

氏名	相澤 啓
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 733号
学位授与年月日	平成 29年 6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	A型急性大動脈解離に対する治療戦略の研究
論文審査委員	(委員長) 教授 山口 敦 司 (委員) 教授 間 藤 卓 准教授 五十嵐 孝

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

A型急性大動脈解離の自然予後は極めて不良であり、救命のため緊急手術の適応となる。A型急性大動脈に対する手術は上行置換術、弓部置換術に大別されるが、一般的に弓部置換術の方が、侵襲が大きく手術リスクが高いとされている。A型急性大動脈解離の症例は出血や、心タンポナーデ、真腔閉塞による臓器虚血の合併などで全身状態が不良の症例も多い。このためA型急性大動脈解離の治療目的は救命であると考え、手術戦略としてエントリーが上行置換認められる症例、または上行弓部大動脈にエントリーが認められないⅢb逆行性解離に対しては侵襲の少ない上行置換のみにとどめ、弓部大動脈にエントリーが認められる症例にのみ弓部置換を行うべきであるという報告が多く見られる。しかし、上行置換術のみでは弓部大動脈以下に偽腔開存が残存する可能性が高いため遠隔期に開存した偽腔が拡大し再手術や破裂などの危険性が指摘されている。このため上行置換のみでは遠隔期の再手術率も高く、遠隔生存率も不良であるという報告もある。これに対してA型急性大動脈解離に対しては積極的に弓部置換行うことは周術期の死亡リスクにならず遠隔期の再手術、破裂を減少させることができると言う報告も見られるが、積極的な弓部置換術は周術期の死亡率を上昇させる危険性があり、遠隔期の再手術率や遠隔生存率は上行置換の症例と変わらないという報告も見られる。このようにA型急性大動脈解離に対する手術戦略は議論の余地があり、またどのような症例が遠隔期に再手術になるか不透明な点もある。今回我々は当施設で緊急手術を行ったA型急性大動脈解離の症例の手術成績、遠隔期再手術症例の検討を行い、周術期成績、遠隔生存、遠隔期再手術の観点から至適治療戦略についての研究を行った。

### 2 研究方法

2004年から2014年の間に自治医科大学付属病院で手術を行った267例のA型急性大動脈解離の症例を対象とした。上行置換を225例（上行置換群）に行い弓部置換を42例（弓部置換群）に行った。手術成績、遠隔再手術の有無、遠隔予後の比較を行った。

### 3 研究成果

【手術成績】弓部置換群は手術時間  $490 \pm 128$  分、体外循環時間  $292 \pm 72$  分、循環停止時間  $68.7 \pm 20.9$  分、と上行置換群の手術時間  $366 \pm 107$  分、体外循環時間  $202 \pm 67$  分、循環停止時間  $39.7$

±11.5分と比較して有意に長い結果であった ( $p<0.01$ )。また弓部置換群は術中最低食道温は  $19.6 \pm 2.7^\circ\text{C}$  と上行置換群の  $20.6 \pm 2.6^\circ\text{C}$  に対して有意に低く ( $p=0.034$ )、輸血量も上行置換群  $2075 \pm 1469\text{ml}$  に対して弓部置換群  $2750 \pm 1802\text{ml}$  ( $p<0.01$ ) と有意差をもって弓部置換群の方で輸血量が多かった。全症例の死亡率は  $5.2\%$  (14/267例) であった。上行置換群では  $4.4\%$  (10/225例) で弓部置換群は死亡率  $9.5\%$  と有意差は認めないものの ( $p=0.25$ ) 弓部置換の方が死亡率は高い結果であった。

【遠隔生存】 在院死亡を含めた上行置換群の遠隔生存率は5年で  $80.9 \pm 3.0\%$ 、10年で  $66.5 \pm 6.3\%$  であった。弓部置換群の遠隔生存率は5年で  $84.9 \pm 5.7\%$ 、10年で  $75.7 \pm 8.0\%$  であった。ログランクテストでの両群間の遠隔生存率には有意差を認めなかった ( $p=0.868$ )。コックス比例ハザードモデルで検討した結果、80歳以上の高齢 ( $p=0.001$ 、ハザード比  $3.792$ 、95%信頼区間  $1.724 - 8.341$ )、術後合併症の発症 ( $p=0.001$ 、ハザード比  $2.569$ 、95%信頼区間  $1.260 - 5.236$ ) が遠隔期の死亡と強い関連を認めた。

【遠隔再手術】 生存退院した症例 253例 (追跡率  $97.6\%$ ) を対象とした。遠隔期の末梢大動脈に対する手術は 21例に行われた。遠隔期の再手術回避率は上行置換群では5年で  $89.9 \pm 2.4\%$ 、10年で  $84.7 \pm 4.5\%$  で弓部置換群の遠隔期再手術回避率は5年で  $92.0 \pm 5.5\%$ 、10年で  $92.0 \pm 5.5\%$  であり、両群間に有意差は認められなかった ( $p=0.388$ )。コックス比例ハザードモデルで検討した結果、大動脈弁閉鎖不全症3度以上の症例 ( $p=0.018$ 、ハザード比  $2.931$ 、95%信頼区間  $0.789 - 7.131$ )、末梢大動脈径  $45\text{mm}$  以上 ( $p<0.01$ 、ハザード比  $7.268$ 、95%信頼区間  $2.611 - 20.123$ ) が遠隔期の再手術と強い相関を認めた。

#### 4 考察

弓部置換群は上行置換群と比較し、体外循環時間、手術時間、循環停止時間が有意に長く、術中の最低食道温も低く、輸血量も多いことから弓部置換術の方が侵襲大きいものと考えられた。このため積極的な弓部置換術の施行は手術成績の悪化の可能性があると考えられた。当施設では救命を最優先する治療戦略によって良好な手術成績を得ることができた。また比較的容易である上行置換術をマニュアル化して複数の医師が施行できるようにしている当院の方針は複数の医師が成績の安定した手術を常に供給できる体制を構築することができるため、患者側のメリットも大きいと考えられた。

遠隔期生存率については上行置群と弓部置換群に有意差は認められなかった。遠隔期死亡に関与する因子としては合併症を発症した症例が挙げられた。周術期にできるだけ合併症を起こさないよう救命最優先の手術を行うべきであると考えられた。遠隔期の再手術は 21例であった。上行置換群と弓部置換群では遠隔期の再手術施行率には有意差は認められず、遠隔期に再手術を行うことは遠隔生存の悪化には関与しなかった。当院の症例からは弓部置換の上行置換に対する優位性は指摘できなかった。救命を最優先する当院の方針は周術期の手術成績、遠隔期の生存率、再手術回避率とも良好であり、治療方針として妥当なものであると考えられた。

#### 5 結論

当院の A 型急性大動脈解離に対する治療方針は妥当なものであり、短期成績、遠隔期成績とも

に良好であると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

本学位論文では、自然予後の極めて不良な A 型急性大動脈解離に対し、施設としての一貫した緊急手術の戦略で望み、その結果、多くの症例をもとにその早期・遠隔期治療成績を解析し得た論文である。

本研究では、急性大動脈解離のエントリー切除を第一に考えた手術を行ったところ、本邦の他施設からの報告よりも良好な早期成績を残した。さらに、上行置換群・弓部置換群の遠隔成績を比較では、5 年・10 年生存率および大血管関連合併症における有意な差がなく、この事はいずれの治療群においても急性期の手術方針が妥当であったことを支持する解析結果であった。

そして急性大動脈解離の手術成績を今後さらに向上させるためには、施設として治療方針をパターン化し、ある程度のマニュアルに沿った形をとることが有効ではないかと結論づけた。

注目すべきは、本論文で報告されている急性大動脈解離の治療成績が、本邦の平均水準を上回る良好な成績であり、その考察として施設としてのストラテジーがはっきりしていることが述べられており、さらには急性大動脈解離の早期成績のみならず、97%以上の患者追跡を行い 5 年・10 年の遠隔成績を十分に吟味していることは、症例数も多く説得力があり十分に学問的意義があると考えられる。

大きな問題は無いが、以下の問題点に対していくつかの改訂を指摘された。

- ① 学位論文の中で、いくつかの誤字を指摘された。末梢大動脈径は一般的でなく、末梢側大動脈径という単語に統一すること
- ② 方法の中で、比較対象および比較項目が明記されていないため、これを記載すること。
- ③ 結果の中で、手術侵襲にかかわる出血量・輸血量（率）・術中最低体温・術後心機能の記載など、可能なものを追加すること。
- ④ 考察において、従来との報告と比べて当施設における手術成績が良好であることを、具体的に他施設からの報告を提示し、学位論文の中に明記すること。
- ⑤ 考察において、弓部置換術を短時間に行う手段として、オープンステントというオプションがあることを詳記し、今後のさらなる治療成績向上に努めることを学位論文の中に追記すること。

本論文の目的は、急性大動脈解離における良好な治療成績を提示し、施設としての戦略を簡潔に述べており、学位論文としての合格に達する水準にあるものと判断する。

## 試問の結果の要旨

諮問におけるプレゼンテーションとして、まず A 型急性大動脈解離が極めて短期予後の不良な疾患であること、ほかの様々な施設から手術治療成績が報告されているが、いまだ統一された治療方針というものが確立されていないこと、良好な成績を得るために長年にわたって多くの施設が苦勞されてきたことを分かりやすくレビューした。

次いで、主要論文にまとめられた緊急手術に対する戦略と対比しつつ、自院での治療方針を明らかにし、上行置換、弓部置換群の早期・遠隔期治療成績を解析したところ、いずれの術式に於いても良好な結果が得られていることを述べた。最後に、今後の課題として、オープンステントなどの新しいテクノロジーを導入して、更なる展開を模索していることを述べてプレゼンテーションは終了した。

### 審査員の質疑の具体的な内容（抜粋）

- ① 統計的解析は適切かつ十分にされているか？統計解析を行う上で、患者数などの条件は適当なのか？上行置換群・弓部置換群の患者選択は、治療方針を決める時点ですでに選択バイアスが加わっており、特に手術治療早期成績を検討するうえで有効と言えるのか？

**応答** 2群の標本数差があるものの解析は専門家に相談をしたうえで行っており、学術論文にも採択されており問題はない。結果的に両群ともに手術成績が良好なので、早期成績に有意差が検出されなかったが、患者数が多くなれば有意差検定の結果が変わってくる可能性はある。

- ② 上行置換・弓部置換術の患者選択の具体的な方法は？

**応答** 具体的には、エントリー切除を目的とした上行大動脈の置換術が基本。弓部大動脈に解離が認められてもエントリー切除に無関係であれば放置する。

- ③ 有意差はないものの、大動脈関連イベントが上行置換群で若干多いが、今後の治療方針に何か変更を加えようとしたら？

**応答** 弓部置換術+オープンステントというオプションが、低侵襲でありかつ遠隔成績も良好にするといわれている。今後エビデンスの蓄積があれば、今後の治療戦略に加わる可能性もある。

審査員の質問に対して、いずれも明瞭な説明がなされていた。

重篤で短期成績の不良な本疾患に対し、施設としての統一したストラテジーを持って対峙し、良好な手術成績を得た理由に関する考察が明瞭に述べられ、さらには新しいテクノロジーを導入し駆使してゆくことなどが今後の課題としてきちんと述べられており、諮問として合格の水準にあるものと考えられる。