

治療：ステントグラフトの適応と予後

石丸 新

要 旨：Stanford B型大動脈解離に対するステントグラフトを用いたエントリー閉鎖の初期成績は、解離の発症時期にかかわらず良好である。術中有害事象の多くはデバイス性能に起因しており、治療機器の開発が必要である。手術成績の向上には血管損傷への対応や弓部分枝動脈バイパス術を併用したhybrid術式の応用を必要としている。合併症のない亜急性～慢性B型大動脈解離に対するステントグラフト治療の有効性は、薬物療法との比較において証明されていない。解離腔の拡大や破裂の予防効果は、現在実施されているいくつかの比較試験の結果に期待するところが大い。

(J Jpn Coll Angiol, 2008, 48: 31–35)

Key words: stent graft, endovascular therapy, aortic dissection, Stanford type B aortic dissection, comparative study

はじめに

腹部大動脈瘤に対するステントグラフトを用いた血管内治療は、その高い技術的成功率とともに、外科手術との比較において遜色のない、あるいはより良好な初期成績から、今や一般医療として定着したといえる。本邦においても、企業製造機器の使用が認可されてから1年が経過し、その臨床導入が本格化しつつある。しかし、大動脈解離の治療における本法の位置付けについては不確定要素が多く、遠隔期における解離腔の消長や破裂の防止に有効かどうかについても明らかにされていないなどから、いまだスタンダード治療として確立されるまでには至っていない。日本循環器学会学術合同研究班による「大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン(2006年改訂版)」¹⁾においても、大動脈解離に対するステントグラフト内挿術の適応と治療効果について信頼性の高いエビデンスは数少なく、今後の遠隔成績の解析が待たれると結論されている。本稿では、診療ガイドライン2006年改訂版の発刊以後における当該治療の動向について述べる。

外科手術チームのバックアップ

ステントグラフト内挿術にみられる重大合併症として、運搬シースの挿入経路となる腸骨大腿動脈の血管損傷が挙げられる。とくに胸部大動脈領域に使用する大口径のステントグラフトを格納するための運搬シースは、サイズが太いために総大腿動脈との口径差が小さく、挿入困難となることがある。また、大動脈解離症例の末梢動脈には硬化性変化が少なく、シース挿入時にほとんど抵抗がないにもかかわらず、動脈壁への接触によって血管攣縮が誘発されることがある。この現象によって血管内腔が反応性に収縮狭窄し、運搬シースの全周にわたって膠着すると、操作中に動脈内膜の剥離や、引き抜き損傷が起こる危険性がある。腸骨大腿動脈の引き抜き損傷では大量の後腹膜出血によって急速にショック状態となるため、迅速な外科的修復術によらなければ救命できない場合がある。ステントグラフト機器の開発が進む現時点においても、外科手術チームのバックアップの必要性が診療ガイドライン推奨度Class I (Table 1)であることに変わりはない。これに加え、あらかじめ腹部大動脈あるいは総腸骨動脈に人工血管を吻合してシース挿入経路を確保す

Table 1 Classification of recommendations of catheter intervention for aortic dissection

Class I	
1. カテーテルインターベンション療法後慢性期の経過観察（画像診断を含む）	(Level C)
2. 外科手術チームのバックアップ	(Level C)
Class II a	
1. 大動脈解離により真腔が圧迫され虚血に陥った分枝血管に対するステント留置	(Level B)
*急性期例では発症早期での治療が重要	
2. 急性B大動脈解離真腔閉鎖例に対する発症早期でのカテーテル的開窓術	(Level B)
3. 外科手術適応を有するStanford B型慢性大動脈解離に対する ステントグラフトによるエントリー閉鎖	(Level B)
4. 解離に伴う合併症を有するStanford B型急性大動脈解離に対する ステントグラフトによるエントリー閉鎖	(Level B)
5. 逆行性解離によるStanford A型急性大動脈解離に対する ステントグラフトによるエントリー閉鎖	(Level B)
Class II b	
1. Stanford B型慢性大動脈解離の外科治療ハイリスク症例に対する ステントグラフトによるエントリー閉鎖	(Level B)
2. 急性大動脈解離真腔狭窄部に対するステント留置	(Level C)
3. 将来の瘤化防止を目的としたStanford B型急性大動脈解離に対する ステントグラフトによるエントリー閉鎖	(Level C)
Class III	
1. 解剖学的適応条件を満たさない例への使用	(Level B)
2. 分枝血管が明らかにstatic compressionにより虚血に陥っている Stanford B型急性大動脈解離に対するステントグラフトによるエントリー閉鎖	(Level C)
3. 主要分枝が偽腔から灌流されているStanford B型慢性大動脈解離に対する ステントグラフトによるエントリー閉鎖	(Level C)

* カテーテル的開窓術を同時または先行させて施行する場合はClass II b Level C

* 以上はカテーテルインターベンション療法に習熟している施設であることが前提となる。

©2006 The Japanese Circulation Society. All rights reserved. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Aortic Aneurysm and Aortic Dissection (JCS 2006). Circulation Journal, 2006, 70 (Suppl IV): 1614, Table 19.

る方法や、とくに胸部大動脈領域においては大動脈弓部分枝動脈へのバイパス術を付加してステントグラフトの固定範囲を確保するhybrid術式など、治療適応の拡大や成績向上のためには外科的手法を念頭に置いた治療戦略が必要となる。2006年12月に設立された関連11学会構成ステントグラフト実施基準管理委員会 (Japanese Committee for Stentgraft Management, <http://www.stentgraft.jp>) では、2007年末に作成された「胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準」において、実施医には血管外科手術の経験あるいは心臓血管外科医との直接協力を義務付け、実施施設の条件として血管処理ができる外科医の迅速な対応が得られる体制を要求している。2008年2月には、本邦で初めて胸部大動脈瘤用

の企業製ステントグラフトが使用承認され、保険償還も間近い。大動脈解離に対して当該機器の使用は認められないが、胸部大動脈瘤の治療を目的として市販された際には、これまで経験されたと同様のラーニングカーブを描くことなく安定した成績を上げなければならない。そのためには、適切な画像診断による適応の選択と、血管外科的素養を背景とした血管内治療技術の習得が必須となる。

解離の病期と治療成績

Stanford B型大動脈解離に対するステントグラフト内挿術の初期治療成績は、解離の発生時期にかかわらず良好であるといわれている²⁾。とくに解離急性期にお

いては、ステントグラフトによってエンタリー閉鎖に成功すると、真腔が急速に拡大して偽腔の血栓化が得られることが多い。このことから、破裂、臓器灌流障害、動脈口径の拡大傾向、持続する胸痛、コントロールできない高血圧などの明らかに外科手術適応となる大動脈解離に対し、ステントグラフトによるエンタリー閉鎖はその病期にかかわらずClass IIaに評価されている。しかし、急性大動脈解離に対するステントグラフト治療を早くから導入してきた下野らは³⁾、その良好な初期成績とともに、遠隔期におけるステントグラフトに起因した新たな内膜亀裂の発生を報告している。また、慢性大動脈解離についても、エンタリー閉鎖に成功したにもかかわらず、中枢側に固定した被覆されていないステント (bare stent) によって術後に逆行性上行大動脈解離を併発したとする報告もある⁴⁾。これら解離時期の違いにかかわらず経過中に発生する有害事象の多くは、デバイスの性能に起因していると考えられ (Fig. 1)、より柔軟性のあるステント骨格の開発や口径差の小さいデバイスを選択するなどの工夫がなされることによって外科手術に代わる治療法として再評価されるであろう。

エンタリー閉鎖と解離腔の消長

合併症のある急性B型大動脈解離に対するステントグラフト内挿術後1年の経過で、胸部領域の解離腔は高率に血栓閉塞するが、血栓形成がみられない症例においてはステントグラフトの内挿範囲より末梢領域において解離腔が拡大する傾向が認められたとの報告がある⁵⁾。スウェーデンで最近行われた多施設臨床試験では、129例の急性あるいは慢性B型大動脈解離の治療後14カ月において、エンタリー閉鎖により解離腔は血栓化したが、ステントグラフトが置かれていない下行末梢の解離腔は血栓化せず、その後に拡大する可能性がある⁶⁾。筆者らも、ステントグラフトにより左鎖骨下動脈末梢にあるエンタリーの閉鎖に成功したが、再流入口 (リエントリー) が横隔膜上あるいは腹腔動脈分岐部付近に残存する症例では逆行性血流の影響によって解離腔の血栓化が得られない症例を経験している⁷⁾。現在、大動脈解離に対して行われているステントグラフト内挿術の主目的はエンタリーの閉鎖であり、その治療原理は1980年代にCarpentierら⁸⁾が提唱した、中枢側大動脈遮断にバイパス血行再建を併

用した解離腔血栓化手術 (thromboexclusion technique) と同様であるとしても過言ではない。本術式は外科手術の低侵襲化に貢献したが、結果的にバイパスグラフトを経由した胸部下行大動脈への逆行性血流によって解離腔の血栓閉塞が不十分となり、遠隔予後の改善が得られないことからその意義を失った経緯がある。これらの事実は、B型大動脈解離に対するステントグラフト内挿術後において、解離腔の消長が腹部大動脈-腸骨動脈領域に残存するリエントリーの位置と口径に影響されることを示している。Nienaberら⁹⁾は、亜急性～慢性B型大動脈解離でエンタリー閉鎖によっても胸腹部の真腔狭窄あるいは残存解離腔からの臓器灌流が認められる症例に対し、bare stentを全下行大動脈に内挿する術式、PETTICOAT (provisional extension to induce complete attachment after stent-graft placement technique) の効果について報告している。その術後1年の経過では、胸腹部解離腔の血栓化と著明な縮小がみられたとしているが、長期的な効果については不明であり、今後の成績が待たれる。

現時点において、ステントグラフト内挿術は外科手術の適応となるB型大動脈解離に対する初期治療として、解離の発症時期にかかわらず一定の評価を得ている。しかし、その遠隔期において解離腔の拡大や破裂の防止に有効であることが実証されない限り、治療法として推奨度Class IIに分類することはできないであろう。

慢性B型大動脈解離を対象とした比較試験

従来、合併症をみない慢性B型大動脈解離の治療は降圧を目的とした薬物療法の適応とされており、ステントグラフト内挿術の有用性については明らかにされていない。最近、ヨーロッパにおいてステントグラフト (Talent®, Medtronic Vascular, Santa Rosa, USA) 治療群と薬物治療群とを比較検討する、初めての前向き無作為比較試験、INSTEAD (INvestigation of STEnt grafts in patients with type B Aortic Dissection) trial が実施された¹⁰⁾。対象は合併症のない発症後2週間から1年以内の亜急性～慢性B型大動脈解離で、7施設より合計136例が登録され、術後2年間の経過観察を行う計画である。その初期成績は2006年にロンドンのCharing Cross International Symposiumで発表され、ステントグラフト治療群では1例を除きエンタリー閉鎖に成功し、入院

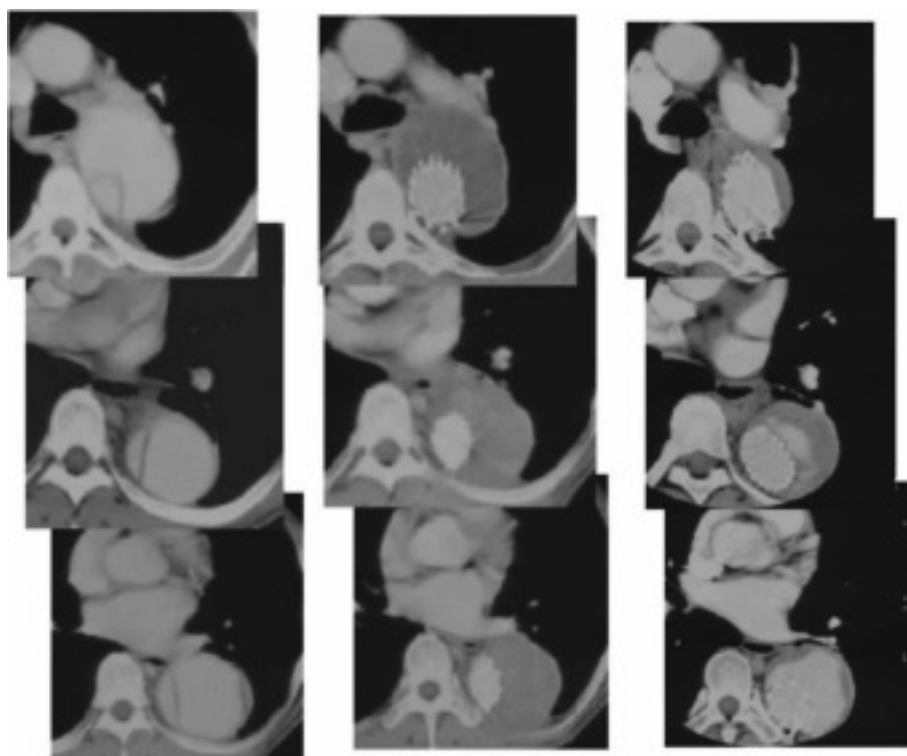


Figure 1 CT findings of a patient with type B aortic dissection treated by stent grafting.

A: Before stent grafting.

B: After stent graft repair.

C: Two years after stent graft repair.

Intima is damaged at the distal stent graft edge.

A | B | C

死亡はなく、64%に解離腔の縮小を認めたとしている。しかし、全死亡率に関しては薬物治療群との比較においてステントグラフト群の有意性は証明されなかった。2007年10月に東京で開催された第8回International Symposium on Advances in Understanding Aortic Diseasesにおいても本研究に関する報告があり、症例の選択や成績評価の設定方法などについてNienaber(Rostock School of Medicine), Dake(University of Virginia), Miller(Stanford University)ら、当該分野において指導的立場にある参加者の間で活発な討論が交わされ、注目度の高さがうかがわれた。最終結果は明らかになっていないが、その成績の如何によっては、症状が安定している慢性B型大動脈解離の治療として、遠隔期の解離腔拡大や破裂の予防を目的としたステントグラフト内挿術の有用性を証明する初めての報告となる可能性がある。

現在実施中の臨床試験

(1) ADSORB study

合併症のない急性B型大動脈解離に対する無作為比較試験である。ヨーロッパにおける30施設より集積された270例を対象とし、これらに無作為にステントグラフト(Gore TAG® W.L.Gore & Associates, Flagstaff, USA)内挿術と薬物治療に割り付ける。術後1年での解離腔の血栓化、大動脈径変化および破裂率を評価して治療効果を比較検討することが当初の目的であるが、薬物治療群の経過を3年間にわたって検討することにより、合併症のない安定したB型大動脈解離の自然予後についても明らかになる可能性がある。

(2) VIRTUE study

ヨーロッパの18施設から登録された100例のB型大動脈解離を対象として、ステントグラフト(Valiant®,

Medtronic AVE, Minneapolis, USA) 治療後 1 年における関連死亡を評価検討する前向き臨床試験である。本試験では、CTによって解離の形態変化を術後 3 年まで追跡する計画であり、亜急性もしくは慢性B型大動脈解離に対するステントグラフト内挿術の有効性が明らかになるものと期待される。

おわりに

大動脈解離に対する低侵襲治療としてステントグラフトの導入に期待するところは大きい。しかし、現時点で胸部大動脈領域に使用されているステントグラフト機器は主として非解離性大動脈瘤を治療対象としており、これとは病理学的に異なる疾患である大動脈解離に対する適応の選択とその治療効果に関する明らかなエビデンスは数少ない。診療ガイドラインのさらなる充実に向け、現在実施中あるいは計画されている臨床試験の成果が待たれる。

文 献

- 1) 2004–2005年度合同研究班報告：大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン(2006年改訂版). *Circulation Journal*, 2006, **70**(Suppl IV): 1614–1616.
- 2) Yang J, Zuo J, Yang L et al: Endovascular stent-graft treatment of thoracic aortic dissection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2006, **5**: 688–691.
- 3) Shimono T, Kato N, Yasuda F et al: Transluminal stent-graft placements for the treatments of acute onset and chronic aortic dissections. *Circulation*, 2002, **106**: I241–I247.
- 4) Rubin S, Bayle A, Poncet A et al: Retrograde aortic dissection after a stent graft repair of a type B dissection: how to improve the endovascular technique. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2006, **5**: 746–748.
- 5) Schoder M, Czerny M, Cejna M et al: Endovascular repair of acute type B aortic dissection: long-term follow-up of true and false lumen diameter changes. *Ann Thorac Surg*, 2007, **83**: 1059–1066.
- 6) Resch TA, Delle M, Falkenberg M et al: Remodeling of the thoracic aorta after stent grafting of type B dissection: a Swedish multicenter study. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2006, **47**: 503–508.
- 7) 石丸 新, 川口 聡, 島崎太郎 他: B型大動脈解離に対する低侵襲endograftingの中期成績. *脈管学*, 2002, **42**: 89–93.
- 8) Carpentier A, Deloche A, Fabiani JN et al: New surgical approach to aortic dissection: flow reversal and thromboexclusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1981, **81**: 659–668.
- 9) Nienaber CA, Kische S, Zeller T et al: Provisional extension to induce complete attachment after stent-graft placement in type B aortic dissection: the PETTICOAT concept. *J Endovasc Ther*, 2006, **13**: 738–746.
- 10) Nienaber 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.

Indication and Prognosis of Stent Graft Repair for Aortic Dissection

Shin Ishimaru

Centre for Endovascular Therapy, Toda Chuo General Hospital, Saitama, Japan

Key words: stent graft, endovascular therapy, aortic dissection, Stanford type B aortic dissection, comparative study

An initial success of entry closure by stent graft in the patients with Stanford type B aortic dissection is excellent regardless of its onset. Further development of stent graft is necessary because many of perioperative adverse events tend to be caused from device performance. Moreover, application of open surgery such as hybrid technique with arch vessel bypass and repair of vascular injury is necessary for improvement of the outcomes. The efficacy of stent graft repair of uncomplicated sub-acute and chronic type B aortic dissection has not been proven in comparison with standard medical therapy. It is expected that the promising effect of stent grafting for prevention of false lumen expansion and rupture will be proven by several on-going comparative studies.

(*J Jpn Coll Angiol*, 2008, **48**: 31–35)

Online publication June 5, 2008