

授与番号	甲第 1864 号
------	-----------

論文内容の要旨

Superb microvascular imaging ultrasound for cervical carotid artery stenosis for predicting the development of microembolic signals on transcranial doppler during carotid exposure in endarterectomy

(頰動脈内膜剥離術における頰動脈露出中の経頭蓋ドップラー上微小塞栓信号の発生を予測するための頰動脈狭窄に対する SMI 超音波検査)

(千葉貴之, 藤原俊朗, 大浦一雅, 及川公樹, 千田光平, 小林正和, 吉田研二, 久保慶高, 前田哲也, 板橋亮, 小笠原邦昭)

(Cerebrovascular Diseases 11 卷, 令和 3 年 5 月掲載)

I. 研究目的

頰部内頰動脈狭窄症に対する外科治療である CEA は脳虚血症状の発症あるいは再発予防として有用であることが, 多くの多施設共同研究で証明されている. しかし, CEA の有効性を担保するためには, 周術期合併症を 6%以内に抑えなければならない. CEA の周術期合併症として最も頻度が高いのが, 頰動脈狭窄部露出操作中の動脈硬化巣からの術中脳塞栓である. 経頭蓋ドップラー法(transcranial doppler : TCD)で術中モニタリングを行うことにより, 頰動脈狭窄部露出操作中の動脈硬化巣からの術中微小塞栓をリアルタイムで microembolic signal (MES)として検出することができる. また, 動脈硬化巣の構成成分が本合併症の出現に関与するとされており, 特に動脈硬化巣内出血が多ければ多いほどプラークは脆弱であり, 術中微小塞栓が出現しやすいとされている. 一方, 新生血管が脆弱なプラークに関与するとの報告がある. 最近開発された超音波検査法の 1 つである superb micro-vascular imaging (SMI) はプラーク内における新生血管の量を評価できるとされているが, その定量評価法は確立されていない.

本研究では, 術前 SMI を用いたプラーク内血流の解析から, CEA 術中微小塞栓の発生を予知できるかどうかを決定することを目的とした.

II. 研究対象ならび方法

対象 : CEA を施行する症例中, 術前に SMI を施行し, かつ CEA 術中脳微小塞栓検出が可能である症例とした. 包含基準は, 有用な術前残存機能 (mRS : 0-2) かつ, 70%以上の頰動脈狭窄とした.

方法 : CEA 術前に, 頰動脈狭窄を有する患者の術側に対し Aplio i700 ultrasonic diagnostic apparatus (キャノンメディカルシステムズ, 日本), 18MHz リニアプローブ (東芝, 日本) を使用し SMI 超音波検査を施行し, プラークを長軸方向の平面で観察した. 次に, プラーク表面で移動して増強される信号をプラーク内微小血流 (intraplaque microvascular flow : IMVF) とし, その有無を視覚的に判定した. 視覚的な IMVF の有無の観察者内一致率を決定するために, 2 人の独立した観察者が評価を行い κ テストにて評

価した。2人の観察者の結果が一致しなかった場合、話し合いにより意見を一致させた。また、視覚的にIMVFありと判定した場合は定量評価を施行した。定量評価は、まずIMVF信号部、血管内腔に円形の関心領域(ROI)を手動で配置した。同じ患者のプラーク表面に2つ以上のIMVF信号部を認めた場合にはそれぞれROIを配置した。それぞれのROIの信号強度を測定し、MATLAB R2015b (MathWorks, アメリカ合衆国)にて時間強度曲線を作成した。同期した心電図を元にそれぞれの時間強度曲線から10心拍分を切り取り、まずはそれぞれを平均化した。続いてIMVF信号部、血管内腔それぞれの信号の最大値と最小値を求めた。この差をintensity difference, 以下IDと定義し、血管内腔のIDをID_{lumen}, 以下ID_l, IMVF信号部のIDをID_{IMVF}とした。ID_{IMVF}をID_lで割った比を信号強度変化比とした。同じ患者の頸動脈プラーク表面に2つ以上のROIが配置された場合、最大信号強度変化比を採用した。視覚的にIMVF無しと判定した場合、信号強度変化比をゼロとした。TCD測定には、PIONEER TC2020システム ver. 2.50 (EME, ドイツ), 2MHzプローブを使用した。術前に、TCDのプローブを術側の側頭部に固定し、頸動脈露出操作中の中大脳動脈におけるmicroembolic signals (MES)の発生の有無を検出した。サンプルサイズは過去の研究に基づいて決定した。MESの発生の有無と、視覚的なIMVFの有無及びSMI定量評価との関係は、カイ2乗検定またはマンホイットニーU検定を使用し評価した。SMI定量評価の精度に関し、ROC曲線下面積(area under the curve : AUC)を算出した。感度, 特異度, 陽性予測率, 及び陰性予測率の95%信頼区間は、二項分布を使用して計算した。視覚的なIMVFの有無とSMI定量評価の間の感度, 特異度, 陽性予測率, 及び陰性予測率の違いには95%信頼区間を使用し分析した。MESの発生に関わる因子に関し、ロジスティック回帰分析を用いて単変量解析を行った。すべての統計分析で、有意性はp<0.05に設定した。

III. 研究結果

解析対象症例は70例(年齢:平均71歳, 49-82歳, 男女比:63対7)であった。頸動脈露出中のMESの発生頻度は24%(17/70例)であった。また、視覚的にIMVFを認めたのが66%(46/70例)であった。2人の観察者間の一致率は優れていた($\kappa = 0.792$)。MES陽性群, MES陰性群それぞれの、視覚的なIMVFありの頻度は、陽性群で94%, 陰性群で57%であり、MES陽性の方が、視覚的にIMVFありの頻度が有意に高かった($p=0.0067$)。定量解析では、ID_{IMVF}/ID_lは、MES陰性例(0.017±0.042)よりもMES陽性例(0.108±0.120)で有意に大きかった($p<0.0001$)。MESの発生を予測するためのID_{IMVF}/ID_lのAUCは0.850だった。視覚的なIMVFの有無におけるMES検出の感度, 特異度, 陽性予測率, 陰性予測率はそれぞれ94%(95%信頼区間:83-100%), 43%(95%信頼区間:30-57%), 35%(95%信頼区間:21-48%), 96%(95%信頼区間:88-100%)であり、ROC解析で決定された至適カットオフ値を基にしたSMI定量評価ではそれぞれ82%(95%信頼区間:64-100%), 87%(95%信頼区間:78-96%), 67%(95%信頼区間:48-87%), 94%(95%信頼区間:87-100%)だった。MES検出における視覚的なIMVFの有無, 及びSMI定量評価の精度を比較した場合、感度, 陰性予測率については有意差を認めなかったが、特異度, 陽性予測率においては定量評価の方が予知精度が有意に高かった。SMI以外のMESの発生に関わる因子を単変量解析したところ、有意差があるものを認めなかった。MESの発生に関してSMI定量評価のみが有意に関連していた(95%信頼区間:101.1-3628.9; $p=0.0048$)。

IV. 結 語

術前のSMIを用いた頸部超音波検査で得られる相対的プラーク内輝度変化値の高値はCEA中MES発生の独立因子であり、術前のSMIを用いた頸部超音波検査はCEA中MES発生を高精度で予知できる。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 志賀 清人 (頭頸部外科学科)

副査 講師 大浦 一雅 (内科学講座脳神経内科・老年科分野)

副査 准教授 久保 慶高 (脳神経外科学講座)

頸動脈狭窄症に対して行われている頸動脈内膜剥離術 (carotid endarterectomy, CEA) の周術期合併症として最も頻度が高いのが動脈硬化巣からの術中脳塞栓である。これは経頭蓋ドップラー法で術中モニタリングを行うことによりリアルタイムで microembolic signal (MES) として検出可能である。一方、頸動脈の動脈硬化巣内のプラーク内における新生血管が多いほど脆弱なプラークであり、術中微小塞栓を惹起しやすいと言われている。本研究では CEA を行なった 70 例を対象に術前に新しい超音波診断法である superb microvascular imaging (SMI) 法を用いてプラーク内微小血流 (intraplaque microvascular flow: IMVF) を観察し、IMVF の認められたものは ID(intensity difference) を求めて定量的に評価した。頸動脈露出中の MES の頻度は 24% (17/70 例) であり、視覚的に IMVF を認めたのが 66% (46/70 例) であった。IMVF ありの頻度は MES 陽性群で 94%、MES 陰性群で 57% であり、陽性群が有意に多かった ($p=0.0067$)。定量解析では ID_{IMVF}/ID_{lumen} は MES 陽性群で有意に大きかった ($p<0.0001$)。ROC 解析での AUC は 0.85 であり、至適カットオフ値を用いた SMI 定量評価では感度 82%、特異度 87%、陽性適中率 67%、陰性的中率 94% と特異度、陽性適中率が視覚的 IMVF の有無より優れていた。

本論文は術前の頸動脈超音波検査で SMI 法を用いて IMVF シグナルの存在と輝度を定量的に測定することにより CEA 術中の MES を予測できることを示し、今後の患者の治療に有用な知見を示した研究であり、学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

最終試験では実験結果をスライドショーで明確に示し、研究手法や結果の解釈に関する質問に明確に答え、学位に値する学識を有していると考えた。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作などの研究不正は無いことを確認した。

参考論文

- 1) Comparison of effects between clopidogrel and cilostazol on cerebral perfusion in nonsurgical adult patients with symptomatically ischemic moyamoya disease: subanalysis of a prospective cohort. (千葉貴之、他 11 名と共著) J Stroke Cerebrovasc Dis, 27 巻, 11 号 (2018) : p3373-3379.
- 2) Cilostazol may improve cognition better than clopidogrel in non-surgical adult patients with ischemic moyamoya disease. (安藤悟司、他 11 名と共著) Neurological Research, 41 巻, 5 号 (2019): p480-487.