

令和 3 年 6 月 5 日現在

機関番号：34519

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15568

研究課題名(和文) 脳梗塞予防の新規標的因子としての頸動脈プラーク内新生血管の意義

研究課題名(英文) Significance of neovascularization of carotid plaque as a new preventive factor for ischemic stroke

研究代表者

山田 清文 (Yamada, Kiyofumi)

兵庫医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：40402200

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は光干渉断層法を用いて頸動脈プラーク内新生血管(NV)を定量評価し、症候や狭窄度進行との関係を解析することでNVの臨床的意義を解明することである。

頸動脈ステント留置術例を対象に光干渉断層法によるNV評価を行った。NV数と喫煙習慣は狭窄進行群で有意に多かった。多変量解析結果では、NV数が狭窄進行の独立予測因子であった。さらに頸動脈ステント留置術後の再狭窄症例においてステント内NVが多数増生していることが認められた。このような報告はこれまでなく、頸動脈ステント術における再狭窄の原因の一つとして新生血管の関与が考えられることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、プラーク内新生血管は狭窄進行やステント再狭窄に影響を及ぼす因子であることが示唆された。これによりプラーク内新生血管は、頸動脈狭窄症における脳虚血生イベント発症予測や頸動脈ステント留置術後の再狭窄予測に有用な因子であることが予想され、新たな診断マーカーとして脳梗塞予防もしくは外科的治療の成績向上に貢献できるものと考えられた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to compare the presence of intraplaque neovascularization (NV) and ischemic symptom or plaque progression in the patients with carotid artery stenosis and clarify the clinical role of NV using optical frequency domain imaging (OFDI).

We performed quantitative analysis of NV using OFDI in the patients with carotid artery stenosis who were treated by carotid artery stenting. The number of NV and smoking habit were significantly larger in the patients with progression of stenosis. In multivariate logistic regression analysis, the number of NV was the independent predictor of progression of stroke. We also reported the case that NV might correlate with plaque progression and in-stent restenosis in carotid artery plaque.

研究分野：脳血管障害

キーワード：頸動脈狭窄症 新生血管 脳梗塞 プラークイメージング

1. 研究開始当初の背景

本邦において脳梗塞は寝たきりの原因の第一位であり、その適切な予防および治療は急務である。頸動脈狭窄症は脳梗塞の原因の2-3割を占める動脈硬化を原因とする疾患であり、高齢化社会の進行と生活習慣の欧米化によりその発症数は増加傾向である。中等度狭窄以上の患者数は本邦では200万人以上との報告もある。

頸動脈狭窄症の診断と治療に関して、従来は虚血症候の有無と狭窄度のみで治療適応が論じられてきたが、最近では脳梗塞発症とプラークの不安定性との関係が報告されるようになってきた。プラークの不安定性をもたらす原因の一つとして、プラーク内出血の有無が注目されており、プラークの内部で出血を起こすことで、プラークの急激な成長による狭窄度の上昇や破綻、血栓の生成などが発生し、脳梗塞を発症させると報告されている。冠動脈分野ではプラーク内出血が出現する要因の一つとして新生血管の増生及びその破綻が関係するという報告がなされてきたが、頸動脈では未だ報告がなされていない。

我々はこれまで一貫して頸動脈プラーク診断とその臨床応用に関する研究を行ってきた。さらに現在はプラーク内新生血管描出法の確立を行い、プラークの形態的な評価から機能的評価へと発展させている。冠動脈分野では、プラーク内出血が出現する要因の一つとして新生血管の増生及びその破綻が関係するという報告から新たな治療標的因子になりうる可能性が示唆されているが、頸動脈プラークにおける新生血管の意義は未だ明らかでない。そこで光干渉断層法を用いて頸動脈プラーク内新生血管を定量評価し、症候の有無や狭窄度進行の有無、MRIによるプラーク性状評価結果との関係を検討することで頸動脈プラーク内新生血管の臨床的意義を解明する研究を着想するに至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は近赤外線を用いた最新の光干渉断層診断装置を用いて頸動脈プラーク内新生血管を定量評価し、症候の有無やプラーク性状、狭窄度進行との関係を解析することでプラーク内新生血管の臨床的意義を解明することである。

冠動脈分野ではプラークの不安定要素であるプラーク内出血が出現する要因の一つとして新生血管の増生及びその破綻が関係するという報告がされてきたが、頸動脈では未だ報告がなく、これを明らかにすることで、プラーク内新生血管が脳梗塞発症予測に有用な因子であることが予想され、新たな診断マーカーとして脳梗塞予防に貢献できるものと考えられる。

3. 研究の方法

兵庫医科大学病院において頸動脈ステント留置術施行予定症例40例を対象に当大学倫理審査委員会の承認の下、光干渉断層及びMRIを用いた頸動脈プラーク内新生血管及びプラーク性状評価を行い、下記の解析を行った。

頸部頸動脈ステント留置術の適応と判断した頸部頸動脈狭窄症の臨床データとして、症例の年齢、性別、基礎疾患、喫煙状況、心血管障害の既往、各種採血データ、内服内容、虚血イベントの有無、狭窄度、フォローアップ期間中の狭窄度の進行の有無や程度などのデータを収集し、データベース化を行った。

MRIによるプラーク性状評価に関しては高解像度3テスラMRI (Intera Achieva, Philips, Best, Nederland)を用いてこれまでに確立されたプロトコルを用いて行った。解析項目として、プラーク体積及び各プラーク構成成分(プラーク内出血、脂質コア、石灰化成分、線維化成分、潰瘍病変)の定量評価結果(体積、相対含有量)を用いた。解析に際しては専用のソフトウェア (CASCADE, VP diagnostic, Seattle, USA)を用いた。

OFDIによるプラーク内新生血管評価に関しては、確立された撮像プロトコルに基づき、光干渉断層診断装置 (LUNAWAVE, Terumo, Tokyo, Japan)及び専用カテーテル (FastView, Terumo, Tokyo, Japan)を用いてプラーク内新生血管の有無、数、面積、体積を記録した。新生血管の定義は冠動脈分野で用いられているように連続3スライスに存在する境界明瞭血管影とした。解析に際しては専用の解析コンピュータ (LUNAWAVE Offline Viewer, Terumo, Tokyo, Japan)を用いて行った。

4. 研究成果

1. 狭窄度進行と新生血管に関して

頸動脈ステント留置術を施行した36例を対象とした。高解像度3テスラMRIを用いてMRIプラークイメージングを行った。CAS前にOFDIによるプラーク内新生血管評価を行った。臨床データとして、先述の内容及びMRI・OFDIによるプラークイメージングによるプラーク構成成分の定量評価、新規脳虚血イベントの有無、狭窄度進行の有無等を収集し、データベース化を行った。経過観察中に頸動脈エコー上収縮期最大血流速度が30cm/s以上上昇した症例を狭窄進行例と定義し、狭窄進行例と非進行例についてOFDIにおける新生血管イメージング結果との関連性を検討した。

プラーク内新生血管数は狭窄進行群が非狭窄進行群と比較し有意に多かった(10.2 ± 4.8 vs. 3.7 ± 2.8 , $p < 0.0001$)。喫煙習慣は狭窄進行例で有意に多く存在した(81% vs. 30%, $p = 0.003$)。多変量解析結果では、頸動脈プラーク内新生血管の数が狭窄度進行の独立予測因子であった(オッズ比 1.64; 95% CI 1.19 - 2.64; $p = 0.0005$)。一方で新生血管の数とプラーク体積、プラーク内出血体積との関係を解析したところ有意な相関関係は認められなかったが、相関する傾向を示した(プラーク体積: Spearman correlation coefficient -0.286 , $p = 0.197$. プラーク内出血体積: Spearman correlation coefficient 0.324 , $p = 0.141$)。この点に関しては症例数のが十分ではなかった可能性が示唆され、今後も検討を重ねていきたい。さらに我々は頸動脈ステント留置術後の再狭窄症例に対する再血行再建術時に再狭窄部組織を光干渉断層法にて観察した。ステント内にはプラークが存在し、新生血管の増生が多数認められた。このような報告はこれまでなく、頸動脈ステント術における再狭窄の原因の一つとして新生血管の関与が考えられることが示唆された。

以上の結果から、頸動脈プラーク内新生血管は狭窄進行及び頸動脈ステント留置術後再狭窄を予測する因子である可能性が示唆され、脳梗塞予防及び頸動脈ステント留置術の成績向上の新たな標的因子となり得ることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Miura M, Yoshimura S, Yamada K, Kanamaru T, Matsumoto K, Shindo S, Uchida K, Shirakawa M, Kawasaki M, Ando Y.	4. 巻 127
2. 論文標題 Presence of plaque neovascularization on optical frequency domain imaging predicts progression of carotid artery stenosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 330 - 336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2019.02.249	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 Yamada K, Yoshimura S, Shirakawa M, Uchida K, Nakahara S, Nishida S, Iwamoto Y, Sato Y, Kawasaki M	4. 巻 63
2. 論文標題 Asymptomatic moderate carotid artery stenosis with intraplaque hemorrhage ~ Progression of degree of stenosis and new ischemic stroke ~.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 95 - 99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2019.01.033	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 Yamada K, Yoshimura S.	4. 巻 12
2. 論文標題 Magnetic Resonance Carotid Plaque Imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuroendovascular Therapy	6. 最初と最後の頁 597-602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5797/jnet.ra.2018-0063	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 Miura M, Yamada K, Yoshimura S.	4. 巻 12
2. 論文標題 Optical coherence tomography/ Optical frequency domain imaging. Imaging application for assessment of human carotid plaque.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuroendovascular Therapy	6. 最初と最後の頁 609-616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5797/jnet.ra.2018-0062	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 Miura M, Yamada K, Shindo S, Matsumoto K, Uchida K, Shirakawa M, Kuramoto Y, Yoshimura S.	4. 巻 119
2. 論文標題 Optical frequency domain imaging evaluation of progressive carotid plaque and in-stent restenosis lesion with multiple neovascularizations.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 54-57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2018.07.005	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 1. Yamada K, Yoshimura S, Yoshida K, Uchida K, Shirakawa M, Kawasaki M, Miura M, Ishii A, Kataoka H, Miyamoto S.	4. 巻 14
2. 論文標題 Carotid artery stenting using a double-layer micromesh stent.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuroendovascular Therapy	6. 最初と最後の頁 407-412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5797/jnet.ra.2020-0066	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 -

[学会発表] 計4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 山田清文、吉村紳一、白川学、榎本由貴子、小島隆生、若林和樹、Chun Yuan、吉田和道、宮本享
2. 発表標題 頸動脈ステント留置術前MRIプラークイメージングに関する前向き施設登録研究
3. 学会等名 第35回日本脳神経血管内治療学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田清文、三浦正智、白川学、内田和孝、松本一真、ラファエル・サヤゴ、吉村紳一
2. 発表標題 CAS後plaque protrusionの検出に関する研究 ~ 光干渉断層診断法と血管内超音波との比較 ~
3. 学会等名 第34回日本脳神経血管内治療学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田清文、吉村紳一、三浦正智、金丸拓也、白川学、内田和孝、吉田和道
2. 発表標題 新規Double layer micromesh stentを使用したCAS ~Plaque protrusionに着目して~
3. 学会等名 第7回日本心血管脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田清文、三浦正智、金丸拓也、白川学、内田和孝、吉村紳一
2. 発表標題 不安定プラークにおけるマイクロメッシュステントの有用性 ~Plaque protrusionに着目して~
3. 学会等名 第36回日本脳神経血管内治療学会学術総会
4. 発表年 2020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

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