

# 1. 大動脈解離の病因は どう考えられているか？

急性大動脈解離は致死率の高い循環器救急疾患であり、いまだに治療成績が十分であるとはいえない。加えてその発症の原因も十分に明らかにされていない。高血圧や Marfan syndrome (MFS) はよく知られた要因であるが、これらでさえ、大動脈解離との関連が十分に明らかではない。本稿では急性大動脈解離の発症要因を様々な観点から検討してみた。

急性大動脈解離は何もない正常の大動脈に突然起こるわけではない。発症は突然だが、それ以前にいわゆる「解離の準備状態」が時間をかけて作られており、それが大動脈壁の中膜病変であることがすでに1958年の論文に書かれている<sup>1)</sup>。この中膜病変を作り出した要因こそが一般にいわれている「大動脈解離の原因」である。さらに大動脈解離の発症にはもう1つ、解離の発症の引き金となる「血行力学的ストレス」があるとされ、様々な要因が指摘されている。

## 1 解離の準備状態を作り出す中膜病変: 病理所見

病理学的見地から「解離の準備状態」としての中膜の変性が指摘されている。中膜変性の基本所見は、1) 弾性板の途絶、2) 線維化（平滑筋の減少を伴うコラーゲン線維の増加）、3) 嚢状中膜壊死（cystic medial necrosis: CMN, 含水性酸性ムコ多糖に代表される変性物質の蓄積=cystの形成）、4) 中膜壊死（弾性板の障害を伴わない、核のない領域の存在）などの組み合わせとして表現され<sup>2)</sup>、これらが中膜の脆弱性の原因となっている。

### a. 嚢状中膜壊死

以前はCMNを主たる大動脈解離の病因とする考え方があった。しかし、解離症例全体でCMNは8～19%程度に認められるにすぎず<sup>3-5)</sup>、またその程度も高度ではないことが知られている。一方MFSにおいては、CMNは82%に認められ<sup>5)</sup>、その程度も高度である。以上より、現在では大動脈解離症例におけるCMNは、MFS以外の患者では大動脈解離発症の主因ではないと考えられている。軽度のCMNに関しては、その頻度が加齢とともに上昇し、高血圧患者は非高血圧患者に比べて軽度のCMNの割合が高いことが知られている<sup>6)</sup>。

### b. 弾性板の減少

弾性板は弾性線維ともいわれ、中膜の弾性を作り出すうえで最も重要な構成成分である。大動脈解離における中膜病変として弾性板の減少を指摘する論文はいくつかあるが<sup>5,7)</sup>、一方で有意な関連はないとする報告もある<sup>8)</sup>。症例によって弾性板の減少の程度は軽度から高度までばらつきが認め

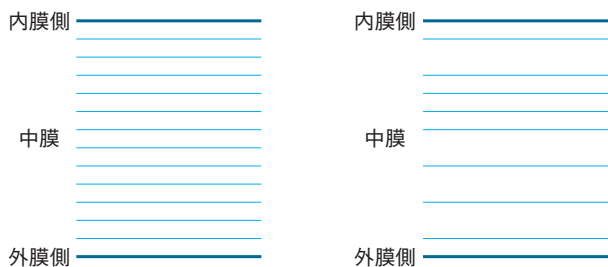


図1 ● 大動脈解離症例では弾性板（弾性線維）が減少する  
正常（左図）に比べて大動脈解離症例（右図）では、弾性板が減少している。

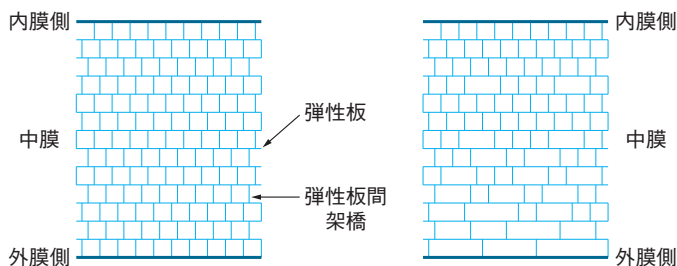


図2 ● 大動脈解離症例では弾性板間架橋線維が減少する  
正常（左図）に比べて大動脈解離症例（右図）では、弾性板のみならず弾性板間架橋線維が減少している。この傾向は外膜側ほど強い。

られている。弾性板は内腔からの力の方向とは垂直な構造物である（図1）。

### c. 弾性板間架橋線維の減少

弾性板間架橋線維とは弾性板同志を架橋している構造物であり、大動脈解離において弾性板間架橋線維の減少が報告されている<sup>7,9)</sup>。高血圧患者においても、局所の弾性板間架橋線維の減少が大動脈解離症例とよく似た形で観察され、これが解離と関連するのではないかと指摘されている<sup>9)</sup>。また弾性板間架橋線維の減少は内腔側と外膜側の shear stress の差の調節を困難とし、結果として生じる内膜のゆがみによって entry が形成されるとする主張もある<sup>7)</sup>。弾性板間架橋線維は内腔からの力の方向とは並行な構造物である（図2）。

## 2 中膜病変を作り出す疾患各論

### a. 先天性疾患

遺伝子異常によって結合織の構成成分である弾性線維の異常を認め、大動脈壁、骨、肺などに生ずる結合組織の異常を総称して結合織障害とよぶ。大動脈壁において弾性線維は中膜の弾性を決定する最も重要な成分であり、この異常が大動脈解離を引き起こす。若年発症の大動脈解離をみたときには、まず結合織障害を想起することが重要である。近年続々と新しい遺伝子異常が明らかにされつつある一方で、若年発症の大動脈疾患の家族歴が明らかであるにもかかわらず遺伝子異常が明らかにならない例もある。

#### 1) Marfan 症候群

*FBNI* 遺伝子の異常が、骨格系、心血管系、眼科系に病変を引き起こす代表的な結合織障害であり最も頻度が高い。臨床的に重要かつ高頻度の所見は大動脈基部拡張であり、A型大動脈解離の原

因となるため、大動脈基部拡張に対して積極的に手術を行う。B型解離は背景のない大動脈から生じることも多く臨床的には予防が困難である。

## 2) Loey's-Dietz 症候群 (Loey's-Dietz syndrome: LDS)

*TGFBR1* または *TGFBR2* 遺伝子異常によって生じる。LDS は、MFS と類似の身体所見を示すケースから見た目はまったく普通であるケースまで、表現形は様々であり<sup>10)</sup>、MFS に比べて結合織異常が心血管系にかたよっていることが多く、大動脈病変およびその分枝の病変に加えて、脳動脈、頸部動脈の異常を認めるケースが多い<sup>11)</sup>。MFS 同様に A 型解離の原因となる大動脈基部拡張が重要な所見である。

## 3) 血管型 Ehlers-Danlos 症候群 (vascular type Ehlers-Danlos syndrome: vEDS)

*COL3A1* 遺伝子の異常によって引き起こされる。vEDS は EDS の亜型の 1 つであり、血管の脆弱性は、MFS のそれをしのぐとされている。頻度の高い所見は、気胸、腸管破裂、子宮破裂、動脈解離・破裂などである。動脈病変は分枝血管（肝動脈、脾動脈、上腸間膜動脈、総腸骨動脈など）の瘤、解離が多く<sup>12)</sup>大動脈解離は少ない。また MFS、LDS に比して大動脈基部の拡張をきたす頻度は低い。

## 4) ACTA2 遺伝子異常

*ACTA2* 遺伝子異常によって平滑筋型アクチンに異常をきたし結合織障害が生じる<sup>13)</sup>。身体所見の異常は明らかではなく、身体所見から *ACTA2* 遺伝子異常を予測することは困難である。

## 5) 大動脈二尖弁 (bicuspid aortic valve: BAV)

BAV は遺伝的疾患であるとする報告がある<sup>14)</sup>。40 歳未満の若年性解離の 9% に、解離全体の 2% に、BAV を認めたとの報告がある<sup>15)</sup>。解離との関連には 2 つの要素がある。1 つは血行力学的側面。BAV によって生じる大動脈弁狭窄、閉鎖不全が上行大動脈壁に血行力学的ストレスを作り出して大動脈の拡張が生じ、ひいては解離が生じると推測されている<sup>16)</sup>。もう 1 つは先天性の結合織障害の側面。BAV が結合織障害に近い病態を呈して大動脈の脆弱性に関与しており<sup>17)</sup>、*NOTCH1* 遺伝子の異常とのかかわりも報告されている<sup>18)</sup>。

## 6) その他

*MYH11* 遺伝子異常（平滑筋型ミオシン異常）<sup>19)</sup>、*SMAD3* 遺伝子異常（大動脈瘤・変形性関節炎症候群）<sup>20)</sup>、Turner 症候群 (45XO の染色体異常)<sup>21)</sup> などにおける大動脈解離の報告がなされている。

## 7) 遺伝子異常による結合織障害の占める割合

大動脈解離全体における MFS は 5% と報告されている<sup>22)</sup>。一方、我々の検討では、若年発症の大動脈解離または瘤において MFS は全体の 60% 程度、LDS 6%、*ACTA2* 遺伝子異常 5%、であった<sup>23)</sup>。したがって MFS 以外の結合織障害が大動脈解離に占める割合は MFS 同等以下であると予想され、MFS と合わせても 10% 未満と推定される。

## ■ b. 後天性疾患

### 1) 高血圧

高血圧は様々な形で大動脈解離の発症に関連する最も重要な要因である。1 つは中膜病変を作り出す点において、高血圧患者には軽度ではあるが弾性線維の減少などの中膜病変が知られている。また高血圧は中膜外側 1/3 の栄養血管であるところの vaso vasorum (VV) の血流低下を介して虚

血を引き起こし、中膜外側 1/3 の弾性を低下させる<sup>24)</sup>。もう 1 つは血行力学的な大動脈壁の負荷によって解離のエントリーを作成すること。高血圧は大動脈壁圧と関連し、特に中膜への長軸方向への壁圧と関連するずり応力を作り出している<sup>25)</sup>。いずれにせよ、高血圧は「解離の準備状態」「血行力学的な負荷」のいずれにも関与するため、「解離の原因は高血圧」ということはある意味で正しい。

## 2) 閉塞型睡眠時無呼吸

近年、解離発症の重要な病因の 1 つと考えられるようになった<sup>26,27)</sup>。Yanagi らは大動脈解離患者の 13% に閉塞型睡眠時無呼吸を認めたと報告している<sup>27)</sup>。解離が生じる機序は明らかではないが、無呼吸時の胸腔内圧の低下により大動脈内腔から外側へ向かう力が生じ、結果として中膜病変が生じるのではないかと考えられている。若年から高齢まで、大動脈解離の病因として一度は検討すべきである。

## 3) 真性大動脈瘤

我々は解離症例の 24% に真性大動脈瘤が合併し 9% が真性大動脈瘤から解離が発症したと報告した<sup>28)</sup>。真性大動脈瘤は大動脈壁の 3 層構造を保ちながら拡大するが、拡大が進行すれば 3 層構造さえも破壊される。そのように障害の進んだ瘤の端から解離がはじまることがある。

## 4) 炎症性大動脈疾患（大動脈炎症候群、巨細胞性大動脈炎、Beçhet 病）

大動脈炎は解離の原因となるが頻度は低い。高安病の炎症の主座は中膜であり中膜壊死と弾性線維の断裂をきたす<sup>29)</sup>。高安病の典型的な罹患部位は頸動脈、鎖骨下動脈であるが、大動脈基部にも比較的高率に炎症がおよび、大動脈基部の著明な石灰化を伴う拡張をきたして大動脈解離の原因となる。

## 5) 妊娠、ステロイド

妊娠中は血液循環量が増加し、血圧も上昇して、血管には負荷のかかる状況であり、解離の危険因子とする考え方がある<sup>30)</sup>。しかし、患者の多くは MFS などの結合織障害をもつ患者であり、それ以外が妊娠中に解離を起こす確率は低いのではないかとする考え方もある<sup>31)</sup>。ステロイド内服歴が長期にわたる場合にはコラーゲン線維の産生を阻害して、血管を脆弱にすることで、解離が生じるとされている<sup>32)</sup>。

## 6) 動脈硬化

動脈硬化による潰瘍病変（penetrating atherosclerotic ulcer）から解離を生じることがあるが頻度は低い。むしろ解離と動脈硬化は関連しないとする立場<sup>33)</sup>が主流であり、症例の動脈硬化の程度は軽度～中等度にとどまることが多く、また解離が動脈硬化部位で停止している所見も指摘されている<sup>28)</sup>。

# 3 エントリーの形成のために必要なもの: 血行力学的ストレス

## 1) shear stress による内膜のひずみ

動脈壁は内膜、中膜、外膜の 3 層で構成されている。このうち中膜が最も厚く大動脈の弾性を担っている。中膜の栄養は内膜側 2/3 が内腔からの血液の拡散によって、外膜側 1/3 は栄養血管である vasa vasorum (VV) によって供給されており、虚血に対する耐性が異なる。高血圧は VV を障害

することが知られており、中膜外側 1/3 の領域に虚血が生じ、結果として大動脈壁の弾性は低下する。一方、中膜の内腔側 2/3 は虚血に陥りにくいので弾性は低下しにくい。したがって中膜の内腔側と外膜側との間に血管の弾性の差が生じる。大動脈壁は血流によって常に shear stress がかかっており、この弾性の差が中膜のずれとなり、その結果、血管内膜のゆがみが生じて破綻することでエントリーが形成されると考えられている<sup>24)</sup>。

## 2) 高血圧による長軸方向の圧力

前述のごとく高血圧は中膜の虚血を惹起するが、虚血を介さなくても高血圧が内膜、外膜に比較して中膜に最も強い負荷をかけていることがわかっている<sup>25)</sup>。

## 3) 大動脈基部の上下運動

大動脈基部は心臓の拍動とともに上下運動をしており、また、大動脈は弓部 3 分枝によって固定されている。これらによって大動脈壁は力学的なストレスにさらされている。特に大動脈基部から 2 cm 上の部分、腕頭動脈分岐部、大動脈峡部、などにおける長軸方向のストレスが大きいことが computer simulation によってわかっており、実際に解離のエントリーがそこに形成されている<sup>34)</sup>。

## 4 エントリーがない解離の始まりに必要なもの

欧米で用いられる「intramural hematoma」は「エントリーのない解離」として定義され、本来は病理の概念である。日本では血栓閉塞型にあたる。Hirst らは autopsy における検討で 4% の解離症例にエントリーが発見できなかったと報告している<sup>1)</sup>。最近の報告では、血栓閉塞型急性 A 型解離の手術症例における検討で、CT でエントリーがありと診断されたものが 52%、術中にエントリーが発見されたものは 78% であり、すなわち 26% は CT でエントリーが見落とされていたと報告されている<sup>35)</sup>。これは CT におけるエントリーの検索の限界を示しているとともに、22% は実際にエントリーのない解離が存在する可能性が示されている。

解剖ではなく、画像診断でエントリーがないことを厳密に示すことは、診断技術の進んだ現在でも困難である。したがって、2011 年の日本循環器学会のガイドライン<sup>36)</sup>では IMH という概念を臨床的にもちいることを否定している。一方、欧米では“IMH with ULP”などという言葉が学会、論文でもちいられ、ULP は一般にエントリーの名残であることを考えると、IMH という言葉の概念が混乱しているのが現状である。しかしながら、Hirst の解剖における報告<sup>1)</sup>どおりにエントリーのない解離は実際に存在すると考えると、このことは中膜病変→エントリーの形成という順番で解離が形成されることの 1 つの傍証ではないかと考えられる。すなわち、「何らかの原因で中膜病変が進行し、エントリーが形成される前に中膜内で VV の破綻による出血が起これば、それが血腫となって長軸方向に広がって、真にエントリーのない解離が形成される」という仮説をたてることができるが、その真偽に関しては結論が出ていない。

## 5 解離の進展

エントリーが形成されるとそこから血液は内腔から外壁の方向へ侵入する。実験的には血液が中膜レベルの外 1/3 からさらに外側に入り込むと、一気に頭尾方向に解離が進展することが知られて



いる<sup>37)</sup>。このようにして解離は中膜の外膜側 1/3 より外側においてしばしば頭尾方向に進展し、外膜直下に解離面ができることもある。この「中膜の外膜側近辺」とは前述のごとく VV の支配領域であり、解離進展のメカニズムにおいても中膜の脆さと VV の血流支配との関連があると考えられる。

## おわりに

大動脈解離は、時間をかけて作られた「解離の準備状態」を背景にして、「血行力学的な負荷」が加わって、あるとき突然に発症する。「解離の準備状態」は病理学的には中膜病変であり、弾性板の減少と弾性板間架橋線維の減少であると想定され、その原因は高血圧、閉塞型睡眠時無呼吸、MFS を代表とする先天性結合組織障害などである。また「血行力学的な負荷」の多くは高血圧によって生じる shear stress、大動脈基部の運動、などであると想定されている。

以上、大動脈解離の病因を検討したが、まだ不明な点は多く、大動脈解離の発症要因の解明のためには、結合組織障害の原因となる遺伝子異常のさらなる発見、computer simulation による流体力学モデルの解析、各疾患における中膜病変の差異は何か、など多くの解決すべき課題が山積している。

## ■文献

- 1) Hirst AE Jr, et al. Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1958; 37: 217-79.
- 2) Schlatmann TJ, et al. Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. *Am J Cardiol*. 1977; 39: 13-20.
- 3) Wilson SK, et al. Aortic dissecting aneurysms: causative factors in 204 subjects. *Arch Pathol Lab Med*. 1982; 106: 175-80.
- 4) Larson EW, et al. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol*. 1984; 53: 849-55.
- 5) Nakashima Y, et al. Dissecting aneurysm: a clinicopathologic and histopathologic study of 111 autopsied cases. *Hum Pathol*. 1990; 21: 291-6.
- 6) Carlson RG, et al. Cystic medial necrosis of the ascending aorta in relation to age and hypertension. *Am J Cardiol*. 1970; 25: 411-5.
- 7) 景山則正, 他. 大動脈の弾性板と架橋弾性繊維の病理組織学的検討—大動脈解離例における病因との関連について. *J Jpn Coll Angiol*. 2005; 45: 1003-9.
- 8) Roberts WC, et al. Aortic medial elastic fiber loss in acute ascending aortic dissection. *Am J Cardiol*. 2011; 108: 1639-44.
- 9) Nakashima Y, et al. Alterations of elastic architecture in human aortic dissecting aneurysm. *Lab Invest*. 1990; 62: 751-60.
- 10) Loeys BL, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med*. 2006; 355: 788-98.
- 11) Kono AK, et al. High prevalence of vertebral artery tortuosity of Loeys-Dietz syndrome in comparison with Marfan syndrome. *Jpn J Radiol*. 2010; 28: 273-7.
- 12) Oderich GS, et al. The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers-Danlos syndrome type IV: a 30-year experience. *J Vasc Surg*. 2005; 42: 98-106.
- 13) Morisaki H, et al. Mutation of *ACTA2* gene as an important cause of familial and non-familial non-syndromic thoracic aortic aneurysm and/or dissection. *Hum Mutat*. 2009; 30: 1406-11.
- 14) Cripe L, et al. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 138-43.
- 15) Januzzi JL, et al. Characterizing the young patient with aortic dissection: results from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 665-9.

- 16) Hahn RT, et al. Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19: 283-8.
- 17) Bonderman D, et al. Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation. *Circulation.* 1999; 99: 2138-43.
- 18) Garg V, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature.* 2005; 437: 270-4.
- 19) Zhu L, et al. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. *Nat Genet.* 2006; 38: 343-9.
- 20) van de Laar IM, et al. Phenotypic spectrum of the SMAD3-related aneurysms-osteoarthritis syndrome. *J Med Genet.* 2012; 49: 47-57.
- 21) Lin AE, et al. Aortic dilation, dissection, and rupture in patients with Turner syndrome. *J Pediatr.* 1986; 109: 820-6.
- 22) Nienaber CA, et al. International Registry of Acute Aortic Dissection. Gender-related differences in acute aortic dissection. *Circulation.* 2004; 109: 3014-21.
- 23) Akutsu K, et al. Genetic analysis of young adult patients with aortic disease not fulfilling the diagnostic criteria for Marfan syndrome. *Circ J.* 2010; 74: 990-7.
- 24) Angouras D, et al. Effect of impaired vasa vasorum flow on the structure and mechanics of the thoracic aorta: implications for the pathogenesis of aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000; 17: 468-73.
- 25) Gao F, et al. Fluid-structure interaction within a layered aortic arch model. *J Biol Phys.* 2006; 32: 435-54.
- 26) Sampol G, et al. Obstructive sleep apnea and thoracic aorta dissection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 1528-31.
- 27) Yanagi H, et al. Acute aortic dissection associated with sleep apnea syndrome. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 19: 456-60.
- 28) Tamori Y, et al. Coexistent true aortic aneurysm as a cause of acute aortic dissection. *Circ J.* 2009; 73: 822-5.
- 29) Miller DV, et al. Surgical pathology of noninfectious ascending aortitis: a study of 45 cases with emphasis on an isolated variant. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30: 1150-8.
- 30) Nasiell J, et al. Aortic dissection in pregnancy: the incidence of a life-threatening disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 149: 120-1.
- 31) Oskoui R, et al. Aortic dissection in women <40 years of age and the unimportance of pregnancy. *Am J Cardiol.* 1994; 73: 821-3.
- 32) Reilly JM, et al. Hydrocortisone rapidly induces aortic rupture in a genetically susceptible mouse. *Arch Surg.* 1990; 125: 707-9.
- 33) Roberts WC. Aortic dissection: anatomy, consequences, and causes. *Am Heart J.* 1981; 101: 195-214.
- 34) Beller CJ, et al. Role of aortic root motion in the pathogenesis of aortic dissection. *Circulation.* 2004; 109: 763-9.
- 35) Uchida K, et al. Intramural haematoma should be referred to as thrombosed-type aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013; 44: 366-9.
- 36) 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン (2011年度改定版)  
[http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011\\_takamoto\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_takamoto_h.pdf)
- 37) Mitsui H, et al. Correlation between the layer of an intimal tear and the progression of aortic dissection. *Acta Med Okayama.* 1994; 48: 93-9.

〈 坏 宏一 〉