

学位授与番号：乙3065号

氏名：下山 隆

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成25年6月26日

学位論文名：

内頸動脈もしくは中大脳動脈閉塞患者において入院時高血糖は梗塞体積を拡大させる

—血管造影における側副血行路との関連—

主論文名：

Admission hyperglycemia causes infarct volume expansion in patients with ICA or MCA occlusion: Association of collateral grade of conventional angiography. (内頸動脈もしくは中大脳動脈閉塞患者において入院時高血糖は梗塞体積を拡大させる —血管造影における側副血行路との関連—)

学位審査委員長：宇都宮一典教授

学位審査委員：吉田清嗣教授、村山雄一教授

論文要旨

論文提出者名：下山 隆

指導教授名：井口保之

論文題名

Admission hyperglycemia causes infarct volume expansion in patients with ICA or MCA occlusion: Association of collateral grade on conventional angiography.

内頸動脈もしくは中大脳動脈閉塞患者において入院時高血糖は梗塞体積を拡大させる
—血管造影における側副血行路との関連—

Shimoyama T, Shibazaki K, Kimura K, Uemura J, Shiromoto T, Watanabe M, Inoue T, Iguchi Y, Mochio S. Eur J Neurol 2013;20(1):109-16.

論文要旨

背景と目的：急性期脳梗塞患者において、高血糖は梗塞体積拡大と関連がある。しかしながら、側副血行路は虚血ペナンプラに血流を維持することで、梗塞体積の拡大を抑制する。本研究の目的は、高血糖と梗塞体積拡大の関連が、側副血行路に依存するか検討することである。

方法：発症24時間以内に来院し、血管造影にて内頸動脈もしくは中大脳動脈閉塞を認めた脳梗塞患者93例を後ろ向きに検討した。入院時血糖値140mg/dl以上を高血糖と定義した。血管造影でgrade0-1を側副血行不良、2-4を側副血行良好と定義した。梗塞体積は入院時とフォローアップ（発症7日以内）のMRI拡散強調画像で評価した。

結果：側副血行不良患者34例中、高血糖群は16例、非高血糖群は18例であった。入院時の梗塞体積（66.2 ± 93.7 ml vs. 61.8 ± 81.5 ml, P = 0.746）は両群間で差はなかったが、梗塞体積変化（106.0 ± 101.4 ml vs. 22.7 ± 54.9 ml, P = 0.002）は高血糖群で拡大していた。側副血行良好患者59例中、高血糖群は34例、非高血糖群は25例であった。入院時の梗塞体積（17.1 ± 39.2 ml vs. 17.9 ± 37.2 ml, P = 0.569）は両群間で差はなかったが、梗塞体積変化（53.3 ± 74.1 ml vs. 10.9 ± 24.4 ml, P = 0.047）は高血糖群で拡大していた。重回帰分析では入院時高血糖（P=0.004）、側副血行不良（P=0.040）、入院時NIHSS score（P=0.018）が梗塞体積拡大に関する独立因子であった。

結語：入院時高血糖は、側副血行路に関わらず梗塞体積拡大と関連があった。

論文審査の結果の要旨

下山隆氏の学位論文 Thesis は、「内頸動脈もしくは中大脳動脈閉塞患者において入院時高血糖は梗塞体積を拡大させる一血管造影における側副血行路との関係」と題され、2013年に *European Journal of Neurology* IF1.811 に掲載された同名の主論文一遍から構成されており、内科学講座（神経内科）井口保之教授の指導によるものである。

糖尿病は脳梗塞の大きな危険因子であるが、近年の糖尿病の増加に伴い、脳梗塞の病態も変化し、その対応は喫緊の課題になっている。脳梗塞の急性期治療の目標は、梗塞巣周囲の虚血部位、ペナンプラ領域への拡大をいかに抑制するかであり、これには側副血行路の存在が重要な意義をもっている。下山氏は、急性期脳梗塞の病巣拡大に及ぼす側副血行路の意義と高血糖状態が及ぼす影響を明らかに目的で、後ろ向き研究を行った。対象は、平成 16 年 4 月から平成 23 年 4 月までに、川崎医科大学脳卒中科に入院した、発症 24 時間以内の内頸動脈もしくは中大脳動脈閉塞による脳梗塞患者から、入院レジストリーを参照して抽出した。梗塞巣の経過を見るために、t-PA 静注療法と血管内治療を行った例は除外した 93 例が対象となり、平均年齢は 67.7 歳であった。内訳は、内頸動脈閉塞が 52 例、中大脳動脈 M1 閉塞が 23 例、M2 閉塞が 18 例であった。神経画像は、入院時と 7 日以内のフォローアップの 2 回の MRI で評価し、梗塞体積ならびに梗塞体積拡大 (Δ 梗塞体積) を算出した。同時に血管造影を行い、側副血行路の状態を 5 段階に分類し、0 と 1 を側副血行不良、2-4 を良好と判定した。また、入院時の血糖が 140mg/dl 以上を高血糖と定義した。

高血糖は 50 例 (53.8%)、非高血糖は 43 例 (46.2%) であった。このうち、明らかな糖尿病の既往は、高血糖群の 46%、非高血糖群の 14% に認められた。高血糖群の HbA1c は平均 6.1%、非高血糖群の HbA1c は平均 5.6% であった。入院時の梗塞体積は、高血糖群と非高血糖群で有意差はなかった。しかし、高血糖群では、その後の拡大率： Δ 梗塞体積が有意に大きく、また自然再開現象の頻度は低く、退院時の転帰は不良であった。一方、側副血行路の良否がもたらす影響について、全体対象例で検討したところ、側副血行良好群に比べ、不良群では、入院時の梗塞体積は大きかったものの、 Δ 梗塞体積には差異はなく、梗塞巣拡大率には影響が少ないことが判明した。そこで、これを高血糖に有無に分けて再検討してみると、高血糖群では、側副血行不良であった症例において入院時梗塞巣は大きく、その後の拡大率も有意に広範であることが示された。次に、梗塞拡大率に与える因子について、重回帰分析を行ったところ、入院時の高血糖が最も大きな寄与をすることが判明した。この結果から、下山氏は、脳梗塞初期治療における梗塞拡大には入院時の高血糖が重要な意義をもち、脳

梗塞の治療には血管病変のみなならず、血糖管理にも注目すべきである結論した。

試験は、吉田清嗣教授、村山雄一教授を審査委員として、平成 25 年 6 月 11 日に公開による口頭試問が行われた。席上、以下のような多くの質疑があった。

- ・脳梗塞急性期に高血糖をきたすメカニズムをどのように考えるか。
- ・側副血行路を規定する因子は何か。
- ・血管内治療を施行した症例を除外しているが、このことによってバイアスをきたしてはいないか。
- ・側副血行良好群では、内頸動脈閉塞が多くみられる。病態が異なっている可能性はないか。
- ・高血糖を 140m/dl と定義した根拠はなにか。この程度の高血糖では、脳内のブドウ糖の変化は少ないと考えられる。高血圧や脂質異常などの併存疾患が関与している可能性はないか。
- ・高血糖は増悪因子とするより、脳梗塞の病態を表す指標とみるべきではないか。
- ・糖尿病では、既に無症候性多発性梗塞をきたしているはずである。その影響をどのように考えるか。
- ・血糖の是正による予後改善は期待できるか。

下山氏は、モデル動物での実験研究を含め、広い文献的考察から、これらの質問に対して的確に回答した。その後、吉田教授、村山教授とし慎重に審議し、多くの臨床例を対象とした貴重な研究であり、今後、学内における共同研究にも道を拓くことと期待でき、学位論文としてその価値は十分であると判断した。