

氏名・(本籍)	桐生 健太郎 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 1061 号
学位授与の日付	令和 4 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Risk factors for spinal cord ischemia in frozen elephant trunk–induced upper spinal cord ischemia in patients with combination of degenerative arch aneurysms and peripheral artery diseases: a possible mechanism (末梢動脈病変を合併する真性弓部大動脈瘤に対する frozen elephant trunk を用いた弓部置換術後の脊髄虚血のリスク因子と機序)
論文審査委員	(主査) 渡邊 博之 教授 (副査) 清水 宏明 教授 橋本 学 教授

学位論文内容要旨

論文題目

Risk factors for spinal cord ischemia in frozen elephant trunk-induced upper spinal cord ischemia in patients with combination of degenerative arch aneurysms and peripheral artery diseases: a possible mechanism (末梢動脈病変を合併する真性弓部大動脈瘤に対する frozen elephant trunk を用いた弓部置換術後の脊髄虚血のリスク因子と機序)

申請者氏名 桐生 健太郎

研究目的

真性胸部大動脈瘤は動脈硬化性病変である。動脈硬化病変の一種として下肢末梢動脈硬化症 (PAD)、いわゆる下肢閉塞性動脈硬化症も存在し、下肢血流は内腸骨動脈からの側副血行路の発達によって還流される。

アダムキュービッツ動脈をはじめとする文節動脈 (肋間動脈や腰動脈) は前脊髄動脈を介し、脊髄を灌流しており、その閉塞は脊髄虚血を生じうる。胸部下行大動脈領域の手術としての人工血管置換術と胸部大動脈ステントグラフト内挿術 (TEVAR) は、術中文節動脈閉塞による術後脊髄虚血・対麻痺を発症する可能性がある。脊髄灌流は水平方向の文節動脈血流の他、上下方向に鎖骨下動脈・内腸骨動脈からも血流を受けているという“Collateral network concept”が Griep らによって提唱されており、その動態は複雑である。

胸部大動脈手術において Kato らが提唱した Frozen elephant trunk (FET) を使用した弓部置換術 (TARFET) が昨今広まっている。FET を用いた術式では高位の文節動脈が閉塞するために術後脊髄虚血のリスクがある。

我々は真性弓部大動脈瘤において、TARFET を行った場合の術後脊髄虚血と、それに関連する因子として PAD に着目し検討した。

研究方法

当院で 2014 年 10 月から 2020 年 3 月までに真性弓部大動脈瘤に対し、TARFET を行った 27 名を対象とした (男性 20 名、平均年齢 69.8±7.7 歳)。

術後脊髄虚血による対麻痺を発症した 2 例を SCI 群、その他 25 例を no-SCI とし、術前の身体状況、既往、ABI、周術期データ、術後 ICU における各パラメータなどを比較した (Table 1)。

また Hosaka らが提唱した動脈硬化病変定量化指数である“Shagginess score”を CT データから解析ソフト (Vincent®) を用いて測定した。同様に両側鎖骨下動脈・内腸骨動脈の石灰化をスコアリングし、末梢動脈硬化の度合いを比較した。

3 DCT データを用いて、内腸骨動脈の側副血行路の分岐本数 (Figure 1) と開存文節動脈の本数 (Th8-L5) をそれぞれ比較した。

解析ソフトとして“EZR”を用いた。SCI 群が 2 例と少数であったため、数値の比較のみとし、有意差の検定は行っていない。

研究成績

術後対麻痺発症率は 7.4% (2 例) であった。SCI 群 2 例の脊髄虚血はそれぞれ C3-Th2, Th1-Th5 と高位に存在した (Figure 2)。双方で FET の末梢留置部位はそれぞれ Th8, Th7 であった (Table 2)。

SCI 群は no-SCI 群よりも高齢であった (Table 1)。その他 Shagginess score や鎖骨下動脈・内腸骨動脈の石灰化スコアを含めた術前の項目には明らかな差は認めなかった。術中所要時間、術後 72 時間までのヘモグロビン値、混合静脈血酸素飽和度、心係数、平均動脈圧の最低値においても明らかな差は認めなかった。

PAD の診断として ABI を採用した。術前に ABI を測定した SCI 群 2 例、no-SCI 群 12 例で比較した。左右で低値を示した方の値で比較すると SCI 群で低値を認めた (0.64, 0.71、no-SCI 群の平均 1.09±0.07)。内腸骨動脈の側副血行路数を比較すると SCI 群で発達していた (66 本、66 本、no-SCI 群の平均 30.7±7.5 本)。文節動脈の開存数は差を認めなかった。

結論

PAD 患者では下肢血流を確保するために側副血行路が発達する。Gao らのマウスでの実験では外腸骨動脈の結紮により、隣接する内腸骨動脈からの側副血行路の発達が確認されている。

“Collateral network concept”からは内腸骨動脈も上下方向に脊髄を灌流する重要な血流源である。Etz らはマウスで文節動脈を結紮処理した実験において脊髄灌流圧が保たれるのは、水平方向の血流のみではなく、上下方向の鎖骨下動脈・内腸骨動脈からの血流源があるために成立していると報告した。また、同実験では段階的に胸部・腰部の文節動脈を結紮した方が、上下方向の側副血行路の発達を促し、脊髄灌流圧は担保されると報告している。

通常胸部大動脈領域の術後脊髄虚血は Th8-L2 を中心に生じることが多いが、今回の SCI 群は比較的高位での脊髄虚血であった (Figure 2)。

これらの知見と我々の経験から、①PAD を有する患者の内腸骨動脈は脊髄灌流と下肢血流の双方を担っている②その条件で TARFET を行った場合に内腸骨動脈の血流が一部下肢に盗られているために上部脊髄虚血に陥りうる、という可能性が示唆された。胸部下行大動脈領域において、術後脊髄虚血の予防的術前脊髄液ドレナージがあげられるが、侵襲的な介入であり症例毎に検討を要する。PAD を有する真性弓部大動脈瘤患者において TARFET を行う場合には通常よりも術後脊髄虚血に伴う対麻痺の発症率が高い可能性を考慮し、術前の脊髄液ドレナージを積極的に行うなどの周術期戦略が必要になる可能性がある。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主査：渡邊 博之

申請者：桐生 健太郎

論文題名：Risk factors for spinal cord ischemia in frozen elephant trunk-induced upper spinal cord ischemia in patients with combination of degenerative arch aneurysms and peripheral artery diseases: a possible mechanism

(末梢動脈病変を合併する新生弓部大動脈瘤に対する frozen elephant trunk を用いた弓部置換術後の脊髄虚血のリスク因子と機序)

要旨

著者の研究は論文内容要旨に示すように、frozen elephant trunk を用いた弓部大動脈置換術後の重篤な合併症である脊髄虚血のリスクファクターを 27 例の自験例で検討したものである。弓部大動脈瘤は、大型血管の動脈硬化病変の一つであるため、しばしば閉塞性動脈硬化症などの末梢血管疾患を合併する。その際、骨盤内の内腸骨動脈などが下肢への側副血行路として働く。申請者は frozen elephant trunk を用いた弓部大動脈置換術後の脊髄虚血と術前の造影 CT から得られた aortic shagginess score、鎖骨下動脈と内腸骨動脈の石灰化スコア、内腸骨動脈の分枝の数などの関連性を検討した。その結果、下肢への側副血行路の発達に frozen elephant trunk を用いた弓部大動脈置換術後の上胸髄障害と関連することをはじめて示した。

本研究の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下のとおりである。

1) 斬新さ

脊髄の血流支配が水平方向の文節動脈だけでなく上下方向に鎖骨下動脈や内腸骨動脈からも血流を受け、側副血行のネットワークができていることに着目し、閉塞性動脈硬化によっておこる内腸骨動脈のスチール(盗血)現象が脊髄虚血に関与することに気づき、内腸骨動脈の分枝数に着目して検討したことに斬新さを認める。

2) 重要性

弓部大動脈置換術後の脊髄虚血合併症は、頻度は少ないが、いったん起こると重篤であり、患者の術後 QOL を著しく障害する。近年の超高齢社会をむかえ今後さらに

弓部大動脈瘤と下肢閉塞性動脈硬化症の合併する患者は増加することが予想され、可能な限りその合併症を回避あるいはその危険性を予知する手段の開発が求められている。本研究では、その危険因子として術前の造影 CT から得られる下肢への側副血行路の発達をリスクファクターとして同定し、今後高リスク患者の同定に有用な情報を供給した点で重要である。現代の健康寿命延伸が求められている中で、術前にこのようにリスクを予知できることは臨床上重要である。

3) 実験方法の正確性

本研究では、約 7 年間の同一施設内のデータを検討したことにより、術者間あるいは施設間での成績の差異の与える影響は極力抑えることができ、正確性を担保できたと考えられる。また側副血行路のカウントも誤差が生じないように工夫し行っていること、分枝数だけでなく血圧脈波のデータも取得し、結論の裏付けも取っている点が評価できる。また、全ての結果には統計学的検討が加えられており、実験方法は客観的で正確性がある。

脊髄虚血合併症をきたした症例数が 2 名と少なかったため、統計値として有意差を出せなかった項目もあるが、その点に関しても論文中 limitation として述べている点で、信頼できる。

4) 表現の明瞭さ

これまでの問題点の解決、すなわち弓部大動脈置換術後の脊髄虚血の術前リスクファクターの同定をするための研究目的、方法、得られた結果、考察を簡潔、明瞭に記載していると考ええる。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。