慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	中年・若年者急性心筋梗塞の病因および病態の解明
Sub Title	Etiology of myocardial infarction in young and middle-aged population
Author	猪原, 拓(Inohara, Taku) 隈丸, 拓(Kumamaru, Hiraku) 香坂, 俊(Kohsaka, Shun) 植田, 育子(Ueda, Ikuko)
Publisher	
Publication year	2024
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	中年・若年の急性心筋梗塞の原因として近年、注目を集めている特発性冠動脈解離（SCAD）および冠動脈の閉塞を伴わない急性心筋梗塞（MINOCA）に焦点を置いた研究を行った。まず既存のデータベースを用いて、SCADおよび古典的な心血管リスクファクターを有さない心筋梗塞の特徴および予後に関して検討を行なった。次に、MINOCA 症例を登録するデータベースを構築し、登録を継続している。現時点では少数例での解析に留まるものの、負荷造影心臓MRIを用いた検討により、 MINOCA とされる症例において実際に微小循環障害が認められるのは一部にとどまり、他の様々な病因が包含されている可能性が示唆された。 In recent years, spontaneous coronary artery dissection (SCAD) and myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) have gained attention as causes of acute myocardial infarction in middle-aged and younger individuals. This study focused on these conditions. Initially, we utilized existing databases to investigate the characteristics and prognosis of SCAD and myocardial infarction in patients without classical cardiovascular risk factors, such as hypertension, dyslipidemia, and diabetes. Subsequently, we established a database for registering MINOCA cases and continued the registration process. Although the current analysis is limited to a small number of cases, our examination using stress contrast-enhanced cardiac MRI suggested that only a portion of the cases categorized as MINOCA actually exhibit microvascular dysfunction, indicating the potential inclusion of various other etiologies.
Notes	研究種目：基盤研究 (C) (一般) 研究期間：2021～2023 課題番号：21K08115 研究分野：循環器内科
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_21K08115seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　６ 年　 ５ 月 ２９ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2021～2023
課題番号：２１Ｋ０８１１５

研究課題名（和文）中年・若年者急性心筋梗塞の病因および病態の解明

研究課題名（英文）Etiology of myocardial infarction in young and middle-aged population

研究代表者
猪原　拓（Inohara, Taku）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教

研究者番号：１０６３５２６２

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,100,000円

研究成果の概要（和文）：中年・若年の急性心筋梗塞の原因として近年、注目を集めている特発性冠動脈解離（SCAD）および冠動脈の閉塞を伴わない急性心筋梗塞（MINOCA）に焦点を置いた研究を行った。まず既存のデータベースを用いて、SCADおよび古典的な心血管リスクファクターを有さない心筋梗塞の特徴および予後に関して検討を行なった。次に、MINOCA 症例を登録するデータベースを構築し、登録を継続している。現時点では少数例での解析に留まるものの、負荷造影心臓MRIを用いた検討により、 MINOCA とされる症例において実際に微小循環障害が認められるのは一部にとどまり、他の様々な病因が包含されている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究の社会的意義として一つ目は、SCADあるいはMINOCAといったこれまで注目されていなかった心筋梗塞の病因に関して疫学的な情報を得ることができた点である。今後、これらの概念はますます注目されてくることが予想され、疾患概念を理解する上で貴重な基礎的情報となるものと考えられる。もう一点は、負荷造影心臓MRIを用いてMINOCAの原因の一つとされる微小循環障害を非侵襲的に評価することができた点である。微小循環障害は、MINOCAに留まらず、心不全の病因の一つとしても考えられており、非侵襲的に微小循環障害を評価できるようになることで、こうした種々の病態の解明に大きく貢献するものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：In recent years, spontaneous coronary artery dissection (SCAD) and myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) have gained attention as causes of acute myocardial infarction in middle-aged and younger individuals. This study focused on these conditions. Initially, we utilized existing databases to investigate the characteristics and prognosis of SCAD and myocardial infarction in patients without classical cardiovascular risk factors, such as hypertension, dyslipidemia, and diabetes. Subsequently, we established a database for registering MINOCA cases and continued the registration process. Although the current analysis is limited to a small number of cases, our examination using stress contrast-enhanced cardiac MRI suggested that only a portion of the cases categorized as MINOCA actually exhibit microvascular dysfunction, indicating the potential inclusion of various other etiologies.

研究分野：循環器内科

キーワード：急性心筋梗塞　MINOCA　SCAD

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１（共通）

１．研究開始当初の背景

世界的に心疾患は死因の第一位であり、我が国でも悪性腫瘍に次ぐ第二位の位置を占める。中でも急性心筋梗塞は、依然として致死率の高い疾患であり、主要な死因の一つである。従来、急性心筋梗塞の病因としては、動脈硬化性プラークの破綻による冠動脈の閉塞および高度狭窄を起因とする心筋虚血という機序が考えられてきた。

しかし近年、中年・若年者の致死的な急性心筋梗塞では、特発性冠動脈解離（SCAD：spontaneous coronary artery dissection）あるいは冠動脈の閉塞を伴わない急性心筋梗塞（MINOCA：myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries）が重要な原因として認識されてきており、2018 年度日本循環器学会および 2020 年度欧州心臓病学会のガイドラインでも、大きく取り上げられている。ところが、その詳細な病態・病因に関しては、依然として不明な点が多い。

この SCAD および MINOCA に注目した研究は進められてきているが、大きく２点の課題が挙げられる。1 点目は、発症頻度が稀であるため十分な症例数を集めることができないこと、２点目は、病因・病態を解明するうえで重要な役割を果たす、冠動脈造影所見、冠動脈イメージング、心臓 MRI、遺伝子情報を含めた詳細なデータを系統的に収集していないことである。こうした課題を解決した中年・若年者の急性心筋梗塞の多施設データベースを構築・解析することは、SCAD および MINOCA の病因・病態の解明を通じて、診断方法や治療方法の確立へと繋がることが期待される。

２．研究の目的

本研究の目的は、急性心筋梗塞を発症した中年・若年者と対象として、臨床情報に加えて、冠動脈造影所見、冠動脈イメージング（血管内超音波および光干渉断層法）、心臓 MRI を含むデータベースを構築・解析を行うことで、中年・若年者の急性心筋梗塞の病態・病因の解明を目指すことである。

３．研究の方法

(1)MINOCA および SCAD の病態把握を行うために、既存のデータベースを用いた解析を２つ行なった。

①　KiCS-PCI を用いた解析

冠動脈疾患に対するカテーテル治療症例を連続的に登録したデータベースである KiCS-PCI を用いて、既存の動脈硬化リスク（高血圧・高脂血症・糖尿病等）を有さない集団に発生した急性心筋梗塞の特徴やアウトカムの評価を行った。こうした集団を選定した根拠としては、MINOCA や SCAD といった病態を有する患者群が、既存の動脈硬化リスクを有していないことが多いとされており、親和性が高いと考えられたためである。

②　CanSCAD を用いた解析

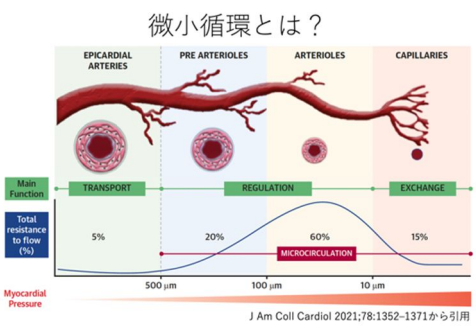
SCAD 症例を連続的に登録したデータベースである CanSCAD を用いて、SCAD の患者背景の特徴、冠動脈造影所見の特徴、長期予後に関して解析を行なった。同データベースは、共同研究を行なっているカナダの University of British Columbia が主導しており、冠動脈造影所見を中央評価行うことで、SCAD の正確な診断が担保された世界でも稀有なデータベースである。

(2)MINOCA に特化した前向き登録データベースの構築

上述の冠動脈疾患に対するカテーテル治療症例を連続的に登録したデータベースである KiCS-PCI を改修し、MINOCA に特化したデータベースを構築した。MINOCA の病態には、通常の冠動脈造影では描出することができない、血管径<500μm の微小血管から構成される微小循環障害が重要な役割を果たしているとする見方が一般的である。

そのため、MINOCA においても微小循環障害がその発症に重要な役割を果たしていると考えられているが、近年、解析ソフトウェアの進歩に伴い、薬剤負荷心臓 MRI 画像を解析することにより微小循環障害の評価を非侵襲的に施行することが可能となった。

本データベースでは、MINOCA に罹患した患者に対して微小循環障害の評価を行い、微小循環障害の定性的・定量的な評価、QOL 調査アンケートを用いた症状の推移および遠隔期の臨床的転帰を収集できるように工夫した。



４．研究成果

(1)-① KiCS-PCI を用いた解析

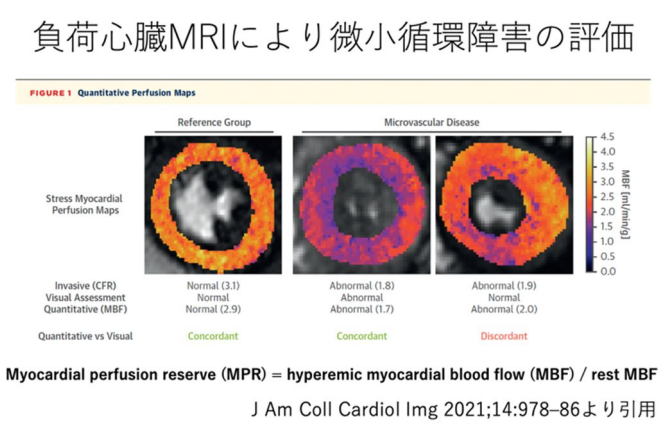
冠動脈疾患に対してカテーテル治療を施行し症例の中において、既存の動脈硬化リスク（高血圧・高脂血症・糖尿病等）を有さない集団は相対的な頻度は少なかったものの（6.8%）、そうした症例は心原性ショックなど重篤な症候を伴って来院することが多く、院内死亡率も既存の動脈硬化リスクを有する症例と比較して高率であることが明らかとなった（10.2% vs. 4.1%、統計的な補正を行った後も有意に高リスク）。こうした症例群が、これまで MINOCA とされた症例群とどの程度の親和性を持つかという方向での作業が今後行われていく予定である。

(1)-②CanSCAD を用いた解析

CanSCAD データベースを用いて、SCAD 連続症例を解析した結果、平均年齢は 51.7 歳と一般的な心筋梗塞と比較して若年であり、女性が 88.5%と大多数を占めたことも特徴的であった。実に半数の症例で SCAD 発症前に精神的なストレスを伴っていたことも明らかとなった。また 4 割以上の症例において、線維筋形成不全（fibromascular dysplasia: FMD）を合併しており、周産期の患者も 5%程度含まれていた。治療方針に関しては、SCAD に対するカテーテル治療は解離腔の増悪をもたらすとする懸念を反映してか、80%以上の症例において保存的加療が選択されていた。3 年間のフォローアップの期間中、死亡率は 0.8%と一般的な心筋梗塞よりも低く、SCAD に関連した再発は 5%程度であった。長期的な心血管イベントの発症と関連した因子としては、FMD の存在、遺伝子異常、周産期の心筋梗塞が挙げられた。これまで SCAD 発症の背景因子や治療実態、長期予後に関してまとまった報告は皆無であったため、世界的にみても重要なデータであると言える。

(2)MINOCA に特化した前向き登録データベースの構築

MINOCA に特化したデータベースを構築し、EDC（electronic data collection）システムを完成させた。前向きでの MINOCA 症例の登録も進行しており、微小循環障害を評価する負荷造影心臓 MRI の撮像方法のプロトコールを統一に向けての作業が進められている。しかし、研究代表者の営利企業への異動に伴い、研究の実施そのものが困難となり、少数例でのデータの検討に留まることとなる。



Myocardial perfusion reserve (MPR) = hyperemic myocardial blood flow (MBF) / rest MBF

J Am Coll Cardiol Img 2021;14:978–86より引用

海外でのプロトコールを参考に MRI 撮像を行い、実際に微小循環障害の評価が可能であることが明らかとなった。実際に撮像を行った症例で、遅延造影の有無、あるいは薬剤負荷による変動などを定量的に解析しているが、MINOCA とされる症例の微小循環障害が認められるのは一部にとどまり、他の様々な病因が包含されている可能性が示唆されている（今後専門学術誌等に報告予定）。

今回の結果は、MINOCA はあくまで臨床診断であり、その背景には種々の病因を包含しているとする従来の知見と一致するものであった。今回の研究において重要な点として、負荷造影心臓 MRI という非侵襲的な検査方法にて、微小循環障害を定性的・定量的に評価できる可能性が見出せたことである。微小循環障害の評価に関しては、これまで心臓血管カテーテルを用いた侵襲的な検査方法しかなかったため以下の 2 つの障壁が存在したが、負荷造影心臓 MRI であれば、これらの問題を解決できる可能性がある。

1. 侵襲性：微小循環障害の厳密な評価に際しては冠動脈カテーテル検査（CFR: coronary flow reserve）が必要と考えられており、侵襲的な検査であるため入院加療を要する

2. 再現性:急性期においては､心筋障害の結果として微小循環が広範囲に障害されているため､MINOCA 発症の原因となった背景に存在する微小循環障害を単独で評価することが困難

微小循環障害は、MINOCA に留まらず、最近では左室駆出率が保たれた心不全（HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction）の病因の一つとしても考えられており、非侵襲的に微小循環障害を定性的・定量的に評価できるようになるということは、こうした種々の病態の解明に大きく貢献するものと考えられる。そういった観点からも、微小循環障害を非侵襲的に評価できることを示した本研究は、今後の様々な病態の研究に応用できる可能性を有するという意味において有意義であると言える。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計5件（うち査読付論文　4件／うち国際共著　3件／うちオープンアクセス　0件）

１．著者名 Inohara Taku、McAlister Cameron、Samuel Rohit、Starovoytov Andrew、Grewal Tejana、Argote Parolis Johandra、Mancini G.B. John、Aymong Eve、Saw Jacqueline	４．巻 38
２．論文標題 Differences in Revascularization Strategy and Outcomes by Clinical Presentations in Spontaneous Coronary Artery Dissection	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Canadian Journal of Cardiology	６．最初と最後の頁 1935～1943
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cjca.2022.07.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

１．著者名 Saw J, Starovoytov A, Aymong E, Inohara T, Alfadhel M, McAlister C, Samuel R, Grewal T, Parolis JA, Sheth T, So D, Manhas K, Brass N, Lavoie A, Bishop H, Lavi S, Pearce C, Renner S, Madan M, Welsh BC, McGrath BM, Vijayaraghavan R, Har B, Ibrahim R, Chaudhary P, Ganesh SK, Graham J, Matteau A, Martucci G, et al.	４．巻 80
２．論文標題 Canadian Spontaneous Coronary Artery Dissection Cohort Study: 3-Year Outcomes	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Journal of the American College of Cardiology	６．最初と最後の頁 1585～1597
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jacc.2022.08.759	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

１．著者名 猪原　拓	４．巻 53
２．論文標題 INOCA：狭窄のない虚血をどう捉えるか	５．発行年 2021年
３．雑誌名 心臓	６．最初と最後の頁 913-916
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Taku Inohara, Mesfer Alfadhel, Dexter Choi, Andrew Starovoytov, Jacqueline Saw	４．巻 37
２．論文標題 Coronary Angiographic Manifestations and Outcomes in Spontaneous Coronary Artery Dissection Patients With and Without Fibromuscular Dysplasia	５．発行年 2021年
３．雑誌名 Canadian Journal of Cardiology	６．最初と最後の頁 1725-1732
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cjca.2021.08.019.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1．著者名 Iwata Juri、Inohara Taku、Shiraishi Yasuyuki、Nakamaru Ryo、Niimi Nozomi、Ueda Ikuko、Suzuki Masahiro、Noma Shigetaka、Numasawa Yohei、Fukuda Keiichi、Kohsaka Shun	4．巻 81
2．論文標題 Standard modifiable cardiovascular risk factors in patients with acute coronary syndrome: A report from multicenter percutaneous coronary intervention registry	5．発行年 2023年
3．雑誌名 Journal of Cardiology	6．最初と最後の頁 571～576
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jjcc.2023.01.009	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計2件（うち招待講演　0件／うち国際学会　0件）

1．発表者名 猪原　拓
2．発表標題 Treatment pattern and outcome of SCAD in Japan~Important Clinical Entity of MINOCA
3．学会等名 第86 回日本循環器学会学術集会
4．発表年 2022年

1．発表者名 猪原　拓
2．発表標題 Treatment pattern and outcome of SCAD in Japan~Important Clinical Entity of MINOCA~
3．学会等名 第86 回日本循環器学会学術集会
4．発表年 2022年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

6．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	隈丸　拓 (Kumamaru Hiraku) (00511461)	東京大学・医学部附属病院・特任准教授 (12601)	

６．研究組織（つづき）

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	香坂　俊 (Kohsaka Shun) (30528659)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師 (32612)	
研究分担者	植田　育子 (Ueda Ikuko) (80571398)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任助教 (32612)	

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
カナダ	University of British Columbia			