

【9】

氏 名	すずき あやの 鈴木綾乃
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第708号
学位授与の日付	平成30年3月6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	Pulsed doppler ultrasound of the internal carotid artery for the diagnosis of patent foramen ovale in patients with ischemic stroke （虚血性脳卒中患者における卵円孔開存症の診断に対する頸動脈超音波検査の有用性）
論文審査委員	(主査) 教授 石 光 俊 彦 (副査) 教授 福 田 宏 嗣 教授 上 田 秀 一

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

奇異性脳塞栓症の診断には、卵円孔開存症（patent foramen ovale：PFO）を始めとする右左シャント（right-to-left shunt：RLs）の証明が必要である。RLsの証明には経食道心臓超音波検査（transesophageal echocardiography：TEE）や経頭蓋超音波ドプラ検査（transcranial doppler ultrasonography：TCD）が用いられる。しかし、頸椎症患者や食道静脈瘤を合併した肝硬変患者ではTEEが困難であり、また高齢女性ではTCDが不可能な症例が存在する。

【目 的】

頸動脈超音波検査（carotid ultrasonography：C-US）とTEEのPFOの診断率を比較し、頸動脈においてPFOの診断が可能かを検討する。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学生命倫理委員会の承認を得て、指針に従って行った。

2010年10月から2017年3月までに、獨協医科大学神経内科に入院した虚血性脳卒中患者2,393例のうち、原因検索目的でC-USおよびTEEを施行した連続58症例（平均年齢57.0±19.0歳、男性38例）を対象とした。

C-USによるRLs診断は、セクタ型探触子（2.5 MHz）で右内頸動脈（internal carotid artery：ICA）のパルスドプラ法を用いた。Valsalva負荷が十分にかかった状態で、生理食塩水9 mlと空気1 mlを十

分に攪拌して作成したコントラスト剤を右尺側正中皮静脈より注入し、約5秒後にValsalva負荷を解除し、右ICAでコントラスト剤のマイクロバブルが微小栓子シグナル（microembolic signals：MES）として出現するかを観察した。またValsalva負荷を行わずにコントラスト剤を注入しMESの出現を確認した。本検査を3回施行し、1回でもMESが出現した場合RLsありと判断し、MESがValsalva負荷を行った時のみに観察された場合はPFO、Valsalva負荷なしでも観察された場合は肺動静脈瘻と診断した。

TEEによるRLs診断は、1)Valsalva負荷のみ、2)Valsalva負荷およびコントラスト剤の注入、3)コントラスト剤の注入のみ、の3通りで施行した。2)において右房内の高輝度粒状エコーが左房内に出現し、かつその輝度が1)で見られる粒状エコーよりも高輝度である場合、RLsと診断した。2)においてValsalva負荷を解除後、高輝度粒状エコーが3心拍以内に出現した場合はPFOと診断し、また4心拍以上で出現し、かつ3)においても左房内に観察された場合には肺動静脈瘻またはPFOと診断した。PFOと診断した時は、その径を左房内に出現した高輝度粒状エコーの最大数に応じて、1-5個を「小」、6-25個を「中」、26個以上を「大」として分類した。

C-USおよびTEEにおけるRLs診断率として、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、正診率を求めた。

【結 果】

RLsは30例で同定され、全てPFOであった。PFOの診断率を見ると、TEEでは16例で診断が可能であり、感度53.3%、正診率75.9%であった。またC-USでは25例で診断が可能であり、感度83.3%、正診率91.4%とTEEよりも高い結果となった。

一方、TEEのPFO診断率を基準とした場合、C-USによる診断率は感度81.3%、特異度71.4%と高いものの、陽性的中率は52.0%と低く、陰性的中率が90.9%と高率であった。またTEEによるシャント径は「小」が3例、「中」が6例、「大」が7例であり、「小」では全例C-USでPFO診断が可能であった。「中」および「大」の13例では、3例がC-USでPFOの検出が不可能であった。「小」の3例を除外し、TEEを基準としたC-USの診断率を算出すると、感度76.9%、特異度71.4%と有用性が示されたが、陽性的中率は45.5%と低下し、陰性的中率が93.8%と上昇した。

【考 察】

C-USとTEEにおけるRLs診断の差について検討を行った。その結果、対象者は全てPFOであり、C-USはTEEよりも感度、陰性的中率、正診率が高く、PFO診断においてはC-USの方がTEEよりも有用である可能性が示された。

Censoriらは、PFO診断でTCDによる中大脳動脈とC-USによる総頸動脈で比較検討した結果、シャント径が大きい例においてC-USは感度95.3%、特異度100%、陽性的中率100%、陰性的中率96.6%であることを報告している。右ICAを用いた我々の検討では、陽性的中率が低く、さらにシャント径が「中」および「大」の症例のみを対象とした場合、さらに陽性的中率が低下した。これは、TEEでnon-smoke spontaneous individual contrastをPFOと見誤った症例が存在した可能性や、シャント径が「中」および「大」の症例ではコントラスト剤がICAではなく外頸動脈や椎骨動脈に多く流入して

いた可能性がある。しかし陰性的中率は高率であり、ICAでPFOが否定された場合、TEEでも同様の結果が得られる可能性が高いと考えられた。

【結 論】

Valsalva負荷およびコントラスト剤を用いたC-USによるRLs診断は、TEEと同等以上のPFO診断率が得られることが示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

奇異性脳塞栓症の診断には、卵円孔開存症（patent foramen ovale：PFO）を始めとする右左シャント（right-to-left shunt：RLs）の証明が必要である。通常RLsの証明には経食道心臓超音波検査（transesophageal echocardiography：TEE）や経頭蓋超音波検査（transcranial doppler ultrasonography：TCD）が用いられるが、中には検査が困難な症例も存在する。一方、頸動脈超音波検査（carotid ultrasonography：C-US）は虚血性脳卒中において、頸動脈の狭窄、閉塞診断に必要不可欠な検査であり、かつほぼ全ての患者において総頸動脈および内頸動脈（internal carotid artery：ICA）の描出が可能である。このような背景のもと、C-USでICAを同定して行うRLs診断は、TEEに匹敵する診断率を有するとした研究仮説を立て、TEEとC-USによるRLs診断率の比較検討がなされている。その結果、C-USによるRLs診断率はTEEよりも感度、陰性的中率（negative predictive value：NPV）、正診率が高かった。また、TEEによるRLs診断率を基準とした場合、C-USの診断率は陽性的中率が低かったものの、NPVは90%以上と高率であり、small shuntを除外するとNPVはさらに上昇した。以上の結果から、C-USによるICAでのRLs診断は、TEE同様に有用であり、またC-USでPFOが否定されれば、TEEでも同様の結果が期待でき、TEEによる評価を回避できる可能性がある」と結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文は、獨協医科大学神経内科に虚血性脳卒中中で入院し、原因検索目的にTEEおよびC-USが施行された症例を対象として行われている。RLs診断は日本脳神経超音波学会による診断基準に基づき、超音波検査は正確性を持たせるために日本脳神経超音波学会認定検査士の資格を有するものが行っている。統計処理はTEE、C-USそれぞれにRLs診断率の感度、特異度、陽性的中率、NPV、正診率を算出しており、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】

RLsはTEEおよびTCDによる診断が主流であり、その有用性が示されている。しかし全身状態や基礎疾患によって検査が困難となる症例が存在する。このためC-USでRLs診断が可能であることは臨床上有用であるが、過去にはTEEとC-USの直接比較の報告はない。申請論文は、TEEとC-USによるRLs診断率の比較検討を行うことでC-USの有用性を明らかにしており、新奇性・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、検討を行うに足る症例数で適切な方法を用い解析している。またTEEやTCDによるRLs診断の既存の報告を踏まえ考察を行っている。導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、循環器領域、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である。

【当該分野における位置付け】

申請論文は、C-USによるRLs診断はTEEと同様に有用であることを示している。この結果は、より簡便かつ非侵襲的にRLs診断が可能なものとして、C-USの価値を高めるものであり、大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、臨床神経学、脳卒中学、循環器学、超音波医学の理論を学び実践した上で、研究仮説を立て、実験計画を立案した後、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予定されている。従って、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、臨床上有用性がある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 Journal of Medical Sciences

45 : 9-16, 2018