

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：

(日本語) 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

(英語) Practical Research Project for Life-Style related Diseases including Cardiovascular Diseases and Diabetes Mellitus

研究開発課題名：

(日本語) 心血管イベントの一次予防戦略に用いる MRI による非侵襲的冠動脈ハイリスクプラーク診断体制の構築

(英語) Effect of screening for primary prevention of mortality and cardiovascular events using non-contrast T1-weighted magnetic resonance plaque imaging in high-risk patients estimated by risk factor categories for a Japanese urban population.

研究開発担当者

(日本語) 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 部長 野口 暉夫

(英語) Director, Department of Cardiovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Teruo Noguchi

研究開発分担者

(日本語) 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 医長 浅海泰栄

(英語) Chief physician, Department of Cardiovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Yasuhide Asami

研究開発分担者

(日本語) 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 中尾一泰

(英語) Attending physician, Department of Cardiovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Kazuyasu Nakao

研究開発分担者

(日本語) 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 部門長 安田聡

(英語) Chairman, Department of Cardiovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Satoshi Yasuda

研究開発分担者

(日本語) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター 放射線科 医長 森田佳明

(英語) Chief radiologist, Department of Radiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Yoshiaki Morita

研究開発分担者

(日本語) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター 脳血管内科 医長 横田千晶

(英語) Chief physician, Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Chiaki Yokota.

研究開発分担者

(日本語) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター 室長 西村邦宏

(英語) Chief, Department of Preventive Cardiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Kunihiro Nishimura

研究開発分担者

(日本語) 新古賀病院 副院長 川崎 友裕

(英語) Deputy Director, Department of Cardiology, Shin-koga Hospital, Tomohiro Kawasaki

研究開発分担者

(日本語) 東北大学大学院医学系研究科 放射線診断学分野 教授 高瀬 圭

(英語) Professor, Department of Radiology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Kei Takase

研究開発分担者

(日本語) 佐賀大学医学部 循環器内科 教授 野出孝一

(英語) Professor, Department of Cardiovascular Medicine, Saga University, Koichi Node

研究開発分担者

(日本語) 日本大学病院 循環器内科 教授 松本直也

(英語) Professor, Department of Cardiology, Nihon University Hospital. Naoya Matsumoto.

研究開発分担者

(日本語) 久留米大学医学部 循環器内科 准教授 田原宣宏

(英語) Associated Professor, Department of Cardiology, Kurume University. Nobuhiro Tahara

研究開発分担者

(日本語) 済生会松山病院 副院長 渡辺 浩毅

(英語) Deputy Director,, Department of Cardiology, Saiseikai Matsuyama Hospital, Hiroki Watanabe

## II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

### ① 吹田スコアと既存の冠動脈 MRI データの解析による MRI 検査の適応となる一次予防コホートの選定について

後ろ向き研究では、平均観察期間 5 年間で、628 人中、心事故は 59 件発生した（急性心筋梗塞：10 件、不安定狭心症：42 件、総死亡：6 件、心死亡：1 件）。心事故を有意に発症するプラーク信号強度比（PMR）1.4 以上の冠動脈 HIP の存在を予測する吹田スコアのカットオフ値は 52 点であった（感度 71%、特異度 69%、AUC=0.70）。この結果より、冠動脈 MRI 検査の適応となる一次予防コホートの選定基準として吹田スコア 52 点以上を用いることが判明した。さらに C-index を用いた評価において、吹田スコアに PMR の連続値を加えることで総冠動脈イベント（心筋梗塞＋不安定狭心症＋心死亡）を予測するの診断予測能は 0.647 から 0.848 まで有意に 31%上昇した(p<0.001)。また、診断精度の改善を見る指標である Net Reclassification index (NRI)で評価したところ、吹田スコアに PMR（連続値）を加えることで心筋梗塞の診断予測能は 86%、不安定狭心症は 75%、総冠動脈イベントは 79%まで改善した。この結果より、日本人独自の冠動脈発症リスクスコアである吹田スコアを用いることで、MRI 冠動脈プラークイメージングの対象となる一次予防コホートの選定が行えることが解った。

### ② 冠動脈 MRI と冠動脈 CT、FDG-PET との比較による心血管リスク予測精度向上に関する検討について

プラーク内炎症の程度を反映する FDG-PET の集積は、冠動脈 HIP の信号強度比（PMR）と相関する事がわかった。PMR 高値の冠動脈 HIP にて冠動脈イベントが発症しやすい機序として、ハイリスクプラークを構成する重要な因子であるプラーク内炎症の程度を PMR が反映していることが示唆された。

冠動脈 CT と冠動脈 MRI を撮像した 175 人（267 セグメント）の解析で、冠動脈プラーク信号強度比（PMR）は、CT 値および冠動脈内腔面積と負の相関を（ $r=-0.301, p<0.001$ ;  $r=-0.387, p<0.001$ ）、プラーク面積とリモデリングインデックスと正の相関（ $r=0.386, p<0.001$ ;  $r=0.020, p=0.008$ ）を認めた。この結果より、PMR 値の高い冠動脈プラークは、CT で危険な冠動脈プラークと認識されている陽性リモデリングおよび低い CT 値と相関していることが解った。以上の結果から、MRI によるプラークイメージングは、他の画像診断モダリティーでハイリスクプラークと判定される構成成分を有していることが判明し、被爆および造影剤投与の必要の無い MRI による冠動脈プラークイメージングの有用性が明らかとなった。

### ③ 多施設共同研究を目指した MRI 冠動脈プラーク撮像技術の最適化・標準化について

多施設前向き研究の基盤整備である MRI 装置の静磁場の違い（1.5 テスラ、3 テスラ）および製造会社の違い（Siemens AG Healthcare Sector 製、Philips Medical System 製）を最適化・標準化した撮像プロトコールを作成した。本プロトコールにて、一次予防を目的とした非侵襲的 MRI プラークイメージングを用いた多施設前向き観察研究体制の基盤技術が整備された。

英文

**Retrospective cohort study:** We retrospectively examined the signal intensity of coronary plaques in 628 patients with suspected or known coronary artery disease (CAD) who underwent non-contrast T1-weighted imaging to determine the plaque to myocardium signal intensity ratio (PMR). During the follow-up period (mean, 5 years), coronary events were observed in 59 patients. Receiver operating characteristic curve analysis identified SUITA Score of 52 as the optimal cutoff for predicting high-intensity plaque (HIP) with high PMR (PMR>1.4). When we add PMR continuous value to SUITA Score for predicting coronary events, this combination had the highest C-index (0.848; 95% CI, 0.79–0.89), which was significantly different from those of SUITA SCORE or PMR value solely evaluated. A model based on SUITA Score plus PMR cutoff value of 1.4 detection showed a higher performance in the primary end point (nonfatal myocardial infarction, unstable angina pectoris, or cardiac mortality) resulting in net reclassification improvement (NRI) of 0.86 for nonfatal myocardial infarction (p=0.007); 0.75 for unstable angina pectoris (p<0.001); 0.79 for composite cardiac event (p<0.001). These results indicated that HIP identified with non-contrast T1-weighted magnetic resonance is significantly associated with coronary events, and may thus represent a novel predictive factor.

**CT angiography-verified morphological correlates of coronary HIP:** We examined 267 segments in 175 patients with stable angina pectoris or silent myocardial ischemia using a 1.5T magnetic resonance. HIP was defined as present when PMR was  $\geq 1.4$ . PMR was negatively correlated with Hounsfield unit (r=-0.301, p<0.001) and lumen area (r=-0.387, p<0.001), but positively correlated with plaque area (r=0.386, p<0.001) and remodeling index (r=0.020, p=0.008). The significant association of HIP with CT derived index suggests the enormity of plaque with high lipid content that is associated with plaque progression.

**Optimization and standardization for parameters of coronary plaque MR imaging:** We optimized the parameter of coronary plaque imaging using 1.5T and 3T MR scanner and standardized difference of vendor such as Siemens AG Healthcare Sector and Philips Medical System. We have recommended a protocol for non-contrast T1-weighted coronary plaque magnetic resonance imaging and proposed a prospective observational study to address the effect of non-contrast T1-weighted magnetic resonance plaque imaging on primary prevention of mortality and cardiovascular events in Japanese population at high-risk estimated by SUITA Score.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1件、国際誌 2件)

#### 国際誌

1. Otsuka F, Yasuda S, Noguchi T, Ishibashi-Ueda H. Cardiovasc Diagn Ther. 2016. 6(4):396-408.
2. Honda S, Kataoka Y, Kanaya T, Noguchi T, Ogawa H, Yasuda S. Characterization of coronary atherosclerosis by intravascular imaging modalities. Cardiovasc Diagn Ther. 2016. 6(4):368-81.

#### 国内誌

1. 野口暉夫 High-intensity plaque. 循環器内科、2017. 81(3);261-266.
2. 野口暉夫 CT/MRI の冠動脈情報に基づくリスク介入と薬物治療. MEDICAL VIEW、2017. 21(3):47-52.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 冠動脈疾患画像診断の最新知見：冠動脈 CT および MRI を中心について、口頭、野口暉夫、日本慢性疾患重症化予防学会 第二回年次学術集会、2016/2/14, 国内
2. High-Intensity Signals in Atherosclerotic Plaques on Non-contrast T1-Weighted Magnetic Resonance as a Novel Determinant of Cerebral and Cardiovascular Events について、口頭、野口暉夫、第 80 回日本循環器学会、国内、2016/3/18
3. HIP (High Intensity Plaque) による不安定プラーク診断は予防と治療方針に影響を与えるか?について、口頭、野口暉夫、第 36 回日本核医学会学術総会、国内、2016/11/3
4. Clinical Evidences of Cardiac Magnetic Resonance in Atherosclerotic Plaques について、口頭、野口暉夫、第 44 回日本 MRI 学会、国内、2016/9/9

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当発表なし

(4) 特許出願

なし