



Potential relationship between high wall shear stress and plaque rupture causing acute coronary syndrome

福山, 裕介

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2023-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8609号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100482357>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



学位論文の内容要旨

Potential relationship between high wall shear stress and plaque rupture causing acute coronary syndrome

急性冠症候群を引き起こすplaqueの破綻と、
高い壁ずり応力との潜在的な関連性に関する検討

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
循環器内科学
(指導教員: 平田 健一教授)

福山 裕介

【背景と目的】

冠動脈plaquerの破綻 (plaque rupture: PR) は、急性冠症候群を引き起こす最も一般的なメカニズムである。最近の研究では、高い壁ずり応力 (wall shear stress: WSS) がplaquerの脆弱性の進行およびPRの発生に関連していることが示されている。しかし、局所的なWSS値と局所的なplaquer所見との直接的な関係性は依然不明な点が多い。

光干渉断層法 (Optical Coherence tomography: OCT) は、現在臨床使用可能な最も高解像度の冠動脈内画像診断法であり、PR病変における線維性被膜の厚みを正確に測定し、その破裂の位置を明確に可視化することができる。我々は OCT より得られた内腔プロファイルを用いることによる新しい WSS 評価法を開発した。この手法は、2 次元の OCT データから作成した患者固有の 3 次元冠動脈モデルに対して数値流体力学解析を行い、数値流体力学解析結果と OCT データの正確な対応を保持するものである。

我々は、OCT を使用下に経皮的冠動脈形成術を施行した急性冠症候群患者において、plaquerの破綻を呈した責任病変を詳細に観察し、WSSとの関係性を明らかにすることとした。

【方法】

研究デザインと患者群

本研究は、2013年4月1日から2018年7月31日までに参加施設（神戸大学医学部附属病院、大阪府済生会中津病院、兵庫県立淡路医療センター、兵庫県立姫路循環器病センター）にて急性冠症候群を発症し、OCT を使用下に経皮的冠動脈形成術が施行された症例の中で、plaquerの破綻像が OCT にて観察された患者を対象とした多施設後ろ向き観察研究である。急性冠症候群は ST 上昇型心筋梗塞、非 ST 上昇型心筋梗塞、不安定狭心症のいずれかと定義した。OCT の画質が不良で解析に適さない患者、OCT撮像前にバルーン拡張を行った患者、過去に冠動脈に対する治療歴を有する患者は除外した。得られた OCT 画像を元に患者固有の 3 次元冠動脈モデルを作成し、そこに数値流体力学解析（解析：愛媛大学工学部）を加えることで WSS 分布のシミュレーションを行った。患者データはカルテ記録から収集した。

OCT 画像解析

一般臨床で使用可能な OCT システムを用いて OCT 画像を収集し、専用のワークステーションを用いて OCT 解析を行った。PR は、plaquer 内部に明確な空洞が形成され、線維性被膜が不連続になったものと定義した。解析部位は、PR を起こしたplaquerが確認された断面の始まりから終わりまでとし、0.2mm 間隔の断面で解析をおこなった。PR 部位では、残存する線維性被膜の最も薄い部位の厚さ (broken fibrous cap thickness) を測定した。

3 次元冠動脈モデルの作成と数値流体解析

断面 OCT 画像から血管内腔の輪郭をトレースし、病変固有の 3 次元冠動脈モデルを作成した。PR 部位においては残存する線維性被膜の内腔縁を滑らかにトレースすることにより、PR する前の血管を再構築した。作成された血管モデルに専用のソフト (ANSYS, Canonsburg) を用いて数値流体解析を行い、WSS 分布のシミュレーションを行った。

PR と WSS との関連性の評価

PR と WSS との関連性を評価する方法として、長軸方向および円周方向にわけて評価した。

1) 長軸方向

各責任病変を、最狭窄部位 (MLA: minimum lumen area) を中心とした 5 つの 3mm 毎のセグメントに細分化した。連続する近位 2 セグメントを upstream: UP1, UP2、遠位 2 セグメントを downstream: DN1, DN2 とし、それぞれのセグメントの平均 WSS 値を計測した。また、長軸方向の PR の分類として、プラークが破綻した空洞が UP1, UP2 に位置するものを Upstream-PR、MLA に位置するものを MLA-PR、DN1, DN2 に位置するものを Downstream-PR と定義した。最後に、5 つの 3mm セグメントを、プラークが破綻した空洞を認める断面 (PR cross-section) とない断面 (non-PR cross-section) に細分化し、それぞれの平均 WSS 値を比較した。

2) 円周方向

各症例において WSS 値が最も高い (in-lesion peak WSS) 断面を選択し、血管内腔を円周方向に区分した。プラークが破綻した空洞がある領域 (PR region) を、中心部 (central) と 2 つの外側部 (lateral) に 3 等分し、また破れた空洞がない領域 (non-PR region) を半外側部 (semi-lateral) とそれ以外の部分 (other) とし、In-lesion peak WSS がこの 4 種類 (central, lateral, semi-lateral, other) のいずれに位置するかを評価した。PR cross-section において、PR region と non-PR region の平均 WSS 値を比較した。また、円周方向の PR の分類として、central より PR が生じていたものを Central-PR (C-PR)、lateral から生じていたものを Lateral-PR (L-PR)、分類不能なものを Other-PR と定義した。

【結果】

患者背景

登録された 145 症例のうち、OCT の画質不良の 30 例、OCT 撮像前にバルーン拡張

を行った 9 例と、過去に血管治療歴を有する 6 例が除外され、最終的に 100 症例の急性冠症候群の患者が解析対象となった。急性冠症候群の内訳は、ST 上昇型心筋梗塞が 63 例、非 ST 上昇型心筋梗塞が 14 例、不安定狭心症が 23 例であった。

PR と WSS との関連性

1) 長軸方向

長軸方向の PR 分類の内訳は、それぞれ Upstream-PR: 45 例、MLA-PR: 40 例、Downstream-PR: 15 例であった。長軸方向の 3mm 毎の WSS 値を比較したところ、Upstream-PR では UP1 の WSS 値が有意に高く、MLA-PR では MLA の WSS 値が有意に高かった。一方、Downstream-PR では MLA に次いで DN1 の WSS 値が高かった。OCT 所見としては、broken fibrous cap thickness が Downstream-PR で有意に薄く (Upstream-PR: 60.0 [45.0–80.0], MLA-PR: 60.0 [50.0–80.0], Downstream-PR: 40.0 [30.0–60.0] μm , $p=0.005$)、In-lesion peak WSS 値は Downstream-PR で有意に低かった (Upstream-PR: 57.1 [34.2–94.2], MLA-PR: 74.0 [34.0–94.2], Downstream-PR: 25.8 [18.1–51.5] Pa, $p=0.017$)。多変量回帰分析により、Upstream-PR には最も高い WSS が UP1 に位置すること (odds ratio [OR], 1.05; 95% CI, 1.01–1.09; $p=0.007$) が独立して関連していた。また、Downstream-PR には broken fibrous cap thickness が薄いこと (OR, 0.95; 95% CI, 0.92–0.98; $p=0.004$) が独立して関連していた。

また、5 つの 3mm 毎のセグメントの解析範囲のなかには、1470 個の PR cross-sections および 1830 個の non-PR cross-sections を認めた。PR cross-sections は non-PR cross-sections に対し平均 WSS 値が有意に高かった (18.9 [16.1–22.4] Pa vs. 8.8 [7.3–10.4] Pa, $p<0.001$)。さらに、PR cross-section において円周方向の PR region および non-PR region の WSS 値の比較を行ったところ、PR region における平均 WSS 値は non-PR region に比較して有意に高かった (21.3 [17.7–25.6] Pa vs. 16.8 [14.0–20.3] Pa, $p<0.001$)。

2) 円周方向

円周方向の PR 分類の内訳は、それぞれ L-PR: 51 例、C-PR: 42 例、Other-PR: 7 例であった。In-lesion peak WSS の円周方向の位置は、L-PR では lateral (66.7%), semi-lateral (13.7%) の順に多く見られ、C-PR では central (70%) に最も多く見られた ($p<0.001$)。L-PR と C-PR に関して OCT および WSS に関する因子を比較したところ、L-PR では C-PR に比較し、in-lesion peak WSS が存在する断面の内腔面積が有意に大きく ($1.5 [1.3–2.0] \text{ mm}^2$ vs. $1.4 [1.1–1.6] \text{ mm}^2$, $p=0.008$)、broken fibrous cap thickness が有意に薄く ($40 [30.0–50.0] \mu\text{m}$ vs. $80 [67.5–100.0] \mu\text{m}$, $p<0.001$)、in-lesion peak WSS の値が有意に小さかった ($44.6 [19.6–65.2] \text{ Pa}$ vs. $84.7 [36.6–177.5] \text{ Pa}$, $p<0.001$)。多変量回帰分析により、L-PR には In-lesion peak

WSS が lateral に位置すること (OR, 6.74; 95% CI, 2.16–21.03; $p<0.01$)、broken fibrous cap thickness が薄いこと (OR, 0.97; 95% CI, 0.95–0.99; $p=0.01$)、in-lesion peak WSS が存在する断面の内腔面積が大きいこと (OR, 13.64; 95% CI, 4.28–43.45; $p<0.01$) が独立して関連していた。一方、C-PR には In-lesion peak WSS が central に位置すること (OR, 1.11; 95% CI, 1.06–1.15; $p<0.01$)、broken fibrous cap thickness が厚いこと (OR, 31.84; 95% CI, 6.53–155.2; $p<0.01$) が独立して関連していた。

【論考】

本研究では急性冠症候群を発症した患者において、PR と WSS 分布の間における病変全体レベルから局所レベルまでの直接的な関係を確認した。これまでのいくつかの先行研究では、高い WSS の分布が血管の脆弱性変化や PR を引き起こすことが明らかにされているが、これらは主に血管の長軸方向の WSS の平均値との関連性を論じたものである。本研究は局所的な PR の幾何学的な特徴と WSS との直接的な関連性を明らかにした最初の報告である。

本研究では、まず長軸方向の 3mm 毎の解析を行い、Upstream-PR と MLA-PR において、最も高い WSS 値の位置と PR の位置が一致することが示された。先行研究において、WSS の局所的な上昇と PR の位置には強い相関があることが示されている。また我々の結果と同様に、最狭窄部位の近位における高い WSS が、その後の心筋梗塞を発症する予測因子となることが証明されている。これらの結果は、高リスクの脆弱性plaques を有する患者において、高い WSS が PR 開始において極めて重要な役割を果たす可能性を示している。

続いて同一の長軸解析範囲内において、PR を有する領域と有しない領域を比較したところ、PR を有する領域の WSS 値は有意に高く、さらにはその PR を有する長軸領域を円周方向に PR の有無で細分化したところ、円周方向においても PR を有する領域の WSS 値は有意に高かった。これらのデータは、病変の位置や内腔の狭窄などの幾何学的要因に関係なく、PR に高い WSS が重要であることを示唆している。

最後に、円周方向の解析における多変量解析では、in-lesion peak WSS が lateral に位置すること、破れた線維性被膜の薄さ、in-lesion peak WSS を認める断面の内腔面積の大きさが、L-PR と独立に関連することが示された。急性冠症候群で突然死した患者を剖検した過去の研究によると、労作時に死亡した 16 症例のうち 75% (12 症例) は C-PR であり、安静時に死亡した 20 症例のうち 65% (13 症例) は L-PR であった。同報告では局所的な WSS の直接評価は行われなかったが、労作時は安静時に比較し WSS 値が高いと予想されることからも、C-PR が L-PR に比較し高い WSS にて発症するという我々の知見を支持するかもしれない。また、C-PR は L-PR に比べ、in-lesion peak WSS を有する断面の内腔面積が有意に小さく、断裂した線維性被膜が有意に厚かった。

これらのデータは、C-PR は比較的厚い線維性被膜を持つplaqueで比較的高い WSS によって誘発されるのに対し、L-PR は比較的低い WSS でplaqueの脆弱性が進行するために誘発される可能性があることを示唆している。

本研究にはいくつかの *Limitation* がある。第一に本研究は後ろ向き観察研究であるため、選択バイアスが生じた可能性がある。本研究では高い WSS と PR の関連性を長軸方向と円周方向で別々に分析したが、サンプルサイズが小さすぎるため、両方向の特徴を合わせて分析することはできなかた。つぎに断面 OCT 画像を用いた 3 次元血管再構成の限界である。本研究では PR する前の内腔輪郭を、残存する纖維性被膜をもとに血管の再構築を行った。PR 後に残存した被膜が過度に内腔に突出したり変形していたりすると、もとの血管を正確に再構築する妨げになり、元の血管と再構築された血管の内腔面積や形態の違いから WSS 関連変数に影響を及ぼす可能性がある。今回の検討結果を確認するためには、より大規模な症例での検討が必要である。

【結論】

OCT を用いた数値流体解析により、高い WSS は PR の長軸方向および円周方向の位置と関連していることがわかった。形態学的特徴、plaqueの脆弱性、血行動態の変化を組み合わせることで、将来の急性冠症候群を予測できる可能性がある。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第3274号	氏名	福山 裕介
論文題目 Title of Dissertation	<p>Potential relationship between high wall shear stress and plaque rupture causing acute coronary syndrome</p> <p>急性冠症候群を引き起こすプラーカの破綻と、 高い壁ずり応力との潜在的な関連性に関する検討</p>		
審査委員 Examiner	主査 Chief Examiner	山口 雅人	
	副査 Vice-examiner	竹山 隆司	
	副査 Vice-examiner	寺谷 達人	

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【背景と目的】

冠動脈plaqueの破綻 (plaque rupture: PR) は、急性冠症候群を引き起こす最も一般的なメカニズムである。最近の研究では、高い壁ずり応力 (wall shear stress: WSS) がplaqueの脆弱性の進行およびPRの発生に関連していることが示されている。しかし、局所的なWSS値とplaque所見との直接的な関係性は依然不明な点が多い。

光干渉断層法 (OCT) はPR病変における線維性被膜の厚みを正確に測定し、その破裂の位置を明確に可視化することができる。OCTより得られた内腔プロファイルを用いることによる新しいWSS評価法を開発した。この手法は、2次元のOCTデータから作成した患者固有の3次元冠動脈モデルに対して数値流体力学解析を行い、数値流体力学解析結果とOCTデータの正確な対応を保持するものである。

本研究はOCTを使用下に経皮的冠動脈形成術を施行した急性冠症候群患者において、plaqueの破綻を呈した責任病変を詳細に観察し、WSSとの関係性を明らかにすることである。

【方法】

2013年4月1日から2018年7月31日までに参加施設にて急性冠症候群を発症し、OCTを使用下に経皮的冠動脈形成術が施行された症例の中で、plaqueの破綻像がOCTにて観察された患者を対象とした多施設後ろ向き観察研究である。得られたOCT画像を元に患者固有の3次元冠動脈モデルを作成し、数値流体力学解析を加えることでWSS分布のシミュレーションを行った。PRを起こしたplaqueが確認された断面の始まりから終わりまで解析し、PR部位では残存する線維性被膜の最も薄い部位の厚さ (broken fibrous cap thickness) を測定した。OCT画像から血管内腔の輪郭をトレースし、病変固有の3次元冠動脈モデルを作成し数値流体力学解析を行った。PRとWSSとの関連性を長軸方向および円周方向にわけて評価した。

長軸方向：最狭窄部位 (MLA: minimum lumen area)を中心とした5つに細分化し平均WSS値を計測した。plaqueが破綻した空洞を認める断面とない断面に細分化し、それぞれの平均WSS値を比較した。

円周方向：各症例においてWSS値が最も高い (in-lesion peak WSS) 断面を選択し、血管内腔を円周方向に区分した。plaqueが破綻した空洞がある領域を、中心部と2つの外側部に3等分し、また破れた空洞がない領域を半外側部とそれ以外の部分といいずに位置するかを評価した。PR cross-sectionにおいて、PR regionとnon-PR regionの平均WSS値を比較した。

【結果】

登録された 145 症例のうち、最終的に 100 症例の急性冠症候群の患者が解析対象となつた。

PR と WSS との関連性

長軸方向：Upstream-PR: 45 例、MLA-PR: 40 例、Downstream-PR: 15 例。Upstream-PR では UP1 の WSS 値が有意に高く、MLA-PR では MLA の WSS 値が有意に高かった。一方、Downstream-PR では MLA に次いで DN1 の WSS 値が高かった。OCT 所見は、broken fibrous cap thickness が Downstream-PR で有意に薄く、In-lesion peak WSS 値は Downstream-PR で有意に低かった。多変量回帰分析により、Upstream-PR には最も高い WSS が位置することが独立して関連し、Downstream-PR には broken fibrous cap thickness が薄いことが独立して関連していた。

円周方向：円周方向の PR 分類の内訳は L-PR: 51 例、C-PR: 42 例、Other-PR: 7 例。In-lesion peak WSS の円周方向の位置は、L-PR では lateral (66.7%)、semi-lateral (13.7%) で、C-PR では central (70%) に最も多く見られた。L-PR と C-PR に関して OCT および WSS に関する因子を比較したところ、L-PR では C-PR に比較し、in-lesion peak WSS が存在する断面の内腔面積が有意に大きく、broken fibrous cap thickness が有意に薄く、in-lesion peak WSS の値が有意に小さかった。多変量回帰分析により、L-PR には In-lesion peak WSS が lateral に位置すること、broken fibrous cap thickness が薄いこと、in-lesion peak WSS が存在する断面の内腔面積が大きいことが独立して関連していた。一方、C-PR には In-lesion peak WSS が central に位置すること、broken fibrous cap thickness が厚いことが独立して関連していた。

【結論】

本研究では急性冠症候群を発症した患者において、OCT を用いた数値流体解析により、高い WSS は PR の長軸方向および円周方向の位置と関連していることが解明された。形態学的特徴、plaques の脆弱性、血行動態の変化を組み合わせることで、将来の急性冠症候群を予測できる可能性がある。

以上、本研究は、局所的な PR の幾何学的な特徴と WSS との直接的な関連性を初めて明らかにした重要な知見を得た価値ある研究成果であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。