

背景と目的

冠動脈疾患 (CAD; coronary artery disease) は太い心外膜血管に生じるアテローム性動脈硬化と末梢の小・細動脈に生じる冠微小血管障害 (CMD; coronary microvascular dysfunction) の大きく 2 つの病態から構成されている。侵襲的冠血管造影や冠動脈 CT で視覚的に把握しやすく、経皮的冠動脈インターベンションや冠動脈バイパス術による治療対象となるため、内科・外科医の主な関心は前者の心外膜血管病変に偏っており、CMD の評価・治療は日常臨床においてさほど重要視されていなかった。また、強化スタチン療法を中心とする薬物治療はアテローム性動脈硬化による心事故を大きく減少させ、侵襲的冠血管再建を慢性冠動脈疾患症例に施行する臨床的意義は低下している。一方、CMD は画像検査によって視覚的に捉えられないために、臨床的に意識されることが少なかったが、心不全患者の約半数を占める LVEF の保たれた心不全 (HFpEF; heart failure with preserved ejection fraction) や有意な冠動脈狭窄を有さない虚血 (INOCA; ischemia with non-obstructive coronary arteries) の主な病因であり、HFpEF と INOCA もそれぞれが関連する病態と考えられている。HFpEF は高齢者を中心に生じる心不全であり、社会的に高齢化が進み、心不全パンデミックが到来している現在、CMD を簡便かつ非侵襲的に評価する重要性は増していくことが予想される。

^{13}N -アンモニア心筋血流 PET (アンモニア PET) は心筋血流 SPECT よりも高い空間分解能とガンマ線の検出感度を有し、視覚的な虚血評価に加えて、単位心筋あたりの定量的な心筋血流量 (MBF; myocardial blood flow) の測定が可能である。負荷時および安静時 MBF には個人間で大きな差があることが知られ、そのため、血液生化学検査のように正常値は定められておらず、個人間の差を排除するために臨床的には負荷後と安静時の MBF の比から冠血流予備能 (CFR; coronary flow reserve) を算出し、指標として用いることが多い。しかし、CFR は心外膜病変と CMD の両者を反映し、CMD のみを評価していない。加えて、日常臨床では PET や SPECT の検査対象となる症例には心外膜血管にまったく病変のない症例は少なく、有意な心筋虚血はなくとも、心筋梗塞、冠動脈プラークの沈着や狭窄病変などを多少なりとも有するため、左室全体の定量値を CMD の指標として用いることは適切ではない。心外膜狭窄による虚血と CMD を別々に分離して評価することが可能となれば、INOCA や HFpEF の治療戦略や病態解明に役立つと考えられる。

我々は、有意狭窄のない正常灌流領域の負荷時 MBF や CFR は CMD を反映しており、PET 単体で CMD の推量が可能である、また、微小血管障害の程度はすべての灌流域で一かつ同等であると仮説を立てた。本研究では、冠血流予備能比 (FFR; fractional flow reserve) の測定された狭窄病変について、狭窄の灌流域の負荷時 MBF と FFR から微小血管抵抗 (MVR) を算出し、有意狭窄のない正常灌流領域の負荷時 MBF および CFR と比較し、先の 2 つの仮説を証明かつ PET のみで個人における CMD の重症度を判定する非侵襲的な方法の確立を試みることを目的とする。

方法

アンモニア PET と FFR の測定を伴う冠動脈造影の両方を 6 か月以内に施行した慢性 CAD 患者 23 名のデータを後方視的に収集した。FFR の測定が行われた 30 本の冠動脈のうち、13 本で有意に FFR の低下がみられた ($FFR \leq 0.75$)。各患者において、米国心臓協会 (AHA) の標準モデルで心筋を 17 セグメントに区分し、FFR の測定された心外膜血管が灌流する心筋領域 (狭窄心筋領域) と、アンモニア PET および冠動脈造影での冠動脈分布に基づいて正常灌流領域のセグメントを割り当てた。負荷時 (最大充血時) MVR は、“充血負荷時 $MVR = \text{最大充血時の平均血圧} \times FFR / \text{狭窄心筋領域あるいは正常灌流領域の充血負荷時 MBF}$ ” という式で算出した。

結果

狭窄心筋領域の充血負荷時 MVR と正常灌流領域の充血負荷時 MVR は強い正の相関を示しており ($R = 0.810$, $P < 0.001$)、これは心外膜狭窄の有無によらずひとりの患者内の心筋を走行する小・細動脈では、びまん性に均一かつ同程度の微小血管拡張能の悪化がみられることを示すものである。また、正常灌流領域の負荷時 MBF を心筋 17 セグメント中、もっとも高値を示す 3 つのセグメントの平均と定義した場合、狭窄心筋領域の充血負荷時 MVR は、正常灌流領域の負荷時 MBF と良好な負の相関を示しており ($R = -0.758$, $P < 0.001$)、正常灌流領域の負荷時 MBF から CMD の重症度を推量できると考えられた。この相関を示す式をもとに正常灌流領域の負荷時 MBF から充血負荷時 MVR を算出する計算式を求めた。

結論

アンモニア PET によって測定された心外膜狭窄のない正常灌流域において充血負荷時 MBF は MVR と良好な相関がみられ、慢性 CAD 患者における CMD 重症度は心外膜狭窄の有無に関わらず推定できる可能性がある。