

氏名 (本籍)	山 田 清 文 (岐阜県)		
学位の種類	博 士 (医学)		
学位授与番号	甲第	846	号
学位授与日付	平成 23 年 3 月 25 日		
学位授与要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
学位論文題目	Effects of Atorvastatin on Carotid Atherosclerotic Plaques: A Randomized Trial for Quantitative Tissue Characterization of Carotid Atherosclerotic Plaques with Integrated Backscatter Ultrasound		
審 査 委 員	(主査) 教授 星 博 昭		
	(副査) 教授 小 倉 真 治	教授 篠 田 淳	

論 文 内 容 の 要 旨

頸動脈プラークの不安定性は脳梗塞を含む脳血管障害の発症に関連があるといわれている。これまで複数の大規模臨床試験において HMG-Co-A inhibitors (スタチン) による内服治療は脳血管イベントのリスクを減少させると報告されてきた。プラーク自体のボリュームというよりはむしろプラークの安定化がこの効果に貢献しているといわれている。近年、頸動脈プラーク性状評価の方法として超音波解析法の一つである Integrated backscatter (IBS) 法の有用性が報告され、プラーク内相対脂質量を 3 次元カラー表示化することや、プラークの不安定性の定量評価が可能となった。

本研究では、IBS 法を用いて LDL コレステロール低下剤であるアトルバスタチンによる頸動脈プラークの安定化について検討した。

【対象と方法】

- (1) North American Symptomatic Surgery Trial (NASCET) の基準において狭窄率が 30-60% の無症候性頸動脈狭窄症で、非または軽症高コレステロール血症 (総コレステロール < 240mg/dl) であり、過去にスタチン投与を受けていない患者を対象とした。
- (2) 本研究に対する十分なインフォームドコンセントを行った後、本研究に対し同意が得られた 40 例を対象とした。
- (3) アトルバスタチン群 20 例 (20mg/day)、食事療法群 20 例に無作為割付を行った。
- (4) 6 ヶ月後まで各治療を行い、IBS 法を用いてプラーク内相対脂質量、プラーク IBS 値をベースライン値と比較した。
- (5) 本研究のプロトコールは岐阜大学大学院医学研究科医学研究等倫理審査委員会の承認を受け、UMIN 臨床試験登録システムに登録された (UMIN000001114)。

【結果】

- (1) 脱落症例なく全例が研究を完結した。2 群間のベースラインに差は認められなかった。
- (2) アトルバスタチンによる副作用を認めた症例はなかった。
- (3) プラーク内相対脂質量はアトルバスタチン群で有意に減少していた ($p < 0.01$) が、食事療法群では有意な低下を認めなかった。
- (4) プラーク IBS 値はアトルバスタチン群で有意に上昇していた ($p < 0.01$) が、食事療法群では有意

な上昇を認めなかった。

(5) 最大内膜+中膜厚はベースラインと6ヶ月後で2群ともに有意な差を認めなかった。

(6) アトルバスタチン群において総コレステロール(アトルバスタチン群: -29.4%, 食事療法群: -1.0%, $p < 0.01$), LDL コレステロール(アトルバスタチン群: -44.0%, 食事群: +0.8%, $p < 0.01$), C-reactive protein(アトルバスタチン群: -42.1%, 食事群: -5.3%, $p < 0.05$)の有意な低下を認めた。

(7) IBS 値とプラーク内相対脂質量の変化は LDL コレステロール値の変化と相関を示した($r=0.31$, $r=0.34$)。

【考察】

スタチンなどの薬剤による動脈硬化プラークに対する治療効果を評価する場合、投与後の血中コレステロール値のみならず、プラークの組織性状の変化を定量的に評価できるイメージングが重要である。本研究は IBS 法を用いて外科的治療の対象とならない中等度頸動脈狭窄症におけるスタチンのプラーク内相対的脂質量の減少効果を示した prospective randomized study である。スタチン投与による LDL コレステロール低下により、プラーク内相対脂質量の減少とプラーク IBS 値の上昇(改善)、すなわちプラークの安定化が期待された。

IBS 法を用いたこれまでの報告では、スタチンの投与により頸動脈プラーク IBS 値の上昇を示した報告があるが、本研究ではさらにプラーク内相対脂質量の減少についても解析した。

本研究の問題点としては症例数が少ないこと、IBS 法の診断の精密性などがあげられる。また、プラークの不安定性を定義する項目として重要な線維性被膜の測定がなされていない。しかし、6ヶ月という比較的短期間のスタチン内服によりプラーク内相対脂質量が減少したことは注目に値する結果であった。

【結論】

6ヶ月間のスタチン内服治療は無症候性中等度頸動脈狭窄症における頸動脈プラークの相対脂質量を減少させた。

IBS 法による頸動脈プラークの color-coded mapping は頸動脈狭窄症において、治療評価の指標として有用であった。

論文審査の結果の要旨

申請者 山田清文は、IBS 法を用いてスタチンによる頸動脈プラークの安定化について検討し、6ヶ月間のスタチン内服治療が、無症候性中等度頸動脈狭窄症における頸動脈プラーク内相対脂質量を減少させ、IBS 値を上昇させること、すなわちプラークを安定化させることを明らかにした。本研究の成果は、脳卒中学及び脳神経外科学の発展に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Kiyofumi Yamada, Shinichi Yoshimura, Masanori Kawasaki, Yukiko Enomoto, Takahiko Asano, Shinya Minatoguchi, Toru Iwama : Effects of Atorvastatin on Carotid Atherosclerotic Plaques : A Randomized Trial for Quantitative Tissue Characterization of Carotid Atherosclerotic Plaques with Integrated Backscatter Ultrasound.

Cerebrovasc Dis 28, 417-424 (2009).