

Cyclosporin A 療法を開始したところ、不完全完全寛解 I 型となった。糸球体病変の出現前の状態にある FSGS と minimal change nephrotic syndrome (MCNS) の組織学的相違点として、FSGS では糸球体経が MCNS と比較して大きく、通常 MCNS では認めることの少ない尿細管間質障害が病初期より出現することが知られているが、この 2 症例では、初発時の単位面積あたりの糸球体数は正常であったが、糸球体経は同年齢と比較して腫大しており、その後の腎生検組織では、尿細管間質病変の進行とともに糸球体腫大が進展し、また糸球体数の減少を認めるとともに FSGS 病変の出現が観察された。CGH 法にて chromosome 3q.26.1-3q.26.2 部のコピー数の著明な減少が認められ、PCR の結果、同部位に存在する *ECT2* の欠失と尿細管上皮における *ECT2* 蛋白の欠損を認めた。両名ともに腎機能低下が進行している。

【考察】

これらの症例では、*ECT2* の null-function genotype を示していたことから、胎生期より、尿細管の発生や機能維持に必要な *ECT2* の欠落により、不全な尿細管が形成され、出生後、感染症などを契機として尿細管間質障害が進行し、その結果、腎内血液循環に異常をきたし、糸球体数の減少、残存糸球体の過剰濾過による FSGS 病変が出現したものと思われる。Tight junction には、*ECT2* を含めた多数の分子が関与しているため、*ECT2* の単独欠損があっても、尿細管の構造や機能は、出生後のある時期までは保持されるが、次第に尿細管構築が破壊されるにしがた、2 次的糸球体硬化が進展し、糸球体数の減少とともに末期腎不全に至ったことが推察される。また、*ECT2* 欠失という免疫機序を介さない発症機序のため、両者ともにステロイド薬に対し不応性であったと推察された。この研究により、尿細管間質障害を 1 次的病変とし、2 次的に FSGS の発症に関与する新たな関連遺伝子を同定しえた。

【結語】

*ECT2* の null-functioning genotype は、尿細管上皮の tight junction 機能に異常を引き起こし、尿細管間質病変を生じせしめることにより腎内血液動態の異常を起こし、2 次的の糸球体 FSGS 病変形成に関与する。

氏名	金田 幸三
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医第 1126 号
学位授与の日付	平成 25 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	A 型急性大動脈解離に対する術式選択：手術侵襲と術後合併症から見た術式選択の妥当性
論文審査委員 (主査)	教授 佐賀 俊彦
(副主査)	教授 光富 徹哉
(副主査)	教授 宮崎 俊一

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

われわれは Stanford A 型急性大動脈解離 (DAA) に対し上行大動脈置換 (Ascending Aortic Replacement : AAR) を行うか上行弓部大動脈置換 (Total Arch Aortic Replacement : TAR) を行うかを Entry の位置により決定しており手術は積極的な Entry 切除を第一目的としている。しかし実際には high risk 症例などに対して AAR のみを施行し Entry 切除を完遂せずに手術を終える例も存在する。TAR を行うことは手術侵襲を増長させるのか、TAR を必要とする例に AAR で手術を終了した例を含む AAR 症例群では遠隔成績に問題を生じるのかを検討することにより、DAA に対する術式選択が妥当か否かを検討した。

#### 【対象、方法】

2000 年 1 月から 2009 年 12 月までの 10 年間に DAA (177 例) に対し AAR を行った 69 例 (AAR 群)、TAR を行った 108 例 (TAR 群)。術前に破裂等により心肺蘇生を要した例、脳合併症存在例、透折や補助循環を要した例は除外した。手術は中等度低体温下に中枢側吻合を先行して行い AAR は片側脳分離、TAR は両側脳分離体外循環下に open distal 法にて末梢側吻合を行った。両群間で 1. 手術、体外循環関連時間 2. 血液生化学検査 3. 術後合併症 4. 遠隔期生存率、大動脈解離関連 event 回避率の比較を行った。

#### 【結果】

手術死亡は AAR : 2.9%、TAR : 7.4% で有意差を認めず。1. 手術、体外循環関連時間 : TAR 群では体外循環時間、心停止時間、下半身循環停止時間が有意に長かった。2. 血液生化学検査 : 術後の組織障害を示すパラメータとしての血清 CPK の術前後の変化率が有意に高値であった (22.4 : 56.0)。3. 術後合併症 : 脳合併症 (0.0% : 6.5%) と術後遅発性心タンポナーデの頻度が TAR 群で有意に高値であった (5.8% : 22.2%)。4. 遠隔期生存率、大動脈解離関連 event 回避率 : 術後 10 年の累積生存率、大動脈解離関連 event 回避率は両群間で有意差は認めなかったが、再手術を行った 4 例は、術前状態の問題や合併手術のため Entry 切除を行わず AAR を行った例であった。

#### 【考察】

DAA に対する手術術式は Entry の位置や、解離の範囲により AAR にとどめるか TAR を行うかを選択することが一般的である。AAR のみで Entry の完全切除が行われていない場合は遺残解離の拡大により遠隔期に再手術を余儀なくされる割合が高く、可能な限り Entry の完全切除を目指し必要であれば TAR を積極的に行うことが推奨される。手術成績は患者の術前状態により左右され、術前状態が重篤でない例では安定した成績が見込まれ、救命のみでなく遠隔期についても考慮し確実に Entry 切除すべきである。だが実際には術前状態の不安定な high risk 症例が存在し、こうした例では救命を優先するため Entry 切除にとらわれず手術侵襲を軽減すべく AAR のみで手術を終える必要があると考える。

#### 【結論】

TAR 群は AAR 群に比して手術侵襲が大きく、脳合併症や術後心タンポナーデの合併症も高率であった。手術侵襲と術後合併症の軽減のために TAR を施行すべき high risk 症例に AAR を選択することは妥当であると思われる。しかしこうした例では遠隔期で再手術施行例が存在し今後の課題である。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	平成 25 年 月 日 公表予定	出版物名 近畿大学医学雑誌 第 38 巻 第 1・2 号
	公 表 内 容	平成 25 年 月 日 発行予定
	全 文 と 要 約	

## 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

スタンフォード A 型急性大動脈解離は緊急的な手術治療を要する代表的な心大血管病変であり、手術治療成績向上のためには今なお、解決すべき課題が多い。重篤な術前状態を呈するために病態の詳細を把握する猶予が無いままに手術を施行しなければならないことが多く、そのような制約された状況下で的確な手術計画を策定する必要がある。本論では、エントリー部（解離発生部）を含めた解離大動脈を可及的に置換する方針が原則で、それに応じて術式を選択すべきである。しかし高リスク群では侵襲軽減のために、エントリーの位置に関わらず、上行大動脈置換のみを行う方針とした申請者自身の多数の自験例を対象に、その方針の妥当性を明らかにした。

公聴会では、以下のような点で質問がなされた。

- ① スタンフォード A 型急性解離の手術の基本は何であるか、上行大動脈を置換して中樞側への解離の進展を防ぐことにあるのか、エントリー部を含めた解離大動脈の置換を行うべきなのか、術式選択とエントリー部の位置関係はどうであったのか、
- ② 上行置換群と弓部置換群の背景因子、すなわち、各群での術前のエントリーの部位別頻度、エントリー確認、比確認の比率、心嚢液貯留例の頻度、など、背景因子をより詳細に検討する必要があるのではないか、
- ③ 検討対象からの除外例の選択は正しいのか、除外症例の中に本論文のテーマをより鮮明にする症例やリアルな臨床的な問題を示唆する例が多く含まれているのではないか、
- ④ 評価項目を急性期の評価と慢性期の評価に分けて検討する必要があるか、
- ⑤ 組織障害の指標として各種の逸脱酵素を上げているが、その結果に乖離が認められる。その理由はなにか

などの質問がなされた。それに対して、長年にわたる臨床例を対象にした臨床研究であり、多少の時間的バイアスやデータの不完全性が存在することを認めつつ、各質問に対して、誠実に応答がなされた。

また、副査からは対象例は申請者自身が執刀した膨大な数の自験例を対象にした臨床研究で、優れた早期、遠隔期成績を得ており、そのような臨床結果を得られたこと自体が、外科医としての卓越した技量だけでなく、その技量の背景となる学識を反映したものであると高く評価され、博士号を授与するにふさわしいものと判定した。

氏 名	中 山 英 樹				
学位の種類	博 士 (工学)				
学位記番号	シ 第 1 9 号				
学位授与の日付	平 成 2 5 年 3 月 2 2 日				
学位授与の要件	学位規程第 5 条 2 項該当				
学位論文題目	金属粉末射出成形によるステンレス鋼の焼結機構 と組織制御に関する研究				
論文審査委員 (主 査)	教 授	京	極	秀	樹
(副主査)	教 授	旗	手		稔
(副主査)	教 授	白	石	光	信