



Impact of Pericoronary Adipose Tissue Attenuation on Periprocedural Myocardial Injury in Patients With Chronic Coronary Syndrome

山本, 哲也

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2025-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第9153号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100496434>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Impact of Pericoronary Adipose Tissue Attenuation on Periprocedural
Myocardial Injury in Patients With Chronic Coronary Syndrome

慢性冠症候群患者における周術期心筋障害に及ぼす
冠動脈周囲脂肪組織 CT 値減衰の重要性に関する検討

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
循環器内科学
(指導教員：大竹 寛雅 教授)
山本 哲也

【背景と目的】

慢性冠症候群患者において、経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention: PCI）後に生じる周術期心筋障害（は、治療後の予後不良因子であることが報告されている。これまでの研究では、冠動脈コンピュータ断層法（coronary computed tomography angiography: cCTA）を用いた治療対象病変の評価や血管内イメージングによるプラークの不安定性に対する指標が周術期心筋障害に関連することが報告されている。しかし、それらの予測精度は十分ではない。

従来、冠動脈周囲の炎症が動脈硬化の進展や不安定性、微小循環障害に寄与していることが報告されている。近年、cCTA から得られた冠動脈周囲脂肪組織 CT 値減衰（pericoronary adipose tissue attenuation: PCAT attenuation）を用いることで、冠動脈周囲の炎症を評価することが可能となった。この手法を用いた研究では、血管周囲の高炎症状態を反映する High PCAT attenuation が不安定プラークと関連することが報告されている。しかし、PCAT attenuation を含めた cCTA による評価指標と周術期心筋障害の関連については依然明らかにされていない。そこで今回我々は、慢性冠症候群患者に対して PCI を施行した症例を対象に、PCAT attenuation を含めた cCTA による評価指標と周術期心筋障害との関連について検討し、周術期心筋障害に関わる因子を明らかにすることを目的に研究を行った。

【方法】

研究デザインと患者群

本研究は、神戸大学医学部附属病院で行われた後ろ向き観察研究である。2014 年 1 月から 2020 年 12 月までの間に慢性冠症候群に対して PCI が施行された患者の中で、(1) PCI 前 90 日以内に cCTA を施行した患者かつ、(2) PCI 前後で心筋トロポニン I を測定した患者を連続的に登録した。(1) PCI 前の心筋トロポニン I が上昇していた患者、(2) PCI 施行時に側枝閉塞もしくは血流を阻害するような冠動脈解離を起こした患者、(3) cCTA の画像が不良で解析に適さない患者は除外した。周術期心筋障害は治療後 48 時間以内の心筋トロポニン I 値が基準値上限の 5 倍以上と定義し、主要評価項目は周術期心筋障害の発生とした。

cCTA 画像解析

PCI が施行された責任病変の一般的な評価（病変長、狭窄度、最小内腔面積など）に加え、石灰化プラーク、低減衰プラーク、中減衰プラーク、高減衰プラークの容積を測定した。また不安定プラークの特徴を 1) Positive remodeling、2) Spotty calcification、3) Low attenuation、4) Napkin-ring sign と定義し、その有無を評価した。

PCAT attenuation は治療対象病変に対して測定を行なった。cCTA を用いて、冠動脈外壁から冠動脈の平均直径と等しい距離を半径とした 3 次元の層を自動的に構築し、その領域内で、-190 から -30 Hounsfield 単位（Hounsfield units: HU）の組織減衰値を持つボクセルを冠動脈周囲脂肪組織と定義した。PCAT attenuation 値は、この冠動脈周囲脂肪組織の平均

減衰値として定義した。

微小循環抵抗指数解析

1つの冠動脈造影画像から Murray の法則を用いて 3D 血管モデルを構築した後、造影剤が末梢に到達するまでの時間から冠血流速度を求めた。これらを元にベルヌーイの定理を用いて狭窄部の圧損失を算出することで冠動脈遠位部圧を求め、標的血管の最大充血時血流速度で除することで微小循環抵抗指数を算出した。微小循環抵抗指数は治療前後で評価し、治療による変化を算出した。

【結果】

患者背景

登録された 201 例の患者のうち除外基準を満たした症例を除き、最終的に 125 例が解析対象となった。このうち、周術期心筋障害を認めた症例は 50 例（40 %）であった。

周術期心筋障害が発生した群と発生しなかった群の比較

周術期心筋障害が発生した群は発生しなかった群と比較して、有意に高齢であった。その他の患者背景、血液検査所見、薬物療法において 2 群間で有意差は認めなかった。

血管造影所見に関しては、周術期心筋障害が発生した群は発生しなかった群に比べて微小循環抵抗指数は治療前値（ 34.5 ± 8.1 mmHg $\times$ s/cm vs. 26.6 ± 9.5 mmHg $\times$ s/cm, $P < 0.001$ ）、治療後値（ 43.0 ± 10.5 mmHg $\times$ s/cm vs. 27.0 ± 6.6 mmHg $\times$ s/cm, $P < 0.001$ ）、治療による変化値（ 8.6 ± 9.4 mmHg $\times$ s/cm vs. 0.4 ± 7.6 mmHg $\times$ s/cm, $P < 0.001$ ）のいずれも有意に高値であった。

cCTA 所見に関しては、周術期心筋障害が発生した群は発生しなかった群に比べて有意に病変長が長く（ 27.6 ± 11.9 mm vs. 22.6 ± 9.8 mm, $P < 0.001$ ）、不安定プラークの特徴を有する頻度が多かった（72 % vs. 50.7 %, $P = 0.017$ ）。また、低減衰プラーク容積が大きい傾向にあった。さらに、周術期心筋障害が発生した群は発生しなかった群に比べ、PCAT attenuation は有意に高値であった（ -75.9 ± 10.9 HU vs. -84.9 ± 10.3 HU, $P < 0.001$ ）。

周術期心筋障害に関連する因子

Logistic 回帰分析を用いて周術期心筋障害に関わる因子を検討した。高齢 (Odds ratio [OR]: 1.07, 95%CI: 1.01–1.13, $P = 0.02$)、治療前の微小循環抵抗指数高値 (OR: 1.06, 95% CI: 1.00–1.12, $P = 0.04$)、不安定プラークの特徴の存在 (OR: 6.62, 95% CI: 2.13–20.6, $P = 0.001$)、PCAT attenuation 高値 (OR: 2.89, 95% CI: 1.63–5.11, $P < 0.001$) が周術期心筋障害に関連する因子であった。

周術期心筋障害が発生した患者の同定における PCAT attenuation の識別診断能力

周術期心筋障害が発生した患者を同定するため、3つのモデルを作成し、その Receiver

Operating Characteristic curve を描き、area under the curve (AUC)、net reclassification index、relative integrated discrimination improvement を比較した。

モデル 1 (一般的な冠危険因子: 年齢、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙、および cCTA の定量評価項目: 病変長、狭窄率、総プラーク容積) に比べ、モデル 2 (モデル 1 に cCTA の質的評価項目である不安定プラークの特徴の存在、低減衰プラーク容積を加えたモデル) は、周術期心筋障害が発生した患者の同定に関して、有意に高い識別能力 (AUC: 0.67 vs. 0.74, $P=0.06$) と再分類能力 (net reclassification index: 0.49, $P=0.005$, relative integrated discrimination improvement: 0.08, $P<0.001$) を示した。モデル 2 に比べ、モデル 3 (モデル 2 に PCAT attenuation を加えたモデル) は更に高い識別能力 (AUC: 0.74 vs. 0.85, $P=0.01$) と再分類能力 (net reclassification index: 0.95, $P<0.001$, relative integrated discrimination improvement: 0.19, $P<0.001$) を示した。

PCAT attenuation と微小循環障害の関連

PCAT attenuation と微小循環抵抗指数には、治療前 ($r=0.324$, $P<0.001$) および治療後 ($r=0.429$, $P<0.001$) の両方で有意な相関が認められた。また、PCAT attenuation と治療による微小循環抵抗指数の変化との間にも弱い相関が認められた ($r=0.19$, $P=0.03$)。さらに、治療前後の微小循環抵抗指数および治療による変化は、PCAT attenuation が高い病変で、低い病変に比べて有意に高値を示した。

【論考】

本研究では cCTA 解析を用いて、慢性冠症候群に対して PCI を施行した患者の周術期心筋障害に関わる因子を検討した。従来の先行研究では、cCTA による不安定プラークの評価が PCI 後の周術期心筋障害に関連することが明らかにされている。本研究ではこれに加えて、PCAT attenuation を用いた冠動脈周囲炎症の評価が周術期心筋障害の発生予測に与える付加価値を明らかにした。

これまで、PCI 後の周術期心筋障害発生要因は PCI の手技によるアテローム性物質の遠位冠動脈への塞栓や冠動脈内の血栓形成、神経ホルモンの活性化、冠微小循環機能障害による冠動脈攣縮など多岐にわたることが報告されている。従来の cCTA では、脂質含有量が高い不安定なプラークの特徴を評価可能であるが、周術期心筋障害発生における予測精度は十分ではない。本研究でもその陽性的中率は 48.6%であった。我々は、これは cCTA により評価された不安定プラークの特徴が必ずしも実際のプラークの不安定性や活動性を完全に反映しているわけではないことが原因ではないかと考えている。一方、炎症はプラークの不安定性や血栓形成能を増大させるため、手技中の微小塞栓や PCI 後の微小血管障害を引き起こす要因となる。本研究では不安定プラークの特徴と PCAT attenuation のいずれもが、周術期心筋障害と関連する独立因子であった。さらに、今回我々は従来の cCTA による解析に加えて、PCAT attenuation を用いた炎症の評価を加えることで、周術期心筋障害発生の識別及び再分類能力

を有意に向上できることを明らかにした。この結果は、術前の非侵襲的検査である cCTA に PCAT attenuation 解析を組み合わせることが、周術期心筋障害発生リスク評価において有用であることを示唆している。

周術期心筋障害と微小循環障害の関連性は、いくつかの先行研究で報告されている。本研究では、冠動脈造影画像から算出される微小循環抵抗指数を用いて、治療前後の微小循環障害および、治療による増悪の程度を評価した。その結果、治療前後の微小循環障害、また治療における微小循環障害の増悪の程度は周術期心筋障害の発生と関連していることが確認された。さらに、PCAT attenuation は治療前の微小循環障害や、治療に伴う増悪とも相関していることが明らかになった。この結果は、局所的な冠動脈の炎症、既存の微小循環機能障害、および PCI による微小循環障害の増悪の間に密接な関連があることを示唆している。炎症を背景とし患者が元来有する微小循環障害は、PCI 時に引き起こされる更なる微小循環障害に対する耐性を低下させる。また、炎症を伴うプラークは、末梢塞栓や血栓形成を通じて微小循環障害をさらに悪化させる可能性がある。我々は、このような複合的な影響が、本研究で観察された周術期心筋障害発生の主要なメカニズムであると考えている。以上の結果から、cCTA を用いた PCAT attenuation による炎症評価は、不安定な特徴を有するプラークの活動性や冠動脈微小循環障害に関する付加的な情報を提供する可能性を示唆していると考えられる。本手法は、周術期心筋障害発生のリスク評価および治療戦略の最適化において有用な指標となる可能性がある。

本研究にはいくつかの limitation がある。第一に本研究は後ろ向き観察研究であるため、選択バイアスが存在する。特に PCI 前に cCTA を施行している患者のみが選択されている。第二に、専用のワイヤーを使用した微小循環抵抗指数の測定が現在の標準方法であるが、本研究では冠動脈造影所見から測定していることである。しかしながら、冠動脈造影所見から得られる微小循環抵抗指数が微小循環機能障害を評価する上で実行可能な代替方法であることが以前の検証研究で示されている。

【結論】

慢性冠症候群患者において、非侵襲的に測定された責任病変部位の PCAT attenuation は、周術期心筋障害の発生と独立して関連していた。cCTA による不安定プラークの特徴を含めた評価に PCAT attenuation の評価を加えることは、周術期心筋障害を起こす患者のリスク評価において有用な可能性が示唆された。

神戸大学大学院医学(系)研究科(博士課程)

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 3462 号	氏 名	山本 哲也
論 文 題 目 Title of Dissertation	Impact of Pericoronary Adipose Tissue Attenuation on Periprocedural Myocardial Injury in Patients With Chronic Coronary Syndrome 慢性冠症候群患者における周術期心筋障害に及ぼす冠動脈周囲脂肪組織 CT 値減衰の重要性に関する検討		
審 査 委 員 Examiner	主 査 山口 雅人 Chief Examiner 副 査 寺師 浩人 Vice-examiner 副 査 木内 邦彦 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【背景と目的】

慢性冠症候群患者において、経皮的冠動脈形成術(PCI)後に生じる周術期心筋障害は、治療後の予後不良因子である。これまでの研究では、冠動脈コンピュータ断層法(cCTA)を用いた治療対象病変の評価やプラークの不安定性に対する指標が周術期心筋障害に関連することが報告されている。しかし、それらの予測精度は十分ではない。

従来、冠動脈周囲の炎症が動脈硬化の進展や不安定性、微小循環障害に寄与していることが報告されている。近年、cCTA から得られた冠動脈周囲脂肪組織 CT 値減衰(PCAT attenuation)を用いることで、冠動脈周囲の炎症を評価することが可能となった。しかし、PCAT attenuation を含めた cCTA による評価指標と周術期心筋障害の関連については依然明らかにされていない。そこで今回申請者は、慢性冠症候群患者に対して PCI を施行した症例を対象に、PCAT attenuation を含めた cCTA による評価指標と周術期心筋障害との関連について検討し、周術期心筋障害に関わる因子を明らかにすることを目的に研究を行った。

【方法】

研究デザインと患者群

本研究は、当院で行われた後ろ向き観察研究である。2014 年 1 月から 2020 年 12 月までに慢性冠症候群に対して PCI が施行された患者の中で、PCI 前 90 日以内に cCTA を施行した患者を対象とした。周術期心筋障害は治療後 48 時間以内の心筋トロポニン I 値が基準値上限の 5 倍以上と定義し、主要評価項目は周術期心筋障害の発生とした。

cCTA 画像解析

PCI が施行された責任病変の一般的な評価に加え、低減衰プラークの容積を測定した。また不安定プラークの特徴を 1) Positive remodeling、2) Spotty calcification、3) Low attenuation、4) Napkin-ring sign と定義し、その有無を評価した。PCAT attenuation は治療対象病変に対して測定を行なった。

【結果】

患者背景

登録された 201 例の患者のうち除外基準を満たした症例を除き、最終的に 125 例が解析対象となった。このうち、周術期心筋障害を認めた症例は 50 例であった。

周術期心筋障害が発生した群と発生しなかった群の比較

周術期心筋障害が発生した群は有意に高齢であった。その他の患者背景において 2 群間で有意差は認めなかった。

cCTA 所見に関しては、周術期心筋障害が発生した群は有意に病変長が長く、不安定プラークの特徴を有する頻度が多かった。また、低減衰プラーク容積が大きい傾向にあった。さらに、周術期心筋障害が発生した群は、PCAT attenuation は有意に高値であった。

周術期心筋障害に関連する因子

Logistic 回帰分析を用いて周術期心筋障害に関わる因子を検討した。高齢、不安定プラークの特徴の存在、PCAT attenuation 高値が周術期心筋障害に関連する因子であった。

周術期心筋障害が発生した患者の同定における PCAT attenuation の識別診断能力

周術期心筋障害が発生した患者を同定するため、3つのモデルを作成し比較した。モデル 1 (冠危険因子および cCTA の定量評価項目: 病変長、狭窄率、総プラーク容積) に比べ、モデル 2 (モデル 1 に cCTA の質的評価項目である不安定プラークの特徴の存在、低減衰プラーク容積を加えたモデル)、またモデル 2 に比べ、モデル 3 (モデル 2 に PCAT attenuation を加えたモデル) は更に高い識別能力と再分類能力を示した。

【論考】

本研究では cCTA 解析を用いて、慢性冠症候群に対して PCI を施行した患者の周術期心筋障害に関わる因子を検討し不安定プラークの特徴と PCAT attenuation のいずれもが独立因子であった。炎症はプラークの不安定性や血栓形成能を増大させるため、手技中の微小塞栓や PCI 後の微小血管障害を引き起こし、周術期心筋障害に影響を与えたと考えられる。さらに、本研究では従来の cCTA による解析に加えて、PCAT attenuation を用いた炎症の評価を加えることで、周術期心筋障害発生の識別及び再分類能力を有意に向上できることが明らかになった。この結果は、術前の非侵襲的検査である cCTA に PCAT attenuation 解析を組み合わせることが、周術期心筋障害発生リスク評価において有用であることを示唆している。

【結論】

慢性冠症候群患者において、非侵襲的に測定された責任病変部位の PCAT attenuation は、周術期心筋障害の発生と独立して関連していた。cCTA による不安定プラークの特徴を含めた評価に PCAT attenuation の評価を加えることは、周術期心筋障害を起こす患者のリスク評価において有用な可能性が示唆された。

本研究は、cCTA による不安定プラークの特徴を含めた評価に PCAT attenuation の評価を加えることは、周術期心筋障害を起こす患者のリスク評価において有用であることを提唱する研究として価値ある集積であると認める。

よって、本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。