

左冠動脈主幹部中等度狭窄病変における OCT 由来最小血管内
腔面積、冠血流予備量比 (FFR)、FFR_{ct} の比較

**Multimodality assessment of intermediate left main stenosis:
Comparison of optical coherence tomography-derived minimal
lumen area, invasive fractional flow reserve and FFR_{CT}**

臨床研究実施計画書

Principal Investigators

Yasushi Ueki, MD

Prof. Lorenz Räber, MD PhD

Collaborators

FFR: Prof. Christian Seiler, MD

CT: PD Dr. Christoph Gräni, MD

研究名 左冠動脈主幹部中等度狭窄病変における OCT 由来最小血管
内腔面積、冠血流予備量比 (FFR)、FFRct の比較

スポンサー、主任研究者は臨床研究実施計画書 (Version 1, 17.02.2020) がヘルシンキ宣言、
Good Clinical Practice もしくは ISO 14155 に則り実施されることを確認、承認する。

主任研究者、スポンサー
Prof. Dr. Lorenz Räber, PhD

日時・場所

署名

実施施設研究責任者:

日時・場所

署名

目次

1	概要	5
2	臨床研究実施体制	8
3	略語	9
4	研究スケジュール	10
5	背景	11
5.1	背景と根拠	11
5.2	リスクとベネフィット	12
5.3	当臨床研究から得られる知見の意義	12
6	目的	12
7	評価項目	12
7.1	主要評価項目	12
7.2	副次評価項目	12
7.3	1年時副次臨床評価項目	13
8	研究デザイン	13
8.1	デザイン	13
8.2	研究期間	13
9	対象患者	13
9.1	適応基準	13
9.2	除外基準	14
9.3	スクリーニング	14
9.4	患者登録	14
9.5	同意の撤回、研究参加の中止	14
10	研究のアウトライン	15
11	研究手技、測定項目	15
11.1	左冠動脈主幹部の定義	15
11.2	冠動脈造影	16
11.3	光干渉断層法 (OCT)	16
11.4	冠血流予備量比 (FFR)	17
11.5	冠動脈 CT	17
11.6	FFR _{CT}	18
11.7	心臓超音波検査	18
11.8	血液検査	18
11.9	血行再建	18
11.10	薬物療法	18
12	臨床評価項目	18

12.1	定義.....	18
12.2	追跡方法.....	18
12.3	早期脱落患者の取り扱い.....	18
13	安全性.....	19
13.1	有害事象の報告.....	19
14	統計解析.....	19
14.1	目標症例数.....	19
14.2	評価項目の解析.....	19
	14.2.1 主要評価項目の解析.....	19
	14.2.2 副次評価項目の解析.....	19
15	品質保証.....	19
15.1	データ収集、症例報告書.....	19
15.2	匿名化.....	20
15.3	モニタリング.....	20
15.4	監査.....	20
16	倫理的事項.....	20
16.1	研究の登録.....	20
16.2	研究カテゴリー.....	20
16.3	倫理委員会.....	21
16.4	遵守すべき諸規則.....	21
16.5	患者説明文書・同意文書.....	21
16.6	プライバシーの保護.....	21
16.7	研究の中止・中断.....	21
16.8	研究実施計画書の改訂.....	22
17	研究結果の公表.....	22
18	臨床研究の資金源.....	22
19	健康被害補償.....	22
20	参考文献.....	22

1. 概要

研究名	左冠動脈主幹部中等度狭窄病変における OCT 由来の最小血管内腔面積、冠血流予備量比 (FFR)、FFR _{CT} の比較
略称	OPTICO Left Main
研究計画書改定日	Version 1 / 17.02.2020
研究登録	Clinicaltrials.gov NCT03820492
目的	<ul style="list-style-type: none"> 左冠動脈主幹部中等度狭窄病変における OCT 由来の最小血管内腔面積の最適カットオフ値を FFR\leq0.8 と比較し同定する。 左冠動脈主幹部中等度狭窄病変における FFR_{CT} の診断能を FFR\leq0.8 と比較し評価する。
主要評価項目	<p><u>OCT vs. FFR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 左冠動脈主幹部中等度狭窄病変における OCT 由来の最小血管内腔面積の FFR\leq0.8 に対する ROC 曲線下面積 左冠動脈主幹部中等度狭窄病変における OCT 由来の最小血管面積の FFR\leq0.8 に対する最適カットオフ値 <p><u>FFR_{CT} vs. FFR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> FFR_{CT}\leq0.8 の FFR\leq0.8 に対する診断的中率、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率
副次評価項目	<p><u>OCT vs. FFR, RFR, resting Pd/Pa, FFR_{CT}, QFR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OCT 由来の最小血管内腔面積の RFR\leq0.89, resting Pd/Pa\leq0.91, FFR_{CT}\leq0.80, and QFR\leq0.80 に対する ROC 曲線下面積と最適カットオフ値 OCT 由来の最小血管内腔面積、最小血管径、狭窄率、病変長、eccentricity index、プラークタイプの FFR\leq0.8, FFR\leq0.75、RFR\leq0.89、resting Pd/Pa\leq0.91、FFR_{CT}\leq0.80、QFR\leq0.80 に対する診断能 OCT 由来の最小血管内腔面積、FFR、RFR、resting Pd/Pa、FFR_{CT}、QFR の相関 <p><u>OCT vs. CTA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> CTA 狭窄率と OCT 由来の最小血管内腔面積との相関 CTA 由来高リスク所見 (napkin ring sign, low attenuation plaque, positive remodelling, and spotty calcium) の OCT 由来 fibroatheroma に対する診断能
Secondary clinical	<ul style="list-style-type: none"> 死亡

endpoints at 1 year	<ul style="list-style-type: none"> • 心臓死 • 心筋梗塞 • 標的血管心筋梗塞 • 標的病変血行再建 • 標的血管血行再建 • 全ての血行再建 • ステント血栓症 • 脳梗塞、一過性脳虚血発作 • 急性腎不全
試験デザイン	国際多施設、前向き観察研究
対象患者	<p><u>選択基準</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 冠動脈造影で 30-80%狭窄（目視）もしくは不明瞭な非保護左主幹部病変[midshaft, and distal bifurcation (Medina 1,1,1 or 1,1,0 or 1,0,1 or 1,0,0)] 2. 18 歳以上 3. 当該臨床研究への参加の同意能力を有する患者 <p><u>除外基準</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 左前下行枝、左回旋枝の冠動脈造影における有意狭窄 (>50% : 目視)、左前下行枝入口部、左回旋枝入口部、側枝病変は除く 2. 左主幹部入口部病変 3. 急性冠症候群 4. 左冠動脈主幹部のステント再狭窄 5. 左冠動脈に対するステント留置後 6. 慢性完全閉塞病変 7. 冠動脈バイパス術後 8. 陳旧性心筋梗塞 9. ガイディングカテーテルの左冠動脈挿入による血圧低下 10. 血行動態不安定 11. 腎不全 (serum creatinine >1.5mg/dL もしくは維持透析) 12. 卵管結紮術、卵巣摘出術、子宮摘出術の既往のない妊娠可能性のある女性 (50 歳未満、12 か月以内の最終月経) 13. 生命予後 1 年以内 14. ヘパリン、造影剤、β 遮断薬、ニトログリセリン、アデノシン使用に対する禁忌もしくはアレルギー 15. 機械弁置換術後、ペースメーカーもしくは ICD 植え込み後 16. 慢性心房細動

	<p>17. BMI>35kg/m².</p> <p>18. 複雑先天性心疾患（冠動脈起始異常は除く）</p> <p>19. 心室中隔欠損症</p>
目標症例数	104 人
研究期間	2019 年 5 月より 2023 年 5 月
主任研究者	Lorenz Räber, MD, PhD, Director Division Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction, Department of Cardiology, Bern University Hospital

2. 臨床研究実施体制

スポンサー	Insel Gruppe AG, Bern University Hospital, Inselspital, Department of Cardiology Address: Freiburgstrasse, 3010 Bern, Switzerland
主任研究者	Lorenz Räber, MD, PhD Director Division Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction Department of Cardiology, Bern University Hospital Address: 3010 Bern, Switzerland E-mail: Lorenz.raeber@insel.ch
実施医療機関主任研究者	谷脇正哲 所沢ハートセンター 循環器科医長 住所：埼玉県所沢市上新井 2-61-11 E-mail : grand_wagoneer_797@hotmail.com
統計担当者	Sylvain Losdat, MSc Biostatistician Clinical Trials Units, University of Bern Address: Mittelstrasse 43, 3012 Bern, Switzerland Dik Heg, PD, PhD Senior statistician Clinical Trials Units, University of Bern Address: Mittelstrasse 43, 3012 Bern, Switzerland
画像解析担当者	Yasushi Ueki, MD CoreLab of Bern University Hospital Address: 3010 Bern, Switzerland E-mail: yasushi.ueki@insel.ch
モニタリング	Clinical Trial Unit Bern University Address: Mittelstrasse 43, 3012 Bern, Switzerland

3 略語

ACS	Acute Coronary Syndrome
AE	Adverse Event
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CAG	Coronary Angiography
CEC	Competent Ethics Committee
CRF	Case Report Form
CTA	Coronary Tomography Angiography
DM	Diabetes Mellitus
DS	Diameter Stenosis
eCRF	Electronic Case Report Form
FFR	Fractional Flow Reserve
GCP	Good Clinical Practice
IVUS	Intravascular Ultrasound
KEK	Kantonale Ethikkommission Bern, lead CEC
LM	Left Main
LAD	Left Anterior Descending
LCX	Left Circumflex
MLA	Minimal Lumen Area
NPV	Negative Predictive Value
OCT	Optical Coherence Tomography
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PPV	Positive Predictive Value
RFR	Resting Full-cycle Ratio
TCFA	Thin-cap Fibroatheroma
ThCFA	Thick-cap Fibroatheroma
TIA	Transient ischemic attack
TLR	Target lesion revascularization
TTE	Transthoracic Echocardiography

4 研究スケジュール

X: 研究に関連した手技、**x**: 標準手技

研究期間	スクリーニング・手技				治療 (PCI もしくは CABG)	Follow-up
	1	2 (CAG)	3	4		
Visit	1	2 (CAG)	3	4	5	6
Time	Hospital	Hospital	Discharge	<2 weeks	<2 weeks	1 year±30 days
患者への説明、同意の取得		X				
患者背景	x					
内服歴	x					
選択基準	X					
血液検査	x					
心臓超音波検査	x					
冠動脈造影		x				
FFR		X			X (PCI)	
OCT		X			X (PCI)	
冠動脈 CT				X		
FFR _{CT} (HeartFlow)				X		
内服薬	x		x		x	X
イベント		X	X		X	X

5 背景

5.1 背景と根拠

左冠動脈主幹部の有意狭窄を持つ患者の予後は不良である（薬物治療のみを受けた患者の3年死亡率：59%）¹。最近の大規模臨床試験の結果によると、これらの患者に対する血行再建術（経皮的冠動脈形成術：PCIもしくは冠動脈バイパス術：CABG）は予後を改善（5年死亡率10%程度）することが明らかとなっており²、左冠動脈主幹部病変の適切な治療適応の判断は患者の予後を改善させるうえで非常に有用である。しかし、冠動脈造影による左冠動脈主幹部病変の評価はしばしば困難である³⁻⁵。

中等度冠動脈狭窄に対する機能的狭窄の評価として近年冠血流予備量比（FFR）がガイドラインにより強く推奨され（Class 1a）⁶、臨床現場にて広く用いられている。左冠動脈主幹部病変は以前に行われた FFR の大規模臨床研究（DEFER, FAME, FAME 2 trials）において除外基準に含まれており⁷⁻⁹、FFR0.80 を用いた治療適応決定の安全性は過去の小規模な臨床研究でのみ報告されている^{10,11}。しかし、FFR は左冠動脈主幹部を評価する上で手技上の問題¹²、遠位部狭窄による影響¹³、血管拡張薬の投与の必要性など様々な問題点がある¹⁴。

血管内超音波（IVUS）由来最小血管内腔面積（MLA）は左冠動脈主幹部病変の適切な診断が可能な指標として知られている¹⁵⁻¹⁷。Jasti らは FFR<0.75 と比較し、MLA5.9mm² が最も高い診断能を持つと報告した¹⁵。このカットオフ値は LITRO study により検証され、MLA cut-off 6.0mm² 以上で薬物治療のみで治療された群においても低い2年死亡率（2.3%）が報告された¹⁸。対照的に、Park らは FFR≤0.80 と比較し 4.5mm² を MLA の最適カットオフ値と報告している¹⁶。

光干渉断層法（OCT）は IVUS と比較し優れた解像度（15μm vs. 100μm）と、より早い撮像時間を持つ比較的新しい心血管内イメージングである。OCT は IVUS と比較しより正確な血管面積評価が可能であり、また、OCT で計測された MLA は IVUS-MLA より 10%小さいことが報告されている¹⁹。OCT の使用の増加や上述のアドバンテージに関わらず²⁰、OCT-MLA の診断能は FFR と比較検証されておらず、最新のガイドラインでも言及されていない⁶。

FFR とは異なり、心血管内イメージングは PCI の際にも用いられ、予後の向上に寄与する事が可能である。左冠動脈主幹部病変患者における PCI と CABG の予後を比較検討した EXCEL trial や NOBLE trial では 70%以上の患者において IVUS が用いられていた。最新のメタアナリシスでは左冠動脈主幹部病変に対する IVUS ガイド PCI は心臓死（relative risk [RR] 0.47, p<0.001）、標的病変血行再建（RR 0.43, p=0.002）、definite/probable stent thrombosis（RR 0.28, p=0.004）を血管造影ガイド PCI と比較し低減させた²¹。この診断と治療の2つの機能を持ったモダリティは、治療適応の決定のみではなく PCI 時のサポートも1つのモダリティで可能にすることから医療経済的にも意義深いと考えられる。

冠動脈 CT は非侵襲的な冠動脈評価モダリティとして非常に高い陰性的中率を持つが、その陽性的中率は限られている²²⁻²⁴。計算流体力学は冠動脈内の血流を予測し、CT 由来 FFR（FFR_{CT}）の測定を可能にする画期的な方法である。FFR_{CT} は通常の冠動脈 CT から計測され、撮像プロトコルの変更や放射線被ばく、薬物負荷も必要ない。過去の FFR_{CT} の診断能を検討した研究では FFR_{CT} はすぐれた相関（r=0.82; p<0.001）²⁵、診断的中率（81-87%）²⁵⁻²⁷ が示され

た。機能的重症度の非侵襲的評価は左冠動脈主幹部病変の患者において大きな利益をもたらすと考えられるが、左冠動脈主幹部における FFR_{CT} の診断能を FFR と比較した研究は無い。

5.2 リスクとベネフィット

上述した通り、左冠動脈主幹部病変を持つ患者の予後は不良であり、冠動脈造影による評価は不確実であることが多い。 FFR によるより正確な診断、 PCI が行われる場合のイメージング (OCT) ガイド PCI は研究に参加した患者に対しての利益になり得る。一方、 FFR と OCT は血管攣縮や血管解離、穿孔などの手技上のリスクを伴い、 FFR 、 OCT 、 CTA の施行は放射線被ばくと造影剤の使用を増加させる。しかし、これらの手技は保険診療の範囲内で日常臨床において広く行われる手技であり、手技上のリスクは許容範囲と考えられる。

5.3 当臨床研究から得られる知見の意義

OCT 由来 MLA による左冠動脈主幹部病変の正確な評価は適切な治療方針の決定に貢献できる。 OCT による治療適応決定に引き続き行われる OCT ガイド PCI は患者の更なる長期予後の改善が期待できる。この診断と治療を兼ねたモダリティは FFR 手技を省略できることにより医療経済的にもメリットがあると考えられる。 FFR_{CT} による非侵襲的な左冠動脈主幹部病変の評価は、侵襲的診断手技によるリスクを伴う事無く患者のマネジメントを可能にする点でメリットがある。統計学的根拠に基づいたサンプルサイズ、前向き試験デザインや標準化された試験手技によるデータ収集により、 OCT による左冠動脈主幹部病変の評価において質の高く外的妥当性の高い結論が導き出されると考えられる。

6 目的

- 中等度左冠動脈主幹部病変における OCT 由来血管面積の最適カットオフ値を $FFR \leq 0.8$ と比較し同定する。
- 左冠動脈主幹部中等度狭窄病変における FFR_{CT} の診断能を $FFR \leq 0.8$ と比較し評価する。

7 評価項目

7.1 主要評価項目

OCT vs. FFR

- 左冠動脈主幹部中等度狭窄病変における OCT 由来最小血管面積の $FFR \leq 0.8$ に対する ROC 曲線下面積
- 左冠動脈主幹部中等度狭窄病変における OCT 由来最小血管面積の $FFR \leq 0.8$ に対する最適カットオフ値

FFR_{CT} vs. FFR

- $FFR_{CT} \leq 0.8$ の $FFR \leq 0.8$ に対する診断的中率、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率

7.2 副次評価項目

OCT vs. FFR , RFR , resting Pd/Pa, FFR_{CT} , QFR

- OCT 由来最小血管面積の $RFR \leq 0.89$, resting Pd/Pa ≤ 0.91 , $FFR_{CT} \leq 0.80$, and $QFR \leq 0.80$ に対する ROC 曲線下面積と最適カットオフ値
- OCT 由来最小血管面積、最小血管径、狭窄率、病変長、eccentricity index、プラー

クタイプの FFR \leq 0.8, FFR \leq 0.75、RFR \leq 0.89、resting Pd/Pa \leq 0.91、FFRCT \leq 0.80、QFR \leq 0.80 に対する診断能

- OCT 由来最小血管面積、FFR、RFR、resting Pd/Pa、FFRCT、QFR の相関

OCT vs. CTA

- CTA 狭窄率と OCT 由来最小血管面積との相関
- CTA 由来高リスク所見（napkin ring sign, low attenuation plaque, positive remodelling, and spotty calcium）の OCT 由来 fibroatheroma に対する診断能

7.3 1年時副次臨床評価項目

- 死亡
- 心臓死
- 心筋梗塞
- 標的血管心筋梗塞
- 標的病変血行再建
- 標的血管血行再建
- 全ての血行再建
- ステント血栓症
- 脳梗塞、一過性脳虚血発作
- 急性腎不全

サブグループ解析

1. Midshaft、distal bifurcation
2. 性別
3. 糖尿病
4. 年齢
5. 左室肥大

8 研究デザイン

8.1 デザイン

国際多施設、前向き観察研究

8.2 研究期間

患者登録開始 Q2 2019

患者登録終了 Q2 2022

患者追跡終了 Q2 2023

9 対象患者

9.1 適応基準

1. 冠動脈造影で 30-80%狭窄（目視）もしくは不明瞭な非保護左主幹部病変[midshaft, and

distal bifurcation (Medina 1,1,1 or 1,1,0 or 1,0,1 or 1,0,0)]

2. 18 歳以上
3. 当該臨床研究への参加の同意能力を有する患者

9.2 除外基準

1. 左前下行枝、左回旋枝の冠動脈造影における有意狭窄 (>50%：目視)、左前下行枝入口部、左回旋枝入口部、側枝病変は除く
2. 左主幹部入口部病変
3. 急性冠症候群
4. 左冠動脈主幹部のステント再狭窄
5. 左冠動脈に対するステント留置後
6. 慢性完全閉塞病変
7. 冠動脈バイパス術後
8. 陳旧性心筋梗塞
9. ガイディングカテーテルの左冠動脈挿入による血圧低下
10. 血行動態不安定
11. 腎不全 (血清 creatinine >1.5mg/dL もしくは維持透析)
12. 卵管結紮術、卵巣摘出術、子宮摘出術の既往のない妊娠可能性のある女性 (50 歳未満、12 か月以内の最終月経)
13. 生命予後 1 年以内
14. ヘパリン、造影剤、β 遮断薬、ニトログリセリン、アデノシン使用に対する禁忌もしくはアレルギー
15. 機械弁置換術後、ペースメーカーもしくは ICD 植え込み後
16. 慢性心房細動
17. BMI >35kg/m².
18. 複雑先天性心疾患 (冠動脈起始異常は除く)
19. 心室中隔欠損症

9.3 スクリーニング

冠動脈造影を施行する患者は適応基準、除外基準に基づきスクリーニングされる。

9.4 患者登録

全ての適応基準、除外基準を確認後、本臨床研究担当医師は被験者に研究の概要、目的、手技、リスク・ベネフィット、起こり得る合併症を説明する。被験者には質問する機会および本臨床研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与え、本臨床研究の内容を良く理解したことを確認した上で、臨床開始前に本臨床研究への参加について自由意思による同意を本人より文書で得る。

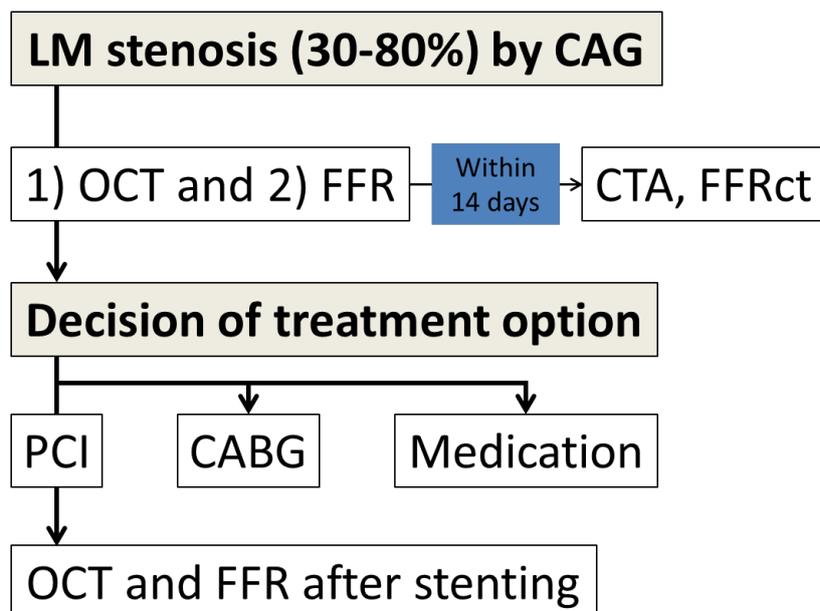
9.5 同意の撤回、研究参加の中止

被験者は同意後も随時同意の撤回ができ、撤回による不利益を受けないものとする。

10 研究のアウトライン

適応基準と参加同意を確認した後、1) OCT、2) FFR の順で手技を行う。冠動脈 CT は冠動脈造影、OCT、FFR から 14 日以内に行う。冠動脈 CT が冠動脈造影、OCT、FFR より前に行われていた場合は、60 日以内であれば解析に用いることができる(この場合、冠動脈造影、OCT、FFR 後の冠動脈 CT は不要) (図 1)。

図 1 アウトライン

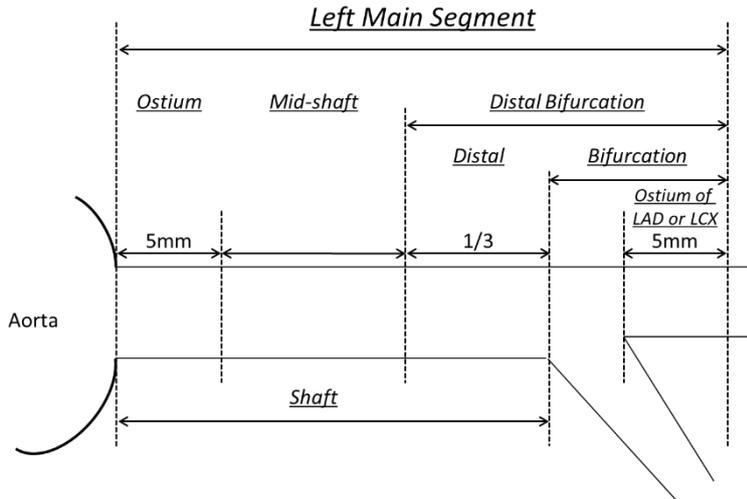


11 研究手技、測定項目

11.1 左冠動脈主幹部の定義

左冠動脈主幹部の区分を図 2 に示す。左冠動脈主幹部は ostium、mid-shaft、distal bifurcation から成る。Shaft は ostium、mid、distal LM part を含む。Distal bifurcation は distal LM part と bifurcation から成る。Ostium は入口部から 5mm の部位と定義される。Distal LM segment は shaft における遠位部 1/3 の部位と定義される。Bifurcation segment は LM distal の終わりから ostium of LAD or LCX の 5mm 遠位部までと定義される。病変部位は冠動脈造影により定義される。病変が一つ以上の部位に位置する場合、distal bifurcation、ostium、mid-shaft の順に決定される。

図 2 左冠動脈主幹部の定義



11.2 冠動脈造影

循環器内科医が臨床的適応に基づき冠動脈造影を行う。ニトログリセリン（100 もしくは 200 μ g）の冠動脈内の投与を最初の造影前に行う。ベルン大学コアラボの画像解析者が分岐部病変解析ソフトウェア(Q-Angio 7.3, MEDIS)を用いて定量的冠動脈造影検査（QCA）を行い、Minimal lumen diameter、diameter stenosis、lesion length を測定する²⁸。また、Quantitative flow ratio（QFR）も専用ソフトウェア（QAngio XA 3D 1.2, MEDIS）を用いて、ベルン大学コアラボの画像解析者により測定される。

11.3 光干渉断層法（OCT）

LAD と LCX に対して OCT（frequency-domain OCT system、ILUMIEN OPTIS、Abbott Vascular、Santa Clara、California、USA）を行う。冠動脈内にニトログリセリン（200 μ g）を投与後、OCT カテーテルを LAD もしくは LCX に挿入する。2.7Fr C7 Dragonfly imaging catheter（Dragonfly OpStar、Dragon Fly OPTIS、Abbott Vascular、Santa Clara、California、USA）、プルバックスピード 36mm/s、プルバック長 75mm を用いる。インジェクションレート>5.0ml/s を用いたインジェクター（ACIST）の使用は必須である。フラッシュ不良の場合、造影剤量の増加を検討する。プルバック開始前の OCT カテーテルの位置を記録する。ACT が常に 250 秒を超えるように留意する。

OCT の解析はベルン大学コアラボにおいて 2 人の独立した画像解析者により専用ソフトウェア（QCU-CMS、LKEB、Leiden University、Leiden、The Netherlands）を用いて 0.2 mm 毎に行われる。

測定項目を以下に示す。

- *OCT region of interest*
- *Lumen area assessment*
- *Minimal lumen area (mm²)*
- *Reference lumen area (mm²)*
- *Area stenosis (%) : 100 - MLA/[(proximal RLA + distal RLA)/2] x 100*

- *Lumen eccentricity* : minimal lumen diameter/maximum lumen diameter in one frame.
- *Plaque components (TCFA, ThCFA, fibrous plaque, and fibrocalcific plaque)*
 - Fibrous plaque : a lesion with high backscattering and relatively homogeneous OCT signal.
 - Fibrocalcific plaque : fibrous plaques containing calcification and a signal poor region or a region with a sharply delineated border.
 - Fibroatheroma : signal poor region for more than 90° with poorly delineated borders in any cross-section of the plaque.
 - TCFA : a fibroatheroma with minimal fibrous cap thickness (FCT) <65µm.
 - ThCFA : a fibroatheroma with minimal FCT 65 to 500µm.
- *Lipid arc*
- *Minimal and mean fibrous cap thickness according to the semiautomated cap thickness measurement software*
- *Macrophage accumulation* : signal-rich, distinct, or confluent punctate regions that exceeded the intensity of background speckle noise.
- *Ruptured plaque* : a plaque with the presence of fibrous-cap discontinuity and cavity formation.
- *Intracoronary thrombus* : an irregular mass protruding into the lumen (>250µm).

11.4 冠血流予備量比 (FFR)

FFR を行う 24 時間前よりカフェインの摂取を禁止する。6 French のガイディングカテーテルを使用する。FFR 測定前に冠動脈内にニトログリセリン (100 もしくは 200µg) を投与する。FFR の測定は Pressure wire™ X (Abbott Vascular, Santa Clara, California, USA)を用いて LAD 及び LCX 両方に行われる。ガイディングカテーテルを冠動脈入口部から外した後、大動脈圧とのイコライゼーションを行う。プレッシャーワイヤーを LAD もしくは LCX 内の左冠動脈主幹部から 3 cm 程度の部位まで進める。まず Resting Pd/Pa と RFR を測定する。アデノシンの末梢静脈もしくは中心静脈からの 2 分程度の持続投与 (0.14 mg/kg/min) により最大血管充血を惹起した後²⁹、プレッシャーワイヤーのプルバックを行う。FFR 値の測定を 1) 左冠動脈主幹部から 3 cm 遠位部、2) 病変遠位部、3) 病変近位部、4) ガイディングカテーテル先端で行う。FFR は遠位部平均血圧と近位部平均血圧の比により計算される。ドリフト (ガイディングカテーテル先端における FFR<0.98 もしくは>1.02) が確認された場合は FFR を再度測定する。1 分以上の間隔を空けて、一方の血管において FFR の測定を繰り返す。

11.5 冠動脈 CT

冠動脈 CT は single もしくは dual-source CT scanners (a minimum of 64 detector rows) を用いて Society of Cardiac Computed Tomography quality standards のプロトコルを満たす撮像条件で行われる (radiation exposure: 1-2 mSv)³⁰。心拍数<60 回/分を達成するため、経口もしくは経静脈的に β 遮断薬の投与が行われる。ニトログリセリンの舌下投与を冠動脈 CT 前に行う。冠動脈 CT の解析はベルン大学コアラボにおいて画像解析担当者により専用のソフトウェア (Q-Angio CT RE, Medis) を用いて行われる³¹。測定項目を以下に示す。

- *Lumen area assessment*

- *Minimal lumen area (mm²)*
- *Luminal diameter stenosis; 0%, 1–19%, 20–49%, 50–69%, 70–90%, subtotally (> 90%–99%), or totally (100%) occluded.*
- *CTA high risk characteristics*
 - Napkin ring sign : 1) the presence of a ring of high attenuation around certain coronary artery plaques; and 2) attenuation of the ring, presenting higher than those of the adjacent plaque and not >130 Hounsfield units (HU).³²
 - Low attenuation plaque : plaque with <30HU.³³
 - Positive remodelling : positive remodelling when the diameter at the plaque site is at least 10% larger than the reference segment (remodelling index >1.1)^{33, 34}
 - Spotty calcium : <3mm size on curved multi-planar reformation images and 1-sided on cross-sectional images.³³

11.6 FFR_{CT}

匿名化された CTA データは FFRCT コアラボ (HeartFlow Inc.、Redwood City、California) に転送されアーチファクトなどの画像の評価を受け、FFR_{CT} の解析を行う^{35,36}。

11.7 心臓超音波検査

American Society of Echocardiography guidelines に準じて左室駆出率、左室心筋重量、左室心筋重量係数を測定する。³⁷

11.8 血液検査

ヘモグロビン、血清 creatinine、総コレステロール、LDL、HDL、中性脂肪、HbA1c、CK を測定する。

11.9 血行再建

FFR≤0.80 の場合に血行再建術が推奨されるが⁶、治療方針の決定は各治療担当医師の判断に委ねられる³⁸。

11.10 薬物療法

最新のガイドラインに基づき、患者に対して至適薬物療法を行う³⁹。

12 臨床評価項目

12.1 定義

Appendix を参照。

12.2 追跡方法

退院後 1 年間 (± 30 日) 追跡調査を行う。診療記録や患者・診療担当医師から有害事象、内服状況、入院の有無に関する情報が調査される。有害事象に関する情報は症例報告書にまとめられ、イベント判定委員会に送られる。

12.3 早期脱落患者の取り扱い

Version 1 17.02.2020

被験者は同意後も随時同意の撤回ができ、撤回による不利益を受けないものとする。同意撤回までに取得された情報は解析に使用する。

13 安全性

13.1 有害事象の報告

本臨床研究との因果関係の有無に関わらず、重篤な有害事象（死亡、心筋梗塞、血行再建術、脳梗塞、一過性脳虚血障害）が発現した場合は、研究責任医師は、安全確保を第一優先に迅速かつ適切な処置を講じた後、速やかに当該医療機関の長、スポンサーに報告する。また、本臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象が発生した場合には、対応の状況と結果を公表し、厚生労働大臣等に報告するものとする。

14 統計解析

Clinical Trial Unit of Bern University (Bern, Switzerland) が統計解析を行う。

14.1 目標症例数

Parkらは $FFR \leq 0.8$ と >0.8 の患者数はそれぞれ66人と46人であり、IVUS由来MLAの $FFR \leq 0.8$ に対するAUCは0.83だったと報告した。Kangらは $FFR < 0.8$ と ≥ 0.8 の患者数はそれぞれ26人と29人であり、IVUS由来MLAの $FFR < 0.8$ に対するAUCは0.9だったと報告した。

上述の研究ではAUCの算出のための統計学的検出力は検討されておらず、OCT由来MLAの $FFR \leq 0.8$ に対するAUCの報告はない。本研究において、OCT由来MLAは正確に($AUC > 0.5$) $FFR \leq 0.8$ と $FFR > 0.8$ の患者を区別することができるという仮説に対し、期待されるAUCを0.72、両側 α 水準を5%、 $FFR \leq 0.8$ と $FFR > 0.8$ の1:1の組み入れ比、20%の除外症例を仮定し目標症例数104人と設定した場合、95%以上の検出力が期待できる。

14.2 評価項目の解析

14.2.1 主要評価項目

OCT由来MLAの $FFR \leq 0.80$ に対するdiscriminative powerを評価するためROC解析を行い、至適カットオフ値が算出する。 $FFR_{CT} \leq 0.80$ の $FFR \leq 0.80$ に対する診断的中率、特異度、感度、陽性的中率、陰性的中率を評価する。

14.2.2 副次評価項目

OCT由来MLAの $FFR \leq 0.75$ 、 $RFR \leq 0.89$ 、 $resting Pd/Pa \leq 0.91$ 、 $FFR_{CT} \leq 0.80$ に対する至適カットオフ値をROC解析を用いて評価する。 FFR_{CT} と FFR の相関をPearson correlation coefficientを用いて評価する。CTA由来高リスク所見(napkin ring sign, low attenuation plaque, positive remodelling, and spotty calcium)のOCT由来fibroatheromaに対する診断的中率、特異度、感度、陽性的中率、陰性的中率を評価する。

15 品質保証

15.1 データ収集、症例報告書(CRF)

臨床研究担当医師は CRF に収集された情報を診療録に保持する必要がある。最低限、下記の項目を利用可能にしておく必要がある。

- 患者同意文書原本
- 適応基準の確認に必要であった研究参加前の内服歴・既往歴
- Study ID
- 有害事象とそれに関連する文書

患者情報は電子データベース (Electronic Data Capture system, Webspirit) を用いて収集され、患者には Study ID が割り当てられる。全てのデータ入力は監査・追跡される。訓練を受けた研究担当者のみがデータ入力できる。本臨床研究に関わる必須文書(申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、同意書、症例報告書の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など)を保存する。これらの文書は各実施医療機関研究責任者の管理の下、各実施医療機関にて臨床研究終了から最低 15 年保存する。

患者情報を匿名化し、電子データベースで割り付けられる Study ID に変換された後、全ての冠動脈造影画像、FFR、OCT、冠動脈 CT データは AGMednet を通じてベルン大学コアラボへ転送される。ベルン大学コアラボは画像データをチェックし必要に応じて各参加施設へ問い合わせを行う。有害事象の裁定などのために更なる患者情報が必要となった場合には、研究担当医師は匿名化された情報を要請される可能性がある。

冠動脈造影、OCT、FFR、冠動脈 CT データはベルン大学コアラボに保存され、それ以外のデータは Clinical Trial Unit of Bern University で保存される。OCT と FFR データは FFR_{CT} との co-registration を行うため Heartflow Corelab (HeartFlow Inc., Redwood City, California) へ送られ、OCT と FFR data は computational analyses を行うため Abbott Vascular Corelab (Abbott Vascular, Santa Clara, California, USA) へ転送される。

15.2 盲検化の方法

全ての冠動脈造影、OCT、FFR、CTA データの study ID は画像解析者の盲検化のため、Clinical Trial Unit に送られた後、ランダムに作られた 2 次 ID に置き換えられる。

15.3 モニタリング

モニタリングはスポンサーもしくは Clinical trial Unit により行われる。最初の 2 名の患者登録後、研究実施施設は電話にてモニタリングを受ける。その後、試験期間中に on-site モニタリングが行われる。

15.4 監査

本臨床研究の実施前、実施中又は終了後に監査が実施される場合は、これを受け入れるものとする。データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録などを閲覧可能にしておく。

16 倫理的事項

16.1 研究の登録

本臨床研究は Clinicaltrials.gov に登録されている (NCT03820492)。

16.2 研究カテゴリー

観察研究

16.3 倫理委員会

本臨床研究の実施に先立ち、各実施医療機関の倫理審査委員会において、本臨床研究実施計画書、同意説明文書、症例報告書、その他倫理審査委員会が必要とする資料の内容を、倫理的、科学および医学的妥当性の観点から審査を行ない、倫理審査委員会が臨床研究の実施を承認した後に実施する。なお、本臨床研究期間を通じ、倫理審査委員会の審査の対象となる文書が追加、更新または改訂された場合（軽微な追加、更新または改訂は除く）、及び臨床研究の進捗状況並びに有害事象の発生状況についても同様に審査を受けるものとする。

16.4 遵守すべき諸規則

本臨床研究に関与するすべての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」（2008年10月改訂版）および「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年厚生労働省告示第415号）に従う。

16.5 患者説明文書・同意文書

本臨床研究担当医師は、被験者に対して本臨床研究の内容等を十分に説明する。被験者には質問する機会および本臨床研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与え、本臨床研究の内容を良く理解したことを確認した上で、臨床研究開始前に本臨床研究への参加について自由意思による同意を本人より文書で得る。被験者は治療担当医師以外の臨床研究関係者が患者資料などを閲覧する可能性について説明を受ける。同意文書等には、説明を行った臨床研究担当医師および同意した被験者が署名し、日付を記入する。原本1枚を保管し、その写しを被験者に渡すものとする。本臨床研究期間中に、被験者の同意に関連し得る新たな重要な情報が得られた場合は、研究担当医師は速やかに当該情報に基づき同意説明文書等を改訂し、各実施医療機関の倫理審査委員会の承認を得る。また、被験者は同意後も随時同意の撤回ができ、撤回による不利益を受けないものとする。

16.6 プライバシーの保護

本研究に携わるすべての者には、データ取扱者としての守秘義務があり個人情報保護のために最大限の努力を払うことが原則である。患者の個人情報を実施研究施設外に提供する際には、患者個人を特定する情報（氏名、生年月日、カルテ番号など）は匿名化されるため、患者を特定可能な情報がベルン大学コアラボや Clinical Trial Unit へ知らされることはない。各実施医療機関の倫理審査委員会もしくはモニタリング担当者が本臨床研究実施中または終了後に、実施に係る書類、重篤な有害事象報告書及び症例報告書等の調査をすることがあり、その際、個人を特定できる内容は提供されない。また、本臨床研究に参加する者は、原資料の閲覧によって知り得た被験者のプライバシーに関する情報を第三者に漏洩しないものとする。本臨床研究の関係者が、資料等を閲覧することがあるが、これらの関係者には秘密を守る義務が課せられている。

16.7 研究の中止・中断

本臨床研究進行中に、以下の理由により本臨床研究の中止・中断または本臨床研究実施計画書等の変更を余儀なくされた場合は、研究責任医師は速やかにその内容および理由を医療機関の長に連絡する。研究責任医師は、当該情報について速やかに医療機関の長および当該医療機関の倫理審査委員会に

文書で報告する。

- 1) 使用する医療機器の安全性、有効性に関する重大な情報が得られた場合
- 2) 重篤な有害事象の発現により本臨床研究実施計画書の変更が必要と判断された場合
- 3) 被験者のリクルートが困難で、予定症例数を達成することが明らかに困難であると判断された場合

16.8 研究実施計画書の改訂

主任研究者もしくは臨床研究担当医師は研究実施計画書の改訂を検討することができる。軽微ではない変更は倫理委員会の審査を経て承認を受ける必要がある。試験担当医師は緊急回避などのやむを得ない理由により研究代表者との事前の合意を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、試験担当医師は逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書などの改訂が必要であれば、その案を速やかに研究代表者に提出し承認を得るものとする。

17 研究結果の公表

本臨床研究の結果に関して学会及び専門誌へ発表するものとする。当該臨床研究に参加している単施設におけるデータの公表は当該臨床研究全体の報告が完了するまでは許容されない。副次評価項目の結果に関しては、主要評価項目に関する発表後に学会及び専門誌へ発表するものとする。また、公表に際し被験者の個人情報を第三者へ漏洩しないものとする。

18 臨床研究の資金源

本臨床研究は Abbott Vascular International BVBA と Heartflow, Inc. よりスポンサーへ提供された研究資金により行われる。

19 健康被害補償

本臨床研究で健康被害を生じた場合、治療にかかる費用は健康保険を使用する。

20 参考文献

1. Bing R, Yong AS and Lowe HC. Percutaneous Transcatheter Assessment of the Left Main Coronary Artery: Current Status and Future Directions. JACC Cardiovasc Interv 2015;8:1529-1539.
2. Mäkikallio T, Holm NR, Lindsay M, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. The Lancet 2016;388:2743-2752.
3. Leeser MA and Mintz GS. Hemodynamic and intravascular ultrasound assessment of an ambiguous left main coronary artery stenosis. Catheter Cardiovasc Interv 2007;70:721-730.
4. Abizaid AS, Mintz GS, Abizaid A, et al. One-year follow-up after intravascular ultrasound assessment of moderate left main coronary artery disease in patients with ambiguous angiograms. Journal of the American College of Cardiology 1999;34:707-715.

5. Lindstaedt M, Spiecker M, Perings C, et al. How good are experienced interventional cardiologists at predicting the functional significance of intermediate or equivocal left main coronary artery stenoses? *Int J Cardiol* 2007;120:254-261.
6. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* 2018.
7. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105-2111.
8. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213-224.
9. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001.
10. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, 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.
11. Courtis J, Rodes-Cabau J, Larose E, et al. Usefulness of coronary fractional flow reserve measurements in guiding clinical decisions in intermediate or equivocal left main coronary stenoses. *Am J Cardiol* 2009;103:943-949.
12. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1703-1708.
13. Kim HL, Koo BK, Nam CW, et al. Clinical and physiological outcomes of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with serial stenoses within one coronary artery. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:1013-1018.
14. Pijls NH and Tonino PA. The crux of maximum hyperemia: the last remaining barrier for routine use of fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:1093-1095.
15. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, Wongpraparut N and Leesar MA. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2004;110:2831-2836.
16. Park SJ, Ahn JM, Kang SJ, et al. Intravascular ultrasound-derived minimal lumen area criteria for functionally significant left main coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:868-874.
17. Kang SJ, Lee JY, Ahn JM, et al. Intravascular ultrasound-derived predictors for fractional flow reserve in intermediate left main disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:1168-1174.
18. de la Torre Hernandez JM, Hernandez Hernandez F, Alfonso F, et al. Prospective application of pre-defined intravascular ultrasound criteria for assessment of intermediate left main coronary artery lesions results from the multicenter LITRO study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:351-358.
19. Kubo T, Akasaka T, Shite J, et al. OCT compared with IVUS in a coronary lesion assessment: the OPUS-CLASS study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:1095-1104.
20. Rigamonti F, Fahrni G, Maeder M, et al. Switzerland: coronary and structural heart interventions from 2010 to 2015. *EuroIntervention* 2017;13:Z75-Z79.

21. Ye Y, Yang M, Zhang S and Zeng Y. Percutaneous coronary intervention in left main coronary artery disease with or without intravascular ultrasound: A meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0179756.
22. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1724-1732.
23. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008;359:2324-2336.
24. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2135-2144.
25. Norgaard BL, Leipsic J, Gaur S, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1145-1155.
26. Leipsic J, Yang TH, Thompson A, et al. CT angiography (CTA) and diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve: results from the Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic CTA (DeFACTO) study. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202:989-994.
27. Koo BK, Erglis A, Doh JH, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1989-1997.
28. Lansky A, Tuinenburg J, Costa M, et al. Quantitative angiographic methods for bifurcation lesions: a consensus statement from the European Bifurcation Group. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:258-266.
29. Scott P, Sirker A, Dworakowski R, et al. Fractional Flow Reserve in the Transradial Era: Will Hand Vein Adenosine Infusion Suffice?: A Comparative Study of the Extent, Rapidity, and Stability of Hyperemia From Hand and Femoral Venous Routes of Adenosine Administration. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:527-535.
30. Abbara S, Blanke P, Maroules CD, et al. SCCT guidelines for the performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography: A report of the society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee: Endorsed by the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2016;10:435-449.
31. Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2014;8:342-358.
32. Otsuka K, Fukuda S, Tanaka A, et al. Napkin-ring sign on coronary CT angiography for the prediction of acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:448-457.
33. Motoyama S, Kondo T, Anno H, et al. Atherosclerotic plaque characterization by 0.5-mm-slice multislice computed tomographic imaging. *Circ J* 2007;71:363-366.
34. Ozaki Y, Okumura M, Ismail TF, et al. Coronary CT angiographic characteristics of culprit lesions in

acute coronary syndromes not related to plaque rupture as defined by optical coherence tomography and angioscopy. *Eur Heart J* 2011;32:2814-2823.

35. Taylor CA, Fonte TA and Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2233-2241.

36. Gaur S, Achenbach S, Leipsic J, et al. Rationale and design of the HeartFlowNXT (HeartFlow analysis of coronary blood flow using CT angiography: NeXt sTeps) study. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2013;7:279-288.

37. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.e14.

38. Raber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions: Endorsed by the Chinese Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2018.

39. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.

40. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344-2351.

Appendix

Acquisition SOP for OCT

1. Fill in the patient ID in the ID window on the OCT console. Make sure not to write patient's information such as name and date of birth.
2. Set a pullback speed of 36mm/s for a total of 75mm.
3. The OCT catheter should be purged with contrast media prior to insertion.
4. Connect the OCT catheter to the system.
5. The flow rate of contrast media >4.0-5.5 ml/s is recommended for left coronary artery.
6. Administer at least 100µg of nitroglycerine before all OCT pullbacks.
7. Prior to OCT pullback, check the lucent area inside the OCT catheter to confirm sufficient purge. If blood remains in the catheter sheath, purge again using contrast media until blood is fully removed.
8. Test injection is recommended to confirm the sufficient contrast flow into the coronary artery to clear blood. In case of a bad image due to insufficient clearance of blood, engage the guiding catheter again to more coaxial position or increase the flow rate of contrast media.
9. Enable the pullback system and flush the contrast media. Once sufficient contrast flow is achieved, start pullback to obtain images. Do not stop injection of contrast media during the acquisition of images.

臨床評価項目：定義

The definition of cardiac death includes any death due to immediate cardiac cause, procedure-related deaths, and death of unknown cause. The diagnosis of MI requires ischemic signs or symptoms and new pathological Q-waves in ≥ 2 contiguous electrocardiogram leads. In the absence of Q-waves, the diagnosis of MI is based on an elevation in CK to $\geq 2 \times$ upper limit of normal and an elevation of CK-MB or troponin to $\geq 3 \times$ upper limit of normal. Target vessel MI is defined as MI not clearly attributable to a non-target vessel. Target lesion revascularization is defined as revascularization for a stenosis within the stent or the 5mm borders adjacent to the stent. Target vessel revascularization is defined as revascularization of any segment within the entire major coronary vessel proximal and distal to a target lesion. Stent thrombosis is defined according to Academic Research Consortium definitions.⁴⁰ Stroke is defined as rapid development of clinical signs of focal or global disturbance of cerebral function lasting >24 hours with imaging evidence of acute, clinically relevant brain lesion. Transient ischemic attack is defined as rapidly developed clinical signs of global disturbance of cerebral function lasting <24 hours. Acute renal failure is defined as an abrupt (within 72 hours) reduction in kidney function defined as an absolute increase in serum creatinine of >1.5 fold from baseline or eGFR decrease of >25%.

同意説明文書および同意文書

左冠動脈主幹部中等度狭窄病変における OCT 由来の最小血管 内腔面積、冠血流予備量比 (FFR)、 FFR_{CT} の比較

Multimodality assessment of intermediate left main stenosis: Comparison of optical coherence tomography-derived minimal lumen area, invasive fractional flow reserve and FFR_{CT}

患者さまへ

1 この臨床研究の対象になる患者さま

冠動脈造影にて左冠動脈主幹部に 30-80%の狭窄がある患者さまはこの臨床研究の対象となります。

2 この臨床研究の背景と目的

左冠動脈主幹部(心臓を栄養する血管の最も重要な部分)の狭窄を持つ症例は予後が不良であり、治療適応に関する正確な診断が必要です。冠動脈造影は造影剤を用いて冠動脈を造影することにより狭窄度の診断を行いますが、治療適応を決めるにあたり、冠動脈造影のみでは不正確になる可能性が報告されています。冠血流予備量比 (FFR) は冠動脈内の病変前後の血圧を計測することにより病変の機能的な重症度を正確に評価することが可能な検査方法であり、冠動脈治療のガイドラインにおいて強く推奨されています。しかし、左冠動脈主幹部に対する FFR は手技上の問題などにより様々な限界があると報告されています。冠動脈の内側を観察する心血管イメージングは、狭窄部位の面積を測定することで治療適応の判断を行うことが可能です。光干渉断層法 (OCT) は優れた解像度を有し、冠動脈疾患の診断と治療に用いられている心血管イメージング機器ですが、左冠動脈主幹部病変に対する報告は非常に限られています。また、非侵襲的な検査である冠動脈 CT とその情報を用いた FFR_{CT} も冠動脈疾患の診断に用いられていますが、冠動脈左主幹部に関する使用の報告は OCT と同様に非常に限られています。この研究の第一の目的は OCT により測定された血管面積の治療適応となる閾値を FFR と比べて同定すること、第二の目的は FFR_{CT} による診断の信頼性を FFR と比較して評価することです。

3 この臨床研究の方法

研究に同意した場合、左冠動脈主幹部に中等度の狭窄を持つ患者さまに冠動脈造影を行った後、OCT と FFR を行いさらに正確な診断を行います。事前 (60 日以内) に冠動脈 CT を行っていない患者さまは、2 週間以内に冠動脈 CT 検査を行います。これらの検査の結果をもとに左冠動脈主幹部狭窄に対する最適な治療方針を決定します。治療の選択肢には経皮的冠動脈インターベンション (PCI)、冠動脈バイパス術 (CABG)、薬物治療の 3 つがあります。狭窄を治療するために PCI

を行う場合、治療後の結果を確認するために再度 OCT と FFR を行います。診断から 1 年後に電話もしくは外来にて患者様の状態の確認を行います。

- この研究は日本以外にもスイス、フランス、ドイツの病院で国際的に実施されています。合計 104 人の患者さまを登録する予定です。
- この臨床研究では日常臨床で用いられている承認済みの医療機器のみを使用しています。
- この臨床研究は当病院の倫理委員会の審査を受け、承認されています。

治療のスケジュールは以下の通りです。

X: 研究に関連した手技、**x**: 標準手技

	入院中	入院中（冠動脈造影時）	退院時	2週間以内	PCI もしくは CABG 時	1年時
研究の説明・同意		X				
患者背景	x					
内服歴	x					
選択基準	X					
血液検査	x					
心臓超音波検査	x					
冠動脈造影		x				
FFR		X			X (PCI)	
OCT		X			X (PCI)	
冠動脈 CT				X		
FFR _{CT}				X		
内服薬	x		x		x	X
有害事象の確認		X	X		X	X

OCT は赤外線を使用して血管の内側から画像を撮影する心血管イメージング機器です。特別なカテーテルを冠動脈に挿入することで画像の撮影を行います。冠動脈疾患の診断、ステント植え込みの計画、治療結果の確認のために日常診療で使用されています。

FFR 検査では血管狭窄の前後の血圧を特別なワイヤーを冠動脈内に挿入して計測します。この検査も日常臨床で広く用いられており、冠動脈狭窄の治療の必要性を判断するためのゴールドスタンダードです。

冠動脈 CT（コンピューター断層撮影）は非侵襲的な冠動脈狭窄の診断方法で、日常臨床で広く用いられています。検査中に心臓の脈拍が速すぎる場合には画像を正確に判定できるようにするため、脈を遅くする β 遮断薬が投与されることがあります。また、冠動脈を拡張させるために冠動

脈造影と同様にニトログリセリンが投与されます。

4 患者さまの権利

担当医師からこの臨床研究の説明をお聞きになり、臨床研究の内容を十分に理解して頂いた上で、この臨床研究に参加されるかどうかをあなたの自由意思で決めてください。この臨床研究に参加してもよいと考えられた場合には、「同意書」にご署名いただきますようお願い致します。

この臨床研究の参加を断ったとしても、これからのあなたへの治療に影響することは一切なく、あなたにとってもっともよいと考えられる治療をさせていただきます。この臨床研究への参加に同意した後でも、臨床研究が開始されてからでも、いつでも自由に同意を撤回することができます。この場合も、今後のあなたへの治療に不利益になるようなことはありません。

また、同意撤回以前に収集された情報や検査データは、効果や副作用を正しく判断するために、使用させていただきますことをご了承ください。

いつでも研究に関するすべての質問をすることができます。この文書の最後に記載されている医師に連絡してください。

5 患者さまに守っていただきたいこと

あなたがこの臨床研究に参加される場合は、次のことをお守りください。

- ① 研究担当医師の医学的指示に従い検査・治療を受けてください。
- ② 臨床研究中に他の診療科や他の病院で治療を受ける場合や新しいお薬を使用される場合は、事前に担当医師に連絡してください。
- ③ 治療を受けた後で普段と違った症状がありましたらすぐ担当医師に連絡してください。

6 この臨床研究に参加いただくことの利点と、起こるかもしれない副作用および不利益について

冠動脈造影（心臓カテーテル検査）は冠動脈の狭窄を診断するゴールドスタンダードですが、左冠動脈主幹部の診断については血管の重なりや撮影の角度などにより不確実な場合があります。

この研究に参加した場合の OCT、FFR、冠動脈 CT を使用した追加検査は狭窄をより正確に評価できるという利点があります。また、カテーテル治療を行った場合には OCT や FFR を用いることにより、より良いステント留置・治療後の確認を受けることが可能になる場合があります。

本臨床研究で使用する機器は全て本邦で使用を認められたものです。OCT と FFR の使用により検査時間が 15 分程度延長する可能性があります。必要な造影剤量が増加し、腎機能がすでに低下している場合は腎機能の悪化を引き起こす可能性があります。したがって、腎機能が低下している患者さまは研究から除外されます。OCT カテーテルや FFR ワイヤの冠動脈への挿入によりまれ（<0.5%）に冠動脈に損傷を起こし、追加の治療（ステント留置もしくは薬剤）が必要になる可能性があります。動脈を開くために FFR 検査中に使用するアデノシンにより低血圧、徐脈、不整脈を起こすことがあります。アデノシンの半減期は非常に短く、中止によりすぐに作用が消失します。検査による薬剤（ヘパリン、アデノシン、造影剤）によりアレルギー反応を引き起こす

ことがあります。

7 他の治療方法について

あなたが今回、この臨床研究に参加されない場合には、この病院で行っている治療法のうちあなたに最も良いと考えられる治療法により治療を行っていくこととなります。

8 この臨床研究への参加継続意思の表示について

この臨床研究に関してあなたのご参加継続のご意思に影響を与えるような情報、例えば新たな効果や副作用についての情報が得られた場合には、速やかにあなたにお伝えします。

9 個人情報について

この臨床研究のために収集された情報は匿名化（あなたを識別できるすべての情報がコードに置き換えられ、コードを知らない人々があなたについて特定できないようにすること）されます。この臨床研究から得られた多くの情報が、学術目的のために公表や使用されることがありますが、あなたの名前などの個人を特定できるような情報は、個人を特定できない記号に置き換えられ、あなたのプライバシーは完全に守られます。この臨床研究の関係者および規制当局の担当者が、患者さまの人権が守られているか、また、検査が正しく行われているかなどを確認するため、あなたの診療に関する記録（併診科を含む）を閲覧することがあります。しかし、これらの関係者には秘密を守る義務が課せられており、あなたのプライバシーはどのような場合でも完全に守られます。本臨床研究の方法についての資料は、あなたが希望された場合、他の被験者の個人情報保護や当該臨床研究の実施に支障がない範囲で、入手又は閲覧することができます。匿名化されたデータは更なる研究のため OCT のメーカー(Abbott Vascular)、FFR_{CT} のメーカー(Heartflow, Inc.) に転送されます。

10 患者様への補償

この臨床研究は健康保険診療の下で行われるため、治療に関わる費用は通常負担している診療費と変わりません。研究に関連する OCT、FFR、冠動脈 CT の費用などは無料で行われます。あなたがこの臨床研究に参加される場合に、臨床研究参加に伴う交通費などの負担を軽減するための金銭をお支払いすることはありません。

11 この臨床研究中にあなたの健康被害が生じた場合について

この臨床研究に参加したことにより、心身に何らかの異常を感じた場合にはすぐに担当医師にお申し出ください。責任をもって適切な治療を行います。この臨床研究では、既に市販されている医療機器を用い、通常の適応内で使用していますので、この治療による健康被害の治療も通常の診療と同様に患者さまの健康保険を用いて行います。

12 臨床研究実施の資金源について

この臨床研究の実施に関して、Abbott Vascular International BVBA と Heartflow, Inc.より資金を受けています。

13 研究責任医師、担当医師とその連絡先

本臨床研究について、心配なことやわからないことがある時は、いつでもご遠慮なく下記の責任医師、担当医師にお問い合わせください。

病院住所：埼玉県所沢市上新井 2-61-11

病院名：所沢ハートセンター 科名：循環器科

責任医師：谷脇正哲

担当医師：

連絡先：

この同意説明文書に基づく説明で研究へ参加することに同意される場合、次のページに署名してください。

同意文書

所沢ハートセンター 院長 殿

私は「中等度左冠動脈主幹部病変における OCT 由来最小血管面積、FFR、FFR_{CT} の比較」への参加協力について、担当医師より下記の事項について詳しく説明を受け、十分に理解しましたので自由意思により本臨床研究に参加協力いたします。

同意日：令和 年 月 日

ご本人 氏名 _____

現住所： .

代諾者：氏名 _____ (続柄： _____)

現住所： .

説明日：平成 年 月 日

説明した医師： 循環器内科： _____