

大動脈弓部における血管壁ずり応力のプラーク破綻
への影響について：血管内視鏡と数値流体力学解析に
よる検討（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

小嶋 啓介

修了年 2020 年

指導教員 依田 俊一

諸言

動脈硬化性疾患による死亡は悪性新生物による死亡と匹敵するほどの位置を占め、総死亡の約 1/4 にも及ぶとされている。動脈硬化性疾患は、心筋梗塞や狭心症などの冠動脈疾患、脳梗塞などの脳血管障害、腎硬化症に伴う慢性腎臓病、末梢血管疾患、大動脈疾患など多岐にわたっている。超高齢社会を迎えた本邦において、これらの疾患の基盤をなす動脈硬化の機序の解明、発症・進展の予防、治療法の確立は極めて重要な医療における課題である。

その中で、大動脈の動脈硬化性疾患において重要な位置を占めるのは、一つは急性大動脈症候群であり、もう一つは大動脈プラークを塞栓源とする動脈硬化性塞栓症 (Atheromatous Embolization) である。これら二つの疾患群どちらにも「大動脈プラークの破綻」が関与していることが以前から示唆されてきた¹⁻⁴⁾。しかしながら、そのメカニズムについて十分解明されていないのが現状である。

近年、血流維持型一般血管内視鏡 (non-obstructive general angioscopy: NOGA) を応用した大動脈の新しい観察方法が可能となった⁵⁻⁸⁾。NOGA は 6000 画素を有す直径 0.75 mm のカテーテルで、リアルタイムに直視下の大動脈壁像を与え、従来の画像検査に比較してより詳細な動脈硬化性変化やプラーク不安定性を検出可能である⁶⁾。NOGA による観察で、生体内において大動脈プラーク破綻局所からコレステロール結晶が飛散していることが報告

されており、これらの現象が動脈硬化性塞栓症や、大動脈瘤および大動脈解離の形成に関連している可能性を指摘している 5)。

血管壁ずり応力 (wall shear stress; WSS) は血流が血管内膜表面に及ぼす接線方向の応力であり、血管に働く血流力学的な応力の代表的な 1 つである 9)。WSS は血管内皮機能に及ぼし、血管壁局所の動脈硬化を進展させることが指摘されてきた 10)。冠動脈においては、WSS は血管壁のプラーク形態や不安定性 11,12)、その進展 13)に関与し、将来の心血管イベントに影響することが示唆されてきた 14-16)。大動脈においては、CT、MRI、侵襲的な大動脈造影において WSS が動脈瘤や動脈解離の形成に関与することが知られてきた 17,18)。しかしながら、画像診断機器の時間的、空間的な分解能による制限のため、生体内における大動脈の動脈硬化性プラークの性状を評価するには限界があり、大動脈壁内の大動脈プラーク破綻におよぼす WSS の局在性はまだ明らかになっていなかった。

目的

本研究では大動脈 CT 画像から弓部大動脈の三次元画像を用いて有限要素法に基づき流体力学的解析を行い、大動脈各部の WSS を計測し、NOGA で描出された大動脈プラーク破綻を認める大動脈弓部と、認めない弓部を比較することで、WSS と大動脈プラーク破綻の関係性を明らかにする。

対象と方法

2015年3月から2019年6月までに日本大学医学部附属板橋病院において、冠動脈疾患を有する、もしくは疑われて心臓カテーテル検査を受け、大動脈弓部におけるNOGAの観察と大動脈CTを施行した連続40症例を対象とした。ただし急性冠症候群、心原性ショック、急性大動脈症候群、胸部径6cmもしくは腹部径5cmを超える大動脈瘤、脳梗塞急性期、血液透析、コントロールされていない高血圧、造影剤アレルギーは除外した。また解剖学的、技術的に、大動脈弓部全体でNOGAによる良好な画像が得られなかった症例も除外した。本研究は日本大学医学部附属板橋病院、臨床研究倫理審査委員会の審査で認定され（RK-180710-18）、ヘルシンキ宣言に則って施行した。

大動脈CT画像を用いて、頸部から腎動脈分岐レベルまで3次元画像構築を行い、コンピュータシミュレーションによる数値流体力学（computational fluid dynamics: CFD）解析を施行するために網目状のポリゴン構造を定義した。CFD解析は有限要素法に基づき、解析ソフトであるPHOENICS-CFD Works™（ver 4.3.6.1.; Concentration Heat and Momentum 社、ロンドン）を用いた。大動脈弓部内腔のWSSの3次元的な局在を明らかにし、WSSの最大値と平均値を算出した。

NOGA では、大動脈弓部におけるアテローム性プラークおよびプラーク破綻像の有無を評価した。プラークの位置は、異なる 2 方向からの透視を行い、椎体や気管支分岐、動脈の分枝などを参照して特定し、WSS のためにカラーマッピングされた 3D-CT の大動脈弓部像と注意深く一致させた。

統計解析は、統計ソフト JMP (version 12.2.0、SAS、Cary、United States) を用いて検定し $P < 0.05$ を統計学的有意と判定した。

結果

平均年齢は 69 ± 10 歳 (45 から 86 歳) であった。NOGA による解析では、全症例で大動脈弓部にアテローム性プラークが観察され、22 例 (55%) でプラーク破綻像が検出された。CFD 解析では、プラーク破綻像の有無で分けた 2 群間において、WSS の平均値 (2.7 ± 0.7 Pa vs. 2.5 ± 0.6 Pa, $P = 0.26$) に有意差を認めなかったが、WSS の最大値はプラーク破綻像を有する群で有意に高値であった (55.6 ± 31.4 Pa vs. 37.3 ± 19.7 Pa, $P = 0.038$)。プラーク破綻像の存在を目的変数として WSS の最大値による ROC 解析を行うと、AUC 値は 0.77 であった。WSS の最大値におけるカットオフ値は 42.2 Pa であり、感度 87%、特異度 63% であった。多変量ロジスティック回帰分析を行うと、WSS の最大値が 42.2 より高値であることは、プラーク破綻像の存在を予測する有意な因子であった (Odds 比 7.22、95%信頼区間 1.67-40.54、

P = 0.007)。

考察

本研究は WSS と大動脈プラーク破綻の関係を報告した初めての論文である。NOGA により検出された弓部大動脈内のプラーク破綻像を有する患者は、大動脈 CT 画像を基にする CFD 解析によって WSS の最大値が弓部大動脈全体で有意に高値であった。また WSS の最大値が特定の値よりも高値であることは、弓部大動脈にプラーク破綻像を有する有意な決定因子になる可能性があることが示唆された。

動脈硬化性プラーク破綻は、血管壁にかかる様々な応力が関与するダイナミックなプロセスである。低 WSS は動脈硬化を進展させ、過剰に高い WSS はプラーク破綻の規定因子となることがよく知られている 19,20)。本研究の結果は、高 WSS と弓部大動脈レベルでのプラーク破綻の関連性を支持する。Fukumoto らは局所の高 WSS がプラークの線維性被膜を破綻させるきっかけとなる可能性を冠動脈において示している 11)。彼らはずり応力の局所での上昇が、内皮障害の顕著な偏りを引き起こし、プラークを破綻させるカタストロフィックなカスケード反応を誘導すると推定している。従来から言われる物質が崩壊するメカニズムによると、物質の崩壊はしばしば応力が集中する特定の一点から始まることとされている。これはすなわち応力の局所的な上

昇により生じた小さな亀裂が、連鎖反応のようにより大きな破壊を導くことを指す。血流による WSS は通常血圧により血管壁にかかるひっぱり応力よりもかなり小さいが、WSS の最大値が高値であることは大動脈壁内腔表面の局所に、大動脈プラークの大きな破綻を導く小さな亀裂を生じる可能性がある。我々の結果では WSS の平均値はプラーク破綻の有無には関連がなく、このことは WSS は弓部大動脈全体ではなくむしろ、大動脈壁の特定の一部分への影響が原因である事を示唆する。高 WSS と大動脈プラーク破綻の関連性は組織学的にも説明可能である。過去の病理学的な研究では、血管内皮は血流の方向に依存した血管内腔表面で生じる血流動態的なずり応力に高い感受性を有し、高 WSS がプラークの不安定を進行させ破綻を誘発することが示されてきた 20)。高 WSS は血管内皮増殖因子の発現を促進し 21,22)、内皮一酸化窒素合成酵素や内皮一酸化窒素が媒介する WSS 誘導血管新生を導くと報告されている 23,24)。プラーク内新生血管は、プラーク内へ赤血球や炎症細胞、脂質やリポ蛋白の蓄積を促進させ 25,26)、引き続きプラーク内出血や壊死性コア、プラーク量の増大を促し 27)、プラークをより破綻しやすい不安定な状態にする。したがって、これらメカニズムから、より高い WSS を有する血管領域にはプラーク破綻を有する可能性が高いことが示唆されている。

大動脈プラークから生じる **Atheromatous Embolization** は虚血性脳卒中や腎不全、末梢動脈疾患の原因の一つとして知られてきた。Dressler らは経食

道心エコーを用いた研究で、可動性のある大動脈の粥腫が観察された全身性の塞栓症患者には、虚血性脳卒中を含めた血管イベントの再発が高率に生じることを示した 28)。Desai らは腎機能不全の原因の一つとして腎動脈への動脈硬化性血栓の無数の塞栓症が挙げられることを明らかにした 29)。加えて重症下肢虚血のために切断された下肢に対する病理組織学的研究では膝窩動脈閉塞の機序が閉塞部位に形成された血栓によるものよりもむしろ塞栓症により起こっていた可能性があることを報告した 30)。Komatsu らは、本研究と同様に NOGA で観察されたプラーク破綻像を検討し、プラーク破綻像からは頻繁にコレステロール結晶やフィブリン、マクロファージ、石灰化成分を含む動脈硬化性成分の飛散が生じていることを示した 5,6)。これは末梢臓器虚血を誘発する可能性がある。加えて無症候性の、動脈硬化性塞栓症は血管性認知症を含む早期機能の緩徐な障害の原因にもなるかもしれない 31,32)。したがって我々の行った弓部大動脈の CFD 解析は、Atheromatous Embolization の塞栓源となるプラークの発生や進展、ならびにそれによる将来の心血管イベントを予測することに役立つ可能性がある。

結論

3D-CT 画像を用いて CFD により求めた弓部大動脈の WSS の最大値が高値であることは、NOGA で検出された大動脈プラーク破綻に関連していた。CFD

解析に基づく WSS の算定は、大動脈弓部のプラーク破綻の予測因子となり得ることを示し、ひいては将来の大動脈イベントもしくは **Atheromatous Embolization** を原因とする心血管イベントを予測する方法になりうるかもしれない。

引用文献

1. Ganaha F, Miller DC, Sugimoto K, et al. Prognosis of aortic intramural hematoma with and without penetrating atherosclerotic ulcer. *Circulation* 2002; 106: 342-348.
2. Harris JA, Bis K, Glover JL, et al. Penetrating atherosclerotic ulcers of the aorta. *J Vasc Surg* 1994; 19: 90- 98.
3. Isselbacher EM. Contemporary reviews in cardiovascular medicine: thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2005; 111: 816-828.
4. Kronzon I, Saric M. Cholesterol embolization syndrome. *Circulation*. 2010; 122: 631-641.
5. Komatsu S, Yutani C, Ohara T, Takahashi S, Takewa M, Hirayama A, and Kodama K. Angioscopic evaluation of spontaneously ruptured aortic plaques. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 2893–2902.
6. Komatsu S, Ohara T, Takahashi S, Takewa M, Minamiguchi H, Imai A, Kobayashi Y, Iwa N, Yutani C, Hirayama A, and Kodama K. Early detection of vulnerable atherosclerotic plaque for risk reduction of acute aortic rupture and thromboemboli and atheroemboli using non-obstructive angioscopy. *Circ J*. 2015; 79: 742–750.
7. Kojima K, Kimura S, Hayasaka K, Mizusawa M, Misawa T, Yamakami Y, Sagawa Y, Ohtani H, Hishikari K, Sugiyama T, Hikita H, Takahashi A. Aortic Plaque Distribution, and Association between Aortic Plaque and Atherosclerotic Risk

- Factors: An Aortic Angioscopy Study. *J Atheroscler Thromb*. 2019 Mar 27. doi: 10.5551/jat.48181. [Epub ahead of print]
8. Hiro T, Komatsu S, Fujii H, Takayama T, Ueda Y, Higuchi Y, Abe S, Kimura S, Kakuta T, Sato A, Matsuoka H, Kawakami H, Ikeda Y, Asakura M, Hayashi H, Yutani C, Saito S, Hirayama A, and Kodama K. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of non-obstructive aortic angioscopy studies: A report from the Working Group of Japan Vascular Imaging Research Organization for Standardization of Non-obstructive Aortic Angioscopy (Version 2017). *Angioscopy*. 2018; 4: 1–11.
 9. Kwak BR, Bäck M, Bochaton-Piallat ML, Caligiuri G, Daemen MJ, Davies PF, Hofer IE, Holvoet P, Jo H, Krams R, Lehoux S, Monaco C, Steffens S, Virmani R, Weber C, Wentzel JJ, Evans PC. Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications. *Eur Heart J*. 2014; 35: 3013-3020.
 10. Davies PF. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009; 6: 16-26.
 11. Fukumoto Y, Hiro T, Fujii T, Hashimoto G, Fujimura T, Yamada J, Okamura T, Matsuzaki M. Localized elevation of shear stress is related to coronary plaque rupture: a 3-dimensional intravascular ultrasound study with in-vivo color mapping of shear stress distribution. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 645-650.

12. Murata N, Hiro T, Takayama T, Migita S, Morikawa T, Tamaki T, Mineki T, Kojima K, Akutsu N, Sudo M, Kitano D, Fukamachi D, Hirayama A, Okumura Y. High shear stress on the coronary arterial wall is related to computed tomography-derived high-risk plaque: a three-dimensional computed tomography and color-coded tissue-characterizing intravascular ultrasonography study. *Heart Vessels*. 2019; 34: 1429-1439.
13. Yamamoto E, Siasos G, Zaromytidou M, Coskun AU, Xing L, Bryniarski K, Zanchin T, Sugiyama T, Lee H, Stone PH, Jang IK. Low Endothelial Shear Stress Predicts Evolution to High-Risk Coronary Plaque Phenotype in the Future: A Serial Optical Coherence Tomography and Computational Fluid Dynamics Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017; 10. pii: e005455. doi: 10.1161/ CIRCINTERVENTIONS.117.005455.
14. Stone PH, Saito S, Takahashi S, Makita Y, Nakamura S, Kawasaki T, Takahashi A, Katsuki T, Nakamura S, Namiki A, Hirohata A, Matsumura T, Yamazaki S, Yokoi H, Tanaka S, Otsuji S, Yoshimachi F, Honye J, Harwood D, Reitman M, Coskun AU, Papafaklis MI, Feldman CL; PREDICTION Investigators Prediction of progression of coronary artery disease and clinical outcomes using vascular profiling of endothelial shear stress and arterial plaque characteristics: the PREDICTION Study. *Circulation*. 2012; 126: 172-181.
15. Stone PH, Maehara A, Coskun AU, Maynard CC, Zaromytidou M, Siasos G, Andreou

- I, Fotiadis D, Stefanou K, Papafaklis M, Michalis L, Lansky AJ, Mintz GS, Serruys PW, Feldman CL, Stone GW. Role of Low Endothelial Shear Stress and Plaque Characteristics in the Prediction of Nonculprit Major Adverse Cardiac Events: The PROSPECT Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11: 462-471.
16. Kumar A, Thompson EW, Lefieux A, Molony DS, Davis EL, Chand N, Fournier S, Lee HS, Suh J, Sato K, Ko YA, Molloy D, Chandran K, Hosseini H, Gupta S, Milkas A, Gogas B, Chang HJ, Min JK, Fearon WF, Veneziani A, Giddens DP, King SB 3rd, De Bruyne B, Samady H. High Coronary Shear Stress in Patients With Coronary Artery Disease Predicts Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 1926-1935.
17. Sugimoto K, Shimamura Y, Tezuka C, Tsubota K, Liu H, Okumura K, Masuda Y, Haneishi H. Effects of arterial blood flow on walls of the abdominal aorta: distributions of wall shear stress and oscillatory shear index determined by phase-contrast magnetic resonance imaging. *Heart Vessels*. 2016; 31: 1168-1175.
18. Numata S, Itatani K, Kanda K, Doi K, Yamazaki S, Morimoto K, Manabe K, Ikemoto K, Yaku H. Blood flow analysis of the aortic arch using computational fluid dynamics. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016; 49: 1578-1585.
19. Fillinger MF, Raghavan ML, Marra SP, Cronenwett JL, Kennedy FE. In vivo analysis of mechanical wall stress and abdominal aortic aneurysm rupture risk. *J Vasc Surg*. 2002; 36: 589-597.

20. Davies PF. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2009; 6: 16-26.
21. Gee E, Milkiewicz M, Haas TL. p38 MAPK activity is stimulated by vascular endothelial growth factor receptor 2 activation and is essential for shear stress-induced angiogenesis. *J Cell Physiol* 2010; 222: 120–126.
22. Tressel SL, Huang RP, Tomsen N et al. Laminar shear inhibits tubule formation and migration of endothelial cells by an angiopoietin-2 dependent mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27: 2150–2156.
23. Goettsch W, Gryczka C, Korff T et al. Flow-dependent regulation of angiopoietin-2. *J Cell Physiol.* 2008; 214: 491–503.
24. Kolluru GK, Sinha S, Majumder S et al. Shear stress promotes nitric oxide production in endothelial cells by sub-cellular delocalization of eNOS: a basis for shear stress mediated angiogenesis. *Nitric Oxide* 2010; 22: 304–315.
25. Bot I, de Jager SC, Zerneck A et al. Perivascular mast cells promote atherogenesis and induce plaque destabilization in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 2007; 115: 2516–2525.
26. Moulton KS, Vakili K, Zurakowski D et al. Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100: 4736–4741.

27. Eshtehardi P, Brown AJ, Bhargava A, Costopoulos C, Hung OY, Corban MT, Hosseini H, Gogas BD, Giddens DP, Samady H. High wall shear stress and high-risk plaque: an emerging concept. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017; 33: 1089-1099.
28. Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31: 134-138.
29. Desai MY, Kwon DH, Nair D, Mankad SV, Popovic Z, DeCastro S, Nasser HJ, Patel A, Kuvin J, Pandian NG. Association of aortic atherosclerosis and renal dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21: 751-755.
30. Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, Bhatt DL, Johnson KW, Nadkarni G, Min J, Torii S, Poojary P, Anand SS, Bax JJ, Yusuf S, Virmani R, Narula J. Pathology of Peripheral Artery Disease in Patients With Critical Limb Ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 2152-2163.
31. Ezzeddine MA, Primavera JM, Rosand J, Hedley-Whyte ET, Rordorf G. Clinical characteristics of pathologically proved cholesterol emboli to the brain. *Neurology* 2000; 54: 1681–1683.
32. Laloux P, Brucher JM. Lacunar infarctions due to cholesterol emboli. *Stroke* 1991; 22: 1440–1444.