

機関番号：31201  
 研究種目：研究活動スタート支援  
 研究期間：2010～2011  
 課題番号：22890169  
 研究課題名（和文） 高コントラスト MRI カラーマップを用いた頸動脈プラーク性状の定量評価法の確立  
 研究課題名（英文） Quantitative Evaluation of Carotid Plaque Characteristics by using Color-Coded High-Contrast Magnetic Resonance Imaging  
 研究代表者  
 鳴海 新介（NARUMI SHINSUKE）  
 岩手医科大学・医学部・助教  
 研究者番号：20583644

研究成果の概要（和文）：独自に開発した高コントラストプラークイメージング法とカラーマップ解析ソフトウェアを用いて、頸動脈プラーク性状の高精度定量評価法の確立を試みた。本手法は、従来法に比し、線維・脂質・出血主体のプラークを高い感度・特異度で識別することができた。さらに、カラーマップ解析ソフトを併用することで、各プラーク成分の分布と比率を高精度に描出・算出することができ、薬剤投与による内部性状の変化を検出することができた。本手法によって頸動脈プラーク性状の高精度定量評価が可能となった。

研究成果の概要（英文）：We attempted to establish a quantitative method to characterize intraplaque components by using high-contrast plaque imaging technique and color-coded analysis software which we developed. This method can readily differentiate intraplaque components with excellent sensitivities and specificities as compared with other techniques, particularly when using the color-coded software; and can detect subtle changes in intraplaque composition during cilostazol therapy. This method thus is considered to be promising for accurate and quantitative assessment of intraplaque composition.

#### 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,230,000	369,000	1,599,000
2011 年度	940,000	282,000	1,222,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,170,000	651,000	2,821,000

#### 研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：(1)MRI (2)プラークイメージング (3)頸部頸動脈狭窄症 (4)頸動脈内膜剥離術 (5)シロスタゾール

#### 1. 研究開始当初の背景

頸部頸動脈狭窄症は脳梗塞や一過性脳虚血発作の一因であり、しばしば外科的治療の対象となる。治療方針決定には狭窄率が最も重要とされているが、近年では狭窄部の動脈硬化性粥腫(プラーク)の内部性状が注目されている。中でも、脂質や出血が主体の不安定プラークは脳卒中イベントや外科的治療の塞栓性合併症の危険因子と考えられている。その判定には超音波検査が広く行われてい

るが、客観性や識別能が劣るため、MR プラークイメージングが期待を集めている。

従来の MR プラークイメージングは、心電図同期併用 black-blood (BB)法を主軸とする複合的検査で、煩雑で長時間を要するにもかかわらず、プラーク性状判定能が不十分なことが問題視されている (Watanabe Y. *Neuroradiology* 2010; 52:253-274)。その原因として、血管拍動アーチファクト抑制のため用いている心電図同期法が繰返時間(repetition

time: TR)を不適切に規定し、プラーク性状判定能を低下させていることが予想される。

そこで我々は、心電図同期法の代わりに最近登場した self-navigated radial scan 法を用いることによって、TR を任意の最適値に固定可能なプラークイメージング撮像法を独自に考案した。本手法を用いて種々の TR 値の画像を撮像し、心電図同期法の値に比し最適値で良好なプラーク内コントラストが得られることを初めて明らかにした(Narumi S. *Neuroradiology* 2010; 52:285-290)。以上のことより、本手法を発展させることによって、頸動脈プラークの簡便かつ客観的な評価法を確立することが可能と考えた。

## 2. 研究の目的

本研究では、我々が考案した TR 最適化プラークイメージングの持つ優れたプラーク内コントラストを利用して、カラーマップ解析による簡便かつ客観的な判定法を確立し、その臨床的意義を明らかにする。

まず、我々が考案した手法が頸動脈内膜剥離術(CEA)の病理所見を正確に反映しうるかを明らかにするとともに、本手法の従来法に対する優位性を明らかにする。

さらに、上記で確立した最適手法とカットオフ値、および独自に開発したカラーマップ定量解析ソフトウェアを用いて、プラーク内の線維・脂質・出血成分を色分けして面積を自動算出し、病理標本と比較して本解析法の精度を検証するとともに、薬剤投与前後の変化を検出可能か検討する。

## 3. 研究の方法

(1) TR 最適化プラークイメージングによる頸動脈プラーク性状の識別能の検証

CEA 術前患者 40 名(男性 40 名、59-82 歳)を対象に、本学既設の 1.5T MRI (Echelon Vega, Hitachi)を用いて独自の self-navigated radial scan 併用 TR 最適化プラークイメージング法による 3 種類の画像 [T1 強調画像 (T1WI, TR/TE 500/12 ms), プロトン密度強調画像 (PDWI, 3000/12), T2 強調画像 (T2WI, 3000/80)] を撮像した。

画像解析 workstation (Exavision, Ziosoft)上で、最大狭窄部におけるプラークの同側胸鎖乳突筋に対する相対信号強度を算出した。

CEA で得られた標本から MRI と同一断面の病理組織標本(HE 染色、Masson trichrome 染色、anti-glycophorin A 染色)を作製し、画像処理ソフトウェア(ImageJ, NIH)を用いて、線維・脂質・出血成分のプラーク全面積に対する比率を算出し、主成分を特定した。

3 種類の画像における異なるプラーク主成分間の相対信号強度の差異を検討するとともに、ROC 解析でその識別能(感度・特異度)を求めた。

(2) TR 最適化プラークイメージングと従来の手法のプラーク性状識別能の相互検証

CEA 術前患者 31 名(男性 30 名、女性 1 名、54-80 歳)を対象に、本学既設の 1.5T MRI を用い、a) 独自の TR 最適化 T1WI (TR/TE 500/12), b) 心電図同期 BB T1WI (TR/TE 800-1250/12), c) MPRAGE (TR/TI/TE 1500/660/5), d) 3D-TOF MRA (TR/TE/FA 35/4.4/30)を撮像した。

(1)と同様に最大狭窄部におけるプラークの同側胸鎖乳突筋に対する相対信号強度を算出し、病理組織標本上でプラークの主成分を決定した。

4 種類の撮像法における異なるプラーク主成分間の相対信号強度の差異を検討するとともに、その識別能を検討した。

(3) プラークカラーマップ定量解析法による頸動脈プラーク性状の識別能の検証

(1)の患者を対象に、画像解析 workstation 上の独自開発のカラーマップ定量解析ソフトウェア(PlaqueViewer)と(1)で求めたカットオフ値を用い、同側胸鎖乳突筋に対するプラークの相対信号強度によって色分けされたプラークカラーマップを作成し、線維・脂質・出血成分の面積比率を自動算出した。

各成分の面積比率と病理組織標本の面積比率との相関および一致率を検討した(図 1)。

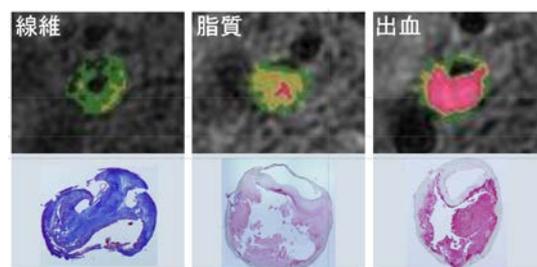


図1. 頸動脈プラークの定量カラーマップ

(右頸動脈狭窄症、61歳男性、線維成分を緑、脂質成分を黄、出血成分を赤で表示)

カラーマップの所見は病理所見と良く一致している。

(4) プラークカラーマップ定量解析法による薬剤のプラーク性状に対する影響の評価

抗血小板薬(シロスタゾール)投与予定の頸動脈狭窄患者16名(男性12名、女性4名、56-79歳)を対象に、(1)と同一プロトコルの MRプラークイメージングを、投与前および投与6か月後に撮像し、カラーマップ定量解析ソフトウェアで各成分の変化の有無を検討した。

#### 4. 研究成果

##### (1) TR 最適化プラークイメージングによる頸動脈プラーク性状の識別能の検証

TR 最適化 T1WI では、線維主体のプラークは筋と等信号、脂質主体のプラークは軽度高信号、出血主体のプラークは高信号を呈し、異なる成分間の信号強度の重複は少なく、プラーク性状の識別が可能だった。ROC 解析では、線維性プラークとそれ以外、出血性プラークとそれ以外の識別能は、感度・特異度 96%・100%(カットオフ値 1.17)、90%・100%(カットオフ値 1.55)だった。PDWI では T1WI と同様の傾向を認めたが、信号強度の重複が大きかった。T2WI では、脂質性プラークが高信号を呈する傾向を認めた(AJNR in press)。

##### (2) TR 最適化プラークイメージングと従来の手法のプラーク性状識別能の相互検証

TR 最適化 T1WI では他の手法に比しプラーク性状の識別能が良好だった(線維/脂質  $p=0.004$ , 線維/出血  $p=0.001$ , 脂質/出血  $p<0.001$ )。心電図同期 BB T1WI, MPRAGE, 3D-TOF MRA では、線維成分と脂質成分間の信号強度の重複が多くみられ、両者の識別は困難であった(線維/脂質  $p=0.329$ , 0.082, 0.126) (Neuroradiology 2012)。

##### (3) プラークカラーマップ定量解析法による頸動脈プラーク性状の識別能の検証

カラーマップ上の線維・脂質・出血成分の面積比率は、病理標本上の面積比率とよく相関しており( $r=0.92, 0.79, 0.92$ )、高い一致率を示した(ICC=0.91, 0.67, 0.89) (図 2)。(論文作成中)。

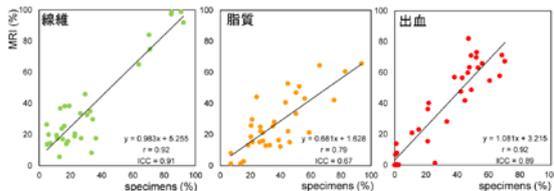


図2. 定量カラーマップと病理標本における各プラーク成分の面積比率

カラーマップ上の線維・脂質・出血成分の面積比率は、病理標本上の面積比率とよく相関している。

##### (4) プラークカラーマップ定量解析法による薬剤のプラーク性状に対する影響の評価

プラーク体積縮小例において、プラークの相対信号強度は低下する傾向がみられた(1.13→1.04,  $p=0.02$ )。また、線維成分が増加し(68.6%→79.4%,  $p=0.02$ )、脂質・出血成分が減少する傾向(脂質: 24.9%→20.5%,  $p=0.12$ ; 出血: 1.0%→0.0%,  $p=0.04$ )を認めた(Neuroradiology 2012)。

今回確立した手法は、頸動脈プラークの内部性状を定量的かつ高精度に評価可能であり、外科治療における脳卒中イベントのリスク評価や薬剤治療の効果判定の指標として有望と考えられる。今後は、本手法の術中合併症予測能や薬効判定能を前向き研究にて検証していく予定である。また、更なる精度と再現性の向上のため、3次元高コントラスト撮像法を開発し、臨床応用していく予定である。

#### 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 3 件)

- ① Yamaguchi M, Sasaki M, Ohba H, Mori K, Narumi S, et al. Quantitative assessment of changes in carotid plaques during cilostazol administration using three-dimensional ultrasonography and non-gated magnetic resonance plaque imaging Neuroradiology 2012 査読あり, published online
- ② Saito A, Sasaki M, Ogasawara K, Kobayashi M, Hitomi J, Narumi S, et al. Carotid plaque signal differences among four kinds of T1-weighted magnetic resonance imaging techniques: a histopathological correlation study Neuroradiology 2012 査読あり, published online
- ③ Narumi S, Sasaki M, Ohba H, et al. Prediction of carotid plaque characteristics using non-gated magnetic resonance imaging: correlation with endarterectomy specimens. AJNR 2012 査読あり (in press)

[学会発表] (計 8 件)

- ・平成 22 年度
- ① 鳴海新介, 他. MR プラークイメージングの撮像条件の最適化—プラーク性状判定能の改善に向けて— 第 35 回日本脳卒中学会 H22/4/16 盛岡
- ② Narumi S, et al. Prediction of carotid plaque characteristics by using non-gated magnetic resonance plaque imaging with self-navigated radial-scan technique: correlation with histology of endarterectomy specimens. European Stroke Conference 2010 26 May, 2010 Barcelona
- ③ 鳴海新介, 他. 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 H22/7/9 岡山
- ④ 鳴海新介, 他. 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の性

状の予測－頸動脈超音波検査との比較－  
第 38 回日本磁気共鳴医学会 H22/10/1  
筑波

・平成 23 年度

- ① Narumi S, et al. Prediction of carotid plaque characteristics by using non-gated magnetic resonance imaging: correlation with endarterectomy specimens. European Stroke Conference 2011 25 May, 2011 Hamburg
- ② 鳴海新介, 他. 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性状の予測－頸動脈超音波検査との比較－第 30 回日本脳神経超音波学会 H23/7/8 長崎
- ③ 鳴海新介, 他. 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性状の予測－頸動脈超音波検査との比較－第 36 回日本脳卒中学会 H23/7/31 京都
- ④ 鳴海新介, 他. 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性状の予測：病理標本との比較 第39回日本磁気共鳴医学会 H23/9/29 小倉

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等：なし

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

鳴海 新介 (NARUMI SHINSUKE)

岩手医科大学医学部

神経内科・老年科助教

研究者番号：20583644

### (2)研究分担者

なし

### (3)連携研究者

なし