

冠動脈狭窄の機能的評価の臨床的意義

田中 信大

Tanaka N: The evaluation of functional severity of coronary stenosis: its clinical importance. J Jpn Coron Assoc 2006; 12: 116-120

I. はじめに

冠動脈狭窄に対する治療の目標は、あくまで症状(狭心症)の軽減と生命予後の改善である。すなわち見た目の狭窄をただ広げることが目的ではなく、心筋虚血に関連する病変を治療することが重要である。冠動脈狭窄は従来、冠動脈造影法によってその存在、重症度が評価されていたが、冠動脈造影法はあくまで管腔造影検査であるので、その病変が虚血を生じうるのかという判断は困難である。冠動脈造影によって中等度狭窄を認めた場合には、自覚症状がその狭窄に起因するものか(狭窄の解除が症状の改善につながるか)、狭窄が多枝にわたった場合それぞれの狭窄が有意であるか(すべての狭窄に対して治療が必要か)など、さまざまな状況において狭窄に起因する心筋虚血の確認が必要となる。日常の臨床においては、負荷心電図、負荷心筋シンチグラム、負荷心エコー図法などを用い、心筋虚血徴候の出現の有無によって判断されることが多いが、造影検査に先立つ負荷検査が行えない場合(不安定狭心症例)や、多枝病変で高度狭窄に伴って存在した中等度狭窄など、非侵襲的負荷検査では虚血の判定が困難な場合などでは、心臓カテーテル検査室内でそれぞれの病変枝ごとの虚血に関して評価を行わなければならない場合も少なからず存在する。

もちろん、解剖学的狭窄重症度評価法として、定量的冠動脈造影法(QCA)や血管内超音波法(IVUS)による評価は確立されているが、心筋虚血の出現には断面的な狭窄の重症度(狭窄率)のみならず、狭窄長やその灌流域の心筋の酸素需要(心筋の viability)なども影響を及ぼすと考えられ、それらを加味した狭窄の機能的評価が必要と考えられている。

冠動脈狭窄の機能的な重症度評価法として、現在では冠血流予備能(coronary flow reserve; CFR)、冠血流予備量比(fractional flow reserve; FFR)の計測が行われている。冠血流予備能の概念は1974年にGouldが提唱し¹⁾、その後徐々に浸透していったが、Doppler guide wireの出現によ

り簡便に計測できるようになり、広く臨床で応用されるようになった。また冠インターベンション(PCI)数の増加に伴って、冠動脈狭窄の機能的評価の重要性も高まってきている。本稿ではさまざまな evidence に基づいて、機能的評価の臨床的意義について考えてみたい。

II. 冠血流予備能 CFR と心筋虚血の evidence

CFRの低下は労作時の心筋虚血を生じうるが、心筋虚血を生じるカットオフ値として $CFR < 2.0$ が報告されている²⁾。しかし、CFRを低下させる原因として、冠動脈狭窄以外にも微小血管機能低下や心筋側の因子も関与するため、心筋虚血を生じうるカットオフ値としてのCFR値に関してはいくつかの値が報告されている。このことは、実際の臨床においてCFRを用いるにあたり、虚血の判定を若干困難なものにしている一因である。CFR高値は良好な灌流状態であり、虚血を生じないと考えて良いが、CFR低値は心筋虚血を生じうるが、その原因は冠動脈狭窄のみではないことに注意する必要がある。2005年にアップデートされたPCIのACC/AHA/SCAIガイドラインにおいては、30~70%の中等度狭窄を有する狭心症例において、非侵襲的負荷検査が行われていない場合、またはその結果が不明瞭な場合において、PCIの適応決定を考慮する際にCFR、FFRを評価することはClass IIaとして推奨されている³⁾。

一方、PCI後の拡張状態の評価に関しては、1997年DEBATE studyにおいて、バルーン形成術(POBA)の終了時に $\%DS \leq 35\%$ かつ $CFR \geq 2.5$ であれば、その後の再狭窄は16%と比較的低率であることが報告された(図1)⁴⁾。PCI終了時期の決定においては、解剖学的重症度の改善とともに機能的狭窄重症度の指標の改善が重要であることが認識されるきっかけとなった。

PCI後にCFRの改善が不十分な場合(CFRが低値)は、狭窄の不十分拡張が疑われるが、それ以外にも前述したごとくいくつかの因子が考えられる。しかし、逆にCFRの改善が十分であれば($CFR \geq 2.5$)、狭窄は解除され末梢までの灌流が十分に確保されたことを意味し、拡張結果が良好であることを意味する。

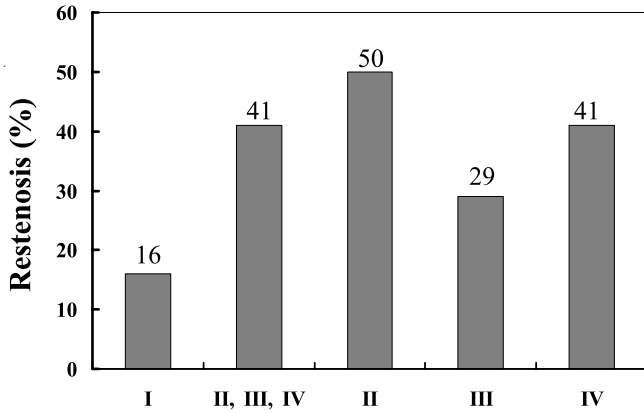


図1 POBA後のCFRと再狭窄(Serruys PW, et al: Circulation 1997; 96: 3369¹⁾より引用改変)
 I群: %DS≤35%, CFR>2.5, II群: %DS>35%, CFR>2.5, III群: %DS≤35%, CFR≤2.5, IV群: %DS>35%, CFR≤2.5

III. 冠血流予備量比 FFR と心筋虚血の evidence

狭窄以外の因子の影響をなるべく受けずに、狭窄の重症度をより特異的に反映するように考案された指標がFFRである。Pijls, De Bruyneらにより提唱され、数多くの報告がなされた⁵⁻⁷⁾。FFRとは、対象血管が正常であった場合に増えうる最大の血流量に対する狭窄存在下での最大血流量の比を表現した指標である。まったくの正常血管であれば100%(FFR=1.0)であり、FFRが0.60であるということは、その血管が正常であった場合に得られる最大血流量の60%の血液、すなわち酸素を供給しようということを意味する。また、PCIによりFFRが0.60から0.90に改善すれば、最大血流がPCI前の150%に増加したことになる。

虚血の閾値のカットオフ値としてはFFR<0.75が用いられている。De BruyneによりFFR<0.72の症例は全例負荷試験が陽性であり、負荷試験が陰性でありうるFFRの下限値は0.72であることが示された⁷⁾。Pijlsらは、PCI前後に非侵襲的負荷試験を行い、結果が陽性から陰性に改善することにより確実に虚血が存在することが確認された症例におけるFFRを検討した。PCI前のFFRは全例が0.74未満であり、かつ全例においてPCI後のFFRは0.74以上に改善した。すなわち、虚血が誘発されうるFFRの上限値は0.74であることを示した⁸⁾。また、胸痛を訴え、冠動脈造影を施行し、中等度狭窄を有した狭心症例において、全例にドブタミン負荷心エコー図、負荷心筋シンチグラム、運動負荷心電図を行い、いずれかの試験が陽性であるものを虚血陽性とし、非侵襲的検査の偽陽性、偽陰性を極力排除するようにされた対象群における検討がなされた。その結果、負荷試験により虚血が誘発される病変検出において、FFR<0.75が特異度100%、感度88%、正診率93%であり、これにより虚血の閾値としてFFR値0.75を用いることが提唱された⁶⁾。

FFRの最大の特徴は、血圧や心拍数などの血行動態、

心臓の収縮性などに影響を受けない(受けにくい)という点である⁹⁾。CFRは安静時の血流に影響を及ぼす血行動態の変化に左右されるので、FFRのほうがその数値の解釈は容易である。前述したACC/AHA/SCAIのガイドラインにおいても、病変評価に関してはCFRやrelative CFRよりもFFRのほうが良いだろうと記載されている³⁾。

IV. FFRを用いたPCIの適応決定

虚血の閾値としてのFFR値0.75を、PCIの適応決定とすることの妥当性を検討した報告がDEFER trialである。先駆けて行われたretrospective studyでは、FFR≥0.75によりPCIを施行せずに経過観察を行った症例の経過は良好であることが確認された¹⁰⁾。その後DEFER trialとして、PCIを予定されていた325症例を対象としたprospective studyが行われた¹¹⁾。対象症例は、非侵襲的な負荷試験により明らかな虚血陽性の所見がないか、あるいは単純に負荷試験が行われておらず、虚血の証明がなされていない症例である。あらかじめDEFER群とPCI施行群にランダム化し、その後PCI前に測定したFFR値により、FFR<0.75であればPCIを施行、FFR≥0.75の場合はPCI施行群ではPCIを行い、DEFER群ではPCIを施行せず経過観察とした。FFR<0.75にてPCIを施行した群では、狭心症の自覚症状は有意に高率に消失したが、心血管イベントは他の2群に比べ高率に生じた。しかし、FFR≥0.75のDEFER群、PCI施行群の2群間では、イベントフリー生存率、自覚症状の消失率はまったく有意差がなかった(表1)。この結果から、術前に虚血の証明がされていない症例においては、FFRを計測することによりどのような病変を治療すべきか(自覚症状に関連した病変はどれか)、あるいはどのような病変は治療せずに経過観察しても安全かということが判断できることが示された。

多枝病変であればその有用性はさらに高まると考えられる。多枝病変症例における非侵襲的負荷試験による虚血領域の同定は困難な場合も多い。1枝に高度狭窄を有し、他枝に中等度狭窄を有する場合、負荷心筋シンチグラムを施行しても、高度狭窄の領域の灌流異常が強く出現し、中等度狭窄領域の灌流異常が検出困難となることがある。その

表1 DEFER trial

	FFR>0.75		FFR<0.75
	Deferral	Performance	Reference
Event free survival			
12 months	92%	89%	80%
24 months	89%	83%	78%
Free from angina			
12 months	49%	50%	67%
24 months	70%	51%	80%

Bech GJ, et al: Circulation 2001; 103: 2928¹¹⁾のデータをもとに作成

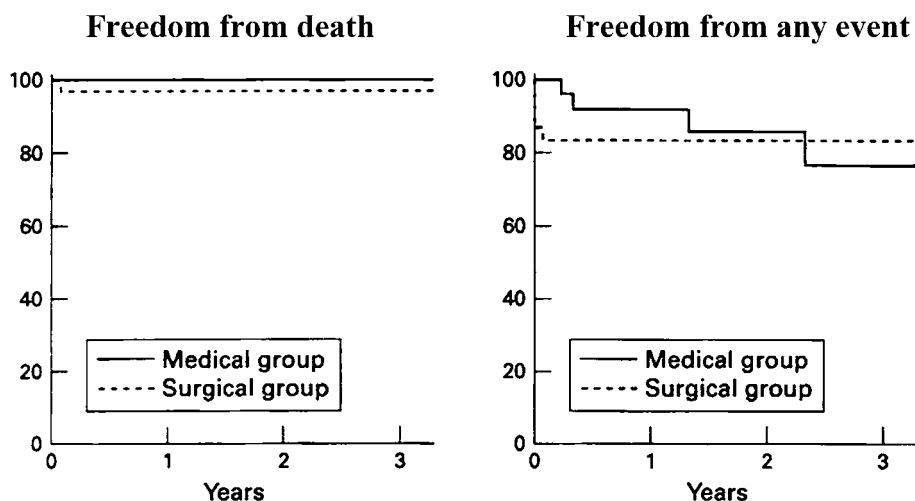


図2 左主幹部(LMT)に中等度狭窄を有する症例の生存曲線とイベントフリー生存曲線 (Bech GJ, et al: Heart 2001; 86: 547¹³⁾ より引用改変)
 Medical group は LMT に中等度狭窄を有するも FFR \geq 0.75 に基づきバイパス手術は行わず、内科的治療にて経過観察している症例(24 症例). Surgical group は LMT 中等度狭窄の FFR $<$ 0.75 のため、バイパス手術を施行した症例(30 症例).

ような場合、その領域の虚血が本当に生じないという判断は、高度狭窄を解除後にもう一度負荷心筋シンチグラムを施行せねばならなかった。もしも残存する中等度狭窄がイベントを生じうるものかをその場で判断できれば非常に有用であり、このような場合にも、基本的には通常の1枝病変の評価とまったく同様に考えて良いと思われる。中等度狭窄の FFR を計測し、その結果が FFR $<$ 0.75 の症例は、FFR \geq 0.75 の症例に比し、心イベントの発生が高率に生じるため¹²⁾、FFR 値に基づいて追加の PCI の必要性を判断することは妥当と考えられる。

中等度病変の治療方針の決定において、もっとも慎重になる必要があるのが左主幹部病変である。有意狭窄を放置すればもちろん予後は不良であるが、あまり軽度の病変にバイパスをつないでも、予後は改善しないうえに、手術自

体のリスクやバイパスの血流不良による閉塞を来すリスクを伴うことになる。Bech らは左主幹部に 40~60% 狭窄を有する 54 症例において FFR を計測し、FFR $<$ 0.75 であれば手術を施行し、FFR \geq 0.75 の症例においては内科的治療にて経過観察を行った。平均 29 カ月の観察において両群に生存率、イベントフリー生存率に有意な差はなく(図 2)、左主幹部病変においても心筋虚血閾値として FFR 値 0.75 を用いることが可能であることを示した¹³⁾。

V. PCI 終了時の拡張効果判定における FFR

POBA の時代においては、終了時の獲得内腔面積の評価は急性期予後(急性冠閉塞)、慢性期予後(再狭窄)に直結してくる。FFR \geq 0.90 で終了すれば、FFR $<$ 0.90 の症例に比べて再狭窄を約 50% 減らすことが可能であり、FFR \geq 0.90 を目標とすることが推奨されている¹⁴⁾。実際、われわれのデータでも慢性期心イベントの発生は FFR \geq 0.90 の症例において FFR $<$ 0.90 の症例に比し有意に低かった(11% vs 30%)¹⁵⁾。また、終了時の FFR が低値な症例ほど慢性期に心イベントを生じており(図 3)、より良好な FFR 値を目指して治療を進めていくことが推奨された。

ステント留置後には獲得内腔面積のほか、ステントストラットの圧着状態、正円形の拡張が得られることが重要とされている。ステント(Wiktor-i stent)を 8 気圧にて留置し、その後 2 気圧ずつ拡張圧を上げていき、それぞれの拡張後に IVUS と FFR の計測を施行したところ、IVUS 上の良好な拡張を表すクライテリアを満たした際の FFR 値は 0.94 であった¹⁶⁾。一方で、多施設にて行われたステント留置後の IVUS と FFR の比較研究では、留置後に FFR $<$ 0.96 であれば IVUS のクライテリア(minimum stent area \geq 7 mm²あるいは percent area expansion \geq 90%)を満たしてい

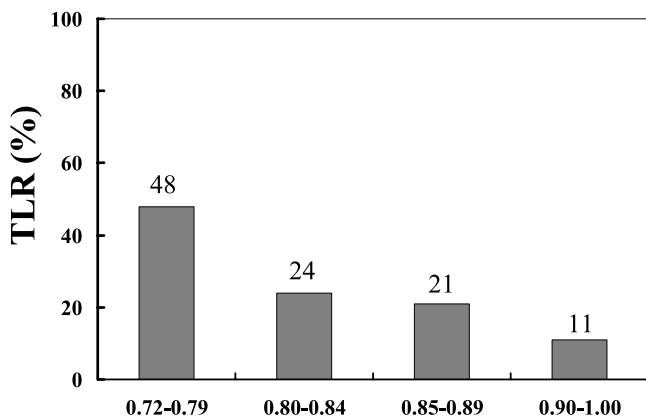


図3 POBA 後の FFR と再狭窄(平出 大, ほか: Jpn J Interv Cardiol 2005; 20: 318¹⁵⁾ より引用改変)
 POBA 後の FFR \geq 0.90 であれば TLR(target lesion revascularization) 11%と、FFR $<$ 0.90 の症例に比べ有意に低率であった。

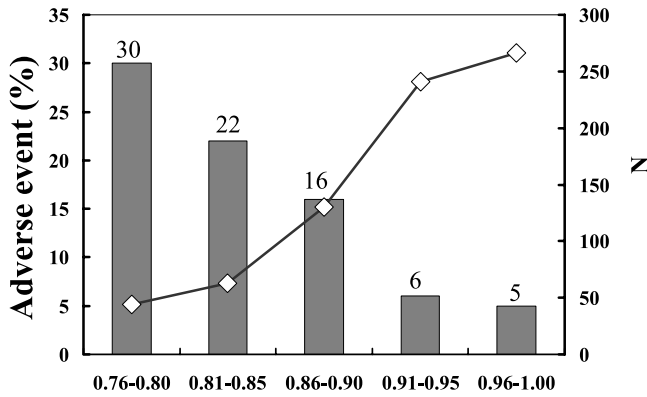


図4 スtent留置後のFFRと心イベント (Pijls NHJ, et al: Circulation 2002; 105: 2950¹⁸⁾ より引用改変)
 Stent留置後のFFR>0.95であれば心イベント発生率5%であり、FFR≤0.95の症例はイベント発生のodds比が2.8であった。

ないことを予測し、逆にFFR≥0.96の場合にもIVUSのクライテリアを満たしていないことがあり(predictive accuracyが低い)、注意が必要であることが指摘されている¹⁷⁾。しかし実際の症例で、Stent留置後にFFRがほぼ正常化(FFR≥0.96)する症例は決して多くはなく、FFR post stent registry(8カ国、15施設参加の multicenter registryで750症例登録)においても、FFR≥0.96となったのは35%の症例のみであった¹⁸⁾。最終のFFR値が0.91以上であればbare metal stentとしてはほぼ満足できるMACE(major adverse cardiac event)発生率であり、FFRはStent留置後の予後を探るうえで強力な予測因子であることが示された(図4)。

VI. FFR based intervention (FBI)

薬剤溶出Stent(DES)の出現した現在においても、心筋虚血の証明されていない病変へのPCIが有益であるというevidenceはない。心筋虚血が証明された病変に対して治療を行うこと、また、慢性期の良好な成績が少しでも期待できる結果で終了すること、さまざまなevidenceに基づいて治療を進めるevidenced based medicine(EBM)を遂行することが重要とされている。実際には、個々の症例に当たるとEBMですべてを決定することは困難で、時に違う方向性のほうが正しいと思われる場面に遭遇することもあるが、なるべくひとつの確固たる方向性に基づいて治療を進めていくことが重要である。そのなかで、FFRに基づいて治療方針を決定していくFFR based intervention(FBI)は、本文中で紹介したFFRのさまざまなevidenceを心カテ室内、時にPCI中の判断、終了時期の決定などに応用しようというもので、FBIの推進がひいてはより良い治療につながると考えている。

文 献

1) Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW: 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* 1974; **33**: 87-94

2) Miller DD, Donohue TJ, Younis LT, Bach RG, Aguirre FV, Wittry MD, Goodgold HM, Chaitman BR, Kern MJ: Correlation of pharmacological 99mTc-sestamibi myocardial perfusion imaging with poststenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary artery stenoses. *Circulation* 1994; **89**: 2150-2160

3) Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB III, Morrison DA, O'Neil WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO, Antman EM, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B: ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; **113**: e166-e286

4) Serruys PW, di Mario C, Piek J, Schroeder E, Vrints C, Probst P, de Bruyne B, Hanet C, Fleck E, Haude M, Verna E, Voudris V, Geschwind H, Emanuelsson H, Muhlberger V, Danzi G, Peels HO, Ford AJ Jr, Boersma E: Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short- and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty: the DEBATE Study (Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe). *Circulation* 1997; **96**: 3369-3377

5) Pijls NHJ, van Son JAM, 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

6) Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels K, van Der Voort PH, Bonnier HJRM, Bartunek J, Koolen JJ: Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; **334**: 1703-1708

7) De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR: Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995; **92**: 39-46

8) Pijls NHJ, Van Gelder B, van der Voort PH, 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

9) De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Pijls NHJ, Heyndrickx GR, Wijns W: Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans: feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation* 1996; **94**: 1842-1849

10) Bech GJ, De Beuyne B, Bonnier HJ, 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

- 11) 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
- 12) Chamuleau SA, Meuwissen M, Koch KT, van Eck-Smit BL, Tio RA, Tijssen JG, Piek JJ: Usefulness of fractional flow reserve for risk stratification of patients with multivessel coronary artery disease and an intermediate stenosis. *Am J Cardiol* 2002; **89**: 377–380
- 13) Bech GJ, Droste H, Pijls NHJ, De Bruyne B, Bonnier JJ, 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
- 14) Bech GJ, Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels KH, Michels HR, Bonnier HJ, Koolen JJ: Usefulness of fractional flow reserve to predict clinical outcome after balloon angioplasty. *Circulation* 1999; **99**: 883–888
- 15) 平出 大, 田中信大, 高沢謙二, 山科 章: 冠血流予備量比を用いた冠動脈形成術後心血管イベントの予測. *Jpn J Interv Cardiol* 2005; **20**: 318–323
- 16) Hanekamp CE, Koolen JJ, Pijls NHJ, Michels HR, Bonnier HJ: Comparison of quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound, and coronary pressure measurement to assess optimum stent deployment. *Circulation* 1999; **99**: 1015–1021
- 17) 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
- 18) Pijls NHJ, Klauss V, Siebert U, Powers E, Takazawa K, Fearon WF, Escaned J, Tsurumi Y, Akasaka T, Samady H, De Bruyne B: Fractional Flow Reserve (FFR) Post-Stent Registry Investigators: Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multi-center registry. *Circulation* 2002; **105**: 2950–2954