急性 A 型解離術後遠隔期における大動脈基部再解離 —GRF glue 使用後の 2 症例—

菅 原 由 至 今 井 克 彦 河 内 和 宏
岡 田 健 志 渡 橋 和 政 末 田 泰 二 郎

Gelatin-resorcin-formalin (GRF) glue は急性大動脈解離の外科治療に広く使用されているが、近年、本剤の影響が示唆される遠隔期再解離が報告されている。われわれは、本剤使用後の大動脈基部再解離の修復に成功した 2 症例を経験したので報告する。症例 1 は 57 歳、男性であった。2 年 6 カ月前に他施設で A 型急性解離に対して弓部全置換術を施行されたが、中枢側吻合部の断端形成にこの glue が用いられた。術後 2 年目の CT 検査で大動脈基部に解離の所見を認め、以後、偽腔が拡大傾向を示した。今回 composite graft を用いた基部置換術によりこれを修復した。解離血管壁に認めた特異な変性所見が印象的であった。症例 2 は 71 歳、男性であった。3 年前に当科で A 型急性解離に対して緊急手術を施行した。右および無冠尖側の Valsalva 洞に解離が及んでいたため、この部分を GRF glue で閉鎖し大動脈弁の吊り上げ術を行ったのち、上行置換術を施行した。今回、無冠尖洞の再解離による大動脈弁逆流のため心不全を生じた。これを大動脈弁置換術により修復した。文献的検討より、大動脈弁吊り上げ術への本剤の使用は回避すべきであり、さらに本剤を用いて修復した急性解離症例にはとくに注意深い follow up が必要と思われる。日心外会誌 33 巻 1 号：22-25 (2004)

Keywords : GRF glue, 急性大動脈解離, 再解離

Late Aortic Root Redissection Following Surgical Repair for Acute Aortic Dissection Using Gelatin-Resorcin-Formalin Glue: Report of 2 Cases

Yuji Sugawara, Katsuhiko Imai, Kazuhiro Kochi, Kenji Okada, Kazumasa Orihashi and Taijiro Sueda (Department of Surgery, Division of Clinical Medical Science, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan)

Gelatin-resorcin-formalin (GRF) glue has been generally applied in the surgical treatment of acute aortic dissection. Recently, midterm or late redissection and false anastomotic aneurysm following the use of this adhesive have been reported in several articles and the toxicity of its component has been suggested to be involved in this complication. We herein report 2 cases of aortic root redissection a few years after the initial surgery for type A acute aortic dissection. In another hospital, a 57-year-old man had undergone total arch replacement for acute dissection in which the proximal end was repaired using GRF glue. The aortic root was revealed to be redissected by computed tomography (CT) 2 years after the intervention and continued to enlarge since then. This aortic complication was treated by composite graft replacement. The intraoperative findings of marked degeneration in dissected root tissue were impressive. The other patient was a 71-year-old man. He had undergone prosthetic replacement of the ascending aorta associated with aortic valve resuspension using GRF glue for acute dissection. Three years later, symptoms of cardiac failure due to aortic regurgitation (AR) occurred and necessitated surgical correction. The AR was due to the redissection of the non-coronary cusp sinus. Repair of the coronary sinus and aortic valve replacement was performed. The postoperative course was uneventful in both cases. Other papers have cautioned that this tissue adhesive should not be used in aortic valve resuspension. Intensive long-term follow-up is required for aortic dissection patients surgically treated using this glue. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 33: 22-25 (2004)

Gelatin-resorcin-formalin (GRF) glue は複数の成分の化学反応により接着作用を発揮し、解離した血管構築の修復と止血の目的に急性解離症例に対して使用されている¹⁾。しかし、近年、本剤投与部位における遠隔期の再解

離が数施設から報告され^{2~7)}、その原因として formalin の組織毒性と過剰投与も問題視されている²⁾。

われわれは、本剤使用後の大動脈基部再解離を 2 症例経験したので、本剤の特性や問題点、さらに再解離病変の修復法に関する考察を加えて報告する。

当科では、1996 年以降 GRF glue を計 25 例の急性解離症例に使用しており、投与部位での再解離を生じたのは、ここに提示した症例 2 のみであった。

症 例 1

症例は 57 歳、男性であった。2000 年 12 月 8 日に DeBakey I 型大動脈解離を発症し他区に入院した。同日、そこで緊急手術を行った。Entry は弓部に存在し、解離は中枢側に sino-tubular junction (ST junction) 直上まで及んでいた。上行大動脈は全周性解離を呈していたので、断端形成を行った。約 5 ml の gelatin-resorcin 混合液に 10 滴の formalin 液を加えて解離腔を閉鎖させたのち、外側よりフェルト帯をあて連続縫合を加えた。末梢側も左鎖骨下動脈分岐部の遠位で同様に断端形成したのち、分枝つき人工血管を用いて弓部置換術を行った。末梢側吻合には elephant trunk 法を用いた。

2001 年 1 月の CT では、左腎動脈より大動脈分岐部まで遺残解離を認めた。その後、無症状で経過し約半年ごとに CT 検査を行っていたが、2002 年 2 月の同検査で、遺残解離に変化はないものの、大動脈基部に解離を認めた。以後の CT 検査で大動脈基部の偽腔に拡大傾向を認めたので (図 1)、同年 5 月、再手術のため当科へ紹介された。

術前心エコーで解離は Valsalva 洞を含み、I 度の大動脈弁逆流 (AR) を伴っていた。2002 年 6 月 3 日に再手術を施行した。まず送血用に両側腋窩動脈に 8 mm PTFE graft を縫着した。胸骨正中切開を加え、右房、右室前面の癒着を剝離した。両側腋窩送血、右房脱血で体外循環を確立し、右上肺静脈より左室ペントを挿入した。上行から弓部の人工血管の周囲を剝離したが、初回中枢吻合部の周辺の癒着はほかよりも若干強い程度のものであった。人工血管を遮断、大動脈に切開を加え選択的に心筋保護液を注入した。Entry は前回の中枢側吻合部に位置し、解離腔は

無冠尖洞へ進展していた。解離内膜と偽腔壁は entry 側を中心に変性が強く黒みを帯びていた。左右 Valsalva 洞には解離が及んでいなかった。Composite graft を用いた基部置換術の方針とし、冠動脈再建のため両冠動脈孔周囲の剝離を開始した。右冠動脈孔でパッチの作成を試みたところ脆弱な内膜のため冠動脈起始部を損傷したので、ここでの再建を断念した。大伏在静脈を用いて、右冠動脈近位部へバイパスをおいた。左冠動脈孔は 5-0 ポリプロピレン糸 10 針の mattress 縫合で inclusion 式に 8 mm Hemashield を縫着して、Piehler 法で再建した。弁尖を切除したあと、23 mm SJM 弁と 26 mm Hemashield で作成した composite graft を大動脈弁輪に縫着した。人工弁を人工血管の辺縁から 5 mm 上方に固定させる translocation 法により、弁輪縫着部位での物理的ストレスの低減化を図った。末梢側は、新旧の人工血管どうしを吻合し、続いて冠動脈再建の中枢側吻合を行った。術後経過は良好で術後 21 病日目に退院した。

症 例 2

症例は 71 歳、男性であった。1999 年 9 月 2 日に DeBakey I 型急性解離を発症し当院へ入院し、緊急手術を行った。Entry は左総頸動脈分岐部に近い弓部大動脈前面に位置しており、解離は中枢側にも進展し右および無冠尖側の Valsalva 洞に及んでいた。まず、ST junction のやや遠位側で大動脈を離断した。次に、右冠動脈孔をくり抜き、弁輪部を温存しながら解離した右冠尖洞組織を切除した。組織が欠損したこの部分に人工血管片を縫着し充填した。解離した部分に GRF glue を注入し、3 つの交連をフェルト付き針糸で外側に吊り上げ、弁尖を温存した。右冠尖以外の部分には内側、外側からフェルトをあてて、連続縫合により断端形成を行った。くり抜かれた右冠動脈孔へ大伏在静脈を吻合した。Entry を切除するため、末梢側は hemiarch 式に弓部大動脈を切除した。ここへ GRF glue を投与したのち、中枢側同様にフェルトを用いて断端形成を行った。両側断端に 26 mm Hemashield を縫合したあと、これに静脈グラフトを吻合し冠動脈再建を完了した。

術後には、半年ごとに CT 検査を行っており、遠位側に遺残解離を認めなかった。2002 年 7 月、心不全症状が出現するようになり入院し、心エコーで IV 度の AR を認めた。心不全の保存的管理のあと、同年 9 月 28 日に手術を施行した。右腋窩動脈に送血に備えて 8 mm PTFE graft を縫着した。胸骨正中切開を加え癒着を剝離し、腋窩動脈送血、右房脱血で体外循環を開始した。前回の人工血管を遮断したのち、これを切開し大動脈弁を露出した。無冠尖側の Valsalva 洞が解離し弁尖が落ち込んでいた。無冠尖洞へ内側から形成した人工血管片をあてて縫着して解離腔

図 1 症例 1 の本術前 CT 像
大動脈基部に解離を認めた。

図2 症例2における大動脈基部修復のシェーマ

1: 無冠尖洞の解離により弁尖が落ち込んでいた。2, 3: 弁尖を切除して、無冠尖洞の内側に人工血管片を縫着し解離腔を隔離した。4: 機械弁を大動脈弁輪に縫着した。

を隔離、閉鎖した。この後、弁尖をすべて切除して、大動脈弁輪に21 mmのCarbomedics弁を縫着した(図2)。術後3カ月現在、心不全症状はなく経過良好であり、CT検査でValsalva洞の拡大を認めなかった。切除した無冠尖組織の病理学的検討の結果、部分的に硝子化を伴う線維性の肥厚を認めたが、炎症細胞浸潤や変性所見はなかった。

考 察

GRF glueは、第1成分のgelatinとresorcinの混合液に、第2成分のformalinを滴下することで、第1成分を重合化し3次元のnetworkを形成させ接着効果を発揮する。さらに、第2成分は接着組織に浸透し、周辺のタンパク質どうしの交叉反応を促進する。その結果、接着効果を増強し線維芽細胞の反応を刺激する。Guilmetらの報告³⁾以来、フランスの外科医を中心に急性解離症例に応用され、解離腔修復を容易にすると同時に術後早期合併症を減少するとして本剤の有効性が示された。さらに、修復部位の組織耐久性が長期に保たれることも報告された⁹⁻¹¹⁾。

しかし、近年になり本組織接着剤の使用例における遠隔期の再解離や吻合部仮性瘤がいくつか報告された。Von

Oppellら⁶⁾は基部解離に対して本剤を使用した大動脈弁温存術例の64%に遠隔期にValsalva洞の拡張を伴うARが発生したことを示し、ほかに、本剤による大動脈弁吊り上げ術後のARの問題が5施設より提示された^{2-5,7)}。これらの報告は修復部位の長期耐久性の限界を強く示唆するが、本剤の成分の毒性を合併症の原因に言及するものもある。たとえば、数井ら⁵⁾は、再手術例において本剤を用いた大動脈組織に病理学的検討を加え、中膜平滑筋細胞レベルでの核の消失所見を提示し、本剤による組織壊死の可能性を示した。そのほかに、Valsalva洞解離の修復のために本剤を投与した症例の15%で術中に完全房室ブロックが発生したとの報告を認め⁶⁾、急性毒性の危険性が示唆された。Ennkerら¹²⁾は実験的にformalinの有害性を証明し、本成分の過剰使用が組織損傷の主因とした。Bachetら¹⁾は、gelatin-resorcin混合液1 mlあたりformalinは2~3滴で十分であるとし、適正量投与の重要性を強調した。

急性解離の複雑な基本病態と手術の技術的因子が影響するため、遠隔期合併症の原因を本接着剤の使用に求めるには、解離病型や術式を限定した条件で十分な症例数によるrandomized controlled studyがされる必要がある。ただし、合併症は明らかに大動脈弁吊り上げ術例に集中しており、今後、本術式の適応となる病変には本剤の使用を避けるべきだろう。したがって、それ以外の解離手術例において上述のstudyが望まれるが、これにより本剤の有害性を証明した報告はない。

2つの自験例における大動脈病変は、弓部置換後の基部再解離と大動脈弁吊り上げ術後の無冠尖での再解離であった。症例1では、初回手術時に基部への進展はなく、しかも再手術では大動脈吻合部にentryを認め、吻合部で再発した解離病変が下方へ進展したものと考えられた。加えて、そのentryに近い解離内膜と偽腔壁の内面には強い変性を認めた。本所見は、Bingleyら³⁾の報告にみられるような、本剤使用後の再解離における“blackened”や“necrotic”と表現された特異なintimaの変性所見と同様と思われた。一方、症例2では無冠尖組織の変性は組織学的に軽度であった。前者における再解離組織の変性所見からは本剤の毒性を示唆する可能性が考慮されたが、後者でその印象は弱かった。

ここに提示したような再解離病変は、一般にcomposite graft, freestyle生体弁あるいはhomograftを用いた基部置換術により修復される。同様症例の再手術の経験が最も多かったCasselmanら⁴⁾の報告によると、10例のうち4例が手術死亡しており、本手術の高い危険性が示唆された。さらに、GRFの特性に起因した投与部周辺の強固な癒着や線維化も報告され、基部周辺の剝離、とくに冠動脈

孔でのパッチ形成には高い技術が要求される。症例1では、冠動脈孔パッチの作成を試みたが、Valsalva 洞周囲の癒着と内膜組織の脆弱化のため、このさいに右冠動脈起始部を損傷した。そのため、左は剝離を断念し inclusion 式に側枝 graft を縫着した。この方法では10針程度の mattress 縫合を用いるので一般的な冠動脈孔吻合法より若干煩雑となるものの、冠動脈孔のくり抜き操作が省略できるので基部周囲の剝離が難しい症例に有用であろう。症例2では、人工血管から大動脈基部全体にかけて周囲との癒着が強く剝離が困難であった。加えて無冠尖洞以外に Valsalva 洞に解離はなかったので、基部郭清をしない方針として、無冠尖洞の修復のあと人工弁置換を行った。この術式は、勿論、病的基部組織の残存の点より遠隔期に懸念を残すものの、大動脈遮断時間の短縮や冠動脈合併症の回避の利点を有し、症例によっては基部修復法の選択肢となりうると思われた。

文 献

- 1) Bachet, J., Goudot, B., Dreyfus, G. et al. : The proper use of glue : a 20-year experience with the GRF glue in acute aortic dissection. *J. Card. Surg.* **12** (Suppl.) : 243-255, 1997.
- 2) Fukunaga, S., Karck, M., Harringer, W. et al. : The use of gelatin-resorcin-formalin glue in acute aortic dissection type A. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **15** : 564-570, 1999.
- 3) Bingley, J. A., Gardner, M. A. H., Stafford, E. G. et al. : Late complication of tissue glues in aortic surgery. *Ann. Thorac. Surg.* **69** : 1764-1768, 2000.
- 4) Casselman, F. P., Tan, E. S. H., Vermeulen, F. E. E. et al. : Durability of aortic valve preservation and root reconstruction in acute type A aortic dissection. *Ann. Thorac. Surg.* **70** : 1227-1233, 2000.
- 5) Kazui, T., Washiyama, N., Bashar, A. H. M. et al. : Role of biologic glue repair of proximal aortic dissection in the development of early and midterm redissection of the aortic root. *Ann. Thorac. Surg.* **72** : 509-514, 2001.
- 6) Von Oppell, U. O., Karani, Z., Brooks, A. et al. : Dissected aortic sinuses repaired with gelatin-resorcin-formaldehyde (GRF) glue are not stable on follow up. *J. Heart Valve Dis.* **11** : 249-257, 2002.
- 7) Suehiro, K., Hata, T., Yoshitaka, H. et al. : Late aortic root redissection following surgical treatment for acute type A aortic dissection using gelatin-resorcin-formalin glue. *Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **50** : 195-200, 2002.
- 8) Guilmet, D., Bachet, J., Goudot, B. et al. : Use of biologic glue in aortic dissection. Preliminary clinical results with a new surgical technique. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **77** : 516-522, 1979.
- 9) Laas, J., Jurmann, M. J., Heinemann, M. et al. : Advances in aortic surgery. *Ann. Thorac. Surg.* **53** : 227-232, 1992.
- 10) Weinschelbaum, E. E., Schamun, C., Caramutti, V. et al. : Surgical treatment of acute type A dissecting aneurysm with preservation of the native aortic valve and use of biologic glue. Follow-up to 6 years. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **103** : 369-374, 1992.
- 11) Westaby, S., Katsumata, T., Freitas, E. et al. : Aortic valve conservation in acute type A dissection. *Ann. Thorac. Surg.* **64** : 1108-1112, 1997.
- 12) Ennker, J., Ennker, I. C., Schoon, D. et al. : The impact of gelatin-resorcinal glue on aortic tissue : A histomorphologic evaluation. *J. Vasc. Surg.* **20** : 34-43, 1994.