

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	一ノ瀬 信彦
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 Ischemic Stroke after Carotid Artery Stenting can be Predicted by Proximal Calcification and Jellyfish Sign (頰動脈ステント留置術後の虚血合併症は、頰動脈プラークの近位部石灰化と Jellyfish サインで予測できる)			
論文審査担当者			
主査	教授 丸山 博文	印	
審査委員	教授 吉栖 正生		
審査委員	准教授 山本 秀也		
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>不安定プラークとは、頰動脈壁に形成されたプラーク（粥腫）のうち、血管内腔に流出して塞栓源となる危険が高いものを指す。学位申請者らは以前から、頰動脈超音波検査で頰動脈壁の一部が浮き沈みする現症を Jellyfish サインと命名し、脂質に富んだ壊死や出血成分を含む不安定プラークを覆う線維性被膜の菲薄化と破綻を示し、脳梗塞が発症しやすい現象を報告してきた。頰動脈ステント術(carotid artery stenting：CAS)は頰動脈狭窄が引き起こす脳梗塞を予防する為に施行されるが、CASの主な合併症としても脳梗塞が挙げられる。本研究で我々は、不安定プラークに対するCASの治療成績を向上させるため、Jellyfishサインと石灰化を含む多数の因子を用いて、CAS後脳虚血巣発生の危険因子を検討した。</p> <p>対象は、2012年4月から2015年12月の間に、広島大学病院において同一手技でCASを施行した86病変（77名）とした。手技は、フィルター併用デュアルプロテクションに血液吸引を加えた方法とした。CAS後脳虚血巣は、従来の検討報告よりも微小な病変も検出するため、術前後のmagnetic resonance(MR)検査の拡散強調画像(diffusion-weighted imaging：DWI)で通常のb値1000に、高感度のb値4000も併用し、両方で高信号を示す病変の個数とした。危険因子として、Jellyfishサインは有無で評価し、プラーク石灰化は、部位（最狭窄部・その1cm近位部・同遠位部の3種）と大きさ（無し、1/4以下、1/4～1/2、1/2～3/4、3/4以上の5種）で分類した。その他、年齢、性別、body mass index(BMI)、病側、症候性、Brinkmann喫煙指数、高血圧、糖尿病、心房細動、血液検査数値（白血球数、ヘモグロビン、血小板数、C-反応性蛋白(C-reactive protein：CRP)、血清脂質(high-density lipoprotein cholesterol：HDL-C、low-density lipoprotein cholesterol：LDL-C、triglyceride：TG)、ヘモグロビンA1c(HbA1c)、推定糸球体濾過率(estimated glomerular filtration rate：eGFR)、頰部超音波検査（潰瘍、Jellyfishサイン、浮動遊離プラーク）、North American Symptomatic Cervical Endarterectomy Trial (NASCET)狭窄率を危険因子として収集し、ステップワイズ法と部分最小二乗法による多変量解析に続き、Log-Linearized Gaussian Mixture Network(LLGMN)法に基づいたニューラルネットワークを用いた機械学習法によりCAS後脳虚血巣数の危険因子を解析した。この解析で得られた因子について、Kruskal-Wallis検証に続くSteel-Dwass検証により相加効果を評価した。</p> <p>結果は以下の如くまとめられる。頰動脈狭窄はCASにより全例で改善した。術後新規DWI高信号は36例（41.9%）で認めた。重症合併症（重症脳卒中、心筋梗塞、死亡）は無く、軽症脳卒中が1例（1.16%：運動性失語で、数日後には回復）、一過性脳虚血発作が6例（6.98%）だった。</p>			

統計的評価では、ステップワイズ解析では Jellyfish サイン、狭窄近位部石灰化、LDL-C、年齢が CAS 後脳虚血巣の予測因子として挙げられた。部分最小二乗法では Variable importance in projection (VIP)スコアにより上位 3 因子 (Jellyfish サイン、狭窄近位部石灰化、LDL-C) が一致した。ここでニューラルネットワーク解析を行ったところ、同じ上位 3 因子が抽出された。The areas under each of the receiver operating characteristic (ROC) curves (AUCs) はステップワイズ法、部分最小二乗法、ニューラルネットワークでそれぞれ順に 0.719, 0.727, 0.768 と良好な数値だった。特に Jellyfish サインと狭窄近位部石灰化の 2 因子が統計的有意だったため Kruskal-Wallis 検証に続く Steel-Dwass 検証を行ったところ、CAS 後脳虚血巣の数は、Jellyfish サインと狭窄近位部石灰化の 2 因子が加わった時に最も多くなる事が予測される解析結果が判明した。

検討で得られた CAS 後脳虚血巣を予測する 3 因子 (Jellyfish サイン、狭窄近位部石灰化、LDL-C) の意義を考察する。まず血中の LDL-C 値が高値で、Jellyfish サインが陽性を示す例では、プラーク内部の脂質成分が豊富で、それを覆う線維性被膜が菲薄化及び破綻していることを示していると考えられる。線維性被膜は血流が最も衝突するプラーク近位部で菲薄化・破綻することが多いとされており、また CAS の手技中ステントは遠位部から近位部に向かって展開されるため、展開するステントによってプラーク内の不安定成分は遠位部から近位部に向かって押し込まれる。その際、最狭窄部より近位側の血管壁に強い石灰化が存在すると、ステントが展開される際のプラーク内圧は特に高まり、血管内腔に押し出される塞栓子も増えるため、artery to artery 塞栓が増加すると考えられる。つまり、血中の LDL-C 値が高値で、Jellyfish サインが陽性を示し、プラーク近位部の石灰化があると、CAS 後の新規脳虚血巣が増加する事が予測される。

形態学的に、Jellyfish サイン、狭窄近位部石灰化が認められると、頸動脈ステント留置術後に脳虚血巣が新たに発生し得る重要な予測因子である。

以上の結果から、本論文は CAS 後の新規脳虚血巣の危険因子を明らかとし、危険因子に注目した治療適応や治療手技の策定、標準化の一助となるものである。ひいては新たな治療機器の開発への繋がりも見込まれ、今後の脳血管治療の発展に寄与するものと評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が申請者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	一ノ瀬 信彦
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 Ischemic Stroke after Carotid Artery Stenting can be Predicted by Proximal Calcification and Jellyfish Sign (頚動脈ステント留置術後の虚血合併症は、頚動脈プラークの近位部石灰化と Jellyfishサインで予測できる)			
最終試験担当者			
主査	教授 丸山 博文	印	
審査委員	教授 吉栖 正生		
審査委員	准教授 山本 秀也		
〔最終試験の結果の要旨〕			
判定合格			
上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成29年5月8日の第69回広島大学研究科発表会（医学）及び平成29年5月1日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。			
1 頚部内頚動脈狭窄症に対するCAS, CEAの適応			
2 Jellyfish signの他の画像診断所見, ならびに病理学的特徴			
3 MRI DWIにおけるhigh intensity spotの臨床的意義			
4 外科的治療介入におけるスタチン製剤による治療の意義			
5 凝固系因子の本治療における影響			
6 虚血症状を呈した症例の特徴			
これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。			