

## 開存B型大動脈解離慢性期における治療戦略

坪 宏<sup>1,2</sup> 田中 啓治<sup>1</sup>

**要旨**：Stanford B型は内科的治療を選択すべきとされてきたが、もはや慢性期においては開存B型症例の予後は不良であることが知られており、実際に開存偽腔は慢性期の独立かつ強力な予後不良因子であることが統計学的に示されている。よって、慢性期における開存B型症例に対しては内科的治療にこだわることなく、必要であれば手術やステントグラフト挿入などの侵襲的治療をためらわずに施行し、瘤破裂および再解離などの致命的eventを起こさないよう管理をすべきである。(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 61-66)

Key words: aortic dissection, type B, false lumen patency, strategy, chronic period

### はじめに

大動脈解離の急性期における治療方針は、ほぼ確立したといってよい。すなわち、開存A型には手術を行い、それ以外には合併症さえなければ安静と降圧による保存的治療を選択する。血栓閉塞A型に対する現在のガイドラインの方針<sup>1)</sup>(上行径50mm以上、上行大動脈にulcer like projection(ULP)、合併症を持つ症例以外は保存的治療で経過観察)には、議論がある。一方、B型は、開存型、血栓閉塞型ともに合併症のある一部症例を除いて急性期予後は良好であり、保存的治療が選択される。

しかしながら、慢性期における開存型症例においては、瘤形成から瘤拡大、瘤破裂、再解離といった問題が生じ、予後不良の原因となっている。また、血栓閉塞型症例においても、ULPの拡大が瘤形成に至ることがあり、やはり問題となる。このように開存型、血栓閉塞型ともにおおの問題があるが、臨床的には明らかに開存型の経過が不良であることは異論のないところと思われる。しかし、これを統計学的に示した報告は決して多いわけではない。われわれは、B型解離の開存偽腔が慢性期予後の独立した予後不良因子であり、開存型は血栓閉塞型に比して有意に予後が不良で

あることを統計学的に示した<sup>2)</sup>。

本稿では、開存B型解離の慢性期予後に関するevidenceのreviewを行い、それをもとに治療戦略の概説した。

### 慢性B型解離における予後 開存型と血栓閉塞型の比較

そもそも欧米では開存型のみを大動脈解離(classic dissection)と呼び、われわれのいう血栓閉塞型はintramural hematomaと呼んで大動脈解離とは別の病態と考えている。その是非に関してはさておき、かような事情から、開存型と血栓閉塞型の比較(classic dissectionとintramural hematomaの比較)に関する報告は本邦からのものが多い。これらをまとめたものが、Table 1である。多少の差はあるが、ほぼ同様の結果と考えられ、開存型の慢性期予後は血栓閉塞型に比べて明らかに不良であることが分かる。

### 開存偽腔は慢性期予後の独立した危険因子か

開存偽腔のB型解離の慢性期予後に及ぼす影響に関する検討が、いくつかなされている。Onitsukaらは開存偽腔が慢性期における解離関連事故の危険因子であることを報告している<sup>5)</sup>。Maruiら<sup>6)</sup>およびSueyoshiら<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup>日本医科大学付属病院集中治療室

<sup>2)</sup>国立循環器病センター心臓血管内科

2005年8月17日受付 2005年12月7日受理

Published online before print March 20, 2006

**Table 1** Death-from-any-cause-free ratio in type B aortic dissection shown by Kaplan-Meier method

|                  | 1 yr* | 2 yrs* | 5 yrs* | 10 yrs* | Author       | Published year    |
|------------------|-------|--------|--------|---------|--------------|-------------------|
| Patent type**    | 83%   | 79%    | 79%    |         | Kaji et al   | 2003 <sup>3</sup> |
|                  | 84%   |        | 64%    | 48%     | Kozai et al  | 2001 <sup>4</sup> |
|                  |       | 87%    | 74%    | 48%     | Akutsu et al | 2004 <sup>2</sup> |
| Thrombosed type# | 100%  | 97%    | 97%    |         | Kaji et al   | 2003 <sup>3</sup> |
|                  | 97%   |        | 90%    | 63%     | Kozai et al  | 2001 <sup>4</sup> |
|                  |       | 95%    | 74%    | 56%     | Akutsu et al | 2004 <sup>2</sup> |

\*: 1 (2, 5 or 10) year(s) after onset of aortic dissection, \*\*: dissection with patent false lumen,

#: dissection with thrombosed false lumen

**Table 2** Baseline characteristics on admission in the patent group and thrombosed group

| Variables  | Patent group<br>(n = 48) | Thrombosed group<br>(n = 62) | p value |
|--|--------------------------|------------------------------|---------|
| Male sex, n (%)  | 30 (63%)                 | 41 (66%)                     | 0.841   |
| Age, yrs   | 62 (51, 68)              | 66 (57, 75)                  | 0.009   |
| Blood pressure prior to therapy                            |                          |                              |         |
| Systolic, mmHg   | 180 (157, 206)           | 180 (146, 200)               | 0.638   |
| Diastolic, mmHg  | 100 (86, 110)            | 98 (78, 110)                 | 0.707   |
| Location of most dilated aortic segment at the distal arch |                          |                              |         |
| n (%)  | 21 (44%)                 | 39 (63%)                     | 0.055   |
| Aortic diameter on admission, mm                           | 40 (37, 46)              | 40 (36, 42)                  | 0.166   |
| 45mm, n (%)  | 13 (31%)                 | 8 (14%)                      | 0.053   |
| Follow-up period (months)                                  | 72 (27, 113)             | 49 (30, 103)                 | 0.509   |

Numerical data are shown as median values (25<sup>th</sup> percentile, 75<sup>th</sup> percentile).

Patent group includes 4 patients with Marfan syndrome.

は、開存偽腔を血管径の拡大の危険因子とした。一方、開存偽腔は破裂および慢性期手術の危険因子ではないとするJuvonenらの報告もある<sup>8)</sup>。

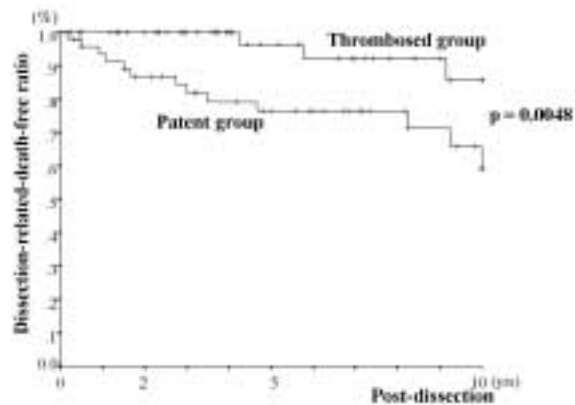
### 当院における慢性B型大動脈解離における開存偽腔の長期予後に及ぼす影響の検討

目的：われわれは、慢性B型大動脈解離における開存偽腔の長期予後に及ぼす影響を明らかにすることを目的として検討を行った<sup>2)</sup>。

方法：対象は当院に1981年1月～2000年12月に入院した急性B型大動脈解離症例のうち、内科的治療のみで生存退院した110例(開存型48例、血栓閉塞型62例)で、長期予後の検討を後ろ向き研究で施行した。最大追跡期間は10年とし、エンドポイントを全死亡、解離関連死(大動脈破裂死、術後関連死、解離関連臓器虚血

による死亡)、解離関連event(大動脈破裂、および手術)とした。全110例の各エンドポイントに寄与する因子を開存偽腔も含めてCox proportional hazard modelを用いて検討し、また各エンドポイントに関して、血栓閉塞型と開存型の予後の比較をKaplan-Meier法およびlog-rank testで検討した。さらに開存型48例において、同様に各エンドポイントに寄与する因子を検討し、最も寄与の高い因子の有無で分け予後を比較検討した。

結果：患者の背景はTable 2に示した。開存型48人においては、10人が破裂死、17人が手術を施行、3人が術後関連死を来し、4人が解離とは無関係に死亡した。血栓閉塞型62人においては、2人が破裂死、3人が手術を施行、1人が術後関連死を来し、12人が解離とは無関係に死亡した。入院時の開存偽腔は解離関連死 [p = 0.038, hazard ratio (HR) = 5.6, confidence interval (CI)



|                              |                  | At discharge | 2 yrs  | 5 yrs  | 10 yrs |
|------------------------------|------------------|--------------|--------|--------|--------|
| Patients at risk             | Thrombosed group | 62           | 52     | 25     | 12     |
|                              | (Censored case)  |              | (10)   | (26)   | (11)   |
|                              | Patent group     | 48           | 37     | 27     | 10     |
|                              | (Censored case)  |              | (5)    | (6)    | (15)   |
| Related-death-free ratio (%) | Thrombosed group |              | 100    | 96 ± 4 | 86 ± 8 |
|                              | Patent group     |              | 87 ± 5 | 76 ± 7 | 66 ± 9 |

Dissection-related-death-free ratio (%) is shown as mean ± SEM

**Figure 1** Dissection-related-death-free ratio of patients in the thrombosed group and that of patients in the patent group are compared by the Kaplan-Meier method and log-rank test. The number of patients at risk and the dissection-related-death-free ratio are shown for each follow-up point. The number of censored cases is indicated in parentheses. The incidence of dissection-related-death is higher in the patent group than in the thrombosed group ( $p = 0.0048$ ).

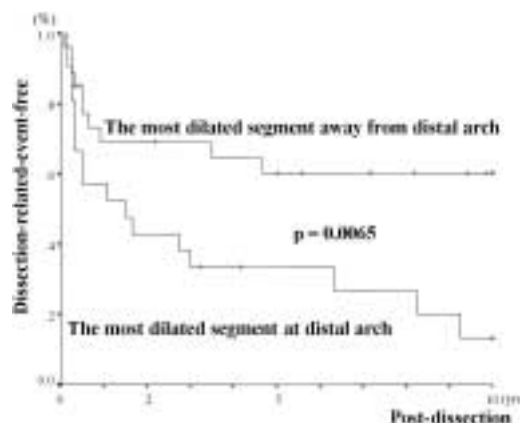
= 1.1–28 ], 解離関連event ( $p = 0.000$ , HR = 7.6, CI = 2.7–22 )の独立した危険因子であった。各エンドポイントに関して、偽腔開存型は血栓閉塞型に比して有意に慢性期のeventが多く[ 解離関連死 ( $p = 0.0048$ ) (Fig. 1), 解離関連event ( $p = 0.000$ ) ], それらの発生は解離発症 1 年前後より増加した。ついで開存型48例における検討では、解離関連死に最も寄与する因子は最大動脈径部位が弓部遠位であることであり ( $p = 0.026$ , HR = 13.6, CI = 1.4–135 ), 解離関連eventについても同様に寄与を示した ( $p = 0.048$ , HR = 2.6, CI = 1.0–6.9 )。最大動脈径部位の弓部遠位にあり、なしで長期予後と比較すると、弓部遠位にある群で、解離関連死 ( $p = 0.0029$  ), 解離関連event ( $p = 0.0065$  )と有意に長期予後は不良であった (Fig. 2)。

結論：入院時の開存偽腔は、B型大動脈解離の長期予後に関する独立した危険因子である。さらに開存型のB型解離症例で大動脈弓部遠位に最大動脈径が存在

する症例における解離関連eventが多く、侵襲的治療を積極的に検討するべきである。

### 開存B型大動脈解離の治療戦略

以上、B型解離の慢性期予後が、特に開存型で不良であることを示した。ではそれに対して、どのように治療戦略を立てるか。B型慢性解離症例に対する治療は 保存的治療の継続、手術、ステントグラフト挿入の3つに集約できる。血栓閉塞型の場合は、経過中に血栓化偽腔が消失することも期待できるが<sup>9)</sup>、開存型に関しては偽腔の血栓化を期待することは極めて難しいと考えるべきで、そうなるよくて現状の血管径を維持、多くの場合は血管径が時間経過とともに拡大する、すなわち瘤が形成される。「Stanford B型は内科的治療」とする従来の考え方はもはや改められ、慢性期開存B型症例には積極的な侵襲的治療を検討すべきである。したがって、どこまで保存的に診続けられ



|                              |                       | At discharge | 2 yrs   | 5 yrs   | 10 yrs  |
|------------------------------|-----------------------|--------------|---------|---------|---------|
| Patients at risk             | Away from distal arch | 27           | 17      | 14      | 7       |
|                              | (Censored case)       |              | (2)     | (2)     | (8)     |
|                              | At distal arch        | 21           | 9       | 5       | 2       |
|                              | (Censored case)       |              | (0)     | (2)     | (0)     |
| Related-event-free ratio (%) | Away from distal arch | 100          | 69 ± 9  | 60 ± 10 | 60 ± 10 |
|                              | At distal arch        | 100          | 43 ± 11 | 33 ± 10 | 13 ± 8  |

Dissection-related-event-free ratio (%) is shown as mean ± SEM

**Figure 2** Dissection-related-event-free ratio in patients with the most dilated aortic segment located at the distal arch and in patients with the most dilated aortic segment located away from the arch are compared by the Kaplan-Meier method and log-rank test. The number of patients at risk and the dissection-related-event-free ratio are given for each follow-up point. The number of censored cases is indicated in parentheses. The incidence of dissection-related events is higher in patients with the most dilated aortic segment located at the distal arch than in those with the most dilated aortic segment located away from the distal arch ( $p = 0.0065$ ).

るのの見切りをつけることが肝要と思われる。よってわれわれには、どの時期に、どのような治療法を選択するかの決定が求められる。われわれの報告では、1年を過ぎる頃から解離関連死が増えていることから、発症1年の時点で侵襲的治療の必要性を一度は検討すべきであると考ええる。

(1) もしも保存的治療を続けたら

開存型の予後に関しては、Kaplan-Meierで示された前述のごとくで、多くは慢性期に破裂するか、手術が必要になるなど予後不良である。

解離瘤に限らず真性瘤を含めた胸部大動脈瘤の瘤径別の予後データによれば、60mmの胸部大動脈瘤が1年以内に致死状況に陥る可能性14.1～15.6%、50～60mmのそれは6.5～11.8%と報告されている<sup>10,11)</sup>。いずれにせよ、ひとたび瘤を形成してしまえば、決して縮

小することなく拡大を続けることとなり、手術を行うかステントグラフトを挿入するかを選択する以外には、根治的な治療法はない。

一方、開存B型症例においてごく一部の限られた症例ではあるが、発症から10年以上経っても瘤を形成せず、大動脈径の拡大程度の小さいものが見受けられる<sup>2)</sup>。これはおそらくreentryが豊富で偽腔内圧が上昇しにくいと考えられるが、不詳である。したがって、すべての開存B型症例に手術を施行するのは正しいとはいえない。こうした症例の見極めには、丁寧な経過観察が必要であることはいうまでもない。

(2) 慢性期手術適応

一般的胸部大動脈瘤(真性、解離性を含む)の手術適応はTable 3に示したとおりである。もちろん適応の基準は施設によって若干異なる。一般的には瘤径、拡大

**Table 3** Indication of surgery for aortic dissection (aneurysm) in the chronic period

|   |
|---|
| Absolute indication:  |
| Rupture   |
| Re-dissection with organ ischemia                                   |
| Aortic diameter: 60-mm (TAA), 50-mm (AAA), 50 or 55-mm (TAA-Marfan) |
| Relative indication:  |
| Aortic diameter: 50-60mm (TAA), 40-50mm (AAA), 45-50mm (TAA-Marfan) |
| Increasing in diameter 5- mm/year                                   |

速度，瘤の形で手術適応を決定する。Marfan症例の胸部大動脈瘤は早めに(50mm程度)手術を検討する。解離瘤は真性瘤より外膜が薄いため破裂しやすいとして，やはり若干早めの手術を心がける。また囊状であれば紡錘状であるより破裂の危険は高く，手術時期を早める。近年，手術技術の向上(脳灌流と脊髄障害に対する工夫)から手術リスクが減少し，それに伴ってより早いタイミングで手術が行われる傾向にある。2002年における日本胸外科学会発表では慢性B型解離症例の手術成績は，在院死亡率7.2%(32/442)〔下行置換5.2%，胸腹部15%〕であった<sup>12)</sup>。

### (3)ステントグラフトによる治療の適応

近年デバイスの進歩により，胸部大動脈瘤に対するステントグラフト治療が普及しつつある。また初～中期成績の報告も散見されるようになり<sup>13-15)</sup>，大規模臨床試験も行われつつある<sup>16,17)</sup>。しかしながら，ステントグラフト内挿術には保険適応があるものの，デバイスは保険適応外である。国内で使用されているステントグラフトは現時点ではそのほとんどが手作りであり，加えて長期成績も明らかでない。したがって現状では，全身状態が悪いために外科治療が不可能であることがステントグラフト留置の条件とする考え方から，ステントグラフト挿入を手術の対案とする考え方まで，施設によって相違がある。ステントグラフト挿入における瘤性状の適応の基本は，瘤のproximalに左鎖骨下動脈から2cm以上のdistalに，腹腔動脈起始部から2cm以上のlanding zoneがあり，かつ屈曲蛇行が少ないこと。それに次ぐ適応は，瘤のproximalに左内頸動脈から2cm以上のlanding zoneがあることであろう。適応に関する統一見解は現時点では未定である。今後の症例の積み重ねとデバイスの進歩によりステントグラ

フト内挿術は慢性期大動脈治療の重要な選択肢となっていくものと考えられる。2002年における日本胸外科学会発表では慢性B型解離症例のステントグラフト挿入症例の在院死亡率は，1.4%(1/74)<sup>12)</sup>であった。

### 開存B型解離の慢性期予後に関する，急性期における予測因子は何か？

急性期における慢性期予後の増悪予測因子として，最大径の部位が遠位弓部にある<sup>2)</sup>，急性期最大径>40mm<sup>6)</sup>，慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)の存在<sup>8)</sup>などが報告されている。このデータは，外来で患者をフォローするにあたって特に注意すべき患者の選択に役立つとともに，絶対適応に至るまでの瘤径で手術を行う根拠となると考えられる。

### まとめ

Stanford B型は内科的治療を選択すべきとされていたが，慢性期においては開存型の予後は不良であることが知られており，実際に開存偽腔は慢性期の独立かつ強力な予後不良因子であることが統計学的に示されている。よって，慢性期における開存B型症例に対しては内科的治療にこだわることなく，必要であれば侵襲的治療を施行するタイミングを逸して破裂などの致命的eventを起こさないよう管理をすべきである。

### 文 献

- 1)1998-1999年度合同研究班：大動脈診療ガイドライン．Jpn Circ J，2000，64(Suppl V)：1249-1283.
- 2)Akutsu K, Nejima J, Kiuchi K et al: Effects of patent false lumen on long-term outcome of type B acute aortic dissection. Eur J Cardiothorac Surg, 2004, 26: 359-366.
- 3)Kaji S, Akasaka T, Katayama M et al: Long-term progno-

- sis of patients with type B aortic intramural hematoma. *Circulation*, 2003, **108** (suppl 1): II307–II311.
- 4) Kozai Y, Watanabe S, Yonezawa M et al: Long-term prognosis of acute aortic dissection with medical treatment: a survey of 263 unoperated patients. *Jpn Circ J*, 2001, **65**: 359–363.
  - 5) Onitsuka S, Akashi H, Tayama K et al: Long-term outcome and prognostic predictors of medically treated acute type B aortic dissections. *Ann Thorac Surg*, 2004, **78**: 1268–1273.
  - 6) Marui A, Mochizuki T, Mitsui N et al: Toward the best treatment for uncomplicated patients with type B acute aortic dissection. *Circulation*, 1999, **100** (suppl II): II275–II280.
  - 7) Sueyoshi E, Matsuoka Y, Imada T et al: New development of an ulcerlike projection in aortic intramural hematoma: CT evaluation. *Radiology*, 2002, **224**: 536–541.
  - 8) Juvonen T, Ergin MA, Galla JD et al: Risk factors for rupture of chronic type B dissection. *J Throc Cardiovasc Surg*, 1999, **117**: 776–786.
  - 9) Nishigami K, Tsuchiya T, Shono H et al: Disappearance of aortic intramural hematoma and its significance to the prognosis. *Circulation*, 2000, **102** (suppl 3): III243–III247.
  - 10) Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA et al: Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg*, 2002, **73**: 17–27; discussion 27–28.
  - 11) Elefteriades JA: Natural history of thoracic aortic aneurysms: indication for surgery, and surgical versus nonsurgical risks. *Ann Thorac Surg*, 2002, **74**: S1877–S1880; discussion S1892–1898.
  - 12) Committee of Science of the Japanese Association for Thoracic Surgery. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2002. Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, **52**: 491–508.
  - 13) Dialeto G, Covino FE, Scognamiglio G et al: Treatment of type B aortic dissection: endoluminal repair or conventional medical therapy? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005, **27**: 826–830.
  - 14) Melissano G, Civilini E, de Moura MR et al: Single center experience with a new commercially available thoracic endovascular graft. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005, **29**: 579–585.
  - 15) Kusagawa H, Shimono T, Ishida M et al: Changes in false lumen after transluminal stent-graft placement in aortic dissections: six years' experience. *Circulation*, 2005, **111**: 2951–2957.
  - 16) Luers LJ, Bell R, Degrieck Y et al: Endovascular treatment of thoracic aortic diseases: combined experience from the EUROSTAR and United Kingdom Thoracic Endograft registries. *J Vasc Surg*, 2004, **40**: 670–680.
  - 17) Nienabor CA, Zannetti S, Barbieri B et al: INvestigation of STEnt grafts in patients with type B Aortic Dissection: design of the INSTEAD trial—a prospective, multicenter, European randomized trial. *Am Heart J*, 2005, **149**: 592–599.

## Strategy in the Chronic Period for Type B Aortic Dissection with Patent False Lumen

Koichi Akutsu<sup>1,2</sup> and Keiji Tanaka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Intensive and Coronary Care Unit, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Department of Cardiovascular Medicine, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan

**Key words:** aortic dissection, type B, false lumen patency, strategy, chronic period

We discuss medical treatment for patients with Stanford type B aortic dissection. Its prognosis of type B with patent false lumen in the chronic period has been worse than we anticipated. Patency of the false lumen is a strong independent prognostic factor for a lethal event associated with aortic dissection. Therefore, we need a careful watch on type B with patent false lumen in the chronic period, and should waste no time in performing interventional therapy, if and when necessary.

(*J Jpn Coll Angiol*, 2006, **46**: 61–66)

*Published online before print March 20, 2006*

*脈管学 Vol. 46 Nos. 1–2*