様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科研費 KAKENHI

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２７ 年　６ 月 ２５ 日現在

機関番号：３５３０３
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2012～2014
課題番号：２４５９２１４９

研究課題名（和文）超音波造影剤（ソナゾイド）を用いた脳梗塞に関与する頸動脈プラークの評価

研究課題名（英文）Enhanced carotid plaque on contrast-enhanced ultrasound is associated with vulnerable carotid plaque

研究代表者

松本　典子（NORIKO, MATSUMOTO）

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号：９０３８８９６８

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　2,200,000円

研究成果の概要（和文）：超音波造影剤を用いた頸部血管エコー検査によりプラークの不安定化に関与するプラーク内新生血管の評価が可能と報告されている。頸動脈内膜剥離術（Carotid endarterectomy: CEA）施行例に超音波造影剤（ソナゾイド）を用いた頸部血管エコーを行い、病理学的所見との関連を検討した。当院においてCEAを施行した54例（男性51例、年齢68.3歳）を対象とした。造影効果を認めた症例では、認めなかった症例と比べてプラーク内新生血管の増生、マクロファージの量、および線維性被膜破綻が高率であった。超音波造影剤を用いた頸部血管エコーはプラークの性状診断に有用である。

研究成果の概要（英文）：The aim of the present study was to investigate the histopathologic findings of enhanced carotid plaque on CEUS. CEUS revealed enhanced plaque in 45 (61.1%) of 54 patients enrolled in the study. Enhanced plaque was classified into two subgroups: a spotty pattern as moving bright spots within plaque; and a linear pattern, where enhanced lesions appeared as a line from intima into plaque. The amount of neovascularization was larger in enhanced than in non-enhanced plaque (6.31±6.83/2.5mm2 vs. 1.37±1.55/2.5mm2, P=0.002). Furthermore, the enhanced group had more macrophage aggregation (8.16±8.97% vs. 4.42±1.48%, P=0.011) compared with the non-enhanced group. 86.4% of the enhanced plaques with a linear pattern had fibrous cap rupture, but this was observed in only 20% of those with a spotty pattern (P<0.0001). Enhanced plaque on CEUS should become a new surrogate marker of vulnerable carotid plaque.

研究分野：脳卒中学

キーワード：頸動脈プラーク　頸部血管エコー　超音波造影剤　内頸動脈内膜剥離術　病理学的所見　新生血管　不安定プラーク　造影頸部血管エコー

１．研究開始当初の背景
(1)頸動脈プラークは、脳梗塞や一過性脳虚血発作の原因となる。
(2)プラーク破綻やプラーク内出血は、脳梗塞や一過性脳虚血発作の原因となりやすく、不安定プラークと呼ばれるが、頸部血管エコーによる不安定プラークの診断は必ずしも容易ではない。
(3)近年、プラークの進展や不安定化に関与する因子として、プラーク内新生血管が注目されている。従来の頸部血管エコーでは、プラーク内新生血管の評価は困難であったが、新たな超音波造影剤を用いた頸部血管エコーにより、プラーク内新生血管の評価が可能であると報告されている。

２．研究の目的
本研究では、頸動脈狭窄合併例で、頸動脈内膜剥離術（以下、CEA）を行う症例において、術前に超音波造影剤（ソナゾイド）を用いた頸動脈超音波検査（以下、造影頸動脈超音波検 contrast-enhanced ultrasonography : CEUS）を行い、術前超音波所見と手術にて摘出されたプラークの病理学的所見との対比を行い、術前の CEUS 所見と病理学的所見との関連、特に不安定プラークの評価における有用性について検討する。

３．研究の方法
(1) 当施設に入院した頸動脈狭窄を有する患者で、CEA を施行する症例を対象とする。
(2) 頸動脈内膜剥離術を行う前にソナゾイド造影頸動脈超音波検査を行う。検査施行に当たっては、川崎医科大学倫理委員会で承認された規定の説明書、同意書を使用し、文書で同意を得る。
(3) 病理学的検討：CEA にて摘出されたプラークは、ホルマリン固定後、HE 染色、特殊染色、免疫染色を行い、プラーク内の新生血管、プラーク内出血、マクロファージの集簇の有無、脂質コア量、線維性被膜破綻（プラーク破綻）の有無などについて評価する。
(4) 超音波造影剤はソナゾイド 1.5mL を経静脈的に注入し、エコーにて頸動脈病変の評価を行った。
術前の CEUS 所見を造影所見の有無により造影群（enhanced group）と非造影群（non-enhanced group）の 2 群に分類し、さらに enhanced group を造影されるパターンにより血管内腔よりプラークが造影され、線維性被膜破綻が疑われる所見を呈するグループ（rupture group)、血管内腔以外（主に血管壁側から）造影されるグループ (non-rupture group)2 群に分類した。
(5) プラークの造影パターンと病理組織学的所見の関連について解析し、CEUS の有用性について検討する。

４．研究成果
(1) 症例：当施設へ入院し、頸動脈内膜剥離術を施行し、術前に CEUS で十分に評価をしえた 54 例（男性 51 例、年齢 68.3 歳）を対象とした。

(2)患者背景
造影群（enhanced group）と非造影群（non-enhanced group）の 2 群、および rupture group と non-rupture group の 2 群間において年齢、性別、神経症候の有無、狭窄度、危険因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症、心房細動、喫煙)、虚血性心疾患および閉塞性動脈硬化症の合併の有無は有意差を認めなかった。

(3)CEUS 所見と病理学的所見
造影群（enhanced group）では非造影群（non-enhanced group）と比べ新生血管の数（6.31±6.83/2.5㎜^{2} vs. 1.37±1.55/2.5㎜^{2}, p=0.002)、マクロファージの量（8.16±8.97% vs 4.42±1.48%, p=0.011）が多く、線維性被膜の非薄化（84.4%vs 44.4%, p=0.008）が高率であった。
Rupture pattern では、non-rupture pattern と比較し、線維性被膜破綻のみが有意に高率であった（86.4% vs 13.0%, p<0.0001)。

①患者背景

n	54
年齢 (years)	68.3±8.3
男性 (n, %)	51(94.4)
神経症候	
症候性	41(76.0)
無症候性	13 (24.1)
狭窄率（ NASCET 法)	57.8±27.3
危険因子 (n, %)	
高血圧	41(87.0)
糖尿病	26 (48.1)
脂質異常症	37 (68.5)
喫煙	39(72.2)
心房細動	4(7.4)
虚血性心疾患	12 (22.2)
閉塞性動脈硬化症	4(7.4)

②造影所見の有無と病理学的所見.1

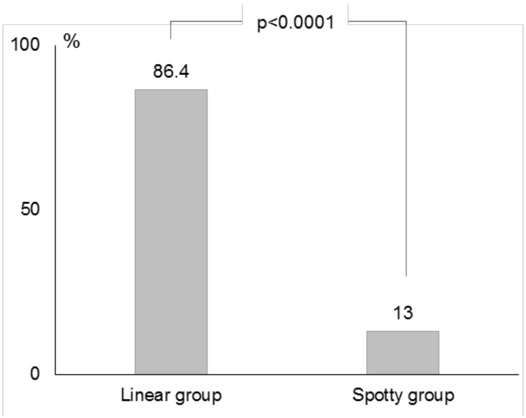
	Non-enhanced group	Enhanced group	p
n	9	45	
病理学的所見			

新生血管(/2.5 mm^2)	1.37±1.55	6.31±6.83	0.002
マクロファージ (%)	4.42±1.48	8.16±8.97	0.011
線維性被膜破綻 (n, %)	1 (11.1)	22 (48.9)	0.036
プラーク内出血 (%)	16.5±23.6	25.4±19.8	0.052
脂質コア (%)	51.2±19.7	59.0±16.5	0.214
石灰化(n, %)			
Grade 1	6 (66.7)	18 (40.0)	0.301
Grade2	3 (33.3)	24 (53.3)	

③造影所見の有無と病理学的所見.2

	Spotty group	Linear group	p
n	23	22	
病理学的所見			
新生血管(/2.5 mm^2)	4.62±5.41	8.48±7.90	0.077
マクロファージ (%)	7.22±5.87	9.45±11.85	0.814
線維性被膜破綻 (n, %)	3 (13.0)	19 (86.4)	<0.0001
プラーク内出血 (%)	18.18±16.96	29.90±20.86	0.104
脂質コア (%)	60.65±12.00	55.90±20.45	0.742
石灰化(n, %)			
Grade 1	10 (43.5)	8 (36.4)	0.186
Grade2	13 (56.5)	11 (50.0)	

④造影パターンと線維性被膜破綻の頻度



(4)結果のまとめ

①造影剤より造影される所見は、不安定プラークの特徴である新生血管およびマクロファージの増生、線維性被膜破綻と関連し、プラークが血管内腔より造影される所見は線維性被膜破綻と関連していた。

②造影頸動脈超音波検査(contrast-enhanced ultrasonography: CEUS）は頸動脈不安定プラークの評価に有用であると考えられた。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計５件）

① 松本典子、木村和美、松原俊二、宇野昌明. 目で見る神経超音波診断　超音波造影剤を用いたステント内血栓症評価の試み Neurosonology 27: 1-3, 2014 http://doi.org/10.2301/neurosonology.26.135

② 松本典子、木村和美、宇野昌明、西村広建. 目で見る神経超音波診断　頸部血管エコーによる頸動脈プラークの評価　超音波造影剤の有用性　Neurosonology 26: 1-3, 2013 http://doi.org/10.2301/neurosonology.26.1

③Matsumoto N, Kimura K, Uno M, Sakai K, Sadahira Y, Nishimura H. Enhanced Carotid Plaque on Contrast-enhanced Ultrasound is Asociated with Plaque Instability and Symptomatic Patients. Stroke 44:AWP136, 2013http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/meeting_abstract/44/2_MeetingAbstracts/AWP136?sid=82f4c0b7-920d-41ad-ae88-e4a759881074

④Matsumoto N, Kimura K, Uno M, Sakai K, Sadahira Y, Nishimura H. Enhanced carotid plaque on contrast-enhanced ultrasound is associated with plaque instability and rupture. Int J Stroke. 7:E12, 2012　doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00888.x.

⑤Matsumoto N, Kimura K, Uno M, Sakai K, Sadahira Y, Nishimura H. Enhanced Carotid Plaque On Contrast-enhanced Ultrasound Is Associated With Plaque Instability And Rupture Stroke 43: A2291,2012 URL: http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/meeting_abstract/43/2_MeetingAbstracts/A2291?sid=3cd5f4ad-bafd-4a4a-bc7e-844399d6065c

〔学会発表〕（計　20 件）

① 松本典子「頸部血管エコーによる頸動脈病変の評価　−超音波造影剤の有用性−」第14 回神奈川神経・血管超音波研究会（招聘講演）　演題名：頸部血管エコーによる頸動脈病変の評価　−超音波造影剤の有用性− 2014 年 2 月 22 日、横浜、神奈川県立かながわ労働プラザ

② 松本典子「超音波造影剤(ソナゾイド)を用いた頸動脈プラークの評価」第 37 回　脳卒中学会総会シンポジウム、2013 年 4 月 28 日、福岡，福岡国際会議場

③ Matsumoto N, Kimura K, Uno M et al: Enhanced carotid plaque on contrast -enhanced ultrasound is associated with plaque instability and symptomatic

patients, Internal Stroke Conference 2013, Honolulu, Hawai, USA, Hawai Convention Center, 06/Feb/13

〔図書〕（計　１件）
① 松本典子（編集　吉田清、木村和美）心エコー・神経超音波の基本と実際　B6 不安定プラーク．心エコー・神経超音波で診る脳梗塞診断マニュアル、pp132-135，2013、南洪堂

〔産業財産権〕
○出願状況（計　０件）

○取得状況（計　０件）

〔その他〕
なし

６．研究組織
(1)研究代表者
松本　典子　（MATSUMOTO NORIKO）
川崎医科大学・医学部・講師
研究者番号：90388968

(2)研究分担者
木村　和美　（KIMURA KAZUMI）
日本医科大学・医学（系）研究科（研究院）・教授
研究者番号：00388927

井上　剛　（INOUE TAKESHI）
川崎医科大学・医学部・准教授
研究者番号：80388941

宇野　昌明　（UNO MASAAKI）
川崎医科大学・医学部・教授
研究者番号：90232884

井口　保之　（IGUCHI YASUYUKI）
東京慈恵会医科大学・医学部・教授
研究者番号：30287198

(3)連携研究者
なし