

冠血流予備能と部分冠血流予備量比の乖離現象と冠微小循環障害の関係

寺本 智彦, 田中 信大, 小堀 裕一, 高沢 謙二, 山科 章

【目的】冠血流予備能 (CFR) と部分冠血流予備量比 (FFR) の乖離現象の指標である FFR/CFR 比と冠微小循環障害の指標である速度由来微小血管抵抗係数 (h-MRv) の関係を検討すること。【対象】PCI 後良好な拡張が得られ FFR 0.75 以上で終了した 46 症例 46 病変 (AP 群: 26 例, AMI 群: 5 例, OMI 群: 15 例)。【方法】PCI 後に計測した CFR, FFR より FFR/CFR 比を算出, また最大充血時の平均遠位圧を平均最大血流速で除して得られる h-MRv を算出し, 比較検討した。【結果】CFR は AP 群に比して AMI 群で有意に低く ($p < 0.005$), FFR/CFR 比は OMI, AMI 群で有意に高かった ($p < 0.05$)。PCI の影響による平均最大血流速高値例を除くと FFR/CFR 比と h-MRv の間に有意な相関関係を認めた ($r = 0.6, p < 0.001$)。【結語】FFR/CFR 比は冠微小循環抵抗を反映する。

KEY WORDS: FFR, CFR, coronary circulation

Teramoto T, Tanaka N, Kobori Y, Takazawa K, Yamashina A: **Relationship between microvascular dysfunction and the disparity of coronary flow reserve and fractional flow reserve.** J Jpn Coron Assoc 2005; 11: 11-14

I. 研究背景と目的

部分冠血流予備量比 (fractional flow reserve: FFR) や冠血流予備能 (coronary flow reserve: CFR) は冠動脈狭窄の機能的重症度評価や冠動脈インターベンション終了時期決定の指標として広く利用されている¹⁾。しかし糖尿病, 高血圧性心肥大, 陳旧性心筋梗塞 (old myocardial infarction: OMI) 症例などにおいて冠微小循環障害が存在すると CFR は低値となり, FFR は高値となる乖離現象を認めることがある²⁾。

近年 Meuwissen ら³⁾ は最大反応性充血時の平均遠位圧 (mean distal pressure: Pd) を平均最大血流速 (averaged peak velocity: APV) で除することにより得られる速度由来微小血管抵抗係数 (velocity-based index of microvascular resistance: h-MRv) が微小血管抵抗の指標として有用であると報告した。FFR と CFR の乖離の程度を表す指標, FFR/CFR 比の冠微小循環障害による影響を検討するために, FFR/CFR 比と h-MRv の関係を評価した。

II. 対象

経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention: PCI) を施行し, PCI にて良好な拡張が得られ, 終了時の FFR 値が 0.75 以上であった 46 症例 46 病変を対象とした。PCI 施行時の臨床診断は狭心症 (angina pectoris: AP 群) 26 例, 急性心筋梗塞症 (acute myocar-

dial infarction: AMI 群) 5 例, 陳旧性心筋梗塞症 (OMI 群) 15 例であった。対象者全員から書面によるインフォームドコンセントを得た。

III. 方法

ガイディングカテーテルは 7F もしくは 8F を使用し, ヘパリン 10,000 単位を静注後, PCI を施行した。バルーン拡張術, ステント留置術は通常の方法で施行し, 手技の終了は造影所見, 血管内超音波 (intravascular ultrasound sonography: IVUS) 所見などから術者の判断で決定した。手技成功後にドブラワイヤ (FloWire™, Volcano Therapeutics, Inc., USA) を用いて CFR を, プレッシャーワイヤ (PressureWire™, Radi Medical Systems AB., Sweden) を用いて FFR を計測した。FFR, CFR 計測時の最大充血は塩酸パパペリンを右冠動脈には 8mg, 左冠動脈には 12mg 注入して惹起を行った。最大充血惹起後 30 秒以内に FFR, CFR を測定した。FFR, CFR は以下の式により算出した。

FFR = 最大充血時 Pd / 最大充血時平均大動脈圧, CFR = 最大充血時 APV / 安静時 APV。

また, 得られた CFR, FFR から FFR/CFR 比を算出した。h-MRv は以下の式により算出した。

h-MRv = 最大充血時 Pd / 最大充血時 APV

また, 手技終了後に QCA-CMS® (Medis medical imaging systems B.V, The Netherlands) にて病変の残存狭窄率を計測した。

1. 統計学的解析

測定値は平均 ± 標準偏差で示した。3 群間以上の比較には分散分析法を用い, $p < 0.05$ を有意差ありとした。

東京医科大学第二内科 (〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1) (本論文の要旨は第17回日本冠疾患学会学術集会, 東京で発表した) (2004.10.13 受付, 2005.2.3 受理)

表1 患者背景

	AP群	AMI群	OMI群
症例数	26	5	15
年齢(歳)	58 ± 10	66 ± 7	57 ± 11
男性(%)	21 (81)	5 (100)	14 (93)
高血圧(%)	10 (38)	1 (20)	2 (13)
2型糖尿病(%)	7 (27)	1 (20)	2 (13)
高脂血症(%)	10 (38)	4 (80)	7 (47)
喫煙(%)	13 (50)	4 (80)	12 (80)
左室駆出率(%)	65 ± 10	43 ± 2*	52 ± 8**

*p < 0.001 vs AP, **p < 0.05 vs AP
 AP: angina pectoris, AMI: acute myocardial infarction,
 OMI: old myocardial infarction

表2 病変背景

	AP群	AMI群	OMI群
病変数	26	5	15
LAD(%)	18 (69)	4 (80)	12 (80)
LCX(%)	3 (12)	1 (20)	1 (7)
RCA(%)	5 (19)	0 (0)	2 (13)
Stent(%)	7 (27)	1 (20)	5 (33)
Diameter stenosis(%) (post procedure)	34 ± 8	36 ± 5	31 ± 14

AP: angina pectoris, AMI: acute myocardial infarction,
 OMI: old myocardial infarction, LAD: left anterior descending
 artery, LCX: left circumflex, RCA: right coronary artery

IV. 結 果

1. 患者背景(表1)

AP群, AMI群, OMI群の各群における患者背景の比較では, 左室駆出率はAMI群ではAP群に比して有意に低値であった。性別, 各冠危険因子の保有率は各群間に差を認めなかった。

2. 病変背景(表2)

3群間で責任冠動脈, ステンント留置の有無, PCI後の内径狭窄率に有意差を認めなかった。

3. PCI終了時のFFR, CFR(図1, 2)

PCI終了時のFFRは3群間で有意差を認めなかったが, CFRはAP群に比較してAMI群で有意に低値であった。

4. PCI終了時のFFR/CFR比(図3)

AP群に比較してAMI群, OMI群では有意にFFR/CFR比が高値であった。

5. h-MRvとFFR/CFR比の関係

全症例における解析ではFFR/CFR比とh-MRvとの間には, 有意な相関を認めなかった(図4)。PCI終了後に計測を行っているためPCI手技による安静時APVへの影響を考慮し, FFR/CFR比と安静時APVの関係を検討したところ, FFR/CFR比が最も高い群に安静時APVが極端に速い症例が存在した(図5)。そこで安静時APVに関して累積曲線を作成したところ(図6), APVがかけ離れた5例(上

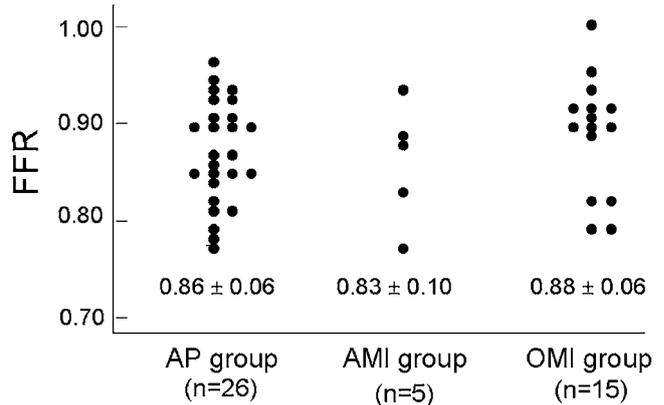


図1 PCI終了時のFFR
 AP群, AMI群, OMI群の3群間でPCI終了時のFFRに有意差を認めなかった。

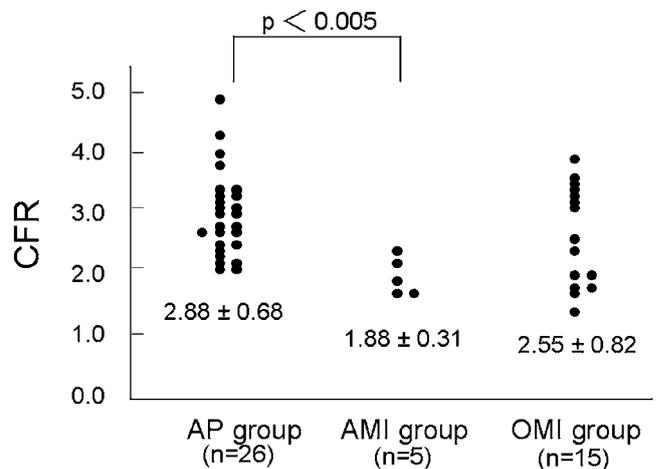


図2 PCI終了時のCFR
 PCI終了時のCFRは, AP群に比しAMI群で有意に低値であった。

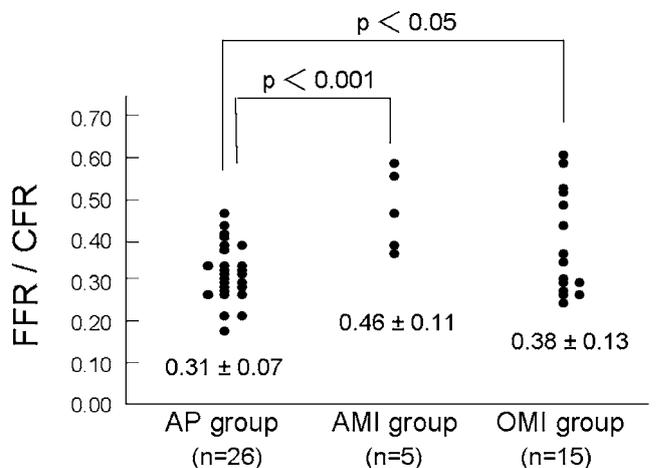


図3 PCI終了時の各群におけるFFR/CFR比
 AMI, OMI群におけるFFR/CFR比はAP群に比し有意に高値であった。

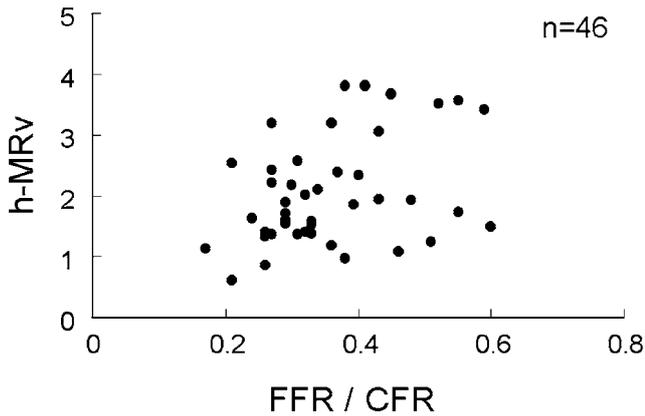


図4 h-MRVとFFR/CFR比の関係
全対象症例における比較ではh-MRVとFFR/CFR比の間に有意な相関関係を認めない。

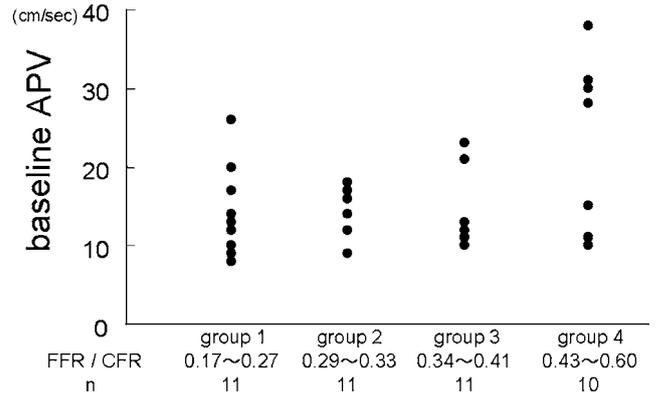


図5 FFR/CFR比の数値により4分割した際の安静時APV
FFR/CFR比を数値により4群に分けて、それぞれの安静時APVを検討したところ、FFR/CFR比が高い群に安静時APVが極端に速い症例を5例認めた。

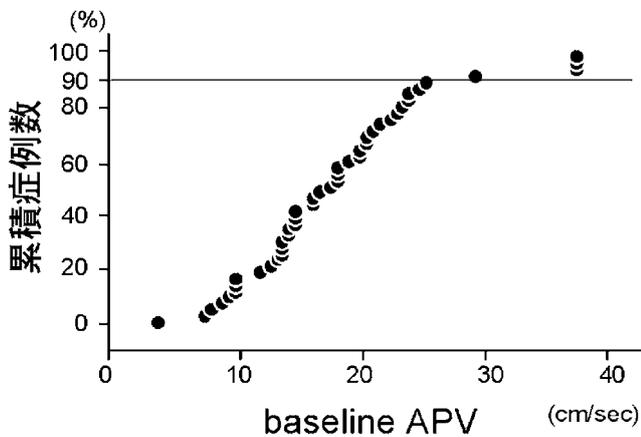


図6 安静時APVにおける累積曲線
安静時APVに関して累積曲線を作成すると、APVの上位10%、5症例が極端に高値を呈していることが分かる。

位10%)を認めた。この5症例を除外し残りの41症例で再度FFR/CFR比とh-MRVの関係を解析したところ、有意な相関関係を認めた(図7)。

V. 考 察

1. 3群間におけるFFR, CFRの比較

FFRは3群間で有意差を認めなかったが、CFRはPCI終了時に内腔が十分開大した状態においてもAMI群で有意に低値であった。このCFRの低下は心筋梗塞症例で認められる微小循環障害を反映するため^{4,5)}AP群に比べて低値を示すと考えられた。しかし軽度ながら残存した狭窄自体もCFRに影響を及ぼしていると考えられ、CFRを微小循環障害のみの指標と考えることはできない。ただし仮に残存狭窄の影響であればFFRもCFRと同時に低値を示すと考えられる。FFRとCFRの乖離現象は微小循環障害の存在を示唆するものであり、今回われわれの求めたFFR/CFR比は、その乖離現象を数値化したものである。

2. FFR/CFR比とh-MRVの関連性

h-MRVは最大反応性充血時のPdをAPVで除して得られ

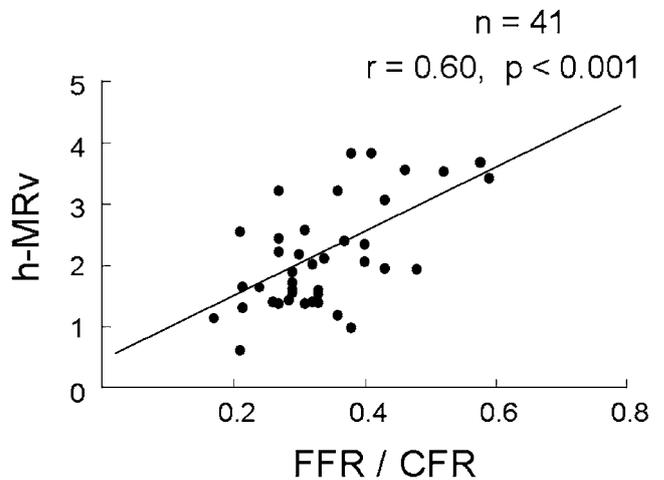


図7 h-MRVとFFR/CFR比の関係(安静時APVの上位10%の症例を除外した検討)
安静時APVの速い症例上位10%を除外した対象(n=41)においてFFR/CFR比とh-MRVを比較すると有意な相関関係を認めた。

る値であるが、Pdは最大充血時には大動脈圧に伴って変動する(Pd/Paは一定)ので大動脈圧による補正が必要である。またAPVはその計測部位により灌流領域の広さが異なるため、領域の大きさによる補正が必要であり、安静時APVによる補正を考慮した。

$$h-MRV = \frac{\text{最大充血時 Pd}}{\text{最大充血時 APV}}$$

の式をこれらで補正すると

$$h-MRV = \frac{\text{最大充血時の Pd} / \text{最大充血時の平均大動脈圧}}{\text{最大充血時の APV} / \text{安静時の APV}} = FFR / CFR$$

文 献

となり分子の補正後はFFRを、分母の補正後はCFRを意味することとなり、h-MRvとFFR/CFR比の間に関連性が存在することが予想される。両者の関連性を検討したところ、全症例での検討では有意な相関を認めなかった。そこでFFR/CFR比を値により4群に分けてそれぞれの安静時APVを検討すると、FFR/CFR比が高い群に安静時APVが極端に速い症例を5例認めた。PCI直後には反応性充血状態が持続し、安静時冠血流が増加することにより、CFRが過小評価されることが報告されている⁶⁻⁸⁾。本研究の対象群でも、特に安静時APVの速い症例においてCFR値自体が正確でない可能性も考慮し、この5症例を除外して再検討した。h-MRvとFFR/CFR比間に有意な相関関係を認め、このことからFFR/CFR比が微小血管抵抗を表す指標となりうる可能性が示唆された。

3. FFR/CFR比の臨床的意義

Meuwissenら³⁾は、対象症例をCFR > 2.0, FFR < 0.75の群と、CFR < 2.0, FFR > 0.75の群の2群に分類したところ、h-MRvは後者の群で有意に高値であり、h-MRvが増加すればCFRは低値になり、FFRは高値になると報告している。OMIや、高血圧症、糖尿病などによって微小循環障害を生じると、CFRは低下し、ひいてはFFR/CFR比が高値となる。今回の検討ではAPVが極端に高値であった症例を除いた群ではh-MRvとFFR/CFR値間に有意な相関関係を認め、Meuwissenらの報告と矛盾しないと考えられた。

現在h-MRvを得るためには、PressureWire™とFloWire™の2本の計測用ワイヤを必要とする。近年PressureWire™に装着された温度センサーを利用し熱希釈法によるCFR測定が可能となった。これにより1本のワイヤでFFRとCFRが同時に測定できるようになった。もしFFR/CFR比がh-MRv同様、微小血管抵抗の指標となり得れば、1本のワイヤでFFR、CFR、微小血管抵抗を知ることが可能になり、医療経済的利益が大きいと考えられる。

4. 本研究の限界

本研究の対象症例はすべてPCIを施行した症例であるためバルーン拡張による反応性充血⁹⁾が惹起された可能性がある。PCI後のFFR、CFR計測はバルーン拡張から十分な間隔を置いたが、その影響が残存していた可能性は否定できない。

VI. 結 語

FFRとCFRの乖離現象の指標であるFFR/CFR比は冠微小血管抵抗を反映する。

- 1) Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, El Gamal MI: Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995; **92**: 3183-3193
- 2) Tanaka N, Takazawa K, Takeda K, Aikawa M, Shindo N, Amaya K, Kobori Y, Yamashina A: Coronary flow-pressure relationship distal to epicardial stenosis. *Circ J* 2003; **67**: 525-529
- 3) Meuwissen M, Chamuleau SA, Siebes M, Schotborgh CE, Koch KT, de Winter RJ, Bax M, de Jong A, Spaan JA, Piek JJ: 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
- 4) Parker PE, Bashour FA, Downey HF, Kechejian SJ, Williams AG: Coronary hemodynamics during reperfusion following acute coronary ligation in dogs. *Am Heart J* 1975; **90**: 593-599
- 5) Klein LW, Agarwal JB, Schneider RM, Hermann G, Weintraub WS, Helfant RH: Effects of previous myocardial infarction on measurements of reactive hyperemia and the coronary vascular reserve. *J Am Coll Cardiol* 1986; **8**: 357-363
- 6) Kern MJ, Puri S, Bach RG, Donohue TJ, Dupouy P, Caracciolo EA, Craig WR, Aguirre F, Aptekar E, Wolford TL, Mechem CJ, Dubois-Rande JL: Abnormal coronary flow velocity reserve after coronary artery stenting in patients: role of relative coronary reserve to assess potential mechanisms. *Circulation* 1999; **100**: 2491-2498
- 7) Tamita K, Akasaka T, Takagi T, Yamamuro A, Yamabe K, Katayama M, Morioka S, Yoshida K: 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
- 8) van Liebergen RA, Piek JJ, Koch KT, de Winter RJ, Lie KI: Immediate and long-term effect of balloon angioplasty or stent implantation on the absolute and relative coronary blood flow velocity reserve. *Circulation* 1998; **98**: 2133-2140
- 9) Serruys PW, Di Mario C, Meneveau N, de Jaegere P, Strikwerda S, de Feyter PJ, Emanuelsson H: Intracoronary pressure and flow velocity with sensor-tip guidewires: A new methodologic approach for assessment of coronary hemodynamics before and after coronary interventions. *Am J Cardiol* 1993; **71**: 41D-53D