頸動脈狭窄症における頸部血管造影超音波検査所見と予後の関連

植村 順一^{1,2)}, 大山 直紀²⁾, 合田 敏章²⁾, 岩本 高典²⁾, 山下 眞史^{1,2)}, 井上 剛^{1,2)}, 八木田 佳樹²⁾

¹⁾ 川崎医科大学総合医療センター脳卒中科

²⁾ 川崎医科大学脳卒中医学教室

Association between contrast-enhanced ultrasonography findings and prognosis in patients with carotid stenosis

Junichi UEMURA^{1,2)}, Naoki OYAMA²⁾, Toshiaki GODA²⁾, Takanori IWAMOTO²⁾, Shinji YAMASHITA^{1,2)}, Takeshi INOUE^{1,2)}, Yoshiki YAGITA²⁾

¹⁾ Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School General Medical Center

²⁾ Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School

Background: The characteristics of carotid plaque strongly influence the potential risk of stroke. However, few studies have followed up patients with carotid characteristics using contrast-enhanced ultrasonography (CEUS).

Objective and Methods: Between July 2015 and September 2017, we enrolled 50 patients with carotid stenosis who underwent carotid ultrasonography (CUS), CEUS, and black-blood magnetic resonance imaging (BB-MRI) to evaluate the carotid characteristics. We assessed the correlation between enhancement-positive, ulcer-positive, T1-high, and recurrence or ipsilateral ischemic stroke or death.

Results: Of the 50 patients hospitalized for carotid stenosis, 8 (16%) developed recurrence of ipsilateral ischemic stroke or died in the first year of follow-up. In the ulcer-positive group, the recurrence or death rate was 35% (6/17) during the first year, which was statistically different from that in the ulcer-negative group ($p < 0.05$).

Conclusions: Follow-up by CEUS in patients with ulcer-positive carotid plaque can provide valuable information regarding ipsilateral ischemic recurrences or death.

Keywords: contrast-enhanced ultrasonography, black-blood magnetic resonance imaging, internal carotid artery stenosis

(Received May 23, 2019; Accepted July 31, 2019)

はじめに

頸部血管超音波検査は、頸動脈狭窄病変の不安定プラークや潰瘍病変を簡便かつ低侵襲に検出することができる。一方、頸部血管超音波検査におけるプラーク輝度の評価や潰瘍形成の検出は、検者の技量に左右されるため、再現性、客観性などの点で不十分な場合もある。近年、超音波造影剤を使用した頸動脈狭窄病変不安定プラーク評価が注目されている¹⁻⁸⁾。

その他の頸動脈狭窄病変の評価のモダリティとしては、black-blood MRI (BB-MRI) があり、BB-MRI T1 高信号による頸動脈狭窄病変部の不安定プラーク評価が

可能である⁹⁾。BB-MRI T1 高信号病変が同側の脳卒中発症リスクになると報告されている^{10,11)}。

われわれは内頸動脈狭窄症 (internal carotid artery stenosis: ICAS) 例に対し、頸動脈超音波検査 (carotid ultrasonography: CUS)、頸部血管造影超音波検査 (contrast-enhanced ultrasonography: CEUS) と BB-MRI を行って狭窄度と頸動脈プラークの不安定性を評価し、1年後の同一血管支配領域の脳梗塞再発あるいは死亡を予測できるかどうかを検討した。

方法

2015年7月から2017年9月までにCUS、CEUS、

Reprint request

植村順一: 〒700-8505 岡山県岡山市北区中山下 2-6-1 川崎医科大学総合医療センター脳卒中科

Junichi UEMURA: Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School General Medical Center, 2-6-1, Nakasange, Kita-ku, Okayama 700-8505, Japan

E-mail: uemuratrail@yahoo.co.jp, Tel: 086-225-2111, Fax: 086-232-8343

Table 1 Characteristics of the patients during the 1-year follow-up

	Total (<i>n</i> = 50)	Recurrence or death (<i>n</i> = 8)	No recurrence or death (<i>n</i> = 42)	<i>p</i>
Age (years, mean)	71 ± 11.8	79 ± 8.3	70 ± 11.7	< 0.05
Male, <i>n</i> (%)	41 (76)	3 (34)	38 (90)	0.62
Hypertension, <i>n</i> (%)	33 (66)	6 (75)	27 (64)	0.15
Hyperlipidemia, <i>n</i> (%)	27 (54)	3 (38)	24 (39)	0.83
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	19 (38)	4 (50)	15 (36)	0.63
Smoking, <i>n</i> (%)	31 (62)	4 (50)	27 (65)	0.57
Symptomatic ischemia, <i>n</i> (%)	38 (76)	4 (50)	34 (81)	0.26

Data are represented as mean ± standard deviation or number of patients (%).

BB-MRI による狭窄率とプラーク性状の評価を施行された ICAS 症例のうち、外科的加療〔carotid endarterectomy (CEA), carotid artery stenting (CAS)〕された症例と radiation-induced carotid stenosis と診断された症例を除外し、それ以外の内科的加療された症例を対象とした。頸動脈狭窄症を有し、かつ同側頸動脈支配領域に一致する一過性脳虚血発作、脳梗塞または一過性黒内障で入院した場合を症候性脳梗塞ありと定義した。頸動脈狭窄以外の塞栓源を検索するために経胸壁心エコー、24 時間心電図、経食道心エコーを施行し、3 人の脳卒中専門医の診断で心原性脳塞栓症、大動脈原性脳梗塞と診断したものは除外した。超音波装置は HI VISION Preirus (日立製作所、東京) リニア型 5 ~ 12MHz を使用し、ICAS 病変を観察した。CUS で内頸動脈起始部最狭窄部の血流速度が $\geq 200\text{cm/s}$ を高度狭窄群、 $150 \sim 200\text{cm/s}$ を中等度狭窄群、 $< 150\text{cm/s}$ を軽度狭窄群とした¹²⁾。CEUS は同じく HI VISION Preirus 超音波装置、プローブはリニア型 5 ~ 12MHz で MI 値 0.20、ハーモニックコントラストイメージングに設定し、超音波造影剤はソナゾイド® (第一三共、東京) 0.015ml/kg を使用した。ソナゾイド® は卵アレルギーがある症例にはアレルギー症状を誘発するおそれがあり、原則禁忌である。副作用は下痢 (1%) 程度であるが ICAS 例に対する保険適用がなく、1 回 13,000 円程度の費用がかかる。われわれの施設では倫理委員会の承認を得て使用した (承認 No. 2246-3)。

本人あるいは家族からの十分なインフォームドコンセントを得て使用した。新生血管を示唆するとされるプラーク造影は既報¹⁾に従い、造影なし、造影 I 度、II 度と分類した。潰瘍病変はプラーク表面から深さ 2mm 以上の掘れ込みとした¹³⁾。頸動脈プラーク評価は 1.5 T (tesla)-MRI (Philips Medical Systems) あるいは 3T-MRI T1 強調画像水平断、冠状断による BB-MRI T1 高信号で評価した。ワークステーション上において、同一スライス上でプラークと近傍胸鎖乳突筋の信号比プラーク / 筋肉信号強度比 (plaque muscle ratio : P/M 比)

を検出し、1.4 以上を高信号とした¹¹⁾。1 年後に診察を行い、その時点の同一血管支配領域での脳梗塞再発あるいは死亡の有無、modified Rankin Scale (m-RS) を確認した。死亡例は、カルテ情報、電話、手紙での家族への調査で死亡時期、死亡原因を確認した。年齢、脳梗塞リスク、症候性脳梗塞の有無、CUS での ICAS 狭窄度、CEUS での造影度、潰瘍有無、BB-MRI T1 高信号有無と、1 年後の同一血管支配領域での脳梗塞再発あるいは死亡との関係を比較した。検定は Mann-Whitney U 検定あるいは χ^2 検定、Kaplan-Meier 曲線は log-rank test で行い、 $p < 0.05$ を有意とした。統計ソフトは SPSS Statistics ver. 17.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illinois) を使用した。

結果

対象は ICAS 135 例中、CEA 30 例、CAS 51 例、radiation-induced carotid stenosis 4 例を除外した 50 例で、性別は男性 41 例 (82%)、年齢は 59 ~ 83 歳 (中央値 71 歳)、症候性 ICAS 38 例 (76%)、1 年以内の同一血管支配領域再発あるいは死亡は 8 例 (16%) であった。CUS では高度狭窄 14 例 (28%)、中等度狭窄 5 例 (10%)、軽度狭窄 31 例 (62%) であり、CEUS で造影 I 度は 15 例 (30%)、II 度 4 例 (8%)、潰瘍病変を認めたのは 15 例 (34%) であった。また BB-MRI T1 高信号だったのは 24 例 (48%) であった。1 年間の同一血管支配領域脳梗塞再発あるいは死亡は、年齢が高いほど有意に高かった ($p < 0.05$) (Table 1)。1 年間の同一血管支配領域における脳梗塞再発あるいは死亡は、高度狭窄・中等度狭窄・軽度狭窄で有意差はなかった ($p = 0.23$) (Table 2)。造影所見による 1 年間の同一血管支配領域脳梗塞再発あるいは死亡は、造影 I 度・II 度・なしで有意差を認めなかった ($p = 0.63$) (Table 2)。潰瘍病変による 1 年間の同一血管支配領域脳梗塞再発あるいは死亡は、潰瘍あり・なしで有意差を認めた ($p < 0.05$) (Table 2)。BB-MRI T1 高信号による同一血管支配領域脳梗塞再発あるいは死亡は、T1 高信号あり・なしで有意差を認めなかつ

Table 2 Carotid stenosis, enhancement grade, ulcer with contrast-enhanced ultrasonography and T1 high with black-blood magnetic resonance imaging of recurrence or death during the 1-year follow-up

	Total (<i>n</i> = 50)	Recurrence or death (<i>n</i> = 8)	No recurrence or death (<i>n</i> = 42)	<i>p</i>
CUS stenosis				0.23
Severe, <i>n</i> (%)	14 (28)	1 (13)	13 (31)	
Moderate, <i>n</i> (%)	5 (10)	2 (25)	3 (7)	
Mild, <i>n</i> (%)	31 (62)	5 (63)	26 (62)	
CEUS enhancement				0.63
Grade I, <i>n</i> (%)	15 (30)	3 (38)	12 (29)	
Grade II, <i>n</i> (%)	4 (8)	0 (0)	4 (10)	
CEUS ulcer, <i>n</i> (%)	17 (34)	6 (75)	11 (26)	< 0.05
BB-MRI, T1 high, <i>n</i> (%)	24 (48)	4 (50)	20 (83)	0.90

CUS, carotid ultrasonography; CEUS, contrast-enhanced ultrasonography; BB-MRI, black-blood MRI.

Data are represented as number of patients (%).

Table 3 Enhancement grade with contrast-enhanced ultrasonography and T1 high with black-blood MRI of ulcer with contrast-enhanced ultrasonography

	Total (<i>n</i> = 50)	CEUS ulcer (<i>n</i> = 17)	No CEUS ulcer (<i>n</i> = 33)	<i>p</i>
CEUS enhancement				0.11
Grade I, <i>n</i> (%)	17 (34)	7 (41)	10 (30)	
Grade II, <i>n</i> (%)	4 (8)	3 (18)	1 (3)	
BB-MRI T1 high, <i>n</i> (%)	24 (48)	12 (71)	12 (36)	< 0.05

CEUS, contrast-enhanced ultrasonography; BB-MRI, black-blood MRI.

Data are represented as number of patients (%).

た ($p = 0.90$) (Table 2). CEUS の潰瘍有無は、造影度と有意な関係を示さなかったが ($p = 0.11$), BB-MRI T1 高信号との有意な関係を示した ($p < 0.05$) (Table 3). 潰瘍の有無による Kaplan-Meier 曲線を Fig. 1 に示す ($p < 0.05$).

考察

本検討では内頸動脈狭窄病変に対して、CEUS による潰瘍病変の検出が同側の脳梗塞再発・死亡を予測する因子となりうる事が示された。CEUS による造影病変がプラーク内の新生血管を描出していることは、CEA を施行された症例での比較検討で多数報告されている²⁻⁵⁾。プラーク内新生血管の存在はプラーク不安定性を意味し、同側の脳梗塞再発の予測因子となりうると思われた。しかし、本検討では1年後の同側脳梗塞再発・死亡で有意差はみられず、さらなるフォローアップが必要である。CEUS は CUS より明瞭に潰瘍病変を検出することができ、潰瘍病変がある症例は BB-MRI T1 高信号であることが有意に多かった。CUS で潰瘍病変を認めると同側脳梗塞再発リスクの予測が高く^{14,15)}、CEUS での潰瘍病変の検出が同側の脳梗塞再発リスク予測に有効であれば、CEUS は簡便にベッドサイドで何度も施行でき非常に有用である。

Fig.1 Kaplan-Meier curve at 1 year

We compared the two groups, for no recurrence or death and presence of ulcer on contrast-enhanced ultrasonography using the Kaplan-Meier curve and tested for significance using the log-rank test ($p < 0.05$).

ICAS 症例のプラーク不安定性評価に BB-MRI T1 高信号が同側の脳梗塞再発に関係していると報告されている¹¹⁾。Yoshida らはさらに、CEA 施行された病理標本を使用し BB-MRI T1 高信号に描出されるプラーク内出血や expansive arterial remodeling が、抗血小板薬の多剤併用やスタチン追加などの強力な内科加療でも同側脳梗塞を再発しやすかったことを報告している¹⁰⁾。

本研究には限界がある。1 つは外科的加療施行例の予後を追跡できなかったため、狭窄率、造影度が高い症例を研究に組み入れることができなかった点である。2 つ目はフォローアップ期間が十分でなかった点が挙げられる。

本研究により CEUS での潰瘍病変は、ICAS 症例に対する内科的加療の際の脳梗塞再発あるいは死亡を予測する因子となる可能性が示唆された。さらなる症例の蓄積とフォローアップが必要である。

利益相反：著者全員が本論文に対して利益相反なし。

●文献

- 1) Deyama J, Nakamura T, Takishima I, et al.: Contrast-enhanced ultrasound imaging of carotid plaque neovascularization is useful for identifying high-risk patients with coronary artery disease. *Circ J* 2013; 77:1499-1507.
- 2) Saito K, Nagatsuka K, Ishibashi-Ueda H, et al.: Contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of neovascularization in atherosclerotic carotid artery plaques. *Stroke* 2014; 45: 3073-3075.
- 3) Matsumoto N, Kimura K, Uno M, et al.: Enhanced carotid plaque on contrast-enhanced ultrasound is associated with plaque instability and rupture. *Int J Stroke* 2011; 7: E12.
- 4) Shah F, Balan P, Weinberg M, et al.: Contrast-enhanced ultrasound imaging of atherosclerotic carotid plaque neovascularization: a new surrogate marker of atherosclerosis? *Vasc Med* 2007; 12: 291-297.
- 5) Hoogi A, Adam D, Hoffman A, et al.: Carotid plaque vulnerability: Quantification of neovascularization on contrast-enhanced ultrasound with histopathologic correlation. *AJR Am Roentgenol* 2011; 196: 431-436.
- 6) Staub D, Partovi S, Imfeld S, et al.: Novel applications of contrast-enhanced ultrasound imaging in vascular medicine. *Vasa* 2013; 42: 17-31.
- 7) Saha SA, Gourineni V, Feinstein SB: The use of contrast-enhanced ultrasonography for imaging of carotid atherosclerotic plaques: Current evidence, future directions. *Neuroimaging Clin N Am* 2016; 26: 81-96.
- 8) Filis K, Toufektzian L, Galyfos G, et al.: Assessment of the vulnerable carotid atherosclerotic plaque using contrast-enhanced ultrasonography. *Vascular* 2017; 25: 316-325.
- 9) 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 Am J Neuroradiol* 2008; 29: 868-874.
- 10) Yoshida K, Sadamasa N, Narumi O, et al.: Symptomatic low-grade carotid stenosis with intraplaque hemorrhage and expansive arterial remodeling is associated with a high relapse rate refractory to medical treatment. *Neurosurgery* 2012; 70: 1143-1151.
- 11) Kurosaki Y, Yoshida K, Fukumitsu R, et al.: Carotid artery plaque assessment using quantitative expansive remodeling evaluation and MRI plaque signal intensity. *J Neurosurg* 2016; 124: 736-742.
- 12) Kimura K, Yonemura K, Terasaki T, et al.: Duplex carotid sonography in distinguishing acute unilateral atherothrombotic from cardioembolic carotid artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18: 1447-1452.
- 13) 長束一行：頸部頸動脈狭窄の超音波診断，日本脳神経超音波学会機関誌 *Neurosonology* 編集委員会（編）：日本脳神経超音波学会脳神経超音波マニュアル，島根：報光社，2006，p106-113.
- 14) Handa N, Matsumoto M, Maeda H, et al.: Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka follow-up study for ultrasonographic assessment of carotid atherosclerosis (the Osaka study). *Stroke* 1995; 26: 1781-1786.
- 15) 半田伸夫，岡崎裕，伊藤泰司，他：頸動脈超音波検査による頸動脈プラークの組織性状診断と脳梗塞発症との関係。 *Neurosonology* 2000; 13: 170-174.