氏　　名	**阿　南　悠　平**（あなん ゆうへい）
学 位 の 種 類	博士 （医学）
学 位 記 番 号	甲第 671 号
学位授与年月日	令和 4 年 3 月 23 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	**急性期脳梗塞における大動脈弓部粥腫病変と心房細動の併存と，短期的再発と機能予後不良について**
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教 授 苅 尾 七 臣
	(委 員) 教 授 小 谷 和 彦　教 授 新 保 昌 久

論文内容の要旨

1　研究目的

心房細動 (atrial fibrillation: AF) と厚さ 4 mm 以上の大動脈弓部粥腫 (aortic arch atheroma: AAA) はそれぞれ脳塞栓症の塞栓源として知られており，塞栓性脳卒中患者では複数の塞栓源が同時に観察されることがある．しかし AF と AAA との併存が脳梗塞の予後に及ぼす影響については十分に検討されていない．本研究では，脳塞栓症症例を対象に AF の有無にかかわらず経食道心エコー検査 (transesophageal echocardiography: TEE) を施行し，厚さ 4 mm 以上の AAA と AF の併存の頻度と脳卒中の短期的再発と予後に及ぼす影響を検討した．

2　研究方法

2016 年 4 月から 2021 年 3 月に，自治医科大学附属病院および新小山市民病院に入院し，高度の意識障害や全身状態が不安定な患者を除く 606 例の塞栓性脳梗塞症連続例に TEE を実施した．塞栓性脳梗塞は，突然発症し，大脳皮質や小脳を含む虚血性病変，または頭蓋コンピュータ断層撮影 (CT) または磁気共鳴断層撮影 (MRI) で評価した複数の血管領域に複数の病変があることを基準に診断した．これらの症例のうち，発症前の modified Rankin scale (mRS) スコア 3～5，NIHSS スコア 18 以上，脳卒中症状発症後 24 時間以上経過してから入院した患者，拡散強調画像 (DWI) を含む MRI 検査を受けていない患者，または頭蓋内または頭蓋外の脳動脈に有意な閉塞性病変 (直径 50% 以上) がある患者は，本研究から除外された．最終的に塞栓性脳卒中患者 395 人が本研究に含まれた．全例を厚さ 4 mm 以上の AAA と AF の有無により，AF-/ARCH- 群，AF+/ARCH- 群，AF-/ARCH+ 群，AF+/ARCH+ 群の 4 群に分類した．これら 4 群における発症後 3 ヵ月以内の脳卒中再発と全死亡を観察し，さらに modified Rankin scale（mRS）を用いて 3 ヵ月後の機能予後を評価した．mRS 3 以上を機能予後不良と定義した．

3　研究成果

AF-/ARCH- 群は 120 例，AF+/ARCH- 群は 78 例，AF-/ARCH+ 群は 147 例，AF+/ARCH+ 群は 50 例であった．AF 患者 74 例中，39.1% に厚さ 4 mm 以上の AAA が認められた．発症後 3 ヵ月間の脳卒中の再発および死亡は 48 例にみられた．脳梗塞の再発は 47 例にみられ，脳出

血が 1 例みられた．死因は，癌が 1 例，うっ血性心不全が 1 例 (AF-/ARCH- 群) みられ，脳梗塞による死亡は 1 例 (AF+/ARCH- 群) であった．AF+/ARCH+ 群では，発症後 3 ヵ月間の脳梗塞再発と全死亡の頻度が最も高く (20.0%)，3 ヵ月後の機能予後不良も最も高頻度であった (50.0%). AF+/ARCH+ 群には死亡例はなかった．多変量解析では，3 ヵ月後の機能予後不良 (mRS スコア 3-6) は AF+/ARCH+ 群で AF+/ARCH-群 (OR, 2.59; 95% CI, 1.08-6.24; p=0.034)よりも有意に危険度が高かった．

4　考察

AAA は TEE で評価できる重要な塞栓源として知られている．先行研究では cryptogenic stroke 患者の 19.6% に AAA が認められており，また，AF と AAA は稀ではないことも示されている．実際の臨床現場では急性期の脳卒中患者で入院時に明らかに AF が認められる場合には TEE が行われないことが多く，AF と AAA の併存が臨床的にどのような意味を持つのかを検討した研究は少ない．AF の有無にかかわらず TEE を施行した本研究では AF を伴う脳塞栓症症例の 39.1%に AAA が合併しており，過去の報告と比較しても高頻度であった．AF と AAA はいずれも高齢者で頻度が高く，また $CHADS_2$ スコアが高いと AAA の頻度が高いことも報告されている．AF と AAA を合併する例では 3 ヶ月以内の再発および全死亡と，3 ヵ月後の予後不良が AF，AAA を単独で有する例よりも高頻度であった．AAA が血液凝固能の亢進と関連していることが指摘されており，AF に重度の AAA が加わると凝固亢進状態となり血栓の形成や増大を活性化させる可能性が考えられる．また AF 患者でも大動脈原性脳塞栓症を発症する可能性もある．AF と AAA との合併例はそれぞれを単独で有する例と臨床経過が異なるため，その適切な治療法についての検討が課題である．

5　結論

塞栓性脳梗塞患者において，AAA と AF を併発することは稀ではなく，両者の併存は脳梗塞の再発・死亡や機能予後不良と関連している可能性がある．急性期の塞栓性脳梗塞患者において，TEE による AAA の評価は，特に AF を有する例の転帰を予測するうえで意義があると思われる．最適な治療法や AAA の性状まで含めたより詳細な評価のためには，多数例での多施設共同前向き研究が必要である．

論文審査の結果の要旨

本論文は、脳塞栓症患者を対象とし、心房細動と大動脈弓部粥腫病変が予後に与える影響を前向きに検討し、両者の合併で３か月後の機能予後が不良となることを明らかにした。

特に心房細動がある患者群においても、大動脈弓部粥腫病変を合併する場合、３か月後の機能予後がさらに悪化することを示した点に新規性がある。

本研究が脳卒中の診療プロセスに与えるインパクトとして、心房細動を合併する脳塞栓症患者においても、経食エコーを行うことの意義を示したことは重要である。

今後の発展性として、さらに多施設データを集積し、抗凝固療法単独でもよいのか、抗凝固療法に加え、抗血小板療法を加える必要があるかを検討する必要がある。

最終的には無作為比較試験により、動脈弓部粥腫病変を評価することにより、治療方針が変わるかどうかを明確にできれば、ガイドラインを変えることになる重要な研究テーマである。

最終試験の結果の要旨

申請者の発表は、学位論文に関する内容に沿った発表をしており、質疑の受け答えも適切であった。

統計解析の表現に、一部不備があったが、的確に修正された。

申請者は自治医科大学神経内科において日常診療で、経食エコーを実際に行っており、データ収集にも参加し、データ解析も自分自身で実施した点は大いに評価できる。

さらに、本研究成績に基づき、すでに全国多施設研究を開始しており、本研究テーマのさらなる追及が実装できていることは大変評価できる。

以上を鑑み、審査員全員一致で合格とした。