

氏 名・(本籍)	たけもと こういちろう 竹 本 光一郎 (大分県)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
報 告 番 号	乙第 1568 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当 (論文博士)
学 位 論 文 題 目	Quantitative evaluation using the plaque/muscle ratio index panels predicts plaque type and risk of embolism in patients undergoing carotid artery stenting (頰動脈プラーク診断における MR プラークイメージの有用性 - プラーク / 筋信号比係数表はプラークの病理診断およびステント治療のリスク評価に繋がるか -)
論 文 審 査 委 員	(主 査) 福岡大学 教 授 井 上 亨 (副 査) 福岡大学 教 授 桑 原 康 雄 福岡大学 教 授 坪 井 義 夫 福岡大学 准教授 相 川 博

内 容 の 要 旨

【目的】

頰部内頰動脈のアテローム硬化性狭窄は脳梗塞の主な原因の一つであり、内科治療抵抗性の症候性病変あるいは高度狭窄・不安定病変に対しては脳梗塞発症予防に血行再建術が選択される。エコーや MRI を用いたプラーク性状診断は血行再建術の適応評価および治療選択 (内膜剥離術・ステント留置術) に重要であり、特にステント治療において不安定プラークは最も注意すべきリスク因子である。MRI プラークイメージングは頰動脈プラークを高コントラストに描出する撮影法であるが、このプラーク信号 (T1 強調画像での高信号) と病理学的不安定プラーク (Histologically unstable plaque ; 以下 HUP) ならびにステント治療高リスクプラーク (Stenting high-risk plaque ; 以下 SHP) には、ある程度の相関がみられる事が報告されている。また本邦ではプラーク信号を客観的に評価すべく、プラーク信号の定量化 (Plaque/Muscle ratio ; 以下 PMR) が試みられ、HUP ならびに SHP をスクリーニングするための T1PMR のカットオフ値がそれぞれ報告されている。しかしながら過去に両者を同時に検討した報告がなく、今回われわれは HUS と SHP を示唆する T1PMR カットオフ値が同等であることを内膜剥離術・ステント治療両群の術前プラークイメージを基に検証した。

【対象と方法】

2008年から2010年に当施設では頸部内頸動脈狭窄69症例71病変に対し内膜剥離術 (Carotid endoarterectomy ; 以下CEA) を、35症例36病変に対しステント留置術 (Carotid artery stenting ; 以下CAS) を施行した。全例に術前MRプラークイメージングを行いT1およびT2強調画像のプラーク／胸鎖乳突筋信号比 (PMR) を計測した。CEA群では摘出したプラークの病理診断を行い、CAS群では術後MRI (拡散強調画像) で治療による脳梗塞合併の有無を評価した。これらの結果とPMRを比較し、手術群ではプラーク性状 (組織型) に応じた信号比の傾向を評価し、ステント治療群では脳梗塞合併例での信号比の傾向を調査した。この上でHUPとSHPが等しくPMRに反映されるかを検証した。

【結果】

手術群ではプラーク性状は脂肪 (AHA type Va1 : 8例) ・線維性 (Va2 : 6例) ・石灰化 (Vb : 8例) ・出血 (VI : 49例) の4群に診断でき、このうち脂肪・出血プラークをHUPとした場合、ROC曲線によるT1PMRのカットオフ値は1.18であった。また同様に求めた各群のカットオフ値をもとにプラーク性状ごとに4つのパネルに分割されたプラーク／筋信号比係数表を作成した。フィッシャーの正確確率検定で係数表の各パネルの妥当性を検証したところ、石灰化・線維性・脂肪の3群のパネルに関しては統計学的に有意であったが、出血群は複数のパネルに分布しており統計学的妥当性はみられなかった。これに対しステント治療群では治療後の脳梗塞合併 (7例、19.4%、このうち症候性は2例) と非合併の2群間でSHPのカットオフ値を算出したところT1 PMR 1.51 (感度 82.8%、特異度 71.4%、 $p=0.024$) であった。

【結論】

頸動脈プラークイメージングによる信号比係数表はプラーク性状評価およびステント治療ハイリスクプラークの検出が低侵襲かつ簡便に行え、血行再建術の適応評価および治療選択に有用なスクリーニング検査と思われる。我々の検討ではステント治療高リスクプラークを示唆するカットオフ値は病理学的不安定プラークよりも高い傾向が見られた。これは過去の報告ともある程度一致したものの撮像条件、機種やメーカーにより一定ではなく、僅かながら施設間較差がみられた。今後、これらの統一が図られる事でカットオフ値の汎用性が高まる事が期待される。

審査の結果の要旨

本論文は、血行再建適応の是非を決める「病理学的不安定プラーク」の診断とステント治療において脳梗塞を来しやすい「ステント治療高リスクプラーク」の診断という実臨床で重要な意義を持つ2種類の診断に関して、MRI信号値の差があるかどうかを検証する事を目的とした。2008年から2010年までに施行した手術群71病変・ステント治療群36病変の両群の術前MRI画像のプラーク信号値を計測し、各群、ROC曲線によるT1PMRのカットオフ値を算出した。「病理学的不安定プラーク」を示唆するカットオフ値はT1PMR 1.18、「ステント治療高リスクプラーク」では1.51であり、後者で高い傾向がみられた。以下に本論文の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、主な質疑応答の内容についてそれぞれ記載する。

1. 斬新さ

「病理学的不安定プラーク」ならびに「ステント治療高リスクプラーク」を示唆するカットオフ値算出

については過去にも報告が散見されるが、同一論文で両者を評価し、その差異について注目した点はユニークであり、過去に報告のない斬新な内容である。

2. 重要性

頸動脈アテローム硬化性狭窄に対する血行再建術の適応判断は従来、病変の狭窄率に主眼が置かれてきたが、近年ではプラーク性状（不安定性）が重要視されている。このような背景から、プラークの不安定性に関して定量的に求められる PMR は客観性があり、数値的指標が得られる事は実臨床に於ける適応判断に有用である。またステント治療に関しては、術前のプラーク診断が治療中に生じる塞栓性梗塞の回避に重要であり、ステント治療高リスク症例かどうかの判断にも有用な検査法である。

3. 研究方法の正確性

本研究の対象はすべて本院の患者であり、十分に蓄積された臨床データを用いている事は正確性を担保している。病理学的評価・画像評価は過去の報告に準じた方法を用いている事から、十分な正確性があり、手術群 71 病変、ステント治療群 36 病変は統計解析に十分な症例数である。

4. 表現の明確さ

論旨は「病理学的不安定プラーク」と「ステント治療高リスクプラーク」を示唆するプラーク信号には差異があるという内容である。それぞれの数値は過去の報告と相関が得られており、その結論は信頼に値する。

5. 主な質疑応答

以上の研究内容の説明に対して、審査員により、研究方法、結果の解釈、臨床的な意義に関する質疑が行われた。下記のような多数の質問があり、活発な討議が行われた。

Q1：CEA と CAS で不安定プラークは CEA に回したと記載があるが何例くらいあったか？

A1：具体的にカウントはしていませんが、当科では CEA を第一選択としているため、CAS が困難で CEA に回すというスタンスをとる事は少ないと思います。

Q2：実際 T1PMR が高い症例でも CAS をしていますね。

A2：御指摘通りです。実際にはプラーク性状のみで CEA か CAS かを選択する事は困難で、全身状態や抗血小板療法、病変高位など様々な条件を考慮した上で T1PMR 高値でも CAS を行う事があります。

Q3：ROI の取り方で数値が変わってくる事があると思うがどのように対応されたか？

A3：本研究に関しては2回 ROI を取り、その平均値を採用する事で対応しました。御指摘通り ROI の取り方によって数値が変化してしまうのがこの評価法の欠点かと思います。最近ではプラーク信号解析用のコンピュータソフトの開発が報告されており今後の実用化が期待されています。

Q4：潰瘍など形態的なリスク評価は可能か？術前の病変評価はプラークイメージだけで完結できるか？

A4：プラーク性状評価に特化しており、表面形態の評価はエコーや CTA、血管撮影の方が優れる事から、やはり今後もマルチモダリティで評価していく必要があると思います。

Q5：CAS ハイリスクプラークを T1PMR のみで決めてしまう事ができるのか？

A5：CAS に於いて最も重要な合併症は術中の塞栓性脳梗塞であるが、御指摘通り CAS ハイリスクの中には、慢性腎不全や末梢血管病変、shaggy aorta など様々あり、塞栓性脳梗塞高リスクプラークという表現が正確と思います。

Q6：炎症反応などと不安定性に関係はあるのか？

A6：今回は検討していないが、過去に九州医療センターで高感度CRP で検討した際は有意な相関はありませんでした。

Q7：術前SPECT で過灌流のハイリスク病変はどちらの治療を選択するか？

A7：当科ではCEA を選択しています。結局は全身麻酔で行うか、局所麻酔で行うかという点が重要かと思います。

以上、内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確性および質疑応答の結果を踏まえ、本論文は博士学位論文に値すると評価された。