

# 冠動脈 CT での動脈硬化評価

高木 英誠

Hidehito Takagi: Coronary Atherosclerosis on Coronary CT. Nihon Kanshikkan Gakkaishi 2022; 4: 5-8

## I. はじめに

この10年で画像技術の進歩とエビデンスの蓄積により、安定冠動脈疾患患者における非侵襲的心臓検査の重要性が高まっている。DISCHARGE試験では、中等度検査前確率の安定胸痛患者において、初期侵襲的冠動脈造影に基づいた診療と比較して、冠動脈CT (coronary CT angiography : CCTA) に基づいた診療が長期的予後に違いがなくむしろ手技関連の有害事象低減と関連していることが示され<sup>1)</sup>、MR-INFORM試験では、高検査前確率の安定胸痛患者において、MR perfusion検査に基づいた診療が、FFR (fractional flow reserve) に基づいた診療にくらべて、1年の複合心血管イベントにおいて非劣性であったことが示された<sup>2)</sup>。わが国の2022年安定冠動脈疾患の診断と治療ガイドラインフォーカスアップデート版においても、安定冠動脈疾患が疑われる患者に対する初期非侵襲的心臓検査での評価が推奨されており、今日のカテーテル冠動脈造影が主体の冠動脈診療から、非侵襲的心臓検査での評価が中心の診療にシフトしていくものと予想される。ISCHEMIA試験では、左主幹部病変を除外した中等度以上の虚血を有する患者において、侵襲的治療群は保存的治療群とくらべて複合心血管有害イベントを減らすことができなかった<sup>3)</sup>。この結果の解釈に関してはさまざまな議論があるが、ISCHEMIA試験の結果を受けて今後の非侵襲的心臓検査に期待される役割は、薬物療法による予後の恩恵がある患者を見つけ出し適切な治療のガイドになることだといえ、これは2021年の米国胸痛ガイドラインにおいても強調されている<sup>4)</sup>。

非侵襲的心臓検査のなかでもCCTAのこの10年の進歩は目覚ましく、CT装置や解析ソフトは大きく進歩し、大規模な研究で診断能<sup>5)</sup>や予後的価値<sup>6,7)</sup>が示された。CCTAは冠動脈狭窄だけではなく動脈硬化性プラークそのものを描出可能であり、多くの研究においてCCTAで評価された冠動脈硬化の重症度と心血管有害イベントとの関連が報告されている<sup>8-11)</sup>。PROMISE試験やSCOT-HEART試験では、安定冠動脈疾患が疑われる患者において、CCTAが動脈硬化性プラーク

を可視化することで、機能的検査群や標準的診療群にくらべて、CCTA群で薬物療法開始の割合が多かったことが報告されており<sup>8,12)</sup>、これが予後の改善に寄与したと考えられている。本稿では、これらのエビデンスを踏まえ、CTを用いた冠動脈硬化の評価法 (Table 1) やその活用法、また今後の課題について概説する。

## II. 冠動脈石灰化スコア

冠動脈石灰化スコア (coronary artery calcium score : CACS) は、造影剤を用いない心電図同期CTで計測可能な指標である。冠動脈全体の石灰化プラークの程度について石灰化の量にCT値で重み付けすることで得られ<sup>13)</sup>、冠動脈全体の動脈硬化負荷の代替指標として確立した指標である。CCTA検査時にCACS用の撮影も行うことも考慮してもよい。2022年のCCTAレポート・患者管理の標準化ガイドライン (CAD-RADS™ 2.0)<sup>14)</sup>では、CACSもしくはSegment Involvement Score (SIS)、視覚評価に基づいて、Table 2のように冠動脈硬化の重症度を格付けすることが提案されている。Western Denmark Heart Registryでは、CACSによる動脈硬化が進行している患者ほどスタチンの予後改善効果が高かったことが報告されており<sup>19)</sup>、CAD-RADS™ 2.0中でも狭窄だけでなく動脈硬化の進行の程度に応じた患者管理が推奨されている (Table 3)。ただし、CACSが評価しているのは石灰化プラークのみで、非石灰化プラークは評価できていない点には注意が必要である。後述のSISとの評価に食い違いが生じる可能性もあり、これらの手法をどのように使い分けまたは組み合わせる使用するかに関しては、今後のエビデンスの蓄積が望まれる。

## III. ハイリスクプラーク

冠動脈のプラーク破裂は心筋梗塞の原因の1つであり、破裂のリスクが高いプラークは、ハイリスクプラーク (high-risk plaque : HRP) と呼ばれている。突然死にいたった患者の冠動脈プラークの病理組織を用いた研究において、その原因となったカルプリットプラークにはthin-cap fibroatheroma (TCFA) や壊死性コアの特徴を有することが報告されており<sup>20,21)</sup>、これらの所見は血管内イメージングで同定できることが報告されているが<sup>22,23)</sup>、CCTAで得られるプラークの特徴も病理組織や血管内イメージングで診断されるHRPと一致するだけではなく、心血管有害イベント発生と関連することが示され

東北大学病院放射線診断科

(〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1)

doi: 10.32182/njcoron.4.003

**Table 1** CTによる冠動脈硬化評価法

種別	種類	方法
非造影		冠動脈石灰化スコア <sup>13)</sup>
造影	定性評価	ハイリスクプラーク <sup>14)</sup>
	半定量評価	CAD-RADS <sup>14)</sup>
		Segmental Involvement Score (SIS) <sup>15)</sup>
		Segmental Stenotic Score (SSS) <sup>15)</sup>
		Duke Prognostic CAD index <sup>15)</sup>
		CT Leman Score <sup>16)</sup>
		CT SYNTAX Score <sup>17)</sup>
	定量評価	プラーク量 <sup>18)</sup>

**Table 2** CAD-RAD™ 2.0における動脈硬化グレーディング<sup>14)</sup>

	冠動脈全体のプラーク量	CACS	SIS	視覚評価
P1	軽度	1-100	≤ 2	1枝もしくは2枝に少量プラーク
P2	中等度	101-300	3-4	1枝もしくは2枝に中等量のプラーク； 3枝に少量のプラーク
P3	高度	301-999	5-7	3枝に中等量のプラーク； 1枝に多量のプラーク
P4	広範	>1000	≥ 8	2枝もしくは3枝に多量のプラーク

CACS: coronary artery calcium score, SIS: segmental involvement score

**Table 3** CAD-RAD™ 2.0における狭窄、動脈硬化に応じた患者マネージメントの推奨

カテゴリー	最大の狭窄率	考慮される追加評価	考慮される患者管理
<b>CAD-RADS 0</b>	0%	なし	
<b>CAD-RADS 1</b>	1-24%	なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>P1</b>: 危険因子の是正と予防的薬物療法を考慮する。</li> <li>- <b>P2</b>: 危険因子の是正と予防的薬物療法を行う。</li> <li>- <b>P3, P4</b>: 強力な危険因子の是正と予防的薬物療法を行う。</li> </ul>
<b>CAD-RADS 2</b>	25-49%	なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>P1, P2</b>: 危険因子の是正と予防的薬物療法を行う。</li> <li>- <b>P3, P4</b>: 強力な危険因子の是正と予防的薬物療法を行う。</li> </ul>
<b>CAD-RADS 3</b>	50-69%	機能評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>P1-P4</b>: 強力な危険因子の是正と予防的薬物療法を行う。</li> <li>- ガイドラインに則ったほかの治療薬の使用も考慮する。</li> <li>- 虚血陽性であり、特に薬物療法後にも症状が持続するような患者にはCAGを考慮する。</li> </ul>
<b>CAD-RADS 4</b>	<b>A</b> : 70-99% <b>B</b> : LM ≥ 50% もしくは3VD (≥ 70%)	<b>A</b> : 機能評価もしくはCAG <b>B</b> : CAG	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>P1-P4</b>: 強力な危険因子の是正と予防的薬物療法を行う。</li> <li>- ガイドラインに則ったほかの治療薬や血行再建も考慮する。</li> </ul>
<b>CAD-RADS 5</b>	100%	CAG, 機能評価もしくはバイアビリティ評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>P1-P4</b>: 強力な危険因子の是正と予防的薬物療法を行う。</li> <li>- ガイドラインに則ったほかの治療薬や血行再建も考慮する。</li> </ul>
<b>CAD-RADS N</b>	評価不能	代替検査	

ている。CCTAの評価法とCCTA評価に基づいた患者マネージメントの指針の1つであるCAD-RADS™ 2.0では、これらのHRPの所見も評価することが推奨されており、その所見には、低濃度プラーク、ポジティブリモデリング、spotty calcification、ナプキンリングサインの4つが含まれ、この4つのうち2つ以上の所見を有するプラークをHRPと定義している<sup>14)</sup>。Motoyamaらは、1,059人のCCTAを行った患者のうち、低濃度プラーク、ポジティブリモデリングの所見と急性冠症候群の関連について調査し、2つの所見があるプラークを有する患者において、1つの所見もしくは所見のない患者にくらべて急性冠症候群の発生が多かったことを報告している(22.2% vs. 3.7% vs. 0.5%)<sup>24)</sup>。PROMISE試験のサブスタディでは、4,415人のCCTAを受けた患者において、HRPのない患者の2.4%、HRPのある患者の6.4%に2年間で虚血性イベントが発生したと報告されている<sup>25)</sup>。SCOT-HEART試験のサブスタディでは、1,769人のCCTAを受けた患者において、HRPのない患者の1.4%、HRPのある患者

の4.1%に5年間で心筋梗塞もしくは心臓死が発生したとされている<sup>10)</sup>。これらのデータは一貫して、HRPが心イベントのリスク上昇と関連することを示しているが、単独の所見のみでHRPとしてしまうと、90%以上の患者には何のイベントも発生しないことを示している。もう1つのCCTAにおけるHRPの問題としては、所見の観察者間再現性が必ずしも良好ではないということがあげられる<sup>26)</sup>。CAD-RADS™ 2.0においては、HRPを有する患者に対しては、閉塞性病変の有無にかかわらず、より強力な予防治療(スタチンやアスピリン)を行う必要があるかもしれないとしているが<sup>14)</sup>、HRPの所見の有無に応じた治療法を支持するデータはなく今後のエビデンス蓄積が望まれる。

#### IV. CCTAによる冠動脈硬化の半定量評価

CCTAにおける冠動脈プラーク評価の問題は、後述する冠動脈全体の動脈硬化の定量化が容易ではないことがあげられる。軽度から重度といった視覚評価は可能であるものの、主

観的な評価のため再現性が低くなる可能性がある。そのため、実臨床において動脈硬化を評価するためのアプローチとしては半定量評価が現実的と考えられる。Table 1 に示すように半定量評価法は複数存在するが、いずれも予後との関連が報告されている。SIS は CAD-RADS™ 2.0 で、冠動脈硬化負荷の評価法として使用を推奨されている手法であり、冠動脈セグメントを用いて、狭窄の程度にかかわらずプラークがあるセグメント数を合計したものである。つまり、プラークが全くない冠動脈であればスコア 0 であり、すべてのセグメントにプラークの付着があればスコアは 16 になる。Min らは 1,127 人の CCTA をうけた安定胸痛患者において、SIS と死亡の関連を調査している<sup>15)</sup>。そのなかで、SIS が多くなるほど死亡のリスク増加と関連し、SIS6 以上の患者と 5 以下の患者でフォロー中の死亡リスクが 8.4% と 2.5% でリスク因子を調整しても有意に死亡リスクが高かったことを報告している。Segment Stenosis Score (SSS) は、SIS のセグメントの点数に狭窄度による重み付け (0: プラークなし, 1: 軽度狭窄, 2: 中等度狭窄, 3: 高度狭窄) をしたものである。CAD-RADS グレーディングは冠動脈の最大の狭窄度に基づいた分類であり、Duke Prognostic CAD index や、CT Leman Score, CT SYNTAX Score は冠動脈プラークの分布に加え、解剖学的情報も加味してスコアリングする手法である。

## V. CT による冠動脈プラーク定量

CCTA はカテーテル冠動脈造影と異なり、内腔だけでなくプラークを含めた冠動脈壁の情報を 3 次元的に得ることができる。冠動脈内腔と冠動脈外膜側のセグメンテーションを行い、その差分を冠動脈プラーク総量として扱う。さらにプラークの CT 値に基づいてプラーク組成を定義することも可能である。たとえば、QAngio CT (Medis Medical Imaging) では、CT 値が  $-30-30$  HU, low-attenuation plaque:  $31-130$  HU, fibro-fatty plaque:  $131-350$  HU, fibrous plaque:  $> 350$  HU dense calcium と定義されている。いくつかの研究で定量化した冠動脈プラーク負荷と心イベントリスク上昇の関連が報告されている。SCOT-HEART 試験のサブスタディでは、安定冠動脈疾患が疑われ CCTA が行われた 1,769 人の患者において、中央値 4.7 年のフォローで、低濃度プラーク負荷 ( $< 30$  HU を低濃度プラークと定義し、低濃度プラークの体積を冠動脈プラーク全体の体積で除したもの) が、心臓死もしくは非致死性心筋梗塞のリスク上昇と関連していた<sup>27)</sup>。冠動脈プラーク定量のユニークな使い方として、検査間でのプラークの増減を観察できることがあげられる。EVAPORATE 試験では、ハイリスクな患者に対して、icosapent ethyl もしくはプラセボを投与し、投与前後の CCTA で icosapent ethyl が非石灰化プラークを減少させたことがわかった<sup>28)</sup>。また PARADIGM レジストリでは、過去に 2 回以上 CCTA を撮影したことがある患者を登録し、プラークの変化と介入やイベントの関連が調査されている。たとえばスタチンの投与は石灰化プラークの増加と関連していることが示されている<sup>29)</sup>。これらの結果は、定量化された冠動脈プラークが、治療効果のサロゲ

トマーカーになることや、薬物療法の効果の理解に役立つ可能性があることを示している。一方で、CCTA のプラーク定量化を臨床に導入する上で課題になっている点がいくつかある。まず、解析に時間がかかることである。多くのソフトウェアには自動で冠動脈のセグメンテーションをしてくれる機能があるが、それでも石灰化の強い冠動脈などではしばしばセグメンテーションにミスが生じ、マニュアルで修正せざるをえず、症例によっては 30 分以上かかる場合もある。最近、Cedars-Sinai Medical Center のグループは deep learning を使用したシステムを開発し短時間での計測を可能としたと報告しており<sup>30)</sup>、近い将来完全自動化されたプラーク定量化が可能になるかもしれない。また、冠動脈プラークの定量化が可能ソフトウェアはいくつかあるが、個々のソフトウェアが独自のセグメンテーション方法や独自のプラーク成分 CT 値の定義を使用しているため、同じ用語を使用しても実際は全く異なる数字になっている。そのため、臨床応用のためには個々のソフトウェアで validation が必要になってくる。また画質による計測値への影響も無視できない。特に動脈内腔の CT 値はプラークの CT 値にも影響し、上述のプラーク成分の定量値に影響を与えることが報告されている<sup>31)</sup>。動脈内腔の CT 値が上昇するとプラークの CT 値も上昇するため、見かけ上は石灰化プラークが多くなり、低濃度プラークが少なく計測されてしまう。CCTA の放射線被曝の低減を目的とした低管電圧撮影が普及しているものの、保有している装置の性能の違いなどにより、低管電圧撮影の使用頻度には大きな施設間格差があり<sup>32)</sup>、これは動脈内腔 CT 値に大きな影響を与えており、今後冠動脈プラーク定量が普及してくれば動脈内腔 CT 値を含めた画質コントロールが必要とされるかもしれない。

## VI. まとめ

CCTA における動脈硬化評価の重要性は増して行くものと考えられる。一方で、診断検査に関して重要なことは診断をつけるだけではなく、検査により得た情報をいかにして治療に結びつけるかということである。CCTA による動脈硬化評価に関してエビデンスは増えてきているものの、どのように治療に結びつけるかどうかは大きな課題として残っている。各手法のメリット、デメリットを踏まえた上でさらなるエビデンスの蓄積が望まれる。

本論文に関し開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Maurovich-Horvat P, Bossert M, Kofoed KF, et al; The DISCHARGE Trial Group: CT or invasive coronary angiography in stable chest pain. *N Engl J Med* 2022; **386**: 1591-1602
- 2) Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, et al: Magnetic resonance perfusion or fractional flow reserve in coronary disease. *N Engl J Med* 2019; **380**: 2418-2428
- 3) Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al: Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020;



- 382:** 1395–1407
- 4) Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al: 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2021; **78:** e187–e285
  - 5) Haase R, Schlattmann P, Gueret P, et al: Diagnosis of obstructive coronary artery disease using computed tomography angiography in patients with stable chest pain depending on clinical probability and in clinically important subgroups: meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2019; **365:** 11945
  - 6) Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al: Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015; **372:** 1291–1300
  - 7) Newby DE, Adamson PD, Berry C, et al: The SCOT-HEART Investigators: Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018; **379:** 924–933
  - 8) Adamson PD, Williams MC, Dweck MR, et al: Guiding therapy by coronary CT angiography improves outcomes in patients with stable chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2019; **74:** 2058–2070
  - 9) Bittencourt MS, Hulten E, Ghoshhajra B, 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
  - 10) Williams MC, Moss AJ, Dweck M, et al: Coronary artery plaque characteristics associated with adverse outcomes in the SCOT-HEART Study. *J Am Coll Cardiol* 2019; **73:** 291–301
  - 11) Mortensen MB, Dzaye O, Steffensen FH, et al: Impact of plaque burden versus stenosis on ischemic events in patients with coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2020; **76:** 2803–2813
  - 12) Ladapo JA, Hoffmann U, Lee KL, et al: Changes in medical therapy and lifestyle after anatomical or functional testing for coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2016; **5:** e003807
  - 13) Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al: Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; **15:** 827–832
  - 14) Cury RC, Leipsic J, Abbara S, et al: CAD-RADS™ 2.0 2022 Coronary Artery Disease: reporting and data system: an expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Cardiology (ACC), the American College of Radiology (ACR) and the North America Society of Cardiovascular Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2022; S1934–5925 (22) 00240–4: doi: 10.1016/j.jcct.2022.07.002 [online ahead of print]
  - 15) Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, et al: Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2007; **50:** 1161–1170
  - 16) de Araújo Gonçalves P, Garcia-Garcia HM, Dores H, et al: Coronary computed tomography angiography-adapted Leaman score as a tool to noninvasively quantify total coronary atherosclerotic burden. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; **29:** 1575–1584
  - 17) Papadopoulou SL, Girisic C, Dharampal A, et al: CT-SYNTAX score: a feasibility and reproducibility study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; **6:** 413–415
  - 18) Williams MC, Earls JP, Hecht H: Quantitative assessment of atherosclerotic plaque, recent progress and current limitations. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2022; **16:** 124–137
  - 19) Øvrehus KA, Diederichsen A, Grove EL, et al: Reduction of myocardial infarction and all-cause mortality associated to statins in patients without obstructive CAD. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; **14:** 2400–2410
  - 20) Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al: Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; **336:** 1276–1282
  - 21) Virmani R, Burke AP, Farb A: Sudden cardiac death. *Cardiovasc Pathol* 2001; **10:** 275–282
  - 22) Kashiwagi M, Tanaka A, Kitabata H, et al: Feasibility of noninvasive assessment of thin-cap fibroatheroma by multidetector computed tomography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; **2:** 1412–1419
  - 23) Kitagawa T, Yamamoto H, Horiguchi J, et al: 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
  - 24) Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al: Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54:** 49–57
  - 25) Ferencik M, Mayrhofer T, Bittner DO, et al: 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
  - 26) Maroules CD, Hamilton-Craig C, Branch K, et al: Coronary artery disease reporting and data system (CAD-RADS™): inter-observer agreement for assessment categories and modifiers. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2018; **12:** 125–130
  - 27) Williams M, Kwiecinski J, Doris M, et al: Low-attenuation noncalcified plaque on coronary computed tomography angiography predicts myocardial infarction: results from the multicenter SCOT-HEART trial (Scottish computed tomography of the HEART). *Circulation* 2020; **141:** 1452–1462
  - 28) Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al: Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J* 2020; **41:** 3925–3932
  - 29) Lee SE, Chang HJ, Sung JM, et al: Effects of statins on coronary atherosclerotic plaques. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; **11:** 1475–1484
  - 30) Lin A, Manral N, McElhinney P, et al: Deep learning-enabled coronary CT angiography for plaque and stenosis quantification and cardiac risk prediction: an international multicentre study. *Lancet Digit Health* 2022; **4:** e256–e265
  - 31) Takagi H, Leipsic JA, Indraratna P, et al: Association of tube voltage with plaque composition on coronary CT angiography: results from PARADIGM registry. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; **14:** 2429–2440
  - 32) Stocker TJ, Leipsic J, Hadamitzky M, et al: Application of low tube potentials in CCTA: results from the PROTECTION VI study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; **13:** 425–434