

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

北海道外科雑誌 (1999.12) 44巻2号:102～107.

【外科治療のトピックス】
末梢血管

稲葉雅史, 笹嶋唯博

外科治療のトピックス 末梢血管

稲葉 雅史 笹嶋 唯博

要 旨

末梢血管外科領域における最近のトピックスを大動脈・腸骨動脈領域と鼠径靭帯以下の下肢末梢動脈領域に分けて報告した。前者では、腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術があげられ、自作のグラフトを特に80歳以上高齢者、腹部坦癌症例を中心に1996年以降19例に施行した。本法の低侵襲性と術後の迅速な回復を含め中間期までは良好な成績を示しているが、現状ではその適応は制限されるべきと考える。末梢動脈領域では、小口径人工血管の開発と重症阻血肢に対する救肢を目的とした有効な術式と工夫を述べた。小口径人工血管では、TRE-651（テルモ社製）が抗血栓性、組織治癒の基礎検討からその臨床成績が期待できることを示した。また、diabetic atherosclerosis に対する足関節領域へのバイパスの意義と動静脈瘻併施人工血管、自家静脈 composite graft の有用性を遺伝子治療を含め重症阻血肢に対する最近の治療法として紹介した。

Key Words : ステントグラフト内挿術, プラスミン処理フィブリン被覆人工血管, diabetic atherosclerosis, 重症阻血肢, 遺伝子治療

緒 言

末梢血管外科領域で本邦における主な治療対象疾患であったバージャー病は近年全国的に症例数の減少を認めている。一方高齢者人口や糖尿病（DM）症例の増加により冠動脈、頸動脈を含む多発性閉塞性動脈硬化病変を有する下肢閉塞性動脈硬化症（ASO）例が今後増加していくものと考えられる。また、この傾向に近年の医療費削減や入院期間短縮の動きが加わり、いわゆる Endovascular Surgery が急速に広まるものと推察されるが、厳格な適応決定も必要となる。さらに血管遺伝子治療も一部では臨床応用も試みられる段階に

まで到達した。本稿ではこれらの状況をふまえて現状における末梢血管外科治療のトピックスについて血管領域別に述べることにする。

大動脈・腸骨動脈領域

大動脈・腸骨動脈領域の血行再建では ASO、腹部大動脈瘤が主な対象疾患である。使用代用血管はゼラチン、コラーゲンなどを被覆したシールドポリエステル人工血管が多くの症例に選択されており、破裂性動脈瘤を除き手術死亡率5%以下、5年開存率も95%を越えその成績は良好である。ここでは特に近年高齢者、high risk 例に対する低侵襲手術として脚光をあびている腹部大動脈瘤に対するステントグラフト（SG）内挿術を取り上げる。本法は endovascular intervention の

一つとして血管内に内径18-20Fのイントロデューサーを挿入し、この中に充填したSGをX線透視下に目的部位に誘導し pushing 法にて瘤内に挿入するものである。SGはCook社製Zstent(内径8-30mm)を壁厚0.1-0.15mmのexpanded polytetrafluoroethylene (ePTFE)シートあるいは宇部興産製woven Dacron[®]人工血管で被覆したものを自作している(図1)。使用したステントグラフトはいずれもストレートタイプであり、腹部大動脈瘤に腸骨動脈瘤を合併した瘤では径の異なるZstentを連結しtaper型としたグラフトを作成し、末梢端を腸骨動脈に挿入し、対側には交叉バイパスを併設している。SGは構造上の特徴から長期の耐久性と瘤空置による結腸虚血が問題となるため、特に80歳以上の高齢者でIMA閉塞例を主な適応症例として選択してきた。しかし、腹部悪性腫瘍を合併した

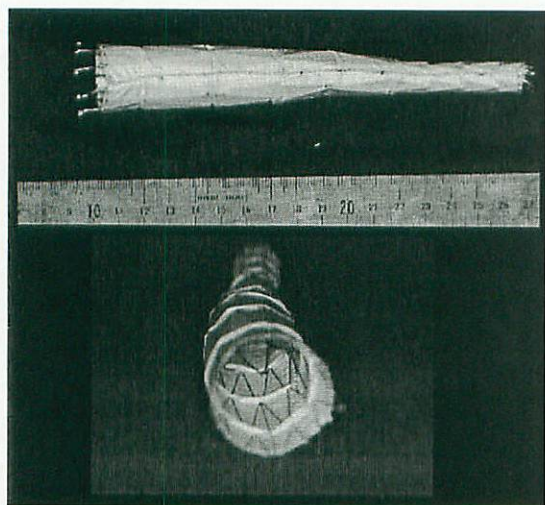


図1 スtentグラフト
グラフト内側のZstentにePTFEシートを被覆、縫合固定し作成する。

表1 スtentグラフト内挿術の適応

全身的要因	
・80歳以上高齢者	
・High Risk, Compromised Host	
・腹部悪性腫瘍合併例(術前後)	
・炎症性動脈瘤, 吻合部動脈瘤にも有用	
解剖学的要因	
・動脈瘤 Neck長 \geq 1.5cm	
・大動脈分岐部~腸骨動脈硬化性病変が軽度	
・IMA閉塞例	

動脈瘤症例, 腹部血行再建術後吻合部動脈瘤症例など開腹術を回避したい例や孤立性腸骨動脈瘤症例は手術操作が簡略化され本法の良い適応と考える(表1)。しかし、高齢者では一般に石灰化などにより動脈硬化病変が高度となる例が多く、カテーテル操作自体による血管合併症(解離, 塞栓)に細心の注意が必要である。1996年3月以降19例の腹部大動脈・腸骨動脈瘤に本法を施行したが, 術後腸骨動脈解離に対し血行再建を要した1例を除き特別な術後合併症や手術死亡例はなかった。腎動脈下には通常1.5cm以上のNeckが必要とされるが, 術中に判明したendoleakに対してはステントグラフトの追加を行う。これを経過観察した2例中1例は自然消退したが, 1例は11か月後中枢側にSGの追加を試みた後腎不全を併発し唯一の遠隔死亡例となった(表2)。標準術式と比較して手術時間, 術中出血量の面で有利であることはもちろんであるが, 術翌日から歩行可能であることが特に高齢者では何と言っても魅力であり, 食事摂取開始を含む術後回復の迅速さが本術式の特徴である。現在本邦においても外国製品の治験が進行しているが, 欧米ではYグラフト使用が主流となっている。術後早期の成績は良好であるが, 術後2年以降endoleakやグラフト自体の問題による瘤拡大や破裂の報告も散見される^{1,2)}。手技の簡便さ, 際立った術後回復から我が国でも急速に本法の使用が広がるものと予想されるが現状ではその適応は制限されるべきと考える。

大腿, 膝窩および下腿動脈領域

鼠径靭帯以下での下肢末梢血管領域では, 膝関節以下へのバイパスに選択し得る小口径人工血管の開発と重症阻血肢に対する治療戦略が今日なお主要な問題としてあげられる。大腿動脈から膝上膝窩動脈へのバイパス(FPAK)ではePTFEやDacron[®]人工血管を用いても5年で60%以上の開存成績が期待できる。しかし,

表2 スtentグラフト内挿成績

1996. 3-1999. 10	
腹部大動脈・腸骨動脈瘤症例	19例
手術死亡	0
Endoleak	2例
遠隔死亡	1例(腎不全)
最長観察期間	3年7か月

膝関節以下へのバイパスでは、自家静脈グラフトを第一選択代用血管とすることに異論はない。しかし、両側血行再建既往例や自家静脈不良例ではグラフト閉塞などに伴う limb salvage に際し、時に上肢静脈を含めても十分なグラフト長が得られない場面に直面する。このような条件の困難な例に対応し得る人工血管の開発とともに新しい再建術式を含む治療法の確立が重要である。一方近年 DM 症例の増加に伴い diabetic atherosclerosis に対する血行再建が増えており、これらの症例に対する再建の基本方針についても言及する。

1. 小口径人工血管の開発

最近10年の間に Omniflow[®] (ヒツジコラーゲン代用血管), CORVITA[®] (ゼラチン被覆ポリウレタン織布人工血管) などの代用血管が基礎実験の結果を踏まえ臨床例に移植された^{3,4)}。しかし、後者の抗血栓性に加えいずれのグラフトも移植3年以降にグラフト瘤が多発し問題を残す結果となった。一方テルモ株式会社

で開発された国産の TRE-651 は、弾性特性を有する複合糸 (ポリエチレンテレフタレートとポリブチレンテレフタレート) をダブルラッセル編みにて基本骨格を作成し内面をプラスミン処理を施したフィブリンで被覆した人工血管である。プラスミン処理により t-PA 活性が上昇することが特徴で、動物実験ではすぐれた抗血栓性、組織治癒が示されており (図2)、臨床例でも満足のいく成績が得られた^{5,6)}。現在販売認可申請手続きが進行中であるが、従来の膝関節以下での人工血管の再建成績を上回る結果が期待される。

2. DM 合併 ASO に対する血行再建術式

いわゆる Diabetic Foot は DM 症例における microvascular dysfunction による合併症として理解されており、毛細血管の内弾性板の肥厚や血管運動障害に伴う動静脈シャントがその要因として指摘されている。DM 症例では Ankle Brachial Pressure Index (ABI) 測定を含む無侵襲診断法で血行動態の正確な把握が困

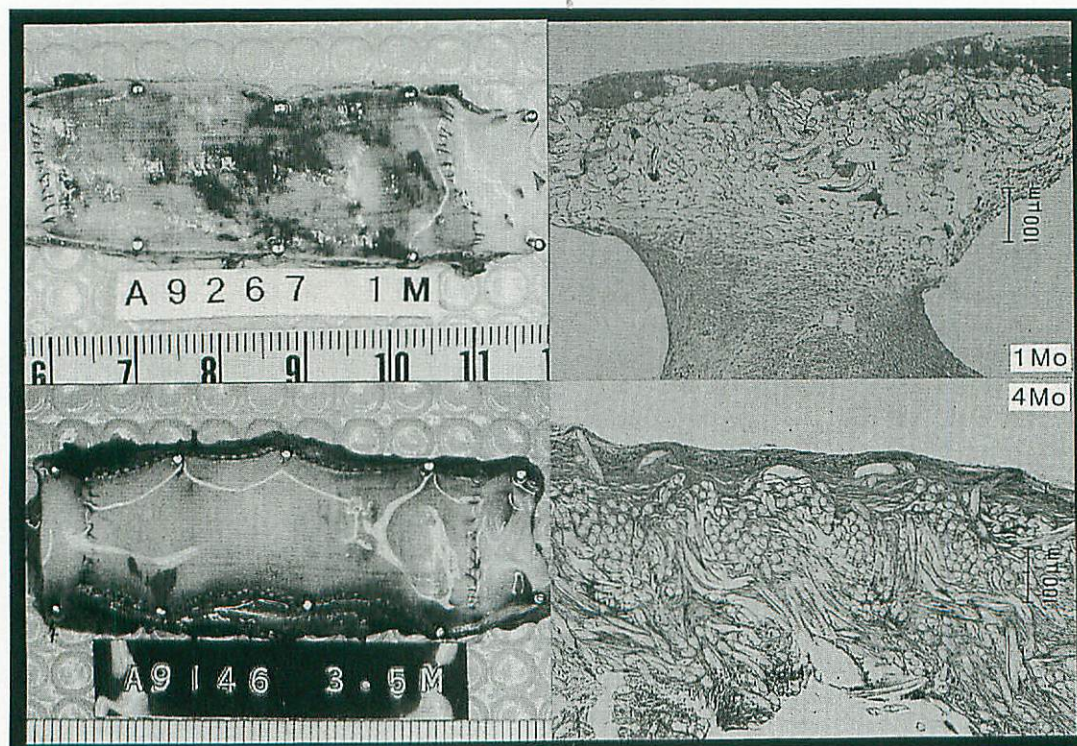


図2 TRE-651の別出標本

雑犬移植の別出標本で3.5か月では光沢ある平滑な内面を呈しており、血栓は認めない。組織所見 (H-E 染色) では4か月で内膜は50 μ m程度で内皮細胞様細胞の存在、良好な繊維間への組織侵入を認める。

難であることが知られている。これらの多くの症例に macroangiopathy の合併が見られることに注目すべきであり、Akbari⁷⁾らはその存在を疑う最も簡単で有用な所見は足部動脈拍動の有無であることを強調している。これらが看過されデブリドメントを含む局所療法のみを継続することは、感染の影響も加わり急速な壊死の進展により短期間に肢切断に到る場合もある。したがって早急に血管造影が必要となるが、多くの場合浅大腿動脈に分節的な中等度狭窄病変を有し、膝窩動脈は比較的温存されるものの下腿三分岐から下腿動脈主幹部にび慢性的狭窄・石灰化を有する高度硬化性病変を伴っている。ABI, Doppler 血流音では良好と判断されても、足部灌流圧はこれら中枢側の病変により DM 症例の組織治癒にとって有意に低下しているものと考えられる。この場合足関節周囲の動脈は硬化性病変を免れている例が多く、自家静脈を使用しこの領域への確実なバイパスにより足部血行を早期に回復することが局所治療に優先して進められるべきである。また、浅大腿動脈閉塞病変が高度な例ではグラフト血流

量の増加と下腿筋への血流維持を目的として開存膝窩動脈との吻合を間置した sequential bypass の選択が望ましい(図3)。しかし、血糖値のコントロール不良などで足部蜂窩織炎の再燃が起りやすく遠隔期にグラフト開存のまま肢切断を余儀無くされる例もあり注意が必要である。

3. 自家静脈グラフト使用困難例に対する limb salvage

前述したように本条件下での下腿動脈バイパスで満足な開存成績が得られる人工血管はなく、ePTFE グラフトの末梢吻合部内膜肥厚を抑制する目的で自家静脈片を宿主動脈と ePTFE の間に間置する vein cuff や vein patch 法の有用性が欧米で検討されている⁸⁻¹⁰⁾。

a. 動静脈瘻併設 Biograft[®]・自家静脈 composite graft

しかし、時にバージャー病で、下腿動脈に数 cm 分節的に病変を免れた部位が存在し足部へは側副血管のみで灌流される極めて run off が不良な症例に遭遇する。このような例に対し潰瘍病変の治癒を目的に本術式を考案した。抗血栓性の高い内径 6 mm の Biograft[®]

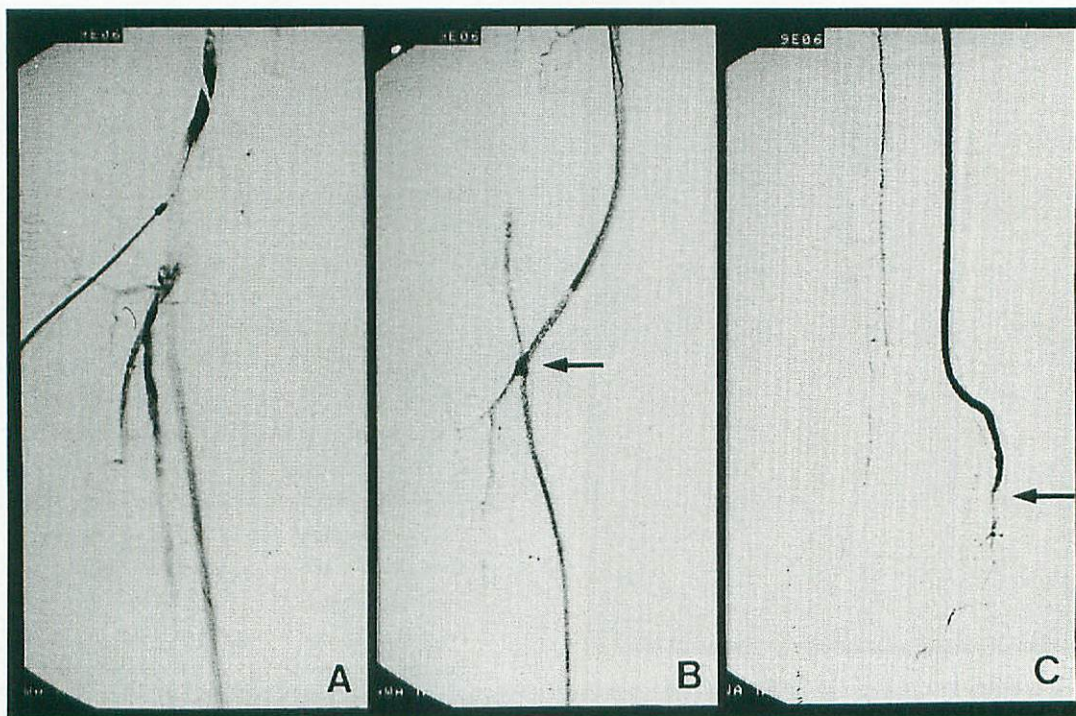


図3 Diabetic Atherosclerosis 症例

足部に感染を伴う壊死を認め、大腿—膝窩(BK)—終末後脛骨動脈 sequentialbypass を施行した (In situ bypass)。矢印はB膝窩動脈との側々吻合部, C末梢吻合部を示す。

末梢側に約4-5cm長の2本の膝下膝窩静脈の一方を切除し端々吻合して composite graft を作成した。この静脈と宿主動脈を端々吻合後さらに動脈に伴走する静脈を吻合し動静脈瘻を作成する(図4)。術中300ml/分以上のグラフト血流量が得られ浮腫が約1か月持続するが徐々に改善する。3例に本法を施行し最長1年6か月の開存が得られているが1例にグラフト感染を合併した。

b. 遺伝子治療

遺伝子治療では目的遺伝子、標的細胞・器官の設定とともにそれを運ぶベクターの選択、遺伝子発現率や導入後の蛋白発現の持続、宿主への副作用などの問題解決が必要である。

in vivo の動物実験では eNOS や thymidine kinase 遺伝子が PTA 後の再狭窄を抑制したとの報告がなされている^{11,12)}。しかし、今日臨床応用に進展しているものは血行再建不可能な重症阻血肢や虚血心筋に対する血管内皮細胞増殖因子(VEGF)の plasmid DNA 局所

注入療法である¹³⁻¹⁴⁾。米国での臨床治験がすでに開始されており特にバージャー病に対する応用で有意な側副血行路増生、ABI改善が報告されている。

文 献

- 1) Brewster DC, Geller SC, Kaufman JA, et al (1998): Initial experience with endovascular aneurysm repair: Comparison of early results with outcome of conventional open repair. *J Vasc Surg*, 27: 992-1005.
- 2) Sorensen KK, Brekke M, Drolsum A, et al (1999): Periprosthetic leak and rupture after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: The significance of device design for long-term results. *J Vasc Surg*, 29: 1152-1158.
- 3) Yoshida H, Sasajima T, Goh K, et al (1996): Early Results of a Reinforced Biosynthetic Ovine Collagen Vascular Prosthesis for Small Arterial Reconstruction. *Jpn J Surg*, 26: 262-266.
- 4) 稲葉雅史, 笹嶋唯博, 和泉裕一, 他 (1994): CORVITAR 人工血管の基礎的・臨床的移植成績の検討. *人工臓器*, 23: 770-775.
- 5) 稲葉雅史, 笹嶋唯博, 郷 一知, 他 (1995): Plasmin 処理 fibrin 被覆人工血管の基礎的検討. *人工臓器*, 24: 120-124.
- 6) 勝村達喜, 中島伸之, 久保良彦, 他 (1998): 人工血管 TRE-651の臨床成績. *日血外会誌*, 7: 605-613.
- 7) Akbari CM, LoGerfo FW. (1999): Diabetes and peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*, 30: 373-384.
- 8) Miller JH. (1989): The use of the vein cuff and PTFE. In: Saunders WB, 2nd ed. *Vascular Surgical technique*. WB Saunders, 276-286.
- 9) Taylor RS, Loh A, McFarland RJ, et al (1992): Improved technique for PTFE bypass grafting: long term results using anastomotic vein patches. *Br J Surg*, 79: 348-354.
- 10) Pappas PJ, Hobson RW 2nd, Meyers MG, et al. (1998): Patency of infrainguinal polytetrafluoroethylene bypass grafts with distal interposition vein cuffs. *Cardiovasc Surg*, 6: 19-26.
- 11) Varenne O, Pislaru S, Gillijns H, et al (1998): Local adenovirus-mediated transfer of human endothelial nitric oxide synthase reduces luminal narrowing after coronary angioplasty in pigs. *Circulation*, 98: 919-126.
- 12) Danthinne X, Aoki K, Kurachi AL, et al (1998): Combination gene delivery of the cell cycle inhibitor p27 with thymidine kinase enhances prodrug cytotoxicity. *J Viology*, 72: 9201-9207.
- 13) Tsurumi Y, Kearney M, Chen D, et al. (1997): Treatment of Acute Limb Ischemia by Intramuscular Injection of

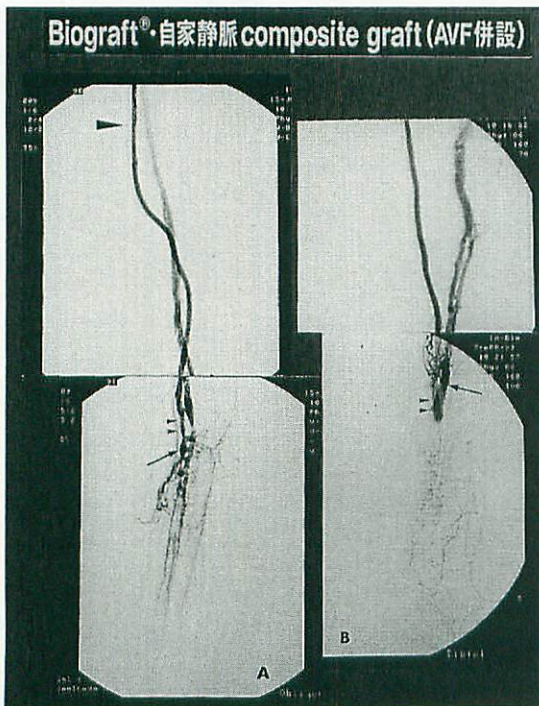


図4 動静脈瘻併設人工血管・自家静脈 composite graft 症例
 バージャー病2症例の術後血管造影で、症例Aでは前脛骨、Bは後脛骨動脈へのバイパスを行った。
 (▶末梢吻合部, →動静脈瘻)

- Vascular Endothelial Growth Factor Gene. *Circulation*, 96 : 2-382-2-388.
- 14) Baumgartner I, Pieczek A, Manor O, et al (1998): Constitutive Expression of phVEGF165 After Intramuscular Gene Transfer Promotes Collateral Vessel Development in Patients With Critical Limb Ischemia. *Circulation*, 97 : 1114-1123.

Summary

Recent advance in peripheral vascular surgery

Masashi INABA and Tadahiro SASAJIMA

First Department of Surgery, Asahikawa Medical College

Recent therapeutic advance of arterial disease is presented. In aorto-iliac region, enthusiastic clinical trials of endovascular stent graft deployment (SG) have been

performed in US or Europe for the treatment of abdominal aortic aneurysm during these 4 years. In our hospital, SG has been predominantly deployed in 19 patients who were over 80 years old or has a malignant neoplasm particularly in a peritoneal cavity. SG was less invasive procedure and the patient could immediately recover. The midterm results were encouraging but it should be indicated for a patient with high operative risk for its structural demerit. In infrapopliteal arterial region, issues still focus on the emergence of a new synthetic graft applicable to this region and the therapeutic strategy for the patient with limb threatening ischemia. In this paper, a good anti-thrombogenicity and healing characteristics of TRE-651 graft was introduced. The importance with paramalleolar bypass for diabetic patients was emphasized. The efficacy of composite Biograft^R and vein graft combined with distal AV fistula was also introduced in addition to a brief comment of vascular gene therapy for the patient with nongraftable severe ischemic limbs.