

氏名	村上 司
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 855 号
学位授与年月日	令和 5 年 8 月 17 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学位論文名	ST 上昇型心筋梗塞に対して経皮的冠動脈形成術を受けた患者における急性脳梗塞及び一過性脳虚血発作の院内発症の危険因子の検討
論文審査委員	(委員長) 教授 藤本 茂 (委員) 教授 荻尾 七臣 准教授 高岡 栄一郎

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

ST 上昇型心筋梗塞 (ST-segment elevation myocardial infarction: STEMI) に合併する急性虚血性脳卒中 (acute ischemic stroke: AIS) は稀だが、致命的な合併症である。経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention: PCI) に伴う特定の手技は AIS や、一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack: TIA) の発症リスクを増幅させる可能性が報告されているが、STEMI にたいして primary PCI を受けた患者の危険因子については十分に分かっていない。手技のリスクを認識することにより、状況によっては修正可能となり、AIS/TIA の発症を防ぐことにつながる。本研究は、STEMI に対して primary PCI を受けた患者において、AIS/TIA の発症に関連する因子を検討することを目的とする。

### 2 研究方法

当院にて STEMI に対して primary PCI を受けた患者 941 人を、院内で AIS/TIA を発症した群 (AIS/TIA 群、n=39) と発症しなかった群 (非 AIS/TIA 群、n=902) に分けた。2 群の臨床的、手技的な背景を比較し、統計的な差が確認された要素については多変量解析にて調整し、AIS/TIA との関連を検討した。また、AIS/TIA 患者の予後、発症日の分布についても検討した。

### 3 研究成果

AIS/TIA の発生数は 39 人 (4.1%) であった。そのうち 30 人 (76.9%) は入院から 7 日以内に発症し、特に、入院後 24 時間以内に発症のピークを認めた。院内死亡率は AIS/TIA 群では 46.2% であり、非 AIS/TIA 群 (6.3%) よりも有意に高かった ( $p < 0.001$ )。多変量解析の結果、心原性ショック (オッズ比 3.228、95%信頼区間 1.492 - 6.986、 $p = 0.003$ )、新規発症の心房細動 (オッズ比 2.280、95%信頼区間 1.033 - 5.031、 $p = 0.041$ )、大腿動脈アプローチ (オッズ比 2.336、95%信頼区間 1.093 - 4.992、 $p = 0.029$ )、4 本以上のカテーテルの使用 (オッズ比 3.715、95%信頼区間 1.831 - 7.537、 $p < 0.001$ )、及び BARC type 3 もしくは type 5 の出血 (オッズ比 2.932、95%信頼区間 1.256 - 6.846、 $p = 0.013$ ) が有意に AIS/TIA の発症と関連していた。

#### 4 研究考察

Primary PCI 時の手技の中で、4 本以上のカテーテルの使用と、大腿動脈アプローチは独立して AIS/TIA の発症と関連していた。これらを primary PCI 時に意識して避けることができれば、AIS/TIA の発症が減る可能性がある。多くの PCI 手技関連の脳卒中は PCI 後 48 時間以内に起こるとされている。我々の結果も最初の 24 時間以内が AIS/TIA の好発期間であることを示しており、primary PCI 時のカテーテル手技が STEMI 患者の AIS/TIA 発症に関連していることを裏付けるものである。今回の研究では、脳梗塞の機序の同定は難しいが、PCI 手技に係る脳梗塞では、胸部大動脈の動脈硬化性病変が虚血性脳卒中の潜在的な原因となっている可能性がある。大動脈内には順行性だけでなく、逆行性の血流が存在する。大動脈壁から剥がれたプラークは順行性だけでなく、逆行性にも飛散し、脳梗塞を起こす可能性がある。カテーテルの挿入の際、特に大口径のカテーテルの挿入は、先行するガイドワイヤーとカテーテル内腔との間のギャップによって、大動脈壁のプラークをひっかいて剥がしてしまう可能性がある。また、STEMI 患者は大動脈プラークが非常に脆弱になる。Primary PCI で何本ものカテーテルが使用される場合、カテーテル挿入・交換の際に大動脈プラークは引きはがされ、プラークの順行性、及び逆行性飛散によって AIS/TIA を起こすと考えられる。また、冠動脈疾患を有する患者では、上行大動脈に比べ、大動脈弓から総腸骨動脈にかけてより多くの不安定プラークが存在する。橈骨動脈アプローチと比べ、大腿動脈アプローチは、カテーテルの挿入、交換の際により多くの大動脈プラークを障害、飛散させ、塞栓イベント発症につながると考えられる。また、4 本以上のカテーテル使用や大腿動脈アプローチを必要とする症例では血管の蛇行や狭窄が強かった可能性があり、全身の動脈硬化病変の重症度を反映している可能性も考えられる。その他の危険因子として、心原性ショック、新規発症の心房細動、そして BARC type3 もしくは type 5 の出血が AIS/TIA と関連していた。心原性ショックの場合、脳血流が落ちることにより、AIS/TIA の発症につながる。また、STEMI にたいして primary PCI を受けて抗血小板薬を 2 種類内服している状態の患者では、新規発症の心房細動が入院中に観察されたとしても、新たに抗凝固薬を加えることは出血の観点から忌避されるかもしれない。出血合併症と AIS/TIA との関連については、抗血栓療法の中断の影響が推察される。また、出血合併症を起こしやすい患者背景は、血栓症をおこしやすい患者背景とも重なり、本研究にて出血合併症を起こした患者は、同時に血栓症の高リスク患者であった可能性がある。本研究結果を日常臨床に活用する方法を考察する。心原性ショックや新規発症の心房細動と比べると、primary PCI 時のカテーテル手技や、出血合併症の存在は AIS/TIA の危険因子と認識されていないと思われる。AIS の早期発見、早期介入は患者の神経学的な予後と強く相関する。これらの情報を患者に関わるスタッフ間で共有し、観察強化に努めることは重要であろう。また、AIS/TIA の発症を減らすための工夫として、primary PCI 時に使用するカテーテルの本数を減らすことがあげられる。STEMI への primary PCI 時に、左右共用カテーテルを使用すれば、診断造影と PCI 治療が 1 本のカテーテル使用で済み、AIS/TIA の発症抑制につながり得る。共用カテーテルを使用しない場合、まず予想される責任病変ではない方の冠動脈を診断カテーテルで造影し、続いて病変のある冠動脈を治療用ガイディングカテーテルで造影し、そのまま PCI 治療を行う方法が提案できる。左右の冠動脈をそれぞれ別の診断カテーテルで造影してから、治療用ガイディングカテーテルで治療開始する方法に比べ、診断カテーテル一本分だけ使用するカテーテル

本数を少なくできる。PCI 時のアプローチ部位については、可能な限り橈骨動脈アプローチを選択すべきだろう。心原性ショックの患者に対しての橈骨動脈アプローチは大腿動脈アプローチよりも院内死亡、出血合併症ともに少ない。我々は出血合併症が AIS/TIA の発症に関連していることを示した。大腿動脈アプローチを避けることは、大動脈プラークの逆行性飛散を防ぐ観点と、穿刺部の出血合併症を減らす観点から、AIS/TIA の発症を抑制することにつながるだろう。

## 5 結論

Primary PCI を受けた STEMI 患者では、心原性ショック、新規発症の心房細動、大腿動脈アプローチ、4 本以上のカテーテルの使用、そして BARC type 3 もしくは type 5 の出血合併症が AIS/TIA の発症と関連していた。STEMI 患者の予後改善のために、これらが AIS/TIA の発症に関連することを認識し、修正可能な要素は積極的に介入すべきである。

## 論文審査の結果の要旨

ST 上昇型心筋梗塞に対して経皮的冠動脈形成術を受けた患者における脳梗塞および一過性脳虚血発作 (TIA) の院内発症の危険因子について後ろ向きに検討した研究である。多数例の背景因子、カテーテル手技の内容、脳梗塞/TIA の発症のタイミングなど丁寧に診療情報を収集し、多変量解析の結果、心原性ショック、心房細動、大動脈アプローチ、4 本以上のカテーテルの使用、BARC type 3 か 5 の出血合併症が脳梗塞/TIA 発症のリスク因子であることを明らかにしている。

以下の点について修正を要す。

1. 本研究における脳梗塞/TIA 発症には、心原性ショックによる血行力学的機序（冠動脈疾患の症例では脳血管にも狭窄を伴っていることも少なくなく、灌流障害が脳梗塞を発症するリスクは高い）、カテーテル手技によるもの（カテーテル手技が大動脈の粥腫や付着した血栓を遊離させる可能性）、心房細動による心原性脳塞栓など複数のメカニズムが関与していると思われる。それぞれタイミングが異なることが予測される。考察でもそれぞれについて触れられているが、発症機序について整理して考察に記載するとよい。

2. 脳梗塞の発症日が不明な場合画像撮影日を発症日とする、との表現 (P3-4) は不適切である。「発症日が不明な場合は、神経脱落所見を認知し画像で脳梗塞を確認した日を記録した」などの表現がよい。

3. 入院期間は症例によって異なるため、院内発症をイベントとする場合は、観察期間のバラツキが大きくなる。研究の限界で述べるべきである。

4. P7 で、「39 人の AIS/TIA 群のうち、34 人は AIS、2 人は出血性梗塞」と説明しているが、出血性梗塞は AIS に含まれ、出血性梗塞の有無は解析の対象ではないので、「39 人の AIS/TIA 群のうち、36 人は AIS」としたほうがよい。

5. 4 本以上のカテーテル使用、大動脈アプローチが脳梗塞/TIA の発症リスクになっているの

は、手技そのものが大動脈の粥腫や付着した血栓を遊離させる可能性に加え、血管病変の重症度を反映している可能性も考えられる。考察の中で簡単に言及したほうがよい。

6. 固有名詞以外の英単語は文頭以外はすべて小文字に修正する。

すでに英文雑誌に掲載されている。実臨床に即した貴重な研究であり、現場に還元できる内容で、真摯な研究姿勢が伺える。学位論文として合格に値すると考える。

## 試問の結果の要旨

ST 上昇型心筋梗塞に対して経皮的冠動脈形成術を受けた患者における脳梗塞および一過性脳虚血発作 (TIA) の院内発症の危険因子について後ろ向きに検討した研究である。多数例の背景因子、カテーテル手技の内容、脳梗塞/TIA の発症のタイミングなど丁寧に診療情報を収集し、多変量解析の結果、心原性ショック、心房細動、大動脈アプローチ、4 本以上のカテーテルの使用、BARC type 3 か 5 の出血合併症が脳梗塞/TIA 発症のリスク因子であることを明らかにしている。

審査委員より

- ・脳梗塞発症のメカニズム
  - ・Early onset の定義を 72 時間以内とした根拠
  - ・カテーテル手技が発症のリスクになっていることの解釈
  - ・カテーテル手技による梗塞では粥腫のみならず血栓の遊離も関与している可能性について質問があり、いずれにも的確に返答し、審査員と建設的な議論がなされた。
- また、脳梗塞発症日の定義、出血性梗塞の位置づけについて修正を求められた。

真摯な研究姿勢であり、理路整然と説明できており、合格に値すると考える。