

冠血流予備量比を用いたステント再狭窄の予測と糖尿病の及ぼす影響についての検討

Prediction of In-Stent Restenosis by Measurement of Fractional Flow Reserve and the Influence of Diabetes Mellitus

天谷 和貴
高沢 謙二
田中 信大
山科 章

Kazutaka AMAYA, MD
Kenji TAKAZAWA, MD, FJCC
Nobuhiro TANAKA, MD
Akira YAMASHINA, MD,

Abstract

Objectives. This study tried to predict in-stent restenosis by the measurement of fractional flow reserve and to evaluate the effect of diabetes mellitus control on the relationship between in-stent restenosis and fractional flow reserve.

Methods. Fractional flow reserve was measured in 62 patients (mean age 61 ± 9 years, 32 with angina pectoris and 30 with myocardial infarction) after stent implantation. The patients were divided into three groups according to the value of HbA_{1c} and fasting blood sugar (FBS): Group P (HbA_{1c} $\geq 6.5\%$ or FBS ≥ 126 mg/dl, $n = 15$), Group G ($6.5\% > \text{HbA}_{1c} \geq 5.8\%$ or $126 > \text{FBS} \geq 100$ mg/dl, $n = 12$), and Group N (HbA_{1c} $< 5.8\%$ and FBS < 100 mg/dl, $n = 35$). The relationship between fractional flow reserve at the end point of stent implantation and target lesion revascularization (TLR) was evaluated.

Results. In all patients, fractional flow reserve was 0.89 ± 0.17 and percentage diameter stenosis was $17.6 \pm 11.6\%$ after stent implantation. The TLR rate was 21%. Fractional flow reserve was significantly lower in patients with TLR (0.85 ± 0.08 vs 0.91 ± 0.06 , $p < 0.01$). Fractional flow reserve was significantly lower in patients with TLR in Groups N and G (Group N: 0.85 ± 0.04 vs 0.91 ± 0.06 , $p < 0.05$, Group G: 0.77 ± 0.06 vs 0.91 ± 0.05 , $p < 0.01$). Fractional flow reserve showed no significant difference between patients with TLR and without TLR in Group P (0.85 ± 0.10 vs 0.87 ± 0.08 , $p = \text{NS}$). In patients with optimal results (fractional flow reserve ≥ 0.90), TLR rate was 60% in Group P, 0% in Group G and 0% in Group N.

Conclusions. Fractional flow reserve after stent implantation is useful for the prediction of TLR in patients without diabetes mellitus. However, diabetic control in patients with diabetes mellitus might be attributable to TLR rather than fractional flow reserve.

J Cardiol 2002 Jun; 39(6): 293-298

Key Words

■Coronary circulation (fractional flow reserve) ■Stent ■Restenosis
■Diabetes mellitus

はじめに

ステント留置が単純旧式バルーン血管形成術における冠動脈解離や不十分拡張例などに対する緊急離脱に有用であり、また慢性期の再狭窄予防に対しても有効な道具であることはBENESTENTやSTRESSといった

多施設共同研究などからも確立されている^{1,3)}。その一方で、一定の割合で生じるステント再狭窄は、しばしば治療を難渋させ、しかもステント内再狭窄に対する再インターベンション率は42-75%と高い再々狭窄率を呈し問題となっている^{4,5)}。

定量的冠動脈造影は冠動脈狭窄の重症度を定量的に

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: AMAYA K, MD, The Second Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University, Nishishinjuku 6-7-1, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023

Manuscript received December 25, 2001; revised March 13 and April 8, 2002; accepted April 8, 2002

評価しうるが、冠インターベンション後のような複雑な病変状況では狭窄の評価が困難な場合が存在することが知られている⁶⁾。冠血流予備量比 (fractional flow reserve: FFR) は、抵抗血管を最大に拡張した際の狭窄前後の圧較差を測定することにより、心筋灌流をも含めた機能的な狭窄度の定量評価を可能とする。冠インターベンション後に FFR を計測することにより、最終獲得内腔面積をより正確に定量評価しうると考えられる⁷⁻⁹⁾。そのためインターベンション後の終了時期決定に FFR 計測は有用であることが報告されている¹⁰⁾。ステント挿入後の再狭窄には慢性期にかけての新生内膜増殖が主因と考えられている。とくに糖尿病症例においては、より生じやすいことが報告されており^{11,12)}、拡張直後の FFR が再狭窄を予測しうるかは不明である。今回我々は、ステント再狭窄の予測における FFR 計測の有用性、およびその関係に及ぼす糖尿病の影響について検討した。

対象と方法

1. 対象

対象は新規病変に対して待機的に経皮的冠動脈形成術を施行しステントを留置した症例中、最終拡張直後に FFR を測定した 62 例である。平均年齢は 61 ± 9 歳、男性 57 例、女性 5 例であった。基礎心疾患の内訳は、狭心症 32 例、陈旧性心筋梗塞 30 例であった。これらの症例を、日本糖尿病学会による糖尿病診断基準¹³⁾を参考とし、以下の 3 群に分類した。HbA_{1c} が 6.5% 以上、または空腹時血糖が 126 mg/dl 以上の症例を糖尿病コントロール不良群 (poor diabetic control: P 群, 15 例)、無治療下に HbA_{1c} が 5.8% 未満、かつ空腹時血糖が 100 mg/dl 未満の症例を非糖尿病群 (non diabetes: N 群, 35 例)、それ以外を糖尿病の治療の有無にかかわらず糖尿病コントロール良好群 (good diabetic control: G 群, 12 例) とした。収縮期血圧が 140 mmHg 以上ないし治療中の例を高血圧症、空腹時総コレステロールが 250 mg/dl 以上、または空腹時中性脂肪が 150 mg/dl 以上か治療中の例を高脂血症ありとした。

2. 方法

経皮的冠動脈形成術は経大腿動脈アプローチにより、7F または 8F のガイディングカテーテルを使用し、ヘパリン 10,000 U を投与して施行した。

ステント留置はバルーンによる前拡張後に、冠動脈造影所見、血管内エコー法所見により術者が判断した至適サイズのステントを留置し、全例後拡張を追加した。使用したステントは gfx (Medtronic 製) 27 例、Multi-Link (ACS 製) 23 例、NIR (Boston Scientific 製) 4 例、Palmaz-Schatz (Johnson & Johnson 製) 4 例、Wiktor (Medtronic 製) 4 例であった。

全例において、ステント留置手技終了後に FFR を測定し、最終 FFR とした。FFR の計測は、硝酸薬投与による心筋外血管の拡張後、塩酸パパペリンを左冠動脈には 12 mg、右冠動脈には 8 mg を投与して最大充血の状態とし、圧センサー付きガイドワイヤー (Radi Medical 製 PressureWire™) を用いて狭窄遠位部の冠内圧を測定することにより算出した。

$$\text{FFR} = \frac{\text{最大充血時狭窄遠位部平均冠内圧}}{\text{最大充血時平均大動脈圧}}$$

定量的冠動脈造影は MEDIS 製解析装置 Cardiovascular Measurement System を使用し、ステント留置後の造影より径狭窄率 (%) を測定し、最終径狭窄率とした。抗血小板療法としては全例にアスピリン、チクロピジン投与した。また、慢性期標的病変再血行再建術 (target lesion revascularization: TLR) は、当該血管に起因すると思われる胸痛、6 ヶ月後施行の運動負荷心電図、負荷心筋シンチグラム、ドプタミン負荷心エコー図法の陽性所見出現例に施行するものとし、TLR を要した症例 [TLR (+)]、要さなかった症例 [TLR (-)] における最終 FFR、径狭窄率を比較検討した。

3. 統計解析

計測値はすべて平均 ± 標準偏差で表記した。また統計学的解析として 2 群間の比較には対応のない *t* 検定を、多群間の比較には分散分析法検定を使用し、*p* < 0.05 を有意差の判定とした。

結 果

1. 各危険因子と標的病変再血行再建率

喫煙、高脂血症、高血圧、家族歴の有無で、TLR の頻度に有意差は認められなかった。しかし、糖尿病群では非糖尿病群に比べて TLR は有意に高率であった (Fig. 1)。

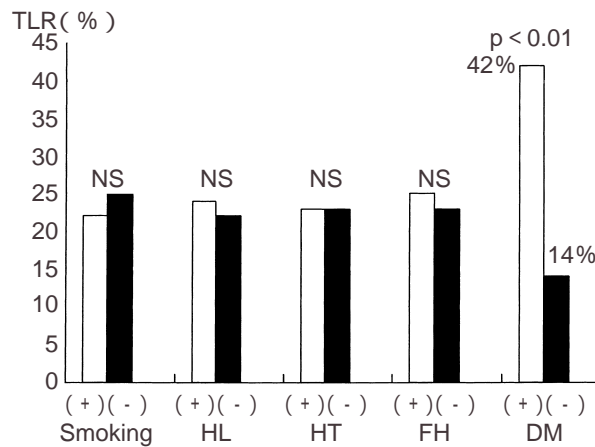


Fig. 1 Target lesion revascularization rates in patients with and without various coronary risk factors
TLR = target lesion revascularization; HL = hyperlipidemia; HT = hypertension; FH = family history; DM = diabetes mellitus.

2. 糖尿病群別の患者背景

3群間で、性差、年齢、使用したステントの径・長さ、冠危険因子、最終径狭窄率、最終FFRに有意差は認められなかった。しかし、TLR率はP群がG群、N群に比べて有意に高率であった(Table 1)。

3. 標的病変再血行再建術の有無と各計測値の比較

TLR(+)とTLR(-)の間で、使用したステント径、ステント長に有意差は認められなかった。しかし、TLR(+)においては、最終径狭窄率が有意に高値、最終FFRが有意に低値であった(Table 2)。

4. 糖尿病各群における最終冠血流予備量比と標的病変再血行再建率

最終FFRはP群ではTLR(+)とTLR(-)の間で有意

Table 1 Clinical characteristics

| | Total | Group P | Group G | Group N | p value |
|----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------|
| Number of patients | 62 | 15 | 12 | 35 | NS |
| Male | 57 | 35 | 12 | 10 | NS |
| Age(yr) | 61 ± 9 | 63 ± 6 | 61 ± 7 | 60 ± 10 | NS |
| Stent diameter(mm) | 3.2 ± 0.4 | 3.2 ± 0.4 | 3.1 ± 0.4 | 3.2 ± 0.4 | NS |
| Stent length(mm) | 18 ± 5 | 18 ± 5 | 17 ± 5 | 18 ± 5 | NS |
| Hypertension(%) | 42 | 53 | 50 | 31 | NS |
| Hyperlipidemia(%) | 43 | 50 | 25 | 46 | NS |
| Smoking(%) | 76 | 73 | 67 | 80 | NS |
| TLR rates(%) | 21 | 40* | 16 | 14 | < 0.01 |
| Final %DS(%) | 17.9 ± 11.8 | 18.6 ± 10.1 | 21.7 ± 15.1 | 16.3 ± 11.3 | NS |
| Final FFR | 0.90 ± 0.07 | 0.88 ± 0.09 | 0.89 ± 0.07 | 0.91 ± 0.06 | NS |

Continuous values are mean ± SD. *vs Groups G, N.

P = poor diabetic control; G = good diabetic control; N = non diabetes; %DS = percentage diameter stenosis; FFR = fractional flow reserve. Other abbreviation as in Fig. 1.

Table 2 Comparison of stent size and final results in patients with and without target lesion revascularization

| | Total | TLR(-) | TLR(+) | p value |
|----------------------|-------------|-------------|-------------|---------|
| Number of patients | 62 | 49 | 13 | |
| Stent diameter(mm) | 3.2 ± 0.4 | 3.2 ± 0.5 | 3.2 ± 0.4 | NS |
| Stent length(mm) | 18.0 ± 5.0 | 16.9 ± 4.6 | 18.2 ± 4.5 | NS |
| Final %DS(%) | 18.0 ± 11.9 | 15.4 ± 10.2 | 26.4 ± 13.2 | < 0.01 |
| Final FFR | 0.89 ± 0.07 | 0.91 ± 0.06 | 0.85 ± 0.08 | < 0.01 |

Continuous values are mean ± SD.

Abbreviations as in Fig. 1, Table 1.

Table 3 Comparison of final fractional flow reserve in patients with and without target lesion revascularization in Groups P, G and N

| Group | TLR(-) | TLR(+) | p value |
|-------|-------------|-------------|---------|
| P | 0.87 ± 0.08 | 0.85 ± 0.10 | NS |
| G | 0.91 ± 0.05 | 0.77 ± 0.06 | < 0.01 |
| N | 0.91 ± 0.06 | 0.85 ± 0.04 | < 0.05 |

Values are mean ± SD.

Abbreviations as in Fig. 1, Table 1.

差は認められなかったが、G群、N群ではTLR(+)が有意に低値であった(Table 3)。

5. 冠血流予備量比が0.90以上で終了した例における標的病変再血行再建率

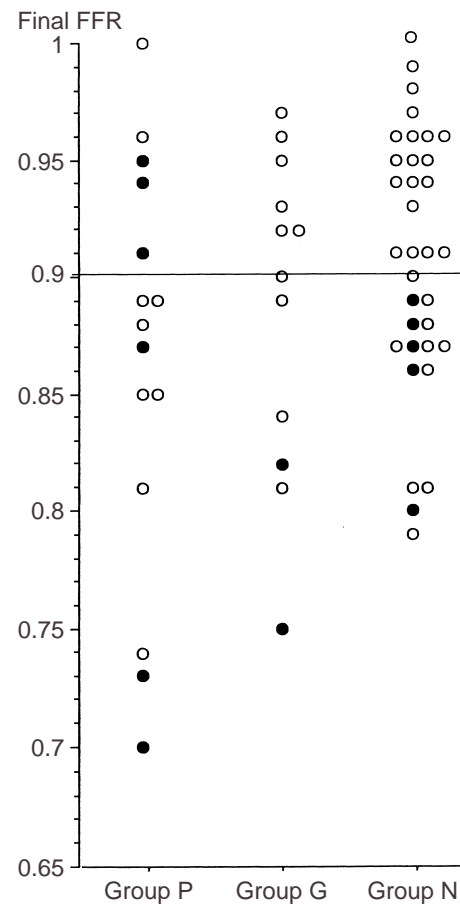
最終FFRが0.90以上と良好に終了した症例は32例(52%)であったが、そのうちTLR(+)は3例(9%)のみであった。その3例はいずれもP群であり、P群は0.90以上で終了した5例中3例(60%)がTLRを要した。一方、G群、N群では0.90以上で終了した症例にTLRは認められなかった(Fig. 2)。

考 案

今回の検討で、TLRを要した症例は、要さなかった症例に比べて最終FFRが有意に低値であった。すなわち、慢性期に再狭窄を生じた症例は拡張直後からFFRが有意に低値であり、獲得内腔面積が不十分であったことが示唆される。ステント挿入後の再狭窄にも急性期の獲得内腔面積が強く影響しており、その拡張効果の指標としてFFRが有用であると考えられた。

糖尿病群別に解析を行うと、G群、N群では全症例の解析と同様にTLRを要した症例は要さなかった症例に比べて最終FFRが低値であった。一方、P群においては最終FFRはTLRを要した症例と要さなかった症例の間に有意差は認められず、FFRのみでは慢性期のTLRの予測は困難であると考えられた。

Pijlsら¹⁰⁾はインターベンション終了時のFFRが単純旧式バルーン血管形成術で0.90以上、ステントで0.94以上の場合、再狭窄が少ないと報告している。今回、最終FFRが0.90以上と良好な値で終了している例でのTLRは3例(9%)のみで、いずれもP群であり、G群、N群ではTLRを要する例はなかった。このことは、糖

**Fig. 2** Final fractional flow reserve value in each group

Closed circle indicates patients requiring target lesion revascularization.

Abbreviations as in Table 1.

尿病のコントロールが良好な症例では、最終FFRが0.90以上と良好に終了していれば、TLRを要することは少ないことを示している。一方、P群では最終FFRが0.90以上と良好に終了しても、その後慢性期にかけての新生内膜増殖が大きく、TLRを要する症例が存在する可能性が示唆された。

FFRは冠動脈狭窄の機能的な狭窄の評価法と考えられており、ステント留置後においては血管内エコー法を用いて評価した獲得内腔面積と高い一致率が認められている¹⁰⁾。しかし、血管内エコー法が一断面における評価法であるのに対して、FFRは長軸方向も含めた血管全体の拡張状態を定量評価していると考えられる¹⁴⁾。とくに糖尿病に多くみられるび慢性病変や冠動脈形成術後の複雑な形態の病変においては、冠動脈造影や血管内エコー法よりも、FFRは血管全体としての

獲得内腔面積の評価により有用であると考えられる。

今回、ステント挿入後の計測において、最終FFRが0.90以上で終了することがTLRを要さなかった症例であることを予測する感度、特異度は、P群で40%、22%、G群で100%、70%、N群で100%、70%であり、P群における感度、特異度は不良であった。糖尿病コントロールが不良な症例では、ステント挿入後の獲得内腔面積を反映する終了時FFRのみにおいてはTLRが予測しきれず、糖尿病による慢性期にかけての新生内膜増殖の影響を考慮する必要がある。

本検討の限界

本検討は後ろ向き検討であり、インターベンション手技の終了はFFRのみで決定されたわけではなく、血管造影、血管内エコー法も併わせて術者の判断により決定された。そのため、最終FFRのみでTLRを予測しうるかについては今後前向きに検討していく必要がある。また、使用したステントが4種類あり、各種ステントの無作為試験で報告されているように、留置

したステントの種類の違いによって再狭窄に異なった影響を与えた可能性がある¹⁵⁾。

糖尿病のコントロールが新生内膜の増殖に関与しているとすれば、インターベンション施行時期の血糖値だけでなく、罹患歴、治療内容、慢性期にかけての血糖値の遷移も影響を及ぼしている可能性がある。また、血糖値が単独で増悪因子になっているとは限らず、インスリン抵抗性なども今後評価すべきと考えられる。

結 語

ステントの再狭窄は、手技終了時のFFR低値例、糖尿病コントロール不良例で高率に認められた。また、最終FFRが0.90以上と良好に終了した症例ではTLRは少なく、ステント留置後のFFRはステント再狭窄の予測に有用であった。しかし糖尿病のコントロールが不良な症例では、急性期の獲得内腔面積を反映するFFRが高値で終了してもTLRをきたす症例があり、FFRだけでなく糖尿病のコントロールがステント再狭窄に影響を与えることが示唆された。

要 約

目 的: ステント再狭窄の予測における冠血流予備量比(FFR)計測の有用性、および糖尿病コントロールの与える影響について検討した。

方 法: 対象は待機的に経皮的冠動脈形成術を施行し、ステント留置した症例中、ステント挿入後にFFRを測定した62例である(平均年齢 61 ± 9 歳、狭心症32例、陈旧性心筋梗塞30例)。これらの症例を、HbA_{1c}が6.5%以上、または空腹時血糖が126 mg/dl以上の糖尿病コントロール不良群(P群、15例)、無治療によりHbA_{1c}が5.8%未満、かつ空腹時血糖100 mg/dl未満を非糖尿病群(N群、35例)、それ以外を糖尿病の治療の有無にかかわらず糖尿病コントロール良好群(G群、12例)と分類した。インターベンション終了後の最終拡張直後にFFRを計測(最終FFR)し、慢性期標的病変再血行再建術(TLR)との関係を検討した。

結 果: ステント挿入後の最終FFRは 0.89 ± 0.17 、径狭窄率は $17.6 \pm 11.6\%$ 、TLRは13例(21%)であった。TLRを要した症例における最終FFRは 0.85 ± 0.08 と、TLRを要さなかった症例の最終FFRの 0.91 ± 0.06 に比べて有意に低値であった($p < 0.01$)。糖尿病群別の解析では、N群とG群ではTLRを要した症例における最終FFRがTLRを要さなかった症例に比べて有意に低値であった(N群: 0.85 ± 0.04 vs 0.91 ± 0.06 , $p < 0.05$, G群: 0.77 ± 0.06 vs 0.91 ± 0.05 , $p < 0.01$)。しかし、P群の最終FFRはTLRの有無で有意差は認められなかった(0.85 ± 0.10 vs 0.87 ± 0.08 , $p = NS$)。また、最終FFRが0.90以上と良好に終了している症例(32例)でのTLRは3例(9%)のみであるが、いずれもP群であり、G群、N群ではTLRが認められなかった。

結 語: ステント留置後の最終FFRはステント再狭窄の予測に有用であった。ただし、糖尿病のコントロールが不良な症例では、FFRだけでなく糖尿病のコントロールがステント再狭窄に影響を与えると考えられた。

J Cardiol 2002 Jun; 39(6): 293 - 298

文献

- 1) Serruys PW, de Jaegere PJ, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, Van den Heuvel P, Delcan J, Morel M, for the BENESTENT Study Group: A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; **331**: 489 - 495
- 2) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shaknovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S, for the Stent Restenosis Study Investigators: A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; **331**: 496 - 501
- 3) Colombo A, Ferraro M, Itoh A, Martini G, Blengino S, Finci L: Results of coronary stenting for restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 830 - 836
- 4) Bauters C, Banos JL, Van Belle E, Mc Fadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME: Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation* 1998; **97**: 318 - 321
- 5) Yokoi H, Kimura T, Nakagawa Y, Nosaka H, Nobuyoshi M: Long-term clinical and quantitative angiographic follow-up after the Palmaz-Schatz stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**(Suppl A): 224A(abstr)
- 6) Takazawa K, Fujita M, Tanaka N, Takeda K, Ishimaru M, Kowaguchi H, Matsuoka O, Kurosu F, Tamura S, Ibukiyama C: Comparison of lumen area after PTCA by IVUS and QCA. *Heart Vessels* 1997; **12**(Suppl): 217 - 220
- 7) Pijls NHJ, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL: Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurement for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993; **87**: 1354 - 1367
- 8) De Bruyne B, Pijls NHJ, Paulus WJ, Vantrimpont PJ, Sys SU, Hendrickx GR: Transstenotic coronary pressure gradient measurement in humans: In vitro and in vivo evaluation of a new pressure monitoring angioplasty guide wire. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**: 119 - 126
- 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, De Bruyne B: Fractional flow reserve for evaluation of coronary interventions. *in Coronary Pressure*(ed by Pijls NHJ, De Bruyne B), 2nd Ed. Kluwer Academic Publishers, London, 2000; pp 271 - 306
- 11) Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wu H, Popma JJ, Leon MB: The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; **32**: 584 - 589
- 12) Hoffmann R, Mintz GS, Dussallant GR, Popma JJ, Pichard AD, Salter LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB: Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; **94**: 1247 - 1254
- 13) Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, Kanazawa Y, Iwamoto Y, Kobayashi M, Nanjo K, Sasaki A, Seino Y, Ito C, Shima K, Nonaka K, Kadowaki T: Report of the committee of Japan diabetes society on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J Jpn Diab Soc* 1999; **42**: 385 - 404
- 14) 相川 大, 高沢謙二, 田中信大: 冠循環における血流の規定因子としての狭窄度と狭窄長の検討. *東京医大誌* 1999; **57**: 219 - 225
- 15) Kutryk M, Serruys PW: Stents. *in Interventional Cardiology*(ed by Topol EJ), 3rd Ed. WB Saunders, Philadelphia, 1999; pp 533 - 585