

## 論文内容の要旨

Peripheral Coronary Artery Circulatory Dysfunction in Remote Stage Kawasaki Disease Patients Detected by Adenosine Stress  $^{13}\text{N}$ -Ammonia Myocardial Perfusion Positron Emission Tomography

アデノシン負荷 $^{13}\text{N}$ アンモニア PET 検査で検討した遠隔期川崎病患者における末梢冠動脈循環障害について

日本医科大学大学院医学研究科 小児・思春期医学分野

研究生 嶋田香苗

Journal of Clinical Medicine 11 卷 4 号 2022 年掲載

(背景) 遠隔期川崎病の冠動脈病変は持続する冠動脈のリモデリングにより狭窄を来すことが問題である。冠動脈の形態評価に、FFRは血管拡張薬投与下で狭窄病変での前後の冠動脈圧差を表す。それに対し、CFRは血管拡張薬投与前後で冠血流量の増加の比を表し、心臓カテーテルで冠ドプラーワイヤーを使用して求められる。小児のCFR正常値は2.0以上であり、成人と同値である。川崎病冠動脈病変を来す患者に対し、FFRとCFRは心筋虚血を検索するのに有用であることが報告されており、心筋重量あたりの心筋血流量(MBF)はPET検査により測定ができるようになった。さらにMBFを血管拡張薬投与前後で計測することでMFRを計算できるようになった。MFRはCFRと同等の生理的 중요性があり、心血管関連死のリスクはMFRが低い患者で上昇すると報告されている。本研究は遠隔期川崎病患者に対し $^{13}\text{N}$ アンモニアPET検査を用いてMFRを算出し、遠隔期川崎病の冠循環を評価するものである。

(方法) 2016年7月から2021年5月まで冠動脈病変を有する遠隔期川崎病患者50人に $^{13}\text{N}$ アンモニアPET検査を施行し、心筋虚血の評価を後方視的に行った。全ての被験者はPET検査を施行した2年以内にCTもしくは冠動脈造影を施行されており、形態的に75%以上の冠動脈狭窄を来したLADもしくはLCX病変は除外された。血管拡張薬としてアデノシンを投与し、LADとLCXの負荷前後のMBFとMFRを算出し、被験者の臨床的特徴をまとめた。PET検査中に正肘動脈で負荷前後の拡張期血圧を計測し、負荷前後それぞれの冠動脈圧に代用した。LAD、LCXのMFRが2.0以上の正常群もしくは2.0未満の異常群に分け、両群の負荷前後のMBF、冠血管抵抗( $R_p$ )、冠血管抵抗比( $R_p$  ratio)(安静時冠血管抵抗/負荷時冠血管抵抗)について比較検討した。

(結果) 2016年7月から2021年5月まで施行したPET検査50人に対し、28人のLADおよびLCXの冠動脈病変が検査対象となった。被験者のPET検査施行当時の年齢中央値は251か月、川崎病罹患期間の中央値は226か月、BMIは20.2だった。そのうちの20人は右冠動脈狭窄もしくは閉塞病変を有しており、3人は主要有害心血管イベント(MACE)を経験していた。冠動脈石灰化は22人に認めた。LAD28枝とLCX28枝をMFR正常群と異常群に分けた。安静時のLADとLCXの正常群および異常群のMBFと $R_p$ に差はなかった。負荷によりLADとLCXのMBFは正常群で有意に上昇した(LAD:  $2.73 \pm 1.06$  vs  $1.69 \pm 0.60$  ml/g/min,  $p=0.0100$ ; LCX:  $2.36 \pm 0.54$  vs  $1.72 \pm 0.47$  ml/g/min,  $p=0.0187$ )。  $R_p$ は負荷により正常群でLAD、LCX共に有意に低下した(LAD:  $18.4 \pm 8.0$  vs  $27.3 \pm 6.0$ ,  $p=0.0161$ ; LCX:  $20.2 \pm 7.7$  vs  $26.5 \pm 7.6$ ,  $p=0.0500$ )。  $R_p$  ratioは負荷前後で異常群にて有意に低下した(LAD:  $3.37 \pm 1.41$  vs  $2.06 \pm 0.21$ ,  $p=0.0017$ ; LCX:  $3.50 \pm 1.23$  vs  $2.39 \pm 0.25$ ,  $p=0.0100$ )。加えて、LCXのMFRはLAD異常群で有意に低下した( $1.84 \pm 0.22$  vs  $2.90 \pm 0.60$ ,  $p=0.0004$ )。同様にLCXのMFR正常群における負荷時のLADのMBFは有意に上昇したが(LAD:  $2.66 \pm 1.05$  vs  $1.61 \pm 0.75$  ml/g/min,  $p=0.0489$ )、  $R_p$ では差はなかった。  $R_p$  ratioはLCXのMFR異常群で有意に低下した(LCX:  $2.39 \pm 0.28$  vs  $3.41 \pm 1.21$ ,  $p=0.0418$ , LAD:  $2.03 \pm 0.25$  vs  $3.27 \pm 1.39$ ,  $p=0.0105$ )。LCX異常群でLADの

MFRは有意に低下した( $1.47 \pm 0.43$  vs  $2.72 \pm 0.60$ ,  $p=0.0025$ )。LCXの両群では川崎病罹患期間やBMI、冠動脈瘤の最大径、石灰化の程度、RCAの狭窄もしくは閉塞病変の有無、MACEなどの項目に差はなかった。

(考察) FFRとCFRは冠循環を推測する指標であり、冠動脈の形態評価のみではなくFFRを根拠にPCIを施行する方が罹病率と死亡率を減らすことが可能である。しかし虚血性心疾患は末梢心筋への血流が顕著に減少する病態であり、原則として心外膜血管の狭窄の程度を表すFFRは冠血流量を表す指標の代用として扱われてきた。FFRと対照的に、CFRは末梢冠循環を表す指標とされている。この研究を通し、75%以上の狭窄病変を来す冠動脈枝を除外したMFR低値の冠動脈枝は血管拡張薬への反応が低下し、遠隔期でもなお川崎病患者は末梢冠循環が障害され、左冠動脈全体に障害が及んでいることが確認された。遠隔期川崎病冠動脈は血管内皮細胞の機能不全が持続しているとの報告は多く存在するが、末梢冠循環に関して記述された報告はほとんどないため、本研究は大変価値があるものと考えられる。加えて、MFR低値の冠動脈枝を有する患者は川崎病発症年齢が低い傾向があり、幼いほど微小冠循環に影響を受ける可能性があると考えられる。MFR低値のLADとMFR低値のLCXは、それぞれLCX、LAD領域での末梢血管の血管拡張による血管内容量減少を伴い、冠動脈支配領域毎というよりは左冠動脈全体に異常を来していると推察される。さらにMFR低値の冠動脈枝を有する症例は川崎病発症時期がより若年である傾向があり、幼少期に重度の血管炎が引き起こされ末梢冠動脈の成長を阻害されることで左冠動脈全体の末梢冠循環が障害される可能性が示唆された。

(結論) 末梢冠循環を改善させる効果的な治療についてより多くの研究が求められる。末梢冠循環は心筋全体に影響を及ぼすことが判明したため、右冠動脈支配領域のMFRの異常についても研究し、研究の精度を改善させるように多くの症例を集計する必要がある。