

学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	齋藤 司
<p>学位論文題目</p> <p>microbleedsは心房細動患者の無症候性脳梗塞発生を予測する</p> <p>Cerebral microbleeds predict the occurrence of asymptomatic infarcts in patients with atrial fibrillation</p> <p>共著者名</p> <p>川村祐一郎, 田邊康子, 浅野目明日香, 高橋佳恵, 澤田 潤, 片山隆行, 佐藤伸之, 長谷部直幸</p> <p>未公表</p> <p>研究目的</p> <p>心房細動(以下AF)が心原性脳梗塞の代表的原因疾患であることは論を俟たない。AF患者の心原性脳梗塞の発生頻度はうっ血性心不全の存在(Congestion), 高血圧(Hypertension), 高齢(Age>75), 糖尿病(Diabetes: 以上各1点), 脳卒中(Stroke: 2点)の既往といった背景因子が累積するほど上昇するとされる(CHADS₂スコア¹⁾)¹⁾が, これらは同時に脳血管病変の危険因子ともいえる。にもかかわらず, AF患者に伴う脳血管疾患に関しては, 左房内血栓の形成にかかわる血流の停滞・血液凝固系の性状など, 心原性脳梗塞予防の観点からのみの研究が累積されている一方, 局所脳血管病変についての研究はきわめて乏しい。近年, 脳血管疾患診断学の分野で, 脳MRI T2*画像(以下T2*)で径2~5mmの円形の低信号に描出される所見, すなわちmicrobleeds(以下MBs)が注目されている。MBsは病理学的には小血管からの微小な出血によるヘモジデリンを貪食した, 血管周囲腔に存在するマクロファージの集簇を反映しているとされ, その存在は脳微小血管の脆弱性を示唆すると考えられている。種々の要因でその出現頻度が高まるが, その要因には高齢, 高血圧, 脳卒中の既往といったものも含まれ, これらは前述のCHADS₂スコアと重なる要因である。従ってAF患者の脳梗塞発症にもMBsが関与している可能性がある。しかしながらMBsについては脳実質内出血やラクナ梗塞, アルツハイマー型認知症といった脳血管障害関連疾患との関連が論じられている一方, これまでAFとの関連は殆ど検討されていない。また, MBsについては, アスピリンなどの抗血小板薬使用者で多く</p>			

検出されるなどの横断的研究は多いが、その経過を縦断的に観察しMBsが臨床的にどのような意味を持つのかを検討した研究は見当たらない。

そこで本研究は、1) AF患者におけるMBsの存在頻度を知ること、および2) AF患者におけるMBsの持つ臨床的意義を縦断的に検討することを目的とした。

対 象 ・ 方 法

【研究1：横断的検討】旭川医科大学循環・呼吸・神経病態内科分野の外来に継続して通院している、症候性脳血管障害の既往のないAF患者で、同意の得られた患者(AF群)の患者にT2*を撮影した。そしてAFも症候性脳血管障害の既往もない神経疾患患者(Control群)のT2*を対照とし、T2*の所見をMBsの存在率を中心に比較検討した。MBsの読影についてはGreenbergら²⁾の基準に寄った。また、AF群ではMBsのCHADS₂スコア別の存在率を調査した。

【研究2：縦断的検討】上記AF群で同意の得られた患者に、1年毎にT2*を撮影し、MBsの有無による経年変化の差を追跡し、MBsの増加ならびに脳梗塞の発生の予測という観点を中心に検討した。ここで、脳梗塞の発生とは、1) T1強調画像もしくはFLAIRにおいて、脳脊髄液と同じ程度に低信号に描出され、周囲にT2強調画像もしくはFLAIRで高信号領域を伴い、単なる不全軟化や拡大血管周囲腔などではなく、十分に時間の経過した梗塞巣と考えられるものの検出、かつそれが症状を呈さなかったもの、と定義される無症候性脳梗塞(ACI)の増加および、2) 症候性脳梗塞(SCI)の発症とした。

成 績

【成績1】AF群は男性93例、女性38例で計131例であった。Control群は男性60例、女性52例、計112例で、内訳はパーキンソン病24例、高血圧15例、脊髄小脳変性症12例、アルツハイマー型認知症5例、めまい5例、眼瞼痙攣4例、頭痛4例、本態性振戦3例、進行性核上性麻痺3例、その他37例であった。AF患者で有意に男性が多かったが、平均年齢はAF群69.4±9.2歳、Control群69.0±9.5歳と差はなかった。AF群のうち高血圧、心肺疾患、甲状腺疾患などの基礎疾患のないlone AFは131例中の24例で、さらにそのうち60歳未満に限定すると8例であった。AF群の初回T2*撮影ではMBsは40例(30.5%)にみられたが、Control群では21例(18.8%)であり、有意差がみられた(OR 1.91; 95% CI, 1.05-3.46; p=0.038)。すなわちAF群では他の疾患群に比し有意にMBsが多いという結果であった。なお、AF群中のMBs陽性者40例の性比は男性29例、女性11例であり、一方MBs陰性者91例では男性64例、女性27例でこれらの性比に差はなかった。また、CHADS₂スコア別の検討では、0点の29例中5例(17.2%)、1点の40例中9例(22.5%)、2点の36例中16例(44.4%)、3点の25例中9例(36.0%)、4点の1例中1例(100%)にMBsが存在していた。すなわちCHADS₂高スコアの症例ほどMBsが検出されやすいという結果であった(p=0.01)。

【成績2】1年毎のMRI撮影を3回以上実施できたAF患者77例(3回35例, 4回33例, 5回9例)を, 初回にMBsが認められた24例(MBs+群)と認められなかった53例(MBs-群)に分け追跡した. 平均追跡期間はMBs+群 2.54 ± 0.66 年, MBs-群 2.71 ± 0.69 年で両群に有意差はなかった. またワルファリン, アスピリン, 降圧薬, スタチンを含めた薬剤の使用に関しては両群で有意差を認めなかった. 1) MBsはMBs+群では8例(33.3%)にのちの増加がみられ, 初回の 4.1 ± 4.3 個から最終の 8.1 ± 4.5 個まで増加した. 一方MBs-群ではMB新規出現は3例(5.8%, 1.3 ± 0.6 個)にとどまり, 有意差が見られた(OR 8.17; 95% CI, 2.06-31.8; $p=0.003$). すなわちMBs+群では, MBs-群に比しその後のMBs新規出現率が有意に高いという結果であった. 2) ACIはMBs+群では5例(20.8%)に増加がみられ, 初回の 2.4 ± 2.1 個から最終の 4.0 ± 2.5 個まで増加した. 一方, MBs-群ではACI増加は2例(3.8%)にとどまり, 有意差がみられた(OR 6.71; 95% CI, 1.36-32.4; $p=0.027$). すなわちMBs+群では, MBs-群に比しその後のACI増加率が有意に高いという結果であった. 3) SCIの発症は本観察期間においては両群ともに認められなかった.

考 案

本研究は, 脳梗塞未発症AF患者において局所脳血管病変の一所見であるMBsの頻度を調査し, かつその意義を縦断的に検討した最初の研究である.

【AFとMBsとの関連】本研究結果の第1は, AF患者では他疾患に比し有意にMBsが多く見られたという事実である. Ovbiageleら³⁾はAFとMBsの関連は, その背景となる心疾患の存在と重症度を反映している可能性があると考えしている. すなわちAF患者のCHADS₂スコアの各要因が心原性塞栓の発症のみならず, MBsにより示される脳小血管の脆弱性にも共役的に作用している可能性がある. 我々の成績すなわちCHADS₂高スコアの症例ほどMBsが検出されやすかったこともこれを支持する. この結果は, これまで左房内の血液凝固性(易血栓性)およびその塞栓子としての役割のみを中心として論じられてきたAF患者の脳卒中の考え方に新たな要因を加えたという点から極めて重要である.

【MBsによるACIの増加】そもそもAFでは洞性整脈にくらべて4倍以上ACIが多く存在することが知られている. 本研究では, 初回のT2*にてMBsが認められていた群において, 2回目以降のMRI像にてACIが有意に増加していた. すなわちMBsは, AF患者における1回のT2*撮像にて以後のACI発生を予測するきわめて重要な所見であることが明らかとなった. これまで, MBsが新たな脳出血やラクナ梗塞の発症リスクになるか否かについては, とくに脳梗塞の既往のない対象についてはcontroversialであり, 一定の見解をみていない. かつAF患者においてMBsの意義を前向きに検討した報告は皆無である. 前述の如くAF患者にみられる基礎病態がMBsにより示される脳小血管の脆弱性をも招来するとすれば, AFは心原性塞栓のみならず局所脳血管病変ひいてはACIの発症要因であるとの推察は成り立つ. 今回の検討期間においてはいずれの症例においても臨床的脳梗塞(SCI)は認めておらず, さらなる観察期間の延長による追跡の継続が必要と思われる.

結 論

AF患者では非AF患者に比し有意にMBsが多く、かつMBsが認められたAFにおいてその後MBsならびにACIが増加することが示された。本研究は脳梗塞未発症AF患者で、局所脳血管病変の一所見であるMBsに注目し縦断的研究を行った初めての報告であり、AFの脳梗塞予防に関わる極めて重要な新知見が得られた。




引用文献

- 1) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001; 285:2864-2870
- 2) Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, Launer LJ, Van Buchem MA, Breteler MM; Microbleed Study Group. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. Lancet Neurol 2009; 8:165-174
- 3) Ovbiagele B, Liebeskind DS, Pineda S, Saver JL. Strong independent correlation of proteinuria with cerebral microbleeds in patients with stroke and transient ischemic attack. Arch Neurol 2010; 67:45-50

参考文献

- 1) Saito T, Asanome A, Sawada J, Katayama T, Hasebe N. A case of midbrain infarction causing ipsilateral mydriasis, contralateral superior rectus palsy, and bilateral ptosis. Neurol Sci 2012(Epub ahead of print)
- 2) Saito T, Aizawa H, Sawada J, Katayama T, Hasebe N. Lesion of the nucleus intercalatus in primary position upbeat nystagmus. Arch Neurol 2010; 67:1403-4
- 3) Saito T, Amakusa Y, Kimura T, Yahara O, Aizawa H, Ikeda Y, Day JW, Ranum LP, Ohno K, Matsuura T. Myotonic dystrophy type 2 in Japan: ancestral origin distinct from Caucasian families. Neurogenetics 2008; 9:61-3

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏名	齊藤 司
<p>審査委員長 鎌田 恭輔 </p> <p>審査委員 大田 哲生 </p> <p>審査委員 長谷部直幸 </p>			
<p>学位論文題目</p> <p>Microbleeds は心房細動患者の無症候性脳梗塞を予見する (Cerebral microbleeds predict the occurrence of asymptomatic infarcts in patients with arterial fibrillation)</p>			
<p>1. 学位論文の審査結果の要旨</p> <p>齊藤司氏は脳内の微小血球成分（鉄）を検出する T2*(スター)強調画像を用いて、心房細動(AF)患者とそれ以外の患者に関する違いについて下記のように検討した。</p> <p>研究目的</p> <p>心房細動(以下 AF)が心原性脳梗塞の代表的原因疾患であることは論を俟たない。AF 患者の心原性脳梗塞の発生頻度はうっ血性心不全の存在 (Congestion), 高血圧(Hypertension), 高齢(Age>75), 糖尿病(Diabetes : 以上各 1 点), 脳卒中(Stroke : 2 点)の既往といった背景因子が累積するほど上昇するとされる(CHADS2 スコア 1))が, これらは同時に脳血管病変の危険因子ともいえる。にもかかわらず, AF 患者に伴う脳血管疾患に関しては, 左房内血栓の形成にかかわる血流の停滞・血液凝固系の性状など,</p>			

心原性脳梗塞予防の観点からのみの研究が累積されている一方、局所脳血管病変についての研究はきわめて乏しい。近年、脳血管疾患診断学の分野で、脳MRI T2*画像(以下 T2*)で径 2~5mm の円形の低信号に描出される所見、すなわち microbleeds(以下 MBs)が注目されている。MBs は病理学的には小血管からの微小な出血によるヘモジデリンを貪食した、血管周囲腔に存在するマクロファージの集簇を反映しているとされ、その存在は脳微小血管の脆弱性を示唆すると考えられている。種々の要因でその出現頻度が高まるが、その要因には高齢、高血圧、脳卒中の既往といったものも含まれ、これらは前述の CHADS2 スコアと重なる要因である。従って AF 患者の脳梗塞発症にも MBs が関与している可能性がある。しかしながら MBs については脳実質内出血やラクナ梗塞、アルツハイマー型認知症といった脳血管障害関連疾患との関連が論じられている一方、これまで AF との関連は殆ど検討されていない。また、MBs については、アスピリンなどの抗血小板薬使用者で多く検出されるなどの横断的研究は多いが、その経過を縦断的に観察し MBs が臨床的にどのような意味を持つのかを検討した研究は見当たらない。

そこで本研究は、1) AF 患者における MBs の存在頻度を知ること、および 2) AF 患者における MBs の持つ臨床的意義を縦断的に検討することを目的とした。

対象・方法

【研究 1：横断的検討】旭川医科大学循環・呼吸・神経病態内科分野の外来に継続して通院している、症候性脳血管障害の既往のない AF 患者で、同意の得られた患者 (AF 群)の患者に T2*を撮影した。そして AF も症候性脳血管障害の既往もない神経疾患患者(Control 群)の T2*を対照とし、T2*の所見を MBs の存在率を中心に比較検討した。MBs の読影については Greenberg ら 2)の基準に寄った。また、AF 群では MBs の CHADS2 スコア別の存在率を調査した。

【研究 2：縦断的検討】上記 AF 群で同意の得られた患者に、1年毎に T2*を撮影し、MBs の有無による経年変化の差を追跡し、MBs の増加ならびに脳梗塞の発生の予測という観点を中心に検討した。ここで、脳梗塞の発生とは、1) T1 強調画像もしくは FLAIR において、脳脊髄液と同じ程度に低信号に描出され、周囲に T2 強調画像もしくは FLAIR で高信号領域を伴い、単なる不全軟化や拡大血管周囲腔などではなく、十分に時間の経過した梗塞巣と考えられるものの検出、かつそれが症状を呈さなかったもの、と定義される無症候性脳梗塞 (ACI) の増加および、2) 症候性脳梗塞(SCI)の発症とした。

成績

【成績 1】AF 群は男性 93 例、女性 38 例で計 131 例であった。Control 群は男性 60 例、女性 52 例、計 112 例で、内訳はパーキンソン病 24 例、高血圧 15 例、脊髄小脳変性症 12 例、アルツハイマー型認知症 5 例、めまい 5 例、眼瞼痙攣 4 例、頭痛 4 例、本態性振戦 3 例、進行性核上性麻痺 3 例、その他 37 例であった。AF 患者で有意に男性が多かったが、平均年齢は AF 群 69.4 ± 9.2 歳、Control 群 69.0 ± 9.5 歳と差は

なかった。AF群のうち高血圧、心肺疾患、甲状腺疾患などの基礎疾患のない lone AF は131例中の24例で、さらにそのうち60歳未満に限定すると8例であった。AF群の初回T2*撮影ではMBsは40例(30.5%)にみられたが、Control群では21例(18.8%)であり、有意差がみられた(OR 1.91; 95% CI, 1.05-3.46; p=0.038)。すなわちAF群では他の疾患群に比し有意にMBsが多いという結果であった。なお、AF群中のMBs陽性者40例の性比は男性29例、女性11例であり、一方MBs陰性者91例では男性64例、女性27例でこれらの性比に差はなかった。また、CHADS2スコア別の検討では、0点の29例中5例(17.2%)、1点の40例中9例(22.5%)、2点の36例中16例(44.4%)、3点の25例中9例(36.0%)、4点の1例中1例(100%)にMBsが存在していた。すなわちCHADS2高スコアの症例ほどMBsが検出されやすいという結果であった(p=0.01)。

【成績2】1年毎のMRI撮影を3回以上実施できたAF患者77例(3回35例、4回33例、5回9例)を、初回にMBsが認められた24例(MBs+群)と認められなかった53例(MBs-群)に分け追跡した。平均追跡期間はMBs+群2.54±0.66年、MBs-群2.71±0.69年で両群に有意差はなかった。またワルファリン、アスピリン、降圧薬、スタチンを含めた薬剤の使用に関しては両群で有意差を認めなかった。1) MBsはMBs+群では8例(33.3%)にのちの増加がみられ、初回の4.1±4.3個から最終の8.1±4.5個まで増加した。一方MBs-群ではMB新規出現は3例(5.8%, 1.3±0.6個)にとどまり、有意差が見られた(OR 8.17; 95% CI, 2.06-31.8; p=0.003)。すなわちMBs+群では、MBs-群に比しその後のMBs新規出現率が有意に高いという結果であった。2) ACIはMBs+群では5例(20.8%)に増加がみられ、初回の2.4±2.1個から最終の4.0±2.5個まで増加した。一方、MBs-群ではACI増加は2例(3.8%)にとどまり、有意差がみられた(OR 6.71; 95% CI, 1.36-32.4; p=0.027)。すなわちMBs+群では、MBs-群に比しその後のACI増加率が有意に高いという結果であった。3) SCIの発症は本観察期間においては両群ともに認められなかった。

考案

本研究は、脳梗塞未発症AF患者において局所脳血管病変の一所見であるMBsの頻度を調査し、かつその意義を縦断的に検討した最初の研究である。

【AFとMBsとの関連】本研究結果の第1は、AF患者では他疾患に比し有意にMBsが多く見られたという事実である。Ovbiageleら³⁾はAFとMBsの関連は、その背景となる心疾患の存在と重症度を反映している可能性があると考えしている。すなわちAF患者のCHADS2スコアの各要因が心原性塞栓の発症のみならず、MBsにより示される脳小血管の脆弱性にも共役的に作用している可能性がある。我々の成績すなわちCHADS2高スコアの症例ほどMBsが検出されやすかったこともこれを支持する。この結果は、これまで左房内の血液凝固性(易血栓性)およびその塞栓子としての役割のみを中心として論じられてきたAF患者の脳卒中の考え方に新たな要因を加えたという点から極めて重要である。

【MBsによるACIの増加】そもそもAFでは洞性整脈にくらべて4倍以上ACIが

多く存在することが知られている。本研究では、初回の T2*にて MBs が認められていた群において、2回目以降の MRI 像にて ACI が有意に増加していた。すなわち MBs は、AF 患者における 1 回の T2*撮像にて以後の ACI 発生を予測するきわめて重要な所見であることが明らかとなった。これまで、MBs が新たな脳出血やラクナ梗塞の発症リスクになるか否かについては、とくに脳梗塞の既往のない対象については controversial であり、一定の見解をみていない。かつ AF 患者において MBs の意義を前向きに検討した報告は皆無である。前述の如く AF 患者にみられる基礎病態が MBs により示される脳小血管の脆弱性をも招来するとすれば、AF は心原性塞栓のみならず局所脳血管病変ひいては ACI の発症要因であるとの推察は成り立つ。今回の検討期間においてはいずれの症例においても臨床的脳梗塞(SCI)は認めておらず、さらなる観察期間の延長による追跡の継続が必要と思われる。

結論

AF 患者では非 AF 患者に比し有意に MBs が多く、かつ MBs が認められた AF においてその後 MBs ならびに ACI が増加することが示された。本研究は脳梗塞未発症 AF 患者で、局所脳血管病変の一所見である MBs に注目し縦断的研究を行った初めての報告であり、AF の脳梗塞予防に関わる極めて重要な新知見が得られた。

3. 学力確認の結果

申請者は近年注目されている MB を捉える MRI シーケンスである T2*強調画像の原理を理解し、一定の指標を設定して MB の数を定量化していた。その結果 AF 群では他の疾患群に比し有意に MBs が多いことに加え、CHADS2 高スコアの高い脳卒中発症リスクの高い症例ほど MBs が検出されやすいことが証明された。この結果が今後の脳卒中の指標になり得るかを検討したところ、MBs+群では、MBs-群に比しその後の MBs 新規出現率が有意に高く、また MBs+群ではその後の ACI 増加率が有意に高かった。本検討は 100 例以上を対象とした Prospective study であり、AF と MB との関係を多方面から解析している。その結果 MB+の AF 患者は脳梗塞を発症するリスクがあることを証明した貴重な研究である。今後コントロール群の症例のばらつきを抑え、ワーファリン、抗血小板薬の効果などを加味して、さらに検討を進めていくことを期待する。

また各審査委員の諮問に対しても適切な回答が得られ、申請者が関連領域について十分な知識を有していることを確認した。

以上より当審査委員会としては、本論文が学位に値するものと判断した。