

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861122

研究課題名(和文) 三次元高精細MRIによる頸動脈プラーク内部性状の自動解析法の確立

研究課題名(英文) Carotid Plaque Characterization using 3-Dimensional T1-Weighted Magnetic Resonance Imaging with Histopathological Validation: A Comparison with 2-Dimensional Technique

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：頸動脈内膜剥離術の術前の患者34名に、1.5T MRIを用いて頸動脈の3D-FSE T1WIと2D-SE T1WIを撮像し、胸鎖乳突筋に対するプラーク相対信号強度(CR)を算出した。病理所見をmodified AHA分類に準じて分類し、それぞれの画像でCR値を病理所見と比較した。3D-FSE、2D-SE T1WIともに、type VII、VIIIのプラークは筋と等信号、type IV-Vは軽度高信号、type VIは高信号を呈した。特に3D-FSE T1WIにおいて、不安定プラーク(type IV-V、VI)を識別する際の感度・特異度はともに100%と良好であり、有望な手法と考えられた。

研究成果の概要(英文)：We examined 34 patients with carotid stenosis, who underwent carotid endarterectomy, using 1.5T scanners, and obtained 3D-FSE T1WI and 2-dimensional (2D) spin-echo T1WI scans. We calculated the contrast ratios (CRs) for the plaques and the adjacent muscles, and compared these findings with the pathological classifications. Carotid plaques were histologically classified as type VII, VIII, IV-V, or VI. Using 3D-FSE T1WI, CRs for each classification ranged 0.94-0.97 (median, 0.95), 0.95-1.29 (1.10), 1.33-1.54 (1.42), and 1.53-2.12 (1.80), respectively. Using the 2D imaging, CRs for each classification were 0.79-1.02 (0.90), 0.88-1.19 (1.01), 1.17-1.46 (1.23), and 1.55-2.51 (2.07), respectively. Results were significantly different between the 4 groups ($p < 0.001$). Sensitivity and specificity for discriminating vulnerable plaques (IV-VI) from stable plaques (VII, VIII) were both 100% for the 3D technique.

研究分野：神経内科

キーワード：頸動脈MRI 頸動脈プラーク

1. 研究開始当初の背景

頸部頸動脈狭窄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、近年では動脈硬化性粥腫(プラーク)の内部性状が重要視されている。プラークは主に石灰化、線維、脂質、出血成分から構成されるが、脂質や出血が主体で線維性被膜の薄い不安定プラークは脳卒中イベントや外科治療の塞栓性合併症の危険因子と考えられており、正確な画像診断法の確立が求められている。

プラーク性状の判定には超音波検査が広く用いられてきたが、その診断精度は不十分であり、MRIによるプラークイメージングが期待を集めている。しかしながら、現在のMRプラークイメージングは、装置や施設によって撮像法や評価方法が異なっていることが問題視されており、代表的撮像法である心電同期 black blood (BB)法や magnetization prepared rapid acquisition with gradient echo (MP-RAGE)法のコントラストが不十分であることも指摘されている。

最近我々は、radial scanによる体動補正法を併用した高コントラスト spin-echo (SE) T1強調プラークイメージング法を独自に考案し、従来の撮像法と比し高いプラーク性状識別能を有することを明らかにしてきた(Saito A, et al. Neuroradiology 2012; Narumi, et al. AJNR 2013)。さらに、自動解析ソフトを開発し、カラーマップや成分比率定量値が病理学的所見と良好に反映することを明らかにし(Narumi S, et al. AJNR 2014)、薬効のサロゲート指標としても使用可能であることを示してきた(Yamaguchi M, et al. Neuroradiology 2012)。

しかし、本手法は二次元撮像法であるため、撮像方向の制限や部分容積効果による影響などが精度や再現性の向上の足枷となっており、次世代型の3次元検査法への進化が必要と考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、3 Tesla MRI 3D-FSE-T1 強調画像による高分解能高コントラストイメージング手法を開発し、頸動脈内膜剥離術の術前患者を対象に、本手法による撮像と独自の3D解析ソフトによる自動解析を行って病理学的所見を比較検討することで、プラーク内部性状の正確な予測法を確立する。

3. 研究の方法

2012年7月から2013年12月までの期間に頸動脈内膜剥離術を予定された患者34名(58-79歳、平均70.4歳、症候性26名)に、1.5 Tesla MRI (Signa HDxt, GE)を用いて頸動脈の3D-FSE T1 強調画像(TR/TE: 500/18.3 ms、矢状断を1mm厚の水平断に再構成)と2D-SE T1 強調画像(TR/TE: 500/12 ms、体動補正法として self-navigated radial scan を併用)を撮像し、

同側の胸鎖乳突筋に対するプラーク相対信号強度(CR)を算出した。

頸動脈内膜剥離術によって得られた切除片をホルマリン固定後、MRIの断面に合わせて水平方向に切断した。パラフィン固定後、7µmの薄片を作製し、hematoxylin-eosin 染色、Masson-trichrome 染色、Anti-glycophorin A 染色を施行し、病理所見を modified AHA classification (図1)に準じて分類し、それぞれの画像におけるCR値を病理所見と比較した。

Type ^a	Description
I-II	Near-normal wall thickness without calcification
III	Diffuse intimal thickening or small eccentric plaque without calcification
IV-V	Lipid-rich or necrotic core surrounded by fibrous tissue with possible calcification
VI	Complex plaque with possible surface defect, hemorrhage, or thrombus
VII	Calcified lesion
VIII	Fibrotic plaque without a lipid core and with possible small calcifications

^a Modified American Heart Association classification.

図1. modified AHA classification

4. 研究成果

MRIから手術までの期間が3か月以上あった3名を除外し、31名(58-79歳、平均70.8歳)が解析対象となった。手術中の虚血性合併症は、type VIプラークの2名に認められた。modified AHA classificationにより頸動脈プラークはtype VII(石灰化、n=2)、VIII(線維、n=9)、IV-V(脂質/壊死、n=6)、VI(出血、n=14)に分類された。3D-FSE T1 強調画像では、type VII、VIIIに分類されたプラークは筋と等信号(0.94-0.97、0.95-1.29)、type IV-Vは軽度高信号(1.33-1.54)、type VIは高信号(1.53-2.12)を呈した(p<0.001、Kruskal-Wallis test)(図2、3)。2D-SE T1 強調画像においても、type VII、VIIIは筋と等信号(0.79-1.02、0.88-1.19)、type IV-Vは軽度高信号(1.17-1.46)、type VIは高信号(1.55-2.51)を呈した(p<0.001、Kruskal-Wallis test)(図2、3)。

3D-FSE T1 強調画像と2D-SE T1 強調画像間におけるCRの差異に関しては、type IV-Vのプラークは、3D-FSE T1 強調画像では2D-SE T1 強調画像と比較し、有意に高信号を呈していた(p<0.028、Wilcoxon signed rank test)。一方、type VIのプラークは、2D-SE T1 強調画像は3D-FSE T1 強調画像と比較し、有意に高信号を呈していた(p<0.013、Wilcoxon signed rank test)。

また、症候性の患者のCRは無症候性の患者のCRと比較し、3D-FSE T1 強調画像(症候性:0.94-2.12、中央値1.54、無症候性:0.95-1.33、中央値1.17、p<0.004、Mann-Whitney test)、2D-SE T1 強調画像(症候性:0.79-2.51、中央値1.56、無症候性:1.01-1.17、中央値1.11、p<0.023、Mann-Whitney test)の両方において有意に高かった。

ROC解析において、不安定プラーク(type IV-V、VI)と安定プラーク(type VII、VIII)を識別する際の感度・特異度は、3D-FSE T1 強調画像ではともに100%(カットオフ値1.30)、

2D-SE T1 強調画像ではそれぞれ 100%、91%であった(カットオフ値 1.17)。また、出血性プラーク(type VI)とそれ以外のプラーク(type VII、VIII、IV-V)を識別する際の感度・特異度は、3D-FSE T1 強調画像ではそれぞれ 100%、94% (カットオフ値 1.52)、2D-SE T1 強調画像ではともに 100%であった(カットオフ値 1.55)。

本研究において、3D-FSE T1 強調画像は優れたプラーク性状識別能を有した。特に不安定プラークを安定プラークと識別する際の感度・特異度はともに 100%と良好であり、2D-SE T1 強調画像と比較し、type IV-V プラークの CR が有意に高かった。これは、最適な TR 設定に加えて、3D 撮像法での T1 回復遅延が脂質の信号強度を上昇させ、線維成分との差異が明瞭となったことが原因と考えられた。これに対して、3D-FSE T1 強調画像における type VI プラークの CR は、2D-SE T1 強調画像に比較し有意に低く、結果として、3D-FSE T1 強調画像で type VI のプラークを識別する際の感度・特異度が低かった。これは 3D 撮像法における実効 TE の延長による T2 コントラストの混入が原因と考えられた。

本研究の結果から 3D-FSE T1 強調画像のプラーク性状識別能は、従来の 2D-SE T1 強調画像に劣らず良好であり、今後の MR プラークイメージングの手法として有望と思われる。

今後の課題としては、3D 撮像法においても使用可能なカラーマップ表示による自動解析ソフトウェアの開発と、その精度の検証があげられる。また、この自動解析ソフトウェアを用い、薬剤などによるプラーク内成分の変化を 3 次元的に定量可能かどうか検討していく必要がある。

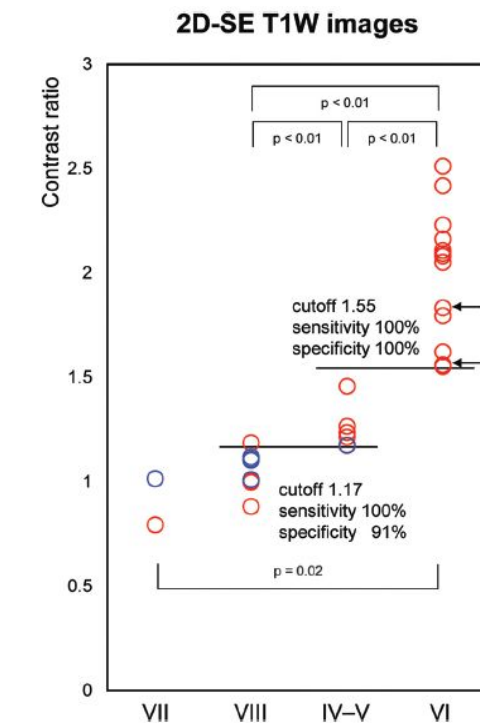
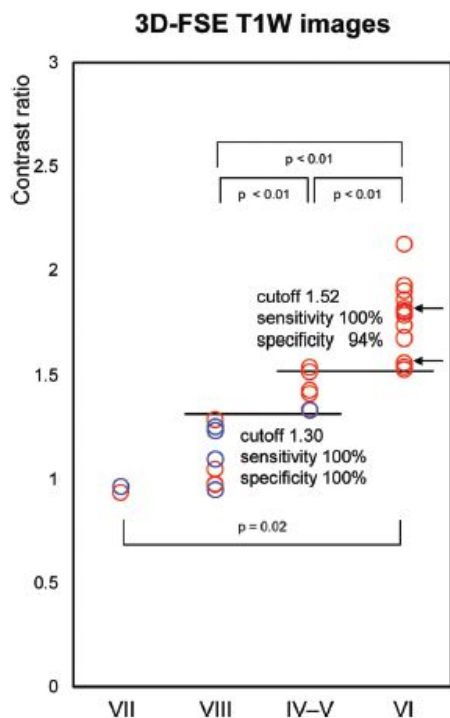


図2. 3D-FSE T1 強調画像と 2D-SE T1 強調画像における異なる成分の CR の分布

両撮像法ともに、type VII、VIII は筋と等信号、type IV-V は軽度高信号、type VI は明らかな高信号を呈している。3D-FSE における Type IV-V の CR は、2D-SE と比較し、有意に高い。赤い丸は症候性プラーク、青い丸は無症候性プラークを示している。また、矢印は術中の虚血性合併症を認めた症例を示している。

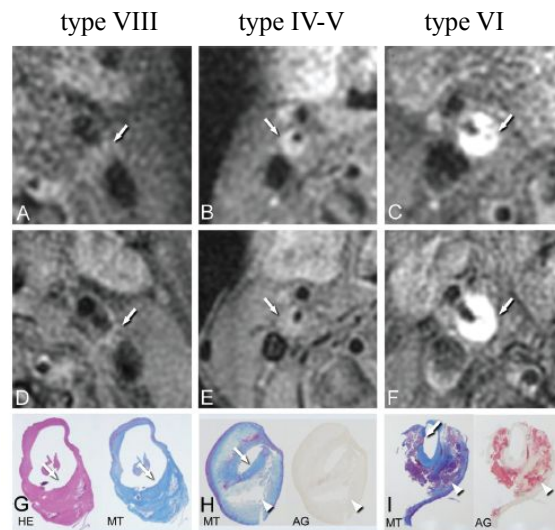


図3. 3D-FSE T1 強調画像、2D-SE T1 強調画像における実際の MRI と病理標本

A-C : 3D-FSE T1 強調画像、D-F : 2D-SE T1 強調画像、G-I : 病理標本 (HE : hematoxylin-eosin 染色、MT : Masson trichrome 染色、AG : anti-Glycophorin-A 染色)

MRI 所見は病理所見をよく反映していることがわかる。

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 1 件)

・ S. Narumi, M. Sasaki, T. Natori, M.Y. Oura, K. Ogasawara, M. Kobayashi, Y. Sato, Y. Ogasawara, J. Hitomi, Y. Terayama. Carotid Plaque Characterization Using 3D T1-Weighted MR Imaging with Histopathologic Validation: A Comparison with 2D Technique. American journal of neuroradiology 2015;36:751-6 DOI:10.3174/ajnr.A4197

〔学会発表〕(計 3 件)

・ S. Narumi, M. Sasaki, T. Natori, K. Ogasawara, M. Kobayashi, J. Hitomi, Y. Terayama. Prediction of Carotid Plaque Characteristics Using 3-dimensional T1-weighted Magnetic Resonance Plaque Imaging: Correlation with Histological Findings of Carotid Endarterectomy Specimens. European Stroke Conference 2014, Nice, France, 7 May, 2014

・ 鳴海新介、佐々木真理、名取達徳、大浦真央、小笠原邦昭、小林正和、佐藤由衣子、小笠原靖、人見次郎、寺山靖夫 3D T1 強調 MR 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 第 40 回 日本脳卒中学会総会 2015 年 3 月 27 日 広島グリーンアリーナ

・ 鳴海新介、佐々木真理、名取達徳、大浦真央、小笠原邦昭、小林正和、佐藤由衣子、小笠原靖、人見次郎、寺山靖夫 3D T1 強調 MR 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 第 37 回 東北脳血管障害研究会 2014 年 12 月 6 日 江陽グランドホテル

〔図書〕(計 0 件)

なし。

〔産業財産権〕(計 0 件)

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