

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：35303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22591600

研究課題名（和文） 血中酸化 LDL 値から頸動脈プラークの不安定性が推測できるか？

研究課題名（英文） evaluation of plaque vulnerability by plasma oxidized LDL

研究代表者

宇野 昌明 (UNO MASAOKI)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：90232884

研究成果の概要（和文）：

動脈狭窄症に対して、頸動脈内膜剥離術(CEA)、動脈ステント(CAS)施行症例の術前後に酸化 low density lipoprotein (LDL)を測定し、動脈エコー、Black blood MRI によるプラークの性状と比較検討した。結果：頸動脈狭窄症例で血行再建を施行した 92 症例に対して CEA を 49 手術 CAS を 47 手術を行ったが、酸化 DLL は術前、術後とも一定の値を示さず、プラークの病理所見との関連性を見いだせなかった。結論：頸動脈狭窄症に対する血中酸化 LDL の簡易測定ではプラークの病理組織、合併症出現率、再狭窄の頻度との関連性は見いだせなかった。

研究成果の概要（英文）：

The association between oxidized low-density lipoprotein (OxLDL) and vulnerability of carotid plaque is suspected but not established. We performed this study to determine whether plasma OxLDL is useful biomarker as a vulnerability of carotid plaque. Plasma OxLDL levels were determined in 49 CEA and 47 CAS patients. However, this study demonstrated no association between plasma OxLDL and vulnerability of carotid plaque.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
2012 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：頸動脈狭窄症 ・ 酸化 LDL ・ 頸動脈エコー

1. 研究開始当初の背景

頸動脈狭窄症はアテローム血栓性脳梗塞の原因として重要な病態である。近年本邦でも症例数は増加している。特に頸動脈プラークが病理学的に不安定な症例では脳梗塞が起りやすいとされている。このような病態では active なプラークから酸化 LDL を中心とする変性 LDL-cho が血中に放出され、かつフリーラジカルが多く産生されていると考えられる。

2. 研究の目的

酸化 LDL 測定は実験室内で、多くの時間と manpower が必要であり、一般臨床に用いるには限界があった。そこで今回は連携研究者の松浦が開発した酸化 LDL キット(酸化 LDL/ β 2GPI 複合体を測定)を用いてより簡便かつ実用的な測定を行い、その酸化ストレス状態が頸動脈プラークのエコーおよび、BB-MRI でのプラークの性状評価といかに関連し、かつ CEA で実際に摘出したプラークの病所的所見とを比較検討する。同時にプラークの不安定性に関与すると考えられる MMP-9 の測定も行う。また CEA やステント手術により酸化ストレスがどのように軽減するかも検証する。

3. 研究の方法

当院に入院した頸動脈狭窄症例で血行再建術(CEA/stent)を要すると考えられる症例を対象とする。

(1) 研究の具体的方法・解析方法

頸動脈狭窄が 70%以上の症例で、症候性および無症候性の患者を対象とする

(2) 頸動脈内膜剥離術は全身麻酔下に病巣側の頸動脈を切開し、プラークを摘出する。血管縫合は人工硬膜で血管形成を行う。ステント手術は局所麻酔下で保険収載されているステントとプロテクトデバイスを用いて行う。

(3) 評価内容は術前の術前合併症、NIHSS、血圧、血清生化学データ、術後 1 カ月、3 ヶ月、6 ヶ月の NIHSS、日常生活自立度(mRS、BI)、周術期イベントの有無、頸部エコー、頸部 MRA 上の 50%以上の再狭窄率を評価する。

(4) 摘出したプラークの病理標本を検討し、プラークを不安定(vulnerable)と安定(stable)プラークに分類する。

(5) 上記で得られた酸化 LDL、MMP-9 値の手術後の変動を分析する。

(6) 以上を総合的に判定し、術前の酸化 LDL 値がプラークの性状を予測でき、また術後の狭窄の再発と酸化 LDL 値が相関するかを検討

する。

4. 研究成果

(1) 頸動脈狭窄症例で血行再建を施行した 92 症例に対して頸動脈内膜剥離術 (CEA) を 49 手術、頸動脈ステント (CAS) を 47 手術行い、酸化 LDL を測定した。

(2) しかし酸化 DLL は術前、術後とも一定の値を示さず、プラークの病理所見との関連性を見いだせなかった。

(3) CEA49 例中 1 例、CAS47 症例中 1 例に手術後に合併症を来した。

(4) 長期経過観察中、CEA では再狭窄例はなく、CAS は 1 例のみ再狭窄を認めた。

(5) 再狭窄と術前の酸化 DLL 値、プラークの病理組織と関連性も認めなかった。

以上より頸動脈狭窄症に対する血中酸化 LDL の簡易測定ではプラークの病理組織、合併症出現率、再狭窄の頻度との関連性は見いだせなかった。

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 6 件)

- ① 兼松康久、里見淳一郎、西京子、松原俊二、宇野昌明、花岡真実、佐藤浩一、永

廣信治, Stroke in evolution を呈する急性期頸動脈狭窄症に対する血行再建術。脳卒中の外科, 査読有、41 巻、2013, 1-7

- ② Matsumoto 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. International Journal of stroke、査読有、7 巻 2012, 12

- ③ 宇野昌明, 頸動脈内膜剥離術: 上級編 -Patch angioplasty を用いた CEA- 脳神経外科速報, 査読なし、22 巻、2012、394-403

- ④ 宇野昌明、頸動脈内膜剥離術、脳外誌、査読有、21 巻、2012、943-948

- ⑤ 松本典子、木村和美、宇野昌明、西村広健、超音波検査による脳梗塞再発リスクの評価、脳と循環、査読なし、16 巻、2011、62-67

- ⑥ 宇野昌明、永廣信治、頸動脈内膜剥離術の適応と手術手技、脈管学、査読有、50 巻、2010、303-308

[学会発表] (計 6 件)

- ① 宇野昌明、頸動脈狭窄症に対する外科治

- 療：CEA の役割、第 42 回日本脳卒中の外科、2013 年 3 月 22 日、東京
- ② 宇野昌明、高齢者頸動脈狭窄症の血行再建術、第 26 回日本老年脳神経外科学会、2013 年 3 月 1 日、東京
- ③ 宇野昌明、松原俊二、木村和美、松本典子、頸動脈狭窄症に対する治療方法の選択-内科・外科の脳卒中チームとしての治療選択-、第 71 回日本脳神経外科学会総会。2012 年 10 月 17 日、大阪
- ④ 宇野昌明、ステップアップの手術手技頸動脈内膜剥離術、第 32 回日本脳神経外科コンgres総会、2012 年 5 月 10 日、横浜市
- ⑤ 宇野昌明、急性期 CEA の適応と問題点、第 10 回日本頸部脳血管治療学会、大阪市、2011 年 6 月 10 日
- ⑥ 宇野昌明、CEA の治療成績。ーハイリスクを除くー、第 9 回日本頸部脳血管治療学会、横浜市、2011 年 4 月 24 日
- [図書] (計 3 件)
- ① 宇野昌明、メディカ出版、3 手術のタイミング A 虚血症状出現後の手術時期。頸動脈内膜剥離術プラクティス、2013、57-61

- ② 宇野昌明、メディカ出版、4 CEA 手術の実際 3E パッチの使用:使用素材と手技。頸動脈内膜剥離術プラクティス、2013、184-190、
- ③ 宇野昌明、中外医学社、頸部頸動脈狭窄に対する治療適応と治療法の選択は?、EBM・脳神経外科疾患の治療 2011-2012、2010、68-73

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宇野 昌明 (UNO MASAOKI)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：90232884

(2) 研究分担者

松原 俊二 (MATSUBARA SHUNJI)

川崎医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60294675

松崎 和仁 (MATSUZAKI KAZUHITO)

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号：90363168

戸井 宏行 (TOI HIROYUKI)

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号：80551960

(3)連携研究者

松浦 栄次 (MATSUURA EIJI)

岡山大学・医歯（薬）学総合研究科・

教授

研究者番号：20181688