

安定冠動脈疾患予後改善のための無侵襲的リスク層別化法 および薬物療法個別化法の開発

国立循環器病研究センター 心臓血管内科 心臓血管系集中治療科
医長 浅海 泰栄

(共同研究者)

昭和大学 法医学講座	教授 松山 高明
国立循環器病研究センター 心臓血管内科	医長 大塚 文之
沖縄県立中部病院 循環器内科	医長 宮城 唯良
高岡市民病院 循環器内科	部長 中橋 卓也

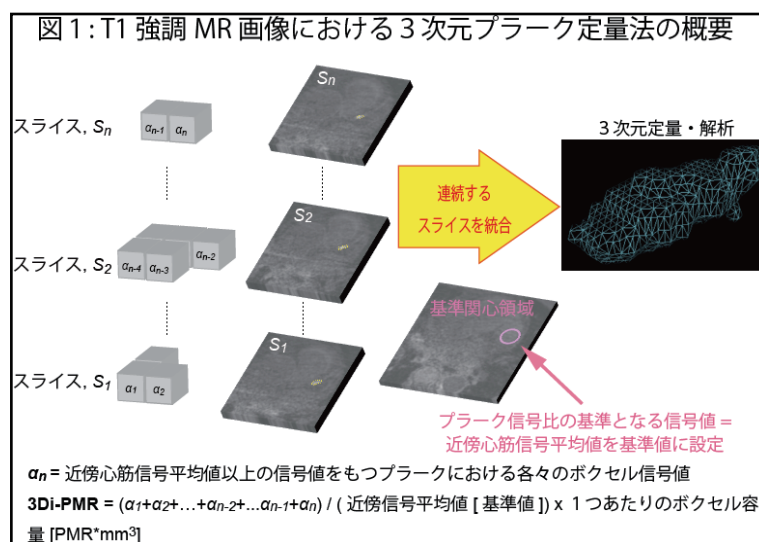
はじめに

心疾患の死因として重要な要素である虚血性心疾患は、急な処置を要する急性冠症候群と長期間観察・管理が必要な安定冠動脈疾患の2つに大別される。急性冠症候群は冠血行再建術・薬物療法による介入法・層別化の指針が比較的明確なのに比べ、安定冠動脈疾患における非侵襲的冠動脈画像診断を含めたリスク層別化およびその結果に基づいた治療戦略は検討の余地がある分野である。これまで私達は数年来、非造影T1強調核磁気共鳴画像法(T1WI)を用いた冠動脈硬化巣(冠動脈プラーク)評価法の臨床的意義を検証してきた。本研究では(1)MRIを用いた非侵襲的な安定冠動脈疾患症例の高精度な層別化法の開発およびその病理学的背景を検証すること、(2)複雑冠動脈疾患の予後の検証し、個別化医療をしていくにあたり予後規定因子を明らかにすることにある。

結 果

(1) T1強調MRI冠動脈プラーク評価法における3次元定量法の開発

冠動脈プラーク自身が保有するイベント発生リスクはプラークの質のみならずプラーク容量も重要とされている。核磁気共鳴画像法(MRI)は元来質的評価を得意としている画像評価法である。したが



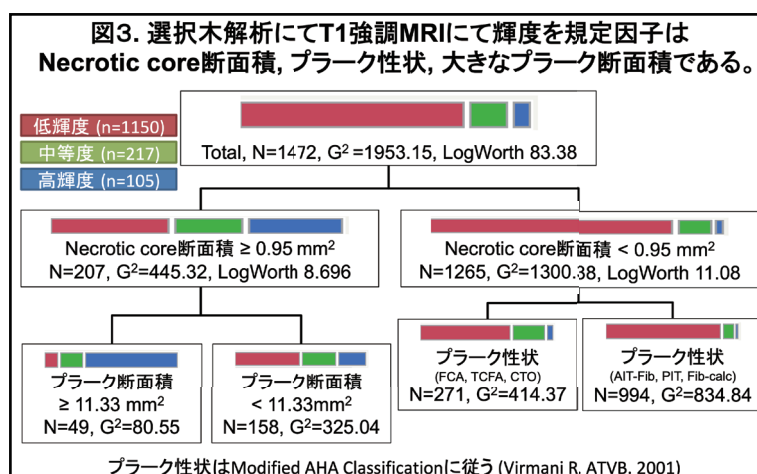
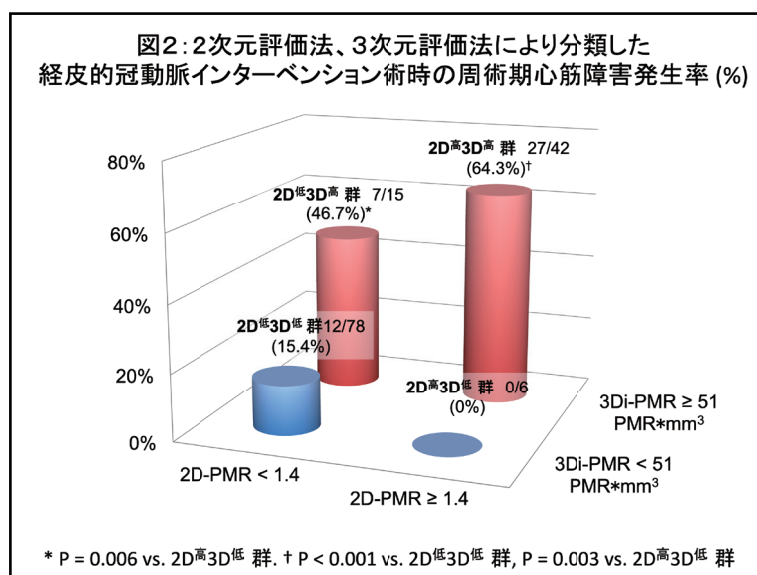
って私達はT1WIに基づいた高輝度冠動脈プラークの質および容量を同時に評価する定量法（3次元プラーク定量法：3Di-PMR [単位 PMR*mm³]）を新たに提唱し（図1）冠動脈インターベンション術（PCI）における臨床的意義を検証した。この3次元定量法にて高い値を示す症例は、PCI時の周術期心筋障害が発生し易いこと（周術期心筋障害を予測

する3D法での適切なカットオフ値 = 51 PMR*mm³）、また従来のプラークの質のみでの定量法（2次元法）と比較して診断精度が高いことを示した（Area Under the Curve, 3D法 0.753 vs. 2D法 0.683, P = 0.015, 図2）。また造影冠動脈CTの冠動脈プラーク所見と比較しても3次元T1WIプラーク定量法がより精度が高い可能性が示唆された⁽¹⁾。また安定冠動脈疾患における高輝度を呈する冠動脈プラークはそうでないものと比較して冠動脈内光干渉断層像上で大きな脂質プラークを持ち、マクロファージの集積やコレステロールクリスタルの存在、プラークの活動化と修復を繰り返したhealed plaque ruptureの所見がより多く観察された⁽²⁾。

（2）T1強調MRI撮像法の冠動脈プラークにおける病理学的所見との対比

当院で心臓血管疾患にて逝去されご家族の篤志により病理解剖を行なうことが出来、摘出した心臓を含め72時間以内にT1WIにて撮像を行ない、内25症例において冠動脈切片とT1WI強調画像所見の対比を行なった。臨床的に心事故と関連する高リスク冠動脈硬化巣に特徴的なT1WI

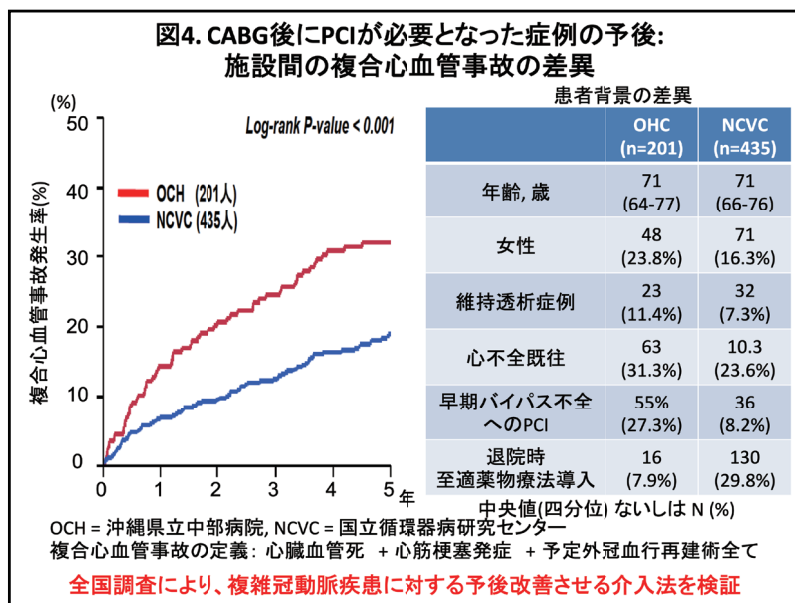
において高輝度を呈する冠動脈プラークはヘマトキシリン-エオジン染色に基づく病理組織像においてプラーク面積がより大きい特徴、およびプラーク内のNecrotic coreが大きい特徴を有していた（2019年日本循環器学会総会および米国心臓協会年次総会で報告、図3）。



(3) 複雑冠動脈疾患におけるリスクスコアの策定・冠血行再建術・薬剤個別化法の作成

私達はこれまで複雑冠動脈疾患における予後のスコアリングおよび治療介入法の検証を行ってきた。研究年度において3施設（国立循環器病研究センター、金沢大学、沖縄県立中部病院）における複雑冠動脈疾患症例の集

積およびデータベース統合を行う⁽³⁻⁵⁾。その中で国立循環器病研究センターと沖縄県立中部病院におけるCABG後に冠血行再建術としてPCIを選択した症例の予後を比較したところ、複合心血管事故に有意差を認めた（図4、未発表データ）。



考 察

冠動脈疾患に対する冠血行再建術や薬物療法の選択は、今年の米国心臓協会学術総会で報告されたISCHEMIA研究（JAMA Cardiol. 2019;4:273-286.）の報告により益々と混沌とする中で、ScotHeart研究に代表される冠動脈疾患における画像診断を用いたイベントリスク層別化手法（N Engl J Med. 2018;379:924-933）、および至適薬物療法（N Engl J Med 2007;356:1503-1516）は予後を改善させるために重要な手法である。私たちはこれまで冠動脈疾患のリスク層別化において非造影T1強調画像法を用いた手法の研究を継続してきた⁽⁶⁾。冠動脈プラーク容量は心臓事故と関連することが知られている。研究1ではT1WIによる冠動脈プラークの質に加え、臨床的に高リスクとされるプラーク成分の容量が大きい程PCI時の心筋障害発生と関連することが明らかになった。T1WIにて描出される高輝度の冠動脈プラーク成分は何かという点につき現在検証中である。他施設の検討では高輝度冠動脈プラークはプラーク内出血の発生と関連する可能性が示されている⁽⁷⁾。我々も同様な検討を行なった際、ヘマトキシリン・エオジン染色での肉眼的にプラーク容量が大きな症例、Necrotic core容量の大きな切片が高輝度冠動脈プラークの特徴であることが分かった。今後、高輝度プラーク内に含まれる物質（蛋白質・脂質代謝）の検証が必要であり、これらを解明することは冠動脈イベントにおいて何が引き金になるのかを明らかにし、新規治療標的を見つけることが期待される。また非造影MRIを用いた冠動脈プラークイメージングは本邦の限られた施設にて行なわれている手技である。造影剤を全く使わずに将来におけ

る冠動脈に関連するイベント発生を層別化することが可能であるため将来性が高い分野である。普及を考慮した場合、診断のサポートが必要となってくることから、本研究結果の知見に基づいた人工知能技術を用いた診断法の開発につなげていく予定である。

また複雑冠動脈疾患に対するPCIの2施設の予後調査により、施設間の予後が異なることが明らかになった。その理由として病院の立地している地域における背景疾患や介入法の違いが影響している可能性が示唆される。今後、予後規定因子の検証および予後を改善させるために症例毎適切な介入法を行うためのリスクスコア策定が必要である。

要 約

安定冠動脈疾患症例のリスク層別化法として非造影T1強調MRI画像を用いた冠動脈プラーク評価法は造影剤を使用せず将来的に有望な手法である。MRIは質的評価に優れており、高リスク成分容量が大きなプラークにおいてはより心臓事故と関連する可能性が示唆された。今後T1強調画像において認識される物質は何かというアプローチが必要である。また冠動脈疾患において過去の報告からも薬物療法は予後を改善させるために必須な要素である。一方で経済的問題から継続が難しい症例もあることから冠動脈疾患での個別化医療を進めるための層別化法の作成が必要である。

文 献

1. Hosoda H, Asaumi Y, Noguchi T, et al. Three-dimensional assessment of coronary high-intensity plaques with T1-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging to predict periprocedural myocardial injury after elective percutaneous coronary intervention. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. (In Press) <https://doi.org/10.1186/s12968-019-0588-6>. 2019年.
2. Kanaya T, Noguchi T, Otsuka F, Asaumi Y, et al. Optical coherence tomography-verified morphological correlates of high-intensity coronary plaques on non-contrast T1-weighted magnetic resonance imaging in patients with stable coronary artery disease. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 20巻, 75-83 頁, 2019年.
3. . Miyagi T, Asaumi Y, et al. Validation of the Coronary Artery Bypass Graft SYNTAX Score (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus) as a Prognostic Marker for Patients With Previous Coronary Artery Bypass Graft Surgery After Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 9巻, e003459, 2016年
4. Nakamura Y, Asaumi Y, Miyagi T, et al. Comparison of Long-Term Mortality in Patients With Previous Coronary Artery Bypass Grafting Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention With Versus Without Optimal Medical Therapy. *American Journal of Cardiology*. 122巻, 206-212 頁, 2018年.

5. Nakahashi T et al. Impact of Baseline Angiographic Complexities Determined by Coronary Artery Bypass Grafting SYNTAX Score on the Prediction of Outcome After Percutaneous Coronary Intervention. American Journal of Cardiology, 118巻, 974-979頁, 2016年.
6. Noguchi T et al. High-intensity signals in coronary plaques on noncontrast T1-weighted magnetic resonance imaging as a novel determinant of coronary events. J Am Coll Cardiol. 63巻, 989-999頁, 2014年.
7. Kuroiwa Y, Noguchi T, et al. Coronary high-signal-intensity plaques on T1-weighted magnetic resonance imaging reflect intraplaque hemorrhage. Cardiovascular Pathology. 40 巻、24-31 頁、2019年