

氏名	大西宏之
(ふりがな)	(おおにし ひろゆき)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第 号
学位審査年月日	平成25年7月10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	Haptoglobin phenotype predicts cerebral vasospasm and clinical deterioration after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (ハプトグロビン表現型におけるくも膜下出血後脳血管攣縮の発現および臨床症状の検討)
論文審査委員	(主) 教授 石坂 信和 教授 高須 朗 教授 宮武 伸一

学位論文内容の要旨

《緒言》

くも膜下出血(subarachnoid hemorrhage: SAH)後の脳血管攣縮(cerebral vasospasm: cerebral VS)および遅発性脳虚血(Delayed Cerebral Ischemia: DCI)は急性期に脳梗塞を惹起する重篤な合併症の一つであり、出血発症時の意識状態や年齢などと並んでVSの発生が予後を大きく左右すると言われている。VSの発生に関与する予測因子としては以前より種々の報告がなされているが、いまだ決定的なbiomarkerは存在しておらず、CT scan上での血腫量のみがVSの発生と相関すると言われている。近年、遊離ヘモグロビンの結合タンパクであるHaptoglobin(Hp)が注目され、Hp表現型(1-1,2-1,2-2の3型)におけるさまざまな病変との関連が報告されつつある。そこで本研究の目的は、Hp phenotypeがSAH後のVS、DCIの発生および予後の予測因子となりうるかをprospectiveに検討することにある。

《方 法》

2008年12月から2011年7月までに発症した破裂脳動脈瘤によるSAH（慢性期治療症例および死亡例を除く）連続95症例を対象とした。全例来院時に、意識障害の判定を Hunt & Kosnik grade で行い、また CT scan での血腫量の評価を Fisher group を用いて行った。全身麻酔下に脳血管撮影を行い、発症同日もしくは翌日に開頭クリッピング術またはコイル塞栓術を施行した。血液検体の sampling は発症同日もしくは翌日に行い、phenotype の判定は電気泳動による定性的解析にあわせて、定量法（ネフェロメトリー、基準値：1-1 型 130～327, 2-1 型 103～341, 2-2 型 41～273 mg/dL. SRL 社）を用いて行った。検体採取に際し、倫理委員会の認可を取得しており、各患者において家族の同意を得た後に検体採取を行った。判定結果に関しては、主治医には知らせず治療を行った。

VS の診断は臨床症状および脳血管撮影での画像所見をもとに行った。脳血管撮影を発症当日と Day7～10 の間で計 2 回行い、両側前大脳動脈および中大脳動脈の血管径を比較し 50%以上狭窄しているものを angiographical VS と診断した。脳梗塞の評価は発症 6 週目まで CT もしくは MRI を用いて行った。Spasm 期は全例、塩酸ファスジルの点滴加療および、頭蓋内血腫の排除を目的として cisternal もしくは spinal drainage を挿入した。Symptomatic VS に対しては、狭窄部位に対して塩酸ファスジル(30mg)動注を行った。最終の予後判定は modified Rankin Scale(mRS)を用いて退院 3 ヶ月後に評価を行ったが、これらの判定は、HP phenotype の結果を知らない脳神経外科医が行った。

《結 果》

対象症例は 95 症例でその内訳は、年齢は 24～92 歳(平均 62.1 歳)、性別は男性 42 例、女性 53 例で、HP phenotype は 1-1: 7 例(7.4%)、2-1: 39 例(41.1%)、2-2: 49 例(51.6%)であった。

Angiographical vasospasm and the Hp phenotype: 全体での angiographical VS の発生率は 37.9%で、Hp 各々の群では 1-1: 28.6%, 2-1: 20.5%, 2-2: 53.1%であった(Fig. 1)。

単変量解析の結果は、Hp 2-2 群において Hp 1-1,2-1 に比べ有意に angiographical VS が多かった(Odds ratio: 3.60, CI: 1.49-8.67, P=0.003)。また年齢、性別を調整した解析および多変量解析の結果においても、有意に Hp 2-2 群において angiographical VS が多い結果であった(age, sex-adjusted Odds ratio: 3.75, CI: 1.54-9.16, P=0.004, multivariate Odds ratio: 3.00, CI 1.13-7.91, P=0.003) (Table 2,3)。

Clinical deterioration by DCI and the Hp phenotype: 遅発性脳虚血による臨床症状の悪化は全体で 23.2%に見られ、Hp 各々の群では 1-1: 28.6%, 2-1: 12.8%, 2-2: 30.6%であった(Fig. 2)。単変量解析および年齢、性別を調整した解析では、Hp 2-2 群において臨床症状の悪化が多い傾向にあった(univariate Odds ratio, 2.46, CI, 0.90-6.74, p=0.080; age, sex-adjusted Odds ratio, 2.46, CI, 0.89-6.82, p=0.080) (Tables 2 and 3)。しかし多変量解析の結果は Hp 各群間での有意差は見られなかった(P=0.217)(Table 3)。

Cerebral infarction (CI) within 6 weeks postictus and the Hp phenotype: 脳梗塞の発生率は全体で 18.9%に見られ、Hp 各々の群では 1-1: 14.3%, 2-1: 12.8%, 2-2: 24.5%であった(Fig. 3)。単変量および多変量解析の結果、Hp 各群間における発症 6 週間後の脳梗塞の発生率に有意差を認めなかった(Tables 2 and 3)。

Favorable outcome at 3 months and the Hp phenotype: 発症 3 ヶ月後の mRS score における予後良好群(0-2)は全体で 60.0%であった。Hp 各々の群では 1-1: 42.9%, 2-1: 64.1%, 2-2: 59.2%であった(Fig. 4)。単変量および多変量解析の結果、Hp 各群間における予後良好群に有意差を認めなかった(Tables 2 and 3)。

《考 察》

SAH 後の VS および DCI は、出血発症時の重症度と並んで最大の予後悪化因子であるが、未だ予防、予測因子としての決定的な biomarker は存在していない。近年、遊離ヘモグロビンの結合蛋白である haptoglobin が着目されているが、本研究はこの haptoglobin phenotype と SAH 後の VS や DCI の発現、予後との相関について前向き検討を行い、初めて angiographical VS および DCI が Hp 2-2 群に多いことが示された。

Haptoglobin は、血管内もしくは血管外溶血が起こった際に排出される free Hemoglobin(Hb)に結合し、結合体として肝臓に取り込まれ、Hb は heme と globin に代謝される。この溶血した際に排出される free Hb は VS の発現に大いに関係することが報告されている。Gutteridge らは、free Hb が血管内皮障害作用を有する free radical(hydroxyl:OH⁻)の産生を促進すると報告している。また Collins らは、free Hb が血管拡張作用を有する nitric oxide(NO)を阻害するとも報告している。これらの作用により free Hb が VS に関与していることが予想されるが、この free Hb の代謝が遅延すれば VS が発現しやすくなるのではと考えられる。Hp の基本構造は light chain(α 鎖)2 本、heavy chain(β 鎖)2 本のポリペプチドが結合した 4 量体から構成されている。 α 鎖には $\alpha 1$ と $\alpha 2$ の 2 種類があり、Hp 1-1 型:($\alpha 1\beta$) $\times 2$ 、Hp 2-1 型:($\alpha 1\beta$)($\alpha 2\beta$)、Hp 2-2 型:($\alpha 2\beta$) $\times 2$ の 3 型に分類される。Michel らは、Hp phenotype における Hb との結合能の違いについて報告しており、Hb との結合能は Hp 1-1 で strong、Hp 2-1 intermediate、Hp 2-2 weak としている。この結合能の違いが、free Hb の clearance の違いとして現れ、free Hb との結合能の弱い Hp2-2 において VS の発現が多い結果となったのではないかと考えている。

Hp phenotype の distribution は人種間で異なっており、Asia では Hp1-1 が非常に少ないのに対し、欧米では 10~20%は存在し、Hp2-1 が最も多いと報告されている。このような人種間での違いがあるため、今回の結果をそのまま他の人種にも当てはめるのは難しいところではあるが、この Hp phenotype が VS の予測因子として機能し、予後の改善につながるよう今後も更なる検討が必要と考えている。

《結 語》

本研究は、SAH 後 VS および DCI の発現と Haptoglobin phenotype との相関について前向き検討を行った。Hp 2-2 群において angiographical VS の発現が多く、症候化しやすい傾向にあった。SAH 発症早期にあらかじめ Hp phenotype を調べる事で事前に VS の発現を予測することができ、症候化の予防、予後の向上が可能であると考えている。

(様式 乙 9)

論文審査結果の要旨

SAH 後の VS および DCI は、出血発症時の重症度と並んで最大の予後悪化因子であるが、未だ予防、予測因子としての決定的な biomarker は存在していない。申請者は、本研究において Hp phenotype が SAH 後の VS、DCI の発生および予後の予測因子となりうるかを prospective に検討している。

破裂脳動脈瘤による SAH 連続 95 症例を対象とし、HP phenotype の判定は定量法を用いて行い、また VS の評価は全例脳血管撮影で判定した。その結果、単変量解析および多変量解析の結果とも、Hp 2-2 群において Hp 1-1,2-1 に比べ有意に angiographical VS が多いことが示された。

本研究により、SAH 発症早期にあらかじめ Hp phenotype を調べる事で事前に VS の発現を予測することができ、より早期の集学的治療の開始が期待できる。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 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 22(4): 520-526, 2013