

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07429

研究課題名（和文）症候性頭蓋内動脈狭窄病変の不安定性評価法の確立と不安定性に関連する因子の検索

研究課題名（英文）Evaluation of instability plaque in the patient with acute ischemic stroke with intracranial artery stenosis and investigation of related factors to persistent plaque instability.

研究代表者

八木田 佳樹（Yagita, Yoshiki）

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：20403066

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：頭蓋内脳動脈狭窄を原因とする脳梗塞は再発率が高いことが知られている。最適な再発予防治療のためには動脈硬化プラークの不安定性を評価する必要がある。本研究ではhigh-resolution magnetic resonance vessel wall imaging (HR-VWI)の造影効果を指標にして治療介入によるプラークの安定化を経時的に評価しうるか検討した。脂質低下療法の介入により経時的にプラークは安定化しうることを示された。また脂質低下療法が強力なほどプラーク安定化が促進されていた。本研究の結果から、頭蓋内脳動脈のプラーク安定化の治療効果判定にHR-VWIが有用であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により頭蓋内脳動脈のプラーク安定化の経時変化をHR-VWIで評価しうることを示された。この成果によりこれまで容易ではなかった頭蓋内脳動脈の不安定プラークの病態や不安定性に影響を与える因子の研究が格段に進むことが期待できる。またHR-VWIを指標にすることにより、頭蓋内脳動脈のプラーク安定化の治療効果が評価できる。本研究では発症時のプラーク不安定化因子よりも治療介入によってそれらをどれだけ抑制できたかがプラーク安定化に寄与することが示された。このように、より効果的な治療レジメを考えるうえで臨床的にも有用な検査法であるといえる。

研究成果の概要（英文）：Ischemic stroke caused by intracranial cerebral artery stenosis has high risk of recurrence. Because atherosclerotic plaque instability is related to a high risk of recurrent stroke, plaque characterization is important for optimal therapy to prevent stroke recurrence. In this study, we investigated the time course of plaque stabilization using enhancement rate of high-resolution magnetic resonance vessel wall imaging (HR-VWI). The results showed that plaque can be stabilized in the course of clinical phase after acute ischemic stroke with medical therapy including lipid-lowering therapy. The more potent the lipid-lowering therapy could achieve earlier plaque stabilization. Our results indicate that HR-VWI is useful in the therapeutic efficacy evaluation of plaque stabilization after acute ischemic stroke caused by intracranial cerebral artery stenosis.

研究分野：神経内科

キーワード：脳梗塞 頭蓋内脳動脈狭窄

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

頭蓋内脳動脈狭窄を原因とする脳梗塞は再発率が高いことが知られている。脳梗塞再発予防のために、抗血小板薬 2 剤併用などの強力な抗血栓療法を中心とした治療が有用である。しかし出血性合併症、特に脳出血発症リスクを上昇させるというジレンマがある。このため脳梗塞の原因となった動脈硬化プラークが安定化すれば、抗血小板療法を単剤に切り替えることが必要である。

近年、頭蓋内脳動脈の動脈硬化プラークの安定性を評価する指標として高解像度 3 次元造影 MRI を用いた high-resolution magnetic resonance vessel wall imaging (HR-VWI) の有用性が報告されている。しかし脳梗塞急性期症例において、HR-VWI が脳動脈プラーク安定化の経時変化を評価しうるかは未確立であった。

1) HR-VWI による脳動脈プラーク安定性の評価

脳梗塞を引き起こした症候性脳動脈狭窄のプラーク不安定性を HR-VWI で評価しうることが報告されている。脳動脈は走行が一定しないため固定された水平断や矢状断、冠状断などの一般的なスライスでは、プラークをうまく関心領域に含めることは困難である。しかし 3 次元データを用いて最適なスライス画像を作成することでプラークの性状評価が可能となる。この方法を用いて評価すると、脳梗塞の責任病巣の脳動脈プラークは、急性期にはほとんどの例で造影効果が陽性となることが報告されている。このような性質を利用して脳動脈に狭窄部が複数あるような場合の責任病変同定に活用されている。また心房細動など他の塞栓源を合併している場合でも、狭窄部の造影効果が陽性であれば脳動脈の不安定プラークが脳梗塞の原因である可能性が高いと判断できる。本研究開始時には HR-VWI が一般臨床に広まりつつあったが、HR-VWI で評価した脳動脈プラークの不安定性が経時的にどのように変化するかは明らかになっておらず。このためプラーク安定化治療介入後の効果判定に用いることができるかどうか不明であった。

2) 脳動脈プラーク安定化を目指した治療

抗血小板薬 2 剤併用療法は脳梗塞急性期の再発予防に有効性が高いが、1 ヶ月以上継続すると脳出血を含む出血性合併症のリスクが上昇する。このため 1-3 週間で単剤に変更することが多いが、脳動脈狭窄が原因の場合、プラーク不安定性が残存していると脳梗塞が再発するリスクがある。プラーク安定化のための治療は当時のガイドラインの管理目標を大きく超えた脂質低下療法が有効である可能性が考えられていた。本研究開始と同時期に STAMINA-MRI 研究(Chung JW et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 91: 204-211, 2020.) の結果が報告され、急性期脳梗塞の原因となった脳動脈の不安定プラークは、HR-VWI を指標にすると半年後には 65%の症例である程度の安定化がみられることが明らかとなった。

しかしこの研究では本邦承認用量を超えた高用量スタチンが使用されていること、発症 1-3 か月といった早期の変化は示されていないことなどが問題点であった。このため本邦において、日常診療レベルの血清脂質低下療法で脳動脈プラーク安定化はどのようなプロファイルをとるかを明らかにする必要がある。

3) プラーク安定化と関連するサロゲートマーカー

不安定プラークには血清脂質関連分子や炎症が関連しており、それらをマーカーとしてプラークの不安定性を評価しうる可能性が考えられる。HR-VWI で示されるプラーク不安定性と関連する血清バイオマーカーを明らかにすることで、より正確にプラーク安定化を判定することができるようになる可能性がある。MRI を複数回施行することが困難な診療環境や費用対効果、また造影 MRI が実施できない患者ではそれらのバイオマーカーがプラーク安定化の指標となりうる。

2. 研究の目的

脳梗塞発症の原因となった脳主幹動脈狭窄のプラーク不安定性を HR-VWI を用いて評価し、その経時変化を明らかにする。またプラーク安定化と血清脂質低下療法の管理目標達成度や不安定プラークのバイオマーカーとの関連を明らかにする。

3. 研究の方法

1) HR-VWI 定量法とその妥当性

MRI 装置は 3 次元構成ソフト VISTA を搭載した Phillips 社 3T-MRI (Ingenia3.0T または Ingenia3.0T-CX) を用いて撮像を行った。血管壁の MRI 信号強度を測定し、灰白質部の信号強度を内在性コントロールとして造影強度の比を造影効果比 (the contrast Enhancement ratio : ER) と定義してこれをプラーク不安定性の指標とした。判定結果の診断一致率、定量評価値の相関係数を求め、本方法の妥当性を検証する。本検討には過去に実施されていた HR-VWI 画像を用いた。

2) HR-VWI で評価したプラーク性状の経時変化 (後ろ向き研究)

2019 年 4 月 1 日から 2021 年 3 月 31 日までに当科に入院した発症 7 日以内の脳梗塞患者のうち、頭蓋内脳動脈の動脈硬化性狭窄病変が発症原因と診断された例を対象とした。このうち、急性期に HR-VWI が実施され、かつ慢性期に HR-VWI 再検を行っていた 11 例について解析を行った。プラークの不安定性の指標である ER が 25%以上低下したものを改善群と定義した。解析に必要なデータは診療録より抽出した。

3) HR-VWI で評価したプラーク安定化と関連する因子 (前向き研究)

2020 年 11 月から 2023 年 9 月までに当科に入院した発症 7 日以内の脳梗塞患者のうち、

頭蓋内脳動脈の動脈硬化性狭窄病変が発症原因と診断された例を前向きに登録した。文書で同意を取得し、バイオマーカー解析用の血清を採取、-80度のディープフリーザーで凍結保存した。急性期入院中と発症3か月後にHR-VWIを実施した。プラークの不安定性の改善は上記と同様に定義した。血清バイオマーカーとして、脂質関連の可溶性酸化LDLコレステロール受容体(sLOX-1)、炎暑関連のIL-6、血管内皮機能関連の可溶性Amyloid precursor protein 770 (APP770)の3つを選択した。保存していた血清中のこれらの濃度をELISAで測定した。

4. 研究成果

1) HR-VWI 定量法とその妥当性

ERの計測、算出方法を図1に示す。

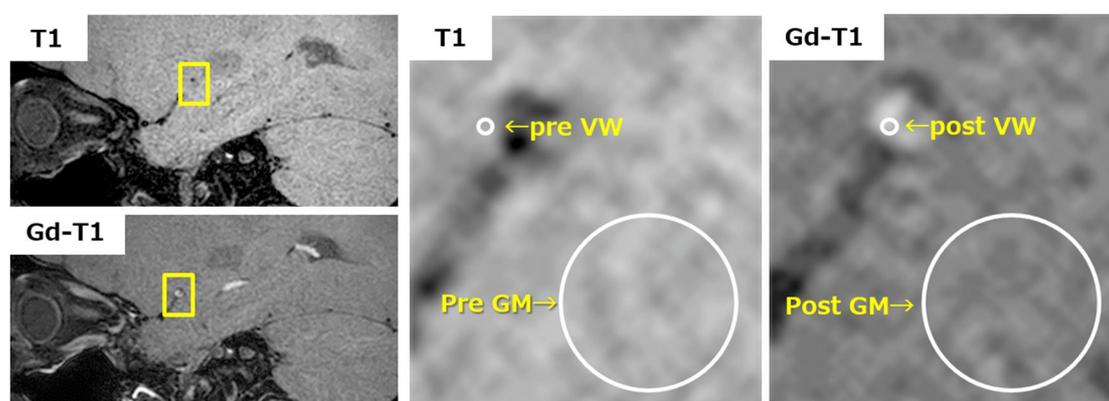


図1. ER計測、算出法

Pre : 非造影、post 造影後、VW : プラーク部、GM : 灰白質。
 $ER = \frac{\text{preGM} \times \text{postVW}}{\text{preVW} \times \text{postGM}}$ 。参考文献 : Teng Z et al. Eur Radiol, 26: 2206-2214, 2016.

2人の脳卒中専門医が独立にERを算出し、再現性を検討したところ相関係数0.86と良好な検者間再現性を示した。また定性的に造影効果陽性と判断されるのはER1.5以上であることが明らかとなった。

2) HR-VWIで評価したプラーク性状の経時変化(後ろ向き研究)

対象期間中に当科に入院した発症7日以内の脳梗塞患者579例のうち、NINDS分類でアテローム血栓性脳梗塞と診断されていたのは123例であった。このうち頭蓋内脳動脈の動脈硬化性狭窄病変が発症原因であり、かつ急性期にHR-VWIを実施していたのは20例であった。この中で3例は慢性期にかけて脳梗塞を再発しており、6例はHR-VWIが再検されていなかったため除外した。11例を対象としてERの経時変化を評価した。全例でスタチンが投与されており、再検間隔日数の中央値は102日(IQR: 91-369日)であった。

11 例中 7 例でプラーク不安定性の改善がみられた。再検間隔 50 日以内で 2 例が既に改善しており、再検間隔 1 年以上の 3 例は全例改善していた。この結果から脳梗塞発症から 1 - 3 か月というこれまで考えられていたよりも脳梗塞発症原因となった不安定プラークは比較的すみやかに安定化しうること、および長期の治療継続により更なるプラーク安定化が期待できることが示唆された。

急性期の初回 HR-VWI 実施時の血液検査値を改善群 7 例と非改善群 4 例で比較したが、有意差を示す項目はなかった。一方で HR-VWI 再検時の血液検査値では、非改善群に比し改善群で LDL コレステロール値(66.0±12.2mg/dL vs 99.3±30.6mg/dL, P=0.028)と non-HDL コレステロール値(89.6±14.6mg/dL vs 126.8±36.1mg/dL, P=0.036)が有意に低値であった。管理目標である LDL コレステロール 70mg/dL 未満および non-HDL コレステロール 100mg/dL 未満の達成率は、ともに改善群で 85.7%であったのに比し非改善群では 0%であった。この結果からは脳梗塞発症時よりも治療介入後の脂質低下度によりプラーク安定化を促進されることが示唆された。

3) HR-VWI で評価したプラーク安定化と関連する因子(前向き研究)

対象期間中にエントリー基準を満たした 20 例が登録された。3 か月後の HR-VWI 再検では 14 例(70%)でプラーク不安定性の改善がみられた。この結果から脳梗塞発症原因となった不安定プラークは 3 か月という比較的短期間に安定化しうることを示唆された。

患者背景の比較では、改善群は非改善群に比し年齢が若かった(67.3±14.0 歳 vs 76.7±9.6 歳)。また非改善群では抗血小板薬内服していたにも関わらず脳梗塞を発症した例が多い傾向にあった(P=0.079)。発症後 20 例全例でスタチンが投与されていた。発症時の血液検査値、血清中バイオマーカー濃度は改善群と非改善群で有意差を示したものはなかった。一方で、HR-VWI 再検時の LDL コレステロール 70mg/dL 未満を達成していた割合は改善群で非改善群より有意に高かった(P=0.044)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Oyama N, Iwamoto T, Doyu K, Miyazato S, Okazki T, Yamada S, Kondo T, Wada H, Yagita Y.	4. 巻 30
2. 論文標題 JAK2 V617F Mutation and Large Cerebral Artery Disease in Patients with Myeloproliferative Neoplasms.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb.	6. 最初と最後の頁 1917-1926
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.64118.	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 Takai H, Matsubara S, Minami-Ogawa Y, Hirai S, Shikata E, Yagi K, Oyama N, Yagita Y, Uno M.	4. 巻 63
2. 論文標題 Association between Carotid Bifurcation Angle and Vulnerable Plaque Volume Using Black Blood Magnetic Resonance Imaging.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurol Med Chir (Tokyo).	6. 最初と最後の頁 437-442
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2176/jns-nmc.2023-0034.	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 Miyazato S, Oyama N, Iwamoto T, Yagita Y.	4. 巻 63
2. 論文標題 Temporal Changes in Cerebral Blood Flow During Migraine with Aura of Alternating Left and Right Homonymous Hemianopsia.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 1157-1162
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.2114-23.	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 Iwamoto Takanori, Kitano Takaya, Oyama Naoki, Yagita Yoshiki	4. 巻 16
2. 論文標題 Predicting hemorrhagic transformation after large vessel occlusion stroke in the era of mechanical thrombectomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0256170
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0256170	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 Kitano T, Hori Y, Okazaki S, Shimada Y, Iwamoto T, Kanki H, Sugiyama S, Sasaki T, Nakamura H, Oyama N, Hoshi T, Beck G, Matsubara S, Mizuno H, Nishimura H, Iida J, Uno M, Kishima H, Fushimi H, Hattori S, Murayama S, Morii E, Sakaguchi M, Yagita Y, Mochizuki H, Todo K.	4. 巻 122
2. 論文標題 An Older Thrombus Delays Reperfusion after Mechanical Thrombectomy for Ischemic Stroke	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 415 ~ 426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1522-4507	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 Goda Toshiaki, Oyama Naoki, Iwamoto Takanori, Takai Hiroki, Matsubara Shunji, Uno Masaaki, Yagita Yoshiki	4. 巻 15
2. 論文標題 Emergent stenting after intravenous thrombolysis for isolated basilar artery dissection in a patient with acute ischemic stroke: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Case Reports	6. 最初と最後の頁 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13256-021-02675-y	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 Yagita Yoshiki	4. 巻 30
2. 論文標題 Prasugrel for Secondary Prevention of Thrombotic Stroke	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 220 ~ 221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.ED213	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 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 八木田佳樹 他
2. 発表標題 症候性頭蓋内動脈硬化プラークの不安定性と脳梗塞再発
3. 学会等名 第65回日本脳循環代謝学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 八木田佳樹
2. 発表標題 非心原性脳梗塞急性期の抗血栓療法
3. 学会等名 第48回日本脳卒中学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kitano T, Iwamoto T, Oyama N, Yagita Y
2. 発表標題 Do serum biomarkers predict hemorrhagic transformation after large vessel occlusion stroke in the era of mechanical thrombectomy?
3. 学会等名 European Stroke Organisation Conference 2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八木田佳樹 他
2. 発表標題 頭蓋内動脈狭窄による急性期脳梗塞におけるプラーク性状の経時変化
3. 学会等名 第64回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 八木田佳樹 他
2. 発表標題 急性期脳梗塞後の頭蓋内動脈プラーク安定化と関連する因子の検討
3. 学会等名 第66回日本脳循環代謝学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 八木田佳樹 他
2. 発表標題 症候性頭蓋内動脈プラーク安定化と関連する因子
3. 学会等名 第11回日本心血管脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 八木田佳樹
2. 発表標題 急性期脳卒中における早期抗血小板療法の新たな可能性
3. 学会等名 第49回日本脳卒中学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究 分 担 者	大山 直紀 (Oyama Naoki) (90622895)	川崎医科大学・医学部・准教授 (35303)	

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
---------	---------