

令和 5 年 5 月 16 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09346

研究課題名（和文）頸動脈狭窄症における局所的乱流と脳梗塞発症リスクに関する研究

研究課題名（英文）Local turbulence and stroke risk in carotid artery stenosis

研究代表者

鈴木 秀謙（Suzuki, Hidenori）

三重大学・医学系研究科・教授

研究者番号：90345976

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：頸動脈狭窄症は脳梗塞の原因として依然、重要である。数値流体力学(CFD)は脳血管障害の病態を解析する目的で発展してきた。本研究では頸動脈狭窄症の形状不整をCFDを利用して客観的に定量化し、頸動脈狭窄症の新たな脳梗塞発症リスク評価に活用することを目的とした。即ち、三次元的に血流の構造複雑性および時間依存性ゆらぎを示す新たなパラメータを開発し、CFD的に頸動脈狭窄症の形状不整を定量化したが、現時点では脳梗塞発症リスク評価としては不十分であった。一方、随時中性脂肪値が頸動脈狭窄症の形状不整や狭窄進行に関与する可能性が明らかとなり、心血管イベント抑制に向けた新たな治療戦略構築への応用が期待された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、従来は主観的に評価されていた頸動脈狭窄症内腔の形状不整を数値流体力学的解析を用いて客観的に評価することを可能とする新たなパラメータを開発した。この新たなパラメータと脳梗塞発症リスクとの関係は現時点では不明であるが、今後、多施設共同研究を実施する際には、頸動脈狭窄症内腔の形状不整を評価するための重要な指標になることが期待される。また随時中性脂肪高値が新たに頸動脈狭窄症の増悪因子であることが明らかとなり、今後、随時中性脂肪値のコントロールが脳梗塞予防戦略に加わることで、動脈硬化の進行や脳梗塞の発症リスクを下げることで期待される。

研究成果の概要（英文）：Carotid artery stenosis remains an important cause of cerebral infarction, and computational fluid dynamics (CFD) has been developed for the purpose of analyzing the pathology of cerebrovascular accidents. In this study, we objectively tried to quantify the shape irregularity of carotid artery stenosis using CFD, and to evaluate the risk of developing cerebral infarction in carotid artery stenosis. We developed new parameters that show the structural complexity and time-dependent fluctuation of blood flow three-dimensionally by CFD. However, at present they were insufficient as a risk assessment for the onset of cerebral infarction. On the other hand, it became clear that non-fasting triglyceride level may be involved in the shape irregularity and stenosis progression of carotid artery stenosis, and its application to the development of new therapeutic strategies for the suppression of cardiovascular events was expected.

研究分野：脳血管障害

キーワード：頸動脈狭窄症 脳梗塞

1. 研究開始当初の背景

非侵襲的画像診断技術の進歩により、頸動脈狭窄症が発見される機会が多い。無症候性頸動脈狭窄症の脳梗塞発症率は、薬物治療が進歩した近年ではそれ程、高くはないが、コホート研究で狭窄率が高度な程、脳梗塞の発症リスクが高いことが明らかになっている。一方、頸動脈内腔が潰瘍形成等で不整な形状をしている場合、血栓が出来やすく脳梗塞の発症リスクがより高いことが予想されるが、高いエビデンスはなく、その機序も明らかになっていない。個々の無症候性頸動脈狭窄症の脳梗塞発症リスクを評価する方法は未だに存在せず、主に頸動脈の狭窄率や主観的な頸動脈内腔形態の不整(潰瘍形成など)、プラークの性状で手術適応を決めているのが現状である。脳梗塞は一旦発症すると、最終未発症確認時間から4.5時間以内という超急性期に血栓溶解療法を施行するか、条件に応じて遅くとも24時間以内に機械的血栓除去術を実施し、著効しなければ、社会生活に支障を来すような後遺障害の原因となる。したがって、適切に脳梗塞発症リスクを評価し、脳梗塞発症前に治療することは極めて有益である。特に潰瘍形成などの内腔不整を認める場合、現状では形状の評価は主観的評価しかできないので、手術適応には議論が多い。しかし、不整な形状の頸動脈内腔を含めた頸動脈狭窄症の脳梗塞発症リスクを患者固有のリスクとして評価し、手術適応を決定するのに有効な新たな客観的指標を作成できれば、真に手術が必要な脳梗塞発症リスクが高い症例のみの手術が可能となり、頸動脈狭窄症治療に大きな変革をもたらすことになる。

数値流体力学 Computational Fluid Dynamics (CFD) は理論科学、実験科学に続く第三の科学の一つである計算科学であり、近年、コンピューターテクノロジーの進歩により市販のノートパソコンでも実施可能となった。CFDを用いると、患者個々の血管内の速度や圧力の三次元分布が可視化でき、主に脳動脈瘤の病態解明に応用されてきた。我々はCFD解析に逸早く取り組み、既に多くの成果を上げ高い評価を受けている(Tanemura et al. Neuro Med Chir (Tokyo) 53:171-178, 2012; Miura et al. Stroke 44:519-521, 2013; Fukazawa et al. World Neurosurg 83:80-86, 2015)。これまでの研究成果により、動脈の大きさ、動脈と脳動脈病変の分岐角度、分枝の有無、動脈病変の大きさなど、複雑な要素が動脈病変内の血行動態と密接に結びつくことを明らかにした。更に脳動脈壁に肥厚性リモデリングが生じる場所には、CFD上、特徴的な血行力学的動態を伴うことを明らかにした(古川ら、CI研究 36:73-77, 2014)。近年では頸動脈狭窄症の進行とCFD上の血行力学的病態との関係を示唆する報告もなされている。しかし、従来の頸動脈狭窄症におけるCFD解析では、流れを層流と見なして計算条件を設定しているため、流れの遷移性を考慮できない問題があった。本研究では、血流の構造複雑性および時間依存性ゆらぎという新しい原理に基づく新たなパラメーターを開発することで、従来のCFD解析の問題を克服し、頸動脈狭窄症の脳梗塞発症リスクや頸動脈狭窄症の病態、自然歴に関し、多くの新知見を生み出すだけでなく、従来の常識を覆すような新知見の発見等の波及効果が期待できると考えている。

2. 研究の目的

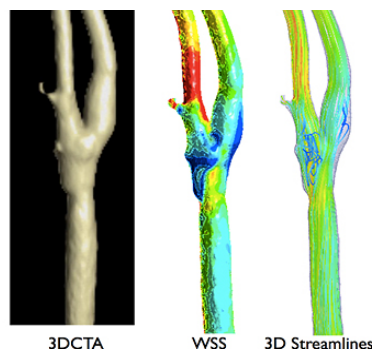
本研究では、不整な形状の頸動脈内腔の血流は複雑であると仮定し、血流の構造複雑性および時間依存性ゆらぎの定量化に関する新たなパラメーターを開発し、不整な形状をCFD的に客観的に定量化することで、不整な形状の頸動脈内腔に起因する頸動脈狭窄症の脳梗塞発症リスク評価が客観的に可能になるという仮説に基づき実施する。また、患者固有形状モデル作成に使用される形状データの撮影条件やmodality間の違い、解析条件など、解析結果に影響を及ぼす因子を標準化する。まず頸動脈狭窄症モデルを用いて、これらを完遂し、次いで、臨床例で後方視的にその妥当性を評価すると共に、大規模な前向き研究で検討するための準備を整える。加えて、形状の複雑さに規定される血流の複雑性がどのような機序で頸動脈狭窄症の狭窄度の進行、プラークの性状変化や潰瘍形成、さらには脳梗塞の発症リスクに繋がるか検討する。さらに、既知の脳梗塞の危険因子や、現在使用されている脳梗塞予防や生活習慣病の管理を目的とした治療薬がこれらのパラメーターにどのような影響を与えるか検討する。

形状不整を血流の三次元構造複雑性および時間依存性ゆらぎの関数として定量的に評価する試みは従来に無い斬新なアイデアで、その前提となるCFD解析法の標準化は、CFDにとって真の臨床応用へと道を開く重要なステップになり得る。CFDで得られた解の検証や妥当性に関しては、三重大学病院と地域病院を結ぶVirtual Private Network (VPN) を設立し、頸動脈狭窄症症例のデータベース化を進めることで前向きに検討する。VPNは県境や国境に無関係であるので、軌道に乗れば、大規模な頸動脈狭窄症の前向き臨床研究が実施可能となり、頸動脈狭窄症の狭窄度の進行、プラークの性状や内腔形状の変化を含む自然歴に関するCFDに基づく画期的なエビデンスを発信できる大きなチャレンジとなる。我々の蓄積してきたCFD技術と知識を駆使することにより、目的通り、頸動脈狭窄症の脳梗塞発症リスクを個別に評価できれば、狭窄率に関わらず、脳梗塞を発症する前に適切に頸動脈狭窄症に対する介入治療が出来るだけでなく、不要な手術を避けることができ、頸動脈狭窄症患者にとって福音となる。また、本研究で得られる知見は、頸動脈プラークの形成機序の解明や安定化メカニズムの解明にも飛躍的な進歩をもたらすと考えられ、将来的には血流の時間的空間的複雑性という血行力学的要素の制御に基づく従来

に無い新しい頸動脈狭窄症に対する治療法や、脳梗塞予防法の開発に繋がる重要な基礎データになると期待している。

3. 研究の方法

まず、複雑な三次元血流の定量化を可能とするパラメーターの開発をおこなった。3-matic 7.0 と呼ばれるソフトで頸動脈分岐部の理想モデル、頸動脈狭窄症モデル、複雑な形状の頸動脈狭窄症として潰瘍形成モデルを作成し、各モデルの頸動脈狭窄部あるいはそれに準じる部位における血流速度の三次元流線を可視化した(右図)。複雑な三次元血流の定量化を可能とする新しいパラメーターを考案し、これらの新しいパラメーターが形態不整に伴う血流の複雑性を定量可能か、より形態が複雑な頸動脈狭窄症モデルで検証し、必要に応じ改良した。更に、これらの新規パラメーターが頸動脈狭窄症の脳梗塞発症や、狭窄の進行、潰瘍形成などのリスクと関連するか、現在までに蓄積した頸動脈狭窄症データベースで、後方視的に従来のパラメーターと比較検討した。



次に、高血圧、脂質異常症、糖尿病、肥満、喫煙、経口避妊薬など、既知の脳梗塞危険因子の多くは血液粘稠度上昇、凝固線溶系亢進などに寄与し、上記の血行力学的パラメーターに影響することが予想されることから、これらの危険因子や各種治療薬剤が上記の血行力学的パラメーターに与える影響を検討した。

4. 研究成果

複雑な三次元血流の定量化を可能とする新しいパラメーターとして、時間依存性のゆらぎ oscillatory velocity index (OVI)、ベクトルに沿った速度勾配 flow velocity gradient (FVG)、速度勾配ベクトルの時間依存性ゆらぎ fluctuation FVG index (FFI) の計算式を作成した(右図)。これらの新しいパラメーターが頸動脈狭窄症の脳梗塞発症や、狭窄の進行、潰瘍形成などのリスクと関連するか、我々が構築した頸動脈狭窄症データベースに現在までに蓄積されたデータを用いて検討したが、残念ながら、現状のデータでは有意な相関を得ることが出来なかった。

$$OVI = \frac{1}{2} \left(1 - \frac{\int_0^T |\dot{v}_i| dt}{\int_0^T |\dot{v}_i| dt} \right)$$

where \dot{v}_i is the instantaneous FV vector and T is the duration of the cycle.

$$FVG = \sqrt{\left(\frac{\partial \dot{v}_x}{\partial u}\right)^2 + \left(\frac{\partial \dot{v}_y}{\partial v}\right)^2 + \left(\frac{\partial \dot{v}_z}{\partial w}\right)^2}$$

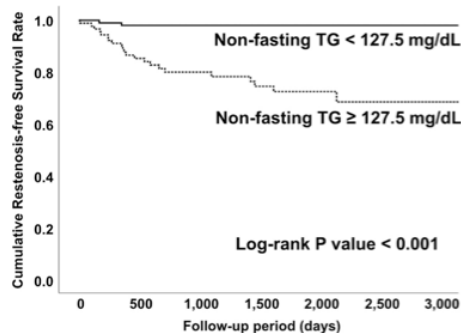
where \dot{v} is the FV vector, the u -direction is corresponds to the time-averaged direction of the FV, the v -direction is perpendicular to u and the w -direction is perpendicular to v .

$$FFI = 1 - \frac{\int_0^T |f_{vg}| dt}{\int_0^T |f_{vg}| dt}$$

where f_{vg} is the instantaneous FV gradient vector and T is the duration of the cycle.

そこで、頸動脈狭窄症において狭窄進行に関与する因子を明らかにするために、少なくとも一側が50%以上狭窄(NASCET法)で、平均3.1年間追跡した連続96例において検討した。頸動脈エコー上10%以上の狭窄進行は19.0%の症例に認めた。多変量解析の結果、狭窄進行に関与する独立因子は症候性病変(ハザード比6.1、 $p=0.01$)、随時中性脂肪高値(175mg/dL以上; ハザード比4.7、 $p=0.008$)、随時血糖高値(118.5mg/dL以上; ハザード比4.4、 $p=0.025$)であることが明らかになった。ROC曲線で狭窄進行に寄与する随時中性脂肪値のカットオフ値を計算すると、ベースラインが50%未満狭窄では169.5mg/dL(16.5%の症例で狭窄進行)、50%以上狭窄では154.5mg/dL(25.0%の症例で狭窄進行)であった。

次に頸動脈内膜剥離術または頸動脈ステント留置術を施行した頸動脈狭窄症の患者、連続179例(術前平均狭窄率76.7%、術後平均狭窄率2.2%)において、再狭窄に関与する因子を検討した。頸動脈エコー上50%以上狭窄の再出現を再狭窄と定義すると、11.9%の症例に再狭窄を認めた。多変量解析では、再狭窄に関与する独立因子は随時中性脂肪高値(175mg/dL以上; ハザード比4.0、 $p=0.003$)のみであった。ROC曲線で再狭窄に寄与する随時中性脂肪値のカットオフ値を計算すると、127.5mg/dLと非常に低値となった。そこで、このカットオフ値を用いて Kaplan-Meier 法によるプロットで再狭窄の累積リスクを検証すると、随時中性脂肪値が127.5mg/dL未満の場合、ほとんど再狭窄が生じないことが明らかになった(右図)。



以上より、頸動脈狭窄症の重症度に応じて、随時中性脂肪値の管理目標値が異なる可能性が初めて明らかになった。また別の研究では、頸動脈狭窄症の進行を抑制するためには、安定して随時中性脂肪値を管理目標値以下にコントロールする重要性を示唆する結果が得られた。現在、これらの結果を検証するコホート研究を実施中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Miura Y, Suzuki Y, Kanamaru H, Shiba M, Yasuda R, Toma N, Suzuki H	4. 巻 61
2. 論文標題 Higher Non-fasting Serum Triglyceride Preceding the Carotid Stenosis Progression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurol Med Chir (Tokyo)	6. 最初と最後の頁 422-432
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2176/nmc.oa.2020-0430	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Miura Y, Kanamaru H, Yasuda R, Toma N, Suzuki H	4. 巻 156
2. 論文標題 Nonfasting Triglyceride as an Independent Predictor of Carotid Restenosis After Carotid Endarterectomy or Carotid Artery Stenting	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Neurosurg	6. 最初と最後の頁 e415-e425
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.wneu.2021.09.091	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasuda Ryuta, Toma Naoki, Suzuki Yume, Miura Yoichi, Shiba Masato, Suzuki Hidenori	4. 巻 26
2. 論文標題 Novel triple coaxial system to navigate 9 French balloon guiding catheter into common carotid artery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Interventional Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 719～724
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/1591019920930169	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 3件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 三浦洋一、鈴木秀謙
2. 発表標題 頸動脈狭窄進行およびCAS/CEA後再狭窄と臨床因子の検討 - 随時中性脂肪管理の必要性 -
3. 学会等名 第30回日本脳ドック学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山中拓也、当麻直樹、藤本昌志、三浦洋一、安田竜太、鈴木秀謙
2. 発表標題 頸部内頸動脈閉塞に対する急性期再開通療法中の真腔確保のために IVUS が有用であった 1 例
3. 学会等名 第55回日本脳神経血管内治療学会中部地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木秀謙
2. 発表標題 脳動脈硬化と脂質管理
3. 学会等名 Kowa Web Conference (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三浦洋一、鈴木秀謙
2. 発表標題 中性脂肪が頭蓋内動脈狭窄症及び頸動脈狭窄症に及ぼす影響
3. 学会等名 脳卒中Web Conference in Mie (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三浦洋一、鈴木秀謙
2. 発表標題 CAS 後再狭窄と臨床因子の検討 - 随時中性脂肪は CAS 後再狭窄の予測因子となり得るのか -
3. 学会等名 第36回NPO法人日本脳神経血管内治療学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

三重大学大学院脳神経外科学 臨床・研究活動
<https://www.medic.mie-u.ac.jp/neurosurgery/research/results/index.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------