

氏名	おがわ さやか 小川 さや香		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1709 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	Early and noninvasive evaluation using superficial temporal artery duplex ultrasonography after indirect bypass for adult ischemic moyamoya disease （虚血型の成人もやもや病に対する間接バイパス術後の浅側頭動脈エコーを用いた早期・非侵襲的な評価）		
論文審査委員	（主査） 福岡大学	教授	井上 亨
	（副査） 福岡大学	教授	坪井 義夫
	福岡大学	教授	吉満 研吾
	福岡大学	准教授	堤 正則

内容の要旨

【目的】

小児もやもや病に対する間接バイパス術は以前から有効性が広く認められてきた。その一方、成人もやもや病に対する間接バイパス術は、比較試験が行われていないにも関わらず、直接バイパス術よりも劣っていると長い間考えられてきた。直接バイパス術は術直後から脳血流の改善が得られるが、脳血流の急激な変化により脳出血を含め過灌流症候群を起こす可能性がある。成人例では小児例と比較して、過灌流症候群による合併症が発生しやすい。近年、成人もやもや病に対しても間接バイパス術の有効性がいくつかの研究で示されており、直接バイパス術よりも合併症の頻度が低い間接バイパス術も選択肢になり得ることを示している。しかし、間接バイパス術では新生血管の発達が不十分な症例が存在し、直接バイパス術の追加が必要な場合がある。従って、間接バイパス術後早期に新生血管の発達の程度を評価することは重要であり、今回、間接バイパス術を受けたもやもや病の成人例を対象として浅側頭動脈エコーの有用性について検討した。

【対象と方法】

2008 年 4 月から 2014 年 8 月まで福岡大学病院で間接バイパス術を施行されたもやもや病の成人例（18 歳以上）15 名 22 側を対象とした。全例が片側もしくは両側の脳虚血症状を有していた。浅側頭動脈の前頭枝と頭頂枝において間接バイパス術を施行した。浅側頭

動脈は周囲の帽状腱膜を含め、幅 3-4 cm で採取し、硬膜縁に縫合した。手術前、術後 3, 6, 12 ヶ月後に浅側頭動脈エコーを施行した。浅側頭動脈エコーは、HI VISION Ascendus (日立アロカメディカル、東京)、18-5 リニアプローブを用いた。手術前と術後 12 ヶ月後に施行した頭部血管造影検査で新生血管の発達を評価し、松島分類 (grade A : 中大脳動脈領域の 2/3 以上の新生血管形成、grade B : 1/3 から 2/3、grade C : 1/3 以下) に加え新生血管の形成がないものを grade D とする 4 段階評価を行った。Grade A、B を発達良好群、grade C、D を発達不良群とした。SPSS for Windows version 21.0 (SPSS; IBM Co, Armonk, NY, USA) を用いてデータを分析した。

【結果】

術後 1 年目では、新生血管の発達程度は、grade A が 10 側 (45.5%)、B が 7 側 (31.8%)、C が 3 側 (13.6%)、D が 2 側 (9.1%) であり、17 側 (77.3%) が発達良好群であった。浅側頭動脈エコー上、血管径は、発達良好群では術後 3 ヶ月後に一時的な増加を示し、発達不良群では、縮小傾向であった。最高血流速度 (PSV)、拡張末期血流速度 (EDV) および平均血流速度 (MFV) は、発達良好群では時間とともに増加したが、発達不良群では変化しなかった。PI 値 (pulsatility index) $[(PSV - EDV) / MFV]$ は、発達良好群では術後 3 ヶ月で有意な低下を示し、その後変化しなかった。発達不良群の PI 値には大きな変化はなかった。ROC 曲線の解析では、術後 3 ヶ月において発達良好群を予測するための PI 値のカットオフは 1.335 となり、感度 86.7%、特異度 100% であった。PSV、EDV、MFV は、発達良好群では術後 6~12 ヶ月まで徐々に上昇し、新生血管が術後 6 ヶ月以後も発達する可能性があることを示唆しているものと思われた。以上のことより、血流速度の変化がなく、術後 3 ヶ月後に PI 値が低下していないことは、間接バイパス術への反応が不良である可能性が高いことを示唆する結果となった。逆に術後 3 ヶ月後に PI 値が低下していることは、間接バイパス術を介した脳血流改善が得られていることを示唆している。

【結論】

成人もやもや病に対する EDAS 後の新生血管の発達程度は、浅側頭動脈エコーを用いて早期の段階で非侵襲的に評価することができる。

審査の結果の要旨

本論文は、間接バイパス術が施行された成人もやもや病における浅側頭動脈エコーの有用性を検討したものである。間接バイパス術後の新生血管の発達の評価は以前から頭部血管造影検査が用いられることが多いが、非侵襲的な浅側頭動脈エコー検査が代用可能であ

るかどうかを検証した。浅側頭動脈エコーにおいて、血流速度の変化がなく、術後3ヶ月後にPI値が低下していないことは、間接バイパス術への反応が不良である可能性が高いことを示唆する結果となった。浅側頭動脈エコーを用いて、間接バイパス術後の新生血管の発達の程度を、早期・非侵襲的に評価できることが示唆された。以下に本論文の斬新さ、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についてそれぞれ記載する。

1. 斬新さ

間接バイパス術の新生血管の発達の評価として浅側頭動脈エコーを用いた点である。術後12ヶ月後の頭部血管造影検査の所見を合わせて比較検討したことで、有用性を確認することができた。また、術後3ヶ月後における浅側頭動脈エコーのPI値のカットオフ値を算出したことが、過去に報告のない斬新な内容である。

2. 重要性

間接バイパス術では新生血管の発達が不十分な患者が存在し、直接バイパス術の追加を要する場合がある。手術後、早い段階で側副血行路の発達の程度を評価することが必要である。術後の新生血管の発達の評価は、頭部血管造影検査を行うことが一般的であるが、頭部血管造影検査は侵襲的な検査である。浅側頭動脈エコーは非侵襲的でヨード造影剤アレルギーのある患者にも用いることができ、繰り返し施行可能である。その有用性を示したことが重要と思われた。

3. 研究方法の正確性

本研究の対象はすべて福岡大学病院の患者である。超音波診断や頭部血管造影検査も専門医の診断を得ている。新生血管の発達良好群と発達不良群の2群間において、浅側頭動脈エコーの術前術後の結果を比較検討した。Shapiro-Wilk testを用いて正規分布判定を行い、統計学的検定にはWilcoxon-signed rank testを用いた。新生血管の発達良好群において、最高血流速度(PSV)、拡張末期血流速度(EDV)、平均血流速度(MFV)、3ヶ月後のPI値に有意差を認めた。

4. 表現の明確さ

目的、方法、結果について明確かつ詳細に表現されている。本研究は結果の考察に当たっては統計学的手法を用いて評価しており、明確な結果であると思われた。

5. 主な質疑応答

以上の研究内容の説明に対して、審査員により、研究方法、結果の解釈、臨床的な意義に関する質疑が行われた。下記のような多数の質問があり、活発な討議が行われた。

Q1: 15例すべて臨床的には改善したと書いてあるが、間接バイパス術で不十分な場合、早期介入で見つけることが目標だったが、15例にそういったものがあったということですか。今後、こういったものをみていきたいですか。

A1: 脳梗塞や虚血の症状が出現した場合には直接バイパス術を追加することを検討するので、そういった症状をみていきたいです。今回の症例では、術後に虚血症状をきたしたものはなかったので、追加の手術は行っていません。

Q2: ということは、早期介入のタイミングや症例を見つける、指標というわけではなくは現段階では言えないということか。

A2: 指標の一つが、新生血管発達の程度であり、それを評価する頭部血管造影検査と置き換えるものとして浅側頭動脈エコーがあるということを示しています。

Q3: グラフではすべて有意差は示しているが、術前の段階から responderの方が、大きい、もしくは血流速度が速く、よりいい傾向を持っている。結局 graftの質が反映されているだけではないかということの意味しないか。つまり血流豊富で元々太い血管を使えば結果はよく生えてくるし、そうでなければあまり反応しない。術前の graftの状態を吟味することで予後は改善するのではないかというのを示しているのではないか。

A3: Responder群と non-responder群で術前から血管径は違いましたが、統計学的な有意差はありませんでした。術前の差についても今後検討していきたいと思っています。

Q4: 頭部血管造影検査で何ヶ月後かに新生血管が写っていたという報告があると示していたが、間接バイパスの群に関しての報告ですか。数か月後から新生血管が生えているという報告があって、今回の研究で証明ができたということか。

A4: はい、そうです。

Q5: 直接バイパス術と間接バイパス術の indicationはどうか。

A5: 当院では成人もやもや病に対しては過還流症候群などの合併症を考慮して、まずは間接バイパス術を全例に行い、その後、虚血症状など出てくる例に対しては直接バイパス術に置き換えるようにしています。

Q6: 骨窓が開いているので TCD も入れられると思うが、distal の MCA の血流はみていないのか。

A6: TCD での測定はしているが、研究は行っていません。

Q7: 臨床的な症状と血管の発達が必ずしも平行しないことがおもしろさでもあり、気になる。血流の評価はしていないのか。傾向としては non-responder では脳血流も増えていないか。

A7: 脳血流の評価もしていますが、途中で脳血流シンチの機種が変わったため、研究の中には取り入れていないです。新生血管発達不良であれば血流は増えていないと思われる。

Q8: 今後の展望で、こういったものが non-responder かを研究していくとあったが、

他に何かあるか。

A8：もやもや病の遺伝子診断が研究されているので、染色体異常の有無なども研究に取り入れていきたいです。

Q9：頭部血管造影検査の評価は1年後の検査でのみ評価しているのか。Non-responderであった症例で、その後新生血管が発達しても non-responder なのか。

A9：今回の研究では1年後の結果のみで評価しています。今後、変化を追っていきます。

Q10：バイパスを置いてから growth factor が発現する時期などの報告はあるのか。

A10：もやもや病では髄液中に growth factor が元々多いと言われている。

Q11：外頸動脈の分枝などが細かった場合には、術前に外頸動脈に薬を入れて血管を太くしてから使うようなことはないのか。

A11：当院では行っていないが、脳表に VEGF などを散布したりした研究は行われていますが、あまり効果はないと言われています。

Q12：もやもや病の血圧管理は一般的にどうするのか。

A12：手術周術期は血圧の急激な上昇や低下は避けるようにコントロールし、術後は成人では出血型が多くなるため、血圧管理を厳重に行っていきます。

Q13：新生血管から出血を起こすのか。術後何年くらいして出血するのか。

A13：もやもや病では、頭蓋内内頸動脈などの主要血管から新生する側副血行の血管が脆弱であり、出血を起こしやすいです。JAM trial では脳室周囲の血管が吻合してその場所により出血が起こしやすいと言われています。間接バイパス術からの新生血管により、腫瘍血管から新生する側副血管の血管負荷が減弱すると言われています。

その他の質問やコメントにも、申請者は的確に応答した。

以上、内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確性および質疑応答の結果を踏まえ、本論文は博士学位論文に値すると評価された。