

# 下肢閉塞性動脈硬化症

大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学

助教授 山崎 義光

糖尿病における閉塞性動脈硬化症は、主として下肢の大動脈～中動脈の狭窄・閉塞により動脈末梢側への血流の低下，途絶により起こる。症状が発現するのは，病状が進行してからであり，足の壊死まで進行すると下肢を切断せざるを得ないことも多く，早期診断が望まれている。本項では，日本人糖尿病患者の閉塞性動脈硬化症の診断法・治療法，また，実地医家の診療のポイントについて述べたい。

## □病態・症状

糖尿病患者に動脈硬化疾患が2～3倍（女性糖尿病患者では5倍）多いことは，高血糖の持続以外に危険因子である高脂血症，高血圧などを伴うことが多いことから理解される。欧米の糖尿病患者では，閉塞性動脈硬化症は高頻度にみられることから，重要な疾患と認識されている。日本人糖尿病患者ではその頻度は10%とされるが，徐々に増加しつつある。

足先への血流が低下すると，皮膚温が低下し，血液の環流障害などにより少し赤くなる。間欠性跛行が進むと下肢の持続性疼痛が出現し，外傷などから細菌感染を起こすと足壊疽を起こしやすくなる。

閉塞性動脈硬化症で糖尿病患者には足壊疽の発生率が高くなる。糖尿病では、細菌感染に対する免疫力が低下しており、また、高血糖の期間が長いと糖尿病神経障害が進展し、外傷、火傷などに対する知覚が失われ足の異常に気づかなくなる。細菌感染の中でも嫌気性細菌感染を起こすと、極めて重篤となる。

## ■診 断

動脈硬化は、糖尿病の罹病期間や重症度に必ずしも一致せず、糖尿病罹病期間の短い患者でも、また“軽症糖尿病”患者にもみられることから、1年に1回程度、足に病変がないか否か診察することが必要である。四肢末端における皮膚色調の変化（蒼白の有無）、皮膚・筋の萎縮、脱毛、爪の肥厚・変形の有無などを丹念に視診する。異常所見がみられなくても血流低下が生じていることがあり、四肢動脈（総大腿動脈、膝窩動脈、後脛骨動脈、足背動脈）の触診や、腹部、大腿部の血管雑音の聴取も必要である。間欠性跛行の有無も（痛みの生じるまでの時間、距離なども含め）聴取する。下肢の皮膚の温度、湿潤度、上腿下腿の周径を計測し、左右差の有無も検索する。

間欠性跛行がみられたとき、閉塞性動脈硬化症が疑われ、下肢の血圧は上肢の血圧よりも高いため、上肢の血圧を下肢の血圧で除したAPI（ankle pressure index）が0.9以下のとき、閉塞性動脈硬化症と診断される。持続性疼痛の存在や、下肢の潰瘍病変の存在により重症度分類（Fontaine分類、表1）がなされている。最近、APIを簡便に測定する機器が一般臨床に広く用いられている。糖尿病患者の血管は石灰化を認めることが多く動脈が圧迫されにくいため、APIが異常高値（1.3以上）を示すことがある。

表1 重症度分類：Fontaine分類

I 度	しびれ感、冷感
II 度	間欠性跛行（問診、症状の再現性の確認）
III 度	安静時疼痛（患肢の下垂で軽減する傾向あり）
IV 度	皮膚潰瘍、壊疽（内・外果、踵部などの圧迫部位や創傷部位に好発）

□治療 (表2, 3)

閉塞性動脈硬化症の早期治療には、年1回程度の足のチェックが必須である。APIの低下や、軽度の間欠性跛行では、側副血行路の育成のために痛みが発症する直前まで歩行を行うことや、経口の抗血小板薬、血管拡張薬の服用などが有効とされている。喫煙は、閉塞性動脈硬化症の危険因子であり、禁煙を励行する。

表2 閉塞性動脈硬化症の徴候、症状とその対処方法

0 徴候も症状もなし	年1回の足のチェック
1 APIの低下 (<0.9)	運動療法, 薬物療法, 禁煙
2 間欠性跛行	軽度のときは, 運動療法, 薬物療法 中等度以上は, 血行再建術
3 持続的疼痛	血行再建術, 血管拡張薬
4 壊疽	急性期は, 血管拡張薬, 抗生物質投与 血行再建術 下肢離断術 (遺伝子治療)

表3 薬物療法

軽度の間欠性跛行			
血管拡張薬: PGI <sub>2</sub> (ベラプロスト [ドルナー, プロサイリン])			
抗血小板薬: シロスタゾール [プレタール], チクロピジン [パナルジン], アスピリン			
抗凝固薬: ワルファリン [ワーファリン]			
処方例			
シロスタゾール	200mg	分2	朝夕食後服用
ベラプロスト	20 μg	分3	毎食後
高度の間欠性跛行, 持続性疼痛時, 四肢潰瘍			
血管拡張薬: PGE <sub>1</sub> (アルプロスタジル [バルクス]), PGI <sub>2</sub> (ベラプロスト [ドルナー, プロサイリン])			
抗凝固薬: アルガトロバン [ノバスタン], ヘパリン, ワルファリン [ワーファリン]			
血栓溶解薬: ウロキナーゼなど などの点滴静注			
処方例			
アルプロスタジル	10~20 μg	点滴静注	
アルガトロバン	1回10mgを2回/日	点滴静注	
ヘパリン	10~20単位/kg/時	(APTTをフォロー)	

中等度以上の間欠性跛行や、さらに症状が進んだ持続性疼痛や壊疽がみられるときは、血管バイパス手術などの血行再建術が望ましく、一時的には、血管拡張薬などの持続静注による保存的治療が行われるが、これらの治療は専門病院で行うべきである。

### 診療のポイント

糖尿病患者の動脈硬化は、その罹病期間や臨床的重症度と関連せず、罹病期間の短い、軽症糖尿病でもみられることを銘記すべきである。下肢の冷感の有無や間欠性跛行の有無を頻回に問診することが重要であり、また、年1回程度下肢の診察を忘れないことも大事である。下肢の冷感などがあれば、抗血小板薬や血管拡張薬を用いた診断的治療も有効であり、有効時、冷感の軽減をみることも多い。また、軽度の間欠性跛行にも、これらの薬剤は有効であり、歩行距離が延長することも多く経験する。

しかしながら、間欠性跛行やAPI<0.9などの閉塞性動脈硬化症が疑われたとき、いたずらに薬物療法を継続することなく、一度は糖尿病専門医や血管外科医に紹介すべきと考えられる。

#### 専門病院での治療

足に壊疽がみられず、動脈の閉塞部位が狭い範囲にとどまっているときは、動脈バイパス置換術が適応となり手術成功率も高いが、手術後抗血栓療法を続ける必要がある。すでに足に壊疽の徴候がみられるときは、血管拡張薬や抗生物質の静脈内点滴を行う。壊疽の徴候が消退した後、動脈バイパス置換術を施行することもある。血管拡張薬で壊疽の徴候がよくなるようなら下肢の離断術が必要となる。

メモ

今後有望な治療

●遺伝子治療による血管新生療法

下肢の動脈が末梢まで狭窄が強くバイパス手術が不可能な場合に、これから遺伝子治療が試みられようとしている。これは、血管の新生を促進するHGF (Hepatic growth factor) 遺伝子を筋肉組織で発現させ、HGFを筋肉局所で産生し、血管新生を目指すものであり、動物実験では良好な結果が得られている。2002年に臨床応用され、有意な新生血管やAPIの著しい改善などが報告されている。

●自己骨髄細胞移植による血管新生療法

骨髄由来の内皮前駆細胞は、成熟動物においても血管新生に関与することが知られてきた。そこで、この内皮前駆細胞を用いた閉塞性動脈硬化症に対する血管新生療法が試みられている。自己骨髄600mlを採取し、骨髄単核球細胞を術中に分離し、合計 $10^9$ 個の自己骨髄単核球を虚血下腿屈側骨格筋内に移植した。移植後、有意な血管新生と側副血管径の増加、血流の回復がみられ、歩行距離の増加、疼痛の軽減、APIが改善した。現在多数の施設で追試が行われようとしている<sup>1)</sup>。

■文献

- 1) Tateishi-Yuyama E. et al : Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells : a pilot study and a randomized controlled trail. Lancet 360 : 427, 2002.



## Question

# 動脈硬化の体質とは？

動脈硬化を起こしやすい体質はありますか？

## Answer

山崎義光

(大阪大学大学院病態情報内科学)

動脈硬化の危険因子として、高（異）脂血症、高血圧、糖尿病（耐糖能異常）、高尿酸血症などの生活習慣病や喫煙が有名ですが、そのほかに男性、そして動脈硬化症の家族歴が挙げられます。われわれは、2型糖尿病患者500名の頸動脈内膜中膜肥厚度（intima-media thickness；IMT）を動脈硬化の指標として、重回帰分析を行いました。その結果、IMTの説明因子として年齢、HbA<sub>1c</sub>値、nonHDLコレステロール値、収縮期高血圧、喫煙歴などが独立したIMTの危険因子として抽出されましたが、これらすべての危険因子を勘案しても、IMTの35%しか説明し得ず、これら環境因子以外の危険因子がまだまだ大多数未解明であることが明らかとなりました（図1）<sup>1)</sup>。このなかに動脈硬化の遺伝因子が関係する可能性は極めて高いと考えられます。

動脈硬化の成因として多数のメカニズムが時間依存性に連続して関与することが想定されています（図2）。まず、白血球細胞などがサイトカインを分泌し、血管内皮細胞膜上に接着因子を発現させ、単球・マクロファージの血管内皮への迷入が始まります（炎症反応）。単球・マクロファージから酸化ラディカルが放出され、血中を流れるリポ蛋白質の酸化が起こり、血管内膜から血管壁に蓄積されます。血管内皮に迷入した単球細胞は酸化リポ蛋白質を取り込み、血管平滑筋細胞に形質転換します。この血管平滑筋細胞が増殖し、さらに単球細胞は脂質を取り込み泡沫細胞化します。このようにして血管内膜に脂質に富んだアテロームが形成されます。このアテロームの表層は極めて薄く、刺激により断裂し、血管壁成分が血中にさらされると、血小板が付着し、さらに線維性分の凝集とともに赤血球が付着し、大きな血栓塊を形成すると、血管を閉塞し梗塞が完成します。したがって、動脈硬化から動脈硬化性疾患発症には炎症反応、細胞接着因子、各種サイトカイン、種々の脂質、プロテアーゼ、各種凝固線溶系因子などの極めて多数の因子が関連します。

現在、個体の体質、すなわち個々人の特性を規定する遺伝因子として、種々の遺伝子の多型（single nucleotide polymorphism；SNPなど）が決定因子とされている。特に動脈硬化には多数の遺



SNP (single nucleotide polymorphism)

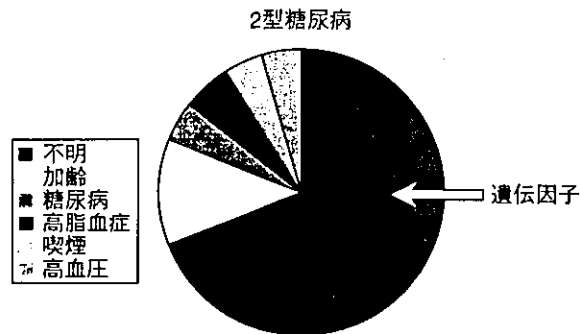


図1 IMTに及ぼす危険因子の寄与率

傷害反応説：動脈硬化は一種の炎症反応 (Ross 1993)

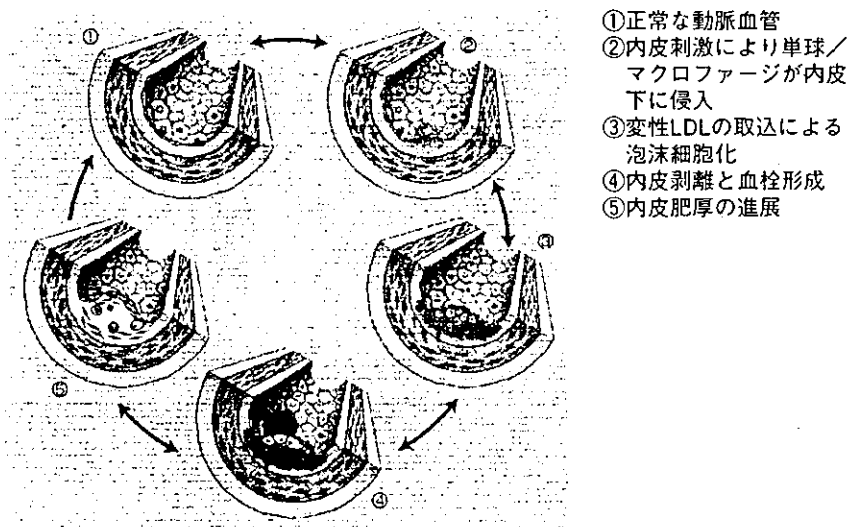


図2 炎症反応と動脈硬化  
(Ross R. 1993<sup>2)</sup> より引用)

文献

- 1) Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, et al: Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. *Diabetes* 43: 634-639, 1994
- 2) Arai K, Yamasaki Y, Kajimoto Y, et al: Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism with carotid arterial wall thickening and myocardial infarc-

伝子の関与が考えられ、これらの遺伝子のSNPなどが動脈硬化症の発症を規定する因子として、動脈硬化が起こりやすい体質を決定している可能性があります。事実、われわれは、血管内皮細胞を障害させる高ホモシステイン血症を発現するMTHFR (Methylene-tetrahydrofolate reductase) 遺伝子多型がIMTを増大させることを報告しています<sup>2)</sup>。そのほか、酸化ストレス亢進に関連するNADPH Oxidase p22phoxの遺伝子多型がLDLリポ蛋白の小粒子化を起こし、インスリン抵抗性やIMT肥厚を起こすことを見出しています<sup>3,4)</sup>。また、高血圧に関連するACE (angiotensin convert-



- tion risk in NIDDM. *Diabetes* **46** : 2102-2104, 1997
- 3) Hayaishi-Okano R, Yamasaki Y, Ohtoshi K, et al : NAD (P) H oxidase p22 phox C242T polymorphism affects LDL particle size and insulin resistance in Japanese subjects. *J Atherosclerosis Thromb* **9** (4) : 200-205, 2002
  - 4) Hayaishi-Okano R, Yamasaki Y, Kajimoto Y, et al : Association of NAD (P) H oxidase p22 phox gene variation with advanced carotid atherosclerosis in Japanese type 2 diabetes. *Diabetes Care* **26** : 458-463, 2003
  - 5) Yamasaki Y, Tsujino T, Kodama M, et al : DD genotype of the ACE gene as an atherosclerosis-independent risk factor for myocardial infarction. *Circulation* **96** : 3782, 1997 (Letter).
  - 6) Ross R : The pathogenesis of atherosclerosis : a perspective for the 1990s. *Nature* **362** : 801-809, 1993

ing enzyme) 遺伝子多型も動脈硬化を促進させ、さらに心筋梗塞発症に関連することを報告しました<sup>5)</sup>。今後、さらにたくさんの遺伝子多型が動脈硬化危険因子と抽出され、動脈硬化・動脈硬化性疾患との関連性が示され、動脈硬化の体質が明らかになると想定されています。

解説

SNP (single nucleotide polymorphism) : SNPは狭義では1塩基置換であるが、塩基対の挿入欠失多型、不定数の塩基対の繰り返し配列にも広く用いられる。アミノ酸配列に変化を起こさないsilentなもの、アミノ酸配列に変化を起こすものや、イントロン、プロモーター領域の多型では遺伝子発現量に影響を及ぼすものまで多岐にわたる。ヒトでは約300~1,000万個のSNPが存在すると考えられている。

ADVICE



動脈硬化はさまざまな因子による多段階のプロセスにより進展します。したがって、多数の遺伝因子がその進展に関与しますが、単一の遺伝因子で発症・進展を規定するものは、日本人ではほとんど存在しません。やはり、遺伝因子と環境因子の相乗利用が重要と考えられ、その発症抑制には、生活習慣の是正が肝要です。



# 3 末梢動脈閉塞症

Ⅵ 糖尿病性大血管障害

山崎義光

糖尿病における末梢動脈閉塞症は糖尿病性動脈硬化症の典型例であり、主として下肢の大動脈～中動脈の狭窄・閉塞により動脈末梢側への血流の低下、途絶により起こる。症状が発現するのは、病状が進行してからであり、はじめは間欠性跛行、次に安静時疼痛、足の壊死まで進行すると下肢を切断せざるを得ないことも多く、早期診断が望まれている。本項では、日本人糖尿病患者の末梢動脈閉塞症の診断法・治療法について述べたい。

## 1. 疾患の概説

欧米の文献をまとめた TASC (Trans Atlantic Inter-Society Consensus) によれば、間欠性跛行は人口の 3% の発症頻度となっており、また、松尾らの大阪府における重症虚血肢の発症頻度に関する調査結果では 28.3 人/100 万・年であったことより、日本人では人口の約 1% 程度と推定されている。他方、糖尿病患者では危険因子である高脂血症、高血圧などを伴うことが多い。末梢動脈閉塞症の頻度は 10% と非糖尿病患者に比してきわめて高いが、末梢動脈閉塞症がさらに高頻度にみられる欧米の糖尿病患者ほど、重要視されていない。しかし、その数は徐々に増加しつつある。

末梢動脈閉塞症は足先への血流が低下することが主たる病態であり、皮膚温が低下し、血液の環流障害などにより少し赤くなる。間欠性跛行が進むと下肢の持続性疼痛が出現し、外傷などからの細菌感染により足壊疽を起こしやすくなる。

末梢動脈閉塞症で糖尿病患者には足壊疽の発生率が高くなる。糖尿病では、細菌感染に対する免疫力が低下しており、また、高血糖の期間が長いと糖尿病神経障害が進展し、外傷、火傷などに対

する知覚が失われ足の異常に気づかなくなる。細菌感染の中でも嫌気性細菌感染を起こすときわめて重篤となる。

前述の TASC の報告では、間欠性跛行患者の 5 年間の死亡率は 30% であり、その大部分は心血管合併症、脳血管合併症ならびにその他の血管合併症とされている。75% の症例で跛行の改善ならびに安定化がみられているが、残りの 25% は悪化し、外科的な介入が必要であった。ことに、最大歩行距離が 100 m 以下の症例は、広範な病変を動脈に認め、重症化しやすいので注意が必要である。

ことに、糖尿病腎症が重症化すると全身の動脈硬化進展が加速し、重症の末梢動脈閉塞症を併発することを多く経験する。

## 2. 診断と検査

動脈硬化は、糖尿病の罹病期間や重症度に必ずしも一致せず、糖尿病罹病期間の短い患者でも、また「軽症糖尿病」患者にもみられることから、1 年に 1 回程度足に病変がないか否か診察することが必要である。四肢末端における皮膚色調の変化（蒼白の有無）、皮膚・筋の萎縮、脱毛、爪の肥厚・変形の有無などを丹念に視診する。異常所見がみられなくても血流低下が生じていることがあり、四肢動脈（足背動脈→後脛骨動脈→膝窩動脈→総大腿動脈とすすめる）の触診や、腹部、大腿部、頸部の血管雑音の聴取も必要である。間欠性跛行の有無（痛みの生じるまでの時間、距離なども含め）も聴取する。下肢の皮膚の温度、湿潤度、上腿下腿の周径を計測し、左右差の有無も検索する。

間欠性跛行がみられたとき、末梢動脈閉塞症が疑われる。下肢の血圧は上肢の血圧よりも高いた

表1 重症度分類：Fontaine 分類

I度	しびれ感, 冷感
II度	間欠性跛行 (問診, 症状の再現性の確認)
III度	安静時疼痛 (患肢の下垂で軽減する傾向あり)
IV度	皮膚潰瘍, 壊疽 (内・外果, 踵部などの圧迫部位や創傷部位に好発)

め, 上肢の血圧を下肢の血圧で除したAPI (ankle pressure index) が0.9以下のとき, 末梢動脈閉塞症と診断される。ことに, APIが0.5以下, 足関節血圧<50~70 mmHg, 足趾血圧<30~50 mmHg, 経皮的酸素分圧<30~50 mmHgの症例は重症虚血肢とされている。持続性疼痛の存在や, 下肢の潰瘍病変の存在により重症度分類 (Fontaine 分類) がなされている (表1)。最近, APIを簡便に測定する機器が一般臨床に広く用いられている。糖尿病患者の血管は石灰化を認めることが多く動脈が圧迫されにくいいためAPIが異常高値 (1.3以上) を示すことがある。

### 3. 治療の一般方針

末梢動脈閉塞症の早期治療には, 年1度程度の足のチェックが必須である (表2)。APIの低下や, 軽度の間欠性跛行では, 側副血行路の育成のために痛みが発症する直前まで歩行を行うことや, 経口の抗血小板薬, 血管拡張薬の服用などが有効とされている。喫煙は, 末梢動脈閉塞症の危険因子であり, 禁煙を励行する。

中等度以上の間欠性跛行や, さらに症状が進んだ持続性疼痛や壊疽がみられるときは, 血管パイ

表2 末梢動脈閉塞症の徴候, 症状とその対処方法

0: 徴候も症状もなし	年1度の足のチェック
1: APIの低下 (<0.9)	運動療法, 薬物療法, 禁煙
2: 間欠性跛行	軽度のときは, 運動療法・薬物療法。中等度以上は, 血行再建術, 血管内治療
3: 持続的疼痛	血行再建術, 血管内治療, 血管拡張薬
4: 壊疽	急性期は, 血管拡張薬, 抗生物質投与 血行再建術 下肢離断術 (自己骨髄細胞移植, 遺伝子治療)

パス手術などの血行再建術が望ましく, 一時的には, 血管拡張薬などの持続静注による保存的治療が行われる。これらの治療は専門病院で行うべきである。

#### ▼ 処方例 ▼

##### <軽度の間欠性跛行>

血管拡張薬: PGI<sub>2</sub> (beraprost)  
抗血小板薬: cilostazol, ticlopidine, aspirin  
抗凝固薬: warfarin

##### ・処方例

プレタール 200 mg 分2, 朝夕食後  
プロサイリン (20 μg) 6錠, 分3, 毎食後

##### <高度の間欠性跛行, 持続性疼痛時, 四肢潰瘍>

血管拡張薬: PGE<sub>1</sub> (alprostadil), PGI<sub>2</sub> (beraprost)

抗凝固薬: argatroban, heparin, warfarin

血栓溶解薬: urokinase など

などの点滴静注

##### ・処方例

パルクス 10~20 μg 点滴静注

ノバスタン 1回 10 mg を2回/日 点滴静注

ヘパリン 10~20 単位/kg/時 (APTT を follow)

#### ① 診療のポイント

糖尿病患者の動脈硬化は, その罹病期間や臨床的重症度と関連せず, 罹病期間の短い, 軽症糖尿病でもみられることを銘記すべきである。下肢の冷感の有無や間欠性跛行の有無を頻回に問診することが重要であり, また, 年1回程度下肢の診察を忘れないことも大事である。下肢の冷感などがあれば, 抗血小板薬や血管拡張薬を用いた診断的治療も有効であり, 有効時, 冷感の軽減をみることも多い。また, 軽度の間欠性跛行にも, これらの薬剤は有効であり, 歩行距離が延長することも多く経験する。

しかしながら, 間欠性跛行や API<0.9 などの末梢動脈閉塞症が疑われたとき, いたずらに薬物療法を継続することなく, 一度は糖尿病専門家や血管外科に紹介すべきと考えられる。

## ② 重症虚血肢の治療

足に壊疽がみられず動脈の閉塞部位が狭い範囲にとどまっているときは、動脈バイパス置換術、血管内治療が適応となる。手術成功率は高いが、手術後抗血栓療法を続ける必要がある。すでに足に壊疽の徴候がみられるときは、血管拡張薬や抗生物質の静脈内点滴を行う。壊疽の徴候が消退した後、動脈バイパス置換術を施行することもある。血管拡張薬で壊疽の徴候がよくなるようなら下肢の離断術が必要となる。

## ③ 血管内治療

TASC では、Fontain 分類 II 度以上の症例で運動療法が奏効しないときは、血管内治療あるいは血行再建術を考慮するとされている。閉塞性動脈硬化症に対する血管内治療は、腸骨動脈では良好な結果が望まれるが、大腿動脈から末梢では血行再建術に比べ効果が不十分である。一般的に糖尿病の末梢動脈閉塞症では、腸骨動脈から末梢動脈にかけて狭窄・閉塞病変が強くなり、血管内治療の適応のないことも多い。

血管内治療では、従来バルーン血管拡張術が行われてきた。しかし、閉塞病変や著しい石灰化病変、高度の偏心性病変では拡張後再狭窄しやすいため、最近、早期再狭窄が予想される症例では、ステント留置術が行われる。このステントは蛇行した血管でも血管分岐部でも留置可能である。このステント留置術の1年後開存率は腸骨動脈で90%前後である。現在、drug coated ステントの効果が期待されている。もちろん、ステント留置後少なくとも半年間は抗血小板療法の継続が必要である。

## 4. 今後有望な治療

### ① 遺伝子治療特性

下肢の動脈が末梢まで狭窄が強くバイパス手術が不可能な場合に、遺伝子治療が試みられようとしている。これは、血管の新生を促進するhepatic growth factor (HGF) 遺伝子を筋肉組織で発現させ、HGF を筋肉局所で産生し血管新生を目指すものであり、動物実験では良好な結果が得られている。2002年に臨床応用され、血流の増加やAPIの著しい改善などが報告されている。

### ② 自己骨髄細胞移植による血管新生療法

骨髄由来の内皮前駆細胞は、成熟動物においても血管新生に関与することが知られてきた。そこで、この内皮前駆細胞を用いた末梢動脈閉塞症に対する血管新生療法が試みられている。自己骨髄600 mlを採取し、骨髄単核球細胞を術中に分離し、合計 $10^9$ 個の自己骨髄単核球を虚血下腿屈側骨格筋内に移植した。移植後、有意な血管新生と側副血管径の増加、血流の回復がみられ、歩行距離の増加、疼痛の軽減、APIが改善し、現在多数の施設で追試が行われようとしている<sup>1)</sup>。

### — 文 献

- 1) Tateishi - Yuyama E et al: Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomized controlled trial. Lancet 360: 427, 2002

## 2. インターベンション治療に伴う脳塞栓症

### a. 頸動脈のPTA, STENT

頭蓋外頸動脈の狭窄性病変に対する治療法として、内膜剝離術 (CEA) は大規模な randomized study でも有用性が評価され確立された治療法となっている<sup>1,2)</sup>。しかし冠動脈疾患の合併例では周術期に心筋梗塞の発症が起こる危険性があり、両側性病変も手術リスクが高い。このようなリスクの高い症例に対して、最近PTAおよびstent留置が治療法の1つとして注目を集めるようになっている。

頸動脈狭窄に対するPTAは1980年代初め頃より fibromuscular dysplasia や高安動脈炎に対して試みられるようになった。これらの疾患では粥腫のような脆弱な組織が狭窄部にないために distal emboli の危険性は少ない。しかし、粥状硬化による狭窄病変に対してPTAを行うと、distal emboli の危険性は非常に高い。Rappら<sup>3)</sup>は内膜剝離術で得られた組織を用いて *ex vivo* でPTAと同様の手技を行い、流出してくる物質の大きさを分類し、ネズミに注入し実験的に脳塞栓を作成した。*Ex vivo* で行ったPTAでは数のばらつきがあるものの全例で流出物が認められ、200ミクロン以下のものをネズミに注入しても脳虚血は認められなかったが、200～500ミクロンの大きさのものを注入するとまばらな神経細胞の壊死がみられたと報告している。この報告では distal emboli の影響は意外に小さなものであるとしているが、実際のPTAでは大きな塞栓症も合併症として出現する。

PTA中の embolus は経頭蓋ドブラにより real time に検出可能である。経頭蓋ドブラとは、2MHz前後の低い周波数の超音波を側頭部の骨の薄い部分から照射し、頭蓋底の主要血管の血流信号を得る方法である (図4)。超音波は通常赤血球により反射され血流波形が得られるが、embolus などの異物が通過すると一過性の高輝度信号として特異的な音を伴って検出される。これを high

intensity transient signal (HITS) または microembolic signal (MES) とよんでいる (図5)。図6にPTA中のHITSを提示するが、PTA施行中には100%この信号が得られ、distal emboli が生じていることがわかる。当施設ではPTA施行時にTCDが可能な症例は全例モニタリングを行っているが、stentの挿入時、balloonの拡張時および収縮時に多数のHITSが観察される。脳梗塞の合併の有無とHITSの数についての分析を行ったが明らかな差は認められず、数だけの問題ではないことがわかった。

Distal emboli により脳梗塞が生じる大きな要素として、灌流圧の問題があげられる。Eckertら<sup>4)</sup>はPTA中に経頭蓋ドブラ (TCD) により中大脳動脈の血流速度や末梢血管抵抗を反映する pulsatility index (PI) をモニターしたところ、平均血流速度が50%以下に低下しなかった症例は神経合併症が生じなかったが、50%以下に低下した症例の50%に神経合併症が生じたと報告している。灌流圧の低下だけで虚血が生じた可能性もあるが、PTAを施行すると全例で distal emboli が生じていることを考えると、灌流圧の低下した領域に embolus が流れてゆくと脳梗塞を生じるような虚血が起こるのではないだろうか。Caplanら<sup>5)</sup>は低灌流領域に embolus が流れ込むと、押し流されないために embolus がそこに留まり、境界領域の脳梗塞が生じると推論しているが、実際 stent 後に生じる無症候性の小梗塞は境界領域にみられることが多い (図7)。

術後にも stent や血管内腔に血栓が生じ、塞栓を起こす危険性があり、術後TCDでHITSをモニターし、抗血栓薬の使用を決定する施設もある。しかし、多くの施設では術前から抗血小板剤を投与し、術後もヘパリンや argatroban などの抗血栓薬をルーチンに投与しており、術後の塞栓症の頻度は低い。

術後30日以内の脳梗塞または死亡の頻度をみると、1992年 Munariら<sup>6)</sup>の報告では9.1%、1996年の Gil-Peraltaら<sup>7)</sup>の報告では4.9%であった。最近では再狭窄の防止のためPTAと同時に stent 留置が行われているが、stent 留置例での

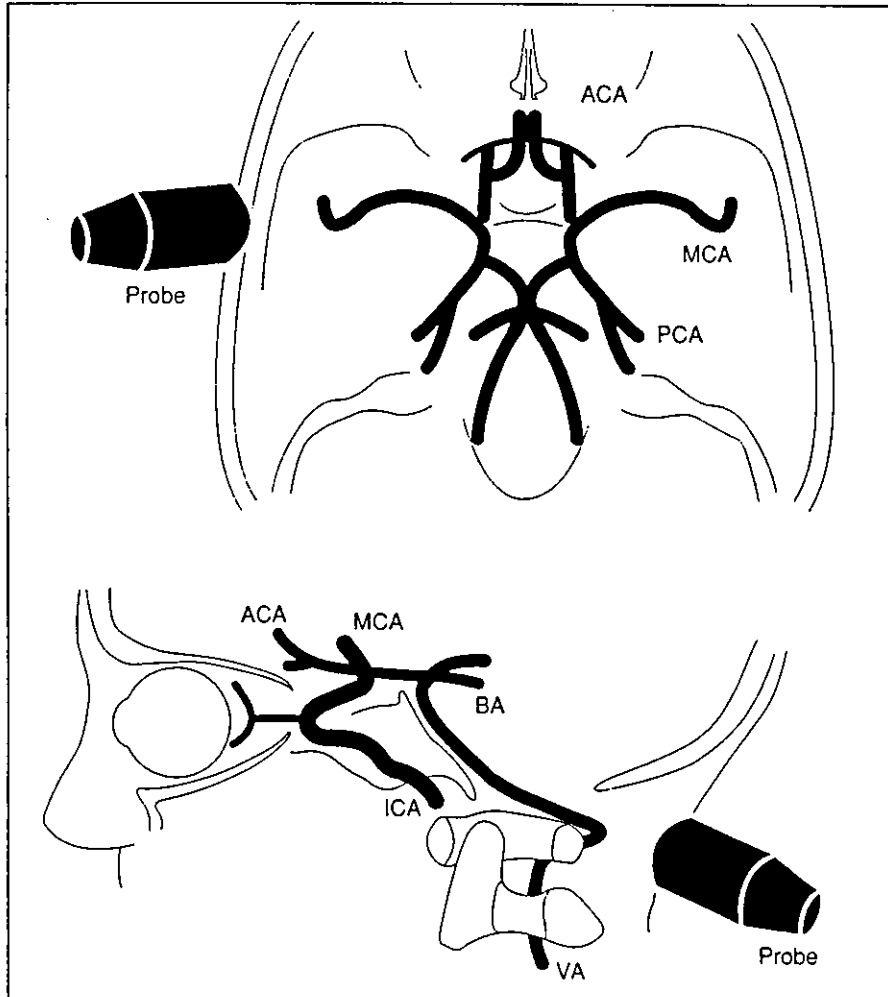


図4 経頭蓋ドプラ (TCD) の原理

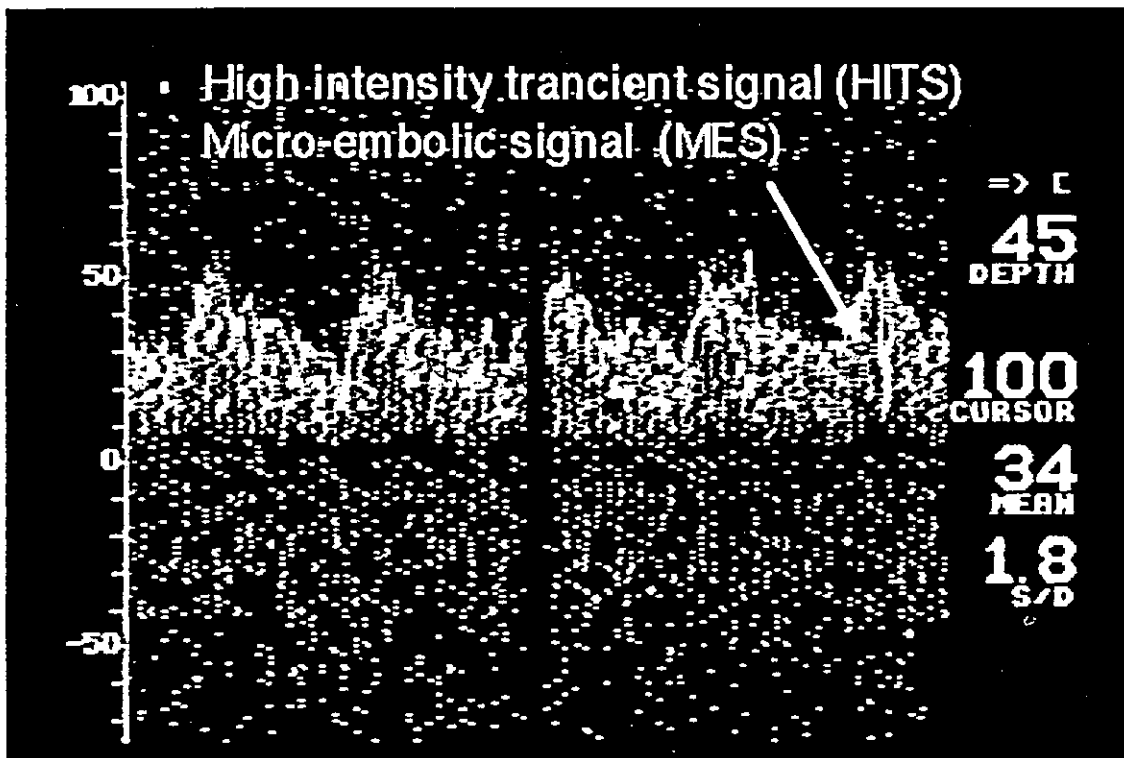


図5 TCDで捉えられたHITS (MES)

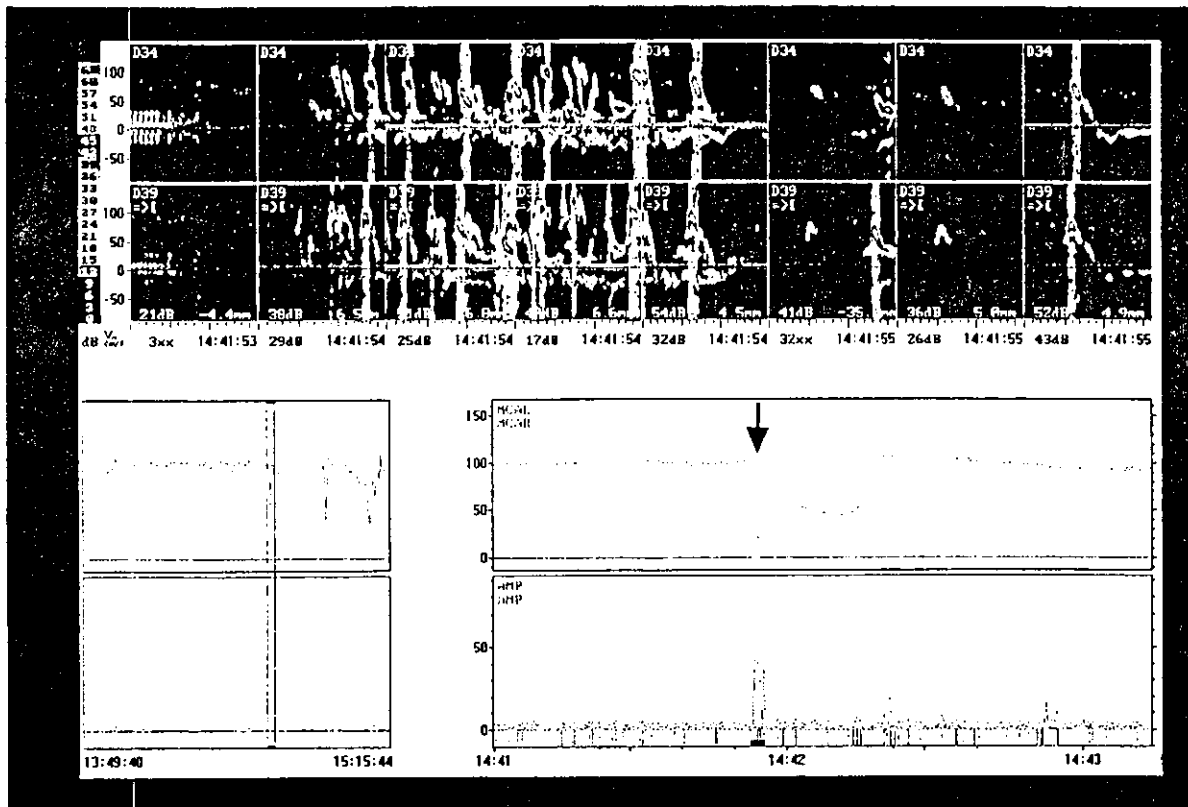


図6 STENT留置中に捉えられたHITS

右中段は中大脳動脈の平均血流速度を表し、矢印のところでバルーンを拡張させたため血流速度が低下している。このとき生じたHITSが上段に示されている。

脳梗塞および死亡の頻度は3.1～6.9%でPTA単独と大きな差はない<sup>8)</sup>。Golledgeら<sup>9)</sup>は1990～99年までの報告のmeta-analysisを行い、PTAはCEAに比し30日以内の脳梗塞および死亡の頻度が2倍であり、多くの症例に勧められる治療法ではないとしている。一方Roubinら<sup>10)</sup>は5年間にわたり合併症の経時的な変化を調べたところ、脳梗塞と死亡の頻度は初年度9.3%であったが徐々に低下し5年目には4.3%まで改善したと報告しており、手技に慣れることやdeviceの改良により合併症が今後も減少してゆく可能性を示唆した。

distal emboliを防止する工夫が試みられているが、主流はprotect balloonを遠位部で膨らませる方法である。umbrellaとよばれる傘状のフィルターを遠位部で拡げるという方法も開発されている。Protect balloonを用いた検討で、Theronら<sup>11)</sup>は塞栓症の合併が8%から2%に減少したと報告している。

Protect deviceを使う方法以外に合併症を防止

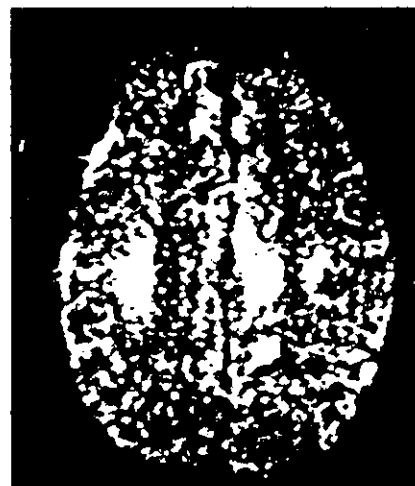


図7 STENT留置翌日のMRI拡散強調画像

境界領域に無症候性の小梗塞が出現している。

する工夫として、合併症のリスクの高い病変を選択しないようにするという方法がある。頸動脈病変を超音波で観察すると、種々の輝度の病変が存在することがわかる。このエコー輝度は組織性状を反映することが知られており、低輝度病変は血

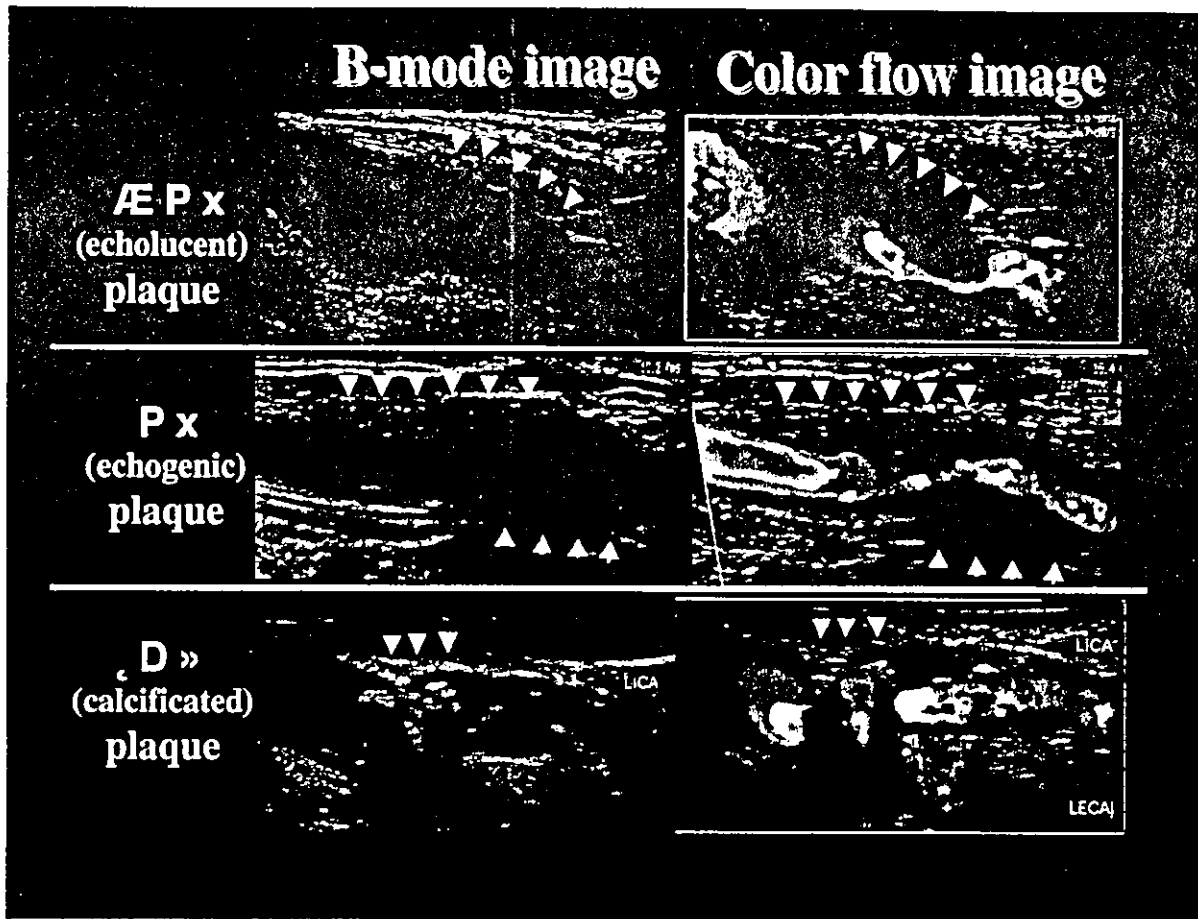


図8 プラークのエコー輝度による分類

腫や粥腫、等輝度病変はfibrosis、高輝度病変は石灰化を反映している(図8)。PTA後の脳梗塞の合併と狭窄性病変のエコー輝度との関連について検討したところ、症候性の脳梗塞は全例低輝度病変を有していた(図9)。しかしHITSの数とエコー輝度の間には関連はなかった。この結果からPTA施行時に漏出してくるembolusは、狭窄性病変が血腫や粥腫で構成されている場合により大きいものが生じやすいのではないかと考えられる。当施設(国立循環器病センター)では現在頸動脈病変の外科的治療にあたっては全例術前に頸動脈エコーを実施し、低輝度病変の場合にはCEAを行うようにしている。

CEAとPTAのrandomised studyの報告も多数ある。Naylorら<sup>12)</sup>のstudyはPTA群にあまりにも合併症が多かったため17例で中止となった。最も有名なものはCarotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS)<sup>13)</sup>であるが、30日後の脳梗塞および死亡の頻度は

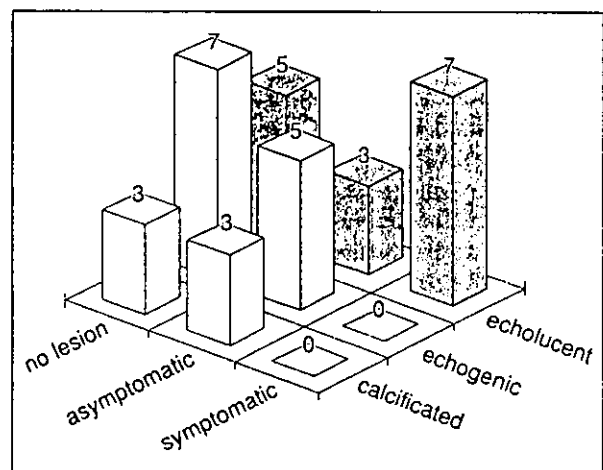


図9 プラークのエコー輝度と脳塞栓症の関連

PTA、CEAともに10%前後で差はなく、1年のfollow upの時点でPTA群に再狭窄が多いものの、3年後の患側の脳梗塞はCEAと差がなかったと報告している。

b. 脳動脈瘤に対する瘤内塞栓術

手術困難な症例に対して、脳動脈瘤内にcoilを

充満させ閉塞させる血管内治療が試みられている。合併症として動脈瘤の破裂と虚血症状の出現があり、虚血の多くは塞栓症により生じるとされている。Pelzら<sup>14)</sup>の報告によると虚血症状が59例中17例(28%)に生じたが、神経脱落症状が残ったのは3例(5%)に過ぎなかったとしている。Johnstonら<sup>15)</sup>は未破裂脳動脈瘤に対して、血管内治療を行った群と外科治療を行った群を比較し、合併症としての神経脱落症状が外科治療では31%出現したのに対して血管内治療では9%で有意に少なかったと報告している。しかし、Rordorfら<sup>16)</sup>はMRIの拡散強調画像を48時間以内に施行すると61%に無症候性の梗塞巣が認められたと報告し、手技の改良や抗血小板療法の追加について考慮すべきであるとしている。

#### ●文献

- 1) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Benefit effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325 : 445-453. 1991
- 2) Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis : final results of the MRC European Carotid Endarterectomy Trial (ECST). *Lancet* 351 : 1379-1387. 1999
- 3) Rapp JH, Pan XM, Sharp FR et al : Atheroemboli to the brain : size threshold for causing acute neuronal cell death. *J Vasc Surg* 32 : 68-76. 2000
- 4) Eckert B, Thie A, Valdueza J et al : Transcranial Doppler sonographic monitoring during percutaneous transluminal angioplasty of the internal carotid artery. *Neuroradiol* 39 : 229-234. 1997
- 5) Caplan LR and Hennerici M : Impaired clearance of emboli(washout)is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol* 55 : 1475-1482. 1998
- 6) Munari LM, Belloni G, Perretti A et al : Carotid percutaneous angioplasty. *Neurol Res* 14(suppl) : 156-158. 1992
- 7) Gil Peralta A, Mayol A, Macros JR et al : Percutaneous transluminal angioplasty of the symptomatic atherosclerotic carotid arteries. Results, complication, and follow-up. *Stroke* 27 : 2271-2273. 1996
- 8) Brown MM : Carotid angioplasty and stenting : Are they therapeutic alternatives? *Cerebrovasc Dis* 11(suppl 1) : 112-118. 2001
- 9) Golledge J, Mitchell A, Greenhalgh RM et al : Systematic comparison of the early outcome of angioplasty and endarterectomy for symptomatic carotid artery disease. *Stroke* 31 : 1439-1443. 2000
- 10) Roubin GS, New G, Iyer SS et al : Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis. A 5-year prospective analysis. *Circulation* 103 : 532-537. 2001
- 11) Theron JG, Payelle GG, Coskun O et al : Carotid artery stenosis : Treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. *Radiology* 201 : 627-636. 1996
- 12) Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ et al : Randomised study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy. *J Vas Surg* 28 : 326-334. 1998
- 13) The CAVATAS Investigators : Results of the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study(CAVATAS)in patients randomised between angioplasty and surgery for carotid artery stenosis. *Lancet* 357 : 1722-1723. 2001
- 14) Pelz DM, Lownie SP and Fox AJ : Thromboembolic events associated with the treatment of cerebral aneurysms with Guglielmi detachable coils. *AJNR* 19 : 1541-1547. 1998
- 15) Johnston SC, Wilson CB, Halbach VV et al : Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms : Comparison of risks. *Ann Neurol* 48 : 11-19. 2000
- 16) Rordorf G, Bellon RJ, Budzik RF et al : Silent thromboembolic events associated with the treatment of unruptured cerebral aneurysms by use of Guglielmi detachable coils : Prospective study applying diffusion-weighted imaging. *AJNR* 22 : 5-10. 2001

(長束一行)



### 3. 心臓外科手術に伴う脳塞栓症

#### a. 冠動脈バイパス術周術期脳梗塞の頻度と成因

冠動脈バイパス術 (CABG) 後の脳梗塞発症率は文献により非常に差が大きい、最近の多数例で検討した報告からみて2~3%前後と考えてよいであろう<sup>1,2)</sup>。術中に発症する脳梗塞のメカニズムとしては、術中の灌流低下による血行力学性のもので、大動脈の粥腫などからの栓子に起因する塞栓性のものが考えられる。血行力学性に脳梗塞が生じる場合には、頸動脈など脳に血液を供給する主要動脈の狭窄や閉塞が関与する。

CABGと頸動脈病変の関連についてはこれまでに多くの報告がある。1993年Gerratyら<sup>3)</sup>は、症候性の頸動脈狭窄病変は周術期脳梗塞のリスクが高いが、無症候性の頸動脈病変のリスクは低いと報告している。しかしこの報告ではCABGだけでなく腹部大動脈瘤や末梢血管に対する手術例も含まれており、CABG後に脳梗塞が生じた例は213例中2例で、この2症例は術後1日後に発症していて頸動脈に有意狭窄は認められていない。

1997年Dasheら<sup>4)</sup>は、1,022例のCABG術後の脳梗塞を分析し、全体としては2.2%の発症率であったが、内頸動脈閉塞例では8%、70~99%狭窄では50%、50~69%では10%と頸動脈に有意狭窄のない群に比し脳梗塞の発症率が高いことを示した。さらに彼らは脳梗塞の発症機序についても分析し、血圧低下のエピソードがありCTで境界域に梗塞巣を認めたものを低灌流性、塞栓源が存在し多発性の梗塞が認められたものを塞栓性、これらの条件が満たされないものを不明として分類した。その結果、70%以上の頸動脈狭窄を有する症例で脳梗塞を生じた5例中2例が明らかな低灌流性の脳梗塞であったが、脳梗塞の発症機序としては塞栓性のほうが明らかに多いという結果が得られている。

国立循環器病センターでは1996年6月から待機的に心大血管手術を行う予定の症例に対して術前に頸部超音波検査を行い、頸動脈病変の有無を確

認している。開始から1年6カ月分のデータを分析したところ、CABG予定症例の13%に面積で75%以上の頸動脈狭窄が認められた<sup>5)</sup>。174例にCABGが実施され、17例が頸動脈病変を有していたが術後脳梗塞を発症したのは2例のみで、1例は術後11日目に発症し一過性心房細動による心原性脳塞栓症と診断され、もう1例も術後2日目に発症し塞栓性と考えられた。さらに術前検査を開始する以前に行ったCABG症例との比較を行ったところ、術後の脳梗塞の頻度はあまり変わらなかったが、発症機序でみると血行力学性のもので術前検査を行うようになってなくなっていることがわかった。この現象は他施設においても同様に認められており、術前に頸動脈病変の存在を知り対策を立てることで回避しうることも明らかとなった (表2)<sup>6)</sup>。

塞栓性の機序によって生じる場合の塞栓源として、術中に生じる場合は大動脈弓部の粥腫が最も重要である。Hartmanら<sup>7)</sup>は術前経食道心エコーで大動脈弓部の粥状硬化を評価することで、術後の脳梗塞の予測が可能であると報告している。人工心肺を使用する手術では大動脈をクランプし送血管を刺入するという操作により、大動脈の粥腫から塞栓が生じる危険性がある。

2001年Stamouら<sup>8)</sup>は16,528例という多数例での検討を行い、術後脳梗塞の要因として、慢性腎不全・最近発症した心筋梗塞・脳梗塞の既往・頸動脈病変・高血圧・糖尿病・75歳以上の高齢者・左心不全・低拍出症候群・心房細動をあげている。これらの危険因子のなかで心房細動は術後覚醒した後に生じる脳梗塞の原因として重要であると思われる。Hogueら<sup>9)</sup>は心臓手術後の脳梗塞を発症時期で早期 (術中に生じたと考えられるもの) と後期 (手術終了後に生じたもの) に分類して検討しており、後期の危険因子として脳血管障害の既往・糖尿病・大動脈の動脈硬化をあげているが、低拍出症候群を伴わない場合は心房細動はそれほど重要な危険因子ではないとしている。しかし、Dasheら<sup>4)</sup>の報告でも塞栓性の機序として心房細動の頻度は高く、手術終了後に心房細動がある場合には注意が必要と考えられる。

表2 術前脳血管評価施行前後での待期的CABG手術期脳合併症発生例

施設名	周術期脳合併症	施行前	施行後
岩手医科大学	発生例数 (%)	5/201 (2.5)	3/110 (2.7)
	塞栓性	1	3
	血行力学性	3	0
	不明	1	0
国立 循環器病センター	発生例数 (%)	5/253 (2.0)	2/172 (1.2)
	塞栓性	2	1
	血行力学性	2	0
	不明	1	1

(文献6より)

周術期に生じる脳梗塞を検討していくうえで、術中に生じたものか、手術終了後に生じたものであるのか、発症機序が血行力学性なのか塞栓性なのかを分類してゆくことが予防対策を考えていくうえで重要であるが、これらを明瞭にして検討した文献はまだ少なく、対象となっている症例数も少ない。今後多施設共同研究や、メタアナリシスによる多数例での解析結果が待たれる。

#### b. 高次脳機能（認知機能）障害

脳梗塞のように明らかな神経脱落症状はきたさないが、CABG術後に記憶力・言語・注意力などの高次機能に障害が生じることが報告され注目を集めている。1997年McKhannら<sup>9)</sup>はCABG術前、術後1カ月、1年後に検査を行ったところ、全く障害が生じなかったのは全症例の12%に過ぎず、一部の症例で回復が認められるものの、1年後でも検査により35%もの例で障害が認められたと報告している。さらにこのような高次機能障害の原因として、Clarkら<sup>10)</sup>は術中の微小塞栓の存在をあげている。彼らは術中に経頭蓋超音波ドブラにより微小塞栓信号を検出しその数を数えた。その結果、微小塞栓信号が多かった群では術後の脳梗塞・昏睡・せん妄などの脳合併症が多く、記憶力障害の頻度は実に73%に及ぶと報告している。

この微小塞栓の正体については大動脈の粥腫のほか、最近Brownら<sup>11)</sup>は脂質が関連していると報告し注目を集めている。これはCABG後死亡した症例の脳を特殊染色したところ、最小動脈

や毛細血管に多数の脂肪塞栓が認められたというもので、この脂肪は術中に術野の血液を吸引して再利用するときに生じるものと推測されている。

#### C. CABG術後脳合併症の予防対策

血行力学性の脳梗塞を予防するためには、術前に頸動脈や頭蓋内主要血管の狭窄・閉塞性病変の有無を把握しておくことが必須である。頸動脈は超音波検査により比較的容易にスクリーニングを行うことができる。頭蓋内血管についてはMRAが有効であるが全例スクリーニングを行うのは困難である。脳梗塞の既往や頭部CTにより症例を選択して、MRAを実施してゆくのが現実的であろう。狭窄や閉塞がある場合には当センターではアセタゾラミド負荷SPECTにより脳血流予備能の評価を行い、予備能が保たれている場合には通常どおりCABGを行っている(図10)。脳血流予備能が低下しているような危険性の高い症例に対する対処法の1つとして、CABGと血栓内膜剥離術(CEA)の同時手術がある。Changら<sup>12)</sup>の報告では合併症が増加することもなく良好な成績が得られたとされており、欧米では確立した治療法となっている。しかしわが国では経験も少なく、少数例での検討ではあるが二期的手術に比し手術時間が長く、出血量が有意に多くなるなどデメリットも多いことが指摘されている。

第2の方法としては、PTAやstentでCABG前に狭窄性病変の治療を行う方法がある。PTAやstentはCEAに比べ非侵襲的であるため、冠動脈

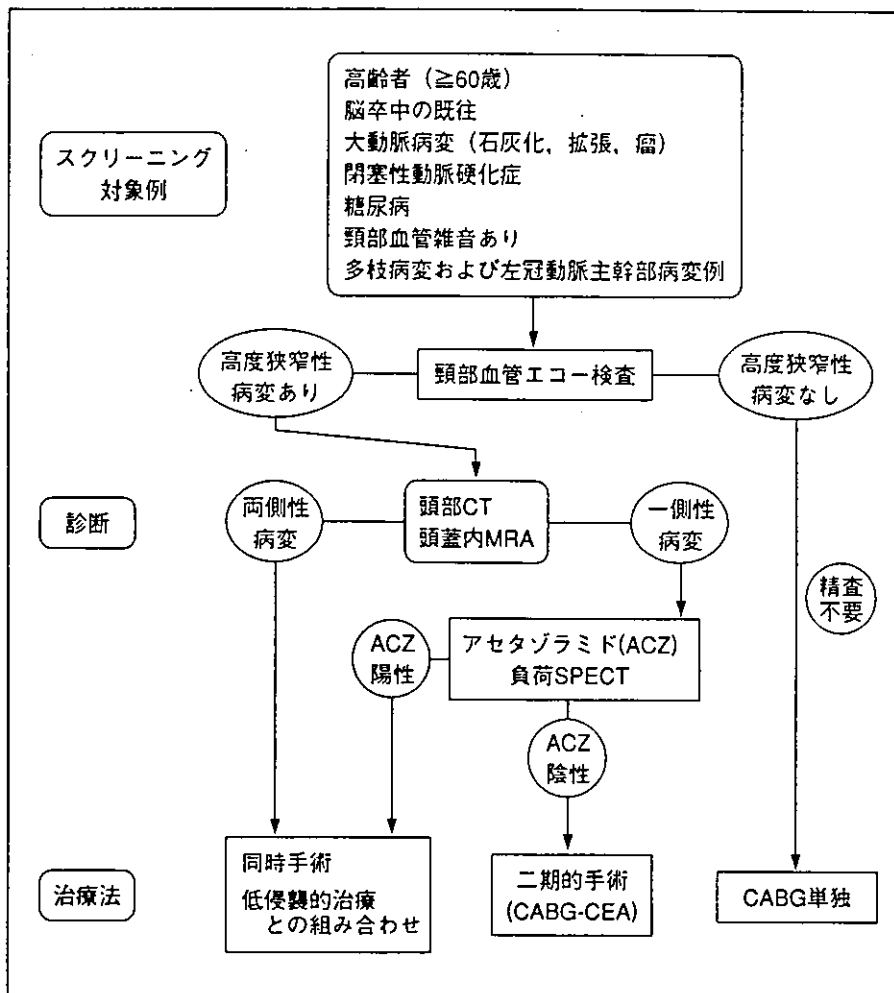


図10 冠血行再建術必要例における脳血管疾患合併の診断治療試案

病変の存在する場合に有効な方法であると考えられている。しかしPTAやstentによる治療は歴史も浅く、CEAとのrandomised studyでもまだ有用性は明らかでないため、慎重に適応を決める必要がある。

第3の方法としては、低侵襲冠動脈バイパス手術 (MID-CAB) やoff pump CABGがあげられる。Off pumpで手術を行うことにより灌流圧が保ちやすく、拍動流であるため末梢の血行動態にもよいというメリットもある。

塞栓性の機序を予防するためには、まず大動脈の粥腫からの塞栓を生じないようにする必要がある。Barzilaiら<sup>13)</sup>は術中に超音波で上行大動脈の粥状硬化病変を観察することにより、クランプをかける位置や送血管の刺入部位を粥腫を避けて決定することが可能であるとしている。最も有効と考えられるのは大動脈に侵襲を加えないことで、

最近の術式の進歩によりCABGはかなりの症例でoff pumpでの手術が可能となっている。しかしまだ現在off pump CABGが明らかに脳合併症を防ぐというevidenceは得られていない。

#### d. 大動脈瘤

大動脈瘤、特に胸部大動脈瘤の周術期脳合併症の頻度は5~11%と高い<sup>14, 15)</sup>。周術期脳合併症の原因として最も大きい原因は、粥状硬化の強い大動脈弓部を手術するために、粥腫からの塞栓が避けられないからである。もう1つの原因として、分離体外循環や脳循環停止が必要であるため、全脳虚血が生じることがあげられる。粥状硬化巣からの塞栓の予防法のためには、術前や術中に超音波などで粥状硬化病変の状態を把握して、処置する部分を慎重に選択する必要がある。

最近胸部動脈瘤の脳保護法として、逆行性脳灌

流が注目をあびている。これは頸静脈から酸素化した血液を送り込むことにより、脳の低酸素状態を改善し、動脈側に流れ込んだ塞栓を洗い流せるのではないかという発想から始まったものである。当院でも30例で高次脳機能を含めて検討したが、脳塞栓症の発症はなく、高次脳機能の障害が生じるものの従来の手術法と差はなかった<sup>16)</sup>。しかし、現在のところ多数例での検討はなく、その後当院で行った逆行性脳灌流と順行性脳灌流法のrandomised studyでは脳障害に対して有意差がなく、むしろ逆行性脳灌流で一過性の高次脳機能障害が生じる頻度が高かった<sup>17)</sup>。

#### e. 弁膜症

人工弁置換術の周術期脳合併症は1.9～5%とCABGに比べ決して頻度が低くはない。人工弁置換術の症例は比較的動脈硬化のリスクファクターが少なく、大動脈弓部に粥腫をもつ率も少ないため、手術後の心房細動による脳塞栓症が大多数ではないかと思われる。当センターの調査結果でも全例手術終了後に発症していた<sup>18)</sup>。しかし、手術対象症例が高齢化する傾向にあるため、今後術中の合併が増えてゆく危険性がある。手術終了後の脳塞栓症の予防には、心房細動を有する症例にはできるだけ早くから抗凝固療法を開始することが望ましい。左心耳の縫縮術はあまり効果がないとされている<sup>19)</sup>。

#### ●文献

- 1) Stamou SC, Hill PC, Dangas G et al : Stroke after coronary artery bypass. Incidence, prediction, and clinical outcome. *Stroke* 32 : 1508-1513, 2001
- 2) Newman MF, Wolman R, Kanchuger M et al : Multicenter preoperative stroke risk index for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 94(suppl II) : II 74-80, 1996
- 3) Gerraty RP, Gates PC and Doyle JC : Carotid stenosis and perioperative stroke risk in symptomatic and asymptomatic patients undergoing vascular or coronary surgery. *Stroke* 24 : 1115-1118, 1993
- 4) Dashe JF, Pessin MS, Murphy RE et al : Carotid occlusive disease and stroke risk in coronary artery bypass graft surgery. *Neurology* 49 : 678-686, 1997
- 5) 斉藤元太, 横山千晶, 峰松一夫ほか : 待機的心大血管手術連続例における術前頸動脈スクリーニング. 脳卒中 21 : 232-236, 1998
- 6) 峰松一夫 : 8公一4心及び脳血管にわたる多発性閉塞性血管病変の治療法に関する研究. 厚生省循環器病委託研究報告集
- 7) Hartman GS, Yao FSF, Bruefach M et al : Severity of aortic atheromatous disease diagnosed by transesophageal echocardiography predicts stroke and other outcomes associated with coronary artery surgery : A prospective study. *Anesth Analg* 83 : 701-708, 1996
- 8) Hogue CW, Murphy SF, Schechtman KB et al : Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery. *Circulation* 100 : 624-627, 1999
- 9) McKhann GM, Goldsborough MA, Borowicz LM et al : Cognitive outcome after coronary artery bypass : A one-year prospective study. *Ann Thorac Surg* 63 : 510-515, 1997
- 10) Clark RE, Brillman J, Davis DA et al : Microemboli during coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109 : 249-258, 1995
- 11) Brown WR, Moody DM, Challa VR et al : Longer duration of cardiopulmonary bypass is associated with greater numbers of cerebral microemboli. *Stroke* 31 : 707-713, 2000
- 12) Chang BB, Darling III RC, Shah DM et al : Carotid endarterectomy can be safely performed with acceptable mortality and morbidity in patients requiring coronary artery bypass grafts. *Am J Surg* 168 : 94-96, 1994
- 13) Barzilai B, Marshall WG, Saffitz JE et al : Avoidance of embolic complications by ultrasonic characterization of the ascending aorta. *Circulation* 80(Suppl I) : I -275-279, 1989
- 14) Akashi H, Tayama K, Fujio T et al : Cerebral protection selection in aortic arch surgery for patients with preoperative complications of cerebrovascular disease. *Jap J Thorac & Cardiovasc Surg* 48 : 782-788, 2000
- 15) Okita Y, Ando M, Minatoya S et al : Predictive factors for mortality and cerebral complications in arteriosclerotic aneurysm of the aortic arch. *Ann Thorac Surg* 67 : 72-78, 1999
- 16) 長束一行 : 逆行性脳灌流法の脳循環代謝の研究. 平成7年度厚生省循環器病研究委託費による研究報告集 : 419, 1995
- 17) Okita Y, Minatoya K, Tagusari O et al : Prospective comparative study of brain protection in total aortic arch replacement : Deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion or selective antegrade cerebral perfusion. *Ann Thorac Surg* 72 : 72-79, 2001
- 18) 長束一行, 横山千晶, 峰松一夫 : 心大血管周術期の脳合併症と頸動脈病変の関連について. *Cardiovasc Anesth* 3 : 101-103, 1999
- 19) Rosenzeig BP, Katz E, Kort S et al : Thromboembolus from a ligated left atrial appendage. *J Am Soci Echocard* 14 : 396-398, 2001

(長束一行)