

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

橋本英伸より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 563 号

学位申請者 : はし 橋 もと 本 ひで 英 のぶ 伸

学位審査論文 : Prognostic value of lower-limb perfusion single photon emission computed tomography-computed tomography in patients with lower-limb atherosclerotic peripheral artery disease

(末梢動脈疾患患者における下肢血流 SPECT-CT による予後予測)

著 者 : Hidenobu Hashimoto, Yoshimitsu Fukushima, Shin-ichiro Kumita, Masaaki Miyamoto, Gen Takagi, Junichi Yamazaki, Takanori Ikeda

公 表 誌 : Japanese Journal of Radiology DOI:10.1007/s11604-016-0602-y

論文内容の要旨 :

【目的】 閉塞性動脈硬化症は高齢者に多く、軽症例も含めると全世界で2億人に認められると報告されている。特に重症下肢虚血患者は40%に診断されてから6ヶ月以内に下肢切断となり、25%は1年以内に死亡すると報告され、非常に予後が悪いとされている。原因として冠動脈疾患や脳血管疾患を多く合併することが挙げられており、死亡の原因のほとんどは心血管イベントが占めている。したがって、早期に診断、正確な重症度判定し、治療導入することで予後改善が期待できる。閉塞性動脈硬化症における非侵襲的検査として超音波検査、CTによる血管造影検査、MRIによる検査等があるが、いずれも中枢側の血管評価は可能だが、末梢側や微小循環の評価は困難である。これらの検査とは違い下肢血流シンチグラフィは下肢血流や虚血を評価可能といわれている。しかしながら、閉塞性動脈硬化症に対して以前より下肢血流シンチグラフィを用いた下肢血流評価が試みられているが、いずれも planar 像を用いているため下肢筋と骨などの他の組織との分離が不良であり、下肢筋の血流を過小評価している可能性がある。近年の SPECT/CT 一体機の普及により、CT 像を参照することで下肢筋に限定した血流評価が可能となった。我々は閉塞性動脈硬化症例に対して下肢血流 SPECT/CT を施行し、下肢筋における単位体積あたりの血流指標を算出し、予後の関連を検討した。

【方法】 本研究は後ろ向き研究であり、対象は2010年1月から2015年1月までに臨床症状、トレッドミル検査、ankle-brachial index、血管造影検査より閉塞性動脈硬化症を疑われ^{99m}Tc-tetrofosminを用いた下肢血流SPECT-CTが施行された連続68例が登録された。バージャー病、膠原病、蜂窩織炎、骨髄炎、うっ血性皮膚炎は除外している。さらに追跡不可能だった症例を除き、最終的に38例が登録された（男性29例、女性9例、年齢70±12歳）。安静時に^{99m}Tc-tetrofosmin740MBqを静注後、15分後に下肢血流SPECTと同部のCT（Symbia T2; Siemens Healthcare Japan, Tokyo, Japan）の撮像を施行した。下肢血流量の指標として、下肢骨格筋に関心領域（3-D volumes of interest ; VOI）を設定し、下肢骨格筋における単位体積あたりのカウント（counts/cm³）とbackground（大腿骨遠位端骨髄）の単位体積あたりのカウント（counts/cm³）との比（Lower-limb-muscles-to-blood ratio ; LMBR）を算出した。その値からROC解析を用いてcut-offを算出、High LMBR群とLow LMBR群に分類し、1年間の経過観察を行った。エンドポイントは死亡、下肢切断、心血管イベント、脳血管イベントとした。LMBRの低下およびその他の臨床パラメータとイベント発生に関連を検討した。

【結果】 全症例におけるLMBRは6.69（5.27-10.57）。High LMBR群26例、Low LMBRは12例で、LMBRはHigh LMBR群では9.17（6.67-11.37）、Low LMBR群では4.21（3.90-5.21）であった。イベント件数とLMBRの値からROC解析にてカットオフ値は5.35、またAUCは0.92だった。1年間の経過観察期間中、38例中8例（21%）でイベントを発症し、下肢切断が3例、急性心筋梗塞が1例、脳梗塞が1例、死亡が3例（心不全が2例、原因不明が1例）だった。Kaplan-Meier解析を行い累積イベント発症率はLow LMBR群で7例（58%）、High LMBR群で1例（4%）とLow LMBR群で有意に高率であった（ $p < 0.001$ ）。さらに、Cox比例ハザード法による多変量解析においてもLow LMBRが独立した予後規定因子であった（hazard ratio: 15.033, 95% CI: 1.785- 126.584, $p = 0.013$ ）。

【考察】 SPECT/CTは従来法であるSPECTのみの検査と比較し、CTによる解剖学的な情報を元に下肢筋肉に限定した集積の解析を可能とするため、診断能や治療効果評価能が優れていると考えられた。下肢血流指標であるFontaine分類における従来法であるMBRとLMBRの比較においてLMBRの方がより正確に重症度を区別可能と考えられた。また、血管造影検査による重症度評価であるTASC分類とLMBRの比較においてTASC分類は過大評価する傾向があり、これは側副血行や微小循環を反映していないためと考えられた。ABIとLMBRの予後予測能の比較においても本研究ではABIに有意差を認めず、上肢血管硬化や側副血行を反映しないことが考えられた。

【結論】 下肢血流SPECT/CTにおける下肢骨格筋血流量の半定量的指標であるLMBRを考案し、閉塞性動脈硬化症例に対し下肢血流評価を行った。LMBRは閉塞性動脈硬化症例において1年間の予後と密接な関係があり、Low LMBR例ではイベント発生率が高く予後不良と考えられた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 563 号	氏 名	橋 本 英 伸
学位審査担当者	主 査	諸 井 雅 男
	副 査	東 丸 貴 信
	副 査	中 村 正 人
	副 査	寺 原 敦 朗
	副 査	杉 山 篤

学位審査論文の審査結果の要旨 :

下肢の閉塞性動脈硬化症、特に重症下肢虚血は冠動脈疾患や脳血管疾患を合併することが多く、予後不良とされている。閉塞性動脈硬化症に対する非侵襲的検査として、超音波検査、CT による血管造影検査、MRI による検査があるが、いずれも血管狭窄度評価にとどまる。下肢血流シンチグラフィは側副血行などの微小循環を含めた下肢血流の評価が可能と考えられるが、従来の planar 像では下肢骨格筋と骨などの他の組織と分離が困難であった。近年の SPECT/CT 装置では、CT 像を参照することで下肢骨格筋に限定した血流評価が可能となった。そこで本研究では、閉塞性動脈硬化症例において下肢血流 SPECT/CT による下肢血流指標を算出し、これと予後との関連を検討した。対象は 2010 年 1 月から 2015 年 1 月までに閉塞性動脈硬化症が疑われ、^{99m}Tc-tetrofosmin を用いた下肢血流 SPECT/CT が施行された 38 例である（男性 29 例、女性 9 例、年齢 70 歳）。安静時に ^{99m}Tc-tetrofosmin 740MBq を静注後、15 分後に下肢血流 SPECT と同部の CT 撮像を施行した。下肢血流量の指標として、下肢骨格筋に関心領域を設定し、下肢骨格筋における単位体積あたりのカウントと background（大腿骨遠位端骨髄）の単位体積あたりのカウントとの比（Lower-limb-muscles-to-blood ratio ; LMBR）を算出した。1 年間で 38 例中 8 例（21%）にイベント（死亡、下肢切断、脳・心血管イベント）が発症した。ROC 解析によるイベント発生子測のための LMBR のカットオフ値は 5.35 であり、これをもって High LMBR 群と Low LMBR 群の 2 群に分類した。累積イベント発症率は Low LMBR 群で 7 例（58%）、High LMBR 群で 1 例（4%）と Low LMBR 群で有意に高率であった。さらに、Cox 比例ハザード法による多変量解析においても Low LMBR が独立した予後規定因子であった。

平成 29 年 1 月 23 日に開催された学位審査会において、申請者による研究要旨の発表後に活発な質疑応答がなされた。CT による下肢骨格筋の ROI 設定方法、background の設定方法とその意義、TASC 分類や Fontaine 分類と LMBR との関係、閉塞性動脈硬化病変存在下における LMBR と側副血行との関係、薬物負荷による LMBR への影響、他の血流評価方法との関係についてなどの質問が主査および副査からなされた。申請者はそれら 1 つ 1 つに丁寧にかつ誠実に対応し、適切かつ理論的に回答することができた。

以上より、SPECT/CT による LMBR という新しい指標により下肢骨格筋血流評価を試み、この指標が死亡、下肢切断、脳・心血管イベントと関係することを示した本研究は、循環器内科学分野における有益な知見であると評価され、学位論文として適当であるとの結論に達した。