

日本人の冠動脈疾患に対するインターベンション治療
の適正化に関する研究

所属機関 日本大学駿河台病院循環器科
研究者名 上松瀬 勝男

《研究の概要》

日本人の冠動脈疾患に対するインターベンション治療の適正化に関する研究については虚血性心疾患（心筋梗塞、狭心症）に対する治療として内科的治療、外科的治療（CABG）、そしてPTCAやSTENといったインターベンション治療が行われている。そのなかで特にインターベンション治療は欧米と比較すると圧倒的にその占める割合が高い。地域性や日本の国民感情（心臓の手術に対する恐怖心などは30年前の心臓移植の影響があるのかも知れませんが）を考え合わせても説明できないところである。一枝病変例では内科的保治療の成績はインターベンション施行例と変わらないとの報告もある。

目的；現在我が国のインターベンションの適応はそのほとんど施設が虚血症状の有無や冠動脈造影（CAG）により決定されている。しかしCAGは冠動脈を平面的に評価しているにすぎず過大評価もしくは過小評価している可能性が否定できない。我々はCAG以外に冠動脈を機能的に評価することでインターベンションの適応を選別できないかと考えた。

そこで、CAGとあわせて、冠動脈を形態的（IVUS）・機能的（Pressure-Wire）に評価することでインターベンションの適応に対する信頼性の向上と、CAGの限界について検討した。

方法；狭心症症状を有する43例を対象にのCAGのQCAより得られた血管径（%MLD）、IVUSによって得られた狭窄率（%IVUS）、Pressure-Wireによって得られた機能的血流予備能（FFR：Fractional Flow Reserve）の各々の相関を検討した。

結果；各々の相関係数と危険率は%MLD vs. %IVUSでは0.491（ $p=0.0193$ ）、%MLDとFFRでは-0.626（ $p<0.001$ ）、そして%IVUSとFFRでは-0.491（ $p=0.0193$ ）を示し特に%MLDとFFRの間には強い負の相関を認めた。

総括；以上よりインターベンションの適応に関しては、CAGのみに頼らずIVUSやP-Wを併用することが有用であると考えられた。特に機能的な評価方としてPressure-Wireは手技的にも簡便であり今後長期予後と合わせて検討していく意義があるもとと考えられた。

研究者氏名及び所属機関

研究者氏	所属機関及び地位	分担研究
上松瀬勝男	日本大学駿河台病院病院長	総括
矢部喜正	東邦大学循環器診断センター教授	冠動脈形成術
山口 徹	東邦大学第三内科教授	血栓吸引療法
住吉徹哉	榊原記念病院副院長	粥腫切除術
斉藤 穎	日本大学第二内科助教授	ステント植え込み
長尾 建	日本大学救急医学助教授	血栓溶解療法

研究報告

I 研究目的

本研究の目的は日本人の冠動脈疾患に対するインターベンション治療の適正化を検討し冠インターベンションのガイドライン作成に役立てることにある。

現在、本邦におけるインターベンションの遍応は、冠動脈造影（CAG）に絶対的な信頼をよせる傾向にある。しかし CAG は冠動脈の平面的な評価に過ぎず、病変の過大評価もしくは過小評価している可能性は否定できない。そこで CAG とあわせて、冠動脈を形態的（IVUS）・機能的（Pressure-Wire）に評価することでインターベンションの適応に対する信頼性の向上と、CAG の限界について検討した。

II 研究計画及び材料と方法

狭心症状を有し、elective に CAG を施行した 43 例で、QCA にて 75%以上の狭窄病変を対象血管とした。ガイドカテーテルを通して圧測定用のワイヤーを標的血管に挿入し冠動脈内圧を測定する。同時に大動脈での圧を記録してその比率により機能的狭窄度 FFR を算出する。ついで IVUS により標的血管の内腔断面積を測定し本来の正常内腔面積との比率 IVUS%を算出した。そして得られた各々の狭窄率を冠動脈造影の QCA で求めた狭窄率 MLD%との相関関係を比較し検討した。

III 研究成果

CAG の QCA より得られた血管径（%MLD）、IVUS によって得られた狭窄率（%IVUS）、Pressure-Wire によって得られた機能的血流予備能（FFR）の各々の相関は IVUS% VS. MLD%では $r=0.491$ 、 $P=0.0019$ と有意な正の一次相関を示した（Fig.1）。FFR VS. MLD#では $r=-0.626$ 、 $P<0.001$ と有意な負の一次相関を示し（Fig.2）そして IVUS% VS. FFR では $r=-0.491$ 、 $P=0.0193$ を示した（Fig.3）。

IV 考案

冠動脈インターベンションは症状の改善、心血管イベントの防止し quality of life の向上を目的として行われる極めて有効な治療法であるが、本邦においてはその適応拡大が必ずしも適確であるとは言えない状況にある。欧米における冠インターベンションの施行

割合は冠動脈バイパス術 (CABG) の役倍であるのに対し本邦では 10 倍にまでその治療比率が増加してきている。医療体制や国民性の違いもあり一概に比較することはできないがやはり拡大適応になってきていると考えざるをえない。冠インターベンションには依然として残る再狭窄の問題もあり、究極の治療法と云う訳ではなく内科的な保存療法の有用性は広くみとめられるところである。TIMI III b 試験では、1473 名の患者を早期インターベンション (n=740) と保存的治療群 (n=733) に無作為に割り付けている。1 年後、死亡率と再梗塞を合わせた心事故発生率は早期インターベンション群で 11.1%、保存的治療群で 14.0% で、統計学的有意差は示されなかったと報告している。また、VANQWISH 試験では、920 名の服役軍人を早期インターベンション (n=462) と保存的治療群 (n=458) に無作為に割り付けているが、TIMI III b 試験同様に死亡率と再梗塞を合わせた心事故発生率は早期インターベンション群で 10.4%、保存的治療群で 5.7% であった。1 年以上追跡後も 2 群間の統計学的有意差が維持された。そのまかで従来の保存的治療群では 30 日目の心事故発生率がわずか 1% であったことが注目されている。増大する医療費を考えるうえでも我が国のインターベンションの適応を改めて考え直す時期にきていると考える。

血管内超音波 (IVUS)

IVUS は、先端にトランスデューサーを備えたカテーテルを直接冠動脈内に挿入して画像を得る方法である。カテーテルの原理は機械走査式と電子スキャン式との 2 種類があり、前者はカテーテル先端にあるトランスデューサーにドライブシャフトが連続しており、これを毎分約 1800 回転させ 360 度の超音波反射波を画像構築するもので後者はカテーテル先端に 64 素子のトランスデューサーがついており、この 64 方向の超音波画像を得るものである。

IVUS 画像においては若年者の冠動脈壁は IVUS では単層構造を呈する。内膜の増殖が進行し、肥厚が $178\mu\text{m}$ 以上になると 3 層構造として描出される。最も内側に内膜に相当するエコー輝度の高い層があり、続いて中膜はやや低いエコー輝度として描出され、ついで高輝度の外膜と外弾性板を最外側に認める。

IVUS における動脈硬化病変

CAG が冠動脈の平面的な評価であるのに対し、IVUS は血管の断層画像を描出するため、各々の計測値より定量的評価 (Fig. 4) が可能であり、プラークの組織性状、偏在性、remodeling や解離の有無にいたるまで形態的な評価においても優れている。組織性状の評価は外膜のエコー輝度との比較により行われ、プラークのエコー輝度が外膜より低いものを soft plaque、ほぼ同等あるいは高輝度で acoustic shadow を伴わないものを hard plaque、高輝度で acoustic shadow を伴うものを calcified plaque と評価される。Fig. 5 に冠動脈プラークの IVUS 画像を示す。冠動脈造影上、実測値で 16.7% の hazziness な印象をうける狭窄部であるが、同部の IVUS 画像は全周性のプラークとして描出された。また、外膜のエコー輝度と比較して低輝度な均一なエコー像であることから、比較的軟らかい fibrofatty plaque であることが推測される。組織性状のなかでも特に石灰化の検出において IVUS は非常に優れており、Mintz らは CAG では 38% であった石灰化の検出率は IVUS では 73% であったと報告している。

機械走査式の IVUS では、冠動脈の著しい蛇行や屈曲によるカテーテルの壁との接触 Y コネクターの絞め具合が強い場合等、トランスデューサーが一定の回転速度を保てない場合

がある。これにより回転ムラを生じ、血管が楕円形に描出されたり一部が歪んで線状に認められる。当然、計測上も相違が生じる。これはガイディングカテーテルと motor drive unit の間のカテーテル本体のたわみをなくし、Y コネクターをゆるめることである程度防ぐことが可能であり、これは断線防止にもつながる。正確な IVUS 画像を得るにはカテーテルと血管との同軸性が維持されていることが前提となる。

インターベンションへの応用

a: インターベンション前の病変形態の把握

今日 PTCA、ステント、DCA、ロータブレーター等、様々な device が存在し、これらの選択をするにあたって病変部の正確で詳細な情報が多ければ、成功率および遠隔期成績の向上につながると考えられる。各々の計測値から得られる定量的評価は device のサイズ選択に有効であることはもちろん、auto pullback system を使用し、秒間 0.5 あるいは 1.0mm の一定速度で画像を記録することで病変長についても正確な計測が可能となる。また病変部のみならず病変前後の血管径、内腔径の情報を得ることは、代償性拡大 (compensatory enlargement) 等の冠動脈リモデリングの病態をも把握しうる。

前述の通り IVUS の石灰化の検出率は CAG と比較して鋭敏であり、acoustic shadow を引く石灰化病変が浅在性に広範囲に確認された場合は、まずロータブレーターを選択することが望ましい。またプラークの偏在性が高度であれば DCA を選択することで良好な成績が期待できる。

b: エンドポイント、治療効果の判定

インターベンション後も同様に、血管の伸展・内腔の拡大・プラークの残存程度から解離の存在まで詳細な情報が得られる。

1995 年、イタリアの Colombo らはステント留置術に IVUS を併用し、適切に留置されていることが確認出来れば強力な抗凝固療法を必要としないと報告した。この報告を期にステントはより広く臨床に応用されるようになったが、ここで推奨される IVUS 上のステント留置条件は、ステントストラットが完全に血管壁に密着しており、病変前後の平均血管内腔面積の 80% をステント内腔面積が確保され、ステント内腔短径 / ステント内腔長径 (symmetry index) が 0.7 以上としている。当施設ではステント挿入例のほぼ全例に IVUS を施行し、CAG に加え後述の Pressure guide wire 等と併用して、この条件を治療効果の判定の目安としている。

今後の展望

画像解像度の向上や device 自体の小型化は年々進んでおり、より user friendly なものとなってきている。また balloon や doppler を備えた combination IVUS も開発されてきてはいるが、現状での実用性には乏しい。前述の pitfall や、高度狭窄通過時の血流遮断等の問題の更なる改良が望まれる。

冠動脈内圧測定 (Pressure guide wire)

基礎と原理

pressure guide wire は、通常の PTCA 用 0.014inch の guide wire と外観上は何ら変わらない。先端 30mm はレントゲン透過性の低い soft platinum で覆われ、その後方に圧測定用の fiberoptic センサーが内臓されており、レントゲン透過性の低い先端を利用して

標的冠動脈内に挿入することで同部の圧測定が可能である。

実際の測定

一般的には、冠動脈狭窄部（病変部）の近位部および遠位部の圧測定を中心に得られた値から、心筋血流予備量比（Fractional Flow Reserve:FFR）を算出することで機能的な評価を行う（Fig.6）。

機能的評価

オランダの Pijls らは、負荷心電図、負荷タリウム心筋シンチグラフィ、ドブタミン負荷心エコーを行い、FFR_{myo} が 0.75 未満の患者 21 例中 21 例全例に心筋虚血が認められ、FFR_{myo} が 0.75 以上の患者 24 例中 21 例で心筋虚血を認めなかったことを報告した。このことから 0.75 という値が、虚血の cut off index として一般的に広く知られるようになった。

エンドポイント、インターベンションへの応用

同様に Pijls らは、PTCA 後の FFR_{myo} が 0.90 未満の症例では 6 ヶ月後の再狭窄率が 30% であったのに対し、0.90 以上の症例では 12% の再狭窄率であったことを報告し、PTCA 後のエンドポイントとして FFR_{myo} は 0.90 以上を推奨している。Table-1 に PTCA およびステント使用時の推奨ガイドラインを示す。

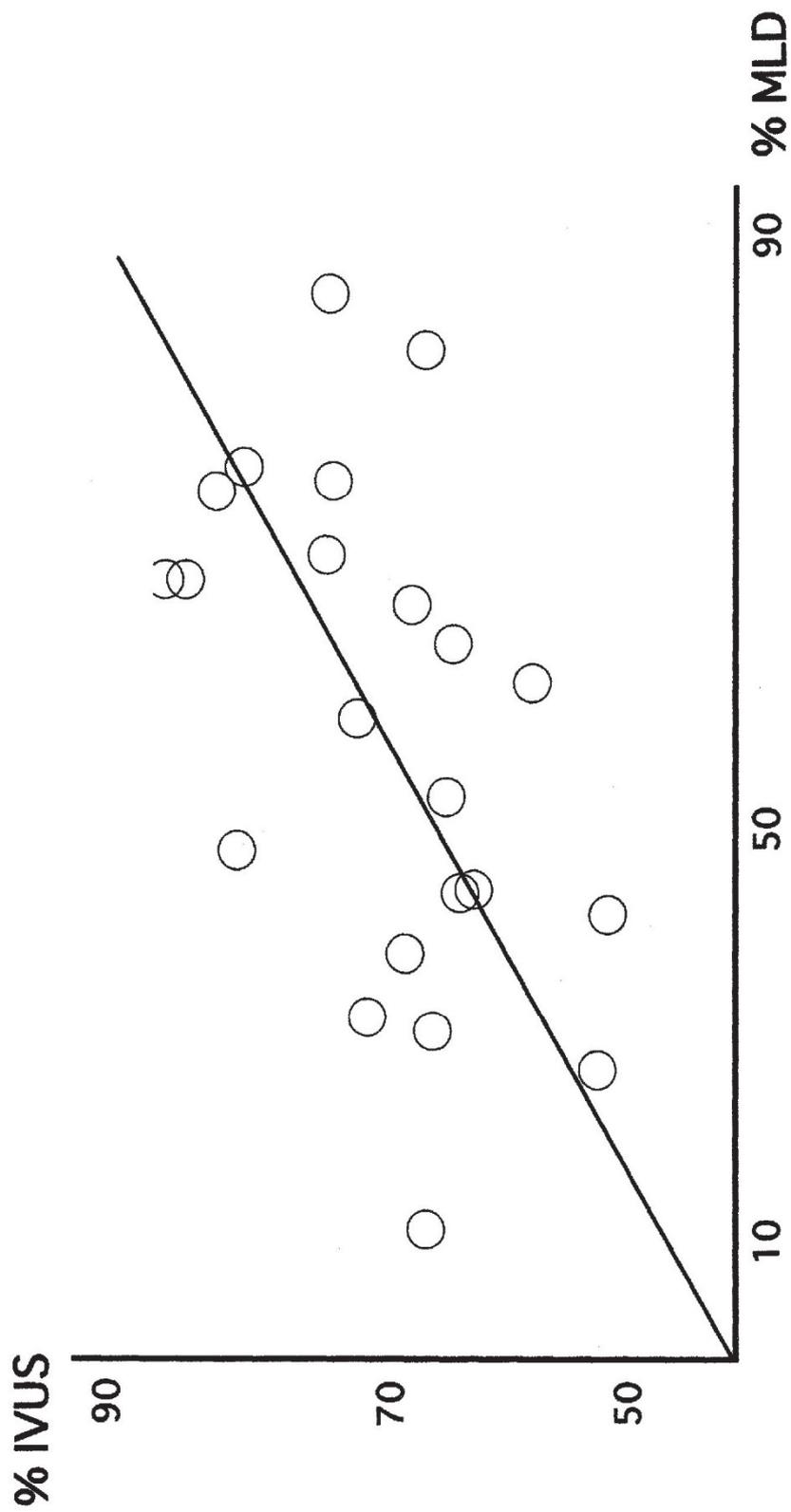
V 総括

上述のとおり、病変部の形態的、機能的評価を行うことは、様々な冠インターベンションをはじめとする strategy や治療効果の判定に非常に有用である。しかし、これらの device のみを用いてインターベンションの適応を決定するといったことではない。Pressure guide wire は機能的評価としては極めて有用であるが、この評価のみでは情報量としては乏しく形態的評価は得られない。一方で、今回の検討において IVUS を使用した例が Pressure guide wire 使用例と比較して少なかったのは、高度狭窄を通過させる際の血流遮断が懸念された結果とも推測され、現在の使用に際する問題点は更なる改良が求められる。個々の症例に合わせた device の選択、診断・治療への応用が適しており、これまでの心筋 RI・運動負荷心電図等の非侵襲的な検査や CAG の有用性は高い。

近年の device の進歩はめざましく、今後も虚血性心疾患の領域では様々な device が臨床応用されることは必至である。IVUS や Pressure guide wire も補助的な手段としての感が強いことも否めないが、CAG との相関のある確立された評価法であり、多くの現場でより効果的に利用されるであろう。

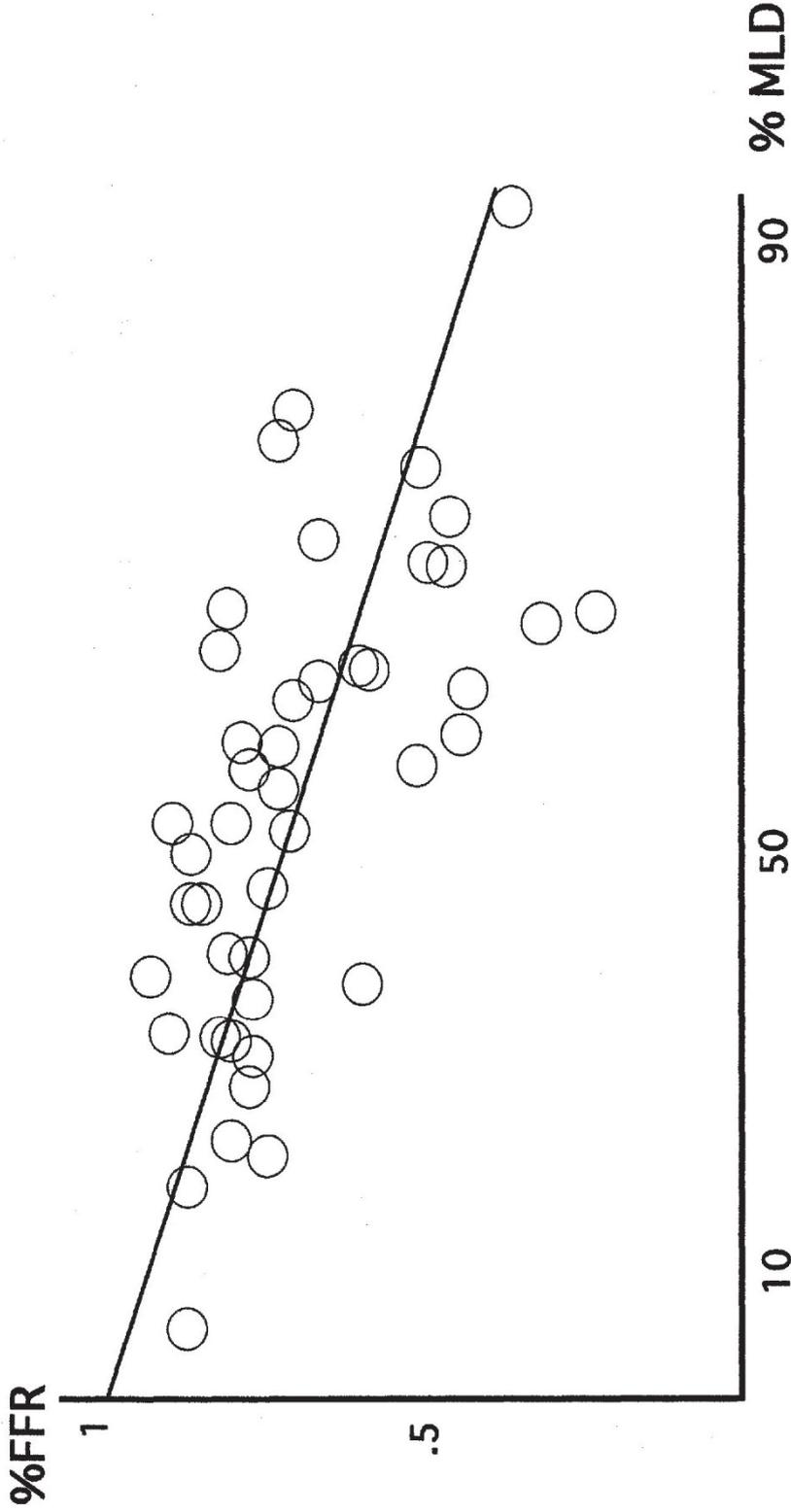
VI 研究成果の発表

本研究の要旨は 99 年 11 月の日本脈管学会に発表予定
日本冠疾患学会誌に原著として投稿予定。



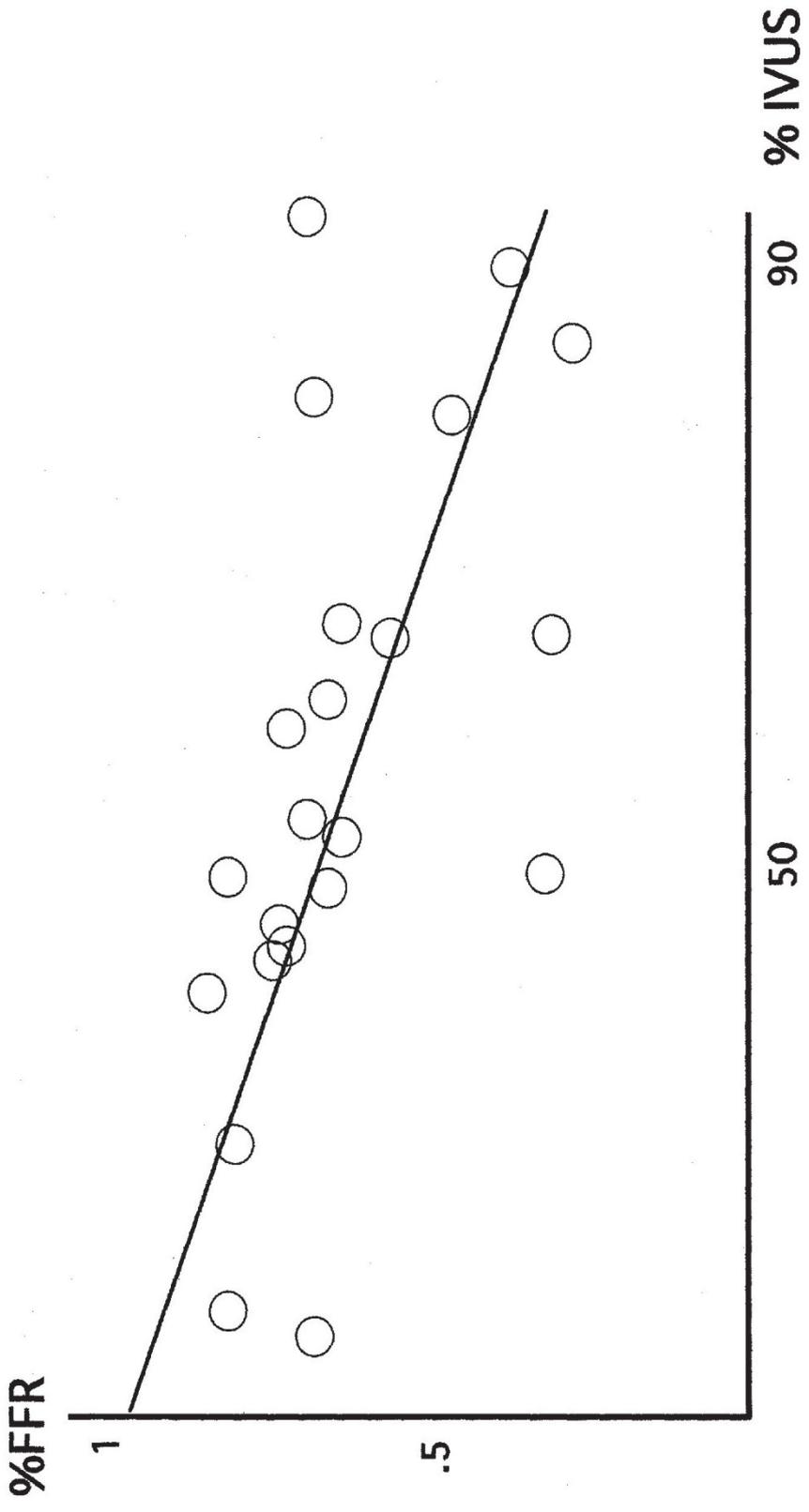
n=22
r=0.491
p=0.0193

Fig.1 QCA v.s. IVUS



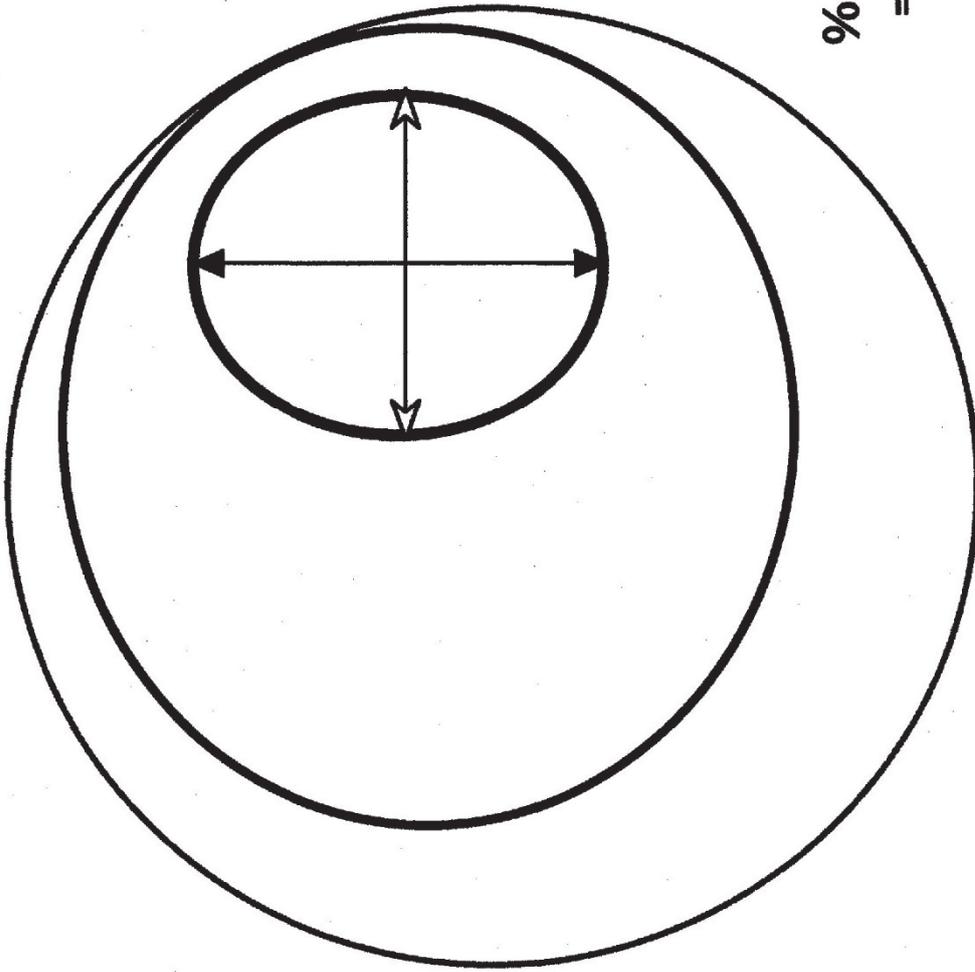
n=44
 r= -0.626
 p < 0.001

Fig.2 QCA v.s. FFRmyo



n=22
 r= -0.491
 p=0.0193

Fig.3 IVUS v.s. FFR_{myo}



Lumen CSA

Plaque CSA

Total Vessel Area

Symmetry Index

$$= \frac{\text{Left Arrow}}{\text{Right Arrow}}$$

% Area Stenosis

$$= \frac{\text{Plaque CSA}}{\text{Total Vessel Area}}$$

Fig.4 Measurement in IVUS images

$$FFR_{myo} \doteq P_d / P_a$$

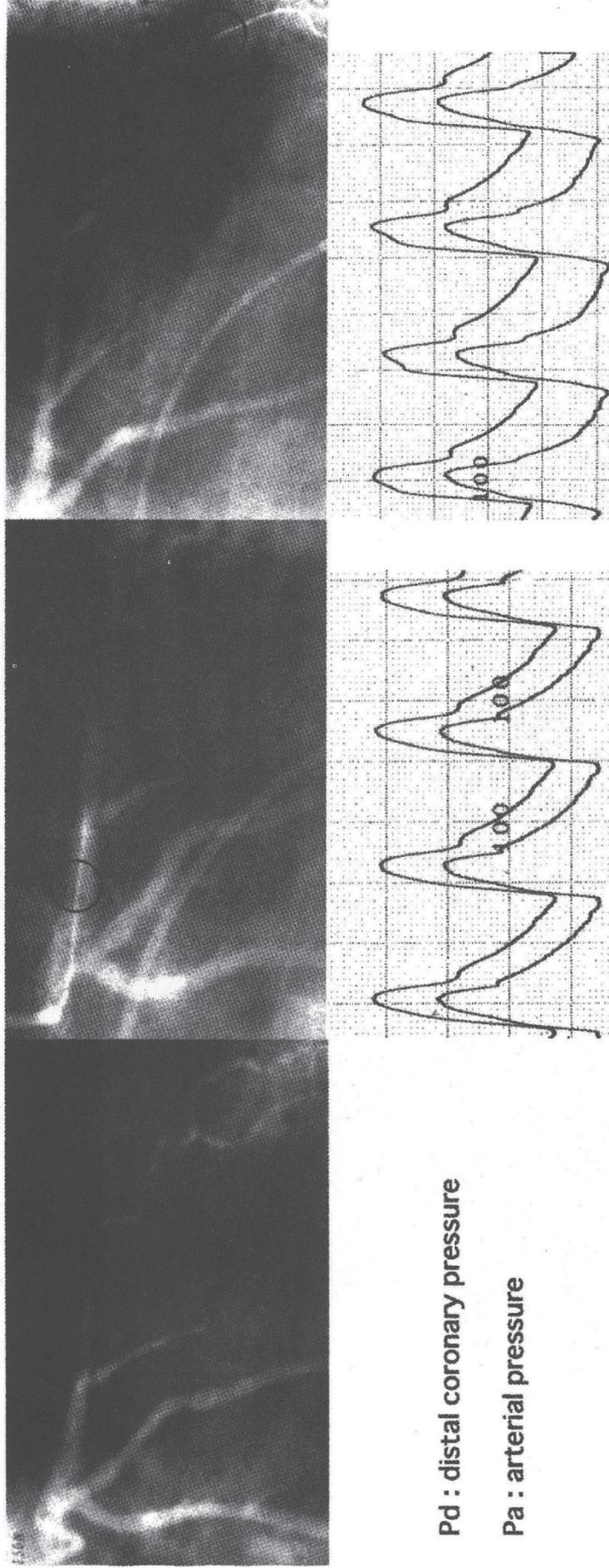


Fig. 6 Myocardial Fractional Flow Reserve

Reguler Balloon Angioplasty

post PTCA FFR_{myo} < 0.75

unsuccessful PTCA: further action is required irrespective of the angiographic result

post PTCA FFR_{myo} 0.75 - 0.89

moderate function result. Restenosis rate at 6 months is approximately 30%, even if the angiogram is satisfactory. consider stent.

post PTCA FFR_{myo} over 0.90

excellent functional result. If this is accompanied by a residual diameter stenosis under 30% and the absence of a dissection, clinical restenosis rate is only 12% at 6 months follow up and 16% at 2 years follow up. no additional benefit by stent.

STENT Imp.

after optimum stent deployment, FFR_{myo} is always over 0.94

If this value is not achieved, stent deployment has been suboptimal and further action is indicated.

FFR_{myo} over 0.94 generally indicates optimum stent deployment but there are a few exceptions when compared to IVUS.

Table-1. Guidelines & recommendations by coronary pressure measurement

by Nico H.J. Pijls