



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Clinicopathological assessment of plaque instability in human carotid atherosclerosis [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	小西, 崇夫
Description	配架番号 : 2454
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13440号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74262
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Takao_Konishi_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 小西 崇夫

	主査	准教授	中村 幸志
審査担当者	副査	教授	松居 喜郎
	副査	教授	安斉 俊久
	副査	教授	西浦 博

学 位 論 文 題 名

Clinicopathological assessment of plaque instability in human carotid atherosclerosis

（ヒト頸動脈における粥状動脈硬化不安定性の臨床病理学的検証）

虚血性脳卒中は、虚血性心疾患とは発症機序に類似性があると考えられ、いくつかの頸動脈の病理学的所見との関連が示唆されている。申請者は、そのような病理学的所見を包括的に捉え、虚血性脳卒中の診断能を高める病理学的所見のスコア化の提唱を考えた。そこで、北海道内の三医療機関で頸動脈に70%以上の狭窄を有して同内膜剥離術を受けた30歳以上の患者82名の切除標本の病理学的所見を調べた。標本は、hematoxylin-eosin と elastica-Masson で染色され、また、免疫組織化学的手法として CD31、CD34、PDGFR β に対する内皮特異抗体が使われた。そして、有症候性（虚血性脳卒中・一過性脳虚血発作）患者67名と無症候性患者15人の間で種々の頸動脈の病理学的所見が比較された。注目した病理学的所見のうち、プラーク破裂、線維性皮膜肥厚（最小値）、線維性皮膜微小石灰化、プラーク内微小血管形成は相互に独立して有症候、すなわち頸動脈プラークの不安定性と関連することを見出した。最も関連が強かった線維性皮膜肥厚のみ（受信者操作特性解析による area under the curve [AUC] 0.78）と比べると、前記4所見を包括的に見たスコアは、有症候（虚血性脳卒中・一過性脳虚血発作）を診断する能力を高めることを明らかにした（AUC 0.92）。

審査にあたり、副査の松居喜郎教授から、本研究は重症狭窄を有する者のみを対象者としていくることについて質問があり、申請者は、まず、頸動脈の重症狭窄を有する患者のみを研究対象としていること、また、狭窄を有する者のうち、不安定なプラークを有する症例でも脳虚血症状を呈していない症例は、本研究では無症候性群に含まれている可能性があることは研究の限界であることを説明した。本研究は、これらの限界を内包しつつも、重症狭窄を呈した患者群で、虚血性イベントにつながる可能性のある病理学的特徴を明らかにしたと説明した。また、松居教授から、スコア化での各所見への点数付与（重み付け）について質問があり、申請者は、その点数付与は確立された方法ではないものの、いくつかの先行研究では使われていて、それなりの妥当性はあることを説明した。

副査の安斉俊久教授から、石灰化に関連する病理学的所見について質問があり、申請者は、先行研究での病理学的な石灰化の分類を参照し、微小石灰化、断片状、シート状、結節状石灰化について有症候群と無症候群との間で有意差が認められたのは、微小石灰化のみであったことを説明した。また、安斉教授から、脳の画像所見、サイトカインなどのデータを追加収集できる場合の本研究の発展性について質問があり、申請者は、本研究では、術前のプラーク画像診断が施設によって異なり、炎症性マーカーも予め決められたものは測定されていなかったもので盛り込めなかったが、追加収集できる場合は、より高度に病態を解明できるような研究になると説明し、今後検討したいと申し添えた。

副査の西浦博教授から、頸動脈の狭窄の程度の比較について質問があり、申請者は、本研究は重症狭窄を有する者のみを対象にしているためか、頸動脈の狭窄の程度は有症候と無症候の間に違いがなかったことを説明した。また、西浦教授から、不安定プラークの存在を予測する臨床所見などの探索を目的とする研究の可能性について質問があり、申請者は、本研究で明らかになった不安定プラークの病理学的特徴を詳細に描出できるように、イメージング技術を発展させることで、症状を起こすような不安定プラークの存在を予測できる可能性があることを説明した。

主査の中村幸志准教授から、単変量解析では関連ありと同定されたものの、多変量解析では関連なしとなった所見の病理学理論との整合性について質問があり、申請者は、マクロファージなどの炎症細胞浸潤の所見は時間の経過とともに少なくなる一方、プラーク内新生血管などは時間が経過しても不安定プラークの特徴として認められやすいという病理学理論と整合性があることを説明した。また、中村准教授から、本研究結果の臨床への応用について質問があり、本研究で明らかになった不安定プラークの病理学的特徴、すなわち微細構造を描出できるように、MRI、CT、エコーなどの画像診断法の解像度、空間分解能を向上させることで、発症につながる不安定プラークを予測することができる可能性を説明した。

この論文は、虚血性脳卒中発症に関与する頸動脈プラークの病理学的所見を包括的に捉え、その不安定性の機序を解明する一助となりうるものである。また、臨床面では、画像診断の発展に寄与する可能性も期待できる。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。