

令和 5 年 6 月 29 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K15872

研究課題名（和文）虚血性心臓病の病態生理を考慮した高精度・非侵襲的な発症リスク評価法の確立研究

研究課題名（英文）Research to establish a highly accurate and non-invasive method of assessing the risk of developing ischemic heart disease based on the pathophysiology of ischemic heart disease

研究代表者

細田 勇人（Hosoda, Hayato）

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・心臓血管内科・客員研究員

研究者番号：60617801

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：虚血性心疾患の発症に関連する冠動脈プラークの病態解明をおこなうために、MRIを用いた冠動脈プラークの研究や冠動脈内イメージングであるNIRS-IVUSを用いた研究を行った。まず、MRIで検出される冠動脈高輝度プラーク容量がカテーテル治療における周術期心筋梗塞の発症リスクを予測することを報告した(J Cardiovasc Magn Reson 2020;22:5.)。また、NIRS-IVUSにおいて、冠動脈疾患発症に関連する石灰化病変における脂質成分と冠動脈イベントの関連を検討し報告した(Int J Cardiovasc Imaging. 2023 Jun 28.)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MRIとNIRS-IVUSをもちいて冠動脈プラークの性状について解明することが、虚血性心臓病の病態生理の解明につながると思われる。病態を理解することは、さらに低侵襲で高精度な虚血性心疾患の発症リスクの推定法の開発につながる。最終的には正確に発症リスク推定ができれば、発症リスクに応じた適切な予防法を行うことにつながっていくと思われる。

研究成果の概要（英文）：To elucidate the pathophysiology of coronary artery plaques associated with the development of ischemic heart disease, we conducted studies of coronary artery plaques using MRI and intracoronary imaging (NIRS-IVUS). First, we reported that coronary hyperintense plaque volume detected by MRI predicts the risk of perioperative myocardial infarction during catheterization (J Cardiovasc Magn Reson 2020;22:5.) Furthermore, the association between lipid components and coronary events in calcified lesions related to the development of coronary artery disease was investigated and reported using NIRS-IVUS (Int J Cardiovasc Imaging. 2023 Jun 28.)

研究分野：虚血性心疾患

キーワード：NIRS MRI

1. 研究開始当初の背景

a. 虚血性心臓病の病態生理を考慮したリスク評価法の必要性: 虚血性心臓病は冠動脈硬化の形成・進展・破綻により生じ、心筋虚血・急性心筋梗塞を発症する。ゆえに、心筋虚血の重症度評価、ならびに冠動脈硬化巣の変化予測を基にしたアプローチの有用性が期待されてきた。しかし、これら 2 つの機序を考慮した虚血性心臓病発症リスク評価法の有用性は検証されておらず、実用化にも至っていない。

b. 従来の虚血性心臓病発症リスク評価法の問題点・限界: 虚血性心臓病発症リスクの評価法として、合併する冠危険因子を基にしたリスクスコア (フラミンガムスコア) や、単純 CT により描出される冠動脈石灰化スコアの有用性が報告されてきた。しかし、フラミンガムスコアにより判定された低・中等度リスク症例や、冠動脈石灰化を有さず低リスクと判断される症例群においても、虚血性心臓病を発症する潜在的リスクを有する症例が約 20-50%存在することが報告されている(*J Am Coll Cardiol.*2010;56:1397-406, *Circulation.*2006; 113:336-7, *JAMA.*2010;303:1610-16)。近年、冠動脈造影 CT 検査による冠動脈硬化巣評価の有用性も報告されているが、造影剤を使用するため、腎機能障害症例には施行困難な場合がある。虚血性心臓病発症予防・患者数減少につながる、精度が高く侵襲度の少ないリスク評価法の導入が求められている。

c. 薬物治療の適切使用につながる虚血性心臓病発症リスク評価法: 脂質介入薬剤は、多くの大規模臨床試験により、動脈硬化進展抑制作用・心血管イベント発症予防効果が報告されている。近年、PCSK9 阻害剤などの高価な薬剤も臨床導入されており、医療経済的な観点からも、適切なリスク評価を行った上での脂質介入薬剤投与の適否決定が望まれている。

2. 研究の目的

本研究は、心筋虚血を鋭敏に評価しうる新しい核医学検査法: D-SPECT、ならびに冠動脈硬化巣の活動度を描出する MRI プラークイメージングを用いた、精度の高い非侵襲的な“虚血性心臓病発症リスク評価法”の確立を目的とする。

3. 研究の方法

本研究は、以下に示す 3 つの研究アプローチから構成される。

(a) 新しい核医学検査法: D-SPECT による心筋虚血評価精度解明研究(前向き観察研究)

従来の虚血評価法である核医学検査(心筋血流 SPECT)は、相対的な血流分布に基づき虚血評価をするため、多枝病変症例では重症度が過小評価される場合がある。D-SPECT は、心筋血流量の絶対値を求めることで精度の高い虚血評価が可能である (図 2)。

[対象症例] 中等度以上の冠動脈狭窄病変を有する冠動脈疾患症例 100 例

[方法] D-SPECT による虚血評価後、冠動脈造影検査ならびに 3 本の主要冠動脈の FFR を測定。

[解析] 300 本の主要冠動脈(=100 例 x3 本の主要冠動脈 FFR 評価)における、D-SPECT で得られた虚血指標と FFR 値の相関を、背景因子を調整した上で検討。

(b) MRI を用いた活動度の高い冠動脈硬化巣同定による将来の虚血性心臓病発症予測能の検証研究(前向き観察研究)

[対象症例] 冠動脈疾患の既往はないが、冠動脈硬化を有する症例 1000 症例

[方法] 軽度～中等度の冠動脈狭窄病変を有する症例に対し MRI を行う。冠動脈硬化巣の活動度指標として、MRI にて描出される高輝度領域の容積を計測する(右図)。MRI 施行から 2 年間の観察期間における虚血性心臓病発症(狭心症・心筋梗塞、心臓死)の有無を追跡し、上記 MRI 指標との関連性を解析する。尚、申請者は共同研究者と共に 710 例の MRI プラークイメージングデータをすでに収集しており残り 290 例の登録を目指す。

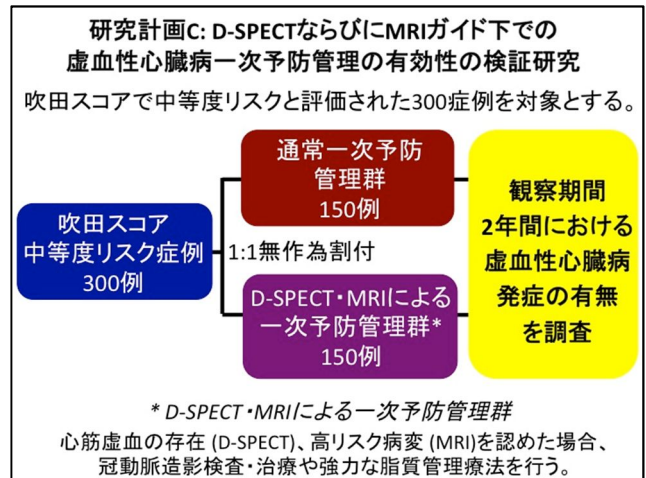
[解析] MRI で評価される冠動脈巣の輝度・容量と虚血性心臓病発症の関係を検証する。

(C)D-SPECT ならびに MRI ガイド下での虚血性心臓病一次予防管理の有効性の検証研究（前向き無作為研究）

[対象症例] フラミングスコアにて中等度リスクと判定された症例 300 例

[方法] 対象症例を、D-SPECT・MRI イメージングガイド下での一次予防管理、あるいは通常の一次予防管理に無作為割付を行う(右図)。D-SPECT・MRI イメージングガイド下での一次予防管理は、上記研究(a)(b)の結果に基づき設定された D-SPECT/MRI による心筋虚血の有無、高リスク病変の存在の有無に応じ、冠動脈造影検査・強力な脂質介入療法を行う。

[解析] 割付から 2 年間の観察期間における心血管イベントの発症の有無を比較する。



4. 研究成果

(1)虚血性心疾患の発症に関連する冠動脈プラークの病態解明をおこなうために、MRI を用いた冠動脈プラークの研究を行った。従来、MRI で検出される冠動脈高輝度プラークは冠動脈プラークと心筋のMRI のシグナル比により冠動脈イベントを予測すると報告されてきた。今回我々は、プラークと心筋のシグナル比にプラーク容量を加味した新たなる評価法を開発し、従来の評価法と比較して、新たなるプラーク用量も加味した評価法が、カテーテル治療における周術期心筋梗塞の発症リスクをより正確に予測することを報告した(J Cardiovasc Magn Reson 2020;22:5.)。

(2)MRI で高輝度プラークと認識された冠動脈のプラークを、冠動脈プラークに含有する脂質成分を数値化して検出する NIRS-IVUS を用いて解析し、症例シリーズとして論文投稿している。冠動脈高輝度プラークが必ずしも脂質成分が多いプラークを指しているわけではないという結論であり、現在論文投稿中である。

(3)冠動脈疾患の発症に関連する石灰化病変を NIRS-IVUS で評価することで、石灰化病変でも脂質成分を含有し、脂質成分が多いことは冠動脈イベント発症と関連することを報告した(Int J Cardiovasc Imaging. 2023 Jun 28.)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hosoda Hayato, Asaumi Yasuhide, Noguchi Teruo, Morita Yoshiaki, Kataoka Yu, Otsuka Fumiyuki, Nakao Kazuhiro, Fujino Masashi, Nagai Toshiyuki, Nakai Michikazu, Nishimura Kunihiro, Kono Atsushi, Komori Yoshiaki, Hoshi Tomoya, Sato Akira, Kawasaki Tomohiro, Izumi Chisato, Kusano Kengo, Fukuda Tetsuya, Yasuda Satoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Three-dimensional assessment of coronary high-intensity plaques with T1-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging to predict periprocedural myocardial injury after elective percutaneous coronary intervention	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12968-019-0588-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Hosoda Hayato, Kataoka Yu, Otsuka Fumiyuki, Yasuda Satoshi	4. 巻 3
2. 論文標題 Severely calcified lipidic atheroma on intravascular ultrasound and near-infrared spectroscopy imaging: its association with slow-flow phenomenon during percutaneous coronary intervention	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Case Reports	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ehjcr/ytz078	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Hosoda H, Kataoka Y, Nicholls S.J, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Calcified plaque harboring lipidic materials associates with no-reflow phenomenon after PCI in stable CAD.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The International Journal of Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10554-023-02905-y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------