

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2022

課題番号：17K01417

研究課題名（和文）光減衰イメージングによる冠動脈不安定プラークの新たな定量的診断法開発

研究課題名（英文）Development of a new quantitative diagnostic method for coronary artery vulnerable plaque by intravascular imaging

研究代表者

亀山 剛義（Kameyama, Takeyoshi）

東北医科薬科大学・医学部・講師

研究者番号：50761847

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：急性心筋梗塞の原因となる不安定プラークの早期発見は重要な研究テーマである。血管内イメージング：光干渉断層法（OCT）と近赤外線分光法/血管内超音波（NIRS-IVUS）を比較検討し、冠動脈不安定プラークの診断法を開発した。OCTによる定量的動脈硬化診断法開発には至らなかったが、NIRS-IVUSによる新たな冠動脈動脈硬化プラーク診断診断アルゴリズムを開発した。OCTでのプラーク破裂、プラークびらん、粒状石灰化をNIRS-IVUSを用いた診断アルゴリズムで区別できることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NIRS-IVUSの新たな冠動脈プラーク判断アルゴリズムにより、プラーク破裂、プラークびらん、粒状石灰化の正確な鑑別が可能となった。これにより不安定な冠動脈病変を特定できるようになり、急性冠症候群（急性心筋梗塞および不安定狭心症）のより適切な治療法を選択できるようになる。

研究成果の概要（英文）：Early detection of vulnerable plaque that causes acute myocardial infarction is an important research theme. We compared intravascular imaging: Optical coherence tomography (OCT) and near-infrared spectroscopy/intravascular ultrasound (NIRS-IVUS) to develop a new diagnostic method for coronary vulnerable plaque. Although we were not able to develop a quantitative method for diagnosing arteriosclerosis by OCT, we could develop a new diagnostic algorithm for coronary atherosclerotic plaque by NIRS-IVUS. Our new algorithm using NIRS-IVUS can distinguish between plaque rupture, plaque erosion, and granular calcification on OCT.

研究分野：動脈硬化

キーワード：動脈硬化 不安定プラーク 血管内イメージング 光干渉断層法 近赤外線分光法 血管内超音波 急性冠症候群 急性心筋梗塞

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

急性心筋梗塞の原因の約7割は動脈硬化による脂質性プラークの破裂と剖検例より報告されている。破裂しやすいプラークは不安定プラークと呼ばれ病理組織上 65 μm 未満の薄い線維性被膜に覆われた壊死性脂質と定義されている。この不安定プラークを早期診断できれば、より有効な薬物治療開始や必要最低限の経皮的冠動脈形成(Percutaneous coronary intervention : PCI) が可能となる。我々のグループでは、血管内イメージング：血管内光干渉断層法 (Optical coherence tomography : OCT) および血管内近赤外線分光法/超音波血管内法 (Near-infrared spectroscopy /Intravascular ultrasound : NIRS-IVUS) を PCI 時に使用しており、これらを比較検討することにより、新たな客観的動脈硬化プラークの診断法ができるのではとの着想を得た。当初は NIRS-IVUS で診断した脂質性プラークや病理解剖結果を OCT での光減衰イメージングで定量的に評価使用と計画し、オランダのエラスムスメディカルセンター医工学教室および東北大学医工学教室と連携し、プログラム開発を行なった。2017年には渡欧し、共同研究の検討なども進めていたが、2018年研究代表者の異動および2019年新型コロナ禍のため、当初の国際共同研究の進捗は困難となった。研究グループでの OCT および NIRS-IVUS データの蓄積は進んだため、OCT でのプラーク診断を判別できる NIRS-IVUS アルゴリズム開発への方針転換をはかることとした。

2. 研究の目的

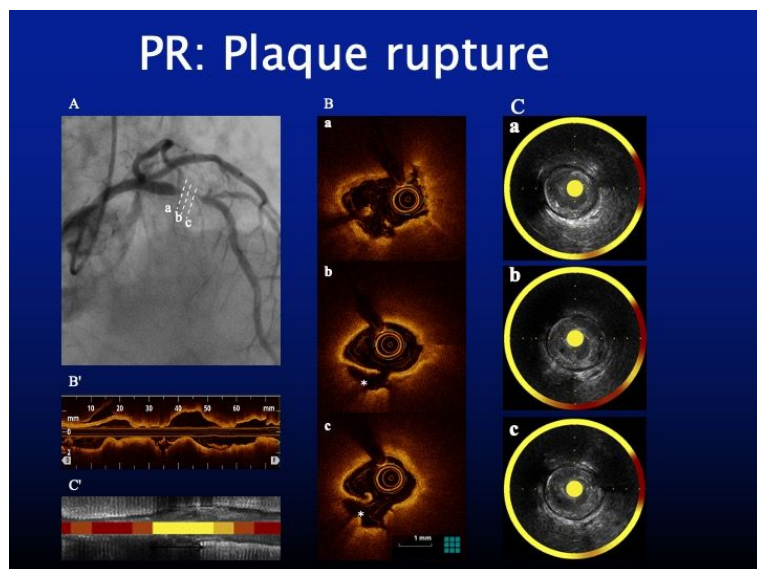
急性心筋梗塞での PCI 時には血管内イメージングとして IVUS (本研究では特に NIRS-IVUS) や OCT を使用される。OCT は、PCI 時に責任病変でのプラーク破裂、プラークびらん、粒状石灰化の観察を可能にするが、血栓の存在下では OCT シグナルが減衰するため描出が不良で、診断に迷うことも少なくない。

今回我々は、これら二つの血管内イメージング法を用いて、冠動脈における不安定プラークの形態学的特長と組織学的構成成分との関連について検討した。

3. 研究の方法

急性心筋梗塞 (n=244) の冠動脈責任病変を OCT と NIRS-IVUS で観察した。OCT により病変形態を Plaque rupture 図1・Erosion 図2・Calcified nodule 図3に分類し、NIRS-IVUS により病変の脂質量 (Lipid-core burden index : LCBI) を比較した。

図1 プラーク破裂の代表的症例の OCT と NIRS-IVUS 画像



A : 急性心筋梗塞のアンギオ像 B : OCT 短軸画像 a,b,c はアンギオ像と同部位での画像
B' : OCT 長軸画像 C : NIRS-IVUS 短軸画像 C' : NIRS-IVUS 長軸画像
(図2、図3 についても同様)

図2 プラークびらんの代表的症例の OCT と NIRS-IVUS 画像

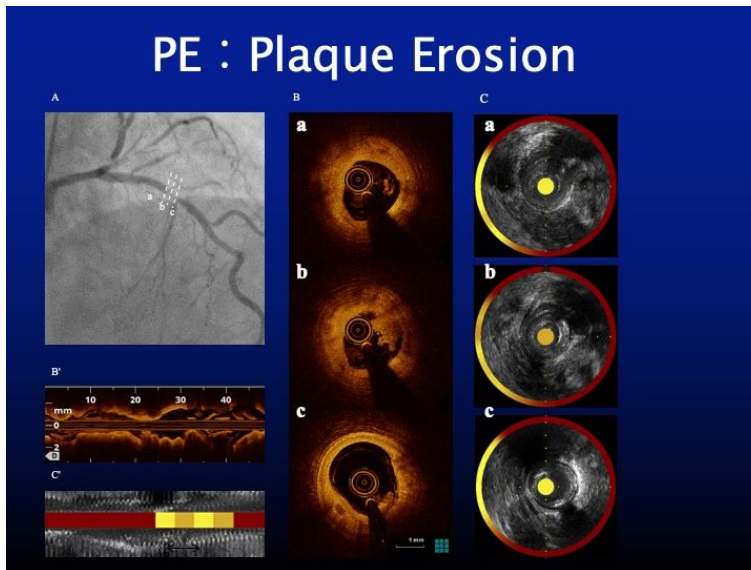
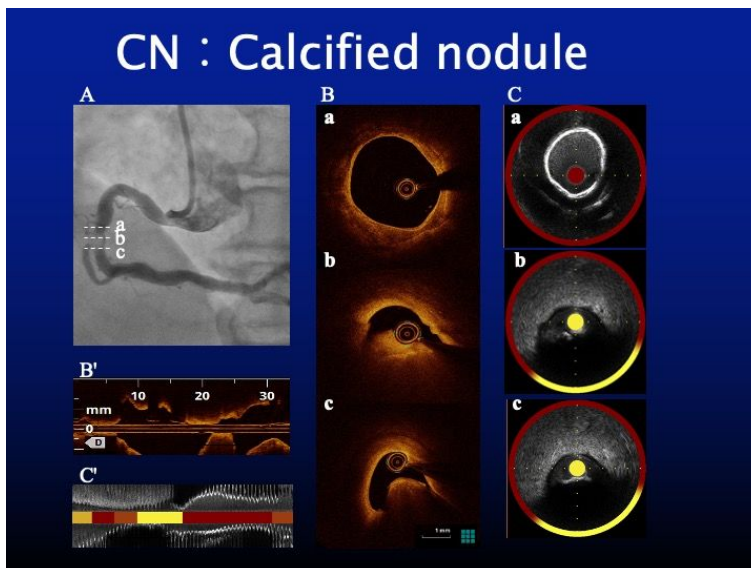


図3 粒状石灰化の代表的症例の OCT と NIRS-IVUS 画像



4. 研究成果

OCT 診断を標準として、プラーク破裂(PR) (n= 175)、プラークびらん PE (n= 44)、および粒状石灰化 CN (n=25) の診断とした。NIRS-IVUS での 4 mm での最大脂質コア負荷指数 (maxLCBI4mm) を測定した。

開発コホートでは、IVUS で検出されたプラーク cavity は、PR の識別に関して高い特異性 (100%) と中程度の感度 (62%) を示した。IVUS で検出された凸型カルシウムは、CN の同定に関して高い感度 (93%) と特異度 (100%) を示した。責任病変プラークの脂質含有量は、Plaque rupture : PR では Erosion : PE や Calcified nodule : CN に比べて高く maxLCBI4mm は、PR (705 [四分位範囲 (IQR): 545 ~ 854]) で最も大きく、次に CN (355 [IQR: 303 ~ 478])、PE (300 [IQR: 126 ~ 357]) $p < 0.001$ であった。PR と PE を区別するための maxLCBI4mm の最適カットオフ値は 426 であった。PE と CN の最適カットオフ値は 328 であった。PR と CN の最適カットオフ値は 579 であった。

OCT でのプラーク破裂、プラークびらん、粒状石灰化を NIRS-IVUS を用いた診断アルゴリズムで区別できることが示された。

今回の我々の検討結果は、OCT と NIRS-IVUS を組み合わせて使用することにより、不安定プラークの性状診断がさらに正確となる可能性を示した。

また同時に、Vulnerable plaque の検出にあたって、脂質だけに着目して探索することの限界を示唆するものと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Madder Ryan D., Kubo Takashi, Ino Yasushi, Kameyama Takeyoshi, Terada Kosei, VanOosterhout Stacie, Mulder Abbey, McNamara Michael, Kanaan Mohamad, Samani Soroush, Kassier Adnan, Parker Jessica L., McNamara Richard, Akasaka Takashi	4. 巻 41
2. 論文標題 Target Lesion Lipid Content Detected by Near-Infrared Spectroscopy After Stenting and the Risk of Subsequent Target Lesion Failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 2181～2189
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/ATVBAHA.120.315617	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 Kosei Terada, Takashi Kubo, Takeyoshi Kameyama, Yoshiki Matsuo, Yasushi Ino, Hiroki Emori, Daisuke Higashioka, Yosuke Katayama, Amir Kh.M. Khalifa, Masahiro Takahata, Kunihiro Shimamura, Yasutsugu Shiono, Atsushi Tanaka, Takeshi Hozumi, Ryan D. Madder, Takashi Akasaka	4. 巻 -
2. 論文標題 NIRS-IVUS for Differentiating Coronary Plaque Rupture, Erosion and Calcified Nodule in Acute Myocardial Infarction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JACC: Cardiovascular Imaging	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） 10.1016/j.jcmg.2020.08.030	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 Ino Yasushi, Kubo Takashi, Kameyama Takeyoshi, Shimamura Kunihiro, Terada Kosei, Matsuo Yoshiki, Kitabata Hironori, Shiono Yasutsugu, Kashiwagi Manabu, Kuroi Akio, Maniwa Naoki, Ota Shingo, Ozaki Yuichi, Tanaka Atsushi, Hozumi Takeshi, Akasaka Takashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Clinical Utility of Combined Optical Coherence Tomography and Near-Infrared Spectroscopy for Assessing the Mechanism of Very Late Stent Thrombosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JACC: Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 772～775
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jcmg.2017.11.015	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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Takeyoshi Kameyama, Takao Nakano, Hisashi Kikuta, Yuki Kurose, Kaoru Hasegawa, Takenori Sumiyoshi, Yuko Sekiguchi, Minoru Yambe, Yoshinao Sugai, Koji Kumagai, Tatsuya Komaru
2. 発表標題 NIRS-IVUS Guided PCI : Feasibility and Initial Results
3. 学会等名 The 29th Annual Meeting of the Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics CVIT 2020
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeyoshi Kameyama, Takao Nakano, Hisashi Kikuta, Yuki Kurose, Kaoru Hasegawa, Takenori Sumiyoshi, Yuko Sekiguchi, Minoru Yambe, Yoshinao Sugai, Koji Kumagai, Tatsuya Komaru.
2. 発表標題 A case of Lotus root-like appearance observed by OCT with unexpectedly low FFR value.
3. 学会等名 Asian Pacific Society of Cardiology Congress 2020 (APSC2020). (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 亀山剛義、菊田 寿、中野陽夫、長谷川薫、住吉剛忠、関口祐子、山家 実、菅井義尚、熊谷浩司、小丸達也
2. 発表標題 NIRS-IVUSガイド下で末梢塞栓を予測しニトロプルシドを冠注した1例
3. 学会等名 第168回日本循環器学会東北地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀山剛義、菊田 寿、中野陽夫、黒瀬裕樹、長谷川薫、住吉剛忠、関口祐子、山家 実、菅井義尚、熊谷浩司、小丸達也
2. 発表標題 FFR陰性のCAGから3ヶ月後に完全閉塞を来し、NIRS-IVUSガイド下でPCIを施行した1例
3. 学会等名 第46回日本心血管インターベンション治療学会東北地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀山剛義
2. 発表標題 新型NIRS - IVUSの有用性
3. 学会等名 Imaging and Physiology Oriented PCI Live Demonstration Course 2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀山剛義
2. 発表標題 新型NIRS-IVUSの可能性
3. 学会等名 岩手リアルワールドライブ (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀山剛義, 久保隆史, 猪野靖, 松尾好記, 北端宏規, 嶋村邦宏, 塩野泰紹, 片山陽介, 江守裕紀, 寺田幸誠, 赤阪隆史
2. 発表標題 OCTとNIRS-IVUSの組み合わせによる不安定プラークの同定に関する検討
3. 学会等名 第66回日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀山剛義
2. 発表標題 血管内イメージングについて - OCTとNIRS - IVUSの有用性 -
3. 学会等名 第34回東北心臓疾患研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀山剛義, 菊田寿, 中野陽夫, 長谷川薫, 住吉剛忠, 関口祐子, 山家実, 菅井義尚, 熊谷浩司, 小丸達也
2. 発表標題 Cypherステント留置後の再々狭窄をOCTと新型NIRS-IVUSでPCIした1例
3. 学会等名 第45回日本心血管インターベンション学会東北地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kameyama T, Kubo T, Akasaka T.
2. 発表標題 NIRS-IVUS guided PCI: Successful and unsuccessful cases.
3. 学会等名 Optics in cardiology 2017, 2017.4, Rotterdam, The Netherlands (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 亀山剛義, 久保隆史	4. 発行年 2018年
2. 出版社 株式会社メディアルファ、東京	5. 総ページ数 7
3. 書名 新しいNIRS-IVUSとその有用性. 特集PCIにおけるIVUS/OCTの活かし方2018前編, Coronary intervention 14 (2): 63-69, 2018.	

1. 著者名 亀山剛義, 久保隆史, 赤阪隆史.	4. 発行年 2017年
2. 出版社 科学評論社、東京	5. 総ページ数 4
3. 書名 近赤外線スペクトロスコープ. 循環器内科. 2017;81:5796-5799.	

〔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
研究分担者	久保 隆史 (Kubo Takashi) (30316096)	和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員 (24701)	
研究分担者	赤阪 隆史 (Akasaka Takashi) (70322584)	和歌山県立医科大学・医学部・特別研究員 (24701)	
研究分担者	猪野 靖 (Ino Yasushi) (00549793)	和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員 (24701)	
研究分担者	長岡 亮 (Nagaoka Ryo) (60781648)	富山大学・学術研究部工学系・准教授 (13201)	

	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
研究協力者	寺田 幸誠 (Terada Kosei)	和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員 (24701)	

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