

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09244

研究課題名（和文）大動脈解離に対する流体力学評価および病態バイオマーカーによる新規治療戦略の確立

研究課題名（英文）Establishment of Novel Therapeutic Strategies for Aortic Dissection Using Fluid Dynamics Evaluation and Pathophysiological Biomarkers

研究代表者

金 啓和（Kin, Keiwa）

大阪大学・医学系研究科・特任研究員

研究者番号：70532985

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）：B型大動脈解離の慢性期の瘤化・破裂が臨床的課題であり、その低侵襲かつ効率的な予後診断及び治療法のための研究を試みた。大動脈解離後、慢性期に径拡大する症例と高度には拡大しない症例があり、流体力学的さらに血液学的因子があると想定した。4D-MRIを用いて、拡大症例と比拡大症例を比較検討し、壁剪断応力の変化率ならびに渦度が大動脈の拡大に関与する可能性が示唆された。また、4D-CTにて大動脈の弾性率を非侵襲的にシミュレーション計測できるアプリケーションを開発し、実際の大動脈組織でその数値が確からしいことを検証した。血液学的因子についての検討はサンプル数が不十分であり、今後の課題となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大動脈解離を、4D-MRIを用いて血流状態を流体力学的に解析することを試み、遠隔期の大動脈拡大に寄与する因子の手がかりを得た。複合的な要素が関連することが推察されるが、解離により生じた通常とは異なる、大動脈の壁をずらすような力の大きな変化や、血液の渦が大動脈壁に何らかのストレスとなり、大動脈が拡大する可能性が示唆された。これは、治療の指標や目的として着目できる新たな指標となり得る。また、大動脈弾性率の非侵襲的な計測は大動脈の柔らかさとも言え、大動脈径縮小の可塑性の指標として期待できる。

研究成果の概要（英文）：The clinical problem of type B aortic dissection is aneurysm and rupture in the chronic phase, and we attempted to study minimally invasive and efficient prognostic diagnosis and treatment methods for this problem. We compared the enlarged aortic dissection cases with the ratio-enlarged cases using 4D-MRI, and suggested that the rate of change of wall shear stress and vorticity may be involved in the enlargement of the aorta. In addition, we developed an application for noninvasive simulation measurement of aortic elastic modulus using 4D-CT, and verified that the values were reliable in actual aortic tissue. The study of hematological factors was not conducted with a sufficient number of samples, and this remains an issue for the future.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：大動脈解離 4D-CT 4D-flow MRI 大動脈弾性率

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心臓から全身の臓器への血流を担う大動脈は外膜・中膜・内膜の3層構造からなり、その弾性により高圧をしなやかに受け止めている。しかし、過剰な高血圧や先天的要因などによって内膜に亀裂(エントリー)が生じ、大動脈解離という病態を発症することがある。エントリーから中膜層に長軸方向に血液が流入し、腹部大動脈レベルで再び本来の血流腔(真腔)に合流(リエントリー)する。これにより生じた新たな血流腔を偽腔とよび、3層構造が失われることによって大動脈が拡大する。上行大動脈に解離が及ぶA型解離は急性期に破裂する危険があり、緊急手術の適応となるが、下行大動脈末梢の解離であるB型解離は一般的に降圧安静治療の適応となる。しかし、遠隔期に瘤化および破裂を起こす症例が少なくなく、その予後は決して良いとは言えない。近年、人工血管とステントを組み合わせたステントグラフトを径カテーテル的に大動脈に内挿しエントリーを閉鎖する、thoracic endovascular aortic repair; TEVARの有効性がB型解離において大動脈縮小を誘導し、予後を改善することが報告されている。しかし、TEVARによるエントリー閉鎖後も偽腔拡大抑制が得られない症例も散見され、遠隔期の瘤拡大の流体力学的および生物学的メカニズムの解析が必要と考えられている。

2. 研究の目的

MRIやCTをもとに流体力学的解析を行い、遠隔期の瘤拡大予測をする試みがなされているが、いまだ臨床応用には至っておらず、4D-MRI/CTといった最新のモダリティによる流体力学的要因の解析を本研究の一つの目的とした。また、流体力学的アプローチのみならず付加的因子として、大動脈組織の状態が弾性率並びに径変化に関与すると考え、大動脈組織の微細な炎症や線維化に関与する可能性のある血液マーカー(miRNA)にも着目した。本研究の最終目的は非侵襲的な画像検査と大動脈壁の状態をより鋭敏に反映する血液マーカー検査を組み合わせることでB型解離及びその介入による将来的な大動脈変化を予測可能とし、有効性の高い治療大系を開発することである。

3. 研究の方法

1) 4D-MRI、4D-MDCTによる大動脈解離流体力学解析

大動脈解離の血流動態を検討する上で、エントリー・リエントリーの大きさおよび位置、瘤から起始する分枝などもパラメーターの一つとし、4D-MRIから測定された速度分布を元に各大動脈壁にかかる圧力や剪断応力を計算できるようにする。さらに大動脈壁の弾性率も一つのパラメーターとし、患者背景因子も加味し、その血行動態に一定期間暴露された際の大動脈の形態変化を予測できるようにする。さらには、エントリーや複数あるリエントリーを閉鎖する、もしくは拡大するなどの治療介入をシミュレーションし、その治療を行った際の将来の大動脈の形態変化を予測できるようにする。

2) 血液学的アプローチの癒合

大動脈解離で特異的に up regulate されている miRNA の網羅的に解析し、大動脈拡大に関与するマーカーを特定する。上記、MRI および CT による大動脈径拡大シミュレーションを組み合わせ、遠隔期の瘤径拡大を予防する治療戦略を構築する。

4. 研究成果

上記研究の基礎データとして、1) 4D-flow MRIによる大動脈解離血流解析、及び2) 4D-CTによる大動脈壁の弾性率の非侵襲的計測について研究を行った。血液学的アプローチについては、サンプル及びデータが十分に集積できず、今後の課題となった。

1) 4D-flow MRI を用いたB型解離の血流解析

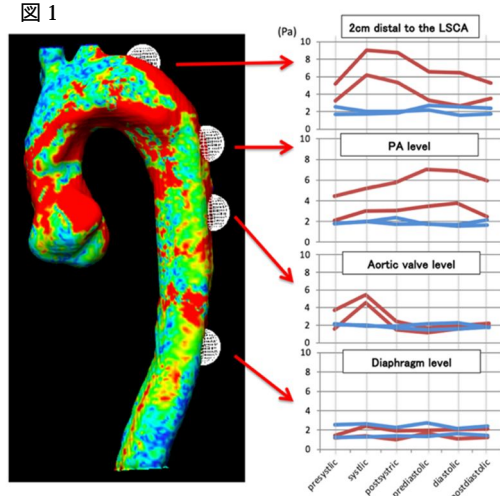
[方法]

偽腔開存型B型大動脈解離6例において4D-flow MRIを施行、解析を行った。急性B型解離発症後2週間以内に4D-flow MRIを撮影した。退院後、1、3、6ヶ月にCTでフォローを行い、5mm以上の拡大を認めたものを拡大群、拡大を認めないものを非拡大群と定義し拡大群(E群)3例、非拡大群(C群)3例に分けて比較検討した。Cardio Flow Station (Cardio Flow Design社)を用いて粘性係数 $0.004\text{Pa}\cdot\text{s}$ として解析した。計測項目としてWall Shear stress (WSS)の変化率、真腔血流量、偽腔血流量、真腔 velocity、偽腔 velocity、偽腔のVorticity(渦度)を計測し求めた(図1)。

[結果]

患者背景(E群 vs C群)は年齢(歳)57.0±14.7 vs 63.3±25.7 で男女比は 4:2 で有意差はなかった。4 D-flow MRI の解析においては、各時相での真腔血流量、偽腔血流量、真腔 velocity、偽腔 velocity では有意差を認めなかったが、収縮期での WSS の変化率(%) 233.7±51.5 vs 99.1±14.6 (P=0.037) と偽腔の Vorticity (渦度 m^3/s) $2.85 \times 10^{-3} \pm 0.44 \times 10^{-3}$ vs $1.62 \times 10^{-3} \pm 0.03 \times 10^{-3}$ (p=.039) で有意差を認めた。WSS や Vorticity (渦度) が遠隔期の瘤径拡大に関与している可能性、すなわち、B型大動脈解離において、偽腔の Vorticity(渦度) が大きく、収縮期での WSS の変化率が大きい症例は遠隔期に拡大する可能性が示唆された。この実験結果について、論文化を進めている段階である。

図 1

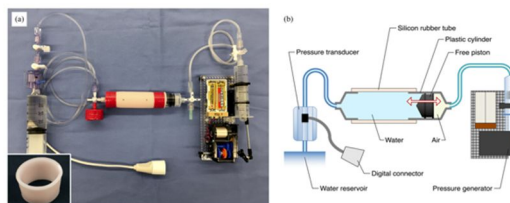


2) 4D-CT を用いた大動脈弾性率の非侵襲的計測

A) 非侵襲的計測のための理論構築の研究

方法：材料力学に基づく独自の理論式を構築し、シリコンゴムチューブの内腔に4つの圧力条件を与えながら CT 撮影を行い(図2)撮影した画像を用いて理論上の弾性率を計算した。一方で実際の弾性率を引張荷重試験により測定し、それらと比較した。

図 2



結果：CT 画像から求めた弾性率(正確には区間弾性率、単位 MPa)は、4つの圧力条件においてそれぞれ中央値と 25%/75%四分範囲が、0.525 [0.524, 0.527], 0.524 [0.520, 0.524], 0.520 [0.515, 0.523], 0.522 [0.516, 0.532] となった。

引張試験での対応する条件での測定値は、それぞれ 0.548 [0.539, 0.566], 0.535 [0.528, 0.553], 0.526 [0.513, 0.543], 0.523 [0.508, 0.530] であった。これらの結果は、それぞれ 4.2%、2.1%、1.1%、0.2% の誤差を示すものであった。

結論：本研究で導いた理論式は、生理的圧力条件下におけるシリコンゴムチューブの区間弾性率を CT 画像上で良好に推定できたとと言える。導出した理論式では弾性率に加えてひずみエネルギーも求めることができ、さらに計算に必要な情報は医療現場でよく使われる臨床パラメータ(圧力、直径、壁厚)である。大動脈疾患のより良い予測因子を検討する上で本研究の手法が役立つと考えられる。この成果は IEEE Trans Biomed Eng. で掲載に至った。

B) 大動脈組織を用いた理論値の符合検証の研究

大動脈解離の病態の理解には、大動脈壁の弾性率を始めとする機械的特性に関する検討が必要である。機械的特性の測定には、実際に採取した手術検体を用いる報告が多いが、検体採取を行わずに非侵襲的に機械的特性を測定する方法には確立されたものがない。そこで、4D-CT を用いて弾性率を非侵襲的に測定する方法の検討を行った。

[方法]

手術で採取した上行大動脈壁を短冊状に切り出し(図3)、引張試験を行った。引張試験の荷重と変位から応力・ひずみ曲線を算出し、患者の術前血圧の収縮期と拡張期圧に相当する範囲の傾きを弾性率として算出した。また、同一症例の 4D-CT のうち、1 心拍を時間軸で 10 等分した各位相の画像を使用し、これまでに当科白川らが報告した理論式(Shirakawa T, et al., IEEE Trans Biomed Eng. 2021 Dec;68(12):3543-3553.)を使用して弾性率を算出した(図4)。算出した両者の弾性率について、その相関を検証した。

図 3

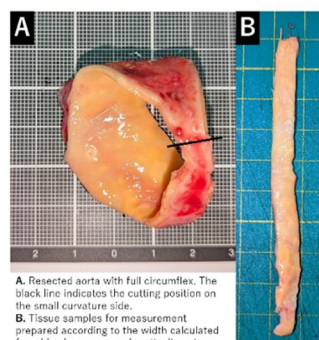
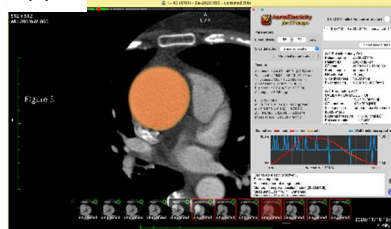


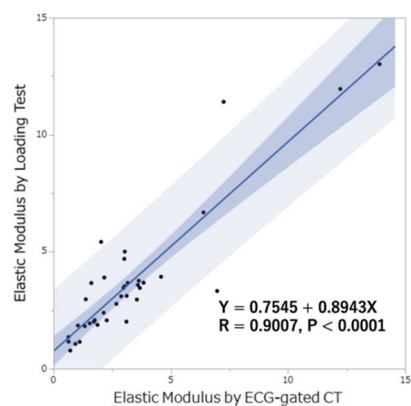
図 4



[結果]

上行大動脈が採取可能であった 37 例の症例に対して、それぞれの手法で弾性率の測定を行った。両者の相関係数 = 0.9007 であり、高い正の相関を示していた(図 5)。弾性率については、大動脈解離のリスク因子として有用であると報告されており、非侵襲的な測定が可能となることでさらなる知見の蓄積が期待できる。特に、弾性率の経時の変化を計測可能にする点においてこれまでの測定方法とは一線を画しており、弾性率の変化が治療方針の決定に寄与する可能性がある。この実験結果について、論文化を進めている段階である。

図 5



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shirakawa Takashi, Kuratani Toru, Yoshitatsu Masao, Shimamura Kazuo, Fukui Shinya, Kurata Akira, Koyama Yasushi, Toda Koichi, Fukuda Ikuo, Sawa Yoshiki	4. 巻 68
2. 論文標題 Towards a Clinical Implementation of Measuring the Elastic Modulus of the Aorta From Cardiac Computed Tomography Images	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IEEE Transactions on Biomedical Engineering	6. 最初と最後の頁 3543 ~ 3553
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/TBME.2021.3077362	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0件

〔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
研究分担者	島村 和男 (Shimamura Kazuo) (10507205)	大阪大学・医学系研究科・准教授 (14401)	
研究分担者	政田 健太 (Kenta Masada) (60770584)	大阪大学・医学部附属病院・特任助教 (14401)	削除：2021年2月9日
研究分担者	倉谷 徹 (Toru Kuratani) (90448035)	大阪大学・医学系研究科・特任教授 (14401)	

	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	白川 岳 (Shirakawa Takashi)		

6. 研究組織（つづき）

	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	横田 純己 (Yokota Junki)		
研究協力者	中川 敬也 (Nakagawa Takaya)		

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