

令和元年6月19日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09093

研究課題名(和文) 拡張期心筋血流予備量比による心筋虚血評価の有用性と臨床応用

研究課題名(英文) Clinical validation and usefulness of diastolic myocardial fractional flow reserve in the assessment of myocardial ischemia

研究代表者

赤坂 隆史 (Akasaka, Takashi)

和歌山県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：70322584

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：新たな心筋虚血評価の指標として拡張期心筋血流予備量比(diastolic myocardial fractional flow reserve: d-FFR)の計測法を開発し、臨床的有用性を検討した。FFR計測時の圧波形からd-FFRを計測できるソフトウェアを開発した。多施設共同で「Diastole研究」として、心筋シンチをゴールドスタンダードとしたd-FFR・FFRの診断精度を検討し、予定症例450例(有効解析症例413例)の登録を2019年5月23日に完了した。d-FFR・心筋シンチをそれぞれコアラボで解析し、FFRを含めた総合解析の成果を、学会報告・論文投稿の予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心筋虚血指標として平均冠動脈内圧を用いた心筋血流予備量比(FFR)が用いられているが、冠動脈内圧-血流関係からは拡張期FFR(d-FFR)がより正確な心筋虚血の指標と考えられる。本研究ではd-FFRを計測するソフトウェアを開発し、d-FFRとFFRの診断精度を心筋シンチグラフィをゴールドスタンダードとして比較する多施設共同研究を完了し、解析中である。d-FFRが心筋虚血評価に優れていることが証明されれば、d-FFRが新たな心筋虚血指標とされ、計測ソフトウェアの有用性が評価される可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Measurement system of diastolic myocardial fractional flow reserve (d-FFR), which was thought to be a new index of myocardial ischemia, has been developed using pressure recordings of FFR, and usefulness of it was assessed in clinical practice. Prospective registry named DIASTOLE study was performed in 450 cases, who were referred to coronary angiography due to angina pectoris, for estimating the diagnostic accuracy of d-FFR and FFR compared with the results of myocardial perfusion images as a gold standard. The registry was just completed, and the data were started to analyze in core laboratories. Final results would be presented in several scientific meetings and could be published in some journals in the near future.

研究分野：医学

キーワード：冠内圧 心筋血流予備量比 心筋虚血 心筋シンチグラフィ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

冠動脈疾患は、心筋虚血の有無を判断する機能的評価法と冠動脈狭窄の程度に基づく解剖学的評価法とを用いて診断され、治療法の適応を決定してきた。しかし、最近の大規模試験では、治療法の適応決定は解剖学的評価法に基づく判断よりも心筋虚血の有無に基づく機能的評価法を用いた判断の方が優れており、予後改善効果が大いことが示されている (Circulation 2001;103:2928-2934, Circulation 2003;107:2900-2907, N Engl J Med 2009;360:213-24)。心筋虚血の有無を判断する機能的評価には、非侵襲的な負荷心筋シンチグラフィや負荷心エコー、パーフュージョン MRI、PET などがあるが、いずれも高価な装置や放射性物質管理などの問題があり、あらゆる施設で容易に施行できる環境ではない。近年、臨床応用された冠内圧計測を用いた心筋血流予備量比 (myocardial fractional flow reserve:FFR) は、冠動脈造影時や冠動脈インターベンション時に圧ワイヤーを用いて容易に計測でき、心筋虚血を来しうる冠動脈病変を検出することに優れており、FFR を用いて施行した冠動脈インターベンションは、冠動脈造影のみで適応を判断した場合より良好な成績を示す (N Engl J Med 2009;360:213-24) ことや FFR で心筋虚血を示す症例は内服治療ではなく冠動脈インターベンションを適応することで予後を改善する (N Engl J Med 2012;367:991-1001) ことなどが報告されている。このように、FFR を用いた冠動脈病変の機能的評価の重要性が証明され、ヨーロッパ心臓病学会のガイドラインでは Class I に推奨されている (Eur Heart J 2013;34:2949-3003)。

FFR の概念は冠灌流圧 - 冠血流関係で説明され、この関係は心室拡張期にのみ成立することが証明されている (Circ Res 1978;43:92-101)。しかし、FFR の計測には収縮期・拡張期を含めて平均した冠動脈平均圧を用いており (N Engl J Med 1996;334:1703-1708, Circulation 2000;102:2371-2377)、本来の冠灌流圧 - 冠血流関係の成立する拡張期圧を用いていないことから論理的に限界があり、FFR:0.75-0.80 は虚血評価の境界領域とされることがや、左室肥大や冠微小循環障害が強い症例では FFR による心筋虚血証明に問題を生じることなど、FFR の限界も報告されている。我々は、心筋虚血評価には拡張期の FFR (diastolic FFR:d-FFR) が理論的に正しく、心筋虚血の診断精度が高いことを示そうと試み、FFR や冠血流予備能 (coronary flow reserve: CFR) に比して d-FFR の方が診断精度が高いことを証明した経緯があるが、症例数の不足や研究の方法の限界などにより FFR と d-FFR の診断精度に有意差があることまでを十分に提示できなかった (Circulation 2000;102:2365-2370)。

最近、安静時の瞬時瞬時の拡張期冠灌流圧 - 冠血流関係だけを用いた instantaneous wave-free ratio:iFR という新たな指標が提唱され (J Am Coll Cardiol. 2012;59:1392-402)、あらためて拡張期冠灌流圧 - 冠血流関係の重要性が認識されている。iFR 計測では、拡張期の冠血管抵抗が最低であるために、iFR を計測する際に最大充血を誘発する必要がないとされている。しかし、その後の検討では FFR では最大充血を誘発しても収縮期の冠血管抵抗が上昇することもあり、必ずしも冠血管抵抗全体が最低になっていない可能性があるが、iFR の時相では最大充血により安静時より冠血管抵抗が低下していることが判明しており (J Am Coll Cardiol 2013;61:1409-20)、iFR のコンセプトより最大充血時の iFR:iFRa または d-FFR の方が理論的に正しい可能性がある。しかし、FFR と iFR あるいは安静時 Pd/Pa (冠動脈狭窄遠位圧/狭窄近位圧) の有用性・虚血検出精度に関する比較試験は数多くなされているが、FFR と d-FFR の比較検討は多数例ではなされていない。

以上の背景から d-FFR が心筋虚血評価に最も理論的に正しい指標であることは自明であり、その臨床的有用性を示すことにより冠動脈疾患の診断治療をさらに向上させる可能性があり、冠動脈疾患の予後改善ならびに医療費の削減を含む日常臨床に極めて有用であると考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究は冠循環調節の理論に基づく拡張期冠灌流圧 - 冠血流関係を応用して、心筋虚血評価の新たな指標としての拡張期心筋血流予備量比 (diastolic myocardial fractional flow reserve:d-FFR) の有用性を

証明するとともに、d-FFR 計測のソフトウェア開発・完成を目標にしている。さらに、d-FFR の概念とその計測ソフトウェア開発による特許取得と本研究による医師主導型の国内多施設・前向き共同研究を推進し、従来の心筋血流予備量比(FFR)による心筋虚血評価の限界とd-FFR の有用性を臨床例で証明し、d-FFR を用いた正しい心筋虚血診断に基づく冠動脈疾患診療の遂行、およびその結果としての医療費削減・生命予後改善を科学的に証明することを最終目的としている。

### 3. 研究の方法

初年度(27年度)は既に川崎医科大学医用工学科と共同開発している拡張期心筋血流予備量比(d-FFR)計測ソフトの改良・完成と通常のFFRとの同時自動計測・表示ソフトの開発を行う。同時に、自施設および関連施設でのパイロット観察研究を行い、ソフトウェアの信頼性の確認と臨床例における心筋虚血評価法としてのd-FFRの有用性の確立を計る。28年度以降は、多施設共同・前向き観察研究を施行し、500例の臨床例で心筋シンチグラフィをゴールドスタンダードとして、他の心筋虚血指標であるFFRやiFR・iFRa・安静時Pd/Paなどと比較してd-FFRの有用性を証明し、学会報告・論文作成ならびに特許取得などを行う。

### 4. 研究成果

新たな心筋虚血評価の指標として拡張期心筋血流予備量比(diastolic myocardial fractional flow reserve: d-FFR)の計測法を開発し、臨床例での解析が可能であることを確認した。FFR計測時の圧波形からd-FFRを計測できるソフトウェアを開発した。

多施設共同で「Diastole研究」として、心筋シンチをゴールドスタンダードとしたd-FFR・FFRの診断精度を検討し、予定症例450例(有効解析症例413例)の登録を2019年5月23日に完了した。現在、d-FFR・心筋シンチをそれぞれコアラボで解析し、FFRを含めたその他の機能的心筋虚血指標との比較などを総合解析し、その成果を、学会報告・論文投稿の予定である。

### 5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 15 件)

1. de Waard GA, Fahrni G, de Wit D, Kitabata H, Williams R, Patel N, Teunissen PF, van de Ven PM, Umman S, Knaapen P, Perera D, Akasaka T, Sezer M, Kharbanda RK, van Royen N. Hyperaemic microvascular resistance predicts clinical outcome and microvascular injury after myocardial infarction. *Heart* 2018;104:127-134
2. Kitabata H, Leipsic J, Patel MR, Nieman K, De Bruyne B, Rogers C, Pontone G, Nørgaard BL, Bax JJ, Raff G, Chinnaiyan KM, Rabbat M, Rønnow Sand NP, Blanke P, Fairbairn TA, Matsuo H, Amano T, Kawasaki T, Morino Y, Akasaka T. Incidence and predictors of lesion-specific ischemia by FFRCT: Learnings from the international ADVANCE registry. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2018;12:95-100
3. Emori H, Kubo T, Kameyama T, Ino Y, Matsuo Y, Kitabata H, Terada K, Katayama Y, Aoki H, Taruya A, Shimamura K, Ota S, Tanaka A, Hozumi T, Akasaka T. Diagnostic accuracy of quantitative flow ratio for assessing myocardial ischemia in prior myocardial infarction. *Circ J* 2018;82:807-814
4. Lee JM, Koo BK, Shin ES, Nam CW, Doh JH, Hwang D, Park J, Kim KJ, Zhang J, Hu X, Wang J, Ahn C, Ye F, Chen S, Yang J, Chen J, Tanaka N, Yokoi H, Matsuo H, Takashima H, Shiono Y, Akasaka T. Clinical implications of three-vessel fractional flow reserve measurement in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2018;39:945-951
5. Emori H, Kubo T, Kameyama T, Ino Y, Matsuo Y, Kitabata H, Terada K, Katayama Y, Taruya A, Shimamura K, Shiono Y, Ota S, Tanaka A, Hozumi T, Akasaka T. Quantitative flow ratio and instantaneous wave-free ratio for the assessment of the functional severity of intermediate

coronary artery stenosis. *Coron Artery Dis* 2018;29:611-617

6. Park J, Lee JM, Koo BK, Shin ES, Nam CW, Doh JH, Hwang D, Zhang J, Hu X, Wang J, Ye F, Chen S, Yang J, Chen J, Tanaka N, Yokoi H, Matsuo H, Takashima H, Shiono Y, Akasaka T. Clinical relevance of functionally insignificant moderate coronary artery stenosis assessed by 3-vessel fractional flow reserve measurement. *J Am Heart Assoc* 2018;7(4). pii: e008055. doi: 10.1161/JAHA.117.008055.
7. Choi KH, Lee JM, Koo BK, Nam CW, Shin ES, Doh JH, Rhee TM, Hwang D, Park J, Zhang J, Kim KJ, Hu X, Wang J, Ye F, Chen S, Yang J, Chen J, Tanaka N, Yokoi H, Matsuo H, Takashima H, Shiono Y, Akasaka T. Prognostic implication of functional incomplete revascularization and residual functional SYNTAX score in patients with coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:237-245
8. 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
9. Otake H, Taylor CA, Matsuo H, Tanaka N, Akasaka T. Noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography.-Is this just another new diagnostic test or the long-awaited game changer?-. *Circ J* 2017;81:1085-1093
10. Shiono Y, Kubo T, Honda K, Katayama Y, Aoki H, Satogami K, Kashiyaama K, Taruya A, Nishiguchi T, Kuroi A, Orii M, Kameyama T, Yamano T, Yamaguchi T, Matsuo Y, Ino Y, Tanaka A, Hozumi T, Nishimura Y, Okamura Y, Akasaka T : Impact of functional focal versus diffuse coronary artery disease on bypass graft patency. *Int J Cardiol* 2016;222:16-21
11. 赤阪隆史 : IVUS/OCT/FFR ガイドによる冠動脈インターベンションの有用性. *Therapeutic Research* 2015;36:627-628
12. Shiono Y, Kubo T, Tanaka A, Ino Y, Yamaguchi T, Tanimoto T, Yamano T, Matsuo Y, Nishiguchi T, Teraguchi I, Ota S, Ozaki Y, Orii M, Shimamura K, Kitabata H, Hirata K, Imanishi T, Akasaka T : Long-term outcome after deferral of revascularization in patients with intermediate coronary stenosis and gray-zone fractional flow reserve. *Circ J* 2015;79:91-95
13. Honda K, Okamura Y, Nishimura Y, Uchita S, Yuzaki M, Kaneko M, Yamamoto N, Kubo T, Akasaka T : Graft flow assessment using a transit time flow meter in fractional flow reserve-guided coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:1622-1628
14. Cho YK, Nam CW, Han JK, Koo BK, Doh JH, Ben-Dor I, Waksman R, Pichard A, Murata N, Tanaka N, Lee CH, Gonzalo N, Escaned J, Costa MA, Kubo T, Akasaka T, Hu X, Wang JA, Yang HM, Yoon MH, Tahk SJ, Yoon HJ, Chung IS, Hur SH, Kim KB : Usefulness of combined intravascular ultrasound parameters to predict functional significance of coronary artery stenosis and determinants of mismatch. *Euro Intervention* 2015;11:163-170
15. Wijns W, Shite J, Jones MR, Lee SW, Price MJ, Fabbicchi F, Barbato E, Akasaka T, Bezerra H, Holmes D : Optical coherence tomography imaging during percutaneous coronary intervention impacts physician decision-making: ILUMIEN I study. *Eur Heart J* 2015;36:3346-3355

[学会発表](計 18 件)

1. Akasaka T. FFR or iFR: Advantage & disadvantage of physiology in daily practice. *Cardiovascular Research Technologies (CRT)* 2019, 2019.3, Washington DC, USA

2. Akasaka T. FFR or iFR: Advantage & disadvantage of physiology in daily practice. India Live 2019, 2019. 2, Mumbai, India
3. Akasaka T. Current and future role of physiological guidance in PCI: FFR, iFR and CTFFR. Singapore LIVE 2019 (28th Annual Live Interventions in Vascular Endotherapy), 2019.1, Singapore
4. Akasaka T. FFR or iFR. The 12th Endovascular and Coronary Revascularization (ENCORE) 2018, 2018.9, Seoul, Korea
5. Emori H, Kubo T., Ino Y., Matsuo Y, Kitabata H, Tanaka A, Hozumi T, Akasaka T. Diagnostic accuracy of quantitative flow ratio for assessing myocardial ischemia in prior myocardial infarction. European Society of Cardiology Congress 2018, 2018.8, Munich, Germany
6. Higashioka D, Shiono Y, Shimamura K, Kuroi A, Kameyama T, Matsuo Y, Kitabata H, Ino Y., Kubo T., Tanaka A, Hozumi T, Akasaka T. The reproducibility of physiological mapping of coronary vessels by angio-coregistration with instantaneous wave-free ratio pullback. European Society of Cardiology Congress 2018, 2018.8, Munich, Germany
7. Akasaka T. FFR, iFR and AUC. EuroPCR 2018, 2018.5, Paris, France
8. 赤阪隆史. Impact of FFRCT on Clinical Decision making, Costs, and Clinical Outcomes in Japan: Lessons from the ADVANCE FFRCT Registry. 第 82 回日本循環器学会学術集会, 2018.3, 大阪市
9. Akasaka T. Physiological assessment of intermediate left main lesions. Asia PCR Singapore Live 2018, 2018.1, Singapore
10. Akasaka T. FFR updated and new coronary pressure wire. ENCORE2017, 2017.9, Seoul, Korea
11. Akasaka T. FFR is the gold standard; How to find ischemia? ENCORE2017, 2017.9, Seoul, Korea
12. Akasaka T. New topics and concepts FFRct and QFR for identification of ischemia. China Interventional Therapeutics (CIT) 2017, 2017.4, Beijing, China
13. Akasaka T. How I use coronary physiology and IVUS to guide my revascularization decision-making. ACP and IVUS course in London, 2017.3, London, UK
14. Akasaka T. : Advantages/disadvantages of FFR, iFR and Hybrid strategy. The 21st Cardiovascular Summit Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Asia Pacific 2016, 2016.4, Seoul, Korea
15. Akasaka T. : State of the art in invasive imaging and functional assessment. European Society of Cardiology 2015, 2015.8, London, UK
16. 青木 浩, 塩野泰紹, 折居 誠, 黒井彰央, 亀山剛義, 山野貴司, 山口智由, 松尾好記, 猪野 靖, 久保隆史, 田中 篤, 穂積健之, 赤阪隆史 : FFR 時代において冠動脈多肢病変患者に対して心筋シンチグラフィはどのように用いることが出来るか. 第 119 回日本循環器学会近畿地方会, 2015.6, 大阪市
17. Shiono Y, Kubo T., Akasaka T. : Impact of the distribution hemodynamically significant coronary stenosis assessed by fractional flow reserve on the patency of bypass graft. The 24th Annual Meeting of the Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics 2015, 2015.7, Fukuoka, Japan
18. Akasaka T. : FFR vs. iFR usefulness & limitation. The 20th Transcatheter Therapeutics Asia Pacific 2015. 2015.4, Seoul Korea

〔図書〕(計 4 件)

1. 塩野泰紹. IV. 診断技術の概説 6. iFR. 「45 症例で極める冠動脈疾患の画像診断」 編集: 赤阪隆史, 久保隆史, 文光堂, 東京, pp.142-147, 2017

2. 猪野 靖. IV. 診断技術の概説 7. CFR. 「45 症例で極める冠動脈疾患の画像診断」 編集：赤阪隆史, 久保隆史, 文光堂, 東京, pp.148-151, 2017
3. 塩野泰紹, 久保隆史, 赤阪隆史: 各論 : 虚血評価の技術を極める 1. 冠内圧・冠血流評価 c. CFR. 「虚血評価ハンドブック - PCI・カテーテル室スタッフが知っておくべき最新の知識」 編集 中村正人, 田中信大, 南江堂, 東京, pp.88-93, 2016
4. 塩野泰紹, 久保隆史, 赤阪隆史 : III . 虚血性心疾患 4 . 心筋虚血診断の新たな展開. 「Annual Review 循環器 2016」編集 小室一成, 佐地 勉, 坂田隆造, 赤阪隆史, 中学医学社, 東京, pp.100-111, 2016

#### 〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

#### 〔その他〕

ホームページ等

<http://www.wakayama-med.ac.jp> に研究成果記載

#### 6 . 研究組織

##### (1)研究分担者

研究分担者氏名：猪野 靖

ローマ字氏名：Ino Yasushi

所属研究機関名：和歌山県立医科大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号 (8 桁): 00549793

研究分担者氏名：塩野泰紹

ローマ字氏名：Shiono, Yasutsugu

所属研究機関名：和歌山県立医科大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号 (8 桁): 00584872

研究分担者氏名：久保隆史

ローマ字氏名：Kubo Takashi

所属研究機関名：和歌山県立医科大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号 (8 桁): 30316096

研究分担者氏名：西口 毅

ローマ字氏名：Nishiguchi Tsuyoshi

所属研究機関名：和歌山県立医科大学 (現在の所属：新宮市立医療センター)

部局名：医学部

職名：学内助教

研究者番号 (8 桁): 40549771

##### (2)研究協力者

研究協力者氏名：小笠原康夫 (川崎医療福祉大学・医療技術学部・臨床工学科・特任教授)

ローマ字氏名：Ogasawara Yasuo

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。