

氏名	いたがき 翔 板垣 翔
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第 777 号
学位授与年月日	令和 元年 8 月 22 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 型急性大動脈解離における発症早期 D ダイマー値と解剖学的形態及び周術期・遠隔期予後との相関に関する研究
論文審査委員	(委員長) 教授 藤 田 英 雄 (委員) 教授 大 森 司 准教授 相 澤 啓

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緊急手術加療を必要とする自然予後不良の救急疾患であるが、多くの手術術式の検討解析による手術成績の改善にも関わらず、依然としてその周術期及び遠隔期成績は十分なものではない。早期診断・治療介入及び予後不良因子に対する病態解析・介入が大きな課題とされている。D ダイマーは血液凝固・線溶系において安定化フィブリンがプラスミンによって分解された血栓分解産物であり、その臨床的意義に関しては凝固線溶系亢進疾患の診断マーカー等に使用されてきた。最近では急性大動脈解離をはじめとする急性大動脈疾患での動態も注目されている。しかしながら、病態背景との関連性や予後との相関については十分明確になっていない。本研究では緊急手術加療を行ったスタンフォード A 型急性大動脈解離症例において、発症早期 D ダイマー値と解剖学的形態及び周術期・遠隔期予後との相関についての解析・検討を行った。

2 研究方法

2009 年 11 月から 2016 年 10 月の期間に自治医科大学さいたま医療センターにおいて手術加療を行ったスタンフォード A 型急性大動脈解離患者 321 例の内、発症後 24 時間以内に病院受診し初診時 D ダイマー測定を行った 262 例（男性 143 名、女性 119 名、平均年齢 64.5 歳）を研究対象とした。造影 CT 所見をもとに大動脈解離進展範囲及び偽腔形態により各 4 グループへの割り付けを行い、解剖学的形態と D ダイマー値との相関につき解析した。さらに、対象群における統計学的四分位 8.3 $\mu\text{g/mL}$ をカットオフ値として、対象を D ダイマー高値群及び低値群の 2 群に割り付け、両群間の患者背景、周術期背景、周術期成績（在院死亡率、合併症発生率）及び遠隔期成績（生存率、大動脈イベント回避率）を比較した。

3 研究成果

D ダイマー値の全平均値は $68.2 \pm 108.5 \mu\text{g/mL}$ であり、中央値は $26.7 (8.3-85.9) \mu\text{g/mL}$ 、ピー

クは 1-5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。3例(1.1%)において D ダイマー値が測定基準以下(<1 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、陰性であり、スタンフォード A 型急性大動脈解離診断における D ダイマー陽性の診断感度は 98.9% (259/262)であった。また発症早期 D ダイマー値は解離進展範囲及び偽腔形態の双方に強く相関しているという結果であった。すなわち、大動脈解離の進展範囲が広範囲であるほど D ダイマーは偽腔形態に関わらず高値であり、また偽腔形態分類の中で大動脈解離進展範囲に関わらず、部分開存型では D ダイマーが最も高値、完全閉塞型及び ULP 型では他の群と比較して有意に低値であった。さらに、発症早期 D ダイマー高値は、遠隔期予後との関連性は認められなかったものの、術前血小板低値及び手術時間増加、術中出血量増加、術中輸血使用量増加との相関を認め、在院死亡の独立した予後不良因子であった。

4 考察

本研究は D ダイマー値の時間経過における動態を背景にふまえ発症から 24 時間以内という病態初期の解析に限定しており、その対象群は統計学的に極めて均一背景であると考ええる。解剖学的形態との相関について、急性大動脈解離における D ダイマーの形成は解離した大動脈偽腔において起こると考えられ、解離進展範囲拡大に伴い D ダイマー上昇との相関を認めている。偽腔開存型の場合これらの形成された D ダイマーが全身循環に流入することで血清値の上昇を認める可能性が示唆される。また、他の偽腔形態と比較して部分開存型では血栓形成傾向が惹起される傾向にあり、これに伴い血栓線溶系の亢進も引き起こされると考えられる。D ダイマー高値群での有意な在院死亡率上昇の結果について、解離進展範囲の関係から D ダイマー高値群の患者背景には臓器虚血症例が多く含まれた点が挙げられる。これに加えて、高値群では人工心肺時間や術中最低温度に差がないにも関わらず、有意な手術時間の延長、輸血使用量の増加が認められた。これは D ダイマー高値群での術前血小板数の低下が手術中の凝固機能不全と関連した結果と考える。D ダイマー値との有意な相関を認めた周術期成績と異なり、遠隔期成績については 2 群間での有意差を認めなかった。本研究では術前偽腔形態に注目し部分閉塞型が最も高い D ダイマー値を示したが、これらの偽腔形態は手術介入前後によって変化する。このため、遠隔期予後予測因子としての発症早期 D ダイマーの有用性については、術後 D ダイマー値及び偽腔形態解析などの項目が必要と考える。本研究の制約について、単施設・後ろ向き研究である点、D ダイマーのモノクロナール抗体が複数存在しそれぞれが異なる検査感度及び特異度を示す点、D ダイマー測定法の標準化がされていないための研究バイアスの可能性、等が挙げられる。

5 結論

スタンフォード A 型急性大動脈解離症例における発症早期 D ダイマー値は大動脈解離進展範囲及び偽腔形態の双方に強く相関することが示された。大動脈解離進展範囲と独立して、D ダイマー値は偽腔部分閉塞型で高く、偽腔完全閉型もしくは ULP 型において低い値を示した。D ダイマー高値は術前血小板数の低下と関連し、手術時間の延長及び輸血使用量の増加を背景に在院死亡率の上昇の要因となったと考えられる。本報告は発症早期 D ダイマー高値と手術リスクとの関連性を明示した報告であり、これらの病態理解は急性大動脈解離診療において、より迅速且つ正確な診断と周術期管理の向上に必ず寄与するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

スタンフォード A 型急性大動脈解離は自然予後不良の救急疾患であるが、治療成績向上のためには早期診断が特に重要であり、病態に基づく診断技術の確立と予後不良因子に対応した治療戦略の構築が今後の課題である。本研究では、緊急手術加療を行ったスタンフォード A 型急性大動脈解離症例を対象として、発症早期の D ダイマー値を大動脈解離の進展範囲と偽腔形態から解析するとともに、発症早期の D ダイマー濃度と周術期・遠隔期予後との関連性も検証しその病態予測に対する有用性を明らかにした。

2009 年 11 月から 2016 年 10 月の期間に自治医科大学さいたま医療センターにおいて手術加療を行ったスタンフォード A 型急性大動脈解離症例のうち、発症後 24 時間以内に病院を受診し初診時 D ダイマー値測定を行った 262 例(平均年齢 64.5 歳)を研究対象としカットオフ値 8.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ にて、対象を D ダイマー高値群及び低値群の 2 群に割り付け、両群間の患者背景及び周術期背景、周術期成績（在院死亡率、合併症発生率）及び遠隔期成績（生存率、大動脈イベント回避率）を比較した。その結果、大動脈解離の進展範囲が広範囲であるほど D ダイマーは偽腔形態に関わらず高値でありまた、部分開存型で D ダイマー値が最も高値であり、完全閉塞型及び ULP 型では他の群と比較して有意に低値であった。さらに、発症早期の D ダイマーの上昇は、遠隔期予後との関連性は認められなかったものの、術前血小板数の減少、及び手術時間増加、術中出血量増加、術中輸血使用量増加との相関を認め、在院死亡の独立した予後不良因子であった。急性大動脈解離における D ダイマー値の診断感度は 98.9% であり、また発症早期 D ダイマー値が解離進展範囲及び偽腔形態の双方に強く関連していた。

本研究結果は、発症早期の術前 D ダイマー濃度と急性大動脈解離の解剖学的形態との関連性を示し、D ダイマーの上昇が早期治療成績に及ぼす影響を明らかにしたものである。これらの病態理解は、急性大動脈解離診療において、より迅速且つ正確な診断と周術期成績の向上に大きく寄与するものと考えられ、臨床医学への寄与（インパクト）および独創性・新規性の高い論文と考えられ、既に *Journal of American Heart Association (JAHA)* 誌に既に採択され公表されている (Itagaki R, et al. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jul9;7(14). pii: e009144 doi: 10.1161/JAHA.118.009144)。

審査委員による論文審査が行われ、質疑応答が行われた。その回答に基づく小改訂がなされ、論文の内容は臨床医学への貢献度（インパクト）、独創性、新規性の点で大学院修了に相応しい水準を達成しているものと審査委員一致で認め、最終的に合格の判定とした。

試問の結果の要旨

板垣氏より研究内容が呈示された。

緊急手術加療を行ったスタンフォード A 型急性大動脈解離症例を対象として、発症早期の D ダイマー値を大動脈解離の進展範囲と偽腔形態から解析するとともに、発症早期の D ダイマー濃度と周術期・遠隔期予後との関連性も検証しその病態予測に対する有用性を明らかにした研究であ

る。

2009年11月から2016年10月の期間に手術加療を行ったスタンフォードA型急性大動脈解離症例のうち、発症後24時間以内に病院を受診し初診時Dダイマー値測定を行った262例（平均年齢64.5歳）を研究対象としカットオフ値8.3 µg/mLにて、対象をDダイマー高値群及び低値群の2群に割り付け、両群間の患者背景及び周術期背景、周術期成績（在院死亡率、合併症発生率）及び遠隔期成績（生存率、大動脈イベント回避率）を比較した。その結果、急性大動脈解離におけるDダイマー値の診断感度は98.9%であり、また発症早期Dダイマー値が解離進展範囲及び偽腔形態の双方に強く相関していた。

審査委員による質疑が行われた。

相澤啓委員より

(1) Dダイマーにより実際の臨床上でプラスになる意義は何か。

大森司委員より

(2) 偽陰性症例について、Dダイマーによる大動脈解離診断として陽性に至らなかった理由について、もう少し具体的にどうか。

(3) Dダイマー測定方法について、欧米ではELISA法が主流であるのに対して本邦では免疫比濁法であり、検査感度・閾値に差があることについてどうか。

(4) 在院死亡予測の多変量解析項目について、変数としてどの項目を解析しているか。また相互に影響を与える項目がある中で、真に独立した予測因子と言えるか。

藤田英雄委員長より

(5) 対象期間7年間の間、さいたま医療センターでDダイマー測定検査方法（測定キットや検査感度）は変わっていないのか。研究方法としての均一性は問題ないか。

(6) DICスコア等ほかの凝固線溶系項目の変化や影響について解析を行っているか。

(7) 今回は発症24時間以内のinclusion criteriaということだが、対象群の中での発症からの時間経過にばらつきはあるか。解析はしているか。

(8) CRPとのDダイマーとの相関などについて解析は行っているか。

その結果、板垣氏より論文の内容を推敲の上、大きなデータ分析を必要とすること無く小改訂の方針となり、以下の回答が提出された。

(1) 診断能力としてCTを超えるとは考えておらず、国内ではCTの普及率・施行率が高く診断医としてもCTを行う閾値は低い環境である反面、欧米では診療システムの違いもあり、その手前の判断としてDダイマーの有用性はあると考えられ、診断補助としての役割は大きいと考える。また国内の環境を考えてもDダイマーが高い症例において出血量、輸血量が多くなる可能性を考えて手術に臨むことができるという点は非常に有用であり、準備輸血量を多くする、輸血介入タイミングを早めに行うなど、臨床成績改善効果の可能性は大きいと考えている。

(2) 本研究では3例(1.1%)の陰性症例を認めるため、スタンフォードA型急性大動脈解離診断におけるDダイマー陽性の診断感度は98.9% (259/262) という結果であったが、過去の報告を踏まえると妥当な数値であると考え。内訳として、3症例中1例は解離進展範囲が横隔膜上

下行大動脈に限局し偽腔は完全閉塞型であり複数の D ダイマー低下因子を含んでいたことによる可能性が考えられる。また、症例 2 では発症から来院まで 23 時間が経過していたため D ダイマー値が時間経過によりピークアウトをした可能性が挙げられる。症例 1 については若年である以外の D ダイマー低下因子は認めなかったが、免疫比濁法による診断感度の限界とも考えられる。

- (3) D ダイマー測定方法の不統一は本研究の limitation の一つと考える。ELISA 法と比較して免疫比濁法の測定閾値は高く (ELISA $0.5 \mu\text{g/ml}$ 、免疫比濁法 $1 \mu\text{g/ml}$) それに伴い必然的に診断感度が相対的に低下するため、前述のような偽陰性症例に関する限界でもありと考えている。
- (4) 在院死亡予測の多変量解析項目については、年齢、性別、マルファン症候群、大動脈二尖弁、肥満 (BMI>30)、喫煙、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、人工透析、心臓手術の既往、冠動脈疾患の既往、脳血管障害の既往、重症大動脈弁閉鎖不全、術前ショック (収縮期血圧<80 mmHg)、臓器虚血 (脳、冠動脈、腹部臓器、下肢)、エントリー部位、上行または胸部下行大動脈までの解離範囲、偽腔形態 (完全閉塞型、ULP 型、部分血栓閉塞型、完全開存型) であった。また、主要論文では自治医科大学 情報センターの三重野牧子准教授にも共著者として統計学的手法につき監査いただき、変数項目の選択や解析手法につき適切であることを確認を行っている。
- (5) 検査科部門とも確認しているが検査キット等の変更はなく、研究方法として均一化できていると考えている。
- (6) DIC スコアの評価・解析は行っていないが、血小板低値を認める D ダイマー高値群でも平均血小板数 12 万であり、DIC スコアに加算されないことを考えると大動脈解離術前で DIC 基準にまでは至っていない可能性が高い。ただし人工心肺や出血等の手術因子が加わることでより周術期 DIC に進行する症例を認める可能性はあると考える。その他の凝固線溶系因子であるフィブリノゲン/FDP 等の解析は行っていないが、追加研究デザインとして INR>1.2 を基準に大動脈解離に伴う凝固障害について現在解析中である。
- (7) 発症から来院時 D ダイマー測定までの時間についてさらに詳細な解析は行っていない。実症例では自覚症状発現のタイミングが時間単位では明確でないことも多く、評価が困難である背景も詳細な解析を行っていない理由の一つである。
- (8) 本研究では行っていない。CRP と大動脈解離との関連性についてはいくつかの先行研究報告があり、D ダイマーとの相関などは今後の課題となる。

本研究結果は、発症早期の術前 D ダイマー濃度と急性大動脈解離の解剖学的形態との関連性を示し、D ダイマーの上昇が早期治療成績に及ぼす影響を明らかにしたものである。以上の質疑と回答に基づく小改訂がなされ、論文の内容は臨床医学への貢献度 (インパクト)、独創性、新規性の点で大学院修了に相応しい水準を達成しているものと審査委員一致で認め、最終的に合格の判定とした。