冠動脈疾患の予後改善を目的とした非侵襲的診断と管理

松 本 直 也

日本大学医学部内科学系循環器内科学分野

I. Magnetic resonance coronary angiography (MRA) による冠動脈疾患の描出

完全非侵襲である Magnetic resonance imaging (MRI) 装置を利用し、三次元冠動脈の描出を行っている。本検査は造影剤の注入を必要とし X 線被ばくが避けられないマルチスライス CT (MSCT) 冠動脈造影 (MSCTA) と異なり、造影剤ショックがなく、X 線被ばくも生じない完全非侵襲の検査であり、医療コストが最も低い。撮影成功率は MSCT の 95% に対して 80% 程度とやや低く、また解像度も MSCTA に比較し Fig. 1 に示す如くやや低い。が、どちらの検査も冠動脈の狭窄病変の診断においては陰性的中率が高く、冠動脈疾患の存在する検査前確率 (診断検査前に推定される冠動脈疾患の存在する確率) が低い患者群に対してスクリーニング目的に行うには最適である。また MRA では石灰化病変が無信号となって描

出されないため、MSCT で評価が困難となる石灰化病変例における評価が可能である一方、ステント挿入例における評価は金属アーチファクトによって困難となる。MSCTA ではステント内再狭窄も診断可能である。MSCT 冠動脈造影と MRA の比較を Fig. 2 に示す。MRA による冠動脈狭窄病変の診断精度に関しては冠動脈有意狭窄の検出感度、特異度はそれぞれ 82%, 100% と良好であった¹⁾。

II. MSCT による冠動脈疾患の診断

64 列型 MSCT が市場に多く投入され呼吸停止時間の短縮が得られ、患者負担の少ない検査となり日常診療の中に組み込まれるようになった。MSCT には CT 値 (HU 単位: ハンスフィールドユニット) という物質に固有の X 線吸収の尺度があるため、その値を測定することによって画像上に見られる物質の推定が可能となるという特

Fig. 1 MRA 画像, 上段左: 3D whole Heart coronary MRA, 右: MPR 画像, 左下: 冠動脈造影 矢印部がそれぞれの対応する位置を示している。

	MSCT 冠動脈造影	MRI 冠動脈撮影
被 ば く	8 ~ 12 mSv	なし
造 影 剤	ヨード造影剤	不要
空間解像度	0.4 × 0.4 × 0.7 mm	1.1 × 1.1 × 1.5 mm
石灰化病変	評価不能	描出可能
ステント内腔 プラーク評価	評価可能 評価可能	評価不能 評価不能
撮影時間	5 ~ 15 秒	10 ~ 20 分
撮影成功率	95%	80%

Fig. 2 MSCT 冠動脈造影および coronary MRA の比較 .

Region of interest (ROI) > 1.0 mm²

Definition of CT low-dense plaque: vessel diameter ≥ 2.0 mm, luminal narrowing 25–50%, CT density < 68 HU

Fig. 3 MSCT による冠動脈プラーク CT 値の測定 .

徴があり、冠動脈の内腔に付随して存在する動脈硬化プラークも検出可能である。急性心筋梗塞症の発症要因である急性冠症候群 (ACS) を来しやすい脆弱性プラークは、ソフトプラークでありその検出は重要である。MSCT と血管内超音波検査 (IVUS) によって観察された冠動脈プラークの比較によると、IVUS で検出されるソフトプラークは、MSCT で低 CT 値プラークとして観察される (Fig. 3)。筆者らは安定型狭心症群におけるプラーク CT 値は 71 ± 16 HU、ACS 群におけるそれは 25 ± 15 HU と有意差をもって ($p < 0.001$)、ACS 群における冠動脈硬化プラークが低 CT 値であることを証明した²⁾。さらに ACS 群の責任冠動脈に検出された冠動脈硬化プラークの CT 値は非責任血管に観察されたそれよりも有意に低い (26 ± 16 HU vs 48 ± 17 HU, $p < 0.01$) ことも報告した。これらの結果はこれまで観血的検査によつての

み検出可能であった ACS に移行しうるソフトプラークが、非観血的検査である MSCTA によって検出可能であり、患者マネージメントに有用である可能性を示している。

MSCTA のもう一つの特徴は、血管外径の測定が可能である。血管の動脈硬化が進み動脈硬化プラークの集積が進展すると血管は、内腔狭窄を補うために自身の血管径を増大させ血管内腔を維持しようとするいわゆる陽性リモデリング現象を来す。安定型狭心症群と ACS 群における血管のリモデリングインデックス (RI) を測定し比較したところ MSCT による RI と IVUS によるそれはよく相関していた ($r = 0.86$)³⁾。また血管の陽性リモデリングは ACS 群の 61.3% に観察されたが、安定型狭心症には観察されなかった。一方、陰性リモデリングは ACS 群ではわずか 1 例において観察されたが、安定型

Fig. 4 急性心筋梗塞 (AMI) と不安定狭心症 (UAP) と急性冠症候群 (ACS) の年間発症率。

狭心症群では62.9%において観察された。さらにRIは安定型狭心症群よりもACS群において有意に高い (1.19 ± 0.18 vs 0.89 ± 0.10 , $p < 0.0001$) ことを証明した。

III. MSCT 冠動脈造影にて検出された低CT値プラークは心イベントの予測因子となりうるか？

後ろ向き研究でACS群における冠動脈プラークが低CT値を示すことが多いことを先述したが、MSCTAによって検出された低CT値硬化プラークが前向き研究によって心イベントを予測するかについての研究はこれまでになかった。筆者らはMSCTAを施行した810名の対象を平均 1062 ± 544 日間にわたって予後調査し、検出された低CT値プラークが心イベントの予測因子になりうるかを検討した。低CT値プラークは189例に観察され、CT値の平均は 36.8 ± 23.8 HUであった。経過中急性心筋梗塞症が7例に、不安定狭心症が15例発生した。冠動脈に1個以上の低CT値プラークを持つ群は、持たない群に比べ有意に男性の頻度、糖尿病の頻度、高脂血症の頻度、喫煙の頻度が高かった。Cox比例ハザード多変量解析では、過去の心筋梗塞症の既往 (Wald 12.4, $p < 0.001$)、低CT値プラークの存在 (Wald 4.60, $p < 0.05$) が心イベントの予測因子として有意であった。本研究の結果は、MSCTAによって観察された低CT値プラークの存在が将来の心イベントを予測する可能性を示したものである⁴⁾。

IV. 心筋血流 single photon emission computed tomography (SPECT) による冠動脈疾患の診断とマネージメント

心筋血流 SPECT 検査は、負荷検査により冠動脈の有

意狭窄の検出のみならず、冠血流予備能の異常を簡便かつ非侵襲的に画像化するモダリティである。また冠動脈造影による冠動脈の形態的情報とは異なった機能的な狭窄情報を提供する。定量的評価に適し心電図同期下では、心筋血流の分布と左心室機能の定量的評価を同時に行うことができる。

米国では心筋血流 SPECT 検査が正常であれば、その患者の年間心臓死率と年間急性心筋梗塞発症率はそれぞれ1%未満であることが示されており、低リスク群と分類される⁵⁾。一方 SPECT 検査の異常度が上昇するにつれて心臓死と急性心筋梗塞症の発症率も上昇する。従って SPECT 検査から得られる尺度をもとに患者のリスクの層別化を行うことが可能である。心筋 SPECT の読影法は左心室を17セグメントに分割しそれぞれのセグメントにトレーサーの取り込み度合いによって0-4のスコアリングをする。負荷後のスコアを合計した数値を summed stress score (SSS)、安静時のスコアを合計した数値を summed rest score (SRS)、SSS と SRS の差を summed difference score (SDS) という。SDS は負荷テストによって誘発された虚血心筋の量を示す。

筆者は、過去5年間に駿河台日本大学病院循環器科を受診し心筋血流 SPECT 検査を施行した患者の予後追跡調査を行った⁶⁾。対象は負荷心筋血流 SPECT を施行した2,170名の患者で、平均予後追跡期間は26.9ヶ月であった。追跡期間中22件の急性心筋梗塞症、31件の不安定狭心症、22件の心臓死が発生した。これら心イベントの発生率は、それぞれ1.2%、1.7%、1.2%であり、この数字は米国で報告されている数値よりも低い。急性心筋梗塞症と不安定狭心症の年間心イベント率を Fig. 4 に示す。負荷 SPECT 検査によって算出される異常度である

Fig. 5 心臓死 (CD) の年間発症率。

SSS によって心イベントのリスクを層別化する事が可能であった。SSS = 0-3 の群では年間心筋梗塞率は 0.2%, 年間不安定狭心症率は 0.7%, 心筋梗塞症と不安定狭心症を併せて ACS とするならば, その年間発生率は 0.9% である。この 0.9% という数値は, 米国の学会の提唱する低リスク群 (年間心イベント率 1% 未満) に相当し, 本検査を施行し正常範囲と判定された場合, 安全な群に分類されることを示している。また同群の年間心臓死率は 0.1% であり, これも同じく極めて安全な群と判定される (Fig. 5)。つまり負荷心筋血流 SPECT 検査を施行し結果が正常範囲と出た場合には心イベント率が極めて低いと言える。SPECT 軽度異常群 (SSS = 4-8) の特徴は, 年間心筋梗塞率 0.7%, 年間不安定狭心症率は 1.3%, ACS の年間発生率は 2.0% である。この 2.0% という数値は米国の学会の提唱する中等度リスク群に分類される。SPECT 検査の異常度が増すにつれて, 急性心筋梗塞症の発症率は一次関数的に上昇したが, 不安定狭心症の発症率に関しては SPECT 軽度異常群が 1.3% と高く, SPECT 正常群・中等度異常群・高度異常群のそれはそれぞれ 0.7%, 0.8%, 0.7% と 1% を下回り比較的低頻度であった。心臓死に関しては Fig. 5 のごとく SSS の異常度が上昇するにつれてその年間発症率はわずかに上昇し, SSS 高度異常群においては指数関数的に発症率が上昇するという結果であった。

Cox 比例ハザード多変量解析による心イベント発症予測因子の検討では, ACS 発生の独立予測因子は, 負荷誘発性の虚血心筋量である SDS (Wald 8.77, $p < 0.01$) と高血圧症の存在 (Wald 6.37, $p < 0.05$) であった。このことは冠動脈疾患のマネージメントに重要な意味を持つ。すなわち ACS の発症を予測するためには, 負荷心筋シンチグラムから得られる SDS という因子が必要であり冠動脈疾患を診断したとき, 冠動脈造影から得られる血管の狭窄度を肉眼的に判断するのみでは心イベントの発症を

予測することは事実上不可能である。従って必ず負荷を伴うモダリティによる診断が必要であると考えられる。

同様に Cox 比例ハザード多変量解析による心臓死の独立予測因子は加齢 (Wald 16.0, $p < 0.001$) と SSS (Wald 10.9, $p < 0.01$) と SDS (Wald 4.58, $p < 0.05$) であった。最大の因子は加齢であり, 加齢によって心臓死に近づくこと, 次に心筋血流 SPECT から定量される SSS によって心臓死の予後が規定されていることが明らかとなった。これらの結果から心イベントの年間頻度こそ米国よりも本邦において少ないものの, 心イベントの予測因子はほぼ同様であることを示している。

V. マルチモダリティ時代における冠動脈疾患のマネージメント

冠動脈疾患の進展によって血管内皮機能の低下, 泡沫細胞による冠動脈プラークの形成, 早期には血管の陽性リモデリング, 後期には陰性リモデリングと血管狭窄, 冠動脈の石灰化などを来す。従って各々の動脈硬化の進展時期において, 診断モダリティが変化して当然である。また患者の持つ検査前確率によっても選択される診断モダリティは変化するべきである。

検査前確率が低い患者群においては, 完全非侵襲検査である MRA をスクリーニングに用いるのがよいと考えられる。この検査は陰性予測率の高い検査であるため, この検査で血管の狭窄がなければ冠動脈の異常がない可能性が高い。症状のある中等度の検査前確率を持つ患者群では MSCTA を第一に推奨する。この検査で冠動脈プラークや冠血管の陽性リモデリングが存在すればスタチン系薬剤を使用した冠動脈プラーク安定化療法など積極的薬物療法の適応となる。MRA, MSCTA にて狭窄冠血管が描出されたときには, 心筋負荷血流 SPECT が適応となる。負荷によって誘発された虚血心筋量が心イベントの発症予測に関わるので, 必ず虚血心筋の有無またその範囲と程度を検索する必要がある。冠動脈に狭窄が存在しても負荷心筋血流 SPECT 検査で虚血が誘発されなければ ACS 発症の危険性は少なく通常の内科療法でマネージメントできる。

さらに心電図同期 SPECT から得られる EF 値は心イベントの予測因子 (心筋梗塞症; Wald 16.4, $p < 0.001$, 心臓死; Wald 41.0, $p < 0.001$) であり, これは負荷後の EF が低下している症例ほど心イベントを起こしやすいことを示している。EF が低い症例には必然的に陳旧性心筋梗塞症の症例が含まれると考えられるが, これらの症例に関しては心電図同期 SPECT で EF 低下が明らかとなった時点で生存心筋検査を行い生存心筋が存在すれば冠動脈造影と冠血行再建術を行えばよい。心筋虚血が誘発された群においても虚血が 5% 未満であれば年間 ACS 率は 1% 未満と比較的予後良好であるが冠動脈プラークの有無は MSCTA にて確認する。また虚血心筋量

An Algorithm for Evaluation of Patient with Suspected CAD

Matsumoto et al. *Circ J* 2010; 74: 34-40 modified

Fig. 6 マルチモダリティによる冠動脈疾患マネジメントの実際 .

が5-10%群においては、内科療法で受けるメリットと積極的冠血行再建術から得られるメリットが拮抗するので、負荷後のEF低下が著明な群では心イベントに対してリスクが大きいと判断して冠動脈造影および冠血行再建術へ、虚血があるもののEF正常群では心イベントに対して低リスク群と判断して内科療法によるマネジメントを中心に行うことを提案する。最後に虚血心筋量が10% < と大きい症例群では冠血行再建術を考慮する (Fig. 6)⁷⁾。

ま と め

MRA, MSCTA, 心筋血流 SPECT を用いた冠動脈疾患の診断とマネジメントについて概説した。SPECT の歴史は30年近く、MSCTA の歴史はまだ約10年、MRAには今後更に新しいシーケンスの開発や3テスラMRI装置への期待が集まっている。その時代に応じて進化しつつあるモダリティを用いた診断と患者マネジメントが今後も望まれると考えられる。

文 献

- 1) Kunimasa T, Sato Y, Matsumoto N, Chiku M, Tani S, Kasama S, et al. Detection of coronary artery disease by free-breathing, whole heart coronary magnetic resonance angiography: our ini-

tial experience. *Heart Vessels* 2009; **24** (6): 429-433.

- 2) Inoue F, Sato Y, Matsumoto N, Tani S, Uchiyama T. Evaluation of plaque texture by means of multislice computed tomography in patients with acute coronary syndrome and stable angina. *Circ J* 2004; **68** (9): 840-844.
- 3) Imazeki T, Sato Y, Inoue F, Anazawa T, Tani S, Matsumoto N, et al. Evaluation of coronary artery remodeling in patients with acute coronary syndrome and stable angina by multislice computed tomography. *Circ J* 2004; **68** (11): 1045-1050.
- 4) Matsumoto N, Sato Y, Yoda S, Nakano Y, Kunimasa T, Matsuo S, et al. Prognostic value of non-obstructive CT low-dense coronary artery plaques detected by multislice computed tomography. *Circ J* 2007; **71** (12): 1898-1903.
- 5) Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998; **97** (6): 535-543.
- 6) Matsumoto N, Sato Y, Suzuki Y, Kunimasa T, Yoda S, Iida J, et al. Prognostic value of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography for the prediction of future cardiac events in a Japanese population: a middle-term follow-up study. *Circ J* 2007; **71** (10): 1580-1585.
- 7) Matsumoto N, Nagao K, Hirayama A, Sato Y. Non-invasive assessment and clinical strategy of stable coronary artery disease by magnetic resonance imaging, multislice computed tomography and myocardial perfusion SPECT. *Circ J* 2010; **74** (1): 34-40.

氏名：松本 直也（まつもと なおや）

所属：駿河台日本大学病院循環器科

研究領域と抱負：冠動脈疾患の非侵襲的診断と管理を研究テーマとし、心臓 MRI、CT、心筋 SPECT 検査などの画像診断を得意としている。MRI では 3 テスラ機器の心臓分野への応用があり、マルチスライス CT では高解像度 CT の出現、心筋 SPECT も半導体検出器を用いた心臓専用機が登場し発展の余地を残している。診断は低侵襲（例えば造影剤や核医学トレーサーの使用量の低減がなされた）検査が主体になると考えられるので、これらの検査に関わる研究を続ける所存です。