

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「透析患者におけるステント内再狭窄の原因についての検討」

学位申請者 中村 則人

本論文は、血液透析が経皮的冠動脈形成術（Percutaneous coronary intervention, PCI）後のステント内再狭窄の危険因子であることを踏まえ、透析患者と非透析患者を比較することにより、透析患者における PCI 後ステント内再狭窄の特徴を明らかにしたものである。

学位申請者は、透析患者の PCI 後ステント内再狭窄の頻度が非透析患者に比べて高頻度であり、薬剤溶出性ステントがステント内再狭窄を十分に防ぐことが出来ていない可能性を考え、ステント内再狭窄病変について透析患者と非透析患者で比較することを着想した。本研究では、多施設共同 DCA 組織病理解析レジストリーに含まれていた透析患者（n=8）と非透析患者（n=21）、計 29 例について、血管造影および血管内超音波検査で解析し、さらに本邦のみで使用可能な方向性冠動脈粥腫切除術

（Directional coronary atherectomy, DCA）を用いたステント内再狭窄病変切除検体を病理組織学的に解析、比較した。その結果、非透析群に比べて透析群では、再狭窄病変に石灰化結節の頻度が高く、非透析患者では再狭窄の原因となりうる脂質プラークが少ないことを見出した。透析患者と非透析患者ではステント内再狭窄のメカニズムが異なる可能性が示唆され、透析患者の冠動脈病変の診断と治療にきわめて有用な情報をもたらす論文である。

本論文に対して、各審査委員から多数の質問がなされた。

1. 透析症例が 8 例と少ない中で石灰化結節がステント内狭窄病変の本質に迫れるか
2. 再狭窄時期について早期、中期、晩期に分類しているが、中期、晩期の再狭窄は 6 ヶ月以内の早期と同一機序であるか
3. DCA registry における登録基準、除外基準、参加施設、症例登録期間について
4. Calcified nodule, collagen, proteoglycan、など病理初見に基づいた診断がなされているが、診断はサンプル単位に行ったか症例単位に行ったか、病理組織学的な評価のクライテリアについて
5. 透析患者の冠動脈狭窄は通常のアテローム変性に比べてメンケベルグの中膜の石灰化が特徴的であるが今回の結果と符合するか、非透析患者における石灰化と異なるメカニズムについて
6. 石灰化の起こった透析患者の血管内には骨芽細胞を認めるという報告があるが、今回の組織検討を応用することで骨芽細胞などの存在を見つけることは可能か
7. 透析例の再狭窄組織にネオアテロスクレローシスは含まれたか
8. 本研究の結果を踏まえて、石灰化結節によるステント内狭窄予防の方策はあるか、今後の研究継続、臨床的な対応策を考えているか

これらの質問に対して、学位申請者は、透析患者における再狭窄の病理評価は世界で初めてあり、有意な結果が得られたが、今後 1 年経過後の評価を含めて、さらに集積する予定であること、DCA の施行適応は術者間でクライテリアが異なるが、参加施設での施行例は全例登録であること、病理組織学的なカットオフは、石灰化結節は石灰化＋フィブリンの存在があれば陽性としたが、今後透析患者における石灰化結節の具体的なクライテリア作成を行いたいことを述べた。脂質プラークはステント内狭窄とし

て直接原因ではなく、一般に冠動脈ステント留置術後再狭窄に対し、薬剤溶質性ステントや HMG・CoA 還元酵素（スタチン）が再発予防として有効とされるが、透析症例においては冠動脈狭窄のメカニズムが異なり、従来の治療法が有効ではないことを示唆した。この結果より、ステント種類の選択、冠動脈ステント留置術時のステント拡張程度など、再狭窄予防効果の局所的な新たな手法が考案できる。また、早期に石灰化結節を形成させないよう全身に作用する新規薬剤開発の必要性も考慮されるなど、透析症例の冠動脈インターベンション後の再狭窄のメカニズムの解明、革新的治療法の確立など、今後の本研究の発展が期待できる学位論文として十分な大変有意義な業績である。そのほかの各委員の質問に対しても、自らのデータおよび過去の論文、知識に基づき、わかりやすく論文内容を説明し、的確に回答した。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。したがって、申請者 中村 則人 は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	医学博士	中村 直哉	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士（医学）	伊莉 裕二	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士（医学）	後藤 信哉	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士（医学）	吉岡公一郎	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士（医学）	角田 隆俊	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)