

心臓 CT のすべて

倉敷平成病院

循環器科

岩崎孝一朗

はじめに (第2版)

前回(2013年)の執筆より7年が経過した。この間の心臓CTの進歩は驚異的である。本来は冠動脈の描出を目的として開発されたMDCTであったが、大動脈弁、左心耳、心筋、心臓周囲の脂肪組織等、冠動脈以外の部位のMDCTによる評価も進歩した。まさに、冠動脈CTから心臓CTへと進化し、本書の題名が正しいものとなりつつある。

本書では心臓CTのすべての領域の臨床研究をreviewし、重要と思われる研究をまとめた。特に、冠動脈インターベンションに携わる先生方の参考となれば幸いである。

2020年7月

岩崎孝一郎

はじめに (初版)

冠動脈CTは2005年に64列MDCT(multi-detector computed tomography)が開発されて以後、急速に発展し、現在320列のMDCTまで発売されている。これに伴い、多くの臨床研究が行われている。しかし、MDCTを用いた実際の診療をみると、必ずしもMDCTの利点が充分活用されていないように見受けられる。特に、MDCTを有意狭窄の診断にのみ限定し、MDCTの最大の利点である壁の情報を無視している施設も多い。

また、MDCTは冠動脈のみでなく、弁、心筋、心機能、epicardial fat等の評価も可能にし、これらの分野での研究も出てきている。しかし、実臨床ではこれらの情報はほとんど無視されているように見受けられる。

筆者は2006年から64列MDCTのもつ大きなpotentialに注目し、臨床研究を行ってきた。MDCTについての論文・総説も多数発表しているが、前述のように、実際の現場ではMDCTの利点が充分利用されていないと感じている。

本書では心臓CTのすべての領域の臨床研究をreviewし、重要と思われる研究をまとめた。原則として、64列以上のMDCTを用いた研究を取り上げた。本書が心臓CTに従事する方々の診療の一助となれば幸いである。

2013年6月

岩崎孝一郎

目 次

第1部 カルシウム・スコア

- 第1章 カルシウム・スコア
- 第2章 冠動脈カルシウムのリスク・ファクター
- 第3章 予後の予測
- 第4章 カルシウム・スコア 0 の予後
- 第5章 カルシウム・スコアと心筋虚血
- 第6章 カルシウム・スコアの進行
- 第7章 カルシウム・スコアの進行に対するスタチンの効果
 - 1. スタチン対プラセボの比較
 - 2. スタチンの高用量対標準用量の比較
- 第8章 カルシウム・スコアと治療の adherence

第2部 Coronary CT Angiography (CCTA)

- 第1章 Diagnostic accuracy
- 第2章 プラーク量・狭窄度の評価
- 第3章 Tissue characterization
- 第4章 冠動脈の狭窄の有無・範囲による予後
- 第5章 CCTA には CCS の予後予測に対して付加的価値がある
- 第6章 不安定プラークの同定
- 第7章 不安定プラークの予後予測能
- 第8章 CCTA と functional test の検査・治療・予後への効果
- 第9章 他の検査との比較
- 第10章 急性胸痛患者に対する診断能
- 第11章 Statin の効果
- 第12章 CABG 後の評価
- 第13章 ステント再狭窄の評価
- 第14章 Anomalous coronary arteries

第3部 冠動脈以外の MDCT

- 第1章 Epicardial fat
- 第2章 心筋の perfusion による心筋虚血の評価
 - 1. Stress CT perfusion
 - 2. CT perfusion at rest
- 第3章 心筋 viability の評価
- 第4章 大動脈弁狭窄症の評価
- 第5章 弁膜症例での冠動脈評価

第 6 章 左心耳血栓の検出

第 7 章 左室容積・機能の評価

略 語

ACS: acute coronary syndrome
AF: atrial fibrillation
ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease
AUC: area under curve
CAC: coronary artery calcium
CABG: coronary artery bypass graft surgery
CAG: coronary angiography
CCS: coronary calcium score
CCTA: coronary computed tomographic angiography
CAD: coronary artery disease
CHD: coronary heart disease
CI: confidence interval
CT: computed tomography
CVD: cardiovascular disease
EF: epicardial fat
EFV: epicardial fat volume
FRS: Framingham risk score
HR: hazard ratio
HRP: high-risk plaque
IVUS: intravascular ultrasound
IQR: interquartile range
LAA: left atrial appendage
LAD: left anterior descending coronary artery
LAP: low attenuation plaque
LCX: left circumflex coronary artery
LR: likelihood ratio
LVG: left ventriculography
MACE: major adverse cardiac event
MDCT: multi-detector computed tomography
MPI: myocardial perfusion imaging
MRI: magnetic resonance imaging
NRS: napkin-ring sign
OCT: optical coherent tomography
OR: odds ratio

PCI: percutaneous coronary intervention

PR: positive remodeling

QCA: quantitative coronary angiography

PET: positron emission tomography

RCA: right coronary artery

ROC: receiver operator characteristics

RR: relative risk

SC: spotty calcification

SPECT: single photon emission computed tomography

TEE: transesophageal echocardiography

VD: vessel disease

第1部 カルシウム・スコア

第1章 カルシウム・スコア

カルシウム・スコアはカルシウム量を CT 値により重みづけをすることにより算出されたものである[1]。

Rumberger ら(1995)は 13 例の剖検例で 38 枝の冠動脈を 3mm 毎に slice し、カルシウム面積とプラーク面積の関係を検討した[2]。その結果、両者には非常に密な相関を認めた ($r=0.90$, $p<0.001$)。また、プラーク面積はカルシウム面積の約 5 倍であった。

Sangiorgi ら(1998)は 37 枝の冠動脈を 3mm 毎に slice し、カルシウム面積とプラーク面積の関係を検討した[3]。心臓全体での相関 ($n=13$, $r=0.87$, $p<0.001$)、冠動脈枝での相関 (LAD $n=13$, $r=0.89$, $p<0.0001$, LCX $n=11$, $r=0.7$, $p<0.001$, RCA $n=13$, $r=0.89$, $p<0.0001$)、segment 別での相関 ($n=723$, $r=0.52$, $p<0.0001$)はいずれも良好であった。一方、カルシウム面積と内腔面積との相関は心臓全体での相関 ($r=0.48$, $p=NS$)、冠動脈枝での相関 (LAD $r=0.59$, $p=NS$, LCX $r=0.10$, $p=NS$, RCA $r=0.59$, $p=NS$)、segment 別の相関 ($r=0.07$, $p=NS$)のいずれも有意の相関を認めなかった。

したがって、カルシウム・スコアは冠動脈全体のプラーク量を反映する指標と考えられており、カルシウム・スコアにより予後の推定が可能である。

一般には Agatston スコアが用いられており、100 未満は低リスク、100-400 は中等度リスク、400 以上は高リスクとされている。

【文献】

1. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-832.
2. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 1995; 92: 2157-2162.
3. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, Schwartz RS. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 126-133.

第2章 冠動脈カルシウムと risk factor

Yan ら(2006)は CARDIA study の 2,913 例を対象に 15 年の間隔で 2 回 CT を撮り、CAC の有無と学歴との関係を検討した[1]。性、年齢、人種を補正すると、CAC がある OR は大学卒業以上の学歴の人と比べて、中学以下の学歴で 4.14 (95% CI 2.33-7.35)、高校の学歴で 1.89 (95% CI 1.23-2.91)、大学の学歴で 1.47 (95% CI 0.99-2.19)、大学卒業の学歴で 1.24 (95% CI 0.84-1.85)であった。さらに、血圧、喫煙、腰部周囲径、運動量、総コレステロールを補正すると、OR は各々 2.61 (95% CI 1.40-4.85)、1.38 (95% CI 0.88-2.17)、1.17 (95% CI 0.78-1.77)、1.13 (95% CI 0.76-1.69)であった。

Loria ら(2007)は CARDIA study の 3,043 例を対象に CAC の有無と risk factor との関係を検討した[2]。多変量解析では 33-45 歳までに CAC がある OR は喫煙(10 本)で 1.5 (95% CI 1.3-1.7)、LDL-C(30mg/dl)で 1.5 (95% CI 1.3-1.8)、収縮期血圧(10mmHg)で 1.3 (95% CI 1.1-1.5)、血糖値(15mg/dl)で 1.2 (95% CI 1.1-1.4)であった。

Nasir ら(2007)は MESA の 5,347 例を対象に CAC の有無と若年冠動脈疾患の家族歴との関係を検討した[3]。性、年齢、人種を補正すると、CAC がある OR は家族歴のある例はない例と比べて 1.94(95% CI 1.64-2.29)であった。さらにリスク・ファクターを補正すると OR は 1.84 (95% CI 1.55-2.19)であった。家族歴別にみると、両親と兄弟両方の家族歴があると OR が 2.74 (95% CI 1.64-4.59)で最も大きく、兄弟のみの家族歴 (OR 2.06; 95% CI 1.64-2.58)、両親のみの家族歴 (OR 1.52; 95% CI 1.19-1.93)の順であった。

Qasim ら(2008)は SIRCA の 860 例を対象に CAC と adipocytokine との関係を検討した[4]。血漿 leptin 値は性、年齢、リスク・ファクター、FRS を補正しても CAC 高値と有意に関連していた (tobit regression ratio 2.42; 95% CI 1.48-3.95)。血漿 adiponectin 値は CAC と有意の相関を認めなかった。Comparative analysis では leptin および HOMA-IR index のみがリスク・ファクター、metabolic syndrome、CRP 以上の予測因子であった。

McGeachie ら(2009)は MESA の 712 例を対象に、CAC の有無を予測するモデルを検討した[5]。その結果、13 の single-nucleotide polymorphism と 5 つの臨床因子(性、年齢、体重、喫煙、糖尿病)を含むモデルで、85%の予測精度があることが判明した。

Hartiala ら(2012)は Cardiovascular Risk in Young Finns Study の 589 例を対象に成人期の CAC の有無と青年期のリスク・ファクターとの関係を検討した[6]。その結果、青年期の LDL-C (OR 1.34/1-SD, 95% CI 1.05-1.70)および収縮期血圧 (OR 1.38/1-SD, 95% CI 1.08-1.77)が独立して CAC の存在を予測していた。

【文献】

1. Yan LL, Liu K, Daviglius ML, Colangelo LA, Kiefe CI, Sidney S, Matthews KA, Greenland P. Education, 15-year risk factor progression, and coronary artery

calcium in young adulthood and early middle age: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *JAMA* 2006; 295: 1793-1800.

2. Loria CM, Liu K, Lewis CE, Hulley SB, Sidney S, Schreiner PJ, Williams OD, Bild DE, Detrano R. Early adult risk factor levels and subsequent coronary artery calcification: the CARDIA Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2013-2020.
3. Nasir K, Budoff MJ, Wong ND, Scheuner M, Herrington D, Arnett DK, Szklo M, Greenland P, Blumenthal RS. Family history of premature coronary heart disease and coronary artery calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007; 116: 619-626.
4. Qasim A, Mehta NN, Tadesse MG, Wolfe ML, Rhodes T, Girman C, Reilly MP. Adipokines, insulin resistance, and coronary artery calcification. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 231-236.
5. McGeachie M, Ramoni RL, Mychaleckyj JC, Furie KL, Dreyfuss JM, Liu Y, Herrington D, Guo X, Lima JA, Post W, Rotter JI, Rich S, Sale M, Ramoni MF. Integrative predictive model of coronary artery calcification in atherosclerosis. *Circulation* 2009; 120: 2448-2454.
6. Hartiala O, Magnussen CG, Kajander S, Knuuti J, Ukkonen H, Saraste A, Rinta-Kiikka I, Kainulainen S, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Laitinen T, Lehtimäki T, Viikari JS, Hartiala J, Juonala M, Raitakari OT. Adolescence risk factors are predictive of coronary artery calcification at middle age: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1364-1370.

第3章 カルシウム・スコアの予後予測能

Raggi ら(2000)は CCS を測定した 632 例を 32±7 カ月経過観察し、心筋梗塞・心臓死の発症を検討した[1]。心事故の年間発症頻度は CACS が 0、1-99、100-400、400 以上で、各々 0.11%、2.1%、4.1%、4.8%であった。心事故の 70%は CACS が全体の 75%以上の高値例で発症していた。

Kondos ら(2003)は無症候の 8,855 例に CCS 測定を行い、37±12 カ月の経過観察を行った[2]。男性では CCS (RR 10.5, $p<0.001$)、糖尿病 (RR 1.98, $p=0.008$)、喫煙 (RR 1.4, $p=0.025$)が心事故に有意に関連していた。女性では CCS (RR 2.6, $p=0.037$)のみが心事故に有意に関連していた。

Budoff ら(2007)は無症候の 25,253 例に CCS 測定を行い、6.8±3 年の経過観察を行った[3]。死亡を 2%に認めた。多変量解析で CCS は死亡の独立した予測因子であった (model chi-square=2.017, $p<0.0001$)。CCS が 0 の群に比べて、CACS が 11-100、101-299、300-399、400-699、700-999、1,000 以上の群の RR は各々 2.2、4.5、6.4、9.2、10.4、12.5 であった。Risk factor で補正した 10 年後の生存率は CCS が 0 の例では 99.4%で、1,000 以上の例で 87.8%であった($p<0.0001$)。

Detrano ら(2008)は心血管疾患のない 6,722 例で CCS 測定を行い、3.8 年の経過観察を行った[4]。心事故を 162 例で認めた。CCS が 0 の群と比べて、CCS が 101-300 の群の心事故は 7.73 倍、300 以上の群は 9.67 倍であった。CCS が 2 倍になると主要心事故は 15-35%、すべての心事故は 18-39%増加していた。

Blaha ら(2009)は無症候の 44,052 例に CACS 測定を行い、5.6±2.6 年間の経過観察を行った[5]。CACS が 0、1-10、10 以上の頻度は各々 45%、12%、43%であった。総死亡は各々 0.52%、1.06%、3.96%であった。年間の総死亡は各々 0.87、1.92、7.48/1,000 人年であった。リスク・ファクターを補正した CACS が 1-10 対 0 の HR は 1.99 (95%CI 1.44-2.75)であった。

Tota-Maharaj ら(2012)は無症候の 44,052 例に CCS を行い、総死亡との関連を検討した[6]。多変量解析の結果、45 歳未満の群では CAS が 0 に比べて、CCS が 1-100、100-400、400 以上の総死亡の HR は各々 2.3 (95% CI 1.2-4.2)、7.4 (95% CI 3.3-16.6)、34.6 (95% CI 15.5-77.4)であった。75 歳以上の群では CCS が 0 に比べて、CCS が 1-100、100-400、400 以上の総死亡の HR は各々 7.0 (95% CI 2.4-20.8)、9.2 (95% CI 3.2-26.5)、16.1 (95% CI 5.8-45.1)であった。45 歳未満で CCS が 100-400、400 以上の群の総死亡は 75 歳以上で CCS が 0 の群の総死亡の各々 2、10 倍であった。

Budoff ら(2013)は 2 つの large, population-based observational study である Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)study($n=2,209$)と Heinz Nixdorf RECALL (Risk factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle Factors) study (HNR, $n=3,119$)を比較している[7]。Hard CHD の 5 年以内の頻度は CCS 0、1-99、100-399、 ≥ 400

の群で MESA では各々 0.66%, 2.25%, 3.96%, 4.58%、HNR では各々 0.96%, 1.16%, 2.95%, 6.94%であった。Hard CHD の HR は MESA では CCS 0 に対して、CCS 1-99, 100-399, ≥ 400 の群で各々 3.46 (95% CI 1.38-8.68; $p=0.008$), 6.21 (95% CI 2.48-15.6; $p<0.001$), 7.37 (95% CI 2.86-19.0; $p<0.001$)であった。HNR では各々 1.21 (95% CI 0.55-2.70; $p=0.64$), 3.11 (95% CI 1.40-6.93; $p=0.01$), 7.55 (95% CI 3.53-16.1; $p<0.001$)であった。Hard CVD の 5 年以内の頻度は CCS 0, 1-99, 100-399, ≥ 400 の群で MESA では各々 1.22%, 3.11%, 4.88%, 6.25%、HNR では各々 1.26%, 2.31%, 4.32%, 12.15%であった。Hard CVD の HR は MESA では CCS 0 に対して、CCS 1-99, 100-399, ≥ 400 の群で各々 2.58 (95% CI 1.26-5.26; $p=0.009$), 4.12 (95% CI 1.98-8.57; $p<0.001$), 5.43 (95% CI 2.58-11.4; $p<0.001$)であった。HNR では各々 1.87 (95% CI 0.98-3.59; $p=0.06$), 3.52 (95% CI 1.78-7.00; $p<0.001$), 10.44 (95% CI 5.52-19.7; $p<0.001$)であった。

PROMISE trial (2017)では CCTA 群($n=4,209$)では CCS を 0, 1-99, 100-400, >400 に分けた[8]。Functional test(FT)群($n=4,602$)では結果を normal, mild (late positive treadmill), moderate (early positive treadmill or single-vessel ischemia), severe (large ischemic region abnormality)に分けた。一次エンドポイントは心臓死・心筋梗塞・不安定狭心症による入院で、経過観察期間の中央値は 26.1 ヶ月であった。結果の分布は両群で有意に異なっていた(CCS: normal 34.6%, mild 31.8%, moderate 18.3%, severe 15.2%, FT: normal 78.0%, mild 9.4%, moderate 4.7%, severe 7.9%, $p<0.0001$)。Moderate および severe abnormality の予後予測能は非常に高かった(moderate: CCS: HR 3.14; 95% CI 1.81-5.44, FT: HR 2.65; 95% CI 1.46-4.83; severe: CCS: HR 3.56; 95% CI 1.99-6.36; FT: HR 3.88; 95% CI 2.58-5.85)。CCTA 群では一次エンドポイントの 84%は CCS >0 の例で起こっていたが、FT 群では一次エンドポイントの 43%しか mildly, moderately, severely abnormal 例で起こっていなかった($p<0.001$)。予後予測能は CCTA 群と FT 群で同等であった(C statistic 0.67 vs. 0.64)。

Yamamoto らは(2018)は CAD の疑いの 736 例を 6.5 年(中央値)経過観察し、39 例の心事故(心臓死・心筋梗塞・脳卒中)を認めた[9]。心事故は CCS 0, 1-99, 100-399, ≥ 400 の群で各々 3.9%, 9.2%, 11.8%, 18.2%, $p<0.001$)であった。CAC ≥ 100 は心事故(HR)2.82; 95% CI 1.40-6.00; $p=0.003$)および 50%以上の狭窄(HR 2.27; 95% CI 1.13-4.46; $p=0.022$)の独立した予測因子であった。

Walter Reed Cohort study (2018)では ASCVD の既往のない 23,637 例に CCS 測定を行い、経過観察の中央値は 11.4 年であった[10]。CCS 0 の群に比べ、CCS 1-100, 101-400, >400 の群の心筋梗塞発症の adjusted subhazard ratio (aSHR)は各々 2.2, 3.8, 5.9 であった。脳卒中の aSHR は各々 1.2, 1.4, 1.9、心事故(心臓死・心筋梗塞・脳卒中)の aSHR は各々 1.4, 2.0, 2.8、死亡の aSHR は各々 1.2, 1.5, 2.1 であった($p<0.0001$)。Risk factor に CCS を追加することにより、AUC は心筋梗塞では 0.658 から 0.738 に、脳卒中では 0.703 から 0.704 に、心事故では 0.685 から 0.705 に、死亡では 0.759 から 0.767 に増加した。Risk factor

のない 6,208 例では CCS>0 の群の心事故の aSHR は 1.67 (95% CI 1.16-2.39)であった。

Meta-analysis

“ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain (2007)”での meta-analysis[11]では CCS が 0 の群と比べて、心臓死・心筋梗塞の RR は CCS が 1-112、100-400、400-999、1,000 以上の群で各々 1.9 (95% CI 1.3-2.8; p=0.001)、4.3 (95% CI 3.1-6.1; p<0.0001)、7.2 (95% CI 5.2-9.9; p<0.0001)、10.8 (95% CI 4.2-27.7; p<0.0001)であった。

Sarwar ら(2009)は 49 の研究を対象に systematic review を行った[12]。13 の無症候例を対象にした研究では CCS が 0 の症例で 0.56%の心血管イベントを認めた。7 つの有症候例を対象にした研究では CCS が 0 の症例で 1.80%の心血管イベントを認めた。18 の研究では CCS が 1 以上の場合、有意狭窄を検出する感度は 98%、陰性適中率は 93%であった。MPI を受けた 4,870 例では CCS が 0 の場合、心筋虚血は 6%にしか認めなかった。3 つの研究では CCS が 0 の場合急性冠症候群を否定する陰性適中率は 99%であった。

Overview

CCS の予後予測能は非常に高い。CCS 0 の場合の心血管イベントは非常に少ない。

【文献】

1. Raggi P, Callister TQ, Coil B, He ZX, Lippolis NJ, Russo DJ, Zelinger A, Mahmarian JJ. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000; 101: 850-855.
2. Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, Daviglius ML, Garside DB, Devries SS, Chomka EV, Liu K. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation* 2003; 107: 2571-2576.
3. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, Flores FR, Callister TQ, Raggi P, Berman DS. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1860-1870.
4. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups.

N Engl J Med 2008; 358: 1336-1345.

5. Blaha M, Budoff MJ, Shaw LJ, Khosa F, Rumberger JA, Berman D, Callister T, Raggi P, Blumenthal RS, Nasir K. Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 692-700.
6. Tota-Maharaj R, Blaha MJ, McEvoy JW, Blumenthal RS, Muse ED, Budoff MJ, Shaw LJ, Berman DS, Rana JS, Rumberger J, Callister T, Rivera J, Agatston A, Nasir K. Coronary artery calcium for the prediction of mortality in young adults <45 years old and elderly adults >75 years old. *Eur Heart J* 2012; 33: 2955-2962.
7. Budoff MJ, Möhlenkamp S, McClelland R, Delaney JA, Bauer M, Jöckel HK, Kälsch H, Kronmal R, Nasir K, Lehmann N, Moebus S, Mukamal K, Erbel R, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and the Investigator Group of the Heinz Nixdorf RECALL Study. A Comparison of Outcomes With Coronary Artery Calcium Scanning in Unselected Populations: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Heinz Nixdorf RECALL Study (HNR). *Comparative Study J Cardiovasc Comput Tomogr* 2013; 7: 182-191.
8. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, Bittner D, Lee KL, Lu MT, Coles A, Jang J, Krishnam M, Douglas PS, Hoffmann U, PROMISE Investigators. Prognostic Value of Coronary Artery Calcium in the PROMISE Study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017; 136: 1993-2005.
9. Yamamoto H, Kitagawa T, Kunita E, Utsunomiya H, Senoo A, Nakamoto Y, Kihara Y. Impact of the Coronary Artery Calcium Score on Mid- To Long-Term Cardiovascular Mortality and Morbidity Measured With Coronary Computed Tomography Angiography. *Circ J* 2018; 82: 2342-2349.
10. Mitchell JD, Paisley R, Moon P, Novak E, Villines TC. Coronary Artery Calcium and Long-Term Risk of Death, Myocardial Infarction, and Stroke: The Walter Reed Cohort Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 1799-1806.
11. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, Lauer MS, Post WS, Raggi P, Redberg RF, Rodgers GP, Shaw LJ, Taylor AJ, Weintraub WS; American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography); Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society of Cardiovascular Computed Tomography. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force

(ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 378-402.

12. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, Blankstein R, Hoffmann U, Cury RC, Abbara S, Brady TJ, Budoff MJ, Blumenthal RS, Nasir K. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 675-688.

第4章 カルシウム・スコア 0 の予後

前章で述べたように、カルシウム・スコアが 0 の場合の予後は非常に良いが、カルシウム・スコアが 0 の症例を主な対象とした研究もある。

Budoff ら(2009)は MESA の CCS 0-10 の 3,923 例を 4.1 年(中央値)経過観察した[1]。多変量解析では CCS 0 の群に比べ、CCS 1-10 の群では hard CHD event (HR 3.23; 95% CI 1.17-8.95)および all CHD event (HR 3.66; 95% CI 1.71-7.85)が有意に多かった。CCS 0 で心事故を起こした例の予測因子は former smoking (HR 3.57; 95% CI 1.08-11.77)、current smoking (HR 4.93; 95% CI 1.20-20.30)、糖尿病(HR 3.09; 95% CI 1.07-8.93)であった。

Valenti ら(2015)は 9,715 例を平均 14.6 年(12.9-16.8 年)経過観察し、229 例の死亡を認めた[2]。Low to intermediate risk の患者の場合、CCS 0 の warranty period は約 15 年であった。CCS 0 の場合、血管年齢は 50-59, 60-69, 70-79, 80 歳以上で各々 1, 10, 20, 30 年実年齢よりも若かった。CCS は死亡の最も強力な予後予測因子(HR 2.67; 95% CI 2.29-3.11)で、ROC の AUC は FRS (0.71 vs. 0.64, $p < 0.001$)や NCEP ATP III (0.72 vs. 0.64, $p < 0.001$)よりも大きかった。

MESA(2016)では 6,814 例を対象に、negative risk marker の予後予測能を検討した[3]。Risk marker は CCS 0, carotid intima-media thickness <25th percentile, absence of carotid plaque, brachial flow-mediated dilation >5% change, ankle-brachial index >0.9 and <1.3, high-sensitivity C-reactive protein <2 mg/L, homocysteine <10 $\mu\text{mol/L}$, N-terminal pro-brain natriuretic peptide <100 pg/mL, no microalbuminuria, no family history of coronary heart disease (any/premature), absence of metabolic syndrome, and healthy lifestyle であった。その結果、CCS 0 が最も強力な予後予測因子であった (diagnostic likelihood ratios [DLR] 0.41 (SD 0.12) for all coronary heart disease, 0.54 (SD, 0.12) for CVD)。次に強力な予後予測因子は carotid intima-media thickness <25th percentile (DLR 0.65 [SD 0.04]、0.75 [SD 0.04]であった。High-sensitivity C-reactive protein <2 mg/L および normal ankle-brachial index の DLRs は>0.80 であった。CAD の家族歴がないことも強力な予後予測因子であった(DLRs 0.76 [SD 0.07]、0.81 [SD 0.06])。

Le ら(2020)は CAD の既往のない 5,528 例に PET/CT を施行した[4]。CCS 0 群 (n=3,018) に比べ、CCS>0 群は (n=2,510)は CAG (3.4% vs. 10.2%, $p < 0.0001$)、have high-grade CAD (0.5% vs. 6.5%, $p < 0.0001$)、血行再建術 (0.4% vs. 5.8%, $p < 0.0001$)が有意に多かった。4 年後までの心事故(死亡・心筋梗塞・血行再建術)は CCS 0 群で有意に少なかった(2.4% vs. 6.9%, aHR 0.45; 95% CI 0.34-0.60; $p < 0.0001$)。

一方、カルシウム・スコア 0 は全く正常な冠動脈を意味するものではない。

我々(2010)は no CAC 群(CCS 0, n=117)と mild CAC 群 (CCS 1-100, n=107)を比較した[5]。Non-calcified plaque は no CAC 群の 11.1%、mild CAC 群の 23.4%に認めた($p=0.0142$)。

Multiple plaque は各々2.6%、3.7%に認めた($p=0.5934$)。有意狭窄の頻度は0.9%と2.8%であった($p=0.3506$)。

Rubinshtein ら(2007)は CCS が 0 の 125 例および CCS が低値 (1-100)の 106 例の CCTA 所見を検討した[6]。50%以上の狭窄は CCS が 0 例の 7%、CCS が低値例の 17%に認めた。急性の症状の例では 16%、慢性の症状の例では 9%で、両群で有意差を認めなかった。CCS が 0 例は全例 1 枝病変であったが、CACs が低値例では 50%が多枝病変であった。

Chen ら(2007)は CCS が 0 の 416 例および CCS が低値 (男性は 1-50、女性は 1-10)の 138 例の CCTA 所見を検討した[7]。非石灰化プラークは CCS が 0 例の 6.5%、CCS が低値例の 65.2%に認めた。50%以上の狭窄は CCS が 0 例の 0.5%、CCS が低値例の 8.7%に認めた。

Schenker ら(2008)は中等度リスクの患者 695 例に PET および CCS 測定を行った[8]。PET で虚血を認めた頻度は CCS が 400 以上の群では 48.5%、1-399 の群では 21.7%であった($p<0.001$, OR 2.91, $p<0.001$)。しかし、CCS が 0 の群でも 16.0%に心筋虚血を認め、陰性適中率は 84.0%に過ぎなかった。死亡・心筋梗塞の頻度は CCS の増加とともに増加しており、これは心筋虚血がある例でもない例でも同様であった。心筋虚血がない例では死亡・心筋梗塞の頻度は CCS が 0 の群では 2.6%/年、CCS>1,000 の群では 12.3%/年で、有意差を認めた。心筋虚血がある例では死亡・心筋梗塞の頻度は CCS が 0 の群では 8.2%/年、CCS が 1,000 以上の群では 22.1%/年で、有意差を認めた。

Gottlieb ら(2010)は CORE64 の対象例 291 例を検討した[9]。低リスク群が 5%、中等度リスク群が 75%、高リスク群が 20%であった。CCS が 0 の 72 例のうち、14 例 (19%)が 50%以上の狭窄を少なくとも 1 枝有していた。CCS の 0 が 50%以上の狭窄を検出する感度は 45%、特異度は 91%、陽性適中率は 81%、陰性適中率は 68%であった。また、CCS が 0 の 72 例のうち、9 例 (12.5%)が 30 日以内に血行再建術が必要であった。石灰化を認めない 383 枝のうち、47 枝 (12%)に 50%以上の狭窄を認めた。また、完全閉塞の 64 枝のうち、13 枝 (20%)に石灰化を認めなかった。

Villines ら(2011)は CONFIRM registry の 10,037 例中、CCS が 0 の例を 51%に認めた[10]。これらの症例のうち 84%は冠動脈疾患を認めなかったが、13%は非有意狭窄を、3.5%は 50%以上の有意狭窄を、1.4%は 70%以上の高度狭窄を認めた。2.1 年の経過観察中の心血管イベントは、CCS が 0 で 50%以上の有意狭窄を有する例で 3.9%、CACs が 0 で非有意狭窄を有する例で 0.8%であった (HR 5.7; 95%CI 2.5-13.1; $p<0.001$)。

Overview

CCS が 0 であることは、有意狭窄を有する冠動脈疾患の存在を完全に否定するものではない。その頻度は無症候例では低く、有症候例(特に、急性冠症候群)では高い傾向がある。

【文献】

1. Budoff MJ, McClelland RL, Nasir K, Greenland P, Kronmal RA, Kondos GT, Shea S, Lima JAC, Blumenthal RS. Cardiovascular Events With Absent or Minimal Coronary Calcification: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J* 2009; 158: 554-561.
2. Valenti V, Hartaigh B Ó, Heo R, Cho I, Schulman-Marcus J, Gransar H, Truong QA, Shaw LJ, Knapper J, Kelkar AA, Sandesara P, Lin FY, Sciarretta S, Chang HJ, Callister TQ, Min JK. A 15-Year Warranty Period for Asymptomatic Individuals Without Coronary Artery Calcium: A Prospective Follow-Up of 9,715 Individuals. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 900-909.
3. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, McEvoy JW, Blankstein R, Budoff MJ, Dardari Z, Sibley CT, Burke GL, Kronmal RA, Szklo M, Blumenthal RS, Nasir K. Role of Coronary Artery Calcium Score of Zero and Other Negative Risk Markers for Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2016; 133: 849-858.
4. Le VT, Knight S, Min DB, McCubrey RO, Horne BD, Jensen KR, Meredith KG, Mason SM, Lappé DL, Anderson JL, Muhlestein JB, Knowlton KU. Absence of Coronary Artery Calcium During Positron Emission Tomography Stress Testing in Patients Without Known Coronary Artery Disease Identifies Individuals With Very Low Risk of Cardiac Events. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020; 13: e009907.
5. Iwasaki K, Matsumoto T, Aono H, Furukawa H, Samukawa M. Prevalence of Non-Calcified Coronary Plaque on 64-slice Computed Tomography in Asymptomatic Patients With Zero and Low Coronary Artery Calcium. *Can J Cardiol* 2010; 26: 377-380.
6. Rubinshtein R, Gaspar T, Halon DA, Goldstein J, Peled N, Lewis BS. Prevalence and extent of obstructive coronary artery disease in patients with zero or low calcium score undergoing 64-slice cardiac multidetector computed tomography for evaluation of a chest pain syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 99: 472-475.
7. Cheng VY, Lepor NE, Madyoon H, Eshaghian S, Naraghi AL, Shah PK. Presence and severity of noncalcified coronary plaque on 64-slice computed tomographic coronary angiography in patients with zero and low coronary artery calcium. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1183-1186.
8. Schenker MP, Dorbala S, Hong EC, Rybicki FJ, Hachamovitch R, Kwong RY, Di Carli MF. Interrelation of coronary calcification, myocardial ischemia, and outcomes in patients with intermediate likelihood of coronary artery disease: a combined positron emission tomography/computed tomography study. *Circulation* 2008; 117: 1693-1700.

9. Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Clouse ME, Sara L, Niinuma H, Bush DE, Paul N, Vavere AL, Texter J, Brinker J, Lima JA, Rochitte CE. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 627-634.
10. Villines TC, Hulten EA, Shaw LJ, Goyal M, Dunning A, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng VY, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Lin FY, Maffei E, Raff GL, Min JK; CONFIRM Registry Investigators. Prevalence and severity of coronary artery disease and adverse events among symptomatic patients with coronary artery calcification scores of zero undergoing coronary computed tomography angiography: results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2533-2540.

第5章 カルシウム・スコアと心筋虚血

Heら(2000)は無症状の411例にSPECTおよびCCS測定を行った[1]。SPECTが異常の頻度はCCSが10未満の例で0%、11-100の例で2.6%、101-399の例で11.3%、400以上の例で46%であった ($p<0.0001$)。

Bermanら(2004)はCADの既往のない1,195例を対象にSPECTおよびCCS測定を行った[2]。SPECTが異常の76例中、CACSが1以上の例は95%、100以上の例は89%、400以上の例は68%であった。SPECTが正常の1,119例中、CCSが1以上の例は78%、100以上の例は56%、400以上の例は31%であった。

Schuijffら(2006)は中等度リスク例の114例を対象にCCTAおよびSPECTを施行した[3]。SPECTで異常を認めた頻度はCADがない例で10%、非有意狭窄例で39%、有意狭窄例で50%であった。

Hoら(2007)はCAD患者703例を対象にSPECTおよびCCS測定を行った[4]。SPECTが異常の頻度はCCSが0-10の例で0.8%、11-100の例で4.8%、101-400の例で5.7%、401-1,000の例で8.0%、1,000以上の例で15.1%であった。CCSが400対400未満では心筋虚血のORは3.0 (95%CI 1.5-5.7)であった。

Di Carliら(2007)は110例でCCTAおよびPETを施行した[5]。PETによる異常は20%で認めた。心筋虚血検出能の陽性適中率は狭窄度が<50%、50-70%、>70%と狭窄度が増加するにつれて29%、44%、77%と有意に増加した($p=0.005$)が、陰性適中率は97%、97%、96%と有意の変化を示さなかった。ROCによるAUCは<50%で0.66、50-70%で0.73、>70%で0.71であり、心筋虚血の検出能は有意差を認めなかった。狭窄度50%以上の例の47%がPETが正常であり、PETが正常の例の50%がCCTA上何らかの異常を認めた。

Tamarappooら(2010)はCADの既往のない292例を対象にCCTAおよびSPECTを施行した[6]。SPECTによる心筋虚血を15.8%に認めた。心筋虚血検出能の陽性適中率は狭窄度が>50%、>70%、>90%と増加するにつれて42%、51%、74%と有意に増加した($p=0.01$)が、陰性適中率は97%、95%、91%と有意の変化を示さなかった。ROCによるAUCは>50%で0.83、>70%で0.82、>90%で0.73であり、50%と70%では心筋虚血の検出能は有意差を認めなかった。多変量解析では心筋虚血の予測因子は狭窄度50-89% (OR 7.31, $p=0.001$)、狭窄度>90% (OR 34.05, $p=0.0001$)、連続の50%以上の狭窄 (OR 3.55, $p=0.006$)であった。つまり、狭窄度>90%では心筋虚血が強く予測され、狭窄度<50%では心筋虚血がないことが強く予測される。

Bybeeら(2010)はPETが正常のCADの既往のない760例を対象にCCSを測定した[7]。CCSが異常の例は64.1%であった。CCSが100以上が47.0%、400以上が22.4%、1,000以上が8.4%であった。

Meta-analysis

Bavishi ら(2016)は CCS と負荷誘発の心筋虚血の頻度との関係について、20 研究を対象に meta-analysis を行った[8]。6 研究(n = 2,123)では CCS 0, 1-100, 101-399, ≥400 の 4 群での心筋虚血の頻度について検討していた。その結果、CCS の増加に伴い心筋虚血の頻度は増加していた。CCS が 0 か非常に低値では、心筋虚血の頻度は非常に低かった。しかし、CCS≥400 では心筋虚血の頻度は研究間でかなり大きな変動があった。注目すべきは、対象が 500 例以上の研究は 5 研究しかなく、CCS と心筋虚血との関係に影響する臨床因子を考慮した研究はわずかであった。

予後予測能

Rozanski ら (2007)は 1,153 例を対象に SPECT および CCS 測定を施行した[9]。CCS の増加とともに SPECT 異常例は有意に増加した (p<0.0001)。しかし、SPECT 異常例は 5.6% に過ぎなかった。CCS 異常例の心事故は年間 1%未満であり、CCS が 1,000 以上の例においても同様であった。

SPECT	CCS	0	1-9	10-99	100-399	400-999	>1,000
abnormal		1.2%	1.9%	1.5%	4.0%	7.8%	20.0%

Chang ら (2009)は心血管疾患の既往のない 1,126 例を対象に SPECT および CCS 測定を施行した[10]。

SPECT	CCS	0-10	11-100	101-400	>400
abnormal		1%	2.3%	9.8%	31%
total PDS>15% LV		0%	0%	2.1%	10.8%
ischemic PDS>10% LV		0%	0%	1.7%	8.9%

(PDS; perfusion defect size)

total cardiac events

SPECT	CCS	0-10	11-100	101-400	>400
normal		0.7%	0.97%	1.3%	2.97%
abnormal		-	-	5.35%	6.08%

all cause death

SPECT	CCS	0-10	11-100	101-400	>400
normal		0.59%	1.1%	1.25%	2.05%
abnormal		-	-	2.44%	3.89%

Overview

カルシウム・スコアが高いほど、心筋虚血は強く、予後は悪い。

【文献】

1. He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, Verani MS, Aquino V, Roberts R, Mahmarian JJ. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation* 2000; 101: 244-251.
2. Berman DS, Wong ND, Gransar H, Miranda-Peats R, Dahlbeck J, Hayes SW, Friedman JD, Kang X, Polk D, Hachamovitch R, Shaw L, Rozanski A. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 923-930.
3. Schuijff JD, Wijns W, Jukema JW, Atsma DE, de Roos A, Lamb HJ, Stokkel MP, Dibbets-Schneider P, Decramer I, De Bondt P, van der Wall EE, Vanhoenacker PK, Bax JJ. Relationship between noninvasive coronary angiography with multi-slice computed tomography and myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2508-2514.
4. Ho J, FitzGerald S, Stolfus L, Cannaday J, Radford N. Severe coronary artery calcifications are associated with ischemia in patients undergoing medical therapy. *J Nucl Cardiol* 2007; 14: 341-346.
5. Di Carli MF, Dorbala S, Curillova Z, Kwong RJ, Goldhaber SZ, Rybicki FJ, Hachamovitch R. Relationship between CT coronary angiography and stress perfusion imaging in patients with suspected ischemic heart disease assessed by integrated PET-CT imaging. *J Nucl Cardiol* 2007; 14: 799-809.
6. Tamarappoo BK, Gutstein A, Cheng VY, Nakazato R, Gransar H, Dey D, Thomson LE, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, Slomka PJ, Berman DS. Assessment of the relationship between stenosis severity and distribution of coronary artery stenoses on multislice computed tomographic angiography and myocardial ischemia detected by single photon emission computed tomography. *J Nucl Cardiol* 2010; 17: 791-802.
7. Bybee KA, Lee J, Markiewicz R, Longmore R, McGhie AI, O'Keefe JH, Hsu BL, Kennedy K, Thompson RC, Bateman TM. Diagnostic and clinical benefit of combined coronary calcium and perfusion assessment in patients undergoing PET/CT myocardial perfusion stress imaging. *J Nucl Cardiol* 2010; 17: 188-196.
8. Bavishi C, Argulian E, Chatterjee S, Rozanski A. CACS and the Frequency of Stress-Induced Myocardial Ischemia During MPI: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 580-589.
9. Rozanski A, Gransar H, Wong ND, Shaw LJ, Miranda-Peats R, Polk D, Hayes SW,

Friedman JD, Berman DS. Clinical outcomes after both coronary calcium scanning and exercise myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1352-1361.

10. Chang SM, Nabi F, Xu J, Peterson LE, Achari A, Pratt CM, Mahmarian JJ. The coronary artery calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1872-1882.

第6章 カルシウム・スコアの進行

Budoff ら(2010)は 4,609 例に平均 3.1 年の間隔で CCS を測定し、総死亡(n=288)との関係を検討した[1]。進行の評価法は 1) CCS の絶対値の差、2) CCS の年間の増加のパーセンテージ、3) CCS の平方根の差(the "SQRT method")の 3 つの方法を用いた。その結果、どの方法を用いても CCS の進行は総死亡と有意に相関していた($p < 0.0001$)。多変量解析では SQRT method が最も強力な予後予測因子(HR 3.34; 95% CI 2.65-4.21; $p < 0.0001$)であり、CCS の年間 15%以上の増加(HR 2.98; 95% CI 2.20-4.95; $p < 0.0001$)が次いだ。

MESA (2013)では 5,682 例に 2.5 ± 0.8 年の間隔で CCS 測定を行い、7.6 年(中央値)の経過観察を行った[2]。その間、total CHD event を 343 例、hard CHD event を 206 例に認めた。CCS の年間の増加は 24.9 ± 65.3 であった。最初の CCS が 0 の群では CCS が 5 増加すると、total CHD event(aHR 1.4; 95% CI 1.0-1.9)および hard CHD event (aHR 1.5; 95% CI 1.1-2.1)ともに有意に増加した。最初の CCS が 1 以上の群では CCS が 5 増加すると、total CHD event(aHR 1.2; 95% CI 1.0-1.4)および hard CHD event (aHR 1.3; 95% CI 1.1-1.5)ともに有意に増加した。年間 CCS が 300 以上増加した群では進行のない群に比べ、total CHD event は 3.8 倍 (1.5 -9.6)、hard CHD event は 6.3 倍 (1.9-21.5)増加した。

Radford ら(2016)は CVD の既往のない 5,933 例に 3.5 ± 2.0 年の間隔で CCS 測定を行った[3]。CCS の進行は平方根の差を用いた。平均 7.3 年の経過観察を行い、心事故を 161 例に認めた。CCS の進行は baseline CCS を含む解析では心事故と有意の相関を認めた(HR 1.14; 95% CI 1.01-1.30 per IQR; $p=0.042$)。しかし、follow-up CCS を含む解析では心事故と有意の相関を認めなかった(HR 1.05; 95% CI 0.92-1.21 per IQR; $p=0.475$)。

Heinz Nixdorf Recall study(2018)では CVD の既往のない 3,281 例に 5.1 年の間隔で CCS を測定した[4]。平均 7.8 ± 2.2 年の経過観察中に hard coronary event を 85 例(2.6%)、hard cardiovascular event を 161 例(4.9%)、total cardiovascular event を 241 例(7.3%)認めた。CCS の増加は event を起こした群で有意に大きかった(median 115 [Q1-Q3, 23-360] vs. 8 [0-83], $p < 0.0001$)。最初の CCS が 0 で、CCS の増加を認めなかった群の予後は非常に良好であった(10-year coronary および hard/total cardiovascular risk 1.4%, 2.0%, 2.8%)。最初の CCS が 1-399 で 5 年後に CCS が 400 以上に増加した群では、そうでない群に比べ、coronary および total cardiovascular risk は約 2 倍であった。最初の CCS が 400 以上の群の hard coronary および hard/total cardiovascular event は非常に高かった(10-year risk: 12.0%, 13.5%, 30.9%)。

Overview

カルシウム・スコアが進行する症例は予後が悪い。

【文献】

1. Budoff MJ, Hokanson JE, Nasir K, Shaw LJ, Kinney GL, Chow D, Demoss D, Nuguri V, Nabavi V, Ratakonda R, Berman DS, Raggi P. Progression of Coronary Artery Calcium Predicts All-Cause Mortality. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 1229-36.
2. Budoff MJ, Young R, Lopez VA, Kronmal RA, Nasir K, Blumenthal RS, Detrano RC, Bild DE, Guerci AD, Liu K, Shea S, Szklo M, Post W, Lima J, Bertoni A, Wong ND. Progression of Coronary Calcium and Incident Coronary Heart Disease Events: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1231-1239.
3. Radford NB, DeFina LF, Barlow CE, Lakoski SG, Leonard D, Paixao ARM, Khera A, Levine BD. Progression of CAC Score and Risk of Incident CVD. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 1420-1429.
4. Lehmann N, Erbel R, Mahabadi AA, Rauwolf M, Möhlenkamp S, Moebus S, Kälsch H, Budde T, Schmermund A, Stang A, Führer-Sakel D, Weimar C, Roggenbuck U, Dragano N, Jöckel KH, Heinz Nixdorf Recall Study Investigators. Value of Progression of Coronary Artery Calcification for Risk Prediction of Coronary and Cardiovascular Events: Result of the HNR Study (Heinz Nixdorf Recall). *Circulation* 2018; 137: 665-679.

第7章 カルシウム・スコアの進行に対するスタチンの効果

平均的な Framingham risk の患者の CAC の進行はスタチンを内服していない場合、年間 20-30% であると報告されている[1,2]。

1. スタチン対プラセボの比較

Callister ら(1998)は12カ月以上の間隔で CAC volume を測定した149例を retrospective に評価し、スタチン内服群と非内服群を比較した[3]。CAC volume の増加は $25 \pm 22\%$ 対 $52 \pm 36\%$ で、スタチン内服群で有意に少なかった ($p < 0.01$)。

Achenbach ら(2002)は66例を対象に CAC volume を測定した[4]。平均14カ月の経過観察後に測定を行い、さらに12カ月の cerivastatin 投与後に再測定を行った。LDL-C は cerivastatin 投与により 164 ± 30 から $107 \pm 21 \text{mg/dl}$ に低下した。CAC volume の平均値はベースラインが 155 mm^3 (15-1,849)、14カ月後は 201 mm^3 (19-2,486)、12カ月のスタチン投与後は 203 mm^3 (15-2,569)であった。CAC volume の年間の増加の中央値は非治療期は 25 mm^3 、治療期は 11 mm^3 で、有意差を認めた ($p = 0.01$)。また、その比率は 25% 対 8.8% ($p < 0.0001$) であった。スタチン投与により LDL-C 100mg/dl が未満に低下した例では変化の中央値は非治療期は 27% 、治療期は -3.4% であった ($p = 0.0001$)。

Budoff ら(2005)は無症候の糖尿病患者163例を対象に CCS の変化をスタチン内服群と非内服群で比較した[5]。27±15カ月の経過観察中、CCS の増加は 10% (4-25%) 対 20% (4-44%) で、両群で有意差を認めた ($p = 0.0001$)。

St. Francis Heart study (2005)では健常者1,005例を対象に atorvastatin 20mg 群と placebo 群を比較した[6]。平均4.3年の経過観察の後、CCS の進行は両群で有意差を認めなかった。

SALTIRE trial (2006)では大動脈弁狭窄症と CAD を合併した102例を対象に atorvastatin 80mg 群と placebo 群を比較した[7]。24カ月後の LDL-C および CRP の変化は atorvastatin 80mg 群では各々 -53% ($p < 0.001$)、 -49% ($p < 0.001$) で有意に低下したが、placebo 群では各々 -7% 、 17% で有意の変化を認めなかった。しかし、CAC の変化は 26% /年 対 18% /年 ($p = 0.18$) で、両群で有意差を認めなかった。

CATZ study (2007)では CACS が50以上の無症候患者80例を対象に simvastatin 80mg 群と placebo 群を比較した[8]。12カ月の経過観察後、CAC volume の変化は 5% vs. 9% ($p = 0.12$) で、両群で有意差を認めなかった。

2. スタチンの高用量対標準用量の比較

BELLES (2005)では高脂血症を合併した閉経後女性615例を対象に atorvastatin 80mg 群と pravastatin 40mg 群を比較した[9]。LDL-C の低下率は $46.6 \pm 19.9\%$ 対 $24.5 \pm 18.5\%$ ($p < 0.0001$) で、atorvastatin 80mg 群で有意に低下率が大きかった。しかし、Calcium volume score の変化は 15.1% 対 14.3% ($p = \text{NS}$) で、両群で有意差を認めなかった。

Schmermund ら (2006)は CAD の既往のない 471 例(2 つ以上のリスク・ファクターがあり、CCS>30)を対象に atorvastatin 80mg 群と atorvastatin 10mg 群を比較した[10]。12 か月の治療後、LDL-C は 80mg 群では $106 \pm 22 \text{mg/dl}$ から $87 \pm 33 \text{mg/dl}$ に有意に低下し ($p < 0.001$)、10mg 群では $108 \pm 23 \text{mg/dl}$ から $109 \pm 28 \text{mg/dl}$ と有意の変化を認めなかった ($p = \text{NS}$)。しかし、ベースラインの CAC volume score で補正した CAC volume score の平均の増加は 27% (95%CI 20.8-33.1%)対 25% (95%CI 19.1-30.8%)で、両群で有意差を認めなかった ($p = 0.65$)。

3. スタチンは冠動脈の石灰化を促進する

McEvory (2010)らは病理学的にはスタチンは microcalcification を促進することを報告している[10]。つまり、スタチンでプラーク量全体は減少してもカルシウム・スコアは増加する可能性がある。

Puri (2015)らは IVUS で経過観察を行った 8 つの前向き無作為試験を対象に、percent atheroma volume (PAV)と calcium indices (CaI)の変化を検討した[11]。その結果、高用量のスタチン群では PAV は baseline より減少、つまり退縮していた($-0.6 \pm 0.1\%$; $p < 0.01$)が、標準用量のスタチン群($+0.8 \pm 0.1\%$; $p < 0.001$)と非スタチン群($+1.0 \pm 0.1\%$; $p < 0.001$)では PAV は増加、つまり進行していた。それに対し、CaI は 3 群すべてで有意に増加していた($+0.044[0.0-0.12]$, $+0.038[0.0-0.11]$, $+0.020[0.0-0.10]$)。したがって、プラーク退縮効果とは独立して、スタチンは冠動脈の石灰化を促進すると考えられた。

Overview

非服用例またはプラセボと比較した初期の臨床試験ではスタチンがカルシウム・スコアの進行を抑制するとの報告が多いが、近年の臨床試験では否定的な報告が多い。

スタチンの高用量と標準用量を比較した試験では有意差がないとする報告がほとんどである。

【文献】

1. Budoff MJ, Lane KL, Bakhsheshi H, Mao S, Grassmann BO, Friedman BC, Brundage BH. Rates of progression of coronary calcium by electron beam tomography. *Am J Cardiol* 2000; 86: 8-11.
2. Schmermund A, Baumgart D, Möhlenkamp S, Kriener P, Pump H, Grönemeyer D, Seibel R, Erbel R. Natural history and topographic pattern of progression of coronary calcification in symptomatic patients: An electron-beam CT study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 421-426.
3. Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HMG-CoA

- reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 1998; 339: 1972-1978.
4. Achenbach S, Ropers D, Pohle K, Leber A, Thilo C, Knez A, Menendez T, Maeffert R, Kusus M, Regenfus M, Bickel A, Haberl R, Steinbeck G, Moshage W, Daniel WG. Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification: a prospective evaluation. *Circulation* 2002; 106: 1077-1082.
 5. Budoff MJ, Yu D, Nasir K, Mehrotra R, Chen L, Takasu J, Agrawal N, Liu ST, Blumenthal RS. Diabetes and progression of coronary calcium under the influence of statin therapy. *Am Heart J* 2005; 149: 695-700.
 6. Arad Y, Spadaro LA, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: the St. Francis Heart Study randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 166-172.
 7. Houslay ES, Cowell SJ, Prescott RJ, Reid J, Burton J, Northridge DB, Boon NA, Newby DE; Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Therapy, Impact on Regression trial Investigators. Progressive coronary calcification despite intensive lipid-lowering treatment: a randomised controlled trial. *Heart* 2006; 92: 1207-1212.
 8. Terry JG, Carr JJ, Kouba EO, Davis DH, Menon L, Bender K, Chandler ET, Morgan T, Crouse JR 3rd. Effect of simvastatin (80 mg) on coronary and abdominal aortic arterial calcium (from the coronary artery calcification treatment with zocor [CATZ] study). *Am J Cardiol* 2007; 99: 1714-1717.
 9. Raggi P, Davidson M, Callister TQ, Welty FK, Bachmann GA, Hecht H, Rumberger JA. Aggressive versus moderate lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic postmenopausal women: Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning (BELLES). *Circulation* 2005; 112: 563-571.
 10. Schmermund A, Achenbach S, Budde T, Buziashvili Y, Förster A, Friedrich G, Henein M, Kerkhoff G, Knollmann F, Kukharchuk V, Lahiri A, Leischik R, Moshage W, Schartl M, Siffert W, Steinhagen-Thiessen E, Sinitsyn V, Vogt A, Wiedeking B, Erbel R. Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2006; 113: 427-437.
 11. McEvoy JW, Blaha MJ, Defilippis AP, Budoff MJ, Nasir K, Blumenthal RS, Jones SR. Coronary artery calcium progression: an important clinical measurement? A review of published reports. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1613-1622.
 12. Puri R, Nicholls SJ, Shao M, Kataoka Y, Uno K, Kapadia SR, Tuzcu EM, Nissen SE.

Impact of Statins on Serial Coronary Calcification During Atheroma Progression and Regression. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1273-1282.

第8章 カルシウム・スコアと治療の adherence

Kalia ら(2006)は statin を内服している 505 例を平均 3±2 年の経過観察を行った[1]。Statin の adherence は first quartile (CCS 0-30)群では 44%であったのに対し、fourth quartile (CCS≥526)は 91%と良好であった。多変量解析では CCS 高値が statin adherence の独立した予測因子であった。

Orakzai ら(2008)は CCS 測定を行った 980 例を平均 3±2 年の経過観察を行った[2]。Aspirin の内服率は CCS 0, 1-99, 100-399, ≥400 の群で各々 29%, 55%, 61%, 63% ($p < 0.001$)と徐々に増加した。食事療法の割合は CCS 0, 1-99, 100-399, ≥400 の群で各々 33%, 40%, 58%, 56% ($p < 0.001$)と徐々に増加し、運動療法も CCS 0, 1-99, 100-399, ≥400 の群で各々 44%, 62%, 63%, 67% ($p < 0.001$)と増加していた。多変量解析では CCS 高値が aspirin の内服、食事療法、運動療法の利用の独立した予測因子であった。

Taylor ら(2008)は 1,640 例の男性に CCS 測定を行い、薬剤の処方やアドバイスはせず、6 年間の経過観察を行った[3]。その結果、CCS≥1 の群では CCS 0 の群に比べ、statin (48.5% vs. 15.5%, $p < 0.001$)および aspirin (53.0% vs. 32.3%; $p < 0.001$)の内服が有意に多かった。多変量解析では CCS が statin 内服 (OR 3.53; 95% CI 2.66-4.69)、aspirin 内服 (OR 3.05; 95% CI 2.30-4.05)、両剤内服 (OR 6.97; 95% CI 4.81-10.10)の独立した予測因子であった。

Meta-analysis

Gupta ら(2017)は 6 研究(11,256 例、経過観察期間 1.6-6.0 年)を対象に meta-analysis を行った[4]。CCS>0 の群は CCS 0 の群と比べると、aspirin の開始 (OR 2.6; 95% CI 1.8-3.8)、脂質低下療法の開始 (OR 2.9; 95% CI 1.9-4.4)、降圧剤の開始 (OR 1.9; 95% CI 1.6-2.3)、脂質低下療法の継続 (OR 2.3; 95% CI 1.6-3.3)、運動の増加 (OR 1.8; 95% CI 1.4-2.4)、食事内容の変化 (OR 1.9; 95% CI 1.5-2.5)が有意に多かった。

また、CCTA についても同様の研究がある。

Cheezum ら(2013)は CAD の既往のない 1,125 例に CCTA を施行し、前後での投薬、検査値の推移を検討した[5]。CAD のない群($n = 617$)、nonobstructive CAD 群($n = 411$)、obstructive CAD 群 ($n = 97$)に分けると重症度が増すほど、statin (26%, 46%, 46%, $p < 0.001$)、降圧剤 (11%, 21%, 24%, $p < 0.001$)、aspirin (9%, 29%, 40%, $p < 0.001$)の使用頻度が有意に増加していた。また、各種検査値の改善が大きかった (total cholesterol -6.7, -14.7, -24.7 mg/dl, $p = 0.008$, LDL-C -5.6, -14.1, -24.6 mg/dl, $p = 0.001$, systolic BP +0.1, -1.4, -4.9 mm Hg, $p = 0.002$, diastolic BP -0.6, -1.0, -3.4 mm Hg, $p = 0.012$)。多変量解析では nonobstructive CAD は aspirin 内服 (OR 6.9, 95% CI 4.7-10.2; $p < 0.05$)、statin 内服 (OR 6.6; 95% CI 3.0-14.3; $p < 0.05$)、降圧剤内服 (OR 1.6; 95% CI 1.1-2.2; $p < 0.05$)の独立した予測因子であった。また、obstructive CAD は aspirin 内服 (OR 42.4; 95% CI 15.8-113.9;

p<0.05)、statin 内服(OR 30.3; 95% CI 3.2-289.2; p<0.05)の独立した予測因子であった。

Hulten ら(2014)は CAD の既往のない 2,839 例に CCTA を施行し、CCTA 前後の脂質低下療法の変化を検討した[6]。平均経過観察期間は 3.6 年であった。脂質低下療法の頻度は nonobstructive CAD 群 (OR 3.6; 95% CI 2.9-4.9; p<0.001)および obstructive CAD 群 (OR 5.6; 95% CI 4.3-7.3; p<0.001)で有意に増加していた。その結果、LDL-C はすべての群で有意に低下していた。また、nonobstructive but extensive CAD 群では CCTA 後の statin 内服により、心臓死・心筋梗塞が有意に減少する(HR 0.18; 95% CI 0.05-0.66; p=0.01)と推定された。

Overview

CCS や CCTA 所見の重症度が増加するほど、食事療法・運動療法・薬剤内服の adherence は改善する。

【文献】

1. Kalia NK, Miller LG, Nasir K, Blumenthal RS, Agrawal N, Budoff MJ. Visualizing Coronary Calcium Is Associated With Improvements in Adherence to Statin Therapy. *Atherosclerosis* 2006; 185: 394-399.
2. Orakzai RH, Nasir K, Orakzai SH, Kalia N, Gopal A, Musunuru K, Blumenthal RS, Budoff MJ. Effect of Patient Visualization of Coronary Calcium by Electron Beam Computed Tomography on Changes in Beneficial Lifestyle Behaviors. *Am J Cardiol* 2008; 101: 999-1002.
3. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Le T, Bauer K, Byrd C, Wu H, O'Malley PG. Community-based Provision of Statin and Aspirin After the Detection of Coronary Artery Calcium Within a Community-Based Screening Cohort. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1337-1341.
4. Gupta A, Lau E, Varshney R, Hulten EA, Cheezum M, Bittencourt MS, Blaha MJ, Wong ND, Blumenthal RS, Budoff MJ, Umscheid CA, Nasir K, Blankstein R. The Identification of Calcified Coronary Plaque Is Associated With Initiation and Continuation of Pharmacological and Lifestyle Preventive Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 833-842.
5. Cheezum MK, Hulten EA, Smith RM, Taylor AJ, Kircher J, Surry L, York M, Villines TC. Changes in Preventive Medical Therapies and CV Risk Factors After CT Angiography. *Comparative Study JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 574-581.
6. Hulten E, Bittencourt MS, Singh A, O'Leary D, Christman MP, Osmani W, Abbara S, Steigner ML, Truong QA, Nasir K, Rybicki FF, Klein J, Hainer J, Brady TJ,

Hoffmann U, Ghoshhajra BB, Hachamovitch R, Di Carli MF, Blankstein R. Coronary Artery Disease Detected by Coronary Computed Tomographic Angiography Is Associated With Intensification of Preventive Medical Therapy and Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 629-638.

第2部 Coronary CT Angiography (CCTA)

第1章 Diagnostic accuracy

CCTAの冠動脈有意狭窄の診断能力については非常に多くの報告がある。

感度(sensitivity, SEN)、特異度(specificity, SPE)、陽性適中率(positive predictive value, PPV)、陰性適中率(negative predictive value, NPV)の個々の研究間での差は患者背景の違いや有意狭窄例の頻度(prevalence)によるものと考えられる。

64MDCT

year	author	n	analysis	SEN	SPE	PPV	NPV
2005	Leber	55	patient	73%	97%	NA	NA
2005	Leschka	67	patient	94%	97%	87%	99%
2005	Raff	70	patient	95%	90%	93%	93%
			segment	86%	95%	66%	98%
2005	Mollet	51	segment	99%	95%	76%	99%
2006	Fine	66	patient	95%	96%	97%	92%
2006	Roper	81	patient	96%	91%	NA	NA
			segment	93%	97%	NA	100%
2006	Ehara	69	patient	98%	86%	98%	86%
			segment	90%	94%	89%	95%
2006	Schuijf	61	patient	95%	97%	97%	93%
			segment	85%	98%	82%	99%
2007	Shapiro	37	patient	85%	99%	96%	98%
2007	Shabestari	143	patient	96%	67%	91%	83%
			segment	92%	97%	77%	99%
2008	Ravipati	145	patient	98%	74%	90%	94%
2008	Budoff	230	patient	95%	83%	64%	99%
2008	Miller	291	patient	85%	90%	91%	83%
2008	Meijboom	360	patient	99%	64%	86%	97%
			segment	88%	90%	47%	99%
2009	Benjamin	7,017	patient	90%	95%	92%	93%
2010	van Werkhoven	61	patient	100%	89%	76%	100%
			segment	79%	98%	61%	99%
2011	van Velzen	100	patient	100%	85%	81%	100%
2013	Gueret	757	patient	91%	50%	68%	83%

Meta-analysis

year	author	study(n)	patients(n)	analysis	SEN	SPE	PPV	NPV
2007	Hamon	12	695	patient	97%	90%	93%	96%
2008	Mowatt	28	1,286	patient	99%	89%	93%	100%
				segment	90%	97%	76%	99%

Dual-source CT

year	author	n	analysis	SEN	SPE	PPV	NPV
2007	Heuschmid	51	patient	96%	87%	61%	99%
2007	Weustink	100	patient	99%	87%	96%	95%
			segment	95%	95%	75%	99%
2010	Marwan	110	patient	100%	85%	67%	100%
			segment	95%	94%	60%	99%

320-row CT

year	author	n	analysis	SEN	SPE	PPV	NPV
2010	de Graaf	64	patient	100%	88%	92%	100%
2010	Nasis	63	patient	94%	87%	88%	93%
			segment	87%	97%	73%	99%

【文献】

1. Leber AW, Knez A, von Ziegler F, Becker A, Nikolaou K, Paul S, Wintersperger B, Reiser M, Becker CR, Steinbeck G, Boekstegers P. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 147-154.
2. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grünenfelder J, Marincek B, Wildermuth S. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J* 2005; 26: 1482-1487.
3. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 552-557.
4. Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CA, Runza G, McFadden EP, Baks T, Serruys PW, Krestin GP, de Feyter PJ. High-resolution spiral computed

tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography. *Circulation* 2005; 112: 2318-2323.

5. Fine JJ, Hopkins CB, Ruff N, Newton FC. Comparison of accuracy of 64-slice cardiovascular computed tomography with coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006; 97: 173-174.
6. Ropers D, Rixe J, Anders K, Küttner A, Baum U, Bautz W, Daniel WG, Achenbach S. Usefulness of multidetector row spiral computed tomography with 64- x 0.6-mm collimation and 330-ms rotation for the noninvasive detection of significant coronary artery stenoses. *Am J Cardiol* 2006; 97: 343-348.
7. Ehara M, Surmely JF, Kawai M, Katoh O, Matsubara T, Terashima M, Tsuchikane E, Kinoshita Y, Suzuki T, Ito T, Takeda Y, Nasu K, Tanaka N, Murata A, Suzuki Y, Sato K, Suzuki T. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography for detecting angiographically significant coronary artery stenosis in an unselected consecutive patient population: comparison with conventional invasive angiography. *Circ J* 2006; 70: 564-571.
8. Schuijf JD, Pundziute G, Jukema JW, Lamb HJ, van der Hoeven BL, de Roos A, van der Wall EE, Bax JJ. Diagnostic accuracy of 64-slice multislice computed tomography in the noninvasive evaluation of significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 145-148.
9. Shapiro MD, Butler J, Rieber J, Sheth TN, Cury RC, Ferencik M, Nichols JH, Goehler A, Abbara S, Pena AJ, Brady TJ, Hoffmann U. Analytic approaches to establish the diagnostic accuracy of coronary computed tomography angiography as a tool for clinical decision making. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1122-1127.
10. Shabestari AA, Abdi S, Akhlaghpour S, Azadi M, Baharjoo H, Pajouh MD, Emami Z, Esfahani F, Firouzi I, Hashemian M, Kouhi M, Mozafari M, Nazeri I, Roshani M, Salevatipour B, Tavalla H, Tehrai M, Zarrabi A. Diagnostic performance of 64-channel multislice computed tomography in assessment of significant coronary artery disease in symptomatic subjects. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1656-1661.
11. Ravipati G, Aronow WS, Lai H, Shao J, DeLuca AJ, Weiss MB, Pucillo AL, Kalapatapu K, Monsen CE, Belkin RN. Comparison of sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of stress testing versus 64-multislice coronary computed tomography angiography in predicting obstructive coronary artery disease diagnosed by coronary angiography. *Am J Cardiol* 2008; 101: 774-775.
12. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, Scherer M, Bellinger R, Martin A, Benton R, Delago A, Min JK. Diagnostic performance of

- 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1724-1732.
13. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008; 359: 2324-2336.
 14. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, Nieman K, van Werkhoven JM, Pundziute G, Weustink AC, de Vos AM, Pugliese F, Rensing B, Jukema JW, Bax JJ, Prokop M, Doevendans PA, Hunink MG, Krestin GP, de Feyter PJ. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2135-2144.
 15. Chow BJ, Abraham A, Wells GA, Chen L, Ruddy TD, Yam Y, Govas N, Galbraith PD, Dennie C, Beanlands RS. Diagnostic accuracy and impact of computed tomographic coronary angiography on utilization of invasive coronary angiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 16-23.
 16. van Werkhoven JM, Heijenbrok MW, Schuijf JD, Jukema JW, Boogers MM, van der Wall EE, Schreur JH, Bax JJ. Diagnostic accuracy of 64-slice multislice computed tomographic coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2010; 105: 302-305.
 17. van Velzen JE, Schuijf JD, de Graaf FR, Boersma E, Pundziute G, Spanó F, Boogers MJ, Schalij MJ, Kroft LJ, de Roos A, Jukema JW, van der Wall EE, Bax JJ. Diagnostic performance of non-invasive multidetector computed tomography coronary angiography to detect coronary artery disease using different endpoints: detection of significant stenosis vs. detection of atherosclerosis. *Eur Heart J* 2011; 32: 637-645.
 18. Gueret P, Deux JF, Bonello L, Sarran A, Tron C, Christiaens L, Dacher JN, Bertrand D, Leborgne L, Renard C, Caussin C, Cluzel P, Helft G, Crochet D, Vernhet-Kovacsik H, Chabbert V, Ferrari E, Gilard M, Willoteaux S, Furber A, Barone-Rochette G, Jankowski A, Douek P, Mousseaux E, Sirol M, Niarra R, Chatellier G, Laissy JP. Diagnostic Performance of Computed Tomography Coronary Angiography (from the Prospective National Multicenter Multivendor EVASCAN Study). *Am J Cardiol* 2013; 111: 471-478.

19. Hamon M, Morello R, Riddell JW, Hamon M. Coronary arteries: diagnostic performance of 16- versus 64-section spiral CT compared with invasive coronary angiography--meta-analysis. *Radiology* 2007; 245: 720-731.
20. Mowatt G, Cook JA, Hillis GS, Walker S, Fraser C, Jia X, Waugh N. 64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2008; 94: 1386-1393.
21. Heuschmid M, Burgstahler C, Reimann A, Brodoefel H, Mysal I, Haeberle E, Tsiflikas I, Claussen CD, Kopp AF, Schroeder S. Usefulness of Noninvasive Cardiac Imaging Using Dual-Source Computed Tomography in an Unselected Population With High Prevalence of Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2007; 100: 587-592.
22. Weustink AC, Meijboom WB, Mollet NR, Otsuka M, Pugliese F, van Mieghem C, Malago R, van Pelt N, Dijkshoorn ML, Cademartiri F, Krestin GP, de Feyter PJ. Reliable High-Speed Coronary Computed Tomography in Symptomatic Patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 786-794.
23. Marwan M, Pfleiderer T, Schepis T, Lang A, Muschiol G, Ropers D, Daniel WG, Achenbach S. Accuracy of Dual-Source Computed Tomography to Identify Significant Coronary Artery Disease in Patients With Atrial Fibrillation: Comparison With Coronary Angiography. *Eur Heart J* 2010; 31: 2230-2237.
24. de Graaf FR, Schuijf JD, van Velzen JE, Kroft LJ, de Roos A, Reiber JHC, Boersma E, SchaliJ MJ, Spanó F, Jukema JW, van der Wall EE, Bax JJ. Diagnostic Accuracy of 320-row Multidetector Computed Tomography Coronary Angiography in the Non-Invasive Evaluation of Significant Coronary Artery Disease. *Eur Heart J* 2010; 31: 1908-1915.
25. Nasis A, Leung MC, Antonis PR, Cameron JD, Lehman SJ, Hope SA, Crossett MP, Troupis JM, Meredith IT, Seneviratne SK. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Coronary Angiography With 320-detector Row Computed Tomography. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1429-1435.

第2章 プラーク量・狭窄度の評価

Leber ら(2005)は 55 例に MDCT・CAG・IVUS を行い、比較検討した[1]。MDCT と CAG の狭窄度の相関は $r=0.54$ であった。MDCT の狭窄度 50%未満、50%以上、75%以上の検出の感度は各々 79%、73%、80%で、特異度は 97%であった。IVUS と比較して、84%で正しく同定できていた。MDCT と IVUS の mean plaque area は各々 7.3 mm^2 、 8.1 mm^2 で、有意の相関を認めた ($r=0.73$, $p<0.03$)。MDCT と IVUS の狭窄面積は各々 41.1%、50.4%で、有意の相関を認めた ($r=0.61$, $p<0.001$)。

Cury ら(2005)は 29 例(42 segment)を対象に 16 列 MDCT を行い、CAG(QCA)と比較した[2]。狭窄度については MDCT と QCA の相関は $r^2=0.93$ と非常に良好であったが、MDCT が過大評価していた(bias $4\pm 8\%$)。病変長については MDCT と QCA の相関は $r^2=0.54$ と modest であった。

Caussin ら(2006)は中等度狭窄の 40 例(54 病変)を対象に、MDCT と IVUS を比較した[3]。MDCT と IVUS の minimal lumen area は良好な相関を認めた($r=0.88$, $p<0.001$)。Interobserver variability は各々 1.2 mm^2 、 1.1 mm^2 であった。Bland-Altman 解析による MDCT の 95%CI は $-42\%\sim+44\%$ であった。MDCT の有意狭窄検出の感度は 87%、特異度は 72%、正診率は 80%であった。

Joshi ら(2009)は 67 例に MDCT・CAG・IVUS を行い、比較検討した[4]。MDCT と IVUS の minimal lumen area は中等度の相関を認めた($r^2=0.41$, $p<0.001$)。中等度以上の石灰化病変を除くと、MDCT と IVUS の minimal lumen area は良好な相関を認めた($r^2=0.68$, $p<0.001$)。しかし、MDCT と CAG 間の minimal lumen diameter ($r^2=0.01$, $p=0.57$)や diameter stenosis ($r=0.02$, $p=0.31$)は有意の相関を認めなかった。IVUS の minimal lumen area と CAG の diameter stenosis も有意の相関を認めなかった($r^2=0.01$, $p=0.50$)。

Boogers ら(2012)は 51 例(146 病変)を対象に、MDCT と IVUS を比較した[5]。MDCT と IVUS の minimal lumen area は良好な相関を認めた($r=0.75$, $p<0.001$)。両者の mean plaque burden ($r=0.64$, $p<0.001$)および remodeling index ($r=0.56$, $p<0.001$)も有意の相関を認めた。

【文献】

1. Leber AW, Knez A, von Ziegler F, Becker A, Nikolaou K, Paul S, Wintersperger B, Reiser M, Becker CR, Steinbeck G, Boekstegers P. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 147-154.
2. Cury RC, Pomerantsev EV, Ferencik M, Hoffmann U, Nieman K, Moselewski F,

Abbara S, Jang IK, Brady TJ, Achenbach S. Comparison of the degree of coronary stenoses by multidetector computed tomography versus by quantitative coronary angiography. *Am J Cardiol* 2005; 96: 784-787.

3. Caussin C, Larchez C, Ghostine S, Pesenti-Rossi D, Daoud B, Habis M, Sigal-Cinquabre A, Perrier E, Angel CY, Lancelin B, Paul JF. Comparison of coronary minimal lumen area quantification by sixty-four-slice computed tomography versus intravascular ultrasound for intermediate stenosis. *Am J Cardiol* 2006; 98: 871-876.
4. Joshi SB, Okabe T, Roswell RO, Weissman G, Lopez CF, Lindsay J, Pichard AD, Weissman NJ, Waksman R, Weigold WG. Accuracy of computed tomographic angiography for stenosis quantification using quantitative coronary angiography or intravascular ultrasound as the gold standard. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1047-1051.
5. Boogers MJ, Broersen A, van Velzen JE, de Graaf FR, El-Naggar HM, Kitslaar PH, Dijkstra J, Delgado V, Boersma E, de Roos A, Schuijf JD, SchaliJ MJ, Reiber JH, Bax JJ, Jukema JW. Automated quantification of coronary plaque with computed tomography: comparison with intravascular ultrasound using a dedicated registration algorithm for fusion-based quantification. *Eur Heart J* 2012; 33: 1007-1016.

第3章 Tissue characterization

Achenbach ら(2004)は有意狭窄のない 22 例で、16 列 MDCT と IVUS 所見を比較した。MDCT のすべてのプラークの検出能は感度 82%、特異度は 88%であった。Calcified plaque の検出能は感度 94%、特異度は 94%であった。Non-calcified plaque の検出能は感度 78%、特異度は 87%であった。冠動脈の近位部に限れば、すべての plaque の検出能は感度 92%、特異度は 88%であった。Calcified plaque の検出能は感度 95%、特異度は 91%であった。Non-calcified plaque の検出能は感度 91%、特異度は 89%であった。

Leber ら(2004)は 37 例(58 枝)で、16 列 MDCT と IVUS 所見を比較した。MDCT の検出率は hypoechoic plaque で 78%、hyperechoic plaque で 78%、calcified plaque で 95%であった。各々の CT 値は 49 ± 22 、 91 ± 22 、 391 ± 156 HU であった($p < 0.02$)。また、動脈硬化性病変がない判定は 92%で正確であった。

Pundziute ら(2008)は 50 例に MDCT と VH-IVUS を行い、比較した。全体で 168 個のプラークを認めた。Non-calcified plaque は calcified plaque 比べて、fibrotic tissue ($60.9 \pm 9.2\%$ 対 $54.6 \pm 8.3\%$, $p=0.001$)および fibro-fatty tissue ($28.1 \pm 13.0\%$ 対 $21.4 \pm 9.8\%$, $p=0.006$)が有意に多かった。Mixed plaque および calcified plaque は non-calcified plaque と比べて、dense calcium が有意に多かった(各々 $7.6 \pm 8.9\%$ 対 $2.7 \pm 3.0\%$, $p=0.001$ 、 $10.2 \pm 6.7\%$ 対 $2.7 \pm 3.0\%$, $p < 0.0001$)。Thin cap fibroatheroma の頻度は mixed plaque が non-calcified plaque や calcified plaque より有意に多かった (32% 対 13% 対 8% , $p=0.002$)。

【文献】

1. Achenbach S, Moselewski F, Ropers D, Ferencik M, Hoffmann U, MacNeill B, Pohle K, Baum U, Anders K, Jang IK, Daniel WG, Brady TJ. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound. *Circulation* 2004; 109: 14-17.
2. Leber AW, Knez A, Becker A, Becker C, von Ziegler F, Nikolaou K, Rist C, Reiser M, White C, Steinbeck G, Boekstegers P. Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: a comparative study with intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1241-1247.
3. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, Decramer I, Sarno G, Vanhoenacker PK, Reiber JH, Schalij MJ, Wijns W, Bax JJ. Head-to-head comparison of coronary plaque evaluation between multislice computed tomography and intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1:

176-182.

第4章 狭窄の有無・範囲による予後予測

Min ら(2007)は胸部症状のある45歳以上の1,127例に CCTA を施行した[1]。冠動脈狭窄は minimal (<30%), mild (30-49%), moderate (50-69%), severe (≥70%)に分類した。Plaque は3つの方法で評価した。1) moderate or obstructive plaque, 2) CCTA score (Duke coronary artery score を改編したもの), 3) plaque の範囲と分布を評価した simple clinical score。観察期間は 15.3±3.9 ヶ月であった。死亡の予測因子は LAD 近位部病変および ≥50%・≥70%狭窄の枝の数であった(p<0.0001)。生存率は<50%狭窄群で 99.7%と最も高かった。CCTA score により、予後の層別化はさらに改善した(p<0.0001)。1枝に≥70%狭窄を有するか、2枝に≥50%狭窄を有する群の生存率は 96%(p=0.013)、LM に≥50%狭窄を有する群の生存率は 85%であった(p<0.0001)。Simple clinical score により死亡率は 5-6%増加した(plaque burden 6.6% vs. 1.6%, distribution 8.4% vs. 2.5%, p=0.05)。

Ostrom ら (2008)は冠動脈疾患の既往のない2,538例に CCTA を行い、78±12カ月の経過観察中、死亡を 3.4%認めた[2]。冠動脈疾患のない群と比較して、3枝非有意狭窄群は HR 1.77 (95%CI 1.34-2.34, p=0.0001)、1枝有意狭窄群は HR 1.87 (95%CI 1.4-2.51, p=0.0001)、2枝有意狭窄群は HR 2.37 (95%CI 1.91-2.93, p=0.0001)、3枝有意狭窄群は HR 2.61 (95%CI 2-3.37, p=0.0001)であった。

van Werkhoven ら (2009)は517例に CCTA を行い、672日(中央値)の経過観察中に心事故(総死亡・心筋梗塞・血行再建術を要する不安定狭心症)を 5.2%認めた[3]。総死亡・心筋梗塞は冠動脈疾患なし・非有意狭窄群で 1.8%、有意狭窄群で 4.8%であった(log-rank p<0.01)。

Hadamitzky ら (2011)は冠動脈疾患の疑いの2,223例に CCTA を行い、28か月(中央値)の経過観察を行った[4]。心事故は有意狭窄群で 2.9%/年、非有意狭窄群で 0.3%/年で、HR は 13.5 (95%CI 6.7-27.2, p<0.001)であった。

CONFIRM registry (2011)では24,775例に CCTA を行い、2.3±1.1年の経過観察を行った[5]。その間、404例の死亡を認めた。冠動脈疾患がない群の死亡率は 0.28%/年と非常に低率であった。冠動脈疾患がない群と比べて、死亡の HR は有意狭窄群で 2.60 (95%CI 1.94-3.49, p<0.0001)、非有意狭窄群で 1.60 (95%CI 1.18-2.16, p=0.002)であった。また、1枝病変群は HR 2.00 (95%CI 1.43-2.82, p<0.0001)、2枝病変群は HR 2.92 (95%CI 2.00-4.25, p<0.0001)、3枝病変・左主幹部病変群は HR 3.70 (95%CI 2.58-5.29, p<0.0001)で、病変枝の増加とともに死亡率は増加していた。65歳未満群と65歳以上群を比較すると2枝病変例では HR 4.00 (95%CI 2.16-7.40) vs. 2.46 (95%CI 1.51-4.02, p=0.0003)、3枝病変例では HR 6.19 (95%CI 3.43-11.2) vs. 3.10 (95%CI 1.95-4.92)で、65歳未満で有意に死亡率が高かった。3枝病変例では女性の HR 4.21 (95%CI 2.47-7.18) vs. 男性の HR 3.27 (95%CI 1.96-5.45, p<0.0001)で、女性で有意に死亡率が高かった。

Hou ら(2012)は冠動脈疾患の疑いの4,425例を対象に CCTA を行い、1,081日(中央値)

の経過観察中に MACE(心臓死・心筋梗塞・血行再建術)が 8.2%発症した[6]。3年間の MACE はカルシウム・スコアが 0 群で 2.1%、1-100 群で、12.9%、101-400 群で 16.3%、>400 群で 33.8%と、カルシウム・スコアの増加とともに増加していた(log-rank $p<0.001$)。また、狭窄なし群では 0.8%、非有意狭窄群では 3.7%、1 枝病変群では 27.6%、2 枝病変群では 35.5%、3 枝病変群では 57.7%と狭窄度・狭窄枝の増加とともに増加していた(log-rank $p<0.001$)。Calcified plaque 群では 5.5%、noncalcified plaque 群では 22.7%、mixed plaque 群では 37.7%とプラークの正常によっても MACE に有意差を認めた(log-rank $p<0.001$)。

Danish multicenter cohort study(2017)では新たに症状の出現した 16,946 例を対象に CCTA を施行した[7]。心事故(総死亡・心筋梗塞・CCTA 後 90 日以降の血再建術)は 486 例に認めた。心事故の頻度は CAD のない群では 1.5%、obstructive CAD 群では 6.8%、three-vessel/left main CAD 群では 15%であった。CAD のない群に比べ、non-obstructive CAD 群 (HR 1.28; 95% CI 1.01-1.63)、obstructive 1VD 群(HR 1.83; 95% CI 1.37-2.44)、2VD 群(HR 2.97; 95% CI 2.09-4.22)、3VD/left main CAD 群(HR 4.41; 95% CI 2.90-6.69)ではこの順に有意に心事故が多かった。

Meta-analysis

Hulten ら(2011)は 18 の研究(9,592 例)を対象に meta-analysis を行った[8]。有意狭窄例対正常例の MACE は年間 8.8%対 0.17% ($p<0.05$)、死亡・心筋梗塞は年間 3.2%対 0.15% ($p<0.05$)であった。正常例の MACE の negative likelihood ratio (LR)は 0.0008 (95%CI 0.0004-0.17, $p<0.0001$)、positive LR は 1.70 (95%CI 1.42-2.02, $p<0.001$)、感度は 0.99 (95%CI 0.93-1.00, $p<0.001$)、特異度は 0.41 (95%CI 0.31-0.52, $p<0.001$)であった。

Abdulla ら(2011)は 10 の研究(5,675 例)を対象に meta-analysis を行った[9]。平均観察期間は 21 ヶ月であった。MACE の頻度は normal 群で 0.5%、non-obstructive CAD 群で 3.5%、obstructive CAD 群で 16%であった。Normal 群に比べ、non-obstructive CAD 群 (OR 6.68; 95% CI 3.01-14.82; $p=0.0001$)および obstructive CAD 群 (OR 41.19; 95% CI 22.56-75.18; $p=0.0001$)の MACE は有意に多かった。

Bamberg ら(2011)は 11 の研究(7,335 例)を対象に meta-analysis を行った[10]。有意狭窄が 1 個以上ある場合の心事故は 11.9%/年で、HR 10.74 (95%CI 6.4-18.1, $p<0.001$)、血行再建術を除くと HR 6.15 (95%CI 3.22-11.74)であった。左主幹部狭窄は HR 6.64 (95%CI 2.6-17.3)、有意狭窄 1 個は HR 1.35 (95%CI 1.1-1.7)、3 枝病変は HR 2.50 (95%CI 1.9-3.3)、プラーク 1 個は HR 4.51 (95%CI 2.2-9.3)、プラークを含む segment 1 個は HR 1.23 (95%CI 1.17-1.29)、非石灰化プラークを含む segment 1 個は HR 1.29 (95%CI 1.2-1.4)であった。

また、狭窄の範囲も重要であることが報告されている。

Lin ら (2011)は CCTA にて有意狭窄を有さない 2,583 例を対象に、 3.1 ± 0.5 年間経過観察を行い、死亡を 2.09%に認めた[11]。冠動脈疾患がない群に比べ、非有意狭窄群での死亡

の HR は 1.98 (95%CI 1.06-3.69, p=0.03)であった。特に、3 枝に非有意狭窄を認め群 (HR 4.75, 95%CI 2.10-10.75, p=0.0002)および 5 segment 以上で非有意狭窄を認める群 (HR 5.12, 95%CI 2.16-12.10, p=0.0002)で死亡率が最も高かった。また、冠動脈疾患がない群の死亡率は 0.34%/年と非常に低かった。[10]

Bittencourt ら(2014)は CAD の既往のない 3,242 例に CCTA を施行した[12]。観察期間の中央値は 3.6 年であった。狭窄度は normal、non-obstructive、obstrucive に分け、CAD の範囲は non-extensive(≤ 4 segments)、extensive(> 4 segments)に分けた。心臓死・心筋梗塞のリスクは extensive non-obstructive CAD 群(HR 3.1; 95% CI 1.5–6.4; $p < 0.05$)と non-extensive obstructive CAD 群(HR 3.0; 95% CI 1.3–6.9; $p < 0.05$)で同等で、extensive obstructive CAD 群(HR 3.9; 95% CI 2.2–7.2; $p < 0.05$)ではさらに高かった。

Hadamitzky ら(2013)は 1,584 例に CCTA を施行した[13]。観察期間の中央値は 5.6 年であった。心臓死・心筋梗塞は no CAD 群で 0.24%/yr、obstructive CAD 群で 1.1%/yr、extensive CAD 群で 1.5%/yr であった。

Overview

心事故は CCTA にて冠動脈疾患のない例では非常に少ない。有意狭窄例では狭窄枝の増加とともに心事故は増加していた。また、非有意狭窄例の心事故は冠動脈疾患のない例と有意狭窄例の中間であり、やはり狭窄枝の増加とともに心事故は増加していた。また、非有意狭窄例でも範囲が広い(extensive plaque)例では有意狭窄例と同等の予後であることが示された。つまり、plaque volume の増加が重要な予後規定因子であることを示唆している。

【文献】

1. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, Lippolis NJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic Value of Multidetector Coronary Computed Tomographic Angiography for Prediction of All-Cause Mortality. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1161-1170.
2. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, Nasir K, Yang E, Kakadiaris I, Flores F, Mao SS, Budoff MJ. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1335-1343.
3. van Werkhoven JM, Schuijf JD, Gaemperli O, Jukema JW, Boersma E, Wijns W, Stolzmann P, Alkadhi H, Valenta I, Stokkel MP, Kroft LJ, de Roos A, Pundziute G, Scholte A, van der Wall EE, Kaufmann PA, Bax JJ. Prognostic value of multislice computed tomography and gated single-photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53:

623-632.

4. Hadamitzky M, Distler R, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, Schömig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in comparison with calcium scoring and clinical risk scores. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011; 4: 16-23.
5. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng V, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines T, Berman DS; CONFIRM Investigators. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 849-860.
6. Hou ZH, Lu B, Gao Y, Jiang SL, Wang Y, Li W, Budoff MJ. Prognostic value of coronary CT angiography and calcium score for major adverse cardiac events in outpatients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5: 990-999.
7. Nielsen LH, Bøtker HE, Sørensen HT, Schmidt M, Pedersen L, Sand NP, Jensen JM, Steffensen FH, Tilsted HH, Böttcher M, Diederichsen A, Lambrechtsen J, Kristensen LD, Øvrehus KA, Mickley H, Munkholm H, Gøtzsche O, Husain M, Knudsen LK, Nørgaard BL. Prognostic Assessment of Stable Coronary Artery Disease as Determined by Coronary Computed Tomography Angiography: A Danish Multicentre Cohort Study. *Eur Heart J* 2017; 38: 413-421. Lin FY, Shaw LJ, Dunning AM, Labounty TM, Choi JH, Weinsaft JW, Koduru S, Gomez MJ, Delago AJ, Callister TQ, Berman DS, Min JK. Mortality risk in symptomatic patients with nonobstructive coronary artery disease: a prospective 2-center study of 2,583 patients undergoing 64-detector row coronary computed tomographic angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 510-519.
8. Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 1237-1247.
9. Abdulla J, Asferg C, Kofoed KF. Prognostic Value of Absence or Presence of Coronary Artery Disease Determined by 64-slice Computed Tomography Coronary Angiography a Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011; 27: 413-420.
10. Bamberg F, Sommer WH, Hoffmann V, Achenbach S, Nikolaou K, Conen D, Reiser MF, Hoffmann U, Becker CR. Meta-analysis and systematic review of the

long-term predictive value of assessment of coronary atherosclerosis by contrast-enhanced coronary computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 2426-2436.

11. Lin FY, Shaw LJ, Dunning AM, Labounty TM, Choi JH, Weinsaft JW, et al. Mortality risk in symptomatic patients with nonobstructive coronary artery disease: a prospective 2-center study of 2,583 patients undergoing 64-detector row coronary computed tomographic angiography. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 510-519.
12. Bittencourt MS, Hulten E, Ghoshhajra B, O'Leary D, Christman MP, Montana P, et al. Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 282-291.
13. Hadamitzky M, Täubert S, Deseive S, Byrne RA, Martinoff S, Schömig A, et al. Prognostic value of coronary computed tomography angiography during 5 years of follow-up in patients with suspected coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 3277-3285.

第5章 CCTAにはCCSの予後予測に対して付加的価値がある

Ostrom ら (2008)は冠動脈疾患の既往のない 2,538 例に CCTA を行い、78±12 カ月の経過観察中、死亡を 3.4%認めた[1]。冠動脈疾患のない群と比較して、3 枝非有意狭窄群は HR 1.77 (95% CI 1.34-2.34, p=0.0001)、1 枝有意狭窄群は HR 1.87 (95% CI 1.4-2.51, p=0.0001)、2 枝有意狭窄群は HR 2.37 (95% CI 1.91-2.93, p=0.0001)、3 枝有意狭窄群は HR 2.61 (95% CI 2-3.37, p=0.0001)であった。AUR は risk factor で 0.69、CCTA の追加によって 0.83、CCS の追加によって 0.89 と有意に増加した(p<0.0001)。

Hou ら(2012)は冠動脈疾患の疑いの 4,425 例を対象に CCTA を行い、1,081 日(中央値)の経過観察中に MACE(心臓死・心筋梗塞・血行再建術)が 8.2%発症した[2]。3 年間の MACE は CCS が 0 群で 2.1%、1-100 群で、12.9%、101-400 群で 16.3%、>400 群で 33.8%と、CCS の増加とともに増加していた(log-rank p<0.001)。また、狭窄なし群では 0.8%、非有意狭窄群では 3.7%、1 枝病変群では 27.6%、2 枝病変群では 35.5%、3 枝病変群では 57.7%と狭窄度・狭窄枝の増加とともに増加していた(log-rank p<0.001)。Calcified plaque 群では 5.5%、noncalcified plaque 群では 22.7%、mixed plaque 群では 37.7%と plaque の性状によっても MACE に有意差を認めた(log-rank p<0.001)。AUR は risk factor で 0.71、CCS の追加によって 0.82、CCTA の追加によって 0.93 と有意に増加した(p<0.001)。

CONFIRM(2015)では CAD の既往のない 3,217 例に CCTA を施行した[3]。CCS は 0-10, 11-100, 101-400, 401-1000, >1000 に分けた。CCTA では obstructive disease の数で、範囲と程度を評価した。経過観察期間の中央値は 24 ヶ月であり、心事故(総死亡・心筋梗塞)は 58 例(1.8%)に認めた。Framingham risk score に対する CCTA の付加的価値は CCS>100 の群で認め(likelihood ratio χ^2 25.34; increment in C-statistic 0.24; NRI 0.62, all p<0.001)、CCS≤100 の群では認めなかった。CCS>100 の群内では CCS が 101-400 の例で最も価値が大きく、CCS が増加するに連れてその価値は減じた。

Han ら(2018)は無症状の 3,145 例を年齢により、3 群(cutoff points; 52 and 62 years)に分けた[4]。CCTA では狭窄度を 0, 1-49, ≥50%に分け、≥50%の数も評価した。観察期間の中央値は 26 ヶ月で、総死亡・心筋梗塞を 59 例(1.9%)に認めた。最も年齢の高い群では CCTA は Framingham risk score+CCS に対して付加的価値を認めた(C-statistic 0.75 vs. 0.70, p=0.015, cNRI 0.75)。しかし、最も年齢の低い群では CCTA は付加的価値を認めなかった。

Overview

CCTA には CCS の予後予測に対して付加的価値があるとする研究が多い。

【文献】

1. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, Nasir K, Yang E, Kakadiaris I, Flores F, Mao SS, Budoff MJ. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1335-1343.
2. Hou ZH, Lu B, Gao Y, Jiang SL, Wang Y, Li W, Budoff MJ. Prognostic value of coronary CT angiography and calcium score for major adverse cardiac events in outpatients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5: 990-999.
3. Cho I, Chang HJ, Hartaigh BÓ, Shin S, Sung JM, Lin FY, Achenbach S, Heo R, Berman DS, Budoff MJ, Callister TQ, Al-Mallah MH, Cademartiri F, Chinnaiyan K, Chow BJW, Dunning AM, DeLago A, Villines TC, Hadamitzky M, Hausleiter J, Leipsic J, Shaw LJ, Kaufmann PA, Cury RC, Feuchtner G, Kim YJ, Maffei E, Raff G, Pontone G, Andreini D, Min JK. Incremental Prognostic Utility of Coronary CT Angiography for Asymptomatic Patients Based Upon Extent and Severity of Coronary Artery Calcium: Results From the COronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes InteRnational Multicenter (CONFIRM) Study. *Eur Heart J* 2015; 36: 501-508.
4. Han D, Hartaigh BÓ, Gransar H, Lee JH, Rizvi A, Baskaran L, Schulman-Marcus J, Dunning A, Achenbach S, Al-Mallah MH, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Maffei E, Callister TC, Chinnaiyan K, Chow BJW, DeLago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann PA, Raff G, Shaw LJ, Villines TC, Kim YJ, Leipsic J, Feuchtner G, Cury RC, Pontone G, Andreini D, Marques H, Rubinshtein R, Hindoyan N, Jones EC, Gomez M, Lin FY, Chang HJ, James K, Min JK. Incremental Prognostic Value of Coronary Computed Tomography Angiography Over Coronary Calcium Scoring for Major Adverse Cardiac Events in Elderly Asymptomatic Individuals. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19: 675-683.

第6章 不安定プラークの同定

急性冠症候群と安定型狭心症群の CCTA 所見を比較し、不安定プラークの特徴を検討した研究がある。

Hoffmann ら(2006)は急性冠症候群 14 例と安定型狭心症 9 例の 40 病変を比較検討した[1]。急性冠症候群例の責任病変(n=14)、非責任病変(n=13)、安定型狭心症の責任病変(n=13)の plaque 面積は各々 17.5 ± 5.9 , 9.1 ± 4.8 , $13.5 \pm 10.7 \text{ mm}^2$ ($p=0.02$)で、急性冠症候群例の責任病変で有意に大きかった。Remodeling index は各々 1.4 ± 0.3 , 1.0 ± 0.4 , 1.2 ± 0.3 ($p=0.04$)で、急性冠症候群例の責任病変で有意に大きかった。Non-calcified plaque の頻度は各々 100%、62%、77%で、calcified plaque の頻度は各々 71%、92%、85%であった。

Motoyama ら(2007)は急性冠症候群 38 例と安定型狭心症 33 例を対象に PCI 前に CCTA を行いプラークの正常を比較した[2]。その結果、CT 値が 30-150HU の non-calcified plaque (100% vs. 100%, $p=NS$)の頻度は両群で有意差はなく、large calcification (22% vs. 55%, $p=0.004$)は安定型狭心症群で有意に高率であった。そして、positive remodeling (87% vs. 12%, $p<0.0001$)、low attenuation plaque [$<30\text{HU}$] (79% vs. 9%, $p<0.0001$)、spotty calcification (63% vs. 21%, $p=0.0005$)の 3 所見が急性冠症候群で有意に高率であった。これらの 3 所見がそろった場合の陽性適中率は 95%、3 所見がない場合の陰性適中率は 100%であった。

Kitagawa ら(2009)は急性冠症候群 21 例と非急性冠症 vs. 群 80 例に CCTA を行い、228 個の non-calcified plaque を対象に検討した[3]。Non-calcified plaque の数は急性冠症候群例で有意に多かった(3.1 ± 1.2 対 2.0 ± 1.1 /患者)。急性冠症候群例では CT 値は有意に低く (24 ± 22 vs. $42 \pm 29\text{HU}$, $p<0.01$)、remodeling index は有意に高く (1.14 ± 0.18 vs. 1.08 ± 0.19 , $p=0.02$)、周囲の spotty calcification は有意に多かった (60% vs. 38% , $p<0.01$)。CT 値 $<40\text{HU}$ 、 $\text{RI}>1.05$ 、spotty calcification のすべてを有する non-calcified plaque は急性冠症候群例で有意に多かった (43% 対 22% , $p<0.01$)。

上記の CCTA での不安定プラークの特徴は、他の modality を用いた研究においても認められている。

Kashiwagi ら(2009)は急性冠症候群 31 例と安定型狭心症 74 例を対象に CCTA および OCT を行い、OCT 所見により TCFA 群と非 TCFA 群に分けた[4]。Positive remodeling は TCFA 群で有意に多かった (76% vs. 31% , $p<0.001$)。Plaque の CT 値は TCFA 群で有意に低かった (35.1 ± 32.3 vs. $62.0 \pm 33.6 \text{ HU}$, $p<0.001$)。Ring-like enhancement は TCFA 群で有意に多かった (44% vs. 4% , $p<0.0001$)。

Ito ら(2011)は OCT で診断した TCFA 37 例と non-TCFA 85 例の CT 所見を比較した[5]。CT 値(HU)は TCFA 群で有意に低値であった (44.9 ± 19.2 vs. 78.7 ± 25.0 , $p<0.0001$)。Remodeling index は前者で有意に大きかった (1.14 ± 0.20 vs. 0.95 ± 0.16 , $p<0.0001$)。Signet

ring appearance の頻度は前者で有意に多かった(65% vs. 16%, $p<0.0001$)。

Kroner ら(2011)は CCTA で positive remodeling を認めた 37 例と認めなかった 62 例の VH-IVUS 所見を比較した[6]。その結果、necrotic core の面積は前者で有意に大きく ($15.7\pm 7.8\%$ vs. $10.2\pm 7.2\%$, $p<0.001$)、TCFA の頻度は前者で有意に多かった(43.2% vs. 4.8% , $p<0.001$)。

Nakazato ら(2015)は 45 例を CCTA および OCT で評価した[7]。OCT 所見により、no TCFA 群($n=44$)、TCFA w/o macrophage infiltration 群($n=7$)、TCFA with macrophage infiltration 群($n=17$)に分けた。狭窄度(43.6% vs. 40.7% vs. 57.3% , $p=0.01$)、PR(11% vs. 43% vs. 71% , $p<0.001$)、LAP(11% vs. 29% vs. 59% , $p=0.001$)、SC(2% vs. 29% vs. 18% , $p=0.02$)の頻度は OCT による vulnerability が上昇するほど増加していた。多変量解析では PR(OR 16.9; 95% CI 3.9-73.3; $p<0.001$)および LAP(OR 11.2; 95% CI 2.8-44.3; $p=0.001$)が TCFA with macrophage infiltration の独立した予測因子であった。

Spotty calcification

van Velzen ら(2011)は CCTA での spotty calcification と VH-IVUS での TCFA の関係を検討した[8]。TCFA の頻度は non-calcified lesion で 21%、small spotty calcification で 31%、intermediate spotty calcification で 17%、large spotty calcification で 9%、dense calcification で 6%であった。つまり、spotty calcification のカルシウム量が小さくなるほど、TCFA の頻度は増加し、dense calcification での頻度が最も少なかった。

Kataoka ら(2012)は経時的に IVUS を行った 1,347 例を spotty calcification の有無によってあり群($n=922$)となし群($n=425$)に分けた[9]。Spotty calcification を有する群は高齢(56 vs. 54 years, $p=0.001$)で、男性が多く (68% vs. 54% , $p=0.01$)、糖尿病(30% vs. 24% , $p=0.01$)と心筋梗塞(28% vs. 20% , $p=0.004$)の既往が多かった。また、HDL-C が低かった(48 ± 16 vs. 51 ± 17 mg/dl, $p=0.001$)。Spotty calcification を有する群は percent atheroma volume ($36.0\pm 7.6\%$ vs. $19.0\pm 8.5\%$, $p<0.001$)および total atheroma volume (174.6 ± 71.9 vs. 133.9 ± 64.9 mm³, $p<0.001$)が有意に大きかった。また、spotty calcification を有する群では経時的 IVUS による percent atheroma volume の増加が有意に大きかった($0.43\pm 0.07\%$ vs. $0.02\pm 0.11\%$, $p=0.002$)。つまり、spotty calcification はより広範で、びまん性、および進行しやすい動脈硬化性病変を表していた。

また、IVUS や OCT を用いた研究では ACS 群では SAP 群に比べ、石灰化はより小さく、表面に近いとの報告が多い[10, 11]。

Napkin-ring sign

Maurovich-Hovat ら(2010)は low CT attenuation の plaque core が high CT attenuation の rim-like area で囲まれたパターンの plaque を報告し、napkin-ring sign(NRS)と名付けた[12]。彼らは病理所見との対比を行い、NRS は fibrous plaque tissue で囲まれた large

central lipid core か、deep micro-calcification, intramural thrombus, intraplaque contrast enhancement (neovascularization による)であると推測している。

さらに、Maurovich-Hovat ら(2012)は7例 donor heart から611枚の組織標本を作製し、CCTA での plaque category(non-calcified, mixed, calcified) および plaque pattern(homogeneous, heterogeneous with NRS, heterogeneous w/o NRS)と対比した[13]。その結果、NRSは進行した動脈硬化病変を強く示唆していた(specificity 98.9%; 95% CI 97.6-100%)。

Otsuka ら(2013)は895例にCCTAを施行し、obstructive plaque, PR, LAP, NRSの予後予測能を検討した[14]。PR, LAP, NRSの頻度は各々1.0%, 0.8%, 0.4%であった。2.3±0.8年の経過観察後、ACSを24例(2.6%)に認めた。PR(HR 5.25; 95% CI 2.17-12.69; p<0.001), LAP(HR 3.75; 95% CI 1.43-9.79; p=0.007), NRS(HR 5.55; 95% CI 2.10-14.70; p<0.001)はACSの独立した予後予測因子であった。

Feuchter ら(2017)は低～中等度リスクの1,469例にCCTAを施行し、stenosis severity, plaque typr, high-risk plaqueの予後予測能を検討した[15]。平均7.8年の経過観察期間中に心事故を41例(2.8%)に認めた。その結果、LAP<60HU(HR 4.96; 95% CI 2.0-12.2; p<0.0001)およびNRS(HR 3.85; 95% CI 1.7-8.6; p<0.0001)の予後予測能が最も高かった。他に spotty calcification(HR 2.2; 95% CI 1.1-4.3; p<0.001)、stenosis severity(HR 1.5; 95% CI 1.1-2.3; p<0.001)、plaque type(HR 1.7; 95% CI 1.1-2.6; p<0.001)にも予後予測能を認めた。

Overview

CCTA での不安定プラークの特徴は 1) positive remodeling(PR)、2) low attenuation plaque(LAP)、3) spotty calcification(SC)、4) napkin-ring sign(NRS)の4所見である。なお、CT 領域では不安定プラークは high-risk plaque (HRP)と呼ばれることが多い。

【文献】

1. Hoffmann U, Moselewski F, Nieman K, Jang IK, Ferencik M, Rahman AM, Cury RC, Abbara S, Joneidi-Jafari H, Achenbach S, Brady TJ. Noninvasive assessment of plaque morphology and composition in culprit and stable lesions in acute coronary syndrome and stable lesions in stable angina by multidetector computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1655-1662.
2. Motoyama S, Kondo T, Sarai M, Sugiura A, Harigaya H, Sato T, Inoue K, Okumura M, Ishii J, Anno H, Virmani R, Ozaki Y, Hishida H, Narula J. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 319-326.

3. Kitagawa T, Yamamoto H, Horiguchi J, Ohhashi N, Tadehara F, Shokawa T, Dohi Y, Kunita E, Utsunomiya H, Kohno N, Kihara Y. Characterization of noncalcified coronary plaques and identification of culprit lesions in patients with acute coronary syndrome by 64-slice computed tomography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2: 153-160.
4. Kashiwagi M, Tanaka A, Kitabata H, Tsujioka H, Kataiwa H, Komukai K, Tanimoto T, Takemoto K, Takarada S, Kubo T, Hirata K, Nakamura N, Mizukoshi M, Imanishi T, Akasaka T. Feasibility of noninvasive assessment of thin-cap fibroatheroma by multidetector computed tomography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2: 1412-1419.
5. Ito T, Terashima M, Kaneda H, Nasu K, Matsuo H, Ehara M, Kinoshita Y, Kimura M, Tanaka N, Habara M, Katoh O, Suzuki T. Comparison of in vivo assessment of vulnerable plaque by 64-slice multislice computed tomography versus optical coherence tomography. *Am J Cardiol*. 2011; 107: 1270-1277.
6. Kröner ES, van Velzen JE, Boogers MJ, Siebelink HM, SchaliJ MJ, Kroft LJ, de Roos A, van der Wall EE, Jukema JW, Reiber JH, Schuijf JD, Bax JJ. Positive remodeling on coronary computed tomography as a marker for plaque vulnerability on virtual histology intravascular ultrasound. *Am J Cardiol*. 2011; 107: 1725-1729.
7. Nakazato R, Otake H, Konishi A, Iwasaki M, Koo BK, Fukuya H, Shinke T, Hirata KI, Leipsic J, Berman DS, Min JK. Atherosclerotic Plaque Characterization by CT Angiography for Identification of High-Risk Coronary Artery Lesions: A Comparison to Optical Coherence Tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 373-379.
8. van Velzen JE, de Graaf FR, de Graaf MA, Schuijf JD, Kroft LJ, de Roos A, Reiber JH, Bax JJ, Jukema JW, Boersma E, SchaliJ MJ, van der Wall EE. Comprehensive assessment of spotty calcifications on computed tomography angiography: comparison to plaque characteristics on intravascular ultrasound with radiofrequency backscatter analysis. *J Nucl Cardiol*. 2011; 18: 893-903.
9. Kataoka Y, Wolski K, Uno K, Puri R, Tuzcu EM, Nissen SE, Nicholls SJ. Spotty calcification as a marker of accelerated progression of coronary atherosclerosis: insights from serial intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 1592-1697.
10. Ehara S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, Shimada K, Shimada Y, Fukuda D, Nakamura Y, Yamashita H, Yamagishi H, Takeuchi K, Naruko T, Haze K, Becker AE, Yoshikawa J, Ueda M. Spotty Calcification Typifies the Culprit Plaque in Patients With Acute Myocardial Infarction: An Intravascular Ultrasound Study.

Circulation 2004; 110: 3424-3429.

11. Mizukoshi M, Kubo T, Takarada S, Kitabata H, Ino Y, Tanimoto T, Komukai K, Tanaka A, Imanishi T, Akasaka T. Coronary Superficial and Spotty Calcium Deposits in Culprit Coronary Lesions of Acute Coronary Syndrome as Determined by Optical Coherence Tomography. *Am J Cardiol* 2013; 112: 34-40.
12. Maurovich-Horvat P, Hoffmann U, Vorpahl M, Nakano M, Virmani R, Alkadhi H. The Napkin-Ring Sign: CT Signature of High-Risk Coronary Plaques? *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 440-444.
13. Maurovich-Horvat P, Schlett CL, Alkadhi H, Nakano M, Otsuka F, Stolzmann P, Scheffel H, Ferencik M, Kriegel MF, Seifarth H, Virmani R, Hoffmann U. The Napkin-Ring Sign Indicates Advanced Atherosclerotic Lesions in Coronary CT Angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 1243-1252.
14. Otsuka K, Fukuda S, Tanaka A, Nakanishi K, Taguchi H, Yoshikawa J, Shimada K, Yoshiyama M. Napkin-ring Sign on Coronary CT Angiography for the Prediction of Acute Coronary Syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 448-457.
15. Feuchtner G, Kerber J, Burghard P, Dichtl W, Friedrich G, Bonaros N, Plank F. The High-Risk Criteria Low-Attenuation Plaque <60 HU and the Napkin-Ring Sign Are the Most Powerful Predictors of MACE: A Long-Term Follow-Up Study. Comparative Study *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 772-779.

第7章 不安定プラークの予後予測能

Matsumoto ら(2007)は 810 例に CCTA を行い、low-dense plaque の有無で心事故の発症を検討した[1]。Low-dense plaque は CT 値が 68HU 未満で、軽度～中等度の狭窄を伴う plaque と定義した。観察期間は $1,062 \pm 544$ 日であった。急性冠症候群の発症は low-dense plaque 群の方が有意に多かった(1.82%対 0.66%/年, $p < 0.001$)。多変量解析では心筋梗塞の既往と low-dense plaque が急性冠症候群の有意の予測因子であった。

Motoyama ら(2009)は有意狭窄を持たない 1,059 例に MDCT を行い、平均 27 ± 10 カ月の経過観察を行った[2]。不安定プラークの 2 つの特徴 (positive remodeling および low attenuation plaque)を有する例は 45 例、どちらか一方の特徴を有する例は 27 例と非常に少なく、不安定プラーク以外のプラークを有する例が 829 例と大部分であった。プラークを有さない例が 167 例あった。急性冠症候群の頻度は各々 22.2%、3.7%、0.5%、0%であった。つまり、不安定プラークの 2 つの特徴を有する例は不安定プラーク以外のプラークを有する例に比べ、急性冠症候群発症のリスクが 44 倍高い結果であった。また、プラークを有さない例は急性冠症候群を 1 例も発症していなかった。

Otsuka ら(2013)は CCTA を受けた 895 例を 2.3 ± 0.8 年間の経過観察を行い、24 例の急性冠症候群を認めた[3]。1,174 個のプラークの内、positive remodeling (PR)を 1.0%、low-attenuation plaque (LAP)を 0.8%、napkin-ring sign を 0.4%に認めた。Cox proportional hazard analysis では PR (HR 5.25, 95%CI 2.17-12.69, $p < 0.001$)、LAP (HR 3.75, 95%CI 1.43-9.79, $p = 0.007$)、napin-ring sign (HR 5.55, 95%CI 2.10-14.70, $p < 0.001$) が急性冠症候群の独立した予測因子であった。

Puchner ら(2014)は ROMICAT-II trial の CCTA arm の 472 例を検討した[4]。CCTA 所見として、non-obstructive CAD, obstructive CAD, high-risk plaque (PR, LAP, SC, NRS)を解析した。その結果、37 例(7.8%)に ACS を認めた。High-risk plaque は、obstructive CAD (OR 8.9; 95% CI 1.8-43.3; $p = 0.006$)や risk factor (OR 38.6; 95% CI 14.2-104.7; $p < 0.001$)で補正した後も ACS の独立した予測因子であった。

Motoyama ら(2015)は 3,158 例に CCTA を行い、HRP と有意狭窄の有無を評価した[5]。 3.9 ± 2.4 年の経過観察期間中、ACS を 88 例(2.8%)に認めた。ACS の頻度は HRP(+)群が HRP(-)群より、有意に多かった(16.3% vs. 1.4%)。また、狭窄(+)群が狭窄(-)群より、有意に多かった(5.5% vs. 2.1%)。Plaque を認めない群では ACS の頻度は 0.6%であった。HRP(-)群の ACS の頻度は低かったが症例数が多いため、最終的には HRP(+)群の ACS 件数と同等であった($n = 43$ vs. 45)。CCTA で経過をみた 449 例では plaque progression(PP)が ACS の独立した予測因子であった(PP(+)/HRP(+) 27% vs. PP(+)/HRP(-) 10% vs. PP(-)/HRP(-) 0.3%)。

Ferencik ら(2018)は PROMISE のデータを用いて、high-risk plaque(HRP)および significant stenosis(SS)の予後予測能を検討した[6]。対象は 4,415 例で、MACE(死亡・心

筋梗塞・不安定狭心症)は 131 例(3%)に認めた。HRP は 15.3%、SS は 6.3%に認めた。HRP は MACE の予測因子であった(HR 2.73; 95% CI 1.89-3.93, aHR 1.72; 95% CI 1.13-2.62)。特に、non-obstructive CAD 例において HRP の MACE の予測能は高かった(aHR 4.31; 95% CI 2.25-8.26)。SS も MACE の予測因子で、HRP の有無で予測能は同等であった(SS/HRP(+)) aHR 8.68; 95% CI; 4.25-17.73, SS/HRP(-) aHR 9.31; 95% CI 4.21-20.61)。HRP の MACE 予測能は男性より女性でより強く(aHR 1.40; 95% CI 0.81-2.39 vs. 2.41; 95% CI; 1.25-4.64)、高齢者より若年者でより強かった(aHR 1.36; 95% CI 0.77-2.39 vs. 2.33; 95% CI 1.20-4.51)。

Williams ら(2019)は SCOT-HEART のデータを用いて adverse plaque (positive remodeling or low attenuation plaque)、obstructive disease、coronary artery calcification の予後予測能を検討した[7]。5 年間の経過観察を行った 1,769 例を対象に、心臓死・心筋梗塞を検討した。心臓死・心筋梗塞の頻度は adverse plaque 群(HR 3.01; 95% CI 1.61-5.63; p=0.001)および obstructive disease 群(HR 1.99; 95% CI 1.05-3.79; p=0.036)で有意に高かった。Adverse plaque と obstructive disease の両方を有する群での心臓死・心筋梗塞の頻度は最も高かった(HR 11.50; 95% CI 3.39-39.04; p<0.001)。これらの関係は CCS とは独立したものではなかった。

Finck ら(2020)は CAD の既往のない 1,615 例に CCTA を施行した[8]。平均 10.5 年の経過観察期間中に心事故(心臓死・心筋梗塞)を 51 例(3.2%)に認めた。定量的な評価(any calcified/ non-calcified plaque や elevated plaque load)の他に morphological plaque feature (spotty or gross calcification と napkin-ring sign)も心事故の予後予測因子であった。しかし、spotty calcification と napkin-ring sign のみが、risk factor や冠動脈狭窄に対して付加的価値を有していた。

Systematic review and meta-analysis

Thomsen ら(2016)は急性冠症候群(ACS)および安定型狭心症(SA)患者における high-risk vs. low-risk plaque および culprit vs. non-culprit lesion を比較した研究の meta-analysis を行った[9]。High-risk plaque は non-calcified plaque (NCP)、spotty calcified plaque (SCP)、increased remodeling index (RI)のいずれか一つ以上を有するものと定義した。18 の研究では plaque type、plaque volume、RI を比較した。6 つの研究では 35±2 ヶ月の経過観察後の ACS の発症を high-risk plaque と low-risk plaque で比較した。ACS 群では AP 群に比べ、NCP (OR 1.96; 95% CI 1.47-2.60; p=0.00001)および SCP (OR 4.5; 95% CI 2.98-6.83; p=0.0001)の数が有意に多かった。Total plaque volume は ACS 群と AP 群で有意差を認めなかった(weighted mean difference [WMD] 22.9; 95% CI -22.1-67; p=0.32)が、NCP volume は ACS 群で有意に大きかった(WMD 28.8; 95% CI 10.9-46.7; p=0.002)。Culprit lesion の RI は ACS 群が AP 群に比べ有意に大きく(WMD 0.48; 95% CI 0.25-0.70; p=0.00001)、ACS 群内での RI は culprit lesion が non-culprit lesion に比べ有意に大きか

った (0.19; 95% CI 0.07-0.30; p=0.0001)。将来の ACS のリスクは high-risk が low-risk plaque に比べ有意に大きかった (OR 12.1; 95% CI 5.24-28.1; p=0.0001)。

Nerleker (2018)らは plaque morphology と high-risk plaque (HRP)の MACE 予測能の meta-analysis を行った[10]。Plaque morphology は non-calcified, partially calcified, calcified plaque の 3 種類とし、HRP は positive remodeling, low-attenuation plaque, spotty calcification, napkin-ring sign の 4 種類とした。対象は 13 研究で、1.3-8.2 年の経過観察期間中に 13,977 例中、552 例 (3.9%)に MACE を認めた。Plaque morphology では non-calcified plaque (HR 1.45; 95% CI 1.24-1.70; p<0.001)、partially calcified plaque (HR 1.37; 95% CI 1.18-1.60; p<0.001)、calcified plaque (HR 1.23; 95% CI 2.03-4.29; p<0.001)の順に、いずれも MACE を予測できた。HRP は napkin-ring sign (HR 5.06; 95% CI 3.23-7.94; p<0.001)、low-attenuation plaque (HR 2.95; 95% CI 2.03-4.29; p<0.001)、positive remodeling (HR 2.58; 95% CI 1.84-3.61; p<0.001)、spotty calcification (HR 2.25; 95% CI 1.26-4.04; p=0.006)の順に、いずれも MACE を予測できた。2 つ以上の HRP の所見があると MACE 予測能は最も優れていた (HR 9.17; 95% CI 4.10-20.50; p<0.001)。

Overview

High-risk plaque の予後予測能は非常に高く、それまでの risk score よりも明らかに良好であり、狭窄所見よりも予測能が高いとの研究が多い。

【文献】

1. Matsumoto N, Sato Y, Yoda S, Nakano Y, Kunimasa T, Matsuo S, Komatsu S, Saito S, Hirayama A. Prognostic value of non-obstructive CT low-dense coronary artery plaques detected by multislice computed tomography. *Circ J* 2007; 71: 1898-903.
2. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, Naruse H, Ishii J, Hishida H, Wong ND, Virmani R, Kondo T, Ozaki Y, Narula J. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 49-57.
3. Otsuka K, Fukuda S, Tanaka A, Nakanishi K, Taguchi H, Yoshikawa J, Shimada K, Yoshiyama M. Napkin-ring Sign on Coronary CT Angiography for the Prediction of Acute Coronary Syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 448-457.
4. Puchner SB, Liu T, Mayrhofer T, Truong QA, Lee H, Fleg JL, Nagurney JT, Udelson JE, Hoffmann U, Ferencik M. High-risk Plaque Detected on Coronary CT Angiography Predicts Acute Coronary Syndromes Independent of Significant Stenosis in Acute Chest Pain: Results From the ROMICAT-II Trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 684-692.

5. Motoyama S, Ito H, Sarai M, Kondo T, Kawai H, Nagahara Y, Harigaya H, Kan S, Anno H, Takahashi H, Naruse H, Ishii J, Hecht H, Shaw LJ, Ozaki Y, Narula J. Plaque Characterization by Coronary Computed Tomography Angiography and the Likelihood of Acute Coronary Events in Mid-Term Follow-Up. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 337-346.
6. Ferencik M, Mayrhofer T, Bittner DO, Emami H, Puchner SB, Lu MT, Meyersohn NM, Ivanov AV, Adami EC, Patel MR, Mark DB, Udelson JE, Lee KL, Douglas PS, Hoffmann U. Use of High-Risk Coronary Atherosclerotic Plaque Detection for Risk Stratification of Patients With Stable Chest Pain: A Secondary Analysis of the PROMISE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 144-152.
7. Williams MC, Moss AJ, Dweck M, Adamson PD, Alam S, Hunter A, Shah ASV, Pawade T, Weir-McCall JR, Roditi G, van Beek EJR, Newby DE, Nicol ED. Coronary Artery Plaque Characteristics Associated With Adverse Outcomes in the SCOT-HEART Study. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 291-301.
8. Finck T, Stojanovic A, Will A, Hendrich E, Martinoff S, Hausleiter J, Hadamitzky M. Long-term Prognostic Value of Morphological Plaque Features on Coronary Computed Tomography Angiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020; 21: 237-248.
9. Thomsen C, Abdulla J. Characteristics of High-Risk Coronary Plaques Identified by Computed Tomographic Angiography and Associated Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Review Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 120-129.
10. Nerlekar N, Ha FJ, Cheshire C, Rashid H, Cameron JD, Wong DT, Seneviratne S, Brown AJ. Computed Tomographic Coronary Angiography-Derived Plaque Characteristics Predict Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018; 11: e006973.

第 8 章 CCTA と functional test の検査・治療・予後への効果

Shreibati ら(2011)は冠動脈疾患の既往のない 282,830 例を対象に CCTA 群と SPECT 群のその後の経過を比較した[1]。CAG (22.9% vs. 12.1%, adjusted OR [aOR] 2.19; 95% CI 2.08-2.32; $p < 0.001$)、PCI (7.8% vs. 3.4%, aOR 2.49; 95%CI 2.28-2.72; $p < 0.001$)、CABG (3.7% vs. 1.3%, aOR 3.00; 95% CI 2.63-3.41; $p < 0.001$)の頻度はいずれも CCTA 群で有意に多かった。180 日後の総死亡は両群で有意差を認めず(1.05% vs. 1.28%, aOR 1.11; 95% CI 0.88-1.38; $p = 0.32$)、急性心筋梗塞による入院は CCTA 群でわずかに少なかった(0.19% vs. 0.43%, aOR 0.60; 95% CI 0.37-0.98; $p = 0.04$)。

Patel ら(2012)は SPECT が異常または境界型の 241 例に CCTA を行った[2]。有意狭窄は 27%でしか認めなかった。その結果、\$1,295 の経費節減となった。

ACIC (2012)では負荷試験後 3 カ月以内に CCTA を受けた CAD の既往のない 6,198 例を検討した[3]。CCTA では有意狭窄を 18.7%に認めた。有意狭窄の予測因子は男性 (OR 2.37; 95% CI 1.83-3.06)、喫煙 (OR 2.23; 95% CI 1.57-3.17)、高齢 (10 歳で OR 2.14; 95% CI 1.89-2.41)、高血圧 (OR 1.8; 95% CI 1.37-2.34)、典型的な狭心症 (OR 1.48; 95%CI 1.03-2.12)であった。CAG を受けた 621 例では造影所見は CCTA 所見とは有意の相関を認めた (OR 9.09; 95% CI 5.57-14.8; $p < 0.001$)が、負荷試験の所見とは有意の相関を認めなかった (OR 0.79; 95% CI 0.56-1.11; $p = 0.17$)。

Tandon ら(2012)は性・年齢・Morise score を一致させた CCTA 群と SPECT 群の各々 1,221 例を比較した[4]。CAG の頻度は 10.6% vs. 10.2%で、有意狭窄の頻度は 81.4% vs. 70.4%であった。疑陽性の頻度は 9.7% vs. 25.8% ($p = 0.009$)で、CCTA 群で有意に少なかった。血行再建術の頻度は 6.2% vs. 5.9%で、両群で有意差を認めなかった。

CONFIRM registry (2012)では CAD の既往のない 15,207 例に CCTA を行い、 2.3 ± 1.2 年間の経過観察を行った[5]。冠動脈疾患がない群および軽症群では CAG の頻度は各々 2.5% と 8.3%、血行再建術の頻度は各々 0.3% と 2.5%で、いずれも低率であった。有意狭窄例では CAG および血行再建術の頻度は 1 枝病変で 44.3%および 28.0%、2 枝病変で 53.3%および 43.6%、3 枝病変で 69.4%および 66.8%と高率であった。狭窄度が 50%未満の例では死亡の HR は CAG 施行例対非施行例で 2.2 ($p = 0.011$)であったが、有意狭窄例では HR は 0.61 ($p = 0.047$)であった。

Jørgensen ら(2017)は Danish nationwide registry のデータを用いて、CCTA 群 ($n = 32,961$)と functional testing 群($n = 53,744$)を比較した[6]。観察期間の中央値は 3.6 年であった。Statin の使用頻度(15.9% vs. 9.1%, $p < 0.001$)、aspirin の使用頻度(12.7% vs. 8.5%, $p < 0.001$)、CAG 施行率(14.7% vs. 10.1%, $p < 0.001$)、PCI 施行率(3.8% vs. 2.1%, $p < 0.001$)はいずれも CCTA 群で有意に高かった。総コストは CCTA 群で有意に高かった(\$ 995 vs. \$ 718, $p < 0.001$)。死亡率(2.1% vs. 4.0%, $p < 0.001$)および心筋梗塞による入院(0.8% vs. 1.5%, $p < 0.001$)は CCTA 群で有意に少なかった。諸因子を補正後の総死亡は両群で有意差を認め

なかった(HR 0.96; 95% CI 0.88-1.05)が、心筋梗塞の頻度は CCTA 群で有意に低かった(HR 0.71; 95% CI 0.61-0.82)。

その後、2つの大きな前向き無作為試験が発表された。

PROMISE (2015)では有症状の10,003例を解剖学的評価群(CCTA)4,996例と機能的評価群(運動負荷心電図・核医学検査・負荷エコー検査)5,007例に分けて、予後を検討した[7]。1次エンドポイントは死亡・心筋梗塞・不安定狭心症による入院・検査の合併症で、2次エンドポイントは有意狭窄のなかったカテーテル検査・被曝量であった。対象例の年齢は60.8±8.3歳、52.7%は女性、87.7%は労作時の胸痛か呼吸困難を有していた。観察期間の中央値は25か月であった。1次エンドポイントは解剖学的評価群は3.3%、機能的評価群は3.0%で、両群で有意差を認めなかった(adjusted HR [aHR] 1.04; 95%CI 0.83-1.29; p=0.75)。有意狭窄のなかったカテーテル検査は3.4% vs. 4.3% (p=0.02)で、解剖学的評価群で有意に少なかったが、90日以内のカテーテル検査は12.2% vs. 8.1%で、解剖学的評価群で有意に多かった。被曝量の中央値は10.1mSv vs. 11.3mSv で、解剖学的評価群で有意に少なかったが、機能的評価群の32.6%は被曝がなく、全体の被曝量は12.0mSv vs. 10.1mSv (p<0.001)で、解剖学的評価群で有意に多かった。したがって、CADが疑われる有症状患者において、CCTAによる解剖学的評価は機能的評価と比べ、予後を改善しなかった。

SCOT-HEART(2015)ではstable chest painを有する4,146例をstandard care+CCTA群とstandard care群に分けた[8]。一次エンドポイントは狭心症の確からしきであった。登録時には47%がCADの診断で、36%が狭心症状を有していた。6週間後にCADの診断(27% vs. 1%, p<0.0001)およびCADによる狭心症の診断(23% vs. 1%, p<0.0001)のreclassificationはstandard care+CCTA群でstandard care群に比べ、有意に多かった。CADの確からしき(RR 2.56; 95% CI 2.33-2.79; p<0.0001)および頻度(RR 1.09; 95% CI 1.02-1.17; p=0.0172)は有意に増加した。CADによる狭心症の診断については確からしき(RR 1.79; 95% CI 1.62-1.96; p<0.0001)は増加したが、頻度(RR 0.93; 95% CI 0.85-1.02, p=0.1289)は減少傾向であった。この変更により、検査(15% vs. 1%)および治療(23% vs. 5%)は変わったが、6週間後の症状の程度や胸痛による入院の頻度は変わらなかった。1.7年後にはCCTAにより心筋梗塞は38%減少した(HR 0.62; 95% CI 0.38-1.01; p=0.0527)が、有意の変化ではなかった。したがって、CADによる狭心症の疑いのある患者に対して、CCTAは診断を確定し、治療を明確にし、将来の心筋梗塞を減少させる可能性が示唆された。

以上の2つの研究は一次エンドポイントも結果も非常に曖昧であったが、その後のサブ解析で徐々にCCTAの役割が明瞭になってきた。

SCOT-HEART(2016)ではCCTA群で有意にnormal coronary arteryの頻度が少なく(HR 0.39; 95% CI 0.23-0.68; p<0.001)、obstructive CADの頻度が多かった(HR 1.29; 95% CI 1.08-1.55; p=0.005)[9]。予防的治療の頻度もCCTA群で有意に多かった(HR 4.03; 95% CI 3.12-5.20; p<0.001)。その結果、予防的治療開始後50日(中央値)の心筋梗塞の頻度はCCTA

群で半減していた(HR 0.50; 95% CI 0.28-0.88; p=0.020)。6ヶ月間の費用は CCTA 群でやや高かった(difference \$ 462; 95% CI \$ 303- \$ 621)。

PROMISE(2017)では検査結果が正常の頻度(33.4% vs. 78.0%, p<0.001)と正常例での心事故の頻度(0.9% vs. 2.1%, p<0.001)は CCTA 群で有意に少なかった[10]。CCTA 群では心事故の 54.0%は non-obstructive CAD 例で発症していた。CCTA 群での obstructive CAD の頻度(11.9%)と functional testing 群での心筋虚血の頻度(12.7%)は低かったが、予後予測能は同等であった(HR 3.74; 95% CI 2.60-5.39 vs. HR 3.47; 95% CI 2.42-4.99)。検査結果を mildly, moderately, severely abnormal に分けると normal に比べ CCTA 群では有意に心事故が増加した(HR 2.94, 7.67, 10.13, all p<0.001)が、functional testing 群ではその傾向が少なかった(HR 0.94 [p=0.87], 2.65 [p=0.001], 3.88 [p<0.001])。心事故の予測能は CCTA 群が有意に優れていた(c-index 0.72; 95% CI 0.68-0.76 vs. 0.64; 95% CI 0.59-0.69; p=0.04)。

SCOT-HEART(2018)では5年後の予後を比較した。観察期間の中央値は4.8年であった[11]。心臓死・心筋梗塞の頻度は CCTA 群で有意に少なかった(HR 0.59; 95% CI 0.41-0.84; p=0.004)。総死亡は両群で有意差を認めなかった。5年間の CAG(HR 1.00; 95% CI 0.88-1.13)および血行再建術(HR 1.07; 95% CI 0.91-1.27)の頻度は両群で有意差を認めなかった。しかし、CCTA 群では予防的治療開始 (OR 1.40; 95% CI 1.19-1.65)および抗狭心症治療(OR 1.27; 95% CI 1.05-1.54)の頻度が有意に多かった。

さらに、CAD による狭心症と診断されなかった例では CCTA 群で有意に心臓死・心筋梗塞が少なかった(0.23; 95% CI 0.13-0.35 vs. 0.59; 95% CI 0.42-0.80/ 100 patient-years; p<0.001)[12]。CCTA 群では血行再建術の頻度は1年以内は有意に多かった(HR 1.21; 95% CI 1.01-1.46; p=0.042)が、1年以降は有意に少なかった(HR 0.59; 95% CI 0.38-0.90; p=0.015)。CCTA 群では予防的治療の頻度が全期間を通じて有意に高かった。

Sharma ら(2019)は PROMISE の症例を DM 群(n=1,908)と非 DM 群(n=7,058)に分けて、比較した[13]。DM 群は非 DM 群と比べ、年齢(median 61 years vs. 60 years)および男女比(female 54% vs. 52%)は同等であったが、CV morbidity が大きかった。DM 群では CCTA 群で心臓死・心筋梗塞が有意に少なかった(aHR 0.38; 95% CI 0.18-0.79; p=0.01)。一方、非 DM 群では心臓死・心筋梗塞は両群で、有意差を認めなかった(aHR 1.03; 95% CI 0.69-1.54; p=0.887)。

Mark ら(2016)は PROMISE での2年後までの quality-of-life (QOL)の変化を検討した[14]。Duke Activity Status Index は両群とも最初の6ヶ月で有意に改善していたが、両群間に有意差は認めなかった(mean difference 0.1; 95% CI -0.9-1.1)。Seattle Angina Questionnaire frequency scale(-0.2; 95% CI -0.8-0.4)および QOL scale(-0.2; 95% CI -1.3-0.9)も両群間に有意差は認めなかった。

Overview

CCTA では functional test で虚血所見がなくても、動脈硬化所見の有無・程度がわかるの

で、内科的治療や予防が早期に開始でき、その後の心事故を減らすことができる。

【文献】

1. Shreibati JB, Baker LC, Hlatky MA. Association of coronary CT angiography or stress testing with subsequent utilization and spending among Medicare beneficiaries. *JAMA* 2011; 306: 2128-36.
2. Patel N, Pal RS, Flores F, Budoff M. Utility of cardiac computed tomography angiography to exclude clinically significant obstructive coronary artery disease in patients after myocardial perfusion imaging. *Am J Cardiol* 2012; 109: 165-8.
3. Chinnaiyan KM, Raff GL, Goraya T, Ananthasubramaniam K, Gallagher MJ, Abidov A, Boura JA, Share D, Peyser PA. Coronary computed tomography angiography after stress testing: results from a multicenter, statewide registry, ACIC (Advanced Cardiovascular Imaging Consortium). *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 688-95.
4. Tandon V, Hall D, Yam Y, Al-Shehri H, Chen L, Tandon K, Beanlands RS, Wells GA, Ruddy TD, Chow BJ. Rates of downstream invasive coronary angiography and revascularization: computed tomographic coronary angiography vs. Tc-99m single photon emission computed tomography. *Eur Heart J* 2012; 33: 776-82.
5. Shaw LJ, Hausleiter J, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Kim YJ, Cheng VY, Chow BJ, Cury RC, Delago AJ, Dunning AL, Feuchtner GM, Hadamitzky M, Karlsberg RP, Kaufmann PA, Leipsic J, Lin FY, Chinnaiyan KM, Maffei E, Raff GL, Villines TC, Labounty T, Gomez MJ, Min JK; CONFIRM Registry Investigators. Coronary computed tomographic angiography as a gatekeeper to invasive diagnostic and surgical procedures: results from the multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2103-14.
6. Jørgensen ME, Andersson C, Nørgaard BL, Abdulla J, Shreibati JB, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Shaw RE, Hlatky MA. Functional Testing or Coronary Computed Tomography Angiography in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1761-1770.
7. The PROMISE investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015; 372: 1291-300.
8. SCOT-HEART investigators. CT Coronary Angiography in Patients With Suspected Angina Due to Coronary Heart Disease (SCOT-HEART): An Open-Label,

Parallel-Group, Multicentre Trial. *Lancet* 2015; 385: 2383-2391.

9. Williams MC, Hunter A, Shah ASV, Assi V, Lewis S, Smith J, Berry C, Boon NA, Clark E, Flather M, Forbes J, McLean S, Roditi G, van Beek EJ, Timmis AD, Newby DE, SCOT-HEART Investigators. Use of Coronary Computed Tomographic Angiography to Guide Management of Patients With Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1759-1768.
10. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, Picard MH, Truong QA, Patel MR, Huang M, Pencina M, Mark DB, Heitner JF, Fordyce CB, Pellikka PA, Tardif JC, Budoff M, Nahhas G, Chow B, Kosinski AS, Lee KL, Douglas PS, PROMISE Investigators. Prognostic Value of Noninvasive Cardiovascular Testing in Patients With Stable Chest Pain: Insights From the PROMISE Trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017; 135: 2320-2332.
11. SCOT-HEART Investigators; Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M, Forbes J, Hunter A, Lewis S, MacLean S, Mills NL, Norrie J, Roditi G, Shah ASV, Timmis AD, van Beek EJ, Williams MC. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2018; 379: 924-933.
12. Adamson PD, Williams MC, Dweck MR, Mills NL, Boon NA, Daghm M, Bing R, Moss AJ, Mangion K, Flather M, Forbes J, Hunter A, Norrie J, Shah ASV, Timmis AD, van Beek EJ, Ahmadi AA, Leipsic J, Narula J, Newby DE, Roditi G, McAllister DA, Berry C, SCOT-HEART Investigators. Guiding Therapy by Coronary CT Angiography Improves Outcomes in Patients With Stable Chest Pain. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 2058-2070.
13. Sharma A, Coles A, Sekaran NK, Pagidipati NJ, Lu MT, Mark DB, Lee KL, Al-Khalidi HR, Hoffmann U, Douglas PS. Stress Testing Versus CT Angiography in Patients With Diabetes and Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 893-902.
14. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Baloch KN, Daniels MR, Hoffmann U, Patel MR, Cooper LS, Lee KL, Douglas PS, PROMISE Investigators. Quality-of-Life Outcomes With Anatomic Versus Functional Diagnostic Testing Strategies in Symptomatic Patients With Suspected Coronary Artery Disease: Results From the PROMISE Randomized Trial. *Circulation* 2016; 133: 1995-2007.

第9章 他の検査との比較

Choら(2012)はCADが疑われる2,977例に運動負荷心電図(ETT)とCCTAを施行した[1]。ETTでは12%が陽性であった。CCTAではnormal, mild, moderate, severe CADを各々56%, 26%, 13%, 5%に認めた。観察期間の中央値は3.3年で、97(3.3%)例のMACEを認めた。Clinical risk factor (C-statistic 0.746)に比べ、ETT (C-statistic 0.790, $p < 0.05$)およびCCTA (C-statistic 0.908, $p < 0.05$)は予後予測に付加的価値を認めたが、CCTAに対するETTの付加的価値は認めなかった(C-statistic 0.907, $p = 0.389$)。CCTAはETT結果が陽性でも陰性でも付加的価値を認めた。しかし、ETT陽性結果はmoderate stenosis群(HR 2.58; 95% CI 1.29-5.19; $p = 0.008$)とsevere stenosis群(HR 2.28; 95% CI 1.19-4.38; $p = 0.013$)でのみ、付加的価値を認めた。

Partners registry(2015)ではCADの既往のない582例がETTとCCTAを受けた[2]。経過観察期間の中央値は40ヶ月であった。心事故(心臓死・心筋梗塞・血行再建術)を36例(6.2%)に認めた。運動負荷心電図の結果はpositive 31%、negative 46%、inconclusive 23%であった。CCTAではno CAD 37%、non-obstructive CAD 28%、obstructive CAD 35%であった。Low-risk ETT例ではnon-obstructive CADを32%、obstructive CADを27%認めたにもかかわらず、予後は良好であった。Intermediate- to high-risk TEE例ではobstructive CAD(HR 4.9; 95% CI 1.0-23.3; $p = 0.048$)およびCAD extent (HR 3.9; 95% CI 1.0-15.2; $p = 0.049$)は心臓死・心筋梗塞の予後予測因子であった。

Leeら(2019)はCADのpre-test probabilityが10-90%の患者903例を無作為にCCTA群($n = 460$)とMPI群($n = 443$)に分けた[3]。その後CAGを受けた症例で、狭窄を認めなかった割合はCCTA群6.2%(4/65)、MPI群35.3%(30/85)で、CCTA群で有意に少なかった。その後の心事故には両群で有意差を認めなかった。全体のコストはCCTA群で有意に低かった(\$4,514 vs. \$5,208, $p = 0.043$)。

Singhら(2020)はSCOT-HEARTのデータから、ETTのみの群とCCTA併用群の計3,283例を対象に、CCTAとETTの診断能を比較した[4]。後にCAGを受けた群で、ETTでobstructive CADを診断する感度は39%、特異度は91%であった。ETTが異常であった場合、5年後の心臓死・心筋梗塞のリスクは正常の場合の2.57倍(95% CI 1.38-4.63; $p < 0.001$)であった。それに対し、CCTAが異常であった場合の5年後の心臓死・心筋梗塞のリスクは正常の場合の10.63倍(95% CI 2.32-48.70; $p = 0.002$)と予後予測能はさらに優れていた。

Meta-analysis

Nielsenら(2014)はCCTA、ETT、MPIの診断能および検査後の結果を検討した。診断能は11研究($n = 1,575$)、検査後の結果は7研究($n = 216,603$)を対象とした[5]。有意狭窄を検出する感度はCCTAがETT(98%, 95% CI 93-99% vs. 67%; 95% CI 54-78%; $p < 0.001$)

および MPI(99%; 95% CI 96-100% vs. 73%; 95% CI 59-83%, $p=0.001$)より優れていた。特異度は CCTA が ETT (82%, 95% CI 63-93% vs. 46%; 95% CI 30-64; $p<0.001$)より優れ、MPI(71%; 95% CI 60-80% vs. 48%; 95% CI 31-64%, $p=0.14$)とは有意差を認めなかった。検査後の downstream utilization (OR 1.38; 95% CI 1.33-1.43; $p<0.001$)および血行再建術 (OR 2.63; 95% CI 2.50-2.77; $p<0.001$)は CCTA が ETT/MPI より有意に多かった。心筋梗塞は CCTA で有意に少なく (OR 0.53; 95% CI 0.39-0.72; $p<0.001$)、総死亡は両群で有意差を認めなかった (OR 1.01; 95% CI 0.87-1.18; $p=0.87$)。

【文献】

1. Cho I, Shim J, Chang HJ, Sung JM, Hong Y, Shim H, Kim YJ, Choi BW, Min JK, Kim JY, Shim CY, Hong GR, Chung N. Prognostic Value of Multidetector Coronary Computed Tomography Angiography in Relation to Exercise Electrocardiogram in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2205-2215.
2. Cheezum MK, Subramaniam PS, Bittencourt MS, Hulten EA, Ghoshhajra BB, Shah NR, Forman DE, Hainer J, Leavitt M, Padmanabhan R, Skali H, Dorbala S, Hoffmann U, Abbara S, Di Carli MF, Gewirtz H, Blankstein R. Prognostic Value of Coronary CTA vs. Exercise Treadmill Testing: Results From the Partners Registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 1338-1346.
3. Lee SP, Seo JK, Hwang IC, Park JB, Park EA, Lee W, Paeng JC, Lee HJ, Yoon YE, Kim HL, Koh E, Choi I, Choi JE, Kim YJ. Coronary Computed Tomography Angiography vs. Myocardial Single Photon Emission Computed Tomography in Patients With Intermediate Risk Chest Pain: A Randomized Clinical Trial for Cost-Effectiveness Comparison Based on Real-World Cost. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20: 417-425.
4. Singh T, Bing R, Dweck MR, van Beek EJR, Mills NL, Williams MC, Villines TC, Newby DE, Adamson PD. Exercise Electrocardiography and Computed Tomography Coronary Angiography for Patients With Suspected Stable Angina Pectoris: A Post Hoc Analysis of the Randomized SCOT-HEART Trial. *JAMA Cardiol* 2020; 5: e201567.
5. Nielsen LH, Ortner N, Nørgaard BL, Achenbach S, Leipsic J, Abdulla J. The Diagnostic Accuracy and Outcomes After Coronary Computed Tomography Angiography vs. Conventional Functional Testing in Patients With Stable Angina Pectoris: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 961-971.

第 10 章 急性胸痛患者に対する診断能

Hoffmann ら(2006)は急性胸痛の 103 例に CCTA を施行した[1]。ACS は 14 例に認めた。ACS 診断の陰性適中率は 100%であった。

Goldstein ら(2007)は急性胸痛の低リスク例 197 例を対象に CCTA 群と標準診療群を比較した[2]。CCTA 群では 75%の例は CCTA で診断が確定した。25%の例では負荷試験が必要であった。CCTA 群では標準診療群と比べると、診断までの時間が短縮し (3.4 vs. 15.0 時間, $p<0.001$)、費用も少なかった (\$1,586 vs. \$1,872, $p<0.001$)。胸痛の再発による再検査は 2.0% vs. 7% ($p=0.10$)で、CCTA 群で少ない傾向であった。

Rubinshtein ら(2007)は急性胸痛の 58 例に CCTA を施行した[3]。23 例に有意狭窄を認め、ACS 診断の感度は 100%、特異度は 92%、陽性適中率は 87%、陰性適中率は 100%であった。CCTA 陰性の 35 例では 15 カ月の経過観察中、死亡・心筋梗塞を認めなかった。主要心事故予測の感度は 92%、特異度は 76%、陽性適中率は 52%、陰性適中率は 97%であった。

ROMICAT (2009)では急性胸痛の 368 例を対象に CCTA を施行した[4]。ACS 診断の感度、陰性適中率は冠動脈疾患のない場合、各々 100% (95% CI 98-100)、100% (95% CI 89-100)であり、有意狭窄がある場合、各々 77% (95% CI 59-90)、98% (95% CI 95-99)であった。ACS 診断の特異度はプラークがある場合 54% (95% CI 49-60)、狭窄がある場合 87% (95% CI 83-90)であった。

CT-STAT では(2011)急性胸痛の低リスク例 699 例を対象に CCTA 群と MPI 群を比較した[5]。CCTA 群で診断までの時間は中央値が 2.9 vs. 6.3 時間で、54%減少した ($p<0.0001$)。費用は中央値が \$2,137 vs. \$3,458 で、354%減少した ($p<0.00001$)。主要心事故は 0.8% vs. 0.4%で、有意差を認めなかった ($p=0.29$)。

Litt ら(2012)は ACS の低～中等度リスク例 1,370 例を対象に CCTA 群と通常診療群を比較した[6]。CCTA が陰性であった 640 例では 30 日以内の死亡・心筋梗塞は認めなかった。CCTA 群で ED からの直接退院が有意に多く (49.6% vs. 22.7%)、入院期間が有意に短く (18.0 vs. 24.8 時間, $p<0.001$)、冠動脈疾患の検出率が高かった (9.0% vs. 3.5%)。

ROMICAT-II (2012)では心電図および troponin 陰性の ACS 疑いの 1,000 例を対象に CCTA 群と標準的評価群を比較した[7]。ACS は 8%で認めた。CCTA 群では入院期間が 7.6 時間有意に短く ($p<0.001$)、ED からの直接退院例も 47% vs. 12% ($p<0.001$)で有意に多かった。28 日後の主要心血管事故は両群で有意差を認めなかった。費用は \$4,289 vs. \$4,060 ($p=0.65$)で、両群で有意差を認めなかった。

Poon ら(2013)は急性胸痛患者 894 例を CCTA 群と通常診療群に分けた[8]。ED 入院率は CCTA 群で有意に少なかった(14% vs. 40%, $p<0.001$)。ED 滞在時間は通常診療群で 1.6 時間長かった(OR 1.55, $p<0.001$)。30 日以内の心臓死・心筋梗塞は両群で有意差を認めなかった。30 日以内に胸痛の再発で ED を受診する頻度は通常診療群で有意に多かった(OR

5.06, $p=0.022$)。CAGを受けたが、血行再建術を受けなかった頻度は通常診療群で有意に多かった(OR 7.17, $p<0.001$)。

CATCH trial(2015)では心電図および troponin が陰性の急性胸痛患者 600 例を CCTA 群と通常診療群に分けた[9, 10]。CAG 施行率は両群で有意差を認めなかった(17% vs. 12%, $p=0.1$)が、有意狭窄(12% vs 4%, $p=0.001$)および血行再建術(10% vs. 4%, $p=0.005$)は CCTA 群で有意に多かった。有意狭窄検出の陽性適中率は CCTA 群で有意に良好であった(71% vs. 36%, $p=0.001$)。観察期間の中央値は 18.7 ヶ月であった。心事故は CCTA 群で有意に少なかった(HR 0.36; 95% CI 0.16-0.95; $p=0.04$)。心臓死・心筋梗塞は両群で有意差を認めなかった。

Dedic ら(2016)は ACS 疑いの 500 例を対象に CCTA 群と通常診療群を比較した[11]。30 日以内の血行再建術は CCTA 群と通常診療群で有意差を認めなかった(9% vs. 7%, $p=0.40$)。ED からの退院(65% vs. 59%, $p=0.16$)および入院期間(6.3h vs. 6.3h, $p=0.80$)は両群で有意差を認めなかった。費用(\$ 337 vs. \$ 511, $p<0.01$)および退院後の検査の頻度(4% vs. 10%, $p<0.01$)は CCTA 群で有意に少なかった。

Smulders ら(2019)は troponin T 陽性の急性胸痛患者 207 例を CMR- or CCTA-first strategy 群と control strategy(通常診療)群に分けた[12]。CAG の頻度は CMR 群(87%, $p=0.001$)と CCTA 群(66%, $p<0.001$)で、control 群(100%)に比べ有意に少なかった。MACE は 3 群で有意差を認めなかった(CMR vs. control HR 0.78; 95% CI 0.37-1.61, CCTA vs. control HR 0.66; 95% CI 0.31-1.42, CMR vs. CCTA HR 1.19; 95% CI 0.53-2.66)。CAG 後の obstructive CAD の頻度は control 群 61%、CMR 群 69% ($p=0.308$ vs. control)で有意差を認めず、CCTA 群は 85% ($p=0.006$ vs. control)で有意に多かった。Non-CMR 群および non-CCTA 群では follow-up CMR および CCTA が各々 67%および 13%に施行され、新たな診断が各々 33%および 3%であった。

Meta-analysis

Samad ら(2012)は 9 つの研究 (1,349 例)を対象に meta-analysis を行った[13]。対象は ACS の低～中等度リスク例で、年齢は 52 ± 2 歳、51%が男性であった。最終的には 10%が ACS と診断された。CCTA による ACS 診断の感度は 95% (95%CI 88-100%)、特異度は 87% (95%CI 83-92%)、negative likelihood ratio は 0.06 (95%CI 0-0.14)、positive likelihood ratio は 7.4 (95%CI 4.8-10)であった。

Hulten ら(2013)は 4 つの研究(CCTA が 1,869 例、標準診療が 1,397 例)を対象に meta-analysis を行った[14]。4 つの研究で CCTA 群での入院期間が短縮し、3 つの研究では費用も少なかった。冠動脈造影の頻度は 8.4%対 6.3% (OR 1.36; 95% CI 1.03-1.80; $p=0.030$)で、CCTA 群で有意に多かった。血行再建術の頻度も 4.6%対 2.6% (OR 1.81; 95% CI 1.20-2.72; $p=0.004$) で、CCTA 群で有意に多かった。

Overview

急性胸痛患者に対する CCTA の ACS 診断能は非常に高く、標準的診療と比べて入院期間が短く、費用も少ない報告が多い。

【文献】

1. Hoffmann U, Nagurney JT, Moselewski F, Pena A, Ferencik M, Chae CU, Cury RC, Butler J, Abbara S, Brown DF, Manini A, Nichols JH, Achenbach S, Brady TJ. Coronary multidetector computed tomography in the assessment of patients with acute chest pain. *Circulation* 2006; 114: 2251-60.
2. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 863-71.
3. Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, Jaffe R, Karkabi B, Flugelman MY, Kogan A, Shapira R, Peled N, Lewis BS. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. *Circulation* 2007; 115: 1762-8.
4. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, Truong QA, Cury RC, Abbara S, Shapiro MD, Moloo J, Butler J, Ferencik M, Lee H, Jang IK, Parry BA, Brown DF, Udelson JE, Achenbach S, Brady TJ, Nagurney JT. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1642-50.
5. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Hayes SW, Hoffmann U, Lesser JR, Mikati IA, O'Neil BJ, Shaw LJ, Shen MY, Valeti US, Raff GL; CT-STAT Investigators. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1414-22.
6. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, Leaming JM, Gavin LJ, Pacella CB, Hollander JE. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2012; 366: 1393-403.
7. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, Pope JH, Hauser TH, White CS, Weiner SG, Kalanjan S, Mullins ME, Mikati I, Peacock WF, Zakroysky P, Hayden D, Goehler A, Lee H, Gazelle GS, Wiviott SD, Fleg JL, Udelson JE; ROMICAT-II Investigators. Coronary CT angiography versus

- standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med* 2012; 367: 299-308.
8. Poon M, Cortegiano M, Abramowicz AJ, Hines M, Singer AJ, Henry MC, Viccellio P, Hellinger JC, Ferraro S, Poon A, Raff GL, Voros S, Farkouh ME, Noack P. Associations Between Routine Coronary Computed Tomographic Angiography and Reduced Unnecessary Hospital Admissions, Length of Stay, Recidivism Rates, and Invasive Coronary Angiography in the Emergency Department Triage of Chest Pain. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 543-552.
 9. Linde JJ, Kofoed KF, Sørgaard M, Kelbæk H, Jensen GB, Nielsen WB, Hove JD. Cardiac Computed Tomography Guided Treatment Strategy in Patients With Recent Acute-Onset Chest Pain: Results From the Randomised, Controlled Trial: CARdiac cT in the Treatment of Acute CHEst Pain (CATCH). *Int J Cardiol* 2013; 168: 5257-5262.
 10. Linde JJ, Hove JD, Sørgaard M, Kelbæk H, Jensen GB, Kühl JT, Hindsø L, Køber L, Nielsen WB, Kofoed KF. Long-Term Clinical Impact of Coronary CT Angiography in Patients With Recent Acute-Onset Chest Pain: The Randomized Controlled CATCH Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 1404-1413.
 11. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, Lammers J, Lamfers EJ, Rensing BJ, Braam RL, Nathoe HM, Post JC, Nielen T, Beelen D, Cocq d'Armandville MCl, Rood PPM, Schultz CJ, Moelker A, Ouhlous M, Boersma E, Nieman K. Coronary CT Angiography for Suspected ACS in the Era of High-Sensitivity Troponins: Randomized Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 16-26.
 12. Smulders MW, Kietselaer BLJH, Wildberger JE, Dagnelie PC, Rocca HPBL, Mingels AMA, van Cauteren YJM, Theunissen RALJ, Post MJ, Schalla S, van Kuijk SMJ, Das M, Kim RJ, Crijns HJGM, Bekkers SCAM. Initial Imaging-Guided Strategy Versus Routine Care in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 2466-2477.
 13. Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS, Pieper K, Patel MR, Simel DL, Douglas PS. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. *J Nucl Cardiol* 2012; 19: 364-76.
 14. Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines TC, Petrillo S, Di Carli MF, Blankstein R. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 880-92.

第 11 章 Statin の効果

Inoue ら(2010)は CCTA を 2 回施行した(中央値 12 ヶ月)32 例を statin 内服群(n=24)と statin 非内服群(n=8)に分けた[1]。Statin 内服群では total plaque volume(92.3 ± 37.7 vs. $76.4 \pm 26.5 \text{mm}^3$, $p < 0.01$)と LAP volume(4.9 ± 7.8 vs. $1.3 \pm 2.3 \text{mm}^3$, $p = 0.01$)は有意に減少し、lumen volume(63.9 ± 25.3 vs. $65.2 \pm 26.2 \text{mm}^3$, $p = 0.59$)は有意の変化を認めなかった。Statin 非内服群では total plaque volume(94.4 ± 21.2 vs. $98.4 \pm 28.6 \text{mm}^3$, $p = 0.48$)、LAP volume(2.1 ± 3.0 vs. $2.3 \pm 3.6 \text{mm}^3$, $p = 0.91$)、lumen volume(80.5 ± 20.7 vs. $75.0 \pm 16.3 \text{mm}^3$, $p = 0.26$)はいずれも有意の変化を認めなかった。Plaque volume の減少は LAP volume の減少によるものであり($R = 0.83$, $p < 0.01$)、lumen volume の変化とは関連がなかった($R = 0.21$, $p = 0.24$)。

Zhennan ら(2016)は CCTA を 2 回施行した(中央値 18 ヶ月)206 例を、intensive statin therapy 群(n=55)、moderate statin therapy 群(n=85)、no statin 群(n=66)に分けた[2]。Intensive statin therapy 群では no statin 群に比べ、total plaque volume(-16.4 ± 35.0 vs. $12.3 \pm 32.4 \text{mm}^3$, $p < 0.001$)、LAP volume(-7.1 ± 13.1 vs. $0.9 \pm 12.7 \text{mm}^3$, $p < 0.001$)、percent plaque volume($-6.2 \pm 11.8\%$ vs. $3.5 \pm 12.1\%$, $p < 0.001$)はいずれも regression を認めた。Moderate statin therapy 群では no statin 群に比べ、total plaque volume(-0.1 ± 25.6 vs. $12.3 \pm 32.4 \text{mm}^3$, $p = 0.014$)、LAP volume(-2.8 ± 7.6 vs. $0.9 \pm 12.7 \text{mm}^3$, $p = 0.041$)、percent plaque volume($-1.8 \pm 11.2\%$ vs. $3.5 \pm 12.1\%$, $p = 0.006$)はいずれも進行が遅くなっていた。

Shin ら(2017)は 2 年以上の間隔で CCTA を施行した 147 例を達成 LDL-C 値で、LDL-C $<70 \text{mg/dl}$ 群と LDL-C $\geq 70 \text{mg/dl}$ 群に分けて検討した[3]。Plaque volume の進行は LDL-C $<70 \text{mg/dl}$ 群で有意に少なかった($12.7 \pm 38.2 \text{mm}^3$ vs. $44.2 \pm 73.6 \text{mm}^3$, $p = 0.014$)。多変量解析では plaque progression に影響する因子は達成 LDL-C $\geq 70 \text{mg/dl}$ であった(beta 0.193; $p = 0.021$)。

PARADIGM study(2018)では CAD の既往のない 1,255 例を stain 内服群(n=781)と statin 非内服群(n=474)に分けて検討した[4]。CCTA は 2 年以上の間隔で施行した。Percent atheroma volume (PAV)全体の進行は stain 内服群で有意に遅かった($1.76 \pm 2.40\%/year$ vs. $2.04 \pm 2.37\%/year$, $p = 0.002$)が、calcified PAV の進行は有意に速かった($1.27 \pm 1.54\%/year$ vs. $0.98 \pm 1.27\%/year$, $p < 0.001$)。Non-calcified PAV の進行は stain 内服群で有意に遅く($0.492.39\%/year$ vs. $1.062.42\%/year$, $p < 0.001$)、high-risk plaque の出現は有意に少なかった($0.9\%/year$ vs. $1.6\%/year$, $p < 0.001$)。%DS $>50\%$ に進行する頻度は両群で有意差を認めなかった(1.0% vs. 1.4% , $p > 0.05$)。Statin 使用により、total PAV の進行は 21%、high-risk plaque の出現は 35%減少した。

Meta-analysis

Andelius ら(2018)は statin の plaque への効果を検討した[5]。対象は 12 研究で、intensive statin therapy 群が 199 例、moderate statin therapy 群が 404 例、control 群が 189 例であった。観察期間は 14.5 ± 9.5 ヶ月であった。Total plaque volume (TPV)は intensive statin therapy 群では有意に減少していた(-20.87mm^3 ; 95% CI -31.17 - -10.56 ; $p < 0.001$)が、moderate statin therapy 群では有意の変化はなく(-1.67mm^3 ; 95% CI 9.99 - 6.55 ; $p = 0.69$)、control 群では有意に増加していた(14.96mm^3 ; 95% CI 5.28 - 24.64 ; $p = 0.002$)。Mean volume regression は intensive statin therapy 群では -3.6% 、moderate statin therapy 群では -0.7% であり、control 群では $+5.8\%$ の progression を認めた。Statin therapy により non-calcified plaque volume は 7.62mm^3 (95% CI -17.38 - 2.13 ; $p = 0.124$) 減少し、low attenuation plaque volume も 5.84mm^3 (95% CI -8.02 - 3.66 ; $p < 0.001$) 有意に減少した。しかし、calcified plaque volume は 11.83mm^3 (95% CI 3.37 - 20.29 ; $p = 0.006$) 有意に増加し、calcium signal intensity も 21.99 (95% CI 9.2 - 34.8 ; $p < 0.001$) 有意に増加していた。

Overview

Intensive statin therapy により、total plaque volume、non-calcified plaque volume、low attenuation plaque volume は減少し(regression)、high-risk plaque の頻度は減少するとの報告が多い。一方で、calcified plaque volume はほぼすべての研究で増加すると報告されている。

【文献】

1. Inoue K, Motoyama S, Sarai M, Sato T, Harigaya H, Hara T, Sanda Y, Anno H, Kondo T, Wong ND, Narula J, Ozaki Y. Serial Coronary CT Angiography-Verified Changes in Plaque Characteristics as an End Point: Evaluation of Effect of Statin Intervention. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 691-698.
2. Li Z, Hou Z, Yin W, Liu K, Gao Y, Xu H, Yu F, Ma Z, Yu W, Yang L, Lu B. Effects of Statin Therapy on Progression of Mild Noncalcified Coronary Plaque Assessed by Serial Coronary Computed Tomography Angiography: A Multicenter Prospective Study. *Am Heart J* 2016; 180: 29-38.
3. Shin S, Park HB, Chang HJ, Arsanjani R, Min JK, Kim YJ, Lee BK, Choi JH, Hong GR, Chung N. Impact of Intensive LDL Cholesterol Lowering on Coronary Artery Atherosclerosis Progression: A Serial CT Angiography Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 437-446.
4. Lee SE, Chang HJ, Sung JM, Park HB, Heo R, Rizvi A, Lin FY, Kumar A, Hadamitzky M, Kim YJ, Conte E, Andreini D, Pontone G, Budoff NJ, Gottlieb I,

- Lee BK, Chun EJ, Cademartiri F, Maffei E, Marques H, Leipsic JA, Shin S, Choi JH, Chinnaiyan K, Raff G, Virmani R, Samady H, Stone PH, Berman DS, Narula J, Shaw LJ, Bax JJ, Min JK. Effects of Statins on Coronary Atherosclerotic Plaques: The PARADIGM Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 1475-1484.
5. Andelius L, Mortensen MB, Nørgaard BL, Abdulla J. Impact of Statin Therapy on Coronary Plaque Burden and Composition Assessed by Coronary Computed Tomographic Angiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19: 850-858.

第 12 章 CABG 後の評価

CABG 後の graft の評価については多くの報告がある。

Ropers ら(2006)は CABG 後の 50 例(138 graft)に MDCT を行い、造影所見と比較した [1]。すべての graft が評価可能で、patent (n=100)か、occluded (n=38)かの評価は全例で一致していた。開存していた graft の狭窄度の評価は感度 100%、特異度 94%であった。Segment 別では native coronary artery および distal runoff vessel の評価は感度 86%、特異度 76%であった。患者別では少なくとも 1 個の狭窄あり、または少なくとも 1 個の評価できない segment ありを陽性とする、感度は 97%、特異度は 86%であった。

Meyer ら(2007)は CABG 後の 138 例(418 graft)に MDCT および造影検査を行った [2]。Graft の開存および狭窄検出の感度は 97%、特異度は 97%、陽性適中率は 93%、陰性適中率は 99%であった。動脈 graft と静脈 graft では検出能に有意差を認めなかった。

Weustink ら(2009)は CABG 後の 52 例に MDCT と造影検査を施行した [3]。152 の graft segment と 142 の distal runoffs vessel を評価した。Native coronary segment は non-grafted segment (n = 118)と grafted segment (n = 289)に分けた。50%以上の有意狭窄の診断能は distal runoff では、感度 95% (95% CI 73%-100%)、特異度 100% (95% CI 96%-100%)、陽性適中率 100% (95% CI 79%-100%)、陰性適中率 99% (95% CI 95%-100%)であった。Grafted native coronary artery での診断能は感度 100% (95% CI 97%-100%)、特異度 96% (95% CI 90%-98%)、陽性適中率 97% (95% CI 93%-99%)、陰性適中率 100% (95% CI 95%-100%)であった。Non-grafted native coronary artery での診断能は感度 97% (95% CI 83%-100%)、特異度 92% (95% CI 83%-96%)、陽性適中率 83% (95% CI 67%-92%)、陰性適中率 99% (95% CI 92%-100%)であった。

また、CABG 後の予後予測に MDCT 所見が有用であることが報告されている。

Small ら(2011)は CABG 例 657 例に MDCT を施行し、平均 20 カ月の経過観察を行った [4]。その間、44 例の死亡を認めた。MDCT 所見は unprotected coronary territory (UCT) および native vessel disease と graft patency の総和である coronary artery protection score (CAOS)で評価した。死亡の予測因子は単変量解析では LVEF、creatinine、native vessel disease の程度、UCT、CAPS、EuroSCORE であった。多変量解析では EuroSCORE に加え、UCT および CAPS が有意な予測因子であった。

Mushtaq ら(2014)は CABG 例 698 例に MDCT を施行し、73.5±14 ヶ月の経過観察を行った [5]。心事故(心臓死・心筋梗塞・不安定狭心症・血行再建術)は 347 例に認めた。CABG の評価法として number of unprotected coronary territories (UCTs)と coronary artery protection score (CAPS)を用いた。多変量解析では UCTs 高値が心臓死・心筋梗塞の予後予測因子であった(HR 7.78 for UCT 2, p<0.0001, HR 10.18 for UCT3, p<0.0007)。心臓死・心筋梗塞回避生存率は UCT 0 で 86%、UCT 1 で 84%、UCT 2 で 53%、UCT 3 で 29%であった。心事故回避生存率は UCT 0 で 73%、UCT 1 で 49%、UCT 2 で 3%、UCT

3で0%であった。

Overview

MDCTによるCABG後のgraft評価は造影検査と同等であり、予後予測にも有用である。

【文献】

1. Ropers D, Pohle FK, Kuettner A, Pflederer T, Anders K, Daniel WG, Bautz W, Baum U, Achenbach S. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography in patients after bypass surgery using 64-slice spiral computed tomography with 330-ms gantry rotation. *Circulation* 2006; 114: 2334-2341.
2. Meyer TS, Martinoff S, Hadamitzky M, Will A, Kastrati A, Schömig A, Hausleiter J. Improved noninvasive assessment of coronary artery bypass grafts with 64-slice computed tomographic angiography in an unselected patient population. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 946-950.
3. Weustink AC, Nieman K, Pugliese F, Mollet NR, Meijboom WB, van Mieghem C, ten Kate GJ, Cademartiri F, Krestin GP, de Feyter PJ. Diagnostic Accuracy of Computed Tomography Angiography in Patients After Bypass Grafting: Comparison With Invasive Coronary Angiography. *Comparative Study JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 816-824.
4. Small GR, Yam Y, Chen L, Ahmed O, Al-Mallah M, Berman DS, Cheng VY, Chinnaiyan K, Raff G, Villines TC, Achenbach S, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Delago A, Dunning A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Lin F, Maffei E, Min JK, Shaw LJ, Chow BJ. Prognostic assessment of coronary artery bypass patients with 64-slice computed tomography angiography: anatomical information is incremental to clinical risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2389-2395.
5. Mushtaq S, Andreini D, Pontone G, Bertella E, Bartorelli AL, Conte E, Baggiano A, Annoni A, Formenti A, Trabattoni D, Veglia F, Alamanni F, Fiorentini C, Pepi M. Prognostic Value of Coronary CTA in Coronary Bypass Patients: A Long-Term Follow-Up Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 580-589.

第 13 章 ステント再狭窄の評価

ステント再狭窄の診断能力については非常に多くの報告がある。冠動脈有意狭窄の診断能についての研究と同様、感度(sensitivity, SEN)、特異度(specificity, SPE)、陽性適中率(positive predictive value, PPV)、陰性適中率(negative predictive value, NPV)の個々の研究間での差は患者背景の違いや再狭窄例の頻度(prevalence)によるものと考えられる。

year	author	n	assessable	SEN	SPE	PPV	NPV
16-detector							
2005	Cademartiri[1]	74	91.9%	83.3%	98.5%	83.3%	97.3%
2005	Gilard[2]	190	64% >3.0mm	86%	100%	100%	99%
			<3.0mm	54%	100%	100%	94%
2006	Watanabe[3]	31	83%	83%	90%	63%	86%
40-detector							
2005	Gaspar[4]	111	NA	72%	93%	65%	95%
64-detector							
2006	Mieghem[5]	74	95%	100%	91%	67%	100%
2007	Ehara[6]	81	88%	91%	93%	77%	98%
2007	Cademartiri[7]	182	92.7%	95.0%	93.0%	63.3%	99.3%
2007	Carrabba[8]	87	NA	84%	97%	92%	97%
2008	Hecht[9]	67	NA	94%	74%	39%	99%
2008	Manghat[10]	40	NA	85%	86%	61%	96%
2009	Andreini[11]	120	95%	87%	98%	92%	96%
Dual source							
2008	Pugliese[12]	100	NA	94%	92%	77%	98%
2009	Pfledere [13]	112	90%	84%	95%	73%	97%
2013	Eisentopf[14]	87	NA	100%	75%	44%	100%

Meta-analysis

Kumbhani ら(2009)は 14 研究(895 例、1,447 ステント)を対象に meta-analysis を行った[15]。ステントの 91%で評価が可能であった。感度は 91%、特異度は 91%、陽性適中率は 68%、陰性適中率は 98%であった。ROC curve による AUC は 0.96 であった。評価不能なステントも含んだ場合の感度は 87%、特異度は 84%、陽性適中率は 53%、陰性適中率は 97%であった。

Carrabba ら(2010)は 9 研究(598 例、978 ステント)を対象に meta-analysis を行った[16]。ステントの 91%で評価が可能であった。感度は 86%、特異度は 93%、positive likelihood

ratio は 12.32%、negative likelihood ratio は 0.18 であった。ROC curve による AUC は 0.94 であった。

【文献】

1. Cademartiri F, Mollet N, Lemos PA, Pugliese F, Baks T, McFadden EP, Krestin GP, de Feyter PJ. Usefulness of multislice computed tomographic coronary angiography to assess in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2005; 96: 799-802.
2. Gilard M, Cornily JC, Penneec PY, Le Gal G, Nonent M, Mansourati J, Blanc JJ, Bosch J. Assessment of coronary artery stents by 16 slice computed tomography. *Heart* 2006; 92: 58-61.
3. Watanabe M, Uemura S, Iwama H, Okayama S, Takeda Y, Kawata H, Horii M, Nakajima T, Hirohashi S, Kichikawa K, Ookura A, Saito Y. Usefulness of 16-slice multislice spiral computed tomography for follow-up study of coronary stent implantation. *Circ J* 2006; 70: 691-697.
4. Gaspar T, Halon DA, Lewis BS, Adawi S, Schliamser JE, Rubinshtein R, Flugelman MY, Peled N. Diagnosis of coronary in-stent restenosis with multidetector row spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1573-1579.
5. Van Mieghem CA, Cademartiri F, Mollet NR, Malagutti P, Valgimigli M, Meijboom WB, Pugliese F, McFadden EP, Ligthart J, Runza G, Bruining N, Smits PC, Regar E, van der Giessen WJ, Sianos G, van Domburg R, de Jaegere P, Krestin GP, Serruys PW, de Feyter PJ. Multislice spiral computed tomography for the evaluation of stent patency after left main coronary artery stenting: a comparison with conventional coronary angiography and intravascular ultrasound. *Circulation* 2006; 114: 645-653.
6. Ehara M, Kawai M, Surmely JF, Matsubara T, Terashima M, Tsuchikane E, Kinoshita Y, Ito T, Takeda Y, Nasu K, Tanaka N, Murata A, Fujita H, Sato K, Kodama A, Katoh O, Suzuki T. Diagnostic accuracy of coronary in-stent restenosis using 64-slice computed tomography: comparison with invasive coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 951-959.
7. Cademartiri F, Schuijf JD, Pugliese F, Mollet NR, Jukema JW, Maffei E, Kroft LJ, Palumbo A, Ardissino D, Serruys PW, Krestin GP, Van der Wall EE, de Feyter PJ, Bax JJ. Usefulness of 64-slice multislice computed tomography coronary angiography to assess in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2204-2210.
8. Carrabba N, Bamoshmoosh M, Carusi LM, Parodi G, Valenti R, Migliorini A,

- Fanfani F, Antonucci D. Usefulness of 64-slice multidetector computed tomography for detecting drug eluting in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1754-1758.
9. Hecht HS, Zaric M, Jelnin V, Lubarsky L, Prakash M, Roubin G. Usefulness of 64-detector computed tomographic angiography for diagnosing in-stent restenosis in native coronary arteries. *Am J Cardiol* 2008; 101: 820-824.
 10. Manghat N, Van Lingen R, Hewson P, Syed F, Kakani N, Cox I, Roobottom C, Morgan-Hughes G. Usefulness of 64-detector row computed tomography for evaluation of intracoronary stents in symptomatic patients with suspected in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1567-1573.
 11. Andreini D, Pontone G, Bartorelli AL, Trabattini D, Mushtaq S, Bertella E, Annoni A, Formenti A, Cortinovis S, Montorsi P, Veglia F, Ballerini G, Pepi M. Comparison of feasibility and diagnostic accuracy of 64-slice multidetector computed tomographic coronary angiography versus invasive coronary angiography versus intravascular ultrasound for evaluation of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1349-1358.
 12. Pugliese F, Weustink AC, Van Mieghem C, Alberghina F, Otsuka M, Meijboom WB, van Pelt N, Mollet NR, Cademartiri F, Krestin GP, Hunink MG, de Feyter PJ. Dual source coronary computed tomography angiography for detecting in-stent restenosis. *Heart* 2008; 94: 848-854.
 13. Pflederer T, Marwan M, Renz A, Bachmann S, Ropers D, Kuettner A, Anders K, Bamberg F, Daniel WG, Achenbach S. Noninvasive assessment of coronary in-stent restenosis by dual-source computed tomography. *Am J Cardiol* 2009; 103: 812-817.
 14. Eisentopf J, Achenbach S, Ulzheimer S, Layritz C, Wuest W, May M, Lell M, Ropers D, Klinghammer L, Daniel WG, Pflederer T. Low-dose Dual-Source CT Angiography With Iterative Reconstruction for Coronary Artery Stent Evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 458-465.
 15. Kumbhani DJ, Ingelmo CP, Schoenhagen P, Curtin RJ, Flamm SD, Desai MY. Meta-analysis of diagnostic efficacy of 64-slice computed tomography in the evaluation of coronary in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1675-1681.
 16. Carrabba N, Schuijf JD, de Graaf FR, Parodi G, Maffei E, Valenti R, Palumbo A, Weustink AC, Mollet NR, Accetta G, Cademartiri F, Antonucci D, Bax JJ. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography for the detection of in-stent restenosis: a meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2010; 17: 470-478.

第 14 章 Anomalous coronary artery

Anomalous coronary artery は先天性の冠動脈奇形で、その頻度は 1%程度とされている。そのほとんどは無症候で、今までは診断が困難であった。

High-risk anatomic feature としては、interarterial course、slit-like ostium、intramural course、acute take-off angle with tagenital vessel course、proximal narrowing of the anomalous vessel などがある。これらの high-risk 群では心筋虚血、心室性不整脈、心不全、心臓突然死などを発症しやすいことが知られている。CCTA はこれらの冠動脈奇形を検出する非常に優れた modality である。

Opolski ら(2013)は CCTA を受けた連続 8,522 例を対象に、anomalous coronary artery originating from the opposite sinus of Valsalva (ACAOS)の頻度を検討した[1]。その結果、ACAOS は 72 例(0.84%)に認めた。内訳は right-sided origins of the left main coronary artery (n = 11)、left anterior descending coronary artery (n = 9)、left circumflex coronary artery (n = 33)、left-sided origin of the right coronary artery (n = 20)であった。Interarterial course の 24 例の内、12 例(0.14%)は 有意の vessel compression を認め、6 例(0.07%)は high-risk と診断された、

Cheezum ら(2017)は CCTA を受けた 5,991 例中、103 例(1.7%)に ACAOS を認めた[2]。45%は CT で新たに発見された症例であった。ACAOS の内訳は 39%が interarterial (anomalous right coronary artery n=40、anomalous left coronary artery n=3)、38%が retroaortic、15%が subpulmonic、5%が prepulmonic、2%がその他であった。5.8 年の経過観察中、心臓死を 3 例、外科的の血行再建術を 20 例に認めた。血行再建術の予測因子は、心血管系の症状、proximal vessel narrowing $\geq 50\%$ 、length of narrowing >5.4 mm、interarterial course であった。

【文献】

1. Opolski MP, Pregowski J, Kruk M, Witkowski A, Kwiecinska S, Lubienska E, Demkow M, Hryniewiecki T, Michalek P, Ruzyllo W, Kepka C. Prevalence and Characteristics of Coronary Anomalies Originating From the Opposite Sinus of Valsalva in 8,522 Patients Referred for Coronary Computed Tomography Angiography. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1361-1367.
2. Cheezum MK, Ghoshhajra B, Bittencourt MS, Hulten EA, Bhatt A, Mousavi N, Shah NR, Valente AM, Rybicki FJ, Steigner M, Hainer J, MacGillivray T, Hoffmann U, Abbara S, Di Carli MF, Yeh DD, Landzberg M, Libberthson R, Blankstein R. Anomalous Origin of the Coronary Artery Arising From the Opposite Sinus:

Prevalence and Outcomes in Patients Undergoing Coronary CTA. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 224-235.

第3部 冠動脈以外の MDCT

第1章 Epicardial fat

Epicardial fat(EF)は心臓周囲に蓄積した脂肪で、内臓脂肪と同じ起源を有する。Epicardial fatは遊離脂肪酸や炎症性のサイトカインの豊富な源泉であることが知られている。冠動脈硬化は通常、酸化 LDL が内皮細胞より侵入し始まる(inside to outside)が、epicardial fat の存在は冠動脈の外側から動脈硬化が始まる(outside to inside)可能性を示唆するものである。Epicardial fat に関する研究は非常に多く、ひとつの学問分野をなしている。

Risk factor

Rosito ら(2008)は Framingham Heart Study (n=1,155)のデータを用いて、epicardial fat と metabolic risk factor、vascular calcification との関係を検討した[1]。Intrathoracic fat (ITF)および epicardial fat (EF)は body mass index ($r=0.41-0.51$, $P<0.001$)、waist circumference ($r=0.43-0.53$, $P<0.001$)、abdominal visceral fat (AVT) ($r=0.62-0.76$, $P<0.001$)と有意の相関を認めた。また、ITF および EF は中性脂肪($p<0.0001$)、LDL-C($p<0.0001$)、高血圧症($p<0.0001-0.01$)、耐糖能異常($p<0.0001-0.001$)、糖尿病($p=0.0005-0.009$)、metabolic syndrome ($p<0.0001$)と多変量解析後も有意の相関を認めた。EF は多変量解析後も CCS と有意の相関を認めた(OR 1.21; 95% CI: 1.005- 1.46; $p=0.04$)。ITF は多変量解析後も腹部大動脈の石灰化と有意の相関を認めた(OR 1.32; 95% CI 1.03-1.67; $p=0.03$)。

Hartiala ら(2015)は Cardiovascular Risk in Young Finns Study のデータを用いて、risk factor との関連を検討した[2]。EF volume (EFV)は男性、waist circumference、body-mass index (BMI)、carotidintima-media thickness (cIMT)、metabolic syndrome、apolipoprotein B、TC、LDL-C、HDL-C、TG、CRP、血圧、インシュリン、空腹時血糖、喫煙、アルコール、carotid distensibility、physical activity と相関していた。BMI で補正後は apolipoprotein B、喫煙、アルコール、metabolic syndrome のみが EFV と相関していた。

Lee ら(2016)は Framingham Heart Study Third Generation cohort のデータを用いて、subcutaneous adipose tissue (SAT)と visceral adipose tissue (VAT)の変化と risk factor との関連を検討した[3]。平均観察期間は 6.1 年であった。Fat volume の増加と fat attenuation(HU)の低下は risk factor の悪化と関連していた。Fat volume の 500ml の増加は高血圧症(OR 1.21 for SAT, OR 1.30 for VAT)、中性脂肪高値(OR 1.15 for SAT, OR 1.56 for VAT)、metabolic syndrome(OR 1.43 for SAT, OR 1.82 for VAT; all $p < 0.05$)と相関していた。これらの相関は body mass index、waist circumference、abdominal adipose tissue volumes の変化を補正後も認めた。

カルシウム・スコア

Bettencourt ら(2012)はCADの既往のない215例にMDCTを施行し、abdominal visceral fat (AVF) volume、EFV、CCSを測定した[4]。その結果、EFVが10ml増加すると、CCSは14%増加した。年齢、性、AVFで補正すると7.5%の増加となり、すべての因子を補正してもEFVが10ml増加すると、CCSは3.7%増加した。男性ではEFVが10ml増加すると、CCSは8%増加し、肥満のない例ではEFVが10ml増加すると、CCSは5%増加した。したがって、EFVは冠動脈硬化の程度と相関していた。

Mcclain ら(2013)はMulti-Ethnic Study of Atherosclerosis(MESA)のデータを用いて、EFVとCCSの関係を検討した[5]。EFVはCCSの有無(prevalence ratio [PR] per standard deviation [SD] 1.06; 95% CI 1.04-1.08)および程度([difference in log CCS per SD 0.15; 95% CI 0.09-0.21])と有意の相関を認めた。

Bos ら(2015)はRotterdam Study(n=2,298)のデータを用いて、EFVとCCSの関係を検討した[6]。その結果、EFVはCCSと有意の相関を認めた。Risk factorの補正後は男性でのみ、EFVはCCSと相関していた(difference in calcification volume per SD increase in EFV 0.12 ;95% CI 0.04-0.19)。

冠動脈狭窄

Gorter ら(2008)は狭心症患者128例にMDCTおよびCAGを施行した[7]。EFV、pericoronary fat thickness (PFT)、CCSを測定し、冠動脈硬化の重症度は有意狭窄枝の数で評価した。全体ではEFVおよびPFTは冠動脈硬化の重症度やCCSと有意の相関を認めなかった。しかし、BMI<27kg/m²以下の群(n=65)では多枝病変例は有意狭窄のない例と比べて、EFV(100 vs. 67 cm³, p=0.04)およびPFT(9.8 vs. 8.4mm, p=0.06)が大であった。また、CCSが高値例はCACsが0かわずかの例と比べて、EFV(108.0 vs. 69 cm³, p=0.02)およびPFT(10.0 vs. 8.2mm, p=0.01)が有意に大であった。

Sarin ら(2008)は151例にMDCTを施行し、EFVを測定した[8]。EFVは25~274ml(121±47ml)であった。CCSはEFV≥100mlの群で有意に高値であった(216±639 vs. 67±155, p=0.03)。また、EFV≥100mlの群で冠動脈疾患(46% vs. 31%, p<0.05)およびmetabolic syndrome(44% vs. 29%, p<0.05)の頻度が有意に高かった。

Djaberi ら(2008)は190例にMDCTを施行し、EFVを測定した[9]。EFVの平均は84±41mlであった。CCS>10の例のEFVはCCS≤10の例よりも有意に大であった(100±40 vs. 59±27ml, p<0.001)。EFV 73mlをcut-off値とした場合、CCS>10を予測する感度は77%、特異度は70%であった。冠動脈硬化例のEFVは冠動脈正常例よりも有意に大であった(99±40 vs. 63±31ml, p<0.001)。EFV 75mlをcut-off値とした場合、冠動脈疾患の存在を予測する感度は72%、特異度は70%であった。しかし、EFVは冠動脈疾患の重症度や範囲と有意の相関を認めなかった。

我々(2011)はCADの疑いの197例にMDCTおよびCAGを施行した[10]。EFVは 99.4 ± 40.0 ml (11.6 to 263.8 ml)で、CCSは 267.2 ± 605.1 (0 to 3780)であった。EFVとCCSの間には有意の相関を認めた ($r=0.210$, $p=0.003$)。EFV >100 mlの群のCCSはEFV <100 mlの群よりも有意に高値であった (384.0 ± 782.0 vs. 174.8 ± 395.6 , $p=0.016$)。有意狭窄の頻度はEFV >100 mlの群で有意に高かった (40.2% vs 22.7% , $p=0.008$)。また、EFVは高度狭窄例やCCS >400 の例で有意に大きかった。

High-risk plaque

Alexopoulosら(2010)は214例でCCTAを施行した[11]。EFVは冠動脈狭窄度と有意の相関を認めた ($p<0.001$)。EFVはmixed plaque (98 ± 47 ml)およびnon-calcified plaques (99 ± 36 ml)を有する例で、calcified plaque (63 ± 22 ml)を有するかplaquesのない(62 ± 33 ml)例よりも有意に大きかった ($p<0.001$)。多変量解析にてEFVはCCS ($\exp(B)=3.916$, $p<0.05$)、any plaque ($\exp(B)=4.532$, $p<0.01$)、non-calcified plaques ($\exp(B)=3.849$, $p<0.01$)、obstructive CAD ($\exp(B)=3.824$, $p<0.05$)の独立した予測因子であった。

Okaら(2012)は357例にCCTAを施行し、EFVとHRP (PRおよびLAPを含むnon-calcified plaque)の関係を検討した[12]。EFV ≥ 100 mlの群はEFV <100 mlの群に比べ、non-calcified plaque (74% vs. 59% , $p=0.003$)およびPRを伴うlow-density plaque (46% vs. 25% , $p<0.001$)の頻度が有意に高かった。多変量解析にてEFV ≥ 100 mlはPRを伴うlow-density plaqueの独立した予測因子であった (OR 2.56; 95% CI 1.38-4.85; $p=0.003$)。

Rajaniら(2013)はCADの既往のない402例にCCTAを施行した[13]。EFVはcalcified plaque例 (112 ± 55 cm³ vs. 89 ± 39 cm³)、partially calcified plaque例 (110 ± 57 cm³ vs. 98 ± 45 cm³)、and non-calcified plaque例 (115 ± 44 cm³ vs. 100 ± 52 cm³)で有意に大きかった。多変量解析ではEFVは $\geq 70\%$ の冠動脈狭窄 (OR 3.0; 95% CI 1.3-6.6; $p=0.008$)、any HRP features (OR 1.7; 95% CI 0.9-3.4; $p=0.04$)、low attention plaque (OR 2.4; 95% CI 1.1-5.1; $p=0.02$)の独立した予測因子であった。

我々(2018)は651例にCCTAを施行し、EFVにより3群に分けた (low-tertile [$n = 215$], 36-123 ml; middle-tertile [$n = 218$], 124-165 ml; high-tertile [$n = 218$], 166-489 ml)[14]。CCS >0 の頻度 (71.6% , 73.4% , 83.9% , $p=0.0047$)およびCCS >100 の頻度 (39.1% , 39.9% , 59.2% , $p<0.0001$)はhigh-tertile EFV群で有意に高かった。CCS >400 の頻度は徐々に増加した (17.2% , 25.7% , 33.1%)。Significant stenosis (36.2% vs. 27.0% , $p=0.0383$)、total coronary occlusion (5.5% vs. 0.9% , $p=0.0156$)、high-risk plaque (11.0% vs. 5.6% , $p=0.0368$)の頻度はhigh-tertile EFV群でlow-tertile EFV群に比べ、有意に高かった。心臓死・心筋梗塞の頻度 (0.9% , 2.3% , 6.4%)はhigh-tertile EFV群でlow-tertile EFV群に比べ、有意に高かった ($p = 0.0004$)。

予 後

Mahabadi ら(2009)は Framingham Heart Study Offspring cohort の 1,267 例に MDCT を行い、EFV、visceral abdominal adipose tissue (VAT) volume、intrathoracic fat (ITF) volume を測定し、心血管疾患との関連を検討した[15]。EFV (OR 1.32; 95%CI 1.11-1.5; p=0.002)および VAT (OR 1.35; 95%CI 1.11-1.57; p=0.003)は心血管疾患と有意に関連していたが、ITF (OR 1.14; 95%CI 0.93-1.39; p=0.22)は有意の関連を認めなかった。多変量解析ではその関連は有意ではなくなっていた。

Cheng ら(2010)は心疾患の既往のない 2,751 例に MDCT を行い、4 年間の経過観察を行った[16]。主要心血管事故(心臓死・心筋梗塞・脳卒中・血行再建術)を起こした 58 例と起こさなかった 174 例を比較した。EFV (101.8±49.2 vs. 84.9±37.7 cm³, p=0.007)および thoracic fat volume (TFV, 204.7±90.31 vs. 77±80.3 cm³, p=0.029)は主要心血管事故を起こした群で有意に高値であった。また、EFV>125 cm³ (33% vs. 14%, p=0.002)および TFV>250 cm³ (31% vs. 17%, p=0.025)の頻度が有意に高かった。多変量解析では EFV (OR 1.74; 95% CI 1.03-2.95)および TFV (OR 1.78; 95%CI 1.01-3.14)が主要心血管事故に有意に関連していた。

Forouzandeh ら(2013)は急性胸痛の 760 例に MDCT を行い、3.3 年間の経過観察を行った[17]。主要心血管事故を 45 例に認めた。主要心血管事故を起こした群は高齢 (64.8±13.9 vs. 53.7±13.4, p<0.01)で、男性が多く (60% vs. 40%, p<0.01)、Framingham risk score (中央値 16 vs. 4, p<0.01)および CCS (中央値 268 vs. 0, p<0.01)が有意に高値であった。主要心血管事故を起こした群は EFV (中央値 154 vs. 116ml, p<0.01)および TFV (中央値 330 vs. 223ml, p<0.01)が有意に高値であった。また、EFV>125ml (67% vs. 44%, p<0.01)および TFV>250ml (64% 対 42%, p<0.01)の頻度が有意に高かった。CACS、EFV、TFV は独立して、主要心血管事故に関連していた。

Tamarappoo ら(2010)は冠動脈疾患の既往のない 1,777 例に MDCT および SPECT を施行した[18]。SPECT 陽性の 73 例と陰性の 146 例を比較した。SPECT 陽性例は EFV (99.1±42.9 vs. 80.1±31.8 cm³, p=0.0003)および TFV (196.1±82.7 vs. 160.8±72.1 cm³, p=0.001)が有意に高値であった。また、EFV>125 cm³ (22% vs. 8%, p=0.004)および TFV>200 cm³ (40% vs. 19%, p=0.001)の頻度が有意に高かった。CCS で補正した後、EFV (OR 2.91; 95%CI 1.53-5.52; p=0.001)および TFV (OR 2.64; 95%CI 1.48-4.72; p=0.001)は心筋虚血の有意な予測因子であった。ROC による心筋虚血予測の AUC は CCS のみよりも、EFV あるいは TFV を加えた方が有意に良好であった (いずれも 0.68 vs. 0.75, p=0.04)。

Hainz Nixdorf Recall study では 4,093 例を 8.0±1.5 年経過観察し、130 例に心事故を認めた[19]。心事故の頻度は EFV の増加に伴い、上昇した(0.9% vs. 4.7% 1st vs. 4th quartile, p<0.001)。多変量解析では EFV が倍増すると心事故は 1.5 倍増加した(HR 1.54, 95% CI 1.09-2.19)。

Overview

Epicardial fat が多い例は冠動脈硬化を有する例が多く、しかも、予後不良例が多い。

心房細動 (AF)

Obadah ら(2010)は sinus rhythm 群(n=76)、paroxysmal AF 群(n=126)、persistent AF 群(n=71)の計 273 例で EFV を測定した[20]。AF 群の EFV は sinus rhythm 群よりも有意に大きかった(101.6 ± 44.1 ml vs. 76.1 ± 36.3 ml, $p < 0.001$)。Paroxysmal AF 群の EFV は sinus rhythm 群よりも有意に大きかった(93.9 ± 39.1 ml vs. 76.1 ± 36.3 ml, $p = 0.02$)。Persistent AF 群の EFV は paroxysmal AF 群よりも有意に大きかった(115.4 ± 49.3 ml vs. 93.9 ± 39.1 ml, $p = 0.001$)。EFV は paroxysmal AF (OR 1.11; 95% CI 1.01 to 1.23; $p=0.04$) および persistent AF (OR 1.18; 95% CI 1.05 to 1.33; $p=0.004$)と有意の相関を認めた。

Wong ら(2016)は EF と AF の関係について、63 研究(352,275 例)を対象とした meta-analysis を行った[21]。その結果、EFV が 1-SD 増加すると AF (OR 2.61; 95% CI 1.89-3.60)、paroxysmal AF (OR 2.14; 95% CI 1.45-3.16)、persistent AF (odds ratio, (OR 5.43; 95% CI 3.24-9.12)の頻度は有意に増加した。それに対し、abdominal adiposity や overall adiposity と AF の相関は弱かった(waist circumference 1-SD, OR 1.32; 95% CI 1.25-1.41, waist/hip ratio 1-SD, OR 1.11; 95% CI 1.08-1.14, body mass index 1-SD, OR 1.22; 95% CI 1.17-1.27)。

Maeda ら(2018)は catheter ablation 後の AF 患者 218 例で、EFV と AF 再発の関係を検討した[22]。多変量解析では EFV index (EFV/body surface area, ml/m²)は AF 再発の独立した予測因子であった。EFV index ≥ 85 ml/m² または EFV index cutoff ≥ 116 ml/m²により AF 再発の予測が可能であった。

【文献】

1. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasani RS, O'Donnell CJ, Fox CS. Pericardial Fat, Visceral Abdominal Fat, Cardiovascular Disease Risk Factors, and Vascular Calcification in a Community-Based Sample: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 605-613.
2. Hartiala O, Magnussen CG, Bucci M, Kajander S, Knuuti J, Ukkonen H, Saraste A, Rinta-Kiikka I, Kainulainen S, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Laitinen T, Lehtimäki T, Viikari JSA, Hartiala J, Juonala M, Raitakari OT. Coronary Heart Disease Risk Factors, Coronary Artery Calcification and Epicardial Fat Volume in the Young Finns Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 1256-1263.
3. Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, Massaro JM, Fox CS. Association of Changes in Abdominal Fat Quantity and Quality With Incident Cardiovascular Disease Risk Factors. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1509-1521.

4. Bettencourt N, Toshke AM, Rocha DLJ, Carvalho M, Sampaio F, Xará S, Leite-Moreira A, Gama ENV. Epicardial Adipose Tissue Is an Independent Predictor of Coronary Atherosclerotic Burden. *Int J Cardiol* 2012; 158: 26-32.
5. McClain J, Hsu F, Brown E, Burke G, Carr J, Harris T, Kritchevsky S, Szklo M, Tracy R, Ding J. Pericardial Adipose Tissue and Coronary Artery Calcification in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 1056-1063.
6. Bos D, Shahzad R, van Walsum T, van Vliet LJ, Franco OH, Hofman A, Niessen WJ, Vernooij MW, van der Lugt A. Epicardial Fat Volume Is Related to Atherosclerotic Calcification in Multiple Vessel Beds. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 1264-1269.
7. Gorter PM, de Vos AM, van der Graaf Y, Stella PR, Doevendans PA, Meijs MF, Prokop M, Visseren FL. Relation of epicardial and pericoronary fat to coronary atherosclerosis and coronary artery calcium in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 2008; 102: 380-385.
8. Sarin S, Wenger C, Marwaha A, Qureshi A, Go BD, Woomert CA, Clark K, Nassef LA, Shirani J. Clinical significance of epicardial fat measured using cardiac multislice computed tomography. *Am J Cardiol* 2008; 102: 767-771.
9. Djaberi R, Schuijf JD, van Werkhoven JM, Nucifora G, Jukema JW, Bax JJ. Relation of epicardial adipose tissue to coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1602-1607.
10. Iwasaki K, Matsumoto T, Aono H, Furukawa H, Samukawa M. Relationship between epicardial fat measured by 64-multidetector computed tomography and coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2011; 34: 166-171.
11. Alexopoulos N, McLean DS, Janik M, Arepalli CD, Stillman AE, Raggi P. Epicardial Adipose Tissue and Coronary Artery Plaque Characteristics. *Atherosclerosis* 2010; 210: 150-154.
12. Oka T, Yamamoto H, Ohashi N, Kitagawa T, Kunita E, Utsunomiya H, Yamazato R, Urabe Y, Horiguchi J, Awai K, Kihara Y. Association Between Epicardial Adipose Tissue Volume and Characteristics of Non-Calcified Plaques Assessed by Coronary Computed Tomographic Angiography. *Int J Cardiol* 2012; 161: 45-49.
13. Rajani R, Shmilovich H, Nakazato R, Nakanishi R, Otaki Y, Cheng VY, Hayes SW, Thomson LEJ, Friedman JD, Slomka PJ, Min JK, Berman DS, Dey D. Relationship of Epicardial Fat Volume to Coronary Plaque, Severe Coronary Stenosis, and High-Risk Coronary Plaque Features Assessed by Coronary CT Angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2013; 7: 125-132.

14. Iwasaki K, Urabe N, Kitagawa A, Nagao T. The association of epicardial fat volume with coronary characteristics and clinical outcome. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018; 34: 301-309.
15. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, O'Donnell CJ, Fox CS, Hoffmann U. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J* 2009; 30: 850-856.
16. Cheng VY, Dey D, Tamarappoo B, Nakazato R, Gransar H, Miranda-Peats R, Ramesh A, Wong ND, Shaw LJ, Slomka PJ, Berman DS. Pericardial fat burden on ECG-gated noncontrast CT in asymptomatic patients who subsequently experience adverse cardiovascular events. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 352-360.
17. Forouzandeh F, Chang SM, Muhyieddeen K, Zaid RR, Trevino AR, Xu J, Nabi F, Mahmarian JJ. Does quantifying epicardial and intrathoracic fat with noncontrast computed tomography improve risk stratification beyond calcium scoring alone? *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 58-66.
18. Tamarappoo B, Dey D, Shmilovich H, Nakazato R, Gransar H, Cheng VY, Friedman JD, Hayes SW, Thomson LE, Slomka PJ, Rozanski A, Berman DS. Increased pericardial fat volume measured from noncontrast CT predicts myocardial ischemia by SPECT. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 1104-1112.
19. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, Kälsch H, Bauer M, Kara K, Dragano N, Moebus S, Jöckel KH, Erbel R, Möhlenkamp S. Association of Epicardial Fat With Cardiovascular Risk Factors and Incident Myocardial Infarction in the General Population: The Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1388-1395.
20. Chekakie MOA, Welles CC, Metoyer R, Ibrahim A, Shapira AR, Cytron J, Santucci P, Wilber DJ, Akar JG. Pericardial Fat Is Independently Associated With Human Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 784-788.
21. Wong CX, Sun MT, Odutayo A, Emdin CA, Mahajan R, Lau DH, Pathak RK, Wong DT, Selvanayagam JB, Sanders P, Clarke R. Associations of Epicardial, Abdominal, and Overall Adiposity With Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e004378.
22. Maeda M, Oba K, Yamaguchi S, Arasaki O, Sata M, Masuzaki H, Shimabukuro M. Usefulness of Epicardial Adipose Tissue Volume to Predict Recurrent Atrial Fibrillation After Radiofrequency Catheter Ablation. *Am J Cardiol* 2018; 122: 1694-1700.

第2章 心筋の perfusion による心筋虚血の評価

1. Stress CT perfusion (stress CTP)

George ら(2009)は MPI が異常であった 40 例に adenosine stress CTP を行った[1]。心筋の perfusion は subendocardial 対 subepicardial の attenuation density の比を用いて判定した。MPI および冠動脈造影を gold standard とした CTP および CCTA の患者別の感度は 86%、特異度は 92%、陽性適中率は 92%、陰性適中率は 85%であった。血管別の感度は 79%、特異度は 91%、陽性適中率は 75%、陰性適中率は 92%であった。

Ko ら(2012)は 42 例(126 領域)で adenosine stress CTP および FFR 測定を行った[2]。CTP は FFR による虚血領域の 76%、非虚血領域の 84%を正しく判定できた。血管領域別の感度は 76%、特異度は 84%、陽性適中率は 82%、陰性適中率は 79%であった。CTP で perfusion defect があり狭窄度が 50%以上の場合、虚血に対する特異度は 98%であり、perfusion が正常で狭窄度が 50%未満の場合、虚血に対する特異度は 100%であった。

George ら(2012)は 50 例に MPI および adenosine stress CTP を行った[3]。CCTA による MPI の心筋虚血検出の感度は 56%、特異度は 75%、陽性適中率は 56%、陰性適中率は 75%で、ROC による AUC は 0.65 であった。CTP による MPI の心筋虚血検出の感度は 72%、特異度は 91%、陽性適中率は 81%、陰性適中率は 85%で、ROC による AUC は 0.81 ($p < 0.001$)であった。両方の検査を合わせた場合の MPI の心筋虚血検出の感度は 100%、特異度は 81%、陽性適中率は 50%、陰性適中率は 100%で、ROC による AUC は 0.92 ($p < 0.001$)であった。

Bettencourt ら(2013)は 101 例に CTP、MRI、CAG(含 FFR 測定)を施行した[4]。CTP の感度は 89%、特異度は 83%、陽性適中率は 80%、陰性適中率は 90%、accuracy は 85%であった。MRI の感度は 89%、特異度は 88%、陽性適中率は 85%、陰性適中率は 91%、accuracy は 88%であった。

CORE320 study(2014)では 381 を対象に stress CTP の flow-limiting CAD (CAG で %DS $\geq 50\%$ かつ MPI で perfusion deficit あり)の検出能を検討した[5]。その結果、ROC の AUC は 0.87 (95% CI 0.84-0.91)であった。CCTA+CTP の感度は 80% (95% CI 72-86%)、特異度は 74% (95% CI 68-80%)、陽性適中率は 65% (95% CI 58-72%)、陰性適中率は 86% (95% CI 80-90%)であった。

PERFECION study(2019)では CAG および FFR 測定を施行した 147 例を対象に、CCTA、FFRCT、CTP を比較した[6]。血管別の感度、特異度、陽性適中率、陰性適中率、accuracy は CCTA では各々 99%、76%、100%、61%、82%、CCTA+FFRCT では各々 88%、94%、95%、84%、92%、CCTA+stress-CTP では各々 92%、95%、97%、87%、94%であった。患者別の特異度、陽性適中率、陰性適中率、accuracy は CCTA では各々 95%、54%、94%、63%、73%、CCTA+FFRCT では各々 90%、85%、92%、83%、87%、CCTA+stress-CTP では各々 98%、87%、99%、86%、92%であった。FFR 陽性を予測する AUC は血管別では CCTA 0.89、CCTA+FFRCT 0.93、cCTA+CTP 0.92 であった。患者別では CCTA 0.90、CCTA+FFRCT

0.94、cCTA+CTP 0.93 であった。したがって、CCTA+FFRCT と cCTA+CTP の AUC は同等であった。

Overview

Stress CTP により MPI に近い精度で心筋虚血の診断が可能である。ただし、2 回撮影するため、被曝量および造影剤量が 2 倍になる。

【文献】

1. George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Kitagawa K, Chang HJ, Bluemke DA, Becker L, Yousuf O, Texter J, Lardo AC, Lima JA. Adenosine stress 64- and 256-row detector computed tomography angiography and perfusion imaging: a pilot study evaluating the transmural extent of perfusion abnormalities to predict atherosclerosis causing myocardial ischemia. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 174-182.
2. Ko BS, Cameron JD, Meredith IT, Leung M, Antonis PR, Nasis A, Crossett M, Hope SA, Lehman SJ, Troupis J, DeFrance T, Seneviratne SK. Computed tomography stress myocardial perfusion imaging in patients considered for revascularization: a comparison with fractional flow reserve. *Eur Heart J* 2012; 33: 67-77.
3. George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Vavere AL, Bengel FM, Lardo AC, Lima JA. Computed tomography myocardial perfusion imaging with 320-row detector computed tomography accurately detects myocardial ischemia in patients with obstructive coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 333-340.
4. Bettencourt N, Chiribiri A, Schuster A, Ferreira N, Sampaio F, Pires-Morais G, Santos L, Melica B, Rodrigues A, Braga P, Azevedo L, Teixeira M, Leite-Moreira A, Silva-Cardoso J, Nagel E, Gama V. Direct comparison of cardiac magnetic resonance and multidetector computed tomography stress-rest perfusion imaging for detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1099-1107.
5. Rochitte CE, George RT, Chen MY, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Miller JM, Niinuma H, Yoshioka K, Kitagawa K, Nakamori S, Laham R, Vavere AL, Cerci RJ, Mehra VC, Nomura C, Kofoed KF, Jinzaki M, Kuribayashi S, de Roos A, Laule M, Tan SY, Hoe J, Paul N, Rybicki FJ, Brinker JA, Arai AE, Cox C, Clouse ME, Di Carli MF, Lima JAC. Computed Tomography Angiography and Perfusion to Assess Coronary Artery Stenosis Causing Perfusion Defects by Single Photon Emission Computed Tomography: The CORE320 Study. *Eur Heart J* 2014; 35: 1120-1130.
6. Pontone G, Baggiano A, Andreini D, Guaricci AI, Guglielmo M, Muscogiuri G,

Fusini L, Fazzari F, Mushtaq S, Conte E, Calligaris G, De Martini S, Ferrari C, Galli S, Grancini L, Ravagnani P, Teruzzi G, Trabattoni D, Fabbiochi F, Lualdi A, Montorsi P, Rabbat MG, Bartorelli AL, Pepi M. Stress Computed Tomography Perfusion Versus Fractional Flow Reserve CT Derived in Suspected Coronary Artery Disease: The PERFECTION Study. JACC Cardiovasc Imaging 2019; 12: 1487-1497.

2. CT perfusion at rest

Nagaoら(2009)は75例でMDCTとMPIを行った[1]。MPIでは心筋虚血を40例に認めた。MDCTでのischemic patternは収縮期に心内膜下のhypoenhancementを認め、拡張期にはnormal enhancementであるパターンと定義した。MDCTによる心筋虚血検出の感度は90%、特異度は83%、陽性適中率は86%、陰性適中率は88%であった。

Kachenouraら(2009)は84例にMDCTを施行し、myocardial perfusionの評価を行った[2]。彼らはmyocardial hypoenhancementを64例中29例、47の血管領域に認め、36領域が異常であると判定された。36領域中、10領域(28%)は陳旧性心筋梗塞に一致し、26領域(72%)は有意狭窄の領域であった。

我々(2011)は冠動脈疾患患者131例にMDCTを施行した[3]。76例は血行再建術前後でMDCTを施行した。Myocardial perfusion defect (MPD)は拡張期のCT値が50HU未満のhypoenhancement areaと定義した。狭窄度別のMPDの頻度は狭窄度が70-90% (A群, n=40)、50-69% (B群, n=34)、30-49% (C群, n=42)、10-29% (D群, n=15)の群で各々60.0%、2.4% (p=0.0176)、4.8%(p<0.0001)、0%(p<0.0001)であった。A群、B群の全例とC群の2例が血行再建術を受けた。術後のMDCTではA群の3例を除いて、全例でMPDが改善していた。

Overview

安静時の心筋 perfusion 像でも、ある程度心筋虚血の評価ができることが示されている。しかし、MDCTでのhypoperfusionの評価法については確立したものはない。

【文献】

1. Nagao M, Matsuoka H, Kawakami H, Higashino H, Mochizuki T, Ohshita A, Kohno T, Shigemi S. Detection of myocardial ischemia using 64-slice MDCT. Circ J 2009; 73: 905-911.
2. Kachenoura N, Gaspar T, Lodato JA, Bardo DM, Newby B, Gips S, Peled N, Lang RM, Mor-Avi V. Combined assessment of coronary anatomy and myocardial

perfusion using multidetector computed tomography for the evaluation of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1487-1494.

3. Iwasaki K, Matsumoto T. Myocardial perfusion defect in patients with coronary artery disease demonstrated by 64-multidetector computed tomography at rest. *Clin Cardiol* 2011; 34: 454-460.

第3章 心筋 viability の評価

Gupta ら(2011)は非造影の MDCT 所見より心筋梗塞を検出できることを報告している[1]。彼らは MPI にて非可逆性の灌流欠損を認めた 62 例と MPI が正常の 60 例を対象に比較した。陳旧性心筋梗塞部分は非造影 CT にて、hypo-attenuation area として検出された。MPI にて灌流欠損を認めた 62 例中、57 例に梗塞所見を認めた。感度は 92%、特異度は 72%、陽性適中率は 77%、陰性適中率は 90%であった。心筋領域別の感度は 70%、特異度は 85%、陽性適中率は 57%、陰性適中率は 91%であった。ROC curve による心筋 CT 値の最適 cutoff 値は 21.7 HU で、感度は 97.4%、特異度は 99.7%であった。

心筋梗塞サイズ測定および心筋 viability 判定の gold standard は MRI による delayed enhancement であるが、MDCT による delayed enhancement から同様の所見が得られることが報告されている。

Mahnken ら(2005)は PCI を施行した急性心筋梗塞例 28 例を対象に発症 2 週間以内に MDCT および MRI を行い、各々の late enhancement 所見を比較した[2]。Late enhancement による slice 当たりの梗塞サイズは MRI では $31.2 \pm 22.5\%$ 、MDCT では $33.3 \pm 23.8\%$ で良好な一致を認めた ($\kappa=0.878$)。MDCT 造影早期の梗塞サイズは $24.5 \pm 18.3\%$ で、MRI late enhancement との一致率はより低かった ($\kappa=0.635$)。

Habis ら(2007)は初回急性心筋梗塞患者 36 例を対象に、冠動脈造影 24 \pm 11 分後に MDCT を行い、late hyperenhancement の有無を判定した[3]。彼らは no hyperenhancement および subendocardial hyperenhancement は viability あり、transmural hyperenhancement は viability なしと判定し、4 週間後に施行した dobutamine stress echocardiography による viability 判定と比較検討した。576 segment における一致率は 97%で、感度は 98%、特異度は 94%、陽性適中率は 99%、陰性適中率は 79%であった。患者別では、感度は 92%、特異度は 100%、陽性適中率は 100%、陰性適中率は 85%であった。

Chiou ら(2008)は陳旧性心筋梗塞患者 101 例を対象に MDCT、MPI (TI-SPECT)、dobutamine エコーを行った[4]。MDCT による late enhancement (MDCT-LE)は造影剤投与 15 分後の撮影により判定した。MDCT-LE により 101 例中、97 例(96%)で心筋梗塞を検出した。局所壁運動異常のある 486 segment において、MDCT-LE の範囲を心筋の 50%以上とした場合、MPI および dobutamine エコーとの viability 判定の一致は各々 k value が 0.555、0.498 で modest であった。MDCT-LE の範囲を心筋の 75%以上とした場合、MPI および dobutamine エコーで nonviable と判断された頻度は各々 87.8%、92.2%であった。

Sato ら(2012)は PCI を施行した急性心筋梗塞 102 例を対象に MDCT を施行し、delayed enhancement のサイズと予後の関係を検討した[5]。24 \pm 10 か月の経過観察中に 19 例の心事故を認めた。Delayed enhancement のサイズにより 3 群に分けたところ、最も大きい群の心事故が他の 2 群に比べて有意に多かった ($p<0.0001$)。多変量解析では delayed

enhancement のサイズが心事故の独立した予測因子であった（サイズが最大対最小 HR 16.1; 95% CI 1.45-72.4; p=0.022, サイズが最大対中間 HR 5.06; 95% CI 1.25-22.7; p=0.039）。

Overview

MDCTによる delayed enhancement から MRI とほぼ同様の所見が得られる。

【文献】

1. Gupta M, Kadakia J, Hacioglu Y, Ahmadi N, Patel A, Choi T, Yamada G, Budoff M. Non-contrast cardiac computed tomography can accurately detect chronic myocardial infarction: Validation study. *J Nucl Cardiol* 2011; 18: 96-103.
2. Mahnken AH, Koos R, Katoh M, Wildberger JE, Spuentrup E, Buecker A, Günther RW, Kühl HP. Assessment of myocardial viability in reperfused acute myocardial infarction using 16-slice computed tomography in comparison to magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2042-2047.
3. Habis M, Capderou A, Ghostine S, Daoud B, Caussin C, Riou JY, Brenot P, Angel CY, Lancelin B, Paul JF. Acute myocardial infarction early viability assessment by 64-slice computed tomography immediately after coronary angiography: comparison with low-dose dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1178-1185.
4. Chiou KR, Liu CP, Peng NJ, Huang WC, Hsiao SH, Huang YL, Chen KH, Wu MT. Identification and viability assessment of infarcted myocardium with late enhancement multidetector computed tomography: comparison with thallium single photon emission computed tomography and echocardiography. *Am Heart J* 2008; 155: 738-745.
5. Sato A, Nozato T, Hikita H, Akiyama D, Nishina H, Hoshi T, Aihara H, Kakefuda Y, Watabe H, Hiroe M, Aonuma K. Prognostic value of myocardial contrast delayed enhancement with 64-slice multidetector computed tomography after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 730-738.

第4章 大動脈弁狭窄症の評価

Aortic valve area

Fuachtner ら(2006)は46例のAS患者に16列MDCTを施行し、30例ではTTE所見との比較を行った[1]。MDCTによるAS検出の感度は100%、特異度は93.7%であった。MDCTによるaortic valve area (AVA)とTTEによるAVAは良好な相関を認めた($r=0.89$, $p<0.001$)。Bland-Altman plotでは両modality間で良好な一致を認めた。

Laissy ら(2007)は40例のAS患者にMDCTとTTEを行い、検討した[2]。AVAはMDCTでは $0.87\pm 0.22\text{ cm}^2$ 、TTEでは $0.81\pm 0.20\text{ cm}^2$ で、良好な相関を認めた($r=0.77$, $p<0.001$)が、MDCTがやや過大評価していた。

Roper ら(2009)はASの50例にMDCT、TTE、心臓カテーテル検査を行い、3者の所見を比較した[3]。AVAはMDCTでは $1.16\pm 0.47\text{ cm}^2$ 、TTEでは $1.04\pm 0.45\text{ cm}^2$ ($r=0.93$, $p<0.001$)、カテーテル検査では $1.06\pm 0.45\text{ cm}^2$ ($r=0.97$, $p<0.001$)で、良好な相関を認めた。しかし、MDCTではTTE($+0.12\pm 0.17\text{ cm}^2$)やカテーテル検査($+0.10\pm 0.12\text{ cm}^2$)と比べて、軽度のしかし有意な過大評価をしていた。

Overview

MDCTによるASのAVAの評価はTEEによる評価をほぼ同等であるが、多少、過大評価する傾向がある。

予 後

また、大動脈弁石灰化の定量的評価に予後予測能を認める報告もある。

Clavel ら(2014)はAS患者794例のaortic valve calcification (AVC)を測定した[4]。AVCの評価はabsolute AVC load およびAVC density (ratio of absolute AVC to cross-sectional area of aortic annulus)を用いた。多変量解析ではsevere absolute AVC (adjusted HR 1.75; 95% CI 1.04-2.92; $p=0.03$)およびsevere AVC density (adjusted HR 2.44; 95% CI 1.37-4.37; $p=0.002$)が内科的治療群の死亡の独立した予測因子であった。また、severe absolute AVC (adjusted HR 1.71; 95% CI 1.12-2.62; $p=0.01$)およびsevere AVC density (adjusted HR 2.22; 95% CI 1.40-3.52; $p=0.001$)はaortic valve implantationsで補正後の死亡の独立した予測因子であった。

Pawade ら(2018)はAS患者918例のaortic valve calcification (AVC)を測定した[5]。Severe ASの閾値は女性が1,377 Agatston unit (C statistic 0.92)、男性が2,062 Agatston unit (C statistic 0.89)であった。多変量解析ではAVCは死亡・大動脈弁置換術の独立した予測因子であった (HR 3.90; 95% CI 2.19-6.78; $p<0.001$)。心エコー所見と一致しない210例においても、AVCは死亡・大動脈弁置換術の独立した予測因子であった (HR 3.67; 95% CI 1.39-9.73; $p=0.010$)。

【文献】

1. Feuchtner GM, Dichtl W, Friedrich GJ, Frick M, Alber H, Schachner T, Bonatti J, Mallouhi A, Frede T, Pachinger O, zur Nedden D, Müller S. Multislice computed tomography for detection of patients with aortic valve stenosis and quantification of severity. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1410-1417.
2. Laissy JP, Messika-Zeitoun D, Serfaty JM, Sebban V, Schouman-Claeys E, Iung B, Vahanian A. Comprehensive evaluation of preoperative patients with aortic valve stenosis: usefulness of cardiac multidetector computed tomography. *Heart* 2007; 93: 1121-1125.
3. Ropers D, Ropers U, Marwan M, Schepis T, Pflederer T, Wechsel M, Klinghammer L, Flachskampf FA, Daniel WG, Achenbach S. Comparison of dual-source computed tomography for the quantification of the aortic valve area in patients with aortic stenosis versus transthoracic echocardiography and invasive hemodynamic assessment. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1561-1567.
4. Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, Araoz PA, Michelena HI, Cueff C, Larose E, Miller JD, Vahanian A, Enriquez-Sarano M. Impact of Aortic Valve Calcification, as Measured by MDCT, on Survival in Patients With Aortic Stenosis: Results of an International Registry Study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1202-1213.
5. Pawade T, Clavel MA, Tribouilloy C, Dreyfus J, Mathieu T, Tastet L, Renard C, Gun M, Jenkins WSA, Macron L, Sechrist JW, Lacomis JM, Nguyen V, Gay LG, Calabria HC, Ntalas I, Carlidge RG, Prendergast B, Rajani R, Evangelista A, Cavalcante JL, Newby DE, Pibarot P, Zeitoun DM, Dweck MR. Computed Tomography Aortic Valve Calcium Scoring in Patients With Aortic Stenosis. Multicenter Study *Circ Cardiovasc Imaging* 2018; 11: e007146.

第5章 弁膜症例での冠動脈評価

Gilard ら(2006) は大動脈弁狭窄症の 55 例を対象に 16 列 MDCT を行い、CAG と比較した。冠動脈の有意狭窄検出の MDCT の感度は 100%、特異度は 80%、positive predictive value は 55%、negative predictive value は 100%であった。CCS が 1,000 未満の例では 80%の症例で CAG が不要であった。CCS が 1,000 以上の例では 94%の症例で CAG が必要であった。

Reantd ら(2006) は弁膜症症例 40 例を対象に 16 列 MDCT を行い、CAG と比較した。冠動脈 600 枝のうち、77.3%で評価可能であった。冠動脈の有意狭窄検出の MDCT の感度は 77.7%、特異度は 98%、positive predictive value は 42.4%、negative predictive value は 99%であった。

Meijboom ら(2006)は弁膜症症例 70 例を対象に MDCT を行い、CAG と比較した。患者別の MDCT の有意狭窄検出の感度は 100%、特異度は 92%、positive predictive value は 82%、negative predictive value は 100%であった。

Scheffel ら(2006) は大動脈弁閉鎖不全症の 50 例を対象に MDCT を行い、CAG と比較した。冠動脈の有意狭窄検出の MDCT の感度は 100%、特異度は 95%、positive predictive value は 87%、negative predictive value は 100%であった。70%の症例で CAG が不要であった。

Meta-analysis

Opolski ら(2016)は 17 研究(n=1,107)を対象に meta-analysis を施行した。その結果、50%以上の有意狭窄の診断能は感度が 93% (95% CI 86-97)、特異度が 89% (95% CI 86-91)、negative likelihood ratio (LR)が 0.07 (95% CI 0.04-0.16)、positive LR が 8.44 (95% CI 6.49-10.99)であった。特異度と positive LR は非 AS 群で AS 群に比べ、有意に高かった(96% vs. 87%, 21.2 vs. 7.4)。

Overview

弁膜症症例においても、高度の石灰化がなければ冠動脈狭窄の評価は大部分の症例で可能である。

【文献】

1. Gilard M, Cornily JC, Pennec PY, Joret C, Le Gal G, Mansourati J, Blanc JJ, Boschat J. Accuracy of multislice computed tomography in the preoperative assessment of coronary disease in patients with aortic valve stenosis. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 2020-2024.

2. Reant P, Brunot S, Lafitte S, Serri K, Leroux L, Corneloup O, Iriart X, Coste P, Dos Santos P, Roudaut R, Laurent F. Predictive value of noninvasive coronary angiography with multidetector computed tomography to detect significant coronary stenosis before valve surgery. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1506-1510.
3. Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA, Kluin J, Weustink AC, Pugliese F, Vourvouri E, Cademartiri F, Bogers AJ, Krestin GP, de Feyter PJ. Pre-operative computed tomography coronary angiography to detect significant coronary artery disease in patients referred for cardiac valve surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1658-1665.
4. Scheffel H, Leschka S, Plass A, Vachenaer R, Gaemperli O, Garzoli E, Genoni M, Marincek B, Kaufmann P, Alkadhi H. Accuracy of 64-slice computed tomography for the preoperative detection of coronary artery disease in patients with chronic aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 2007; 100: 701-706.
5. Opolski MP, Staruch AD, Jakubczyk M, Min JK, Gransar H, Staruch M, Witkowski A, Kepka C, Kim WK, Hamm CW, Möllmann H, Achenbach S. CT Angiography for the Detection of Coronary Artery Stenoses in Patients Referred for Cardiac Valve Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *Review JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 1059-1070.

第6章 MDCTによる左心耳血栓の検出

Martinez ら (2009)は MDCT (early phase only, non-gating)と TEE を行った 420 例を検討した[1]。380 例は正常 (fully opacified)であったが、40 例は異常 (underfilled)であった。その内、TEE で血栓が 9 例に確認された。感度は 100%、特異度は 92%、陽性適中率は 23%、陰性適中率は 100%であった。左心耳が underfilling であった例の emptying velocity は正常よりかなり低下していた。

Hur ら (2009)は脳卒中患者 55 例に MDCT (early and late phase, non-gating)と TEE を行った[2]。左心耳血栓は 14 例に認めた。感度は 100%、特異度は 98%、陽性適中率は 93%、陰性適中率は 100%であった。Late phase の左心耳と大動脈の CT 値の比 (LAA/AA) をみると血栓例は 0.29 ± 0.12 HU、血流停滞例は 0.85 ± 0.12 HU で、前者で有意に低かった ($p < 0.001$)。

Kim ら (2010)は脳塞栓疑いの 314 例で MDCT (early and late phase, gated)と TEE を行った[3]。結果は下記のようになり、感度は 100%、特異度は 97.9%、陽性適中率は 79.3%、陰性適中率は 100%であった。

TEE	none	mild-moderate SEC	severe SCE	thrombus
n	187	77	27	23
no filling defect	185	10	0	0
early filling defect	2	67	27	23
persistent filling defect	0	0	6	23
LAA/AA>0.50			6	0

Sawit ら (2012)は 176 例に MDCT (early and late phase, gated)と TEE を行った[4]。結果は下記のようになり、感度は 100%、特異度は 84%、陽性適中率は 15%、陰性適中率は 100%であった。

TEE	none	thrombus
n	68	2
no filling defect	57	0
early filling defect	11	2
persistent filling defect	0	2

SEN 100%, SPE 84%, PPV 15%, NPV 100%

Meta-analysis

Romero ら (2013)は 9 つの研究(2,955 例)を対象に meta-analysis を行った[5]。左房・左

心耳血栓の頻度は 8.9%であった。MDCT の血栓検出の感度は 96%、特異度は 92%、陽性適中率は 41%、陰性適中率は 99%、diagnostic accuracy は 94%であった。Delayed imaging も行った研究では感度は 100%、特異度は 99%、陽性適中率は 92%、陰性適中率は 100%、diagnostic accuracy は 99%であった。

Overview

MDCT、特に early および late phase の 2 相を撮影する方法は非常に精度が高く、TEE の不快さおよびリスクを回避できる。

【文献】

1. Martinez MW, Kirsch J, Williamson EE, Syed IS, Feng D, Ommen S, Packer DL, Brady PA. Utility of nongated multidetector computed tomography for detection of left atrial thrombus in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 69-76.
2. Hur J, Kim YJ, Lee HJ, Ha JW, Heo JH, Choi EY, Shim CY, Kim TH, Nam JE, Choe KO, Choi BW. Left atrial appendage thrombi in stroke patients: detection with two-phase cardiac CT angiography versus transesophageal echocardiography. *Radiology* 2009; 251: 683-690.
3. Kim SC, Chun EJ, Choi SI, Lee SJ, Chang HJ, Han MK, Bae HJ, Park JH. Differentiation between spontaneous echocardiographic contrast and left atrial appendage thrombus in patients with suspected embolic stroke using two-phase multidetector computed tomography. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1174-1181.
4. Sawit ST, Garcia-Alvarez A, Suri B, Gaztanaga J, Fernandez-Friera L, Mirelis JG, D'Anca M, Fuster V, Sanz J, Garcia MJ. Usefulness of cardiac computed tomographic delayed contrast enhancement of the left atrial appendage before pulmonary vein ablation. *Am J Cardiol* 2012; 109: 677-684.
5. Romero J, Husain SA, Kelesidis I, Sanz J, Medina HM, Garcia MJ. Detection of left atrial appendage thrombus by cardiac computed tomography in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 185-194.

第7章 左室容積・機能の評価

MDCTによる左室容積・心機能評価については gold standard である MRI と比較した試験がいくつかある。

Sugeng ら(2006)は 31 例に 16 列 MDCT、3DEcho、MIR を施行した。MDCT は MRI と比べ、end-diastolic volume (EDV, 26ml, $p<0.05$)および end-systolic volume (ESV, 19ml, $p<0.05$)を過大評価しており、その結果 ejection fraction (EF, -2.8%)を有意に過小評価していた。3D Echo は MRI と比べ、EDV (5ml)および ESV (6ml)をやや過小評価しており、EF (0.3%, $p=0.68$)は有意差を認めなかった。MDCT 測定の variability は MRI および 3D Echo の約半分であった。

Dewey ら(2006)は 88 例に MDCT、LVG、2D Echo、MRI を施行した。EF については、MRI との一致は MDCT が LVG ($\pm 10.2\%$ 対 $\pm 16.8\%$, $p<0.001$)および Echo ($\pm 11.0\%$ 対 $\pm 21.2\%$, $p<0.001$)よりも有意に良好であった。EDV および ESV については、MRI との一致は MDCT が LVG および Echo よりも有意に良好であった。MDCT に比べて、LVG は過大評価していた。局所壁運動異常の検出は MDCT が LVG に比べ有意に良好であり、Echo とは同等であった。

Greupner ら(2012)は 136 例に MDCT、LVG、2D Echo、3D Echo、MRI を施行した。Ejection fraction (EF)は、Bland-Altman analysis による MRI との一致は MDCT ($p<0.005$, 95%CI $\pm 14.2\%$)が LVG ($\pm 20.2\%$)および 3D Echo ($\pm 21.2\%$)に比べて有意に良好であった。LVG だけが MRI と比較した EF を過大評価していた ($59.5 \pm 13.9\%$ 対 $55.6 \pm 16.0\%$, $p=0.03$)。Stroke volume は MDCT が MRI との一致が最も良好であった。EDV は MRI と比べて、LVG は有意に過大評価し、2D Echo と 3D Echo は有意に過小評価していた。局所壁運動の精度は MRI と比べて、4 種類の検査法で有意差を認めなかった。

Meta-analysis

Pickett ら(2015)は left ventricular ejection fraction (LVEF)については 174 研究 ($n=7,047$)、right ventricular ejection fraction (RVEF)については 46 研究 ($n=1,720$)を対象に解析を行った。Cardiac magnetic resonance imaging (MRI)を gold standard として、two-dimensional echocardiography (2DE)、three-dimensional echocardiography (3DE)、radionucleotide ventriculography (RNV)、cardiac computed tomography (CT)、gated single-photon emission CT (SPECT)、invasive cardiac cine ventriculography (ICV) を比較した。LVEF については pooled limits of agreement (LOA)は modality 間で差を認めた。CT と 3DE の LOA は 2DE、SPECT、ICV、RNV より小さかった。2DE の LOA は最も大きく、LVEF と弱い相関を認めた ($-13.3-12.1\%$, $r = 0.660$)。RVEF については CT と 3DE のデータが最も良かった (bias $<5\%$ 、tight LOA、correlation coefficients (r) >0.75)。したがって、LVEF については CT と 3DE が最も bias が小さく、MRI との一致が最も良かつ

た。RVEFについてもCTと3DEが最もMRIと一致していた。

comparably estimate RVEF and have the most evidence to support their use.

Overview

MDCTによる左室容積・心機能評価はLVG、2D Echoと比べてより良好であり、MRIに最も近い。

【文献】

1. Sugeng L, Mor-Avi V, Weinert L, Niel J, Ebner C, Steringer-Mascherbauer R, Schmidt F, Galuschky C, Schummers G, Lang RM, Nesser HJ. Quantitative assessment of left ventricular size and function: side-by-side comparison of real-time three-dimensional echocardiography and computed tomography with magnetic resonance reference. *Circulation* 2006; 114: 654-661.
2. Dewey M, Müller M, Eddicks S, Schnapauff D, Teige F, Rutsch W, Borges AC, Hamm B. Evaluation of global and regional left ventricular function with 16-slice computed tomography, biplane cineventriculography, and two-dimensional transthoracic echocardiography: comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2034-044.
3. Greupner J, Zimmermann E, Grohmann A, Dübel HP, Althoff TF, Borges AC, Rutsch W, Schlattmann P, Hamm B, Dewey M. Head-to-head comparison of left ventricular function assessment with 64-row computed tomography, biplane left cineventriculography, and both 2- and 3-dimensional transthoracic echocardiography: comparison with magnetic resonance imaging as the reference standard. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1897-1907.
4. Pickett CA, Cheezum MK, Kassop D, Villines TC, Hulten EA. Accuracy of Cardiac CT, Radionuclide and Invasive Ventriculography, Two- And Three-Dimensional Echocardiography, and SPECT for Left and Right Ventricular Ejection Fraction Compared With Cardiac MRI: A Meta-Analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 848-852.