

教 育

QCA (定量的冠動脈造影法： Quantitative Coronary Angiography) の現状と将来

小倉記念病院循環器科 横井宏佳
延吉正清

近年、Catheter intervention の進歩とともに、器具、放射線撮影技術、造影剤の改善により、冠動脈造影法は虚血性心疾患の診断、治療において重要な検査法となり、適応は拡大され広く普及している。冠動脈造影による冠動脈狭窄の判定は、いまだに多くの施設においてAHA分類による視覚的判定法が用いられている。視覚的判定は迅速かつ簡便であるが、狭窄部の認識や狭窄度の判定において正確性、再現性に大きな問題がある。そこで近年より精密に客観性の高い冠動脈狭窄の定量化を行うため、デジタル目盛付ノギスや網目付レンズを用いた直接測定法 (Caliper 法) ビデオ装置による自動辺縁認識法 (Edge detection 法) 濃度解析法 (Densitometry 法) などによる定量的冠動脈造影法 (Quantitative Coronary Angiography: QCA) が施行されている。そこで、本項では定量的冠動脈造影法 (QCA) の現状、適応と限界についてまとめてみた。

1) 視覚的判定法

狭窄の程度は、通常隣接している正常部の口径に対する相対的な径の減少によって視覚的に評価し7段階分類 (0、25、50、75、90、99、100%) で表現される¹⁾²⁾。狭窄部、正常部の決定は計測者の主観的判断による。特別な機器を必要とせず、冠動脈造影後、病変の重症度を迅速かつ簡便に判定することができ、個々の患者の治療 (PTCA や CABG など) を速やかに決定することが可能となる。しかし、極めて軽度あるいは逆に極めて高度な狭窄の場合にはある程度の正確性はあるが、40-80%の中等度の狭窄の視覚による評価の際には検者間の変動 (通常は40%) は避けられない³⁾。FisherらはCASS (Coronary Artery Surgery Study) の対象となった870人の患者の左前下行枝近位部

を視覚的判定法で評価し、狭窄度は同一病変の異なる検者間での変動は大きく再現性に乏しいと述べている⁴⁾。したがって、視覚的判定法は簡便であるがその正確性、再現性に大きな問題があるといえる。

2) Caliper 法

デジタル目盛付ノギス⁵⁾ や網目付レンズなど、用いる測定具によって幾つかの種類がある。文献的にはGensiniらのElectoric caliper system⁶⁾ ScoblionkoらのHand-held electoric caliper system⁷⁾ が報告されている。計測者の主観的判断によって狭窄部、正常部を決定しそれぞれの部位の血管の辺縁間距離を計測し狭窄度を算出する。このとき、血管辺縁の認識は検者の主観的判断による。KalbfleischらはCaliper法の有用性と信頼性を明らかにするため155病変をHand-held electoric caliper法と後述するEdge Detection法で計測した。caliper法とEdge Detection法は良い相関 ($r > 0.72$) を示したが、caliper法は高度狭窄を過小評価し、中等度狭窄を過大評価しており、再現性も不良であったと報告している⁸⁾。Allenらは28例のPTCA前後の冠動脈病変をCaliper法と後述するDensitometry法で計測し、Caliper法では異なる検者間の狭窄度の変動が大きいと述べている⁹⁾。Caliper法は視覚的判定法に比較すればより客観的な評価法といえるが、計測値に検者の主観的要素の関与する部分も多く、Edge detection法やDensitometry法に比し正確性、再現性に乏しいといえる。

3) Densitometry 法

正常部と狭窄部の造影剤の濃度情報より正常部を基準とした狭窄部の輝度の相対的比率により断面積狭窄度が得られる。後述するEdge detection法

により正常部の血管径を計測すれば正常部、狭窄部を円と仮定し、正常部、狭窄部の断面積、狭窄部の血管径、管径狭窄度を算出できる。以上の過程はコンピューターが自動的にこなしてくれる。正常部、狭窄部の決定はマニュアルで行うものと、コンピューターが自動認識してくれるものがある。この方法では、理論的には狭窄部断面が高度偏心性病変やPTCA後の壁不整病変であっても、一つの造影方向のみで狭窄度を決定することができる。また、X線の散乱線によるシネフィルム像の劣化の影響を受けにくい。実際、ファントム実験では狭窄形態や観察方向にほとんど影響されず、真の断面積狭窄率と高い相関を認めており再現性は良好で、高度狭窄でも真の値と一致している。このようにDensitometry法はin Vitro studyでは狭窄度判定の理想的な手法であるといえるが、実際の冠動脈狭窄の判定には幾つかの問題がある^{10,11)}。まず、この方法では正常部、狭窄部の長軸方向に対して垂直の観察方向でなければ計測部の輝度を過大評価してしまい正確な断面積狭窄度は得られない。ファントム実験では理想的な角度からの撮影が可能であるが実際の冠動脈造影時は患者の体型、シネアンギオ装置の性能により限界がある。次いで、正常部、狭窄部に側枝や骨、カテーテルなどが重なると正確な計測が不能となる。特に狭窄部に側枝が重なったときは-X%と負の値で表現されることになる。SanzらはPTCA前後の狭窄病変をDensitometry法を用いて直交する二方向より計測したところ、PTCA前後とも、異なる二方向より求めた狭窄度の相関は非常に乏しかったと報告している¹²⁾。したがって、Densitometry法はファントム実験では正確性、再現性とも優れた方法であるが、現時点では臨床的に冠動脈狭窄の判定に有用であるとはいえない。

4) Edge detection 法

コンピューターにより自動的に血管辺縁を抽出させ、既知の対象物(ガイドカテーテルの先端)を基準として正常部、狭窄部の血管径が得られる。得られた径より管径狭窄度、正常部、狭窄部を円と仮定すれば正常部、狭窄部の断面積、断面積狭窄度を算出できる。測定領域は検者が指定するが、

正常部、狭窄部の同定、中心線の設定、血管辺縁の抽出はすべてコンピューターが行う。機種によっては狭窄長、屈曲度、偏心度、アテロームの量も算出でき、ほとんどの機種は前述したDensitometry法の計測も可能である。

血管辺縁の抽出アルゴリズムには一次微分法、二次微分法、一次微分と二次微分の加重和、エントロピー法、ガウスマッチング法、ゼロ交叉法があるが、一次微分と二次微分の加重和アルゴリズムを使用している機種が多いようである。画像解析システムでは、Reiber, Serruysら Erasmus university GroupのCoronary Measurement System (CMS)、Coronary Angiographic Analysis System (CAAS)¹³⁾、Michigann university GroupのARTREK system¹⁴⁾、Duke university GroupのDUQUES system 15が有名である。本邦では西本産業のPC-98を用いたCAF-5000システム(ゼロ交叉法アルゴリズム)やKontron社製のCardio-500(一次微分と二次微分の加重和アルゴリズム)などがある。現在、我々はPie Medical社製のCoronary Angiographic Analysis System II (CAAS-II)を使用している。これは、Serruysらにより開発され、近年多くのInternational Randomized Trial (MARCA-TOR study, BENESTENT trial等)に使用され、世界的に最も信頼されているシステムである。その実例を示す。まず、シネアンギオ装置より35mmシネフィルム秒60フレームで撮影し、シネアンギオプロジェクター(CCDカメラ内蔵)より計測血管の画像シグナルを画像解析システム(CAAS-II)に入力する。狭窄部を含めて中枢側から末梢側に仮の中心線を設定し測定領域を指定すると、自動的にカーソルが仮の中心線に沿って中枢側から末梢側に移動し、画像を40万画素の間隔でサンプリングし各画素の濃度を0から256階調の範囲で測定しデジタル化し、画像の辺縁を一次微分と二次微分の加重和アルゴリズムにて決定する。さらに、カーソルは両辺縁に直交する線分として再度計測血管画像を移動して、その線文の中間点を結んで新たな中心線を設定し、再度中心線に直交させて辺縁を認識させ最小血管径と正常血管径を求め管径狭窄度を算出する。正常血管の同定は、狭窄部両端を結ぶ線と最小血管径部に引いた垂線の

交わる点より決定している¹⁶⁾。

このように、Edge detection 法は正常部、狭窄部の同定、血管辺縁の認識、血管径、狭窄度の算出はすべてコンピューターで自動的に行われており、ファントム実験、臨床実験において高い再現性、正確性を示している。当科が行った再現性の検討でも同一検者間、異なる検者間において高い再現性がみられた。以上の理由で現在 PTCA 後狭窄の研究、New Device の評価、冠血管反応の研究、冠動脈硬化の進行、退縮の研究のために冠動脈造影により冠狭窄を定量化するときは Edge detection 法が用いられることが多い。

しかし、この方法にも幾つかの問題点がある。まず血管辺縁を濃度曲線より抽出するため、どの機種においても 1.0 mm 以下の高度狭窄病変を計測するとき辺縁が不鮮明となり狭窄度の判定に誤差が生じてしまう¹⁶⁾。完全閉塞、亜完全閉塞病変では計測不能となる（狭窄度は 100% と表示される）。さらに、狭窄部より側枝が分岐している病変、潰瘍形成を伴う複雑病変、PTCA 後しばしば見られる haziness, dissection を有する辺縁不整の病変は正確な血管辺縁の抽出は不能となる。左右冠動脈入口部病変、前下行枝、回旋枝の近位部、対角枝の入口部病変、びまん性病変では正常部の同定がコンピューターで自動認識することは困難となる。そこで、このような時は検者のマニュアル補正が必要となるため、計測値に主観的要素が参入することになる。

また、X 線の散乱線によるシネフィルム像の劣化の影響を受けやすく、pincushion distortion、心拍動、呼吸性変動の影響も無視できない。

偏心性病変では Densitometry 法と異なり、多方向よりの撮影が必要となりそのなかの最も狭窄度の強い方向での計測が必要となる。当科では最も狭窄度の強い方向にて計測を行っているが、Serruys らは直交する 2 方向より計測しその平均値を使用している¹⁶⁾。Lesperance らは病変部の計測を Edge detection 法を用いて最も狭窄度の強い方向と直交する 2 方向より計測し、両者の相関は非常に良好であったと報告している¹⁷⁾。

Calibration に使用するガイドカテーテルの先端は計測部の絶対値を決めるのに重要である。同一

病変でもカテサイズが異なると計測値に誤差が生じてくる。同じ 8 F サイズのカテーテルでも種類の違いでカテ先端部の X 線透過性が異なり、25% の誤差が生じるとの報告もある¹⁵⁾。Serruys らは造影剤の充満していない Empty catheter を推奨している¹⁶⁾。

このように、Edge detection 法においても多くの問題点を含んでいるが現時点においては、最も検者の主観的要素を排除した、再現性、正確性の高い定量法といえる。

5) QCA でよりよい計測値を得るために

前述した問題点から QCA (Edge detection 法) による精度の高い計測値を得るための留意点を考えて見ると、まず十分な冠拡張薬の投与下に吸気位で撮影する。病変部、ガイドカテの先端など計測部はできるだけ画面中央に配置するようにし、シネフィルム像の劣化をできるだけ少なくする。撮影は多方向より行い、造影剤の注入は一定速度で行う。造影時使用するガイドカテはできるだけ一種類とし先端外径の既知のものを選択する。画像解析時には拡張末期で、検者のマニュアル補正の必要の少ないフレームを選択する。一病変の計測に十分な時間を費やす。このように、再現性の高い満足した QCA を得るためには画像解析時だけでなく、冠動脈造影時から細かい配慮が必要である。

6) QCA の限界

上記のような工夫、努力をしても QCA で得られる計測値は剖検時の真の冠動脈径と一致することはなく常に過大評価、過小評価をしているといわれている^{11,18)}。当科で PTCA, Stent 前後の 66 病変に冠動脈内エコーを施行し得られる血管径と、冠動脈造影より得られた QCA の血管径を比較したところ後者は前者に比し過大評価する傾向がみられた。Nissen らは血管造影法と血管内エコーとの血管径の相関を PTCA 前後で行っているが PTCA 後では相関関係は不良であったと報告している¹⁹⁾。

また、血管辺縁を抽出するため 1.0mm 以下の血管径を計測するときは、画像解析モニター上で

は辺縁が不明瞭となり正確な測定は難しく、特に PTCA 後 haziness, dissection を生じたときは困難である²⁰⁾。造影、撮影が悪くシネフィルム像の劣化があれば QCA に適した病変であっても測定困難となる。したがって、冠動脈造影で得られる狭窄病変をすべて QCA で測定できるわけではない。狭窄病変の機能的意義を評価するのは狭窄部絶対径ではなく、狭窄部圧較差、狭窄部冠血管予備能であるが、幾つかの研究ではこれらの指標と QCA より得られる計測値に相関はみられないと報告している²¹⁾²²⁾。

したがって、QCA は虚血性心疾患の冠動脈造影による臨床研究を進めるうえで重要な意義を持つが、その計測値が個々の患者の診断、治療に必須なものではないといえる。

近年の冠動脈造影からの虚血性心疾患の臨床研究をみると、不安定狭心症、心筋梗塞の発症には狭窄度でなく辺縁不整や造影剤のぬけといった定性的な指標がよく相関していると報告されている²³⁾。急性心筋梗塞でも予後を規定するのは狭窄度でなく TIMI grade であることはよく知られている²⁴⁾。また、PTCA において術前冠狭窄形態は短期、長期予後に大きな影響を及ぼすといわれている²⁵⁾。このように今後の QCA では狭窄径、狭窄度といった定量的指標だけでなく定性的指標も含めた評価が必要となるであろう。

7) New Device における QCA

近年、従来の balloon angioplasty の限界点(再狭窄、急性冠閉塞、balloon 不适当病変)を克服するため様々な New Device (stent, laser, atherectomy) が開発されている。当院においても Palmaz-Schatz stent, Strecker stent, Giantoruco-Rubin stent, Cordis stent, Excima laser (ELCA), Directional atherectomy (DCA), Extraction atherectomy (TEC), Rotational atherectomy (Rotablator) の臨床治験が進行中である。各 New Device の特性を明らかにするためには従来の balloon angioplasty の成績との比較検討が必要であり、そのために QCA による解析は有用である。当院でも QCA を用いて様々な New Device を評価しているが、計測において balloon angioplasty ではみられなかった幾つかの問題点が

生じており気付いた点を述べる。stent は植え込み後は非常に平滑な内面が形成されるため QCA の計測は容易である。しかし、通常 stent 植え込み部は大きめの balloon で過拡張するため病変部は正常部より径は大きくなり、stent 後の QCA では病変部を正常部と誤認して計測することがある。また追跡造影において再狭窄を生じたとき X 線透過性のある Palmaz-Schatz stent、Giantoruco-Rubin stent では問題ないが X 線透過性のない Strecker stent、Cordis stent では stent 辺縁を血管辺縁と認識してしまうため血管の計測にはマニュアル補正が必要となる。ELCA 後の狭窄病変はレーザー光線によるアテロームの蒸散のためか血管辺縁は不明瞭となり、また dissection を合併することも多く計測に困難なことが多い。DCA は stent と同様に大きな平滑な内面を得られるため QCA の計測は容易である。Rotablator は遠位部のびまん性病変に施行することも多く、calibration はガイドカテ先端でなく bar 先端を利用するのが望ましいかもしれない。TEC は血栓性病変を対象としており、血管辺縁が不整であることが多く ELCA 同様、計測困難であることが多いようである。

8) 冠動脈解析部

1990 年に入り各種 New Device の開発とともに、従来の Balloon Angioplasty と比較してその有効性の評価を客観的に行う必要性が生じてきた。例えば最も有名な Palmaz-Schatz stent では 1990 年はじめ幾つかの施設より stent の再狭窄予防効果が報告されたが、それが真実であるのか、どの施設においても同様の効果が得られるのか不明であった。また、再狭窄の定義も施設によってばらつきがあり、冠動脈狭窄の計測方法、計測値にも施設間に大きなばらつきがあることも判明した。そこで、より客観性の高い解析を行うために Stent 治療を行う施設とは全く独立した第三者的な施設に冠動脈フィルムを集め、その施設の基準で 1 種類の解析装置を用いて、独立した第三者に計測させて結果を解析する方法がとられるようになった。米国を中心に行われた(アジアより当院も参加した) STRESS 試験は、Goldberg 先生の Tomas Jefferson University に、欧州を中心に行われた BENESTENT

試験は、Serruys 先生の Cardio-lysis (オランダ) に冠動脈フィルムが集められ、集中的に解析が行われた。この二つの試験は New Device(Stent) の再狭窄予防効果を証明した初めての国際的な多施設共同試験で、その後 Stent が New Device の中で最も頻繁に使用され、現在 PTCA の約 40 - 50% に使用される迄に至る出発点となった。その後、IVUS ガイド下 Stent 植え込みの評価 (MUSIC 試験)、再狭窄病変に対する Stent の評価 (REST 試験)、Stent 植え込み後高圧拡張の評価 (STRESS III 試験)、ヘパリン添加 Stent の評価 (BENESTENT II 試験) など、我々も参加した国際多施設共同研究はすべて、冠動脈集中解析施設 (Core Laboratory) に冠動脈フィルムを送り計測、解析するスタイルがとられようになった。最近では、米国では第 2 世代の Stent (GRIL, AVE, ACS multi-link) を従来の Palmaz-Schatz stent と比較した、多施設比較試験が同様のスタイルでおこなわれている。

本邦においても、各種 Stent の多施設による臨床試験の評価、冠動脈の退縮、進行の評価、薬物の効果判定を行うのに冠動脈集中解析施設 (Core Laboratory) を必要とする声が高まってきた。また、日本の Coronary Intervention の臨床研究が国際的にも評価されるようになり、より客観性の高いデータを示していくことが必要となってきた。こうしたなかで、我々は平成 7 年 10 月より病院内に本邦では初めて冠動脈解析部をもうけ、放射線技師 3 名、臨床検査技師 3 名の合計 6 名で冠動脈造影フィルムの解析を開始した。解析部には 2 台の CAAS II を設置し、冠動脈狭窄の定性的、定量的評価を行っている。同時に、計測値の算出に大きな影響を及ぼす Catheter Calibration の基礎的研究、画面上の歪みの基礎的研究も行っている。最近では、解析装置の CAAS II と CMS の比較検討を行いそれぞれの装置の有用性と限界点を調べている。現在までに、我々の Core Laboratory で担当している臨床研究は、第 2 世代の Stent の臨床試験 (ACS-Multi Link, WALL BARD, TERUMO, Cross Flex, GRIL, AVE-GFX)、メバロチンの冠動脈退縮効果の判定試験 (西日本 CAG 試験)、急性冠症候群に対する c7E3 の効果判定試験 (再狭窄予防効果、血栓溶解効果) などである。現在常時 2

名が解析を行っているが、一本の冠動脈造影フィルムの解析に約 2 時間要するため、解析容量には限界があり本年秋には 3 台めの CAASII を設置予定である。今後、シネフィルムだけでなく、CD-ROM や Internet など他の媒体を用いた冠動脈狭窄解析の可能性を検討していくことも必要で、Core Laboratory で研究を進めていきたいと考えている。

9) まとめ

冠動脈造影法は虚血性心疾患の診断、治療を行ううえで重要な検査法である。この 30 年間、カテ操作技術、放射線撮影技術の進歩、器具、造影剤の改善により安全に冠動脈造影が施行できるようになり、PTCA などの治療も広く普及するようになった。しかし、冠動脈病変の評価についてはほとんどの施設でいまだに視覚的判定法を用いている。近年、より精密に冠動脈病変を評価する目的でコンピューターを用いた画像解析 (QCA) が行われている。しかし画像解析装置は進歩しても満足した QCA を得るためには冠動脈造影時より、造影方法、撮影方法に細かい配慮が必要である。満足した QCA では狭窄度の評価において正確性、再現性は非常に高いものであるが、冠狭窄が冠血流を障害しているか否かといった機能的指標とはなれない。最近の報告では虚血性心疾患の予後は冠動脈の狭窄度だけでは推測できず、狭窄形態などの定性的評価が重要であるといわれている。現時点においては QCA は様々な問題を抱えており検者がその適応と限界を十分に認識して使用するべきである。将来はマニュアル補正なく完全に自動的に正確性、再現性の高い狭窄部の計測が可能で、冠血流の障害程度といった機能的指標や、冠狭窄形態などの定性的指標も評価可能な QCA が開発され、虚血性心疾患の診断、治療において有用なものとなるであろう。

References

1. Arnett E, et al : Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. Ann Intern Med 91 : 350, 1979.
2. AHA Committee Report : A reporting system on

- patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 51, 1975
3. Zir LM, et al : Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation* 54 : 627, 1976
 4. Fisher LD, et al : Reproducibility of coronary arteriographic reading in the coronary artery surgery study(CASS). *Cathet Cardiovasc Diagn* 8 : 565-575, 1982
 5. Rafflenbeul W, et al : Quantitative coronary arteriography -coronary anatomy of patients with unstable angina pectoris reexamined 1 year after optimal medical therapy. *Am J Cardiol* 43 : 699, 1979
 6. Gnsini GG, et al : Quantitative angiography : The measurement of coronary vasomobility in the intact animal and man. *Chest* 60 : 522-530, 1971
 7. Scoblionko DP, et al : A new digital electronic caliper for measurement of coronary artery stenosis:Comparison with visual estimates and computer-assisted measurements. *Am J Cardiol* 53 : 689-693, 1984
 8. Kalbfleisch SJ, et al : Comparison of automated quantitative coronary angiography with caliper measurements of percent diameter stenosis. *Am J Cardiol* 65 : 1181-1184, 1990
 9. Allen B, et al : Cinevideodensitometric analysis of the effect of coronary angioplasty on coronary stenotic dimensions. *Am Heart J* 115 : 722, 1988
 10. Nichols AB, et al : Quantification of relative coronary arterial stenosis by cinevideodensitometric analysis of coronary angiograms. *Circulation* 69 : 512-522, 1984
 11. Tobis J, et al : Videodensitometric determination of minimum coronary artery luminal diameter before and after angioplasty. *Am J Cardiol* 59 : 38-44, 1987
 12. Sanz ML, et al : Variability of quantitative digital subtraction coronary angiography before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 60 : 55-60, 1987
 13. Reiber JHC, et al : Assessment of short-, medium-, and long-term variations in arterial dimensions from computer-assisted quantitation of coronary cineangiograms. *Circulation* 71 : 280-288, 1985
 14. Mancini GBJ, et al : Automated quantitative coronary arteriography :morphologic and physiologic validation in vivo of a rapid digital angiographic method. *Circulation* 75 : 452-460, 1987
 15. Fortin DF, et al : Pitfalls in the determination of absolute dimensions using angiographic catheters as a calibration devices in quantitative angiography. *Am L Cardiol* 68 : 1176-1182, 1991.
 16. Reiber JHC, Serruys PW : Quantitative coronary arteriography. Kluwer Academic Publishers, 1991
 17. Lesperance J, et al : Comparison by quantitative angiographic assessment of coronary stenosis of one view showing the severest narrowing to two orthogonal views. *Am J Cardiol* 64 : 462-465, 1989
 18. Hutchins GM, et al : Correlation of coronary arteriograms and left ventriculograms with post mortem studies. *Circulation* 56 : 32-37, 1977
 19. Nissen SE, et al : Application of a new phased-array ultrasound imaging catheter in the assessment of vascular dimensions. *Circulation* 81 : 660-666, 1990
 20. Serruys PW, Strauss BH, King III SB : Restenosis after intervention with new mechanical devices. Kluwer Academic Publishers, 1992
 21. Gould KL, et al : Experimental validation of quantitative coronary arteriography for determining pressure-flow characteristics of coronary stenosis. *Circulation* 66 : 930-937, 1982
 22. Gould KL, et al : Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 15 : 459-474, 1990
 23. Ambrose JA, et al : Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 5 : 609-616, 1985

24. Badger RS, et al : Usefulness of recanalization of 0.6 million or more with intracoronary streptokinase during acute myocardial infarction in predicting normal perfusion status, continued arterial patency and survival at one year. *Am J Cardiol* 59 : 519-522, 1987
25. Black AJR, et al : Tear or dissection after coronary angioplasty : Morphologic correlates of an ischemic complication. *Circulation* 79 : 1035-1042, 1989