

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：24405

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2022

課題番号：20K22882

研究課題名(和文)冠動脈MRIを用いた血栓・プラーク内出血を新しい臨床指標とするACSの病態解明

研究課題名(英文)High-intensity signal in T1-weighted imaging as a novel marker of intra coronary thrombus and intraplaque hemorrhage

研究代表者

松本 健嗣 (MATSUMOTO, KENJI)

大阪公立大学・大学院医学研究科・研究員

研究者番号：60597558

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：「冠動脈核磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging, MRI)を用いたプラーク内出血の同定法の確立」について、冠動脈MRI所見と冠動脈粥腫切除標本との比較検討を行った。結果は、当該プラークのT1信号値はプラーク内出血を示唆するglycophorin A scoreと有意な相関が認められた。さらにglycophorin A score 2を予測する適切なT1強調画像におけるプラーク/心筋信号値比のカットオフ値は1.2(感度 89%、特異度 100%、陽性的中率 100%、陰性的中率 86%)であることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果より、症候性および無症候性の冠動脈内血栓およびプラーク内出血を非侵襲的に評価できる唯一のモダリティとしての冠動脈MRIの意義が確立した。急性冠症候群の予知や予防戦略は今なお世界的な急務であり、本研究成果をもとに今後MRIにおけるT1信号値をマーカーとした研究の発展が期待される。

研究成果の概要(英文)：We investigated the relationship of the ratio between the signal intensities of coronary plaque and cardiac muscle (PMR) on non-contrast T1-weighted imaging (T1WI) in magnetic resonance with intraplaque hemorrhage (IPH) in the directional coronary atherectomy (DCA) specimens. PMR showed a strong positive correlation with glycophorin A scores ($p < 0.001$). The receiver-operating characteristic curve analysis showed that the optimal PMR cutoff value for predicting glycophorin A scores $>$ grade 2 (glycophorin A-positive area $>$ 5% of the plaque) was 1.2 (area under the curve; 0.91, 95% confidence interval; 0.73-1.00), and this PMR value had a sensitivity of 89%, specificity of 100%, positive predictive value of 100%, and negative predictive value of 86%.

研究分野：循環器内科学

キーワード：急性冠症候群 MRI プラーク

1. 研究開始当初の背景

急性冠症候群 (acute coronary syndrome; ACS) はひとたび発症すれば緊急の対応を迫られ、今日でもなお死亡率の極めて高い重篤な疾患群である。わが国の第7次医療計画においても「心筋梗塞等の心血管疾患」は医療提供体制の構築を充実させるべき5疾患の1つとして挙げられていることから、その予知予防および治療法の進歩が強く期待される分野である。しかしながら、実臨床においてACSの予知は極めて困難であることから、より詳細な発症機序、および予知因子の解明が世界的に重要な課題である。ACSの病態には、プラーク破綻・プラークびらん・結節性石灰化・プラーク内出血 (intraplaque hemorrhage;IPH) といった機序が関連することが知られている。一方で近年の病理学的研究から、これらの血栓・出血関連イベントは少なからず無症候性に起こっている可能性が示唆されており、時間経過した血栓の存在は、予後不良因子であると報告されている。しかし、生体内で無症候性の冠動脈血栓・IPHの存在や分布を同定する方法は確立していないため、その予後予測や経時変化については不明であった。

近年、進歩の著しい冠動脈核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging; MRI) は非造影で、優れた組織分解能を有する非侵襲的画像診断法として期待されている。これまでわれわれは、T1強調Black-blood画像 (T1BB) における高信号 (high-intensity signal; HIS) と、光干渉断層法 (optical coherent tomography; OCT) で認められる不安定プラークの特徴との比較・検討を行ってきた。そして、HISをその病変内における解剖学的分布に基づいて、さらに冠動脈壁限局HISと冠動脈内腔HISとに分類したところ、冠動脈壁限局HISはマクロファージ集積を伴う非石灰化プラークと、冠動脈内腔HISは新生血管および冠動脈血栓と関連していることを明らかにした (Matsumoto K, et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2015; 8:1143-52)。また、標的病変に冠動脈内腔HISが認められた場合、治療後の予後不良因子であることを報告した (Matsumoto K, et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2018; 11:1364-6)。

一方で冠動脈IPHの概念は病理組織学的アプローチでしか確認されておらず、いまだバイオマーカーや画像診断などの臨床的な生体内同定方法は確立されていない。また、冠動脈血栓・IPHの非侵襲的診断法が確立されていないことから、その経時変化や予後に与える影響は不明である。従って、「MRIを用いて臨床的に生体内で冠動脈IPHを同定することが可能かどうか?」また「T1BBによって可視化された冠動脈血栓やIPHを新しい不安定プラークの指標とし、ACSの機序解明や発症予知につながるか?」など、今後解明すべき基礎的・臨床的課題が山積している。

2. 研究の目的

本研究の目的は、1. 冠動脈MRI T1BB画像を用いたIPHの生体内同定方法の確立、2. 冠動脈血栓・IPHの存在・分布に関わる因子の同定、3. 冠動脈血栓・IPHを示唆するHISの存在・分布・経時変化、およびそれらの予後に与える影響を評価し、ACSの機序解明と予知予防へ繋げることである。本研究の特色は、本邦のみならず世界的に重要な課題であるACS発症の機序解明において、これまで非侵襲的に同定することが困難であった冠動脈血栓・IPHを完全非侵襲的画像診断法であるMRIを用いて生体内で同定し、冠動脈血栓・IPHの臨床的意義を明らかにすることにある。このように種々の画像診断、病理組織診断、血液バイオマーカーを組み合わせた多面的アプローチは、他施設に類をみない極めて貴重な研究である。さらにそれらを発展した冠動脈血栓・IPHの経時変化やそれらを予測する因子を同定することで、ACSのより精密なリスクファクターの同定ならびに発症機序の解明につながる可能性がある。以上のことから、冠動脈MRIで評価される冠動脈血栓・IPHという新たな概念の確立およびその応用は、ACS発症の予知予防のために学術的・社会的に大きなインパクトをもたらす可能性がある。

3. 研究の方法

本研究は当初は冠動脈MRIを撮像した冠動脈疾患患者を前向きにエントリーし、T1強調画像における高信号の存在や分布と、患者背景やバイオマーカー、冠動脈CTなどの非侵襲的画像診断法および治療時の血管内超音波画像やOCT、粥腫切除標本などの種々のモダリティと詳細に比較・検討を行うことで、その発症や経過におけるリスク因子の同定などを行う予定であった。しかしながら、本研究の目的の1つである「冠動脈MRIを用いたIPHの同定法の確立」はHISの意義を包括的に研究するにあたって非常に重要な意義を持つこと、また臨床的に冠動脈粥状除去術 (directional coronary atherectomy; DCA) の適応となる病変・患者は多くないことなどを鑑み、後続のコホート研究とは独立したコホートでの検討を早急に進める方針に切り替えた。

上記の先行研究として、冠動脈MRI所見と冠動脈粥腫切除標本との比較検討を行った。2017年5月から2019年8月までに冠動脈MRI T1BB強調画像を撮像し、DCAを施行した連続16症例をリクルートした。対象症例は冠動脈バイパス術や冠動脈インターベンション手術の既往がない新規病変による冠動脈疾患を対象とした。対象病変は血管造影所見に基づき、血管径3mm以上の病変で左冠動脈主幹部の分岐部病変や左前下行枝・回旋枝・右冠動脈の入口部といった臨床的にDCAによる治療適応となる病変をエントリーした。

冠動脈MRIは1.5テスラのMR装置(Achieva, Philips Medical Systems)を使用し、32チャンネルの心臓用のコイルを使用し撮像を行った。T1BB強調画像の撮像に先行して冠動脈MRアンジオグラフィを撮像し、それをもとに冠動脈の適切な解剖学的情報を得た。続いてT1強調画像の撮像を過去の報告(Matsumoto K, et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2015; 8: 1143-52)に基づいて行った。T1BBにおける標的病変プラークの解剖学的位置は、冠動脈造影画像とMRアンジオグラフィを側枝などの情報を元に慎重に同定した。当該病変プラークの信号強度のうち最も高いT1信号値と、プラーク近傍の左室心筋の信号値との比(ratio between the signal intensities of coronary plaque and cardiac muscle; PMR)を測定し、当該病変プラークの信号強度と定義した。全症例においてDCA治療前1週間以内(平均2日以内)に冠動脈MRIの撮像が施行された。

冠動脈粥腫切除術を施行するために、冠動脈病変に対する治療は大腿動脈より8Frのシステムを挿入の上、保険収載されているデバイス(ATHEROCUT, NIPRO Co.)を使用し治療を行った。得られた検体は5µmずつに切断し、ヘマトキシリン・エオジン染色および、免疫組織化学染色を行い標本とした。免疫組織学染色は切片を抗ヒト単球/マクロファージ特異抗体(EBM11, DAKO)および赤血球膜特異的タンパク(Glycophorin A, DAKO)と反応させて分析を行った。Glycophorin Aのプラークの組織切片に占める割合をコンピューターで解析し、そのパーセンテージを算出した。過去の報告(Kolodgie FD, et al. N Engl J Med. 2003; 349: 2316-25)に基づき、0から4点[0点、染色陰性; 1点、ごくわずかに陽性(プラークの5%以内が染色陽性); 2点、軽度陽性(プラークの5-10%が染色陽性); 3点、中等度陽性(プラークの11-25%が染色陽性); 4点、高度陽性(プラークの25%以上が染色陽性)]に分類した。

4. 研究成果

冠動脈MRIを治療前にを行い、適切な粥腫標本が得られた15症例の15標本について前向きに比較・検討を行った。平均年齢は67.4歳で2例(13%)が女性であった。診断は、不安定狭心症が1例、安定狭心症が7例、無症候性心筋虚血が7例であった。当該プラークのPMRはIPHを示唆するglycophorin A scoreと有意な相関が認められた。また多変量解析においてT1信号値は唯一、glycophorin A scoreとの有意な相関が認められた($r = 0.772$, $p < 0.001$)。さらに受信者動作特性曲線解析において、glycophorin A score 2を予測する適切なT1強調画像におけるPMRのカットオフ値は1.2(曲線下面積; 0.91、感度89%、特異度100%、陽性的中率100%、陰性的中率86%)であることが明らかとなった。本研究成果はAm Heart J Plus誌にacceptされた(Ehara S, Matsumoto K, et al. Am Heart J Plus. 2021; 10: 100047)。本研究成果によって、冠動脈MRIにおけるT1高信号は、臨床的に冠動脈内血栓とIPHを示唆する指標となりうることが判明した。

この成果をもとに、冠動脈血栓及びIPHの存在を示唆する冠動脈T1BB画像における高信号を新たなプラーク不安定性の指標とした前向きのコホート研究“High-Intensity Signal in T1-weighted imaging as a novel marker of Intra coronary thrombus and intraplaque hemorrhage-HISTOIRE study (UMIN00043533)”を立ち上げた。同コホートでは、T1強調画像における高信号の存在やPMRを確立されたマーカーとして使用し、患者背景やバイオマーカー、冠動脈CTなどの種々の画像診断モダリティと詳細に比較・検討を行うことで、その発症や経過におけるリスク因子の同定などを行う予定である。同研究プロジェクトはCOVID-19パンデミックのため、病院へのアクセスや通常臨床に大きな制限が課せられたため、患者のリクルートが困難であった。当初の予定通り助成期間内にプロジェクトを達成することはできなかったが、目的2・3の達成のために引き続き冠動脈MRI撮像を行った症例における患者背景との対比やその後のフォローアップについては継続しており、研究成果については随時発表予定である。

本研究成果から無症候性を含めた冠動脈内血栓およびIPHを非侵襲的に評価できる唯一のモダリティとしての冠動脈MRIの意義が確立した。ACSの予知や予防戦略はいまだに科規律されておらず、今なお世界的な急務である。本研究成果をもとに今後MRIにおける冠動脈プラークのT1信号値をマーカーとしたACS研究の発展を通じて、よりよいACSの治療戦略に繋がることを期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ehara Shoichi, Mizutani Kazuki, Yamazaki Takanori, Matsumoto Kenji, Okai Tsukasa, Yamaguchi Tomohiro, Izumiya Yasuhiro, Naruko Takahiko, Yoshiyama Minoru	4. 巻 10
2. 論文標題 Relationship of high-intensity plaques on T1-weighted magnetic resonance imaging with coronary intraplaque hemorrhage: A directional coronary atherectomy study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice	6. 最初と最後の頁 100047 ~ 100047
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ahjo.2021.100047	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 該当する

〔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
---------	---------