

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

鹿島 悟

主論文の題目
および

題 目

Magnetic Resonance Imaging White Matter Hyperintensity as a Predictor of Stroke Recurrence in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source（塞栓源不明脳梗塞患者における再発予測因子としての MRI 白質高信号域について）

掲載誌・審査委員名

掲載誌 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2018;27:3613-3620

主査 山野 嘉久

副査 井上 永介

副査 人見 敏明

[論文の要旨・価値]

<背景・目的> 現在の国際的な脳梗塞分類では約 25%が分類不能脳梗塞と診断され、その再発予防には抗血小板療法が選択されてきた。近年、この分類不能脳梗塞のなかに塞栓性機序による可能性の高い一群を塞栓源不明脳梗塞（ESUS）と分類する試みがなされているが、未だ明確な臨床亜病型とはなり得ていない。そこで本研究では、ESUS の特徴を明らかにするために、ESUS 患者における脳梗塞再発および新規心房細動発症に關与する因子について検討した。

<対象・方法> 2005 年から 2012 年までに聖マリアンナ医科大学病院に入院した脳梗塞 1514 例から、Hart らの ESUS 診断基準を満たす 236 例を抽出し、退院後の脳梗塞再発の有無とその病型、新規心房細動発症の有無、年齢、性別、動脈硬化危険因子（高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性心不全、喫煙、透析、脳梗塞の既往）の有無、再発予防薬の種類、重度の脳 MRI 深部皮質下白質病変の有無、死亡の有無について、後方視的に調査した。

<結果> ESUS 236 例のうち、退院後に 32 例（13.6%）で脳梗塞の再発を認め、再発病型は ESUS が 19 例、ラクナ梗塞 9 例、心原性脳塞栓 2 例、その他 2 例であった。脳梗塞再発に關連する因子解析では、重度の MRI 深部皮質下白質病変（ハザード比 4.271）、抗血小板薬使用（ハザード比 2.530）が正に相関し、抗凝固薬使用（ハザード比 0.257）が負に相関していた。

また、ESUS 236 例のうち、退院後に 44 例（18.6%）で新規心房細動の発症を認めた。新規心房細動発症に關連する因子解析では、抗凝固薬使用（ハザード比 2.647）、重度の MRI 深部皮質下白質病変（ハザード比 2.289）、年齢（ハザード比 2.084）が正に相関し、抗血小板薬使用（ハザード比 0.327）が負に相関していた。

<考察・価値> 本研究により、ESUS 患者では抗凝固薬の使用が脳梗塞再発を有意に予防することが示され、ESUS は塞栓性機序が關与する症例を多く含んでいることが示唆された。しかしながら、再発時の心房細動検出例は 2 例と少なく、より高感度の心房細動検出法の必要性が高いと考えられた。また興味深いことに、これまで全身の動脈硬化を反映すると考えられてきた深部皮質下白質病変が、ESUS 患者における脳梗塞再発や心房細動発症に關与することが初めて示された。この点は、ESUS ならびに深部皮質下白質病変における新しい病態形成機構の存在を示唆するものであり、学術的価値のある研究として学位に値すると判断した。

[審査概要] 審査は、約 20 分の発表と約 40 分の質疑応答が行われた。発表内容はよくまとめられており、これまでの研究の背景や未解決点、研究仮説、方法、結果や考察にわたり、わかりやすい発表であった。質疑応答では、方法の詳細、結果の再現性、結果に対する解釈や考察の論理性、研究の限界、本研究で判明した新しい知見の病態形成における位置づけ、今後の課題など、多岐にわたる質問があり概ね適切な回答が得られた。

最 終 試 験 結 果 の 要 旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価] 方法に關する細かい質問にも適切に回答し、実際に苦労して研究に取り組んだ様子がよく理解できた。質問に対しても文献報告に基づき論理的に回答し、本領域に關する専門的知識を習得していると判断した。さらに本研究をもとに次の研究課題も計画しており、研究への関心が高く十分な研究能力を獲得していると判断した。英語読解力は英文文献の一部を指定し、その場での音読・和訳により十分な能力がある。また発表や質疑応答を通して誠実で礼儀正しく、真摯な態度に終始しており、学位授与に値する人物であると判断した。