

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08126

研究課題名（和文）MRIと分子イメージングに基づく動脈硬化の定量的診断と新しい予防戦略の構築

研究課題名（英文）Assessment at plaque vulnerability quantification with magnetic resonance and molecular imagings

研究代表者

野口 暉夫（Noguchi, Teruo）

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・副院長

研究者番号：70505099

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：冠動脈疾患患者141名がMRI検査を受け、2次元プラーク-心筋信号強度比（2D-PMR）および新たに開発された3次元積分PMR（3Di-PMR）を測定した。結果：PCI後の心筋梗塞（pMI）は46人（33%）で観察された。3Di-PMRは、pMIのある患者においてpMIのない患者より有意に高かった。pMIを予測する最適な3Di-PMRのカットオフ値は51 PMR*mm³で、ROC解析においてはAUCが2D-PMRより著しく改善していた。結論：3Di-PMR冠動脈評価により、PCI後のpMIのリスク層別化が容易となった

研究成果の学術的意義や社会的意義

MRIを用いた3Di-PMRに基づく冠動脈プラークの非侵襲的な性状評価は、プラーク容積の概念を含み、冠動脈インターベンションを受ける患者のリスク層別化に臨床的に有益である。

研究成果の概要（英文）：Background: Between October 2012 and October 2016, 141 patients with stable coronary artery disease underwent T1-weighted CMR imaging before PCI. A conventional 2-dimensional CMR plaque-to-myocardial signal intensity ratio (2D-PMR) and the newly developed 3-dimensional integral of PMR (3Di-PMR) were measured. 3Di-PMR was determined as the sum of PMRs above a threshold of > 1.0 for voxels in a target plaque. Results: Periprocedural myocardial infarction (pMI) following PCI was observed in 46 patients (33%). 3Di-PMR was significantly higher in patients with pMI than those without pMI. The optimal 3Di-PMR cutoff value for predicting pMI was 51 PMR*mm³ and the area under the receiver operating characteristic curve (0.753) was significantly greater than that for 2D-PMR (0.683, P = 0.015). Conclusions: 3Di-PMR coronary assessment facilitates risk stratification for pMI after elective PCI.

研究分野：循環器内科

キーワード：プラーク 冠動脈 MRI 画像診断

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究は、『不安定プラークの可視化と、プラークの不安定性と心筋虚血発生メカニズムを解明する』臨床および基礎研究である。そのため以下の4つの目標を掲げ研究を遂行する。

ヒト剖検心・冠動脈アテレクトミーを用いた冠動脈 HIP の成因解明：剖検心と冠動脈アテレクトミーにより採取したプラークの病理評価を行い、冠動脈 HIP に特徴的な病理像を解明する。

冠動脈硬化モデルブタを使用したプラークの性状と心筋虚血発生機序の解明：冠動脈硬化モデルブタに対して、 ^{68}Ga -Dotatate と ^{18}F -Na-F PET を用いたプラークの成長過程(不安定化)の画像と、精度が高い ^{18}F -FBnTP PET を用いた心筋血流画像を融合し、プラークの不安定性と心筋虚血の関係を評価する。

冠動脈 HIP 自動測定のためのソフトウェア(q-HIP)の開発：すでに開発した冠動脈 HIP の輝度の定量評価に用いる半自動画像解析プログラム-quantitative HIP analysis software (q-HIP)-の臨床的有効性の検証を行う。

冠動脈プラーク性状と心筋虚血発症との相互作用の解明：冠動脈に中等度狭窄を有する症例に対して MR プラークイメージングを行い、冠動脈造影時に冠血流予備能(Fractional flow reserve: FFR)を測定し、冠動脈 HIP の輝度の強さ(不安定性)と、心筋虚血の程度(FFR 値)の相互作用を前向きに解明する

2. 研究の目的

PCI 後心筋梗塞(pMI)は、選択的経皮的冠動脈インターベンション(PCI)の一般的な合併症であり、冠動脈再灌流の有益な効果の一部を低下させ、心血管イベントのリスクに影響を与える。我々は、冠動脈高強度プラークを評価する3次元体積心臓系磁気共鳴法を開発し、pMI との関連性を検討した。

病変部の狭窄の程度にかかわらず、高リスク冠動脈プラークの特徴と心筋虚血との関係は、依然として未解決のままである。非造影 T1 強調磁気共鳴画像(T1WI)上の高輝度プラーク(HIP)は、高リスク冠動脈プラークとして特徴づけられている。我々は、T1WI における冠動脈 HIP の存在が、血管遠位部における分流予備能(FFR)に影響を及ぼすかどうかを明らかにする。

3. 研究の方法

2012年10月から2016年10月にかけて、安定冠動脈疾患患者141名に対して、PCI前にT1強調画像を撮像した。従来の2次元プラーク-心筋信号強度比(2D-PMR)および新たに開発された3次元積分PMR(3Di-PMR)が測定された。3Di-PMRは、ターゲットプラーク内のボクセルについて、1.0を超える閾値のPMRの合計として決定した。PCI後心筋梗塞(pMI)は、高感度心筋トロポニンT > 0.07 ng/mLと定義した。

多施設のレトロスペクティブレジストリから、侵襲的 FFR 測定と冠動脈 T1WI の両方を受けた慢性安定冠症候群患者 190 人の 232 血管を解析した。最も狭窄した病変のプラークと心筋の信号強度比(PMR)を評価し、PMRが1.4以上の冠動脈プラークはHIPと定義された。

4. 研究成果

PCI後のpMIは46人(33%)で観察された。3Di-PMRは、pMIを有する患者において、pMIを有しない患者よりも有意に高かった。pMIを予測するための最適な3Di-PMRのカットオフ値は51 $\text{PMR} \cdot \text{mm}^3$ で、受信者動作特性曲線下面積(0.753)は2D-PMRの0.683よりも著しく大きかった、(P = 0.015)。3Di-PMRは、血管内超音波検査に基づく脂質量($r = 0.449$, $P < 0.001$)と正の

相関があった。ステップワイズ多変量解析では、3Di-PMR 51PMR*mm3 および PCI 標的病変部位の側枝の存在が pMI の有意な予測因子となった (オッズ比 [OR], 11.9; 95%信頼区間 [CI], 4.6-30.4, $P < 0.001$; および OR, 4.14; 95% CI, 1.6-11.1, $P=0.005$)。

T1WI で FFR 0.80 の血管の冠動脈プラークの PMR 中央値は、FFR > 0.80 のプラークよりも有意に高かった (1.18 [四分位範囲 (IQR): 0.96-1.45] vs 0.97 [IQR: 0.85-1.12]; $p < 0.001$)。多変量解析では、最も狭窄したセグメントの PMR の増加は、FFR 値の低下と関連することが示された (係数, -0.051; $p < 0.001$)。冠動脈 HIP の存在は、FFR 0.80 の独立した予測因子であった (オッズ比, 5.54; 95%信頼区間, 1.50-20.5, $p = 0.010$)。

結論

3Di-PMR 冠動脈評価により、選択的 PCI 後の pMI のリスク層別化が容易になった。

PMR が高い冠動脈プラークは、対応する血管の FFR 悪化と関連しており、プラークの形態が心筋虚血の程度に影響を与える可能性があることが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Imamoto Kazumasa, Kataoka Yu, Hosoda Hayato, Noguchi Teruo | 4. 巻 Apr 5 |
| 2. 論文標題 Suboptimal lipoprotein (a) control and residual plaque instability despite proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor use in heterozygous familial hypercholesterolaemia: insights from serial near-infrared spectroscopy imaging | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 European Heart Journal | 6. 最初と最後の頁 218 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/eurheartj/ehab218 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Kitahara Satoshi, Kataoka Yu, Miura Hiroyuki, Nishii Tatsuya, Nishimura Kunihiro, Noguchi Teruo, Yasuda Satoshi | 4. 巻 322 |
| 2. 論文標題 The feasibility and limitation of coronary computed tomographic angiography imaging to identify coronary lipid-rich atheroma in vivo: Findings from near-infrared spectroscopy analysis | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Atherosclerosis | 6. 最初と最後の頁 1~7 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.019 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Kitahara Satoshi, Kataoka Yu, Sugane Hiroki, Otsuka Fumiya, Asami Yasuhide, Noguchi Teruo, Yasuda Satoshi | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 In vivo imaging of vulnerable plaque with intravascular modalities: its advantages and limitations | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cardiovascular Diagnosis and Therapy | 6. 最初と最後の頁 1461 ~ 1479 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21037/cdt-20-238 | 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, 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 Correction to: 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 1~11 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12968-020-00620-4 | 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, Asaumi Y, Noguchi T, Morita Y, Kataoka Y, Otsuka F, Nakao K, Fujino M, Nagai T, Nakai M, Nishimura K, Kono A, Komori Y, Hoshi T, Sato A, Kawasaki T, Izumi C, Kusano K, Fukuda T, Yasuda S. | 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 J Cardiovasc Magn Reson. | 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 .Kitahara S, Kataoka Y, Otsuka F, Hosoda H, Asaumi Y, Noguchi T, Yasuda S. | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 Plaque erosion or coronary artery embolism? Findings from clinical presentation, optical coherence tomographic and histopathological analysis in a case with acute coronary syndrome. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Int J Cardiovasc Imaging | 6. 最初と最後の頁 1791、1792 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 17.Kanaya T, Noguchi T, Otsuka F, Asaumi Y, Kataoka Y, Morita Y, Miura H, Nakao K, Fujino M, Kawasaki T, Nishimura K, Inoue T, Narula J, Yasuda S. | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 Optical coherence tomography-verified morphological correlates of high-intensity coronary plaques on non-contrast T1-weighted magnetic resonance imaging in patients with stable coronary artery disease. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Eur Heart J Cardiovasc Imaging. | 6. 最初と最後の頁 75-83 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjci/jey035. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 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 |
|-------|---|--|----|
| 研究分担者 | 浅海 泰栄 (Asaumi Yasuhide) (20629315) | 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長 (84404) | |
| 研究分担者 | 樋口 隆弘 (Higuchi Takahiro) (30739850) | 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・部長 (84404) | |
| 研究分担者 | 森田 佳明 (Morita Yoshiaki) (80628074) | 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長 (84404) | |

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 |
|---------|---------|