

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461093

研究課題名(和文) 独創的3次元血管内イメージング流体解析による急性冠症候群発症機序解明と治療法開発

研究課題名(英文) Three dimensional geometrical and fluid-dynamical analysis of coronary plaque rupture as a cause of acute coronary syndrome versus silent plaque rupture.

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：急性冠症候群(ACS)の主因は、冠動脈粥腫の破綻とそれに伴う血栓形成であるとされているが、逆に冠動脈粥腫の破綻が必ずしもACSを発症するわけではない。本研究ではACSを発症する粥腫の破綻と発症しない破綻との間でどのような違いがあるのかを検討した。3D血管内エコー法による検討により、血管長軸に沿って長細く広がり、かつ末梢側に線維性被膜の断端が残存する破綻であるほどACSが発症しやすいことがわかった。流体力学的シミュレーションの結果、そのような破綻は、そうでない破綻に比し、有意に血流の乱れが生じ、引き続いて起こる血栓形成が形状的にも流体力学的にもより起こりやすい可能性があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study compared the geometrical and hemodynamical features between coronary plaque ruptures that provoked acute coronary syndrome(Group A, n=75) and silent plaque ruptures (Group S, n=24) with using 3D intravascular ultrasound images. The shape of rupture orifice was more longitudinal in Group A (Group A vs. Group S: 59% vs. 29%, p=0.012), whereas it was more oval in Group S. The configuration of fibrous cap residuals had a wide variety: 1) shoulder fissure pattern, 2) flow-disturbing fibrous flaps (88% vs. 71%, p=0.047), and 3) fibrous cap bridge. The combination of longitudinal orifice and flow-disturbing flaps was significantly more frequent in Group A than Group S (57% vs. 21%, p=0.002). According to a computer simulation of blood flow, plaque ruptures in Group A had a significant flow disturbance compared to that in Group S. In conclusion, plaque rupture that provokes acute coronary syndrome has specific geometrical and hemodynamic features compared to silent plaque rupture.

研究分野：循環器内科学

キーワード：急性冠症候群 動脈硬化 プラーク破綻 血管内イメージング 流体力学

1. 研究開始当初の背景

(1)不安定狭心症、心筋梗塞など、急性冠症候群(ACS)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。ACSは一旦発症すると、急性期には今尚高い致死率を呈し、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は極めて重要な課題である。

(2)破綻しやすい粥腫は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がみられやすい事が報告され、種々の血管内イメージングの登場により、それらがある程度同定できるようになった。しかしながら、粥腫破綻の中には血栓が少量しか形成されず無症候性に終わるものから、血栓により完全閉塞を来して急性心筋梗塞を起こしたり、その一歩手前の不安定狭心症を発症するものまで、さまざまな転帰をとることが示されるように ACS を実際に発症しやすい粥腫なのかどうかをあらかじめ同定する方法は大きな限界が指摘されていた。

2. 研究の目的

(1)血管内イメージングを用いて冠動脈破綻像の3次元データを収集すること、

(2)そのデータから流体解析ソフトを用いて血流のシミュレーションを行い、ACSを発症したものとそうでないものを比較検討してACSを発症する破綻はどのようなものかを流体物理学的に解明すること、

(3)ACSを実際に発症しやすいプラークを破綻前に同定して2次予防を含めたACSの治療指針を提唱することにある。

3. 研究の方法

(1)血管内エコー法装置 Boston Scientific社製 Galaxy2 ならびに iLAB を用いて、心臓カテーテル患者において認められた破綻粥腫の画像データを3D構築ができるように連続デジタル画像として収集する。

(2)収集したデータを ACS 発症したもの、発症しなかったもの2群に分け、まず定性的に形状の違いを検討する。

(3)次に、破綻した粥腫の潰瘍部にシミュレーションにより血流を通し、ACS 発症群と非発症群との間で血流パターンにどのような差があるかを検討する。シミュレーションにおいては、血管腔内を細かい空間単位に分け、それぞれの単位(液体単位)の血管長軸方向の血流速度にどのような分布が形成されているかを図示し、その分布が2群間でどのように違うのかを検討する。

(4)結果的にそのような血流パターンの違いを生む粥腫潰瘍の形状、ひいてはそのような破綻を起こす粥腫とは元々どんなものなのかを推定する。

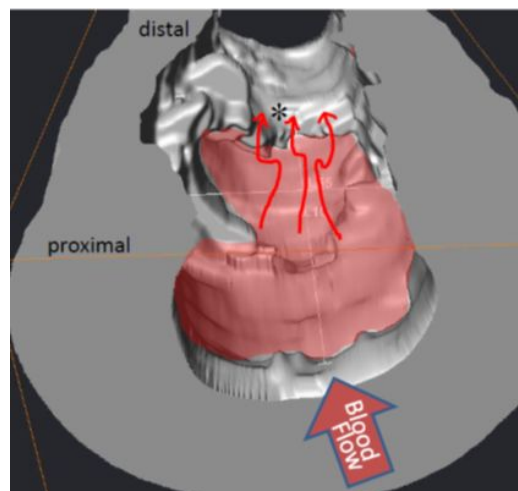
4. 研究成果

(1)対象患者のプロフィールは以下のとおりである。

明らかな粥腫の破綻を認めた 99 症例中、75 例は ACS 発症群、24 例が非発症群であった。うち、51 例は左冠動脈前下行枝、34 例が右冠動脈、14 例が回旋枝に破綻を認めた。ACS 発症群のうち、54 例が STEMI、21 例が NSTEMI である。2 群間で、性別(Male, ACS 発症群 vs. 日発症群、以下順序は同じ: 83% vs. 79%, $p=0.052$), body mass index (23.8 ± 2.9 vs. 23.7 ± 4.7 , $p=0.879$), 高血圧 (65% vs. 67%, $p=0.905$), 喫煙歴(47% vs. 67%, $p=0.088$) and 総コレステロール値 (191 ± 38 mg/dl vs. 172 ± 28 mg/dl, $p=0.159$) に有意差はなかった。しかしながら、非発症群は発症群に比し、有意に高齢で (63 ± 9 y.o. vs. 70 ± 7 y.o., $p=0.004$)、糖尿病罹患率が高かった (28% vs. 63%, $p=0.002$)。検査当時の服用薬については、statin, anti-platelet agents, anti-coagulants, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin-receptor blockades, calcium blocker, and beta-receptor antagonists は 2 群間に差異はなかった。糖尿病薬については非発症群の方が多く服用していた。

(2)粥腫の破綻については、定性的には、長軸に長いもの(longitudinal type: 長径>短径×2)と、卵円状のもの(oval type 長径短径×2)があった。また、偏心性プラークの肩領域が主として破綻しているもの(shoulder fissure type)と、線維性被膜が橋のように残っているもの(bridging type: 言い換えれば、複数の潰瘍口があり、それが線維性被膜を残して下で繋がっているもの)末梢側に線維性被膜の断端が残っていて、血流方向が明らかにそこで裏返るように乱れると予想されるもの(flow disturber type)がみられた(図1)。

図1 Flow disturber type (薄赤に塗った部分は潰瘍口内、赤線は予想される血流の方向)



2 群間でこれらのパターンの頻度の差異は表1のとおりである。

表1 : ACS 発症群と非発症群におけるプラーク破綻の形状の差異

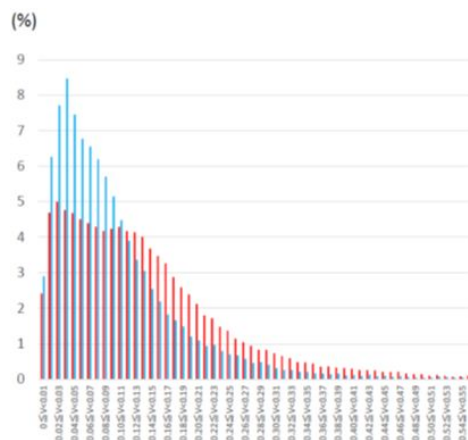
Total	ACS 発症群	非発症群	p value
n = 99	n = 75	n = 24	
Longitudinal type			
51(51.5)	44 (58.7)	7 (29.2)	0.012
Oval type			
48(48.5)	31(41.3)	17(70.8)	(同上)
Shoulder fissure			
40(40.4)	34(45.3)	6(25.0)	0.077
flow disturber type			
83 (83.8)	66(88.0)	17 (70.8)	0.047
bridging type			
26 (26.3)	21 (28.0)	5 (20.8)	0.487
Longitudinal orifice shape + flow disturber			
48 (48.5)	43(57.3)	5 (20.8)	0.002

() 内は%。p 値は発症群 vs 非発症群

この表に示すように、発症群には longitudinal type が多く、また flow disturber type が有意に多いことが判明した。この二つをともに認めるものを有する頻度は2群間で大きく異なっていた(p=0.002)。この差異は、粥腫の破綻において、長軸に沿って長く破綻して、かつ血流の方向が乱される構造である場合に ACS を発症しやすいことを意味する。ただ、具体的にどのような血流の違いが生じているのかについては、破綻口周りの血流を再現して検討する必要がある。

(3)そこで、上記の差異の理論的理由について、血流シミュレーションを行い検討した。血管内腔の各部分における長軸方向の血流速度について、それがどのような分布になるかを比較したところ図2のようになった。

図2 長軸血流速度 (絶対値) 分布



この図において、赤が ACS 発症群、青が非発症群である。この2群の血流分布は統計学的にも有意に異なることが判明した p=0.0043)。すなわち、非発症群では、全体的に血流速度の分布が一つの速度で比較的統一されているのに対し(分布域が狭い)、ACS 発症群では、血管内の各所で様々な速度を呈していることが判明した。このことは、より乱流を呈しているか、渦流が形成されているか、局所の淀みがあることにより生まれているものと推測された。

(4)以上、ACS を発症する粥腫の破綻は、その周りの血流に大きく影響する破綻であることが示唆された。そのような破綻の違いが生まれる背景には、粥腫の組織性状や脂質の沈着の空間的分布の違い、線維性被膜の菲薄化の分布の違いがあると思われる。すなわち、菲薄化部分や脂質分布が長軸方向に長く分布し、また末梢側は線維性被膜がやや厚くて、破綻後も断端として残りやすいような粥腫が ACS 発症を来しやすいのかもしれない。この成果は今後 ACS 発症予測法を確立し、ひいては有効な治療法を開発する上で、重要な成果であったと思われる。

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5件)

Mitsumasa Sudo, Takafumi Hiro, Tadateru Takayama, Korehito Iida, Toshihiko Nishida, Daisuke Fukamachi, Taro Kawano, Yoshiharu Higuchi, Atsushi Hirayama. Tissue characteristics of non-culprit plaque in patients with acute coronary syndrome vs. stable angina: a color-coded intravascular ultrasound study. Cardiovascular Intervention and Therapeutics, 査読有、31 巻 2016、42-50. DOI: 10.1007/s12928-015-0345-1

Hironori Haruta, Takafumi Hiro, Masako Mitsumata, Tadateru Takayama, Mitsumasa Sudo, Yuxin Li, Rie Takahashi, Yoshiki Taniguchi, Masashi Shiomi, Atsushi Hirayama. Stabilization of atherosclerotic plaque by pitavastatin in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits: A serial tissue-characterizing intravascular ultrasound study. Journal of Cardiology, 査読有、67 巻、2016 年、205-211. DOI:10.1016/j.jjcc.2015.04.015

Mitsumasa Sudo, Takafumi Hiro, Tadateru Takayama, Korehito Iida, Naotaka Akutsu, Toshihiko Nishida, Takashi Kanai, Taro Kawano, Yoshiharu Higuchi, Atsushi Hirayama. Multi-modality visualization with three-dimensional reconstruction of neointimal plaque rupture after bare metal stent implantation. Journal of the

American College of Cardiology; Cardiovascular Intervention. 査読有、7巻、2014、e163-165。DOI:10.1016/j.jcin.2014.04.023

Takafumi Hiro, Tadateru Takayama, Hironori Haruta, Masayuki Mitsumori, Kimio Tanaka, Junichi Kawanabe, Sumihare Noji, Atsushi Hirayama. Three-dimensional image reconstruction of histopathological structure of atherosclerotic plaque using a novel technique with film tomography. Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging. 査読有、7巻、2014、1283-1285。DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.04.028.

Takafumi Hiro. Intravascular molecular imaging for atherosclerosis: A fledgling but realistic world with lights and ultrasounds. Circulation Journal. 査読有: 78巻、2014、1574-1576。DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0551.

〔学会発表〕(計4件)

Guian Zheng, Tadateru Takayama, Yuxin Li, Yoshiharu Higuchi, Daisuke Fukamachi, Hironori Haruta, Mitsumasa Sudo, Toshihiko Nishida, Satoshi Saito, Takafumi Hiro, Atsushi Hirayama. Plaque Spatial Distribution of the Sites of Potential Vulnerability of Culprit Lesions Implicated in Acute Myocardial Infarction. The 80th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2016年03月20日、せんだい青葉山交流広場特設会場(宮城県仙台市)

廣高史, 3D-IVUSによる冠動脈プラーク破綻のメカニズム解明. 第62回日本心臓病学会・学術集会、2014年09月28日、東北大学百周年記念会館 川内萩ホール(宮城県仙台市)

廣高史, 血管内イメージングの未来像を探る. 第62回日本心臓病学会・学術集会、2014年09月27日、仙台国際センター(宮城県仙台市)

廣高史, 3Dプラークイメージングからみた急性冠症候群の発症機序. 第61回日本心臓病学会・学術集会、2013年09月21日、ホテル日航熊本(熊本県熊本市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等なし

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 なし

()

研究者番号:

(3) 連携研究者 なし

()

研究者番号: