

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09120

研究課題名(和文) 医工・産学連携研究による、虚血性心疾患に対する血行力学の新規アプローチ

研究課題名(英文) Hemodynamic approach for the evaluation of patients with ischemic heart disease

研究代表者

大竹 寛雅 (Otake, Hiromasa)

神戸大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60593803

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：虚血性心疾患の原因となる不安定なプラークは、種々の血行力学的因子と関連し発生することを明らかにした。また、ステント治療後の患者を対象にした検討では、従来指摘されてきたwall shear stressのみでなく、wall shear stressのかかる持続時間やその変化がその後の血管修復に影響を及ぼしていることが明らかになった。これらの因子を組み合わせることでより効果的な動脈硬化の予防や、安全なステント治療後の管理が行える可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We showed that unstable, rupture prone plaque is related with several hemodynamic parameters such as wall shear stress and axial plaque stress. Also, we showed that, in patients treated with coronary stents, vessel healing is affected not only by wall shear stress, but by wall shear stress exposed time and wall shear stress variability. These findings suggest that using computational fluid dynamics analysis might help patients with coronary artery disease to prevent acute coronary event as well as stent related events such as restenosis and stent thrombosis.

研究分野：循環器内科

キーワード：ずり応力

1. 研究開始当初の背景

近年、動脈硬化の進展、プラークの不安定化や破綻、ひいてはステント治療後の血管治癒過程に至るまで、冠動脈疾患と種々の血行力学的因子の関与が示されている。近年欧州で臨床使用可能となった FFRCT は通常臨床で使用されている Computed tomography (CT) データから Fractional flow reserve (FFR) を推察する HeartFlow 社独自の技術である。我々は、これまで HeartFlow 社 Charles Taylor PhD, Seoul 大学 Prof. Koo らと共同で研究を進め、この FFRCT を用いれば様々な血行力学的因子の評価が可能であり、これらが動脈硬化の進展に影響を及ぼす可能性があることを明らかにした。そこで我々は、CT や Optical coherence tomography (OCT) によるプラーク個々の情報に加え、従来 wall shear stress (WSS) に限定していた血行力学的因子をより幅広い因子に拡大し付加することで、より正確かつ非侵襲的に高リスクプラークを同定することができるのではないかと推察するに至った。またこれらの因子は、ステント留置後の血管修復過程にも影響し、ステント治療後の再狭窄や血栓症の発現にも関与していると考え、本研究課題を提出するに至った。

2. 研究の目的

近年、これまで指摘されてきた総心臓力 (WSS) に加えて、剪断力、摩擦力など他の冠動脈内の血行力学的因子 (total plaque force: TPF) が、動脈硬化の進展や退縮、プラークの不安定化や破綻、ステント治療後の血管治癒に大きな影響を及ぼすことが示唆されている。本研究では、動脈硬化と TPF との関連性を FFRCT (Fractional Flow Reserve CT) を用いて系統的に検討し、高リスクプラークの非侵襲的同定法の確立、および新規動脈硬化進展予防や早期治療の可能性を模索する。同時に、遅発性血栓症や再狭窄を起こしにくい理想的なステントデザインやステント留置術を明らかにし、虚血性心疾患に至るハイリスク患者の同定とその予防、早期介入から有効なステント留置法に至るまで体系的に明らかにする。

3. 研究の方法

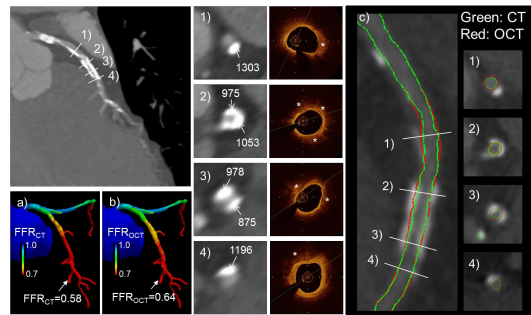
(1) TPF plaque study : 冠動脈 CT で冠動脈疾患が疑われ、ステント治療を受ける予定の症例を登録。治療前に責任病変を OCT で評価。同時に残存する中等度狭窄病変 (非責任病変) に、OCT を施行し 8 か月後の OCT 所見と比較検討する。OCT 上各プラークを 8 個の subsegment に分割し、CT と fusion させ、各 segment における各種血行力学的因子とマッチングさせその関連について詳細に評価する。

(2) TPF stent study : 虚血の誘発される冠動脈狭窄病変に臨床で使用されていた 3 種類の薬剤溶出性ステント (DES) を留置し、治療

前後及び 8 か月後に OCT による観察を行う。そのうえで CT 画像と OCT 画像を融合させ、冠動脈の高精細な 3 次元再構成像を構築し、ステント留置前後の TPF の分布について評価する。またそのことが慢性期のステント修復過程に与える影響を検討する。

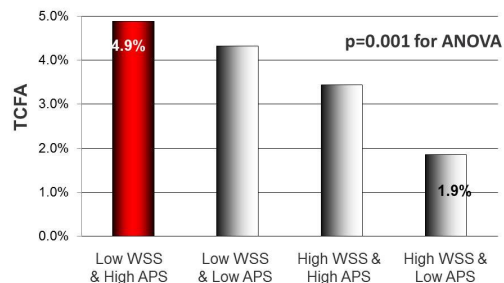
4. 研究成果

(1) TPF plaque study : 26 症例 34 血管を登録し冠動脈 CT と OCT を施行。それらを用いて CT と OCT 画像を精度高く fusion する方法論を確立した。その方法を用いることで冠動脈 CT と OCT の内腔面積測定の一致度について評価が可能となり、石灰化の多い病変であっても HeartFlow 社の自動認識機能を使えば内腔の評価が正確に行え、血行力学的因子の評価も正確に行えることを示した (Kenzo Uzu, Hiromasa Otake, et al. Lumen Boundaries Extracted from Coronary Computed Tomography Angiography on Computed Fractional Flow Reserve (FFRCT): Validation with Optical Coherence Tomography. EuroIntervention. In Press.)。



更に OCT 上認められた不安定プラーク (TCFA) の局在が、FFRCT を用いて求めた WSS や Axial plaque stress (APS) といった血行力学的因子と関連することを明らかにし報告した。これらの因子を組み合わせることでより高頻度に TCFA の発生を予知できる可能性を示した。

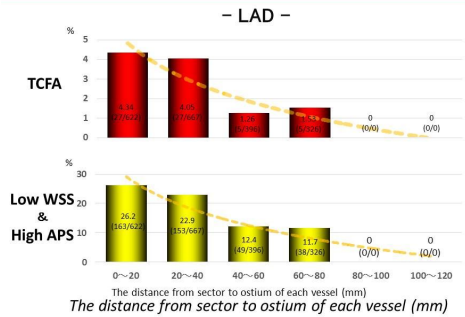
Prevalence of TCFA according to WSS / APS
~ Combined use of WSS and APS ~



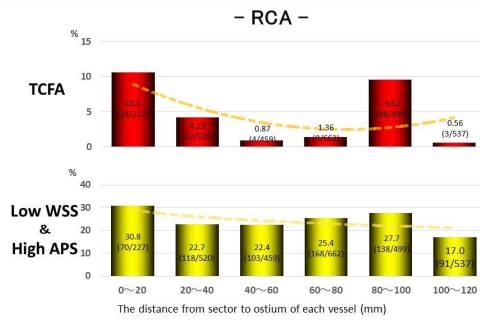
また、これらの因子を組み合わせることで、前下降枝と右冠動脈における不安定プラークの分布が異なる機序を解明することができた。すなわち前下降枝では low WSS high APS の部分が比較的低位部に集簇しており、

一方で右冠動脈ではそのような部分がびまん性に分布していることが分かった。このような知見は今回の流体力学に関する解析を行うことで初めて明らかになった知見である。

Distribution of TCFA (+) sectors and sectors with low WSS and high APS



Distribution of TCFA (+) sectors and sectors with low WSS and high APS



本研究結果は不安定プラーク発生の予知を非侵襲的に行うことの可能性を示唆するもので、動脈硬化の早期発見、1次、2次予防をより効果的に行う一助となる知見であると考えられる。

(2) TPF stent study

合計 37 名の患者を登録し、デザインの異なる下記 3 種類の DES をランダム化し留置した。

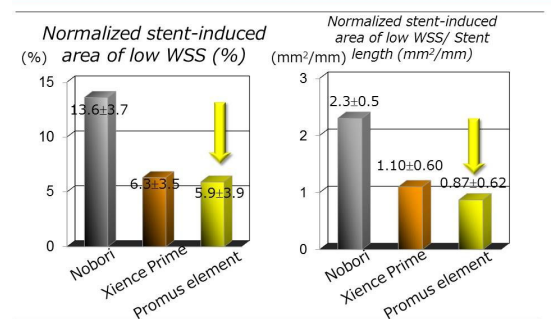
Difference among Nobori, Xience, and Promus

| | Nobori | Xience Prime | Promus Element |
|-----------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Stent Design | | | |
| Structure | 2link 6crown | 3link 6crown | 2link 8crown |
| Strut thickness | 145µm | 81µm | 81µm |
| Strut width | 0.0059" | 0.0039" | 0.0024" |
| Stent Material | 316L stainless steel | Cobalt Chromium | Platinum Chromium |
| Polymer | Biodegradable (PLA) | Fluorinated Copolymer | Fluorinated Copolymer |
| Drug | BiolimusA9 | Everolimus | Everolimus |

留置直後の CT, OCT 画像を fusion し流体力学解析を行うことで、ストラットの最も厚い Nobori stent で治療された病変が最も WSS が低い領域が多いことが分かった。その一方でストラットの薄い、リンクの少ない

Promus stent はそういった WSS が低い領域が少なく、生体にとっては好ましい可能性が示唆された。

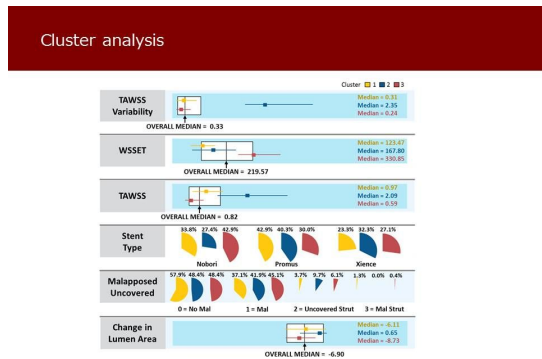
WSSとステントプラットフォーム



これら血行力学的因子が DES 留置後慢性期の血管修復にどのような影響をもたらすのかについて 8 か月後の OCT の所見と比較するため検討を行った。従来通り各ステントの血行力学的因子を平均化したものと、血管修復の程度の関連をみたところ有意な相関関係は認められなかった。このことから、各症例ごとに一つの平均化された血行力学的因子と、一つの平均された修復の指標を用いるだけでは不十分でより局所的な関係を見る必要があると考えた。そこで、各症例ごとではなく、各 cross section ごとに血行力学的因子と修復の関係を見るために cluster 解析を行った。650 の cross section の結果を解析すると、従来指摘されてきた wall shear stress のみでなく、wall shear stress のかかる持続時間 (WSSET: wall shear stress exposed time) やその変化 (WSS variability) がその後の血管修復に影響を及ぼしていることが明らかになった。下記に示す如く、WSS が低く、WSSET が長い Category 3 は有意に Nobori stent で治療された率が高く、また慢性期の内膜肥厚に伴う内腔の狭小化が起こることが分かった。その一方で WSS が高く、WSSET が短く WSS variability が大きい Category 2 は Promus element stent で治療された割合が高く、そのような病変部位は内腔の狭小化はほとんど起こらないことが分かった。また、ストラットの被覆との関連も示唆された。

以上の結果、現行世代の DES であってもその後の修復過程に血行力学的因子の関与があることが示された。これまで金属ステント (bare metal stent) におけるこのような関係は多く報告されてきたが、DES における影響を見たものは少なく、本検討が今後の DES のデザインを考えるうえで非常に大きな影響を及ぼすものと推察される。また、ステント血栓症予防の観点や長期抗血小板療法を回避する観点からもこれらの因子を組み合わせ

せることでより安全なステント治療後の管理が行える可能性が示唆された。



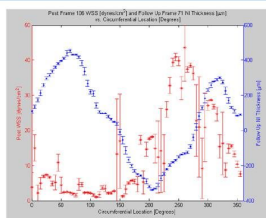
今後は上記に示したごとく、より局所に焦点を当てた解析を加えることで、留置部局所における血行力学的因子とその後の修復過程をより詳細に検討し、その関係を明確にする方針である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

Relation between Stent type and low WSS at Post and FUP

5006 Model Follow Up Frame 71 NI Thickening



〔雑誌論文〕(計 1 件)

Kenzo Uzu, Hiromasa Otake, Gilwoo Choi, Takayoshi Toba, Hyun Jin Kim, Arjun Roy, Michiel Schaap, Leo Grady, Masahito Kawata, Toshiro Shinke, Charles A. Taylor, Ken-ichi Hirata Lumen Boundaries Extracted from Coronary Computed Tomography Angiography on Computed Fractional Flow Reserve (FFRCT): Validation with Optical Coherence Tomography. EuroIntervention. 2018 In Press. 査読有 doi: 10.4244/EIJ-D-17-01132

〔学会発表〕(計 7 件)

Takayoshi Toba, Gilwoo Choi, Yuichiro Nagano, Ryo Takeshige, Shumpei Mori, Toshiro Shinke, Charles Taylor, Hiromasa Otake High Wall Shear Stress Was Strongly Associated with Plaque Vulnerability in Combined Optical Coherence Tomography and Heartflow FFRCT Simulation. 日本循

環器学会総会日本. 大阪国際会議場(大阪) 2018.3. 23

Takayoshi Toba, Gilwoo Choi, Yuichiro Nagano, Ryo Takeshige, Shumpei Mori, Toshiro Shinke, Charles Taylor, Hiromasa Otake High Wall Shear Stress Was Strongly Associated with Plaque Vulnerability in Computational Fluid Dynamics with Combined Optical Coherence Tomography and Heartflow FFRCT Simulation. TCT 2017 デンバー(アメリカ)2017.10. 31

鳥羽 敬義, Gilwoo Choi, Hyun Jin Kim, Arjun Roy, Tran Nguyen, Michiel Schaa, Leo Grady, 宇津 賢三, 森 俊平, 新家 俊郎, Bon-Kwon Koo, Charles Taylor, 大竹 寛雅 Why does thin-cap fibroatheroma cluster in the proximal segment in left anterior coronary artery, but are evenly distributed throughout the entire right coronary artery? –Results from computational fluid dynamics simulation by CT-FFR-第 81 回日本循環器学会学術集会 ホテル日航金沢(金沢) 2017.3. 19

鳥羽 敬義, Gilwoo Choi, Hyun Jin Kim, Arjun Roy, Tran Nguyen, Michiel Schaa, Leo Grady, 宇津 賢三, 森 俊平, 新家 俊郎, Bon-Kwon Koo, Charles Taylor, 大竹 寛雅 Why does thin-cap fibroatheroma cluster in the proximal segment in left anterior coronary artery, but are evenly distributed throughout the entire right coronary artery? –Results from computational fluid dynamics simulation by CT-FFR- Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2016 ワシントン DC(アメリカ) 2016.11.1

大竹寛雅 プラークの不安定化に対する新規アプローチ-血行力学的評価の重要性-第 25 回 日本心血管インターベンション治療学会 シンポジウム.東京国際フォーラム (東京) 2016.7.7

鳥羽敬義 新家俊郎、大竹寛雅 OCT および CCTA に基づいた冠動脈モデル間での血管内腔測定および血行力学的指標の比較 : HeartFlow simulation からの識見 第 25 回 日本心血管インターベンション治療学会 シンポジウム. 東京国際フォーラム (東京) 2016.7.7

宇津賢三、新家俊郎、大竹寛雅 Precision of lumen boundary extracted from coronary CT angiography: validation with Optical Coherence Tomography and impact on FFRCT. 第 80 回日本循環器学会総会 仙台国際センター (仙台) 2016. 3. 18

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
特記事項なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大竹 寛雅 (OTAKE, Hiromasa)
神戸大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号：60593803

(2) 研究分担者

新家 俊郎 (SHINKE, Toshiro)
神戸大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：60379419

(3) 連携研究者

無し ()

研究者番号：

(4) 研究協力者

無し

()