

氏 名 ・ (本籍)	遠藤 拓朗 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 1038 号
学位授与の日付	令和 3 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Computed tomography perfusion examination can detect the impairment of cerebral circulation and may help predict the outcome of patients with a neurysmal subarachnoid hemorrhage  (CT 灌流画像解析によるくも膜下出血急性期の脳循環障害に関する検討. 急性期の脳循環障害と予後との関連.)
論文審査委員	(主査) 橋本 学 教授 (副査) 河谷 正仁 教授            中永 士師明 教授

## 学 位 論 文 内 容 要 旨

Computed tomography perfusion examination can detect the impairment of cerebral circulation and may help predict the outcome of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage

(CT 灌流画像解析によるくも膜下出血急性期の脳循環障害に関する検討. 急性期の脳循環障害と予後との関連.)

申請者氏名 遠藤 拓朗

### 研 究 目 的

くも膜下出血は、現在の医療水準でも転帰不良例が約 40-50%存在し、その治療成績の改善は脳神経外科医にとって重要な課題である。発症時の意識状態が予後と相関することが報告され、World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) grade による重症度分類が頻用されている。簡便に、繰り返し評価が可能であり、迅速な治療判断を要求されるくも膜下出血の重症度評価に適した指標と言える。従来、WFNS grade IVまたはVの重症例では、手術を行った場合でも予後不良となる症例が多く、手術適応は慎重に判断されてきた。一方、治療により予後良好となる症例も経験され、我々はこのような症例を1例でも多く見出し、積極的に治療することが求められている。

近年、くも膜下出血の予後に関わる因子として Early brain injury (EBI) の関連が示唆されている。EBI は、発症後早期の頭蓋内圧亢進、脳循環不全を契機として、血液脳関門障害、炎症反応、神経細胞死を生じ、短期・長期的な神経障害を生じるとされる。本研究ではくも膜下出血の発症後早期に生じる脳循環障害を computed tomography perfusion (CTP) により検出し、CTP 解析により得られたパラメータと退院時予後との関連について検討した。

### 研 究 方 法

本研究は秋田県立循環器・脳脊髄センターの倫理委員会の承認を得て実施した。対象は、2013 年～2018 年に前方循環の脳動脈瘤が原因となったくも膜下出血に対して、発症から72 時間以内にクリッピング術、またはコイル塞栓術が行われた症例のうち、入院時に CTP を撮影し、本研究参加のインフォームドコンセントが得られた 55 例（男性 12 例、女性 43 名）である。

まず治療前に撮影した CTP から、皮質領域と基底核領域の regional cerebral blood flow (rCBF) と regional mean transit time (rMTT) を測定した。それぞれのパラメータにつ

いて Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線下面積 (AUC) を算出し、退院時転帰不良の予測能を検討した。さらに退院時の転帰不良を予測する因子を検討するため、ステップワイズ法によるロジスティック回帰分析を行った。回帰式に投入する独立変数の候補として患者因子（年齢、WFNS grade, modified Fisher CT group, 脳室内血腫, relative bicaudate index, 動脈瘤サイズ, delayed ischemic neurological deficit (DIND)) と各 CTP パラメータを用いた。

本研究において、退院時予後は modified Rankin scale (mRS) により判定され、mRS 0-2 を転帰良好群、mRS 3-6 を転帰不良群とした。

### 研 究 成 績

登録した 55 例のうち、転帰良好群は 38 例、転帰不良群は 17 例であった。皮質・基底核領域における rCBF と rMTT の ROC 解析の結果、皮質 rMTT の AUC は 0.718、基底核 rMTT の AUC は 0.771 であり、この 2 つのパラメータは精度の高い予後予測の指標であることが示された。

ロジスティック回帰分析に際して、皮質と基底核の rCBF、および rMTT はそれぞれ相関係数 $>0.7$  の関係にあり、多重共線性が懸念されたため、AUC を考慮した上で皮質 rCBF と基底核 rMTT を候補変数として選択した。その結果、WFNS grade の悪化 (オッズ比 2.063)、DIND の発生 (オッズ比 8.048)、基底核 rMTT の延長 (オッズ比 3.476) の p 値が 0.05 未満であり、転帰不良に関連する独立した危険因子であることが示された。

### 結 論

本研究の結果から、先行研究と同様にくも膜下出血患者における発症後早期の CTP 解析、特に rMTT が予後予測に有用であることが示された。またロジスティック回帰分析では、WFNS grade に加えて、基底核領域の rMTT の延長が転帰不良の独立した危険因子であることを示した。この結果から、従来、術前の重症度評価に用いられてきた WFNS grade に CTP 解析を組み合わせることで、くも膜下出血の予後をより正確に予測できると考えられた。

多重共線性のリスクのため、皮質 rMTT を回帰モデルから除外したが、皮質 rMTT も AUC $>0.7$  であり、転帰不良例を予測する上で有用な指標である可能性が示された。皮質と基底核を区別して CTP 解析を行い、予後と比較した報告は少ないが、それぞれの領域における血流障害は異なる病態を反映している可能性があり、個々に解析することが望ましいと考える。

脳血流動態の評価法として、従来は核医学検査が用いられてきた。酸素代謝等の測定ができ、脳循環不全をより正確に捉えることができる一方で、検査の煩雑さが問題となる。CTP は侵襲性を抑え、短時間で評価が可能であり、迅速な評価が必要なくも膜下出血において更なる治療成績の向上に寄与するものと考ええる。

## 学位(博士一甲)論文審査結果の要旨

主査: 橋本 学

申請者: 遠藤 拓朗

論文題名: Computed tomography perfusion examination can detect the impairment of cerebral circulation and may help predict the outcome of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage

(CT 灌流画像解析によるくも膜下出血急性期の脳循環障害に関する検討. 急性期の脳循環障害と予後との関連.)

### 要旨

著者の研究は, 論文内容要旨に示すように, くも膜下出血急性期における脳循環障害を CT 灌流画像解析により検出し, 患者予後への影響を検討したものである. 研究期間中に, 前方循環の脳動脈瘤が原因となったくも膜下出血 209 例のうち, 術前に CT 灌流画像を撮影した 55 例について研究が行われた. CT 灌流画像解析では, 中大脳動脈皮質枝領域と基底核領域に関心領域を設定して, regional cerebral blood flow(rCBF), regional mean transit time(rMTT)を解析し, 転帰良好群 38 例と転帰不良群 17 例における脳循環動態を検討した. ROC 解析では, 皮質領域と基底核領域の MTT に関して, 曲線下面積はそれぞれ 0.718, 0.771 であり, 患者転帰に関して精度の高い指標であることを示した. また多変量ロジスティック回帰分析では MTT が独立した転帰不良のリスク因子であることを示した. これらの結果から, くも膜下出血急性期における脳循環不全が予後の悪化に関連する因子であることを考察した. また従来用いられてきた World Federation of Neurological Surgeons grade による重症度評価に加えて, CT 灌流画像解析を行うことで, 術前により正確な予後予測が可能となることを結論としている.

本論文の斬新さ, 重要性, 実験方法の正確性, 表現の明瞭さは以下の通りである.

### 1) 斬新さ

近年, くも膜下出血急性期の Early brain injury (EBI) が予後規定因子の一つと考えられ, EBI の病態解明や, その検出法に関する研究が行われている. 実験的研究では, 急性期の脳循環障害が EBI の発症に関連することが示される一方, 臨床における評価指標はまだ確立されていない. 著者らの研究は, CT 灌流画像を用いてくも膜下出血急性期に脳循環動態の評価を行い, 急性期の脳循環障害が予後不良の危険因子であることを示した. 特に皮質領域, および基底核領域における rMTT の延長が, くも膜下出血患者における予後の悪化を予測しうる精度の高い因子であるこ

とを示したことは斬新である.

### 2) 重要性

脳循環評価の gold standard は核医学検査であり, 特に虚血性病変における詳細な病態評価が可能であることが報告されている. くも膜下出血では脳血管攣縮, 遅発性脳虚血において有用性が報告されてきた. しかし核医学検査は検査法が煩雑であり, 迅速な診断と治療が必要なくも膜下出血の術前に撮影することは困難である. 一方で CT 灌流画像は撮像時間が短く, 患者への侵襲性を低減することが可能なため, くも膜下出血急性期にも実施可能であることが多い. 著者らの研究結果から, CT 灌流画像は高い精度で予後を予測しうることが示され, 実臨床においてくも膜下出血の重症度, 治療適応を判断する上で重要な指標となり得ると考えられる. また本研究の結果は, くも膜下出血の予後に EBI が関与することを支持するものであり, くも膜下出血の治療成績の向上に寄与するものと考ええる.

### 3) 研究方法の正確性

CT 灌流画像解析は撮像条件, 解析アルゴリズムによってパラメータが変動しうるため, その条件設定が重要となるが, これらの条件は研究方法に明示され, 統一した手法がとられている. また患者要因として心拍出量が造影剤の動態に影響を与えパラメータ変動の原因となるが, 全例で心臓超音波検査を実施し, 心機能の低下した症例を除外しており, 適切と考える.

議論の展開は適切であり, データの統計学的解析, 結果の解釈も妥当である. ただし著者らも述べているとおり, 仮説の妥当性を高めるためにさらなる症例の蓄積が必要と思われる.

### 4) 表現の明瞭さ

本研究の背景と目的, 患者選択や CT 灌流画像の撮像方法, 統計手法などの研究方法, 結果, 考察の記載は簡潔で, 明瞭に記載されていると考える.

以上述べたように, 本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定する.