氏　　　　名	みつたけ　たかふみ 光武　尚史
学 位 の 種 類	博士（医学）
報 告 番 号	甲第1708号
学位授与の日付	平成30年3月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（課程博士）
学 位 論 文 題 目	Risk Factors after Reduction to Single Antiplatelet Therapy for Postoperative Ischemia of Intracranial Stent-assisted Coil Embolization （ステント併用コイル塞栓術後における遅発性虚血性脳卒中のリスクファクターについて）
論 文 審 査 委 員	（主　査）福岡大学　教授　岩下　明徳 （副　査）福岡大学　教授　井上　亨 福岡大学　教授　坪井　義夫 福岡大学　准教授　東　登志夫

内　容　の　要　旨

【目的】

ステントを用いたコイル塞栓術は、高い密度でのコイル塞栓や広頸の動脈瘤に対するコイル塞栓術を達成するための有用な方法であり、ステントを用いることでコイル塞栓術の治療の幅は格段に広がった。一方で術後の虚血性脳卒中が問題となるが、現在のところ術後における抗血小板薬の使用法については確立されていない。

術後の虚血性脳卒中は周術期に生じることが多いとされているが、術後慢性期においても発症する可能性がある。一般的には術前から抗血小板薬2剤（DAPT）を併用するが、その期間は3週間～6ヶ月と施設によって幅があり、その後も1剤へ減量したり、中止したりと様々である。

周術期（術前～術後140日）における抗血小板薬の使用法については以前当施設から発表した。今回は遅発性虚血性脳卒中、特にDAPTから単剤に減量する際のリスクファクターについて検討した。

【対象と方法】

当施設の未破裂頭蓋内動脈瘤に対するステント併用コイル塞栓術を施行した全症例について後ろ向き検討を行った。2010年7月～2014年4月の期間に当院にて施行した98症例の内、術中2ステントを使用した9症例、術中合併症が生じた9症例、同側に緊急CAS

施行した1症例、術後にDSAにて評価していない5症例、DAPTを365日以上継続した6症例の30症例を除外し、計68症例を対象とした。

評価は術後140日～365日の期間において、抗血小板薬を2剤から1剤へ減量した後の虚血性脳卒中についての危険因子について行った。治療部位に関しては脳血管造影検査、頭蓋内についてはMRI検査にて評価した。TIAについても虚血性疾患とみなし評価した。

全症例において術前に抗血小板薬は3剤、または2剤内服した。使用する抗血小板薬はAspirin 81-100 mg/day、Clopidogrel 75 mg/day 、Cilostazol 200 mg/day or 100-200 mg/dayとした。抗血小板薬2剤継続後、神経症状、及び脳血管造影検査でfollowを行い1剤へ減量した。抗血小板薬1剤については術後365日継続した。

【結果】

DAPTは術後157±65日間継続した。術後140日～365日の期間において3症例の虚血性脳卒中を発症した。これらの3症例は全て抗血小板薬を1剤へ減量した後に生じた。

1例目は術後143日目に発症した。抗血小板薬を1剤へ減量して36日目であった。2例目は術後194日目に発症した。この症例は術後183日目に施行した脳血管造影検査においてステント内に有意狭窄(50%)を認めたが、抗血小板薬を1剤へ減量した後に発症した。3症例目は術後223日目にTIAを発症した。術後185日目に抗血小板薬を1剤へ減量した後のことであった。この症例は、術後209日目に追加コイル塞栓術を施行した後であった。追加コイル塞栓術を行った症例は2症例あり、もう1つの症例は術後も2剤を継続し、問題なかった。

本研究期間中に出血イベントは生じなかった。50%以上のステント内狭窄の有無において有意差 (P value 0.04)を認めた。その他、様々な項目 (ステントや抗血小板薬の種類、動脈瘤のサイズ、部位、既往歴) においては有意差を認めなかった。3症例とも心原性塞栓症や高度な動脈硬化性変化を認めなかった。また術後140日以前に虚血性脳疾患を発症した症例とは重なっていない。

【考察】

ステントを用いたコイル塞栓術後の虚血性脳卒中は、周術期に生じることが多く、その割合は3-22%といわれている。一方、遅発性虚血性脳卒中の可能性は低いものの発症することがあり、そのことは抗血小板薬2剤を減量、また中止することと因果関係があると考えられる。

ステント留置後に血栓が生じることについては血管新生内膜の成熟と強い関連性があり、動物実験や心臓血管のangio-scopeでは、ステント留置後にその周囲を新生内膜が張るまで6ヶ月から3年の期間が必要であったといわれている。つまりステント留置後の血栓のリスクが消失するまでそれだけの期間が必要とも考えられる。実際、頭蓋内ステントであるEnterpriseにおいて治療後4-6ヶ月でステント内狭窄が出現し、その後治療から12-24ヶ月後に解消したとの報告もある。一方で抗血小板薬2剤を継続することは、1剤

と比較すると出血のリスクは2倍となる（1.22%→2.00%）ため、この相反する事象のバランスを取り、より安全な抗血小板薬の使用を考える必要がある。

今回の研究において、ステント内狭窄は抗血小板薬を減量することにおいてリスクファクターであることが予想される。過去の文献では、治療後のステント内狭窄（50%以上）はEnterpriseで3.4%、Neuroformで5.8%と報告がある。Follow中にステント内狭窄を認めた場合は症候性の場合は外科的加療を要する場合があるが、無症候性の場合であっても、しばらくは抗血小板薬を2剤継続することが望ましいと考えられる。

またステント留置後のコイル塞栓術の再治療と、その後の虚血性イベントとの関連性については知られていない。本研究において、治療から185日目に1剤へ減量し、209日目に追加コイル塞栓術を行い、その2週間後にTIAを発症した。これは治療の際に血管内膜を欠損させたことがその後の虚血性イベントにつながった可能性があり、慢性期においても追加治療をする際は、2剤の抗血小板薬を再開する必要があると考える。

【結論】

ステント内の高度狭窄が術後の遅発性虚血性脳卒中のリスクファクターであると考えられた。一方、ステント内狭窄を認めない症例については、術後6ヶ月でDAPTから1剤へ減量しても遅発性虚血性脳卒中のリスクは低いと考えられた 。

審査の結果の要旨

ステントを用いたコイル塞栓術は、高い密度でのコイル塞栓や広頸の動脈瘤に対するコイル塞栓術を達成するための有用な方法であり、ステントを用いることでコイル塞栓術の治療の幅は格段に広がった。一方で術後の虚血性脳卒中が問題となるが、現在のところ抗血小板薬の使用法については確立されていない。術後周術期の抗血小板薬の使用法については当施設より発表した。今回は術後慢性期、特に抗血小板薬を2剤から1剤へ減量する際の遅発性虚血性脳卒中に対するリスクファクターについて研究を行った。本研究では術後の精査にてステント内の高度狭窄を認めた場合は、抗血小板薬を減量する際のリスクファクターとなりうる。一方、ステント内狭窄を認めない症例については、術後6か月で抗血小板薬2剤から1剤へ減量しても遅発性虚血性脳卒中のリスクは低いと考えられた。

本論文の斬新さ，重要性，研究方法の正確性，表現の明確さ，主な質疑応答の内容は以下の通りである．

１．斬新さ

ステント併用コイル塞栓術後の虚血性脳卒中に対して、現在のところ抗血小板薬の使用

法については確立されていない。一般的には術前から抗血小板薬２剤を併用するが、その期間は３週間～6ヶ月と施設によって幅があり、その後も１剤へ減量したり、中止したりと様々である。

今回は術後慢性期の抗血小板療法について評価、検討し、抗血小板薬を２剤継続させる期間と１剤へ減量する際のリスクファクターを明確にしたことが斬新である。

２．重要性

長期的に抗血小板薬を 2 剤以上内服することは出血のリスクを上昇させることが知られており、そのリスクを回避するためにも内服の継続、及び減量に伴うリスクファクターを検討した点において極めて意義深い.

３．研究方法の正確性

2010 年 7 月～2014 年 4 月に本施設にて未破裂頭蓋内動脈瘤に対するステント併用コイル塞栓術を施行した全 98 症例のうち、30 症例を除いた 68 症例について後ろ向き検討を行った。治療部位においては全例脳血管造影検査にて術後フォローを行い、また頭蓋内評価は当院にて全例 MRI 検査を行った。術後の抗血小板薬の処方についても、外来にて処方頂いているクリニックや病院より処方箋を取り寄せ確認した。

４．表現の明確さ

本論文は英文論文であり，Jornal of Neuroendovascular Therapy (2017 Dec 12(11):601-607) に掲載されている．本雑誌は peer-reviewed double blinded journal であり１名の editorial board と２名の review board による厳正な審査を経て掲載が決定される．研究の背景と目的，方法，結果，考察は所定の書式に従い簡潔かつ明瞭に記載されている．また，本研究の発表に際し，多くの図表を用いて理解し易いように発表した. 本論文の要旨は 2017 年の 日本脳卒中学会で発表され， 多くの参加者によって認められたものである.

５．主な質疑応答

Q： 抗血小板薬は１剤へ減量した後は 365 日で終了するのか？

A： 主治医の裁量によることが多いが、その後も１剤を継続することが多い

Q： DAPT を６ケ月継続するということのエビデンスはあるのか？

A: DAPT を６ケ月継続することにエビデンスはないが、様々な研究において DAPT 継続期間として 6 ケ月が最長であったことと、当院から以前発表した研究の中で DAPT 期間は 6 ケ月必要であるとの内容を踏まえた。

Q:　本研究において生じた遅発性虚血性脳卒中に関しては、治療を施行した末梢に脳梗塞が生じ、治療をしたことがその原因と考えられるのか？

A:　3症例とも治療した部位の末梢に虚血性脳卒中を認めており、治療したことが原因と考えている。

Q:　治療部位の血管の形態を治療後にフォローすることで、抗血小板薬の使い方を変えていくべき、という結論と考えていいのか？

A:　本研究の結論としてはその通りである。

Q:　今回の焦点でもある in-stent stenosis については、thrombosis ではないのか？

A:　脳血管造影検査のみで判断しているため、評価としては不十分であるが stenosis であると考えている。ただ、ご指摘いただいたことは評価法も含め今後の研究材料として検討していきたい。

Q:　その他にステント内狭窄を認めた症例はなかったのか？

A:　全症例、脳血管造影検査を行っており、我々が調べた中では本症例のみであった。

Q:　なぜ verifynow を用いていないのか？

A:　この研究期間中においては verifynow は使用できなかったためである。

Q:　患者背景で抗血小板薬の使用法を変えたりはしないのか。

A:　本研究において患者背景で抗血小板薬の使用法は変えておらず、またそのことで有意差はなかった。

以上のように、申請者は愛情あるも厳しい各質問に対しても謙虚且つ率直に回答を行った。その後、主査および副査による厳正な審査、協議が行われ、本論文は学位論文に値すると評価された。