

氏 名 なか むら ひでひこ  
中 村 日出彦

学位の種類 博士（医学）

学位記番号 乙第803号

学位授与の日付 令和2年10月23日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項

学位論文題目 **Spontaneous coronary artery dissection : Report on 20 cases at multiple centers and a review of the literature**  
**(多施設における特発性冠動脈解離20症例の検討)**

論文審査委員 (主査) 教授 井 上 晃 男  
(副査) 教授 高 野 弘 志  
教授 橋 本 貢 士

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【背 景】

特発性冠動脈解離(SCAD)は急性冠症候群(ACS)の原因となり、まれな病態であり、心原性ショックや突然死で発症することもある一方、早期の明確な診断により最良の治療方針を決定することで予後を改善しうる疾患である。現時点では、SCADは発症頻度が少なく、様々な血管の形態や奇形を含むため、ガイドラインにおいても明確な治療指針が示しにくい。近年、SCADに対する認知度も向上し、血管内超音波などの血管内イメージングも発展したことから、数十例を超えるデータが散見されるようになった。我々は8施設において急性冠症候群(ACS)の診断で冠動脈造影検査(CAG)を施行し、SCADと診断された20症例について比較検討した。

### 【目 的】

8施設において診断されたSCAD20症例の患者背景、冠動脈病変枝、治療方法などについて検討する。

### 【対象と方法】

本研究を遂行するにあたり、獨協医科大学埼玉医療センターの生命倫理委員会の承認を受け、各症例ごとにインフォームドコンセントを取得した。

8施設においてACSによりCAGを施行した症例からSCADと診断できる患者について、患者背景、冠動脈病変枝、治療方法などについて比較検討した。SCADの基準は特発的な冠動脈壁の解離であり、医原性や外傷に関連したものやアテローム硬化を伴うSCADは除外した。

## 【結 果】

9377例のACS患者のうち、SCADと診断されたものは20例（0.21%）であった。平均年齢は48.6歳、19例が女性であった。妊娠・出産関連のものは3例、冠攣縮性狭心症（CSA）関連のものは2例、マルファン症候群に合併したものが1例であった。冠危険因子としては高血圧5例、喫煙5例、冠動脈疾患の家族歴3例、脂質異常症3例で、糖尿病を有する症例は認めなかった。冠危険因子を有さないものは8例であった。治療は保存的治療が2例、経皮的冠動脈形成術（PCI）を施行したものが18例であった。PCIの内訳はワイヤー通過のみ1例、血栓吸引のみ3例、バルーン拡張のみ4例、ステント留置13例であった。14例で解離の治癒を確認できたが、標的病変再血行再建が2例、慢性完全閉塞となったものが1例であり、SCADの再発1例、院内死亡1例を認めた。

## 【考 察】

SCADは、認知度の向上と、血管内イメージングの進歩により、その症例数は近年増加している。周産期関連は5%未満と少なく、冠危険因子の少ない中年女性に多いと言われている。

CAGでは冠動脈内腔を二分する陰影欠損と、偽腔内の造影剤の貯留を特徴とし、血管内の血腫はしばしば内腔の狭小化を招く。これらの所見はアテローム硬化によるものと類似しており、冠動脈リスクの少ない中年女性のACSでは、SCADを見落とさないよう注意が必要である。

SCADに対するPCIは、血管の脆弱性と解離が基盤に存在するため、カテーテル・ワイヤー操作、ステント留置時などに細心の注意を要する。PCIの初期成功率は43-80%と低く、仮に成功しても長期開存は保証されていない。SCADの多くは約3ヵ月で自然修復される（70-97%）との報告もあることから、持続する虚血所見がなければ、薬物治療で注意深い経過観察が推奨されている。進行性の虚血が認められていても、血栓吸引や小径のバルーンで血管内腔開存の維持ができれば、可能な限りステント留置は避けるほうが賢明と考えられる。ステント留置する場合、自然修復の可能性があるためステントは可能な限り少なく短く留置することを基本方針とする。

SCADは、血管壁の脆弱性にトリガーが加わり、ある領域に達すると発症すると考えられる。冠攣縮性狭心症のようなトリガー優位のSCADは慢性期に完全修復の可能性が高く、ステント留置は可能な限り避けることが推奨される。一方マルファン症候群のような血管脆弱性優位のSCADでは、早期にステントによる、解離の中枢・末梢両側への進展予防を考慮する必要がある。

SCADの短期予後は比較的良好であるが、再発率は12.2-27%と比較的高い。原因明確な症例ではその予防を行い、血圧・脂質などのリスク管理を行っていく。心臓リハビリテーションも効果的であるという報告も認められる。心筋梗塞再発が20.4%、SCADの再発が19.0%と決して少なくないイベントを認めており、慢性期も専門医による厳格な管理が推奨される。

## 【結 論】

本研究でのSCADの発生率や予後は、近年の他の報告と矛盾しない結果であった。SCADの診断におけるキーポイントは、冠リスクの少ない中年女性である。

進行性の虚血を認めず、左主幹部病変でなければ、保存的治療を優先し、PCIや冠動脈バイパス術が必要な場合も、血管壁を損傷させないように心掛け、解離の自然修復が多いことや、侵襲的治療の

間に医原性解離が生じることを考慮すべきである。さらに、SCADは再発率が低くないため、治療後も厳重な管理を要する。

## 論文審査の結果の要旨

### 【論文概要】

特発性冠動脈解離（spontaneous coronary artery dissection：SCAD）は急性冠症候群（acute coronary syndrome：ACS）の原因となり、心原性ショックや突然死で発症することもある一方、早期の明確な診断により最良の治療方針を決定することで予後を改善しうる疾患である。現時点では、SCADは発症頻度が少なく、様々な血管の形態や奇形を含むため、ガイドラインにおいても明確な治療指針が示しにくい。申請論文では、大学病院8施設においてACSの診断で冠動脈造影検査を施行した9377例のうち、SCADと診断された20症例について比較検討している。平均年齢48.6歳、95%が女性であり、妊娠・出産関連症例、冠攣縮性狭心症合併症例、マルファン症候群も含まれていた。糖尿病または複数の冠危険因子を有する症例はなかった。経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention：PCI）を施行したものが18例、14例で解離の治癒を確認できたが、標的病変再血行再建が2例、慢性完全閉塞となったものが1例であった。SCADの再発1例、院内死亡1例を認めた。SCADは血管壁の脆弱性にトリガーが加わり、ある領域に達すると発症すると考察している。トリガー優位のSCADは慢性期に完全修復の可能性が高くステント留置を可能な限り避けることが推奨され、血管脆弱性優位のSCADは早期にステント留置により解離の進展を予防する必要がある、さらに、SCADは再発率が低くないため治療後も厳格な管理が必要であると結論づけている。

### 【研究方法の妥当性】

申請論文では、8大学循環器研究会における9377例のACSのうち、冠動脈造影検査と、一部は血管内超音波検査の所見から、適切にSCADと診断できた20症例を対象としている。また、カルテやデータを参考に後ろ向きに患者背景、病因、治療、予後などを比較検討し、不足分に関しては適宜アンケート調査などを行うことにより補充しており、本研究方法は信頼性があり妥当なものである。

### 【研究結果の新奇性・独創性】

SCADは心原性ショックや突然死で発症することがあるが発症頻度が少なく、様々な血管の形態や奇形を含むため、ガイドラインにおいても明確な治療指針を示しにくい。申請論文では、一部症例提示を踏まえ、その臨床像を捉えて病態ごとにどのような治療が適しているかを明記している。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

### 【結論の妥当性】

申請論文では、SCADという稀な疾患を取り上げ、8大学の協力のもと20症例の比較検討により患者背景、病因、治療、予後などを明確に示している。そこから導き出された結論は論理的に矛盾するものではなく、また、これまでに報告されているSCADの論文の知見を踏まえても妥当なものである。

#### **【当該分野における位置付け】**

申請論文では、SCAD発症のメカニズムを明確にし、そのメカニズムごと、病態ごとの治療方針について明らかにしている。このことは今後の当該分野における研究および治療法の進歩に大いに役立つ大変意義深い研究であると評価できる。

#### **【申請者の研究能力】**

申請者は、臨床循環器学の理論を学び実践した上で、倫理委員会等の手続きを含めた適切な手順を踏んで各施設から多くの症例を収集し、適切に本研究を遂行した。その結果、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

#### **【学位授与の可否】**

本論文は独創的で質の高い、実臨床に則した研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

#### **（主論文公表誌）**

Journal of Clinical and Experimental Cardiology

(10 : 1-8, 2019)