

平成 30 年 5 月 23 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10288

研究課題名(和文) 頸部内頸動脈のプラーク性状についての流体力学的研究

研究課題名(英文) Computational fluid dynamics in plaque formation of carotid artery

研究代表者

斉藤 敦志 (Saito, Atsushi)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：60375053

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：Computational fluid dynamics(CFD)の手法を用いて、脳血管障害の疾患における、臨床上の有用性について研究を行った。当初は、頸動脈プラークを対象としたが、サンプルの集積が困難な状況となったため、脳動脈瘤を対象とした。未破裂脳動脈瘤をCFD解析の対象として研究を行い、増大を認めた未破裂脳動脈瘤においては、脳動脈瘤表面において、wall shear stress(WSS)とoscillatory shear index(OSI)の差が大きい領域を広く含む傾向が認められた。WSSとOSIの差は、動脈瘤の増大傾向の予測に有用な可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We analysed relationship between cerebral aneurysm enlargement and hemodynamic stress with computational fluid dynamics. Enlarged aneurysms had broader area with gap between wall shear stress and oscillatory shear index. The results may contribute to prediction of high risk cerebral aneurysms in advance of radical treatment.

研究分野：脳神経外科

キーワード：脳動脈瘤 血行動態

1. 研究開始当初の背景

頸部内頸動脈狭窄症は動脈硬化を背景としたアテローム血栓性梗塞の主要な病態として本邦でも年々症例数が増加しており治療診断技術の進歩が不可欠の疾患である。欧米ではすでに大規模臨床研究が進み現時点での治療適応は明確ではある。現在、わが国の脳卒中ガイドラインにおける頸動脈プラークの外科治療は、症候性狭窄の場合、高度狭窄であれば Grade A の推奨、中等度狭窄では Grade B、軽度狭窄では不安定プラークという条件で Grade C1(考慮していいが十分な科学的根拠はない)の推奨となっている。無症候性狭窄では高度狭窄が Grade B、中等度から軽度狭窄が症候性と同じ条件付きの Grade C1 推奨となっているのが現状である。ただし症候性狭窄では手術合併症が 6%未満、無症候性狭窄では 3%未満の条件が付いている。しかし、従来の画像診断上の狭窄程度に主眼をおいた治療適応の決定は、頸動脈プラークの質的診断やタンパク質や遺伝子レベルでの動脈硬化病変の非侵襲的評価が可能になりつつある現在の診断レベルとは解離がある。不安定プラークとは、薄い線維性被膜に覆われコレステロールや血腫などの脆弱な成分を主体としたプラークであり、狭窄が程度であっても不安定性が高度であれば塞栓源となり脳梗塞をきたしやすい。症候の有無や狭窄の程度だけでなく、プラーク自体の不安定性を加味した治療指針の確立が今後の新たな頸部内頸動脈狭窄症の治療指針として期待される。

頸部内頸動脈狭窄症は動脈硬化を背景としたアテローム血栓性梗塞の主要な病態として本邦でも年々症例数が増加しており治療診断技術の進歩が不可欠の疾患である。欧米ではすでに大規模臨床研究が進み現時点での治療適応は明確ではある。現在、わが国の脳卒中ガイドラインにおける頸動脈プラークの外科治療は、症候性狭窄の場合、高度狭窄であれば Grade A の推奨、中等度狭窄では Grade B、軽度狭窄では不安定プラークという条件で Grade C1(考慮していいが十分な科学的根拠はない)の推奨となっている。無症候性狭窄では高度狭窄が Grade B、中等度から軽度狭窄が症候性と同じ条件付きの Grade C1 推奨となっているのが現状である。ただし症候性狭窄では手術合併症が 6%未満、無症候性狭窄では 3%未満の条件が付いている。

しかし、従来の画像診断上の狭窄程度に主眼をおいた治療適応の決定は、頸動脈プラークの質的診断やタンパク質や遺伝子レベルでの動脈硬化病変の非侵襲的評価が可能になりつつある現在の診断レベルとは解離がある。不安定プラークとは、薄い線維性被膜に覆われコレステロールや血腫などの脆弱な成分を主体としたプラークであり、狭窄が程度であっても不安定性が高度であれば塞栓源となり脳梗塞をきたしやすい。症候の有

無や狭窄の程度だけでなく、プラーク自体の不安定性を加味した治療指針の確立が今後の新たな頸部内頸動脈狭窄症の治療指針として期待される。

申請者らは、動物実験モデルを用いた新たな動脈硬化因子に関する研究を行ってきた。LOX1 は近年、注目されている動脈硬化因子の一つであり、我々はラット頸部内頸動脈プラークモデルを用いてその発現動態を解析し内膜肥厚と LOX1 発現の相関を明らかにした。また、頸部プラークにおける LOX1 を target とした薬物送達法の研究を進め、LOX1 抗体で修飾したリポソームを使用し病変選択的な抗動脈硬化剤の導入法を開発した。また、頸部内頸動脈狭窄症患者の内膜剥離術後のプラークを用いて LOX1、matrix metalloproteinase 9 (MMP9)の発現を認め術前の頸動脈エコー所見上の不安定性との有意な相関を認めた。病理組織上の生化学的マーカーの発現と頸動脈エコー所見、詳細な MRI によるプラークイメージングの所見との比較分析をする研究手法は当該施設の実績を生かすことができる課題と考えられる。

また、申請者らは近年、脳動脈瘤を中心とした脳血管障害の血行動態についての computational fluid dynamics の手法を用いた流体力学的解析について研究を進めてきた。研究分担者の Sugiyama S らは、脳動脈瘤における瘤内血行動態を relative residence time(RRT)に着目して解析し、RRT の延長部分と硬化性病変の間に有意な相関を初めて確認した。頸動脈プラークの血行力学的解析については近似的な手法による解析が可能であるが未だ報告は少ない。頸動脈プラークの形成過程では潰瘍形成や石灰化、粥腫形成や出血など多様な所見が確認されているが、原因や病態については不明な点が多い。MRI プラークイメージングと病理所見の比較に、血行力学的な側面からも解析を加えることで新たな知見が期待できること、これらの知見から非侵襲的な評価方法を確立することは術前の治療指針の決定やプラークの経過観察においても、臨床上の応用が容易であり有益であることが期待できる。この 2 点が、本研究の着想に至った経緯である。

2. 研究の目的

頸部内頸動脈狭窄症の外科治療は、従来、症候の有無と画像上の狭窄度に基づいて適応が検討されてきた。近年、頸動脈プラークの画像診断が進歩し、プラークの不安定性を加味した新たな治療指針の確立が期待されている。本研究は、MRI 上のプラーク周囲の血行動態とプラークの性状との関係を解析し新たにプラークの不安定性の指標を確立することを目的としている。頸部内頸動脈血拴剥離術施行患者を対象として、我々がこれまで知見を蓄積してきた Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor

1(LOX1)をはじめとする生化学マーカーの病理組織所見と血行動態解析の所見を比較検討し、非侵襲的なプラーク性状の評価方法を確立することで、外科治療戦略の新たな指針を確立することが目的である。

3. 研究の方法

本研究は、平成 27 年度より頸動脈狭窄症に対して頸部内頸動脈内膜剥離術を施行した患者を対象とする。術前に MRI Black blood (BB)法の撮影、頸動脈エコー検査を行いプラークの不安定性を評価する。術前に脳血管撮影も行い、3D データを作成し流体解析を行い、WSS, OSI, WSSG, EL, RRT を算出する。一塊として摘出したプラークを研究内容の十分な説明と同意の下に免疫組織学的手法によって動脈硬化関連因子の発現を調べる。動脈硬化因子の候補は、LOX1, MMP9, FGF, hsCRP, PTX3 とする。流体解析によって得られた血行力学的因子の値を評価し、その高低の分布と動脈硬化因子の発現の強さ、BB 法と頸動脈エコーによる不安定性の所見とを比較検討する。

脳動脈瘤を用いた多くの血行動態解析の知見から、WSS の増大が血管内皮細胞損傷の契機になっている可能性が想定される。WSS が高いが狭窄度の低い部分は、狭窄進行の初期像を示唆している可能性もあり、狭窄の進行自体の予測が可能となる可能性がある。WSS が低く OSI が高い病変部分は、脳動脈瘤における血行動態解析では、血管の硬化性変化との相関が報告されている。頸動脈プラークにおける知見は涉猟しえた限り報告はないが、狭窄度進行している病変部分ではプラークが固く比較的不安定性が低い可能性も示唆される。新たに RRT と病理組織所見との比較検討を加えることによって硬化性変化と血行動態因子との新たな相関が明らかになる可能性があり、学術的にも興味深く有用な知見が期待できる。

上記の研究計画を当初予定し年間約 6 例として 3 年間で 20 例を目標としたが、対象症例数が当初の予想に反して集まらなかった。そのため、より症例数が多く、同様の computational fluid dynamics の手法が応用可能な脳血管障害疾患として未破裂脳動脈瘤を研究対象に変更し、研究を継続する方針とした。

研究手法は、当初の研究手法を引き継ぎ、computational fluid dynamics (CFD) 解析を応用した。

2011 年から 2015 年までに当科で CFD 解析を行った未破裂脳動脈瘤を対象とした。画像フォロー開始から 1 年以内に、MRA または 3D-CTA 上 2mm 以上の増大を認めた 6 例を増大群、一年以上画像上の変化を認めなかった 6 例を非増大群とした。CFD 解析を行い、wall shear stress (WSS)、oscillatory shear index (OSI)を計測し、WSS が 1.5 Pa 以下 (lowWSS) または 6.0Pa 以上(highWSS)の領

域、OSI が 0.2 以上 (highOSI)、0.2 未満を lowOSI と定義し、表面積比を FLOVA を使用して算出した。両群における計測値の相違を後方視的に解析した。

4. 研究成果

動脈瘤の表面積は、増大群 67.0 ± 14.3 mm²、非増大群増大群 79.8 ± 37.1 mm² で両群に有意差は認めなかった。表面積比では、lowWSS の領域は増大群 43.6%、非増大群 38.4%、highWSS の領域は増大群 4.7%、非増大群 4.9%、highOSI の領域は増大群 26.8%、非増大群 17.8%でいずれも両群間では有意差を認めなかった(図 1,2)。しかし、highWSS かつ lowOSI の領域は増大群 4.0%、非増大群 2.95% (P=0.048) lowWSS かつ highOSI の領域は増大群 15.4%、非増大群 7.4% (P=0.031) で両群間に有意差を認めた(図 3)。

図 1.
脳動脈瘤の wall shear stress

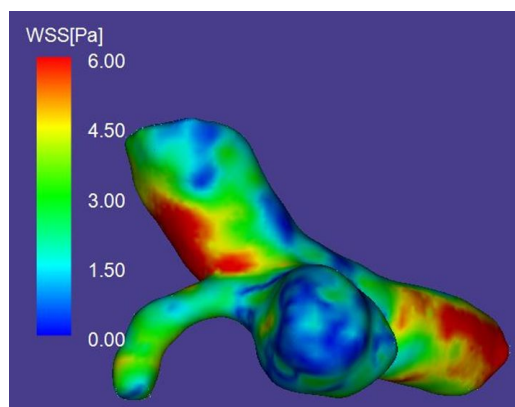
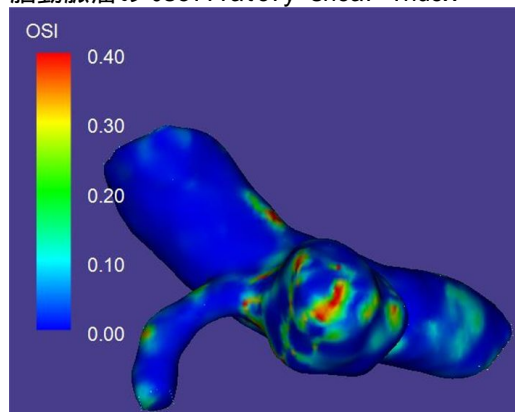


図 2.
脳動脈瘤の Oscillatory shear index



術前の画像による経過観察中に増大傾向を認めた未破裂脳動脈瘤においては、CFD 解析の結果、WSS と OSI の差が大きい領域を広く含む傾向が認められた。当該研究の結果から、WSS と OSI の差は、動脈瘤の増大傾向の予測に有用な可能性が示唆された(表 1)。CFD 解析は、増大傾向をきたしうる脳動脈

瘤を未然に予測し、破裂の危険性の高い脳動脈瘤の判断、手術適応の決定に大きく寄与している可能性が示唆された。

図3 . 脳動脈瘤の wall shear stress と oscillatory shear index の gap の分布 (High WSS-low OSI/Whole aneurysm wall の割合の解析結果)

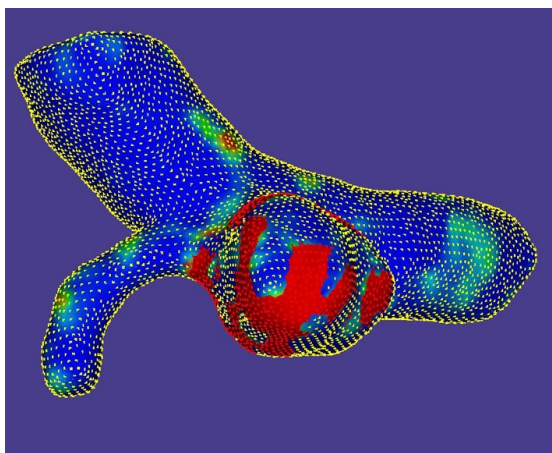


表1 . 増大群と非増大群における WSS と OSI の gap の割合の比較

	増大群	非増大群	P value
highWSS-lowOSI (%)	4.05	2.95	0.048
lowWSS-highOSI (%)	15.43	7.34	0.033
highWSS-lowOSI または lowWSS-highOSI (%)	19.48	10.31	0.007

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

1. 第34回白馬脳神経外科セミナー
増大をきたした未破裂脳動脈瘤の数値流体解析の特徴 2018年
齊藤 敦志

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：

出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

齊藤 敦志 (Saito, Atsushi)
東北大学・医学系研究科・非常勤講師
研究者番号：60375053

(2)研究分担者

新妻 邦泰 (Niizuma, Kuniyasu)
東北大学・大学病院・講師
研究者番号：10643330

杉山 慎一郎 (Sugiyama, Shinichiro)
東北大学・医学系研究科・非常勤講師
研究者番号：30623152

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()