

冠血流が冠動脈内温度に与える影響

小山 雄士

急性心筋梗塞症例では、安定狭心症例や不安定狭心症例に比べ冠動脈壁温度が高いと報告されており、その機序として動脈硬化病変における炎症が推測されている。同程度の炎症反応であれば、冠動脈血流量も壁温度に関与するのではないかと推察されるが、そのような報告はなされていない。近年、温度センサー付き圧ガイドワイヤーが開発され、血管内の温度変化を計測することが可能となった。温度センサー付き圧ガイドワイヤーを用いて冠動脈閉塞により冠動脈内温度が変化するか、動脈硬化を有さない成犬を用いて検討した。全身麻酔を行った成犬の右内頸動脈からカテーテルを挿入し、X線透視下に左前下行枝(LAD)末梢まで圧ワイヤーを挿入した。LAD近位部をPTCA用バルーンで閉塞し、閉塞部より末梢の冠動脈内温度を閉塞後の時間経過に沿って計測した。また、perfusion balloonを用いて冠血流を維持した状況で同様の計測を行った。冠動脈閉塞により温度は有意に上昇し($0.01 \pm 0.02^\circ\text{C}$ VS. $0.23 \pm 0.04^\circ\text{C}$, $p < 0.0001$)、閉塞解除により温度は速やかに低下したが($0.01 \pm 0.03^\circ\text{C}$)、perfusion balloon使用下で冠血流を維持した場合には温度変化は認められなかった($0.01 \pm 0.02^\circ\text{C}$ VS. $0.02 \pm 0.03^\circ\text{C}$, $p = \text{NS}$)。冠血流を遮断することにより冠動脈内温度の上昇が認められ、冠血流自体が radiator として作用していることが推測された。

(平成15年10月27日受理)

Effects of Coronary Blood Flow on Intracoronary Temperature.

Yuji KOYAMA

The purpose of this study was to assess whether coronary flow has any effect on intracoronary temperature. Previous studies have shown the coronary arterial wall temperature to be elevated in cases with acute myocardial infarction or unstable angina while the temperature was not elevated in case with stable angina. Recently, a combined pressure/temperature sensor-mounted guidewire (combi-wire) which allows for the measurement of temperature differences within the coronary arteries was developed. In seven dogs under general anesthesia, the combi-wire was placed in the left anterior descending coronary artery (LAD). Then the LAD was occluded in its proximal portion by an ordinary percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) balloon or a perfusion balloon, and intracoronary temperature was measured in the distal LAD. A significant increase in temperature was demonstrated soon after coronary occlusion during balloon inflation ($0.01 \pm 0.02^\circ\text{C}$ VS. $0.23 \pm 0.04^\circ\text{C}$; $p < 0.0001$), but it was quickly normalized once the balloon occlusion was terminated ($0.01 \pm 0.03^\circ\text{C}$). However, no significant temperature change was observed during balloon inflation and after balloon deflation using the perfusion balloon ($0.01 \pm$

0.02°C VS. $0.02 \pm 0.03^\circ\text{C}$, $p = \text{NS}$). Intracoronary temperature elevates during coronary artery occlusion, and coronary blood flow may have an effect on coronary artery temperature regulation. This result should be taken into account in the assessment of coronary atheroma plaque temperature.

(Accepted on October 27, 2003) *Kawasaki Igakkaishi* 29(3): 249-254, 2003

Key Words ① **Combi-wire** ② **Intracoronary temperature**
 ③ **Percutaneous transluminal coronary angioplasty**
 ④ **Perfusion balloon** ⑤ **Coronary blood flow**

はじめに

これまで、ヒト頸動脈や冠動脈の動脈硬化性プラークの温度が高いと報告されている^{1),2)}。また、最近、不安定狭心症や急性心筋梗塞例では正常冠動脈や安定狭心症例に比較して、冠動脈壁温度が有意に高値であるとも報告されている^{2),3)}。不安定狭心症や非Q波心筋梗塞で見られる不安定プラークには、安定狭心症で見られる安定プラークに比べ、マクロファージの集積が多く認められる⁴⁾。また、ウサギの動脈硬化モデルを用いた研究では、プラーク量が多い部位で血管壁の温度が高く炎症性細胞浸潤も多いが、コレステロール低下療法を行うと血管壁の温度が低下する⁵⁾。このように近年、動脈硬化と炎症、血管壁温度について注目されているが、現在の段階で冠動脈壁温度を計測する一般的な方法はない。しかし、このほど温度センサー付き圧ガイドワイヤーが開発され、冠動脈内圧と同時に冠動脈内温度変化の測定が可能となった^{6),7)}。

冠動脈内腔には冠血流があり、動脈硬化病変部の局所炎症反応の強さに加え、冠動脈血流量も壁温度の上昇に関与するのではないかと推察されるが、そのような検討は生理学的研究も含めなされていない。そこで、本研究は温度センサー付き圧ガイドワイヤーを用いて、冠動脈血流量が冠動脈内温度変化にどのように影響しているか検討した。

本実験は、川崎医科大学動物実験委員会の承認を受け、川崎医科大学動物実験指針に基づき実施された。

材料と方法

1) 冠動脈温度計測

冠動脈内温度は、0.14 inch, 130 cm 長の温度センサー付き圧ガイドワイヤー (Pressure Guide Wire 3, RADI Medical Systems) を使用して計測した。このガイドワイヤーには、高感度マイクロセンサーがワイヤーの先端から 3 cm の部位に装着されており、ワイヤーのシャフト部分は温度依存性の電気抵抗を感知し、温度センサーは局所の温度変化を 0.01°C の高感度で測定可能である。圧ワイヤーを専用解析装置 (RADI Analyzer, RADI Medical Systems) に接続することで、温度センサー部の温度は相対温度変化曲線としてモニターに表示される。

2) 温度センサー特性

温度センサーの特性を調べる目的で in vitro モデル実験を施行した。Figure 1 に示すように、冠動脈にみたと直径 4 mm のプラスチックチューブを拍動ポンプに接続し、y コネクターから温度センサー付き圧ガイドワイヤーをチューブ内に挿入した。ポンプの流速は 50 ml/min、水温は 24, 28, 32°C の 3 段階に固定し、室温もそれぞれに固定し実験を行った。水温が一定になったことを確認した後、温度センサー付き圧ガイドワイヤーを Δ (デルタ) 0°C にキャリブレーションし、通常の経皮的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty; PTCA) バルーンを 1 分間拡張させ、チューブ内の水流を遮断した。その後バルーン拡張を解除し水流を再開した後、1 分間チューブ内の温度変化を 3 段階の水温について、それぞれ 10 回

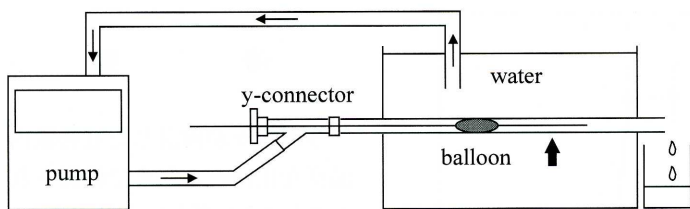


Figure 1. Schematic representation of pressure-temperature wire used in the study. The temperature in the distal portion of the tube is measured by the sensor located 3 cm from the tip of the wire (A thick arrow). Water temperature and the room temperature was kept at 24–32°C. A flow through the tubes was set at 50 ml/min (A thin arrows).

ずつ行い記録した。

3) 動物実験

雑種成犬 7 頭 (体重 20–36 kg) に ketamine hydrochloride (10 mg/kg) を筋注後, pentobarbital (30 mg/kg) の静脈内投与により麻酔を行い, 気管内挿管した。人工呼吸器管理下で, 1% halothane と笑気による持続吸入麻酔を行った。右内頸動脈を剥離切開し, 同部より 6F の Amplatz ガイディングカテーテルを挿入し, X 線透視下で左冠動脈主幹部入口部まで進めた。5,000 U のヘパリンを静脈内投与した後, 温度センサー付き圧ガイドワイヤーを X 線透視下で左前下行枝 (left anterior descending coronary artery; LAD) の末梢部まで挿入し, 温度センサーを $\Delta 0^\circ\text{C}$ にキャリブレーションした後, 通常の PTCA バルーン (3.0–3.5 mm) を LAD 近位部で拡張させ, 冠動脈血流を遮断した。血流が完全に遮断されているか冠動脈造影を行い, 末梢に造影剤が流れていないことを確認した後, バルーン閉塞中 4 分間, バルーン閉塞解除後 2 分間の冠動脈内温度変化を各個体につき 5 回記録した。計測終了後, 上記雑種成犬のうち 5 頭についてバルーン拡張によっても末梢へ血流が流入する perfusion balloon (SURPASS, Boston Scientific) を用いて同様の実験を行い, 各個体につき 5 回ずつ温度変化を

記録した。

4) 統計学的解析

各実験結果は平均値 \pm 標準偏差で表示し, 群間の有意差はカイ二乗検定で検定の上, $p < 0.05$ で有意差ありと判断した。

結 果

In vitro モデルでの結果を

Figure 2 に示す。PTCA バルーン拡張によりプラスチックチューブ内の水流を遮断した場合, 直後には一過性にチューブ内の温度は有意に上昇し ($0.09 \pm 0.01^\circ\text{C}$, $p < 0.0001$), その後は約 $0.05 \sim 0.04^\circ\text{C}$ の定常状態となりバルーン拡張を解除すると, 水流を遮断する前の温度に速やかに戻った。この現象は, 3 段階の水温設定において, いずれも同様の変化を示したため, 30 回の平均値で検定を行った。

イヌの LAD を通常の PTCA 用バルーンで完全閉塞させた場合の, 冠動脈内温度の経時的変化を **Figure 3** に示す。通常の PTCA 用バルーンを拡張させると同時に冠動脈内温度は速やかに上昇し, 約 60 秒後にはピークを迎え, その後はほぼ一定の温度を保った。バルーン拡張中の

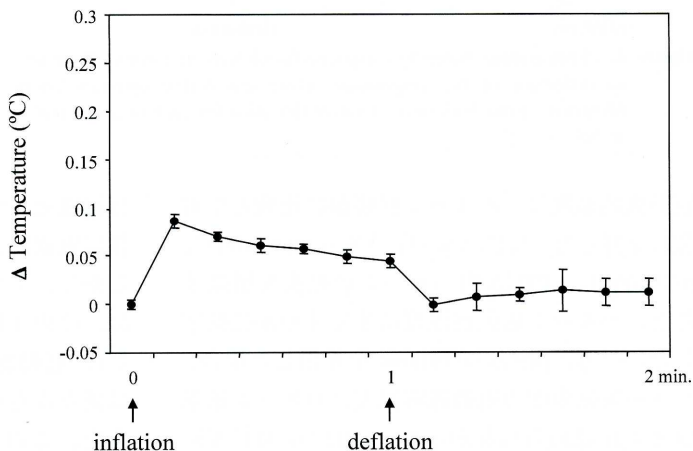


Figure 2. Temperature change in vitro model. After balloon inflation the temperature in the tube rose to $0.09 \pm 0.01^\circ\text{C}$ ($p < 0.0001$). Although it was kept at around $0.05 \pm 0.01^\circ\text{C}$ during balloon inflation, it returned to the baseline ($0.00 \pm 0.01^\circ\text{C}$) immediately after balloon deflation. $n = 30$

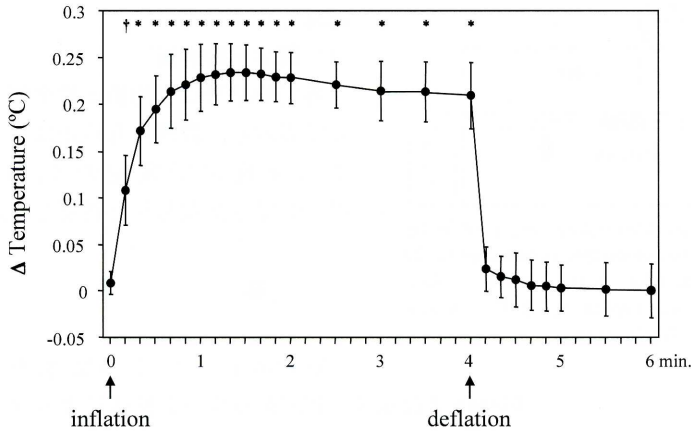


Figure 3. Temperature change by using an ordinary PTCA balloon in dogs. The temperature was significantly elevated after coronary occlusion (inflation) and it was quickly normalized once the balloon occlusion was released (deflation). Error bars show standard deviation for each measurement. † $p = 0.0002$ * $p < 0.0001$ $n = 35$

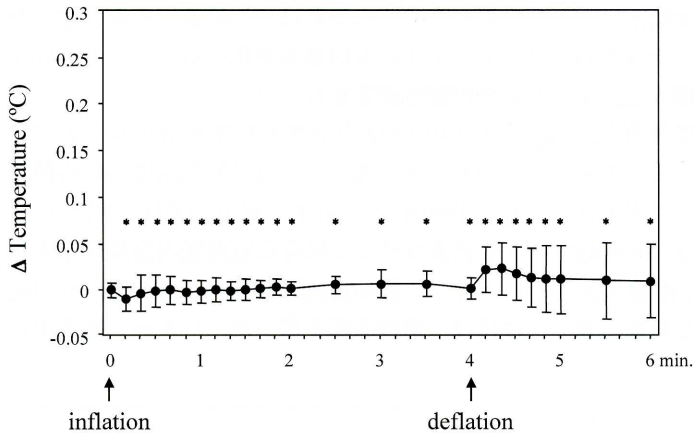


Figure 4. Temperature change by using a perfusion balloon in dogs. There was no difference in the temperature before and during coronary artery occlusion. Error bars show standard deviation for each measurement. * NS $n = 25$

冠動脈内温度は、バルーン拡張前に比較して有意に上昇した ($0.23 \pm 0.04^\circ\text{C}$ VS. $0.00 \pm 0.01^\circ\text{C}$, $p < 0.0001$)。PTCA用バルーンの拡張を解除すると、バルーン拡張前温度にまで速やかに低下した。一方、perfusion balloonを使用した場合、バルーン拡張中の冠動脈内温度はバルーン拡張前と差が認められなかった ($0.02 \pm 0.03^\circ\text{C}$ VS. $0.01 \pm 0.02^\circ\text{C}$, $p = \text{NS}$; **Figure 4**)。

考 察

今回我々が検討した冠動脈内温度変化は、これまで検討されたことのない新しい方法である。温度センサー付き圧ガイドワイヤーを用いて、イヌ冠動脈血流をPTCA用バルーンで遮断することにより 0.23°C 冠動脈内温度が上昇し、冠動脈血流を再開させると、冠動脈内温度は速やかに血流を遮断する前の温度にまで低下することを確認した。一方、perfusion balloonを使用した場合は、バルーン拡張中の冠動脈内温度に変化は認められなかった。これらの結果は、冠血流が冠動脈内温度を冷却する作用として働いており、冠動脈プラークの温度にも影響を及ぼしているのではないかと推測された。

In vitro モデルの研究により、この研究に使用したワイヤーの重要な特性を確認することができた。それは、これまで流れていた水流を止めてしまうことにより、温度センサーがわずかながら上昇するが ($0.05 \pm 0.01^\circ\text{C}$)、このわずかな温度の上昇

は温度センサーの特性と考えられ、センサー自体に電流による発熱作用があると考えられる。しかし、イヌ冠動脈の冠血流を遮断した場合には、その4倍以上の温度が上昇し ($0.23 \pm 0.04^\circ\text{C}$)、冠動脈内温度上昇は温度センサー特性とは異なる有意な温度上昇であると考えられた。また、この現象はperfusion balloonを使用してLADの冠血流を保った場合には認められないことから、冠血流が冠動脈内温度を低下させていることが再確認された。そのほか、perfusion

balloon はこれまでの報告のように、長時間拡張させても心筋虚血に陥りにくいことが間接的に示唆された^{8),9)}。

Stefanadis ら²⁾の報告では、不安定狭心症例や急性心筋梗塞例では安定狭心症例に比較して冠動脈壁温度は有意に高値であり、冠動脈プラーク温度の上昇は急性炎症反応によるものではないかと推測している。しかし、安定狭心症例では冠血流が比較的保たれているため、冠血流が冠動脈内温度を冷却する作用があるとすれば、冠動脈壁温度を過小評価している可能性があることが示唆された。逆に、急性心筋梗塞を含めた急性冠症候群のような病態では、冠動脈壁の炎症による熱産生に加え冠血流の減少が局所の冠動脈内温度をさらに上昇させ、冠動脈壁温度を過大評価している可能性があるのではないかと考えられた。このように、冠血流の状態は冠動脈局所温度に影響を与える因子のひとつではないかと推測され、冠動脈壁温度を計測するには、冠血流の程度も考慮する必要があると思われた。

急性冠症候群において、炎症反応の程度と予後がある程度相関関係があることは、すでに知られている¹⁰⁾。また、動脈硬化性プラーク内の炎症性細胞の浸潤によりプラークが破裂しやすくなることも報告されている^{11)~13)}。急性心筋梗塞例では不安定狭心症例と比較して血中CRPやフィブリノーゲンなどについて差が認められないが¹⁴⁾、冠動脈壁温度は急性心筋梗塞例で不安定狭心症例に比べ有意に高値である²⁾。急性心筋梗塞例では冠動脈内の血流はなく、この急性心筋梗塞例と不安定狭心症例の冠動脈壁温度上昇の乖離には、冠血流も関与している可

能性があることが示唆された。今後、冠血流が冠動脈内温度に影響を与えているかどうかに関して、急性心筋梗塞や不安定狭心症例においてPTCA前後で冠動脈内温度がどのように変化するか前向きに検討する必要があると思われる。

この研究は急性実験であり、冠動脈閉塞時間も4分間と短時間であるため、長時間閉塞により冠動脈内温度がどのように変化するか不明である。また、冠動脈内温度変化と炎症反応についても更なる検討が必要であると考えられた。

今回使用した圧ワイヤーの温度センサーは非常に高感度であるため、センサーの位置によって温度変化が生じる可能性がある。つまり、センサーが血管壁に近づくと温度が上昇する可能性があると推測される。しかし、一個体で複数回計測しても同様の温度変化を認めるため、血流のない状況では冠動脈温度計測はセンサーと血管壁との距離には影響されないと考えられた。

今回使用した圧ワイヤーでは1ヶ所の相対的溫度変化のみ計測可能であるが、今後、絶対温度や複数部の壁温度が計測可能となれば、冠動脈内温度計測は不安定プラークの詳細な局在を我々に提供してくれるであろう。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御鞭撻を賜りました川崎医科大学内科循環器部門 吉田清教授、赤阪隆史助教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究の遂行に御協力頂いた循環器内科学教室員各位、ならびに動物実験センターの皆様にも厚くお礼申し上げます。

なお、本論文の要旨の一部は、第66回日本循環器病学会総会(2002年4月、札幌)にて発表した。

文 献

- 1) 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* 347: 1447-1449, 1996
- 2) Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, Tsiamis E, Dernellis J, Toutouzas K, Stefanadis 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* 99 : 1965–71, 1999
- 3) Stefanadis C, Diamantopoulos L, Dernellis J, Economou E, Tsiamis K, Toutouzas K, Vlachopoulos C, Toutouzas P : Heat production of atherosclerotic plaques and inflammation assessed by the acute phase proteins in acute coronary syndromes. *J Mol Cell Biol* 99 : 1965–1971, 2000
 - 4) Moreno RF, Falk E, Palacios IF, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT : Macrophage infiltration in acute coronary syndromes : implications for plaque rupture. *Circulation* 90 : 775–778, 1994
 - 5) Verheye S, De Meyer GR, Van Langenhove G, Knaapen MW, Kockx MM : In vivo temperature heterogeneity of atherosclerotic plaques is determined by plaque composition. *Circulation* 105 : 1596–1601, 2002
 - 6) De Bruyne B, Pijls NHJ, Smith L, Wievegg M, Heyndrickx GR. Coronary thermodilution to assess flow reserve : experimental validation. *Circulation*. 104 : 2003–2006, 2001
 - 7) Pijls NHJ, De Bruyne B, Smith L, Aarnoudse W, Barbato E, Bartunek J, Bech GJW, De Vosse V : Coronary thermodilution to assess flow reserve : validation in humans. *Circulation* 105 : 2482–2486, 2002
 - 8) Quigley PJ, Hinohara T, Phillips HR, Peter RH, Behar VS, Kong Y, Simonton CA, Perez JA, Stack RS : Myocardial protection during coronary angioplasty with an autoperfusion balloon catheter in humans. *Circulation* 78 : 1128–1134, 1988
 - 9) Segal J, Wolinsky SC, Sunew J, Lopez A, Moreyra E : Coronary angioplasty performed using the FullFlow mechanical dilatation–perfusion catheter : Initial animal experience. *Cathet. Cardiovasc. Intervent* 51 : 239–249, 2000
 - 10) Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L : Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease : FRISC study group (fragmin during instability in coronary artery disease) . *Circulation* 96 : 4204–4210, 1997
 - 11) Van der Wal AC, Piek JJ, de Boer OJ, Koch KT, Teeling P, Van der Loos CM, Becker AE : Recent activation of the plaque immune response in coronary lesions underlying acute coronary syndromes. *Heart* 80 : 14–18, 1998
 - 12) 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* 89 : 503–505, 1994
 - 13) Kaartinen M, Penttila A, Kovanen PT : Accumulation of activated mast cells in the shoulder region of human coronary atheroma, the predilection site of atheromatous rupture. *Circulation* 90 : 1669–1678, 1994
 - 14) Buja LM : Does atherosclerosis have an infectious etiology? *Circulation* 94 : 872–873, 1996