

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号
------	---------

氏 名 鴨井 大典

論 文 題 目

Sirolimus- vs. paclitaxel-eluting stent to coronary  
intervention in dialysis patients

(透析患者におけるシロリムス溶出性ステントとパクリタキセル  
溶出性ステント留置後の比較検討)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

有 馬 寛 

名古屋大学教授

委員

安 藤 雄 一 

名古屋大学教授

委員

若 山 彰 一 

名古屋大学教授

指導教授

室 原 豊 明 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、透析症例におけるシロリムス溶出性ステント (SES) とパクリタキセル溶出性ステント (PES) 留置後の比較検討を行った。連続 100 症例を無作為に 2 群間に振り分けて、留置後 8 か月時点での定量的冠動脈造影評価、および 1 年時点での主要心血管イベント (死亡・非致死性心筋梗塞・再血行再建) について追跡した。結果、両群間で再狭窄率 (SES 19.7%, PES 20.0%,  $p=0.97$ )、主要心血管イベント (死亡; 2.0% vs. 4.0%,  $p=0.56$ , 非致死性心筋梗塞; 2.0% vs. 4.0%,  $p=0.56$ , 再血行再建; 16.0% vs. 12.0%,  $p=0.57$ ) とも有意差は認められなかった。透析症例における PES 留置は、SES 留置後と同様に高い再狭窄率を示し、いまなお透析患者における PCI 後の再狭窄は大きな問題であることが示唆された。



本研究に対し、以下の点を議論した。

1. パクリタキセルは高容量では微小管の脱重合を阻害し、細胞周期の G2-M 期を停止させて cytotoxic 作用を発現し、低用量では p53 と p21 の down regulation を阻害することにより細胞周期の G1~S 期を停止させて cytostatic 作用を発現させる。これらの作用により細胞増殖抑制作用を発現すると考えられている。培養平滑筋による in vitro の実験で、シロリムスはパクリタキセルに比して高濃度グルコース存在下でその平滑筋遊走阻止効果が減弱してしまうことが示されており、糖尿病では PES の方が SES よりも留置後の再狭窄率を低くすることが期待された。
2. これまで透析患者において、過去のステントと比較して良好であったとする論文は皆無であり症例数を設定する根拠はない。今回、パイロット研究的に 50 例対 50 例の検討を行ったところ有意となった。定量的冠動脈造影評価による詳細な比較検討を行うことで、少数例の検討であるにもかかわらず、透析症例における新規ステントの臨床成績について明示することができた意義は大きい。
3. 近年、再狭窄の機序の一つとして血栓の関与が明らかになっているが、透析症例の場合、石灰化病変が多くみられるため、ステント留置時に血管壁への圧着が不良となり、早期に血栓付着が起きやすい。ステント留置後の内膜被覆を遅延させる薬剤溶出性ステントを用いた場合、透析症例ではかえって血栓の関与する再狭窄、閉塞イベントを起こしやすくしている懸念がある。パクリタキセルの持つ平滑筋細胞増殖抑制効果は、非透析症例で有効性が確認されているが、そもそも薬剤はポリマーを輸送媒体として血管壁に放出される。そのポリマーだが、石灰化冠動脈などの物理的損傷に脆く、破損した場合、血管壁に薬剤を均一に塗布することが困難となる。ポリマー自体も慢性炎症を起こす。以上の理由により、透析症例における薬剤溶出性ステントの有効性には限界があるものと考えられる。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	鴨井 大典
試験担当者	主査	有馬 寛		安藤 雄一
	指導教授	室原 豊明		丸山 彰一
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. パクリタキセルが平滑筋細胞増殖を阻害することの機序について</li> <li>2. 対象症例数の統計的根拠について</li> <li>3. 透析症例における薬剤溶出性ステント留置の有効性が乏しい理由について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、循環器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				

学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	鴨井 大典
学 力 審 査 担 当 者	主 査	有馬 寛	安藤 雄一	丸山 彰一
	指導教授	室原 豊明		

(学力審査の結果の要旨)

名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。