

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：19590819  
 研究課題名（和文） 冠動脈粥腫の不安定性を定量評価しうるマルチファンクショナル血管内エコー法の開発  
 研究課題名（英文） Development of multi-functional intravascular ultrasound imaging for assessing coronary plaque vulnerability  
 研究代表者  
 廣 高史（HIRO TAKAFUMI）  
 日本大学・医学部・准教授  
 研究者番号：10294638

## 研究成果の概要：

本研究を通じて、血管内エコー法を用いて、血管内腔表面にかかるシェアストレスのカラーマッピングを行うことに成功した。その結果、シェアストレスの局所集中点が将来の破裂点になる可能性が高いことが示唆され、冠動脈粥腫の不安定性を定量評価できる方法の一つを確立したことになる。さらに期間後半では、プラーク破裂の3次元メカニズムの解明やMDCTの画像上でもシェアストレスの分布を表示できる方法を確立した。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008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：循環器内科学

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：血管内エコー法、動脈硬化、プラーク、シェアストレス

## 1. 研究開始当初の背景

不安定狭心症、心筋梗塞など、急性冠症候群と総称される冠動脈病態は、冠動脈に内在する動脈硬化性粥腫の破綻とそれに続発する局所での血栓形成を基本病態として発症する。急性冠症候群は一旦発症すると、急性

期には今尚高い致死率を呈し、例え救命し得ても慢性期での心機能障害や狭心症の残存など身体的制約を余儀なくされることが多い。従って、本症候群の発症を未然に予知し、効果的な予防、治療措置を立案することが、急務とされている。これは、急性冠症候群発症後での緊急冠動脈バイパス手術や血管内

治療に要する医療費用が、近年益々高騰するとの医療経済的側面からも解決を急ぐべき課題である。粥腫の不安定化は粥腫の線維性被膜の菲薄化、脂質含有量の増加、炎症細胞浸潤の増大などによってもたらされることが報告され、粥腫の組織性状の変化を生体で描出し、破綻しやすい部位を表示する画像診断技術の開発が強く求められる時代になった。生体で粥腫の不安定性を評価する方法として近年注目されているのが、血管内エコー法(以下 IVUS)である。IVUS は超音波を用いた粥腫全体を見渡せる深達度を有する検査法であり、ある程度粥腫の組織性状変化を表示できるカラー方式のものも市販化されつつあるが、「冠動脈粥腫の不安定性」というものを「客観的数値」をもって診断する方法は今もって全く確立されていない。その理由として、1) 冠動脈粥腫の破綻の機序が十分解明されていないこと、2) そのため「不安定性の定義」が曖昧なこと、3) 生体イメージング技術がまだ十分必要な情報を得るほど信頼できるに至っていないこと、などがあげられる。現在において、粥腫破綻の機序の完全な解明や、粥腫の易破綻性の正確な定量的評価を確立した報告は世界にみない。その中で、プラークの破綻を物理的現象としてとらえ、その駆動力として考えられる引っ張り応力や、シェアストレスの角度からプラークの破綻のしやすさを定量的に捉えていく試みを本研究で行った。そのために、血管内エコー法の技術を基礎として、その上で新しいマッピングシステムを構築して、多面的にプラークをとらえることのできるマルチファンクショナル血管内エコー法を開発することが必要となってきた。プラークの破綻は物理的な現象であり、血圧に起因するプラーク内引っ張り応力がプラーク表面の一点に過重に掛かることがその一因として考えら

れている。しかしながら、血流に起因するシェアストレスとプラークの破綻との関係を *in vivo* で検討した報告はまだない。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は上記の背景に基づき、下記の①としたが、その後の研究の発展により、さらに②にあげた研究目標も併せて打ち立て、その成果を本期間内にあげることとした。

- ① 3次元血管内エコー法を用いて得られた血管内腔形状を元にして、血管内壁にかかるシェアストレスの分布をカラー表示するプログラムを開発し、プラークの破綻との関係を検討した。
- ② 上記の研究結果を踏まえて、プラークの不安定性をより正確に評価するために、破綻のメカニズムをさらに詳細に解明し、また非侵襲的にもシェアストレスを表示するシステムを開発することを次の研究目標とした。

## 2. 研究の方法

①の目的に対して、まず3次元血管内エコー法から血管内腔形状を抽出し、その後有限要素法を用いた構造力学シミュレーションプログラムにより、シェアストレスの分布をカラー表示するプログラムをまず開発した。計算を簡易化するために、血流は定常層流であると仮定した。血管内腔形状を抽出する対象症例は、実際にプラークが破綻している箇所を確認した症例とした。プラークが破綻する前のプラーク形状は外挿法を用いて補間して推定した。ここで有限要素法とは、内腔表面の3次元形状を有限の単位要素に分割し、各要素間での決定論的方程式をたてて

すべての要素間で連立方程式を作り、全体にわたって各要素の調べるべきパラメータを計算表示するものである。

②については（１）血管内エコー法からプラーク破綻像を描出し、それを３次元画像構成することによって破綻のメカニズムを３次的に解析した。そしてプラークの破綻像を３次的に分類を試みた。（２）非侵襲的にシヤーストレスのマッピング表示を行うために、MDCTからの画像を利用した。そしてMDCTから血管内腔形状を抽出し、その後有限要素法を用いた構造力学シミュレーションプログラムにより、シヤーストレスの分布をカラー表示するプログラムを開発した。

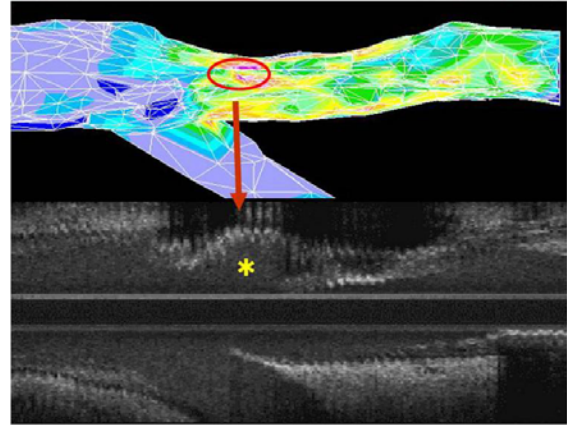
（倫理面への配慮）血管内エコー法については、その保険適用基準にのっとり、通常的心臓カテーテル検査を行った患者のデータを利用したものであり、特別に検査を行って得たものではない。その心臓カテーテル検査についても、血管内エコー法を行うことを含めてあらかじめ同意を得たものである。

#### ４．研究成果

①について、シヤーストレスマッピングの代表例を図に示す。図は、下がプラーク破綻を示す血管内エコー長軸断層図ならびに短軸断層像（※は破綻点）、上はシヤーストレスのカラーマッピング像を示す。プラークの破綻点は、局所にシヤーストレスが上昇しているプラーク表面にほぼ一致していた。この一致性は、 $\kappa$  値=0.79 であることが示された。

シヤーストレスはプラーク表面の線維性被膜を構成する膠原繊維を断裂するほど十分大きくないため、むしろシヤーストレスの集中点と将来の破綻点との一致性は、シヤーストレスの集中が破綻のトリガーとなっていることに起因するものと思われる。

ではそのトリガーになっているメカニズムについては推測の域はでないが、シヤーストレスの局所上昇が内皮機能を変化させ、プラーク内の不安定化機序を活発化させている可能性がある。



②3 次的な解析によれば、プラークの破綻には種々のパターンがあり、複雑な過程を経ていることが判明した。MDCTでのシヤーストレス表示にも成功し、かねてから言われているとおりシヤーストレスが低い箇所にプラークが形成されやすいことが改めて示され、本法の正確性が示唆された。この成果により、数々の仮定に基づいて行ってきた本研究のシヤーストレスのカラーマッピング表示は、真実を反映している可能性が十分高いものと考えられる。

以上の成果より、マルチファンクショナル血管内エコー法の開発に一定の道筋が得られたと言え、将来の研究発展に大きく寄与する成果であったと考えられる。

なお、この成果は後述するように、トップジャーナルである *Journal of the American College of Cardiology* に掲載され、かつその表紙を飾り、循環器内科学領域に十分認められる結果となった。

#### 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)

[雑誌論文] (計 1 件)

- 1) Fukumoto Y, Hiro T, Fujii T, Hashimoto G, Fujimura T, Yamada J, Okamura T, Matsuzaki M. Localized elevation of shear stress is related to coronary plaque rupture: A three-dimensional intravascular ultrasound study with in vivo color mapping of shear stress distribution. *Journal of the American College of Cardiology*, 査読有, 第 51 巻 2008,645-650 頁

[学会発表] (計 4 件)

- 1) Yusaku Fukumoto, Takafumi Hiro, 他, Asymmetrical distribution of shear stress is related to plaque accumulation in coronary atherosclerosis. The 58<sup>th</sup> Annual Scientific Session of the American College of Cardiology. 2009年3月30日 Orlando, U.S.A.
- 2) Tatushiro Fujimura, Takafumi Hiro, 他 Three-dimensional morphologic analysis of coronary plaque rupture using intravascular ultrasound. The 58<sup>th</sup> Annual Scientific Session of the American College of Cardiology 2009年3月29日
- 3) Takafumi Hiro他, Comprehensive multifactorial approach to plaque vulnerability using a novel modality of intravascular imaging, The 73rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2009年3月21日, Osaka

- 4) Orlando, U.S.A. Takafumi Hiro, Seeking New Era of Atherosclerotic Plaque Imaging: An Attempt to Develop a Hybrid IVUS-OCT System, The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2008年3月28日, Fukuoka

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

廣 高史 (HIRO TAKAFUMI)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号 : 10294638

##### (2) 研究分担者

藤井 崇史 (FUJII TAKASHI)

山口大学・大学院医学系研究科・器官病態内科学 (平成 20 年 5 月まで)

研究者番号 : 6228947

##### (3) 連携研究者

なし