

三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（要約）

日本大学大学院医学研究科博士課程
内科系循環器内科学専攻

飯田維人

修了年 2017年

指導教員 廣 高史

【背景】

近年本邦において動脈硬化性疾患の罹患率は増加傾向であり、特に心血管疾患による死亡率は増加の一途である[1]。不安定狭心症、心筋梗塞など、急性冠症候群(Acute Coronary Syndrome: ACS)と総称される冠動脈病態は、冠動脈に内在アテローム性プラーク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と認識されるようになった[2]。近年血管内イメージングデバイスの発達に伴い、生体内の冠動脈内で、破綻しやすいプラーク（不安定プラーク）がある程度同定されるようになってきた[3-11]。

しかしながら、プラーク破綻が必ず ACS を発症すると限らず、臨床的に無症候性のプラーク破綻が決して稀な現象ではないこと明らかとなってきた[12-14]。

つまり破綻しやすい粥腫を同定しても、それが ACS を発症しやすい粥腫とは限らないのである。血栓形成における、血管壁性状の特徴、分子機構、凝固線溶系の変化、血小板粘着凝集能の亢進、プラーク破綻の形や程度、血流量の変化の影響、などそれぞれに関して様々な研報告があるが、これまでにプラーク破綻部における血流の特徴に着目し、ACS の発症との関係を詳細に検討した報告はない。

【目的】

ACS を発症した冠動脈プラーク破綻と ACS を発症しなかったプラーク破綻において、血管内エコー法 (IVUS : intravascular ultrasound) から得られた実際のプラーク破綻の 3 次元構造データから流体力学的シミュレーション解析を行い、ACS 発症因子の一つである血流に着目し、2 群間の血流に流体力学的な違いがあるかを明らかにすることにある。

【対象】

2010 年 4 月から 2014 年 12 月までに日本大学医学部附属板橋病院において ACS を含めた虚血性心疾患の診断にて心臓カテーテル検査が施行され、冠動脈造影、ならびに IVUS を施行した患者で、IVUS においてプラークの破綻像の存在を認めた症例を対象とした。対象となった症例でのうち観察されたプラーク破綻が原因で ACS を発症した群 (ACS 群 : 24 症例) と ACS を発症していない群 (non-ACS 群 : 21 症例) とにわけて解析を行った。なおこの研究は臨床上保険適応に基づいて施行した IVUS のデータを retrospective に抽出して比較検討したものである。

【方法】

IVUS から得られた短軸画像から 3 次元画像構築ソフトにて 3 次元画像を構築し、粒子法という手法を採用している流体力学ソフト (Partickleworks™) を用いて、粒子を流すことにより 2 群間において流体力学的な違いがあるかを、粒子の流入速度 10.0cm/sec、1.00cm/sec の 2 種類で検討を行った。解析領域はプラーク破綻によってできた潰瘍の中枢側頂点から 8.00mm の血管内腔とした。2 群間の比較は、カテゴリ変数は χ^2 検定を、連続変数は t 検定を行った。連続変数が正規分布をきたしていない場合はマン・ホイットニ検定を行った。また二群間で、ある項目を比較するときその項目の分布の違いの検定においてマン・ホイットニ検定を使用した。ACS、non-ACS を目的変数とした多変量解析は二項ロジスティック回帰分析を使用した。統計解析は統計ソフト JMP 9 (Version 9.0.0、SAS Intitute Inc 社製) を用いて検定し、算出された p 値が、0.05 未満を統計学的有意と判定した。

【結果】

患者背景に 2 群間で有意差は認めなかった。対象症例が有した冠動脈疾患は、ACS 群の内訳では急性心筋梗塞が 17 例、亜急性心筋梗塞が 1 例、不安定狭心症が 6 例で、non-ACS 群では安定狭心症が 16 例、無症候性心筋虚血が 5 例であった。ただし、non-ACS 群で認めた安定狭心症の症例においては、その責任病変は観察したプラーク破綻の部位とは異なっていた。プラーク破裂でできた潰瘍の z 軸上での長さは全症例の平均値が $3.37 \pm 1.50\text{mm}$ で、ACS 群と non-ACS 群で有意差はなかった ($3.58 \pm 1.76\text{mm}$ vs. $3.12 \pm 1.13\text{mm}$, $p=0.625$)。また ACS 群の方が non-ACS 群と比較し解析区間における血管内腔面積が小さかった ($79.3 \pm 55.0\text{mm}^3$ vs. $133.0 \pm 57.9\text{mm}^3$, $p=0.00310$)。解析範囲内の粒子数は両速度での解析で ACS 群と比較し、non-ACS 群の方が粒子数が多かった (10.0cm/sec : $1.47 \times 10^4 \pm 10.3 \times 10^3$ 個 vs. $2.55 \times 10^4 \pm 1.25 \times 10^3$ 個, $p=0.00213$, 1.00cm/sec : $5.59 \times 10^3 \pm 4.52 \times 10^3$ 個 vs. $9.36 \times 10^3 \pm 4.94 \times 10^3$ 個, $p=0.00310$)。粒子の速度絶対値平均値は初速流入速度 10.0cm/sec の場合 2 群間で有意差はなかったが、初速流入速度 1.00cm/sec の場合 ACS 群で有意に高値を示した (10.0cm/sec :

37.1 ± 14.2cm/sec vs. 32.1 ± 12.5, p=0.212, 1.00cm/sec : 14.3 ± 6.88cm/sec vs. 10.3 ± 6.27, p=0.0476)。粒子速度絶対値を 1.00cm/sec ごとにわけ、それぞれの速度範囲に存在する粒子の数の全粒子数に対する割合をみたが、初速流入速度 10.0cm/sec では 2 群間にその分布に有意差は認められなかったが、初速流入速度 1.00cm/sec では 2 群間でその分布が有意に異なっていた (10.0cm/sec : p=0.0842, 1.00cm/sec : p=0.00873)。z 軸成分速度に関しては、両初速流入速度ともに 2 群間でその分布が有意に異なっていた (10.0cm/sec : p= p=0.0256, 1.00cm/sec : p=0.00873)。0.00cm/sec 以上 5.00cm/sec 未満、5.00cm/sec 以上 10.0cm/sec 未満、10.0cm/sec 以上 20.0cm/sec 未満の速度絶対値を持つ粒子が z 軸上でどのように分布しているかを解析すると、初速流入速度 10.0cm/sec ではすべての速度範囲で ACS 群と none ACS 群でその分布に有意差はなかった (0.00cm/sec 以上 5.00cm/sec 未満 : p=0.580、5.00cm/sec 以上 10.0cm/sec 未満 : p=0.623、10.0cm/sec 以上 20.0cm/sec 未満 : p=0.885)。一方で初速流入速度 1.00cm/sec では 0.00cm/sec 以上 5.00cm/sec 未満、10.0cm/sec 以上 20.0cm/sec 未満の速度絶対値を持つ粒子は ACS 群と non-ACS 群

ではその分布に違いがみられ（0.00cm/sec 以上 5.00cm/sec 未満： $p=0.0347$ 、0.0cm/sec 以上 20.0cm/sec 未満： $p=0.0184$ ）、0.00cm/sec 以上 10.0cm/sec 未満の速度を持つ粒子では ACS 群と non-ACS 群でその分布に有意差はなかった($p=0.375$)。また、0.00cm/sec 以上 5.00cm/sec 未満の速度絶対値の粒子はプラーク破綻部にほぼ一致していた。患者背景各項目、プラーク破綻潰瘍長径、血管内腔体積、各流体力学的パラメータのなかで、ACS 群と non-ACS 群の 2 群間の比較で p 値が 0.100 以下であった因子を抽出し、2 項ロジスティック回帰分析によって、2 群間の差の指標となる因子を調べたが、両初速流入速度ともに有意な因子はなかった。

【考察】

ACS を発症したプラークの破綻の周りでは、そうではないプラーク破綻周辺に比べて、平均流速は速かったものの、よりバリエーションに富んだ流速の血流が混在し、とくにプラーク破綻部位周辺ではより遅い速度の血流領域が認められた。中等度の流速を示す血流の領域は両群間で差異はなかったが、速い流速を示す血流領域が ACS を発症しなかったプラーク破綻部位周辺で特に認められた。以

上のような血流分布の違いが、ACS 発症の有無を規定している可能性があることが示唆された。

解析区間内にある粒子数は ACS 群の方が有意に少なく、実際 IVUS の測定でも ACS 群では血管内腔体積は有意に少なかった。病理学的検討でも血栓により冠動脈が閉塞する確率は冠動脈の狭窄率と比例すると報告されている[48]。OCT、IVUS による報告でも、ACS を発症したプラーク破綻と無症候性のプラーク破綻では、前者の方がプラーク破綻部分の血管内腔面積が小さいことが示されている [16-18]。解析区間内の粒子の種々の方向の平均速度が ACS 群での方が有意に高かったのは、血管内腔容積が小さく、あるいは狭窄率が高かったためであると考えられる。しかしながら、これまでの報告[19,20]では血流の低下が血栓形成、増大に関与していることが明らかとなっている。ACS 群での方が non-ACS 群に比較して解析区間内の粒子の平均速度が有意に速かったことは、これらの報告と一見矛盾しているようにも見える。しかしながら、初速 1.00cm/se での条件下では、速度が 0.00 cm/sec 以上 5.00cm/sec 未満の範囲にある粒子の z 軸上での分布を見ると ACS 群での方が z 軸上のある一か所に集中し、これはおおよそプラーク破綻の位置と

一致していた。つまり、ACS 群では遅い速度を持った粒子がプラーク破綻部に集中しており、狭窄度や全体の粒子速度平均値ではなく、局所の遅い血流領域の存在が ACS 発症の有意な規定因子となっていると考えられた。また、初速が 1.00cm/sec の場合、粒子の速度、z 軸成分速度の分布が ACS 群で有意に広く、ACS 群ではプラーク破綻部位での粒子が様々な速度を持ち、血流の乱れ、つまり乱流が起きていたと考えられた。しかしながら、今回解析した上記の解析結果は必ずしも正確な乱流度を反映しているとは言い切れず、ACS 発症に乱流がどの程度関与するかについてはさらなる検討が必要である。

冠動脈内での易血栓形成性は、もちろん血流速だけで決まるわけではなく、血管内皮の抗血栓性の低下や、組織因子の形成、あるいは血液細胞凝固因子の輸送メカニズムの異常や血管壁への物理的作用とその応答システムの異常など実に多くの因子が関わっており、プラークの破綻が ACS 発症に結びつく機序を明らかにするためには、血栓形成の全過程について検討する必要がある。個別の因子に関する研究は多々あるものの、統合的に ACS の発症機序としてまとめられるには至ってはならず、今後さらなる ACS 発症機序の解

明が必要である。

【本研究の限界について】

本研究の限界として、まず症例数が 45 例と少数の症例であることがあげられる。急性期に破綻したプラーク自体を見つけることは比較的容易ではあるが、その内腔形状を抽出できるほど IVUS 短軸画像を容易にトレースできる症例は限られている。その理由としては石灰化や十分に除去できなかった血栓の影響があげられる。また待機的な心臓カテーテル検査では、すべての症例のすべての血管（右冠動脈、左冠動脈前下行枝、左冠動脈回旋枝）を観察しているわけではなく、無症候性のプラーク破綻を発見できた症例数も限られている。

また、実際の血管は彎曲しており、プラークの位置によっては、例えば彎曲部で大弯側か小弯側かで、血流の影響は変わってくると考えられる。IVUS から血管の三次元画像を構築する際に、血管の彎曲を再現することは不可能で、その長軸は直線的となってしまう、血管の彎曲の影響を考慮した血流の検討はできていない。

さらに、無症候性のプラーク破綻は待機的に心臓カテーテルを施行した際に偶然 IVUS にて発見されたものであるため、プラーク破

綻からどのくらい時間が経過しているか不明である。そのためプラーク破綻後その形状が変化している可能性があり[21]、本研究の限界の一つである。

【結論】

冠動脈のプラーク破綻には ACS を発症する場合と ACS を発症しない場合とで血流に流体力学的な違いがみられることが示された。また、これらの違いは血流速度が遅いときにより顕著に表れた。

引用文献

1. 厚生労働省発表 人口動態統計 平成 25 年度版
2. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *The New England Journal of Medicine*. 1992;326:310-318
3. Yonetsu T, Kakuta T, Lee T, Takahashi K, Kawaguchi N, Yamamoto G, Koura K, Hishikari K, Iesaka Y, Fujiwara H, Isobe M. In vivo critical fibrous cap thickness for rupture-prone coronary plaques assessed by optical coherence tomography. *Eur Heart J*. 2011 May;32(10):1251-9.
4. Kume T, Okura H, Yamada R, Kawamoto T, Watanabe N, Neishi Y, Sadahira Y, Akasaka T, Yoshida K. Frequency and spatial distribution of thin-cap fibroatheroma assessed by 3-vessel intravascular ultrasound and optical coherence tomography: an ex vivo validation and an initial in vivo feasibility study. *Circ J*. 2009 Jun;73(6):1086-91.
5. Miyamoto Y, Okura H, Kume T, Kawamoto T, Neishi Y, Hayashida A, Yamada R, Imai K, Saito K, Yoshida K. Plaque characteristics of thin-cap fibroatheroma evaluated by OCT and IVUS. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Jun;4(6):638-46.
6. MacNeill BD, Jang IK, Bouma BE, Iftimia N, Takano M, Yabushita H, Shishkov M, Kauffman CR, Houser SL, Aretz HT, DeJoseph D, Halpern EF, Tearney GJ. Focal and multi-focal plaque macrophage distributions in patients with acute and stable presentations of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Sep 1;44(5):972-9.
7. Uemura S, Ishigami K, Soeda T, Okayama S, Sung JH, Nakagawa H, Somekawa S, Takeda Y, Kawata H, Horii M, Saito Y. Thin-cap fibroatheroma and microchannel findings in optical coherence tomography correlate with subsequent progression of coronary atheromatous plaques. *Eur Heart J*. 2012 Jan;33(1):78-85.

8. Ueda Y, Ohtani T, Shimizu M, Hirayama A, Kodama K. Assessment of plaque vulnerability by angioscopic classification of plaque color. *Am Heart J.* 2004 Aug;148(2):333-5.
9. Takarada S, Imanishi T, Liu Y, Ikejima H, Tsujioka H, Kuroi A, Ishibashi K, Komukai K, Tanimoto T, Ino Y, Kitabata H, Kubo T, Nakamura N, Hirata K, Tanaka A, Mizukoshi M, Akasaka T. Advantage of next-generation frequency-domain optical coherence tomography compared with conventional time-domain system in the assessment of coronary lesion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 Feb 1;75(2):202-6.
10. Sano K, Kawasaki M, Ishihara Y, Okubo M, Tsuchiya K, Nishigaki K, Zhou X, Minatoguchi S, Fujita H, Fujiwara H. Assessment of vulnerable plaques causing acute coronary syndrome using integrated backscatter intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Feb 21;47(4):734-41.
11. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011 Jan 20;364(3):226-35.
12. Tian J, Ren X, Vergallo R, Xing L, Yu H, Jia H, Soeda T, McNulty I, Hu S, Lee H, Yu B, Jang IK. Distinct morphological features of ruptured culprit plaque for acute coronary events compared to those with silent rupture and thin-cap fibroatheroma: a combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jun 3;63(21):2209-16.
13. Kotani J, Mintz GS, Castagna MT, Pinnow E, Berzinger CO, Bui AB, Pichard AD, Satler LF, Suddath WO, Waksman R, Laird JR Jr, Kent KM, Weissman NJ. *Circulation.* Intravascular ultrasound analysis of infarct-related and non-infarct-related arteries in patients who presented with an acute myocardial infarction. 2003 Jun 17;107(23):2889-93.

14. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Kim YH, Lee SW, Song JM, Han KH, Kang DH, Song JK, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute myocardial infarction: a three-vessel intravascular ultrasound study in 235 patients. *Circulation*. 2004 Aug 24;110(8):928-33.
15. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J*. 1983 Aug;50(2):127-34
16. Fujii K, Kobayashi Y, Mintz GS, Takebayashi H, Dangas G, Moussa I, Mehran R, Lansky AJ, Kreps E, Collins M, Colombo A, Stone GW, Leon MB, Moses JW. Intravascular ultrasound assessment of ulcerated ruptured plaques: a comparison of culprit and nonculprit lesions of patients with acute coronary syndromes and lesions in patients without acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003 Nov 18;108(20):2473-8. Epub 2003 Nov 10.
17. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Lee BK, Yang TH, Kim YH, Song JM, Han KH, Kang DH, Cheong SS, Song JK, Kim JJ, Park SW, Park SJ. The site of plaque rupture in native coronary arteries: a three-vessel intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jul 19;46(2):261-5.
18. Tian J, Ren X, Vergallo R, Xing L, Yu H, Jia H, Soeda T, McNulty I, Hu S, Lee H, Yu B, Jang IK3. Distinct morphological features of ruptured culprit plaque for acute coronary events compared to those with silent rupture and thin-cap fibroatheroma: a combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 3;63(21):2209-16
19. Virchow R. Phlogose and thrombose in gerasystem. In: Virchow R (editor): *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt: Von Meidinger Sohn; 1856, pp. 458–636.

20. Tanaka A, Shimada K, Namba M, Sakamoto T, Nakamura Y, Nishida Y, Yoshikawa J, Akasaka T. Relationship between longitudinal morphology of ruptured plaques and TIMI flow grade in acute coronary syndrome: a three-dimensional intravascular ultrasound imaging study. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(1):38-44.

21. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, Virmani R. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation*. 2001 Feb 20;103(7):934-40.