

【13】

氏 名	にし ひら たか ひと 西 平 崇 人
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第712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	Usefulness of acceleration time ratio in diagnosis of internal carotid artery origin stenosis (収縮期加速時間比は内頸動脈起始部狭窄診断に有用である)
論文審査委員	(主査) 教授 井 上 晃 男 (副査) 教授 小 橋 元 教授 石 光 俊 彦

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

無症候性頭蓋外内径動脈狭窄症は内科的治療が検討されるが、長期の生命予後が期待される例では頸動脈ステント留置術や頸動脈内膜剥離術も検討される。また症候性頭蓋外内径動脈狭窄症に対しては、適切な内科的治療に加え、North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) の狭窄率70%以上の高度狭窄では、頸動脈ステント留置術や頸動脈内膜剥離術が考慮される。頭蓋外内頸動脈狭窄を診断することは、虚血性脳卒中の一次予防ならびに二次予防の観点から重要である。

【目 的】

非侵襲的かつ簡便な頭蓋外内頸動脈狭窄の診断方法として、頸動脈超音波検査により得られる収縮期最大血流速度 (peak systolic velocity ; PSV) が広く用いられている。PSVと脳血管撮像検査 (digital subtraction angiography ; DSA) によるNASCET法での狭窄率には正の相関がある。しかし超音波は石灰化病変があると音響陰影によりその評価が困難となる。一方、狭窄病変が存在すると、その末梢側の収縮期加速時間 (acceleration time ; AcT) は延長することが知られており、頸動脈ステント留置術後の再狭窄診断などの有用性が示唆されている。内頸動脈 (internal carotid artery ; ICA) のAcTを同側の総頸動脈 (common carotid artery ; CCA) のAcTで割ったAcT ratioと脳血管撮像検査を直接比較検討した報告はない。そこで我々は、頭蓋外内頸動脈狭窄、とくに内頸動脈起始部狭窄診断におけるAcT ratioの有用性について検討した。

【対象と方法】

2014年4月1日から2017年3月31日の間に、アテローム血栓性梗塞で獨協医科大学神経内科に入院し、頸動脈超音波検査とDSAの両者を施行した連続97例（平均年齢68.4歳、SD±10.8、男性76例）を対象とした。内頸動脈起始部閉塞は除外し、解析対象血管数は177血管とした。頸動脈超音波検査はSSA-770A（TOSHIBA）を用いた。CCAの血流波形はリニア型探触子（5-11 MHz）を、ICAの血流波形はコンベックス型探触子（1.9-6 MHz）を用いて計測した。血流方向または血管走行方向とドブラ入射角は60度以内にした。AcTは5心拍の平均から算出し、ICA-AcTおよびCCA-AcTを求めた。また、ICA最狭窄部のPSV（ICApsv）を同側CCAのPSV（CCAp sv）で除したICApsv/CCAp svとAcT ratioとの関連性についても検討した。DSAによるICA狭窄はNASCET法を用い評価した（DSA-NASCET）。統計はカイ二乗検定、マン・ホイットニーのU検定、ロジスティック回帰分析およびreceiver operating characteristic（ROC）曲線を用いた。統計処理および作図にはIBM SPSS Statics（ver. 24.0, Tokyo, Japan）を用い、 $p<0.05$ を統計学的有意とみなした。本検討はヘルシンキ宣言に基づき施行し、全例入院時に研究についての同意を本人または家族から得た。

【結 果】

DSA-NASCET $\geq 50\%$ は55血管（31.1%）であり、34血管（19.2%）はDSA-NASCET $\geq 70\%$ であった。DSA-NASCETはICA-AcT（ $r=0.647$, $p<0.0001$ ）と相関が得られ、さらにICApsv（ $r=0.833$, $p<0.0001$ ）およびAcT ratio（ $r=0.744$, $p<0.0001$ ）と強い相関がみられた。ROC曲線でDSA-NASCET $\geq 50\%$ の診断率をみると、ICApsv、ICApsv/CCAp sv、およびAcT ratioの曲線下面積はそれぞれ0.985、0.970、0.958であり、有用性が示された。DSA-NASCET $\geq 70\%$ のICApsv、ICApsv/CCAp sv、ICA-AcTおよびAcT ratioの曲線下面積は、0.978、0.963、0.888、0.945であった。またICApsvのカットオフ値を176cm/s、ICApsv/CCAp svを2.42、ICA-AcTを0.095s、AcT ratioを1.35とした場合、それぞれの感度は97.1%、97.1%、82.4%、97.1%、特異度は94.4%、91.0%、83.2%、83.2%であった。ICApsvはICA-AcT（ $r=0.658$, $p<0.0001$ ）と相関があり、AcT ratio（ $r=0.730$, $p<0.0001$ ）はより強い相関がみられた。

音響陰影が強く直接PSVの測定が困難であった例が30血管存在した。そのうちDSA-NASCET $\geq 50\%$ が17血管（56.7%）、DSA-NASCET $\geq 70\%$ が10血管（33.3%）であった。DSA-NASCETはICApsv、ICApsv/CCAp sv、ICA-AcTおよびAcT ratioと相関が得られた。しかし、ROC曲線でのDSA-NASCET $\geq 50\%$ および $\geq 70\%$ の診断率をみると、ICApsv、ICApsv/CCAp sv、ICA-AcTおよびAcT ratioのいずれにおいても、全血管の検討と比較して曲線下面積は小さく、特にICApsvの曲線下面積はDSA-NASCET $\geq 50\%$ で0.516、 $\geq 70\%$ で0.648と小さかった。

【考 察】

本研究はアテローム血栓性梗塞を対象に、DSA-NASCETと頸動脈超音波検査における狭窄率の診断の関連性を検討した。その結果、DSA-NASCETとICApsv、ICApsv/CCAp sv、ICA-AcT、AcT ratioには有意な正の相関が得られた。

頸動脈超音波検査による形態的な狭窄率診断には、簡易のNASCET法や狭窄部のPSVの有用性が

知られている。我々の検討では、PSV 112cm/s以上の場合NASCET \geq 50%狭窄が、176cm/s以上の場合NASCET \geq 70%狭窄が高い感度、特異度で診断が可能であり、過去の報告と比較して狭窄を疑うPSVは低値であった。PSVを計測する上で、ドプラ入射角度は60度以内にする必要がある。ドプラ入射角度を、血管走行を基準にするか、血流方向を基準とするかによりPSVと狭窄率に差が生じる。我々の検討では、ドプラ入射角の補正は、血管走行または血流方向に合わせるか統一がなされていなかったことがPSVのカットオフ値が低値となった原因として考えられる。

また、音響陰影を伴う高度石灰化病変による狭窄の診断に関しては全体の検討と比較してICApsvの有用性は低い結果となった。一方でこのような症例においてもICA-AcT およびAcT ratioとDSA-NASCETとの関連性は示され、高度石灰化病変を伴う狭窄診断の一助となりうるものと考えられた。

本検討ではAcT ratioの有用性が証明された。CCAやICAのAcTはaortic valve stenosis (AS) が存在すると延長するが、狭窄前後のAcTの比率を求めることでASなどの心臓弁膜症の影響を排除できる可能性もある。また、AcT ratioはICApsvとも強い相関が得られ、NASCET法による狭窄率の一つの診断方法になり得ることが示された。

【結 論】

ICApsv、ICApsv/CCApv、ICA-AcT、AcT ratioとDSA-NASCETと比較を行った結果、ICApsv、ICApsv/CCApvおよびAcT ratioの高い有用性が示された。石灰化病変による音響陰影で狭窄部のPSVが計測困難な例では、AcT ratioは狭窄診断を行う有用な評価法であることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) 狭窄率70%以上の症候性頭蓋外内頸動脈狭窄は、頸動脈ステント留置術や頸動脈内膜剥離術が考慮される。本診断は脳血管撮影 (digital subtraction angiography:DSA) でなされるが、非侵襲的検査として頸動脈超音波検査が重要視されており、本検査で得られる収縮期最大血流速度 (peak systolic velocity : PSV) ならびに内頸動脈 (internal carotid artery : ICA) の最狭窄部PSVを同側の総頸動脈 (common carotid artery : CCA) のPSVで除したICApsv/CCApvはDSAとNASCET狭窄率と正の相関を示すことが知られている。しかしPSVは全周性石灰化病変があると音響陰影により評価困難となる。一方、収縮期加速時間 (acceleration time : AcT) は血流速度測定部位より心臓側に狭窄病変が存在することで延長するため、ICA狭窄診断への応用が試みられている。しかし、大動脈弁狭窄症においてもAcTは延長する。そこで被審査者は177血管を対象にICAのAcT (ICA-AcT)、ICApsv、ICApsv/CCApv およびICA-AcTを同側CCAのAcTで除したAcT ratioを評価し、DSAによるNASCET狭窄率 (DSA-NASCET) との相関およびICA起始部狭窄診断率について検討を行った。その結果、ICApsv、ICApsv/CCApv、ICA-AcT、AcT ratioはいずれもDSA-NASCETと有意な正相関を示していた。またreceiver operating characteristic curve (ROC) を用いて各評価項目におけるDSA-NASCET

≥50%および≥70%のカットオフ値を算出し、感度、特異度を算出し、AcT ratioはICApsv、ICApsv/CCpsvと同等以上の評価項目であることを見出した。さらに全周性石灰化病変を有する30血管を対象とした副次的解析においても、AcT ratioが有用であることを証明した。本研究結果を踏まえ、被審査者は、ICA起始部狭窄の診断において頸動脈超音波検査で評価されるAcT ratioは、既存の評価方法であるICApsv、ICApsv/CCpsvと同等以上に有用であると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文はAcT ratioがICA起始部診断に有用と仮説をたてて検証をしている。獨協医科大学病院神経内科にアテローム血栓性脳梗塞の診断で入院しDSAおよび頸動脈超音波検査の両者を施行された症例を対象に施行され、頸動脈超音波検査の評価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有資格者が施行している。さらに検者間信頼性の評価も行っている。また適切な統計解析手法を用いており本研究方法は妥当なものと判断する。

【研究結果の新奇性・独創性】

頸動脈超音波検査はICA起始部狭窄の非侵襲的な診断方法として知られており、その評価にはICApsvやICApsv/CCpsvが広く用いられている。しかし全周性石灰化病変ではこれらの評価が困難となるため、新たな評価方法が求められている。申請論文は報告が少ないAcT ratioに着目している。本評価項目はこれまでDSAとの直接比較がなされておらず、さらに既存の評価項目との比較、組み合わせによる診断率についての検討も行われていない。このため申請論文は新規性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では検討し得るに足る症例数を、適切な方法を用いて解析している。またICA起始部の狭窄率を推測し得る既存の評価項目も含めて比較検討を行っている。本結果を踏まえ、既存の評価項目の問題点、過去の報告との矛盾点などについて詳細な考察を行い、結論を導きだしている。本結論はICA起始部狭窄の診断のみならず、虚血性脳卒中の一次・二次予防の領域における知見からも妥当である。

【当該分野における位置付け】

申請論文は頸動脈超音波検査でのICA-AcTの計測およびAcT ratioの評価によりICA狭窄の診断が可能であることを示している。本研究結果は症候性および無症候性のICA起始部狭窄に対する頸動脈内膜剥離術や頸動脈ステント留置術の適応可否を検討する上で重要であり、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。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）

Journal of Medical Ultrasonics

45 : 493-500, 2018