

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591314

研究課題名（和文）：マルチスライス CT によるハイリスク冠動脈疾患患者の早期診断及び予防治療戦略の構築

研究課題名（英文）Construction of early diagnosis and prevention strategy in high-risk coronary artery disease patient by multi-slice computed tomography

研究代表者

後藤 大祐 (Goto Daisuke)

北海道大学・北海道大学病院・特任助教

研究者番号：00455635

研究成果の概要（和文）：冠動脈マルチスライス CT でみとめられる非閉塞性冠動脈病変の臨床的意義について明らかにすることを目的に冠動脈マルチスライス CT を受ける症例を対象に前向きコホートを確立した。冠動脈マルチスライス CT にて認められた非閉塞性冠動脈病変は、全死亡＋冠動脈疾患による入院の複合エンドポイント、冠血行再建、心血管系の入院などの評価項目で、正常冠動脈群と比較してその発生を増加させなかった。

研究成果の概要（英文）：To clarify the clinical significance of the non-obstructive coronary artery disease by multi-slice computed tomography, we established the cohort of patients who assessed by multi-slice computed tomography. Non-obstructive coronary artery disease did not increase all-cause death + hospitalization for coronary disease, revascularization, hospitalization for cardiovascular cause.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
2012 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：エックス線・CT、冠動脈疾患、リスク層別化、予後

1. 研究開始当初の背景

食生活の欧米化による栄養過多や交通機関の発達などによる運動不足などにより、近年我国においても脂質異常症・耐糖能異常・メタボリック症候群などの生活習慣病が増加し、冠動脈疾患のリスクの増大が危惧されている。冠動脈疾患は最終的には心筋梗塞、さらには慢性心不全に至り、高齢化とあいまって国民の健康維持のみならず国民医療費

の面からも重要な問題であり、冠動脈疾患を早期に発見し心筋梗塞や慢性心不全にいたる前に治療を施すことが肝要である。

近年の画像診断技術の進歩により、X線コンピュータ断層撮影法（CT）が、冠動脈疾患の非侵襲的画像診断法として用いられるようになってきた。CT はかつては画像の時間分解能や距離分解能の不足により冠動脈疾患の診断へ応用が難しかったが、検出器を複数配置することにより時間分解能や距離分解

能を改善したマルチスライス CT が登場し、冠動脈疾患が疑われる患者の評価のための新たな画像診断法として期待されている。最近臨床に導入された 64 列マルチスライス CT では冠動脈病変を検出する点で今までの侵襲的冠動脈造影と遜色のない高い感度と特異度を有することが報告されている。

冠動脈マルチスライス CT では通常の侵襲的冠動脈造影と同様な冠動脈狭窄の程度や形態の情報のみならず、冠動脈リモデリングの状態やプラークの性状など血管壁の情報を得ることが可能である。なかでも狭窄度 75%未満の狭窄である非閉塞性冠動脈病変は多くの患者で認められるが、その臨床的意義については明らかではない。

心筋梗塞に至る冠動脈病変の多くは、以前は中等度以下の狭窄病変であったことが知られている。これはこのような冠動脈病変の数が多く、また、病変の狭窄度のみならず病変の性状が心筋梗塞発症に関連していることを示していると考えられる。また、心筋梗塞を予防する上で、急性冠症候群を発症するリスクの高い vulnerable patient の予知が極めて重要であり、危険因子や血中マーカー（高感度 CRP など）、さらには最近では vulnerable plaque 自体の診断も進歩しているが、ハイリスク患者を予知する臨床指標は確立していないのが現状である。冠動脈マルチスライス CT で認められる非閉塞性冠動脈病変も急性冠症候群発症のリスク因子である可能性が高く、冠動脈マルチスライス CT の前下行枝の狭窄度 50-69%の中等度狭窄は統計的には有意ではないものの正常冠動脈や軽度狭窄（狭窄度 50%未満）と比較すると予後を悪化させる傾向にあることが報告されており、心筋梗塞の一次予防を考える上でこれら非閉塞性冠動脈病変の臨床的意義を確立することが重要であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究は非閉塞性冠動脈病変の臨床的意義について明らかにすることを目的とする前向きコホート研究であり、当院及びその関連施設で冠動脈マルチスライス CT を施行する症例を登録し、追跡調査を行う。本研究では冠動脈マルチスライス CT での冠動脈病変の狭窄度・病変性状（非閉塞性冠動脈病変の有無、石灰化の程度、プラーク性状等）と患者の背景因子・危険因子、血液データ等を登録し、非閉塞性冠動脈病変を有する群において、正常冠動脈群と比較して死亡や冠動脈疾患による入院の発生が増加するか否か検討する。また、冠動脈マルチスライス CT で得られた冠動脈病変の狭窄度・病変性状による主要評価項目及び二次的評価項目の発生の

変化、ならびに冠動脈マルチスライス CT で得られた結果に他の危険因子及び採血検査項目を加えることによって各評価項目の予測精度の向上が可能か検証する。

3. 研究の方法

対象

- ・北海道大学病院およびその関連医療機関において、冠動脈マルチスライス CT の適応があり、行うことが決定している患者。
- ・年齢：冠動脈マルチスライス CT 時の年齢が 20 歳以上の患者。
- ・性別：性別は問わない
- ・除外基準：同意が得られない症例。

試験デザイン

前向きコホート研究

登録時観察検査項目

患者情報：氏名、住所、電話番号、検査 ID、年齢、性別、身長、体重、BMI、腹囲、病名、家族歴・心筋梗塞の既往の有無・冠血行再建既往の有無・脳血管障害の既往の有無、自覚症状、喫煙歴（期間・喫煙本数、禁煙の有無）、リスクファクター関連項目（高血圧・高血圧治療の有無、糖尿病・糖尿病治療の有無、脂質異常症・脂質異常症治療の有無、メタボリック症候群、収縮期血圧・拡張期血圧、空腹時血糖・随時血糖・HbA1c、総コレステロール・HDL コレステロール・LDL コレステロール・中性脂肪）、内服薬の種類と投与量（アスピリン製剤・ワーファリン・ベータ遮断薬・カルシウム拮抗薬・アンジオテンシン変換酵素阻害薬・アンジオテンシン II 受容体拮抗薬・スタチン製剤・フィブレート製剤・インスリン製剤他）、食事、運動量。

マルチスライス CT 関連情報：検査日、検査目的、撮影時の β -blocker・NTG の投与の有無、撮影時調律（最小・平均・最大）、画像解析心時相、石灰化スコアリング

（Agatston score）、検査結果（狭窄率、非閉塞性冠動脈病変の有無、石灰化の程度、プラーク性状、リモデリングの有無）。

その他の画像診断の結果：負荷心筋血流シンチグラフィ、冠動脈造影。

研究用採血・採尿

マルチスライス CT 時に、造影剤投与のため確保された静脈ルートから静脈血を 20ml 採取する。検体は速やかに遠心分離し、-20 度で保存する。保存された血液にて、高感度 CRP、PAI-1 等を測定する。また、尿中微量アルブミンの測定のため採尿を行う。

期間

平成 20 年 12 月 1 日から平成 24 年 12 月 31 日。試験期間終了前に解析を行い必要がある
と判断される場合には試験期間を延長する。

追跡調査

検査後、試験終了まで 1 年毎に患者に対し
て追跡調査を行う。追跡調査はカルテよりの
抽出、及び郵便による質問表送付にて行う。

追跡調査評価項目

通院状態、自覚症状、冠動脈疾患発症の有
無、死亡、入院、冠動脈疾患による入院、心
血管系の原因による入院、他の原因による入
院、心不全、突然死、内服の変更の有無を以
後研究終了まで毎年追跡調査を行う。

評価項目

主要評価項目：全死亡＋冠動脈疾患による入
院の複合エンドポイント

二次的評価項目：全死亡、全入院、冠動脈疾
患による入院、心血管系の原因による入院、
心不全、急性冠症候群、労作性狭心症、冠動
脈血行再建術の施行、突然死、およびそれら
の複合エンドポイント

その他の評価項目：冠動脈マルチスライス CT
での冠動脈病変の狭窄度・病変性状（非閉塞
性冠動脈病変の有無、石灰化の程度、プラ
ーク性状等）と患者の背景因子・危険因子、血
液データ等の関連。

データ集計および統計解析

北海道大学病院およびその関連医療機関
において得られた登録時観察検査項目およ
び追跡調査評価項目は、北海道大学病院に設
置する試験事務局で管理集計される。また、
マルチスライス CT 画像データは最適時相で
CD に DICOM 形式で保存し試験事務局へ送付す
る。集められた CT 画像データは北海道大学
病院循環器科で 2 名の冠動脈マルチスライス
CT に精通した医師により解析される。

結果については、冠動脈マルチスライス CT
による非閉塞性冠動脈病変の有無および病
変性状の違いにより患者をクラス分けし、追
跡調査によって得られた予後や心血管イベ
ントの発生を Cox 比例ハザード・モデルで解
析し、冠動脈イベントの予知因子としての非
閉塞性冠動脈病変の意義を明らかにする。

4. 研究成果

163 症例の登録が行われ、その年齢の平均
は 65.2±10.6 (SD) 歳、男性 53.4%であった。
2011 年 3 月 31 日までに登録された 126 症例
（内訳：北海道大学病院 90 症例、溪和会江
別病院 2 症例、小樽協会病院 3 症例、苫小牧

市立病院 11 症例、北海道医療センター 20 症
例）を対象に追跡調査を行なった。

追跡調査の平均観察期間は 868 日で、追跡
率 92%。死亡 2 名（心臓血管死 1 名、悪性腫
瘍 1 名）、急性冠症候群 2 名（急性心筋梗塞 1
名、不安定狭心症 1 名）を認めた。冠動脈マ
ルチスライス CT 施行時の冠動脈狭窄の程度
で、登録症例を閉塞性冠動脈病変群、非閉塞
性冠動脈病変群、正常冠動脈群に分けて、全
死亡と冠動脈疾患による入院の複合エンド
ポイントを主要評価項目として比較したと
ころ、閉塞性冠動脈病変群と非閉塞性冠動脈
病変群の間 ($P<0.0001$)、閉塞性冠動脈病変
群と正常冠動脈群の間 ($P<0.0001$) のイベ
ントの発生には有意差が認められたが、非閉
塞性冠動脈病変群と正常冠動脈群の間
($P=0.7862$) には有意差は認められなかった。
全死亡、心臓血管死亡については、いずれの
群の間においても有意差は認めなかった。冠
血行再建、心血管系の入院についても、非閉
塞性冠動脈病変群と正常冠動脈群の間では
有意差を認めなかった。

冠動脈マルチスライス CT にて認められた
非閉塞性冠動脈病変は、全死亡＋冠動脈疾患
による入院の複合エンドポイント、冠血行再
建、心血管系の入院などの評価項目で、正常
冠動脈群と比較してその発生を増加させな
かった。

今回の検討では、冠動脈マルチスライス CT
にて非閉塞性冠動脈病変を有していても、イ
ベント発生について正常冠動脈群と違いは
認められなかった。今後、さらに症例数を増
やし、より長い観察期間での検討を行うこと
で、非閉塞性冠動脈病変の臨床的意義がより
明らかになるものと思われる。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者に
は下線）

〔雑誌論文〕（計 1 件）

1. Oyama N, Goto D, Sasaki T,
Tsutsui H, Tamaki N, Terae S, Shirato H:
64-Slice MDCT imaging of endocardial
cushion defect associated with other cardiac
and extracardiac abnormalities. *J*
Cardiovasc Comput Tomogr 4(3) 218-220,
2012 査読有 DOI:
10.1016/j.jcct.2010.02.001

〔学会発表〕（計 0 件）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

後藤 大祐 (Goto Daisuke)
北海道大学・北海道大学病院・特任助教
研究者番号：00455635

(2) 研究分担者

古本 智夫 (Furumoto Tomoo)
北海道大学・大学院医学研究科・非常勤講師
研究者番号：10399925

筒井 裕之 (Tsutsui Hiroyuki)
北海道大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：70264017

真鍋 徳子 (Manabe Noriko)
北海道大学・北海道大学病院・講師
研究者番号：70463742

(3) 連携研究者

なし