

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 25 年 6 月 11 日現在

機関番号： 31201
 研究種目： 基盤研究(C)
 研究期間： 2010～2012
 課題番号： 22590963
 研究課題名（和文）
 高コントラスト MR イメージングによる頸動脈プラークの性状判定法の確立
 研究課題名（英文）
 Analysis of plaque component of carotid artery using a novel high contrast MR imaging
 研究代表者
 寺山 靖夫 (TERAYAMA YASUO)
 岩手医科大学・医学部・教授
 研究者番号： 70146596

研究成果の概要（和文）：

頸部頸動脈狭窄症におけるプラーク性状を我々が独自に開発した hybrid radial scan 併用 SE 法 T1 強調画像 (TE12ms, FOV 18cm, matrix 256x256, slice 厚 4mm) により TR500 ms の条件で撮像したプラーク成分（繊維、脂質、出血成分）の胸鎖乳突筋に対する信号強度 (CR) は CEA 後の病理標本に一致する最適な識別能を示すことが示された。

さらに、本法は頸部頸動脈プラークの治療方針決定や、内科的治療効果判定に際して病理所見を的確に反映し客観的なプラーク診断が可能であることが示された。

研究成果の概要（英文）：

Non-gated MR plaque imaging with axial T1WI with a TR of 500 ms and PDWI and T2WI with a TR of 3000 ms with a self-navigated rotating-blade scan instead of cardiac gating particularly T1WI, can readily predict the intraplaque main components of the carotid artery with high sensitivity and specificity. Also, this method, combined with 3D-US, can quantitatively detect changes in the size and composition of carotid plaques during cilostazol therapy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2011 年度	600,000	180,000	780,000
2012 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野： 神経内科学

科研費の分科・細目： 内科系臨床医学、神経内科学

キーワード： 磁気共鳴画像、脳梗塞、頸動脈プラーク、頸動脈超音波

1. 研究開始当初の背景

頸部頸動脈狭窄症では、狭窄率に加え、プラークの性状が重要視されている。特に、出血や脂質成分が主体の脆弱プラークは脳梗塞発症の危険因子であることが知られており、画像診断によるプラーク性状の正確な判定は急務といえる。現在広く用いられている超音波検査では、低輝度プラークが高リスクであることが知られているが、組織学的所見との一致率は低く、内部性状の推定には限界がある (Snow M, J Cardiovasc Surg (Torino). 2007 Jun; 48 (3) :299-303)。一方、MRプラークイメージングでは、出血や脂質が高信号を呈するため、プラーク性状判定に寄与することが期待されている (Lovett JK: Stroke 2005; 36:1091-7)。しかし、血管拍動による画質劣化防止の目的で心電図同期法が必須なため、撮像条件の最適化が困難で、十分な識別能を実現できていない (Watanabe Y: JMRI 2008; 28:478-85)。最近我々は、強力な体動補正効果のある hybrid radial scan 法 (Forbes KP: JMRI 2001; 14:215-22) を適用することで、心電図同期を用いずに良好な頸部頸動脈画像を得ることを独自に見出した (図 1)。本手法によって撮像条件の最適化が容易となり、従来と一線を画する高コントラストイメージが可能となる。本手法による高精度プラーク性状識別法を確立することによって、頸動脈狭窄症に対するより適切な治療戦略の決定と治療成績の向上に寄与すること考える。

2. 研究の目的

(1) MR プラークイメージングの撮像パラメータの最適化

超音波検査で面積狭窄率 50%以上で低輝度プラークを有する患者を対象に、異なる撮像パラメータ (TR: 500, 700, 900ms) の hybrid radial scan プラークイメージングを撮像し、プラーク内コントラストを定性的・定量的に解析し、最適撮像条件を探索する

(2) 高コントラスト MR プラークイメージングと組織所見、超音波所見、術後 MRI 所見との比較検討

症候性頸動脈狭窄症を有する頸動脈内膜剥離術 (CEA: carotid endarterectomy) 術前患者を対象に、(1) で最適化した高コントラスト MR プラークイメージングを施行し、摘出標本の組織学的所見、3D超音波検査所見と比較検討することで、本手法のプラーク性状判定能を明らかにするとともに、超音波検査で性状診断が困難であったプラークが、MRI プラークイメージングにより組織像をより正確に描出可能であることを証明する。また、術後 MRI 所見

と対比することで、CEA 後塞栓性合併症との関連を明らかにする。

(3) 高コントラスト MR プラークイメージングを用いた内科治療によるプラークの経時変化のモニタリング

無症候性頸動脈狭窄症を有する患者を対象に、抗血小板薬 (シロスタゾール)、スタチンを投与し、3 ヶ月毎に 21 ヶ月間にわたって MR プラークイメージング、3D 超音波検査を施行し、プラークの容積および性状変化の有無を経時的に観察する。それによって、内科治療によって縮小・安定化するプラークの性状を明らかにすると共に、そのモニタリング指標を確立する。あわせて、脳梗塞イベントや無症候性脳梗塞の出現の有無を追跡し、より高リスクのプラークの画像所見を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 高コントラスト MR プラークイメージングの撮像パラメータの最適化

① 超音波検査にて発見された頸部頸動脈狭窄症患者 (低輝度プラーク、面積狭窄率 50%以上) 20 名をエントリーし、画像をカラーフィルムおよびハードディスクに保存する。検査に対する十分な説明をおこない心のケアを図った上で、informed consent を取得する。

② 本学既設の 1.5T MRI を用いて、独自の位相相互補正 self navigation 併用 hybrid radial scan プラークイメージング (FOV 18cm, 256², 4mm) を 3 種類の撮像条件 (TR 500, 700, 900ms) で行う。

③ 得られたデータを DICOM 形式で外付 HDD に保存し、画像解析 workstation に転送する。画像解析 workstation 上で、画像処理ソフトウェアを用いて、プラークの信号強度、隣接する胸鎖乳突筋の信号強度を用手的に 3 回計測し、相対信号強度 (Sp/Sm) を算出する (Sp: プラーク信号強度、Sm: 筋信号強度) (画像処理ソフトウェア: Adobe creative SUITE4 が必要)。

④ プラーク相対信号強度比と TR の関連を比較し、最適な TR 値を明らかにする。コントラストが不十分な場合は、撮像条件を再検討する。

(2) 高コントラスト MR プラークイメージングと組織所見、超音波所見、術後 MRI 所見との比較検討

① 症候性頸動脈狭窄を有する CEA 術前患者をエントリーする。検査に対する十分な説明をおこない心のケアを図った上で、informed consent を取得する。

② 本学既設の 1.5T MRI を用いて、①にて最適化した hybrid radial scan プラークイメージングを撮像する。また、既設の 3D 超音

波装置を用いて超音波検査を実施する。CEA術後5日以内の脳MRI（拡散強調画像）も撮像する。

③得られたデータをDICOM形式で外付HDDに保存し、画像解析workstationに転送する。画像解析workstation上で、MRI上のプラークの相対信号強度(Sp/Sm)を算出する。超音波データは画像解析workstation上でtomographic ultrasound imaging法を用いて、MRプラークイメージと同一部位の断層像を作成する。

④CEAによって得られた標本よりMRプラークイメージと同一断面の切片標本（HE染色、Elastica-vanGieson染色の組織標本）を作製し、画像所見と組織所見を比較検討する。さらに得られたMRI・超音波所見を、対応する組織学的所見と比較検討し、線維、石灰化、出血、脂質などのプラーク性状の画像所見を検証し、判定基準を確立する。また、術後MRIにて新規脳梗塞を認めた例の画像所見について検討し、高リスク所見を明らかにする。

(3)高コントラストMRプラークイメージングを用いた内科治療によるプラーク経時変化のモニタリング

①無症候性頸動脈狭窄を有し、抗血小板薬、スタチンを投与予定の患者30名をエントリーする。内科治療と画像検査に対する十分な説明をおこない心のケアを図った上で、informed consentを取得する。

②MRプラークイメージングと3D超音波検査を3ヶ月枚に最長21ヵ月まで行う。同時に、通常のMRI検査、神経学的検査を行う。

③得られたデータをDICOM形式で外付HDDに保存し、画像解析workstationに転送する。画像解析workstation上で、MRI上のプラーク相対信号強度を算出する。また、画像解析workstation上で、3D超音波上のプラーク体積を算出する。輝度は半定量的に評価する。

④ベースライン時のMRプラークイメージングにおけるプラーク相対信号強度と、相対信号強度の経時変化、プラーク体積の変化、脳梗塞イベント、新規無症候性脳梗塞との関連を検討し、高リスクプラークの画像所見を明らかにする

4. 研究成果

(1)頸動脈超音波検査で低輝度プラークを認めた患者9名で、1.5T MRIを用いて、頸動脈分岐部のhybrid radial scan併用SE法T1強調画像(TE 12ms, FOV 18cm, matrix256×256, slice厚4mm)を、TR500ms, 700ms, 900msと変化させて撮像した。得られた画像のプラークの筋肉に対する相対信号強度はTR 500msで 1.36 ± 0.49 、TR 700msで 1.18 ± 0.38 、TR 900msで 1.10 ± 0.27 と低下傾向にあった。出血や資質を反映する相対信号強度が引くいプラークの信号はほぼ一定であった。

(2)(1)で得られた撮像パラメータに基づき、頸動脈内剥離術(CEA)術前患者16名に、1.5T MRIを用いて頸動脈分岐部のself-navigated radial scan心電図非同期T1WI(TR/TE:500/12)、PDWI(3000/12)、T2WI(3000/80)を撮像し、同側胸鎖乳突筋に対するプラークの相対信号強度(CR)を算出した。頸動脈超音波検査には3D超音波装置(Voluson730 Expert, GE)を用い、MRIと同一箇所断層像を作成し、プラーク輝度を等輝度、不均一低輝度、均一低輝度に分類した。上記画像所見をCEAで得られた病理標本と比較検討した結果、T1WIにおいてのみ出血性分は高信号(CR 1.65-2.29)、脂質成分は中等度信号(1.10-1.51)、繊維成分は等信号(0.92-1.04)を呈し、プラーク性状の識別能は良好であった。この結果から心電図非同期T1WIは、PDWI、T2WI、超音波検査に比し、プラークの病理所見と良く対応し、プラークの正常判定法として有望と考えられた。

(3)頸部内頸動脈狭窄を有し、CEAを施行された連続症例31例(男性30例、女性1例、年齢54-80歳)、計31血管を対象とした。1.5T MRIを用いて頸動脈分岐部の心電図非同期spin-echo(SE)法、心電図同期black-blood fast SE(ECG-BB-FSE)法、magnetization-prepared rapid acquisition with gradient-echo(MPRAGE)法、source image of three-dimensional time-of-flight MR angiography(SI-MRA)法を撮像し、同側の胸鎖乳突筋に対するプラークの相対信号強度を算出した。また、CEAで得られた病理所見(HE染色、MT染色、AGP-A染色)からプラークの主成分を線維、脂質、出血に分類しMRI所見と比較した。31例中3例を画質不良のため、7例をプラークの3成分が全てにおいて50%未満のために除外し、残りの21例(全例男性、年齢54-80歳)について検討した。その結果、線維、脂質、出血成分主体のプラークの相対信号強度は、心電図非同期SE法は中央値が1.02(0.92-1.15)、1.41(1.22-1.52)、1.81(1.55-2.30)であり、3群間に強い有意差を認めoverlapは認めず主成分の識別能は良好であった[Kruskal-Wallis(KW) test, $p < 0.001$]。これに対してECG-BB-FSE法・MPRAGE法・SI-MRA法を用いた同様の試みでは、いずれの方法も心電図非同期SE法に比べて、線維、脂質、出血成分間のoverlapが大きく、主成分の識別は困難であった。

(4)シロスタゾールは抗血小板作用だけでなく種々の組織保護作用があり、頸動脈プラークを退縮させる効果があることも報告されているが、プラーク内部性状への影響は明らかではない。3D超音波とMRプラークイメージングを用いたシロスタゾール投与における頸動脈プラークの経時変化の検討を行った。超音波検査で頸部頸動脈にプラークを有し、

シロスタゾール未投与で、6 か月間内服変更のない患者 16 名を対象とした。シロスタゾール 200 mg/日を経口投与し、治療前、6 か月後に 3D 超音波検査及び MR プラークイメージングを施行した。MRI は 1.5T Echelon Vega (HITACHI) を用い、心電図非同期 radial scan SE 法 T1 強調画像 (TR/TE:500/12) を撮像し、専用解析ソフトを用いてプラークの胸鎖乳突筋に対する相対信号強度で線維・脂質・出血性分を区別し、各成分の面積比率を算出した。3D 超音波ではシロスタゾール投与前、6 か月後において、プラーク体積は 0.23 から 0.21 cm³ へと優位に縮小していた (p=0.03)。10%以上プラーク体積が減少した例 (8 名、縮小率中央値 21.1%) では超音波輝度は中央値 24.8 から 71.5 へと有意に上昇し (p=0.04)、MRI 相対信号強度は 1.13 から 1.04 へと有意に低下し (p=0.02)、線維・脂質・出血成分の面積比率は 68.7/24.9/1.0% から 79.4/20.5/0.0% へと線維成分が優位に増加し出血成分が有意に減少していた (p=0.02, 0.04)。3D 超音波と MR プラークイメージングとによってシロスタゾール投与下の頸部頸動脈プラークの経時的変化を検出することができた。

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 5 件)

- ① Narumi S, Sasaki M, Ohba H, Ogasawara K, Kobayashi M, Hitomi J, Mori K, Ohura K, Yamaguchi M, Kudo K, Terayama Y: Prediction of Carotid Plaque Characteristics Using Non-Gated MR Imaging: Correlation with Endarterectomy Specimens, AJNR、査読有、Vol. 34、2013、191-197
- ② Saito A, Sasaki M, Ogasawara K, Kobayashi M, Hitomi J, Narumi S, Ohba H, Yamaguchi M, Kudo K, Terayama Y: Carotid plaque signal differences among four kinds of T1-weighted magnetic resonance imaging techniques: A histopathological correlation study、Neuroradiology、査読有、Vol. 54、2012、1187-1194
- ③ Yamaguchi M, Sasaki M, Ohba H, Mori K, Narumi S, Katsura N, Ohura K, Kudo K, Terayama Y: Quantitative assessment of changes in carotid plaques during cilostazol administration using three-dimensional ultrasonography and non-gated magnetic resonance plaque

imaging、Neuroradiology、査読有、Vol. 54、2012、939-945

- ④ 大浦一雅、大庭英樹、森潔史、名取達徳、水野昌宣、金正門、石橋靖宏、寺山靖夫：3D 超音波検査法を用いたシロスタゾールによる頸動脈プラーク退縮効果および脂質代謝の検討、脳卒中、査読有、33 巻、2011、106-113
- ⑤ 寺山靖夫、古井英介、大庭英樹、太田昌宏：頸動脈病変診断・治療の重要性、Progress in Medicine、査読無、30 巻、2010、2365-2368

[学会発表] (計 6 件)

- ① 大浦真央、佐々木真理、大庭英樹、森潔史、鳴海新介、桂永行、大浦一雅、寺山靖夫：T1 強調 MR プラークイメージングを用いたシロスタゾール投与における頸動脈プラークの経時的変化の検討。第 38 回日本脳卒中学会総会。2013 年 3 月 21 日、東京
- ② Narumi S, Sasaki M, Ohba H, Ogasawara K, Kobayashi M, Yamaguchi M, Kudo K, Hitomi J, Itagaki H, Takahashi T, Terayama Y: Predicting carotid plaque characteristics by using quantitative colour-coded non-gated magnetic resonance plaque imaging: correlation with carotid endarterectomy specimens. 21th European Stroke Conference, May 23, 2012, Lisbon
- ③ 鳴海新介、佐々木真理、大庭英樹、山口真央、小林正和、小笠原邦昭、人見次郎、板垣博幸、高橋哲彦、寺山靖夫：心電図非同期 MR プラークイメージングと解析ソフトによる頸動脈プラーク内成分の予測：病理標本との比較。第 37 回日本脳卒中学会総会。2012 年 4 月 26 日、福岡
- ④ 山口真央、佐々木真理、大庭英樹、森潔史、鳴海新介、桂永行、大浦一雅、板垣博幸、高橋哲彦、寺山靖夫：3D 超音波と MR プラークイメージングを用いたシロスタゾール投与における頸動脈プラークの経時的変化の検討。第 37 回日本脳卒中学会総会。2012 年 4 月 26 日、福岡
- ⑤ 鳴海新介、佐々木真理、大庭英樹、森潔史、大浦一雅、山口真央、小林正和、小笠原邦昭、人見次郎、寺山靖夫：頸動脈プラークを含めた全身血管病変の超音波診断 3D 超音波検査と心電図非同期 MR プラークイメージングによる頸動脈プラーク

ク性状の予測 病理標本との比較. 第 30 回日本脳神経超音波学会総会. 2011 年 7 月 8 日, 長崎

- ⑥ 鳴海新介, 佐々木真理, 大庭英樹, 森潔史, 小林正和, 工藤與亮, 小笠原邦昭, 人見次郎, 寺山靖夫: 心電図非同期 MR ブラークイメーシングによる頸動脈プラークの性状の予測—頸動脈超音波検査との比較. 第 29 回日本脳神経超音波学会総会. 2010 年 7 月 9 日, 岡山

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寺山 靖夫 (TERAYAMA YASUO)
岩手医科大学・医学部・教授
研究者番号: 70146596

(2) 研究分担者

人見 次郎 (HITOMI JIRO)
岩手医科大学・医学部・教授
研究者番号: 00218728
小笠原 邦昭 (OGASAWARA KUNIAKI)
岩手医科大学・医学部・教授
研究者番号: 00305989
佐々木 真理 (SASAKI MAKOTO)
岩手医科大学・医学部・教授
研究者番号: 80205864
水野 昌宣 (MIZUNO MASANORI)
岩手医科大学・医学部・助教
研究者番号: 70382603