

博士論文

三次元数値解析モデルに基づいた冠動脈の血流動態と
冠動脈治療戦略に関する検討

小山 紗千

目次

本研究における略号一覧.....	6
第 I 章 研究背景.....	8
第 I 章—1. 冠動脈狭窄の病態と治療に関する現在までの考え方	8
第 I 章—2. 数値解析モデルを用いた血流シミュレーション研究の軌跡	14
第 I 章—3. 本研究の動機.....	19
第 II 章 三次元冠動脈モデルの概要.....	22
第 II 章—1. 背景.....	22
第 II 章—2. 方法.....	23
第 II 章—2. 方法 A) 実験方法の概要.....	23
第 II 章—2. 方法 B) 正常冠動脈一般化モデルの作成.....	25
第 II 章—2. 方法 C) 患者固有モデルの作成.....	28
第 II 章—2. 方法 D) メッシュの作成.....	30
第 II 章—2. 方法 E) 境界条件の設定.....	31
第 II 章—2. 方法 F) 数値解析方法.....	37

第Ⅱ章—2. 方法 G) 評価方法.....	40
第Ⅱ章—3. 結果.....	41
第Ⅱ章—3. 結果 A) 正常冠動脈における定常計算の結果	41
第Ⅱ章—3. 結果 B) 実測 FFR 値と患者固有モデル・一般化モデルの FFR 値の 比較	43
第Ⅱ章—4. 考察.....	45
第Ⅱ章—5. 結論.....	46
第Ⅲ章 冠動脈のプラークの位置による冠動脈虚血重症度に関する 検討.....	48
第Ⅲ章—1. 背景.....	48
第Ⅲ章—2. 方法.....	48
第Ⅲ章—2. 方法 A) 右冠動脈彎曲部の一般化モデル・患者固有モデルおよび左 冠動脈分岐部の一般化モデルの作成.....	48
第Ⅲ章—2. 方法 B) 計算条件.....	50
第Ⅲ章—2. 方法 C) 評価項目.....	50

第Ⅲ章—3. 結果.....	52
第Ⅲ章—3. 結果 A) 結果.....	52
第Ⅲ章—3. 結果 B) 右冠動脈彎曲部 一般化モデルの結果.....	53
第Ⅲ章—3. 結果 C) 右冠動脈彎曲部 患者固有モデルの結果.....	55
第Ⅲ章—3. 結果 D) 左冠動脈分岐部 一般化モデルの結果.....	57
第Ⅲ章—4. 考察.....	59
第Ⅲ章—5. 結論.....	61
第Ⅳ章 重症冠動脈病変に対する至適グラフトデザイン.....	62
第Ⅳ章—1. 背景.....	62
第Ⅳ章—2. 方法.....	63
第Ⅳ章—2. 方法 A) 三種類のバイパスモデル作成.....	63
第Ⅳ章—2. 方法 B) 計算条件.....	64
第Ⅳ章—2. 方法 C) 評価項目.....	65
第Ⅳ章—3. 結果.....	66
第Ⅳ章—4. 考察.....	72
第Ⅳ章—5. 結論.....	74

第V章 冠動脈バイパス術における top-end の角度と長期開存の関 係性に関する検討.....	75
第V章—1. 背景.....	75
第V章—2. 方法.....	77
第V章—2. 方法 A) モデル作成.....	77
第V章—2. 方法 B) 計算条件.....	78
第V章—2. 方法 C) 評価項目.....	78
第V章—3. 結果.....	79
第V章—4. 考察.....	81
第V章—5. 結論.....	84
第VI章 冠動脈病変の治療に対する今後の展望.....	84
謝辞.....	86
参考文献.....	87

本研究における略号

CABG (Coronary artery bypass grafting)	冠動脈バイパス術
CFD (Computational fluid dynamics)	数値流体解析
CT (Computed tomography)	コンピューター断層撮影
DICOM (Digital imaging and communication in medicine)	
FFR (Fractional flow reserve)	心筋血流予備能比
FFR _{CT} (Computation of fractional flow reserve from coronary computed tomography angiography data)	
OSI (Oscillatory shear index)	振動剪断指数
PCI (Percutaneous coronary intervention)	経皮的冠動脈形成術
Re (Reynolds number)	レイノルズ係数
STL (Standard triangulated language)	
WSS (Wall shear stress)	壁面剪断応力

冠動脈の略号

AV (Atrioventricular node artery)	右冠動脈房室結節枝
Dx (Diagonal branch)	左冠動脈対角枝
ITA (Internal thoracic artery)	内胸動脈
LAD (Left anterior descending artery)	左冠動脈前下行枝
LCx (Left circumflex branch)	左回旋枝
LITA (Left internal thoracic artery)	左内胸動脈
LMT (Left main trunk)	左冠動脈主幹部
OM (Obtuse marginal branch)	左冠動脈回旋枝鈍角枝
PD (Posterior descending branch)	右冠動脈後下行枝
PL (Posterolateral branch)	左冠動脈回旋枝後側壁枝
RCA (Right coronary artery)	右冠動脈
SVG (Saphenous vein graft)	大伏在静脈グラフト

第 I 章 研究背景

第 I 章—1 冠動脈狭窄の病態と治療に関する現在までの考え方

冠動脈狭窄症の治療は 1949 年 Vineberg AM による有茎内胸動脈を心筋内に移植した Vineberg 手術に始まった。1967 年にクリーブランドのグループの大伏在静脈を使用した狭窄部末梢冠動脈への直接吻合術の出現と人工心肺の確立で、冠動脈外科は広く普及するようになり、その後 1977 年に初めてスイスの Andreas RG が冠動脈バルーン拡張術を成功させるまでは薬物療法と冠動脈バイパス手術 Coronary Artery Bypass Grafting (以下 CABG)の二種類が冠動脈疾患の治療として普及していた。CABG は重症三枝病変と左冠動脈主幹部病変に対しては生命予後を改善し、一枝および二枝病変に対しては活動予後を改善してきた。

一方、低侵襲治療を目指した医療の進歩により経皮的冠動脈形成術 Percutaneous Coronary Intervention (以下 PCI)が台頭し、心臓カテーテル治療の開発・進歩により劇的な短期的生命予後の改善をもたらしてきた。しかし、ステント再狭窄は一定確率で生じ、2008 年に Wu C らは冠動脈バイパス群とベアメタルステントを使用した PCI 群の遠隔期成績を比較検討し、生命予後の改善には CABG 群の方が良好であったと報告している (図 I-1)¹¹⁾。CABG の最大の利点は、グラフトは冠動脈中間部から末梢に吻合されるので、グラフトを吻合された冠動脈の起始部に新たな高度狭窄を生じても、それは生命予後を左右する病変にはなりえない事である。また末梢に新規病変ができて元々末

梢病変は生命予後を左右することは少ないので、危険な病変とはなりにくく CABG を受けた症例はその後の新規病変が生命予後を左右するような危険な病変にはなりにくいといえる。

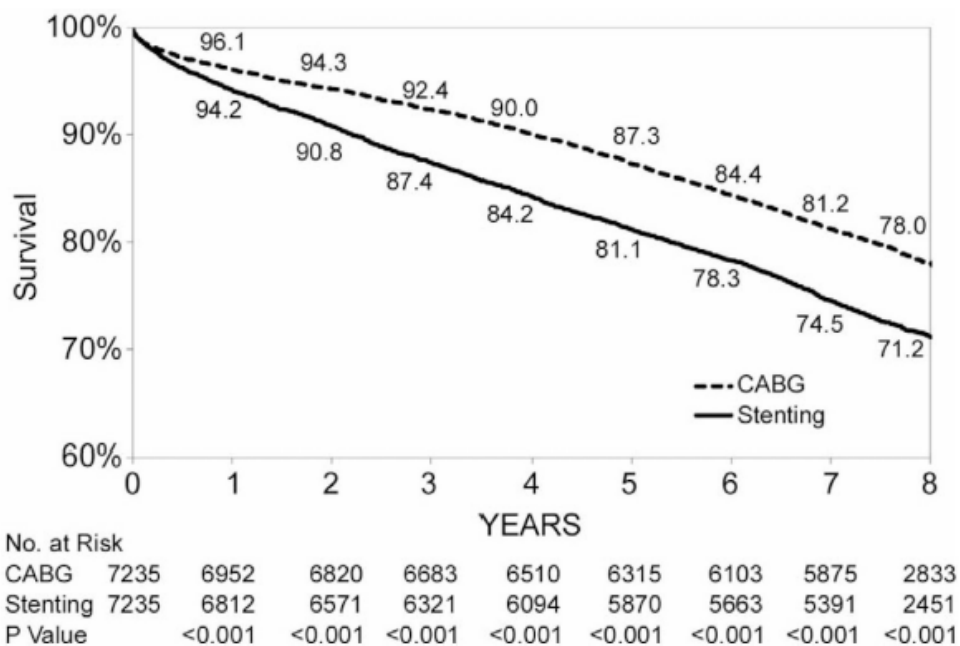


図 I -1) CABG と経皮的インターベンションの長期予後比較 文献11)

CABG と PCI の 8 年の生命予後は CABG で 78%、PCI で 71.2%であり、CABG 群の方が予後はよいと報告されている。

現在、多くの施設の考え方として、生命予後に関わるとされる左前下行枝 Left Anterior Descending Artery (以下LAD)とくにその近位部病変に関してはCABGによる長期に渡る血流供給を目指すことが治療目標となる。一方、左冠動脈回旋枝 Left Circumflex branch(以下LCx)や右冠動脈 Right Coronary Artery (以下RCA)などは生命予後よりも虚血症状に関わる原因となることが多く、これらの枝の単独病変であればより低侵襲な PCI

を第一選択とすることが多い。実際日本循環器学会のガイドラインでは生命予後に直接影響しないLAD近位部病変のない1枝または2枝の冠動脈狭窄に関してはPCIが、LAD近位部や左冠動脈主幹部を含む病変、または3枝病変に関してはCABGがよりエビデンスレベルが高いとされ推奨されている¹²⁾。

一方でCABGにも変遷があり、特にどのようなグラフトを用いるかということ、そしてグラフトの使用方法に関して現在でも多くの議論がある。表1に冠動脈バイパス術の変遷を示す。現在ではこれらの変遷の後、LADに対しては内胸動脈 Internal Thoracic Artery (以下ITA)が最も優れているとされ、それ以外には胃大網動脈や橈骨動脈などの動脈 free graft か静脈グラフトを用いることが一般的である。これらの血管をどこにどのように配列して冠動脈につなぐかということを一一般にはグラフトデザインと呼ぶが、最適なグラフトデザインに関しては現在でも多くの議論がある。グラフト内血流は病変形態や虚血の程度に影響を受けるだろうと考えられているが、系統的に冠動脈内の血流動態が評価しきれていないために、明快な結論が出ていないのが現状である。

1949	Vineberg AM ¹⁾	Vineberg法
1967	E ffler DB ²⁾	内膜剥離術と静脈パッチ拡大術
1967	F avaloro RG ³⁾	静脈グラフトと冠動脈直接吻合
1968	Green GE ⁴⁾	左内胸動脈と冠動脈直接吻合
1973	Edwards WS ⁵⁾	脾動脈の直接吻合
1976	Fisk RL ⁶⁾	橈骨動脈のfree graft
1978	Molina JE ⁷⁾	人工血管の使用
1987	Pym J ⁸⁾	胃大網動脈の直接吻合
1990	Puig LB ⁹⁾	下腹壁動脈のfree graft
1995	Calafiore AM ¹⁰⁾	小開胸での心拍動下手術

表 1: 冠動脈バイパス術の変遷

一方で冠動脈狭窄の診断に関しては、心臓カテーテル造影検査や冠動脈造影 CT (Computed Tomography)や血管内超音波内視鏡 Intravascular ultrasonography (以下 IVUS) に基づく狭窄形態とその程度を評価する方法が主であり、これらは冠動脈病変の器質的診断といえる。一方で心筋の予備能や Viability を評価する上では心筋シンチグラフィをはじめとした核医学検査が主であり、いわば心筋の機能的診断と言える。本来であれば虚血の評価は器質的診断と機能的診断が統合してなされ治療方針を決めることが望ましい。臨床現場においては血行再建すべき血管 Target vessel に対し、どのように治療するかを考慮するため多くは器質的診断の情報に基づくが、治療のエンドポイントは十分な心筋への血流灌流および長期生命予後の改善であり、それは機能的診断によって評価されるからである。現状ではこの2つを個々人の治療者の頭の中でのみ統合しているた

め、しばしば治療方針を考案する際、どこまでの完全血行再建を目指すかを巡って治療者同士の議論が分れることも多い。

冠動脈病変の重症度と病理学的な所見に関する先行研究成果も多く、治療戦略を考案する上で非常に有力な情報を提供すると考えられる。従来は狭窄病変の数が多く、狭窄度が高いほど心筋梗塞の発症率も高いと考えられていたが、1980年後半頃より心筋梗塞の大部分の症例が比較的狭窄度の低い病変からの発症であり、心筋梗塞の主な成因は動脈硬化プラークの破綻とそれを引き金として起こる血栓性閉塞であることが明らかになった¹³⁾。そしてプラークの破綻のきっかけとして、有力な候補として血流がプラークをこする力である血流の壁すり応力 **Wall Shear Stress** (以下 **WSS**)が次第に注目を集め始めた(図 I-2)¹³⁾。そのため冠動脈プラークとその周囲での **WSS** とプラーク進展、破綻の予後の研究が盛んになってきたが、プラーク破綻には強すぎる **WSS** が関わるとされているとされてきた一方、低すぎる **WSS** では健常な血管内皮にプラーク変性を誘発することが知られ、適切な **WSS** がプラークの進展、破綻を制御するのではないかと考えられるようになってきた(図 I-3)¹⁴⁾。さらには血流の拍動に伴う **WSS** の変動である振動剪断指数 **Oscillatory Shear Index** (以下 **OSI**)は血管内皮細胞からの活性酸素の誘発に関わることが基礎的な実験から明らかにされ(図 I-4)、**WSS** の特性を詳細に識ることがプラーク病変の予後の把握に寄与することが期待された¹⁵⁾。

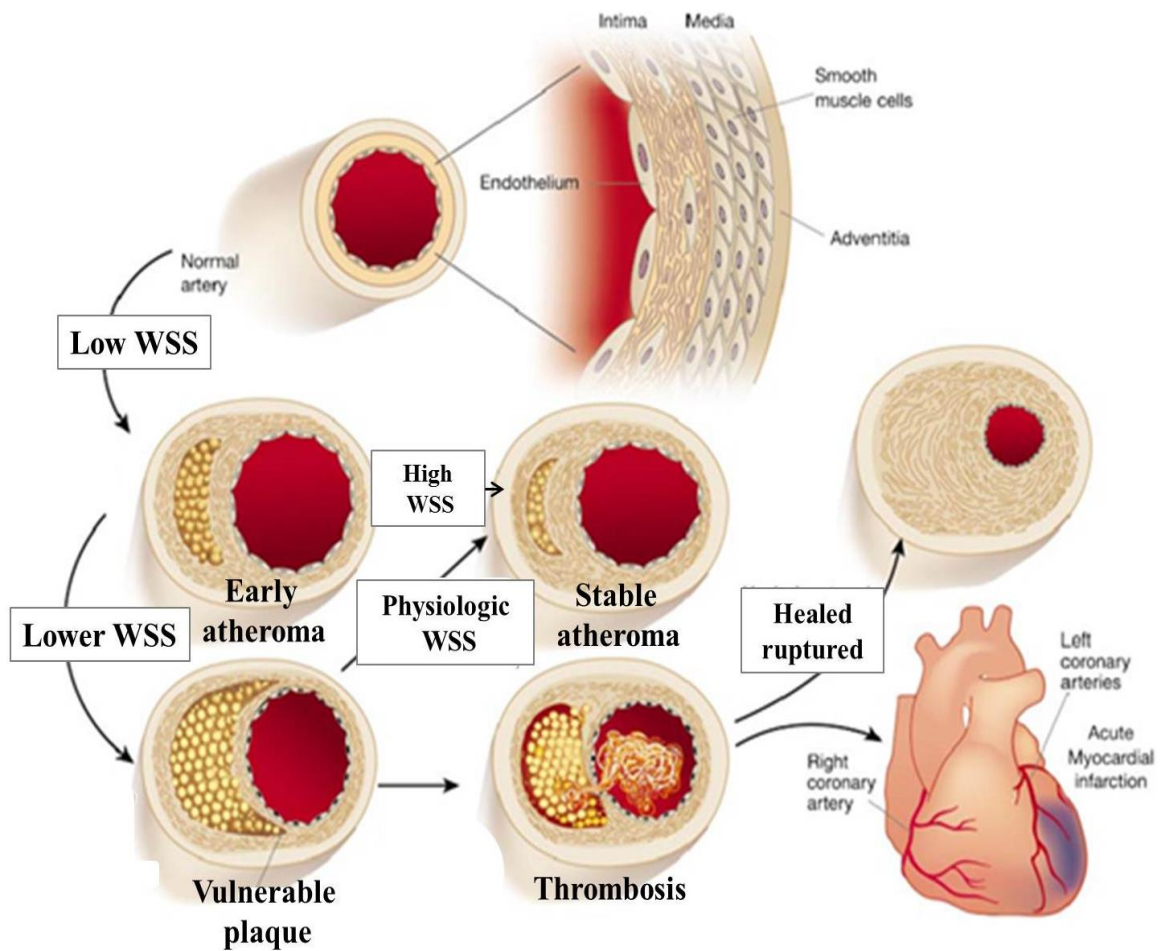


図 I -2) 冠動脈内膜肥厚と WSS の関係 文献13)より引用

血管内皮にかかる Wall shear stress が低い場合コレステロールの沈着により早期の動脈硬化が発生する。さらに低い WSS によりプラークは不安定プラークとなる。しかし、生理的な WSS が血管壁にかかっている場合、安定プラークとなる。

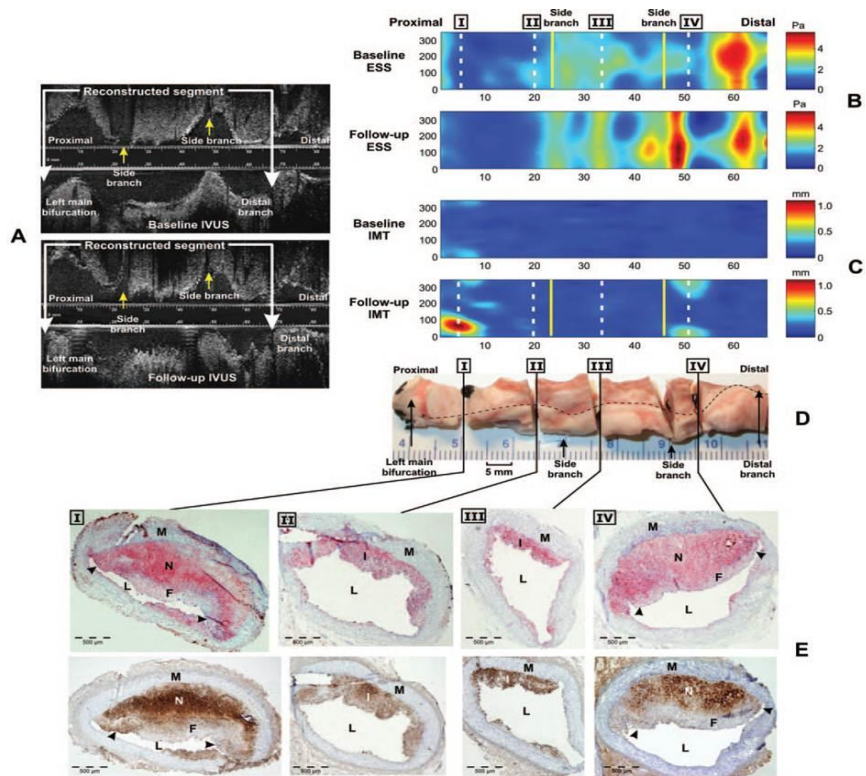


図 I-3) ブタの冠動脈におけるWSSと動脈硬化の関係

文献14) より引用

ブタの血管内で、WSS が低い Area I およびIVでは、病理学的にプラークの進行を認めていることが報告された。

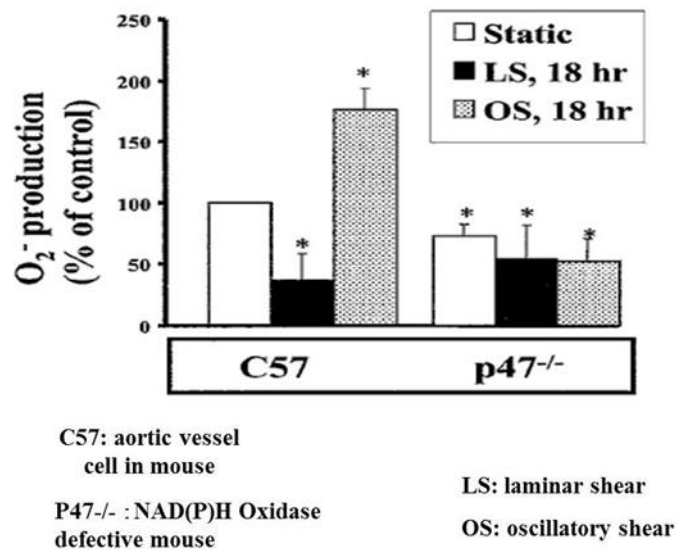
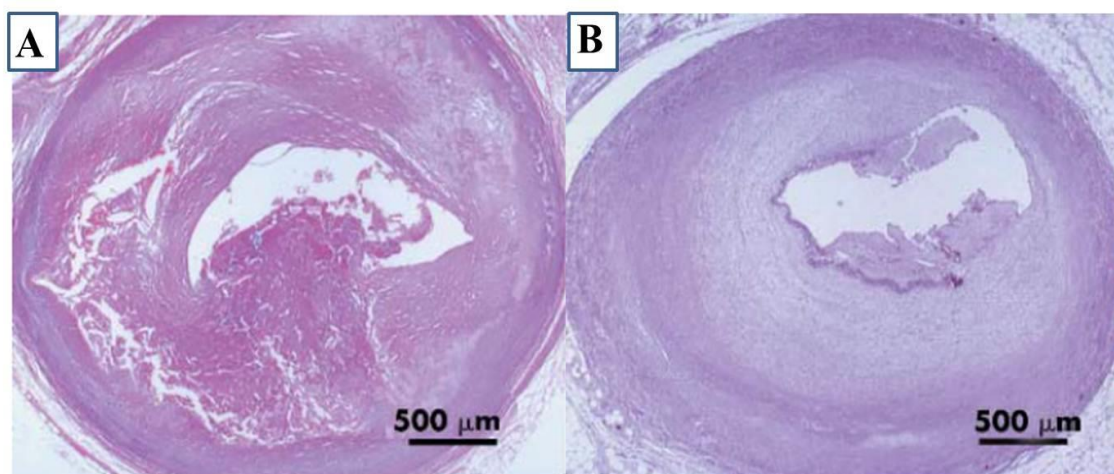


図 I-4) 活性酸素の産生と WSS の方向の変動の関係 文献15) より引用

マウスによる実験で、血管内に方向の変動する WSS は方向が変動しない WSS がかかる血管と比較し活性酸素が多く産生されると報告している。

一方で病理学的な臨床エビデンスに基づく知見からは冠動脈プラークが徐々に進展・増大することによる冠動脈内腔の狭小化は、結果的に心筋虚血を生じるが、逆に心筋壊死を伴う心筋梗塞には移行しにくいと考えられており、安定狭心症とされる病変にはこのタイプのプラークの進展形式がみられるとされる。その成分の多くは脂質ではなく、線維成分に富む場合が多い。一方、不安定狭心症や急性冠症候群では“動脈硬化性プラークの破裂とそれに続く血栓形成による急速な冠動脈内腔の閉塞”が主な原因と考えられている。急性冠症候群を引き起こす可能性のあるプラークは“不安定性プラーク”と称されている。“不安定性プラーク”には“破裂性プラーク”と“びらん性プラーク”が認

められる。急性冠症候群の半数以上の原因となる破裂性プラークの特徴は①脂質コアが大きく②線維性被膜が薄く③被膜内の平滑筋細胞が少ない④炎症細胞浸潤が強い(炎症細胞の構成はマクロファージ・Tリンパ球)⑤血管新生に富むといわれている。一方急性冠症候群の15-30%はびらん性プラークによるものでプラークの表層で線維性被膜の破綻が脂質コアに達しない浅い障害により血栓が形成される病変である。脂質沈着や炎症細胞浸潤が乏しく、平滑筋細胞とプロテオグリカンに富むプラークに多く認められる(図I-5)¹⁶⁾。



図I-5) A: 破裂性プラーク B: びらん性プラーク 文献16)より引用

不安定プラークの特徴は、繊維性被膜の破綻や炎症細胞浸潤だと報告され、病理学的に示されている。

このような病理学的な所見は顕微鏡によって得られる一方、プラークの進展、破綻に関わる因子とされる上述のWSSやOSIなどは実測では得られない血管壁近傍の高解像度の速度分布の解析を必要とする。そのため、WSSやOSIが算出可能である数値流体

解析モデルを用いて血行力学的な観点より動脈硬化およびプラーク破綻に関する研究がおこなわれてきた（図 I-2.3）^{13,14,15}。そこで本研究では数値解析モデルを用いて系統的・定量的に冠動脈血管壁内の血流動態を解析し現状診断および予測診断を行なった。冠動脈狭窄症におけるプラークの破裂・進行リスクの解明、および CABG における長期グラフト開存に関わる競合血流を定量的に解明し、病変の予測診断をすることが目的である。

第 I 章—2 数値解析モデルを用いた血流シミュレーション研究の軌跡

数値流体解析 Computational Fluid Dynamics (以下 CFD)はコンピューターを用いて、流体の運動に関する方程式であるナビエストークス方程式を離散化して近似解を求め、血流動態を把握するシミュレーション手法である（図 I-6）。CFD は気象予報や航空安全、自動車開発などの分野で使用されてきた。CFD の利点は、大規模研究施設は不要で、解析を複数回実行してもコストがかからないということであるが、欠点としては、計算式中に様々な仮定やモデルを用いるため、それによる誤差が無視できないという点あげられる。



図 I - 6)CFD により可視化された気流の流線

ANSYS 社ホームページ<http://ansys.jp> より引用

数値流体解析を行う事で、気流などを可視化することが可能である。

近年は医療業界でも血流シミュレーションは取り入れられてきている。先天性心疾患の分野ではもともと解剖学的に形態が複雑で手術後に血流がダイナミックに変化するため、1995 年以来、血流動態を予測する手段として CFD が使われており、手術適応の決定および術後の血行動態の把握に貢献してきた (図 I - 7) ^{17,18)}。

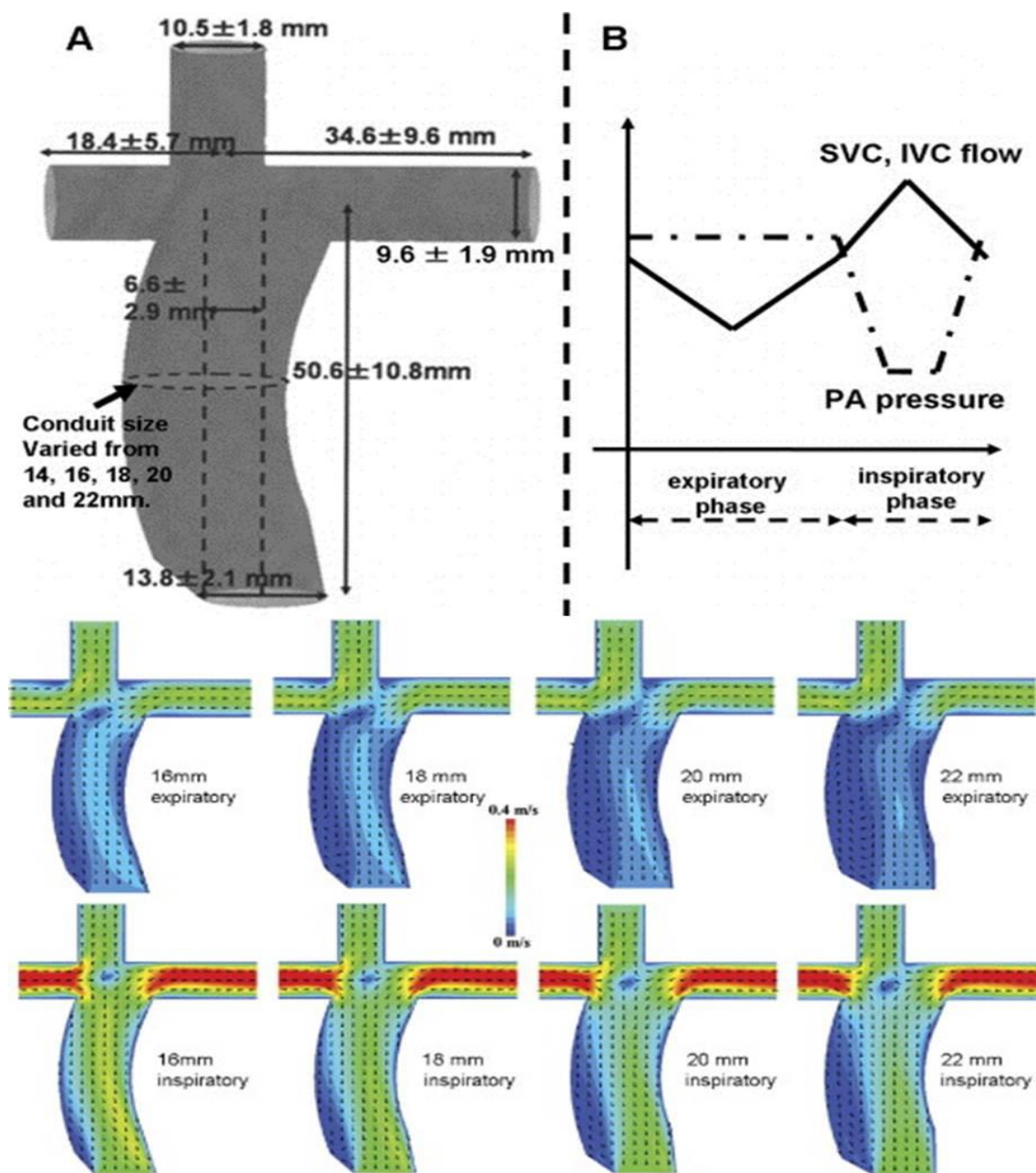


図 I -7) 先天性心疾患領域における CFD 研究 文献17)より引用

Fontan 手術における肺循環を拍動を呼吸成分と心拍動成分に分離し最適な conduit のサイズを検討した研究。

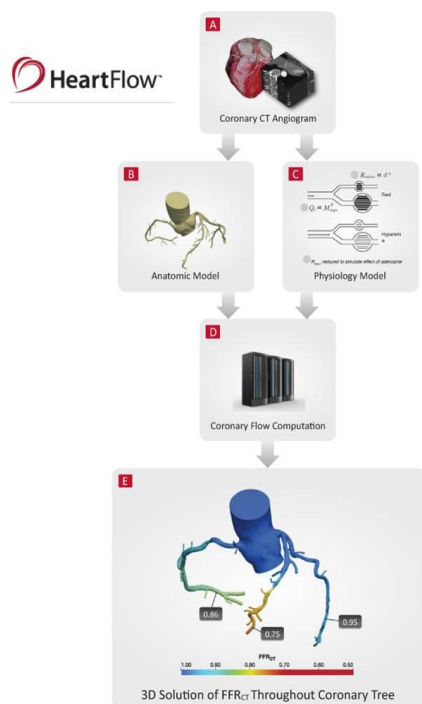
冠動脈疾患は従来から器質的評価および機能的評価の二つの側面から評価される疾患

である。冠動脈カテーテル造影や冠動脈コンピューター断層撮影 Computed tomography

(以下 CT) 、冠動脈血管内超音波などを用いて器質的評価が行われ、狭窄度や血管・ブランクの形態評価が行われてきた。その中で、冠動脈カテーテル造影で評価されるのが標準的治療であったが、2010年に Kern MJ らは形状が複雑な病変や屈曲病変において冠動脈カテーテル造影は狭窄度を過少評価してしまう可能性が高いと報告した¹⁹⁾。一方で冠動脈病変の機能的評価は心エコー・負荷心電図などが用いられるが血行再建の際に最も頻用されているのは心筋シンチグラフィである。しかし心筋シンチグラフィでは重症多枝病変で過少評価されたり、責任病変の領域の境界が不明瞭であるという問題があった²⁰⁾。そこでコンピューターシミュレーションを用いる事で、器質的評価および機能的評価を同時評価することが可能になり従来の問題点であった定量的かつ系統的な評価が可能となった。

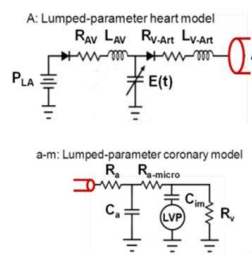
2011年 Koo BK らは Computation of Fractional Flow Reserve from Coronary Computed Tomography Angiography Data (以下 FFR_{CT}) として患者の冠動脈 CT から心筋血流予備能比 Fractional Flow Reserve (以下 FFR) 値をコンピューターで算出する手法を開発し²¹⁾、DISCOVER-FLOW 試験²²⁾ においてカテーテル検査で実測した FFR 値と相関性があることを発表した。また DeFACTO 試験²³⁾で FFR_{CT}の臨床的有用性を数多くの論文で発表後、スタンフォード大学工学部の元教授である Taylor CA らは Heart Flow 社を立ち上げ、「非侵襲的で医療費を削減しながら冠動脈病変を持つ患者アウトカムを改善する画期的な方法」として FFR_{CT}を普及させた (図 I -8)。

A : Heart Flow社によるFFR-CTのフローチャート



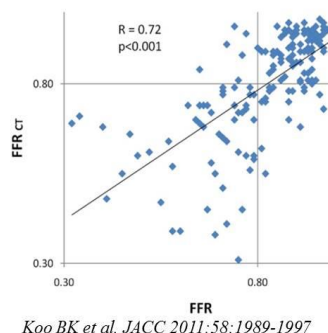
<http://heartflow.com/overview/> より

B : 電気回路の設定



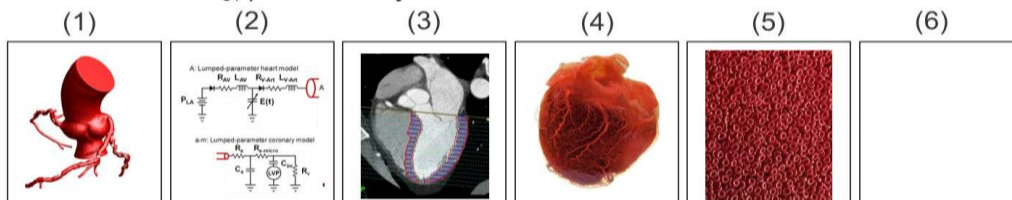
James K. Min et al. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2011.

C : 臨床データとの照合



Koo BK et al. JACC 2011;58:1989-1997

FFR_{CT} performed by HeartFlow scientists in blinded fashion.



- 1. Image-based Modeling** – Comprehensive segmentation of coronary arteries and aorta to determine patient-specific coronary geometry
- 2. Heart-Vessel Interactions** – At aortic and coronary outlets, enforced relationships b/w pressure and flow (e.g., aortic impedance)
- 3. Segmentation of Left Ventricular Myocardial Mass** – Relate time-varying coronary resistance (i.e., pulsatile) to intramyocardial pressure
- 4. Calculation of microcirculatory resistance** – Use of allometric scaling laws to relate patient-specific “form –function relationships (e.g. mass / size of object related to physiology)
- 5. Patient-specific Physiologic Conditions** - Fluid viscosity (hematocrit), blood pressure
- 6. Modeling of Hyperemia** – Standard prediction model to “virtually” force complete smooth muscle cell relaxation (arteriolar vasodilatation)
- 7. Calculation of Fluid Dynamic Phenomena** – Application of universality of fluid dynamics, based upon Conservation of mass and momentum balance (e.g., airflow over jet; water flow in a river, etc.)

図 I -8) Heart Flow 社による FFR_{CT} のフローチャート

Heart flow 社のホームページ <http://heartflow.com/overvie> より改変

冠動脈 CT より FFR を算出する FFR_{CT} が開発・商品化された。

また Dur O らは CFD を CABG に適用し、グラフト経路と末梢吻合部にかかる力学的ストレスをもたらす影響を予測する方法を報告し、”仮想シミュレーション”という概念を提唱した²⁴⁾ (図 I-9)。術前の患者冠動脈 CT から冠動脈形状を抽出し、コンピュータ上で様々な仮想バイパスを行い、吻合部にかかる WSS などを算出し、WSS が高値にならないグラフトデザインを推奨する手法を開発した。

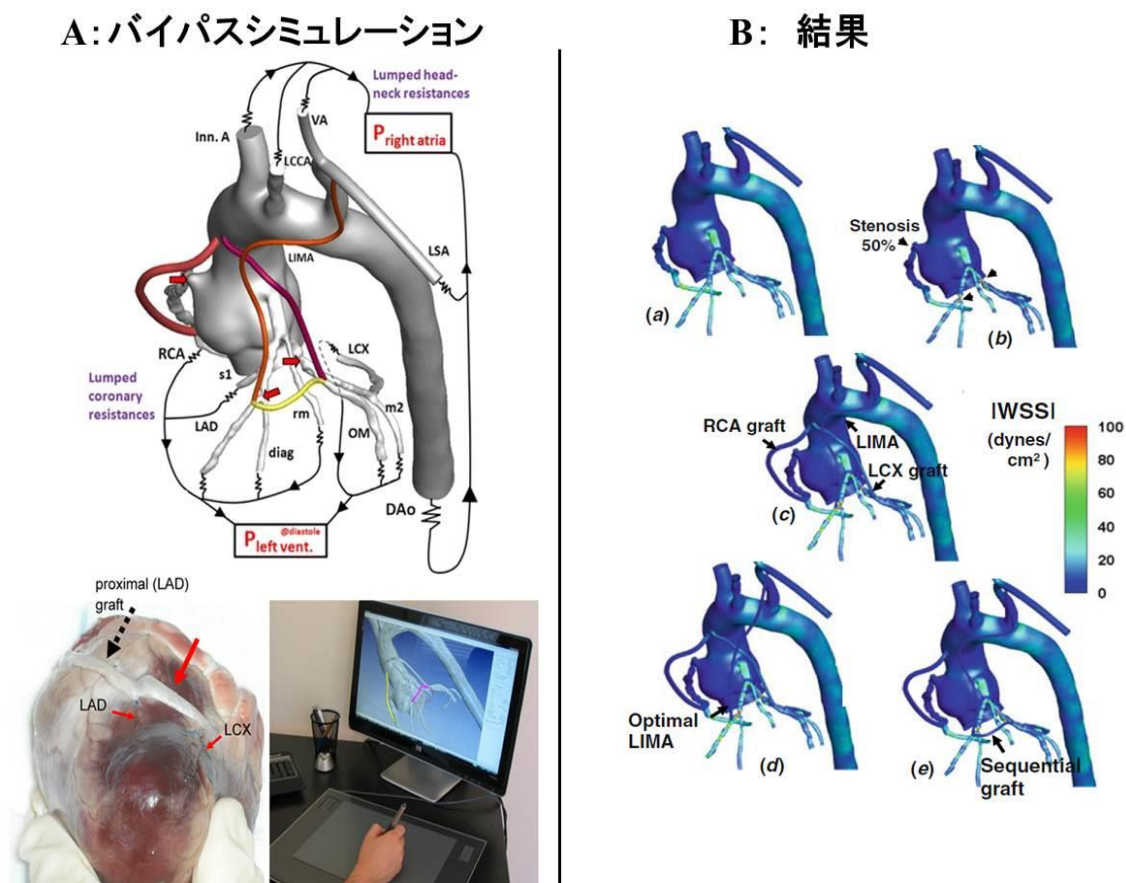


図 I-9) 仮想冠動脈バイパスシミュレーション 文献 24)より引用

術前冠動脈CTに仮想バイパスを行い、WSSの少ない吻合を推奨した研究。

第 I 章—3 本研究の目的

このような CFD の臨床応用が広まりつつある中で、本研究の目的は将来的に冠動脈疾患における不安定プラークの破裂の予防および CABG 術後の長期予後を改善するシステムを開発する事である。そのためにまず冠動脈血管内の血流動態を、平均値を用いて作成した一般化モデルで解析し、モデル作成方法、境界条件設定の妥当性を検証したうえで、臨床的知見をどの程度再現可能かどうかを検証した。次に、その一般化モデルと患者モデルでの解析結果の比較検討を行い、最後に一般化モデルで今まで明らかになっていなかった新たなガイドライン的な一般的臨床知見を構築するべく冠動脈病変を持つモデルおよびバイパスモデルを作成し数値解析を行った。

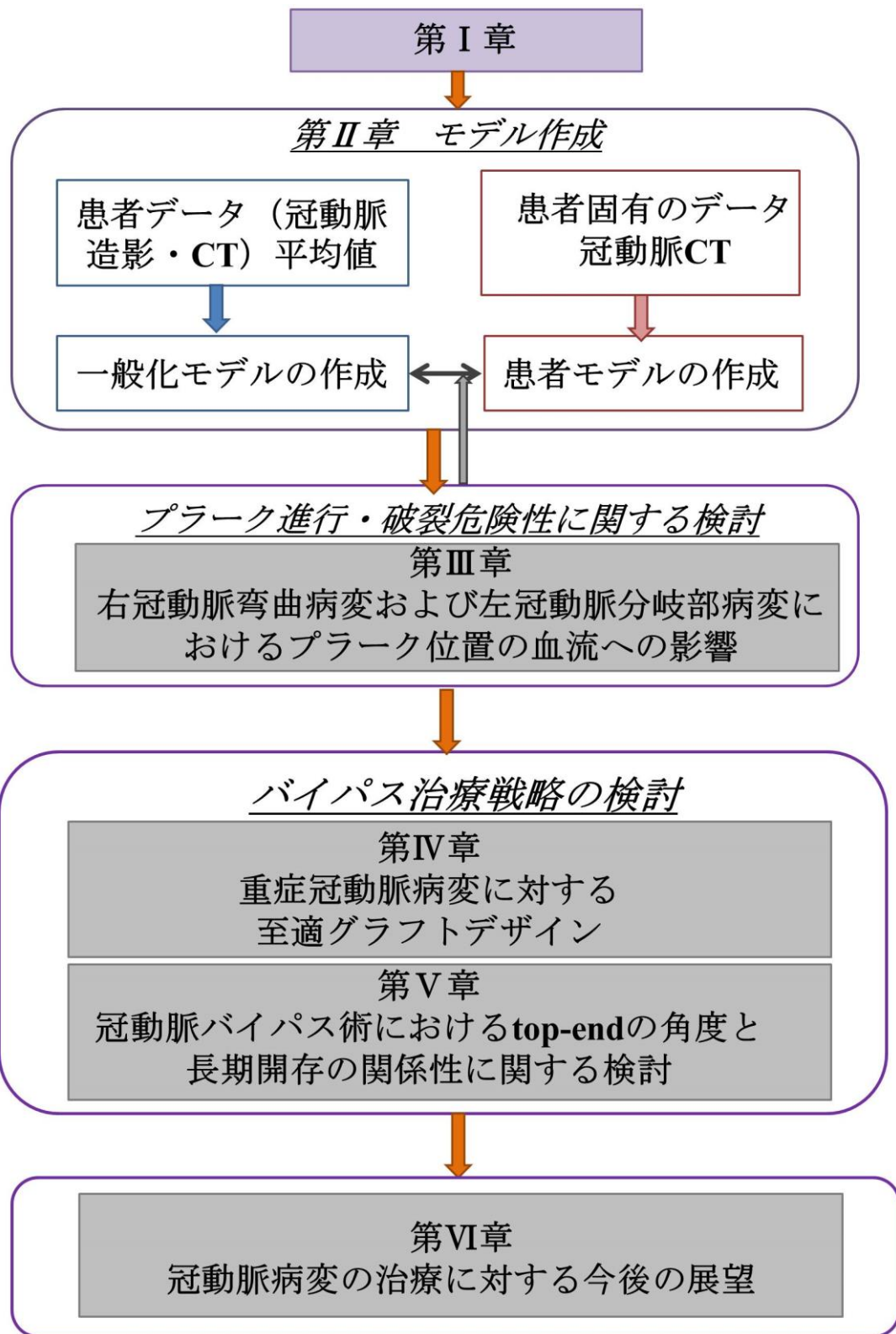


図 I-10) 本研究のフローチャート

第Ⅱ章 三次元冠動脈モデルの概要

第Ⅱ章—1. 背景

従来 CFD を用いた冠動脈領域における研究は Taylor CA らが行ったように個々の患者冠動脈 CT より形状を抽出しシミュレーションを行うというものであった。しかし、患者固有モデルは患者固有の特性の形状を反映しているからこそ、一般論を論じるには大量の対象患者データが必要であった。また、後述するように流体力学の基礎方程式、ナビエーストークス方程式は非線形な方程式であり、このような方程式を解く CFD simulation の結果を膨大に集めたのちに統計解析のような原則として線形解析を基本とするデータ処理を行うことは果たしてサイエンスとしての妥当性や有用性がどの程度保障されるのか疑問が残ると考えている。そこで今回、一般論を展開するために一つの一般化モデルを構築し、そのうえで一定の傾向を示すことが可能にならないかと考え、一般化モデルを作成することを考案し、個々の患者特有の因子に左右されないガイドライン的な意味を持ちうる一般解を算出するためのシミュレーションを行った^{16,18)}。ここでの一般化モデルの作成方法としては以下の原則に従うことを基本としている。Ⅰ. 血管径、血管分岐角度、血管長などの局所的な解剖学的情報に関しては多症例の測定値の平均を用いて作成する。Ⅱ. 中心線に関しては解剖学的な特徴をもとに、つまり左冠動脈 LAD は心室中隔を心尖部に向かいまっすぐに走行し、RCA、LCx は各々三尖弁輪、僧帽弁輪を走行し、分枝を心尖部に向けて枝を出すという冠動脈固有の解剖学的な特徴

を加味するように作成した。ただしこのシミュレーション結果の問題点は、「一般論」としてどの程度確からしいのかを立証する事が困難な事である。ここでは虚血がある程度精密に評価され、血行再建戦略を論じる際に有用なモデルであることが必要かつ十分な条件であると考えため、下記の2点が示されれば妥当なモデルとして使用可能であると判断した。まず、正常血管において安静時、冠拡張時、心筋 Viability が不良であるという日常臨床でよく遭遇する3通りの場面において、教科書的な流量が再現されているモデルであるかどうかということ、次に心臓カテーテルデータと同様の圧較差を再現し、狭窄病変として有意とされる程度の狭窄を抽出可能かどうかということである。本章ではこれらの上記検証結果に関しても議論を行う。

第Ⅱ章—2. 方法

第Ⅱ章—2. 方法 A) 実験方法の概要

商品化されている Computer Assisted Design (CAD) system という設計、建築業界などでコンピューター上に設計図を構築するコンピューター設計システムを用いて、コンピューター上に一般化された三次元左右冠動脈モデルを作成し、そのモデルにさまざまな狭窄病変を作成した。境界条件として、定常流では圧—抵抗条件、拍動流では圧流量同時測定カテーテル”Combwire”カテーテル (Volcano Corp, Rancho Cordova, CA)での圧流量波形の測定データを用い、圧-抵抗条件を設定した。次に商品化されている ICEM-CFD

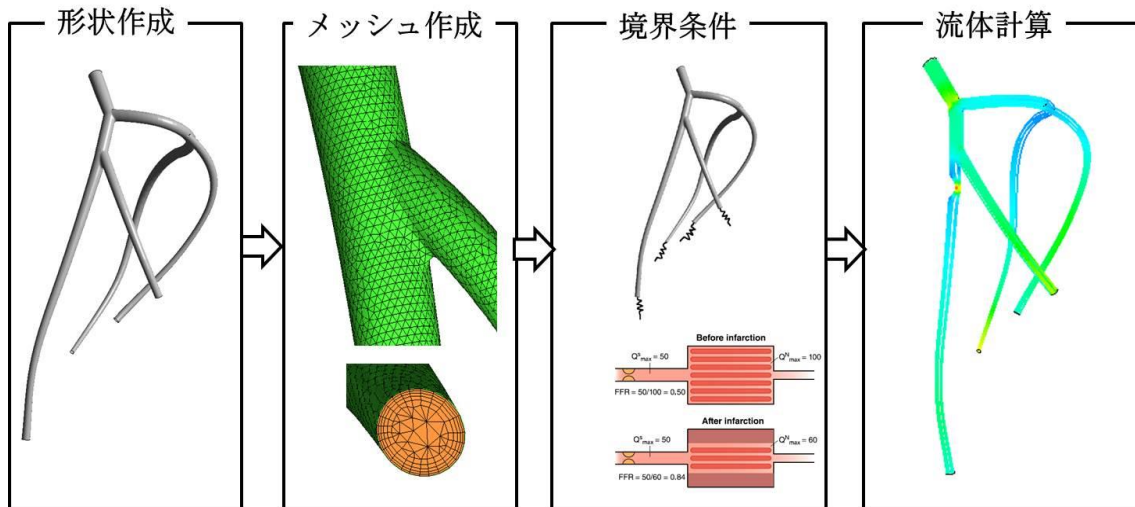
(ANSYS Japan, Tokyo Japan)というメッシュ作成ソフトウェアを用いて空間をメッシュと呼ばれる細かい格子に分割し、その各点での圧、流速の値を算出することで、血流速度、血圧分布を可視化した。メッシュは不整形を伴う血管内腔を四面体メッシュで分割し、さらに壁近傍に角柱の五面体メッシュ（プリズムメッシュ）を薄く三層に形成し、安定した壁近傍の血流速度場を得られるようにした。質量保存の法則と運動量保存の法則（ナビエストークス方程式）を上記のようにはられた各微小体積のなかで成立させるため、CFD ソフトウェア ANSYS-CFX 14.5 (ANSYS Japan, Tokyo, Japan)を使用し、有限体積法を用い離散化されたナビエストークス方程式を計算した。血液は非圧縮性で密度が 1060 kg m^{-3} 、粘度が $0.004 \text{ kg m}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ のニュートン流体を仮定した¹⁸⁾。下記の Courant-Freidrichs-Lewy 条件²⁵⁾を満たすように時間刻み幅（タイムステップ）は 10^{-5} に設定した。

$$\frac{\Delta x}{\Delta t} > C$$

ここで、 Δx は空間分解能であり、代表的なメッシュの大きさを示し、 Δt は時間分解能であり、計算で用いる時間刻み幅である。 C は代表的な速度であり、想定される血流速度の値である。非定常計算に於いては十分安定した収束を得るためには上記条件が課されるとされる。また拍動計算では2心拍分の計算を行った。

方法論の詳細は第II章—2. 方法 C) D) E) 項で述べる。

フローチャートを以下に示す（図II—1）。



図II-1) CFDのフローチャート

まず三次元的な形状を作成しメッシュという細かい空間に分割を分割する。その後境界条件を設定し、末梢の流量・圧を算出する。

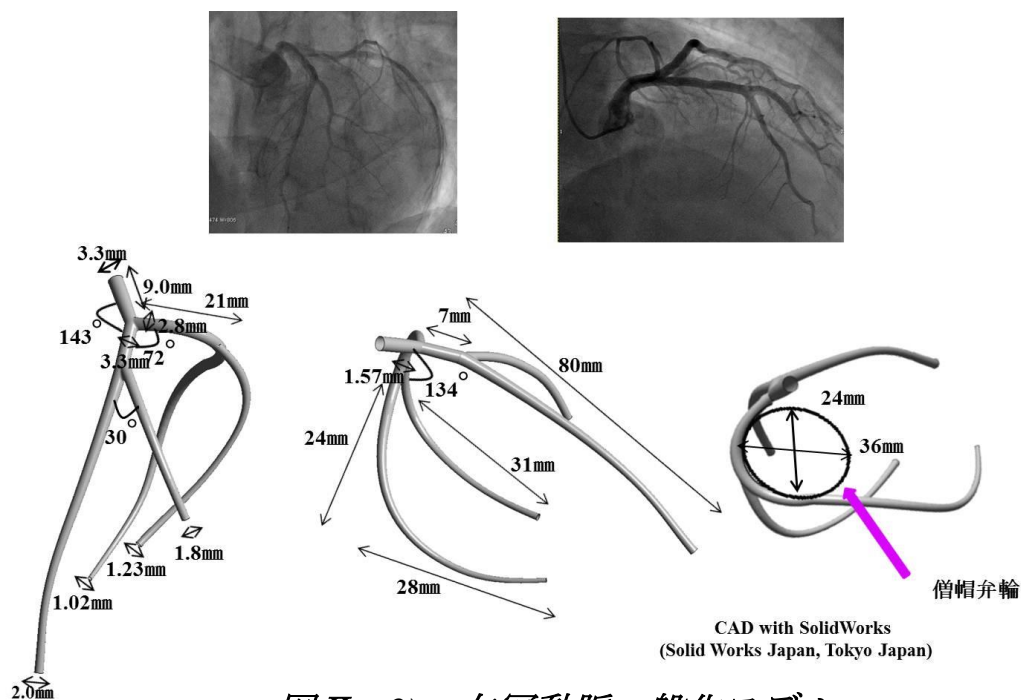
第II章-2. 方法B) 正常冠動脈一般化モデルの作成

正常冠動脈と判断された心臓カテーテル造影検査 10 症例の結果の二方向の画像より

LAD 血管内径・血管長の平均値を測定した。文献²⁶⁾を参考に分岐角度、僧帽弁の長径および短径の平均値、冠動脈入口部から心尖部までの平均値²⁷⁾を設定し、LCx は僧帽弁輪の周囲を走行するようにモデル設計を行った (図II-2)。

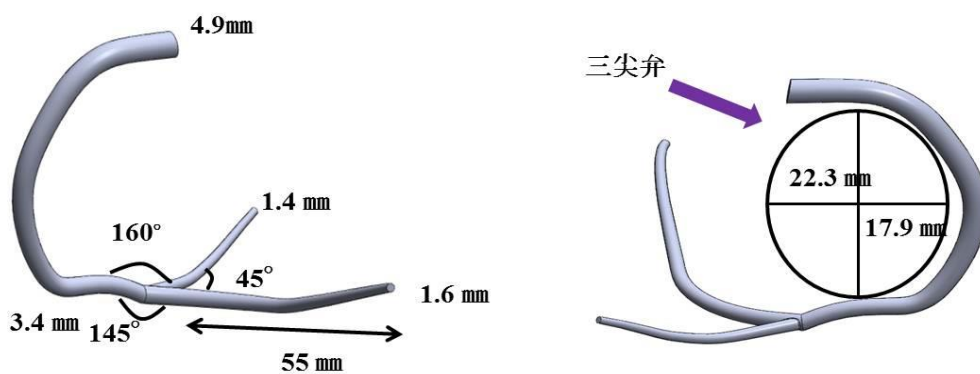
次に平均化された RCA モデルを作成した。まず正常冠動脈を持つ冠動脈 CT 100 例の平均値を用いて RCA 血管内径・血管長・分岐角度を算出した。三尖弁は文献を用いて日本人の平均値を設定し、三尖弁輪の周囲を走行するようにモデル設計を行った (図II-3)。データは研究協力施設である北海道循環器病院から倫理委員会審査を経て提供された。最後にバルサルバ洞のある上行大動脈に左右冠動脈を合体させたモデルを作成し

た。上行大動脈およびバルサルバ洞の径は文献値を参考にした（図II-4）。



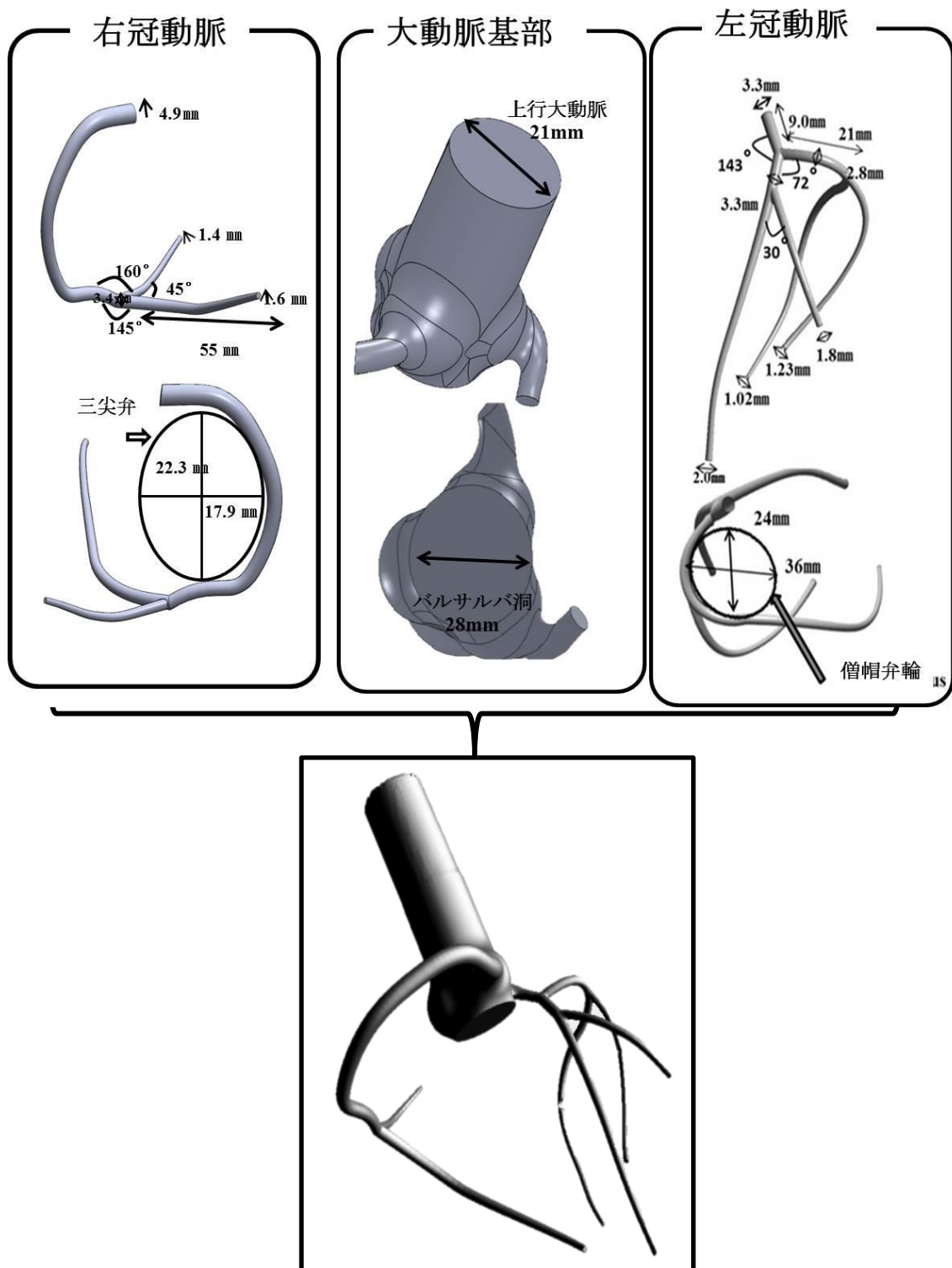
図II-2) 左冠動脈一般化モデル

10人のCAGデータより算出した血管径・血管長・分岐角度の平均値を基に三次元コンピュータ設計システムを使用して作成した左冠動脈モデル



図II-3) 右冠動脈一般化モデル

100人の冠動脈CTデータより算出した血管径・血管長・分岐角度の平均値を基に三次元コンピュータ設計システムを使用して作成した右冠動脈モデル。



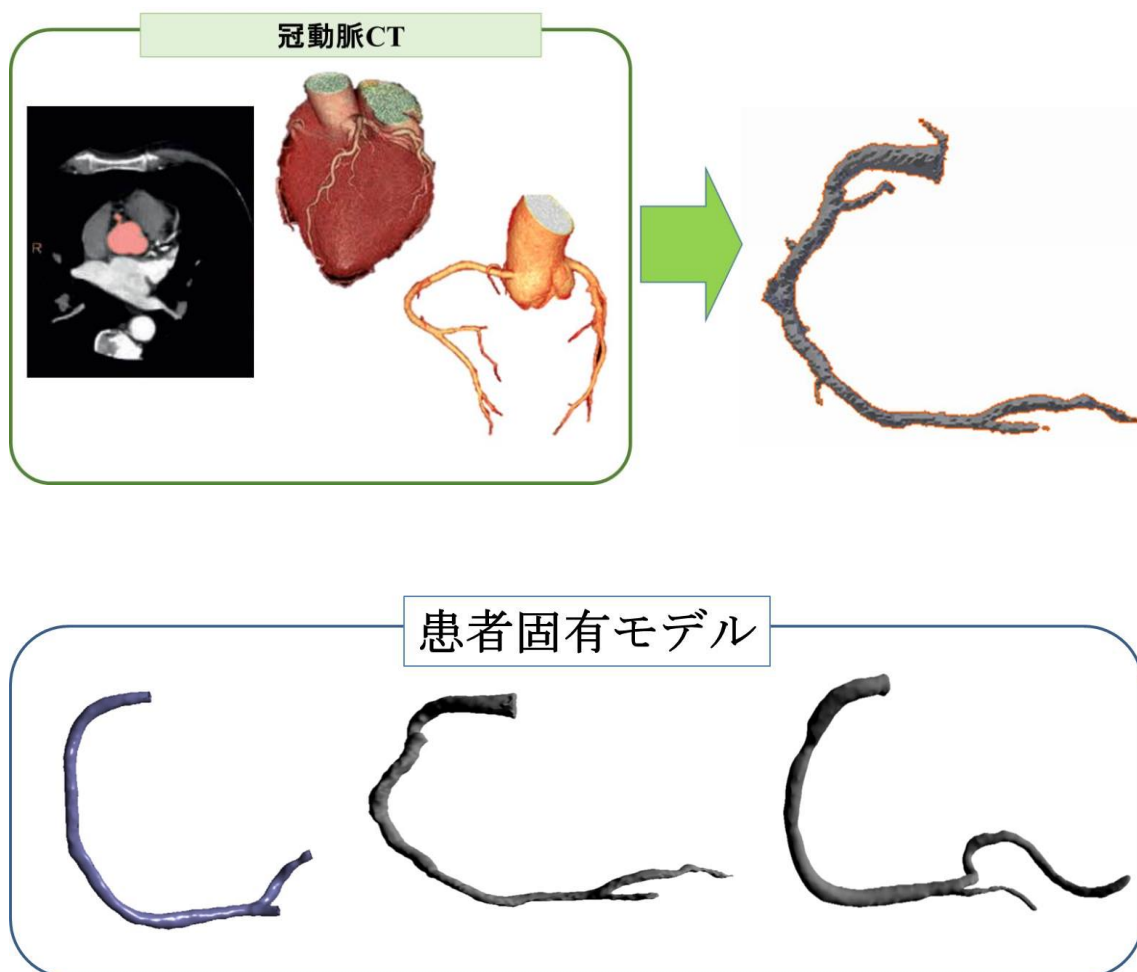
図II-4) 大動脈基部一般化モデル

文献値を参照に作成した大動脈基部モデルと左右冠動脈モデルを合成。

第一章—2. 方法 C) 患者固有モデルの作成

下記の 3 症例のデータを研究協力施設である北海道循環器病院から倫理委員会審査を経て提供され、解析に用いた。Ⅰ. FFR 実測値のある RCA #2-#3 の中腹に病変のある患者。Ⅱ. RCA#1 の内側に 50%狭窄があると判断された 89 歳男性。Ⅲ. RCA#1 の外側に 50%狭窄があると判断された 74 歳女性。この 3 患者の冠動脈 CT を用いて Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM) 形式のデータから形状を抽出し患者固有モデルを作成した。CT の断層写真を含む医用画像には DICOM という規格が用いられており、このファイルには Bit map image 形式の行列画像データの他に、スライス厚・スライス間距離・1 ピクセルの大きさといった画像データのメタ情報が収められており、3 次元に復元する際に用いられる。上記得られた DICOM 形式のファイルを Osilix (Osilix Foundation, California, USA) というフリーソフトウェアを用いて下記の通りセグメンテーションを行った。まずしきい値を設定し、一定のコントラスト値以上の部分を抽出した。しきい値は 2 値化を行うため冠動脈のピクセルの周囲のコントラスト値を調べ、その最低値より一定値以上高値のピクセルを冠動脈内腔と判断した。しきい値による 2 値化はピクセルの信号値の高低から 2 値化を行うため、解剖学的な形状の特徴は考慮されない。そのため、血管周辺の組織や血流解析の対象でない周辺の血管も抽出される。これらを除くため領域拡張 (3D Region growing) 法で冠動脈 CT から心筋や大動脈を消去した。ここで、領域拡張とは対象領域内部から連結領域を取り込みながら領域拡張を行

い、領域全体を抽出する方法である²⁸⁾。その後手作業で必要のない側副血行路など冠動脈以外の構造物の消去を行い3D coat (Pilgway. Co, Ukraine) の3次元コンピュータグラフィックスソフトウェアを用いて血管径を過大評価や過小評価しないようにボクセルスムージングに基づき血管表面をスムーズ化した(図II-5)。



図II-5) 右冠動脈 患者固有モデル作成方法および対象モデル

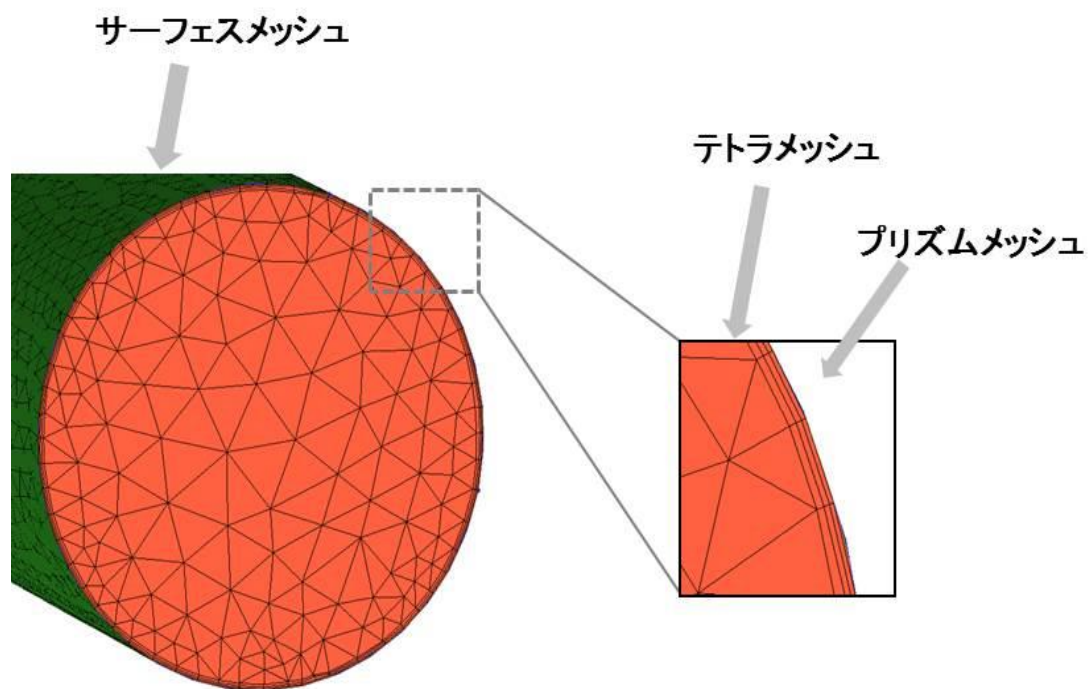
患者冠動脈 CT より右冠動脈のみを抽出。余計な分枝を排除し、表面をスムーズにし患者固有形状を持つモデルを作成した。

作成されたすべての3次元形状は Standard Triangulated language (STL)という規格で出力する。これはモデルの表面形状を小さな三角形メッシュを敷き詰めたものとして表現したファイルで、曲面は近似的にしか表現することができないがデータ構造が簡単であることからラピッドプロトタイピングの分野では標準的なフォーマットとなっており、3次元形状を扱う様々な汎用ソフトウェアで扱うことができる。STLに出力された形状の際の壁の細かな不整を取り除くために、オープンソースの3次元コンピューターグラフィックスソフトウェアである Blender を用いてポリゴンスムージングの方法に基づき表面の凹凸を取り除き滑らかな形にした。

第II章—2. 方法D) メッシュの作成

CFD では、離散的に配置された多数の点において速度、圧力、密度といった諸量を決めていくことによって、連続体である液体や気体の運動を表現する。流れ場はその点を囲む小領域であるメッシュによって分割される。

本研究では図II—6に示すようなメッシュを生成した。メッシュは血管表面にはられるサーフェスマッシュと内腔を敷き詰めるボリウムメッシュが存在するが、ボリウムメッシュに関してはテトラメッシュ及びプリズムメッシュの2種類のメッシュ形態を採用した。



図II-6) メッシュ形態

血管壁近傍の血流を詳細に解析するため、血管壁に近い空間は三層のプリズムメッシュをおいた。その他の空間は四面体のテトラメッシュで空間を分割した。

サーフェスマッシュは解析領域の表面に二次元形状の計算メッシュに分割されたメッシュであり、主に四角形と三角形で構成される。ボリュームメッシュは本研究で用いたものは非構造メッシュと呼ばれるメッシュであり、メッシュそのものに座標構造を持たないが、不整な表面を有する形状にもフィットすると知られる。本研究で用いたボリュームメッシュはテトラメッシュとしてまず四面体のメッシュに分割し、血管表面のサーフェスマッシュを保ったまま角柱の薄い3層の五面体(プリズム)メッシュを生成した。これは、粘性流体においては粘性の影響により壁近傍では境界層流が発生

し主流と異なる性質の流れが観察されるが、壁近傍では WSS を把握するためにはこの境界層における流れ場を精度高く解析する必要があり、上記 3 層のプリズムメッシュを生成した。メッシュ生成の各パラメータを以下に示す。

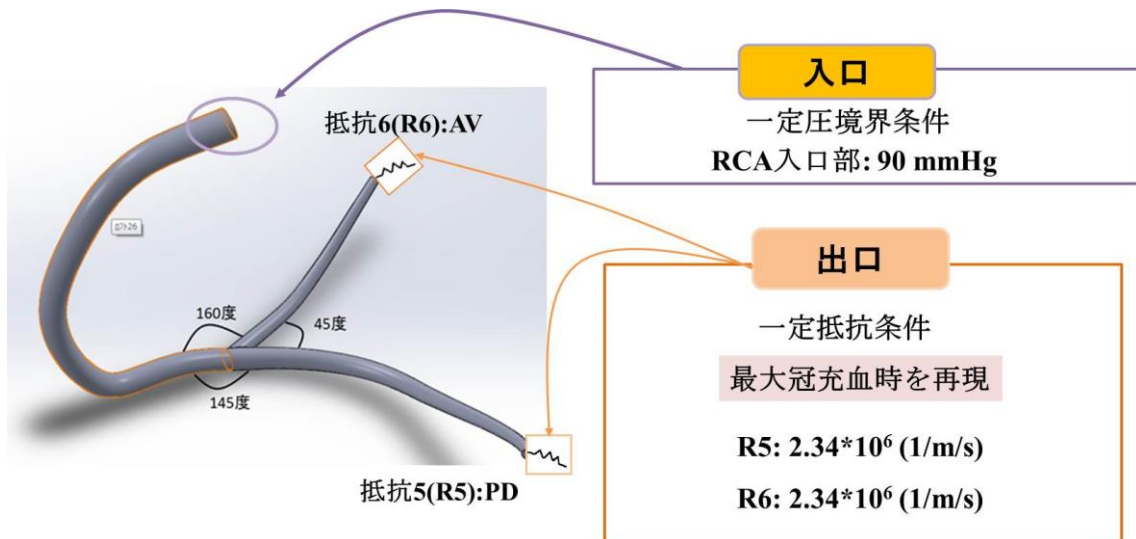
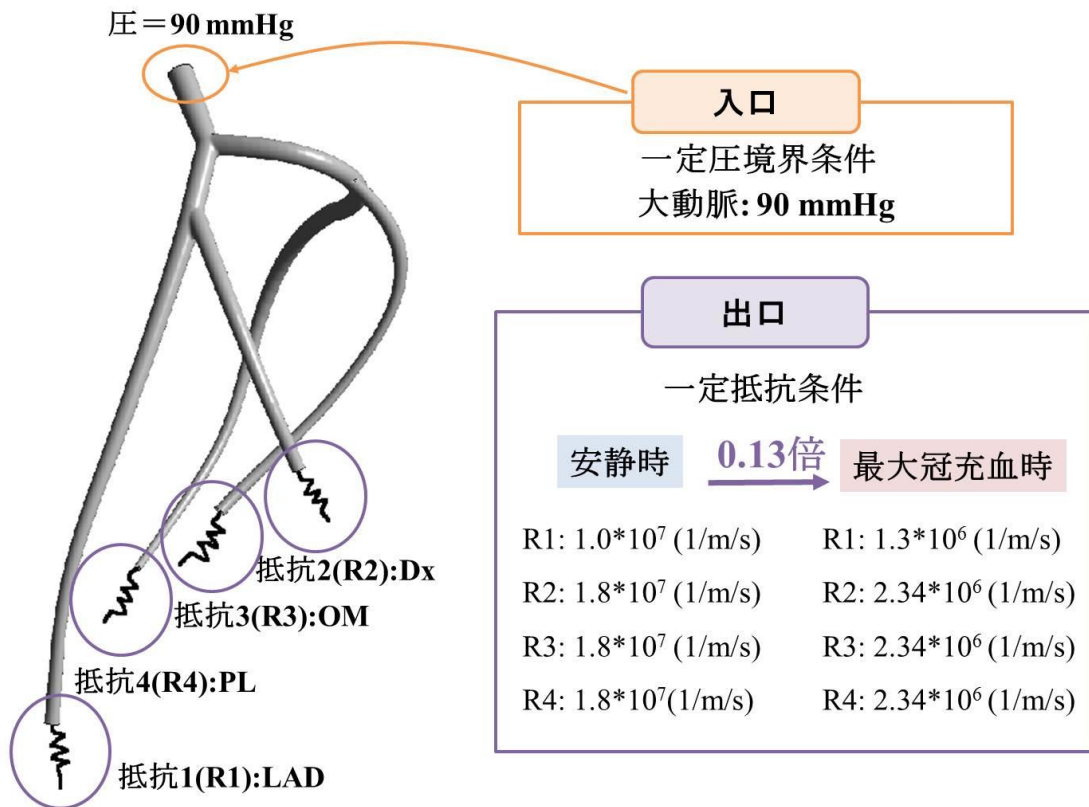
メッシュ構造	非構造
ソフトウェア	ICEM CFD 14.5(ANSYS JAPAN)
エレメント数	60万以上
プリズム層数	3層
プリズムの厚さ	0.3
プリズム比	1.3

また、冠動脈は心筋に固定されており血管壁運動は主軸となる血流速度に比して小さいと考えられるため血管壁を剛体壁と仮定した。

第Ⅱ章—2. 方法 E) 境界条件の設定

作成モデルが許容可能なモデルかを判断するために平均的な血流場を再現した定常流による計算を、まずはじめに行った。上行大動脈圧、冠動脈入口部圧を 90mmHg に設定した。各末梢冠動脈血管抵抗は以下の表のように設定した (図 II-5)。LAD 末梢血管抵抗は LAD 流量を他の分枝より多くするために、左冠動脈対角枝 Diagonal branch (以下 Dx)、左回旋枝鈍角枝 Obtuse marginal (以下 OM)、後側壁枝 Posterior lateral (以下 PL)、右冠動脈後下行枝 Poster descending branch (以下 PD)、房室結節枝 atrioventricular node

artery (以下 AV) より低値を代入した。また分枝流量比は文献値を参考にして末梢血管抵抗値を設定した。本研究では FFR で冠動脈虚血重症度を判断するため最大冠拡張時を再現する必要があった。文献上最大冠拡張時には冠動脈流量は 3-5 倍²⁷⁾に増加するため、その状況を再現できるような末梢血管抵抗値を設定した。



図II-7) 左右冠動脈モデルの定常計算の境界条件

定常計算に用いた境界条件。安静時の値は予測値を設定。冠還流量が文献値と一致する値をとるよう設定。また冠拡張時には安静時の0.13倍の値を代入した。

次にバイアビリティの無い心筋を再現するために末梢血管抵抗を LAD 領域のみ安静時の 2 倍の値を用いた。

	安静時	最大冠拡張時	LAD領域 バイアビリティ(-)
LAD	1.0×10^7	1.3×10^6	2.0×10^7
Dx	1.8×10^7	2.34×10^6	2.34×10^6
OM	1.8×10^7	2.34×10^6	2.34×10^6
PL	1.8×10^7	2.34×10^6	2.34×10^6
PD	1.8×10^7	2.34×10^6	none
AV	1.8×10^7	2.34×10^6	none

単位： 1/m/s

本研究では生理的な血行動態を再現するための拍動計算を行うため、Volcano 社の圧流量同時測定カテーテル Combwire catheter (Volcano Corp, Rancho Cordova, CA)を用い心電図同期下で 10 心拍分の上行大動脈および冠動脈入口部で圧波形および流量波形を測定した。その測定データより LAD 末梢および Dx 末梢で同様に圧波形および流量波形を測定し平均の波形を算出した (図 II-8)。

左冠動脈主幹部 left main trunk (LMT)および RCA 起始部には冠動脈入口部圧波形を代入した。また第IV章で用いた大動脈入口部には大動脈弁通過流量を、上行大動脈には上行大動脈圧波形を代入した。

次に末梢血管抵抗は以下の式より算出した。

$$I(t) = P(t)/Q(t)$$

$$I(t) = \text{Impedance}, P(t) = \text{圧}, Q(t) = \text{流量}$$

LAD の出口には LAD 末梢部で測定した圧・流量を用い上記方程式より算出した抵抗値を代入した。Dx、OM、PL、PD、AV の血管抵抗は Dx 末梢部で測定した圧・流量から算出した抵抗値を代入した。上記の式は近似的に冠静脈圧を定数 0 mmHg としている。CABG モデルでは左内胸動脈 Left Internal Thoracic Artery (以下 LITA)の入り口には左鎖骨下動脈圧および流量波形を、大伏在静脈 Saphenous Vein Graft (以下 SVG) の入り口には上行大動脈圧および波形を代入した (図 II-9)。

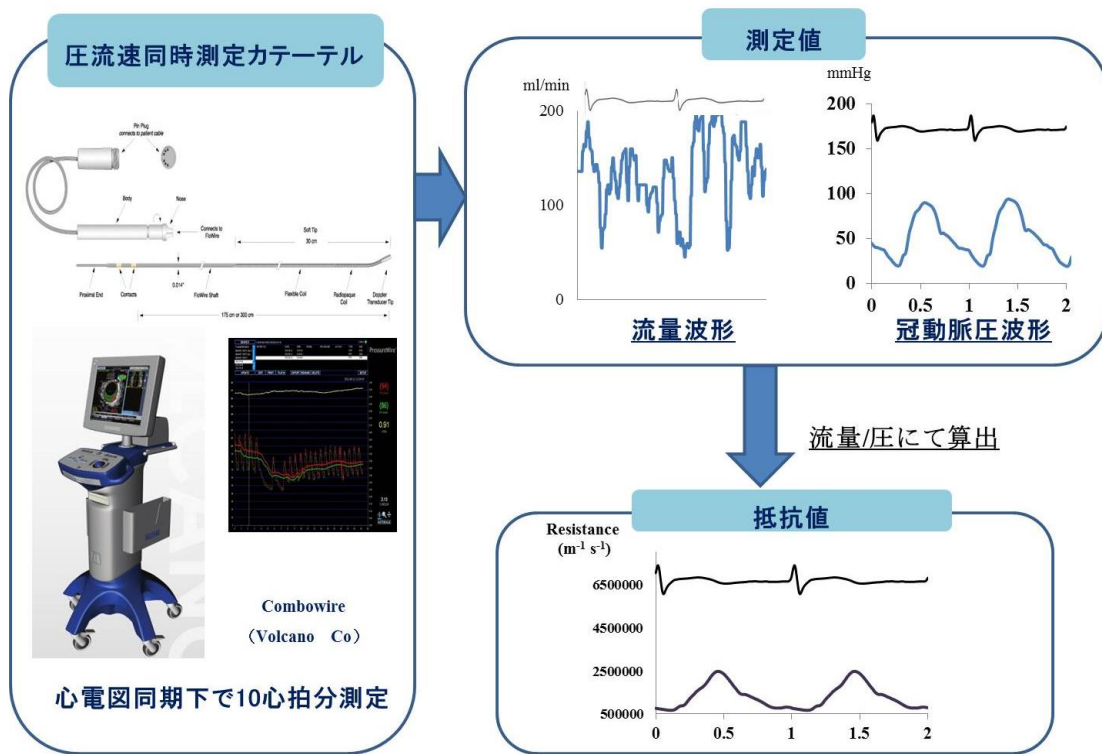


図 II-8) Combowire を用いた圧・流量波形の測定

圧流量同時測定カテーテルを用いて測定し、平均化した波形。入口には大動脈圧波形、出口には末梢血管抵抗波形を代入した。

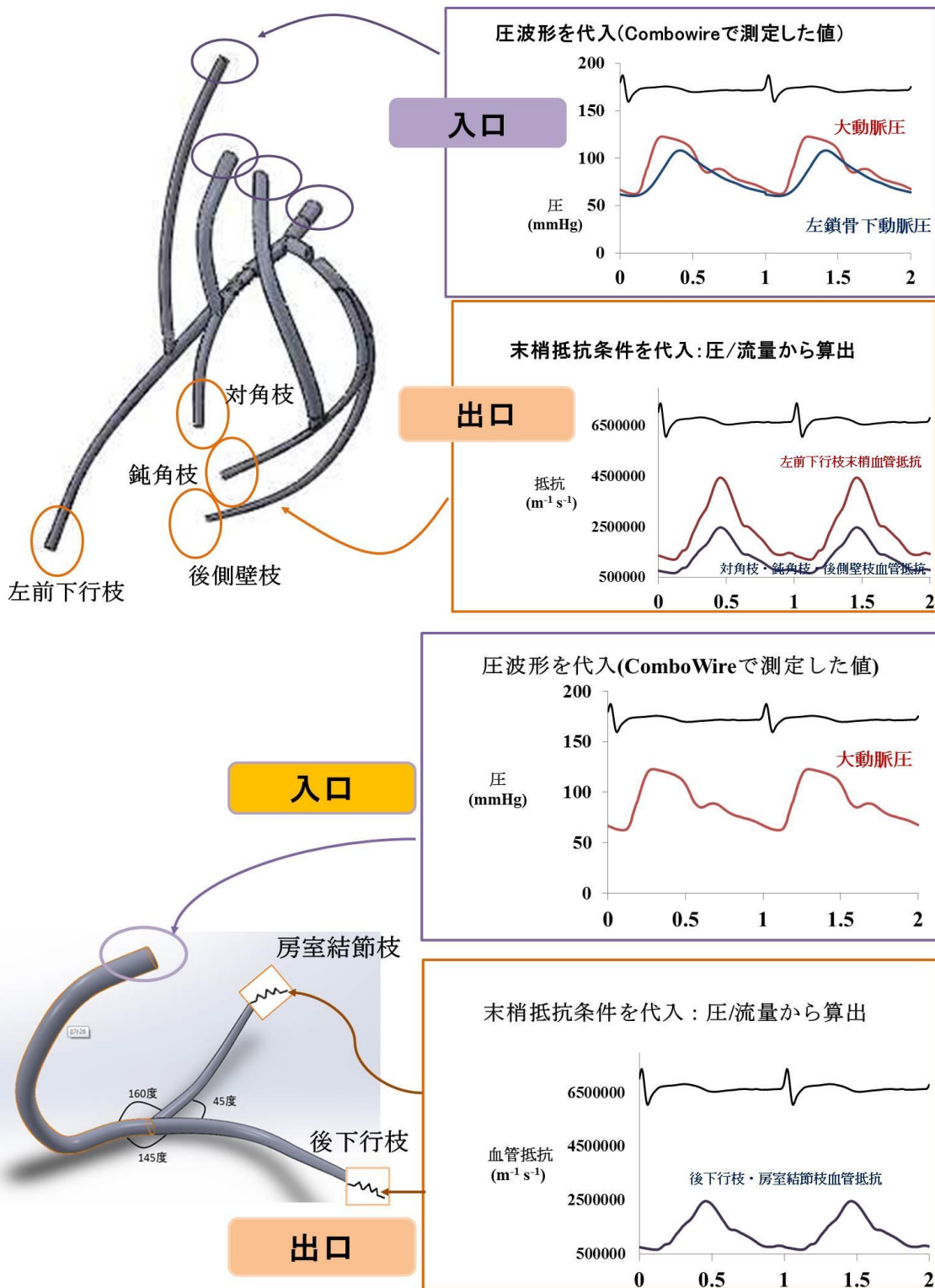


図 II-9) 拍動計算の境界条件

冠動脈入口部に大動脈圧波形を、末梢血管には圧を流量で除した血管抵抗波形を代入

第二章—2. 方法 F) 数値解析方法

商品化されている CFD ソフトウェア, ANSYS-CFX 14.5 (ANSYS Japan, Tokyo, Japan) を使用し、離散化の方法には有限体積法を用いた。

CFD で使用される離散化の方法には①有限差分法②有限体積法③有限要素法の三種類が主に使用されている。①の有限差分法は構造格子に対して用いられ複雑な形状に関しては、安定した収束が得られない。非構造格子を用いた本研究では②と③の手法を用いる。③の有限要素法は基本方程式に重み関数を乗じ積分計算を行うことで、格子の全ての節点における物理量を計算する方法である。有限要素法はもともと構造解析の数値計算方法として発達してきたために、弾性体の数値解析などにも親和性があり、血管壁の弾性までも精密に計算したい場合には良い計算方法であるが、流体のみを計算する場合には計算コストがかかる(時間、メモリを要求する)。今回冠動脈血管壁を剛性壁と仮定しており血管内腔の血流動態をシミュレーションすることが目的であり、また血管壁を弾性体として解析することを目指さなかったため、コンピューターメモリの節約、計算時間の節約などを考慮し採用しなかった。③の有限体積法は隣り合う格子に対して運動量保存と質量保存の法則を成立させて、各メッシュ節点に基づく **Control Volume** 内での保存則を計算する方法手法であり、本研究課題のように狭窄病変を伴い、低計算コストで多数のメッシュを作成したい剛体壁の問題に取り組むには適した方法であると判断した。

次に冠動脈内の血行動態を解析するうえで採択すべき乱流モデルに関して言及する。冠動脈血流のレイノルズ係数 Reynolds number (Re) は $800 < \text{Re} < 1000$ である。ここで、レイノルズ係数とは流体の慣性力と粘性力の比を表す無次元数の事であり以下の式で求められる。

$$\text{Re} = \text{慣性力} / \text{粘性力} = \rho v L / \mu$$

(ρ : 流体の密度 v : 流体の平均流速 L : 代表長さ μ : 流体の粘度)

一般にレイノルズ係数は層流から乱流への変遷を示す指標として用いられ、 $\text{Re} > 2300$ の時に乱流に転位するといわれている。今回検証する冠動脈内はレイノルズ係数が 2300 以下であるため乱流モデルを用いない Laminar scheme を使用した。

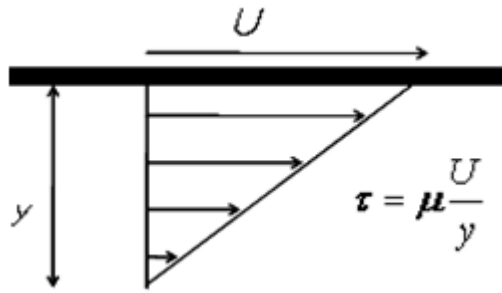
Laminar scheme はナビエーストークス方程式、連続の式の粘性項を定数として計算する方法である。

$$\frac{\partial u}{\partial t} + (u \cdot \nabla)u = -\frac{1}{\rho} \nabla p + \frac{\mu}{\rho} \nabla^2 u \quad \text{運動量保存の式}$$

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + (\nabla \rho u) = 0 \quad \text{質量保存の式}$$

(u : 速度ベクトル, ρ : 密度, μ : 粘性係数)

また本研究では血液をニュートン流体と仮定した。ニュートン流体とは流れのせん断応力が流れの速度勾配に比例した粘性の特性をもつ流体の事である²⁹⁾。



τ : せん断応力 U : 任意の面の表面上の流速 y : 任意の平面からの距離

U/y : 流れの速度勾配 μ : ずり粘性係数

一般的に血液の中の 35% から 50% を占める赤血球は非ニュートン流体といわれているが、血流シミュレーションにおいて、毛細血管などの微小血管ではなく十分に血管径が大きい場合は赤血球を含めた血流をニュートン流体とみなすことは可能であるといわれている³⁰⁾。本研究では赤血球成分と比較し十分に大きな血管でのシミュレーションであり、また血流全体の流れを把握することが目的であるためニュートン流体であると仮定した。

次に非定常解析の際には時間空間での離散化が必要になり離散された各時間幅をタイムステップという。このタイムステップは計算上での時間分解能に相当するが、これが細かければ細かいほど時系列で細かい事象が再現できるために計算結果は正確になるが計算コストを大きく消費するために最適なタイムステップを決定する必要がある。また数値計算において 1 タイムステップ当たりの情報伝播距離は、1 タイムステップを超えてはならないとされる。

$$C_r = u \frac{\Delta t}{\Delta l}$$

(Cr: クーラン数, u: 流体の速度, Δt : タイムステップ Δl : メッシュの一辺)

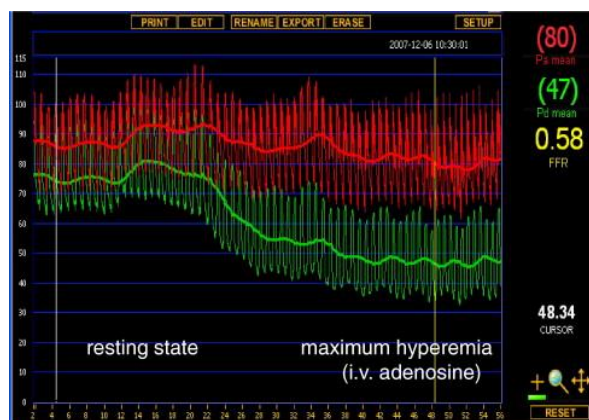
このクーラン数が1より少ないタイムステップを組むことが望ましく, 本研究ではタイムステップを 10^{-5} と設定して計算を行った. 作動流体の物性値は平均的な血液を模して非圧縮性で密度が 1060 kg m^{-3} 、粘度が $0.004 \text{ kg m}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ のニュートン流体を仮定した。

本研究で使用したANSYS Fluentというソフトウェアでは、SIMPLE (Semi - Implicit Method for Pressure - Linked Equation, 圧力結合方程式の半陰解法) 法という解析アルゴリズムを用いて、連続の式に圧力の項を導入することによって速度と圧力を同時に反復計算した。収束計算n-1回からn回の中の各セルの変数の変化量の総和÷各セルのその変数のn回目の時点での値の総和である収束残差が 10^{-3} 以下になると収束とみなすといわれており本研究における収束残差はより精密な計算を行うために収束残差を 10^{-5} に設定した。

第II章—2. 方法 G) 評価方法

一般化モデルにおける形状作成方法の妥当性と有用性を評価したいと考えた。そのためまずは正常左右冠動脈の総流量および各分枝に配分される流量比などを文献値と一致するかどうか確認し、モデル全体の妥当性と有用性を検証した。次に心臓カテーテル造影検査で測定した末梢の心筋バイアビリティを含めた心筋の虚血程度を表すパラメー

ターである FFR の値と、同じ患者の冠動脈 CT から作成した患者固有モデルが同一の FFR 値を取るかどうか確認し、境界条件を含む、本計算手法の妥当性を検証した。ここで FFR とは最大冠拡張時における冠動脈狭窄近位部の平均圧と狭窄遠位部の平均圧の比である。



$$\text{FFR} = \frac{\text{mean distal coronary pressure}}{\text{mean proximal coronary pressure}}$$

さらに一般化モデルでは定常流にて 50%、60%、75%狭窄モデルを解析し、どの狭窄が治療上有意な狭窄病変と同じ FFR 値を示すかどうかを検証後、定常流と拍動流による計算結果を比較検証した。

第 II 章—3. 結果

第 II 章—3. 結果 A) 正常冠動脈における定常流計算の結果

定常流での各分枝流量および流線を示す。

正常冠動脈血流量の総量は心拍出量の5%であり、日本人成人の平均的な体格での心拍出量を5 L/minと仮定すると約250 ml/minとなる。心臓カテーテル検査時や運動負荷時に冠拡張状態となり冠動脈血流量は4-6倍になる²⁷⁾。今回は左冠動脈血流量の総量が162.4 ml/minとなったが、これは上述の想定される冠動脈流量250ml/minの64%となり、左右の分配として十分妥当な血流量であると判断した。また冠拡張時には左冠動脈血流総流量が626.4 ml/min、右冠動脈総流量が316.1ml/minとなり合計流量は上述の安静時の約3.7倍に増加しており一般には冠最大拡張時には流量が約4倍程度増加することが知られるため²⁷⁾ 妥当な計算条件であると判断した。次にLADの流線で見ると、最大冠拡張時には流速が増え、心筋バイアビリティが無い状況ではLAD末梢灌流量は極端に低い値をとり流線でも、LADのみ流速が極端に低下していることが再現できた(図II-8)。

安静時				
分枝血流量 (ml/min)				
LAD	Dx	OM	PL	合計
61.6	36.3	33.3	31.2	162.4
最大冠充血時				
LAD	Dx	OM	PL	合計
234.7	193.1	116.7	81.9	626.4
				約3.9倍
LAD バイアビリティ(-)				
LAD	Dx	OM	PL	合計
30.3	199.5	123.5	86.2	439.5

LAD流量は少なくなる

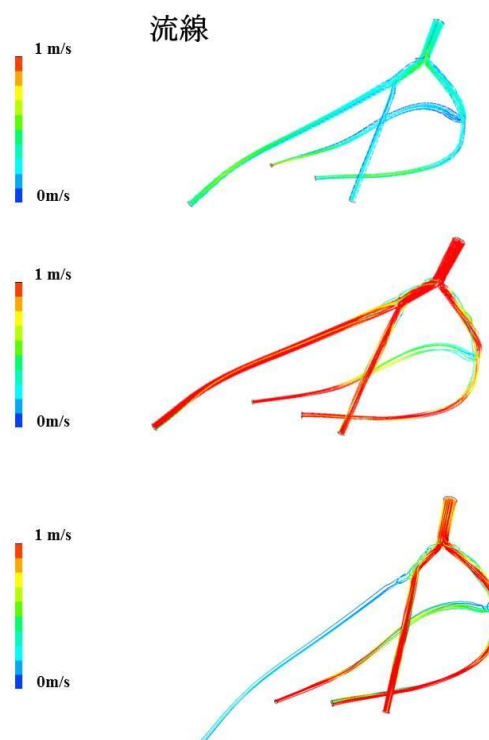
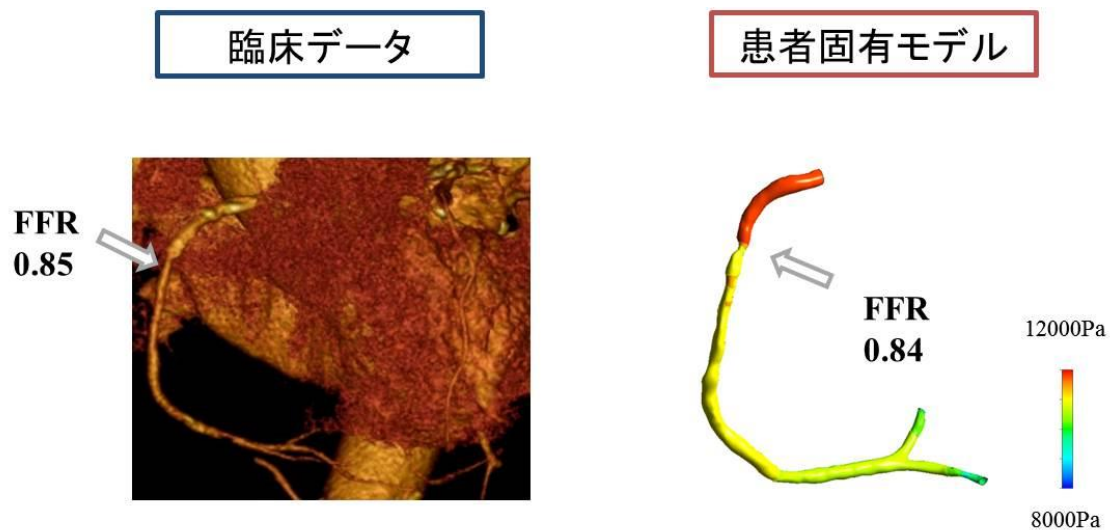


図 II -10) 左冠動脈の定常計算の結果

最大冠拡張時には安静時の 3.9 倍の血流が得られた。また、LAD 心筋バイアビリティが無い場合は LAD 流量が極端に低値となり臨床的知見を再現できた。

第 II 章-3. 方法 B) 実測 FFR 値と患者固有モデル・一般化モデルの FFR 値の比較

心臓カテーテル造影検査にて実測した FFR が 0.85 であった患者の冠動脈 CT より形状を抽出し前述した拍動流計算を行った。



図II-11) 臨床データと患者モデルの比較

CAGにて FFR 0.85 の冠動脈 CT より形状抽出した患者モデルで数値解析を行った結果 FFR は 0.84 と同等の値を得た。

本研究の手法で数値解析した患者固有モデルにおける FFR 値は 0.84 であった (図II-11)。また、一般化モデルに患者モデルと同様の場所に 50%、60%、75%狭窄モデルの定常流 (図II-12, 13, 14) および 50%、75%狭窄モデルに関しては拍動流(図II-15)で検証した。50%狭窄、60%狭窄、70%狭窄をもつ一般化モデルの FFR 値は 0.91、0.88、0.53 であり、臨床において有意狭窄と判断される FFR 値が 0.80 をとる狭窄は一般化モデルにおいて 60%狭窄と 75%狭窄の間に存在することが分かった (図II-13)。また、一般には 75%狭窄を有意狭窄というが、本モデルで有意狭窄のモデルが治療水準に入る FFR 値を得ていることから、虚血評価として本モデルで得られる血流動態が妥当な値を提示しているとも考えられる。また対象とした患者固有モデルの狭窄部血管径は 59%であ

ったが、本研究の一般化モデルにおいて 60%狭窄の FFR 値と最も近い値をとった（図 II-14）。このことからたった一例での検証ではあるが、本研究の一般化モデルが大きく外れたものではないことが分かった。最後に 50%、75%の一般化モデルの定常流と拍動流の解析結果に関して比較検討を行った。50%狭窄モデルでは定常流および拍動流で FFR 値は 0.91 と 0.92 と近似しており圧分布も同様の結果が得られた。

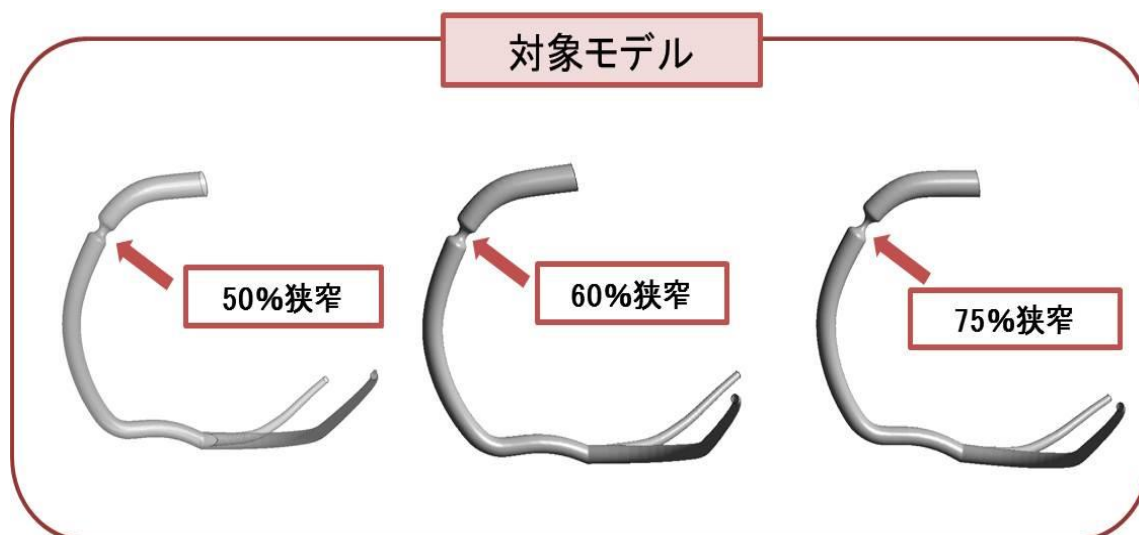
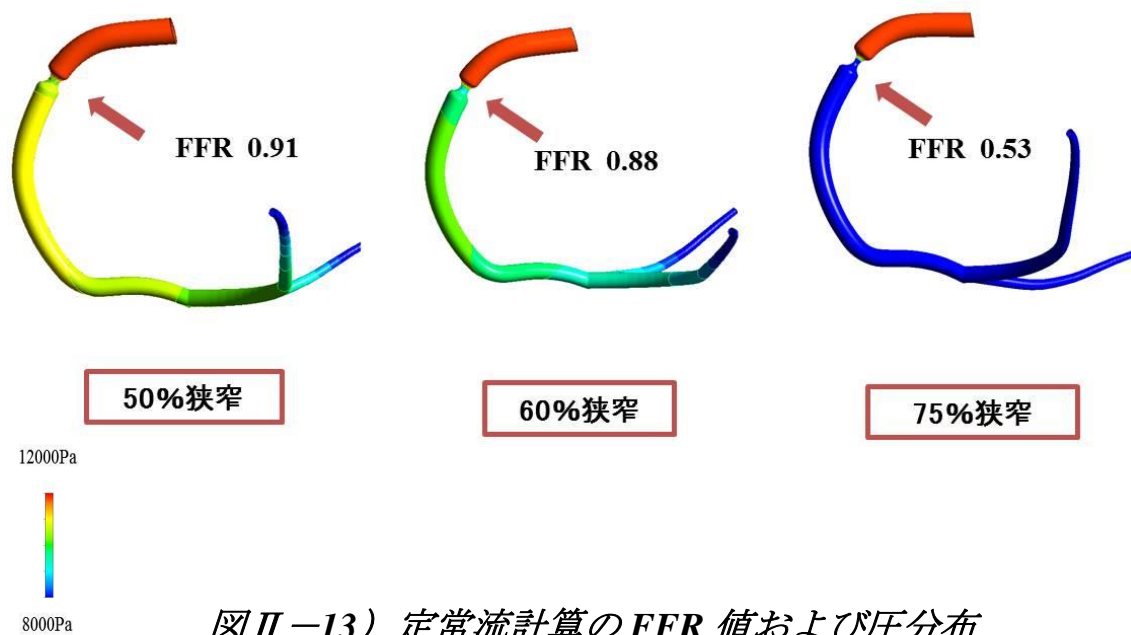


図 II -12) 50%、60%、75%狭窄の一般化対象モデル

一般化モデルの#1 に同心性の狭窄を持つ 3 種類のモデルを作成。



図II-13) 定常流計算のFFR値および圧分布

治療介入領域である FFR 0.8 は 60%狭窄と 75%狭窄の間で存在し臨床的知見を再現できた。

また 75%狭窄モデルでも FFR 値は定常流および拍動流で 0.54 と 0.52 と近似する値を得た。さらに圧分布も同様の結果が得られた。以上より定常流計算は拍動計算と同じ圧分布を得ることができた(図II-15)。

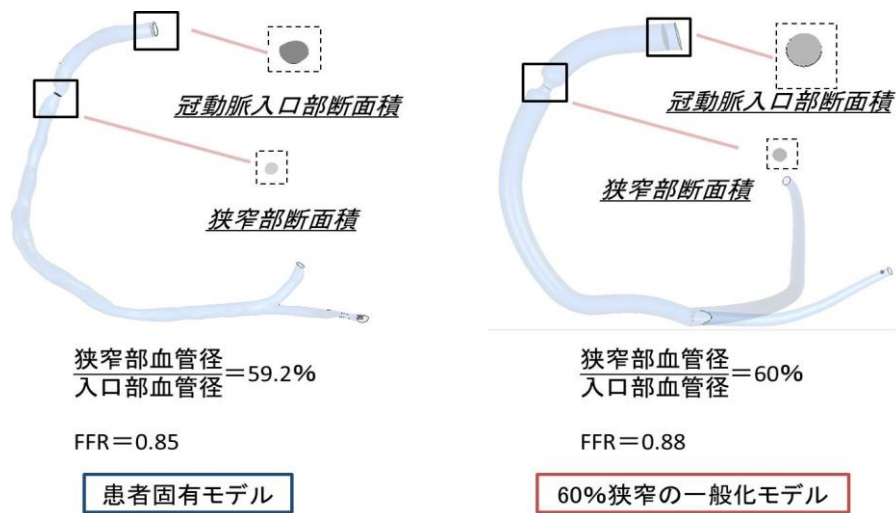


図 II -14) 患者固有モデルと 60%狭窄一般化モデルの比較

入口部血管径に対して約 60%狭窄を持つ患者固有モデルと 60%の同心性狭窄をもつ一般化モデルの FFR 値は同等の値をとった。

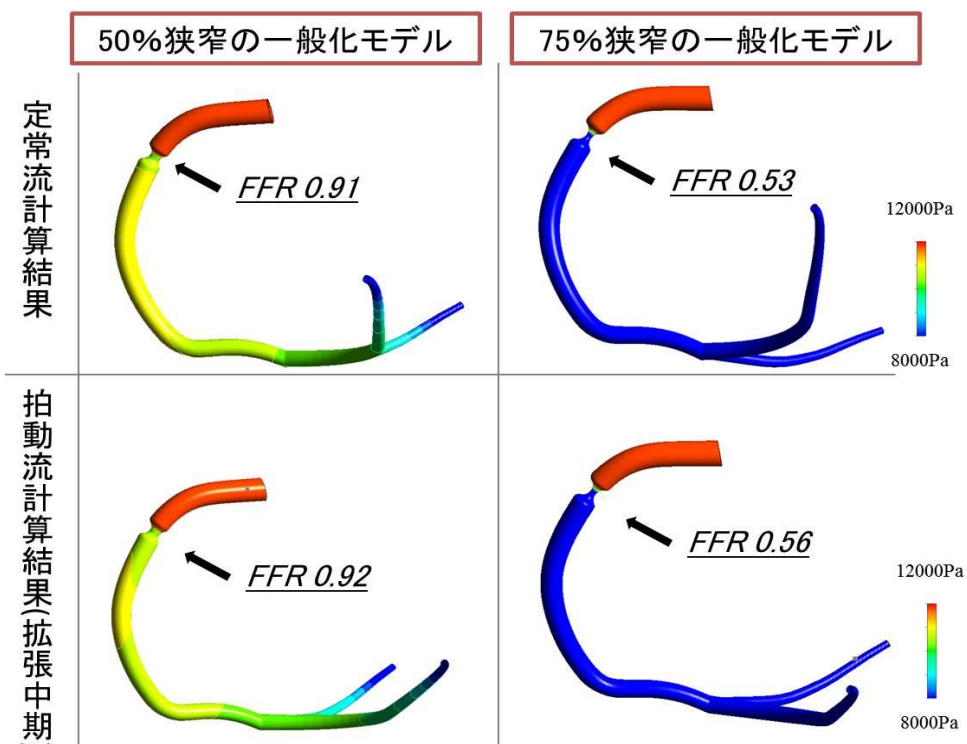


図 II -15) 一般化モデルの定常計算と拍動計算の比較

一般化モデルの定常計算と拍動計算は同じ FFR 値を得た。

さらに、本研究では大動脈 mean pressure を 90mmHg と設定したが、定常計算において右冠動脈入口部圧を 80mmHg、70mmHg に変化させても FFR の値に変化はなかった。この点においても、FFR は患者の血圧に左右されずに心筋の冠血流予備能を反映する値であるという臨床的知見を再現できた。

第Ⅱ章—4. 考察

まず、今回使用した正常冠動脈モデルは末梢血管抵抗値を変える事で文献値通りに冠拡張時を再現でき、冠動脈分枝血流量比は許容できるものであった。また心筋バイアリティが無い状況も再現でき、次章以降の冠動脈疾患および CABG 治療戦略を考慮するうえで許容可能な冠動脈モデルと判断した。

今回 1 例のみではあるが、心臓カテーテル造影検査による実測 FFR 値と、患者固有モデルを本研究の境界条件で数値解析を行い算出した FFR 値は同等であった。Koo らによる FFR_{CT} では 103 人の患者での実測 FFR の値と FFR_{CT} の値に有意相関関係があった事を発表し²¹⁾、境界条件に電気回路モデルを用いて設定していたのに対し、本研究は流量同時測定カテーテルによる実測値を代入した。Koo らの手法と比較し、本研究は境界条件の設定方法のみ異なり形状抽出方法などに関しては同様の手法をとっている。

Koo らは文献 21 にて 103 人の患者で実測 FFR の値と FFR_{CT} の値に相関関係があった事を発表し (図 I -7)、低侵襲かつ有用な評価法であると発表しているが、実際には実測

FFR 値が 0.80 付近での FFR_{CT} 値は大きくばらつき、数値モデルではこのあたりの FFR 値が整合性が付きにくいと考えられた。本研究では一例のみしか検証はできていないが、先行研究である FFR_{CT} と境界条件以外ほとんど同じ手法を用いており、FFR 値が 0.80 付近のモデルに対し実測値と同じ FFR 値を算出できたことより、本研究の境界条件の妥当性を示すことができたのではないかと考えている。もちろん、今後多くの患者固有モデルでの FFR 値と実測 FFR 値の比較検証は続けていく予定であり、本研究のシステムの精度評価は今後の研究課題としたい。

本研究では基本的なモデルをもとに定常流解析と拍動流解析を行ったが、流量、圧分布および FFR 値は一致する値をとった。つまり、虚血重症度を判断する上では定常流で十分な評価が可能であることが示された。

最後に、一般化モデルは 50%モデルでは有意狭窄が無しと判断される FFR 値をとり、75%で有意狭窄が有ると判断できる病変を持っていた。これは臨床上の診断と一致する結果であり一般化モデルでの虚血重症度の診断は妥当性を持つと判断した。

しかし Limitation も多く、拍動流の境界条件として使用した波形は一人の患者の 10 心拍を平均化した 2 心拍であった。しかし実際は、大動脈の圧波形は呼吸性変動を認め、また心拍の周波数に応じて異なる波形を示す。今回本研究においてはサンプル数が少なく、呼吸性変動や周波数による変動を加味して境界条件の設定を行えなかった。今後はサンプル数を増やし上記 Limitation を解決する必要があると考えている。

さらに本研究の目的は平均化したモデルよりガイドライン的な知見を得るために平均化したモデルと境界条件を作成したが、これを臨床応用しモデルの妥当性を検証するには、低侵襲な心筋シンチグラフィと冠動脈 CT から分枝の灌流域や心筋バイアビリティを加味した境界条件の作成が必至である。今後の術前バイパスを現実化するための Future study と考えている。

第Ⅱ章—5. 結論

本章の結果より本研究で作成した一般化冠動脈モデルは生体の血流動態を反映することが可能であった。また実測 FFR 値と患者固有モデルの FFR 値は同じ値をとったため、本研究の境界条件は十分妥当なものであるという事が証明された。

さらに一般化モデルは定常流および拍動流で同じ結果を算出可能である圧分布は生体の状態と同じ状態を再現可能であることが示された。

第Ⅲ章 冠動脈のプラークの位置による

冠動脈虚血重症度に関する検討

第Ⅲ章—1. 背景

冠動脈の動脈硬化による疾患は高齢化社会において高い致死率をもたらす疾患であり³¹⁾、冠動脈の虚血重症度に加えて、プラークの破裂や進行のリスク評価は不可避であるといえる。序章で述べたように現在まで不安定プラークは高い致死率をもたらすと報告されているが、同時に WSS とその振れである OSI が不安定プラークに影響を与えるとの報告が多数ある³²⁾。

1997 年に Krams R が RCA の内側の血管壁は外側の血管壁より肥厚しておりその原因は低い WSS であると報告をし³³⁾、彎曲などの解剖学的形態が冠動脈内の血流動態に影響を与えることは報告されている。しかし、解剖学的形態とプラーク破綻の可能性に関する考察は今まで存在せず、冠動脈形態およびプラークの存在位置がプラーク進行および破裂のリスクに与える影響に関し検討を行った。

第Ⅲ章—2. 方法

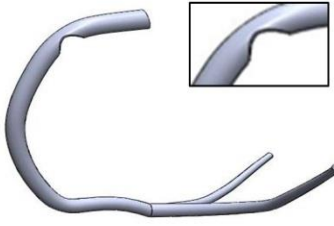
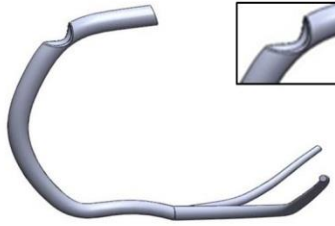
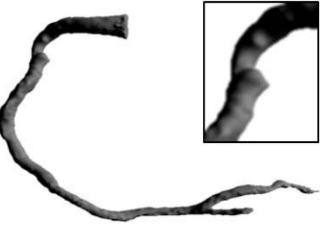
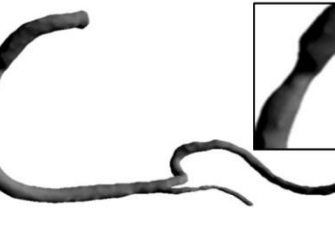
第Ⅲ章—2. 方法 A) 右冠動脈彎曲の一般化モデル・患者固有モデルおよび左冠動

脈分岐部の一般化モデルの作成

本章では 2 つの右冠動脈一般化モデル、2 つの左冠動脈一般化モデルと 2 つの患者モデルを作成した。

まず RCA 一般化モデルの第一弯曲部の内外側に 75%狭窄のある狭窄モデルを作成し、“Idealized Concave” model (弯曲の内側に狭窄がある一般化モデル) および“Idealized Convex” model (弯曲の外側に狭窄がある一般化モデル) とした。次に患者 CT より一般化モデルと同様の部位に同様の病変のある患者固有モデルを作成し”Patient Specific Concave” model (弯曲の内側に狭窄がある患者固有モデル)および”Patient Specific Convex” model (弯曲の外側に狭窄がある患者固有モデル)と定義した。

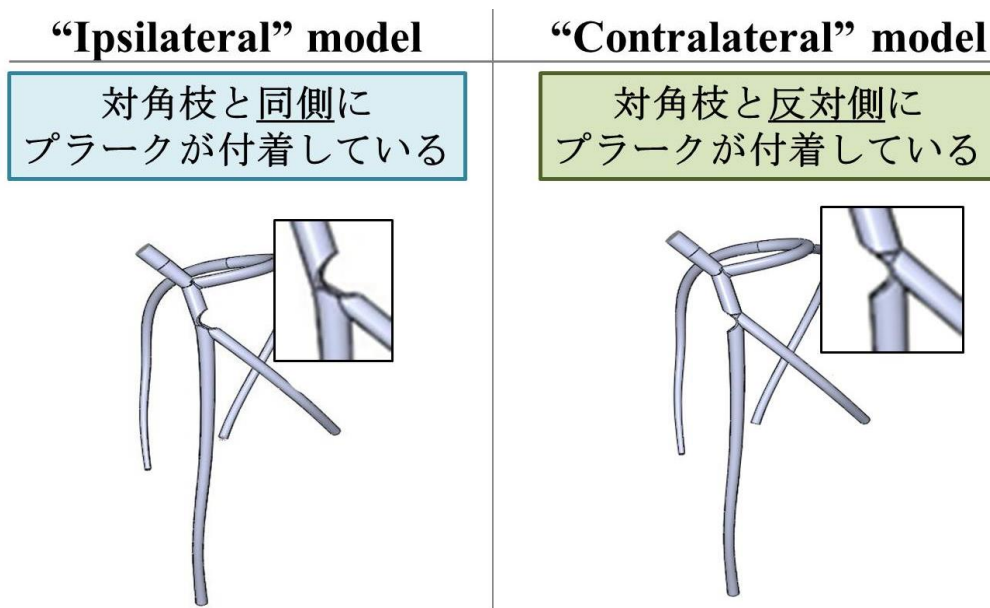
以下に対象となった“Idealized Concave” model, “Idealized Convex” model, “Patient Specific Concave” model および”Patient Specific Convex” model を示す (図III-1)。

	冠動脈の弯曲内側に プラークが付着しているモデル	冠動脈の弯曲外側に プラークが付着しているモデル
理想化モデル		
患者モデル		

図III-1) 右冠動脈対象モデル

右冠動脈#1 の内側と外側に 75%狭窄を持つ一般化モデル、50%狭窄を持つ患者モデルを作成した。

次に左冠動脈の一般化モデルを使用し、Dx 分岐部領域において Dx と同側の LAD に 75%狭窄を認める病変を“*Ipsilateral*”model、Dx と反対側の LAD に 75%狭窄を認める病変を“*Contralateral*”model と定義した（*図III-2*）。



図III-2) 左冠動脈分岐部対象モデル

左冠動脈前下行枝と対角枝の分岐部領域に対角枝と同側および反対側に 75%狭窄を持つ一般化モデルを作成した。

第III章—2. 方法 B) 計算条件

より生理的な拍動流計算を行うため、RCA 起始部に冠動脈入口部圧波形を設定し、末梢冠動脈血管抵抗（PD および AV）には Dx の末梢血管抵抗波形を挿入した。

第III章—2. 方法 C) 評価項目

冠動脈病変の評価項目には二種類あり、現状診断と予測診断である。

現状診断	現在の虚血重症度	FFR 圧分布 流線
予測診断	将来のプラーク進行および プラーク破裂の危険性	WSS OSI

現状診断とは現在の虚血重症度の診断であり、FFR が低く分枝の末梢冠動脈血流量および圧が低いことで判断できる。流線から流れの剥離が生じる点を観察した。一方、予測診断は将来プラーク進行あるいはプラーク破裂を起こして急性冠症候群あるいは重症三枝病変を起こす可能性を評価する事であるが、WSS および OSI で評価した。

WSS とは血管壁の接線方向の摩擦力のことである²⁵⁾。

$$\overline{WSS} = \mu \frac{\partial \vec{v}}{\partial y}$$

(y :血管壁からの距離 \vec{v} :血管壁に平行な血流速度成分)

血液は血管壁付近で速度が遅く、血管中央部では最も早い速度で流れるため血管内で速度勾配が生じる。WSS はこの速度勾配により、細胞や蛋白を歪ませる力であり、血流速度が速く、血液粘度が高いほど、また血管径が小さい程大きな WSS がかかる。血液が一定の流速と方向性を保ち流れているところは、WSS が血管内皮細胞に働き、血管内皮細胞の整合性の保持、一酸化窒素産生など血管内皮細胞の抗血栓性が増加することが知られているが。一方、動脈の血管分岐部・狭窄部では WSS が強度・方向・時間軸

において不整に発生し、血管内皮細胞の抗血栓傾向を低下させ、また血小板の活性化を
起こし血栓形成につながる。このような場所では動脈硬化に進展しやすいといわれてい
る³⁴⁾。

OSIは以下の式で算出される。

$$OSI = 1.0 - \frac{\left| \int_0^T WSS dt \right|}{\int_0^T |WSS| dt}$$

(T:一心拍にかかる時間)

OSIはWSSの方向の変動を示しており、0~1の範囲で示される。0は一方向性のWSS
である事、1は両方向性のWSSである事を示す。OSIが高い値をとる領域は血管内皮
の障害と血管内膜の障害を起こすといわれている⁹⁾。

この二つの指標を用い、Samady Hらは不安定プラークと安定プラークの違いを発表し
た。WSSが高く、OSIが高い部分には血管内膜にフリーラジカルが生じ、結果として
プラークの破綻につながり急性冠症候群を引き起こす。一方でWSSが極端に低くOSI
が高い部分では血管内膜の肥厚をもたらす重症冠動脈病変へ進行していく³⁵⁾。

第Ⅲ章—3. 結果

第Ⅲ章—3. 結果 A) 結果

6つのモデルのFFR、末梢還流量、WSSおよびOSIを以下の表2に示す。

表 2

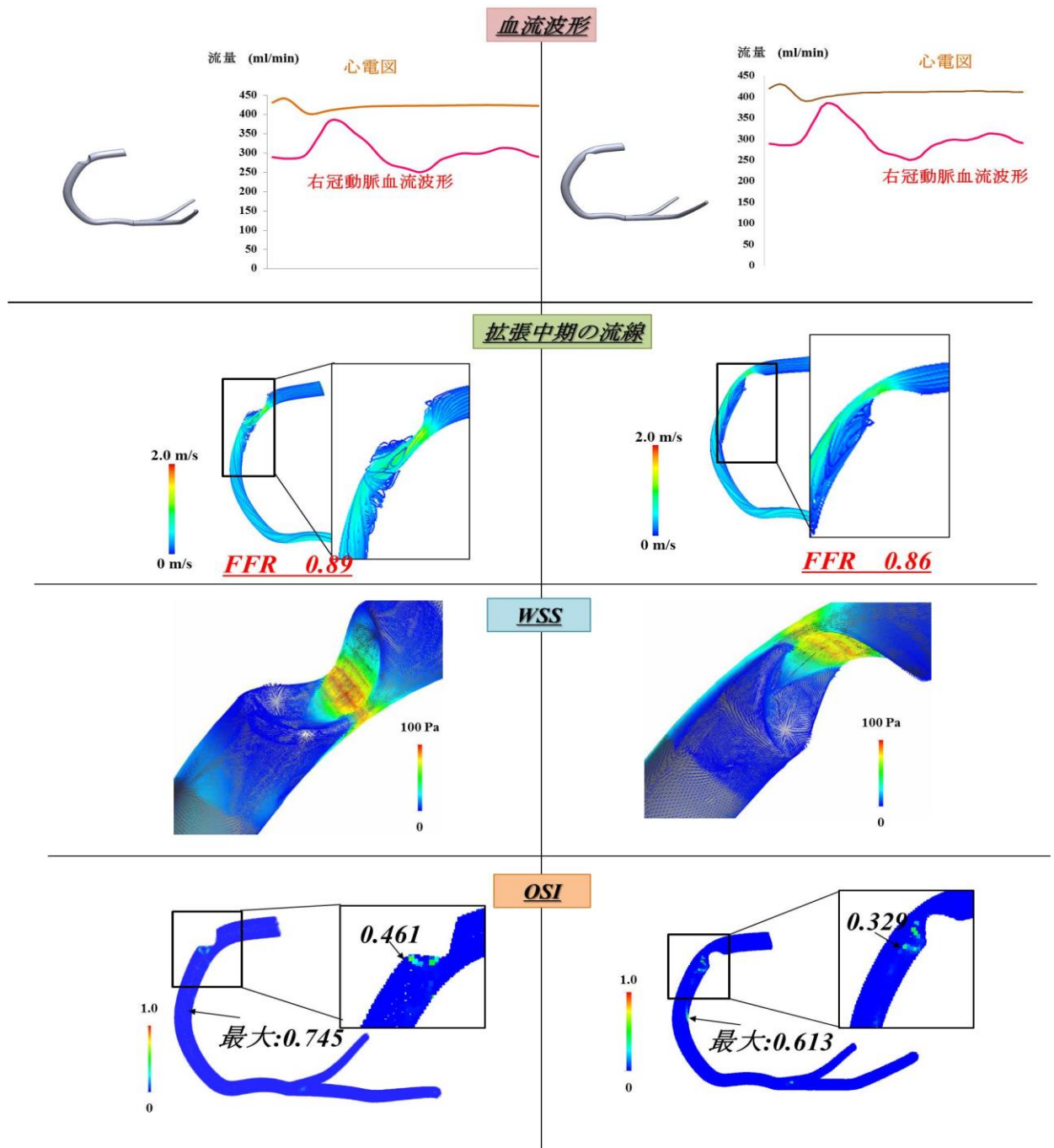
	FFR	右冠動脈血流量 (ml/min)	WSS最大値 (Pa)	OSI
右冠動脈理想化モデル		#3		
Convex stenosis	0.86	290.8	149.9	0.46
Concave stenosis	0.85	289.8	128.1	0.33
右冠動脈患者モデル		#3		
Convex stenosis	0.96	265.2	62.6	0.33
Concave stenosis	0.96	179.0	52.1	0.20
左冠動脈分岐部モデル		LAD/Dx		
Contralateral stenosis	0.68	190.5/179.6	315.6	0.92
Ipsilateral stenosis	0.52	172.8/100.5	386.1	0.91

RCA の一般化モデルおよび患者固有モデルにおいて”Concave” model と”Convex”

model の FFR は同じ値であった。虚血重症度に関してはプラークの位置に関係なく同じ重症度であった。その他の評価項目を B および C にて詳細に検討する。

第Ⅲ章—3. 結果 B) 右冠動脈彎曲部 一般化モデルの結果

平均 RCA 血流総量は両モデルで同じ値をとった。しかし WSS および OSI は”Convex” model で”Concave” model より高い値をとった。流線は”Convex” model ではプラークのすぐ遠位部で乱流が発生しており、同部位で WSS が極端に低い部分があり、OSI が”Concave” model より高値であった。一方、”Concave” model の流線はプラークの遠位部で大きな円を描くように流れが剥離しており、OSI は”Convex” model より低値であった (図Ⅲ-3)。



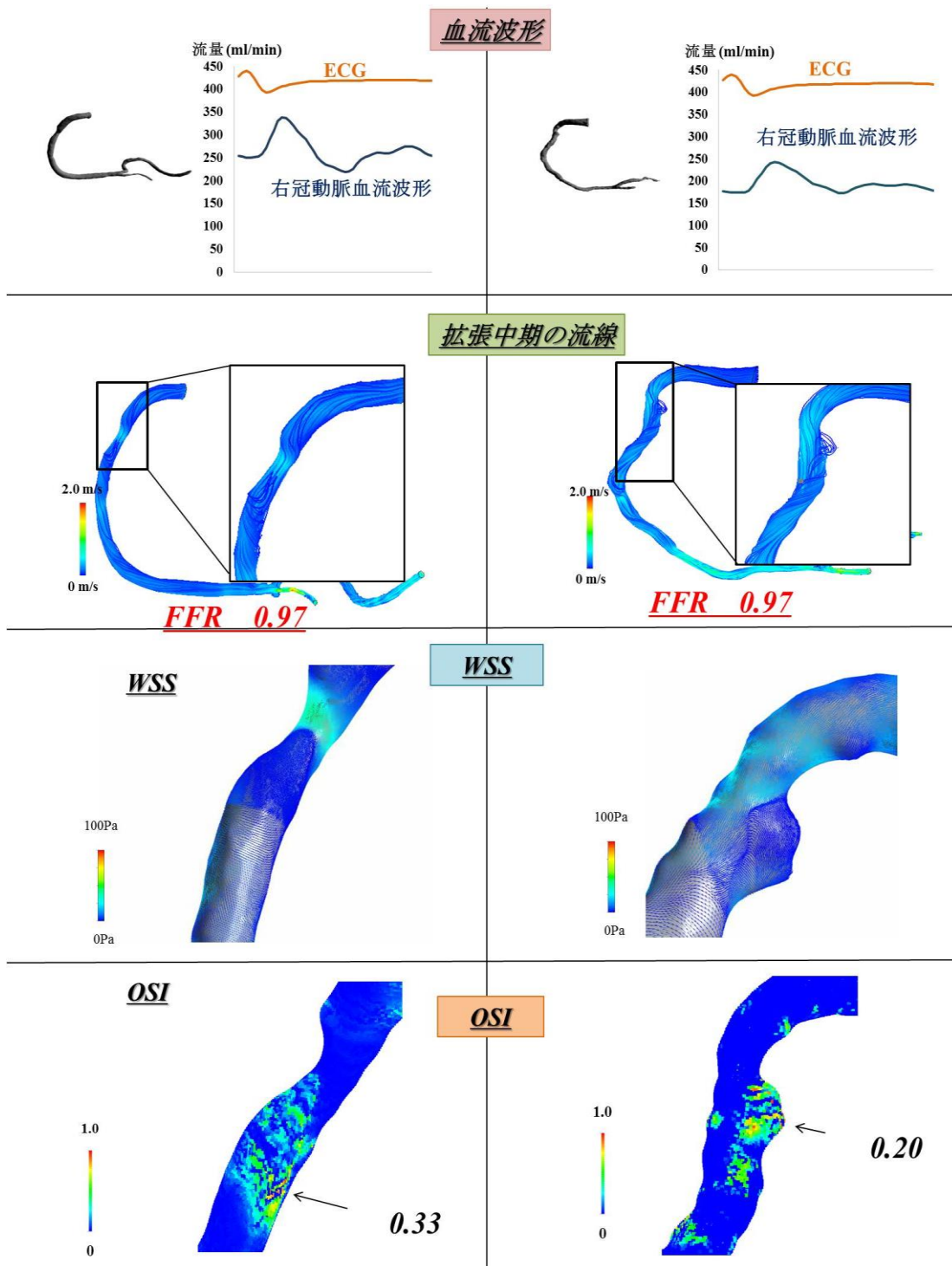
図III-3) 右冠動脈一般化モデルの流線・WSS・OSI

外側狭窄のモデルは、虚血重症度は内側狭窄モデルと同程度であったが、流線を見ると狭窄後方に流れの剥離が広範囲に生じ結果 OSI は高い値をとった。

第Ⅲ章—3. 結果 C) 右冠動脈彎曲部 患者固有モデルの結果

患者モデルの最大の特徴は患者固有の形態（血管径および血管長）を持つという事である。その結果、入口に同じ冠動脈入口部圧、出口に同じ末梢血管抵抗の条件を代入すると流量は血管形態に左右される。今回の計算では二つの患者固有モデルの流量は違うが、FFR は同じ値をとった。

一方、流線は一般化モデルと同じ結果であり”Convex” model ではプラークのすぐ遠位部で乱流が発生しており、流れの剥離が起こっている領域で OSI が“Concave” model より高値であった。一方、“Concave” model の流線はプラークの遠位部で大きな円を描くように流れが剥離しており、OSI は”Convex” model より低値であった（図Ⅲ—4）。



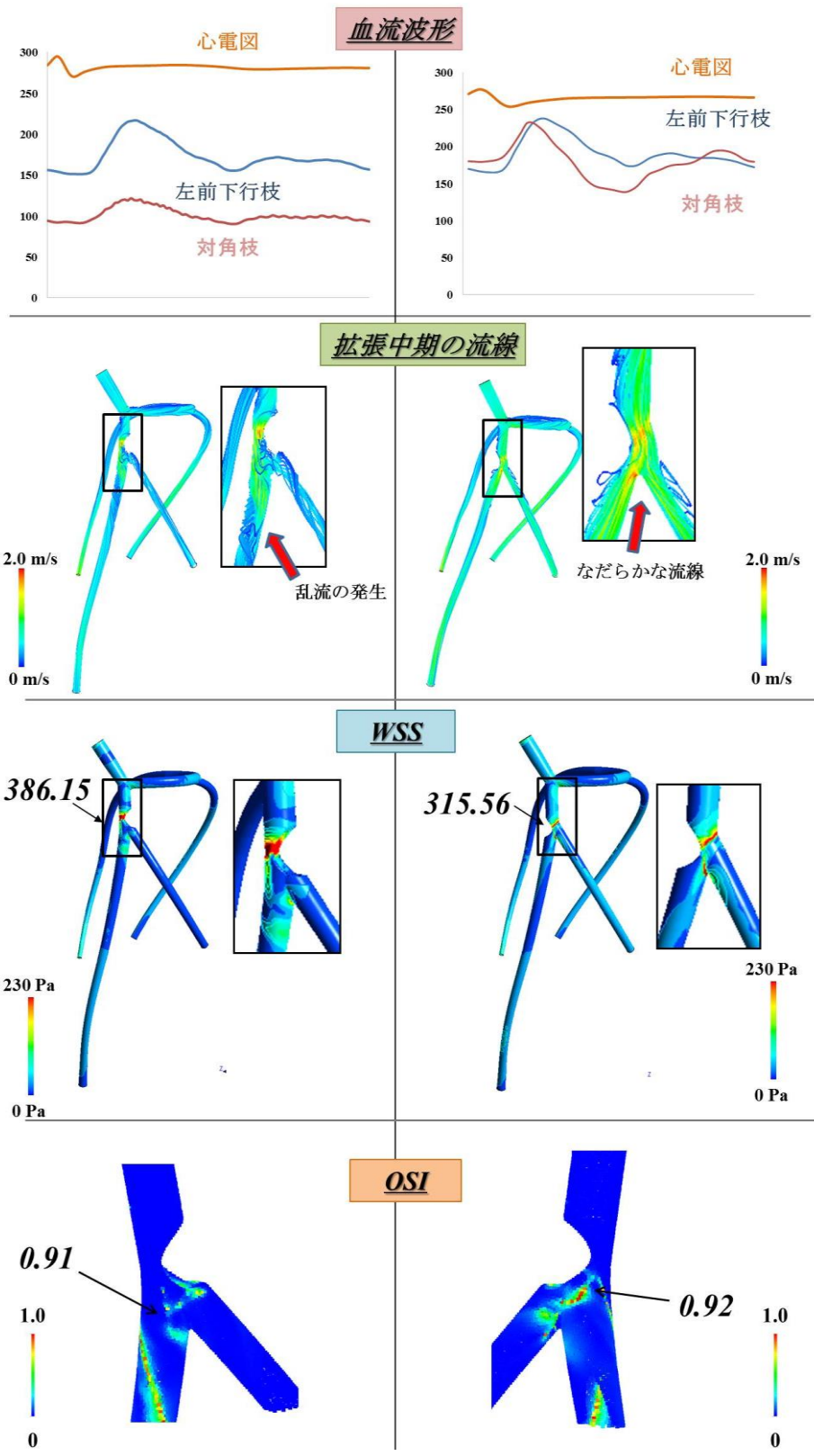
図III-4) 右冠動脈患者固有モデルの流線・WSS・OSI

75%狭窄一般化モデルと同様に外側狭窄で狭窄後の広範囲の流の剥離および広範囲に高い OSI 値をとる領域が存在した。

第二章—3. 結果 D) 左冠動脈分岐部モデルの結果

“Ipsilateral” model では、FFR は低値であり LAD および Dx の末梢還流量は共に”Contralateral” model と比較し低い流量であった。WSS は“Contralateral” model と比較して高い値であったが、OSI はほぼ同じであった (図 III-5)。

“Ipsilateral” model の流線は狭窄部直後より流線が乱れ LAD および Dx へ乱れた流線のまま流れこんでいった。しかし”Contralateral” model の流線は分岐部スペースをうまく利用し、LAD および Dx になだらかに流入していく様子が認められた。



図III-5) 左冠動脈分岐部モデルの流線・WSS・OSI

Ipsilateral モデルで狭窄後に広範囲に流れの剥離が起こり、高 WSS および OSI の領域が存在した。

第二章—4. 考察

現在行われている虚血診断の標準は FFR での評価であり、心臓カテーテル造影検査のみでの虚血診断よりも長期予後を改善するという論文は多数発表されている²⁷⁾。一方、冠動脈内のプラーク形態や不安定さを評価する方法は心臓血管内超音波が最も行われている手法である。心臓血管内超音波により、プラークが同心性か偏心性か、脂質成分が多いかどうか、positive remodeling の有無などまで評価可能である³⁶⁾。多くの論文で不安定プラークが破裂を起こし急性冠症候群を起こすと発表しているが、プラーク破裂の危険性をプラークの存在位置や虚血重症度を加味しながら検証されている論文は存在しないため今回検証した。

まず一般化モデルと患者固有モデルの両方において、“Concave” model と “Convex” model でほぼ同じ値の FFR、および WSS や OSI の値の上下関係に関し同様の結果を得ることができた。

“Convex” model では、彎曲部のプラーク付着部位において流線の速度ベクトルはプラークの頂点に向かっており、プラーク付着部の直後での WSS は低値であり流れの剥離点における OSI は高値であることが分かった。また、流れの剥離点はプラークから近距離に存在した。

一方、“Concave” model では彎曲部のプラーク付着部位において流線の速度ベクトルはプラークの頂点と反対側の血管壁に向かっており、プラーク付着部の直

後での WSS は”Convex” model とほぼ同値であるが、流れの剥離点における OSI は”Convex” model より低値であり流れの剥離点はプラークから”Convex” model より遠位部に存在した。これらの結果より”Convex” model は”Concave” model よりプラーク破裂の危険性が高い事が示唆された。

左冠動脈分岐部病変においてプラークの付着部が分枝と同側にある場合は LAD 末梢および Dx の両方が重症の虚血状態となる。流線を観察すると明らかに”Ipsilateral” model で乱流が発生しており、WSS および OSI は共に高値であった。また OSI が最大値をとる地点は流れの剥離が生じている部位であり、”Ipsilateral” model では流れの剥離点が”Contralateral” model より近位にありプラーク破裂の危険性は”Ipsilateral” model の方が”Contralateral” model より高いという事ができる。また WSS や OSI の値で両モデル間に大きな差はなかった理由は、”Contralateral” model の WSS や OSI の最大値を認めている部分はモデルの形態上、分岐が出ている部分であり、モデル構造上高い値をとった可能性があると考えている。

本研究の本来の目的は患者個々の要素を取り除き平均的なモデルを検討することにより、より一般的な結論を得る事である。しかし、患者固有のモデルとかけ離れたモデルおよび不適切な境界条件ではそのような知見は得ることが不可能であるため、本章では同じ病変を持つ患者固有モデルでも計算を行い結果の類似性も検討した。そのことでモデルや境界条件の妥当性を示す事が可能であり一般化モデルから得られた知見の信

憑性を得ることができたと考える。

研究の限界は血管壁が剛体壁であり、心筋の運動が加味されていないモデルであるため WSS や OSI の値が実際の値より高値である可能性が高い。また今回は偏心性にプラークが付着している場合のみの検証になったが、実際の冠動脈病変では同心性のプラーク付着も多数存在しているため、今後検証が必要になってくる。血行再建に最も重要な要素である心筋バイアビリティの違いに関しては今回考慮しておらず、今後検討が必要である。

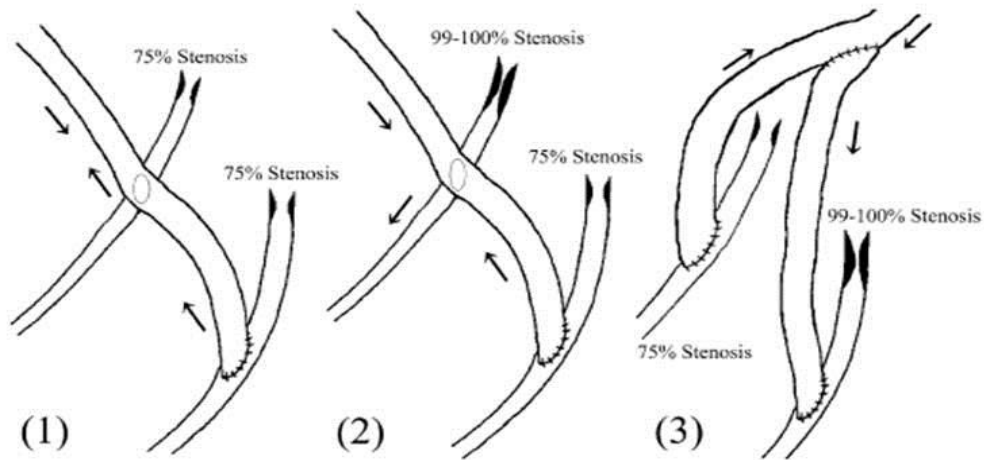
第Ⅲ章—5. 結論

彎曲のある冠動脈狭窄病変では、虚血重症度は同じ値であったとしても外側にあるプラークの方が破綻を起こす可能性が高いと考えられた。また冠動脈分岐部病変において、プラークが冠動脈分枝と同側に付着している場合、対側に付着している病変の場合と比較し虚血重症度は高く、プラーク破綻の可能性も高いことが分かった。

第IV章 重症冠動脈病変に対する至適グラフトデザイン

第IV章—1. 背景

CABG において、グラフトの選択とデザインに関してこれまで様々な工夫が凝らされ、多くの臨床的・統計的エビデンスが構築されてきた。LITA は術後遠隔期に 90-95%の開存率が得られるとされ^{37, 38)}、LAD への吻合は生命予後を延長させることは確立されたエビデンスが存在する³⁹⁾。一方で SVG は血栓の影響をうけやすく、動脈硬化が進行しやすいといわれている^{37,38)}。多枝病変においては LITA-LAD 吻合に加え、LCx 領域や RCA 領域に関しての血行再建を行わなければならないが、その際 Dx 領域への血行再建を追加で考慮する場合にグラフトデザインについて悩む事項が増えてくる。Vural KM らは in-situ LITA、Independent SVG、Sequential SVG グラフトに関する 5 年開存率は各々 87.1%、67.7%、82%であり、Independent 吻合に用いた SVG は Sequential 吻合に用いた SVG より閉塞しやすいことが明らかにされた⁴⁰⁾。このようにグラフトデザインが長期開存率に影響を及ぼし、その原因の一つとしてグラフトと冠動脈、あるいは複数の冠動脈間の血流の競合の問題が存在する。Nakajima H らは図IV—1 に示すように CABG の術後造影でグラフト—冠動脈間の血流の競合のパターンについて整理し、Sequential 吻合であっても狭窄のより程度の軽い病変を遠位側におくとバイパスを血流が逆走することや、狭窄の程度が大きく異なる 2 本の枝への Y-composite ではグラフトを介し逆走することを示した⁴¹⁾。



図IV-1) 狭窄別バイパスグラフトに関する検証

Sequential バイパスの吻合を軽度な狭窄病変に行うとグラフト内血流が競合したり、グラフト内を血流が逆流したり、冠血流を取り合い、冠虚血が悪化する現象が報告されている。

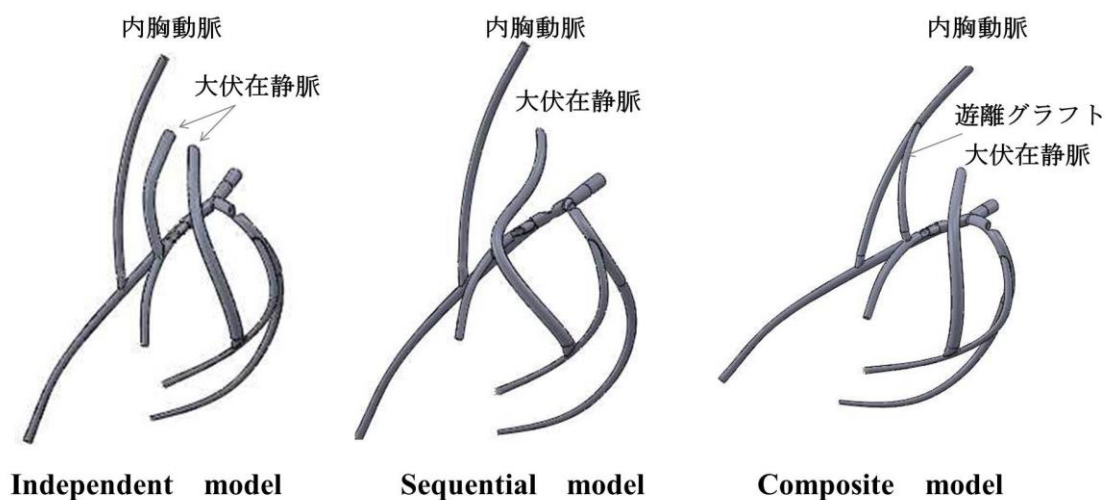
一方でLITAに橈骨動脈や右内胸動脈などの遊離グラフトを分枝させる Y-composite グラフトでは術後の心筋灌流量が特に運動負荷時に細いLITAから十分に供給しきれないとも報告されており⁴³⁾、左室前壁中隔領域の虚血枝の程度とLITAグラフトが供給できる血流量とのバランスが重要である。今回、よく臨床で使用される三種類のバイパスデザインのCFDモデルを作成し各グラフトデザインの特徴と長期開存を期待できる理想的なデザインを冠動脈病変の狭窄率別に検討した。

第IV章—2. 方法

第IV章—2. 方法 A) 三種類のバイパスモデル作成

第II章で述べた左冠動脈モデルにDx分岐手前のLAD・Dx・OMに75%・75%・75%

狭窄、90%・90%・90%狭窄、および 90%・75%・90%狭窄を組み合わせて三種類の狭窄モデルを作成した。各モデルに対して直径 2 mm の LITA および 3 mm の SVG、3 mm の遊離グラフトを設定した。まず、LITA-LAD 吻合に加えて SVG で Dx および OM に大動脈-冠動脈吻合を行ったモデルを“Independent” model とした。次に LITA-LAD 吻合に加えて SVG で Dx に側側吻合、OM に端側吻合を行ったモデルを“Sequential” model、最後に LITA-LAD の LITA に遊離グラフトを用いて端側吻合で Y-composite グラフトを作成後 Dx に吻合し、さらに SVG を用いて OM に大動脈-冠動脈吻合を行ったモデルを“Composite” model とした (図IV-2)。



図IV-2) バイパスモデルの作成

Independent model: LITA-LAD, SVG-Dx, SVG-OM

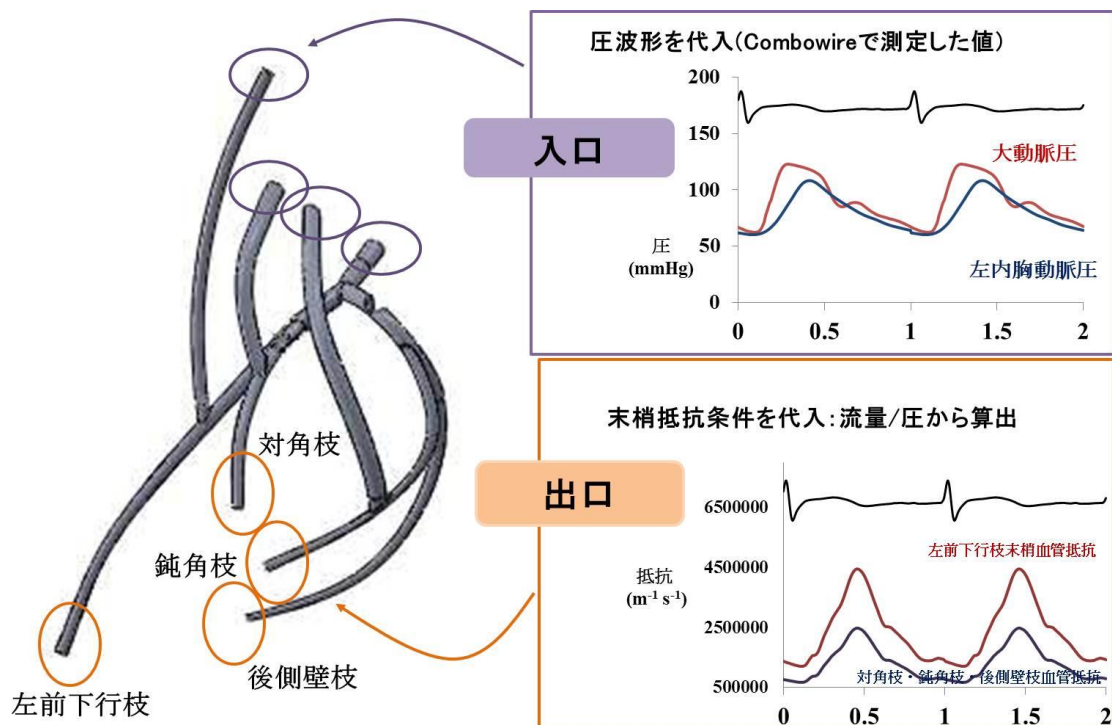
Sequential model: LITA-LAD, SVG-Dx-OM

Composite model: LITA-LAD-Dx, SVG-OM

第IV章—2. 方法 B) 計算条件

LMT および SVG 入口部には冠動脈入口部の圧波形を代入、LITA の入口部には LITA 圧波形を代入、各分枝の出口には末梢冠動脈血管抵抗を代入した (図IV-3)。

より生理的な拍動流計算を行うため、LAD 起始部に冠動脈入口部圧を設定し、末梢冠動脈血管抵抗には末梢血管抵抗波形を挿入した (図IV-2)。



図IV-3) バイパスモデルの境界条件

LITA 入口部には左鎖骨下動脈圧波形、SVG 入口部には大動脈圧波形を、末梢血管出口には末梢血管抵抗波形を代入した。

第IV章—2. 方法 C) 評価項目

バイパス前の冠動脈病変モデルに対して、各分枝の末梢還流量を算出した。その後バイ

パスモデルを拍動流で計算し各分枝の末梢還流量およびバイパスグラフト内流量を算出し、虚血の改善度およびグラフト機能を評価した。次に各モデルの流線を表示し、冠動脈間およびグラフトと冠動脈間の競合血流に関して検討した。

最後に虚血改善が充分であり、かつ長期改善を期待できるグラフトデザインを冠動脈狭窄率別に検討する事が本研究の目的である。

第IV章—3. 結果

拍動流で計算を行ったため、収縮期および拡張期に分けて評価した。

下記に示すのは時相別の末梢灌流量である。

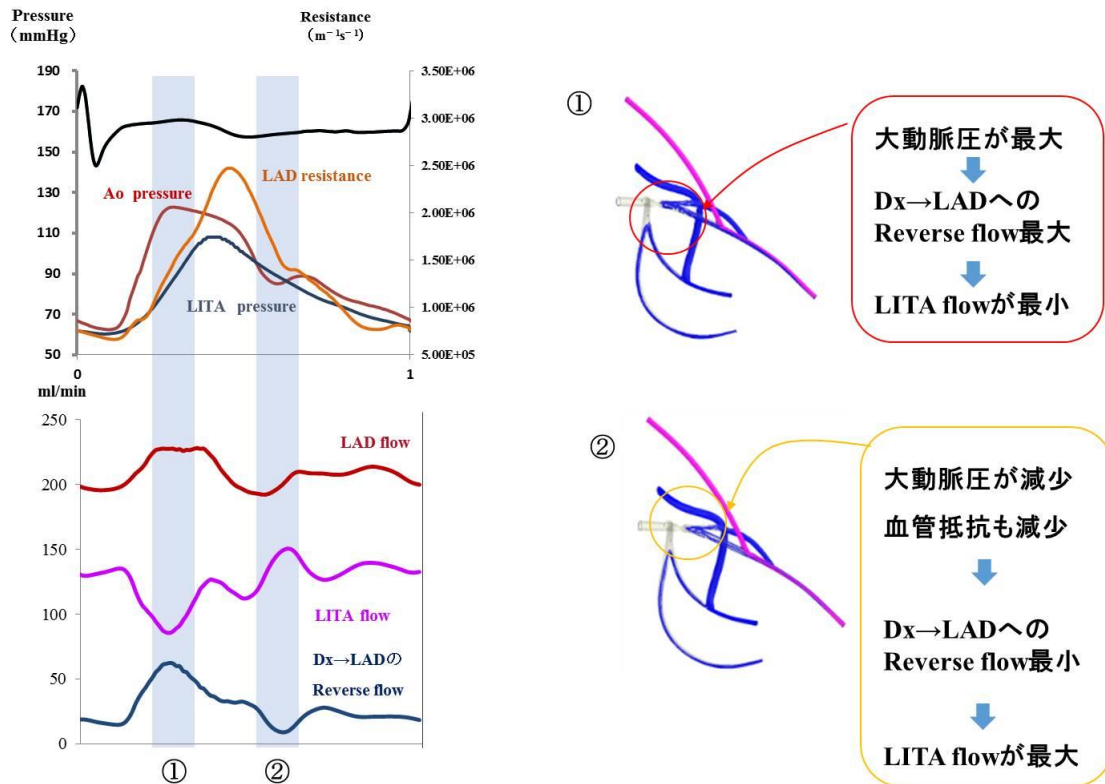
Table 3-1 冠動脈狭窄病変およびバイパス術後の各分枝血流量
(収縮期：等容弛緩期)

	LAD (ml/min)	Dx (ml/min)	OM (ml/min)	LITA-LAD (ml/min)
Normal coronary in maximum vasodilation	205.0	187.2	101.8	none
Disease				
LAD75% Dx 75% LCx75%	135.3	64.1	80	none
LAD90% Dx 90% LCx90%	82.1	18.1	39.6	none
LAD90% Dx 75% LCx90%	69.1	34.6	39.1	none
After CABG				
LAD75% Dx-75% LCx75%				
Independent	240.5	235.0	168.5	55.3
Sequential	239.2	218.0	153.7	63.0
Composite	213.3	15.31	169.7	73.7
LAD90% Dx-90% LCx90%				
Independent	208.4	235.8	167.5	111.7
Sequential	213.1	211.3	147.9	121.5
Composite	195.4	137.9	166.8	110.5
LAD90% Dx-75% LCx90%				
Independent	215.6	233.3	167.1	96.1
Sequential	219.0	210.9	148.0	110.1
Composite	189.1	140.0	166.6	127.5

Table 3-2 冠動脈狭窄病変およびバイパス術後の各分枝血流量 (拡張期)

	LAD (ml/min)	Dx (ml/min)	OM (ml/min)	LITA-LAD (ml/min)
After CABG				
LAD75% Dx-75% LCx75%				
Independent	218	197.0	142.0	88.6
Sequential	215.8	184.2	130.3	99.6
Composite	208.0	143.8	142.6	92.4
LAD90% Dx-90% LCx90%				
Independent	196.3	196.1	150.0	124.4
Sequential	200.7	177.7	125.5	137.1
Composite	185.5	131.6	140.9	122.3
LAD90% Dx-75% LCx90%				
Independent	200.8	194.3	125.4	113.5
Sequential	203.8	178.3	132.4	132.1
Composite	181.7	133.8	140.7	134.3

バイパス前の冠動脈血流量は病変の無い場合と比較し、狭窄度が重症になればなるほど冠動脈血流量は減少していった。バイパス術を行う事ですべてのモデルで冠動脈末梢還流量は上昇したが、”Independent” model と”Sequential” model と比較し”Composite” model ではすべてのバイパスモデルで他のモデルより LAD 末梢還流量が低い値を示した。次に、LITA-LAD 吻合の LITA グラフト内流量および上行大動脈・LITA 圧および LAD の血管抵抗を時相別に検証した (図IV-4)。



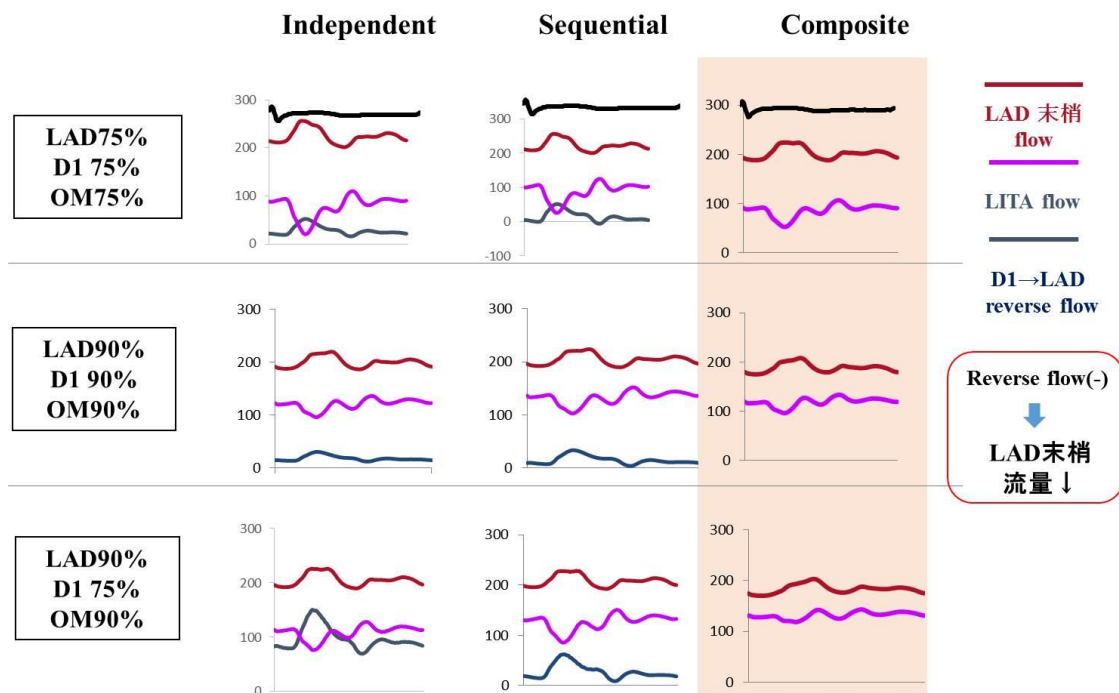
図IV-4) 時相別流量波形および圧波形

- ① 大動脈圧が peak の時相で Dx→LAD の Reverse flow は最大値となる。その結果、LITA-LAD 流量は最小値となる。
- ② 大動脈圧と末梢血管抵抗値が peak を過ぎて低下してくる時相で Dx→LAD への Reverse flow が最小値をとる。その結果、LITA-LAD 流量は最大値となる。

LITA 流量は収縮早期の大動脈圧が最大の時相で最小となり、その後 LITA 自体の圧が最大の時相で LITA 血流は増加した。収縮中期の末梢血管抵抗が最大の時相で再び血流は減少するが、末梢血管抵抗が減少する収縮末期から拡張期には流量は増加した。

90%狭窄モデルの LITA・LAD の拡張期流量はそれぞれ”independent” model で

124.4ml/min, 196.3ml/min, “sequential” model で 137.1ml/min, 200.7 ml/min, “composite” model で 122.3.7 ml/min, 185.5ml/min であり、”composite” model では LITA・LAD 共に低値であった。一方 90%-75%-90%狭窄モデルでは”independent” model で 113.5 ml/min, 200.8 ml/min, “sequential” model で 132.1 ml/min, 203.8 ml/min, “composite” model で 134.3 ml/min, 181.7 ml/min と”sequential” model が”independent” model より LITA・LAD 共に高流量となり、“composite” model では 90%-90%-90%狭窄モデルの場合より LITA 流量が増加した。



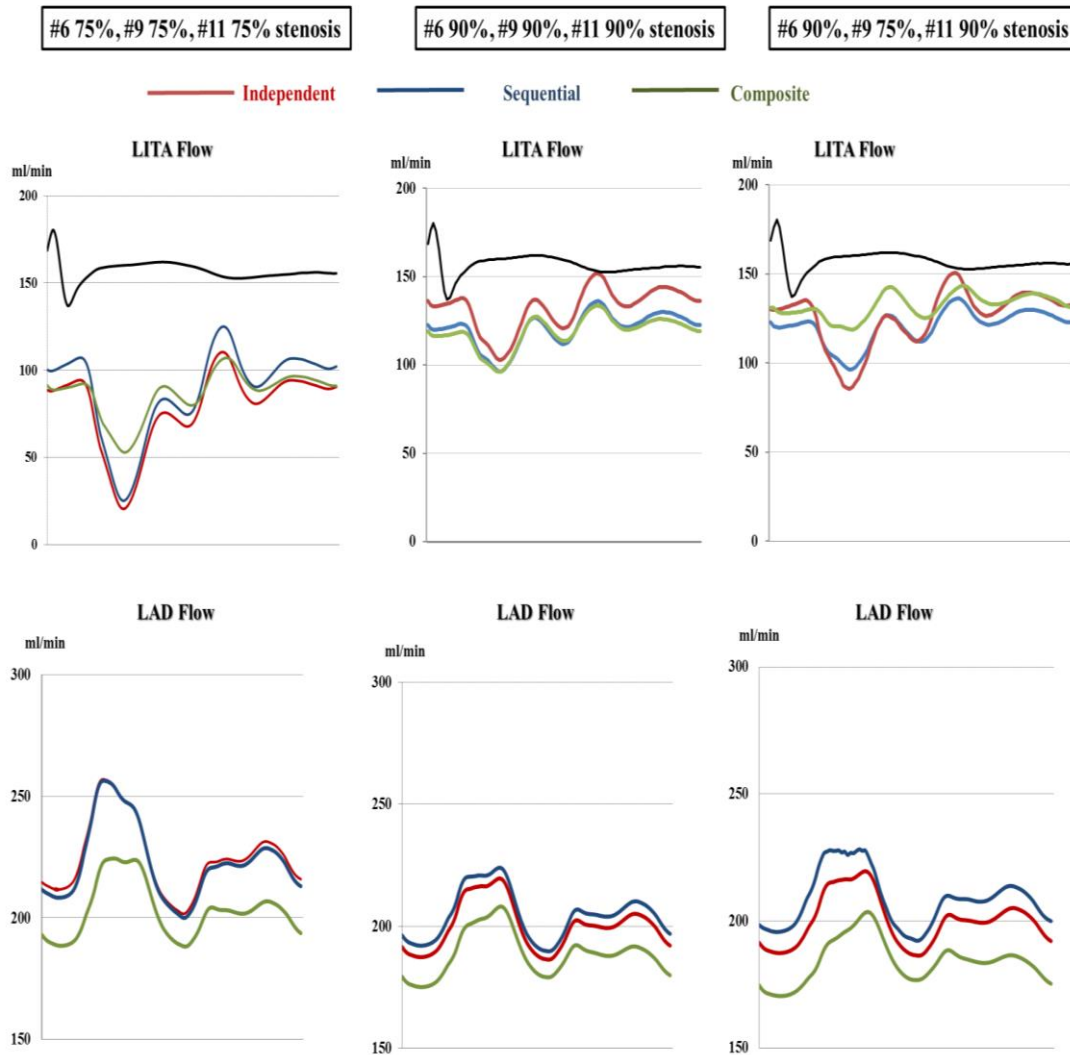
図IV-5) バイパスモデルの流線・流量

冠動脈狭窄率が軽度の場合は LITA 流量は低値をとった。

また、全ての狭窄パターンにおいて Composite model で Dx→LAD への Reverse flow は全く認めなかった。

Composite model では一心拍を通じて Dx から LAD への逆行性血流は認めなかった。

また以下に LITA および LAD の流量波形を示す (図IV-6)。



図IV-6) バイパスモデルでのLITA・LADの流量波形

Dx 狭窄が軽度の場合は、高度の場合と比較し Independent model で LITA 流量が著明に低下した。一方、Dx 狭窄が高度になると Composite model で LITA-LAD 流量が著名に低下した。

75%-75%-75%狭窄モデルでは LAD 自体の血流が充分にあるため LAD の流量はどのモ

デルにおいても高値であるが、LITA の血流量は低値をとった。次に 90%-90%-90%狭窄モデルではLAD自体の血流が少ないためバイパス後のLADの血流量は全てもモデルで低値をとるが LITA の血流量は 75%-75%-75%狭窄モデルの場合と比較して高値を示した。またこの狭窄度の場合は”Independent” model で LITA グラフト内血流は最高値を示したが LAD の血流量は”Sequential” model で最大の値を示した。最後に 90%-75%-90%狭窄モデルでは LITA のグラフト内血流量は”Composite” model で最大値を、”Independent” model で最小値を示したが、LAD の血流量は”Sequential” model で最大値を示した。

第IV章—4. 考察

現在に至るまで CABG におけるグラフトデザインに関して討論がなされてきているが、どのような狭窄パターンに対してどのようなグラフトデザインが最適であるかは明確にはなっていない。

数々の論文で、重症多枝病変に対し全て動脈グラフトを用いて吻合することにより長期開存を得たとの報告があり現在までさまざまなグラフトデザインが施行されてきた (T or Y grafts)。Zacharias A らは動脈グラフトのみによる CABG は ITA と SVG の両方を使用した CABG より 12 年生存率が良かったと報告しているし⁴⁴⁾、一方で 2002 年に京都大学の Sakaguchi G らは術後の心筋シンチグラフィの結果より composite Ygraft を用いた CABG は安静時には十分に心筋血流量を保っているが、運動負荷時には SVG を用いた大動脈 - 冠動脈バイパス吻合を行った場合と比較して冠血流予備能が不良であると

報告をしている⁴³⁾。このような多数の論文は非常に有意義であるが、長期生命予後を改善した理由や術後冠血流予備能が減少した理由に関して、系統的に定量的に評価をすることは困難であった。このような重症多枝病変の術後のグラフトー冠動脈間の競合血流や冠動脈分枝間での逆行性血流を含めた血行動態を定量的・系統的に評価するためにCFDは非常に有用な手段であった。

本研究において、“Composite” modelではグラフト血流からのDxからLADへの逆行性血流は全く見られなかったが、最大冠拡張時において他のモデルと比較しLADの平均末梢還流量が少ない値になった。この結果は前述したSakaguchi Gらの報告と合致しLADへの還流量が少ないため冠血流予備能が少ないと考えられる。また、Dxの狭窄が重症である場合にはLITA-LAD吻合の血流がDxにより多く分配されるため結果LADの血流量は低値となった。

一方でDxからLADへの逆行性血流は“Independent” modelおよび“Sequential” modelの両方で認められた。“Independent” modelにおける逆行性血流は拡張期より収縮期で多く、特にDx狭窄が軽度の時には高流量であり、結果LITAの血流量は減少した。この結果は、DxからLADへの逆行性血流がLITAグラフトの血流に対し競合血流になっている事を示唆しておりKawamura Mらが報告した結果と合致する⁴⁵⁾。“Sequential” modelでも同様に一心拍を通じてDxからLADへの逆行性血流を認めるが、拡張期のLITAのグラフト内血流は他の二つのモデルより高流量であった。平均値でみると、“Independent”

modelの方が”Sequential”modelより大きな値をとっていた。この事より”Sequential”

modelではDxからLADへの逆行性血流はLAD枝末梢に対する付加的血流となっている可能性が示唆され、またsequential吻合されているSVGグラフト内での血流の変動が、LADに対してLITAグラフト内血流に対して競合するような高流量の逆行性血流を生じる事を回避し良好なLITA血流量を維持しているものと考えられた。

本章の研究の限界であるが、前章と同様に血管壁が剛体壁であり心筋の動きおよび側副血行路が加味されていないことである。またCABGの治療方針において非常に重要な心筋バイアビリティを加味していないため、この結果を患者に応用する際には心筋バイアビリティに注意する必要がある。さらに動脈グラフトと静脈グラフトのコンプライアンスの違いなどを含めた性質の違いを計算に反映することができない事である。また本研究の拍動計算における境界条件は一人の患者の抵抗波形を平均化したものを使用しており、抵抗波形における末梢血管抵抗値のpeakが等容拡張期と通常よりやや遅れている症例であった。そのため、収縮期・拡張期における末梢血流を定量的に評価した際に、収縮期の値は拡張期よりも大きい値をとることになった。これは等容弛緩期における心筋の血流引き込みにより末梢血流量が多くなり、このような結果になったと思われる。

今後の研究目標は心筋バイアビリティを心筋シンチグラフィーより分枝別に把握可能

とし、仮想バイパスをする際に心筋バイアビリティを考慮した患者固有の末梢血管抵抗

を境界条件として CFD に設定しながら、臨床で役立つ患者固有の仮想バイパスシミュレーションを行っていく事である。そのためには、より多くの患者から平均化した末梢血管抵抗波形を算出し、呼吸性変動や心拍の変動による波形の変化を反映させることが必要である。

第IV章—5. 結論

Composite 吻合は Dx の狭窄が強い場合は LITA のグラフト内流量の低下につながり、Independent 吻合は Dx 狭窄が弱い場合は Dx から LAD への逆行性血流が増えてグラフト内競合血流が増加し LITA の流量の低下を招いた。拍動計算により Dx から LAD への逆行性血流は拡張期には LAD への付加的血流となり、収縮期には LITA グラフト血流の競合血流となる可能性が示唆された。Sequential 吻合は Dx につながれた sequential SVG グラフト内での血流の変動が LITA への競合血流を回避させ LITA の長期開存に寄与している可能性も示唆された。

第V章 冠動脈バイパス術における top-end の角度と

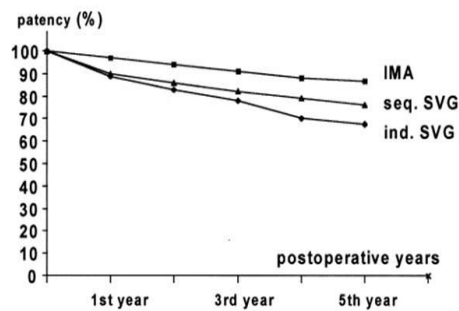
長期開存の関係性に関する検討

第V章—1. 背景

LITA グラフトと比較し SVG グラフトは血栓の影響を受けやすく、動脈硬化が進行しやすいといわれ、術後5年から10年の開存率はわずか50%に過ぎないとの報告もある³⁷⁾。

しかし下壁やLCx領域に対するSVGを遊離グラフトとして使用することは許容可能な長期成績を残しているとの報告もあり現在でも多用されている⁴⁰⁾。さらに文献ではITAとIndividualに吻合したSVG、Sequentialに吻合したSVGの5年閉塞率を比較したところ、それぞれ12.9%、32.3%、18%とIndividual吻合をしたSVGの方がSequential吻合したSVGより閉塞しやすいと報告され、バイパス吻合の方法の違いにより長期開存率に違いが生じることが認識され始めた^{41,42)}。多くの場面で側壁に対するSVGグラフトを使用したバイパスは現在でも行われているが、現在に至るまでSVGの長期開存率と大動脈—大伏在静脈の吻合部であるTop-endの角度に関する論文は見当たらない。

グラフトの閉塞に関し、早期閉塞に関する最も直接的な要因は手術手技であるが、中期におけるグラフト閉塞は血管内膜肥厚や壁肥厚を伴う不規則なremodelingだと報告がある³⁸⁾。この血管内膜肥厚に関して重要な要素は前述しているWSSやOSIである。今回、CFDを用いて大動脈—冠動脈バイパスにおけるTop-end角度の違いにより血流の安定性や血管内膜に対する物理的ストレスを系統的に検討した。



Grafts in each time period	1st Year					2nd Year					3rd Year					4th Year					5th Year				
	Patent	Occluded	Patency rate (%)	Patent	Occluded	Patency rate (%)	Patent	Occluded	Patency rate (%)	Patent	Occluded	Patency rate (%)	Patent	Occluded	Patency rate (%)	Patent	Occluded	Patency rate (%)							
IMAs	232	159	89	50	19	5																			
Individual SVGs	300	145	109	78	49	38																			
Sequential SVGs	200	151	113	82	53	40																			

Patency of anastomoses

Coronary system ^a	Individual anastomoses		
	Patent	Occluded	Patency rate (%)
LAD system	73	26	74
Cx system	50	24	68
RCA system	81	46	64
<i>P</i> value ^c	0.2		

	Sequential anastomoses			<i>P</i> value ^b
	Patent	Occluded	Patency rate (%)	
LAD system	146	43	77	0.5
Cx system	217	70	76	0.2
RCA system	67	32	68	0.5
<i>P</i> value ^c	0.3			

図V-1) 回旋枝領域でのグラフト開存率 文献42) より引用

左回旋枝に対するバイパスは5年開存率で約70%程度である。

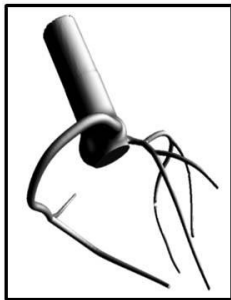
しかし、top-endの角度と長期開存を検討した論文はない。

第V章—2. 方法

第V章—2. 方法 A) モデル作成

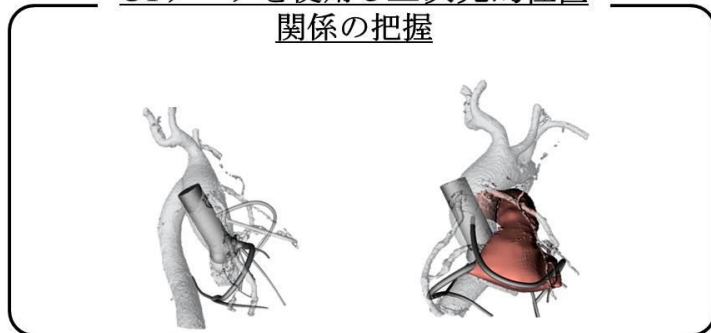
大動脈基部モデルに対して OM および PL に 75%狭窄を作成した。次に患者冠動脈 CT とこのモデルを重ね合わせ上行大動脈の角度および冠動脈起始部の位置を重ね合わせ、右室円錐部および肺動脈の位置を確認しながら二種類のバイパスモデルを作成した (図 V-2)。

冠動脈狭窄モデルの作成



鈍角枝 75%
後側壁枝 75% 狭窄

CTデータを使用し三次元的位置 関係の把握



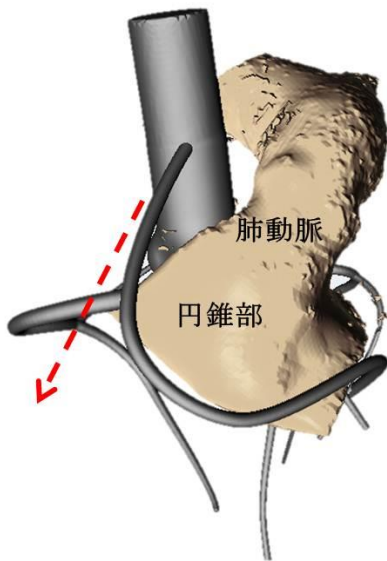
図V-2) 大動脈基部モデルの作成

大動脈基部モデルを患者造影CTと重ね合わせて回旋枝に Sequential 吻合する SVG の Top-end の角度および SVG の遠位吻合までの走行経路をより正確に行った。

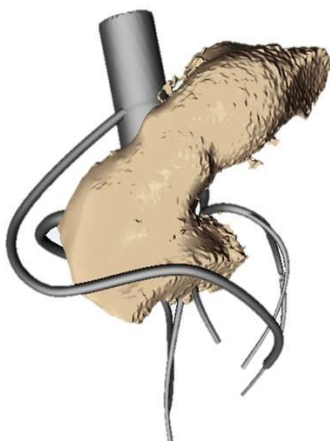
対象モデルは以下の二種類のモデルである (図V-3)。

“Apex” model

Top-Endが心尖部を向き
右室円錐部上を走行

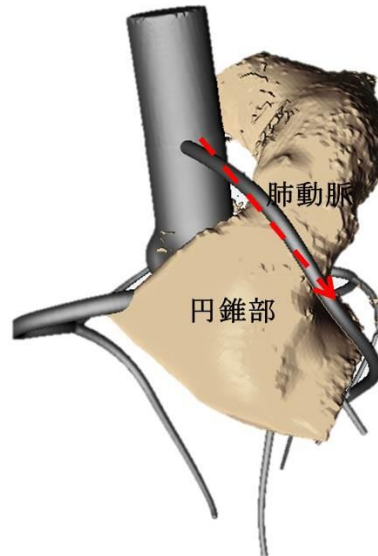


上行大動脈とグラフト
Top-endは平行に近くなる

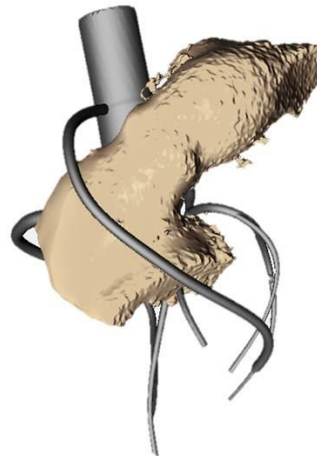


“Straight” model

末梢吻合まで最短距離
で走行



上行大動脈とグラフト
Top-endは90度に近くなる



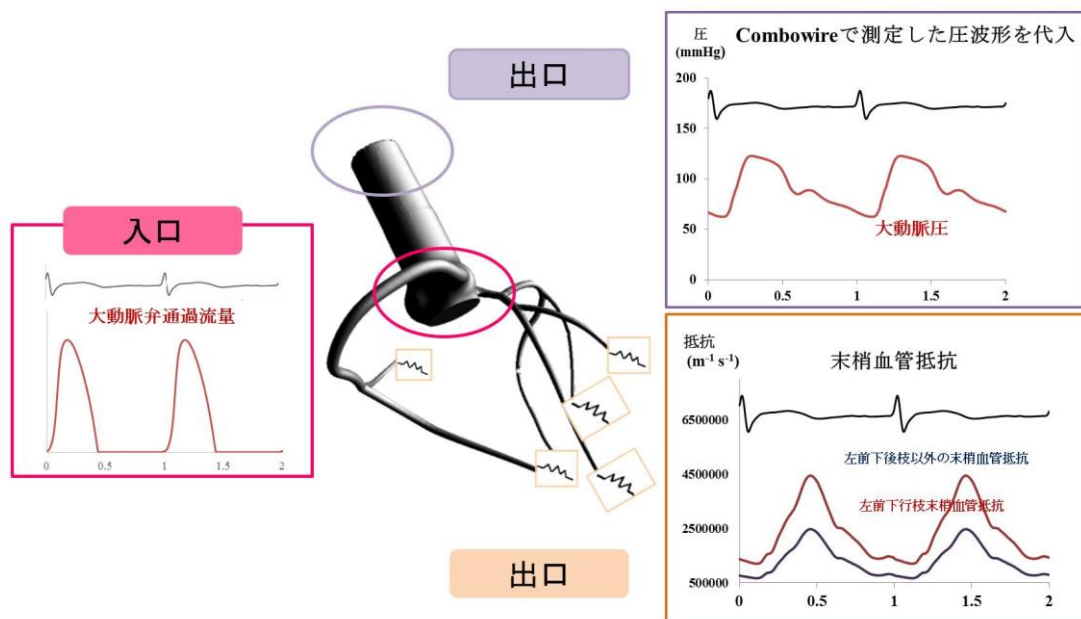
図V-3) 対象モデルの作成

“Apex” model: top-end は上行大動脈と並行になるように、心尖部に向けて作成。

“Straight” model: 上行大動脈から垂直に top-end が出るように作成。

第V章—2. 方法 B) 計算条件

大動脈弁には大動脈弁通過流量波形を代入した。また上行大動脈には測定値である上行大動脈圧波形を、冠動脈末梢の出口には末梢血管抵抗波形を代入した (図V-4)。



図V-4) 境界条件の設定

入口：大動脈弁通過流量波形を代入

出口：上行大動脈には大動脈圧波形、末梢血管には血管抵抗波形を代入

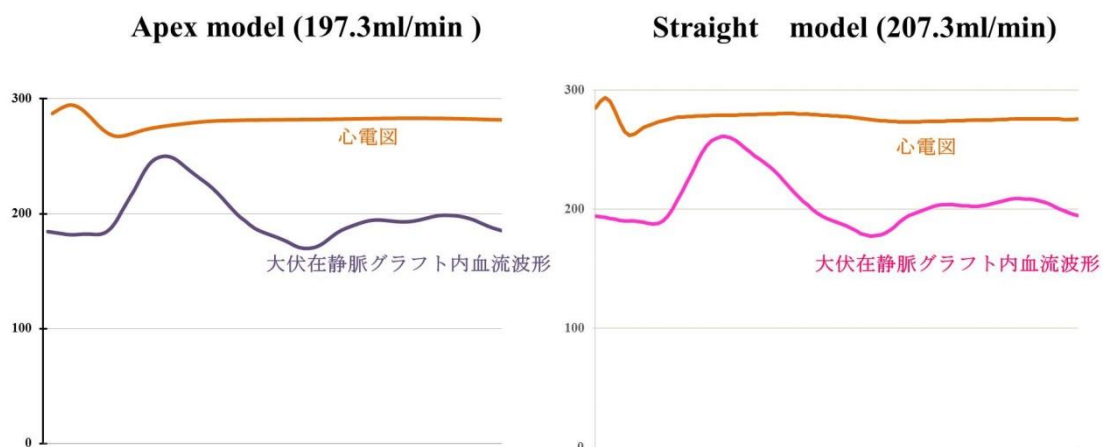
第V章—2. 方法 C) 評価項目

現状 診断	現在の虚血改善度	圧分布 流線 末梢還流量
予測 診断	将来のグラフト内プラーク進行・破裂の 危険性およびグラフト閉塞の可能性	グラフト内流量 WSS OSI

現状診断と予測診断を行った。評価項目は上記のとおりである。

第V章—3. 結果

二種類のモデルのグラフト内流量波形は以下のようになった（図V-5）。



図V-5) グラフト内流量波形

“Straight” model は” Apex” model より 5%流量が多かった。

平均で Straight model の方が高流量となることが分かった。

次に流線を時相別に示す（図V-6）。

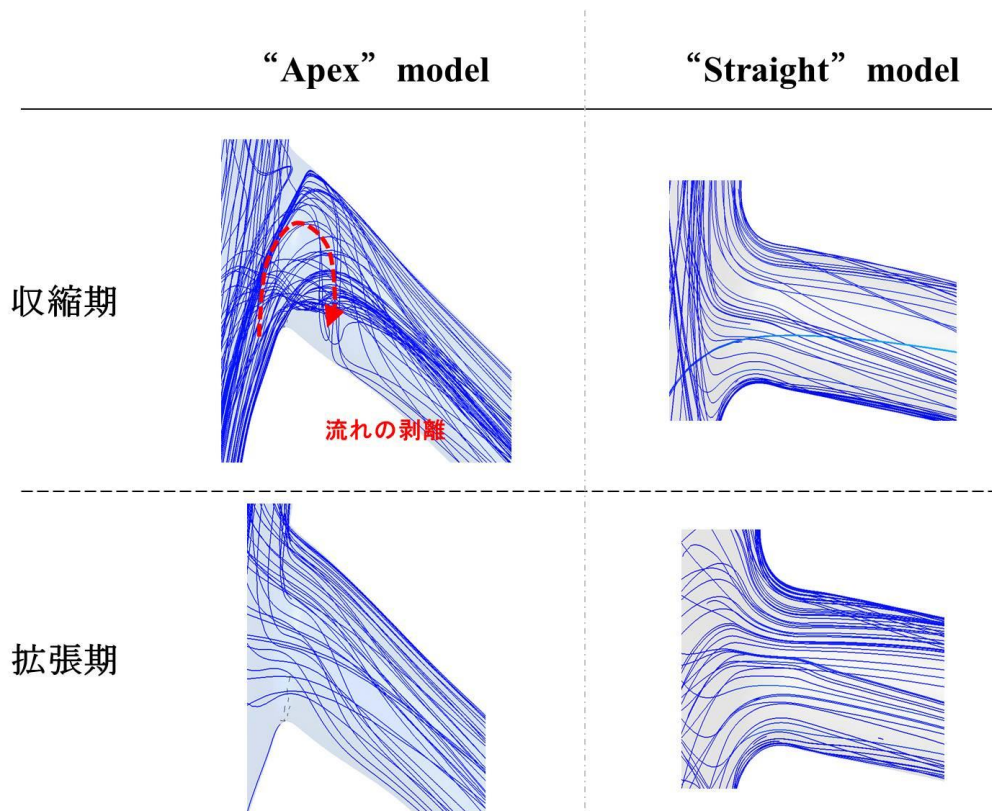
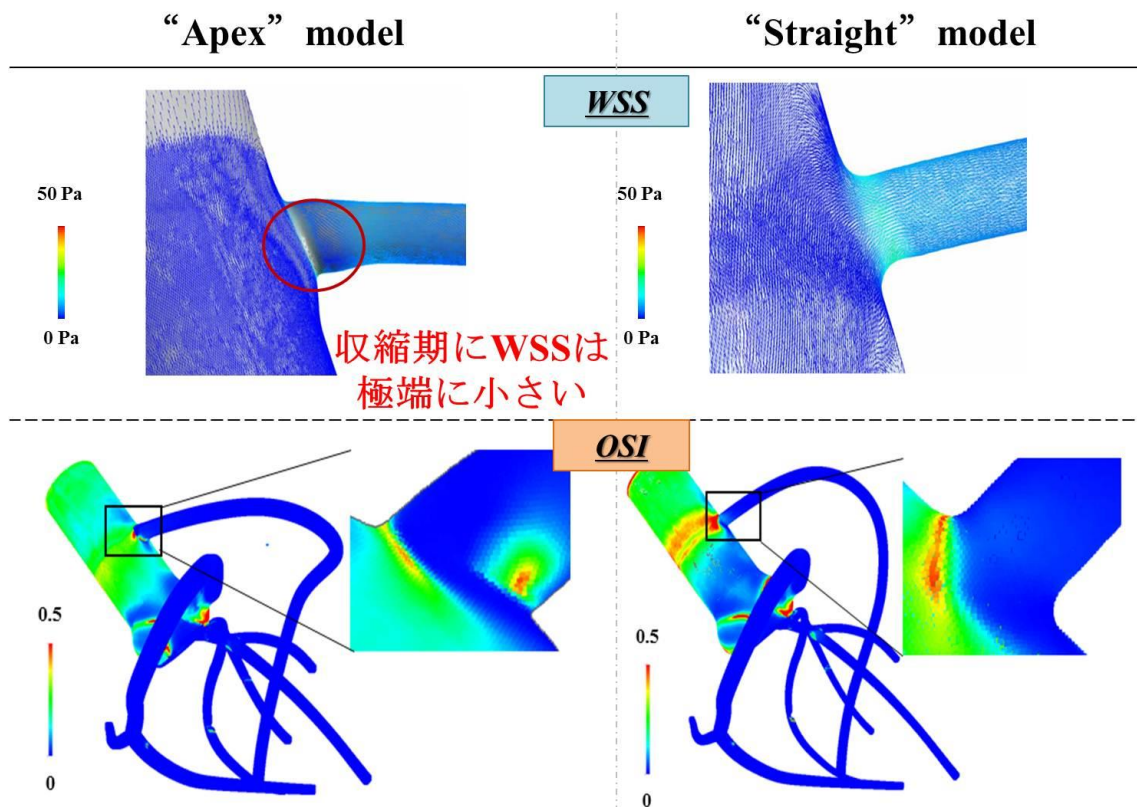


図 V-6) 時相別の流線

“Apex” model では収縮期に Top-end の一部で流れの剥離を認めた。しかし”Straight” model では一心拍を通してそれが一定であり流れの剥離を認めなかった。

“Apex” model では、収縮早期に流れの剥離が生じその後拡張期には流れの剥離が消失していく様子が見られた。一方、”Straight” model では流れの剥離は見られず一定して同じ様子であった。

最後に WSS および OSI を評価した。”Apex” model では流れの剥離が生じていた部分の WSS が極端に低く、その部分の OSI は高値を認めた。一方で”Straight” model では WSS は一心拍を通じて極端に低値になることはなく、OSI も”Apex” model と比較して低い値となった (図 V-7)。



図V-7) WSS およびOSI

“Apex”model は流れの剥離を認めた部位で極端に WSS が低くなり、同部位で OSI が高値をとっていることが判明した。

第V章—4. 考察

CABG におけるグラフト開存率は手術中の技術的な問題と同じくらいにグラフト血管の動脈硬化や内膜肥厚が原因であると報告されている⁴⁶⁾。現在に至るまで術後の心臓カテーテル造影検査でグラフトの血流評価を行うことが多かったが³⁸⁾、心臓カテーテル造

影検査のみでは血管の動脈硬化や内膜肥厚などの評価は不可能である。近年の報告で、血管の内膜は適切な血流を維持するために血管径を調節する、血流の WSS を感知するバイオマーカーだといわれている。さらに規則正しい流れである層流は動脈硬化を予防するが、乱流は、特に枝分かれのある血管で血管内膜を損傷し動脈硬化を促進すると報告している¹⁴⁾。このような動脈硬化を予測する指標は CFD でしか算出されないため、今回 CFD を使用した。その結果、少しの Top-end の角度がバイパスグラフトに与える影響を明らかにできた。

まず、“Straight” model のグラフト長は“Apex” model より短いため、結果としてグラフト内流量は高流量となった。冠動脈の血流は収縮期には順行性に上行大動脈に向かい、拡張期は上行大動脈から逆行性に血流が流れる。今回の二種類のモデルの流線を検証すると、“Straight” model には収縮期も拡張期も流線の乱れはなかったが“Apex” model では収縮期に流れの剥離が生じることが分かった。また、WSS や OSI の指標を検証すると、“Apex” model では、流れの剥離が生じていた部分で WSS は収縮期に極端に低い値をとり、同部位で OSI は高値をとっていた。一方、“Straight” model では流れの剥離は生じず、WSS は一心拍を通じて極端に低い値をとることはなかった。また、OSI は“Apex” model と比較して低い値をとった。このことより冠動脈入口部に対する安定した血流とどの時相でも乱れのない血流であり、上行大動脈に対して直角に出る Top-end が理想的であることが分かった。

本章における研究の限界は、現在に至るまで冠動脈の動脈硬化や内膜肥厚に対して血流の WSS や OSI が重要な役割をしている事は十分解明されてきている事実であるが、バイパスでつながれた静脈グラフト内での WSS や OSI で動脈硬化の進行について検討した臨床論文が無い為、WSS や OSI が大動脈に吻合された静脈グラフトの長期開存率にどの程度寄与しているかが不明のままである。また、実際の吻合において上行大動脈に対して Top-end を完全に垂直にすることは困難であり、少しの角度のずれが WSS や OSI に影響を与えるため臨床データとの比較検証が非常に難しい。さらに、動脈グラフトと静脈グラフトの性質の差をシミュレーションに反映させる事が出来ず、Limitation となっていることは否めない。しかし、今後は個々の患者の臨床データと比較検証を行い、静脈グラフトは冠動脈と WSS や OSI に対して異なる反応を示すかどうかを明確にしなくてはならない。

第V章—5. 結論

側壁に対する静脈グラフトを用いた大動脈-冠動脈吻合において、Top-end の角度は上行大動脈に対して直角であり、末梢吻合まで最短距離である事が安定した血流を得ることが出来る理想的な吻合だと考えられた。

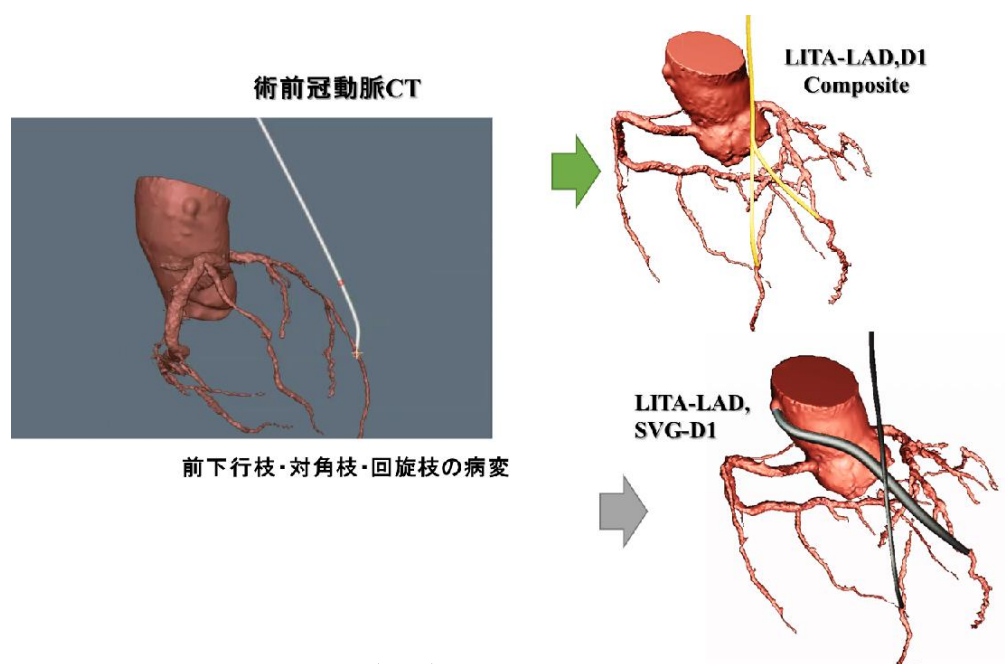
第VI章 冠動脈病変の治療に対する今後の展望

第二章で述べたように今回の研究における特徴は平均値を用いて作成した一般化モデルはある程度妥当であると判断する事が可能であった。その上で本研究の一般化モデルを使用し、一例のみの計算でガイドライン的な役割を持つ一般論を述べる事が可能であったこと、 FFR_{CT} をはじめとした過去の CFD 研究に使用されていた電気回路模型で境界条件を設定せず、生体よりカテーテルを用いて測定した圧流量波形を境界条件として設定し、より生体に近いシミュレーションを施行したこと、評価項目として圧損傷ではなく FFR や流量、 WSS や OSI をもとに現在の臨床的重症度および長期予後を評価したことが特徴といえる。

しかし、今後の課題も数多く残されており第二章において論じたとおり、患者固有モデルのプラークボリュームを何とか再現し、患者固有モデルと一般化モデルでの FFR 値の比較検討を多症例で行いたいと考えている。また今回シミュレーションした冠動脈モデルおよびバイパスモデルは限られており、今後はより多くの一般化モデルを用いたさまざまな狭窄病変モデルおよびバイパスモデルを患者固有モデルと比較検討しながら系統的に解析し、冠動脈病変の診断と同時に系統的に治療戦略を考案し、術前に経皮的冠動脈インターベンションや CABG における術前のシミュレーションを行う事を目指したい。また冠動脈の各分枝の支配心筋領域を明確に示す心筋シンチグラフィを普及させ、血行再建治療戦略において重要な要素である心筋バイアビリティを術前シミュレ

ーションで加味し、心筋バイアビリティの無い領域への不必要な経皮的冠動脈インターベンションや CABG 吻合を術前に明確にし、余分な手術や長期的なグラフト閉塞を予防できればと考えている。さらに冠動脈 CT のデータを用いて CFD によるプラークの進行および破裂リスクに関する予測診断を行うことで最適な薬物治療を提供し、予防医学にも貢献できれば幸いである。

本研究が、今後の冠動脈病変による突然死や冠動脈重症化を予測し、その上で予防を含めた最適な治療を行える時代の礎になればと願う。



図VI-1) 術前仮想バイパスシミュレーション

術前の患者冠動脈 CT に対して三次元グラフィックを用いて仮想バイパスを行い、長期開存が期待できるグラフトデザインを明確にすることが今後の目標である。

謝辞

本研究にあたり、懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました、東京大学医学部大学院医学系研究科外科学専攻心臓外科分野 小野稔教授に深く感謝いたします。

本研究の立案者であり、研究計画、研究手技、学会発表、論文作成、学位審査を通じて多大なる御意見と御指導・御協力を賜りました北里大学 血流解析学講座特任准教授 板谷慶一先生に心より深く感謝いたします。

本研究全体の遂行にあたり、研究計画の立案、および臨床的側面より数々の貴重な御意見・御指導をいただき、御協力いただきました北海道循環器病院 循環器内科 山本 匡先生に深く感謝いたします。

本研究全体の遂行にあたり、研究の具体的手技や結果解析に関してより数々の貴重な御意見・御指導をいただき、御協力いただきました北里大学 血流解析学講座特任助教 宮崎翔平先生に心より深く感謝いたします。

本研究にあたり、数多くの建設的な御助言をいただき、多大なる御高配と御指導を賜りました、北里大学 心臓血管外科学講座 北村律准教授および宮地 鑑主任教授に心より感謝いたします。

Reference

- 1) Vineberg AM. Development of anastomosis between coronary vessels and transplanted internal mammary artery. *Canad Med Ass J.* 1949; 55:117-119.
- 2) Effler DB, Groves LK, Saurez EL, Favaloro RG. Direct coronary artery surgery with endarterectomy and patch-graft reconstruction: clinical application and technical considerations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1967; 53:93-101.
- 3) Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion. *Ann Thorac Surg.* 1967; 5:334-339.
- 4) Green GE, Stertzer SH, Reppert EH. Coronary arterial bypass grafts. *Ann Thorac Surg.* 1968; 5:443-450.
- 5) Edwards WS, Blakeley WR, Lewis CE. Technique of coronary bypass autogenous arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1973; 65: 272-275.
- 6) Fisk RL, Brooks CH, Callaghan JC, Dvorkin J. Experience with the radial artery graft for coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg.* 1976; 21: 513-518.
- 7) Molina JE, Carr M, Yarnoz MD. Coronary bypass with Gore-Tex graft. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978; 75:769-771.
- 8) Pym J, Brown PM, Charrette EJ, Parker JO, West RO. Gastroepiploic-coronary anastomosis: A viable alternative bypass graft. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987; 94:

256-259.

- 9) Puig LB, Ciongolli W, Cividanes GV, Dontos A, Kopel L, Bittencourt D, et al. Inferior epigastric artery as a free graft for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991; 101:944-946.
- 10) Calafiore AM, Giammarco GD, Teodori G, Bosco G, D'Annunzio E, Barsotti A, et al. Left anterior descending coronary artery grafting via left anterior small thoracotomy without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1996; 61: 1658-1663.
- 11) Wu C, Camacho FT, Zhao S, Wechsler AS, Lahey SJ, Culliford AT, et al. Long-term mortality of coronary artery bypass graft surgery and bare-metal stenting. *Ann Thorac Surg.* 2011; 95: 1297-1305.
- 12) 日本循環器学会. 虚血性心疾患に対するバイパスグラフトと手術術式の選択ガイドライン. 2011年改訂版.
- 13) Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in Atherosclerosis. *Circ J.* 2010; 74: 213-220.
- 14) Chatzizisis YS, Jonas M, Coskun AU, Beigel R, Stone BV, Maynard C, et al. Prediction of the Localization of High-Risk Coronary Atherosclerotic Plaques on the Basis of Low Endothelial Shear Stress: An Intravascular Ultrasound and Histopathology Natural History Study. *Circulation.* 2008;117:993-1002.

- 15) Hwang J, Saha A, Boo YC, Sorescu GP, McNally JS, Holland SM, et al. Oscillatory Shear Stress Stimulates Endothelial Production of O₂ from p47phox-dependent NAD(P)H Oxidases, Leading to Monocyte Adhesion. *J Biol Chem.* 2003;278:47291-47298.
- 16) Sato Y, Hatakeyama K, Yamashita A, Marutsuka K, Sumiyoshi A, Asada Y. Proportion of fibrin and platelets differs in thrombi on ruptured and eroded coronary atherosclerotic plaques in humans. *Heart.* 2005;91:526–530.
- 17) Itatani K, Miyaji K, Tomoyasu T, Nakahata Y, Ohara K, Takamoto S, et al. Optimal Conduit Size of the Extracardiac Fontan Operation Based on Energy Loss and Flow Stagnation. *Ann Thorac Surg.* 2009; 88: 565-573.
- 18) Itatani K, Miyaji K, Nakahata Y, Ohara K, Takamoto S, Ishii M. The lower limit of the pulmonary artery index for the extracardiac Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 142: 127-135.
- 19) Kern MJ, Samady H. Current concepts of integrated coronary physiology in the catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 173-185.
- 20) Wilbert HA, Kees-Joost BM, Nico HJP. False-negative myocardial scintigraphy in balanced three-vessel disease, revealed by coronary pressure measurement. *Int J Cardiovasc Intervent.* 2003 ;5:67-71.
- 21) Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniel DV, Jegere S, Kim HS, et al. Diagnosis of

- ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive functional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58: 1989-1997.
- 22) Min JK, Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, Jegere S, et al. Effect of image quality on diagnostic accuracy of noninvasive fractional flow reserve: results from the prospective multicenter international DISCOVER-FLOW study. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2012 ;6:191-199.
- 23) Min JK, Berman DS, Budoff MJ, Jaffer FA, Leipsic J, Leon MB, et al. Rationale and design of the DeFACTO (Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic Computed Tomographic Angiography) study. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2011 ;5:301-309.
- 24) Dur O, Coskun ST, Coskun KO, Frakes D, Kara LB, Pekkan K. Computer-Aided Patient-Specific Coronary Artery Graft Design Improvements Using CFD Coupled Shape Optimizer. *Cardiovasc Eng Technol.* 2011;2:35-47.
- 25) 藤井孝藏 (1994). 『流体力学の数値計算法』 東京: 東京大学出版会.
- 26) Kawasaki T, Koga H, Serikawa T, Orita Y, Ikeda S, Mito T, et al. Impact of a prolonged delivery inflation time for optimal drug-eluting stent expansion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009; 73: 205-211.
- 27) Kawada N, Sakuma H, Yamakado T, Takeda K, Isaka N, Nakano T, Higginz CB. Hypertrophic Cardiomyopathy: MR measurement of coronary blood flow and vasodilator

flow reserve in patients and healthy subject. *Radiology*. 1999; 211:129-135.

28) 神部 勉 (1995). 『流体力学』 第二版. 裳華房.

29) 高木 周, 松本 洋一郎. バイオ・医療分野における混相流. *混相流*. 2012; 26:
386-391.

30) 田村秀行 (2002). 『コンピュータ画像処理』. オーム社.

31) Makowski MR, Henningson M, Spuentrup E, Kim WY, Maintz D, Manning WJ, et al.

Characteristic of coronary atherosclerosis by magnetic Resonance Imaging. *Circulation*.

2013; 128: 1244-1255.

32) Stone PH, Coskun AU, Yeghiazarians Y, Kinlay S, Popma JJ, Kuntz RE, et al. Prediction of

sites of coronary atherosclerosis progression: in vivo profiling of endothelial shear stress,

lumen and outer vessel wall characteristic to predict vascular behavior. *Curr Opin Cardiol*.

2003;18: 458-470.

33) Krams R, Wentzel JJ, Oomen JA, Vinke R, Schuurbiens JC, de Feyter PJ, et al. Evaluation of

endothelial shear stress and 3D geometry as factors determining the development of

atherosclerosis and remodelling in human coronary arteries in vivo combining 3D

reconstruction from angiography and IVUS (ANGUS) with computational fluid dynamics.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997; 17: 2061-2065.

34) Antonova N, Dong X, Tosheva P, Kaliviotis E, Velchelva I. Numerical analysis of 3D blood

- flow and common carotid artery hemodynamics in the carotid artery bifurcation with stenosis. *ClinHemorheol Microcirc.* 2014; 57: 159-173.
- 35) Samady H, Eshtehardi P, McDaniel MC, Suo J, Dhawan SS, Maynard C, et al. Coronary artery wall shear stress is associated with progression and transformation of atherosclerotic plaque and arterial remodeling in patient with coronary artery disease. *Circulation.* 2011;124:779-788.
- 36) Nakazato R, Shalev A, Doh JH, Koo BK, Gransar H, Omez MJ, et al. Aggregate Plaque Volume by Coronary Computed Tomography Angiography Is Superior and Incremental to Luminal Narrowing for Diagnosis of Ischemic Lesions of Intermediate Stenosis Severity. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 460-467.
- 37) Nwasokwa ON. Coronary artery bypass graft disease. *Ann Intern Med.* 1995;123:528-545.
- 38) Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic followup of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:616-626.
- 39) Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts: Effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med.*1996; 334: 216–219.
- 40) Vural KM, Sener E, Tasdemir O. Long-term patency of sequential and individual saphenous

vein coronary bypass grafts. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001; 19: 140-144.

41) Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O, Niwaya K, Funatsu T, Kawamura A, et al.

Angiographic flow grading and graft arrangement of arterial conduits. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 132: 1023–1029.

42) Vural KM, Sener E, Tasdemir O. Long-term patency of sequential and individual saphenous vein

coronary bypass grafts. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19(2): 140-4

43) Sakaguchi G, Tadamura E, Ohnaka M, Tambara K, Nishimura K, Komeda M. Composite

arterial Y graft has less coronary flow reserve than independent grafts. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74: 493-496.

44) Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah AS, et al. Late results of

conventional versus all-arterial revascularization based on internal thoracic and radial artery grafting. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87:19-26.

45) Kawamura M, Nakajima H, Kobayashi J, Funatsu T, Otsuka Y, Yagihara T, et al. Patency

rate of the internal thoracic artery to the left anterior descending artery bypass is reduced by competitive flow from the concomitant saphenous vein graft in the left coronary artery
Eur J Cardiothorac Surg. 2008; 34:833-838.

46) Wong AP, Nili N, Jackson ZS, Qiang B, Leong-Poi H, Jaffe R, et al. Expansive remodeling

in venous bypass grafts: Novel implications for vein graft disease. *Atherosclerosis.*

2008 ;196:580-589.