

## 冠循環と FFR（心筋血流予備量比）

京都第二赤十字病院 循環器内科

藤田 博

**要旨：**心筋血流予備量比（FFR<sub>myo</sub>）とは標的血管の最大心筋血流量とその狭窄を完全に解除した場合（センサーとカテーテル先端圧の間の抵抗が0となった場合）の最大心筋血流量の比と言い換えることができる。心筋血流イメージングの血流欠損が非標的枝との相対的血流分布であるのに対して、標的血管の心筋血流に関する絶対的指標である点が2つの概念の相違点である。FFR<sub>myo</sub>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<sub>myo</sub>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<sub>myo</sub>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DEFFER study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<sub>myo</sub>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（治療しない方がよい）ことを示した。また一方でFFR<sub>myo</sub>が0.80未満の病変に関して、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。

**Key words：**心筋血流予備量比（FFR）、冠循環、冠動脈インターベンション

### 冠 循 環

#### 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8-10 ml/min/100gと骨格筋の酸素需要（0.5 ml/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ため、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つかさどっており、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  $\mu\text{m}$  以下の細小動脈が冠血管調節の主体である。

## 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 40–130 mmHg 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があるが、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がありうる。

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



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 40–130 mmHg 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。

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、狭窄部の最小血管径 (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、日本では最近までアデノシンが使用できなかったため ATP にて代替される。アデノシン、ATP の冠内投与は使用しやすい反面、持続時間が短いこと、最大充血を得るのに通常使用量の 50  $\mu\text{g}$  以上必要な症例が約 8% 存在することなどの短所も存在する。

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 0.014 inch 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

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 62.6 cm/sec と安静時冠動脈血流速 16.6 cm/sec との比から CFR は 3.8 と計算される。

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。

#### ⑤冠血流予備量比 Fractional flow reserve (FFR)

経皮的冠動脈形成術（PTCA）が導入された当初は，PTCA 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。PTCA 後の圧較差が 15 mmHg 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ひとつであり，また再狭窄を低く抑える指標となりえることが 1986 年 Leimgruber 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



図4 FFRmyo の概念

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、慢性期再狭窄の予測などにおいても有用である。

### 臨床での FFR

COURAGE study の報告や遅発性血栓症 (VLST, LST) の問題から、カテーテル治療の長期予後に及ぼす影響が見直されるようになってきた。狭い所を闇雲に拡げるといふ Oculo-Stenotic Reflux の治療が、必ずしも良い結果につながらないということは明白である。PCI の目的はあくまで狭心症の解除、または生命予後の改善である。PCI を行うことによる副次イベントの危険発生確率と、PCI を施行せずに見た場合の生命に危険を及ぼす確率との兼ね合いが重要となる。PCI 回避の判断を、より客観的に行うための指標として、冠血流予備量比 (FFR) を用いた虚血の評価がある。適応からエンドポイントに至るまで、ここでは日常の PCI での FFR の活かし方を提示したい。

#### ① PCI 適応決定について

FFR が PCI 適応の決定に際して有用な病変として、

- 1) 中等度病変の評価
- 2) 造影上分離困難な複雑病変の評価
- 3) 重複病変 (tandem lesion) の評価
- 4) び慢性病変 (diffuse lesion) の評価
- 5) 左主幹部病変の評価
- 6) 多枝病変における病変ごとの PCI 適応と責任病変の同定
- 7) バイパス病変

などがあげられる。

まず 1) 2) の中等度病変・複雑病変の評価で PCI の適応に関して、基本的には虚血陽性の FFR 0.75 未満と考えると良い。DEFER study<sup>6)</sup>において、FFR 0.75 以上で PCI 治療を回避した症例の予後は 5 年でも非常に良く、心臓死や心筋梗塞の発生率は年間 1% に満たず、PCI を施行した症例より良いという結果がある。自施設においても、FFR 0.75 以上のため PCI を回避した陳旧性心筋梗塞 34 例の検討において、心事故の発生率は 3 年間で 8% であった。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>7)</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>8)</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。

3)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ということを知っておかなければならない。

おのおのの狭窄の見かけ上のFFR (apparent FFR: FFR<sub>app</sub>) 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>9)</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<sub>pred</sub>: FFRの推測値      P<sub>a</sub>: 大動脈圧

P<sub>d</sub>: 冠動脈狭窄遠位部圧      P<sub>m</sub>: 狭窄間の冠内圧      P<sub>w</sub>: 冠動脈楔入圧

これらの式で得られた推測値(FFR<sub>pred</sub>)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<sub>true</sub>)に近い値をとることも動物実験により示されている<sup>9)</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<sub>pred</sub>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。Seung-Jung Parkらは、Computational Flow Dynamicsを用いて、タンデム病変には、△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。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>10)</sup>。その際△FFRのより小さい病変の最初の圧較差では、△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>11)</sup>。

有意な病変を治療後にgradualな圧較差が出現してきた興味深い症例を提示したい。症例は81歳男



図5

狭窄A、狭窄Bがあり、P<sub>a</sub>は大動脈圧、P<sub>m</sub>は中間冠内圧、P<sub>d</sub>は末梢冠内圧、P<sub>w</sub>は冠静脈圧である。

性、診断は陳旧性心筋梗塞(下後壁)、冠危険因子として高血圧症がある。過去に左前下行枝#6-#8にPromus 3.0/23 mm, 2.5/28 mm, 2.5/23 mmが、回旋枝#11にNobori 3.0/18 mmが、右冠動脈#1-#2にTaxus 3.5/16 mm, 3.0/12 mm, Endeavor 3.5/18 mm, 3.0/18 mmが留置されている。今回の造影では左主幹部#5 25-50%狭窄を認めた(図6)。冠内圧引き抜き曲線では、LADからの引き抜きで

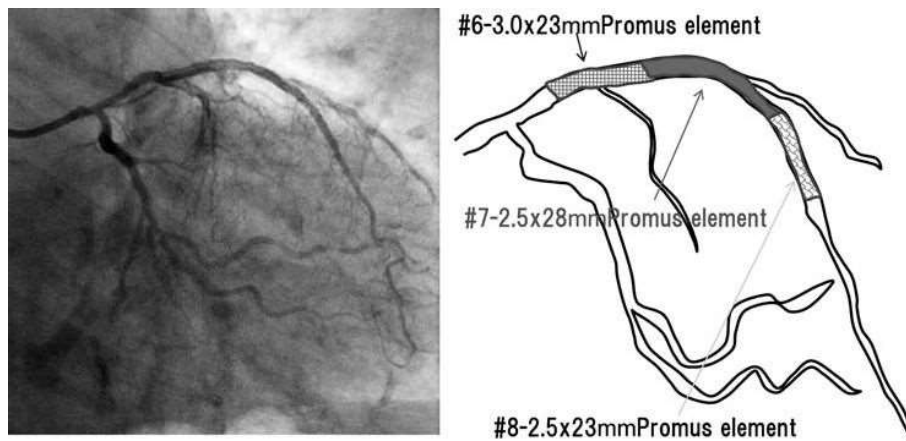


図 6

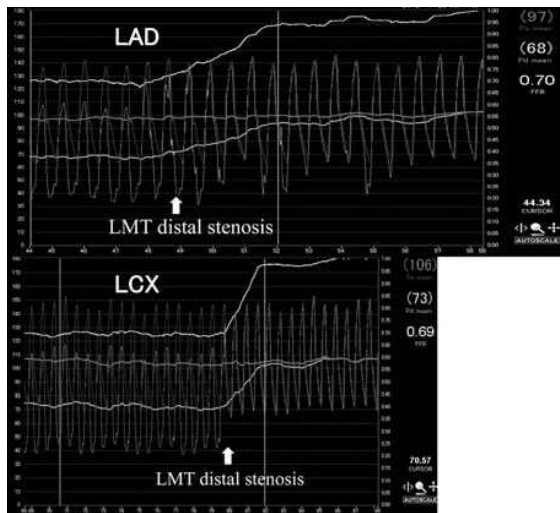


図 7

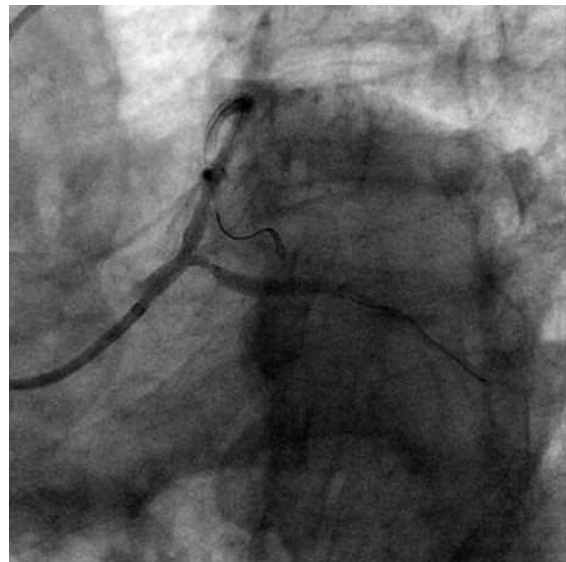


図 8

FFR は 0.70 で虚血は陽性，圧較差は LMT のみであった。LCX からの引き抜きでも FFR は 0.69 で圧較差は LMT のみであった(図 7)。LMT にまたぎステントで Promus 3.5/16 mm を留置し，3.0 & 2.5 mm のバルーンで KBT 施行して終了した(図 8)。再度 FFR 測定したところ，LAD 方向で FFR 0.80，LCX 方向で 0.95 と値に解離が生じ，LAD からの引き抜きでは手技前にはなかった LAD ステント内での gradual な圧較差が生じていた(図 9)。狭窄 A と狭窄 B といった明らかな Tandem 病変でなくとも，狭窄 B が長いステント内(狭窄なし)という状況で，diffuse な圧較差が生じてきた興味深い一例である。この現象は LAD に対する PCI のエンドポイントで，なかなか FFR が上らないことを説明できる一要因であると思われる。

4) のび慢性病変については，糖尿病患者の枯れ枝状冠動

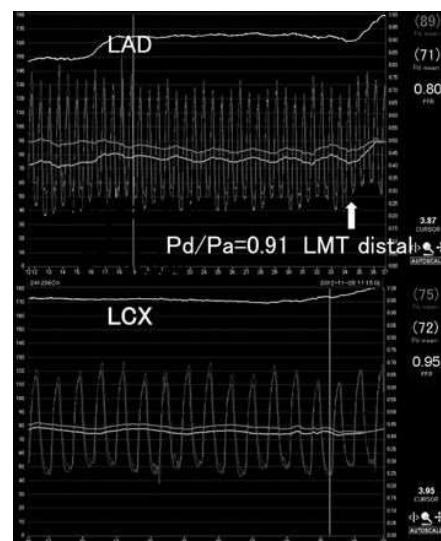


図 9



脈を想定すると良い。特に、Bare Metal Stent(BMS)時代では、diffuse lesion でも引き抜き圧が one point で変わるタイプの病変は、spot stenting が推奨されたが、diffuse lesion で引き抜き圧が gradual に変化するタイプの病変は、PCI の仕上がりが難しくまたそのような病変に対する再狭窄率も高く、できるだけ PCI を回避すべき病変として認識されていた。しかし DES 時代になり、引き抜き圧が gradual に変化するタイプの病変においても、DES を長めに留置する戦略により、ある一定の成績は得ることができ、適応が拡大された病変と考えて良い。また、小血管に対しても DES を留置することによる再狭窄率も低く、虚血症状がある以上適応が拡大された病変であると考えて良い。

5) の左主幹部病変は、Bruyne らの報告<sup>12)</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 10)。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うる 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。

6) の多枝病変であるが、FAME study が Angio-guided PCI と比較して FFR-guided PCI の有用性を示したのが最もインパクトが大きい<sup>13)</sup>。1年の経過観察で全死亡では差がなかったものの、死亡・心筋梗塞・再血行再建で有意に予後が改善した (18.3% vs 13.2%)。また費用効果もあり、ステント本数は 2.7本から 1.9本に減少できた。それは Angio-guide の狭窄度 $\geq 50\%$ での PCI は明らかに過大評価であり、不必要なステント本数が増えることを物語る。実際 FAME の substudy で、Angio-guide での 3 VD の内、MPI や FFR を用いて評価した Functional 3 VD はたった 14%、Angio-guide での 2 枝・3 枝 (MVD) の内、Functional MVD も 46% のみであった<sup>14)</sup>。また、従来解剖学的指標であり病変の複雑性を示す Syntax Score であるが、その枝毎に FFR を測定し有意である枝のみでの Score をカウントする

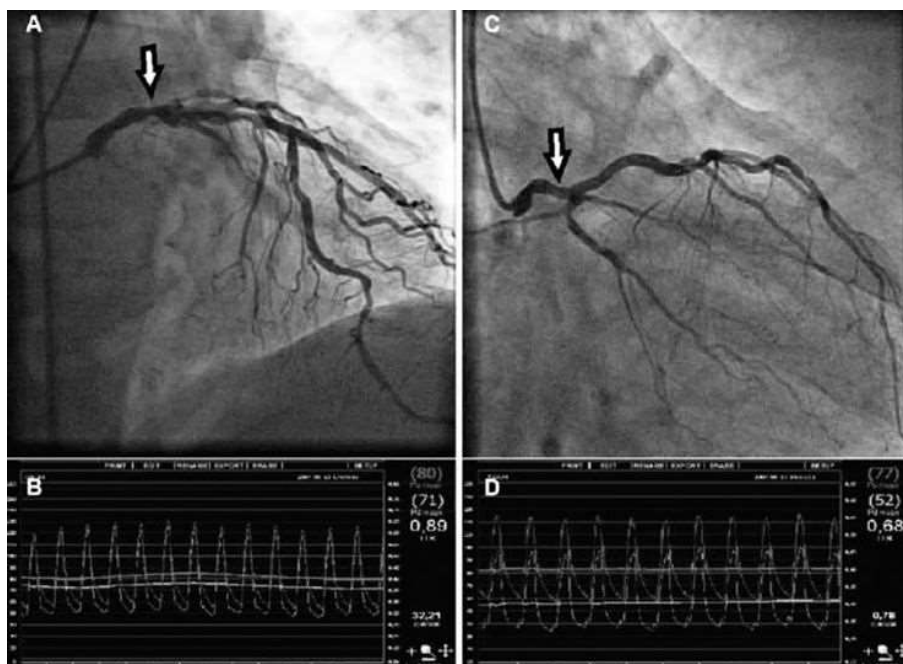


図 10

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。





図 11

A は classic Syntax Score による分類で、B は functional Syntax Score による分類である。A の 32% の患者が B ではより低い群に移行することとなり、A の High 群の内 38% が B の Low-Medium 群に移行し、A の Medium 群の内 59% が B の Low 群に移行する。

Functional Syntax Score が提唱された<sup>15)</sup>。それによると Classic Syntax Score で High Score 群は 32%、Medium Score 群 34%、Low Score 群 34% の FAME 患者群が Functional Syntax Score では High 群 20%、Medium 群 21%、Low 群 59% となり、実に 32% の患者がより低スコア群に変わったと述べられている (図 11)。また High Score 群の 1 年間の MACE は Classic Syntax で 15.8% が Functional Syntax では 26.7% と上がり、よりリスク層別化には有用であると結論されている (図 12)。Syntax study で 1 年間の MACE が、CABG で 11.5% であるのに対し PCI は 19.2% と劣勢であった PCI であるが、Functional Syntax Score を用いて Low-Medium 群を PCI の対象とした場合に MACE は 9.6% であり、CABG に対しての非劣勢を示すことができるかもしれない。LAD 近位部や LMT を含む多枝疾患で、FFR-guide の PCI と CABG を 600 例ずつランダム化して、5 年間の MACE を観察する FAME 3 study が進行中であり、その結果が注目される。

7) のバイパス病変については、FAME study では除外されており、過去にもまとまった報告が少なく、FFR が有用か否か不明となっている。だがしかし、当施設での経験では、バイパス灌流域を考慮した虚血が認識でき、判断しにくい吻合部位の狭窄度やバイパスグラフト全体の圧較差も分かるため、FFR の評価は極めて重要であると考えている。また Botman らの報告では、有意病変でない血管に対するバイパスの開存率は不良であることが分かっている<sup>16)</sup>。

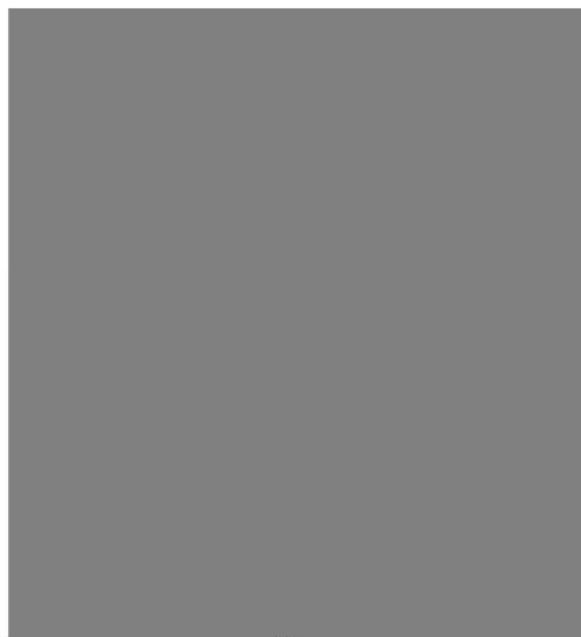


図 12

A は死亡・心筋梗塞の 1 年発生率、B は MACE の 1 年発生率。Functional Syntax Score での High 群はより事故の頻度が高く、リスク層別化に有用である。

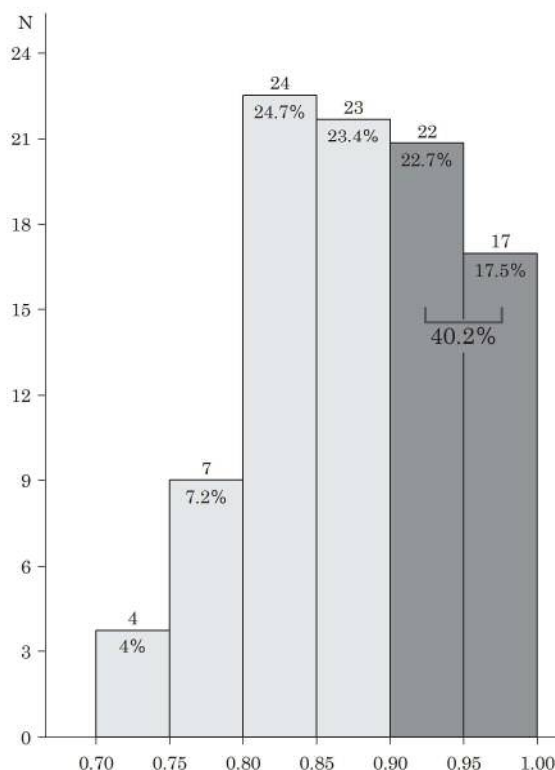


図 13

## ②エンドポイントについて

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 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<sup>17)</sup>。しかしながら、当施設の検討では 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 13)。多くの症例では治療対象病変以外にも主に遠位部に圧較差を残存させており (図 14)、標的動脈枝全体としては目標に到達することはできなかった。

それでは、DES が導入されてから、特に慢性病変に対する適応が拡大されつつある中で、エンドポイントはどのように変化しただろうか？ DES 留置後の至適 FFR を明確に論ずることはまだできないが、FFR がより高く終了すればするほど主要心事故 (MACE)、TVR は低くなるという事実もある<sup>18)</sup>ので、0.90 を理想目標に、たとえできなくても PCI の適応 Cut-off 値となりえる 0.80 を最低目標とする戦略が妥当ではないかと考えている。また当施設の検討において、DES 後造影上の再狭窄を予測する因子として、FFR 0.80 未満があることも分かっている。しかし一方、ステント内で引き抜き圧が大きく変化するような症例では、ステント不拡張が考えられ、ステント血栓症につながる可能性もあり、必ず高圧拡張なりの追加処置が必要と考えられる。

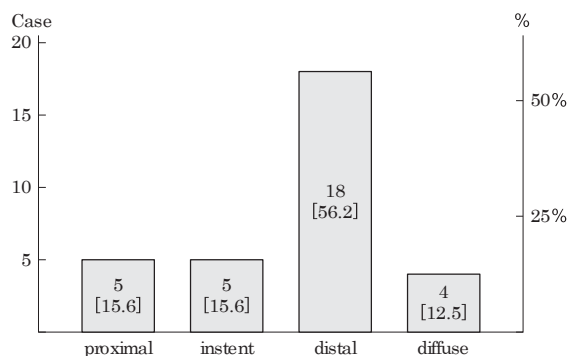


図 14

## 参 考 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* 1974; 33: 87-94.
- 2) Miller DD, et al. Correlation of pharmacological 99 mTc-sestamibi myocardial perfusion imaging with poststenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary artery stenoses. *Circulation* 1994; 89: 2150-2160.
- 3) Leimbruber et al. Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Circulation* 1986; 73: 710-717.
- 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* 1993; 87: 1354-1367.
- 5) Pijls NHJ et al. Measurements of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334: 1703-1708.
- 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* 2007; 49: 2105-2111.
- 7) Curtis 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* 2008; 71: 541-548.
- 8) 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* 2008; 117: 1283-1291.
- 9) De Bruyne B, et al. Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardial stenoses: Theoretical basis and animal validation. *Circulation* 2000; 101: 1840-1847.
- 10) Seung-Jung Park, et al. Validation of Functional State of Coronary Tandem Lesions Using Computational Flow Dynamics. *Am J Cardiol* 2012; 110: 1578-1584.
- 11) Hack-Lyong Kim, et al. Clinical and Physiological Outcomes of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coro-

- nary Intervention in Patients with Serial Stenoses Within One Coronary Artery. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012 ; 5 : 1013-1018.
- 12) Michalis Hamilos, Oliver Muller, Thomas Cuisset et al. 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.
  - 13) Pin A. L. Tonino, et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 213-224.
  - 14) Narbeh Melikian, BSc, et al. Fractional Flow Reserve and Myocardial Perfusion Imaging in Patients With Angiographic Multivessel Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010 ; 3 : 307-314.
  - 15) Chang-Wook Nam, et al. Functional SYNTAX Score for Risk Assessment in Multivessel Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2011 ; 58(12) : 1211-1218.
  - 16) Botman CJ, Shonberger J, Koolen S, et al. Does stenosis severity of native vessels influence bypass graft patency? A prospective fractional flow reserve-guided study. *Ann Thorac Surg* 2007 ; 83 : 2093-2097.
  - 17) Bech GJ, et al. Usefulness of fractional flow reserve to predict clinical outcome after balloon angioplasty. *Circulation* 1999 ; 99 : 883-888.
  - 18) Nico H. J. Pijls, et al. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow up - A multi-center registry -. *Circulation* 2002 ; 105 : 2950-2954.

## Coronary Circulation and Fractional Flow Reserve (FFR)

Department of Cardiology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital

Hiroshi Fujita

### Abstract

The myocardial fractional flow reserve (FFR<sub>myo</sub>) 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. The FFR<sub>myo</sub> 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<sub>myo</sub> 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<sub>myo</sub> is more than 0.80. Although the presence of ischemia in the perfusion area can be assessed with the FFR<sub>myo</sub>, 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<sub>myo</sub> 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<sub>myo</sub>, 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<sub>myo</sub> 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