

虚血性心疾患患者における冠血行再建術後の
虚血改善と SYNTAX score と
予後の関係性について
(要約)

日本大学大学院医学研究科博士課程
内科系循環器内科学専攻

中野 未紗

修了年 2019 年

指導教員 依田 俊一

【背景】

2018年の世界保健機関(World Health Organization: WHO)の報告によると、世界の死亡原因の第1位は虚血性心疾患である[1]。虚血性心疾患とは、狭心症や心筋梗塞などの心筋虚血を来す病型の総称であり、心筋の酸素需要に対して、それに見合う酸素を供給できなくなった冠不全の状態をいう。心臓核医学検査は非侵襲的な生理的画像診断法であり、虚血性心疾患の診断、重症度評価、治療方針の決定、リスク層別化および予後予測に豊富なエビデンスを有するモダリティである。心筋血流 SPECT(single-photon emission computed tomography)による虚血評価は AHA/ACC/ASNC (American Heart Association/American College of Cardiology/American Society of Nuclear Cardiology)のガイドラインや日本の心臓核医学検査ガイドラインにおいて高く推奨され、虚血診断のゴールドスタンダードとして広く用いられている[2-4]。

冠血行再建術後の虚血改善と心血管イベント発症との関係性については、米国における COURAGE 試験(Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation trial)[5]のサブ解析(COURAGE trial nuclear substudy)で検討された。治療前後で心筋血流 SPECT を行った後、心臓死、非致死的心筋梗塞、不安定狭心症の発症をエンドポイントとし 5 年間の予後追跡が行われ、治療前後で虚血改善量を表す $\Delta\text{SDS}\%$ (治療後 $\text{SDS}\%$ - 治療前 $\text{SDS}\%$) が 5%以上改善を認めた群は非改善群と比較して 5 年以内の予後が有意に良好であることが報告された[6]。本邦においても、当院の先行研究で後ろ向きに同様な検討を行い、治療前後で $\Delta\text{SDS}\%$ が 5%以上改善を認めた群は非改善群と比較して 3 年以内の予後が有意に良好であることを報告した[7]。また我が国の多施設共同研究である Japanese Assessment of Cardiac Events and Survival Study (J-ACCESS) 4 研究では前向きに同様な検討を行い、治療前後で $\Delta\text{SDS}\%$ が 5%以上改善を認めた群は非改善群と比較して 3 年以内の予後が有意に良好であることが報告された

[8]。これらの報告から、予後改善には治療により Δ SDS%で 5%以上の改善が必要となるため、治療前の SDS%が 5%以上であることが、冠血行再建の適応としてふさわしいと考えられた。

一方、虚血性心疾患の侵襲的検査として、冠動脈造影(coronary angiography: CAG)があり、CAG における冠動脈狭窄の形態による解剖学的重症度をスコア化したものに Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) score がある[9]。Genereux らは、冠血行再建術前の SYNTAX score (baseline SYNTAX score)及び冠血行再建術後の SYNTAX score (residual SYNTAX score)を算出し、完全血行再建指標となる residual SYNTAX score が PCI 後 1 年以内の短期予後予測に有用であると報告した[10]。さらに Farooq らは、不完全血行再建となった患者の residual SYNTAX score を 1 以上 4 以下、5 以上 8 以下、9 以上の 3 分位に分け、心臓死、非致死的心筋梗塞、脳卒中の発症および、すべての冠血行再建の施行を心血管イベント発症の定義とした場合、residual SYNTAX score が 9 以上の患者群では PCI 後 5 年以内の心血管イベント発症率が有意に高く、長期予後に強く関連することを報告した[11]。

このように residual SYNTAX score と心筋血流 SPECT における虚血改善は冠血行再建術後の心血管イベント発症予測において重要な予後予測因子と考えられるが、これらの組み合わせにより心血管イベント発症リスクを詳細に検討した報告はない。このため我々は、日本人の虚血性心疾患患者における冠血行再建術後の residual SYNTAX score と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。

【目的】

虚血性心疾患患者に対して心筋血流 SPECT における虚血指標と CAG による解剖学的重症度を冠血行再建術前後で評価し、予後との関係性について検討する

こと。

【対象と方法】

2004年10月から2015年5月の間に日本大学板橋病院にて、安静時²⁰¹Tl-負荷時^{99m}Tc-tetrofosmin 心電図同期心筋血流 SPECT(1stSPECT)を施行し、5%以上の虚血を確認後、冠動脈造影検査(1stCAG)が施行され、AHA 分類で冠動脈に75%以上の有意狭窄病変を有し、冠血行再建術(経皮的冠動脈バルーン拡張術、ベアメタルステント挿入術、薬剤溶出性ステント挿入術)が施行され、血行再建術後慢性期に心筋血流 SPECT(2ndSPECT)と冠動脈造影検査(2ndCAG)を再検することが出来た293例を対象とし、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、1stSPECTで虚血量が5%未満の患者、冠動脈バイパス術(coronary artery bypass graft : CABG)の既往のある患者とし、追跡期間中のエンドポイントは、心臓死、非致死的心筋梗塞、不安定狭心症と定義した。

SPECT 血流画像は左室心筋全体を20分割し、各々のセグメントを0~4点の5段階で視覚的にスコアリング評価を行い、summed stress score(SSS)、summed rest score(SRS)、summed difference score(SDS)を算出した。各欠損スコアは20セグメントの最大スコアである80(4×20)で除して、SSS%、SRS%、SDS%に変換し、1stSPECTと2ndSPECTのSDS%の差からΔSDS%を算出して虚血改善量を評価した。CAG画像からSYNTAX scoreを算出して冠動脈狭窄の解剖学的重症度評価を行い、1stCAGの結果からbaseline SYNTAX score, 2ndCAGの結果からresidual SYNTAX scoreをそれぞれ算出した。

293例中、追跡期間内に調査脱落した13例を除いた280例(追跡率96%)を予後解析対象とし、冠血行再建術後の虚血改善とSYNTAX scoreと心血管イベント発症との関係性について後ろ向きに解析を行った。

【結果】

追跡期間内に 25 例(8.9%)に心血管イベント発症を認め、内訳は心臓死が 2 例、非致死的心筋梗塞が 3 例、不安定狭心症が 20 例であり、心血管イベント発症までの期間は中央値(四分位範囲)で 14.1(6.3-26.5)月であった。

心血管イベント発症予測因子を単変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した結果、冠血行再建術後の SDS%($p=0.0071$)、 Δ SDS%($p=0.0018$)、冠血行再建術後の負荷時左室駆出率($p=0.0179$)、冠血行再建術後の CTO 病変の有無($p=0.0004$)、baseline SYNTAX score($p=0.0031$)、residual SYNTAX score($p<0.0001$)、 Δ SYNTAX score($p=0.0010$)が心血管イベント発症予測因子として抽出された。以上から多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した結果、 Δ SDS%($p=0.0317$)と residual SYNTAX score($p<0.0001$)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。

ROC 解析から得られた、心血管イベント発症を予測する residual SYNTAX score の至適 cut-off 値は 12 (感度 68%、特異度 80%) であり、area under the curve(AUC) は 0.748 であった。冠血行再建術後の虚血改善量である Δ SDS%の至適 cut-off 値は 5% (感度 68%、特異度 69%) であり、AUC は 0.684 であった。ROC 解析から算出した residual SYNTAX score の至適 cut-off 値 12 で区分した Kaplan-Meier 解析の結果、residual SYNTAX score が 12 未満の群は 12 以上の群に比較して有意に予後良好であることが示された($p < 0.0001$)。

Residual SYNTAX score と Δ SDS%の至適 cut-off 値で患者を 4 区分し、Kaplan-Meier 解析を行ったところ、residual SYNTAX score が低値(12 未満)かつ 5%以上の虚血改善が得られた群が最も予後良好であり、residual SYNTAX score が高値(12 以上)かつ 5%以上の虚血改善が得られなかった群が最も予後不良であった。この 2 群間の予後には有意差が認められた($p<0.0001$)。

【考察】

本研究は日本人の虚血性心疾患患者において、冠血行再建術後の虚血改善と residual SYNTAX score 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。多変量解析結果から、 Δ SDS%と residual SYNTAX score が独立した心血管イベント発症予測因子であり、これらの至適 cut-off 値を組み合わせることで心血管イベント発症リスクの層別化が可能であった。

冠血行再建術後の虚血改善指標である Δ SDS%と予後との関連については既に報告されており、米国における COURAGE 試験のサブ解析において、治療前後で Δ SDS%が 5%以上の改善を認めた群は非改善群と比較して 5 年以内の予後が有意に良好であることが報告された[6]。日本人の虚血性心疾患患者においては、当院の先行研究や我が国の多施設共同研究である J-ACCESS4 研究において検討が行われ、同様に治療前後で Δ SDS%が 5%以上改善を認めた群は非改善群と比較して 3 年以内の予後が有意に良好であることが報告された[7, 8]。本研究結果においては、ROC 解析で Δ SDS%の AUC は 0.684 とやや低値であったが、心血管イベント発症の有無をリファレンスとしているため、高値とはなりにくく、臨床上の意義はあるものと考えられた。本研究においても Δ SDS%の至適 cut-off 値は 5%と既報と同様な結果が得られたことから、 Δ SDS%を 5%以上改善させることが、冠血行再建治療を行う際の目標値として推奨され、その達成により予後改善に寄与することが考えられた。

不完全血行再建の指標となる residual SYNTAX score と予後の関連については既に報告されており[10, 11]、residual SYNTAX score は冠血行再建術後の短期および長期予後を予測する重要な因子であり、residual SYNTAX score が 9 以上であると心血管イベント発症が増加すると報告されているが、これらの報告はいずれも residual SYNTAX score を 3 分位に分割して心血管イベント発症との関連を検討したものである。本研究は ROC 解析から residual SYNTAX score の至適 cut-off 値 12 を算出し、

冠血行再建術後の心血管イベント発症予測に関する有用性を初めて報告したものであり、過去の3分位から求めた指標と比較し、より明確な目標値になると考えられる。また日本人の冠血行再建術後の心血管イベント発症率は米国と比較して低値であることが知られており[5, 8]、日本人の心血管イベント発症予測およびリスク層別化におけるcut-off値としては12を用いる方がよりの確と考えられた。

さらに本研究では Δ SDS%とresidual SYNTAX scoreを組み合わせて予後予測を行い、心血管イベント発症リスクの層別化について検討を行った。Residual SYNTAX scoreに Δ SDS%を併用することにより、Residual SYNTAX score単独では言及出来ない冠血行再建の完全性に虚血改善量を加味したアプローチが可能となり、冠血行再建術後の心血管イベント発症リスクを層別化し、より正確な予後予測に有用であると考えられた。以上からresidual SYNTAX scoreと Δ SDS%は日本人の虚血性心疾患患者の冠血行再建術後の心血管イベント発症予測において重要な因子であると考えられた。

【本研究の限界】

本研究は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少ない。それゆえ、心血管イベント発症が少なく、イベントの内訳に偏りが見られた。またCABGの既往のある患者はSYNTAX scoreの算出が不可能であるため研究対象から除外しており、本研究結果を冠血行再建を必要とする全ての虚血性心疾患患者に当てはめることが出来ない。

本研究では^{2nd}SPECTの施行時期が血行再建術後7.3(5.5-9.4)ヶ月であり、治療後慢性期の評価となっているため、血行再建直後の虚血改善量の評価は困難である。^{2nd}SPECTでの虚血量は実際にはステント内再狭窄例を含む慢性期虚血量であるため、初回の血行再建による虚血改善効果を直接反映したものではない。

近年、複雑な冠動脈病変を有する患者に対する治療選択の適応を決定するた

めの新たなツールとして SYNTAX score II や functional SYNTAX score が開発された[31, 32]。SYNTAX score II や functional SYNTAX score を算出するには SYNTAX score に加えて、年齢、性別、クレアチニンクリアランス、左室駆出率、末梢血管病変の有無、慢性閉塞性肺疾患の有無及び冠血流予備能比(Fractional flow reserve: FFR)値が必要である。しかしながら、本研究は後ろ向きであり、末梢血管病変と慢性閉塞性肺疾患の有無、FFR 値が不明であるため、これらの算出は困難であった。今後の更なる研究により SYNTAX score II 及び functional SYNTAX score と心筋血流 SPECT により算出した虚血改善量の組み合わせによる心血管イベント発症との関連を明らかにしたい。

【結語】

虚血性心疾患患者の冠血行再建術後の心血管イベント発症予測において、心筋血流 SPECT による虚血改善と residual SYNTAX score を組み合わせた評価は有用であった。

【引用文献】

1. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.
2. Klocke FJ, Baird MG, 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
3. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, *et al.* 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic

heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012; 126: e354 – e471.

4. JCS Joint Working Group. Guidelines for clinical use of cardiac nuclear medicine (JCS 2010) – digest version. *Circ J.* 2012;76:761-7
5. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1503-16.
6. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GBJ, Hayes SW, Hartigan PM, 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.
7. Hori Y, Yoda S, Nakanishi K, et al. Myocardial ischemic reduction evidenced by gated myocardial perfusion imaging after treatment results in good prognosis in patients with coronary artery disease. *Journal of Cardiology.* 2015; 65: 278-84.
8. Nanasato M, Matsumoto N, Nakajima K, et al. Prognostic impact of reducing myocardial ischemia identified using ECG-gated myocardial perfusion SPECT in Japanese patients with coronary artery disease: J-ACCESS 4 study. *Int J Cardiol.* 2018 ;267:202-207.
9. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. SYNTAX Investigators. Percutaneous

coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009; 360: 961-72.

10. Genereux P, MD, Palmerini T, MD, Caixeta A, MD, PhD, et al. Quantification and impact of untreated coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: the residual SYNTAX (Synergy Between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) score. *Jam Coll Cardiol.* 2012; 59: 2165-74.

11. Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, et al. Quantification of in complete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery(SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation.* 2013; 128: 141-51.