

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09504

研究課題名(和文) 3D光干渉断層法と数値流体力学を用いた冠動脈側枝狭窄の予測と専用ステントの開発

研究課題名(英文) Prediction of coronary side branch stenosis and development of dedicated bifurcation stent using 3D optical coherence tomography and computational fluid dynamics

研究代表者

岡村 誉之 (OKAMURA, Takayuki)

山口大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：70380011

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：冠動脈分岐部病変に薬剤溶出ステントを留置した際、血栓症や遠隔期再狭窄が問題となる。側枝入口部面積は、入口部を覆うステントの構造が複雑なものほど遠隔期に減少しており、数値流体力学を用いて側枝入口部の狭窄が側枝内圧に及ぼす影響と側枝入口部に残存したステントストラットが血流に及ぼす影響について調べた。ステント留置直後の圧損失に寄与するのは側枝入口部の面積狭窄率で、ステントストラットは血流に影響を与え速度分布を変化させており、病変やステントによる血流や血管面積の変化が血栓症や再狭窄に関与するものと考えられた。それらの知見から分岐部病変に適したステントデザインと治療ストラテジーについて検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

虚血性心疾患の治療として薬剤溶出ステントを用いた冠動脈ステント留置術が重要な役割を果たしているが、分岐部病変、特に左冠動脈主幹部の分岐部病変の治療成績は未だ十分とは言えない。ステント血栓症は致命的となり、再狭窄に難渋することもある。冠動脈ステントは筒状の医療機器であるが、分岐部病変の多様性に対応できていないと考えられる。本研究で血栓症や再狭窄の因子を解明し、分岐部に適したステントデザインを探索した。今後、この知見をもとにステントを開発することにより、より安全な分岐部病変の治療を行い、遠隔期の治療成績向上が期待できる。

研究成果の概要(英文)：When a drug-eluting stent is implanted in a coronary bifurcation lesion, stent thrombosis and remote restenosis can be occurred. The side branch orifice area decreased due to the floating stent struts covering the side branch orifice in the remote phase. Complex pattern of the jailing struts associated with the stenosis at the side branch orifice. We investigated the effect of floating struts at side branch orifice on blood flow using computational fluid dynamics. Contributor to the pressure loss immediately after stent placement was not the floating struts but side branch area stenosis. However, the floating struts affected blood flow and change the flow velocity distribution. Changes of blood flow and decreasing lumen area due to lesions and stents could be a cause of stent thrombosis and restenosis. Based on these findings, we investigated the stent design and treatment strategy suitable for bifurcation lesions.

研究分野：循環器内科学

キーワード：虚血性心疾患 冠血流予備量比 数値流体力学 分岐部病変 薬剤溶出ステント 光干渉断層法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 虚血性心疾患に対して薬剤溶出ステント (DES) を用いた治療が行われているが、左冠動脈主幹部を含む分岐部病変は、非分岐部病変に対して、遠隔期のステント血栓症の頻度や再狭窄率が高いことが報告されている。遠隔期再狭窄の原因として、側枝入口部に残存したステントストラットに過剰な新生内膜増殖や組織付着が起こることが一因と考えられている。我々は3次元光干渉断層法 (3D-OCT) の解析から、側枝入口部が複雑にジェイルされるほど、遠隔期の側枝入口部面積は減少していることを報告した。側枝入口部のステントをバルーンで拡張し、ステントストラットを排除しようとして試みても、約半数の症例でストラットが側枝入口部に残っていた。側枝入口部にどの程度ストラットが残存すると臨床的イベントと関連するか明らかにされていない。近年、部分冠血流予備量比 (FFR) が冠動脈の血行再建を行う目安となっている。FFR は圧トランスカテーサー付きガイドワイヤーを狭窄部位の末梢まで挿入することによって測定される。しかし、ステントでジェイルされた側枝に挿入することは煩雑であり、ステントの変形を来す恐れもある。我々は、3D-OCT からメッシュモデルを作成し、数値流体力学 (Computer Flow Dynamics : CFD) 解析を行うことにより、側枝入口部面積の狭小による FFR の低下のシミュレートが可能になると考えた。FFR < 0.75 は虚血の指標とされ、PCI により将来のイベント回避が推奨される。すなわち、ステント留置 1 年後の FFR < 0.75 を予測できる治療直後の側枝入口部遺残ストラットの割合や形態がわかれば、どのように側枝拡張を行うべきか治療戦略の決定に有用である。

(2) 一方、金属ステントにおける側枝拡張の臨床的有用性が見いだせなかったのは、分岐部病変の解剖学的多様性に対して現在の DES の構造が追従できておらず、半数の症例でしか目的の効果が得られないため、現行の DES の側枝拡張には限界があると考えた。生体吸収スキャフォールド (Bioresorbable Scaffold: BRS) は生体適合性ポリマーで構成され、留置後 2 ~ 3 年で水と二酸化炭素に分解され組織内からは完全に消失する。しかし、左冠動脈主幹部のような大きな側枝をもつ分岐部病変では、側枝入口部に BRS ストラットが吸収時まで残存するのは好ましくなく、留置時に側枝拡張により BRS ストラットを排除しておく必要が生じる。我々は生体吸収ポリマーを素材とした分岐部病変専用の BRS のプロトタイプを作成した。側枝拡張の際、ポリマー性ストラットのリンクを切断することにより、側枝入口部の形態に合うように変形させ、大きく開口することができれば、遠隔期には BRS は吸収され本来の血管に近い状態に戻ることが期待できる。

2. 研究の目的

臨床試験で得られた OCT データを用いて遠隔期の側枝 FFR を推定する因子を解明し、分岐部病変に適した BRS の開発を進めることである。

3. 研究の方法

- (1) 分岐部に対して側枝をまたいでステントを留置した症例の留置直後と遠隔期の OCT データを解析し、ステントストラットと入口部面積の変化の関係をしらべる。
- (2) CFD を用いてステント留置術後遠隔期の側枝入口部面積の狭小のメカニズムを調べる
側枝入口部面積狭小化と圧損失の関係の検討
FFR との比較による実証
ステントストラットが側枝入口部の血流に及ぼす影響を調べる
- (3) これまでに得られた知見をもとに分岐部病変に適した BRS をデザインし試作する

4. 研究成果

(1) 分岐部病変に対して側枝をまたいでステントを留置した 85 症例において、側枝への治療方法の違いと遠隔期の入口部面積の変化を調べた。側枝への治療法と残存ストラットの結果から、(a)側枝拡張を行いストラットを排除できた群、(b)排除できなかった群、(c)側枝拡張を行っていないが入口部をステントが覆っていない群、(d)覆っている群の 4 群に分け、留置直後と遠隔期の OCT データを解析した。側枝入口部面積は治療直後と慢性期で比較すると平均 4.8% の縮小していた。(a) ~ (d) の群でそれぞれ 8.8% 拡大 (n=20)、12.5% 縮小 (n=17)、16.2% 拡大 (n=34)、7.5% 縮小 (n=14) となり、側枝入口部にステントストラットが残存することが面積狭小化に関与している可能性が示された。

(2) 側枝入口部狭窄が側枝の FFR に及ぼす影響について検討した。左冠動脈主幹部を想定し

図 1 側枝入口部狭窄モデル

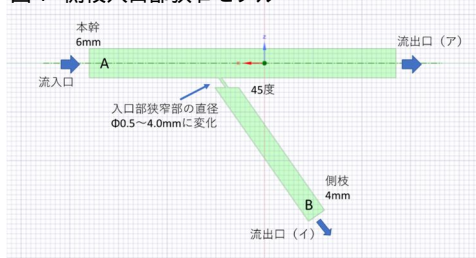
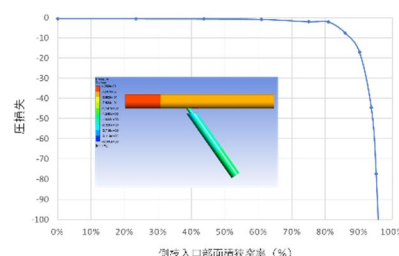


図 2 側枝入口部面積狭窄率と圧損失の関係



たモデルを設定しCFDでシミュレートした。図1に示すように本幹6mm、側枝4mm径で本幹と側枝がなす分岐角度は45度とした。側枝入口部の狭窄を直径で0.5mmから4.0mmで段階的に変化させ、面積狭窄率とその部分で生じる圧格差を求めた。流入口の条件として0.2m/s、流出口(ア)および(イ)の血流配分をそれぞれ7:3とし計算実行し、A点、B点の圧を求めた。図2に示すように面積狭窄率が80%までは圧損失はわずかであったが、それを超えると急激に圧損失が大きくなるのがわかった。次に同様のモデルに対してステントを留置し、側枝入口部をジェイルした際に、ステントジェイルによる圧損失について検討した。同じ境界条件での圧損失は0.625mmHgと臨床上無視できる程度であった。すなわち血管そのものの入口部面積が保たれていればステントジェイルによる圧損失は来さないことがわかった。

また、それに対して血流速度はステントストラットの間隙を通過する血流については加速されるが、ストラットの裏面では血流速度の減速が見られた(0.26m/s 0.11m/s)(図3)。

臨床例において、ステントジェイルで圧損失がないことを確認するため、分岐部病変に側枝をまたいでステントを留置し、側枝拡張を行わなかった症例において、ステントストラットにプレッシャーガイドワイヤーを通過させてFFRを測定した。シミュレーションと同様でFFRは0.98と低下は認めなかった。測定終了後にプレッシャーガイドワイヤーを抜去する際にステントストラットにやや引っかかる感じがあった。そのため、プレッシャーワイヤーを通過させることによりステントの変形を来す恐れがあると考え、ステントジェイルを通過させてのFFR測定は行わないこととした。

次に、側枝拡張による側枝入口部にステントストラットの広がり方によって、どのように圧損失や血流に影響を与えるかを検討した。主幹近位側径5.25mm、遠位側径4mm、側枝3.5mmとし、分岐角度を35度と70度に設定した。側枝入口部に(i)ステントストラットなし、(ii)ストラットあり拡張なし、(iii)カリーナ側にストラット残存あり、(iv)カリーナ対側にストラット残存ありのモデルを作成した(図4)。流入口条件として0.2m/s、流出部条件として主幹遠位:側枝の血流配分を7:3に設定し解析した。側枝での圧損失は分岐角度に関わらず(i)から(iv)のいずれのモデルにおいても認めなかった。残存ストラットが血流に及ぼす影響について検討した。シミュレーションでは残存ストラットによって血流線は影響を受けるものの、ストラットの周辺から下流側に低速度領域が形成された。ストラットの本幹側内腔表面で高shear stressとなり裏面では低shear stressとなる。しかしながら低速度領域がモデル全体に占める面積割合は(ii)~(iii)のどの部分にストラットが残存していても大きな差は認めなかった。ストラットが密集すると低速領域がつながり、離れていると個々のストラットの周辺に小さな低速領域が生じていた。カリーナ側にストラットの集積が起こると本来血流低下のないところに低速領域ができていたが、カリーナ対側であれば元々の低速領域にストラットが埋もれてしまい血流分布に大きな影響は与えなかった(図5)。この結果からは(ii)もしくは側枝拡張を行うなら(iii)が望ましいということを示唆していると考えられた。次に(ii)の場合で側枝入口部にストラットを残存させた場合、ストラット間の距離がどのように血流に影響を及ぼすかを検討した。ストラット間の距離を780μm、400μm、250μmと変化させたところ、距離が小さくなるにつれて低速領域が合わさり大きくなっていった。またストラット厚と幅が100μm×150μm(標準)に比べ、150μm×200μm(厚)ではより顕著となったが、60μm×100μm(薄)では低速領域は減少した。

図3 ステント留置モデル

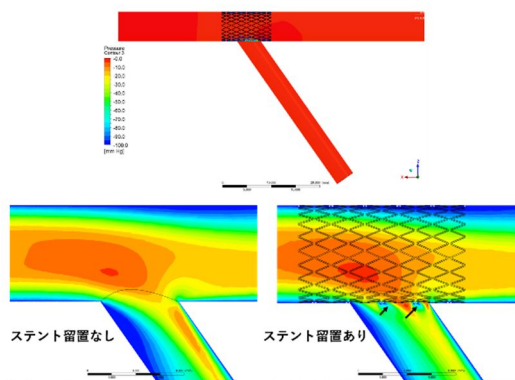


図4 入口部残存ストラットと血流の関係

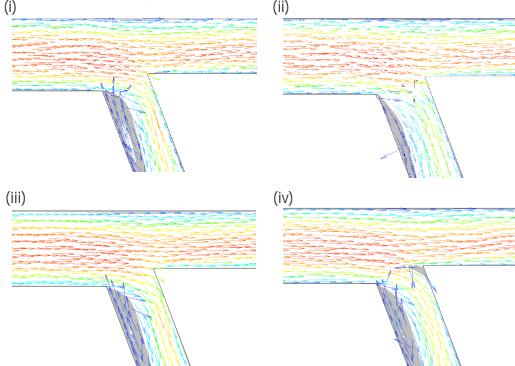
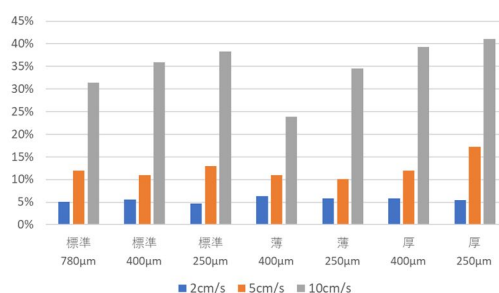


図5 ストラットの大きさと間隔が血流速度に及ぼす影響



以上のシミュレーション結果から、ステントのデザインとしては薄いストラットの方が望ましくストラット間隔が狭くないセル面積の大きいデザインの方が望ましい。側枝拡張によって完

全にストラットを入口部から排除できると考えられる場合は側枝拡張を行った方が良いかもしれない。しかしながら不完全となり側枝入口部にストラットが残存する場合はできるだけカーナ側に残さないようにする。側枝拡張によって片側にストラットが集積してしまうことを避けるために、完全な拡張が困難であれば側枝拡張を行わないことも選択肢となると考えられた。本研究の目的であった遠隔期の FFR 0.80 を予測するカットオフ値を求めることはできなかったが、ストラット間隔が 400 μm 以上となるようなセルでかつそのセルの面積が側枝入口部面積の 20%以上保てれば遠隔期にストラットの組織被覆によって FFR 0.80 となるような狭窄は免れるのではないかと仮説が立てられた。この仮説の検証については今後の課題としたい。

(3)上記の知見を元に分岐部病変に適していると思われる BRS を試作した。ステント径が 6mm と大きく今のところ生体内でその効果を検証するのは困難である。現在、BRS を動物実験で検証するため、バルーンカテーテルに搭載する技術を考案中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fujimura T, Okamura T, Tateishi H, Nakamura T, Yamada J, Oda T, Mochizuki M, Nishimura S, Nishimura T, Yano M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Serial changes in the side-branch ostial area after main-vessel stenting with kissing balloon inflation for coronary bifurcation lesions, assessed by 3D optical coherence tomography.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur Heart J Cardiovasc Imaging	6. 最初と最後の頁 1 - 9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ehjci/jex213	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Takayuki Okamura
2. 発表標題 3D bifurcation aspect of side branch angle related to the unopposed struts after kissing balloon dilatation; insights from 3D OCT bifurcation registry
3. 学会等名 EuroPCR（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tatsuhiko Fujimura, Takayuki Okamura
2. 発表標題 Comparison of stent apposition after kissing balloon dilatation between LM and non-LM bifurcation in the 3D-OCT bifurcation registry
3. 学会等名 EuroPCR（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takayuki Okamura
2. 発表標題 New Concept of Assessing the Side Branch Take-off Angle by 3D Optical Coherence Tomography; Insights from 3D OCT Bifurcation Registry
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	南 和幸 (MINAMI Kazuyuki) (00229759)	山口大学・大学院創成科学研究科・教授 (15501)	