様式第２）　　受付番号 2023034

実施計画書

審査課題	冠微小循環機能と冠血流予備量比で評価した日本人冠動脈疾患症例の臨床予後に関する多施設レジストリー				
研究等組織	氏　名		所　　属	職　　名	担当の分担
	代表者	松尾　仁司	岐阜ハートセンター	院長	責任者
	分担者	川瀬　世史明	岐阜ハートセンター	内科部長	分担者
研究実施期間		2023 年 7 月 1 日 2027 年 12 月 31 日	患者登録期間		
研究実施場所		岐阜ハートセンター			

１、研究等の実施目的：何をどこまで明らかにしようとしているのか
（具体的に記入すること）

虚血性心疾患の最も一般的な症状である狭心症は、世界で約 1 億 1200 万人が罹患している。冠血流予備量比（FFR: fractional flow reserve）は冠動脈病変の侵襲的虚血評価法として多くのエビデンスがあり、最新のガイドラインでも心外膜冠動脈病変の虚血診断法として強く推奨されている。狭心症症状と心筋虚血所見のために冠動脈造影を受ける患者の多くは、閉塞性冠動脈病変は無いにも関わらず、虚血所見を示すことが報告されている。近年、微小血管狭心症（microvascular angina: MVA）と心外膜血管攣縮（vasospastic angina: VSA）が、虚血性心疾患の新たな病態生理学的メカニズムとして注目されており、MVA と VSA を含んだ INOCA(ischemia and non-obstructive coronary arteries)という概念が提唱されている。これらの病態は単独あるいは冠動脈疾患（coronary artery disease: CAD）との併存で、心筋虚血を生じていると考えられている。

微小循環機能の評価方法の 1 つとして pressure wire を用いた CFR（coronary flow reserve)と IMR(index of microcirculatory resistance)の 2 つの指標が実臨床では用いられている。Lee らは、微小循環障害と冠動脈疾患の進行に関して FFR、CFR、IMR を用いた検討を行っており、心外膜血管の病変が軽度な症例において微小循環障害を認めた症例では冠動脈疾患の進行が認められたと報告している。この結果は、冠動脈疾患に微小循環障害が合併すると臨床予後が不良であることを示唆しているが、FFR と微小循環機能が不一致を示した場合の予後は明らかではなく、病態に基づいた最適な治療法は検討されていない。

また、近年 CorMicA 試験により、FFR、CFR、IMR を用いて INOCA を診断し、MVA や VSA といった診断に基づいて適切な薬物療法を行うことで症状の緩和、QOL の向上につながったことが報告されている。しかし、本邦の実臨床における INOCA の頻度や最適な薬物療法は未だ明らかではない。

本研究では、実臨床で FFR と微小循環機能（CFR・IMR）の両方を測定し、FFR と微小循環機能の不一致症例の臨床予後を評価するとともに、本邦における INOCA の頻度と臨床予後を検討する。これにより本邦の実臨床において、FFR と微小循環機能が不一致時の最適な治療方針や、本邦における INOCA の実態が明らかになり、実臨床における微小循環障害に関するエビデンスを確立することが期待される。

２、研究等の実施計画及び方法：目的を達成するための計画及び方法を具体的に記入すること

研究としては、CAD arm と INOCA arm の 2 つの群の患者のレジストリーデーターを集める。

1) CAD arm（冠動脈造影検査で目視≥50%狭窄を認める場合）

FFR と微小循環機能の不一致症例（①FFR ≤0.80 かつ CFR >2.0 かつ IMR <25、あるいは②FFR >0.80 かつ CFR ≤2.0 あるいは IMR ≥25）と FFR と微小循環機能の一致症例（③FFR >0.80 かつ CFR >2.0 かつ IMR <25、あるいは④FFR ≤0.80 かつ CFR ≤2.0 あるいは IMR ≥25）の 4 群間で、エントリー後 1 年次の患者由来複合エンドポイント（POCE: patient-oriented composite endpoint）を比較検討する。POCE は、全死亡、全心筋梗塞、全再血行再建術、のいずれかを満たす場合と定義する。

2) INOCA arm（冠動脈造影検査で目視≥50%狭窄を認めず、微小循環機能を評価した場合）

エントリー後 1 年次主要心血管イベント（MACE: major adverse cardiovascular events）を 4 群間（①VSA、②MVA、③mixed VSA/MVA、④no INOCA）で比較検討する。MACE は、心臓死、非致死的心筋梗塞、全再血行再建術、不安定狭心症による入院、のいずれかを満たす場合と定義する。

以下の表に従って、研究を実施する。

	Index	1 か月後**	6 か月後**	1 年後	2 年後	3 年後
患者背景	○					
定量的冠動脈造影	○					
FFR・CFR・IMR 測定	○					
血液検査	○	△	△	△	△	△
内服薬の確認	○	○	○	○	○	○
自覚症状の評価*	○	○	○	○	○	○
イベントの有無	○	○	○	○	○	○

△＝可能であれば施行 *シアトル狭心症質問票簡易版（Seattle Angina Questionnaire: SAQ-7）にて評価する。 **1か月後と6か月後の評価は、INOCA arm のみ施行する。
3、研究等における生命倫理的配慮について、人権擁護、理解と同意、不利益及び危険性、医学的貢献の予測について
CAD arm に関しては、通常の FFR 測定以外に CFR, IMR 測定が追加になる。ただ、プレッシャーワイヤーを冠動脈に挿入するまでは同様の侵襲度であり、2-3ml の生理食塩水を安静時、最大冠充血時に 3 回づつの計 6 回投与するのみであり、侵襲度はほぼ変わらないと考えられる。また、通常は胸部症状で困っている患者様に CAG を施行しており、FFR が陰性であった場合に、本来であれば胸部症状の原因として微小循環障害を疑い、CFR、IMR 値は測定する方が、ほぼ同様の侵襲度で検査をするのであれば、患者様にもメリットになると考えられる。 INOCA arm に関しては、通常の測定以外の測定は含まれない。