

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：16301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K16009

研究課題名(和文)流体力学の理論と実験的手法を用いた冠血流動態の解析

研究課題名(英文)Analysis of coronary blood flow using fluid dynamics and experimental method

研究代表者

清家 史靖 (Seike, Fumiyasu)

愛媛大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10771561

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：虚血性心疾患の治療に際し、冠血流予備量比(FFR)による治療方針決定の有用性が確立されている。しかし、冠動脈内イメージングデバイス(血管内超音波検査：IVUSおよび光干渉断層法：OCT)で得られた冠動脈の解剖学的情報を用いてFFRを計算する報告は国内外を問わず少ない。そこで申請者は、解剖学的情報を用い、流体力学理論に基づいてFFRを推定する新たなアルゴリズムをすでに作成した。本申請では、(1)当該アルゴリズムを用いた解剖学的情報によるFFR解析、(2)数値流体解析ソフトウェアを用いた血流の解析し研究した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦では高齢化、食の欧米化により虚血性心疾患の患者は年々増加してきている。流体力学の理論を用いることにより、心筋梗塞の発症予測、また必ずしも必要のない手術を回避することが可能となりうる、本研究が今後本邦及び今後の虚血性心疾患の治療に与える影響は大きいものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The usefulness of fractional flow ratio (FFR) in determining treatment strategy for ischemic heart disease has been established. However, there have been few reports, both in Japan and overseas, on the calculation of FFR using anatomical information of coronary arteries obtained by intracoronary imaging devices (intravascular ultrasonography: IVUS and optical coherence tomography: OCT). Therefore, the applicant has already created a new algorithm to estimate FFR based on fluid dynamics theory using anatomical information. In this application, (1) FFR analysis with anatomical information using the algorithm and (2) analysis of blood flow using computational fluid dynamics software were studied.

研究分野：虚血性心疾患

キーワード：FFR 流体力学 IVUS OCT 心筋虚血

1. 研究開始当初の背景

日本人は脳卒中の死亡率が高く、反対に虚血性心疾患のリスクが低いことが特徴とされてきた。しかし、戦後国民の生活水準が向上して食生活を含む生活習慣の欧米化が進み、虚血性心疾患のリスクが上昇している。労作性狭心症の治療に関しては、虚血の診断及び重症度がより重要視されるようになってきており、FFRの有用性が確認されている。FFRはプレッシャーワイヤーを用い、冠動脈狭窄病変の前後の圧を測定することにより、狭窄度の有意性を検討するデバイスである(図1)。大動脈圧で冠動脈狭窄後圧を除き、0.8若しくは0.75以下を有意な虚血と判断する(Tonino PA. N Engl J med. 2009; 360; 213)。この指標に基づき治療を施行した場合、虚血性心疾患の予後が改善することが報告されており(B. De Bruyne. N Eng J Med. 2012; 367: 991)、現在国際的に多く使用され、本邦においても使用頻度が年々増加している。FFRは冠動脈狭窄度、冠動脈狭窄長のほか、冠動脈還流範囲、末梢循環障害、側枝の分岐などが影響するとされており、単純な解剖学的指標とFFRは乖離すると報告されている。

また、血管内超音波検査(IVUS)や光干渉断層法(OCT)冠動脈内イメージングデバイスやそのエビデンスも著しく進歩している。IVUSやOCTのデータを用い、その単純な狭窄度や狭窄長を用い、FFRの低下を推測する研究は多々報告されているが、流体力学の理論を用いFFRを計算する報告は少なく、実際にFFR値を推定する報告はOCTを用いた1報のみであり、臨床的に実用化もされていない(Guagliumi G Eurointervention 2013; 8: 1172)。Computational flow dynamicsを用い造影CT(Computed tomography)でFFRを推測する報告は多く見られるが、これらはスーパーコンピューターを用いた解析で演算のみで数時間を要する。また、Computational flow dynamicsの市販ソフトを用い、冠動脈内イメージングデバイスで評価した解剖情報を使用し、冠動脈血流を詳細に評価することも可能であるが、コンピューター演算のみで数時間を要するため、臨床現場に応用することは困難と考えられる。

臨床現場へ応用する際には、流体力学から考えうる影響因子のうち、冠動脈内圧損失に影響の大きい因子を選択し解析することが必要となる。

現在までの報告では冠動脈狭窄度と冠動脈狭窄長が最も強い影響があることが報告されており、その関係式は $P = fQ + sQ^2$ ということが知られている。Pは圧損失、fはポアズイユの法則で求められる圧損失係数であり、sはベルヌーイの式で求められる損失係数であり、Qは冠動脈血流量である(図3)。この関係式を使用し、OCTもしくはIVUSで求められた詳細な冠動脈の解剖学的情報を組み入れることで、正確で臨床的に利用可能な時間でFFRを求めることが可能となる。そのため、今回我々は愛媛大学理工学研究科機械工学講座と共同に、新たなアルゴリズムを独自に作成した。

2. 研究の目的

今回作成したアルゴリズムでは、上記に記載したポアズイユの法則で求められる圧損失係数f、及びベルヌーイの式で求められることが可能である圧損失係数sを、OCTで求めた0.01mm毎の各断面の面積を積算することにより作成する(IVUSの場合0.5mm毎)。係数f及びsを元に冠血流予備能(Coronary flow reserve: CFR)を既存の報告に基づき計算し(C. Tron, Am J Cardiol 1995; 75: 111. Jeremias A, Circulation

2000; 101: 318)、収縮期冠動脈血流速度と拡張期冠動脈血流速度を右冠動脈と左冠動脈に分けて計算する。以上の理論を用いて圧損失を計算し、自動で FFR を求める。冠動脈内イメージングから FFR を計算できる事自体、極めて有用であると考えられるが、解剖学的情報から FFR を計算できる事自体が極めて重要である。すなわち、左冠動脈主管部や同一冠動脈内重複病変など、現在虚血が評価困難な複雑病変症例、治療方針の決定が困難な症例においては、冠動脈の解剖学的情報からそれぞれの病変の重症度を判別することが可能となる。

3 . 研究の方法

書面により同意を得られた症例において、FFR の測定、及び OCT 若しくは IVUS による評価を対象とする。実際に測定された FFR を基準として、OCT 及びから得られた冠動脈の解剖学的情報より、新たなアルゴリズムを使用して求めた FFR を比較検討する。

また、Computational flow dynamics を用い、血管内冠動脈イメージングから得られた情報から FF 実際の冠動脈での流体を解析し検討する。

4 . 研究成果

The American Journal of Cardiology (Am J Cardiol. 2017;120:1772-1779)に OCT を用いた虚血診断の有用性を、報告した。本研究の目的は、ワイヤーベース FFR と OCT の画像から計算された FFR(OCT-FFR)との関連性を検討することである。OCT と FFR の同時測定を行った中等度から重度の冠動脈狭窄患者 31 例 31 病変 (左前下行動脈 25, 左回旋動脈 2, 右冠動脈 4) をレトロスペクティブに解析した。OCT 由来の FFR は、流体力学に基づく以下の式： $P = FV + SV^2$ (V は流速, F は粘性摩擦による圧力損失係数 (Poiseuille 抵抗), S は急激な増強による局所圧力損失係数 (流れの剥離) を用いて算出した開発したアルゴリズムによって算出した。定量的冠動脈造影による狭窄率および FFR の平均値は、それぞれ $55.2 \pm 14.0\%$ および 0.70 ± 0.14 であった。OCT-FFR は、定量的冠動脈造影による % diameter stenosis ($r = -0.65, p < 0.001$), OCT による最小血管面積 ($r = 0.68, p < 0.001$), % area stenosis ($r = -0.70, p < 0.001$) より強い線形相関を示した ($r = 0.89, p < 0.001$; root mean square error = 0.062 FFR units (図 1)。本検討により OCT-FFR は、機能的な心筋虚血の評価の代替法となる可能性があることを示した。

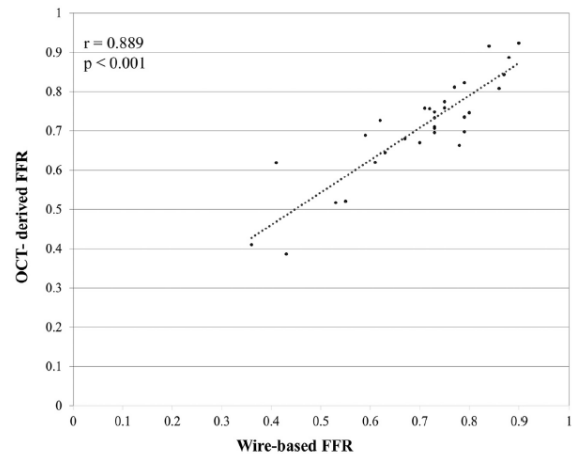


図 1: ワイヤーベース FFR(従来までの指標)と開発した指標 OCT-FFR との相関

また、Circulation Journal (Circ J. 2018;82:815-823)に IVUS を用いた虚血診断の有用性を報告した。本研究の目的は、ワイヤーベース FFR と IVUS の情報から計算された FFR (IVUS-FFR) の関係を調べ、IVUS-FFR と IVUS 由来の MLA(最小冠動脈面積)の機能評価への有用性を比較することであった。IVUS と FFR を同時に行った冠動脈狭窄患者 48 人の 50 病変についてレトロスペクティブに解析した。IVUS-FFR は開発したアルゴリズムと流体力学を用いて算出した。定量的冠動脈造影

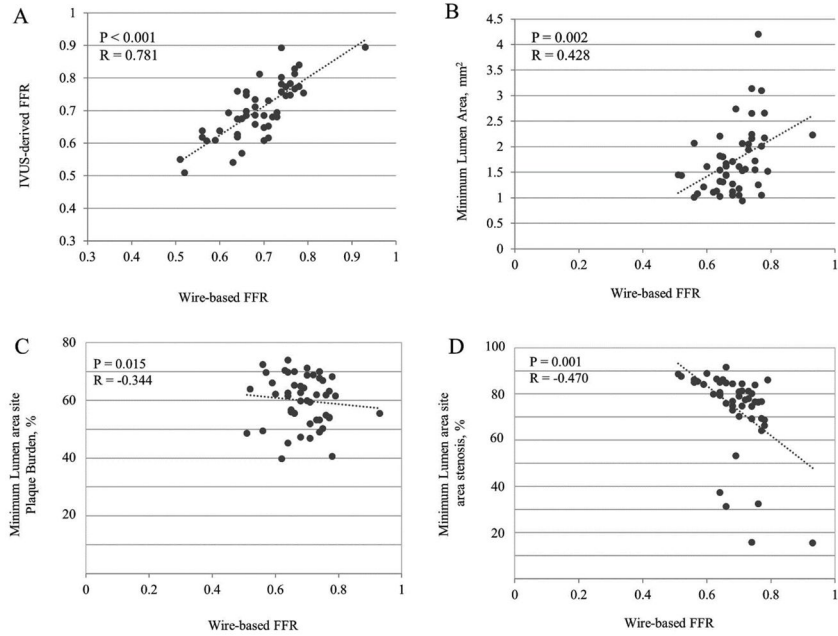


図 2：従来までの IVUS での指標と開発した IVUS-FFR との比較

による狭窄率および FFR による狭窄率の平均値はそれぞれ 56.4 ± 10.7 および 0.69 ± 0.08 であった。IVUS-FFR は IVUS-derived MLA ($R=0.43$, $P=0.002$) よりも IVUS-FFR ($R=0.78$, $P<0.001$, 平均二乗誤差、 0.057 FFR unit) と強い線形相関があった(図 2)。IVUS-FFR は、従来より使用されてきた IVUS による最小冠動脈面積 MLA と比較して、心筋虚血の同定に有用な方法である可能性がある。

Circulation Journal (Circ J. 2018;82:815-823)に IVUS を用いた虚血診断の有用性を報告し、日本全国に置いて解剖学的指標から虚血を診断する有用性の講演を行ってきた。また臨床上的有用性を European Heart Journal Case Reports (Eur Heart J Case Rep. 2019 Jun 1;3(2):ytz087.)に報告した。

また、急性冠症候群 (ACS) の原因となるプラーク破裂 (PR) と壁面せん断応力 (WSS) の直接的な関係は、依然として不明であり、神戸大学 ACS-OCT レジストリから、光干渉断層計 OCT で PR が記録された ACS 患者 100 名を登録した。OCT データを用いて病変部特異的な 3 次元冠動脈モデルを作成した。破裂部において、残存線維性被膜の内腔縁の軌跡を滑らかにし、PR 前の内腔輪郭を再構築した。次に、コアラボによる数値流体解析から WSS を算出し、WSS の PR に与える影響を明らかにし国際学会に報告した(図 3, European Society of Cardiology Congress 2020)。

Figure 1. Longitudinal 3-mm segmental analysis

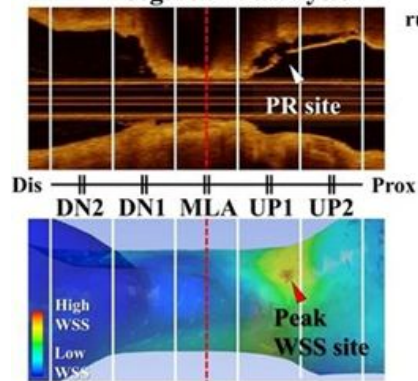


Figure 2. Circumferential analysis

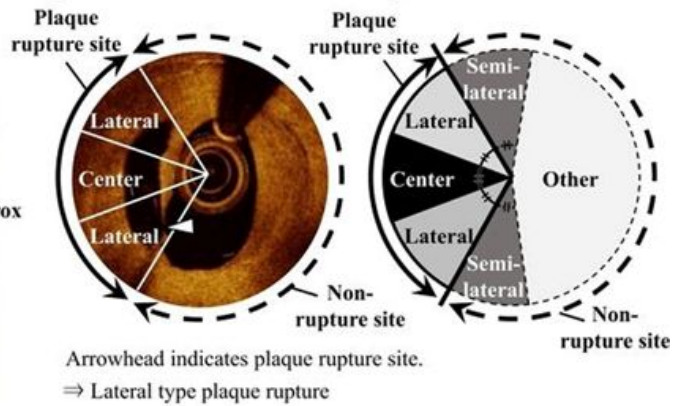


Figure 3. Relation between the plaque rupture types and peak WSS location

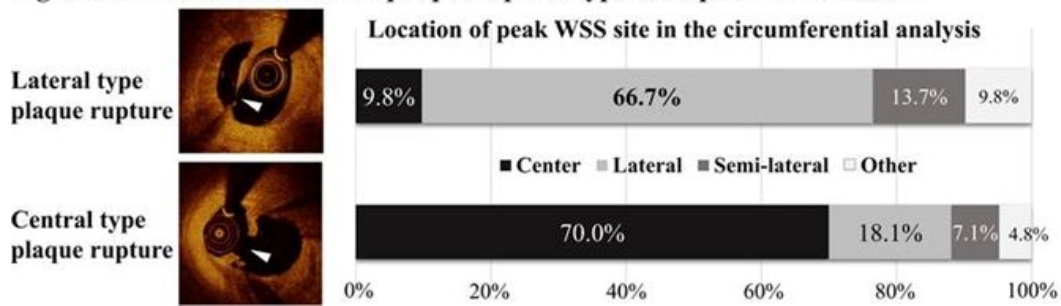


図 3: High wall shear stress と plaque rupture との関係

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takayuki Warisawa, James P Howard, Christopher M Cook, Yousif Ahmad, Shunichi Doi, Masafumi Nakayama, Sonoka Goto, Yohei Yakuta, Kenichi Karube, Fumiyasu Seike, et al.	4. 巻 36
2. 論文標題 Inter-observer differences in interpretation of coronary pressure-wire pullback data by non-expert interventional cardiologists	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cardiovascular Intervention Therapy	6. 最初と最後の頁 289-297
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12928-020-00673-3.	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 -
1. 著者名 Okuya Yoshiyuki, Seike Fumiyasu, Yoneda Kohei, Takahashi Takefumi, Kishi Koichi, Hiasa Yoshikazu	4. 巻 3
2. 論文標題 Functional assessment of tandem coronary artery stenosis by intracoronary optical coherence tomography-derived virtual fractional flow reserve: a case series	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Case Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ehjcr/ytz087	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 該当する
1. 著者名 Fumiyasu Seike	4. 巻 82
2. 論文標題 Intravascular Ultrasound-Derived Virtual Fractional Flow Reserve for the Assessment of Myocardial Ischemia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 815-823
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-17-1042.	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 該当する
1. 著者名 Fumiyasu Seike	4. 巻 82
2. 論文標題 Intravascular Ultrasound-Derived Virtual Fractional Flow Reserve for the Assessment of Myocardial Ischemia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 815-823
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-17-1042	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 該当する

1. 著者名 Fumiyasu Seike	4. 巻 120
2. 論文標題 Intracoronary Optical Coherence Tomography-Derived Virtual Fractional Flow Reserve for the Assessment of Coronary Artery Disease.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The American Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 1772-1779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjcard.2017.07.083	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 該当する

1. 著者名 Fumiyasu Seike	4. 巻 10
2. 論文標題 Unstable Saphenous Vein Graft Atheroma in Patients With Stable Angina Pectoris.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circulation Cardiovascular Intervention	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004692.	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 該当する

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Fumiyasu Seike, Gary S Mintz, Mitsuaki Matsumura, Ziad A. Ali, Mengdan Liu, Ori Ben-Yehuda, Bernard de Bruyne, Patrick W. Serruys, Kazunori Yasuda, Gregg W. Stone, Akiko Maehara
2. 発表標題 Intravascular Ultrasound-Derived Virtual Fractional Flow Reserve to Predict 3-year Outcomes of Untreated Non-culprit Lesions: The PROSPECT study
3. 学会等名 The American College of Cardiology 's (ACC) 70th Annual Scientific Session & Expo (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fumiyasu Seike
2. 発表標題 OCT of optimal ischemia evaluation method for stable coronary artery disease from the viewpoint of cost- effectiveness.
3. 学会等名 The 29th Japanese Society of Cardiovascular Imaging & Dynamics 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fumiyasu Seike
2. 発表標題 IV virtual FFR for the assessment of CAD
3. 学会等名 Korean Cardiovascular Interventional Imaging Forum 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fumiyasu Seike
2. 発表標題 IVUS and OCT of optimal ischemia evaluation method for stable coronary artery disease from the viewpoint of cost effectiveness.
3. 学会等名 The 29th Japanese Society of Cardiovascular Imaging & Dynamics 2019 in Kurume (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fumiyasu Seike
2. 発表標題 OCT-derived virtual FFR for the assessment of CAD
3. 学会等名 Korean Cardiovascular Interventional Imaging Forum 2018 in Swon (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fumiyasu Seike
2. 発表標題 OCT-derived virtual FFR for the assessment of CAD
3. 学会等名 The 27th Annual Meeting of the Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fumiyasu Seike
2. 発表標題 Intracoronary Optical Coherence Tomography-Derived Virtual Fractional Flow Reserve for the Assessment of Myocardial Ischemia with Computational Fluid Dynamics Simulation
3. 学会等名 2017年アメリカ心臓病学会議（国際学会）
4. 発表年 2017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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------