

FFRのすべて

Fractiona flow reserve is an essential measure
for the management of patients with
stable coronary artery disease

倉敷平成病院

循環器科

岩崎孝一郎

はじめに

今や FFR は冠動脈狭窄評価の gold standard と認識されている。世界の多くの guideline においても FFR の適応は Class I, Level A である。本邦においても、2012 年の春から診断カテーテル時の FFR 測定が保険適応となり、FFR の臨床への普及には著しいものがある。

しかし、学会発表やライブに参加し、論文の査読などをすると、FFR のポイントが必ずしも正しく理解されていないと思われる場合も少なくない。一方で、iFR などの resting index や FFR_{CT} がほぼ一度に出現し、FFR の基本がなおざりにされている観がある。著者は FFR についての論文を 13 編出版し、約 1,200 例の FFR 測定の経験があるが、少なくとも 100 例の FFR 測定は行って、FFR を習得してほしいとの希望が強い。

本書が FFR の概念が正しく理解されるための一助になれば幸いである。

人間ならば誰にでも、すべてが見えるわけではない。

多くの人は、自分が見たいと欲する現実しか見ていない

ユリウス・カエサル・シーザー

2020 年 6 月

岩崎孝一郎

目次

- 第1章 冠動脈狭窄の評価法
- 第2章 FFR の概念
- 第3章 各種 imaging modality との比較
- 第4章 中等度狭窄に対する FFR 測定
- 第5章 左主幹部病変に対する FFR 測定
- 第6章 多枝病変に対する FFR 測定
- 第7章 なぜ FFR-guided PCI で死亡・心筋梗塞が減少するのか?
- 第8章 タンデム病変
- 第9章 び慢性狭窄に対する FFR 測定
- 第10章 分岐部病変に対する FFR 測定
- 第11章 FFR による側副血行路の評価
- 第12章 Gray-zone FFR
- 第13章 FFR による予後評価
- 第14章 急性冠症候群に対する FFR 測定
- 第15章 CABG に対する FFR 測定
- 第16章 FFR と不安定プラークの関係
- 第17章 Does coronary flow trump coronary anatomy?
- 第18章 まとめ

略語

CABG: coronary artery bypass surgery

CAG: coronary angiography

CFR: coronary flow reserve

CI: confidence interval

FFR: fractional flow reserve

HR: hazard ratio

IVUS: intravascular ultrasound

LAD: left anterior descending artery

LCX: left circumflex artery

LMT: left main trunk

MACE: major adverse cardiac event

MLA: minimal lumen area

MLD: minimal lumen diameter

MPI: myocardial perfusion imaging

OR: odds ratio

%DS: percent diameter stenosis

PCI: percutaneous coronary intervention

PET: positron emission tomography

QCA: quantitative coronary angiography

RCA: right coronary artery

第1章 冠動脈狭窄の評価法

冠動脈狭窄の評価法としては形態学的（解剖学的）評価法と生理的（機能的）評価法がある。形態学的評価法の代表が冠動脈造影 coronary angiography（定量的冠動脈造影 quantitative coronary angiography、QCA）であり、50年以上の歴史がある。それを補う方法として血管内エコー(intravascular ultrasound、IVUS)が約20年前より用いられている。その後、より空間分解能の高い optical coherence tomography (OCT)が開発された。生理的評価法としては flow wire を用いて冠動脈血流を測定し得られる coronary flow reserve (CFR)と pressure wire を用いて冠動脈内圧を測定し得られる fractional flow reserve (FFR)がある。

冠動脈狭窄度の50%以上が有意狭窄であるという概念は Gould によって確立された。安静時の冠動脈血流は狭窄度が90%になるまでは保たれているが、充血時の冠動脈血流は狭窄度が50%になると低下し始めるということを動物実験により証明した[1]。

しかし、冠動脈狭窄度の評価は主観的および客観的評価によりかなり異なることが報告されている[2]。客観的評価(QCA等)では狭窄度は linear scaling である。しかし、90%狭窄までは正しく評価できるが、それ以上の狭窄は正しく評価できない。なぜなら、CAGの空間分解能は200 μ mであるので、90%なら2mmの冠動脈で評価可能だが、99%狭窄は20mmの冠動脈が必要となるからである。一方、肉眼による主観的評価ではQCAの50%狭窄は70%狭窄と評価してしまう。ここに、有意狭窄を50%とするか、70%とするかの混乱の原因があるといえる。

冠動脈造影は長らく冠動脈狭窄評価の gold standard とされてきたが、多くの限界を有することも認識されてきた。その本質は冠動脈造影は「影絵」(lumenology)であることである。

まず、剖検や血管内エコーを用いた研究では動脈硬化はび慢性に存在し、冠動脈造影にて正常と思われる部分にもしばしば動脈硬化が存在することが報告されている[3-6]。したがって、冠動脈造影では狭窄度を過小評価することが知られている。

また、冠動脈リモデリングといわれる現象が冠動脈病変において多く認められることが報告されている[7]。これは冠動脈内に沈着した plaque による内腔狭窄を防ぐ代償機構として、冠動脈の外径が拡大する現象である。通常、plaque の断面積が40%を占めるまでは、冠動脈が代償的に拡大することが多いことが証明されている。

さらに、剖検や血管内エコーを用いた研究により冠動脈狭窄はしばしば複雑な病変形態をしており、冠動脈造影でその形態を正確に知ることは困難と考えられている[8-10]。PCIにより plaque fissuring や dissection が起こり、冠動脈病変はさらに複雑な形態になるので、PCI後の狭窄度評価はさらに困難となる[11]。血管内エコーによりこれらの限界はかなり克服されてきたが、複雑な形態を呈する狭窄部分が有意狭窄であるか否かの判定はしばしば困難である。

IVUS の限界としては次の点が挙げられる。

1. 局所の判定には有用であるが、冠動脈全体像の把握という点ではやや弱い。
Pressure wire は pull-back curve を描くことにより、冠動脈全体の狭窄程度の把握ができる。
2. び慢性病変や石灰化の強い病変では IVUS 本体が挿入できないことがある。
Pressure wire が入らない例は非常に少ない。
3. 正確な読影にはかなりの習熟を要する。
Pressure wire は数字で定量的評価ができるので、術者間の差は生じにくい。
4. 解像度は 100—150 μm で、必ずしもよくない。

CFR の限界としては次の点が挙げられる。

1. 正常値が幅広い。
正常値は 1.8~5.0 と幅広く、正常値と異常値に大きな重なりがある。
2. 明確な cutoff 値がない。
3. 血行動態の変化に影響を受ける。
血圧、脈拍数、収縮力の変化により CFR の値が変動する。PCI の間にはこれらの値が変化することが多いので、判定が困難なことが少なからずある。
4. 伝導血管(epicardial resistance)と抵抗血管(myocardial resistance)の両方の影響を受ける。これは FFR と異なり、microvascular disease も考慮に入れているという点からは利点ともいえる。

【文献】

1. Gould KL, Lipscomb. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. Am J Cardiol 1974; 34:48-55.
2. Stadius ML, Alderman EL. Coronary artery revascularization. Critical need for, and consequences of, objective angiographic assessment of lesion severity. Circulation 1990; 82: 2231-2234.
3. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. Circulation 1995; 92: 2333-2342.
4. Nissen SE, Gurley JC, Grines JC, Booth DC, McClure R, Berk M, Fischer C, DeMaria AN. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. Circulation 1991; 84: 1087-1099.

5. Hermiller JB, Cusma JT, Spero LA, Fortin DF, Harding MB, Bashore TM. Quantitative and qualitative coronary angiographic analysis: review of methods, utility, and limitations. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1992; 25: 110-131.
6. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Chuang YC, DeFalco RA, Leon MB. Limitations of angiography in the assessment of plaque distribution in coronary artery disease: a systematic study of target lesion eccentricity in 1446 lesions. *Circulation* 1996; 93: 924-931.
7. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-1375.
8. Grodin CM, Dydra I, Pasternac L, Bourassa MG. Discrepancies between cineangiographic and post-mortem findings in patients with coronary artery disease and recent myocardial revascularization. *Circulation* 1974; 49: 703-709.
9. Blankenhorn DH, Curry PJ. The accuracy of arteriography and ultrasound imaging for atherosclerosis measurement: a review. *Arch Pathol Lab Med* 1982; 106: 483-490.
10. Roberts WC, Jones AA. Quantitation of coronary arterial narrowing at necropsy in sudden coronary death. *Am J Cardiol* 1979; 44: 39-44.
11. Farb A, Virmani R, Atkinson JB, Kolodgie FD. Plaque morphology and pathologic changes in arteries from patients dying after coronary balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1421-1429.

第2章 FFR の概念

FFR は狭窄存在下の充血血流量と同血管が完全に正常であると仮定した場合の充血血流量との比である。つまり、狭窄の存在にもかかわらず維持されている最大血流の分画を示す[1, 2]。

最大充血(maximum hyperemia)：この場合、薬剤により誘発された最大の冠動脈血流量をいう。生理的な充血と薬剤による充血は必ずしも一致しない。

測定項目

1. 心筋血流予備量比(Myocardial Fractional Flow Reserve, FFRmyo)

$$FFR_{myo} = \frac{Pd - Pv}{Pa - Pv} \approx \frac{Pd}{Pa}$$

狭窄存在下の最大心筋血流量と正常の最大心筋血流量との比
通常の状態では Pv は無視できる

2. 冠動脈血流予備量比 (Coronary Fractional Flow Reserve, FFRcor)

$$FFR_{cor} = \frac{Pd - Pw}{Pa - Pw}$$

狭窄存在下の最大冠血流量と正常の最大冠血流量との比

3. 側副血行路血流量比 (Fractional Collateral Flow, Qc/Q^N)

$$Qc/Q^N = FFR_{myo} - FFR_{cor}$$

側副血行路の血流量と正常の最大心筋血流量との比

4. 冠動脈閉塞時に動員される最大の側副血行路血流 (maximum recruitable collateral flow at coronary occlusion)

$$(Qc/Q^N)_{\max} = \frac{Pw - Pv}{Pa - Pv}$$

冠動脈閉塞時に動員される最大の側副血行路の血流量と正常の最大心筋血流量との比

Pa：最大充血時の平均動脈圧、Pd：最大充血時の平均末梢冠動脈圧、Pw：冠動脈閉塞時の平均末梢冠動脈圧、Q^N：正常心筋最大血流量、Qc：側副血行路血流量

安静時の圧較差は次のように表される

$$\Delta p = f \cdot Q + s \cdot Q^2$$

f は friction coefficient で、安静時は中等度の圧較差だが、充血時にも中等度の圧較差を示す。小領域、遠位部病変、高齢者、長い病変、小血管、microvascular disease 存在下で認める。s は separation coefficient で、安静時の圧較差は小さいが、充血時には高度の圧較差を示す。大領域、近位部病変、若年者、短い病変、大血管、microvascular disease 非

存在下で認める。

FFR の正常値

FFR <0.75	虚血が誘発される PCI の適応あり
FFR \geq 0.80	虚血が誘発されない PCI の適応なし
FFR 0.76~0.79	gray zone

FFR は空間分解能が最も高い検査法である

運動負荷心電図はその患者に心筋虚血があるか否かがわかる。

MPI はどの冠動脈枝に虚血があるかがわかる。

FFR は冠動脈のどの部位に虚血があるかがわかる。

つまり、FFR は最も空間分解能の高い検査であるといえる。

最大充血下の引き抜き圧曲線は決して嘘をつかない

最大充血下の引き抜き圧曲線は最も正確で、最も説得力があり、最も信頼できる方法であり、冠動脈のあらゆる部分の機能的な状態を知ることができる[5]。

ATP の静脈内持続投与方法

- ・安定した充血状態が数分で得られる
- ・安定した引き抜き圧曲線が得られる
- ・投与中止後数分で効果が消失する
- ・用量: 140~160 μ g/kg/min
- ・副作用
 - ・ 血圧低下 (10~15%)
 - ・ 狭心症様胸痛 (20~30%)

Bernoulli の定理

$$\Delta P \approx 1/As \times l \times V^2$$

ΔP : 狭窄部での圧較差

As : 狭窄部の最小断面積

l : 長さ、 V : 血流速度

FFR はこの式のすべてを考慮した値を測定できる

FFR の規定因子は 4 つである

- ・ 狭窄度
- ・ 病変長
- ・ 血流速度(2 乗、3 枝で異なる)
- ・ プラーク量

冠動脈硬化発症の不均一性

- ・ 冠動脈石灰化(冠動脈硬化)は左前下行枝 に高頻度に生じる
- ・ 動脈硬化が進展すると他の枝にも生じる
- ・ 左前下行枝は支配域が一番大きいので、重症の心筋虚血や心筋梗塞を起こしやすい

Nakazato ら[3]は中等度狭窄例 58 例を対象に CAG・FFR・CCTA を施行した。プラーク量の指標として percent aggregate plaque volume (%APV)を用いた。22 例(38%)は FFR が 0.80 以下の虚血例であった。虚血例は非虚血例に比べ、MLD が有意に小さく(1.3 vs. 1.7 mm, p = 0.01)、MLA が有意に小さく(2.5 vs. 3.8 mm², p = 0.01)、%APV は有意に大きかった(48.9% vs. 39.3%, p < 0.0001)。ROC curve での AUC は%APV (0.85)が diameter stenosis (0.68)、area stenosis (0.66)、MLD (0.75)、MLA (0.78)のいずれよりも大きかった。%APV を加えることにより他の指標の net reclassification index(NRI)は有意に改善した (diameter stenosis [NRI 0.77, p < 0.001], area stenosis [NRI 0.63, p = 0.002], MLD [NRI 0.62, p = 0.001], and MLA [NRI 0.43, p = 0.01])。つまり、プラーク量が機能的狭窄度の規定因子として diameter stenosis・area stenosis・MLD・MLA 以上に重要であることを示している。

我々[4]は 624 例でカルシウム・スコア(CCS)を測定した。CCS が 1,000 以下では CCS の絶対値も CCS>1 の頻度も LAD で有意に高値であり、CCS が 1,000 を超えて初めて、LAD と RCA の CCS は有意差がなくなるが、LCX の CCS は有意に低値であった。つまり、冠動脈硬化が非常に高度になるまでは、LAD のプラーク量が圧倒的に多いことを示している。

CAG と FFR のミスマッチは 4 因子で説明できる[5]

mismatch (DS≥50% and FFR>0.80)

因子	OR	p
年齢	1.040	<0.001
LAD	0.335	<0.001
病変長	0.966	<0.001
最少断面積	1.989	0.001
最少血管径	1.089	0.034
プラーク量	0.951	<0.001
プラークの破裂	0.385	0.004

reverse mismatch (DS<50% and FFR<0.80)

因子	OR	p
----	----	---

年齢	0.957	0.003
LAD	5.427	<0.001
最少断面積	0.345	<0.001
プラーク量	1.032	0.027
プラーク破裂	3.159	0.011

これらの因子のほとんどは、狭窄度・病変長・血流速度・プラーク量の4因子で説明できる。プラークの破裂については、破裂があるプラークは破裂がないプラークに比べて、プラーク量が多いことが報告されている[6]。

本当に 0.75 以上では虚血が誘発されないのか？

いくつかの validation study より 0.75 以上では虚血は誘発されないとされているが、一方で 0.75~0.80 の間では虚血は起こりうるとするデータも存在する[1, 2, 7, 8]。

現在 FFR0.75~0.80 は gray zone と考えられている。

Nico Pijls は「use your common sense」、「interplay between clinical and technical factors」と述べている。

FFR の限界

心筋梗塞、左室肥大、糖尿病など microvascular disease の影響を受けることが最大の限界である。この場合、microvascular disease がない場合と同等の最大充血が得られず、狭窄度を過小評価してしまう。

しかし、冠動脈狭窄(epicardial disease)がその患者の最大血流をどの程度障害しているか、また冠動脈狭窄の解除によりどのくらい改善するかは評価できるので、カテーテル室での測定は有用である。

実際、心筋梗塞後の FFR 測定の有用性を検討した報告がある。De Bruyne らは心筋梗塞発症 6 日以内の 57 例に心筋シンチ SPECT と FFR 測定を行った[9]。FFR=0.75 で SPECT での血流障害を検出する感度と特異度は各々 82%と 87%であった。FFR と SPECT との一致率は 85%であった。Samady らは心筋梗塞後 3.7±1.3 日に同様の検討を行った[10]。SPECT の再分布と比べて FFR<0.75 の感度・特異度・陽性適中率・陰性適中率は各々 88%、93%、88%、93%であった。心筋虚血を検出できる最適 FFR は 0.78 であった。以上より、心筋梗塞早期においても梗塞責任血管の FFR 測定により心筋虚血を正確に同定することができると思われる。

壁運動低下や左室肥大がある症例での FFR と誘発される心筋虚血との関係については研究が少ない。左室肥大の場合、血管床の発達 は心筋の増加に比例していない。その結果、FFR が 0.75 から 1.0 の間の最大血流量の生理的予備力の範囲は肥大の程度が増加するにつれ小さくなると考えられる。そのような場合、FFR が 0.75 以上であっても心筋虚血が誘発される可能性がある[11]。

【文献】

1. Pijls NHJ, Gelder BV, Van der Voort P. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995; 92: 3183-3193.
2. Pijls NHJ, de Bruyne B, Peels K, van der Voort PH, Bonnier JRM, 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.
3. Nakazato R, Shalev A, Doh JH, Koo BK, Gransar H, Gomez MJ, Leipsic J, Park HB, Berman DS, Min JK. Aggregate plaque volume by coronary computed tomography angiography is superior and incremental to luminal narrowing for diagnosis of ischemic lesions of intermediate stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 460-467.
4. Iwasaki K, Matsumoto T, Aono H, Furukawa H, Nagamachi K, Samukawa M. Distribution of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Heart Vessels* 2010; 25: 14-18.
5. Park SJ, Kang SJ, Ahn JM, Shim EB, Kim YT, Yun SC, Song H, Lee JY, Kim WJ, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Mintz GS, Park SW. Visual-functional mismatch between coronary angiography and fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 1029-1036.
6. Madder RD, Chinnaiyan KM, Marandici AM, Goldstein JA. Features of disrupted plaques by coronary computed tomographic angiography: correlates with invasively proven complex lesions. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 105-113.
7. Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR, Pijls NHJ, De Bruyne B. Quantitative coronary angiography in predicting functional significance of stenoses in an unselected patient cohort. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 328-334.
8. Christou MAC, Siontis GCM, Katritsis DG, Ioannidis PA. Meta-analysis of fractional flow reserve versus quantitative coronary angiography and noninvasive imaging for evaluation of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2007; 99: 450-456.
9. De Bruyne B, Pijls NHJ, Bartunek J, Kulecki K, Bech J-W, Wniter HD, Van Crombrugge P, Heyndrickx GR, Wijns W. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 157-162.
10. Samady H, Lepper W, Powers ER, Wei K, Ragosta M, Bishop GG, Sarembock IJ, Gimple L, Watson DD, Beller GA, Barringhaus KG. Fractional flow reserve of infarct-related arteries identifies reversible defects on noninvasive myocardial

perfusion imaging early after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2187-2193.

11. Bishop AH, Samady H. Fractiona flow reserve: critical review of an important physiological adjunct to angiography. *Am Hear J* 2004; 147: 792-802.

第3章 各種 imaging modality との比較

Myocardial perfusion imaging (MPI)

MPI 正常例の予後はきわめて良好である[1]。1994~2003年の19研究(39,173例)をまとめると、平均2.3(1.8~3.0)年の経過観察で、心臓死・心筋梗塞の頻度は0.6(0.5~0.9)%/年であった。また、同時期の39研究(69,655例)をまとめると、心臓死・心筋梗塞の頻度は低リスク群の0.85(0.6~1.2)%/年に対し、高リスク群は5.9(4.6~8.5)%/年と約7倍であった。

Hachamovitchらは心筋虚血の程度と治療の関係を検討し、心筋血流シンチで正常~軽度虚血の場合は薬物治療、中等度以上の虚血では血行再建術を実施すべきであると結論している[2, 3]。2003年の冠動脈疾患の既往のない10,627例を対象にした研究では左室の10%以下の虚血例では内科的治療群の方が、血行再建術群よりも有意に心臓死が少なかった[2]。逆に、左室の11%以上の虚血例では血行再建術群の方が、内科的治療群よりも有意に心臓死が少なかった。心筋虚血の範囲が小さく、または大きくなるほど、その差は大きかった。血行再建術の種類はPCIとCABGは約半数ずつであった。

2011年の12,329例を対象とした同様の研究においても、冠動脈疾患の既往のない8,791例については12.5%がその境界であった[3]。また、血行再建術の既往のある非心筋梗塞1,542例では7.5%がその境界であり、fixed defectが10%未満の心筋梗塞1,188例でも12.5%がその境界であった。血行再建術の種類はPCIとCABGは約半数ずつであった。

Safleyらは慢性完全閉塞例にPCIを行い、その予後を心筋血流シンチとの関係で検討した[4]。PCI前後の5%以上の心筋虚血の推移をみると、5%以上虚血の改善および悪化した例は虚血なし・わずかの群では0%対87.3%、軽度虚血群では34.7%対34.7%、中等度虚血群では68.5%対19.2%、高度虚血群では86.7%対9.2%であった。6年後の生存率は虚血改善群87%、虚血増悪群78%で、前者で有意に良好であった($p=0.018$)。また、ROC curveによる検討ではPCI後5%以上の心筋虚血改善のためには心筋の12.5%以上の虚血が必要であった(感度80%、特異度80%)。5%以上の心筋虚血増悪のためには心筋の6.25%以下の虚血が必要であった(感度75%、特異度80%)。したがって、心筋虚血が左室の10~12%以上ではPCIにより予後が改善し、10%未満の虚血では逆に予後が悪化すると考えられた。

以上の報告より、心筋虚血が左室の10~12%以上ある中等度以上の心筋虚血では血行再建術により、予後は改善する。10%未満の軽度以下の心筋虚血に対しては内科的治療が適応で、血行再建術は逆に予後を悪化させることが予想される。

MPIの場合、balanced ischemiaのため多枝病変の同定能力は劣ることが多く報告されている。Botmanらは多枝病変においてMPIですべての虚血領域を正しく同定できた症例は10%にすぎなかったと報告している[5]。また、左主幹部病変ではMPI正常所見を5%、低リスク所見を10%の例で認めたとの報告がある[6]。3枝病変症例では正常所見を12%、1枝病変所見を28%に認めたという報告もある[7]。

Melikian らは 67 例の多枝病変例(201 枝)を対象に FFR と MPI による虚血領域の同定能力を比較した[8]。その結果、両者が一致した例は 42%に過ぎなかった。36%の例では MPI が FFR と比べて虚血領域の数を過小評価しており、22%の例では MPI が虚血領域の数を過大評価していた。

FFR と IVUS の相関

一般に有意狭窄は狭窄度で 50%以上、断面積で 75%以上とされている。たとえば、直径 3.0mm の血管の断面積は 7.1 mm²であり、よく使用される断面積 4.0 mm²は断面積では 44%を占めるにすぎない。

Kang らは 692 例(784 病変)に IVUS と FFR 測定を行い、FFR<0.80 となる IVUS の cutoff 値を検討した[9]。その結果、全例での best cutoff 値は MLA 2.4 mm²で、感度は 84%、特異度は 63%であった。枝別では LAD は 2.4 mm²、LCX は 1.6 mm²、RCA は 2.4 mm²であった。部位別では近位部は 2.6 mm²、中位部は 2.3 mm²、遠位部は 1.9 mm²であった。また、対照血管径が 3.5mm 以上では 3.2 mm²、2.75mm 未満では 1.9 mm²であった。しかし、全体の正確度(精度)は 80%未満であった。

同様に、Waksman らは中等度狭窄 350 例(367 病変)に IVUS と FFR 測定を行い、FFR<0.80 となる IVUS の cutoff 値を検討した[10]。その結果、全例での best cutoff 値は MLA 3.07 mm²で、感度は 64.0%、特異度は 64.9%であった。また、対照血管径が 3.0mm 未満では 2.4 mm²、3.0-3.5mm では 2.7 mm²、3.6mm 以上では 3.6 mm²であった。

FFR と CAG・IVUS との乖離

Christou らは FFR を CAG (QCA)および noninvasive imaging と対比した研究の meta-analysis を行った[11]。FFR と QCA を比較した 18 研究(1,522 病変)では random effect による QCA の感度は 78%、特異度は 51%であった。両者の一致率は狭窄度 30~70%で 61%、70%以上で 67%、30%未満で 95%であった。

FFR と noninvasive imaging を比較した 21 研究(1,249 病変)では random effect による QCA の感度は 76%、特異度は 76%であった[12]。MPI では感度は 75%、特異度は 77%であった。Dobutamine 負荷試験では感度は 82%、特異度は 74%であった。したがって、QCA で FFR を予測することは困難で、noninvasive imaging は FFR と modest な相関を認めた。

Ziaee らは中等度の入口部病変 55 例で FFR を測定した[13]。狭窄度が 70%以上の 25 例では 20 例が FFR>0.75 であった。狭窄度が 70%未満の 30 例では 30 例前例が FFR>0.75 であった。したがって、CAG による入口部病変の評価は非常に困難であると考えられた。

Park らは 1,000 例(1,129 病変)に CAG、IVUS、FFR 測定を行い、CAG と FFR の mismatch に関与する因子を検討した[14]。Mismatch (DS≥50%かつ FFR>0.80)は非左主幹部病変の 57%、左主幹部病変の 35%に認めた。Mismatch に関与する因子は下記の通りであった。

factor	OR	p
age	1.040	<0.001
LAD	0.335	<0.001
lesion length	0.966	<0.001
IVUS-MLA	1.989	0.001
QCA-MLD	1.089	0.034
plaque burden	0.951	<0.001
plaque rupture	0.385	0.004

また、reverse mismatch (DS<50% and FFR<0.80) は非左主幹部病変の 16%、左主幹部病変の 40%に認めた。Mismatch に関与する因子は下記の通りであった。

factor	OR	p
age	0.957	0.003
LAD	5.427	<0.001
IVUS-MLA	0.345	<0.001
plaque burden	1.032	0.027
plaque rupture	3.159	0.011

Computational simulation study では FFR に影響する因子は diameter stenosis, lesion length, lesion shape, plaque eccentricity, surface roughness, plaque rupture shape であった。

これらの因子の多くは CAG では判別不能であり、CAG で FFR を正確に推定することはできないと考えられる。

Positron Emission Tomography (PET)

PET は心筋血流量(myocardial blood flow, MBF)の絶対値を定量的に評価できる検査法であり、MPI と比べ空間分解能が高いため、各枝別の心筋血流量を測定することができる。PET の tracer としては Rb-82、N-13 ammonia、O-15 がある。Dipyridamole や adenosine を用いて最大充血時の MBF を測定し、安静時の MBF との比より、coronary flow reserve (CFR)を求めることができる。

【文献】

1. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 57-62.
2. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress

- myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003; 107: 2900-2906.
3. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, Hayes SW, Cohen I, Germano G, Berman DS. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011; 32: 1012-1024.
 4. Safley DM, Koshy S, Grantham JA, Bybee KA, House JA, Kennedy KF, Rutherford BD. Changes in myocardial ischemic burden following percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011; 78: 337-343.
 5. Botman KJ, Pijls NHJ, Bech JW, Aarnoudse W, Peels K, van Straten B, Pen O, Michels R, Bonnier H, Koolen JJ. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 184-191.
 6. Berman DS, Kang X, Slomka PJ, Gerlach J, de Yang L, Hayes SW, Friedman JD, Thomson LE, Germano G. Underestimation of extent of ischemia by gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with left main coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2007; 14: 521-528.
 7. Lima RS, Watson DD, Goode AR, Siadaty MS, Ragosta M, Beller GA, Samady H. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 64-70.
 8. Melikian N, De Bondt P, Tonino P, De Winter O, Wyffels E, Bartunek J, Heyndrickx GR, Fearon WF, Pijls NH, Wijns W, De Bruyne B. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010; 3: 307-314.
 9. Kang SJ, Ahn JM, Song H, Kim WJ, Lee JY, Park DW, Yun SC, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW, Park SJ. Usefulness of minimal luminal coronary area determined by intravascular ultrasound to predict functional significance in stable and unstable angina pectoris *Am J Cardiol* 2012; 109: 947-953.
 10. Waksman R, Legutko J, Singh J, Orlando Q, Marso S, Schloss T, Tugaoen J, DeVries J, Palmer N, Haude M, Swymelar S, Torguson R. FIRST: Fractional Flow Reserve and Intravascular Ultrasound Relationship Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 917-923.
 11. Christou MA, Siontis GC, Katritsis DG, Ioannidis JP. Meta-analysis of fractional

- flow reserve versus quantitative coronary angiography and noninvasive imaging for evaluation of myocardial ischemia *Am J Cardiol* 2007; 99: 450-456.
12. Christou MAC, Siontis GCM, Katritsis DG, Ioannidis JPA. Meta-analysis of Fractional Flow Reserve Versus Quantitative Coronary Angiography and Noninvasive Imaging for Evaluation of Myocardial Ischemia. *Am J Cardiol* 2007; 99: 450-456.
 13. Ziaee A, Parham WA, Herrmann SC, Stewart RE, Lim MJ, Kern MJ. Lack of relation between imaging and physiology in ostial coronary artery narrowings *Am J Cardiol* 2004; 93: 1404-1407.
 14. Park SJ, Kang SJ, Ahn JM, Shim EB, Kim YT, Yun SC, Song H, Lee JY, Kim WJ, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Mintz GS, Park SW. Visual-functional mismatch between coronary angiography and fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 1029-1036.

第4章 中等度狭窄に対する FFR 測定

中等度狭窄は FFR 測定の最もよい適応である。冠動脈造影では軽度の狭窄や高度の狭窄に対しては visual な評価は定量的な評価と比べてもかなり正確であるが、中等度狭窄に対しては非常に不正確であることが報告されている。臨床の現場においても中等度狭窄を見た場合、PCI の適応か否か判断に迷うことは少なくない。またこのような場合、事前に心筋シンチ等で心筋虚血の有無が確認できていることはむしろ少ない。実際、心筋シンチを施行後もう一度 PCI を行うことは煩雑であり、患者に対する負担も大きい。FFR を用いると、その場で有意狭窄か否か判定して、PCI を引き続き行うことも可能である。

中等度狭窄で、機能的な有意狭窄は3分の1に過ぎない

Iwasaki et al [1] 417 lesions

stenosis	n	FFR<0.75
40-70%	417	36%

FAME study [2] 1,329 lesions

stenosis	n	FFR<0.80
50-70%	624 (47%)	35%
71-90%	518 (39%)	80%
91-99%	199 (15%)	96%

中等度狭窄で FFR が正常例での予後は非常に良い

	cardiac event	death/MI
Iwasaki[1]	3.5%/yr	0.2%/yr
DEFER[3]	4.0%/yr	0.7%/yr
J-CONFIRM[4]		0.4%/yr
	revascularization	MI
FAME[5]	1.6%/yr	0.1%/yr

Fischer らは 83 例の中等度狭窄を対象に、FFR・visual assessment・QCA (quantitative coronary angiography) を比較した[6]。FFR は 0.82 ± 0.11 で、FFR<0.75 が 18% あった。3 人の熟練した reviewer の visual assessment と FFR は約半数でしか一致しなかった。Reviewer 間の一致も乏しかった (Spearman's rho=0.36)。Visual assessment は感度(80%)と陰性的中率(91%)は良好であったが、特異度(47%)と陽性的中率(25%)は低かった。QCA では狭窄度<60%または MLD>1.4mm では FFR<0.75 の例はなかったが、それ以外の指標では FFR の区別はできなかった。したがって、熟練した reviewer による visual assessment

や QCA では大部分の中等度狭窄の正確な評価は困難であった。

Bech らは胸痛を有する中等度狭窄症例で、FFR \geq 0.75 の連続 100 例を 18 \pm 13 (3-42)ヶ月経過観察した[7]。2 例(2%)は心臓以外の原因で死亡した。90 例(90%)は冠動脈イベントがなく、狭心症の CCS class は 2.0 \pm 1.2 から 0.7 \pm 0.9 に改善した(p<0.0001)。冠動脈イベントは 8 例(8%)に認め、4 例(4%)は target-vessel 関連であった。重要なのは冠動脈イベントのなかった 90 例は抗狭心症薬の減少にもかかわらず、CCS class が改善していることである。これは患者に中等度狭窄は重大な問題ではなく、おそらく非心原性であると保証することによるものと彼らは考察している。

我々は中等度狭窄(QCA 40-70%)を有する 417 例で FFR 測定を行った[1]。FFR \geq 0.75 の例が 266 例(65%)であった。FFR \geq 0.75 で PCI を defer した例が 207 例(A 群)、FFR \geq 0.75 で PCI を施行した例が 59 例(B 群)、FFR<0.75 で PCI を施行した例が 151 例(C 群)であった。FFR と % diameter stenosis (%DS)の間には有意の相関を認めたが、その相関は modest (R²=0.149, p<0.0001)であった。%DS は A 群で 52.6 \pm 7.3%、B 群で 58.5 \pm 8.5%、C 群で 60.4 \pm 7.7%で、A 群で有意に低かった。B 群と C 群の %DS は有意差がなく、これは %DS のみでは FFR が正常か異常かの区別ができないことを示している。経過観察期間は 29.5 \pm 18.5 ヶ月であった。心事故(心臓死、急性冠症候群、血行再建術)は A 群が 8.7%、B 群が 22.0%、C 群が 25.2%で、A 群が有意に少なく、B 群と C 群では有意差を認めなかった。また、心事故を起こした A 群の 18 例のうち、13 例(72.2%)は糖尿病合併例であり、12 例(66.7%)はスタチンを内服していなかった。したがって、FFR \geq 0.75 の例では PCI を defer してもその予後は非常に良好で、心事故は 3.5%/年、心臓死・心筋梗塞は 0.2%/年と非常に低値であった。

CVIT-DEFER registry では中等度狭窄 3,804 例に FFR 測定を行った[8]。Visual assessment では 50%狭窄が 42.9%、75%狭窄が 50.2%、90%狭窄が 6.9%であった。Visual-functional mismatch (%DS \geq 75% and FFR>0.80)を 43.4%に、reverse visual-functional mismatch (%DS<75% and FFR \leq 0.80)を 23.2%に認めた。したがって、visual assessment と FFR の不一致例を約 2/3 の症例で認めた。

治療についてみると、最初の strategy は内科的治療が 34.5%、PCI が 63.5%、CABG が 2.1%であった[9]。FFR \leq 0.84 の例が 42.2%であった。FFR 測定後に内科的治療が血行再建術に変更になった例が 19.7%、PCI が内科的治療に変更になった例が 57.4%あった。全体では治療方針が変更になった例は 39.0%であった。

1 年後の結果をみると目標血管に関連した心事故は FFR>0.80 で PCI defer 群(n=1,992)で 3.1%、FFR>0.80 で PCI 施行(n=230)で 4.8%、FFR \leq 0.80 で defer 群(n=506)で 4.9%、FFR \leq 0.80 で PCI 施行群(n=1,129)で 7.0%であった[10]。

Nam らは中等度狭窄に対する FFR-guided PCI 群 83 例と IVUS-guided PCI 群 94 例を比較した[11]。これは無作為試験ではない。PCI の cutoff 値は FFR-guided PCI 群は 0.80、IVUS-guided PCI 群は CSA 4.0mm²であった。狭窄度 (51 \pm 8% vs. 52 \pm 8%)および病変長

($24 \pm 12\text{mm}$ vs. $24 \pm 13\text{mm}$)は両群で有意差を認めなかったが、PCI の施行率は FFR-guided PCI 群で有意に少なかった(33.7% vs. 91.5% , $p < 0.001$)。しかし、心事故は両群で有意差を認めなかった (3.6% vs. 3.2% , $p = \text{NS}$)。PCI 施行の予測因子は FFR vs IVUS (relative risk [RR] 0.02)、LAD vs non-LAD (RR 5.60)、multi- vs single-vessel disease (RR 3.28)であった。したがって、病変形態が両群で有意差がないにもかかわらず、IVUS-guided PCI では FFR-guided PCI の 3 倍の PCI を必要とし、しかも予後は両群で差がないことを示している。

この論文に対する editorial comment は If you want to stent ... do IVUS!と題されており、”If you want to justify placing a stent, use IVUS. If you prefer medical therapy, use FFR.”と述べ、これは common catheterization lab “joke”だとしているが、はたしてこれは本当に joke であろうか[12]。

J-CONFIRM registry では FFR 測定 PCI を defer した 1,263 例の 2 年後の予後を検討した[13]。FFR は 0.86 ± 0.06 だった。2 年後の target vessel failure は 5.5% であった。心臓死は 0.41% 、目標血管に関連した心筋梗塞は 0.41% と非常に低値であった。

Parikh らは Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program の 2009 年 1 月から 2017 年 9 月のデータ(66 施設、17,989 例)を分析した。この間、FFR 施行率は 14.8% から 18.5% に徐々に上昇し、PCI 施行例では 44% から 75% に上昇していた[14]。1 年後の総死亡率は FFR 群で 2.8% 、angiography-only 群で 5.9% ($p < 0.0001$)で、前者で有意に低かった。多変量解析後の 1 年総死亡率は前者で有意に低かった (hazard ratio [HR] 0.57; 95% CI 0.45-0.71; $p < 0.0001$)。したがって、FFR-guided PCI により総死亡が有意に低下することが示された。

DEFER trial は FFR 正常例に対し、PCI 施行の有無を無作為に決めた唯一の試験である。DEFER trial では中等度狭窄例 325 例で FFR を測定した。FFR > 0.75 の症例は無作為に PTCA deferral 群($n=91$)と PTCA performance 群($n=90$)に分けた[15]。FFR < 0.75 の症例は PTCA を施行した(reference 群, $n=144$)。24 ヶ月間の経過観察を行った。その結果、無事故生存率は deferral 群と performance 群で同等であった(12 ヶ月で 92% vs. 89% 、24 ヶ月で 89% vs. 83%)が、reference 群よりも有意に高値であった(12 ヶ月で 80% 、24 ヶ月で 78%)。狭心症症状のない割合は deferral 群と performance 群で同等であった(12 ヶ月で 49% vs. 50% 、24 ヶ月で 70% vs. 51%)が、reference 群よりも有意に低値であった(12 ヶ月で 67% 、24 ヶ月で 80%)。したがって、中等度狭窄例においては FFR 測定により PTCA が有用な症例が同定できることが示された。

DEFER trial の 5 年後の結果が報告されている[16]。98%の follow-up 率であった。無事故生存率は deferral 群と performance 群で同等であった(80% vs. 73% , $p = 0.52$)が、reference 群よりも有意に高値であった(63% , $p = 0.03$)。心臓死・心筋梗塞は deferral 群と performance 群で同等であった(3.3% vs. 7.9% , $p = 0.21$)が、reference 群よりも有意に低値であった(15.7% , $p = 0.003$)。したがって、中等度狭窄例においては FFR 測定による PTCA

deferral 例の予後は 5 年後においても良好であった。心臓死・心筋梗塞の頻度は年間 1%未満であった。

DEFER trail は 15 年後の長期経過観察の結果も報告されている [17]。Follow-up 率は 92%であった。死亡率は deferral 群で 33.0%、performance 群で 31.1%、reference 群で 36.1%で、3 群で有意差を認めなかった。心筋梗塞率は deferral 群が performance 群より有意に少なかった (2.2% vs. 10.0%, $p=0.03$)。したがって、機能的は非有意狭窄に対する deferred PCI は非常に長期間の予後も良好であった。

FFR に対する批判・不満として、「FFR>0.80 なので、PCI を施行しなかったら、心事故を起こした。どうしてくれるんだ！」というものがある。これに対しては、CCTA で不安定プラーク (high-risk plaque) を検出することによって高リスク例を同定できる (現在では CAG 前に冠動脈 CT を撮影している場合が多いので) ので、スタチン投与 (high-intensity statin therapy) により対応できると答えたい。詳細は第 16 章を参照していただきたい。

また、脳の灌流障害がないときに、頸動脈狭窄を caroid artey stenting で解除しても神経学的な症状は改善しないことを示した論文があり、心筋虚血との analogy が証明されている [18]。この論文が JACC に掲載されている意義は大きい。

【文献】

1. Iwasaki K, Kusachi S. Deferral of percutaneous coronary intervention in patients with intermediate stenosis using coronary pressure measurement. *Angioplasty Research Progress* Nova Science Publishers, Inc. New York, 2009: 303-314.
2. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN, Maccarthy PA, Van't Veer M, Pijls NH. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2816-2821.
3. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, Bär F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis. 5-year follow-up of the DEFER study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2105-2111.
4. Kuramitsu S, Matsuo H, Shinozaki T, Horie K, Takashima H, Terai H, Kikuta Y, Ishihara T, Saigusa T, Sakamoto T, Suematsu N, Shiono Y, Mizuno A, Tsujita K, Masamura K, Yokoi H, Tanaka N, J-CONFIRM Registry Investigators. Two-Year Outcomes After Deferral of Revascularization Based on Fractional Flow Reserve: The J-CONFIRM Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2020; 13: e008355.

5. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engström T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360: 213-224.
6. Fischer J, Samady H, McPherson J, Sarembock I, Powers E, Gimple L, Ragosta M. Comparison Between Visual Assessment and Quantitative Angiography Versus Fractional Flow Reserve for Native Coronary Narrowings of Moderate Severity. *Am J Cardiol* 2002; 90: 210-215.
7. Bech GJW, de Bruyne B, Bonnier HJRM, Bartunek J, Wijns W, Peels K, Heyndrickx GR, Koolen JJ, Pijls NHJ. Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 841-847.
8. Nakamura M, Yamagishi M, Ueno T, Hara K, Ishiwata S, Itoh T, Hamanaka I, Wakatsuki T, Sugano T, Kawai T, Akasaka T, Tanaka N, Kimura T. Prevalence of Visual-Functional Mismatch Regarding Coronary Artery Stenosis in the CVIT-DEFER Registry. *Cardiovasc Interv Ther* 2014; 29: 300-308.
9. Nakamura M, Yamagishi M, Ueno T, Hara K, Ishiwata S, Itoh T, Hamanaka I, Wakatsuki T, Sugano T, Kawai K, Akasaka T, Tanaka N, Kimura T. Modification of Treatment Strategy After FFR Measurement: CVIT-DEFER Registry. *Cardiovasc Interv Ther* 2015; 30: 12-21.
10. Tanaka N, Nakamura M, Akasaka T, Kadota K, Uemura S, Amano T, Shiode N, Morino Y, Fujii K, Hikichi Y, CVIT-DEFER Registry Investigators. One-Year Outcome of Fractional Flow Reserve-Based Coronary Intervention in Japanese Daily Practice - CVIT-DEFER Registry. *Circ J* 2017; 81: 1301-1306.
11. Nam CW, Yoon HJ, Cho YK, Park HS, Kim H, Hur SH, Kim YN, Chung IS, Koo BK, Tahk SJ, Fearon WF, Kim KB. Outcomes of percutaneous coronary intervention in intermediate coronary artery disease: fractional flow reserve-guided versus intravascular ultrasound-guided. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 821-817.
12. Hodgson JM. If you want to stent ... do intravascular ultrasound. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 818-820.
13. Kuramitsu S, Matsuo H, Shinozaki T, Horie K, Takashima H, Terai H, Kikuta Y, Ishihara T, Saigusa T, Sakamoto T, Suematsu N, Shiono Y, Mizuno A, Tsujita K, Masamura K, Yokoi H, Tanaka N, J-CONFIRM Registry Investigators. Two-Year Outcomes After Deferral of Revascularization Based on Fractional Flow Reserve: The J-CONFIRM Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2020; 13: e008355.
14. Parikh RV, Liu G, Plomondon ME, Sehested TSG, Hlatky MA, Waldo SW, Fearon

- WF. Utilization and Outcomes of Measuring Fractional Flow Reserve in Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 409-419.
15. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NHJ, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, Stella PR, Boersma E, Bartunek J, Koolen JJ, Wijns W. Fractional Flow Reserve to Determine the Appropriateness of Angioplasty in Moderate Coronary Stenosis: A Randomized Trial. *Circulation* 2001; 103: 2928-2934.
 16. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, Bär F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B. Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis: 5-year Follow-Up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2105-2111.
 17. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P, Erbel R, Legrand V, Gwon HC, Remkes WS, Stella PR, van Schaardenburgh P, Bech GJW, De Bruyne B, Pijls NHJ. Deferral vs. Performance of Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Non-Significant Coronary Stenosis: 15-year Follow-Up of the DEFER Trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 3182-3188.
 18. Huang CC, Chen YH, Lin MS, Lin CH, Li HY, Chiu MJ, Chao CC, Wu YW, Chen YF, Lee JK, Wang MJ, Chen MF, Kao HL. Association of the recovery of objective abnormal cerebral perfusion with neurocognitive improvement after carotid revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2503-2509.

第5章 左主幹部病変に対する FFR 測定

左主幹部狭窄は通常 50%以上の狭窄があると CABG の適応とされている。しかし、実際には 50%前後の狭窄の場合、CABG の適応の判断に迷う症例が少なくない。

左主幹部狭窄の中等度狭窄の場合、次のような問題点がある。

1. QCA による %DS の評価は不正確なことが多い。

左主幹部が非常に短い場合、び慢性病変がある場合、血管の重なりで見えにくい場合には冠動脈造影による左主幹部の狭窄度の評価は特に困難である。Cameron らは 106 例の左主幹部病変の冠動脈造影所見を検討し、病変の狭窄度についての 3 人の術者間での一致率は 41~59%にすぎなかったと報告している[1]。Garber らは左主幹部病変の 60 例に IVUS を施行し、冠動脈造影所見では 2 例にしか有意狭窄を認めなかったが、IVUS では 60 例中 27 例(45%)にプラークを認め、その内 6 例は正常冠動脈造影所見であったと報告している[2]。

2. 有意狭窄でない場合には、バイパス・グラフトが閉塞してしまうおそれがあり、不必要なバイパス手術を行うことになる。

Abizaid らは左主幹部に 50%以上の狭窄を有する 122 例について検討した[3]。冠動脈造影による最小血管径と IVUS 所見は中等度の相関を認めた($r=0.364$)。1 年後の心事故率は 14%にすぎず、心臓死は 4 例のみであった。この研究は中等度狭窄の左主幹部病変例の大部分はバイパス手術の恩恵は受けず、これらの症例は機能的には有意狭窄ではないことを示唆している。

3. 左主幹部狭窄が有意でなく、冠動脈の他の部位に有意狭窄が存在する場合、その部位への PCI が最も適切な治療である。

左主幹部病変例ではしばしば他枝にも狭窄病変を認めることが知られている[4]。

4. 心筋シンチなどの非観血的な検査では左主幹部狭窄による心筋虚血と他の部位の狭窄による虚血の区別がしばしば困難である。Bermann らは左主幹部病変 101 例に SPECT を行い、5%は正常所見、10%は低リスク所見であったと報告している[5]。

FFR 測定の実際

原則として、左前下行枝および左回旋枝の両方の枝の FFR を測定し、引き抜き圧曲線を記録する。引き抜き圧曲線を記録することにより、左主幹部での圧差を測定できる。当院では左主幹部での圧差は必ず 2 回繰り返して測定・記録している。左前下行枝・左回旋枝の FFR の一方が正常で、一方が異常のことがある。その場合は左主幹部には有意狭窄はなく、FFR が異常な枝(多くの場合、近位部)に有意狭窄が存在すると判定できる。

FFR ≥ 0.75 で内科的に経過観察する場合、定期的な経過観察は非常に重要である。左主幹部の狭窄部で plaque rupture による閉塞が起こると致命的になるからである。経過観察する場合、強力な内科的治療(スタチンや ACE 阻害剤を含む)を行い、CCTA や冠動脈造

影による定期的な経過観察が望ましい。

FFR 測定時の注意

1. 入口部狭窄の場合、ガイディング・カテーテルの先端が入口部に入っていると十分な充血が起こらず、狭窄度を過小評価してしまうこととなる。測定時はガイディング・カテーテルを入口部から引いて、少しはずして行う。
2. プレッシャー・ワイヤーの引き抜き時にガイディング・カテーテルが左主幹部入口部に入っていくことがあるので、透視下で確認しながら引き抜きを行う。

LAD や LCX に狭窄がある場合の FFR 測定

Yong らは羊を用いて、LAD または LCX に狭窄を作成する前後の LMT の FFR 測定値を 200 pair で比較した[6]。その結果、近位部に非常に高度狭窄がある場合以外には、FFR 値は有意な変化を受けないことが示された。

Daniels らは in vitro model を用いて、LAD や LCX に軽度～中等度の狭窄がある場合にも左主幹部の FFR を正しく測定できることを報告している[7]。

Fearon らは LAD か LCX に狭窄を有する左主幹部病変 25 例で、91 pair (狭窄のない血管に pressure wire を挿入した場合の FFR 測定値[true FFR]と狭窄のある血管に pressure wire を挿入した場合の FFR 測定値[apparent FFR])の FFR 測定を行った[8]。その結果、true FFR (0.81 ± 0.08)は apparent FFR (0.83 ± 0.08)よりもわずかではあるが、有意に低値であった($p < 0.001$)。FFR の差は狭窄度と相関関係があった($r = 0.35$, $p < 0.001$)。

したがって、狭窄のない血管に pressure wire を挿入して測定すれば、ほとんどの左主幹部病変の FFR 測定は臨床的に問題ないと考えられる。

Bech らは中等度の左主幹部狭窄 54 例を対象に、FFR ≥ 0.75 の 24 例(44%)は内科治療を、FFR < 0.75 の 30 例(56%)はバイパス手術を行った[9]。3 年後の生存率は内科群 100%、外科群 97%で有意差を認めなかった。無事故生存率も内科群 76%、外科群 83%で有意差を認めなかった。

我々は左主幹部狭窄(visual assessemnt の%DS が 25～75%)の 16 例に FFR 測定を行った。FFR ≥ 0.75 の 8 例では内科的治療を選択し、FFR < 0.75 の 8 例にはバイパス手術を行った[10]。左主幹部の FFR は内科治療群では 0.91 ± 0.01 、外科治療群では 0.61 ± 0.03 であった($p < 0.0001$)。しかし、対照血管径・最小血管径・%狭窄度はいずれも両群で有意差を認めなかった。経過観察期間は 26.5 ± 10.8 (13-39)ヶ月であった。内科治療群では 1 例が左前下行枝に対する PCI を受けた。外科治療群では心不全を 2 例に認めた。したがって、FFR 測定は左主幹部病変に対するバイパス手術の適応決定に非常に有用であると考えられた。

Courtis らは 142 例の中等度の左主幹部狭窄例を対象に、FFR < 0.75 の症例には血行再建術を、FFR > 0.80 の症例には内科治療を、FFR が $0.75 \sim 0.80$ の症例には総合的に治療方針

を決定した[11]。その結果、60例は血行再建術を、82例は内科治療を受けた。14±11ヶ月の経過観察を行い、心事故は血行再建術群7%、内科治療群13%で、有意差を認めなかった。心臓死・心筋梗塞は血行再建術群7%、内科治療群6%で、有意差を認めなかった。

Hamilosらは213例の中等度の左主幹部狭窄例を対象に、 $FFR \geq 0.80$ の138例には内科治療あるいは他の狭窄のPCI(非手術群)を、 $FFR < 0.80$ の75例にはバイパス手術を施行した(手術群)[12]。狭窄度が50%未満の症例の内、23%の症例で $FFR < 0.80$ であった。5年生存率は非手術群89.8%、手術群85.4%で有意差を認めなかった。5年後の心事故回避生存率は非手術群74.2%、手術群82.8%で有意差を認めなかった。

【文献】

1. Cameron A, Kemp HG, Jr., Fisher LD, Gosselin A, Judkins MP, Kennedy JW, Lesperance J, Mudd JG, Ryan TJ, Silverman JF, Tristani F, Vlietstra RE, Wexler LF. Left main coronary artery stenosis: angiographic determination. *Circulation* 1983; 68: 484-489.
2. Gerber TC, Erbel R, Gorge G, Ge J, Ruprecht HJ, Meyer J. Extent of atherosclerosis and remodeling of the left main coronary artery determined by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1994; 73: 666-671.
3. Abizaid AS, Mintz GS, Abizaid A, Mehran R, Lansky AJ, Pichard AD, Satler LF, Wu H, Kent KM, Leon MB. One-year follow-up after intravascular ultrasound assessment of moderate left main coronary artery disease in patients with ambiguous angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 707-715.
4. Sukhija R, Yalamanchili K, Aronow WS. Prevalence of left main coronary artery disease, of three- or four-vessel coronary artery disease, and of obstructive coronary artery disease in patients with and without peripheral arterial disease undergoing coronary angiography for suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 304-305.
5. Bermann DS, Kang X, Slomka PJ, de Yang L, Hayes SW, Friedman JD, Thomson LE, Germano G. Underestimation of extent of ischemia by gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with left main coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2007; 14: 521-528.
6. Yong ASC, Daniels D, De Bruyne B, Kim HS, Ikeno F, Lyons J, Pijls NHJ, Fearon WF. Fractional Flow Reserve Assessment of Left Main Stenosis in the Presence of Downstream Coronary Stenoses. *Circ Cardiovasc Interv* 2013; 6: 161-165.
7. Daniels DV, Van't Veer M, Pijls NH, van der Horst A, Yong AS, De Bruyne B, Fearon WF. The impact of downstream coronary stenoses on fractional flow reserve

- assessment of intermediate left main disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2012 ;5: 1021-1025.
8. Fearon WF, Yong AS, Lenders G, Toth GG, Dao C, Daniels DV, Pijls NHJ, De Bruyne B. The Impact of Downstream Coronary Stenosis on Fractional Flow Reserve Assessment of Intermediate Left Main Coronary Artery Disease: Human Validation. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 398-403.
 9. Bech GJW, Droste H, Pijls NHJ, De Bruyne B, Bonnier JJRM, Michels HR, Peels KH, Koolen JJ. Value of fractional flow reserve in making decisions about bypass surgery for equivocal left main coronary artery disease. *Heart* 2001; 86: 547-552.
 10. Suemaru S, Iwasaki K, Yamamoto K, Kusachi S, Hina K, Hirohata S, Hirota M, Murakami M, Kamikawa S, Murakami T, Shiratori Y. Coronary pressure measurement to determine treatment strategy for equivocal left main coronary artery lesion. *Heart Vessels* 2005; 20: 271-277.
 11. Courtis J, Rodès-Cabau J, Larose E, Potvin JM, Déry JP, Larochellière RD, Côté M, Cousterousse O, Nguyen CM, Proulx G, Rinfret S, Bertrand OF. Usefulness of coronary fractional flow reserve measurements in guiding clinical decisions in intermediate or equivocal left main coronary stenoses. *Am J Cardiol* 2009; 103: 943-949.
 12. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, Ntalianis A, Chlouverakis G, Sarno G, Nelis O, Bartunek J, Vanderheyden M, Wyffels E, Barbato E, Heyndrickx GR, Wijns W, De Bruyne B. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2009; 120: 1505-1512.

第6章 多枝病変に対する FFR 測定

多枝病変においては PCI の正確な適応決定が重要である。

Myocardial perfusion imaging (MPI) の場合、balanced ischemia のため多枝病変の同定能力は劣ることが多く報告されている。Botman らは多枝病変において MPI ですべての虚血領域を正しく同定できた症例は 10% にすぎなかったと報告している[1]。また、左主幹部病変では MPI 正常所見を 5%、低リスク所見を 10% の例で認めたとの報告がある[2]。3 枝病変症例では正常所見を 12%、1 枝病変所見を 28% に認めたとの報告もある[3]。

Ragosta らは 36 例(88 枝)で、FFR と MPI の結果を比較した[4]。88 領域中、61% が FFR ≤ 0.75 (n=34) か 100% 閉塞例(n=20)であった。MPI は 58% が正常であった。FFR と MPI 所見の一致は 88 領域中 61 領域(69%)で認めた。不一致例は FFR ≤ 0.75 か 100% 閉塞例で、defect を認めない例が多かった。Melikian らは 67 例の多枝病変例(201 枝)を対象に FFR と MPI による虚血領域の同定能力を比較した[5]。その結果、両者が一致した例は 42% に過ぎなかった。36% の例では MPI が FFR と比べて虚血領域の数を過小評価しており、22% の例では MPI が虚血領域の数を過大評価していた。

Botman らは 150 例の多枝病変例を対象に、381 枝で FFR を測定した[6]。3 枝とも FFR < 0.75 、あるいは左前下行枝を含む 2 枝で FFR < 0.75 であれば CABG を施行した(CABG 群)。1 枝あるいは 2 枝(左前下行枝を含まない)の FFR < 0.75 であれば PCI を施行した(PCI 群)。その結果、87 例が CABG を、63 例が PCI を受けた。2 年後の心事故回避生存率は CABG 群 74%、PCI 群 72% で、有意差を認めなかった。狭心症消失率も CABG 群 84%、PCI 群 82% で、有意差を認めなかった。

Berger らは 102 例の多枝病変例を対象に検討した[7]。全例、少なくとも 1 枝は PCI を施行し、少なくとも 1 枝は FFR ≥ 0.75 のため PCI を施行しなかった。その結果、113 枝に PCI を施行し、施行前の FFR は 0.57 ± 0.13 であった。127 枝は PCI を施行しなかった(FFR は 0.86 ± 0.06)。心事故を 12 ヶ月後に 9%、36 ヶ月後に 13% 認めた。心事故は 22 枝に起因しており、PCI 施行枝が 14 枝(63.6%)、PCI 非施行枝が 8 枝(36.4%)であった。

FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) study

Tonino らは 1,005 例の多枝病変例を無作為に 2 群に分けた [8]。CAG 群は CAG 所見により PCI (drug eluting stent 植え込み) を施行、FFR 群は FFR < 0.80 の病変にのみ PCI を施行した。使用ステント数は CAG 群が 2.7 ± 1.2 個、FFR 群が 1.9 ± 1.3 個で、FFR 群で有意に少なかった ($p < 0.001$)。1 年後の心事故(死亡・心筋梗塞・再血行再建術)は CAG 群が 18.3%、FFR 群が 13.2% で、FFR 群で有意に少なかった ($p = 0.02$)。死亡・心筋梗塞は CAG 群が 11.1%、FFR 群が 7.3% で、FFR 群で有意に少なかった ($p = 0.04$)。1 年後の狭心症消失

率は CAG 群が 78%、FFR 群が 81%で有意差を認めなかった($p=0.20$) (7)。

Pijls らは FAME の 2 年後の結果を報告している[9]。心事故(死亡・心筋梗塞・再血行再建術)は CAG 群が 22.4%、FFR 群が 17.9%で、有意差を認めなかった($p=0.08$)。2 年後の死亡・心筋梗塞は CAG 群が 12.9%、FFR 群が 8.4%で、FFR 群で有意に少なかった($p=0.02$)。再血行再建術は CAG 群が 12.7%、FFR 群が 10.6%で、有意差を認めなかった($p=0.30$)。FFR >0.80 のため PCI を延期した例についてみると、心筋梗塞の頻度は 0.2%、血行再建術の頻度は 3.2%と非常に低率であった。

Van Nunen らは FAME の 5 年後の結果を報告している[10]。5 年後の心事故(死亡・心筋梗塞・再血行再建)は CAG 群が 31%、FFR 群が 28%で、両群で有意差を認めなかった(RR 0.91; 95% CI 0.75-1.10; $p=0.31$)。死亡は CAG 群が 10%、FFR 群が 9%で、両群で有意差を認めなかった(RR 0.88; 95% CI 0.59-1.29; $p=0.50$)。死亡・心筋梗塞は CAG 群が 20%、FFR 群が 17%で、両群で有意差を認めなかった(RR 0.86; 95% CI 0.66-1.11; $p=0.24$)。血行再建術は CAG 群が 17%、FFR 群が 15%で、両群で有意差を認めなかった(RR 0.90; 95% CI 0.68-1.20; $p=0.49$)。

以上より、FAME study は ischemia-guided PCI は stenosis-guided PCI に勝ることを示している。つまり、機能的な完全血行再建術 (虚血病変にステント留置を行い、非虚血病変は内科的治療[optimal medical therapy]を行う)が予後を改善することをはっきり示した study であった。

Tonino らは FFR 群の 509 例(1,329 病変)で、CAG による狭窄度評価と FFR による狭窄度評価を比較した[11]。Visual assessment による狭窄度は 50-70%が 624 病変(47%)、71-90%が 518 病変(39%)、91-99%が 199 病変(15%)であったが、FFR <0.80 であった病変は各々35%、80%、96%であった。FFR 群の 509 例のうち、2 枝または 3 枝で FFR <0.80 であった例は 235 例(46%)に過ぎなかった。

Fearon らは FAME における対費用効果を検討した[12]。その結果、1 年後の費用は FFR 群 \$ 14,315、CAG 群 \$ 16,700 で、FFR 群で有意に少なかった($p<0.001$)。したがって、多枝病変における FFR-guided PCI は新しい技術が予後を改善し、しかも対費用効果も良好なまれな例であると結論している。

Kim らは解剖学的な完全血行再建術の限界を示唆する報告をしている[13]。彼らは血行再建術(DES による PCI の 1,400 例および CABG の 514 例)を施行した多枝病変例の連続 1,914 例を検討した。完全血行再建術の 917 例と非完全血行再建術の 997 例を比較したところ、5 年後の死亡 (8.9% vs. 8.9%, adjusted hazard ratio [aHR] 1.04, $p=0.81$)、死亡・心筋梗塞・脳卒中 (12.1% vs. 11.9%, aHR 1.04, $p=0.80$)、死亡・心筋梗塞・脳卒中・再血行再建術 (22.4% vs. 24.9%, aHR 0.91, $p=0.32$)はいずれも両群で有意差を認めなかった。

Nam らは FFR を SYNTAX score (SS)に応用した有用性を報告している[14]。彼らは

FAME の症例 497 例を対象に FFR が 0.80 以下であった病変のみに SYNTAX score を適用した functional SYNTAX score (FSS)を考案し、両者を比較した。SS により 3 群に分けた場合と比べ、FSS では 32%がより低いリスク群に再分類された。その結果、1 年後の MACE は低リスク群 9.0%、中等度リスク群 11.3%、高リスク群 26.7%であった ($p<0.001$)。MACE の予測因子は FSS と手技時間であった。FSS による MACE の予測能力は SS によるそれよりも良好であった(Harrell' s C 0.677 vs. 0.630, $p=0.02$)。

Kobayashi らは residual SYNTAX score(RSS)および SYNTAX revascularization index (SRI)の予後への影響を FAME study の FFR-guided PCI 例を用いて、検討した[15]。RSS は PCI 後の SYNTAX score と定義し、SRI は $100 \times (1 - \text{RSS}/\text{baseline SS})$ と定義した。SS, RSS, SRI は各々 14.4 ± 7.2 , 6.5 ± 5.8 , $55.1 \pm 32.5\%$ であった。1 年後の心事故は 12.4%で認めた。SS は心事故を起こした例で有意に高かった(18.0 [IQR 11.0 to 21.0] vs. 12.0 [9.0 to 18.0], $p=0.001$)が、RSS (6.0 [IQR 3.0 to 10.0] vs. 5.0 [2.0 to 9.5], $p=0.51$)と SRI (60.0% [IQR 40.9% to 78.9%] vs. 58.8% [26.7% to 81.8], $p=0.24$)は両群で有意差を認めなかった。したがって、機能的な完全血行再建術を施行した例では、残存狭窄は予後に影響しないことが示された。

FAME II (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation II) study

De Bruyne らは安定型冠動脈疾患 1,220 例を対象に FFR 測定を行った[16]。少なくとも 1 病変が $\text{FFR}<0.80$ の 888 例を FFR-guided PCI+最良の内科的治療(PCI 群)と最良の内科的治療(内科的治療群)に分け、予後を比較した。すべての狭窄が $\text{FFR} \geq 0.80$ であった 332 例は registry 群とした。一次エンドポイントである総死亡・心筋梗塞・緊急血行再建術は 1 年後で PCI 群 4.3%、内科的治療群 12.7%で、PCI 群で有意に少なかった(HR 0.32; 95% CI 0.19-0.53; $p<0.0001$)。このため、この試験は早期に終了となった。Registry 群の頻度は 3.0%で、PCI 群と有意差を認めなかった($p=0.61$)。この大きな差は主に緊急血行再建術の減少によるものであった(1.6% vs. 11.1% , HR 0.13; 95% CI 0.06-0.30; $p<0.001$)。総死亡(HR 0.33; 95% CI 0.03-3.17; $p=0.31$)や心筋梗塞(HR 1.05; 95% CI 0.51-2.19; $p=0.89$)の頻度は両群で有意差を認めなかった。

FAME II は COURAGE trial 等の安定型冠動脈疾患においては適切な内科的治療と PCI では死亡・心筋梗塞に有意差を認めないことに対して、FFR-guided PCI の観点から死亡・心筋梗塞に有意差を見出そうとする試験であったが、予定早期に終了したため症例数・観察期間が不十分で、有意差を見いだせなかったと考えられる。

De Bruyne らは FAME II の 2 年後の結果を報告している[17]。一次エンドポイントである総死亡・心筋梗塞・緊急血行再建術は 1 年後で PCI 群 8.1%、内科的治療群 19.5%で、PCI 群で有意に少なかった(HR 0.39; 95% CI 0.26-0.57; $p<0.001$)。緊急血行再建術は PCI 群 4.0%、内科的治療群 16.3%で、PCI 群で有意に少なかった(HR 0.23; 95% CI 0.14-0.38,

p<0.001)。総死亡(HR 0.74; 95% CI 0.26-2.14; p=0.58)や心筋梗塞(HR 0.85; 95% CI 0.50-21.45; p=0.56)の頻度は両群で有意差を認めなかった。Registry 群の頻度は 9.0%で、PCI 群と有意差を認めなかった。しかし、landmark analysis では 8 日～2 年後までの死亡・心筋梗塞は PCI 群 4.6%、内科的治療群 8.0%で、PCI 群で有意に少なかった(HR 0.56; 95% CI 0.32-0.97; p=0.04)。これは 7 日までは PCI に伴う troponin 上昇が定義上、心筋梗塞に含まれるためである。

Xaplanteris らは FAME II の 5 年後の結果を報告している[18]。一次エンドポイントである総死亡・心筋梗塞・緊急血行再建術は 5 年後で PCI 群 13.9%、内科的治療群 27.0%で、PCI 群で有意に少なかった(HR 0.46; 95% CI 0.34-0.63; p<0.001)。緊急血行再建術は PCI 群 6.3%、内科的治療群 21.1%で、PCI 群で有意に少なかった(HR 0.27; 95% CI 0.18-0.41; p<0.001)。総死亡(HR 0.98; 95% CI 0.55-1.75)や心筋梗塞(HR 0.66; 95% CI 0.43-1.00)の頻度は両群で有意差を認めなかった。Registry 群の一次エンドポイントは 15.9%で、PCI 群と有意差を認めなかった(HR 0.88; 95% CI 0.55-1.39)。したがって、FFR-guided PCI は 5 年後においても最良の内科的治療よりも予後が良好であった。

Fearon らは FAME II における対費用効果を検討した[19]。その結果、最初の費用は PCI 群で有意に高値(\$ 9927 vs. \$ 3900, p<0.001)だが、その差は 1 年後には \$ 6027 から \$ 2883 に減少した(p<0.001)。Cost-effective ratio は \$ 36000 per quality-adjusted life-year (QAL)で、対費用効果は良好であった。2 年後の cost-effective ratio は \$ 17,300 per QAL、3 年後は \$ 1,600 per QAL で、対費用効果は良好であった[20]。

Barbato らは 3 枝の FFR 測定を行い、内科的治療を行った 607 例の予後を検討した[21]。2 年後の MACE は 1,029 病変中、272 病変であった(26.5%)。FFR の中央値は MACE 群で有意に低値であった(0.68 [IQR 0.54 to 0.77] vs. 0.80 [0.70 to 0.88]; p<0.01)。多変量解析後、FFR は 2 年後までの MACE と有意に相関していた(HR 0.87; 95% CI 0.83-0.91)。

【文献】

1. Botman KJ, Pijls NHJ, Bech JW, Aarnoudse W, Peels K, van Straten B, Pen O, Michels R, Bonnier H, Koolen JJ. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 184-191.
2. Berman DS, Kang X, Slomka PJ, Gerlach J, de Yang L, Hayes SW, Friedman JD, Thomson LE, Germano G. Underestimation of extent of ischemia by gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with left main coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2007; 14: 521-528.
3. Lima RS, Watson DD, Goode AR, Siadaty MS, Ragosta M, Beller GA, Samady H.

- Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 64-70.
4. Ragosta M, Bishop AH, Lipson LC, Watson DD, Gimple LW, Sarembock IJ, Powers ER. Comparison Between Angiography and Fractional Flow Reserve Versus Single-Photon Emission Computed Tomographic Myocardial Perfusion Imaging for Determining Lesion Significance in Patients With Multivessel Coronary Disease. *Am J Cardiol* 2007; 99: 896-902.
 5. Melikian N, De Bondt P, Tonino P, De Winter O, Wyffels E, Bartunek J, Heyndrickx GR, Fearon WF, Pijls NH, Wijns W, De Bruyne B. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010; 3: 307-314.
 6. Botman KJ, Pijls NHJ, Bech JW, Aarnoudse W, Peels K, van Straten B, Penn O, Michels HR, Bonnier H, Koolen JJ. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 184-191.
 7. Berger A, Botman KJ, MacCarthy PA, Wijns W, Bartunek J, Heyndrickx GR, Pijls NHJ, De Bruyne B. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 438-442.
 8. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstøm T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF, for the FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360: 213-224.
 9. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrøm T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, De Bruyne B; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 177-184.
 10. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PAL, Barbato E, Baumbach A, Engstrøm T, Klauss V, MacCarthy PA, Manoharan G, Oldroyd KG, Ver Lee PN, Van't Veer M, Fearon WF, De Bruyne B, Pijls NHJ, FAME Study Investigators. Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Guidance of PCI in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease (FAME): 5-year Follow-Up of a Randomised Controlled

- Trial. *Lancet* 2015; 386: 1853-1860.
11. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN, Maccarthy PA, Van't Veer M, Pijls NH. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study. Fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2816-2821.
 12. Fearon WF, Bornschein B, Tonino PA, Gothe RM, Bruyne BD, Pijls NH, Siebert U; Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) Study Investigators. Economic evaluation of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Circulation* 2010; 122: 2545-2550.
 13. Kim YH, Park DW, Lee JY, Kim WJ, Yun SC, Ahn JM, Song HG, Oh JH, Park JS, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Park SJ. Impact of angiographic complete revascularization after drug-eluting stent implantation or coronary artery bypass graft surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2011; 123: 2373-2381.
 14. Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R, Chung IS, Sels JW, Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Fearon WF; FAME Study Investigators. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1211-1218.
 15. Kobayashi Y, Nam CW, Tonino PAL, Kimura T, De Bruyne B, Pijls NHJ, Fearon WF, FAME Study Investigators. The Prognostic Value of Residual Coronary Stenoses After Functionally Complete Revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1701-1711.
 16. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Möbius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engström T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Jüni P, Fearon WF; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 991-1001.
 17. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NHJ, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, Jagic N, Möbius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engström T, Oldroyd K, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Limacher A, Nüesch E, Jüni P, FAME 2 Trial Investigators. Fractional Flow Reserve-Guided PCI for Stable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 1208-1217.
 18. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, Engström T, Käab S, Dambrink JH, Rioufol G, Toth GG, Piroth Z, Witt N, Fröbert O, Kala P, Linke A, Jagic N, Mates M, Mavromatis K, Samady H, Irimpen A, Oldroyd K, Campo

- G, Rothenbühler M, Jüni P, De Bruyne B, FAME 2 Investigators. Five-Year Outcomes With PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med* 2018; 379: 250-259.
19. Fearon WF, Shilane D, Pijls NHJ, Boothroyd DB, Tonino PAL, Barbato E, Jüni P, De Bruyne B, Hlatky MA, Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation 2 (FAME 2) Investigators. Cost-effectiveness of Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease and Abnormal Fractional Flow Reserve. *Circulation* 2013; 128: 1335-1340.
 20. Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, Boothroyd DB, Barbato E, Tonino P, Jüni P, Pijls NHJ, Hlatky MA, FAME 2 Trial Investigators. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Three-Year Follow-Up of the FAME 2 Trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). *Circulation* 2018; 137: 480-487.
 21. Barbato E, Toth GG, Johnson NP, Pijls NHJ, Fearon WF, Tonino PAL, Curzen N, Piroth Z, Rioufol G, Jüni P, De Bruyne B. A Prospective Natural History Study of Coronary Atherosclerosis Using Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2247-2255.

第7章 なぜ FFR-guided PCI で死亡・心筋梗塞が減少するのか?

Pijls らはなぜ FFR-guided PCI で死亡・心筋梗塞(hard event)が減少するのかについて、説明している[1]。

まず、死亡・心筋梗塞の頻度は多くのデータから下記のように考えられる。

機能的に非有意狭窄 (適切な内科治療下)では<1%/年 [2-5]

機能的に有意狭窄 (適切な内科治療下)では 5-10%/年 [6-7]

ステント留置した病変 (機能的に有意・非有意にかかわらず) では 3%/年 [2, 6-8]

したがって、機能的な有意狭窄にステント留置すると予後が改善するが、機能的な非有意狭窄にステント留置すると予後が悪化する。

話をわかりやすくするため、個々の場合の **intrinsic risk** を下記のように設定する

intrinsic risk	
ischemic lesion	5%/yr
non-ischemic lesion	1%/yr
stented lesion	3%/yr
そうすると、機能的な有意狭窄が 2 か所、機能的な非有意狭窄が 2 か所あった場合	
intrinsic risk の場合	12% (5+5+1+1%)
stent them all の場合	12% (3×4%)
stent only ischemic ones の場合	8% (3+3+1+1%)

と計算される。

COURAGE・FAME・FAME II が意味するところは次のように考えられる。

COURAGE は適切な内科治療 (intrinsic risk 12%)と CAG-guided PCI (stent them all 12%)が同等の予後であることを示している。

FAME は FFR-guided PCI (stent only ischemic ones 8%)により CAG-guided PCI (stent them all 12%)と比べて、hard event が 2 年で 35%減少することを示した。

FAME II では FFR-guided PCI (stent only ischemic ones 8%)により、適切な内科治療 (intrinsic risk 12%)と比べて、hard event が 2 年で 44%減少することを示した。

【文献】

1. Pijls NHJ, Sels JWEM. Functional Measurement of Coronary Stenosis. Am Coll Cardiol 2012; 59: 1045-1057.
2. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engström T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, De Bruyne B; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel

- coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 177-184.
3. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, Bär F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis. 5-year follow-up of the DEFER study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2105-2111.
 4. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GBJ, Weintraub WS, COURAGE Trial Research Group. Optimal Medical Therapy With or Without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-1516.
 5. Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R, Chung IS, Sels JW, Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Fearon WF; FAME Study Investigators. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1211-1218.
 6. Shaw LJ, Heller GV, Casperson P, Miranda-Peats R, Slomka P, Friedman J, Hayes SW, Schwartz R, Weintraub WS, Maron DJ, Dada M, King S, Teo K, Hartigan P, Boden WE, O'Rourke RA, Berman DS, COURAGE investigators. Gated Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography in the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial, Veterans Administration Cooperative Study No. 424. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: 685-698.
 7. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW, PROSPECT Investigators. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 226-235.
 8. Natsuaki M, Kozuma K, Morimoto T, Kadota K, Muramatsu T, Nakagawa Y, Akasaka T, Igarashi K, Tanabe K, Morino Y, Ishikawa T, Nishikawa H, Awata M, Abe M, Okada H, Takatsu Y, Ogata N, Kimura K, Urasawa K, Tarutani Y, Shiode N, Kimura T, NEXT Investigators. Biodegradable Polymer Biolimus-Eluting Stent Versus Durable Polymer Everolimus-Eluting Stent: A Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 181-190.

第8章 タンデム病変

タンデム病変の場合、いずれの狭窄が有意狭窄であるのか、あるいは2ヶ所とも PCI が必要なか判断に迷うことは珍しくない。特に中等度の狭窄が2ヶ所ある場合にはその判断は難しいことが多い。このような場合、冠内圧測定は非常に有用である。

理論的には狭窄 A および狭窄 B がある場合、

Pa : 最大充血時の平均動脈圧、Pm : 最大充血時の狭窄 A と狭窄 B の間の冠動脈圧

Pd : 最大充血時の狭窄 B の末梢の冠動脈圧、Pw : 冠動脈閉塞時の平均末梢冠動脈圧

とすると

$$FFR(A) = \frac{Pd - (Pm / Pa)Pw}{Pa - Pm + Pd - Pw}$$

$$FFR(B) = \frac{1 - (Pa - Pw)(Pm - Pd)}{Pa(Pm - Pw)}$$

と計算できる

しかし、動物実験ではタンデム病変の FFR は個々の病変が単独で存在した時の FFR の総和では計算できないことが報告されている[1]。臨床例においても2つの狭窄の相互作用を考慮しないと、FFR を過大評価してしまうことを示唆する報告がある[2]

実際の方法は、まず末梢で FFR を測定し、引き抜き圧曲線を描く。FFR \geq 0.75 であれば PCI は行わない。FFR $<$ 0.75 の場合、引き抜き圧曲線および冠動脈造影上の狭窄度よりどちらの狭窄が高度であるかを判断する。そして高度の狭窄に対して PCI を行う。その後、末梢で FFR を測定後、引き抜き圧曲線を描く。FFR $<$ 0.75 であれば、2つ目の狭窄に対しても PCI を行う。最後にもう一度末梢で FFR を測定後、引き抜き圧曲線を描く。実際にはより複雑な病変から PCI を行う、末梢の病変より PCI を行う等、病変の形態により判断することもある。

我々は中等度狭窄 (QCA にて%DS が 40~70%) を1枝に2ヶ所有する例 103 例に FFR 測定を行った[3, 4]。FFR \geq 0.75 の病変は PCI を行わず、FFR $<$ 0.75 の病変は PCI を行った。その結果、46 例(44.7%)は FFR \geq 0.75(0.84 \pm 0.05)と正常であり、PCI は施行しなかった(PCI 回避群)。22 例(21.4%)は1病変の PCI 後 FFR \geq 0.75 となり(0.58 \pm 0.15 から 0.83 \pm 0.07)、第2の病変に対しては PCI を施行しなかった(1病変 PCI 群)。35 例(33.9%)は第1病変の PCI 後も FFR が低値(0.50 \pm 0.12 から 0.68 \pm 0.06)のため、第2病変に対しても PCI を施行し、FFR は正常化(0.84 \pm 0.08)した(2病変 PCI 群)。経過観察期間は 12.3 \pm 8.4 ヶ月であった。MACE は死亡、急性冠症候群、再血行再建術とした。

MACE は PCI 回避群で 8.7%、1病変 PCI 群で 27.3%、2病変 PCI 群で 31.4%で、PCI 回避群で有意に低値であった。患者当たりの血行再建の(再)施行率は PCI 回避群で 8.7%、1

病変 PCI 群で 18.2%、2 病変 PCI 群で 22.9%で、3 群で有意差を認めなかった。病変当たりの血行再建の(再)施行率は PCI 回避群で 5.4%、1 病変 PCI 群で 15.9%、2 病変 PCI 群で 17.1%で、3 群で有意差を認めなかった。

したがって、中等度狭窄を有するタンデム病変において、約半分の症例では FFR は正常であり、PCI を回避できた。2 病変とも PCI が必要であった症例は 3 分の 1 にすぎなかった。FFR の基づく PCI 後の再血行再建術および心事故は十分容認できる頻度であった。

Kim らは中等度狭窄のタンデム病変例 131 例(141 枝、298 病変)を対象に、FFR<0.80 の枝のみ圧較差の最も大きい病変から PCI を行った[5]。その結果、61.1%の病変では PCI を回避できた。最初のステント植込み後、FFR が 0.80 以上に改善した群と FFR が 0.80 に達しなかった群で、PCI 前の CAG 所見や FFR 所見には有意差を認めなかった。501±311 日の経過観察後、ステント再狭窄による TLR は 1 例のみであった。また、PCI 回避病変に関連した心事故は認めなかった。

Park らはタンデム病変例 52 例(104 病変)を対象に、FFR<0.80 の病変のみ PCI を行った[6]。その結果、53.8%の例は 1 病変のみの PCI で済んだ。26.9%の例は PCI を回避できた。9 か月の経過観察後、1 回避病変でのみ血行再建術が必要であった。

【文献】

1. Bruyne BD, Pijls NHJ, Heyndrickx GR, Hodeige D, Kirkeeide R, Gould KL. Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardial stenosis. Theoretical basis and animal validation. *Circulation* 2000; 101: 1840-1847.
2. Pijls NHJ, Bruyne BD, BechGJW, Liistro F, Heyndrickx GR, Bonnier HJRM, Koolen JJ. Coronary pressure measurement to assess the hemodynamic significance of serial stenosis within one coronary artery. Validation in humans. *Circulation* 2000; 102: 2371-2377.
3. Iwasaki K, Kusachi S. Coronary pressure measurement for percutaneous coronary intervention in tandem lesions. *Angioplasty Research Progress* Nova Science Publishers, Inc. New York, 2009: 314-327.
4. Hirota M, Iwasaki K, Yamamoto K, Kusachi S, Hina K, Hirohata S, Murakami M, Kamikawa S, Murakami T, Shiratori Y. Coronary pressure measurement to identify the lesion requiring percutaneous coronary intervention in equivocal tandem lesions. *Coron Artery Dis* 2006; 17: 181-186.
5. Kim HL, Koo BK, Nam CW, Doh JH, Kim JH, Yang HM, Park KW, Lee HY, Kang HJ, Cho YS, Youn TJ, Kim SH, Chae IH, Choi DJ, Kim HS, Oh BH, Park YB. Clinical and physiological outcomes of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with serial stenoses within one coronary artery. *JACC*

Cardiovasc Interv 2012; 5: 1013-1018.

6. Park SJ, Ahn JM, Pijls NH, De Bruyne B, Shim EB, Kim YT, Kang SJ, Song H, Lee JY, Kim WJ, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW. Validation of functional state of coronary tandem lesions using computational flow dynamics. Am J Cardiol 2012; 110: 1578-1584.

第9章 び慢性狭窄に対する FFR 測定

多くの研究により冠動脈造影による評価ではび慢性病変を過小評価してしまうことが報告されている[1-3]。Seiler らは軽度の限局性の狭窄であっても冠動脈の血管径は局所の心筋量から推定される径よりも 30~50%小さいことを報告している[4]。また、冠動脈の遠位部で測定した coronary flow reserve の値は近位部で測定したそれよりも低値で、むしろ負荷心筋シンチの欠損範囲とよく相関することが報告されている[5-8]。

び慢性病変は治療困難であり、PCI の適応についても判断が困難なことが多い。実際には心筋虚血の客観的な証明なしに PCI が行なわれていることも少なくない。また、び慢性病変に対する PCI の合併症や再狭窄の頻度は他の病変に比べて高いことが報告されている[9-11]。Full-metal jacket になるリスクも高い。

Bruyne らは正常冠動脈 10 例の 37 冠動脈と冠動脈狭窄を有する 62 例の狭窄のない 106 冠動脈の FFR を測定した[12]。正常冠動脈群での FFR は 0.97 ± 0.02 と 1.00 に近い値であったが、冠動脈狭窄群での FFR は 0.89 ± 0.08 と有意に低値であった。冠動脈狭窄群の 57% の FFR は正常冠動脈群の FFR の最低値よりも低値であり、8%の例では FFR は 0.75 以下の異常値であった。これは冠動脈狭窄を有する例では冠動脈造影上、正常に見えても、動脈硬化性病変を有する例が少なくないことを示している。

2つの圧波形パターンがある

Abrupt pressure drop pattern : 大部分(>75%)の圧較差が冠動脈の 1 ないし 2ヶ所で生じているパターン

Gradual pressure drop pattern : 圧内圧が冠動脈全体で徐々に低下しているパターン

前者のパターンであれば PCI や CABG の血行再建術の適応があると考えられる。後者のパターンであれば血行再建術の適応は乏しく、強力な内科治療（スタチンを含む）とライフスタイルの改善が適応と考えられる。実際、後者のパターンを示す症例に PCI を行い、CAG 上、十分拡張できたように見えても、FFR を測定すると 0.80 に達していない症例も多い。

Pijls は abrupt pressure drop pattern と gradual pressure drop pattern の 2つの異なる圧曲線パターンを有する 2例について報告している[13]。

Gould らは 1001 例の冠動脈疾患患者に positron emission tomography を施行した[14]。彼らは 43%の例では心基部から心尖部にかけて徐々に低下する血流低下のパターンを認め、血行動態的に有意なび慢性の冠動脈疾患を示すものと報告している。冠内圧測定による圧曲線パターンはこの所見と同じものを表していると考えられる。我々の LAD の diffuse lesion (83 例)を対象とした研究では、abrupt pressure drop pattern を 47 例(57%)に、

gradual pressure drop pattern を 36 例(43%)に認めており、Gould らの頻度と全く同じであった[15]。

我々は 83 例の左前下行枝のび慢性病変例で FFR を測定した[15]。び慢性病変の定義は目視で 25%以上かつ 75%以下の狭窄が冠動脈全体の 50%以上を占めているものとした。全例、運動負荷心電図あるいは負荷心筋シンチより心筋虚血が確認された症例とした。Abrupt pressure drop pattern を 47 例(57%)に、gradual pressure drop pattern を 36 例 (43%)に認めた。冠動脈造影では対照血管径・最小血管径には両群で有意差はなく、造影所見で両者を区別することは困難であった。FFR 値は abrupt pressure drop pattern 群でやや低値であったが、両群での重なりが大きかった。Abrupt pressure drop pattern 群の 23 例 (49%)では圧曲線の低下部位と冠動脈造影上の最大狭窄部位が一致しなかった。

治療については abrupt pressure drop pattern 群の内、25 例が PCI を、13 例がバイパス手術を受けた。FFR が正常の 9 例は内科治療を受けた。Gradual pressure drop pattern の 36 例中、多枝病変であった 5 例(12%)はバイパス手術を行った。残りの 31 例はスタチンを含む強力な内科治療とライフスタイルの改善を行った。

観察期間は 14.3 ± 4.6 (8~20 ヶ月)であった。Abrupt pressure drop pattern 群では 47 例中、44 例(94%)で Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris (CCS grade) が改善した。残りの例では CCS grade は変化しなかった。平均 CCS grade は 2.64 ± 0.76 から 1.09 ± 0.35 に有意に改善した。Follow-up angiography 時に FFR が測定できた 5 例では 6 ヶ月後の FFR は 0.75 以上で、症状も消失していた。FFR は 0.62 ± 0.11 から 0.81 ± 0.03 と有意に改善していた($p < 0.05$)。Gradual pressure drop pattern の 36 例中、17 例(47%)は CCS grade の改善を認めた(2.31 ± 0.53 から 1.75 ± 0.77 , $p < 0.01$)。内科治療を受けた 31 例では CCS grade は 2.39 ± 0.50 から 2.00 ± 0.78 に改善した。

【文献】

1. Hermiller JB, Cusma JT, Spero LA, Fortin DF, Harding MB, Bashore TM. Quantitative and qualitative coronary angiographic analysis: review of methods, utility, and limitations. Cathet Cardiovasc Diagn 1992; 25: 110-131.
2. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Chuang YC, DeFalco RA, Leon MB. Limitations of angiography in the assessment of plaque distribution in coronary artery disease: a systematic study of target lesion eccentricity in 1446 lesions. Circulation 1996; 93: 924-931.
3. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. Circulation 1995; 92: 2333-2342.

4. Seiler C, Kirkeeide RL, Gould KL. Basic structure-function relations of the epicardial coronary vascular tree. Basis of quantitative coronary arteriography for diffuse coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 1987-2003.
5. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JKJJ, Koolen JJ. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334: 1703-1708.
6. Kern MJ, Anderson HV. A symposium: The clinical applications of the intracoronary Doppler guidewire flow velocity in patients: Understanding blood flow beyond the coronary stenosis. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1D-70D.
7. Donohue TJ, Miller DD, Bach RG, Tron C, Wolford T, Caracciolo EA, Aguirre FV, Younis LT, Chaitman BR, Kern MJ. Correlation of poststenotic hyperemic coronary flow velocity and pressure with abnormal stress myocardial perfusion imaging in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 948-954
8. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, el Gamal MI. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995; 92: 3183-3193
Meier B, Gruentzig AR, Hollman J, Ischinger T, Bradford JM. Does length or eccentricity of coronary stenoses influence the outcome of transluminal dilatation? *Circulation* 1983; 67: 497-499.
9. Mathew V, Hasdal D, Holmes DR, Garratt KN, Bell MR, Lerman A, Melby S, Grill DE, Berger PB. Clinical outcome of patients undergoing endoluminal coronary artery reconstruction with three or more stent. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 676-681.
10. Teirstein PS, Warth DC, Haq N, Jenkins NS, McCowan LC, Aubanel-Reidel P, Morris N, Ginsburg R. High speed rotational coronary atherectomy for patients with diffuse coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1694-701.
11. Priestley KA, Buller NP. Percutaneous coronary intervention for diffuse coronary artery disease. *J Interven Cardiol* 1993; 6: 25-29.
12. Bruyne BD, Hersbach F, Pijls NHJ, Bartunek J, Bech JW, Heyndrickx GR, Gould KL, Wijns W. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerotic but "normal" coronary angiography. *Circulation* 2001; 104: 2401-2406.
13. Pijls NHJ and Bruyne BD *Coronary Pressure* 2nd edition Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherland 2000: 268.
14. Gould KL, Nakagawa Y, Nakagawa K, Sdringola S, Hess MJ, Haynie M, Parker N, Mullani N, Kirkeeide R. Frequency and clinical implications of fluid dynamically significant diffuse coronary artery disease manifest as graded, longitudinal,

base-to-apex myocardial perfusion abnormalities by noninvasive positron emission tomography. *Circulation* 2000; 101: 1931-1939.

15. Iwasaki K, Matsumoto T. Coronary pressure measurement identifies patients with diffuse coronary artery disease who benefit from coronary revascularization. *Coron Artery Dis* 2011; 22: 81-86.

第 10 章 分岐部病変に対する FFR 測定

分岐部病変は PCI において最も治療法に議論の多い病変である。

現在では main branch にのみステントを植込み、side branch は障害が起こったときのみ POBA やステント植込みで治療する provisional stenting が最も一般的な治療法となっている。FFR はこの side branch を治療する必要があるか否かを判定するのに非常に有用である。

Koo らは main vessel にステント植込み後、94 例の分岐部病変の FFR を測定した[1]。Main vessel の FFR は 0.94 ± 0.04 、side branch の FFR は 0.85 ± 0.11 であった。Side branch のうち、%DS が 50~75% の 21 枝はすべてが $FFR \geq 0.75$ であった。%DS が 75% 以上の 73 枝のうち、 $FFR < 0.75$ は 20 枝(27.4%)に過ぎなかった。

Koo らは分岐部病変 91 例で main vessel にステント植込み後、side branch の FFR を測定した[2]。Side branch の $FFR < 0.75$ の 28 例中、26 例に POBA を行い、92%の例で $FFR > 0.75$ を達成した(%DS は $69 \pm 10\%$ であった)。POBA 施行群の FFR は直後 0.86 ± 0.05 、6 ヶ月後 0.84 ± 0.01 で、有意の変化を認めなかった($p=0.4$)。POBA 未施行の群の FFR も直後 0.87 ± 0.06 、6 ヶ月後 0.89 ± 0.07 で、有意の変化を認めなかった($p=0.1$)。6 ヶ月後の $FFR < 0.75$ の例は 65 例中 5 例(8%)に過ぎなかった。9 ヶ月後の心事故は 4.6%で、FFR を使用せず PCI を行った別の分岐部病変 110 例の 3.7%と有意差を認めなかった($p=0.7$)。

Ahn らは分岐部病変例 230 例を対象に main branch にステント植込み後、side branch の FFR 測定を行った[3]。Side branch の FFR の中央値は $0.91(0.85 \sim 0.95)$ で、 $FFR < 0.80$ の例は 41 例(17.8%)に過ぎなかった。狭窄度が 50%以上の side branch の 67 枝のうち、 $FFR < 0.80$ の例は 19 枝(28.4%)で、%DS が 50%以下の side branch の 163 枝のうち、 $FFR < 0.80$ の例は 22 枝(13.5%)に過ぎなかった。多変量解析ではステント植込み前の狭窄度(odds ratio [OR] 1.04, $p=0.001$)と対照血管径(OR 0.28, $p=0.014$)が、ステント植込み後に side branch の $FFR < 0.80$ となる独立した予測因子であった。

以上より、main branch にステント植込み後の side branch の大部分は機能的には有意狭窄ではなく、CAG(QCA)は jailed side branch の評価には適していないと考えられる。

【文献】

1. Koo BK, Kang HJ, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, Kim HS, Sohn DW, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Takh SJ. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 633-637.
2. Koo BK, Park KW, Kang HJ, Cho YS, Chung WY, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, Takh SJ, Oh BH, Park YB, Kim HS. Physiological evaluation of the provisional side-branch intervention strategy for bifurcation lesions using fractional flow

reserve. *Eur Heart J* 2008; 29: 726-732.

3. Ahn JM, Lee JY, Kang SJ, Kim YH, Song HG, Oh JH, Park JS, Kim WJ, Lee SW, Lee CW, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Functional assessment of jailed side branches in coronary bifurcation lesions using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012; 5: 155-161.

第 11 章 FFR による側副血行路の評価

側副血行路は冠動脈間あるいは同一の冠動脈内をつなぐ吻合血管である。側副血行路は冠動脈が高度狭窄・閉塞のため十分な血流を供給することができなくなったときに当該血管領域に血流を供給する代替りの血管となり得る[1, 2]。

急性の冠動脈閉塞の際、よく発達した側副血行路は梗塞サイズを縮小し、心室瘤の形成を予防し、左心室の収縮能を改善することが報告されている[3-5]。また、PCI 中の冠動脈閉塞による心筋虚血を軽減することも報告されている[6, 7]。しかし、冠動脈造影で確認された側副血行路の心筋保護効果については必ずしも一定の見解が得られていない。これは冠動脈造影による側副血行路の評価法が不正確であるためと考えられる。

最近の冠動脈造影による側副血行路のスコアと pressure wire や flow wire による collateral flow indexes の直接比較では両者の間には非常に弱い相関しかないか、まったく相関がないことが報告されている[8-10]。

一方、冠動脈閉塞中の冠動脈楔入圧と側副血行路血流を測定した研究では両者の間に密な相関関係があることが報告されている[10-12]。さらに、冠動脈楔入圧と positron emission tomography や 99mTc-sestamibi による心筋血流との間に密な相関関係があることが報告されている[13, 14]。これらの研究はプレッシャー・ワイヤーで測定した冠動脈楔入圧は非常に正確であり、信頼性があることを示している。冠動脈造影による側副血行路は自然発生 of 可視的な側副血行路を見ており、冠動脈閉塞により生じた動員できる側副血行路流量 (recruitable coronary collateral flow) の方が側副血行路血流量をより総合的に反映していると考えられる。

冠内圧測定により冠動脈狭窄の機能的狭窄度の評価のみでなく、recruitable coronary collateral flow を定量的に評価することができる。PCI にて冠動脈の閉塞中に側副血行路による冠内圧を測定することができる[15]。

Pijls らは 119 例を対象とし、PTCA 中に虚血を認めた 90 例と認めなかった 29 例の 2 群に分けた[16]。虚血を認めた 90 例の内、82 例は(Qc/QN)max が 23%以下であった。虚血を認めなかった 29 例全例が(Qc/QN)max が 24%以上であった。心事故を 16 例に認めたが、内 15 例は(Qc/QN)max が 23%以下であった。

Billinger らは PTCA 施行例 403 例を対象とした。Collateral flow index(CFI)を flow wire または pressure wire より算出し、94±56 ヶ月間の経過観察を行った[17]。心事故 (死亡、心筋梗塞、不安定狭心症) は CFI≥0.25 の群では 2.2%であったが、CFI<0.25 の群では 9.0%と有意に高率であった(p=0.01)。逆に安定型狭心症は前者が 21%、後者が 12%と前者で有意に高率であった(p=0.01)。

我々は左前下行枝病変を有する狭心症例 94 例に PCI を施行した[18, 19]。(Qc/QN)max ≥0.30 を側副血行路良好群、(Qc/QN)max <0.30 を側副血行路不良群とした。初回のバルーン

ン拡張開始 1 分後の 12 誘導心電図を用いた。Maximal ST-segment elevation (Max ST)は V2~V5 誘導中の ST 上昇の最大値、 Σ ST は V2~V5 誘導の ST 上昇値の総和とした。

その結果、26(28%)例は側副血行良好群、68 例(72%)は側副血行不良群であった。PCI 中の ST 上昇 $>0.2\text{mV}$ の頻度は側副血行良好群で有意に少なかった(19.2% vs. 77.9%, $p<0.01$)。Max ST は側副血行良好群で有意に低かった($0.12\pm 0.11\text{mV}$ vs. $0.26\pm 0.13\text{mV}$, $p<0.01$)。 Σ ST は側副血行良好群で有意に低値であった(0.28 ± 0.26 vs. $0.69\pm 0.39\text{mV}$, $p<0.01$)。%DS は前者で $72.3\pm 11.6\%$ 、後者で $71.6\pm 12.4\%$ で、有意差を認めなかった。

(Qc/QN)max で表現された recruitable collateral blood flow は心筋虚血の程度とよい相関を示した。(Qc/QN)max 値が 0.30 ということは正常の冠動脈灌流圧の 3 分の 1 で、冠動脈閉塞により生ずる心筋虚血を予防できることを意味している。生理学的な研究では安静時の冠動脈血流の 3 分の 1 で心筋細胞の代謝を司るための基礎代謝量を維持できることが報告されている[20]。

また、我々は狭心症あるいは心筋梗塞症例 277 例を 24.1 ± 8.7 (14-36)ヶ月間経過観察した。心事故は 8 例(2.9%)に発生した。内訳は心臓死 2 例、心筋梗塞 4 例、不安定狭心症 2 例であった。心事故例の 8 例中 7 例が(Qc/QN)max <0.30 の側副血行路不良群であった。残り 1 例の(Qc/QN)max は 0.33 であった。個々の症例の(Qc/QN)max をみると心臓死例は 0.14、0.15、心筋梗塞例は 0.17、0.18、0.20、不安定狭心症例は 0.14、0.20 であった。

したがって、recruitable collateral blood flow は長期予後に保護的に働いていることが示唆された。臨床研究では側副血行路は心筋虚血の発症後速やかに出現することが示されている[21-23]。我々の症例では冠動脈狭窄は解除されて、側副血行路はマスクされているわけであるが、心筋虚血時に速やかに出現して心筋虚血に対して保護的に働いている可能性が考えられる。

Meier らは 739 例の安定した冠動脈疾患患者で CFI を測定した[24]。10 年後の心臓死回避生存率は側副血行良好群が 97%、側副血行不良群は 88%で、前者で有意に良好であった($p=0.0109$)。

これらの論文は FFR 測定により冠動脈閉塞時の側副血行(recruitable coronary collateral flow)を定量的に評価することができ、recruitable coronary collateral flow は長期予後に保護的に作用していることを示唆している。

Perera らは PCI 施行例 60 例を対象に CFI を測定した[25]。CFI は baseline、balloon を 5 分間拡張中、24 時間後、6 ヶ月後に測定した。balloon 拡張中の CFI は 0.21 ± 0.12 、24 時間後の CFI は 0.22 ± 0.11 で、baseline の CFI(0.23 ± 0.10)と有意差を認めなかった。しかし、6 ヶ月後の CFI は 0.14 ± 0.07 で、ベースラインの $63\pm 27\%$ の値であったが、側副血行は完全には消失してはいなかった。

【文献】

1. Sasayama S, Fujita M. Recent insights into coronary collateral circulation. *Circulation* 1992; 85: 1197-1204.
2. Schaper W, Ito WD. Molecular mechanisms of coronary collateral vessel growth. *Circ Res* 1996; 79: 911-919.
3. Hirai T, Fujita M, Nakajima H, Asanoi H, Yamanishi K, Ohno A, Sasayama S. Importance of collateral circulation for prevention of left ventricular aneurysm formation in acute myocardial infarction. *Circulation* 1989; 79: 791-796.
4. Rentrop KP, Feit F, Sherman W, Stecy P, Hosat S, Cohen M, Rey M, Ambrose J, Nachamie M, Schwartz W. Late thrombolytic therapy preserves left ventricular function in patients with collateralized total coronary occlusion: primary end point findings of the Second Mount Sinai-New York University Reperfusion Trial. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 58-64.
5. Habib GB, Heibig J, Forman SA, Brown BG, Roberts R, Terrin ML, Bolli R. Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans. Results of phase I thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. The TIMI Investigators. *Circulation* 1991; 83: 739-746.
6. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 587-592.
7. Cohen M, Rentrop KP. Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: a prospective study. *Circulation* 1986; 74: 469-476.
8. Seiler C, Fleisch M, Garachemani AR, Meier B. Coronary collateral quantitation in patients with coronary artery disease using intravascular flow velocity or pressure measurement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1272-1279.
9. Van Liebergen RAM, Piek JJ, Koch KT, de Winter RJ, Schotborgh CE, Lie KI. Quantitation of collateral flow in humans: a comparison of angiographic electrocardiographic, and hemodynamic variables. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 670-677.
10. Vogel R, Zbinden R, Indermuhle A, Windecker S, Meier B, Seiler C. Collateral-flow measurements in humans by myocardial contrast echocardiography: validation of coronary pressure-derived collateral-flow assessment. *Eur Heart J* 2006; 27: 157-165.
11. De Bruyne B, Pijls NH, Paulus WJ, Vantrimpont PJ, Sys SU, Heyndrickx 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.
12. Seiler C, Fleisch M, Garachemani A, Meier B. Coronary collateral quantitation in patients with coronary artery disease using intravascular flow velocity or pressure measurements. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1272-1279.
 13. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NHJ, Sys SU, Bol A, Paulus WJ, Heyndrickx GR, Wijns W. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation* 1994; 89: 1013-1022.
 14. Matsuo H, Watanabe S, Kadosaki T, Yamasaki T, Tanaka S, Miyata S, Segawa T, Matsuo Y, Tomita M, Fujiwara H. Validation of collateral fractional flow reserve by myocardial perfusion imaging. *Circulation* 2002; 105: 1060-1065.
 15. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 87: 1354-1367.
 16. Pijls NHJ, Bach GJW, El Gamal MIH, Bonnier HJRM, De Bruyne B, Van Gelder B, Michels HR, Koolen JJ. Quantitation of recruitable coronary collateral blood flow in conscious humans and its potential to predict future ischemic events. *Circulation* 1995; 25: 1522-1528.
 17. Billinger M, Kloos P, Eberli FR, Windecker S, Meier B, Seiler C. Physiologically assessed coronary collateral flow and adverse cardiac ischemic events: a follow-up study in 403 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1545-1550.
 18. Iwasaki K, Kusachi S. Assessment of recruitable coronary collateral blood flow by coronary pressure measurement and its prognostic implications. *Angioplasty Research Progress* Nova Science Publishers, Inc. New York, 2009: 327-335.
 19. Kamikawa S, Iwasaki K, Yamamoto K, Kusachi S, Hina K, Hirohata S, Murakami M, Hirota M, Murakami T, Shiratori Y. Significant correlation of recruitable coronary collateral blood flow determined by coronary pressure with ST-segment elevation during coronary occlusion. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 231-236.
 20. McKeever WP, Gregg DE, Canney PC. Oxygen uptake of the nonworking left ventricle. *Circ Res* 1958; 6: 612-623.
 21. Tada M, Yamagishi M, Kodama K, Kuzuya T, Nanto S, Inoue M, Abe H. Transient collateral augmentation during coronary arterial spasm associated with ST-segment depression. *Circulation* 1983; 67: 693-698.
 22. Matsuda Y, Ogawa H, Moritani K, Matsuda M, Katayama K, Fujii T, Kohno M,

- Miura T, Kohtoku S, Kusukawa R. Transient appearance of collaterals during vasospastic occlusion in patients without obstructive coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1985; 109: 759-763.
23. Wustmann K, Zbinden S, Windecker S, Meier B, Seiler C. Is there functional collateral flow during vascular occlusion in angiographically normal coronary arteries? *Circulation* 2003; 107: 2213-2220.
24. Meier P, Gloekler S, Zbinden R, Backh S, de Marchi SF, Zbinden S, Wustmann K, Billinger M, Vogel R, Cook S, Wenaweser P, Togni M, Windecker S, Meier B, Seiler C. Beneficial effect of recruitable collaterals. A 10-year follow-up study in patients with stable coronary artery disease undergoing collateral measurement. *Circulation* 2007; 116: 975-983.
25. Perera D, Kanaganayagam GS, Saha M, Rashid R, Marber MS, Redwood SR. Coronary collaterals remain recruitable after percutaneous intervention. *Circulation* 2007; 115: 2015-2021.

第 12 章 Gray zone FFR

通常、FFR 0.75~0.80 は gray zone とされている。その予後や治療方針については一定の見解はない。下記のようにデータもまちまちである。

Depta らは中等度狭窄例 881 例の FFR を測定し、gray zone (FFR 0.75-0.80), borderline (0.81-0.85), non-borderline (FFR >0.85) の 3 群に分けた[1]。経過観察期間は 4.5 ± 2.1 年であった。血行再建術(deferred lesion intervention, DLI)を 157 例(18%)に認めた。DLR は gray-zone 群と borderline 群では有意差を認めなかったが、borderline 群では non-borderline 群より有意に多かった(HR 1.63; 95% CI 1.14-2.33; $p=0.007$)。

Adjedj らは FFR が gray zone とその周辺にある 3 群(0.70-0.75, 0.76-0.80, 0.81-0.85)の 1,459 例の予後を検討した[2]。449 例は血行再建術を受け、1,010 例は内科的治療を受けた。5 年後の MACE(死亡・心筋梗塞・血行再建術)を検討した。Gray zone では内科的治療群と血行再建術群の MACE は有意差を認めなかった(13.9% vs. 11.2%, $p=0.3$)。しかし、死亡・心筋梗塞(9.4% vs. 4.8%, $p=0.06$)および総死亡(7.5% vs. 3.2%, $p=0.059$)は内科的治療群で高い傾向を認めた。内科的治療群では FFR 値が低値なほど、MACE が有意に増加した。これは特に近位部病変で顕著であった。血行再建術群では FFR 値の 3 群で MACE は有意差を認めなかった。したがって、 $FFR \leq 0.80$ が判断基準として妥当と考えられた。

IRIS-FFR registry では FFR 値が 0.75-0.80 の gray zone であった 1,334 例の予後を検討した[3]。血行再建術を defer した 683 例(deferred 群)と血行再建術を施行した 651 例(performed 群)を比較した。経過観察期間の中央値は 2.9 年であった。MACE(死亡・心筋梗塞・血行再建術)は deferred 群 8.1%、performed 群 8.4%で、両群で有意差を認めなかった(aHR 1.05; 95% CI 0.67-1.66; $p=0.79$)。総死亡(2.5% vs. 2.0%, aHR 0.82; 95% CI 0.34-2.00; $p=0.66$)および自然発症の心筋梗塞(0.7% vs. 0.5%, aHR 1.85; 95% CI 0.35-9.75; $p=0.47$)も両群で有意差を認めなかった。心筋梗塞全体は performed 群で有意に多く(0.7% vs. 3.2%, aHR 0.27, 95% CI 0.09-0.80; $p=0.02$)、これは periprocedural MI が多かったためであった。血行再建術は deferred 群で有意に多かった(5.7% vs. 3.7%, aHR 2.17; 95% CI 1.17-4.02; $p=0.01$)。したがって、血行再建術を行っても予後の改善は認められなかった。

Kubo らは FFR 値が 0.75-0.80 の gray zone であった 263 例の長期予後を検討した。78 例は PCI を施行し、185 例は内科的治療を受けた。経過観察期間の中央値は 3.7 年であった。Target vessel failure の頻度は PCI 群で有意に低かった(6% vs. 19%, HR 0.33; 95% CI 0.13-0.84; $p=0.008$)。心臓死・心筋梗塞の頻度は両群で有意差を認めなかった(1% vs. 2%, HR 0.61; 95% CI 0.07-5.49; $p=0.645$)。Ischemia driven target vessel revascularization の頻度は PCI 群で有意に低かった(5% vs. 18%, HR 0.28; 95% CI 0.10-0.79; $p=0.005$)。

【文献】

1. Depta JP, Patel JS, Novak E, Masrani SK, Raymer D, Facey G, Patel Y, Zajarias A, Lasala JM, Singh J, Bach RG, Kurz HI. Outcomes of Coronary Stenoses Deferred Revascularization for Borderline Versus Nonborderline Fractional Flow Reserve Values. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1788-1793.
2. Adjedj J, De Bruyne B, Floré V, Di Gioia G, Ferrara A, Pellicano M, Toth GG, Bartunek J, Vanderheyden M, Heyndrickx GR, Wijns W, Barbato E. Significance of Intermediate Values of Fractional Flow Reserve in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 2016; 133: 502-508.
3. Kang DY, Ahn JM, Lee CH, Lee PH, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW, Park SJ. Deferred vs. Performed Revascularization for Coronary Stenosis With Grey-Zone Fractional Flow Reserve Values: Data From the IRIS-FFR Registry. *Eur Heart J* 2018; 39: 1610-1619.
4. Kubo T, Takahata M, Terada K, Mori K, Arita Y, Ino Y, Matsuo Y, Kitabata H, Shiono Y, Shimamura K, Kameyama T, Emori H, Katayama Y, Tanimoto T, Akasaka T. Retrospective Comparison of Long-Term Clinical Outcomes Between Percutaneous Coronary Intervention and Medical Therapy in Stable Coronary Artery Disease With Gray Zone Fractional Flow Reserve - COMFORTABLE Retrospective Study. *Circ J* 2018; 82: 3044-3051.

第 13 章 FFR による予後評価

Bech らは PTCA 施行例 58 例の予後について検討した[1]。MACE は死亡、心筋梗塞、不安定狭心症、バイパス手術、再 PTCA、狭心症の再発とした。MACE 発生例の FFR は 0.84 ± 0.07 で、非発生例の 0.89 ± 0.07 より有意に低値であった。FFR >0.90 かつ%DS $<35\%$ の optimal 群は suboptimal 群と比べ、非事故生存率が有意に高値であった (24 ヶ月で $88 \pm 6\%$ vs. $59 \pm 9\%$, $p=0.014$)。

Klauss らは 119 例にステント植込み術を行い、6 ヶ月以上の経過観察を行った[2]。心事故は 15%に認め、12.6%は再血行再建術であった。最終の FFR は心事故例で有意に低値であった(0.88 ± 0.08 vs. 0.95 ± 0.05 , $p=0.001$)。多変量解析では最終の FFR <0.95 (OR 6.22; 95% CI 1.79-21.62; $p=0.001$)と心機能低下(OR 0.95; 95% CI 0.92-0.99; $p=0.021$)が心事故の独立した予測因子であった。

Fearon らは 84 例のステント植込み例で FFR と IVUS 所見の比較を行ない、ROC analysis による最適 FFR は 0.96 であると報告している[3]。

Hanekamp らは 30 例のステント植込み例で QCA・FFR・IVUS 所見の比較を行ない、ROC analysis による最適 FFR は 0.94 であると報告している[4]。

Nam らは DES を植込んだ 80 例で、FFR を測定した[5]。ステント植込み後の FFR で低 FFR 群(FFR ≤ 0.90)と高 FFR 群(FFR >0.90)に分けた。ステント植込み後の%DSは $11 \pm 5\%$ vs. $12 \pm 3\%$ で、両群で有意差を認めなかった($p=0.31$)。LAD 病変の頻度は 82% vs. 55% で、低 FFR 群で有意に多かった($p=0.02$)。ステント長は $38 \pm 18\text{mm}$ vs. $28 \pm 13\text{mm}$ で、低 FFR 群で有意に長かった($p=0.01$)。1年後の MACE(死亡・心筋梗塞・TLR)は 12.5% vs. 2.5% で、低 FFR 群で有意に多かった($p<0.01$)。ROC curve では FFR 0.90 が 1年後の MACE を予測する最も良い cutoff 値であった。

Jensen らは 98 例にステント植込み術を行い、Pd/Pa 圧を冠動脈末梢(本来の FFR)、ステント植込み部の遠位部、近位部、入口部の 4 ヶ所で測定した[6]。冠動脈末梢～ステント植込み部の遠位部に圧格差が残存している症例はそうでない症例と比べて、再狭窄率が有意に高く(44.0% vs 8.1% , $p<0.001$)、多変量解析にて再狭窄の独立した予測因子であった (OR 4.39)。

Registry および meta-analysis の結果も報告されている。

Pijls らはステント植込み例 750 例の registry について報告している[7]。FFR が高値なほど、MACE(死亡・心筋梗塞・再血行再建術)の頻度は低かった。FFR が 0.96-1.00 の群では MACE は 4.9%、0.91-0.95 の群では 6.2%、0.86-0.90 の群では 16.2%、0.81-0.85 の群では 22.2%、0.75-0.80 の群では 29.5%であった。

我々は FFR の予後予測能について、meta-analysis を行った[8]。対象は 9,173 例 (study-level analysis)および 6,961 例(patient-level analysis)で、経過観察期間は各々 16 ヶ

月、14ヶ月であった。MACEはFFRが低値なほど増加し、FFR低値例ほど血行再建術の効果が大きかった。Study-level analysisでは $FFR \leq 0.75$ で血行再建術により内科的治療と比べ、予後は改善した。Patient-level analysisでは $FFR \leq 0.67$ で、血行再建術により予後は改善した。

PCI直後のFFR値は予後と反比例した(HR 0.86; 95% CI 0.80-0.93; $p < 0.001$)。つまり、PCI後のFFRは3分の1の症例においては0.90未満であった。FFRの値により3群に分けると、FFRが低い群ほど予後が不良であった。このFFR値は狭窄解除後の値なので、residual plaque burdenを表していると考えられ、FFRに対するプラーク量の影響の大きさをうかがわせる。

FFR-guided strategyはanatomy-guided strategy (CAGやIVUSによる)と比較して血行再建術は半減し、しかも、MACEは30%減少し、狭心症も20%減少していた。つまり、FFRは非常にcost-effectivenessの高い、稀なmodalityといえる。Editorial commentでもFFRの有用性をこれ以上無視することはできないと述べられている[9]。

IRIS-FFR registryでは少なくとも1枝にFFR測定を行った5,846例を検討した[10]。再建術は2,165例で施行し、6,468例ではdeferした。観察期間は中央値で1.9年であった。Deferされた病変ではMACE(心臓死・心筋梗塞・再血行再建術)はFFR値と反比例した(aHR 1.06; 95% CI 1.05-1.08; $p < 0.001$)。血行再建術を施行した病変ではこの関係は認めなかった(aHR 1.00; 95% CI 0.98-1.02; $p = 0.70$)。

FFR > 0.75 の病変ではMACEは血行再建術例とdefer例で有意差を認めなかった。FFR ≤ 0.75 の病変ではMACEは血行再建術例で有意に少なかった。FFRが0.71-0.75の群ではaHRは0.47 (95% CI 0.24-0.89; $p = 0.021$)であり、FFR ≤ 0.70 の群ではaHRは0.47 (95% CI 0.26-0.84; $p = 0.012$)であった。

血行再建術の閾値はMACEではFFR 0.79、心臓死・心筋梗塞ではFFR 0.64であった。この値は我々のmeta-analysisの結果と非常によく似ている。

DKCRUSH VII registryでは $FFR < 0.80$ でDES植込み術を行った1,476例を検討した[11]。3年の経過観察後、target vessel failureを6.0%に認めた。FFR ≤ 0.88 が唯一の予測因子であった(4.0% in $FFR > 0.88$ vs. 8.0% in $FFR \leq 0.88$, $p = 0.001$)。再血行再建術(3.8% vs. 8.8%, $p = 0.005$)および心臓死(0.2% vs. 1.3%, $p = 0.017$)も同様であった。

ZimmermannらはFFR-guided PCIと内科的治療を比較したmeta-analysisを行った[12]。対象はFAME-2、DANAMI-3-PRIMULTI、Compare-Acuteの3つの無作為試験のindividual patient dataを用いた。FFR-guided PCI群が1,056例、内科的治療群が1,344例であった。経過観察期間の中央値は35(IQR 12-60)ヶ月であった。心臓死・心筋梗塞はFFR-guided PCI群が内科的治療群よりも有意に少なかった(HR 0.72; 95% CI 0.54-0.96; $p = 0.02$)。

SCAARではPCIを受けた23,860例の予後を検討した[13]。FFR-guided PCIは3,367例(14.1%)で施行された。経過観察期間の中央値は4.7年であった。総死亡(HR 0.81; 95% CI

0.73-0.89; $p < 0.001$)およびステント血栓症・再狭窄(HR 0.74; 95% CI 0.57-0.96; $p = 0.022$)は FFR-guided PCI 群で有意に少なかった。PCI 関連の合併症は有意差を認めなかった(aOR 0.96; 95% CI 0.77-1.19; $p = 0.697$)。

以上より、FFR の予後予測能力は非常に高いと考えられる。

【文献】

1. Bech GJW, Pijls NHJ, Bruyne BD, Peels KH, Michels HR, Bonnier HJRM, Koolen JJ. Usefulness of fractional flow reserve to predict clinical outcome after balloon angioplasty. *Circulation* 1999; 99: 883-888.
2. Klauss V, Erdin P, Rieber J, Leibig M, Stempfle H-U, König A, Baylacher M, Theisen K, Haufe MC, Sroczynski G, Schiele T, Siebert U. Fractional flow reserve for the prediction of cardiac events after coronary stent implantation: results of a multivariate analysis. *Heart* 2005; 91: 203-206.
3. Fearon WF, Luna J, Samady H, Powers ER, Feldman T, Dib N, Tuzcu EM, Cleman MW, Chou TM, Cohen DJ, Ragosta M, Takagi A, Jeremias A, Fitzgerald PJ, Yeung AC, Kern MJ, Yock PG. Fractional flow reserve compared with intravascular ultrasound guidance for optimizing stent deployment. *Circulation* 2001; 104: 1917-1922.
4. Hanekamp CEE, Koolen JJ, Pijls NHJ, Michels HR, Bonnier HJRM. Comparison of quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound, and coronary pressure measurement to assess optimum stent deployment. *Circulation* 1999; 99: 1015-1021.
5. Nam CW, Hur SH, Cho YK, Park HS, Yoon HJ, Kim H, Chung IS, Kim YN, Kim KB, Doh JH, Koo BK, Tahk SJ, Fearon WF. Relation of fractional flow reserve after drug-eluting stent implantation to one-year outcomes. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1763-1767.
6. Jensen LO, Thayssen P, Thuesen L, Hansen HS, Lassen JF, Kelbaek H, Junker A, Hansen KN, Boetker HE, Krusell LR, Pedersen KE. Influence of a Pressure Gradient Distal to Implanted Bare-Metal Stent on In-Stent Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2007; 116: 2802-2808.
7. Pijls NHJ, Klauss V, Siebert U, Powers E, Takazawa K, Fearon WF, Escaned J, Tsurumi Y, Akasaka T, Samady H, De Bruyne B, for the Fractional Flow Reserve (FFR) Post-Stent Registry Investigators. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up. A multicenter registry. *Circulation* 2002; 105: 2950-2954.
8. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, Zhu H, Açar G, Agostoni P, Appelman Y, Arslan F,

- Barbato E, Chen SL, Di Serafino L, Domínguez-Franco AJ, Dupouy P, Esen AM, Esen OB, Hamilos M, Iwasaki K, Jensen LO, Jiménez-Navarro MF, Katritsis DG, Kocaman SA, Koo BK, López-Palop R, Lorin JD, Miller LH, Muller O, Nam CW, Oud N, Puymirat E, Rieber J, Rioufol G, Rodés-Cabau J, Sedlis SP, Takeishi Y, Tonino PA, Van Belle E, Verna E, Werner GS, Fearon WF, Pijls NH, De Bruyne B, Gould KL. Prognostic value of fractional flow reserve. Linking physiological severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1641-1654.
9. Hodgson JM. What Part of the FFR Link Don't We Understand? *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1655-1657.
 10. Ahn JM, Park DW, Shin ES, Koo BK, Nam CW, Doh JH, Kim JH, Chae IH, Yoon JH, Her SH, Seung KB, Chung WY, Yoo SY, Lee JB, Choi SW, Park K, Hong TJ, Lee SY, Han M, Lee PH, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW, Park SJ, IRIS-FFR Investigators. Fractional Flow Reserve and Cardiac Events in Coronary Artery Disease: Data From a Prospective IRIS-FFR Registry (Interventional Cardiology Research Incooperation Society Fractional Flow Reserve). *Circulation* 2017; 135: 2241-2251.
 11. Li SJ, Ge Z, Kan J, Zhang JJ, Ye F, Kwan TW, Santoso T, Yang S, Sheiban I, Qian XS, Tian NL, Rab TS, Tao L, Chen SL. Cutoff Value and Long-Term Prediction of Clinical Events by FFR Measured Immediately After Implantation of a Drug-Eluting Stent in Patients With Coronary Artery Disease: 1- To 3-Year Results From the DKCRUSH VII Registry Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 986-995.
 12. Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, Kelbæk H, Johnson NP, Rothenbühler M, Xaplanteris P, Abdel-Wahab M, Barbato E, Høfsten DE, Tonino PAL, Klerk BMB, Fearon WF, Køber L, Smits PC, De Bruyne B, Pijls NHJ, Jüni P, Engstrøm T. Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention vs. Medical Therapy for Patients With Stable Coronary Lesions: Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Eur Heart J* 2019; 40: 180-186.
 13. Völz S, Dworeck C, Redfors B, Pétursson P, Angerås O, Gan LM, Götberg M, Sarno G, Venetsanos D, Grimfärd P, Hofmann R, Jensen J, Björklund F, Danielewicz M, Linder R, Råmunddal T, Fröbert O, Witt N, James S, Erlinge D, Omerovic E. Survival of patients with angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention with intracoronary pressure wire guidance. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2785-2799.

第 14 章 急性冠症候群における FFR 測定

Sels らは FAME study の 1,005 例を安定型狭心症(SA)の 677 例と不安定狭心症(UA)または非 ST 上昇型心筋梗塞(NSTEMI)の 328 例に分けて、検討した[1]。CAG-guided PCI 群と FFR-guided PCI 群間での MACE の減少程度は UA/NSTEMI 群で absolute risk reduction(ARR)が 5.1%、relative risk reduction(RRR)が 19%で、SA 群の ARR 3.7%、RRR 18%と比べ、有意差を認めなかった($p=0.92$)。

FAMOUS-NSTEMI では 1 枝以上に%DS>30%の狭窄を有する NSTEMI 症例 350 例で FFR 測定を行い、FFR-guided 群($n=176$)と CAD-guided 群($n=174$)に分けた[2]。発症から CAG(FFR)までの期間は中央値で 3 日であった。最初に内科的治療群を選択した割合は FFR-guided 群で 22.7%、CAD-guided 群で 13.2%で、FFR-guided 群で有意に高かった($p=0.022$)。CAD-guided 群では FFR 値の結果により治療方針が 21.6%で変更になった。12 ヶ月後の血行再建術は FFR-guided 群で 79.0%、CAD-guided 群で 86.8%で、FFR-guided 群で低かった($p=0.054$)。

Mehta らは FFR>0.80 で PCI を defer した ACS 群($n=334$)と non-ACS 群($n=340$)を比較した[3]。経過観察期間は 4.5 ± 2.1 年であった。ACS 群では FFR が 0.01 低下する毎に、心筋梗塞(HR 1.07; 95% CI 1.00-1.14)、血行再建術(HR 1.12; 95% CI 1.06-1.18)、心筋梗塞・血行再建術(HR 1.09; 95% CI 1.04-1.14)、心臓死・心筋梗塞・血行再建術(HR 1.08; 95% CI 1.03-1.12)が有意に増加した。しかし、non-ACS 群ではこの傾向は認めなかった。

Hakeem らは FFR>0.75 で PCI を defer した中等度狭窄例で、ACS 群 206 例と non-ACS 群 370 例の長期予後を比較した[4]。 3.4 ± 1.6 年の観察期間後の MACE(心筋梗塞・target vessel failure)は ACS 群 23%、non-ACS 群 11%で、ACS 群で有意に多かった($p<0.0001$)。Propensity score matching (各々 200 例)後の MACE も ACS 群で有意に多かった(25% vs. 12%, $p<0.0001$)。Cox proportional hazards analysis による MACE も ACS 群で有意に多かった(HR 2.8; 95% CI 1.9-4.0; $p<0.0001$)。

DANAMI 3-PRIMULTI study では 627 例の STEMI 症例を無作為に FFR-guided complete revascularization (FFR 群)と infarct-related artery (IRA) PCI only (IRA 群)に分けた[5]。MACE(総死亡・再梗塞・ischemia-driven revascularization)は 3 枝病変例では FFR 群で有意に減少した(HR 0.33; 95% CI 0.17-0.64; $p=0.001$)が、2 枝病変例では有意差を認めなかった(HR 0.77; 95% CI 0.47-1.26; $p=0.29$)。同様に、non-IRA の狭窄度が 90%以上の例では MACE は FFR 群で有意に減少した(HR 0.32; 95% CI 0.18-0.62; $p=0.001$)が、90%未満の例では有意差を認めなかった(HR 0.72; 95% CI 0.44-1.19; $p=0.21$)。

PRIME-FFR では FFR を測定した ACS 群(STEMI を除く, $n=533$)と non-ACS 群($n=1,450$)を比較した[6]。FFR 測定により治療方針が変更した例は ACS 群 38%、non-ACS 群 39%で、両群で有意差を認めなかった($p=NS$)。ACS 群では FFR により方針が変更した例と変更しなかった例では MACE (8.0% vs. 11.6%, $p=0.20$)および angina-free(92.3% vs.

94.8%, $p=0.25$)は有意差を認めなかった。また、FFRによりPCIをdeferした症例の予後もACS群とnon-ACS群では有意差を認めなかった(MACE [8.0% vs. 8.5%, $p=0.83$]およびangina-free [93.6% vs. 90.2%, $p=0.35$])。

Kobayahsi らは residual SYNTAXscore (RSS) の予後への影響をDANAMI-3-PRIMULTI、FAME、FAMOUS-NSTEMIのACS症例547例を用いて、検討した[7]。RSS 6.7 ± 5.8 であった。2年後のMACE(総死亡・心筋梗塞・血行再建術)は12.6%に認めた。RSSはMACE群と非MACE群で有意差を認めなかった(7.2 ± 5.5 vs. 6.6 ± 5.9 , $p=0.23$)。多変量解析にてRSSはMACEの予測因子ではなかった。したがって、機能的な完全血行再建術を施行した例では、残存狭窄は予後に影響しないことが示された。

【文献】

1. Sels JWEM, Tonino PAL, Siebert U, Fearon WF, Van't Veer M, De Bruyne B, Pijls NHJ. Fractional Flow Reserve in Unstable Angina and non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction Experience From the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 11: 1183-1189.
2. Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R, Junejo S, Ahmed N, Lee MMY, Shaukat A, O'Donnell A, Nam J, Briggs A, Henderson R, McConnachie A, Berry C, FAMOUS-NSTEMI investigators. Fractional Flow Reserve vs. Angiography in Guiding Management to Optimize Outcomes in non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction: The British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI Randomized Trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 100-111.
3. Mehta SM, Depta JP, Novak E, Patel JS, Patel Y, Raymer D, Facey G, Zajarias A, Lasala JM, Singh J, Bach RG, Kurz HI. Association of Lower Fractional Flow Reserve Values With Higher Risk of Adverse Cardiac Events for Lesions Deferred Among Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e002172.
4. Hakeem A, Edupuganti MM, Almomani A, Pothineni NV, Payne J, Abualsuod AM, Bhatti S, Ahmed Z, Uretsky BF. Long-Term Prognosis of Deferred Acute Coronary Syndrome Lesions Based on Nonischemic Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1181-1191.
5. Lønborg J, Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, Kløvgaard L, Holmvang L, Pedersen F, Jørgensen E, Saunamäki K, Clemmensen P, Backer OD, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aarøe J, Jensen SE, Raungaard B, Køber L, Høfsten DE, DANAMI 3-PRIMULTI Investigators. Fractional Flow Reserve-Guided Complete

- Revascularization Improves the Prognosis in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction and Severe Nonculprit Disease: A DANAMI 3-PRIMULTI Substudy (Primary PCI in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease: Treatment of Culprit Lesion Only or Complete Revascularization). *Circ Cardiovasc Interv* 2017; 10: e004460.
6. Belle EV, Baptista SB, Raposo L, Henderson J, Rioufol G, Santos L, Pouillot C, Ramos R, Cuisset T, Calé R, Teiger E, Jorge E, Belle L, Machado C, Barreau D, Costa M, Hanssen M, Oliveira E, Besnard C, Costa J, Dallongeville J, Pipa J, Sideris G, Fonseca N, Bretelle C, Guardado J, Lhoest N, Silva B, Barnay P, Sousa MJ, Leborgne L, Silva JC, Vincent F, Rodrigues A, Seca L, Fernandes R, Dupouy P, PRIME-FFR Study Group. Impact of Routine Fractional Flow Reserve on Management Decision and 1-Year Clinical Outcome of Patients With Acute Coronary Syndromes: PRIME-FFR (Insights From the POST-IT [Portuguese Study on the Evaluation of FFR-Guided Treatment of Coronary Disease] and R3F [French FFR Registry] Integrated Multicenter Registries - Implementation of FFR [Fractional Flow Reserve] in Routine Practice). *Circ Cardiovasc Interv* 2017; 10: e004296.
 7. Kobayashi Y, Lønborg J, Jong A, Nishi T, De Bruyne B, Høfsten DE, Kelbæk H, Layland J, Nam CW, Pijls NHJ, Tonino PAL, Warnøe J, Oldroyd KG, Berry C, Engstrøm T, Fearon WF, DANAMI-3-PRIMULTI, FAME, and FAMOUS-NSTEMI Study Investigators. Prognostic Value of the Residual SYNTAX Score After Functionally Complete Revascularization in ACS. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 1321-1329.

第 15 章 CABG における FFR 測定

Toth らは CAG に基づいて CABG を施行した 429 例(CAG-guided 群)と少なくとも 1 枝の中等度狭窄に対して FFR 値に基づいて CABG を施行した 198 例(FFR-guided 群)を比較した[1]。CAG による多枝病変の頻度は両群で有意差を認めなかった(94.2% vs. 93.9%, $p=0.722$)。しかし、FFR-guided 群では CAG-guided 群に比べ、機能的多枝病変の頻度(86.4% vs. 93.9%, $p<0.001$)、バイパス本数(3[2-3] vs. 3[2-4], $p<0.001$)、on-pump surgery の頻度(49% vs. 69%, $p<0.001$)は有意に減少した。3 年後の MACE(総死亡・心筋梗塞・血行再建術)は両群で有意差を認めなかった(12% vs. 11%, HR 1.030; 95% CI 0.627-1.692; $p=0.908$)。狭心症の程度は FFR-guided 群で有意に低かった(CCS class II-IV 31% vs. 47%, $p<0.001$)。したがって、FFR-guided CABG によりバイパス本数および on-pump surgery の頻度は減少したが、予後は同等であった。

Fournier らは 6 年後の結果を報告している[2]。FFR-guided 群では CAG-guided 群に比べ、年齢が若く(66 [57-73] vs. 70 [63-76], $p<0.001$)、男性が多く(82% vs. 72%, $p=0.008$)、糖尿病が有意に少なかった(21% vs. 30%, $p=0.023$)。したがって、この 3 要因を考慮した propensity score matching を行い、396 例を解析した。総死亡・再梗塞は FFR-guided 群で CAG-guided 群に比べ、有意に少なかった(HR 0.59; 95% CI 0.38-0.93; $p=0.020$)。MACE(総死亡・再梗塞・血行再建術)も FFR-guided 群で CAG-guided 群に比べ、少なかった(HR 0.77; 95% CI 0.51-1.16; $p=0.21$)。

Thuesen らは CABG 対象例 100 例を無作為に FFR-guided 群と CAG-guided 群に分けた[3]。6 ヶ月後の CAG を 72 例で施行した。Graft failure は両群で有意差を認めなかった(16% vs. 12%, $p=0.97$)。心臓死・心筋梗塞・脳卒中の頻度も両群で有意差を認めなかった。CABG を defer した病変($n=24$)の FFR は 6 ヶ月後に有意に低下していた(0.89 ± 0.05 vs. 0.81 ± 0.11 , $p=0.002$)。

したがって、CABG においても FFR 測定は PCI における FFR と同様の意義を有していると考えられる。

【文献】

1. Toth G, De Bruyne B, Casselman F, De Vroey F, Pyxaras S, Di Serafino L, Van Praet F, Van Mieghem C, Stockman B, Wijns W, Degrieck I, Barbato E. Fractional Flow Reserve-Guided Versus Angiography-Guided Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation* 2013; 128: 1405-1411.
2. Fournier S, Toth GG, De Bruyne B, Johnson NP, Ciccarelli G, Xaplanteris P, Milkas A, Strisciuglio T, Bartunek J, Vanderheyden M, Wyffels E, Casselman F, Van Praet F, Stockman B, Degrieck I, Barbato E. Six-Year Follow-Up of Fractional Flow

Reserve-Guided Versus Angiography-Guided Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circ Cardiovasc Interv* 2018; 11: e006368.

3. Thuesen AL, Riber LP, Veien KT, Christiansen EH, Jensen SE, Modrau I, Andreasen JJ, Junker A, Mortensen PE, Jensen LO. Fractional Flow Reserve Versus Angiographically-Guided Coronary Artery Bypass Grafting. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2732-2743.

第 16 章 FFR と不安定プラークの関係

第 2 章で述べた通り、FFR の規定因子は狭窄度・病変長・血流速度・プラーク量であり、プラーク量の影響がかなり大きいことが示されている。また、冠動脈硬化が非常に高度になるまでは、LAD のプラーク量が圧倒的に多いことも証明されている。

表に FFR 値と high-risk plaque の関係を検討した研究を示す。これらの研究は不安定プラーク (high-risk plaque, HRP) の要素 (positive remodeling, low attenuation plaque, spotty calcification 等) が多いほど、FFR 値が低値であることを示している。これらの安定プラークの要素はプラーク量が大きいことを示しており、そのため FFR 値低下に関与しているものと考えられる。つまり、FFR は病変部の機能的狭窄度のみでなく、病変部の不安定性も現わしていると考えられる。

author	n	lesions	endpoint
findings			
Park et al. [1]	252	407	FFR<0.80
lumen area stenosis, per 5%			OR 1.3 (1.1–1.4, p < 0.001)
%APV, per 5%			OR 1.5 (1.3–1.9, p < 0.001)
PR			OR 5.3 (2.9–10.0, p < 0.001)
LAP			OR 2.1 (1.04–4.3, p = 0.038)
SC			OR 1.4 (0.7–2.9, p = 0.32)
Driessen et al. [2]	204	610	FFR<0.80
stenosis 0-50%			OR 3.9 (1.1-12.3, p = 0.021)
stenosis 50-70%			OR 12.2 (4.3-34.3, p < 0.001)
stenosis >70%			OR 35.4 (12.4-101.2, p < 0.001)
PR			OR 2.65 (1.31-5.38, p = 0.007)
LAP			OR 2.30 (1.21-4.36, p = 0.011)
SC			OR 2.45 (1.18-5.08, p = 0.016)
Gaur et al. [3]	254	484	FFR<0.80
stenosis >50%			RR 5.0 (3.0–8.3, p < 0.001)
NCP \geq 185mm ³			RR 3.7 (2.4–5.6, p < 0.001)
LDNCP \geq 30mm ³			PR 4.6 (2.9–7.4, p < 0.001)
CP 9mm ³			RR 1.4 (1.0–2.0, p < 0.070)

Abbreviations: CP, calcified plaque; FFR, fractional flow reserve; LAP, low-attenuation plaque; LDNCP, low-density non-calcified plaque; NCP, non-calcified plaque; OR, odds ratio; %APV, percent aggregate plaque volume; PR, positive remodeling; RR, relative risk; SC, spotty calcification.

Lee らは 299 例(772 枝)を FFR と CCTA で評価し、その予後を検討した[4]。High-risk plaque characteristics (HRPC)としては PR, LAP, SC, NRS, MILA<4mm², plaque burden ≥70%を用いた。HRPC≥3 を有する頻度は FFR≤0.60, 0.61 to ≤0.70, 0.71 to ≤0.80, 0.81 to ≤0.90, >0.90 の各群で各々 58.6%, 46.5%, 36.8%, 15.7%, 3.5%で、FFR 値が高値なほどその頻度は減少していた(p<0.001)。MACE(心臓死・心筋梗塞・血行再建術)は FFR≤0.80, 0.81 to 0.85, 0.86 to 0.90, 0.91 to 0.95, >0.95 の各群で 16.6%, 8.8%, 6.5%, 5.4%, 2.7%で、FFR 値が低いほど有意に多かった(p=0.008)。また、MACE は HRPC の数が多いほど有意に多かった(≥4, 3, 2, 1, 0 の各群で 22.5%, 12.1%, 4.5%, 5.9%, 5.5%, p=0.023)。FFR>0.80 HRP の群では MACE は HRPC≥3 群で、HRP<3 群に比べ有意に多かった(15.0% vs. 4.3%; HR 3.964; 95% CI 1.451-10.828; p=0.007)。FFR≤0.80 の群ではこの関係は認めなかった。

また、statin 投与により FFR が改善することも報告されている。YELLOW trial では多枝病変例で、少なくとも 1 枝に FFR≤0.80 の病変のある 87 例を無作為に 7 週間の high-intensity statin therapy (rosuvastatin 40 mg daily) 群と standard-of-care lipid-lowering therapy 群に分けた[5]。その効果は NIR-IVUS による lipid-core burden index at the 4-mm maximal segment (LCBI4mm max)の変化で評価した。その結果、LCBI 4mm max は high-intensity statin therapy 群で有意に大きく減少した(-149.1 [-210.9 to -42.9] vs. 2.4 [-36.1 to 44.7]; p = 0.01)。FFR が改善した群は非改善群に比べ、LCBI 4mm max の減少が有意に大きかった(-109.6 [-203.2 to -23.5] vs. -22.3 [-65.9 to 21.7]; p=0.03)。また、LCBI 4mm max の減少率により 3 群に分けると、LCBI 4mm max の減少が大きいほど FFR の改善傾向が大きかった(P_{trend}=0.059)。

つまり、この研究は比較的短期間(7 週間)の high-intensity statin therapy により lipid 成分が減少すると、FFR 値が改善することを示している。

【文献】

1. Park HB, Heo R, ó Hartaigh B, Cho I, Gransar H, Nakazato R, et al. Atherosclerotic plaque characteristics by CT angiography identify coronary lesions that cause ischemia: a direct comparison to fractional flow reserve. JACC Cardiovasc Imaging 2015; 8: 1-10.
2. Driessen RS, Stuijzand WJ, Raijmakers PG, Danad I, Min JK, Leipsic JA, et al. Effect of Plaque Burden and Morphology on Myocardial Blood Flow and Fractional Flow Reserve. J Am Coll Cardiol 2018; 71: 499-509.
3. Gaur S, Øvrehus KA, Dey D, Leipsic J, Bøtker HE, Jensen JM, et al. Coronary plaque quantification and fractional flow reserve by coronary computed tomography angiography identify ischaemia-causing lesions. Eur Heart J 2016; 37:

1220-1227.

4. Lee JM, Choi KH, Koo BK, Park J, Kim J, Hwang D, Rhee TM, Kim HY, Jung HW, Kim KJ, Kawase Y, Shin ES, Doh JH, Chang HJ, Cho YK, Yoon HJ, Nam CW, Hur SH, Wang J, Chen S, Kuramitsu S, Tanaka N, Matsuo H, Akasaka T. Prognostic Implications of Plaque Characteristics and Stenosis Severity in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2413-2424.
5. Kini A. S., Baber U., Kovacic J. C., Limaye A., Ali Z. A., Sweeny J., Maehara A., Mehran R., Dangas G., Mintz G. S., Fuster V., Narula J., Sharma S. K., Moreno P. R. Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: the YELLOW trial (reduction in yellow plaque by aggressive lipid-lowering therapy). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013; 62: 21-29.

第 17 章 Does coronary flow trump coronary anatomy? [1, 2]

- ・冠動脈狭窄度の解剖学的評価と機能低評価の乖離は動脈硬化が慢性であることと arterial remodeling が原因である
- ・FFR と PET による perfusion imaging だけが慢性動脈硬化における局所的狭窄の影響を正しく解決することができる。
- ・FFR は侵襲的な冠動脈狭窄の評価法の gold standard であり、不必要な血行再建術を減らし、解剖学的な評価による血行再建術よりも良好な結果をもたらす。
- ・定量的な PET perfusion imaging は非侵襲的な冠動脈狭窄の評価法の gold standard であり、最大心筋血流量(cc/min/g)および coronary flow reserve (CFR)として表わすことができる。
- ・冠動脈狭窄の解剖学的評価はあらゆる点からみて冠動脈疾患の管理には不十分であるが、現在の心血管疾患診療の中心的役割を果たしている
- ・Invasive cardiologist は安定した冠動脈疾患患者に PCI を行い患者の予後を改善したと信じているが、これは実際に臨床的有用性を示したエビデンスによるというよりも感情的および心理学的要因によるもののように見える。
- ・これらの事実は invasive cardiologist が不必要だと認識されている手技を意識的に行っていることを意味しているわけではない
- ・むしろ、解剖学的な狭窄に対する血行再再建術により冠血流が改善すると(これに矛盾するが充分説明できないデータがあるにもかかわらず)直感的に信じてこれらの手技を行っているということを意味している

【文献】

1. Gould KL. Does coronary flow trump coronary anatomy? JACC Cardiovasc Imaging 2009; 2: 1009-1023.
2. Lin GA, Dudley RA, Redberg RF. Cardiologists' Use of Percutaneous Coronary Interventions for Stable Coronary Artery Disease. Arch Intern Med 2007; 167: 1604-1609.

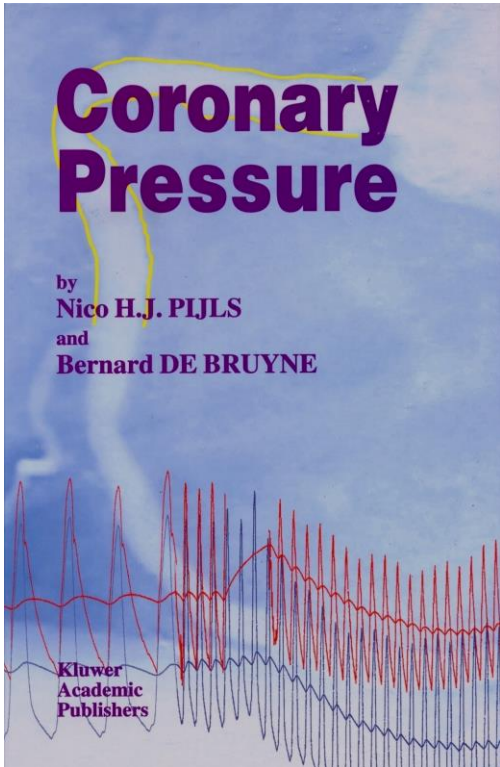
第18章 まとめ

FFRの特徴・利点

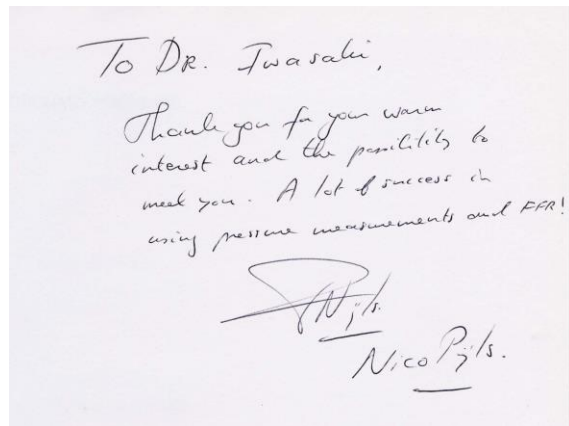
- ・冠動脈末梢で測定することにより、その枝に虚血があるか否か判定できる。
- ・引き抜き圧曲線により、どの病変で虚血が起こっているか判定できる。
- ・PCI後のFFR測定により、虚血を解除できたか否か判定でき、その後の予後の推定もできる。
- ・FFRは病変の機能的狭窄度のみでなく、病変部の不安定性も反映している。
- ・FFRは予後推定能力の最も優れたinvasiveなmodalityである。
(CTによるカルシウム・スコアは予後推定能力の最も優れたnon-invasiveなmodalityである)

Nico H.J.Pijlsには名言が多い

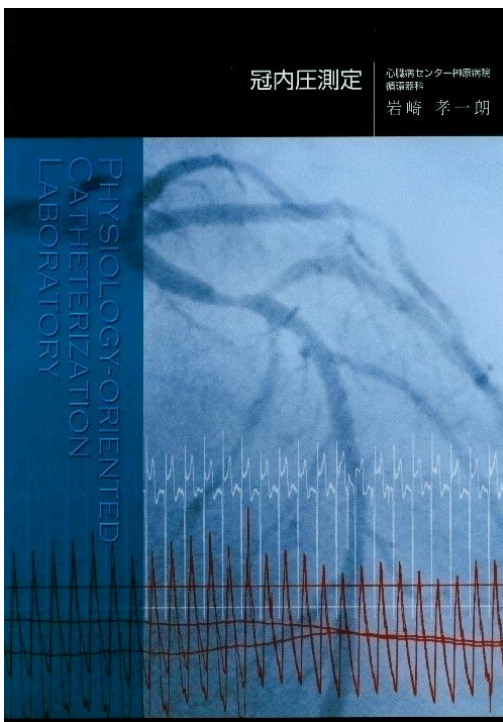
- ・ What you measure is more reliable than what you see.
- ・ Optimize your logistics !
- ・ FFR is a strategy related to clinical outcome.
- ・ Measuring FFR does not disperse you of thinking.



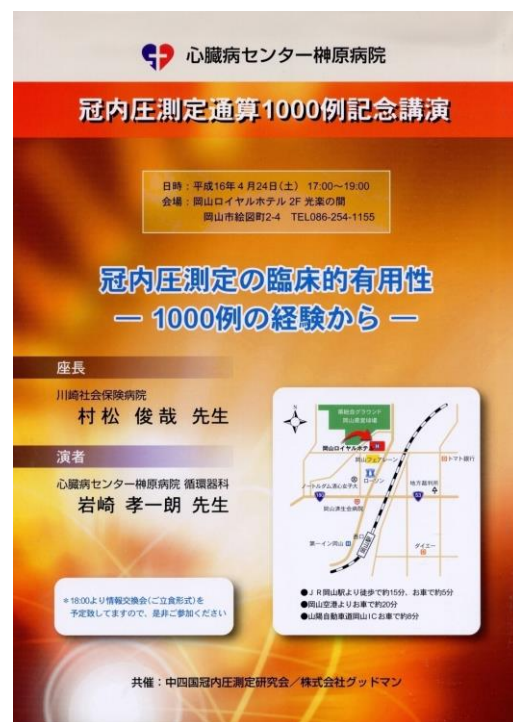
Nico H. J. Pijls の最初の著書 (1997)



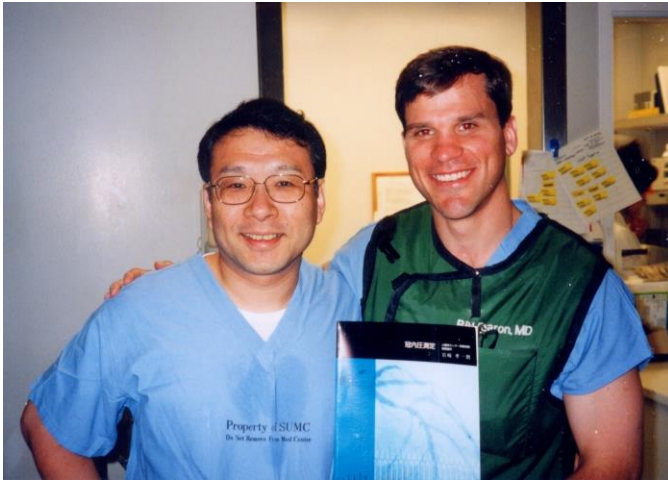
最初にいただいたメッセージ (1998)



最初の FFR の著書 (2004)



FFR 測定 1,000 例記念講演 (2004)



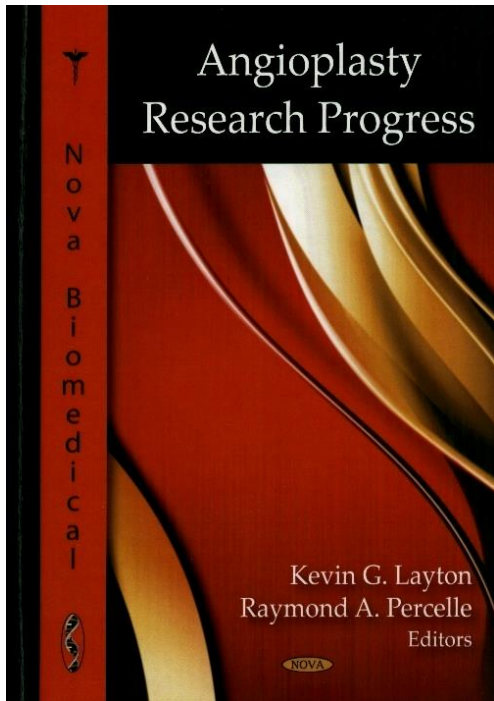
Stanford 大学で Dr. Bill Fearon と



FFR 測定 1,000 例記念の盾 (2004)



Volcano の副社長、エンジニアと



FFR の論文を出版する (2009)

PressureWire™ Certus
FFR Measurement System

冠内圧測定

Coronary pressure measurement based decision making for percutaneous coronary intervention

監訳：濱江伸典 監訳者センター
編者：岩崎孝一 監訳者



FFR についての 2 冊目の著書 (2010)

第74回日本循環器学会総会・学術集会

ランチョンセミナー51
2010年3月7日(日) 12:50—13:40
国立京都国際会館 スワン 第7会場

冠内圧測定
— Coronary Pressure Measurement —

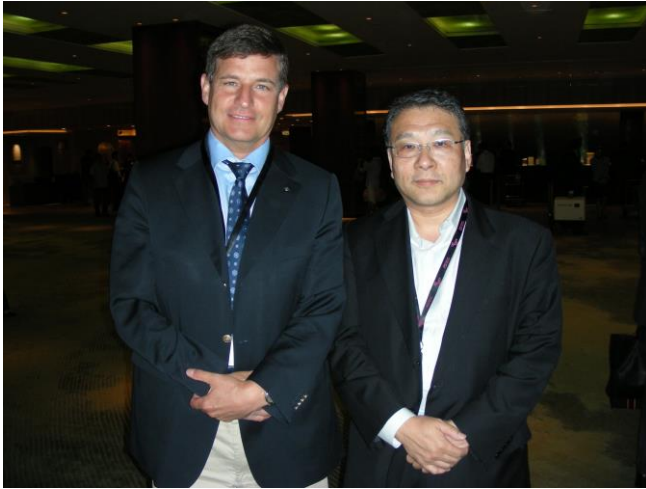
監訳：
松木 高雪 先生 医療法人社団 新日曜室蘭総合病院 病院長

編者：
岩崎 孝一朗 先生 特定医療法人済仁会 岡山中央病院 循環器センター長
「冠内圧測定の意義—Coronary Pressure Measurement Based Decision Making for Percutaneous Coronary Intervention—」

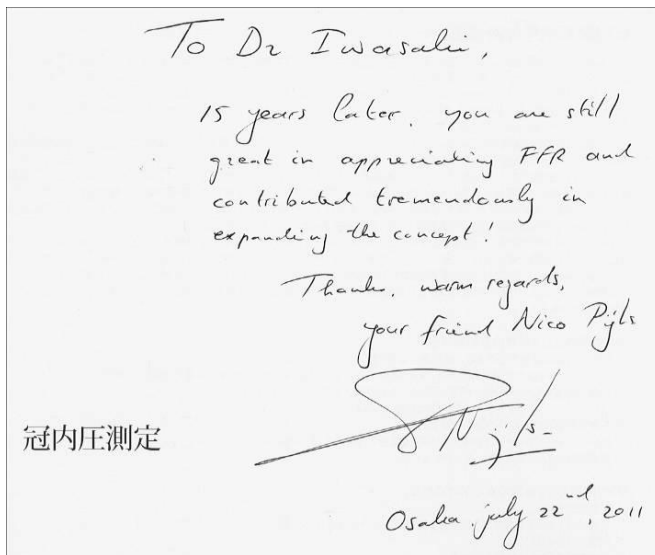
ST. JUDE MEDICAL
MORE CONTROL. LESS RISK.

共編：第74回日本循環器学会総会・学術集会/St. Jude Medical Japan Co., Ltd.

日本循環器学会で講演をする (2010)




Dr. Nico Pijls と CVIT2011 で (2011)



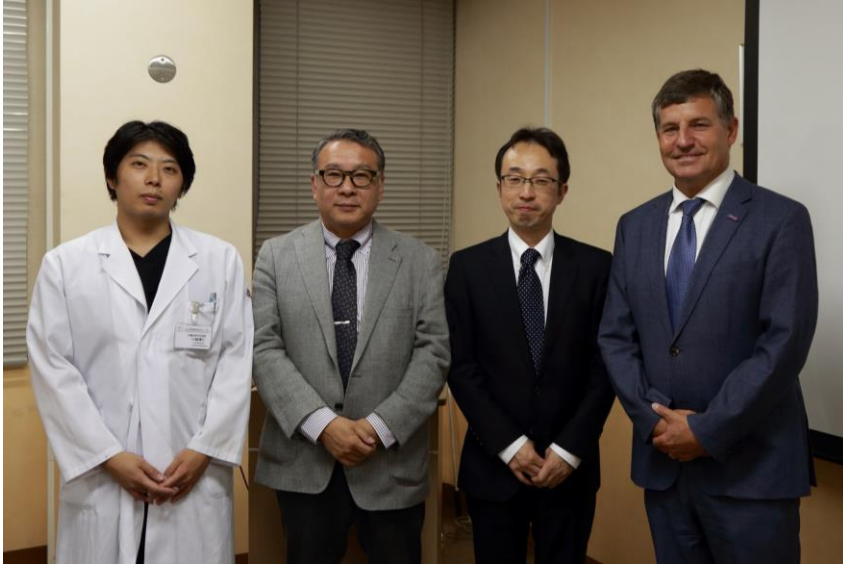
CVIT でいただいたメッセージ



Thanks for the collaboration
on the FFR meta-analysis.

Nils Johnson


Dr. Nils Johnson (著者も参加した meta-analysis の first author) と CVIT2016 で



Dr. Nico Pijls と国立循環器センターで (2018)

著者略歴

氏 名 岩崎孝一郎 (いわさきこういちろう)

学歴・職歴 昭和 55 年 3 月 岡山大学医学部医学科卒業
昭和 57 年 5 月 心臓病センター榊原病院に勤務
平成 4 年 4 月 同内科医長
平成 10 年 1 月 同内科部長
平成 12 年 4 月 岡山大学医学部臨床助教授
平成 17 年 7 月 岡山中央病院に循環器科部長として勤務
平成 18 年 1 月 同循環器センター長
平成 22 年 5 月 岡山旭東病院に循環器科医師として勤務
平成 23 年 1 月 岡山大学大学院保健学研究科客員研究員
平成 23 年 4 月 岡山旭東病院 循環器科主任医長
平成 25 年 4 月 岡山旭東病院 循環器科部長
平成 29 年 4 月 赤穂中央病院 循環器科部長
平成 31 年 4 月 倉敷平成病院 循環器科部長

臨床経験 CAG 3,000 件
PCI 5,000 件
FFR 1,200 件
心臓 CT 4,000 件

論文 研究論文 112 編
h-index 15
被引用件数 1,215 件
3 論文は Braunwald および Hurst に引用

著 書 19 冊