

氏 名	渡部 浩明
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博甲第 7871 号
学位授与年月	平成 28 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	Enhancement patterns detected by multidetector computed tomography are associated with microvascular obstruction and left ventricular remodelling in patients with acute myocardial infarction

(MDCT における遅延造影所見は急性心筋梗塞患者の  
微小循環障害や左室リモデリングを予測する)

主 査	筑波大学教授	博士 (医学)	水谷 太郎
副 査	筑波大学教授	医学博士	長田 道夫
副 査	筑波大学教授	博士 (医学)	平松 祐司
副 査	筑波大学講師	博士 (医学)	河野 了

## 論文の内容の要旨

### (目的)

心筋梗塞の慢性期に生じる左室リモデリングは、心不全や致死性不整脈および心血管死の主要なリスク因子であり、その発症予測は臨床上重要である。現在、心筋梗塞後の心筋障害の画像評価には Magnetic resonance imaging (MRI)を用いることが多いが、近年、Multidetector computed tomography (MDCT) で撮像される心筋の遅延造影所見が急性心筋梗塞の梗塞サイズの評価に有用であることが明らかとなった。さらに、心筋梗塞の急性期に治療として行う Percutaneous coronary intervention (PCI) 中に冠動脈に注入した造影剤を利用して PCI 終了直後に非造影で MDCT を撮像しても遅延造影所見が得られ、遅延造影領域内の hypoenhanced area が MRI の microvascular obstruction (MVO)所見と一致している事が報告された。MVO は心筋内の微小循環障害を示し、左室リモデリングや心血管死の予測因子として知られている。本研究の目的は、MRI よりも簡便に施行できる MDCT による遅延

造影および hypoenhanced area の評価でも左室リモデリングを予測しうるのではないかと考え、急性心筋梗塞に対する PCI 終了後に MDCT を施行し、MRI における MVO 所見との比較、および慢性期の左室のリモデリングの発生との関連について検討することであった。

## (対象と方法)

### 1. 対象と研究プロトコール

2012 年 6 月から 2014 年 5 月に入院した急性心筋梗塞 98 例を対象とした。研究期間中、1 人が心臓破裂、1 人が急性期ステント血栓症、2 人が脳梗塞を発症し、2 人に研究の同意を得られなかったため、92 例（男性：77 例、平均年齢 63±12 歳）で解析を行った。

### 2. MDCT 撮影法と解析方法

MDCT は急性心筋梗塞に対する PCI 終了直後に、64 列 MDCT (LightSpeed VCT, GE 社製)を用いて造影剤を追加投与せず心電図同期下で撮影を行った。得られた画像から梗塞の深達度、梗塞サイズ、CT 値、遅延造影所見の有無を判定した。hypoenhanced area を有する遅延造影所見を heterogeneous enhancement (HE) と定義した。遅延造影の CT 値を相対化するため、(造影領域 3 点における CT 値の平均) / (非造影領域 3 点における CT 値の平均) を relative CT density と定義した。

### 3. MRI 撮影法と解析方法

MRI は急性期（中央値：心筋梗塞発症後 6 日）と慢性期（中央値：発症後 198 日）に Siemens 社製 1.5-T MRI (MAGNETOM Avanto) を用いて施行した。遅延造影は 0.2 mmol/kg の造影剤 (Gd-DTPA; Magnevist, Bayer, Berlin, Germany) を投与 10 分後に撮像した。シネ撮像と T2 強調画像はそれぞれ steady-state free-precession (SSFP) 法と dark-blood T2-weighted short-tau inversion-recovery (STIR)を用いた。シネ画像から左室拡張末期容量 (left ventricular end-diastolic volume : LVEDV)、左室収縮末期容量 (left ventricular end-systolic volume : LVESV)、左室駆出率 (left ventricular ejection fraction : LVEF) などを計測した。遅延造影所見より梗塞範囲と MVO 所見を評価し、T2 強調画像にて心筋内出血の有無を評価した。

### 4. 主要評価項目

MRI における MVO 所見の有無と左室リモデリングの発症を主な評価項目とした。左室のリモデリングは、急性期と比較して慢性期に LVESV が増大したものと定義した。

## (結果)

### 1. 患者背景

PCI における造影剤最終冠動脈内投与から MDCT 施行までの時間は平均 17±8 分 (5-34 分) であった。MDCT で HE は 33 例 (36%) に認められた。HE の有無で性別、冠動脈危険因子、発症-再灌流時間、責任病変、TIMI 分類、ステント径、ステント長、造影剤投与量に差はなかったが、HE が認められた群では、年齢、peak CK / peak CK-MB、BNP 値が有意に高く、Killip class 2 以上の心不全、入院後の β 遮断薬内服歴が有意に多かった。

### 2. MDCT・MRI による解析

MDCT で計測した遅延造影部分の CT 値、relative CT density、貫壁性梗塞の割合、遅延造影サイズは HE 群で有意に高値であった。

急性期 MRI で MVO は 49 例 (53%) に認められ、慢性期 MRI で左室リモデリングは 29 例 (32%) に認められた。LVEF は急性期・慢性期ともに HE 群で有意に低く、LVEDV・LVESV は HE 群で有意に高値であった。MVO、心筋内出血、左室リモデリングの発生は HE 群で有意に高率であった。

### 3. MVO 発生の予測因子

relative CT density と MVO の発生の関連について ROC 解析を行い、最適 cut off 値を 2.20 と判定した。多変量解析では、HE の有無 (Odds ratio (OR), 13.50; 95% confidence interval (CI), 2.15-84.90; p=0.005)、relative CT density >2.20 (OR, 12.00; 95%CI, 2.94-49.20; p<0.001)、貫壁性梗塞 (OR, 6.50; 95%CI, 1.32-32.00; p=0.021) が MVO 発生に対する独立した予測因子であった。

#### 4. 左室リモデリングの予測因子

多変量解析では、HE の有無 (OR, 3.97; 95%CI, 1.26-12.60; p=0.019) が左室リモデリング発生の独立した予測因子であった。

### (考察)

#### 1. MVO の検出

本研究により HE の存在と relative CT density 高値が、心筋における微小循環障害を示す MVO の有力な予測因子であることが判明した。急性心筋梗塞の遅延造影 CT において、高輝度部分は心筋の壊死に伴う造影剤の心筋細胞内への浸透、低輝度部分は心筋内出血、心筋毛細血管の閉塞、血栓や壊死組織による塞栓などによってそれぞれ生じると報告されている。このような所見は MVO の成因と類似しており、HE が MRI における MVO の発生を予測し得た理由と考えられる。

Relative CT density は心筋および微小血管の障害の不均一性や心筋内出血を反映している可能性が高い。心筋梗塞動物モデルによる MVO の病理学的検討においても MVO 領域には微小血管障害や心筋内出血が認められることが報告されている。本研究で示された relative CT density と MVO の関連は、この成績と一致する。

#### 2. HE と左室リモデリング

本研究では HE により心筋梗塞の慢性期に発生する左室リモデリングを予測できることが示された。HE を伴う症例では、心筋逸脱酵素の増加、遅延造影領域の拡大、急性期の左室収縮力の低下、transmural pattern、心筋内出血など心筋障害を示す所見が多く認められた。従来、左室リモデリングの予測因子としては梗塞部位 (前壁梗塞)、peak CK、TIMI flow grade、LVEF、心筋梗塞サイズなどが用いられてきたが、近年では MRI による MVO や心筋内出血の評価も広く利用される。MRI は障害心筋の質的評価の他に局所の壁運動や収縮の指標を計測できることが利点ではあるが、他方で撮像に 30 分~60 分程度を要するため血行動態が不安定な心筋梗塞の急性期には施行が困難であること、機器が高価であることなど欠点も少なくない。このため比較的容易かつ短時間で撮影できる MDCT を用いて左室のリモデリングを予測できることを示した本研究の臨床的意義は大と考えられる。

## 審査の結果の要旨

### (批評)

急性心筋梗塞において MDCT による遅延造影および HE は MRI の MVO および慢性期の左室のリモデリングの発症と関連していた。急性心筋梗塞に対する PCI 終了直後にこれらの情報が得られることは大きな利点であり、この手法は急性心筋梗塞の臨床評価に関する新たな画像診断ツールの一つとして有望と考えられる。虚血性心疾患に関する研究や診断・治療が更に進歩するものと期待される。

2016 年 1 月 13 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。