

冠動脈硬化巣病変進展・性状と心筋虚血発生の相互作用の検証

浅海泰栄

国立循環器病研究センター 心臓血管内科 心臓血管集中治療科・冠疾患科

【研究の背景】

冠動脈硬化の進展により致死的なイベントと関連する急性冠症候群へ移行していくことが知られている (Stone GW et al. N Engl J Med. 2011;364:226-235. Motoyama S et al. J Am Coll Cardiol.2009;54:49-57.). また私達は非造影 T1 強調核磁気共鳴画像法 (T1WI) 上 高信号冠動脈プラークを呈する冠動脈プラークが将来の心臓イベントと関連することを報告してきた。(Noguchi T et al. J Am Coll Cardiol.2014;63:989-999.) 一方で虚血性心疾患における冠血行再建術の適応は心筋虚血発生に基づき決定する事により予後が改善することも知られている (De Buryne B et al. N Engl J Med. 2014;371:1208-2017. Shaw LJ et al. Circulation. 2008;117:1283-91.). 近年の低侵襲冠動脈画像診断法が発達する中で冠動脈 CT に基づく診療が予後を改善させる可能性も報告されている (SCOT-Heart Investigators. N Engl J Med. 2018;379:924-933.). 虚血性心疾患の診療において古典的な心筋虚血診断に基づく診療が最も優先されるのか、冠動脈プラーク性状に基づいた診断・治療が優先されるのか未だ十分に検証されていない。また心臓事故発生を抑制する手法の開発が求められている状況にある。

【目 的】

- (1) 非造影 T1WI による冠動脈プラーク性状と心筋虚血発生の関連性を明らかにする事
- (2) 虚血性心疾患における薬物療法の予後改善効果を検証する事

【方 法】

- (1) 非造影 T1WI における冠動脈所見と病理組織所見、血管内画像所見との対比
- (2) 冠動脈疾患で非造影 T1WI 撮像および前後 6 ヶ月以内にフローワイヤーによる冠血流予備能検査 (Fractional flow reserve: FFR) の両者を行なった症例にてその関係を検証する
- (3) 複雑冠動脈硬化症例における至適薬物療法 (抗血小板療法、スタチン、 β 遮断薬、ACE 阻害剤ないしはアンギオテンシン受容体拮抗剤) 導入における予後の検証

【結 果】

- (1) 非造影 T1WI における冠動脈プラーク所見と病理組織所見との対比

2014 年 4 月から 2017 年 7 月まで 脳血管障害ないしは 冠動脈疾患の診断で当院にて入院後死亡し病理解剖後 72 時間以内に非造影 T1WI を施行した 24 例、1415 切片の病理学的解析を行なった。(平均 78 \pm 19 歳 (男性 15 名))。非造影 T1WI におけるプラークの輝度を表すプラーク信号値/心筋信号値比 (Plaque to myocardial signal intensity ratio: PMR) と病理切片でのプラーク面積の間には中等度の正相関を認めた ($r=0.464$, $p<0.001$)。加えて T1WI にて高信号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き分類された病理組織像にて複雑な冠動脈病変 (Fibrous cap atheroma, Thin-cap fibroatheroma, Calcified fibroatheroma, 慢性完全閉塞病変) を呈していた ($p<0.001$)。また血管内画像診断法との対比では T1WI による高信号冠動脈プラークはプラーク量と関連している可能性が示唆された。

(2) 非造影 T1WI における冠動脈プラーク性状と冠血流予備能との関連性

2011 年 9 月から 2018 年 10 月にかけて安定冠動脈疾患で冠動脈造影上中等度狭窄を呈する 171 名(中央値 68 歳)、211 病変を対象に非造影 T1WI およびフローワイヤーを用いた冠血流予備能 (FFR) 検査の両者を行なった。フローワイヤーにより虚血陽性 (FFR \leq 0.8) と判定された症例は 59% であった。虚血陽性とされた症例の冠動脈プラークは高リスクプラークに特徴的な T1WI にて高信号の所見を呈していた (p<0.01)。多変量解析にて虚血陽性を予測する因子として T1WI での高信号プラーク(オッズ比 11.9 (95%信頼区間 2.3-57.5))、左前下行枝病変(オッズ比 6.91 (3.5-13.7)) が独立した規定因子であった。

(3) 複雑冠動脈硬化病変における至適薬物療法導入による予後の検証

これまで私達は非造影 T1WI によるスタチンの冠動脈プラーク安定化作用を可視化に成功した (Noguchi T, Asaumi Y et al. J Am Coll Cardiol. 2015;66;245-256)。同研究から冠動脈硬化症に対する至適薬物療法の重要性が示唆された。複雑冠動脈病変に対する冠動脈バイパス術は予後を改善させることは確立されているものの、その後年余を経ると再血行再建術が必要となってくる。2001 年から 2013 年にかけて冠動脈バイパス術後に冠動脈の狭窄・閉塞を来し再度の冠血行再建術として経皮的冠動脈インターベンション術を当院で行なった 632 名(男性 84%, 年齢中央値 71 歳)を対象に予後調査を行なった。観察期間中央値 8 年にて至適薬物療法(抗血小板療法+スタチン+ β 遮断薬+ACE 阻害剤ないしはアンギオテンシン受容体拮抗剤の 4 剤)が退院時導入されていた症例ではそうでなかった症例と比較して総死亡が有意に減少していた(至適薬物療法導入群 21.5%, 非導入群 34.1%; p=0.002)。至適薬物療法の内抗血小板療法、スタチン、 β 遮断薬の退院時導入が予後と関連していた。また冠動脈硬化複雑性がより高い事を反映する CABG SYNTAX スコアがより高値である症例では至適薬物療法導入が予後に影響していた。

【考 察】

今回の研究成果から非造影 T1WI にて心事故と関連するとされる高信号プラークの特徴として病理学的にプラーク面積が広く、進展した複雑冠動脈硬化の所見を呈していた。加えて血管造影上同程度の狭窄所見であったとしても非造影 T1WI にて高信号プラークを呈した冠動脈硬化巣では心筋虚血をより呈しやすい傾向にあった。進行した冠動脈硬化では内皮障害の進展、プラーク量の増加、動脈硬化自体の進展により血管拡張反応に対する応答性が低下していることが本結果と関連している可能性がある。また今回複雑冠動脈疾患症例において至適薬物療法の導入(特に抗血小板療法、スタチン、 β 遮断薬)が総死亡を改善させる可能性が示唆された。COURAGE 研究からも虚血性心疾患において適切な薬物療法がなされることの子後改善への重要性が指摘されているが今回の研究結果からもそれを支持する結果となった。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

現在本邦では侵襲的冠動脈造影上の狭窄度に基づいた所見から心筋虚血所見に基づいた冠血行再建術の適応へと治療の適正化が行われている。一方で冠動脈 CT や非造影 T1 強調 MRI といった低侵襲冠動脈硬化画像診断法が発達しこれら画像所見から将来の心事故予測が可能となり特に冠動脈推定中等度リスク症例に対する同検査は本邦の日常臨床で頻用されている。画像診断から心筋虚血を推定できる技術は最近冠動脈 CT に基づいた FFR-CT があるが、本研究から非造影 MRI 上高リスクプラークを認めた際に病理学的に進展したプラークであることおよび心筋虚血がより発生している可能性が示唆される。冠動脈 MRI は無侵襲冠動脈硬化リスクスクリーニング検査として今後普及が見込まれる分野であり、本研究は高リスクプラークを発見した際の次なる治療戦略の一助となり得る。

【参考・引用文献】

1. Nakamura Y, Asaumi Y (責任執筆者), 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. Am J Cardiol. 2018;122:206-212.
2. Kanaya T, Noguchi T, 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:75-83.