

Pressure wire を用いた温度測定と冠動脈評価

小林 裕, 会澤 彰, 高澤 謙二

Kobayashi H, Aizawa A, Takazawa K: Relationship between plaque temperature detected by pressure wire and coronary artery stenosis. J Jpn Coron Assoc 2006; 12: 143-147

I. はじめに

冠動脈病変の評価には、冠動脈造影法や血管内超音波法などによる解剖学的評価法と、実際の心筋細胞への血流量を評価する機能的評価法とがある。機能的評価法の代表は、flow wire を用いた冠血流予備能 (coronary flow reserve; CFR) と pressure wire を用いた冠血流予備量比 (fractional flow reserve; FFR) である。また最近では、pressure wire を用いることにより冠動脈内の局所の温度変化を計測することが可能となり、冠動脈壁の温度変化でプラークの状態を推測することが可能となった。実際の報告では、1999年にギリシャのStefanadisらがthermography catheterを用いて冠動脈内プラークの温度を測定し、急性冠症候群において冠動脈壁温度の不均一性が大きいことを報告¹⁾したのが最初である。不安定プラークの診断は、冠動脈造影や冠血流予備能・冠血流予備量比では不可能であり、冠動脈内プラークの温度測定による評価がその診断の一助となると考えられる。

II. 温度計測方法

Stefanadisらが用いたthermography catheterは、3 Frのカテーテルの先端部分を小さな翼状構造 (hydrofoil) に形成し、高感度温度センサー (thermistors) が装着されている¹⁾。このカテーテルは、血流が存在するところでは翼状構造のため温度センサーが冠動脈壁に密着するように工夫されている (図1)。この温度センサーは相対温度を計測し、その精度は $\pm 0.05^{\circ}\text{C}$ といわれている。しかし、翼状構造のためカテーテルの先端部分は約4 Frと太くなり、これが有意狭窄部で冠血流を途絶させ温度計測に影響を与える可能性が指摘されている。冠血流には血管壁の温度を低下させる効果があるため²⁾、冠血流を途絶することにより血管壁の温度を過大評価する可能性がある。また、最近ではバスケット型のカテーテルで、中央部で血管内の絶対温度を計測し、バスケット状に周囲に配置された温度セン

サーを血管壁に密着させ相対温度を計測する装置³⁾や、バルーン付thermography catheter⁴⁾も考案されている。

現在のところ、本邦で日常診療上使用可能な冠動脈内温度計測装置は、Radi Medical社製の温度センサー付 pressure wire である。本ワイヤーは先端から3 cmのところを高感度圧センサーと温度センサーを装着した直径0.014インチの細いガイドワイヤーであり、冠動脈インターベンションに用いられているガイドワイヤーと同じ太さである (図2)。温度センサーは本来、温度変化に伴う圧の測定誤差を補正するために装着されたものである。本ワイヤーによる温度表示は相対温度表示で、感度は 0.01°C である。相対温度の情報は冠動脈内圧の情報とともにリアルタイムに表示されるため、高度狭窄病変では圧情報をモニタリングすることで病変部位の同定が可能である。細いガイドワイヤータイプであるため冠血流に影響を与えることなく狭窄部位の温度測定が可能であるが、中等度狭窄以下の部位では冠動脈壁への密着が問題となっている。

III. 冠動脈内温度

Stefanadisらのthermography catheterによる検討では、対照群や安定狭心症に比較し不安定狭心症や急性心筋梗塞などの急性冠症候群において、冠動脈内プラーク温度が生体内において有意に高いことが報告されている (図3)¹⁾。また、急性冠症候群においては急性心筋梗塞のほう不安定狭心症よりも冠動脈壁温度が高いことを報告している¹⁾。この冠動脈壁温度の差は、プラーク内の炎症反応の程度の差が原因であると考えられていた。しかし、冠動脈内の血流自体に冠動脈壁温度を低下させる作用があることが指摘され²⁾、冠血流の程度の差である可能性も考えられている⁵⁾。また、冠動脈病変局所においても、プラーク内の部位によって温度に差があることが報告されている (図4)¹⁾。

これらの報告は、プラークの不安定化に炎症反応が関与しているという報告^{6,7)}と一致している。また、赤阪らは冠動脈内プラーク温度と同部位の方向性粥腫切除術 (DCA) にて採取した局所組織を直接比較検討した⁸⁾。この報告では、冠動脈内温度は不安定狭心症が安定狭心症に比

東京医科大学八王子医療センター循環器内科 (〒193-0998 八王子市市館町 1163)

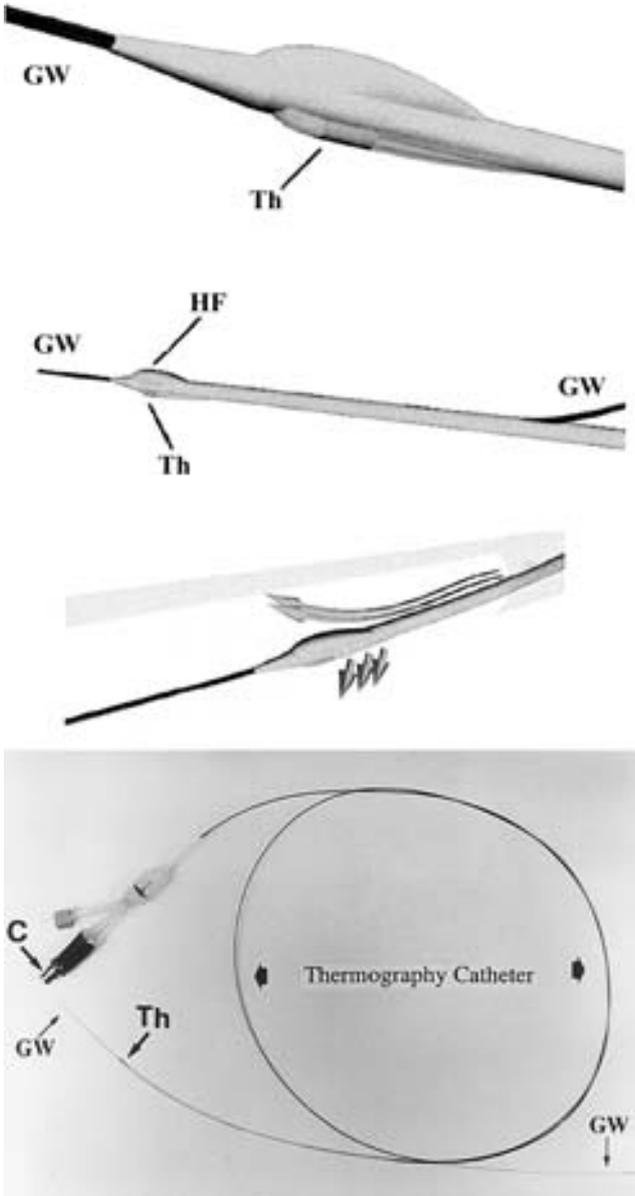


図1 冠動脈プラーク温度計測用の thermography catheter (Stefanadis C, et al: Circulation 1999; 99: 1965¹⁾より引用)
3 Fr のカテーテルの先端部分を翼状構造に形成し、高感度温度センサーを装着している。血流が存在するところでは翼状構造によってセンサーを冠動脈壁に密着させるように工夫されている。GW: guide wire, Th: thermistor, HF: hydrofoil, C: connector

較し有意に高値を示し、組織学的にはマクロファージ集積を認めた群が認めなかった群に比較して冠動脈内温度は有意に高値を示したと報告している。また、0.16°C をカットオフ値とすると、感度 100%、特異度 92% でマクロファージ集積を診断できたとしている。

冠動脈プラーク温度差と血中の C 反応性蛋白である CRP との相関も報告されている (図 5)^{1,9)}。これは、炎症反応と不安定プラークより放散される熱とは関連があると考えられている。しかし、冠動脈プラーク温度と CRP とは相関しないという報告もある¹⁰⁾。プラークの不安定化は多発性で全身性であると報告されているが、個々の症例にお

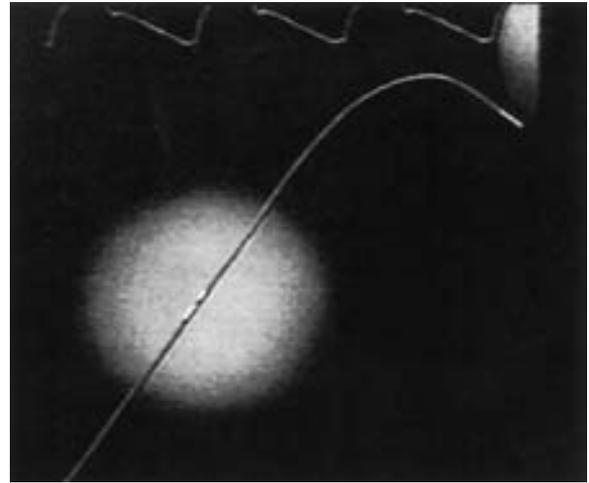


図2 Pressure wire
冠動脈内圧計測用に開発された 0.014 インチのガイドワイヤーで、先端から 3 cm の部位に圧センサーと温度センサーが装着されている。

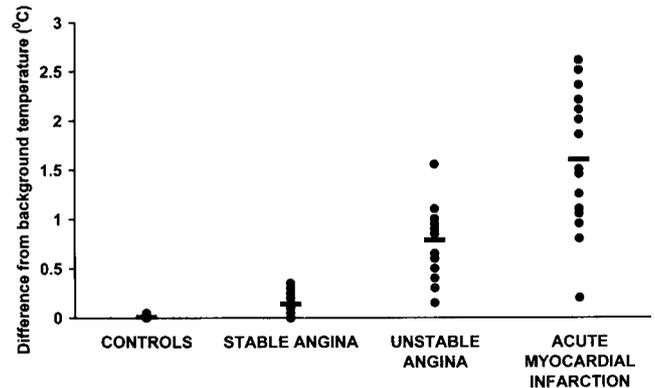


図3 冠動脈病変におけるプラーク温度：病態間の比較
対照群や安定狭心症に比較し不安定狭心症や急性心筋梗塞などの急性冠症候群において冠動脈プラーク温度が有意に高い。また、急性冠症候群においては急性心筋梗塞のほうが不安定狭心症よりもさらに冠動脈プラーク温度が高い。(Stefanadis C, et al: Circulation 1999; 99: 1965¹⁾より引用)

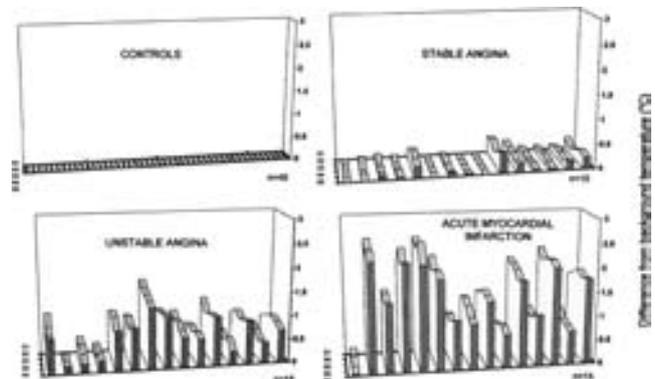


図4 冠動脈病変におけるプラーク温度：病変間の比較
対照群や安定狭心症に比較し不安定狭心症や急性心筋梗塞で冠動脈プラーク温度が有意に高く、病変局所においても部位によって温度が異なることが示されている。(Stefanadis C, et al: Circulation 1999; 99: 1965¹⁾より引用)

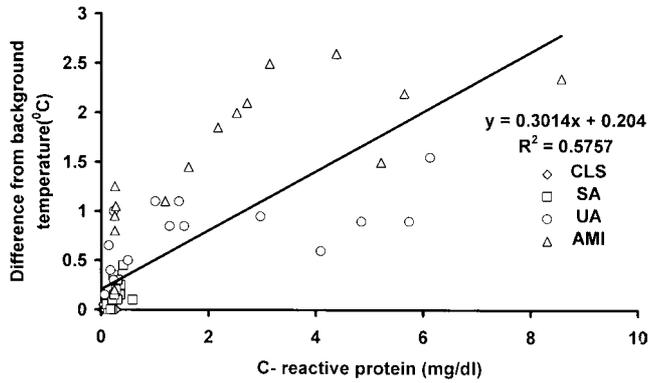


図5 冠動脈プラーク温度差とCRPとの関係
冠動脈プラークの温度差が大きいほど(温度が高いほど)CRP値が高く相関関係が示されている。(Stefanadis C, et al: Circulation 1999; 99: 1965¹⁾より引用)

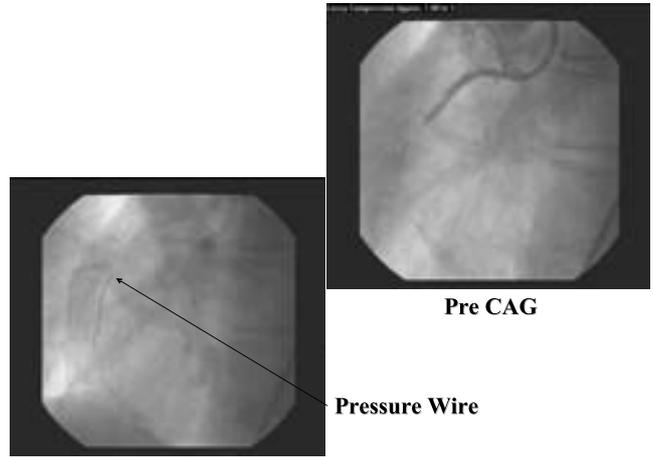
いて不安定プラークの数や程度は異なり、全身の炎症反応の指標であるCRPと局所の炎症反応の指標であるプラーク温度とが必ずしも相関するとは限らない。さらに、他の炎症性疾患の影響を受けることもあり、今後は動脈硬化の特異的指標とされているinterleukin-6などのマーカーとプラーク温度との相関を検討する必要がある。

IV. 症例提示

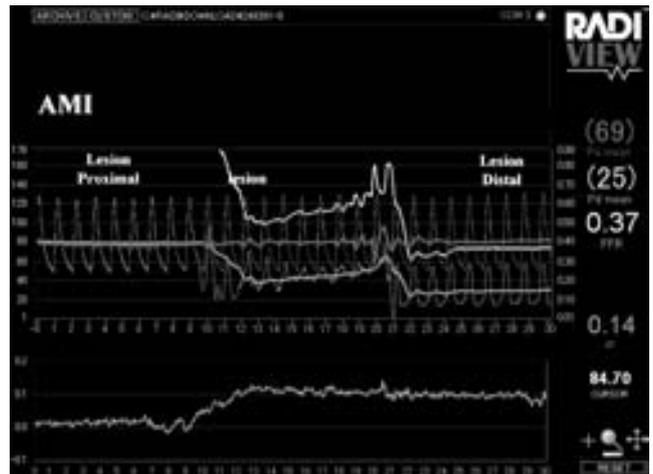
症例1は80歳男性で急性下壁心筋梗塞の症例である。右冠動脈近位部に完全閉塞を認め、同部位に温度センサー付のpressure wireを通過させ温度計測を行った(図6, a)。Pressure wireにて計測した相対温度の表示は、病変手前の温度より0.14℃上昇している(図6, b)。この症例では急性心筋梗塞の完全閉塞病変であり血流がないため、病変遠位部の冠動脈内温度は病変部位と同程度に近位部と比較し上昇しているものと考えられる。

症例2は49歳男性で不安定狭心症の症例である。右冠動脈近位部に90%狭窄を認め、同様に温度計測を行った(図7, a)。病変部位の相対温度は、病変手前の温度と比較し0.04℃上昇を認めている(図7, b)。また、同病変のvirtual histology血管内超音波画像(VH画像)では、necrotic core area (red area)が9%、fibro fatty area (light green area)が32%と、炎症性変化に関連したマクロファージの浸潤や高脂質性の壊死性変化を示すとされている領域¹¹⁾が比較的多く認められている(図7, c)。

症例3は63歳男性で安定狭心症の症例である。左前下行枝中間部に90%狭窄を認め、同様に温度計測を行った(図8, a)。病変部位の相対温度は、病変手前の温度と比較しても0.01℃とあまり変化を認めていない(図8, b)。VH画像では、red areaは0%、light green areaは20%と、症例2に比較し占める領域の割合が少なく、マクロファージの浸潤がなく、膠原線維の密集した安定した組織を示すとされている¹¹⁾ fibrous area (green area)が80%と大部分の領域を占めている(図8, c)。



(a)



(b)

図6 症例1(急性下壁心筋梗塞症例)
a: 冠動脈造影所見。右冠動脈近位部に完全閉塞を認める。
b: 冠動脈プラーク温度変化の表示。冠動脈内圧が低下した部位が病変部であり、その部位より冠動脈壁温度が0.14℃上昇している。

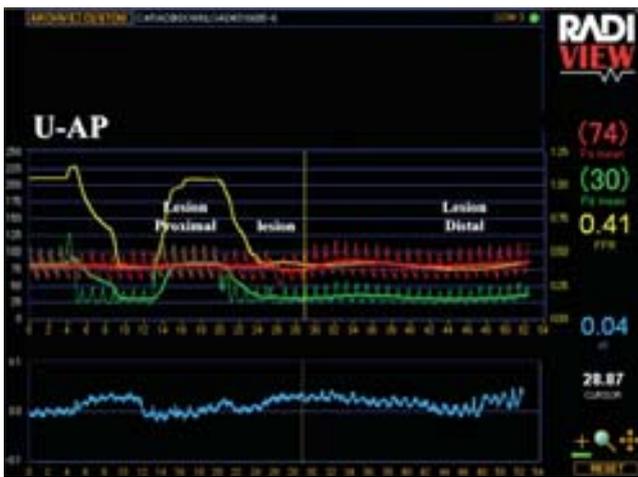
今回、われわれの施設での検討でも、冠動脈プラーク温度は、Stefanadisらのthermography catheterによる検討結果と同様で、急性心筋梗塞症例が最も高く、次いで不安定狭心症症例にて高く、安定狭心症症例では温度変化はほとんど認められなかった。

V. 冠動脈内温度計測の問題点

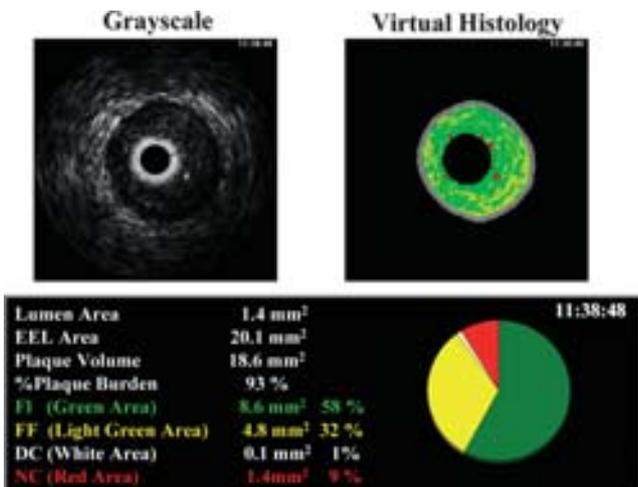
冠動脈プラーク温度の計測において確立された計測方法や計測装置は、前述のとおり現在のところない。とくにカテーテル型の装置では、カテーテル自体が血流を妨げるにより計測結果に影響を及ぼす可能性が指摘されている^{2,5)}。また、温度計測部位の解剖学的な同定が困難であるため、血管内超音波などの他の診断法を併用する必要がある。Pressure wireなどのガイドワイヤー型の計測装置では、冠動脈内圧の変化を参考に温度の上昇している部位をある程度同定することが可能である。しかし、狭窄の程度が軽度な症例では部位同定や冠動脈壁への密着性などに



(a)



(b)



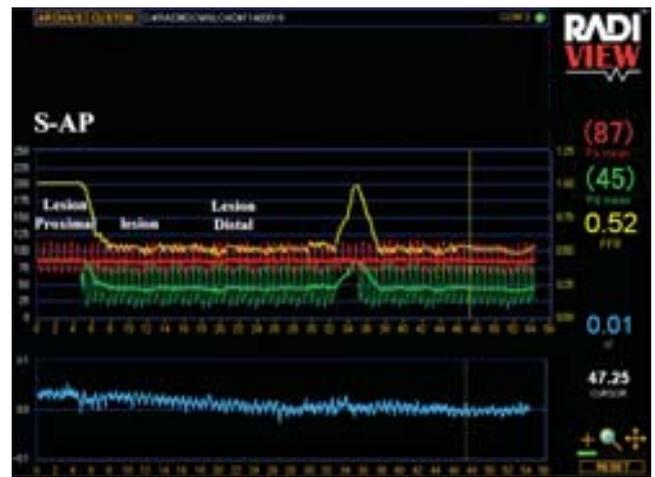
(c)

図7 症例2(不安定狭心症症例)

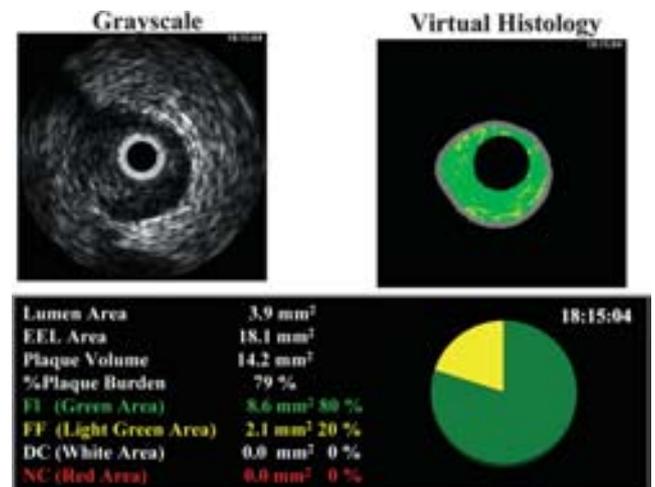
a: 冠動脈造影所見. 右冠動脈近位部に90%狭窄を認める.
 b: 冠動脈プラーク温度変化の表示. 冠動脈内圧(緑色の圧波形)が低下した部位が病変部であり, その部位より冠動脈壁温度が0.04℃上昇している.
 c: Virtual histology 血管内超音波画像. 炎症性変化に関連したマクロファージの浸潤や高脂質性の壊死性変化を示すとされている領域が比較的多く認められている.



(a)



(b)



(c)

図8 症例3(安定狭心症症例)

a: 冠動脈造影所見. 左前下行枝に90%狭窄を認める.
 b: 冠動脈プラーク温度変化の表示. 冠動脈内圧(緑色の圧波形)が低下した部位が病変部であり, その部位の冠動脈壁温度は殆ど変化が認められていない.
 c: Virtual histology 血管内超音波画像. マクロファージの浸潤がなく膠原線維の密集した安定した組織を示すとされている領域が大部分を占めている.

問題がある。最近、これらの問題点を解決するため、血管内超音波画像と同時に冠動脈プラーク温度を計測可能な装置などが考案されている。

VI. ま と め

冠動脈プラークの温度は、冠動脈インターベンションを施行した症例の予後を予測する独立した予測因子であり¹²⁾、労作性狭心症や不安定狭心症、急性心筋梗塞の各病態内の比較においても心事故発症例のプラーク温度が有意に高く、冠動脈プラーク温度が高い症例ほど冠動脈インターベンション後の予後が不良であるといわれている。また、HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)には血中コレステロール値を低下させるだけでなく、冠動脈プラークの炎症を抑制し安定化させる作用があることが確認されており、スタチンの投与により冠動脈プラーク温度が低下したという報告¹³⁾もされている。これらのことより、冠動脈プラーク温度の計測が冠動脈疾患の予後予測や種々の治療法の効果判定に役立つものと考えられる。

今回症例提示したVH画像は、現在のところ血栓の同定が不可能であることより、急性心筋梗塞や不安定狭心症ではプラークを正確に評価していない可能性もある。しかし、今後VH画像にて血栓の評価が可能となれば、冠動脈プラーク温度計測とVH画像を併用することにより正確な不安定プラークの検出が可能となることも十分に考えられる。

冠動脈インターベンションは、薬剤溶出性ステントの時代に入り再狭窄の問題は解消されつつある。しかし、急性冠症候群の発症を予測することは現在も困難である。冠動脈プラーク温度の計測により不安定プラークを検出できれば、急性冠症候群の発症を予測することが可能となり、さらに事前に対処することで急性冠症候群の発症予防も可能となり、冠動脈疾患の予後改善が期待できる。

文 献

- 1) Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, Tsiamis E, Dernellis J, Toutouzas K, Stefanadi E, Toutouzas P: Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: a new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation* 1999; **99**: 1965-1971
- 2) Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, Mitropoulos I, Tsioufis C, Kallikazaros I, Pitsavos C, Toutouzas P: Thermal heterogeneity in stable human coronary atherosclerotic plaques is underestimated in vivo: the "cooling effect" of blood flow. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 403-408
- 3) Naghavi M, Madjid M, Gul K, Siadaty MS, Litovsky S, Willerson JT, Casscells SW: Thermography basket catheter: in vivo measurement of the temperature of atherosclerotic plaques for detection of vulnerable plaques. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; **59**: 52-59
- 4) Stefanadis C, Toutouzas K, Vavuranakis M, Tsiamis E, Vaina S, Toutouzas P: New balloon-thermography catheter for in vivo temperature measurements in human coronary atherosclerotic plaques: a novel approach for thermography? *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; **58**: 344-350
- 5) ten Have AG, Gijzen FJ, Wentzel JJ, Slager CJ, van der Steen AF: Temperature distribution in atherosclerotic coronary arteries: influence of plaque geometry and flow (a numerical study). *Phys Med Biol* 2004; **49**: 4447-4462
- 6) van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK: Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; **89**: 36-44
- 7) Spagnoli LG, Bonanno E, Mauriello A, Palmieri G, Partenzi A, Sangiorgi G, Crea F: Multicentric inflammation in epicardial coronary arteries of patients dying of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 1579-1588
- 8) 赤阪隆史: 冠動脈内温度計測による不安定プラーク診断. *循環器専門医* 2005; **13**: 203-211
- 9) Shindo N, Tanaka N, Kobori Y, Kobayashi H, Teramoto T, Takazawa K, Yamashina A: Intracoronary temperature in patients with coronary artery disease. *J Cardiol* 2005; **45**: 185-191
- 10) Casscells W, Naghavi M, Willerson JT: Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. *Circulation* 2003; **107**: 2072-2075
- 11) Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG: Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002; **106**: 2200-2206
- 12) Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, Stratos C, Vavuranakis M, Kallikazaros I, Panagiotakos D, Toutouzas P: Increased local temperature in human coronary atherosclerotic plaques: an independent predictor of clinical outcome in patients undergoing a percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1277-1283
- 13) Stefanadis C, Toutouzas K, Vavuranakis M, Tsiamis E, Tousoulis D, Panagiotakos DB, Vaina S, Pitsavos C, Toutouzas P: Statin treatment is associated with reduced thermal heterogeneity in human atherosclerotic plaques. *Eur Heart J* 2002; **23**: 1664-1669