

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 3 月 31 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22590798

研究課題名（和文） 冠動脈粥腫破綻機序を解明するための三次元破壊力学手法による独自の解析と治療法開発

研究課題名（英文） Three-dimensional stereoscopic approach with fracture dynamics to coronary plaque rupture in patients with acute coronary syndrome.

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（和文）：急性冠症候群の主原因は冠動脈粥腫の破綻とそれに続く血栓形成である。しかしながら、粥腫破綻の機序や態様には不明な点が多い。本研究では血管内イメージングを用いて破綻した粥腫を撮像し、その3次元画像を構築して、急性冠症候群を発症した破綻と、無症候性に終わった群に分けてその違いを決定している立体幾何学的特徴を抽出した。3次元破綻像は、shoulder type, longitudinal type, oval type, tunnel type, multiple type に大別されるが、急性冠症候群を発症するタイプには longitudinal type が多いことが判明した。粥腫の破綻の様式の違いにより、その後の臨床像が大きく異なることが判明し、粥腫の不安定性の評価や新しい治療法を考案するために重要な基盤を形成した研究成果であった。

研究成果の概要（英文）：Rupture of coronary atheroma with subsequent thrombosis is the major cause of acute coronary syndrome. However, exact mechanism of plaque rupture is still unclear. This study was to investigate three-dimensional stereoscopic characteristics to determine whether it leads to acute coronary syndrome or to just a silent rupture, using intravascular imagings. Three dimensional intravascular ultrasound revealed that stereoscopic pattern of atheroma rupture can be classified as shoulder type, longitudinal type, oval type, tunnel type, or multiple type. In our study, longitudinal type was more frequent in patients with acute coronary syndrome compared to silent rupture group. This study therefore suggested that pattern of plaque rupture might determine the prognosis of patients, upon which new insight into mechanism of atherosclerosis, into a new way of assessing plaque vulnerability, or into novel development of therapeutic strategy can be based.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 22 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
平成 23 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
平成 24 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

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：臨床心血管病態学

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。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)ならびに光干渉断層法(以下 OCT)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、OCT は深達度はそれほど望めないが、IVUS の 10 倍の分解能を有する近赤外線を用いた検査法である。IVUS においては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、IVUS、OCT とも「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必要な情報をすべて得られるレベルには至っていないこと、
などがあげられる。

試験開始時期において、粥腫破綻の機序の完全な力学的解明や、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。この研究での成果があがれば、急性冠症候群の機序の理解が大きく進み、生体イメージングの全く新しい未来が約束されることになる。

2. 研究の目的

本研究の目的は

1) 冠動脈粥腫の破綻は力学的なカストロフィーの結果であるとの考え方に立ち、3 次元の破壊力学手法を用いて、粥腫破綻における粥腫の幾何学的構造や組織性状の変化の包括的力学的側面を、破綻した粥腫について血管内イメージングから得られた実データより検証し、粥腫破綻の正確な機序を解明すること、

2) その成果の上、粥腫の易破綻性を数値的に正確に表すことのできる全く新しい定量的イメージング法を確立し、破綻を未然に防ぐ治療法を発見する基盤を形成することにある。

3. 研究の方法

1) 粥腫の破綻像についてのデータ収集：血管内エコー法装置 Boston Scientific 社製 Galaxy2 または iLab (現有)、ならびに LightLab 製血管内光干渉断層装置 (現有) を用いて、あらかじめ同意を取った粥腫破綻を認める患者についてその破綻像を末梢から連続的に自動引き抜き装置で引き抜きながら短軸断面断層像を収集した。血管内イメージングは前者は超音波、後者は近赤外線を用いて、血管壁の断面の断層像を得るものである。超音波は音響インピーダンスの異なる物質の境界面、そして近赤外線は屈折率の異なる物質の境界面において、これらのパラメータの差の程度によって強度が決まる反射波が形成され、イメージングカテーテルに戻ってくるわけであるが、血管内イメージングはその信号を反射点までの距離に応じて反射波の強度に基づいて画像化したものである。血管内の局所の収縮を避けるために、あらかじめニトログリセリンを冠動脈注入した。粥腫については、明らかに破綻しているものをエントリーし、その後、急性冠症候群を発症した群とそうでなかった群に分割した。

2) 上記で得られた画像を適正なフォーマットに変換した後、3 次元画像構築ソフト AVIZO や Realia を用いて破綻粥腫の立体像を画像構築した。

3) その破綻像は患者によって実に様々な形状を呈しているが、それを 3 次元幾何学的に分類を試みた。

4) こうして得られた独自の分類法で急性冠症候群が発生しやすい破綻の態様は何かを統計解析によって浮き彫りにすることである。

5) 急性冠症候群を発症しやすい粥腫破綻の幾何学形状を明らかにし、そのような破綻をしないようにするためにどうすればよいのか、急性冠症候群の予防や治療に結びつく新しい診療方針の基盤をつくることを試みた。

4. 研究成果

合計 99 名の患者について、血管内イメージングを用いて粥腫破綻像を観察した。患者の内訳は以下の通りである。

性別	男性 82 名 (82.8)
年齢	65±9.3
BMI	23.8±3.4
高血圧	65 (67.0)

喫煙	51 (58.0)
糖尿病	36 (37.1)
高コレステロール血症	19 (19.6)
急性冠症候群のタイプ	
ST 上昇型	54 (54.5)
非 ST 上昇型	21 (21.2)
無症候性	24 (24.2)
冠 動 脈 枝 LAD/LCX/RCA/LMT	46 / 14 / 34 / 5

人数 (%) または平均±SD として表示

次にこれらのプロフィールについて急性冠症候群発症群 (ACS 群 n=75) と非発症群 (SPR 群 n=24) の間で比較検討した。

	ACS n=75	SPR n=24	p
男性	59 (78.7)	23 (95.8)	0.2679
年齢	63.4±9.4	69.6±7.2	0.0003*
BMI	23.8±2.9	23.7±4.7	0.0734
高血圧	49 (65.3)	23 (95.8)	0.1125
喫煙	35 (46.7)	16 (66.7)	0.0018*
糖尿病	21 (28.0)	15 (62.5)	0.3746
総コレステロール値	191±37.7	172.0±27.5	0.1592

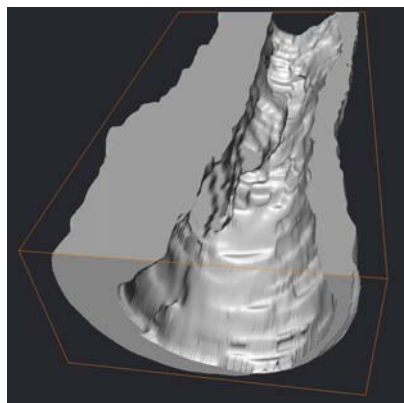
すなわち、2 群間において、ACS 群では、より若年齢である喫煙者が多かった。これらのプロフィールのもと、全 99 病変について血管内エコー像をもとに、AVIZO を用いて 3D 画像を構築した。1 画像につき、計算・構築には 4～5 時間要した。

これらの解析の結果、3D 的にプラークの破綻は以下のように分類された。

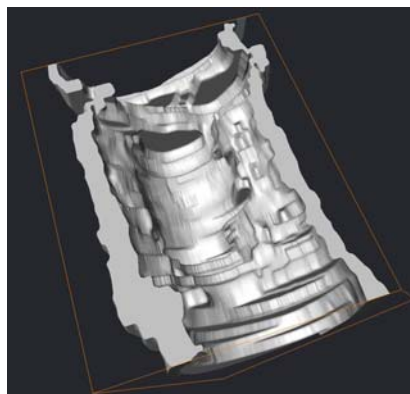
- ① shoulder type: プラークの肩領域が綻し、線維性被膜の断端が残存しているタイプ



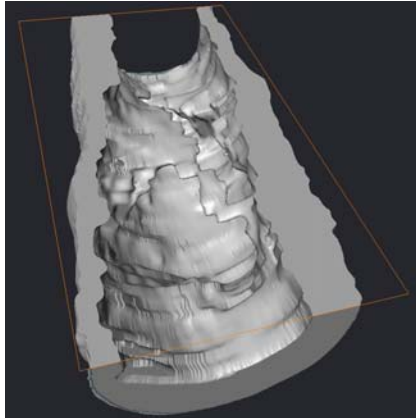
- ② longitudinal type
長軸にそって峡谷様に破綻しているタイプ



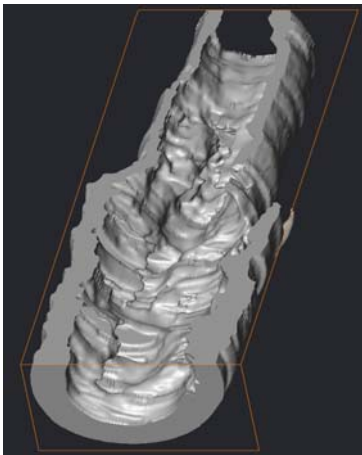
- ③ oval type
卵円様で大きく広がるように破綻しているタイプ



- ④ tunnel type with fibrous cap bridge
fibrous cap が橋架様となっていて、破綻潰瘍部がトンネル状になっているタイプ



- ⑤ multiple type : 隣接する複数箇所破綻がみられるタイプ



これらのタイプの内訳は2群間で以下のとおりとなった。なお重複がある。

タイプ	ACS n=75	SPR n=24	p
①	45 (60.0)	16 (66.7)	0.7487
②	49 (65.3)	5 (20.8)	0.0144
③	24 (32.0)	15(62.5)	0.8391
④	14 (18.6)	4 (16.7)	0.9989
⑤	10 (13.3)	1 (4.2)	0.9667

例数 (%) で表示。

p 値は2群間での頻度の比較の結果を示す。

以上より、長軸方向に長く破綻するタイプが急性冠症候群発症に他のタイプよりも強

く関与していることが示唆された。これは多変量解析でも同様のことが示された。そして長軸にそって長いタイプの破綻の形状を数値化すること、ならびに長軸に長く破綻しやすいタイプ、たとえば脂質コアの分布が長軸に長くみられるプラークの破綻は急性冠症候群の発症に関与していることが示唆された。これらの成果を踏まえて、新しい治療法を開発する基盤が形成された。

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6件)

- ① 廣 高史, 3D で表現する冠動脈内イメージングの展望、映像情報メディカル、査読無、45 巻、2013、230-233
- ② 廣 高史, Three stars of the constellation of color intravascular ultrasound in the space of tissue characterization of coronary plaque. Journal of Cardiology, 査読無、61 巻、2013、186-187
- ③ 廣 高史, 次世代循環器画像診断、治療の展望 3D 血管内プラークイメージング、心臓血管画像 MOOK、査読無、4 巻、2011、18-21
- ④ 廣 高史, 【冠動脈病変の可視化と治療-IVUS・OCT・CT・MRI-】 識る : IVUS による vulnerable plaque 評価はどこまで可能か。Heart View、査読無、15 巻、2011、660-665
- ⑤ 廣 高史, 虚血性心臓病診療における画像診断の進歩 血管内イメージングからみたプラーク破綻のメカニズム、循環器専門医、査読無、19 巻、2011、211-219
- ⑥ 廣 高史, 【不安定プラークをどう見つけ、どう治療する】 不安定プラークを三次元から見る Heart View、査読無、17 巻、2011、49-53

[学会発表] (計7件)

- ① 廣 高史 Three-dimensional Intravascular Plaque Imaging: Update and Future Perspectives. 第77回日本循環器学会学術集会(JCS2013), 2013年3月16日, 横浜
- ② 廣 高史 シンポジウム「世界の潮流を知る : 心血管イメージング技術の将来を探る : 3D 血管内イメージング」第23回心血管画像動態学会、2013年1月26日、東京
- ③ Yusaku Fukumoto, Yuji Kamikawa, Takafumi Hiro, Fusion Imaging of Intravascular Ultrasound and Multi-Detector Computed Tomography: A Novel Technique of Tissue Characterization of Coronary Plaques. Circulation. 2012;126:A13103. AHA2012, 2012年11月13日、Los Angeles, USA.
- ④ 廣 高史, Mechanism of coronary plaque rupture assessed by integrated

three-dimensional intravascular imaging.
第 75 回日本循環器学会学術集会(JCS2011),
2011 年 8 月 3 日,横浜

- ⑤ 廣 高史 New IVUS Three-dimensional Intracoronary Imaging～その臨床的有用性の検討～、第 58 回日本心臓病学会学術集会、2010 年 9 月 18 日、東京
- ⑥ 廣 高史 New IVUS Technology: Integrated Intravascular Imaging、CVIT2010、2010 年 8 月 24 日、仙台
- ⑦ 廣 高史、Accuracy, Reliability and Limitation of Current Plaque Imaging Technology: Intravascular Ultrasound 第 42 回日本動脈硬化学会学術集会、2010 年 7 月 16 日、岐阜

6. 研究組織

- (1) 研究代表者: 廣 高史 (TAKAFUMI HIRO)
日本大学・医学部・准教授
研究者番号 : 10294638

- (2) 研究分担者
()

研究者番号 :

- (3) 連携研究者
()

研究者番号 :