

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

著者	須田 彬
号	88
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3895号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00126361">http://hdl.handle.net/10097/00126361</a>

氏名	すだ あきら 須田 彬
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成31年3月27日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学専攻
学位論文題目	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)
論文審査委員	主査 教授 下川 宏明 教授 加賀谷 豊 教授 中山 雅晴

## 論文内容要旨

【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

(書式12)

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。

## 審査結果の要旨

博士論文題目 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)

所属専攻・分野名 医科学専攻・循環器内科学分野

学籍番号 B5MD5071 氏名 須田 彬

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。そこで筆者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。

本研究において、対象となった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187名のうち128名(68%)がアセチルコリン負荷試験により冠攣縮性狭心症 (vasospastic angina: VSA)と診断された。CFR (coronary flow reserve、冠血流予備能比)とIMR (index of microcirculatory resistance、微小血管抵抗指数)によって表される冠動脈拡張機能の比較において、VSA群と非VSA群の間でCFR値はほぼ同等であったが、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),  $P<0.05$ )。またCFR低値 (<2.0) とIMR高値 (>20)を合併する高度な冠動脈拡張機能障害とVSAの併存は、慢性期の心血管イベント発生と有意に関連しており、心表面冠動脈と冠微小血管機能異常の合併が非閉塞性冠動脈疾患患者の長期予後不良と関連することが明らかになった。さらにRho-kinase阻害薬であるファスジルの冠動脈内投与により、特に心血管イベントが高率であった冠動脈拡張障害とVSAの合併群においてCFR値、IMR値は有意に改善し、冠動脈機能異常における共通した機序としてRho-kinase経路の関与が示唆された。

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、心表面冠動脈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。非閉塞性冠動脈における冠動脈機能異常の予後への影響を明らかにした臨床的重要性、また冠動脈過収縮反応だけでなく、拡張障害においてもRho-kinase経路の関与を示唆した研究の新規性の点で優れていると判断する。よって、本論文は博士(医学)の学位論文として合格と認める。