

氏名	みき こういち 三木 浩一		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	乙第1786号		
学位授与の日付	令和1年10月3日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当（論文博士）		
学位論文題目	Spot sign as a predictor of rebleeding after endoscopic surgery for intracerebral hemorrhage (Spot sign は脳出血に対する内視鏡下血腫除去術後の再出血予測因子である)		
論文審査委員	(主査) 福岡大学	教授	坪井 義夫
	(副査) 福岡大学	教授	長町 茂樹
	福岡大学	准教授	白井 和之

内容の要旨

【目的】

特発性脳出血は全脳卒中の15-30%を占める予後不良な疾患である。高血圧性脳出血に対する外科治療として、従来から行われている開頭血腫除去術に加え、近年では低侵襲という利点から内視鏡下血腫除去術が汎用されるようになり、開頭術と同等の治療成績が得られている。内視鏡下血腫除去術における術後の再出血は、患者の機能予後悪化の原因となる重大な合併症である。しかし、内視鏡下血腫除去術における術後再出血を含む合併症に関する報告は少ない。CT angiography (CTA) 上の Spot sign は、血腫増大を予測する有用なマーカーとして2007年にWadaらによって報告された。Spot sign は血腫内にみられる Spot 状の造影効果と定義され、発症早期に認められることが多く、持続する出血を反映していると考えられている。Spot sign と術後再出血の関連についての研究は、開頭術を用いた1報告のみであり、内視鏡を用いた報告はこれまでない。本研究の目的は、高血圧性脳出血に対する内視鏡下血腫除去術例における術前の Spot sign と術後再出血の関連について調査することである。

【対象と方法】

2009年6月から2017年3月の期間に、福岡大学病院で内視鏡下血腫除去術を施行した症例について後方視的に検討を行った。外傷、脳動脈瘤、脳動静脈奇形、硬膜動静脈奇形、もやもや病や脳腫瘍に伴う二次性脳出血は除外した。期間中に手術を行った164例のうち、脳実質内血腫を主体とする脳出血は143例であった。腎機能障害、造影剤アレ

ルギーの他，進行する意識障害のためCTAを施行しなかった16例は除外した．CTA上で，(1) 脳実質血腫内に高吸収域のSpot状の所見を示し，(2) 長径1.5mm以上，(3) 血腫との比較で2倍以上のCT吸収値を示すものをSpot signと定義した．術後3日以内のCTで再出血の所見を認めたものを術後再出血と定義した．ワルファリン内服中であった11例中10例に対して，術前にビタミンK製剤もしくはプロトロンビン複合体製剤を使用した．年齢，既往歴，凝固異常の有無，抗血栓療法の有無，入院時のGlasgow Coma Scale (GCS)，血腫量，血腫の局在の他，手術因子およびSpot signを含む画像因子と術後再出血の関連について，多変量解析を用いて検討を行った．

【結果】

対象となった127例の平均年齢は66.6±11.5歳であり，入院時GCSの中央値は10点(四分位範囲：7-12点)であった．平均血腫量は51.1±36.9 mlで，血腫の局在は72.4%がテント上の病変であった．127例中23例(18.1%)に術前CTAでSpot signを認めた．84.3%(107例)の症例で，80%以上の高い血腫除去率が得られた．術後の再出血は9例(7.1%)に認め，Spot sign陽性が5例(21.7%)に対して，陰性は4例(3.8%)であった．入院時の死亡率は7.1%(9例)であり，再出血を認めた症例における死亡率は66.7%と高率であった．単変量解析ではSpot sign (P=0.007)と手術時間 (P=0.03)において術後再出血と有意な関連を認めた．多変量解析の結果，術後再出血と有意な関連を認めたものはSpot signのみであった(オッズ比 5.81, 95%信頼区間 1.26-26.88; P=0.02)．年齢，高血圧，入院時GCS，抗血栓療法の有無，凝固異常の有無，血腫量の他，血腫増大の予測因子として報告されているblack hole signやblend sign，手術時間や手術手技，発症から8時間以内の早期手術については，術後再出血と有意な関連は認めなかった．Spot signと術中の活動性出血の関連について検討した結果，有意な関連が認められた(P=0.007)．さらに発症から8時間以内の早期に手術を行った症例では術前にSpot signが検出される頻度が高かった(P=0.02)．

【結論】

Spot signの存在は，内視鏡下血腫除去術後の再出血と有意に関連していた．術前にSpot signを認める症例では，術中に出血血管を同定し，確実に止血を行うことが重要である．Spot sign陽性例に対する新たな治療戦略の検討は，患者の機能予後改善に繋がる可能性がある．

審査の結果の要旨

本論文は、高血圧性脳出血に対する内視鏡下血腫除去術を行った症例において、予後を悪化させる重篤な合併症の一つである術後再出血の予測因子を調査することを目的とした。2009年から2017年に内視鏡下血腫除去術を行った高血圧性脳出血患者127例について、高血圧性脳出血の血腫拡大の予測因子として過去に報告されているSpot signを含む各因子と術後再出血との関連についてロジスティック回帰分析を用いて解析を行った。多変量解析の結果、術前CTAにおけるSpot signのみが内視鏡下血腫除去術後の再出血と有意に関連していた。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

過去にSpot signと術後再出血の関連については、開頭血腫除去術例を対象とする一編の報告があるのみであり、術後再出血の危険因子となることが報告されているが、内視鏡血腫除去術例を対象としたものはこれまでない。また脳出血に対する内視鏡下血腫除去術後再出血の予測因子に関する検討は、過去に報告がなく斬新な内容である。

2. 重要性

高血圧性脳出血に対する内視鏡下血腫除去術後の再出血は患者の予後を悪化させる要因となる。本検討においてSpot signは術中の活動性出血と有意に関連しており、術中の止血処理と止血の確認を重点的に行うことで再出血を回避できる可能性がある。本検討においてSpot signは術後再出血を予測する上で有用な指標となる可能性が示唆され、術前にSpot signを確認することで再出血回避につながる可能性がある。

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で内視鏡下血腫除去術を施行した高血圧性脳出血患者127例中の検討であり、十分に蓄積された臨床データを用いている。画像評価は過去の報告に準じた方法を用いていることから十分な正確性があると思われる。全例で術後のフォローアップが行われており正確性を担保していると考えられる。

4. 表現の明確さ

目的、方法、結果については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: 術後の再出血を認めない Spot sign 陽性例について、再出血を起こさなかった要因は何か。

A1: Spot sign 陽性例においても、十分な止血処理が行われれば再出血を回避できると考えられ、再出血を起こさなかった要因の一つであると考え。術中に出血血管が同定された場合は止血処理を行える。一方で出血血管を同定できない症例の場合、術中の止血処理を行わずに、止血を確認した上で手術を終了する。術中に確実な止血処理行なったか否かが再出血と関連している可能性はある。術中に同定された血管と画像上の Spot sign が同一のものであるかを判断することは必ずしも用意ではなく、今後の課題である。

Q2: Spot sign 陰性例において再出血をきたした要因はあるか。

A2: 今回の検討では、症例数などの問題で明らかにならなかったが、術前の抗血栓薬内服や凝固異常などの患者因子が関与していた可能性はある。

Q3: Black hole sign や blend sign の発現機序についてはこれまでどのように考えられているか。

A3: Spot sign と同様に、発症早期に認められ、活動性出血を示している可能性が考えられている。

Q4: Spot sign と Black hole sign や Blend sign が同一症例で認められることはあるか。

A4: 他のマーカーと Spot sign との相関性について検討された報告もあり、これらが同一病変で認められる症例は存在する。本検討でも術前画像で複数のマーカーが認められた症例は存在した。

Q5: Spot sign 陽性における再出血は 24 時間以内多いと考えて良いか。

A5: 24 時間以内の早期に再出血を認めた症例がほとんどであった。

Q6: 今回の検討では脂質異常が検討項目に入っていない。脂質異常と脳出血の関連について過去に報告されており、再出血についても関連しているかもしれない。

A6: 今後検討する価値があると考え。

Q7: 内視鏡下血腫除去術と開頭血腫除去術では再出血率は変わらないのか。

A7: 過去の報告では内視鏡下血腫除去術で再出血率が高いといった報告はなく、同等の効果、合併症率とする報告が多い。

Q8: Spot sign を認めた場合、手術手技などの治療方針は変わらないのか。

A8: 現在のところ、当科では Spot sign の有無によって術式を変更することはしていない。開頭手術の方が良いとの意見はあるかもしれないが、内視鏡を用いることによって近距離で出血点を確認し、止血処理も行えるため、Spot sign 陽性例においても術中出血への対応は可能であると考えている。

Q9: 2017 年の JAMA に掲載されている ATACH trial のサブ解析において Spot sign と血腫拡大について関連性が低いといった内容が掲載されている。それについてどう考えるか。

A9: Study design が異なるため一概には関連性が低いとは言えないと考える。2019 年に Stroke 誌に掲載された meta-analysis では Spot sign と血腫拡大は有意な関連性が示されている。両者の関連については、今後も大規模な検討が必要であると思われる。

Q10: CTA は手術例のみで行っているのか。

A10: 手術例では術前に二次性脳出血を除外する目的で、CTA を行う方針としている。保存例では症例毎に判断し行っている。

Q11: Spot sign の発現と抗血栓薬の関連はあるか。

A11: 過去に抗凝固薬と Spot sign の関連について報告されている。

Q12: Spot sign は発症早期に出現することが知られている。Spot sign だけでなく CTA 撮影や手術のタイミングが結果に影響している可能性がある。Spot sign の発現時期と再出血の関連がより明確になれば、術前に Spot sign を確認する意義が大きなものになると思われる。

A12: 脳出血に対する手術のタイミングについては議論がある。Spot sign 陽性例に対する手術の有効性については今後検討が必要であり、手術のタイミングを議論する上で、Spot sign の発現時期と再出血について検討する意義は大きい。

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、審査員全員での討議の結果、本論文は、学位論文に値すると評価された。