

学位論文

Uncomplicated type B 大動脈解離の中期遠隔期関連イベント発生に関連する因子の検討

山形大学大学院医学系研究科(医学専攻)

(責任講座 外科学第二講座, 指導講座1 薬理学講座, 指導講座2 免疫学講座)

中村 健

抄録

背景: Uncomplicated type B 大動脈解離は保存的治療が第一選択とされているが、中期遠隔期に一定数の大動脈関連イベントを発生することが問題点として挙げられている。

対象と方法: 山形大学病院 (2004年7月から2017年10月までの観察期間) と日本海総合病院(2016年2月から2018年5月までの観察期間) で、急性期に大動脈関連合併症を伴わず、保存的治療を行ったUncomplicated type B大動脈解離の患者152名を研究の対象とした。発症後1, 3, 6, 12ヶ月後に造影CTを撮影し、その後は1年ごとに評価を行った。3Dイメージ解析ソフトを用いて、初診時および全ての経過観察CTで血管径、断面積、intimal tearの計測を行った。急性期以後の観察期間中、手術の絶対的適応となる $>55\text{mm}$ の瘤径拡大もしくは 5mm /半年以上の拡大、破裂、A型解離の発生、臓器灌流障害発生を大動脈関連イベントと定義して、イベント発生に関連する因子について検討した。

結果: 152 例中、中期遠隔期に大動脈関連イベントが発生したのは 53 例(35%) [A 群] であり、その内訳は瘤径拡大が 49 例(32%)、破裂が 4 例(2.6%)、A 型解離の発生が 2 例(1.3%)、臓器灌流障害が 1 例(0.7%)であった。イベント非発生群 99 例(65%) [N 群] と比較した。

初診時の CT 所見では A 群で有意に大血管全体の最大血管径が拡大しており (A/N: $40 \pm 8 \text{ mm}$ vs $36 \pm 6 \text{ mm}$, $p < 0.01$)、かつ偽腔断面積にも差が認められた (A/N: $808 \pm 585 \text{ mm}^2$ vs $534 \pm 318 \text{ mm}^2$, $p < 0.001$)。また、A 群の方で偽腔開存型が多く (A/N: 58% (31 of 53) vs 32% (32 of 99)、Intimal tear の数 (A/N: 2.7 ± 1.3 vs 2.0 ± 0.9 , $p < 0.05$)、primary tear の径 (A/N: $13.7 \pm 7.2 \text{ mm}$ vs $9.8 \pm 4.8 \text{ mm}$, $p < 0.05$) に差が認められた。

次に観察期間中(平均 47 ± 43 ヶ月)でのフォローアップCTの計測を初診時と比較すると、A群でより、フォローアップ時に血管径が最大となる部位の偽腔面積の差(フォローアップ時偽腔面積-初診時偽腔面積) (A/N: $120 \pm 720 \text{ mm}^2$ vs $-193 \pm 378 \text{ mm}^2$, $p < 0.01$)が開大しており、偽腔面積が拡大 [(フォローアップ時偽腔面積-初診時偽腔面積) >0] した症例数が多数であった (A/N: 62% (31 of 50) vs 29 (24 of 84), $p < 0.0005$)。また、真腔面積の差(フォローアップ時真腔面積-初診時真腔面積) (A/N: $73 \pm 368 \text{ mm}^2$ vs $106 \pm 280 \text{ mm}^2$, $p = 0.648$)においては、A群で真腔面積が狭小化 [(フォローアップ時真腔面積-初診時真腔面積) <0] した症例がより多く認められた (A/N: 40% (20 of 50) vs 15 (13 of 84), $p < 0.005$)。

Cox 比例ハザードモデルの解析では、初診時 CT 所見の血管径が 40mm 以上、フォローアップ CT の所見の真腔面積の縮小および偽腔面積の拡大が、大動脈関連イベント発生の独立した危険因子

であった。特に、偽腔面積の拡大は中期遠隔期大動脈関連イベント発生の最も有意なリスクと判断された(Hazard ratio 2.25)。

結論：Uncomplicated type B 大動脈解離の中期遠隔期関連イベント発生に関連する独立した危険因子は、初診時血管径が40mm以上、真腔断面面積の狭小および偽腔断面面積の拡大であった。中でも偽腔断面面積拡大の所見は、遠隔期の大動脈関連イベント発生を予測する上で特に有用な情報となる可能性がある。

Key words: uncomplicated type B 大動脈解離、保存的治療、偽腔拡大、真腔狭小、胸部ステントグラフト内挿術

緒言

急性大動脈解離の10万人あたりの年間発症人数はおよそ3人前後とされ¹⁾、決して稀な疾患ではない。急性A型解離の治療法は偽腔への開口部(エントリー)を切除する人工血管置換術が第一選択であり、治療としての確固たる方法として確立されている。一方、合併症のない急性B型解離の治療法は、安静保存的治療が第一選択とされているが、これは降圧治療単独による30日間の死亡率が約10%であり、外科治療の成績も同等であるという背景がある²⁾。

上記のように急性B型解離に関しては根治となる治療法が第一選択となるわけではなく、安静保存的治療は病変部を残したまま慢性期に移行すること(uncomplicated type B大動脈解離)を目標とするため、現実的に、多くの問題点を含んでいる。

Uncomplicated type B大動脈解離の生命予後は良好であるが³⁾遠隔期における侵襲的治療の回避率は、3年間で55%⁴⁾、5年間で50%⁵⁾と報告されており、しばしば急性期に持ち越した問題が遠隔期で顕在化し、時に高度な侵襲を伴った治療を必要とすることがある。

急性B型解離は、そのほかにも確立されていない点が多い疾患であり、急性期は発症から2週間とされている⁶⁾が、病理学的な根拠を背景とした分類ではなく、あくまで治療の適応としての病期を便宜的に区分した分類であり、その後の亜急性期、慢性期も国ごとのガイドラインで定義の異なる、いわばあやふやな分類である。

そのような背景のため、急性期以後の治療適応に確立されたものはなく、遠隔期に問題の起きた症例に対して外科的な治療を行うという、“後出し”の治療方法が現在は主流である。しかし近年、血管内治療の発達に伴い、瘤化を防ぐための予防的TEVAR(thoracic endovascular aortic repair)という新たな治療の選択肢が生まれた。現在はまだ確立された治療法ではないが、5年間のランダム化比較試験で、保存的治療に比べ、より良好な成績であったという報告があり⁷⁾、新たなB型解離の治療となる可能性に期待が持たれている。

今回、我々は、TEVAR時代のB型解離の治療として、Uncomplicated type B大動脈解離で特に、中期遠隔期の動脈関連イベントの発生に関わる因子を検討することを研究の第一の目的とした。イベント発生を予測することができれば、対象となる症例に予防的な治療(TEVAR)を行う、という治療方法を選択することができる可能性があり、B型解離の治療成績を改善する可能性を有している。

さらに、追加の解析として、大動脈関連イベントに発生に関わる因子の中で、特に強い相関を示す因子を抽出した。予防的治療介入の判断をより円滑に行うべく、治療の優先度に関する情報を得ることで、今後の実臨床への貢献とつながることを目標とする。

対象と方法

本研究は医学部倫理審査委員会から承認を受けている(第2018-245号)。規則に基づき、研究対象となった患者からは、全例、初診時に研究参加についてのインフォームドコンセントを得ている。

急性B型解離は、上行大動脈に解離部が無いもので(Figure. 1)、発症から14日以内と定義した。また今回は発症後15-90日以内を中期(亜急性期)、遠隔期(慢性期)を91日以上と定義した⁸⁾。

山形大学病院(2004年7月から2017年10月までの観察期間)と日本海総合病院(2016年2月から2018年5月までの観察期間)で治療を行った、合併症を伴わない急性B型解離の患者を研究の対象とした。対象となった二施設で、期間中に、急性B型解離と診断された症例は196例であった。症例は全例、発症の時期が明確であり、発症から2週間以内に入院し治療を開始した症例を今回の研究対象とした。急性期に合併症を発生した32例および外傷性解離で入院した12例は、いずれも対象から除外した。患者は初診時にCT(Computed Tomography)で急性B型解離と診断され、その後発症から2週間、保存的治療を行い、治療期間中に合併症を伴わなかった152名(uncomplicated type B大動脈解離)を今回の研究の対象とした(Figure. 2)。対象となる患者は全例、当院受診時に診断の根拠となるCTを撮影、もしくは持参しており、それらの情報に加え、問診、診察および紹介状に記載のある病歴や患者背景、経過中の検査、診療記録、手術記録をもとにして後方視的に検討を行った。

すべての患者は発症直後から安静保存的治療を開始し、標準的な安静度拡大のプログラムに基づき、治療を行った。全ての症例は動脈圧測定のためのカテーテルを使用し、中心静脈圧の測定、持続的な静注による降圧、モニターの使用により、即時的な血圧のコントロールを行った。血圧コントロールのため、カルシウム拮抗薬、ニトログリセリン、 β 遮断薬を症例、状況に応じて使い分けた。発症後、最初の2週間は収縮期血圧を120mmHg未満でコントロールし、尿量をモニタリングし、注意深く観察を行った。急性期の2週間を過ぎた後は、血圧は130mmHg未満を目標とした。入院直後から、患者はICU(intensive care unit)もしくはHCU(high care unit)で治療を開始した。全ての症例は、初診時、入院翌日、入院後7日に造影CTを撮影し評価した。入院後1日のCTおよび経過に問題がなければ飲水、内服を開始し、7日後のCT撮影の後に立位、歩行を行った。患者は経過中、特に問題がなければ発症後4週間で退院とした。フォローアップ中、発症後1, 3, 6, 12ヶ月後に造影CTを撮影し、その後は1年ごとに評価を行った。

経過観察中、大動脈関連イベントが起きた場合は何らかの外科的介入を行った。大動脈関連イベントの定義は、本邦およびヨーロッパのガイドラインを参考として55mmを超える瘤化、5mm/半年以上の大動脈拡大速度、破裂、A型解離の発生、臓器灌流障害発生とした⁶⁾⁸⁾。初診時および経過観察中のCTA(CT angiography)を用いて後方視的に検討を行った。研究で用いた初診時のCTAは、152人全員分、確認が可能であったが、フォローアップで撮影したCTAは150人分が確認可能であった。そのうち4人分が単純CTであり、12人が初回フォローアップ(発症後1ヶ月)より前に病変部に対して外科的介入を行った症例で、これらは継時的な断面積の計測評価から除外した。CTAイメージの画像解析はSYNAPSE VINCENT system(Tokyo Japan, FUJIFILM Holding Corporation)を用いて行い、3Dイメージ解析のソフトを用いて血管の断面積、intimal tearの計測を行った。全てのCTAの計測はMPR(multiplanar reconstruction)システムを用いて行い、大動脈の中心線に対して短軸方向の断面で構成したイメージを用いて計測を行った(Figure 3)。大動脈の中心線の作成は、VINCENTの3Dアルゴリズムを用いて行った。大動脈の血管径計測は単純CTで行い、解離している大動脈で最大となる部位の計測値を最大血管径とした。内膜の構造に破綻が認められる部位を内膜亀裂と判断し、欠損部の大きさには関係無く、内膜亀裂の数を計測した。

真腔および偽腔の面積はFigure 3に示すように大動脈の血管径が最大となる部位の直行断面で計測を行った。大動脈の最大径となる部位の計測は、初診時と経過観察中のイメージをもとに比較検討を行った。偽腔内の状態は、血栓化の所見がなく、開存している場合は偽腔開存型とし、部分的に血栓が認められるが開存している部分も認められる場合は部分血栓化型、完全に血栓化して認められる場合は偽腔閉鎖型と分類した⁹⁾。血栓閉鎖型と部分血栓化型の判断は、造影CT動脈相の後期相の画像を用いて行った。

真腔および偽腔の、フォローアップ時と初診時の面積の増加(フォローアップ時面積-初診時面積: mm²)が>0となる場合を拡大、<0を縮小とした¹⁰⁾(Figure 4)。

経過中、大動脈関連イベントが発生した群をA群(53例, 35%)、非発生群をN群(99例, 65%)として比較検討を行い、単変量および多変量解析を行うことで大動脈関連合併症発生に関わる因子の検討を行った。

追跡調査

退院後は当科外来で3ヶ月、または6ヶ月ごとのCT撮影を行い、血管径の拡大が無ければ、1年ごとのCT撮影で経過を観察している。腎機能の問題が無ければ、320列の1mmスライスで造影CTを行った。

統計解析

分類ごとの変数については頻度やパーセンテージを記述統計学的手法で記載した。連続する変数についてはサンプル数、平均、標準偏差を記載した。生存率の比較には Kaplan-Meier 曲線およびログランク検定を用いて解析を行った。単変量解析は student *t* 検定および χ^2 検定を用いて行い、Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。ソフトウェアは SPSS ver. 19 (IBM, New York, the United States) を用いた。

結果

大動脈関連合併症の発生

研究の対象となった152例で、中期遠隔期に大動脈関連イベントが発生したのは53例(35%) [A群]であり、その内訳は瘤径拡大が49例(32%)、破裂が4例(2.6%)、A型解離の発生が2例(1.3%)、臓器灌流障害が1例(0.7%)であった(Table 1)。イベント非発生群は99例(65%) [N群]であった。観察期間中に解離性瘤が破裂した患者4例中、2名は手術治療を拒否され、2名はTEVARで治療したが、全例死亡した。4名中1名は大動脈-気管支瘻を合併し、別の1名は大動脈-食道瘻を合併していた。これら2名の患者は外科的な治療は希望されなかった。

経過中にA型解離を発生した2名は人工血管置換術を受け、2名とも生存している。いずれもその後、特に大動脈に関連した合併症の発生はなく、追加治療は必要としなかった。Kaplan-Meier曲線を描くと大動脈関連イベント回避率(1/5/10年)は73/59/56%であり、特に解離発症後2年以内の大動脈関連イベント発生率が高く(33%)、合併症は比較的早期に発生しやすい傾向にあった(Figure 5)。

患者背景

平均年齢69.6 ± 12.1歳、男性108例(71%)、平均BMI 23.1 ± 4.4、平均観察期間47 ± 43ヶ月(1-156)、追跡率91%であった(Table 2)。

二群間の比較

大動脈関連イベント発生群(53名, 35%) [A群] と非発生群(99名, 65%) [N群] とを比較すると、Marfan症候群の患者はA群に集中していた [A/N:4 (7.6%) vs. 0 (0%), $p = 0.040$] (Table 2)。急性期経過中の所見ではHigh Care Unit (HCU) 滞在期間のみ有意差が認められ(Table 3)、退院時内服薬はspironolactoneの内服がN群で有意に多いという結果であった(Table 4)が、服用患者数は8名であり少人数であった。

初診時のCT初見で血管径は平均で38 ± 7mm(Table 5)であり経過観察中の最大血管径は平均で40 ± 9 mm(Table 6)であった。大動脈の拡大速度は平均で半年に3.8 ± 9.0mmであり偽腔開存型は63例(41%)であった(Table 6)。二群間の比較では、最大血管径、偽腔面積、初診時の真腔および偽腔の面積比で有意差が得られた。大動脈関連イベント発生群で特に、偽腔面積が拡大傾向

にあった[A/N: 120 ± 720 vs. -193 ± 378, $p = 0.001$] (Table 6)。初診時血管径(A/N: 40 ± 8 mm vs 36 ± 6 mm, $p < 0.01$)は、最も簡便に計測が可能な所見であり、二群間の差は図(Figure 6)に示す通りであった。またA群の方で偽腔開存型が多い傾向にあり[A/N: 31 (58%) vs. 32 (32%), $p = 0.003$]、偽腔開存型どうしの比較では、Intimal tearの数、径ともにA群でより有意に認められた(Table 5)。

遠隔期のCT所見では、フォローアップ時に血管径が最大となる部位の、初診時とフォローアップ時の偽腔面積の差(フォローアップ時偽腔面積-初診時偽腔面積)はA群で大きく開大する傾向にあり(Table 6)、単変量解析で比較したところ、フォローアップ時に偽腔が拡大する群のHazard比は3.1、真腔が狭小化する群のHazard比は2.99と、いずれも高い数値であった(Table 7)。

多変量解析

以上の結果から、単変量解析で有意差が得られた因子を変数として多変量解析(Cox比例ハザードモデル)で解析を行ったところ、患者背景ではMarfan症候群(Hazard比4.47)、初診時のCT所見では初診時の最大血管径が40mm以上であること(Hazard比2.174)、そしてフォローアップ時CT所見としては初診時と比較してフォローアップ時に真腔面積が狭小化した症例 [(フォローアップ時真腔面積-初診時真腔面積) < 0となる症例] (Hazard比1.942)が独立した危険因子であった。中でも特に強い独立危険因子は、フォローアップ時に偽腔面積が拡大した症例 [(フォローアップ時偽腔面積-初診時偽腔面積) > 0となる症例] (Hazard比2.25)であった。

フォローアップ時CT評価による面積の比較

独立した危険因子である、フォローアップ時の真腔面積の狭小化、偽腔面積の拡大について、面積の変化をFigure 7, 8に示す通りプロット法で示した。真腔面積が狭小化した症例は大動脈関連イベント発生群では40%(50例中20例)、非発生群では15%(84例中13例)であり、真腔面積が狭小化した症例で特に大動脈関連イベントが多く発生する傾向にあった(Figure 8)。偽腔面積が拡大した症例は大動脈関連イベント発生群では62%(50例中31例)、非発生群では29%(84例中24例)であり、偽腔面積が拡大した症例で特に大動脈関連イベントが多く発生する傾向にあった。これら二つの変数から患者を二群に分け、大動脈関連イベントの発生をエンドポイントとしてKaplan-Meier曲線を描いたところ、真腔面積が狭小化した症例の大動脈関連イベント回避率(1/5/10年)は54/31/31%であり、真腔面積狭小化を認めなかった症例群では76/64/58%であった($P = 0.001$) (Figure 9)。また、偽腔面積が拡大した症例の大動脈関連イベント回避率(1/5/10年)は54/31/31%

であり、偽腔面積の拡大を認めなかった症例群では81/73/64%であった (P<0.0001) (Figure 10)。初診時のCT所見で、最も有意な危険因子であった初診時の最大血管径が40mm以上であることを変数として同様にKaplan-Meier曲線を描いたところ、大動脈関連イベント回避率(1/5/10年)は57/31/25%であり、初診時最大血管径が40mm未満の群では79/70/70%であった (P=0.004) (Figure 11)。これらから、独立した危険因子として、特に偽腔面積が拡大した症例の大動脈関連イベント回避率は他の独立危険因子と比較しても有意に低いという結果であった。

考察

厳格な安静降圧管理が行われた急性B型解離の短期的な生存率は概ね良好¹¹⁾である一方、遠隔期に外科的介入を必要とする相当数の患者が存在する⁴⁾ことが、現在、問題点として注目されている。経過中の大動脈関連合併症で最も多く見られるのは大動脈の瘤化であり、International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)からの報告では、実に保存的治療を選択したB型解離患者の73.3%で大動脈の血管径拡大もしくは瘤化が認められると言われている¹²⁾。この瘤化の原因については明らかにはされておらず、*Kelly*ら¹³⁾は、大動脈解離における慢性期の瘤径拡大は、筋層のバリアが失われたことで、血圧に対する壁の抵抗力が落ち、偽腔の径が拡大するに至ると説明しているが、同じ偽腔開存型の症例でも瘤径が拡大する症例と拡大しない症例とがあり、単純な理由のみでは説明されない因子が関与している可能性もある。

近年の報告として、分枝が偽腔起始の症例は血管径が拡大しやすいこと¹⁴⁾、肋間動脈の本数が多いほど大動脈瘤化しやすい¹⁵⁾など様々な側面からの検討による報告が散見され、新たな知見が得られつつある。

急性B型解離発症後の遠隔期大動脈関連イベント発生を予測する危険因子として、男性¹⁶⁾、偽腔の部分血栓化型¹⁷⁾、大動脈径が40mmを超えるもの¹⁸⁻²⁰⁾、早期の血管径拡大²¹⁾、若年の発症^{16), 22), 23)}、大弯側に偽腔が位置すること¹⁶⁾、intimal tearの径が10mmを超えること^{19), 24)}、などが挙げられている。なかでも特に、急性B型解離発症時の大動脈血管径に関する報告は多く、特に重要な独立した危険因子であり発症時の瘤径が40mmを越える症例は遠隔期の合併症発生率が高いとされている²⁰⁾。これは*Kato*らが本邦で20年以上前に報告した結果²⁵⁾も同様であるが、ヨーロッパの最新のガイドラインである2014年のEuropean Society of Cardiology (ESC)⁸⁾でも” In healthy adults,

aortic diameters do not usually exceed 40mm” と記載されており、時間的にも人種間でも普遍性を持つ、治療方針を決定する上で参考となる最も重要な所見の一つであると言える。特に近年、血管内治療の発達により、Uncomplicated type B大動脈解離に対する予防的TEVARという概念が生まれ⁷⁾、日本でも、遠隔期予後を予測する血管径40mmを目安として治療介入に踏み切る先進的な治療を行なっている施設も存在する。TEVARの出現によりUncomplicated type B大動脈解離の治療に変革が起きており、その治療方針を決定するための情報として、遠隔期予後を予測する危険因子に再び注目が集まっている。

近年、CTのハード、ソフト両面の進歩により、volume rendering systemなど良質な三次元データの構築が、臨床の現場でより手軽に行うことが可能となった。それにより、大動脈解離のCT画像評価でも、今までは大動脈の径など二次元的な評価、所見の抽出が主であったが、三次元的な全体像の構築や、MPR法による任意の断面データの抽出など、より詳細な情報を短時間で得ることが可能となっている。今回の我々の研究は、そのような技術的な進歩の中で大動脈の断面積の計測から得られる情報を、初診時血管径40mm以上などの既知の情報と同一のデータベースをもとに対比することにより、新たに独立危険因子として高いハザード比を示す項目を抽出することを目的とした。

今回の検討を通じ、データベースの解析から我々が得た独立危険因子は、患者背景からはMarfan症候群の患者であることのみであり、これについては既に広く知られている。退院時の内服薬や急性期経過からは危険因子として特に目立ったものは無かった。初診時CT所見では、上述の偽腔部分血栓化型やIntimal tearの径なども解析に加え検討したが、独立危険因子として最後まで認められたのは初診時時血管径が40mm以上であるということのみであり、大動脈関連イベント発生と特に強い関連があった。経過観察中のCT所見からは、初診時に血管径が最大となった部位の後々の真腔断面積狭小化と偽腔断面積拡大が、遠隔期大動脈関連イベント発生の独立危険因子として抽出された。特に偽腔断面積は遠隔期大動脈関連イベントの発生と強く関連を持つ因子であり(Hazard比2.25)、初診時のCTからもその傾向は認められていた[A/N: 808 ± 585 vs. 534 ± 318, $p < 0.001$] (Table 5)。現在報告されている多くのUncomplicated type B大動脈解離の予後予測因子は多くが初診時の所見であり、経過観察中のCT所見がその後の大動脈関連イベント発生に関わるという報告は少なく²¹⁾、特に面積の変化については今までに報告されていない。我々はさらに、初診時とフォローアップ時の面積の差(フォローアップ時面積-初診時面積)や、遠隔期の偽腔断面積から数値的なcut offの抽出も試みたが、今回の検討からは遠隔期の大動脈関連イベント発生を予測する具体的な数値を得るまでには至らなかった。

偽腔の径が長期予後に関わるという報告はこれまでもされており²⁶⁾、偽腔面積の増大が瘤化を示唆する所見であるということは知られているが、偽腔拡大を招く危険因子やメカニズムについて、未だ明確な答えは得られていない。また、真腔については、真腔が楕円形であることが大動脈の瘤化に関わるとする報告はある¹⁶⁾が、面積の狭小化はほとんど話題には登っておらず、本邦を含め、欧米のガイドライン中に、真腔狭小化を危険な合併症や予後不良を予測する因子とする記載はされていない。しかし現実には、臨床の場で真腔の狭小化が進む症例は存在し、ダイナミックな変化を遂げている大動脈解離の所見として、治療介入を行うべきか悩むことがある。本研究はそのような時に、Uncomplicated type B大動脈解離の予後を予測する情報として、臨床の現場で判断の一助として実用的な情報となる可能性がある。

B型解離の瘤径拡大は、三次元的な形態の変化や内膜の亀裂の数、血圧、大動脈径、血管壁の変性、そしてその他の解明されていない因子も含め、多くの複雑な因子が関わった結果であると考えられる。報告された知見に加え、末梢血管抵抗や栄養状態、動脈硬化など、定量化が難しい所見も関わっている可能性があり、今後もまた新たな知見が報告される可能性は高い。多くのエビデンスから臨床的に有用な情報を選択し、実際に役立てることは簡単なことではないかもしれないが、少しでも多くの患者の利益となるよう、さらなる検討を重ねたい。

結論

Uncomplicated type B大動脈解離は大動脈の瘤化をはじめ、中期遠隔期に大動脈関連イベントが起きることが問題点であった。この遠隔期イベントを初診時から予測する因子としては初診時CTで最大血管径が40mm以上であることが最も重要な独立危険因子であった。また、フォローアップ時のCT所見として真腔断面積の狭小化および偽腔断面積の拡大は、遠隔期の大動脈関連イベント発生に関連している可能性があり、いずれも独立した危険因子であった。

Limitations

当研究は多変量解析を用いて独立した危険因子を導き出しているが、急性期の患者背景で喫煙歴、高血圧などのリスクファクターを変数として加えていない。また、経過観察中の高血圧治療については、外来で日常的な血圧測定の結果を確認するのみであり、厳密な評価は行えていない。そ

の他、研究モデルが後方視的であること、比較的少人数の検討であること、追跡率が91%であること、一部CTによる評価が満足に行えなかった患者が研究対象内に含まれていることが問題点として挙げられ、今後についての課題である。

謝辞

本論文に関わる統計解析は、山形大学公衆衛生学講座 邵力先生に行なっていただいた。

References

- 1) 福本仁. ERにおける急性大動脈解離の管理. 救急医学2002;26:1462-1467.
- 2) Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. JAMA2000;283:897-903.
- 3) Moulakakis KG, Mylonas SN, Dalainas I, Kakisis J, Kotsis T, Christos DL. Management of complicated and uncomplicated acute type B dissection. A systematic review and meta-analysis. Ann Cardiothorac Surg. 2014;3:234-246.
- 4) Christopher A, Durham, MD, Richard PC, Linda JW, Emel AE, Nathan JA et al. The natural history of medically managed acute type B aortic dissection. J Vasc Surg 2015;61:1192-1199.
- 5) Xiaoying L, Edward PC, Yazan MD, Ravi KV, William DJ, Carl AZ et al. The Impact of Thoracic Endovascular Aortic Repair on Long-Term Survival in Type B Aortic Dissection. Ann Thorac Surg 2018;105:31-9.
- 6) Komoto S, Ishimaru A, Ueda Y, Ohki T, Okita Y, Ogino H, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Aortic Aneurysm and Aortic Dissection. 2011. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_takamoto_h.pdf (cited 2013 July 30)

- 7) Christoph AN, Stephan K, Herve R, Holger E, Tim CR, Guenther K et al. Endovascular repair of type B aortic dissection long-term results of the randomized investigation of stent grafts in aortic dissection trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:407-416.
- 8) Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. *Eur Heart J* 2014; 35: 2873-2926.
- 9) G. Chad Hughes, Nicholas D. Andersen, Richard L. McCann. Management of acute type B aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:S202-7.
- 10) Kevin J B, Klaus D H, Aortic Diameter, True Lumen, and False Lumen Growth Rates in Chronic Type B Aortic Dissection. *Am J Roentgenol.* 2009 192;5:222-229.
- 11) Niino T, Hata M, Sezai A, Yoshitake I, Unosawa S, Shimura K et al. Optimal clinical pathway for the patient with type B acute aortic dissection. *Circ J* 2009;73:264-268.
- 12) Rossella F, Daniel M, Luigi L, Stephan K, Marco D E, Huseyin I et al. Survival After Endovascular Therapy in Patients With Type B Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol Interv* 2013;6:876-882.
- 13) Kelly AM, Quint LE, Nan B, Zheng J, Cronin P, Deeb GM, et al. Aortic growth rates in chronic aortic dissection. *Clin Radiol* 2007;62:866-875.
- 14) Kamman AV, Brunkwall J, Verhoeven EL, Heijmen RH, Trimarchi S. Predictors of aortic growth in uncomplicated type B aortic dissection from the Acute Dissection Stent Grafting or Best Medical Treatment (ADSORB) database. *J Vasc Surg* 2017;65:964-971.
- 15) Sailer AM, van Kuijk SM, Nelemans PJ, Chin AS, Kino A, Huininga M et al. Computed Tomography Imaging Features in Acute Uncomplicated Stanford Type-B Aortic Dissection Predict Late Adverse Events. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e005709.
- 16) Tolenaar JL, van Keulen JW, Jonker FH, van Herwaerden JA, Verhagen HJ, Moll FL et al. Morphologic predictors of aortic dilatation in type B aortic dissection. *J Vasc Surg* 2013;58:1220-1225.

- 17) Tsai TT, Evangelista A, Nienaber CA, Myrmel T, Meinhardt G, Cooper JV et al. Partial thrombosis of the false lumen in patients with acute type B aortic dissection. *N Engl J Med* 2007;357:349-359.
- 18) Onitsuka S, Akashi H, Tayama K, Okazaki T, Ishihara K, Hiromatsu S et al. Long-term outcome and prognostic predictors of medically treated acute type B aortic dissections. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1268-1273.
- 19) van Bogerijen GH, Tolenaar JL, MD, Rampoldi V, Moll FL, van Herwaarden JA, Jonker FH et al. Predictors of aortic growth in uncomplicated type B aortic dissection. *J Vasc Surg* 2014;59:1134-1143.
- 20) Nakamura K, Uchida T, Sho R, Hamasaki A, Hayashi J, Sadahiro M. Analysis of Risk Factors for Aortic Enlargement in Patients with Chronic Type B Aortic Dissection, *Ann Vasc Dis* 2018;11:490-495
- 21) Sailer AM, Nelemans PJ, Hastie TJ, Chin AS, Huininga M, Chiu P et al. Prognostic significance of early aortic remodeling in acute uncomplicated type B aortic dissection and intramural hematoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;154:1192-1200.
- 22) Luebke T, Brunkwall J. Type B Aortic Dissection: A Review of Prognostic Factors and Meta-analysis of Treatment Options. *Aorta* 2014;2:265-278.
- 23) Nakamura K, Uchida T, Hamasaki A, Sadahiro A. How should we treat uncomplicated subacute type B aortic dissection in octogenarians? *J Cardiothorac Surg.* 2019;14:44
- 24) Schwartz SI, Durham C, Clouse WD, Patel VI, Lancaster RT, Cambria RP et al. Predictors of late aortic intervention in patients with medically treated type B aortic dissection. *J Vasc Surg* 2018;67:78-84.
- 25) Kato M, Bai H, Sato K, Kawamoto S, Kaneko M, Ueda T, et al. Determining surgical indications for acute type B dissection based on enlargement of aortic diameter during the chronic phase. *Circulation* 1995: 11107-112.

26) Weiss G, Wolner I, Folkmann S, Sodeck G, Schmidi J, Grabenwoger M, et al. The location of the primary entry tear in acute type B aortic dissection affects esarly outcome. Eur J Cardiothorac Surg 2012;42:571-576.

table.1 uncomplicated type B 大動脈解離患者で発生した大動脈関連イベント

	患者数 (N=152)
大動脈関連イベント, %	35 (53)
血管径拡大 ($\geq 55\text{mm}$ and/or expansion $\geq 5\text{mm}/6\text{months}$), %	32 (49)
破裂, %	2.6 (4)
A型解離, %	1.3 (2)
臓器虚血, %	0.7 (1)

table.2. 患者背景

	全患者 (n=152)	大動脈関連イベント発生群 (n=53)	非発生群 (n=99)	p 値
年齢, Mean ± SD	69.6 ± 12.1	67.2 ± 13.6	70.9 ± 11.0	0.067
性別 (男性), %	71 (108 of 152)	72 (38 of 53)	71 (70 of 99)	0.898
身長, cm, Mean ± SD	162.0 ± 10.2	162.8 ± 10.4	161.5 ± 10.4	0.466
体重, kg, Mean ± SD	61.2 ± 14.6	61.4 ± 16.7	61.0 ± 13.4	0.881
BMI (kg/m ²), Mean ± SD	23.1 ± 4.4	23.0 ± 4.9	23.2 ± 4.1	0.699
Marfan症候群, %	2.6 (4 of 152)	7.6 (4 of 53)	0 (0 of 99)	0.014
COPD, %	35 (53 of 150)	45 (24 of 53)	30 (29 of 97)	0.074
観察期間, ヶ月, Median (range)	13.5 (1-150)	6 (1-150)	25 (1-143)	0.166

SD=standard deviation.

BMI=body mass index

COPD=chronic obstructive pulmonary disease

table 3. ICU 入室中の経過

	全患者 (n=152)	大動脈関連イベント発生群 (n=53)	非発生群 (n=99)	p 値
NPPV 使用あり, %	28 (40 of 144)	35 (16 of 46)	25 (24 of 98)	0.233
挿管あり, %	13 (18 of 144)	13 (6 of 46)	12 (12 of 98)	0.893
NPPVまたは人工呼吸器使用あり, %	35 (51 of 144)	35 (16 of 46)	36 (35 of 98)	0.913
ICU滞在, 日 Mean ± SD	3.6 ± 3.5	3.2 ± 3.7	3.7 ± 3.4	0.425
HCU滞在, 日, Mean ± SD	2.7 ± 4.6	3.9 ± 5.4	2.1 ± 4.1	0.028

NPPV=Noninvasive Positive Pressure Ventilation

ICU=Intensive Care Unit

HCU=High Care Unit

table 4. 退院時内服

内服薬	全患者 (n=152)	大動脈関連イベント発生群 (n=53)	非発生群 (n=99)	p 値
β遮断薬, %	75 (110 of 147)	78 (40 of 51)	73 (70 of 96)	0.551
ACE阻害剤, %	17 (25 of 147)	14 (7 of 51)	19 (18 of 96)	0.497
ARB, %	68 (100 of 147)	61 (31 of 51)	72 (69 of 96)	0.196
カルシウム拮抗薬, %	78 (114 of 147)	71 (36 of 51)	81 (78 of 96)	0.151
α遮断薬, %	31 (46 of 147)	22 (11 of 51)	36 (35 of 96)	0.092
スピロラクトン, %	5 (8 of 147)	0 (0 of 51)	8 (8 of 96)	0.034
ループ利尿薬, %	5 (8 of 139)	6 (3 of 51)	5 (5 of 96)	0.864
サイアザイド, %	3 (5 of 147)	2 (1 of 51)	4 (4 of 96)	0.659
スタチン, %	29 (42 of 147)	27 (14 of 51)	29 (28 of 96)	0.851
ステロイド, %	5 (8 of 152)	6 (3 of 53)	5 (5 of 99)	0.675
レボサイロキシン, %	3 (4 of 152)	0 (0 of 53)	4 (4 of 99)	0.298
抗凝固薬, %	3 (4 of 152)	2 (1 of 53)	3 (3 of 99)	0.675
DOAC, %	3 (4 of 152)	6 (3 of 53)	1 (1 of 99)	0.122
抗血小板剤, %	7 (10 of 152)	9 (5 of 53)	5 (5 of 99)	0.319

ACE=Angiotensin Converting Enzyme

ARB=Angiotensin II Receptor Blockers

DOAC=Direct Oral Anticoagulant

table 5. 初診時 CT の所見

CT 所見 (初診時)	全患者 (n=152)	大動脈関連イベント発生群 (n=53)	非発生群 (n=99)	p 値
大動脈最大径, mm, Mean \pm SD	38 \pm 7	40 \pm 8	36 \pm 6	0.002
初診時大動脈径 \geq 40 mm, %	25 (37 of 150)	45 (24 of 53)	13 (13 of 97)	<0.0001
初診時大動脈径 \geq 45 mm, %	27 (40 of 150)	45 (24 of 53)	16 (16 of 97)	0.0002
最大血管断面積 (真腔+偽腔) (mm ²)	1281 \pm 543	1468 \pm 671	1172 \pm 417	0.002
最大血管断面積 (真腔) (mm ²)	646 \pm 278	660 \pm 336	638 \pm 242	0.658
最大血管断面積 (偽腔) (mm ²)	635 \pm 453	808 \pm 585	534 \pm 318	<0.001
真腔 / 偽腔断面積の比	1.5 \pm 1.3	1.1 \pm 0.7	1.7 \pm 1.5	0.009
真腔 / (真腔 + 偽腔) 断面積の比	0.5 \pm 0.2	0.5 \pm 0.2	0.6 \pm 0.2	0.005
偽腔 / (真腔 + 偽腔) 断面積の比	0.5 \pm 0.2	0.5 \pm 0.2	0.4 \pm 0.2	0.005
Intimal tear の数	2.4 \pm 1.2	2.7 \pm 1.3	2.0 \pm 0.9	0.039
Intimal tear が遠位弓部に存在する患者, %	64 (49 of 76)	69 (25 of 36)	60 (24 of 40)	0.738
intimal tear 最大径, mm, Mean \pm SD	11.9 \pm 6.5	13.7 \pm 7.2	9.8 \pm 4.8	0.025
intimal tear 最大径 >10mm (偽腔開存型のみ), %	58 (30 of 52)	75 (21 of 28)	38 (9 of 24)	0.011
偽腔開存型, %	41 (63 of 152)	58 (31 of 53)	32 (32 of 99)	0.003
偽腔部分血栓型, %	17 (26 of 152)	21 (11 of 53)	15 (15 of 99)	0.378

SD=standard deviation.

table 6. 経過観察中の CT 所見

経過観察中CT所見 (初診時との比較)	全患者 (n=152)	大動脈関連イベント発生群 (n=53)	非発生群 (n=99)	p Value
大動脈最大径, mm, Mean \pm SD	40 \pm 9	46 \pm 10	37 \pm 6	<0.0001
大動脈拡大速度 (mm/6 months)	3.8 \pm 9.0	11.7 \pm 10.3	-0.5 \pm 3.7	<0.0001
大動脈拡大速度が \geq 5 mmとなった患者, %	22 (33 of 150)	62 (33 of 53)	0	<0.0001
最大血管断面積 (真腔+偽腔), mm ²	136 \pm 388	349 \pm 487	13 \pm 317	<0.0001
最大血管断面積 (真腔), mm ²	94 \pm 315	73 \pm 368	106 \pm 280	0.648
最大血管断面積 (偽腔), mm ²	-78 \pm 529	120 \pm 720	-193 \pm 378	0.001
真腔断面積拡大速度, mm ² /y	320 \pm 1462	517 \pm 2326	205 \pm 506	0.227
偽腔断面積拡大速度, mm ² /y	179 \pm 2068	700 \pm 3099	-124 \pm 1102	0.025
真腔面積縮小, %	25 (33 of 134)	40 (20 of 50)	15 (13 of 84)	0.002
偽腔面積拡大, %	41 (55 of 134)	62 (31 of 50)	29 (24 of 84)	0.0001

SD=standard deviation.

table 7. 単変量解析

患者背景			
変数	Hazard ratio	p.	95.0% CI
年齢	1	0.18	1.00-1.00
発症時年齢 ≥80	0.5	0.112	0.21-1.18
発症時年齢 ≤60	1.06	0.863	0.53-2.14
COPD	1.62	0.105	0.90-2.92
性別 (男性)	1.31	0.425	0.69-2.53
BMI	0.96	0.251	0.89-1.03
Mafan症候群	6.34	<0.001	2.24-17.98
初診時のCT所見			
大動脈径, mm	1.05	0.005	1.02-1.09
大動脈径 ≥40 mm	2.63	0.001	1.47-4.69
大動脈径 ≥45 mm	2.29	0.013	1.19-4.43
intimal tearの最大径, mm	1	0.312	1.00-1.00
Intimal tearが遠位弓部に存在する患者	1.17	0.681	0.55-2.50
偽腔開存型	0.54	0.038	0.30-0.97
偽腔部分血栓型	1.47	0.285	0.73-2.96
ICU滞在時の所見			
せん妄あり(CAM ICU)	0.95	0.862	0.50-1.79
人工呼吸器使用あり	0.87	0.764	0.34-2.21
ICU滞在, 日	0.91	0.074	0.82-1.00
経過観察中のCT所見 (初診時との比較)			
最大となった部位の血管断面積(偽腔),mm²	1	0.005	1.00-1.00
真腔面積縮小	2.99	<0.001	2.01-4.42
偽腔面積拡大	3.1	<0.001	2.07-4.61

COPD=chronic obstructive pulmonary disease

BMI=body mass index

CAM ICU=Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit

ICU=Intensive Care Unit

table8. 大動脈関連イベント発生に関わる独立危険因子: Cox proportional hazard model

患者背景				
変数	Hazard ratio	p	95.0% CI	
Marfan症候群	4.47	0.019	1.27 – 15.7	
初診時のCT所見				
変数	Hazard ratio	p	95.0% CI	
大動脈径 ≥ 40 mm	2.17	0.007	1.24 – 3.82	
経過観察中のCT所見 (初診時との比較)				
変数	Hazard ratio	p	95.0% CI	
真腔面積縮小	1.94	0.029	1.07 – 3.53	
偽腔面積拡大	2.25	0.008	1.24 – 4.11	

Figure 1

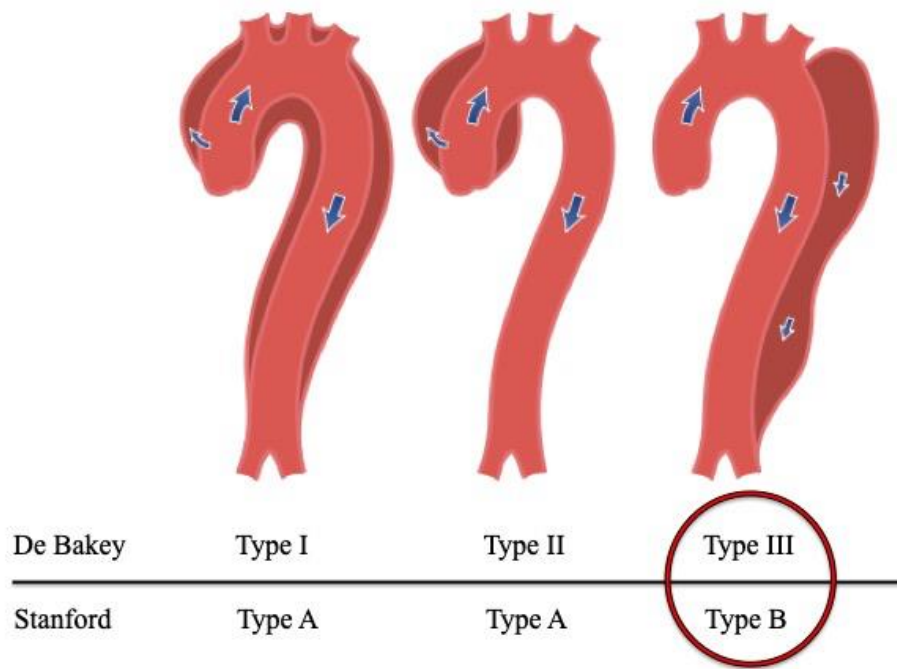


Figure 2

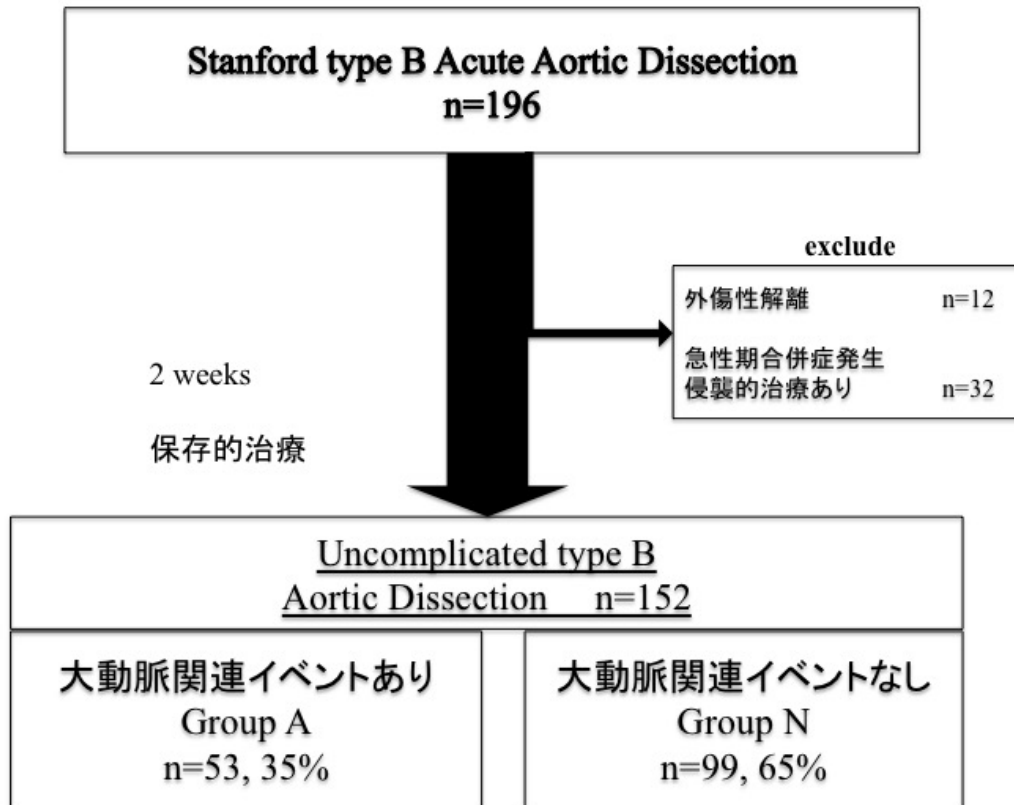
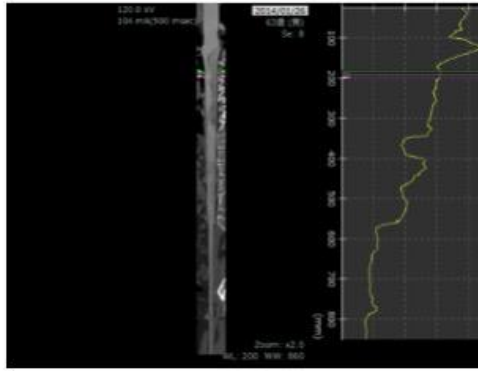


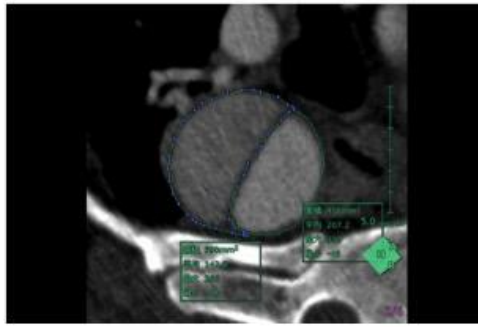
Figure 3



A

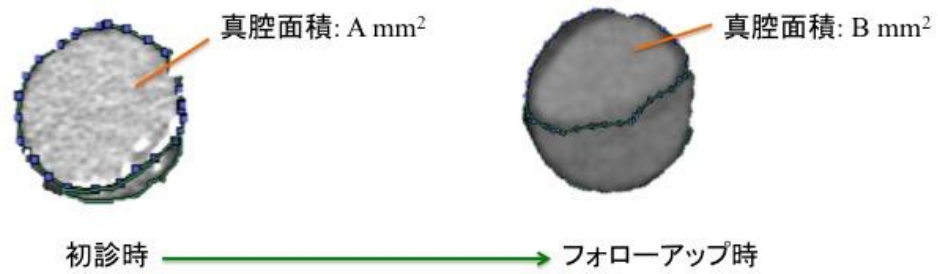


B



C

Figure 4



$B - A > 0$: 真腔拡大
 $B - A < 0$: 真腔狭小

Figure 5

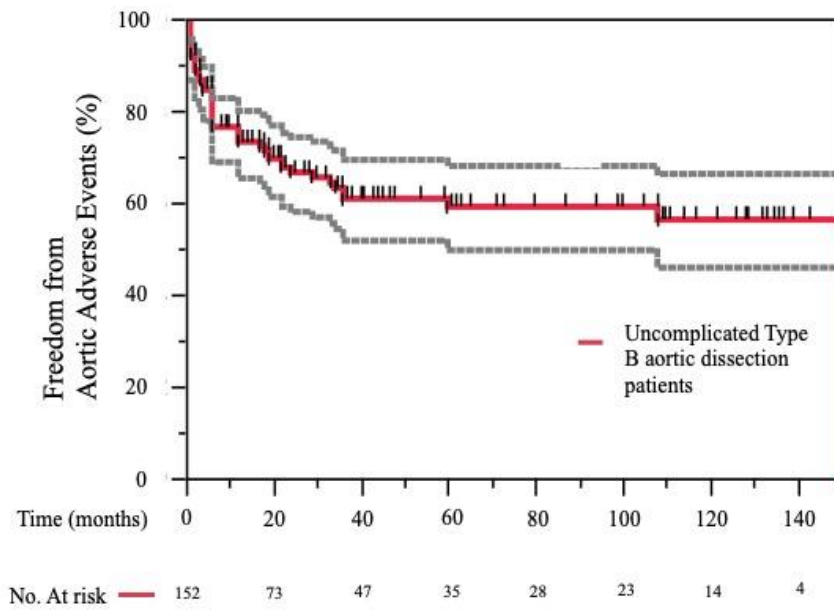


Figure 6

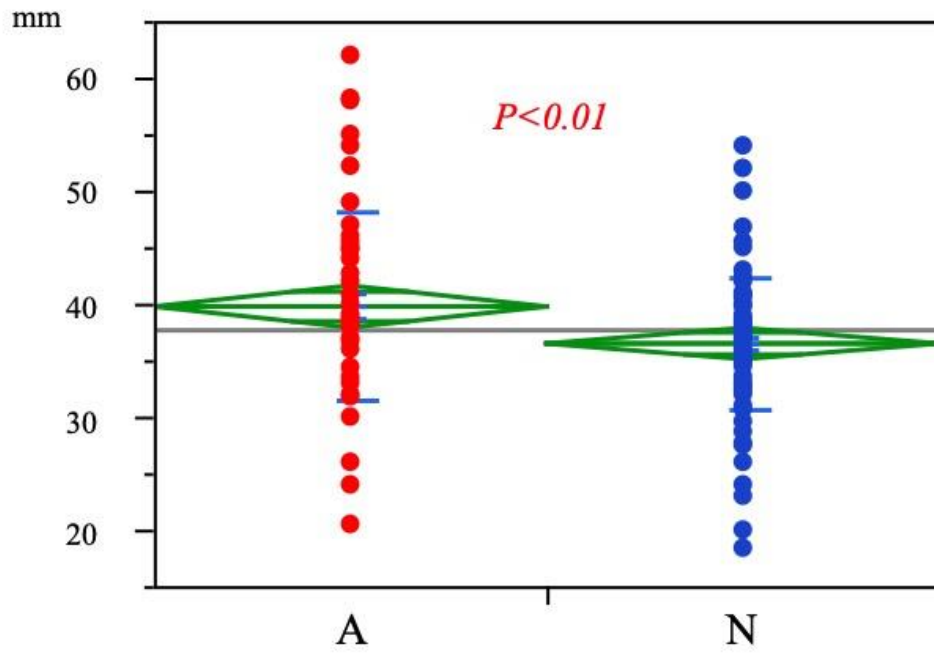


Figure 7

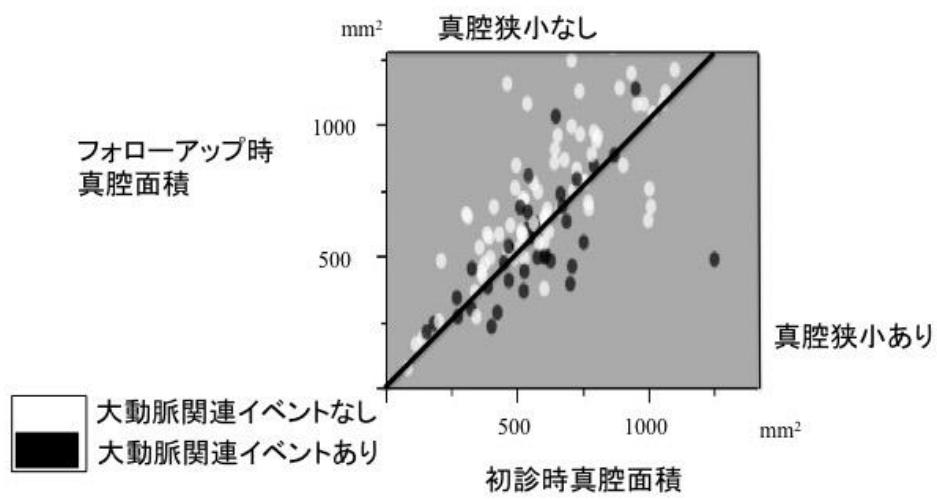


Figure 8

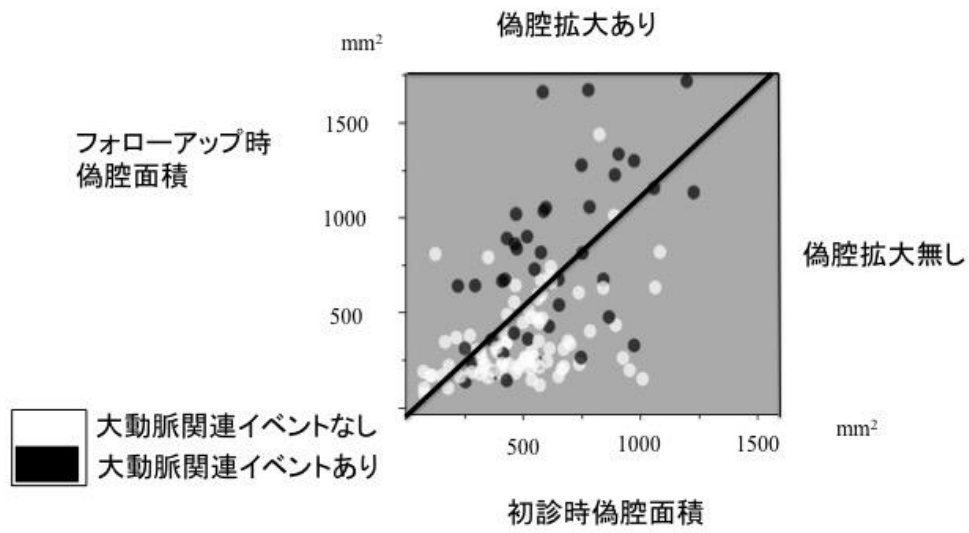


Figure 9

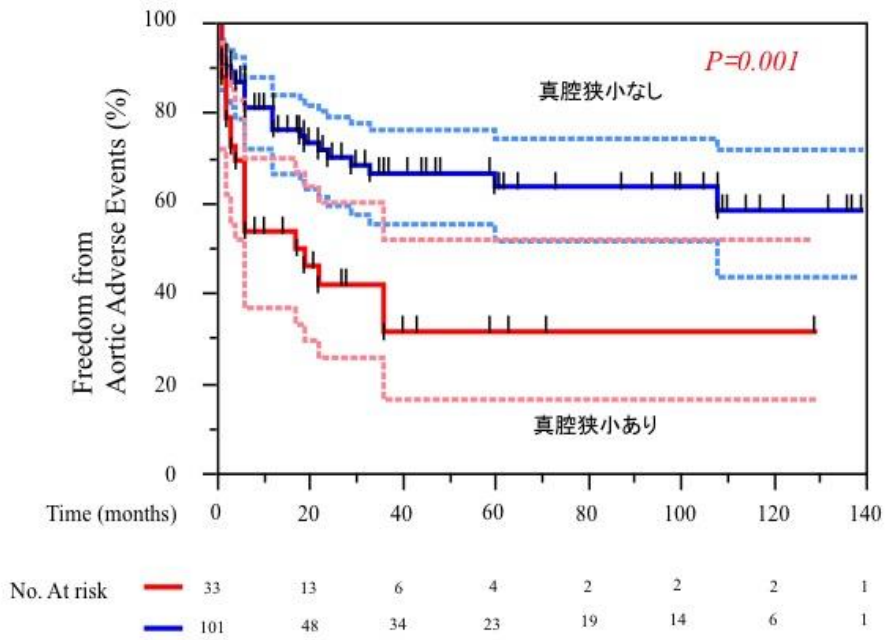


Figure 10

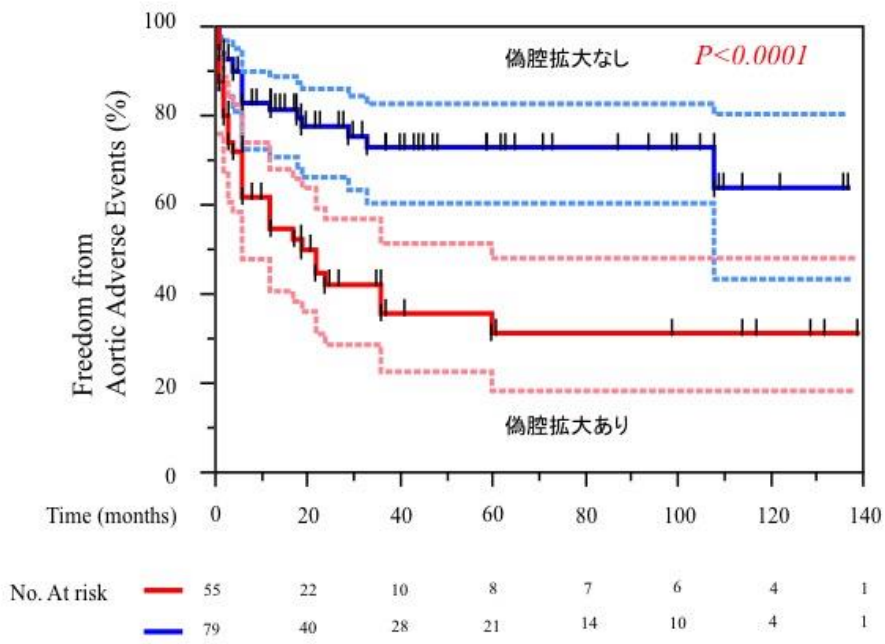
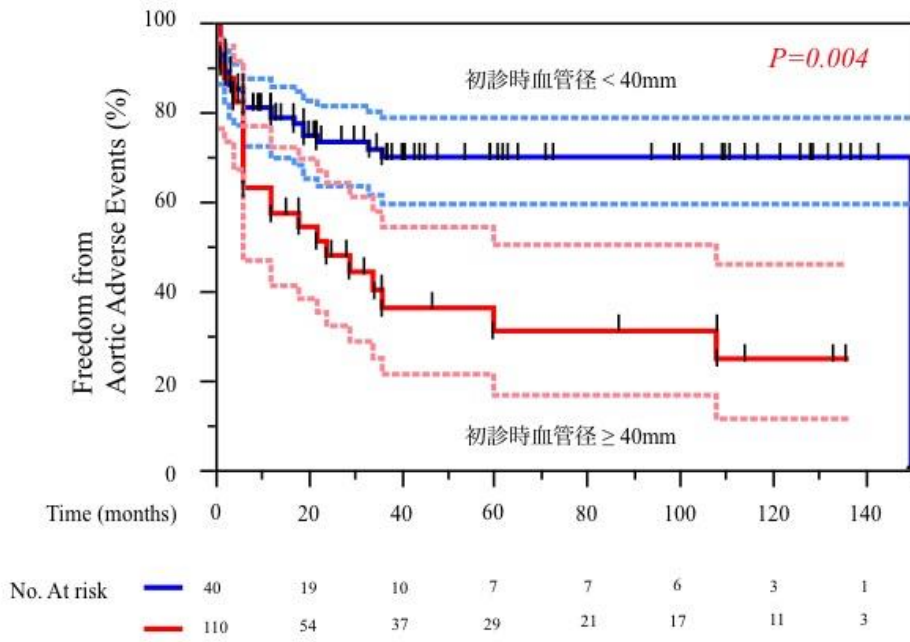


Figure 11



図表の説明

Figure 1. 大動脈解離の解離範囲ごとの分類

Stanford A型は上行大動脈に解離腔が存在する型であり、手術適応である。Stanford B型は上行大動脈に解離がない型で保存的治療の適応である。De Bakey I型とII型は解離が上行大動脈を含む型であり、Stanford A型に含まれる。III型は内膜亀裂が弓部大動脈より末梢側に存在する型でありStanford B型に含まれる。

Figure 2. 患者背景

観察期間中、急性B型解離で治療を行ったのは196例であった。外傷性解離の12例と急性期合併症を発生した32例を除外し、急性期を過ぎてからも薬物的治療を継続した152例を研究の対象とした。フォローアップ中の大動脈関連イベント発生群をA群(53例、35%)、非発生群をN群(99例、65%)とした。

Figure 3. 計測方法

Multiphase reconstruction (MPR) を用いてCTAの大動脈血管径および断面積を計測した。A:VINCENTを用いて大動脈の3Dイメージを作成し、大動脈の起始部から左腸骨動脈に至るまで、中心線を引く。B:大動脈を直線化し、造影された部位(図の場合は真腔)の径を計測した。C任意断面の真腔および偽腔の面積を測定した。

Figure 4. 断面積の評価方法

フォローアップ時の真腔面積と初診時の真腔面積との差が正である場合を真腔拡大、負である場合を真腔狭小とした。偽腔の場合も同様に評価した。

Figure 5. 全体の大動脈関連イベント非発生のKaplan-Meier 曲線

解離発症後、2年以内が最も大動脈関連イベントが起きやすい。中期遠隔期のイベント非発生は6割前後であった。

Figure 6. 急性解離発症時に最大となる部位の初診時血管径

A群、N群ごとに初診時血管径をプロットし、student t検定を用いて二群間を比較した。A群の初診時血管径がより拡大していた($P < 0.01$)。

Figure 7. 真腔狭小と大動脈関連イベント発生の関連

x 軸が初診時真腔面積(mm²)、y 軸がフォローアップ真腔面積(mm²)を示す。黒の実線は x 軸、y 軸の等値であり、この実線より x 軸寄りのプロットは真腔狭小ありとなった。

Figure 8. 偽腔拡大と大動脈関連イベント発生の関連

x 軸が初診時偽腔面積(mm²)、y 軸がフォローアップ偽腔面積(mm²)を示す。黒の実線は x 軸、y 軸の等値であり、この実線より y 軸寄りのプロットは偽腔拡大ありとなった。

Figure 9. 真腔狭小化あり群とその他とを比較した大動脈関連イベント非発生の Kaplan-Meier 曲線

真腔狭小化群で有意に大動脈関連合併症の発生が多かった(P=0.001)。

Figure 10. 偽腔拡大あり群とその他とを比較した大動脈関連イベント非発生の Kaplan-Meier 曲線

偽腔拡大群で有意に大動脈関連合併症の発生が多い(P<0.0001)。

Figure 11. 初診時血管径 40mm 以上の群とその他とを比較した大動脈関連イベント非発生の Kaplan-Meier 曲線

初診時血管径 40mm 以上の群で有意に大動脈関連合併症の発生が多い(P=0.004)。