HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Fitzgerald分類に基づく腹部大動脈瘤破裂の治療戦略
Author(s)	佐藤, 公治
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14317号
Issue Date	2020-12-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14317
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/80214
Type	doctoral thesis
File Information	Koji_Sato.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文

Fitzgerald 分類に基づく
腹部大動脈瘤破裂の治療戦略

(Treatment Strategy for Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm

Based on Fitzgerald Classification)

2020 年 12 月

北　海　道　大　学

佐藤　公治

学位論文

Fitzgerald 分類に基づく
腹部大動脈瘤破裂の治療戦略

(Treatment Strategy for Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm

Based on Fitzgerald Classification)

2020 年 12 月

北　海　道　大　学

佐藤　公治

目次

発表論文目録および学会発表目録	1頁
要旨	2頁
略語表	5頁
緒言	6頁
研究1方法	10頁
研究1結果	13頁
研究2方法	17頁
研究2結果	20頁
考察	26頁
結論	30頁
利益相反	32頁
謝辞	33頁
引用文献	34頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

Treatment Strategy of Endovascular Versus Open Repair for Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm Based on Fitzgerald Classification.

Koji Sato, Yoshihiko Kurimoto, Yosuke Kuroda, Yutaka Makino, Suguru Kubota, Ryushi Maruyama, Makoto Hanawa, Kiyofumi Morishita (members of Hokkaido Society of Aortic Stent Graft Registry

Annals of Vascular Surgery (accepted for publication)

本研究の一部は以下の学会で発表した。

1. 第 47 回日本心臓血管外科学会総会（2015/2/15-17 京都）
   北大関連病院データベース（HOCARD）を用いた腹部大動脈瘤破裂の検討
   ○佐藤公治　若狭 哲　浅井英嗣　太安孝允　関 達也　内藤祐嗣　新宮康栄　大岡智学　加藤裕貴　橘 剛 松居喜郎

2. 第 45 回血管外科学会総会（2017/4/19-21 広島）
   ランダム化比較試験後の腹部大動脈瘤破裂の課題-多施設共同研究-
   ○佐藤 公治　若狭 哲　松居 喜郎　石橋 義光　大川 洋平　上久保 康弘　久保田 卓　須藤 幸雄 牧野 裕　松浦 弘司　丸山 隆史　村上 達哉　本橋 雅壽　山川 智士

3. 2017 Vascular Annual Meeting/The Society for Vascular Surgery（2017/5/31-6/1 San Diego）
   Endovascular vs. Open Repair for Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm as Treatment Strategy based on Fitzgerald Classification: Hokkaido Society of Aortic Stent Graft Registry
   Koji Sato, Yoshihiko Kurimoto, Yosuke Kuroda, Yutaka Makino, Suguru Kubota, Ryushi Maruyama, Makoto Hanawa, Kiyofumi Morishita

要旨

【背景】

腹部ステントグラフト内挿術（endovascular aneurysm repair : EVAR）は、カテーテルを用いて血管の内側から動脈瘤内部にステントにより自己拡張する人工血管を留置し、動脈瘤内に流入する血流を排除することで瘤を減圧し破裂を予防する手術法である。一般的に鼠径部小切開で実施可能であり、患者に対する侵襲が小さい。腹部大動脈瘤に対する外科治療は、約 15 年前までは瘤を切除して人工血管に置換する人工血管置換術が一般的であったが、動脈瘤に直接到達する必要があるため大きな腹部切開が必要であり、大動脈遮断を要することから患者に対する侵襲が大きくなるという問題があった。1991 年に Parodi らによって EVAR の最初の治療成功例が報告され、本邦においても 2006 年に企業製造のステントグラフトを用いた保険診療が開始されるとその実施数は増加し、現在では人工血管置換術よりも EVAR による治療件数の方が多くなっている。一方、EVAR は低侵襲であるものの根治性に関しては従来の人工血管置換術に及ばない。特に、術後ステントグラフト周囲の動脈瘤内に血流が残存する「エンドリーク」と呼ばれる病態が問題である。エンドリークが存在すると瘤内が減圧されず治療後遠隔期に瘤が再拡大することがあり、このような場合破裂予防のために再治療が必要となる。

腹部大動脈瘤破裂は予後不良な病態であり、腹腔内に大量出血すれば突然死を来たす。病院に到達できた場合には緊急手術が必要となるが、人工血管置換術の成績は決して良いとはいえない。1994 年頃から腹部大動脈瘤破裂に対しても EVAR が施行されるようになり、多くの観察研究において人工血管置換術よりも低い死亡率が報告されその効果が期待された。しかし、EVAR は適用に際して解剖学的制限があるため、術前 CT で動脈形状を評価したり、デバイスを準備するための時間が必要であることから、これらの研究では EVAR の方が血行動態的に安定している傾向があり、選択バイアスが問題であった。一方で、ランダム化比較試験においては、入院期間や自宅退院率は EVAR が優れているが手術死亡率は同等であると報告されており、腹部大動脈瘤破裂に対する術式選択の判断基準は未だ十分とは言えない。

腹部大動脈瘤破裂に対する EVAR の問題点の一つは、エンドリークによる持続出血である。また、出血により形成された血腫により腹腔内圧が上昇し、呼吸、循環、腎機能、腸管血流に障害が起きる腹部コンパートメント症候群も問題である。EVAR では後腹膜腔に形成された血腫を除去できないため術後の自然吸収を待つことになるが、腹部コンパートメント症候群発症例の死亡率は 50%を超えるとされるため、血腫量が多い症例は EVAR のリスクが高く、血腫を除去可能な開腹人工血管置換術が望ましいとする考えもある。開腹人工血管置換術の際には、血腫の広がりを表す指標として Fitzgerald 分類が用いられてきたが、同分類と EVAR 術後成績との関連を評価した研究は殆どない。そこで我々は、術前 CT における Fitzgerald 分類を用いた血腫量の評

価により、腹部大動脈瘤破裂に対するEVARのリスク評価が術前に可能であり、同分類が術式選択の指標の一つになり得るという仮説を立てた。

【目的】

本研究の目的は、腹部大動脈瘤破裂に対する外科治療成績における術前 Fitzgerald 分類の影響を以下の点から評価し、同疾患に対する術式選択の基準について考察することである。

（1）術前 Fitzgerald 分類が腹部大動脈瘤破裂術後在院死亡の術前予測因子であるかどうか。

（2）術前 Fitzgerald 分類が EVAR と人工血管置換術の成績に与える影響。

研究 1

【対象と方法】

術前 Fitzgerald 分類が腹部大動脈瘤破裂術後在院死亡の術前予測因子であるかどうかを明らかにするために、以下の方法で研究を行った。2013 年 1 月から 2016 年 8 月に北海道大学循環器外科関連病院データベース（HOCARD）に登録された腹部大動脈瘤破裂症例 72 例（12 施設分）を対象とし、ロジスティック回帰分析を用いて各種術前因子の中から術後在院死亡の術前予測因子を同定した。

【結果】

人工血管置換術が 53 例（74%）に、EVAR が 19 例（26%）に施行され、在院死亡は 20 例（28%）に認められた。術後腹部コンパートメント症候群は 11 例（15%）に発症し、EVAR 術後 6 例にエンドリークを認めた。

ロジスティック回帰分析では、Fitzgerald 分類 III・IV と術前の播種性血管内凝固症候群（DIC）合併が術後在院死亡の有意な術前予測因子であった。術式は術後在院死亡の術前予測因子ではなかった。

研究 2

【対象と方法】

術前 Fitzgerald 分類が EVAR と人工血管置換術の成績に与える影響を明らかにするために以下の方法で研究を行った。

北海道ステントグラフト研究会に参加する 20 施設において、2010 年 8 月から 2015 年 7 月に手術を施行された腹部大動脈瘤破裂症例 205 例を Fitzgerald 分類 I・II（限局的な出血もしくは腎動脈レベルを超えない後腹膜出血、72 例）および Fitzgerald 分類 III・IV（腎動脈レベルを超える後腹膜出血もしくは腹腔内出血、133 例）とに群分けし、EVAR と人工血管置換術の成績を比較した。

【結果】

人工血管置換術が 163 例（80%）に、EVAR が 42 例（20%）に施行され、在院死亡は 43 例（21%）に認められた。術後腹部コンパートメント症候群は 5 例（2.4%）に発症した。EVAR で明らかなエンドリークを認めた 2 例は術中に人工血管置換術に移行した。Fitzgerald 分類 I・II 群では、術後在院死亡率は EVAR 後において人工血管置換術後よりも有意に低値であった。Fitzgerald 分類 III・IV 群では、EVAR 後の術後腹部コンパートメント症候群の発生率が人工血管置換術後よりも有意に高値であったが、術後在院死亡率は術式間に有意差がなかった。一方 Fitzgerald 分類 III・IV 群では、術前ショックを認めない EVAR 実施患者に術後在院死亡例を認めなかったが、術前ショックを有する EVAR 実施患者の死亡率は 41%であり、術前ショックを有する人工血管置換術実施患者の死亡率 28%よりも高い傾向にあった。また、Fitzgerald 分類 IV に限定すると、人工血管置換術後在院死亡率 29%に対して、EVAR 後死亡率は 100%と有意差が認められた。

【考察】

腹部大動脈破裂に対する手術後在院死亡の術前予測因子は、大動脈瘤周囲に形成された血腫の量（Fitzgerald 分類）、術前 DIC 合併、年齢、および術前ショックの合併であった。腹部コンパートメント症候群は Fitzgerald 分類 I・II 群では EVAR ならびに人工血管置換術いずれの手術後にも発症しなかったが、Fitzgerald 分類 III・IV 群では EVAR で有意に発症が多かった。

Fitzgerald 分類 I・II 群では EVAR は人工血管置換術よりも有意に在院死亡率が低く、同群に対しては EVAR が第一選択になると考えられた。Fitzgerald 分類 III 群では術式間で死亡率は変わらなかったが、Fitzgerald 分類 IV 群では EVAR は人工血管置換術後よりも有意に死亡率が高かった。後者では、破裂により形成された血腫ならびに腹腔内への出血が EVAR 後にコントロール困難であることから、開腹による人工血管置換術あるいは EVAR 後に二期的に開腹し血腫の除去やエンドリークのコントロールを行う方法が有効であると考えられた。

【結論】

Fitzgerald 分類は術後在院死亡ならびに術後腹部コンパートメント症候群の発症に関連していた。Fitzgerald 分類によって人工血管置換術と EVAR の術後在院死亡率に差がみられることから、同分類が腹部大動脈瘤破裂の術式選択における有用な指標になりうると考えられた。

略語表

AAA	: abdominal aortic aneurysm （腹部大動脈瘤）
CT	： computed tomography （コンピュータ断層撮影法）
DIC	: disseminated intravascular coagulation （播種性血管内凝固症候群）
EVAR	: endovascular aneurysm repair （腹部ステントグラフト内挿術）
FDP	: fibrinogen degradation products （繊維素分解産物）
HOCARD	: Hokkaido university Cardiovascular Surgery Database （北海道大学循環器外科関連病院データベース）
IFU	: instruction for use: （腹部ステントグラフト内挿術の解剖学的要件）
NA	: not applicable （該当無し）
OR	: open repair （開腹による人工血管置換術）
PT	: prothrombin time （プロトロンビン時間）

緒言

① 背景

大動脈瘤は「大動脈の一部の壁が、全周性もしくは局所性に拡大または突出した状態」を言い、大動脈壁の一部が局所的に拡張して瘤を形成する場合、または直径が正常径の 1.5 倍（胸部で 45 mm、腹部で 30 mm）を超えて拡大した場合に「瘤」と呼ばれる(2020 年改訂版　大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン)。横隔膜よりも末梢側の大動脈が腹部大動脈と定義され、腎動脈上、傍腎動脈、腎動脈下腹部大動脈に分類される（本研究では腎動脈下腹部大動脈瘤のみを取り扱っているため以後腎動脈下腹部大動脈瘤を腹部大動脈瘤と呼称する）。腹部大動脈瘤の治療目的は（1）動脈瘤の破裂、（2）動脈瘤由来の末梢塞栓、（3）動脈瘤による凝固障害、という 3 つのリスクを予防することである。特に、大動脈瘤が破裂すると急激な出血による循環不全やこれに伴う多臓器不全、呼吸不全などが生じるためその予後は不良であり、手術ができた場合でも死亡率は 30-40%と高い（Ozen *et al.,* 2015; Brahmbhatt *et al.,* 2016; Reite *et al.,* 2017）。このため、破裂が差し迫っていない場合には降圧療法を行い慎重に経過観察されるが、破裂の可能性が高くなると無症状でも外科治療が必要となる。

腹部大動脈瘤に対する外科治療は、約 15 年前までは瘤を切除して人工血管に置換する人工血管置換術が一般的であったが、動脈瘤に直接到達する必要があるため必然的に創が大きくなり患者に対する侵襲が大きいという問題点があった。一方、より低侵襲な治療として腹部ステントグラフト内挿術（endovascular aneurysm repair : EVAR）がある。EVAR は、ステントと人工血管（グラフト）を組み合わせた自己拡張する人工血管（ステントグラフト）をカテーテル操作で大動脈内に留置することで、動脈瘤を血管の内側から治療する手術法であり、1991 年 Parodi らによって最初の治療成功例が報告された。本法は腹部大動脈より末梢の腸骨動脈や大腿動脈を露出することにより治療可能であり、大きな切開が不要なため患者に対する侵襲が小さい（Parodi *et al.,* 1991）。非破裂性腹部大動脈瘤手術後の死亡率は EVAR で 0.5%、人工血管置換術で 3.0%程度と報告されており（Lederle *et al.,* 2009）、本邦においても 2006 年に企業製造のステントグラフトが保険収載されて以降実施数が増加し、2013 年で人工血管置換術が 6221 例、EVAR が 8223 例と実施件数が逆転した（Hoshina *et al.,* 2019）。

EVAR の治療コンセプトは瘤に入り込む血流を遮断して減圧し破裂を予防することである。このために、瘤の中枢および末梢の血管にステントグラフトが十分に接着できる部位（landing zone）が一定以上の距離存在すること、瘤と大動脈の間の角度が急峻ではないこと等の解剖学的要件（instruction for use: IFU）を満たす必要がある（図 1）。IFU から外れた症例に EVAR を行うと、ステントグラフトが血管内に到達できない、到達できてもエンドリークが発生し、瘤拡大や破裂が起こる等の危険があ

るため、解剖学的要件を満たさない症例は原則人工血管置換術が選択されることになる。

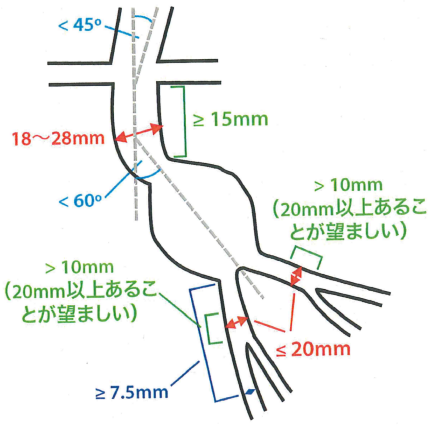


図 1. ステントグラフト内挿術の解剖学的要件

エンドリークとは、EVAR 術後にさまざまな理由によりステントグラフト外側の動脈瘤内に血流が残る病態であり、その原因によって 4 つに分類される（図 2）（White *et al*, 1997）。持続するエンドリークにより瘤内圧が低下しないと、治療した動脈瘤の再拡大や破裂の原因となりうる。

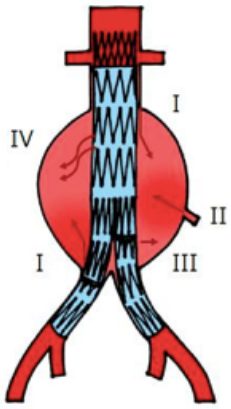


図 2. エンドリークの分類

タイプ I　：ステントグラフト中枢（Ia）/末梢（Ib）から瘤内への血液の流入
タイプ II　：側枝から瘤内への血液の逆流
タイプ III　：ステントグラフト接合部からの瘤内への血液の流出
タイプ IV　：グラフト素材から瘤内への滲み出し

腹部大動脈瘤破裂に対するEVARは1994年頃から行われるようになり（Yusuf *et al.*, 1994）、多くの観察研究や後方視的なメタ解析の結果では人工血管置換術と比較して低い死亡率が報告されたが（Mastracci *et al.*, 2008; Mehta *et al.*, 2013; Gupta *et al.*, 2014）、術前にCTで動脈瘤の形態がIFUに適合するかを評価する時間や、計測後にデバイスを準備するための時間が必要であるため、EVAR実施患者の方が人工血管置換術実施患者よりも血行動態的に安定している傾向があった（Alsac *et al.*, 2005; Antoniou *et al.*, 2013）。一方、ランダム化比較試験ではEVARと人工血管置換術の成績に有意な差は認められていない（Hinchliffe *et al.*, 2006; Reimerink *et al.*, 2013; Investigators IMPROVE trial *et al.*, 2014）。中でも最も解析症例数の多いIMPROVE trialでは、術後在院日数、自宅退院率ではEVARが良好であったが術後30日以内の死亡率はEVAR群で35%、人工血管置換術群で37%（P=0.62）と有意差は認められなかった。また、上記の3つのランダム化比較試験に基づくメタ解析でもEVARと人工血管置換術の30日以内死亡率の差はなかった（Badger *et al.*, 2016）。このように、腹部大動脈瘤破裂に対する術式選択に一定のエビデンスや指針はなく、個々の症例において各施設で判断されているのが現状である。

② これまでにわかっていること、わかっていないこと

腹部大動脈瘤破裂に対するEVARの成績に影響する因子として、エンドリークによる出血の持続がある。また、出血により形成された血腫により腹腔内圧が上昇し、呼吸、循環、腸管血流に障害が起きる腹部コンパートメント症候群も問題となる。特にEVARでは後腹膜血種を除去することができないため自然吸収を待つことになるが、血腫の量が多く腹部コンパートメント症候群を発症した場合の死亡率は50%を超えるとされる（Mehta *et al.*, 2013）。したがって術前の血腫量は術式を決定する際に重要な要素と考えられ、血種が多い症例ではEVARのリスクが高く、血腫を除去可能な開腹人工血管置換術が望ましいとする考えもある。1978年に提唱されたFitzgerald分類（図3）は、腹部大動脈瘤破裂患者に対する開腹手術時の出血や血腫の広がりを4段階に分類したものであり、手術死亡率との相関が知られている（図4, Fitzgerald *et al.*, 1978）。一方で、Fitzgerald分類とEVAR術後成績の関連については明らかにされていない。

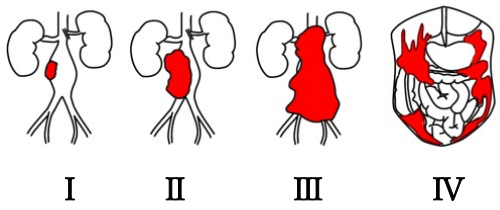
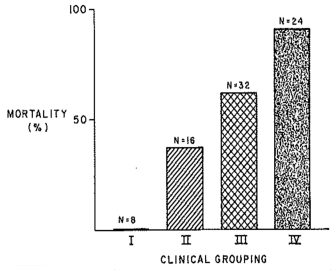


図 3 . Fitzgerald 分類
Ⅰ：壁内出血もしくは限局した後腹膜出血
Ⅱ：腎動脈下にとどまる後腹膜出血
Ⅲ：腎動脈上および骨盤内へと広がる後腹膜出血
Ⅳ：腹腔内へと穿破する出血



(Fitzgerald *et al*, 1978)
図 4. 開腹手術における
Fitzgerald 分類と死亡率の関係

③　本研究で明らかにしようとすること

我々は、術前 CT における Fitzgerald 分類が人工血管置換術のみならず EVAR 術後死亡率とも相関しており、同分類を用いた術前の血腫量評価が術式選択の指標の一つになり得るという仮説を立てた。したがって本研究の目的は、腹部大動脈瘤破裂に対する外科治療成績における術前 Fitzgerald 分類の影響を以下の点から評価し、同疾患に対する術式選択の基準について考察することである。

【研究１】
術前 Fitzgerald 分類が腹部大動脈瘤破裂術後在院死亡の術前予測因子であるかどうか。

【研究２】
術前 Fitzgerald 分類が EVAR と人工血管置換術の成績に与える影響。

【研究 1】

方法

術前 Fitzgerald 分類が腹部大動脈瘤破裂術後在院死亡の術前予測因子であるかどうかを評価するため、以下の方法で研究を行った。

① 対象

北海道大学病院循環器外科関連施設で施行した手術症例を登録する北海道大学循環器外科関連病院データベース（HOkkaido university CARdiovascular surgery Database：HOCARD）（図 5）(19 施設中、本研究では 12 施設が参加)に登録された腹部大動脈瘤破裂手術症例を対象とした。本研究は北海道大学病院において自主臨床研究として承認され、後方視的研究として実施された（自主臨床研究番号 自 014-0317）。対象症例の情報取得に際してはインフォームドコンセントの取得は行わず、研究情報をホームページ上で記載した。

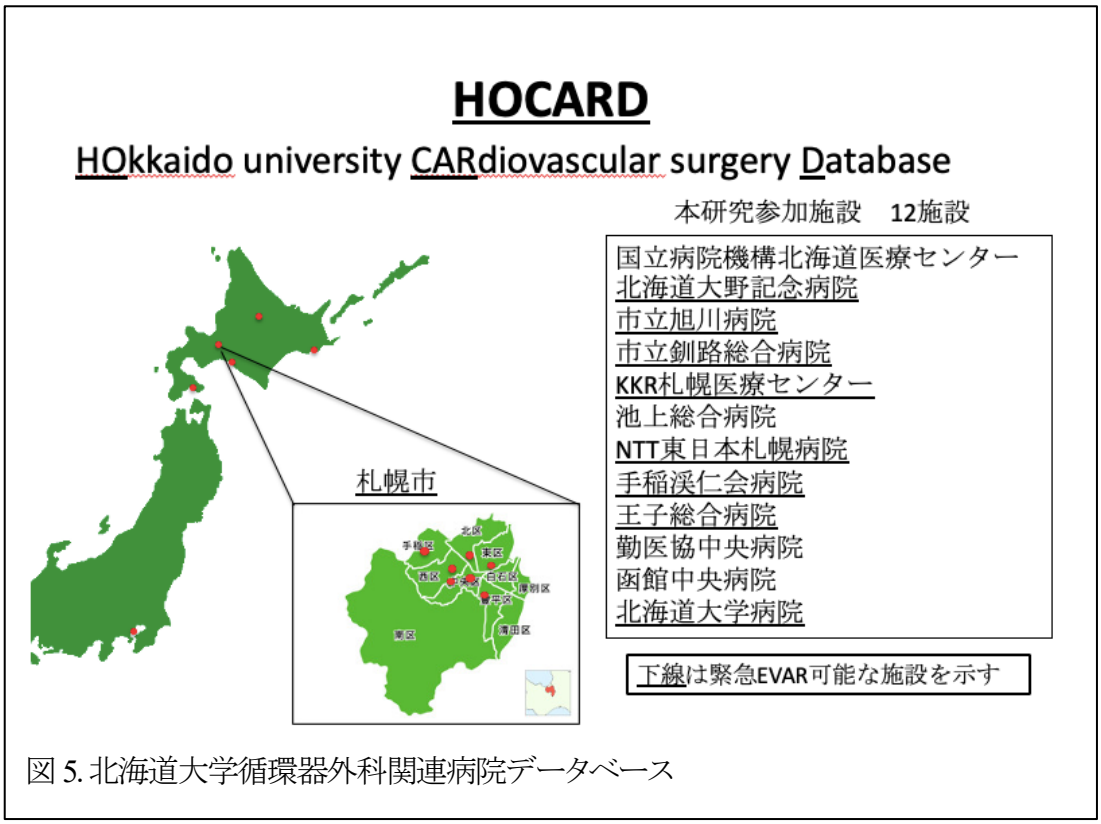


図 5. 北海道大学循環器外科関連病院データベース

2013 年 1 月から 2016 年 8 月に HOCARD に登録された患者全 8020 例中、非破裂性腹部大動脈瘤症例は 944 例であった。腹部大動脈瘤破裂症例は 82 例であり、うち血管外への出血を認めない切迫破裂を除いた 72 例を対象とした（図 6）。

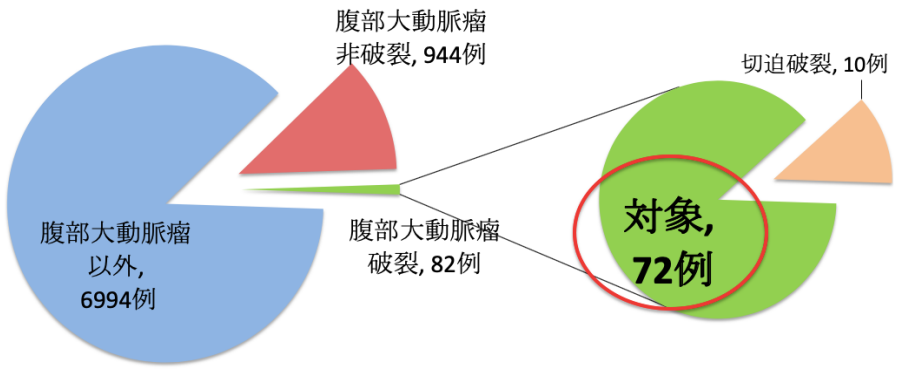


図 6. 対象患者

② 方法

過去の報告では、腹部大動脈瘤破裂死亡の術前予測因子は年齢、性別、術前ショック、術前意識状態、腎不全、心機能、術前凝固能等が複合的に関与していると報告されている。（Chen et al., 1996; Hardman et al., 1996; Tambyraja et al., 2007; Visser et al., 2009; Johansson et al., 2018; Neilson et al., 2018）。

これらの因子を考慮し、Fitzgerald分類が独立予測因子かどうかを評価するため、以下のように解析を行った。

A） 術後生存群と在院死亡群の比較

a） 術前因子：性別、年齢、Fitzgerald分類（各施設の代表者が術前CTより後方視的にFitzgerald分類を評価した）、来院年月日・時間、術前ショックの有無（収縮期血圧80mmHg以下）、腹部大動脈瘤最大動脈径、術前ヘモグロビン、術前血清クレアチニン、旧厚生省DICスコア≧7（表1）

b） 術中因子：施設要件（緊急ステントグラフト内挿術の可否）、術式（人工血管置換術もしくはEVAR）、手術時間、出血量、輸血量、腹部開放管理、腎動脈上遮断（人工血管置換術の場合）、使用ステントグラフト種類（EVARの場合）、エンドリークの有無・タイプ（EVARの場合）、IFU適合（EVARの場合）

c） 術後因子：合併症（出血、急性腎不全および透析、腹部コンパートメント症候群、虚血性腸炎、対麻痺、脳梗塞、心筋梗塞）、術後再開腹、術後膀胱内圧モニター使用の有無、在院日数、在院死亡・死因

表 1. 旧厚生省 DIC スコア

基礎疾患 臨床症状	有 : 1 点 出血症状 : 1 点 臓器症状 : 1 点
血小板数 (x $10^4/\mu$L)	8< ≦12 : 1 点 5< ≦8 : 2 点 5≦ : 3 点
FDP (μg/ml)	10≦ <20 : 1 点 20≦ <40 : 2 点 40≦ : 3 点
フィブリノゲン (mg/dl)	100< ≦150 : 1 点 ≦100 : 2 点
PT 比	1.25≦ <1.67 :1 点 1.67≦ : 2 点
DIC 診断	7 点以上

FDP: fibrinogen degradation products,

PT: prothrombin time, DIC: disseminated intravascular coagulation

B) 在院死亡に関する術前予測因子の同定

多変量ロジスティック回帰分析を用いて、在院死亡の術前予測因子を同定した。

C) 統計解析

カテゴリー変数は頻度（%）で、連続変数は平均値±標準偏差で表した。群間比較は連続変数についてはウィルコクソンの順位和検定、カテゴリー変数についてはχ二乗検定もしくはフィッシャーの正確確率検定を用いた。多変量ロジスティック回帰分析では、投入する従属変数は単変量解析で得られた術前因子（P < 0.1となった変数）および本研究の検討項目である術式（EVAR）とし、これらを強制投入法により検討した。EVARから人工血管置換術に術式変更した症例は人工血管置換術に含めた。

P値が0.05未満の場合有意差ありとした。統計解析はJMP version 14.0.0 (SAS Institute, Cary, NC) for MACを用いた。

結果

① 術後生存群と在院死亡群の比較

A) 術前因子の比較

在院死亡を20例（28%）に認めた。生存例と在院死亡例の患者背景の比較を表２に示す。在院死亡例では術前ヘモグロビン値が有意に低く、術前DICの合併が多かった。また、術前DICと診断された症例の在院死亡率は88%であった。

表２. 腹部大動脈瘤破裂の術後生存例と在院死亡例の術前因子の比較

	全体	術後生存例	在院死亡例	
	N=72	N=52	N=20	P 値
年齢, 歳	75±10	75±10	77±10	0.48
男性, n (%)	51 (71)	35 (67)	16 (80)	0.39[b]
最大動脈径, mm	71±19	70±15	72±20	0.66
術前ヘモグロビン, g/dl	9.9±2.6	10.2±2.5	8.9±2.5	0.040
血清クレアチニン, mg/dl	1.6±0.9	1.5±0.9	1.8±1.0	0.14
Fitzgerald 分類, n (%)				
I	6 (8)	6 (12)	0 (0)	
II	19 (26)	15 (29)	4 (20)	0.27[b]
III	38 (52)	26 (50)	12 (60)	
IV	9 (13)	5 (10)	4 (20)	
術前ショック, n (%)	40 (56)	26 (50)	14 (70)	0.12[a]
術前 DIC, n(%)	8 (11)	1 (2)	7 (35)	<0.001[b]

DIC, disseminated intravascular coagulation

a : χ 二乗検定、b : フィッシャーの正確確率検定

B) 術中因子の比較

生存例と在院死亡例の術中因子の比較を表 3 に示す。緊急 EVAR 可能な施設は 12 施設中 8 施設であり、これらの施設で行われた手術は全体の 86%であった。EVAR は 19 例（26%）に施行され、IFU 適合症例は全体の 79%、使用デバイスは Gore Excluder aortic stent graft (W.L. Gore & Associates, Inc., AZ) が 13 例、Endurant Stent Graft System (Medtronic, Santa Rosa, CA)が 6 例であった。6 例に術中エンドリークを認めた（タイプ Ib/II/III/IV: 1/2/2/1 例)。人工血管置換術は 53 例（74%）に施行され、うち腎動脈上遮断を 13%に要した。在院死亡例では手術時間が有意に長く(P = 0.013)、輸血量が有意に多かった(P < 0.001)。

施行された術式（EVAR もしくは人工血管置換術）に差はなかった。術中から開腹開放管理となったものを 12 例（17%）に認めたが、うち 1 例は EVAR 実施後にタイプ III エンドリークを認め開腹開放管理となった症例で、術当日に死亡した。他 11 例は人工血管置換術の症例であった。

表 3. 腹部大動脈瘤破裂の術後生存例と在院死亡例の術中因子の比較

	全体	術後生存例	在院死亡例	
	N=72	N=52	N=20	P 値
緊急 EVAR が可能な施設における手術, n(%)	62 (86)	46 (88)	16 (80)	0.45[b]
EVAR, n(%)	19 (26)	12 (23)	7 (35)	0.31[a]
人工血管置換術への移行, n(%)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	1.00[b]
開腹開放管理, n(%)	12 (17)	9 (17)	3 (15)	1.0[b]
来院～手術まで, 時間	2.4±1.5	2.3±1.3	2.7±2.0	0.85
手術時間, 分	278±113	237±108	310±110	0.017
出血量, ml	4590±6090	3850±5480	6590±7280	0.052
輸血量, ml	5010±5510	3710±4260	8580±6960	<0.001

EVAR, endovascular repair

a : χ 二乗検定、b : フィッシャーの正確確率検定

C) 術後因子の比較

術後生存例と在院死亡例の術後因子の比較を表 4 に示す。腹部コンパートメント症候群と虚血性腸炎が在院死亡例に多く認められた。術後再開腹手術を 6 例（8%）に認めたが、いずれも人工血管置換術後の症例で、EVAR 後に開腹となったものは認めなかった。

表 4. 腹部大動脈瘤破裂の術後生存例と死亡例の術後因子の比較

	全体	術後生存例	在院死亡例	
	N=72	N=52	N=20	P 値
新規透析, n(%)	10 (13)	5 (10)	5 (25)	0.13[b]
腹部コンパートメント症候群, n(%)	11 (15)	4 (8)	7 (35)	0.008[b]
虚血性腸炎, n(%)	11 (15)	2 (4)	9 (45)	<0.001[b]
対麻痺, n(%)	1 (1)	0 (0)	1 (5)	0.28[b]
脳梗塞, n(%)	2 (3)	2 (4)	0 (0)	1.0[b]
心筋梗塞, n(%)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	1.0[b]
再開腹手術, n(%)	6 (8)	6 (12)	0 (0)	0.18[b]
膀胱内圧モニター, n(%)	13 (18)	12 (23)	1 (5)	0.09[b]
術後在院日数, 日	35 ±40	43±39	15±36	<0.001

b : フィッシャーの正確確率検定

死因は出血が最も多かった（図 7）。EVAR 術後死亡例は 7 例で、うち 4 例（57%）に腹部コンパートメント症候群を併発していた。人工血管置換術後の死亡例は 13 例で、うち腹部コンパートメント症候群の合併は 3 例（23%）であった。

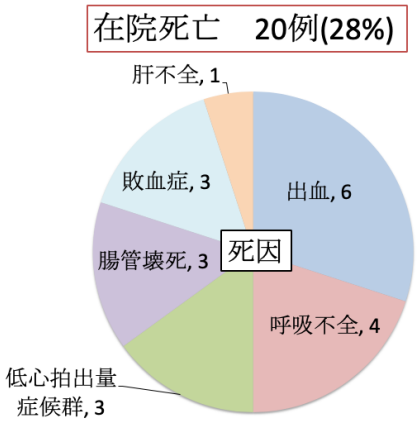


図 7. 在院死亡割合と死因

② 在院死亡の術前予測因子

在院死亡に関する術前予測因子のロジスティック回帰分析の結果を表 5 に示す。術後生存例と在院死亡例を比較した単変量解析で P＜0.1 となった変数は、術前ヘモグロビン（P = 0.041）、Fitzgerald 分類 III・IV（P = 0.093）、術前 DIC（P =

0.003）であった。これらの項目と本研究の目的である術式（EVAR）を強制投入した。有意な術前予測因子は、Fitzgerald 分類 III・IV、術前 DIC であった。術式は有意な予測因子ではなかった。

表 5. 在院死亡に関する術前予測因子の単変量および多変量解析結果

	単変量解析		多変量解析	
	オッズ比(95% 信頼区間)	P 値	オッズ比(95% 信頼区間)	P 値
年齢（1 歳毎）	1.022 (0.969-1.079)	0.40		
男性	1.942 (0.563-6.710)	0.39		
最大動脈径（1mm 毎）	1.014 (0.986-1.043)	0.32		
術前ヘモグロビン（1g/dl 毎）	0.800 (0.638-1.002)	0.041	0.951 (0.709-1.277)	0.73
血清クレアチニン（1mg/dl 毎）	1.436 (0.843-2.447)	0.18		
Fitzgerald 分類 III・IV	2.710 (0.794-9.429)	0.093	9.946 (1.175-84.14)	0.035
術前ショック	2.333 (0.777-7.010)	0.12		
術前 DIC	26.92 (3.036-238.7)	0.003	58.85 (3.327-1041)	0.005
術式（EVAR）	1.795 (0.584-5.516)	0.31	2.100 (0.561-7.860)	0.27

DIC : disseminated intravascular coagulation, EVAR： endovascular repair

【研究 2】

方法

術前 Fitzgerald 分類が EVAR と人工血管置換術の成績に与える影響を評価するため、以下の方法で研究を行った。

① 対象

北海道ステントグラフト研究会に所属する 20 施設（表 6）において 2010 年 8 月～2015 年 7 月の間に腹部大動脈瘤破裂に対して手術が実施された症例を対象とした。術前 CT が施行不可能であった症例は除外とした。

研究参加施設は日本ステントグラフト実施基準管理委員会で承認された指導医（EVAR 治療を 20 例以上執刀経験のある医師）が在籍する施設であり、腹部大動脈瘤手術 10 例を含む、年間 30 以上の血管手術もしくは血管内治療が行われている施設である。また、いずれの施設でも緊急で EVAR・人工血管置換術のいずれも実施可能であるが、EVAR を選択するか人工血管置換術を選択するかについては各施設の判断で行われた。緊急 EVAR に用いる企業製造のステントグラフトは院内もしくは院外に在庫してあるものを用いた。

対象症例の情報取得に際しては、本研究に関する各参加施設の倫理委員会での承認を受け、評価項目についてのアンケート形式で調査した。その際、後方視的研究であることからインフォームドコンセントの取得は行わず、研究情報をホームページ上で記載した。

表 6. 本研究参加北海道ステントグラフト研究会加入施設

国立病院機構 帯広病院	小樽市立病院
市立旭川病院	市立釧路総合病院
新札幌循環器病院	国立病院機構 北海道医療センター
釧路孝仁会記念病院	札幌ハートセンター 心臓血管クリニック
KKR 札幌医療センター	手稲渓仁会病院
札幌医科大学附属病院	名寄市立総合病院
王子総合病院	NTT 東日本 札幌病院
市立函館病院	製鉄記念室蘭病院
北海道大野記念病院	愛心メモリアル病院
市立札幌病院	北海道大学病院

（順不同）

図 8 に対象症例の選択フローチャートを示す。血腫の広がりに応じて、Fitzgerald 分類 I・II 群（血種の広がりが軽度）と III・IV 群（血種の広がりが高度）の 2 群に分類し検討した。研究期間中に参加施設で腹部大動脈瘤破裂に対して手術を行った患者は 211 人であり、そのうち、術前 CT 情報が得られなかった 6 例を除外した。対象症例は 205 例で、72 例（35%）が Fitzgerald 分類 I・II 群に、133 例（65%）が III・IV 群に分類された。EVAR から人工血管置換術(OR: open repair)に術式変更した 3 例は、人工血管置換術群に分類した。

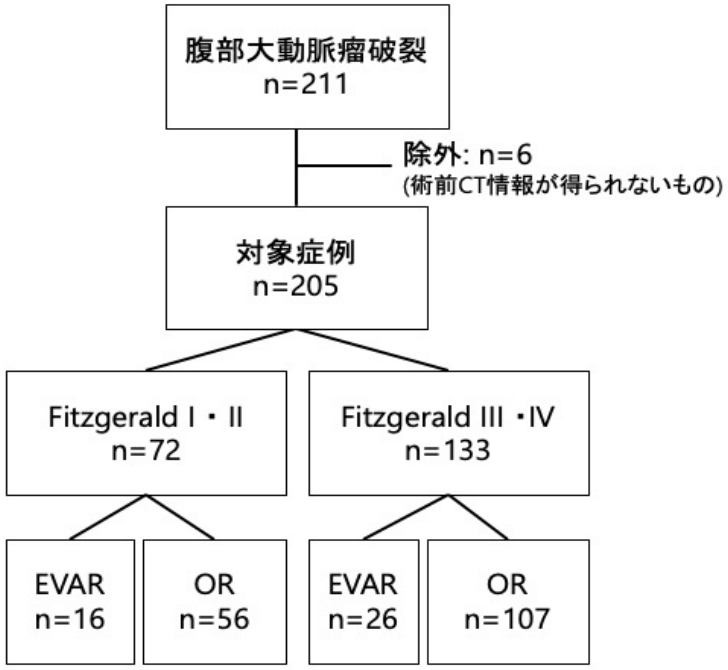


図 8. 対象患者のフローチャート
EVAR, endovascular repair; OR, open repair

② 方法

A) Fitzgerald分類に基づいたEVARと人工血管置換術の比較

a) 術前因子：年齢、性別、手術日、Fitzgerald分類（各施設に在籍する日本ステントグラフト実施基準管理委員会で定められた指導医が術前CTより後方視的にFitzgerald分類を評価した）、術前ショック状態（収縮期血圧80mmHg以下）、腹部大動脈瘤最大動脈径、術前併存症（高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、腎機能障害：血清クレアチニン値≧1.3mg/dl）、術前フィブリノゲン値、IFU適合

b) 術中因子：手術手技（EVAR / OR）、手術時間、使用デバイス（EVARのみ）、術中人工血管置換術への移行（EVARのみ）、輸血量（濃厚赤血球輸血のみ）
c) 術後因子：腹部コンパートメント症候群、新規透析、腸閉塞、肺炎、気管切開、脳梗塞、在院死亡・死因、ICU滞在日数、自宅退院、術後在院日数、Fitzgerald分類毎の各術式の在院死亡

B) 在院死亡に関する術前予測因子の同定
多変量ロジスティック回帰分析を用いて、在院死亡の術前予測因子を同定した。

C) 統計解析
カテゴリー変数は頻度（%）で、連続変数は平均値±標準偏差で表した。群間比較は連続変数についてはウィルコクソンの順位和検定、カテゴリー変数についてはχ二乗検定もしくはフィッシャーの正確確率検定を用いた。在院死亡の術前予測因子同定するため、多変量ロジスティック回帰分析を行った。投入する従属変数は単変量解析で得られた術前因子（$P < 0.1$ となった変数）および本研究の検討項目である術式（EVAR）とし、これらを強制投入法により検討した。P 値は<0.05 を有意と判断した。統計解析は JMP version 14.0.0 (SAS Institute, Cary, NC) for MAC を用いた。

結果

① Fitzgerald分類に基づくEVARと人工血管置換術の比較

A) 術前因子の比較

患者背景を表7に示す。Fitzgerald分類I・II群においては16例（22%）にEVARが施行され、56例（78%)に人工血管置換術が施行された。この群ではEVAR施行例で有意に平均年齢が高かったが、その他の因子については術式間に統計学的有意差は認められなかった。また、Fitzgerald分類III・IV群では26例（20%）にEVARが施行され、107例（80%)に人工血管置換術が施行された。同群では人工血管置換術施行例に腎機能障害を多く認めた。術前ショックの合併はFitzgerald分類I・II群で38%、III・IV群で73% (P＜0.001)であった。

表 7. 術前因子の比較

	Fitzgerald 分類 I・II			Fitzgerald 分類 III・IV		
	EVAR (n=16)	OR (n=56)	P 値	EVAR (n=26)	OR (n=107)	P 値
年齢, 歳	81±6	73±10	0.008	75±10	76±9	0.70
男性, n (%)	15 (94)	45 (80)	0.28[b]	20 (77)	78 (73)	0.67[a]
高血圧, n (%)	10 (63)	41 (73)	0.41[a]	11 (42)	65 (61)	0.090[a]
腎機能障害, n (%)	1 (6)	7 (13)	0.67[b]	0 (0)	15 (14)	0.042[b]
慢性透析, n (%)	0 (0)	1 (2)	1.00[b]	0 (0)	1 (1)	1.00[b]
糖尿病, n (%)	2 (13)	1 (2)	0.12[b]	1 (4)	15 (14)*	0.20[b]
肺気腫, n (%)	1 (6)	2 (4)	0.54[b]	0 (0)	3 (3)	1.00[b]
冠動脈疾患, n (%)	3 (19)	10 (18)	0.96[b]	2 (8)	11 (10)	1.00[b]
術前ショック, n (%)	3 (19)	24 (43)	0.14[b]	17 (65)†	80 (75)†	0.34[a]
術前 Fib, mg/dl	380±200	340±180	0.39	270±130*	240±120†	0.28
最大動脈径, mm	77±20	69±17	0.25	76±14	71±15	0.062
IFU 適合, n (%)	16 (100)	28 (51)	<0.001[b]	26 (100)	41 (40)	<0.001[b]
Fitzgerald 分類, n (%)						
I	7 (44)	14 (25)	0.16[a]	NA	NA	
II	9 (56)	42 (75)		NA	NA	
III	NA	NA		23 (88)	90 (84)	0.76[b]
IV	NA	NA		3 (12)	17 (16)	

Fib, fibrinogen; IFU, instruction for use; NA, not applicable;

*P＜0.05, †P＜0.01 vs. Fitzgerald 分類 I・II

a : χ 二乗検定、b : フィッシャーの正確確率検定

B) 術中および術後因子の比較

手術及び術後成績を表 8 に示す。使用された EVAR デバイスは Zenith AAA endovascular graft (Cook Medical Inc., Bloomington, IN)が 14 例（31%）、Gore Excluder aortic stent graft (W.L. Gore & Associates, Inc., AZ)が 19 例（42%）、Endurant Stent Graft System (Medtronic, Santa Rosa, CA)が 12 例（27%）であった。

Fitzgerald 分類 I・II 群においては、EVAR から人工血管置換術に術式変更した患者や腹部コンパートメント症候群を発症した患者は 認められなかった。手術時間は人工血管置換術群と比較し EVAR 症例で有意に短く（$P < 0.001$）、輸血量も少なかった（$P = 0.012$）。また、人工血管置換術症例で 10 例（18%）の在院死亡を認めたが、EVAR症例に死亡例はなかった（$P = 0.019$）人工血管置換術症例の死亡原因は、出血が 4 例、敗血症が 2 例、多臓器不全が 2 例、腸管虚血が 1 例、肝不全が 1 例であった。

Fitzgerald 分類 III・IV 群においては 3 例が EVAR から人工血管置換術に術式変更した。変更理由は、腹部コンパートメント症候群を合併したコントロール不能な出血 1 例、エンドリークが 2 例であったが、この 3 例は生存退院することができた。手術時間、輸血量は Fitzgerald 分類 I・II 群同様に有意差を認めた。腹部コンパートメント症候群を発症した患者は EVAR 症例に有意に多かった。在院死亡は術式間に有意差を認めなかった。EVAR 症例の死因は腹部コンパートメント症候群を合併した 2 例を含む出血死が 3 例、呼吸不全が 1 例、腸管虚血が 1 例、腹部コンパートメント症候群を合併した多臓器不全が 1 例、急性心筋梗塞が 1 例であった。人工血管置換後の死因は出血が 10 例、多臓器不全が 7 例、呼吸不全が 4 例、腸管虚血が 2 例、敗血症が 1 例、脳梗塞が 1 例、急性心筋梗塞が 1 例であった。

一方、Fitzgerald 分類 IV のみに注目すると EVAR 症例の在院死亡率は 100%であり、いずれも術当日に出血死した。一方、人工血管置換術後在院死亡率は 5/17 例（29%）であり、EVAR 群と比較して有意に低かった（$P=0.049$）。EVAR から人工血管置換術例に術式変更した症例は 2 例であった。

また、人工血管置換術症例全体で、EVAR の IFU 適合例と非適合例を比較すると在院死亡率はそれぞれ 26%と 20%で有意差を認めなかった（$P=0.44$）。さらに EVAR 症例と人工血管置換術症例の中の IFU 適合例との比較でも在院死亡率はそれぞれ 17%と 25%と有意差を認めなかった（$P=0.35$）。

表 8. 術中および術後因子の比較

	Fitzgerald 分類 I・II			Fitzgerald 分類 III・IV		
	EVAR (n=16)	OR (n=56)	P 値	EVAR (n=26)	OR (n=107)	P 値
手術時間 (分)	151±67	272±103	<0.001	166±69*	243±112*	<0.001
赤血球輸血量 (単位)	5±4	14±2	0.012	11±8*	22±21*	<0.001
術式変更 (EVAR→人工血管置換術), n (%)	0(0)			3(3)		
EVAR デバイス						
Endurant, n (%)	4 (25)			8 (28)		
Excluder, n (%)	7 (44)			12 (41)		
Zenith, n (%)	5 (31)			9 (31)		
腹部コンパートメント症候群, n(%)	0 (0)	0 (0)	NA	3(12)	2 (2)	0.042[b]
在院死亡, n (%)	0 (0)	10 (18)	0.019[b]	7 (27)	26 (24)	0.78[a]
集中治療室入室期間 (日)	4±4	7±11	0.27	9±25	6±7	0.17
術後入院期間 (日)	35±41	34±34	0.82	44±90	39±74	0.11
自宅退院, n (%)	11 (69)	39 (70)	0.95[a]	12 (46)	56 (52)*	0.57[a]

EVAR, endovascular repair; NA, not applicable; OR, open repair

*P < 0.05 vs. Fitzgerald 分類 I・II

a : χ 二乗検定、b : フィッシャーの正確確率検定

② Fitzgerald 分類と各術式の在院死亡

Fitzgerald 分類毎の各術式の在院死亡率を図 9 に示す。Fitzgerald 分類 I、II、III、IV 各群における人工血管置換術後在院死亡率はそれぞれ 14%、19%、23%、29%、EVAR ではそれぞれ 0%、0%、17%、100%であった。術後在院死亡に関して Fitzgerald 分類 I に対するオッズ比はそれぞれ Fitzgerald 分類 II で 1.8 (95%信頼区間 0.34-9.11, P = 0.49)、Fitzgerald 分類 III で 2.7 (95%信頼区間 0.59-12.4, P = 0.20)、Fitzgerald 分類 IV で 6.3 (95%信頼区間 1.15-35.0, P = 0.034)であった。

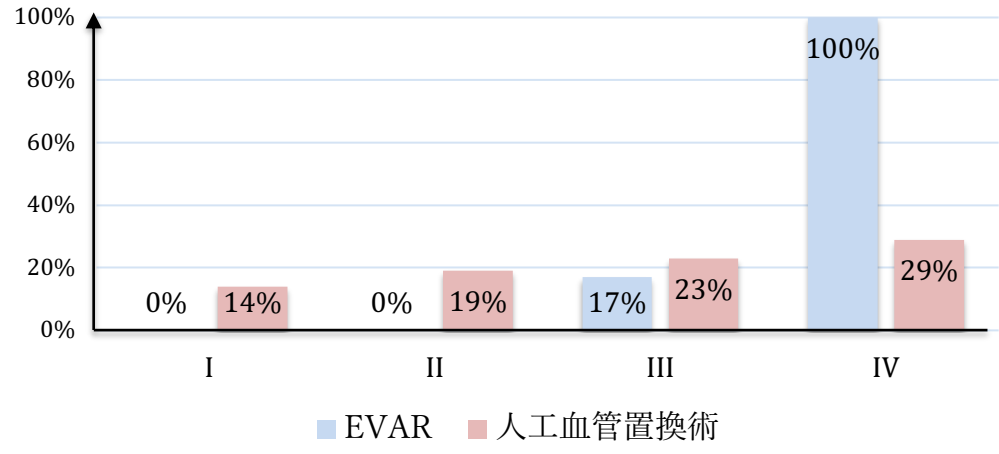


図 9. EVAR と人工血管置換術の Fitzgerald 分類毎の死亡率
EVAR. endovascular repair

③ 術後在院死亡の術前予測因子

術後在院死亡群と生存群を比較した単変量解析で P＜0.1 となった術前因子は、年齢（P = 0.03）、冠動脈疾患（P = 0.08）、術前ショック（P = 0.001）、Fitzgerald 分類（III・IV）（P = 0.06）であった。これらの項目と本研究の目的である術式（EVAR）を強制投入して多変量解析を行った。

表 9 に結果を示す。有意な術前予測因子は年齢と術前ショックであり、術前ショックのオッズ比は 3.2 と特に高値であった。

表 9. 在院死亡に関する術前予測因子の単変量および多変量解析結果

	単変量解析		多変量解析	
	オッズ比(95% 信頼区間)	P 値	オッズ比(95% 信頼区間)	P 値
年齢 (1 歳毎)	1.041 (1.003-1.081)	0.029	1.041 (1.000-1.082)	0.042
男性	1.387 (0.593-3.240)	0.44		
高血圧	0.817 (0.412-1.620)	0.56		
腎機能障害	1.774 (0.679-4.635)	0.26		
糖尿病	0.684 (0.190-2.466)	0.55		
肺気腫	1.927 (0.341-10.89)	0.46		
冠動脈疾患	2.258 (0.927-5.499)	0.083	2.217 (0.812-5.570)	0.12
術前ショック	3.588 (1.568-8.214)	0.001	3.154 (1.307-7.608)	0.011
術前 Fib (1mg/dl 毎)	1.000 (0.997-1.002)	0.84		
最大動脈径 (1mm 毎)	0.996 (0.975-1.017)	0.70		
Fitzgerald 分類 III・IV	2.046 (0.942-4.442)	0.060	1.570 (0.669-3.685)	0.30
術式（EVAR）	0.706 (0.289-1.721)	0.43	0.760 (0.297-1.944)	0.57

DIC , disseminated intravascular coagulation: EVAR, endovascular repair: Fib, fibrinogen

図 10 に、Fitzgerald 分類・術前ショックの有無・術式と在院死亡の関連性について示す。Fitzgerald 分類 I・II 群では、術前ショックの有無にかかわらず EVAR 術後在院死亡を認めず、人工血管置換術後よりも術後在院死亡率は有意に低値であった。Fitzgerald 分類 III・IV 群では、群全体および術前ショック非合併例において在院死亡率は術式間で有意差を認めなかった。一方、術前ショックを有する EVAR 実施患者の死亡率は 41%であり、人工血管置換術実施患者の死亡率 28%よりも高い傾向にあった（P = 0.27）。

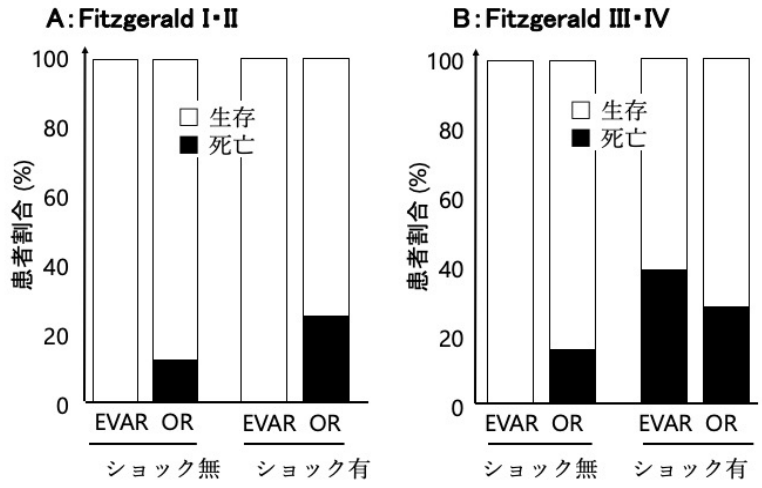


図 10. 術式と術前ショックの在院死亡に与える影響
EVAR, endovascular repair; OR, open repair

図 11 に Fitzgerald 分類 I・II 群、III 群および IV の群での EVAR、人工血管置換術の術後生存率の比較を示す。Fitzgerald 分類 I・II 群では EVAR 群で術後生存率が高かった（P = 0.019）。Fitzgerald 分類 III 群では、術式間で術後在院死亡率に有意差を認めないものの (P = 0.79)、Fitzgerald 分類 IV 群では、人工血管置換術で EVAR よりも術後生存率が高かった (P = 0.049)。

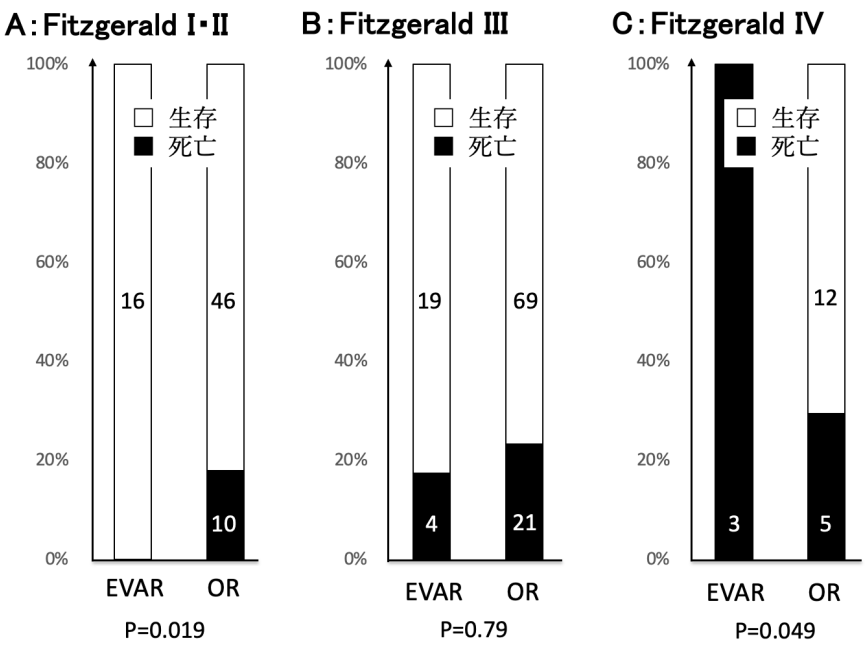


図 11. Fitzgerald 分類と各 術式との在院死亡に与える影響
EVAR, endovascular repair; OR, open repair

考察

① EVAR 時代の腹部大動脈瘤破裂治療における Fitzgerald 分類の意義

Fitzgerald 分類は腹部大動脈瘤破裂に対する開腹手術時の血腫の広がりを示した分類であり人工血管置換術の術後成績と関連することが知られてきた（Fitzgerald *et al.*,1978）。本研究では、人工血管置換術に加えて EVAR 実施例を含む患者群において、同分類が術後死亡を予測することを示した。他家の報告でも Fitzgerald 分類に言及した論文が少数ながら存在する。ある少数例の観察研究では、腹部大動脈瘤破裂に対して EVAR を第一選択とした結果、Fitzgerald 分類 I 症例の 30 日以内死亡率は 0/9 (0%)であり、Fitzgerald 分類 II～IV 症例では 5/22 (24%) であった（Murakami *et al*, 2018）。本研究では、Fitzgerald 分類 I、II、III、IV 各群における人工血管置換術後在院死亡率はそれぞれ 14%、19%、23%、29%、EVAR ではそれぞれ 0%、0%、17%、100%であり、人工血管置換術のみならず EVAR においても Fitzgerald 分類が術後死亡率と関連していることが示された。

Fitzgerald 分類は後腹膜腔および腹腔内の出血量を反映する指標であることから、本研究 1 で示された凝固障害、研究 2 で示された術前ショックの合併とも関連していると考えられる。また、血腫の量は腹部コンパートメント症候群の発症とも相関しうる。研究 2 において Fitzgerald 分類 I・II 群では腹部コンパートメント症候群の発症を認めなかったが、Fitzgerald 分類 III・IV 群では人工血管置換術よりも EVAR で腹部コンパートメント症候群の発症が多かった。EVAR では腹部大動脈瘤破裂に伴う後腹膜血種を術中に除去できないため、腹部コンパートメント症候群が発生しやすいことが言われており、メタ解析でもその発生率は 20%以上、死亡率は 50%以上と報告されている（Karkos *et al.,* 2014）。本研究でも、腹部コンパートメント症候群発症例の在院死亡率は高く、研究 1 で 64%、研究 2 で 60%であった。このように、Fitzgerald 分類は術式によらず腹部大動脈瘤破裂の予後に関わる因子を包括する指標たりうると考えられる。

② Fitzgerald 分類に基づいた腹部大動脈瘤破裂に対する術式選択

腹部大動脈瘤破裂が診断された際の術式選択に明確な基準はない。解剖学的に EVAR が不可能な場合は人工血管置換術が選択されるが、解剖学的に EVAR が可能であっても、術者の嗜好、施設の体制、EVAR デバイスの入手困難さや手術室入室までの時間、患者状態等を考慮し人工血管置換術が選択されることもある。研究１、２ともに個々の症例での術式選択の理由は調査内容に含まれておらず不明だが、後ろ向き観察研究であるため、こうした術式選択におけるバイアスが研究結果に影響を与えている可能性を考慮する必要がある。特に研究 1 では緊急 EVAR が実施不可能な施設と可能な施設が含まれるため、施設の対応状況が術式

選択の大きなバイアスとなっている可能性がある。そこで、緊急 EVAR 不可能施設においては術式の選択バイアスは存在せず、無作為に人工血管置換術が割り当てられていたに等しいことに注目し、これら緊急 EVAR 不可能施設における人工血管置換術患者と緊急 EVAR 可能施設における人工血管置換術患者とを比較検討したところ、両群の患者背景に差を認めなかった。したがって、研究 1 において緊急 EVAR 可能施設における術式選択には大きなバイアスは存在しないと考えられた（表 10）。一方、研究 2 では参加施設を緊急 EVAR が可能で、ある程度の EVAR 治療経験のある施設のみに限定したため、すべての施設において条件は等しく、施設間の選択バイアスの差は研究 1 よりも小さくなっていると考えられるが、腹部大動脈瘤破裂という疾患の特性上、選択バイアスを取り除いた研究は困難であると考えられる。

ランダム化比較試験である IMPROVE trial のサブ解析では、腹部大動脈瘤破裂の重症度を表す Hardman index（年齢、術前血清クレアチニン値、術前ヘモグロビン、心電図での心筋梗塞所見、術前意識障害で 0-5 点に点数化するもの）（Hardman et al., 1996）で比較しても各術式の優位性は明らかでは無く、ただ女性においてのみ、EVAR の方が人工血管置換術よりも術後 1 年目の生存率が良好であったと報告されている（Investigators IMPROVE trial *et al.*, 2015）。

研究 2 では、血腫が少ない症例（Fitzgerald 分類 I・II 群）では EVAR で人工血管置換術よりも術後生存率が高く、血腫が多い症例（Fitzgerald 分類 III・IV 群）では術式間の術後生存率に差を認めないという結果であった。さらに後者に関しては、Fitzgerald 分類 III 群では、術式間で術後在院死亡率に有意差を認めないものの、Fitzgerald 分類 IV 群では、人工血管置換術で EVAR よりも術後生存率が高かった。

Fitzgerald 分類 III・IV 群における EVAR 術後死亡の多くは腹部コンパートメント症候群に関連しており、高度出血症例における EVAR 後の血腫遺残が問題と思われる。こうした症例においては、血腫除去が可能で腹腔内圧がコントロール可能な人工血管置換術が有利であると考えられる。一方、術前ショックの有無で群分けした術式間の比較でもこの傾向は変わらないことから、術前ショック合併は予後予測因子ではあるものの術式との交互作用は明らかでは無く、術式選択に関しては Fitzgerald 分類がより重要と考えられた。以上より、IFU 適合性を考慮し、術前 Fitzgerald 分類を用いることで腹部大動脈瘤破裂に対する術式選択の基準を示すことが可能であると考えられる（図 12）。

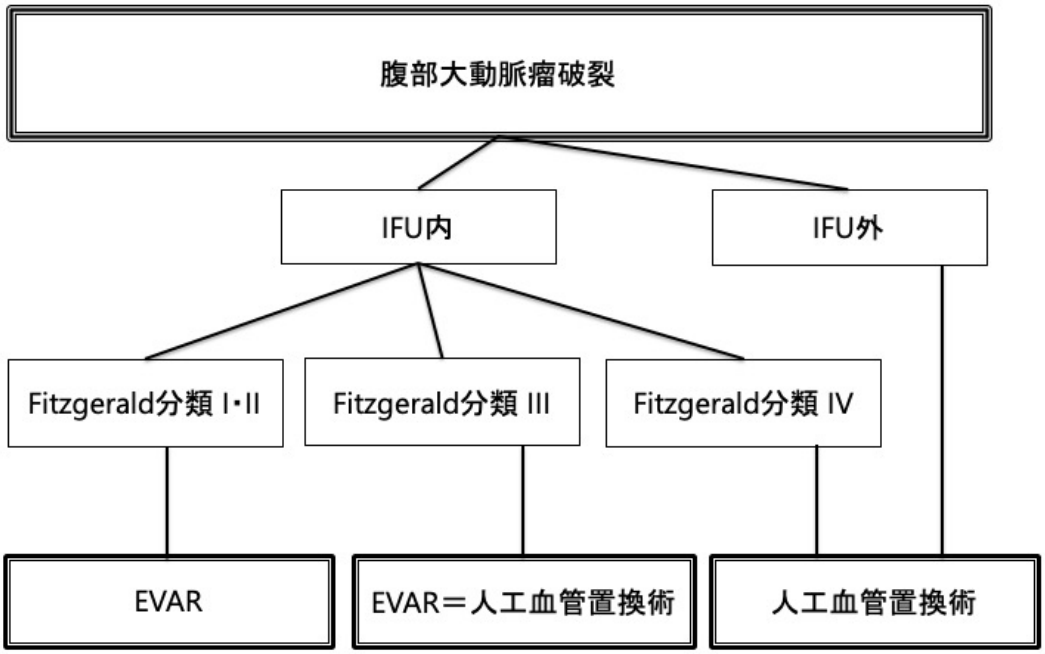


図 12. Fitzgerald 分類に基づく腹部大動脈瘤破裂の術式選択
EVAR, endovascular repair; IFU, instruction for use

③ Fitzgerald 分類に応じた手術成績改善のための工夫

腹部コンパートメント症候群発症時には積極的な開腹管理が必要であると考えられる。早期に腹部コンパートメント症候群を発見するために腹腔内圧の代用として膀胱内圧を測定し、その値が 12 mmHg を超えたときに腹部コンパートメント症候群を疑い、20 mmHg を超えた場合は開腹手術を考慮するべきとの報告がある（Bozeman *et al.,* 2012）。特に Fitzgerald 分類 III・IV のように大きな血腫を形成している症例で EVAR の成績を改善させるためには、EVAR に引き続き開腹による処置、つまり持続的な出血・血腫増大の原因となるタイプ II エンドリークに対する腰動脈結紮や後腹膜血腫の除去が有用であると思われる。

また、血腫が後腹膜内にとどまらず腹腔内に出血する状態（Fitzgerald 分類では IV に相当）がリスク因子であるという報告がある（De Rango *et al.*, 2016）。本研究では Fitzgerald 分類 IV に対して EVAR を施行した症例は 5 例で、そのうち 3 例は術当日に死亡した。他 2 例はエンドリーク等の理由で開腹人工血管置換術に移行し、結果的に生存退院できている。このように重症の破裂症例においては出血が主な死因となるため、EVAR のみでコントロールが難しい場合には積極的に開腹

手術に移行することで成績を改善できる可能性があるが、本研究では EVAR に開腹血腫除去術を追加したデータは得られておらず今後の研究課題といえる。

研究 1 では DIC の合併が在院死亡の術前予測因子であることが示されたが、Fitzgerald 分類Ⅰ・Ⅱ群およびⅢ・Ⅳ群における DIC 合併率はそれぞれ 12%、11%（P=1.00）であり、Fitzgerald 分類と DIC 合併との関連は明らかでは無かった。研究 2 では DIC に関して十分な評価ができなかったが、凝固機能を反映する術前フィブリノゲン値は Fitzgerald 分類Ⅰ・ⅡおよびⅢ・Ⅳで 350±180 vs. 250±120 mg/dl と後者で有意に低値であった（P<0.001）。凝固障害を合併する症例では、術前の凝固能補正により成績の改善が期待できるが、本研究では十分な検討ができなかったため、今後の研究課題である。

表 10. 緊急 EVAR 不可能および可能施設における人工血管置換術の患者背景

	緊急 EVAR 不可能	緊急 EVAR 可能	
	N=10	N=43	P 値
年齢, 歳	72±9	75±11	0.21
男性, n (%)	4 (40)	9 (21)	0.24[b]
最大動脈径, mm	68±18	71±19	0.63
術前ヘモグロビン, g/dl	10.1±2.6	9.9±2.8	0.94
血清クレアチニン, mg/dl	1.7±1.1	1.7±1.0	0.66
Fitzgerald 分類, n (%)			
Ⅰ	0 (0)	5 (12)	0.21[b]
Ⅱ	1 (10)	12 (28)	
Ⅲ	6 (60)	22 (51)	
Ⅳ	3 (30)	4 (9)	
術前ショック, n (%)	7 (70)	23 (53)	0.48[b]
術前 DIC, n(%)	2 (20)	4 (10)	0.32[b]

DIC, disseminated intravascular coagulation; EVAR, endovascular repair

b : フィッシャーの正確確率検定

結論

① 本研究から得られた新知見

1. 腹部大動脈瘤破裂術後の在院死亡に関する術前予測因子は、大きく広がった血腫（Fitzgerald 分類 III・IV）、術前 DIC の合併、年齢、術前ショックの合併であった。
2. 血腫が少ない症例（Fitzgerald 分類 I・II）では EVAR が人工血管置換術よりも術後生存率が高かった。
3. 血腫が比較的多い症例（Fitzgerald 分類 III）では、術式間で術後在院死亡率に有意差を認めなかった。
4. 腹腔内出血を合併する場合（Fitzgerald 分類 IV）には、人工血管置換術が EVAR よりも術後生存率が高かった。

② 新知見の意義

これまで、腹部大動脈瘤破裂に対する術式選択には一定の指針がなく、個々の症例毎に各施設の判断で術式が選択されていた。腹部大動脈瘤破裂そのものが予後不良な病態であり、特に本研究でも示されたように広範な血腫の形成、術前ショックの合併が術後死亡に大きく影響するが、一方で病態に応じた適切な術式選択がなされれば、生存率向上が期待できることも示された。

本研究で得られた知見から、腹部大動脈瘤破裂に対して以下の如く術式を選択することで、今後本疾患に対する手術成績の改善が期待できる。

1. 血腫が少ない症例（Fitzgerald 分類 I・II）：EVAR
2. 血腫が比較的多い症例（Fitzgerald 分類 III）：EVAR あるいは人工血管置換術
3. 腹腔内出血を合併する症例（Fitzgerald 分類 IV）：人工血管置換術

③ 新知見から展開しうる今後の研究

本研究の知見から、腹部大動脈瘤破裂時および術後に形成された血腫の量が術後成績に大きく影響することが示された。また軽症（Fitzgerald 分類 I・II）あるいは重篤（Fitzgerald 分類 IV）な症例において EVAR あるいは人工血管置換術の優位性が示されたが、Fitzgerald 分類 III では両術式に有意差がないという結果になった。一方で EVAR の低侵襲性は、本病態に対する外科的介入法としては大きなアドバンテージであり、病態によらず第一選択たりうる術式であると考えられる。開腹しないことによる大量の遺残血腫が EVAR の最大の問題点であることから、EVAR による初期治療（止血、循環動態の安定）とその後の開腹血腫除去術という段階的治療の Fitzgerald 分類 III・IV 症例に対する有効性の検討が今後の研究課題である。

また、血腫除去術の適応と時期に関しては、Fitzgerald 分類による血腫量の評価の他に、膀胱内圧モニターによる腹腔内圧の評価など様々な基準が考え得ることから、これらについても今後の研究課題と思われる。
一方、EVAR 後のエンドリークにより持続する出血は循環動態や凝固能の破綻を来たし、血腫の増大を引き起こす可能性があるが、EVAR 使用デバイスによってエンドリークの発生率が異なることが知られている。本研究では症例数が十分でなかったため評価できなかったが、今後は使用デバイスによる治療成績の違いについても検証されるべきと考える。また術前凝固障害が在院死亡の術前予測因子であることが示されたことから、凝固障害に対する薬剤治療が手術成績に与える影響に関しても今後の研究が期待される。

利益相反

開示すべき利益相反状態はない

謝辞

本研究にあたり、研究計画の立案、臨床データの解析、学会発表、論文作成を通して懇切なるご指導とご鞭撻を賜り、北海道大学大学院医学研究院　循環器・呼吸器外科部門　若狭　哲教授に深く感謝いたします。

本研究全体の遂行にあたり、研究計画の立案・研究方法、学会発表、論文作成を通して多大なるご意見とご指導・ご協力を賜りました北海道大学大学院医学研究院　循環器呼吸器外科部門　新宮　康栄講師に深く感謝いたします。

本研究全体の遂行にあたり、データの収集、学会発表、論文作成を通して多大なるご意見とご指導・ご協力を賜りました北海道大学循環器外科関連施設および北海道ステントグラフト研究会に深く感謝いたします。

最後に、研究期間中に臨床面の仕事で多大なるサポートをいただきました北海道大学大学院医学研究院　循環器呼吸器外科部門スタッフの皆様に、この場をお借りして深く感謝いたします。

引用文献

Alsac, J.M., Desgranges, P., Kobeiter, H., and Becquemin, J.P. (2005). Emergency endovascular repair for ruptured abdominal aortic aneurysms: feasibility and comparison of early results with conventional open repair. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery 30, 632-639.

Antoniou, G.A., Georgiadis, G.S., Antoniou, S.A., Pavlidis, P., Maras, D., Sfyroeras, G.S., Georgakarakos, E.I., and Lazarides, M.K. (2013). Endovascular repair for ruptured abdominal aortic aneurysm confers an early survival benefit over open repair. Journal of vascular surgery 58, 1091-1105.

Badger, S.A., Harkin, D.W., Blair, P.H., Ellis, P.K., Kee, F., and Forster, R. (2016). Endovascular repair or open repair for ruptured abdominal aortic aneurysm: a Cochrane systematic review. BMJ open 6, e008391.

Bozeman, M.C., and Ross, C.B. (2012). Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in association with ruptured abdominal aortic aneurysm in the endovascular era: vigilance remains critical. Critical care research and practice 2012, 151650.

Brahmbhatt, R., Gander, J., Duwayri, Y., Rajani, R.R., Veeraswamy, R., Salam, A., Dodson, T.F., and Arya, S. (2016). Improved trends in patient survival and decreased major complications after emergency ruptured abdominal aortic aneurysm repair. Journal of vascular surgery 63, 39-47.

Chen, J.C., Hildebrand, H.D., Salvian, A.J., Taylor, D.C., Strandberg, S., Myckatyn, T.M., and Hsiang, Y.N. (1996). Predictors of death in nonruptured and ruptured abdominal aortic aneurysms. Journal of vascular surgery 24, 614-620; discussion 621-613.

De Rango, P., Simonte, G., Manzone, A., Cieri, E., Parlani, G., Farchioni, L., Lenti, M., and Verzini, F. (2016). Arbitrary Palliation of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms in the Elderly is no Longer Warranted. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery 51, 802-809.

Gupta, P.K., Ramanan, B., Engelbert, T.L., Tefera, G., Hoch, J.R., and Kent, K.C. (2014). A comparison of open surgery versus endovascular repair of unstable ruptured abdominal aortic aneurysms. Journal of vascular surgery 60, 1439-1445.

Hardman, D.T., Fisher, C.M., Patel, M.I., Neale, M., Chambers, J., Lane, R., and Appleberg, M. (1996). Ruptured abdominal aortic aneurysms: who should be offered surgery? Journal of vascular surgery 23, 123-129.
Hinchliffe, R.J., Bruijstens, L., MacSweeney, S.T., and Braithwaite, B.D. (2006). A randomised trial of endovascular and open surgery for ruptured abdominal aortic aneurysm - results of a pilot study and lessons learned for future studies. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery 32, 506-513; discussion 514-505.

Hoshina, K., Ishimaru, S., Sasabuchi, Y., Yasunaga, H., Komori, K., and Japan Committee for Stentgraft Management (2019). Outcomes of Endovascular Repair for Abdominal Aortic Aneurysms: A Nationwide Survey in Japan. Annals of surgery 269, 564-573.

Investigators IMPROVE trial., Powell, J.T., Hinchliffe, R.J., Thompson, M.M., Sweeting, M.J., Ashleigh, R., Bell, R., Gomes, M., Greenhalgh, R.M., Grieve, R.J., et al. (2014). Observations from the IMPROVE trial concerning the clinical care of patients with ruptured abdominal aortic aneurysm. The British journal of surgery 101, 216-224; discussion 224.

Investigators IMPROVE trial., Bruce Braithwaite, Nicholas J. Cheshire, Roger M. Greenhalgh, Richard Grieve, Tajek B. Hassan, Robert Hinchliffe, Simon Howell, Fionna Moore, et. al. (2015). Endovascular strategy or open repair for ruptured abdominal aortic aneurysm: one-year outcomes from the IMPROVE randomized trial. European heart journal 36, 2061-2069.

Johansson, P.I., Stensballe, J., Rosenberg, I., Hilslov, T.L., Jorgensen, L., and Secher, N.H. (2007). Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. Transfusion 47, 593-598.

Karkos, C.D., Menexes, G.C., Patelis, N., Kalogirou, T.E., Giagtzidis, I.T., and Harkin, D.W. (2014). A systematic review and meta-analysis of abdominal compartment syndrome after endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. Journal of vascular surgery 59, 829-842.

Lederle, F.A., Freischlag, J.A., Kyriakides, T.C., Padberg, F.T., Jr., Matsumura, J.S., Kohler, T.R., Lin, P.H., Jean-Claude, J.M., Cikrit, D.F., Swanson, K.M., et al. (2009). Outcomes following endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm: a randomized trial. Jama 302, 1535-1542.

Mastracci, T.M., Garrido-Olivares, L., Cina, C.S., and Clase, C.M. (2008). Endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis. Journal of vascular surgery 47, 214-221.

Mehta, M., Byrne, J., Darling, R.C., 3rd, Paty, P.S., Roddy, S.P., Kreienberg, P.B., Taggert, J.B., and Feustel, P. (2013). Endovascular repair of ruptured infrarenal abdominal aortic aneurysm is associated with lower 30-day mortality and better 5-year survival rates than open surgical repair. Journal of vascular surgery 57, 368-375.

Murakami, Y., Toya, N., Fukushima, S., Ito, E., Akiba, T., and Ohki, T. (2018). Endovascular Aneurysm Repair-First Strategy for Ruptured Aneurysm Focuses on Fitzgerald Classification and Vein Thrombosis. Annals of vascular surgery 52, 36-40.

Neilson, M., Healey, C., Clark, D., and Nolan, B. (2018). External Validation of a Rapid Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm Score. Annals of vascular surgery 46, 162-167.

Ozen, A., Unal, E.U., Kubat, E., Turkcan, B.S., Caliskan, A., Aytekin, B., Aksoyek, A., Birincioglu, C.L., and Pac, M. (2015). Glasgow aneurysm scores in patients undergoing open surgical procedure for aortic aneurysm. Vascular 23, 277-280.

Parodi, J.C., Palmaz, J.C., and Barone, H.D. (1991). Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. Annals of vascular surgery 5, 491-499.

Reimerink, J.J., Hoornweg, L.L., Vahl, A.C., Wisselink, W., van den Broek, T.A., Legemate, D.A., Reekers, J.A., Balm, R., and Amsterdam Acute Aneurysm Trial, C. (2013). Endovascular repair versus open repair of ruptured abdominal aortic aneurysms: a multicenter randomized controlled trial. Annals of surgery 258, 248-256.

Reite, A., Soreide, K., and Vetrhus, M. (2017). Comparing the accuracy of four prognostic scoring systems in patients operated on for ruptured abdominal aortic aneurysms. Journal of vascular surgery 65, 609-615.

Tambyraja, A., Murie, J., and Chalmers, R. (2007). Predictors of outcome after abdominal aortic aneurysm rupture: Edinburgh Ruptured Aneurysm Score. World journal of surgery 31, 2243-2247.

Visser, J.J., Williams, M., Kievit, J., Bosch, J.L., and Group, A.S. (2009). Prediction of 30-day mortality after endovascular repair or open surgery in patients with ruptured abdominal aortic aneurysms. Journal of vascular surgery 49, 1093-1099.

White, G.H., Yu, W., May, J., Chaufour, X., and Stephen, M.S. (1997). Endoleak as a complication of endoluminal grafting of abdominal aortic aneurysms: classification, incidence, diagnosis, and management. J Endovasc Surg 4, 152-168.

Yusuf, S.W., Whitaker, S.C., Chuter, T.A., Wenham, P.W., and Hopkinson, B.R. (1994). Emergency endovascular repair of leaking aortic aneurysm. Lancet 344, 1645.

2020 年改訂版　大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン：https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/07/JCS2020_Ogino.pdf （2020/9/1 参照）