

急性冠症候群の責任病変における光干渉断層図法による冠動脈プラーク画像のフラクタル解析：プラークの不安定性とフラクタル次元との関係（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

盛川 智之

修了年 2021 年

指導教員 依田 俊一

諸言

急性冠症候群(Acute Coronary Syndrome : ACS)の病態は冠動脈プラークの破綻とそれに伴う血栓形成によって冠動脈内腔が急速に狭窄または閉塞し心筋が虚血、壊死に陥るものとされる(1,2)。プラーク破綻を起こしやすい因子として、プラークの脂質コアが大きいこと、線維性被膜が薄いこと、マクロファージなどの炎症細胞浸潤がみられることなどがあげられ(3)、そのような因子を持つプラークは不安定プラークと呼ばれる。安定狭心症(Stable Angina Pectoris : SAP)は、プラーク破綻や血栓形成は伴わないことが多く、安定プラークによる冠動脈狭窄が主な原因とされ、労作によって可逆性の心筋虚血が生じ胸部絞扼感を認める症候群である。そのため ACS は SAP におけるプラーク進展の過程と異なる心血管イベントであると考えられている(4)。

光干渉断層図法(Optical Coherence Tomography : OCT)は波長 1300 μm の近赤外線を用いて冠動脈の血管壁の構造を生体内で観察する血管内イメージング法であり、その空間分解能は 10 μm である。従来の血管内イメージング法である血管内超音波検査(Intravascular Ultrasound : IVUS)と比較して 10 倍の空間分解能を有する(5,6)。OCT は空間分解能が高いため、冠動脈プラークの脂質コアの病変長や仰角、線維性被膜厚、プラーク内新生血管、マクロファージ浸潤などを描出することが可能であり、ACS を引き起こすリスクの

高い不安定プラークを特定するのに適している(7)。

しかしながら、従来の OCT を含む血管内イメージングで不安定プラークを同定することは、確度が十分高くないために、臨床応用されるに至っていないのが現状である。確度をさらに高め、ACS の予防や予後改善に意義あるものにするためには、さらに別の角度からプラークの不安定性を評価する方法を模索する必要がある。近年、CT、MRI、エコー検査より得られた画像に対してフラクタル解析を行い、解剖学的構造の複雑性をフラクタル次元(Fractal Dimension: FD)によって定量評価する手法が報告されており(8,9,10)、OCT 画像の輝度パターンについても詳細に評価できる可能性がある。本研究では冠動脈プラークの OCT 画像のフラクタル解析を行って、ACS と SAP 患者での FD を比較し、FD と不安定プラークの関係を検討することとした。

目的

本研究では ACS と SAP それぞれの責任病変プラークの OCT 画像に対してフラクタル解析を用いて FD を算出し比較することにより、FD と不安定プラークとの関係性を評価する。

対象と方法

本研究は 2014 年 2 月から 2020 年 3 月までに日本大学医学部附属板橋病院

において、経皮的冠動脈インターベンションを施行した虚血性心疾患患者のうち、OCTを施行している患者を対象とした探索的観察研究である。ただし血球除去不良などによりOCT画像が不鮮明な症例を除外した。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によりその施行が認可され(RK-200908-06)、かつヘルシンキ宣言に則って施行し、患者に文書同意をとって行った。

心臓カテーテル検査は橈骨動脈ないし大腿動脈より造影カテーテルを使用し標準的な手技で冠動脈造影を行った。冠動脈造影を施行後、冠動脈枝の末梢までガイドワイヤーを挿入し、ガイドワイヤーを経てOCTを挿入し、撮像を行った。OCTはDragonfly™ JP Imaging Catheter(ILUMIEN™、OPTIS™、St. Jude Medical製)を用いた。得られたOCT画像に対してオープンソースの画像処理ソフトウェアFijiを使用して責任病変のプラークの短軸像からOCTプローブ、ガイドワイヤーのアーチファクトを除去し、中心から4mm×4mmの範囲でトリミングを行った。フラクタル解析ソフトウェア[FLANA]を使用して、Fijiによって処理した画像のフラクタル次元を立方体ボックスカウンティング法で算出した。統計解析は、統計ソフトEZRを用いて検定し $P < 0.05$ を統計学的有意と判定した。

結果

本研究で登録された症例は 71 例であり、OCT 画像が不鮮明な症例 6 例を除外した 65 例について解析を行った。平均年齢は 64 ± 14 歳 (40 から 87 歳) であった。ACS と SAP の 2 群間において年齢、性別、冠危険因子、併存疾患、脂質プロファイル、腎機能および内服薬を比較し、LDL コレステロール値が ACS 群で統計学的有意に高かった (133 ± 55 mg/dL vs 107 ± 42 mg/dL, $P=0.039$)。また、HDL コレステロール値 (41 ± 11 mg/dL vs 50 ± 12 mg/dL, $P=0.003$)、過去の心筋梗塞の既往 (5.9% vs 25.8% , $P=0.039$)、 β 遮断薬の服用 (14.7% vs 38.7% , $P=0.012$)、statin 内服 (29.4% vs 64.5% , $P=0.006$)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)/アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB) 内服 (17.6% vs 64.5% , $P<0.001$) が ACS 群で有意に低かった。OCT 解析では、平均脂質コア仰角 ($204 \pm 39^\circ$ vs $152 \pm 34^\circ$, $p<0.001$)、脂質コアの病変長 (12.6 ± 5.0 mm vs 7.7 ± 2.7 mm, $p<0.001$) が ACS 群で有意に大きく、最小線維性被膜厚は有意に小さかった (75.3 ± 22.3 μm vs 134.8 ± 53.2 μm , $p<0.001$)。OCT で認められる同一血管内でのマクロファージの浸潤の存在の頻度や責任病変に不安定プラークとされる薄被膜線維性粥腫(thin-cap fibroatheroma: TCFA)を認める頻度は ACS 群で有意に多かった (マクロファージ浸潤 : 61.8% vs 35.5% , $p=0.048$; TCFA: 44.1% vs 6.4% , $p<0.001$)。フラクタル解析では、SAP 群と比較して ACS 群は FD が有意に大きかった

(2.400 ± 0.072 vs 2.342 ± 0.051 , $p < 0.001$)。FD と最小線維性被膜厚は有意な相関関係を認め、FD が高いほど最小線維性被膜厚は小さかった($r = -0.39$, $P = 0.002$)。また FD と平均脂質コア仰角も有意な相関関係を認め、FD が高いほど平均脂質コア仰角も大きかった($r = 0.33$, $P = 0.007$)。ACS を目的変数として FD で ROC 曲線を描出した結果、AUC は 0.74 であった。カットオフ値は 2.368 であり、この値より高値であることが ACS をきたす不安定プラークを予測する上で、感度 74%、特異度 68% であった。多変量重回帰分析では同一血管内のマクロファージの浸潤の有無だけが FD の有意な決定因子であった。(回帰係数推定値 0.049, CI:0.018-0.079, $p = 0.002$)

考察

本研究では、OCT で観察した ACS 群の責任病変のプラークが、SAP 群の責任病変のプラークと比較して有意に平均脂質コア仰角、脂質コアの病変長が大きく、最小線維性被膜厚が小さかった。また ACS の責任病変の方が TCFA であることが多く、また同一血管内でのマクロファージ浸潤の頻度が高かった。そして、ACS を引き起こした責任病変も SAP の責任病変もその OCT 画像が、フラクタル次元が非整数のフラクタル構造を示していて、かつ ACS の責任病変のフラクタル次元が SAP の責任病変と比較して有意に高値であり、より複雑であったことが示された。また、フラクタル次元の値は平

均脂質コア仰角と正の相関、最小線維性被膜厚と負の相関を示した。さらにフラクタル次元の決定因子にマクロファージの浸潤が大きく関わっている可能性があることが多変量解析により示唆された。

ACS 群の責任病変のプラークでは平均脂質コア仰角、脂質コアの病変長が有意に大きく、最小線維性被膜厚が有意に薄いという結果は、先行研究(11)と同様の結果で、ACS 群の責任病変の方が、SAP 群に比し、より不安定なプラークであることを示している。不安定プラークの多い ACS の責任病変のフラクタル次元がより高いという結果は、プラークが不安定なほどフラクタル次元が高くより複雑であることを示唆しており、そのような報告は我々の調べた範囲でいままでされておらず、本研究が初めての報告である。Grey Scale の画像が「複雑」であるということは、輝度が単調ではなく刻々と変化していることを示し、組織成分が刻々と変化しているか、あるいは近赤外線が減衰が不均一にみられることを示す。ACS 責任病変でフラクタル次元の値が高値であった理由として、脂質成分そのものによって、また脂質コアにしばしばみられる壊死物質やコレステロールクリスタル、内出血や炎症細胞浸潤によって、あるいは線維性被膜厚が薄いほど、OCT 輝度の高い線維性被膜部分から線維性被膜の内側の脂質コアで急激に OCT 輝度が減衰することが推測された。多変量解析では平均脂質コア仰角や最小線維性被膜厚はフラクタル次元を規定する独立した因子ではなく、むしろ同一血管内のマクロファージ浸

潤のみがフラクタル次元の値を規定する因子となることが示された。そのため炎症細胞浸潤による種々の細胞の混在や炎症反応によって生成される物質や浮腫などにより OCT 信号が不均一に減衰することがフラクタル次元を高値にするもっとも強い原因なのかもしれない。

以上の結果から、OCT 画像では従来より、1mm スライスごとに短軸像で最も薄い線維性被膜の厚さを 3 か所測定した平均値である最小線維性被膜厚、脂質コア仰角や長軸像での脂質コアの長さ、あるいはマクロファージ浸潤の有無により不安定プラークを同定していたが本研究により OCT 画像のフラクタル次元によっても不安定プラークを同定できる可能性が示唆された。

安定冠動脈疾患に対しては、虚血が証明されている 50%以上の狭窄病変に血行再建を行うことが推奨されており(12)、一方狭窄病変を有しても虚血が証明されないものに関しては血行再建の適応はなく、抗血小板薬や、スタチンなど冠危険因子に対する薬物治療が推奨されている(13)。しかし急性冠症候群は狭窄度が高くなくてもプラーク破綻により冠閉塞をきたす病態であり、安定狭心症のプラーク進展とは異なる。そのため、中等度病変において血管内イメージングによってプラーク性状を評価し、不安定プラークの同定、薬物治療によって不安定性の改善を認めるかを判断することは薬物治療の強化を選択する指標となりうる。従来の脂質コアの大きさを測定する方法とは別にフラクタル次元を測定することで、より不安定プラークの同定能を高めるこ

とが期待され、ひいてはより心血管イベントを抑制するための治療戦略の一助となる可能性が考えられる。

結論

ACS を引き起こす不安定プラークの OCT 画像のフラクタル次元が SAP の安定プラークと比較して有意に高値であった。最小線維性被膜厚や平均脂質コア仰角からでは同定されなかった不安定プラークを、新たにフラクタル次元を用いることで同定できる可能性が示唆され、ひいては冠動脈プラーク性状の評価法の 1 つとして将来の心血管イベントを予測する一助となりうるかもしれない。

引用文献

1. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring -the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53: 363–373.
2. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992; 326: 242-250.
3. Leber AW, Johnson T, Becker A, et al. Diagnostic accuracy of dual-source multi-slice CT-coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007; 28: 2354-2360.
4. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78: 1157–1166.
5. Jang IK, Bouma BE, Kang DH, et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:604–9.
6. 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.

7. Uemura S, Ishigami K, Soeda T, et al. Thin-cap fibroatheroma and microchannel findings in optical coherence tomography correlate with subsequent progression of coronary atheromatous plaques. *Eur Heart J* 2012;33:78–85.
8. Gabriella Captur, Luis R. Lopes, Vimal Patel, et al. Abnormal Cardiac Formation in Hypertrophic Cardiomyopathy Fractal Analysis of Trabeculae and Preclinical Gene Expression. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7:241-248.
9. Moroni F, Magnoni M, Vergani V, et al. Fractal analysis of plaque border, a novel method for the quantification of atherosclerotic plaque contour irregularity, is associated with proatherogenic plasma lipid profile in subjects with non-obstructive carotid stenosis. *PLoS One*. 2018; 13(2): e0192600.
10. Ali Z, Strop TA, Vandsburger MH. Fractal Analysis of Cardiac Fibrosis Patterns Derived From Magnetization Transfer Contrast MRI in Patients With End-Stage Renal Disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Mar;214(3):506-513.
11. Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B, Takano M, Moselewski F, Iftima N, Shishkov M, Houser S, Aretz HT, Halpern EF, Bouma BE. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation*. 2005;111:1551–1555.
12. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the

European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2019; 40: 87-165.

13. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 3182-3188.