

氏名	渡辺 智彦
(ふりがな)	(わたなべ ともひこ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 1144 号
学位審査年月日	令和2年1月29日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Increased prevalence of cerebral microbleeds in patients with low left ventricular systolic function (左室収縮機能の低下と微小脳出血の有病率の関連)
論文審査委員	(主) 教授 鱈淵 昌彦 教授 寺崎 文生 教授 根本 慎太郎

### 学位論文内容の要旨

#### 《背景および目的》

近年、頭部磁気共鳴像 (MRI) のグラディエントエコー法で撮像した T2 star (\*) 強調画像を用いることにより、微小脳出血 (cerebral microbleeds : CMBs) といわれる小さなヘモジデリン沈着が鋭敏に検出可能となった。CMBs は、年齢、男性、腎機能、高血圧、糖尿病、喫煙と関連するとされる。さらに高齢者の認知機能低下、心血管死、および脳卒中患者における脳出血の発症の予測因子となると報告されている。これら CMBs との関連因子は、心血管危険因子と共通である。しかしながら、心血管疾患と CMBs の関係については明らかにされていない。本研究では、心血管疾患患者における CMBs の有病率、CMBs と臨床的背景との関連を検討した。

## 《方 法》

2013年から2016年までに大阪医科大学附属病院において、頭部MRI T2 \*強調画像、および1ヶ月以内に経胸壁心エコー法を施行された連続424症例（平均年齢70±12歳、男性286例）を対象とした。CMBsを、頭部MRI T2 \*強調画像で認められる10mm以下の円形または楕円形の低信号域と定義し、CMBsの有無、数、存在部位について、CMBsを認める症例（CMBs群）とCMBsを認めない症例（非CMBs群）に分けて比較検討を行った。経胸壁心エコー法の測定項目は、左房径、心室中隔厚、後壁厚、左室拡張終期径、左室収縮終期径、左室心筋重量係数、左室駆出分画率（LVEF）とした。診療録より既往歴、内服薬、合併症、血液検査データの抽出を行い、出血危険評価スコア：HAS-BLEDスコアの算出を行った。統計解析にはSPSS（Ver 22.0）を用い、二群間の比較としてステューデントt検定、クラスカル・ウォリス検定、カイ二乗検定を行った。CMBsと関連する因子は単変量および多変量ロジスティック分析を行った。

## 《結 果》

CMBsは424症例中118例（28%）に認めた。CMBs群におけるCMBsの個数は平均2.6±3.2個、存在部位は脳葉：58例（49%）、深部：86例（73%）、両部位：26例（22%）であった。非CMBs群と比較し、CMBs群は年齢、HAS-BLEDスコアは有意に高く（ $p = 0.01$ ）、LVEFは有意に低かった（ $p = 0.03$ ）。一方、性別、高血圧、脂質異常症、糖尿病、左室心筋重量係数、抗血小板薬、抗凝固薬の内服の有無は両群間で差を認めなかった。CMBsの存在をLVEFが50%以上、40%以上50%未満、40%未満の3群間で検討すると、それぞれ367例中95例（26%）、30例中10例（33%）、27例中13例（48%）に認めており、LVEFが低いほどCMBsの有病率が高かった（ $p < 0.05$ ）。単変量解析でCMBsは年齢、LVEF、腎機能と有意な関連を認め、多変量解析では年齢とLVEFがCMBsの独立した関連因子であった（年齢：オッズ比1.02、 $p = 0.032$ ；LVEF：オッズ比0.98、 $p = 0.014$ ）。

## 《考 察》

本研究では心血管疾患患者における CMBs は 28%であった。局所的なヘモジデリン沈着である CMBs は一般的に 55 歳以上の 5-23%に認められ、脳小血管障害による血液漏出を示すとされる。年齢、高血圧、糖尿病、喫煙といった動脈硬化の危険因子との関連が報告されているが、抗血小板薬や抗凝固薬の内服と CMBs の関連は明確にはなっていない。今回の研究では、CMBs 群で非 CMBs 群と比較し、高血圧、糖尿病、喫煙の有病率が多かったが有意差は認めなかった。これらは対象症例の多くが心血管危険因子を有し、さらにリスク管理は良好であったためと考えた。

本研究では、左室収縮機能低下例で CMBs が多く生じていた。CMB は、脳血流シンチにおいて  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD 集積の低下した部位に多く存在するとされる。また、心不全や左室収縮機能が低下した患者では、心拍出量および血圧の低下により慢性的に脳血流が低下している可能性が示唆される。これらのことから、心血管疾患患者において左室収縮機能低下は脳血流低下を来し、CMBs を生じるのではないかと推察される。CMBs は脳卒中、認知機能低下および心血管死の予測因子とされている。脳卒中、認知機能低下および心血管死の予防には、CMBs の危険因子の管理が重要であると考えられる。

## 《結 論》

心血管疾患患者において CMBs は 28%に認められ、CMBs は年齢や LVEF と強い関連があることが示された。

## 論文審査結果の要旨

近年、頭部磁気共鳴像 (MRI) のグラディエントエコー法で撮像した T2 star 強調画像により偶発的に発見される微小脳出血 (CMBs) の存在が明らかとなった。CMBs の存在は、高齢で多く、様々な動脈硬化危険因子と関連があり、認知機能障害や心血管死の予測因子となることが報告されている。これらの CMBs の関連因子は心血管疾患と共通である。しかしながら、CMBs と心血管疾患の関連については明らかにされていない。今回申請者は、心血管疾患患者を対象に CMBs の有病率および臨床的要因との関連について検討を行った。結果として、CMBs の存在は心血管疾患患者において 28% に認められ、多変量解析において年齢および左室収縮機能の指標である左室駆出分画率 (LVEF) の低下と強い関連のあることが示唆された。LVEF が 50% 以上の群、40% 以上 50% 未満の群、40% 未満の群の 3 群間の検討では、LVEF が低いほど有意に CMBs の有病率が高かった。一方、性別、高血圧、脂質異常症、糖尿病、左室心筋重量係数、抗血小板薬、抗凝固薬の内服の有無との関連は明らかでなかった。また、本研究で左室収縮機能が低下した症例で CMBs が生じる機序については明らかにできなかったが、左室収縮機能が低下した患者における脳血流の低下が CMBs を生じる可能性が考えられ、今後さらなる検討が期待される。心血管疾患症例において、頭部 MRI で認められる CMBs の存在と心機能の関連について検討を行った報告は過去に無く、得られた知見は意義深いと考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Heart and Vessels 2020 Mar, in press  
doi: 10.1007/s00380-019-01503-0