

氏名（本籍） おおかわ まさかず
大川 将和 (長野県)

学位の種類 博士（医学）

報告番号 甲第 1483 号

学位授与の日付 平成 26 年 3 月 25 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）

学位論文題目

Long-term morbidity and mortality of carotid endarterectomy in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis

(慢性維持透析患者に対する頸動脈内膜剥離術の長期予後)

| | | | |
|------------|------|----|-------|
| 論文審査委員（主査） | 福岡大学 | 教授 | 井上 亨 |
| （副査） | 福岡大学 | 教授 | 風川 清 |
| | 福岡大学 | 教授 | 斉藤 喬雄 |
| | 福岡大学 | 教授 | 笹富 佳江 |

内容の要旨

本論文の要旨は以下の通りである。

【背景】透析患者に対する頸動脈内膜剥離術（Carotid Endarterectomy;CEA）の周術期合併症および長期予後について検討した。

【方法】2002年4月から2012年6月までの間で九州医療センターおよび福岡大学病院でCEAを施行した全ての患者の中で、手術時に維持透析を受けていた患者を対象とした。予後良好群はmRS<3とした。5年生存率はKaplan-Meier法を用いて計算した。

【結果】2002年4月から2012年6月までの592病変のCEAのうち、手術時に維持透析を受けていた患者は12人15病変（2.5%）であった。うち3人が女性であった。平均年齢は66.9歳。平均狭窄率は79.3±9.1%。透析となった原因は8人が糖尿病性腎症、4人が慢性糸球体腎炎であった。平均フォローアップ期間は56.1±38.8か月であった。

周術期の脳梗塞、および死亡はなかった。経頭蓋エコーで1例に過灌流を認めたが、プロポフォールで数日鎮静し新たな神経症状の出現はなかった。1例に高カリウム血症を認めたが、透析を緊急で行い改善を認めた。

フォローアップ中に2例に脳梗塞が発生した。治療した病変に関連した脳梗塞はなかった。1例は術後23か月で同側の脳梗塞を発症したが、頸動脈に再狭窄は認めず、新たに出現した中大脳動脈狭窄症を原因とする脳梗塞と考えられた。もう1例は対側の脳梗塞であった。CEA後再狭窄は1例に認めたが無症候性であり、頸動脈ステント留置術を行った。その他の病変は経過中、開存を確認した。5年生存率は全症例、症候性、無症候性でそれぞれ58.3%、40.0%、71.4%であった。死亡は2例で脳卒中関連死はなかった。12人中8例が予後良好であった。

【考察】本論文は透析患者に対するCEAの長期成績を報告した初めての論文である。透析患者に対するCEAについて症候性と無症候性とは意義が異なると思われる。

症候性病変、特に一過性脳虚血発作で発症した場合、90日以内の再発率が20.1%で早期再発の可能性が高いことが知られている。症候性の場合、この早期再発を予防するために外科治療が推奨されている。また高度腎不全症例においてCEAの周術期合併症が、通常の症例と比較して多いという報告もあるが、本研究では周術期に神経学的後遺症を残したものや死亡に至った症例はなく、非透析患者と同程度の安全性でCEAが施行可能であった。

無症候性病変は自然予後が症候性よりも良い、つまり脳梗塞を起こす可能性が低いいため、血行再建術の適応は慎重にならざるを得ない。また透析患者は日本における5年生存率は59.7%と報告されている。その他の原因による死亡を考慮すると予想される生存期間が短縮するために、CEAによる脳梗塞予防効果は減少してしまう可能性がある。しかし一方で透析患者は脳梗塞の発症率が非透析患者よりも高い。また、透析患者の脳梗塞は、透析中から透析後30分以内に多いとされており、透析による体内水分量の減少や血圧の低下による血行力学的機序が推定されている。その為、透析患者で血行力学的脆弱性のある頸動脈高度狭窄を治療することは脳梗塞予防に有用であると考えられる。本研究ではフォローアップ中に頸動脈狭窄症に関連した脳梗塞の発症はなく、また無症候性患者群の5年生存率は71.4%と全透析患者の平均5年生存率よりも高かった。故に無症候性であっても高度狭

窄に対しては CEA が予後を改善させる可能性があると思われた。

【結論】 維持透析患者に対する CEA の適応および効果は未だ議論の余地はあるが、安全かつ効果的に行うことが可能であると思われた。長期的にも予後を改善する可能性があり、維持透析患者に対する CEA は有用な治療手段であると思われた。

審査の結果の要旨

高齢化及び糖尿病患者の増加によって透析患者数は年々増加の一途であり、社会的問題となっている。透析患者において、脳血管障害は主要な死因の一つであり、非透析患者と比較して頻度も高い。また脳梗塞を発症した場合、予後も悪いことが報告され、予防が重要であると思われる。それにも関わらず脳卒中予防を目的とした頸動脈内膜剥離術（Carotid Endarterectomy;CEA）で透析患者を対象とした報告は少なく、特に長期予後に関する報告は検索しえた範囲ではなかった。本論文は透析患者に対する CEA の長期予後に関する最初の報告であった。

1. 斬新さ

透析患者を対象とした頸動脈内膜剥離術の報告はほとんどない。特に長期予後を含めた報告は我々が検索した範囲ではなく本論文が、最初の報告であると思われる。

2. 重要性

CEA は頸動脈狭窄症に対して確立された治療の一つであるが、透析患者を含め手術の高危険群に対する方針で一定した見解はない。透析患者で頸動脈病変はしばしば認められるため、CEA を安全に行い得るかということは治療方針を決定する上で重要である。本研究は周術期合併症だけでなく、長期予後についても調査がされており、今後頸動脈高度狭窄を有する透析患者の治療方針の決定のための一助となるとと思われる。

3. 研究方法の正確性

本研究の対象はすべて九州医療センターおよび福岡大学病院の CEA 患者 592 例中の検討であり、十分に蓄積された臨床データを用いている。臨床データについては、両院のカルテから客観性のあるデータのみを使用した。また、治療後フォローアップ期間の少ない症例はあるものの全例でフォローアップがなされており正確性を担保していると考えられる。

4. 表現の明確さ

目的、方法、結果については明確かつ詳細に表現されている。本研究は結果の考察に当たっては統計学的手法を用いて生存率を評価しており、明確な結果であると思われた。

5. 主な質疑応答

Q: 術後の内科的治療という点で、頸動脈ステント（CAS）と比較してどうであるか？たとえば抗血小板薬の使用に関して。

A: 抗血小板薬は CEA については周術期、術後は 1 剤とし、CAS は 2 剤を数か月継続する。透析患者では、脳出血の頻度が非透析患者と比較して著しく高いために、そういった点では 1 剤が良い CEA の方が良いと思われる。

Q: 透析患者の頸動脈病変は、他の動脈硬化性疾患の患者と違いはあるか？手術を行う上で違いはあるか？

A: 画像評価などを行う上では石灰化が高度なことが特徴の一つであろうと思われる。病理学的には中膜を含んだメンケブルグ型石灰化が有名である。手術を行う際に、通常は中膜を温存するが、石灰化が内膜中膜を含むと中膜が温存できず、血管壁が薄くなりやすい。薄くなれば縫合時に血管壁が裂ける危険性や、縫合後に出血を起こす危険性が出てくる。検討した症例ではそのような例はなかった。副査よりコメント；最近透析患者については脂質の性格が違うのではないかとと言われることがある。透析患者では LDL と HDL が共に低下していることが多く、LDL よりむしろ VLDL, TG, Lp(a) などが関連している可能性があると言われている。その為今後、透析患者の脂質管理には別の指標や、スタチン以外の治療法が有用となっていく可能性があるため、プラークの性状を検討したら面白いと思う。

Q: 手術適応に症候性は 70%、無症候性は 60%とあるがどうしてか？症候性の方が狭窄率が低くても手術適応になるように思われるが、逆なのか？

A: 頸動脈狭窄症の Evidence として NASCET、ACAS といった study がありそれをもとにしている。非透析患者では症候性で NASCET 法による狭窄率 50-70%の例では、手術合併症が 3%以下の場合に CEA の適応になるとされている。しかし透析患者は全身合併症があり、手術を積極的に勧めるエビデンスもないことから、その狭窄率では内科的治療を優先させた。

Q: 腹部大動脈の石灰化は腸骨動脈分岐部に多く、乱流などが起こりやすいためと言われているが頸動脈はどうか？

A: 頸動脈プラークは内頸動脈が総頸動脈から分岐してから 2 cm 程度の範囲に起こることが多い。その部位にプラークが出来やすい理由として、発生学的に、内頸動脈分岐部後壁は冠動脈と原基が近いとの説があり、元々動脈硬化が起きやすい可能性がある。また分岐部では大動脈と同じように、血流が変化する場所であるため、その血行力学的な血管壁へのストレスが動脈硬化の進展に影響している可能性があると思われる。透析患者において、プラークの範囲や部位が非透析患者と異なるということとはなかった。

Q: modified Rankin Scale とは何か？

A: 脳卒中の予後を判定するときに用いられる尺度で、神経症状の有無と日常生活の自立度によって点数がつけられる。点数が少ないほど、病状が軽度であり、0 が全く症状のない状態、6 が死亡である。

その他いくつか質問やコメントがあったが、発表者はいずれについても的確に応答した。

以上、内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確性および質疑応答の結果を踏まえ、審査員全員での討議の結果、本論文は、学位論文に値すると評価された。