

虚血性心疾患患者における虚血改善と
予後の関係性について

日本大学大学院医学研究科博士課程
内科学系循環器内科学専攻

氏 名 堀 祐輔

2016 年

指導教員 平山 篤志

虚血性心疾患患者における虚血改善と
予後の関係性について

日本大学大学院医学研究科博士課程
内科学系循環器内科学専攻

氏 名 堀 祐輔

2016 年

指導教員 平山 篤志

目次

1.	概要	1
2.	諸言	3
3.	研究目的	22
4.	研究方法	23
5.	結果	25
6.	総合考察	29
7.	結語	34
8.	謝辞	35
9.	図・表	36
10.	図説	54
11.	引用文献	61
12.	研究業績	66

ア) 概要

【目的】

虚血性心疾患患者に対して負荷心筋血流 SPECT を用いて、冠血行再建術もしくは内服加療前後の虚血量を定量評価し、虚血改善量と予後の関係性について、日本人のデータベースを用いて検討すること。

【対象と方法】

2004 年 10 月から 2011 年 3 月の間に日本大学板橋病院にて、安静時 ^{201}Tl -負荷時 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin dual isotope 心筋血流 SPECT を施行し、5%以上の虚血を確認後、冠血行再建術または薬物治療が施行され、治療後慢性期に SPECT による再評価を行った 513 例を対象として、1 年以上の予後追跡調査を行った。除外基準は 20 歳未満の患者、肥大型・拡張型心筋症の患者、重症弁膜症の患者、重症心不全の患者とし、追跡期間中のエンドポイントは、心臓死、非致死性心筋梗塞、不安定狭心症と定義した。

SPECT 血流画像は 20 分割 5 段階評価にてスコアリングし、summed stress score (SSS)、summed rest score (SRS)、summed stress score (SDS) を算出し、虚血の定量評価を行い、治療前後の虚血変化量と心血管イベント発症との関係性について検討を行った。

【結果】

追跡期間中（平均 33.4 ± 16.4 月）に 45 例（9.3%）の心血管イベント発症を認め、内訳は心臓死が 13 例、非致死的心筋梗塞が 3 例、不安定狭心症が 29 例であった。多変量解析の結果、治療後の虚血改善量と治療後の左室駆出率が、有意な心血管イベント発症予測因子として抽出された。イベント非発症群は、発症群と比較して、治療前後での SDS の変化量（delta summed difference score % : Δ SDS%）が有意に改善しており（ 8.3 ± 8.9 vs 4.4 ± 7.1 , $p = 0.0037$ ）、左室駆出率はイベント非発症群にて、治療前後で有意な改善を認めた（ $p < 0.0001$ ）。5%以上の虚血改善の有無で検討した Kaplan-Meier 解析では、5%以上の虚血改善群は非改善群と比較し有意に予後が良好であった（ $p = 0.0090$ ）。

【結論】

冠血行再建術と薬物治療による虚血改善効果は治療後の心血管イベント発症回避を導くものであり、心筋血流 SPECT による虚血改善評価は、日本人の虚血性心疾患患者における治療後の心事故予測に有用であった。

イ) 緒言

本邦では高エネルギー・高脂肪食に伴う食生活の欧米化により、高血圧、糖尿病や高脂血症といった生活習慣病を有する患者総数は、年々増加傾向である。生活習慣病は全身の動脈硬化進展を促し、心疾患の発症に起因している。厚生労働省発表の人口動態統計によると、「がん」について心疾患が死因第2位であり、心疾患のうち動脈硬化を原因とした虚血性心疾患の割合は、約4割を占めている。平成25年の調査結果においても、患者総数は約75万人にもものぼると報告されている[1]。近年の生活習慣是正に対する新規薬剤導入や、虚血性心疾患に対する経皮的冠動脈形成術（Percutaneous Coronary Intervention: PCI）の技術革新により、虚血性心疾患の死亡率は著しい改善を認めたが、未だ死亡総数は、日本全体において3万人を超えている[1]。虚血性心疾患患者の予後改善は、国民全体の健康維持に不可欠であり、そのためには一次予防となる生活習慣の改善に加えて、正確に疾病を診断し患者を適切な治療に導くことや、疾患再発を防ぐための二次予防が重要であると考えられる。

イ-1. 冠動脈

心臓は、胸腔内ほぼ正中に位置する約 300g の臓器である。毎分約 60 回の収縮・拡張を繰り返し、全身臓器に血液と酸素を供給している。収縮・拡張をする心筋内に血液を灌流している血管を冠動脈という。冠動脈は、大動脈基部の左右冠動脈洞から右冠動脈と左冠動脈の 2 本が心筋表面を走行しており、左冠動脈は左前下行枝と回旋枝に分岐し 3 本の冠動脈が心臓に分布している。左冠動脈前下行枝は、心臓前方方向である両室間溝を心尖部に向かって下降し、主に左心室の前壁、心室中隔、心尖部の心筋を灌流している。左回旋枝は、心筋側方へ左房室間溝を通り左心室の後側壁に分布し、左心室の側壁、後壁の心筋を灌流している。また、右冠動脈は右房室間溝を通り、心臓下壁の後室間溝で後下行枝と房室枝の 2 本に分かれる。後下行枝は後室間溝を通過して心尖部に、房室枝は左心室の後側壁に走行し房室結節動脈を分枝する。右冠動脈は右心室全体、左心室の下壁、心筋興奮刺激伝導系である洞結節や房室結節を灌流している。

冠動脈の構造は、内膜、中膜、外膜の 3 層構造で形成されている。血管内膜は、単層の扁平上皮である 1 層の内皮細胞で被覆されている。内皮細胞の主な機能は血管内腔防御機構と分泌機能である。血管内腔防御機構として、血管内血液成分の組織移行への調節と血栓形成・止血の調節機能を有している。分泌

機能は、血管拡張因子（プロスタサイクリン、一酸化窒素、過酸化水素など）、血管収縮因子（エンドセリン）や抗凝固因子（プラスミノゲン活性化インヒビターなど）を産生する機能である。中膜は、血管平滑筋と結合組織からなり、冠動脈の弾性や伸展を規定している。外膜は、結合組織構造が主であり、内膜と中膜、中膜と外膜はそれぞれ内弾性板、外弾性板より境界されている。

イ-2. 虚血性心疾患とは

虚血性心疾患は、種々の動脈硬化危険因子（高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満、喫煙など）に由来するアテローム性動脈硬化により冠動脈の狭窄または閉塞が生じ、冠動脈血流障害を機序とする疾患群である。アテローム性動脈硬化は、冠動脈、頸動脈、大脳動脈、大動脈、大動脈分枝、および四肢の主要動脈を含む、全ての大型動脈および中型動脈に生じうる。発生機序は、動脈硬化危険因子により内皮細胞の防御機構と分泌機能が障害され、血液成分と内皮細胞間の異常相互作用をもたらす事から始まる。まず、血管内皮細胞障害で出現した接着分子や白血球受容体により、単球やリンパ球といった炎症性細胞が内皮細胞に浸潤する。内皮下層の単球はマクロファージへと転換される。血中脂質、特に低比重リポ蛋白（Low-density lipoprotein: LDL）および超低比重リポ蛋白（Very low-density lipoprotein: VLDL）は内皮細胞に結合し、内皮下層で酸化修飾

される。内膜に浸潤した炎症性細胞は成熟し、血管内で酸化修飾されたりリポ蛋白を貪食、泡沫細胞となりアテローム性動脈硬化の初期段階（脂肪線状）となる。リポ蛋白を貪食したマクロファージは、種々の炎症性メディエーターであるサイトカインやケモカインなどを産生する。炎症性メディエーターにより、さらに炎症性細胞の集簇と泡沫化をきたし、中膜平滑筋細胞の遊走・増殖、コラーゲンやプロテオグリカンなどの細胞外マトリックスの増生を促進し、アテローム性プラークを形成する。プラークの進展により、冠動脈内腔の狭小化をきたし、冠動脈支配領域の心筋虚血が生じる。

虚血性心疾患は、狭心症と心筋梗塞に大別される。狭心症は、冠動脈狭窄による冠血流量低下と労作に伴う心筋酸素需要量上昇による相対的酸素供給の低下により、胸部症状が出現する疾患である。胸部症状は、労作時の息切れ・呼吸困難、労作時胸部圧迫感・絞扼感、動悸を主とすることが多い。これらの症状は安静による心筋酸素需要量低下にともない可逆的に改善しうる。一定期間に症状強度や頻度に変化がない場合を「安定狭心症」、症状持続時間・頻度・強度が増悪傾向にある場合を「不安定狭心症」と定義し、後者は後述する心筋梗塞に移行しやすい病態である。一方、「冠攣縮性狭心症」は冠動脈攣縮を原因とする疾患で、冠動脈に狭窄病変を有さない場合が多く、冠動脈に器質的狭窄病変を有し動脈硬化を原因とする狭心症とは発生機序が異なる。

心筋梗塞は、動脈硬化性変化に伴う冠動脈血流の途絶により心筋壊死が生じる疾患である。冠動脈内の粥種（プラーク）の破綻や血管内皮びらんなどにより血小板が凝集し血栓が生じることで、冠動脈を閉塞し発症する。分類上、発症から 24 時間以内の場合を急性心筋梗塞（acute myocardial infarction; AMI）、発症から 24 時間以上経過した場合を亜急性心筋梗塞（recent myocardial infarction; RMI）、1 か月以上経過した場合を陳旧性心筋梗塞（old myocardial infarction; OMI）と定義される（図 1）。急性心筋梗塞と不安定狭心症は、「急性冠症候群」に一括される疾患群であり、発症時間から冠動脈血流再開までの時間が患者予後に影響するため、的確な早期診断が重要である。

イ-3. 虚血性心疾患の診断

胸部症状を有する患者に対し詳細な問診をおこない、症状の性質・強度や頻度、冠危険因子（高血圧・高脂血症・糖尿病の既往歴、喫煙歴、家族歴など）の有無について聴取する。一定以上の労作により胸部症状が再現性をもって出現し、安静により速やかに消失する場合を「狭心痛」と定義される。狭心痛非発作時には、特異的な身体所見は乏しく、心電図や心エコー上の壁運動異常および、血液生化学検査にて異常所見を認めることは少ない。その場合、心臓負荷検査を行い検査時の狭心痛発現の有無、心電図や画像上の虚血性変化の有無

により診断する。虚血性心疾患の診断には、非侵襲的検査と侵襲的に冠動脈狭窄を証明する経皮的冠動脈造影術（Coronary angiography: CAG）が行われる。狭心痛を認め、心電図・心エコー・血液生化学検査から明らかな心筋障害が示唆され、急性冠症候群と診断される場合は冠動脈造影術を第一選択とするが、一般的には非侵襲的検査から施行する。

(i) 非侵襲的検査

虚血性心疾患診断の非侵襲的検査には、負荷検査により心筋虚血状態を証明する方法、冠動脈狭窄を証明する冠動脈CTA（Coronary computed tomographic angiography）や、詳細に後述する放射性同位元素を用いた心筋血流SPECTがある。

負荷試験には、運動負荷試験と薬剤負荷試験がある。運動負荷試験は、生理的心拍数上昇により心筋酸素需要量を上昇させ、心筋虚血を証明する方法である。運動負荷試験で汎用されている検査法にトレッドミル負荷検査がある。被験者は、トレッドミル上を走行し、予想最大心拍数（220-年齢）の85%となる目標心拍数到達を持って検査を終了する。トレッドミル負荷プロトコールは3分毎にトレッドミル速度と傾斜が上昇する多段階負荷である。心筋虚血の診断は、運動負荷時の胸部症状出現の有無と負荷前後の心電図変化で行う。同法の

利点として、生理的心拍数の上昇により心筋虚血時の症状再現が可能な点や運動耐用能判定が可能な点が挙げられるが、目標心拍数に未到達の症例も少なくない。その場合、後述する薬剤負荷検査などで心筋虚血を証明する必要がある。

薬剤負荷試験は、運動負荷試験により生理的心拍上昇が期待できない症例に適応される。主に使用される薬剤は、ドブタミン塩酸塩（ドブタミン®）、アデノシン三リン酸（アデホス®、アデノスキャン®）やジピリダモールであり、経静脈的に投与し心筋負荷を行う検査である。汎用されている薬剤負荷試験として、ドブタミン負荷心エコー法がある。ドブタミン負荷心エコーは、ドブタミン塩酸塩により $\alpha 1 \cdot \beta 1$ 受容体刺激を介して心拍数・血圧・心収縮性を増し、心筋酸素消費量を増大させることで心筋虚血を誘発する負荷法である。心エコーを用いて心筋虚血領域の壁運動異常を検出することで診断可能となる。同法の利点は、運動低耐用能や気管支喘息の症例にも施行可能な点であるが、重度の高血圧や頻脈性不整脈を有している症例には注意が必要である。

冠動脈 CTA は、経静脈的に造影剤を投与し CT 撮像を行い、冠動脈狭窄病変を画像診断する検査法である。冠動脈内に還流した造影剤で血管内腔を描出し、狭窄度評価やプラークの存在および性状判定に有用である。造影剤を使用するため、高度腎機能障害を有する患者は禁忌であり、冠動脈高度石灰化を有する患者や撮像中の呼吸・心拍変動は画質不良の原因となる。

これら非侵襲的検査は、虚血性心疾患診断において有用な検査法であるが個々の症例による適応判断が必要である。各種検査において、心筋虚血が示唆された場合、経皮的冠動脈造影術で冠動脈狭窄を証明し確定診断に至る。

(ii) 侵襲的検査

虚血性心疾患診断の侵襲的検査には、経皮的冠動脈造影術（Coronary angiography: CAG）がある。CAGとは、鼠径部・上腕・手首の触知可能な動脈より直径約2mmのカテーテルを挿入し、冠動脈の選択的造影を行い、レントゲン透視画像で冠動脈狭窄を判定する検査である。冠動脈造影上、狭窄前後径より75%以上の狭窄を有意狭窄病変と判定する。経皮的冠動脈造影術は、狭窄病変数、狭窄部位の形態や長さの判定に有用であるが、CAG上の視覚的狭窄と生理的な心筋虚血が同義であるとは限らない。

冠動脈狭窄病変が、生理的な心筋虚血を有する狭窄か否かを判定する方法として、冠血流予備能比（Fractional Flow reserve; FFR）が提唱されている[2]。FFRは、CAG上で行われる検査であり、圧センサー付ガイドワイヤー（Pressure Guide wire）を用いて、冠動脈最大充血状態での冠動脈狭窄前後の圧較差を測定する指標である(図2)。有意冠動脈狭窄遠位部は、冠血流量の低下により狭窄遠位部圧（Pd）は低下し、狭窄近位部圧（Pa）と圧較差が生じる。狭窄

を有さない正常血管であれば、FFRである近位部圧（Pa）と遠位部圧（Pd）の比（Pd/Pa）は、1.0と示される。冠動脈狭窄を有している場合、狭窄遠位部圧（Pd）が低下するため、FFRは、1.0を下回る。FFRと心筋血流SPECTによる虚血評価の関係性を検討した研究において、FFRが0.75未満であった場合は有意な虚血と判断し、冠血行再建術の適応であると報告されている[2]。冠動脈狭窄がFFR 0.75以上の病変であった場合、血行再建術を回避した虚血性心疾患患者は、血行再建術を施行した患者に比して予後良好であり、心血管イベント発症率は、1%/年未満であると報告されている[3]。多枝冠動脈疾患患者の血行再建の適応において、冠動脈造影上の視覚的狭窄度ではなく、FFRを用いて血行再建の適応を決めて施行する方が有意に心血管イベント回避につながる事が報告され[4]、冠動脈治療後の残存病変に対する追加治療を決める際にも、FFR 0.75未満であれば冠動脈形成術を施行した方が、心血管イベントを回避し得る事も報告されている[2]。冠動脈形成術後の再狭窄において、FFRが0.80を下回る病変には、至適内服加療よりも再血行再建術を行う方が心血管イベント回避につながるとされ、反対にFFRが0.80を上回る病変であれば、再血行再建術を行っても心血管イベント回避にはつながらないと報告されている[5]。前述の如くFFRが0.75未満の冠動脈狭窄病変については、血行再建術の適応であることは疑う余地はないが、0.75以上で0.80未満であった場合の治療適応については、

統一見解が得られていない。

これら各種検査よって、虚血性心疾患が診断された場合、食事療法・運動療法といった生活習慣の是正を行いながら、重症度により薬物加療や冠血行再建術（経皮的冠動脈形成術・冠動脈バイパス術）といった治療選択を行う必要がある[6]。

イ-4. 心筋血流 SPECT とは

虚血性心疾患の診断において、世界的に汎用されている非侵襲的検査法として心筋血流 SPECT（Myocardial perfusion single photon emission computed tomography）がある[7]。放射性同位元素（radioisotope: RI）を経静脈的に投与し、体循環・冠動脈血流から心筋細胞内に取り込まれ、原子核より放出される放射線エネルギー（ γ 線）をシンチカメラで検出し、画像処理をすることで心筋血流イメージを構築する。心筋 SPECT で投与される放射性同位元素には、心筋特異性の高い放射性医薬品が使用され、心筋血流イメージング製剤である ^{201}Tl や $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の他、心筋代謝イメージング製剤である ^{123}I -BMIPP、心筋交感神経機能イメージング製剤である ^{123}I -MIBG が用いられる。同放射性医薬品を 1 核種もしくは 2 核種投与することで、心筋血流や心機能、心筋代謝を高い再現性をもって評価することができ、他の非観血的検査と比較しても診断感度 80-90%・

特異度 85-95%と高い検査精度を有する[7-9]。安静時と最大負荷時に心筋血流製剤である ^{201}Tl や $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を投与し、SPECT 画像の撮像により心筋虚血の有無を診断することが可能である。心筋血流 SPECT は心筋虚血の診断だけでなく、心筋バイアビリティーの評価[10]や Germano らが開発した心電図同期による左心室自動辺縁抽出プログラム（ Quantitative automated gated SPECT software ）により心臓収縮能や拡張能も評価可能である[11]。

イ-5. 心筋血流 SPECT 製剤の特徴

当院の心筋血流 SPECT プロトコールで使用している ^{201}Tl と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin は、両剤とも心筋特異性が高く、両薬剤による心筋虚血診断精度は同等とされている[12.13]。それぞれの放射性医薬品の特徴については以下に述べる。

^{201}Tl は、水溶性一価の陽イオンであり、経静脈的に投与された核種は、細胞膜 Na-K ATPase に依存した心筋集積機序により心筋細胞に取り込まれる。心筋細胞内の取り込みは良好であり、安静像は投与後約 5 分から 10 分後に撮像可能である。製剤特徴として、約 72 時間と長い半減期を有するため、心筋負荷試験から約 3 時間後に後期像を撮像する心筋虚血評価や、24 時間後撮像による心筋バイアビリティー評価に有用とされている。長い半減期により投与量は、74-111MBq と制限されるため、後述する $^{99\text{m}}\text{Tc}$ と比して画像解像度は低く、アー

チファクトの出現や左室容積の過小評価をする場合がある。

^{99m}Tc -tetrofosmin は、脂溶性物質であり拡散により細胞膜を通過し、心筋細胞内へ取り込まれる。半減期は約 6 時間であり、後期像による再分布は認めない。

^{201}Tl と比して半減期が短いため、600-1110MBq の高容量投与が可能であり、画像解像度は高く、心電図同期 SPECT による左室機能解析に適している。

各薬剤の放射線被ばく線量は、 ^{201}Tl は 1.7mGy / 37MBq (5.1mGy / 111MBq) であり、 ^{99m}Tc -tetrofosmin は 0.14mGy / 37MBq (2.8mGy / 740MBq) である。本薬剤を使用した検査に伴う副作用の発生率は 10 万人に 1.3 人 (0.0013%) と報告されており、極めて安全性の高い検査と考えられる[14,15]。

イ-6. 心筋血流 SPECT 負荷試験と撮像方法

心筋血流 SPECT を施行するにあたり前処置として、検査当日よりカフェイン摂取と各種狭心症薬を中止し、絶食状態で検査開始する。投与した放射性医薬品が、食事摂取により肝臓や腸管に集積してしまうことによるアーチファクトを軽減させるためである。また、後述する薬剤負荷試験で使用するアデノシントリプトファンは、カフェイン摂取により薬理作用である冠動脈拡張作用が拮抗されてしまうため、被験者には検査前に十分な検査説明を行う必要がある。

日本大学板橋病院アイソトープ室で採用している心筋血流 SPECT プロトコ

ル(図 3)は、安静時に ^{201}Tl を 111MBq、負荷時に $^{99\text{m}}\text{Tc-tetrofosmin}$ を 740 MBq 使用する 1 日法の Dual isotope protocol である[16]。このプロトコールは ^{201}Tl (111MBq) を経静脈的投与し安静時撮像を行い、撮像終了後から順次、心筋負荷試験(運動負荷・薬剤負荷)を行い、最大負荷時に $^{99\text{m}}\text{Tc-tetrofosmin}$ (740 MBq) を投与し、負荷検査後 30 分から 60 分後に負荷時撮像を施行する方法である。 ^{201}Tl もしくは $^{99\text{m}}\text{Tc-tetrofosmin}$ の単剤で行う心筋血流 SPECT では、心筋負荷試験を先行し負荷後撮像を行い、数時間間隔を開けた後に安静時撮像を行うプロトコールが一般的のため、1 患者の検査施行時間が延長してしまうが、エネルギーウィンドウレベルの異なる 2 核種($\text{Tc-}^{99\text{m}}$ 140keV \pm 10%, Tl-^{201} 70keV \pm 10-15%) を使用する Dual isotope protocol では、単核種検査より検査撮像間隔が短いため、相対的に患者負担は少なく済む利点を有する。

心臓負荷方法は、当院では自転車エルゴメーターによる運動負荷試験と、アドノシントリプトファンを使用した薬剤負荷試験を行っており、被験者の運動耐用能に合わせて最適な負荷方法を選択する。

(i) 運動負荷試験

当院では、自転車エルゴメーターによる運動負荷試験を採用している。エルゴメーター負荷は 25W あるいは 50W から運動開始し、3 分毎に 25W ずつ負荷

増加する多段階負荷を用いている。運動負荷により予想最大心拍数(=220-年齢)の85%に到達した時点で^{99m}Tc-tetrofosminを静脈注射し、その後1分30秒間同負荷条件で運動継続したのち、負荷検査を終了している。負荷終了をダブルプロダクト(=収縮期血圧×脈拍)が25000以上、狭心痛出現時、虚血性心電図変化が出現した時点と設定している施設もあるが、当院では予想最大心拍数の85%に到達した時点のみとしているため、脈拍が到達しなかった場合は、後述する薬物負荷検査へ切り替えて再度負荷試験を行う。負荷検査終了約30分後にシンチカメラで仰臥位・腹臥位撮像を行う。運動負荷することで、生理的な心筋酸素需要を高め、冠動脈血流自動調節による心筋血流量の増大異常があるかどうか、投与したトレーサーの濃度分布異常を見て虚血程度を画像評価する。運動負荷検査禁忌例として、運動能力不十分な症例、安静時高度高血圧(収縮期血圧>190mmHg-200mmHg)、不安定狭心症例、手術適応のある大動脈瘤の既往、完全左脚ブロック、重篤な不整脈(心室頻拍/心室細動、完全房室ブロック)、NYHA III度以上の重症心不全例、高度弁膜症症例、閉塞型肥大型心筋症、ペースメーカー植え込み術後例などが挙げられる。生理的な心拍数上昇が期待されない症例や心拍数増大・心筋収縮力増大に伴う合併症を発生しうる可能性のある症例は、「薬剤負荷試験」で検査を行う。

(ii) 薬剤負荷試験

薬剤負荷試験とは、アデノシントリプトファン（ATP；アデホス®、アデノスキャン®）を0.16mg/kg/minの速度で経静脈的に5分間持続投与し、投与開始3分後に^{99m}Tc-tetrofosminを静脈注射し、薬剤投与から約60分後にシンチカメラで仰臥位・腹臥位撮像するプロトコールである。アデノシントリプトファンは、生体内で強力な血管拡張作用を有し、正常冠動脈では約4倍程度の心筋血流増加作用を有する。動脈硬化により狭窄した冠動脈は、内因性ATPの作用により同薬剤の血管拡張作用は、健常部分と比して相対的に低下しているため、トレーサーの濃度分布異常をきたし、虚血性変化を画像評価することができる。副作用として、血管拡張に伴う血圧低下や胸部苦悶感、房室伝導障害作用に伴う房室ブロック、喘息発作誘発などが挙げられるが、半減期がきわめて短期間（数秒から10数秒）であり、投与終了より1分程度で副作用は速やかに消失するため安全な検査施行が可能である。薬剤負荷試験の禁忌として、高度血圧低下症例、薬剤コントロール不十分な喘息発作や高度房室ブロックの症例が挙げられる。副作用軽減のため、薬剤負荷試験に軽労作を併用した負荷試験を実施する場合もある。運動負荷試験と薬剤負荷試験による虚血性変化検出感度は同等であり、個々の症例の運動耐用能にあわせた負荷試験が適応される。

(iii) 撮像方法

当院では、全例 3 検出器型 SPECT 装置（ Toshiba, GCA9300A ）で撮像している。収集範囲は 360°で連続収集を行っており、マトリックスは 64x64 画素、コリメーターは低エネルギー高分解能（ low-energy high-solution: LEHS ）を使用している。SPECT 画像再構成法は、フィルター逆投影法（ filtered back projection; FBP ）で、前処理フィルターは Butterworth filter（ ^{201}Tl cut-off frequency 0.42 cycle/cm, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin cut-off frequency 0.44 cycle/cm ）、再構成フィルターは Ramp filter を使用している。

イ-7. 読影方法

再構成された心筋血流 SPECT 画像は、集積欠損範囲が対応する冠動脈支配と一致するかを読影し責任血管の同定を行う。一般的に、左前下行枝が責任血管であった場合は前壁中隔から心尖部にかけて、左回旋枝であれば側壁、右冠動脈であれば下壁に集積低下を認める場合が多い。典型的な虚血症例を図 4 に記載する。

虚血定量評価については、心筋全体を 20 セグメントに分割し、心筋集積欠損の程度を集積濃度により視覚的に 5 段階評価している。集積濃度が正常であれば 0 点とし、軽度低下（1 点）、中等度低下（2 点）、高度低下（3 点）、欠損（4

点)で重症度評価を行っている[16,17]。安静撮像時の集積欠損点数の総和である summed rest score(SRS)、負荷撮像時の集積欠損点数の総和である summed stress score(SSS)を算出し、SSS と SRS の差である summed difference score (SDS) を心筋虚血量としている(図5)。心筋全体を20セグメントに分割し5段階評価で行っているため、SSS・SRS・SDSを最大スコアである80で除することで心筋虚血(SSS%、SRS%、SDS%)を%で定量評価することが可能である。

左室心機能は心電図同期撮像を行い、左心室自動辺縁抽出プログラム(Quantitative automated gated SPECT software; QGS ソフトウェア) [7]を用いて、負荷時と安静時の左室容量、左室収縮能および拡張能を自動算出し、左室壁運動異常の有無を視覚的に評価している。

当院では心筋血流 SPECT 画像による視覚的な心筋虚血の判定は、2名の読影医師で行っており、両者の虚血総量(SDS)のCohen's Kappa 係数は0.92であり、虚血量判定において高い一致性を示している。

イ-8. 心筋血流 SPECT の虚血指標と心血管イベントの関係性

高い診断感度・特異度を有する心筋血流 SPECT は、虚血性心疾患の診断に有用であり、血流画像で得られた SSS は予後予測に有用である[18,19]。Hachamovitch らは SSS が増大するにつれて心血管イベント発症率は有意に上昇

し、SSS 4 未満の正常例であれば、心血管イベント発症率は年間 1%未満と報告している(図 6)。本邦においても、心筋血流 SPECT は虚血性心疾患患者の予後予測に有用であり[20]、西村らは多施設共同研究 (Japanese-Assessment of cardiac event and Survival Study by Quantitative gated SPECT: J-ACCESS) において、予後予測の有用性のみならず糖尿病や慢性腎臓病の合併の有無と核医学的虚血指標による心血管イベントリスクの層別化について報告した[21-23]。これらの研究では、心筋血流 SPECT 検査前後 60 日以内の血行再建患者は除外されており、血行再建術後の心血管イベントとの関係性については報告されていない。

虚血性心疾患患者において、冠血行再建術群と至適内服加療を行った群で心血管イベント発症を比較した米国の COURAGE 試験[24](Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation trial)において、心臓死と非致死的心筋梗塞患者数は血行再建群で18%、至適内服加療群では19%に認め、治療内容によって長期的予後に有意差を認めなかった(図 7)。しかし、治療前後で心筋血流 SPECT 検査を施行した 314 例を対象とした同研究のサブ解析 (COURAGE trial Nuclear Sub study: 図 8) では、治療後の心筋血流 SPECT 画像上、5%以上の虚血改善が得られた群においては、虚血非改善群と比して有意に予後良好であった。また、治療後の残存虚血を 0%に近づけることが予後改善に寄与すると報告された[25]。COURAGE 試験のサブ解析では、虚血性心疾患患者

に対し、心筋血流 SPECT を用いて治療前後で虚血評価をすることが長期予後予測に有用であると提唱されたが、主解析では血行再建群と至適内服加療群の 2 群間の比較において長期予後に有意差が得られなかったことや、サブ解析において心筋血流 SPECT 上の治療前虚血量が平均 8%程度と比較的虚血軽症例を多く含むことが COURAGE 試験の特徴として挙げられる(図9)。また、同研究では安定狭心症患者のみが対象となっており、多くの循環器内科医師が、診療に関わる陳旧性心筋梗塞症例は除外されていること、日本人症例は含まれていないことなどから、研究結果を本邦に当てはめて検討することは出来ないと考えられた。

そのため我々は、重症虚血症例や陳旧性心筋梗塞症例を含む日本人の虚血性心疾患患者を対象として、心筋血流 SPECT 検査上の虚血改善と心血管イベント発症との関係性に主眼をおいた本研究を計画した。

ウ) 研究目的

本研究は、心筋血流 SPECT にて虚血を認めた虚血性心疾患患者に対して冠血行再建術もしくは至適内服加療を行い、慢性期に再度心筋血流 SPECT を施行し、治療前後の虚血改善量と予後の関係性を検討するものである。本邦において、虚血改善と予後との関連を調査した報告は過去にないため、心筋血流 SPECT を用いて治療による心筋虚血改善を評価し、虚血性心疾患患者の予後改善について明らかにすることを目的とした。本研究は、日本大学医学部附属板橋病院臨床研究審査委員会の承認を得て行った。

エ) 研究方法

エ-1. 方法と対象

2004年10月から2011年3月までに当院にて、安静時²⁰¹Tl-負荷時^{99m}Tc-tetrofosmin dual isotope 心電図同期心筋血流 SPECT (1stSPECT) を施行し [16,17,26-29]、5%以上の虚血を確認後、冠動脈造影術を施行し有意狭窄病変を有する513例を対象とした。全例に冠血行再建術もしくは内服加療を行い、治療後慢性期に心筋血流 SPECT (2ndSPECT) を再検し虚血再評価を行った後、最低1年以上の予後追跡調査を行った。1stSPECT から冠動脈造影術までの期間は平均 1.7 ± 3.4 月、冠動脈造影術から冠血行再建術までの期間は平均 1.1 ± 4.5 月、冠血行再建術から2ndSPECT までの期間は平均 10.3 ± 8.5 月、1stSPECT から2ndSPECT までの期間は平均 14.1 ± 11.3 月であり、2ndSPECT 後の予後追跡期間は平均 33.4 ± 16.4 月であった (図10)。

研究対象除外基準は、20歳未満の患者、肥大型心筋症もしくは拡張型心筋症の既往のある患者、NYHAⅢ以上の重症心不全の患者、重症弁膜症を有する患者、1stSPECT で虚血量が5%未満の患者と定義した。

予後の追跡は現在通院中の患者はカルテの記録を参照し、現在通院していない患者には全例にアンケートを送付し調査を行った。513例中、追跡期間内に調査脱落した30例を除いた483例(追跡率94%)を予後解析対象とし後ろ向きに

解析を行った。

SPECT 血流画像は 20 セグメント 5 段階評価法を用いて視覚的読影によるスコアリングから SSS、SRS、SDS を算出し、さらに最大スコアである 80 で除して SSS%、SRS%、SDS%に変換を行った。^{1st}SPECT から ^{2nd}SPECT の虚血量を差し引いた、治療前後での SDS の変化量 (delta summed difference score : Δ SDS%) の算出を行った。治療後慢性期に施行した SPECT (^{2nd}SPECT) で、SDS%が 1% 以上認めた場合を「残存虚血あり」と判定した。また 16 分割心電図同期 SPECT 画像は QGS ソフトウェア[11]を用いて解析し、左室駆出率 (LVEF)、左室拡張末期容積 (LVEDV)、左室収縮末期容積 (LVESV) を算出した。本研究の追跡期間内のエンドポイントは、主要心イベント (Hard cardiac event) である心筋梗塞、不安定狭心症、心臓死と定義し、心臓死は主に不整脈関連心臓死と心不全死とした。エンドポイント調査については、当院通院中の症例は主にカルテ記載より調査を行った。他院通院中の症例については、日本大学医学部附属板橋病院臨床研究審査委員会の承認を得た個別アンケート調査によって行い、いずれの場合においても明確に主要心イベントと判断できない時は、「非イベント群」とした。

エ-2. 統計学的解析

連続変数は平均値と標準偏差で示し、カテゴリ変数の2群間の比較は、 χ^2 検定を用いて行った。SPECT 血流画像から得られた虚血指標と QGS ソフトウェアより得られた左室機能の治療前後の比較は Paired t 検定を用いて行った。単変量解析には Cox 比例ハザードモデル、多変量解析には Cox 比例ハザードモデル・ステップワイズ選択法を使用し、心血管イベント発症予測因子の抽出を行った。治療前後での5%以上の虚血改善の有無により、 Kaplan-Meier 解析を施行し生存時間分析を行った。心血管イベント発症を予測する虚血改善量の至適な cut-off 値は、Receiver operating characteristic (ROC) 解析から算出した。全ての統計学的処理により、算出された p 値が、0.05 未満を統計学的有意と判定した。全ての統計は、MedCalc software Version 12.6.1.0 (Mariakerke, Belgium)を用いて解析を行った。

オ) 結果

オ-1. 患者背景

予後解析対象例 483 例中、追跡期間内に 45 名 (9.3%) の心血管イベント発症を認め、その内訳は心臓死が 13 名、非致死的心筋梗塞が 3 名、不安定狭心症が 29 名であった。心血管イベント発症群である 45 名 (男性 38 名、平均年齢

67 ± 11 歳) と心血管イベント非発症群である 438 名 (男性 352 名、平均年齢 67 ± 9 歳) の 2 群間での患者背景を表 1 に示す。両群間において、典型的胸痛の有無、陳旧性心筋梗塞・血行再建術の既往や冠危険因子である高血圧、糖尿病、高脂血症などの有病率に有意差は認めず、内服状況と腎機能 (estimated glomerular filtration rate; eGFR) についても有意差は認めなかった。^{1st}SPECT 後に施行した冠動脈造影上の病変数や治療内容についても、両群間で有意差は認めなかった。

オ-2. 心筋血流 SPECT の虚血指標と左室機能変化

心血管イベント発症群と非発症群における虚血指標と左室機能の治療前後での推移を表 2 に示す。両群ともに治療前後で SDS%は、有意な低下を認めたが(心血管イベント発症群:12.3 ± 6.2% vs. 7.9 ± 7.3%; $p = 0.0002$, 非発症群:14.2 ± 7.5% vs. 5.9 ± 6.4%; $p < 0.0001$)、虚血改善量の比較において心血管イベント非発症群は発症群と比較し有意な虚血の改善を認めた(8.3 ± 8.9% vs. 4.4 ± 7.1%, $p = 0.0037$; 図 11)。QGS ソフトウェアより得られた左室機能の比較では、心血管イベント発症群では治療前後で有意な変化は認めないが、非発症群では治療後に左室駆出率・左室拡張末期容積・左室収縮末期容積において有意な改善を認めた。

ROC 解析から得られた、心血管イベント発症を予測する至適な虚血改善量の cut-off 値は 5%であり、感度 65%、特異度 56%でイベント発症が予測可能であった(図 12)。SPECT 検査上、治療前後で 5%以上の虚血改善が得られた割合は、心血管イベント非発症群では発症群と比較して有意に大であった(心血管イベント発症群: 44% vs. 非発症群: 67%, $p = 0.005$)。

オ-3. 心血管イベント発症予測因子

心血管イベント発症予測因子を単変量コックス比例ハザードモデルを用いて解析した結果、血行再建術の既往 ($p = 0.0480$)、治療後の虚血量 (SDS%; $p = 0.0429$)、治療後の虚血改善量 (Δ SDS%; $p = 0.0039$)、5%以上の虚血改善の有無 ($p = 0.0108$)、治療後の安静・負荷時の左室駆出率 ($p = 0.0117$, $p = 0.0046$)、治療後の負荷時左室収縮末期容積 ($p = 0.0428$) が抽出された(表 3)。

以上より、多変量コックス比例ハザードモデルを用いて解析した結果、治療後の虚血改善量(Δ SDS%; $p = 0.0102$)と治療後の負荷時左室駆出率 ($p = 0.0146$) が、独立した心血管イベント発症予測因子として抽出された(表 4)。

オ-4. 心血管イベント発症について

ROC 解析により得られた心血管イベント発症を予測する至適虚血改善量の cut-off 値が 5%であることから、治療前後で 5%以上の虚血改善の有無による Kaplan-Meier 解析を施行し (図 13)、治療後に 5%以上の虚血改善が得られた患者群 ($n = 312$) は、虚血改善が得られなかった患者群 ($n = 171$) と比較して有意に予後が良好であった ($p = 0.0090$)。また、治療後の残存虚血の有無による Kaplan-Meier 解析では (図 14)、残存虚血を有さない患者群 ($n = 329$) は、残存虚血を有する患者群 ($n = 154$) と比較して有意に予後が良好であった ($p = 0.0088$)。

カ) 総合考察

本研究は日本人の虚血性心疾患患者において治療後の虚血改善と予後との関連を心臓核医学に基づいて検討した報告である。血行再建術もしくは内服加療により心筋血流 SPECT 上 5%以上の虚血改善が得られれば、心血管イベント発症率は有意に低くなることを示した。多変量解析の結果、治療後の虚血改善量と治療後の負荷時左室駆出率が、独立した心血管イベント発症予測因子であった。治療後の 5%以上の虚血改善は予後改善に導く事が報告されており、人種に関係なく、虚血性心疾患患者の予後改善をもたらす虚血改善目標値と考えられる。今回我々は日本人のデータベースを用いて、多枝冠動脈疾患に由来する重症虚血患者や陳旧性心筋梗塞の既往があっても、治療により 5%以上の虚血改善が得られれば予後改善に導く事を証明し得た。

カ-1. 虚血性心疾患患者の血行再建適応について

Hachamovitch らは、心筋血流 SPECT での虚血量が 10%以上である場合には、薬物治療よりも血行再建を行った方が心臓死の割合が少ないと報告した[30]。また、虚血量が 10%以下である場合は、血行再建術より薬物治療を行った方が予後が良いと報告した[30]。同報告は、治療前心筋虚血量による治療選択について言及しているが、至適内服加療・血行再建術後の治療効果判定や予後改善につ

いて報告されていない。COURAGE Nuclear Sub-study[25]において、PCI + OMT (Optimal medical therapy)群と OMT 群で治療効果判定を比較したところ、有意な虚血改善が得られた割合は、PCI + OMT 群 33.3%、OMT 群 18.9%であり PCI + OMT 群で有意に大であった(図 8)。つまり、虚血性心疾患患者に対し、至適内服加療単独より 5%以上の虚血改善が得られやすい血行再建術を積極的に行うことが、予後改善につながると考えられる。

前述のとおり、血行再建術適応について侵襲的検査法として、FFR があり[2]、FFR が 0.75 未満であった血行再建術適応と判断される。FFR 0.75 以上は虚血陰性と考えられ、心筋血流 SPECT から得られた虚血陰性所見と、心血管イベント発症回避に関する意義は同等と考えられている[3, 31]。血行再建術適応や予後予測には、冠動脈造影による形態的な評価ではなく、FFR や心血流 SPECT を用いた生理学な評価が重要とされているが、すべての虚血性心疾患患者に FFR 測定を施行出来るわけではない。FFR 測定には、冠動脈造影術に伴う致命的合併症を有する侵襲的手技であり、圧ワイヤーを用いた検査で施行医の一定の修練が必要であること、1 枝に複数の狭窄病変がある場合は FFR の測定評価が不正確になること、FFR 値の大小では虚血性心疾患の重症度や予後予測評価が困難などの不利益があるため、虚血性心疾患患者に対する虚血評価の第一選択になり得ないと考えられる。Shaw らは、心筋血流 SPECT 検査で虚血の証明を行っ

た後、冠動脈造影を施行する事が血行再建術の施行回数を減少させ、心イベントの発生率も有意に低かったと報告している[32]。心筋血流 SPECT 検査は、虚血性心疾患患者の血行再建術適応判定や虚血改善量を定量評価することが可能な非侵襲的検査法であり、実臨床において虚血評価の第一選択となると考えられる。

カ-2. 虚血性心疾患治療後の心筋血流 SPECT 検査時期について

Zellweger らは、血行再建術 6 カ月後の心筋血流 SPECT 検査で虚血を認めない場合でも、25.7%の患者が 5 年間に心イベントが発症すると報告し、その約 40%が新規病変の発症と報告している[33]。COURAGE trial Nuclear Sub study では、6-18 カ月後に慢性期の心筋血流 SPECT 検査が施行され、検査施行より約 3 年後より心イベント発生は増加している[25]。欧州心臓病学会ガイドライン (European Society of Cardiology guideline) は、血行再建後の心イベント発症予測のため、血行再建治療の 2 年以上後に心筋血流 SPECT 検査の施行を推奨している。これは、新規病変出現、血行再建術後再狭窄の検出や残存病変進展といった冠動脈病変進行を考慮し、“2 年後”という遠隔期に検査を行う事を推奨していると考えられる。本研究では、治療前 SPECT (1stSPECT) より平均 14.1 カ月後、血行再建術より平均 10.3 カ月後に慢性期の心筋血流 SPECT 検査 (2nd

SPECT) を施行し、虚血の再定量評価を行っている。慢性期心筋血流 SPECT 検査をより遠隔期に施行する事は、冠動脈の動脈硬化進行をきたし、治療による虚血改善量を正確に判定できない可能性がある。虚血性心疾患患者にとって、治療後の虚血改善による予後予測が重要であることは既出の通りである。治療後慢性期の心筋血流 SPECT 検査時期において、治療後約 1 年後に心筋血流 SPECT 検査 (2nd SPECT) を施行する事は、虚血改善による予後予測にとって適切な検査時期であると考えられる。

カ-3. 虚血性心疾患治療後の残存虚血について

本研究において、治療後の残存虚血を 0%にする虚血完全消失が、予後改善につながることを証明した (図 14) が、血行再建術後に虚血が完全消失した患者比率は心イベント非発症群であっても 34%であった。虚血性心疾患患者に対し血行再建術や至適内服加療により、心筋虚血を完全に消失させることは非常に困難である。本研究で 1%以上の残存虚血を有する患者は、残存虚血を有さない患者より有意に心イベントが多いことを示されたが、残存虚血を有する患者群と心イベント発症との関連は証明し得ていない。また、治療後の残存虚血の内わけと心イベント発症の関連性について、詳細な検討が望まれる。大多数の虚血性心疾患患者が治療後に残存虚血を有するという現状において、残存虚血

0%を達成すべく、再度血行再建術を施行するべきかについても今後の研究課題といえる。

カ-4. 本研究の限界

第一に、本研究は日本大学医学部附属板橋病院を受診した患者を対象としている事である。専門機関である大学病院を受診・治療介入されていることから、多枝冠動脈疾患患者や陳旧性心筋梗塞を既往に有している患者が多く、安定狭心症患者を対象とした他の研究と比較し、心イベント発症率が高い可能性がある。第二に、単一施設で実施した後ろ向き研究であり、対象症例数が比較的に少ないことである。しかし、本研究では 483 例を解析対象としており、米国の多施設共同研究である COURAGE trial Nuclear Sub study [25]の解析対象 314 例より多く、我が国で同様のコンセプトで進行中である多施設共同研究（ Japanese-Assessment of cardiac event and Survival Study by Quantitative gated SPECT: J-ACCESS 4 ）の目標症例数 500 例と比較しても、単施設でありながら同等であった[34]。第三に、被曝の問題である。当院の心筋血流 SPECT 検査は、安静時に ^{201}Tl 、負荷時に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin を使用する 2 核種投与検査を採用しており[16]、 ^{201}Tl 単核種で行う検査と比較して、被曝量が多いことが挙げられる。前述のとおり、本薬剤を使用した検査に伴う副作用の発生率は低く、極めて安

全性の高い検査であるため[14,15]、被験者に対する影響は低いと考えられる。

キ) 結語

冠血行再建術と薬物治療による虚血改善効果は治療後の心血管イベント発症回避を導くものであり、心筋血流 SPECT による虚血改善評価は、日本人の虚血性心疾患患者における治療後の心事故予測に有用であった。

謝辞

研究に際し御指導、御高閲を受け賜りました平山篤志主任教授に深く謝意を申し上げるとともに、本研究遂行の際に直接御指導頂きました依田俊一准教授に感謝を申し上げます。また研究の臨床的現場にて常に御協力頂きました日本大学医学部附属板橋病院アイソトープ室に厚く御礼を申し上げます。

表 1 心血管イベント発症群と非発症群の患者背景の比較

	心血管イベント 発症群 N = 45		心血管イベント 非発症群 N = 438		P 値
性別 (男性)	38	84%	352	80%	0.6438
年齢	67 ± 11		67 ± 9		0.4354
典型的胸痛の有無	16	36%	165	38%	0.9065
既往症					
陳旧性心筋梗塞の既往	24	53%	171	39%	0.0889
血行再建術の既往	28	62%	208	47%	0.0843
高血圧症	34	76%	345	79%	0.7576
糖尿病	25	56%	208	47%	0.3818
高脂血症	19	42%	256	58%	0.0530
喫煙	18	40%	161	37%	0.7897
内服薬					
アスピリン	43	96%	423	97%	0.9432
スタチン	22	49%	263	60%	0.1971
B 遮断薬	14	31%	162	37%	0.5371
Ca 拮抗薬	25	56%	208	47%	0.3818
亜硝酸薬	17	38%	182	42%	0.7407
アンギオテンシン受容体遮断薬	22	49%	217	50%	0.9419
アンギオテンシン変換酵素阻害薬	7	16%	37	8%	0.1916
eGFR	52.9 ± 27.3		59.0 ± 23.3		0.0987
冠動脈造影上の病変数					
1 枝病変	10	22%	150	34%	0.1427
2 枝病変	19	42%	136	31%	0.1735
3 枝病変	16	36%	152	35%	0.9611
治療内容					
経皮的冠動脈形成術	34	76%	328	75%	0.9347
冠動脈バイパス術	1	2%	40	9%	0.1926
至適内服加療	10	22%	70	16%	0.3888

eGFR: estimated glomerular filtration rate

表 2 心血管イベント発症群と非発症群の治療前後の虚血指標と左室機能の推移

	心血管イベント発症群				P 値	心血管イベント非発症群				P 値
	N = 45					N = 438				
	治療前		治療後			治療前		治療後		
SSS%	18.2 ± 11.4		14.0 ± 11.1		0.0025	19.5 ± 11.0		11.5 ± 11.8		< 0.0001
SRS%	6.0 ± 7.4		6.1 ± 8.6		0.8580	5.3 ± 8.1		5.7 ± 9.1		0.1458
SDS%	12.3 ± 6.2		7.9 ± 7.3		0.0002	14.2 ± 7.5		5.9 ± 6.4		< 0.0001
0%	0	0%	6	13%		0	0%	148	34%	
1-4.9%	0	0%	9	20%		0	0%	55	13%	
≥ 5%	45	100%	30	67%		438	100%	235	54%	
左室駆出率										
安静時	53.7 ± 13.7		53.7 ± 14.1		0.9842	56.9 ± 13.9		58.8 ± 14.0		< 0.0001
負荷後	50.7 ± 13.4		51.5 ± 13.4		0.5796	54.1 ± 13.5		57.2 ± 13.6		< 0.0001
左室拡張末期容積										
安静時	97.2 ± 51.4		96.1 ± 44.4		0.7924	93.0 ± 42.9		91.0 ± 42.7		0.0469
負荷時	117.2 ± 54.0		112.8 ± 50.6		0.3732	110.4 ± 47.3		105.3 ± 47.4		< 0.0001
左室収縮末期容積										
安静時	50.9 ± 44.7		49.8 ± 41.1		0.7594	44.9 ± 36.4		42.4 ± 36.7		0.0062
負荷時	64.3 ± 48.2		61.1 ± 46.9		0.4245	55.9 ± 40.8		50.2 ± 40.1		< 0.0001

SSS: summed stress score; SRS: summed rest score; SDS: summed difference score;

表 3 単変量解析による心血管イベント発症予測因子

	Chi-Square	Hazard ratio	95% Confidence interval	P 値
年齢	0.386	1.0106	0.9775 - 1.0447	0.5377
性別 (男性)	0.413	1.2944	0.5783 - 2.8974	0.5323
陳旧性心筋梗塞の既往	2.028	1.5509	0.8519 - 2.8236	0.1532
血行再建術の既往	4.041	1.8551	1.0087 - 3.4117	0.0480
高血圧症	0.006	1.0225	0.5822 - 1.7958	0.9386
糖尿病	1.805	1.5064	0.8280 - 2.7407	0.1818
高脂血症	3.901	0.5479	0.3007 - 0.9985	0.0506
喫煙	0.001	0.9989	0.5428 - 1.8385	0.9973
スタチン内服	2.700	0.5822	0.2995 - 1.1317	0.1125
治療前 SSS%	0.501	0.9901	0.9627 - 1.0182	0.4866
治療前 SRS%	0.284	1.0096	0.9755 - 1.0450	0.5862
治療前 SDS%	3.075	0.9599	0.9146 - 1.0074	0.0982
治療後 SSS%	1.976	1.0171	0.9945 - 1.0401	0.1417
治療後 SRS%	0.234	1.0078	0.9776 - 1.0389	0.6198
治療後 SDS%	3.655	1.0430	1.0015 - 1.0861	0.0429
虚血改善量(Δ SDS%)	9.212	0.9413	0.9035 - 0.9806	0.0039
5%以上の虚血改善の有無	6.497	0.4616	0.2556 - 0.8336	0.0108
治療後安静時左室駆出率	5.879	0.9760	0.9579 - 0.9945	0.0117
治療後安静時 左室拡張末期容積	1.189	1.0036	0.9975 - 1.0097	0.2513
治療後安静時 左室収縮末期容積	2.176	1.0052	0.9989 - 1.0116	0.1086
治療後負荷時左室駆出率	7.598	0.9716	0.9525 - 0.9910	0.0046
治療後負荷時 左室拡張末期容積	1.767	1.0038	0.9985 - 1.0091	0.1584
治療後負荷時 左室収縮末期容積	3.403	1.0058	1.0002 - 1.0113	0.0428
eGFR	1.617	0.9919	0.9799 - 1.0041	0.1955

SSS: summed stress score; SRS: summed rest score; SDS: summed difference score;

eGFR: estimated glomerular filtration rate.

表 4 多変量解析による心血管イベント発症予測因子

	Hazard ratio	95% Confidence interval	P 値
虚血改善量(Δ SDS%)	0.9480	0.9104 - 0.9872	0.0102
治療後負荷時左室駆出率	0.9744	0.9544 - 0.9948	0.0146

Δ SDS%:delta summed difference score %

図1 虚血性心疾患の分類

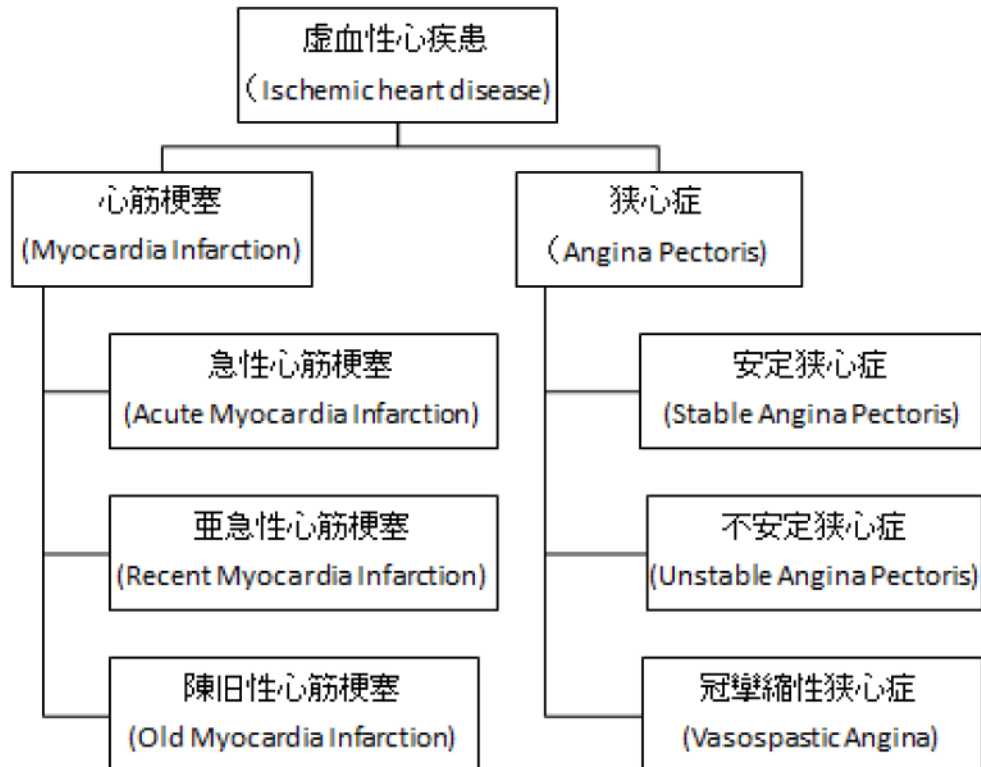
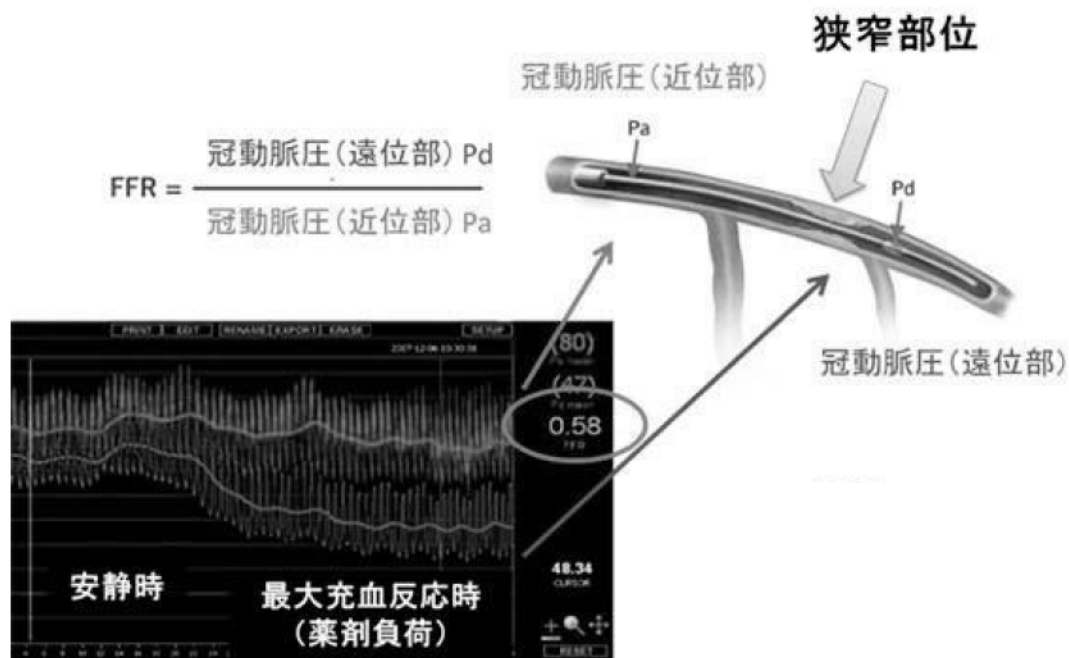


図2 冠血流予備能比 (Fractional Flow Reserve; FFR)



<http://www.kinshukai.or.jp/kinshukai/hanwakinen/departments/vascular/syugi/ffr/ffr.pdf> より引用

図3 心筋血流 SPECT プロトコール

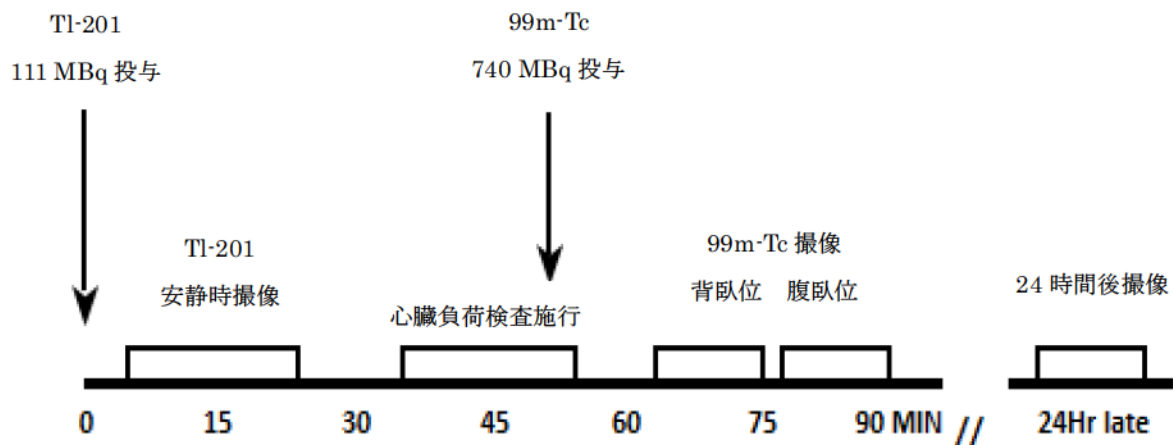


図 4 心筋血流 SPECT 検査上の典型的虚血症例

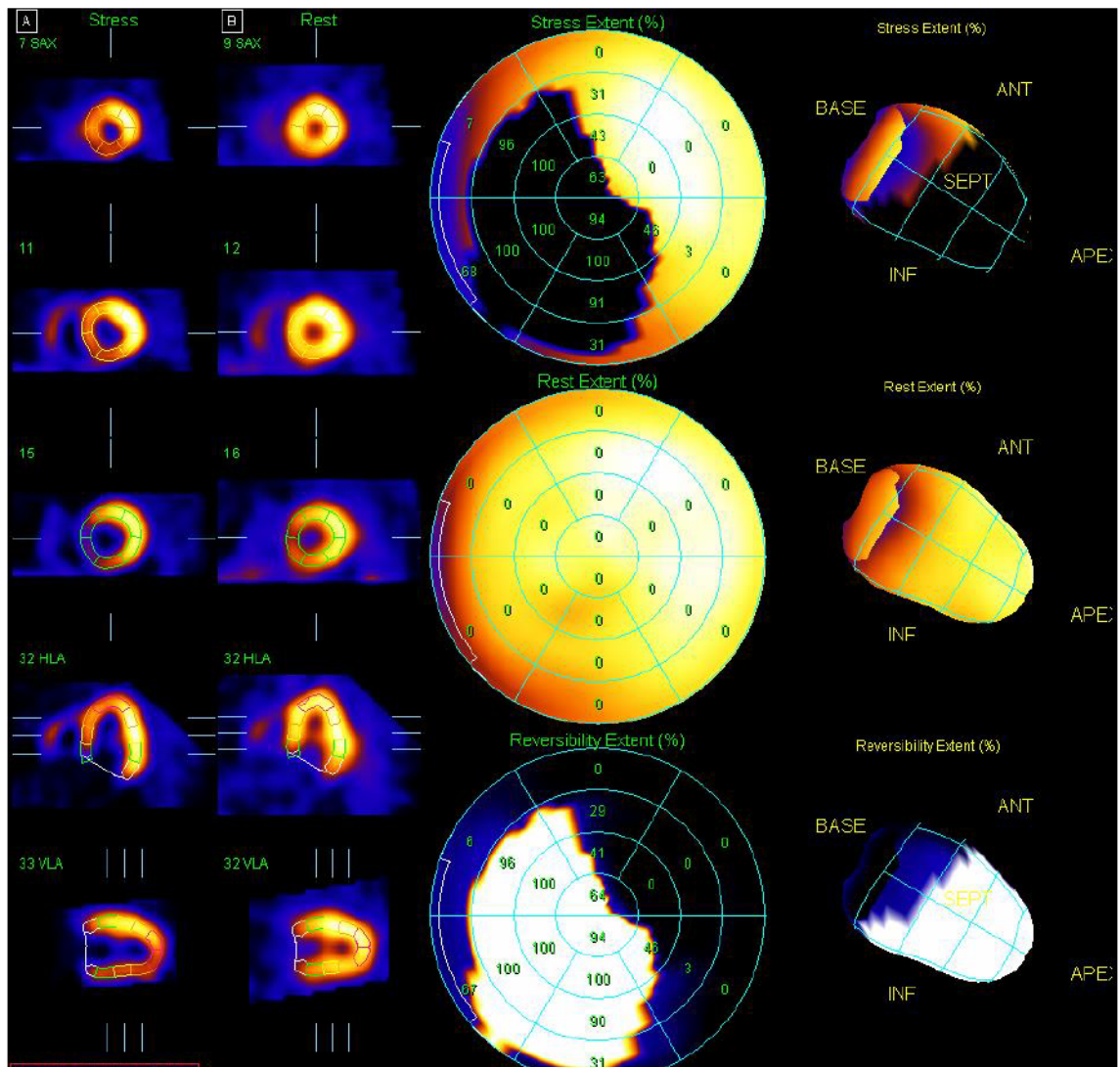
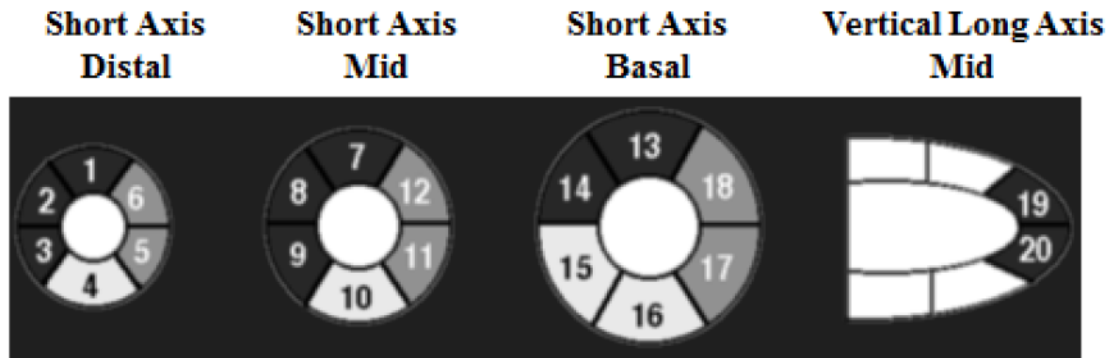


図5 心筋血流 SPECT 検査の評価方法

20セグメント・5ポイントスケールを用いた評価



- 0 = Normal
- 1 = Slight reduction of uptake
- 2 = Moderate reduction of uptake
- 3 = Severe reduction of uptake
- 4 = Absent of radioactive uptake

SSS = Σ Stress Score

- Black: 左前下行枝支配領域
- Gray: 右冠動脈支配領域
- White: 回旋枝支配領域

SUMMED SCORES

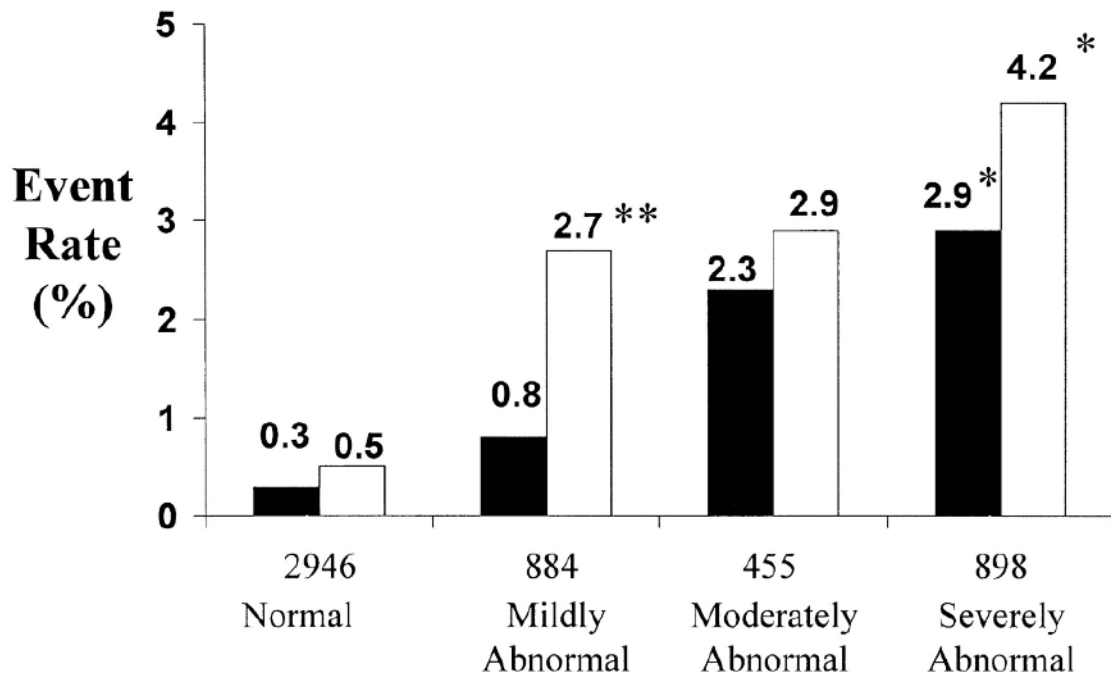
- Summed Stress Score (SSS) = 負荷時のスコアを合計したもの
- Summed Rest Score (SRS) = 安静時のスコアを合計したもの
- Summed difference Score (SDS) = SSS - SRS

Visual %myocardium

= Summed score / maximum potential score (4 × 20)

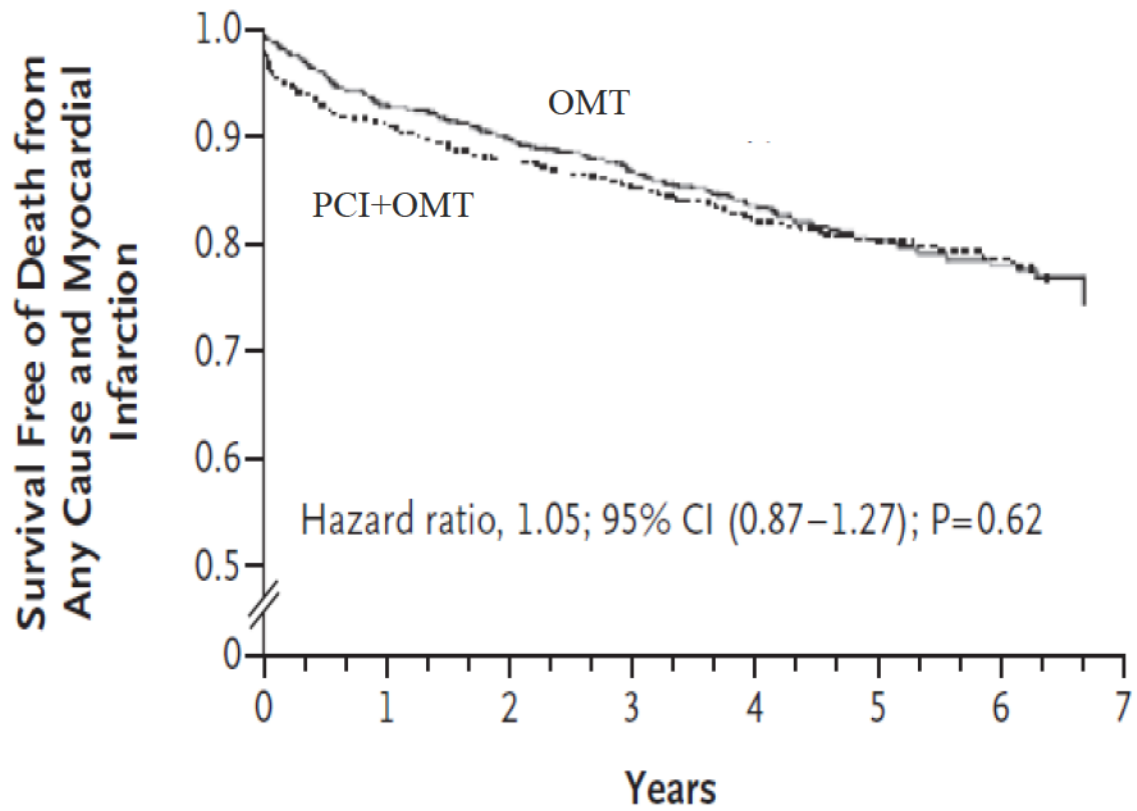
- Visual Stress %myocardium = $SSS / 80 \times 100$
- Visual Rest % myocardium = $SRS / 80 \times 100$
- Visual ischemic % myocardium = $SDS / 80 \times 100$

図6 心筋 SPECT より得られた虚血指標と心血管イベントの関係



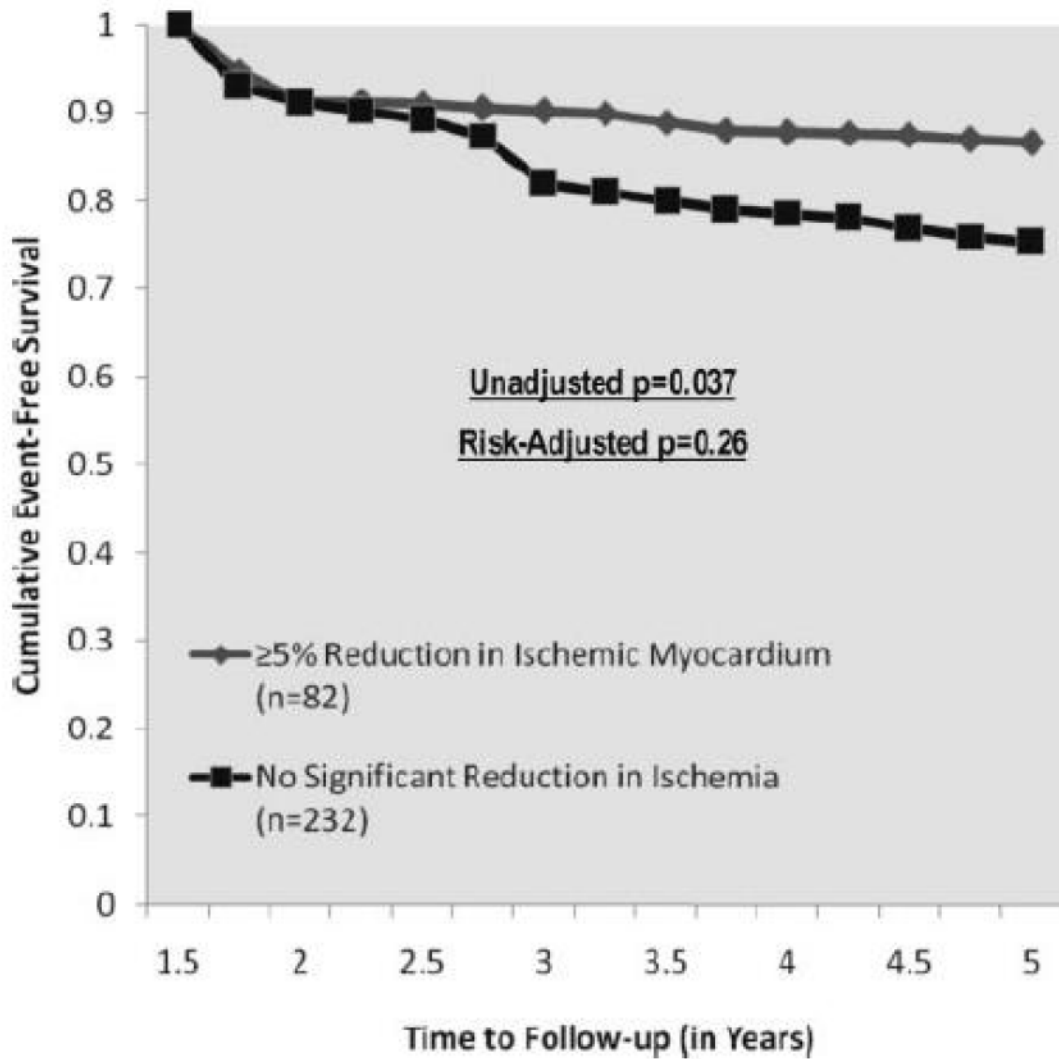
※ Hachamovitch R et al. Circulation. 1998; 97: 535-43 より引用

図7 冠血行再建術群と至適内服加療群における長期予後の比較



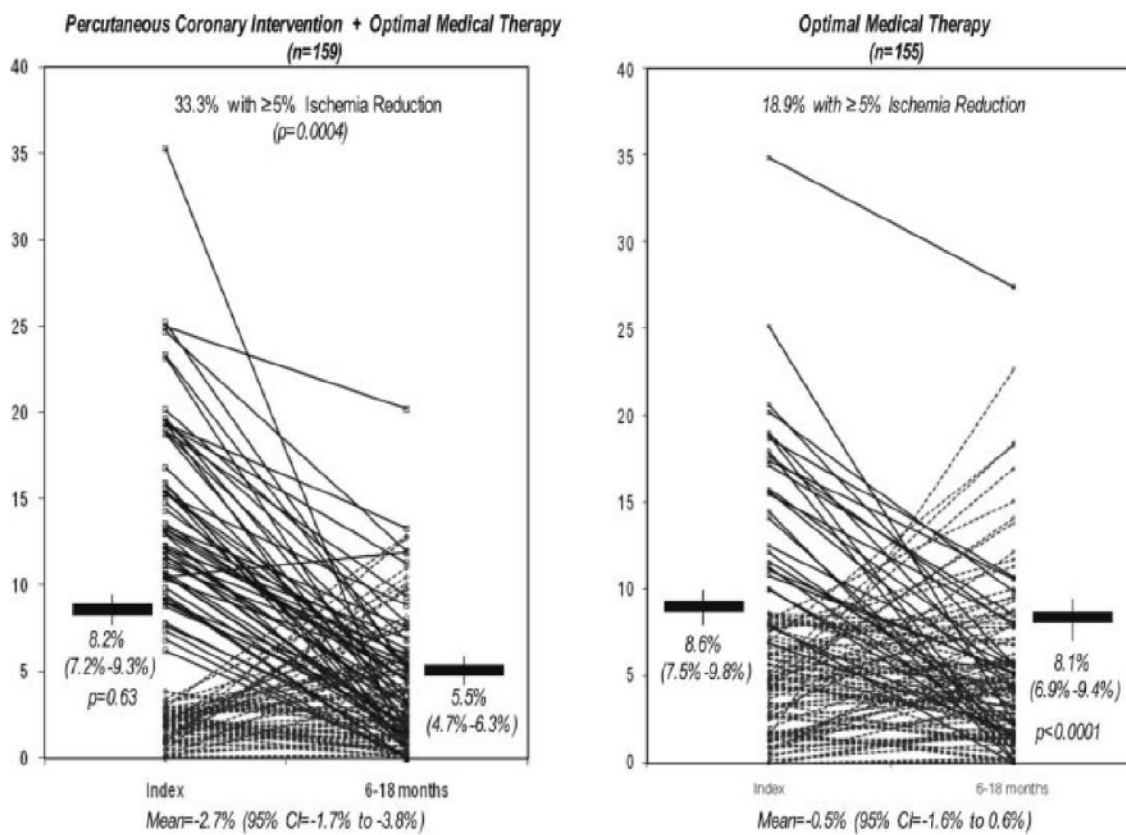
※ Boden WE et al. N Engl J Med. 2007; 356: 1503-16. より引用

図 8 虚血性心疾患治療後の5%以上虚血改善の有無における予後の比較



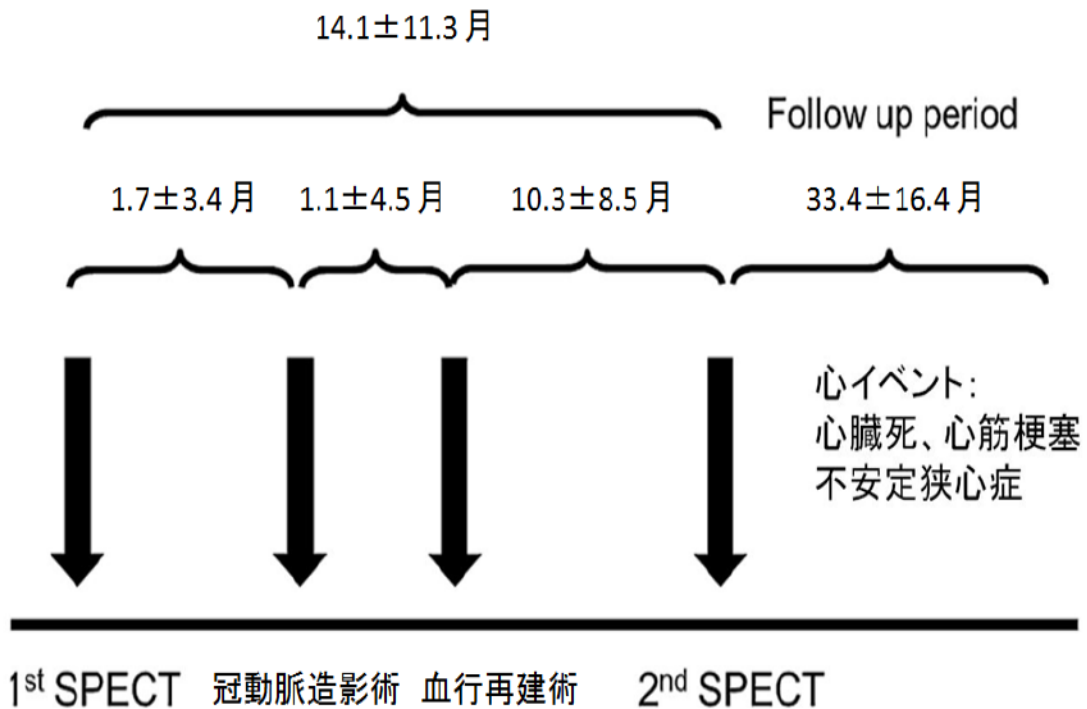
※ Shaw LJ et al. Circulation. 2008; 117: 1283–91. より引用

図9 冠血行再建術群と至適内服加療群の治療前後の虚血量の推移



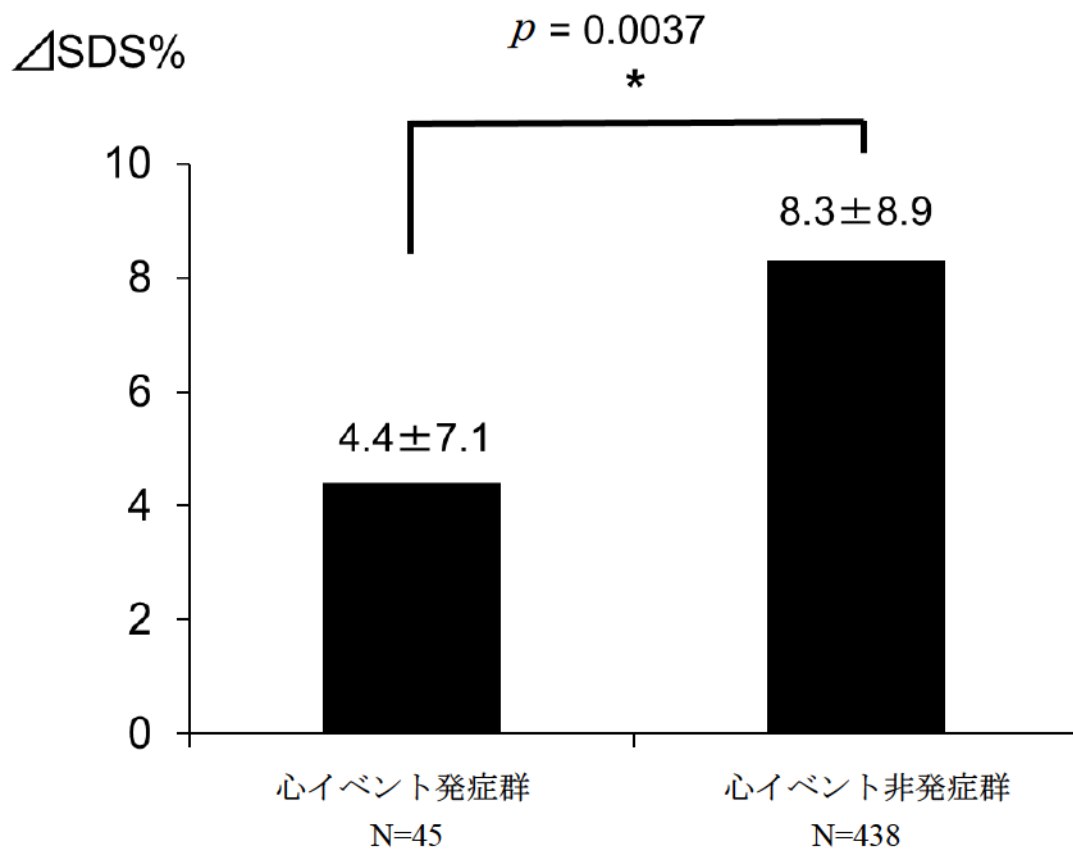
※ Shaw LJ et al. Circulation. 2008; 117: 1283-91. より引用

図 10 本研究デザインシエーマ



1st SPECTで5%以上の
虚血のある症例を対象

図 11 心イベント発症群と非発症群の治療前後での虚血改善量の比較



※ △SDS%(delta summed difference score %) : 虚血改善量

図 12 ROC 解析による心血管イベント発症を予測する虚血改善量の至適カットオフ値と感度、特異度の関係

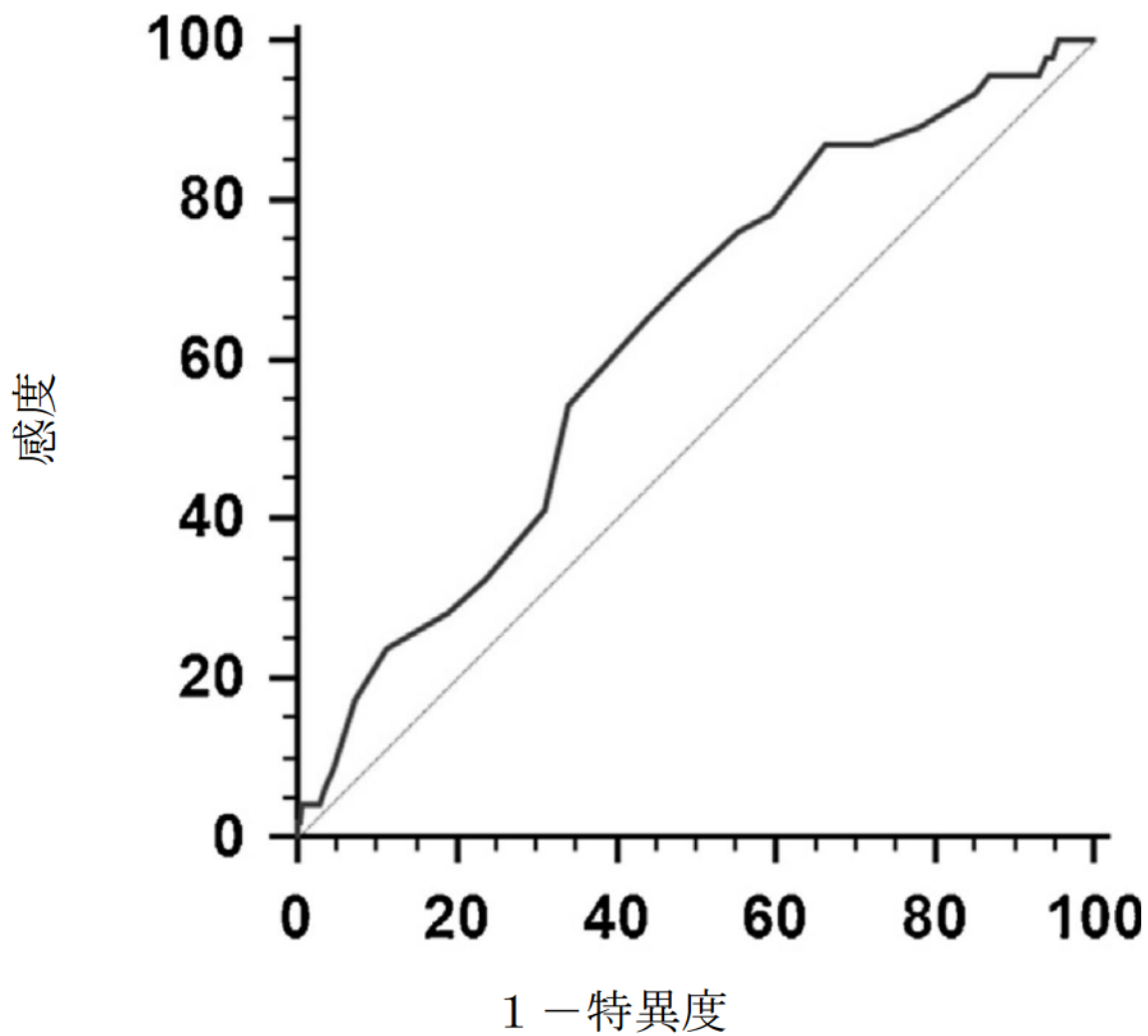


図 13 治療後の 5%以上虚血改善の有無における予後の比較

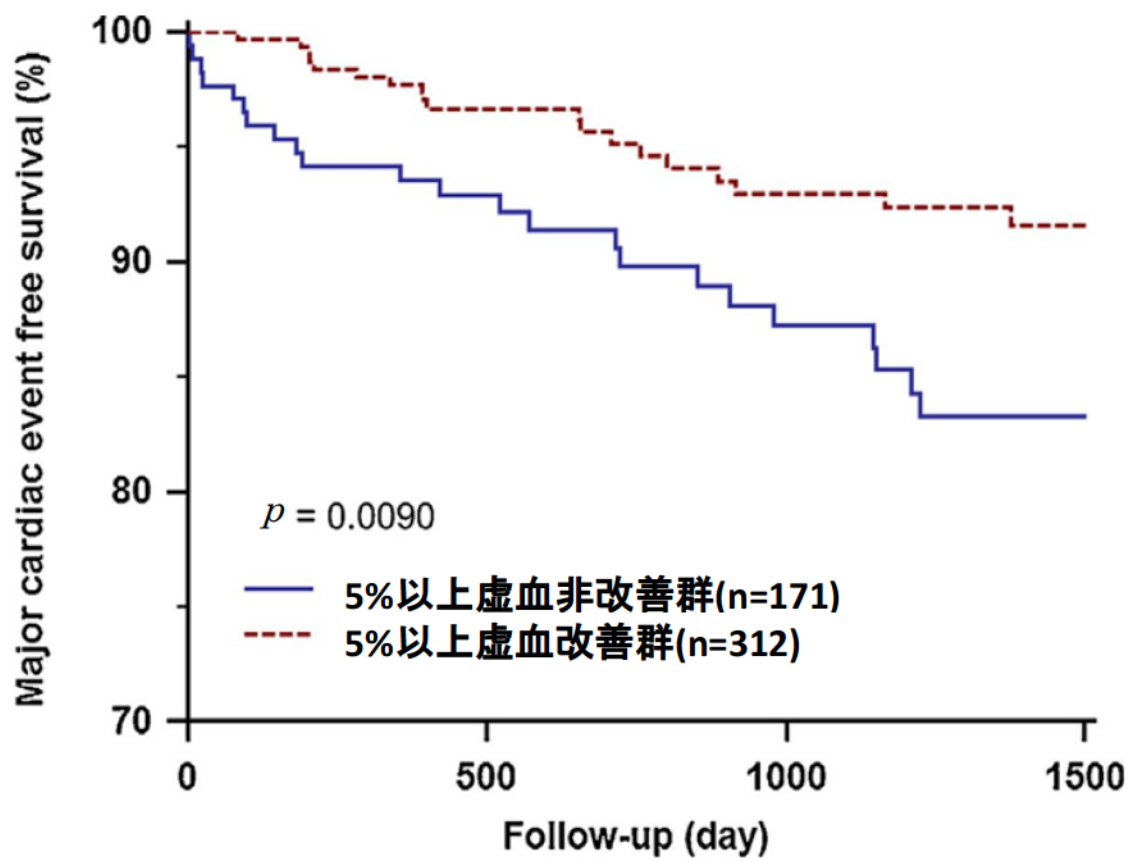
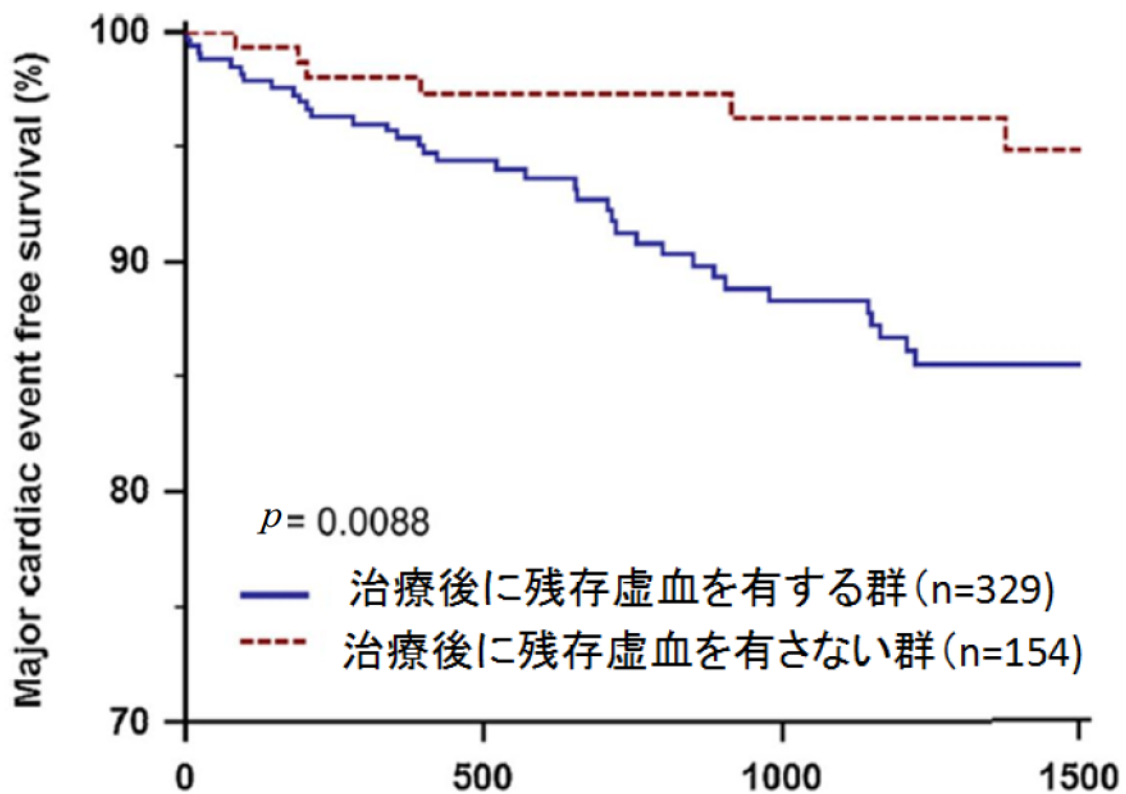


図 14 治療後の残存虚血の有無における予後の比較



図説

表 1

心血管イベント発症群と非発症群の患者背景の比較を示す。年齢・性別、基礎疾患、内服状況、冠動脈造影上の重症度や治療内容について両群間で有意差は認めなかった。

表 2

心血管イベント発症群と非発症群の虚血性心疾患治療前後の虚血指標と左室機能の推移を示す。両群ともに虚血量である SDS%は治療後に有意な改善を認めた。左室機能は、心血管イベント発症群では安静時・負荷時ともに有意な変化を認めなかったが、非発症群では治療後に左室駆出率・左室拡張末期容積・左室収縮末期容積において有意な改善を認めた。

表 3

心血管イベント発症を予測する因子を単変量コックス比例ハザードモデルで解析した結果、血行再建術の既往、治療後の虚血量 (SDS%)、治療後の虚血改善量 (Δ SDS%)、5%以上の虚血改善の有無、治療後の安静・負荷時の左室駆出率、治療後の負荷時左室収縮末期容積が抽出された。

表 4

単変量解析で抽出された心血管イベント発症予測因子に対して多変量解析を施行し、治療後の虚血改善量 (Δ SDS%) と治療後負荷時左室駆出率が独立した心血管イベント発症予測因子として抽出された。

図 1

虚血性心疾患の分類を示す。

図 2

冠血流予備能比 (Fractional Flow Reserve; FFR) は、冠動脈狭窄遠位部圧 (Pd) を冠動脈狭窄近位部(Pa)で除した値であり、有意狭窄病変であれば冠動脈狭窄遠位部血流は低下し、遠位部圧低下を認め FFR は 1.0 を下回る。FFR が 0.75 未満に低下した場合を、有意狭窄病変と判断し血行再建術の適応と判断される。

図 3

当院で行っている心筋血流 SPECT プロトコールを示す。安静時 ^{201}Tl ・負荷時に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を投与する一日法の Dual isotope protocol で、安静時に経静脈的に ^{201}Tl を

111MBq 投与後、撮像約 15 分を先行して行い、心筋負荷ピーク時に ^{99m}Tc を 740MBq を投与し、背臥位と腹臥位撮像を約 35 分間順次行う。心筋梗塞症例は必要に応じて、心筋バイアビリティー評価のため、24 時間後の安静時撮像を追加する(文献 16 から引用)。

図 4

【年齢・性別】 84 歳 男性

【主訴】 労作時胸痛

【現病歴】 半年前より、50m の平地歩行で胸痛が出現し、数分の安静で症状軽快を繰り返していた。以後、症状の進行はないが、本年 9 月に健康診断で他院を受診した際、虚血性心疾患が疑われ、当院循環器内科紹介受診した。

【既往歴】 高血圧・高尿酸血症

【家族歴】 特記事項なし

【嗜好品】 飲酒: 機会飲酒、喫煙: 20 本 x20 年 現在禁煙中

【冠危険因子】 高血圧・高尿酸血症・喫煙

【画像所見】 Stress 画像上、心尖部から前壁中隔に欠損像を認め、前下行枝領域の虚血所見を認める。また下壁から下壁中隔側に欠損像を認め、右冠動脈領域に虚血所見を認める。

図 5

左室心筋全体を基部・体部・心尖部側の各断面で 20 セグメントに分割し、各セグメントの血流トレーサーの集積程度を 5 段階評価（集積濃度正常: 0 点、軽度低下: 1 点、中等度低下: 2 点、高度低下: 3 点、欠損: 4 点）にてスコアリングし視覚的に重症度評価を行う。各冠動脈支配領域の心筋血流トレーサーの集積低下に応じ、責任血管を同定する。また、安静時・負荷時撮像時ともに欠損スコアの総和である Summed score を算出し、最大欠損点数 80 で除することで、虚血容量である visual % myocardium に変換する（文献 16,17 から引用）。

図 6

心筋血流 SPECT 検査による虚血評価と心イベント発症の関係性を表している。白色棒グラフは心臓死、黒色棒グラフは心筋梗塞の年間発症率を示している。心筋血流 SPECT 検査が正常（Normal）であれば、心血管イベント発症率は年間 0.8%と低率あるが、虚血量が軽度（Mildly abnormal）、中等度（Moderately abnormal）から重度（Severely abnormal）と上昇するに従って心イベント発症率が有意に上昇する（文献 18 から引用）。

図 7

安定労作性狭心症患者 2287 例を対象に至適薬物加療群 (optimal medical therapy: OMT 群) と冠再建術施行後に至適薬物加療を行った群 (Percutaneous coronary intervention: PCI+OMT 群) に無作為に 2 群にわけて予後追跡調査を行った米国の多施設共同研究 (COURAGE trial) では、全死亡と非致死的心筋梗塞のエンドポイントにおいて OMT 群と PCI+OMT 群の両群間の長期予後は同等であった (文献 24 から引用)。

図 8

COURAGE trial において、治療後 6–18 か月以内に心筋血流 SPECT 検査を実施した 314 例 (OMT 群 155 例、PCI+OMT 群 159 例) を対象に治療前後の虚血改善量と予後の関係性を検討した COURAGE Nuclear Sub-study が行われ、虚血性心疾患治療後に 5%以上虚血改善が得られた群は、非改善群に比べ有意に予後が改善した (文献 25 から引用)。

図 9

COURAGE Nuclear Sub-study における OMT 群と PCI+OMT 群での治療前後の虚血改善量を比較において、PCI+OMT 群では、治療後に有意な虚血改善が得られ

た。また、5%以上の虚血改善が得られた割合は、PCI+OMT 群 33.3%、OMT 群 18.9%と PCI 群で有意に大であった (文献 25 から引用)。

図 10

本研究のデザインシエーマを示す。1st SPECT で虚血定量評価を行い、5%以上の虚血を認めた患者を研究対象とした。全例に冠動脈造影術を施行後、冠血行再建術もしくは至適内服加療を行い、慢性期に 2ndSPECT を施行し虚血再定量を行った。2ndSPECT 施行後、1年以上の予後追跡を行った (平均 33.4±16.4 月)。

図 11

心血管イベント発症群と非発症群の虚血性心疾患治療前後での虚血改善量の比較では、非発症群は発症群と比較し有意に大であった (平均 8.3 ± 8.9 vs 4.4 ± 7.1 ; $p=0.0037$)。

図 12

ROC 解析より、心血管イベント発症回避を予測する虚血改善量は 5%であり、感度 65%、特異度 56%で予測可能であった。

図 13

カプランマイヤー解析による虚血性心疾患治療後の 5%以上の虚血改善の有無における予後の比較では、5%以上の虚血改善群 (n=312) は非改善群(n=171)と比較して有意に予後良好であった ($p = 0.0090$)。

図 14

カプランマイヤー解析による虚血性心疾患治療後の残存虚血の有無における予後の比較では、治療後に虚血が完全消失した群は、治療後に虚血が残存した群と比較して、有意に予後良好であった ($p = 0.0088$)。

引用文献

1. 厚生労働省発表 人口動態統計 平成 25 年度版
2. Pijls NH, De Bruyne B et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1703–8.
3. Pijls NHJ, Bech JW et al. Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis 5-Year Follow-Up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 2105–11.
4. Tonino PAL, Leesar MA et al. Angiographic Versus Functional Severity of Coronary Artery Stenoses in the FAME Study Fractional Flow Reserve Versus Angiography in Multivessel Evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 2816–21.
5. De Bruyne BD, Tonino PAL et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *New Eng J Med.* 2012; 367: 991–1001.
6. 山科 章他.冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン. *Circ J.* 2009; 73 Suppl,III
7. Klocke FJ, Lorell BH, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging —executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation* 2003; 108: 1404-18.
8. 玉木長良他.心臓核医学検査ガイドライン. *Circ J* 2005; 69: 1125-207.

9. 橋本 順他. 胸部の最新画像診断情報 2010 心臓核医学の基礎と臨床 : 臨床編 臨床放射線 2010;55
10. Allman KC, Leslee J. Shaw et al. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39:1151-8.
11. G Germano, H Kiat, et al. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *Journal of Nuclear Medicine.*1995; 36: 2138-47
12. Gibbons RJ, Chatterjee K et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33: 2092-197.
13. Kapur A, Latus KA, et al: A comparison of three radionuclide myocardial perfusion tracers in clinical practice: the ROBUST study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002; 29: 1608-16
14. Einstein AJ, Moser KW et al. Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging. *Circulation.* 2007; 116: 1290-305.
15. Valentin J. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals- Addendum 3 to ICRP Publication 53. *Ann ICRP.* 2008; 38: 137-162.
16. Berman DS, Kiat H, et al. Separate acquisition rest thallium-201/stress technetium-99m sestamibi dual-isotope myocardial perfusion single-photon

- emission computed tomography: A clinical validation study. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22:1455–64.
17. Bermam DS, Abidov A et al. Prognostic validation of a 17-segment score derived from a 20-segment score for myocardial perfusion SPECT interpretation. *J Nucl Cardiol.* 2004; 11: 414-423.
 18. Hachamovitch R, Berman DS et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation.* 1998; 97: 535–43.
 19. Hachamovitch R, Hayes SW et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation.* 2003; 107: 2900–6.
 20. Matsumoto N, Sato Y et al. Prognostic value of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography for the prediction of future cardiac events in a Japanese population – A middle-term follow-up study. *Circ J.* 2007; 71:1580–5.
 21. Nishimura T, Nakajima K et al. Prognostic study of risk stratification among Japanese patients with ischemic heart disease using gated myocardial perfusion SPECT: J-ACCESS study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; 35:319–28.
 22. Nakajima K, Yamasaki Y et al. Cardiovascular events in Japanese asymptomatic patients with type 2 diabetes: a 1-year interim report of a J-ACCESS 2 investigation

- using myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med Mol imaging*. 2009; 36: 2049–57.
23. Joki N, Hase H et al. Myocardial perfusion imaging for predicting cardiac events in Japanese patients with advanced chronic kidney disease: 1-year interim report of the J-ACCESS 3 investigation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 (in press)
24. Boden WE, O'Rourke RA et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1503–16.
25. Shaw LJ, Berman DS et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008; 117: 1283–91.
26. Yoda S, Nakanishi K et al. Diagnostic value of automated quantification of nuclear cardiology in Japanese patients with single vessel coronary artery disease: Comparison between Japanese and American normal databases. *J Cardiol*. 2013; 62: 224-9.
27. Yoda S, Nakanishi K et al. Validation of automated quantification of nuclear cardiology in Japanese patients using total perfusion deficits: comparison with visual assessment. *J Cardiol*. 2013; 63: 350–7.
28. Yoda S, Sato Y et al. Incremental value of regional wall motion analysis immediately after exercise for the detection of Single-vessel coronary artery disease – Study by separate acquisition, dual-isotope ECG-gated single-photon emission computed tomography. *Circ J* 2005; 69:301–5.

29. Yoda S, Nakanishi K et al. Risk stratification of cardiovascular events in patients at all stages of chronic kidney disease using myocardial perfusion SPECT. *J Cardiol* 2012; 60: 377–82.
30. Hachamovitch R, SW Hayes et al: Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 107(23):2900-7, 2003
31. Shaw LJ, Iskandrian AE et al. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2004; 11: 171-185.
32. Shaw LJ, Hachamovitch R et al: The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**: 661–669
33. Zellweger MJ, Kaiser C et al: Coronary artery disease progression late after successful stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012; **59**: 793–799
34. Nanasato M, Nakajima K et al. Rationale and design of J-ACCESS 4: prognostic impact of reducing myocardial ischemia identified using ECG-gated myocardial perfusion SPECT in Japanese patients with coronary artery disease. *J Cardiol*. 2014; 63: 159–64.

研究業績

堀 祐輔

I 発表 ①一般発表 39 (共 39)

②特別発表 0

II 論文 ①原著論文 5 (共 5)

②症例報告 0

③総説 0

III 著書 なし

以上

I 発表

① 一般発表

国際学会

1. Yusuke Hori, Shunichi Yoda, Kanae Nakanishi, Ayako Tano, Yasuyuki Suzuki, Naoya Matsumoto, Atsushi Hirayama, Which is Worse for the Occurrence of Major Cardiac Events, High SYNTAX Score or High Summed Defect Score? The 64th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, San Diego, California, U.S.A, 2015, 3

国内学会

2. 依田俊一 中西可苗 田野絢子 堀 祐輔 國本 聡 松本直也 平山篤志; 心臓核医学における自動的診断の価値: 日米間のノーマルデータベースおよび視覚的評価との比較. 第 22 回日本心臓核医学会, 金沢, 2012 6
3. 堀 祐輔 依田俊一 中西可苗 田野絢子 國本 聡 松本直也 平山篤志; 脂質管理に難渋し、正常心筋血流 SPECT 確認半年後に急性冠症候群を発症した 1 例. 第 22 回日本心臓核医学会, 金沢, 2012 6
4. 依田俊一 中西可苗 田野絢子 堀 祐輔 國本 聡 松本直也 平山篤志; 心臓核医学における自動的診断の価値: 日米間のノーマルデータベースおよび視覚的評価との比較. 第 52 回日本核医学会術集会, 札幌, 2012 10
5. 堀 祐輔 依田俊一; 中西可苗 田野絢子 堀 祐輔 國本 聡 松本直也 平山篤志; 心臓核医学で評価した ischemic reduction と生命予後: PCI 後の転帰を左右した 2 症例. 第 52 回日本核医学会術集会, 札幌, 2012 10

6. 堀 祐輔 依田俊一 中西可苗 田野絢子 堀 祐輔 國本 聡 松本直也 平山篤志; 心臓核医学で評価した ischemic reduction と生命予後:PCI 後の転帰を左右した 2 症例. 第 23 回日本心血管画像動態学会,東京 2013. 1
7. Yusuke Hori, Shunichi Yoda, Kanae Nakanishi, Ayako Tano, Satoshi Kunimoto, Yasuyuki Suzuki, Naoya Matsumoto, Yuichi Sato, Atsushi Hirayama; The Relationship between Ischemic Reduction after Revascularization and Cardiac Event Risk in Japanese Population. 第 77 回日本循環器学会学術集会, 横浜, 2013.3
8. 堀 祐輔 依田俊一 鈴木康之 松本直也 平山篤志; 冠血行再建術後の ischemic reduction と心血管イベントリスク; 第 23 回日本心臓核医学会, 東京, 2013 6
9. 依田俊一 田野絢子 堀 祐輔 鈴木康之 松本直也 平山篤志; 虚血性心疾患患者の心臓死予測における eGFR 減少量と心臓核医学検査の意義; 第 61 回 日本心臓病学会学術集会, 熊本, 2013 9
10. 堀 祐輔 依田俊一 田野絢子 松本直也 佐藤裕一 平山篤志; 虚血性心疾患患者における冠血行再建術後の ischemic reduction と心血管イベントリスク; 第 61 回 日本心臓病学会学術集会, 熊本, 2013 9
11. 田野絢子 依田俊一 堀 祐輔 松本直也 佐藤裕一 平山篤志; 16 分割心電図同期心筋 SPECT による左室機能評価:QGS と Heart Function View との対比; 第 61 回 日本心臓病学会学術集会, 熊本, 2013 9
12. 堀 祐輔 依田俊一 鈴木康之 松本直也 平山篤志; 虚血性心疾患患者における腎機能変化と心血管イベント:転帰をわけた 3 症例の比較検討; 第 53 回日本核医学会学術集会, 福岡, 2013 11

13. 田野絢子 依田俊一 堀 祐輔 鈴木康之 松本直也 平山篤志; 16 分割心電図同期心筋 SPECT による左室機能評価: QGS と Heart Function View による小心臓例での比較検討; 第 53 回日本核医学会術集会, 福岡, 2013 11
14. 堀 祐輔 依田俊一 田野絢子 鈴木康之 松本直也 平山篤志; 虚血性心疾患患者における腎機能変化と心血管イベント: 転帰をわけた 3 症例の比較検討; 第 24 回日本心血管画像動態学会, 小倉, 2014 1
15. 山田顕正 依田俊一 田野絢子 堀 祐輔 鈴木康之 松本直也 平山篤志; 16 分割心電図同期心筋 SPECT による左室機能評価: QGS と Heart Function View による小心臓を含めた比較検討; 第 24 回日本心血管画像動態学会, 小倉, 2014 1
16. Shunichi Yoda, Kanae Ikegami, Ayako Tano, Yusuke Hori, Yasuyuki Suzuki, Naoya Matsumoto, Atsushi Hirayama; Significance of Worsening Renal Function for Predicting Hard Cardiac Events after Revascularization in Patients with Coronary Artery Disease. 第 78 回日本循環器学会学術集会, 東京, 2014.3
17. Yusuke Hori, Shunichi Yoda, Kanae Nakanishi, Ayako Tano, Satoshi Kunimoto, Yasuyuki Suzuki, Naoya Matsumoto, Atsushi Hirayama; The Relationship between Residual Ischemia after Revascularization and Cardiac Event Risk in Japanese Population. 第 78 回日本循環器学会学術集会, 東京, 2014.3
18. 堀 祐輔 依田俊一 鈴木康之 松本直也 平山篤志; 虚血性心疾患患者に対する治療選択と心血管イベントリスク; 第 24 回日本心臓核医学会, 松山, 2014 7

19. 依田俊一 堀 祐輔 鈴木康之 松本直也 平山篤志; 事故発生確率予測モデルとしての cardiac event risk calculator 作成の試み; 第 24 回日本心臓核医学会, 松山, 2014 7
20. 早瀬未紗 依田俊一 堀 祐輔 鈴木康之 松本直也 平山篤志; シヤント脱血時の LITA を介した coronary steal により狭心症増悪を来たした透析患者の 1 例; 第 24 回日本心臓核医学会, 松山, 2014 7
21. 依田俊一 田野絢子 堀 祐輔 早瀬未紗 鈴木康之 松本直也 平山篤志; 心事故発生確率予測モデルとしての cardiac event risk calculator 作成の試み: 単施設大規模予後調査からの検討; 第 62 回 日本心臓病学会学術集会, 仙台, 2014 9
22. 依田俊一 田野絢子 堀 祐輔 早瀬未紗 鈴木康之 松本直也 平山篤志; 冠血行再建術後の ischemic reduction と心血管イベント発症確率: Cardiac event risk calculator を用いた実臨床での検証; 第 62 回 日本心臓病学会学術集会, 仙台, 2014 9
23. 堀 祐輔 依田俊一 田野絢子 早瀬未紗 鈴木康之 松本直也 平山篤志; 虚血性心疾患患者における冠血行再建術後の残存虚血と心血管イベントリスク; 第 62 回 日本心臓病学会学術集会, 仙台, 2014 9
24. 堀 祐輔 依田俊一 田野絢子 早瀬未紗 鈴木康之 松本直也 平山篤志; 虚血性心疾患患者に対する治療選択と心血管イベントリスク: 冠血行再建治療と薬物治療との差異; 第 62 回日本心臓病学会学術集会, 仙台, 2014 9
25. 早瀬未紗 依田俊一 田野絢子 堀 祐輔 鈴木康之 松本直也 平山篤志; シヤント脱血時の LITA を介した coronary steal により狭心症増悪を来たした透析患者の 1 例; 第 62 回 日本心臓病学会学術集会, 仙台, 2014 9

26. 鈴木康之 松本直也 益岡啓子 堀 祐輔 依田俊一 平山篤志; 99MTc 心筋血流 SPECT の心筋血流自動定量と心臓 MRI による遅延造影による心筋線維化の定量値の比較; 第 62 回 日本心臓病学会学術集会, 仙台, 2014 9
27. 鈴木康之 堀祐輔 依田俊一 松本直也 平山篤志; 99MTc 心筋血流 SPECT の心筋血流自動定量と心臓MRIによる遅延造影による心筋線維化の定量値の比較; 第 25 回日本心血管画像動態学会、東京、2015.1
28. 堀 祐輔 依田俊一 峯木隆史 早瀬未紗 鈴木康之 松本直也 平山篤志; 虚血性心疾患患者における冠血行再建術後の残存虚血の成因と心血管イベントリスク; 第 25 回日本心血管画像動態学会、東京、2015.1
29. 峯木隆史 依田俊一 早瀬未紗 堀 祐輔 鈴木康之 松本直也 平山篤志; 血行再建術後の虚血部位とイベント発症血管との対比：発症機序の異なる 2 症例; 第 25 回日本心血管画像動態学会、東京、2015.1
30. 早瀬未紗 依田俊一 峯木隆史 堀 祐輔 鈴木康之 松本直也 平山篤志; 心事故発生確率がハイリスクと算定された虚血性心疾患患者の転帰：虚血改善差異で転帰をわけた 2 症例;第 25 回日本心血管画像動態学会,東京、2015.1
31. Shunichi Yoda, Kanae Ikegami, Ayako Tano, Yusuke Hori, Yasuyuki Suzuki, Naoya Matsumoto, Atsushi Hirayama; Significance of Diabetes Mellitus Control for Predicting Major Cardiac Events in Patients with Coronary Artery Disease Undergoing Myocardial Perfusion Imaging. 第 79 回日本循環器学会学術集会, 大阪, 2015.4

32. Yusuke Hori, Shunichi Yoda, Kanae Ikegami, Ayako Tano, Yasuyuki Suzuki, Naoya Matsumoto, Atsushi Hirayama; Which is Worse for the Occurrence of Major Cardiac Events, High SYNTAX Score or High Summed Defect Score? 第 79 回日本循環器学会学術集会, 大阪, 2015.4
33. Naoya Matsumoto, Yasuyuki Suzuki, Yusuke Hori, Shunichi Yoda, Ken Nagao, Atsushi Hirayama; Artificial Synthetic Electrocardiogram in the Extended Leads of the Electrocardiogram. 第 79 回日本循環器学会学術集会, 大阪, 2015.4
34. 堀 祐輔 依田俊一 峯木隆史 早瀬未紗 鈴木康之 松本直也 平山篤志; 血行再建術後の心事故リスクからみた High SYNTAX Score と High Summed Defect Score の関連; 第 25 回日本心臓核医学会, 東京, 2015. 6
35. 堀 祐輔 依田俊一 峯木隆史 早瀬未紗 鈴木康之 松本直也 平山篤志; 冠血行再建術後の残存虚血の成因と心血管イベントリスク; 第 25 回日本心臓核医学会, 東京, 2015. 6
36. 峯木隆史 依田俊一 早瀬未紗 堀 祐輔 鈴木康之 松本直也 平山篤志; 血行再建術後の虚血部位とイベント発症血管との対比: 発症機序の異なる 2 症例; 第 25 回日本心臓核医学会, 東京, 2015. 6
37. 早瀬未紗 依田俊一 峯木隆史 堀 祐輔 鈴木康之 松本直也 平山篤志; 心事故発生確率がハイリスクと算定された虚血性心疾患患者 2 症例の転帰; 第 25 回日本心臓核医学会, 東京, 2015. 6
38. 槇田綾乃 鈴木康之 黒沼圭一郎 堀 祐輔 依田俊一 松本直也 平山篤志; D-SPECT を用いた安静時 99m Tc-tetrofosmin、負荷時 201Tl 同時収集 SPECT の基礎的検討; 第 25 回日本心臓核医学会, 東京, 2015. 6

39. 榎田綾乃 鈴木康之 黒沼圭一郎 堀 祐輔 依田俊一 松本直也 平山篤志;
半導体検出器 SPECT 装置の診断能; 第 25 回日本心臓核医学会, 東京,
2015. 6

II 論文

① 原著論文

1-1 Hori Y, Yoda S, Nakanishi K, Tano A, Suzuki Y, Matsumoto N, Hirayama A.

Myocardial ischemic reduction evidenced by gated myocardial perfusion imaging after treatment results in good prognosis in patients with coronary artery disease. Journal of Cardiology; 2014 (in press)

1-2 Yoda S, Nakanishi K, Tano A, Hori Y, Suzuki Y, Matsumoto N, Hirayama A.

Validation of automated quantification of nuclear cardiology in Japanese patients using total perfusion deficits: comparison with visual assessment. Journal of Cardiology; 63 :350-7 2013

1-3 Yoda S, Nakanishi K, Tano A, Hori Y, Suzuki Y, Matsumoto N, Hirayama A.

Usefulness of automated assessment of nuclear cardiology for prediction of major cardiac events in Japanese patients with known or suspected coronary artery disease: Comparison with conventional visual assessment in a large-scale prognostic study. Journal of Cardiology; 64: 395–400 2014.

1-4 Yoda S, Nakanishi K, Tano A, Hori Y, Suzuki Y, Matsumoto N, Hirayama A.

Significance of Worsening Renal Function and Nuclear Cardiology for Predicting Cardiac Death in Patients with Known or Suspected Coronary Artery Disease. Journal of Cardiology; 2015 (in press)

1-5 Yoda S, Nakanishi K, Tano A, Hori Y, Suzuki Y, Matsumoto N, Hirayama A.

Major cardiac event risk scores estimated with gated myocardial perfusion imaging in Japanese patients with coronary artery disease. *Journal of Cardiology*; 2015 (in press)