

## 最終試験の結果の要旨

|      |           |       |       |         |
|------|-----------|-------|-------|---------|
| 報告番号 | 総研第 330 号 |       | 学位申請者 | 大徳 尚司   |
| 審査委員 | 主査        | 吉浦 敬  | 学位    | 博士 (医学) |
|      | 副査        | 嶽崎 俊郎 | 副査    | 谷本 昭英   |
|      | 副査        | 橋口 照人 | 副査    | 柴田 昌宏   |

主査および副査の5名は、平成27年4月20日、学位申請者 大徳 尚司 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) ICA-IMT値0.5mm未満群が、ICA-IMT値0.5mm以上群に比べて、脂質異常のある症例が多くなっている。脂質異常の定義の項目の脂質異常症治療薬服用の影響によると思われるが、脂質異常症治療薬服用の比率はそれぞれの群でどの程度か。

(回答) 脂質異常者88名中、服薬者は18名であり、その内訳はICA-IMT値0.5mm未満群(13名)、0.5mm以上群(5名)だった。その後の検討で、脂質異常の診断として、中性脂肪高値が多かった。

質問2) Angle  $\alpha$ の値は、年齢と関連があった。どのような機序が考えられるか。

(回答) 血圧や血流の長期の影響によって、血管分岐角度が広がった可能性があると考えられる。

質問3) Angle  $\alpha$ と脂質異常、Angle  $\alpha$ と高血圧は、どのような関係にあるのか。

(回答) 今回の研究では、疾患の有無別にAngle  $\alpha$ の値を比較検討したが、脂質異常、高血圧ともに、疾患の有無では、有意な違いを認めなかった。

質問4) 研究をどのように発展させるつもりか。因果関係を検討するためには、発症後の脳梗塞患者を用いた症例対照研究だけでは不十分と考える。

(回答) 今回は横断的研究だったので縦断的研究を行い、Angle  $\alpha$ とIMTの因果関係を明らかにしたい。例えば、透析導入前後のIMT変化について、Angle  $\alpha$ の影響を検討したい。症例対照研究も、Angle  $\alpha$ については、発症前のデータを利用して求めることができる。従って、Historical cohort解析として実施するので、因果関係についての解析も可能ではないかと考えている。

質問5) 血管構造におけるエコー画像所見について輝度の違いは、何を意味するのか。

(回答) 内皮細胞で覆われた内膜はコレステロールエステルなどの脂肪成分が多いので高輝度を示したと思われる。水分含量の多い組織は低輝度となることから、間質組織の存在が、中膜が低輝度を示した理由の一つとして考えられる。

質問6) IMTの厚さは、動脈硬化の代替指標とされているが、その本態は何か。

(回答) 粥腫である。血液組成や血流状況によって生じた応答性の血管炎症の結果であり、単球、平滑筋細胞、酸化LDLなどが構成成分として考えられる。

質問7) ICA-IMTの測定部位が、やや不適切ではないか。

(回答) 血液は拍動流であるため、分岐部に乱流が起こりやすい。測定した部位は、分岐部近傍であり、分岐血管の角度であるAngle  $\alpha$ の影響を評価できる部位と考えている。

質問8) なぜ乱流が生じると、IMTの厚さが厚くなると考えるのか。

(回答) 血管の断面形状が急に変わる血管部位では剥離や渦流・再付着といった乱流が起こる。乱流領域にはずり応力の変化、血小板の粘着、凝集が起こりやすく、引き続き、血管内皮障害が生じIMTが厚くなると考えられる。

質問9) Angle  $\alpha$ 測定の臨床的な意義は何か。IMT測定が容易であれば、Angle  $\alpha$ を測定する意味が低いように思う。

(回答) 一番大事な点は、予測因子になる可能性が有ることと考えている。縦断研究での因果関係の証明が必要であるが、Angle  $\alpha$ がIMT肥厚の原因であれば、IMT肥厚を予測する因子として、Angle  $\alpha$ を測定する意義は高いと考えられる。また、IMT測定よりも簡便な方法というメリットもある。

質問 1 0) この研究を発想した根拠は何か。

(回答) 臨床の経験で、CCA から分岐する ICA の角度が様々であり、脳血管障害発症との関連を疑った。分岐角度が違ふことで、脳への血流に影響がないのか疑問に思い、文献を調べたが、類似の研究がなされておらず、本研究の発想に至った。

質問 1 1) Angle  $\alpha$  は、IMT 厚にどの程度関与すると考えるのか。

(回答) IMT 厚に関与する因子として、LDL-C との比較から、Angle  $\alpha$  関与の程度は、LDL-C と同程度ではないかと考えている。

質問 1 2) Angle  $\alpha$  は、全身性の動脈硬化の指標としては適切ではないと考えるが、それで良いのか。

(回答) Angle  $\alpha$  はある程度限定された部位に影響をもたらすと考えられ、ご指摘のように全身性の動脈硬化指標とはならない可能性が高いと思われるが、さらに既知の全身性の動脈硬化指標との関連性について、検討したい。

質問 1 3) ICA-IMT 値が 0.5 mm 以上群が、Angle  $\alpha$  と IMT の相関が強いことをどのように考えるのか。

(回答) Angle  $\alpha$  の影響は、いったん IMT に影響を与えると加速度的にその影響が増す可能性を考えている。

質問 1 4) 喫煙で、CCA 直径が大きくなる理由は何か。

(回答) 血管の硬さに関係があると考えている。測定した CCA 直径は、収縮時の長さを測定しているのだから、血管が硬くなると、この測定値は大きくなる。喫煙によって、血管が硬くなった結果を反映していると考えられる。

質問 1 5) エコーでの測定は、最大角度を測定しているのか。

(回答) 基本的には、CCA と ICA の二本の血管が両方描出された画像を選び、測定しており、ほぼ最大角度ではないかと考えている。

質問 1 6) 一般に頸椎 C4 の位置あたりで CCA から ICA と ECA は分岐すると思われるが、分岐の位置によって、Angle  $\alpha$  の値は変わると考えるのか。

(回答) 経験的には、分岐の位置で Angle  $\alpha$  は変わるという印象を持っている。分岐位置が低い方が Angle  $\alpha$  は小さいと考えており、詳細な検討を行いたいと思う。

質問 1 7) 年齢が進むと CCA 直径が大きくなる。その理由は何か。

(回答) 喫煙との影響(質問 1 4) と関連するが、血管の硬さが関与しているのではと考えている。直径は血管が収縮したときに計測しているが、加齢により血管が硬くなり、値が大きくなったと思う。

質問 1 8) Angle  $\alpha$  に関して、左右差が生じる理由は何か。

(回答) 圧や血流速度の影響と考えられる。この結果からは、Angle  $\alpha$  の値に、後天的な要素が関与している可能性が示唆される。

質問 1 9) 結局、Angle  $\alpha$  と ICA-IMT の関連性があることは理解するが、因果関係はどうか。

(回答) 今回の研究は、横断的な研究なので、因果関係は不明である。ぜひ、縦断的な研究を試みて、因果関係を検証したいと考える。

質問 2 0) 対象者はどのような集団か。

(回答) 急性期の患者ではなく、肝臓疾患・消化器疾患・呼吸器疾患を有して通院している慢性期疾患罹患患者である。

質問 2 1) 放射線治療を受けているような患者は含まれていないか。

(回答) 肺がんなどで放射線治療を受けた患者はいたが、頸部に照射された患者は含まれていない。

質問 2 2) 非常に簡単な測定法でありこれまでに解析されていても不思議ではないが、過去に同様の研究はないのか。

(回答) 解剖学の論文として、蛇行やねじれの分類はあるが、臨床的な意義については、我々が調べる限りでは、類似研究はなかった。Sizer ら (Stroke, 2003) が、頸動脈の位置関係と IMT の関連性を示しているが、我々の研究とは異なっており、我々の解析した CCA と ICA の角度と IMT の関連性については、新規性の高い研究と考えている。

質問 2 3) Angle  $\alpha$  の値の大小は、臨床的には何をもちらすのか。

(回答) 局所血流への影響をもたらす可能性を考えている。追加実験として、CCA と ICA の RI (Resistance Index: 血管抵抗) との関連性を検討した。Angle  $\alpha$  は、CCA-RI との相関は低かったが、ICA-RI との相関は高いという予備的な結果を得た。学位論文の結果とあわせて、Angle  $\alpha$  は、限局した部位の血流状況に影響をもたらす値と考えている。

質問 2 4) 画像学的に、研究をどのように発展させるのか。

(回答) 最近、MRI 画像で、血流を測定することも可能となっている。Angle  $\alpha$  の値と乱流の関係について、MRI やカラードプラーを用いて、今後検討したいと考えている。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。