



Title	慢性冠動脈疾患患者に対する負荷心筋血流核磁気共鳴画像法，負荷心筋血流単光子放射型コンピュータ断層撮影法，及びドブタミン負荷心エコー図法を用いた機能的冠動脈狭窄診断能の比較検討
Author(s)	神谷， 究
Description	配架番号：2079
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11207号
Issue Date	2014-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k11207
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/57115
Type	doctoral thesis
File Information	Kiwamu_Kamiya.pdf



学 位 論 文

慢性冠動脈疾患患者に対する負荷心筋血流核磁気共鳴画像法,
負荷心筋血流単光子放射型コンピュータ断層撮影法,
及びドブタミン負荷心エコー図法を用いた
機能的冠動脈狭窄診断能の比較検討

(Cardiac magnetic resonance has better performance for the
detection of functionally significant coronary artery stenosis
compared to single-photon emission computed tomography and
dobutamine stress echocardiography)

2014 年 3 月

北 海 道 大 学

神谷 究

学 位 論 文

慢性冠動脈疾患患者に対する負荷心筋血流核磁気共鳴画像法,
負荷心筋血流単光子放射型コンピュータ断層撮影法,
及びドブタミン負荷心エコー図法を用いた
機能的冠動脈狭窄診断能の比較検討

(Cardiac magnetic resonance has better performance for the
detection of functionally significant coronary artery stenosis
compared to single-photon emission computed tomography and
dobutamine stress echocardiography)

2014 年 3 月

北 海 道 大 学

神谷 究

目次

	Page No.
発表論文目録および学会発表目録	1
1 緒言	2
略語表	5
2 研究方法	
2.1 患者選択	7
2.2 研究プロトコール	7
2.2.1 CAG および FFR の検査方法と評価方法	
2.2.2 CMR 検査方法と評価方法	
2.2.3 SPECT 検査方法と評価方法	
2.2.4 DSE 検査方法と評価方法	
2.3 統計学的解析	11
3 研究結果	
3.1 患者背景	12
3.2 CMR, SPECT, DSE 施行時の薬剤負荷状態	14
3.3 CAG と FFR	15
3.3.1 QCA による DS と FFR の関係	
3.3.2 形態的評価と機能的評価の病変枝数の比較	
3.3.3 FFR<0.8 と FFR $\geq$ 0.8 の冠動脈枝の血管造影, FFR, および, 各検査情報の比較	
3.4 CMR-MPI, SPECT-MPI, および DSE 評価と FFR の関係	18
3.5 CMR-MPI, SPECT-MPI, および DSE の診断能	19
3.5.1 CMR-MPI, SPECT-MPI, DSE の感度, 特異度, 正診率	
3.5.2 病変枝数別の CMR-MPI と SPECT-MPI の感度, 特異度	
3.5.3 病変狭窄度別の CMR-MPI と DSE の感度, 特異度	
3.6 CMR-MPI, SPECT-MPI, および DSE の ROC 解析	22
4 考察	
4.1 QCA と FFR の関係	23
4.2 CMR-MPI, SPECT-MPI, 及び DSE の診断能の検討	23
4.2.1 CMR-MPI の先行研究との比較	
4.2.2 SPECT-MPI と CMR-MPI の比較	
4.2.3 DSE と CMR-MPI の比較	
4.2.4 臨床的意義	
4.3 本研究の限界	27

5	総括および結論	28
6	謝辞	29
7	引用文献	30

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した

Kiwamu Kamiya, Mamoru Sakakibara, Naoya Asakawa, Shiro Yamada, Takashi Yoshitani, Hiroyuki Iwano, Hiroshi Komatsu, Masanao Naya, Satoru Chiba, Satoshi Yamada, Osamu Manabe, Yasuka Kikuchi, Noriko Oyama-Manabe, Koji Oba, Hiroyuki Tsutsui. *Cardiac magnetic resonance has better performance for the detection of functionally significant coronary artery stenosis compared to single-photon emission computed tomography and dobutamine stress echocardiography; Circulation Journal* (投稿中)

本研究の一部は以下の学会に発表した

神谷 究, 榊原 守, 浅川 直也, 山田 史郎, 吉谷 敬, 岩野 弘幸, 千葉 知, 山田 聡, 筒井 裕之

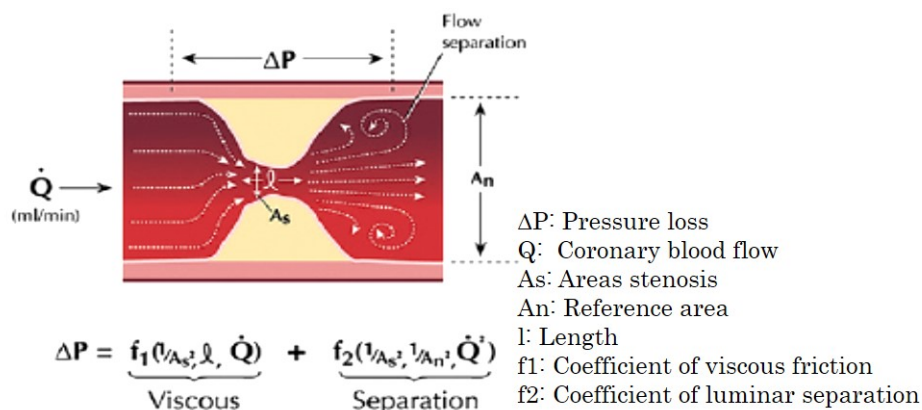
Cardiovascular magnetic resonance has better diagnostic accuracy for functionally significant coronary artery stenosis than SPECT and DSE

ICC CHUNK-Mayo Clinic-Asia Cardiovascular Summit & 2nd Antithrombotic Pharmaceutical Symposium. 2013.4.13. 香港

1. 緒言

慢性冠動脈疾患（Coronary artery disease ; CAD）患者に対する治療は薬剤溶出性ステントの出現など過去20年の間に目覚ましい発展を遂げたが、CADは未だに生命予後の悪化や生活の質の低下をもたらす重要な疾患として挙げられる^{1,2}。CADの基本的な治療は、生命予後の改善と症状または運動耐容能の改善に有用かどうかにより治療選択を行う。経皮的冠動脈インターベンション（Percutaneous Coronary Intervention ; PCI）は、冠動脈狭窄部を拡張することにより冠血流予備能（Coronary flow reserve ; CFR）を改善し、心筋虚血を軽減することを目的としている。従来、PCIは冠動脈造影検査（Coronary angiography ; CAG）による形態的評価に基づいて行われてきたが、形態的評価のみに基づいたPCIは至適薬物療法に対して予後改善効果は確認されておらず³、非心筋虚血部に対するPCIは有害であるとさえされている^{3,4}。それは冠動脈狭窄によって生じる狭窄前後の圧の低下（圧損失）は、冠動脈の最小内腔面積のみならず、狭窄長、狭窄形態、血液粘度、血流量とさまざまな因子が関与しており、形態的評価と機能的評価が必ずしも一致しないことが大きな要因である^{5,6}（図1）。ステント血栓症や出血性合併症、医療経済の面からも的確なPCIの適応の決定が求められ、適応決定のためには冠動脈狭窄の機能的評価を正しく行い、心筋虚血の有無を診断することが非常に重要である。

図1 冠動脈狭窄によって生じる狭窄前後の圧の低下

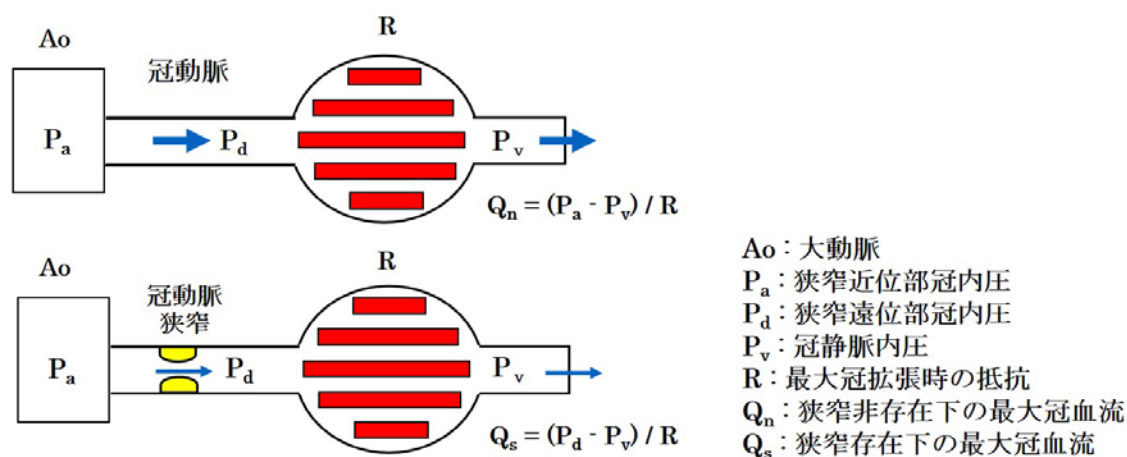


（Kern MJ et al. J Am Coll Cardiol. 2010; 55: 173-85 より引用）

狭窄前後の圧の低下（圧損失）は、冠動脈の最小内腔面積、狭窄長、狭窄形態、血液粘度、血流量とさまざまな因子が関与している

冠血流予備量比 (fractional flow reserve ; FFR) は、冠動脈狭窄の侵襲的な機能的評価方法で、「狭窄のある血管の冠灌流圧 (A) と、理論的に狭窄のない同じ血管内の冠灌流圧 (B) の比 : $FFR = A/B$ 」と定義される (図2) . 狭窄のない正常血管では1.0となり、0.75以下が機能的有意狭窄とされていたが、近年の大規模臨床試験を反映した治療指針では0.80未満を治療適応閾値としている⁷. 多枝病変を対象としたFAME試験⁸では、FFRに基づいたPCI群はCAGに基づいたPCI群に比べ予後の改善と医療費の削減効果が明らかとされた. また、近年報告されたFAME2試験⁹では、FFRに基づいたPCIの至適薬物療法を上回る予後改善効果が示され、FFRの臨床的な有用性が証明されてきている. そのため、FFRは新しい心筋虚血評価のゴールドスタンダードとして広く利用されるようになってきているが、侵襲的検査方法であるため測定時の冠動脈解離や穿孔等の血管合併症、ヨード系造影剤の使用量増加、放射線被爆量増加等の問題点もある.

図2 FFRの概念



$$FFR = \frac{Q_s}{Q_n} = \frac{P_d - P_v}{P_a - P_v} \div \frac{P_d}{P_a}$$

正常では心外膜側冠動脈に圧較差は存在しないため、Pd は Pa と等しくなる. その時の心筋灌流圧は (Pa-Pv) となり、最大冠拡張時の抵抗を R とすると、 $Q_n = (Pa-Pv)/R$ となる. 冠動脈狭窄が存在すると Pd は低下し、その時の心筋灌流圧は (Pd-Pv) となるため、狭窄存在下では $Q_s = (Pd-Pv)/R$ となる. Pa, Pd に対し Pv は十分に低いと考えられることから、 $FFR = Q_s/Q_n = (Pd-Pv)/(Pa-Pv) \div Pd/Pa$ となる. 狭窄のない正常冠動脈では $FFR = 1.0$ となり、FFR が 0.80 に低下していれば、その冠動脈が正常であった場合に得られる最大血流量の 80% を供給しうるということを意味している.

冠動脈狭窄による心筋虚血の非侵襲的評価方法である、負荷心筋血流単光子放射型コンピュータ断層撮影法 (Single photon emission computed tomography myocardial perfusion image ; SPECT-MPI) , ドブタミン負荷心エコー図法 (Dobutamine stress echocardiography ; DSE) は、以前より広く日常臨床の場で使用されている。また近年、負荷心筋血流核磁気共鳴画像法 (Cardiac magnetic resonance myocardial perfusion image ; CMR-MPI) が、心筋虚血診断、治療適応判断のため日常臨床に用いられて来ている。しかしながら、我々は日常臨床で、これら検査間の心筋虚血の存在の有無および領域の評価における相違を経験することが少なくない。各々の検査の診断能の検討、もしくは各検査間の診断能の比較検討は数多くの先行研究が報告されおり¹⁰⁻¹³, CMR の高い感度を背景に SPECT, DSE に対する診断能の優位性を示した報告がみられる^{10,11,14,15}。しかしながら、これらの研究は、冠動脈有意狭窄の判断を CAG による形態的評価を基準にしたものであり、先述のとおり形態学的評価の限界の点から CAG を基準とした検討の問題点が挙げられる^{5,6}。FFR による機能的重症度評価を基準とした、CMR-MPI, SPECT-MPI 及び DSE の診断能の個々の検討はあるが、現在のところ非侵襲的検査であるこの 3 つの検査間の直接的な比較検討は皆無である。本研究では CAD 患者を対象に、PCI の適応判断のため FFR による機能的重症度評価を基準とした、CMR-MPI, SPECT-MPI, および DSE の冠動脈枝領域毎の診断能の比較検討を行うことを目的とした。

略語表

本文および図中で使用した略語は以下のとおりである

AHA	American heart association
ATP	Adenosine triphosphate
AUC	Area under the curve
CAD	Coronary artery disease
CAG	Coronary angiography
CCS	Canadian cardiovascular society
CFR	Coronary flow reserve
CI	confidence interval
CMR	Cardiac magnetic resonance
D	Dimensional
DS	Diameter stenosis
DSE	Dobutamine stress echocardiography
ECG	Electrocardiography
FA	Flip angle
FFR	Fractional flow reserve
FOV	Field of view
IR	Inversion recovery
LAD	Left anterior descending artery
LCX	Left circumflex artery
LGE	Late gadolinium-enhanced
MPI	Myocardial perfusion imaging
MRI	Magnetic resonance image
MVD	Multi-vessel disease
NA	Not applicable.
NS	Not significant
PCI	Percutaneous coronary intervention
PSr	Regional perfusion score
QCA	Quantitative coronary angiography
RCA	Right coronary artery
ROC	Receiver operating characteristic
SD	Standard deviation

SDSr	Regional summed difference score
SENSE	Sensitivity encoding parallel imaging
SPECT	Single-photon emission computed tomography
SRSr	Regional summed rest score
SSSr	Regional summed stress score
SVD	Single-vessel disease
T	Tesla
TE	Echo time
TFE	Turbo field-echo
TI	Inversion time
TR	Repetition time
WMA	Wall motion abnormalities
WMSI	Wall motion score index
WMSIr	Regional wall motion score index.

2. 方法

2.1 患者選択

本研究は2011年7月から2013年7月までに北海道大学病院にて、心臓カテーテル検査を施行されたCAD患者のうち、定量的冠動脈造影検査(Quantitative coronary angiography ; QCA)で少なくとも1枝以上の冠動脈に50%以上の冠動脈狭窄があり、PCIの適応の検討を必要とした25名(75枝冠動脈領域)を対象とした。全ての患者は、FFR測定前にCMR, SPECTおよびDSEを施行した。除外基準は、不安定狭心症、有意な左主幹冠動脈狭窄、Q波心筋梗塞、冠動脈バイパス術施行後、重症大動脈弁狭窄、DSEやCMRまたはアデノシン三リン酸(Adenosine triphosphate ; ATP)に対する禁忌、腎機能障害(糸球体濾過率30 mL/分/m²)、および、研究担当医が被験者として不適当と判断した患者とした。

この研究は北海道大学病院の倫理委員会により承認され(自主臨床試験課題名:冠動脈疾患患者に対する心筋血流SPECT, 心臓MRI及び心エコー図法を用いた冠動脈狭窄診断能の比較検討, 承認番号 自011-0042), 全ての患者において文書で同意が得られた。

2.2 研究プロトコール

2.2.1 CAGおよびFFRの検査方法と評価方法

全患者で冠動脈内に1mgの硝酸イソソルビド注入後、直交する少なくとも2像以上のCAG像を得た。最も重度の狭窄を示すCAG像を、QCA解析(CAAS 5.9, Pie Medical, Maastricht, The Netherlands)のために使用した。ガイディングカテーテルをスケールとして使用して、基準血管内腔径、最小血管内腔径、および狭窄率(Diameter stenosis ; DS)の計測を行った。DSで50%以上の狭窄は、形態的有意狭窄部と規定し、狭窄重症度を中等度(50-70%)または高度(>70%)として分類した。全ての患者は、負荷画像検査およびFFR測定前に、カフェイン含有飲料、亜硝酸塩、カルシウム拮抗薬の摂取を少なくとも24時間、β-遮断薬の摂取を48時間中止とした。FFR測定は6フレンチ以上のガイディングカテーテルを使用し、大腿アプローチにより測定を行った。FFRは主要心外膜側冠動脈3枝ともに施行し、圧センサー付0.014インチ血管形成術用ガイドワイヤ(Certus, St Jude Medical Systems, AB, Uppsala, Sweden)を使用して計測した¹⁶。ATP 160μg/kg/分の持続的静脈内投与によって誘発された最大冠動脈性充血下で測定を行い、FFRが0.80未満であった場合を機能的に有意狭窄とした。

2.2.2 CMR 検査方法と評価方法

核磁気共鳴画像 (Magnetic resonance image ; MRI) 装置は, Achiva3T TX (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) を使用した. SENSE Torso Cardiac 32 チャンネルコイルを使用し, 短軸像のスライス位置を, 水平長軸像, 垂直長軸像から設定した. シネ撮像は吸気停止下で心電図同期撮像法を併用し, 撮像を 3 回に分割し撮像を行った. 撮像条件は 2 次元 (Dimensional ; D) -saturation recovery-turbo field-echo (TFE) シーケンスを用い, スライス数 : 12, スライス厚 : 8mm, スライスギャップ : 10mm, 繰り返し時間 (Repetition time ; TR) : 3.5m 秒, エコー時間 (Echo time ; TE) : 1.7m 秒, フリップ角 (Flip angle ; FA) : 60°, 有効視野 (Field of view ; FOV) : 380mm, マトリックス : 256×256, sensitivity encoding parallel imaging (SENSE) factor : 2 とした. 動的灌流 MRI 撮像は, 1 心拍あたり 2 スライスの撮像を行い各スライスあたり 20dynamics のデータを収集した. 動的灌流 MRI 撮像は 2D-TFE シーケンスを用い撮像条件は, TR : 3.9m 秒, TE : 1.8m 秒, FOV : 380mm, TEF factor : 81, FA : 18°, マトリックス : 224×224, スライス数 : 4, スライス厚 : 8mm, スライスギャップ 10mm, SENSE factor : 2 とした. 動的灌流 MRI 撮像は負荷時撮像から行い, ATP 160 $\mu\text{g/kg/分}$ の速度で 3 分間の負荷後に撮像を行った. その後, ATP 負荷状態が解除された後に安静時撮像を行った. 造影はそれぞれ造影剤自動注入機 (根本杏林堂社製, SONICSHOT GX) を用い, ガドリニウム (Gadolinium ; Gd) 造影剤 (0.03mmol/kg) を 4.0mL/秒で注入後, 生理食塩水 (20mL, 4.0mL/秒) で後押しを行った. 撮像時は, 患者にできるだけ長く息止めをしてもらい, その後は浅い呼吸をしてもらった. 遅延造影像 (Late gadolinium-enhanced ; LGE) は Gd 造影剤 (0.1mmol/kg) を注入した 10 分後に吸気による息止めにて 3 断面 (短軸像, 水平長軸像, 四腔像) を 3D-TFE シーケンスで脂肪抑制反転回復 (Inversion recovery ; IR) 法を用いて撮像した. 撮像条件は TR : 3.3m 秒, TE : 1.6m 秒, FOV : 380mm, TEF factor : 42, FA : 10°, マトリックス : 224×224, スライス数 : 22, スライス厚 : 10mm, スライスギャップ 0mm, SENSE factor : 2 とした. 反転時間 (Inversion time ; TI) は遅延造影像撮像直前に Look-locker 法を用い左室中部短軸断面で 1 スライス撮像を行い, 正常心筋の信号強度が 0 となる TI を決定し TI : 300-400ms の範囲で適宜被験者毎に最適 TI を設定した.

QCA および FFR 情報から独立した 2 名の読影者によって評価を行い, 評価異なる場合の決定は, 合議により行った. 負荷時および安静時画像は, 同時に並べて読影した. 冠動脈の支配領域と CMR-MPI の領域の関係については, 米国心臓学会 (American heart association ; AHA) が提唱している方法に基づき¹⁷, 左室心筋を 16 の区分に分類し (17 区分モデルから心尖部区画 17 を除いた), 基本的には区画 1, 2, 7, 8, 13, 14 を左前下行枝 (Left anterior descending artery ; LAD) 領域, 区画 5, 6, 11, 12,

16を左回旋枝 (Left circumflex artery ; LCX) 領域, 区画3, 4, 9, 10, 15を右冠動脈 (Right coronary artery ; RCA) 領域と定義し, 境界領域は前壁, 側壁, 下壁との連続性やCAG情報による冠動脈の有意性を加味して最終的に各冠動脈支配領域を決定した¹⁸ (図3) .

CMR-MPIは, 通常安静時に比べ, 負荷時の一過性の造影低信号を示す領域を心筋虚血陽性と判断した. LGE-MRIで瘢痕組織を認めた場合は, その範囲を超えて負荷時の造影低信号を示した領域を心筋虚血陽性と判断した. 読影者は冠動脈枝領域毎に心筋虚血の有無を判定した.

半定量的視覚的評価. 各16区画における心筋灌流は, 0-3の4点スケールでの評価を行った (0=正常, 1=はっきりしない, 2=心内膜下欠損, 3=貫壁性欠損) ¹⁹. 各血管領域別の各区画スコアの合計を局所灌流スコア (Regional perfusion score ; PSr) を計算してROC解析のために使用した.

2.2.3 SPECT検査方法と評価方法

負荷-安静心筋血流SPECTを同日に行う1日法にて施行した. 薬剤負荷はATP 160 $\mu\text{g/kg/分}$ の速度で6分間の持続静脈投与を行った. ATP投与開始3分後に185 MBq テクネチウム ($^{99\text{m}}\text{Technetium}$; $^{99\text{m}}\text{Tc}$)-テトロホスミンを静脈投与し, 30分後に負荷時画像撮像を行った. 安静時画像は負荷時容量の3倍量の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -テトロホスミンを静脈投与し, 投与30分後に画像撮像を行った. 画像撮像装置には2検出器型のSPECT装置であるMillennium MG (GE Healthcare, Milwaukee, WI.) を用い, 低エネルギー高分解能コリメータを使用した. エネルギーウインドウの集積ピークは140keV, 集積幅は20%に設定し, 画像マトリックスは64×64を用いた. 再構築を行い短軸像, 水平長軸像, および長軸断面像を取得した.

SPECT画像は, QCAおよびFFR情報から独立した2名の読影者によって評価を行った. 評価異なる場合の最終決定は, 第三者の判断を基に合議により行った. 冠動脈支配領域とSPECT-MPIの領域の関係についてはAHAの提唱に基づき17の区画に分類し, 各冠動脈支配領域に区分した^{17,18}.

SPECT-MPIは安静時と負荷時を比較し可逆性灌流欠損を示す領域を心筋虚血陽性と判断した. 安静時画像で灌流欠損を示す場合は, その範囲を超え負荷時の灌流欠損を示す領域を心筋虚血陽性と判断した. 読影者は冠動脈枝領域毎に心筋虚血の有無を判定した.

半定量的視覚的評価. 各 17 区画における心筋灌流は, 0-4 の 5 点スケールでの評価を行った (0=正常, 1=軽度異常, 2=中等度異常, 3=重度異常, 4=欠損) ²⁰. 負荷時の各血管領域別の各区画スコアの合計を局所負荷時欠損スコア (Regional summed stress score ; SSSr) および, 安静時の局所安静時欠損スコア (Regional

summed rest score ; SRSr) を求めた. SSSr および SRSr の差を局所可逆欠損スコア (Regional difference score ; SDSr) として定義した. 心筋梗塞領域以外で SDSr は, SSSr よりも機能的冠動脈有意狭窄 ($\text{FFR} < 0.75$) の良好な予測因子であることが報告されている²¹. 今回の研究では Q 波心筋梗塞患者を除外しているため, SDSr を ROC 解析のために使用した.

2.2.4 DSE 検査方法と評価方法

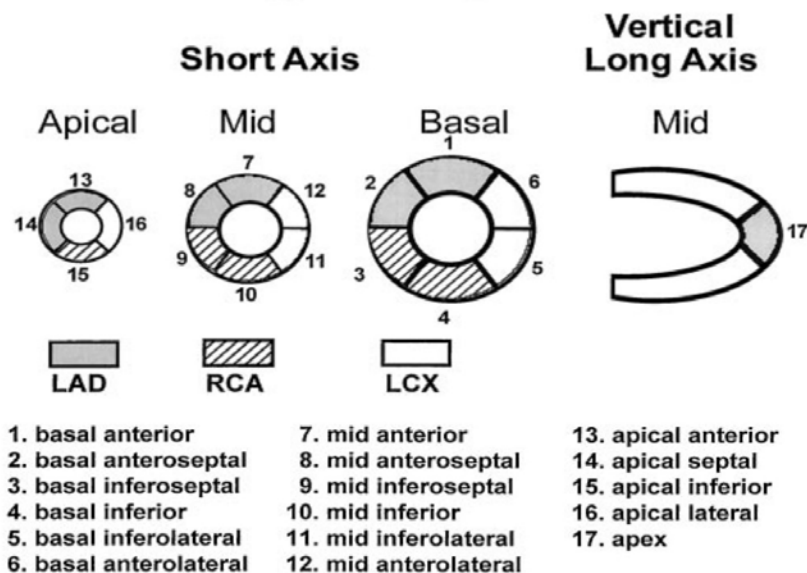
SONOS 5500 超音波診断装置 (Royal Philips Electronics, Amsterdam, The Netherlands), もしくは iE 33 超音波診断装置 (Royal Philips Electronics, Amsterdam, The Netherlands) と 2~4MHz セクター型深触子を用いて DSE を行った. ドブタミンを 5, 10, 20, 30, 40 μ g の漸増法で点滴静注し, 各段階において症状, 心拍数, 血圧, 12 誘導心電図とともに, 断層心エコー法により胸骨左縁からの長短軸像と心尖部からの二腔および四腔像断層心エコー図を観察しつつ記録した. (220 年齢) $\times 0.85$ により算出した目標心拍数への到達, 心エコー法での壁運動異常 (Wall motion abnormalities ; WMA) の出現, 心電図の 0.2 mV 以上の ST 部の上昇または下降, 重度の胸痛, 収縮期血圧 $> 220\text{mmHg}$, 血行動態に影響を与える心室性または上室性不整脈の出現, ドブタミンの重度の副作用などを検査の終点とした. なお, ドブタミン 40 μ g でも目標心拍数に達しない場合, 硫酸アトロピン 0.5mg 静注を最高 2 回まで静注した.

心エコー画像は, QCA および FFR 情報から独立した 2 名の読影者によって評価を行い, 評価の最終決定は合議により行った. 冠動脈支配領域と DSE の領域の関係については CMR と同様に AHA の提唱に基づき 16 の区画に分類し, 各冠動脈支配領域に区分した.

DSE による心筋虚血の判断は, 安静時に壁運動正常領域における負荷時の新規の WMA の出現, または安静時から WMA を示す領域の低用量負荷時の壁運動の改善と最大容量負荷時の WMA の程度の悪化を示す領域を心筋虚血陽性と判断した. 読影者は冠動脈枝領域毎に心筋虚血の有無を判定した.

半定量的視覚的評価. 前述の各 16 区画における WMA は, 1-4 の 4 点スケールでの評価を行った. (1=正常, 2=壁運動低下, 3=無収縮, 4=奇異性壁運動). 全区画スコアの合計を全区画数で除算したものを壁運動スコア指数 (Wall motion score index ; WMSI) とし, 各血管領域別の区画スコアの合計を評価区画数で除算したものを局所 WMSI (Regional wall motion score ; WMSIr) とした. 最大用量負荷時の WMSIr を ROC 解析のために用いた.

図3 AHA が提唱している左室心筋区分モデル



(Cerqueira MD et al. Circulation. 2002; 105: 539-42 より引用)

区画 1, 2, 7, 8, 13, 14, 17 を LAD 領域, 区画 5, 6, 11, 12, 16 を LCX 領域, 区画 3, 4, 9, 10, 15 を RCA 領域と提唱している

2.3 統計学的解析

連続変数は平均±標準偏差 (Standard deviation ; SD) で示した.各検査の安静時と負荷時の血行動態の評価は paired t 検定を使用して比較した. $FFR < 0.8$ と $FFR \geq 0.8$ の間の背景, 各検査情報の比較, および各検査の心筋虚血陽性領域と陰性領域の FFR 値の比較は unpaired t 検定を使用し, カテゴリー変数に対しては Fisher の正確検定を使用した.QCA による DS と FFR の関係は, ピアソンの積率相関解析を使用した.冠動脈枝領域毎の CMR-MPI, SPECT-MPI, DSE の感度, 特異度, 正診率を 95% 信頼区間 (confidence interval ; CI) とともに求めた. $FFR < 0.8$ を機能的冠動脈有意狭窄の基準として, 機能的冠動脈有意狭窄領域における各負荷画像検査が虚血陽性を示す割合 (真の陽性率) を感度とする. 逆に, 機能的冠動脈非有意狭窄領域における各負荷画像検査が虚血陰性を示す割合 (真の陰性率) を特異度とする. 各検査間の感度, 特異度, 正診率の比較はマクネマー検定によって行った. 各検査の診断能の比較のため, 受信者動作特性曲線 (Receiver operating characteristic ; ROC) を用いて解析した. 両側 P 値 < 0.05 を統計学的に有意な水準とし, 多重比較を行った場合には, ホルムの方法で多重性の調整を行った. 解析は JMP 10.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA)を使用した.

3. 研究結果

3.1 患者背景

表 1 に患者背景を提示する．対象患者は 56% が男性で，平均年齢 67.5 ± 7.2 歳であった．労作性狭心症患者は 21 名 (84%) で，カナダ心臓血管協会 (Canadian cardiovascular society ; CCS) 狭心症重症度分類 I 群は 6 名 (24%) ， CCS 分類 II 群は 11 名 (44%) ， CCS 分類 III 群は 4 名 (16%) であった．無症候性患者は 4 名 (16%) であった．併存疾患は高血圧 16 名 (64%) ，糖尿病 15 名 (60%) ，脂質異常症 19 名 (76%) であった．薬物治療としてアスピリンが 20 名 (80%) ，スタチンが 19 人 (76%) ， β 遮断薬が 10 名 (40%) に投与されていた．

表 1 患者背景

N	25
年齢 (歳)	67.5±7.2
男性, (%)	14 (56.0)
肥満指数 (kg/m ²)	24.5±3.4
喫煙, n (%)	10 (40.0)
高血圧, n (%)	16 (64.0)
糖尿病, n (%)	15 (60.0)
脂質異常症, n (%)	19 (76.0)
腎機能障害, n (%)	2 (8.0)
虚血性心疾患の家族歴, n (%)	12 (48.0)
脳梗塞既往, n (%)	4 (16.0)
末梢動脈疾患, n (%)	6 (24.0)
狭心症症状, n (%)	
無症状	4 (16.0)
CCS 分類 I 群	6 (24.0)
CCS 分類 II 群	11 (44.0)
CCS 分類 III 群	4 (16.0)
薬物治療, n (%)	
アスピリン	20 (80.0)
β 遮断薬	10 (40.0)
スタチン	19 (76.0)
カルシウム拮抗薬	11 (44.0)
亜硝酸薬	6 (24.0)
アンジオテンシン変換酵素阻害薬	3 (12.0)
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	8 (32.0)

3.2 CMR, SPECT, DSE 施行時の薬剤負荷状態

表 2 に各検査の安静時と負荷時の収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数の変化を示す。全ての患者で薬剤負荷時に重度の有害反応を示すものはいなかった。心拍数は全ての検査において負荷時の有意な上昇があった。収縮期血圧は CMR, SPECT で負荷時に有意に低下し，DSE では有意に上昇した。拡張期血圧は CMR, SPECT で負荷時の有意な低下があったが，DSE では有意な変化はなかった。脳動脈瘤のため，1 名の患者で DSE を中止した。強い胸痛，新規の壁運動異常の出現のため 3 名の患者で目標心拍数を達成出来ていなかった。

表 2 CMR, SPECT, DSE 検査の安静時と負荷時の血行動態変化

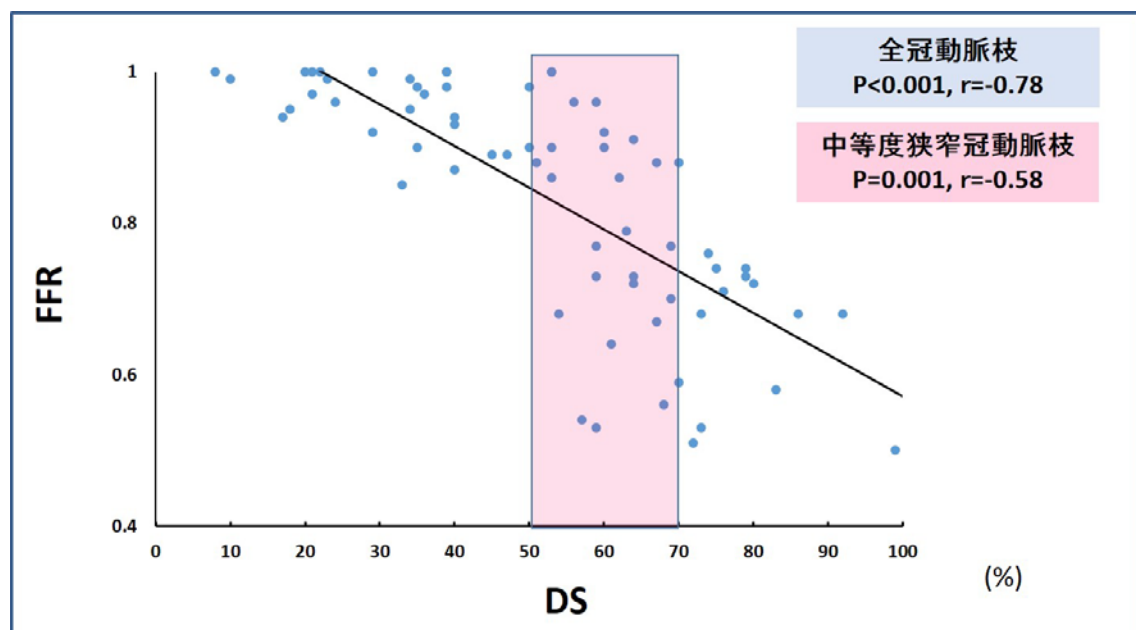
	安静時	負荷時	P 値
CMR			
心拍数 (回/分)	63.8±9.4	79.6±11.4	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	143.3±23.3	132.7±16.5	0.01
拡張期血圧 (mmHg)	81.5±11.4	75.2±11.5	<0.001
SPECT			
心拍数 (回/分)	65.9±11.2	85.1±12.8	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	141.6±20.2	122.6±16.5	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)	74.4±11.0	63.4±12.4	<0.001
DSE			
心拍数 (回/分)	67.8±10.2	130.5±10.2	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	121.7±31.6	146.1±33.6	0.004
拡張期血圧 (mmHg)	63.3±12.4	64.3±18.8	0.79

3.3 CAG と FFR

3.3.1 QCA による DS と FFR の関係

QCA において $DS \geq 50\%$ の形態的有意冠動脈狭窄は 51 冠動脈枝 (58%) であった。FFR は小血管などのため測定不適と判断した 4 冠動脈枝を除いた 71 冠動脈枝で測定を行った。1 冠動脈枝は完全閉塞であり、同冠動脈枝の FFR 値は 0.5 とした。全冠動脈枝の平均 DS は $53 \pm 21\%$ で、平均 FFR は 0.84 ± 0.15 であった。QCA による DS と FFR の間の相関係数を図 4 に示す。全体の DS と FFR の間には強い負の相関があったが ($r = -0.78$, P 値 < 0.001)、中等度狭窄冠動脈枝においては中程度の負の相関であった ($r = -0.58$, P 値 $= 0.001$)。

図 4 QCA による DS と FFR の相互関係



全体の DS と FFR の間には強い負の相関があるが、中等度狭窄冠動脈枝においては中等度程度の負の相関であった。

3.3.2 形態的評価と機能的評価の病変枝数の比較

全 25 患者のうち CAG で形態学的に多枝疾患 (Multi-vessel disease ; MVD) と診断されたのは 14 名 (56%) , 1 枝疾患 (Single-vessel disease ; SVD) と診断されたのは 11 名 (44%) であったが, FFR で機能的に MVD と診断されたのは 7 名 (28%) , SVD と診断されたのは 13 名 (52%) , 機能的に有意狭窄を有さなかったのは 5 名 (20%) と差異を認めた. (図 5)

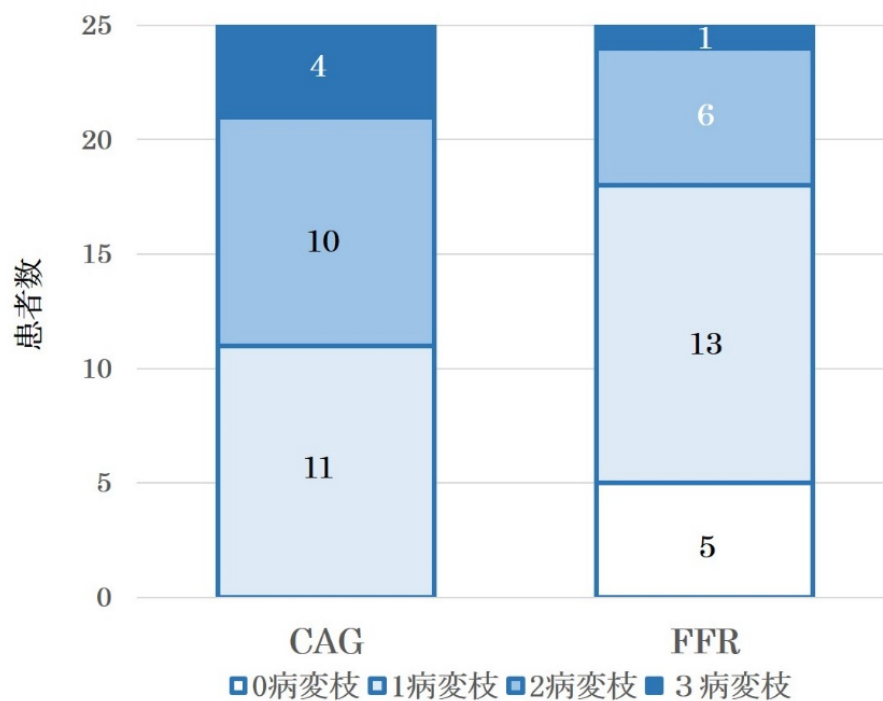


図 5 形態学的病変枝数と機能的病変枝数の違い

形態学的評価に基づく病変枝数と機能的評価に基づく病変枝数には違いが認められる.

3.3.3 FFR<0.8 と FFR≥0.8 の冠動脈枝の血管造影, FFR, および各検査情報の比較

FFR<0.8とFFR≥0.8の冠動脈枝の血管造影, FFR, 各検査情報の比較を表3にまとめた. FFRの計測を行った全71冠動脈枝のうち, 機能的冠動脈有意狭窄 (FFR<0.8) は29冠動脈枝 (41%) であった. QCAによるDSはFFR<0.8において有意に高く (71.3±10.9対38.4±16.1, P値<0.001), 高度狭窄冠動脈枝は有意にFFR<0.8に多かったが, 中等度狭窄冠動脈枝では有意な差は認めなかった. LADは有意に機能的冠動脈有意狭窄となることが多く, LCXでは有意に少なかった. RCAでは有意差はなかった. ROC解析に用いた各検査のパラメーターは機能的冠動脈有意狭窄領域 (FFR<0.8) で, 機能的冠動脈非有意狭窄領域 (FFR≥0.8) に比べ有意に大きかった. (CMR-PSr : 8.34±0.61対2.71±0.51, P値<0.001), (SDSr : 2.31±2.11対0.74±1.65, P値<0.001), (Peak WMSIr : 1.25±0.29対1.07±0.22, P値=0.006) .

表 3 FFR<0.8 と FFR≥0.8 の冠動脈枝の血管造影, FFR, 各検査情報の比較

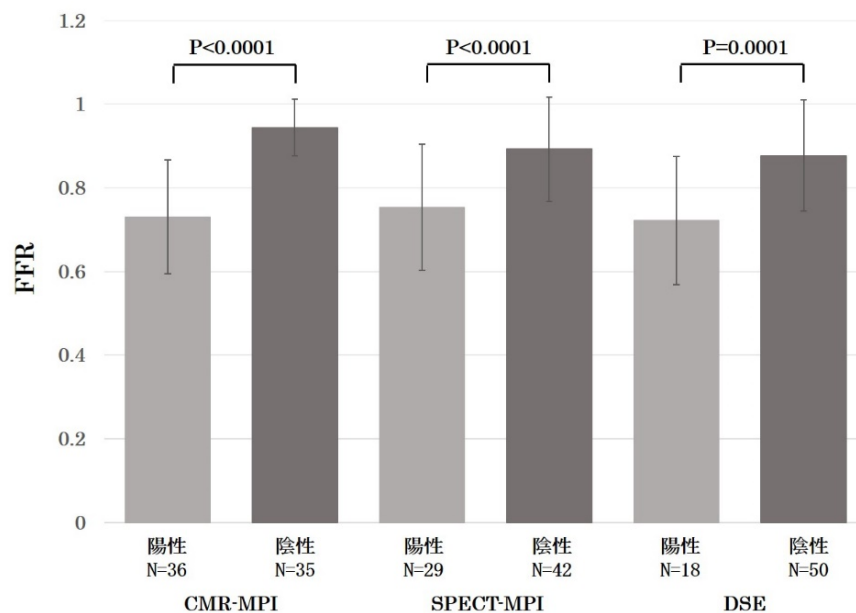
	FFR<0.8 (n=29)	FFR≥0.8 (n=42)	P 値
血管造影情報			
高度狭窄, n (%)	13 (44.8)	1 (2.4)	<0.001
中等度狭窄, n (%)	15 (51.7)	12 (28.6)	NS
LAD, n (%)	17 (58.6)	8 (19.0)	<0.001
LCX, n (%)	5 (17.2)	18 (42.9)	0.04
RCA, n (%)	7 (24.1)	16 (38.1)	NS
QCA (DS) (%)	71.3±10.9	38.4±16.1	<0.001
FFR	0.68±0.09	0.95±0.05	<0.001
CMR-MPI 情報			
CMR-PSr	8.34±0.61	2.71±0.51	<0.001
SPECT-MPI 情報			
SSSr	2.72±2.55	0.81±1.81	<0.001
SRSr	0.45±1.06	0.07±0.34	0.03
SDSr	2.31±2.11	0.74±1.65	<0.001
DSE 情報			
WMSIr (安静時)	1.03±0.11	1.03±0.13	NS
WMSIr (最大用量負荷時)	1.25±0.29	1.07±0.22	0.006

Not significant ; NS

3.4 CMR-MPI, SPECT-MPI, およびDSE 評価と FFR の関係

CMR-MPI, SPECT-MPI, DSE 評価と FFR の関係を図 6 に示す. CMR-MPI において虚血陽性評価であったのは 36 冠動脈支配領域で, その FFR 値は虚血陰性領域に比べ有意に低かった (0.73 ± 0.14 対 0.95 ± 0.07 , P 値 <0.0001). 同様に, SPECT-MPI の虚血陽性評価であった 29 冠動脈支配領域も虚血陰性領域に比べ有意に低く (0.75 ± 0.15 対 0.89 ± 0.13 , P 値 <0.0001), DSE の虚血陽性評価であった 18 冠動脈支配領域も陰性領域に比べ有意に低かった (0.72 ± 0.15 対 0.88 ± 0.13 , P 値 $=0.0001$).

図 6 CMR-MPI, SPECT-MPI, DSE 評価と FFR の関係



各負荷画像検査において虚血陽性領域の FFR 値は虚血陰性領域に比べ有意に低い.

3.5 CMR-MPI, SPECT-MPI, およびDSE の診断能

3.5.1 CMR-MPI, SPECT-MPI, DSE の感度, 特異度, 正診率

冠動脈枝領域毎の CMR-MPI, SPECT-MPI, DSE の感度, 特異度, 正診率を表 4 に示す. CMR-MPI の感度は, SPECT-MPI, DSE に比べ有意に高かった (それぞれ P 値=0.02 と P 値=0.001). 特異度は DSE が 90%と高い傾向にあったが, CMR-MPI, SPECT-MPI に対して有意差はなかった (それぞれ P 値=0.32 と P 値=0.21). 正診率は CMR-MPI で 85%と高い傾向にあったが, SPECT-MPI, DSE に対して有意差は認めなかった (それぞれ P 値=0.11 と P 値=0.06).

表 4 CMR-MPI, SPECT-MPI, およびDSE の感度, 特異度, 正診率

	CMR-MPI	SPECT-MPI	DSE
感度 (%)	93 (78-98)	69 (51-83)	50 (33-67)
特異度 (%)	79 (64-88)	79 (64-88)	90 (77-96)
正診率 (%)	85 (74-91)	75 (63-83)	74 (62-83)

() 内は 95%CI

3.5.2 病変枝数別の CMR-MPI と SPECT-MPI の感度, 特異度

表 5 に FFR による機能的 SVD 患者と機能的 MVD 患者の感度, 特異度を示す. SPECT-MPI の感度は SVD 患者に比べ MVD 患者で低かった (53%対 86%) . MVD 患者においては CMR-MPI の感度は SPECT-MPI に対して有意に高かったが (93%対 53%, P 値=0.03) , SVD 患者においては有意な違いはなかった (93%対 86%, P 値=0.29) . MVD 患者において CMR-MPI で心筋虚血を認めた 14 冠動脈支配領域のうち, 7 冠動脈支配領域は心内膜下虚血を呈していた. その 7 冠動脈支配領域のうち 5 冠動脈支配領域 (71%) では SPECT-MPI では集積異常を呈さず, 心筋虚血陰性と判断された (図 7) .

3.5.3 病変狭窄度別の CMR-MPI と DSE の感度, 特異度

表 5 に中等度狭窄病変と高度狭窄病変の感度, 特異度を示す. DSE の感度は中等度狭窄病変で高度狭窄病変に比べ低かった (43%対 62%) . 中等度狭窄病変においては, CMR-MPI の感度は DSE に対して有意に高かったが (93%対 43%, P 値=0.008) , 高度狭窄病変において有意差はなかった (92%対 62%, P 値=0.10) .

表 5 病変枝数別, 病変狭窄度別の CMR-MPI, SPECT-MPI, DSE の感度, 特異度

	CMR-MPI		SPECT-MPI		DSE	
	感度 (%)	特異度 (%)	感度 (%)	特異度 (%)	感度 (%)	特異度 (%)
中等度狭窄	93 (14/15) [70-99]	67 (8/12) [39-86]	67 (10/15) [42-85]	75 (9/12) [47-91]	43 (6/14) [21-67]	91 (10/11) [62-98]
高度狭窄	92 (12/13) [67-99]	NA	77 (10/13) [50-92]	NA	62 (8/13) [36-82]	NA
SVD	93 (13/14) [69-99]	80 (20/25) [61-91]	86 (12/14) [60-96]	76 (19/25) [57-89]	46 (6/13) [23-71]	96 (22/23) [79-99]
MVD	93 (14/15) [70-98]	60 (3/5) [23-88]	53 (8/15) [30-75]	100 (5/5) [57-100]	53 (8/15) [30-75]	60 (3/5) [23-88]

[]内は 95%CI, Not applicable ; NA

図 7 MVD 患者における CMR-MPI の心内膜下虚血，貫壁性虚血と SPECT-MPI の心筋虚血評価の比較

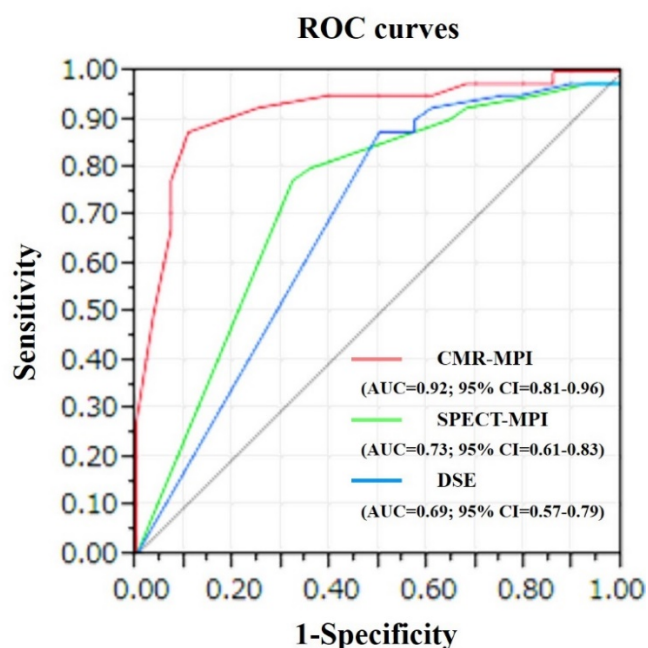
		SPECT-MPI Perfusion defect	
		Positive	Negative
CMR-MPI Perfusion defect	Subendocardial 	2	5
	Transmural 	5	2

白矢印は CMR-MPI による心内膜下虚血部分，白三角は貫壁性虚血部分を示す。
CMR-MPI で心筋虚血を認めた 14 冠動脈支配領域のうち，7 冠動脈支配領域は心内膜下虚血を呈していた。その 7 冠動脈支配領域のうち 5 冠動脈支配領域（71%）では SPECT-MPI では集積異常を呈さず，心筋虚血陰性と判断された

3.6 CMR-MPI, SPECT-MPI, およびDSE のROC 解析

図8 にCMR-MPI, SPECT-MPI, DSEのROC解析を示す. ROC曲線下面積 (Area under the curve ; AUC) の比較において, CMR-MPI (AUC 0.92, 95%CI 0.81-0.96) は, SPECT-MPI (AUC 0.73, 95%CI 0.61-0.83) とDSE (AUC 0.69, 95%CI 0.57-0.79) に対して有意に大きかった (それぞれP値=0.006とP値<0.001) . ROC曲線から求められるカットオフ値は, CMR-PSr : 5, SDSr : 1, Peak WMSIr : 1.2 であった. そのカットオフ値によるCMR-MPI, SPECT-MPI, およびDSEの感度, 特異度, 正診率を表6に示す. それぞれの感度, 特異度, 正診率は本解析に用いた視的評価とほぼ同等であった.

図8 CMR-MPI, SPECT-MPI, およびDSE のROC 解析



AUC の比較において, CMR-MPI (AUC 0.92) は, SPECT-MPI (AUC 0.73) と DSE (AUC 0.69) に対して有意に大きかった.

表6 ROC 曲線から求められるカットオフ値と CMR-MPI, SPECT-MPI, および DSE の感度, 特異度, 正診率

	最適 Cut off 値	感度 (%)	特異度 (%)	正診率 (%)
CMR-MPI	5	90 (74-96)	83 (69-92)	86 (76-92)
SPECT-MPI	1	69 (51-83)	76 (61-87)	73 (62-82)
DSE	1.2	50 (33-67)	88 (74-95)	72 (60-81)

4. 考察

4.1 QCA と FFR の関係

QCA と FFR の関係については数多くの先行研究が報告されている^{6,22,23}。軽度狭窄や高度狭窄における QCA による DS と FFR の一致率は高いが、中等度狭窄においては不一致例が少なくないとされている。本研究においても全体の負の相関関係は強いが ($r = -0.76$)、20%に QCA による形態的冠動脈狭窄度評価と FFR による機能的冠動脈狭窄度評価に不一致を認め、1 病変を除いて不一致例はすべて中等度狭窄であった。このような現象を引き起こす要因としては、冠動脈狭窄によって生じる狭窄前後の圧の低下 (圧損失) は、最小内腔面積のみならず、狭窄長、狭窄形態、血液粘度、血流量とさまざまな因子が関与していること、また、FFR は側副血行路量を考慮しており、計測した血管の灌流域やその心筋バイアビリティーにも影響を受けることである²⁴。本研究の結果からも、形態的評価の QCA 単独では個々の病変における冠動脈狭窄が機能的に有意かどうかの判定は、特に中等度狭窄領域においては困難である。

4.2 CMR-MPI, SPECT-MPI, 及び DSE の診断能の検討

本研究は機能的冠動脈有意狭窄の診断ための、非侵襲的な診断方法である CMR-MPI, SPECT-MPI, および DSE を直接比較した。本研究では、冠動脈枝領域毎の診断能の検討において CMR-MPI は高い診断能を有し、感度は他 2 つの検査法に比べ優位に高かった。

4.2.1 CMR-MPI の先行研究との比較

FFR<0.75 を機能的冠動脈有意狭窄の基準とした、最近のメタ解析では、CMR-MPI の患者毎の診断感度 89.1%、特異性 84.9%、冠動脈枝領域毎の感度 87.7%、および特異性 88.6%と高い診断能が報告されている²⁵。本研究では、近年の臨床研究^{8,9}、および臨床治療指針に基づいて FFR<0.80 をカットオフ値として採用したが、同様に FFR<0.8 を基準とした Bettencourt ら²⁶の報告でも、1.5T 装置を使用した CMR-MPI の冠動脈枝領域毎の感度 80%、特異度 93%と高い診断能が示されている。また近年、臨床現場への普及が進んでいる 3T 装置は、従来の 1.5T 装置に比べ信号雑音比の高さや、組織の T1 緩和時間の延長による造影効果の増強により診断能の向上が示されていて^{27,28}、FFR と対比した報告もされおり²⁹、最近の Ebersberger ら³⁰の報告では、冠動脈枝領域毎の感度 89%、特異性 95%、AUC 0.93 と高い診断能が報告されている。本研究でも 3T 装置を使用し、CMR-MPI は冠動脈枝領域毎の評価において感度 93%と 3 つの検査の中で有意に高い感度を示したが、特異度 79%と以前の報告に比べやや低いものであった。このことは、本研究の対象に高い割合の糖尿病患者 (60%) およ

び高血圧患者（64%）を含んでいたことが影響していると考えられる。糖尿病や高血圧症例などでは、冠微小循環障害を認めることがあり、冠微小循環障害が存在すると心外膜側冠動脈狭窄と微小循環を含めた心筋虚血の指標である CFR は低値となるが、心外膜側冠動脈狭窄度の指標である FFR は高値となる乖離現象を認めることがある³¹。CMR-MPI は病変領域では健常領域と比較し造影剤注入が遅延するため、造影剤の初回循環動態を観察し、造影剤注入量の差を検出することで心筋虚血の有無の判断を行っているが、これは心外膜側冠動脈のみではなく冠微小循環の影響も受けるため微小循環障害が存在する場合には、FFR との虚血の判断に乖離を認め、偽陽性を生じたことが考えられた。

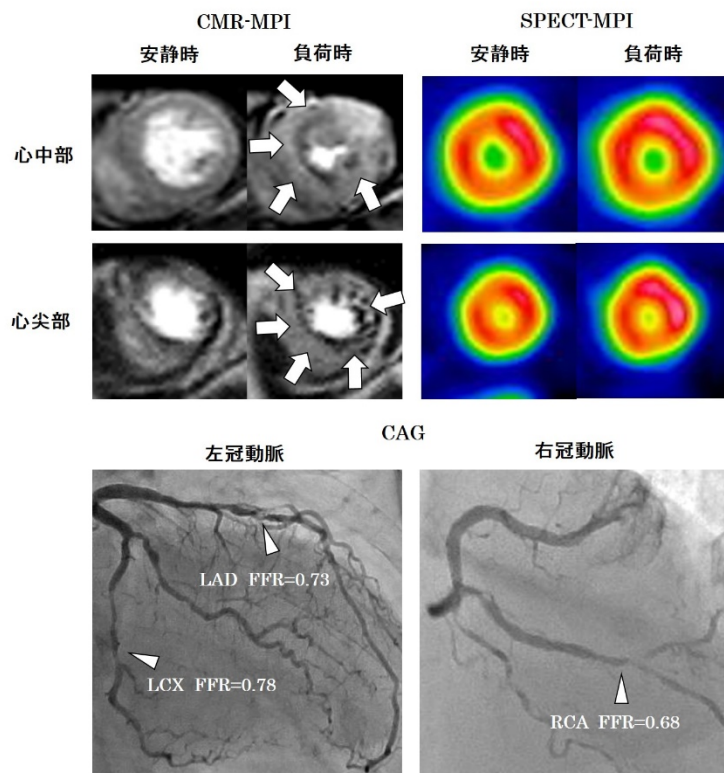
4.2.2 SPECT-MPI と CMR-MPI の比較

SPECT-MPI と FFR の対比に関しても多くの先行研究があり、SVD においては SPECT-MPI と FFR による心筋虚血評価の一致率は高いことが報告されている³²。しかし、MVD などの患者条件においては、SPECT-MPI と FFR の心筋虚血評価の不一致例が多く、PCI の適応判断が困難なことがある^{33,34}。FFR は対象冠動脈の CFR の低下を絶対値で示しているのに対し、SPECT-MPI は心筋へのトレーサの集積低下を他の部位と比較し、相対的な CFR の低下を画像化して評価しているため、MVD のような左室全体の虚血が生じるような状況では、虚血の存在を過小評価してしまう可能性があり、FFR と不一致を認める要因として挙げられる。Ragosta ら³⁵は、36 名の MVD 患者（88 冠動脈枝領域）の検討において、SPECT-MPI で灌流異常を認めなかった冠動脈枝領域の 38%で、有意な FFR (≤ 0.75) 低下を示したことを報告している。Forster ら³⁶は MVD 患者において、 $FFR \leq 0.75$ を基準とした場合、冠動脈枝領域毎の感度は 62%と低いことを報告している。本研究でも、SVD 患者においては SPECT-MPI の感度は 86%と高かったが、MVD 患者においては 53%と低いことが確認された。それに対して CMR-MPI の感度は MVD 患者においても 93%と SPECT-MPI に比べ有意に高いことが確認された。Chung ら³⁷も MVD 患者を対象とした検討で CMR-MPI は、SPECT-MPI に対し有意に高い感度を示すことを報告している（84.6%対 55.1%, $P < 0.001$ ）。CMR-MPI は SPECT-MPI に比べ優れた空間分解能を有しているため心内膜下虚血や小領域の虚血を評価することが可能で、SPECT-MPI では診断に限界があった MVD 患者においても高い診断能を有している¹⁹。本研究においても、MVD 患者の CMR-MPI で心内膜下虚血を認めた 7 冠動脈支配領域中 5 領域において、SPECT-MPI では集積異常を認めず、CMR-MPI が SPECT-MPI より高い感度を示したことがつながった。（図 7, 図 9）。

以前の石田ら³⁸の報告では、CAG 所見を基準とした有意冠動脈病変の診断能の比較において、CMR-MPI は SPECT-MPI よりも有意に優れていることが示されている

(CMR-MPI : AUC=0.90, SPECT-MPI : AUC=0.73, $P<0.01$) . 本研究において、我々は FFR を基準に、CMR-MPI は SPECT-MPI よりも有意に優れていることを示した (CMR-MPI : AUC=0.92, SPECT-MPI : AUC=0.73, $P=0.006$) .

図 9 MVD 患者における CMR-MPI と SPECT-MPI の一例



LAD FFR=0.73, LCX FFR=0.78, RCA FFR=0.68 と MVD (3 枝疾患) を呈する患者において、SPECT-MPI では集積異常を認めなかったが、CMR-MPI で心内膜下虚血 (白矢印) を認めた

4.2.3 DSE と CMR-MPI の比較

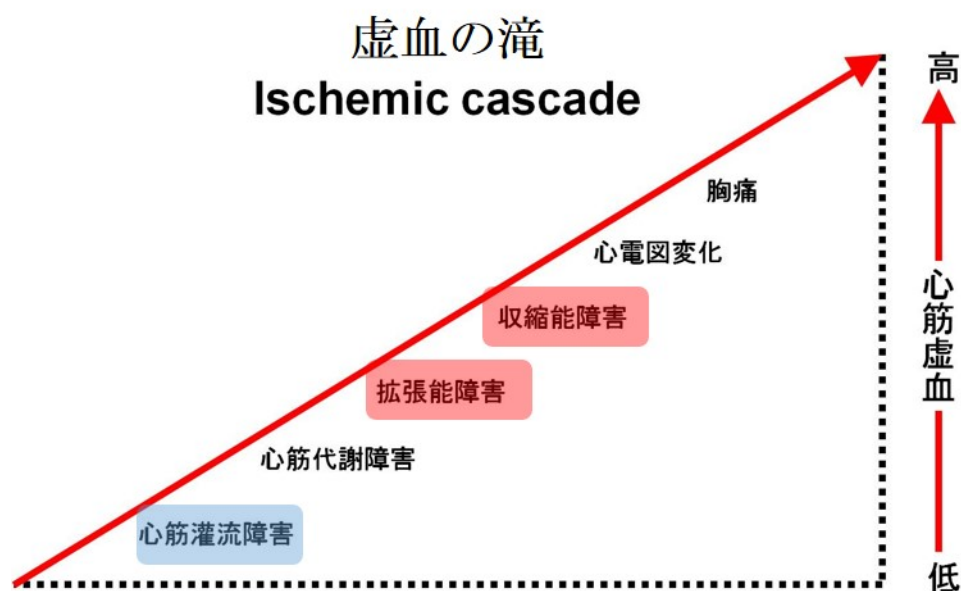
DSE もまた心筋虚血診断、治療の指標として広く日常臨床で施行されていて、その診断精度は SPECT-MPI に匹敵するとされている³⁹. DSE と FFR の対比に関してもいくつか先行研究がある⁴⁰⁻⁴². Rieber ら⁴⁰は中等度狭窄を有する患者を対象とした検討で、DSE の冠動脈領域毎の評価において感度 67%、特異度 77%と報告している. Jung ら⁴²の研究では、DSE の感度は 48%、特異度 73%と報告されている. 対象患者の背景は異なるが、本研究の結果もこれら先行研究と大きく矛盾しないものと考えられる. 本研究では、DSE の感度が CMR-MPI に比べ有意に低いことを確認出来た. 冠動脈狭窄による心筋虚血は、CFR 低下による心筋の酸素需要量と供給量の均衡の破綻により生じるが、それは CMR-MPI 等で評価される心筋灌流異常より始まり、その後、

DSEによって検出される心筋拡張能障害や収縮能障害のWMAが観察されることが知られている（虚血の滝）⁴³。（図10）。つまり、DSEにおける異常は、心筋灌流障害のより進行した状況において生じる場合が多いとされている。さらに、超音波造影剤を血流トレーサーとして心筋灌流異常をWMAと同時に評価することが出来るドブタミン負荷心筋コントラストエコー法を用いた以前の研究では、心筋虚血時に認められる心筋灌流異常の範囲は、WMAを示す範囲より広範囲であることが報告されている⁴⁴。この心筋灌流異常とWMAとの間の時間的空間的相違が本研究の結果につながったと考える。

4.2.4 臨床的意義

本研究は、CMR-MPIがFFRによって定義される機能的冠動脈有意狭窄の検出のための優れた診断性能を有することを確認した。以前の臨床研究では、MPIも含めたCMR結果に異常を認めなかった患者は、2年間の主要心事故の発症の可能性が非常に低い（<1%）ことを明らかにしている⁴⁵⁻⁴⁷。したがって、CMR-MPIは、CAGによって検出された狭窄病変のPCIの適応の決定のため非常に有用な検査と考えられる。

図10 虚血の滝の図



心筋灌流障害が生じた後、WBA（拡張能障害、収縮能障害）が生じてから心電図変化、症状が生じる一連の流れ

4.3 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第1に本研究はPCI適応検討のため既知のCAD患者(DS>50%)のみを対象とし、FFRによる機能的有意冠動脈狭窄の各画像検査の診断能の検討を冠動脈枝領域毎に行っている。ゆえに、本研究の結果を一般的なCAD患者の同定のために適応することは出来ない。既知のCAD患者という限られた対象の機能的有意冠動脈狭窄の判定にのみ適応可能である。第2に本研究は冠動脈領域毎の診断能の検討を行ったが、心筋の各区域を適切な冠動脈灌流領域に完全に割り当てることが出来ないことである。特に境界領域の支配冠動脈の有意性の判断などは難しく診断能の検討に影響を与えた可能性がある。また、主要心外膜側冠動脈3枝のFFR測定のみ施行しているため側枝に有意狭窄が存在する場合に各検査の診断能を過小評価してしまった可能性がある。第3に本研究では、CMR、SPECTは心筋血流イメージング視覚的評価により虚血の判定を行った。心筋血流イメージング評価に加えて、CMRは壁運動異常、LGEの評価を一度に行うことが可能で、CMR-MPI評価にLGE評価を加えることにより冠動脈疾患の診断能の向上が報告されている^{48,49}。また、SPECTにおいても、心筋血流イメージングの視覚的評価による集積異常に、心電図同期イメージングによる左室機能解析⁵⁰、一過性の左室拡大所見⁵¹やタリウム標識血流製剤を用いて肺野集積亢進⁵²、心筋洗い出し率低下⁵³等の評価を加えることにより、特にMVD患者において診断能の向上が報告されている。本研究でもこれらの評価を同時に行うことにより各検査の診断能が改善する可能性があった。第4に本研究では、定性的な視覚評価において心筋虚血の判定を行っている。近年、各検査において心筋血流量やWMAの定量的な評価が可能となってきた⁵⁴⁻⁵⁸。これらの評価を行うことで客観的で再現性の高い心筋虚血の判断が可能となる。しかし、現在のところすべてが広く臨床利用されているとは言えず、今回の検討には用いなかった。最後に本研究は、単施設の検討で症例数が少ないことが限界として挙げられる。今回、研究期間中に登録出来たのは25症例と少なく、検出力の限界があげられる。また、サブグループ解析などを行うにも十分な症例数がなかった。単施設の検討であるため検者の影響などを排除することは出来ない。

5. 総括と結論

本研究において機能的冠動脈有意狭窄の診断ための、非侵襲的な診断方法である CMR-MPI, SPECT-MPI, および DSE を直接比較した。冠動脈枝領域毎の検討において CMR-MPI は FFR で規定される機能的冠動脈有意狭窄の高い検出能を示した。この知見は、形態的評価で冠動脈狭窄が確認された患者の PCI の適応の判断に役立つことが期待される。今回の検討は、少症例の探索的な検討であるため、より多症例の研究で今回の結果を裏付ける必要がある。冠動脈枝領域毎の検討のみを行っているため、今後は患者毎の検討も行い、その診断能の検討、患者背景が与える影響について明らかにする必要がある。また、CMR-MPI 結果に基づいた PCI の予後について、CAG や FFR、他画像検査に基づいた予後との比較も必要とされる。

6. 謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えていただくとともに終始懇切なる御指導と御校閲を賜りました北海道大学大学院医学研究科内科学講座循環病態内科学分野 筒井裕之教授に深謝申し上げます。併せて本研究全般にわたり直接御指導を賜りました北海道大学大学院医学研究科内科学講座循環病態内科学分野 榊原守助教に深く感謝の意を表します。

また、DSE の評価に御協力いただきました北海道大学大学院医学研究科内科学講座循環病態内科学分野 山田聡講師、米国ミシシッピ大学メディカルセンター循環器科 岩野弘幸先生、北海道医療センター循環器内科 小松博史先生、CMR の評価に御協力いただきました北海道大学大学院医学研究科病態情報学講座放射線医学講座 真鍋徳子講師、菊池穂香先生、SPECT の評価に御協力いただきました北海道大学大学院医学研究科病態情報学講座核医学分野 真鍋治助教、北海道大学大学院医学研究科内科学講座循環病態内科学分野 納谷昌直助教、愛全会愛全病院循環器内科 千葉知先生、統計解析にあたり御指導いただきました北海道大学病院高度先進医療支援センター 大庭幸治講師に厚く御礼を申し上げます。

7. 引用文献

- 1 Roger, V. L. *et al.* Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 125, e2-e220 (2012).
- 2 Kubo, M. *et al.* Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke*. 34, 2349-2354 (2003).
- 3 Boden, W. E. *et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 356, 1503-1516 (2007).
- 4 Pijls, N. H. *et al.* Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49, 2105-2111 (2007).
- 5 Tonino, P. A. *et al.* Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55, 2816-2821 (2010).
- 6 Christou, M. A., Siontis, G. C., Katritsis, D. G. & Ioannidis, J. P. Meta-analysis of fractional flow reserve versus quantitative coronary angiography and noninvasive imaging for evaluation of myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.* 99, 450-456 (2007).
- 7 Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of, C. *et al.* Guidelines on myocardial revascularization. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 38 Suppl, S1-S52 (2010).
- 8 Tonino, P. A. *et al.* Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 360, 213-224 (2009).
- 9 De Bruyne, B. *et al.* Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 367, 991-1001 (2012).
- 10 Greenwood, J. P. *et al.* Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet*. 379, 453-460 (2012).
- 11 Schwitter, J. *et al.* MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative

- multicentre, multivendor trial. *Eur. Heart J.* 34, 775-781 (2013).
- 12 de Jong, M. C. *et al.* Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol.* 22, 1881-1895 (2012).
 - 13 Jaarsma, C. *et al.* Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 59, 1719-1728 (2012).
 - 14 Schwitter, J. *et al.* MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur. Heart J.* 29, 480-489 (2008).
 - 15 Nagel, E. *et al.* Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation.* 99, 763-770 (1999).
 - 16 Pijls, N. H. *et al.* Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N. Engl. J. Med.* 334, 1703-1708 (1996).
 - 17 Cerqueira, M. D. *et al.* Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *The international journal of cardiovascular imaging.* 18, 539-542 (2002).
 - 18 Marie, P. Y. *et al.* Usefulness of exercise SPECT-thallium to detect asymptomatic restenosis in patients who had angina before coronary angioplasty. *Am. Heart J.* 126, 571-577 (1993).
 - 19 Motwani, M. *et al.* High-resolution versus standard-resolution cardiovascular MR myocardial perfusion imaging for the detection of coronary artery disease. *Circulation. Cardiovascular imaging.* 5, 306-313 (2012).
 - 20 Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures, part 2. American Society of Nuclear Cardiology. *J. Nucl. Cardiol.* 6, G47-84 (1999).
 - 21 Hacker, M. *et al.* Comparison of Tc-99m sestamibi SPECT with fractional

- flow reserve in patients with intermediate coronary artery stenoses. *J. Nucl. Cardiol.* 12, 645-654 (2005).
- 22 Bartunek, J. *et al.* Quantitative coronary angiography in predicting functional significance of stenoses in an unselected patient cohort. *J. Am. Coll. Cardiol.* 26, 328-334 (1995).
 - 23 Tobis, J., Azarbal, B. & Slavin, L. Assessment of intermediate severity coronary lesions in the catheterization laboratory. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49, 839-848 (2007).
 - 24 Kern, M. J. *et al.* Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. *Circulation.* 114, 1321-1341 (2006).
 - 25 Desai, R. R. & Jha, S. Diagnostic performance of cardiac stress perfusion MRI in the detection of coronary artery disease using fractional flow reserve as the reference standard: a meta-analysis. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 201, W245-252 (2013).
 - 26 Bettencourt, N. *et al.* Cardiac magnetic resonance myocardial perfusion imaging for detection of functionally significant obstructive coronary artery disease: A prospective study. *International journal of cardiology* (2012).
 - 27 Gutberlet, M. *et al.* Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging at 3.0 Tesla: feasibility and implications for clinical applications. *Invest. Radiol.* 41, 154-167 (2006).
 - 28 Cheng, A. S. *et al.* Cardiovascular magnetic resonance perfusion imaging at 3-tesla for the detection of coronary artery disease: a comparison with 1.5-tesla. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49, 2440-2449 (2007).
 - 29 Lockie, T. *et al.* High-resolution magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0-Tesla to detect hemodynamically significant coronary stenoses as determined by fractional flow reserve. *J. Am. Coll. Cardiol.* 57, 70-75 (2011).
 - 30 Ebersberger, U. *et al.* Magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0 Tesla for the identification of myocardial ischaemia: comparison with coronary catheter angiography and fractional flow reserve measurements. *European heart journal cardiovascular Imaging* (2013).
 - 31 Murtagh, B. *et al.* Role of incremental doses of intracoronary adenosine for

- fractional flow reserve assessment. *Am. Heart J.* 146, 99-105 (2003).
- 32 Caymaz, O. *et al.* Correlation of myocardial fractional flow reserve with thallium-201 SPECT imaging in intermediate-severity coronary artery lesions. *J. Invasive Cardiol.* 12, 345-350 (2000).
 - 33 Christou, M. A., Siontis, G. C., Katriotis, D. G. & Ioannidis, J. P. Meta-analysis of fractional flow reserve versus quantitative coronary angiography and noninvasive imaging for evaluation of myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.* 99, 450-456 (2007).
 - 34 Chamuleau, S. A. *et al.* Usefulness of fractional flow reserve for risk stratification of patients with multivessel coronary artery disease and an intermediate stenosis. *Am. J. Cardiol.* 89, 377-380 (2002).
 - 35 Ragosta, M. *et al.* Comparison between angiography and fractional flow reserve versus single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging for determining lesion significance in patients with multivessel coronary disease. *Am. J. Cardiol.* 99, 896-902 (2007).
 - 36 Forster, S. *et al.* Tc-99m sestamibi single photon emission computed tomography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease: a comparison with quantitative coronary angiography and fractional flow reserve. *The international journal of cardiovascular imaging.* 26, 203-213 (2010).
 - 37 Chung, S. Y. *et al.* Comparison of stress perfusion MRI and SPECT for detection of myocardial ischemia in patients with angiographically proven three-vessel coronary artery disease. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 195, 356-362 (2010).
 - 38 Ishida, N. *et al.* Noninfarcted myocardium: correlation between dynamic first-pass contrast-enhanced myocardial MR imaging and quantitative coronary angiography. *Radiology.* 229, 209-216 (2003).
 - 39 Kim, C., Kwok, Y. S., Heagerty, P. & Redberg, R. Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: A meta-analysis. *Am. Heart J.* 142, 934-944 (2001).
 - 40 Rieber, J. *et al.* Comparison of pressure measurement, dobutamine contrast stress echocardiography and SPECT for the evaluation of intermediate coronary stenoses. The COMPRESS trial. *Int J Cardiovasc Intervent.* 6, 142-147 (2004).
 - 41 Weidemann, F. *et al.* Assessment of the contractile reserve in patients with

- intermediate coronary lesions: a strain rate imaging study validated by invasive myocardial fractional flow reserve. *Eur. Heart J.* 28, 1425-1432 (2007).
- 42 Jung, P. H. *et al.* Effect of contrast application on interpretability and diagnostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with intermediate coronary lesions: comparison with myocardial fractional flow reserve. *Eur. Heart J.* 29, 2536-2543 (2008).
- 43 Nesto, R. W. & Kowalchuk, G. J. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am. J. Cardiol.* 59, 23C-30C (1987).
- 44 Leong-Poi, H. *et al.* Perfusion versus function: the ischemic cascade in demand ischemia: implications of single-vessel versus multivessel stenosis. *Circulation.* 105, 987-992 (2002).
- 45 Jahnke, C. *et al.* Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation.* 115, 1769-1776 (2007).
- 46 Lipinski, M. J. *et al.* Prognostic value of stress cardiac magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 62, 826-838 (2013).
- 47 Bingham, S. E. & Hachamovitch, R. Incremental prognostic significance of combined cardiac magnetic resonance imaging, adenosine stress perfusion, delayed enhancement, and left ventricular function over preimaging information for the prediction of adverse events. *Circulation.* 123, 1509-1518 (2011).
- 48 Klem, I. *et al.* Improved detection of coronary artery disease by stress perfusion cardiovascular magnetic resonance with the use of delayed enhancement infarction imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47, 1630-1638 (2006).
- 49 Bernhardt, P. *et al.* Combined assessment of myocardial perfusion and late gadolinium enhancement in patients after percutaneous coronary intervention or bypass grafts: a multicenter study of an integrated cardiovascular magnetic resonance protocol. *JACC. Cardiovascular imaging.* 2, 1292-1300 (2009).
- 50 Taillefer, R. *et al.* Comparative diagnostic accuracy of Tl-201 and Tc-99m

- sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 29, 69-77 (1997).
- 51 Hida, S. *et al.* Postischemic myocardial stunning is superior to transient ischemic dilation for detecting multivessel coronary artery disease. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society.* 76, 430-438 (2012).
- 52 Morel, O. *et al.* Thallium-201 right lung/heart ratio during exercise in patients with coronary artery disease: relation to thallium-201 myocardial single-photon emission tomography, rest and exercise left ventricular function and coronary angiography. *Eur. J. Nucl. Med.* 26, 640-646 (1999).
- 53 Teragawa, H. *et al.* Assessment of the severity of coronary artery stenosis by the ratio of the regional washout rate determined by adenosine triphosphate stress Tl-201 SPECT. *J. Nucl. Cardiol.* 6, 324-331 (1999).
- 54 Ishida, M. *et al.* Quantification of myocardial blood flow using model based analysis of first-pass perfusion MRI: extraction fraction of Gd-DTPA varies with myocardial blood flow in human myocardium. *Magn. Reson. Med.* 66, 1391-1399 (2011).
- 55 Berman, D. S. *et al.* Quantitative assessment of myocardial perfusion abnormality on SPECT myocardial perfusion imaging is more reproducible than expert visual analysis. *J. Nucl. Cardiol.* 16, 45-53 (2009).
- 56 Petretta, M., Soricelli, A., Storto, G. & Cuocolo, A. Assessment of coronary flow reserve using single photon emission computed tomography with technetium 99m-labeled tracers. *J. Nucl. Cardiol.* 15, 456-465 (2008).
- 57 Marwick, T. H. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J. Am. Coll. Cardiol.* 47, 1313-1327 (2006).
- 58 Steeds, R. P. Echocardiography: frontier imaging in cardiology. *Br. J. Radiol.* 84 Spec No 3, S237-245 (2011).