

令和元年6月24日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10299

研究課題名(和文)画像診断とバイオマーカーを用いた頸動脈不安定プラークの多角的診断法開発

研究課題名(英文) Multifaceted diagnostic approach for unstable carotid artery plaque with MRI and blood biomarker

研究代表者

吉田 和道 (Yoshida, Kazumichi)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：90598921

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：一般的に内科治療が推奨される無症候性の頸動脈狭窄症のなかで、特に発症リスクの高い病変、すなわち外科治療の必要性が高い病変の診断を目的とし、MRIでプラーク内出血を有する無症候性頸動脈狭窄患者の内科的治療成績を3年間追跡することとした。予定期間中に目標登録数に達しなかったため、研究継続中である。平成30年度終了時点で登録数は60例で、平均11.9か月の観察期間中に5例のエンドポイント発生があった。年間発症率は8.3%であり、最近の内科治療について報告されている1%未満を大きく上回っている。無症候性頸動脈狭窄症における適切な治療方針を確立する上で極めて有用な情報が得られるものと期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

無症候性頸動脈狭窄症は近年の内科治療成績の向上に伴い、一般的には内科治療が推奨されている。本研究の間結果は、無症候性狭窄の中でも非侵襲的画像診断であるMRIでプラーク内出血を有する病変においては、一般に報告される内科治療成績に比べて約10倍程度脳梗塞発症リスクが高いことが示されている。最新の多面的内科治療によっても虚血発症を防ぎ得ない「真に外科治療を必要とする一部の無症候性病変」を非侵襲的な方法で正確に抽出できる可能性が高く、脳梗塞の確実な予防による健康寿命の延伸と、高額な侵襲的治療の減少による医療費の削減が両立できると期待される。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to establish diagnostic approach for patients with asymptomatic carotid artery stenosis who have higher risk for future ischemic events and are likely to benefit from surgical treatment. Asymptomatic patients with MRI-confirmed intraplaque hemorrhage were followed up under contemporary medical treatment for 3 years. This study is now going on because the number of patients enrolled in the initially scheduled period did not reach the target amount. At the time of February 28th 2019, 60 patients were followed for the average of 11.9 months and 5 patients have met primary endpoint. The annual ischemic event rate in this study is 8.3% which is much higher than the reported event rate of <1% by contemporary medical therapy for asymptomatic carotid stenosis. The final results of this study is expected to provide valuable information for the establishment of appropriate treatment strategy for patients with asymptomatic carotid stenosis.

研究分野：脳神経外科 動脈硬化 画像診断

キーワード：頸動脈狭窄 不安定プラーク プラーク性状 MRIプラークイメージ 血液バイオマーカー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

動脈硬化性変化を基盤とする「アテローム血栓性脳梗塞」は、食生活の欧米化や高齢社会の到来により、わが国において近年急増しており、その対策は極めて重要である。実際、頸動脈狭窄症に対する内膜剥離術およびステント留置術を合わせた血行再建術の件数は急増している。一方で、内科治療成績も近年著しく向上していることを踏まえ、特に無症候性頸動脈狭窄症に対する血行再建術の適応については、より慎重に検討すべきとの議論がある。従来、複数の無作為化臨床試験の結果に基づき狭窄率が治療方針決定の指標とされてきた。しかし、近年の基礎および臨床研究の知見より、頸動脈狭窄症と脳梗塞発症リスクの関連において、狭窄率のみでなく動脈硬化壁(プラーク)の性状が極めて大きな役割を果たすことが明らかとなっている。

2. 研究の目的

本観察研究の目的は、虚血発症リスク層別化に向けた不安定プラークの多角的診断法を確立することを将来的な目標とし、無症候性頸動脈狭窄症の自然歴を明らかにするとともに、MRI プラーク性状評価およびバイオマーカー(可溶性レクチン様酸化型 LDL 受容体-1)と、虚血発症メカニズムとの関連を明らかにすることである。

3. 研究の方法

本研究では、経過観察または内科的治療予定の無症候性頸動脈狭窄症患者を対象に多施設共同前向きコホート試験を行う。頸動脈 MRI で高信号を呈するプラークを有する無症候性頸動脈狭窄症患者を観察対象とし、頸動脈 MRI による陽性リモデリング評価と採血検査によるバイオマーカー(sLOX-1)の計測を行い、その後の虚血イベント発生を追跡する。

MRI によるプラーク内出血の診断



4. 研究成果

当初の予定期間内に登録数が目標数に達しなかったため、研究期間を延長し、現在も継続中である。バイオマーカー(可溶性レクチン様酸化型 LDL 受容体-1)と虚血発症リスクの関連については、観察期間終了後にまとめて解析するため、2019年2月28日時点の中間結果においても不明である。MRI で確認したプラーク内出血を有する無症候性頸動脈狭窄症の内科治療成績の中間解析では、登録数は60例で、11.9か月の観察期間中に5例のエンドポイント発生があった。脳梗塞の年間発症率は8.3%であり、最近の内科治療について報告されている1%未満を大きく上回っている。本研究終了時点では、無症候性頸動脈狭窄症における適切な治療方針を確立する上で、極めて有用な情報が得られるものと期待できる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 4 件)

Okuchi S, Fushimi Y, Okada T, Yamamoto A, Okada T, Kikuchi T, Yoshida K, Miyamoto S, Togashi K. Visualization of carotid vessel wall and atherosclerotic plaque: T1-SPACE vs. compressed sensing T1-SPACE. Eur Radiol. 2018 Dec 6. doi: 10.1007/s00330-018-5862-8. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30523455.

Yoshida K, Fukumitsu R, Kurosaki Y, Nagata M, Tao Y, Suzuki M, Yamamoto Y, Funaki T, Kikuchi T, Ishii A, Miyamoto S. Carotid Endarterectomy for Medical Therapy-Resistant Symptomatic Low-Grade Stenosis. World Neurosurg. 2019 Mar;123:e543-e548. doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.208. Epub 2018 Dec 3. PubMed PMID: 30521960.

Kurosaki Y, Yoshida K, Fukuda H, Handa A, Chin M, Yamagata S. Asymptomatic Carotid T1-High-Intense Plaque as a Risk Factor for a Subsequent Cerebrovascular Ischemic Event. Cerebrovasc Dis. 2017;43(5-6):250-256.

吉田和道、舟木健史、菊池隆幸、武信洋平、石井 暁、高木康志、宮本 享、血管壁評価

を重視した頸動脈狭窄症に対する新たな治療戦略、査読あり、脳卒中の外科、47巻、2019年、121-125

〔学会発表〕(計 12 件)

吉田和道、福光 龍、永田 学、舟木健史、菊池隆幸、石井 暁、高木康志、宮本 享、プラーク性状に基づく near occlusion の治療戦略、第 2 回 日本心血管脳卒中学会 2015/6/12

吉田和道、福光 龍、永田 学、黒崎義隆、舟木健史、菊池隆幸、武信洋平、高木康志、山形 専、宮本 享、症候性頸動脈軽度狭窄症に対する CEA - プラーク性状の特徴と長期成績 -、第 74 回日本脳神経外科学会総会、2015/10/14-16

吉田和道、福光 龍、永田 学、黒崎義隆、舟木健史、菊池隆幸、武信洋平、高木康志、山形 専、宮本 享、血管壁評価を重視した頸動脈狭窄症に対する新たな治療戦略 - lumenography から vessel wall imaging へ -、Stroke 2016 脳卒中の外科、2016/4/14-16
永田学、吉田和道、福光龍、高田 芽、峰晴陽平、舟木健史、菊池隆幸、武信洋平、荒川芳輝、石井 暁、高木康志、宮本 享、ヒト頸動脈プラークにおける S100A4 の発現と陽性リモデリングの関連性、第 75 回日本脳神経外科学会総会、2016/9/29-10/1

Kazumichi Yoshida, Ryu Fukumitsu, Manabu Nagata, Yang Tao, Yoshitaka Kurosaki, Takeshi Funaki, Takayuki Kikuchi, Akira Ishii, Yasushi Takagi, and Susumu Miyamoto, Carotid Endarterectomy for Medical Therapy-resistant Symptomatic Low-grade Stenosis, 8th Korean-Japan Joint Stroke Conference, October 19-21, 2017

Kazumichi Yoshida, Manabu Nagata, Ryu Fukumitsu, Yoshitaka Kurosaki, Takeshi Funaki, Akira Ishii, Yasushi Takagi, Masaki Chin, and Susumu Miyamoto, Association between carotid expansive remodeling determined by long-axis high-resolution MRI and unstable clinical presentation, Internal Stroke Conference 2014, Feb. 12-14 at San Diego Convention Center

吉田和道、永田 学、楊 涛、鈴木 芽、山本 優、黒崎義隆、舟木健史、菊池隆幸、武信洋平、石井 暁、高木康志、宮本 享、陽性リモデリングを呈する頸動脈狭窄症の特徴、第 76 回日本脳神経外科学会総会 名古屋 名古屋国際会議場 2017/10/12-14

Kazumichi Yoshida, Carotid Endarterectomy for Medical Therapy-resistant Symptomatic Low-grade Stenosis, Third WFNS Foundation Rabat Seminar, March 23-25, 2018

吉田和道、楊 涛、鈴木 芽、山本 優、高山直樹、菊池隆幸、舟木健史、石井 暁、片岡大治、宮本 享、狭窄率とプラーク性状評価に基づく頸動脈狭窄症の治療戦略、第 77 回日本脳神経外科学会、2018/10/10-13

吉田和道、高橋 淳、豊田一則、岩崎孝一、坂井信幸、宇野昌明、八木田佳樹、沈 正樹、飯原弘二、岡田 靖、波多野武人、太田剛史、宮本 享、無症候性頸動脈狭窄症の虚血発症リスク層別化に関する多施設共同前向き研究、Stroke 2018 脳卒中の外科、2018/3/15-18

吉田和道、楊 涛、鈴木 芽、山本 優、武信洋平、石井 暁、片岡大治、宮本 享、MRI 頸動脈プラークイメージングの現状と臨床的意義、第 37 回日本脳神経超音波学会総会 2018/6/8

吉田和道、高山直樹、山本 優、楊 涛、舟木健史、菊池隆幸、石井 暁、片岡大治、宮本 享、無症候性頸動脈狭窄症の治療成績、Stroke 2019 脳卒中、2019/3/21-23

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：

取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：久米 典昭
ローマ字氏名：Kume Noriaki
所属研究機関名：神戸学院大学
部局名：薬学部
職名：教授
研究者番号（8桁）：20252455

(2)研究協力者

研究協力者氏名：岡田 知久
ローマ字氏名：Okada Tomohisa
研究協力者氏名：松本 昌泰
ローマ字氏名：Matsumoto Masayasu
研究協力者氏名：飯原 弘二
ローマ字氏名：Iihara Koji
研究協力者氏名：岡田 靖
ローマ字氏名：Okada Yasushi
研究協力者氏名：豊田 一則
ローマ字氏名：Toyoda Kazunori
研究協力者氏名：高橋 淳
ローマ字氏名：Takahashi Jun

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。