

【5】

氏 名	飯塚賢太郎
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第743号
学位授与の日付	令和2年3月4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	Suitable methods of measuring acceleration time in the diagnosis of internal carotid artery stenosis (内頸動脈起始部狭窄診断に対する適切な収縮期加速時間の計測法)
論文審査委員	(主査) 教授 井上 晃 男 (副査) 教授 美津島 隆 教授 徳田 信子

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

頸動脈超音波検査は、内頸動脈（internal carotid artery：ICA）の非侵襲的評価が可能である。血管狭窄部の収縮期最大血流速度（Peak Systolic Velocity：PSV）やICAのPSVと総頸動脈（common carotid artery：CCA）のPSVの比であるICA PSV/CCA PSVは、ICA狭窄の診断に広く使用されている。また、パルス波ドプラーから測定できるICAの加速時間（acceleration time：AcT）は、狭窄部のPSVの測定が困難な場合に有用であることが報告されている。ただし、1峰性、2峰性、1峰性であるが屈曲点を有するものなど収縮期パルスドプラー波形は、それぞれの症例で異なる。新たなAcTと定義することとした。

【目 的】

ICA狭窄の診断におけるAcTの有用性を高めるために、異なる波形パターンを有するAcT測定値を評価し、脳血管撮像（digital subtraction angiography：DSA）による狭窄率とAcTの関連を調べた研究は少なく、従来法と新法の比較検討を行った。

【対象と方法】

急性アテローム血栓性脳梗塞で入院し頸動脈超音波検査とDSAの両方を受けた患者の中でインフォームド・コンセントが取得できた93名が対象であった。AcTは従来の方法（第1のピーク点または屈曲点をAcTと定義したもの）とPSV法（PSVまでをAcTと定義したもの）を比較検討した。ICA-AcT/CCA-AcTをAcT比として定義し、ICA-AcTとDSA（DSA-NASCET法）の相関を従来法

のAcT比、およびPSV法のAcT比それぞれで評価を行った。DSA-NASCETのROC曲線の曲線下面積 (area under the curve : AUC) は、ICA-AcTおよびAcT比に基づいて計算した。

DSA-NASCETと「従来法ICA-AcT」、「PSV法ICA-AcT」、「従来法AcT比」、「PSV法AcT比」との相関関係を、ピアソンの相関係数を用いて評価した。次に、単一回帰分析を用いて、DSA-NASCETが各項目で予測可能かどうかを評価した。「従来法ICA-AcT」、「PSV法ICA-AcT」、「従来法AcT比」、「PSV法AcT比」に基づいて受信者動作特性曲線 (receiver operating characteristic curve : ROC) 曲線を作成し曲線下面積 (AUC) も算出した。IBM SPSS (24.0、東京、日本) を使用し、 $p < 0.05$ を統計的に有意とした。本研究は獨協医科大学生命倫理委員会の承認を得た。

【結 果】

45例の血管は50%以上のICA狭窄を有していた。DSA-NASCETは、従来法のAcT比 ($r=0.723$)、従来法のICA-AcT ($r=0.638$)、およびPSV法のAcT比 ($r=0.245$) と正に相関していた。ICA狭窄 $\geq 50\%$ に対応するAUCはそれぞれ0.971、0.886、0.572であった。

【考 察】

ICA狭窄診断に用いるAcTの適切な計測方法について検討した結果、PSV法よりも従来法の方が有用であることが示された。従来法のICA-AcTよりも従来法のAcT比の方が、より有用性が高い結果が得られた。本検討では47例に心臓超音波検査が施行され重症の大動脈弁狭窄症 (aortic stenosis : AS) が1例のみに存在していた。他の弁膜症はないか、存在しても中等度から軽度の心疾患であり他の心疾患は認められなかった。このため弁膜症を含む心疾患の検討は困難であった。ASはAcTを延長させる要因であるが、AcT比は大動脈弁狭窄症の影響を除外できる可能性がある。実際、岡村らはAS、大動脈弁逆流症 (aortic regurgitation : AR)、左室駆出分画 (ejection fraction : EF) がAcT比に与える影響を検討しAcT比はAS, AR, EFに加え、年齢や性別にも影響しないことを報告している。DSA-NASCET 50%以上と考えられる狭窄率においては、ICA-AcTのカットオフ値は85~150 ms、AcT比は1.31~1.75と報告によってばらつきがある。カットオフ値が報告により異なる要因の一つとして、パルスドプラ波形のタイプが複数存在することにより、AcTの計測が報告により異なっている可能性が考えられる。

パルスドプラ波形に影響を与える因子として、Sungらはclosed-circuit in vitro blood flow modeを用い検討している。その結果、パルスドプラ波形の計測の遠位および近位部とも血管コンプライアンスが低い場合、収縮期の初期に速やかにPSVに達し、さらに軽度の2峰性波形が見られていた。さらに血管コンプライアンスを変化させることで様々なパターンが出現すると報告している。この他、動脈血流速度の最大点で出現するanacrotic notch (AN) や大動脈弁の開閉を反映するdicrotic notch (DN) が知られている。末梢動脈においては、ANは血管壁の硬化や肺動脈圧の上昇に影響を受けることが知られている。一方、DNは中心血圧との関連に加え、EF、末梢血管抵抗およびARが影響する。さらに岡部らは37例のCCAを評価し、高齢および高いプラークスコア、低いPSVほどDNが不明瞭化すること報告している。このような様々な要因が影響し、パルスドプラ波形が変化するため、PSV法のICA-AcTおよびPSV法のAcT ratioの有用性が低かったと考えられた。我々の検討結果からは、従

来法のAcTがICA狭窄を最も適切に反映しやすい指標である可能性が示された。

【結 論】

IC狭窄における適切なAcTの計測について検討した。狭窄診断においてAcTは最初のピークもしくは屈曲点までの距離を計測する従来法のAcTが適切な計測法であり、さらに従来法のICA-AcTよりも従来法のAcT比の方が高い有用性が得られた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

内頸動脈 (internal carotid artery : ICA) 起始部の狭窄評価で最も信頼性が高い検査は、脳血管撮影 (digital subtraction angiography : DSA) を用いたNorth American symptomatic carotid endarterectomy trial (NASCET) 法の狭窄率であり、頸動脈ステント留置術や内膜剥離術の適応を判断する指標である。しかし、DSAは約4%に神経合併症を生じる危険があるため、非侵襲的にNASCET法狭窄率が推察可能な頸動脈超音波検査によるスクリーニングがなされる。超音波検査では狭窄部の収縮期最大血流速度 (peak systolic velocity : PSV) が多用されるが、超音波検査では石灰化病変があると音響陰影が発生するため最狭窄部のPSV計測が困難となる。一方、狭窄部より末梢側の収縮期加速時間 (acceleration time : AcT) が延長するため、腎動脈や内頸動脈狭窄診断に有用であることが示唆されている。しかしパルスドプラ法から得られる波形は全ての症例で一定でなく、適切なAcTの計測法は明らかとなっていない。実際、腎動脈狭窄症では波形の立ち上がりからPSVに到達するまでの時間で評価されるが、頸動脈ではPSVに到達する前に一つ目のピークがある例、PSVに至るまでに屈曲点が存在する例がみられる。簡便な計測法はPSVに到達するまでの時間 (PSV ICA-AcT) であるが、過去のICA狭窄診断に用いられた計測法は一つ目のピークまでの時間、明らかな屈曲点がある場合は屈曲点までの時間 (conventional ICA-AcT) で報告されている。また、ICAのAcTを同側総頸動脈のAcTで除したAcT-ratioは心臓弁膜症の要因を除外できることが知られている。そこで被申請者はPSV ICA-AcTとconventional ICA-AcTおよびそれぞれのAcT-ratio (PSV AcT-ratio、conventional AcT-ratio) とDSAによるNASCET狭窄率の相関、診断率を比較し、最適なAcT計測法を求める検討を行った。その結果、conventional AcT-ratioが最も相関係数が高く、さらに50%以上狭窄および70%以上狭窄診断におけるreceiver operating characteristic curve (ROC曲線) の曲線下面積も最大であり、ICA狭窄診断においては一つ目のピークまでの時間もしくは明らかな屈曲点がある場合は屈曲点までの時間をAcTとして計測することが最適であり、さらにconventional ICA-AcTではなくconventional AcT-ratioが最も良い指標であると結論付けている。

【研究方法の妥当性】

申請論文は獨協医科大学病院に入院したアテローム血栓性脳梗塞で頸動脈超音波検査とDSAが施行された症例を対象に、conventional ICA-AcT、PSV ICA-AcTおよびこれらを用いたAcT-ratioの有用性を検討するため、conventional ICA-AcTとPSV ICA-AcTが同一であった例とICA閉塞でAcTの計測が不可能であった例を除外して検討している。従ってconventionalおよびPSV IC-AcTの比較を

する研究対象の選択は妥当である。解析データは級内相関係数をみても信頼性が高いと判断できる。また、統計手法は単回帰分析およびROC曲線を用いており解析方法として適切と判断できる。また、獨協医科大学病院臨床研究審査委員会の承認も取得されている。

【研究結果の新奇性・独創性】

従来のAcTの計測法はPSVに到達するまでの時間（PSV ICA-AcT）であったが、過去のICA狭窄診断に関する報告ではconventional ICA-AcTが用いられていることが多い。この計測方法の違いについて検討した報告はなく、さらにDSAによるNASCET狭窄率と比較した論文は少数である。よって申請論文は新奇性、独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文ではconventional ICA-AcTを用いる計測方法の方がICA狭窄診断においてより適切であり、さらにconventional AcT-ratioが最も有用な評価項目であると結論付けている。本結果は既存の頸動脈超音波検査によるICA狭窄診断、conventional ICA-AcTに影響を及ぼす因子解析の報告に矛盾せず妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

頸動脈超音波検査によるICA狭窄診断はPSVを用いることが多いが、最狭窄部のPSVが石灰化病変の音響陰影などで計測が不可能な場合、conventional AcT-ratioを用いることでDSAによるNASCET狭窄率の推定が可能であることを示唆するものであり、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、研究計画を立案し、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する。

（主論文公表誌）

Journal of Medical Ultrasonics

(47 : 327-333, 2020)