

[別紙 2]

## 審査の結果の要旨

氏名 井上智弘

脳梗塞は生命の危機や高度な神経脱落症状および高次脳機能低下等を惹起し、患者の生活の質を低下せしめる重篤な疾患である。その原因となる動脈硬化性主幹動脈狭窄の中でも頸部内頸動脈狭窄症は脳梗塞の原因全体からみても頻度が高く、かつ外科的治療の有効性が証明されている。本研究は、このような頸部内頸動脈狭窄症に対する手術加療（頸部内頸動脈血栓内膜剥離術、carotid endarterectomy: CEA）に内在しうる問題点を遮断による hypoperfusion、術中操作による microemboli、慢性高度脳血管予備能低下状態 impaired cerebrovascular reserve に分類し、一過性も含む術後神経学的合併症や高次脳機能変化といった詳細なアウトカムとの関連を明らかにするため行われたものであり、下記のような結果を得ている。

1 富士脳障害研究所附属病院で2006年10月から2011年12月の間に行われたCEA全248例を後方視的に観察、解析した。手術は全例内シヤントを使用した。術後一過性の脳虚血症状、症候性過灌流症候群、および術後30日以内に起きた脳梗塞を合わせて、CEA術後症候性神経学的合併症 composite postoperative neurological symptom と定義し従属変数とした。独立変数は年齢、性別、手術側、既往症、狭窄度、症候性の有無、閉塞時間、hypoperfusion の代替指標 (SSEP<50% >5min)、microemboli の代替指標 (new DWI lesions)、脳循環予備能低下の代替指標 (MRA asymmetry)。248 CEA 中、内シヤント着脱中の内頸動脈遮断で、37 CEA (15 %) に SSEP<50%>5min が観察された。New DWI lesion は 10 CEA (4 %) に、MRA asymmetry は 39 CEA (16 %) に認められた。両側手術例は初回の CEA のみ解析に入れた 219 人中、10 人で composite postoperative neurological symptom が起きていた。臨床因子との間で単変量解析を行うと SSEP<50%>5min ( $p<0.001$ )、new DWI lesion ( $p=0.005$ )、MRA asymmetry ( $p=0.005$ ) が有意に composite postoperative neurological symptom を予測した。多変量解析(ロジスティック回帰分析)でも、性別、症候性病変、および閉塞時間を調整した後、SSEP<50%>5min ( $p=0.009$ )、new DWI lesion ( $p=0.004$ )、MRA asymmetry ( $p=0.042$ ) が有意に独立して

composite postoperative neurological symptom を予測した。

2 術前後高次脳機能検査を導入した2007年9月から2011年12月の間に行われた全CEA 178人 199例のうち以下の2つの inclusion criteriaを満たす81症例を検討した。1)術前と術後6か月の両方で Wechsler Adult Intelligence Scale 第3版(WAIS-III)と Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)を完遂している。2)術前後の検査間で片側 CEA 以外に高次脳機能に影響しうるイベント(対側 CEA、心臓血管内治療など)がない。WAIS-IIIの結果から言語性知能指数 (VIQ)と動作性知能指数(PIQ)を算出した。WMS-R の結果から一般的記憶指数 (WMS-memory)と注意・集中力指数(WMS-attention)を算出した。4つの指数の術前後差を出し従属変数にして、研究-1 で用いた 15 の臨床的独立変数との間で単変量解析を行った。VIQ<sub>post-pre</sub> (=術後 VIQ-術前 VIQ)は、糖尿病があった場合に糖尿病がなかった場合に比べて有意な低下が認められた(2.079 vs 4.721; p=0.035)。PIQ<sub>post-pre</sub> (=術後 PIQ-術前 PIQ)は冠動脈疾患があった場合とSSEP<50%>5min があった場合にそれぞれ、それらがなかった場合に比べて有意な低下が認められた(冠動脈疾患: 2.300 vs 6.426; p=0.029, SSEP<50%>5min: 1.167 vs 6.145; p=0.030)。WMSmemory<sub>post-pre</sub> (=術後 WMSmemory-術前 WMSmemory)は、年齢が75才以上の時、74才以下の時と比べて有意な低下が認められた(2.548 vs 7.560; 0.010)。また、MRA asymmetry があった場合なかった場合に比べて有意な低下が認められた(-0.444 vs 6.403; p=0.024)。

3 4つの指数を術前後とも、それぞれのテストにおける当研究コホート内での平均(m)と標準偏差(SD)を用いて Z-score 化した。次に各テストの Z-score を術前、後で平均し、それぞれの患者の術前、後の composite score(CS)を算出した。術前 composite score (CSpre)と術後 composite score (CSpost)の差(CSpost-pre)を算出し、これを術前後高次脳機能変化を総合的に解析する上での従属変数とした。CSpost-pre と15の臨床的独立変数の間で単変量解析を行った。更にステップワイズ法にて重回帰分析を行った。CSpost-pre と15の臨床因子の単変量解析では、SSEP<50%>5min があった場合には、SSEP<50%>5min がなかった場合に比べて CSpost-pre の有意な低下が認められた(-0.225 vs 0.018;

p=0.012)。重回帰分析では、new DWI lesion、MRA asymmetry を調整したうえで、SSEP<50%>5min が独立して有意に CSpost-pre の減少を予測した(p=0.0020)。

4 術前後の4つのスコアを paired t-test で比較した group-rate analysis では術後のスコアがいずれも術前に比較して有意に増加していた(P<0.0001, WMS attention のみ p=0.033)。

以上、本研究は術後神経学的合併症の予測因子が、遮断に伴う低血流 (hypoperfusion)、プラーク部位から飛散する微小塞栓 (microemboli)、慢性高度狭窄に伴う患側半球脳血管予備能の低下 (impaired cerebrovascular reserve)に層別化されると仮定し、3因子とも独立して有意に症候性神経学的合併症を予測する事を示した。それぞれの因子単独と術後合併症の検討は過去になされているが、この3つに仮定、層別化した上でどの要素が特に術後神経学的合併症や高次機能低下に影響するか検討した事は前例が無く、CEA をより安全に施行する上で貢献すると思われる。

また、81 例においては、術前後に詳細かつ広範な高次脳機能テストを施行しており、頸動脈遮断中に SSEP 振幅低下により同定される低血流がある程度と時間をもって起きた時(hypoperfusion: SSEP<50%>5min)、術後高次脳機能の低下をきたし得る事を示した事は意義深い。更にその低下の程度は軽度であり、術前後高次脳機能各テストの group rate analysis ではすべてのテストで術後指数が術前に比べて有意に増加している事より、常に内シャントを用いて丁寧に行われた CEA では高次脳機能は悪化しないと示しており、より安全な頸部内頸動脈手術治療の確立に重要な貢献をなすと期待され、学位の授与に値すると考えられる。