以上または-0.80 以下となる変数間では、 t_{arr} 、および上綱大動脈濃度との相関が最も強いものを説明変数の候

補として残した。そこからまた多重共線性を回避するため、要因のスクリーニングを行い、拡大分散係数（variance inflation factor, VIF）が 4 以下となる変数のみを採用し、ステップワイズ法による重回帰分析を行った。

結果

CT 検査でのデータ、および心エコーでのデータを表 3、4 に表した。表 5 に弁膜症の有無をまとめた。僧房弁閉鎖不全、大動脈閉鎖不全に関して、I 度(mild)までは逆流がほぼ無いものとして考えられる。今回のデータでは、II 度以上の僧房弁閉鎖不全、大動脈閉鎖不全の症例は無かった。

表 3: CT 撮像パラメータ

造影剤量 (mL)	43.7 ± 9.31
造影剤注入速度 (mL/S)	3.67 ± 0.76
管電流 (mA)	376 ± 125
撮像範囲 (cm)	13.1 ± 1.68
実効線量 (mSv)	2.88 ± 2.69
CT 透視での線積分線量 dose length product: DLP (mGy · cm)	47.6 ± 23.9
本撮像時の線積分線量 dose length product: DLP (mGy · cm)	206 ± 192
息止めのタイミング (sec)	20.8 ± 4.59
t _{arr} (sec)	25.5 ± 4.42
上行大動脈での CT 値 (HU)	415 ± 72.1
CT における標準偏差 SD (HU)	21.7 ± 2.55
撮像時の R-R 間隔 (msec)	990 ± 181

表 4: 心エコーのパラメータ

項目	計測値	正常値
IVSth (心室中隔厚) (mm)	9.96 ± 4.44	7 - 12
LVPWth (左室後壁厚) (mm)	9.40 ± 2.78	7 - 12
LVDd (左室拡張末期径) (mm)	45.9 ± 6.80	40 - 55
LVDs (左室収縮末期径) (mm)	29.1 ± 7.08	30 - 45
EF (駆出分画) (%)	65.8 ± 11.7	>55
%FS (左室内径短縮率) (%)	37.1 ± 9.08	30 - 50
HR (心拍数) (/ min)	69.2 ± 11.3	60 - 90
MV E (拡張早期波) (m / sec)	0.65 ± 0.19	E / A 比にて
MV A (心房収縮波) (m / sec)	0.76 ± 0.23	1.11 - 2
DcT (E 波の減速時間) (cm / cm)	218 ± 51	>60
AV Vmax (大動脈弁血流速度) (m / sec)	1.48 ± 0.69	1 - 2
AoD (上行大動脈径) (mm)	32.3 ± 4.20	20 - 36
LAD (左房径) (mm)	38.3 ± 6.93	M: 28 - 36, F: 28 - 34
E/e' (lateral) (僧帽弁流入波形,僧帽弁輪速度比)	10.0 ± 3.95	3.7 - 8.3
SV (一回拍出量、Teichholz 法) (ml)	64.1 ± 16.0	60 - 130
CO (心拍出量、Teichholz 法) (l / min)	4.45 ± 1.24	4 - 8

表 5: 弁膜症の有無

	MR	AR	AS
なし	28	63	97
Trace (軽度)	56	26	0
Mild (I 度)	14	9	0
Moderate (II 度)	0	0	0
Severe (III 度)	0	0	1
計	98	98	98

II 度、III 度以上の僧房弁閉鎖不全 (mitral regurgitation, MR)、大動脈弁閉鎖不全 (aortic regurgitation, AR) はいなかった。

III 度の大動脈弁狭窄症 (aortic stenosis, AS) が 1 名いた。僧房弁閉鎖不全、および大動脈弁閉鎖不全が mild までは心拍出量には影響しないことが知られている。

各説明変数間の相関係数を表 6-9 に示す。

多重相関性を回避した結果、BMI と有意な相関があった造影剤注入量、造影剤注入速度、体重が除外され(表 6)、同様に LVPWth と有意な相関があった IVSth が除外され(表 7)、左室系の指標では LVDs と有意な相関のあった LVDd が除外され、EF と %FS と CO は拡大分散係数 (variance inflation factor, VIF) が 4 以上であったため除外された(表 8)。左房径の指標では、説明変数間の相関係数が 0.80 以上、または -0.80 以下のものは無かったが、左室拡張能を臨床的によく表す E/A を採用した(表 9)。心拍数に関しては、検査結果に意味があると思われる CT 撮像時の心拍数を採用した。この結果 BH、BMI、HR (CT)、LVPWth、LVDs、MV(DcT)、AV Vmax、AoD、LAD、E/A、が説明変数として残ったが、いずれも VIF は 4 以下で多重共線性はなく、最終的な説明変数として採用された。

表 6: t_{arr} 、撮像時の上行大動脈の CT 値（上行 CE）、CT 撮像に関する説明変数間の相関係数。括弧内が p 値

	t_{arr}	上行CE	CM	speed	BW	BH	BMI
t_{arr}	1	-0.279 (0.0107*)	-0.2321 (0.0274*)	-0.223 (0.0349*)	-0.1839 (0.0836)	0.0601 (0.515)	-0.2687 (0.0091*)
上行CE	-0.279	1	0.3356 (0.0009*)	0.3354 (0.0010*)	0.2569 (0.0129*)	-0.054 (0.8679)	0.3558 (0.0008*)
CM	-0.2321	0.3356	1	0.9902 ($<0.0001^*$)	0.9386 ($<0.0001^*$)	0.6076 ($<0.0001^*$)	0.8156 ($<0.0001^*$)
speed	-0.223	0.3354	0.9902	1	0.9502 ($<0.0001^*$)	0.6137 ($<0.0001^*$)	0.827 ($<0.0001^*$)
BW	-0.1839	0.2569	0.9386	0.9502	1	0.6216 ($<0.0001^*$)	0.8657 ($<0.0001^*$)
BH	0.0601	-0.054	0.6076	0.6137	0.6216	1	0.1613 (0.1120)
BMI	-0.2687	0.3558	0.8156	0.827	0.8657	0.1613	1

薄い部分が相関係数 0.80 以上、濃い部分がそれらの変数で t_{arr} 、上行 CE との相関がともに最も強いもの。注入した造影剤量は CM、注入速度は speed、身長は BH、体重は BW として表記している。
BMI と BH を説明変数として採用した。

表 7: t_{arr} 、CT 撮像時の上行大動脈 CT 値（表中の上行 CE）と心エコーの心室中隔厚（IVSth）、左室後壁厚（LVPWth）との相関係数。括弧内は p 値。

	t_{arr}	上行CE	IVSth	LVPWth
t_{arr}	1	-0.276 (0.0107*)	0.101 (0.342)	0.036 (0.723)
上行CE	-0.276	1	0.023 (0.841)	0.070 (0.543)
IVSth	0.101	0.023	1	0.824 ($<0.0001^*$)
LVPWth	0.036	0.070	0.824	1

薄い部分が相関係数 0.80 以上。p 値と臨床的意義を検討し、LVPWth を採用した。

表 8: t_{arr} 、CT 撮像時の上行大動脈の CT 値（上行 CE）と心エコーでの左室と関連する指標との相関係数。括弧内は p 値。

	t_{arr}	上行CE	LVDd	LVDs	EF	%FS	SV	CO
t_{arr}	1	-0.2617 (0.0107*)	0.2504 (0.0142*)	0.4099 (<0.0001*)	-0.3875 (0.0001*)	-0.369 (0.0002*)	-0.103 (0.3321)	-0.1896 (0.251)
上行CE	-0.2617	1	-0.156 (0.0994)	-0.2203 (0.0233*)	0.1823 (0.068)	0.1499 (0.1379)	0.0446 (0.8291)	0.01 (0.6751)
LVDd	0.2504	-0.156	1	0.8487 (<0.0001*)	-0.2467 (0.0126*)	-0.2535 (0.0104*)	0.6058 (<0.0001*)	0.2161 (<0.0001*)
LVDs	0.4099	-0.2203	0.8487	1	-0.6915 (<0.0001*)	-0.6758 (<0.0001*)	0.2523 (0.0145*)	0.0654 (0.1633)
EF	-0.3875	0.1823	-0.2467	-0.6915	1	0.9328 (<0.0001*)	0.1436 (0.2026)	-0.0961 -0.3152
%FS	-0.369	0.1499	-0.2535	-0.6758	0.9328	1	0.1523 (0.1727)	-0.0495 (0.4868)
SV	-0.103	0.0446	0.6058	0.2523	0.1436	0.1523	1	0.7597 (<0.0001*)
CO	-0.1896	0.01	0.2161	0.0654	-0.0961	-0.0495	0.7597	1

薄い部分が相関係数 0.80 以上、濃い部分がそれらの変数らの中で t_{arr} 、上行 CE との相関がともに最も強いもの。また、拡大分散係数を比較し、左室収縮末期径と一回拍出量が説明変数として選ばれた。

表中にて、左室拡張末期径を LVDd、左室収縮末期径を LVDs、駆出率を EF、左室内径短縮率を %FS、一回拍出量を SV、心拍出量を CO、心エコー時の心拍数を HR(echo)としている。

表 9: t_{arr} 、CT 撮像時の上行大動脈の CT 値（上行 CE）とその他の心エコーの指標との相関係数。括弧内は p 値

	t_{arr}	上行CE	MV E	MV A	MV(DcT)	AV Vmax	AoD	LAD	E/e'(lat)	E/A
t_{arr}	1	-0.271 (0.0107*)	-0.037 (0.7109)	-0.063 (0.1621)	0.161 (0.1275)	0.050 (0.5548)	0.240 (0.0324*)	0.381 (0.0003*)	0.211 (0.724)	0.195 (0.3363)
上行CE	-0.271	1	-0.069 (0.5787)	0.089 (0.3804)	0.014 (0.8737)	0.057 (0.8624)	-0.149 (0.170)	-0.011 (0.988)	0.148 (0.1313)	-0.184 (0.0721)
MV E	-0.037	-0.069	1	0.452 ($<0.0001^*$)	-0.097 (0.3269)	0.053 (0.6359)	-0.010 (0.7568)	0.098 (0.545)	0.200 (0.1258)	0.479 (0.0001*)
MV A	-0.063	0.089	0.452	1	0.256 (0.0035*)	0.357 (0.0013*)	0.075 (0.5167)	0.234 (0.0882)	0.590 ($<0.0001^*$)	-0.499 ($<0.0001^*$)
MV(DcT)	0.161	0.014	-0.097	0.256	1	0.253 (0.0071*)	0.194 (0.0651)	0.207 (0.0277*)	0.244 (0.5081)	-0.196 (0.134)
AV Vmax	0.050	0.057	0.053	0.357	0.253	1	-0.150 (0.4637)	0.167 (0.1002)	0.271 (0.0536)	-0.159 (0.1166)
AoD	0.240	-0.149	-0.010	0.075	0.194	-0.150	1	0.180 (0.1183)	-0.056 (0.7439)	-0.0562 (0.3171)
LAD	0.381	-0.011	0.098	0.234	0.207	0.167	0.180	1	0.248 (0.0561)	-0.0176 (0.0795)
E/e'(lat)	0.211	0.148	0.200	0.590	0.244	0.271	-0.056	0.248	1	-0.2205 (0.0342*)
E/A										1

各説明変数間の相関係数にて、0.80 以上または-0.80 以下のものはないが、説明変数の数が多くなってしまったため、臨床的意義から E/A、MV(DcT)、AV Vmax、AoD、LAD を採用した。

表中にて、拡張早期波を MV E、心房収縮波を MV A、E 波の減速時間を MV(DcT)、大動脈弁血流速度を AV Vmax、上行大動脈径を AoD、左房径を LAD、左室急速流入速度、僧房弁輪速度比を E/e' と表している。

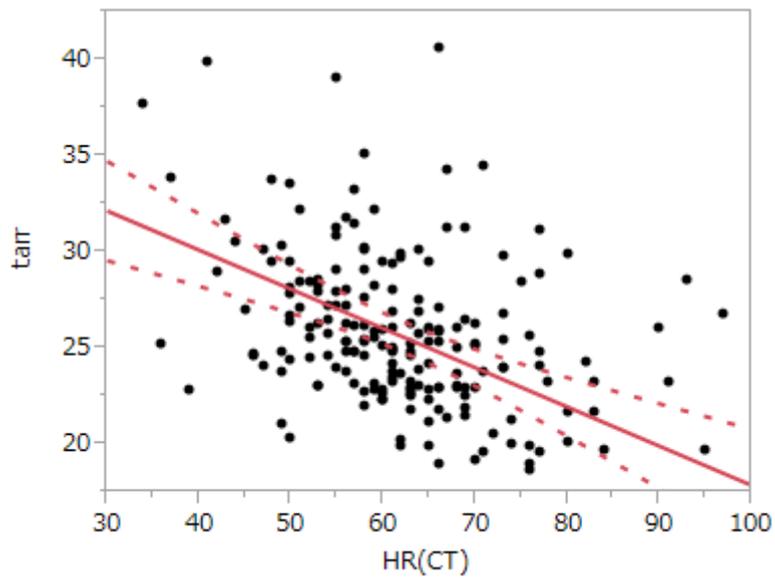
t_{arr} については、最終的な重回帰分析の結果が決定係数 $R^2 = 0.4138$, 自由度調整 $R^2 = 0.3853$; HR(CT) $\beta = -0.34$; $p = 0.0003^*$, BMI $\beta = -0.40$; $p < 0.0001^*$, LVDs $\beta = 0.20$; $p = 0.0207^*$, LAD $\beta = 0.31$; $p = 0.0019^*$ であった (表 10)。これにより、 t_{arr} は CT 撮像時の心拍数および BMI が大きくなると速くなり、LVDs、LAD が大きくなると遅くなることが分かった。ただし、各単回帰の散布図、およびその直線のあてはめ、自由度調整 R^2 を考慮すると、単回帰でのあてはまりは、いずれも相関が弱い結果となっている (図 7-10)。

表 10: t_{arr} の回帰分析の結果と要約

決定係数 R^2 0.4138 自由度調整 R^2 0.385

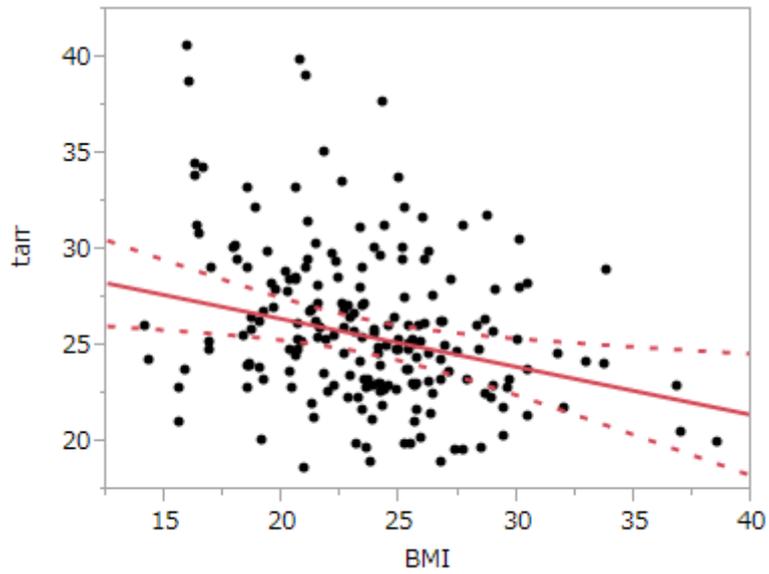
	推定値	標準誤差	t値	p値	標準β
HR(CT)	-0.142	0.0373	-3.81	0.0003*	-0.345
BMI	-0.348	0.0771	-4.5	<0.0001*	-0.402
LVDs	0.14	0.0594	2.34	0.0207*	0.204
LAD	0.186	0.0579	3.01	0.0019*	0.309

図 7: t_{arr} と HR(CT) の散布図



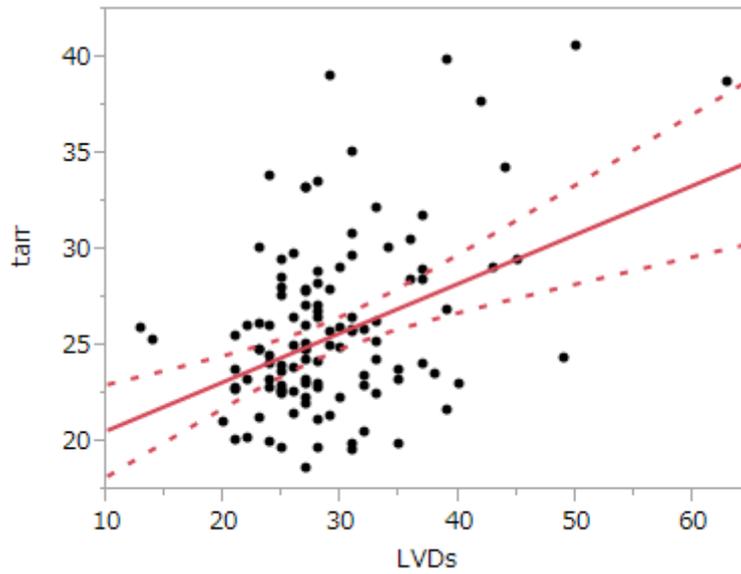
$r = 0.498$, $p < 0.0001^*$, 自由度調整 $R^2 = 0.239$
点線は単回帰の信頼区間

図 8: t_{arr} と BMI の散布図



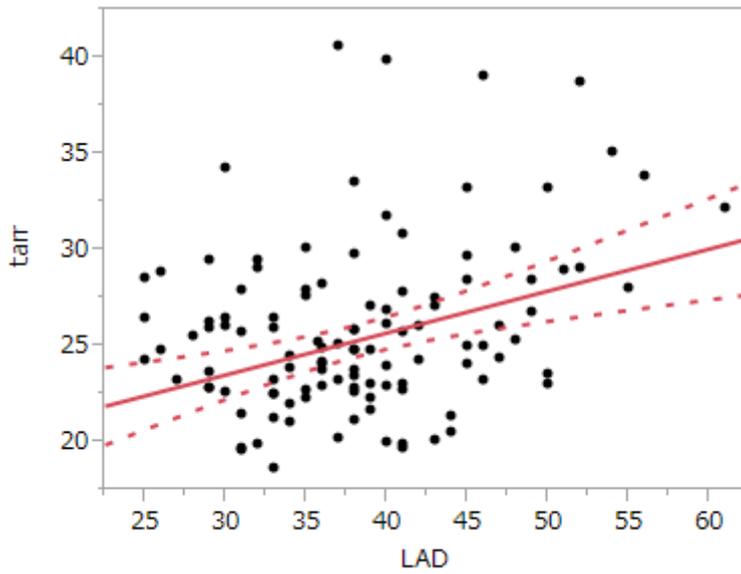
$r = -0.265, p < 0.0091$, 自由度調整 $R^2 = 0.060$
点線は単回帰の信頼区間

図 9: t_{arr} と LVDs の散布図



$r = 0.409$, $p < 0.0001^*$, 自由度調整 $R^2 = 0.158$
点線は単回帰の信頼区間

図 10: t_{arr} と LAD の散布図



$r = 0.363, p = 0.0003^*$, 自由度調整 $R^2 = 0.122$
点線は単回帰の信頼区間

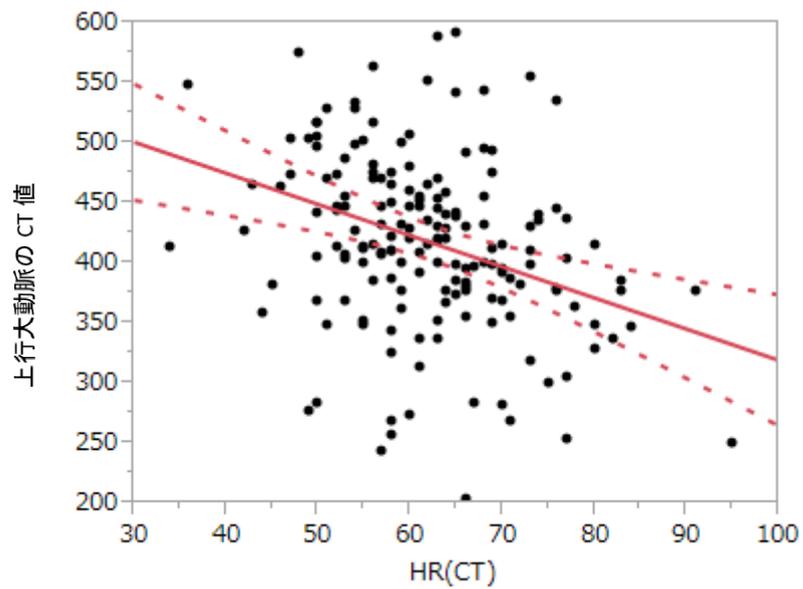
撮像時の上行大動脈での CT 値については、最終的な重回帰分析の結果が決定
係数 $R^2=0.2712$ 自由度調整 $R^2 = 0.2442$; HR(CT) $\beta = 0.38$; $p = 0.0002^*$, BMI $\beta =$
 0.30 ; $p = 0.0023^*$, LVDs $\beta = -0.24$; $p = 0.0139^*$ であった (表 11) 。この結果 BMI、
HR(CT)が大きくなると高くなり、LVDs が大きくなると小さくなることが分か
った。こちらにも、各単回帰の散布図、およびその直線のあてはめ、自由度調整
 R^2 を考慮すると、単回帰でのあてはまりは、いずれも相関が弱い結果となっ
ている (図 11- 13) 。

表 11: 撮像時の上行大動脈での CT 値の回帰分析の結果と要約

決定係数 R^2 0.2712 自由度調整 R^2 0.2442

	推定値	標準誤差	t値	p値	標準 β
HR(CT)	-2.633	0.68	-3.87	0.0002*	-0.376
BMI	4.564	1.45	3.15	0.0023*	0.302
LVDs	-2.953	1.175	-2.51	0.0139*	-0.244

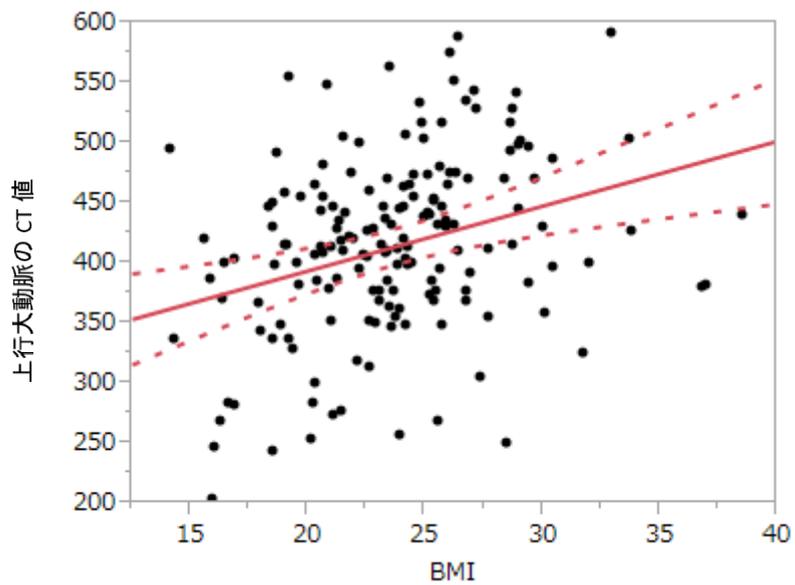
図 11: 上行大動脈での CT 値と HR(CT)の散布図



$r = -0.326$, $p = 0.0004^*$, 自由度調整 $R^2 = 0.127$

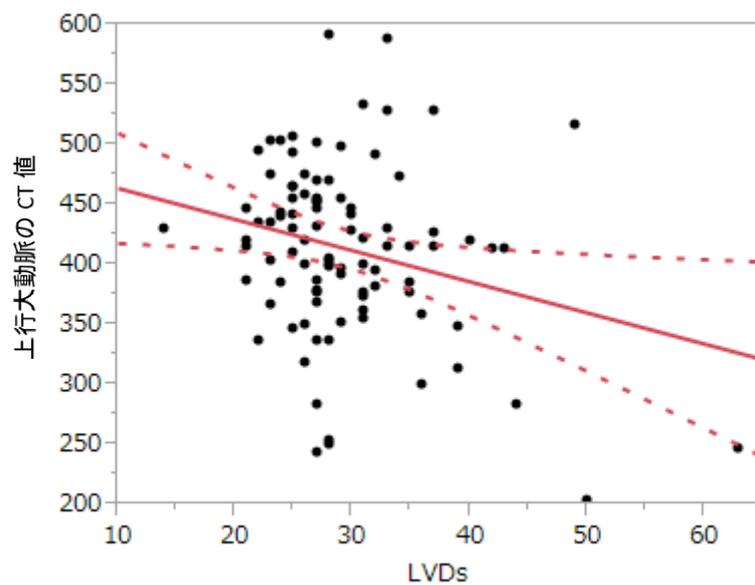
点線は単回帰の信頼区間

図 12: 上行大動脈での CT 値と BMI の散布図



$r = 0.352$, $p = 0.0008^*$, 自由度調整 $R^2 = 0.127$
点線は単回帰の信頼区間

図 13: 上行大動脈の CT 値と LVDs の散布図



$r = -0.244$, $p = 0.0233^*$, 自由度調整 $R^2 = 0.0485$
点線は単回帰の信頼区間

第5章 考察

本研究にて、心エコーの定量指標と、CCTAにおける下行大動脈の造影剤到達時間と上行大動脈の濃度との関係の評価を試みた。結果で示したように、造影剤の下行大動脈到達時間は、BMIの増加、HR(CT)の増加により速くなり、LVDsとLADの拡大により遅くなっている。上行大動脈の造影剤濃度はBMIとHR(CT)の増加により高くなり、LVDsの拡大により低くなっている。ただし、上行大動脈の造影剤濃度は決定係数である自由度調整決定係数 (R^2) が 0.2442 であり、相関係数を考慮しても弱い相関となっている。

今回の撮像プロトコールでは、造影剤の注入量と注入速度は、上限および下限の設定は行っているが、体重によって設定しており、BMIの増加、すなわち体格が大きくなることに強く相関している。この結果から、造影剤注入速度と注入量がTDCの立ち上がり、およびそのピークと相関することは、過去の文献に示されていたことと合致した。

撮像時の心拍数が下がると造影剤の下行大動脈到達時間が遅くなり、上行大

動脈の CT 値は高くなることがわかる。撮像時の心拍数は、心エコー時の心拍数取得とは条件が異なり、吸気時となっている。また、心拍数に関しては、ファントム実験にて、心拍出量を一定とした場合、心拍数の変動は TDC のカーブに影響を与えないと報告されている¹⁹。この点は、本研究と異なる部分であるが、Yamaguchi らは臨床において心拍数と大動脈の造影剤到達時間に弱い相関があると報告しており、本研究に矛盾しない²⁸。

左室の収縮機能は、左室内径短縮率 (fractional shortening : %FS) で表すことができる。その式は $\{1 - (LVDs / LVDd)\} \times 100$ によって表される。LVDs 単独では、心機能または心拍出量を反映しないが、今回用いたデータでは LVDd と LVDs は正の相関があり (相関係数 0.8529) 、%FS は LVDs と負の相関が認められた (相関係数 -0.673) 。したがって、上行大動脈の CT 値は、LVDs の拡大により低くなることから、%FS と LVDs に負の相関があるため、左室内径短縮率 (%FS) が高くなると、高くなることがわかる。

駆出率 (EF) は左室拡張末期容積 (LVEDV) に対する一回拍出量 (SV) の割

合で表され、 $EF = \{1 - (LVESV / LVEDV)\} \times 100$ (LVESV は左室収縮末期容積) によって表さる。LVEDV、LVESV はそれぞれ Teichholz 法にて計算していることから、今回のデータでは LVDs は間接的に左室の収縮能を表しており、左室の収縮能が高いと、下行大動脈の造影剤到達時間が短くなり、上行大動脈での造影剤の CT 値が高くなると考えられる

左房径 (LAD、傍胸骨左縁長軸像) は大きいほど、下行大動脈への造影剤到達時間が遅くなっている。LAD は、左房の前後軸を計測しており、必ずしも左房容積を反映していないこともあるが、LAD の拡大は左房の拡大の指標とされている。このことから、下行大動脈への造影剤到達時間は、ポンプ機能を表す LVDs だけでなく、ポンプ機能が低い左房の容積もリザーバーとして関係するのではないかと考えられる。一方で、心エコーにおける左房容積の拡大は、近年、慢性的な左房負荷を表していると言われており、左室の拡張障害を示す指標としても用いられている。左室の拡張障害は収縮障害に先行して発生するため、左房拡大を示す症例の中には収縮障害を合併するものもあると考えられる。し

たがってLADの増加はリザーバー機能だけでなく左室の収縮能とも関連する可能性もある。

Bae らは、ブタモデル、および人のモデルにおいて、心拍出量が低くなると、大動脈および肝臓での造影剤のボーラスが到達するタイミングは遅くなる一方で造影剤のピークの濃度は高くなると報告している²⁴。Husmann らは、CCTAにて冠動脈内の造影剤濃度は、心拍出量および一回拍出量が増加すると低くなり、駆出率には依存しないと報告している⁶³。Tomizawa らは、心拍出量が高いとCCTAにおける冠動脈増強効果は低下すると報告している⁶⁴。今回のデータでは心拍出量は説明変数から除外されている点で、これらの研究とは異なる。また今回の研究では一回拍出量は、説明変数として採用されているが、重回帰分析の結果には入らなかった点も Husmann らの研究とは異なっている。今回の研究では駆出率は心エコーの他のパラメータとの多重共線性の回避のために除外しており、また駆出率と造影剤下行大動脈到達時間、および上行大動脈造影剤濃

度との相関は低く（表 8 参照）、先行文献と矛盾しない。今回の研究では左房径も造影剤到達時間に相関しており、左室収縮能だけでなく、左房の容積が造影剤の到達時間を遅らせている、つまり心臓のポンプ機能のみではなくリザーバーの機能も造影剤の到達時間に影響していることが推察された。

BMI も TDC に影響していることが分かっているが、その他に造影剤量を決定する体格指標として除脂肪体重（lean body weight : LBW）や体表面積（body surface area : BSA）が近年検討されている。Bae らの研究では、大動脈の増強効果は総体重、身長、BMI、BSA 等と相関するが、BSA との相関が特に強いとされている⁶⁵。Kondo らは LBW により造影剤量を決定した場合、他の体格指標に対して、肝臓における増強効果の患者間のばらつきが低減することを報告している⁶⁶。Yanaga らは造影剤量の決定に LBW と BSA を用いた報告をしている^{46, 67}。心拍出量の影響を受けやすい CTA においては^{20, 68}、造影剤量の決定に BSA を用いることが妥当である可能性を指摘されており、高体重患者への造影剤の過剰投与を避けることができると報告されている⁴⁷。今回の研究では、造影剤量

と注入速度は、上限と下限の設定はしているが、体重により決定している。BSA はデュポア式にて $BH^{0.725} \times BW^{0.425} \times 0.007184$ で表されるため、本研究では、高体重の患者では、BSA を基準に造影剤量を決めた場合よりも注入量と注入速度が高くなっている。そのために BSA を基準に造影剤量を決めた場合より、造影剤の到達時間は短く、上行大動脈 CT 値は高くなっている可能性がある。

当研究での限界は、一回拍出量および心拍出量の測定を、心エコーのみで行い、且つ、Teichholz 法でのみしか行っていないことにある。CT にて左室短軸像の左室内腔が正円に近いことは確認しているが、Teichholz 法は、左室壁運動異常のある患者や左室長軸径が短軸径の約 2 倍の回転楕円体に当てはまらない場合は、容量を正確に評価できないことがある。そのため、ASE ガイドラインでは心エコーでの左室容量計測は Modified Simpson 法で行うのが標準となっている⁶⁹。Modified Simpson 法も、臨床的には固有収縮能の評価を行うことには有用だが、心臓カテーテルでの左室造影と比較すると過小評価していることがある。

熱希釈法も異なる心拍出量測定法だが、エコーでの一回拍出量および心拍出量の測定は、Mモードおよび2Dモードともに熱希釈法と高い相関を示す（Mモードにて $r = 0.84, p < 0.01$ 、2Dモードにて $r = 0.93, p < 0.01$ ）と報告されている⁷⁰。

肺の容積もTDCに影響を与えることが知られているが、今回の検査では、冠動脈の石灰化の程度を測るカルシウムスコアリング撮像、および本番の造影剤を使ったCTAでも、被曝低減を図るために肺全体のスキャンは行っておらず、評価を行うことは出来なかった。

この結果から、造影剤の到達時間に関して予測式が得られる。前述したとおり、bolus tracking法は、透視時間があり、被曝量が増加してしまう。CCTAの被曝量は320列CTの使用や撮像法、再構成法の工夫に伴いすでに相当低減しており、透視中の被曝量が無視できない段階となっている。線積分線量(dose length product: DLP)による線量は、実際の患者への被曝線量とは異なるが、計算が簡

便なため、被曝線量の目安になっている。今回のデータでのリアルタイムモニタリング中の DLP は $47.6 \pm 23.9 \text{ mGy}\cdot\text{cm}$ となっている（表 3）。CT 透視は造影剤注入後 5 秒後から開始しているため、透視時間は t_{arr} から 5 秒引いたものであり、今回のデータでは 1 秒あたりの DLP が $2.52 \pm 2.02 \text{ mGy}\cdot\text{cm}$ となる。これより、実効線量を概算するための DLP-実効線量換算係数から成人の胸部の係数を使用し⁷¹、1 秒あたり $0.035 \pm 0.031 \text{ mSv}$ の実効線量があると考えられる。リアルタイムモニタリングでは乳房の高さと一致するため、局所の被曝は無視できない。

本研究での予測式の自由度調整決定係数 (R^2) は、下行大動脈造影剤到達時間で 0.385 であり、 R を考慮すると低くはない。これらから、心エコーの指標を用いて、TDC の立ち上がりと造影剤の到達時間は、大まかにではあるが予測され、Bolus tracking 法におけるモニタリング開始の時間の調整にて、上記から考えられる実効線量として 1 秒あたり $0.035 \pm 0.031 \text{ mSv}$ 程度の被曝量低減の可能性が示唆される。

今後と課題としては、前向き検討による心エコー指標を用いた bolus tracking 法における透視時間の最適化の妥当性の検証と、自由度調整決定係数 (R^2) が低い上行大動脈での CT 値の説明変数の検索が挙げられる。

最後に、これからも CT の技術は進歩していくと考えられ、被曝低減を進めると同時にヨード造影剤の注入法も改良されていく必要があると考えられる。人における造影剤の体内動態はこれからも変わらないので、今回の結果が将来の造影剤注入法の改良や被曝低減に役立つ可能性があると考えられる。

結論

CCTA における造影剤到達時間は BMI、CT 撮像時の心拍数に負に関連し、心エコー検査での LVDs、LAD に正に関連する。また造影剤濃度は、BMI と、CT 撮像時の心拍数に正に関連し LVDs に負に関連する。過去文献と比較検討し、これらの結果から得られた回帰式から bolus tracking 法における透視時間の最適化の可能性が示唆された。

第6章 謝辞

本研究を施行するにあたりまして、御指導を賜りました東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻放射線診断学教授 大友 邦先生に厚く御礼申し上げます。

研究計画の検討や、データの分析、論文の校閲など多岐にわたり、御指導、御尽力いただきました東京大学医学部附属病院 22 世医療センターコンピュータ画像診断学／予防医学講座特任助教 前田 恵理子先生に厚く御礼申し上げます。

また、撮像を継続的に行ってくださいました井野 賢司様をはじめとする東京大学医学部附属病院放射線部診療放射線技師の皆様、心エコーのデータを提供し、ご指導下さった東京大学医学部附属病院 22 世医療センターコンピュータ画像診断学／予防医学講座特任准教授の宇野 漢成先生と東京大学医学部附属病院検査部臨床検査技師の皆様には深く感謝いたします。

第 7 章 参考文献

1. Beckmann, EC. CT scanning the early days. BJR 2006; 79:5-8.
2. Budoff MJ, Dowe, Jollis JG, et al: 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 Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) Trial. J Am Coll Cardiol. 2008; 52(21): 1724-1732.
3. Stephen Schroeder, Stephan Achenbach, Frank Bengel, et al: Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements. European Heart Journal. 2008; 29: 531–556.
4. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al: ACCF / ACR / SCCT / SCMR / ASNC / NASCI / SCAI / SIR 2006 Appropriateness Criteria for Cardiac Computed Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. J Am Coll Cardiol. 2006; 48(7): 1475-1497.
5. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S: Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography.

- JAMA. 2007 Jul 18; 298(3): 317-23.
6. Einstein AJ, Hanzlova MJ, et al: Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging. Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging. *Circulation*. 2007; 116: 1290-1305.
 7. John R, Jonathon A : Radiation Dose in Cardiac CT. *AJR* 2009; 192: 646-653.
 8. Edward M. Hsiao, Frank J. Rybicki, and Michael Steigner: CT Coronary Angiography: 256-Slice and 320-Detector Row Scanners. *Curr Cardiol Rep*. 2010 Jan; 12(1): 68-75.
 9. Bittencourt MS, Schmidt B, Seltmann M, et al: Iterative reconstruction in image space (IRIS) in cardiac computed tomography: initial experience. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011 Oct; 27(7): 1081-7.
 10. Halliburton SS, Abbara S, Chen MY, et al: SCCT guidelines on radiation dose and dose-optimization strategies in cardiovascular CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2011 Jul-Aug; 5(4): 198-224.
 11. Moscariello A, Takx RA, Schoepf UJ, et al. Coronary CT angiography: image quality, diagnostic accuracy, and potential for radiation dose reduction using a novel iterative image reconstruction technique-comparison with traditional filtered back projection. *Eur Radiol*. 2011 Oct; 21(10): 2130-8.

12. Nelson RC, Feuerlein S, Boll DT: New iterative reconstruction techniques for cardiovascular computed tomography: how do they work, and what are the advantages and disadvantages? *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2011 Sep-Oct; 5(5): 286-92.
13. N. Tomizawa, K Ohtomo, et al: Adaptive Iterative Dose Reduction in coronary CT angiography using 320-row CT: assessment of radiation dose reduction and image quality. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2012 Sep-Oct; 6(5): 318-24.
14. Leipsic J, Labounty TM, Heilbron B, et al. Estimated radiation dose reduction using adaptive statistical iterative reconstruction in coronary CT angiography: the ERASIR study. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Sep; 195(3): 655-60.
15. Coin CG, Wilson GH, Klebanoff R: Contrast enhancement by arterial perfusion during computerized tomography. *Neuroradiology.* 1976 Jul 16; 11(3): 119-21.
16. Gyldensted C, Lester J, Thomsen J: Computer tomography in the diagnosis of cerebellopontine angle tumours. *Neuroradiology.* 1976 Jul 30; 11(4): 191-7.
17. Handa J, Matsuda I, Handa H, et al: Extravascular iodine in contrast enhancement with computed tomography. *Neuroradiology.* 1978 May 31; 15(3): 159-63.
18. Kazuo Awai, Shuji Date: Basic Knowledge to Achieve Optimal Enhancement of CT. *NICHIDOKU-IHO* 2011; 56 (1): 13-32.

19. Bae KT: Intravenous contrast medium administration and scan timing at CT: considerations and approaches. *Radiology*. 2010 Jul; 256(1): 32-61.
20. Kaatee R, Van Leeuwen MS, De Lange EE, et al: Spiral CT angiography of the renal arteries: should a scan delay based on a test bolus injection or a fixed scan delay be used to obtain maximum enhancement of the vessels? *J Comput Assist Tomogr*, 1998; 22(4): 541-547.
21. Paulson EK, Fisher AJ, DeLong DM, et al: Helical liver CT with computer-assisted bolus-tracking technology: is it possible to predict which patients will not achieve a threshold of enhancement? *Radiology*, 1998; 209(3): 787-792.
22. Schweiger GD, Chang PJ, and Brown BP: Optimizing contrast enhancement during helical CT of the liver: a comparison of two bolus tracking techniques. *AJR*, 1998; 171(6): 1551-1558.
23. Bae, K.T., et al: Aortic and hepatic peak enhancement at CT; Effect of contrast medium injection rate, pharmacokinetic analysis and experimental porcine model. *Radiology*, 1998; 206(2): 455-464.
24. Bae, K.T., Tran, H.Q., Heiken, J.P. Multiphasic injection method for uniform prolonged vascular enhancement at CT angiography: pharmacokinetic analysis and experimental porcine model. *Radiology*. 2000; 216: 872–880.

25. Bae, K.T., et al: Peak contrast enhancement in CT and MRI angiography; When dose it occur and model. *Radiology*, 2003; 227(3): 809-816.
26. Fleischmann D, Rubin GD, Bankier AA, Hittmair K: Improved uniformity of aortic enhancement with customized contrast medium injection protocols at CT angiography. *Radiology*. 2000 Feb; 214(2): 363-71.
27. Hatcho, A., et al: Principles of CT contrast medium injection; Effects of iodinated contrast medium density and injection method on time density curve. The 92th scientific Assembly and Annual Meeting of RSNA, 2006.
28. I Yamaguchi, T Ishida, et al. Method for determining scan timing based on analysis of formation process of the time-density curve. *Nippon Hoshasen Gijutsu Gakkai zasshi* 2005; 61(2): 260-7.
29. Wolfkiel CJ, Ferguson JL, Chomka EV, et al: Determination of cardiac output by ultrafast computed tomography. *Am J Physiol Imaging*. 1986; 1(3): 117-23.
30. Christopher J W, James L., William R, Measurement of myocardial blood flow by ultrafast computed tomography. *Circulation*. 1987; 76(6): 1262-1273.
31. Cademartiri F, Nieman K, van der Lugt A, et al: Intravenous contrast material administration at 16-detector row helical CT coronary angiography: test bolus versus bolus-tracking technique. *Radiology*. 2004 Dec; 233(3): 817-23.

32. Yamaguchi T, Takahashi D: Development of test bolus tracking method and usefulness in coronary CT angiography. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi*. 2009 Aug 20; 65(8): 1032-40.
33. Kim MJ, Chung YE, Kim KW, et al: Variation of the time to aortic enhancement of fixed-duration versus fixed-rate injection protocols. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Jan; 186(1): 185-92.
34. Bush WH, Swanson DP: Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition, and specific treatment. *AJR Am J Roentgenol*. 1991 Dec; 157(6): 1153-61.
35. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, et al: Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013 Apr; 267(1): 119-28.
36. Kane GC, Doyle BJ, Lerman A, Barsness GW, Best PJ, Rihal CS: Ultra—low contrast volumes reduce rates of contrast— induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(1): 89-90.
37. Utsunomiya D, Yanaga Y, Awai K, et al: Baseline incidence and severity of renal insufficiency evaluated by estimated glomerular filtration rates in patients scheduled

- for contrast-enhanced CT. *Acta Radiol.* 2011 Jun 1; 52(5): 581-6.
38. Tomizawa N, Yamamoto K, Akahane M, et al: The feasibility of halfcycle reconstruction in high heart rates in coronary CT angiography using 320-row CT. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013 Apr; 29(4): 907-11.
39. Cademartiri F, Luccichenti G, Marano R, et al: Use of saline chaser in the intravenous administration of contrast material in non-invasive coronary angiography with 16-row multislice Computed Tomography. *Radiol Med.* 2004 May-Jun; 107(5-6): 497-505.
40. Matoba M, Yokota H, Kuga G, et al: Influence of saline flushing on the optimal temporal window for CT of the liver using a time-density analysis. *Radiat Med.* 2005 Dec; 23(8): 557-62.
41. Tatsugami F, Matsuki M, Inada Y, et al: Usefulness of saline pushing in reduction of contrast material dose in abdominal CT: evaluation of time-density curve for the aorta, portal vein and liver. *Br J Radiol.* 2007 Apr; 80(952): 231-4.
42. Lu JG, Lv B, Chen XB, Tang X, et al: What is the best contrast injection protocol for 64-row multi-detector cardiac computed tomography? *Eur J Radiol.* 2010 Aug; 75(2): 159-65.
43. Tomizawa N, Suzuki F, Akahane M, et al: Effect of saline flush on enhancement of

- proximal and distal segments using 320-row coronary CT angiography. *Eur J Radiol.* 2013 Aug; 82(8): 1255-9.
44. Tatsugami F, Kanamoto T, Nakai G, et al: Reduction of the total injection volume of contrast material with a short injection duration in 64-detector row CT coronary angiography. *Br J Radiol.* 2010 Jan; 83(985): 35-39.
45. Funama Y, Awai K, Nakayama Y, et al: Radiation dose reduction without degradation of low-contrast detectability at abdominal multisection CT with a low-tube voltage technique; phantom study. *Radiology* 2005; 237: 905-910.
46. Nakayama Y, Awai K, Funama Y, et al: Abdominal CT with low tube voltage ; preliminary observations about radiation dose, contrast enhancement, image quality, and noise. *Radiology*, 2005; 237: 945-951.
47. Yanaga Y, Awai K, Nakaura T, et al: Contrast material injection protocol with the dose adjusted to the body surface area for MDCT aortography. *Am J Roentgenol* 2010; 194: 903- 908.
48. Sasaki T, Hanari T, Sasaki M, et al: Reduction of radiation exposure in CT perfusion study using a quantum de-noising filter. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi.* 2004 Dec; 60(12): 1688-93.
49. Negi N, Yoshikawa T, Ohno Y, et al: Hepatic CT perfusion measurements: a

- feasibility study for radiation dose reduction using new image reconstruction method. *Eur J Radiol.* 2012 Nov; 81(11): 3048-54.
50. Nakaura T, Nakamura S, Maruyama N, et al: Low contrast agent and radiation dose protocol for hepatic dynamic CT of thin adults at 256-detector row CT: effect of low tube voltage and hybrid iterative reconstruction algorithm on image quality. *Radiology.* 2012 Aug; 264(2): 445-54.
51. Tatsugami F, Higaki T, Fukumoto W, et al: Radiation dose reduction for coronary artery calcium scoring at 320-detector CT with adaptive iterative dose reduction 3D. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015 Jun; 31(5): 1045-52.
52. Edler I, Hertz CH.: The use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of the movements of heart walls. 1954. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2004 May; 24(3): 118-36.
53. Hertz CH: Ultrasonic engineering in heart diagnosis. *Am J Cardiol.* 1967 Jan; 19(1): 6-17.
54. Meyer RA: History of ultrasound in cardiology. *J Ultrasound Med.* 2004 Jan; 23(1): 1-11.
55. Wild JJ, Crawford HD, Reid JM.: Visualization of the excised human heart by means of reflected ultrasound of echography; preliminary report. *Am Heart J.* 1957

- Dec; 54(6): 903-6.
56. Matsumoto M, Nimura Y, Matsuo H, et al: Interatrial septum in B-mode and conventional echocardiograms - a clue for the diagnosis of congenital heart diseases. J Clin Ultrasound. 1975 Mar; 3(1): 29-37.
57. Kisslo J, Von Ramm OT, Haney R, et al. Echocardiographic evaluation of tricuspid valve endocarditis: an M mode and two dimensional study. Am J Cardiol. 1976 Oct; 38(4): 502-7.
58. Griffith JM, Henry WL: A sector scanner for real time two-dimensional echocardiography. Circulation. 1974 Jun; 49(6): 1147-52.
59. Johnson SL, Baker DW, Lute RA, Dodge HT: Doppler echocardiography. The localization of cardiac murmurs. Circulation. 1973 Oct; 48(4): 810-22.
60. Holen J, Aaslid R, Landmark K, Simonsen S: Determination of pressure gradient in mitral stenosis with a non-invasive ultrasound Doppler technique. Acta Med Scand. 1976; 199 (6): 455-60.
61. S. Nakatani, M. Akaishi, T. Asanuma, et al: Guidelines from the Japanese Society of Echocardiography: Guidance for the management and maintenance of echocardiography equipment. J Echocardiogr (2015) 13: 1-5.
62. Guidelines for Noninvasive Diagnosis of Coronary Artery Lesions. LCS 2009.

63. Husmann L, Alkadhi H, Boehm T, et al: Influence of cardiac hemodynamic parameters on coronary artery opacification with 64-slice computed tomography. *Eur Radiol.* 2006 May; 16(5): 1111-6.
64. Tomizawa N, Komatsu S, Akahane M, et al: Influence of hemodynamic parameters on coronary artery attenuation with 320-detector coronary CT angiography. *Eur J Radiol.* 2012 Feb; 81(2): 230-3.
65. Bae KT, Seeck BA, Hildebolt CF, et al: Contrast enhancement in cardiovascular MDCT: effect of body weight, height, body surface area, body mass index, and obesity. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Mar; 190(3): 777-84.
66. Kondo H, Kanematsu M, Goshima S: Body size indices to determine iodine mass with contrast-enhanced multi-detector computed tomography of the upper abdomen: does body surface area outperform total body weight or lean body weight? *Eur Radiol.* 2013 Jul; 23(7): 1855-61.
67. Yanaga Y, Awai K, Nakaura T, et al: Effect of contrast injection protocols with dose adjusted to the estimated lean patient body weight on aortic enhancement at CT angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Apr; 192(4): 1071-8.
68. Fleischmann D: Present and future trends in multiple detector-row CT applications: CT angiography. *Eur Radiol.* 2002 Jul; 12 Suppl 2: S11-5.

69. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18(12): 1440-63.
70. Uehara Y, Koga M, Takahashi M. Determination of cardiac output by echocardiography. *J Vet Med Sci* 1995; 57(3): 401-7.
71. Managing Patient Dose in Multi-Detector Computed Tomography (MDCT) . ICRP Publication 102, Ann. ICRP, 2007.