

## 学 位 論 文 要 約

### 研究題目

Characteristics of calcification and their association with carotid plaque vulnerability

(頸動脈プラークにおける石灰化の形態と脆弱性の関係)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 高次神経制御系

脳神経外科学 (指導教授 吉村 紳一)

氏 名 Wint Shwe Yee Phy

### はじめに

頸動脈狭窄症患者において治療法を決定する際に、プラークの脆弱性を診断することの重要性が報告されている。特に MRI は最も代表的な非侵襲的診断法であり、我が国では広く普及しているが、さまざまな身体的状況によって MRI を受けられない患者も存在する。CT スキャンはこのような患者にも実施可能であり、短時間かつ廉価に撮影が可能であるため、発展途上国でも広く利用されている。以上から、CT は世界的に頸動脈の形態学的評価の一つとなっている。

CT におけるプラーク内の低信号域は炎症やマクロファージの浸潤と関連し、動脈硬化性プラークの形成を促進するとされている。一方、CT はプラークの石灰化を明瞭に画像化できることが示されており、プラーク内の石灰化はプラーク内出血 (Intraplaque hemorrhage: IPH) や脂質豊富な壊死性コア (Lipid Rich Necrotic Core: LRNC) と関係することが複数の研究で示されている。本研究の目的は、頸動脈 CT におけるプラーク内の石灰化の詳細な所見に注目し、脆弱性との関連を評価することである。

### 方法

#### 研究デザイン

本研究は当施設における後向き観察研究である。2013 年 11 月から 2021 年 6 月までの期間に、当院で頸動脈血行再建術の術前に、最狭窄部とその上下 5mm の部位におけるプラークの石灰化の特徴を解析することで新しい分類を考案した。石灰化の存在は、非造影 CT 上の高濃度 (>130 HU) と定義し、独立した 2 名が評価した。

石灰化病変の近傍に低吸収が存在する場合があります。二重層徴候 (DLS) (長さ>2 mm、厚さ<5 mm の三日月形の低吸収領域 (<60 HU) と定義した。微小石灰化は、直径 2mm 未満の石灰化と定義した。石灰化は以下の 4 つのタイプに分類した。タイプ I : 微小石灰化のみ、タイプ II : DLS、タイプ III : 大型石灰化 (石灰化  $\geq$  2mm)、タイプ IV : 混合型 (微小石灰化と大型石灰化)。石灰化プラークがない症例、完全閉塞例は除外した。

プラーク内の石灰化の位置と特徴に応じて 4 つのタイプに分類し、次に DLS 陽性群と DLS 陰性群の 2 つのグループに分けて解析した。プラーク脆弱性は、MRI 上のプラークと筋肉の信号比 (signal intensity ratio: SIR) によって評価し、SIR >1.47 を脆弱プラークとして定義した。次に、CT 上の石灰化分類と MRI 上のプラーク脆弱性の関係を検討した。

## 結果

脆弱プラーク (SIR >1.47) は、III 型 (15.8%) と IV (20.8%) で少なく、I 型 (66.7%) と II 型 (57.5%) で多く、1way ANOVA において、SIR は石灰化分類によって有意に異なることが示された ( $p < 0.01$ )。post hoc 解析では、II 型 ( $1.61 \pm 0.54$ ) と III 型 ( $1.23 \pm 0.25$ )、IV 型 ( $1.28 \pm 0.31$ ) との間に有意差が示された。

DLS の有無について、単変量解析では DLS 患者の 87.5% が男性で ( $p = 0.02$ )、狭窄度 (NASCET 法) 中央値は 78% (65-88.8%,  $p = 0.02$ ) であった。また、SIR >1.47 の割合は DLS 陽性群で 62.5%、陰性群で 30.8% であり、有意差があった ( $p < 0.01$ )。石灰化分類において 2 名の評価者間で良好な一致が示された ( $\kappa = 0.79$ ,  $p < 0.01$ )。

DLS 陽性群のうち 43 例 (53.7%) が症候性で、陰性群よりも多い傾向にあった ( $p = 0.052$ )。DLS 陽性群の最狭窄部の SIR は平均  $1.61 \pm 0.54$  で、DLS 陰性群の  $1.31 \pm 0.32$  より有意に大きかった ( $p < 0.01$ )。多変量解析では、DLS (OR 3.03; 95% CI, 1.35-6.8;  $p < 0.01$ )、男性 (OR 3.15; 95% CI, 1.02-9.68;  $p = 0.04$ ) が脆弱性の独立した予測因子であった (表 3)。ROC 曲線分析では DLS の脆弱性予測における感度は 60%、特異度は 74% であった。

## 考察

本研究では、プラーク脆弱性を診断するための CT 上の石灰化に関する新しい分類を提案し、DLS 所見が脆弱性プラークと関連していることを示した。

石灰化はプラーク脆弱性のよく知られた予測因子であり、炎症や壊死性コア形成につながるマクロファージの浸潤とプラーク破裂に関連することが報告されている。しかし、これまで石灰化の位置や、プラーク内の低吸収域との組み合わせの意義について記載した論文はなかった。

また、過去には石灰化は安定性プラークや、低い脳卒中リスクと関連するとの報告もあった。しかし、この所見は、プラークの位置、厚さ、石灰化の性質、およびプラーク内の軟部組織の特徴によって大きく影響される。私たちの分類では、これらを考慮に入れて詳細なプラーク所見に基づいた分類を作成し、脆弱性プラークを特定することに成功した。また、本研究では、頸動脈プラークの石灰化の特徴、特に DLS が脆弱性の独立した危険因子であることを見出した。

我々は、不安定プラークを有する頸動脈狭窄症患者に対するステント留置は安全ではなく、末梢塞栓を引き起こす可能性があることを報告した。プラークの破片がステントを超えて流れ出し、脳塞栓を形成するためである。DLS を確認することにより、脆弱プラークの同定が可能となり、このような患者に頸動脈内膜剥離術やダブルプロテクション技術や微細メッシュステントなどを選択することで、塞栓イベントを予防することができる可能性がある。

一方、本研究の限界として、1) 単施設後向き研究であるため、将来的に大規模な多施設共同研究で検証する必要があること、2) タイプ I の患者数が少なく、結果の一般化が制限される可能性があること、3) プラークに石灰化がない場合には本分類が使用できないことが挙げられる。

## 結論

頸動脈 CT における DLS は、プラークの脆弱性を示し、特に男性と DLS 陽性は脆弱プラークの独立したリスク要因であった。また、CT における石灰化分類は、プラーク脆弱性を評価するためのリスク層別化ツールとして利用できると考えられた。