1. 冠動脈疾患の診断と治療：現状と将来

赤坂 隆史

Key words：冠動脈疾患，心筋虚血，冠動脈内イメージング，不安定プラーク，冠血流予備能

はじめに

冠動脈疾患の診断は心筋虚血の「存在」診断と「部位」診断によってなされる。日常臨床では、負荷心電図や心筋シンチグラフィ、負荷心エコーなどによる生理機能学的検査で「心筋虚血の存在」を評価し、冠動脈造影を代表とする解剖学的検査法で「心筋虚血の部位」を診断している。これらの検査法は冠動脈診断のスタンダードと考えられてきたが、近年、生理機能学的検査ではストレイン心エコー法による左室壁運動評価や磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging：MRI)による心筋灌流イメージング、冠血流速度計測による冠血流予備能、冠内圧計測による心筋血流予備量比など、精度の高い心筋虚血存在診断(表1)が発達・普及し、解剖学的検査ではマルチスライスCT(multi-slice CT：MSCT)や磁気共鳴血管画像(magnetic resonance angiography：MRA)を用いた非侵襲的または半侵襲的な解剖学的評価(表1)が急速に進歩し、外来で詳細な解剖学的部位診断が可能となっている。さらに、血管内超音波(intravascular

ultrasound：IVUS)や血管内視鏡に加えて、10 μm程度の解像度をもつ近赤外線を用いた光干渉断層法(optical coherence tomography：OCT)などの血管内イメージング法も進歩し、血管壁やプラークを評価することで、急性冠症候群(acute coronary syndrome：ACS)などの動脈硬化進展やステント血栓症などの病態解明に寄与している。このように、冠動脈疾患の診断法は、「非侵襲・低侵襲」という方向と、侵襲的であるが「高解像度で詳細な評価」という方向の2つの方向で進歩してきている。しかも、これらの診断情報を治療法の選択決定や・結果の評価に活かして、日常臨床における治療成績の向上や予後改善が模索されている。

冠動脈疾患の治療面では、薬剤溶出性ステント(drug-eluting stent：DES)の開発・普及により、冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention：PCI)後の再狭窄の問題が大きく改善されたが、新たに遠隔期血栓症や圧着不良などの問題が発生し、DESの長期成績が待たれている。冠動脈バイパス術も人工心肺を用いないoff-pump bypassが定着し、従来のon-pump bypassとの使い分けがなされ、合併症の減

和歌山県立医科大学循環器内科

Programs for Continuing Medical Education：B session；1. Assessment and Treatment of Coronary Artery Disease：Present status and future perspectives.

Takashi Akasaka：Department of Cardiovascular Medicine, Wakayama Medical University, Japan.

表 1. 冠動脈狭窄病変の評価法

<ul style="list-style-type: none"> • 解剖学的評価法 <ul style="list-style-type: none"> • 冠動脈造影 • 心エコー図 • CTscan (MSCT) • MRI • IVUS • 血管内視鏡 • OCT 	<ul style="list-style-type: none"> • 生理学的（機能的）評価法 <ul style="list-style-type: none"> • 負荷心電図 • 負荷心筋シンチグラフィー • 負荷心エコー <ul style="list-style-type: none"> ストレイン・ストレインレート法 • PET • MRI • 心筋コントラストエコー法 • 超音波ドプラ法 <ul style="list-style-type: none"> 経胸壁 経食道 経カテーテル（Doppler guide wire） • 冠内圧計測 <ul style="list-style-type: none"> 経カテーテル（Pressure guide wire）
---	---

少や低心機能例での成績向上がはかられている。しかし、ACSの予測・予防は今なお困難で、スタチンやアンギオテンシン受容体拮抗剤（angiotensine receptor blocker：ARB）・アンギオテンシン変換酵素阻害薬（angiotensine converting enzyme inhibitor：ACEI）をはじめとする血管内皮保護作用のある薬剤を用いた一次予防・二次予防の重要性が強調されてきている。また、ACSの発症が不可避と考え、障害された心筋・心機能を回復する目的で、血管再生・心筋再生などの再生医療の研究も進歩し続けている。

これらの背景に基づいて、本稿では画像診断を中心に冠動脈疾患の診断・治療の現状と将来について内科的な立場から概説する。

1. マルチスライスCT（MSCT）

CTの多列化が進み、CTによる冠動脈描出（MSCT・angiography：MSCTA）（図1）が極めて容易となり、本邦では64列のMSCTによるMSCTAが急速に普及し、冠動脈疾患の解剖学的診断法としての地位を築きつつある。本法の特徴（表2）は、陰性的中率が97～98%と高いことで、MSCTAにて陰性であれば冠動脈狭窄病変がないと考えられ、不必要な冠動脈造影を回避できることが期待される¹⁾。また、本法では単な

る内腔狭窄診断だけでなく、血管壁を含む血管断層像を描出することができ、CT値を基準にしたプラーク性状評価の可能性も報告されている。しかし、強い石灰化病変や頻脈・不整脈・息止め不良などでは冠動脈病変診断が困難で、本法の陽性的中率は十分ではなく、MSCTA陽性の場合、最終的に冠動脈造影を施行せざるを得ず、2度の放射線被曝を受けることになる¹⁾。ただ、MSCTは現在なお発展途上であり、320列MSCTが臨床使用され、息止め無しでの撮像の可能性が期待されており、不整脈対応や被曝低減システムや簡便な解析ソフトの開発などによる機能向上も進行中である。とりわけ、被曝低減と造影剤の削減が本法のさらなる普及の重要な鍵となるものと考えられる。また、経胸壁心エコーによる冠動脈血流速予備能計測（図2）などの非侵襲的な生理学的機能評価との併用による陽性的中率向上なども期待されている。

2. MRI・MRA

MRAによる冠動脈の描出は、息止めの必要もなく、図3に示すように石灰化の影響も受けず、被曝もないなどの利点がある。しかし、MSCTに比して撮像時間が長く、空間分解能が悪く、冠動脈造影に取って代わるほどの評価は得られ

図 1. MSCT (左) と冠動脈造影 (右) の比較

MSCT (Volume rendering) では第 1 対角枝分岐後の左前下行枝近位部に 90%狭窄 (左図中矢印) を認め、冠動脈造影に一致する所見 (右図中矢印) を呈している。

表 2. MSCTの診断精度に関する検討

%DS by MSCTA : 50% < or 50% ≤

	感度 (%)	特異度 (%)	PPV (%)	NPV (%)
Nieman K, et al	95	86	80	97
Ropers D, et al	92	93	79	97
Kuettner A, et al	82	98	87	97
Mollet NR, et al	92	95	79	98
Hoffman U, et al	70	94	58	97

ていない。

MRIはむしろ優れた時間分解能を生かして、心筋灌流イメージングによる心筋虚血診断 (図 4) や遅延造影による梗塞心筋の画像表示・定量化 (図 5) などに応用され^{2,3)}、これらの領域のゴールドスタンダードとして期待されている。

3. 冠動脈内イメージング

前述のごとく、DESの開発・普及によりPCIの最大の弱点であった再狭窄の問題が大きく改善されたが、もっとも期待された冠動脈疾患患者の予後の改善が現時点では証明されていない⁴⁾。この原因としては、ACSやそれに伴う心臓死に

改善がみられないことが原因と報告され⁵⁾、ACSの原因とされる不安定プラークの検出とその対策に期待が寄せられている。

従来のIVUSは冠動脈狭窄病変の断層像を得ることができ、不安定プラークの検出に役立つものと期待された。しかし、本法はプラーク性状の同定に限界があり、IVUSのradiofrequency信号を解析したVirtual Histology (VH)-IVUS⁶⁾やIntegrate Backscatter (IB)-IVUS⁷⁾などが開発され、プラーク組織性状診断の向上を図ることで不安定プラークを検出しようという試みがなされている。また、単純なIVUS画像だけではなく、冠動脈内圧による歪の情報を組み込んだIVUS elastographyやpalpographyなどの報告もなされ

図 2. 経胸壁心エコーによる冠血流速予備能の計測

上図のように左前下降枝血流速シグナルにサンプルボリュームを設定すると、下図のような拡張期優位な血流速シグナルを検出することができ、最大充血時の最高血流速（99 cm/sec）（右下図）は安静時最高血流速（30 cm/sec）（左下図）の約 3.3 倍に増加しており冠動脈血流速予備能は 3.3 と計測される。

図 3. 石灰化症例におけるMSCT（左）とMRA（右）との比較

MSCTでは高度な石灰化病変のため左前下行枝の狭窄率判定が難しいが、MRAでは石灰化の影響を受けずに 75 ～ 90%狭窄を認める。

ている。しかし、IVUSの画像分解能はビーム方向で 100～150 μm といわれ、不安定プラークの特徴とされる、①陽性リモデリング、②偏心性プラーク、③大きな脂質コア（壊死性コア）、の描

出は可能であるが、④薄い（<65 μm ）線維被膜、⑤線維性被膜の破綻・潰瘍形成、⑥血栓形成、⑦線維性被膜内マクロファージ集積、といった詳細な構造の同定に限界がある。

図 4. MRIによる心筋灌流イメージング

安静時の心筋灌流イメージング（左）に異常は無いが，薬物負荷最大充血時のイメージ（右）では左室後壁に灌流欠損所見（右図中矢印）を認め，左回旋枝有意狭窄が疑われる。

図 5. 下壁心筋梗塞症例の遅延造影MRI

左室短軸（左）長軸（右）でも下壁に壁厚の 50 ～ 75%程度の造影剤集積所見を認める。

近年，臨床応用されたOCTは，近赤外線を用いて光の干渉を応用して冠動脈の断層像を得る方法で，画像分解能は10～15 μm （IVUSの10倍）といわれており，組織性状診断にも優れていることが報告されている⁸⁾。また，OCTを用いれば，図6に示すごとく線維性被膜の厚さを精度よく計測でき⁹⁾，赤色・白色の血栓の鑑別も可能で，ACS症例での検討では，図7に示すようにプラークの裂開・潰瘍形成の診断・血栓の有

無・薄い線維被膜の定量評価など，多くの点で血管内視鏡（CAS）やIVUSより優れていることが示されている¹⁰⁾。さらには，ACS症例では同一血管や他の血管にも線維被膜の薄いプラーク（thin cap fibroatheroma：TCFA）や不安定なプラーク（vulnerable plaque：VP）を検出することができ，VPを有する症例はvulnerable patientであるという概念を支持している。

図6. 線維被膜厚の計測：病理組織像とOCT所見の比較（文献9改変引用）
組織標本と比較して、OCTで計測した線維性被膜厚（上図）は薄いものから厚いものまで極めて精度よく計測できている（下図）。

4. 生理機能学的評価

前述のごとく、心筋虚血の有無は従来から負荷心電図や負荷心筋シンチグラフィーなどで診断されてきた。しかし、心筋虚血診断における負荷心電図の感度・特異度は極めて低く、負荷心エコーが心筋シンチグラフィーよりも心筋虚血診断・心筋バイアビティ診断に優れていると報告されている¹¹⁾。本邦では負荷心エコーの普及は十分とは言えないが、安価で繰り返し施行でき、管理も容易であることから、今後の日常臨床での普及が期待される。とくにストレイン・ストレインレートイメージングにより左室壁運動評価が容易となり、虚血時の左室壁運動異常検出だけでなく、拡張期心筋スタニングによる左室壁運動異常検出による心筋虚血診断の有用性が期待されている¹²⁾。

MRIによる心筋灌流イメージング（図4）は、非侵襲的に心筋虚血を評価することができTIシンチグラフィーに取って代わりうる方法である

と考えられるが、機器の設置・維持が安価ではないなどの問題があり、普及には時間を要すると考えられる。しかし、本法は冠内圧計測による心筋虚血評価とよく一致すると報告されており、精度と非侵襲性から将来の普及が期待される。

冠内圧を用いた冠血流予備量比（FFR）の評価は、冠動脈造影時に圧ワイヤーを用いて計測され（図8）、侵襲的ではあるが冠動脈の各分枝ごとの虚血評価に用いることができる。また、MSCTAで冠動脈病変を診断され、生理学的検査未施行で冠動脈造影やPCIを受ける場合でも、冠動脈造影時にFFRの計測は可能で、PCIの適応決定や結果判定・予後予測をすることができ、今後の日常臨床での普及が期待される¹³⁾。

冠血流速・冠血流速予備能は経胸壁心エコーを用いて非侵襲的に計測できる（図2）が、左前下行枝の血流シグナルの検出率は95%以上と高率であるのに対して、右冠動脈・左回旋枝での検出率が十分ではなく、左室全体の心筋虚血評価には限界がある。ただ、ステント留置枝の冠

(71 歳・男性・下壁梗塞)

(80 歳・男性・前壁心筋梗塞)

図 7. 梗塞責任病変のOCT像 (文献 10 改変引用)

左図 (71 歳・男性・下壁心筋梗塞例) では薄い線維被膜の裂開 (緑矢印) を認め、大きな脂質性プラークに潰瘍病変を認める。

右図 (80 歳・男性・前壁心筋梗塞例) では薄い線維性被膜の一部にくぼみ (潰瘍性のびらん) を認め、その近傍に白色血栓を認める。

図 8. FFRの計測

圧ワイヤーを用いて記録した狭窄遠位部の冠内圧はATP静注により徐々に低下し、最大充血時には平均 46 mmHgとなり、最大充血時の冠動脈入口部圧 81 mmHg との比である冠動脈血流予備量比 (FFR) は 0.56 と計算され、 $FFR < 0.75$ となり有意な狭窄病変と判断される。

血流速予備能を経過観察することで再狭窄や新規病変の検出が可能であり、再灌流後の冠血流速パターンから左室壁運動回復を予測をしたり、ACS症例における梗塞責任領域の灌流状態の判断に有用である¹⁴⁾。

5. 治療法の発達

前述のごとく、PCIの最大の問題であった再狭窄の問題がDESの普及により劇的に改善されたが、遠隔期ステント血栓症などの新たな問題も指摘されている。SYNTAX試験¹⁵⁾では、冠動脈バイパス術に比較して、DESによるPCIは、再血行再建が有意に多いものの、総死亡や心筋梗塞などに有意差は無く、複雑でない病変ではCABGに匹敵する成績が報告されている。しかし、SYNTAX scoreの高い複雑な病変ではCABGに比してDESを用いたPCIの方が心血管イベントが有意に多く、薬剤やポリマー、ステント自体を含めたPCIのさらなる発展が期待されている。現在、薬剤やポリマーなどの改良によるDES自体の改善に加えて、生体内吸収ステントや内皮前駆細胞の接着を促して内皮化を促進するステントの開発^{16,17)}などが進められている。また、薄い自己開大性ステントによる不安定プラークの被覆治療なども開発されつつある。

薬物療法ではスタチンによる線維被膜の安定化の可能性がOCTを用いた研究で報告されつつあり、今後血管内皮保護作用のある薬剤によるプラーク安定化を目指した一次予防・二次予防がさらに重要になる可能性が期待される。

おわりに

画像診断を中心に、冠動脈疾患の診断と治療の現状と将来について述べた。近年における本領域の進歩はめざましく、エビデンスが十分に出る前に次世代の診断・治療法が出現する勢いである。これらの発展により、冠動脈疾患の治

療がさらに進歩し、多くの症例に福音がもたらされることが期待される。

著者のCOI(conflicts of interest)開示：赤阪隆史：講演料(アステラス製薬、アボットバスキュラージャパン、興和創薬、第一三共)、研究費・助成金(興和創薬、第一三共、ファイザー、ボストン・サイエンティフィック ジャパン)、寄付金(アステラス製薬、ボストン・サイエンティフィック ジャパン)、寄付講座(アボットバスキュラージャパン、グッドマン、セント・ジュード・メディカル)

文 献

- 1) Mowatt G, et al: Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of coronary artery disease. *Health Technol Assess* 12: 1-164, 2008.
- 2) Nagel E, et al: Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation* 108 (4): 432-743, 2003.
- 3) Kim RJ, et al: The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 343: 1445-1453, 2000.
- 4) Boden WE, et al: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 356 (15): 1503-1516, 2007.
- 5) B-La Rocca HP, et al: Cost-effectiveness of drug-eluting stents in patients at high or low risk of major cardiac events in the Basal Stent KostenEffectivitat Trial (BASKET): an 18-month analysis. *Lancet* 370: 1552-1559, 2007.
- 6) Nair A, et al: Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 106: 2200-2206, 2002.
- 7) Kawasaki M, et al: In vivo quantitative tissue characterization of human coronary arterial plaques by use of integrated backscatter intravascular ultrasound and comparison with angioscopic findings. *Circulation* 105: 2487-2492, 2002.
- 8) Kume T, et al: Assessment of coronary arterial plaque by optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 97 (8): 1172-1175, 2006.
- 9) Kume T, et al: Measurement of the thickness of the fibrous cap by optical coherence tomography. *Am Heart J* 152 (4): 755e1-4, 2006.
- 10) Kubo T, et al: Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 50 (10): 933-939, 2007.

- 11) Beattie WS, et al : A meta-analytic comparison of preoperative stress echocardiography and nuclear scintigraphy imaging. *Anesth Analg* 102 : 8-16, 2006.
 - 12) Ishii K, et al : Exercise-induced post-ischemic left ventricular delayed relaxation or diastolic stunning. *J Am Coll Cardiol* 53 : 698-705, 2009.
 - 13) Kern MJ, et al : Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory : a scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 114 : 1321-1341, 2006.
 - 14) Ueda Y, et al : Transthoracic Doppler echocardiographic assessment of coronary flow velocity pattern in patient with acute myocardial infarction implies progression of myocardial damage. *J Am Soc Echocardiogr* 18 (11) : 1163-1172, 2005.
 - 15) Serruys PW, et al : Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 360 : 961-972, 2009.
 - 16) Ormiston JA, et al : A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB) : a prospective open-label trial. *Lancet* 371 : 899-907, 2008.
 - 17) Aoki J, et al : Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34 : the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry. *J Am Coll Cardiol* 45 : 1574-1579, 2005.
-