

大動脈弁逆流を伴う高安動脈炎の臨床経過追跡

Follow-up Study of Takayasu Arteritis With Aortic Regurgitation

森井 繁

Shigeru MORII

Abstract

The clinical courses of patients with Takayasu arteritis vary especially when aortic regurgitation is involved. The clinical features and outcomes of Takayasu arteritis were studied in 78 patients to clarify the influence of aortic regurgitation on the natural history, especially the earlier stages of aortic regurgitation after onset of Takayasu arteritis.

During the average 12.7-year follow-up period, 7% (3/43) of patients without aortic regurgitation died, but 17% (6/35) of patients with aortic regurgitation died. Mortality was low (6% ; 1/16) in patients with mild (grade II or less) regurgitation, but high (26% ; 5/19) in patients with severe (greater than grade III) regurgitation.

Predictors indicating patients likely to die of severe aortic regurgitation were age at onset (mean age of 30.0 years), C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate, and presence or absence of involvement of major branches of the aortic arch. Mortality was 33% (2/6) in patients without involvement of the major branches, which was significantly higher than that of patients with such involvement (17% ; 2/12). From the initial consultation, most patients with mild regurgitation remained stable, but younger patients with severe regurgitation due to acute pathological processes of the ascending aorta from the early stage and elevated erythrocyte sedimentation rate showed deterioration in their clinical courses. Younger patients with elevated erythrocyte sedimentation rate, intact major branches of the aortic arch, no signs of classical pulseless disease, and severe aortic regurgitation due to Takayasu arteritis have a poor prognosis.

Key Words

aortic regurgitation, prognosis, follow-up studies, Takayasu arteritis

はじめに

大動脈弁逆流 (aortic regurgitation : AR) は高安動脈炎の予後を規定する重要な合併症である。高安動脈炎は元来弾性線維型動脈を侵す疾患である。ARの発生は、炎症の大動脈起始部への波及と加齢による経年的変化により弁輪拡大が起こり、二次的に発生すると考えられている¹⁾。しかし、若年・短期経過で重症のARを発生する例も報告されている²⁾。今回、ARを認めた高安動脈炎症例の臨床的特徴を検討し、高安動脈炎におけるAR発生機序について、とくに高安動脈炎発症早期よりARを発生した症例の臨床像に注目し検討した。

対象と方法

対象は1978-1994年の17年間に三重大学医学部附

属病院および三重県下の関連病院で、臨床所見、血管造影の形態および分布によって高安動脈炎と診断された78例で、男17例(21.8%)、女61例(78.2%)、平均年齢51.5±15.9歳である。なお、高齢発症で動脈硬化との鑑別困難な例は除外した。動脈炎に基づく兆候が出現してからの観察期間は発症時よりとし、平均12.7年であった。血管造影でARを認めた35例[AR群; Sellers分類における軽症(I-II度)16例、重症(III-IV度)19例]と、ARを認めなかった43例[AR(-)群]の2群に分け、さらにAR群は大動脈弓分枝病変を認めた23例と認めなかった10例の2群に分けて検討した。なお、AR群35例中2例については、大動脈弓分枝病変に関して十分評価できる血管造影が得られていないため除外した。

有意差検定は、同一群間での比較には χ^2 検定を、群

三重大学医学部 第一内科：〒514 三重県津市江戸橋2-174

The First Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine, Mie

Address for reprints : MORII S, The First Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine, Edobashi 2-174, Tsu, Mie 514

Manuscript received May 15, 1995; revised August 16, 1995; accepted August 21, 1995

間比較には非対称性 Student's *t* 検定を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

1. 発症年齢

両群の平均発症年齢は AR 群 40.6 歳、AR (-) 群 37.3 歳で有意差はみられなかった (Table 1)。AR 群を大動脈弓分枝病変を認める群 23 例と認めない群 10 例の 2 群に分けての検討では、平均発症年齢は分枝病変を認める群 44.7 歳、認めない群 31.2 歳で、分枝病変を認めない群で若年発症傾向がみられた (Table 2)。重症 AR 群で大動脈弓分枝病変を認めない 6 例の平均発症年齢は 30.0 歳で、重症 AR 群で分枝病変を認める 12 例の 42.3 歳に比し若年発症 ($p < 0.05$) で、軽症 AR 群 16 例の 42.8 歳に比しても若年発症であった (Table 3)。

2. 高 血 圧

高血圧 (降圧剤内服中あるいは収縮期血圧 150 mmHg 以上または拡張期血圧 90 mmHg 以上) は AR 群 63%、AR (-) 群 64% に認めた (Table 1)。AR 群中、大動脈弓分枝病変を認める群 70%、認めない群 40% に高血圧を認め、前者で高率であったが、統計学的には有意差はみられず (Table 2)、重症 AR 群で大動脈弓分枝病変を認めない 6 例の高血圧合併率は、統計学的に有意差はみられなかったが 33% と低率であった (Table 3)。

3. 炎症所見

診断時赤沈 1 時間値 (平均) は AR 群 51.6 mm/hr、AR (-) 群 38.9 mm/hr で有意差はみられなかったが、AR 群のほうが高値であった。診断時 CRP 陽性例は AR 群 61%、AR (-) 群 42% で有意差はみられなかったが、AR 群で高率であった (Table 1)。診断時赤沈 1 時間値 (平均) は AR 群中、大動脈弓分枝病変を認める群 42.3 mm/hr、認めない群 72.7 mm/hr で統計学的には有意差はみられなかったが、後者で高値であった。診断時 CRP 陽性例は AR 群中、分枝病変を認める群 50%、認めない群 80% で、後者で高率であったが、統計学的には有意差はみられなかった (Table 2)。重症 AR 群で大動脈弓分枝病変を認めない 6 例では、診断時赤沈 1 時間値 (平均) は有意差はみられなかったが、75.7 mm/hr と著明に亢進し、診断時 CRP は全例陽性で軽症 AR

Table 1 Comparison of clinical findings between patients with and without aortic regurgitation (AR)

	AR (+) (n=35)	AR (-) (n=43)	p value
Age at onset (yrs)	40.6	37.3	NS
Female gender (%)	80	77	NS
Hypertension (%)	63	64	NS
Pulselessness (%)	58	91	<0.001
ESR at diagnosis (mm/hr)	51.6	38.9	NS
CRP (+) at diagnosis (%)	61	42	NS

ESR=erythrocyte sedimentation rate; CRP=C-reactive protein; NS=not significant.

Table 2 Comparison of clinical findings between patients with AR with and without involvement of the major branches of the aortic arch (IMBAA)

	IMBAA (+) (n=23)	IMBAA (-) (n=10)	p value
Age at onset (yrs)	44.7	31.2	<0.05
Female gender (%)	83	70	NS
Hypertension (%)	70	40	NS
ESR at diagnosis (mm/hr)	42.3	72.7	NS
CRP (+) at diagnosis (%)	50	80	NS

Two of 35 patients with AR were not evaluated. Abbreviations as in Table 1.

群 31% に比し有意に高率であった (Table 3)。

4. 血管造影所見

AR 群、AR (-) 群を、おのおの大動脈弓あるいはその主要分枝あるいは上行大動脈に病変を有する型と、それらの領域に病変を有しない胸腹部大動脈型に分類した (Table 4)。両群とも前者が 9 割以上を占め、そのうち血管造影検査で大動脈弓分枝病変が認められた例は、AR 群 70%、AR (-) 群 88% で、AR (-) 群で有意に高率であった。腎、肺、冠動脈病変の有無については両群で有意差はみられなかった。血管造影所見と関連して、上肢血圧の左右差 (20 mmHg 以上) または脈拍の微弱・触知不能を認めた例は AR 群では 58% であったが、AR (-) 群では 91% で、AR (-) 群で有意に高率であった (Table 1)。

5. 予後

AR 群における予後予知因子に関する検討では、重症 AR 群で死亡率 26% (5/19 例) で、軽症 AR 群の 6% (1/16 例) と AR (-) 群の 7% (3/43 例) に比し明らかに

Table 3 Comparison of clinical findings between patients with severe AR with and without IMBAA and patients with mild AR

	Severe AR		Mild AR (n=16)	p value
	IMBAA (-) (n=6)	IMBAA (+) (n=12)		
Age at onset (yrs)	30.0* ¹	42.3* ¹	42.8	
Female gender (%)	50	75	94	NS
Hypertension (%)	33	75	63	NS
ESR at diagnosis (mm/hr)	75.7	41.9	49.3	NS
CRP (+) at diagnosis (%)	100* ²	78	31* ²	

*¹Mean age at onset of severe AR without IMBAA was significantly lower than that of severe AR with IMBAA ($p < 0.05$).

*²Percentage of CRP (+) at diagnosis in patients with severe AR without IMBAA was significantly higher than in patients with mild AR ($p < 0.05$).

No other significant differences in mean age at onset or percentage of CRP (+) at diagnosis were found.

Abbreviations as in Tables 1, 2.

Table 4 Comparison of angiographic findings between patients with and without AR

Aortic lesion (%)	AR (+) (n=35)	AR (-) (n=43)	p value
Involvement of the aortic arch or the ascending aorta	94	90	
With involvement of the major branches of the aortic arch	70	88	<0.05
Without involvement of the major branches of the aortic arch	24	2	
Involvement of the thoraco-abdominal aorta	6	10	
Involvement of the renal arteries	36	41	NS
Involvement of the pulmonary arteries	61	47	NS
Involvement of the coronary arteries	21	10	NS

Abbreviation as in Table 1.

高かった (Fig. 1). 重症 AR 群のうち診断時、大動脈弓分枝病変も合併していた症例は 12 例で死亡は 2 例であった。一方、合併していない症例は 6 例で 2 例が心不全で死亡し、死亡率 33% (2/6 例) で予後不良であった (Fig. 2)。また、この 6 例の群では男性が 3 例で半数を占めた (Table 3)。なお、死亡 9 例の死因は、AR による心不全死 5 例、高血圧心による心不全死 2 例、大動脈瘤破裂による死亡 1 例、脳塞栓症によると思われる突然死 1 例であった。

考 察

AR の原因として、全体としては減少しているもののリウマチ熱が最も多く、老年者では大動脈弁自体の変性、変形に起因するものが多いが、若年から壮年期においては高安動脈炎は AR の重要な一因である³⁻⁵⁾。高

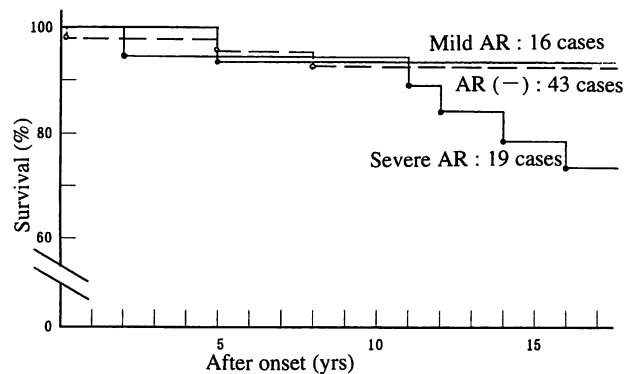


Fig. 1 Cumulative survival rate in patients without AR, and with mild or severe AR

The dashed line indicates the cumulative survival rate of patients without AR.

Abbreviation as in Table 1.

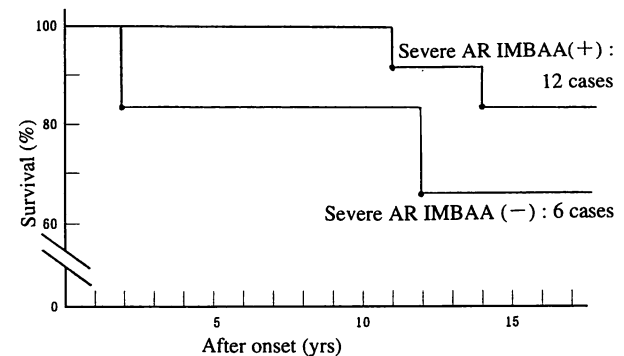


Fig. 2 Cumulative survival rate of patients with severe AR with and without IMBAA

Abbreviations as in Tables 1, 2.

安動脈炎の AR の発生機序として、1) 上行大動脈中膜の弾性線維の破壊により、大動脈ならびに大動脈弁輪部に拡張性病変が生じることに伴う交連部離開による閉鎖不全、2) 弁尖の炎症による弁の器質的変化、すな

わち肥厚、短縮、癥痕化、疣贅形成などによる閉鎖不全、3) 大動脈弁交連部近くに動脈瘤を生じ、これが交連部を貫くように破裂することによる閉鎖不全が報告されている⁶⁾が、この中でも大動脈弁輪部の拡張が主な原因である。高安動脈炎におけるARの予後は悪いといわれているが、ARの中でどのような因子が予後を規定するかは論じられていなかったが、今回われわれはARと予後との関連について詳細に検討した。

1. 発症年齢

AR群の平均発症年齢は大動脈弓分枝病変を認める群44.7歳、認めない群31.2歳で、分枝病変を認めない群で若年発症傾向がみられ、重症AR群で大動脈弓分枝病変を認めない6例の平均発症年齢は30.0歳と若年発症であった。高安動脈炎における発症年齢と予後との関係は明らかでなく、高齢の高安動脈炎患者においてARの合併頻度が比較的高いと報告⁷⁾されているが、これは後にも述べるが、加齢に伴う二次的要因も関与していると思われる。若年者でARを合併する場合にはその発症には遺伝的因子が関与するが、またそれらの例では赤沈やCRPの高値例が多いことから病変の活性度の高さが関係したと思われる。小児の高安動脈炎例では大動脈弓分岐病変の合併は少ないとされる⁷⁾が、これらの要因については不明である。

2. 高血圧

高血圧合併率については40-70%の報告⁸⁻¹⁰⁾が多いが、両群とも2/3の症例に高血圧の合併がみられ、ARの有無による差はみられなかった。高安動脈炎の二次性高血圧の原因として大動脈狭窄性、腎血管性、大動脈壁硬性、大動脈弁逆流性、それらの混合型などがある¹¹⁻¹³⁾。前2者が強調されているが、今回の血管造影所見の比較検討では、胸腹部大動脈に病変を有するのはAR群78%、AR(-)群76%、腎動脈病変を有するのはAR群36%、AR(-)群41%と差がみられなかったことも、高血圧合併頻度に差がみられなかったことと関連している可能性もある。ARと高血圧は相互的に原因となりうる¹⁴⁾が、今回の調査では有意にAR群の高血圧合併率が高いということはなかった。AR群中、大動脈弓分枝病変を認める群の高血圧合併率は70%、認めない群では40%で統計学的には有意差はみられなかったが、前者で高率であった。

発症年齢と高血圧の関係では、29歳以下の群では、高血圧を有する例12例(44%)、有さない例15例(56%)、30歳以上の群では、高血圧を有する例37例(74%)、有さない例13例(26%)で、29歳以下の発症群では高血圧合併率が低く統計学的にも有意差がみられた($p < 0.02$)。発症年齢を40歳で分けると、39歳以下の群では、高血圧を有する例18例(49%)、有さない例19例(51%)、40歳以上の群では、高血圧を有する例31例(78%)、有さない例9例(22%)で、39歳以下の発症群では高血圧合併率が低く統計学的にも有意差がみられた($p < 0.01$)。

以上のことより高血圧の合併は高安動脈炎に続発する因子よりもむしろ年齢的因子が大きな影響を及ぼし、ARを有し大動脈弓分枝病変を認めない群で高血圧合併率が低く、重症AR群で分枝病変を認めない6例の群で高血圧合併率は33%と低率であるのは、発症年齢が低いことが影響しているものと思われる。

高血圧の合併したARは両者が左室負荷を増大させ心不全を起しやすと考えられている¹⁵⁾が、今回の調査ではAR群35例中11例(31%)に心不全を認め、高血圧を合併する例では22例中9例(41%)、高血圧を合併しない例では13例中2例(15%)と、高血圧合併例で心不全合併率は高かった。高血圧合併のない心不全例はいずれも大動脈弓分枝病変を有さず、急性に重症ARを発生した若年例(それぞれ15歳、19歳で発症)であった。

3. 炎症所見

伊藤らが25歳以下の若年群では47歳以上の高年群に比し、血沈値、CRP陽性率とも有意に高値であったと報告¹⁾しているように、高安動脈炎の炎症所見は若年者で強く¹⁵⁾、加齢とともに消退すると考えられている¹²⁾。今回の調査で大動脈弓分枝病変を有さないAR群、とくに重症ARを有する群で血沈値、CRP陽性率とも高値であったことは、大動脈弓分枝病変を有さず若年で大動脈起始部に強度の炎症をきたし重症ARを合併する特異な群の存在を示唆させた。

4. 血管造影所見

血管造影において大動脈弓あるいは上行大動脈に病変を有する例は、胸腹部大動脈にも病変を有する混合型も含め両群とも9割以上を占め、胸腹部大動脈型は

両群とも1割程度と低頻度でわが国における他の報告例¹⁰⁾と一致する。

血管造影で大動脈弓分枝病変が認められた例は、AR群70%、AR(-)群88%で、後者で有意に高率であった。このように血管造影において大動脈弓分枝病変の有無とARの有無を検討した報告例は、われわれの検索した範囲内ではほかにはないが、ARを伴う高安動脈炎症例で大動脈弓分枝病変合併率の低い傾向がみられたということは、急速な経過で大動脈起始部に動脈炎が進行し、大動脈弓分枝病変合併に至らず炎症が治療により終息したか、あるいは一時的にまたは遺伝的に、大動脈起始部を選択的に侵す高安動脈炎の一群の存在があることが考えられた。

腎動脈病変、肺動脈病変、冠状動脈病変の有無については両群間で有意差はみられず、今回の調査での全体の合併率はおおの39%、53%、17%で、窪倉らの報告⁸⁾でも42%、68%、25%であり、大差はみられなかった。

5. 予 後

高安動脈炎は重症の高血圧やARを起こさなければ予後は比較的良好で、5年以上の観察期間中の死亡率は14-25%と報告^{9,10,12)}されている。Morookaら¹⁵⁾は、47歳以上の高年群では本症患者でのAR合併率は55%であり、25歳以下の若年群での合併率8%に比し有意に高かったことから、大動脈弁輪部に病変が及んでいる場合、加齢に伴う変化がこれを助長し、高年でARが現れると推定している。今回のわれわれの調査でも経

過観察中、4例に新たにARが出現し、加齢による経年的変化も関与すると思われる。今回78例の平均観察期間(12.7年)での死亡率は11.5%(9/78)で、重症AR群での死亡率は26%と高率であり、軽症AR群16例では1例が死亡したのみで、原因は横隔膜直上の大動脈瘤の破裂で、軽症ARは予後には影響しないように思われた。また加齢により加わるARは比較的軽度なことが多く、直接予後に影響を与える因子ではなかった。重症AR群で大動脈弓分枝病変を認めない例は死亡率33%(2/6)と高率で、大動脈弓分枝病変を有さず若年で大動脈起始部に強度の炎症をきたし重症ARを合併する予後不良な群の存在を示唆させた。

結 論

1. ARを伴う高安動脈炎症例では大動脈弓分枝病変合併率が低い傾向がみられた。
2. ARを有し大動脈弓分枝病変を認めない例は、高安動脈炎の若年発症傾向がみられた。
3. 重症ARで大動脈弓分枝病変を認めない例の予後は不良であった。

これらの所見より、古典的脈なし病にみられる大動脈弓分枝病変を有さず、若年で発症し、病初期より上行大動脈病変に基づくARを発生する、予後不良な高安動脈炎の一群の存在が示唆された。

稿を終えるにあたり、ご指導をいただきました三重大学医学部第一内科 中野 超教授、井阪直樹講師、岡本紳也先生、ご協力をいただきました三重県各病院の職員の方々に深謝します。

要 約

大動脈弁逆流 (AR) を合併した高安動脈炎の臨床的特徴を検討し、高安動脈炎におけるARと予後との関連について、とくに発症早期にARを合併した症例の臨床像に注目し検討した。対象は臨床所見、血管造影検査によって高安動脈炎と診断された78例で、血管造影でARを認めた35例 [AR群: 軽症 (I-II度) 16例, 重症 (III-IV度) 19例] とARのない43例 [AR(-)群] の2群に分け、さらにAR群を大動脈弓分枝病変を合併する群23例と合併しない群10例の2群に分け検討した。

死亡率はAR群では17% (6/35)、AR(-)群では7% (3/43)で、両群で明らかな差を認めず。AR群における予後予知因子に関する検討では、重症AR群で死亡率26% (5/19)と高率であったが、軽症AR群では6% (1/16)で、これはAR(-)群の死亡率とほぼ同等であった。重症AR群のうち、診断時大動脈弓分枝病変も合併していた症例は12例、そのうち死亡は2例であったが、一方、分枝病変を合併していない症例の6例では2例が心不全で死亡し、死亡率33%と予

後不良であった。他群に比し、これらの重症 AR で大動脈弓分枝病変を合併していない群では高度な赤沈亢進が認められ、CRP も高値であった。重症 AR 群は他群に比し、平均発症年齢には明らかな差を有しなかったが、重症 AR で大動脈弓分枝病変を合併していない群では明らかな若年発症 (30.0 歳) がみられた。

これらの所見より、古典的脈なし病でみられるような大動脈弓分枝病変を有さず、若年で発症し、病初期より上行大動脈病変に基づく AR を発生する、予後不良な高安動脈炎の一群の存在が示唆された。

J Cardiol 1995; 26: 293-298

文 献

- 1) 伊藤 巖, 諸岡成徳, 斉藤嘉美, 野中泰延, 行徳祐一: 大動脈炎症候群の加齢による変化: 高年および若年症例の臨床像の比較. 厚生省特定疾患研究班. 1983 年度研究報告: 系統的血管病変に関する調査研究. 1984; pp 140-142
- 2) Akikusa B, Kondo Y, Muraki N: Aortic insufficiency caused by Takayasu's arteritis without usual clinical features. *Arch Pathol Lab Med* 1981; **105**: 650-651
- 3) Shigenobu M, Sano S: The clinical and pathological features of isolated aortic regurgitation in relation to its etiology. *Surg Today* 1994; **24**: 393-398
- 4) Michel PL, Acar J, Chomette G, Iung B: Degenerative aortic regurgitation. *Eur Heart J* 1991; **12**: 875-882
- 5) Seto H, Matsui S, Murakami E, Enyama H, Tsugawa R, Oomori M, Mishima K: Echocardiographic assessment of the etiology of aortic regurgitation in the elderly. *Jpn J Geriatr* 1991; **28**: 331-337 (in Japanese)
- 6) 森上和樹, 酒井克治, 臼井典彦, 村口和彦, 塚本泰彦, 木村英二, 岩本広二, 西沢慶二郎, 板金 広, 竹内一秀: 大動脈炎症候群の活動期に大動脈弁置換術を行った 1 例. *胸部外科* 1988; **41**: 162-166
- 7) Hong CY, Yun YS, Choi JY, Sul JH, Lee KS, Cha SH, Hong YM, Lee HJ, Hong YJ, Sohn KC: Takayasu arteritis in Korean children: Clinical report of seventy cases. *Heart Vessels* 1992; **7** (Suppl): 91-96
- 8) Kubokura T: Aortitis syndrome (Takayasu's arteritis): Clinical report of sixty cases with angiographical studies. *J Jpn Soc Intern Med* 1979; **68**: 605-619 (in Japanese)
- 9) Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J, Mispireta J, Horwitz S, Espino-Vela J: Takayasu's arteritis: Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 1977; **93**: 94-103
- 10) Nakayama K, Goto T, Araki T, Miura T, Saitoh H, Yokoyama K: Clinical study of aortitis syndrome in Yamagata Prefectural Central Hospital. *Yamagataken Byouishi* 1990; **24**: 129-137 (in Japanese)
- 11) Ishikawa K: Hypertension secondary to aortoarteritis. *Nihon Rinsho* 1992; **50** (Suppl): 712-714 (in Japanese)
- 12) Ishikawa K: Natural history and classification of occlusive thromboaropathy (Takayasu's disease). *Circulation* 1978; **57**: 27-35
- 13) Matsumura K, Hirano T, Takeda K, Matsuda A, Nakagawa T, Yamaguchi N, Yuasa H, Kusakawa M, Nakano T: Incidence of aneurysms in Takayasu's arteritis. *Angiology* 1991; **42**: 308-315
- 14) Konishi T, Kumada T, Kawai C: Hypertension by cardiac and aortic diseases. *Nihon Rinsho* 1992; **50** (Suppl): 707-711 (in Japanese)
- 15) Morooka S, Saito Y, Nonaka Y, Gyotoku Y, Sugimoto T: Clinical features and course of aortitis syndrome in Japanese women older than 40 years. *Am J Cardiol* 1984; **53**: 859-861
- 16) Kimura A, Nezu S, Sawayama T, Hasegawa K, Tadaoka S, Inoue S, Tanaka J, Yada T, Tamura K: The right pulmonary artery obstruction and pulmonary hypertension secondary to aortitis syndrome. *Kokyu to Junkan* 1990; **38**: 931-935 (in Japanese)