

氏名	いしやま かつや 石山 勝也
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	2022年3月25日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	コレステロール塞栓症に対する LDL アフェレシスの有効性
論文審査委員	主査 教授 阿部 高明 教授 菅原 明 教授 高瀬 圭

論文内容要旨

学籍番号：B8MD5009

氏名：石山 勝也

本文：

背景：コレステロール塞栓症は動脈硬化性プラークが破綻し、コレステロール結晶が血中に流出することで起こる疾患である。全身のあらゆる臓器に塞栓を来し虚血症状をもたらすが、代表的な臓器は脳、皮膚、消化管、胆嚢、そして腎臓である。コレステロール塞栓症の腎病変は約 50% の症例に生じ、急性・亜急性から慢性まであらゆる経過で腎不全に至る。全身に高度の動脈硬化性疾患を有する患者に発症する疾患であること、また、確立した治療法は存在せず予防や支持療法が主となることからコレステロール塞栓症は予後不良な疾患である。近年の低侵襲医療の進歩に伴い、コレステロール塞栓症の誘因となる血管内治療の種類・適応は拡大の一途を辿っている。このため、コレステロール塞栓症に対する治療法の確立は急務である。本邦ではステロイドやスタチンなどの薬物治療に加えて LDL アフェレシスも試みられているが、これまでにその有効性を前向きに検証した報告は存在しない。

目的：血管内操作および血管外科的手術後に発症したコレステロール塞栓症のうち、腎機能低下を示した患者を対象にデキストラン硫酸カラム (リポソーパー-LA-15) を用いた LDL アフェレシスの臨床的有効性および安全性を評価する。

方法：目標症例数を 35 例とし、血管内操作ないし血管外科的手術後に発症し急性から亜急性の経過で腎機能障害を発症したコレステロール塞栓症を全国の 15 医療機関から募集し、ステロイドやスタチンなどの薬物治療に加えてデキストラン硫酸カラム (リポソーパー-LA-15) を用いた LDL アフェレシスを 4 週以内に 6 回実施した。主要評価項目は治療開始 24 週時点の透析導入率でヒストリカルコントロールと比較した。副次的評価項目は治療開始 24 週時点での生存率、コレステロール塞栓症による他臓器病変の出現率、また安全性の評価として治療開始日から 24 週までに発生した有害事象を収集した。有効性の評価はプロトコル遵守集団を対象とした。ヒストリカルコントロールには 1995 年から 2007 年に旧仙台社会保険病院において薬物治療単独で治療されたコレステロール塞栓症 15 例を設定した。なお本試験は先進医療 B「コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法」(jRCTs022180029) として実施された。

結果：プロトコル遵守集団は 32 例で治療開始時の年齢 72.4±6.9 歳、Cr 3.82±2.29 mg/dL、eGFR 17.8±9.9 mL/min/1.73 m²だった。治療開始後 24 週の透析導入率は 3.13% でヒストリカルコントロールの透析導入率 40% と比較して有意に低かった (p<0.0001)。一方、24 週時点での生存率は 81% でヒストリカルコントロールの生存率 67% との間に統計学的な有意差はみられなかった。また、他

(書式 1 2)

臓器病変は 15.6% (5 例：下肢の切断 2 例，壊疽 2 例，黒内障 1 例) に出現した．安全性の解析対象集団は 34 例で，有害事象は 23 例 (67.8%) に 45 件発現した．CTCAE Grade 4 の有害事象は急性循環不全，急性心不全，胸部大動脈破裂，出血性ショック，多臓器不全，大動脈解離，敗血症性ショック，腹膜炎の 8 例で，うち死亡に至った症例が 7 例生じたがいずれも本治療との因果関係はなしと判断された．

結論：コレステロール塞栓症により腎機能低下を示した患者に対して LDL アフェレンシスを実施することで，腎機能の改善効果が得られることが示された．安全性の面ではこれまでに知られている安全性プロファイルと大きな相違はなく，新たに留意すべき事象はないと考えられた．

審査結果の要旨

博士論文題目 コレステロール塞栓症に対する LDL アフェレシスの有効性.....

所属専攻・分野名 医科学 専攻 病態液性制御学分野.....

学籍番号 B8MD5009 氏名 石山 勝也.....

コレステロール塞栓症は高度の動脈硬化性疾患を有する患者の動脈硬化性プラークが破綻し、コレステロール結晶が血中に流出することで脳、皮膚、消化管、胆嚢、そして腎臓を傷害する極めて予後の悪い疾患である。現在までに確立した治療法はなくスタチンなどによる LDL 低下療法やプレドニン療法、LDL アフェレシスが試みられている。しかしこれまでに LDL アフェレシスの有効性を前向きに検証した報告は存在しなかった。

本研究は血管内操作および血管外科的手術後に発症したコレステロール塞栓症のうち腎機能低下を示した患者を目標症例数を 35 例として血管内操作ないし血管外科的手術後に発症し急性から亜急性の経過で腎機能障害を発症したコレステロール塞栓症を全国の 15 医療機関から募集し、同施設において過去に薬物治療単独で治療されたコレステロール塞栓症 15 例をヒストリカルコントロールとして設定デキストラン硫酸カラム（リポソバー LA-15）を用いた LDL アフェレシスの臨床的有効性（特に透析導入率）および安全性を評価した。

その結果、LDL アフェレシスを行った腎機能障害を来した解析対象集団 32 例の治療開始時の臨床データは年齢 72.4 ± 6.9 歳、Cr 3.82 ± 2.29 mg/dL、eGFR 17.8 ± 9.9 mL/min/1.73 m²であり、治療開始後 24 週の透析導入率は 3.13% でヒストリカルコントロールの透析導入率 40% と比較して有意に低かった ($p < 0.0001$)。また臓器病変は 15.6% (5 例：下肢の切断 2 例、壊疽 2 例、黒内障 1 例) に出現した。一方、安全性の解析を行った患者は 34 例で、有害事象は 23 例 (67.8%) において 45 件発現した。CTCAE Grade 4 の有害事象は急性循環不全、急性心不全、胸部大動脈破裂、出血性ショック、多臓器不全、大動脈解離、敗血症性ショック、腹膜炎の 8 例で、そのうち死亡に至った症例が 7 例生じたがいずれも本治療との因果関係はなしと判断された。また安全性の面ではこれまでに知られている安全性プロファイルと大きな相違はなく、新たに留意すべき事象はないと考えられた。

本研究によりコレステロール塞栓症を発症し腎機能低下を示した患者に対して LDL アフェレシスを実施することで安全に腎機能の改善効果が得られることが示された貴重な臨床論文であり今後の診療エビデンスを創出する重要な論文と考える。よって本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。