

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Quantitative comparison between carotid plaque hardness and histopathological findings: An observational study
別タイトル	定量的に測定した頸動脈プラーク硬度と病理組織学的所見との相関(観察研究)
作成者(著者)	福島, 大輔
公開者	東邦大学
発行日	2022.12.14
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 藤井毅郎 / タイトル: Quantitative comparison between carotid plaque hardness and histopathological findings: An observational study / 著者: Daisuke Fukushima, Kosuke Kondo, Naoyuki Harada, Sayaka Terazono, Kei Uchino, Kazutoshi Shibuya, Nobuo Sugo / 掲載誌: / 巻号・発行年等: 17(58), 2022 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2970号
学位記番号	乙第2806号
学位授与年月日	2022.12.14
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD52841260

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

福島大輔より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2806 号

学位申請者 : ふく しま だい すけ
 福 島 大 輔

学位論文 : Quantitative comparison between carotid plaque hardness
and histopathological findings: An observational study

(定量的に測定した頸動脈プラーク硬度と病理組織学的所
見との相関 (観察研究))

著 者 : Daisuke Fukushima, Kosuke Kondo, Naoyuki Harada, Sayaka Terazono, Kei
Uchino, Kazutoshi Shibuya, Nobuo Sugo

公表誌 : Diagnostic Pathology 17(58), 2022

論文内容の要旨 :

背景・目的:

頸動脈狭窄症は脳梗塞の原因となる疾患である。その機序は血行力学的梗塞とプラークの破片や血栓である debris の飛散による塞栓性梗塞がある。プラークの性状によってその機序は分かるとされる。我々は Carotid endarterectomy (CEA) で得られたプラークの硬度を定量的に測定し、病理組織学的所見、術前検査データと比較しプラーク硬度にかかわる病理学的因子を検討した。

対象・方法:

東邦大学医療センター大森病院で CEA を施行した連続 84 例 89 病変を対象とし、プラークの最狭窄部を硬度測定器を用いて硬度を計測した。病理組織評価としてコラーゲンと石灰化に注目した。コラーゲンは Elastica van Gieson (EVG) 染色された検体を画像編集ソフト (Adobe Photoshop Elements 2018) を用いてグレースケール画像に変換し、画像解析ソフト (Image J) を用いて 256 段階のヒストグラムに変換し、中央値をとり、定量化した。石灰化は Hematoxylin Eosin (HE) 染色で評価し、“0” は全く石灰化を認めないもの、“1” が微小石灰化を散見するもの、“2” が 1mm 以上の石灰化もしくは多数の微小石灰化と半定量化した。また術前検査は臨床検査データおよびエコー所見 (hypo-iso-hyper) を用いた。

結果：

プラーク硬度は、gray-scale median (GSM) と負の相関があり [$P=-0.7137$ ($p<0.0001$)]、プラークが硬い場合にはコラーゲンが豊富であることが示された。プラーク硬度と HE 染色での石灰化の程度との関係は、“0” と “2” の間に有意差を認めた ($p=0.0206$)。プラーク硬度とエコー輝度 (hypo-iso-hyper) の多重比較において、hypo-iso ($p=0.0220$)、hypo-hyper ($p=0.0006$)、iso-hyper ($p=0.0015$) で統計学的有意差を認め、プラークが硬い程、輝度が高かった。GSM とエコー輝度の多重比較では、hypo-hyper ($p=0.0049$)、iso-hyper ($p=0.0191$) で差異を認め、エコー輝度が高いと豊富なコラーゲンを反映して低い GSM を示した。プラーク硬度を目的変数として、重回帰分析を行い、GSM のみが有意な変数として抽出された。

考察：

血行力学的梗塞の場合にはプラーク狭窄率が明確な治療基準であるが、プラークの性状 (硬さ) は標準的な基準とはなっていない。しかしながら不安定なプラークは塞栓のリスクが高く、外科的治療適応になりうると考えられる。頸動脈プラークの基本的な病理学的組成は、線維性被膜と脂質コアからなり、線維性被膜は主に平滑筋細胞、コラーゲン、エラスチン、マクロファージ、泡沫細胞、プロテオグリカンおよび新生血管から構成されている。脂質コアは線維性被膜内に存在し、コレステロール、細胞塊、泡沫細胞、カルシウムで構成されており、プロテオグリカンとコラーゲンが著しく少ない。安定プラークはコラーゲンを多く含む厚い fibrous cap を持っているが、不安定プラークの fibrous cap は薄く、プラークの不安定性を病理学的に定量化した研究では fibrous cap が $165\mu\text{m}$ 未満で不安定プラークと関連しているとした。また、症候性頸動脈プラークの研究では $200\mu\text{m}$ がカットオフ値であるとの報告もある。本研究でも重回帰分析でプラーク硬度は GSM と優位に相関しており、プラーク中のコラーゲン量は硬度に大きく影響しているといえる。またプラーク硬度の決定因子として石灰化にも注目した。石灰化は HE 染色により評価したが、石灰化の量と陰影による染色の質の評価が必要なため定量化は困難であり、3段階の半定量化での評価を行った。これまでもプラーク硬度と石灰化の関係を調べた研究があるが、結論は一致していない。フーリエ変換赤外分光法による分析では石灰化した標本が著しく高い応力を示したという報告もあれば、Magnetic Resonance Imaging (MRI) と病理学的所見を比較した研究では石灰化はプラーク硬度に関与していないと結論したものもある。これはプラークの石灰化にはマイクロ石灰化とマクロ石灰化の2種類があることが関係していると考ええる。マイクロ石灰化はアテローム性動脈硬化の進行によるものであり、血管平滑筋細胞のアポトーシスの結果として壊死性コアにおけるカルシウムの最初の沈着である。マクロ石灰化は骨芽細胞の分化および血管平滑筋細胞の成熟の誘導を介した肉眼で観察可能なカルシウム沈着を伴うプラーク炎症に対する治療反応である。マイクロ石灰化はプラーク破裂と関連している可能性が高いのに対してマクロ石灰化はプラークの安定化につながり、硬度に関与すると考えられる。本研究では “2” はマクロ石灰化を表していると考えられ、マクロ石灰化がプラーク硬度に影響していると考えられる。今回は Computed Tomography や MRI などの他の術前評価は行っていないが、頸動脈エコーの所見はプラーク硬度と相関し、硬度と相関のある GSM もエコー所見と相関した。

結論：

本研究において、定量的に測定されたプラークの硬度は、病理学的なコラーゲン量および石灰化の多寡と有意に関係すると結論した。また、定量的プラーク硬度、病理学的コラーゲン量、およびエコー所見は相関関係を示したことから、術前エコーは病理学的コラーゲン量を踏まえたプラーク硬度を反映していると考えられた。コラーゲンと石灰化を定量的に評価する技術の開発は将来の有用な術前評価となるだろう。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2806 号	氏 名	福 島 大 輔
学位審査担当者	主 査	藤 井 毅 郎
	副 査	池 田 隆 徳
	副 査	岩 渕 聡
	副 査	松 田 尚 久
	副 査	三 上 哲 夫

学位論文の審査結果の要旨 :

本論文は、頸動脈狭窄症の治療法である Carotid endarterectomy (CEA) で得られたプラークの硬度を定量的に測定し、病理組織学的所見、術前検査データと比較しプラーク硬度にかかわる病理学的因子を検討することで、血行力学的狭窄だけではなくプラークの性状（硬さ）が、不安定な場合にも外科的治療適応になりうるかを論じたものである。方法は、CEA を施行した連続 84 例 89 病変を対象とし、プラークの最狭窄部の硬度を計測し、また、病理組織評価として、コラーゲンはElastica van Gieson (EVG) 染色された検体をグレースケール画像に変換し、さらに 56 段階のヒストグラムに変換後、その中央値をとり、定量化した。石灰化はHematoxylin Eosin (HE) 染色で評価し、全く石灰化を認めないものを“0”、微小石灰化が散見するものを“1”、1mm 以上の石灰化もしくは多数の微小石灰化を“2”と半定量化し、臨床検査データおよびエコー所見 (hypo-iso-hyper) を用いて検討している。その結果、プラーク硬度は、gray-scale median (GSM) と負の相関があり [p=0.7137 (p<0.0001)]、プラークが硬い場合にはコラーゲンが豊富であることが示された。また、プラーク硬度と HE 染色での石灰化の関係は、“0”と“2”の間に有意差を認めた(p=0.0206)。プラーク硬度とエコー輝度 (hypo-iso-hyper) の多重比較において、hypo-iso (p=0.0220) 、hypo-hyper (p=0.0006) 、iso-hyper (p=0.0015) で統計学的有意差を認め、プラークが硬い程、輝度が高く、GSM とエコー輝度の多重比較では、hypo-hyper (p=0.0049) 、iso-hyper (p=0.0191) で差異を認め、エコー輝度が高いと豊富なコラーゲンを反映して低い GSM が示された。結論として、定量的に測定されたプラークの硬度は、病理学的なコラーゲン量および石灰化の多寡と有意に関係するとし、また、定量的プラーク硬度、病理学的コラーゲン量、およびエコー所見は相関関係を示したことから、術前エコーは病理学的コラーゲン量を踏まえたプラーク硬度を反映していると考えられた。

2022 年 10 月 25 日に学位審査会が行われた。審査会では、石灰化評価の妥当性、コラーゲン測定の精度、プラーク最狭窄部の測定精度、頸動脈狭窄治療の適応について不安定プラークの描出が今後の治療介入にどの程度貢献するのか、不安定プラークと Stroke の関係などについての質問があったが、申請者はそれらに対し明確に回答した。本論文は、頸動脈狭窄症に対する今後の治療適応の決定に大きく寄与する論文であり、学位に値すると審査委員全員一致で判断した。