

令和元年6月20日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09463

研究課題名(和文) 高精細冠動脈CTによるプラーク性状およびCT-FFRと侵襲的イメージングとの比較

研究課題名(英文) Coronary Computed Tomographic Angiography Characteristics of Culprit Lesions in Acute Coronary Syndromes assessed by Optical Coherence Tomography and Intravascular Ultrasound

研究代表者

尾崎 行男(Ozaki, Yukio)

藤田医科大学・医学部・教授

研究者番号：50298569

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：急性冠症候群(ACS)はプラーク破綻と、びらん(intact fibrous cap [IFC-ACS])が大
 半を占める。冠動脈CT、光干渉断層像(OCT)、冠動脈内エコー(IVUS)、血管内視鏡を前向きに施行しプラーク
 性状を比較した。その結果IFC-ACSはRFC-ACSとは異なり、陽性リモデリング(PR)やCT値30HU以下のlow
 attenuation plaque (LAP)などの特徴はなく、リモデリング程度も中程度で、脂質成分に富まず、安定狭心症病
 変に近い性状であり、病理学的な報告に一致していた。IFC-ACSは従来のCTでは鑑別困難で、今後一層の高解像
 度CTの出現が望まれる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

JACSS研究によれば日本人の急性心筋梗塞(AMI)の院内死亡率は8%で、JCAD 研究では陳旧性心筋梗塞例は非梗塞
 例に比べて予後が悪いことが示されている。AMIの原因はプラーク破綻(RFC-ACS)と、びらん(intact fibrous
 cap ACS [IFC-ACS])であるが、光干渉断層像(OCT)、近赤外線断層像(NIRS)、冠動脈内エコー(IVUS)などは病態
 の解明に有用である。一方、冠動脈CTにより病態の把握が非侵襲的に行えれば、近年増加している急性冠症候群
 (ACS)を、低侵襲かつ低コストに診断でき、予防にも貢献できる可能性が本研究により示唆された。

研究成果の概要(英文)：Atherosclerotic plaques associated with acute coronary syndromes (ACS) on
 histopathological characterisation demonstrate either ruptured fibrous caps (RFC-ACS) or intact
 fibrous caps (IFC-ACS). The latter lesions are often referred to as plaque erosions and are
 responsible for up to one-third of culprit lesions. A total of 66 patients either ACS or stable
 patients underwent CT-angiography, OCT, angiography, IVUS. Fibrous caps were significantly thinner in
 RFC-ACS than IFC-ACS and stable angina. Positive remodelling was more predominantly seen in RFC-ACS
 than IFC-ACS and stable angina. However, none of the specific CT-angiography features clearly
 distinguished IFC-ACS from stable lesions. In contrast to the situation with RFC-ACS, distinct
 culprit lesion characteristics associated with non-rupture related mechanisms are not identified by
 current CT angiography. Future technology including high resolution CT would overcome such
 limitations.

研究分野：循環器内科

キーワード：Acute Coronary Syndromes Ruptured Fibrous Cap Intact Fibrous Cap OCT Intravascular Ultra-
 sound Coronary CT Angiography

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心臓死は年間 20 万人にのぼり、この約半数が虚血性心疾患を原因とする死亡であり、冠動脈疾患の診断と適正なカテーテル治療は喫緊の課題である。冠動脈疾患の中でも、急性心筋梗塞(AMI)は、院外死亡も含めると急性期の死亡率は 20-30%になるともされ、重要な国民病である。臨床的には、この急性心筋梗塞(AMI)と不安定狭心症(UAP)を合わせ急性冠症候群(ACS)と総称されている。この ACS のメカニズムの解明やそれによりもたらされる至適治療法の探索、また発症予測は重要課題であった。

2. 研究の目的

急性冠症候群(ACS)のメカニズムに関しては、in-vivo では従来、光干渉断層像(OCT)や冠動脈内エコー(IVUS)、近赤外線断層像(NIRS)、後方散乱強度冠動脈内エコー(IB-IVUS)などの侵襲的冠動脈内イメージングが用いられてきた。今回これらの冠動脈内イメージングに加え、冠動脈 CT、特に高精細冠動脈 CT を用いたプラーク性状評価がどこまで、急性冠症候群(ACS)のメカニズムを解明できるかを検討する。さらに心筋血流予備量(FFR)に関して、心筋血流予備量(CT-FFR)と、カテーテルによる FFR を前向きに比較し、高精細 CT により得られたプラーク性状および CT-FFR の妥当性を検討し、将来の低侵襲で、より低コスト医療の実現に貢献することを目的とする。

3. 研究の方法

急性心筋梗塞(AMI)や不安定狭心症(UAP)などの急性冠症候群(ACS)および安定狭心症(SAP)で藤田医科大学病院に入院した患者の内、同意がとれた患者を対象に、(高精細)冠動脈 CT を施行した後、侵襲的なカテーテルによる、光干渉断層像(OCT)、近赤外線断層像(NIRS)、後方散乱強度冠動脈内エコー(IB-IVUS)、FFR など前向きに施行し、(高精細)冠動脈 CT により得られたプラーク性状と、CT-FFR を、侵襲的に得られた冠動脈画像と比較する。SAP においては従来のプラーク性状と比較し、ACS においてはその原因が、プラーク破綻(RFC-ACS)によるものか、プラーク erosion (IFC-ACS) がその原因であるかを明らかにする。

4. 研究成果

急性冠症候群(ACS)はプラーク破綻と、びらん(intact fibrous cap [IFC-ACS]) が大半を占める。冠動脈 CT、光干渉断層像(OCT)、冠動脈内エコー(IVUS)、血管内視鏡を前向きに施行しプラーク性状を比較した。その結果、IFC-ACS は RFC-ACS とは異なり、陽性リモデリング(PR)や CT 値 30HU 以下の low attenuation plaque (LAP)などの特徴はなく、リモデリング程度も中程度で、脂質成分に富まず、安定狭心症病変に近い性状であり、病理学的な報告に一致していた。IFC-ACS は従来の CT では鑑別困難で、今後一層の高解像度 CT の出現が望まれる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 30 件)

- 1) **Ozaki Y**, Katagiri Y, Onuma Y, Amano T, Muramatsu T, Kozuma K; Task Force on Primary Percutaneous Coronary Intervention (PCI) of the Japanese Cardiovascular Interventional Therapeutics (CVIT). CVIT expert consensus document on primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute myocardial infarction (AMI) in 2018. *Cardiovasc Interv Ther*. 2018;33:178-203.
- 2) **Ozaki Y**. Anatomic myocardial volume index by CT versus physiological index by FFR angiography between the main vessel and side branch. *J Am Coll Cardiol Intv* 2017;10:582-584.
- 3) **Ozaki Y**, Ohota M, Ismail TF, Okumura M, Ishikawa M, Muramatsu T. Thin cap fibroatheroma defined as lipid core abutting lumen (LCAL) on integrated backscatter intravascular ultrasound - comparison with optical coherence tomography and correlation with peri-procedural myocardial infarction. *Circ J*. 2015;79(4):808-17.
- 4) Motoyama S, Ito H, Sarai M, Kondo T, Kawai H, Nagahara Y, Harigaya H, Kan S, Anno H, Takahashi H, Naruse N, Ishii J, Hecht H, Shaw LJ, **Ozaki Y**, Narula J. Plaque Characterization by Coronary Computed Tomography Angiography and the Likelihood of Acute Coronary Events in Mid-term Follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:337-46.
- 5) Frigoli E, Smits P, Vranckx P, Ozaki Y, Tijssen J, Jüni P, et al. Design and rationale of the Management of High Bleeding Risk Patients Post Bioresorbable Polymer Coated Stent Implantation With an Abbreviated Versus Standard DAPT Regimen (MASTER DAPT) Study. *Am*

Heart J. 2018 Nov 22; 209: 97-105.

- 6) Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, Takashima H, Abe M, Amiya E, Ogawa T, **Ozaki Y**, et al. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): A Randomized Superiority Trial. *Circulation*. 2018 May 8;137(19):1997-2009.
- 7) Hoshino M, Kawai H, Sarai M, Sadato A, Hayakawa M, Motoyama S, Nagahara Y, Miyajima K, Takahashi H, Ishii J, Nakahara I, Hirose Y, **Ozaki Y**. Noninvasive Assessment of Stenotic Severity and Plaque Characteristics by Coronary CT Angiography in Patients Scheduled for Carotid Artery Revascularization. *J Atheroscler Thromb*. 2018 Feb 16. doi: 10.5551/jat.42176. [Epub ahead of print]
- 8) Hibi K, Sonoda S, Kawasaki M, Otsuji Y, Murohara T, Ishii H, Sato K, Koshida R, **Ozaki Y**, et al. Ezetimibe-ACS Investigators. Effects of Ezetimibe-Statin Combination Therapy on Coronary Atherosclerosis in Acute Coronary Syndrome. *Circ J*. 2018 Feb 23;82(3):757-766.
- 9) Collet C, Onuma Y, Grundeken MJ, Miyazaki Y, Bittercourt M, Kitslaar P, Motoyama S, **Ozaki Y**, et al. In vitro validation of coronary CT angiography for the evaluation of complex lesions. *EuroIntervention*. 2018 Feb 2;13(15):e1823-e1830. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00326.
- 10) Takakuwa Y, Sarai M, Kawai H, Yamada A, Shiino K, Takada K, Nagahara Y, Miyagi M, Motoyama S, Toyama H, **Ozaki Y**. Extracorporeal Shock Wave Therapy for Coronary Artery Disease: Relationship of Symptom Amelioration and Ischemia Improvement. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2018 Winter;6(1):1-9. doi: 10.22038/aojnmb.2017.9899.
- 11) Sotomi Y, Suwannasom P, Tenekecioglu E, Collet C, Nakatani S, Okamura T, Muramatsu T, Ishibashi Y, Tateishi H, Miyazaki Y, Asano T, Katagiri Y, von Zur Muehlen C, Tanabe K, Kozuma K, **Ozaki Y**, Serruys PW, Onuma Y. Imaging assessment of bioresorbable vascular scaffolds. *Cardiovasc Interv Ther*. 2018 Jan;33(1):11-22.
- 12) Watanabe E, Kiyono K, Matsui S, Somers VK, Sano K, Hayano J, Ichikawa T, Kawai M, Harada M, **Ozaki Y**. Prognostic importance of novel oxygen desaturation metrics in patients with heart failure and central sleep apnea. *J Card Fail* 2017;23:131-7.
- 13) Sobue Y, Watanabe E, Ichikawa T, **Ozaki Y**. Reply to "Physically triggered takotsubo cardiomyopathy has a worse prognosis: Potential roles of systemic inflammation and coronary slow flow phenomenon". *Int J Cardiol*. 2017 Sep 1;242:30.
- 14) Naruse H, Ishii J, Takahashi H, Kitagawa F, Okuyama R, Kawai H, Muramatsu T, Harada M, Yamada A, Motoyama S, Matsui S, Hayashi M, Sarai M, Watanabe E, Izawa H, **Ozaki Y**. Prognostic Value of Combination of Plasma D-Dimer Concentration and Estimated Glomerular Filtration Rate in Predicting Long-Term Mortality of Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circ J*. 2017 Sep 25;81(10):1506-1513.
- 15) Watanabe E, Kiyono K, Matsui S, Somers VK, Sano K, Hayano J, Ichikawa T, Kawai M, Harada M, **Ozaki Y**. Prognostic Importance of Novel Oxygen Desaturation Metrics in Patients With Heart Failure and Central Sleep Apnea. *J Card Fail*. 2017 Feb;23(2):131-137.
- 16) Hayashi M, Yasuda Y, Suzuki S, Tagaya M, Ito T, Kamada T, Yoshinaga M, Sugishita Y, Fujiwara W, Yokoi H, **Ozaki Y**, Izawa H. Brain natriuretic peptide as a potential novel marker of salt-sensitivity in chronic kidney disease patients without cardiac dysfunction. *Heart Vessels*. 2017 Mar;32(3):279-286.

- 17) Okuyama R, Ishii J, Takahashi H, Kawai H, Muramatsu T, Harada M, Yamada A, Motoyama S, Matsui S, Naruse H, Sarai M, Hasegawa M, Watanabe E, Suzuki A, Hayashi M, Izawa H, Yuzawa Y, **Ozaki Y.** Combination of high-sensitivity troponin I and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts future hospital admission for heart failure in high-risk hypertensive patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Heart Vessels*. 2017 Jul;32(7):880-892.
- 18) Kitagawa F, Ishii J, Hiramitsu S, Takahashi H, Okuyama R, Kawai H, Muramatsu T, Harada M, Motoyama S, Naruse H, Matsui S, Sarai M, Hayashi M, Watanabe E, Izawa H, **Ozaki Y.** Assessment of trough rivaroxaban concentrations on markers of coagulation activation in nonvalvular atrial fibrillation population. *Heart Vessels*. 2017 May;32(5):609-617.
- 19) Kuji S, Kosuge M, Kimura K, Nakao K, **Ozaki Y.** Ako J, et al. Impact of Acute Kidney Injury on In-Hospital Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction - Results From the Japanese Registry of Acute Myocardial Infarction Diagnosed by Universal Definition (J-MINUET) Substudy. *Circ J*. 2017 Apr 25;81(5):733-739.
- 20) Sobue Y, Watanabe E, Ichikawa T, Koshikawa M, Yamamoto M, Harada M, **Ozaki Y.** Physically triggered Takotsubo cardiomyopathy has a higher in-hospital mortality rate. *Int J Cardiol*. 2017 May 15;235:87-93.
- 21) Sobue Y, Watanabe E, Ichikawa T, Koshikawa M, Yamamoto M, Harada M, **Ozaki Y.** Physically triggered Takotsubo cardiomyopathy has a higher in-hospital mortality rate. *Int J Cardiol* 2017; 235: 87-93.
- 22) Kitagawa F, Ishii J, Hiramitsu S, Takahashi H, Okuyama R, Kawai H, Muramatsu T, Harada M, Motoyama S, Naruse H, Matsui S, Sarai M, Hayashi M, Watanabe E, Izawa H, **Ozaki Y.** Assessment of trough rivaroxaban concentrations on markers of coagulation activation in nonvalvular atrial fibrillation population. *Heart Vessels* 2017; 32(5): 609-17.
- 23) Okuyama R, Ishii J, Takahashi H, Kawai H, Muramatsu T, Harada M, Yamada A, Motoyama S, Matsui S, Naruse H, Sarai M, Hasegawa M, Watanabe E, Suzuki A, Hayashi M, Izawa H, Yuzawa Y, **Ozaki Y.** Combination of high-sensitivity troponin I and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts future hospital admission for heart failure in high-risk hypertensive patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Heart Vessels*. 2017;32(7): 880-892.
- 24) Ichikawa T, Sobue Y, Kasai A, Kiyono K, Hayano J, Yamamoto M, Okuda K, Watanabe E, **Ozaki Y.** Beat-to-beat T-wave amplitude variability in the risk stratification of right ventricular outflow tract-premature ventricular complex patients. *Europace*. 2016; 18(1): 138-45.
- 25) Liu L, Yang W, Nagahara Y, Li Y, Lamooki SR, Muramatsu T, Kitslaar P, Sarai M, **Ozaki Y.** Barlis P, Yan F, Reiber JH, Tu S. The impact of image resolution on computation of fractional flow reserve: coronary computed tomography angiography versus 3-dimensional quantitative coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016; 32(3): 513-23.
- 26) Nagahara Y, Motoyama S, Sarai M, Ito H, Kawai H, Takakuwa Y, Miyagi M, Shibata D, Takahashi H, Naruse H, Ishii J, **Ozaki Y.** Eicosapentaenoic acid to arachidonic acid (EPA/AA) ratio as an associated factor of high risk plaque on coronary computed tomography in patients without coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2016; 250: 30-7.
- 27) Iwase M, Itou Y, Takada K, Shiino K, Kato Y, **Ozaki Y.** Altitude-Induced Pulmonary Hypertension on One-Day Rapid Ascent of Mount Fuji: Incidence and Therapeutic Effects of Sildenafil. *Echocardiography*. 2016; 33(6): 838-43.

- 28) Kawai H, Morimoto S, Takakuwa Y, Ueda A, Inada K, Sarai M, Arimura T, Mutoh T, Kimura A, Ozaki Y. Hypertrophic Cardiomyopathy Accompanied by Spinocerebellar Atrophy With a Novel Mutation in Troponin I Gene. *Int Heart J*. 2016; 57(4): 507-10.
- 29) Tagaya M, Yoshikawa D, Sugishita Y, Yamauchi F, Ito T, Kamada T, Yoshinaga M, Mukaide D, Fujiwara W, Yokoi H, Hayashi M, Watanabe E, Ishii J, Ozaki Y, Izawa H. Prescription patterns of oral anticoagulants for patients with non-valvular atrial fibrillation: experience at a Japanese single institution. *Heart Vessels*. 2016; 31(6): 957-62.
- 30) Onuma Y, Sotomi Y, Shiomi H, Ozaki Y, Namiki A, Yasuda S, Ueno T, Ando K, Furuya J, Igarashi K, Kozuma K, Tanabe K, Kusano H, Rapoza R, Popma JJ, Stone GW, Simonton C, Serruys PW, Kimura T. Two-year clinical, angiographic, and serial optical coherence tomographic follow-up after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold and an everolimus-eluting metallic stent: insights from the randomised ABSORB Japan trial. *EuroIntervention*. 2016; 12(9):1090-101.

〔学会発表〕(計 4 件)

1. Miyagi M, Kawai H, Sarai M, Motoyama S, Ito H, Nagahara Y, Takahashi H, Muramatsu T, Ishii J, Ozaki Y. Atherosclerotic severity and plaque characteristics of coronary artery detected by computed tomography angiography in patients scheduled for carotid artery stenting. 10th Congress of ASCI, Singapore, 2016.
2. Miyajima K, Motoyama S, Sarai M, Ito H, Nagahara Y, Ozaki Y, Saito Y, Toyama H, Katada K. A case with coronary artery calcified lesion scanned by ultra-high-resolution CT and conventional CT. 10th Congress of ASCI, Singapore, 2016.
3. Nagahara Y, Motoyama S, Sarai M, Ito H, Kawai H, Miyajima K, Naruse H, Ishii J, Ozaki Y.
The impact of eicosapentaenoic acid on prevention of plaque progression detected by coronary computed tomography angiography. ESC 2016, Rome, Italy, 2016.
4. Ozaki Y
Coronary heart team live on stage: a patient with a recent AMI and concomitant distal left main disease
ESC 2016, Rome, Italy, 2016.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：渡辺英一

ローマ字氏名：Eiichi Watanabe

所属研究機関名：藤田医科大学

部局名：循環器内科

職名：教授

研究者番号（8桁）：80343656

研究分担者氏名：井澤英夫

ローマ字氏名：Hideo Izawa

所属研究機関名：藤田医科大学

部局名：循環器内科

職名：教授

研究者番号（8桁）：80402569

研究分担者氏名：皿井正義

ローマ字氏名：Masayoshi Sarai

所属研究機関名：藤田医科大学

部局名：循環器内科

職名：教授

研究者番号（8桁）：10298531

研究分担者氏名：村松崇

ローマ字氏名：Takashi Muramatsu

所属研究機関名：藤田医科大学

部局名：循環器内科

職名：准教授

研究者番号（8桁）：40783759

研究分担者氏名：元山貞子

ローマ字氏名：Sadako Motoyama

所属研究機関名：藤田医科大学

部局名：循環器内科

職名：教授

研究者番号（8桁）：30308902

研究分担者氏名：河合秀樹

ローマ字氏名：Hideki Kawai

所属研究機関名：藤田医科大学

部局名：循環器内科

職名：准教授

研究者番号（8桁）：30778361

研究分担者氏名：外山宏

ローマ字氏名：Hiroshi Toyama

所属研究機関名：藤田医科大学

部局名：循環器内科

職名：教授

研究者番号（8桁）：90247643

研究分担者氏名：片田和広

ローマ字氏名：Kazuhiro Katada

所属研究機関名：藤田医科大学

部局名：循環器内科

職名：教授

研究者番号（8桁）：00101684

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。