

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 1 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591847

研究課題名（和文） 頸動脈プラークの不安定性の診断と安定化の試み

研究課題名（英文） Assessment of the carotid plaque vulnerability and stabilization

研究代表者

永田 泉（Nagata Izumi）

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：10198327

研究成果の概要（和文）：脳梗塞の原因となる頸動脈狭窄症はアテローム性動脈硬化と関連が深く、本邦でも増加傾向にある。その中で狭窄の主体をなす頸動脈プラークはその性状が注目されており、脂質や出血などの成分が多い不安定プラークを診断することが喫緊の課題となっている。本研究では、MRI、CT アンギオグラフィーなどの多様なモダリティを用いて不安定プラークの同定、安定性の判断につき提唱を行い、頸動脈狭窄症におけるハイリスク症例を選別する方法を解明した。

研究成果の概要（英文）：Carotid atherosclerosis is one of the major causes of cerebral stroke. This can contribute to hemodynamic impairment in the intracranial circulation, as well as artery to artery embolisms. Recently, studies on carotid atherosclerotic plaques have revealed that plaque morphology could be an important additional feature in the risk assessment of patients with carotid stenosis. Certain morphological features of carotid plaques, such as a large lipid rich necrotic core, intraplaque hemorrhage, neovascularization, inflammation, or thin fibrous caps are increasingly reported to be associated with a heightened risk of stroke. Therefore, the concept of the vulnerable or high risk plaque, initially derived from coronary studies, has been increasingly shown to be applicable in the carotid circulation. In this study, we reported multi-modal assessment of the plaque vulnerability to detect high risk patient for stroke.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科

キーワード：脳梗塞、頸動脈狭窄、不安定プラーク、MRI、CT

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会を迎え、動脈硬化疾患や脳血管障害は増加している。米国では 1985 年には頸動脈内膜剥離術が年間 10 万件に達し、社会問題となった。本邦においても食生活の欧

米化に伴い、頸動脈閉塞性病変は増加してきている。

頸動脈狭窄症に対しては抗血小板薬などを用いた内科的治療と頸動脈内膜剥離術やステント留置術といった外科的治療が行わ

れている。これまで外科的治療適応を判断するには狭窄率に基づいた NASCET, ECST の報告があり、それに基づいて行われているが、治療効果は必ずしも狭窄率だけでは判断できない。例えば潰瘍性病変やエコー検査にて低信号の病変は症候性になりやすいと考えられており、臨床的にも artery to artery 塞栓症をきたしたと思われた症例では頸動脈閉塞性病変にしばしば潰瘍を伴っている。高度狭窄病変に対しては頸動脈内膜剥離術は有効であるが、その効果は管腔狭窄を解除し血流を増加させるからなのか、またはプラークの潰瘍部に付着する血栓（塞栓源）を除去するからなのかについては明らかとなっていない。

2. 研究の目的

頸動脈狭窄症におけるプラークの性状を放射線学的及び組織学的に検討し、プラークの不安定性を解析することを目的とする。また、これらの解析で得られた知見をもとに、様々な画像 modality におけるプラーク不安定性評価の信頼性、相関性につき検討を加える。

3. 研究の方法

(1) 放射線学的解析

・MRI

頸動脈狭窄にて当院を受診した患者を対象に Signa 3.0-tesla MRI 装置 (GE 社製) を用いて、3-inch surface coil を使用し、心電図同期下に脂肪抑制をかけ black-blood 法にて撮影する。不安定プラークの構成要素である lipid rich necrotic core, プラーク内出血に着目して T1 強調画像、Time of flight 画像にて評価を行う。

・CT angiography

従来の撮像法に加え、造影剤注入 2 分後の撮影 (delayed image) を行い subtraction 法にてプラーク内の造影剤取り込みを評価。新生血管やプラーク内炎症の検討を行う。

・ICG angiography

近年、脳血管障害の手術においてインドシアニグリーン (ICG) 静注の有用性が報告されている。すなわち、母血管開存、バイパス開存、穿通枝開存や脳動静脈奇形などの残存を簡便に評価することが可能となった。我々は、ICG による手法を用いて頸動脈プラークの vasa vasorum における新生血管をビデオイメージングにて評価する。

・IVUS (超音波血管内エコー)

ステント留置術を施行される症例についてはガイディングカテーテル留置後に Angioguard を病変の遠位部に挿入し、血管内エコーイメージングカテーテルを病変部に進め、一定速度で通過させ、短軸像、長軸像を評価する。病変部の狭窄程度を計測し、潰

瘍といった形態を把握する。Virtual Histology を行ない、線維化や出血などに関して評価する。

(2) 組織学的解析・染色

頸動脈内膜剥離術を施行される症例については摘出標本を用いて性状 (繊維化, 出血, 脂質, 石灰化) を評価する。ステント留置後はデブリスを回収し, H&E 染色を行い, その数や大きさを計測する。大きなデブリスは別にホルマリン固定し, パラフィン切片を作成し, 組織学的検討を行う。

摘出標本をホルマリン固定し, H&E 染色, Azan 染色, EVG 染色を行い, プラーク内の性状評価 (脂質成分, 線維成分, 出血, 石灰化), 形態の評価 (潰瘍など) を行う。それぞれの病変を AHA 分類する

(3) 術中評価

頸動脈露出後に ICG 12.5mg を静脈内投与、さらには 0.05mg を stump pressure 用ニードルから動脈内投与を行った。新生血管については Stage 1 (no-linear), Stage 2 (focal, radial), Stage 3 (entire, radial) に分類し、術前のプラーク MRI 所見、術後の組織学的評価との相関性を検討した。

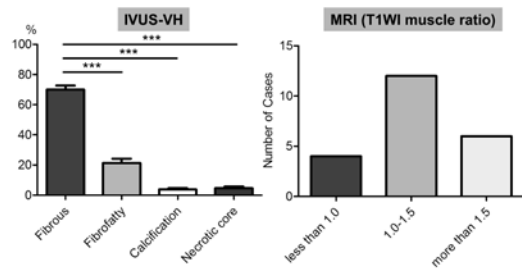
4. 研究成果

(1) 頸動脈狭窄症における不安定プラークの検出を目的として、内頸動脈内膜剥離術 (CEA) で採取した組織標本及び、頸動脈ステント (CAS) でフィルター内に残存したデブリスを術前の画像所見と検討した。CEA での組織標本と術前 MRI との相関性については T1WI 及び TOF における高信号が脂質や壊死、出血を示しプラークの不安定性を示すものと考えられた。一方 CAS で採取されたデブリスを Hematoxylin-Eosin 染色にて評価を行うと、血栓性、石灰化、器質化、線維化、及び脂質デブリスに分類が可能であり術前 MRI の T1WI の信号と相関し、MRI によるプラーク不安定性との相関性が高いことを示した。

	Time-of-flight image	T1-weighted image	Proton density image	T2-weighted image
Lipid/necrotic core	Isointense to slightly hypointense	Hypointense	Hypointense	Hypointense
Hemorrhage	Hypointense	Hypointense to isointense	Heterogeneous	Hypointense
Fibrous cap	Hypointense band	Isointense	Isointense to slightly hypointense	Isointense to slightly hypointense
Calcium	Hypointense	Hypointense	Very hypointense	Very hypointense
Fibrosis	Hypointense to isointense	Isointense to slightly hypointense	Isointense to slightly hypointense	Isointense to slightly hypointense

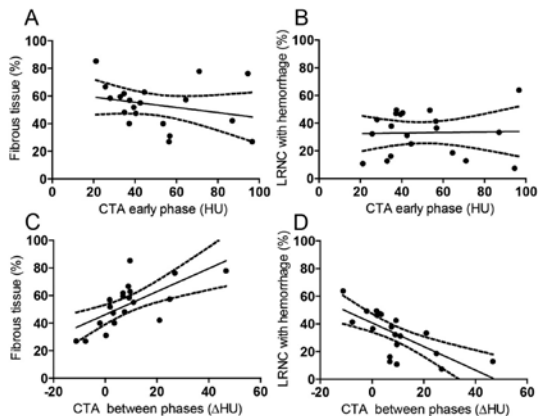
(2) 血管内超音波 (IVUS-VH) を用いたプラークの評価を行うと、組織評価は：緑—線維組織、黄緑—線維脂肪組織、赤—壊死、出血、白—石灰化の 4 エリアに分類でき、得られた値を術前 plaque MRI との関連性につき解析すると、不安定性の指標である T1WI/muscle 比は IVUS-VH での黄緑+赤との相関係数 $r=0.32$, $p=0.144$ であり傾向はあるが相関性は低かった。一方、TOF での高信号群は IVUS-VH での黄緑+赤のパーセントが有意

に高値であった ($p=0.028$)。術後のデブリスは IVUS-VH necrotic core のパーセントが高いものにより認められる傾向があった。

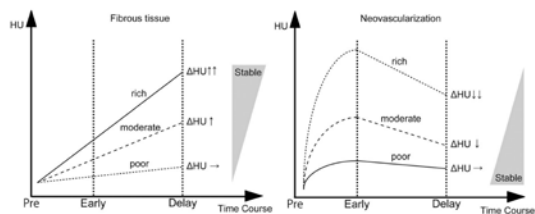


【IVUS 所見と MRI 所見の相関】

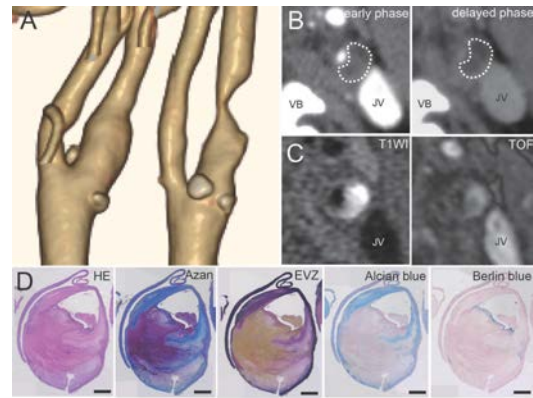
(3) CT angiography を行うと、通常の Hounsfield Unite (HU) 値では組織間の区別がほとんどつかず、overlapping となっていた。しかしながら造影剤のしみこみ効果 (dynamic study による差) をみることでプラークの安定性を評価することが可能であった。新生血管については stage が高いほど有意に T1WI ($p<0.01$), TOF ($p<0.05$) で高値を示しており、組織学的評価でも出血を伴った lipid rich necrotic core (LRNC)、プラーク shoulder の新生血管数と相関していた。



【CT アンギオ所見と組織所見の相関】



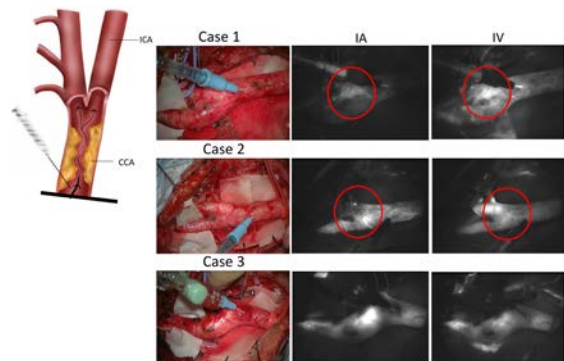
【CT アンギオで造影パターンと組織の相関】



Supplemental Figure 1: Representative images showing the vulnerable plaque. A three-dimensional reconstructed image shows severe stenosis at the left internal carotid artery (A). A transverse section of the plaque (white contour) shows similar HU in the early and delayed phases (B), and this section shows a high signal on T1WI and TOF images (C). Histological images (D) showing a massive LRNC component.

【代表症例：不安定プラーク】

(4) 術中評価では静脈内投与と動脈内投与と比較することで新生血管が外膜優位か内膜優位かの評価が可能であった。



ICG を投与し蛍光標識することで新生血管の描出が異なる (平成 24 年度科学研究費基盤 C 申請中)

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 4 件)

- ① Horie Nobutaka, Morikawa Minoru, Ishizaka Shunsuke, Takeshita Tomonori, So Gohei, Hayashi Kentaro, Suyama Kazuhiko, Nagata Izumi: Assessment of Carotid Plaque Stability Based on the Dynamic Enhancement Pattern in Plaque Components With Multidetector CT

Angiography. **Stroke**. 査読あり.

り. 43. 2012. 393-398

doi: 10.1161/STROKEAHA.111.635953

- ② Nobutaka Horie, Minoru Morikawa, Yohei Tateishi, Shunsuke Ishizaka, Tomonori Takeshita, Kentaro Hayashi, Kazuhiko Suyama, Izumi Nagata. Efficacy of preoperative multimodal imaging in evaluating carotid plaque -role of the ultrasound-. **Neurosonology**. 査読あり. 24, 2011. 20
- ③ Nobutaka Horie, Kentaro Hayashi, Minoru Morikawa, Gohei So, Kazuhiko Suyama, Izumi Nagata. **Neurosonology**. 査読あり. 24, 2011. 20
- ④ Hayashi Kentaro, Kitagawa Naoki, Morikawa Minoru, Hiu Takeshi, Morofuji Youichi, Suyama Kazuhiko, Nagata Izumi. Observation of the embolus protection filter for Carotid Artery Stenting. **Surgical Neurology**. 査読あり. 72. 2009. 532-537
<http://dx.doi.org/10.1016/j.surneu.2008.12.011>

[学会発表] (計 8 件)

- ① Nobutaka Horie. Delayed absorption of the contrast media in CT angiography indicates plaque stability in carotid stenosis. International Stroke Conference 2011 (Los Angeles, USA, 2/9-11)
- ② 堀江信貴. 頸動脈プラークの術前評価における multimodal imaging の有用性 -超音波診断の役割-(シンポジウム 外科治療および血管内治療と超音波診断). 神経超音波学会 (長崎、7/7-9)
- ③ 堀江信貴. 頸動脈内膜剥離術における ICG を用いた術中蛍光撮影の有用性. 第 11 回日本頸部脳血管治療学会 (6/10-11, 大阪千里)
- ④ 堀江信貴. 頸動脈プラークにおける vulnerability 評価の信頼性. (シンポジウム 明日の頸動脈治療). **Stroke** 2011 (京都、7/30-8/1)

- ⑤ 堀江信貴. 頸動脈プラークの vulnerability 評価における CT Angiography の信頼性 (シンポジウム プラークイメージング) Mt. Fuji Workshop on CVD (8/27, 札幌)
- ⑥ 堀江信貴. 頸動脈プラーク評価における インドシアニングリーン動注・静注の有用性. 日本脳神経外科学会総会 (横浜、10/12-14)
- ⑦ 堀江信貴. Helical CT を用いた vulnerable plaque の検出 -CT delayed imaging-. 日本頸部脳血管治療学会 JASTNEC. (横浜 4/23-24, 2010)
- ⑧ 堀江信貴. 頸動脈ステント術における IVUS virtual histology (IVUS-VH) の信頼性. 第 29 回日本脳神経超音波学会、(岡山 7/9, 10, 2010)

[図書] (計 1 件)

- ① 堀江信貴、永田 泉. 脳外科から診た脳血管障害と動脈硬化. 書籍「動脈硬化を画像でみる」、p40-43, 新興医学出版社、2010

[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

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永田 泉 (Nagata Izumi)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号: 10198327

(2)研究分担者

林健太郎 (Hayashi Kentaro)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・講師
研究者番号：40404222

堀江信貴 (Horie Nobutaka)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：70380912

馬場史郎 (Baba Shiro)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・講師
研究者番号：30530430

(3)連携研究者

()

研究者番号：