

氏 名	木 下 武
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 6 6 0 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 4 年 3 月 9 日
学 位 論 文 題 目	Off-Pump Bilateral Versus Single Skeletonized Internal Thoracic Artery Grafting in High-Risk Patients  (高リスク患者に対するオフポンプ法、スケルトナイズ法を用いた両側内胸動脈バイパスと片側内経動脈バイパスの比較)
審 査 委 員	主 査 教 授 谷 徹 副 査 教 授 野 坂 修 一 副 査 教 授 野 崎 和 彦

## 論文内容要旨

*整理番号	665	(ふりがな) 氏名	きのした たけし 木下 武
学位論文題目	<b>Off-Pump Bilateral Versus Single Skeletonized Internal Thoracic Artery Bypass Grafting in High Risk Patients</b> (高リスク患者に対するオフポンプ法、スケルトナイズ法を用いた両側内胸動脈バイパスと片側内経動脈バイパスの比較)		
<p>目的：冠動脈バイパス術は、冠動脈狭窄病変の末梢側にバイパス血管を吻合することで、心筋虚血を解除する。この効果はバイパス血管が開存している限り保証される。冠動脈バイパス術が始まった1960年代はバイパス血管として大伏在静脈のみを2本、ないしは3本用いてバイパスを行っていた。1980年代に、内胸動脈のすぐれた長期開存率が示されてからは、内胸動脈を最も還流域が広い左前下行枝にバイパスすることは必須の術式となった。その後、反対側の内胸動脈も同時に用いることでさらに治療効果を向上できると考えられ、両側内胸動脈バイパスの予後改善効果に関する研究が施行されてきた。その結果、両側内胸動脈バイパスは片側内胸動脈バイパスと比較して生命予後改善効果を認めるが、その効果の出現には術後10年を要する、と信じられてきた。しかし、これまでの研究で両側内胸動脈バイパスの対象となったのは、比較的若年で合併症が少ない低リスク症例であり、重症化、高リスク化する現代の冠動脈疾患患者を反映しているとは言い難かった。これまでに高リスク症例に対する両側内胸動脈バイパスの安全性、有効性に関する報告は認めない。我々は過去10年に滋賀医科大学で単独冠動脈バイパス術手術を施行した患者を対象に、術前因子から高リスク症例を抽出し両側内胸動脈バイパスの安全性と生命予後に関する効果を、片側内胸動脈バイパスと比較、検討した。</p> <p>方法：2002年1月から2009年12月に当院で施行した連続794例の単独冠動脈バイパス術のうち、他院で経皮的人工心肺装置を挿入され搬送された6例を除いた788例を対象とした。患者の重症度をEuro SCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) を用いてスコア化した。このスコアが5以上であった患者を高リスク症例とし、かつ左冠動脈領域に2箇所以上の血行再建すべき冠動脈を有した合計536症例を対象とした。Euro SCOREが4以下であった207症例、左冠動脈領域に血行再建をすべき血管が1枝しかなかった45症例は除外した。このうち300症例で両側内胸動脈、236症例で片側内胸動脈を使用した。2群間に存在する患者選択バイアスを傾向スコアマッチング法にて調整した。2群間の術前因子を比較し、p値が0.05未満であった以下の12因子をロジスティック回帰に導入し各患者の傾向スコアを計算した。そして2群間で傾向スコア0.030以内の誤差を許容してマッチングさせ抽出された235ペアを解析に使用した。主要評価項目は全死亡と心臓関連事故(心臓関連死亡、非致死性心筋梗塞、再血行再建)とした。カプランマイヤー法、ログランク法で2群間の全死亡と心臓関連事故の発生率を比較、最後に多変量コックス比例ハザードモデルで各評価項目に対する両側内胸動脈バイパスのバザード比を推定した。</p> <p>結果：マッチング後の2群間の術前因子(年齢、性別、ボディマス指数、ヘモグロビ</p>			

ンA1c、慢性腎臓病、透析、末梢血管病変、心筋梗塞、左室駆出率、緊急手術)、冠動脈病変に有意差を認めなかった。手術は、全例でオフポンプ法を用い、術中の人工心肺への移行はなかった。内胸動脈は全例スケルトナイズ法にて採取した。片側内胸動脈群は、右胃体網動脈使用率が低く、sequential グラフト使用率と大伏在静脈使用率が有意に低かった。完全血行再建率は同等であった。内胸動脈は、両群とも左前下行枝は in situ 内胸動脈で血行再建した。両側内胸動脈群の2本目の内胸動脈は全例で回旋枝または対角枝の血行再建に使用、またコンポジットグラフト6例を除いて全例で in situ グラフトとして使用した。術後縦隔炎は両側内胸動脈群で3例(1.3%)、片側内胸動脈群で2例(0.9%)、脳梗塞はそれぞれ1例(0.4%)、4例(1.7%)、30日死亡はそれぞれ4例(1.7%)、5例(2.1%)で有意差を認めなかった。平均追跡期間は3.2年、追跡率は99.3%であった。全死亡に対する5年生存率は両側内胸動脈群で86%、片側内胸動脈群で75%、ログランク検定で $p=0.002$ 、心イベントに対する5年生存率は両側内胸動脈群で87%、片側内胸動脈群で66%、 $p=0.001$ であった。単変量解析で有意であった全ての因子を含んだ多変量コックス回帰の結果、両側内胸動脈バイパスは全死亡と心イベントに対する有意な予後改善因子であった。ハザード比(95%信頼区間)はそれぞれ0.56(0.32 - 0.87)、0.40(0.24 - 0.69)であった。

考察：本研究の主要所見は、高リスク症例において、両側内胸動脈バイパスの生命予後は片側内胸動脈バイパスよりも有意に良好であったことだけでなく、その差を術後早期から認めた点である。この点は、これまでの両側内胸動脈バイパスに対する認識とは全く異なる。考えられる理由は、静脈グラフトが、その性質上、内胸動脈よりも早期から狭窄あるいは閉塞を呈したことにより片側内胸動脈バイパスを受けた患者は心筋虚血に晒されたわけだが、この心筋虚血による負の効果が高リスク症例においてはより顕著にあらわれ、生命予後にまで影響を及ぼした、ということである。これまでの研究で両群の生命予後の差が明らかになるのに10年近い時間を要したのは、若年の低リスク患者では、心筋虚血の負の効果が生命予後にまで直結することは少なかったためかもしれない。本研究の意義は、我々の主要所見が、高リスク化が進む現代の冠動脈外科治療の方針に大きな影響を与える点である。本研究の限界として、後ろ向き研究であること、右胃体網動脈と大伏在静脈の使用率に2群間で差があったこと、遠隔期に血管造影をしていないこと、対象患者が少ないこと、が挙げられる。

結論：高リスク患者に対し、スケルトナイズ法で採取された両側内胸動脈をオフポンプ法で左冠動脈領域に使用する術式は、術後合併症の発生率を高めることなく、予後を改善し得る術式である。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	665	氏名	木下 武
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体11ポイント、600字以内で作成のこと。)			
<p>高齢で合併疾患が多く手術リスクが高い患者群に対する両側内胸動脈バイパス術の安全性と遠隔成績は今まで明らかでなかった。本研究は、高リスク患者における両側内胸動脈バイパスの短期・遠隔成績を片側内胸動脈バイパスと比較検討した。過去10年に本学で施行した単独冠動脈バイパス術から高リスク症例を抽出し、群間に存在する患者選択バイアスを傾向スコアマッチング法にて調整したのち対象とした。本研究は以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 高リスク症例において、両側内胸動脈バイパスは片側内胸動脈バイパスよりも有意な生命予後改善効果を持つ。またこの効果は術後2, 3年の早期から出現する。</li> <li>2) 両側内胸動脈バイパスは安全に施行可能である。</li> </ol> <p>本論文で得られた知見は、患者の高リスク化が著しい現代の冠動脈疾患の治療戦略に大きな影響を与えるものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士の学位論文に値するものと認められた。</p>			
(総字数 401字)			
(平成 24年   月 23日 )			

### 最終試験の結果の要旨

整理番号	665	氏名	木下 武
論文審査委員			
<p>(最終試験の結果の要旨)</p> <p>最終試験において以下の試問を行なった。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 傾向スコアマッチング法の具体的な手法、利点、欠点について</li><li>2. スケルトナイズ法の利点、欠点、ラーニングカーブについて</li><li>3. 右胃体網動脈の特徴と、バイパス血管として使用する際の利点、欠点について</li><li>4. オフポンプ法の利点、欠点について</li><li>5. 本研究が冠動脈バイパス術の今後の治療戦略に与える影響について</li></ol> <p>上記のいずれの質問に対しても的確な解答が得られた。</p> <p>(平成24年1月23日)</p>			