

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09159

研究課題名(和文) 頸動脈狭窄症による網膜慢性虚血で生じる視力障害の病態と血行再建術の治療効果の解明

研究課題名(英文) Analysis on pathophysiology of visual impairment caused by chronic retinal ischemia due to carotid artery stenosis and effects of revascularization surgery

研究代表者

大宅 宗一(OYA, SOICHI)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：00383266

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：内頸動脈内膜剥離術(CEA)を受けた患者39人、頸動脈ステント術(CAS)を受けた患者39人が登録され、術後の網脈絡膜血流と視力の前方観察研究として定量評価を行った。その結果、CEAでもCASでも術側の網脈絡膜血流は統計学的に有意な上昇を示したが、術側の視力の有意な改善はCEA患者でしか認められなかった。術直後のMRI拡散強調画像で脳に微小塞栓が生じている患者で有意に網膜血管密度が低下していたが、OCT angiographyで網膜血管密度を測定するとCEA後よりCAS後で有意に網膜血管密度が低下していることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

術後の視力改善効果はCEA後にのみ認められることが明らかとなり、その原因はCASで生じる微小塞栓子が眼動脈へ流れ網膜血管密度の低下を来し、術後の視力改善を妨げている可能性が示唆された。CEAおよびCAS後の脳への微小塞栓は無症候性であることが多いとされるが、治療法を選択する際には狭窄と同側の視力が低下している症例ではCEAの視力改善効果も含めて検討すべきかもしれない。本研究は今まで十分に注目されてこなかった可逆的視力低下の存在とその病態を明らかにし、また内頸動脈内膜剥離術という血行再建術によって改善することを示した。新たな治療対象群を見いだした点できわめて新規性が高いと思われた。

研究成果の概要(英文)：Thirty-nine patients who underwent carotid endarterectomy (CEA) and 39 patients who underwent carotid stenting (CAS) were enrolled for the quantitative evaluation of postoperative ocular blood flow and visual acuity as a forward observational study. The results showed a statistically significant increase in ocular blood flow in both CEA and CAS on the operated side. However, a significant improvement in operative visual acuity was observed only in CEA patients. Retinal vascular density was significantly lower in patients with microemboli in the brain on immediate postoperative MRI diffusion-weighted images, but retinal vascular density measured by OCT angiography was significantly lower after CAS than after CEA.

研究分野：cerebrovascular disease

キーワード：carotid endarterectomy carotid artery stenosis visual dysfunction carotid artery stenting  
carotid artery stenosis chorioretinal blood flow visual recovery

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、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本邦における3大死因の1つであった脳卒中の発症形式には、食生活の欧米化や降圧治療の普及などにより出血性脳卒中の激減と虚血性脳卒中の増加という大きな変化が生じている。頸部内頸動脈狭窄症は虚血性脳卒中の重要な原因の1つであり、頸動脈プラークを除去する手術(carotid endarterectomy, CEA)の有効性が確立している。過去に行われた大規模なランダム化比較試験において、症候性脳卒中の脳卒中再発率を減少させること(二次予防) また脳卒中の既往がない患者における脳卒中発症率も低下させること(一次予防)が証明されている。さらに近年では、血管内手術によるステントを用いた狭窄の拡張術(Carotid artery stenting, CAS)の有効性も証明された。この頸部内頸動脈狭窄症は罹患率が高く、特に本邦ではCASの施行数が他国に比較して多く、年間1万例を超えるCEA/CASが行われている。一方、内頸動脈狭窄に対するCEA/CASといった血行再建術によって頸動脈狭窄が解消され、脳血流量が増加することが過去の研究で示されているが、脳血流改善により脳卒中予防の他にも脳神経機能を改善させる効果があるのではないかという議論が従来からなされてきた。同様に、本手術の術後に視力が改善する可能性も議論されてきたが、報告は限られておりその評価は定まっていなかった。そのため本研究開始当初は、視力改善の割合やその予測因子、そして実際に血流の改善と関連しているか、などの検証が行われていなかった。

### 2. 研究の目的

頸部内頸動脈狭窄症に対する血行再建術(CEAおよびCAS)の脳卒中一次・二次予防に対する有効性は確立しており、すでに欧米および本邦の脳卒中ガイドラインにも厳密な適用基準が定められている。

そのような中で、本研究の目的は、

- 1: 従来注目されてこなかった脳卒中予防以外の効果、すなわち慢性虚血による病態の解明
- 2: 慢性虚血による視機能低下が外科的な血行再建術によって改善できることの立証
- 3: 外科的血行再建術の中でも最適な方法の確立であった。

### 3. 研究の方法

われわれは本研究を開始するにあたりCEAのみの結果に関する先行研究を報告したが[Yoshida, Oya, et al. Acta Neurochir 2020]、網脈絡膜血流測定と視機能評価に関して同じ方法を用いる。すなわち網脈絡膜血流は、定量性と再現性の高いLaser speckle flowgraphy (LSFG-NAVI、ソフトケア社、福岡、図3)にて測定し、視機能は通常のランドルト環による視力測定に加えてより詳細な定量評価が可能なCSV-1000 (Vector vision Inc., Greenville, OH)による高感度コントラスト測定によって評価する。Laser speckle flowgraphyは非侵襲的に眼底の血流を測定できる。血流はMBR (mean blur ratio) と呼ばれる血流内の赤血球に反射するレーザー光のスペckルパターンによって定量化される。さらに網膜血管密度の評価のために、OCT angiographyを施行する。

#### 目標症例数の決定

上記の先行研究において得られた網脈絡膜血流測定値の平均と標準偏差より計算し、2群比較であれば37人以上の患者で有意差の検出が可能となるが、今回は、治療法の違い(CEA vs CAS)、狭窄度、術前の視力低下の有無、全身合併症の有無、症候の有無、によって予後予測因子に関する多変量の解析を行う予定としているため、症例数は100例を予定する。埼玉医科大学総合医療センター脳神経外科は年間30-40件のCEA/CASを施行しており、さらに他の施設からの患者も含めると、除外例が存在しても十分に3年間で症例を蓄積できると考える。一年ごとに登録症例の解析を行い、研究継続妥当性を検討し問題点に対処する。

### 4. 研究成果

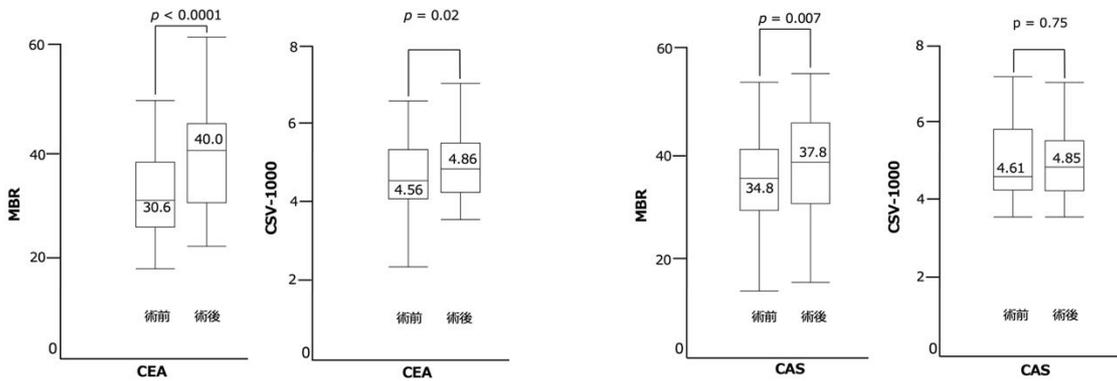
除外基準に該当する患者を除外し、またデータ不良の患者も除外すると、CEAとCASのそれぞれの治療を受けた患者39人ずつが本研究で検討された(図1)。

図 1

因子	CEA (39)	CAS (39)	p値
年齢、中央値 (IQR)、年	74.0 (71.0 - 76.0)	75.0 (70.0 - 78.0)	0.48
性別、男、人(%)	37 (94.9)	30 (77.0)	0.047
症候側、右、人(%)	16 (41.0)	18 (46.2)	0.65
狭窄度、中央値 (IQR)、%	80.0 (70.0 - 90.0)	90.0 (75.0 - 95.0)	0.052
症候性病変、人(%)	19 (48.7)	24 (61.5)	0.25
高血圧、人(%)	30 (76.9)	28 (71.8)	0.60
DM、人(%)	14 (35.9)	15 (38.5)	0.81
脂質異常症、人(%)	19 (48.7)	20 (51.3)	0.82
術前MBR、術側、平均(SD)	31.4 (7.6)	33.9 (9.5)	0.21
術前CSV-1000スコア、術側、平均(SD)	4.56 (4.10 - 5.35)	4.21 (4.27 - 5.81)	0.25
術後MRI-DWI微小塞栓、人(%)	5 (12.8)	10 (25.6)	0.15

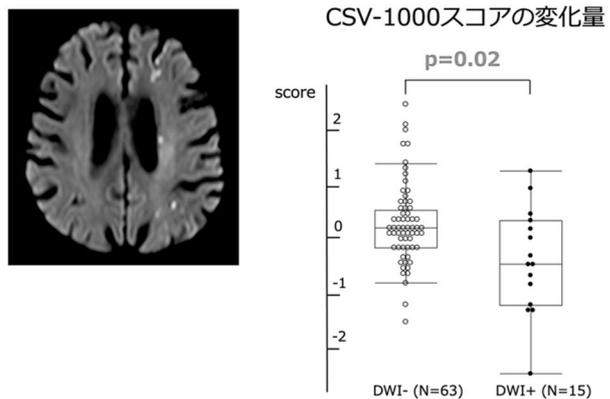
術前後の手術側の網膜血流と視力の変化を示す(図2)。CEA後は術側で網膜血流は有意に増加し、視力も有意に改善したが、CAS後は網膜血流は増加していたが視力は改善していなかった。ちなみに非術側では網膜血流も視力も有意な変化は認められなかった。

図 2



CEAあるいはCAS後に微小塞栓がMRIで確認された場合に視力の改善度が有意に低かった(図3  $p=0.02$ )。

図 3



また、OCT angiography (図4)にて網膜血管密度を測定すると、微小塞栓が生じると網膜の血管密度が下がり(図5)、この血管密度の低下はCEA後よりCAS後に有意に多く生じること(図6)が判明した。

図 4

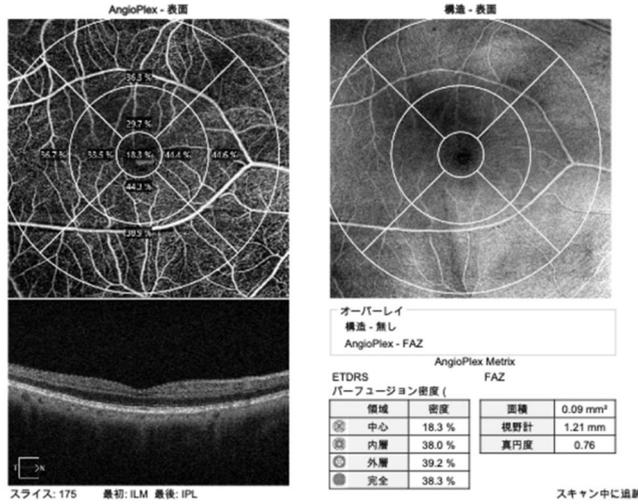


図 5

血管密度の変化量 ( $\Delta$ VVD)

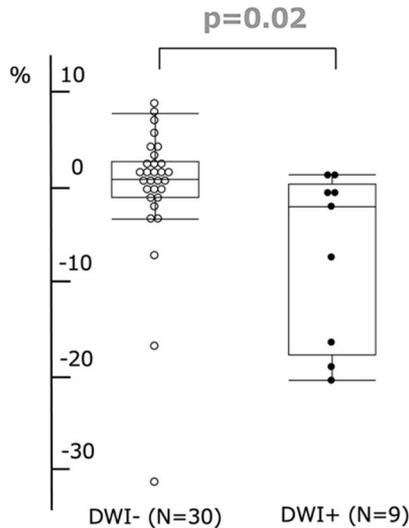
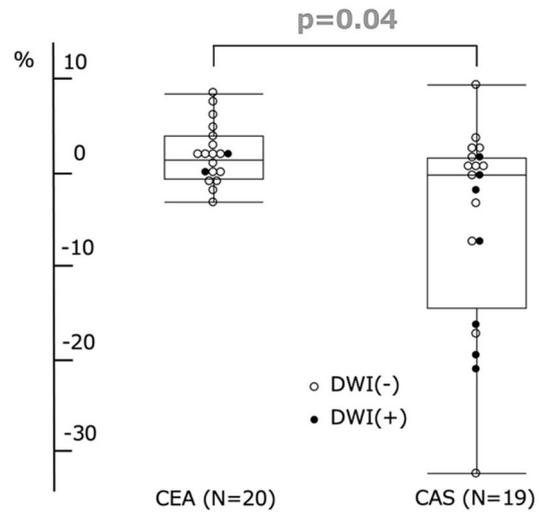


図 6

血管密度の変化量 ( $\Delta$ VVD)



以上の結果から、術後の視力改善効果は CEA 後にのみ認められることが明らかとなり、その原因は CAS で生じる微小塞栓子が眼動脈へ流れ網膜血管密度の低下を来し、術後の視力改善を妨げている可能性が示唆された。

CEA および CAS 後の脳への微小塞栓は無症候性であることが多いとされるが、治療法を選択する際には狭窄と同側の視力が低下している症例では CEA の視力改善効果も含めて検討すべきかもしれない。本研究は今まで十分に注目されてこなかった可逆的視力低下の存在とその病態を明らかにし、また内頸動脈内膜剥離術という血行再建術によって改善することを示した。新たな治療対象群を見いだした点ではきわめて新規性が高いと思われた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 大宅宗一、吉田信介、齊藤徹、飯星智史、庄島正明、鈴木海馬、大井川秀聡、神山信也、吉川雄一郎、栗田浩樹
2. 発表標題 頸部内頸動脈狭窄症における術後の視力改善は内膜剥離術後には認められるがステント術後には認められない
3. 学会等名 第41回The Mt. Fuji Workshop on CVD
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大宅宗一、吉田信介、齊藤徹、飯星智史、庄島正明、鈴木海馬、大井川秀聡、神山信也、吉川雄一郎、栗田浩樹
2. 発表標題 頸部内頸動脈狭窄症の視力改善効果に対する内膜剥離術とステント術の違い:微小塞栓の影響について
3. 学会等名 第53回脳卒中の外科学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Oya S, Yoshida S, Saito A, Iihoshi S, Shojima M, Obata H, Yamazaki A, Ooigawa H, Kohyama S, Kikkawa Y, Kurita H.
2. 発表標題 Different therapeutic effects on the ipsilateral retinal-choroidal blood flow and the visual acuity between carotid endarterectomy and carotid artery stenting.
3. 学会等名 Congress of Neurological Surgeons (国際学会)
4. 発表年 2023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
研究分担者	吉田 信介  (Yoshida Shinsuke)  (70774529)	埼玉医科大学・医学部・助教    (32409)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	小幡 博人  (Obata Hiroto)  (80224301)	埼玉医科大学・医学部・教授    (32409)	
研究分担者	山崎 厚志  (Yamazaki Atsushi)  (70220291)	埼玉医科大学・医学部・教授    (32409)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関