

電腦斷層和心肌灌注掃描在無症狀民衆的心血管危險評估的角色和建議

(台大醫院雲林分院心臟內科) 邱富群 / 王宗道 醫師

前言

雖然近年來心血管疾病的死亡率已大幅降低，但心血管疾病仍為全世界死亡率最高的疾病^{1,2}。為了減少心血管疾病造成的負擔，目前的預防指導原則 (prevention guideline) 大力倡導初級和次級預防的策略³，在預防死亡的絕對數字上來說，初級預防的介入比次級預防有效⁴，雖然已有心血管疾病的病人再次發生的危險性較高，但初級預防著眼的是佔有絕對多數，未發生過心血管事件的人們。因此，預防指導原則建議對於之前沒有心血管事件且無症狀的人們作危險分級 (risk stratification)，以找出需要次級預防介入的心血管疾病高危險群。只有少部分無症狀的人被歸於高危險群，因此大多數的心血管事件發生在低危險群或中危險群 (intermediate risk)，這就是所謂的 Rose' paradox，而此現象適用於所有的篩檢方法。為了克服此一限制，目前使用數個新的生化標記 (biomarker) 和影像學的變項來加強以傳統危險因子所做的危險分層，把無症狀的人重新分類，以減少原本的中危險群，因為中危險群的處理目前較不明確。雖然目前的指導原則把第二型

糖尿病病人視為高危險群，並建議要進行次級預防，但事實上有些病人有沒有症狀的心肌梗塞 (silent MI) 或嚴重的冠狀動脈疾病，更積極的方法如心導管 coronary revascularization 會更有幫助。

對於需要積極預防的無症狀的高危險群，或是有嚴重冠狀動脈疾病的糖尿病病人，影像學的檢查是有幫助的。用電腦斷層 (computed tomography, CT) 直接看冠狀動脈，或用心肌灌注掃描 (myocardial perfusion scintigraphy, MPS) 觀察灌注情形已被詳細研究。本篇文章的重點在於整理心臟 CT 和 MPS 對於無症狀病人的危險分級和對臨床結果的影響。本篇文章節錄自 European Heart Journal 2010 July 14，代表 Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology 的意見。

心臟 CT 和 MPS 危險評估的解剖及病態生理的基礎

大部分評估診斷方法的效果都是針對 hard cardiac events，通常是急性心肌梗塞和心因性死亡。這個方法暗示相同的作用機轉

導致惡化，所以現在發現的異常可以預測未來發生危險的機會，但這樣的假設未獲證實。突發性心因性死亡可以是急性心肌梗塞的早期併發症，也可能發生在暫時性的缺血未造成心肌壞死。另一方面，雖然嚴重的冠狀動脈狹窄比較不穩定，但是急性心肌梗塞常發生在non-hemodynamically significant plaques(大多數的粥狀動脈硬化斑塊都是這類)和之前沒有缺血的心肌。事實上，有報告指出急性心血管事件較可能和 hemodynamically significant stenosis 有關；而大於兩年以後發生的心血管事件，則不一定和之前所偵測到的缺氧區域有關。

這些證據暗示急性心肌梗塞和心因性死亡的機轉可能只有部分相同，在此用心臟 CT 和 MPS 來作危險分級時應該要考慮兩者的差異。心臟 CT 所測得的冠狀動脈型態和粥狀動脈硬化負荷，無法正確預測冠狀動脈狹窄對心肌灌流的功能性/病態生理學上的影響，而心肌灌流也容易被受損的內皮細胞功能和不完整的 microcirculation 所影響⁵。MPS 根據缺血的程度（尤其是中度冠狀動脈狹窄造成的缺血）來區分 revascularization 的候選人，並預測 1-2 年內的心血管事件，這種功能性的分析是很有用的。心臟 CT 評估粥狀動脈硬化負荷，對於減緩粥狀動脈硬化的進展和降低長期心血管事件的發生率也有幫助。

冠狀動脈的鈣化 (Coronary artery calcium)

冠狀動脈的鈣化幾乎都發生在粥狀動脈

硬化中，唯一的例外是腎衰竭的病人，也會有冠狀動脈壁的中層鈣化 (medial calcification, non-atherosclerotic)。冠狀動脈的鈣離子可以預測血管的生物年齡 (vascular biological age)，而冠狀動脈的鈣離子 (coronary artery calcium, CAC) 的量可以反映全部的粥狀動脈硬化負荷，包括鈣化與非鈣化的斑塊。鈣化與非鈣化斑塊的組成量化關係並不一致。CAC 可以用未打顯影劑的心臟 CT 偵測鈣化沉積的區域及密度。有幾個量化的方法臨床上都可使用，包括 Agatston Score、鈣化容積、最近的 calcium coverage score (定義為冠狀動脈被鈣化斑塊覆蓋的比例)。到目前為止，因為許多大型的臨床試驗和 cross-sectional 研究使用 Agatston Score，所以 Agatston Score 有參考值也最常被使用。Agatston Score 的分級如表一⁶。但這種分級是經驗性的，CAC 的盛行率和程度會隨年齡而增加，在男性較女性嚴重。Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) 的研究可直接比較絕對的 CAC 分數、對應年齡和性別的 calcium percentiles 對

Table 1 Classification of coronary calcium score

Absolute value (Agatston units)	Ranking
0	Absent
>0<10	Minimal
≥10<100	Mild
≥100<400	Moderate
≥400<1000	Severe
≥1000	Extensive

Classification of coronary calcium absolute content evaluated by cardiac CT and quantified by Agatston units.

預後的影響，雖然兩者都很有效，但絕對 CAC 分數比 percentile 方法更能預測，因此臨床上建議使用絕對的 CAC 分數。

冠狀動脈的鈣化對無症狀民衆的預後價值 (Prognostic value of coronary artery calcium in asymptomatic subjects)

在無症狀的民衆，沒有 CAC 的話，在將來的 3-5 年發生主要心血管事件的危險非常低（每年 <1%），倘若 Agatston Score >1000，主要心血管事件的危險爆增 11 倍。最近的 MESA 研究⁷ 網羅 6722 為無症狀的研究對象，分屬四個種族，追蹤 3.8 年，發現不同種族的 CAC 盛行率雖不同（例如白人男性 70%、黑人女性 52%），但 CAC 分數的預測能力，一樣都比傳統的危險因子好，例如 Agatston Score >100，冠狀動脈疾病的發生率上升 7 倍。

不過從圖一⁸我們可以發現：如果使用傳統危險因子的評估（如 Framingham risk score）為高危險的族群，就算鈣化分數很低，其心血管事件的發生率仍高，而若是傳統危險因子評估為低危險的族群，高鈣化指數的民衆

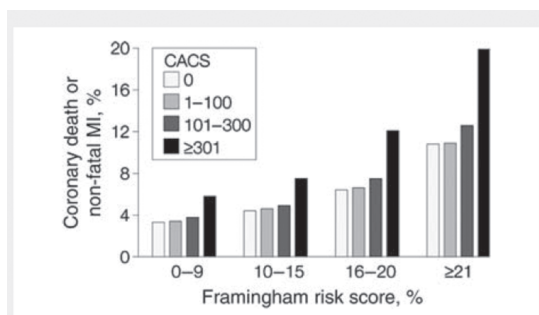
很少，而且其心血管事件的發生率並不會因為鈣化指數上升而有明顯升高。相對的，對於中危險群的民衆，CAC 的評估似乎有所幫助，因為高鈣化指數（Agatston score >300）的民衆其心血管事件發生率會明顯上升，因此這些民衆可以被重新分類為高危險族群而需要接受積極的治療

冠狀動脈鈣化在第二型糖尿病民衆 (Coronary calcium in type 2 diabetic patients)

第二型糖尿病的病人比較容易有嚴重及鈣化的冠狀動脈疾病，且容易有左心室功能異常和無症狀心肌缺氧（silent ischemia）。目前美國糖尿病協會並未將 CAC 列為危險分級的檢查；但是如果是要找出哪些糖尿病患有 silent ischemia 而進一步安排治療包括 revascularization，研究指出高鈣化指數的病患較高的機會有 silent ischemia，因此 CAC 在這一方面的病患可以作為篩選工具。

冠狀動脈鈣化在老年人及腎臟疾病民衆 (Coronary calcium in the elderly and in renal disease)

在老年人，CAC 的角色和中年人差不多，因此目前對於老年人並沒有特別的建議。而在腎功能不好甚至是洗腎的患者，CAC 會特別高，而且冠狀動脈鈣化的成因可能和粥狀硬化斑塊的形成無關；CAC 的進展可能和透析時間、慢性腎衰竭的成因、糖尿病、和



磷酸鹽藥物使用有關。由於腎衰竭病患本身就是心血管疾病的高危險群，因此 CAC 對於無症狀的民衆並沒有進一步的幫助。

測量冠狀動脈鈣化的變化 (Measurement of coronary artery calcium progression)

目前並不建議規則的測量 CAC 來評估病患的治療，這是因為本來 CAC 就會以每年 15~25% 的程度進展，且其進展的速度和原先 CAC 的程度有關。目前的研究並無法顯示使用 statin 或是其他藥品可以減緩 CAC 的生成。而且 meta-analysis 的研究也顯示一年 CAC 的變化無法做為調整藥物治療的依據⁹。

冠狀動脈電腦斷層攝影 (Coronary computed tomography angiography)

經由顯影劑的注射，電腦斷層攝影可以看到冠狀動脈管腔內和血管壁的情況。影像的解析度取決於很多條件，在某些病患可以非常精準的測量出血管阻塞的程度。而且冠狀動脈電腦斷層攝影還可以分析鈣化和非鈣化的斑塊，並且進一步分析斑塊的體積和組成。在電腦斷層攝影所顯示的一些斑塊特性、像是血管正向塑型 (positive remodeling) 和 CT 值低的斑塊組成，被認為和將來發生急性冠心病有相關¹⁰。很多研究也證實冠狀動脈電腦斷層攝影下所顯示的斑塊特性可以用來預測將來發生心血管疾病的機率。不過這些

研究都是回溯性 (retrospective) 的分析，所分析的病患皆是有心血管症狀或是其他理由而接受檢查的。冠狀動脈電腦斷層攝影用在無症狀的民衆的預測價值目前還是缺乏研究和定論的。有一篇韓國收錄 1000 位 35~75 歲無症狀的民衆接受冠狀動脈電腦斷層攝影的分析¹¹，發現有 22% 的民衆有冠狀動脈硬化 (coronary atherosclerosis)、但只有 5% 的民衆有明顯的冠狀動脈狹窄；這些民衆後來皆因為冠狀動脈狹窄有接受 revascularization，但是這些民衆的預後是否因為接受冠狀動脈電腦斷層攝影而比較好，卻無法下定論。同樣的，也有研究在第二型糖尿病無症狀的民衆，冠狀動脈電腦斷層攝影發現 26~36% 的民衆有明顯的冠狀動脈狹窄，可是仍然缺乏長期追蹤的預後結果¹²。

而且使用冠狀動脈電腦斷層攝影在無症狀的民衆身上，比起冠狀動脈鈣化指數的檢查、要考慮更多的輻射量和顯影劑注射；不過近年來發明的高轉速螺旋電腦斷層和事後分析軟體可以讓輻射量儘量降低到和接受心導管檢查所需的輻射量相似。總之、冠狀動脈電腦斷層攝影除了可以偵測冠狀動脈狹窄、還可以分析動脈硬化和斑塊的組成；但是由於缺乏對無症狀民衆的預後有正面影響的報告，目前仍不建議冠狀動脈電腦斷層攝影用於初級預防 (primary prevention) 的危險評估 (risk stratification)

心肌灌注掃描 (Myocardial perfusion scintigraphy, MPS)

MPS 在無症狀的民眾 (MPS in asymptomatic subjects) :

如果 MPS 沒有發現缺氧，表示此民眾在未來的 2~3 年發生心血管事件的機會非常低 (<1% 每年)。在無症狀的民眾，MPS 可以發現心肌缺氧 (silent myocardial ischemia) 的比率隨危險因子和年齡有不同：無糖尿病的民眾，silent ischemia 的機會在 50~60 歲是 2%、在 90 歲是 15%。如果左心室缺氧的範圍超過 7.5%，無症狀的民眾有高危險的機會遭受心血管事件 (心因性死亡和心肌梗塞)。如果在中度危險等級 (intermediate risk) 的無症狀民眾身上，刺激性心肌灌注掃描 (stress MPS) 也可以有效的偵測和評估心血管的風險：在一篇研究顯示，刺激性心肌灌注掃描不正常的民眾年死亡率達到 4%，超出正常掃描結果民眾的兩倍 (正常掃描結果的民眾為 1.6%)¹³。

MPS 在無症狀的第二型糖尿病民眾 (MPS in asymptomatic type 2 diabetic patients) :

一個 meta-analysis 的分析研究 69655 糖尿病和非糖尿病民眾¹⁴，顯示糖尿病民眾如果有正常的 MPS 其心因性死亡和心肌梗塞發生率為每年 0.85%，相對於不正常的 MPS 的糖尿病患，其心因性死亡和心肌梗塞發生率高達每年 5.9%。雖然在有症狀的糖尿病患者，

MPS 已經被建議要檢查，但是在無症狀的糖尿病民眾，是否要安排 MPS 卻仍沒有共識。一篇 DIAD¹⁵ (Detection of Silent Myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetics) 研究將民眾分成兩組：一組接受 MPS、一組則不接受，然後兩組民眾依照危險因子和 MPS 的結果投與適當藥物治療；發現無症狀糖尿病民眾如果有兩個以上的危險因子，其 MPS 結果為不正常的機會有 21%，然而傳統的危險因子皆無法預測是否為不正常的 MPS，唯一可以預測的危險因子為心臟的自主神經失調 (autonomic cardiac neuropathy)。這個研究近一步追蹤民眾的預後達 4.8 年：MPS 有中度到嚴重缺氧的民眾其心血管事件的發生率為每年 2.4%，比正常 MPS 的民眾的心血管事件發生率高五倍以上 (正常為每年 0.4%)。然而 MPS 有中度到嚴重缺氧的民眾僅占接受心肌灌注掃描民眾的 6% (33/561)，因此是否接受 MPS 來調整治療並不影響預後，可能是整體事件發生率太低了 (每年小於 1%)。因此目前並不建議將 MPS 用在未經篩選的無症狀糖尿病民眾身上做第一線評估是否有心肌缺氧，尤其是在沒有冠狀動脈疾病病史及有正常的靜態心電圖民眾身上。

合併使用鈣化指數或是冠狀動脈電腦斷層攝影及 MPS (Combination of coronary calcium or coronary computed tomography angiography with myocardial perfusion scintigraphy)

如果將鈣化指數和 MPS 一起檢查，是否可以達到最佳的危險評估？在無症狀的民衆，鈣化指數和冠狀動脈狹窄有關：鈣化指數零分可以排除民衆有中度到嚴重程度的冠狀動脈狹窄，而鈣化指數超過 400 分（Agatston Scores）的民衆有一半以上會有冠狀動脈狹窄，不論 MPS 是否有檢測出缺氧。從現有的研究分析，對於非糖尿病的民衆而言，合併鈣化指數和 MPS 並沒有得到一致性的預測能力。

然而在糖尿病的民衆，不正常的 MPS 比率隨著鈣化指數升高而上升：分別為 18%（Agatston Score 10 至 100）、48%（Agatston Score 100 至 400）、71%（Agatston Score 大於 1000）¹⁶。因此先安排鈣化指數檢查找出高指數的民衆（Agatston Score 大於 100），再利用 MPS 來找出這些民衆何者適合接受侵入性的冠狀動脈治療似乎對於糖尿病民衆是種選擇。和美國糖尿病協會一致，建議安排 MPS 於有證據的冠狀動脈疾病（如 Agatston Score 大於 100）或是異常靜態心電圖的糖尿病民衆。若是有發現中度到嚴重程度的缺氧，這些無症狀的糖尿病患可能可以從介入性治療獲得好處。

有家族性高膽固醇血症病史及早發性冠心病家族史的民衆評估（Risk assessment in subjects with familial hypercholesterolemia and with familial history of premature coronary artery disease）

有家族性高膽固醇血症（FH）的民衆，其鈣化指數過高的比率為 24%，而 MPS 異常的比率為 26%。但對於預後方面則沒有研究。對於有早發性冠心病家族史的民衆有一篇 8549 人的大型研究¹⁷，顯示在男性無症狀民衆，可以偵測到鈣化指數的比率隨著家族成員而有不同，分別為 55%（無家族史）、64%（父母有早發性冠心病）和 78%（兄弟有早發性冠心病）（ $P < 0.0001$ ）。另一篇 MPS 的研究則顯示其在評估兄弟有早發性冠心病家族史的民衆的重要性¹⁸：研究指出 MPS 和運動心電圖皆有預測未來發生心血管事件的能力，但經過多變分析校正年齡、性別、和運動心電圖的影響後，不正常的 MPS 結果得到心血管事件的危險是正常人的 4.7 倍，若是同時有不正常的運動心電圖結果和 MPS，則危險性增加為 14.5 倍。

對於有早發性冠心病家族史的民衆，鈣化指數和 MPS 何者有較佳的預測性？一篇研究指出鈣化指數高的民衆（Agatston score > 100）¹⁹，有 50% 會有不正常的 MPS，但是鈣化指數低的民衆（Agatston score 0~10），仍有 21% 會伴隨有不正常的 MPS，因此鈣化指數的陰性預測能力（negative predictive power）在這種高危險群的民衆似乎不足。MPS 比較適合於有家族性高膽固醇血症或有早發性冠心病家族史的民衆的評估。

結論

以下的建議都是 level of evidence C

- 一、CAC 在中度危險等級 (intermediate-risk) 的民衆能幫助找出高危險族群和治療策略的改變。(Recommendation IIa)
- 二、並不建議在未經篩選且無症狀的糖尿病民衆例行安排 MPS 檢查 (recommendation III)，但是若是糖尿病患有較高的鈣化指數，MPS 的檢查則能夠進一步篩選出中度到嚴重程度的心肌缺氧病患，而安排積極性的治療或是 revascularization (recommendation IIa)
- 三、對於一等親有早發性冠心病 (premature CAD) 的民衆，MPS 可以考慮做為第一線的檢查 (recommendation IIb)
- 四、冠狀動脈電腦攝影 (coronary CT angiography) 並不建議在無症狀的民衆身上作為篩選工具 (recommendation III)
- 五、並不建議利用測量冠狀動脈鈣化指數 (CAC) 的改變來監測冠狀動脈硬化程度 (recommendation III)

Reference :

1. Muller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J* 2008;29:1316-26.
2. Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA* 2004;291:2616-22.
3. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28:2375-414.
4. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981-2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention. *BMJ* 2005;331:614.
5. Schuijff JD, Wijns W, Jukema JW, et al. Relationship between noninvasive coronary angiography with multi-slice computed tomography and myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2508-14.
6. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. 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.
7. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008;358:1336-45.
8. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210-5.
9. McCullough PA, Chinnaiyan KM. Annual progression of coronary calcification in trials of preventive therapies: a systematic review. *Arch Intern Med* 2009; 169:2064-70.
10. 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.
11. Choi EK, Choi SI, Rivera JJ, et al. Coronary computed tomography angiography as a screening tool for the detection of occult coronary artery disease in asymptomatic individuals. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:357-65.
 12. Romeo F, Leo R, Clementi F, et al. Multislice computed tomography in an asymptomatic high-risk population. *Am J Cardiol* 2007;99:325-8.
 13. Khandaker MH, Miller TD, Chareonthaitawee P, Askew JW, Hodge DO, Gibbons RJ. Stress single photon emission computed tomography for detection of coronary artery disease and risk stratification of asymptomatic patients at moderate risk. *J Nucl Cardiol* 2009;16:516-23.
 14. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004;11:171-85.
 15. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547-55.
 16. Anand DV, Lim E, Hopkins D, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006;27:713-21.
 17. Nasir K, Michos ED, Rumberger JA, et al. Coronary artery calcification and family history of premature coronary heart disease: sibling history is more strongly associated than parental history. *Circulation* 2004;110:2150-6.
 18. Blumenthal RS, Becker DM, Moy TF, Coresh J, Wilder LB, Becker LC. Exercise thallium tomography predicts future clinically manifest coronary heart disease in a high-risk asymptomatic population. *Circulation* 1996;93:915-23.
 19. Blumenthal RS, Becker DM, Yanek LR, et al. Comparison of coronary calcium and stress myocardial perfusion imaging in apparently healthy siblings of individuals with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006;97:328-33.