

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23791385

研究課題名(和文) 3テスラMRIを用いた、日本人のハイリスク頸動脈プラーク性状の解明

研究課題名(英文) Carotid plaque characteristics in Japanese population using 3-Tesla MRI

研究代表者

大田 英揮(Ota, Hideki)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：40586905

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の主目的は、日本人の頸部頸動脈動脈硬化性病変(頸動脈プラーク)の特徴を3テスラMRIを用いて明らかにすることであった。

日本人と米国人の頸動脈プラーク性状を比較したところ、特定の患者群においてプラーク性状が異なる可能性が示唆された。また、日本人においても、脳虚血性疾患の原因と考えられた頸動脈プラークと、無症状のプラークと比較すると、前者のプラークの方が、有意にハイリスクプラークであることが分かった。

以上から、3テスラMRIを用いた、日本人における頸動脈プラークの評価は可能であり、症状と関連するプラーク性状の特徴を把握することができた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this prospective study was to explore carotid plaque characteristics of Japanese population using 3-Tesla MRI.

Carotid plaque characteristics in a specific atherosclerotic population appeared different between Japanese (Asian) and Caucasian Americans. In Japanese population, symptomatic carotids had high-risk plaque features more frequently than asymptomatic carotids.

This study indicated that evaluation of Japanese carotid plaque characteristics using 3-Tesla MRI is feasible; it also demonstrated association of high-risk plaque characteristics with cerebrovascular ischemic events.

研究分野：画像診断学

キーワード：動脈硬化 MRI 頸動脈

1. 研究開始当初の背景

欧米の大規模臨床試験の結果から、頸動脈動脈硬化性病変と脳卒中については、頸動脈狭窄病変と症状との関連性が高いと考えられている。しかし、近年の病理学的研究結果から、脆弱な動脈硬化性ハイリスクプラークの破綻と、ひき続いて生じる血栓形成が、虚血性イベントの原因の一つとして注目されてきており、ハイリスクプラークを同定し、プラーク破綻の機序を明らかにすることが重要になっている。ハイリスクプラークにはいくつかのタイプがあり、病理学的研究から(1)血栓源となりうる脂質コアと血管内腔の間に介在する線維性被膜の菲薄化、(2)プラーク内出血、(3)血管内腔に突出するような石灰化結節、等が挙げられている(参考文献 1)。

頸部頸動脈動脈硬化病変を評価するための画像診断法としては、簡便さから超音波検査が広く普及している。しかし、超音波検査はMRI検査ほどの組織性状を描出することは困難であること、術者に依存する検査であること、日本人の頸動脈分岐部には位置が高く描出困難例があること等の限界がある。一方、低侵襲的な画像診断法であるMRIは、空間分解能・組織分解能に優れた画像を撮像できるため、血管壁内のプラーク性状を評価することが可能である。

過去の *in vivo* MRI を用いた頸動脈プラークにおける欧米の研究によると、将来の脳虚血性イベントとの関連するプラークにはいくつかの特徴があったと報告されている。具体的には、プラーク内出血、菲薄化/破綻した線維性被膜、大きな lipid-rich/necrotic core などが、将来のイベントと関連していた(参考文献 2,3)このように、欧米ではプラークの各要素の評価と臨床的意義の関連について研究が行われている。

一方、動脈硬化性病変の進展には人種差が存在する可能性がある(参考文献 4)。我が国

では脳卒中ガイドラインを含め、現在の日常診療方針には欧米の研究結果が多く採用されているが、国内の症例を対象にしてハイリスクの頸動脈プラークの特徴を明らかにすることは、我々の日常診療に非常に重要な知見となりうる。

2. 研究の目的

本研究の主目的は、日本人の頸部頸動脈動脈硬化性病変の特徴を、3テスラ MRI を用いて明らかにすることである。具体的には、(1)日本人と米国人(Caucasian)の頸動脈プラークを比較し、プラークの特徴に人種間の差があるか検討すること、(2)日本人の症候性プラークと無症候性プラークを比較し症候性プラークの特徴を明らかにすること、(3)日本人の頸動脈狭窄病変症例のプラークを撮像後、追跡調査を行い、将来イベントを生じる頸動脈プラークの特徴を明らかにすることにより、主目的を検討していく。

3. 研究の方法

本研究では、日本人対象患者の頸動脈 MRI 撮像を東北大学にて行う。また、米国人症例は、ミシガン州立大学放射線科にて Kevin DeMarco(研究協力者)が撮像する。

本研究では、スクリーニングの超音波検査にて 50%以上の狭窄を有する症例を対象とし、ペースメーカー留置例などの MRI 禁忌症例、同意を得られなかった症例は除外する。症例群には、無症候性の群と、頸動脈プラークからの血栓塞栓性の脳虚血イベントが、MRI 撮像時の直近 4 ヶ月以内に認められたと考えられる症候性の群を含む。症候性の群については、心房細動などその他の塞栓性イベントが疑われる症例を除外する。動脈硬化性病変のリスクファクターとなりうる患者背景情報(年齢、性別、BMI、高脂血症、高血圧、喫煙歴、糖尿病、合併する冠動脈疾患、末梢動脈疾患の有無、服用薬剤)も、患者情報を

匿名化した上で収集する。プラーク評価用のシーケンスとして、3D TOF、T1 強調像、T2 強調像、MPRAGE、ガドリニウム造影 T1 強調像を撮像する（ただし、腎機能低下症例では造影剤を使用しない）。画像データは、患者情報、施設情報、日付について匿名化し、画像解析時のバイアスを取り除く。プラーク性状について専用ソフト (Plaque View; Vulnerable Plaque Diagnostics 社, シアトル) を用いて画像解析を行う。プラーク性状の評価には、過去に報告されている診断基準 (参考文献 5-7) を用いる。

蓄積されたデータに基づいて統計解析を行い、「日本人と米国人の頸動脈プラークの人種差」「日本人の頸部頸動脈における症候性プラークと無症候性プラークの特徴」を明らかにする。研究期間の後期では、脳虚血イベントの有無について追跡調査し、「将来のイベントの予測因子となる頸動脈プラークの特徴」を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 日本人と米国人 (Caucasian) の頸動脈プラークの比較。

日本人と米国人の頸動脈プラーク性状が、特定の患者群において異なる可能性が示唆された。具体的には、冠動脈疾患を有する群における無症候性頸動脈狭窄病変 (超音波検査で 50% 以上の頸動脈狭窄) を比較した (日本 22 人, 米国人 32 人)。日本人の方が米国人と比較して、ハイリスクプラークを有する頻度が有意に高く (調整オッズ比 6.3, 95% 信頼区間 1.6, 25.7), % 脂質コア (脂質コア体積/壁体積*100) も有意に大きかった (16.5% vs. 6.5%, $p=0.04$)

(2) 日本人の症候性プラークと無症候性プラークの比較。

症候性プラークの性状: 日本人の症候性患者 40 例と無症候性患者 20 例のプラーク性状を比較した。症候性患者群では、プラーク内

出血/線維性被膜破綻/石灰化結節 (ハイリスクプラーク) を有する頻度が、対側より有意に高いことが分かった (オッズ比 = 4.8, 95% 信頼区間, 1.2, 19.3)。また、症候性プラークを有する 40 例について、症候性プラークを有する頸動脈と、対側頸動脈について、プラーク性状を比較した。症候性プラークを有する頸動脈では、プラーク内出血/線維性被膜破綻 (ハイリスクプラーク) を有する頻度が対側より有意に高かった (オッズ比 = 4.8, 95% 信頼区間, 1.2, 19.3)。

(3) 将来イベントを生じる頸動脈プラークの日本人における特徴。

無症候性プラークを有する症例の追跡調査を行ったが、追跡期間中に新たな脳虚血イベントを生じた症例はいなかった。本追跡調査については、引き続き行って行く予定である。

また、頸動脈プラークの評価法として、研究協力者の田村元と共に、探索的な MRI シーケンスを考案し、頸動脈内膜剥離術後標本との対比を行った。MRI の T1 値と ADC 値である程度のプラーク性状評価ができる可能性が示唆された。

<参考文献>

1. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. J Am Coll Cardiol. 2006 Apr 18;47(8 Suppl):C13-8.
2. Takaya N, Yuan C, Chu B, Saam T, Underhill H, Cai J, et al. Association Between Carotid Plaque Characteristics and Subsequent Ischemic Cerebrovascular Events: A Prospective Assessment With MRI--Initial Results. Stroke. 2006 Feb 2;37(3):818-23.
3. Singh N, Moody AR, Gladstone DJ, Leung G, Ravikumar R, Zhan J, et al. Moderate

- Carotid Artery Stenosis: MR Imaging-depicted Intraplaque Hemorrhage Predicts Risk of Cerebrovascular Ischemic Events in Asymptomatic Men. *Radiology*. 2009 Jun 9;252:502-8.
4. Saam T, Cai JM, Cai YQ, An NY, Kampschulte A, Xu D, et al. Carotid plaque composition differs between ethno-racial groups: an MRI pilot study comparing mainland Chinese and American Caucasian patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Mar;25(3):611-6.
 5. Saam T, Ferguson MS, Yarnykh VL, Takaya N, Xu D, Polissar NL, et al. Quantitative evaluation of carotid plaque composition by in vivo MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Jan;25(1):234-9.
 6. Cai J, Hatsukami TS, Ferguson MS, Kerwin WS, Saam T, Chu B, et al. In vivo quantitative measurement of intact fibrous cap and lipid-rich necrotic core size in atherosclerotic carotid plaque: comparison of high-resolution, contrast-enhanced magnetic resonance imaging and histology. *Circulation*. 2005 Nov 29;112(22):3437-44.
 7. Ota H, Yarnykh VL, Ferguson MS, Underhill HR, Demarco JK, Zhu DC, et al. Carotid intraplaque hemorrhage imaging at 3.0-T MR imaging: comparison of the diagnostic performance of three T1-weighted sequences. *Radiology*. 2010 Feb;254(2):551-63.
- 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 2件)
1. 大田英揮 [特集:正常と異常の境界:初期病変を画像診断でとらえる] 動脈硬化の画像診断 - 頸部頸動脈病変を中心にして - 臨床画像 2013年9月号 (29巻9号) 査読無
 2. 大田英揮 [特集:動脈硬化と画像診断] MRIによるプラークイメージング 臨床放射線 2013年07月号(58巻07号) 査読無
- [学会発表](計 5件)
- 1) 田村元, 大田英揮, 永坂竜男, 梶田公博, 小原真. 頸動脈プラークイメージングにおける 3D-MPRAGE を用いた縦緩和時間 (T1) の推定.(第 42 回日本磁気共鳴学会 2014/9/18-20, ホテルグランヴィア京都 (京都市))
 - 2) Hideki Ota, Mika Watanabe, Tatsuo Nagasaka, Makoto Obara, Hajime Tamura. Longitudinal Relaxation Time and Apparent Diffusion Coefficient in Human Carotid Plaque at 3T: Phantom Validation and Histological Comparison. 22nd International Society of Magnetic Resonance in Medicine. Milan (Italy). 10-16 May, 2014
 - 3) Hideki Ota, J Kevin DeMarco, Minako Wakayama, David C Zhu, Kei Takase, Shoki Takahashi. Comparison of Carotid Plaque Characteristics Between Japanese and Midwest American Caucasian Patients with Coronary Artery Disease: A 3.0T MRI Study. 21st International Society of Magnetic Resonance in Medicine. Salt Lake City

- (USA). 20-26 April, 2013
- 4) J. Kevin DeMarco, Hideki Ota, David Zhu, William Kervin, Chun Yuan. 3D Inversion Recovery Fast Spoiled Gradient Recall (IR-FSPGR) and TOF MRA with Morphology Enhanced Probabilistic Plaque Segmentation (MEPPS) Predicts the Size of Lipid-Rich Necrotic Core of Carotid Plaque. 21st International Society of Magnetic Resonance in Medicine. Salt Lake City (USA). 20-26 April, 2013
 - 5) Hideki Ota, J Kevin, Demarco, Minako Oikawa, Zhu C David, Kei Takase, Shoki Takahashi. Difference of Carotid Plaque Characteristics between Japanese and Mid-west American Patients with Coronary Artery Stenosis. 24th Annual International Conference on Magnetic Resonance Angiography. Utrecht (Netherland). Sep19-21, 2012
<招待講演>
 - 1) Hideki Ota. Clinical Application of Carotid Plaque Imaging. (The 2nd Japanese-Korean Joint Meeting of MR Angiography, May 23, 2015, Seoul (Korea)).
 - 2) 大田英揮 Carotid Plaque MR imaging: a Window for Treatment of Atherosclerosis (第 79 回日本循環器学会学術集会, モーニングレクチャー 2015/4/24-26, 大阪府立国際会議場 (大阪市))
 - 3) 大田英揮 体幹部、末梢領域の血管イメージング:基本から最新技術まで (第 77 回 札幌 MRI 画像研究会, 2014/12/12, 第一三共株式会社札幌支店会議室 (札幌市))
 - 4) 大田英揮 症例から学ぶ体幹部・末梢動脈の MRA 撮像法と画像診断 (群馬 MRI 研

- 究会, 2014/10/3, 群馬大学附属病院臨床大講堂 (前橋市))
- 6) 大田英揮 MRI を用いた頸動脈プラークイメージング (第 4 回 Advanced CT/MRI 研究会, 2014/6/14, 15, 軽井沢プリンスホテルウェスト (長野県北佐久郡軽井沢町))
 - 7) 大田英揮 頸動脈プラーク MRI の臨床応用 (第 35 回 松山脳神経外科会 特別講演会, 2014/4/25, 大和屋本店 (松山市))
 - 8) 大田英揮 Vessel wall imaging の臨床応用 (教育講演, 日本磁気共鳴医学会 2013/8/20-22, アスティ徳島 (徳島市))

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大田 英揮 (Ota, Hideki)
東北大学 大学病院 助教
研究者番号: 4 0 5 8 6 9 0 5

(2) 研究協力者

J. Kevin DeMarco (J. Kevin DeMarco)
田村 元 (Tamura, Hajime)
板橋 亮 (Itabashi, Ryo)