氏　　名	設楽　智史
学　位　の　種　類	博士（医学）
学　位　記　番　号	博士甲第 850 号
学位授与の要件	学位規則第４条第１項
学位授与年月日	令和元年　９月１１日
学　位　論　文　題　目	Intracranial artery stenosis and its association with conventional risk factors in a general population of Japanese men. （一般日本人男性における頭蓋内主幹動脈狭窄の有所見率とその古典的循環器疾患危険因子との相関）
審　査　委　員	主査　教授　松浦　博
	副査　教授　依馬　正次
	副査　教授　芦原　貴司

別紙様式３（課程博士・論文博士共用）

論　文　内　容　要　旨

※整理番号	857	（ふりがな） 氏　　名	したら　さとし 設樂　智史
学位論文題目	Intracranial artery stenosis and its association with conventional risk factors in a general population of Japanese men.（一般日本人男性における頭蓋内主幹動脈狭窄の有所見率とその古典的循環器疾患危険因子との相関）		

【背景】

頭蓋内主幹動脈狭窄(ICAS)は虚血性脳卒中の要因として、近年重要であると高く認識されている。特に東アジアでは欧米と比して、脳卒中が冠動脈疾患より発症率が高く、ICAS やその危険因子を検討することはより重要である。

当研究では、滋賀県草津市在住の一般成人男性を対象とした観察研究(Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis, SESSA)での MRI 所見を用いて、日本人一般男性の ICAS 有所見率ならびに古典的循環器疾患危険因子との関連を明らかにする。

【対象と方法】

SESSA の繰り返し調査(SESSA2、2010-2014 年)に参加した男性 853 名のうち、同意が得られた男性 740 名を対象とし、脳 MRI を実施した(2012-2015 年)。

対象血管は両側内頚動脈・前大脳動脈・中大脳動脈・後大脳動脈・椎骨動脈ならびに脳底動脈の計 11 血管とし、ICAS grade は No-ICAS / Mild-ICAS (<50%狭窄) / Severe-ICAS (50%≧狭窄)の 3 区分とし、Any-ICAS は Mild-ICAS ならびに Severe-ICAS の両者と定義した。また各被検者の所見は、全対象血管の grade の中で最も重度の所見を用い、被検者背景を知り得ない状況下で日本脳神経外科学会専門医 2 名が独立して、全対象血管の ICAS grade 評価を含めた MRI 読影を行い、不一致所見は上記 2 名により合意所見を得た。

古典的循環器疾患危険因子は、年齢・高血圧・収縮期血圧・糖尿病・HDL コレステロール・LDL コレステロール・トリグリセリド・喫煙・飲酒とし、喫煙・飲酒はその嗜好歴により current/past/never の 3 区分に分類し、高血圧は平均血圧≧140/90mmHg あるいは降圧薬内服、糖尿病は HbA1c(NGSP)≧6.5%、空腹時血糖≧126mg/dL あるいは抗糖尿病薬内服と定義した。

本解析では、ロジスティック回帰分析により ICAS 有所見と上記各危険因子との関連を検討した。

（備考）１．論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、２千字程度でタイプ等を用いて印字すること。
２．※印の欄には記入しないこと。

別紙様式３の２（課程博士・論文博士共用）

（続紙）

【結果】

MR 撮像の完了した 740 名のうち、脳卒中既往のある 31 人を除外した全 709 名（平均 68 才、47-85 歳）を解析対象とした。Mild-ICAS と Severe-ICAS の本邦の 2010 年国勢調査をもとにした年齢調整後有所見率は Mild-ICAS 20.7% / Severe-ICAS 4.5% であった。

Any-ICAS の多変量調整オッズ比（OR）は、年齢(OR：1.23, 95%信頼区間: 1.08-1.39)・収縮期血圧(1.29, 1.15-1.43)・降圧薬内服(1.77, 1.22-2.56)・LDL コレステロール(1.11, 1.04-1.18)・HDL コレステロール(0.86, 0.80-0.92)で有意な関連を認め、Severe-ICAS では、年齢(1.95, 1.38-2.76)・収縮期血圧(1.43, 1.15-1.79)・降圧薬内服(2.20, 1.04-4.67)・LDL コレステロール(1.23, 1.07-1.41)・HDL コレステロール(0.82, 0.71-0.95)と Any-ICAS と同様の項目に加え、糖尿病(2.60, 1.21-5.57)も有意な関連となった。

【考察】

当研究では、年齢調整後 Any-ICAS 有所見率は 25.2%であった。これは冠動脈疾患よりも脳卒中の負荷が強いアジアにおいて、一般住民を対象とし ICAS 有所見率を MRA で評価した初めての文献である。一般住民を対象としたアジアからの以前の報告は、経頭蓋超音波検査(TCD)を用いて行ったものがほとんどだが、TCD は検査担当者の技術に強く依存するため再現性ならびに正確性に乏しく、また中大脳動脈以外の頭蓋内主幹動脈の評価には適していない。

当研究では、一般住民を対象とし MRA で ICAS を評価した以前の報告と同様に、年齢と高血圧が有意に関連していた。さらに糖尿病、低 HDL 血症と高 LDL 血症が関連を示し、脂質管理が脳卒中予防に重要であることを示唆している。歴史的に日本人のコホート研究でも、高コレステロール血症は虚血性脳卒中との関連が乏しいとされていた。その理由として、脳卒中の発症機序別に解析を行っていないことが挙げられ、発症機序を 4 分類(ラクナ梗塞・アテローム血栓性脳梗塞・心原性脳塞栓・塞栓源不明梗塞)し解析した久山町研究では、LDL コレステロールとアテローム血栓性脳梗塞との有意な関連を示している。ICAS がアテローム血栓性脳梗塞発症との有意な関連も示されており、今回の我々の研究結果から、コレステロールとアテローム血栓性脳梗塞との機序的な関連を明らかにできた。

【結論】

一般成人男性を対象とした観察研究で、年齢調整後 ICAS 有所見率は 25.2%となった。また高 LDL コレステロールや低 HDL コレステロールといった脂質異常と糖尿病を含めた古典的循環器疾患危険因子が、ICAS と有意な相関があることを示せた。以上の結果から、虚血性脳卒中予防には上記危険因子の包括的な管理が必要であると言える。

(2094 字)

別紙様式８（課程博士・論文博士共用）

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	857	氏　　名	設楽　智史
論文審査委員			

（学位論文審査の結果の要旨）※明朝体１１ポイント、６００字以内で作成のこと

頭蓋内主幹動脈狭窄（Intracranial artery stenosis, ICAS）は虚血性脳卒中の要因として重要であると認識されている。本研究では、草津市在住の一般成人男性を対象とした観察研究（Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis, SESSA）の繰り返し調査（SESSA2、2010-2014 年）に参加した男性 853 名のうち、同意が得られた男性 740 名を対象として、脳 MRI における ICAS 有所見率と古典的循環器疾患危険因子（年齢、高血圧、収縮期血圧、糖尿病、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリド、喫煙、飲酒）との関連を検討した。対象血管は両側の内頚動脈、前大脳動脈、中大脳動脈、後大脳動脈、椎骨動脈ならびに脳底動脈の計 11 血管とした。

本研究の多変量調整オッズ比の解析において、年齢、収縮期血圧、降圧薬内服、LDL コレステロール、HDL コレステロール、糖尿病、が ICAS と有意な関連を示すことが明らかとなった。本成果は、虚血性脳卒中予防にこれら危険因子の包括的な管理が必要であることを示す。

本論文は、古典的循環器疾患危険因子と ICSA との関連について新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士（医学）の学位論文に値するものと認められた。

（総字数６００字）

（令和元年８月２６日）