

【10】

氏 名	小 ^こ 林 ^{ばし} 聡 ^ま 朗 ^{ろう}
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第841号
学位授与の日付	令和5年3月3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	Association between blood IGF-1 levels and functional prognosis in hyperacute ischemic stroke patients undergoing thrombolytic therapy （血栓溶解療法を受けた超急性期脳梗塞患者における血中IGF-1値と機能予後の関連）
論文審査委員	(主査) 教授 麻 生 好 正 (副査) 教授 阿久津 博 義 教授 藤 田 朋 恵

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

Insulin like growth factor-1 (IGF-1) は成長ホルモンの作用を仲介する因子のひとつであり、神経保護作用を有することから脳梗塞患者の機能予後に関連することが知られている。脳梗塞発症時に血清IGF-1値が高い患者は神経症状の改善が良好で、3ヶ月後の転帰が有意に良好であったことが報告されている。しかし超急性期に遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA) による経静脈的血栓溶解療法 (rt-PA静注療法: IV-tPA) を施行した症例についての検討はない。

【目 的】

IV-tPAを行った超急性期脳梗塞患者における血中IGF-1値とその後の機能予後との関連について検討するために来院時の血中IGF-1値と発症3ヶ月後のmodified Rankin Scale (mRS) を評価した。

【対象と方法】

2018年7月1日から2022年3月31日までに獨協医科大学病院に入院した発症6時間以内の超急性期脳梗塞患者503例のうち、IV-tPAを施行され、本研究への参加について本人または家族から書面で同意を得られた55例を対象とした。意識障害や高次脳機能障害などにより意思決定が困難な場合は患者家族に同意を得た。また入院時の頭部magnetic resonance imaging (MRI) のdiffusion-weighted image (DWI) 画像で信号変化をきたした虚血性病変が fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)

画像では明らかとなっていない症例 (DWI-FLAIR mismatch) は発症4.5時間超でもIV-tPAの治療適応と判断し対象に含めた。IV-tPA除外基準例、機械的血栓回収療法施行例、本人または患者家族から同意が得られなかった例は除外した。来院時に血清IGF-1値を測定し、年齢、性別、BMI、既往歴、来院時血液検査 (D-dimer値、BNP値、血糖値、腎機能)、脳梗塞病型、脳梗塞サイズ、発症時national institutes of health stroke scale (NIHSS)、発症3ヶ月後mRSとの関連を評価した。なおmRS 0-1を転帰良好、mRS ≥ 2 を転帰不良と定義した。

統計は対応のないt検定、Pearson χ^2 検定、Spearman rank correlation coefficientおよびロジスティック回帰分析を用いた。統計学的な有意差は $p < 0.05$ と定義した。

本研究は獨協医科大学病院生命倫理委員会の承認 (承認番号 R-12-7J) を得て、ヘルシンキ宣言に基づき患者からのインフォームドコンセントのもとで行われた。

【結 果】

転帰良好群と転帰不良群の2群間において発症時NIHSSに差はなかったが、転帰良好群は転帰不良群と比較し有意に血清IGF-1値が高値 (中央値 83 ng/mL vs 62 ng/mL, $p = 0.032$) を示した。また転帰良好群は転帰不良群よりも有意に若年 (中央値 69歳 vs 79歳, $p < 0.001$) であった。D-dimer (0.5 $\mu\text{g/mL}$ vs 1.3 $\mu\text{g/mL}$, $p = 0.032$) およびBNP (48.7 pg/mL vs 143.8 pg/mL, $p = 0.026$) は転帰良好群で低値であったが、BMI (23.4 kg/m^2 vs 20.7 kg/m^2 , $p = 0.021$) は転帰良好群で高値であった。また年齢と血清IGF-1値には負の相関があった ($r = -0.688$, $p < 0.0001$)。一方、血清IGF-1値と相関が得られたD-dimer、BNP、発症3ヶ月後mRSは年齢補正により消失した。

【考 察】

超急性期にIV-tPAを施行した脳梗塞患者において、来院時血清IGF-1値は発症3ヶ月後の機能予後と関連する可能性が示されたが、年齢による影響が強いことも判明した。

IGF-1は抗アポトーシス作用により脳虚血後の脳障害を防ぐことが知られる。IGF-1はグルタミン酸を γ -aminobutyrateへ変換する酵素であるglutamate decarboxylase (GAD) を含む神経細胞を保護するとともに、神経細胞におけるGADの発現を促進することにより興奮性毒性から神経細胞を保護する。また炎症や酸化ストレス、低血糖などによる神経細胞の障害を緩和する作用も有することが知られている。さらに神経細胞だけでなく、虚血環境下におけるアストロサイトの生存率の向上や、ミクログリアに対し脳保護的なサブタイプであるM2型へ分化を促す作用も報告されている。このように複数の機序により脳保護作用を発揮するIGF-1だが、血清IGF-1値は健常高齢者においても加齢に伴い低下することが知られる。また血清IGF-1値の減少に伴い高血圧症や糖尿病などの生活習慣病の発症も増加するため、これらの血管障害リスクが本研究において脳梗塞発症後の臨床転帰に影響を与えた可能性も考えられた。IGF-1はrt-PAにより生物学的利用能が増幅されるため、神経保護作用の増強と転帰改善に寄与する可能性がある。しかし血清IGF-1値は加齢に伴い減少するため、細かな年齢別検討が必要であることも示唆された。

【結 論】

超急性期にIV-tPAを施行した脳梗塞患者では、来院時血清IGF-1高値が発症3ヶ月後の転帰良好と

相関することが示された。本報告は単施設においてIV-tPAのみを受けた患者に限定した少数例での検討であり、今後は多施設、多数例での検討に加え、機械的血栓回収療法併用群での検討が必要である。

論文審査の結果の要旨

【論文概要】

Insulin like growth factor-1 (IGF-1) は成長ホルモンの作用を仲介する因子のひとつであり、神経保護作用を有することから脳梗塞患者の機能予後に関連することが知られている。脳梗塞発症時に血清IGF-1値が高い患者は神経症状の改善が良好で、3ヶ月後の転帰が有意に良好であったことが報告されていたが、超急性期に遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA) による経静脈的血栓溶解療法 (IV-tPA) を施行した症例については検討されていなかった。そのため申請論文ではIV-tPAを行った超急性期脳梗塞患者の血清IGF-1値と発症3ヶ月後のmodified Rankin Scale (mRS) について評価を行っている。

超急性期脳梗塞患者503例のうち、IV-tPAを施行され、本研究への参加について同意を得られた55例を対象に、来院時に血清IGF-1値を測定し、年齢、性別、BMI、既往歴、来院時血液検査 (D-dimer値、BNP値、血糖値、腎機能)、脳梗塞病型、脳梗塞サイズ、rt-PA投与時間、発症時national institutes of health stroke scale (NIHSS)、発症3ヶ月後mRSとの関連を評価している。mRS 0-1を転帰良好、mRS ≥ 2 を転帰不良と分類し、統計は対応のないt検定、Pearson χ^2 検定、Spearman rank correlation coefficientおよびロジスティック回帰分析を用い、統計学的な有意差は $p < 0.05$ と定義している。

転帰良好群と転帰不良群の2群間において発症時NIHSSに差はなかったが、転帰良好群は転帰不良群と比較し有意に血清IGF-1値が高値 (中央値 83 ng/mL vs. 62 ng/mL, $p = 0.032$) を示していた。また転帰良好群は転帰不良群よりも有意に若年 (中央値 69歳 vs. 79歳, $p < 0.001$) であった。D-dimer (0.5 $\mu\text{g/mL}$ vs. 1.3 $\mu\text{g/mL}$, $p = 0.032$) およびBNP (48.7 pg/mL vs. 143.8 pg/mL, $p = 0.026$) は転帰良好群で低値であったが、BMI (23.4 kg/m^2 vs. 20.7 kg/m^2 , $p = 0.021$) は転帰良好群で高値であった。なお年齢と血清IGF-1値には負の相関があった ($r = -0.688$, $p < 0.0001$)。一方、血清IGF-1値と相関が得られたD-dimer、BNP、発症3ヶ月後mRSは年齢補正により消失していた。

超急性期にIV-tPAを施行した脳梗塞患者において、来院時血清IGF-1値は発症3ヶ月後の機能予後と関連する可能性が示されたが、年齢による影響が強いことも判明した。血清IGF-1値は健常高齢者においても加齢に伴い低下し、さらに血清IGF-1値の減少に伴い高血圧症や糖尿病などの生活習慣病の発症も増加するため、これらの血管障害リスクが本研究において脳梗塞発症後の臨床転帰に影響を与えた可能性がある。しかしIGF-1はrt-PAにより生物学的利用能が増幅されるため、神経保護作用の増強と転帰改善に寄与した可能性があるが、血清IGF-1値は加齢に伴い減少することから、細かな年齢別検討が必要であることを考察している。

超急性期にIV-tPAを施行した脳梗塞患者では、来院時血清IGF-1高値が発症3ヶ月後の転帰良好と

相関する可能性が高いことが示された。本報告は単施設においてIV-tPAのみを受けた患者に限定した少数例での検討であり、今後は多施設、多数例での検討に加え、機械的血栓回収療法併用群での検討が必要であると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、超急性期脳梗塞患者において血清IGF-1値を適正な方法で測定し、臨床症状や背景因子を詳細に評価し客観的な解析を行っている。また本研究は獨協医科大学倫理委員会で承認され、研究対象者全例に研究概要や検査に関する説明を行った上で同意を得ていることから、本研究の方法は妥当なものと判断できる。

【研究結果の新奇性・独創性】

これまでも血清IGF-1値と脳梗塞発症後の機能予後との関連について検討した報告は存在したが、IV-tPA治療を受けた超急性期脳梗塞患者に限定した検討はされてこなかった。rt-PAがIGF-1へ与える影響を着目したこれまでにない研究内容であり、本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

転帰良好群と転帰不良群において血清IGF-1値の有意差が示された。単変量解析や多変量解析では有意差が消失したためその相関について明言はできないが、超急性期にIV-tPAを施行した脳梗塞患者では、来院時血清IGF-1高値が発症3ヶ月後の転帰良好と相関する可能性があることが示されており、申請者らの検討の結論は妥当なものであると言える。

【当該分野における位置付け】

脳梗塞と血清IGF-1値との関係についての論文はこれまでも複数存在したが、IV-tPAを行った超急性期脳梗塞患者に限定した検討はこれまで行われておらず、申請論文は実臨床においてrt-PAとIGF-1との関連を示した最初の報告である。この知見は臨床的に重要かつ大変有益なもので、当該分野への貢献度も高いと評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、神経救急診療の要である脳血管障害の診療に携わり、臨床神経学や神経生理学の知見を学んだ上で仮説を立て、本研究を適切に計画・遂行し、貴重な知見を得ている。それに基づいて作成した論文は学術誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で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)

Dokkyo Medical Journal

(2: 57-64, 2023)