

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	上村 鉄兵
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Association between Carotid Wall Shear Stress-Based Vascular Vector Flow Mapping and Cerebral Small Vessel Disease (Vascular Vector Flow Mapping に基づく頸動脈 Wall Shear Stress と脳小血管病との関連)			
論文審査担当者			
主 査	教授	堀江 信貴	印
審査委員	教授	東 幸仁	
審査委員	講師	田中 茂	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>認知症と脳卒中は、今日の日本における要介護認定の原因トップ 2 である。アルツハイマー型認知症や血管性認知症は、認知症の 9 割を占め、また、ラクナ梗塞は脳梗塞全体の約 4 分の 1 を占める病型である。これらの疾患には、脳小血管病 (small vessel disease; SVD) が関与し、近年注目を集めている。SVD の評価は、頭部 magnetic resonance imaging (MRI) 所見が中心であり、大血管動脈硬化の指標である頸動脈内中膜複合体厚 (intima-media thickness; IMT) や wall shear stress (WSS) が、SVD にどのように関連するかは不明な点が多い。WSS は、血管壁に沿って流れる高粘性の血液によって血管内皮上に生じる壁剪断応力であり、血管内皮障害の一因とされ IMT 肥厚を含む局所の動脈硬化に関与する。頸動脈 WSS 低下と SVD との関連の既報は少なく、また、既報で用いられた WSS 測定方法は、測定誤差が大きいことが問題であった。Vascular vector flow mapping (VFM) は、従来から用いられている心エコーによる心腔内血流解析法を頸動脈血管に応用したものである。血管壁のスペックルトラッキングと 2 方向のエコービームによる質量保存則を用いて血流方向と速度を可視化し、併せて頸動脈壁 WSS を算出することができる。VFM による WSS は、血管内腔壁の形状や可動を反映しており、頸動脈のファントム・モデリングを用いて測定した粒子画像流速測定と同等の測定精度である。VFM による WSS 測定は、ベッドサイドで簡便に測定することができる。VFM による頸動脈 WSS と年齢や IMT は逆相関することが既報で示されたが、VFM による頸動脈 WSS と SVD との関連は、未だ不明である。</p> <p>本研究は、VFM 法による頸動脈 WSS と画像所見や認知機能などの SVD の臨床的特徴との関係を検討することを目的とした。</p> <p>本研究は、ヘルシンキ宣言に準拠し実施された単施設前向き観察研究である。2020 年 5 月から 2021 年 5 月までに、翠清会梶川病院に入院した発症 7 日以内の急性期ラクナ梗塞の連続症例を対象とし、書面による研究参加の同意を得た。入院時、頭部 MRI 検査を実施していない患者は除外した。頸動脈 WSS は、入院後 7 日以内に実施した。年齢、性別、BMI、既往歴、喫煙・飲酒歴、発症前の modified Rankin Scale、入院時の National Institutes of Health Stroke Scale スコア、頭部 MRI 所見、認知・心理テストの臨床情報から、WSS 低下に関連する因子をピアソン相関係数 (r) またはスピアマン順位相関係数 (ρ) で検討した。WSS 測定は、単一検者により、1 血管につき 2 回の測定を頸動脈分岐部より 1cm 近位側で行った。WSS 測定前に血圧を測定し、また、同部位にて頸動脈 IMT も合わせて測定した。1 回の測定では、最低 3 心拍の WSS を確認し、測定欠損値の少ない測定値を WSS 値として採用した。WSS は、既報に習い収縮期、拡張前期、拡張中期、拡張末期に分け、心拍ごとの測定誤差を最小限にすべく拡張末期 WSS を本試験の解析対象とした。頭部 MRI は、1.5 もしくは 3.0 テスラの機器を使用し、側脳室周囲白質病変 (periventricular hyperintensity; PVH)、深部皮質下白質病変、</p>			

陳旧性ラクナ梗塞、血管周囲腔拡大 (enlarged perivascular space; EPVS)、脳微小出血の有無を総合的に勘案した SVD スコアを算出し、SVD の画像所見と WSS との関連、また、SVD score ≥ 3 に関連する因子を多変量ロジスティック回帰分析により検討した。うつ・アパシーの除外のため the Japanese version of the Patient Health Questionnaire-9 で 14 点以上、the Japanese version of the Apathy Evaluation Scale Informant version で 46 点以上の患者は解析から除外し、認知機能として Mini-Mental State Examination (MMSE)、Montreal Cognitive Assessment-Japanese version (MoCA-J)、Trail Making Test (TMT) の各種バッテリーと WSS との相関をスピアマン順位相関係数で検討した。

入院時ラクナ梗塞と診断された 117 例のうち、最終的に非ラクナ梗塞と診断された 4 名を除いた連続 113 名の患者を解析対象とした。WSS 測定欠損の中央値は、1 血管 1 心拍あたり 0.97%であった。WSS 測定のクラス内相関係数 (ICC) は、ICC (1,1)=0.931 と良好であった。全患者のうち 59.3%が男性で、平均年齢は 71.3 歳であった。年齢と WSS は、負の相関を認めた($r=-0.376$, $p<0.001$)。WSS 測定時の拡張期血圧は、拡張末期 WSS と相関を認めなかった($r=0.096$, $p=0.317$)。平均 IMT は、 0.81 ± 0.16 mm で、平均 IMT と WSS との相関を認めなかった($r=-0.097$, $p=0.307$)。WSS は、SVD スコア($\rho=-0.304$, $p=0.004$)、PVH Fazekas grade 3 以上($p=0.042$)、基底核の EPVS 10 ヶ所以上($p<0.001$)と負の相関が認められた。一方で、平均 IMT は、SVD スコアと相関を認めなかった($\rho=-0.183$, $p=0.052$)。WSS 低値は、単変量解析では、SVD スコア 3 以上と有意な相関を認めたが($p=0.020$)、多変量解析では、有意な関連を認めなかった(0.1Pa あたりの単位オッズ比 (OR): 0.998, 95%信頼区間 (CI): 0.994 – 1.001, $p=0.249$)。基底核の EPVS10 ヶ所以上に関連する因子の検討では、多変量解析において、WSS 低下が独立した予測因子であった(OR: 0.996, 95% CI: 0.993 – 0.9996, $p=0.030$)。WSS と MMSE、WSS と MoCA-J の間には、それぞれ相関は認められなかったが、WSS は、TMT-A、TMT-B、 Δ TMT(TMT-A と B の差分)と負の相関を認めた($\rho=-0.470$, $p<0.001$; $\rho=-0.314$, $p=0.005$; $\rho=-0.262$, $p=0.021$)。

本研究は、VFM による頸動脈 WSS 低下と SVD 画像所見、特に、基底核 EPVS の増加と、遂行機能障害との関連を指摘した初めての報告である。IMT が肥厚する前段階での頸動脈の動脈硬化性変化を WSS 低下として捉えることができ、さらに、WSS 低下が、早期段階の SVD と関連することを報告した。

以上の結果から、本論文は、脳小血管病の新たな評価指標として頸動脈 WSS 低下が関与することを示した。本研究は、VFM を用いた頸動脈 WSS と脳小血管病との関連を示した初めての報告であり、また、早期の大血管動脈硬化性変化を WSS 低下として捉えた貴重な報告である。本研究結果により、VFM による頸動脈 WSS を用いて広くスクリーニングを行うことで、早期段階の大血管動脈硬化や脳小血管病を予測することができ、より早期の動脈硬化リスク因子へ介入や脳小血管病の進行による認知機能低下・歩行障害の予防につながる可能性が示唆され、実臨床で高く評価される。

よって、審査委員会委員全員は、本論文が上村鉄兵に博士(医学)の学位を授与するのに十分な価値あるものと認めた。