

令和元年5月31日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10737

研究課題名(和文) 超高磁場MRIによる数値流体解析とプラーク画像を用いた頸動脈術中塞栓発生の解明

研究課題名(英文) Wall Shear Stress and T1 Contrast Ratio Are Associated With Embolic Signals During Carotid Exposure in Endarterectomy.

研究代表者

小林 正和 (Kobayashi, Masakazu)

岩手医科大学・医学部・助教

研究者番号：60364345

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)：頸動脈内膜剥離術(CEA)中の微小塞栓(ME)出現に、プラーク脆弱性の関与が報告されている。本研究は血流の数値流体力学(CFD)解析で算出される壁せん断力(WSS)がME出現に影響するか検討、CFD解析がME出現の術前予測精度が向上するか検討した。造影3DMRAから再構築した血管形状を用いてCFD解析、WSSを算出し、ME出現の有無について統計解析を行った。54例を解析し24例でMEが出現。単変量解析でWSS、CR、症候性病変、左側病変の4項目で有意差認め、多変量解析の結果WSSとCRのみがME出現の独立因子であった。脆弱性プラークを有する内頸動脈狭窄症例においてWSSはMES出現に関与する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頸部頸動脈狭窄症に対する頸動脈内膜剥離術(CEA)は、脳梗塞の発症及び再発予防として有効な治療法である。適応として周術期合併症発生頻度が一定基準以下である事が必須であり、合併症発生の術前予測は重要である。頸動脈露出操作中に経頭蓋ドップラで検出される術中微小塞栓(ME)は、周術期脳合併症の過半数を占める脳塞栓症と相関する為、ME出現の術前予測精度の向上が重要である。本研究は、血管腔内の血流の影響とME出現との関係を明らかにし、壁せん断力とプラーク信号比の二項目がME出現に関わる有意な独立因子であることを証明した。プラーク性状と血流は異なるメカニズムでME出現に関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The present study were to determine whether wall shear stress(WSS) calculated using computational fluid dynamics(CFD) analysis for carotid arteries is associated with development of embolism during exposure of carotid arteries during carotid endarterectomy (CEA). 54 patients with internal carotid artery (ICA) stenosis due to a vulnerable plaque showing high intensity on magnetic resonance (MR) imaging underwent cervical 3-dimensional MR angiography, and the maximum value of WSS of the ICA was calculated. Transcranial Doppler monitoring of microemboli (ME) in the ipsilateral artery was performed during CEA. ME during exposure of carotid arteries were detected in 24 patients. Multivariate statistical analysis showed that higher plaque intensity and higher WSS were significantly associated with the development of MES. WSS calculated using CFD analysis for carotid arteries is associated with development of embolism during exposure of ICA during CEA in patients with vulnerable plaques.

研究分野：医学

キーワード：数値流体解析 壁せん断力 高磁場MRI プラークイメージ 経頭蓋ドップラ 頸動脈狭窄 頸動脈内膜剥離術 微小塞栓

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

## 1. 研究開始当初の背景

頸部頸動脈狭窄症に対する外科治療である頸動脈内膜剥離術 (CEA) は、脳梗塞の発症及び再発予防として有効な治療法であることが多くの多施設共同研究で証明されているが、適応として周術期合併症の発生頻度が一定基準以下の施設であることがガイドラインに明記されており、合併症発生の術前予測は重要である。なかでも、頸動脈露出操作中に経頭蓋ドップラー (TCD) にて検出される術中微小塞栓信号 (MES) は、周術期脳合併症の過半数を占める脳塞栓症と関連するため、MES 出現の術前予測精度を向上させることは重要である。近年、MR プラークイメージングによって頸動脈プラークの病理学的な性状を高い精度で推定可能となった。さらに、MR プラークイメージングで線維主体の安定性プラークと診断された群に比べ、脂質あるいは出血成分主体の脆弱性プラークと診断された群では MES 出現率が高いとの報告がなされている。一方で、MES 出現予測精度については、特異度及び陽性予測率が 50%以下とスクリーニング検査としては十分ではなく、MES 出現にはプラークの性状以外の因子も関与している可能性がある。そこで、我々は頸動脈狭窄部を流れる血液の流体の影響に着目した。近年、数値流体力学 (CFD) 解析を用いた血流の動態シミュレーションによって算出される壁せん断応力 (WSS) に代表される流体の因子が、動脈硬化やプラークの脆弱性に影響を与えることが報告されているが、WSS と MES 出現との関係については明らかにされていなかった。

## 2. 研究の目的

本研究は、脆弱性プラークを有する頸部内頸動脈高度狭窄症例において、血流の CFD 解析で算出される WSS が MES 出現に関与するか検討し、CFD 解析と MR プラークイメージングを組み合わせることにより CEA における血管露出操作中の MES 出現の術前予測精度が向上するか明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

対象は、血管造影検査において NASCET (North America Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) 法で 70%以上、頸動脈エコー検査で PSV (Peak Systolic Velocity) 200 cm/s の高度頸部内頸動脈狭窄症例を有する CEA 施行予定の患者とし、術前 1 週間以内に 1.5T MRI にて心電図非同期下における 2D spin-echo T1 強調像 (non-gated SE) および造影 3D MRA を撮像し、CEA 術中に経頭蓋ドップラー (Trans Cranial Doppler (TCD)) による中大脳動脈の信号計測が可能であった症例とした。プラークイメージングは既知の方法を用いて、non-gated SE 上の内頸動脈最狭窄部を含む断面にて、胸鎖乳突筋に対する頸動脈プラークの信号強度比 (CR) を算出した。CR が 1.17 以上のプラークを脂質あるいは出血成分主体の脆弱性プラークと定義<sup>2)</sup>し、CFD 解析の対象とした。CFD 解析は、ガドリニウム造影 3DMRA から形状構築ソフト (Mimics Innovation suite 17.0, Materialize, Leuven) にて 3 次元再構築した血管形状を用いて、数値解析ソフト (ANSYS Fluent 14.5, ANSYS, Canonsburg, PA) にて非定常流解析を行い、最狭窄断面における WSS を算出した。統計解析は、MES 出現の有無について単変量解析、多変量解析を行った。特定された予測因子について、MES 出現予測精度について Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析を行った。CEA 術当日まで抗血小板剤の投与が行われ、手術は MRI プラークイメージングと CFD 解析の結果を知らされていない、習熟した 1 名の脳神経外科医によって皮膚切開から全ての手順を手術用顕微鏡による全身麻酔下で行われた。手術開始から手術終了まで TCD モニタリングを行い、術中 TCD 所見にかかわらず手術を続けた。収縮期血圧は、頸動脈露出操作中、術前の値に維持された。血管拡張薬 (ニカルジピンまたはニトログリセリン) または血管収縮薬 (テオアドレナリン) を必要に応じて静脈内投与した。管腔内シャントまたはパッチ移植片はこれらの処置のいずれにも使用されなかった。ヘパリン (5000 IU) を内頸動脈遮断の前にボラス投与した。全麻酔導入直前および全身麻酔からの回復後、患者データを知らされていない神経科医により全患者の神経学的検査を行い、新しい術後神経障害の有無を記録した。CEA 術後 3 日以内に 1.5T MRI にて 拡散強調画像撮影を行い、新たな虚血巣出現の有無を確認した。

## 4. 研究成果

【結果】36 ヶ月の研究期間中に、139 人の患者が CEA 適応者と診断された。これらのうち、進行性一過性虚血発作のために緊急 CEA を受けた 3 人の患者およびインフォームド・コンセントが得られなかった 3 人の患者は、MR プラーク画像診断を受けなかった。残りの 133 人の患者では、MR プラークイメージングが撮影され、80 人の患者が、患側 ICA において脆弱性頸動脈プラークを有すると診断された。これら 80 人の患者のうち、推算糸球体濾過率 (eGFR) が低い 3 人は、ガドリニウム造影 MR による頸部血管造影を受けておらず、本研究から除外された。残りの 77 人の患者はガドリニウム造影 MR 頸部血管造影と CEA を受けた。しかしながら 9 人の患者では、TCD で適切な骨窓を得られなかったために、手術全体を通して信頼できる TCD モニタリングが出来なかった。他の 14 人の患者では、ガドリニウム造影 MR を用いた頸部血管造影において、最も狭窄した部分 (13 人の患者) に flow が測定できない (1 人の患者) のために CFD の計算ができなかった。これら 23 人の患者は分析から除外された。このようにして最終的に合計 54 人の患者が本研究に登録された。

54 人の患者 (男性 53 人、女性 1 人) の平均年齢は  $70 \pm 6$  歳 (54-82 歳) であった。24 人の患

者で糖尿病、36 人の患者で脂質異常症、および 46 人の患者が高血圧症に罹患していた。43 人の患者が手術前 6 ヶ月以内に同側頸動脈支配領域に関係する神経症状の出現を認め(症候性頸部内頸動脈狭窄)、11 人は無症候性頸部内頸動脈狭窄を示した。頸部内頸動脈狭窄の全体平均度は  $87 \pm 10\%$  (範囲 70-99%) であった。CR と WSS はそれぞれ 1.18 から 2.32 ( $1.56 \times 3.25$ ) と 12.8 から 263.9Pa ( $87.4 \times 68.7$ ) の範囲であった。MES は、頸動脈露出操作中に内頸動脈剥離操作時に 54 人の患者のうち 24 人 (44%) で検出された。MES を検出した 24 人の患者のうち 4 人 (17%) が全身麻酔からの回復後に新たな神経障害を発症した。全ての神経障害発症例は、CEA とは反対側の片側不全麻痺を発症した。これらの発症例のうち 3 人の患者は手術後 12 時間以内に神経障害は完全に改善した。しかし、残り 1 人の患者の神経学的脱落症状は手術後 24 時間以降も残存した。頸動脈露出操作中に MES を発症していない 30 人の患者はいずれも、術後に新たな神経障害を発症しなかった。頸動脈の曝露中の MES の発症に関連する因子の単変量解析の結果を表 1 に示した。症候性病変、CR および WSS の 3 項目において、MES 発生について有意差を認めたが、多変量解析の結果、WSS ( $p < 0.0001$ ) と CR ( $p = 0.0003$ ) のみが MES 出現の独立因子であった。ROC 解析では、WSS の cut off 値は 51.5 (特異度 87% (95%CI, 69%-96%)、陽性予測率 85% (95%CI, 69%-93%)) であり、CR の cut off 値は 1.42 (特異度 67% (95%CI, 47%-83%)、陽性予測率 68% (95%CI, 55%-78%)) であった。WSS と CR を組み合わせた場合の MES 出現予測精度 (特異度 93% (95%CI, 84%-100%)、陽性予測率 90% (95%CI, 78%-100%)) は、CR 単独と比較して有意に向上した。

表 1 頸動脈露出操作中の MES の発症に関連する因子の単変量解析。

Variables	Development of MES		<i>p</i> value
	Yes (n=24)	No (n=30)	
Age (years, mean±SD)	70.6 ± 6.1	69.4 ± 6.8	0.6948
Male sex	24 (100%)	29 (97%)	>0.9999
Hypertension	22 (92%)	24 (80%)	0.2771
Diabetes mellitus	10 (42%)	14 (47%)	0.7869
Dyslipidemia	16 (67%)	20 (67%)	>0.9999
Symptomatic lesion	23 (96%)	20 (67%)	0.0147
Degree of ICA stenosis (% , mean ± SD)	88.9 ± 7.0	85.0 ± 11.5	0.3182
CR	1.76 ± 0.32	1.41 ± 0.24	0.0003
WSS (Pa)	137.3 ± 69.6	45.3 ± 30.9	<0.0001

図 1 代表例

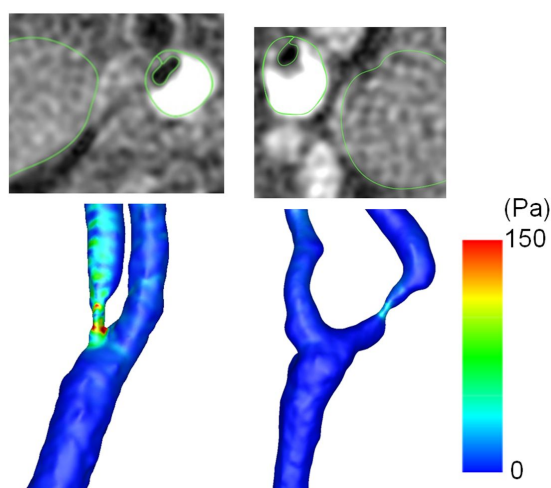


図 1 左側 74 歳男性。頸動脈露出操作中 MES を認めた症例。上 病側頸部内頸動脈狭窄血管における最狭窄部位の T1 強調磁気共鳴プラーク画像。下 頸部内頸動脈の WSS 画像。右側 71 歳男性。頸動脈露出操作中 MES を認めなかった症例。

図 2

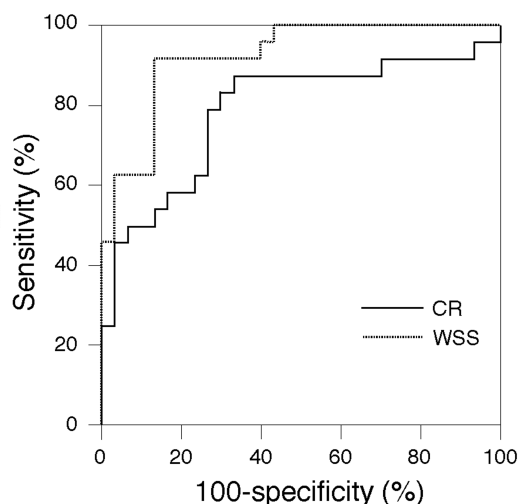


図 2 頸動脈露出操作中の MES 発生予測の CR 及び WSS の受信者動作特性曲線 (ROC curves)。

【考察】本研究によって、脆弱性プラークを有する内頸動脈狭窄症例では CR だけではなく、WSS も MES 出現の有意な独立因子であることが明らかとなった。本研究は、血管腔内の血流の影響と MES 出現との関係を明らかにしたことに新規性がある。今回、WSS と CR の二項目が MES 出現に関わる有意な独立因子となったことに加え、これらを組み合わせることによって MES 出現の特異度、陽性予測率が向上したことから、プラーク性状と血流はそれぞれ異なるメカニズムで MES 出現に関与している可能性が示唆された。血栓の発生や付着しやすさにはプラーク性状が関与し、末梢血管方向への牽引力については血流が影響している可能性が考えられた。しかしながら本研究はいくつかの limitation が存在する。第一に、現在の CFD 解析における一人の患者に要するデータ処理時間は約 24 時間であり、現在の実臨床では CFD 解析を日常的に使用することは困難である。こちらは将来、中央処理装置およびグラフィック処理装置の進歩が CFD 解析を迅速にする可能性がある。第二に、ガドリニウム造影 MR による頸部血管造影を受けている患者の 30% において、CFD の flow 計算は、最狭窄した部分にフローボイドが存在しないため出来なかった。頸部内頸動脈 95% 以上狭窄または偽性内頸動脈閉塞においても同等であり、これは我々の結果に重大な偏りと影響を与え、また CFD 分析の日常的な使用を妨げる可能性がある。最後に、可能な限り標準化された方法で外科手術を行うために、全ての患者が同じ習熟した脳神経外科医による手術を受けた。外科医は術中の TCD 所見を知らされず、TCD 所見にかかわらず同様に外科的処置を進めたが、頸動脈「露出操作による頸動脈へのストレスの程度は患者間で同等ではない可能性があり、MES の発生に影響を及ぼしうる可能性がある。

【結論】脆弱性プラークを有する頸部内頸動脈狭窄症において、CFD 解析で算出される WSS は頸動脈露出操作中の MES 出現に関与し、WSS と MR プラークイメージング上の CR を組み合わせることによって MES 出現の術前予測精度は向上する。

#### 【参考文献】

Narumi S, et al. Am J Neuroradiol 2013, 34 191-197

Sato Y, et al. Am J Neuroradiol 2016, 37 1146-1154

#### 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

1, Oshida Sotaro, Mori Futoshi, Sasaki Makoto, Sato Yuiko, Kobayashi Masakazu, Yoshida Kenji, Fujiwara Shunrou, Ogasawara Kuniaki. ; Wall Shear Stress and T1 Contrast Ratio Are Associated With Embolic Signals During Carotid Exposure in Endarterectomy. Stroke. 2018 Sep;49(9):2061-2066. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022322. 査読有。

Stroke. 2018 Sep;49(9):2061-2066. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022322. 査読有。

2, Kobayashi Masakazu, Yoshida Kenji, Kojima Daigo, Oshida Sotaro, Fujiwara Shunrou, Kubo Yoshitaka, Ogasawara Kuniaki. ; Impact of external carotid artery occlusion at declamping of the external and common carotid arteries during carotid endarterectomy on development of new postoperative ischemic cerebral lesions. J Vasc Surg. 2019 Feb;69(2):454-461. doi: 10.1016/j.jvs.2018.03.437. Epub 2018 Jun 28. 査読有。

J Vasc Surg. 2019 Feb;69(2):454-461. doi: 10.1016/j.jvs.2018.03.437. Epub 2018 Jun 28. 査読有。

〔学会発表〕(計 7 件)

1, 大志田創太郎、森太志、佐々木真理、佐藤由衣子、小林正和、吉田研二、藤原俊朗、小笠原邦昭 ; 脆弱性プラークにおける数値流体力学解析を用いた頸動脈内膜剥離術中微小塞栓出現の術前予測 第 47 回日本脳卒中の外科学会学術集会 2018 年

2, 大志田創太郎、森太志、佐々木真理、佐藤由衣子、小林正和、吉田研二、藤原俊朗、小笠原邦昭 ; 脆弱性プラークにおける数値流体力学解析を用いた頸動脈内膜剥離術中微小塞栓出現の術前予測 一般社団法人日本脳神経外科学会第 77 回学術総会 2018 年

3, 大志田創太郎、森太志、佐々木真理、佐藤由衣子、小林正和、吉田研二、藤原俊朗、小笠原邦昭 ; 脆弱性プラークにおける数値流体力学解析を用いた頸動脈内膜剥離術中微小塞栓出現の術前予測 第 61 回日本脳循環代謝学会学術集会 2018 年

4, 小林正和、吉田研二、小島大吾、大志田創太郎、藤原俊朗、久保慶高、小笠原邦昭 ; 頸動脈内膜剥離術中の外頸・総頸動脈遮断解除時における医原性外頸動脈閉塞は術後虚血巣出現のリスクである 一般社団法人日本脳神経外科学会第 77 回学術総会 2018 年

5, 小林正和、吉田研二、小島大吾、大志田創太郎、藤原俊朗、久保慶高、小笠原邦昭 ; 頸動脈内膜剥離術中の外頸・総頸動脈遮断解除時における医原性外頸動脈閉塞は術後虚血巣出現のリスクである 第 44 回日本脳卒中学会学術集会 2019 年

6, 小林正和、吉田研二、小島大吾、大志田創太郎、藤原俊朗、久保慶高、小笠原邦昭 ; 頸動脈内膜剥離術中の外頸・総頸動脈遮断解除時における医原性外頸動脈閉塞は術後虚血巣出現のリスクである 第 37 回日本脳神経超音波学会総会 2018 年

7, 小林正和、吉田研二、小島大吾、大志田創太郎、藤原俊朗、久保慶高、小笠原邦昭 ; 頸動

脈内膜剥離術中の外頸・総頸動脈遮断解除時における医原性外頸動脈閉塞は術後虚血巣出現のリスクである 第24回日本脳神経モニタリング学会 2018年

〔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 なし

## 6. 研究組織

(1)研究分担者 なし

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者 なし

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。