解離性大動脈瘤に対するステントグラフト留置

—解離腔の血栓形成と術後炎症反応の遷延化—

鈴木 伸一 近藤 治郎 井元 清隆 戸部 道雄
岩井 芳夫 市川 由紀夫 磯田 晋 内田 敬二
山崎 一也 高梨 吉則

解離性大動脈瘤（DAA）に対するステントグラフト留置術後炎症反応が遷延化する症例が存在するので、その原因を検討した。対象はDAA 12例（偽腔開存10例，ULP 2例）で、性別は男性11例，女性1例，平均年齢は 60 ± 9.8 歳であった。ステントグラフト留置術後7日の大動脈造影で偽腔開存10例のうちendoleakなし7例（A群），あり3例（B群），ULP 2例（C群）はendoleakなし。①凝固系：FDP-E値はA群で術後1日に最高値となり，その後減少した。B群では術後7日まで緩やかに増加した。C群の増加は軽度であった。②WBCとCRPは術後3日で最高値となり，その後徐々に低下したが，A，B群では術後7日も依然高値であった。③胸部CT検査で下行大動脈周囲に水腫の所見を認め，厚さが10 mm以上存在した症例はA群で5/7例（71%），B，C群には認めなかった。④左肺下葉に無気肺をA群で6/7例（86%）に認めたが，B，C群には認めなかった。SG留置により術直後から偽腔内に大量の血栓形成を生じたA群で，高頻度に胸部下行大動脈周囲の水腫と左肺下葉の無気肺を確認した。血栓形成に伴い大動脈壁を中心に生じる炎症が水腫と無気肺を惹起し，術後の炎症反応を遷延化する一因と考えられた。日心外会誌 29巻5号：326-331（2000）

Keywords：解離性大動脈瘤，ステントグラフト留置術，術後炎症反応，術後無気肺，大動脈周囲水腫

Prolonged Inflammatory Reaction with Thrombosis in the False Lumen and Edema around the Descending Thoracic Aorta after Endovascular Stent-Graft Repair of Dissecting Aortic Aneurysms

Shin-ichi Suzuki, Jiro Kondo, Kiyotaka Imoto, Michio Tobe, Yoshio Iwai, Yukio Ichikawa, Susumu Isoda, Keiji Uchida, Ichiya Yamazaki and Yoshinori Takanashi (First Department of Surgery, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, Japan)

The purpose of this study was to consider the cause of the prolonged inflammatory reaction that sometimes appears after endovascular stent-graft repair for dissecting aortic aneurysm. Endovascular stent-grafting was performed in 12 patients (11 men and 1 woman, mean age 60 ± 9.8). Endovascular stent-grafting was indicated to close the entry of type B dissections in 10 patients and to exclude ulcer-like projections (ULP) in 2 patients. On the 7th postoperative day (POD), aortography showed no endoleak in 7 type B cases (A-group), remaining endoleak in 3 type B cases (B-group), and complete exclusion in 2 ULP cases (C-group). The value of FDP-E in the A-group was high on the first POD and then decreased gradually. FDP-E also increased up to the 7th POD in the B-group, and increased very slightly after the operation in the C-group. The values of WBC and CRP increased up to the 3rd POD in all groups, but in the A-group it was still high on the 7th POD. On contrast-enhanced CT performed after the procedure and on the 7th POD, edema (over 10 mm in thickness) around the descending thoracic aorta was demonstrated in 5 out of 7 cases in the A-group, but in none of the cases in the B- and C-groups. A segmental atelectasis in the left lung was detected in 6 out of 7 cases in the A-group, but in none of the cases in the B- and C-groups. In the A-group, endovascular stent-grafting influenced thrombus formation, and the thickened edema around the descending thoracic aorta and the atelectasis produced in the left lung were prominent more than in the other groups. These results suggest that the Inflammation

around aortic wall induced by thrombosis in the false lumen, might contribute to the development of the edema around the descending thoracic aorta and the atelectasis in the left lung. We conclude that the inflammatory reaction might have prolonged the postoperative course in the A-group patients. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 29: 326-331 (2000)

われわれは DeBakey III 型解離性大動脈瘤 (DAA) に対して、偽腔開存例の entry 閉鎖もしくは ULP (ulcer-like projection) の血栓化を目的にステントグラフト留置術を選択し施行している。ステントグラフト留置術は短時間で施行可能であり、術後全身状態の回復も早期に達成される。術後の胸部 CT 検査でステントグラフト留置により血栓が形成された胸部下行大動脈周囲の後縦隔に low density area の所見を示す症例が存在し、これは縦隔組織自体の浮腫もしくは液体貯留の所見と考えられ、本論文でわれわれはこれを水腫と表現する。また水腫を認める症例では左肺の無気肺が高率に発生する。術後 CRP の高値が遷延化する症例を多く認める。今回は、ステントグラフト留置術後に出現する大動脈周囲水腫と無気肺の成因と術後炎症反応の遷延化について検討した。

対象および方法

1997 年 9 月から 1998 年 8 月までに胸部下行大動脈にステントグラフト留置術を施行した DAA 12 例 (偽腔開存 10 例, ULP 2 例) を対象とした。性別は男性 11 例, 女性 1 例, 年齢は 38~78 歳 (平均 60 ± 9.8 歳) であった。

ステントグラフト作製：ステントグラフトは woven polyester graft (UBE：厚さ 0.18 mm, 有孔性 50 ml/cm²/min/100 mmHg) に Cook 社製自己拡張型 Gianturco Z stent (Cook 社) を 5-0 ポリプロピレン糸で内包固定したものを使用した。人工血管外径は各症例ごとに留置部位大動脈真腔内径の 120% を目安として選択した。

手術方法：全例、全身麻酔下で経食道超音波検査、X 線透視下に施行した。ステントグラフトの挿入手技は腹膜外アプローチで腸骨動脈を露出してこれを access route とした。右上腕動脈より挿入したガイドワイヤーを露出した腸骨動脈に導き、腸骨動脈を切開し、血管外に引き出したガ

イドワイヤー両側を引いて緊張をかけ、これに沿わせて 20 Fr テフロンシースを胸部下行大動脈へ導いた (tug of wire 法)。ATP の静脈投与により一時的な心停止とし、ステントグラフトをシースからプッシングロッドで押し出し、胸部下行大動脈の目的位置に留置した。手術室でステントグラフト留置の前後に大動脈造影を施行した。

ステントグラフト留置術は、横浜市立大学医学部倫理委員会の規定に基づき、本人および家族に予想される有効性と合併症について十分な説明を行い、同意を得たうえで施行した。

術後評価：術直後 (術当日) と術後 7 日に造影 CT 検査で血栓形成、大動脈周囲水腫および無気肺の有無を評価した。また術後 7 日に大動脈造影で endoleak の有無を確認した。

術前、術直後、術後 1, 3, 5 および 7 日に採血し、凝固系の指標として FDP-E, フィブリノーゲンを、炎症反応の指標として白血球数, CRP 値を測定した。統計学的検定は、 χ^2 検定を用いた。

結 果

1. endoleak と血栓形成

ステントグラフト留置は 12 例全例で達成された。術後 7 日の大動脈造影で、偽腔開存 10 例中 7 例で entry は閉鎖され、これらの症例では CT 検査でもステントグラフト留置後急性期から偽腔の腹部までの血栓形成を認めた。残り 3 例は大動脈造影で、endoleak が存在したが、うち 2 例は術後 3 週間目の CT 検査で偽腔内血栓形成を認め、術後 2 カ月で endoleak が消失、偽腔は完全に血栓閉塞した。偽腔開存 10 例のうち 1 例が endoleak 残存により、術後 4 カ月に瘤切除人工血管置換術を施行した。

ULP 2 例は、術直後に血栓閉塞した。

偽腔開存例の早期 entry 閉鎖の 7 例を A 群、endoleak が残存した 3 例を B 群、ULP 症例を

FDP-E

Fibrinogen

図1 凝固線溶系の変動

C群として、血液検査結果とCT検査の所見を検討した。

2. 凝固系の変動 (図1)

FDP-E値は血流遮断により、術直後から血栓を形成したA群とC群では、術後1日に最高値を示し、血栓量の多いA群は $1,303 \pm 788$ mg/dl, C群 411 ± 274 mg/dlより高値であった。

術直後endoleakの存在したB群では、FDP-E値は術後7日まで緩やかに増加して 860 ± 242 mg/dlとなり、この時点が最高値となった。フィブリノーゲンは各群とも術後1日にA群 310 ± 88 mg/dl, B群 321 ± 89 mg/dl, C群 271 ± 69 mg/dlと術前より軽度低下し、術後7日まで徐々に増加し、A群 746 ± 179 mg/dl, B群 556 ± 214 mg/dl, C群 570 ± 158 mg/dlとなった。

B群の2/3例は術後2カ月で偽腔の完全血栓形成を認めたが、術後プロトンピン時間の延長とトロンボテストの低値を認めたため、血栓閉塞までの間ビタミンK製剤の投与を施行した。

3. 炎症反応の変動 (図2)

白血球数は各群とも術直後に比較して、術後7日には減少したが、正常範囲に復したのはC群のみであった。

CRP値は各群とも術後3日を最高値とし、術後7日にはA群 12.8 ± 5.6 mg/dl, B群 9.0 ± 5.2 mg/dl, C群 1.0 ± 1.0 mg/dlで、A群, B群では依然として高値であったが、C群ではほぼ正常値に復した。

4. 大動脈周囲水腫と左無気肺 (表1)

CT検査で大動脈周囲水腫と左肺(下葉)に一部無気肺の出現を認める症例が存在する(図3)。

大動脈周囲水腫は、各症例でその量に差があり、CT検査で最大の厚さが10 mm以上であった症例は、A群では5/7例(71%)と高頻度であった。B群, C群では水腫は存在しても少量で10 mm以上出現した症例は存在しなかった。またさらに症例によっては左胸水も存在した。大動脈周囲水腫の発生率は、A群がB群($p=0.038$)に対して有意に高く、C群($p=0.073$)に対して高い傾向があった。

左無気肺は、A群では6/7例(86%)に認められたが、B群, C群では認めなかった。無気肺の発生率は、A群がB群($p=0.012$), C群($p=0.023$)に対して有意に高かった。

これら水腫と無気肺は、術後1カ月のCT検査ではいずれも消失していた。

図2 炎症反応の変動

表1 術後左無気肺と大動脈周囲水腫

	A 群 (entry 閉鎖)	B 群 (endoleak)	C 群 (ULP)
無気肺	6/7 (86%)	0/3	0/2
大動脈周囲水腫 (厚さ 10 mm 以上)	5/7 (71%)	0/3	0/2

考 察

胸部下行大動脈瘤に対する外科治療成績はいまだ満足するものではなく、成績向上のためにより低侵襲の治療法が求められている。1991年 Parodi ら¹⁾が腹部大動脈瘤にステントグラフト留置の臨床応用を報告して以来、大動脈疾患に対して定型的外科手術よりも低侵襲な治療として世界で施行され、その手術および遠隔成績が現在検討されている。

胸部大動脈瘤のステントグラフトによる血管内治療は、1992年から Stanford 大学のグループが臨床応用を開始した。1994年に同大学グループのDakeら²⁾が初期成績を、1997年には Mitchellら³⁾が108例の治療成績を報告した。Mit-

chell は 108 例のうち 103 例で早期に瘤の完全な血栓化を認め、死亡 (30 日以内) は 10 例 (9.25%) で、ステントグラフト留置による直接死はわずか 4 例と述べた。問題点としては肋間動脈の血流遮断による対麻痺発生の懸念、ステント留置により瘤内血流を遮断しても瘤拡大や破裂の危険が残存すること⁴⁾、さらに遠隔成績の評価の必要性をあげたが、ステントグラフト留置後急性期の治療成績としては、十分満足するものである。

当院においても大動脈瘤に対する治療法のひとつとして 1996 年 10 月よりステントグラフト留置術を大動脈瘤の治療に臨床応用し、解離性大動脈瘤に対しては 1997 年 9 月より開始した。当科のステントグラフト留置術も短時間に施行が可能であり、術後全身状態の回復も早期に達成された。しかしながら術後炎症反応が遷延化する症例を多く認めた。ステントグラフト留置により偽腔に血栓形成が生ずることによる消費性凝固障害の発生と、血管壁の炎症反応発生の危険があり、この 2 点につき考察した。

まず第一に、ステントグラフト留置術後の大量の血栓形成に伴い消費性凝固障害の発生が危惧さ

図3 胸部CT検査；ステントグラフト留置術直後
a：胸部下行大動脈にステントグラフトが留置されている。b：胸部下行大動脈の偽腔に血栓化を認め、縦隔の水腫(→)と左無気肺(>)が存在する。

れ、この点についての報告⁵⁾がされている。今回われわれの検討では、ステントグラフト留置術後の血栓形成量および凝固線溶系に与える影響は個々の疾患により差が存在した。解離性大動脈瘤のULP症例ではステントグラフト留置術後の血栓形成量は比較的少量であり、凝固線溶系の変動も軽度であった。偽腔開存症例に対するentry閉鎖成功例では、術直後から広範囲の偽腔に大量の血栓形成が生じるために、術直後からFDP-E値は高値となりその後急速に低下したと考えられた。entry閉鎖により腹部のre-entryがentry化するためこれより偽腔への血流は存在し、偽腔の血栓進展部では凝固線溶系が亢進し、軽度の変動は持続すると思われる。entry閉鎖が不十分でendoleak残存例では、術直後より術後7日にかけてFDP-E値は上昇した。とくに急性期の血栓形成は不良であった。endoleakが残存したB群の2/3例では、プロトン時間延長、トロンボテストの低値を認めビタミンK製剤の投与を

術後2カ月の偽腔完全血栓形成まで施行したが、この間は偽腔において凝固線溶系の亢進が持続していると推察された。よってendoleak残存例において消費性凝固障害発生の可能性が高いと考えられた。

第2の問題として、ステントグラフト留置後の血栓形成が血管壁に炎症反応を起こすことについて考察した。血栓形成と血管壁の炎症反応発生の関係は、静脈血栓症において詳しく検討されている⁶⁻⁹⁾。Wakefieldら⁶⁾はラットの下大静脈血栓の実験モデルで、静脈壁の炎症について組織学的、白血球分画、サイトカインより検討し、血栓形成後早期(1日)には多核白血球が静脈壁に浸潤し、その後(3, 6日)には単球とマクロファージが、さらにリンパ球の順で浸潤してくる⁶⁾。この静脈壁の炎症反応においてcytokine tumor necrosis factor-alpha (TNF α)と接着因子のselectinsが作用している⁷⁾と報告した。Downingら⁸⁾も下大静脈に血栓形成するラットの実験系で、多核白血球が血栓形成6時間後には静脈壁面に、2日後には静脈壁内にも増加し、またこのさいmyeloperoxidase活性が増加して、静脈壁損傷の原因とした。また抗炎症性サイトカインのIL-10が増加し、またIL-10の中和により炎症を低下し得ることを示し、IL-10が血栓形成と炎症の相互作用に重要な調節を果たしていると報告した⁹⁾。

したがってステントグラフト留置の胸部下行大動脈偽腔内の血栓形成においても、動脈壁に炎症性反応が発生することは十分考えられる。この炎症は大動脈周囲の縦隔組織に及び、CT検査では水腫の所見を示し、この縦隔の炎症が肺門部へ波及して気管支周囲や、また近接する肺実質に及ぶことが無気肺を発生する一因と考えられる。事実無気肺は胸部下行大動脈の血栓形成を生じた周囲に発生した。また当院でこれ以後に右側大動脈弓の症例に対してステントグラフト留置術を施行したが、その症例では縦隔の水腫は右側に強く、無気肺も右側に発生した。

広範囲の偽腔で術直後から大量の血栓形成が生じた症例では、炎症反応は術直後から発生し、術後高頻度大動脈周囲水腫と無気肺が発生した。

またこれら症例では炎症反応に伴い胸水の出現も高頻度に認めた。ステントグラフト留置術後の血栓形成により生ずる変化が、術後炎症反応の遷延化を示す原因と推測された。

ステントグラフト留置術は手技自体は低侵襲で実行可能な治療法であるが、ステントグラフト留置の生体反応または血栓形成などにより血管壁に生じる反応もいまだ不明な点も多い。いまだその適応は慎重であるべきで、施行例についても厳重な経過観察と遠隔期の評価が必要と考える。

結 語

解離性大動脈瘤に対するステントグラフト留置術施行例のうち、偽腔開存症例に対する entry 閉鎖成功例で、偽腔の血栓形成に伴い大動脈壁に生じて炎症が遷延化し、この炎症反応が大動脈周囲の水腫と無気肺発生の一因と考えられた。

文 献

- 1) Parodi, J. C., Palmaz, J. C. and Barone, H. D.: Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann. Vasc. Surg.* **5**: 491-499, 1991.
- 2) Dake, M. D., Miller, D. C., Semba, C. P. et al.: Transluminal placement of endovascular stent-grafts for the treatment of descending thoracic aortic aneurysms. *N. Engl. J. Med.* **331**: 1729-1734, 1994.
- 3) Mitchell, R. S., Miller, D. C. and Dake, M. D.: Stent-graft repair of thoracic aortic aneurysms. *Semin. Vasc. Surg.* **10**: 257-271, 1997.
- 4) Mitchell, R. S., Dake, M. D., Semba, C. P. et al.: Endovascular stent-graft repair of thoracic aortic aneurysms. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **111**: 1054-1062, 1996.
- 5) 島崎太郎, 石丸 新, 川口 聡: 胸部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術の凝固線溶系に与える影響. *日血外会誌* **8**: 381-389, 1999.
- 6) Wakefield, T. W., Strieter, R. M., Wilke, C. A. et al.: Venous thrombosis-associated inflammation and attenuation with neutralizing antibodies to cytokines and adhesion molecules. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **15**: 258-268, 1995.
- 7) Wakefield, T. W., Strieter, R. M., Downing, L. J. et al.: P-selectin and TNF inhibition reduced venous thrombosis inflammation. *J. Surg. Res.* **64**: 26-31, 1996.
- 8) Downing, L. J., Strieter, R. M., Kadell, A. M. et al.: Neutrophils are the initial cell type identified in deep venous thrombosis induced vein wall inflammation. *ASAIO J.* **42**: M 677-682, 1996.
- 9) Downing, L. J., Strieter, R. M., Kadell, A. M. et al.: IL-10 regulates thrombus-induced vein wall inflammation and thrombosis. *J. Immunol.* **161**: 1471-1476, 1998.