家族性大動脈解離

—2 家族 4 症例の経験—

飛 永 覚 明 石 英 俊 藤 野 隆 之 福 永 周 司
林 伸 介 小 須 賀 智 一 赤 須 晃 治 鬼 塚 誠 二
坂 下 英 樹 青 柳 成 明

解離性大動脈瘤の原因として Marfan 症候群以外は遺伝的素因についてとくに明らかにされていないが、家族内に発症した報告が散見されるようになっている。われわれは 2 家系、4 症例に発症した家族性大動脈解離を経験し、手術を行い良好な結果を得た。2 例は親子症例であり、他の 2 例は姉妹症例であった。全症例とも術前より高血圧を認め、発症時の解離の形態は Stanford A 型であった。4 例とも骨格系の異常や眼病変を認めず結合組織疾患を示唆する所見は認めなかったが、家系内に高率に高血圧を認め、病理組織像で全例に嚢胞性中膜壊死の所見を認めた。家族性大動脈解離の原因として遺伝的な組織の脆弱性や高血圧の関与が示唆された。日心外会誌 30 巻 3 号：161-164 (2001)

Keywords：家族性大動脈解離，高血圧，嚢胞性中膜壊死，結合組織疾患，Marfan 症候群

Familial Aortic Dissection: A Report of Four Cases in Two Families

Satoru Tobinaga, Hidetoshi Akashi, Takayuki Fujino, Shuji Fukunaga, Shinsuke Hayashi, Tomokazu Kosuga, Koji Akasu, Seiji Onitsuka, Hideki Sakashita and Shigeaki Aoyagi (Department of Surgery, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan)

There are rare reports of families with multiple members with aortic dissection in the absence of Marfan syndrome. We encountered four cases of aortic dissection in two families. The aortic dissection occurred in the mother and child of the first family and in sisters of the second family. All cases had systemic hypertension preoperatively and presented Stanford type A aortic dissection. All of them were operated successfully. None of them showed the characteristics of connective tissue disease affecting the skeletal, ocular, and cardiovascular system. However, many members of the two families had systemic hypertension and histopathological examination of the aorta showed cystic medial necrosis in all of the four cases. The present study suggests that the familial aortic dissection may be caused by weakness of the aortic wall related to heredity and systemic hypertension. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 30: 161-164 (2001)

Marfan 症候群以外で大動脈解離が 1 家系内に 2 人以上発症することは非常に希である¹⁻³⁾。大動脈解離は Marfan 症候群を含む結合組織疾患や高血圧の既往歴をもつ症例で発症することが多い^{4,5)}が、今回われわれは 2 家系、4 症例に発症した家族性大動脈解離症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

第 1 家族：親子症例

症例 1：78 歳，女性。

既往歴：高血圧（内服歴 20 年）。

家族歴：図 1 (A)（症例 1：①）。

経過：1990 年 12 月 4 日突然，左片麻痺，失語症を認め当院救命救急センター搬入となった。頭部 CT scan 上，

脳梗塞と診断されたが，12 月 6 日より背部痛を自覚し，胸部 CT scan，上行大動脈造影で，解離性大動脈瘤 (Stanford A 型) を認めた。12 月 7 日に脳分離体外循環併用超低温循環停止下に上行大動脈の primary repair を施行した。病理学的所見では嚢胞性中膜壊死と弾性線維の破壊，変性を認めた (図 2)。

症例 2：63 歳，男性（症例 1 の息子）。

既往歴：高血圧（内服歴 7 年）。

家族歴：図 1 (A)（症例 2：②）。

経過：1997 年 4 月 6 日午前 11 時頃，突然の腹痛，前胸部圧迫感および左下肢の知覚障害を自覚し，他院にて腹部大動脈造影検査を受け腹腔動脈，上腸間膜動脈の描出を認めなかったことから，開腹手術が行われた。手術所見では明らかな腸管虚血はなく左下肢虚血に対して大腿-大腿動脈バイパス (femoro-femoral bypass) が施行された。その後，経胸壁心エコー検査で上行大動脈に解離を認め，全身状態は安定していたものの意識レベルの低下，失語症を

(A) 第 1 家族

(B) 第 2 家族

symbols: □ : male, ○ : female, ■ : death, ▨ : aortic dissection

※ : post delivery death, SD : sudden death, number : age of death

? : unknown death, ① ~ ④ : case number

図 1 家系図 (A) 第 1 家族, (B) 第 2 家族

各印の左上部に既往歴および死因を示す。

HCC: hepatocellular carcinoma (肝細胞癌), IHD: ischemic heart disease (虚血性心疾患), HT: hypertension (高血圧), CVA: cerebrovascular accidents (脳血管疾患), DM: diabetes mellitus (糖尿病), COPD: chronic obstructive pulmonary disease (閉塞性肺疾患)。

図 2 症例 1: 病理所見 (Elastica van Gieson stain, ×100)
Cysts with interruption of elastic tissue.

認めたため頭部 CT scan, および大動脈造影 (図 3) が行われ脳梗塞を合併した急性解離性大動脈瘤 (Stanford A 型) と診断され当科入院となった。入院後の大動脈造影では上記診断に加え, 右大動脈弓と診断された。全身状態は

図 3 症例 2: Aortography

Right aortic arch with aortic dissection (Stanford type A).

安定しており脳梗塞も存在したため経過観察を行った。慢性期に移行した 1997 年 8 月 1 日, 超低体温循環停止下に逆行性脳灌流法を用いて上行近位弓部置換術を施行した。末梢側吻合は double barrel に施行した。

第 2 家族: 姉妹症例

症例 3: 78 歳, 女性。

既往歴: 高血圧 (内服歴 26 年)。

家族歴: 図 1 (B) (症例 3: ③)。

経過: 1996 年 3 月 20 日突然, 胸痛を自覚し症状が持続するため近医を受診したところ, 心電図上 V1~5 で ST 上昇を認め, 胸部レントゲン写真で縦隔陰影の拡大を, また胸部 CT scan では上行大動脈に血栓化した解離腔を認めたことから, 血栓閉塞型大動脈解離, 虚血性心疾患 (IHD) と診断され同日, 救命救急センター搬入となった。

搬入後, 全身状態は比較的良好で経過観察中であったが, 4 月 16 日の大動脈造影で血栓閉塞した上行大動脈の再解離と弓部大動脈の拡大を認めた。また冠状動脈造影では右冠動脈 #1 の完全閉塞を認めたが, 左冠動脈は正常であった。以上より慢性解離性大動脈瘤 (Stanford A 型), IHD の診断にて 1996 年 5 月 21 日脳分離体外循環下に上行全弓部置換術, 冠状動脈バイパス術を施行した。病理組織学的所見では中膜弾性線維の高度の破壊とムコイド物質の沈着および嚢胞性中膜壊死を認めた (図 4)。

症例 4: 74 歳, 女性 (症例 3 の妹)。

既往歴: 高血圧 (内服歴 8 年)。

家族歴: 図 1 (B) (症例 4: ④)。

経過: 1998 年 9 月 30 日夕食後突然, 背部の違和感が出現した。安静にて軽減せず, 症状は前胸部に移動し, 近医を受診したところ胸部 CT scan で上行大動脈に解離を認めたため急性解離性大動脈瘤 (Stanford A 型) の診断で当院救命救急センター搬入となった。10 月 1 日に行われ

図4 症例3：病理所見 (Elastica van Gieson stain, ×100)
Small cysts with focal interruption of elastic tissue.

図5 症例4：病理所見 (Elastica van Gieson stain, ×100)
Large cysts with significant interruption of elastic tissue.

た緊急手術では超低体温循環停止下に逆行性脳灌流法を用い上行近位弓部大動脈置換術を施行した。病理組織学的所見では中膜弾性線維の破壊、変性と嚢胞性中膜壊死を認めた (図5)。

考 察

一般的に大動脈解離は Marfan 症候群や高血圧を有する症例に多く発症する^{4,5)}が、今回われわれが経験した4症例は Marfan 症候群などに代表される結合組織疾患は認めない症例であった。また、右大動脈弓に家族性大動脈解離を合併した症例は非常に希で、我々が調べた範囲ではこのような報告例は存在しなかった^{6~11)}。

家族性大動脈解離は非常に希であり^{6,7)}、常染色体優性遺伝により発症した家系が多いという報告がみられる¹⁾。特徴としては高血圧を多数認める家系に多い^{1~3,6,7)}。また、脊柱側弯、虹彩異常、クモ状指、ヘルニア、静脈瘤、関節過伸展、皮膚脆弱や過伸展などの結合組織疾患によく認められる症状を合併した報告例もみられる^{1,2)}。病理学的には

動脈壁の嚢胞性中膜壊死を高率に認める^{1~3,6,7)}。

Marfan 症候群は先天性結合組織疾患で常染色体優性遺伝を示し、骨格系異常、眼病変、心血管系の合併症は本症の診断にさいして重要である⁵⁾。病因は弾性線維を形成する microfibril の構成成分である fibrillin の合成障害が原因であるといわれている^{5,12,13)}。病理組織学的には動脈壁の嚢胞性中膜壊死を高率に認める^{5,12,14)}。

今回報告した2家系はともに近親結婚は認めなかった。また、この2家系では高血圧を高率に認め、解離を発症した4例とも高血圧にて内服加療中であった。発症した4例は骨格系、視覚器系および高血圧以外の循環器系の異常は認められなかった。組織学的検討を行った症例1, 3, 4はいずれも病理組織学的には大動脈中膜弾性線維の破壊、変性を広範囲に認め、とくに症例3は嚢胞性中膜壊死の所見が著明であった。一般的に嚢胞性中膜壊死は Marfan 症候群に特徴的な所見であるといわれてきた。病理学的に中膜壊死の所見は加齢と高血圧との関連性が強い^{1,14)}といわれているように、健常高齢者の大動脈壁においても認められるため^{1,4,14)}、必ずしも Marfan 症候群に特異的な所見であるとはいえない。3例とも大動脈壁内膜の肥厚、潰瘍化、炎症細胞浸潤などの動脈硬化性変化は軽度であった。

その他、家族内には症例1の同胞に20歳での突然死を認めた。Schnitker ら¹⁵⁾の報告によると40歳以下の女性で解離性大動脈瘤を発症した症例の約半数は妊娠に関連したものであった。これは、妊娠に伴う循環血液量の増加や血圧の上昇による血行力学的ストレスおよび、血中エストロゲンの増加による大動脈壁の脆弱化によると考えられている⁴⁾。症例1および3,4の母親はともに30代で分娩に関連した死亡例であった。ほとんどの大動脈解離が妊娠後期、つまり陣痛、経膈分娩にさいし現れる^{4,15)}ことを考えると、これらの症例も分娩に関連した大動脈解離で死亡した可能性がある。

症例2は右大動脈弓に大動脈解離を合併した症例であった。Moizumi ら⁹⁾の報告によると右大動脈弓に大動脈解離を合併した症例 (全18例) では解離の形態は16例が Stanford B型であり、A型の大動脈解離を合併した症例は報告例ではわずか2例であった。Roan ら⁸⁾、Bodine ら¹⁰⁾は、その原因として右大動脈弓の弓部の位置が左大動脈弓の症例よりも高く、横走部が短いため弓部は急峻に弯曲する形になり血流によるストレスが鎖骨下動脈末梢側に最もかかりやすくなる。これらの解剖学的特徴のためB型の解離症例が多いと考えられている^{8,10)}。それにもかかわらず右大動脈弓にA型の広範解離を合併した症例2は前述した解剖学的特徴という理由からではなく、高血圧による持続的な血行力学的ストレスと大動脈壁における代謝異常という因子が加わったため、大動脈解離を発症したこ

とが示唆された。

遺伝形式に関しては前述のように常染色体優性遺伝で発症した家族例が多いといわれる¹⁾が、この2家族については不明であった。遺伝的要素の関与があるとすれば、家系内に高血圧を高率に認め、解離性大動脈瘤を発症した症例において病理学的所見上、嚢胞性中膜壊死の所見を認めた場合、将来的に家族内発症の可能性がある。そのため高血圧を認める未発症の家族に対しては結合組織疾患に準じた経過観察が必要であると考えられる。とくに高血圧の治療は重要で β -blocker が第1選択とされている^{2,3)}。これは大動脈壁内における弾性、膠原線維を強固にする作用を有していると考えられているためである²⁾。

結 語

家族内に発症した非常に希な解離性大動脈瘤2家系4症例を経験した。病理組織では全例嚢胞性中膜壊死を認め、動脈硬化性変化は著明でなく、発症の原因として何らかの遺伝性および家族性の因子が関与しているものと思われた。

文 献

- 1) Milewicz, D. M., Chen, H., Park, E. -S. et al.: Reduced penetrance and variable expressivity of familial thoracic aortic aneurysms/dissections. *Am. J. Cardiol.* **82**: 474-479, 1998.
- 2) McManus, B. M., Sears, T. D., Duggan, M. J. et al.: Familial aortic dissection in absence of ascending aortic aneurysms: A lethal syndrome associated with precocious systemic hypertension. *Am. J. Cardiovasc. Pathol.* **1**: 55-67, 1986.
- 3) Marwick, T. H., Woodhouse, S. P., Birchley, I. N. et al.: Management of familial aortic dissection. *Chest* **92**: 954-956, 1987.
- 4) Wilson, S. K. and Hutchins, G. M.: Aortic dissecting aneurysms. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **106**: 175-180, 1982.
- 5) Pyeritz, R. E. and McKusick, V. A.: The Marfan syndrome: Diagnosis and management. *N. Engl. J. Med.* **300**: 772-777, 1979.
- 6) Toyama, M., Amano, A. and Kameda, T.: Familial aortic dissection: a report of rare family cluster. *Br. Heart J.* **61**: 204-207, 1989.
- 7) 原田英之, 一宮康乗, 鎌田幸一ほか: 家族性に発症した解離性大動脈瘤の3症例について. *胸部外科* **38**: 103-106, 1990.
- 8) Roan, P., Parish, S., Buja, L. M. et al.: Dissecting aortic aneurysm involving a right-sided aortic arch. *Am. J. Cardiol.* **44**: 381-384, 1979.
- 9) Moizumi, Y., Komatu, T., Nagaya, K. et al.: Type A aortic dissection involving a right-sided aortic arch. *J. Cardiovasc. Surg.* **40**: 117-119, 1999.
- 10) Bodine, J. A., Dsouza, V. J. and Formanek, A. G.: An unusual type of dissecting thoracic aneurysm in association with right aortic arch. *VASA* **11**: 223-228, 1982.
- 11) Nomoto, T., Ueda, Y., Sugita, T. et al.: A case of type A dissection involving right aortic arch. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **12**: 922-924, 1997.
- 12) Furthmayr, H. and Francke, U.: Ascending aortic aneurysm with or without features of Marfan syndrome and other fibrillinopathies: New insights. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **9**: 191-205, 1997.
- 13) Pepe, G., Giusti, B., Attanasio, M. et al.: A major involvement of the cardiovascular system in patients affected by Marfan syndrome: Novel mutations in fibrillin 1 gene. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **29**: 1877-1884, 1997.
- 14) Carlson, R. G., Lillehei, C. W. and Edwards, J. E.: Cystic medial necrosis of the ascending aorta in relation to age and hypertension. *Am. J. Cardiol.* **25**: 411-415, 1970.
- 15) Schnitker, M. A. and Bayer, C. A.: Dissecting aneurysm of the aorta in young individuals, particularly in association with pregnancy. Report of case. *Ann. Int. Med.* **20**: 486-511, 1944.