

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 21 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591057

研究課題名(和文)冠動脈MRI・MRAによる不安定プラークの診断、及び薬剤の冠動脈血管径への影響

研究課題名(英文) Identification of coronary vulnerable plaques and effects of intravenous atrial natriuretic peptide on coronary vasodilation using magnetic resonance imaging

研究代表者

江原 省一 (EHARA, SHOICHI)

大阪市立大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：90382150

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：急性心筋梗塞、脳梗塞は前兆なく突然発症するため、不安定プラークを持った患者の同定はその発症予防にきわめて重要である。われわれは非侵襲的画像診断法である核磁気共鳴画像(MRI)にて高信号を呈した冠動脈プラークは不安定プラークの特徴と強い相関を呈することを示し、論文掲載された。

さらに、MRIを用いて、心不全患者治療薬である心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)、およびニトログリセリン(NTG)の冠動脈血管径、および冠動脈血流に及ぼす影響を検討し、ANPは心拍数などに影響を与えず、NTGと同等の冠動脈拡張作用を有することを明らかにし、すでに論文掲載された。

研究成果の概要(英文)：As acute myocardial infarction (AMI) or cerebral infarction (CI) frequently occurs as the first symptom, screening of the patients with unstable plaque is important for prevention of the onset of AMI or CI. We reported that coronary artery hyperintense plaques on magnetic resonance imaging (MRI) are associated with a unstable plaque morphology. Furthermore, we showed using MRI that the effect of atrial natriuretic peptide on the coronary artery vasodilation was not inferior to those of nitroglycerin, with no significant alteration in heart rate.

研究分野：Pathophysiology of acute coronary syndrome

キーワード：急性冠症候群 血栓 核磁気共鳴画像 光干渉断層像 不安定プラーク 冠動脈 動脈硬化

## 1. 研究開始当初の背景

近年の食生活の欧米化に加え、運動不足により引き起こされる、内臓肥満、耐糖能異常、脂質異常症はメタボリックシンドロームと呼ばれ、一般社会においても広く認識されるようになった。これらのリスクファクターの台頭により、動脈硬化を基盤とした病的血栓形成を発症原因とする心筋梗塞、脳梗塞の罹患率が増加している。これらの疾患は突然に発症するため、その予知は極めて困難であり、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きわめて高い重篤な疾患群である。そのためより確実な心筋梗塞、脳梗塞の予知因子の解明、およびその予防的措置の確立はわが国のみならず世界的に重要な課題である。

ヒト冠動脈には、経年的にプラークと呼ばれる内膜の肥厚性病巣が形成されるが、冠動脈プラークは、時に「不安定状態」へと変貌することが知られている。この不安定プラークにみられる破裂・びらんと、それに伴う内腔の血栓形成は、急性冠症候群 (acute coronary syndrome; ACS)の主たる原因であると考えられている。これまで、われわれは血液バイオマーカー(Ehara S, et al, Circulation 103:1955-1960, 2001, Yamashita H, Ehara S, et al, Circ J 71:681-687, 2007)、および画像診断を用いて、ACSに関わる様々な要因を分析し、新知見を明らかにしてきている。

特に画像診断の分野では、血管内超音波 (intravascular ultrasound; IVUS)を用いて先進的な研究を行い、急性心筋梗塞の冠動脈責任病変では血管径が大きく膨れあがった positive remodeling を呈し、その中身は soft プラークで周囲には小さく散在する spotty type の石灰化が特徴である一方、安定狭心症 (stable angina pectoris; SAP)の責任病変では negative remodeling で大きな石灰化が特徴であることを明らかにした (Ehara S, et al, Circulation 110:3424-3429, 2004)。しかしながら、IVUS を含む従来のプラークイメージングは侵襲的であり、心筋梗塞、脳梗塞の予知を目的として使用するには限界があった。そこで近年進歩の著しいマルチスライス CT や MRI を用いて不安定プラークを非侵襲的に同定する可能性が模索され、われわれが明らかにしてきた石灰化を含めた不安定プラークの特徴が実際の臨床現場で、かつ非侵襲的に応用され、ACS 予測がある程度可能であることが検証された。2007年、Motoyamaらはマルチスライス CTを用い、われわれが IVUS で報告した結果とほぼ同様に、比較的大きな石灰化は SAP 群に多く、小さな石灰化、30 HU 未満の非石灰化プラーク、および positive remodeling は ACS 群に多いと報告している。以上より、low density で小さな石灰化を有し、positive remodeling を呈するプラークをもつ患者に対しては、嚴重な経過観察、および冠危険因子の積極的介入が重要と考えられる。しかしながら、マルチスライス CT は非侵襲

的検査法といわれながらも、ヨード造影剤を要し、また心臓カテーテル検査なみの放射線被ばくは避けられないため、繰り返し検査することや、あるいは健常者へのスクリーニングとして利用することは長期的合併症を含め、倫理的問題を解決しえない。

さらに別の観点から、ここ 10 数年さまざまな血管拡張薬が虚血性心疾患、および心不全治療として開発されてきたが、そのヒトの生体内冠動脈拡張効果について検討する方法は確立しておらず、今後エビデンスの蓄積が必要な分野である。

今回非侵襲的画像診断としてわれわれが注目しているのは心臓核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging; MRI)、および MR 血管撮影 (MR angiography; MRA)である。非造影で冠動脈内腔、およびプラークを描出することが可能なだけでなく、血流速情報も得ることができる。さらに最近、T1 強調 black blood whole heart MRI (T1-BB WHMRI)という撮像法を用いて、冠動脈壁に高信号を呈する場合、positive remodeling と soft プラークと関連していたり、また一部では血管壁の血栓、あるいは血腫と関連しているとの報告もあるが、その詳細な検討はなされていない。MRI/MRA 撮像はマルチスライス CT と違い、非造影で放射線被ばくもないため、繰り返し撮影でき、また健常者にも利用可能であり、さまざまな薬剤の冠動脈拡張、および冠血流量への効果評価も可能であることが報告されており、今後極めて期待される分野である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、冠動脈 MRI/MRA を用いて、(1) ACS 患者の不安定プラークを中心に、T1-BB WHMRI 画像と冠動脈血管造影 (CAG)、IVUS、さらには光干渉断層映像 (OCT; optical coherence tomography)と比較検討し、不安定プラークの非侵襲的同定に努めること、(2) 冠動脈疾患を含む心疾患治療に用いられているさまざまな薬剤の生体内での冠動脈に及ぼす効果を検討することである。

## 3. 研究の方法

大きく2つの目的のために研究計画を立てている。第一に、T1-BB WHMRI を用いた不安定プラークの特徴、および同定を目指し、他の modality と比較検討する。第二に、冠動脈 MRA を用いて各種血管拡張薬のヒトの冠動脈面積、および冠動脈血流速に及ぼす影響について検討する。

### (1) 急性冠症候群患者、および安定狭心症患者の T1-BB WHMRI とその他の画像診断の比較

臨床上冠動脈疾患のスクリーニングが必要な患者に同意を頂き、冠動脈 MRA、および T1-BB WHMRI を撮像し、高信号領域の有無を同定する。侵襲的冠動脈造影 (CAG) にて有

意狭窄が認められた場合には、その責任病変を IVUS、もしくは OCT により血栓、soft プラーク、石灰化、リモデリング様式などを観察し、MRI 画像と詳細に比較検討する。さらに、高感度 CRP などの血液バイオマーカーとの比較検討も行う。CAG や IVUS、OCT により血栓病変が疑われ、血栓吸引療法の併用が望ましいと判断された場合には積極的に施行し、その病理学的特徴についても同時に検討する。

#### (2) 慢性心不全患者に対する冠動脈 MRA を用いた血管拡張剤の冠動脈血流量、および冠動脈面積に対する評価

これまで心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)は血管弛緩作用を有するペプチドであり、急性心不全治療に用いられ、その有用性に関しては多くのエビデンスを有している。同じく急性心不全治療に用いられているニトログリセリン(NTG)は ANP と同様の血管平滑筋の弛緩作用が明らかにされている。しかし、NTG は反射性交感神経活性による頻脈が心筋酸素消費量に悪影響を及ぼすと考えられている。ANP は反射性頻脈を起こさずに心外膜血管拡張作用を有しており、虚血治療に有用である可能性がある。事実、これまでの研究では、侵襲的冠動脈造影(CAG)を用いて ANP 持続静注により、冠動脈の径や血流量が増加することが報告され、J-WIND 試験などにより AMI を対象とした PCI 補助療法としての ANP の有用性は確立されつつある。今回、MRA を用い、健常人と慢性心不全患者において ANP および NTG 投与前後、および投与中止後 15 分、30 分後の血管面積、血流量の変化を測定・比較する。また同時に血液マーカーとして ANP、レニン濃度などを測定し、慢性心不全患者に対する ANP と NTG の相違を確認し、治療効果との関連性を検討する。

#### 4 . 研究成果

##### (1) OCT を用いた急性冠症候群患者、および安定狭心症患者の冠動脈責任病変と患者背景の関連性の検討

われわれは、急性冠症候群患者、および安定狭心症患者において最近注目されている病態メタボリックシンドロームとの関連性の強いインスリン抵抗性や EPA/アラキドン酸比など動脈硬化促進因子と、OCT で観察された冠動脈責任病変形態を検討し、これらの動脈硬化促進因子と不安定プラークの関連性を示した。このことは後の MRI を用いた不安定プラーク研究の基礎データとなっている。

##### (2) 急性冠症候群患者、および安定狭心症患者の TI-BB WHMRI における高信号プラークと OCT 画像との比較

われわれは、急性冠症候群患者、および安定狭心症患者を対象に冠動脈 MRA、および

TI-BB WHMRI を撮像し、冠動脈責任病変における高信号領域は OCT にて同定された冠動脈内血栓と関連していることを示した。このことは非侵襲的画像診断法による不安定プラーク、および不安定患者の予知につながる基礎データとして大きな意義をもっており、後の研究の発展につながっている。

##### (3) 慢性心不全患者に対する冠動脈 MRA を用いた血管拡張剤の冠動脈血流量、および冠動脈面積に対する評価

われわれは、冠動脈 MRA を用い、慢性心不全患者において ANP および NTG 投与前後、および投与中止後 15 分、30 分後の血管面積、血流量の変化を測定した結果、NTG は心拍数を増加させたのに対し、ANP は心拍数の増加をもたらすことなく NTG と同程度の血管拡張作用を有することを示した。このことは、ANP が心不全患者の治療薬として、心仕事量を増加させず、冠動脈血管拡張作用を有するという重要な知見を明らかにしただけでなく、非侵襲的冠動脈 MRA の薬剤冠動脈拡張作用研究への可能性を示した点で大きな意義をもっている。

#### 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 13 件)

1. Iguchi T, Hasegawa T, Otsuka K, Matsumoto K, Yamazaki T, Nishimura S, Nakata S, Ehara S, Kataoka T, Shimada K, Yoshiyama M. Insulin resistance is associated with coronary plaque vulnerability: insight from optical coherence tomography analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 15;2014:284-91. 査読有. DOI: 10.1093/ehjci/jet158.
2. Hasegawa T, Otsuka K, Iguchi T, Matsumoto K, Ehara S, Nakata S, Nishimura S, Kataoka T, Shimada K, Yoshiyama M. Serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids ratio correlates with coronary plaque vulnerability: an optical coherence tomography study. *Heart Vessels*. 29;2014:596-602. 査読有. DOI: 10.1007/s00380-013-0404-4.
3. Ichii M, Ishimura E, Shima H, Ohno Y, Ochi A, Nakata S, Tsuda A, Ehara S, Mori K, Fukumoto S, Naganuma T, Takemoto Y, Nakatani T, Inaba M. Quantitative analysis of abdominal aortic calcification in CKD patients without dialysis therapy by use of the Agatston score. *Kidney Blood Press Res*. 38;2013:196-204. 査読有. DOI: 10.1159/000355768.
4. Takeda H, Muro T, Saito T, Hyodo E, Ehara S, Hanatani A, Shimada K, Suehiro S, Yoshiyama M. Diagnostic accuracy of transthoracic and transesophageal echocardiography for the diagnosis of

- bicuspid aortic valve: comparison with operative findings. *Osaka City Med J.* 59;2013:69-78. 査読有  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24575582>.
5. Matsumoto K, Ehara S, Hasegawa T, Otsuka K, Yamazaki T, Iguchi T, Shimada K, Yoshiyama M. A case of a lesion containing an intracoronary thrombus detected as hyperintense plaque on T1-weighted cardiovascular magnetic resonance in a patient with silent myocardial ischemia. *J Cardiovasc Magn Reson.* 15;2013:50. 査読有. DOI: 10.1186/1532-429X-15-50.
  6. Iguchi T, Hasegawa T, Nishimura S, Nakata S, Kataoka T, Ehara S, Hanatani A, Shimada K, Yoshiyama M. Impact of lesion length on functional significance in intermediate coronary lesions. *Clin Cardiol.* 36;2013:172-7. 査読有. DOI: 10.1002/clc.22076.
  7. Ehara S, Nakamura Y, Matsumoto K, Hasegawa T, Shimada K, Takagi M, Hanatani A, Izumi Y, Terashima M, Yoshiyama M. Effect of intravenous atrial natriuretic peptide and nitroglycerin on coronary vasodilation and flow velocity determined using 3T magnetic resonance imaging in patients with nonischemic heart failure. *Heart Vessels.* 28;2013:596-605. 査読有. DOI: 10.1007/s00380-012-0292-z.
  8. Ehara S, Matsumoto K, Shirai N, Nakanishi K, Otsuka K, Iguchi T, Hasegawa T, Nakata S, Yoshikawa J, Yoshiyama M. Typical coronary appearance of dilated cardiomyopathy versus left ventricular concentric hypertrophy: coronary volumes measured by multislice computed tomography. *Heart Vessels.* 28;2013:188-98. 査読有. DOI: 10.1007/s00380-011-0230-5.
  9. Saito Y, Muro T, Takeda H, Hyodo E, Ehara S, Nakamura Y, Hanatani A, Shimada K, Yoshiyama M. Prognostic value of aortic valve area index in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 110;2012:93-7. 査読有. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.02.056.
  10. Ehara S, Hasegawa T, Nakata S, Matsumoto K, Nishimura S, Iguchi T, Kataoka T, Yoshikawa J, Yoshiyama M. Hyperintense plaque identified by magnetic resonance imaging relates to intracoronary thrombus as detected by optical coherence tomography in patients with angina pectoris. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 13;2012:394-9. 査読有. DOI: 10.1093/ehjci/er305.
  11. Nakanishi K, Fukuda S, Shimada K, Ehara S, Inanami H, Matsumoto K, Taguchi H, Muro T, Yoshikawa J, Yoshiyama M. Non-obstructive low attenuation coronary plaque predicts three-tear acute coronary syndrome events in patients with hypertension: multidetector computed tomographic study. *J Cardiol.* 59;2012:167-75. 査読有. DOI: 10.1016/j.jjcc.2011.11.010.
  12. Ehara S, Shirai N, Matsumoto K, Okuyama T, Matsumura Y, Yoshikawa J, Yoshiyama M. The clinical value of apex beat and electrocardiography for the detection of left ventricular hypertrophy from the standpoint of the distance factors from the heart to the chest wall: a multislice CT study. *Hypertens Res.* 34;2011:1004-10. 査読有. DOI: 10.1038/hr.2011.69.
  13. Ishii H, Kataoka T, Kobayashi Y, Tsumori T, Takeshita H, Matsumoto R, Shirai N, Nishioka H, Hasegawa T, Nakata S, Shimada Y, Ehara S, Muro T, Yoshiyama M. Utility of myocardial fractional flow reserve for prediction of restenosis following sirolimus-eluting stent implantation. *Herat Vessels.* 26;2011:572-81. 査読有. DOI: 10.1007/s00380-010-0105-1.
- [学会発表](計 11 件)
1. Matsumoto K, Ehara S, Hasegawa T, Sakaguchi M, Inanami H, Otsuka K, Yamazaki T, Iguchi T, Shimada K, Yoshiyama M. Localization of Coronary Hyperintense Plaques Identified by Noncontrast T1-weighted MRI: Correlate to Plaque Morphology and Clinical Severity of Angina Pectoris. 第 78 回日本循環器学会 2014/3/21-3/23 東京国際フォーラム(東京都・千代田区).
  2. Sakaguchi M, Hasegawa T, Matsumoto K, Otsuka K, Iguchi T, Inanami H, Ehara S, Shimada K, Yoshiyama M. The Relationship Between Small Calcium Deposits and Plaque Rupture in Patients With Unstable Angina Pectoris from the Viewpoint of Optical Coherence Tomography. 第 78 回日本循環器学会 2014/3/21-3/23 東京国際フォーラム(東京都・千代田区).
  3. 江原省一, 松本健嗣, 長谷川隆生, 島田健永, 葭山稔. 非造影 T1 強調 black blood MR imaging における冠動脈高信号にせまる. 第 62 回日本心臓病学会 2014/9/26-9/28 仙台国際センター (宮城県・仙台市).
  4. 松本健嗣, 江原省一, 長谷川隆生, 坂口海雲, 稲波整, 大塚憲一郎, 山崎貴紀, 島田健永, 葭山稔. 冠動脈完全閉塞病変において Whole Heart Coronary T1 強調 Black Blood MRI で描出される閉塞区間体部の高信号の有無は閉塞期間と相関する. 第 62 回日本心臓病学会 2014/9/26-9/28 仙台国際センター (宮城県・仙台市).

5. Matsumoto K, Ehara S, Hasegawa T, Sakaguchi M, Inanami H, Otsuka K, Yamazaki T, Iguchi T, Shimada K, Yoshiyama M. Intraluminal and Intrawall Hyperintense Plaques Identified by Noncontrast T1-weighted Magnetic Resonance Imaging Showed Different Vulnerable Plaque Morphology Assessed by Optical Coherence Tomography. American Heart Association 2013/11/17-11/21 Dallas (USA)
6. 江原省一 Matsumoto K, Ehara S, Otsuka K, Hasegawa T, Iguchi T, Takagi M, Hanatani A, Shimada K, Yoshiyama M. Prediction of filter no-reflow phenomenon during stent implantation in patients with angina pectoris by using magnetic resonance imaging and optical coherence tomography 第77回日本循環器学会 2013/3/15-3/17 パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市).
7. 江原省二、松本健嗣、長谷川隆生、井口朋和、山崎貴紀、大塚憲一郎、稲波整、坂口海雲、島田健永、葎山稔. マルチスライス CT を用いた全冠動脈枝における石灰化の分布に関する検討. 第61回日本心臓病学会 2013/9/20-9/22 ホテル日航熊本 (熊本県・熊本市).
8. 松本健嗣、江原省二、長谷川隆生、坂口海雲、稲波整、大塚憲一郎、山崎貴紀、井口朋和、島田健永、葎山稔. Whole Heart Coronary T1-weighted Black Blood MRI で描出される冠動脈プラーク高信号の局在に関する検討：OCT 所見との比較検討. 第61回日本心臓病学会 2013/9/20-9/22 ホテル日航熊本 (熊本県・熊本市).
9. Matsumoto K, Ehara S, Hasegawa T, Otsuka K, Iguchi T, Shimada K, Yoshiyama M. Hyperintense Plaque Detected by Magnetic Resonance T1-weighted Imaging Relates to Intracoronary Thrombus Visualized by Optical Coherence Tomography in Patients With Angina Pectoris. AHA 2012/11/3-11/7 Los Angeles (USA)
10. 江原省一、長谷川隆生、中田真司、松本健嗣、井口朋和、大塚憲一郎、葎山稔. Whole heart coronary T1-weighted black blood MRI を用いた冠動脈不安定プラーク描出の試み. 第60回日本心臓病学会 2012/9/14-9/16 ホテル日航金沢(石川県・金沢市).
11. 松本健嗣、江原省一、長谷川隆生、中田真司、大塚憲一郎、井口朋和、高木雅彦、花谷彰久、穂積健之、島田健永、葎山稔. 心サルコイドーシスにおける心臓 MRI ガドリニウム遅延造影の特徴. 第60回日本心臓病学会 2012/9/14-9/16 ホテル日航金沢(石川県・金沢市).

江原 省一 (EHARA, Shoichi)  
 大阪市立大学・大学院医学研究科・講師  
 研究者番号：90382150

6. 研究組織  
 (1)研究代表者