

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

小倉 英

専攻分野：内科学

コース：神経内科

指導教授：長谷川 泰弘

主論文の題目：

Circulating Levels of High-sensitivity C-reactive protein are Associated with Intra-plaque Neovascularization and Intra-plaque Hemorrhage as Evaluated by Contrast-enhanced Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging
(MRI と頸動脈造影超音波で評価したプラーク内出血およびプラーク内新生血管と hs-CRP との関連について)

共著者：

Takahiro Shimizu, Masashi Hoshino, Kagehiro Uchida,
Yasuhiro Hasegawa

緒言

超音波造影剤を用いた頸動脈超音波検査により、頸動脈粥腫の新生血管が評価できることが示されているが、不安定粥腫の評価における本検査法の有用性は未だ明らかとなっていない。本研究の目的は、造影頸動脈超音波検査 (contrast-enhanced carotid ultrasonography、CEUS) の所見と magnetic resonance imaging (MRI) による粥腫診断および頸動脈粥腫との関連が示唆されているバイオマーカーとの関連を明らかにすることにある。

方法・対象

対象は2013年4月から2015年5月までに当院に入院あるいは受診中

の患者の内、頸動脈超音波で狭窄所見を認めた 51 症例である。全例に超音波造影剤ソナゾイド®を用いた CEUS、頸部 black blood 法 MRI を行うとともに、バイオマーカーとして high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)、 pentraxin 3 (PTX-3)、 soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 (sLOX-1)、 LOX-1 ligand containing apoB (LAB)、 matrix metalloproteinase 9 (MMP-9)、 myeloperoxidase (MPO)の測定を行った。頸動脈粥腫は、black-blood MRI の結果から 1) 線維組織、2) 脂質コア、3) 粥腫内出血の 3 群に分類した。また CEUS の結果から粥腫内新生血管の有無により 2 群に分類した。MRI における粥腫内出血、CEUS における新生血管の各々に関連する因子を、それぞれ多変量ロジスティック回帰分析により検討した。なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認 2419 号）の承認を得たものである。

結果

MRI による粥腫性状は、線維組織群 13 例、脂質コア群 30 例、プラーク内出血群 8 例であった。CEUS では 14 例に造影効果を認め、粥腫内新生血管ありと診断した。多変量ロジスティック回帰分析により、頸動脈超音波検査における低輝度エコー（オッズ比 63.126、95%信頼区間 1.102-3616.91）、hs-CRP（オッズ比 1.064、95%信頼区間 1.002-1.130）が粥腫内出血と有意に関連したが、CEUS の新生血管所見の存在は有意な関連を示さなかった。同様に、低輝度エコー（オッズ比 30.362、95%信頼区間 2.462-374.37）、hs-CRP（オッズ比 1.066、95%信頼区間 1.003-1.132）は、粥腫内新生血管とも有意な関連が示されたが、MRI 粥腫内出血は有意な関連を示さなかった（ $p<0.05$ ）。

考察

頸動脈粥腫の不安定化はアテローム血栓性脳梗塞の成因として重要である。不安定粥腫の病理学的変化を反映するバイオマーカーの探索が

行われてきたが、中でも **black-blood** 法 MRI による粥腫内出血の所見は、不安定粥腫の所見として広く臨床応用されている。本研究では、低輝度エコーと **hs-CRP** の 2 因子が粥腫内出血と有意な関連を示した。またこれらの因子は同様に **CEUS** で可視化することができる粥腫内新生血管の関連因子でもあった。粥腫内の血管新生は、粥腫内出血や粥腫破綻の高リスク状態と推測されることから、関連因子が共通したことは理にかなった結果と思われる。しかし、粥腫内出血と粥腫内新生血管との関連は、いずれの多変量解析においても見いだせなかった。今回の研究は断面調査であり、新生血管を有する粥腫の梗塞発症リスク、粥腫破綻リスクについて前向き追跡調査を行う必要がある。

結論

低輝度エコーと **hs-CRP** 値は、粥腫内出血と粥腫内新生血管の各々に共通する予測因子である。