

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591746

研究課題名(和文) 頸動脈動脈硬化性プラークの客観的評価法(MRI - バーチャル・ヒストロジー)の開発

研究課題名(英文) Development of an MRI method for evaluating the carotid-arteriosclerosis pathologies

研究代表者

田村 元(Tamura, Hajime)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・非常勤講師

研究者番号：20333817

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：頸動脈壁の動脈硬化によるプラーク病変には様々な種類があり、それがどのような種類の組織から成るものかを知ることが診療方針を決定するために重要である。

MRIを用いた本研究により、構成要素の緩和時間、拡散係数を求めることにより、正確な組織診断ができることが示された。

緩和時間、拡散係数に基づいて、線維性組織と、脂質コア、およびプラーク内出血巣の3種類の組織を同定して診断することを目指した、MRI-virtual histologyを作成するためのツールとして、市販ソフトを用いてPCで動作可能な計算式プログラムを作成した。

研究成果の概要(英文)：Carotid-plaque tissue characterization has an important role for patients' management. Main characteristics of vulnerable plaque includes thin fibrous cap with large lipid-rich/necrotic core, active inflammation, fissured plaque, intraplaque hemorrhage. This study showed that combination of apparent diffusion coefficient and longitudinal relaxation time obtained by MRI can differentiate lipid-rich/necrotic core, intraplaque hemorrhage and fibrous tissue. A tool running on PC with a commercial software was made for MRI-virtual histology: giving an image depicting the three tissue components based on the MRI data.

研究分野：神経放射線診断学

キーワード：動脈硬化 動脈プラーク MRI 緩和時間 拡散係数 プラークイメージング

### 1. 研究開始当初の背景

欧米や日本の脳卒中治療ガイドラインによると、頸部頸動脈動脈硬化性病変に対する頸動脈内膜剥離術や頸動脈ステント留置術の適応は、狭窄度に基づいている。これは、NASCET (N Engl J Med. 1991;325:445-453)、ECST (Lancet. 1998;351:1379-1387) などの大規模臨床試験にて、狭窄度と脳卒中の強い関連性が示されたためである。しかし、近年、脆弱な動脈硬化性プラーク(vulnerable plaque) の破綻と、ひき続いて生じる血栓形成が、虚血性イベントの原因の一つとして注目され、vulnerable plaque を同定し、プラーク破綻の機序を解明することが重要になっている。Vulnerable plaque にはいくつかのタイプがあり、(1)血栓源となりうる大きな脂質コアと血管内腔の間に介在する線維性被膜の菲薄化、(2)プラーク内出血等が挙げられる (Virmani R et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:1262-1275.)。

頸部頸動脈動脈硬化病変の画像診断法としては、簡便に行える超音波検査が広く普及している。しかし、超音波検査は MRI 検査ほどの組織性状を描出することは困難であり、operator dependent の検査であること等の限界がある。一方、低侵襲的な画像診断法である MRI は、特に頸動脈領域においては、MR angiography として内腔の狭窄度を評価するためだけでなく、空間分解能・組織分解能に優れた画像で血管壁内のプラーク性状を評価することができる。動脈硬化性プラークの構成要素には、線維性組織、脂質コアと線維性被膜、プラーク内出血、石灰化、loose matrix などがあるが、頸動脈内膜剥離術後の組織標本と MRI 画像との対比結果により、これらのプラーク要素の信号パターンが明らかになってきた (Saam T et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:234-239. Cai J et al. Circulation. 2005;112:3437-3444)。

一般に MRI における信号は、MRI のパラメタ

ー(磁場強度、繰返し時間、エコー時間など)と、組織固有のパラメーター(緩和時間や拡散係数など)によって決定される。現在ブランクイメージングを含めた一般臨床で用いられている T1 強調、T2 強調、造影 T1 強調、time-of-flight 画像等によって描出される信号強度からは、あくまでも各組織における信号強度の相対関係しか表現されていない。すなわち、プラーク構成要素の判定は、周辺組織と比較して“視覚的に”信号強度を評価して行われている事が多いため、トレーニング無しでは主観が入りやすい。また、基準とする近接の組織(例:筋肉)との相対的な信号比(例:プラーク/胸鎖乳突筋信号比)を定量化して判定する場合でも、撮像条件の違い、基準とする組織の個人差や状態の変化によって値が変化しうる。これらは、プラーク診断の客観性を担保するのに問題となりうる。

### 2. 研究の目的

本研究の主目的は、3 テスラ MRI を用いて、頸動脈プラーク構成要素の緩和時間、拡散係数に基づいた客観的組織マッピング法(MRI-virtual histology)を開発し、実際の病理組織を元にその妥当性を検証することである。

### 3. 研究の方法

(1) 臨床的に適用可能な撮像時間内で組織定量化を行うための MRI シークエンスを作成した。(a)短時間撮像(5-6 分以下)、(b)高空間分解能(面内分解能は 1mm 程度以下)、(c)立体的な構造を把握できる複数スライス撮像を必要条件とし、臨床適用可能な撮像法を開発した。

(2) 緩和時間と拡散係数測定用ファントムおよびデータ処理用ソフトウェアを作成し、反転高速スピンエコー法と比較して、新しい緩和時間 T1 測定用シーケンスの妥当性を検証した。また、緩和時間 T1 測定用シーケンス、拡散定量用シ

一ケンスとも、実際にボランティアを撮像し、画質評価を行いながらシーケンスを改良した。

(3) 東北大学と岐阜大学において、実際に頸動脈プラークを有する患者の MRI を撮像した。

これらの症例のうちで、プラークを外科的に切除した例で、プラークの組織を得た。このうちプラークの組織標本と MRI を明確に対比できた症例において、組織標本で確認されたプラーク構成要素の分布と、MRI の画像から計算された定量値の分布とを対比することで、プラーク構成要素の緩和時間 T1、拡散係数を求めた。

(4) 緩和時間 T1、拡散係数の二つのパラメータに基づいて、線維性組織と、脂質コア、およびプラーク内出血巣の 3 種類の組織を二次元プロットして、その 3 種類の組織を分離する境界線を求めた。これにより、MRI-virtual histology を作成するためのツールとして、市販ソフト (Mathematica, Wolfram Research 社) を用いて PC で動作可能な計算式プログラムの作成を試みた。

#### 4. 研究成果

##### (1) 撮像シーケンス

岐阜大学医学部附属病院と連携して、東北大学、岐阜大学で同一の、以下のシーケンスをインストールすることができた。

緩和時間 T1 測定用シーケンス: (a) 撮像時間 8 分弱。 (b) 画像ボクセルサイズ  $0.625 \times 0.625 \times 2.2$  mm。 (c) 画像スライス 8 枚。

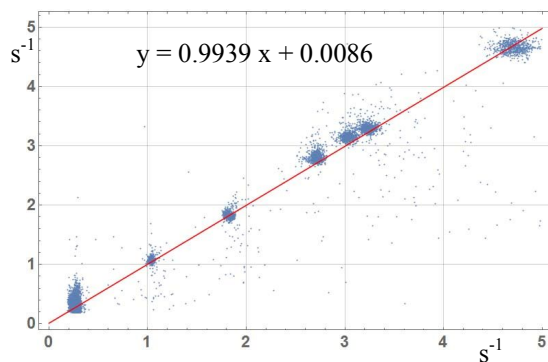
拡散定量用シーケンス: (a) 撮像時間 5 分余。 (b) 画像ボクセルサイズ  $1.23 \times 1.25 \times 2.2$  mm。 (c) 画像スライス 8 枚。

##### (2) ファントム実験

反転高速スピネコー法より得られる T1 値と比較して、新しい緩和時間 T1 測定用シーケンスにより得られる T1 値はほぼ同一であった (図 1)。

拡散定量用シーケンスで得られる拡散係数は、これまでのスタンダードな拡散強調画像で得られる拡散係数より 4.1%大きくなった。過大評価されることにはなるが、いつも同じシーケンスを用いれば診断に差し障りはないと考えられる。

図 1: 新しい緩和時間 T1 測定用シーケンスにより得られた縦緩和率 (T1 値の逆数)



横軸は反転高速スピネコー法より得られる縦緩和率、縦軸は新しい緩和時間 T1 測定用シーケンスにより得られる縦緩和率を示す。

##### (3) 頸動脈狭窄症患者を対象とした研究

組織標本で確認されたプラーク構成要素の分布と、MRI の画像から計算された定量値分布とを対比することで、プラーク構成要素の緩和時間、拡散係数を求めたが、それにより、「縦緩和時間は、プラーク内の出血巣に比べて線維性組織と脂質コアで長い」、「拡散係数は、脂質コアとプラーク内の出血巣と比較して線維性組織では大きい」という、明確な結果が得られた (図 2)。

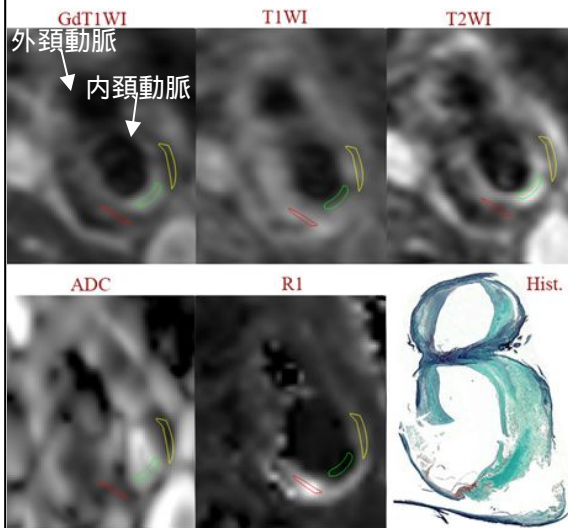
従って、この 2 つのパラメータを用いれば、線維性組織と、脂質コア、およびプラーク内出血巣の 3 種類の組織を良好に分離できる可能性が示された。この結果、これまで、これらのプラーク要素の同定には、造影剤を用いた MRI を必要としていたが、これにより、造影剤無しでプラークの診断ができる可能性がある。

これらの成果を国際・国内学会で公表した。また、論文も投稿中である。さらに、T1 値および MRI

撮像パラメーターと信号強度の関係を考えることのできるホームページ（下記 [その他] 参照）をインターネット上に作成し公開している。

(4) 緩和時間、拡散係数に基づいて、線維性組織と、脂質コア、およびプラーク内出血巣の 3 種類の組織を同定して診断することを目指した、MRI-virtual histology を作成するためのツールとして、市販ソフト (Mathematica, Wolfram Research 社) を用いて PC で動作可能な計算式プログラムを作成することができた。

図 2: 組織標本で確認されたプラーク構成要素の分布と、MRI の画像から計算された定量値の分布との対比

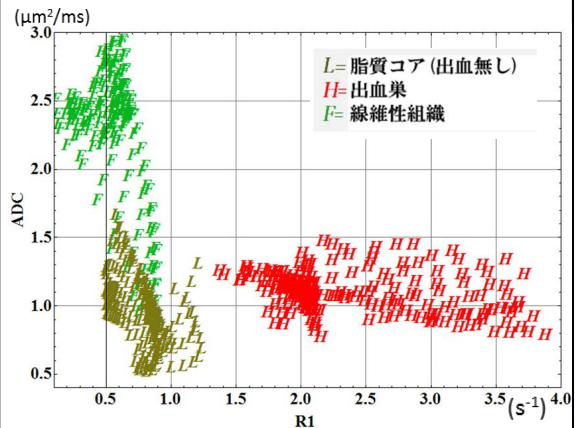


- GdT1WI: 造影 T1 強調画像
- T1WI: T1 強調画像
- T2WI: T2 強調画像
- ADC: 拡散係数の定量値画像
- R1: 縦緩和率 (T1 値の逆数) の定量値画像
- Hist: 病理組織標本

黄色輪郭線: 脂質コア  
赤色輪郭線: 出血巣  
緑色輪郭線: 線維性組織

図 2 (続き): 組織標本で確認されたプラーク構成要素の分布と、MRI の画像から計算された定量値の分布との対比

下図は、縦軸に ADC、横軸に縦緩和率 (T1 値の逆数) をとった二次元プロット。



脂質コア (黄色)、出血巣 (赤色)、線維性組織 (緑色) が、ほぼ分離されて描出されている。

(Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB, 2014, #3916 より)

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

Kazuki Shimada, Tatsuo Nagasaka, Miho Shidahara, Yoshio Machida, and Hajime Tamura, In vivo Measurement of Longitudinal Relaxation Time of Human Blood by Inversion-recovery Fast Gradient-echo MR Imaging at 3 T. Magn Reson Med Sci Vol. 11, No. 4, 265-271, 2012, <http://doi.org/10.2463/mrms.11.265>.

[学会発表] (計 8 件)

田村 元、大田 英揮、永坂 竜男、諏訪 亨、小原 真、頸部頸動脈プラーク内出血の拡散定数定量化の試み、第 40 回日本磁気共鳴医学会大会、2012 年 9 月 6 日、国立京都国際会館 (京都市)。

Hideki Ota, Kevin J. DeMarco, Minako

Wakayama, David C. Zhu, Kei Takase, Shoki Takahashi, Comparison of Carotid Plaque Characteristics Between Japanese and Midwest American Caucasian Patients with Coronary Artery Disease: A 3.0T MRI Study. International Society of Magnetic Resonance in Medicine 21st Annual Meeting & Exhibition, 2013年04月20日～2013年04月26日, Salt Lake City, Utah, USA.

Hajime Tamura, Masanobu Ibaraki, Kazuhiro Nakamura, Hideto Toyoshima, Keisuke Matsubara, Toshibumi Kinoshita, Hyperoxic BOLD Contrast in Patients with Unilateral Arterial Steno-Occlusive Disease —comparison with 15O Positron Emission Tomography, International Society of Magnetic Resonance in Medicine 21st Annual Meeting & Exhibition, 2013年04月20日～2013年04月26日 Salt Lake City, Utah, USA.

大田 英揮, Vessel wall imaging の臨床応用、第41回日本磁気共鳴医学会大会(招待講演)、2013年09月20日～2013年09月20日、アスティとくしま (徳島市).

田村 元, 大田 英揮, 永坂 竜男、梶田 公博、吉村 紳一、小原 真、頸部頸動脈動脈プラーク脂質コアの高空間分解能拡散強調画像、第41回日本磁気共鳴医学会大会、2013年09月20日～2013年09月20日、アスティとくしま (徳島市).

Hideki Ota, Mika Watanabe, Tatsuo Nagasaka, Makoto Obara, Hajime Tamura, Longitudinal Relaxation Time and Apparent Diffusion Coefficient in Human Carotid Plaque at 3T: Phantom Validation and Histological Comparison,

Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB, 2014年05月10日～2014年05月16日、ミラノ (イタリア)

田村 元, 頸動脈プラークイメージングにおける 3D-MPRAGE を用いた縦緩和時間 (T1) の推定、第42回日本磁気共鳴医学会大会、2014年09月18日～2014年09月20日、ホテルグランヴィア京都 (京都市)

Hideki Ota, Mika Watanabe, Tatsuo Nagasaka, Makoto Obara, Hajime Tamura, Longitudinal relaxation time and apparent diffusion coefficient for human carotid plaque segmentation at 3T with histological comparison, 26th Annual Meeting of the International Magnetic Resonance Angiography Conference, 2014年09月16日～2014年09月19日、ローマ (イタリア)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

MRI\_Note

[http://www.noninvasive.med.tohoku.ac.jp/TamuraLab/MRI\\_Notes/index.html](http://www.noninvasive.med.tohoku.ac.jp/TamuraLab/MRI_Notes/index.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田村 元 (TAMURA Hajime)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号:20333817

(2)研究分担者

大田 英揮 (OTA Hideki)

東北大学・病院・助教

研究者番号:40586905

中村 保宏 (NAKAMURA Yasuhiro)

東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号:80396499

梅田 みか(渡辺みか) (WATANABE Mika)

東北大学・病院・准教授

研究者番号:20292344

吉村 紳一 (YOSHMURA Shinichi)

岐阜大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号:40240353

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

小原 真 (OBARA Makoto)