

平成 29 年 6 月 24 日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19813

研究課題名(和文)3次元高コントラストMRIによる頸動脈プラーク性状の縦断定量評価法の確立

研究課題名(英文) Establishment of a longitudinal quantitative assessment method for carotid artery plaques using three-dimensional high-contrast MRI

研究代表者

大浦 真央 (Oura, Mao)

岩手医科大学・医学部・助教

研究者番号：60713899

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)：本研究では、高尿酸血症があり超音波検査で頸動脈プラークを認め、適格基準を満たした患者をエントリーしフェブキソスタット投与群と非投与群に分け、1.5テスラMRI装置を用い3次元高コントラスト撮像法(3D-FSE法)による頸動脈MRプラークイメージング、3D頸動脈エコーを行いプラークの内部性状の経時的変化をモニタリングしフェブキソスタットの動脈硬化病変に対する効果を検討した。適格基準を満たす患者のエントリーがなかなか進まず、また適格基準を満たすもののエントリー後にドロップアウトとなる症例が多く、解析に必要なデータ数を集めることが出来なかった。

研究成果の概要(英文)：In this study, eligible patients with hyperuricemia and a carotid plaque, confirmed by an ultrasound examination, were enrolled and divided into two groups: a febuxostat administration group and a non-administration group. Changes in properties of the internal plaque over time were monitored in order to investigate the effect of febuxostat on atherosclerotic lesions. Monitoring was carried out using 3D carotid artery ultrasonography and carotid artery MR plaque imaging with a 1.5 T MRI scanner via a 3D high contrast imaging method (3D-FSE). Enrollment of eligible patients did not progress well and many patients dropped out after enrollment. As a result, we were unable to collect sufficient data for analysis.

研究分野：神経内科

キーワード：頸動脈プラーク 頸動脈MRI 頸動脈エコー

1. 研究開始当初の背景

頸部頸動脈の動脈硬化性粥腫はプラークと呼ばれ、動脈原性塞栓症や血行力学的機序の脳梗塞の原因として重要視されている。同部位の内腔狭窄率が高度なものは外科的治療の対象となるが、プラークの内部性状(石灰化、線維、脂質、出血)によっても脳梗塞発症のリスクが異なることから、近年ではプラークの内部性状が注目されている。プラークの性状が脂質や出血が主体で線維性被膜の薄い不安定プラークは脳卒中イベントの危険因子と考えられており、薬物療法による早期介入が試みられているため、正確で汎用的な性状判定法と薬効評価法の登場が待たれている。

プラーク性状を評価する方法として、CTや超音波に比しコントラストの優れたMRIによるプラークイメージングが有望視されている。しかしながら、従来のMRプラークイメージングは、撮像法・評価法が装置や施設毎に異なっており、精度や再現性も不十分であった。

最近我々は、ラディアルスキャン体動補正併用2次元スピンエコー(2D-SE) T1強調画像(T1WI)によるプラークイメージング法を独自に考案し、black-blood法やMPRAGE法などの従来の撮像法と比較してプラーク性状識別能が高いことを明らかにしてきた(Narumi S. *Neuroradiology* 2010, Saito A. *Neuroradiology* 2012)。さらに、独自に開発したプラーク性状自動解析ソフトを用いて、プラーク内成分の構成比率やそのカラー表示が病理学的所見と高い相関を示すことを明らかにするとともに(Narumi S. *AJNR* 2012)、プラーク安定化の薬効指標としても使用可能であることを示してきた(Yamaguchi Oura M. *JSCVD* 2014) (図1)。しかし、2D-SE法は、部分容積効果・体動アーチファクト・撮像方向制限などの問題のため、精度や再現性に限界があった。

そこで本研究では、汎用的な1.5 Tesla MRI装置を用いて、我々が最近開発した血流増感傾斜磁場併用3次元高速スピンエコー(3D-FSE) T1強調画像(Narumi S, et al. *AJNR* 2015)を最適化し、開発済みの自動解析ソフトを3D画像対応に改良することで、より正確なプラーク性状自動解析法を確立する。さらに、本手法を用いて、スタチンや抗血小板薬等のプラーク安定化薬物療法におけるプラーク性状の経時的变化の自動縦断解析法を確立し、薬効代用マーカーとしての意義を明らかにする。

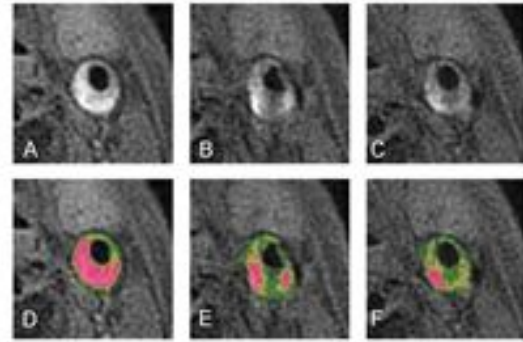


図1.

2. 研究の目的

プラーク安定化薬物療法患者におけるプラーク性状の経時的变化の検出能を1.5T MRI 3次元高コントラスト撮像法(3D-FSE T1強調画像)を用いて検討する。

頸動脈プラークの薬物療法としては、スタチンや抗血小板薬に頸動脈プラーク安定化効果があることは報告されているが(Yamaguchi Oura M. *JSCVD* 2014)(Tahara N. *J Am Coll Cardiol* 2006)、頸動脈プラークを有する患者は既にこれらの薬剤を内服していることが多い。尿酸生成抑制薬であるフェブキソスタットがラットでの抗動脈硬化作用があるという報告があるが(Nomura J. *Scientific Reports* 2014)、人における頸動脈内中膜複合厚に対する効果は検討されているものの、内部性状に対する効果に関しての報告はまだない。今回我々はフェブキソスタット内服患者における頸動脈プラーク性状の経時的变化を検討することとした。

3. 研究の方法

本学倫理委員会の承認を得て(承認番号H27-70)、インフォームドコンセントを取得した後にいった。

高尿酸血症があり尿酸低下療法を受けておらず、超音波検査で頸動脈プラークを認め(プラーク内中膜複合体厚1.1mm以上)適格基準を満たした患者をエントリーした。エントリーした患者をフェブキソスタット投与群と非投与群に分け、投与群は通常投与方法通りフェブキソスタットを10mgから開始し漸増後40mgまで増量し維持し血清尿酸値を正常範囲内で加療し、栄養指導も行った。非投与群は栄養指導を行い、定期的に血清尿酸値をモニターした。ベースライン、フェブキソスタット投与6ヶ月後、12ヶ月後に1.5 Tesla MRI装置を用い3次元高コントラスト撮像法(3D-FSE、T1強調画像)による頸動脈MRプラークイメージング、3D頸動脈超音波検査を行いプラークの内部性状の経時的变化をモニタリングした(図2)。頸動脈MRプラークイメージングの評価項目としてはプラークの胸鎖乳突筋に対する計測した

プラーク内成分の信号強度を用いた。3D-FSE T1 強調画像と頸動脈内膜剥離術 (carotid endarterectomy, CEA)の病理学的所見とを比較検討した結果 (Narumi S. JSCVD 2017) より、病理学的所見は modified AHA classification (図3) により頸動脈プラークを type VII-VIII (石灰化、線維)、IV-V (脂質/壊死)、VI (出血)の3種類に分類し、3D-FSE T1 強調画像での信号強度が 1.33 未満は type VII-VIII、1.33 ~ 1.52 は type IV-V、1.52 より上は type VI としてプラーク内成分を計測することとした (図4)。3D 頸動脈エコーの評価項目はプラーク内中膜複合体厚、プラーク体積、プラーク輝度、Gray scale median (GSM) を用いた。高尿酸血症の薬剤介入群、非介入群の2群において評価項目に有意差があるか確認し、フェブキソスタットの動脈硬化病変に対する効果を検討した。

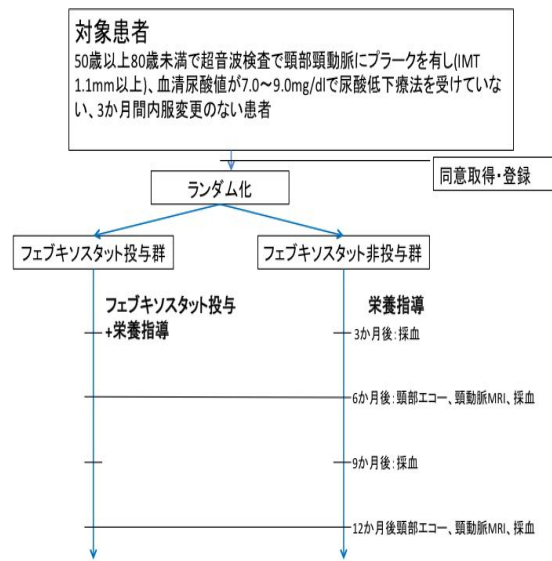


図2.

Type ^a	Description
I-II	Near-normal wall thickness without calcification
III	Diffuse intimal thickening or small eccentric plaque without calcification
IV-V	Lipid-rich or necrotic core surrounded by fibrous tissue with possible calcification
VI	Complex plaque with possible surface defect, hemorrhage, or thrombus
VII	Calcified lesion
VIII	Fibrotic plaque without a lipid core and with possible small calcifications

^a Modified American Heart Association classification.

図3. modified AHA classification

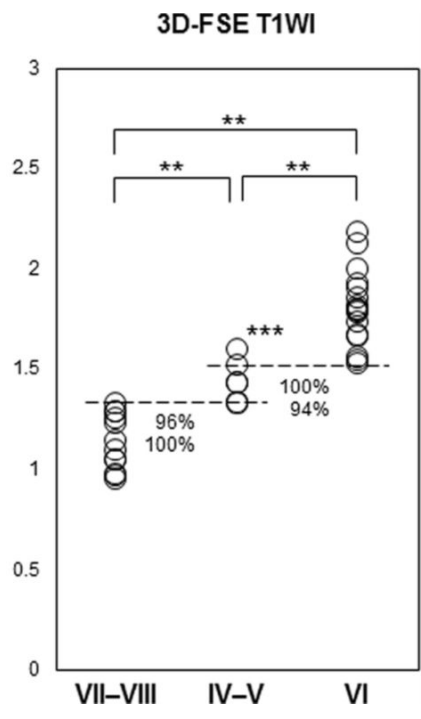


図4. 3D-FSE T1 強調画像での各プラーク成分の信号強度

4. 研究成果

2015年10月よりエントリーを開始したが、適格基準を満たす患者が少なく症例のエントリーが進まなかった。今まで抗血小板薬使用での頸動脈プラークの経時的変化についての検討を行っていたが (Yamaguchi M. Neuroradiology 2012) (Yamaguchi Oura M. JSCVD 2014)、いずれも単群試験での検討であった。単群試験の問題点としては、頸動脈プラークの経時的変化が単純に薬効によるものとは判断できず、自然経過による変化も考慮しなくてはならない点がある。そのため本研究はランダム化比較試験としフェブキソスタットの頸動脈プラークに対する薬効を評価することとしたが、倫理的に問題のない薬剤投与群・薬剤非投与群を設定するにあたり対象患者の設定が厳しかったため症例数が集まらなかった可能性が考えられる。当施設では糖尿病代謝内科や循環器内科で頸部超音波検査を施行し頸動脈プラークを認めた場合ほぼ全例神経内科へ紹介されており、当施設に通院する頸動脈プラークを有する患者は概ね神経内科外来で把握されている。それにもかかわらず適格基準を満たす症例が集まらなかった原因としては、当施設に通院する頸動脈プラークを有する患者は動脈硬化の危険因子を多数有しており、複数の診療科に通院している。その為1つの科で3ヶ月以上内服変更していなくても他の科で内服変更されることがあったことや、高尿酸血症を有する患者は既にいずれかの科で高尿酸血症に対する内服治療を受けていることが多いなど、適格基準を満たす患者の絶対

数が少なかったことが背景にあったと考えられる。それ以外にも頸動脈プラークを有するものの血清尿酸値は低値であるために適格基準を満たさない症例も認めていた。

また適格基準をみたすもののプラークが小さいために 3D 頸動脈超音波検査で体積が測定不能であったり、頸動脈 MRI プラークイメージングにおいてもプラーク内成分が測定不能であったためにドロップアウトとなる症例もあった。日本脳神経超音波学会のガイドラインではプラーク内中膜複合体厚 1.1mm 以上を頸動脈プラークとするが、2mm に満たない頸動脈プラークは 3D 超音波検査で体積測定が困難であったり、頸動脈 MRI プラークイメージングでプラーク内成分が測定不能が多く、現状の対象患者の設定では症例数が集まってもドロップアウト症例が増える懸念はある。

以上の様々な点から解析に必要なデータ数を集めることができず、フェブキソスタットの頸動脈プラークに対する薬効を評価することが出来なかった。

今後症例数を増やすために、適格基準を見直す必要がある。具体的には 3 ヶ月間内服変更のないことが適格基準にあるが、動脈硬化の状態改善に關与する抗血小板薬、脂質異常症治療薬、降圧剤、糖尿病薬以外の薬剤使用は除外基準に含めないことを検討する。また、今回は高尿酸血症に対する内服治療を受けていない患者を対象としたが、フェブキソスタット以外の高尿酸血症治療薬を内服中で頸動脈プラークを有する患者をフェブキソスタットに変更しその前後でのプラーク体積およびプラーク内成分の変化を検討することも検討する。

また症例数がランダム化比較試験と比較し少なく済む薬剤投与群・薬剤非投与群を一定の休息期間をあけて入れ替えるクロスオーバー試験を検討することや、当施設のみで症例を集めるのは限界があるため、他施設と連携して適格基準を満たす症例を集めることを検討している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

・大庭 英樹、大浦 一雅、加藤 正義、小野寺 奈緒、鳴海 新介、大浦 真央、人見次郎、佐々木 真理、小笠原 邦昭、寺山 靖夫、最新の技術を用いた頸動脈プラークイメージング、第 35 回神経超音波学会総会、2016 年 6 月 3 日、横浜

〔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：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大浦 真央 (OURA MAO)
岩手医科大学・医学部・内科学講座 神経内科・老年科分野・任期付助教
研究者番号：60713899

(2) 研究分担者

()

なし
(3) 連携研究者
なし
(4) 研究協力者
なし