

## 冠循環と冠血流予備量比 (FFR : Fractional flow reserve)

藤田 博

京都府立医科大学附属北部医療センター 循環器内科

### Coronary Circulation and Fractional Flow Reserve (FFR)

Hiroshi Fujita

Department of Cardiology, North Medical Center,  
Kyoto Prefectural University of Medicine

#### 要 旨

冠血流予備量比 (FFR : Fractional flow reserve) は、冠動脈狭窄の機能的重症度指標として用いられる臨床指標である。最大充血下 (maximum hyperemia) における冠動脈遠位部平均圧と大動脈平均圧の比として計算される。FFR はカテーテル時に容易に測定可能であり、血圧、心拍数、心筋収縮性に依存せず、そして最大拡張時のみから算出される指標であるため安静時の冠動脈末梢血管抵抗には全く影響されない。血管造影や IVUS などによる狭窄部の断面から得られる指標と最も異なる点として、評価すべき冠動脈狭窄が末梢であろうと、左主幹部であろうと正常値は 1.0 で、虚血の閾値は 0.75 であり、0.8 以上あれば最大冠拡張時であっても虚血は誘発されないことが実証されていることである。しかし核医学と比較し FFR の最大の弱点は、灌流領域における虚血の有無は判定可能であるが、予後を最も左右する虚血心筋量の定量が不可能な点である。FFR を指標に血行再建の適応を決定することの妥当性を検討した DEFER 試験や重症多枝疾患を対象に行われた FAME 試験は血行再建の適応は血管造影ではなく、FFR を用いた生理学的狭窄重症度に基づいて行われるべきであり、虚血陰性と考えられる病変は治療しても予後の改善はない (治療しない方が良い) ことを示した。また一方で FFR が 0.80 以下の病変に関して、至適薬物療法 (OMT) に FFR ガイド PCI を加えることにより、OMT 単独よりもその後の緊急血行再建術施行のリスクを減少させることは、FAME2 試験で示されている。

キーワード : 冠血流予備量比 (FFR)、冠循環、冠動脈インターベンション

#### Abstract

Fractional flow reserve (FFR) is a clinical index used for a functional severity of coronary stenosis.

The FFR can be interpreted as the maximal flow to the target vessel in the presence of stenosis as a percentage of the maximal flow in the hypothetical absence of stenosis. FFR is easily measured at the time of catheterization, is independent of blood pressure, heart rate, and myocardial contractility, and is completely unaffected by resting peripheral coronary resistance because it is a measure calculated only from maximum hyperemia. The FFR is different from the index derived from the cross-sectional area obtained by IVUS and coronary angiography in that the inducement of ischemia can be assessed with a single index irrespective of the site of stenosis, including periphery branches and the left main trunk. The normal FFR is theoretically equal to 1.0; the threshold of ischemia induction is 0.75; and studies showed that ischemia is not inducible if the FFR is more than 0.80. Although the presence of ischemia in the perfusion area can be assessed with the FFR, a major weak point of this index comparing to nuclear medicine is its inability to determine the ischemic volume of the myocardium, which is important for the prognosis. The DEFER study evaluated the FFR to determine the appropriateness of angioplasty, and the FAME study examined patients with multivessel disease. Both studies showed that the indication of angioplasty should be based on the functional severity of stenosis indicated by the FFR, and not based on findings of coronary angiography, and that the significant improvement of outcomes cannot be expected for patients without ischemia. Furthermore, the FAME II study showed that, for patients whose FFR is less than 0.80, the risk of urgent angioplasty was lower in patients who received FFR-guided PCI in addition to optimal medical treatment (OMT) than those treated with OMT alone.

Key words: Fractional flow reserve (FFR), Coronary circulation, Coronary intervention

### ①冠循環の特徴

心筋灌流には、他臓器の灌流と比べ特徴的な点がいくつか存在する。冠血流は心拍出量の5%を占めているが、安静時心筋酸素需要は8-10ml/min/100gと骨格筋の酸素需要(0.5ml/min/100g)に比し非常に高い。その心筋の酸素需要に対し、供給のバランスが崩れれば、それはすなわち虚血を生じることになる。心筋の酸素需要は心拍数、心筋の収縮性および心室壁の wall stress によって規定されている。臨床的には大動脈収縮期圧と収縮期時間の積によって表わされる。心筋酸素需要の増大に対しては、冠血流の増加によって供給することになる。これは心筋の代謝が好

気性代謝主体であり、しかも血液からの酸素摂取率が高いためである。冠静脈の酸素飽和度は25-30%と顕著に低く血中の酸素を最大限に消費していることがわかる。また心筋は余剰酸素を保管しておく能力を有さないもので、常に必要な酸素量を供給しうるだけの冠血流が存在することになる。通常の正常心筋では、心筋の酸素需要の変化に対応し急速に冠血流量を調節し、十分な供給を行うことが可能である。すなわち心筋酸素需要と冠血流との間には直線的な関係を認め、冠血流が2倍に増えた状態は、心筋の酸素需要が2倍に増えていることを意味するのである。

血圧が変動すれば冠灌流圧が変化することになるが、冠血流量を常に一定に保つ機能

が存在する。これを自己調節能 autoregulation と呼ぶ。大動脈平均圧の自己調節能は抵抗血管が司っており、通常カテーテルインターベンションで治療の対象となっている 3-4 mm の心筋外血管ではなく、冠動脈造影では描出不可能な 150  $\mu$ m 以下の細小動脈が冠血管調節の主体である。

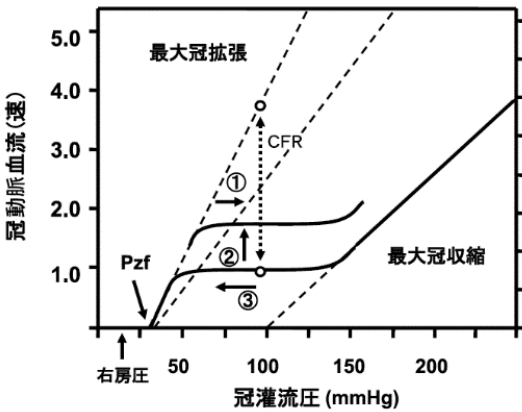


図1 冠灌流圧と冠動脈血流との関係

冠動脈には冠循環の自動調節機構があり、灌流圧が 40~130mmHg では冠動脈血流は一定に保たれる。その結果、冠循環の調節は図中の実線に沿って調節される。CFR はある灌流圧における安静時と最大冠拡張時の血流の比であり、図中の点線矢印で表わされる。それゆえ CFR は①狭窄や微小循環障害などにより冠血管抵抗が増加した場合や、②安静時血流が上昇した場合、③冠灌流圧が低下した場合でも低下する。

## ②自己調節能 autoregulation

冠血流の調節の基本は、心筋の酸素需要に対して常に酸素供給を充足すべく、冠血流が増減することである。血圧の急激な変動に対しては、冠血流は一旦対応し変化するが、その後速やかに安定した状態と同等の血流状態に回復する。この灌流圧 driving pressure

の変動に対して、心筋灌流を一定に保つ能力を自己調節能とよぶ (図 1)。

前述したごとく大動脈平均圧が 40-130mmHg の範囲内で変動しても冠灌流は一定に保たれることが示されている。その上限圧を超えれば圧に平行して冠血流は増加し、下限圧を下回れば冠血流は急激に減少する。この自己調節能により、安静時には心筋虚血が生じないように冠血流が調節される。狭窄の存在により狭窄遠位部圧が低下し、この自動調節能では代償できなくなった場合に、虚血を生じることになる。左室肥大などの症例では特に心内膜側の自己調節能の対応範囲が狭くなることもあるが、時にこの自己調節能の破綻、機能低下によって冠動脈狭窄が無いにもかかわらず虚血を生じることもありうる。

自己調節能の閾値を超えた著明な低血圧は、有効な灌流圧を維持できなくなるので、心筋虚血を生じた左室流入圧が上昇、その結果大動脈圧と左室拡張期圧の圧較差すなわち冠灌流圧のさらなる低下を生じることとなる。一旦低血圧が生じたことにより、冠循環の悪循環に入ってしまうこととなる。特に臨床的に重篤な病態である左主幹部病変を有する症例や、重症三枝疾患症例においてこのような悪循環を生じると、この悪循環を断ち病態を回復させるためには大動脈内バルーンポンピング(IABP)のような機械的補助により拡張期冠灌流圧を増やす必要がある。

## ③冠動脈狭窄前後の圧較差と冠血流の関係

正常な心筋外血管は血流に対してほとんど抵抗としては働いていないが、狭窄が存在すると抵抗を生じることになる。狭窄部断面積は指数関数的に抵抗に寄与し、狭窄長は一

次関数的に寄与する。そのほかにも狭窄の形態や、血管、病変部の硬さなども抵抗の大きさに影響を及ぼす。

血流が狭窄部を通過すると、エネルギーを損失し、その結果狭窄前後の圧較差を生じることになる。この圧較差は、血流動態的には簡易ベルヌーイの式を用いると下記の式で表わされる。

$$PG=f \cdot Q+s \cdot Q^2$$

$$f=8 \pi \mu L / A s^2 \quad s=\rho / 2(1 / A s-1 / A n)^2$$

ここで、 $Q$  は狭窄を通過する血流量、 $f \cdot Q$  は層流間における粘性摩擦による圧損失、 $s \cdot Q^2$  は正常血流が狭窄内で加速し狭窄出口にて渦状の乱流が発生することによって生じる圧損失である。

$\mu$  : 血液粘度       $L$  : 病変長  
 $A_s$  : 狭窄部断面積       $A_n$  : 健常部断面積  
 $\rho$  : 血液濃度

この式からもわかるように血流に依存して圧較差が発生する。血流が増加するとその2乗に比例して乱流による圧損失は増加し、その結果粘性摩擦による圧損失の関与は少なくなる。すなわち狭窄前後の圧較差は、ほぼ冠血流の2乗に比例して増加する。逆に血流が低下した状況では圧較差を生じにくくなる。高度狭窄が存在しても、末梢塞栓などで血流が低下した場合やガイディングカテーテルにより冠動脈入口部における血流通過が阻害された場合などでは、圧較差が小さく計測されてしまうことになる。個々の因子でもっとも狭窄前後の圧較差に寄与しているのは、狭窄部の最少血管径 (MLD) である。上記の式において狭窄部断面積の2乗に反

比例していることから、MLDの4乗に反比例することになる。これに対して、病変長の影響は1乗なのでMLDほどは大きくない。しかし非常に病変長が長くなれば、長さだけではなく狭窄内の乱流により熱エネルギーとして放出される。実際の冠動脈病変においても、IVUSの3D解析を行うと、同程度の最少内腔面積の狭窄病変であっても、狭窄長により機能的狭窄率の指標である冠血流予備量比 (FFR) は全く異なる値を呈する。

#### ④冠血流予備能

##### Coronary flow reserve (CFR)

冠血流に抵抗として影響を及ぼしている冠動脈狭窄以外の重要な因子として微小血管抵抗がある。安静時の冠血流は、心筋外血管に中等度狭窄が存在しても微小血管が拡張することにより抵抗が調節され、狭窄率が90%以上でなければ一定に保たれる。しかし安静時に微小血管がすでに拡張してしまうことにより、抵抗血管を拡張することにより得られる冠血流の最大量は50%狭窄程度より低下し始める<sup>1)</sup>(図2)。この安静時に比べ冠血流がどの程度増えるかという比を冠血流予備能 (CFR) と呼ぶ。正常では3-5であるが、2.0以下を示せば心筋外血管の狭窄が有意であることを意味する<sup>2)</sup>。しかしこのCFRは冠動脈狭窄以外にも、いわゆる微小血管障害、糖尿病、高血圧、左室肥大、心筋梗塞、心筋虚血後などにも影響を受け低下することがある。最大充血 maximal hyperemia とは、抵抗血管を最大限に拡張することにより、血流の最も増加した状態であるが、それを惹起させる方法としては、一過性の虚血による方法と薬剤による方法がある。冠動脈を閉塞した後解除すると、その虚

血を補うべく反応性充血状態となる。虚血時間に対応して充血時間の時間が限定されるが、血流の大きさはある一定の大きさ以上にはならない。20 秒以上の閉塞により、閉塞解除後に抵抗血管は最大限に拡張し、血流の大きさは最大となる。この状態を最大反応性充血 maximal reactive hyperemia とよぶ。ヒトにおいてこの最大充血状態を得るためには、カテーテルインターベンション時におけるバルーンによる冠動脈の一時的閉塞(反応性充血)による方法と、薬剤により抵抗血管の最大拡張を惹起する方法がある。欧米ではアデノシンが用いられることが多いが、日本では ATP にて代替され、他に塩酸パペリン、最近ではニコランジルがよく使用される。

心臓カテーテル法による冠血流予備能の計測には、冠血流速度計測から求める方法あるいは熱希釈による測定法がある。冠血流速度の計測は 0.014inch ガイドワイヤーの先端に Doppler センサーが装着された Doppler guidewire が用いられることが多い。Doppler 法によって冠血流速度を計測するが、計測部位の血管径が一定であれば血流速度の比は血流量の比となる。通常計測部位は心筋外血管の健常部となるため、あらかじめ亜硝酸剤を投与しておくことによって同部の血管を拡張し、血管径を一定に保つことが可能である。このことを利用し亜硝酸剤投与後に安静時血流を記録、その後最大充血時の血流速度を記録し、その血流速度の比をもって冠血流量の比、すなわち冠血流予備能を求めることが可能である(図3)。亜硝酸剤は心筋外血管のみ拡張し、細小動脈は拡張しないため、投与しても計測値に影響を及ぼすことはない。

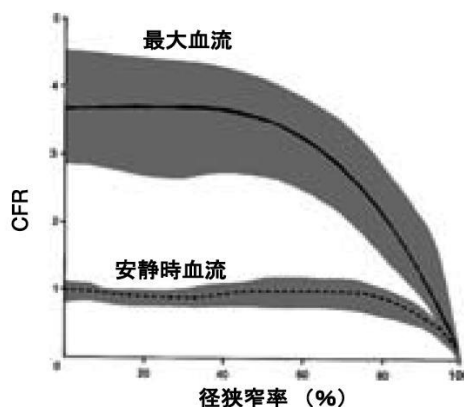


図2 冠動脈径狭窄率と安静時冠動脈血流量、CFR との関係

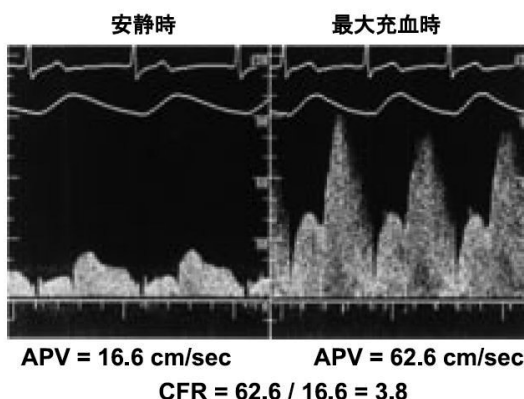


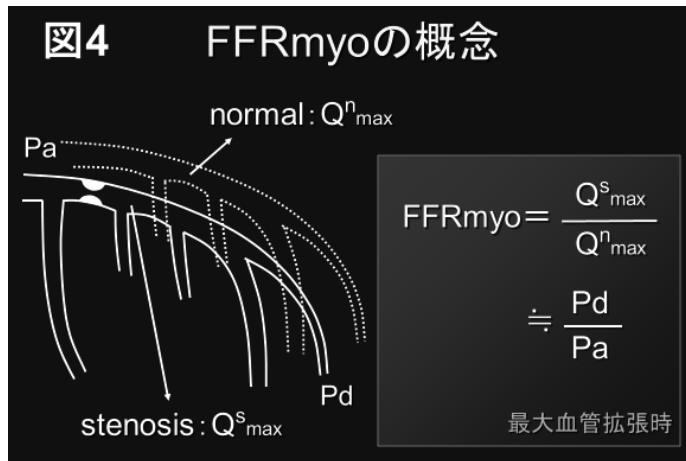
図3 冠動脈血流速による CFR の計測

健常時の安静時と最大充血時の冠動脈血流速記録を示す。最大冠動脈血流速 62.6cm/sec と安静時冠動脈血流速 16.6cm/sec との比から CFR は 3.8 と計算される。

### ⑤冠血流予備量比

#### Fractional flow reserve (FFR)

経皮的冠動脈形成術 (PCI) が導入された当初は、バルーンカテーテル先端圧を用いて冠動脈狭窄前後の圧較差を計測し、拡張後の残存狭窄の重症度評価が行われた。PCI 後の圧較差が 15mmHg 以下となることが十分な



拡張が得られたことを示す指標の一つであり、また再狭窄を低く抑える指標となりえることが1986年Leimbruberらによって報告されている<sup>3)</sup>。しかしこのバルーンカテーテルを用いた計測ではバルーン自体が冠血流を阻害してしまうこと、また当時は安静状態での計測であり(最大充血時の計測ではなかった)、境界域の判定が不正確であったことなどから、その後は行われなくなった。1991年圧センサー付きガイドワイヤー(Pressure guidewire、Radi Medical Inc.)の臨床応用は正確な狭窄前後の圧較差計測を可能とし、また冠血流予備量比の概念が導入され、冠内圧計測のリバイバルを呼ぶこととなった。

冠血流と冠内圧の関係は図1に示したごとく、安静時には自己調節能の働きによりある範囲内の血圧の変動に対してほぼ一定の血流を保っている。一方抵抗血管を最大に拡張させると、冠血流-冠内圧関係は直線となるため、冠血流の比は冠内圧の比で表わされる。この関係を利用すれば、冠動脈狭窄における圧損失の結果低下した狭窄遠位部血流量が、狭窄の存在しない場合の正常血流量に対しどの程度低下しているかという比は、大

動脈圧に対する狭窄遠位部冠内圧の比で表わされる。これをNico.Pijlsらは冠血流予備量比(FFR)とした<sup>4)5)</sup>(図4)。

$$FFR = (Pd - Pv) / (Pa - Pv)$$

Pa: 最大充血時大動脈平均圧

Pd: 最大充血時冠動脈狭窄遠位部平均圧

Pv: 冠静脈圧

ここでPa、Pdに対しPvが十分低いと仮定すると上記の式は、

$$FFR = Pd/Pa \text{ となる。}$$

正常血管ではFFRは1.0であるが、冠動脈狭窄存在時には低下し、0.75になると虚血を生じうる。このFFRはCFRに比し安静時血流の因子を用いない指標なので、大動脈圧、心拍数、心筋収縮性、安静時の血流を増加させる状況などに影響を受けず、単純に心筋外血管の狭窄を反映する指標とされている。負荷試験の結果と非常によく相関するため、中等度狭窄を認めた場合、その狭窄が虚血を生じうるか否かを心臓カテーテル室内にて評価することが可能である。また、カテーテルインターベンション治療後の拡張状

態の評価、慢性期イベントの予後予測などにおいても有用である。

## ⑥実臨床での FFR

既存の非侵襲的負荷検査、冠動脈造影検査では不十分で、FFR の良い適応となる病変・患者群とはどのようなものかを提示する。

- 1)非侵襲的負荷検査が未施行、あるいは施行が困難な症例
- 2)多枝疾患症例で最も高度な病変のみが非侵襲的負荷検査で虚血を検出されている場合の、その他の病変枝の虚血評価
- 3)高度・中等度狭窄を有するが無症状な症例 (follow up CAG、冠動脈 CT など偶発的に発見された狭窄、急性心筋梗塞発症時非責任血管に存在する病変)
- 4)胸部症状が曖昧で、中等度狭窄を有する場合
- 5)Reverse mismatch を来しやすい病変 (左主幹部、左前下行枝近位部病変)
- 6)びまん性病変・重複病変 (tandem lesion) における最も血流を阻害する部位の同定
- 7)PCI 施行時の拡張効果判定、残存病変評価などがあげられる。

まず 3)4)の高度・中等度狭窄の評価で PCI の適応に関して、現在の薬剤溶出性ステントの適応閾値としては FFR 0.80 が用いられている。DEFER 試験は、ベアメタルステント (BMS) 時代に FFR 0.75 以上の狭窄病変に対して PCI を行っても予後改善効果は得られず、PCI を defer した症例と予後は変わらないことを示した歴史的な研究である<sup>67)</sup>。エントリーされた 325 症例の 90%以上の症例で長期のフォローがされており、15 年以上の長期の予後調査も報告されている<sup>8)</sup>。FFR 0.75 以上をもって PCI を defer された

症例の予後は良好であり、FFR 0.75 以上であるにも関わらず BMS による PCI を施行された群と比較して、血行再建率は同等であり、計測血管に由来する心筋梗塞はむしろ有意に少なかったことが報告されている。しかしながら、FFR が 0.75-0.80 の中等度でいわゆるグレーゾーンを示した症例の 2 年予後を見た検討で、PCI を回避した Medical 群で高率に主要心事故(MACE)が発症したという報告<sup>9)</sup>もあり、最近では FFR 0.80 を治療閾値として採用している。しかし、この治療適応というのは、そもそもその治療方法の成績に影響を受けるので、時代により変化しうることには注意が必要である。たとえば将来的に、DES が冠動脈枝全体の動脈硬化退縮効果を有し、プラークも安定化させ、留置後の心事故発生を抑制するのであれば、FFR 0.90 でも治療対象とする時代が来るかもしれない。一方、COURAGE study<sup>10)</sup>が示したように、仮に中等度の虚血が存在しても至適内科療法(OMT)を行えば、PCI を行うことの予後改善効果が得られない可能性もある。

6)の重複病変だが、同一冠動脈内の複数の病変を評価する上で最も重要なことは、病変は互いに影響を及ぼし合うために、各々の狭窄の重症度を最初には評価できないということである。理論的には、狭窄 A と狭窄 B が同一枝に存在する場合、狭窄 B のため狭窄 A の最大血流は制限され、また逆に狭窄 A のため狭窄 B の最大血流は制限されてしまう。最大血流が得られなければ、最大の圧較差は生じず、その結果過小評価をきたす。狭窄 A が解除されて初めて、狭窄 B の真の FFR を知ることができると言える。逆も然りであり、狭窄 B が解除されて初めて、狭窄 A の真の FFR を知ることができる。

おのおのの狭窄の見かけ上の FFR (app-

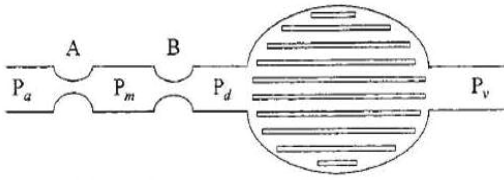


図5 狭窄A、狭窄Bがあり、Paは大動脈圧、Pmは中間冠内圧、Pdは末梢冠内圧、Pvは冠静脈圧である。

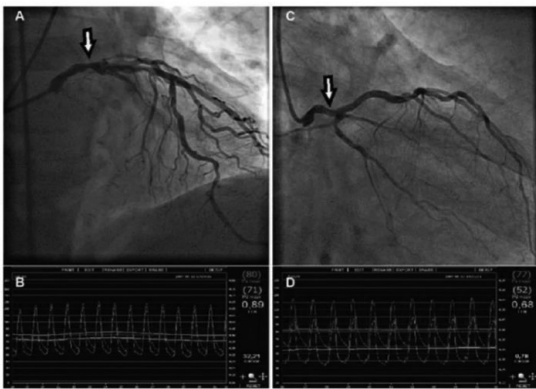


図6 冠動脈造影で有意と思われるAはFFR 0.89で虚血陰性、非有意と思われるCはFFR 0.68で虚血陽性であった。

arent FFR : FFR app) は、 $FFR(A)_{app} = P_m/P_a$ 、 $FFR(B)_{app} = P_d/P_m$  と表される(図5)が、この値はどちらも真のFFRより高く、過小評価していることが動物実験からも証明されている<sup>11)</sup>。一方各々の狭窄の真のFFRを推測するための計算式は、次のように表される。

$$FFR(A)_{pred} = \frac{P_d - (P_m/P_a)P_w}{P_a - P_m + P_d - P_w}$$

$$FFR(B)_{pred} = 1 - \frac{(P_a - P_w)(P_m - P_d)}{P_a(P_m - P_w)}$$

FFR pred : FFR の推測値 Pa : 大動脈圧

Pd : 冠動脈狭窄遠位部圧

Pm : 狭窄間の冠内圧 Pw : 冠動脈楔入圧

これらの式で得られた推測値 (FFR pred) は、実際に一方の狭窄を解除した場合のFFR、すなわち真のFFR (FFR true) に近い値をとることも動物実験により示されている<sup>11)</sup>。しかし、この公式を用いるためには冠動脈楔入圧の計測が必要である。FFR pred には側副血流の影響も受けるためであるが、冠動脈楔入圧はバルーンにより冠動脈を一時的に閉塞することにより得られる指標であり、日常臨床で計測することは非現実的である。したがって、現実的には一方の狭窄を解除して初めて、他方の狭窄の真のFFRを知る事ができると考えてよい。しかし実臨床的には、Seung-Jung Park らが、タンデム病変では $\Delta$ FFR のより大きい病変から治療して (Rule of big delta)、再度 FFR を評価することの妥当性を示している。そして不必要なステント追加留置が回避でき、良好な予後が得られると報告している<sup>12)</sup>。その際 $\Delta$ FFR のより小さい病変の最初の圧較差では、 $\Delta$ FFR のより大きい病変を治療後に、その病変が有意になるか否かは判断できないとも示されている<sup>13)</sup>。

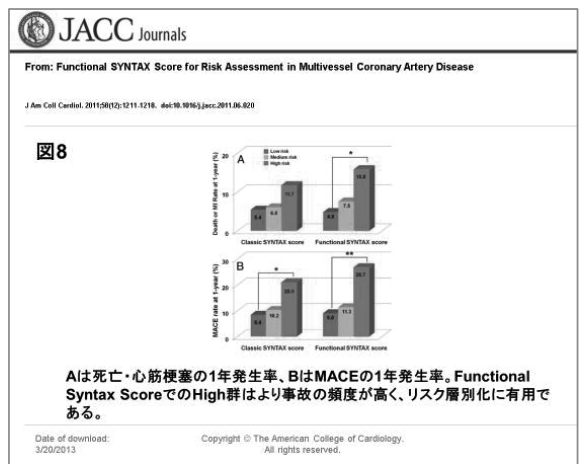
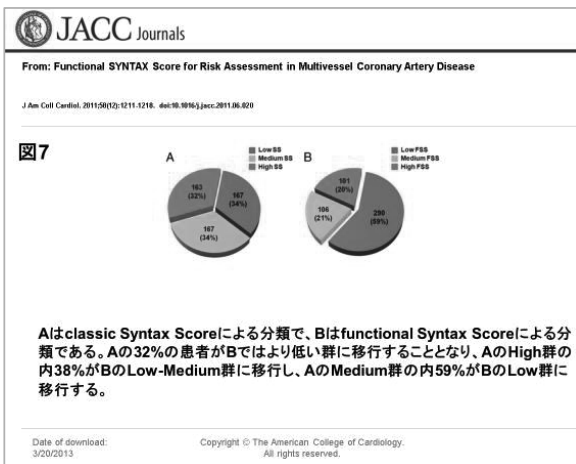
5)の左主幹部病変は、Bruyne らの報告<sup>14)</sup>により、LMT の中等度狭窄における PCI の適応決定に関しても、他の病変と同様に FFR 0.80 という閾値を用いることの妥当性が示されている。LMT では reference vessel size が分かりにくく、分岐部の分離、カテーテルにより入口部の認識にも問題があり、冠動脈造影が不確かになる。この報告では、冠動脈造影の所見から有意と判断して FFR が 0.80 以上であった症例は 15%、逆に有意でないと判断しても FFR 0.80 未満であった症



例が 16%も存在した。また、2名の経験深い術者による LMT 判定においても、26%の症例でその判定が食い違っていたとも報告されている。実際造影の所見と FFR が解離していた症例を提示する(図 6)。治療方針の決定次第によっては、生命の危機にもさらされる LMT 病変においてこそ、より FFR の評価が重要であると認識される。

2)の多枝病変であるが、FAME 試験は、造影上の多枝病変に対して造影所見に基づいて PCI を行う群 (アンジオガイド PCI 群) と FFR ガイドに FFR 0.80 以下の病変のみに PCI を行う群 (FFR ガイド PCI 群) で比較を行った試験である<sup>15)16)</sup>。1年と2年の段階で FFR ガイド PCI 群はアンジオガイド PCI 群と比較して心血管イベントが少なく、PCI に関わる医療コストのみでなく、PCI 後1年までの医療コストも少なくなることが報告された。2015年には5年時の成績が発表され、FFR ガイド PCI 群のアンジオガイド PCI 群に対する心血管イベントのアドバンテージは消えてしまったが、使用したステント数が少なく、低コストで同等な成績であることを考えると、FFR ガイド PCI の優位性が減じられるものではない<sup>17)</sup>。FAME2 試

験は安定労作性狭心症を対象として、FFR0.80 以下の病変を有する患者を至適薬物治療 (OMT) 単独群、DES を用いた PCI+OMT 群を比較している。また、エントリーされたものの FFR が 0.80 を超える病変のみであった群をレジストリー群として比較している。これまで、1年、2年、5年の結果がすべて The New England Journal of Medicine 誌に掲載されている<sup>18)20)</sup>。この間 OMT 単独群は PCI+OMT 群、レジストリー群と比較して有意に心血管イベントが多かった。PCI+OMT 群は OMT 単独群と比較して死亡率には差がなかったものの、急性心筋梗塞の発症、緊急の血行再建施行率は有意に少なかった。虚血性心疾患の治療における PCI の意義を確認できた研究である。一方、これまで欧米を中心とした大規模試験によりエビデンスが構築されてきたが、FFR に関する本邦の大規模試験は不足していた。CVIT-DEFER レジストリーは 3272 症例、3857 病変をエントリーして1年間追跡された。FFR に基づいて defer された症例の心血管イベント発生率は 3.5%であり、PCI 施行群の 6.6%と比較して有意に低く、その多くが再血行再建術の施行であり、死亡はなく、



心筋梗塞が defer 群 1 症例のみ、PCI 施行群 2 症例と低頻度であった<sup>21)</sup>。J-CONFIRM レジストリーは 1310 症例、1482 病変をエントリーし、2 年時での心血管イベントを評価した。心血管イベントの発生は 5.4%であり、その多くが再血行再建であった。ハードイベントである心臓死は 0.41%、心筋梗塞発症 0.37%と極めて低値であった。また defer した FFR 値が低いほどイベントは多く発生していた。

多枝病変の評価においては CAG による目視での評価や SYNTAX スコアによる解剖学的評価は予後予測において重要であるが、目視による評価は必ずしも機能的評価とは一致しない。多枝病変症例を FFR 0.80 以下の病変のみスコア化する functional SYNTAX スコアを計算することで、30%超の症例がより低いリスク群となり(図 7)、より鋭敏に高リスクの症例を判別することが可能となる(図 8)<sup>22)</sup>。

また、FFR は PCI 後の治療効果判定や予後予測にも有用であることが示されている。PCI 後に測定する FFR は post stent FFR といわれ、post stent FFR が低い病変は、びまん性病変が大多数であり、病変枝では左前下行枝に多い<sup>23)24)</sup>。DES 時代前の BMS 時代では、PCI 終了時の評価において、慢性期再狭窄を考慮した post FFR の目標値として、POBA 後では FFR が 0.90 以上、ステント留置後では FFR が 0.94 以上が推奨されていた。しかしながら、実臨床で post stent FFR が 0.90 以上に到達できるのは単純病変のみであり、全症例の 4 割程度であった(図 9)。PCI で見た目は良好に治療したと判断できる症例でも、post stent FFR が低い症例が存在し、そうした症例は慢性期の心血管イベント発症の高リスク群、つまり動脈硬化の進

行が高度な症例であると認識できる。

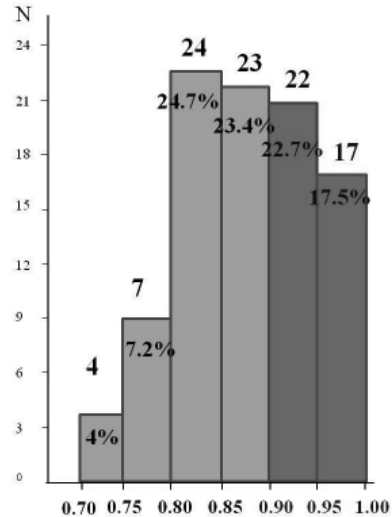


図 9 post stent FFR

### ⑦安時指標 (Resting index)

FFR 計測には、最大充血を惹起する必要があるが、その手技に際してアデノシン/ATP 末梢静脈投与では時に最大充血とならない症例があること、効果発現まで数分の時間を要すること、胸痛・血圧低下・完全房室ブロック・気管支喘息などが起こり得ることなどデメリットが多い。また、塩酸パパペリンは Torsade de Pointes の出現など副作用が出現しうるなどから敬遠する術者も多い。そこで最大充血惹起を必要としない、機能的狭窄重症度評価の指標として、瞬時冠内圧比 (instantaneous wave-free ratio : iFR) を始めとする安静時指標 (Resting index) が注目されている。

FFR は全心周期の平均圧、平均血管抵抗から平均血流を推測する方法であるのに対

し、iFR は拡張期のある一定期間 (wave free period : WFP) の、大動脈圧と冠動脈遠位部圧の瞬時の比をとるものである。iFR の概念は次の 2 つの理論的背景に基づく。WFP においては、心収縮などの影響を受けずに受動的に冠血流が流れている時相であり、圧・血流曲線が直線的となるため、圧の比から血流の比を算出する。また、高度狭窄となるまで安静時血流は一定に保たれている。この 2 つの理論・仮定が成り立つ時、iFR は FFR と同様に、狭窄重症度を定量的に評価できる。iFR は Phillips 社製の pressure guidewire にて計測可能であるが、その他のメーカーのデバイスでも安静時指標が計測可能である。Opsens 社製・Acist 社製の dPR (diastolic pressure ratio)、Boston 社製の DFR (diastolic hyperemia free ratio)、Abbott 社製の RFR (resing full cycle ratio) である。RFR 以外は拡張期指標であり、RFR は全周期における最大の瞬時圧較差を示す指標である。拡張時相・計測アルゴリズムに多少の違いはあるが、その値は RFR も含めほぼ一致しており、臨床使用においては同等に使用することが報告されている。

iFR が登場して以降その診断精度について、FFR との比較や他の機能的虚血診断法を基準として比較検討され、iFR と FFR はほぼ同等であるとされた。FFR のカットオフ値 0.80 と一致する iFR のカットオフ値は 0.89 とされた<sup>25)</sup>。iFR 0.89 をカットオフ値とした血行再建の適否決定と FFR 値 0.80 をカットオフ値にした血行再建の適否決定を比較した試験が、DEFINE FLAIR 試験と SWEDEHEART 試験である<sup>26)27)</sup>。どちらの試験も 2000 例以上をエントリーした大規模な前向きランダム化試験であり、結果は iFR による適否決定を行っても、1 年時の心血管

イベントにおいて FFR による適否決定と差はなく、iFR による適否決定の非劣性が証明され、iFR が FFR の代わりに用いることが可能であることが示された。iFR は FFR と異なり、最大充血を惹起する必要のない安静時指標であり、薬物投与が不要で、患者の不快感が出現せず、血行動態への影響もなく、さらに手技時間の短縮に結びつくことから急速に普及している。また、iFR は安静時血流での評価であるため、タンデム病変の一方を治療しても血流の変化が大きいため病変ごとの評価が可能となる。そのため引き抜き圧曲線から治療後の iFR の改善が予測できる<sup>28)</sup>。冠動脈造影と iFR の引き抜き圧曲線を同期させる co-registration システムである Sync-Vision も発売されており、PCI の治療戦略決定に有用なシステムとして期待されている。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 引用文献

- 1) Gould KL, et al: Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 33:87-94, 1974.
- 2) Miller DD, et al: Correlation of pharmacological 99mTc-sestamibi myocardial perfusion imaging with poststenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary artery stenoses. *Circulation*

- 89:2150-2160,1994.
- 3) Leimbruber et al: Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Circulation* 73:710-717,1986.
  - 4) Pijls NHJ et al: 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* 87:1354-1367,1993.
  - 5) Pijls NHJ et al: Measurements of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses. *N Engl J Med* 334: 1703-1708,1996.
  - 6) Pijls NHJ, Van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al: Percutaneous coronary intervention of functionally non-significant stenoses: 5-year follow-up of the DEFER study. *J Am Coll Cardiol* 49:2105-2111,2007.
  - 7) Bech GJW, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al: Fractional Flow Reserve to Determine the Appropriateness of Angioplasty in Moderate Coronary Stenosis. *Circulation* 103:2928-2934,2001.
  - 8) Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, et al: Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow up of the DEFER trial. *Eur Heart J* 36: 3182-3188,2015.
  - 9) Courtis J, Rodes-Cabau, Larosa E et al: Comparison of medical treatment and coronary revascularization in patients with moderate coronary lesions and borderline fractional flow reserve measurements. *Cathet Cardiovasc Diagn* 71:541-548,2008.
  - 10) Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ et al: Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: Results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 117:1283-1291,2008.
  - 11) De Bruyne B, et al: Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardial stenoses: Theoretical basis and animal validation. *Circulation* 101:1840-1847,2000.
  - 12) Seung-Jung Park, et al: Validation of Functional State of Coronary Tandem Lesions Using Computational Flow Dynamics. *Am J Cardiol* 110:1578-1584,2012.
  - 13) Hack-Lyoung Kim, et al: Clinical and Physiological Outcomes of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Serial Stenoses Within One Coronary Artery. *J Am Coll Cardiol Intv* 5:1013-1018,2012.
  - 14) Michalis Hamilos, Oliver Muller, Thomas Cuisset et al: Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left mai-

- n coronary artery stenosis. *Circulation* 120:1505-1512,2009.
- 15) Tonino PA, De Bruene B, Pijls NH et al: Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 360:213-224,2009.
  - 16) Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al: 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* 56:177-184,2010.
  - 17) Van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, et al: Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomized controlled trial. *Lancet* 386:1853-1860,2015.
  - 18) De Bruene B, Pijls NH, Kalesan B et al: Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 367: 991-1001,2012.
  - 19) De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH et al: Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 371:1208-1217,2014.
  - 20) Xaplanteris P, Fourier S, Pijls NHJ et al: Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med* 379:250-259,2018.
  - 21) Tanaka N, Nakamura M, Akasaka T et al: One-year Outcome of Fractional Flow Reserve-Based Coronary Intervention in Japanese Daily Practice-CVIT DEFER Registry. *Circ J* 81:1301-1306,2017.
  - 22) Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R et al: Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 58:1211-1218,2011.
  - 23) Kimura Y, Tanaka N, Okura H et al: Characterization of real-world patients with low fractional flow reserve immediately after drug-eluting stents implantation. *Cardiovasc Interv and Ther* 31:29-37,2016.
  - 24) Lee DM, Hwang D, Choi KH et al: Prognostic implications of relative increase and final fractional flow reserve in patients with stent implantation. *J Am Coll Cardiol Intv* 11:1091-1099,2018.
  - 25) Jeremias A, Maehara A, Genereux P et al: Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: the RESOLVE study. *J Am Coll Cardiol* 63:253-261, 2014.
  - 26) Davies JE, Sen S, Dehbi HM et al: Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med* 376:1824-1834,2017.
  - 27) Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ et al: Instantaneous

Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med* 376:1813-1823,2017.

- 28) Nijjer SS, Sen S, Petraco R et al: Pre-angioplasty instantaneous wave-free ratio pullback provides virtual intervention and predicts hemodynamic outcome for serial lesions and diffuse coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol Intv* 7:1386-1396,2014.