

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19590829
 研究課題名 (和文) 光干渉断層スペクトロスコピー法の開発と同法による不安定プラークの同定
 研究課題名 (英文) Identification of the vulnerable plaque using optical coherence tomography
 研究代表者
 赤坂 隆史 (AKASAKA TAKASHI)
 和歌山県立医科大学 医学部 教授
 研究者番号 70322584

研究成果の概要： 基礎研究において、冠動脈の組織像と光干渉断層法(Optical Coherence Tomography : OCT)画像とを比較した。OCT が、冠動脈の組織像を高精度で識別できることを証明し、日本循環器学会に報告した。臨床研究において、OCT が有する危険な冠動脈病変の検出能力を、血管内超音波法や血管内視鏡と比較した。OCT が、急性心筋梗塞の冠動脈病変の診断や、将来に急性心筋梗塞をおこす可能性が高いとされる線維性被膜の薄い病変の検出に優れていることを証明し、米国心臓病学会誌に報告した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 19 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
平成 20 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード： (1) 循環器・高血圧 (2) 臨床

1. 研究開始当初の背景

急性心筋梗塞の発症を予測し、その予防や事前の対処が可能になれば、冠動脈疾患の予後改善がさらに大きく期待できる。冠動脈病変の不安定化が急性心筋梗塞の発症機序と考えられ不安定病変を検出することで急性心筋梗塞を予測できる可能性がある。

2. 研究の目的

(1) OCT が、冠動脈病変の不安定化の主要因である血栓を識別できるか否かを検討すること。

(2) 不安定な冠動脈病変の検出能力を、OCT と従来の診断方法とで比較すること。

3. 研究の方法

(1) 生体外で、血栓を OCT により観察した。血栓による OCT シグナルの減衰を解析し、シグナルの減衰係数と血栓の病理組織学的組成との関係を検討した。

(2) 急性心筋梗塞症例の責任冠動脈病変を OCT および血管内超音波法、血管内視鏡で観察し、不安定病変の検出能力を比較した。

4. 研究成果

(1) 血栓の組織像と OCT 画像の対比

- ①OCT シグナル減衰は、赤血球を主成分とする血栓で高度であり、血小板を主成分とする血栓で軽度であった。
- ②血栓の赤血球濃度が高いほど、OCT シグナル減衰係数が大きかった。(図 1)

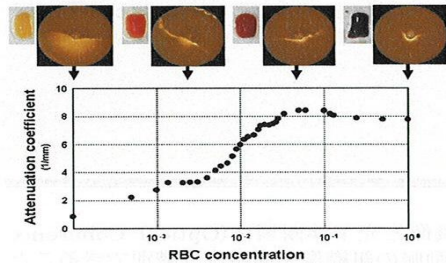


図 1. 血栓の赤血球濃度と OCT シグナル減衰係数との関係

③OCT シグナル減衰係数から血栓の組成を識別できた。

(2) 不安定病変の検出能力の評価

- ①OCT は不安定病変の特徴である、冠動脈粥腫(プラーク)の破裂(図 2)・びらん(図 3)・血栓(図 4)を明瞭に描出できた。

図 2. 冠動脈プラーク破裂 (A=OCT, B=血管内視鏡, C=血管内超音波法)

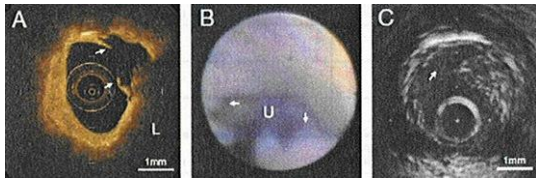


図 3. 冠動脈びらん (A=OCT, B=血管内視鏡, C=血管内超音波法)

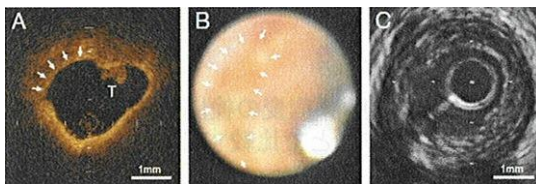
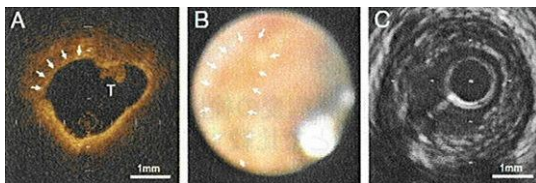


図 4. 冠動脈内血栓 (A=OCT, B=血管内視鏡, C=血管内超音波法)



②OCT は血管内視鏡や血管内超音波法に比べて不安定プラークの検出能力に優れていた。(表 1)

表 1. OCT、血管内視鏡 (CAS)、血管内超音波法(IVUS)のプラーク破裂、びらん、血栓の検出能力の比較

Finding	OCT (n = 30)	CAS (n = 30)	IVUS (n = 30)	p Value
Fibrous cap disruption	22 (73)*†	14 (47)	12 (40)	0.021
Fibrous cap erosion	7 (23)*†	1 (3)	0 (0)	0.003
Thrombus	30 (100)†	30 (100)‡	10 (33)	<0.001

Values are given as n (%). *p < 0.05, optical coherence tomography (OCT) versus coronary angiography (CAS); †p < 0.01, OCT versus intravascular ultrasound (IVUS); ‡p < 0.01, CAS versus IVUS.

③OCT により、プラークの不安定性の指標である線維性被膜の厚さの計測が可能であった。血管内視鏡によりプラーク破裂の危険性が高いとされている黄色調の病変ほど OCT で計測した線維性被膜は薄かった。(図 6, 図 7)

図 6. 血管内視鏡によるプラークの分類. 白色 (A), 淡黄色 (B), 黄色 (C), 輝く黄色 (D).

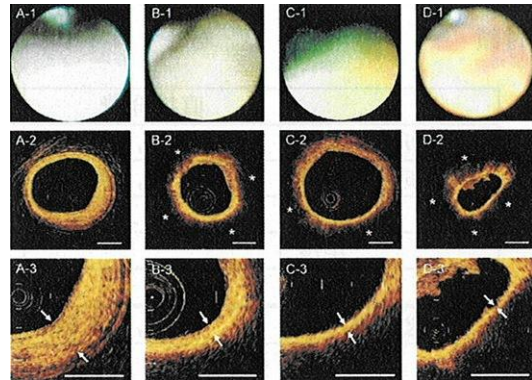
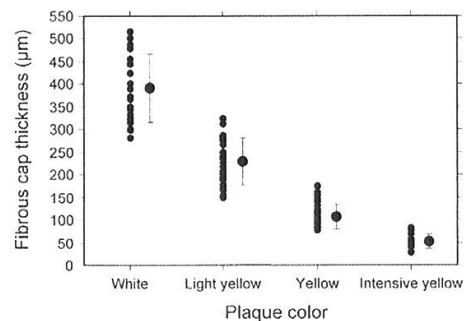
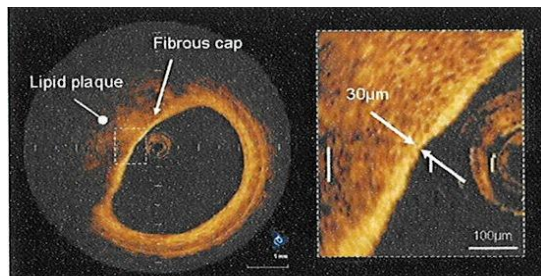


図 7. 血管内視鏡によるプラークの色調と OCT で計測した線維性被膜の厚さの対比



④OCT は、将来に急性心筋梗塞をおこす可能性が高いとされる線維性被膜の薄いプラークの検出が可能であった。(図 5)

図 5. 線維性被膜の薄いプラーク (thin-capped fibroatheroma=TCFA; 線維性被膜の厚さ<65 μ m) の OCT 画像



【考案】

近年、血管内超音波法 (IVUS) や血管内視鏡が冠動脈疾患の診断と治療に広く用いられるようになり、生体内における冠動脈硬化病変の病態生理の解明に多大な貢献をしてきた。特に、冠動脈プラークの詳細な組織性状診断や不安定プラークの検出の必要性が高まるにつれ、さらに多くの情報を提供しえる血管内画像診断装置の開発が期待されるようになってきた。最近開発された光干渉断層法 (Optical coherence tomography : OCT) は、近赤外線を用いて冠動脈を観察する方法で、これまでにない高い画像分解能を有することから、生体内において高精度に動脈硬化性プラークの病理組織学的診断を可能とする、新しい画像診断装置として期待されている。

OCT の画像分解能は約 10 μ m であり、IVUS の約 10 倍に達する。また、近赤外線は石灰化病変を透過し、その背部の組織性状も描出可能である。現時点では近赤外線の組織への深部到達度は 2 mm 程度が限界であるものの、その解像度の高さにより OCT はこれまでの血管内画像診断装置では検出し得なかった血管の性状を描出・定量化できる。そのため OCT は、不安定プラークの同定において大きな可能性を有する。OCT は急性心筋梗塞や不安定狭心症においても安全に実施することが可能であり、プラーク破裂やびらん、冠動脈内血栓、線維性被膜の厚さが 65 μ m 未満の thin-cap fibroatheroma (TCFA) を鮮明に描出しうる。

さらに、OCT には動脈硬化性プラークの形態学的診断だけでなく、組織性状診断においても大きな期待が寄せられている。最近、OCT による線維性被膜に浸潤したマクロファージの同定の可能性が報告された。関心領域における OCT 画像の光強度が、マクロファージの表面マーカーである CD68 の染色率と良い相関が得られた

とされている。薄い線維性被膜へのマクロファージの浸潤は、プラークの不安定化と密接に関連していると推測され今後の検討が望まれる。

また近年、血管内超音波を用いた研究が、積極的なスタチン療法による冠動脈プラークの退縮を証明した。OCT では、線維性被膜の厚さや脂質コアの大きさなど、さらに詳細な組織学的変化の観察と客観的な評価が可能である。今後 OCT が、冠動脈プラーク安定化に対する薬物の効果判定や予後予測において重要な役割を担うことが予想される。

【まとめ】

現在、OCT は臨床使用可能な血管内画像診断システムの中で最も高い画像分解能を有し、冠動脈プラークの微細な組織性状を生体内で観察しえる唯一の方法である。これまで剖検例の病理組織所見を基礎とした不安定プラークに関する情報を、OCT は臨床の場で得ることを可能にした。今後、OCT が動脈硬化の進展機序の解明や急性冠症候群の発症予測において、さらに大きな役割を果たすものと期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 38 件)

1. Tanimoto T, Imanishi T, Tanaka A, Yamano T, Kitabata H, Takarada S, Kubo T, Nakamura N, Hirata K, Mizukoshi M, Akasaka T: Various types of plaque disruption in a culprit coronary artery visualized by optical coherence tomography in a patient with unstable angina. *Circ J* 73(1): 187-189, 2009 (査読あり)
2. Takarada S, Imanishi T, Kubo T, Tanimoto T, Kitabata H, Nakamura N, Tanaka A, Mizukoshi M, Akasaka T: Effect of statin therapy on coronary fibrous-cap thickness in patients with acute coronary syndrome: Assessment by optical coherence tomography study. *Atherosclerosis* 202: 491-497, 2009 (査読あり)
3. Kubo T, Akasaka T: Reply Letter to: Optical coherence tomography to diagnose under-expansion of a drug eluting stent. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.:* 2009 (査読あり)
4. 小向賢一、中村信男、赤阪隆史: 狭心症に対する Optical Coherence Tomography (OCT), 「最新 狭心症診療の実際」、永井書店: 158-170, 2009 (査読なし)
5. Kubo T, Akasaka T: Recent advances in

- intracoronary imaging techniques: focus on optical coherence tomography. Expert Review of Medical Devices 5: 691-697, 2008 (査読あり)
6. Raffel OC, Akasaka T, Jang IK: Cardiac optical coherence tomography. Heart 94(9):1200-1210, 2008 (査読あり)
 7. Kume T, Okura H, Kawamoto T, Akasaka T, Toyota E, Watanabe N, Neishi Y, Aadahira Y, Yoshida K: Images in cardiovascular medicine. Fibrin clot visualized by optical coherence tomography. Circulation 118(4): 426-427, 2008 (査読あり)
 8. Tanaka A, Imanishi T, Kitabata H, Kubo T, Takarada S, Tanimoto T, Kuroi A, Tsuchioka H, Ikejima H, Ueno S, Kataiwa H, Okouchi K, Kashiwagi M, Matsumoto H, Takemoto K, Nakamura N, Hirata K, Mizukoshi M, Akasaka T: Morphology of exertion-triggered plaque rupture in patients with acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. Circulation 118: 2368-2373, 2008 (査読あり)
 9. Tanaka A, Imanishi T, Kitabata H, Kubo T, Takarada S, Kataiwa H, Kuroi A, Tsuchioka H, Tanimoto T, Nakamura N, Mizukoshi M, Hirata K, Akasaka T: Distribution and frequency of thin-capped fibroatheromas and ruptured plaques in the entire culprit coronary artery in patients with acute coronary syndrome as determined by optical coherence tomography. Am J Cardiol 102: 975-979, 2008 (査読あり)
 10. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Masho T, Kitabata H, Tanaka A, Nakamura N, Mizukoshi M, Tomobuchi Y, Akasaka T: Comparison of vascular response after sirolimus-eluting stent implantation between unstable angina pectoris and stable angina pectoris: a serial optical coherence tomography study. J. Am. Coll. Cardiol. Img 1(4): 475-484, 2008 (査読あり)
 11. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Masho T, Kitabata H, Tanaka A, Nakamura N, Mizukoshi M, Tomobuchi Y, Akasaka T: Implication of plaque color classification for assessing plaque vulnerability: A coronary angiography and optical coherence tomography investigation. J. Am. Coll. Cardiol. Intv 1(1): 74-80, 2008 (査読あり)
 12. Kitabata H, Kubo T, Akasaka T: Identification of multiple plaque ruptures by optical coherence tomography in a patient with acute myocardial infarction: a three-vessel study. Heart 94(5): 544, 2008 (査読あり)
 13. Yamaguchi T, Terashima M, Akasaka T: Hayashi T, Mizuno K, Muramatsu T, Nakamura M, Nakamura S, Saito S, Takano M, Takayama T, Yoshikawa J, Suzuki T. Safety and feasibility of an intravascular optical coherence tomography image wire system in the clinical setting. Am J Cardiol 101(5): 562-567, 2008 (査読あり)
 14. Kataiwa H, Tanaka A, Kitabata H, Imanishi T, Akasaka T: Safety and usefulness of non-occlusion image acquisition technique for optical coherence tomography. Circ J 72: 1536-1537, 2008 (査読あり)
 15. Kume T, Okura H, Kawamoto T, Akasaka T, Toyota E, Watanabe N, Neishi Y, Sadahira Y, Yoshida K: Images in cardiovascular medicine. Fibrin clot visualized by optical coherence tomography, Circulation, 961-965, 2008 (査読あり)
 16. Kume T, Okura H, Kawamoto T, Akasaka T, Toyota E, Watanabe N, Neishi Y, Sukmawan R, Sadahira Y, Yoshida K: Relationship between coronary remodeling and plaque characterization in patients without clinical evidence of coronary artery disease. Atherosclerosis 197: 799-805, 2008 (査読あり)
 17. 赤坂隆史: 不安定プラークの画像診断—OCTによる挑戦. 進歩する心臓研究—Tokyo Heart Journal—通巻 51 号 XXVIII (1): 35-40, 2008 (査読なし)
 18. 赤坂隆史: 新しい新血管内画像診断法. 心臓 40(4): 325, 2008 (査読なし)
 19. 田中篤, 赤坂隆史: ステント血栓症 2009: OCT からみたステント血栓症. Coronary Intervention4(6): 55-60, 2008(査読なし)
 20. 大河内啓史, 北端宏規, 赤坂隆史: OCTによる不安定プラークの診断. 循環器科 64(4): 387-393, 2008 (査読なし)
 21. 田中篤, 赤坂隆史: 光干渉断層法 (OCT)による冠動脈画像診断. 循環器科 63(5): 476-482, 2008 (査読なし)
 22. 田中篤, 赤坂隆史: 不安定プラークの画像診断: 治療へどのように活用されるか. 不安定プラークの診断と治療: OCTからの検討—OCTの診断方法/治療への活用. Circulation-Up-to-Date3(3): 104-109,

- 2008 (査読なし)
23. 有田祐, 中村信男, 赤阪隆史: Optical coherence tomography. Heart View 2008年6月号 12(6): 62-69, 2008 (査読なし)
 24. 黒井章央, 水越正人, 赤阪隆史: 不安定プラークの画像診断—IVUS, 内視鏡, OCT—. Circulation-Up-to-Date 3(2): 48-54, 2008 (査読なし)
 25. 池島英之, 財田滋穂, 赤阪隆史: Optical coherence tomography. 心臓 40(4): 340-347, 2008 (査読なし)
 26. 北端宏規, 赤阪隆史: OCTによる新しい冠動脈イメージング. 臨床雑誌内科 3月号 101(3): 3, 2008 (査読なし)
 27. 大河内啓史, 田中篤, 赤阪隆史: 冠動脈プラーク診断(OCT). 日獨医報 53(2): 261-269, 2008 (査読なし)
 28. 北端宏規, 赤阪隆史: OCT. メディカル・ビューポイント 29(2): 3, 2008 (査読なし)
 29. 中村信男, 赤阪隆史: OCTによる冠動脈狭窄病変評価. 総合臨床, 57: 287-293, 2008. (査読なし)
 30. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Masho T, Kitabata H, Tsuda K, Tomobuchi Y, Akasaka T: Assessment of Culprit Lesion Morphology in Acute Myocardial Infarction, Ability of Optical Coherence Tomography Compared With Intravascular Ultrasound and Coronary Angioscopy. J Am Coll Cardiol 50(10): 933-939, 2007 (査読あり)
 31. Kume T, Akasaka T, Yoshida K: Optical coherence tomography after cutting balloon angioplasty. Heart 93: 546, 2007 (査読あり)
 32. 財田滋穂, 赤阪隆史: 観血的検査法: OCT. 冠疾患誌 13: 38-43, 2007 (査読あり)
 33. 松尾好記, 赤阪隆史: OCTによる冠動脈病変をみる. Vascular Medicine 3 (3): 11(207)-17(213), 2007 (査読なし)
 34. 水越正人, 赤阪隆史: OCT. Medical View Point 28(5): 3, 2007 (査読なし)
 35. 水越正人, 赤阪隆史: 冠動脈プラークの性状を知り定量化する—IVUSを中心とした新しい血管内イメージング—. BRIDGE 16: 6-7, 2007 (査読なし)
 36. 財田滋穂, 赤阪隆史: アテローム血栓症の画像診断—アテローム血栓症をおこしやすい不安定プラークの同定に向けて—. 細胞 The CELL 39(14): 594(17)-597(20), 2007 (査読なし)
 37. 財田滋穂, 赤阪隆史: OCTおよび血管内サーモグラフィーを用いた不安定プラークの検出. 循環器専門医 15(1): 66-73, 2007 (査読なし)
 38. 久保隆史, 赤阪隆史. ACS治療にDESは

妥当か?: OCT 所見から. Coronary Intervention 3(1): 38-43, 2007 (査読なし)

[学会発表] (計 20 件)

1. 赤阪隆史: OCTの現状と将来、第28回日本画像医学会シンポジウム, 2009.2. 東京都
2. Kubo T, Akasaka T: Enter the OCT / OFDI Era: OCT / OFDI Detection, Quantification and Implications of Thrombus. TCT, 2008.10, Washington DC, USA.
3. Kubo T, Akasaka T: Currently applied plaque criteria. 1st International Conference on Intracoronary OCT Standardization and Validation. 2008.9, Prague, Czech Republic.
4. Akasaka T: OCT and OFDI for evaluation of old and new generation of DES. XXIX Congresso Nazionale della Societa Italian di Cardiologia Invasiva GISE, Symposium, 2008.9, Bologna, Italy
5. 赤阪隆史: OCTによる急性冠症候群責任病変の評価. 第17回日本心血管インターベンション学会シンポジウム, 2008. 7. 愛知
6. Akasaka T: Japanese clinical experience and ongoing optical coherence tomography research. EURO PCR08 symposium, 2008.5, Barcelona, Spain
7. 赤阪隆史: 冠動脈疾患の診断と治療: 債権の進歩、第105回日本内科学会、2008.4. 東京都
8. 北端宏規, 柏木学, 松本啓希, 有田祐, 池島英之, 大河内啓史, 辻岡洋人, 黒井章央, 上野悟史, 片岩秀朗, 谷本貴志, 山野貴司, 財田滋穂, 久保隆史, 中村信男, 平田久美子, 田中篤, 水越正人, 今西敏雄, 赤阪隆史: Can Intravascular Ultrasound Virtual Histology Precisely Evaluate Thin-cap Fibro-Atheroma?: Compared with Optical coherence tomography. 第72回日本循環器学会総会・学術集会, 2008. 3. 福岡県福岡市
9. 片岩秀朗, 財田滋穂, 谷本貴志, 北端宏規, 久保隆史, 中村信男, 水越正人, 田中篤, 今西敏雄, 赤阪隆史: スタチン療法によるプラークの繊維性被膜厚におよぼす影響について—OCTを用いた検討より—. 第21回冠疾患学会学術集会. 2007. 12. 京都
10. 赤阪隆史: OCTによる冠動脈病変の評価: 現状と将来性. 静岡県東部地区学術講演会, 2007. 11. 静岡

11. Kubo T, Imanishi T, Matsumoto H, Kashiwagi M, Tsujioka H, Okouchi K, Ikejima H, Arita Y, Kuroi A, Ueno S, Kataiwa H, Tanimoto T, Yamano T, Kitabata H, Takarada S, Tanaka A, Nakamura N, Mizukoshi M, Akasaka T: Evaluation Of Coronary Lesion Morphology In Patients With Various Clinical Presentations By Optical Coherence Tomography. Scientific Sessions 2007 of American Heart Association, 2007.11, Orlando, USA
12. 赤阪隆史 : 不安定プラークの画像診断—OCTによる挑戦—. 第66回東京心臓の会, 2007. 10. 東京
13. Akasaka T: Optical Coherence Tomography: Current Applications and Future Development. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2007, 2007.10, Washington, USA
14. Kubo T, Imanishi T, Matsumoto H, Kashiwagi M, Tsujioka H, Okouchi K, Ikejima H, Arita Y, Kuroi A, Ueno S, Kataiwa H, Tanimoto T, Kitabata H, Takarada S, Nakamura N, Tanaka A, Akasaka T: Effect of Stain Therapy On Coronary Fibrous-Cap Thickness In Patients With Acute Myocardial Infarction : An Optical Coherence Tomography Study. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2007, 2007.10, Washington, USA
15. 北端宏規, 久保隆史, 谷本貴志, 山野貴司, 松尾好記, 間生孝, 財田滋穂, 今西敏雄, 友渕佳明, 赤阪隆史 : Optical Coherence Tomographyによる冠動脈インターベンション後の観察; プラーク破裂とプラークびらんととの相違. 第55回日本心臓病学会学術集会, 2007. 9. 千葉
16. 赤阪隆史 : PCIにおける冠動脈内画像及び機能診断の有用性, 第2回 Complex PCI Circle, 2007. 9. 兵庫
17. 赤阪隆史 : OCTによる冠動脈疾患の診断 : 現状と可能性. 第14回京滋奈良 IVUS フォーラム, 2007. 9. 京都
18. 赤阪隆史 : 冠動脈疾患診断への新しいアプローチ. 第103回日本循環器学会近畿地方会, 2007. 6. 大阪
19. Kubo T, Kitabata H, Arita Y, Okochi, Tsujioka H, Ikejima H, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Masho T, Matuso Y, Takarada S, Imanishi T, Tomobuchi Y, Akasaka T: Assessment of coronary intervention by Optical Coherence Tomography in acute coronary syndrome. Angioplasty Summit 2007 TCT Asia Pacific, 2007.4,

Seoul, Korea

20. 赤阪隆史 : OCTによる冠動脈疾患の診断. 第3回最先端心臓イメージング研究会, 2007. 4. 福島

[図書] (計 7 件)

1. 赤阪隆史 (監修)、鈴木孝彦 (監修) : 血管内OCTイメージング用語集. プイツーシヨリビューション, 1-70, 2009
2. 北端宏規, 赤阪隆史, メディカルビュー社. VH/OCTによるvulnerableプラークの同定. 「新目で見える循環器病シリーズ 11 狭心症」 42-44, 2008
3. 久保隆史, 水越正人, 赤阪隆史 : OCTによるプラーク性状の観察, 「光干渉断層法—新しい冠動脈イメージング」鈴木孝彦, 赤阪隆史編, 南江堂, 71-76, 2008
4. 水越正人, 赤阪隆史 : OCTによる血栓の検出. 「光干渉断層法—新しい冠動脈イメージング」鈴木孝彦, 赤阪隆史編, 南江堂, 105-109, 2008
5. 財田滋穂, 赤阪隆史 : 血管内画像診断法とその周辺装置 : B. OCT. 「臨床 心エコー図学(第3版)吉川純一編, 文光堂, 136-142, 2008
6. 赤阪隆史 (編集), 鈴木孝彦(編集), 久保隆史(共著), 南江堂. 光干渉断層法(Optical coherence tomography). 1-127, 2008
7. Kume T, Akasaka T : OCT comparison to histology : Optical Coherence Tomography in Cardiovascular Research, edited by Evelyn Regar, Ton G van Leeuwen, Patrick W Serruys, informa healthcare Press, UK, 65-70, 2007

6. 研究組織

(1)研究代表者

赤阪 隆史 (AKASAKA TAKASHI)
和歌山県立医科大学 医学部 教授
研究者番号 70322584

(2)研究分担者

村垣 泰光 (MURAGAKI YASUMITSU)
和歌山県立医科大学 医学部 教授
研究者番号 40190904
久保 隆史 (KUBO TAKASHI)
和歌山県立医科大学 医学部 助教
研究者番号 30316096

(3)連携研究者

なし