

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 医 学 ）	氏名	祢津 智久
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・ 2 項該当		
論文題目			
Cerebral and peripheral vascular reactivity in cerebral small vessel disease (脳小血管病における脳血管および末梢血管反応性)			
1. Preserved acetazolamide reactivity in lacunar patients with severe white-matter lesions: ¹⁵ O-labeled gas and H ₂ O positron emission tomography studies (重症白質病変を有するラクナ梗塞患者においてアセタゾラミド反応性は保たれている：ガス PET および水 PET 研究)			
2. Endothelial dysfunction is associated with the severity of cerebral small vessel disease (血管内皮機能障害は脳小血管病の重症度と関連する)			
論文審査担当者			
主 査 教授 吉 栖 正 生			
審査委員 教授 東 幸 仁			
審査委員 教授 杉 山 一 彦			
〔論文審査の要旨〕			
<p>大脳白質病変や脳微小出血は脳小血管病と総称され、心血管リスク因子と関連するのみならず脳卒中の発症や認知症の発症にも独立して関連することから極めて重要な病態である。脳小血管病の進展には脳細動脈の拡張不全、血管反応性低下、血管内皮障害が関連している可能性が示唆されているが不明な点も多く、その病態を反映する臨床検査指標のエビデンスは乏しい。本研究では主幹脳動脈狭窄・閉塞病変を有する症例の脳循環予備能の評価として頻用されているアセタゾラミド (ACZ) 脳血管反応性が脳小血管病の病態を反映するか、また末梢血管で評価した血管内皮機能を反映する血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated dilation: FMD) が脳小血管病の病態を反映するかを横断的に検討した。</p> <p>最初に、頭蓋内外主幹脳動脈に 50%以上の狭窄性病変を有さない慢性期ラクナ梗塞 18 例 (男性 14 例、75±7 歳) を対象とし、大脳白質病変を Fazekas 分類で評価し Grade0-1 を軽症群、Grade2-3 を重症群とした。脳循環代謝動態はガス positron emission tomography</p>			

(PET)で脳血流量 (CBF)、脳血液量 (CBV)、酸素摂取率 (OEF)、酸素代謝量 (CMRO₂) を、また、水 PET で ACZ 負荷脳血管反応性を評価し、前頭葉、頭頂葉、後頭葉、基底核、半卵円中心に関心領域を設定し評価した。ガス PET における脳循環代謝諸量は前頭葉、頭頂葉、後頭葉、基底核で CBF、CBV、OEF、CMRO₂ いずれも両群間で差はなかったが、半卵円中心においては重症群で CBF、CMRO₂ が低く、OEF が有意に高値であり、半卵円中心では CBF と CMRO₂ は白質病変体積と負に相関し、OEF は正に相関した。一方、ACZ 反応性はいずれの部位でも両群で差を認めず、白質病変体積との関連もなく、半卵円中心部における OEF と ACZ 反応性の関連も認めなかった。以上のことから、重症白質病変の病態には半卵円中心の慢性脳低灌流状態と神経細胞、神経線維の代謝低下が関連していると考えられる。一方で白質病変の体積と ACZ 反応性に関連は認めず、その病態の評価方法として ACZ 反応性を用いることは適切でないことが示唆された。

次に、心血管リスク因子を有する患者 102 例 (男性 69 例、70±9 歳) を対象とし、大脳白質病変を Fazekas 分類で評価し、Grade0-1 を軽症群、Grade2-3 を重症群とした。また、96 例は T2*強調画像にて脳微小出血の有無を評価した。血管内皮機能は上腕動脈の血管拡張能を FMD で、血管平滑筋拡張能を nitroglycerin-mediated vasodilation (NMD) で評価した。結果は、重症白質病変群は軽症白質病変群よりも高齢であり、高血圧、糖尿病を有する率が高く、FMD は有意に低かった。脳微小出血は 30 例 (31%) で有していた。重症白質病変群、および脳微小出血を予測する FMD のカットオフ値は 3.9% (感度 83%、特異度 66%)、3.7% (感度 73%、特異度 68%) であり、FMD<4.0% は年齢、性、患者背景因子で補正後も独立して重症白質病変と関連し、FMD<3.8% は脳微小出血の存在と関連した。また、重症白質病変を予測する FMD の receiver operating characteristic (ROC) 曲線の area under the curve (AUC) は NMD の AUC よりも有意に高値であった (P=0.004)。一方、脳微小出血を予測する FMD の AUC は NMD の AUC と同等であった (P=0.557)。これらから、大脳白質病変の進展には血管内皮細胞障害が強く関連しているが、脳微小出血の存在には血管内皮細胞障害に加え、平滑筋細胞の障害 (壊死、菲薄化、脆弱性) が関連していることが示唆される。

以上の結果から、本論文は脳小血管病の病態を反映する血管反応性の指標として、ACZ 脳血管反応性は好ましくなく、末梢血管で評価した血管内皮機能を反映する FMD が関連することが明らかとなった。本研究から得られた知見は脳小血管病の適切な病態評価方法の確立に寄与し、内科的治療効果判定の指標として応用できる可能性がある。よって審査委員会委員全員は、本論文が申請者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。