

学位授与番号：乙3096号

氏名：三村 秀毅

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成26年10月22日

学位論文名：

**Stiffness Parameter  $\beta$  of Cardioembolism Measured by Carotid Ultrasound Was Lower Than Other Stroke Subtypes**

（心原性脳塞栓症の頸動脈超音波で測定した血管弾性指標ベータ値は非心原性脳塞栓症よりも低値である）

主論文名：

**Stiffness parameter  $\beta$  of cardioembolism measured by carotid ultrasound was lower than other stroke subtypes.**

（心原性脳塞栓症の頸動脈超音波で測定した血管弾性指標ベータ値はその他の原因の脳梗塞よりも低値である）

学位審査委員長：教授 村山雄一

学位審査委員：教授 南沢享 教授 宇都宮一典

# 論文要旨

(2部提出)

論文提出者名	三村 秀毅	指導教授名 井口 保之
<p data-bbox="225 443 483 479">主論文題名</p> <p data-bbox="225 501 1409 584">Stiffness parameter <math>\beta</math> of cardioembolism measured by carotid ultrasound was lower than other stroke subtypes</p> <p data-bbox="225 607 1409 689">(心原性脳塞栓症の頸動脈超音波で測定した血管弾性指標ベータ値はその他の原因の脳梗塞よりも低値である)</p> <p data-bbox="225 712 1409 795">掲載雑誌名, Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 23 巻, 1391 頁~1395, 2014 年</p> <p data-bbox="225 864 1409 1899">頸部血管超音波を用いて計測される血管弾性 <math>\beta</math> (<math>\beta</math> 値) は, 早期動脈硬化性変化の評価が可能である. この <math>\beta</math> 値が, 脳梗塞病型を決定する上で臨床的に有用であるかを調べるために, 脳梗塞臨床病型 (ラクナ梗塞, アテローム血栓性脳梗塞, 心原性脳塞栓症, その他および原因不明の脳梗塞) 別の <math>\beta</math> 値に差があるかどうか評価した. 頸部血管超音波 (ALOKA 社製, ProSound SSD-alpha 10) を用いて 31 例の脳梗塞患者群と 38 例のコントロール群において <math>\beta</math> 値測定を行った. <math>\beta</math> 値は総頸動脈の分岐部から 2.0 センチメートル近位部で自動的に血管壁の動きに追従するエコートラッキング法を用いて測定した. <math>\beta</math> 値と年齢の関係についてコントロール群と脳梗塞群で相関係数を解析し, さらに <math>\beta</math> 値を異なる脳梗塞病型間で差があるかどうか統計学的に比較した. コントロール群では年齢と <math>\beta</math> 値は正の相関を認めた (相関係数 <math>R=0.695</math>, <math>P&lt;0.001</math>) が, 脳梗塞患者群では年齢と <math>\beta</math> 値に相関はなかった (相関係数 <math>R=-0.001</math>, <math>P=0.996</math>). コントロール群と心原性脳塞栓症患者の <math>\beta</math> 値には有意差を認めなかったが (<math>P=0.106</math>), 心原性脳塞栓症患者の <math>\beta</math> 値は非心原性脳塞栓症患者 (ラクナ梗塞, アテローム血栓性脳梗塞, その他および原因不明の脳梗塞) よりも有意に低値であった (<math>P=0.009</math>). 本研究の結果から, 心原性脳塞栓症患者の <math>\beta</math> 値は非心原性脳塞栓症患者より低値であることが明らかになった. 原因不明の脳梗塞患者は, 外来経過観察中に発作性心房細動が認められることがある. 本研究で対象となった心原性脳塞栓症患者の大多数が発作性心房細動を有し, <math>\beta</math> 値が非心原性脳塞栓症よりも低いことから, <math>\beta</math> 値が低い原因不明の脳梗塞患者では, 発作性心房細動の存在を疑って良いかもしれない. <math>\beta</math> 値測定は脳梗塞の病型分類を評価する上で, 特に原因不明の脳梗塞から発作異性心房細動に伴う心原性脳塞栓症を診断する 1 つの判断材料として有用であることが示唆された.</p>		

## 論文審査の結果の要旨

三村秀毅氏の学位論文は、Stiffness parameter  $\beta$  of cardioembolism measured by carotid ultrasound was lower than other stroke subtypes と題され、2014年 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases に発表された同名の主論文1編からなり、神経内科井口保之教授の指導によるものである。以下に、論文要旨と論文審査委員会の結果を報告する。

脳梗塞の発症、再発リスクを評価する上で動脈硬化の進行度を評価することは、臨床上重要である。動脈の形態学的変化は頸動脈の内中膜複合体厚や粥腫など、頸部血管超音波で得られる見た目の構造変化として捉えることが可能である一方、血管壁の機能変化を客観的に評価する方法は確立されていない。動脈硬化が進行し血管の固さが増大することに関連する指標として、血管弾性指標  $\beta$  ( $\beta$  値) が知られている。超音波を使用し低侵襲に測定して得られる  $\beta$  値は、大血管の血管弾性を直接評価することが可能である。 $\beta$  値は、血管内圧変化に対応する血管径の変化を“血管の弾性”として表した指標であり、 $\beta$  値により形態学的変化が生じる前の早期動脈硬化性変化を評価することが可能である。

$\beta$  値を用いた過去の研究では、血液透析患者、糖尿病患者、心筋梗塞や大動脈弁狭窄症の患者などを対象に行われ、これらの疾患を有する患者では  $\beta$  値が健常例よりも高いことが示されている。しかし、頸動脈という局所の  $\beta$  値が脳梗塞の発症に寄与しているかについて言及した研究はなく、詳細は不明である。また、脳梗塞患者において、その発症機序に動脈硬化が関与するアテローム血栓性脳梗塞とそれ以外の病型（ラクナ梗塞、心原性脳塞栓症）で  $\beta$  値が異なるかどうかを示した研究はない。

本研究は頸動脈の  $\beta$  値が脳梗塞の病型により異なるかどうか、さらに  $\beta$  値測定が特定の病型の脳梗塞発症予測に役立つかどうかを検討した。

研究対象は31人の急性あるいは慢性期脳梗塞患者と動脈硬化危険因子を有していない38人の健常成人とし、心拍毎の  $\beta$  値変動が予想される慢性心房細動とうっ血性心不全を有する患者は除外した。

その結果、心原性脳塞栓症群の  $\beta$  値は非心原性脳塞栓症群に比し有意に低下していた ( $P=0.009$ ) が、心原性脳塞栓症群とコントロール群の  $\beta$  値には有意差

は認めなかった ( $P=0.106$ , 図 3)。

コントロール群 (Control subjects) と心原性脳塞栓症群 (Cardioembolism) の  $\beta$  値には差を認めないが ( $P=0.106$ )、心原性脳塞栓症群の  $\beta$  値は非心原性脳塞栓症群に比し有意に低下していた ( $P=0.009$ )。

超音波は CT や MRI と比較し侵襲性が低く、繰り返し簡便に行え、検査費用も安いという利点がある。この超音波の特性を活かし、 $\beta$  値による血管壁の弾性を測定することで脳梗塞病期予測などへの応用が示唆された。

論文審査は平成 26 年 10 月 6 日宇都宮一典教授、南沢亨教授の出席のもとに公開による口頭試問が行われた。席上各委員より以下の質問があった。

- 1 対象コントロール群として動脈硬化危険因子を有していない健常者とあるがこのグループでは脳の MRI を施行し、無症候性脳梗塞あるいは深部白質病変は rule out されているのか
- 2 研究対象のところで動脈硬化危険因子のあとに心血管危険因子として、とあるがこれは動脈硬化危険因子のことか
- 3  $\beta$  値測定方法として内径外頸動脈分岐部より 2 cm 中枢とした理由はなぜか。また測定は一回のみか複数回行って平均をとっているのか。またその再現性はどうか
- 4  $\beta$  値は左右の頸動脈で求められているようだが図 3 の説明にその記載をすべきではないか
- 5 結果において non-cardioembolism 群でラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞を一群としているがこの中での  $\beta$  値の違いはなかったのか  
また心原性の CI 群で慢性 Af 以外の病形とはどのようなものなのか
- 6 最終的にこの検査でどのような臨床応用を考えているのか。むしろ無症候性の脳梗塞や白質病変の検出に MRI より安価で有用とはいえないのだろうか  
などの質問に対し三村氏は的確に回答し、また指摘事項への修正もなされた。

その後、宇都宮教授、南沢教授と慎重に審議した結果、三村氏の研究は学位論文として十分価値があるものと認めた次第である。