

令和 5 年 6 月 25 日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17527

研究課題名（和文）数値流体力学血流解析による早期ステント被覆と新生動脈硬化の機序解明と治療最適化

研究課題名（英文）Computational Fluid Dynamics Blood Flow Analysis to Investigate Mechanisms of Early Stent Coverage and Neointimal Hyperplasia and Optimize Treatment

研究代表者

宮崎 要介（Miyazaki, Yosuke）

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70771781

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：冠動脈血流解析の技術の確立、向上のためまずは冠動脈瘤の血流解析を行い、冠動脈瘤による急性心筋梗塞発症の要因解析を行った。この検討では冠動脈血流低下、Recirculation flowが観察された。Wall shear stress 0.2Pa以下で定義したExtremely low wall shear stressが全ての症例で観察された。冠動脈血流の低下、Recirculation flowは正常冠動脈症例では認められず、急性心筋梗塞発症要因である可能性が示唆された。本技術を用いて今後はステント留置後のフローシミュレーションを行う予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではまず冠動脈血流解析を冠動脈瘤患者に行った。このことで冠動脈瘤内の血流低下やExtremely low wall shear stressの部位の存在が明らかになった。このような解析はこれまでに行われたことはなく、冠動脈瘤を原因とする急性心筋梗塞の原因の解明に役立つ可能性がある。また、冠動脈瘤をもつ患者の心筋梗塞発症抑制のためにどのような薬物療法を行うことができるかが解明することができれば新たなエビデンスを作ることができる。また今回確立した技術を用いて冠動脈ステント留置術後の血流解析を行うことで最適な冠動脈ステント留置術後の抗血栓療法に役立てることができる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：To establish and improve the technique of coronary artery flow analysis, we first analyzed blood flow in coronary artery aneurysms, and then analyzed the causes of acute myocardial infarction due to coronary artery aneurysms. In this study, we observed decreased coronary artery blood flow, recirculation flow, and extreme low wall shear stress (defined as wall shear stress of 0.2 Pa or less) in all cases. The low coronary artery blood flow and recirculation flow were not observed in normal coronary artery patients, suggesting that they may be factors in the development of acute myocardial infarction. We plan to use this technique to simulate flow after stenting in the future.

研究分野：冠動脈血流解析

キーワード：冠動脈血流解析 CFD 冠動脈瘤 shear stress

1. 研究開始当初の背景

冠動脈インターベンションの課題は、ステント内再狭窄、ステント血栓症、遠隔期新生動脈硬化、抗血小板薬二剤併用療法の早期終了である。これらを解決するために第3世代の冠動脈ステントが開発され、各種ステントには特徴的な技術が搭載された。我々は抗血小板薬二剤併用療法の早期終了と晚期再狭窄の抑制に効果的な因子は何かを明らかにするために、各種ステント留置後の状態に関する画像データを元に血管の状態をモデル化し、数値流体力学解析によりフローシミュレーションする抗血小板薬二剤併用療法の終了タイミングを決定するための客観的指標づくりに貢献することを目的とした。

2. 研究の目的

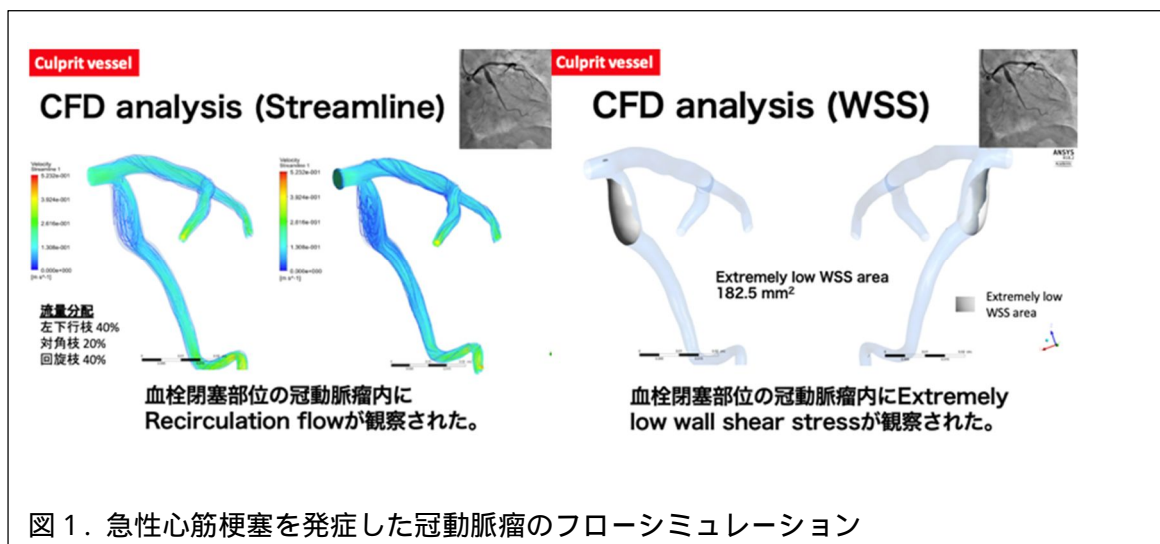
研究開始に際し、フローシミュレーション技術を用いて冠動脈瘤の冠動脈血流解析を行うことで、冠動脈フローシミュレーション技術の確立向上とともに冠動脈瘤による心筋梗塞発症要因の解析をまず最初の目的とした。続いて、本研究では、各種ステント留置後の状態に関する画像データを元に血管の状態をモデル化し、数値流体力学解析によりフローシミュレーションすることで、早期新生内膜、遠隔期新生動脈硬化の機序を解明し、抗血小板薬二剤併用療法の終了タイミングを決定するための客観的指標づくりに貢献することを目的とした。

3. 研究の方法

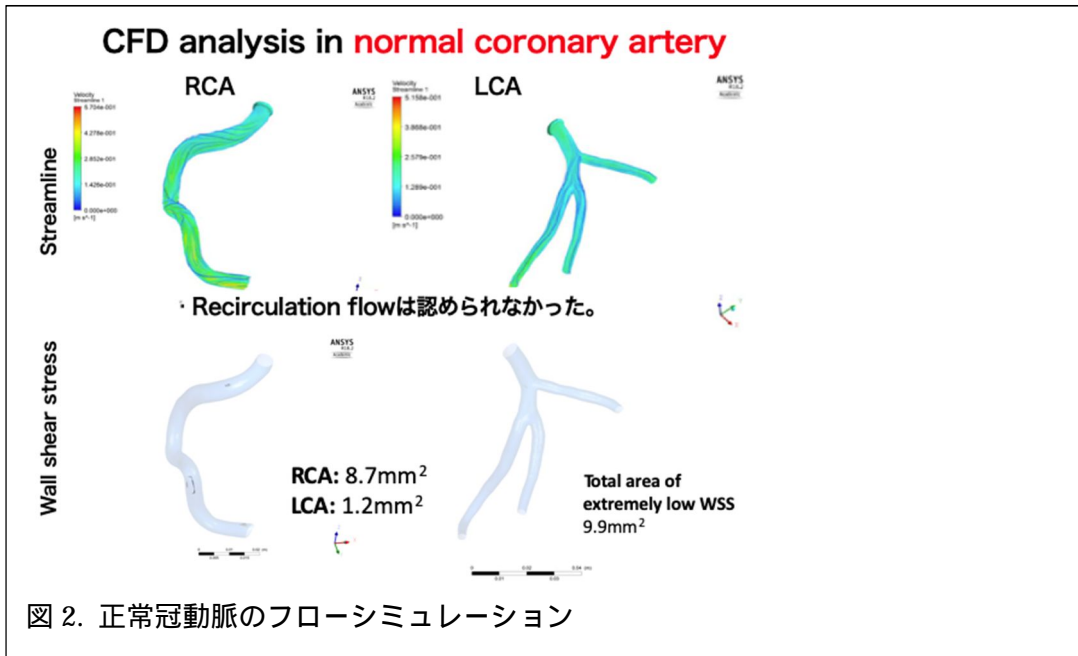
急性心筋梗塞を発症した冠動脈瘤患者のCTデータを基にフローシミュレーションを行い冠動脈血流解析をおこなう。また正常冠動脈、急性心筋梗塞を発症していない心筋梗塞患者のCTデータを基にしたフローシミュレーションでの血流解析も行った。次段階として本研究は多施設で治療時とフォローアップの冠動脈造影、光干渉断層法(optical coherence tomography: OCT, optical frequency domain imaging: OFDI)画像、冠血流予備比、定量的冠血流予備量比を収集することで研究を行う。血管内画像解析ではPCI1ヶ月後と2年後のOCT/OFDI画像解析を行い、ステントストラット早期被覆、遠隔期新生動脈硬化の検討を行う。数値流体力学解析ではOCT/OFDI画像、冠動脈造影法に基づく新しい冠動脈数値流体力学(Computational fluid dynamics: CFD)解析の確立を行う。

4. 研究成果

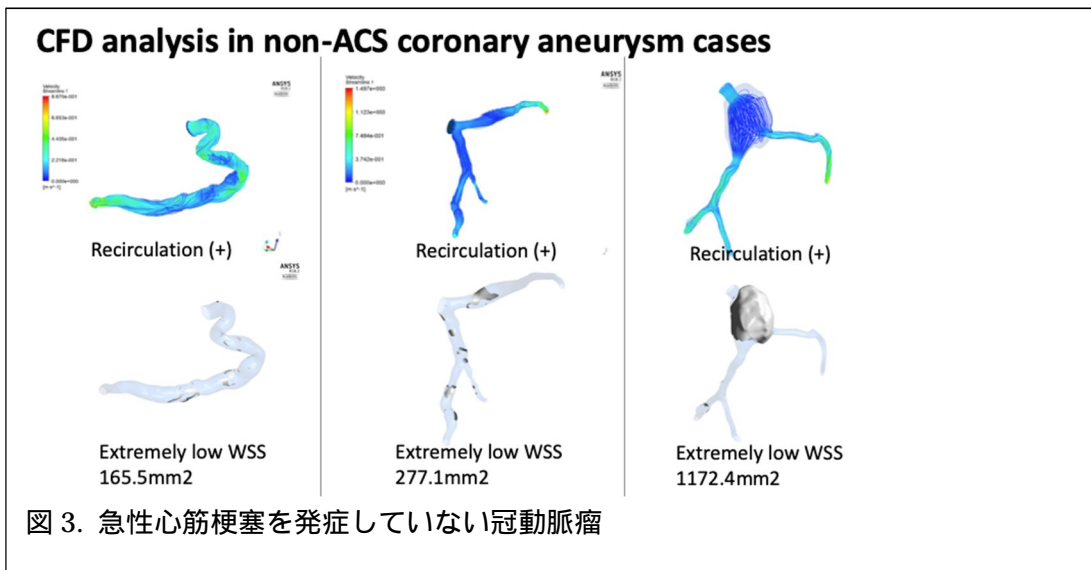
(1)冠動脈瘤を伴う急性心筋梗塞患者における冠動脈血流の数値流体力学解析を行った。急性心筋梗塞に対する冠動脈形成術後に行った冠動脈CTを用いて解析を行った。期間中6例の冠動脈瘤を原因とする急性心筋梗塞症例の数値流体力学解析が可能であった。冠動脈血流の低下、Recirculation flowが観察された。Wall shear stress 0.2Pa以下で定義したExtremely low wall shear stressが全ての症例で観察され、そのareaの中央値は129.0 (56.7-381.2) mm²であった。図1に代表的な症例を提示する。



(2)正常冠動脈3例で同様の解析を行ったところ、8.7 (0.0-.) mm²であった。そのため、Extremely low wall shear stress areaは急性心筋梗塞発症のリスク因子となる可能性が考えられた。図2に代表的な症例を提示する。



(3)冠動脈瘤を伴うが心筋梗塞を発症していない場合も Extremely low wall shear stress area は 277.1 (165.5-277.1) mm² であった。この知見は冠動脈瘤により Extremely low shear stress area の高値になるが、急性心筋梗塞を発症していない症例でも高値になることが示唆された。図 3 に代表例を提示する。



冠動脈瘤は 頻度が低く症例数は少ないがさらに本研究を進めることにより冠動脈瘤患者の心筋梗塞発症の要因を発見できる可能性が示唆された。また血流低下による血栓形成を抑制するために抗凝固療法が適切か、抗血栓療法が適切であるかの因子も考察できる可能性を考えている。この知見はこれまでに論文発表されたことのないデータであり冠動脈瘤による心筋梗塞発症や薬物療法検討を行うにあたり貴重なデータとなり得る。CT における冠動脈数値流体力学解析を進めるにあたり冠動脈 CT における分岐部解析、Quantitative Flow Ratio(QFR)を用いて coronary physiology を評価から、最適な冠動脈治療後の抗血栓療法の治療法最適化の解明を続ける。

次段階として本研究は血管内画像解析では PCI1 ヶ月後と 2 年後の OCT/OFDI 画像解析を行い、ステントストラット早期被覆、遠隔期新生動脈硬化の検討を行う予定である。コロナ禍による影響があり他施設前向き研究が行いづらい環境があったが、COVID19 が 5 類になったことにより研究が晋ことが期待される。

(4)また研究を進めるにあたり CT における冠動脈分岐部角度が明らかになった。また、その分岐角度と OCT の側枝入口部描出パターンが明らかになった。冠動脈分岐部の 3 つの角度、すなわち proximal main vessel と distal main vessel で形成される main bifurcation angle (Main BA)、proximal main vessel と side branch で形成される distal bifurcation angle (Proximal BA)、distal main vessel と side branch で形成される distal bifurcation angle (Distal BA) を測定した(図 4)。

CTの分岐角度計測方法

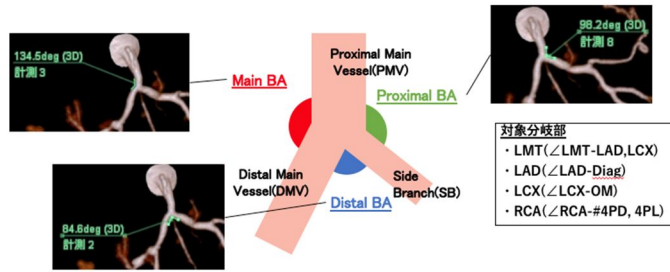


図 4. 分岐角度計測方法

それぞれの測定値の中央値は Main BA は 142.9 度、Proximal BA は 132.8 度、Distal BA は 62.4 度であった。左主幹部では Main BA 138.3 度、proximal BA 125.7 度、distal BA 67.0 度、左前下行枝と対角枝の分岐角は Main BA 150.9 度、proximal BA 135.2 度、distal BA 54.7 度であった。左主幹部では Main BA が小さく、Proximal BA が小さい結果であった。これらの分岐部が光干渉断層法でどのように観察されるかを評価した。3 次元光干渉断層法では分岐部を平行型と垂直型に分類できる。この方法では左主幹部の 60%、左前下行枝の 37%が垂直型の分岐型であった。この垂直型を予測する角度を ROC 曲線を用いて検討したところ Distal BA が AUC 0.910 と最も精度よく予測することができ、そのカットオフ値は 60.3 度であった(図 5)。この治験は今後の冠動脈血流解析における重要な知見になるものと期待される。

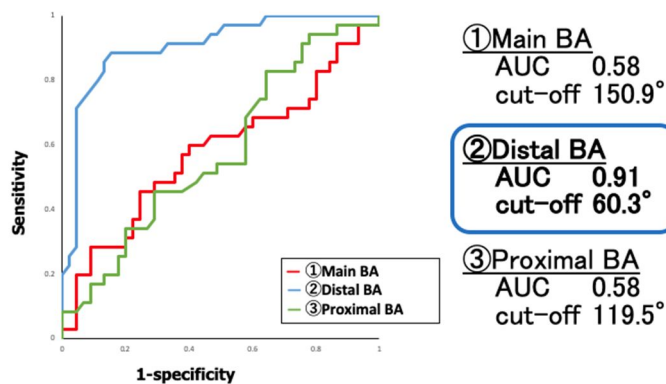


図 5. 垂直型を予測する角度の ROC 曲線

(5)本研究では Quantitative Flow Ratio(QFR)を用いて coronary physiology を評価する予定である。QFR は 5 フレンチ以上の冠動脈造影カテーテルを用いた冠動脈造影画像を用いて解析を行うことが推奨されているが、実臨床では 4 フレンチカテーテルを用いた冠動脈造影が広く行われている。しかしながら、4 フレンチカテーテルを用いた冠動脈造影画像で解析した QFR の診断精度には十分なデータがないため、4 フレンチカテーテルを用いた QFR の診断精度を評価する必要があった。4 フレンチカテーテルによる冠動脈造影画像から計測した QFR とゴールドスタンダードである冠血流予備比(Fractional flow reserve: FFR)FFR を比較する 検討を行った。49 例の検討から、4 フレンチカテーテルで求めた QFR の Accuracy 83.7%, Sensitivity 84%, Specificity は 83.3%であった。Mean difference は 0.017, Standard deviation は 0.071 であった。この診断精度は、これまでに発表された通常の方法での QFR(5 フレンチ以上のカテーテルを用いた QFR)と同等であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小野寺咲乃、宮崎要介、藤村達大、竹中仁、赤瀬英亮、岡村誉之、矢野雅文
2. 発表標題 3D-OCTにおける側枝入口部描出パターンと冠動脈CT上の分岐角度の関係
3. 学会等名 第27回日本心血管インターベンション治療学会 中国・四国地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yosuke Miyazaki
2. 発表標題 Diagnostic Accuracy of Quantitative Flow Ratio Derived from Coronary Angiography Acquired with Four French Catheter
3. 学会等名 日本循環器学会総会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎要介
2. 発表標題 4Frカテーテルを用いた冠動脈造影から解析したQuantitative flow ratio (QFR)の診断精度の検討
3. 学会等名 第31回 日本心血管画像動態学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yosuke Miyazaki
2. 発表標題 Impact of Extremely Low Wall Shear Stress in Coronary Aneurysm in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Comparison With Normal Coronary Arteries
3. 学会等名 TCT2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yosuke Miyazaki
2. 発表標題 Impact of low wall shear stress in coronary aneurysm in patients with STEMI
3. 学会等名 EuroPCR2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮崎要介
2. 発表標題 冠動脈瘤と心筋梗塞 数値流体力学解析からの考察
3. 学会等名 心臓病学会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yosuke Miyazaki
2. 発表標題 Computational flow simulation of coronary aneurysm in patients with ST-segment elevation myocardial infarction
3. 学会等名 日本循環器学会2019
4. 発表年 2019年

〔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
---------	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------