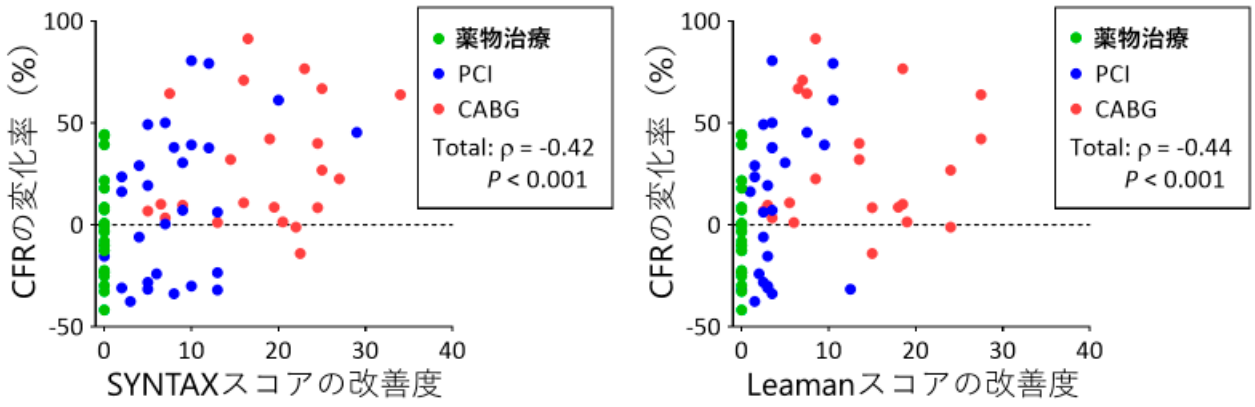
188　冠血流予備能に着目した冠動脈疾患の新たな治療戦略	相川　忠夫

【目的】冠血流予備能（CFR）は、ポジトロン断層撮像法（PET）から求まる安静時の心筋血流量と、血管拡張薬などを用いた負荷時の心筋血流量の比である。CFR の低下は冠微小循環障害や機能的虚血を反映するだけでなく、冠動脈疾患の独立した予後予測因子である。しかし、冠動脈狭窄に対する冠血行再建が心筋全体の CFR をどの程度改善させるかは明らかでない。本研究では冠血行再建が心筋全体の CFR に及ぼす効果について検証した。

【方法】北海道内の 4 施設で、冠動脈疾患と診断された患者 82 名を登録した。全ての患者でガイドラインに沿った適切な薬物治療を行い、機能的虚血の程度に応じて各施設で冠動脈インターベンション（PCI）もしくは冠動脈バイパス術（CABG）を実施した。登録時に心筋血流定量のゴールドスタンダードである ^{15}O 標識水 PET を用いて安静時と負荷時の心筋血流量と CFR を計測し、さらにその 6 か月後に PET で再評価した。冠動脈病変の解剖学的重症度や冠血行再建による改善度は、SYNTAX スコアと Leaman スコアの両方を用いて評価した。

【結果】82 名中 75 名（薬物治療単独群 25 名、PCI 群 28 名、CABG 群 22 名）で 2 回目の PET を行い、解析対象とした。治療前の CFR は SYNTAX スコアおよび Leaman スコアと負に相関した。治療後の CFR は CABG 群でのみ有意に増加した。治療前の CFR が 2 未満と低下した研究参加者 41 名で検討すると、CFR の増加は CABG 群だけでなく、PCI 群でも認められた。治療前後の CFR の変化率は、冠血行再建による SYNTAX スコアの改善度もしくは Leaman スコアの改善度とそれぞれ有意に相関した（図）。臨床背景などを調整した多変量解析においても、CFR の変化率は冠血行再建による各スコアの改善度と有意に関連した。

CFR の変化率と SYNTAX スコアの改善度および Leaman スコアの改善度との関係



188. 冠血流予備能に着目した冠動脈疾患の新たな治療戦略

相川　忠夫

*北海道大学病院 循環器内科

Key words：冠血流予備能、冠動脈インターベンション、冠動脈バイパス術、ポジトロン断層撮像法

緒　言

上冠血流予備能（CFR）は、ポジトロン断層撮像法（PET）から求まる安静時の心筋血流量と、血管拡張薬などを用いた負荷時の心筋血流量の比である。CFR の低下は冠微小循環障害や機能的虚血を反映するだけでなく、冠動脈疾患の独立した予後予測因子である［1］。しかし、冠動脈狭窄に対する冠血行再建が心筋全体の CFR をどの程度改善させるかは明らかでない。本研究は、冠血行再建が心筋全体の CFR に及ぼす効果について検証した。その結果、治療後の CFR は冠動脈バイパス術（coronary artery bypass grafting：CABG）を実施した場合にのみ有意に増加し、患者背景などを調整した多変量解析においても、CFR の変化率は冠血行再建による解剖学的重症度の改善度と有意に関連した［2］。

方　法

1. 対象

2015 年 7 月から 2017 年 8 月までの間に北海道大学病院およびその関連病院に入院もしくは通院し、冠動脈疾患と診断された患者を前向きに登録した。冠動脈疾患の定義は、冠動脈造影で対照血管径 1.5 mm 以上の冠動脈に 50%以上の狭窄率を有するものとした。全ての患者でガイドラインに沿った適切な薬物治療を行い、さらに機能的虚血の程度に応じて各施設で冠動脈インターベンション（PCI）もしくは CABG を実施した。主要評価項目は薬物治療単独群、PCI 群、および CABG 群における、治療前から 6 ヶ月後の CFR の変化とし、副次評価項目は CFR の変化に関連する因子を同定することとした。研究プロトコールは各施設の倫理審査委員会の承認を受け、UMIN 臨床試験登録システムに登録した（登録番号 000018160）。全ての研究参加者より文書によるインフォームドコンセントを取得した。

2. ^{15}O 標識水 PET による心筋血流定量評価

全ての研究参加者は、研究登録時とその 6 か月後に北海道大学病院で^{15}O 標識水 PET 撮像による心筋血流定量と CFR の測定を行った。PET 撮像には 64 列 PET/コンピューター断層撮影（computed tomography: CT）スキャナー（Gemini TF 64、Philips 社）を用いた。研究対象者には、PET 撮像前に 4 時間の絶食と 24 時間のカフェイン摂取制限を指示した。^{15}O 標識水 PET 撮像は、以前に報告したプロトコールに基づいて実施した［3］。まず吸収散乱補正用と冠動脈石灰化スコア測定用の低線量 CT を撮像した後に、500 メガベクレルの^{15}O 標識水を 100 秒間かけて経静脈的に投与し、6 分間のリストモード収集を行った。次に 10 分以上空けて、血管拡張作用のあるアデノシン三リン酸 0.16 mg/kg/min を持続投与しながら再度同様に^{15}O 標識水を投与して、薬剤負荷中のリストモード収集を行った。リストモード収集したデータは 3D RAMLA 法により再構成し、当院で開発したソフトウェアを用いて［4］、安静時と薬剤負荷時の心筋血流量、およびその比である CFR を算出した。

3. 冠動脈造影による解剖学的評価

冠動脈病変の解剖学的重症度や冠血行再建による改善度は、冠動脈造影所見から SYNTAX スコア［5］と Leaman スコア［6］の両方を用いて評価した。CABG 後の研究参加者は CABG SYNTAX スコア［7］を用いて評価した。もし研究参加者が冠血行再建後に冠動脈造影を行っていない場合には、PCI の最終冠動脈造影もしくは CABG の術中所見に基づいて冠血行再建後の SYNTAX スコアと Leaman スコアを算出した。

*現在の所属：マウントサイナイ・アイカーン医科大学

4. 心エコーによる左室駆出率の評価

心エコーの実施と計測は、PET 結果を盲検化された心エコー検査技師が行った。左室駆出率の計測は、左室二腔像と左室四腔像を用いて biplane method of disk 法で行った。

5. 統計解析

連続変数は Kruskal–Wallis test による分散分析と Steel–Dwass test により多重比較した。2 つの連続変数間の相関はスピアマンの順位相関係数で評価した。CFR の変化率に関連する因子を求めるために重回帰分析を行い、P<0.05 を統計学的有意とした。全ての統計解析は JMP Pro 13.1.0（SAS 社）で行った。

結　果

1. 研究参加者の臨床背景

82 名の研究参加者において、75 名（薬物治療単独群 25 名、PCI 群 28 名、CABG 群 22 名）が 2 回目の PET を行い、解析対象とした。研究参加者の年齢の中央値は 70 歳（中央値 63～75 歳）で、63 名（84%）が男性であった。また 51 名（68%）が多枝病変を有し、SYNTAX スコアや Leaman スコアは CABG 群で有意に高値であった（P＜0.005）。

2. CFR と冠動脈病変の解剖学的重症度との関係

治療前の CFR は SYNTAX スコアと負に相関し（$\rho = -0.33$、P = 0.004）、Leaman スコアとも負に相関した（$\rho = -0.44$、P < 0.001）。CABG 群では治療後の CFR は有意に増加し（治療前 1.67 [中央値 1.14～1.96]、治療後 1.98 [中央値 1.60～2.39]、P＜0.001）、薬物治療単独群および PCI 群で CFR の有意な変化はなかった。心筋梗塞もしくは冠血行再建の既往がある 34 名の研究参加者を除外しても、CABG 群でのみ治療後の CFR は有意に増加した（治療前 1.71 [中央値 1.17～2.09]、治療後 2.17 [中央値 1.63～2.42]、P＝0.002）。治療前の CFR が 2 未満と低下した研究参加者 41 名で検討すると、治療後の CFR の増加は CABG 群だけでなく（治療前 1.28 [中央値 1.13～1.80]、治療後 1.86 [中央値 1.57～2.22]、P＜0.001）、PCI 群でも認められた（治療前 1.70 [中央値 1.42～1.79]、治療後 2.21 [中央値 1.78～2.49]、P = 0.002、P < 0.001 for interaction）。治療前後の CFR の変化率は、冠血行再建による SYNTAX スコアの改善度もしくは Leaman スコアの改善度とそれぞれ正に相関した（図 1）。

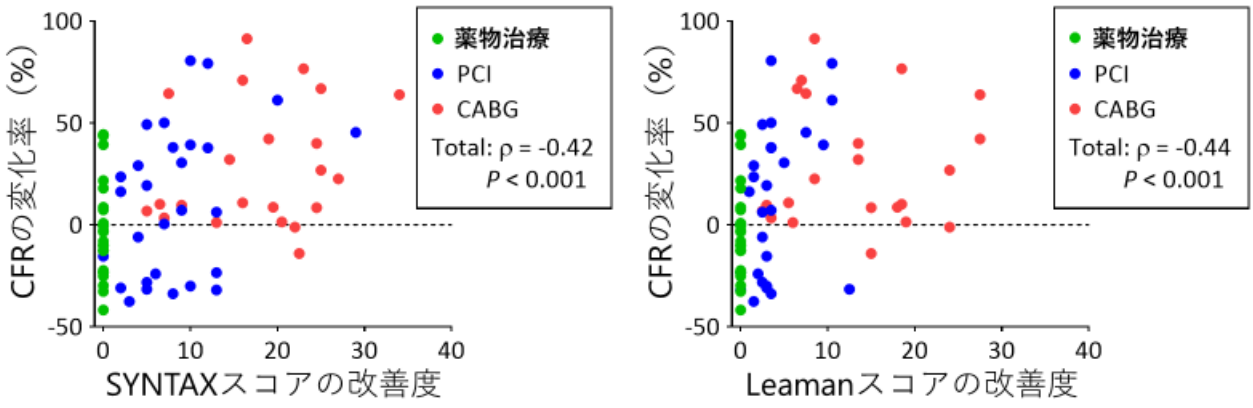


図 1. 治療前後の CFR の変化率と冠動脈病変の解剖学的重症度（SYNTAX スコアおよび Leaman スコア）の改善度との関係

治療前後の CFR の変化率は、冠血行再建による SYNTAX スコアの改善度もしくは Leaman スコアの改善度とそれぞれ正に相関した。

CFR の変化率に関連する因子を求めるために重回帰分析を行い、研究参加者の臨床背景を反映した冠動脈疾患の検査前確率、PCI もしくは CABG の既往、心エコーでの左室駆出率、CABG 群で調整後も、冠血行再建による SYNTAX スコアの改善度（P = 0.012）もしくは Leaman スコアの改善度（P = 0.011）はいずれも有意に CFR の変化率と関連した。

考　察

本研究により、冠血行再建が冠動脈病変の解剖学的重症度を改善させた程度に応じて、心筋全体の CFR が改善することが明らかになった。さらに、PCI 群では治療前の CFR が 2 未満と低下した研究参加者でのみ治療後の CFR が増加したのに対して、CABG 群では治療前の CFR に関わらず治療後の CFR が増加した。過去の大規模ランダム化比較試験［8］で冠動脈疾患に対する薬物治療に PCI を追加しても予後を改善しなかった理由として、PCI が十分に CFR を改善しなかった可能性がある。今後さらに CFR の改善メカニズムについて検討し、CFR に基づく冠動脈疾患の個別化治療戦略の開発を進めていく予定である。

共同研究者

本研究の共同研究者は、北海道大学病院循環器内科の納谷昌直、同核医学診療科の真鍋治である。本稿を終えるにあたり、本研究をご支援いただきました上原記念生命科学財団に感謝申し上げます。

文　献

1） Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Gaber M, Di Carli G, Blankstein R, Dorbala S, Sitek A, Pencina MJ, Di Carli MF. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. Circulation. 2011 Nov 15;124(20):2215-24. Epub 2011 Oct 17. PMID: 22007073 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.050427

2） Aikawa T, Naya M, Obara M, Manabe O, Magota K, Koyanagawa K, Asakawa N, Ito YM, Shiga T, Katoh C, Anzai T, Tsutsui H, Murthy VL, Tamaki N. Effects of coronary revascularization on global coronary flow reserve in stable coronary artery disease. Cardiovasc Res. 2019 Jan 1;115(1):119-129. Epub 2018 Jul 12. PMID: 29992275 DOI: 10.1093/cvr/cvy169

3） Manabe O, Naya M, Aikawa T, Obara M, Magota K, Kroenke M, Oyama-Manabe N, Hirata K, Shinyama D, Katoh C, Tamaki N. PET/CT scanning with 3D acquisition is feasible for quantifying myocardial blood flow when diagnosing coronary artery disease. EJNMMI Res. 2017 Dec;7(1):52. Epub 2017 Jun 5. PMID: 28585219 DOI: 10.1186/s13550-017-0296-x

4） Naya M, Tsukamoto T, Morita K, Katoh C, Furumoto T, Fujii S, Tamaki N, Tsutsui H. Olmesartan, but not amlodipine, improves endothelium-dependent coronary dilation in hypertensive patients. J Am Coll Cardiol. 2007 Sep 18;50(12):1144-9. Epub 2007 Sep 4. PMID: 17868805 DOI: 10.1016/j.jacc.2007.06.013

5） Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Sarno G, van den Brand M, Kappetein AP, Van Dyck N, Mack M, Holmes D, Feldman T, Morice MC, Colombo A, Bass E, Leadley K, Dawkins KD, van Es GA, Morel MA, Mohr FW. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. EuroIntervention. 2009 May;5(1):50-6. PMID: 19577983

6） Leaman DM, Brower RW, Meester GT, Serruys P, van den Brand M. Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. Circulation. 1981 Feb;63(2):285-99. PMID: 7449052 DOI: 10.1161/01.CIR.63.2.285

7） Farooq V, Girasis C, Magro M, Onuma Y, Morel MA, Heo JH, Garcia-Garcia H, Kappetein AP, van den Brand M, Holmes DR, Mack M, Feldman T, Colombo A, Ståhle E, James S, Carrié D, Fournial G, van Es GA, Dawkins KD, Mohr FW, Morice MC, Serruys PW. The CABG SYNTAX Score - an angiographic tool to grade the complexity of coronary disease following coronary artery bypass graft surgery: from the SYNTAX Left Main Angiographic (SYNTAX-LE MANS) substudy. EuroIntervention. 2013 Mar;8(11):1277-85. PMID: 23537954 DOI: 10.4244/EIJV8I11A196

8) Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med. 2007 Apr 12;356(15):1503-16. Epub 2007 Mar 26. PMID: 17387127 DOI: 10.1056/NEJMoa070829