

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461080

研究課題名(和文) 冠動脈MRIによる心血管イベント、およびPCI中のno-reflowの予知・予防

研究課題名(英文) Prediction and prevention of cardiovascular events and no-reflow phenomenon during PCI by cardiac MR

研究代表者

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：侵襲的血管内イメージングによる不安定プラーク評価は飛躍的に進歩した。しかしながら、侵襲的イメージングは無症状患者の心血管イベントの予知・予防を目的として使用するには限界があった。近年、非造影でプラークの描出が可能な冠動脈核磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging; MRI)が導入され、いくつかのグループが冠動脈壁の高信号を呈するプラーク(hyperintense plaque: HIP)は冠動脈不安定プラークと関連していることを明らかにしている。今回われわれはHIPがPCI中のno-reflow現象の予測因子であることや心血管イベント予測因子であることを示した。

研究成果の概要(英文)：Over the past several decades, significant progress has been made in the pathohistological assessment of vulnerable plaques and in invasive intravascular imaging techniques. However, the assessment of plaque morphology by invasive modalities is of limited value for the detection of subclinical coronary atherosclerosis and the subsequent prediction or prevention of acute cardiovascular events. Following the introduction of noncontrast T1-weighted imaging (T1WI) on magnetic resonance (MR), some investigators have reported that coronary artery high-intensity signals (HISs) on T1WI are associated with vulnerable plaque morphology and an increased risk of future cardiac events. We showed that the presence of HISs on T1WI was a novel independent predictor of the no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention (PCI) in angina patients, and that thrombus-related HIS at the target lesions was identified as an independent predictor of major adverse cardiovascular events after PCI.

研究分野：Pathophysiology of acute coronary syndrome

キーワード：核磁気共鳴画像 光干渉断層像 急性冠症候群 狭心症 不安定プラーク 血栓 経皮的冠動脈形成術

## 1. 研究開始当初の背景

近年の生活習慣を背景としたメタボリックシンドロームは、動脈硬化発生・進展のリスクファクターとして一般社会においても広く認識されている。動脈硬化とは経年的に形成されたプラークと呼ばれる内膜の肥厚性病変であるが、その血管壁に蓄積したプラークは時に「不安定状態」へと変貌することが知られており、冠動脈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、さらにはプラーク内出血が、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* 103:1955-60, 2001)、および侵襲的画像診断法を用いて、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た。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、ACS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ことを報告した (Ehara S, et al, *Circulation* 110:3424-9, 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、心筋梗塞の予知を目的として使用するには限界があった。一方近年進歩の著しいマルチスライス CT を用いて、われわれが IVUS で報告した特徴を重複して持つ患者群は、持たない群に比して将来の ACS の発症が高率であることが報告され (Motoyama S, et al, *J Am Coll Cardiol* 54:49-57, 2009)、ACS の予知・予防の分野に大きな歩みを得ることができた。

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、非造影で冠動脈内腔、およびプラークの描出が可能な冠動脈核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging; MRI)である。最近、われわれを含むいくつかのグループが T1 強調 black blood whole heart MRI (T1-BB WHMRI) という撮像法を用いて、冠動脈壁の高信号を呈するプラーク (hyperintense plaque: HIP) の特徴を他のイメージングによるプラーク性状と比較し、HIP は冠動脈不安定プラークと関連していることを明らかにしている。IVUS とマルチスライス CT を用いた研究では T1-BB WHMRI における HIP は不安定プラークを示唆する positive remodeling と脂質プラークと関連していることが報告された (Kawasaki T, et al, *JACC Cardiovasc Imaging* 2:720-8, 2009)。また近年盛んに臨床用いられている血管内イメージングである光干渉断層像 (optical coherence tomography; OCT) は IVUS の 10 倍にあたる 15  $\mu$ m の解像度を有し、IVUS では同定できなかったプラーク破裂、血栓、新生血管、またマクロファージを示唆する像を検出可能である。われわれは OCT を gold standard とし、T1-BB WHMRI で検出された HIP が血管壁の血栓を

主体とする不安定な組織性状と関連していることを報告した (Ehara S, et al, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 13:394-9, 2012) が、HIP にはプラーク壁自体に限局する wall HIP と血管内腔に突出する luminal HIP があることが分かかってきており、HIP の局在とプラーク組織性状の違いを検討する必要がある。

さらに、虚血性心疾患に対する経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention; PCI) において冠動脈責任病変の狭窄解除に成功したにもかかわらず心筋の組織レベルでの再灌流が得られない、いわゆる no-reflow 現象は予後不良因子であり、その機序の一つとしてプラーク内 debris や血栓の末梢塞栓が重要であると考えられている。末梢塞栓からの微小循環維持 (no-reflow 予防) を目的とした末梢保護デバイスが開発され、現在臨床使用されているが、その効果に関しては一定の見解が得られていない。そのため、no-reflow リスクの高い患者を PCI 前にあらかじめ同定し、その患者に対して末梢保護デバイスを使用することにより、より効果的に no-reflow 現象を予防し、心筋障害を軽減できる可能性が示唆されている。最近われわれは、観察研究にて MRI で同定された HIP が末梢保護デバイス挿入後の no-reflow 現象 (filter no-reflow 現象) と有意な相関を示すことを報告した (Ehara S, et al, *J Cardiovasc Magn reson* 15:50, 2013)。MRI 撮像は 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、今後極めて期待される tool である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、冠動脈 MRI を用いて、(1) ACS 患者の不安定プラークを中心に、T1-BB WHMRI による HIP の有無とその局在に関して、マルチスライス CT、冠動脈血管造影、IVUS、さらには OCT と比較検討し、不安定プラークの非侵襲的同定のためのさらなる詳細なプラーク性状解析に努めること、(2) PCI 前の責任病変の T1-BB WHMRI 画像での HIP 所見の有無と no-reflow 現象の予測、および末梢保護デバイス使用の有用性を検討すること、(3) PCI 前の責任病変、および非責任病変の HIP とその後の心血管イベントの関係を検討することである。

## 3. 研究の方法

大きく 3 つの目的のために研究計画を立てる。第一に、初回不安定、および安定狭心症患者を対象に T1-BB WHMRI を用いて冠動脈 HIP の有無とその局在を同定し、他の画像 modality における不安定プラークの特徴と比較検討する。第二に、HIP 病変に対する PCI の際の no-reflow 現象の予測、さらに末梢保護デバイスの心筋保護効果の有用性について前向き研究を行う。最後に HIP の有無と心血管イベント発生について追跡調査していく。

(1) 不安定、および安定狭心症患者の T1-BB WHMRI による HIP の有無、および局在と各種画像診断による組織性状、および病態との比較

临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 MR angiography、および T1-BB WHMRI を撮像し、高信号(HIP)領域の有無とその局在を同定し、wall、または luminal HIP に分類する。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、脂質性プラーク、石灰化、マクロファージ、新生血管などを観察し、MRI 画像と詳細に比較検討する。さらに、高感度 CRP や酸化ストレスマーカーなどの血液バイオマーカー、また狭心症の重症度 (Braunwald 分類)、症状の発症様式との比較検討も行う。今回は狭心症患者のみならず、亜急性心筋梗塞患者や冠動脈慢性完全閉塞を有する患者など多岐にわたる病態・病変を各種 modality で確認し、最終的には多変量解析にて non-HIP、wall HIP、luminal HIP に関連する独立因子を決定する。

(2) 不安定、および安定狭心症患者の T1-BB WHMRI による HIP の有無による PCI 治療における末梢保護デバイスの心筋保護予防効果についての検討

PCI 中の no-reflow 現象は予後不良因子であり、その機序の一つとしてプラーク内 debris や血栓の末梢塞栓が重要であると考えられている。しかしながら、no-reflow 予防を目的とした末梢保護デバイスの効果に関しては、良好な微小循環を達成できたとの報告もある一方、予後改善には至らないという報告もあり、一定の見解が得られていない。そのため、no-reflow リスクの高い患者を PCI 前にかかじめ同定し、その患者に対して末梢保護デバイスを使用することにより、より効果的に no-reflow 現象を予防し、心筋障害を軽減できる可能性が示唆されている。今回は狭心症患者に対して PCI 施行時に末梢保護デバイスを使用し、予め撮像した T1-BB WHMRI 上の HIP の有無により no-reflow 発生の頻度を検討する。

(3) T1-BB WHMRI 高信号と心血管イベントの関連性

現在の知見では、ACS では不安定プラークは 1 か所のみならず、冠動脈全体に多数存在することが明らかにされている(Asakura M. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1284-8, Tanaka A. J Am Coll Cardio. 2005;45:1594-9)。そこで、PCI 前の冠動脈責任病変、および PCI 治療対象外の非責任病変における T1-BB WHMRI による HIP の有無により、その後の予後を追跡し、死亡、ACS の新規発症、再狭窄などの心血管

イベントとの関連性について追跡する。

4. 研究成果

(1) 不安定、および安定狭心症患者の T1-BB WHMRI による HIP の有無、および局在と各種画像診断による組織性状、および病態との比較

われわれは T1-BB WHMRI を用いて ACS 患者、および安定狭心症患者の冠動脈責任病変において、冠動脈壁の HIP は OCT での不安定プラークと関連しており、冠動脈内腔を占有する luminal HIP は血栓や新生血管と、冠動脈壁に局限する wall HIP は石灰化が少なく、マクロファージの集積と関連することを示した。さらに luminal HIP を有する患者の約半数は安静時胸痛を有する Braunwald II、または III の重症患者であった。また別の研究では、慢性完全閉塞病変における HIP の有無が閉塞期間を予測する因子であることも示した。このことは、後の MRI を用いた PCI 治療における末梢保護デバイスの心筋保護予防効果、慢性完全閉塞病変再疎通の成功の鍵を握る重要な臨床知見であり、かつ心血管イベント予測における重要な基礎データとなっている。

(2) 不安定、および安定狭心症患者の T1-BB WHMRI による HIP の有無による PCI 治療における末梢保護デバイスの心筋保護予防効果についての検討

われわれは、狭心症患者の PCI 前に冠動脈責任病変に HIP を認めた症例では、PCI 治療中の末梢保護デバイス挿入後の filter no-reflow 現象発生が高率であることを示した。このことは HIP の臨床上的意義を示した重要な所見である。

(3) T1-BB WHMRI 高信号と心血管イベントの関連性

われわれは、OCT で検出した血栓と関連している MRI 上の HIP がステント留置後の患者の慢性期の心血管死、非致死性 ACS、脳梗塞、予期しない PCI、標的病変再血行再建などの心血管イベントと関連することを示した。このことは、HIP が心血管イベント予測因子であるという極めて重要な所見である。

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 15 件)

1. Matsumoto K, Ehara S, Hasegawa T, Nishimura S, Shimada K. Thrombus-related coronary high-intensity signal on T1-weighted magnetic resonance imaging is

- a potential predictor of adverse cardiovascular events after stent implantation. JACC Cardiovasc Imaging. 2018 Feb 9. 査読有. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.11.033.
2. Matsumoto K, Ehara S, Hasegawa T, Sakaguchi M, Shimada K. Association between duration of coronary occlusion and high-intensity signal on T1-weighted magnetic resonance imaging among patients with angiographic total occlusion. Eur Radiol. 27;2017:3896-3903. 査読有. DOI: 10.1007/s00330-016-4672-0.
  3. Matsumoto K, Ehara S, Hasegawa T, Nishimura S, Shimada K. The signal intensity of coronary culprit lesions on T1-weighted magnetic resonance imaging is directly correlated with the accumulation of vulnerable morphologies. Int J Cardiol. 231;2017:284-286. 査読有. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.028.
  4. Sakaguchi M, Ehara S, Hasegawa T, Matsumoto K, Nishimura S, Yoshikawa J, Shimada K. Coronary plaque rupture with subsequent thrombosis typifies the culprit lesion of non-ST-segment-elevation myocardial infarction, not unstable angina: non-ST-segment elevation acute coronary syndrome study. Heart Vessels. 32;2017:241-251. 査読有. DOI: 10.1007/s00380-016-0862-6.
  5. Nishimura S, Ehara S, Hasegawa T, Matsumoto K, Yoshikawa J, Shimada K. Cholesterol crystal as a new feature of coronary vulnerable plaques: An optical coherence tomography study. J Cardiol. 69;2017:253-259. 査読有. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.04.003.
  6. Matsumoto K, Ehara S, Hasegawa T, Sakaguchi M, Yoshikawa J, Shimada K. Successful treatment of very late drug-eluting stent thrombosis using bare-metal stent evaluated using intravascular ultrasound and optical frequency domain imaging. Cardiovasc Interv Ther. 32;2017:159-164. 査読有. DOI: 10.1007/s12928-016-0384-2.
  7. 北田諒子, 江原省一. すぐそこにある件 血管エマージェンシー: 急性冠症候群 まずはここをおさえる 不安定狭心症に対する早期診断と初療. 内科. 査読無. 2017; Vol.120. No.6, 1273-1275.
  8. Ehara S, Matsumoto K, Shimada K. The clinical value of high-intensity signals on the coronary atherosclerotic plaques: noncontrast T1-weighted magnetic resonance imaging. Int J Mol Sci. 17;2016. 査読有. DOI: 10.3390/ijms17071187.
  9. Sakaguchi M, Hasegawa T, Ehara S, Matsumoto K, Mizutani K, Iguchi T, Ishii H, Nakagawa M, Shimada K, Yoshiyama M. New insights into spotty calcification and plaque rupture in acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. Heart Vessels. 31;2016:1915-1922. 査読有.
  10. Matsumoto K, Ehara S, Hasegawa T, Otsuka K, Yoshikawa J, Shimada K. Prediction of the filter no-reflow phenomenon in patients with angina pectoris by using multimodality: Magnetic resonance imaging, optical coherence tomography, and serum biomarkers. J Cardiol. 67;2016:430-436. 査読有. DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.06.015.
  11. Ehara S, Matsumoto K, Hasegawa T, Otsuka K, Sakaguchi M, Shimada K, Yoshikawa J, Yoshiyama M. Characteristic patterns of the longitudinal and circumferential distribution of calcium deposits by parent coronary arteries observed from computed tomography angiography. Heart Vessels. 31;2016:508-518. 査読有. DOI: 10.1007/s00380-015-0652-6.
  12. 山本恭仙, 木村大輔, 江原省一, 松本健嗣, 梶本優紀, 山田英司, 久住謙一, 東田満治. 非造影T1強調撮像におけるプラーク信号についての検討. 日本放射線学会近畿支部雑誌. 査読無. 2016; Vol.22. No.1, 161-164.
  13. 松本健嗣, 江原省一. 動脈硬化の臨床的指標 MRI/MRA. 動脈硬化予防. 査読無. 2016; Vol.15. No.4, 40-46.
  14. Matsumoto K, Ehara S, Sakaguchi M, Otsuka K, Hasegawa T, Shimada K, Yoshiyama M. Clinical characteristics of late gadolinium enhancement in patients with cardiac sarcoidosis. Osaka City Med J. 61;2015:9-17. 査読有.
  15. Matsumoto K, Ehara S, Hasegawa T, Sakaguchi M, Otsuka K, Yoshikawa J, Shimada K. Localization of coronary high-intensity signals on T1-weighted MR imaging: relation to plaque morphology and clinical severity of angina pectoris. JACC Cardiovasc Imaging. 8;2015:1143-1152. 査読有. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.06.013.
- 〔学会発表〕(計 4 件)
1. 江原省一. 臨床に活かす画像診断-基礎と進歩そして pitfall を識る-冠動脈・心筋血流の画像診断-各種モダリティを駆使して-. 日本小児循環器学会第 9 回教育セミナー2017/10/21 大阪市立大学 (大阪府・大阪市).
  2. 江原省一. マルチモダリティによる Vulnerable Plaque Imaging 冠動脈 MRI による Vulnerable plaque 診断の臨床的価値. 第 31 回日本心臓血管内視鏡学会 2017/10/7 ホテルはまつ (福島県・郡山市).
  3. 江原省一. Vulnerable plaque 最新の知見

心臓 CT、MRI による vulnerable plaque 診断の臨床的価値. 第 26 回日本心血管インターベンション治療学会 2017/7/8 国立京都国際会館 (京都府・京都市).

4. 梶本優紀、木村大輔、江原省一、松本健嗣、東田満治、久住謙一、山田英司、片山豊. 非造影冠動脈 MRI 撮像におけるプラーク信号についての検討. 第 63 回日本心臓病学会 2015/9/18 パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市).

## 6 . 研究組織

### (1) 研究代表者

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