

【8】

氏 名	いがらし はる き 五十嵐 晴 紀
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第804号
学位授与の日付	令和4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	Evaluation of common carotid artery and carotid bulb plaque : A population-based study from Japan (日本人における総頸動脈・頸動脈洞プラークの評価)
論文審査委員	(主査) 教授 豊 田 茂 (副査) 教授 阿久津 博 義 教授 神 作 憲 司

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

頸動脈エコー検査を用いた最大内中膜複合体厚（max-IMT）の測定は非侵襲的で簡便であり、脳卒中、心筋梗塞の予測マーカーとして広く用いられている。プラークの定義はmax-IMTが1.5mmを超える厚みとされ、その詳細な観察が必要である。栃木県民を対象としたIMT研究では、総頸動脈（common carotid artery : CCA）のmax-IMTの肥厚に高血圧と喫煙が重要な因子であると報告されている。しかしこの研究は総頸動脈のみの観察であり、1.5mmを超えるプラークについては検討されていない。

【目 的】

本検討は頸動脈洞（carotid bulbs : CB）を含め、観察可能な頸動脈での1.5mmを超えるmax-IMTの肥厚に関与する要因を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

2015年10月から2019年3月まで日本の栃木県内の健康祭りイベントなどで頸動脈エコー検査を受けた1073例を対象とした。検査前アンケートにて自己記入式で年齢、性別、現在の喫煙、連日飲酒の有無、血管障害リスク疾患（高血圧、糖尿病、脂質異常症）、虚血性心疾患を含む心臓病、脳卒中の既往の有無、いびき、無呼吸について回答を得た。

アンケート記入不備69例、脳卒中または心疾患を合併した75例を除外し、同意が得られた計929例を解析対象とし、max-IMT>1.5mmに関連する因子の解析を行なった。統計解析はIBM SPSS®

for Mac, version 27 (Tokyo, Japan) を用い、Mann-Whitney U検定、Pearsonのカイ 2 乗検定、logistic回帰分析を用いてIMT肥厚の要因を検討した。検者間誤差および検者内誤差に関しては級内相関係数を用いて計算し、 $P < 0.05$ を有意とした。本研究は獨協医科大学病院倫理委員会の承認を得た。

【結 果】

全929例中140例 (15.1%) がmax-IMT>1.5mmであり、患者の年齢の中央値は71.5歳で男性が38.6% (n=54) であった。頸動脈の部位別では、max-IMT>1.5mmを示したのはCCAが9例 (1%)、CBが140例 (15.1%) であった。

全体をMax-IMT>1.5mm群とそれ以外に分類し単変量解析を行なったところ、年齢 ($p < 0.001$)、男性 ($p = 0.016$)、高血圧 ($p < 0.001$) がIMTの肥厚に関連し、脂質異常症 ($p = 0.080$)、糖尿病 ($p = 0.054$) で肥厚の傾向が見られた。

次に有意差、傾向のあった項目である高血圧、糖尿病、脂質異常症を抽出し、年齢、性別で補正し多変量解析を行なった所、高血圧 ($p = 0.028$) がIMT肥厚の独立した因子であった。

【考 察】

Framingham研究に代表されるように、高血圧は動脈硬化を促進させることが広く知られている。また、中国における11547例の高血圧患者の4.4年間の追跡調査では、IMTの肥厚と平均血圧の上昇は初回の脳卒中の発症と相関していると報告されている。高血圧によって障害を受けた血管内皮細胞表面では、vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) などの接着分子が増加、monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) などのケモカインが産生されて血管透過性が亢進し、単球や低比重リポタンパク質 (LDL) を内膜に遊走させる。LDLは酸化LDLとなり泡沫細胞を形成、プラークの成長に関与する。またアンギオテンシン II 受容体刺激を介したニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) オキシダーゼの活性化からの活性酸素の産生や、機械的ストレス、高血圧による血管自体の老化による内皮細胞機能低下も動脈硬化の促進に寄与していると考えられている。

また、本研究ではCCAに比べてCBでmax-IMT>1.5mmである頻度が高い結果であった。これは血管分岐部であるCBにかかるシェアストレスが、壁肥厚の要因であると予想される。実際、過去の報告でもCBではシェアストレスが相対的に低く乱流となるため、動脈硬化を促しやすい事が分かっている。

これらの報告も、本研究での高血圧とIMT肥厚の相関を支持するものと考えられる。

本検討の研究限界としては、自己記入式のアンケートに基づいており、血圧や脂質、血糖コントロール状況や内服状況が不明なため、結果に影響している可能性がある。また対象が健康祭りイベントなどの参加者であり元々健康意識が高い集団である可能性があるため選択バイアスが生じている可能性がある。他、CBが高位分岐である例は計測が困難な事があり、評価の正確性に欠けている可能性がある。

【結 論】

本研究により、高血圧とIMT肥厚が相関することが示された。高血圧患者に対し、頸動脈エコー

検査によるスクリーニングを積極的に施行する事が、脳卒中の予防に有用であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

【論文概要】

頸動脈エコー検査を用いた最大内中膜複合体厚（maximum intima-media thickness：max-IMT）の測定は非侵襲的で簡便であり、脳卒中、心筋梗塞の予測マーカーとして広く用いられている。プラークの定義は、欧州ではmax-IMTが1.5mmを超える厚みとされ、その詳細な観察が必要である。栃木県民を対象としたIMT研究では、総頸動脈（common carotid artery：CCA）のmax-IMTの肥厚に高血圧と喫煙が重要な因子であると報告されている。しかし、この研究は総頸動脈のみの観察であり、1.5mmを超えるプラークについては検討されていない。本検討は頸動脈洞（carotid bulbs：CB）を含め、観察可能な頸動脈での1.5mmを超えるmax-IMTの肥厚に関与する要因を明らかにすることを目的とした。その結果、頸動脈の部位別では、max-IMT>1.5mmを示したのはCCAが9例（1%）、CBが140例（15.1%）であった。全体をmax-IMT>1.5mm群とそれ以外に分類し単変量解析を行なったところ、年齢、男性、高血圧がIMTの肥厚に関連し、脂質異常症、糖尿病で肥厚の傾向が見られた。次に有意差、傾向のあった項目である高血圧、糖尿病、脂質異常症を抽出し年齢、性別で補正し多変量解析を行なった所、高血圧がIMT肥厚の独立した因子であった。以上の結果から高血圧がIMT肥厚に相関を示した。高血圧患者に対し、頸動脈エコー検査によるスクリーニングを積極的に施行する事が、脳卒中の予防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、栃木県内の健康祭りイベントなどで頸動脈エコー検査を受けた1073例を対象として行われている。Max-IMTの測定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Mann-Whitney U検定、Pearsonのカイ2乗検定、logistic回帰分析を用いてIMT肥厚の要因を検討している。検者間誤差および検者内誤差に関しては級内相関係数を用いて算出している。適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っ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】

日本においてプラークの定義はmax-IMT \geq 1.1mmであるものと定義されている。しかし欧州のガイドラインで定義されるように、実臨床で詳細な精査が必要となるものはmax-IMT>1.5mmのプラークである。またCBはシェアストレスが相対的に低く動脈硬化を促しやすい部位である。しかし過去の報告では1.5mmを超えるプラークについては検討されておらず、CBの評価がされていない。申請論文は、これらの要因を含めた検討を行うことで、高血圧患者における頸動脈エコー検査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max-IMTにかかる要因を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い。

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、高血圧患者における頸動脈エコー検査でのスクリーニングを積極的に施行する事が脳卒中の予防に有用であることを示している。この結果は、脳卒中の一次予防として、頸動脈超音波検査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）

Vascular Failure

(5 (1) : 7-12, 2021)