

# 脳梗塞予防を目的とした高齢者における 頸動脈石灰化プラークの意義の解明

国立循環器病研究センター脳神経外科 客員研究員

兵庫医科大学脳神経外科 講師

山田 清文

(共同研究者)

国立循環器病研究センター脳神経外科

部長 片岡 大治

国立循環器病研究センター脳神経外科

医長 今村 博敏

国立循環器病研究センター病理部

部長 畠山 金太

## はじめに

本邦において脳梗塞は高齢者における寝たきりの原因の第一位であり、その適切な予防および治療は急務である。頸動脈狭窄症は高齢者における脳梗塞の原因の2-3割を占める動脈硬化を原因とする疾患であり、高齢化社会の進行と生活習慣の欧米化によりその発症数は増加傾向である。頸動脈狭窄症の診断と治療に関して、従来は虚血症候の有無と狭窄率のみで治療適応が論じられてきたが、近年の血管生物学における知見の集積と、診断機器の進歩により脳梗塞発症とプラーク性状との関係が報告されるようになってきた。すなわち、狭窄率が同等であっても、炎症性活動の活発な病変は、虚血発症リスクの高い「不安定プラーク」であり、線維性成分に富む病変は、虚血発症リスクの低い「安定プラーク」と考えられている。

近年、これまで安定病変と考えられることの多かった石灰化プラークの中に不安定病変が存在するという報告がなされるようになってきており、その分布とサイズによる不安定プラークの同定に関して注目が集まっている<sup>(1, 2)</sup>。石灰化プラークの同定にはCTやMRIなどの画像モダリティ及び摘出プラークの病理標本が有用である。以上から我々は「各種画像モダリティ」及び「頸動脈内膜剥離術病理標本」を用いたプラーク性状評価と長期フォローアップを行うことで虚血イベント発症や不安定プラークにおける石灰化プラークの意義を解明する研究を企図した。本研究により、頸動脈プラーク不安定化の危険因子としての石灰化プラークの意義が明らかとなり、新規診断法の可能性が展開される。特に我々は石灰化結節がプラークの線維性被膜を突き破り血管内腔に突出し血栓付着を伴う病変である Calcified nodule に注目した。Calcified nodule は病理組織学的に証明される病変で、冠動脈分野においては急性冠症候群の原因やステント留置術後の予後不良因子として重要であるが<sup>(3)</sup>、頸動脈分野での報告はほとんどないためである。

## 結 果

我々は頸動脈内膜剥離術の病理標本を用いて頸動脈狭窄症における Calcified nodule の臨床的特徴について検討した。対象は2008年4月から2023年3月の間に当院でCEAを施行した連続508例である。患者背景や病理所見、画像所見などから Calcified nodule の頻度や臨床的特徴を標本全体および石灰化プラーク症例内で解析した。石灰化プラークは石灰化の進行状態を表す板状石灰化、結節性石灰化を含むプラークと定義した。患者背景としては男性が462例(91%)、平均年齢は74±7歳、症候性病変が334例(66%)、頸動脈の平均狭窄度は71±18%であった。病理組織学的に、Calcified noduleを含む石灰化プラークは78例(15%)に認められた。Calcified noduleは頸動脈内膜剥離術検体全体の14例(2.8%)に認められた。Calcified nodule症例14例のうち、9例(64%)が女性であり、症候性病変は11例(79%)であった。臨床情報を解析したところ、Calcified noduleは有意に女性に多く存在していた(Calcified nodule vs. CEA検体全体: 64% vs. 7.5%,  $p<0.001$ )。さらに石灰化プラーク内で解析しても Calcified noduleは有意に女性に多く存在しており(Calcified nodule vs. 石灰化プラーク: 64% vs. 17%,  $p<0.01$ )、有意に症候性病変も多い結果であった(Calcified nodule vs. 石灰化プラーク: 79% vs. 45%,  $p=0.049$ ) (図1, 2)。

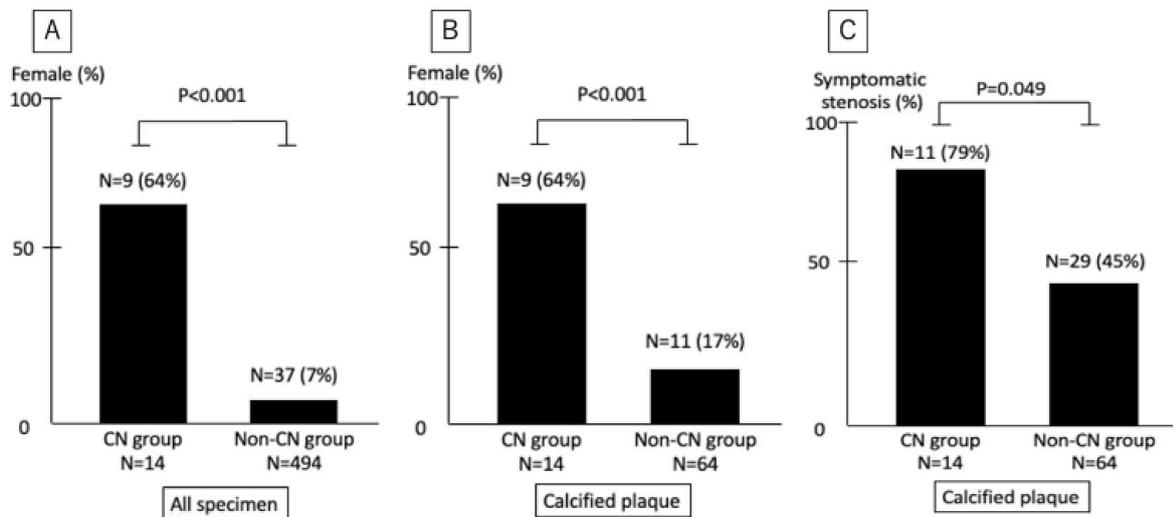


図1 ・性別と Calcified nodule の有無との関係 (A: 全標本, B: 石灰化プラーク)。  
・石灰化プラークにおける症候の有無と Calcified nodule の有無との関係 (C)

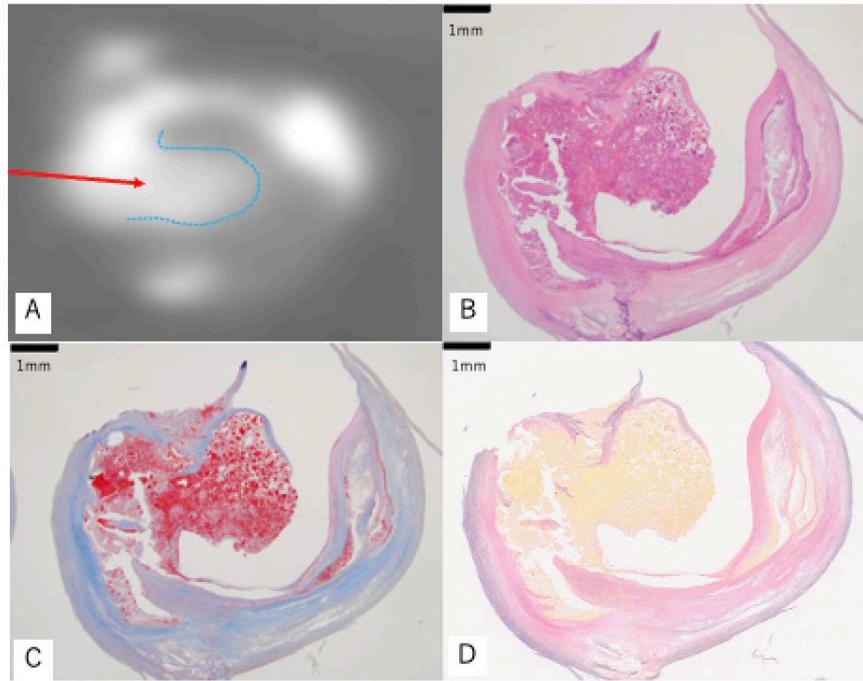


図2 ・ Calcified nodule 代表症例のCT angiography 画像及び病理画像  
 A: CT angiography, B: Hematoxylin and eosin 染色, C: Masson's trichrome 染色,  
 D: Elastica van Gieson 染色

## 考 察

本研究は病理所見と患者症例情報を用いて Calcified nodule に関して解析した最初の研究である。先述した通り、近年頸動脈狭窄症における石灰化病変の分布やサイズと不安定プラークや脳虚血イベントとの関連性についての報告がなされてきているが、Calcified nodule に関する言及はない。本研究では Calcified nodule は CEA 症例のうち 2.8% に存在していた。Calcified nodule は女性に多く存在し、症候をきたす石灰化プラークの可能性が示唆された。女性に多い理由としては閉経後の高齢者における女性ホルモンの減少が血管の石灰化を惹起することが挙げられた<sup>(4)</sup>。本研究の結果は今後高齢者における性差と石灰化プラークを含めたプラーク性状との関係性に関する検討においても有用である可能性が示唆された。また症候性が多い点については、プラークの線維性被膜を突き破り血管内腔に突出した石灰化結節の表面にフィブリンや血小板が付着し、それによって血栓症を引き起こすものと考えられた<sup>(3)</sup>。症例数が少ないため今後症例を蓄積し、多症例での検討が必要であるが、本研究結果は Calcified nodule が頸動脈においても石灰化プラークの新たな一分類となり得る可能性が示唆される。本研究結果は Society for Vascular Medicine の official journal である Vascular Medicine 誌に掲載された<sup>(5)</sup>。

## 要 約

これまで安定病変と考えられることの多かった石灰化プラークの中に不安定病変が存在するという報告が近年なされるようになってきた。我々はこのような病変のうち、特に Calcified nodule と呼ばれる石灰化結節がプラークの線維性被膜を突き破り血管内腔に突出し血栓付着を伴う病変に着目した。冠動脈分野においては急性冠症候群の原因やステント留置術後の予後不良因子として重要であるが、頸動脈分野での報告はほとんどないからである。我々は頸動脈内膜剥離術の病理標本 (508 例) を用いて頸動脈狭窄症における Calcified nodule の臨床的特徴について検討し、Calcified nodule は頸動脈内膜剥離術症例のうち 2.8% に存在していた。Calcified nodule は有意に女性に多く存在していた ( $p < 0.001$ )。さらに石灰化プラーク内で解析しても Calcified nodule は有意に女性に多く存在しており ( $p < 0.01$ )、症候性病変も有意に多かった ( $p = 0.049$ )。本研究結果から、Calcified nodule が頸動脈においても石灰化プラークの新たな一分類となり得る可能性が示唆された。

## 文 献

1. Saba L, Chen H, Cau R, Rubeis GD, Zhu G, Pisu F, Jang B, Lanzino G, Suri JS, Qi Y, Wintermark M. Impact of analysis of different CT configurations of carotid artery plaque calcifications on cerebrovascular events. *AJNR Am J Neuroradiol* 43: 272-279, 2022.
2. Tsutsui T, Yamada K, Ikedo T, Morita Y, Hamano E, Imamura H, Mori H, Iihara K, Kataoka H. Risk factors for recurrent ischemic events in symptomatic carotid artery stenosis on computed tomography angiography. *Vasc Med* 29: 211-212, 2024.
3. Torii S, Sato Y, Otsuka F, Kolodgie FD, Jinnouchi H, Sakamoto A, Park J, Yahagi K, Sakakura K, Cornelissen A, Kawakami R, Mori M, Kawai K, Amoa F, Guo L, Kutyna M, Fernandez R, Romero ME, Fowler D, Finn AV, Virmani R. Eruptive calcified nodules as a potential mechanism of acute coronary thrombosis and sudden death. *J Am Coll Cardiol* 77: 1599-1611, 2021.
4. An WS. Sex hormones impact vascular calcification and fracture in dialysis patients. *Kidney Res Clin Pract* 39: 236-238, 2020.
5. Yamada K, Hatakeyama K, Amemiya K, Kawasaki M, Abe S, Imamura H, Mori H, Shirakawa M, Yoshimura S, Iihara K, Kataoka H. Pathological and clinical findings of calcified nodules in carotid artery stenosis: A study of 508 consecutive carotid endarterectomies. *Vasc Med* 30: 485-487, 2025.