

MRIプラークイメージングに基づく 頸動脈ステント留置術の治療成績

小柳正臣¹⁾ 吉田和道²⁾ 岸田夏枝¹⁾ 黒山貴弘¹⁾ 西 秀久¹⁾ 奥 圭祐¹⁾ 永田 学¹⁾ 吉本修也¹⁾
鳥橋孝一¹⁾ 黒崎義隆¹⁾ 定政信猛¹⁾ 鳴海 治¹⁾ 佐藤 宰¹⁾ 半田 明¹⁾ 山形 専¹⁾

Carotid artery stenting based on plaque characteristics using magnetic resonance plaque imaging

Masaomi KOYANAGI¹⁾ Kazumichi YOSHIDA²⁾ Natsue KISHIDA¹⁾ Takahiro KUROYAMA¹⁾
Hidehisa NISHI¹⁾ Keisuke OKU¹⁾ Manabu NAGATA¹⁾ Naoya YOSHIMOTO¹⁾
Koichi TORIHASHI¹⁾ Yoshitaka KUROSAKI¹⁾ Nobutake SADAMASA¹⁾ Osamu NARUMI¹⁾
Tsukasa SATO¹⁾ Akira HANDA¹⁾ Sen YAMAGATA¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Kurashiki Central Hospital

2) Department of Neurosurgery, Kyoto Graduate School of Medicine

●Abstract●

Objective: We report the usefulness of magnetic resonance (MR) plaque imaging for treatment planning of cervical carotid artery stenosis. Carotid plaque lesions that show high-signal intensity on T1 weighted black-blood magnetic resonance imaging (BB-MRI) are regarded as high risk indicators for carotid artery stenting (CAS). We believe carotid endarterectomy (CEA) should be performed in such cases. We retrospectively examined the outcome of CAS in patients with plaques assessed by BB-MRI.

Methods: We electively performed CAS in 78 cases between September 2002 and March 2010. We also used BB-MRI to quantitate carotid artery stenosis, assess plaque characteristics before treatment, and evaluate the relative overall signal intensity (roSI), which we defined as the ratio of signal intensity in carotid plaques to that in sternocleidomastoid muscles.

Results: The average roSI was 1.20 ± 0.31 and markedly higher (>1.5) in 7 lesions (9.0%). Ipsilateral diffusion-weighted imaging showed that lesions were new in 23 cases (37.1%). Within 30 days after surgery, 2 patients (2.7%) experienced stroke and myocardial infarction and eventually died.

Conclusions: Non-invasive preoperative MR plaque imaging is useful for screening patients with a high risk for CAS, and this screening can ensure safe outcomes after CAS.

●Key Words●

carotid artery stenting, carotid endarterectomy, carotid plaques, carotid stenosis, magnetic resonance imaging

1) 財団法人 倉敷中央病院 脳神経外科

(Received August 17, 2012 : Accepted November 9, 2012)

2) 京都大学大学院医学研究科 脳神経外科

<連絡先: 小柳正臣 〒710-8602 岡山県倉敷市美和 1-1-1 E-mail: koyanagm@gmail.com>

緒 言

頸動脈狭窄症の外科治療は、現時点では頸動脈内膜剥離術 (carotid endarterectomy ; CEA) が standard として確立された治療法である。一方、頸動脈ステント留置術 (carotid artery stenting ; CAS) は、CEA に比して、

外科的侵襲が少なく、在院日数の軽減が期待できることなどから、CEA ハイリスク群に対する CEA の代替治療法として出現してきた。CEA ハイリスク群に対しては SAPHIRE¹²⁾ において CEA に対する非劣性を示し、その結果に基づいて本邦でも保険収載された。しかし、EVA-3S, SPACE, ICSS においては CAS の CEA に対す

る非劣性もしくは優位性を示すことはできなかった^{3,5,8)}。一方CREST²⁾では、CEAハイリスク群および症候の有無にかかわらず、高度頸動脈狭窄症に対してCASは脳卒中、心筋梗塞および死亡を primary endpoint とすると、CEAとの比較において有意差を認めないことが示された。しかし、脳卒中発生率は、CEAに比してCASが有意に高いことが示され、CASの治療成績の向上には周術期脳卒中の予防が重要であることが示唆された。

Schnaudigelらによるメタ解析⁹⁾によれば、術後新規DWI陽性率はCEAに比して、CASは有意に高いことが示されている。また、周術期の新規DWI陽性率は、頸動脈プラークが不安定プラークであれば高いことが報告されており¹³⁾、あらかじめ頸動脈プラークの性質を理解した上で頸動脈狭窄症の治療を行うことは現在、必須の事項となっている。

我々は、以前より、MRI black-blood法による、頸動脈プラーク診断の有用性を報告してきた¹⁴⁾。その結果に基づき black-blood法 T1強調画像にて高信号を示す、出血を伴う lipid core が示唆されるプラークでかつ、プラークボリュームが比較的多いと考えられるものをCASのハイリスク症例と考え、可能な限りCEAを行う方針としてきた。今回、当院におけるMRIプラークイメージングに基づいて施行したCASの治療成績につき、後方視的に解析したので報告する。

対象と方法

2002年9月より2010年3月の間、当院で急性閉塞等による緊急症例を除く動脈硬化性頸動脈狭窄症に対して術前にMRIプラーク診断を施行して行ったCAS 78病

変を対象とし、後方視的に解析した。また、同期間に当院でCEAを施行した129病変を比較参考として解析した。

頸動脈狭窄症の外科的治療の適応基準はNASCET法による狭窄度が症候性は50%以上、無症候性は80%以上のものとした。

外科的治療法の選択は術前のMRIプラーク診断¹⁴⁾を重視し、black-blood法 T1強調画像でプラークと胸鎖乳突筋との信号比 (relative overall signal intensity : roSI) が高く、出血を伴う lipid core が示唆されるプラークでかつ比較的プラークボリュームが多いと考えられる病変は、CEAハイリスク症例と考えられるものであっても全身麻酔が可能なかぎりCEAを施行する方針とした。

統計学的処理については、Prism (GraphPad Software Inc., CA, USA) を用いた。いずれも $p < 0.05$ を統計学的有意と判断した。

結果

年齢は56~82歳(平均71.7歳)で、性別は男性が74例、女性が4例であった。症候性病変が16病変、無症候性病変は62病変であった。

術前MRIプラーク診断によるroSIは平均 1.20 ± 0.31 であった。同時期に施行したCEA141病変のroSIは平均 1.53 ± 0.31 で、有意にCEA施行病変がroSI高値であった (unpaired-t test, $p < 0.0001$)。roSIが1.5以上の著しい高信号を呈し、プラーク内出血が疑われる病変はCASでは71病変中7病変、CEAでは129病変中56病変であり有意差を認めた (chi-square test, $p < 0.0001$)。なお、CAS施行症例はCEA施行症例に比して虚血性心疾患の既往のある症例が多かった (Table 1)。

Table 1 Baseline characteristics of patients treated with CEA or CAS

	CAS (n=78)	CEA (n=129)	p value
Age, yr	71.74 ± 6.031	70.02 ± 7.141	0.0756
Male, n (%)	74 (94.9)	119 (92.2)	0.5754
Symptomatic stenosis, n (%)	16 (20.5)	83 (64.3)	<0.0001***
Past history			
Hypertension, n (%)	65 (83.3)	98 (76.0)	0.225373
Diabetes, n (%)	27 (34.6)	45 (34.9)	1.0000
Hyperlipidemia, n (%)	35 (44.9)	53 (41.1)	0.6638
Ischemic heart disease, n (%)	33 (42.3)	33 (25.6)	0.0142*
MRI parameter			
roSI	1.20 ± 0.31	1.53 ± 0.31	<0.0001***
roSI>1.5, n (%)	7 (9.6)	56 (43.4)	<0.0001***

Continuous values are shown as mean ± SD.

n: number of cases, roSI: relative overall signal intensity

Table 2 RoSI of each protection device

Type of protection device (n)	distal filter (40)	distal balloon (37)	flow reversal (3)	p value
roSI	1.17 ± 0.26	1.24 ± 0.40	1.12 ± 0.12	0.5633

Continuous values are shown as mean ± SD.

P values were computed using one-way ANOVA.

n: number of cases, roSI: relative overall signal intensity

Table 3 RoSI and postoperative diffusion-weighted imaging (DWI) abnormalities

roSI	total number	number of DWI positive cases (%)	p value
≥1.5	6	3 (50.0)	0.6615
<1.5	56	20 (35.7)	

Continuous values are shown as mean ± SD.

P values were computed using Fisher's exact test.

DWI: diffusion weighted image, n: number of cases, roSI: relative overall signal intensity

Protection device の選択は, distal protection では filter が 40 病変, balloon が 37 病変であった. また, 3 病変で Parodi 法が用いられていた. Device 毎の roSI はそれぞれ, filter が 1.17 ± 0.26 , balloon が 1.24 ± 0.40 , Parodi 法が 1.12 ± 0.12 で device 間に roSI の有意差は認めなかった (one-way ANOVA, $p=0.5633$) (Table 2).

術後 72 時間以内に MRI を施行し得た 62 症例において, 新規同側 DWI 陽性病変は 23 症例 (37.1%) に認めた. roSI が 1.5 以上の著しい高信号を呈した病変では, 6 症例中 3 症例で術後同側の DWI 陽性の新規脳梗塞を認めたが, 1.5 未満の病変と比して有意差は認めなかった (Fisher's exact test, $p=0.6615$) (Table 3).

また, 術後 30 日以内の脳卒中, 心筋梗塞および死亡は 2 例 (2.7%) に認めた. 内訳は術後に対側の内頸動脈閉塞が生じて脳梗塞を生じた 1 例と, balloon 破裂後に生じた脳梗塞による死亡が 1 例であった. なお, いずれの症例も roSI は 1.0 未満であった.

考 察

本研究において, 術前 MRI プラーク診断を用いて不安定プラークを CAS ハイリスク群と判断し, 除外することで, 比較的良好な治療成績を得ることができた.

CAS の CEA に対する欠点の一つとして, 周術期の脳塞栓のリスクが高いことが知られている. CREST において, 術後 30 日以内の脳卒中発生率は CEA で 2.3% であるのに対して, CAS では 4.1% であり, 有意差を認めた²⁾. CAS に伴う脳塞栓症の発生には, 頸動脈プラークの性質が関与していることが知られており, 摘出病理

標本⁶⁾, 超音波エコー診断^{4,10)}, CT¹¹⁾, MRI^{7,14,16)} による検討がなされている.

MRI は被爆もなく, 非侵襲的で, 軟部組織のコントラストが良好であるうえに, 本邦に於いては普及率が高く, 汎用性の高い撮像方法であると考えられる. 我々は以前より black-blood 法による MRI プラーク診断を行っており, 病理組織学的な検討も加えて報告している¹⁴⁾. 内膜剥離術後の摘出標本において線維性組織, 粘液腫性組織もしくは石灰化が最狭窄部において 50% 未満の面積のものをソフトプラーク, それ以外をハードプラークと定義し, 術前 MRI black-blood T1 強調画像において, プラークと胸鎖乳突筋との信号比 (roSI) を検討したところ, カットオフ値を 1.25 とした場合, 感度 79.4%, 特異度 84.4% でプラーク性状の診断が可能であることを報告している. Yamada らによれば¹³⁾, ハードプラークでは, 術後の新たな同側の虚血性病変は CEA と CAS で有意差がなかったが, ソフトプラークでは, CAS が CEA に比して有意に新規虚血性病変が多いと報告している.

特にプラーク内出血を伴う lipid core 病変は, プラークが進展しやすくプラークボリュームも増加していることが多い¹⁾. したがって, ステント留置の際にプラークが破綻した場合には新規虚血性病変の出現が増加することが容易に想像できる. 我々の以前の報告¹⁴⁾ でもプラーク内出血を伴う lipid core の病変は roSI が 1.569 ± 0.251 と有意に高かった. 今回 roSI 1.5 以上の病変は特にプラーク内出血を伴う可能性が高い CAS ハイリスク群と判断し, 可能な限り CEA を選択したため, roSI 1.5

以上の病変は、有意に CEA が選択されていた。しかし、roSI 1.5 以上の病変は、それ以下の群と比して CAS 後の新規脳虚血病変は多い (50.0% vs 35.7%) もの、統計学的な有意差を認めなかった (Table 3)。その理由としては、例えば roSI が高値ではあるものすでにプラークが破綻し、その一部が残っているプラークボリュームの小さいものが含まれている可能性が考えられる。プラークボリュームが小さければ、protection device による塞栓の捕捉の確率が高くなると考えられる。また、roSI 1.5 以上のものの CAS を施行したサンプル数が少ないために統計学的な有意差がでていないとも考えられる。

最近では、time of flight 法による MRA が、プラーク内出血の検出に有効との報告がある¹⁵⁾。この方法は撮像が簡便であることから、今後の発展が期待される。今回、我々は black-blood 法との比較は行っていないものの、今後比較検討の価値が高いものと考えている。

また今回、roSI と protection device の選択には相関関係が認められなかった。これには、期間ごとに使える device が限られており、選択が行えなかったことが考えられる。現在、filter protection device も 3 種類、balloon protection device も 1 種類保険収載されており、選択肢の幅が広がっている。今後はプラークの性状、虚血耐性の状況から適切なプロテクションを行うことでより安全に CAS が行えるようになり、その適応が拡大されるのではないかと期待される。その際には我々の行っている MRI によるプラーク診断はますます有用になると考えられる。

結 論

術前に非侵襲的な MRI プラーク診断による精査を行うことで、CAS ハイリスク症例を選別し、より安全に CAS を施行することができると考えられる。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

文 献

- 1) Bassiouny HS, Sakaguchi Y, Mikucki SA, et al: Juxtalumenal location of plaque necrosis and neof ormation in symptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 26:585-594, 1997.
- 2) Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al: Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 363:11-23, 2010.
- 3) Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, et al: Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 375:985-997, 2010.
- 4) Kobayashi E, Ono J, Hirai S, et al: Detection of Unstable Plaques in Patients with Carotid Stenosis using B-Mode Ultrasonography. *Interv Neuroradiol* 30(Suppl 1):165-170, 2000.
- 5) Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al: Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 355:1660-1671, 2006.
- 6) Ohki T, Marin ML, Lyon RT, et al: Ex vivo human carotid artery bifurcation stenting: correlation of lesion characteristics with embolic potential. *J Vasc Surg* 27:463-471, 1998.
- 7) Ouhlous M, Flach HZ, de Weert TT, et al: Carotid plaque composition and cerebral infarction: MR imaging study. *AJNR* 26:1044-1049, 2005.
- 8) Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, et al: 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 368:1239-1247, 2006.
- 9) Schnaudigel S, Groschel K, Pilgram SM, et al: New brain lesions after carotid stenting versus carotid endarterectomy: a systematic review of the literature. *Stroke* 39:1911-1919, 2008.
- 10) Tegos TJ, Sabetai MM, Nicolaidis AN, et al: Correlates of embolic events detected by means of transcranial Doppler in patients with carotid atheroma. *J Vasc Surg* 33:131-138, 2001.
- 11) Wintermark M, Jawadi SS, Rapp JH, et al: High-resolution CT imaging of carotid artery atherosclerotic plaques. *AJNR* 29:875-882, 2008.
- 12) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 351:1493-1501, 2004.
- 13) Yamada K, Yoshimura S, Kawasaki M, et al: Embolic complications after carotid artery stenting or carotid endarterectomy are associated with tissue characteristics of carotid plaques evaluated by magnetic resonance imaging. *Atherosclerosis* 215:399-404.
- 14) Yoshida K, Narumi O, Chin M, et al: Characterization of carotid atherosclerosis and detection of soft plaque with use of black-blood MR imaging. *AJNR* 29:868-874, 2008.
- 15) Yoshimura S, Yamada K, Kawasaki M, et al: High-intensity Signal on time-of-flight magnetic resonance angiography indicates carotid plaques at high risk for cerebral embolism during stenting. *Stroke* 42:3132-3137, 2011.
- 16) Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS, et al: In vivo accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. *Circulation* 104:2051-2056, 2001.

要 旨

【目的】我々は頸部頸動脈狭窄症に対しMRIプラークイメージングによる検討を行ってきた。Black-blood法 T1強調画像(BB-MRI)にて高信号を示しプラークボリュームの多いプラークを有する症例は頸動脈ステント留置術(carotid artery stenting; CAS)ハイリスク症例と考え、頸動脈内膜剥離術(carotid endarterectomy; CEA)を可能な限り施行することとしてきた。その方針に基づいたCASの治療成績につき後方視的に解析した。**【方法】**対象は、2002年9月より2010年3月の間、緊急をのぞく頸部頸動脈狭窄症に対して、術前にMRIプラークイメージングを施行しえたCAS 78症例。**【結果】**BB-MRIにて、プラーク全体の近傍筋組織に対する信号相対比(relative overall signal intensity; roSI)は平均 1.20 ± 0.31 であった。roSI 1.5以上の著しい高信号を呈する病変は7病変(9.0%)であった。新規同側DWI陽性病変は23症例(37.1%)に認めた。術後30日以内の脳卒中、心筋梗塞および死亡は2例(2.7%)であった。**【結論】**術前に非侵襲的なMRIプラーク診断による精査を行うことで、CASハイリスク症例を選別し、より安全にCASを施行することができると考えられる。