

Serial changes in the quantitative flow ratio in  
patients with intermediate residual stenosis  
after percutaneous coronary intervention

(経皮的冠動脈インターベンション後患者における  
中等度残存狭窄の定量的冠血流比の経時的変化)

氏名 竹中 仁

所属 山口大学大学院医学系研究科

医学専攻 器官病態内科学講座

令和3年11月

## 目次

第1章 要旨	3
第2章 研究の背景	3
第3章 目的	4
第4章 研究方法	4
第5章 結果	5
第6章 考察	14
第7章 結論	16
第8章 謝辞	16
第9章 参考文献	16

## 第1章 要旨

中等度の冠動脈狭窄病変において、血行再建治療を延期(defer)し薬物療法を行った場合、薬物療法中に心血管イベント発症抑制効果を評価する代用評価法があれば有用である。冠動脈イメージングでプラーク退縮と安定化を調べることで薬物治療効果を評価すると同様に、定量的冠血流比(QFR)の経時的変化は、deferした中等度狭窄に対する薬物治療効果を評価する代用評価法として有用な可能性がある。本研究では、経皮的冠動脈インターベンション(PCI)後に未治療血管に冠動脈中等度残存狭窄を有し二次予防として薬物治療を受けた患者で、deferした中等度残存狭窄のQFRの経時的変化を調査した。山口大学医学部附属病院と萩市民病院でPCIを施行され、PCI(ベースライン[BL])時に未治療血管に中等度狭窄を有し、6~18ヶ月後にフォローアップ(FU)の冠動脈造影が施行された患者を対象とした。52人の患者でBLとFUの両方で未治療血管の中等度狭窄のQFRの解析が可能であった。BL時にQFRの中央値は0.83 (IQR, 0.69, 0.89)、FU時にQFRの中央値は0.80 (IQR, 0.70, 0.86)であった。QFRの増加した患者(QFR増加群)は21人で、QFRの減少した患者(QFR減少群)は31人であった。経時的なQFR変化の中央値はQFR増加群で0.05 (IQR, 0.03, 0.09)、QFR減少群で-0.05 (IQR, -0.07, -0.03)であった。単変量および多変量解析でQFRの増加に影響する因子を解析したところ、FU時のLDLコレステロール値と相関を認めた(OR 0.95, 95% CI [0.91, 0.98], p=0.001)。QFRの経時的変化の評価は、deferした中等度狭窄を有する患者に対する薬物治療効果を判定する代用評価法として有用性が示唆された。

## 第2章 研究の背景

冠動脈中等度狭窄に対する圧センサ付きガイドワイヤーを用いた冠血流予備量比(FFR)などの生理学的機能評価は、安定型冠動脈疾患患者における血行再建の治療方針の決定に利用されている<sup>1-4</sup>。冠動脈中等度狭窄のFFRが0.80以上であれば、至適薬物療法に対してPCIによる血行再建の有用性は確認されておらず<sup>2,3</sup>、ガイドラインでは至適薬物治療が推奨されている<sup>5</sup>。薬物治療を選択された患者で、機能的に有意でなかった病変の血行再建術を含む心血管イベントが3年以内に5-6%起きている<sup>6</sup>。これらの患者では、至適薬物治療の効果を評価するための代用評価法が必要である。冠動脈イメージング(血管内超音波[IVUS]や光干渉断層法[OCT])を用いた研究では、脂質低下療法によってLDLコレステロール値を十分に低下させることによりプラークの退縮と安定化がもたらされることが明らかになっており<sup>7-12</sup>、これらのモダリティは薬物治療の効果を評価するための代用評価法になり得る。QFRは、3次元定量的冠動脈造影(3D-QCA)と関心領域を造影剤が通過するフレーム数に基づいて冠動脈狭窄の機能性を評価する新しい方法である<sup>13</sup>。いくつかの試験で、QFRとFFRは強く相関することが報告されている<sup>14-17</sup>。さらに、QFRの測定では圧センサ付きガイドワイヤーの挿入や最大

充血を得るための血管拡張薬 (ATP や塩酸パパベリンなど) の投与が不要なため、QFR は IVUS、OCT、また FFR と比較して侵襲性の低い評価法と言える<sup>16, 17</sup>。したがって、QFR は中等度狭窄の機能的重症度を評価し、至適薬物療法の効果を評価できる低侵襲な代用評価法になり得るかもしれない。

### 第3章 目的

本研究では、冠動脈中等度残存狭窄を有し、二次予防として至適薬物治療を受けた PCI 施行患者を対象に中等度狭窄の QFR の経時的变化を調査した。

### 第4章 研究方法

#### 4.1 患者集団

以下の基準を満たした患者を後ろ向きに調査した。①2016年1月から2017年12月までに2つの病院(山口大学医学部附属病院と萩市民病院)でPCIを受けた患者、②未治療の血管に視覚的評価で直径狭窄率(%DS)が50%を超える残存中等度狭窄がPCI時(ベースライン[BL])にある、③予定された冠動脈造影のフォローアップ(FU)をBLから6~18カ月後に行われている、④BLとFUの両方で中等度狭窄のQFRが解析可能であった。ただし、ST上昇型心筋梗塞の症例、血行動態が不安定であった症例、血液透析、冠動脈バイパス後、deferした病変が左冠動脈主幹部や右冠動脈起始部の病変の症例は除外した。この研究は2つの病院の倫理委員会に承認されている。

#### 4.2 薬物療法

日本動脈硬化学会(JAS)ガイドライン<sup>18</sup>および日本循環学会ガイドライン<sup>19</sup>に準じて、LDLコレステロール、血圧、およびヘモグロビンA1c(HbA1c)の目標値を達成するように二次予防を行った。日本で認可されているスタチンの通常用量(ロスバスタチン2.5~20 mg/日、アトルバスタチン5~40 mg/日、ピタバスタチン1~4 mg/日)で脂質低下療法を行った。患者が目標のLDLコレステロール値に達しなかった場合、またはスタチンを忍容できなかった場合は、エゼチミブを追加した。本研究時JASガイドラインは2012年版であり、二次予防の目標LDLコレステロール値は100 mg/dl未満であった<sup>18</sup>。

#### 4.3 検査データ

LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、および総コレステロールを含む脂質値、HbA1cと収縮期血圧をBLとFUともに収集した。ΔLDLコレステロールはFUのLDLコレステロール値からBLのLDLコレステロール値を引いたものとして定義した。

#### 4.4 QCA 分析

QCA は、専用ソフトウェア (QAngio XA 7.3, Medis Special BV, Liden, Netherland) を使用して測定した。参照血管径、病変長、最小内腔径 (MLD)、および%DS を BL および FU で分析した。

#### 4.5 QFR 分析

市販の専用ソフトウェア (QAngio XA 3D 1.0, Medis Special BV) を使用して、各患者の BL と FU で QFR を測定した。QFR の解析は、Medis 社のトレーニングを受け、QFR 解析の認定を受けた 2 人 (H. T. および A. O.) で行われた。今回の解析では、contrast QFR を使用した。QFR の測定法は過去の論文で説明されており<sup>13,17</sup>、端的に説明すると、25° 以上離れた異なる角度で撮影された研究対象の血管の 2 つの血管造影画像をソフトウェアに読み込み、読み込まれた 2 方向の冠動脈造影 (CAG) の拡張末期の静止画を選択する。選択した 2 方向の画像の位置情報を一致させるために 2 つの画像間で共通の 2 つの解剖学的ランドマークを参照ポイント (分岐部など) として設定する。その後血管の内腔の輪郭が自動的にトレースされ、3D 血管モデルが作成される。QFR は、最も近位の解析可能なセグメントから解析対照血管の直径が 1.5mm より小さくなるまでの血管全体を解析する。contrast QFR は、TIMI フレームカウントから求めたフレーム数をソフトウェアに入力することによって算出される。 $\Delta$ QFR は、FU の QFR から BL の QFR を引いたものと定義した。QFR が増加した群を positive  $\Delta$ QFR ( $\Delta$ QFR > 0)、QFR が減少した群を negative  $\Delta$ QFR ( $\Delta$ QFR  $\leq$  0) と定義した。

#### 4.6 統計分析

カテゴリ変数は数値と頻度を示し、カイ 2 乗検定を用いて比較した。連続変数は、正規分布データの場合は平均±標準偏差 (SD) として、非正規分布データの場合は中央値 (四分位範囲 [IQR]) として示した。連続変数は、必要に応じて Student の t 検定、対応のある t 検定、または Mann-Whitney の U 検定を使用して比較した。Spearman の相関係数で、 $\Delta$ QFR と他の臨床パラメーターとの相関を調べた。単変量および多変量ロジスティック回帰分析を用いて、QFR 増加の予測因子を調査した。受信者動作特性 (ROC) 曲線分析を行い、冠動脈中等度狭窄の QFR 値の増加を予測する LDL コレステロールのカットオフ値を求めた。また、20 症例を無作為に抽出し、2 人の解析者 (H. T. と A. O.) が独自に測定を行って、観察者間一致率を調べた。QFR の観察者内一致率を評価するために、各患者の QFR は、最初の QFR 分析の少なくとも 1 か月後に調査員の 1 人 (H. T.) によって再評価した。観察者内および観察者間の再現性をテストするために、級内相関係数を 95%信頼区間 (CI) で計算した。すべての統計分析は、JMP 統計ソフトウェア (ver. 13, SAS, Cary, NC, USA) を使用して行った。p 値 0.05 未満を統計学的に有意差があるとした。

## 第5章 結果

2つの病院から52人の患者の合計52の冠動脈中等度狭窄がこの研究に登録された。患者選択のフローチャートを図1に示した。

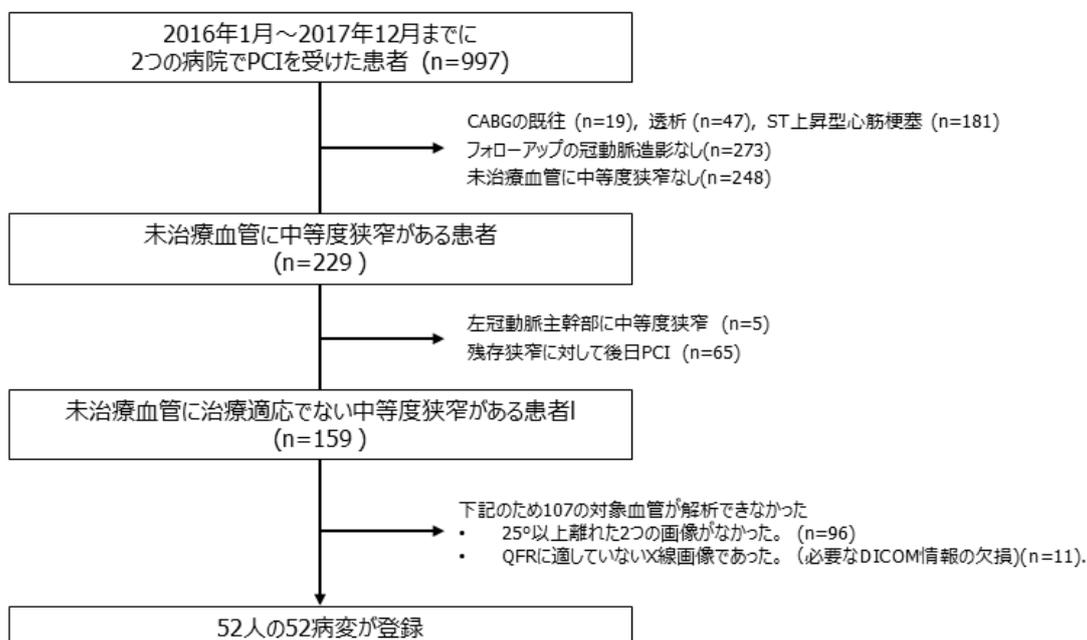


図1 研究フローチャート

### 5.1 QFRの連続的变化

52人のQFRの中央値は、BLで0.83 (IQR、0.69、0.89)、FUで0.80 (IQR、0.70、0.86)であった。positive  $\Delta$ QFRは21人で、negative  $\Delta$ QFRは31人だった。 $\Delta$ QFRの中央値は、positive  $\Delta$ QFRで0.05 (IQR、0.03、0.09)、negative  $\Delta$ QFRで-0.05 (IQR、-0.07、-0.03)だった ( $P < 0.001$ )。患者背景については、2つのグループ間で有意差はなかった (表1)。

表1：患者集団

	Positive $\Delta$ QFR (n=21)	Negative $\Delta$ QFR (n=31)	P-value
年齢, y	67.0 (60.0, 80.0)	64.0 (52.0, 76.5)	0.23
男 n (%)	15 (71.4)	25 (80.6)	0.44
BMI	24.5 (22.8, 27.6)	24.2 (21.9, 26.2)	0.24
高血圧症, n (%)	17 (81.0)	23 (74.2)	0.57

糖尿病, n (%)	12 (57.1)	13 (41.9)	0.28
喫煙歴, n (%)	10 (47.6)	13 (41.9)	0.69
不安定狭心症, n (%)	5 (23.8)	7 (22.6)	0.97
対象血管:			0.77
LAD, n (%)	6 (28.6)	12 (38.7)	
LCx, n (%)	9 (42.8)	10 (32.3)	
RCA, n (%)	6 (28.6)	9 (29.0)	
薬物使用率			
スタチン			0.39
ロスバスタチン, n (%)	17 (81.0)	19 (61.3)	
アトルバスタチン, n (%)	2 (9.5)	5 (16.1)	
ピタバスタチン, n (%)	2 (9.5)	3 (9.7)	
スタチンなし, n (%)	0	4 (12.9)*	
エゼチミブ, n (%)	5 (23.8)	6 (19.4)	0.15
フォローアップ期間 , median (range), days	376 (280, 401)	357 (226, 371)	0.11

QFR: quantitative flow ratio, BMI: body mass index, LAD: left anterior descending artery, LCx: left circumflex artery, RCA: right coronary artery. \* スタチンが未導入の4人は忍容性がなかった。

## 5.2. positive $\Delta$ QFR あるいは negative $\Delta$ QFR での血液検査値および QCA

positive  $\Delta$ QFR 群、negative  $\Delta$ QFR 群ともに BL から FU で LDL コレステロールの有意の減少を認めた (positive  $\Delta$ QFR 群: BL:119[IQR、95、127]mg/dl $\rightarrow$ FU:73[IQR、68、90]mg/dl ( $p<0.001$ ))、negative  $\Delta$ QFR 群: BL:118[IQR、84、132]mg/dl $\rightarrow$ FU:92[IQR、84、112]mg/dl ( $p=0.016$ ) (表 2)。 $\Delta$ QFR は FU での LDL-C レベルと中程度の負の相関があり ( $\rho=-0.43$ 、 $p=0.001$ )、 $\Delta$ LDL-C と弱い負の相関があった ( $\rho=-0.37$ 、 $p=0.006$ ) (図 2)。MLD は positive  $\Delta$ QFR 群で BL:1.31mm $\rightarrow$ FU:1.41mm と有意に増加したが ( $p=0.04$ )、MLD は negative  $\Delta$ QFR 群では有意な変化を認めなかった (表 3)。

表 2 検査結果

	Positive $\Delta$ QFR (n=21)	Negative $\Delta$ QFR (n=31)	P-value
<i>総コレステロール</i>			
Baseline, mg/dl	180 (171, 205)	201 (158, 217)	0.59
Follow-up, mg/dl	157 (135, 176)	171 (153, 194)	0.046
% change, %	-15.4 (-30.4, -3.0)	-4.7 (-20.7, 5.6)	0.10
P-value (baseline vs. follow-up)	0.002	0.10	
<i>LDL-コレステロール</i>			
Baseline, mg/dl	119 (95, 127)	118 (84, 132)	0.40
Follow-up, mg/dl	73 (68, 90)	92 (84, 112)	<0.001
% change, %	-36.1 (-46.1, -8.5)	-5.2 (-26.0, 10.7)	0.006
P-value (baseline vs. follow-up)	<0.001	0.016	
<i>HDL コレステロール</i>			
Baseline, mg/dl	50 (43, 66)	50 (40, 68)	0.85
Follow-up, mg/dl	54 (40, 60)	51 (47, 63)	0.59
% change, %	-2.9 (-23.9, 26.5)	-4.0 (-17.8, 24.5)	0.78
p-value (baseline vs. follow-up)	0.84	0.81	
<i>TG</i>			
Baseline, mg/dl	109 (82, 161)	118 (98, 209)	0.37
Follow-up, mg/dl	142 (78, 196)	123 (97, 163)	0.64
% change, %	27.3 (-22.7, 59.0)	-2.8 (-33.2, 25.5)	0.33
P-value (baseline vs. follow-up)	0.32	0.28	
<i>収縮期血圧</i>			
Baseline, mmHg	128 (116, 142)	128 (120, 145)	0.70
Follow up, mmHg	126 (114, 144)	123 (114, 132)	0.43
%change, %	0.8 (-10.6, 8.5)	-4.1 (-14.4, 9.5)	0.56
P-value (baseline vs. follow-up)	0.65	0.10	
<i>HbA1c</i>			
Baseline, %	6.2 (5.8, 6.7)	6.2 (5.9, 7.0)	0.99
Follow up, %	6.5 (5.8, 6.8)	6.4 (5.9, 6.9)	0.66
%change, %	-2.9 (-23.8, 26.5)	-4.0 (-17.8, 24.5)	0.78
P-value (baseline vs. follow-up)	0.37	0.68	

QFR: quantitative flow ratio, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL-C, low density lipoprotein cholesterol, TC: total cholesterol, TG: triglyceride, HbA1c: hemoglobin A1c

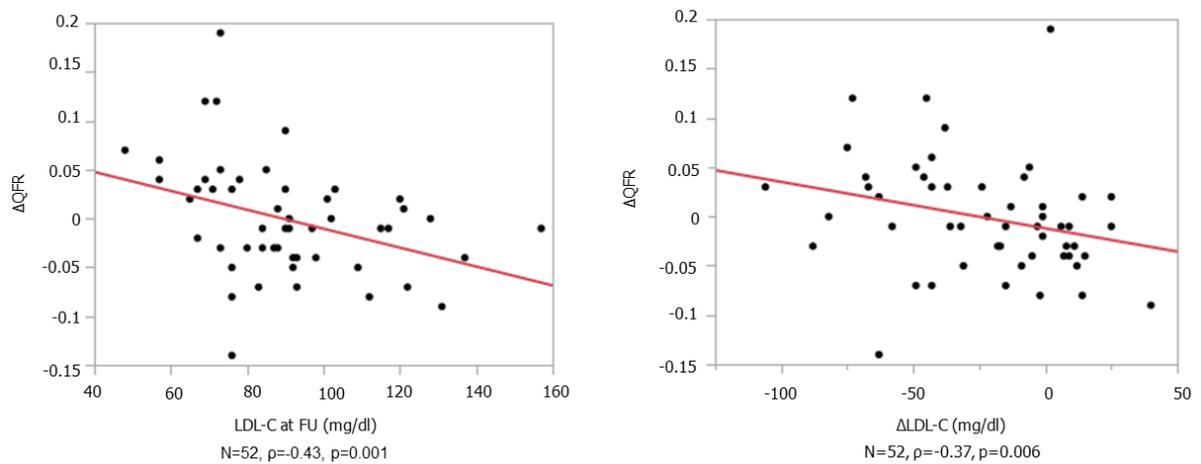


図2 経時的な QFR の変化と、フォローアップ冠動脈造影時の LDL コレステロール値または LDL コレステロール値の変化との関係

経時的 QFR 値 ( $\Delta$ QFR) の変化とフォローアップ冠動脈造影 (FU) の LDL コレステロール値に中等度の負の相関を認めた。 $\Delta$ QFR の変化と LDL コレステロール値の変化 ( $\Delta$ LDL-C) の間には弱い負の相関を認めた。

QFR, quantitative flow ratio; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol.

表3 定量的冠動脈造影(QCA)の結果

	Positive $\Delta$ QFR (n=21)	Negative $\Delta$ QFR (n=31)	P-value
<i>Proximal reference diameter</i>			
Baseline, mm	2.75 (2.31, 2.97)	2.72 (2.18, 3.25)	0.93
Follow-up, mm	2.78 (2.42, 3.13)	2.68 (2.20, 3.04)	0.44
<b>P-value (baseline vs. follow-up)</b>	<b>0.23</b>	<b>0.27</b>	
<i>Distal reference diameter</i>			
Baseline, mm	2.50 (2.23, 2.85)	2.47 (2.17, 2.94)	0.93
Follow-up, mm	2.57 (2.20, 2.74)	2.56 (2.18, 2.81)	0.76
<b>P-value (baseline vs. follow-up)</b>	<b>0.38</b>	<b>0.80</b>	
<i>Minimum lumen diameter</i>			
Baseline, mm	1.31 (0.88, 1.58)	1.43 (1.08, 1.79)	0.93
Follow-up, mm	1.41 (0.97, 1.72)	1.28 (1.17, 1.67)	0.44
absolute change, mm	0.14 (0.00, 0.30)	-0.07 (-0.26, 0.11)	0.04

% change, %	9.0 (0.3, 22.0)	-5.6 (-14.8, 12.3)	0.02
<i>P</i> -value (baseline vs. follow-up)	0.040	0.14	
<i>%Diameter stenosis</i>			
Baseline, %	53.6 (47.2, 56.8)	49.2 (40.8, 53.3)	0.08
Follow-up, %	48.1 (38.9, 57.3)	47.2 (41.4, 54.8)	0.99
absolute change, %	-4.4 (-10.7, -0.9)	2.26 (-7.55, 2.26)	0.03
<i>P</i> -value (baseline vs. follow-up)	0.020	0.75	
<i>Lesion length</i>			
Baseline, mm	10.5 (8.1, 14.4)	9.0 (6.2, 12.7)	0.14
Follow-up, mm	8.8 (8.0, 13.2)	10.2 (6.7, 12.5)	0.48
<i>P</i> -value (baseline vs. follow-up)	0.58	0.73	

QCA: quantitative coronary angiography, QFR: quantitative flow ratio

### 5.3 QFR 増加に関連する因子

多変量ロジスティック回帰分析では、FU での LDL コレステロール値が QFR の改善を予測する因子であることが示された (OR 0.95、95%CI [0.91, 0.98]、 $p = 0.001$ ) (表 4)。ROC 曲線によると QFR 増加を予測するための FU での LDL コレステロール値のカットオフ値は 73 mg/dl だった (AUC 0.76、 $p=0.002$ 、感度:75.0%、特異度:94.4%) (図 3)。FU 時の LDL コレステロール値:73mg/dl というカットオフ値を用いて、患者を 2 つのグループに分けた (LDL コレステロール $\leq$ 73mg/dl 群[n = 13]、LDL コレステロール $>$ 73mg/dl 群[n = 39])。LDL コレステロール $\leq$ 73mg/dl の群では 84.6%で、LDL コレステロール $>$ 73 mg/dl の群では 25.6%で QFR の増加がみられ、LDL コレステロール $\leq$  73mg/dl 群で有意に改善の割合が高かった ( $p < 0.001$ ) (図 4)。

表 4 QFR 増加の予測因子

Variables	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	P 値	OR	95% CI	P 値
年齢	0.22	(0.02, 2.14)	0.19	0.96	(0.91, 1.01)	0.11
Body mass index	2.44	(0.25, 23.58)	0.44			
糖尿病	1.52	(0.50, 4.64)	0.46			
高血圧	1.48	(0.38, 5.73)	0.57			
不安定狭心症	1.07	(0.29, 3.97)	0.92			
FU 時の LDL-C	0.95	(0.92, 0.99)	0.002	0.95	(0.91, 0.98)	0.001

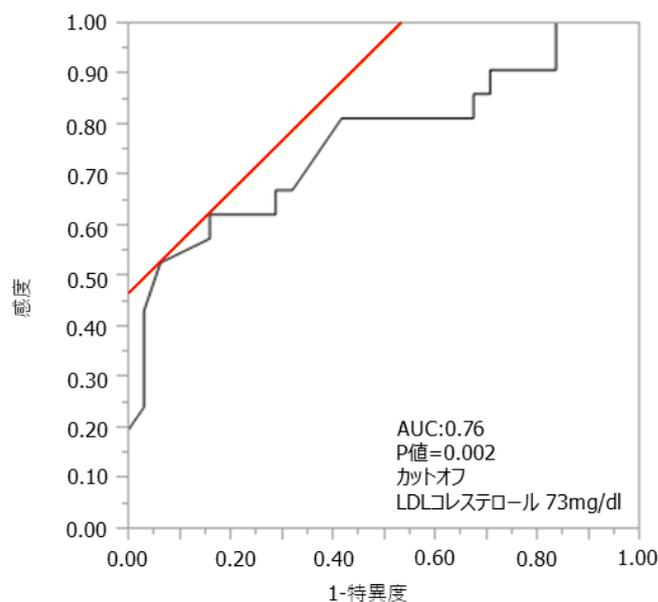


図 3 QFR の増加を予測するための ROC 曲線分析

QFR の増加を予測する LDL コレステロールのカットオフ値は 73mg/dl だった。

QFR: quantitative flow ratio, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, FU: follow up, OR: odds ratio, CI: confidence interval

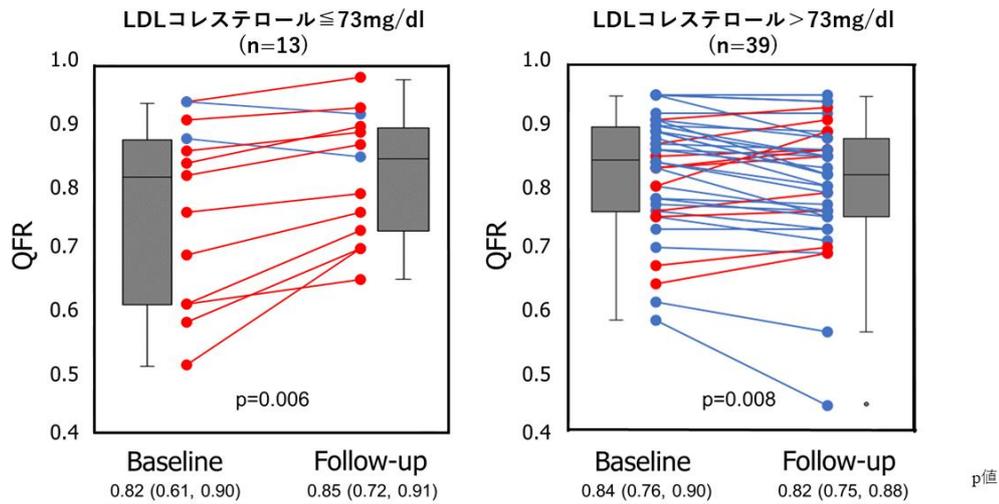


図4 LDL-C カットオフ値で分けた経時的な QFR の変化

接続線は個々の患者の経時的な変化を示す。赤線は QFR の増加、青線は QFR 減少した患者を示す。

QFR, quantitative flow ratio

#### 5.4 観察者間内および観察者内の再現性

QFR 測定の観察者間および観察者内の再現性の級内相関係数は、それぞれ 0.862 (95% CI : 0.651~0.945) および 0.995 (95%CI : 0.988~0.998) だった。

#### 5.5 代表的な症例

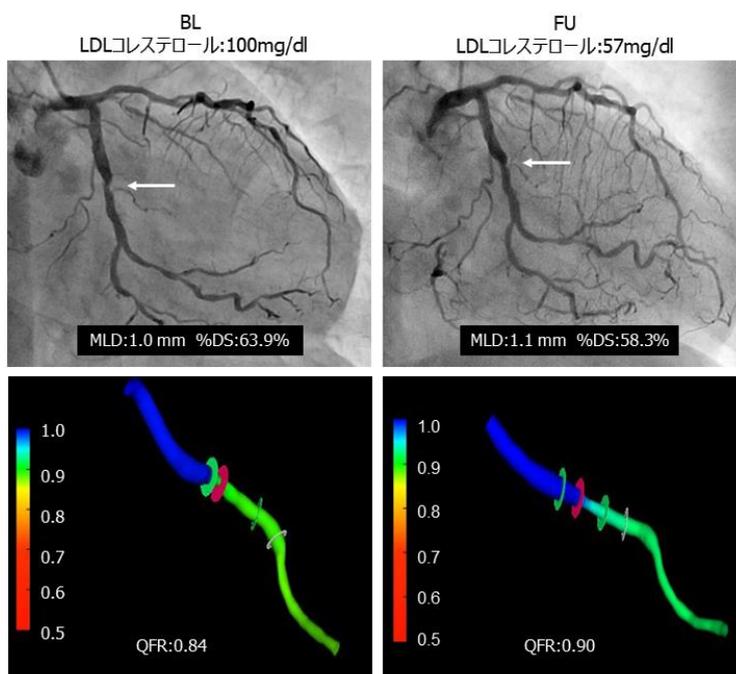
図 5A で、FU 時の LDL コレステロール $\leq$ 73mg/dl の患者の代表的な症例を示した。

LAD に薬剤溶出ステントが留置された。BL の LCx の中等度狭窄に対する QCA では、MLD は 1.0mm であり、%DS は 63.9%で、QFR は 0.84 だった。ロスバスタチン 5mg/日による脂質低下療法の 13 ヶ月後に LDL コレステロールは 100mg/dl から 57mg/dl に減少した。FU で MLD は 1.0mm から 1.1mm に増加し、%DS は 63.9%から 58.3%に減少し、QFR は 0.84 から 0.90 に改善した。図 5B は、FU で LDL コレステロール $>$ 73 mg /dl の患者の代表的な症例を示した。LAD の中等度狭窄は、右冠動脈の治療中からあり、BL の MLD と%DS はそれぞれ 2.1 mm と 54.1%だった。ロスバスタチン 2.5mg/日による脂質低下療法の 13 か月後に LDL コレステロールは 105mg/dl から 88mg/dl に減少したが、QFR は 0.79 から 0.75 に減少した。形態学的には、MLD は 2.1mm から 2.0 mm に減少し、%DS は 54.1%から 55.9%に増加した。

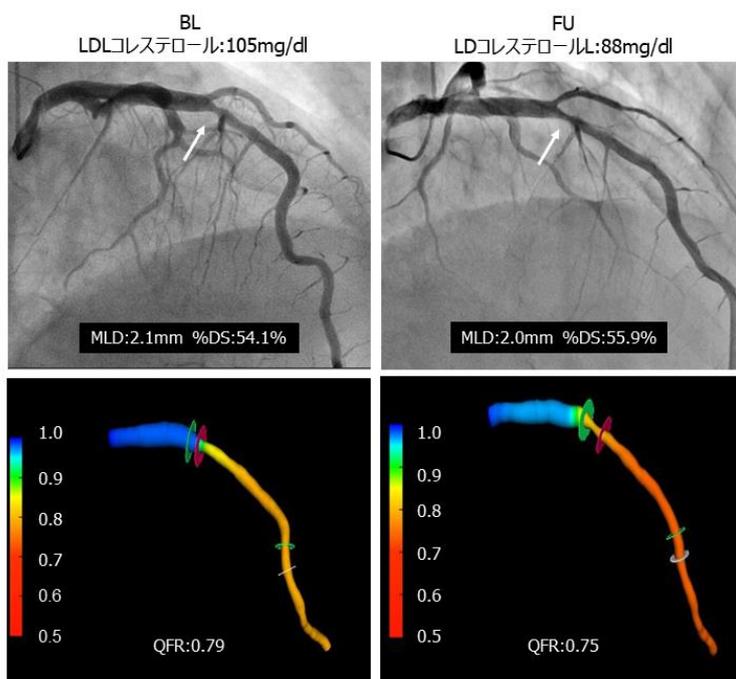
図5 代表的な症例

フォローアップ時に LDL コレステロール $\leq 73$ mg/dl の患者では、QFRが増加した (A) が、フォローアップ時に LDL コレステロール $> 73$  mg/dl の患者では、QFRが減少した (B)。矢印は、研究対象の中等度狭窄を示す。

A



B



## 第6章 考察

deferした冠動脈中等度狭窄を有するPCI後患者におけるQFRの経時的変化を調査した。この研究の主な発見は以下であった。(i) 同一の冠動脈中等度狭窄の経時的なQFRの変化を評価できた。(ii)  $\Delta$ QFRはFUでのLDLコレステロール値と有意に相関した。(iii) QFR増加の予測因子は、FUでのLDLコレステロール $\leq 73$  mg/dlであった。(iv) QFRはFU時のLDLコレステロール $\leq 73$  mg/dlを満たす症例の85%で増加したが、血管造影での狭窄度の変化はわずかであった。

### 6.1 二次予防としての薬物療法の代用評価法としてのQFR変化の有用性

本研究では、QFRの経時的変化が評価可能であり、21症例(40%)でQFRは増加し、31症例(60%)でQFRは減少した。これまで動脈硬化性プラークに対する脂質低下療法の効果の評価として、QCAおよび冠動脈イメージングの経時的変化が報告されている。QCAのMLDと%DS、IVUSによるプラーク量<sup>7-11</sup>、およびOCTの線維性被膜の厚さは、二次予防の効果の代用評価法とされている<sup>12</sup>。過去の研究でLDLコレステロールを75 mg/dl未満にコントロールした場合、ステントを留置した血管での慢性期のFFRが改善したことを報告され<sup>20</sup>、FFRが二次予防を評価するための代用評価法となり得ることが示されている。本研究で、QFRの経時的変化が評価可能であることを示し、QFRの変化は、deferした中等度狭窄を有するPCI後患者における薬物治療効果の代用評価法になり得ることを示した。FAVOR II trial<sup>15</sup>では、重度な狭窄をQFR $\leq 0.80$ 、2D-QCAでの直径狭窄率(%DS) $> 50\%$ とし、臨床的に有意狭窄とされるFFR $\leq 0.80$ となる病変を特定する感度は、QFRで94.6%、2D-QCAで62.5%、特異度はQFRで91.7%、2D-QCAで58.1%といずれもQFRで有意に高いと報告されている。QFRの測定は圧センサ付きガイドワイヤーを用いず、最大充血を得るための血管拡張薬の投与の必要もないため、FFRと比較して侵襲が低い<sup>13, 17</sup>。QFRの経時変化を評価するためには、定期的なフォローアップCAG検査が必要である。新世代の薬剤溶出ステントにより、ステント内再狭窄とステント血栓症は減少し<sup>21-23</sup>、塩見らは新世代の薬剤溶出ステントの治療後に定期的なフォローアップCAG検査を施行しても、施行しなかった群と比較し、5年間後の主要心血管イベントに有意差はなく臨床的利益はなかったと報告した<sup>24</sup>。しかし、左冠動脈主幹部または多枝病変のあるリスクの高い群においてもフォローアップCAG検査が必要ないかどうかは明確になっていない。本研究で評価したdeferした中等度狭窄がある高リスク群では、フォローアップCAG検査が有用である可能性がある。また同時にQFR測定を行うことにより生理学的な評価も可能である。二次予防の目標値が達成されているかどうかにかかわらず、血管内腔狭窄の進行またはQFRの悪化は、追加の治療の必要性を示唆する。したがって、deferした中等度狭窄がある高リスク群では、フォローアップCAG検査と同時にQFRを測定することは、PCI後の残存狭窄のある患者における薬物治療効果の代用評価法となり得るかも

しれない。

## 6.2 QFR 改善のメカニズム

QFR の増加した症例では、MLD と%DS は BL から FU において改善し、病変長が短くなる傾向があった。QCA は狭窄度が最も高い部分のみを解析対象とし、IVUS は恣意的に関心領域として設定したプラークを解析対象としている<sup>7-11</sup>。FFRet 研究の報告と同様に<sup>25</sup>、QFR は MLD だけでなく、血管の上流から下流への内腔面積の変化によっても影響を受ける可能性がある。これまでの IVUS の研究では、脂質低下療法によってプラークが退縮し、また血管の内腔容積が増加することを示した<sup>7-10</sup>。血管の内腔容積の増大は冠動脈の血流を改善し、QFR を改善する可能性がある<sup>7-10</sup>。それに加え、微小血管機能や内皮機能の改善<sup>26-28</sup>などのスタチンの多面効果は、QFR 増加のもう 1 つの潜在的なメカニズムと考えられる。以上のことから QFR 増加のメカニズムは、病変の重症度の改善だけでなく、血管全体のプラーク退縮、冠動脈の血流の改善、微小血管機能や内皮機能改善など複数の因子が起因したと考えられる。これらのことを立証するには、さらなる研究が必要である。

## 6.3 $\Delta$ QFR と FU 時の LDL コレステロールの関係

本研究で、FU 時の LDL コレステロール値は positive  $\Delta$ QFR 群と negative  $\Delta$ QFR 群間で有意に異なっていた。 $\Delta$ QFR は、FU 時の LDL コレステロール値と中程度の負の相関があった。さらに、LDL コレステロール値は QFR の改善を予測する因子であることが多変量解析で示され、多くの無作為化臨床試験に基づく現在のガイドラインと一致していた<sup>7-10</sup>。

## 6.4 研究制限

この研究にはいくつかの制限がある。2 施設の少数の患者 (n = 52) の後ろ向き調査であったこと。defer した冠動脈中等度狭窄のある患者の 3 分の 1 でしか BL と FU の両方で解析できなかったこと。このことで本研究に選択バイアスがかかり、研究結果に影響を与えた可能性がある。除外された主な症例は 3D-QCA 再構築が困難であったため QFR の解析ができなかった。後ろ向き研究であり QFR 解析に推奨される撮影方法で CAG がなされていなかったためと考えられる。前向き研究ではほぼ全例で QFR の解析は可能であり<sup>13-16</sup>、このことから推奨される撮像法での血管造影ができるように医療スタッフのトレーニングが必要であると考えられた。患者集団に不安定狭心症の患者が約 25%含まれていた。不安定狭心症でも非責任血管であれば、QFR の解析に影響を与えないと報告されているが<sup>29</sup>、不安定狭心症の患者での QFR が増加する LDL コレステロールのカットオフ値は、安定型冠動脈疾患の患者のカットオフ値とは異なるかもしれない。さらに、患者数が少ない後ろ向き研究ため臨床転帰までは評価できなかった。

た。これらの問題を解決するには、さらなる研究が必要である。

## 第7章 結論

QFRの経時的変化は、deferした冠動脈中等度狭窄のある患者における薬物治療効果の代用評価法として役立つ可能性がある。

## 第8章 謝辞

本研究を行うために多大なご指導・ご助言をいただいた山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学 矢野 雅文教授に感謝を申し上げます。また、岡村 誉之先生には指導教官として終始ご指導いただき、深謝の意を表します。また、器官病態内科学の多くの先生方、スタッフの方々にご指導、ご協力いただきました。ここに改めて感謝の意を表します。

## 第9章 参考文献

1. Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, Olsson SE, Öhagen P, Olsson H, Omerovic E, Calais F, Lindroos P, Maeng M, Tödt T, Venetsanos D, James SK, Käregren A, Nilsson M, Carlsson J, Hauer D, Jensen J, Karlsson AC, Panayi G, Erlinge D, Fröbert O (2017) Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med* 376(19):1813-1823
2. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH (2011) 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 58(24):e44-122
3. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO (2019) 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 40(2):87-165
4. Hirai K, Kawasaki T, Sakakura K, Soejima T, Kajiyama K, Fukami Y, Haraguchi K, Okonogi T, Fukuoka R, Orita Y, Umeji K, Koga H, Yamabe H (2020) Determinants of insufficient improvement in fractional flow reserve following percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels* 35:1650–1656.

5. Matsuo H, Kawase Y (2016) FFR and iFR guided percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Interv Ther* 31(3):183-195
6. 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 (2020) Two-Year Outcomes After Deferral of Revascularization Based on Fractional Flow Reserve: The J-CONFIRM Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 13(1):e008355
7. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM (2006) Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 295(13):1556-1565
8. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, Shimada K, Kurata T, Sato H, Daida H (2004) Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation* 110(9):1061-1068
9. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kimura K, Saito S, Yamaguchi T, Daida H, Matsuzaki M (2009) Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol* 54(4):293-302
10. Takayama T, Hiro T, Yamagishi M, Daida H, Hirayama A, Saito S, Yamaguchi T, Matsuzaki M (2009) Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). *Circ J* 73(11):2110-2117
11. Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ, Erbel R, Tardif JC, Brener SJ, Cain VA, Nissen SE (2008) Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. *Circulation* 117(19):2458-2466
12. Komukai K, Kubo T, Kitabata H, Matsuo Y, Ozaki Y, Takarada S, Okumoto Y, Shiono Y, Orii M, Shimamura K, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Ino Y, Yamaguchi T, Kumiko H, Tanaka A, Imanishi T, Akagi H, Akasaka T (2014) Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study. *J Am Coll Cardiol* 64(21):2207-2217

13. Tu S, Barbato E, Köszegei Z, Yang J, Sun Z, Holm NR, Tar B, Li Y, Rusinaru D, Wijns W, Reiber JH (2014) Fractional flow reserve calculation from 3-dimensional quantitative coronary angiography and TIMI frame count: a fast computer model to quantify the functional significance of moderately obstructed coronary arteries. *JACC Cardiovasc Interv* 7(7):768-777
14. Tu S, Westra J, Yang J, von Birgelen C, Ferrara A, Pellicano M, Nef H, Tebaldi M, Murasato Y, Lansky A, Barbato E, van der Heijden LC, Reiber JHC, Holm NR, Wijns W (2016) Diagnostic Accuracy of Fast Computational Approaches to Derive Fractional Flow Reserve From Diagnostic Coronary Angiography: The International Multicenter FAVOR Pilot Study. *JACC Cardiovasc Interv* 9(19):2024-2035
15. Westra J, Andersen BK, Campo G, Matsuo H, Koltowski L, Eftekhari A, Liu T, Di Serafino L, Di Girolamo D, Escaned J, Nef H, Naber C, Barbierato M, Tu S, Neghabat O, Madsen M, Tebaldi M, Tanigaki T, Kochman J, Somi S, Esposito G, Mercone G, Mejia-Renteria H, Ronco F, Bøtker HE, Wijns W, Christiansen EH, Holm NR (2018) Diagnostic Performance of In-Procedure Angiography-Derived Quantitative Flow Reserve Compared to Pressure-Derived Fractional Flow Reserve: The FAVOR II Europe-Japan Study. *J Am Heart Assoc* 7(14):e009603
16. Westra J, Tu S, Winther S, Nissen L, Vestergaard MB, Andersen BK, Holck EN, Fox Maule C, Johansen JK, Andreasen LN, Simonsen JK, Zhang Y, Kristensen SD, Maeng M, Kaltoft A, Terkelsen CJ, Krusell LR, Jakobsen L, Reiber JHC, Lassen JF, Bøttcher M, Bøtker HE, Christiansen EH, Holm NR (2018) Evaluation of Coronary Artery Stenosis by Quantitative Flow Ratio During Invasive Coronary Angiography: The WIFI II Study (Wire-Free Functional Imaging II). *Circ Cardiovasc Imaging* 11(3):e007107
17. Suzuki N, Nishide S, Kimura T, Kimura T, Aoyagi T, Kanamori K, Shiratori Y, Hayami N, Murakawa Y, Kozuma K (2020) Relationship of quantitative flow ratio after second-generation drug-eluting stent implantation to clinical outcomes. *Heart Vessels* 35:743–749.
18. Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, Yokote K (2013) Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -2012 version. *J Atheroscler Thromb* 20(6):517-523
19. JCS (2013) Guidelines for the management of patients with ST-elevation acute myocardial infarction (Japanese Circulation Society 2013). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013\\_kimura\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_kimura_h.pdf). Accessed March 1st, 2021.
20. Hashikata T, Tojo T, Muramatsu Y, Sato T, Kakizaki R, Nemoto T, Fujiyoshi K, Namba

- S, Kitasato L, Hashimoto T, Kameda R, Shimohama T, Yamaoka-Tojo M, & Ako J. (2018). Lower level of low density lipoprotein cholesterol is associated with a higher increase in the fractional flow reserve in patients with fixed-dose rosuvastatin. *J Atheroscler Thromb* 25(3):233–243.
21. Kuramitsu S, Sonoda S, Ando K, Otake H, Natsuaki M, Anai R, Honda Y, Kadota K, Kobayashi Y, Kimura T (2021) Drug-eluting stent thrombosis: current and future perspectives. *Cardiovasc Interv Ther* 36(2):158-168
  22. Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrié D, Hovasse T, Garot P, El Mahmoud R, Spaulding C, Helft G, Diaz Fernandez JF, Brugaletta S, Pinar-Bermudez E, Mauri Ferre J, Commeau P, Teiger E, Bogaerts K, Sabate M, Morice MC, Sinnaeve PR (2018) Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet* 391(10115):41-50
  23. Varenhorst C, Lindholm M, Sarno G, Olivecrona G, Jensen U, Nilsson J, Carlsson J, James S, Lagerqvist B (2018) Stent thrombosis rates the first year and beyond with new- and old-generation drug-eluting stents compared to bare metal stents. *Clin Res Cardiol* 107(9):816-823
  24. Shiomi H, Morimoto T, Kitaguchi S, Nakagawa Y, Ishii K, Haruna Y, Takamisawa I, Motooka M, Nakao K, Matsuda S, Mimoto S, Aoyama Y, Takeda T, Murata K, Akao M, Inada T, Eizawa H, Hyakuna E, Awano K, Shirohani M, Furukawa Y, Kadota K, Miyauchi K, Tanaka M, Noguchi Y, Nakamura S, Yasuda S, Miyazaki S, Daida H, Kimura K, Ikari Y, Hirayama H, Sumiyoshi T, Kimura T (2017) The ReACT Trial: Randomized Evaluation of Routine Follow-up Coronary Angiography After Percutaneous Coronary Intervention Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 10(2):109-117
  25. Collet C, Katagiri Y, Miyazaki Y, Asano T, Sonck J, van Geuns RJ, Andreini D, Bittencourt MS, Kitslaar P, Tenekecioglu E, Tijssen JGP, Piek JJ, de Winter RJ, Cosyns B, Rogers C, Zarins CK, Taylor C, Onuma Y, Serruys PW (2018) Impact of Coronary Remodeling on Fractional Flow Reserve. *Circulation* 137(7):747-749
  26. Guethlin M, Kasel AM, Coppenrath K, Ziegler S, Delius W, Schwaiger M (1999) Delayed response of myocardial flow reserve to lipid-lowering therapy with fluvastatin. *Circulation* 99(4):475-481
  27. Baller D, Notohamiprodjo G, Gleichmann U, Holzinger J, Weise R, Lehmann J (1999) Improvement in coronary flow reserve determined by positron emission tomography after 6 months of cholesterol-lowering therapy in patients with early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 99(22):2871-2875
  28. Okada H, Tanaka M, Yasuda T, Okada Y, Norikae H, Nishi T, Oyamada H, Yamane T, Fukui M (2020) Decreased microcirculatory function measured by perfusion index is

- predictive of cardiovascular death. *Heart Vessels* 35:930–935.
29. Layland J, Carrick D, McEntegart M, Ahmed N, Payne A, McClure J, Sood A, McGeoch R, MacIsaac A, Whitbourn R, Wilson A, Oldroyd K, & Berry C. (2013). Vasodilatory capacity of the coronary microcirculation is preserved in selected patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 6(3):231–236.