様　式　C－１９、F－１９－１、Z－１９　（共通）

科研費
KAKENHI

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２ 年　 ６ 月　 ８ 日現在

機関番号：３１２０１
研究種目：若手研究
研究期間：2018～2019
課題番号：１８Ｋ１５４２６

研究課題名（和文）非造影超音波エコーを用いた頸動脈プラーク客観的評価指標確立と性状診断法の開発

研究課題名（英文）Development of a biomarker based on superb-microvascular imaging to quantitatively identify the vulnerable plaque in carotid artery steno-occlusive disease patients

研究代表者
及川　公樹（Oikawa, Kohki）

岩手医科大学・医学部・研究員

研究者番号：２０８０５３３７

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は超音波エコー装置による非造影微小血管イメージングSMI定量法を確立することで、SMIに基づく完全無侵襲頸動脈プラーク脆弱性診断法の確立を目的とした。本研究では、SMI信号の定量化とシステムの実装を行った。プラーク内新生血管にみられる信号は心収縮期において観察されるため、SMI上に関心領域を配置して、数分間の信号変化を各1拍分に分割し、5～10心拍分を平均した。平均化された1拍分のデータに対して、関数当てはめ処理をし、関数上のベースラインと最大値の比を、血管内腔およびプラークそれぞれで定量値として算出した。これまで、慢性脳虚血症例数例に対して適用し、定量化可能であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究では、造影剤を用いずに頸動脈プラーク内の新生血管を描出可能とする新たな超音波エコー画像法（SMI）を用い、頸動脈プラーク性状診断法と血行再建術中合併症の危険性を術前予知する方法を開発することを目的とする。近年、動脈硬化巣の脆弱性には新生血管の破綻が関与するとの報告があり、評価法として造影超音波検査用いられている。これまで我々は、造影剤を用いた術前頸動脈超音波エコーの定量化に成功し、脳梗塞予防のため行われる血行再建術後周術期合併症の予知を可能とした。一方で、造影剤投与が困難な患者も存在することから、低侵襲な検査であるSMIの定量化が急務となっている。

研究成果の概要（英文）：The purpose of the present study was to determine whether preoperative superb microvascular imaging (SMI) findings of the cervical carotid arteries are associated with the vulnerable carotid plaque. Signal intensities on the intraplaque and lumen, respectively, were obtained from SMI data, and our developed technique in the present study, which is based on averaging the signal waves each cardiac pulsation, was applied to this data in some patients to estimate the maximal intensity of the intraplaque (EIp) and that of the lumen (EIl). The ratio of EIp to EIl was calculated in each patient as an index for vulnerability of the intracarotid plaque. The ratio from SMI in the present study also may be helpful for predicting development of microembolic signals during carotid arterectomy to prevent stroke.

研究分野：脳神経外科

キーワード：頸動脈プラーク　頸部内頸動脈狭窄症　頸動脈内膜剥離術　SMI　造影超音波検査

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

１．研究開始当初の背景

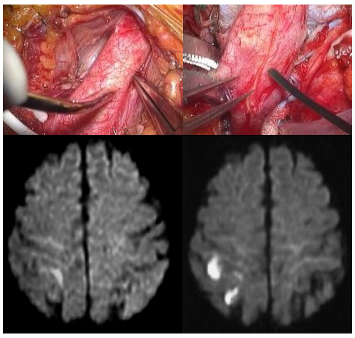

図１　頚動脈内膜剥離術（上段）と拡散強調像（下段）

脳梗塞の原因疾患の一つに、頚部頚動脈狭窄症がある。同疾患では、外頚動脈起始部および内頚動脈に狭窄が生じており、血行力学的脳虚血や動脈硬化巣（プラーク）からの血栓を原因として、脳梗塞へと至ることがある。近年、頚動脈プラークの脆弱性に新生血管の破綻の関与の報告 1,2 があり、応募者らの先行研究では、頚動脈造影超音波検査（contrast-enhanced ultrasonograhpy：CEUS）によって、プラークの脆弱性を定量的に評価可能であることを明らかにした。この頚動脈プラークの脆弱性は、脳梗塞予防のため行われる頚動脈内膜剥離術（carotid endarterectomy：CEA）周術期合併症と深く関わっている。CEA では、まず内頚動脈を露出（図１上段左）し、血流遮断後、縦切開（図１上段右）を加え、内部にみられるプラークを外科的に除去することで血行再建を行う。

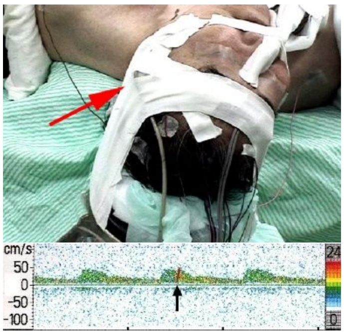

図２　TCD 装着後の患者（上段）と TCD 上で検出された微小塞栓（下段）

一方で、CEA 中には、頚動脈動脈硬化巣から血栓が飛ぶ artery-to-artery embolism などの合併症が存在する 3。これは、頚動脈露出操作中（図１上段左）の機械的な刺激が原因となり、狭窄部に形成された血栓が血流にのり頭蓋内血管へ飛ぶことで脳梗塞を発症する合併症である。血栓が飛んでしまった場合、脳梗塞検出能が優れている拡散強調像では術後に高信号として捉えられ（図１下段左：術前、右：術後）、術後の後遺症を残す可能性がある。そのため、この artery-to-artery embolism の危険性を術前に予知することは極めて重要である。この血栓の動きを術中に知る手段として transcranial doppler（TCD）がある。TCD は、側頭部にプローブを当てることで、中大脳動脈を通過した微小塞栓を micro embolic signals（MES）として検出することが可能である（図２）。この MES が、CEA における頚動脈露出操作中に発生した場合、高確率で術後の脳虚血巣あるいは脳虚血症状の出現に関与していることが、これまでに明らかとなっている。そのため、これまでに CEA 中の MES 出現と頚動脈プラークの性状との関連を明らかにすることを試みた研究が盛んに行われており、我々は CEUS によって頚動脈露出操作中の MES 出現を予知できることを報告した。

２．研究の目的

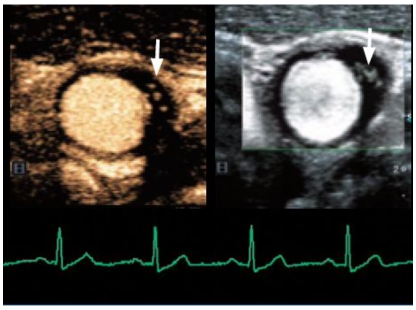

図３　CEUS（上段左）、SMI（上段右）それぞれの水平断像と SMI 時の心電図（下段）.

頚動脈に生ずる動脈硬化巣の脆弱性に新生血管の破綻が関与するとの報告があり、その評価に造影超音波検査が用いられてきた。我々も、頚部造影超音波検査での（CEUS）の輝度変化の定量化に成功し、脳梗塞予防のため行われる血行再建術後周術期合併症の予知が可能であることを証明している。しかし一方で、全例で検査を行えるわけではなくアレルギー、心疾患、肺疾患などの原疾患のため造影剤投与ができない患者も存在することから、低侵襲かつ簡便な検査である SMI[3] の定量化が急務となっている。本研究では、これまで我々が実現した画像解析手法を応用し非造影超音波エコー画像による新たな診断法の確立を目指す。

学術的独自性と創造性

1. 新たな解析アルゴリズムを実装したソフトウェアが、広く一般臨床で利用可能となることを目指し、超音波装置上で稼働するソフトウェアをカスタマイズする許可を同装置販売企業より得ている点に独自性がある。その結果、これまでアレルギー等で造影剤投与が困難であった患者に対して、低侵襲的にプラーク脆弱性評価が可能となり、術後合併症のリスクを予知できることになる。
2. 造影剤による数分間にわたる超音波の信号変化を定量化する技術を、心電図同期の非造影超音波の信号変化を定量化するために応用する点に創造性がある

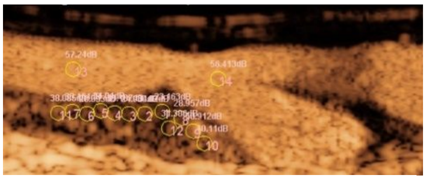

図４　CEUS 画像にて頸動脈プラーク上に配置された複数の信号計測用 ROI（図内丸印）.

３．研究の方法

本研究は研究期間を 2 年とし、以下の達成により SMI に基づく新たな頸動脈プラーク脆弱性診断法の確立を目的とした。

1. SMI 信号の定量化と健常者 10 例による SMI 定量値の精度検証
2. 慢性脳虚血症例 60 例の SMI および脳循環代謝評価のための ^{15}O gas-PET（島津製作所）/SPECT（東芝メディカルシステムズ）撮像
3. 同症例における SMI 定量値と頸動脈プラーク病理標本との比較
4. SMI 定量値を用いた頸動脈プラーク不安定性評価と内膜剥離術中脳塞栓発症予知精度（感度、特異度、陽性予測率、陰性予測率）の検証

４．研究成果

【初年度】

初年度は SMI 信号の定量化と精度検証をし、画像解析上の問題点を抽出。新生血管検出能の向上が必要と判断したため、解析ソフトウェアを Canon medical systems と共同開発。血管径が小さく低血流である新生血管の特性を考慮し、心電図同期機能を導入。心収縮期の血流をリアルタイムで可視化できた事で血管検出能が向上した。また Raw data の抽出を可能にすることで、平均化された数値ではない詳細な検査データ集積が可能となった。

(ア) SMI 経時的信号変動の定量化

造影超音波検査を実施した内頸動脈狭窄症患者数例に対して、SMI を施行し、すでに試験的に SMI 画像データを取得した。これらの画像（図３）より、頸動脈プラーク内新生血管とみられる信号は、心拍に同期して変化する。具体的には、血液が心臓より送り出される心収縮期において頸動脈プラーク内の信号は観察された。CEUS では、矢状断にてプラーク全体における信号変化を捉えるため、細かな興味領域（region of interest：ROI）設定を行った（図４）が、SMI 画像データについても同様に最適な ROI 設定を調整した（図６）。プラーク内に複数個、血管腔内に 2 個の ROI を設置し transit time を考慮した配置とした。

CEUS の解析において、図４のように配置した ROI 内平均信号強度の time intensity curve （TIC）の peak 点から投与前の輝度を引いたものを造影剤による輝度増加量とし、プラーク内の輝度増加量（enhanced intensity of plaque: EI_P）/ 血管腔内の輝度増加量（enhanced intensity of lumen: EI_L）比を算出（図５）し、これを CEUS 定量値として用いた。SMI では、心拍の中でも心収縮期に同期した変化を認めると考えたため、下記流れによって、SMI 定量値を算出した：

１）5 拍から 10 拍分ほどの周期にて SMI を実施
２）1 拍周期の信号変化をそれぞれ抽出
３）各周期の信号変化を位置合わせ後、平均化
４）同信号変化に関数当てはめ処理を実施
５）CEUS 同様に最大値の比を定量値として算出

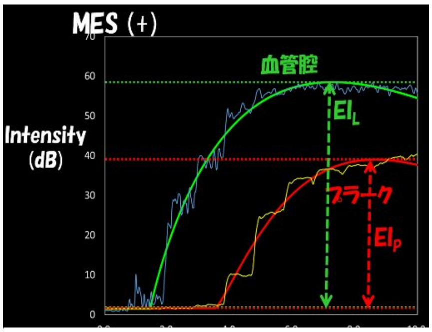

図５　CEUS にて取得される血管腔と頸動脈プラークの TIC.
血管腔とプラークの元信号（青線および橙線）に対して自動関数当てはめ処理によって信号変化関数が推定されている（緑線および赤線）．各信号変化関数の最大値の比を算出することで定量化を実現した。

(イ) 健常者 10 例および内頸動脈狭窄閉塞症患者 30 例の超音波エコー撮像

CEUS および SMI の撮像を実施。同患者には術前脳循環代謝評価に ^{15}O gas-PET および SPECT も併せて実施した。

(ウ) 内頚動脈狭窄閉塞症患者における頸動脈プラーク病理標本の作成
当施設、病理医の協力のもと、CEA 術中に摘出した頸動脈プラークの病理標本を作製した。超音波所見と病理標本との比較検討を行っている。現在までに 60 症例のデータ取集が終了した。

【次年度】

(ア) 内頚動脈狭窄閉塞性症例 30 例の超音波エコー撮像
継続して CEUS および SMI の症例撮像を実施。超音波検査にてプラーク性状での定量的比較を行った。これまでの傾向として粥腫主体の不安定プラークに関しては CEUS、SMI ともに定量値（EI_P/ EI_L）は高い値を示し正の相関を示している。一方、外れ値を示すものとしては石灰化症例がある。特にも安定プラーク症例の中には多く存在し、超音波検査にて artifact を引いてしまうと詳細な観察は不可能となってしまうため他デバイスでの精査に頼らざるを得ない症例も多く存在する。Artifact を最小限にする技術開発も今後の課題としてみえた。研究結果は今後データを集積し解析予定である。

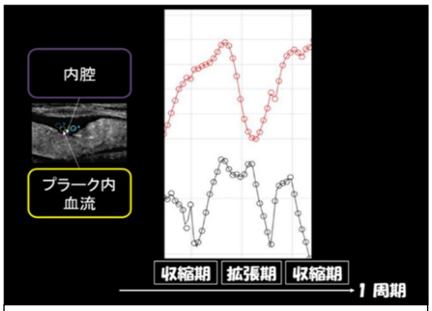

図６　SMI での血管内腔およびプラーク内血流の変化．心収縮期に同期してプラーク内血流が観察され

(イ) CEUS および SMI で得られた画像所見、定量値と、プラーク病理標本内における血腫、脂質・壊死、線維化の各領域と比較し、これらを区別するカットオフ値を決めるべくデータの集積を行っている。現在 CEA 症例は全例プラーク標本を作製しておりすべてデータベース化している。

(ウ) 非造影超音波検査における輝度の定量値と術前脳循環代謝との比較
CEUS、SMI ではこれまで 60 症例の解析を行った。今後は症例を蓄積し、各定量値の周術期合併症リスク検出精度について比較する予定としている。

<引用文献>

１. K. Saito, K. Nagatsuka, H. Ishibashi-Ueda, A. Watanabe, H. Kannki, et al., Contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of neovascularization in atherosclerotic carotid artery plaques, Stroke. 45:2014;3073-3075.

２. M.J. McCarthy, I.M. Loftus, M.M. Thompson, L. Jones, N.J. London, et al., Angiogenesis and the atherosclerotic carotid plaque: an association between symptomatology and plaque morphology, J. Vasc. Surg. 30:1999;261-268.

３. Mahtab Zamani, Karolina Skagen, et al., Carotid plaque neovascularization detected with superb microvascular imaging ultrasound without using contrast madia, Stroke. 50:2019;3121-3127.

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計4件（うち査読付論文　4件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　2件）

１．著者名 Yoshida J, Komoribayashi N, Oikawa K, Ohmama S, Kojima D, Shimada Y, Ogasawara K.	４．巻 46
２．論文標題 123I-Iomazenil Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging in a Patient with Mild Traumatic Subdural Hematoma Accompanied by Delayed Transient Aphasia.	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Neurological Surgery	６．最初と最後の頁 1081-1086
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

１．著者名 Kojima D, Komoribayashi N, Omama S, Oikawa K, Fujiwara S, Kobayashi M, Kubo Y, Terasaki K, Ogasawara K.	４．巻 43
２．論文標題 Crossed Cerebellar Tracer Uptake on Acute-Stage 123I-Iomazenil SPECT Imaging Predicts 3-Month Functional Outcome in Patients With Nonfatal Hypertensive Putaminal or Thalamic Hemorrhage.	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Clinical Nuclear Medicine	６．最初と最後の頁 396-401
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

１．著者名 及川 公樹，西川 泰正，藤原 俊朗，小笠原 邦昭	４．巻 27
２．論文標題 脊椎術後疼痛症候群に対する脊髄刺激療法後の歩行改善	５．発行年 2018年
３．雑誌名 脳神経外科ジャーナル	６．最初と最後の頁 686-690
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

１．著者名 Oikawa K, Kobayashi M, Beppu T, Terasaki K, Ogasawara K.	４．巻 44
２．論文標題 Resolution of Hypoxic Tissue in Cerebellar Hemispheres After Arterial Bypass Surgery in a Patient With Symptomatic Bilateral Vertebral Artery Occlusion: A 18F-FRP170 PET Study	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Clinical Nuclear Medicine	６．最初と最後の頁 295-296
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/RLU.0000000000002469	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕　計1件（うち招待講演　0件／うち国際学会　1件）

1．発表者名 Kohki Oikawa, Tadayoshi Kato, Kazumasa Oura, Shinsuke Narumi, Makoto Sasaki, Shunrou Fujiwara, Masakazu Kobayashi, Yoshiyasu Matsumoto, Jun-ichi Nomura, Kenji Yoshida, Yasuo Terayama, Kuniaki Ogasawara.
2．発表標題 Carotid artery contrast-enhanced ultrasound can predict development of microembolic signals on transcranial Doppler during CEA
3．学会等名 Computer Assisted Radiology and Surgery（国際学会）
4．発表年 2018年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

6．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考