

氏 名	横山 亮
(ふりがな)	(よこやま りょう)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙博医第10号
学位審査年月日	令和4年1月26日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	Prevalence and Risk Factors of Silent Cerebral Microbleeds in Patients with Coronary Artery Disease  (冠動脈疾患患者における無症候性微小脳出血の有 病率と危険因子)
論文審査委員	(主) 教授 鱈淵 昌彦 教授 寺崎 文生 教授 荒若 繁樹

### 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) が鋭敏に検出可能となった。CMBs は、加齢、男性、血管危険因子、抗血栓療法、認知機能障害と関連するとされる。さらに CMBs は、脳卒中患者における脳内出血や心血管死の予測因子になると報告されている。これら CMBs の関連因子は、冠動脈疾患の危険因子と共通することが多い。しかしながら、冠動脈疾患と CMBs の関係については明らかにされていない。本研究では、冠動脈疾患患者における CMBs の有病率、CMBs と臨床的背景との関連を検討した。

#### ≪方 法≫

2014年から2019年までに大阪医科大学附属病院の循環器内科に入院した冠動脈疾患を有する患者(冠動脈造影にて有意狭窄が認められた患者)で、6か月以内に頭部MRI T2(\*)強調画像を施行された連続356症例(平均年齢72±10歳、男性276例)を対象とした。CMBsを、頭部MRI T2(\*)強調画像で認められる10mm以下の低信号域と定義し、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。

診療録より病歴、内服薬、喫煙習慣、脂質異常症、糖尿病、高血圧の有無、血液検査データの抽出を行い、経皮的冠動脈形成術施行患者における高出血リスクの評価基準ARC-HBR(Academic Research Consortium for High Bleeding Risk)の有無、および非弁膜症性心房細動における出血リスクスコア(HAS-BLEDスコア)の算出を行った。統計解析はJMP(Ver 15)を用いて行い、統計学的有意性は $p<0.05$ に設定した。

## 《結 果》

CMBsは356症例中128例(36%)に認めた。CMBs群は、非CMBs群と比較し、推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate:eGFR)が低値であり、高出血リスク(ARC-HBR)患者の比率、HAS-BLEDスコアは有意に高かった。一方、性別、高血圧、脂質異常症、糖尿病の有無は両群間で差を認めなかった。内服薬では、1年以上の長期抗血小板療法、特に長期抗血小板薬2剤併用療法(dual antiplatelet therapy:DAPT)の頻度は有意に高かった( $p=0.002$ )。CMBsは、長期抗血小板薬の内服症例127例の中で、DAPT症例36例中22例(61%)、抗血小板薬単剤療法症例91例中37例(41%)に認めた。またCMBsは、経皮的冠動脈形成術施行症例の119例中44例(37%)、冠動脈バイパス術施行症例の26例中15例(58%)に認めた。単変量解析でCMBsは、加齢、冠動脈バイパス術既往、eGFRおよびnon-HDLコレステロール低値、頸動脈疾患合併、長期抗血小板療法、長期DAPTに関連して増加した。多変量解析でCMBsは、長期抗血小板療法、特に長期DAPTと有意な関連を認めた(長期抗血小板療法:オッズ比1.73、 $p=0.03$ ;長期DAPT:オッズ比2.92、 $p=0.004$ )。

## ＜＜考 察＞＞

本研究では、冠動脈疾患患者における CMBs の有病率は 36%であった。CMBs は、脳小血管障害による血液漏出を示すとされ、動脈硬化の危険因子との関連が報告されている。冠動脈疾患患者において、CMBs は、急性心筋梗塞患者の 21%に認められ、また冠動脈 CT でみた高度の冠動脈石灰化および高血圧との関連は報告されているが、抗血小板療法の期間も含めた検討はされていなかった。

CMBs は脳卒中および認知機能低下の危険因子とされ、予防には CMBs の危険因子の管理が重要である。今回の研究では、CMBs 群は非 CMBs 群と比較し、高血圧の有病率が高かったが有意差は認めなかった。本研究では、対象症例が高血圧を含めた複数の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心血管危険因子と CMBs との関連は認めなかったものと考えられた。

本研究では、CMBs は、抗血小板薬の内服の有無とは関連を認めなかったが、長期抗血小板療法、特に長期 DAPT と強い関連を認めた。冠動脈疾患患者において、その二次予防のために抗血小板療法は必須である。今回の研究では、CMBs 群で非 CMBs 群と比較し、eGFR が低値で、ARC-HBR 患者の比率、HAS-BLED スコアが高かった。これらの指標は CMBs の高リスク患者を特定するのに有用であると思われ、高リスク患者では脳保護の観点から DAPT 期間の短縮を考慮する必要があるかもしれない。

## ＜＜結 論＞＞

冠動脈疾患患者において CMBs は 36%に認められ、また長期抗血小板療法、特に長期 DAPT と強い関連があることが示された。

(様式 乙7)

## 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 の関連因子は冠動脈疾患と共通であることが多い。しかしながら、CMBs と冠動脈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、冠動脈疾患患者を対象に 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。その結果、CMBs の存在は、冠動脈疾患患者の 36% に認められ、多変量解析にて、長期抗血小板療法、特に長期抗血小板薬 2 剤併用療法 (DAPT) と強い関連が認められた。冠動脈疾患患者において、その二次予防のために抗血小板療法は必須である。本研究において、CMBs 群では、非 CMBs 群に比較し、eGFR が低値で、ARC-HBR 患者の比率、HAS-BLED スコアが高値であることが示された。このような高リスク患者に対し、脳保護の観点から DAPT 期間の短縮を考慮する必要があると考えられた。冠動脈疾患症例において、頭部 MRI で認められる CMBs の存在と抗血小板薬の投薬期間の関連について検討を行った報告は過去になく、新たな知見と考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 14 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)

Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases

Volume 31, Issue 1, January 2022, 106211 in press

doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106211