

令和元年6月14日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10264

研究課題名(和文) 経皮的冠動脈形成術および冠動脈バイパス術の冠血流予備能に対する効果の検討

研究課題名(英文) Effects of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting on coronary flow reserve

研究代表者

納谷 昌直 (Naya, Masanao)

北海道大学・大学病院・講師

研究者番号：20455637

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、冠血流予備能(CFR)を指標にした冠動脈疾患の有効な治療法を検証すべく、以下の課題を明らかにした。

1. 非侵襲的CFRの測定法の確立：150-標識水 心臓PET/CTを用いてCFR測定のための撮影法と解析法を確立した。
2. 生活習慣病是正のCFRに対する効果：冠危険因子の遵守率は血行再建術前71%とよいためCFRは治療前後で変化がなかった。
3. 冠血行再建術のCFRに対する効果：72名の冠動脈疾患患者において、28例にPCI、20例にCABGが施行された。CFRが2.0未満と低値あるいはSYNTAXスコア23以上であると冠血行再建術のCFRに対する効果が高いことを明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、3大死亡原因である心疾患を対象に、高いエビデンスレベルにすべく前向き介入観察試験を企画実行した。本研究の意義は、冠動脈疾患に対してガイドラインに従った治療によって、冠血流予備能を指標に2.0未満の患者に対して冠血行再建術の冠血流予備能に対する改善度を明らかにした点にある。今後、SYNTAXスコアに加えてこの非侵襲的CFRガイドによる治療により、心疾患の予後改善および医療費削減に貢献すると考えられ、社会的意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：This study clarified the subjects below to evaluate the effective treatment for coronary artery disease based on coronary flow reserve (CFR). 1. Development of noninvasive CFR measurement: we developed the scan protocol and data analysis to estimate CFR by using O15-water PET/CT. 2. Effects of optical medical therapy on CFR: Because the rate of achievement of optical medical therapy was high as 71% at baseline, the CFR did not change at 6 months. 3. Effects of coronary revascularization: Among 72 patients with coronary artery disease, 28 and 20 patients underwent percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting, respectively. The CFR less than 2.0 or the SYNTAX score more than and equal to 23 are associated with increase in CFR by coronary revascularization.

研究分野：循環器内科

キーワード：冠血流予備能 冠動脈疾患 経皮的冠動脈形成術 冠動脈バイパス術 生活習慣病

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

### 1. 研究開始当初の背景

申請者らが開発した定量的冠血流予備能は冠動脈狭窄によって生じる虚血および微小循環レベルでの血管機能を含めた冠循環全体の指標である。この冠血流予備能の特記すべき点は、冠動脈造影では器質的狭窄病変を認められない患者の中にも血管機能が障害している患者を同定できることである。従って、冠血流予備能検査を追加することによって、血流イメージ評価の限界を克服し、冠動脈疾患患者の個別化医療が進むことが期待される。例えば、冠動脈疾患の治療は狭窄病変に対する血行再建術が中心であるが、冠血管内皮機能を改善するアンジオテンシン II 受容体拮抗薬など冠血流予備能の改善を標的とした治療も患者の予後向上に貢献する可能性がある。逆に、冠血流予備能が正常に保たれている場合は不必要な侵襲的検査や冠血行再建術を回避できる。従って、冠動脈疾患患者において、ガイドラインに基づいた治療法の冠血流予備能に対する効果を検討することは極めて重要な研究課題であると考えられる。

### 2. 研究の目的

申請者は、冠動脈疾患患者を対象に大規模な臨床研究を行い、冠血流予備能の低下が心血管死の高リスクであることを証明した。従って、冠血流予備能の改善を目的とした治療法を明らかにすることで冠動脈疾患患者の予後を改善できると考えられる。本研究の目的は、冠動脈疾患患者(疑いを含む)におけるガイドラインに準じた薬物治療および経皮的冠動脈形成術あるいは冠動脈バイパス術の冠血流予備能に対する効果を明らかにすることである。本研究の意義は、3大死亡原因である心疾患を対象に冠血流予備能を指標にして、個別的かつ効果的な内服加療や冠血行再建術を行い、心疾患の予後改善を目的にする点にある。

### 3. 研究の方法

対象は、虚血性心疾患疑いの患者とし、研究期間で約77人を前向きに登録した。冠血流予備能(心臓 PET/CT)、心エコー、および血液検査(血漿 BNP・酸化ストレス・トロポニン値)は、冠動脈疾患の治療前および治療後6ヶ月に施行した。冠血流予備能は、申請者らが北海道大学で独自に開発した画像解析プログラムにて算出した。統計解析項目は、1)測定された冠血流予備能の検者間でのばらつきの検討。2)生活習慣病是正の冠血流予備能に対する効果。3)経皮的冠動脈形成術と冠動脈バイパス術の冠血流予備能に対する効果の比較である。

### 4. 研究成果

本研究では、冠血流予備能の検査を指標にした冠動脈疾患の有効な治療法を検証するために、以下に挙げる3つの課題を明らかにした。

(1) **非侵襲的冠血流予備能の測定法の確立**: 申請者らは、<sup>15</sup>O-標識水 心臓 PET/CT を用いて冠血流予備能(coronary risk factor: CFR)を測定するための撮影プロトコルおよび解析プログラムを成功させた。登録症例数77例中76例でCFR算出に成功した。

(2) **生活習慣病是正のCFRに対する効果の検討**: 冠危険因子により、冠微小血管での負荷時血管拡張機能が障害され、結果として、CFRが低下することが知られている。本目的を検証するために47例の141血管から血行再建術がされなかった83血管を対象に冠血流予備能を計測した。冠危険因子の遵守率は血行再建術前71%と比較的よかったため6ヶ月後でも同様であった。従って、CFRは変化しなかった。

(3) **冠血行再建術(経皮的冠動脈形成術 [PCI]あるいは冠動脈バイパス術 [CABG])のCFRに対する効果の検討**: 本目的では、冠血行再建術のCFRに対する効果に注目した。図1に冠動脈バイパス手術を施行した症例を示す(ref. Aikawa et al. Cardiovasc Res. 2019 Jan 1;115(1):119-129)。72名の冠動脈疾患患者において、28例にPCI、20例にCABGが施行された。前者ではCFRは2.03(IQR 1.70-2.78)から改善がなかったが(p=0.66)、後者では、1.67(IQR 1.13-1.93)から1.91(IQR 1.60-2.36)(P<0.001)と有意に改善した。術前のCFRが2.0未満と低い群(n=40)に注目すると、両群で冠血行再建のCFRに対する効果が確認できた。さらに、SYNTAXスコアが23以上と高い群(n=22)に注目しても同様にCFRの有意な改善が得られた。上記の本研究からCFRが2.0未満(図2D)と低値あるいはSYNTAXスコア23以上(図2F)であると冠血行再建術のCFRに対する効果が高いことを明らかとなった。

図 1.

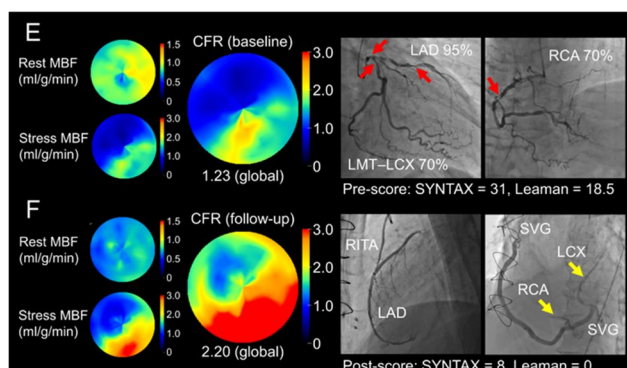
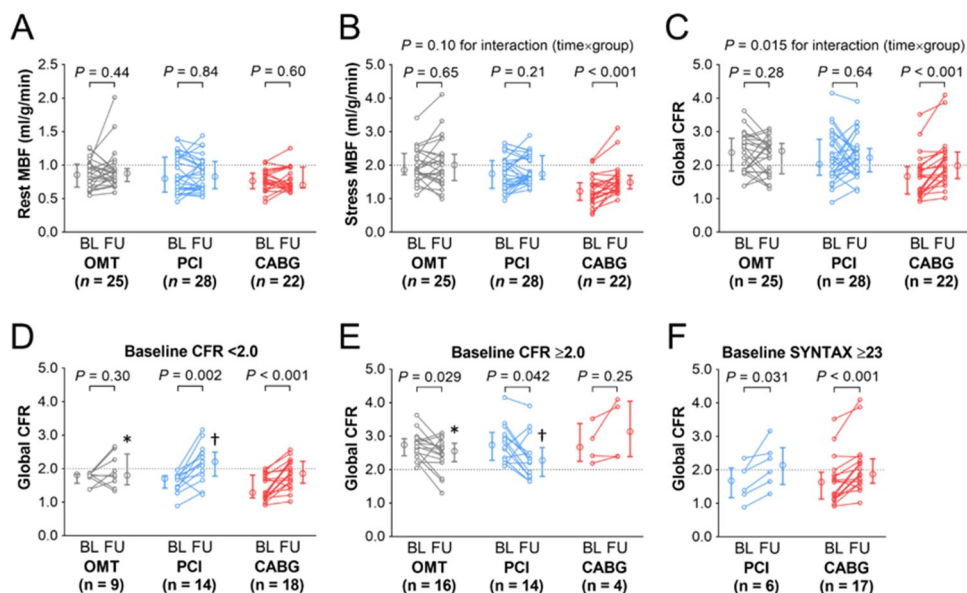


図 2.



## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

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. doi: 10.1093/cvr/cvy169. 査読あり

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. doi: 10.1186/s13550-017-0296-x. Epub 2017 Jun 5. 査読あり

〔学会発表〕(計 6 件)

CFR を極める (Cardiac PET/CT での冠動脈疾患評価法) 納谷昌直、Friends Live、2019 年

核医学的手法を用いた虚血性心疾患の治療戦略、納谷昌直、日本循環器学会総会、2019 年

冠動脈疾患患者において血清 TBARS は冠微小循環障害の予測因子である、納谷昌直、日本核医学会総会、2018

CFR を極める (Cardiac PET/CT)、納谷昌直、Friends Live、2018 年

Clinical applications of coronary flow reserve in patients with coronary artery disease、Masanao Naya、日本心臓核医学会総会、2017 年

重症冠動脈疾患診断における定量的心筋血流量の意義：MRI と 150 標識水 PET/CT での評価、相川忠夫、納谷昌直、日本心臓核医学会総会、2016 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：  
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等  
なし

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8 桁）：

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：真鍋 治

ローマ字氏名：Manabe Osamu

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。