

氏 名	鶴見祐子
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第 723 号
学位授与年月日	令和 6 年 3 月 18 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	心房細動、主幹動脈病変、梗塞巣分布の脳梗塞短期的転帰への影響
論文審査委員	(委員長) 教授 川合 謙介 (委 員) 教授 新保 昌久 教授 真鍋 徳子 (委 員)

論文内容の要旨

1 研究目的

近年は診断技術の進歩により、複数の原因がみつかると脳梗塞の割合が増加してきており、明確な分類が困難な場合も少なくない。現在広く使用されている TOAST 分類は、心房細動 (AF) と大血管病変 (LAA) が合併している例や AF を有する穿通枝梗塞例はその他の脳梗塞に分類され、再発のリスクや治療法に直結した分類となっていない。治療方針の決定や予後予測を標準化するためには、AF や LAA の有無や病変の分布の組み合わせを反映したカテゴリーの確率が必要である。

本研究の目的は、AF、LAA の有無と病変の分布の組み合わせによる再発や死亡のリスクの違いを明らかにし、AF、LAA、病変の分布を含めた因子を用いた実臨床にあった病型分類を提唱することである。

2 研究方法

2017 年 1 月から 2022 年 5 月までに 3 病院に入院した発症 7 日以内の脳梗塞連続例をデータベースに登録した。発症から 3 か月以内の脳卒中再発とすべての死亡を全例で観察した。AF と LAA の有無 (AF + LAA + 群, AF + LAA - 群, AF - LAA + 群, AF - LAA - 群)、梗塞巣の分布 (穿通枝のみ、皮質枝を含む) で分類し、各群の発症 3 か月以内の脳卒中再発または死亡の頻度を比較した。そして、再発、再発または死亡に関連する因子について、単変量及び多変量ロジスティック回帰分析を行った。

3 研究成果

1905 例が解析対象となった。AF + LAA + 群が 163 例、AF + LAA - 群が 387 例、AF - LAA + 群が 487 例、AF - LAA - 群が 868 例であった。AF を有する症例のうち LAA を合併する頻度は 29.6%であった。AF + LAA + 群では、AF + LAA - 群に比べて 3 ヶ月以内の再発率が高く (合併群では 12.9%, AF 単独群で 7.5% [p 値 = 0.0020]), 死亡率が高く (合併群では 18.4%, 単独群では 10.6% [p 値 < 0.001]), 再発または死亡率も高かった (合併群では 27.6%, 単独群では 16.0% [p 値 < 0.001])。AF がある穿通枝梗塞のみの群では、LAA を有すると再発率は 2.5 倍、再発または死亡率は 2.2 倍高くなった。また AF がない穿通枝梗塞のみの群でも、LAA を有する

と再発率は 2.3 倍、再発または死亡率は 1.8 倍高くなった。また、AF + LAA - 群では皮質梗塞を含む群に比べ、穿通枝梗塞のみの群の再発率が低かった。脳卒中再発に対する多変量解析では、AF + LAA - 群を対照としたとき AF + LAA + 群では危険度は 1.75 倍と高い傾向となった (OR, 1.75; 95%CI, 0.96~3.18; p = 0.0677)。脳卒中再発または死亡に対する多変量解析では、AF + LAA - 群を対照としたとき AF + LAA + 群の危険度は 1.78 倍と有意に高い結果となった (OR, 1.78; 95%CI, 1.12~2.84; p = 0.0146)。また、穿通枝梗塞のみの群を対照としたとき、皮質梗塞を含む群では再発または死亡 (OR, 1.97; 95%CI, 1.43~2.72; p < 0.0001) の危険度が 1.97 倍と有意に高かった。

急性期脳梗塞を①AF - LAA - 穿通枝領域のみ、②AF - LAA - 皮質枝領域含む、③AF - LAA + , ④AF + LAA - 穿通枝領域のみ、⑤AF + LAA - 皮質枝領域含む、⑥AF + LAA + , の 6 病型に分類しロジスティック回帰分析を施行すると、①に比した 3 か月以内の再発または死亡の危険度は、④は同等、②③⑤は約 3 倍高く、⑥は約 6 倍高かった。

4 考察

今回の研究では、AF と LAA とが合併すると発症後 3 か月以内の再発、再発または死亡が高い頻度で認められた。AF を有する群のみの解析でも、LAA が合併すると、LAA が合併していない群に比して再発、再発または死亡の危険度が高い結果となった。先行研究では、加齢が AF と頸動脈アテローム性動脈硬化症の両方に共通の危険因子であり、AF を有する脳梗塞患者に高度頸動脈狭窄が合併している場合、死亡または日常生活での完全な依存状態という短期予後の悪化に関連していると報告している。我々の研究でも AF を有する群のみの 3 か月以内の脳卒中再発または全死亡について、LAA が合併すると危険度が有意に 1.79 倍高くなるという結果であり一致している。AF を有する症例における脳梗塞の発症や重症化に関連する要因として、同側または対側の脳血管高度狭窄後の側副血行路の減少または閉塞、潰瘍性プラークからの動脈原性塞栓などが考えられる。また AF を有する脳梗塞のうち皮質を含む群では、脳卒中再発またはすべての死亡の頻度が穿通枝のみの群よりも高かった。AF を有する群の中でも穿通枝のみの脳梗塞と皮質を含む脳梗塞は病態が異なり、その結果、異なる再発率および死亡率を示した可能性がある。

①AF - LAA - 穿通枝領域のみ、②AF - LAA - 皮質枝領域含む、③AF - LAA + , ④AF + LAA - 穿通枝領域のみ、⑤AF + LAA - 皮質枝領域含む、⑥AF + LAA + , の 6 病型に分類すると、再発や死亡の危険度の層別化が可能である。今回提唱した新分類により再発または死亡の危険度が層別化されたため、今後は前向き調査による検証や新分類の最適な治療法についての検証に繋がることを期待される。

5 結論

AF と LAA の合併は再発、再発および死亡に大きく関与することが示唆された。LAA は AF や穿通枝梗塞の症例においても、短期の再発および死亡に影響している。

AF, LAA, 病変の分布を用いたカテゴリー分類は、再発・死亡リスクを反映していると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、急性期脳梗塞の分類として現在広く用いられている TOAST 分類が必ずしも十分な予後予測分類となっていない可能性を踏まえ、新分類の提唱を目的に、心房細動(AF)と大血管病変(LAA)の有無と病変の分布の組み合わせで脳卒中再発と死亡について後方視的に検討したものである。その結果、①AF・LAA・穿通枝領域のみ、②AF・LAA・皮質枝領域含む、③AF・LAA+、④AF+LAA・穿通枝領域のみ、⑤AF+LAA・皮質枝領域含む、⑥AF+LAA+ の6病型に分類すると、再発や死亡の危険度の層別化が可能であった。AF と LAA の合併は再発、再発および死亡に大きく関与することが示唆され、LAA は AF や穿通枝梗塞の症例においても、短期の再発および死亡に影響していた。

研究目的は明確で、AF と LAA の有無と皮質枝/穿通枝領域の病変部位に基づく新分類を提唱したことに新規性があり、脳卒中臨床の現場に、より正確な予後予測を可能とする分類を提供した点で臨床的意義は大きい。

以上により、審査委員全員の一致によって、本論文は学位論文として合格基準に達していると判断した。

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ついて適切に行われ、質問やコメントに対する対応も医学博士候補として適切なものであった。

令和3年7月の第一次審査では、対象患者を明確化、研究立案・開始時期と患者登録時期の明確化、研究手法の明記、MRI 評価法に関する検討、治療介入（血管手術、血管内手術、抗凝固療法）によるバイアスの検討などが指摘されたが、適切に対応された。

令和5年2月の本審査では、対象各群の薬物治療の情報、後方視的研究に基づいた新分類の提唱であることの明記、臨床的发展性の追記、図の追加、などが指摘されたが、適切に対応された。

以上により、審査委員全員の一致によって、鶴見祐子氏は本学大学院博士課程の合格基準に達していると判断した。