

氏名（本籍）	岩本 ^{いわもと} 高典 ^{たかのり} （大阪府）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲 第 721 号
学位授与日付	令和 5 年 3 月 9 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Predicting hemorrhagic transformation after large vessel occlusion stroke in the era of mechanical thrombectomy
審査委員	教授 花山 耕三 教授 石原 武士 教授 中村 丈洋

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

脳梗塞急性期治療の進歩は著しく、2005 年から tissue plasminogen activator 静注(IV-tPA)療法、2015 年以降機械的血栓回収療法が普及し、その有効性は高い。しかし、これらの再灌流療法は、出血性変化や脳浮腫を増大させる危険性があり、脳梗塞患者の予後に影響するため、その病態リスクを反映するバイオマーカーがあればその治療方針の選択に有用である。それらのバイオマーカーについては血栓回収療法普及以前のもの知られているが、申請者は血栓回収による再灌流療法の病態は、自然発生や IV-tPA 後に起こるものとは異なると考え、出血性梗塞および脳浮腫と関連するバイオマーカーを明らかにする目的で単施設における前向き観察研究を計画した。本研究では、発症 24 時間以内に入院した内頸動脈または中大脳動脈閉塞による 20 歳以上の急性期脳梗塞患者を対象とし、患者の同意を得たうえで血清サンプルを採取し、各血清バイオマーカーの濃度を測定した。さらに primary outcome を入院後 1 週間以内の出血性梗塞の出現、secondary outcome を入院後 72 時間以内の重症脳浮腫の出現、入院後 1 週間以内の神経症状急性増悪、入院後 3 か月の日常生活動作レベルとし、測定値との関係を検討した。なお、本研究は川崎医科大学、川崎医科大学附属病院の倫理委員会にて承認されている。解析可能であった 91 例全体では有意な関係は得られなかったが、血栓回収療法を施行された 54 例を抽出して検討すると claudin-5 濃度が出血性梗塞と関連、また有効な再灌流を得た 67 例では APP700 が脳浮腫と関連した。神経症状、日常生活動作とは有意な関係は認められなかった。申請者は、血栓回収療法はカテーテル操作による微小な物理的欠陥損傷が出血性変化に影響した可能性があると考え、再灌流障害の発生機序が異なっている可能性を勘案し、現在の診療状況に適したバイオマーカーセットを確立する必要があると結論している。本論文の内容は脳梗塞急性期の再灌流療法のリスクを測るうえで有意義であり「可」と判定した。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

最終試験にあたっては、研究の内容について論理的に説明がなされ、本研究の遂行において研究倫理の面からも問題ないことが確認された。発表に続いて審査委員から質疑が行われた。研究方法について、今回測定したバイオマーカーの測定者や測定誤差の問題についての質問に対しては、特定の補助員が担当しており

誤差はないものと考えているとの回答であった。また、神経症状の増悪を **outcome** のひとつとしたのはどのような機序を想定して計画したのかという質問に対しては、主に感染症等の合併症による増悪を想定していたということであった。研究結果ならびにその解釈については、今回測定されたバイオマーカーの脳梗塞発症後の変化について質問されたが、今回の採血のタイミングは血栓回収術前であり、経時的な検討ができていないこと、採血の時期についてもバラツキがあることより、今回有意であった **Claudin-5** と **APP770** の2つのマーカーの上昇のタイミングと主幹動脈閉塞のタイミングの時間的關係については明らかでないとの回答であった。さらに、脳浮腫発症例での **APP770** の上昇は、これまでの報告があまりないと思われるが **APP770** と浮腫の関係を裏付けるものとして何が考えられるか、脳浮腫との關係が明らかになっている酸化ストレスや炎症などとの關係はどうなのかという質問に対しては、**APP770** は血管内皮活性物質であり、それが溶解することで血管の透過性の亢進が起こり浮腫になると考えられるとの回答であった。最後に、本研究の結果を臨床応用できる可能性についての質問がなされたが、現時点ではこれらのバイオマーカーの測定値が出るまでに時間を要し、治療法の選択への参考にすることは難しいとの回答であった。申請者は、質問に対して真摯にかつ論理的に回答し、当該研究における高度な専門性と深い学識を有するものと認められた。以上をもって、最終試験の評価を「可」とした。