medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.26.25330063; this version posted July 10, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

Saishoji Y, Suzuki T, Nonaka S, Suya S, Kitagawa T. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: A draft update of systematic review adapted from the USPSTF review for the Japan Preventive Services Task Force. medRxiv [Preprint].]. Posted on July 10, 2025. doi:10.1101/2025.06.26.25330063

本資料は、上記英文原稿（プレプリント版） doi:10.1101/2025.06.26.25330063 の一部を日本語に翻訳したものです。内容は原文と実質的に同一であり、パブリックコメント募集を目的として、本日本語訳を当ウェブサイトに一時的に公開しております。本資料は「一次出版物」として位置づけられ、後日、同内容の英語原稿を査読付き医学雑誌に「二次出版」として投稿予定です。本翻訳は、CC BY 4.0ライセンスのもと、JPPSTFが作成したものであり、その内容の解釈および翻訳責任はJPPSTFにあります。

Title Page

Title of the Manuscript

Screening for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Draft Update of the Systematic Review

Adapted from the USPSTF Review for the Japan Preventive Services Task Force

Full names of all authors

Yusuke Saishoji, MD, MHA[1]; Tomoharu Suzuki, MD[2]; Saori Nonaka, MD[3,4]; Shunsuke Suya, MD[5]; Takashi Kitagawa, PhD[6]

Institutional affiliations of all authors

[1]Department of General Medicine, Hakujyuji Hospital, Fukuoka, Japan

[2]Department of Hospital Medicine, Urasoe General Hospital, Okinawa, Japan

[3]Department of Radiation Health Management, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima, Japan

[4]Department of General Medicine, Taito Hospital, Japan Association for Development of Community Medicine, Tokyo, Japan

[5]Department of General Internal Medicine, Hashimoto Municipal Hospital, Wakayama, Japan

[6]Department of Physical Therapy, School of Health Sciences, Shinshu University, Nagano, Japan

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.26.25330063; this version posted July 10, 2025. The copyright holder for this preprint
(which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

NOTE: This preprint reports new research that has not been certified by peer review and should not be used to guide clinical practice.

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.26.25330063; this version posted July 10, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

Corresponding author

Yusuke Saishoji, MD, MHA

Department of General Medicine, Hakujyuji Hospital,

4-3-1 Ishimaru, Nishi-ku, Fukuoka-shi, Fukuoka, 819-8511, Japan

Telephone Number: +81-92-891-2511

E-mail Address: yusukesaishoji@gmail.com

Word count (for the main text only)

2200

Number of figures

3

Number of tables

4

Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Sources of financial support

This review was conducted as part of the JPPSTF Project, which was financially supported by EVIDENCE STUDIO, a general incorporated association whose purposes include optimizing public

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.26.25330063; this version posted July 10, 2025. The copyright holder for this preprint
(which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

healthcare expenditures in Japan. The funder had no role in the review process, including the collection, analysis, or interpretation of the evidence, or in the decision to submit this manuscript for publication.

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.26.25330063; this version posted July 10, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

Disclaimer

This review was conducted independently of any funding organization. The findings and conclusions expressed herein do not represent the official positions of the authors' affiliated institutions.

Type of contribution of the authors

Study Concept and Design: All authors

Acquisition, Analysis, or Interpretation of Data: All authors

Drafting of the Manuscript: Yusuke Saishoji

Critical Revision of the Manuscript for Important Intellectual Content: Tomoharu Suzuki, Saori Nonaka, Shunsuke Suya, Takashi Kitagawa

Study Supervision: Yusuke Saishoji

Dr. Saishoji had full access to all study data and takes full responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.26.25330063; this version posted July 10, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

IRB Approval Code and Name of the Institution

Ethical review was deemed unnecessary by The Ethical Committee of Kurume University (health care & medical ethics), as this work is based solely on a literature review and does not involve human subjects or identifiable personal data.

Acknowledgments

This review was conducted as part of the JPPSTF Project, which was commissioned by EVIDENCE STUDIO, a general incorporated association whose purposes include optimizing public healthcare expenditures in Japan. The contract was formally established with Kurume University, with which Kei Mukohara, the chair of the JPPSTF, is affiliated.

Use of AI-assisted tools

During the preparation of this manuscript, an AI-assisted language model (ChatGPT, OpenAI, accessed in 2025) was used to assist in editing and improving the clarity and structure of the text. All content was critically reviewed and finalized by the authors, who take full responsibility for the accuracy and integrity of the manuscript.

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.26.25330063; this version posted July 10, 2025. The copyright holder for this preprint
(which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

抄録

背景

頸動脈狭窄は虚血性脳卒中の重要な危険因子である。2021年、米国予防医療専門委員会（USPSTF）は無症候性頸動脈狭窄（ACAS）スクリーニングに関するエビデンスレビューを更新した。日本予防医療専門委員会（JPPSTF）の依頼を受けて、本レビューでは、最新の国際的エビデンスおよび日本語文献を取り入れた形で、USPSTFレビューを適用・更新した。

方法

USPSTFの分析枠組みに従い、スクリーニングの有効性、スクリーニングまたは確定検査による不利益、現在の薬物治療に対する血行再建術の追加利益、ならびに外科的治療による不利益についてエビデンスを評価した。文献検索は国際医学情報センターにより、PubMed、Cochrane Library、および医中誌Webを対象に実施された。検索対象は英語および日本語文献に限定された。2名のレビュアーが独立して文献選定、データ抽出、バイアスリスク評価を行い、相違は協議によって解決された。新たに同定された研究は、2021年USPSTFレビューの結果と質的に統合された。

結果

ACASのスクリーニングによる利益および不利益を直接的に評価した適格研究は確認されなかった。1件のRCTが血行再建術の追加利益を評価しており、不利益の評価はこのRCTおよび5件の観察研究で実施された。血行再建術の追加効果を検討したRCT（SPACE-2試験、n=513）は早期終了となり、方法論的な限界があった。5件のレジストリまたは保険請求データに基づく観察研究では、再建術後30日以内の脳卒中または死亡の発生率は2.5～2.8%であった。周術期の脳卒中、死亡、心筋梗塞の発生率は、それぞれ0.9～2.3%、0.3～0.9%、0.3～0.9%であり、2021年USPSTFレビューと一致する傾向にあった。

結論

無症候性頸動脈狭窄スクリーニングの有効性および不利益を評価した直接的エビデンスは存在しない。最適な薬物療法に血行再建術を追加することの利益と不利益に関するエビデンスは、試験の早期終了および方法論的な問題により内的妥当性が制限されており、慎重な解釈が求められる。

キーワード

Asymptomatic Carotid Artery Stenosis, Screening, Stroke Prevention, Systematic Review, Revascularization

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.26.25330063; this version posted July 10, 2025. The copyright holder for this preprint
(which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

背景

頸動脈狭窄は虚血性脳卒中の既知の原因である[1,2]。日本において脳卒中は依然として主要な死因の一つであり、公衆衛生上の観点から有効な予防戦略の重要性は高い。無症候性頸動脈狭窄（ACAS）の管理は、予防的介入の妥当性をめぐって臨床的ジレンマを呈している。

2021年、米国予防医療専門委員会（USPSTF）は、無症候性成人におけるACASスクリーニングに対し、グレードD（推奨しない）の推奨を公表した[3]。この推奨は、ACASの有病率が低いこと、偽陽性による不要な処置から生じる潜在的不利益、ならびに現代的薬物治療に外科的介入を追加した場合の純利益が不明確であることに基づいていた。

しかしながら、これらの知見が日本の集団にそのまま適用できるかは明らかではない。たとえば、高齢化の進行、脳卒中罹患率の違い、医療制度やスクリーニング慣行の相違など、人口背景や環境要因が異なる可能性があるため、ACASスクリーニングの利益と不利益は日本において異なる影響を及ぼす可能性がある。

以上を踏まえ、本レビューでは、日本のプライマリケアの文脈における無症候性頸動脈狭窄のスクリーニングおよび管理に関するエビデンスについて、内的妥当性に重点を置きつつ、最新かつ客観的な評価を提供することを目的とした。

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.26.25330063; this version posted July 10, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

方法

本レビューは「システマティックレビューおよびメタアナリシスに関する優先報告項目（PRISMA）」ガイドライン[4]に準拠して実施された。各KQに対応する文献選定のプロセスはPRISMA 2020フローチャート（図2）に示されている。

レビューの範囲

本レビューは、図1に示された分析枠組みに基づいて実施された。本分析枠組みと各Key Question（KQ）は、2021年のUSPSTFエビデンスレビュー[5]を基に構築され、日本の臨床状況に適合するよう改訂された。

情報源および検索方略

文献検索は国際医学情報センターにより実施された。PubMedおよびCochrane Libraryについては、2020年2月19日から2024年11月26日までに発表された英語または日本語の文献を対象とした。医中誌Web（医学中央雑誌）については、発表年の制限なく検索された。詳細な検索戦略は表1に記載している。

研究の選定

2名の独立したレビュアーがRayyan（https://www.rayyan.ai）を用いてタイトルと抄録をスクリーニングし、事前に定めた適格基準に基づき全文を評価した。意見の不一致は協議によって解決された。KQごとの方法論的独立性を確保するため、レビュアーの割り当ては指定の文献レビュー班によって管理された。適格基準は各KQごとに別々に定義されており（表2）、研究デザインとしてはRCT、大規模コホート研究、システマティックレビュー、メタアナリシスが含まれた。KQ1およびKQ3では、無症候性成人におけるスクリーニングまたは血行再建術の有効性を評価した研究が対象とされた。KQ2およびKQ4では、スクリーニング、確定検査、または外科的介入（例：CEA、CAS）に伴う不利益を報告した研究が対象とされた。すべての研究は、頸動脈に由来する神経症状、脳卒中、TIAの既往を持たない無症候性成人を対象としている必要があった。症候性集団を対象とした研究、診断精度や費用対効果のみを扱う研究は除外された。

データ抽出および質評価

標準化されたフォームを用いて、研究デザイン、対象集団の特徴、介入、比較、アウトカム、実施場所などの情報を2名のレビュアーが独立して抽出した。各研究のバイアスリスクは、設計に応じた評価ツールを用いて2名のレビュアーが独立して評価した。RCTにはCochrane RoB 2ツール、非ランダ

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.26.25330063; this version posted July 10, 2025. The copyright holder for this preprint
(which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

ム化介入研究にはROBINS-Iツール、大規模コホートまたはレジストリ研究には修正Newcastle-Ottawa Scaleが用いられた。不一致はすべて協議により解決された。RoB 2は「低」「いくつかの懸念」「高」、ROBINS-Iは「低」「中等度」「深刻」「重大」、Newcastle-Ottawa Scale は「不十分」「中等度」「良好」の3段階で研究の質を評価した。

データ統合および分析

新たに同定された研究の結果は、2021年のUSPSTFレビュー[5]と質的に統合された。本レビューでは、比較的新しいUSPSTFのシステマティックレビューが既に存在し、主要アウトカムを包括的に扱っていたことから、メタアナリシスは実施しなかった。また、政策的に関連性の高いタイムライン内でのレビュー完了が求められていたため、本レビューでは記述的統合（ナラティブシンセシス）を優先した。各KQについては、研究デザイン、結果の方向性と一貫性、方法論の質に着目して、記述文と表で要約を行った。

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.26.25330063; this version posted July 10, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

結果

文献検索および選定の概要

文献検索では計764件の記録が得られた。重複除去後、666件のタイトルおよび抄録がスクリーニング対象となった（各KQに対応するPRISMAフローチャートは図2に示す）。KQ1（スクリーニングの利益）およびKQ2（スクリーニングの不利益）について、全文レビューの基準を満たす研究は確認されなかった。

一方、KQ3（血行再建術の追加利益）では6件、KQ4（血行再建術の不利益）では27件の文献が全文レビューの対象となり、最終的に1件のRCT[6]および5件の観察研究[7–11]がレビュー対象として組み入れられた。これらの研究とその結果の詳細は表3にまとめられている。

組み入れられた研究の結果

スクリーニングの利益

KQ1：無症候性成人に対する頸動脈超音波スクリーニングは健康アウトカムを改善するか？

プロトコルで定義された検索期間内において、ACASスクリーニングの利益を評価したRCTは確認されなかった。

スクリーニングの不利益

KQ2：無症候性頸動脈狭窄に対するスクリーニングおよび確定診断による不利益は何か？

同様に、ACASスクリーニングの不利益を評価したRCTはプロトコルで定義された期間内には見つからなかった。

血行再建術の追加利益

KQ3：現在の薬物療法に加えて外科的治療を行うことに追加の利益はあるか？

ACASに対する血行再建術の追加利益を評価したRCTは1件確認された[6]。SPACE-2試験では、CEA＋最善の薬物療法（BMT）、CAS＋BMT、BMT単独の3群比較が行われ、脳卒中、死亡、機能状態などが評価されたが、QOLや認知機能の評価は含まれていなかった。

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.26.25330063; this version posted July 10, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

5年間累積発生率（30日以内の脳卒中または死亡）は、CEA+BMT群で2.5%、CAS+BMT群で4.4%、BMT単独群で3.1%であり、有意差は認められなかった。片側虚血性脳卒中に限定すると、CEA+BMT群で2.0%、CAS+BMT群で4.4%、BMT単独群で3.1%であった。

全死因死亡（7.6%、9.3%、8.0%）や30日以内のmodified Rankin Scaleスコア>2の脳卒中発生率（1.0%、1.7%、2.0%）についても、有意差はなかった。この試験はバイアスリスクが高いと評価された（図3参照）。

血行再建術の不利益

KQ4：無症候性頸動脈狭窄に対する外科的治療にはどのような不利益があるか？

KQ3でも取り上げられたRCT[6]に加え、5件の観察研究[7–11]が含まれた。

- 術後30日以内の脳卒中または死亡：3件の研究で報告され、ReiffらのRCTではCEAおよびCASとBMTの間に有意差はなかった。2件の後ろ向きコホート研究では発生率がそれぞれ2.5%[10]、2.8%[11]と報告されたが、非外科的対照群は含まれていなかった。

- 術後1年以内の脳卒中または死亡：レジストリ研究（n=8,460）[10]では、TCAR施行例において1.2%と報告されている。

- 周術期または長期の脳卒中：RCT[6]では有意差なし。観察研究では発生率0.9〜7.5%の範囲であった。

- 死亡：5件の研究で評価され、RCTでは有意差なし。観察研究ではそれぞれ0.3%[8]、0.7%[9]、0.9%[11]と報告された。

- 心筋梗塞（MI）：4件の研究で報告され、RCT[6]および3件の観察研究において0.3〜0.9%であった。

- 頭蓋神経障害：TCAR施行例で0.1%の発生率が1件報告されている[8]。

ReiffらのRCT[6]では、その他にも片側脳卒中、虚血性脳卒中、重度脳卒中、再狭窄、TIA、血管死など多くのアウトカムが評価されたが、いずれにおいてもCEAとCASの間で相対リスク・絶対リスクともに有意差はなかった。

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.26.25330063; this version posted July 10, 2025. The copyright holder for this preprint
(which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

観察研究5件のバイアスリスク評価結果は表4に要約されている。

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.26.25330063; this version posted July 10, 2025. The copyright holder for this preprint
(which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

考察

知見の要約

2021年、米国予防医療専門委員会（USPSTF）は、一般集団に対する無症候性頸動脈狭窄（ACAS）スクリーニングを推奨しない（グレードD）と結論づけた[5]。本レビューでは、日本のプライマリケアにおけるACASのスクリーニングと管理に関する最新かつ客観的なエビデンス評価を、内的妥当性に焦点を当てて実施した。

しかし、ACASスクリーニングの利益または不利益を直接評価した適格研究は確認されなかった。治療に関するエビデンスも限定的であり、追加的な血行再建術の利益を評価した唯一のRCT（SPACE-2試験）は早期終了となり、方法論的制約を有していた（バイアスリスク「高」）[6]。

5件のレジストリ研究または保険請求データを用いた観察研究[7–11]では、血行再建術後30日以内の脳卒中または死亡の発生率は2.5～2.8%、周術期脳卒中0.9～2.3%、死亡0.3～0.9%、心筋梗塞0.3～0.9%と報告されており、これらの数値は2021年USPSTFレビューと整合していた。

内的妥当性の制約

本レビューに含まれた研究の内的妥当性は、リスク推定方法やアウトカム評価手法の違いによって制限されていた。RCT（Reiffら[6]）はサンプルサイズが小さく、脱落率も高く、選択バイアスが懸念された。さらに、介入逸脱や欠測データの問題があり、結果の信頼性に影響を及ぼした。相対リスク・絶対リスクいずれも信頼区間が広く、不確実性が高かった。

観察研究の中には比較群を欠いたものや交絡因子の調整が不十分なものが多く、因果関係の推論が難しかった。たとえば、Poorthuisら[11]の研究では予後因子の調整が行われていなかった。対照的に、Goicoecheaら[9]、Deeryら[8]、Changら[7]の研究は交絡因子調整の手法が比較的厳密であり、内的妥当性はより高いと評価された。

アウトカム評価の信頼性に関しては、RCTでは盲検化の欠如などのバイアスがあり、観察研究では評価の一貫性や客観性に限界があった。特に手術関連合併症や頭蓋神経障害といった稀なアウトカムについては、報告バイアスの影響を受けやすい。また、Deeryらの研究で用いられたVQI（Vascular Quality Initiative）データベースは、選定された施設・医師・症例に基づく臨床データである点にも注意が必要である。

以上より、本レビューに含まれた研究の内的妥当性は、RCTにおけるサンプルサイズ不足や脱落率の高さ、観察研究における比較群欠如や交絡調整の不十分さなど、複数の限界によって制約を受

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.26.25330063; this version posted July 10, 2025. The copyright holder for this preprint
(which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

けていた。

限界と結論

限界

本レビューにはいくつかの重要な限界がある。第一に、日本人集団を対象とした適格な既報研究が存在しないため、日本におけるACASスクリーニングの有効性または不利益を直接評価することはできなかった。本レビューは主に欧米諸国で実施された研究に依拠しており、それらの集団は、遺伝的背景、医療体制、リスク因子プロファイルなどにおいて日本とは異なる可能性がある。

なお、高齢患者を対象にCASの安全性を評価した日本の1研究[12]は、症例数が少なかったため除外されたが、その中で報告されたCAS後30日以内の主要脳卒中・心筋梗塞・死亡の発生率（1.85%）は、本レビューで報告された範囲と整合していた。

また、医中誌Webの検索では発表年の制限を設けなかったものの、プロトコルで定めた基準により、2020年2月19日以前の文献は全文スクリーニング段階で除外された。その中には、日本で実施された大規模多施設前向きレジストリ研究であるJCAS（Japan Carotid Atherosclerosis Study）[13]も含まれていた。この研究は、修正Newcastle-Ottawa Scaleにおいて「中程度の質（Fair）」と評価可能であったが、交絡因子の調整が一切されていなかった（比較性のスコア：0点）こと、選択バイアスの可能性があることから、内的妥当性に懸念が残った。したがって、本研究を含めたとしても、本レビューの結論に影響を及ぼすことはなかったと考えられる。

第二に、本レビューは、スクリーニングによる心理的負担や過剰診断、医療資源の消費といった「身体的でない不利益」については系統的に評価していない。

第三に、対象研究の多くでデータ収集期間が長期にわたっていた。現代の薬物療法（例：高強度スタチン）や外科的技術の進歩により、近年の実際のイベント率は過去の文献で報告されているものよりも低下している可能性があり、スクリーニングや治療のリスク・ベネフィットのバランスが変化している可能性がある。

結論

無症候性頸動脈狭窄に対するスクリーニングの有効性および不利益を評価した直接的エビデ

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.26.25330063; this version posted July 10, 2025. The copyright holder for this preprint
(which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

ンスは存在しない。また、最適な薬物療法に対して血行再建術を追加することの利益と不利益についてのエビデンスは、試験の早期終了および方法論的制約によって内的妥当性が損なわれており、慎重な解釈が求められる。

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.26.25330063; this version posted July 10, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

References

1. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med. 2000;342(23):1693-700.

2. Chang RW, Tucker LY, Rothenberg KA, et al. Incidence of Ischemic Stroke in Patients With Asymptomatic Severe Carotid Stenosis Without Surgical Intervention. JAMA. 2022;327(20):1974- 82.

3. Force USPST, Krist AH, Davidson KW, et al. Screening for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2021;325(5):476-81.

4. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. J Clin Epidemiol. 2009;62(10):e1-34.

5. Guirguis-Blake JM, Webber EM, Coppola EL. Screening for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis in the General Population: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2021;325(5):487-9.

6. Reiff T, Eckstein HH, Mansmann U, et al. Carotid endarterectomy or stenting or best medical treatment alone for moderate-to-severe asymptomatic carotid artery stenosis: 5-year results of a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2022;21(10):877-88.

7. Chang RW, Pimentel N, Tucker LY, et al. A comparative effectiveness study of carotid intervention for long-term stroke prevention in patients with severe asymptomatic stenosis from a large integrated health system. J Vasc Surg. 2023;78(5):1239-47 e4.

8. Deery SE, Holscher CM, Nejim B, et al. In-hospital and one-year outcomes are similar for women and men following transcarotid artery revascularization in symptomatic and asymptomatic patients. J Vasc Surg. 2022;75(2):572-80 e3.

9. Goicoechea S, Walsh M, Soult M, et al. Female gender increases risk of stroke and readmission

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.26.25330063; this version posted July 10, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

after carotid endarterectomy and carotid artery stenting. J Vasc Surg. 2022;75(6):1935-44.

10. Keyhani S, Cheng EM, Hoggatt KJ, et al. Comparative Effectiveness of Carotid Endarterectomy vs Initial Medical Therapy in Patients With Asymptomatic Carotid Stenosis. JAMA Neurol. 2020;77(9):1110-21.

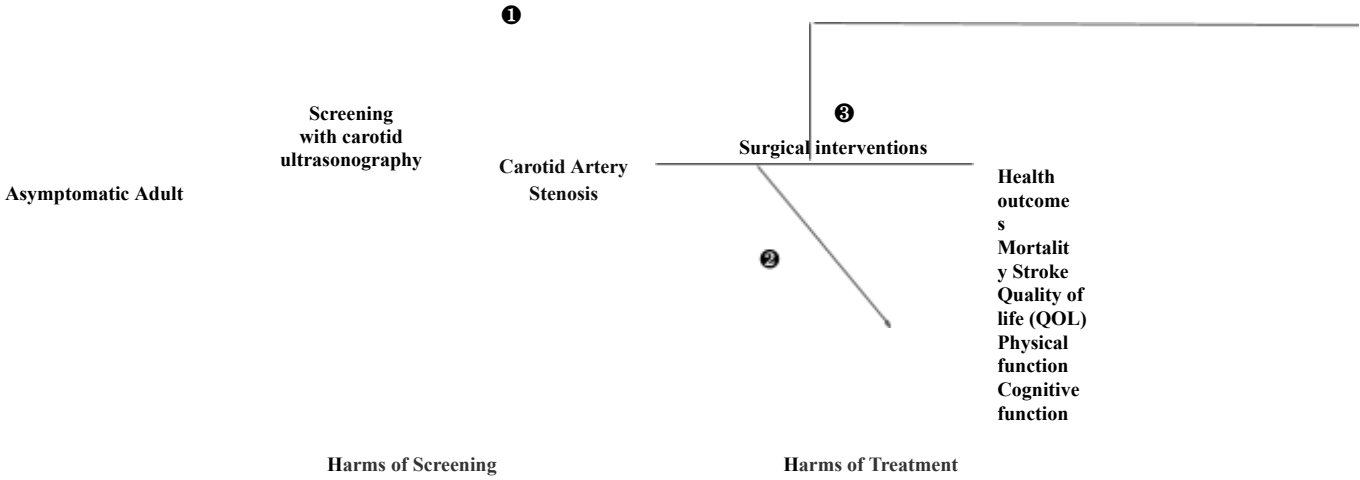
11. Poorthuis MHF, Bulbulia R, Morris DR, et al. Timing of procedural stroke and death in asymptomatic patients undergoing carotid endarterectomy: individual patient analysis from four RCTs. Br J Surg. 2020;107(6):662-8.

12. Taguchi A, Sakamoto S, Okazaki T, et al. Safety of carotid artery stenting for elderly patients with cervical carotid artery stenosis. Interv Neuroradiol. 2020;26(4):439-45.

13. Endo S, Kuwayama N, Hirashima Y, et al. Japan Carotid Atherosclerosis Study: JCAS. Neurol Med Chir (Tokyo). 2004;44(4):215-7.

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.26.25330063; this version posted July 10, 2025. The copyright holder for this preprint
(which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

Figure 1. Analytic Framework: Screening for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis



medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.26.25330063; this version posted July 10, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

Table 1. Search strategies

MEDLINE (via PubMed) search strategy

#1	"CAROTID STENOSIS"[MESH] OR "CAROTID STENOSES"[TITLE/ABSTRACT:~3] OR "CAROTID STENOSIS"[TITLE/ABSTRACT:~3] OR "CAROTID ATHEROSCLEROSES"[TITLE/ABSTRACT:~3] OR "CAROTID ATHEROSCLEROSIS"[TITLE/ABSTRACT:~3] OR "CAROTID NARROWING"[TITLE/ABSTRACT:~3] OR "CAROTID NARROWINGS"[TITLE/ABSTRACT:~3] OR "CAROTID ULCER"[TITLE/ABSTRACT:~3] OR "CAROTID ULCERS"[TITLE/ABSTRACT:~3] OR "CAROTID PLAQUE"[TITLE/ABSTRACT:~3] OR "CAROTID PLAQUES"[TITLE/ABSTRACT:~3]
#2	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL[PT] OR PRAGMATIC CLINICAL TRIAL[PT] OR "RANDOM ALLOCATION"[MESH] OR "SINGLE-BLIND METHOD"[MESH] OR "DOUBLE-BLIND METHOD"[MESH] OR "SINGLE BLIND"[TITLE/ABSTRACT:~1] OR "DOUBLE BLIND"[TITLE/ABSTRACT:~1] OR "TREBLE BLIND"[TITLE/ABSTRACT:~1] OR "TRIPLE BLIND"[TITLE/ABSTRACT:~1] OR "SINGLE MASK"[TITLE/ABSTRACT:~1] OR "DOUBLE MASK"[TITLE/ABSTRACT:~1] OR "TREBLE MASK"[TITLE/ABSTRACT:~1] OR "TRIPLE MASK"[TITLE/ABSTRACT:~1] OR "RANDOM*"[TIAB] OR "PRAGMATIC STUDY"[TITLE/ABSTRACT:~3] OR "PRAGMATIC STUDIES"[TITLE/ABSTRACT:~3] OR "PRAGMATIC TRIAL"[TITLE/ABSTRACT:~3] OR "PRAGMATIC TRIALS"[TITLE/ABSTRACT:~3] OR "PRAGMATIC TEST"[TITLE/ABSTRACT:~3] OR "PRAGMATIC TESTS"[TITLE/ABSTRACT:~3] OR "PLACEBO*"[TIAB] OR "LARGE SCALE STUDY"[TITLE/ABSTRACT:~4] OR "LARGE SCALE STUDIES"[TITLE/ABSTRACT:~4] OR "LARGE SCALE TRIAL"[TITLE/ABSTRACT:~4] OR "LARGE SCALE TRIALS"[TITLE/ABSTRACT:~4] OR "LARGE SCALE COHORT"[TITLE/ABSTRACT:~4] OR "LARGE SCALE REGISTRY"[TITLE/ABSTRACT:~4] OR SYSTEMATIC REVIEW[PT] OR META-ANALYSIS[PT] OR "SYSTEMATIC REVIEW"[TITLE/ABSTRACT:~2] OR "SYSTEMATIC OVERVIEW"[TITLE/ABSTRACT:~2] OR "META ANALY*"[TIAB] OR "METAANAL*"[TIAB] OR "METANAL*"[TIAB] OR "INTEGRATIVE RESEARCH REVIEW"[TITLE/ABSTRACT:~3] OR "RESEARCH INTEGRATION"[TITLE/ABSTRACT:~3]
#3	#1 AND #2
#4	#3 AND ("ADULT"[MESH] OR "YOUNG ADULT"[MESH] OR "MIDDLE AGED"[MESH] OR "AGED"[MESH] OR "AGED, 80 AND OVER"[MESH] OR ADULT*[TIAB] OR AGED[TIAB] OR ELDERLY[TIAB] OR SENIUM[TIAB])
#5	#4 AND 2020/02/19:2024/11/24[DATE - PUBLICATION]
#6	#5 AND ("ENGLISH"[LANGUAGE] OR "JAPANESE"[LANGUAGE])

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.26.25330063; this version posted July 10, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

CENTRAL search strategy

#1	[mh "CAROTID STENOSIS"] OR (CAROTID* NEAR/3 (STENOS* OR ATHEROSCLERO* OR NARROW* OR ULCER* OR PLAQUE*)):TI,AB,KW
#2	[mh "RANDOM ALLOCATION"] OR [mh "SINGLE-BLIND METHOD"] OR [mh "DOUBLE-BLIND METHOD"] OR ((SINGL* OR DOUBLE* OR TREBL* OR TRIPL*) NEXT (BLIND* OR MASK*) OR RANDOM* OR PRAGMATIC* NEAR/3 (STUD* OR TRIAL* OR TEST*) OR PLACEBO* OR LARGE NEXT SCALE NEAR/3 (STUD* OR TRIAL* OR COHORT* OR REGISTRY*) OR SYSTEMATIC* NEAR/2 (REVIEW* OR OVERVIEW*) OR META NEXT ANALY* OR METAANAL* OR METANAL* OR INTEGRATIVE* NEAR/1 RESEARCH* NEAR/1 REVIEW* OR RESEARCH* NEAR/1 INTEGRATION*):TI,AB,KW
#3	#1 AND #2
#4	[mh "ADULT"] OR [mh "YOUNG ADULT"] OR [mh "MIDDLE AGED"] OR [mh "AGED"] OR [mh "AGED, 80 AND OVER"] OR (ADULT* OR AGED OR ELDERLY OR SENIUM):TI,AB,KW
#5	#3 AND #4
#6	#5 with Publication Year from 2020 to 2024, in Trials
#7	#5 with Cochrane Library publication date Between Feb 2020 and Nov 2024, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Clinical Answers, Editorials, Special Collections
#8	ENGLISH:LA OR JAPANESE:LA
#9	(#6 OR #7) AND #8

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.26.25330063; this version posted July 10, 2025. The copyright holder for this preprint
(which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

Ichushi-Web search strategy

#1	頸動脈狭窄/TH or ((CAROTID/AL or 頸動脈/AL or 頸部動脈/AL or 頚動脈/AL or 頚部動脈/AL) and (STENOS/AL or ATHEROSCLERO/AL or NARROW/AL or ULCER/AL or PLAQUE/AL or 狭窄/AL or 閉塞/AL))
#2	(RD=ランダム化比較試験) or (RD=準ランダム化比較試験) or ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/TH or ランダム割付け/TH or 一重盲検法/TH or 二重盲検法/TH or プラセボ/TH or ランダム/AL or ランダマイ/AL or 無作為/AL or 盲検/AL or ブラインド/AL orシングルマスク/AL or シングル・マスク/AL or ダブルマスク/AL or ダブル・マスク/AL or トリプルマスク/AL or トリプル・マスク/AL or 実際的試験/AL or 実際的研究/AL or 実践的試験/AL or 実践的研究/AL or 実用的試験/AL or 実用的研究/AL or 実際的臨床試験/AL or 実際的臨床研究/AL or 実践的臨床試験/AL or 実践的臨床研究/AL or 実用的臨床試験/AL or 実用的臨床研究/AL or プラグマティック試験/AL or プラグマティック研究/AL or プラ グマチック試験/AL or プラグマチック研究/AL or プラセボ/AL or プラシーボ/AL or 偽薬/AL or偽剤/AL or RANDOM/AL or BLIND/AL or "SINGLE MASK"/AL or SINGLE-MASK/AL or "DOUBLE MASK"/AL or DOUBLE-MASK/AL or "TRIPLE MASK"/AL or TRIPLE-MASK/AL or "TREBLE MASK"/AL or TREBLE-MASK/AL or "PRAGMATIC TRIAL"/AL or "PRAGMATIC CLINICAL TRIAL"/AL or "PRAGMATIC STUD"/AL or "PRAGMATIC CLINICAL STUD"/AL or PLACEBO/AL or 大規模臨床/AL or 大規模試験/AL or 大規模研究/AL or 大規模コホート/AL or 大規模登録/AL or 大規模レジストリ/AL or "LARGE SCALE STUD"/AL or "LARGE SCALE TRIAL"/AL or "LARGE SCALE COHORT"/AL or "LARGE SCALE REGISTRY"/AL or システマティックレビュー/TH or コホート研究/TH or システ マティックレビュ/AL or システマチックレビュ/AL or システマティック・レビュ/AL or システマチック・レビュ/AL or システマティックレヴュ/AL or システマチックレヴュ/AL or システマティック・レヴュ/AL or システマチック・レヴュ/AL or 系統的レビュ/AL or 系統的にレビュ/AL or 系統的なレビュ/AL or 系統レビュ/AL or 系統的レヴュ/AL or 系統的にレヴュ/AL or 系統的なレヴュ/AL or 系統レヴュ/AL or 体系的レビュ/AL or 体系的にレビュ/AL or 体系的なレビュ/AL or 体系的レヴュ/AL or 体系的にレヴュ/AL or 体系的なレヴュ/AL or 系統的考察/AL or 系統的に考察/AL or 系統的な考察/AL or 体系的考察/AL or 体系的に考察/AL or 体系的な考察/AL or "SYSTEMATIC REVIEW"/AL or SYSTEMATIC-REVIEW/AL or "SYSTEMATICAL REVIEW"/AL or SYSTEMATICAL-REVIEW/AL or "SYSTEMATIC OVERVIEW"/AL or SYSTEMATIC-OVERVIEW/AL or "SYSTEMATICAL OVERVIEW"/AL or SYSTEMATICAL-OVERVIEW/AL or RD=メタアナリシス or メタアナリシス/TH or メタ分析/AL or メタアナ/AL or メタ・アナ/AL or メタ解析/AL or メタ研究/AL or META-ANALYS/AL or "META ANALYS"/AL or METAANALYS/AL or METANALYS/AL or META 解析/AL or META 分析/AL or META 研究/AL or "INTEGRATIVE RESEARCH REVIEW"/AL or "RESEARCH INTEGRATION"/AL
#3	#1 and #2

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.26.25330063; this version posted July 10, 2025. The copyright holder for this preprint
(which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

#4	成人/TH or 中年/TH or 高齢者/TH or ADULT/AL or AGED/AL or ELDERLY/AL or SENIUM/AL or おとな/AL or 成人/AL or 中年/AL or 中高年/AL or 熟年/AL or 壮年/AL or 高齢/AL or 高令/AL or 老人/AL or 長寿者/AL or 高年者/AL or 高年齢/AL or 高年令/AL or 老年/AL or 老齢/AL or 初老/AL or 老令/AL or (CK=成人(19～44),中年(45～64),高齢者(65～),高齢者(80～))
#5	#3 and #4
#6	#5 and (DT=1903:2024)
#7	#6 and (LA=日本語,英語)

Table 2. Eligibility criteria were defined separately for each Key Question (KQ)

KQ 1. Does ultrasound screening for carotid artery stenosis in asymptomatic adults improve health outcomes?

Category	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Population	Asymptomatic adults (i.e., no carotid-related neurological symptoms, no history of stroke or TIA)	Children and adolescents; adults with symptomatic carotid stenosis; adults with history of stroke or TIA Individuals with known carotid occlusion or CVD; those undergoing CAS preoperative planning; those who underwent CEA or CAS and are monitored for restenosis
Screening Methods	Carotid ultrasound screening	Carotid bruit examination; CIMT measurement for cardiovascular risk prediction
Comparator	No screening	
Outcomes	Stroke related to carotid stenosis, mortality, quality of life, functional status, cognitive function	Diagnostic accuracy, Cardiovascular disease risk prediction
Study Design	RCTs	Cost-effectiveness analyses, All non-RCTs
Study Quality	Studies rated as Good or Fair based on standard risk-of-bias tools and USPSTF criteria, adjusted by study design	Poor quality studies
Publication Date	February 19, 2020, to present	
Language	Japanese, English	

TIA: transient ischemic attack, CVD: cardiovascular disease, CAS: carotid artery stenting, CEA: carotid endarterectomy, CIMT: carotid intima-media thickness, RCT: randomized controlled trial, USPSTF: U.S. Preventive Services Task Force

KQ 2. What are the harms associated with screening and confirmatory testing for asymptomatic carotid artery stenosis?

Category	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Population	Asymptomatic adults (i.e., no carotid-related neurological symptoms, no history of stroke or TIA)	Children and adolescents; adults with symptomatic carotid stenosis; adults with history of stroke or TIA Individuals with known carotid occlusion or CVD; those undergoing CAS preoperative planning; those who underwent CEA or CAS and are monitored for restenosis
Screening Methods	Carotid ultrasound screening	Carotid bruit examination; CIMT measurement for cardiovascular risk prediction
Comparator	No screening	
Outcomes	Stroke related to carotid stenosis, mortality, quality of life, functional status, cognitive function	Diagnostic accuracy, Cardiovascular disease risk prediction
Study Design	RCTs	Cost-effectiveness analyses, All non-RCTs
Study Quality	Studies rated as Good or Fair based on standard risk-of-bias tools and USPSTF criteria, adjusted by study design	Poor quality studies
Publication Date	February 19, 2020, to present	
Language	Japanese, English	

TIA: transient ischemic attack, CVD: cardiovascular disease, CAS: carotid artery stenting, CEA: carotid endarterectomy, CIMT: carotid intima-media thickness, RCT: randomized controlled trial, USPSTF: U.S. Preventive Services Task Force

KQ 3. Does adding surgical treatment to current medical therapy provide additional benefit for patients with asymptomatic carotid artery stenosis?

Category	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Population	Asymptomatic adults with clinically significant carotid stenosis (60–99% stenosis)	Children and adolescents; adults with symptomatic carotid stenosis; adults with history of stroke or TIA
Interventions	Surgical treatments including CEA, CAS, TCAR	
Comparator	Medical therapy or usual care (e.g., statins, antiplatelet agents)	Comparisons between CEA and CAS
Outcomes	Stroke related to carotid stenosis, mortality, quality of life, functional status, cognitive function	
Study Design	RCTs	Cost-effectiveness analyses, All non-RCTs
Study Quality	Studies rated as Good or Fair based on standard risk-of-bias tools and USPSTF criteria, adjusted by study design	Poor quality studies
Publication Date	February 19, 2020, to present	
Language	Japanese, English	

TIA: transient ischemic attack, CEA: carotid endarterectomy, CAS: carotid artery stenting, TCAR: transcarotid artery revascularization, RCT: randomized controlled trial, USPSTF: U.S. Preventive Services Task Force

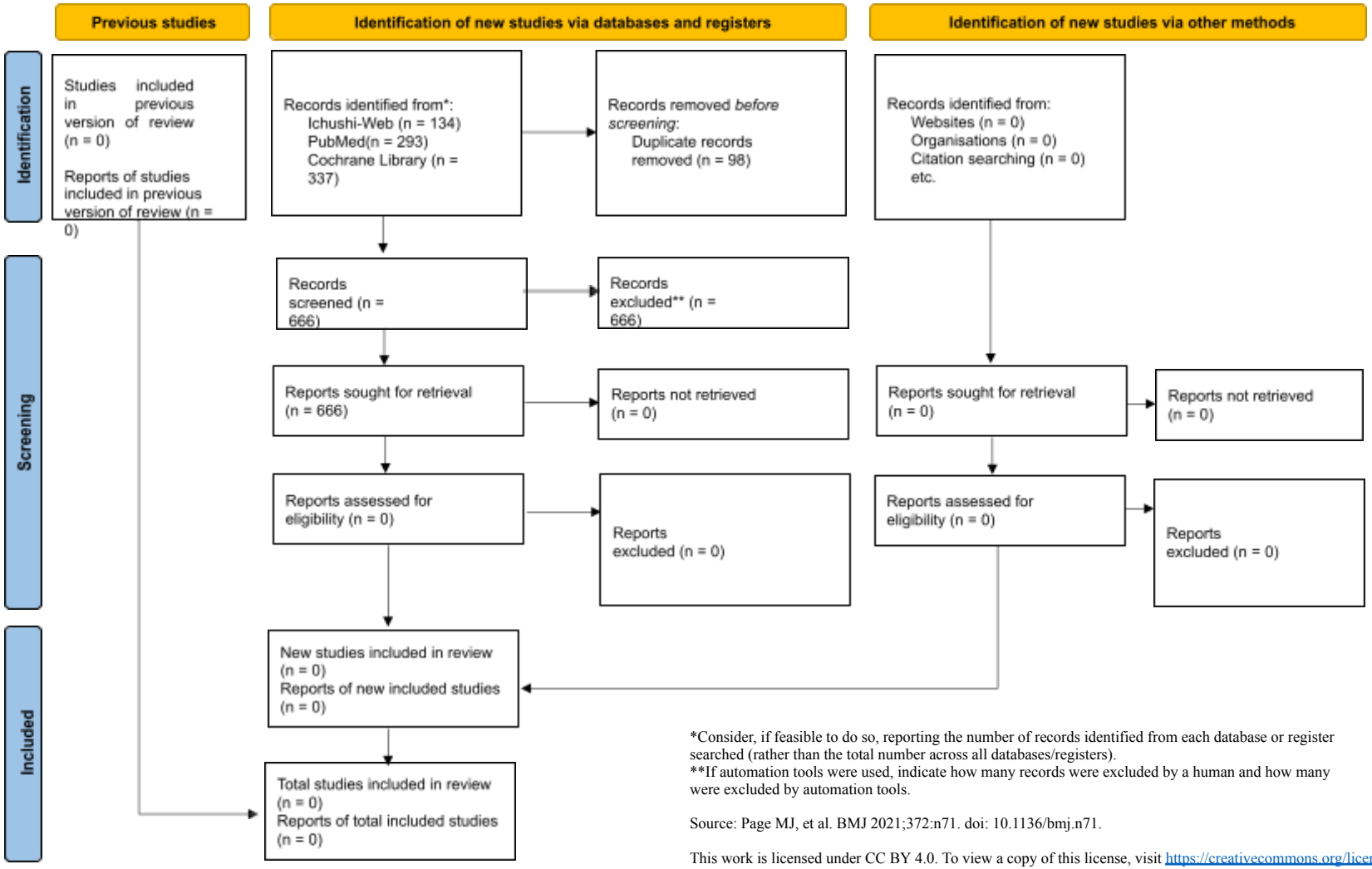
KQ 4. What are the harms associated with surgical treatment for asymptomatic carotid artery stenosis?

Category	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Population	Asymptomatic adults with clinically significant carotid stenosis (60–99% stenosis)	Children and adolescents; adults with symptomatic carotid stenosis; adults with history of stroke or TIA
Interventions	Surgical treatments including CEA, CAS, TCAR	
Comparator	Medical therapy or usual care; or non-comparative studies reporting adverse event rate	Comparisons between CEA and CAS
Outcomes	Surgical complications (e.g., stroke, mortality, MI, CNI)	
Study Design	RCTs, large cohort studies or registry studies	Cost-effectiveness analyses, Case reports, Small observational studies
Study Quality	Registered Studies Initial Eligibility Criteria (・More than 10,000 cases of asymptomatic surgeries・Data from the United States and Japan ・Large-scale national administrative databases or small-scale surgical registries) Audit Priority Criteria (・The primary study should be the largest and most recent population-based study (If there is a newer but smaller study, it should be included as a supplementary article to compare trends or similarities) ・Results are stratified by symptom status ・If no studies stratify results by symptom status, select studies in which asymptomatic cases account for 80% or more)	Poor quality studies
Publication Date	February 19, 2020, to present	
Language	Japanese, English	

TIA: transient ischemic attack, CEA: carotid endarterectomy, CAS: carotid artery stenting, TCAR: transcarotid artery revascularization, MI: myocardial infarction, CNI: cranial nerve injury, RCT: randomized controlled trial

Figure 2. PRISMA flow diagrams for each Key Question (KQ)

PRISMA 2020 flow diagram for updated systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources (KQ1)

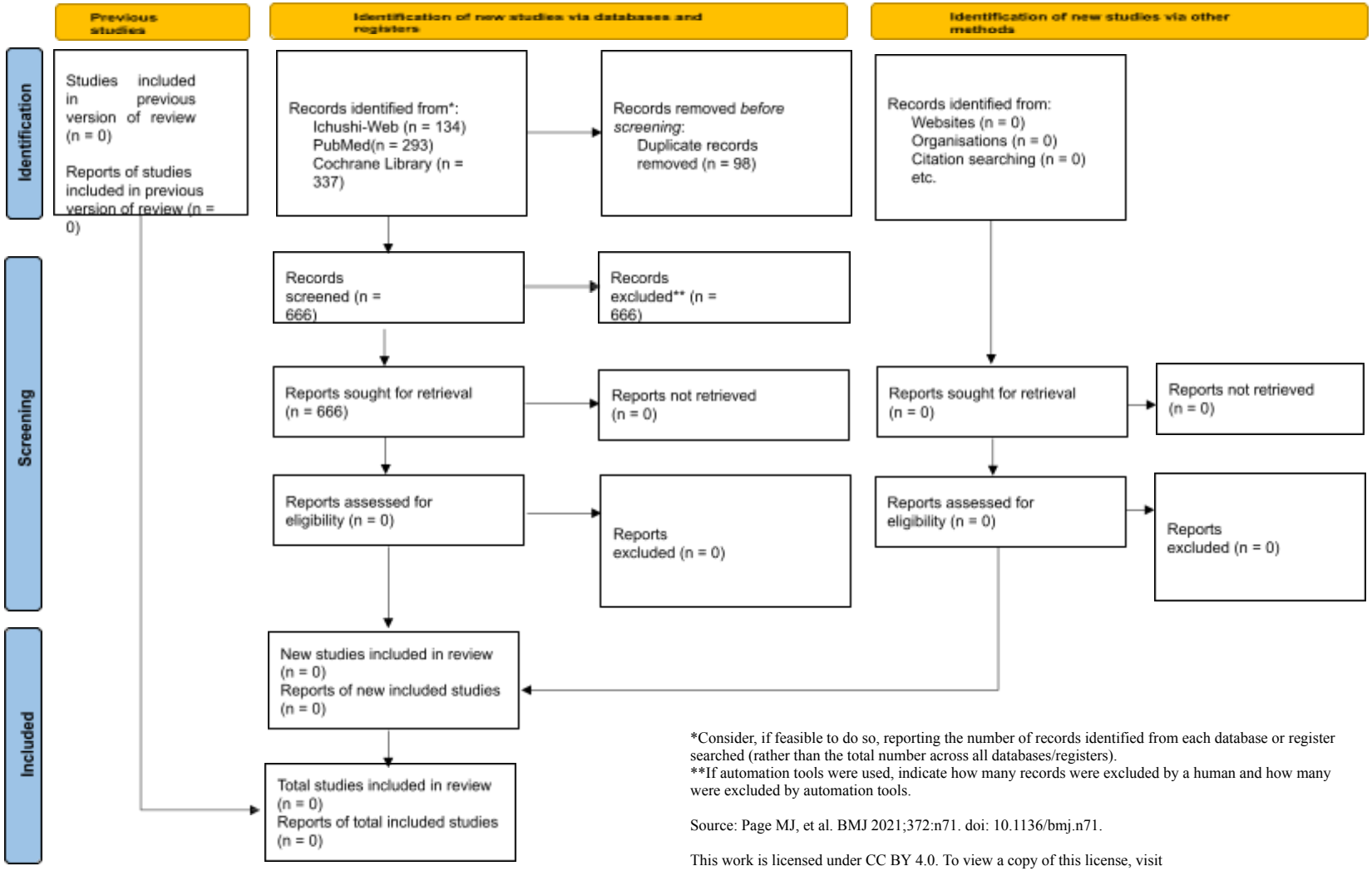


*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).
**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

Source: Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

PRISMA 2020 flow diagram for updated systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources (KQ2)

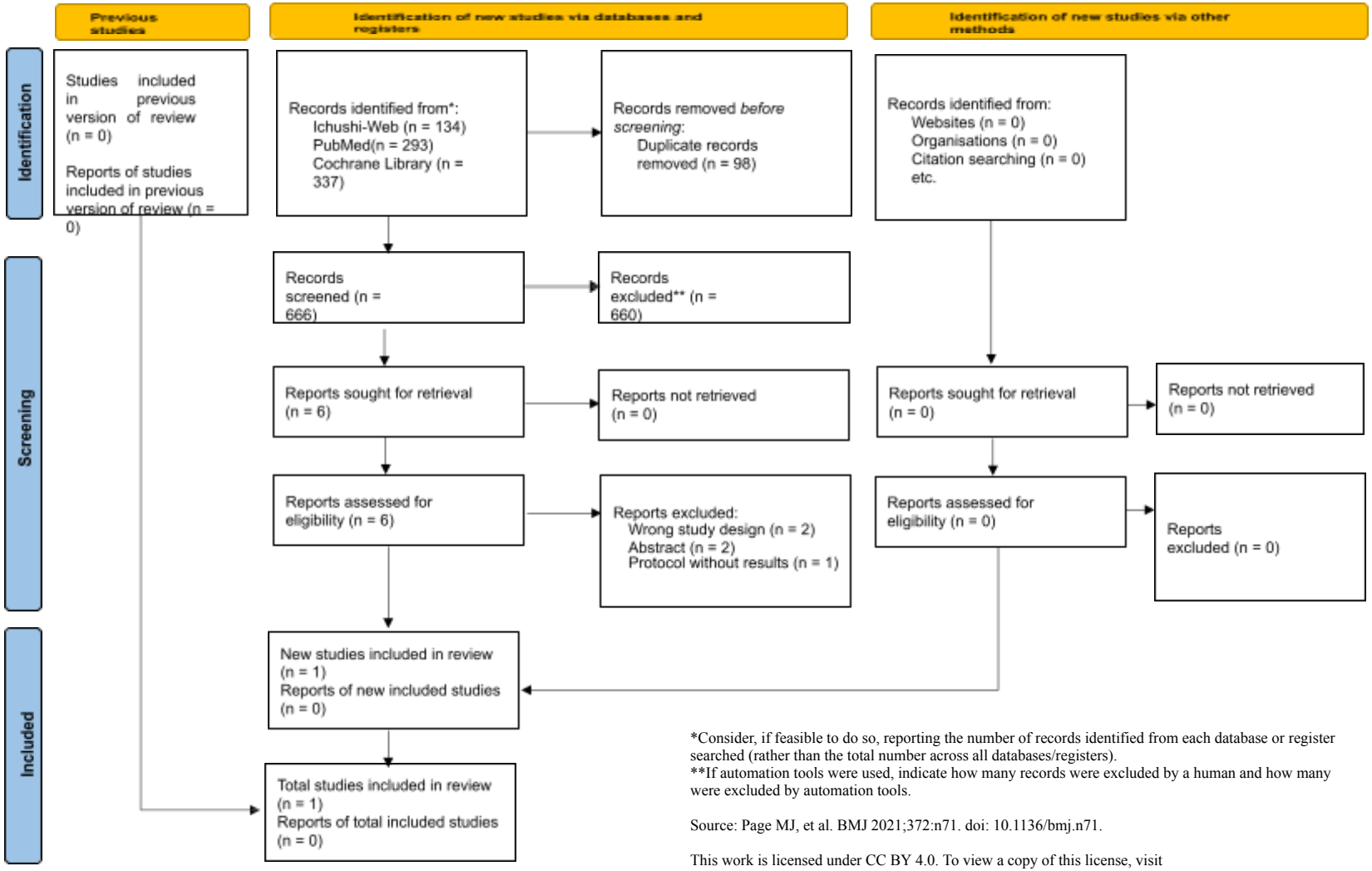


*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).
**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

Source: Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit

PRISMA 2020 flow diagram for updated systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources (KQ3)

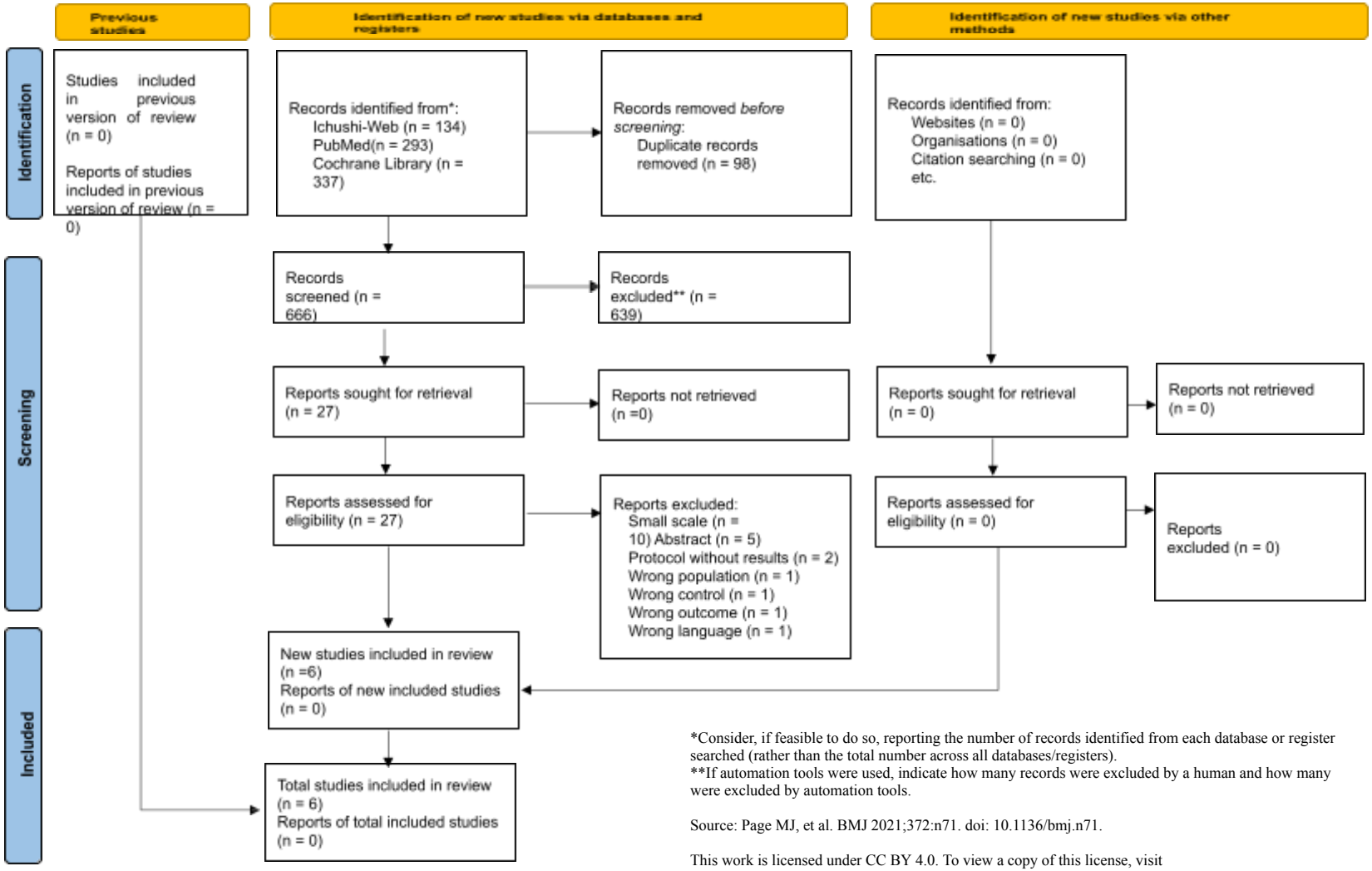


*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).
**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

Source: Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit

PRISMA 2020 flow diagram for updated systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources (KQ4)



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).
**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

Source: Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit

Table 3. Detailed list of included studies

Study	Study design	Country	Type of Surgical Procedure	Follow-up Duration	Setting and Study Population	No. of A Participa	Primary Outcome(s)	RoB	COI Disclosure
Reiff,2022 RCT	Austria Germany Switzerland	CEA CAS	5years	ACAS of 50–70% or more	513		Stroke or cerebral infarction within 30 days Ipsilateral stroke within 5 years	High	Disclosures reported Funding reported
Keyhani, 2020	Cohort	USA	CEA	5years	ACAS (≥70%) from the US Department of VA and Medicare data	5221	Ipsilateral stroke	Fair	No disclosures reported
Poorthuis, 2020	Cohort	USA Canada Europe	CEA	30days	Individual patient data from four RCTs targeting ACAS ≥50%	3694	Stroke and death	Fair	Disclosures reported Funding reported
Goicoechea, 2022	Cohort	USA	CE A CAS	30days	ACS NSQIP*	100637	Stroke	Good	Disclosures reported
Deery, 2021	Cohort	USA	TCAR	30days	Carotid artery stenosis ≥70% in the US VQI	8460	Stroke, death, and myocardial infarction within 30 days	Good	Disclosures reported

Chang, 2023	Cohort	USA	CEA	5years	ACAS ≥70% in KPNC	3824	Stroke	Good Disclosures reported

ACAS: asymptomatic carotid artery stenosis, RoB: risk of bias, COI: conflict of interest disclosure, RCT: randomized controlled trial, CEA: carotid endarterectomy, CAS: carotid artery stenting, VA: Veterans Affairs, ACS NSQIP: American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program, VQI: Vascular Quality Initiative, KPNC: Kaiser Permanente Northern California, * Degree of stenosis not reported.

Figure 3. Risk of bias for the randomized clinical trial

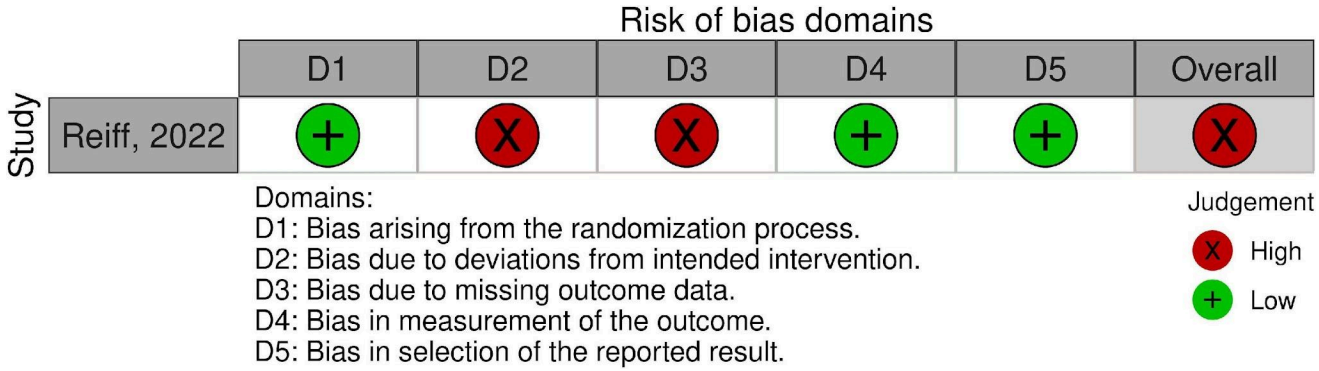


Table 4. Risk of bias assessments for the five observational studies

	Representativeness of exposed cohort	Selection of non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Assessment of outcome	Adequacy of follow up	Score and levels of evidence
Keyhani, 2020	★	0	★	★★	★	★	6, Fair
Poorthuis, 2020	★	0	★	0	★	★	4, Fair
Goicoechea, 2022	★★	★	★	0	★	★★	7, Good
Deery, 2021	★★	★	★	★	★	★★	8, Good
Chang, 2023	★★	★	★	★★	★	★★	9, Good