

【第126回生涯教育講座】

大動脈瘤破裂に対する救急医療の現状

—島根大学医学部附属病院受診例の検討—

お 織 だ てい じ
織 田 穎 二

キーワード：腹部大動脈瘤，胸部大動脈瘤，大動脈瘤破裂，破裂リスク

1. はじめに

腹部大動脈瘤は50歳以上の男性の4~8%，女性の0.5~1.5%に発生する¹⁾。通常は、症状なく経過するが、一旦破裂するとその50%は病院到着前に死亡し、残りの24%は手術前に死亡、さらに42%は術後死亡するため、その全死亡率は80~90%と報告されている¹⁾。その破裂リスクを5年間での累積破裂危険性で示すと、40mm以下：2%，40~50mm：3~12%，50mm以上：25~41%と報告されている²⁾。大動脈瘤破裂は致死的な病態であるため、破裂前に診断・治療を行うことが極めて重要である。

2. 島根大学医学部附属病院へ救急搬送された症例の検討

症例1：70代後半、男性。朝9時頃から老人会の集まりに参加していたが、10時50分頃、突然顔色不良となり意識消失したため（5~10分）、10時59分に救急隊コールとなった。救急隊接触時、BP: 92/60 mmHg, HR: 60 bpm, SPO2: 92%，冷汗著明であった。11時43分に病院到着した際は、

shock vitalを呈しD-dimer=9.4と上昇、CTにて左総腸骨動脈瘤（61mm）、右総腸骨動脈瘤（38mm）、動脈瘤周囲に血腫を認めたため（図1）、腹部大動脈瘤破裂の診断にて同日緊急手術を施行した。もともとCOPDを合併しており、術後酸素投与を比較的長い期間必要としたが術後19日目に退院した。現在、術後約8年経過するが比較的お元気で存命されている。

症例2：80代後半、女性。既往として、高血圧、リウマチ有り。夕方、発汗と腹部の張りを自覚し家人が救急要請。17時38分に救急隊接触、BP: 120 mmHg, HR: 83 bpmと血行動態は保たれていた。



図1. 症例1の造影CT画像。

両側総腸骨動脈瘤（矢印）を認める。矢尻は破裂による血腫を示す。

Teiji ODA

島根大学医学部循環器・呼吸器外科学
連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩治町89-1
島根大学医学部循環器・呼吸器外科学

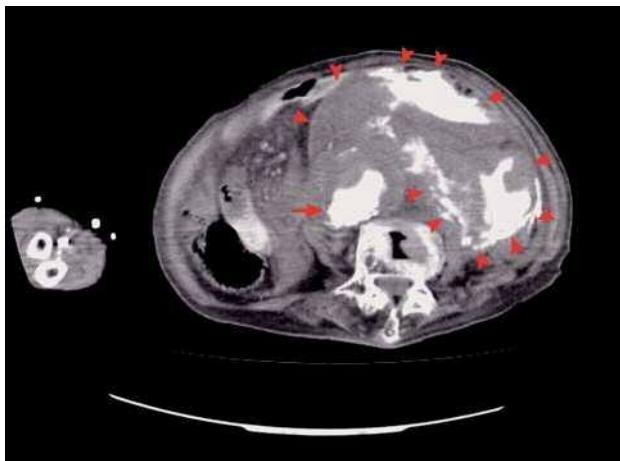


図2. 症例2の造影CT画像。

腹部大動脈瘤（矢印）と破裂による広範囲の腹腔内出血（矢尻）を示す。

たが、17時45分に救急車内に収容した際にはJCS-III, BP: 60/42 mmHg, HR: 90 bpm, SPO₂: 96% (10L/min リザーバー付きマスク) と状態が急速に悪化した。当院到着後の単純CT撮影時BPが50 mmHgまで低下したため、緊急輸血宣言下に輸血ポンピング開始となり、MAP 8単位、FFP 6単位とアルブミナー2本が投与され、同時に気管内挿管が行われた。造影CTにて破裂性腹部大動脈瘤の診断にて(図2), 19時28分麻酔開始、19時36分手術開始、23時25分手術終了となつた(手術時間3時間49分)。著明な出血傾向のためoozingをコントロールできずガーゼパッキング、また腹腔内の巨大血腫のため閉腹できず。術後定期的に腹腔内を洗浄しながら段階的に閉腹を行つた。術後25日目にICUを退出、その後リハビリを進め歩行も可能となり術後96日目に転院となつた。

症例3：80代、男性。12月下旬、19時すぎ、風呂上がりに突然倒れたため救急要請(バイスタンダーCPR実施も不確実)。19時22分救急隊接触時心肺停止状態であった。心電図モニター上PEAにて19時30分気管内挿管、19時32分ルート

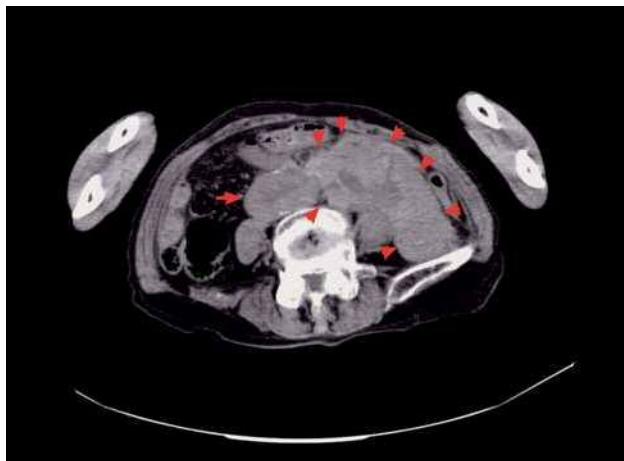


図3. 症例3のAiCT (Autopsy imaging CT)。

腹部大動脈瘤（矢印）は虚脱しているので眞の瘤径は分からぬ。周囲に破裂による大きな血腫を認める（矢尻）。大きな瘤破裂による瞬時の大出血とその後の心停止のため症例2よりも小さな血腫範囲になったものと推測される。

キープ、33分アドレナリン1A静注が行われ、心室細動となつたため電気的除細動を計3回施行、19時52分病院到着した。その後もCPRを継続してアドレナリン静注、電気的除細動を繰り返すも心拍再開せず、20時40分死亡確認した。ご家族の同意を得てAiCT(Autopsy imaging CT)施行。AiCTにて腹腔内血腫、58.3 mm × 37.5 mmの腹部大動脈瘤を認め、腹部大動脈瘤破裂による心停止と推定された(図3)。

3症例のまとめ：この3例の転帰の大きな違いは、破裂の程度に起因する。症例1のようなCT上小さな血腫形成であつても極めて急速な出血のためか、患者は意識を消失するイベントを起こし得る。大動脈瘤の大きな破裂では症例3のようにすぐに心肺停止状態となり迅速な対応が行われても救命することは困難である。症例2のようなその中間の大きさの破裂でも数分単位で死が迫りくる過程にあり、迅速な救急・救命処置と緊急手術が要求される。最終的な救命のためには術後も重

表1. 大動脈破裂例の内訳 (n=40)

	腹部大動脈瘤破裂	胸部大動脈瘤破裂
男性(平均年齢 = 77.0)	19	7
女性(平均年齢 = 84.6)	2	12
総数(平均年齢 = 79.6)	21	19

症病態が長く続くため細心の患者管理が要求される。

全症例検討：2001年以降に島根大学医学部附属病院を救急受診した症例の診療録を「大動脈瘤破裂」の傷病名をキーワードにサーチすると、40症例が該当した。この大動脈瘤破裂例の平均年齢は79.6歳で、うち当院で手術できた症例は19例で、残りは当院手術室が全室稼働中のため県立中央病院へ移送した2例、心肺停止で蘇生に反応せず手術適応なしと判断した13例、高齢のため看取りとなつた1例、電子カルテ移行前で詳細不明5例であった。この40例のうち、腹部大動脈瘤例と胸部大動脈瘤例はほぼ同数であったが（表1）、男性は腹部大動脈瘤破裂が多く（73%，19/26）、女性は圧倒的に胸部大動脈瘤破裂が多かった（86%，12/14）。また破裂時の平均年齢は男性が77.0歳、

女性が84.6歳で、ともに高齢であった。破裂時あるいは以前のCT撮影で大動脈瘤径（短径）が判明した27例のほとんどは大動脈短径が50mm以上で、70歳以上の高齢者がほとんどを占めていた（図4）。なお、70歳以下の発症者はすべて男性であった。これらの全症例の生存率は詳細不明例を除外して計算すると40%（14/35）であった（詳細不明例を死亡とすると35%であった）。手術施行例での生存率は68.4%（13/19）であり従来の報告に比べ良好であった³⁾。今年論文発表された日本血管外科学会からのアニュアルレポート2013年では、腹部大動脈瘤破裂に対する開腹による人工血管置換術例の生存率は79.9%，ステントグラフト留置術例のそれは81.9%と改善していた⁴⁾。当院でも最近10年間の症例での生存率は86%と同様に改善していた。

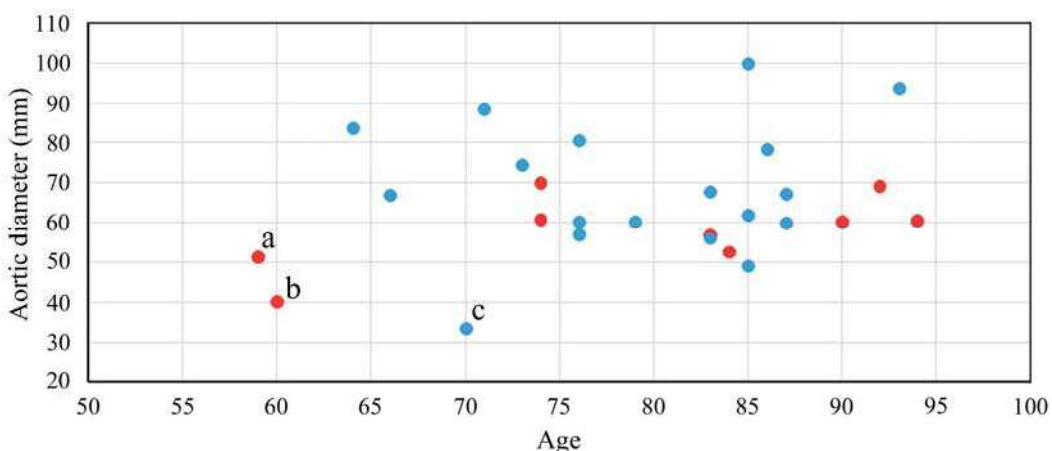


図4. 胸部・腹部大動脈瘤破裂例の瘤径と年齢を示す散布図。

多くは60歳上で大動脈瘤径50mm以上であった。60歳以下の破裂例はすべて男性であった。赤色は死亡例を示す。a: 屋外作業中に発症、救急車内で心肺停止、b: 急性大動脈解離（Stanford B）で入院・安静加療中に突然喀血心肺停止、c: impending ruptureにてTEVAR（血管内治療）施行し救命。

3. 腹部大動脈瘤の発生機序

腹部大動脈瘤の病態としては、1) proteolytic degradation of aortic wall connective tissue, 2) inflammation and immune response, 3) biomechanical wall stress, 4) molecular genetics, という4機序が提案されている (National Heart, Lung and Blood Institute Request for Applications; HL-99-007, entitled "Pathogenesis of Abdominal Aortic Aneurysms)⁵⁾。この4機序について簡単に示す。

1) proteolytic degradation. 大動脈壁の強度を保持する構成成分として血管平滑筋細胞から分泌されるエラスチン（拡張に抵抗）とコラーゲン（破裂に抵抗）の他に、ファイプロネクチン、フィブリリンがあり、これらは表2に示す各プロテアーゼとそのインヒビターの均衡により動態が調整され、さらに炎症性サイトカインや酸化ストレスにより分解が促進される⁵⁾。

2) inflammation and immune response. 腹部大動脈瘤の進展には自然免疫と獲得免疫の両方の関与を示す多くの基礎・臨床医学研究がある⁶⁾。大動脈瘤壁の免疫組織染色で Chlamydia pneu-

moniae が見つかる事、ラッセル小体、Tリンパ球がよく見いだされる事、エラスチンやコラーゲンを自己抗体とする自己免疫機序による炎症反応が見いだされることなどを根拠にしている。

3) biomechanical wall stress. 動脈瘤壁にかかるストレスを CT や MRI による 3D 構成データより有限要素法により peak wall stress を計算して破裂リスクを推定する研究が進展しつつある⁷⁾。

4) molecular genetics. 大動脈瘤の遺伝的因子として以前より Ehlers-Danlos syndrome type IV (vascular type), Marfan syndrome, Loeys-Dietz syndrome, fibromuscular dysplasia が知られている。また腹部大動脈瘤の10–20%は何らかの家族歴を有していることからその遺伝的背景が genome-wide association study (GWAS) などを通じて検討されている^{3,7)}。また DNA methylation など epigenetic 機序、micro RNA の関与も示唆されている³⁾。

4. 腹部大動脈瘤形成・破裂のリスクとバイオマーカー候補

腹部大動脈瘤の良く知られたリスク因子は、男

表2. Enzymes documented to be altered in AAA in humans.

Enzyme	Alternative names	Primary substances	Evidence/origin
MMP-1	Collagenase-1, interstitial collagenase	Collagen (type I, III)	Epithelial, inflammatory, mesenchymal
MMP-2	72kD gelatinase A	Collagen (type IV), elastin	SMCs, fibroblasts
MMP-3	Stromelysin-1	Collagen	
MMP-9	92kD gelatinase B	Elastin, collagen	Macrophages, SMCs
MMP-12	Macrophage elastase	Elastin	Macrophages
MMP-13	Collagenase-3	Collagen (type IV)	SMCs
MT-MMP-1 (MMP-14)		Activates pro-MMP-2	Membrane-bound protein
TIMP-1		Inhibitors of MMPs	AAA wall
TIMP2		Inhibitor of MMP-2	Expression mildly increased
Cathepsin S		Elastin	Macrophages, SMCs
Cathepsin K		Elastin	Macrophages, SMCs
Cathepsin D		Not elastin or collagen	Increased in AAA wall
Cathepsin L		Not elastin or collagen	Increased in AAA wall
Cathepsin H			Increased by gene array
Plasmin			Macrophages
Tissue-plasminogen activator		Activates MMPs	Protein expression increased, macrophages
Urokinase-plasminogen activator		Activates MMPs	Protein expression increased, macrophages

Ailawadi Gのreview論文(5)より変更して引用。Enzyme名の太字はMetalloproteinase、イタリックはCysteine protease、下線はserine proteasをそれぞれ示す。
AAA, abdominal aortic aneurysm; MMP, matrix metalloproteinase; SMC, smooth muscle cell; TIMP, tissue inhibitor of metalloproteinase.

性・高齢・喫煙歴であり、このリスク因子を有する集団に対する腹部エコー検査によるスクリーニングの有効性について多くの疫学研究が行われている⁸⁾。腹部触診による腹部大動脈瘤の診断率は、感度68%，特異度75%感と報告されているが、瘤径の小さい場合（40mm以下）は触診診断の感度は大きく低下する⁹⁾。一方、腹部エコーでの腹部大動脈瘤診断率は、感度98%，特異度100%と極めて高い。腹部エコーはエコー装置の小型化によりポケットエコーとなり在宅診療でも利用できるため、一般診療においても破裂前に腹部大動脈瘤を診断できるようになった。拡大傾向のある破裂リスクの高い症例を見分けるためには定期的に瘤径を測定し拡大スピードを評価する必要がある。ガイドライン上は、40mmを超えると半年に一度CTあるいは腹部エコーによる再検査を行う必要があり、5mm/年以上の拡大は手術適応と考えられている。新しい破裂予測の方法論として腹部大動脈瘤に存在する炎症反応をFDG-PETで探知する方法が注目されている⁷⁾。最近のsystematic reviewでは、腹部大動脈瘤径、FDG-PET、peak wall stress の他に、瘤内血栓量、Chlamydia pneumoniae（抗体価）、S-elastin peptidesが瘤径の拡大を予測するバイオマーカーになり得ると期待されている¹⁰⁾。別のcommunity study cohortによる研究では、6つの日常検査データ（白血球数、フィブリノーゲン、D-dimer、トロポニンT、CRP、NTproBNP=N-terminal pro-brain natriuretic peptide）がすべて最上位の症例では、大動脈イベント発生率のハザード比が9.9と高値であることが分かった¹¹⁾。しかし、現時点で明確なエビデンスを有し大動脈瘤進展を予測できる確実なバイオマーカーは存在しないため、今後さらに詳細な検討が必要と思われる¹²⁾。

5. 最近の話題

- 1) 大動脈瘤における性差：女性は胸部大動脈瘤の拡大・破裂や大動脈解離の合併による外科治療を男性よりも多く必要とし手術成績も男性よりも悪いことが最近注目されている¹³⁾。本院でも腹部大動脈瘤破裂は男性に多かったのに対して、胸部大動脈瘤破裂は女性に多かった。その違いをもたらすものは未だ定かではないが、両大動脈瘤の発生機序には違いがあり⁶⁾、本学でも総合科学研究支援センターの松本らが本院での手術時に採取したサンプルを用いたプロテオミクス解析により両大動脈瘤壁の病態の違いを明らかにしている¹⁴⁾。
- 2) 腹部大動脈瘤壁石灰化：冠動脈疾患者では腹部大動脈瘤の合併頻度は高いが¹⁵⁾、一端発生した瘤の拡張速度は冠動脈疾患のない症例と比較して遅いという報告がある¹⁶⁾。また末梢動脈疾患の指標であるABIの低下は腹部大動脈瘤の進展と逆相関するという報告がある¹⁷⁾。さらにCT画像における瘤壁石灰化率がその後の年間大動脈瘤径拡張速度と逆相関することが示された¹⁸⁾。このように腹部大動脈瘤の拡大・破裂は大動脈石灰化・冠動脈疾患・末梢動脈疾患など動脈硬化性変化の進展と逆相関するとする報告が蓄積しつつある。
- 3) 糖尿病と腹部大動脈瘤：腹部大動脈瘤と関連する疫学的因子の中で、糖尿病のオッズ比は低く、systematic reviewでその比は0.54～0.80であった¹⁹⁾。他のメタアナリシスによると糖尿病が腹部大動脈瘤の年間大動脈瘤径拡大率に与える影響は-0.60mm/y (95% CI: -0.76～-0.43) と報告されている¹⁹⁾。糖尿病が大動脈瘤の進展を抑制する機序は高血糖と高インスリン血症によって引き起こされる広範囲の影響によると考えられるが、その抑

制機序にはメトフォルミンなど抗糖尿病薬の作用も関与していると考えられている^{20, 21)}。

4) フルオロキノロン系抗生剤の副作用：フルオロキノロン使用による大動脈瘤や大動脈解離の発生が指摘され^{22, 23)}、マウスを用いた動物実験でもその作用が確認された²⁴⁾。シプロフロキサシンは多くのセル・ラインでコラーゲン産生を阻害することが分かっており、大動脈に対する病態を引き起こす一因と考えられている。

6. 一般診療における大動脈瘤の取り扱い

一般診療においては、高齢者に対して年に一度は腹部触診を行い、疑いがあれば簡易型エコー装置で確認し、40mm以上の場合は半年に1度フォローすることにより腹部大動脈破裂による突然死を予防できる。ただし女性の場合は胸部大動脈瘤破裂の割合が大きいため、胸部単純CTを他の検診項目と併用して（例えば肺癌）普及させることが瘤破裂による突然死の予防となる。

参考文献

- 1) Hackam D, Thiruchelvam D, Redelmeier D. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and aortic rupture: a population-based case-control study. Lancet 368: 659-65; 2006.
- 2) Ernst CB. Abdominal aortic aneurysm. N Engl J Med 328: 1167-1172; 1993.
- 3) Kuivaniemi H, Ryer EJ, Elmore JR, et al. Update on abdominal aortic aneurysm research: from clinical to genetic studies. Scientifica Volume 2014, Article ID 564734, 14 pages.
- 4) 日本血管外科学会データベース管理運営委員会, NCD 血管外科データ分析チーム. 血管外科手術アニュアルレポート2013年. 日血外会誌28: 273-292; 2019
- 5) Ailawadi G, Eliason JL, Upchurch GR, Jr. Current concepts in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg 38: 584-8; 2003.
- 6) Kuivaniemi H, Platsoucas CD, Tilson MD, III. Aortic Aneurysms. An immune disease with a strong genetic component. Circulation 117: 242-252; 2008.
- 7) Sakalihasan N, Michel JB, katsargyris A, et al. Abdominal aortic aneurysms. Nature Reviews. DISEASE PRIMERS Article citation ID: (2018) 4; 34.
- 8) Ying AJ, Affan ET. Abdominal aortic aneurysm screening: a systematic review and meta-analysis of efficacy and cost. Ann Vasc Surg. 54: 298-303; 2019.
- 9) Fukuda S, Watanabe H, Iwakura K, et al. Multi-center investigations of the prevalence of abdominal aortic aneurysm in elderly Japanese patients with hypertension -The AAA Japan study- Circ J 79: 524-529; 2015.
- 10) Groeneveld ME, Meekel JP, Rubinstein SM, et al. Systematic review of circulating, biomechanical, and genetic markers for the prediction of abdominal aortic aneurysm growth and rupture. J Am Heart Assoc 7: e 007791. DOI: 10.1161/JAHA.117.007791, 2018.
- 11) Folsom AR, Yao L, Alonso A, et al. Circulating biomarkers and abdominal aortic aneurysm incidence. The Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Circulation 132: 578-585; 2015.
- 12) Moris D, Mantonakis E, Avgerinos E, et al. Novel biomarkers of abdominal aortic aneurysm disease: identifying gaps and dispelling misperceptions. Bio-Med Research International, Volume 2014, Article ID 925840, 13 pages.
- 13) Saeyeldin AA, Velasquez CA, Mahmod SUB, et al. Thoracic aortic aneurysm: unlocking the "silent killer" secrets. Gen Thorac Cardiovasc Surg 67: 1-11, 2019.
- 14) Matsumoto K, Satoh K, Maniwa T, et al. Proteomic comparison between abdominal and thoracic aortic aneurysms. Int J Mol Med 33: 1035-1047; 2014.
- 15) Hernesniemi JA, Vanni V, Hakala T, et al. The

- prevalence of abdominal aortic aneurysm is consistently high among patients with coronary artery disease. *J Vasc Surg* 62: 232-240; 2015.
- 16) Nakayama A, Morita H, Miyata T, et al. Inverse association between the existence of coronary artery disease and progression of abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 222: 278-283; 2012.
- 17) Brady AR, Thompson SG, Fowkes GR et al. Abdominal Aortic Aneurysm Expansion. Risk Factors and Time Intervals for Surveillance. *Circulation* 110: 16-21; 2004.
- 18) Nakayama A, Morita H, Hayashi N, et al. Inverse correlation between calcium accumulation and the expansion rate of abdominal aortic aneurysms. *Circ J* 80: 332-339; 2016.
- 19) De Rango P, Farchioni L, Fiorucci B, et al. Diabetes and abdominal aortic aneurysms. *Euro J Vasc Endovasc Surg.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.007>
- 20) Xiong J, Wu Z, Chen C, et al. Association between diabetes and prevalence and growth rate of abdominal aortic aneurysms: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 221: 484-495; 2016.
- 21) Dattani N, Sayers RD, Bown MJ. Diabetes mellitus and abdominal aortic aneurysms: a review of the mechanisms underling the negative relationship. *Diabetes & Vascular Disease Research* 15: 367-374; 2018.
- 22) Pasternak B, Inghammar M, Svanstrom H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ* 360: K 678; 2018.
- 23) Lee CC, Lee MT, Chen YS et al. Risk of aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone. *JAMA Intern Med* 175: 1839-1847; 2015.
- 24) LeMaire SA, Zhang L, Luo W, et al. Effect of ciprofloxacin on susceptibility to aortic dissection and rupture in mice. *JAMA Surgery* doi: 10.1001/jamasurg.2018.1804, Published Online July 25, 2018