

近赤外線スペクトロスコピーと冠循環生理学指標による 冠動脈疾患予後予測モデルの構築

国立研究開発法人 国立循環器病研究センター心臓血管内科 医師 邑井 洸太

1. はじめに

本邦では、急速に進む高齢化や生活習慣の欧米化による影響のため、動脈硬化症に起因する狭心症などの冠動脈疾患患者数が増加傾向にある。心筋梗塞・致死的不整脈の原因にもなる病態であり、冠動脈疾患のリスク評価と有効な予防対策の確立が求められている。

冠動脈疾患の原因となる動脈硬化症に起因する冠動脈狭窄は、心筋虚血を引き起こし、心血管イベントリスクを高めると考えられてきた。近年、プレッシャーワイヤーを用いて測定される冠血流予備能比（FFR：fractional flow reserve）を始めとした冠循環生理学指標が登場し、精度の高い心筋虚血指標として国内外のガイドラインで推奨されている^{[1][2][3]}。しかしながら、FFRで心筋虚血を有さない（FFR>0.80）と判断された症例でも、5年間の観察期間における心血管イベント発生率は10%にも達している^[4]。本邦における安定冠動脈疾患症例4,031症例の予後評価試験では約3年間における心血管イベント発生率が2%であることから^[5]、冠動脈疾患患者の予後予測・将来の心事故りリスク評価において、より精度の高い手法の確立が求められている。

冠動脈狭窄は、血管内皮障害等の存在により脂質成分を含有し、将来の心筋梗塞等の心血管イベント発生原因となりうる^[6]。欧米からの報告では、FFRで心筋虚血を有さなくとも、近赤外線分光法による観察で脂質に富むプラーク性状が認められる病変では高率に心血管イベントを発症することが示された^[7]。筆者らは、冠動脈狭窄の脂質成分描出が可能な新しい血管内画像診断装置：近赤外線スペクトロスコピー（NIRS: near-infrared

spectroscopy）を用いた臨床研究を行った。その結果、心筋虚血陽性（FFR≤0.80）症例において、冠動脈病変内の脂質成分量は血管拡張薬に対する冠循環生理学指標の変化量：delta-FFR = Change in Pd/Pa に影響を及ぼす指標であることを世界で初めて報告した^[8]。Change in Pd/Pa に基づいた予後予測はプラークの不安定性も加味しており、従来のFFRのみでは層別化できない高リスク症例も同定しうる、高精度なアプローチとなる可能性があると考えられた。本研究課題の目的は、下記2つの研究計画によって新しい冠循環生理学指標 Change in Pd/Pa が心筋梗塞の原因となる脂質プラークの存在を同定し、予後予測に有用であることを明らかにすることである。

2. 研究（1） Change in Pd/Pa を用いた冠動脈病変内の脂質成分の同定能検証研究

2.1. 目的

心筋虚血陰性症例を含めた包括的な冠動脈疾患症例において、Change in Pd/Pa が脂質性プラーク同定に有用な指標かを検証する

2.2. 研究の対象と方法

2.2.1. 研究対象

2018年12月～2025年1月の期間に国立循環器病研究センターにおいて冠動脈造影検査が行われた冠動脈疾患症例のうち、FFRが測定され、かつ同病変をNIRSで観察し得た217病変を対象とした。

2.2.2. 研究方法

冠動脈造影上25～74%の狭窄度を有する病変に対して、術者の判断でFFRによる虚血評価が行われた。ガイディングカテーテルを挿入した後、プレッシャーワイヤーを可能な限り遠位部まで挿

入し、まず安静時の冠動脈圧／大動脈圧比 (Pd/Pa at rest) を測定した。その後、アデノシンまたはニコランジルを投与して最大冠拡張 (Hyperemia) を得た状態での冠動脈圧／大動脈圧比 (=FFR) を測定した。この際、Change in Pd/Pa は下記 Eq.(1)を用いて算出した^[8]。

$$\text{Change in Pd/Pa} = \text{Pd/Pa at rest} - \text{FFR} \quad \text{Eq.(1)}$$

続いて、NIRS-IVUS (intravascular ultrasound: 血管内超音波) カテーテル (Dualpro, ニプロ) を対象冠動脈の可能な限り遠位部まで挿入し、NIRS-IVUS 画像取得を行った。IVUS 評価項目として最小血管面積とプラーク面積率を計測した。NIRS 評価項目は対象血管全体における脂質性プラーク指標 (LCBIvessel) と、対象病変における脂質性プラーク指標 (maxLCBI4mm) とした。maxLCBI4mm > 400 の病変は Lipid-rich plaque と定義した。

2.2.3. 統計解析手法

各変数の相関は Pearson 検定を用いて評価した。Lipid-rich plaque を予測する因子は多変量ロジスティック回帰分析を用いて検討した。

2.3. 結果

2.3.1. 患者背景

患者背景を Table 1 に示す。平均年齢は 69.7 歳、81%が男性であった。高血圧症、脂質異常性、糖尿病を有する割合がそれぞれ 83%、91%、56%と高率であった。31%が心筋梗塞の既往を有していた。スタチンは 96%の症例で投与されており、LDL コレステロールの平均値は 73.4mg/dL であった。

Table 1 研究 (1) 患者背景

	Overall N=217
年齢, 歳	69.7±9.9
男性	81%
BMI, kg/m2	24.6±3.3
高血圧	83%
脂質異常症	91%
糖尿病	56%
喫煙	12%
心筋梗塞既往	31%
透析	6%
左室駆出率, %	56.8±10.2
急性冠症候群	1%
アスピリン	96%
スタチン	96%
β 遮断薬	53%
LDL-C, mg/dL	73.4±22.9
HDL-C, mg/dL	48.0±13.9
HbA1c, %	6.53±0.85
eGFR, mL/min/1.73 m2	60.2±20.4

2.3.2. 病変背景

対象病変の詳細を Table 2 に示す。対象となった病変は約半数が左前下行枝に存在していた。平均の径狭窄度は 48.3%、FFR の中央値は 0.87、Change in Pd/Pa の平均値は 0.09 であった。NIRS での評価において、平均の maxLCBI4mm は 442.7 であり、53%の病変で Lipid-rich plaque が同定された。

Table 2 研究 (1) 病変背景

	Overall N=217
血管造影所見	
病変分布	
左主幹部	4%
左前下行枝	70%
左回旋枝	10%
右冠動脈	17%
径狭窄度, %	52.7±12.0
病変長, mm	18.5±12.2
冠循環生理学的指標	
Pd/Pa at rest	0.90±0.06
FFR	0.75 (0.70–0.79)
Change in Pd/Pa	0.15±0.06
IVUS 指標	
最小血管面積, mm ²	2.75±1.70
プラーク面積率, %	79.8±7.5
NIRS 指標	
LCBIvessel	141.4±85.3
maxLCBI4mm	442.7±212.7
Lipid-rich plaque (maxLCBI4mm>400)	53%

2.3.3. FFR, Change in Pd/Pa と NIRS 指標

FFR と LCBIvessel、maxLCBI4mm との相関を Fig. 1、Fig. 2 に示す。FFR は NIRS 指標と有意な負の相関を示し、プラーク内の脂質成分蓄積は心筋虚血の誘発に影響を及ぼしうることが示された。

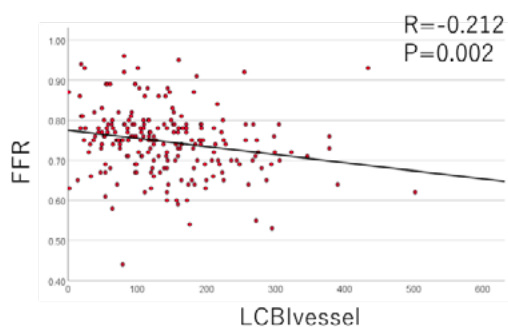


Fig. 1 FFR と LCBIvessel との相関

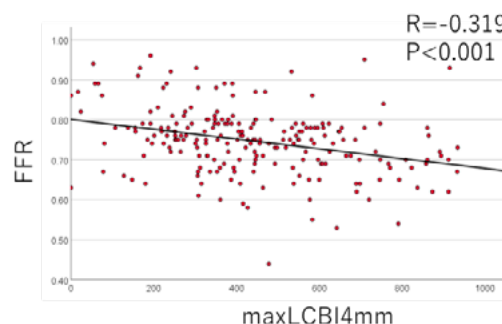


Fig. 2 FFR と maxLCBI4mm との相関

一方、Change in Pd/Pa は LCBIvessel、maxLCBI4mm のいずれとも有意な正の相関関係を示した。(Fig. 3、Fig. 4)

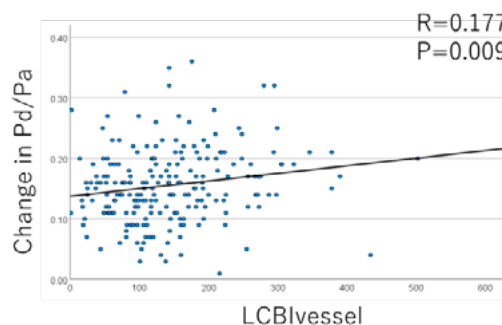


Fig. 3 Change in Pd/Pa と LCBIvessel との相関

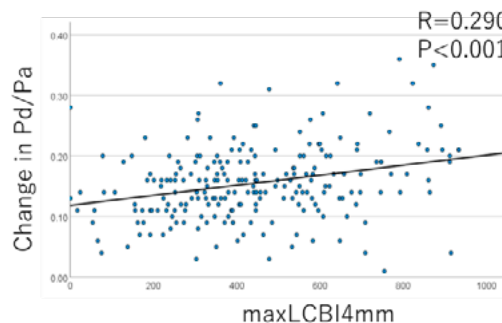


Fig. 4 Change in Pd/Pa と maxLCBI4mm との相関

2.3.4. Lipid-rich plaque の予測因子

さらに、多変量ロジスティック解析を用いて、Lipid-rich plaque を予測する因子を検討した。過去研究から Lipid-rich plaque の形成に影響を及ぼしうる因子で調整した結果、Change in Pd/Pa は独立した Lipid-rich plaque 予測因子であることが

示された。

Table 3 Lipid-rich plaque の予測因子

	Odds 比	95%信頼区間	P
径狭窄度	0.997	0.972-1.023	0.84
病変長	1.002	0.978-1.027	0.85
最小血管面積	0.941	0.759-1.166	0.84
プラーク面積率	1.058	1.009-1.108	0.02
Change in Pd/Pa (0.01 increase)	1.054	1.002-1.109	0.04

以上の結果から、Change in Pd/Pa は冠動脈病変における脂質性プラークの同定に有用な指標であることが示された。

3. 研究 (2) 心筋虚血陰性症例における Change in Pd/Pa を用いた心血管イベント発生予測能の解明研究

3.1. 目的

心筋虚血陰性症例を対象とし、FFR と Change in Pd/Pa による将来の心血管イベント発生予測モデルの構築を目指す

3.2. 研究の対象と方法

3.2.1. 研究対象

2012 年 1 月～2022 年 8 月の期間に国立循環器病研究センターにおいて冠動脈造影検査が行われた冠動脈疾患症例のうち、FFR が測定され、虚血陰性 (FFR>0.80) を示して血行再建が見送られた 899 症例を対象とした。

3.2.2. 研究方法

冠動脈造影検査や FFR、Change in Pd/Pa の測定方法は研究 (1) と同様の手法を用いた。同一症例から複数血管で FFR/Change in Pd/Pa を測定した場合は、Change in Pd/Pa が最大であった血管のデータのみを採用した。

主要評価項目は、FFR 測定後 7 年間における心血管死亡・対象病変における非致死性急性心筋梗塞・対象病変における虚血に基づく冠血行再建

(経皮的冠動脈形成術または冠動脈バイパス手術) の複合アウトカム (TLF: Target lesion failure) 発生率とした。

3.2.3. 統計解析手法

各イベント発生率は Kaplan-Meier 法によって算出した。連続変数の比較において、正規分布の場合は Student の T 検定、非正規分布の場合は Mann-Whitney の U 検定を使用した。カテゴリー変数の比較はカイ二乗検定を用いた。TLF 発生を予測する Change in Pd/Pa のカットオフ値は、ROC 曲線を用いて求めた。イベント発生率は Cox 比例ハザードモデルを用いて比較した。調整因子は年齢、性別、eGFR 値、径狭窄度とした。

3.3. 結果

3.3.1. 臨床イベントと患者背景

観察期間の中央値は 1,144 日であった。Kaplan-Meier 法で解析した結果、7 年間における TLF 発生率は 28 例 (6.7%) であった。内訳として、心血管死亡は発生せず、対象病変における非致死性急性冠症候群 (0.6%)、対象病変における虚血に基づく血行再建 (6.7%) であった。

対象患者全体と、TLF 発生の有無で比較した患者背景を [Table 4](#) に示す。平均年齢は 72.7 歳、71%が男性であった。70%以上の症例が高血圧症、脂質異常症を有し、30%が心筋梗塞の既往を有していた。88%の症例がスタチンを内服しており、LDL コレステロールの平均値は 72.1mg/dL であった。TLF を発症した群では、アスピリン・ β 遮断薬の服用率が高かった。

Table 4 研究(2) 患者背景

	Overall N=899	TLF+ n=28	TLF- n=871	P
年齢, 歳	72.7±9.9	70.7±9.7	72.7±9.9	0.29
男性	71%	79%	71%	0.36
BMI, kg/m ²	23.6±3.5	23.9±3.7	23.6±3.5	0.72
高血圧	77%	82%	77%	0.50
脂質異常症	75%	68%	75%	0.37
糖尿病	34%	32%	34%	0.85
喫煙	13%	11%	13%	0.68
心筋梗塞既往	30%	39%	29%	0.26
透析	6%	11%	5%	0.21
左室駆出率, %	57.5±12.0	56.7±13.7	57.5±11.9	0.72
急性冠症候群	13%	7%	13%	0.34
アスピリン	67%	93%	66%	0.003
スタチン	88%	96%	88%	0.16
β遮断薬	59%	82%	59%	0.01
LDL-C, mg/dL	72.1±24.4	69.4±20.9	72.2±24.5	0.56
HDL-C, mg/dL	51.2±16.2	48.9±22.3	51.3±16.0	0.59
HbA1c, %	6.19±0.87	6.04±0.83	6.19±0.87	0.36
eGFR, mL/min/1.73 m ²	58.4±19.6	54.0±19.9	58.6±19.6	0.23

3.3.2. CAG, FFR と Change in Pd/Pa

Table 5 に、カテーテル検査関連の結果を示す。対象冠動脈の分布には両群で有意差は認められず、左前下行枝病変が約 40~60% を占めていた。径狭窄度は TLF 発症群で有意に高値であった。Pd/Pa at rest は両群で同等であったが、FFR は TLF を発症した群で有意に低値であり、Change in Pd/Pa は有意に高値であった。

Table 5 研究(2) 病変背景

	TLF+ n=28	TLF- n=871	P
血管造影所見			
病変分布			0.22
左主幹部	4%	5%	
左前下行枝	39%	58%	
左回旋枝	21%	14%	
右冠動脈	36%	24%	
最小血管径, mm	1.54±0.32	1.62±0.48	0.18
対照血管径, mm	3.21±0.64	3.07±0.78	0.33
径狭窄度, %	51.0±9.2	46.4±12.4	0.04
病変長, mm	14.2±5.4	14.2±8.1	0.98
冠循環生理学的指標			
Pd/Pa at rest	0.96±0.04	0.95±0.04	0.75
FFR	0.84 (0.82–0.87)	0.86 (0.83–0.90)	0.02
Change in Pd/Pa	0.11±0.03	0.09±0.04	0.002

3.3.3. Change in Pd/Pa と心血管イベント

Change in Pd/Pa 値による TLF 発生予測能を検証するため、ROC 曲線を作成した (Fig. 5)。C statistics 値は 0.67 であった。本曲線から、TLF 発生を予測する Change in Pd/Pa のカットオフ値は 0.10 (感度 68%、特異度 62%) と設定した。

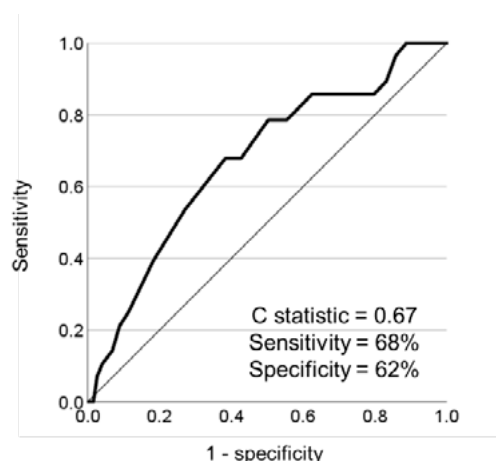


Fig. 5 ROC 曲線を用いた Change in Pd/Pa による TLF 予測能

このカットオフ値を用いて対象症例を Change in Pd/Pa 高値群 (≥ 0.10) と低値群 (< 0.10) へと層別化し、TLF 発生率の比較を行った。その結果、Change in Pd/Pa 高値群では低値群と比較し、高頻度で MACE を発生していた (10.5% vs. 3.5%, 調整ハザード比=2.94, 95%信頼区間=1.30-6.69, $P=0.01$, Fig. 6)。

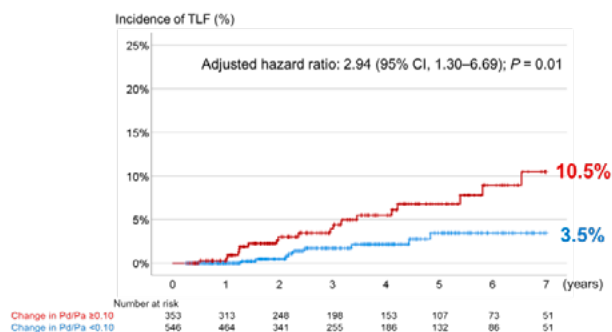


Fig. 6 TLF 発生率

3.3.4. FFR と Change in Pd/Pa

FFR 値に基づく対象症例の分布を Fig. 7 に示す。FFR が低値になるほど、Change in Pd/Pa ≥ 0.10 を示す症例の割合が増加する傾向にあった。FFR 値そのものも心血管イベントに関連していたため、FFR 値の中央値に基づいて対象症例を分割し、Change in Pd/Pa が TLF 発生に及ぼす影響を検討した。その結果、FFR が虚血陽性に近い $0.81 \leq \text{FFR} \leq 0.85$ の範囲にある病変において、Change in Pd/Pa ≥ 0.10 を示す群は高率に TLF を発生していることが明らかとなった。一方、 $0.86 \leq \text{FFR} \leq 1.02$ の範囲にある病変では Change in Pd/Pa によるリスク層別化は観察されなかった (Fig. 8)。

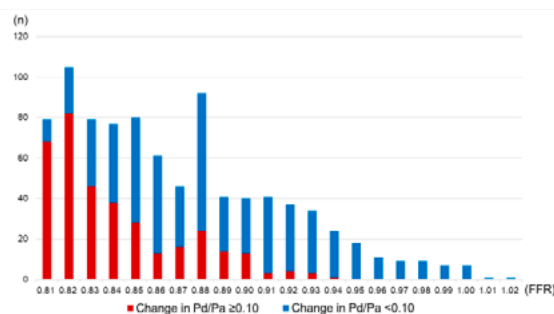


Fig. 7 FFR 値に基づく Change in Pd/Pa の分布

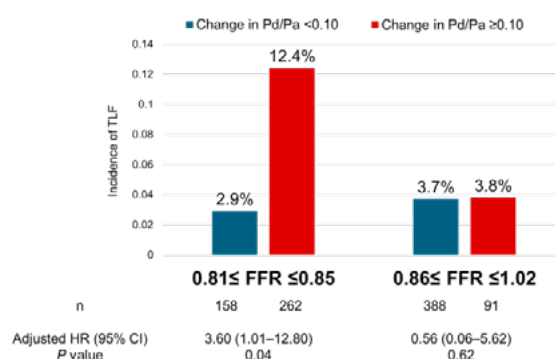


Fig. 8 FFR の中央値で層別化した Change in Pd/Pa と TLF 発生率

4. 考察

本研究の結果、Change in Pd/Pa は冠動脈病変内の脂質蓄積量を反映する指標であり、さらに、FFR に基づいて虚血陰性と判定され血行再建が行われなかった症例においても、将来の心血管イベント発症を予測する因子であることが示された。これにより、従来の FFR による虚血評価に Change in Pd/Pa を加味することで、心血管イベントのリスク層別化精度の向上が期待される。

心血管イベントの発症には主に 2 つの要因が関与していると考えられる。すなわち、(1)虚血を惹起するような解剖学的狭窄度の高度な病変、(2)急性冠症候群やプラーク進展を引き起こす脂質豊富な不安定プラークである。前者は FFR や核医学検査で、後者は冠動脈 CT や血管内画像診断 (IVUS, OCT, NIRS) で評価されてきた。これ

らは従来、別個の評価対象とされてきたが、近年では冠動脈 CT や近赤外線分光法 (NIRS) などの研究から、不安定プラークの存在が FFR 低下と独立に関連することが報告されている^{[9][10]}。

筆者らも、心筋虚血陽性 (FFR $\leq$ 0.80) 病変を対象とした過去の研究において、NIRS で評価された脂質含有量が FFR と負の相関を示し、さらに Change in Pd/Pa とは正の相関を示すことを報告している^[8]。本研究ではこれをさらに拡張し、虚血陰性例も含めた症例群においても、Change in Pd/Pa が脂質性プラークの蓄積を反映することが確認された。

不安定プラークが FFR 低下に寄与する機序としては、脂質に富む病変では血管内皮機能障害のために血管拡張薬への反応性が低下し、十分な血管拡張が得られない一方、健常部位は拡張するために相対的に病変部での狭窄が強調され、結果として冠動脈圧損失が増大し、FFR がさらに低下するという仮説がある^{[11][12]}。このような反応性の変化を反映する指標が Change in Pd/Pa であり、本研究で得られた「脂質豊富な病変において Change in Pd/Pa が大きくなる」という知見は、この仮説を支持するものである。

すなわち、FFR 測定に加えて Change in Pd/Pa を併用することで、解剖学的狭窄度とプラークの不安定性という両側面を同時に評価することが可能となる。さらに本研究では、FFR で虚血陰性とされた症例群においても、Change in Pd/Pa の評価により将来の心血管イベント発症リスクをより高精度に予測できる可能性が示された。たとえば FFR が 0.80 を超えて治療が見送られたとしても、Change in Pd/Pa が高値であれば脂質プラークを多く含むハイリスク病変の可能性がある、スタチンなどの薬物療法の強化による予防効果が期待される。

本研究の限界点としては、以下が挙げられる：

1. 単施設・後ろ向き研究である点、2. FFR 測定の実施が術者の裁量に委ねられており、選択バイアスが否定できない点

5. 今後の展望

今後は、FFR および Change in Pd/Pa の両指標によりハイリスクとされた症例を対象とした前向きランダム化比較試験を計画しており、薬物療法や予防的血行再建の有効性について検証する予定である。

6. 結語

Change in Pd/Pa は、冠動脈病変における脂質性プラークの蓄積を反映し、FFR で虚血陰性と判断された症例群においても将来の心血管イベント発症を予測しうる有用な指標であることが示された。

7. 参考文献

- [1] Nakamura M, Yaku H, Ako J, et al.; JCS/JSCVS 2018 Guideline on Revascularization of Stable Coronary Artery Disease, Circ J., **86** - 3, (2022), 477-588.
- [2] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al.; 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, Eur Heart J., **40** - 2, (2019), 87-165.
- [3] Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al.; 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines, Circulation, **145** - 3, (2022), e18-e114.
- [4] Cho YK, Hwang J, Lee CH, et al.; Influence of

- Anatomical and Clinical Characteristics on Long-Term Prognosis of FFR-Guided Deferred Coronary Lesions, JACC Cardiovasc Interv., **13** - 16, (2020), 1907-1916.
- [5] Nakajima K, Nishimura T.; Cardiovascular events in Japan. Lessons from the J-ACCESS multicenter prognostic study using myocardial perfusion imaging, Circ J., **76** - 6, (2012), 1313-21.
- [6] Otsuka F, Joner M, Prati F, Virmani R, Narula J. Clinical classification of plaque morphology in coronary disease. Nat Rev Cardiol. 2014 Jul;11(7):379-89.
- [7] Kedhi E, Berta B, Roleder T, et al.; Thin-cap fibroatheroma predicts clinical events in diabetic patients with normal fractional flow reserve: the COMBINE OCT-FFR trial, Eur Heart J., **42** - 45, (2021), 4671-4679.
- [8] Murai K, Kataoka Y, Nakaoku Y, et al; The association between the extent of lipidic burden and delta-fractional flow reserve: analysis from coronary physiological and near-infrared spectroscopic measures, Cardiovasc Diagn Ther., **11** - 2, (2021), 362-372.
- [9] Park HB, Heo R, Ó Hartaigh B, et al.; Atherosclerotic plaque characteristics by CT angiography identify coronary lesions that cause ischemia: a direct comparison to fractional flow reserve, JACC Cardiovasc Imaging., **8** -1, (2015), 1-10.
- [10] Usui E, Yonetsu T, Kanaji Y, et al; Optical Coherence Tomography-Defined Plaque Vulnerability in Relation to Functional Stenosis Severity and Microvascular Dysfunction, JACC Cardiovasc Interv., **11** - 20, (2018), 2058-2068.
- [11] Lupi A, Buffon A, Finocchiaro ML, et al; Mechanisms of adenosine-induced epicardial coronary artery dilatation, Eur Heart J., **18** - 4, (1997), 614-7.
- [12] Lavi S, Bae JH, Rihal CS, et al.; Segmental coronary endothelial dysfunction in patients with minimal atherosclerosis is associated with necrotic core plaques, Heart, **95** - 18, (2009), 1525-30.

8. その他成果発表等

- ・ 邑井洸太, 片岡有, 岩井雄大ら, Predictive Ability of Delta-FFR for Future Cardiac Events at FFR-guided Deferred Coronary Lesions - Insights from the NCVC-DEFER Registry-, 第32回日本心血管インターベンション治療学会学術集会 Late Breaking Clinical Studies, 北海道札幌市, 2024年7月26日.
- ・ Murai K, Kataoka Y, Kiyoshige E, et al; Change in Pd/Pa: Clinical Implications for Predicting Future Cardiac Events at Deferred Coronary Lesions, Circ Cardiovasc Interv., **17** - 9, (2024), e013830.
- ・ 邑井洸太, 公益財団法人 福田記念医療技術振興財団 論文表彰事業, 2025年2月10日.

9. 謝辞

本研究に際して助成をいただきました公益財団法人島津科学技術振興財団ならびに関係者の方々に心より御礼申し上げます。