

びまん性冠動脈病変の画像診断と治療： 機能的画像診断 (RI・DSE・FFR)

田中 信大, 山科 章

Tanaka N, Yamashina A: **Physiological evaluation of coronary artery stenosis (stress myocardial perfusion imaging, dobutamine stress echocardiography and fractional flow reserve)**. J Jpn Coron Assoc 2010; 16: 163-167

I. はじめに

冠動脈疾患の治療成績は、薬剤溶出性ステント (drug eluting stent; DES) の出現により明らかに改善したといえる。しかしその一方で、DES をもってしても生命予後におよぼす効果は、通常の金属ステント (bare metal stent; BMS) と比べても優位性は示せず、また至適な内科療法 (optimal medical therapy; OMT) が行われれば、それに加えて PCI を行うメリットは少ないとさえ報告された¹⁾。それではなぜ PCI を行うのか、その行う意義“予後と QOL の改善”をしっかりと捉えたうえで、治療方針を決定する必要がある。手技的に“可能である”から行うのではなく、“行う方がよい”と考えた上で決定すべきである。

そうは言っても (繰り返しになるが) 現在の DES の成績は非常に良好であり、単純な病変に対して DES を留置することへの抵抗感はまったくもたれておらず、治療の目的を忘れて (あるいはあえて目を閉じて) PCI が行われている場合もあるように思われる。日本人では、治療した場合も、治療しなかった場合もその後の心事故の発生率は非常に低く、その 2 群の臨床的な予後の差を実感することは少ないため、治療しすぎることへの制御が効きづらいことも事実である。

そのような日本の PCI の現況の中でも、PCI を行うことのメリット・デメリットを常に考えなければならないのがびまん性病変である。びまん性病変に対する PCI の臨床成績は、単純病変に対するものほど良好とはいえない。多くの側枝が存在することにより手技に伴う側枝閉塞の危険性が存在し、長いステントあるいは複数のステントが留置されることにより短期・長期におけるステント血栓症や再狭窄リスクが増大する。また、びまん性病変では、すべての病変をステントで覆うことは不可能な場合も多く、残存病変に起因する心イベントの発生が懸念される。さ

らに基礎に糖尿病を合併している症例が多いことから多枝病変であることも多く、症例自身の予後を改善することが困難なことなど、さまざまな問題点が挙げられる。

そのような PCI の問題点を抱えるびまん性病変に対して治療方針を決定する際こそ、どの症例に対して PCI を選択するか、どの病変に対して治療を行うべきか、PCI の基本ともいえるこの 2 点に立ち返って考える必要がある。びまん性病変では、冠動脈造影における評価において対照血管とする正常部位が存在しないことが多く、狭窄率による評価が困難なことが多い。PCI の適応を、心筋虚血の解除とするならば、虚血がおこるかどうかを直接的に証明する機能的評価法によって検索すべきである。冠動脈造影・冠動脈 CT などの形態学的な評価法は、ある程度以上の狭窄が存在すれば冠血流が阻害され、心筋虚血を生じ、心事故にもつながりうると、経験的に判断されているに過ぎず、直接的に機能的狭窄度を評価しているわけではない。狭窄によって生じる狭窄前後の圧の低下 (圧損失) は、最小内腔面積のみならず、狭窄長、狭窄形態、血液粘度、血流量とさまざまな因子が関与しており、単純に予測することは困難である。

その狭窄による虚血が存在するかを評価する機能的診断法としては、負荷心筋シンチグラム、負荷心エコー法、負荷パーフジション MRI、冠血流予備量比 (fractional flow reserve; FFR) などがあげられる。いずれの方法も、びまん性病変、複数の病変 (tandem lesion) が存在しても、総合的に末梢の心筋に虚血が存在しうるかを評価する方法である。びまん性病変であっても、その症例に対する治療の目的が心筋虚血の解除であることに違いはなく、これら機能的診断法による虚血のエビデンスをもって治療対象とすることが重要である。

II. 負荷心筋シンチグラム

冠動脈狭窄が、心筋虚血を生じるかを直接的に証明するもっともスタンダードな検査法である。運動負荷と薬

剤負荷(アデノシン, ATP, ジピリダモール)があるが、いずれも負荷により心筋血流が増加した部位と、十分に増加し得ない部位のコントラストで虚血を表現する。すなわち、正常な冠動脈であれば、負荷時の冠血流は安静時に比し3~5倍に増加する。この冠血流の増加の割合を冠血流予備能(coronary flow reserve; CFR)と呼ぶが、有意な冠動脈狭窄が存在すると、安静時の冠血流を保つために抵抗血管が拡張し、負荷時の冠血流増加が不良となる(すなわちCFRが低下する)。したがって、負荷心筋シンチグラムは負荷時と安静時の画像を対比することにより、このCFRの低下している部位が検出できる。

心筋シンチグラムの利点は、何といてもそのエビデンスの多さといえる。心筋シンチグラムが陰性であれば、その後心事故を生じる危険性は、心筋シンチグラム陽性の症例に比べ有意に低いことが、非常に多くの症例の検討によって証明されている^{2, 3)}。たとえ冠動脈狭窄が存在していても、十分な負荷量に到達した検査において負荷心筋シンチグラムが陰性であれば、その後生じる心事故のリスクは低く、その狭窄に対するPCIの適応はないと判断される。したがって、冠動脈CTで狭窄をみとめても、負荷心筋血流シンチが陰性なら、冠動脈造影自体も行わずに経過観察することも可能といえる。逆に、OMTを行っても改善せず存在する心筋虚血は、特にその範囲が広いほど心事故の発生率が高く、血行再建術の適応と判断できる⁴⁾。実際に行う場合の利点としては、冠動脈CTや冠動脈造影のように造影剤腎症を生じることがなく、慢性腎臓病でも安心して検査できる点があげられる。

心筋シンチグラムにも問題点がある。相対的集積低下による評価であること、吸収による影響を受けること、解像度が不良なこと、十分な負荷が必要なこと、被曝を伴うことなどである。相対的虚血で評価するため3枝疾患のように心筋全体に虚血が存在する場合には、陽性所見として捉えにくい。これに関しては、負荷時の一過性内腔拡大(transient ischemic dilatation; TID)や、右室・肺野の取り込み増加の所見などを加味することなど、総合的な判断で虚血の存在を推測できるが、左冠動脈主幹部病変をふくむ重症冠動脈病変を見落とすこともある。下壁領域では肝臓の取り込みや横隔膜による吸収の影響を受け集積低下と判断されやすい。腹臥位収集の追加、洗い出し率など機能的評価の追加により対応できるが、限界がある。対角枝などの分枝の虚血との鑑別は冠動脈CTとのfusion imageにより解決できるが、一部の施設に限られている。また、心筋梗塞領域においてはもともとCFRの範囲が狭いため残存虚血を過小評価しやすい。

虚血の誘発に関しては、運動負荷法が優れるが、患者の運動能力が不十分で目標心拍数の85%以上の運動負荷ができなければ、検査の感度は10~20%低下する。閉塞性動脈硬化症や腰痛症の併存により運動負荷が困難な場

合には薬剤負荷を選択することが望ましい。また安静時胸痛が存在し、不安定狭心症が否定できない場合(しかし緊急冠動脈造影を行うほど明確な所見が存在しない場合)には、薬剤負荷が有用である。このように負荷法を選択することにより、さまざまな症例・病態に合わせて広く施行可能である。

III. ドブタミン負荷心エコー法(Dobutamine stress echocardiography; DSE)

負荷心筋シンチグラムと同様に、虚血の存在する心筋の部位を直接的に観察することにより、その領域に灌流している冠動脈狭窄の存在を診断する方法である。ドブタミンは心筋の β_1 受容体に作用して心筋収縮力の増強、心拍数の増加をきたす。また投与量が増えると α_1 刺激作用が加わり末梢血管収縮による血圧の上昇をきたし、これらの作用により心筋酸素消費量が増大する。冠動脈狭窄が存在すれば同血管により灌流される領域は虚血を生じ、壁運動が低下する。冠動脈疾患のスクリーニングとしてのみでなく、心筋viabilityの有無の診断⁵⁾、大血管手術前のリスク評価、予後の推定³⁾などにおいても有用であることが報告されている。

虚血診断の正診率については、1990年代前半を中心に数多くの論文で報告されているが、いずれも80~90%と高く、負荷心筋シンチグラムと同等の診断能が得られている⁶⁾。また予後の推定に関しては、DSEの結果が陰性であった患者群の心臓死は年間1%であり、検査陽性であった患者群に比べて有意に低かったことが報告されている^{3, 7)}。

心筋シンチグラムと比べた場合の利点としては、ベッドサイドで行えること、弁膜症の重症度など壁運動以外の情報も同時に得られること、被曝がないこと、低コストであることなどがあげられる。

ただし、DSEの問題点としては、壁運動診断が主観的であり、また定性的なことである。もちろん熟練した検査者が行えば、再現性は高く感度も良好な検査であるが、その施行や判定にはある一定のトレーニングが必要である。また日本の保険診療においては、負荷心エコー法として保険収載されておらず、負荷に要する人員と時間の割には合わない点が、普及しづらい一つの原因ともいえる。この検査法の利点も多いことから、広く普及することにより保険診療における相当の評価が得られるようになることが期待される。

負荷パーフュージョンMRIについては、負荷心筋血流シンチグラムより診断精度が高いと報告されているが⁸⁾、本邦では一部の施設でしか行われていないので割愛する。

IV. 冠血流予備量比(Fractional flow reserve; FFR)

1. FFRの概念

狭窄のない正常血管では心筋外血管に圧較差は存在しないため、冠動脈遠位部圧(Pd)は大動脈圧(Pa)と等しい。

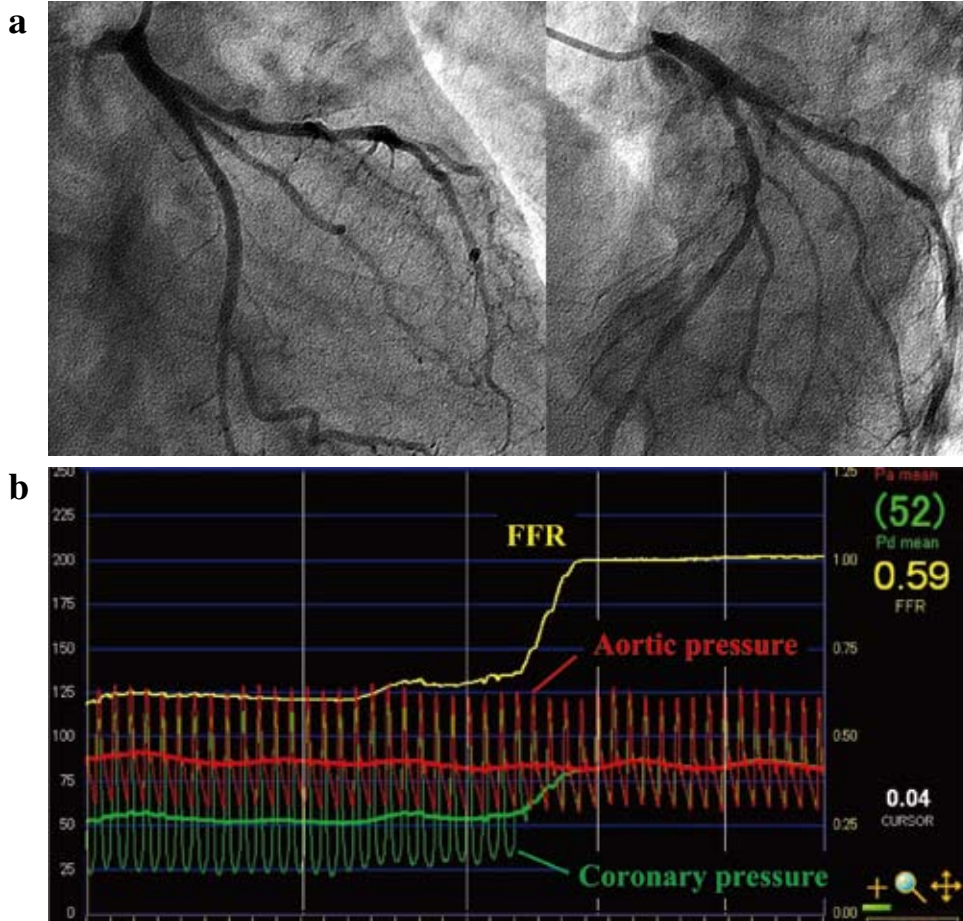


図1 FFRを用いたびまん性病変の評価

(a)左冠動脈造影(左:右前斜位,右:左前斜位)

左冠動脈前下行枝(LAD)近位部から中間部にかけてびまん性に中等度狭窄を認める。造影所見からは、有意狭窄とはいえないが、非常に長い病変である。

(b)LAD末梢におけるFFR計測

FFRは0.59と有意狭窄であることがわかる。また圧引き抜き曲線にて、病変内に圧較差が存在することが示されている。

coronary pressure:冠動脈内圧, aortic pressure:大動脈圧

その際の心筋灌流圧は $(Pa-Pv)$ となり(Pv :中心静脈圧), 微小血管抵抗(最大充血の状態では最小となり, また一定となる)を R とすると, 正常最大心筋灌流量 $Q_N=(Pa-Pv)/R$ となる。狭窄が存在すると狭窄遠位部圧(Pd)は低下し, その際の心筋灌流圧は $(Pd-Pv)$ となるため, 狭窄存在下の最大心筋灌流量 $Q_S=(Pd-Pv)/R$ となる。

ここで Pa , Pd に対し Pv が十分低いと仮定すると,

$$FFR=Q_S/Q_N=(Pd-Pv)/(Pa-Pv) \approx Pd/Pa$$

となる。正常血管である場合の冠血流量を100%とすると, その際の $FFR=1.0$ であり, FFR が0.80に低下しているということは, その血管が正常であった場合に得られる最大血流量の80%の血液を供給しようということの意味する。

FFR が0.75未満に低下している場合には, 負荷心筋シンチグラム, 負荷心エコー法, 運動負荷心電図いずれかの負荷試験で陽性であり, すなわち機能的に有意な狭窄であることを示す⁹⁾。中等度狭窄を認めた場合, FFR 値に

基づきPCIの適応を判断することはその後の心イベント抑制の面でも有効であることがDEFER study¹⁰⁾, FAME試験¹¹⁾によって報告された。

2. FFRを用いたびまん性病変症例の評価

前述したごとく, 狭窄前後の圧較差は最小内腔面積のみならず, 病変長や病変形態が大きく関与する。同程度の最小内腔面積であっても, 病変がびまん性に存在すれば当然圧較差が大きくなり, FFR は低下する。また長い病変の中では, 壁不整による血流の乱れが生じ圧較差の一因となる。これらの影響すべてを冠動脈造影所見から読み取ることは困難であり, 結果として低下した狭窄遠位部圧の計測は, 簡便でしかも再現性高く病変の機能的重症度を表わす。すなわち中等度狭窄であってもびまん性病変では, FFR 計測の良い適応となる(図1)。

前述した負荷検査(負荷心筋シンチグラム, ドブタミン負荷心エコー法)と比べ, 侵襲的な検査法であるが, 多枝

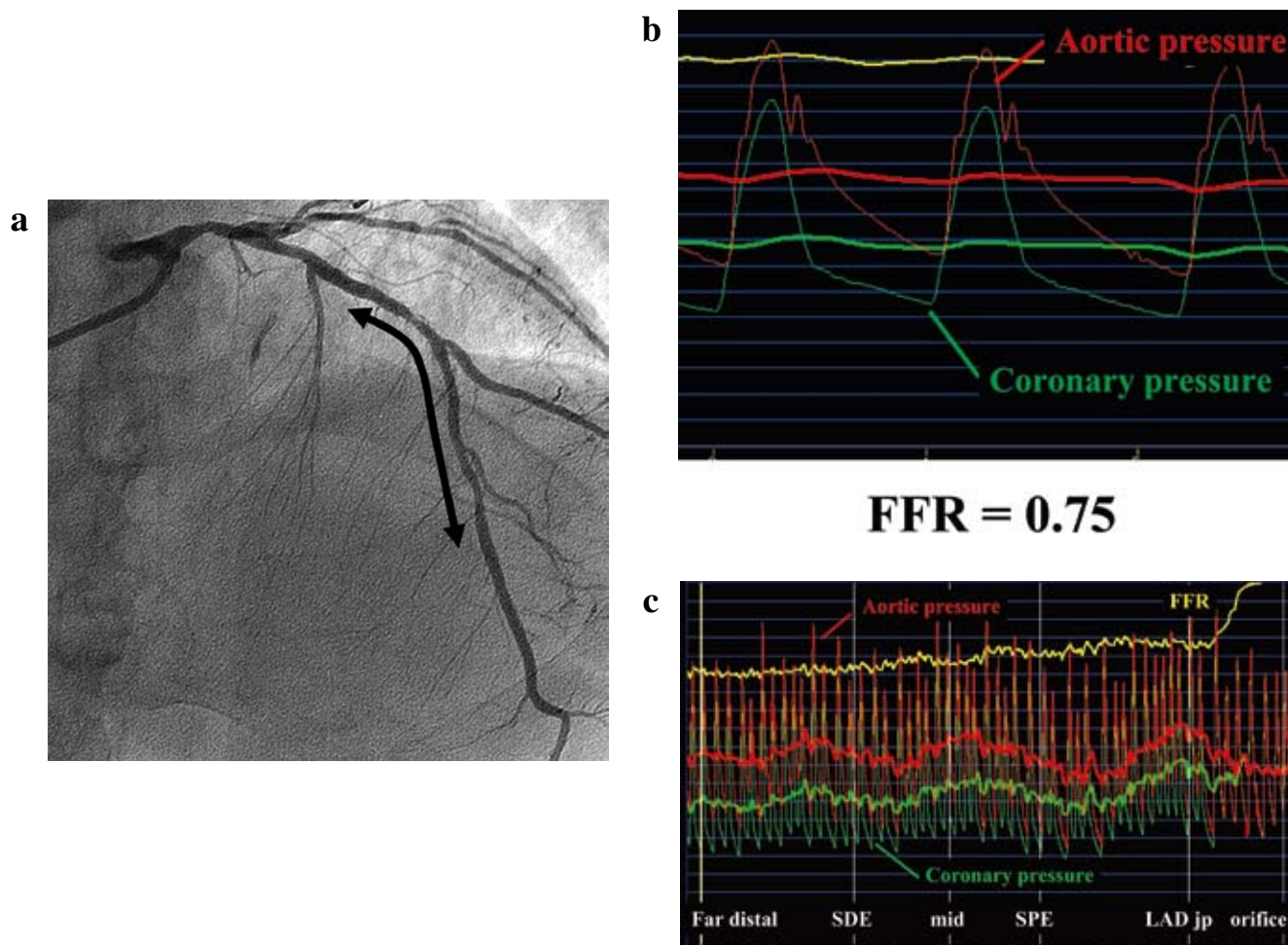


図2 ステント後の残存病変の評価

(a)左冠動脈造影右前斜位像

LAD にびまん性病変を認める。FFR 0.69 であり有意狭窄と判断し、LAD #7 近位部より #8 にかけて(矢印部分)にステントを留置した。

(b)LAD ステント後の FFR

計測された FFR は 0.75 と改善が不十分であった。

(c)冠内圧引き抜き曲線(ステント後)

残存の圧較差の主体は、LAD 近位部(LAD jp)と左冠動脈主幹部入口部(orifice)の間、すなわち左冠動脈主幹部の体部に存在することが示された。本症例では、LMT に対してステントを追加留置した。

Far distal: LAD 末梢における FFR, SDE: ステントの遠位端における記録, mid: ステント中間部, SPE: ステント近位端, LAD jp: LAD 近位部, orifice: LMT の入口部。

疾患であっても各枝ごとに虚血の有無を定量的に評価可能である点が利点といえる。すなわち負荷心筋シンチグラムや DSE では、一枝に高度狭窄が存在すると他枝に有意狭窄があってもその検出は困難な場合があるが、そのような場合にも各枝に FFR 計測を適用することにより、それぞれの血管の機能的狭窄度を容易に判定できる。また心臓カテーテル検査室内で結果が出せるという点も利点の一つといえる。

びまん性病変における冠内圧計測の利点は、冠動脈病変枝の虚血評価以外にも多い。まず、病変内のもっとも大きく圧較差が存在する部位を観察し、同部位を中心にした治療戦略を立てることができることである。次いで、ステント留置後に残存する病変の重症度、すなわち、ど

の程度の冠血流の回復が得られたか、虚血の残存の有無が治療中に評価でき、終了してよいかどうかの判断の決め手となる点である(図2)。こういった術中の応用は、他の非侵襲的な負荷検査では不可能であり、冠内圧計測に特有の利用方法といえる。

現状での FFR のもっとも大きな問題点は、診断群分類(diagnosis procedure combination; DPC) 包括評価を適応した保険診療下では、冠内圧計測に用いる圧センサー付きガイドワイヤーの材料費が賄われない点である。PCI 適応判定において FFR の手技・計測を行うことにより、必要以上のステント留置を防ぎ、さらに心事故発生による医療費増大も抑制することは明らかである。FFR ガイド下の冠動脈病変治療法選択が、患者の予後改善だけで

なく総合的な医療費削減に有用な医療であるにも関わらず、要した材料費が計測した病院の負担となっている。真に良好な医療を行うためには、多くの医師がFFRの意義、その有用性を理解し、良い医療を行いたいという心の声の総意により、保険制度を変革していかなければならないと思われる。

文 献

- 1) Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GBJ, Weintraub WS: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1503-1516
- 2) Shaw LL, Iskandrian AE: Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004; **11**: 171-185
- 3) Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE: The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 227-237
- 4) Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GBJ, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Zostuk WJ, Schwartz RG, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE: Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden results from the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008; **117**: 1283-1291
- 5) Picano E, Sicari R, Landi P, Cortigiani L, Bigi R, Coletta C, Galati A, Heyman J, Mattioli R, Previtali M, Mathias W, Dodi C, Minardi G, Lowenstein J, Seveso G, Pingitore A, Salustri A, Raciti M: Prognostic value of myocardial viability in medically treated patients with global left ventricular dysfunction early after an acute uncomplicated myocardial infarction. A dobutamine stress echocardiographic study. *Circulation* 1998; **98**: 1078-1084
- 6) Takeuchi M, Araki M, Nakashima Y, Kuroiwa A: Comparison of dobutamine stress echocardiography and stress thallium-201 single-photon emission computed tomography for detecting coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1993; **6**: 593-602
- 7) Marwick TH, Case C, Sawada S, Rimmerman C, Brennehan P, Kovacs R, Short L, Lauer M: Prediction of mortality using dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 754-760
- 8) Schwitner J, Wacker CM, van Rossum AC, Lombardi M, Al-Saadi N, Ahlstrom H, Dill T, Larsson HBW, Flamm SD, Marquardt M, Johansson L: MR-IMPACT: Comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J* 2008; **29**: 480-489
- 9) Pijls NHJ, de Bruyne B, Peels K, van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, Koolen JJ: Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* 1996; **334**: 1703-1708
- 10) Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, Bär F, Hoorntje J, Koolen JJ, Wijns W, de Bruyne B: Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis. 5-Year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 2105-2111
- 11) Tonino PAL, de Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engström T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF: Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; **360**: 213-224