

## 論文内容の要旨

### Spatio-Temporal Image Correlation (STIC) 法を用いた造影頸動脈超音波検査によるプラーク内新生血管の評価

(加藤正義, 大浦一雅, 大庭英樹, 小林正和, 小笠原邦昭, 人見次郎, 寺山靖夫)  
(岩手医学雑誌 69 巻, 5 号 平成 29 年 12 月掲載)

#### I. 研究目的

内頸動脈狭窄はアテローム血栓性脳梗塞のリスクであることが知られており、プラークの内部性状評価は外科治療を検討する際に重要である。不安定プラークの要因として、新生血管の評価が注目されており、その評価に超音波造影剤を使用した造影超音波検査が有用であると報告されている。しかし、従来の造影超音波検査は矢状断または水平断での観察のみであり、プラーク全体を観察することは不可能であり、また超音波での観察部位と病理標本での観察部位を一致させることは困難である。我々は spatio-temporal image correlation (STIC) 法と呼ばれる超音波技術を用いて、頸動脈の volume data を収集し、造影剤の流入する様子を 3D 動画像として再構成することで、プラークの様々な断面での造影効果の評価が可能となると考えた。病理標本におけるプラーク断面と再構成した造影超音波検査画像の評価部位を一致させることで、2D 造影超音波検査法と比較してより正確にプラーク内新生血管を評価可能であると考えた。頸動脈内膜剥離術 (carotid endarterectomy; CEA) を施行予定の患者に対して 2D 造影超音波検査と STIC 法を用いた造影超音波検査を行い、その結果を CEA で得られた病理標本と比較しどちらがより病理標本でのプラーク内新生血管を反映するか検討した。

#### II. 研究対象ならび方法

本研究は岩手医科大学倫理委員会の承認 (H24-160) を得て、書面による同意を得た上で行った。2013 年 6 月 12 日から 2016 年 2 月 5 日までの期間に岩手医科大学附属病院脳神経外科で CEA を行った患者を対象とした。頸動脈超音波検査装置は VOLUSON E8 EXPERT を使用した。はじめに 2D プローブ (3-8MHz) を用いた B モードにより矢状断での最大狭窄部を同定し、その後 3D/4D プローブ (4-14MHz) を用いて最大狭窄部の 3D スキャンを行った。その後、ペルフルブタンを使用し 2D プローブで造影剤のプラーク内への流入を 1 分間観察し、time intensity curve を用いて定量化した。造影剤投与前及び投与後の peak でのプラークと血管内腔の intensity (dB) を計測し、その peak での intensity から baseline の intensity を引いたものを enhanced intensity (EI) と定義し、血管内腔 (EI<sub>l</sub>) 及びプラーク (EI<sub>p</sub>) を計測し、EI<sub>l</sub> に対する EI<sub>p</sub> の割合 (EI<sub>p</sub>/EI<sub>l</sub>) を算出した。その後、3D/4D プローブを使用しプラークを矢状断および水平断で 3D スキャンし volume data として保存、心周期に合わせて 3 次元画像を合成し 1 心拍分の動画像を再構成した。さらに保存した画像を tomographic ultrasound imaging (TUI) により水平断および矢状断それ

ぞれ最大狭窄部を基準に前後 0.5mm 間隔で 11 スライス分の画像を作成し, gray scale median (GSM) を用いて定量化した. 造影前のプラークの GSM 値と造影後のプラークの GSM 値の差 ( $GSM_p$ ) 及び造影前の血管内腔と造影後の血管内腔の GSM 値の差 ( $GSM_1$ ) を矢状断及び水平断でそれぞれ最大狭窄部とその前後 2.5mm の 3 スライス計測し, その中央値を算出し,  $GSM_1$  に対する  $GSM_p$  の割合を算出した ( $GSM_p/GSM_1$ ). CEA によって得られた病理標本を抗 CD34 抗体を用いて染色し, 血管内皮細胞を染色しプラーク内の新生血管の数および占有面積を計測し, 超音波検査の結果と比較検討した.

### III. 研究結果

エントリー基準を満たし最終的に対象となった患者は 30 名 (男性 29 名) だった. 全症例での新生血管の数は  $83 \pm 58$  個 (平均  $\pm$  標準偏差), 新生血管占有面積は  $8.0 \pm 6.3\%$  (平均  $\pm$  標準偏差) であった. プラーク内新生血管の数と  $EI_p/EI_1$  ( $r=0.302$ ,  $p=0.161$ ), 矢状断での  $GSM_p/GSM_1$  ( $r=0.048$ ,  $p=0.828$ ), 水平断での  $GSM_p/GSM_1$  ( $r=0.144$ ,  $p=0.513$ ) はいずれも有意な相関を認めなかったが, プラーク内新生血管占有面積との間には  $EI_p/EI_1$  で相関 [ $r=0.381$ ,  $p=0.038$ , 95%信頼区間 (0.022-0.651)] を認め,  $GSM_p/GSM_1$  では矢状断で [ $r=0.480$ ,  $p=0.007$ , 95%信頼区間 (0.144-0.716)], 水平断で [ $r=0.465$ ,  $p=0.01$ , 95%信頼区間 (0.125-0.706)] ではないずれも  $EI_p/EI_1$  と同等の相関を認めた.

### IV. 結 語

本研究結果からは 2D 造影超音波検査法と STIC 法を用いた造影超音波検査の両者で新生血管占有面積と相関を認めたが, 2D 造影超音波検査法と比較して, STIC を用いた造影超音波検査法の優位性は証明できなかった. 今後は 2D 造影超音波検査と STIC 法を用いた造影超音波検査での定量化方法の統一や, STIC 法の利点である複数の断面画像が得られる点を活かし, さらに多くの病理スライスとの評価部位を一致させて検討を行う必要があると考えられた.

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 眞瀬 智彦 (救急・災害・総合医学講座：災害医学分野)

副査 講師 吉田 研二 (脳神経外科学講座)

副査 講師 石橋 靖宏 (内科学講座：神経内科・老年科分野)

頸動脈プラーク内新生血管がプラークの不安定性に関与しているとの報告があり、造影頸動脈超音波検査がプラーク内新生血管の評価に有用であると報告されている。本研究論文は、胎児心臓を多断面表示することを目的に開発された spatio-temporal image correlation (STIC) 法と呼ばれる超音波技術を頸動脈造影超音波検査に応用し、従来の 2D 造影超音波検査法と比較してより正確にプラーク内新生血管を評価可能となるかを検討した。造影効果の定量方法として、従来の 2D 造影超音波検査は、time intensity curve を、STIC 法を用いた造影超音波検査では、gray scale median (GSM) を使用し、それぞれの定量値を頸動脈内膜剥離術によって得られた病理標本における新生血管数および占有面積と比較し、どちらがよりプラーク内新生血管を反映するか検証した。STIC 法を用いた造影超音波検査と 2D 造影超音波検査は、両者ともに新生血管の数とは相関を認めなかった。新生血管占有面積は両者ともに相関を認めたが、明らかな有意差は認めなかった。本論文は STIC 法を用いた造影超音波検査の優位性は証明できなかったが、造影効果は新生血管の数ではなく、面積と相関することが示唆された。

本論文は、脳梗塞の原因のひとつである頸動脈プラークの不安定性の評価につながる研究と言える。学位に値する論文である。

### 試験・試問の結果の要旨

Spatio-Temporal Image Correlation (STIC) 法を用いた造影頸動脈超音波検査によるプラーク内新生血管の評価について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した。

### 参考論文

- 1) Case of McLeod syndrome with a novel genetic mutation (鳴海新介, 他 8 名と共著) *Neurology and Clinical Neuroscience* 4 巻, 3 号 (2016) : p115-117.
- 2) 造影頸動脈超音波検査で造影剤のプラークへの著明な流入を認めた頸動脈狭窄症の 1 例 (小野寺奈緒, 他 8 名と共著) *Neurosonology* 29 巻, 3 号 (2016) : p191-195.