

Intermediate lesionにおける虚血誘発性の判定 —冠血流速・冠内圧による判定—

赤坂 隆史 吉田 清

要 旨: 中等度冠動脈狭窄病変の診断における心筋虚血誘発性の判定について, 冠動脈血流速や冠内圧計測の有用性と限界を述べた。これらを用いて冠血流予備能や心筋血流予備量比を同時計測することにより, 心筋虚血の程度だけでなく, 微小循環障害および心外膜冠動脈狭窄の心筋虚血への寄与度をも判定できる可能性が示され, 冠動脈インターベンションを含む治療の適応判断やエンドポイント判定, 予後予測に有用である可能性が考えられた。(J Jpn Coll Angiol, 2004, 44: 325–330)

Key words: coronary flow reserve, coronary flow velocity, fractional flow reserve, intermediate coronary stenosis, intracoronary pressure

はじめに

冠動脈狭窄病変の診断は, 狭窄の有無や重症度を形態学的に判定する解剖学的評価と狭窄に起因する心筋虚血の有無や, その程度を客観的に診断する生理学的評価とによってなされている。従来の生理学的評価法は, ①解剖学的評価法と同時に施行することが困難である, ②連続病変では総和としての心筋虚血の有無を判定できるが, 各病変の心筋虚血への寄与度の評価が困難である, ③多枝病変では最も重症な病変の虚血で心筋虚血の判定がなされることが多く, 残りの病変の機能的評価が不十分である, ④中等度狭窄病変の虚血の判断が不明確である, などの限界がみられる。その結果, 冠動脈疾患の最終診断や冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention: PCI)の成否は冠動脈造影などによる解剖学的評価を中心に判定されている。近年, ドブラ(ガイド)ワイヤーや圧(ガイド)ワイヤーを用いて得られる冠血流予備能(coronary flow reserve: CFR)や心筋血流予備量比(fractional flow reserve: FFR)が, 心筋虚血や冠動脈狭窄の程度を示す生理学的指標として報告され, 前述の①~④の限界を解決し得る生理学的検査法として普及してきている。これらのうち, 今回は, 中等度狭窄病変における心筋虚血の判定に冠血流速や冠内圧から得られる生理学的指標をどのように適用し, 評価するかについて, われわれの知

見を加えて, その可能性と限界に関して報告する。

冠血流速による冠動脈狭窄評価

ドプラワイヤーにより記録される冠血流速波形を用いて冠動脈狭窄の重症度を生理学的・機能的に評価するには, ①CFR, ②連続の式, ③冠灌流圧—冠血流速関係, ④冠血流速パターン, などを用いる方法が報告されている。

(1) CFRによる冠動脈狭窄の評価

CFRとは, 心筋酸素需要の増大に対応して冠血流量を増大させ得る能力を示す指標で, 安静時に対する最大反応性充血時の冠血流量の比として求められる。最大充血は, 冠細小動脈を最大拡張するとされるパパペリンやアデノシン, ATP, ジピリダモールなどの薬物を負荷し, 薬物負荷最大充血を汎用している。計測部の血管径が変化しなければ血流量と血流速は直線相關することから, CFRは最大充血時/安静時の時間平均冠血流速比で求めることができる¹⁾。最近では, CFRは温度センサー付き圧ワイヤーを用いて熱希釈法により求めたり²⁾, 安静時と最大充血時の狭窄部を介する圧較差から求める方法なども報告されており³⁾, 臨床適用が容易になっている。

CFRは健常例では3.0~4.0程度で, 40%狭窄あたりから低下しはじめ, 有意狭窄(75%以上)では2.0未満とな

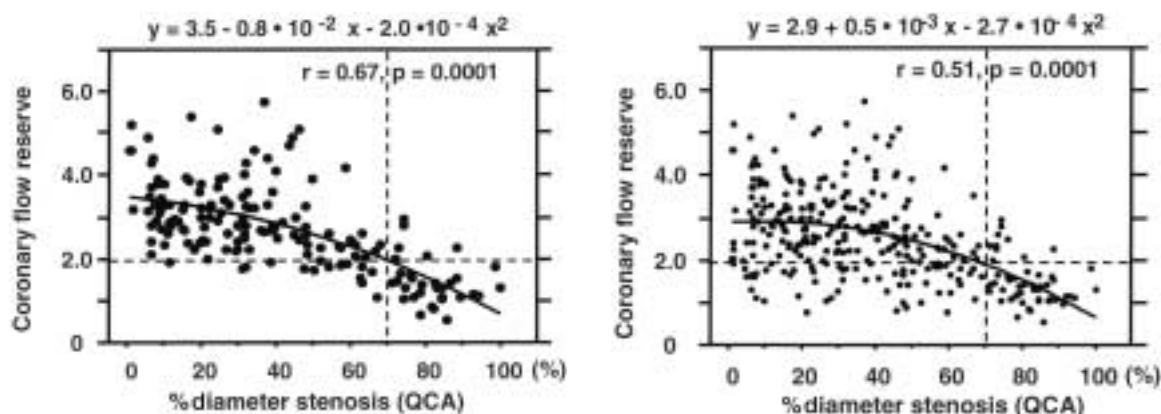


Figure 1

A: Relation between % diameter stenosis by quantitative coronary angiography (QCA) and coronary flow reserve in cases without microvascular dysfunction.

B: Relation between % diameter stenosis by QCA and coronary flow reserve in cases with and without microvascular dysfunction.

A | B

る⁴⁾。しかし、CFRは、微小循環障害が存在すると有意狭窄がなくても低下し(Fig. 1)、心外膜冠動脈と冠微小循環をあわせた冠循環全体として血流が十分保たれるか否かを示す心筋虚血の起こりやすさの指標である⁵⁾。それゆえ、冠動脈狭窄度の指標としては、狭窄病変のない対照血管のCFRと計測血管のCFRの比を用いて相対的CFR(r-CFR)を計測し、r-CFR<0.80を有意な心外膜冠動脈狭窄を表す指標とする方法がある⁶⁾。r-CFRは後述するFFRと概念的には類似しているが、①3枝病変では対照血管がない、②対照血管灌流域に微小循環障害が存在する可能性があり、対照血管のCFRが必ずしも対照と限らない場合がある、などの限界が指摘されている。

(2) CFRを補う冠動脈狭窄の評価法

狭窄近位部および狭窄部の血管径をそれぞれDp, Ds, 血管断面積をAp, As, 平均血流速をVp, Vs, 血流量をQp, Qsとすると,
 $Qp = Ap \times Vp = \pi(Dp/2)^2 \times Vp$, $Qs = As \times Vs = \pi(Ds/2)^2 \times Vs$
 で、両者間に分枝がなければ流量が保存されること(連続の式)より、 $Qp = Qs$ で、
 $\pi(Dp/2)^2 \times Vp = \pi(Ds/2)^2 \times Vs$
 となり、
 $Vp/Vs = (Ds/Dp)^2$
 となる。それゆえ、径狭窄率(%DS)は
 $\%DS = (Dp - Ds)/Dp \times 100 = (1 - Ds/Dp) \times 100$

$$= (1 - \sqrt{Vp}/\sqrt{Vs}) \times 100$$

となり、狭窄部および狭窄近位部(または遠位部)の血流速から%DSを算出できる⁷⁾。本法により求めた%DSと定量的冠動脈造影による%DSとの間には良好な相関を認める(Fig. 2)が、①パルスドプラ法による計測のため狭窄部の最大血流速を過小評価する、②対照部と狭窄部とで血流のプロファイルが異なる、③対照部と狭窄部との間に分枝が存在し、厳密には連続の式が成立しないことが多い、などの問題点も指摘されている⁷⁾。

また、冠灌流圧と狭窄遠位部の冠血流(速)を同時に記録し、拡張期冠灌流圧—冠血流(速)関係(直線相関)を求め、冠動脈系のコンダクタンス(直線の傾き)や抵抗(傾きの逆数)を知ることができる⁸⁾。本指標もCFRと同様に狭窄率と微小循環系を含めた指標である。

また、高度な狭窄病変遠位部の冠血流速波形は、狭窄部の抵抗のために、拡張期波の流速が低く、その減衰速度が遅く、拡張期波/収縮期波の比が小さくなる⁹⁾。それゆえ、遠位部血流速波形により有意狭窄を推定することが可能である。しかし、高度な微小循環障害があれば、有意冠動脈狭窄がなくても同様の冠血流速波形を呈することに注意を要する。

圧ワイヤーによる冠動脈狭窄評価

FFRとは狭窄病変のない状況で最大冠拡張時に本来流れるべき血流が狭窄病変のためにどの程度障害されているかを示す指標で、最大冠拡張時の狭窄遠位部圧/

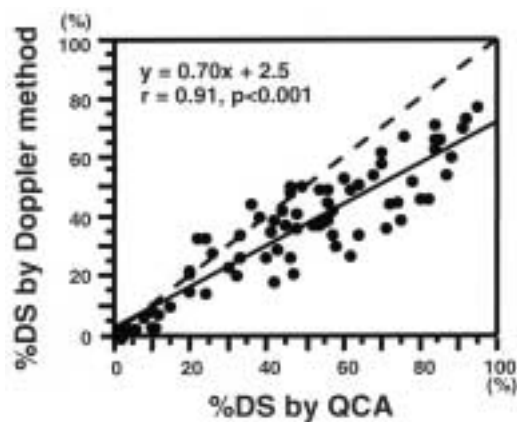


Figure 2 Relation between % diameter stenosis (%DS) assessed by QCA and by Doppler velocity recordings using continuity equation (reference 7).

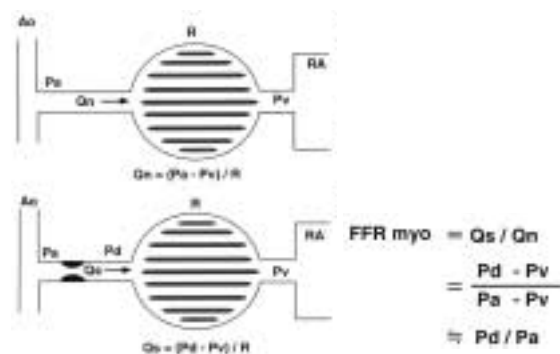


Figure 3 Concept of myocardial fractional flow reserve (FFR myo).

Q: coronary flow, Qn: maximal coronary flow without stenosis, Qs: maximal coronary flow under the condition of coronary stenosis, R: resistance of myocardial vascular bed, Pa: arterial pressure (proximal coronary pressure), Pd: distal coronary pressure, Pv: venous pressure

近位部圧の比で概算される¹⁰⁾。Fig. 3に示すごとく、抵抗血管を最大限に拡張した状態における狭窄近位部圧をPa、遠位部圧をPd、冠静脈圧をPv、その血管系の抵抗をRとすると、狭窄非存在下での最大血流量(Qn)は $Qn = (Pa - Pv) / R$ 、

狭窄存在下での最大血流量(Qs)は

$$Qs = (Pd - Pv) / R$$

となり、

$$FFR = Qs / Qn = (Pd - Pv) / (Pa - Pv) \approx Pd / Pa$$

となる¹⁰⁾。本指標は、圧較差やCFRに比較して血行動態に影響されず、微小循環障害の影響が少ないとされており¹¹⁾、冠動脈狭窄率との間に良好な相関が報告されている。しかし、微小循環障害が存在すると、狭窄部を通過する血流量が低下し、狭窄部を介する圧較差が小さくなるためFFRは大きくなり、狭窄率を過小評価する¹²⁾。すなわち、FFRは心筋虚血に対して冠動脈狭窄病変がどの程度関与しているかを示す指標で、 $FFR < 0.75$ が有意な低下であると考えらる。

冠血流速・冠内圧による中等度狭窄病変の評価

(1) 心筋虚血の判定とPCIの適応

前述のごとく、心外膜冠動脈狭窄ではCFR・FFRともに低下し、冠微小循環障害ではCFRは低下しFFRは上昇することから、中等度狭窄病変において両者を同時に計測することにより(Fig. 4)、冠血流障害に狭窄病変や微小循環障害がどの程度関与しているかを推定で

きる¹³⁾。すなわち、① $CFR < 2.0$ では心筋虚血を生じやすいが、①-A群の $FFR < 0.75$ では、心外膜冠動脈狭窄が心筋虚血の主因で、微小循環障害は少なく(心筋viabilityがあり)、PCIの適応(CFR・FFRの改善)がある。しかし、①-B群の $FFR \geq 0.75$ では著明な微小循環障害(心筋viabilityなし)が推定され、PCIの適応(CFRの改善)は極めて少ない。② $2.0 \leq CFR < 3.0$ では、心筋虚血は発生しにくい、②-C群の $FFR < 0.75$ では微小循環障害が軽微(心筋viabilityはかなり存在する)か狭窄率が中等度と考えられ、PCIによりCFR・FFRの改善が期待できる。しかし、②-D群の $FFR \geq 0.75$ では微小循環障害を認める(心筋viabilityは少ない)か狭窄率が軽度の状況で、PCIによるCFR・FFRの改善はわずかである。③ $CFR \geq 3.0$ では心筋虚血は考えがたく、③-E群の $FFR < 0.75$ の状況は理論的に想定しがたい。③-F群の $FFR \geq 0.75$ では心外膜冠動脈狭窄も有意ではなく、PCIの適応ではない。前述のごとく、温度センサー付き圧ワイヤーを用いると、単独でCFR・FFRの両者を同時に計測することが可能で^{2, 3)}、心筋虚血の程度と冠動脈狭窄の心筋虚血へのかかわりの程度が容易に診断でき、PCIの適応判定に有用である。

Fig. 5は、陳旧性心筋梗塞を含む中等度冠動脈狭窄病変例のCFR・FFR同時計測所見と、%DSおよび左室局所壁運動(SD/chord)の関係を示している。前述のごとく、 $CFR < 2.0$ かつ $FFR < 0.75$ と $CFR \geq 3.0$ かつ $FFR \geq 0.75$ の症例のSD/chordが小さく、左室局所壁運動は比較的良

好で、前者の%DSは有意に大きく、後者の%DSは小さい。CFR<2.0かつFFR $\geq$ 0.75の症例のSD/chordは有意に大きく、左室局所壁運動はきわめて不良で心筋viabilityは少ないと考えられる。また、CFR $\geq$ 3.0・FFR<0.75の症例は1例のみで、ほとんど存在しないことがわかる。

また、中等度冠動脈狭窄病変を認める症例でも、%CFR>2.0の症例やFFR $\geq$ 0.75の症例ではPCIを施行しなくても、その予後は良好であると報告されており^{14, 15)}、PCI回避の判定にも両指標は有効であると考えられる。

(2) PCIのエンドポイント判定

PCIによるCFR・FFRの改善は、両者とも大きい方が望ましいが、心筋虚血の解除という目的では、CFR $\geq$ 2.0かつFFR $\geq$ 0.75が最低達成目標となる。予後を考慮した報告では、バルン拡張術ではFFR $\geq$ 0.90¹⁶⁾、ステントではFFR $\geq$ 0.94¹⁷⁾が目標値とされ、CFRの目標値はCFR>2.5¹⁸⁾とされる。しかし、日常臨床では目標値に達しない場合も多く、Fig. 6のようにCAG上PCIが成功したように判断されても、CFRやFFRの改善が十分でない症例では、血管内超音波で冠動脈解離など冠血流を障害する状況を生じている可能性が報告されている¹⁹⁾。また、CAGでは局所狭窄病変のないと判断される症例の中にFFRが有意に低下する症例も報告されており、びまん性の狭窄病変が原因と考えられている²⁰⁾。

(3) PCI後の予後予測

狭心症に対するPCIでは、解剖学的評価法だけでなく機能的評価法でも良好な結果であるほど予後は良好である。バルン形成術ではPCI終了時の%DS $\leq$ 35%、CFR>2.5¹⁸⁾あるいは%DS $\leq$ 30%でFFR $\geq$ 0.90¹⁶⁾の症例の予後は良好で、ステント留置例ではPCI終了時の%DS $\leq$ 30%でFFR $\geq$ 0.94の予後は良好で¹⁷⁾、ステント留置後のFFRが悪い症例ほどPCI後のイベント率が高い²¹⁾ことが報告されている。これらの報告は、中等度狭窄病変の判定におけるCFRやFFRといった生理学的指標の有用性を示すものであると考えられる。

結 論

冠血流速や冠内圧計測から得られるCFRやFFRといった生理学的指標の日常臨床における有用性と限界を中心に、中等度狭窄病変における虚血誘発性の判定

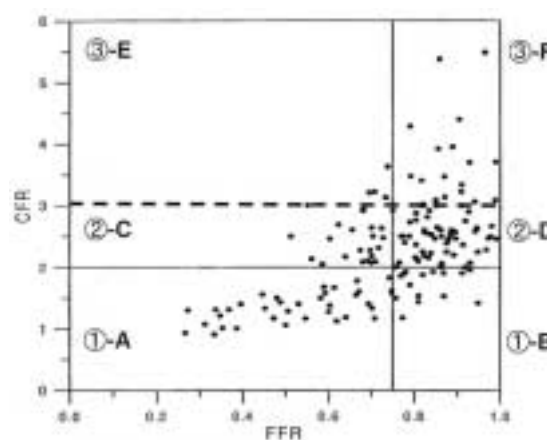


Figure 4 Simultaneous recordings of fractional flow reserve (FFR) and coronary flow reserve (CFR) in intermediate coronary stenosis lesions.

- A: Stenosis (++)
Microvascular dysfunction (−~+)
- B: Stenosis (+) or (−)
Microvascular dysfunction (+++)
- C: Stenosis (+)
Microvascular dysfunction (−~+)
- D: Stenosis (+) or (−)
Microvascular dysfunction (+~++)
- E: Difficult to imagine based on the principle
- F: Stenosis (−)
Microvascular dysfunction (−)

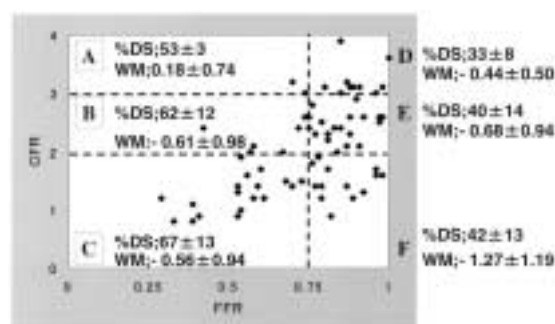
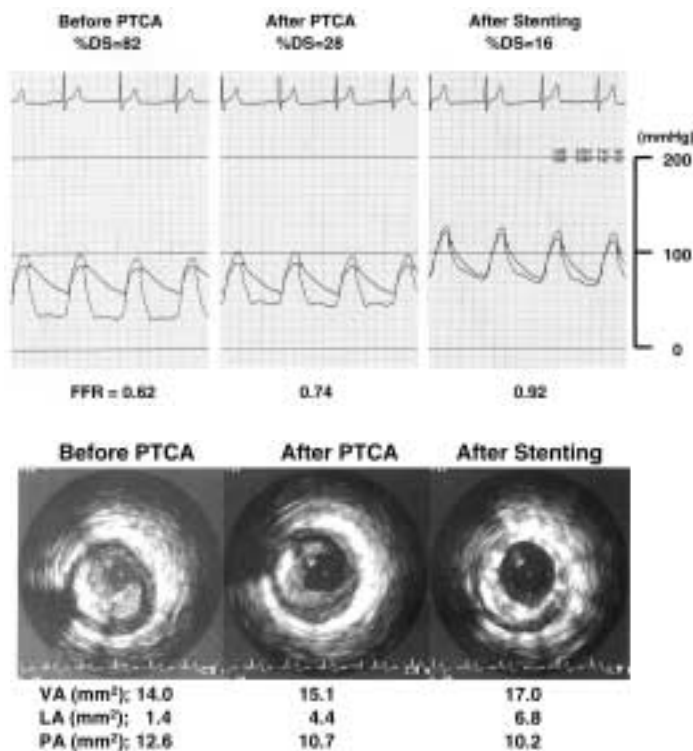


Figure 5 Relation of % diameter stenosis (%DS) and regional wall motion (WM) (SD/chord) and scatter plots of simultaneous recordings of fractional flow reserve (FFR) and coronary flow reserve (CFR) in intermediate coronary stenosis.

について述べた。これらの指標は、中等度狭窄病変における虚血誘発性の判定に有用である可能性が高く、冠動脈狭窄病変の評価に際して解剖学的指標と同時に用いられ、心筋虚血に基づいた狭窄の重症度診断がなされ、冠動脈疾患の診断や治療、予後改善に貢献することが期待される。



A

B

Figure 6

A: Intracoronary pressure recordings before and after percutaneous coronary intervention (PCI) in a case with incomplete improvement of fractional flow reserve (FFR) after balloon angioplasty (PTCA).

B: Intravascular ultrasound (IVUS) images before and after PCI in the same case with incomplete improvement of fractional flow reserve after PTCA.

文 献

- Marcus M, Wright C, Doty D et al: Measurements of coronary velocity and reactive hyperemia in the coronary circulation of humans. *Circ Res*, 1981, **49**: 877–891.
- Pijls NH, De Bruyne B, Smith L et al: Coronary thermodilution to assess flow reserve: Validation in humans. *Circulation*, 2002, **105**: 2482–2486.
- Akasaka T, Yamamuro A, Kamiyama N et al: Assessment of coronary flow reserve by coronary pressure measurement; comparison with flow- or velocity-derived coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **41**: 1554–1560.
- Gould K, Lipscomb K, Hamilton GW: Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol*, 1974, **33**: 87–94.
- Klocke FJ: Measurements of coronary flow reserve: Defining pathophysiology versus making decisions about patient care. *Circulation*, 1987, **76**: 1183–1189.
- Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M: Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol*, 1990, **15**: 459–474.
- Yoshida K, Akasaka T, Yoshikawa J: Assessment of coronary stenosis severity by a Doppler guide wire. *Jpn Circ J*, 1995, **58**: 1192–1196.
- Di Mario C, Krams R, Gil R et al: Slope of the instantaneous hyperemic diastolic coronary flow velocity-pressure relation: A new index for assessment of the physiological significance of coronary stenosis in humans. *Circulation*, 1994, **90**: 1215–1224.
- Ofili EO, Kern MJ, Labovitz AJ et al: Analysis of coronary blood flow velocity dynamics in angiographically normal and stenosed arteries before and after endolumen enlargement by angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, 1993, **21**: 308–316.
- Pijls NH, van Son JAM, Kirkeeide RL et al: Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*, 1993, **86**: 1354–1367.
- De Bruyne B, Bartnek J, Sys SU et al: Simultaneous coro-

- nary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation*, 1996, **94**: 1842–1849.
- 12) Tamita K, Akasaka T, Takagi T et al: Effects of microvascular dysfunction on myocardial fractional flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction *Catheter Cardiovasc Interv*, 2002, **57**: 452–459.
- 13) Meuwissen M, Chamuleau SA, Siebes M et al: Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation*, 2001, **103**: 184–187.
- 14) Chamuleau SA, Tio RA, de Cock CC et al: Prognostic value of coronary blood flow velocity and myocardial perfusion in intermediate coronary narrowing and multivessel disease. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **39**: 852–858.
- 15) Bech GJ, De Bruyne B, Bonnier HJ et al: Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol*, 1998, **31**: 841–847.
- 16) Bech GJ, Pijls NH, De Bruyne B et al: Usefulness of fractional flow reserve to predict clinical outcome after balloon angioplasty. *Circulation*, 1999, **99**: 883–888.
- 17) Hanekamp CE, Koolen JJ, Pijls NH et al: Comparison of quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound, and coronary pressure measurement to assess optimum stent deployment. *Circulation*, 1999, **99**: 1015–1021.
- 18) Serruys PW, Di Mario C, Piek J et al: Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short- and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty: the DEBATE Study (Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe). *Circulation*, 1997, **96**: 3369–3377.
- 19) Bech GJ, De Bruyne B, Akasaka T et al: Coronary pressure and FFR predict long-term outcome after PTCA. *Int J Cardiovasc Intervent*, 2001, **4**: 67–76.
- 20) De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH et al: Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but “Normal” coronary angiography. *Circulation*, 2001, **104**: 2401–2406.
- 21) Pijls NH, Klauss V, Siebert U et al: Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: A multicenter registry. *Circulation*, 2002, **105**: 2950–2954.

Assessment of Myocardial Ischemia in Intermediate Coronary Stenosis Lesions by Intracoronary Flow Velocity and Pressure Measurements

Takashi Akasaka and Kiyoshi Yoshida

Department of Cardiology, Kawasaki Medical School, Okayama, Japan

Key words: coronary flow reserve, coronary flow velocity, fractional flow reserve, intermediate coronary stenosis, intracoronary pressure

Utility and limitations of coronary flow velocity and intracoronary pressure measurements were demonstrated by assessing intermediate coronary artery stenosis. Simultaneous measurements of velocity-derived coronary flow reserve (CFR) and pressure-derived myocardial fractional flow reserve (FFR) revealed not only the severity of the myocardial ischemia in the measurement territory but also the degree of contribution of the epicardial coronary artery stenosis and microvascular dysfunction to the ischemia independently. These results may allow us to diagnose the indication and end-point of coronary intervention more accurately, and also to predict the prognosis after coronary intervention, by means of simultaneous measurements of CFR and FFR.

(*J Jpn Coll Angiol*, 2004, **44**: 325–330)