

マルファン症候群の大動脈病変 — 最近の知見と外科治療 —

中村 都英

[平成25年12月13日入稿, 平成25年12月24日受理]

はじめに

マルファン症候群 (MFS) は fibrillin-1 (FBN1) 遺伝子の突然変異に起因する結合組織疾患で, 骨格筋, 眼球, 心血管系等の異常をきたすが, 症例によっては tissue growth factor β receptor (TGF β R) 1 または 2 の突然変異とも関連している¹⁻⁵⁾。マルファン症候群の表現形式は軽度から重症までさまざまであるが, MFS の早期死亡の主要な原因は心血管系に関係したものであり⁶⁻⁷⁾, 正確に MFS を診断し⁸⁻¹⁰⁾, 外科手術の介入を含めて適切に対応しなければならぬ¹¹⁻¹⁴⁾。適切な治療により MFS の患者の平均余命は一般人の平均余命に近いものになる。

MFS に発生する大動脈瘤は大動脈基部拡大が特徴的であるが, 不幸にして大動脈解離を発症すると致命的になる場合もある。また, 突然死を免れた解離症例ではすべての大動脈の置換が必要になることが多々あり, 最適な手術時期に置換範囲を含めた適切な手術術式を行うことが重要である¹⁵⁻¹⁸⁾。

一方, 分子生物学的な手法により MFS の大動脈瘤発生のメカニズムが解明されつつある¹²⁾。将来的に MFS 患者の一部は, 大動脈拡張が内科的治療により抑制されるのではないかと期待される。

病 因

MFS は常染色体優性遺伝の結合組織疾患であり,

宮崎大学医学部外科学講座循環呼吸・総合外科学分野

心臓血管, 眼, 骨格, 脊髄硬膜, 軟口蓋等の多器官に徴候を呈する。1991年に, 15番染色体上の FBN1 遺伝子の変異が MFS の原因として同定され¹⁾, 明らかな MFS 患者の少なくとも 78~91% は各種の遺伝子検査方法により FBN1 の変異が認められたとの報告もある²⁾。しかしながら, 約 25% の患者は家族歴がなく, 新規の突然変異により発症する³⁾。また, 550 種以上の FBN1 遺伝子変異が報告され²⁾, 現在のところ遺伝子型と表現型の相関が明かでないため, 遺伝子変異と疾患の重症度予測や発病予測は困難である。

FBN1 は細胞から細胞外基質に分泌され, 重合してマイクロフィブリルを形成してエラスチンを取り巻くように存在し, エラスチン沈着の足場となる。エラスチンは弾性線維を形成し, 組織に復元性や剛性を与えている。またマイクロフィブリルは細胞外基質において潜在型 TGF β 結合蛋白質と結合し, これを安定化する。TGF β は細胞間情報伝達分子として機能する微量生理活性蛋白質 (サイトカイン) の一種で, 潜在型 TGF β 結合蛋白質と結合した状態で細胞から細胞外に分泌されて細胞外基質と結合する。すなわち FBN1 遺伝子の変異による FBN1 の異常はマイクロフィブリルの構造異常をきたし, 活性化された TGF β を過剰に細胞外基質から分泌する結果となる⁴⁾ (図 1)。

従来は FBN1 の異常によるマイクロフィブリルの構造異常が, MFS における病態発生の役割を果たしていると考えられていたが, 現在では TGF β 系のシグナルの活性化が MFS の病態形成に関わると

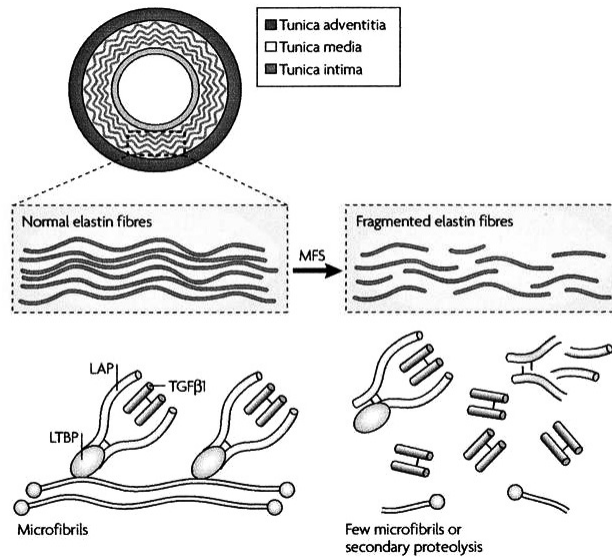


図1. FBN1遺伝子の変異によるFBN1の異常は活性化TGFβを細胞外基質から分泌する。

TGFβ1: tissue growth factor β1, LAP: latency associated peptide, LTBP: latent TGFβ binding protein (潜在型TGFβ結合蛋白質), MFS: マルファン症候群.
Dijke PT& Arthur HM. Nature Reviews Molecular cell biology 8: 857-69, 2007より引用.

する説が有力視され⁵⁾, これらの異常から嚢胞状中膜壊死, 弾性線維の形成異常や配列異常が生じることが大動脈病変の原因と考えられている。近年, TGFβRの遺伝子変異によるMFSの報告も認められる⁶⁾。

診 断

1996年にGhent基準が発表され⁸⁾, 日常診療に用いられていたが, 2010年に改定基準が提唱された⁹⁾。MFSの診断には生命を最も危険にさらす大動脈瘤及び大動脈解離と強く関連付けられなければならない。現実の危険がない患者にMFSと診断した場合には有害な事象, すなわちMFSの診断によって職業や保険加入の制限, 通院, 精神状態への影響, 結婚や妊娠への不安, 強制的な運動制限等が出現してくる。これらのことから特に子供の診断は慎重に行う必要がある。

従来は家族歴遺伝歴がなければ2器官で大基準を満たし, もう一つの器官の罹患があること, 家族歴があれば1器官の大基準ともう一つの器官がある場合にMFSと診断され, 評価すべき器官は心臓血管, 眼, 骨格, 脊髄硬膜, 肺, 皮膚であった⁸⁾。

改定基準では大動脈基部拡大/解離と水晶体偏位の二つに大きな比重が置かれ, この二つがあればMFSと診断することになった⁹⁾。それ以外の器官についてはsystemic scoreとして点数化されて用いられる(表1)。さらに遺伝子検査については費用がかかることから必須ではないが, 検査が施行された場合には適切に利用されることになり, FBN1遺伝子変異があれば大動脈病変のみでMFSと診断される。大動脈病変があり水晶体偏位もなくFBN1遺伝子変異も不明な場合はその他の器官のsystemic scoreが7点以上であることで診断される。もし水晶体偏位があつて大動脈病変がなければ, MFSの診断にはFBN1遺伝子変異の確定が必要である。家族歴があれば水晶体偏位もしくはsystemic score 7点以上もしくは大動脈基部拡大によりMFSの診断となる。大動脈基部(バルサルバ洞)の正常値は年齢と体表面積で異なり, 基部拡大の有無の判断は具体的数値では困難である。よって年齢および体表面積に基づく正常値¹⁰⁾と比較して, zスコア(患者の値-正常平均値)÷正常標準偏差, が2以上(20歳以下は3以上)を拡大ありとする。確定診断が得られずとも疑わしい場合には定期的な大動脈拡大の

表1. 改定Ghent診断基準（2010年）における身体兆候の点数.

身体兆候（最大20点，7点以上で身体兆候ありと判定）	
・ 手首サイン陽性かつ親指サイン陽性 （手首サイン陽性または親指サイン陽性のいずれかのみ）	3点 1点
・ 鳩胸 （漏斗胸または胸郭非対称のみ）	2点 1点
・ 後足部の変形 （扁平足のみ）	2点 1点
・ 肺気胸	2点
・ 脊髄硬膜拡張	1点
・ 股白底突出	2点
・ 重度の側彎がない状態での，上節/下節比の低下+指極/身長比の上昇	1点
・ 側彎または胸腰椎後彎	1点
・ 肘関節の伸展制限	1点
・ 特徴的顔貌（5つのうち3つ以上）： 長頭，眼球陥凹，眼瞼裂斜下，頬骨低形成，下顎後退	1点
・ 皮膚線条	1点
・ 近視（-3Dを超える）	1点
・ 僧帽弁逸脱	1点

有無をチェックすることが重要である。

内科治療

MFSの予後を左右するのは心臓血管疾患，特に大動脈瘤と急性解離であるが⁷⁾，外科手術は一般的には瘤破裂のリスクが外科手術のリスクを超えるまでは行われぬ。大動脈瘤に対する内科的治療の原則は血圧と左室収縮能を減少させ，大動脈壁に加わる“壁ずり応力”を減ずることである。βブロッカーが上記の目的に最もよく合致する¹¹⁾。降圧剤のARB（アンギオテンシン1受容体阻害剤）はTGFを抑制する作用を持ち，一部の薬物でMFSにおける大動脈壁の細胞外基質破壊を抑制し，大動脈の拡張率を低下させた動物実験結果¹²⁾もあり，使用が検討される薬剤である。

外科治療

大動脈瘤の診断及び治療に関して日本循環器学会¹³⁾やAmerican Heart Association¹⁴⁾が中心となって作成された詳細なガイドラインが出版され，適宜更新されている。インターネット上でも閲覧可能であり，最新の情報が得られる。

MFS患者の大動脈瘤の手術適応

MFSに発生する大動脈瘤の多くは，バルサルバ

洞上行大動脈移行部（ST junction）以下の拡大であり，典型的な洋梨状のバルサルバ洞の拡大を呈する。時に上行大動脈も拡大するが，腕頭動脈起始部の上行大動脈径は正常であることが多い。大動脈基部が拡大しても緊急性はなく，2010年のAHAガイドラインでは外径40-50mmを手術適応とし，55mmが適応である一般症例とは区別している。すなわち，妊娠を希望するMFSの女性は40mmを超えれば予防的に大動脈基部置換が考慮されるが，その場合は可能なら大動脈弁温存手術が行われるべきである。また，年間5mm以上の拡大例，大動脈解離の家族歴を有する例，大動脈弁閉鎖不全合併例では50mm以下でも早期手術が勧められる。Jondeauら¹⁵⁾はMFSでは大動脈基部49mm以下では突然死や大動脈解離の危険性は低く，50mm以上が手術の適切なタイミングであることを732例のMFS症例の検討で示している。MFSの大動脈基部が50mmを超えれば手術を行うべきである。

一方，大動脈サイズと大動脈解離の関係を明らかにすることはかなり困難である。すなわち解離発症時の拡大した偽腔を含めたサイズは測定可能であるが，発症前の実際のサイズは不明である。近年の国際的なレジストリーでの結果は解離の約6割は大動脈径55mm未満で発症し，待機手術の手術適応55mmでは解離は防げないことを示している¹⁶⁾。さらにこの

報告のMFS症例は逆に6割が55mm以上で解離しており、MFSであるから早期に解離するという事実は無さそうである。解離の発生は大動脈径以外の因子の関与が大きいことが推測される。

弓部大動脈瘤については外径55mmが手術適応となる。MFSにおいて単独で弓部大動脈が瘤化することは少なく¹⁷⁾、結合織疾患を理由に手術適応を変更する旨の記載はない。MFSにおいて時に問題となるのは、大動脈基部置換が必要となった場合に積極的に弓部大動脈まで置換することが妥当か否かである。Kariら¹⁸⁾によるMFSに対する大動脈基部置換術後20年間の検討では、経年的に置換部以下の大動脈が拡大するもの大動脈再手術に至った例は初回対象疾患が瘤の場合には24%、解離例では48%と報告している。Schoenhoffら¹⁹⁾は解離で発症したMFSは約半数に弓部大動脈置換を含めた再手術を要したが、初回手術において大動脈基部置換術施行例と弓部大動脈置換を一次的に施行した例では生存率に差がないことを報告している。すなわち再手術の危険性はさほど高くなく、急性解離において大動脈基部から弓部置換まで置換の方が再手術は有意に減少するものの、患者の状態によっては大動脈基部置換術にとどめておいても問題はない²⁰⁾。但し、エントリーが弓部に存在すれば弓部大動脈を置換せざるを得ない。

胸部下行大動脈瘤は慢性解離を含めて55mmを超えれば手術適応、胸腹部大動脈瘤では手術リスクが高いので60mm以上が通常例の適応であるが、結合織疾患の胸腹部大動脈瘤では60mm以下でも手術を勧められている¹⁴⁾。年間5mm以上の拡大例や症候性では早期手術が勧められていることも他の部位の大動脈瘤と同様である¹⁴⁾。B型解離では長期予後が不良であることから早期手術を勧める論文もあるが²¹⁾、慢性大動脈解離例を含めMFSでは胸部下行大動脈以下の手術は外径55mm以上を適応とするのが妥当と思われる。ちなみに日本循環器学会ガイドラインにおける慢性大動脈解離に対する外科手術は、60mm以上がclass Iであり、class IIaはMFSに合併した最大径50mm以上例に対する外科手術と最大径55-60mm以上の非MFS例の外科手術である¹⁵⁾。また半年5mm以上の拡大を認めればclass Iで外科手術が勧められて

いるが¹⁵⁾、AHAとの拡大率の差で手術時期が大きく異なることは実際上ないと思われる。

まれにMFSも腹部大動脈瘤で発症する例があるが、手術適応は非結合織疾患と同様で55mm以上がclass I、50mm以上がclass IIaである²²⁾。日本循環器学会では女性では50mm以上をclass Iとしている¹⁵⁾。しかしながら体格が欧米に比較して小さい本邦の患者に、欧米の大動脈瘤のガイドラインをそのまま適応できるかどうかは疑問が残る。体格の小さい女性や腹部手術の既往があって破裂した場合の緊急手術に難渋すると予想される例では45-50mmでも手術を考慮してもよいと思われる。

手術術式

1. 大動脈基部置換術

大動脈基部拡大を有するMFSに対する術式は大動脈弁の形態や機能に大きく依存する。大動脈弁温存大動脈基部置換術の近接期及び中期成績は良好であり、温存された大動脈弁機能は良好に維持される²³⁾。MFSでは大動脈弁の組織構造異常が内在する可能性があり、MFS以外の患者のデータをそのまま利用することは理論的に完全に正しいとはいえない。人工弁付人工血管による大動脈基部置換術(Bentall型手術)が非常に安定した成績が得られるので、MFSにおける弁温存術式の劣性を報告する論文もある²⁴⁾。しかしながら、心臓再手術のリスクもかなり低くなってきたので、弁機能不全による再手術を考慮しても大動脈弁温存手術が従来のBentall型手術よりも患者に対する利益は大きいと考えられる。

急性A型解離の場合の置換範囲に関しては手術適応で述べたごとく、患者の状態により手術リスクと術後合併症の発生率を考慮して大動脈基部にとどめておくか弓部大動脈まで置換するかを判断する。弓部大動脈にエントリーが存在する場合には必然的に弓部大動脈合併置換も必要になる(図2)。

2. 弓部大動脈置換術

弓部大動脈置換はMFSにおいて急性解離の遺残解離が拡張することに対して施行されることが多く²⁰⁾、単独の弓部大動脈瘤が発生することはまれである⁷⁾。MFSの弓部置換術式として考慮すべきことは、大動脈壁を残さないように頸部三分枝の再建は

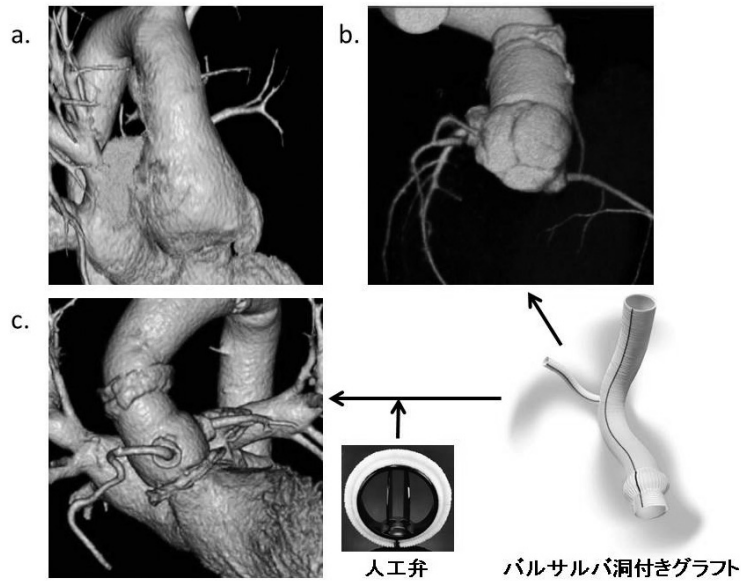


図2. 大動脈弁温存大動脈基部置換術と弁付きグラフトによる基部置換術.

- a. 38歳女性，大動脈弁輪拡張症，中等度大動脈弁閉鎖不全症を有するマルファン症候群患者のCT画像。
- b. 症例 a. の大動脈弁温存大動脈基部置換術（David手術）後のCT画像。
- c. 46歳男性，大動脈二尖弁に伴う高度大動脈弁閉鎖不全症と大動脈基部拡大に対する弁付きグラフトによる大動脈基部置換術（Bentall型手術）後のCT画像。

頸部3分枝を含む島状のパッチによる再建を避けて個別のグラフトによる再建を行うこと，将来の胸腹部置換を考慮して胸部下行大動脈内にグラフトを内挿しておくelephant trunk法を用いることである。本術式において最も重要な脳保護に関しては，単純超体温法，低体温併用の順行性脳灌流，低温の酸素化血液を上大静脈から逆行性に脳に灌流する逆行性脳灌流がある。近年の手術成績の結果から脳保護としては順行性脳灌流が行われることが多く²⁵⁻²⁷，低体温の間に下半身を循環停止として大動脈遮断を行わないopen techniqueにて末梢側吻合を行うことが多い²⁶。

3. 胸部下行大動脈置換術

B型解離で発症し，近位下行大動脈が瘤化したMFSにおいては胸部下行大動脈のみを置換することもある。この場合に，中枢側の吻合は将来の弓部置換が考慮される場合には中枢グラフトを内方に反転して2重として（reversed elephant trunk）吻合しておくことがよい。末梢側吻合は偽腔を閉鎖して

真腔に吻合することにより将来の瘤化を防ぐが，慢性期に真腔が著明に狭小化している例では真腔および偽腔に吻合するdouble barrel法を行わざるを得ない。double barrel法にて吻合したMFS患者では残存する解離腔の拡大により，将来的に胸腹部大動脈置換が必要となる可能性が高いが，1期的胸腹部大動脈置換術よりも分割手術の方が対麻痺発生が低いと考える。

胸部下行大動脈の嚢状瘤や術後仮性瘤，外傷性仮性瘤ではステントグラフト挿入術がガイドライン上強くすすめられている¹⁴。ステントグラフト挿入術による下行大動脈瘤の治療は開胸術に比べ低侵襲で死亡率も低く有効であるが²⁸，MFSへの使用はMFS患者の大動脈壁がステントを支持するだけの強度を有するか不明であり，ステントによりさらなる解離の発生も危惧されることから否定的な考えの外科医が多い。また長期成績も明らかでないことから，若年者が多いMFSでは緊急避難的な使用以外は勧められないと思われる。

4. 胸腹部大動脈瘤

発症時に弓部大動脈を超えて瘤が存在する場合は正中からの1期的切除は困難であり、2期分割手術が行われることになる。1期手術として弓部大動脈置換術、2期手術として胸腹部大動脈置換術が行われることが多い(図3)。本手術の最も危惧される合併症は脊髄虚血による下半身対麻痺である。対麻痺の原因と考えられる因子は多岐にわたり、手術においてその一つ一つを丁寧に克服することが重要である。脊髄の血流を克明に検討したのがAdamkiewiczであり²⁹⁾、胸部下行から上腹部にかけて前脊髄動脈に血流を供給する血管が同定され³⁰⁾、以来この血管をAdamkiewicz arteryと呼ぶ。しかしながらこの血管を術前に決定することは必ずしも容易ではなく、またこの血管を手術によって移植したからといって対麻痺を必ず免れるものでもない。Griep³¹⁻³²⁾によって提唱されたcollateral network conceptは脊髄血流が鎖骨下動脈から内腸骨動脈を含め多くの側副路から供給され、周術期の血圧を維持することが対麻痺予防に最も重要であるという概念である。胸腹部大動脈術後や広範囲ステントグラフト挿入術後に著者らが経験した術後一過性低血圧に起因すると思われる一過性対麻痺の事例は、この概念を支持するものと思われる。

現在の我々の脊髄保護を目的とした術式は人工心肺によるdistal perfusion、自然冷却による軽度低体温、脊髄虚血範囲を最小限にするための小範囲分節遮断による吻合再建であり、中枢側大動脈、肋間動脈(Th8以下の肋間動脈を3対再建)、末梢側腹部大動脈の順に吻合再建と血流再開を行い、腹部分枝を最後に再建する。平均血圧を80-100mmHgに維持することが対麻痺防止に最も重要と考えているので、術中の人工心肺からのdistal perfusionの灌流に高流量が必要な場合がある。また血行動態が不安定となりやすい術後に、高い血圧を維持することも重要である。さらに脊髄圧上昇を防ぐために術前から脊髄液ドレナージ³³⁾を行い、術中の脊髄障害の有無のモニターとしてmotor evoked potential³⁴⁾を用いている。

5. 腹部大動脈瘤

腹部正中切開にてアプローチし、単純遮断によっ

てY字グラフトによる腹部大動脈人工血管置換術を行う。腸骨動脈に解離が進展したMFSの慢性解離性胸腹部大動脈瘤に対しても、腹部大動脈に拡大が認められなければ脊髄血流維持と対麻痺回避のために腎動脈以下の腹部大動脈の置換は施行していない。この部分の拡大が生じてくれば、2期もしくは3期、場合によっては4期手術として腹部正中切開からの腹部大動脈人工血管置換術を行うことになる。

著者らの経験

最近11例のMFS手術例を経験し、16回の種々の術式を施行した。11例の内訳は男性7例、女性4例、平均年齢39.5歳。発症時の疾患は大動脈弁輪拡張症7例(急性A型解離2例、バルサルバ洞破裂1例を含む)、B型解離3例、腹部大動脈瘤1例であった。初回手術はBentall型手術4例、David手術4例(同時弓部置換術1例)、胸腹部大動脈置換術1例、胸部下行大動脈置換術1例、腹部大動脈置換術1例。2回目以後の手術は計画的分割手術を3例(David+弓部大動脈置換術2ヵ月後に胸腹部大動脈置換術、胸腹部大動脈置換術10ヵ月後に大動脈基部置換術、大動脈基部置換術後2年9ヵ月で解離腔が拡大した例に弓部置換術とその4ヵ月後に胸腹部大動脈置換術)(図3)、基部置換術後8年で弓部から遠位下行大動脈拡大例にdoor open法による弓部及び胸部下行大動脈置換術1例を施行した。

B型解離発症後に解離腔が急速に拡大し、発症後1年3ヵ月で胸腹部大動脈置換術に至った例や腹部大動脈瘤で発症した稀なMFS症例も経験したが、現在まで手術および在院死亡や脳梗塞および対麻痺発生例は認めず、良好な成績であった。

おわりに

Ghent基準による診断とAmerican Heart Associationや日本循環器学会が中心となって作成したガイドラインに沿った最適な時期の適切な外科手術により、MFS患者の生命予後の改善が可能である。さらに、MFSでは脳梗塞や下半身対麻痺等の合併症発生リスクの大きな外科手術が、若年時に必要となることが多く、計画的な分割手術により合併症を減少させ

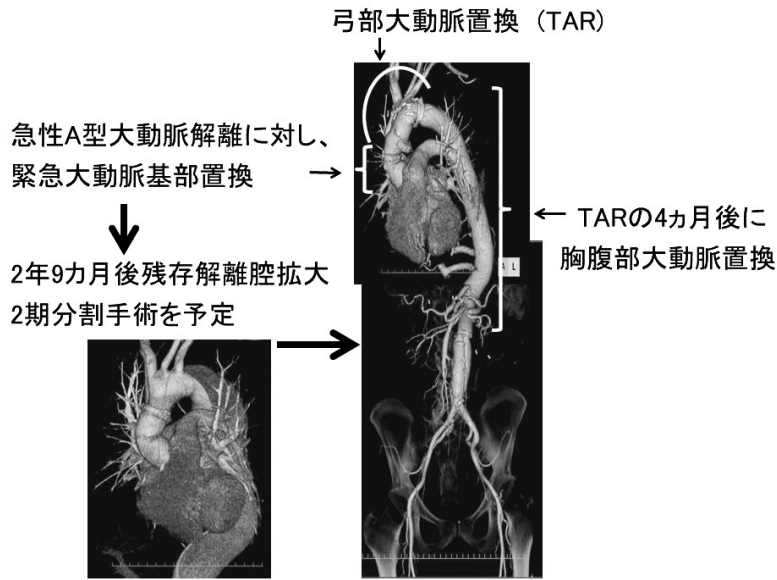


図3. 2期分割手術を行ったマルファン症候群症例 (38歳男性).

ることが重要と考える。また今後の基礎研究の進歩により将来的な新しい内科的治療も期待される。

参考文献

- 1) Detz HC, Cutting GR, Pyeritz RE et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991 ; 352 : 337-9.
- 2) Loeys B, De Backer J, Acker P et al. Comprehensive molecular screening of FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome. *Hum Muta* 2004 ; 24 : 140-6.
- 3) Kaartinen V, Warburton D. Fibrillin controls TGF β activation. *NatureGenetics* 2003 ; 33 : 331-2.
- 4) Mizuguchi T, Matsumoto N. Recent progress in genetics of Marfan syndrome and Marfan-associated disorders. *J Hum Genet* 2007 ; 52 : 1-12.
- 5) Loeys BL, Schwarze U, Holm T et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *New Engl J Med* 2006 ; 335 : 788-98.
- 6) Gray JR, Bridges AB, West RR et al. Life expectancy in British Marfan syndrome populations. *Clin Genet* 1998 ; 54 : 124-8.
- 7) Marsalese DL, Moodie DS, Vacante M, et al. Marfan's syndrome : natural history and long-term follow-up of cardiovascular involvement. *J Am Colle Cardiol* 1989 ; 14 : 422-8.
- 8) De Paepa, Devereux RB, Dietz HC et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996 ; 62 : 417-26.
- 9) Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010 ; 47 : 476-85.
- 10) Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, et al. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989 ; 64 : 507-12.
- 11) Shores J, Berger KR, Murphy EA et al. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1335-41.
- 12) Habashi JP, Judge DP, Holm TM et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006 ; 312 : 117-21.
- 13) JCS Joint Working Group, Guidelines for Diagnosis and Treatment of Aortic Aneurysm and Aortic Dissection (JCS2011) -Digest Version-Circ J 2013 ; 77 : 789-828.
- 14) 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCAI/SIR/STS/SVM Guideline for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *Circulation* 2010 ; 121 : e266-369.
- 15) Jondeau G, Dataint D, Tubach F et al. Aortic event rate in the Marfan population. A cohort study. *Circulation* 2012 ; 125 : 226-32.
- 16) Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM et al. Aortic

- diameter>5.5cm is not a good predictor of type A aortic dissection : observations from the international registry of acute aortic dissection (IRAD). *Circulation* 2007 ; 112 : 1120-7.
- 17) Gillinov AM, Zehr KJ, Redmond JM et al. Cardiac operations in children with Marfan's syndrome : Indications and results. *Ann Thorac Surg* 1997 ; 64 : 1140-5.
 - 18) Kari FA, Russe MF, Peter P et al. Late complications and distal growth rates of Marfan aortas after proximal aortic repair. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2013 ; 44 : 163-71.
 - 19) Schoenhoff FS, Kander A, Czerny M et al. Should aortic arch replacement be performed during initial surgery for aortic root aneurysm in patients with Marfan syndrome? *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2013 ; 44 : 346-51.
 - 20) Bachet J, Larrazet F, Goydot B et al. When should the aortic arch be replaced in Marfan patients? *Ann Thorac Surg* 2007 ; 83 : S774-9.
 - 21) Umana JP, Miller GC, Mitchell RS et al. What is the best treatment for patients with acute type B aortic dissections : medical, surgical, or endovascular stent-grafting? *Ann Thorac Surg* 2002 ; 74 : S1840-3.
 - 22) Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR et al. ACC/AHA guideline for the management of patients with peripheral arterial disease (Lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic) 2006 ; 113 : e463-654.
 - 23) David TE, Feindel CM, Webb GD et al. Aortic valve preservation in patients with aortic root aneurysm : results of the reimplantation technique. *Ann Thorac Surg* 2007 ; 83 : S732-5.
 - 24) Zehr KJ, Matloobi A, Connolly HM et al. Surgical management of the aortic root in patients with Marfan syndrome. *J Heart Valv Dis* 2005 ; 14 : 121-8.
 - 25) Nakamura K, Nakamura E, Yano M et al. Factors influencing permanent neurologic dysfunction and mortality after total arch replacement with separate arch vessel grafting using selective cerebral perfusion. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011 ; 17 : 39-44.
 - 26) Nakamura K, Onitsuka T, Yano M, et al. Risk factor analysis for ascending aorta and aortic arch repair using selective cerebral perfusion with open technique : role of open-stent graft placement. *J Cardiovasc Surg* 2006 ; 47 : 659-65.
 - 27) Nakamura K, Onitsuka T, Yano M, et al. Predictor of neurologic dysfunction after elective thoracic aorta repair using selective cerebral perfusion. *Scand Cardiovasc J* 2005 ; 39 : 96-101.
 - 28) Nakamura K, Matsuyama M, Yano M, et al. Open surgery or stent repair for descending aortic diseases : results and risk factor analysis. *Scand Cardiovasc J* 2009 ; 43 : 201-7.
 - 29) Adamkiewicz A : Die Blutgefäße des menschlichen Rückenmarkes. II Teil. Die Gefäße der Rückenmarksoberfläche. *S B Heidelberg Akad Wiss* 1882 ; 85 : 101-30.
 - 30) Lazorthes G, Gouaze A, Zadeh JO et al. Arterial vascularization of the spinal cord. Recent studies of the anastomotic substitution pathway. *J Neurosurg* 1971 ; 35 : 253-62.
 - 31) Griep RB, Griep EB. Spinal cord perfusion and protection during descending thoracic and thoracoabdominal aortic surgery : The collateral network concept. *Ann Thorac Surg* 2007 ; 83 : S865-9.
 - 32) Geisbüsch S, Schray D, Bischoff MS et al. Imaging of vascular remodeling after simulated thoracoabdominal aneurysm repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012 ; 144 : 1471-8.
 - 33) Cina CS, Abouzahr L, Arena GO et al. Cerebrospinal fluid drainage to prevent paraplegia during thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm surgery : a systemic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2004 ; 40 : 36-44.
 - 34) Jacobs MJ, Mess W, Mochtar B et al. The value of motor evoked potentials in reducing paraplegia during thoracoabdominal aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2006 ; 43 : 239-6.