

氏 名	北田 悠一郎
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 871 号
学位授与年月日	令和 6 年 12 月 23 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	スタンフォード A 型急性大動脈解離発症前の近位下行大動脈径の予測法に関する研究
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教 授 岡 徳 彦 (委 員) 教 授 坂 倉 建 一 准教授 船 山 大

論文内容の要旨

1 研究目的

スタンフォード A 型急性大動脈解離は大動脈内膜に突然内膜裂孔(エントリー)が生じ偽腔が形成される予後不良な疾患である。発症後の死亡率が高いため緊急手術を要し、上行大動脈置換術や弓部大動脈置換術を行う。術後の残存する偽腔は予後不良因子であり術後の下行大動脈の偽腔縮小(リモデリング)は遠隔期の下行大動脈拡大抑制に重要である。

近年、下行大動脈の良好なリモデリングを得るためにスタンフォード A 型急性大動脈解離に対してオープンステントグラフトと呼ばれる代用血管を近位下行大動脈へ挿入する術式が増加している。オープンステントグラフトを使用する場合、過大な径(オーバーサイズ)により stent-induced new entry (SINE) と呼ばれる新たなエントリーの形成という重篤な合併症リスクが増大し、過小な径(アンダーサイズ)はリモデリング不良の原因となる。そのため、オープンステントグラフトを使用する際の径選択は合併症の回避及び良好なリモデリングのために重要である。

合併症を回避し良好なリモデリングを得るための最適なオープンステントグラフト径は真腔が過不足なく広がり、大動脈に過度なストレスがかからない径であり、大動脈解離発症前の大動脈径はその条件を満たす径と考えられる。しかし、大動脈解離発症後、偽腔の存在により真腔は縮小し、大動脈径は拡大するため大動脈解離発症前の大動脈径を大動脈解離発症後に予測することは難しい。これまでに報告されている大動脈解離発症前の大動脈径予測式はスタンフォード B 型大動脈解離を含む患者群から導出されており、スタンフォード A 型大動脈解離における近位下行大動脈の大動脈解離発症前大動脈径の予測には誤差が大きい可能性があった。

また、スタンフォード A 型大動脈解離ではエントリーが上行・弓部・下行大動脈のいずれかに存在するケースが多いが、大動脈解離発症後の真腔縮小や大動脈拡大の程度はエントリーからの血液流入による偽腔内圧の影響を受けるため、エントリーの位置により大動脈解離による大動脈拡大率が変動し、大動脈解離発症前の大動脈径予測に影響することが予想され、エントリーの位置は予測式の精度を検討する上で考慮すべき重要な因子と考えられる。

本研究は、スタンフォード A 型急性大動脈解離発症後の大動脈径から大動脈解離発症前の近位下行大動脈径を推定するための新規予測式を導き出すこと、導き出した新規予測式の精度を既存の予測式の精度と比較すること、エントリーの位置による新規予測式の精度を検証することを目

的とする。

2 研究方法

スタンフォードA型大動脈解離を発症した1642例のうち、5年以内に胸部 computed tomography (CT) 画像検査の施行歴がある患者63例を対象とした。研究参加4施設のうち2施設にて対象となった39例を予測式導出群、別の2施設で対象となった24例を予測式検証群とした。大動脈形態の計測部位は左総頸動脈と左鎖骨下動脈の間(zone 2 中枢端)から5cm、10cm、15cm 遠位の近位下行大動脈3点とした。まず、予測式導出群において大動脈解離発症前の大動脈径及び大動脈解離発症後の大動脈径を近位下行大動脈の3点で測定し、近位下行大動脈の解離による大動脈拡大率を算出し、拡大率をもとに新規予測式を導いた。

先行研究にて報告されている2つの大動脈解離発症前の大動脈径予測式{予測式(山内)：(大動脈解離発症後大動脈周長+大動脈解離発症後真腔長)/ 2π 、予測式(Rylski)：(大動脈解離発症後大動脈径)/1.23}と新規予測式を用いて、3点における大動脈解離発症前の大動脈径推定値を算出し、大動脈解離発症前の大動脈径実測値との誤差を比較した。

その後、予測式検証群にて予測式導出群と同様に大動脈解離発症前大動脈径推定値と大動脈解離発症前大動脈径実測値の誤差を計算し、予測式の精度を比較した。さらに、対象患者63例をエントリーの部位により、上行大動脈エントリー群と非上行大動脈エントリー群に分類し、各群における予測式の精度を同様の方法で検証した。

3 研究成果

近位下行大動脈の解離後大動脈拡大率の平均は112.7%であった。大動脈拡大率から予測式(新規) —大動脈解離発症後大動脈径/1.13—を導いた。

予測式導出群における予測式(新規)の精度は推定誤差2.0mm以内である割合が5cm:82.1%、10cm:87.2%、15cm:94.9%であった。予測式(新規)は予測式(Rylski)と比較して、推定誤差が2.0mm以内である割合がzone 2 中枢端からの距離によらず有意に多かった。予測式(山内)と予測式(新規)の間にはいずれの部位においても統計学的有意差は認めなかった。

予測式検証群における予測式(新規)の精度は推定誤差2.0mm以内である割合が5cm:58.3%、10cm:87.5%、15cm:83.3%であった。予測式(新規)は予測式(Rylski)と比較して誤差が2.0mm以内である割合はzone 2 中枢端から10cm及び15cm 遠位において有意に多かった。予測式検証群においても予測式(山内)と予測式(新規)の間にはいずれの部位においても統計学的有意差は認めなかった。

上行大動脈エントリー群での予測式(新規)の予測精度は推定誤差2.0mm以内である割合が5cm:71.1%、10cm:92.1%、15cm:92.1%、非上行大動脈エントリー群は5cm:76.0%、10cm:80.0%、15cm:88.0%であった。上行大動脈エントリー群では近位下行大動脈のいずれの部位においても予測式(新規)は予測式(Rylski)と比較して推定大動脈径と大動脈径実測値との誤差が2.0mm以内である割合が近位下行大動脈いずれの部位においても有意に多かった。非上行大動脈エントリー群においてはzone 2 中枢端から10cm及び15cm 遠位において予測式(新規)は予測式(Rylski)と比較して推定誤差が2.0mm以内である割合が有意に多かった。エントリーの部位別の比較においても予測式(新規)と予測式(山内)の間に統計学的有意差は認めなかった。

4 考察

本研究では大動脈解離発症前後の近位下行大動脈径から算出した拡大率をもとに、新規予測式を導き出した。本研究より導いた新規予測式は Rylski らの報告した予測式よりも高い精度でスタンフォード A 型大動脈解離における近位下行大動脈の大動脈解離発症前大動脈径を予測できることが示された。また、山内らの報告した予測式と新規予測式の精度は同等であったが、山内らの予測式は大動脈解離発症後の CT 画像において大動脈周長及び真腔周長を計測する必要があり、新規予測式と比較して推定に必要な計測は煩雑であり、新規予測式は大動脈径の計測のみで算出できることからより簡便に予測できると考えられる。

エントリーからの距離により偽腔内圧に違いが生じるため、エントリーからの距離が大動脈解離発症前の大動脈径の推定精度に影響を及ぼす可能性があるが、本研究結果からはエントリーの存在は特に zone 2 中枢端から 10cm 及び 15cm 遠位において新規予測式の精度に大きく影響しなかった。エントリーから距離がある下行大動脈において大動脈拡大率はエントリーの影響を受けないため、予測式の精度はエントリーの影響を受けにくい可能性が示唆される。

本研究結果で導出した新規予測式は、実臨床におけるオープンステントグラフトの径選択の際の大動脈解離発症前の大動脈径の推定に用いるだけでなく、オープンステントグラフトのオーバーサイズやアンダーサイズを判断する基準として応用することができるため、オープンステントグラフト径に起因する SINE の発症機序やオープンステントグラフト使用後の下行大動脈リモデリングに関する研究の推進に寄与することが期待される。

5 結論

スタンフォード A 型大動脈解離発症後の近位下行大動脈の大動脈径拡大率から導いた大動脈解離発症前の大動脈径予測式は、既存の大動脈解離発症前の下行大動脈径予測式よりも簡便かつ正確に近位下行大動脈の大動脈解離発症前大動脈径を推定できることが示された。さらに、本研究にて導出した新規予測式は zone 2 中枢端から 5cm 遠位よりも 10cm 及び 15cm 遠位の方がより正確に大動脈解離発症前大動脈径を推定できることが示された。

論文審査の結果の要旨

本研究ではスタンフォード A 型急性大動脈解離発症後の大動脈径から発症前の大動脈径を推定することを目的としている。スタンフォード A 型急性大動脈解離に対してはオープンステントグラフトを用いた人工血管置換術が行われており、その際のステントグラフトサイズの選択を誤ると致命的な術後合併症である **stent induced new entry (SINE)** の発症リスクを上げるとされており、適切なサイズ選択が求められる。適切なサイズとは大動脈解離発症前の大動脈径とされていることから、本研究により解離発症前大動脈径の簡便な推定法が明らかになることで致命的な合併症である **SINE** を抑制する効果が期待でき、学問的意義が十分ある研究であると評価した。これまでの研究では主にスタンフォード B 型大動脈解離での大動脈径予測法が報告されているが、A

型に限定した研究はなく、その点で新規性、独創性についても評価に値すると思われる。論文の内容については概ね問題なく、各審査員からも問題点などの指摘はなかったが、図の引用についての指摘がいくつかあり、その結果、図1、4の削除、図2の引用雑誌の発行年度の訂正を指示した。その上で、学問的意義、独創性、新規性など踏まえた総合評価の上で学位論文として適当であると評価し、委員全員一致で合格とした。

試問の結果の要旨

申請者より、本論文の内容についてプレゼンテーションが行われた。内容は論文に即したものであり、正確かつ理解しやすいものであった。続いて各審査員から質疑応答があった。

- ・ 船山委員からの質問とその応答

オープンステントグラフトが使用される頻度

- ・ 年間 200-300 例と推定される

SINE の発症率

- ・ SINE の発症率は 5-10%、高いものでは 25%

Marfan 症候群など患者背景の違いによる解離発症後大動脈径拡大率の違い

- ・ 患者背景による拡大率についても検証を行ったが有意な差を認めなかった

リモデリングのメカニズム

・ リモデリングのメカニズムについて偽腔の血栓化、その吸収が要因であることサイトカインの関与については今まで解明されていない

本研究を受けての今後の展望について

- ・ 本研究の結果を受け、拡大率のばらつきを念頭においた適切なグラフト選択を行う

- ・ 坂倉委員からの質問とその応答

山内らの報告では大動脈径ではなく周長を用いているが、本研究では周径を用いている理由及び山内らが周長を用いた背景について

・ 先行研究が周長を用いた解離発症前大動脈径推定を行っているものが多く、おそらく山内らもそれに倣う形で周長を用いたのであろう。本研究では先行研究との差を明確にするためにも周長ではなく周径を用いた

- ・ 岡からの質問

拡大率の外れ値について、その予測因子はなかったかどうか

- ・ 外れ値についての予測因子は見つけることができなかった。

解離前に CT を撮像していた主な理由

・ 発症前の CT は心臓手術術前検査などが撮像理由であり、患者選択のバイアスになっていないと考えている。

ステントグラフトの挿入長について

- ・ステントグラフトは 10cm を使う頻度が高く推定値にばらつきのないエリアにグラフトが収まっている

各質問に対して真摯に丁寧かつ明確に応答しており、本研究に関する分野における理解度、知識量などに問題点はなく試問についても委員全員一致で合格とした。