

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09481

研究課題名(和文)複合的血管内イメージングと独創的流体数理モデルによる急性冠症候群の発症機序解明

研究課題名(英文) Mechanism of Provocation of Acute Coronary Syndrome from Coronary Plaque Rupture. A Clinical Study with Intravascular Imaging Modalities and Novel Model of Fluid Dynamics

研究代表者

廣高史(HIRO, Takafumi)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：10294638

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)：急性冠症候群(ACS)を発症した冠動脈プラーク破綻とACSを発症しなかったプラーク破綻において、2群間の血流に流体力学的な違いがあるかを検討した。破綻したプラークについて血管内エコー法から得られたデータからプラーク破綻像の三次元画像を構築した後、粒子法流体力学ソフトを用いてその三次元モデル内に粒子を流し、2群間において血流分布の違いがあるかを検討した。その結果、粒子速度の分布が2群間で有意に異なり、特にACS群ではプラーク破綻周辺で速度の低い粒子が有意に多くみられた。この結果は、ACS発症に破綻部周辺の血流速度の分布が重要な決定要因であることを示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性冠症候群(ACS)の主因は冠動脈粥腫の破綻であるが、易破綻性粥腫は、血管内イメージングによりある程度同定できるようになってきているものの、いざ破綻した段階で、それが実際大きな血栓を形成してACSを発症するのがどんな粥腫で、どんな破綻なのかについては、今まで不明であった。その中で本研究は、血液流速が低下する粥腫の破綻がACSを発症しやすいことを示した点で、学術的意義があると考えられる。この成果を踏まえて、実際にACSを発症しやすい粥腫が発症前に同定できれば、破綻を未然に防ぐことで、生命に関わりうるACSの発症率を下げ、ひいては医療費削減に大きく寄与するものと思われる。

研究成果の概要(英文)：This study examined fluid-dynamical difference of coronary flow between coronary plaque ruptures with provoking acute coronary syndrome (ACS group) and without (non ACS group). Three-dimensional structure of plaque rupture was obtained by intravascular ultrasound imaging in the two groups. The 3D model was then transferred into a computational fluid-dynamical simulation with using a particle method. It was found that particle velocity around coronary plaque rupture was significantly slower in ACS group than that in non ACS group. These results suggests that blood flow velocity around coronary plaque rupture is a key factor to determine whether the rupture leads to the provocation of ACS.

研究分野：循環器内科学

キーワード：粥腫破綻 急性冠症候群 動脈硬化 流体力学 粒子法 血栓

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

不安定狭心症、心筋梗塞など、急性冠症候群 (ACS) と総称される冠動脈病態は、冠動脈に内在する動脈硬化性粥腫の破綻とそれに続発する局所での血栓形成を基本病態として発症する。ACS は一旦発症すると、急性期には今尚高い致死率を呈し、例え救命し得ても慢性期での心機能障害や狭心症の残存など身体的制約を余儀なくされることが多い。従って、本症候群の発症を未然に予知し、効果的な予防、治療措置を立案することが、急務とされている。破綻しやすい粥腫は線維性被膜の菲薄化、脂質含有量の増加、炎症細胞浸潤の増大などがみられやすい事が報告され、種々の血管内イメージングの登場により、それらがある程度同定できるようになった。しかしながら、粥腫破綻の中には血栓が少量しか形成されず無症候性に終わるものから、血栓により完全閉塞を来して急性心筋梗塞を起こしたり、その一歩手前の不安定狭心症を発症するものまで、さまざまな転帰をとることが示されるようになった。つまり破綻しやすい粥腫を同定しても、それが ACS を発症しやすい粥腫とは限らないのである。昨今、血管内イメージングの登場により、粥腫内組織性状や破綻自体を生体で直接観察できるようになった。近年注目されているのが、血管内エコー法(以下 IVUS)ならびに光干渉断層法(以下 OCT)である。IVUS は超音波を用いた粥腫全体を見渡せる深達度を有する検査法であり、OCT は深達度は IVUS ほど望めないが、IVUS の 10 倍の分解能を有する近赤外線を用いた検査法である。これらにより破綻しやすい粥腫はある程度同定できるようになったが、それが ACS を実際に発症しやすい粥腫なのかどうかを同定する方法は現在全く確立されていない。もし、ACS を発症しやすい粥腫が同定でき、この研究での成果があがれば、急性冠症候群の機序の理解が大きく進み、生体イメージングの全く新しい未来が約束され、新しい治療パラダイムを作ることができる。

2. 研究の目的

急性冠症候群 (ACS) においては、冠動脈粥腫の破綻とそれに続く血栓形成による内腔狭窄・閉塞が主要発症機序とされている。しかしながら、破綻の中にはそれほど血栓は形成されず無症候性に終わるものから血栓性完全内腔閉塞を来して急性心筋梗塞を発症するものまでであるものの、その差を決定している規定因子は未だ全く解明されていない。本研究の目的は 1) 血管内イメージングを用いて冠動脈破綻像の 3 次元データを収集すること、2) そのデータから新奇の流体解析ソフトを用いて血栓形成シミュレーションを行い、ACS を発症したものとそうでないものを比較検討して ACS を発症する破綻はどのようなものかを流体物理学的に解明すること、3) ACS を実際に発症しやすいプラークを破綻前に同定して 2 次予防を含めた ACS の治療指針を提唱することにある。

3. 研究の方法

日本大学医学部附属板橋病院において ACS を含めた虚血性心疾患の診断にて心臓カテーテル検査が施行され、冠動脈造影、ならびに血管内超音波検査 (IVUS) を施行した患者で、IVUS においてプラークの破綻像の存在を認められた症例を対象とした。ただし、石灰化や血栓、ガイドワイヤー後方アーチファクトの影響で内腔のトレースが困難な症例、高度石灰化、高度蛇行といった理由で IVUS を奥まで挿入できず解析に不相当である症例は除外した。この研究の対象となった症例で観察されたプラーク破綻が原因で ACS を発症した群 (ACS 群: 24 症例) と ACS を発症していない群 (non-ACS 群: 21 症例) とにわけて解析を行った。

心臓カテーテル検査において冠動脈造影を施行したのち、冠動脈枝の末梢までガイドワイヤーを挿入し、そのガイドワイヤーを経て以下の IVUS による観察を行った。観察範囲は IVUS を可能な限り末梢まで挿入し同部位を開始点とし、入口部を終了点にし、引き抜きながら観察した。ACS 群で血栓が豊富であった症例では血栓吸引力カテーテルにて血栓を吸引してから IVUS の観察を行っている。

IVUS は OptiCross™ Imaging Catheter (iLab™ System、Boston Scientific 社製) を用いた。引き抜き速度は 0.5mm/秒であり、撮像レートは 30 フレーム/秒である。

心臓カテーテル検査、IVUS は通常の保険診療の範囲内で施行しており、これらの検査の施行は、診断、病態把握、治療戦略のために必要な情報、などを正確に把握するために必要不可欠であることを事前に説明し同意を得たうえで行った。また本研究は日本大学が定める日本大学医学部附属板橋病院 臨床研究倫理審査委員会による認可の下で施行した。

プラーク破綻の三次元画像は三次元画像構築ソフト AVIZO™ (マックスネット社) を使用した。IVUS で得られた短軸画像からプラーク破綻像を中心にその中枢側から遠位側にかけて、0.2mm (12 フレーム) おきに抽出し、それぞれの画像においてまず外膜をトレースした。次に内膜をトレースし、プラーク破綻部は破綻した組織と血管内腔との境界をトレースし、内腔とした。ガイドワイヤーの後方アーチファクト部分はその左右と連続しているものとしてトレースした。トレースしたそれぞれの画像をつなぎ合わせることで三次元画像を作成した。

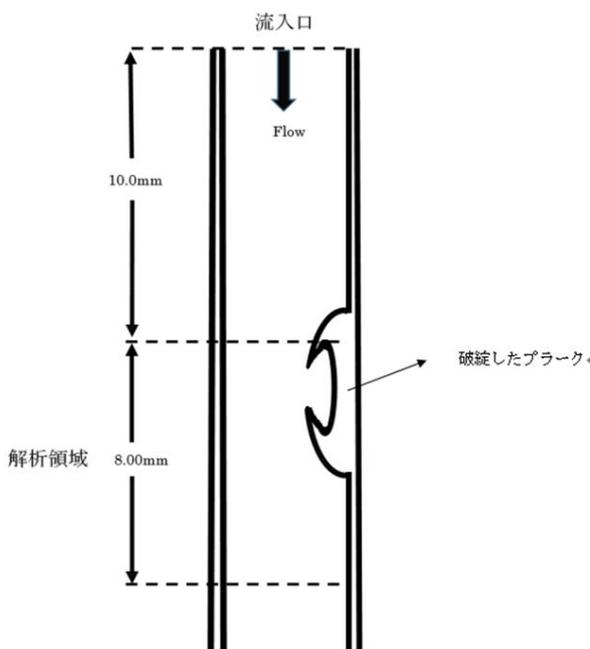
AVIZO™ にて構築した冠動脈の三次元画像データを STL (Standard Triangulated Language) 形式に変換し、流体力学ソフト Partickleworks™ (ver 5.1.0、株式会社プロメテック・ソフトウェア) を使用した。流体シミュレーションの手法として従来から利用されてきた手法として代表的なものに、有限要素法、有限差分法、有限体積法、境界要素法などがあり、医療における流体シミュレーションの多くがこれらの手法を使用してきた。しかし、これらの手法は、メ

メッシュ（計算格子）で解析領域を区切り解析する方法であるが、適切な解析結果を得るための最適なメッシュを生成する作業に膨大な時間がかかることや、大きな材料変形や流体に自由表面があると計算困難になるなど、種々の制約があることが指摘されてきた。そこで、こういった問題を解決すべく、粒子法が提唱された。粒子法は、メッシュの代わりに計算点＝粒子を用いる比較的新しい技術で、1) 煩雑な格子生成作業が必要なく、解析モデルを形状データに等間隔に配置した粒子として簡単に作成することができる、2) 粒子同士の位置関係は固定されないため大変形に対応できる、3) 自由表面は粒子の位置によって簡単に取り出すことができる、といった特徴をもち、旧来の方法よりも優れた点を有する方法である。さらに粒子法を医療の分野で応用した報告はまだ少なく、冠動脈内の血流をシミュレーションした例はまだ報告されていない。

前述のようにプラーク破綻が必ずしも、ACSを発症すると限らず、ACS発症にはプラーク破綻後に血栓が形成され冠動脈の内腔を閉塞する多いさまで増大・成長することが必要である。IVUSにて観察されたプラーク破綻像がACSを発症するか否かの違いを、血流の違いに注目し、粒子法を用いてその違いを検討した。

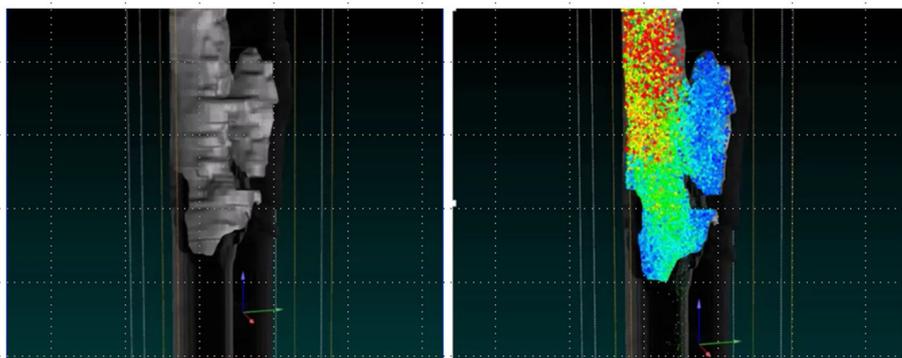
冠動脈そのものは本来弾性体であり、血流に応じて若干の変形を伴うが、本研究では後述のように解析領域が非常に小さいために血流に伴う変形を無視できるものとし、剛体として扱った。後述する解析領域から10.0mm 中枢側に離れた箇所を入口部とし、入口部の内腔形状に限りなく近い楕円形の形状の入口部を作成した。解析領域はプラーク破綻によってできた潰瘍の中枢側頂点から8.00mmの血管内腔とした。すべての症例においてプラーク破綻部の遠位側が十分に解析範囲となるように8.00mmと設定した。この解析領域内における粒子を解析した。

解析領域の概要・区分を下図に示す。



粒子の流入条件は定常層流、血管入口部における粒子の流入速度は10.0cm/sec、1.00cm/secの2通りを設定した。流出口は圧抵抗なし、血管壁にスリップなし。また、動脈壁には弾性がなく、血液は非圧縮で均一とし密度1,050kg/m³、粘性度0.003Pasのニュートン物性と仮定した。そして血管の三次元画像が十分に粒子で満たされている時点での解析領域内の全粒子データを抽出した。

下図に Particle works™ での血管三次元画像とそこに粒子を流した一例を示した



4 . 研究成果

対象症例はACS群が24例で、平均年齢 66.9 ± 10.5歳、男性17例(71%)、身長160.6cm ± 7.5cm、体重 63.2 ± 11.6kg、BMI 24.3 ± 4.6、喫煙者 15例 (62.5%)、高血圧合併症例 18例 (75%)、2型糖尿病合併症 6例 (25%)、脂質異常症合併症例 11例 (45.8%)、抗血小板薬内服症例 6例 (25%)、抗凝固薬内服症例 0例 (0%)、観察対象血管が右冠動脈 9例、左冠動脈前下行枝 12例、左冠動脈回旋枝 3例であった。疾患は急性心筋梗塞が 17例、亜急性心筋梗塞が 1例、不安定狭心症が 6例であった。

non-ACS 群が 21例で、平均年齢 67.8 ± 7.9歳、男性 19例(90%)、身長 163cm ± 7.3cm、体重 65.4 ± 15.8kg、BMI 24.5 ± 4.6、喫煙者 14例 (66.7%)、高血圧合併症例 19例 (90.5%)、2型糖尿病合併症 8例 (38.1%)、脂質異常症合併症例 11例 (52.4%)、抗血小板薬内服症例 6例 (28.6%)、抗凝固薬内服症例 2例 (9.5%)、観察対象血管が右冠動脈 9例、左冠動脈前下行枝 9例、左冠動脈回旋枝 3例であった。

しかし、それぞれの項目において2群間に平均値や割合に統計的有意差は認めなかった。疾患の内訳としては、ACS群では急性心筋梗塞が 17例、亜急性心筋梗塞が 1例、不安定狭心症が 6例で、non-ACS群では安定狭心症が 17例、無症候性心筋虚血が 7例であった。プラークのz軸上での長さは全症例の平均値が、 $3.37 \pm 1.50\text{mm}$ で、ACS群とnon-ACS群で有意差はなかった ($3.58 \pm 1.76\text{mm}$ vs. $3.12 \pm 1.13\text{mm}$, $p=0.625$)。

各流入速度での粒子速度プロフィールは以下のとおりであった。

流入速度 10.0cm/sec での粒子プロフィール

	ACS n=24	non-ACS n=21	p 値
総粒子数	1.47×10^4	2.55×10^4	0.00213
平均速度 (cm/sec)	37.1 ± 14.2	32.1 ± 12.5	0.212
逆流粒子数	$1.75 \times 10^3 \pm 1.87 \times 10^3$	$3.86 \times 10^3 \pm 2.78 \times 10^3$	0.00950
逆流粒子数/総粒子数 (%)	10.3 ± 6.60	14.1 ± 7.85	0.0848
z 軸成分速度平均値 (cm/sec)	29.9 ± 13.4	22.1 ± 10.8	0.039
z 軸成分速度絶対値平均値	31.7 ± 13.0	25.2 ± 10.5	0.0560
順流粒子 z 成分速度平均値 (cm/sec)	34.0 ± 13.4	27.3 ± 10.9	0.0727
逆流粒子 z 成分速度平均値 (cm/sec)	8.12 ± 4.01	9.04 ± 6.00	0.964
x 軸成分速度絶対値平均値	9.24 ± 4.38	9.62 ± 5.23	0.798
y 軸成分速度絶対値平均値	9.24 ± 4.20	9.69 ± 5.22	0.749
xy 面成分速度平均値 (cm/sec)	13.1 ± 6.20	13.6 ± 7.30	0.798

数値は平均 ± 標準誤差で表示。

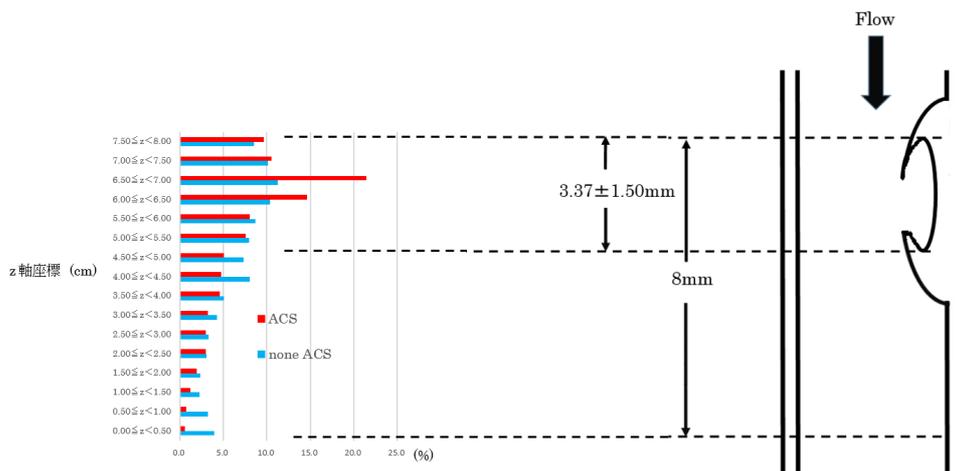
流入速度 1.00cm/sec での粒子プロフィール

	ACS n=24	non-ACS n=21	p 値
総粒子数	5.59×10^3	9.36×10^3	0.0031
平均速度 (cm/sec)	14.3 ± 6.88	10.3 ± 6.27	0.0476
逆流粒子数	$1.08 \times 10^3 \pm 1.27 \times 10^3$	$1.83 \times 10^3 \pm 1.30 \times 10^3$	0.04780
逆流粒子数/総粒子数 (%)	15.4 ± 10.2	17.7 ± 8.43	0.427
z 軸成分速度平均値 (cm/sec)	10.9 ± 6.70	6.70 ± 4.91	0.0149
z 軸成分速度絶対値平均値	11.7 ± 6.25	7.79 ± 5.10	0.0253
順流粒子 z 成分速度平均値 (cm/sec)	12.9 ± 6.30	8.64 ± 5.27	0.0184
逆流粒子 z 成分速度平均値 (cm/sec)	3.06 ± 1.56	2.91 ± 2.10	0.426
x 軸成分速度絶対値平均値	4.08 ± 1.64	3.41 ± 2.17	0.243
y 軸成分速度絶対値平均値	4.13 ± 1.79	3.45 ± 2.08	0.253617
xy 面成分速度平均値 (cm/sec)	5.78 ± 2.31	4.83 ± 3.06	0.253

次に速度 1.00 cm/sec ごとにわけ、それぞれの速度範囲に存在する粒子の数の全粒子数に対する割合をみたが、ACS 群と non-ACS 群とでその分布有意に異なっていた。(p=0.0043)。z 軸成分速度に関してもその分布が有意に異なっていた (p=0.00873)。

とくに初速 1.00cm/sec での解析結果を見ると、速度が 0.00 cm/sec 以上 5.00cm/sec 未満の範囲にある粒子の z 軸上での分布を見ると ACS 群の方が z 軸上のある一か所に集中し、これはおよそプラーク破綻の位置と一致していた (下図)。その一方で速度が 5.00 cm/sec 以上 20.0cm/sec 未満、10.0 cm/sec 以上 20.0cm/sec 未満の範囲にある粒子は z 軸上での分布において non-ACS 群の方がプラーク破綻部位に近い中枢側に有意に分布していた。つまり、ACS 群では遅い速度を持った粒子がプラーク破綻部に集中しており、本研究でも遅い血流が ACS 発症の起因となっていることが言えると考えられた。また、初速が 10.0cm/sec での解析ではこの傾向が見られなかったことから、血管全体で血流が低下すること、つまり血流量が落ちる収縮期の血流、加えてプラーク破綻部位での局所的な血流の低下が、血栓の形成・増大に重要な影響を与えていると考えられた。

初速 1.00 cm/sec, 速度 0.00 v < 5.00cm/sec の粒子の z 軸での分布



上図横棒グラフにおいて、上から 3 段目 ~ 5 段目はプラーク破綻部に一致する。

<結論>

冠動脈のプラーク破綻には ACS を発症する場合と ACS を発症しない場合とで血流に流体力学的な違いがみられることが示され、その結果、プラーク周辺の血流がより遅くなるプラーク破綻が ACS を発症しやすいことが示唆された。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

1) Nobuhiro Murata, Takafumi Hiro, Tadateru Takayama, Suguru Migita, Tomoyuki Morikawa, Takehiro Tamaki, Takashi Mineki, Keisuke Kojima, Naotaka Akutsu, Mitsumasa Sudo, Daisuke Kitano, Daisuke Fukamachi, Atsushi Hirayama, Yasuo Okumura. High shear stress on the coronary arterial wall is related to computed tomography-derived high-risk plaque: a three-dimensional computed tomography and color-coded tissue-characterizing intravascular ultrasonography study. Heart and Vessels. 査読有 2019. doi: 10.1007/s00380-019-01389-y. [Epub ahead of print] (In Press)

[学会発表] (計 6 件)

1) Keisuke Kojima, Sei Komatsu, Tsunekazu Kakuta, Daisuke Fukamachi, Shigeki Kimura, Hiroyuki Fujii, Masayoshi Matsuura, Kazuoki Dai, Hiroshi Matsuoka, Yasunori Ueda, Yoshiharu Higuchi, Tadateru Takayama, Takafumi Hiro, Yasuo Okumura, Atsushi Hirayama, Kazuhisa Kodama. Impact of Aortic Atheromatous Plaques Identified by Aortic Angioscopy on One-Year Clinical Events: On Behalf of DREAM-NOGA Registry 第 83 回日本循環器学会学術集会 横浜 2019.3

2) Keisuke Kojima, Takafumi Hiro, Yutaka Koyama, Akihito Ogaku, Hidesato Fujito, Yasunari Ebuchi, Tomoyuki Morikawa, Suguru Migita, Takehiro Tamaki, Takashi Mineki, Nobuhiro Murata, Naotaka Akutsu, Mitsumasa Sudo, Daisuke Kitano, Daisuke Fukamachi, Tadateru Takayama:2, Atsushi Hirayama, Yasuo Okumura. Impact of Wall Shear Stress on Plaque Rupture of Aortic Arch with Computational Fluid Dynamics Model and Non-Obstructive General Angioscopy 第 83 回日本循環器学会学術集会 横浜 2019.3

3) Keisuke Kojima, Takafumi Hiro, Yutaka Koyama, Akihito Ogaku, Hidesato Fujito, Yasunari Ebuchi, Tomoyuki Morikawa, Suguru Migita, Takehiro Tamaki, Takashi Mineki, Nobuhiro Murata, Naotaka Akutsu, Mitsumasa Sudo, Daisuke Kitano, Daisuke Fukamachi, Tadateru Takayama:2, Atsushi Hirayama, Yasuo Okumura. In Vivo Effect of

Aging on the Progression of Aortic Atheromatous Plaque Identified by Non-obstructive General Angioscopy 第 83 回日本循環器学会学術集会 横浜 2019.3

4) 村田 伸弘, 廣 高史, 大角 彰仁, 小山 裕, 藤戸 秀聡, 江淵 康柔, 右田 卓, 盛川 智之, 玉城 貴啓, 峯木 隆志, 小嶋 啓介, 阿久津 尚孝, 須藤 晃正, 北野 大輔, 深町 大介, 平山 篤志, 奥村 恭男, High Shear Stress Derived from Three-dimensional CT Angiography is Related to Periprocedural Myocardial Infarct 第 83 回日本循環器学会学術集会 横浜 2019.3

5) 小嶋 啓介, 小山 裕, 藤戸 秀聡, 大角 彰仁, 江淵 康柔, 盛川 智之, 右田 卓, 玉城 貴啓, 峯木 隆志, 村田 伸弘, 阿久津 尚孝, 須藤 晃正, 北野 大輔, 深町 大介, 高山 忠輝, 廣 高史, 平山 篤志, 奥村 恭男 大動脈 CT による大動脈石灰化病変と不安定プラークの関係; 大動脈内視鏡研究 第 29 回日本心血管画像動態学会 久留米 2019.1

6) 村田 伸弘, 廣 高史, 盛川 智之, 右田 卓, 峯木 隆志, 玉城 貴啓, 小嶋 啓介, 阿久津 尚孝, 須藤 晃正, 北野 大輔, 深町 大介, 高山 忠輝, 平山 篤志 冠動脈 3D-CT イメージを用いた流体解析と急性冠症候群の関連性 第 27 回日本心血管インターベンション治療学会 神戸 2018.8

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 特になし

6. 研究組織

(1) 研究分担者: なし

(2) 研究協力者: なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。