

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：鷹尾 直誠

専攻分野：内科学（脳神経内科）

指導教授：山野 嘉久

主論文の題目：

Preprocedural Carotid Plaque Echolucency as a Predictor of In-Stent Intimal Restenosis after Carotid Artery Stenting.

（頸動脈ステント留置後のステント内膜再狭窄の予測因子としての術前頸動脈超音波検査での輝度評価）

共著者：

Yuta Hagiwara, Takahiro Shimizu, Kaima Soga, Yoko Tsuchihashi, Haruki Otsubo, Kentaro Tatsuno, Satoshi Takaishi, Noriko Usuki, Tomohide Yoshie, Tatsuro Takada, Toshihiro Ueda, Yasuhiro Hasegawa, Yoshihisa Yamano.

緒言

新生内膜過形成によって引き起こされるステント内内膜再狭窄（In-stent intimal restenosis；ISR）は、頸動脈ステント留置術（carotid artery stenting；CAS）の24か月以内に発症する。同側脳卒中の再発予測のために、頸部超音波検査または磁気共鳴画像法（MRI）によるプラーク画像の有用性が報告されており、今回我々はこれら画像技術のISRハイリスク頸動脈プラークの検出における有用性について検討した。

方法・対象

2014年から2018年に単一の病院でCASを受けた133人の患者（平均年齢72.1±8.4歳）を調査した。CAS前の頸動脈プラーク評価は、頸動

脈造影、術前頸動脈超音波、および black-blood carotid artery MRI (BB-MRI) によって実施した。頸動脈造影は、事前に定義されたプロトコルに従って、すべての患者で CAS の 6 か月後に実行した。ISR は、北米の症候性頸動脈内膜剥離術試験 (the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial ; NASCET) 法基準に基づいて 50%以上が狭窄したステント内膜肥厚として定義した。ステントの選択は治療を行う医師の裁量に委ねた。なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会 (第 2419 号) によって承認された。統計解析は、リスク因子の変数を t 検定、有病率を  $\chi^2$  検定で行った。ISR の予測因子は、多変量ロジスティック回帰分析を行った。

## 結果

ISR は、血管造影により 33 名の患者 (24.8%) で認められた。単変量ロジスティック回帰分析により、低輝度病変、浮遊プラーク、完全閉塞または偽閉塞病変、および closed-cell stent の使用が ISR と有意に関連した ( $P < 0.05$ )。さらに多変量ロジスティック回帰分析により、低輝度病変 (OR 4.667、95%CI 1.849-11.779、 $P = 0.001$ ) および closed-cell stent の使用 (OR 0.378、95%CI 0.148-0.968、 $P = 0.043$ ) が ISR と有意に関連した。

## 考察

多変量ロジスティック回帰分析により、術前頸動脈超音波の低輝度プラークは、6 か月後の ISR (NASCET  $\geq 50\%$ ) の発生率と有意に関連していることがわかった。エコー源性は、プラークの成分と病理学的特徴を反映している。特に、低輝度は脂質、マクロファージなどの炎症細胞、およびプラーク内出血を反映し、それによって不安定なプラークを表している。ステントが不安定プラーク上に配置されると、安定プラークよりも血管内壁やプラークが突出し、血栓形成を促進する可能性が高い。

これが、術前頸動脈超音波の低輝度病変が ISR と有意に関連していた主な理由と思われる。

これまでは特定のステントが ISR に寄与するかどうかについてのコンセンサスは得られていないが、我々の研究における多変量ロジスティック回帰分析は、closed-cell stent の使用が ISR の発生率の低下に関与していることを示した。ISR は主に新生内膜過形成によって引き起こされる。ステント誘発血管損傷理論は、慢性的なステントの半径方向の力が血管壁に深い刺激と損傷を引き起こし、その修復メカニズムとして新生内膜過形成を誘発すると仮定している。我々の研究の結果では、ISR が closed-cell stent で発生する可能性が低いことを示唆したが、これはより細かいメッシュはプラーク自体への損傷を少なくし、プラークの突出および病変からの破片を制御するため、ISR を阻害する可能性がある。しかし、いくつかの研究では open-cell stent が ISR の発生を有意に制御していることが報告されており、依然として議論の的となっている。またステントの選択は外科医の裁量でランダム化されていないため、ステントの種類の違いが ISR の発生に関連しているかどうかについて決定的な意見を述べることはできない。

最後に我々の研究では、BB-MRI による MRI plaque imaging の結果は ISR の発生を予測するのに貢献しなかった。以前の研究では、BB-MRI 所見と ISR の間に有意な関係があることが報告されており、BB-MRI は頸動脈プラークの安定性の潜在的な指標であった。BB-MRI での不安定なプラークの所見は、血管新生プラークの破裂に起因するプラーク内出血の存在を示唆し、新血管新生プラークと ISR の発生率との有意な関連も報告されている。そのため、MRI plaque imaging は ISR 発症の効果的なリスク評価であると想定されていた。しかし MRI はすでに進行しているプラークを評価し、その結果、血管新生の進行を予測するにはすでに進行しすぎているプラークを捕捉している可能性が示唆された。

## 結論

頸動脈超音波による術前プラークの特性評価は、CASの6か月後のISRを予測するのに役立つ。