

## 論文内容の要旨

Comparison of superb microvascular imaging and contrast-enhanced ultrasonography for evaluation of intraplaque neovascularization in carotid arteries

(頸動脈プラーク内新生血管の評価における Superb Microvascular Imaging と造影超音波検査の比較)

(清川哲郎, 大浦一雅, 千葉貴之, 藤原俊朗, 小笠原邦昭, 人見次郎, 板橋亮, 前田哲也)  
(Journal of Iwate Medical Association 75 巻, 5 号 令和 5 年 12 月掲載)

## I. 研究目的

近年, 不安定プラークの要因としてプラーク内新生血管の関与が指摘されており, その評価法として造影超音波検査が用いられている. しかし, 造影超音波検査は保険適応外であることや検査手技が煩雑かつ侵襲的であるという問題がある.

Superb micro-vascular imaging (SMI) は造影剤を使用せずに微細な血流を観察可能な手法として注目されている. 頸動脈内膜剥離術によって得られた病理標本と造影剤および SMI を用いた超音波検査を比較し, プラーク内新生血管の評価精度について検討する.

## II. 研究対象ならび方法

SMI を用いた頸部超音波検査: 超音波検査装置は Aplio i700 および 7.5MHz リニアプローブを用いる. 初めに長軸画像の B mode で狭窄部位を同定し, SMI に切り替えプラーク内血流を観察する. 10 秒間観察を行い, DICOM データを超音波検査装置内のハードディスクに保存する. その後, 造影モードに切り替え, 超音波造影剤 (ソナゾイド®) を静注しプラーク内の造影効果を 70 秒間観察する. 同様に DICOM データを超音波検査装置内のハードディスクに保存する. 超音波検査は頸動脈内膜剥離術の 3 日~7 日前に施行する. 超音波造影剤はペルフルブタン (ソナゾイド®) を使用し, 体重 (kg) あたり 0.01ml を静注する. SMI で得られた結果は先行研究と同様に頸動脈内腔とプラーク内血流の信号強度の比を算出し定量化した<sup>2)</sup>. 造影超音波検査はプラーク内造影効果の時間強度曲線を作成し定量化した. 頸動脈内膜剥離術によって得られた標本を, 5mm 間隔でスライスし, 血管内皮を染める CD34 染色を行う. 観察は全スライスで行い, 最初に 40 倍で観察し最も新生血管の密集している部分を肉眼的に同定する. その後 200 倍で観察し, 1 視野あたりの新生血管の数を計測する. 新生血管は血管内皮が円形に分布しているものとし, 2 名の評価者で測定を行う. SMI では intraplaque microvascular flow (IMVF) 信号とルーメン ROI に関して平均化する. 最大強度と最小強度を求め, 平均化した IMVF 信号 (IDIMVF) とルーメン (ID1) の曲線に基づいて, 2 つの強度の差 (最大強度-最小強度: ID) を算出する. 最後に, 頸動脈内腔の信号が IMVF 信号に与える影響を考慮して, IDIMVF と ID1 の比を算出する. 造影超音波検査においては頸動脈内および内腔の ROI の時間-強度曲線を作成す

る。血管内曲線 (EIp) と血管内曲線 (EI1) の最大強度からベースライン強度を差し引くことで、増強された強度 (EI) を算出する。そして、EIp と EI1 の比を最終的に各患者について算出する。SMI および造影剤を用いた超音波検査の定量データと病理標本での新生血管の数についてスピアマンの順位相関係数を求める。病理標本の評価については級内相関係数を用いて評価者間信頼性について検討する。2 つの相関係数の差を検定する (95% 信頼区間を用いて行う)。差がなければ SMI は造影超音波検査と同等に病理所見を反映していると判定する。

### III. 研究結果

50 名の患者が研究対象となった。うち 17 名は石灰化によりプラークの観察が不十分なため、4 名は安静を保持できずアーチファクトを生じたため、4 名は不整脈により心拍が解析できなかったためそれぞれ除外した。最終的に 25 名の患者を解析した。25 人中 8 人 (32%) でプラーク内新生血管信号を認め、25 人中 13 人 (52%) で造影効果を認めた。造影超音波検査における EIp/EI1 は面積と相関があったが ( $\rho = 0.50$ ,  $p = 0.01$ ), IPN 数とは相関がなかった ( $\rho = 0.11$ ,  $p = 0.60$ )。SMI における IDIMVF/ID1 は IPN 数 ( $\rho = -0.27$ ,  $p = 0.20$ ), 面積 ( $\rho = 0.04$ ,  $p = 0.84$ ) のいずれとも相関がなかった。

### IV. 結語

頸動脈プラークにおける造影超音波検査と新生血管の間には有意な相関があったが、SMI と新生血管の間には相関がなかった。これらの知見を確認するためにはさらなる研究を要する。

## 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 教授 小笠原 邦昭 (脳神経外科学講座)

副査 講師 工藤 雅子 (内科学講座：脳神経内科・老年科分野)

頸動脈内の不安定プラークの要因としてプラーク内新生血管の関与が指摘されている。評価法として用いられている造影超音波は保険適応外であり、侵襲があるという欠点もある。本研究では造影剤を使用せずに微細な血流を観察可能な **Superb micro-vascular imaging (SMI)** のプラーク内の新生血管の検出精度について、手術で得られた病理標本と術前検査で行った **SMI** および造影超音波検査結果を比較することにより評価している。頸動脈内膜剥離術を行なった 25 例を対象に解析したところ、25 名中 14 名 (56%) でプラーク内新生血管信号を認め、25 名中 21 名 (84%) で造影効果を認めた。2 名の評価者で行った新生血管数の評価検者間信頼性は良好であった。造影超音波における **EIp/EIi** (プラーク内と血管内腔の造影強度の比) は血管数 ( $\rho=0.44$ ,  $p=0.02$ ) と面積 ( $\rho=0.42$ ,  $p=0.03$ ) と有意に相関していた。これに対し **SMI** における **IDIMVF/IDI** (プラーク内血管流および血管内腔の最大強度と最小強度の差の比) は血管数 ( $\rho=0.06$ ,  $p=0.79$ ) と面積 ( $\rho=0.16$ ,  $p=0.47$ ) とは相関がなかった。症候性プラークと無症候性プラークの新生血管数および面積に有意差はなかった。

本論文は超音波検査によるプラーク内新生血管の検出と評価について、病理標本と比較することにより新生血管の数や面積が造影超音波と有意に相関し、**SMI** では相関しなかったことを見出した。頸動脈内プラークの検出・評価法に新たな知見を見出し、今後の患者の診断・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) Impact of introducing the pletaal assist system on drug adherence in outpatients with ischemic stroke: a pilot study (大浦一雅、他 6 名と共著) *Patient Preference and Adherence*, 15 巻(2021): 835-841.
- 2) Cross-sectional area of the vagus nerve on carotid duplex ultrasound and arterial fibrillation in acute stroke: a retrospective analysis (大浦一雅、他 5 名と共著) *eNeurologicalSci*, 25 巻(2021):100378.