

急性大動脈解離の治療(セミナー)

Management of Acute Aortic Dissection (Seminar) The Lancet, Feb.28, 2015

西伊豆健育会病院 早朝カンファランス H27.5 仲田和正

著者

Christoph A Nienaber, ロストク大学心臓センター、ドイツ

Rachel E Clough, ロンドン王立大学、心臓血管画像部、ロンドン

The Lancet, Feb.28,2015 に「急性大動脈解離の治療」のセミナーがありました。

著者は旧東ドイツのロストク大学とロンドン王立大学のドクターたちです。

この総説の最大のポイントは以下の 16 点です。

- ・症状は最悪の突然の胸痛・腰痛、失神、下肢麻痺、新規 AR、心のう水、心筋虚血
- ・激しい運動、交通事故、コカイン・アンフェタミン使用後の胸痛、背部痛は解離を疑う。
- ・高血圧は最も多いリスク因子で 75% にあり冬の朝の解離が多い。
- ・Marfan、Turner、type4 Ehlers-Danlos、Loeys-Dietz's syndrome でも起こる。
- ・解離の典型的所見は大動脈内膜の石灰化偏位、CT で出血と血腫を確認せよ。

- ・胸痛患者は D-dimer、ECG の後、緊急 CT で肺塞栓、ACS、解離を否定。
- ・D-dimer は解離で有用なマーカーで感度 97%、特異度 47%、陰性なら否定できる。
- ・Triple rule-out protocol: 胸痛で one-stop CT で ACS、肺塞栓、解離の 3 つを診断。
- ・降圧して sBP100-120mmHg、HR60-80 に保ち opiate で鎮痛シカテコラミン抑えよ。
- ・解離は 48 時間以内が死亡率最大、偽腔が完全血栓化していれば予後はよい。

- ・偽腔開通で大動脈拡大、死亡率増加、大動脈径 5.5 cm 以上は院内死亡率 4 倍。
- ・年間発症率は ACS440 人、肺塞栓 69 人、解離 3-4 人/10 万人/年。
- ・診断遅延因子は女性(HR1.73)、発熱(5.1)、正常血圧(2.45)。
- ・Stanford typeA は手術、typeB は合併症あればステント、なければ内科治療。
- ・手術死亡率 32%、血管内治療死亡率 7%、内科治療死亡率 10% (p<0.0001)。
- ・治療後、外来では直径増加、動脈瘤形成、縫合部や stent 接続部の出血に注意！

1. 疫学、病歴

以前、元ドリフターズに加藤茶が 63 歳で大動脈解離を発症しました。

深夜飲んでホテルに帰ってくると、激しいみぞおちの痛みや不快感、背中の痛みが生じ、まるで丸太で殴られたような痛みだったそうです。

胃痛や背中の痛みのほかに、肩の痛みも生じ、その日は朝まで一睡もできませんでした。

仕事を休むわけにいかないということで、病院に行かずにそのまま仕事へ向かってしまいました。その後、倦怠感や 38℃ 近くの熱が続いたとのことでした。

急性大動脈解離を起こした有名人には石原裕次郎、三波伸介もいます。

国際急性動脈解離登録(IRAD:International Registry of Acute Aortic Dissection)

で発症は平均 63 歳、男性 65%、男性で 16 人/10 万人/年だそうで加藤茶はまさに 63 歳でした。女性の場合は 7.9 人/10 万人/年で診断が遅れることが多く、心筋梗塞のように非典型的症状で予後が悪いそうです。

当、西伊豆健育会病院でも、最近発熱、左胸水を呈する大動脈解離がありました。

発熱で解離はなかなか思いつかず、カンファで皆で CT を見ている時に「大動脈おかしくね？」と大動脈の crescent sign に気付きました。

FUO や、胸水を見た時、必ず大動脈解離を鑑別に入れるのだということを学びました。

また、大勢の目で画像を見ることの重要性を知りました。

診断遅延因子は、女性(hazard ratio: 1.73)、発熱(5.1)、正常血圧(2.45)

とのことです。つまり、発熱があると HR(hazard ratio)、つまり対象群と較べて危険性が 5.1 倍になるとのことで、「他の病院でも発熱が主訴だと解離が見逃されやすいんだなあ」と思いました。

また解離というついで、高血圧を連想してしまいます。

確かに高血圧は最も多いリスク因子で 75% でみられ解離は冬の朝に多いとのことです。しかし正常血圧の場合、診断遅延リスクが HR2.45 になりますので「血圧が正常の場合もある」ことを念頭に置く必要があります。解離は 48 時間以内が死亡率最大で診断遅延は命取りになります。しかし 24 時間以内に診断されるのは 39% に過ぎないそうです。

外傷による解離は交通事故、急減速外傷(deceleration trauma)で多いそうです。

小生、今まで、急減速外傷で解離が起こるとは知りませんでした。Lig. arteriosum 付近での大動脈破裂だけだと思っていました。

Lig. arteriosum 以下の下行大動脈は肋間動脈で椎体に固定されているため急減速外傷で、これより上のアーチ部分が前方に動き断裂が起こると言われます。

先日、バイクで正面衝突した男性が ER で来られましたが type B の解離でした。

なんと無痛でした。CT を撮らなければ絶対わかりませんでした。

未治療 type A 解離は初日、時間あたり 1-2% で死亡率増加し、1 週で半数が死亡することです。1 週経ったら半分の方は亡くなるのです！

初日死亡率 20%、48 時間で 30% です。死因は解離の遠位進行、弁不全、タンポナーデ、弓部血管閉塞による stroke、内臓虚血、破裂などです。

年間発症率は ACS440 人、肺塞栓 69 人、解離 3-4 人/10 万人/年と、解離は ACS に比べてはるかに少ないはずなのですが、当、西伊豆ではなぜか解離をよく診ます。

30年以上前、山奥の病院にいたのですが、それよりもっと山奥の村から50代男性が walk-in で来ました。

最初前胸部が痛くなりそのあと背部に痛みが移動し、近くの診療所に行ったところ「そんなものは風呂にでも入れば治る」と言われて入浴したけど治らないので来たと言うのです。

当時はまだCTもなく胸部単純X線を撮ったところ上縦隔が拡大していて解離を疑いラインだけ確保して救急車に同乗、90分の山道を3次病院へ向かいました。救急車といってもモニターは水銀血圧計しかなく、運転は役場職員でただの運搬車です。

血圧が200以上だったのでアダラートを割って舌下に入れました。これは血圧は下がるけど副作用の頻脈でACSを起こしやすく現在はやりませんが当時はよく行われました。舌下に入れたらむせて咳をし始め、その直後から脈を触れなくなり瞳孔散大となりました。

咳によって一気に解離が破裂したのでしょうか。慌ててCPRしましたが反応せず、途中の公衆電話で第3次病院へ事情を話し、泣く泣く途中から引き返しました。

抵抗性高血圧、疼痛再発は「解離の進行、差し迫った破裂」のサインだそうです。抵抗性疼痛・高血圧は院内死亡の独立した予測因子で OR: odds ratio 3.3 (1より大きければ有害)となります。

解離のリスク因子には高血圧、結合織疾患の存在があります。

特にバスケットやバレーボール選手に高身長で Marfan が紛れ込んでいることが多くゲーム中に突然死を起こすことがあります。昔、国内で実業団のバレーボールの試合で、黒人女性選手(フロー・ハイマン選手)が突然解離で倒れて死亡、この一部始終がTV中継されており、周囲の日本人が誰もCPRを行わなかったことが米国で問題になったことがありました。まだBLSが社会人に普及する前です。

解離の20%は遺伝疾患であり、家族歴を聞く必要があります。常染色体優性、若人に多いそうです。

Marfan 以外に、Turner、type4 Ehlers-Danlos、Loeys-Dietz's syndrome などがあるそうです。Loeys-Dietz's syndrome というのは2005年に発表された疾患で、小児期に aortic aneurysm が出来、解離を起こします。その他、側彎、亀背、漏斗胸、内反足、PDA、ASDなどを起こすそうです。

ピアニストのラフマニノフは Marfan だったと言われています。身長が2mあり、左手の小指でドを押し親指で1オクターブ上のソを押すことができたそうです。28cm位です。小生の場合はドから1オクターブ上のレまでで20cm位でした。

https://www.youtube.com/watch?v=CD_jf8rBfSY

(ラフマニノフ、ピアノソナタ第2番)

原因遺伝子は Marfan は fibrillin gene (FBN1), Loeys-Dietz は TGF- β receptor 2 gene (TGFB2)です。

症候群でない解離で一番多いのは smooth muscle cell actine gene (ACTA2)異常だそうで、大動脈壁はストレスに対し平滑筋が重要な役割をしているのかもしれないとのこと。

へーと思ったのは、Annulo-aortic ectasia、bicuspid aortic valve も解離を起こしやすいそうです。また炎症が rupture のリスクを増やすことは Polyarteritis nodosa、Takayasu, Behcet などから明らかだそうです。

解離の症状は心筋虚血でない突然の胸痛、背部痛です。

激しい運動やコカイン、アンフェタミンなどの覚せい剤使用後の胸痛、背部痛は大動脈解離を強く疑うのだそうです。解離で覚醒剤歴を聞いたことはなかったなあと思いました。

コカインで調べた所、下記の論文が見つかりました。

Cocaine-Related Aortic Dissection in Perspective, Kim A.Eagle, Circulation 2002;105,1529-1530

前もって大動脈に変性があるような人でコカイン使用で急に高血圧となり Lig. arteriosum 付近から解離が起こるのだそうです。この付近の大動脈は固定されておらず大動脈圧に弱いからだとか。

へーと思ったのは、Wikipedia によるとコココーラはモルヒネ中毒のジョン・ペンバートン自身が患っていたモルヒネ中毒の治療薬として開発されたのだそうです。20世紀初頭までコカインが含まれていましたが有害性が明らかになり、コカインの代わりにカフェインになったそうです。

覚醒剤は、アンフェタミン、メタ・アンフェタミンなどがありますが、ドラマでよく刑事が舐めて「うん、これは上物だ」というシーンがありますが、純度が高いと結晶は透明に近くなるのだそうです。だけど、取り調べの最中、刑事はなんで「かつ井食うか？」って言うんだろうと不思議に思います。

解離の症状は、人生最悪の突然の胸痛、腰痛で一過性の失神、或いは永続性の神経症状(両下肢不全麻痺、完全麻痺: 脊髄前方への Adamkiewicz artery の破綻)を伴うこともあります。

先日、突然の腰の激痛で来られたおばあさんは研修医が最初から解離を疑い、ナースが感心していました。

昔、外来で「一過性意識消失」のみが主訴の高齢女性が walk-in で来られ、心電図、採血で異常なく Vasovagal reflex かなと思って「何ともないようですよ」と帰宅させたところ、翌朝、警察から電話がかかってきました。「自宅で亡くなっている」というのには愕然としました。死後 (postmortem) CT を撮ったところ解離でした。無痛の解離でしたが、intimal flap で syncope を起こしたのでしょうか。それ以来、小生、syncope には必ず解離も鑑別に含めております。

「女性は非典型的な主訴で来る！」ことを肝に銘ずる必要があります。

女性であることは診断遅延因子となり HR (hazard ratio) 1.73、つまり対象群と較べて危険性が 1.73 倍なのです！

「入院時胸痛なし」は死亡予測リスクであり OR (odds ratio、OR1 以上は有害、1 は同等、1 未満は危険少ない) は 3.5 にもなり死因は破裂だとのこと。

また 70 歳以上も死亡予測因子であって OR5.1 です。

大動脈近位の解離は新規の AR、pericardiac effusion、心筋虚血から疑うこともあります。

2. 病態生理、D-dimer の有用性

解離は内膜断裂で始まりますが前もって中膜の変性、cystic necrosis の存在が必要です。中膜が前もって断裂しているのか、偽腔への出血により裂けていくのかは不明だそうです。解離は近位または遠位へ広がりますが近位へ広がればタンポナーデ、AR、malperfusion を起こします。

FDG-PET によると偽腔に血腫ができて炎症が続きさらに平滑筋の壊死、apoptosis を起こしていくのだそうです。

小生、今まで恥ずかしながら知らなかったのですが、D-dimer は解離診断に有用で感度 97%、特異度 47% であり D-dimer 陰性なら解離を否定できるということです

(SnNout: 感度 Sn が高い検査は結果が陰性 negative のときその疾患を除外 rule out できる。

SpPin: 特異度 Sp が高い検査は検査が陽性 positive の時その疾患を確定 rule in できる)。

「D-dimer って肺塞栓だけでなく解離にも使えるんだあ！」と驚きました。

また「D-dimer で ACS と解離を鑑別できる！」ということです。

D-dimer は特に偽腔に部分血栓のある時有用で、完全血栓化、偽腔開存では

上昇しないそうです。D-dimer は fibrin degradation product で血栓の線溶により出現します。

注意すべきは解離でも D-dimer 低値のことがあり、偽腔が血栓化した時、解離長が短い時、若人の時などだそうです。

カットオフ値 $2.05 \mu\text{g/ml}$ で感度 98%、特異度 54%、negative predictive value 97% です。

ただ、当、西伊豆健育会病院では D-dimer なんて緊急で測れません。

ネットで調べたところ、15分で出る簡易テストがありました。「なんだ、あるじゃあー！」という訳で、早速当院にも入れようと思いました。肺塞栓、大動脈解離の除外に使えるのです。

http://www.alere.co.jp/products/others/ntd_panf.pdf

(トリアージテスト D-dimer、15分でわかる。アリーアメディカル株)

3. 画像診断

画像診断は造影 CT が普及しており早く非侵襲的です。

CT、MRI、TOE (transesophageal echo、経食道エコー) などの感度 98-100%、特異度 95-98% で 3 つは同等なのだそうです。

だけど解離で経食エコーって血圧が上がりそうで怖いよなと思いました。

パソコンに「けいしょく」と入力したら「軽食」と出て来ました。

以前、長女が隣の港町で「この辺り、昔は廻船問屋が多かったんですよ」と言われて「うん、海鮮丼おいしいからね」と我が意を得たりと相槌を打っていました。

小さいころは「汚職事件」は「御食事券」と思い込んでおりました。

以前、知人が有名な温泉旅館に泊まり「公民館風の良い旅館だった」と言うので公民館って避難所位のイメージしかなかったので「田舎者には公民館って豪邸かい」と密かに笑えたのですが、翌日、思い返してみても、もしかして「古民家風」と言っていたのかもしれないと思いました。

Triple rule-out protocol (何だかかっこいい) と言って胸痛の時、one-stop CT で ACS、肺塞栓、解離の三つを診断するのだそうです。明日からこの言葉、使ってみよっと。まなじりを決して「よし、Triple rule-out protocol だ！！」、ちょっとしびれませんか？ だけど ACS は CT じゃわからないし、「CT で異常がないことを陽性と取る」のかなと思いました。医局で皆に聞いたところ、最近、都では CT を ECG 同期 (gating) させると造影 CT で心筋の環流不全が判るらしく何と CT で ACS が診断できるようになってきたというのです！ というわけで one-stop CT で ACS、肺塞栓、解離の 3 つがわかるのです。

また二条河原落書「この頃都に流行るもの、夜討ち、強盗、偽綸旨 (にせりんじ)」じゃなくて「この頃都に流行るもの、ECG-gating CT、128-slice dual-source CT、4D functional MRI、Time-resolved MR angiography」ってのがあります。

二条河原は京都府立医大の少し手前あたりです。先日この近くの頼山陽が住んだ山紫水明処を外から見ました。中へ入ることはできませんでしたが今でも子孫の頼家が管理されていたのには驚きました。彼は東山を眺めながら日本外史 (国が作る正式な歴史書を正史、アマチュアが編んだ歴史を外史と言います) をここで書きました。

以前、実家にあった昭和6年発行の日本外史を読みました。漢文の書き下し文なのですが、見たこともない漢字のオンパレードで漢和辞書と首引きでないととても太刀打ちできません。前書きを見ると「日本外史はもともと全文漢文(白文)であるが最近、日本人の漢文力が低下しているの書き下し文で書いた」とあり昭和6年の大ベストセラーで何と23刷にもなっています。こんな難しい書き下し文を当時の日本人は普通に理解していたのです。戦後、当用漢字1850字の採用により日本人の漢字語彙、国語力は大幅に衰退してしまったのだなあと悲しくなりました。

一方、韓国では1970年頃、漢字を全廃しハングル(表音文字のカタカナのようなもの)に替えてしまったため、現在は自分の名前さえ漢字で書けない人が少なくありません。ことに戦前の文献をほとんどの韓国人は読めなくなってしまう、また哲学研究も困難になりました。哲学書を全部カタカナで書いたらどんなことになるか想像がつくと思います。

韓国語は日本語と同様、漢字からの借用語が多いのですが、同音異義語も判らなくなりました。例えば「貴社の記者が汽車で帰社した」なんて漢字で書けば意味が判りますがカタカナで書かれたら見当もつきません。

日本が韓国からあることないこと言われ続けるのも、昔の文献が読めなくなったせいもあるのかもしれない。

さて「この頃都に流行るもの、ECG-gating CT、128-slice dual-source CT、4D functional MRI、Time-resolved MR angiography」です。

上行大動脈の motion artifact を解離と間違ふことがあります、ECG-gating (心電図同期) CT で解決可能だそうです。

またシーメンス社の128-slice dual-source CT については、2つのX線源使用し(64×2)心拍数に影響されずわずか5秒1回のスキャンで2組の撮影データを取得できるのだそうです。

4D functional MRI がユーチューブにありましたのでこの驚異の画像をご覧ください。血流のMRIですが立体的かつ動画の4D画像なのです。

<https://www.youtube.com/watch?v=6zO3vXIFR7k>

(大動脈の4D functional MRI)

また Time-resolved MR angiography についてもあり、これは平面画像の動画MRIです。

<https://www.youtube.com/watch?v=Zw5wf1h4iPs>

(頸動脈の Time-resolved MR angiography)

医学は勉強していないとあっという間に時代遅れになってしまうなあをつくづく思います。

解離の典型的画像所見は大動脈内膜の石灰化偏位です。CTで出血と血腫を確認します。読影のポイントは、「偽腔が造影されるのか、否か、それとも部分血栓があるのか」です。

偽腔が開通していると大動脈拡大、死亡リスクが増加します。
大動脈径 5.5 cm 以上はそれ以下に比し院内死亡率 4 倍になります。
最初の CT で偽腔径 22 mm 以上は aneurysm 形成の感度 100%、特異度 76%です。

偽腔が完全に血栓化していれば予後はよいのです。
一方、偽腔部分血栓は、出口閉塞による内圧上昇や局所炎症により退院後死亡率増加 (RR: relative risk, 相対危険度 4.0) につながります。

4. 分類

時期分類としては、急性が発症後 2 週以内、慢性は 2 週以上ですが、2 週以上経っても多くは合併症があります。

Booher の時期分類は、超急性期 < 24 時間、急性期 2-7 日、亜急性期 8-30 日、慢性期 30 日以上としています。

解剖的分類は内膜断裂の位置のみで行い、中膜断裂部位とは関係がありません。
有名なのは無論、DeBakey 分類 (I: 上行から腹部大動脈まで解離、II: 上行大動脈のみ、III: 左鎖骨下動脈以遠、IIIa: 下行大動脈に入口があり腹部大動脈に及ばない、IIIb: 下行大動脈から腹部大動脈に及ぶ) と
Stanford 分類 (上行大動脈を含む typeA と含まない typeB) です。

DISSECT 分類という複雑で面倒な分類があるのですが、これは主要予後因子を全て含んでいるのだそうです。

DISSECT 分類は次のようなものです。

Duration (2 週未満、2 週-3 カ月、3 カ月以上)、
Intimal tear location (上行大動脈、アーチ、下行大動脈、腹部大動脈、unknown)、
Size of Aorta,
Segmental extent,
Clinical complications (A 弁、tamponade, rupture, branch malperfusion),
Thrombosis (偽腔血栓)、

5. 治療

胸痛患者は D-dimer、ECG の後、緊急 CT 撮影して Triple rule-out protocol、つまり肺塞栓、ACS、解離を否定します。

治療は理想的には ICU で降圧、dP/dt (圧/時間) 下げ、脈圧を下げて end-organ perfusion を保ちます。

Labetalol (α 、 β blocker、トランデート) などで血圧を下げ麻薬で鎮痛してカテコラミン分泌を抑えます。収縮期血圧 100-120mmHg、HR60-80 に保ちます。

Stanford A の上行大動脈解離は手術が必要ですが場合によっては血管内治療、hybrid approach をすることもあります。しかし、type A に対するステントはスタンダードではありません。

Propensity-matched retrospective analysis では typeA の生存率は 30 日後 91%、1 年後 74%、5 年後 63%だそうです。

Stanford B の下行大動脈解離に対しては保存治療を行います。合併症例えば、臓器・下肢環流不全、解離進行、激痛、大動脈外出血、制御不能の高血圧、初期偽腔拡大等がある場合はステントです。下行大動脈手術は単肺換気、左心バイパス、低体温、CSF drainage などが必要で死亡率が 17%と高く、ステントは 1999 年に始まり現在はなんと grade1A の推奨だそうです！！！！！！

type B の血管内治療の入院死亡率は 9.0%で大きな合併症は少なく、脳卒中 3.1%、対麻痺 1.9%、type A へ進展 2.0%、腸管梗塞 0.9%、四肢切断 0.2%、20 カ月内で大動脈破裂 0.8%などだそうです。

INSTEAD trial の 2 年のデータでは、内科治療のみと内科治療+stent で死亡率に差はありませんが、長期結果では初期に合併症のない typeB で stent 治療は晩期合併症予防に効果がありました。そこで初期の合併症のない解離でリスクが少なければ TEVAR (Thoracic Endovascular Aortic Repair)を施行することが多くなったそうです。

ですから Type B での合併症有無は最近、あいまいになっており「晩期合併症を防ぐ為にステントを行う」ことがあります。

ですから「Type B だから 3 次病院への転送は不要」という訳ではなくなってきました。

TEVAR(Thoracic Endovascular Aortic Repair)を先制的(pre-emptive)に行うことにより晩期合併症を予防できるので type A、type B に関わらず解離患者は三次の high-volume center へ転送すべきだということです。

手術死亡率 32%、血管内治療死亡率 7%、内科治療死亡率 10% (p<0.0001)です。ただ、「へー」と思ったのは膠原病疾患では血管内治療は推奨しないとのことです。

昨年、type B のお婆さんの救急車転送に研修医に付き添ってもらいました。

西伊豆からは車で標高 574mの船原峠を越えて三次病院まで 90 分です。

山道で研修医がすっかり車に酔いゲロゲロ嘔吐しはじめ、お婆さんに

「先生！ 大丈夫ですかっ！！」とご心配して頂きました。

Stent を具体的にどう行うんだらうと Up to Date2015、Endovascular repair of thoracic aorta で調べてみました。

Stent graft の landing zone は胸部大動脈の内圧が高いので、最低 2 cmの seal zone が必要で、また遠位の landing zone も 2 cmを要するのだそうです。

つまり「のりしろ」は近位、遠位ともに 2 cm必要です。

商品は 21 mm から 45 mm 径あり、胸部大動脈径 18 mm から 43 mm に対応できます。
15 から 20% の oversize とします。 下記のような製品があります。

- The Gore cTAG device
- The Cook TX2 endograft
- The Medtronic Valiant endograft
- The Bolton Relay endograft

重要な血管分枝に対してはまず open surgical bypass 術を行ってから
endovascular graft を行います。ただしレーザーを使って in situ で graft に窓を開ける
(fenestration) こともあります。

左鎖骨下動脈は前もって revascularization (open surgical bypass) をやると clamping により
脳卒中を起こしやすいのだそうです。

TEVAR (Thoracic endovascular aortic repair) をやる場合、患者の 40% は
左鎖骨下動脈の処理が必要です。左鎖骨下動脈 (LSA) の revascularization を
やるかどうかは症例により決定します。著者たちは landing zone を celiac artery にかけません。
SMA 以下は chimney stent や snorkel stent を使うこともあります。
L3/4 椎間板レベルで spinal drainage を置いてクモ膜下圧を下げ spinal ischemia を防ぐこともあります。

長期予後ですが急性大動脈解離の 10 年生存率は 30 から 60% です。
晩期予後の決定因子は高血圧、加齢、大動脈のサイズ、偽腔開存です。
治療後、外来では直径増加、動脈瘤形成、縫合部あるいは stent 接続部の出血に注意して経過観察しま
す。

それでは最重要点 16 点の怒涛の反復です！！！！

- ・症状は最悪の突然の胸痛・腰痛、失神、下肢麻痺、新規 AR、心のう水、心筋虚血
- ・激しい運動、交通事故、コカイン・アンフェタミン使用後の胸痛、背部痛は解離を強く疑う。
- ・高血圧は最も多いリスク因子で 75% にあり冬の朝の解離が多い。
- ・Marfan、Turner、type4 Ehlers-Danlos、Loeys-Dietz's syndrome でも起こる。
- ・解離の典型的所見は大動脈内膜の石灰化偏位、CT で出血と血腫を確認せよ。

- ・胸痛患者は D-dimer、ECG の後、緊急 CT で肺塞栓、ACS、解離を否定。
- ・D-dimer は解離で有用なマーカーで感度 97%、特異度 47%、陰性なら否定できる。
- ・Triple rule-out protocol: 胸痛で one-stop CT で ACS、肺塞栓、解離を診断。
- ・降圧して sBP100-120mmHg、HR60-80 に保ち opiate で鎮痛シカテコラミン抑える。
- ・解離は 48 時間以内が死亡率最大、偽腔が完全血栓化していれば予後はよい。

- ・偽腔開通で大動脈拡大、死亡率増加、大動脈径 5.5 cm以上は院内死亡率 4 倍。
- ・年間発症率は ACS440 人、肺塞栓 69 人、解離 3-4 人/10 万人/年と少ない。
- ・女性(HR1.73)、発熱(5.1)、正常血圧(2.45)は診断遅延因子。
- ・Stanford typeA は手術、typeB は合併症あればステント、なければ内科治療。
- ・手術死亡率 32%、血管内治療死亡率 7%、内科治療死亡率 10% (p<0.0001)。
- ・治療後、外来では直径増加、動脈瘤形成、縫合部や stent 接続部の出血に注意！

西伊豆健育会病院 仲田和正

.....

The Lancet「急性大動脈解離の治療」要点は以下の 126 点です。

1. 最近の進歩はバイオマーカー、画像診断、遠位解離に対する endovascular repair

Epidemiology

2. スウェーデンで 10 万人あたり年 3.4%、米国ミネソタ Olmsted 郡で 2.9%、ハンガリーで 3.5%。
3. 国際急性動脈解離登録(IRAD)で平均 63 歳、男性 65%、男性で 16 人/10 万人/年
4. 女性は 7.9 人/10 万人/年で診断遅延、非典型的症状で予後悪い。

Pathophysiology

5. 内膜断裂が始まるが前もって中膜の変性、cystic necrosis の存在が必要
6. 中膜が前もって断裂しているのか偽腔への出血による裂けていくのかは不明。
7. 解離は近位または遠位へ広がる。
8. 近位へ広がればタンポナーテ、AR、malperfusion。
9. FDG-PET では偽腔に血腫ができて炎症が続き平滑筋の壊死、apoptosis 起こす。
10. 炎症が rupture のリスクを増やすことは Polyarteritis nodosa、Takayasu、Behcet で判る。

History and Presentation

11. リスク因子は高血圧、結合織疾患の存在。
12. 症状は心筋虚血なしの突然の胸痛、背部痛。
13. 激しい運動やコカイン、アンフェタミン使用後の胸痛、背部痛は大動脈解離を疑う。
14. 最悪の突然の胸痛、腰痛で一過性の失神、或いは永続性の両下肢麻痺も。
15. 大動脈近位の解離は新規の AR、心のう水、心筋虚血から疑うことも。

Predisposition

16. 高血圧は最も多いリスク因子で 75%で見られる。
17. 不良血圧コントロールは解離の重要なリスク因子である。
18. 難治性高血圧は大動脈の stiffness を反映するかも。
19. その他のリスク因子は喫煙、直接鈍的外傷、コカイン、アンフェタミン服用。

20. 降圧、禁煙でリスクを減らせるかも。
21. 解離は冬の朝に多い。
22. 外傷による解離は交通事故、急減速外傷 (deceleration trauma) で多い。
23. Genetic Risk
24. 解離の 20% は遺伝疾患で常染色体優性で若人に多い。
25. Marfan、Turner、type4 Ehlers-Danlos、Loeys-Dietz's syndrome でも。
26. Marfan は fibrillin gene(FBN1), Loeys-Dietz は TGF- β receptor 2 gene(TGFBR2)。
27. 症候群でない解離で一番多いのは smooth muscle cell actine gene(ACTA2)異常。
28. 大動脈壁はストレスに対し平滑筋が重要な役割をしているのかも。
29. Annulo-aortic ectasia, bicuspid aortic valve も解離を起こしやすい。

Classification system

30. 時期分類と解剖的分類がある
31. 急性:発症後 2 週以内、慢性:2 週以上。多くは 2 週以上経っても合併症あり。
32. Boover らの分類は超急性期 < 24h、急性期 2-7 日、亜急性期 8-30 日、慢性期 > 30 日
33. 解剖学的分類は内膜断裂の位置で行い中膜断裂部位と関係がない。
34. DeBakey 分類:内膜断裂起始部と解離伸展から分類。
35. Stanford 分類:上行大動脈を含む (typeA)、含まない (typeB)。
36. DISSECT 分類;Duration (2 週未満、2 週-3 カ月、3 カ月以上)、Intimal tear location (上行大動脈、アーチ、下行大動脈、腹部大動脈、unknown)、Size of Aorta, Segmental extent, Clinical complications (A 弁、tamponade, rupture, branch malperfusion), Thrombosis (偽腔血栓)、
37. DISSECT は複雑で面倒だが主要予後因子を全て含んでいる。

Diagnostic imaging

38. 造影 CT が普及しており速く非侵襲的。
39. CT、MRI、TOE (transesophageal echo) の感度 98-100%、特異度 95-98% で同等。

Early Imaging in Emergency Departments

CT

40. 解離の典型的所見は大動脈内膜の石灰化偏位、CT で出血と血腫を確認せよ。
41. Triple rule-out protocol: 胸痛で one-stop CT で ACS、肺塞栓、解離を診断。
42. 上行大動脈の motion artifact を解離と間違えが心電図同期 CT で解決可能。
43. 128-slice dual-source CT:シーメンス社、2 つの X 線源使用し (64×2) 心拍数に影響されず 5 秒 1 回のスキャンで 2 組の撮影データを取得できる。

TTE(Transthoracic echogram)

44. 不安定な患者でベッドサイドで検査できるが operator-dependent.
45. 肺がかぶるので acoustic window が狭い。

TOE(Transoesophageal echogram)

46. TTE より aorta のより完全な imaging が可能。

MRI

47. Contrast-enhanced MR angiography(CE-MRA)がよく使われる。
48. Time-resolved MR angiography (MRA) : 動画
49. MRI は CT より時間がかかる。

Predictors of Outcome

Signs

50. 疼痛の再発、抵抗性高血圧は解離の進行、差し迫った破裂のサインである。
51. 抵抗性疼痛・高血圧は院内死亡の独立した予測因子 (OR3.3、健常群に比し 3.3 倍)
52. 死亡予測因子:70 歳以上の OR5.1、入院時胸痛なしは OR3.5、死因は破裂。

Anatomy

53. 大動脈径 5.5 cm 以上はそれ以下に比し院内死亡率 4 倍
54. 最初の CT で偽腔径 22 mm 以上は aneurysm 形成の感度 100%、特異度 76%。
55. 真腔(true lumen)の圧迫の臨床予後は不良。
56. 偽腔多発は大動脈関連死の独立した予測因子 (HR5.6)
57. PET-CT で大動脈壁の炎症がわかり予後不良因子。

58. 偽腔が完全に血栓化していれば予後はよい。
59. 偽腔が開通していると大動脈拡大、死亡リスクは増加。
60. 偽腔開通(patency of the false lumen)、70 歳以上は予後不良。
61. 偽腔が造影されないのは血栓でなく低血流によることもある。
62. 回帰分析(regression analysis:従属変数が独立変数によりどのくらい分析できるか)によると偽腔部分血栓の独立リスク因子は偽腔から出る内臓枝の存在(OR10.1)、re-entry tears (30.7),腹部大動脈偽腔の最大径(1.3)。
63. 偽腔部分血栓は、出口閉塞による内圧上昇や局所炎症により退院後死亡率増加に(RR4.0)つながる。

Haemodynamics

64. 偽腔開存は普通の画像診断ではっきり判らずエコーや MRI で動態画像でわかる。
65. 4D-phase contrast imaging で大動脈拡大リスクがわかる。
66. エコーで entry tear 10 mm 以上はそれ以下に比し解離関連イベントが多い(HR5.8)。

67. また大動脈拡大率の中央値も大きい。
68. phantom study (bench-top flow phantom) では内膜断裂が大きいほど真腔の collapse する確率は高い。
69. コンピューター計算では偽腔内の sBP は断裂が小さいほど低い。

Biomarkers

70. 解離は中膜の疾患で、血管平滑筋損傷を示す smooth muscle myosin、血管間質 (calponin)、Elastic laminae (soluble elastin fragments)、血液が内膜以外の血管表面と接触 (D-dimer) などのマーカーが試された。
71. D-dimer and fibrin degradation products
72. D-dimer は解離で有用なマーカーで感度 97%、特異度 47%。
73. D-dimer 陰性なら解離を否定できる。

74. D-dimer 低値は偽腔が血栓化した場合、解離長が短い時、若人の時など。
75. ACS と dissection を鑑別できる。
76. カットオフ値 $2.05 \mu\text{g/ml}$ で感度 98%、特異度 54%、negative predictive value 97%。
77. D-dimer は特に偽腔に部分血栓のある時有用。完全血栓化、偽腔開存では上昇しない。
78. D-dimer は fibrin degradation product で血栓の線溶で出現する。

79. Smooth muscle myosin heavy chain 解離初期にピーク、24 時間で急速減少、ACS で上昇しない。
80. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) Type A, B 解離で発症 1 時間以内で上昇、type B では 2 カ月上昇。
81. Elastin degradation products 発症 72 時間まで上昇、positive predictive value 94%、negative predictive value 98%。
82. Calponin: 平滑筋 troponin の相棒 (counterpart) 最初の 24 時間で negative predictive value 84%
83. Transforming growth factor β : 解離後の大動脈拡張の代理マーカーで破裂リスクを予測
84. レニン・アンギオテンシン阻止物質は大動脈リモデリングする TGF β を抑制する。

Management and outcomes

85. 胸痛患者は D-dimer、ECG の後、緊急 CT 撮影して肺塞栓、ACS、解離を否定。
86. Stanford type A は手術、type B は合併症あればステント、なければ内科治療。
87. 上行大動脈解離は手術必要、場合によっては血管内治療、hybrid approach も。
88. 下行大動脈解離は臓器、下肢環流不全、解離進行、激痛、大動脈外出血、制御不能の高血圧、初期偽腔拡大等がない限り保存治療を行う。
89. 解離の合併症有無はあいまいになっており distal dissection の晩期合併症防ぐため血管内治療も登場。

90. 解離は 48 時間以内が最大の死亡率。
91. 年間発症率は ACS 440 人、肺塞栓 69 人、解離 3-4 人/10 万人/年と少ない。

92. 24 時間以内に診断されるのは 39%に過ぎない。
93. 診断遅延因子は、女性(HR1.73)、発熱(5.1)、正常血圧(2.45)
94. 診断から治療までの時間は非白人(HR2.25)、心臓手術既往(2.81)

95. 治療は ICU で降圧、dP/dt 下げ、脈圧を下げて end-organ perfusion を保つ。
96. Labetalol(α 、 β blocker)で血圧下げ、opiate で鎮痛してカテコラミン分泌を抑える。
97. 収縮期血圧 100–120mmHg、HR60–80 に保つ。
98. 未治療 type A 解離は初日 1–2%/時で死亡増加し、1 週で半数が死亡する。
99. 死因は解離の遠位進行、弁不全、タンポナーデ、弓部血管閉塞による stroke、内臓虚血、破裂で、初日死亡率 20%、48 時間で 30%

- 100.high volume center で術後 30 日死亡率は 10 から 35%
- 101.propensity-matched retrospective analysis で typeA の生存率は 30 日後 91%、1 年後 74%、5 年後 63%
- 102.typeA に血管内治療も報告されているが standard ではない。
- 103.open repair 患者の 32–50%は血管内治療が妥当かも。
- 104.下行大動脈の手術は死亡率高く、血管内治療は 1999 年にはじまった。

- 105.下行大動脈手術は単肺換気、左心バイパス、低体温、CSF drainage が必要で血管内治療は grade1A の推奨である。
- 106.環流不全のある場合手術結果は予測不能で脊髄損傷、死亡は 14 から 67%ある。
- 107.下行大動脈手術の死亡率は 17%で血管内治療へとシフトしている。
- 108.流不全がある場合分枝 stenting、PETTICOAT (provisional extension to induce complete attachment) などがある。
- 109.type B の血管内治療の入院死亡率は 9.0%で大きな合併症は少ない(脳卒中 3.1%、対麻痺 1.9%、type A へ進展 2.0%、腸管梗塞 0.9%、四肢切断 0.2%、20 カ月内で大動脈破裂 0.8%)

- 110.TEVAR(thoracic endovascular aortic repair)は遠位解離で生存率を改善する。
- 111.膠原病疾患では血管内治療は推奨しない。
- 112.手術死亡率 32%、血管内治療死亡率 7%、内科治療死亡率 10% ($p < 0.0001$)。
- 113.5 年以降の晩期死亡の 6 割は偽腔破裂による。
- 114.偽腔の長期開存は動脈瘤を起こすことがある。

- 115.慢性 typeB 動脈解離で以前手術適応とされた頑固な疼痛、環流不全、1 cm/年以上拡大、直径 5.5 cm以上は現在、TEVAR の適応である。
- 116.TEVAR は上行大動脈への retrograde extension にも応用されつつある。
- 117.INSTEAD trial の 2 年のデータで内科治療のみと内科治療+stent で死亡率に差はないが長期結果では初期合併症のない typeB で stent 治療は晩期合併症予防に効果があった。
- 118.初期の合併症のない解離でリスクが少なければ TEVAR 施行することが多くなった。

119.IRAD によると TEVAR は 3 年以後で効果がある。

120.解剖的問題なく予後ある患者で晩期合併症を防ぐため pre-emptive TEVAR を推奨。

121.pre-emptive TEVAR で晩期合併症を予防できることから解離患者は三次の high-volume center へ転送すべき。

Long-term follow-up and outlood

122.急性大動脈解離の 10 年生存率は 30 から 60%。

123.晩期予後の決定因子は高血圧、加齢、大動脈のサイズ、偽腔開存。

124.治療後、外来では直径増加、動脈瘤形成、縫合部あるいは stent 接続部の出血に注意！

Conclusion

125.D-dimer は解離を否定するのに有用。

126.遠位解離では血管内治療が確立された。