

【15】

氏 名	塚 原 由 佳
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第731号
学位授与の日付	平成31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	Utility of plain chest computed tomography in diagnosing cardioembolic stroke due to paroxysmal atrial fibrillation (発作性心房細動による心原性脳塞栓症診断における胸部単純CTの有用性)
論文審査委員	(主査) 教授 井 上 晃 男 (副査) 教授 植 木 敬 介 教授 瀬 尾 芳 輝

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

塞栓源不明の脳梗塞の約3割が発作性心房細動（PAF）が原因と考えられているが、通常的心電図モニタリングによるPAFの検出率は低い。一方、経胸壁心エコー（TTE）による左房径（TTE-LAD）の拡張はPAFを示唆する所見とされている。しかし検査時の体位や手技による計測誤差が懸念される。

【目 的】

PAFによる心原性脳塞栓症（PAF-CE）の診断に対する胸部単純CTから算出した簡易左房体積（CT-LAV）の有用性を検討した。

【対象と方法】

発症後24時間以内の脳血栓症群（CTB）16例、PAF-CE群15例、持続性/永続性心房細動による心原性脳塞栓症群（AF-CE）20例を対象とした。CT-LAVは長径 mm×短径mm×スライス数×スライス幅（5 or 8 mm）/2の計算式で算出した。各群の脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）、TTE-LADおよびCT-LAVに差があるか検討を行い、さらにPAF-CEを診断するカットオフ値を求めた。なお、本研究は獨協医科大学病院生命倫理委員会の承認を得ており、全例インフォームド・コンセントを取得し実施した。

【結 果】

BNPはAF-CE群とPAF-CE群はCTB群より有意に高値であったが、AF-CE群とPAF-CE群に差は

なかった。TTE-LADおよびCT-LAVは、AF-CE群はPAF-CE群およびCTB群よりも有意に高値で、PAF-CE群はCTB群より有意に高値であった。一方、PAF-CEの診断率をみると、BNP 79.5 pg/ml以上の正診率は80.7%、CT-LAV 69.6mm³以上の正診率は80.6%であったが、TTE-LADの正診率は61.3%と低かった。また、BNP (odds ratio 19.5) とCT-LAV (odds ratio 17.3) はPAF-CE診断に有用であったが、TTE-LADの有用性は示されなかった (p=0.214)。

【考 察】

我々はCTBとAF-CEおよびPAF-CE患者を対象に、BNP、TTE-LADおよびCT-LAVに差があるか検討を行い、BNPはCTB群で低いが、AF-CE、PAF-CEに差がないことを見出した。また、TTE-LADおよびCT-LAVはAF-CE、PAF-CEの順で高値であり、CTBと差があることを証明した。さらに、CTBとPAF-CEの鑑別には、BNPとCT-LAVが有用であった。

急性期脳梗塞においてBNPの上昇はPAF-CEの予測に有用であり、様々なカットオフ値の報告がなされている。我々の検討は、発症24時間以内の虚血性脳卒中を対象としており、BNPの測定も発症24時間以内であった。その結果、CTBのBNPの中央値は35.0pg/mlとやや上昇していたが、AF-CEでは240.5pg/ml、PAF-CEでは187.9pg/mlと著明に上昇していた。またCTBとPAF-CEの鑑別において、BNPが79.5pg/ml以上でPAF-CEの高い診断率を得ることができた。

PAF-CEにおいてもTTE-LADが拡張することが報告されており、我々の検討結果においても、CTB群のTTE-LADは正常であったが、AF-CE群とPAF-CE群で拡張がみられ、CTBとPAF-CEの鑑別においては、TTE-LADが37.2mm以上でPAF-CEを疑う所見であった。しかし、その正診率は61.3%と高くなかった。本要因として検査時の体位が維持できない例や検者の指示に従えない例などで正確なTTE-LADが計測できなかった可能性が考えられる。一方、CT-LAVはTTE-LADと同様に非弁膜症性心房細動およびPAF患者で高い値を示し、本結果からは、TTE-LADよりもCT-LAVの方が計測誤差も少なく、PAF-CEの診断に有用である可能性を示唆している。さらに69.6mm³以上は正診率80.6%と高く、BNPによる診断率とほぼ同じであることが示された。

【結 論】

CT-LAVはBNPと同様にPAF-CEの診断に有用である可能性がある。症例数を増やし、より一層の検討により、適切なカットオフ値を見出す必要がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

塞栓源不明の脳梗塞の約3割は発作性心房細動 (PAF) によるものと考えられているが、通常の心電図モニタリングによるPAFの検出率は低い。一方、経胸壁心エコー (TTE) による左房径 (TTE-LAD) の拡張はPAFによる心原性脳塞栓症 (PAF-CE) を示唆する所見とされている。しかしTTEは検査時の体位や手技による計測誤差が懸念される。

申請論文では、虚血性脳卒中患者の入院時に胸部単純CT検査が行われることが多いことから、PAF-CEの診断に対し胸部単純CT検査から算出した簡易左房体積 (CT-LAV) の有用性を検討し

ている。発症後24時間以内の脳血栓症（CTB）群16例、PAF-CE群15例、持続性/永続性心房細動（AF）による心原性脳塞栓症（AF-CE）群 20例を対象としてCT-LAVを算出し、各群で比較した。CT-LAVは脳出血の血腫量を求める計算式を応用し、最大長径（mm）×短径（mm）×スライス数×スライス幅（5 or 8）/ 2で求めており、これは申請者ら独自の方法である。また脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）、QTc時間、TTE-LADも各群間で比較している。さらにPAF-CEを診断するカットオフ値をも算出している。その結果、BNPはAF-CE群とPAF-CE群でCTB群より有意に高値を示したが、AF-CE群とPAF-CE群に差はなかった。TTE-LADおよびCT-LAVをみると、AF-CE群はPAF-CE群およびCTB群より、PAF-CE群はCTB群より有意に高値であった。またQTc時間は群間に差は認めなかった。一方、入院時にAFがないCTBとPAF-CEにおけるPAF-CEの診断率をみると、BNP 79.5pg/ml以上をカットオフ値とした場合、その正診率は80.7%、CT-LAV 69.6mm³以上の正診率は80.6%であったが、TTE-LAD 37.2mm以上の正診率は61.3%であった。また、ロジスティック回帰分析ではBNP（オッズ比19.5）とCT-LAV（オッズ比17.3）がPAF-CE診断に有用であったが、TTE-LADの有用性は示されなかった（p=0.214）。

以上の結果から、申請論文ではAF-CEおよびPAF-CE患者はCTB患者よりもBNP、TTE-LADおよびCT-LAVが高値を示すこと、さらに入院時にAFがない例ではBNPとCT-LAVがPAF-CEを診断するのに最も有用な検査であると結論づけている。すなわちTTE-LADよりもCT-LAVの方がPAF-CEの診断に有用であり、その診断率からはCT-LAVは過去の報告で示されているBNPの有用性に匹敵する可能性を示唆したものである。また申請論文では、今後症例数を増やすことでCT-LAVのより適切なカットオフ値を見出す必要があるとしている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、CTBおよびAF-CE、PAF-CE患者の鑑別にQTc時間、BNP、TTE-LADの有用性が知られているが、TTE-LADは計測誤差などの問題があるためCT-LAVが有用であると仮説をたて、各群の差について適切な統計方法で解析をしている。その結果、PAF-CE患者ではAF-CE患者と同様にBNP、TTE-LAD、CT-LAVが高値を示すことを証明した。さらにCTBとPAF-CE患者の鑑別においてROC曲線とロジスティック回帰分析を用い適切なカットオフ値の算出、BNPおよびCT-LAVの有用性、診断率を算出している。本手法は仮説を証明するための適切な方法であり客観的な解析であると判断できる。また獨協医科大学病院生命倫理委員会での承認を取得し、研究対象者全例に研究概要や検査に関する説明を行い同意を得ている。以上のことから、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】

申請論文は、PAF-CEにおける胸部単純CTの簡易左房体積について検討している。その手法および有用性は現在確立されていない。有用性の証明に加え、脳内出血の血腫量で頻用される楕円の体積の計算式を応用しており、新奇性・独創性に優れた研究である。

【結論の妥当性】

申請論文では、適切な対象群の設定の下、正しい検査方法と適切な統計解析を用いて得られた結果に基づき、論理的に考察を展開している。また既知の報告を支持する結果も得られており、申請者ら

の検討の結論は妥当なものと判断できる。

【当該分野における位置付け】

各種臨床データによるPAF-CEの診断に関する報告がなされているが、CT-LAVの有用性を証明した研究はなく、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、神経内科学の要である脳血管障害の診療に携わり、臨床神経学や脳卒中医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。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】

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 Journal of Medical Sciences

(46 : 9-16, 2019)