

Comprehensive evaluation of coronary functional abnormalities in patients with chest pain and unobstructive coronary artery disease

著者	須田 彬
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第18524号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00126030

博士論文

**Comprehensive evaluation of coronary functional abnormalities
in patients with chest pain and unobstructive coronary artery disease**

(胸痛を有する非閉塞性冠動脈疾患患者における冠動脈機能異常に
関する包括的評価)

東北大学大学院医学系研究科医学専攻

内科病態学講座循環器内科学分野

須田 彬

目次	ページ
要約	4-5
略語リスト	6
1. 研究背景	
1.1 心筋虚血の機序としての冠動脈機能障害	7
1.2 冠動脈過収縮反応	7-9
1.3 冠動脈拡張障害	9
1.4 包括的な冠動脈機能障害の診断と予後への影響	10
2. 研究目的	11
3. 研究方法	
3.1 対象患者	12
3.2 アセチルコリン負荷冠攣縮誘発試験	12-13
3.3 冠微小血管攣縮の診断	13
3.4 冠動脈生理学的検査	13-14
3.5 主要評価項目と予後追跡調査	14-15
3.6 統計解析	15
4. 結果	
4.1 冠攣縮性狭心症の有無による検討	16-17
4.2 冠動脈拡張機能障害の有無による検討	17-18
4.3 冠動脈拡張機能障害と長期予後	18-19
4.4 Rho-kinase 阻害薬ファスジルの冠動脈投与による CFR、IMR の変化	19-20
5. 考察	
5.1 非閉塞性冠動脈疾患患者における冠動脈機能異常の多様性	21-24
5.2 Rho-kinase 活性を介した冠動脈拡張障害と過収縮反応の相関	24-25

5.3 本研究の限界	25-26
6. 結語	27
7. 謝辞	28
8. 参考文献	29-33
9. 図の説明	34-39
10. 図	40-57
11. 表	58-66

要約

【背景】 狭心症が疑われ、冠動脈造影が実施された患者のうち約 40%は有意な動脈硬化性狭窄病変や閉塞病変が認められない、いわゆる非閉塞性冠動脈疾患であると報告されている。非閉塞性冠動脈疾患において胸痛が生じる病態として、心表面冠動脈攣縮や冠微小血管攣縮などに認められる冠動脈過収縮反応の亢進と、冠動脈拡張障害の2つの冠動脈機能異常が考えられる。しかしながら、これら2つの病態を同一患者において包括的に検討した研究はこれまでに無く、さらにそれら冠動脈機能異常が予後にどのような影響を及ぼすかも明らかにされていない。そこで我々は胸痛を主訴とする非閉塞性冠動脈疾患患者の冠動脈機能を包括的に評価し、冠動脈収縮・拡張機能異常の有無が予後に及ぼす影響を検討した。

【方法】 2014年11月から2017年7月までの間に、東北大学病院において狭心症が疑われ心臓カテーテル検査が施行された患者のうち、冠動脈の収縮反応を評価するアセチルコリン負荷冠攣縮誘発試験と、冠動脈拡張能を評価する冠動脈生理学的検査の両者が施行された187例（男性/女性 113例/74例、 63.2 ± 12.3 [SD]歳）を対象とした。アセチルコリン負荷試験は日本循環器学会ガイドラインに基づき施行し、冠動脈生理学的検査では、圧温度センサー付きガイドワイヤーで冠動脈拡張能の評価として冠血流予備能（coronary flow reserve: CFR）と微小血管抵抗指数（index of microcirculatory resistance: IMR）を測定した。さらに平均観察期間618日における、心血管死亡、非致死性心筋梗塞、不安定狭心症による入院から成る主要心血管イベント（Major Adverse Cardiovascular Events: MACE）発生率を検討した。

【結果】 対象患者187名をCFR 2.0、IMR 20をカットオフ値とする冠動脈拡張機能障害の有無によって以下の4群、第1群（拡張能正常群、n=84）、第2群（IMR高値群、n=37）、第3群（CFR低値群、n=39）、そして第4群（IMR高値かつCFR低値群、n=27）に分類した。それら4群間で、年齢、性別、冠危険因子、心臓超音波検査で測定された心機能については4群間で有意な差は認めなかった。しかしながら、第4群は他の3群と比較し、高感度CRPが有意に高値であり（ $P < 0.05$ ）、高感度トロポニンTも有意に上昇していた（ $P < 0.05$ ）。また、アセチルコリン負荷試験では、全187名のうち128名

(68%)が心表面冠攣縮陽性を示し、普段感じる胸痛発作、虚血性心電図変化も伴い冠攣縮性狭心症 (vasospastic angina: VSA)と診断された。冠動脈拡張能によって分類された4群間において、冠微小血管攣縮 (microvascular spasm: MVS)の頻度はほぼ同等であったが、VSAは第4群で最も高頻度に認められた (P=0.02)。さらに第4群は他の3群と比較し、追跡期間中の心血管イベント発生率が有意に高値であった (P=0.03)。第4群と有意に関連する因子を多変量ロジスティック回帰分析を用いて検討したところ、VSAは第4群の独立予測因子であった [オッズ比 (95% 信頼区間) 3.25 (0.9-11.72)、P=0.07]。さらに選択的 Rho-kinase 阻害薬であるファスジルの冠動脈内投与により、第4群のみでCFR値とIMR値が有意に改善し (それぞれP<0.0001)、ファスジル投与後のCFR変化率は心血管イベント発生に有意に関連していた [ハザード比 (95%信頼区間) 1.01 (1.00-1.02)、P=0.03]。

【結語】 胸痛を有する非閉塞性冠動脈疾患患者において、心表面冠動脈攣縮と冠動脈拡張障害の合併は予後不良と関連し、その機序として Rho-kinase 活性の関与が示唆された。

略語リスト

ACh, Acetylcholine, アセチルコリン

ATP, Adenosine triphosphate, アデノシン三リン酸

BNP, brain natriuretic peptide, 脳性ナトリウム利尿ペプチド

CFR, Coronary flow reserve, 冠血流予備能

CMD, Coronary microvascular dysfunction, 冠微小血管障害

CRP, C-reactive protein, C 反応性蛋白

eGFR, estimate glomerular filtration rate, 推定糸球体濾過量

IMR, Index of microcirculatory resistance, 微小血管抵抗指数

IQR, Interquartile range, 四分位範囲

ISDN, Isosorbide dinitrate, 二硝酸イソソルビド

MACE, Major Adverse Cardiovascular Events, 主要心血管イベント

MRI, Magnetic resonance imaging, 核磁気共鳴画像法

MVS, Microvascular spasm, 冠微小血管攣縮

PET, Positron emission tomography, 陽電子放出断層画像

PCI, Percutaneous coronary intervention, 経皮的冠動脈インターベンション

QOL, Quality of life, 生活の質

SD, Standard deviation, 標準偏差

VSA, Vasospastic angina, 冠攣縮性狭心症

1. 研究背景

1.1 心筋虚血の機序としての冠動脈機能障害

狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患は、致死性不整脈や心臓突然死などを引き起こし患者予後に関与するだけでなく、胸痛症状や精神的ストレスなど患者の QOL (Quality of life) の低下も引き起こす重要な疾患である。安定狭心症患者において、心筋虚血が発生する機序としては(1)喫煙、高血圧、脂質異常症、糖尿病などの生活習慣病に伴う動脈硬化性粥腫の付着による冠動脈内腔の器質的狭小化や閉塞、(2)太い心表面冠動脈または冠微小血管の攣縮などの冠動脈過収縮に伴う機能的な内腔の狭小化や閉塞、(3)心筋酸素需要量増大に伴う冠血流増加時の冠拡張障害、の3つが考えられ、(2)と(3)は冠動脈機能異常と総称される^{1,2} (図 1)。近年、胸痛や心電図変化により狭心症が疑われ冠動脈造影が施行された患者のうち、約 40%は有意狭窄や閉塞が認められず、いわゆる非閉塞性冠動脈疾患であると報告されている³。米国の WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) 研究によると、心筋虚血による症状や心電図変化を呈する非閉塞性冠動脈疾患患者は米国だけでも 300~400 万人存在し、頻回な外来受診や入院に伴う医療費の増大の一因になっていると報告されている⁴。このような非閉塞性冠動脈疾患における心筋虚血の機序として、特に冠動脈機能異常が重要な役割を果たしている可能性が高いことが近年注目されてきている¹。

一般的に動脈系冠循環は、太い心表面冠動脈、より小径の前細動脈 (100~500 μm)、細動脈 (10~100 μm)、そして毛細血管 (10 μm 以下) より構成され、前細動脈以下は冠微小血管と呼ばれる。心表面冠動脈が導管血管であるのに対し、冠微小血管は抵抗血管であり、能動的な拡張と収縮により冠血管抵抗と冠血流量の大部分を調節する^{5,6}。また前述したように冠動脈機能異常は、心表面冠攣縮と微小血管攣縮に認められる冠動脈過収縮反応、および冠動脈系拡張障害の 2 種類に大別される⁷ (図 2)。

1.2 冠動脈過収縮反応

冠動脈過収縮反応は冠動脈平滑筋における冠動脈トーンの亢進および収縮刺激に対する過剰収縮反応とされ、機能的な血管内腔の狭小化や閉塞を惹起し心筋虚血の原因となる¹。心表面冠動脈における過収縮反応である心表面冠攣縮は冠攣縮性狭心症 (vasospastic angina: VSA)の原因となり、冠微小血管の過収縮反応は冠微小血管攣縮 (microvascular spasm: MVS)を引き起こし微小血管狭心症 (Microvascular angina: MVA)の原因の一つとなる。図 3,4 に当科で診断した VSA、MVA の典型的な症例を提示する。図 3 の症例は 60 歳男性、既往歴に高血圧、脂質異常症を有し、安静時胸痛を主訴として入院した。冠動脈造影上有意な狭窄病変は認めず、VSA が疑われたためアセチルコリン (ACh) 負荷試験を施行した。ACh100 µg 冠注にて左冠動脈に強い冠攣縮が誘発され、再現性のある胸痛、虚血性心電図変化を伴った。ニトログリセリン冠注にて冠攣縮、胸痛、心電図変化は速やかに改善し、これらの結果から VSA と診断した。図 4 の症例は 56 歳女性、既往歴に高血圧を有し、夜間に好発する安静時胸痛を主訴に入院した。冠動脈造影上は心表面の太い冠動脈には有意な器質的狭窄は認めず、ACh 負荷試験においても心表面冠動脈には有意な攣縮が誘発されなかった。しかしながら ACh 負荷時に再現性のある胸痛、虚血性心電図変化、心筋内乳酸産生が認められ、MVS による MVA と診断した。

Shimokawa らはこれまで冠攣縮の首座は血管平滑筋の過収縮であり、その分子機序として冠動脈平滑筋収縮の分子スイッチである Rho-kinase 活性化の亢進が中心的な役割を果たしていることを解明してきた¹(図 5)。実際の VSA 患者においても Rho-kinase 阻害薬により冠攣縮が良好に抑制されることが報告されている⁸。さらに Kikuchi らは VSA 患者において末梢血白血球中 Rho-kinase 活性は VSA の診断や疾患活動性評価に有用なバイオマーカーであることを明らかにした⁹。さらに Nihei らは末梢血白血球中 Rho-kinase 活性は同疾患における長期予後予測とリスク層別化にも有用であることを報告している¹⁰。

また MVS は冠微小血管における血管平滑筋の過剰収縮反応による機能的な血管内腔の狭小化であり、心筋虚血を引き起こし、狭心症症状を生じる¹¹。MVS は VSA と同様に ACh 負荷冠攣縮誘発試験により診断され¹¹、Ong らによって報告された国際診断基準によると、「アセチルコリン負荷冠攣縮誘発試験において心表面冠動脈に有意

な冠攣縮を認めず、普段感じている胸痛や虚血性心電図変化を認めるもの」と定義されている¹²。また MVS の診断について、Odaka らは血漿セロトニン濃度が MVS の有用なバイオマーカーになりうることを報告した¹³。さらに Mohri らは心表面冠攣縮と同様に、MVS 患者において Rho-kinase 阻害薬の冠動脈内投与が ACh 負荷試験において冠微小血管攣縮を抑制し、心筋虚血を改善することを報告している¹⁴。

1.3 冠動脈拡張障害

心表面冠動脈は導管血管であり冠血管抵抗や冠血流の調節にはほとんど寄与していない一方、冠微小血管に属する前細動脈や細動脈は冠動脈の灌流圧や血流量の変化に応じて、能動的な収縮と拡張により自身の血管径を変化させることで冠血管抵抗や冠血流の恒常的な調節の大部分を担っている⁶。即ち、冠微小血管は通常、心筋酸素需要の増加や心表面冠動脈の血流低下に伴い、冠血流量を安静時冠血流量の 4~5 倍まで増加させる能力を有している⁵。この冠血流調節機構の破綻に冠動脈拡張障害は大きく寄与しており、糖尿病や肥満、喫煙などの冠危険因子による内皮障害による機序や血管平滑筋の弛緩反応異常による機序が報告されている⁵。現在この冠動脈拡張障害の診断方法は様々な方法で検討されている。非侵襲的な評価としては、冠血流量の変化を心臓超音波で測定する手法¹⁵、心臓 MRI や陽電子放出断層撮影 (positron emission tomography: PET) による画像評価を用いた手法¹⁶が汎用されており、一方侵襲的な評価としては心臓カテーテル検査時に行う圧温度センサー付きのガイドワイヤーを冠動脈内に挿入し、冠血流予備能 (coronary flow reserve: CFR)、微小血管抵抗指数 (index of microcirculatory resistance: IMR) を測定する方法が報告されている^{17,18} (図 2)。冠動脈拡張障害の治療や長期予後について、Murthy らは非閉塞性冠動脈疾患患者において、CFR 低下群は正常群と比較し、有意に心血管イベント発生率が高く予後が不良であることを報告した¹⁹。また Lee らは非閉塞性冠動脈疾患患者において、CFR と IMR 両者を測定し、両者とも異常を呈した群はその他の群に比較し、心血管イベント発生率が有意に高値であったことを報告した²⁰。

1.4 包括的な冠動脈機能障害の診断と予後への影響

前述したように、非閉塞性冠動脈疾患患者において、冠動脈過収縮反応と冠動脈拡張障害の2種類に大別される冠動脈機能異常は狭心症症状や患者のQOLだけでなく、長期予後不良にも影響しており、その重要性は近年広く認知されてきている。またそれぞれの病態について、近年その詳細な機序や診断方法、予後への影響が徐々に明らかになってきている。しかしながら、これら2つの病態を同一患者において評価し、その合併や予後への影響を検討した報告は未だ存在しない。本研究では胸痛または虚血性心電図変化を有する非閉塞性冠動脈疾患患者において、冠動脈過収縮反応としてVSAとMVSの頻度を検討すると同時に、冠動脈拡張障害の程度をCFRとIMRを用いて評価し、それらの予後への影響を検証した。

2. 研究目的

本研究の目的は、胸痛または虚血性心電図変化を有する非閉塞性冠動脈疾患患者において、冠動脈機能異常として冠動脈過収縮反応と冠動脈拡張障害の両者を包括的に検討し、その予後への影響を明らかにすることである。

3. 研究方法

本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を受け (No.2016-643)、すべての患者から本研究の参加について書面で同意を得た。

3.1 対象患者

2014年11月から2017年7月の間に、胸痛または虚血性心電図変化を主訴に狭心症が疑われた合計699症例が新規に冠動脈造影を施行した。そのうち器質的有意狭窄病変または閉塞病変が認められず、典型的な狭心痛または虚血性心電図変化を有し、症状の好発時間帯や症状持続時間などの病歴から冠動脈機能異常の関与が疑われた243例に対してACh負荷冠攣縮誘発試験および冠動脈生理学的検査を施行した。それらのうち明らかな心筋疾患が確認された14例、以前に冠動脈ステント留置が行われた7例、気管支喘息などの併存疾患のためAChもしくはアデノシン投与が困難な症例や検査中の血圧低下、安静臥床の継続困難や慢性腎不全による造影剤使用量の制限により全ての検査を施行できなかった35例を除外し、最終的に187例を本症例の解析対象とした(図6)。

3.2 アセチルコリン負荷冠攣縮誘発試験

ACh負荷冠攣縮誘発試験は、カルシウム拮抗薬、硝酸薬などの冠拡張剤を24時間以上休止した上で、日本循環器学会の「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン」に基づき、標準的な手技で実施した²¹⁾。以下に検査手順について簡潔に述べる。

- 1) 右心室への一時的体外ペーシング電極の挿入
- 2) 左右冠動脈のコントロール造影
- 3) 左冠動脈内ACh注入(20/50/100 µgと漸増)
- 4) 左冠動脈で有意な冠攣縮が誘発されない場合、または誘発された冠攣縮が自然に寛解した場合に、右冠動脈に対してもACh負荷を実施した(20/50 µgと漸増)。

5)冠攣縮が誘発された場合は、その時点で速やかに硝酸イソソルビド (ISDN) 5 mg を冠動脈内に注入し冠攣縮を解除した。冠攣縮が誘発されなかった場合においても、ISDN を冠動脈内注入し冠動脈拡張後に最終造影を施行した。

VSA の診断は、日本循環器学会のガイドラインに基づき、「狭心痛および虚血性心電図変化の虚血兆候を伴う、冠動脈の一過性の完全、又は亜完全閉塞 (>90 %狭窄)」と定義した²¹。ACh 負荷冠攣縮誘発試験の VSA 診断感度は 90 %、特異度は 99 %と報告されている²²。

3.3 冠微小血管攣縮の診断

MVS は、前述した日本循環器学会の冠攣縮性狭心症ガイドラインにも言及されている診断方法に準拠し、冠動脈内 ACh 投与に伴う心筋内乳酸産生の有無により診断した。乳酸値は冠動脈入口部に挿入した診断カテーテルと、冠静脈洞に挿入した血液サンプル採取用のカテーテルより 1 ml の血液を採取し、迅速に分析器 (ABL8000 FLEX system, RADIOMETER, Copenhagen, Denmark) により測定した。乳酸採血は、冠攣縮誘発試験実施前、左冠動脈への ACh 各投与量 (20/50/100 µg) 投与後 1 分、ISDN 投与後に行った。正常であれば心筋で乳酸が摂取されるため冠動脈入口部の乳酸値は冠静脈洞の乳酸値よりも高値であるが、心筋虚血時には、心筋内における嫌気性代謝により乳酸が産生され、冠静脈洞の乳酸値が冠動脈入口部よりも高値となる。この冠循環中の乳酸産生は、心筋虚血の鋭敏な指標であることが知られている²³。本研究では、冠攣縮誘発試験において、心表面冠攣縮が陰性であるにも関わらず、乳酸産生を認めた症例を MVS と定義した^{13,14}。

3.4 冠動脈生理学的検査

冠動脈生理学的機能検査は心臓カテーテル検査中の ACh 負荷冠攣縮誘発試験に引き続いて、過去に報告され標準化されている手法を用いて実施した^{17,20,24}。冠動脈生理学的機能検査において、心表面冠動脈から冠微小血管にいたるまでの拡張能を反映する指標である CFR と冠微小血管抵抗の指標である IMR は熱希釈法を用いて測定した。図 7 に本研究における CFR と IMR 測定の模式図を提示する。測定におい

て、まず6フレンチ径のPCI用ガイディングカテーテルを左冠動脈に挿入し、圧温度センサー付きのガイドワイヤー (Certus Pressure Wire, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota) を左前下行枝の遠位部まで挿入する。ISDN5mg を左冠動脈に投与後、ベースライン時の平均近位冠内圧 (P_a)、平均遠位冠内圧 (P_d)を測定し、3-5 ml の常温生理食塩水を冠注して得られた熱希釈曲線から平均通過時間 (mean transit time: T_{mn}) を算出する。次にアデノシン三リン酸 (Adenosine triphosphate: ATP)を140 μ g/kg/min で経末梢静脈的に持続投与を行い、冠動脈抵抗血管の最大拡張状態である最大充血状態 (hyperemia)を獲得した。そして最大充血時の P_a 、 P_d 、 T_{mn} をそれぞれ測定し、以下の式を用いてCFRとIMR 値を算出した。

CFR = ベースライン時の T_{mn} / 最大充血時の T_{mn}

IMR = 最大充血時の P_d × 最大充血時の T_{mn}

さらに冠動脈拡張機能障害における Rho-kinase の関与を評価するため、最大充血時の CFR・IMR 測定終了後、ATP の全身投与終了から5分程度間隔を空け、血圧上昇などでATP の効果が切れたことを確認した。その後特異的 Rho-kinase 阻害薬ファスジル (30 mg) の左冠動脈内投与を行い、再度 CFR と IMR の測定を行った。最大充血時と Rho-kinase 阻害薬投与時の CFR および IMR の変化率を以下の計算式を用いて算出した。

CFR 変化率: (ファスジル投与時 CFR - 最大充血時 CFR) / 最大充血時 CFR

IMR 変化率: (ファスジル投与時 IMR - 最大充血時 IMR) / 最大充血時 IMR

CFRとIMRの異常カットオフ値については、過去に報告された数値に基づき、CFR2.0未満をCFR 低値、IMR20以上をIMR 高値と定義した^{19,25}。

3.5 主要評価項目と予後追跡調査

ACh 負荷試験および冠動脈生理学的検査による診断確定日を追跡調査開始日として、当科外来通院もしくは他の医療機関通院において慢性期追跡調査を施行した。当科外来通院者については外来受診時の記録を使用し、他の医療機関通院者については質問紙による調査あるいは電話連絡による調査を施行した。主要評価項目とし

では心血管死亡、非致死性心筋梗塞、不安定狭心症による入院を含む主要心血管イベント (Major Adverse Cardiovascular Events: MACE) と定義した。不安定狭心症による入院については日本循環器学会の「非 ST 上昇型急性冠症候群の診療に関するガイドライン」に基づき、医療機関受診日前の2ヶ月以内に新規発症した狭心症のうち、虚血性心電図変化や心筋逸脱酵素の上昇を認め入院加療を要したものと定義した²⁶。平均追跡期間は618日(四分位数範囲、interquartile range [IQR]: 373- 814)であった。

3.6 統計解析

全ての連続データは平均±標準偏差 (standard deviation: [SD])、または中央値 (interquartile range: IQR) で表記し、カテゴリー変数は%で表記した。連続変数の比較は、分散正規性に応じて2群以上の比較には Kruskal-Wallis 検定を、2群間の比較には Mann-Whitney 検定を用いた。またカテゴリー変数の比較にはカイ二乗検定を用いた。MACEによる累積心血管イベント発生率は Kaplan-Meier 曲線を用いて算出し、多群間での比較には log-rank 検定を用いた。多群間での累積心血管イベントに対するハザード比と95%信頼区間の算出と比較には Cox 比例ハザード回帰分析を用いた。冠動脈拡張障害に関連する因子を解析するためのロジスティック回帰分析では、変数として性別、年齢、喫煙の有無、VSAの有無、MVSの有無、eGFR、高感度CRP、高感度トロポニン T、左室拡張能 (E/e') を用い、ステップワイズ法を用いて解析した。P 値<0.05 の場合に統計学的有意差があると判断した。統計解析には JMP Pro14 (SAS Inc, Cary, NY, USA)と SPSS statistics 22 (IBM Corp, Armonk, NY, USA)を用いて行った。

4. 結果

本研究のフローチャートを図6に提示する。2014年11月から2017年7月の間に、胸痛または虚血性心電図変化を主訴に狭心症が疑われた合計699症例が新規に冠動脈造影を施行された。そのうち器質的有意狭窄病変または閉塞病変が認められず、典型的な狭心痛または虚血性心電図変化を有し、症状の好発時間帯や症状持続時間などの病歴から冠動脈機能異常の関与が疑われた243例に対してACh負荷冠攣縮誘発試験および冠動脈生理学的検査を施行した。それらのうち明らかな心筋疾患が確認された14例、以前に冠動脈ステント留置が行われた7例、気管支喘息などの併存疾患のためAChもしくはアデノシン投与が困難な症例や検査中の血圧低下、安静臥床の継続困難や慢性腎不全による造影剤使用量の制限により全ての検査を施行できなかった35例を除外し、最終的に187名（男性/女性 113例/74例、63.2±12.3[SD]歳）を解析対象とした。

4.1 冠攣縮性狭心症の有無による検討

ACh負荷冠攣縮誘発試験の結果、解析対象症例187例のうち心表面冠攣縮が誘発され、普段感じている胸部症状や虚血性心電図変化などからVSAと診断された症例は128例（68%）、心表面冠攣縮は陰性であるも心筋内乳酸産生を認めMVSと診断された症例は32例（17%）であった。まず全187症例をVSA陽性群（VSA群、n=128）とVSA陰性群（non-VSA群、n=59）に分け比較検討を行った（図8）。VSA群とnon-VSA群の間で、年齢、性別、既往歴や入院時検査所見などの患者背景について有意差は認めなかった（表1）。この2群間において冠動脈拡張機能を比較すると、VSA群とnon-VSA群の間でCFR値はほぼ同等であったが（図9 A）、IMR値はVSA群において有意に高値であった（17.5(12.0 23.3) vs .14.7(11.0 17.8), $P<0.05$ ）（図9 B）。また、non-VSA群、VSA群、MVS群におけるCFR値とIMR値の相関関係を検討したところ、non-VSA群とMVS群ではCFR値とIMR値の間に有意な相関関係は見られなかったが

(**図10 A, C**)、VSA群においては両者の間に有意な負の相関が認められた ($R=-0.30$, $P<0.0001$) (**図10 B**)。

4.2 冠動脈拡張機能障害の有無による検討

次に解析対象症例187例をCFR 2.0、IMR 20を異常値カットオフ値として、冠動脈拡張機能障害の有無と程度によって以下の4群、第1群(拡張能正常群、 $n=84$)、第2群(IMR高値群、 $n=37$)、第3群(CFR低値群、 $n=39$)、そして第4群(IMR高値かつCFR低値群、 $n=27$)に分類した。**(図11、図12)**。それら4群間で、年齢、性別や高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙などの冠危険因子や心臓超音波検査で測定された心機能に有意な差は認められなかった**(表2)**。しかしながら血液検査において、第4群は他の3群と比較し、高感度CRPが有意に高値であり ($P<0.05$)、高感度トロポニンT も有意に上昇していた ($P<0.05$) **(表2)**。また4群間における冠動脈拡張機能指標の比較では、CFR値は第4群において最も低値であり ($P<0.001$)、IMR値は第2群で最も高値であった ($P<0.001$) **(表2)**。

さらに同一患者における冠動脈拡張機能障害と冠動脈過収縮反応の合併頻度を検討した。まずACh負荷冠攣縮誘発試験の結果によって、心表面冠攣縮が誘発されたVSA群 ($n=128$)、心表面冠攣縮は陰性であるも心筋乳酸産生を認めたMVS群 ($n=32$)、冠動脈過収縮反応陰性群 ($n=27$)に分け、それぞれの群において前述の通りCFR 2.0、IMR 20を異常値カットオフ値として、冠動脈拡張機能障害の有無と程度の分布を検討した**(図13)**。過収縮反応陰性群では第1群が14例 (52%)、第2群が3例 (11%)、第3群が8例 (21%)、そして第4群が2例 (7%)であった。またMVS群では第1群が17例 (53%)、第2群が6例 (19%)、第3群が8例 (25%)、第4群が1例 (3%)であり、VSA群では第1群が53例 (41%)、第2群が28例 (22%)、第3群が23例 (18%)、そして第4群が24例 (19%)であった。

次に冠動脈拡張機能障害の有無と程度によって分けられた4群間でACh負荷冠攣縮誘発試験により診断されたVSAとMVSの合併率を比較した**(図14)**。ACh負荷冠攣縮誘発試験において心表面冠攣縮が誘発され臨床的にVSAと診断された症例の頻度はそれぞれ、第1群63% ($n=53$)、第2群76% ($n=28$)、第3群59% ($n=23$)、第4群89%

(n=24)であり、第4群でVSA合併率が最も高率であった ($P<0.05$)。一方、心表面冠攣縮が陰性であるも心筋乳酸産生を認め、MVS陽性と診断された症例の各群における頻度は第1群で20% (n=17)、第2群で16.2% (n=6)、第3群で21% (n=8)、第4群で4% (n=1)であり、MVSの合併率については4群間で有意差は認めなかった。

4.3 冠動脈拡張機能障害と長期予後

解析対象症例187例の長期予後として、平均追跡期間618日間 (四分位数範囲、interquartile range [IQR]: 373- 814)における心血管死亡、非致死性心筋梗塞、不安定狭心症による入院で定義された主要心血管イベント (Major Adverse Cardiovascular Events: MACE) の発生率を検討した。追跡期間中に、心血管死亡1例、不安定狭心症による入院4例を含む合計5例のMACEが観察された。不安定狭心症により入院した4例は全てVSAもしくはMVSによる胸部症状の再燃・増悪によるものと診断された。CFR値とIMR値を用いて冠動脈拡張機能障害の程度により分類された4群間におけるMACEの発生率はそれぞれ、第1群1.9%、第2群0%、第3群2.7%、第4群14.6%であり、第4群で有意に高率にMACEが発生しており (log-rank test for overall comparison, $P<0.05$)、冠動脈拡張機能が正常である第1群に対する第4群のMACE発生ハザード比は9.12であった[ハザード比 (95% 信頼区間) 9.12 (1.17-184.34), $P<0.05$] (図15)。またCFRとIMR両者が正常範囲でリファレンスとした第1群 (合計84例、MACE1例)とCFR、IMR両者の異常を有する第4群 (合計27例、MACE4例)において与えられたサンプル数と有意水準0.05の下で経験的に得られたlog-rank検定の検出力を算出したところ検出力は0.893であった²⁷。さらに冠動脈過収縮反応陰性群、VSA群、MVS群における心血管イベント発生症例の分布の検討と発生率の比較を行った (図16)。心血管イベントはVSA群で4例、MVS群で1例発症し、分布の内訳はVSA群において第1群が1例、第4群が3例、MVS群において第3群が1例であった (図16 A)。また過収縮反応陰性群、MVS群において第1群から第4群の間に心血管イベント発生率に有意差を認めなかったが、VSA群において第4群は他の群と比較し心血管イベント発生率が高い傾向を認めた ($P=0.05$) (図16 B)。

次に、ロジスティック回帰分析を施行し、予後不良と関連するCFR低値かつIMR高値を呈する冠動脈拡張機能障害（第4群）の予測因子を検討した（表3）。年齢、性別、喫煙、高血圧、脂質異常症、糖尿病、VSAの合併、MVSの合併、eGFR値、高感度CRP値、高感度トロポニンT陽性、心臓超音波検査における左室拡張能の指標であるE/e'を共変量としてステップワイズ法による多変量解析を行うと、唯一「VSAの合併」がCFR低値かつIMR高値を呈する冠動脈拡張機能障害の独立した予測因子であることが示された [オッズ比 (95%信頼区間) 3.25 (0.90-11.72), P=0.07] (表3)。

4.4 Rho-kinase阻害薬ファスジルの冠動脈投与によるCFR、IMRの変化

冠動脈拡張機能障害におけるRho-kinaseの関与を明らかにするため、アデノシン投与による最大充血状態におけるCFR、IMR測定後に、特異的Rho-kinase阻害薬ファスジルを左冠動脈内に冠注し、再度CFRとIMRの測定を行った。第1群から第4群各群でのファスジル投与によるCFR値、IMR値の変化を図17に提示する。ファスジル投与により、第2群（アデノシン投与最大充血時:2.88 (2.38 3.76) vs. ファスジル投与後:4.01(2.51 5.51), P<0.05) と第4群（アデノシン投与最大充血時:1.52 (1.24 1.83) vs. ファスジル投与後:2.51 (1.55 3.88), P<0.0001) において有意なCFR値の上昇が認められた。同時に、第4群においてのみファスジル投与によってIMR値が有意に低下した（アデノシン投与最大充血時:26.4 (23.6 39.8) vs. ファスジル投与後:17.8 (12.5 23.0), P<0.0001)。

さらに、アデノシン投与最大充血時とファスジル投与時のCFRおよびIMRの変化率を算出し、4群間で比較検討してみると、ファスジル投与によるCFR変化率は第4群において他の3群に比較して最も高く (P<0.0001)、IMR変化率も第4群において最も大きく低下した (P<0.0001) (図18)。このことは、第4群では他の3群と比較し、Rho-kinase阻害薬ファスジルの冠動脈内投与により顕著な冠動脈拡張機能の改善が達成されたことを意味する。

最後に、Cox比例ハザード回帰分析を用いて本研究におけるMACE発症の危険因子を同定した。年齢、性別(女性)、喫煙、高血圧、糖尿病、脂質異常症、VSAの合併、高感度CRP、高感度トロポニンT陽性、CFR値、CFR変化率を共変量として、ステップワイズ法を用いて多変量解析を行うと、ファスジル冠動脈内投与後のCFR変化率がMACE発生の独立した危険因子であった。[ハザード比 (95% 信頼区間) 1.01 (1.00 – 1.02), $P < 0.05$] (表4)。

5. 考察

本研究における主要な知見をまとめる。胸痛を訴える非閉塞性冠動脈疾患患者において、(1) CFR低値かつIMR高値を呈する高度な冠動脈拡張機能障害を有する群ではVSAを高頻度に合併し、その他の3群と比較して有意に予後不良であった、(2) ロジスティック回帰分析を用いた多変量解析の結果、ACh負荷冠攣縮誘発試験によって診断されたVSAはCFR低値かつIMR高値を呈する冠動脈拡張機能障害の独立予測因子であった、(3) 選択的Rho-kinase阻害薬ファスジルは最も重度な冠動脈拡張機能障害を有する第4群においてCFRとIMRの両者を有意に改善し、ファスジル投与後のCFR変化率は主要心血管イベント発生の独立した危険因子であった、以上3点が挙げられる。本研究は胸痛や虚血性心電図変化を有する非閉塞性冠動脈疾患患者において、心表面冠動脈と冠微小血管両者における冠動脈過収縮反応と冠動脈拡張障害の2つの冠動脈機能障害を包括的に評価することで、心表面冠攣縮と冠動脈拡張機能障害の合併は慢性期予後不良と相関し、その機序としてRho-kinase活性が強く関与している可能性を示唆した世界で初めての研究と言える。

5.1 非閉塞性冠動脈疾患患者における冠動脈機能異常の多様性

心表面冠動脈に動脈硬化を基にする器質的な狭窄が無いにもかかわらず、胸痛や虚血性心電図変化を来す非閉塞性冠動脈疾患患者において、冠動脈過収縮反応や冠動脈拡張機能障害などの冠動脈機能異常の存在を検討する重要性は近年認識されるようになってきたが、それらの病態や臨床的意義は未だ完全には明らかにされていない。またこれまでの冠動脈機能異常についての研究は冠動脈過収縮反応もしくは冠動脈拡張機能障害いずれか一方の病態にのみ扱ったものがほとんどであった。例えば、器質的な有意狭窄を有さない患者におけるCFRの測定は長期予後のリスク層別化に有用であることが報告されている^{24,28}。さらに、Leeらは胸痛を主訴に冠動脈造影検査が施行し、有意な器質的狭窄を有さず冠動脈血行再建術の適応が無い患者においてCFRとIMRを測定し、CFRとIMR両者ともに異常を呈した症例はその他の

症例に比べ心血管イベント発生率が有意に高率であったと報告している²⁰。しかしながら、それらの研究において冠動脈過収縮反応(冠攣縮)の合併の有無については検討されておらずCFRやIMRで評価された冠動脈拡張機能障害と冠攣縮の間にどのような関係があり、それら冠動脈機能異常が長期予後にどのような影響を及ぼし得るのかは明らかになっていなかった。このため本研究では心表面冠動脈と冠微小血管から成る冠循環システムにおいて、冠攣縮を引き起こす冠動脈過収縮反応と冠動脈拡張機能障害の2つの病態について同一患者で包括的に検討した。

本研究では、胸痛もしくは虚血性心電図変化を有した非閉塞性冠動脈疾患患者をまず ACh 負荷冠攣縮誘発試験の結果から心表面冠攣縮陽性の VSA の有無により VSA 群と non-VSA 群の 2 群に分類し、次に先行研究において用いられた CFR 2.0、IMR 20 を異常値カットオフ値とする冠動脈拡張機能障害の有無と程度によって 4 群に分け比較検討を行った。本研究全対象患者において、CFR 正常かつ IMR 正常で冠動脈拡張機能が正常であったのは第 1 群 84 例 45%であり、のこり 55%の症例は CFR、IMR 値いずれかもしくは両者の異常を呈しており、それら2つのパラメーターの分布は先行研究において報告されたものとほぼ一致していた²⁰。さらに同一患者で実施した ACh 負荷冠攣縮誘発試験において、全症例のうち 68.5%に当たる 128 症例が VSA、17.1%に当たる 32 例が MVS と診断され、合計として全対象症例のうち 85.6%においてアセチルコリンに対する冠動脈過収縮反応、つまり冠動脈攣縮が認められた。

本研究ではアセチルコリンに対する冠動脈過収縮反応(冠攣縮)と冠動脈拡張機能障害の相関について、対象症例を過収縮反応の有無で分けた場合と、動脈拡張機能障害の有無と程度によって分けた場合の 2 つの側面から解析し検討した。まず心表面の冠攣縮誘発の有無によって分類した VSA 群と non-VSA 群との比較では、2 群間で CFR 値には有意な差を認めないものの、VSA 群では IMR 値が有意に高値であった。これらの結果は、VSA 患者において CFR 値は正常範囲であったが冠微小血管抵抗が上昇していたとする Yamanaga らの報告と一致していた²⁹。これまでに、ACh 冠動脈内投与に対する血管反応異常と CFR や IMR を用いた冠動脈拡張機能評価を同一症例において行った研究は 2 つ報告されている^{18,30}。それらの研究では、ACh に対する血管反応異常を有する群では ATP 負荷による最大充血時の冠血流量が低下してお

り、冠動脈内皮機能低下が冠動脈拡張機能障害をもたらす主要な機序であると結論付けられている。しかしながら、AChは冠動脈において血管内皮だけでなく血管平滑筋にも作用することが以前より示されており¹、これらの報告には冠動脈過収縮反応により冠血流量が低下する機序において血管平滑筋の機能異常が関与している可能性の検討が欠落しているだけでなく、ACh負荷に伴う胸痛等の胸部症状の出現の有無や虚血性心電図変化などの臨床的所見についての情報も欠如している。本研究においては、ACh負荷に対する冠動脈の単なる血管反応を評価するだけでなく、日本循環器学会の冠攣縮性狭心症のガイドライン²¹やCOVADIS (Coronary Vasomotor Disorders International Study Group)グループが提唱する冠攣縮性狭心症の国際診断基準³¹に基づき、心筋虚血による症状や心電図変化の有無も評価し、VSAもしくはMVAといった臨床診断がつくかどうかを検討している。胸痛や虚血性心電図変化を有する非閉塞性冠動脈疾患患者において、カルシウム拮抗薬を含む冠拡張薬による治療は症状改善だけでなく慢性期の心血管イベントを減少させることから、血管反応のみの評価だけでなく、VSAやMVSの正確な臨床診断をつけることは非常に重要であると考えられる。

また、これまで欧米を中心に非閉塞性冠動脈疾患患者において冠動脈拡張機能障害が慢性期の心血管イベント発生に関与すると報告されてきたが^{24,28}、それらの研究では冠攣縮等の冠動脈過収縮反応については全く言及されず、冠攣縮が長期予後に与える影響について注目されていなかった。本研究では、VSA群のうち60%以上はCFR正常であり、CFRの低下とアセチルコリンに対する心表面冠動脈の過収縮反応の存在が単純に相関していると考え難い結果であった。しかしながら、CFR低値かつIMR高値を呈する、より高度な冠動脈拡張機能障害を有する群において、VSAの合併は独立した予測因子であり、両者の間には密接な相関があり、共通した機序が存在する可能性が考えられた。加えて近年の研究から、欧米における非閉塞性冠動脈疾患患者や陳旧性心筋梗塞患者の心筋虚血のメカニズムとしてVSAの頻度が以前考えられていたよりも高いことが明らかになっており^{32,33}、非閉塞性冠動脈疾患の病態においてVSAは過小評価されてきた可能性があり、今後十分検討されるべきであると考えられる。また冠動脈過収縮反応陰性群、MVS群において、CFRとIMRに

よる4群間の比較では心血管イベント発生率に有意を認めなかったが、VSA群において第4群は他の群に比較し心血管イベント発生率が高い傾向を認めた。この結果からVSA患者において冠微小血管機能としてCFR・IMRを測定することは心血管イベントの高リスク群の判別に有用である可能性が示唆された。

5.2 Rho-kinase活性を介した冠動脈拡張障害と過収縮反応の相関

本研究において、CFR低値かつIMR高値を呈する最も冠動脈拡張機能障害が強い第4群は心血管死亡、非致死性心筋梗塞と不安定狭心症による入院で定義された主要心血管イベント発生率が他の3群に比較し、有意に高率であった。これは非閉塞性冠動脈疾患患者をCFRとIMR値を用いて長期予後を評価した前述のLeeらの報告と矛盾しない結果であった²⁰。また第4群の89%はVSAを合併しており、多変量ロジスティック回帰分析でもVSAの合併は、CFR低値かつIMR高値を呈する冠動脈拡張障害の独立した予測因子であった。この結果から以下の重要な2点が考察できる。

第一に非閉塞性冠動脈疾患患者において、心表面冠攣縮と冠微小血管拡張障害の合併が慢性期の心血管イベント発症の高リスクになりうる点が示唆された点である。心表面冠動脈の冠攣縮や冠トーンズの亢進に直面した場合、冠微小血管が拡張することは正常な反応であると考えられ、第4群の患者はその重要な代償機転が欠落している可能性が高いと考えられる⁵。本研究で示した、non-VSA群ではCFR値とIMR値の間には有意な相関関係は見られなかったのに対し、VSA群においてCFR値とIMR値が有意な負の相関関係が認められたことも、先に述べたことを裏付けていると考えられる。

第二に、本研究において冠動脈過収縮反応と冠動脈拡張機能障害の間に共通の発症機序の存在が示唆された点である。本研究では選択的Rho-kinase阻害薬であるファスジルはVSAの頻度が最も高かった第4群において、他の3群と比較し、冠微小血管拡張機能の指標であるCFR値とIMR値を最も顕著に改善した。Shimokawaらはこれまでに、Rho-kinase活性が心表面冠攣縮だけでなく冠微小血管攣縮においても重要な役割を果たしていることを報告してきたが^{9,10,14}、本研究ではそれらに加え世界で初めてRho-kinase活性が冠微小血管拡張機能障害の成因に大きく関与していることを

示した。この結果から、Rho-kinaseは狭心症治療戦略における新たな治療標的になりうる可能性が示唆された。またこれまでの報告においては、CFRは冠動脈造影で評価される器質的な冠動脈狭窄の重症度や高血圧や喫煙などの冠危険因子と比べ、慢性期の心血管イベントの予測能に優れているとされてきた²⁴。しかしながら、本研究におけるファスジル投与によるCFR変化率のほうが、アデノシン投与による最大充血時CFR実測値よりも、より密接に不良な長期予後と関連していた。これらの結果は、非閉塞性冠動脈疾患患者のうち、特にVSAと冠動脈拡張障害を合併する心血管イベント発症高リスク群において、Rho-kinaseは重要な治療標的になる可能性を示唆していると考えられる。

最後に、これまでシンドロームXなど非閉塞性冠動脈疾患において高感度CRPの上昇はCFRの低下と相関することが報告されている³⁴。さらに近年我々は冠動脈血管周囲の炎症がRho-kinase活性と関連し、冠動脈攣縮の原因となっていることを報告した³⁵。実際本研究において、冠動脈拡張障害の最も強い第4群では他の群と比較し、高感度CRP値が有意に高値であり、Rho-kinase活性化亢進と相関する軽微な慢性炎症は、心表面冠動脈と冠微小血管両者の機能異常を引き起こす共通の発症機序の一つである可能性が示唆された。

5.3 本研究の限界

本研究は幾つかの限界を含んでいる。第一に、本研究は単施設による探索的研究である。今後、本研究の結果を検証するための、より大規模な研究が必要である。第二に、対象患者の慢性期追跡調査期間内における主要心血管イベントの発生数が少ないため、統計学的な検定力の低下を来している可能性が高い。加えて、本研究において発生した心血管イベントの大部分は不安定狭心症による入院であった。しかしながら、本研究における不安定狭心症の定義は虚血性心電図変化を伴う狭心症症状の再燃もしくは増悪であり、発生した全心血管イベントに対する不安定狭心症による入院発生の割合(80%)はこれまでの報告と同一であった^{36,37}。第三に、本研究では冠動脈生理学的検査(CFR、IMR測定)を右冠動脈や左冠動脈回旋枝では実施していないことである。この理由として、左冠動脈前下行枝は冠動脈主要3分枝のうち、最も

灌流域が広く、左前下行枝における冠動脈拡張能測定が最も広範な冠微小血管の拡張能を反映していると考えられており、実際に過去の報告においても左前下行枝での測定が主であったことが挙げられる^{17,25}。第四に、冠攣縮誘発試験において低容量のAChで心表面冠攣縮が誘発された場合、胸痛や心電図変化、乳酸産生から冠微小血管攣縮合併の有無を評価することは困難である。本研究において冠攣縮性狭心症と診断された症例における冠微小血管攣縮合併の頻度は過少評価されている可能性がある。最後に本研究においては、慢性期追跡期間における胸部症状やQOLの変化についてのデータを調査しておらず、今後の研究において調査が必要であると考えられる。

6. 結語

本研究の結果から、胸痛や虚血性心電図変化を有する非閉塞性冠動脈疾患患者において、冠動脈過収縮反応と冠動脈拡張障害の合併は予後不良と関連し、その機序としてRho-kinase活性の関与が示唆された。

7. 謝辞

本研究を纏めるにあたり、多大な御指導を賜りました当教室の下川宏明教授に深く感謝申し上げます。

また研究を直接御指導いただきました当科の高橋潤講師、統計解析について御指導をいただきました宮田敏准教授に心より感謝申し上げます。さらに研究開始当初より度々ご助言いただきました当科虚血グループの先生方と当科実験補助員の山下宏美さんに心より感謝申し上げます。

8. 参考文献

1. Shimokawa H. 2014 williams harvey lecture: Importance of coronary vasomotion abnormalities - From bench to bedside. *Eur Heart J* 2014;**35**:3180–3193.
2. Crea F, Camici PG, Merz CNB. Coronary microvascular dysfunction: An update. *Eur Heart J* 2014;**35**:1101–1111.
3. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;**362**:886–895.
4. Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, Light-McGroary KA, Shah RU, Gulati M, Duvernoy C, Walsh MN, Merz CNB. Emergence of nonobstructive coronary artery disease: A woman's problem and need for change in definition on angiography. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:1918–1933.
5. Camici PG, D'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: Mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol* 2015;**12**:48–62.
6. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007;**356**:830–840.
7. Bruyne B De, Oldroyd KG, Pijls NHJ. Microvascular (dys)function and clinical outcome in stable coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:1170–1172.
8. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, Urakami L, Usui M, Takeshita A. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation* 2002;**105**:1545–1547.
9. Kikuchi Y, Yasuda S, Aizawa K, Tsuburaya R, Ito Y, Takeda M, Nakayama M, Ito K, Takahashi J, Shimokawa H. Enhanced rho-kinase activity in circulating neutrophils of patients with vasospastic angina: A possible biomarker for diagnosis and disease activity assessment. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1231–1237.
10. Nihei T, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Odaka Y, Tsuburaya R, Nishimiya K, Matsumoto Y, Ito K, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Prognostic impacts of Rho-kinase activity in circulating leucocytes in patients with vasospastic angina. *Eur Heart J* 2018;**39**:952–959.

11. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, Tagawa H, Ichiki T, Shimokawa H, Takeshita A. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 1998;**351**:1165–1169.
12. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, Kaski JC, Merz CNB. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018;**250**:16–20.
13. Odaka Y, Takahashi J, Tsuburaya R, Nishimiya K, Hao K, Matsumoto Y, Ito K, Sakata Y, Miyata S, Manita D, Hirowatari Y, Shimokawa H. Plasma concentration of serotonin is a novel biomarker for coronary microvascular dysfunction in patients with suspected angina and unobstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;**38**:489–496.
14. Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, Masumoto A, Takeshita A. Rho-kinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:15–19.
15. Mygind ND, Michelsen MM, Pena A, Frestad D, Dose N, Aziz A, Faber R, Høst N, Gustafsson I, Hansen PR, Hansen HS, Merz CNB, Kastrup J, Prescott E. Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: The iPOWER Study. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e003064.
16. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, Desai AS, Groarke JD, Osborne MT, Hainer J, Bibbo CF, Dorbala S, Blankstein R, Carli MF Di. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2018;**39**:840–849.
17. Kobayashi Y, Fearon WF, Honda Y, Tanaka S, Pargaonkar V, Fitzgerald PJ, Lee DP, Stefanick M, Yeung AC, Tremmel JA. Effect of sex differences on invasive measures of coronary microvascular dysfunction in patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;**8**:1433–1441.
18. Lee BK, Lim HS, Fearon WF, Yong AS, Yamada R, Tanaka S, Lee DP, Yeung AC, Tremmel JA. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2015;**131**:1054–1060.
19. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Dorbala S, Blankstein R, Rimoldi O, Camici PG, Carli MF Di. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation* 2014;**129**:2518–2527.

20. Lee JM, Jung JH, Hwang D, Park J, Fan Y, Na SH, Doh JH, Nam CW, Shin ES, Koo BK. Coronary flow reserve and microcirculatory resistance in patients with intermediate coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:1158–1169.
21. JCS joint working group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary spastic angina) (JCS 2008). *Circ J* 2010;**74**:1745–1762.
22. Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Goto K, Miyag H, Ogawa H, Matsuyama K. Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol* 1988;**12**:883–888.
23. Sun H, Mohri M, Shimokawa H, Usui M, Urakami L, Takeshita A. Coronary microvascular spasm causes myocardial ischemia in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:847–851.
24. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, Johnson BD, Sopko G, Merz CNB. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia. Results from the national heart, lung and blood institute WISE (Women’s Ischemia Syndrome Evaluation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2825–2832.
25. Yang HM, Khush K, Luikart H, Okada K, Lim HS, Kobayashi Y, Honda Y, Yeung AC, Valantine H, Fearon WF. Invasive assessment of coronary physiology predicts late mortality after heart transplantation. *Circulation* 2016;**133**:1945–1950.
26. Guidelines for management of acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation (JCS 2012) . www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_kimura_h.pdf
27. Freedman LS. Tables of the number of patients required in clinical trials using the log-rank test. *Statistics in Medicine* 1982;**1**:121-129
28. Meuwissen M, Chamuleau SAJ, Siebes M, Winter RJ De, Koch KT, Dijkstra LM, Berg AJ Van Den, Tijssen JGP, Spaan JAE, Piek JJ. The prognostic value of combined intracoronary pressure and blood flow velocity measurements after deferral of percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;**71**:291–297.
29. Yamanaga K, Tsujita K, Komura N, Kaikita K, Sakamoto K, Miyazaki T, Saito M, Ishii M, Tabata N, Akasaka T, Sato K, Horio E, Arima Y, Kojima S, Tayama S, Nakamura S, Hokimoto S, Ogawa H. Single-wire pressure and flow velocity measurement for

quantifying microvascular dysfunction in patients with coronary vasospastic angina. *Am J Physiol Circ Physiol* 2015;**308**:478–484.

30. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;**8**:1445–1453.
31. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Merz CNB. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* 2017;**38**:2565–2568.
32. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries: The ACOVA study (abnormal coronary vasomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:655–662.
33. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Cammà G, Lanza GA, Crea F. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: Safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J* 2018;**39**:91–98.
34. Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:660–667.
35. Ohyama K, Matsumoto Y, Takanami K, Ota H, Nishimiya K, Sugisawa J, Tsuchiya S, Amamizu H, Uzuka H, Suda A, Shindo T, Kikuchi Y, Hao K, Tsuburaya R, Takahashi J, Miyata S, Sakata Y, Takase K, Shimokawa H. Coronary adventitial and perivascular adipose tissue inflammation in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:414-425.
36. Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura SI, Ogawa H, Shimokawa H. Clinical characteristics and long-term prognosis of vasospastic angina patients who survived out-of-hospital cardiac arrest: Multicenter registry study of the Japanese coronary spasm association. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2011;**4**:295–302.
37. Sato K, Kaikita K, Nakayama N, Horio E, Yoshimura H, Ono T, Ohba K, Tsujita K, Kojima S, Tayama S, Hokimoto S, Matsui K, Sugiyama S, Yamabe H, Ogawa H.

Coronary vasomotor response to intracoronary acetylcholine injection, clinical features, and long-term prognosis in 873 consecutive patients with coronary spasm: analysis of a single-center study over 20 years. *J Am Heart Assoc* 2013;**2**:1–12.

9. 図の説明

図1. 安定狭心症における心筋虚血の機序

安定狭心症患者において、心筋虚血が発生する機序としては(1)喫煙、高血圧、脂質異常症、糖尿病などの生活習慣病に伴う動脈硬化性粥腫の付着による冠動脈内腔の器質的狭小化や閉塞、(2)太い心表面冠動脈または冠微小血管の攣縮などの冠動脈過収縮に伴う機能的な内腔の狭小化や閉塞、(3)心筋酸素需要量増大に伴う冠血流増加時の冠拡張障害、の3つが考えられ、(2)と(3)は冠動脈機能異常と総称される。

図2. 冠動脈機能障害

冠動脈機能異常は、冠動脈過収縮反応と冠動脈拡張機能障害の2つに分類される。冠動脈過収縮反応は発生する部位により、太い冠動脈に起きる心表面冠攣縮と、前細動脈以下のより小径の冠動脈に生じる冠微小血管攣縮に分けられる。冠動脈拡張障害の本態は主として冠微小血管の拡張障害であり、冠血流予備能 (coronary flow reserve, CFR)の低下や微小血管抵抗指数 (Index of microcirculatory resistance, IMR)の上昇で評価される。

図3. 冠攣縮性狭心症 症例提示

60歳男性、冠危険因子としては高血圧、脂質異常症を有していた。

病歴:時間帯を問わない安静時胸痛を主訴に精査目的に入院した。冠動脈造影上器質的冠動脈狭窄病変を認めず、冠動脈機能異常が疑われ、ACh負荷冠攣縮誘発試験を実施した。

A) ACh100 μ g冠注により、左冠動脈全体に高度な攣縮が誘発され、再現性のある胸痛と虚血性心電図変化 (V4-6 ST低下)を伴った。

B) 硝酸イソソルビド投与後、胸部症状と心電図変化は消失し、冠攣縮も速やかに解除された。

これらの所見より、本症例は冠攣縮性狭心症と診断した。

図4. 微小血管狭心症 症例提示

56歳女性、冠危険因子としては高血圧を有していた。

病歴:夜間に好発する安静時胸痛を主訴に精査目的に入院した。冠動脈造影上器質的冠動脈狭窄病変を認めず、冠動脈機能異常が疑われ、ACh負荷冠攣縮誘発試験を実施した。

- A) コントロール造影では心表面の太い冠動脈には器質的冠動脈狭窄病変を認めなかった。
- B) ACh100 μ g冠注により、左冠動脈に有意な攣縮は誘発されなかったが、再現性のある胸部症状と虚血性心電図変化を認めた。また心筋内乳酸産生は陽性であった。

以上の所見より、本症例は冠微小血管攣縮による微小血管狭心症と診断した。

図5. 冠動脈トーンの分子調節機序

- A) 内皮由来弛緩因子を介した弛緩反応
- B) 血管平滑筋における収縮反応

図6. 本研究のフローチャート

2014年11月から2017年7月の間に、胸痛または虚血性心電図変化を主訴に狭心症が疑われ、冠動脈造影が施行された699例のうち、302例において器質的有意狭窄病変または閉塞病変が認められず、そのうち病歴などから冠動脈機能異常の関与が疑われた243例に対してACh負荷冠攣縮誘発試験および冠動脈生理学的検査を施行した。それらのうち明らかな心筋疾患が確認された14例、以前に冠動脈ステント留置が行われた7例、慢性腎不全など患者の全身状態等の諸事情により全ての検査を施行できなかった35例を除外し、最終的に187例を本症例の解析対象とした。

図7. 冠動脈生理学的検査

冠動脈生理学的機能検査において、心表面冠動脈から冠微小血管にいたるまで拡張能を反映する指標であるCFRと冠微小血管抵抗の指標であるIMRは熱希釈法を

用いて測定した。まず 6 フレンチ径の PCI 用ガイドワイヤを左冠動脈に挿入し、圧温度センサー付きのガイドワイヤ (Certus Pressure Wire, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota) を左前下行枝の遠位部まで挿入する。ISDN5mg を左冠動脈に投与後、ベースライン時の平均近位冠内圧 (P_a)、平均遠位冠内圧 (P_d) を測定し、3-5ml の常温生理食塩水を冠注して得られた熱希釈曲線から平均通過時間 (mean transit time: T_{mn}) を算出する。次にアデノシン三リン酸 (Adenosine triphosphate: ATP) を $140\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で経末梢静脈的に持続投与を行い、冠動脈抵抗血管の最大拡張状態である最大充血状態 (hyperemia) を獲得した。そして最大充血時の P_a 、 P_d 、 T_{mn} をそれぞれ測定し、以下の式を用いて CFR と IMR 値を算出した。

CFR = ベースライン時の T_{mn} / 最大充血時の T_{mn}

IMR = 最大充血時の P_d × 最大充血時の T_{mn}

図8. 冠攣縮性狭心症の有無による分類

本研究の解析対象症例187例をACh負荷冠攣縮誘発試験の結果から、心表面冠攣縮の有無によりVSA群 (n=128) と non-VSA群 (n=59) に分類した。

図9. non-VSA群とVSA群におけるCFR,IMRの比較

non-VSA群とVSA群の冠動脈拡張機能の比較において、両群間でCFR値に有意差は認めなかった(2.66(1.85 3.64) vs. 2.51(1.72 3.35), $P=0.34$) (A)。IMR値はVSA群において有意に高値であった (14.7(10.7 17.8) vs. 17.5(12.0 25.3), $P<0.05$) (B)。

図10. non-VSA群,VSA群,MVS群におけるCFR,IMRの相関

non-VSA群、MVS群ではCFR値とIMR値の間に有意な相関関係を認めなかったが (non-VSA群: $R=0.02$, $P=0.89$ 、MVS群: $R=0.03$, $P=0.89$)、VSA群においてCFR値とIMR値の間に有意な負の相関関係を認めた($R=-0.30$, $P<0.0001$)。

図11. 解析対象患者187症例のCFRとIMRによる分布

全対象患者をCFR値2.0とIMR値20をカットオフ値とし、CFR値とIMR値を用いて4象限に分類した。CFR正常かつIMR正常であり拡張障害を認めない第1象限が84例、CFR正常かつIMR高値である第2象限が37例、CFR低値かつIMR正常である第3象限が39例、CFR低値かつIMR高値である第4象限が27例であった。

図12. 対象患者のCFRとIMRによる分類

図10における第1象限に属する症例を第1群 (n=84)、第2象限を第2群 (n=37)、第3象限を第3群 (n=39)、第4象限を第4群 (n=27)とした。

図13. 冠動脈過収縮反応の各病態におけるCFR値とIMR値による分布

ACh負荷冠攣縮誘発試験の結果により、心表面冠攣縮が誘発されたVSA群 (n=128)、心表面冠攣縮は陰性であるも心筋乳酸産生を認めたMVS群 (n=32)、冠動脈過収縮反応陰性群 (n=27)に分け、それぞれの群においてCFR 2.0、IMR 20を異常値カットオフ値として、冠動脈拡張機能障害の有無と程度の分布を検討した。過収縮反応陰性群では第1群が14例 (52%)、第2群が3例 (11%)、第3群が8例 (21%)、そして第4群が2例 (7%)であった。またMVS群では第1群が17例 (53%)、第2群が6例 (19%)、第3群が8例 (25%)、第4群が1例 (3%)、VSA群では第1群が53例 (41%)、第2群が28例 (22%)、第3群が23例 (18%)、そして第4群が24例 (19%)であった。

図14. 各群における冠攣縮性狭心症、冠微小血管攣縮の頻度

冠動脈拡張機能障害の有無で分類された4群においてVSAと診断された症例は第1群で63% (n=53)、第2群で76% (n=28)、第3群で59% (n=23)、第4群で89% (n=24)であり、第4群においてVSAは最も高頻度であった (overall comparison $P<0.05$)。一方で心表面冠攣縮が陰性であり、MVS陽性と診断された症例の頻度は第1群で20% (n=17)、第2群で16.2% (n=6)、第3群で21% (n=8)、第4群で4% (n=1)であり、4群間で有意差は認めなかった。

図15. 各群における主要心血管イベント発生率の比較

冠動脈拡張機能障害の有無で分類された4群において心血管死亡、非致死性心筋梗塞、不安定狭心症による入院で定義されたMACEの発生率はそれぞれ、第1群で1.9%、第2群で0%、第3群で2.7%、第4群で14.6%であった (log-rank test for overall comparison, $P<0.05$)。Kaplan-Meier曲線を用いて累積心血管イベント発生率の4群間では第1群と比較し、第4群は心血管イベント発症の高リスク群であった [ハザード比 (95% 信頼区間) 9.12 (1.17 -184.34), $P<0.05$]。

図16. 冠動脈過収縮反応陰性群、VSA群、MVS群における主要心血管イベント発生症例の分布と発生率の比較

A) 主要心血管イベント発生症例の分布

本研究の追跡期間中において観察された主要心血管イベント発生症例は合計5例であり、そのうちVSA群が4例、MVS群が1例であった。VSA群のイベント発生症例のCFRとIMRを用いた4群間の内訳は第1群が1例、第4群が4例であり、MVS群では第3群が1例であった。

B) 主要心血管イベント発生率の比較

過収縮反応陰性群、MVS群における4群間の心血管イベント発生率に有意差を認めなかった。VSA群では第4群においてイベント発生率が高い傾向を認めた ($P=0.05$)。

図17. 最大充血時とRho-kinase阻害薬冠注後のCFR値、IMR値の比較

ATP投与による最大充血時のCFR値とIMR値を用いて分類された各4群におけるファスジル投与によるCFR値、IMR値の変化の比較では、CFR値について第2群 (最大充血時:2.88 (2.38 3.76) vs. ファスジル投与後:4.01(2.51 5.51), $P<0.05$) と第4群 (最大充血時:1.52 (1.24 1.83) vs. ファスジル投与後:2.51 (1.55 3.88), $P<0.0001$) において有意なCFR値の上昇を認めた。またIMR値について、第4群においてIMR値は有意に低下した (最大充血時:26.4 (23.6 39.8) vs. ファスジル投与後:17.8 (12.5 23.0), $P<0.0001$)。

図18. 第1-4群におけるCFR、IMR変化率の比較

ATPの投与による最大充血時とファスジル投与後のCFR変化率はそれぞれ第1群: -5.75 (-29.2 10.5)%、第2群: 8 (-20.3 82.7)%、第3群: 1.5 (-25.3 39.6)%、第4群: 75.3 (-0.7 155.3)%であり、第4群で最も高い結果であった ($P < 0.0001$)。またIMR変化率はそれぞれ第1群: 9.2 (-14.6 43.2)%、第2群: -22.6 (-47.5 36.3)%、第3群: -6.1 (-27.3 31.1)%、第4群: -40.6 (-64 -10.4)%であり、ファスジル投与により第4群で最もIMRが低下した ($P < 0.0001$)。

10. 図

図1. 安定狭心症における心筋虚血の機序

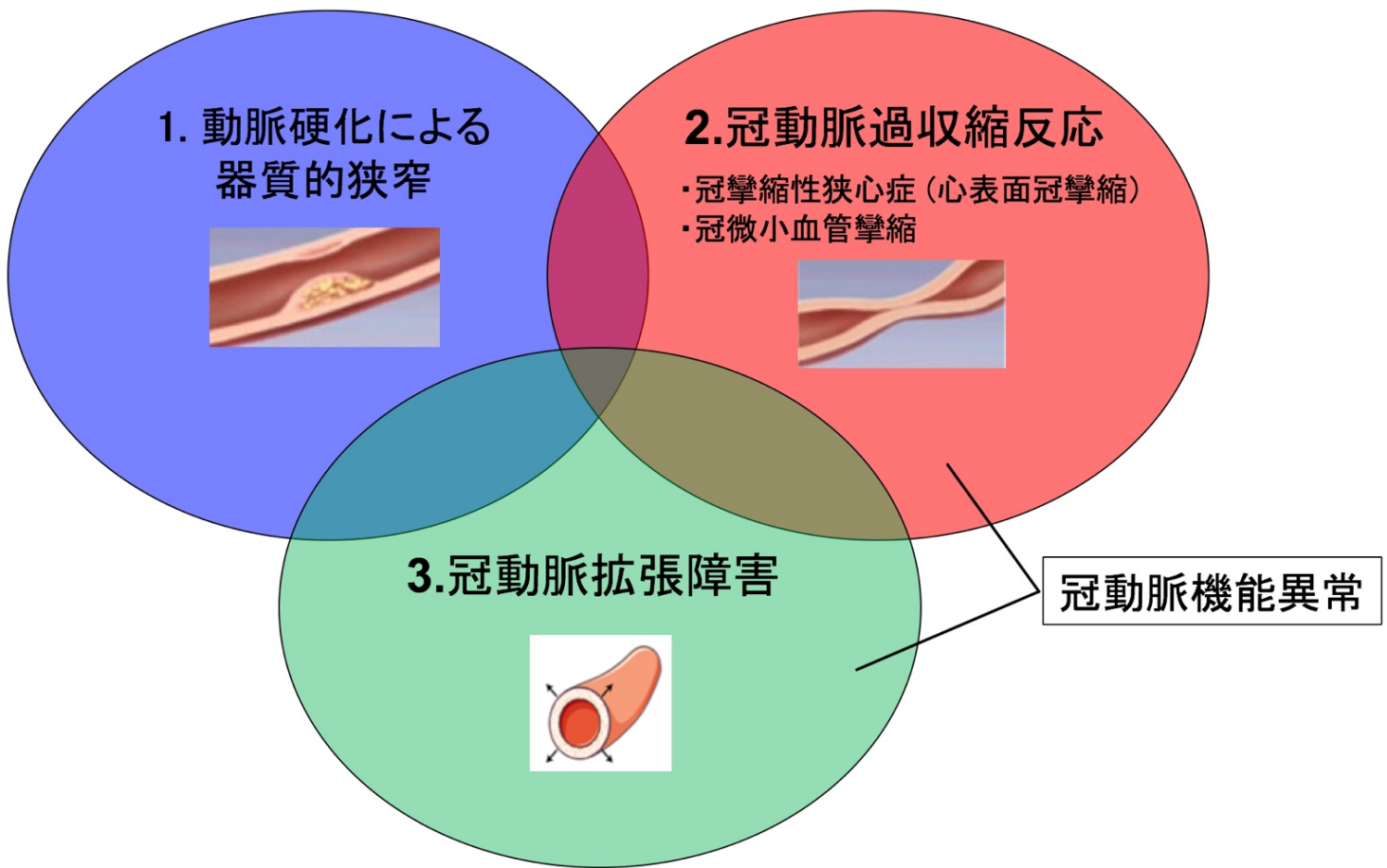
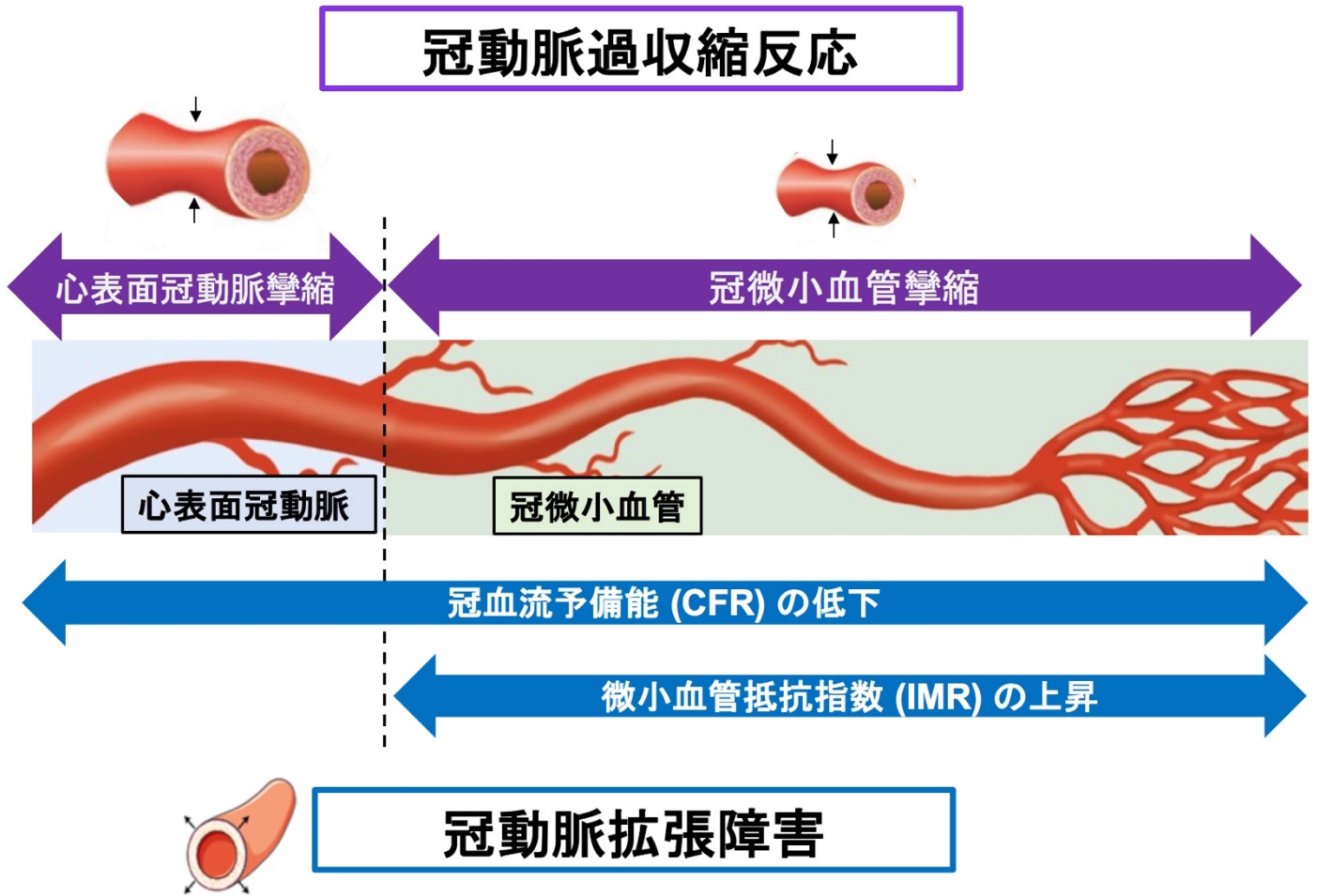


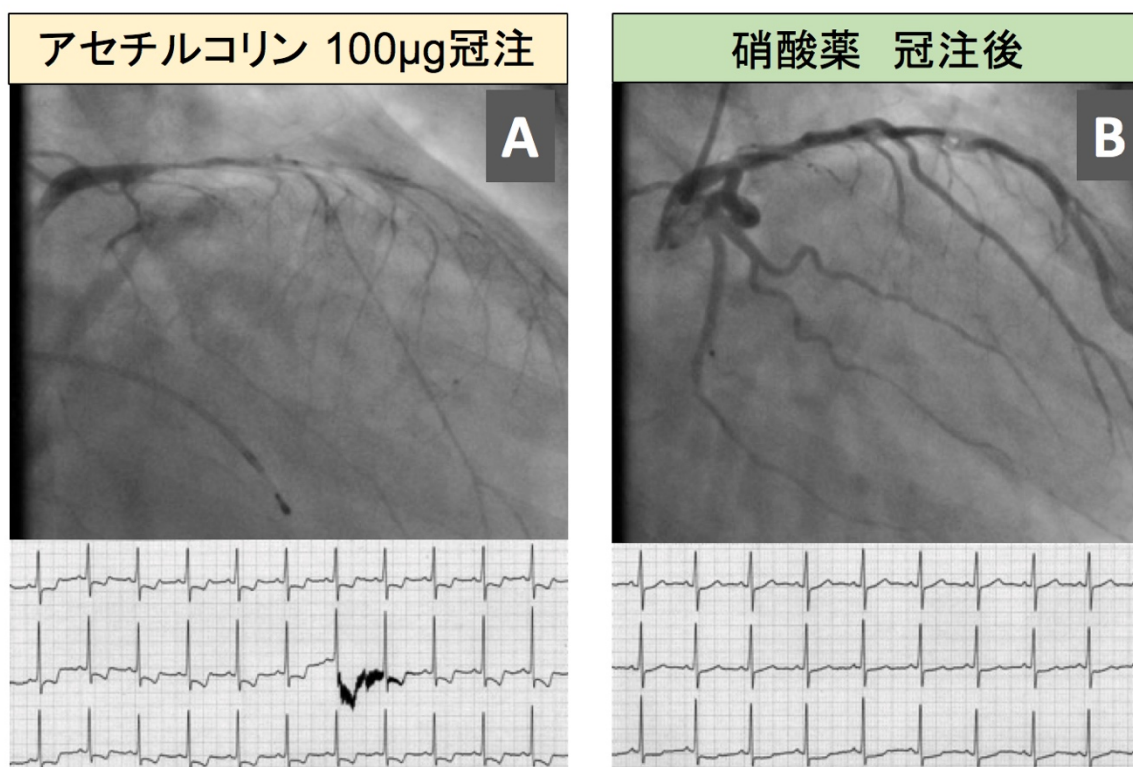
図2. 冠動脈機能異常



B.De Bruyne, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1170-1172. より改変

図3. 冠攣縮性狭心症 症例提示

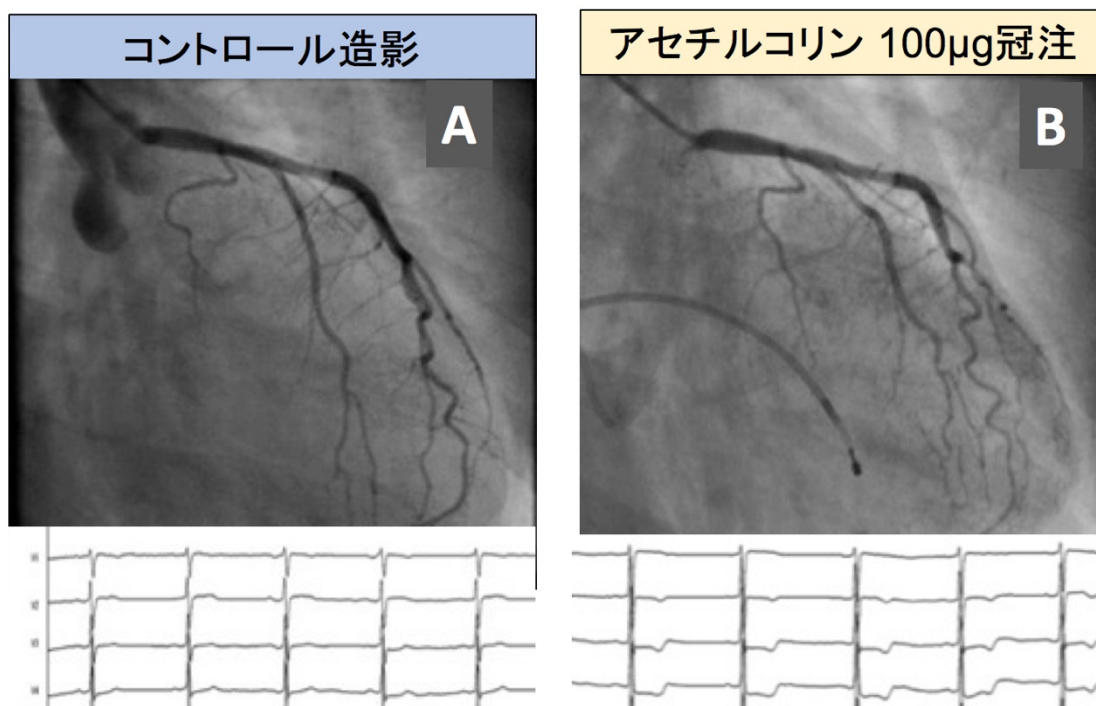
60歳男性、既往歴に高血圧、脂質異常症。
安静時胸痛を主訴に入院した。



- A) アセチルコリン負荷後、再現性のある胸痛、虚血性心電図変化 (V4-6 ST低下) 出現し、左冠動脈に著名な攣縮認められた。
B) 硝酸薬冠注後、冠攣縮は解除され、心電図変化も改善した。
本症例では、上記所見より、冠攣縮性狭心症と診断した。

図4. 冠微小血管攣縮 症例提示

56歳女性、既往歴に高血圧あり。
夜間に好発する安静時胸痛を主訴に入院した。



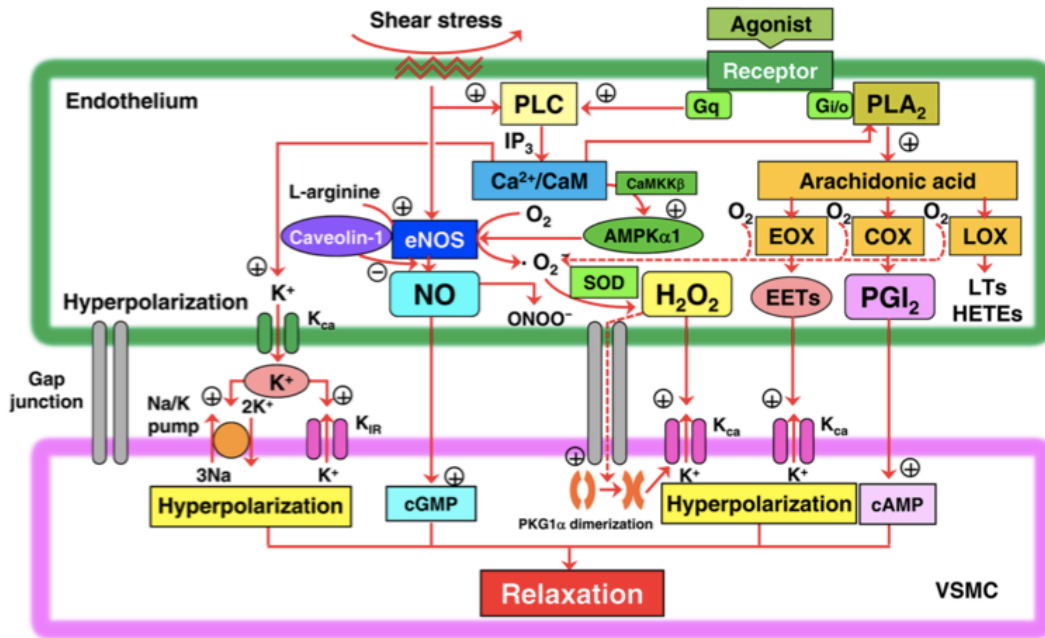
A) コントロール造影では左冠動脈に有意狭窄を認めず。

B) アセチルコリン負荷後、再現性のある胸痛、虚血性心電図変化

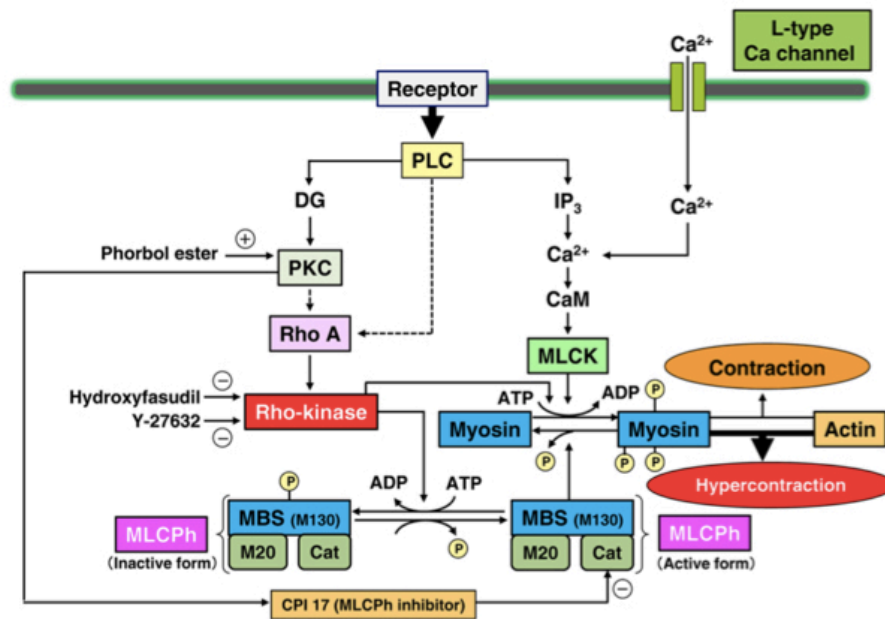
(V5-6 ST低下)出現するも、左冠動脈に有意な攣縮認めず。心筋内乳酸産生陽性。
本症例では、上記所見より、冠微小血管攣縮と診断した。

図5. 冠動脈トーンスの分子調節機序

A. 内皮由来弛緩因子を介した弛緩反応



B. 血管平滑筋における収縮反応



Shimokawa H. *Eur Heart J* 2014;**35**:3180–3193.より引用

図6. 本研究のフローチャート

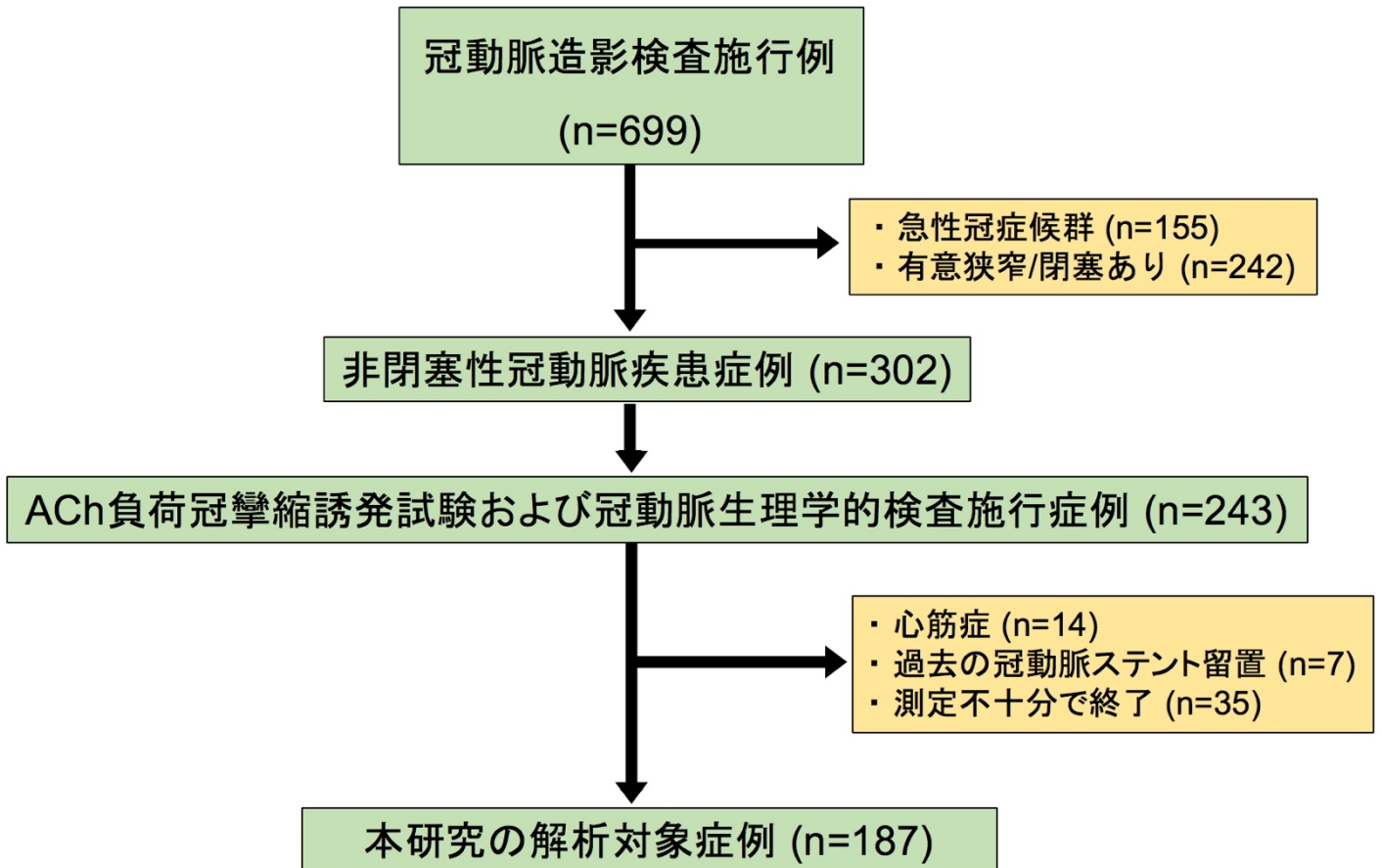
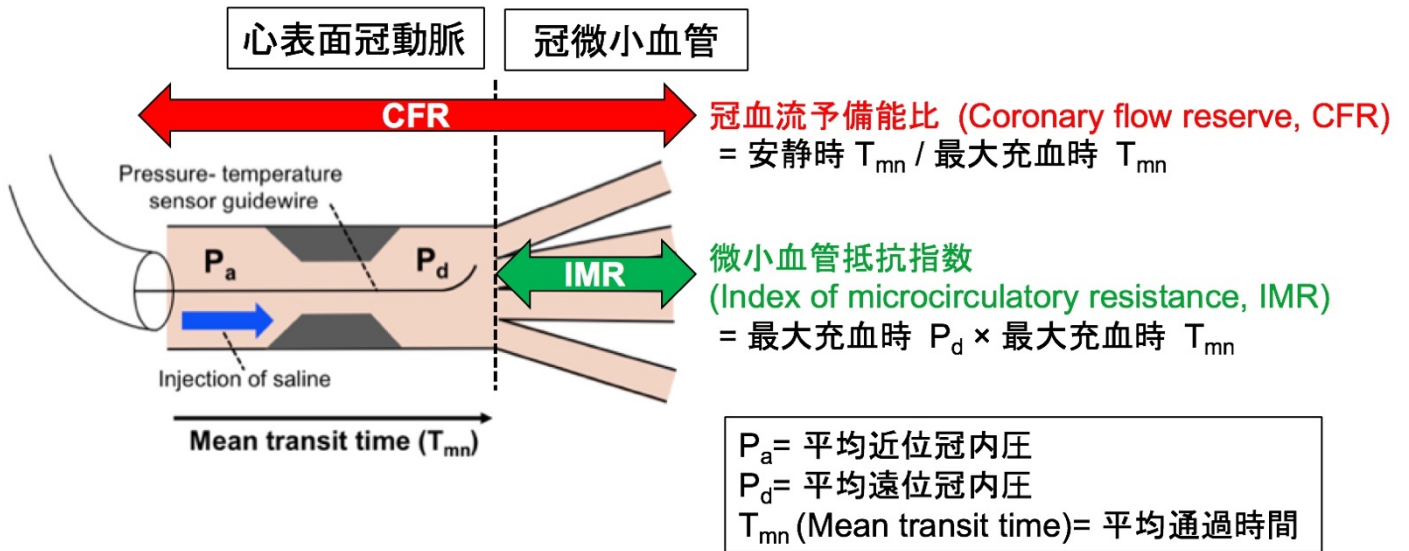


図7. 冠動脈生理学的検査



CFR : 心表面冠動脈から冠微小血管に至るまでの血管拡張能の指標

IMR : 冠微小循環における血管抵抗の指標

図8. 冠攣縮性狭心症の有無による分類

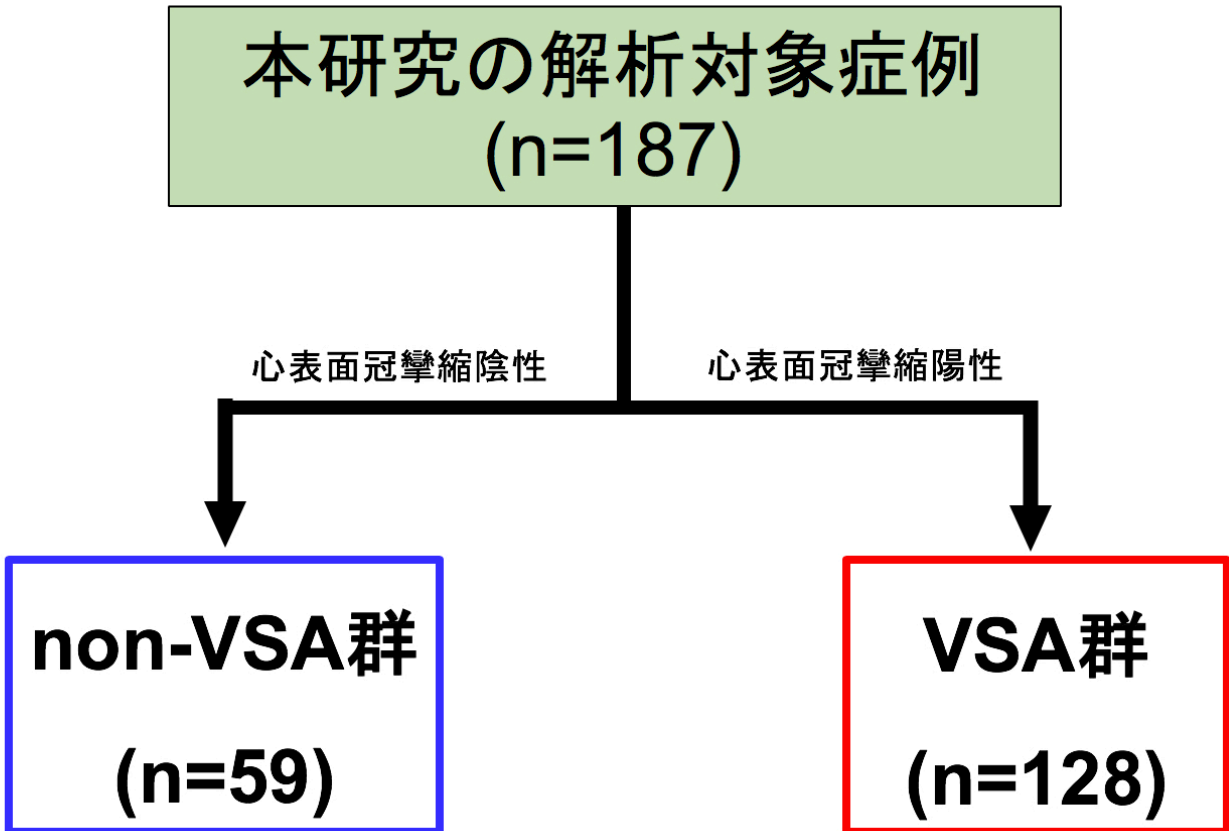


図9 . non-VSA群とVSA群におけるCFR、IMRの比較

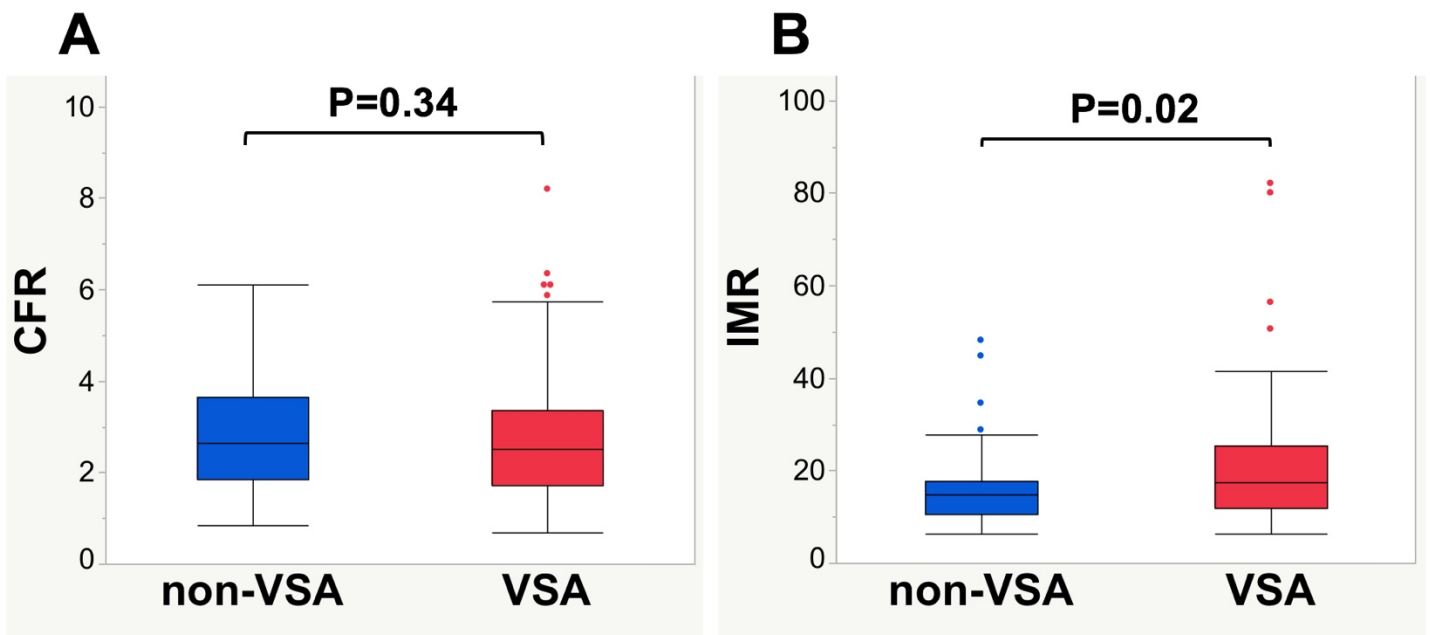


図10 . non-VSA群、VSA群、MVS群におけるCFR、IMRの相関

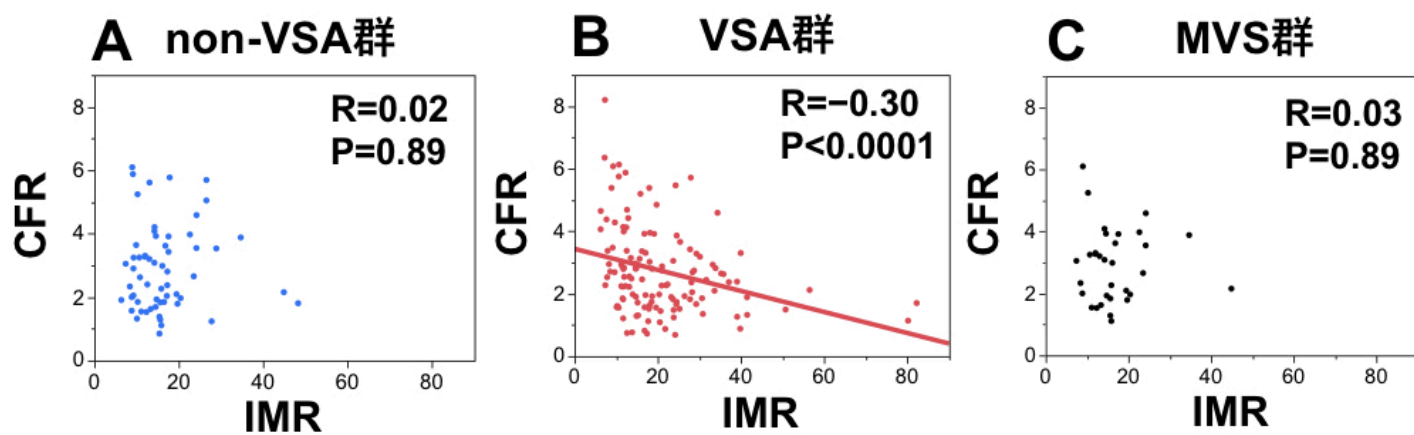


図11. 対象患者のCFR,IMR値による分布

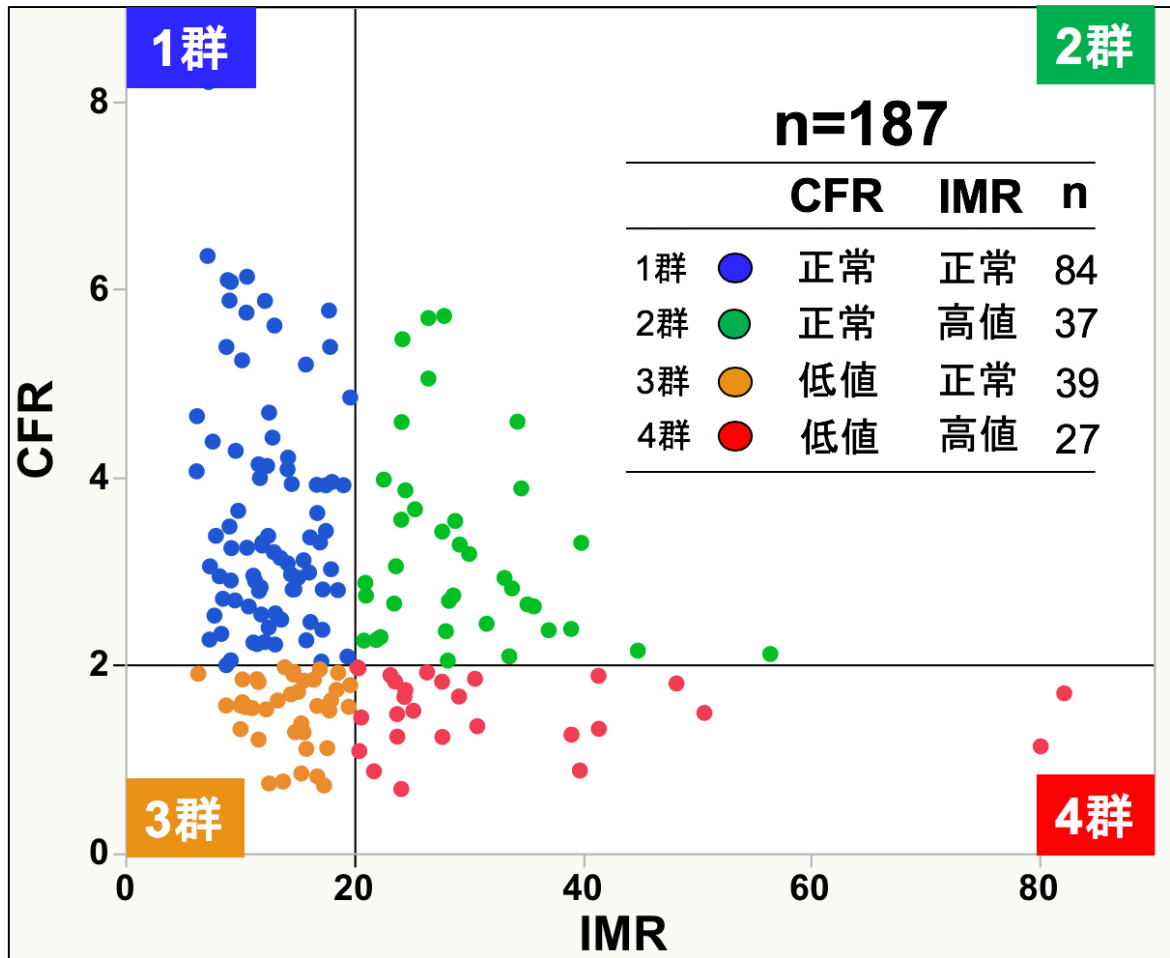


図12 . CFR,IMR値による分類

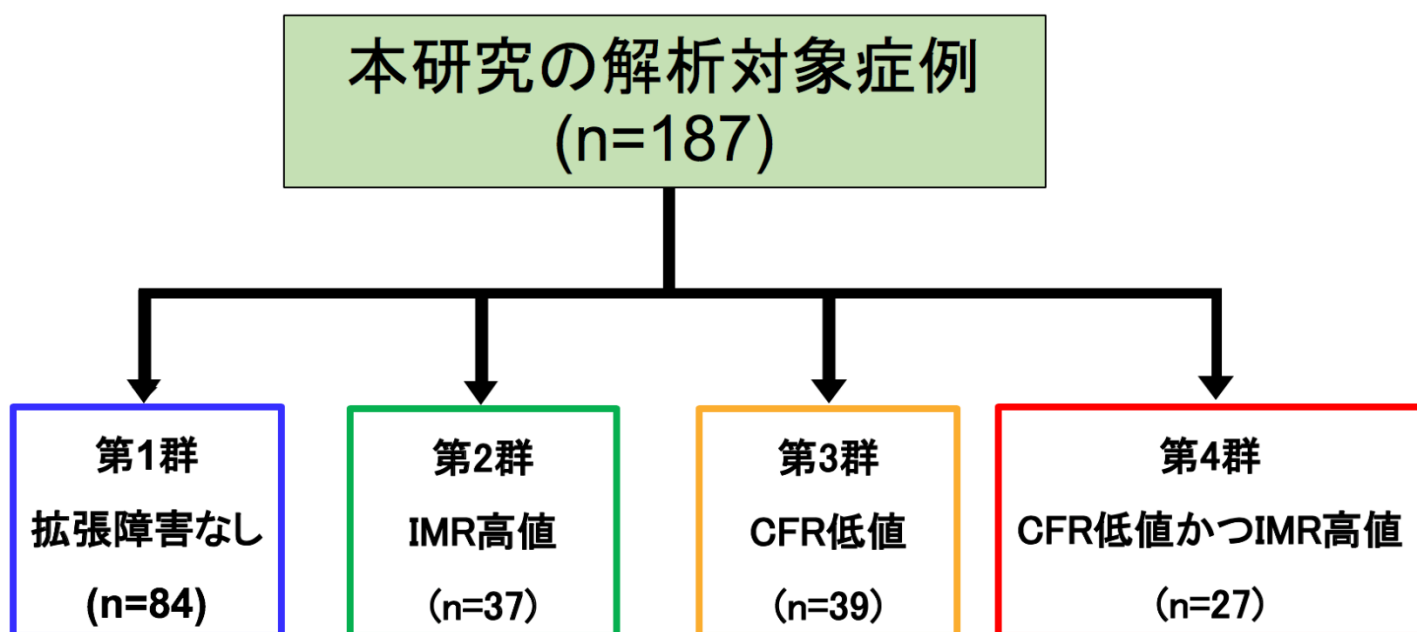


図13. 冠動脈過収縮反応の各病態におけるCFR,IMR値による分布

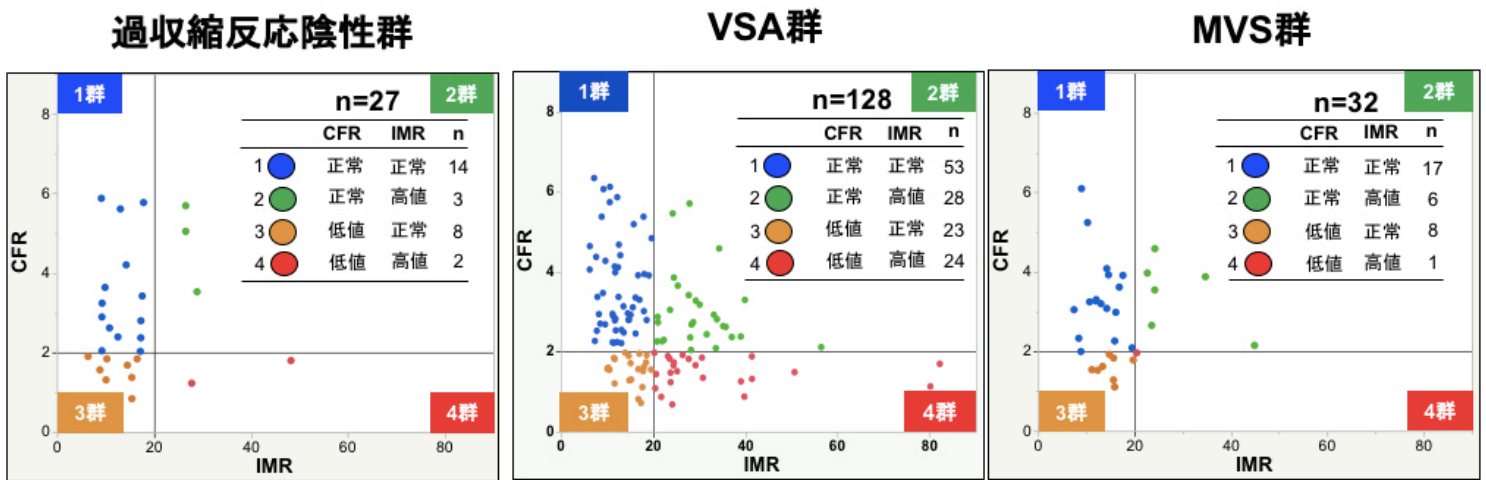


図14. 第1-4群における冠攣縮性狭心症、冠微小血管攣縮の頻度

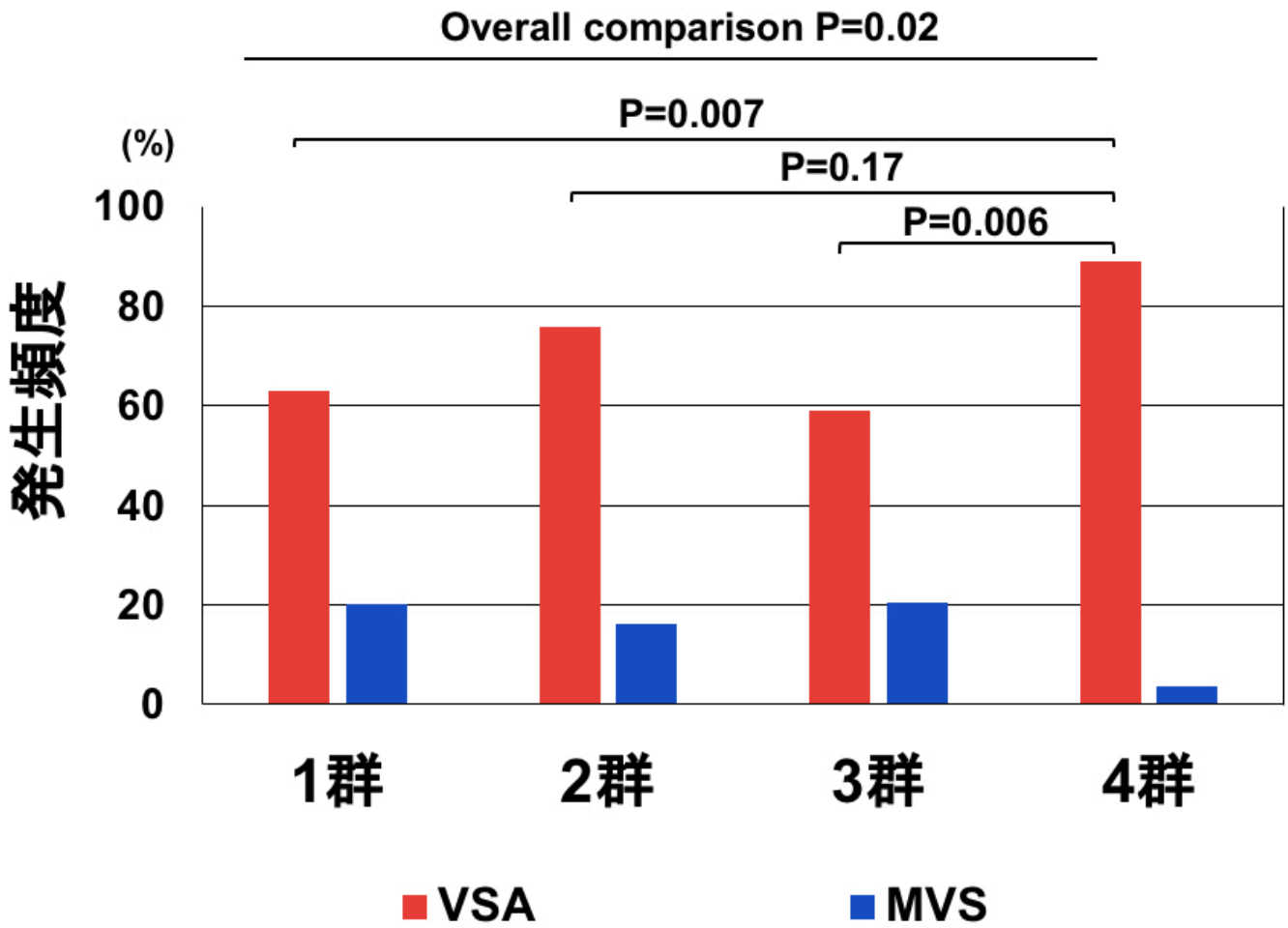
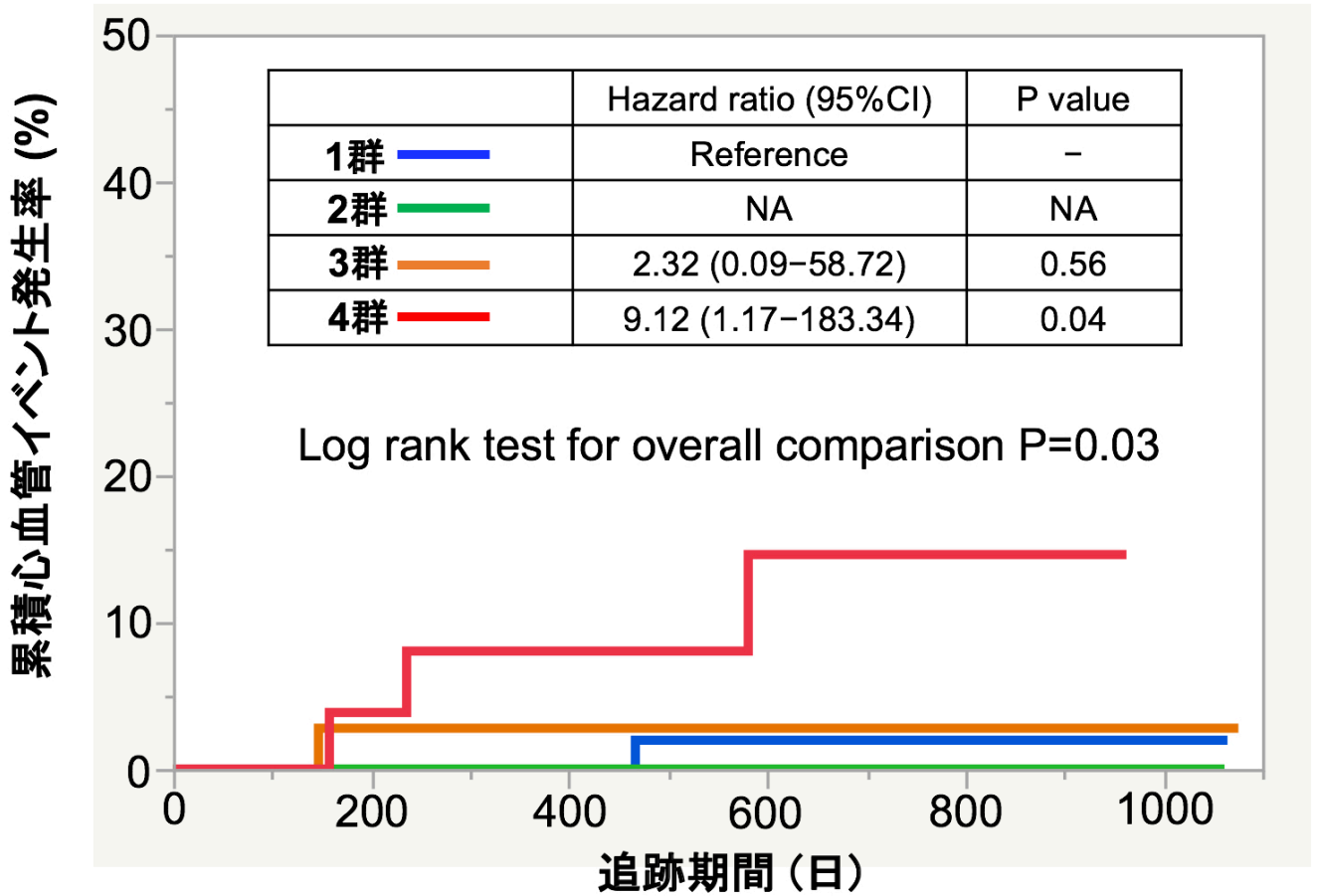


図15. 各群における主要心血管イベント発生率の比較

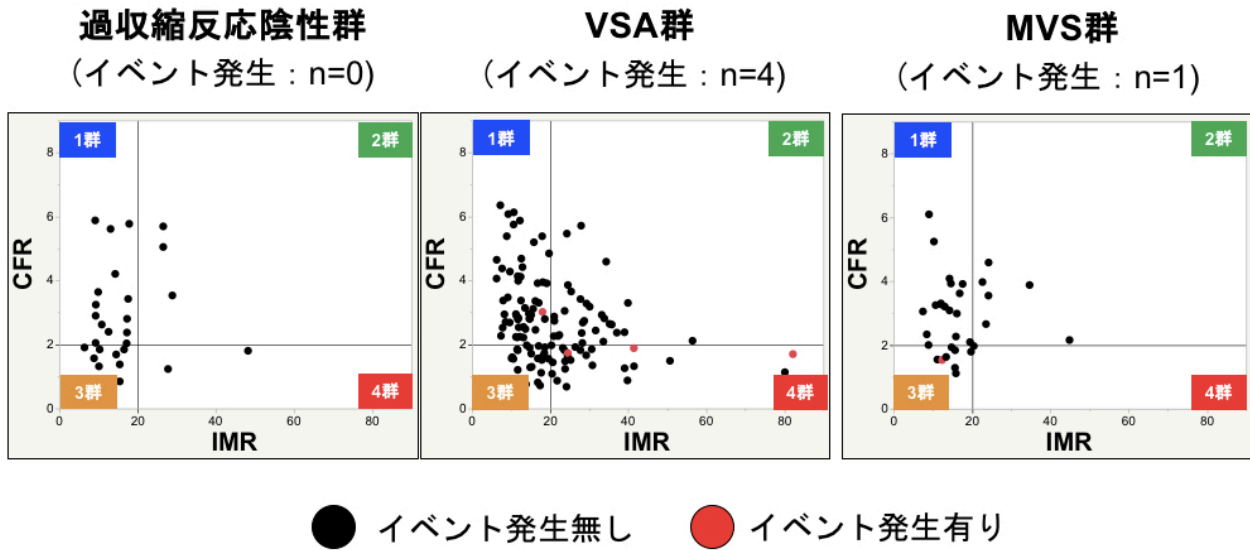


No. at Risk

1群	83	76	57	43	22	8
2群	35	35	32	22	13	4
3群	38	33	28	18	13	4
4群	26	25	19	14	5	1

図16. 冠動脈過収縮反応陰性群、VSA群、MVS群における主要心血管イベント発生症例の分布と発生率の比較

A. 主要心血管イベント発生症例の分布



B. 主要心血管イベント発生率の比較

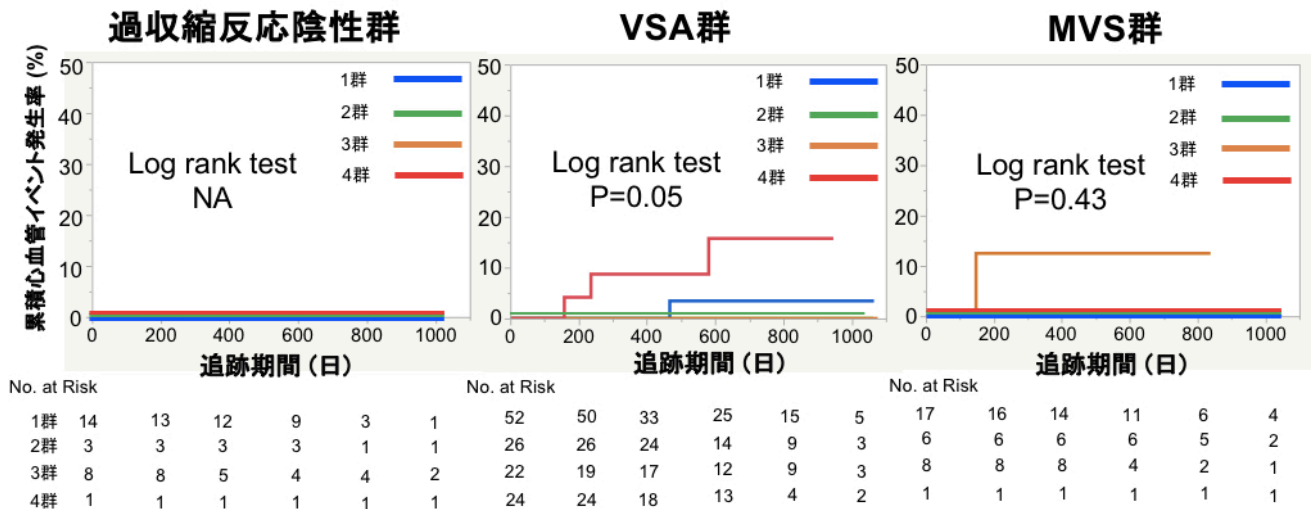


図17. 最大充血時とRho-kinase阻害薬冠注後のCFR値、IMR値の比較

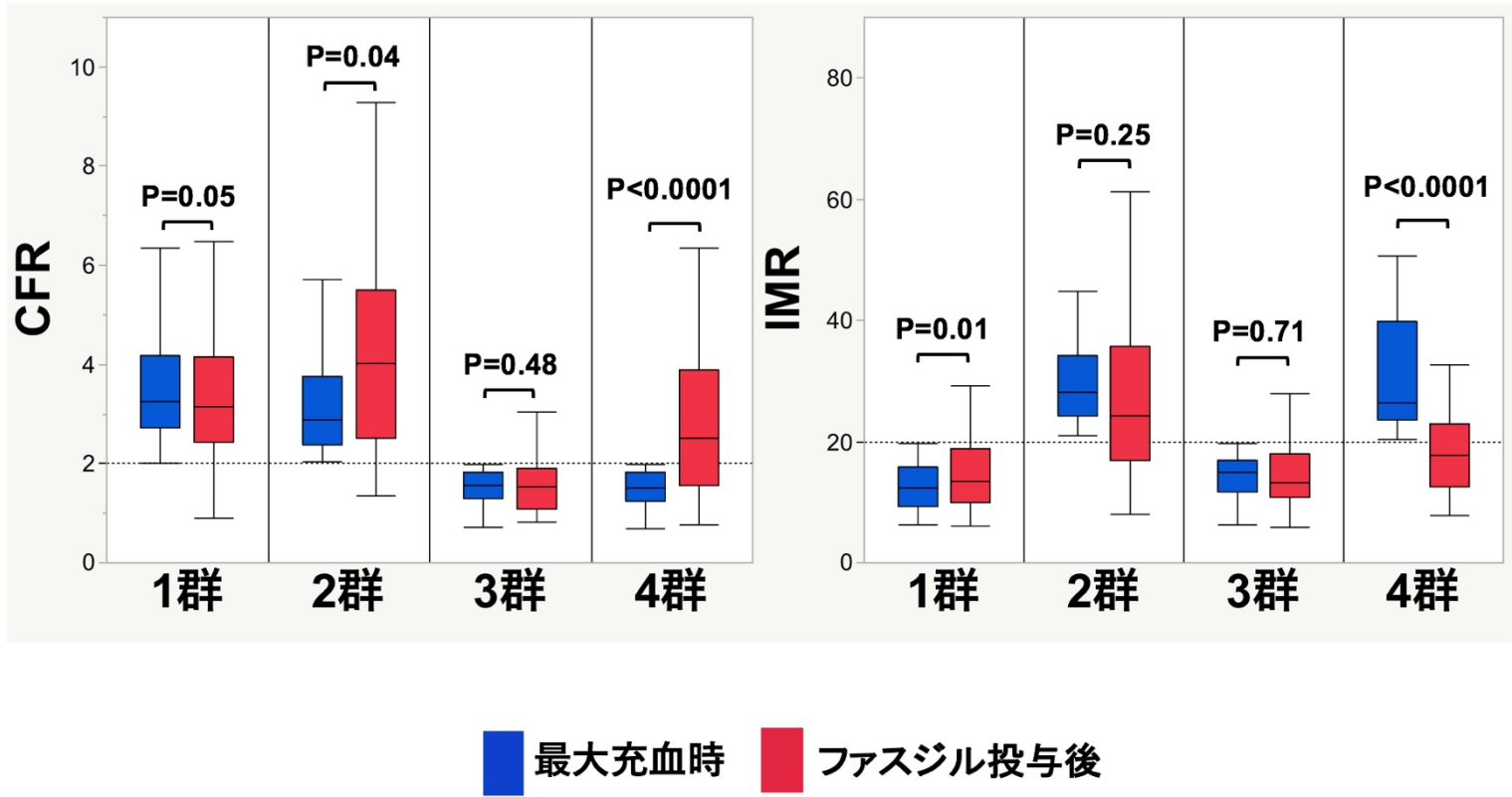


図18. 各群におけるCFR、IMR変化率の比較

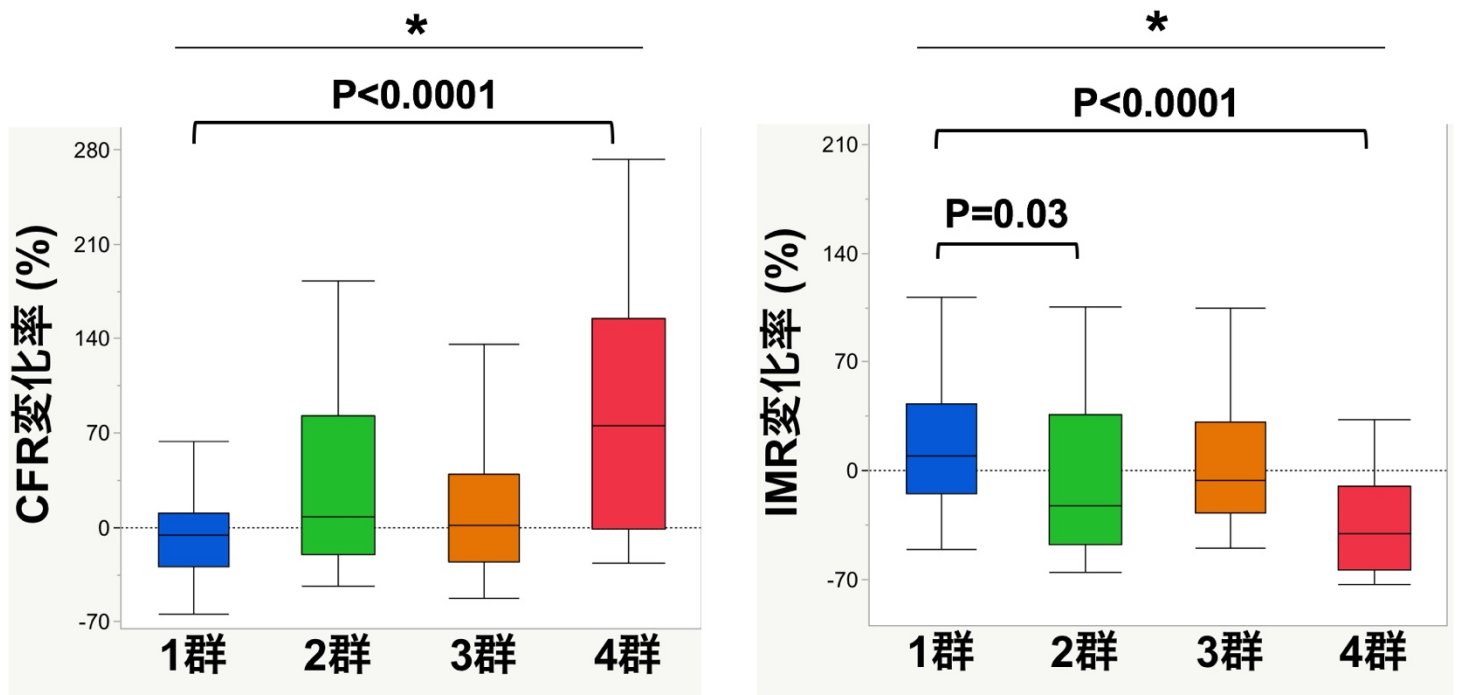


表1. 患者背景(1): non-VSA vs. VSA

	Overall (n=187)	non-VSA (n=59)	VSA (n=128)	P-value
年齢 (歳)	63.2±12.3	61.9±14.7	63.8±11.0	0.35
男性 (%)	113 (60)	38 (64)	75 (59)	0.45
高血圧 (%)	100 (53)	33 (56)	67 (52)	0.64
脂質異常症 (%)	66 (35)	22 (37)	44 (34)	0.70
糖尿病 (%)	52 (28)	15 (25)	37 (29)	0.62
喫煙 (%)	52 (28)	17 (29)	35 (27)	0.84
陳旧性心筋梗塞 (%)	10 (5)	2 (3)	8 (6)	0.40
安静時胸痛 (%)	115 (62)	32 (54)	83 (65)	0.17
eGFR (ml/min/1.73m ²)	73.1±21.3	74.6±27.0	72.4±18.2	0.51
高感度 CRP (mg/ml)	0.23±0.72	0.38±0.79	0.16±0.68	0.16
高感度トロポニン T (ng/ml)	0.02±0.06	0.03±0.11	0.01±0.01	0.56
BNP (pg/ml)	22.7 (9.4, 46.3)	28.4 (13.8, 50.3)	20.7 (8.7, 42.4)	0.15

LVEF (%)	65.9±10.5	65.1±10.7	66.3±10.4	0.28
E/e'	10.3±4.3	10.6±4.3	10.2±4.3	0.41
冠動脈生理学的検査				
CFR	2.54 (1.81, 3.43)	2.65 (1.85, 3.64)	2.51 (1.72, 3.34)	0.34
IMR	16.2 (11.8, 24.2)	14.7 (10.7, 17.8)	17.5 (12.0, 25.3)	0.02
Baseline T _{mn} (sec)	0.71 (0.45, 1.01)	0.63 (0.40, 0.96)	0.73 (0.46, 1.02)	0.21
Hyperemic T _{mn} (sec)	0.26 (0.19, 0.38)	0.24 (0.18, 0.33)	0.27 (0.20, 0.41)	0.03
P _d at hyperemia	62 (55, 72)	63 (55, 71)	61 (55, 73)	0.91

結果は平均値±SD、中央値 (IQR)、又はn(%)で記載。

BNP, B-type natriuretic peptide; CFR, coronary flow reserve; CRP, C-reactive protein; E/e', early diastolic mitral flow velocity / tissue doppler imaging velocity; eGFR, estimate glomerular filtration rate; IMR, index of microcirculatory resistance; LVEF, left ventricular ejection fraction; P_d; coronary distal pressure; T_{mn}, mean transit time; VSA, vasospastic angina.

表2. 患者背景(2): CFR,IMRによる群間の比較

	Overall (n=187)	第 1 群 (n=84)	第 2 群 (n=37)	第 3 群 (n=39)	第 4 群 (n=27)	P-value
年齢 (歳)	63.2 ± 12.3	62.1 ± 12.5	64.6 ± 10.0	62.5 ± 15.1	65.9 ± 9.6	0.33
男性 (%)	113 (60)	47 (56)	28 (76)	25 (64)	13 (48)	0.09
高血圧 (%)	100 (53)	44 (52)	21 (57)	22 (56)	13 (48)	0.89
脂質異常症 (%)	66 (35)	28 (33)	11 (30)	17 (44)	10 (37)	0.61
糖尿病 (%)	52 (28)	23 (27)	8 (22)	13 (33)	8 (30)	0.71
喫煙 (%)	52 (28)	26 (31)	11 (30)	9 (23)	6 (22)	0.71
陳旧性心筋梗塞 (%)	10 (5)	6 (7)	3 (8)	0 (0)	1 (4)	0.14
安静時胸痛 (%)	104 (56)	46 (55)	24 (65)	20 (51)	14 (52)	0.27
eGFR (ml/min/1.73m ²)	73.1±21.3	71.3±20.4	75.9±13.7	73.6±30.5	73.7±16.7	0.74

高感度 CRP (mg/ml)	0.23±0.72	0.22±0.63	0.10±0.16	0.26±0.47	0.38±1.41	0.01
高感度トロポニン T (ng/ml)	0.02±0.06	0.01±0.01	0.01±0.01	0.03±0.08	0.04±0.14	0.04
BNP (pg/ml)	22.7 (9.4, 46.3)	18.3 (8.6, 46.3)	22.2 (9.7, 35.6)	33.8 (15.1, 57.6)	18.9 (8.5, 66.6)	0.24
LVEF (%)	65.9±10.5	66.8±9.3	66.0±11.5	65.4±7.8	63.8±15.3	0.55
E/e'	10.3±4.3	10.4±4.0	9.7±3.8	11.0±5.2	10.0±4.4	0.77
冠動脈生理学的検査						
CFR	2.54 (1.81, 3.43)	3.25 (2.73, 4.19)	2.88 (2.38, 3.76)	1.57 (1.29, 1.87)	1.52 (1.24, 1.83)	<0.001
IMR	16.2 (11.8, 24.2)	12.3 (9.4, 15.8)	28.2 (24.2, 34.1)	14.9 (11.7, 16.8)	26.4 (23.6, 39.8)	<0.001
Baseline T _{mn} (sec)	0.71 (0.45, 1.01)	0.72 (0.53, 0.87)	1.36 (1.11, 1.71)	0.35 (0.26, 0.45)	0.69 (0.6, 0.8)	<0.001
Hyperemic T _{mn} (sec)	0.26 (0.19, 0.38)	0.20 (0.15, 0.25)	0.42 (0.35, 0.51)	0.23 (0.19, 0.30)	0.42 (0.35, 0.64)	<0.001
P _d at hyperemia	62 (55, 72)	62 (55, 71)	69 (59, 78)	56 (48, 64)	64 (56, 73)	0.004

結果は平均値±SD、中央値 (IQR)、又はn(%)で記載。

BNP, B-type natriuretic peptide; CFR, coronary flow reserve; CRP, high sensitivity C-reactive protein; E/e', early diastolic mitral flow velocity / tissue doppler imaging velocity; eGFR, estimate glomerular filtration rate; IMR, index of microcirculatory resistance; LVEF, left ventricular ejection fraction; P_d, coronary distal pressure; T_{mn}, mean transit time.

表3. ロジスティック回帰分析によるCFR低値かつIMR高値の予測因子

	単変量解析			多変量解析		
	オッズ比	95% 信頼区間	P-value	オッズ比	95% 信頼区間	P-value
年齢	1.02	0.99–1.06	0.23			
性別(女性)	1.80	0.79–4.08	0.16			
喫煙	0.71	0.27–1.87	0.49			
高血圧	0.78	0.34–1.76	0.55			
脂質異常症	1.09	0.47–2.55	0.84			
糖尿病	0.82	0.45–2.72	0.82			
冠攣縮性狭心症あり	4.31	1.24–14.94	0.02	3.25	0.90–11.72	0.07
冠微小血管攣縮陽性	0.16	0.02–1.23	0.08			
eGFR	1.00	0.98–1.02	0.86			

高感度CRP	1.28	0.82–2.01	0.28
高感度トロポニンT陽性	1.70	0.61–4.76	0.32
E/e'	0.98	0.87–1.09	0.65

CRP, high sensitivity C-reactive protein; E/e', early diastolic mitral flow velocity/tissue doppler imaging velocity; eGFR, estimate glomerular filtration rate.

表4. Cox比例ハザード回帰分析による主要心血管イベントの危険因子

	単変量解析			多変量解析		
	ハザード比	95% 信頼区間	P-value	ハザード比	95% 信頼区間	P-value
年齢	0.97	0.91–1.02	0.24			
性別 (女性)	0.35	0.04–3.17	0.35			
喫煙	3.85	0.64–23.07	0.14			
高血圧	1.30	0.22–7.80	0.77			
糖尿病	0.64	0.07–5.75	0.69			
脂質異常症	0.43	0.05–3.87	0.45			
冠攣縮性狭心症あり	1.96	0.22–17.59	0.55			
高感度CRP	0.20	0.65–2.31	0.53			

高感度トロポニンT陽性	3.41	0.57–20.47	0.18			
CFR値	0.52	0.21–1.32	0.17			
CFR変化率 (%)	1.01	1.00–1.02	0.03	1.01	1.00–1.02	0.03

CFR, coronary flow reserve; CRP, high sensitivity C-reactive protein.