

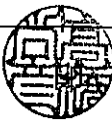
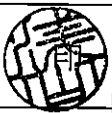
学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第682号	氏名	久光慶紀
審査委員会委員	主査氏名	高橋尚孝	
	副査氏名	浅山良樹	
	副査氏名	伊東弘樹	
論文題目 High D-dimer concentration is a significant independent prognostic factor in patients with acute large vessel occlusion undergoing endovascular thrombectomy (D-dimer 高値は、経皮的脳血栓回収術を受ける急性期脳主幹動脈閉塞患者において重要な独立した予後予測因子である) 論文掲載雑誌名 World Neurosurgery 論文要旨:【背景】急性期脳主幹動脈閉塞症は、以前は予後不良の病態であった。近年、急性期経皮的脳血栓回収術が行われる様になり、2015年に複数のランダム化比較試験で有効性が証明されている。発症から再開通までの時間短縮が予後を左右する最大の要因とされており、そのため脳卒中患者の適切な搬送体制や速やかに治療できる院内体制の確立、また脳卒中に対する啓発活動が各地域で進められている。再開通までの時間短縮が最大の予後改善の因子ではあるが、その他に予後を予想するための明確な基準はなく、迅速かつ簡便に利用可能な因子を確立することは重要である。入院時に行われる一般的な検査を用いて急性期経皮的脳血栓回収術後の予後予測に関与する因子を検討した。【対象】2014年1月～2020年12月までの期間に大分大学医学部附属病院、永富脳神経外科病院で急性期脳主幹動脈閉塞症に対して急性期経皮的脳血栓回収術を行った87症例(当院27例、永富脳神経外科病院60例)を対象とした。適応に関しては、発症6時間以内、前方循環の主幹動脈閉塞症例、rt-Pa使用可能であれば投与を優先し、また術前 mRS0-2、NIHSS5以上、DWI-ASPECTS5以上とした。【方法】カルテベースで以下の情報収集を行い、脳卒中発症3ヶ月後の機能的予後(modified Rankin Scale:mRS)に影響する因子に関して後方視的に検討を行った。年齢、性別、入院時 NIHSS、DWI-ASPECTS、rt-Pa使用の有無、症候性頭蓋内出血の有無、搬入から rt-Pa 投与までの時間(DNT)、発症から搬入までの時間(O2D)、搬入から穿刺までの時間(D2P)、穿刺から再開通までの時間(P2R)、発症から再開通までの時間(O2R)、再開通率(TICI grade)、入院時採血における白血球数(WBC)、C反応性タンパク値(CRP)、尿素窒素値(BUN)、クレアチニン値(Cr)、プロトロンビン時間(PT-INR)、活性化トロンボプラスチン時間(APTT)、D-ダイマー値(D-dimer)、経皮的脳血栓回収術における手技の回数(total number of passes)。【結果】各項目において脳卒中発症3ヶ月後の mRS に与える影響に関して単変量解析を行うと、年齢($p<0.003$)、NIHSS score($p<0.015$)、D-dimer 値($p<0.016$)が関与していた。単変量解析において有意差を示した項目に対して多変量ロジスティック回帰分析を行うと、D-dimer 値は、唯一の有意な独立した予後因子であった($p<0.046$)。D-dimer 値と脳卒中発症3ヶ月後の mRS に関して ROC 曲線を作成すると、ROC 曲線下面積は0.715(95%信頼区間、0.599-0.831)で、カットオフ値を $1.9 \mu\text{g/mL}$ に設定すると、感度 60.6%、特異度 80.0%であった。【考察、結語】急性期脳主幹動脈閉塞症の患者において、入院時に行った血液検査で D-dimer 値が高い症例(カットオフ値を $1.9 \mu\text{g/mL}$)では、急性期経皮的脳血栓回収術による効果的な再開通が難しく、3ヶ月後の mRS が悪くなる可能性が示唆された。このような症例に対しては、集学的な治療を考慮することが重要と考える。 本研究は、急性期脳主幹動脈閉塞症患者において、血中 D-ダイマー値に基づき治療戦略を立てることの重要性を明らかにした。学術的にも意義あるものと考えられ、審査委員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。			

最終試験

の結果の要旨

~~学力の確認~~

審査区分 (課)・論	第682号	氏名	久光慶紀
審査委員会委員	主査氏名	高橋尚彦	
	副査氏名	浅井良穂子	
	副査氏名	伊東 弘樹	
学位申請者は本論文の公开发表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。 1. 具体的に87名中何名が心房細動からの心原性脳塞栓症であったのか。診断はどのように行ったのか。 2. 脳梗塞患者を診た場合、どのような画像所見が認められた場合、心原性脳塞栓症を強く疑うか。 3. 心原性脳塞栓症が疑われるものの心房細動がドキュメントされない患者(潜因性心房細動)も少なからずいたと考えられるが、そのような場合、植込み型ループ心電計まで行ったのか。 4. 今回の87名の患者で血清BNP値もしくはNT-proBNP値の検討は行ったか。 5. 血清BNP値は、心不全の指標であるが、それ以外の多くの疾患のリスク評価や予後推定に有用であることが報告されている。脳卒中の分野で血清BNP値の有用性はどの程度検討されているのか。 6. 心房細動患者であれば、抗凝固療法が行われていた患者が含まれていたと思うが、その場合、t-PAの使用および脳血栓回収術の方法に影響を及ぼすか。 7. もし高度腎機能障害の患者の場合はどのような治療対応をするのか。 8. D-dimerが高値であっても手技がexcellentに行えれば機能回復もよいと考えていいか。 9. 発症時のD-dimerが高値の場合、具体的にはどのような治療オプションがあるのか。 10. 本研究は仮説検証型か、仮説生成型か。D-dimerが有意な予後予測因子として残るのは予想していたか。 11. All participants provided written informed consentとの記載があるが、実際ICを取得したのか。 12. 87人の患者を検討しているが、inclusion criteriaに合致せず除外された症例はあるのか。 13. IC, M1, M2の部位ごとの予後は検討したか。また器具による予後の差異はなかったか。 14. 血栓回収の適応はAHA2015と現在のガイドラインとで違いがあるか。 15. 感度が60%という点ををどうとらえているか。 16. 研究対象期間の6年間で、ガイドラインの変更、診療・手術手技の変更などはなかったか。あった場合は、今回の結果に影響しているか。 17. 急性期脳主幹動脈閉塞症の発症からrt-PA製剤の投与開始時間の違いにより、予後に影響はあるか。 18. 本研究において、原疾患以外の疾患についての影響は検討したか。 19. 今回の結論は、D-dimerの高値が予後予測因子になるとのことだが、症例数を増やすことによって、年齢(P=0.050)も影響すると考えていいか。 これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 久光 慶紀

論 文 題 目

High D-dimer concentration is a significant independent prognostic factor in patients with acute large vessel occlusion undergoing endovascular thrombectomy

(D-dimer 高値は、経皮的脳血栓回収術を受ける急性期脳主幹動脈閉塞患者において重要な独立した予後予測因子である)

要 旨

【背景】急性期脳主幹動脈閉塞症は、急性期経皮的脳血栓回収術が行われる以前は、脳梗塞の範囲が広くなり、重篤な後遺症が残る予後不良の病態であった。近年、急性期脳主幹動脈閉塞症に対して急性期経皮的脳血栓回収術が行われる様になり、2015 年に複数のランダム化比較試験で有効性が証明されている。発症から再開通までの時間短縮が予後を左右する最大の要因とされており、そのため脳卒中患者の適切な搬送体制や速やかに治療できる院内体制の確立、また脳卒中に対する啓蒙活動が各地域で進められているのが現状である。脳卒中診療体制が整う中で、再開通までの時間短縮が最大の予後改善の因子ではあるが、その他に予後を予想するための明確な基準はなく、迅速かつ簡便に利用可能な因子を確立することは重要である。入院時に行われる一般的な検査を用いて急性期経皮的脳血栓回収術後の予後予測に関与する因子を検討する。

【対象】2014 年 1 月～2020 年 12 月までの期間に大分大学医学部附属病院、永富脳神経外科病院で急

性期脳主幹動脈閉塞症に対して急性期経皮的脳血栓回収術を行った 87 症例(当院 27 例、永富脳神経外科病院 60 例)を対象とした。適応に関しては、発症 6 時間以内、前方循環の主幹動脈閉塞症例、rt-Pa 使用可能であれば投与を優先し、また術前 mRS0-2、NIHSS5 以上、DWI-ASPECTS5 以上とした。

【方法】カルテベースで以下の情報収集を行い、脳卒中発症 3 ヶ月後の機能的予後(modified Rankin Scale:mRS)に影響する因子に関して後方視的に検討を行った。年齢、性別、入院時 NIHSS、DWI-ASPECTS、rt-Pa 使用の有無、症候性頭蓋内出血の有無、搬入から rt-Pa 投与までの時間(DNT)、発症から搬入までの時間(O2D)、搬入から穿刺までの時間(D2P)、穿刺から再開通までの時間(P2R)、発症から再開通までの時間(O2R)、再開通率(TICI grade)、入院時採血における白血球数(WBC)、C 反応性タンパク値(CRP)、尿素窒素値(BUN)、クレアチニン値(Cr)、プロトロンビン時間(PT-INR)、活性化トロンボプラスチン時間(APTT)、D-ダイマー値(D-dimer)、経皮的脳血栓回収術における手技の回数(total number of passes)。

【結果】各項目において脳卒中発症 3 ヶ月後の mRS に与える影響に関して単変量解析を行うと、年齢($p<0.003$)、NIHSS score($p<0.015$)、D-dimer 値($p<0.016$)が関与していた。単変量解析において有意差を示した項目に対して多変量ロジスティック回帰分析を行うと、D-dimer 値は、唯一の有意な独立した予後因子であった($p<0.046$)。D-dimer 値と脳卒中発症 3 ヶ月後の mRS に関して ROC 曲線を作成すると、ROC 曲線下面積は 0.715 (95%信頼区間、0.599-0.831) で、カットオフ値を $1.9 \mu\text{g/mL}$ に設定すると、感度 60.6%、特異度 80.0%であった。

【考察、結語】急性期脳主幹動脈閉塞症の患者において、入院時に行った血液検査で D-dimer 値が高い症例 (カットオフ値を $1.9 \mu\text{g/mL}$) では、急性期経皮的脳血栓回収術による効果的な再開通が難しく、3 ヶ月後の mRS が悪くなる可能性が示唆された。このような症例に対しては、集学的な治療を考慮することが重要と考える。