

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：34401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15866

研究課題名(和文)急性冠症候群発症における流体力学的研究

研究課題名(英文) Relationship between Wall Shear Stress calculated by Computational Fluid Dynamics derived from Coronary Computed Tomography Angiography and Acute Coronary Syndrome

研究代表者

山内 洋平 (Yamauchi, Yohei)

大阪医科薬科大学・医学部・助教

研究者番号：30734587

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)：急性冠症候群(Acute coronary syndrome: ACS)は突然死を来す重篤な疾患である。本研究は、冠動脈CT検査を施行した後にACSを発症した計25例を対象とし、形態的狭窄(%DS)、狭窄領域での冠血流予備能比(FFR)、狭窄領域内の最大wall shear stress(maximum WSS)において、ACS発症の関連因子について検討した。

ACSの診断ではmaximum WSSは%DS、FFRと比較し診断精度の向上を認めた。多変量解析では、maximum WSSが急性冠症候群発症に関わる独立した関連因子であり、WSSはACS発症の予測因子である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

突然死の原因となるACSの発症は、いまだ解明されていない。現在、冠動脈疾患のスクリーニングとして汎用されている冠動脈CT検査では狭窄度、プラーク性状の評価のみである。本研究では、冠動脈CTより算出されたWSSがACS発症の独立した予測因子であった。WSSは侵襲的イメージングモダリティからしか算出できなかったが、コンピュータ技術の発展により冠動脈CTから非侵襲的に算出可能となっている。冠動脈CT検査よりCFDを用いて非侵襲的に算出できるWSSは、ACS発症を予測する新たな評価方法となる可能性が示唆される。

研究成果の概要(英文)：Acute coronary syndrome (ACS) is the critical event causes sudden death. In this study, a total of 25 patients with documented ACS who underwent coronary computed tomography (CCTA) before from ACS event were examined for factors associated with ACS, including diameter stenosis (%DS), fractional flow reserve (FFR), and Maximum wall shear stress (WSS) in the stenotic lesion. Maximum WSS improved the diagnostic accuracy for ACS compared with %DS and FFR. In the multivariate regression analysis, maximum WSS was the independent predictor of the onset of ACS. This study suggested WSS calculated by CFD from CCTA images noninvasively predicted of future ACS.

研究分野：虚血性心疾患

キーワード：急性冠症候群 壁ずり応力 冠動脈CT 数値流体力学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

循環器領域において、急性冠症候群(acute coronary syndrome: ACS)は突然死の大半を占める重篤な疾患である。カテーテル治療の技術向上により、ACS 患者の予後は劇的に改善したが、動脈硬化疾患の嚴重な管理により発症の予防を行っているにもかかわらず、ACS 患者は増え続けている。安定型冠動脈疾患とは異なり、ACS は狭窄度に依存せず、プラークの破綻から突然発症する。そのためスクリーニングとして行われる冠動脈 CT における形態評価、心筋 SPECT における機能的評価では ACS の発症を予測することに限界がある。

ACS 発症の要因とされるプラーク破綻には、血管壁やプラークにかかる摩擦力とされる壁すり応力(Wall Shear Stress: WSS)が関連していることが知られているが、WSS は血管内超音波(Intravascular ultrasound: IVUS)や光干渉断層法(Optical Coherence Tomography: OCT)といった侵襲的な imaging modality でのみ評価が可能であった。

コンピューター技術の発展から、気象予報や航空安全、自動車開発などの分野で使用されていた流体の運動をシミュレーションする数値流体解析 Computational Fluid Dynamics(CFD)が医療分野において臨床応用されるようになり、血流の視覚化、WSS など血行力学因子の算出が可能となった。近年、CFD を用いた血行力学因子に着目した様々な研究がなされており、新たな Imaging modality として注目されている。このような背景から CFD を用いて急性冠症候群発症について解明するために本研究の開始に至る。

2. 研究の目的

本研究の目的は、急性冠症候群を発症した患者を対象に、冠動脈 CT 検査データを用いて、CFD により WSS を定量評価し、その有用性を後ろ向きに検討することである。

3. 研究の方法

(1) 対象症例

当院にて冠動脈 CT 検査を施行された患者のうち、冠動脈 CT 検査施行後に ACS を発症した 25 症例、71 狭窄病変を対象とした。冠動脈 CT にて 30%以上の狭窄を認めない症例、CT 撮像時に 2 枝以上にステント留置されている症例、ステント留置部が責任病変である症例、二次性の心筋梗塞、冠動脈バイパスの既往、CFD 解析不能症例は除外した。

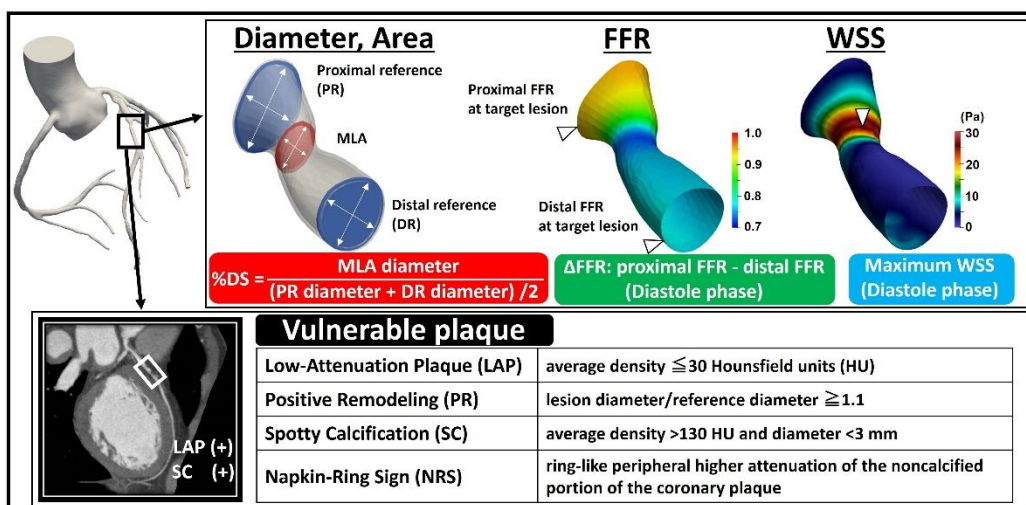
(2) 冠動脈 CT 撮像、CFD 解析

冠動脈 CT 検査は Aquilion ONE/VISION Edition (320 ADCT, Canon medical systems)を用いて撮像を行った。

CFD については Cardio Flow Design 社に受託解析を依頼した。

(3) 評価項目

CFD にて構築された画像から、各冠動脈の狭窄病変において、形態的評価として percent diameter stenosis(%DS)、生理学的評価として狭窄領域における Fractional flow reserve (FFR)、血行力学的評価として狭窄領域における WSS の最大値{maximum WSS}の計測をおこなった。冠動脈 CT 画像からは、狭窄病変におけるプラーク性状を評価し、Vulnerable plaque(spotty calcification: SC, low attenuation plaque: LAP, positive remodeling: PR, napkin ring sign: NRS)の有無を評価した(下図参照)。ACS の責任病変と非責任病変において上記評価項目の比較検討を行った。



4. 研究成果

患者背景および狭窄病変背景を Table1、2 に示す。

急性冠症候群の責任病変と非責任病変にわけて比較すると、責任病変では minimum lumen area (MLA)は小さく、%DS は大きく、LAP,PR を多く認めた。また再遠位部での FFR は小さく、lesion FFR、maximum WSS は有意に高値であった(Table3)。

%DS、 FFR、Maximum WSS の3つ因子には良好な正の相関を認めた(Figure1)。

ACSの診断能において、Maximum WSS は、 FFR と比較して有意差は認めなかったが、%DS と比較すると感度、精度において有意に診断能の向上を認めた(Figure2)。

ROC curveにおける AUC は%DS 0.76、 FFR 0.78、Maximum WSS 0.82 と Maximum WSS が AUC の拡大を認めたが、統計学的有意差は認めなかった(Figure3)。

多変量解析では、Maximum WSS は ACS 発症において独立した関連因子であった。

Table1

<u>Patients characteristics (n = 25)</u>		
Age (years)	70	± 11
Male (n, %)	18	(72 %)
Median interval between CCTA and ACS (days)	326	(50 - 1396)
<u>Cardiovascular risk factors</u>		
Hypertension (n, %)	22	(88 %)
Diabetes mellitus (n, %)	5	(20 %)
Hyperlipidemia (n, %)	16	(64 %)
Current smoker (n, %)	1	(4 %)
Past smoker (n, %)	12	(48 %)
Family history of CAD (n, %)	4	(16 %)
Previous PCI (n, %)	2	(8 %)
<u>Clinical presentation</u>		
NSTEMI (n, %)	10	(40 %)
STEMI (n, %)	6	(24 %)
UAP (n, %)	9	(36 %)

Table2

<u>Lesions Characteristics (n = 71)</u>	
<u>Location</u>	
RCA (n, %)	24 (34 %)
LAD (n, %)	23 (32 %)
LCX (n, %)	24 (34 %)
<u>Culprit vessel</u>	
RCA (n, %)	10 (37 %)
LAD (n, %)	13 (48 %)
LCX (n, %)	4 (15 %)
<u>Lesion parameters</u>	
MLA (mm ²)	2.73 (1.84 - 4.12)
%DS (%)	40 (34 - 51)
Lesion length (mm)	15.0 (11.0 - 18.6)
FFR (CT)	0.85 (0.78 - 0.90)
FFR (CT) < 0.80 (n, %)	23 (32 %)
maximum WSS (Pa)	8.61 (4.48 - 21.53)

Table3

	Non - culprit lesion (n = 44)	Culprit lesion (n = 27)	P Value
<u>Anatomical severity</u>			
lesion length (mm)	15.3 (11.13 - 19.1)	15.0 (11.0 - 17.3)	ns
MLA (mm ²)	2.77 (2.14 - 4.33)	2.66 (1.49 - 3.58)	0.04
%DS (%)	38 (32 - 45)	47 (40 - 57)	< 0.01
<u>Plaque morphology</u>			
LAP (n, %)	10 (23 %)	18 (67 %)	< 0.01
PR (n, %)	3 (7 %)	9 (33 %)	< 0.01
SC (n, %)	12 (28 %)	13 (48 %)	ns
NRS (n, %)	6 (14 %)	6 (22 %)	ns
<u>Hemodynamic parameters</u>			
FFR (far distal)	0.88 (0.82 - 0.92)	0.78 (0.70 - 0.85)	< 0.01
Δ FFR	0.04 (0.02 - 0.09)	0.13 (0.06 - 0.22)	< 0.01
Maximum WSS (Pa)	6.23 (3.45 - 9.30)	21.67 (8.97 - 42.24)	< 0.01

Figure1

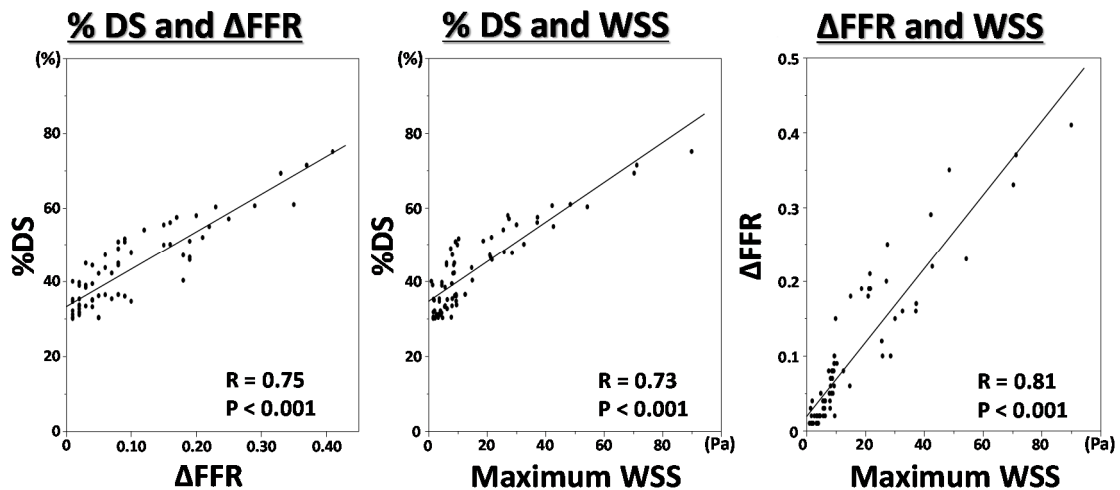


Figure2

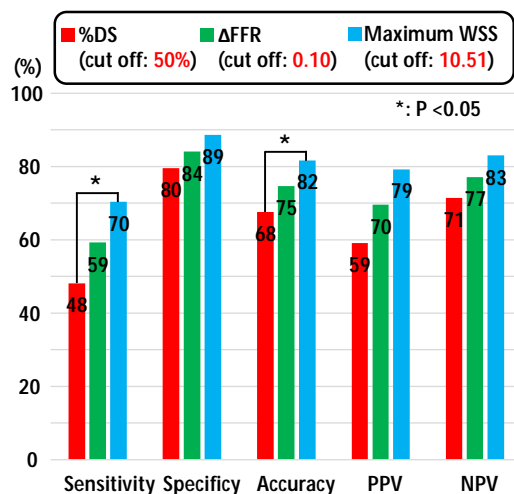


Figure3

Receiver operating characteristic (ROC) curves

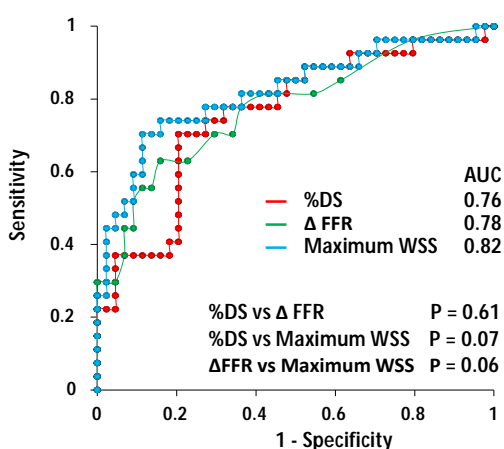


Table4

Parameter	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Odds ratio	95% CI	P value	Odds ratio	95% CI	P value
Anatomical severity						
%DS (%)	1.11	(1.05 - 1.17)	<0.01	0.94	(0.82 - 1.09)	0.41
Hemodynamic parameters						
ΔFFR per 0.01 increase	1.17	(1.07 - 1.28)	<0.01	1.00	(0.83 - 1.22)	0.96
Maximum WSS (Pa)	1.12	(1.05 - 1.18)	<0.01	1.13	(0.99 - 1.30)	0.04
Vulnerable plaque						
LAP (n)	6.80	(2.42 - 20.71)	<0.01	1.42	(0.27 - 7.44)	0.68
PR (n)	6.83	(1.80 - 33.61)	<0.01	2.99	(0.41 - 21.75)	0.28
SC (n)	2.48	(0.91 - 6.89)	0.08	2.36	(0.64 - 8.68)	0.20
NRS (n)	1.81	(0.51 - 6.48)	0.35	2.34	(0.45 - 12.2)	0.31

<参考文献>

1. Kimura K, Kimura T, Ishihara M et al. JCS 2018 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndrome. Circ J. 2019 Apr 25;83(5):1085-1196. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0133. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30930428.
2. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE et al. Prognostic Value of Noninvasive Cardiovascular Testing in Patients With Stable Chest Pain: Insights From the PROMISE Trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). Circulation. 2017 Jun 13;135(24):2320-2332. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024360. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28389572; PMCID: PMC5946057.
3. Gijzen F, Katagiri Y, Barlis P et al. Expert recommendations on the assessment of wall shear stress in human coronary arteries: existing methodologies, technical considerations, and clinical applications. Eur Heart J. 2019 Nov 1;40(41):3421-3433. doi: 10.1093/eurheartj/ehz551. PMID: 31566246; PMCID: PMC6823616.
4. Lee JM, Choi G, Koo BK, et al. Identification of High-Risk Plaques Destined to Cause Acute Coronary Syndrome Using Coronary Computed Tomographic Angiography and Computational Fluid Dynamics. JACC Cardiovasc Imaging. 2019 Jun;12(6):1032-1043. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.01.023. Epub 2018 Mar 14. Erratum in: JACC Cardiovasc Imaging. 2019 Nov;12(11 Pt 1):2288-2289. PMID: 29550316.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Yohei Yamauchi, Kazushi Sakane, Daisuke Shishikura, Yoshihiro Takeda, Hideaki Morita, Masaaki Hoshiga
2. 発表標題 Relationship between Wall Shear Stress calculated by Computational Fluid Dynamics derived from Coronary Computed Tomography Angiography and Acute Coronary Syndrome
3. 学会等名 第86回日本循環器学会総会
4. 発表年 2022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
---------	---------