

学 位 論 文 題 名

解離性大動脈瘤に関する実験的研究

－ DeBakey I 型解離および逆行性解離モデルの作製と進展機序－

学位論文内容の要旨

I 研究目的

解離性大動脈瘤は予後不良な重篤疾患であるが、病因、進展形式の機序をはじめ、診断、治療の面でも解明すべき種々の問題が残されている。本研究では、特に予後が不良とされる DeBakey I 型解離および逆行性解離の実験モデルの作製を試み、解離の発生と進展機序、解離進展例における大動脈弁、冠動脈への影響を検討した。

II 対象と方法

雑種成犬30頭（体重11～21kg）を用い、静脈麻酔、気管内挿管の下に、実験群を以下の3群に分けて検討した。

第1群（下行大動脈逆行性解離の作製実験）：（n = 5）

Blanton 原法を応用して左第4肋間開胸を行い、左鎖骨下動脈起始部に近い下行大動脈に外科用メスにて中膜の外1/3の層まで横切開を加え、剝離子を用いて中枢側に向かってその層を保ちながら大動脈壁内の剝離を可能な限り行った。次いで大動脈を遮断して下行大動脈切開部に entry を作成した後に中枢側大動脈の外層と末梢側の全層とを連続縫合し、中枢側に向かう大動脈壁内ポケットを作製した。大動脈の遮断解除後に、ポケット内に血流が流れ込むことによる解離の進展を観察した。実験犬は2カ月後に犠牲死させ、慢性期における解離の進展の有無を観察した。

第2群（上行大動脈順行性および逆行性解離の作製実験）：（n = 20）

仰臥位において、第3肋間にて両側開胸を行った。上行大動脈の前壁に第1群と同様に切開を加え、剝離子を用いて中枢側大動脈基部および末梢側弓部に向け剝離を進めた。大動脈基部、下行大動脈および左右の鎖骨下動脈に大動脈遮断鉗子をかけ、entry を作成した後ただちに5-0 prolene 糸を用いて外層のみの連続縫合を行い、中枢側、末梢側に向かう大動脈壁内ポケットを

作製した。次いで遮断鉗子を解除したポケット内に流入する血流によって解離が中枢側，末梢側に進展することを観察した。

第3群（上行大動脈逆行性解離の作製実験）：（n = 5）

解離の中枢側進展による大動脈弁，冠動脈への影響を検討するために，第2群と同様な方法で上行大動脈に大動脈壁内ポケットとentryを作成した。ただし，この群は弓部に向けては剝離操作を加えず，中枢側のみを剝離して大動脈壁内ポケットを作製し，逆行性剝離の進展を観察した。

第2，3群では，実験犬をただちに犠牲死させ，採取した大動脈全領域の形態的变化を組織学的に検討した。

さらに動物実験例と人体の大動脈解離例を比較するため，DeBakey I型，III型解離性大動脈瘤剖検例各1例の標本について病理組織学的に検討を行った。

Ⅲ 結 果

1. 第1群：

1 / 2 円周以上の剝離と200mmHg以上の血圧負荷を加え2時間以上観察したが，遮断解除直後では作製したポケットを越えて逆行性に解離が進展した例はなかった。

また急性実験で失った1頭を除く4頭は2カ月後に犠牲死させ，大動脈を摘出して観察したが，解離腔は血栓で満たされて閉塞しており，解離の進展や瘤化はみられず自然治癒の状態となっていた。

2. 第2群：

(1) 肉眼的観察：本実験では20頭中5頭にI型解離を作製できた。

実験初期の11頭は末梢側の剝離操作を弓部までとしたが，解離もすべて弓部を越えず，いわばDeBakey II型解離にとどまった。

実験後期の9頭には弓部を越える剝離を加えた。しかし昇圧剤に反応しなかった例，昇圧剤を投与せず血圧が200mmHg以上に上昇しなかった例では全く解離の進展がみられなかった。逆に血圧を200mmHg以上に上昇させた5頭ではすべて数秒以内に解離の進展がみられた。すなわち，I型解離疾患モデルを作製するためには広い剝離範囲と高血圧の存在が必要条件であった。

I型解離を生じた5頭の大動脈を摘出してその進展形式をみると，全例解離は剝離面つまり大動脈前面で中膜の外1 / 3層を直線的に進み，末梢側に向かうに従って次第に内腔

に近付き、5頭のうち解離が横隔膜を越えて進展した2頭では reentry の形式を認めた。また全例に逆行性解離は認められなかった。

(2) 組織学的観察：下行大動脈では弾性線維は比較的規則正しい層状配列をなしているのに対し、弓部では弾性線維の走行は不規則でかつ栄養血管、平滑筋、間質などが複雑に入り組んで強靱な組織構築になっていた。剝離操作に抵抗を示し、高血圧の負荷にもかかわらず解離が進まなかったのはこの強靱な組織構築を有する部分であった。

3. 第3群：

(1) 肉眼的観察：上行大動脈での剝離操作を中枢側のみに行い、昇圧剤投与によって200mm Hg以上の血圧を2時間以上維持して観察したが、5例全例において逆行性解離の進展は弁輪直上に止まり、大動脈弁、あるいは冠動脈を直接侵したものはなかった。脈圧の拡大はなく、大動脈弁閉鎖不全を示す徴候もみられなかった。

(2) 組織学的観察：上行大動脈において解離の進展した部分では弾性線維は規則的な層をなし、かつ比較的粗な配列を示していた。一方、解離の先端部分では弾性線維の伸展、断裂や浮腫による線維間の膨化がみられ、組織構築の脆弱化がうかがわれた。解離の進展は下行大動脈でみられたものとは異なり剝離層と同一の層を進んでいた。解離先端部よりも中枢側の大動脈では弾性線維は次第に密に集束し、弁輪付近ではその走行は一定の層状をとらずに不規則に蛇行し絡みあっていた。すなわち、大動脈基部は上行大動脈とは異なる強靱な組織構造を示し、中膜に基礎疾患を持たない実験犬では少なくとも急性期においてはこの部分を越え逆行性解離を起こすことは不可能であると考えられた。

4. 人体の剖検例の検討

解離性大動脈瘤の剖検例をもとに大動脈壁の組織構造を比較検討したが、実験犬と基本的には同一であった。解離先端部の浮腫のみでなく、壁内の出血、細胞浸潤、壊死、弾性線維の断裂など多彩な組織の脆弱化像が認められた。

IV 結 論

- (1) 雑種成犬を用いて DeBakey I型解離性大動脈瘤の実験モデルを作製し、I型解離の発生と進展の機序を検討した。
- (2) I型解離の進展には高血圧が重要な因子であったが、高血圧のみでは解離は起こらず、十分な剝離腔と大動脈壁に脆弱化をもたらす変化を負荷しなければ広範な解離は発生しないことが明らかとなった。

- (3) 解離が大動脈壁を進む層は順行性には末梢に向かうに従って真腔側に偏り、逆行性には剝離腔と同じ層を進むことが確認され、かかる傾向は臨床にみられる傾向と一致した。
- (4) 急性実験では大動脈弁閉鎖不全は発生しなかったが、弁輪部の解離先端部には二次性変化として中膜組織の脆弱化が認められ、時間の経過と共に大動脈弁閉鎖不全が続発する可能性が示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 田 邊 達 三
副 査 教 授 古 舘 正 從
副 査 教 授 長 嶋 和 郎

複雑多様な病態を示し予後不良な解離性大動脈瘤を検討するためには疾患モデルが必要である。本研究は当教室で用いている DeBakey III 型解離モデルをもっとも予後不良な I 型解離や逆行性解離に応用し、その解離発生と進展を検討したものである。

成犬30頭を用い下行大動脈あるいは上行大動脈に Blanton 法を応用した外科的処理を加え、解離の発生を試み、以下の3群に分けて検討した。

第1群 (n=5) : 下行大動脈壁に中膜の外側 1/3 までの切開を加え、剝離子を用いて中枢側に向けた大動脈壁内ポケットを作製し、血量による逆行性解離進展の有無を検討した。急性期では逆行性解離は進展せず、慢性期においては大動脈壁内ポケットは血栓で閉塞し、自然修復されていた。

第2群 (n=20) : 第1群と同様な処置を上行大動脈に加え、順行性の血流によって解離させることを目的とした。この群のうち5例に広範解離、すなわち DeBakey I 型解離が発生したが、このためには弓部大動脈を越える広い剝離と200mmHg 以上の高血圧負荷が必要であった。また解離の進展形式をみると末梢に進むにしたがって解離腔は内腔側に偏り、横隔膜を越える進展例ではいずれも真腔に再開通した。

第3群 (n=5) : 逆行性解離が大動脈弁、冠動脈に及ぼす影響を検討するために、大動脈壁内ポケットを上行大動脈に中枢側に向けて作製した。この群の逆行性解離は急性期においてはいずれも大動脈弁輪直上にてとどまり、大動脈弁閉鎖不全、冠虚血をおこした例は認められなかつ

た。中枢側への進展形式は末梢へのそれと異なり，弾性線維層板の間の一層を進み，弁輪部の強固な組織に阻まれてとどまった。しかし，解離先端部分の組織像では解離による二次性の脆弱性変化がみられ，時間の経過とともに大動脈弁に及ぶ解離が続発する可能性が示唆された。

口頭発表にあたって長嶋教授から臨床例との相違，心タンポナーデの病態，古舘教授から entry 発生の機序，reentry の形成，また入江教授から順行性と逆行性解離の相違などについて質問があったが，申請者はおおむね妥当な回答を行った。また副査の古舘教授，長嶋教授とは個別に審査を受け合格と判定された。

病態の詳細な検討が望まれている解離性大動脈瘤について新たに DeBakey I 型解離あるいは逆行性解離の疾患モデルを作製し，進行状態を検討した本研究は，臨床的意義が大きく学位授与に値すると考える。