

冠動脈における血管内ずり応力と不安定プラークの  
関係性について：三次元血管内イメージング流体解析  
を用いた検討（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

村田伸弘

修了年 2019年

指導教員 廣 高史

## 背景

近年、生活習慣病を有する患者総数が増加したことにより虚血性心疾患の罹患率は上昇した<sup>1,2</sup>。その治療法は近年目覚ましく進歩を遂げているものの、虚血性心疾患の最重症型である急性冠症候群の死亡率は依然として高い<sup>3</sup>。不安定狭心症や心筋梗塞を含む概念である急性冠症候群は、それまでは冠動脈壁が内腔に向かって徐々に肥厚し最終的に冠動脈が高度に狭窄、閉塞した結果発症すると考えられていたが実はそうではなく、脂質成分の多い不安定なアテローム性プラークの破綻とそれに伴う血栓形成が主因であることが示された<sup>4</sup>。

従来血管内に発生する血管内皮にかかる圧力、すなわちずり応力は動脈硬化進展における重要な物理的因子のひとつであるとされている。ずり応力の低い血管壁においては、プラークが形成されやすい<sup>5,6</sup>。一方、ずり応力の局所的な上昇はプラークの破綻に関係していることが報告されている<sup>7</sup>。しかしながら、急性冠症候群と関連性の高いプラーク破綻に先行するプラークの不安定化については、ずり応力がどのように関係しているのかについては定説がないのが実情である。

## 目的

本研究では冠動脈造影 CT 画像から得られる冠動脈三次元画像を用いて流体力学的解析を行い血管内ずり応力を算出し、併せて急性冠症候群の主な惹起源とされる不安定プラークを CT で同定し、血管内ずり応力と不安定プラークの関係性を明らかにする。また CT による不安定プラーク抽出の信頼性を高めるため血管内超音波 (Intravascular ultrasound:IVUS) による評価も同時に行う。

## 対象と方法

### 対象

2011 年 6 月から 2017 年 5 月までに日本大学医学部附属板橋病院において急性冠症候群を含めた虚血性心疾患の診断にて、冠動脈造影 CT 撮影 1 か月以内に心臓カテーテル検査 (冠動脈造影、IVUS) が施行された連続 188 症例を対象とした。ただし、透析患者、重度の腎機能障害患者、冠動脈ステント留置後、冠動脈バイパス術後の症例は除外した。また狭窄率 90%以上の高度狭窄や高度石灰化病変ないし高度屈曲病変を持つ症例は CT 画像での 3 次元血管画像の構築が困難であり、あるいは IVUS 用カテーテルの挿入が困難であり除外した。最終的に本研究は 37 症例を対象とし、その内

訳として CT 画像より不安定プラークの特徴を持つ 13 例、安定プラークの特徴を持つ 24 例に分けて解析を行った。CT 値 30HU 以下、Remodeling index 1.05 以上の 2 つの特徴を持ち合わせているプラークを不安定プラークと定義した<sup>8-10</sup>。

## 方法

冠動脈造影 CT 画像から三次元血管内腔画像の構築を行い、37 症例の冠動脈 3 次元血管画像から 37 個の関心領域を抽出した。この関心領域の抽出基準は 50%以上の狭窄率、心筋シンチグラフィや冠血流予備量比測定によって虚血の証明された狭心症や急性冠症候群の責任病変とした。

冠動脈の三次元画像データによってできたコンピュータ内での仮想空間における 3 次元血管画像をいくつかの網目状ポリゴンに分けて数値流体解析 (Computational fluid dynamics:CFD) を行った。

CFD に用いたのは CFD works™ (CHAM、London、United Kingdom)で有限要素法に基づいた解析ソフトである。関心領域の最小血管面積の部位を中心とした 10mm の範囲の最大血管内ずり応力と平均血管内ずり応力を測定した。IVUS (OptiCross™ (iLab™ System、Boston Scientific、United States)) によって評

価した項目は内腔体積 (lumen volume)、血管体積 (vessel volume)、総アテローム量 (Total atheroma volume:TAV)、パーセントアテローム量 (Percent atheroma volume:PAV)で、カラーIVUSにより壊死性組織、脂質性組織、線維性組織、石灰化組織、壊死性組織+脂質性組織の占有率を算出した。2群間の比較は、カテゴリ変数はカイ二乗検定を、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・ホイットニーU検定を行った。不安定プラークか安定プラークかどうか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 SPSS, version 19.0 for Windows (SPSS, Inc、Chicago、 United States)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

急性冠症候群は不安定プラーク群で有意に多かった ( $p=0.005$ ) が、その他の患者背景においては2群間に有意差は認めなかった。関心領域での最小血管面積 (不安定プラーク群:  $2.4\pm 0.5$  vs. 安定プラーク群 [以下同様] :  $2.2\pm 0.3$  mm<sup>2</sup>,  $p=0.119$ )、内腔体積 ( $42\pm 15$  vs.  $37\pm 12$  mm<sup>3</sup>,  $p=0.273$ ) に有意差は認めなかったが、

血管内ずり応力の最大値 ( $512\pm 476$  vs.  $169\pm 145$  Pa,  $p=0.025$ )、平均値 ( $4.0\pm 3.2$  vs.  $1.6\pm 1.2$  Pa,  $p=0.022$ ) は有意差をもって不安定プラーク群で高かった。また IVUS によって得られた関心領域の総アテローム量 ( $133\pm 48$  vs.  $66\pm 19$  mm<sup>3</sup>,  $p<0.001$ )、パーセントアテローム量 ( $75\pm 7$  vs.  $64\pm 6\%$ ,  $p<0.001$ )、血管体積 ( $175\pm 56$  vs.  $103\pm 29$  mm<sup>3</sup>,  $p<0.001$ ) も有意差をもって不安定プラーク群で多かった。

カラーIVUS による組織性状評価では不安定プラークを有する関心領域を含む冠血管枝全体の壊死性組織占有率 ( $31\pm 12$  vs.  $20\pm 9\%$ ,  $p=0.004$ )、脂質性組織占有率 ( $13\pm 3$  vs.  $10\pm 3\%$ ,  $p=0.005$ ) ならびに壊死性組織+脂質性組織占有率 ( $44\pm 14$  vs.  $30\pm 11\%$ ,  $p=0.002$ ) は安定プラークのそれと比較して有意に多量で、石灰化組織占有率 ( $1.1\pm 1.0$  vs.  $2.5\pm 1.6\%$ ,  $p=0.011$ )、線維性組織占有率 ( $55\pm 15$  vs.  $68\pm 12\%$ ,  $p=0.007$ ) は有意に少なかった。CT により同定される不安定プラークの存在と関連する因子を同定するため多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、平均血管ずり応力、壊死性+脂質性組織占有率の 2 因子だけが不安定プラークと有意に正の相関関係を認めた。(平均血管ずり応力: odds ratio 2.724,  $p=0.024$ ; 壊死性+

脂質性組織占有率: odds ratio 1.295,  $p=0.046$ )

## 考察

本研究は CT より得られた不安定プラークと高いずり応力値が関連していることを証明した初めての研究であるが、あわせてカラー IVUS により CT により抽出された不安定プラークでは線維性組織占有率が有意に小さく、一方で脂質性組織、壊死性組織、壊死性+脂質性組織の各占有率が有意に大きく、CT での不安定プラーク抽出の信頼性が改めて確認できた。このことより、非侵襲的検査である CT による不安定プラーク同定についての有用性が示されたことになり、あわせて本研究の研究結果の信頼度を高める結果であり、意義あるものと考えられた。

欧米における多施設前向き臨床研究 (PREDICTION study) においては多量の動脈硬化プラーク体積と低いずり応力値が将来の冠動脈硬化の狭窄の独立した予測因子であったと報告されている<sup>11</sup>。一方、プラークの不安定化と血管内ずり応力値の関連性に関する先行報告数はまだ乏しい。Fukumoto らが高い血管内ずり応力の集中点がプラーク破綻の部位と関連しているという報告をしている<sup>7</sup>がプラーク破綻には通常プラークの不安定化がまず関与するとされて

いるため、Fukumoto らの研究は本研究結果を支持しうるものと思われる。

以上のような低ずり応力の部位にプラークが形成されやすく、高ずり応力部位が不安定化や破綻をしやすいという一見矛盾した研究成果を統一的に理解するためには、動脈硬化の進展における経時的な多様性を考える必要があると思われる。すなわち健常血管では高いずり応力領域では内皮から一酸化窒素等が産生され動脈硬化進展を予防しているが<sup>12</sup>、低いずり応力はその防御機転が阻害され動脈硬化の初期変化や進行に関与し、その結果血管内腔の形態変化や狭窄が進行する。しかしそれに伴いずり応力は上昇し、ある領域全体が健常血管内でみられる高ずり応力値より大きな一定のずり応力値まで達すると不安定化がはじまり、さらに一点のずり応力集中によりプラーク破綻の引き金になるという時間的流れである。

高ずり応力と不安定プラークに関する病理学的、生理学的な研究はいくつかあり、それらは本研究結果を支持するものとなっている。高ずり応力による不安定化の第一ステップは炎症細胞の浸潤と脂質コアの形成と考えられている<sup>13-15</sup>。高ずり応力は血管内皮細胞からの一酸化窒素の分泌が促進され、それ自体は動脈硬化進展を



抑制するが<sup>12</sup>、一方で血管新生を促進、血管新生により *Vasa vasorum* が形成され、そこから炎症細胞、赤血球、脂肪が血管壁に浸潤、また一酸化窒素により平滑筋細胞のアポトーシスや間質の分解が誘導され動脈硬化部位は不安定化するとされる<sup>16-18</sup>。

第二のステップは陽性リモデリングである<sup>13, 14</sup>。高ずり応力によって分泌された一酸化窒素は血管の拡張を引き起こし、マトリックスメタプロテアーゼにより細胞外間質は分解され血管内腔は拡大する。さらに血管平滑筋細胞のアポトーシスにより外側へのリモデリングが進行する。このすべての経路に高ずり応力が関連しているとされている<sup>19, 20</sup>。結果的に陽性リモデリングした血管径の大きな動脈硬化病変に炎症細胞や脂質コアが充満し不安定プラークが形成される。ただ、低ずり応力部位に形成されたプラークが高ずり応力により不安定化しはじめる、いわゆる 2 相間の遷移点がどこでどのように決定されるのかは不明であるが、その解明も今後の重要な研究課題となろう。今後、高ずり応力と急性冠症候群との関連を示すような前向き研究のデータが必要である。

## 結語

本研究では CT にて定義された不安定プラークは安定プラークに比し高い血管内ずり応力と関係していることが示された。CT 画像を用いた血管内ずり応力測定によってプラークの不安定化の解明や、将来のイベントを予測できる可能性が示唆された。

## 引用文献

1. Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Imano H, Iso H, Okada T, Ohira T, Tanigawa T, Yamagishi K, Nakamura M, Konishi M, Shimamoto T, Iida M and Komachi Y. Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan, 1964 to 2003 - The Akita-Osaka study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52:71-79.
2. Rumana N, Kita Y, Turin TC, Murakami Y, Sugihara H, Morita Y, Tomioka N, Okayama A, Nakamura Y, Abbott RD and Ueshima H. Trend of increase in the incidence of acute myocardial infarction in a Japanese population: Takashima AMI Registry, 1990-2001. *Am J Epidemiol*. 2008;167:1358-64.
3. Daida H, Miyauchi K, Ogawa H, Yokoi H, Matsumoto M, Kitakaze M, Kimura T, Matsubara T, Ikari Y, Kimura K, Tsukahara K, Origasa H, Morino Y, Tsutsui H, Kobayashi M, Isshiki T and Investigators P. Management and Two-Year Long-Term Clinical Outcome of Acute Coronary Syndrome in Japan - Prevention of Atherothrombotic Incidents Following Ischemic Coronary Attack (PACIFIC) Registry (vol 77, pg 934, 2013). *Circ J*. 2013;77:2849-2849.
4. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ and Chesebro JH. Mechanisms of Disease - the Pathogenesis of Coronary-Artery Disease and the Acute Coronary Syndromes .1. *New Engl J Med*. 1992;326:242-250.
5. Asakura T and Karino T. Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Circ Res*. 1990;66:1045-66.
6. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK and Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis*. 1985;5:293-302.

7. Fukumoto Y, Hiro T, Fujii T, Hashimoto G, Fujimura T, Yamada J, Okamura T and 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51:645-650.
8. Motoyama S, Kondo T, Sarai M, Sugiura A, Harigaya H, Sato T, Inoue K, Okumura M, Ishii J, Anno H, Virmani R, Ozaki Y, Hishida H and Narula J. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:319-26.
9. Hoffmann U, Moselewski F, Nieman K, Jang IK, Ferencik M, Rahman AM, Cury RC, Abbara S, Joneidi-Jafari H, Achenbach S and Brady TJ. Noninvasive assessment of plaque morphology and composition in culprit and stable lesions in acute coronary syndrome and stable lesions in stable angina by multidetector computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1655-62.
10. Carrascosa PM, Capunay CM, Garcia-Merletti P, Carrascosa J and Garcia MF. Characterization of coronary atherosclerotic plaques by multidetector computed tomography. *Am J Cardiol*. 2006;97:598-602.
11. 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 and Investigators P. 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-+.
12. Furchgott RF and Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373-6.
13. White SJ, Hayes EM, Lehoux S, Jeremy JY, Horrevoets AJ and Newby AC. Characterization of the differential response of endothelial cells exposed to normal and elevated laminar shear stress. *J Cell Physiol*. 2011;226:2841-8.
14. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE and Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: The concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38:297-306.
15. Krams R, Cheng C, Helderma F, Verheye S, van Damme LC, Mousavi Gourabi B, Tempel D, Segers D, de Feyter P, Pasterkamp G, De Klein D, de Crom R, van der Steen AF and Serruys PW. Shear stress is associated with markers of plaque vulnerability and MMP-9 activity. *EuroIntervention*. 2006;2:250-6.
16. Bot I, de Jager SCA, Zerneck A, Lindstedt KA, van Berkel TJC, Weber C and Biessen EAL. Perivascular mast cells promote atherogenesis and induce plaque

- destabilization in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2007;115:2516-2525.
17. Choi YS, Choi HJ, Min JK, Pyun BJ, Maeng YS, Park H, Kim J, Kim YM and Kwon YG. Interleukin-33 induces angiogenesis and vascular permeability through ST2/TRAF6-mediated endothelial nitric oxide production. *Blood*. 2009;114:3117-3126.
  18. Mattsson EJR, Kohler TR, Vergel SM and Clowes AW. Increased blood flow induces regression of intimal hyperplasia. *Arterioscl Thromb Vas*. 1997;17:2245-2249.
  19. Rodriguez-Granillo GA, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Aoki J, Valgimigli M, van Mieghem CAG, McFadden E, de Jaegere PPT and de Feyter P. Coronary artery remodelling is related to plaque composition. *Heart*. 2006;92:388-391.
  20. Wentzel JJ, Janssen E, Vos J, Schuurbiers JCH, Krams R, Serruys PW, de Feyter PJ and Slager CJ. Extension of increased atherosclerotic wall thickness into high shear stress regions is associated with loss of compensatory remodeling. *Circulation*. 2003;108:17-23.