

## 虚血性心疾患における冠動脈内温度

## Intracoronary Temperature in Patients With Coronary Artery Disease

進藤 直久  
田中 信大  
小堀 裕一  
小林 秀行  
寺本 智彦  
高沢 謙二  
山科 章

Naohisa SHINDO, MD  
Nobuhiro TANAKA, MD  
Yuichi KOBORI, MD  
Hideyuki KOBAYASHI, MD  
Tomohiko TERAMOTO, MD  
Kenji TAKAZAWA, MD, FJCC  
Akira YAMASHINA, MD,

### Abstract

**Objectives.** Measurements of changes in plaque temperature may predict plaque rupture. The present study investigated variations in temperature within the atherosclerotic coronary artery using a pressure guide wire with thermal sensor (dual sensor guide wire).

**Methods and Results.** Seventy-seven patients (78 lesions), who had no significant lesion at the orifice of the culprit coronary artery, were studied. The patients had acute myocardial infarction (22 patients), unstable angina pectoris (20 patients), and stable angina pectoris (35 patients). The thermal sensor was calibrated at the orifice of the coronary artery, and then inserted into the culprit coronary artery.  $T$  was defined as the difference between the intracoronary temperature at the position of the pressure gradient and at the orifice.  $T$  was higher in patients with acute myocardial infarction and unstable angina pectoris than in patients with stable angina pectoris ( $0.09 \pm 0.07$  and  $0.07 \pm 0.07$  vs  $0.03 \pm 0.04$  °C,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.02$ , respectively). There was no significant difference in  $T$  between patients with acute myocardial infarction and unstable angina pectoris ( $p = 0.48$ ). Patients with acute myocardial infarction and unstable angina pectoris showed a significant relationship between  $T$  and C-reactive protein ( $r = 0.59$ ,  $p = 0.0004$ ).

**Conclusions.** The variations in intracoronary temperature of the culprit coronary arteries in patients with acute coronary syndrome were higher than those in patients with stable angina pectoris. These variations may be related to inflammation of vulnerable plaque.

J Cardiol 2005 May; 45(5): 185-191

### Key Words

■Coronary artery disease ■Plaque (intracoronary temperature)

### はじめに

急性冠症候群の発生要因として、冠動脈内粥腫の形態および性質が関係しており、より危険な粥腫形態として、1) 薄い被膜を持ち ( $< 65 \mu\text{m}$ )、2) 脂質に富み、3) 活性化したマクロファージが集積していることが剖検例を対象とした研究から明らかとなってきた<sup>1-4)</sup>。

心血管内エコー法<sup>5,6)</sup>や血管内視鏡<sup>7)</sup>により、不安定粥腫の検出が試みられているが、いずれも2-3Fのカテテルを冠動脈内に挿入する必要があり、不安定粥腫の検出に広く用いられるまでに至っていない。

粥腫における局所炎症所見の検出法として、Casscells<sup>8)</sup>は頸動脈内粥腫において温度の不均一性があり、その高温部分にはマクロファージなどの炎症

東京医科大学 第二内科: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1

The Second Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University, Tokyo

Address for correspondence: SHINDO N, MD, The Second Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University, Nishi-Shinjuku 6-7-1, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023; E-mail: nshindo@tokyo-med.ac.jp

Manuscript received October 7, 2004; revised January 19 and February 23, 2005; accepted February 24, 2005

細胞が集積していることから、局所の炎症反応が粥腫温度の不均一性を反映している可能性があるとした。また、Stefanadisら<sup>9)</sup>は温度センサーを直接冠動脈壁に接するカテーテルで冠動脈内粥腫の温度を計測し、不安定狭心症や急性心筋梗塞の症例ではその責任血管の壁温度は正常血管壁のそれと比べて有意に不均一であることから、粥腫温度の測定により不安定粥腫を特定できる可能性があることを報告している。

今回我々は0.014inchのガイドワイヤーに高感度温度センサーが装備されたプレッシャーガイドワイヤー (Pressure guide wire 3, RADI Medical Systems 製) により、冠動脈疾患例における冠動脈内温度変化の計測を試みた。

## 対象と方法

### 1. 対象

当院に入院した冠動脈疾患例のうち、冠動脈造影において冠動脈入口部に明らかな病変がなく、有意な冠動脈病変を有し、冠動脈内温度計測が可能であった77例(78病変)を対象とした。不安定狭心症(20例)はAmerican Heart Association(AHA)の診断基準により診断した。発症から12時間以内に来院(平均 $4.3 \pm 2.1$ 時間)し、連続する2誘導以上でのST上昇およびクレアチンキナーゼの正常値の2倍を超える上昇を示した症例を急性心筋梗塞(22例)と診断した。対照として有意狭窄を有する安定狭心症(35例)においても計測した。対象となるすべての症例に対し、書面によるインフォームドコンセントを得た。

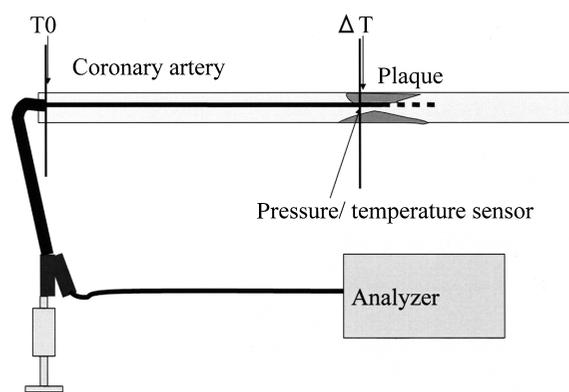
### 2. 方法

#### 1) 冠動脈造影の手順

診断的冠動脈造影には5Fもしくは6Fの診断用カテーテルを使用し、経皮的冠動脈インターベンションを行う場合には7Fのガイディングカテーテルを使用した。造影剤は37℃に加温されたものを使用した。全症例においてカテーテル手技開始前に3,000Uのヘパリンを投与し、冠動脈内にワイヤーを挿入する前に4,000-7,000Uを追加投与した。

#### 2) 冠動脈内温度の測定

冠動脈内温度の計測には0.014inch, 130cm長のdual sensor (pressure/temperature) guide wire (DSGW; Pressure Wire 3および4, RADI Medical Systems 製)を



**Fig. 1 Procedure of measurement of intracoronary temperature**

- 1) Both temperature and pressure sensors were equalized at the orifice of the coronary artery ( $T_0$ ).
- 2) Pressure guide wire was advanced through the coronary artery with monitoring of temperature and pressure.
- 3) Intracoronary temperature ( $T$ ) was measured at the culprit lesion, which was detected by the appearance of pressure gradient.

用いた。ワイヤーの先端から3cmの部分に高感度の圧センサーおよび感度0.01℃の温度センサーが装備されている。解析は専用の解析ソフト(RADI Analyzer ver. 3.04)を使用した。

カテーテルを標的冠動脈に挿入し、その先端付近でDSGWの圧センサーおよび温度センサーの補正を行った。この部位の温度をゼロとし、冠動脈内温度を相対温度として計測した。冠動脈内圧をモニタリングしながらガイドワイヤーを粥腫付近まで進め、冠動脈内圧と大動脈圧の乖離が認められた部位での冠動脈内温度変化を  $T$  とした (Fig. 1)。得られた情報は圧変化曲線、相対温度変化曲線として表示された。急性心筋梗塞例では冠動脈温度測定は発症から $5.3 \pm 2.3$ 時間で行い、すべての症例について再灌流療法施行前に  $T$  を測定した。

なお、造影剤による冠動脈内温度への影響を最小限にするため、ワイヤー挿入時には造影剤の冠動脈内注入は行わず、ワイヤー挿入前にあらかじめ施行した冠動脈造影画像をガイドにワイヤーを進めた。病変通過が困難な場合には造影剤を使用した。冠動脈内の温度計測は最終造影から少なくとも3分以上経過した時点で行った。

Table 1 Patient characteristics

	AMI (n = 22)	UAP (n = 20)	SAP (n = 35)
Sex( male/female )	17/5	16/4	28/7
Age( yr, mean $\pm$ SD )	62 $\pm$ 13	62 $\pm$ 9	65 $\pm$ 11
Lesion( LAD/LCX/RCA )	13/2/7	11/4/5	16/7/13
Hypertension( + / - )	13/9	15/5	22/13
Hyperlipidemia( + / - )	10/12	7/13	14/21
Diabetes mellitus( + / - )	7/15	10/10	12/23
Smoking( + / - )	10/12	8/12	15/20

AMI = acute myocardial infarction; UAP = unstable angina pectoris; SAP = stable angina pectoris; LAD = left anterior descending artery; LCX = left circumflex artery; RCA = right coronary artery.

Table 2 Lesion characteristics

	AMI	UAP	SAP
Minimal lumen diameter( mm )	0.54 $\pm$ 0.49**	1.01 $\pm$ 0.49*	1.11 $\pm$ 0.48
Lesion length( mm )	11.4 $\pm$ 5.9	10.4 $\pm$ 6.3	9.1 $\pm$ 2.9
% diameter stenosis( % )	80.1 $\pm$ 18.1**	66.6 $\pm$ 22.8*	58.2 $\pm$ 18.6
Fractional flow reserve	0.44 $\pm$ 0.14*	0.50 $\pm$ 0.21	0.58 $\pm$ 0.20

Values are mean  $\pm$  SD. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .

### 3) 定量的冠動脈造影

定量的冠動脈造影の測定はCMS製解析システムを用い辺縁検出法により、最小血管径、内径狭窄率を求めた。解析に用いた冠動脈造影画像は狭窄病変が良好に分離され、かつ最も狭くみえる像を使用した。

### 4) C反応性蛋白の測定方法

C反応性蛋白の測定はラテックス免疫比濁法により行った。採血は急性心筋梗塞および不安定狭心症例においては冠動脈造影の直前に、安定狭心症例については検査当日の朝に行った。

### 5) 統計解析

すべての結果は平均  $\pm$  標準偏差として表記した。群間検定にはStudentの*t*検定、または<sup>2</sup>検定を使用した。冠動脈内温度が急性冠症候群を予測する閾値を設定するためreceiver operator characteristic曲線を使用した。 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

## 結 果

### 1. 患者背景

各群の症例において年齢、性、冠危険因子、病変部位に有意な差異は認められなかった( Table 1 )。定量

的冠動脈造影では、最小血管径は安定狭心症群で他の2群より有意に大きく、内径狭窄率は有意に低値であった。冠血流予備能は急性心筋梗塞群で他の2群より有意に低値であった( Table 2 )。

### 2. 冠動脈内温度

急性心筋梗塞群と不安定狭心症群では、ともに安定狭心症群に比べ有意に *T*が大(急性心筋梗塞群 0.09  $\pm$  0.07  $^{\circ}$ C,  $p < 0.001$  vs 安定狭心症群 0.03  $\pm$  0.04  $^{\circ}$ C, 不安定狭心症群 0.07  $\pm$  0.07  $^{\circ}$ C,  $p = 0.02$  vs 安定狭心症群)であったが、急性心筋梗塞群と不安定狭心症群の間には有意差は認められなかった( $p = 0.48$ ; Fig. 2)。代表的な症例を Figs. 3, 4 に示す。

### 3. 冠動脈内温度と来院時C反応性蛋白の関係

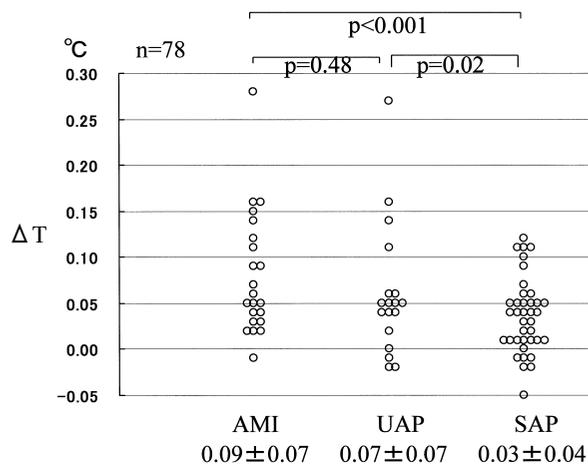
急性心筋梗塞群および不安定狭心症群で、抗炎症薬を服用していない症例(32例)において来院時のC反応性蛋白と *T*の関係は、C反応性蛋白値が大きくなるほど *T*も高値となった( $r = 0.56$ ,  $p = 0.0004$ ; Fig. 5)。

#### 4. 冠動脈内温度による急性冠症候群の予測

急性心筋梗塞および不安定狭心症を急性冠症候群とした場合、冠動脈内温度が急性冠症候群を予測する感度、特異度は、カットオフ値を0.10℃とすると、感度30%、特異度92%であった(Fig. 6)。

#### 考 案

Stefanadisら<sup>9)</sup>により、急性冠症候群においては冠動脈壁温度の不均一性が大きいことが報告され、責任病

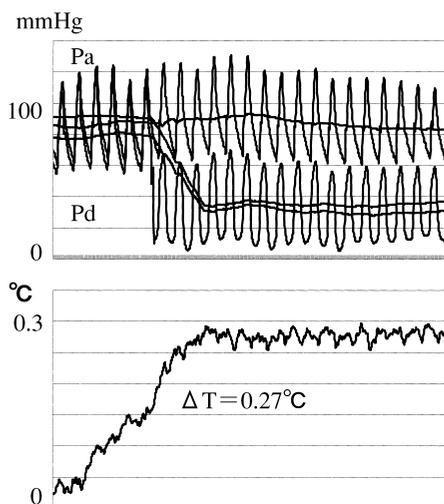
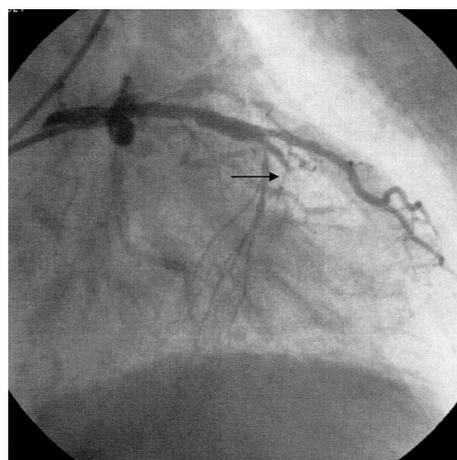


**Fig. 2 Comparison of intracoronary temperature in patients with acute myocardial infarction, unstable angina pectoris and stable angina pectoris**  
Abbreviations as in Fig. 1, Table 1.

変の炎症反応がその原因であることが示唆された。これらの報告は冠動脈壁に接するように工夫された温度センサーを搭載した2-3Fのカテーテルを用いて計測された結果であり、日常行う冠動脈造影用のカテーテルには対応していない。本来、冠動脈壁温度計測の目的は不安定プラークの検出であり、計測はできるだけ低侵襲に行われなければならない。そこで0.014inchで通常の経皮的冠動脈インターベンションにも対応し、診断カテーテルを用いても挿入しうるDSGWにより冠動脈内温度を計測することを試みた。DSGWにより冠動脈内温度の計測は可能であり、急性冠症候群の責任病変付近の冠動脈内温度は安定狭心症の責任病変付近に比べて有意に大であった。

#### 1. 冠動脈内温度の解釈

我々が用いたDSGWは直接温度を計測することができず、相対温度差のみ表示できるシステムとなっているため、体内のどこかでゼロ点を設定する必要があった。そこで我々は最も冠動脈壁から遠い位置に温度センサーがあると考えられる冠動脈入口部を最低温度点(ゼロ点)とし、最も冠動脈内腔が小さく、温度センサーが粥腫に接近すると思われる付近(プレッシャーガイドワイヤー上の圧較差が生じる場所)での相対的な最大温度変化を粥腫温度と定義した。Stefanadisらは、直接温度計測が可能な温度センサー

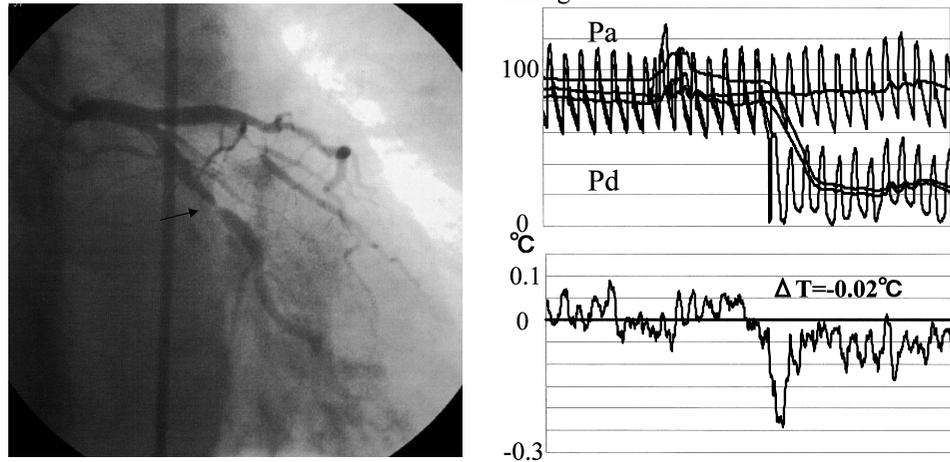


**Fig. 3 Example Case 1 (A 56-year-old male with acute myocardial infarction)**

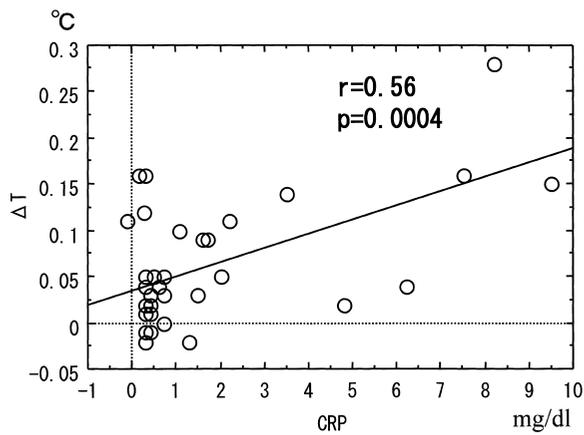
*Left:* Left anterior descending artery occluded at the mid portion( arrow )

*Right:* Intracoronary temperature increased at the lesion which was detected by pressure gradient.

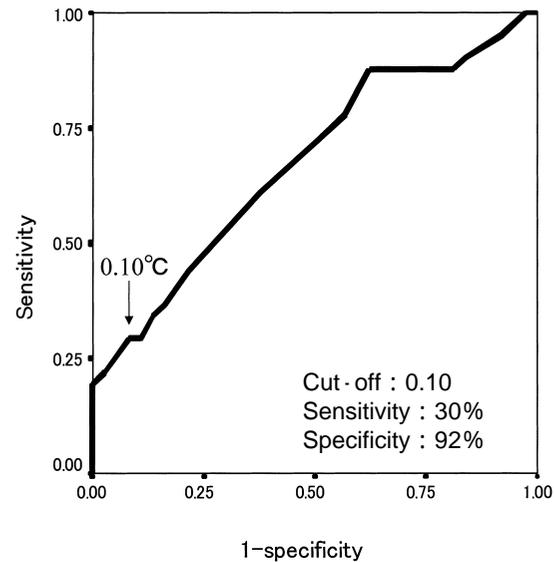
Pa = aortic pressure; Pd = intracoronary pressure. Other abbreviation as in Fig. 1.



**Fig. 4 Example Case 2 (A 72-year-old male with stable angina pectoris)**  
 Left: Severe stenosis was observed at the mid portion of the left circumflex artery ( arrow )  
 Right: Intracoronary temperature did not increase at the lesion which was detected by pressure gradient.  
 Abbreviations as in Figs. 1, 3.



**Fig. 5 Relationship between intracoronary temperature and C-reactive protein**  
 CRP = C-reactive protein. Other abbreviation as in Fig. 1.



**Fig. 6 Receiver operator characteristic curve showing sensitivity and specificity of intracoronary temperature to detect acute coronary syndrome**

カテーテルを用いて、冠動脈内の任意の5カ所で温度計測を行い、その最低温度と最高温度の差を温度の不均一性 (heterogeneity) として表現している。このような方法の違いにより、冠動脈内温度の計測結果表示には差が生じることが考えられるが、安定狭心症に比べ、不安定狭心症、急性心筋梗塞では冠動脈内温度変化が有意に大きいことは一致しており、同様の現象を捉えているものと考えられた。

## 2. 冠動脈内温度と炎症反応

高感度C反応性蛋白が計測可能となり、微細な炎症反応を示す症例の冠動脈事故発生頻度が高いことが報告されている<sup>10,11</sup>。一方では動脈硬化性粥腫において温度の不均一性がみられ、同部位にはマクロファージなどの炎症性細胞の集積がみられることから、粥腫から放出される熱と炎症反応は関連があると推測されて

いる。本研究の結果でも、急性冠症候群においてC反応性蛋白は高値な例ほど冠動脈内の相対的な温度変化が大きくなり、粥腫における炎症反応を反映している可能性があると考えられた。

### 3. 不安定粥腫の検出精度

今回の我々の方法で計測したのは冠動脈内温度であり、これは冠動脈壁温度、粥腫と温度センサーの距離、冠血流速などの影響を受けるため、測定値に大きなばらつきが生じたと考えられた。このため急性心筋梗塞や不安定狭心症に認められる不安定粥腫の検出精度は臨床で用いるには不十分なものであった。臨床で不安定粥腫でないことを検出する目的で使用することを考慮し、感度、特異度を設定すると、カットオフ値は0.10℃となった。

### 4. 研究の限界

冠血流が冠動脈内温度に影響を及ぼすことが報告さ

れている<sup>12)</sup>。今回の検討では冠動脈内温度の表現として相対温度を用いており、体内でのある一点をゼロ点とする必要があるが、血流の影響は不可避であると考えられる。また、温度センサーと冠動脈壁との距離も温度変化に影響を及ぼすものと考えられる。冠動脈内圧の変化が最も大きい部位では冠動脈内腔は最も小さいと考えられ、センサーと冠動脈壁の距離は必然的に小さくなることが予測される。しかも、急性冠症候群の場合には血栓の関与も考えられるため、どの程度の影響があるのか不明である。しかしながら、今回すべての影響事象を含めた検討において急性冠症候群の冠動脈内温度が高いことが示された。

## 結 語

急性冠症候群における責任病変部の冠動脈内温度は安定狭心症と比べて高温であり、不安定粥腫の炎症反応を反映している可能性があると考えられた。

## 要 約

目 的: 冠動脈内粥腫の温度を計測することで粥腫の破綻を予測できる可能性があることが注目されている。今回我々は高感度温度センサー付き圧ガイドワイヤー(DSGW)を用いて動脈硬化性冠動脈における冠動脈内温度変化を検討した。

方 法: 対象は冠動脈入口部に病変がなく、冠動脈内温度の計測が可能であった77症例78病変(急性心筋梗塞22例, 不安定狭心症20例, 安定狭心症35例)である。DSGWの温度センサーは冠動脈入口部で補正を行った後、冠動脈内に進めた。冠動脈内圧較差が生じる部位の冠動脈内温度と対象冠動脈入口部の冠動脈内温度の差を  $T$  として測定した。

結 果: 急性心筋梗塞群, 不安定狭心症群においては責任病変部位における  $T$  は安定狭心症群 ( $T = 0.03 \pm 0.04$  °C) と比べて有意に大であった(急性心筋梗塞群  $T = 0.09 \pm 0.07$  °C,  $p < 0.001$  vs 安定狭心症群, 不安定狭心症群  $T = 0.07 \pm 0.07$  °C,  $p = 0.02$  vs 安定狭心症群)。急性心筋梗塞群, 不安定狭心症群の2群間で有意差は認められなかった( $p = 0.48$ )。急性心筋梗塞および不安定狭心症例における来院時のC反応性蛋白値と  $T$  には有意な正の相関が認められた( $r = 0.56$ ,  $p = 0.0004$ )。

結 論: 急性冠症候群における責任冠動脈内温度変化は安定狭心症と比べて高度であり、不安定粥腫の炎症反応を反映している可能性があると考えられた。

J Cardiol 2005 May; 45(5): 185 - 191

## 文 献

- 1) Davies MJ, Thomas AC: Plaque fissuring: The cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. Br Heart J 1985; **53**: 363 - 373
- 2) Falk E: Coronary thrombosis: Pathogenesis and clinical manifestations. Am J Cardiol 1991; **68**: 28B - 35B

- 3) Horie T, Sekiguchi M, Hirose K: Coronary thrombosis in pathogenesis of acute myocardial infarction: Histopathological study of coronary arteries in 108 necropsied cases using serial section. Br Heart J 1978; **40**: 153 - 161
- 4) Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption. Circulation 1995; **92**: 657 - 671

- 5) Nissen SE, De Franco AC, Tuzcu EM, Moliterno DJ: Coronary intravascular ultrasound: Diagnostic and interventional applications. *Coron Artery Dis* 1995; **6**: 355 - 367
- 6) Yamagishi M, Terashima M, Awano K, Kijima M, Nakatani S, Daikoku S, Ito K, Yasumura Y, Miyatake K: Morphology of vulnerable coronary plaque: Insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 106 - 111
- 7) Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, Adachi T, Hirayama A, Hori M, Kodama K: Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: An angioscopic study. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1284 - 1288
- 8) Casscells W, Hathorn B, David M, Krabach T, Vaughn WK, McAllister HA, Bearman G, Willerson JT: Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: Possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet* 1996; **347**: 1447 - 1451
- 9) 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
- 10) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; **336**: 973 - 979
- 11) Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; **342**: 836 - 843
- 12) 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