

# 学 位 論 文 の 要 旨

三 重 大 学

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 病態制御医学講座 非侵襲診断治療学分野	氏 名	加藤 真吾
-----	---	-----	-------

## 主論文の題名

Detection of diminished response to cold pressor test in smokers:  
Assessment using phase-contrast cine magnetic resonance imaging  
of the coronary sinus

## 主論文の要旨

### Introduction (導入)

血管内皮細胞とは、血管の内側に存在する一層の細胞であり、血管運動の調節、血栓形成、血小板凝集などに重要な役割を果たしている。血管の内皮機能障害は動脈硬化の初期段階で認められ、心筋梗塞や狭心症といった心血管イベントの予測因子であると報告されている。最近、若年喫煙者における内皮機能障害の有無と虚血性心疾患の発症率の関連性が報告されており、若年喫煙者においても内皮機能障害をできるだけ早期に検出することは重要といえる。

寒冷負荷試験 (CPT: cold pressor test) は、内皮機能依存性の血管拡張を引き起こす負荷方法として様々な検査に用いられてきた。CPT は、被験者の手足を氷水に浸して、その寒冷刺激によって交感神経を刺激し、血管内皮細胞より一酸化窒素 (NO: nitric oxide) を放出させる。内皮機能が正常の場合には、NO の血管拡張作用によって、血流増加が得られる。しかし、内皮機能障害があると、NO の放出が低下するため、血管拡張および血流増加は減弱する。CPT は薬剤の投与を必要とせず、生理的な血管内皮機能の評価方法である。過去の報告では、CPT に対する心筋血流 (MBF: myocardial blood flow) の変化を positron emission tomography (PET) を用いて定量的に計測し、冠動脈内皮機能障害の有無を評価できたというものがある。PET の心筋血流評価は正確であるが、放射線被曝が無視できないなどの問題点もあり、特に若年者に対して繰り返し検査することは困難である。

位相差シネ MRI は放射線被曝なく、非侵襲的に、MBF の定量評価が可能である。位相差シネ MRI の撮影には、造影剤の注射や放射線同位元素の注射を必要とせず、被曝などの副作用が無いため、若年者に対しても安心して繰り返し検査可能である。冠静脈洞は全心筋血流の 96% の血流が流れるため、位相差シネ MRI で冠静脈洞の血流計測を行い、シネ MRI で計測した左室心筋重量で除すことによって、心筋 1g あたりの MBF が計測できる。このように、位相差シネ MRI は精度が高い検査であるが、CPT による血流増加は 30-40% と非常に少ない。従って、CPT 負荷中の

位相差シネ MRI 血流計測を内皮機能検査として臨床で用いるためには、血流定量における再現性の評価を行い、CPT による小さな血流反応でも正確に定量評価可能であるか検討する必要がある。

本研究の目的は、CPT による心筋血流変化の定量評価における位相差シネ MRI の再現性を評価し、若年喫煙者の内皮機能低下が正確に検出可能かどうかを検討する事である。

## Methods (方法)

10 名の非喫煙男性 (平均年齢:  $28 \pm 5$  歳) と 10 名の喫煙男性 (平均年齢:  $28 \pm 3$  歳) を対象とした。喫煙男性は 5 年以上の喫煙歴を有し、平均 Pack-year は  $9.4 \pm 4.8$  であり、喫煙以外の冠動危険因子は認めなかった。3T MRI 装置と 32 チャンネル心臓コイルを用いて、冠静脈洞の MRI 画像を撮像し、ソフトウェア上で冠静脈洞に ROI (region of interest) をとり、冠静脈洞の血流を定量評価した。CPT は被験者を MRI の寝台に横になったまま、片足を氷水に 2 分間浸して施行した。冠静脈洞の MRI 撮影は安静時と CPT 負荷後 1 分に行った。シネ MRI を撮影し、心筋重量を計算した。1 分間の冠静脈洞の血流量 (mL/min) を心筋重量 (g) で除し、心筋 1g あたりの MBF (mL/min/g) を算出した。位相差シネ MRI の血流計測の再現性に関しては、検査間の再現性、検者内の再現性、検者間の再現性を評価した。検査間の再現性は、2 名の放射線技師が 40 分以上の時間を空けて、撮影を計 2 回行い評価した。

## Results (結果)

非喫煙男性では、位相差シネ MRI で計測した MBF は安静時で  $0.86 \pm 0.25$  mL/min/g、CPT 時で  $1.20 \pm 0.36$  mL/min/g であり、CPT によって MBF は 39.2% の有意な増加を示した ( $p < 0.001$ )。それに対して、喫煙男性では、MBF は安静時で  $0.85 \pm 0.32$  mL/min/g、CPT 時で  $0.77 \pm 0.24$  mL/min/g であり、変化率は -4.0% で有意な変化を示さなかった ( $p = 0.91$ )。非喫煙男性の CPT による心筋血流の変化率は喫煙男性に比較して、有意に高値であった ( $39.2 \pm 14.4\%$  vs  $-4.0 \pm 32.2\%$ ,  $p = 0.011$ )。また、位相差シネ MRI の心筋血流計測の再現性は検査間の再現性、検者内の再現性、検者間の再現性のいずれも高値であった (安静時 MBF の検査間再現性: repeatability coefficient = 0.14 mL/min/g、検者内再現性: repeatability coefficient = 0.09 mL/min/g、検者間再現性: repeatability coefficient = 0.10 mL/min/g)。位相差シネ MRI の再現性は PET よりも優れていた。(PET の検査間再現性: repeatability coefficient = 0.46 mL/min/g)。

## Conclusion (結論)

位相差シネ MRI と CPT 負荷を用いると若年喫煙男性の冠動脈内皮機能低下を PET よりも高い再現性を持って検出可能であった。この方法を用いると、高血圧症や脂質異常症などといった喫煙以外の様々な冠動脈危険因子が冠動脈内皮機能に与える影響の評価、高血圧や脂質異常症などの薬剤が冠動脈内皮機能に与える影響の評価、内皮機能障害をもつ患者の予後予測などに有用性を示す可能性があると考えられた。