

## 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	北村 樹里
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Blood pressure variability in acute ischemic stroke: Influence of infarct location in the insular cortex (急性期脳梗塞の血圧変動：島皮質の梗塞部位による影響)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	栗栖 薫	印
審査委員	教 授	吉栖 正生	
審査委員	教 授	岡本 泰昌	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>急性期脳梗塞においては、急激な血圧上昇はよく見られる現象である。血圧変動と心血管イベントについての関連については多く報告されており、特に脳梗塞急性期の血圧変動の増加が転帰不良と関連がある事が報告されている。自律神経のサーカディアンリズムは個人内で生じる血圧変動に重要な役割を果たしている。それゆえに自律神経系の障害は血圧変動に影響を与える可能性がある。前部帯状回、扁桃体や島皮質は中枢性の自律神経ネットワークである central autonomic network の一部を形成しており、それらの障害により不整脈や血圧異常が起こりうる。特に島皮質は central autonomic network の中で血圧変動の調節に重要な役割を果たしていると考えられる。脳機能画像による研究では、島皮質の前後左右の領域で異なる機能を持つと報告されており、交感神経・副交感神経の機能局在が存在する事が明らかになっている。島皮質梗塞により不整脈の出現、心機能の変化、心拍変動の変化など、自律神経機能に障害が起こる影響について報告はいくつか見られるが、その結果は様々で一定の見解を得られていない。また、島皮質の梗塞領域による血圧変動の相違についてはほとんど報告がない。本研究の目的は、島皮質梗塞患者において、島皮質の梗塞領域によって、急性期血圧変動や早期の神経学的転帰に差があるかどうかを評価することとした。</p> <p>本研究では初発で、発症 48 時間以内の片側の中大脳動脈領域に局限する急性期脳梗塞と診断された患者を対象とした。血圧は入院時から 3 時間毎に 72 時間連続して測定した。入院時から 24 時間までを hyperacute phase、入院の第 2 日から第 3 日の期間を acute phase と定義した。それぞれの期間における収縮期及び拡張期の血圧変動を、最大血圧と最小血圧の差 (<math>\Delta</math> BP)、標準偏差 (SD)、変動係数 (CV)、逐次変動 (SV) を用い、測定した。梗塞の領域と体積は magnetic resonance imaging (MRI) を用い、入院日と入院 2 週間後に評価した。MRI を行う事ができない患者に対しては、computed tomography を用い、入院日、入院第 2 日と 2 週間後に評価した。患者は島皮質を含む脳梗塞群と含まない脳梗塞群に分類し、その差について評価を行った。また、右島皮質を含む脳梗塞群、左島皮質を含む脳梗塞群、島皮質を含まない脳梗塞群の 3 群に分類した。更に、島皮質を含む脳梗塞群を 4 群（右前方群、右後方群、左前方群、左後方群）に分けて評価を行った。島皮質全領域を含む群は梗塞巣が顕著に大きく、その結果に影響を及ぼす可能性が考えられ、領域に分けた比較では除外した。神経学的重症度は入院時の the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) を用い評価し、転帰は入院 2 週間後の modified Rankin Scale (mRS) を用い、評価を行った。</p> <p>結果は以下のごとくまとめられる。参加基準を満たした 90 名の患者が本研究に登録された。90 名のうち、33 名の患者に島皮質に梗塞を認めた。島皮質を含む脳梗塞群では、島皮質を含まない梗塞群と比較して、有意に梗塞巣体積が大きく、mRS が高かった（それぞれ <math>P &lt; 0.01</math>, <math>P &lt; 0.01</math>）。島皮質を含む脳梗塞群は島皮質を含まない梗塞群と比較すると、hyperacute phase における収縮期の <math>\Delta</math> BP、SD、CV が有意に減少していた（それぞれ <math>P = 0.04</math>, <math>P = 0.02</math>, <math>P = 0.03</math>）。拡張期血圧や acute phase での有意差は認めなかった。右島皮質を含む脳梗塞群、左島皮質を含む脳梗塞群、島皮質を含まない脳梗塞群の 3 群比較では、入院時の NIHSS、入院 2 週間後の mRS において有意な差を認めた（それぞれ <math>P &lt;</math></p>			

0.05,  $P < 0.001$ ,  $P < 0.001$ ,  $P < 0.001$ )。Hyperacute phase における SD と CV は3群間で有意差を認め、右島皮質を含む脳梗塞群で有意に減少していた(それぞれ  $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ )。拡張期と acute phase では有意差は認めなかった。4群比較(右前方群、右後方群、左前方群、左後方群)では、右前方群は他の領域と比較すると、収縮期血圧の血圧変動が減少する傾向にあった。また、入院2週間後の神経学的転帰は右前方群および右後方群で不良の傾向を認めた。

本研究では、島皮質を含む脳梗塞群では、島皮質を含まない脳梗塞群と比較すると早期神経学的転帰が不良であったが、hyperacute phase における収縮期血圧変動が減少していた。脳梗塞急性期の血圧変動は、早期転帰の有用な予後予測因子とはならない可能性があり、予後には他の因子が影響している可能性が考えられた。また、本研究では、hyperacute phase における収縮期血圧変動は右島皮質梗塞で減少していた。更に、右前方の島皮質の梗塞を含む脳梗塞患者では他の島皮質の領域と比較すると、収縮期血圧変動が減少している傾向にあった。血圧変動の減少は、交感神経の障害、副交感神経の障害のどちらの障害でも起こりうると、これまでの研究で示されている。自律神経に影響を及ぼす脳領域を検討した脳機能画像研究のメタアナリシスでは、右前部島皮質は交感神経および副交感神経両方に影響を及ぼす唯一の領域であることを示している。これらのこれまで報告されてきた研究結果から、右前部島皮質が梗塞に陥ることで、交感神経及び副交感神経ともに障害され、その結果血圧変動が減少したと考えた。

以上の結果から、本論文では右島皮質、特に右前部島皮質が自律神経機能に重要な役割を果たしている可能性があり、脳梗塞の予後が不良となる可能性があることが明らかとなった。島皮質梗塞を詳細な領域に分類し、その血圧変動を検討した初めての報告であり、脳梗塞急性期の特に血圧管理に影響を与えるものと考えられ、臨床的に高く評価される。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)の学位を授与するのに十分な価値があるものと認めた。

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	北村 樹里
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Blood pressure variability in acute ischemic stroke: Influence of infarct location in the insular cortex (急性期脳梗塞の血圧変動：島皮質の梗塞部位による影響)			
最終試験担当者			
主査	教授	栗栖 薫	印
審査委員	教授	吉栖 正生	
審査委員	教授	岡本 泰昌	
〔最終試験の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成30年2月1日の第73回広島大学研究科発表会（医学）及び平成30年2月6日の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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 右前部島皮質の障害による転帰悪化機序</li> <li>2 島皮質障害による超急性期と急性期血圧変動への影響の差異</li> <li>3 自律神経障害に対する治療介入の可能性</li> <li>4 島皮質以外の領域による自律神経障害への関与の可能性</li> <li>5 健常者と右前部島皮質梗塞患者の血圧変動の差異</li> </ol> <p>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。</p>			