

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：32713

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17048

研究課題名（和文）狭窄性頸動脈病変の診断におけるSMI超音波の有用性に関する観察研究

研究課題名（英文）Utility of Superb micro-vascular imaging ultrasound for the diagnosis of stenotic lesion in carotid artery. An observational study

研究代表者

萩原 悠太 (Hagiwara, Yuta)

聖マリアンナ医科大学・医学部・講師

研究者番号：90811802

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、頸動脈狭窄症に対する頸動脈ステント留置術（Carotid artery stenting; CAS）をより安全に施行することである。そのためにCAS周術期における詳細かつ正確な超音波による病変評価が重要であると考えた。本研究では2編の原著論文と2編の症例報告を通じ、(1)術前超音波評価におけるCAS後ステント内再狭窄を来しやすいプラーク所見、(2)CASにおけるプラーク内新生血管の危険性、(3)経口腔頸動脈超音波の有用性を明らかとし、今後(4)CAS後ステント内評価における頸動脈超音波の有用性を報告する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頸動脈にプラークが付着し引き起こされる頸動脈狭窄症は、脳梗塞の重大な原因の一つである。頸動脈狭窄を有する患者に対して、ステントで狭窄部を拡張するCASは頸動脈内膜剥離術と並び一般的な治療であるが、しばしば合併症が問題となる。その合併症を減らすために、低侵襲かつ腎毒性がない頸動脈超音波検査による周術期評価が有用と考え、本研究を立案した。本研究によって、術前の超音波所見で新生血管をみとめた症例では、術後のステント内再狭窄を示す可能性が高いことが示された。また術後においても、ステント内の評価に超音波が有用であることが示唆された。本研究の成果は、より安全なCAS手術戦略の立案に寄与するものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Cerebrovascular disease is the fourth leading cause of death in Japan (2021), and about 10% of all medical expenses are spent on this medical care. Therefore, it is important to suppress the development of stroke. Carotid artery stenosis caused by carotid plaque is one of the causes of cerebral infarction. Carotid artery stenting (CAS) is common treatment for carotid artery stenosis. This study aimed to reduce perioperative complications in CAS and establish safer strategy of the surgery. Recent ultrasounds have a new color Doppler imaging technique for assessing low velocity blood flow such as intra-plaque neovascularization (IPN). IPN might act as nutrient vessels for plaque growth. The present study indicated a significant association between IPN in SMI performed before CAS and development of in-stent restenosis at 6 months after CAS. This study indicated that carotid artery ultrasonography was useful for accurately evaluation for carotid lesions on perioperative CAS procedure.

研究分野：脳神経内科学

キーワード：カラードプラ法 頸動脈狭窄性病変 頸動脈超音波 経口腔頸動脈超音波

1. 研究開始当初の背景

脳卒中診療は、全医療費のおよそ1割が費やされており、発症を抑制することが重要である。脳卒中は脳梗塞、脳出血、くも膜下出血に分かれ、そのなかの7割以上を脳梗塞が占めている。脳梗塞の大きな原因の一つとして、動脈硬化が進んだ結果、頸動脈にプラークが付着し血管狭窄が起こることで発症する頸動脈狭窄症がある。

内頸動脈狭窄を有する患者に対してステントで狭窄部を拡張する頸動脈ステント留置術 (Carotid artery stenting; CAS) は、頸動脈プラークを手術にて剥離する頸動脈内膜剥離術 (Carotid endarterectomy; CEA) とともに確立された治療である。CAS は患者への負担が少ない反面、実際に病変を目視して行なう治療ではないため、しばしば合併症が問題となる。中でも重大な合併症は、術中・術後の脳梗塞と、ステントの再狭窄である。CAS 周術期の脳梗塞は、留置したステント内に破綻したプラークが突出すること (plaque protrusion) や、ステント内に血栓が付着し脳塞栓症をきたすことによって発症する。術中に脳梗塞を発症しなかったとしても、術後にステント内に血栓や plaque protrusion をみとめ、脳梗塞を発症する症例もある。これまで CAS 術後におけるステント内の評価は、CT angiography (CTA) が主流であったが、血管内治療後の放射線被曝や、造影剤による腎毒性の観点から、積極的に施行できる検査ではなかった。そこで、ステント内の評価に、超音波検査のなかでもカラードブラの欠点を克服すべく開発された超音波技術 Superb Micro-vascular Imaging (SMI) が有用なのではないかと考え、本研究を考案した。SMI は、微細で低流速の血流を捉えて画像化することが可能であり、素早い走査においてもアーチファクトの少ない画像の描出が可能となった。この技術により、危険なプラークにみられる所見の一つであるプラーク内新生血管 (プラークに対する栄養血管、Intraplaque neovascularization; IPN) を同定することが可能となった。また、SMI は血管内を高輝度に描出する特性から、従来は血管領域における超音波検査が不得意としていた低輝度病変を描出することに優れている。

それまで SMI は主に肝臓領域や乳腺領域といった他領域で活用されており、頸動脈狭窄病変の評価では、これまでに報告が少なかった。本研究では、CAS 周術期評価を中心とした脳卒中診療のなかで SMI による頸動脈評価を活用し、その有用性を明らかとすることで、これまでより正確な超音波による頸動脈評価を普及させることができるものと考えた。

2. 研究の目的

本研究は CAS において周術期合併症を減少させ、より安全な手術戦略を確立することを最終的な目的としている。術前・術後の検査として、Superb Micro-vascular Imaging (SMI) を用いた頸動脈超音波検査や、SMI を用いた経口腔頸動脈超音波検査を使用することで、低侵襲かつ正確な評価を行なうことを目指した研究である。

(1) CAS 術前検査

CAS の術前検査として SMI を用いた頸動脈超音波を行い、IPN を評価することで、IPN が CAS 周術期に与える危険性を明らかにする。

(2) CAS 術後検査

SMI を用いた頸動脈超音波は、ステント内の評価において低侵襲性・有用性ともに CT angiography、脳血管撮影検査といった従来のモダリティを上回る可能性があり、比較検討を行ない実証する。本検査により正確な評価が可能となれば、腎毒性のある造影剤を使用せずに、より多くの患者が安全に手術に臨むことができる。

(3) 通常の頸動脈超音波では観察できないより高位の内頸動脈を観察する経口腔頸動脈超音波も積極的に活用し、CAS 周術期における SMI を用いた経口腔頸動脈超音波の有用性を示す。

3. 研究の方法

(1) IPN が頸動脈狭窄性病変に与える影響の検討

CAS を施行した症例を後方視的に調査した。術後 6 ヶ月の頸動脈血管撮影にてステント内再狭窄を認められた群と、認めなかった群を比較した。ステント内の内膜肥厚により、狭窄率 50% 以上の再狭窄をきたしたものをステント内再狭窄症例と定義した。評価項目は年齢、リスク因子 (脂血異常症、喫煙、糖尿病、スタチン内服歴)、ステント種類、頸動脈超音波によるプラーク所見 (従来の頸動脈超音波検査のみ、SMI なし) MRI によるプラーク所見である。まず本研究にて、SMI を用いない従来の術前超音波検査にて IPN を含んでいると思われるプラークの特徴を明らかとし、それら症例のプラークの経時的変化を明らかにしようとした。

CAS 術前に SMI を用いた頸動脈超音波によるプラーク評価を行った症例を後方視的に調査し、IPN をみとめた群とみとめなかった群に分け、術後 6 か月の時点でステント内再狭窄との関連を検討した。術後の再狭窄の定義は、狭窄率 50%以上とした。

の研究の中で、重要な知見が得られた症例があった際は、適宜症例報告することとした。

- (2) 経口腔頸動脈超音波の有用性の検討 CAS 周術期において、通常診療で経口腔頸動脈超音波を活用し、症例報告を通じ、適宜その有用性を示すこととした。また、本手法を他領域に応用した技術も考案し、適宜報告することとした。
- (3) SMI を用いた頸動脈超音波による CAS 後ステント内評価の診断精度の検討 CAS を行なった症例を対象に、術後 4-7 日のあいだに、ステント内の plaque protrusion の評価として SMI を用いた頸動脈超音波と CTA を行い、ステント内の plaque protrusion の検出能力をそれぞれの感度・特異度で比較した。

4. 研究成果

- (1) 2020 年 原著論文「Preprocedural Carotid Plaque Echolucency as a Predictor of In-stent Intimal Restenosis after Carotid Artery Stenting.」Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2020; 29(12),105339.

本研究で CAS 術前所見と、6 ヶ月後のステント内-内膜肥厚の関連を明らかにした。単変量解析では「術前頸動脈超音波で低輝度プラークと判定された病変」、「可動性を伴うプラーク病変」、「内頸動脈完全閉塞の病変」、「closed-cell タイプのステント使用」は、再狭窄と有意に関連していた。リスク因子、MRI 所見と再狭窄には有意な相関はなかった。Multivariate logistic regression analysis では「術前頸動脈超音波で低輝度 plaque と判定された病変」はオッズ比 4.67、「closed-cell stent の使用」はオッズ比 0.378 であった。本報告により、CAS 術前の頸動脈超音波で低輝度であったプラーク病変は、将来ステント内再狭窄を来すことが多く、CAS 術前の頸動脈超音波所見は ISR の発生予測に用いることができると考えられた。またこれまでの報告で、低輝度プラークには IPN が存在するものが多いとされており、IPN とステント内再狭窄の関連が示唆された。

2022 年原著論文「Carotid ultrasound using superb microvascular imaging to identify patients developing in-stent restenosis after CAS」Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2022; 31(8),106627.

本報告では、CAS 術前の SMI 頸動脈超音波にて、IPN をみとめる症例では、術後 6 か月で有意にステント内再狭窄を来していることを示した。本報告により、プラーク内の IPN はステント内再狭窄の原因の一つであることを示唆し、IPN を同定できる SMI は、CAS 術前後の検査として SMI は有用と考えられることを報告した。CAS 術前に、ステント内再狭窄を予測することにおいて、SMI を用いた頸動脈超音波の診断精度は、感度 100%・特異度 60%であることを報告した。本研究の考察として、IPN とステント内再狭窄は関連があると思われることを報告し、術前に SMI を用いた頸動脈超音波を施行することでより安全な手術に臨めることを提言した。

2021 年症例報告「頸動脈超音波所見から頸動脈ステント留置術後の plaque protrusion とプラーク内新生血管の関与が示唆された興味深い症例」Neurosonology 2021; 34(3),148-152.

本報告では、SMI によって IPN と Plaque protrusion の両方が同時に観察された CAS 術後症例を報告した。この所見からは、両者の関連性が示唆され、重要な知見と考えられた。

- (2) 2020 年症例報告「扁桃周囲膿瘍に対する経口腔咽頭超音波ガイド下排膿穿刺術 経口腔頸動脈超音波の応用」Neurosonology 2020; 33(2),45-49.本報告にて、扁桃周囲膿瘍の穿刺時に血管を避けて穿刺する技術として、経口腔頸動脈超音波が有用であることを報告した。
2021 年 Case series「Utility of transoral motion-mode ultrasonography to detect tongue fasciculation in patients with amyotrophic lateral sclerosis.」Muscle & Nerve 2021;63(6),909-913.
本報告にて、筋萎縮性側索硬化症の舌の線維束性収縮の評価に経口腔頸動脈超音波が有用であることを報告した。
- (3) データ収集が完了し、現在結果の解析中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yuta Hagiwara	4. 巻 63(6)
2. 論文標題 Utility of transoral motion-mode ultrasonography to detect tongue fasciculation in patients with amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Muscle & Nerve	6. 最初と最後の頁 909-913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mus.27218.	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 萩原悠太	4. 巻 34(3)
2. 論文標題 頸動脈超音波所見から頸動脈ステント留置術後のplaque protrusionとプラーク内新生血管の関与が示唆された興味深い症例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurosonology	6. 最初と最後の頁 148-152
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 Soga Kaima, Shimizu Takahiro, Hagiwara Yuta, Ogura Hana, Akiyama Hisanao, Yamauchi Junji, Sato Tomoo, Hanzawa Kazuhiko, Hasegawa Yasuhiro, Yamano Yoshihisa	4. 巻 48
2. 論文標題 Soleal vein dilatation in the early phase of hospitalization is associated with subsequent development of deep vein thrombosis in patients with acute stroke	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 97 ~ 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10396-020-01075-x	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 Takao Naoki, Hagiwara Yuta, Shimizu Takahiro, Soga Kaima, Tsuchihashi Yoko, Otsubo Haruki, Tatsuno Kentaro, Takaishi Satoshi, Usuki Noriko, Yoshie Tomohide, Takada Tatsuro, Ueda Toshihiro, Hasegawa Yasuhiro, Yamano Yoshihisa	4. 巻 29(12)
2. 論文標題 Preprocedural Carotid Plaque Echolucency as a Predictor of In-Stent Intimal Restenosis after Carotid Artery Stenting	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 105339 ~ 105339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105339	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 Tsuchihashi Yoko, Shimizu Takahiro, Akiyama Hisanao, Hagiwara Yuta, Soga Kaima, Takao Naoki, Uchino Kenji, Yanagisawa Toshiyuki, Yamauchi Junji, Sato Tomoo, Hasegawa Yasuhiro, Yamano Yoshihisa	4. 巻 29
2. 論文標題 The Risk Factors for Death within 6 Months After Ischemic Stroke in Patients with Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 105365 ~ 105365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105365	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 萩原 悠太	4. 巻 45(1)
2. 論文標題 経口腔頸動脈超音波検査	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 超音波検査技術	6. 最初と最後の頁 39 ~ 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11272/jss.r509	査読の有無 無
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 Hagiwara Yuta, Saito Yoshimitsu, Ogura Hana, Yaguchi Yuichiro, Shimizu Takahiro, Hasegawa Yasuhiro	4. 巻 9(4)
2. 論文標題 Ultrasound-Guided Needle Aspiration of Peritonsillar Abscesses: Utility of Transoral Pharyngeal Ultrasonography	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 141 ~ 141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics9040141	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 HAGIWARA Yuta, IIJIMA Naoki, OGURA Hana, SHIMIZU Takahiro, HASEGAWA Yasuhiro	4. 巻 32
2. 論文標題 Three-dimensional transoral carotid ultrasonography	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurosonology	6. 最初と最後の頁 134 ~ 138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2301/neurosonology.32.134	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 OGURA Hana、HAGIWARA Yuta、SHIMIZU Takahiro、ITO Hidenichi、HASEGAWA Yasuhiro	4. 巻 32(2)
2. 論文標題 Transoral carotid ultrasonography using superb microvascular imaging of carotid artery stenting in cervical internal carotid artery dissection: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurosonology	6. 最初と最後の頁 57～61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2301/neurosonology.32.57	査読の有無 無
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 Hagiwara Yuta、Takao Naoki、Takada Tatsuro、Shimizu Takahiro、Yoshie Tomohide、Fukano Takayuki、Tokuyama Yoshiaki、Usuki Noriko、Ueda Toshihiro、Hasegawa Yasuhiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Contrast-enhanced carotid ultrasonography and MRI plaque imaging to identify patients developing in-stent intimal hyperplasia after carotid artery stenting	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Ultrasonography	6. 最初と最後の頁 170～174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11152/mu-1774	査読の有無 無
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 Hagiwara Yuta、Takao Naoki、Usuki Noriko、Yoshie Tomohide、Takaishi Satoshi、Shimizu Takahiro、Ueda Toshihiro、Hasegawa Yasuhiro、Yamano Yoshihisa	4. 巻 31(8)
2. 論文標題 Carotid Ultrasound Using Superb Microvascular Imaging to Identify Patients Developing In-Stent Restenosis After CAS	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 106627～106627
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106627	査読の有無 無
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12件（うち招待講演 11件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 秋原悠太
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症患者におけるM-modeを用いた経口腔超筋萎縮性側索硬化症患者におけるM-modeを用いた経口腔超音波 (transoral motion-mode ultrasonography:TOMU)による舌線維束性収縮監察の有用性音波 (transoral motion-mode ultrasonography:TOMU)による舌線維束性収縮監察の有用性
3. 学会等名 第40回日本脳神経超音波学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋原悠太
2. 発表標題 経口腔超音波検査ライブデモンストレーション
3. 学会等名 日本超音波医学会第94回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋原悠太
2. 発表標題 経口腔頸動脈超音波検査
3. 学会等名 日本超音波医学会第94回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋原悠太
2. 発表標題 経口腔超音波の応用と新たな展望
3. 学会等名 第39回日本脳神経超音波学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋原悠太
2. 発表標題 頸動脈病変に対する経口腔超音波の有用性
3. 学会等名 第39回日本脳神経超音波学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋原悠太
2. 発表標題 脳神経領域の血管超音波LIVE demonstration
3. 学会等名 第63回日本脳循環代謝学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takao N, Hagiwara Y, Ohtsubo H
2. 発表標題 Preprocedural Carotid Plaque Characterization by Duplex Ultrasonography as a Predictor of in-Stent Intimal Restenosis 6 months After Carotid Stenting
3. 学会等名 International Stroke Conference 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋原悠太
2. 発表標題 動脈原性脳梗塞
3. 学会等名 第136回医用超音波講義講習会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋原悠太
2. 発表標題 椎骨脳底動脈系疾患(Bowhunter症候群、椎骨動脈解離など)
3. 学会等名 第136回医用超音波講義講習会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 萩原悠太
2. 発表標題 救急における頸動脈エコー活用術
3. 学会等名 日本超音波医学会第92回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 萩原悠太
2. 発表標題 経口腔超音波の実際と病変評価
3. 学会等名 日本超音波医学会第34回関東甲信越地方会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 萩原悠太
2. 発表標題 特殊な病態に応用した頸動脈超音波検査
3. 学会等名 日本超音波医学会第95回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 萩原悠太（部分執筆）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 双文社	5. 総ページ数 215
3. 書名 脳神経超音波マニュアル2020	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------