

【4】

氏 名	おが 村 穂 岡 村 穂
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第664号
学位授与の日付	平成28年3月9日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（神経）)
学位論文題目	Vertebral artery Doppler waveform patterns for exclusive diagnosis of basilar artery stenosis and occlusion （椎骨動脈狭窄のパルスドプラ波形は脳底動脈狭窄・閉塞の除外診断に有用である）
論文審査委員	(主査) 教授 楫 靖 (副査) 教授 井 上 晃 男 教授 石 光 俊 彦

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

脳底動脈 (basilar artery : BA) 閉塞は虚血性脳卒中の約6%にみられ、予後不良となる例が多い。BAの閉塞や狭窄の診断には、磁気共鳴血管画像 (Magnetic resonance angiography : MRA) やコンピュータ断層撮影法、デジタル差分血管造影検査 (digital subtraction angiography : DSA) による評価がなされる。一方、非侵襲的検査である頸部超音波検査では、椎骨動脈 (vertebral artery : VA) のパルスドプラ波形を観察することによりVA閉塞部位の診断が可能である。とくにVAの平均血流速度 (mean velocity : MV) が18cm/秒未満例で閉塞が疑われるが、両側VAのMVが低下している例がBAの狭窄や閉塞と関連するかについては明らかになっていない。

【目 的】

頸部超音波検査において両側VAのMVが18cm/秒未満である例は、BAの狭窄または閉塞を呈していると仮説をたて検証した。

【対象と方法】

VAのMVが18cm/秒未満であった連続122例 (年齢平均値72.2歳、男性90例、急性期テント下梗塞23例) を対象とした。頸部超音波検査によるVAの評価は、リニア型探触子でパルスドプラ法により、両側の拡張末期血流速度 (end-diastolic velocity : EDV)、MV、拍動係数 (pulsatility index : PI) および抵抗係数 (resistive index : RI) を計測した。またEDVおよびMVは左右のうち低値を

minimum EDV (Min EDV)、Min MVとし、PIとRIは高値をmaximum PI (Max PI)、Max RIと定義した。

BAの評価はMRAを用い、非狭窄群と閉塞・狭窄群（径狭窄率 $\geq 50\%$ ）に分類した。また胎児型後大脳動脈（fetal-type posterior cerebral artery：fetal-type PCA）の有無についても評価した。

狭窄・閉塞群と非狭窄群の差異について、マンホイットニーU検定、スピアマンの順位相関係数を用いて検討した。また、単変量ロジスティック回帰分析を使用し、有意な項目についてROC曲線（receiver operating characteristic curve）で感度・特異度の解析を行なった。さらに陽性的中率（positive predictive value：PPV）と陰性的中率（negative predictive value：NPV）を求めた。

本研究は患者自身または家族に研究内容について説明を行い、患者自身から同意を得た。なお意識障害などで患者本人から同意を得ることが不可能な例は家族から同意を取得した。

【結 果】

狭窄・閉塞群は36例で、非狭窄群は86例であった。急性期脳卒中は95例存在し、そのうちテント下梗塞は23例（心原性脳塞栓症2例）、小脳出血が1例みられた。

背景因子では、年齢は狭窄・閉塞群が77歳（中央値）、非狭窄群が72.5歳、女性は前者が27.8%、後者が25.6%と有意差は認めなかった。しかし、急性期テント下梗塞は前者が41.7%、後者が9.3%、fetal-type PCAは前者が77.8%、後者が58.2%であり、狭窄・閉塞群で有意に高率であった（ $p < 0.05$ ）。

パルスドプラ所見では、Min MVは11.1 cm/秒（中央値）と13.1 cm/秒、Min EDVは5.05 cm/秒と7.00 cm/秒であり、両者とも有意に狭窄・閉塞群で低値をしめした（ $p < 0.05$ ）。またMax PIは2.41と1.83、Max RIは0.845と0.780と狭窄・閉塞群で有意に高値であった（ $p < 0.05$ ）。

ROC曲線における曲線下面積は、Min MVが0.321、Min EDVが0.237と有用性が乏しかったが、Max PIは0.718、Max RIは0.662を示した。Max PI 1.99をカットオフとした場合は、感度72.2%、特異度60.5%であり、Max RI 0.815をカットオフとした場合は感度63.9%、特異度65.1%でBA狭窄・閉塞の診断率であった。

パルスドプラの計測限界から、「Max PI ≥ 2.00 または Max RI ≥ 0.82 」を診断基準とした場合、BA狭窄・閉塞はオッズ比 3.97（95%信頼区間 1.67-9.45）となり、感度75.0%、特異度57.0%、PPV 42.2%、NPV 84.5%であった。「Max PI ≥ 2.00 および Max RI ≥ 0.82 」を基準とした場合は、オッズ比 3.43（1.53-7.72）、感度61.1%、特異度68.6%、PPV 44.9%、NPV 80.8%であった。

【考 察】

本研究では両側VAのMVが18 cm/秒未満の症例において、Max PIおよびMax RI が高値を示した場合はBA狭窄・閉塞の存在を否定できないが、低値であった場合はその存在が否定できる結果が得られた。

超音波を用いたBAの狭窄や閉塞診断は、側頭骨や大後頭孔から観察する方法が知られているが、高齢女性などでは側頭骨からの観察が困難であり、急性期脳卒中では大後頭孔からの観察は体位がとれない場合があり、頸部超音波検査によるVA評価の有用性を検討した。

後方循環系脳梗塞ではVAやBAの狭窄や閉塞が多く存在することが予想され、実際、本検討では

急性期脳卒中の半数を占めていた。しかし、半数は前方循環系の脳卒中であり、無症候性のBA狭窄・閉塞が含まれていたことになる。さらにfetal-type PCAは内頸動脈からPCAへ血流が流れるため、BAの血流量低下が考えられるが、われわれの検討においてもfetal-type PCAではBA狭窄・閉塞群で多く認められた。

一方、PIおよびRIは動脈硬化や末梢血管抵抗の増加で上昇することが知られている。本研究では、BA狭窄・閉塞群で有意にPI、RIが増加しており、本事象を裏付けるものと考えられるが、そのPPVは低く、NPVが高値であった。無症候性BA狭窄・閉塞では側副血行路が発達している例が多いと推察され、低いPPVを示したと考えられるが、BA狭窄・閉塞診断には有用であった。

MV \geq 18cm/秒例やVAそのものの狭窄例に対する評価がなされていないこと、DSAによるBA評価ができていないことが研究限界としてあげられる。

【結 論】

両側VAのMVが18cm/秒未満の例では、PIおよびRIの評価がBA狭窄・閉塞の否定に役立つ。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

脳底動脈狭窄を有する症例が虚血性脳卒中を発症した場合、自立歩行困難や昏睡などを生じることから予後不良とされる。このため、脳底動脈狭窄の有無を評価することは臨床上重要であり、MR angiographyやCT angiographyによって評価されるが、側頭部や大後頭孔からアプローチする経頭蓋超音波検査も用いられる。しかし、経頭蓋超音波検査では、検査時の体位が限られることや骨粗鬆症の存在などで脳底動脈の観察が困難な例も存在する。一方、頸部の椎骨動脈を超音波検査で評価した場合、左右のいずれかの平均血流速度（mean velocity：MV）が18cm/秒未満を呈する例は、MV低下側の椎骨動脈に閉塞が疑われる。しかし、両側椎骨動脈のMVが18cm/秒未満の例は、椎骨動脈には閉塞がないと診断されることもある。

このような背景のもと、申請論文では両側椎骨動脈のMVが低下している例は脳底動脈に狭窄または閉塞が存在するという仮説を立て、椎骨動脈のパルスドプラ波形を用いた検討を行っている。その結果、左右の椎骨動脈のうち、高値を示した側の拍動係数（pulsatility index：PI）および抵抗係数（resistive index：RI）は脳底動脈狭窄または閉塞を有する群において有意に高かった。また、receiver operating characteristic curve解析により適切なPIとRIのカットオフ値を導き出し、それらを組み合わせた基準では脳底動脈狭窄または閉塞の陰性的中率は80%以上となった。以上の結果から、脳底動脈狭窄または閉塞の除外には椎骨動脈のPIとRIを組み合わせた診断基準が役立つ、と結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文は脳血管疾患が疑われ獨協医科大学病院神経内科に受診、入院し頸部超音波検査が施行された症例のうち、両側椎骨動脈のMVが18cm/秒未満を示した例を対象に行われている。頸部超音波検査は日本脳神経超音波学会認定検査士の資格保有者が施行し、バイアスを避けるために超音波検

査結果を把握していない日本脳卒中学会および日本神経学会専門医がMR angiographyを評価している。統計解析も適切に行われており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

超音波検査では経頭蓋超音波法で脳底動脈狭窄および閉塞の評価がなされるが、手技上の問題や被検者の骨状態により測定困難例が存在する。より簡便に施行可能な頸部超音波検査で得られた所見を用いて脳底動脈狭窄の評価が可能であることを申請論文は初めて示した。申請論文は新たな脳底動脈評価方法を確立した報告であり、新規性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では仮説を検討するために適切な症例を集め、科学的に正しい方法を用いて解析している。また脳底動脈の血流量に影響を及ぼす可能性のある背景因子についても検討、考察を行い、結論を導きだしている。本結論は脳循環領域、脳卒中領域など関連分野における知見を踏まえても妥当と言える。

【当該分野における位置付け】

申請論文は頸部超音波検査により脳底動脈狭窄または閉塞の除外が可能であることを示している。本結果は脳卒中患者のみならず、術前評価としてのスクリーニング、さらには健康診断・人間ドックにも応用可能であり、臨床上大変意義深い研究である。

【申請者の研究能力】

申請者は臨床神経学、脳卒中学、超音波医学の理論を学び実践した上で、作業仮説、実験計画を立案し、適切に本研究を遂行している。さらに当該領域での学会発表を経て英文医学雑誌への掲載がなされている。これらから、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

申請者の論文は質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Journal of Medical Ultrasonics

43 : 83-89, 2016