

## Instantaneous wave free ratio vs. fractional flow reserve and 5-year mortality (Meta-analysis of iFR SWEDEHEART and DEFINE FLAIR)

### — iFR vs. FFR ガイド下冠血行再建の長期予後について（メタ解析）

Eftekhari A, Holck EN, Westra J, et al. *Eur Heart J*. 2023; 44: 4376-84.

**背景：**近年のガイドラインでは、中等度の冠動脈狭窄に対する血行再建において心筋虚血の証明が必要とされ、fractional flow reserve (FFR) と instantaneous wave-free ratio (iFR) は同等に推奨されている。一方で、iFR と FFR ガイド下の冠血行再建を比較した2つの大規模ランダム化比較試験 (iFR-SWEDEHEART および DEFINE-FLAIR) では、iFR に基づく血行再建による死亡率の上昇が示唆されていた。本研究では、それらの5年フォロー成績を試験レベルでメタ解析した。

**方法：**上記2つのランダム化比較試験は、視覚的狭窄度が中等度 (40-70%) の冠動脈病変を有する慢性および急性冠症候群患者を登録して、iFR もしくは FFR で冠動脈の機能的評価を行う群にランダム化した。iFR >0.89 および FFR >0.80 の場合、血行再建を“defer”した。両試験のメタ解析を行うことで、iFR と FFR ガイド下の冠血行再建群における複合心血管イベント (全死亡、心筋梗塞、予定外の冠血行再建) とその個別アウトカムを比較した。

**結果：**iFR 群には 2254 人、FFR 群には 2257 人の患者が登録された。全体の3割弱程度が急性冠症候群の患者であった。平均 iFR は  $0.91 \pm 0.1$ , 平均 FFR は  $0.83 \pm 0.1$  であり、それぞれの群で血行再建が defer された患者数は、1128 人 (50.0%) vs. 1021 人 (45.2%) と、iFR 群の方が有意に多かった。複合心血管イベント、全死亡、予定外の冠血行再建、心筋梗塞は、iFR 群と FFR 群においてそれぞれ 484 人 (21.5%) vs. 420 人 (18.6%), 188 人 (8.3%) vs. 143 人 (6.3%), 235 人 (10.4%) vs. 241 (10.7%), 123 人 (5.5%) vs. 123 人 (5.4%) であった。両群間の hazard ratio および 95%信頼区間は、複合心血管イベント：1.18 [1.04; 1.34], 全死亡：1.34 [1.08; 1.67], 予定外の血行再建：0.99 [0.83; 1.19], 心筋梗塞：1.02 [0.80; 1.32] であった。

**結論：**5年後の全死亡および複合心血管イベントの割合は、FFR と比較して iFR ガイド下血行再建群で多かった。一方で、予定外の血行再建と心筋梗塞については両群で同等であった。

コメント：ISCHEMIA 試験などの結果を受け、昨今では慢性冠動脈疾患患者に対する経皮的冠動脈インターベンション（PCI）の予後改善効果に疑問が呈されている。冠血行再建の方針を決定する際の、FFR や iFR を含めた冠循環の生理的・機能的評価の重要性は増してきている。

FAME2 試験では、FFR  $\leq 0.80$  の病変において PCI が（保存的治療戦略と比較して）遠隔期の心筋梗塞と緊急の血行再建の発生を低減させたことが示され、これによって FFR ガイド下 PCI の妥当性が証明された。また iFR に関する 2 つの大規模ランダム化比較試験（iFR-SWEDEHEART および DEFINE-FLAIR）では、iFR ガイド下血行再建の 1 年での治療成績が FFR 群と同等であると報告され、これによって（直接の比較ではないものの）iFR が有意であった場合に冠血行再建を行うことは保存的な治療戦略よりも優れると考えられた。しかし今回のメタ解析は、5 年間のフォローにおいて iFR 群で複合心血管イベントが、その中でもとくに全死亡が増加するというシグナルを示した。時を同じくして、他のグループによる iFR-SWEDEHEART および DEFINE-FLAIR のメタ解析が *European Heart Journal* 誌に同時掲載されており [*Eur Heart J.* 2023;44:4388-90]、今回の結果は偶然の産物ではないと思われる。

iFR（や他の non-hyperemic pressure ratio [NHPRs]）と FFR の“ミスマッチ”は、冠動脈中等度病変の約 20%で観察される [*Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9:e004016]。iFR および FFR で血行再建を defer された症例での死亡率に大きな差が無かったという iFR-SWEDEHEART の 5 年成績などをふまえると [*J Am Heart Assoc.* 2023;12:e028423]、“ミスマッチ”症例における死亡率の差が今回のメタ解析の結果をもたらしたと考えられる。つまり iFR 陽性で（FFR が測定されていたとすれば陰性だが）血行再建が行われた症例では予後が悪化し、他方で FFR 陽性で（iFR が測定されていたとすれば陰性だが）血行再建された患者では予後改善が得られていた可能性がある。研究によるバラツキが大きいものの、左主幹部や左前下行枝近位部病変では NHPRs  $> 0.89$  かつ FFR  $\leq 0.80$  となるミスマッチが多いといった報告や [*Open Heart.* 2022;9:e001981]、NHPRs  $> 0.89$  かつ FFR  $\leq 0.80$  のミスマッチ症例の方が心外膜血管の狭窄度が強いといった研究結果もあり [*Int J Cardiol.* 2017;245:63-8]、このような FFR 陽性症例では血行再建のメリットが得られやすい可能性がある。ただし今回のメタ解析の結果では、心筋梗塞や冠血行再建の頻度が iFR 群で必ずしも高かったわけではなく、これだけでの説明は難しいかもしれない。NHPRs  $\leq 0.89$  かつ FFR  $> 0.80$  となるミスマッチは、われわれの検討では糖尿病、腎機能障害、心不全、貧血、大動脈弁狭窄症などを有する症例が多かった [*J Cardiol.* 2022;80:9-13]。これらの“vulnerable”な患者において、強い虚血がないにも関わらず血行再建が行われたことで、予後が毀損された可能性も否定できない（冠血行再建による周術期合併症や抗血小板薬 2 剤併用療法など）。

iFR を含む NHPRs は最大充血を惹起せずとも、（FFR と比較して）簡便に冠動脈病変の生理的評価を可能とすることから、今後も日常臨床において役割を果たすと思われる。しかし今回の結果を踏まえると、冠血行再建をガイドする際には基本的に FFR の使用が優先されるかもしれない。今回の結果をさらに深く検証するため、今後の更なる研究や議論が求められる。

千葉大学医学部附属病院 循環器内科  
浅田一成