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

現代医療 (1995.07) 27巻7号:2025～2032.

血行再建術とプロスタグランジン
下肢血行再建術における静脈グラフトの遠隔成績とPGE1

久保良彦、笹嶋唯博、稲葉雅史、郷一知、山本浩史、東信良

PGと疾患

血行再建術とプロスタグランジン

—下肢血行再建術における静脈グラフトの遠隔成績と PGE_1

久保良彦*，笹嶋唯博**，稲葉雅史***
郷　一知***，山本浩史，東　信良
旭川医科大学　第一外科（*教授，**助教授，***講師）

はじめに

血行再建術は，脳・冠・腹部臓器・四肢など主要臓器の動脈あるいは静脈の再建に適用され，広義には伝統的な置換手術，バイパス手術あるいは血栓内膜摘除術に加え，近年登場したいわゆる血管内治療法(endovascular techniques)が含まれる．ここではこれらの多くに共通し，その予後を左右すると考えられる一つの問題—内膜肥厚—に焦点を合わせ，自家静脈を用いる下肢(動脈)血行再建術の自験例について述べる．

なお，下肢血行再建術のおもな対象は慢性動脈閉塞症であるが，よく知られているように我が国で社会の高齢化が進んでいることと，食文化の変化が相俟って，かつての閉塞性血栓血管炎(Buerger病)から閉塞性動脈硬化症(ASO)主体の患者構成に移り，症例数の増加が著しい．以下はASOを対象とした成績である．

I．対象と方法

1．自家静脈バイパス症例

1977年1月より1994年12月まで教室で施行した下肢血行再建術はおよそ1600例になるが，1980年以降膝下膝窩動脈(BKP)より末梢の動脈再建には自家静脈を第一選択として使用してきた．その累計は患肢数で338肢となり，ほぼその4割がFontaine III，IV(安静時痛，潰瘍・壊死)のいわゆる救肢(limb salvage)例に相当する．用いられた自家静脈は主として大伏在静脈であるが，その他の四肢表在静脈あるいはそれらの組み合わせ(veno-venous composite graft)も含まれる．自家静脈の利用法は逆転して用いるreversed vein

表 1．対象患者

	RVG	ISVG	Difference
患肢数	170	168	—
年齢(mean±SEM)	68.6±7.7	69.7±7.3	NS
男女比	157/13	148/20	NS
Fontaine分類　II	100(58.8%)	99(58.9%)	NS
III～IV	70(41.2%)	69(41.1%)	NS
危険因子　高血圧	58(34.1%)	46(27.4%)	NS
糖尿病	42(24.7%)	41(24.4%)	NS
心房細動	20(11.8%)	12(7.1%)	NS

RVG：reversed vein graft, ISVG：*in-situ* vein graft, NS：not significant

graft(RVG)と側枝の結紮および静脈弁破壊を加えてそのままの位置で用いる *in situ* vein graft (ISVG)の2種類で，それぞれほぼ同数となっている(**表1**)．

血行再建術はもっぱらバイパス法で行われ，初期の少数例を除くとすべてBKPより末梢へのバイパス例である．その中，前・後脛骨・腓骨動脈といった下腿3分岐以下へのバイパスがRVG, ISVG合わせ321肢中124肢とBKP以下の38.6%を占める(**表2**)．

2．術後経過観察と再手術

バイパス術後，患者の経過観察が定期的に行われる．自家静脈バイパス症例の場合，通常3カ月ごとでAPI(足関節部・上腕血圧比)，グラフト血流量の測定，グラフト血流波形ならびに雑音解析などの結果を指標とする．これらによりグラフト閉塞が確認，あるいは早晩閉塞に至ると判断された場合，ただちに入院の上血管造影が行われ，その結果によりグラフトの手直し(revision)手術ないし新たなグラフトを用いる再(redo)手術が計画される．redo手術では良質な自家静脈の入手が初回手術より困難となることは自明であるのでできるだけ早期にグラフト変化を発見し，小範囲のrevision手術で済せられるよう努める．

3．術後薬物療法の併用

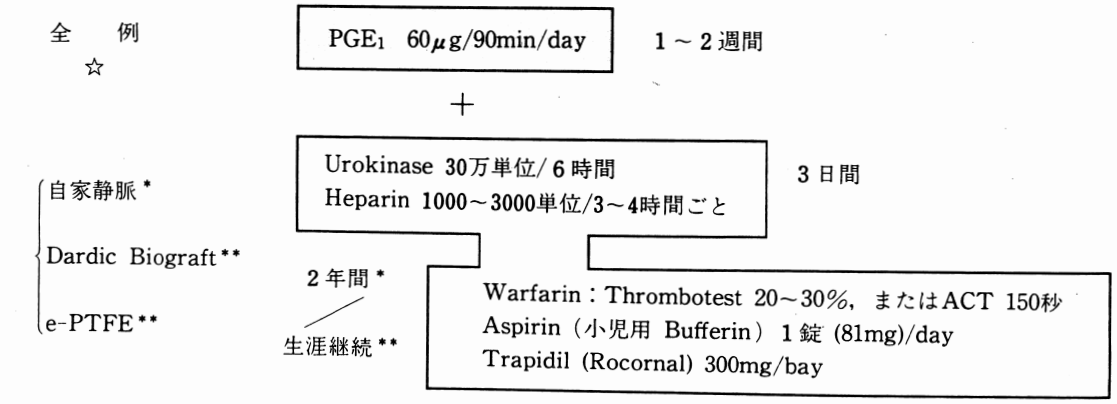
教室では下肢血行再建術後，グラフト開存の維持と基礎疾患進展の修飾を期待し，抗凝血療法を併用してきた．とくに鼡径靱帯より末梢の血行再建では，**表3**のように術中ないし術直後より1～2週間のPGE$_1$投与3日間のウロキナーゼ・ヘパリン，以後経口的にワルファリンとアスピリン・トラピジルの併用を継続する方針を採ってきた．経口剤の投与期間は自家静脈グラフト使用例で2年間，その他の代用血管では生涯継続を目途にしている．

表2． バイパス法

	RVG		ISVG	
大腿動脈-膝上膝窩動脈	15		2	
大腿動脈-膝下膝窩動脈	94		103	
大腿動脈-前脛骨動脈	18		14	
大腿動脈-後脛骨動脈	30		36	
大腿動脈-腓骨動脈	9	61	5	63
大腿動脈-足背動脈	1		6	
大腿動脈-足底動脈	3		2	

RVG：reversed vein graft, ISVG：*in-situ* vein graft

表3． 教室における下肢末梢動脈再建後抗凝血療法



e-PTFE：expanded polytetrafluoroethylene graft
ACT：activated clotting time

(旭川医大　第一外科)

II. 成　　績

1. 術後グラフト閉塞の病態

1) 早期閉塞

血行再建術につきものである術後1カ月以内の早期閉塞は症例の積み重ねとともに減少し，全体として338肢中16肢4.7%にみられた．閉塞原因はグラフトの性状不良，感染，屈曲，牽宿，破壊弁部血栓などであった．これらの早期閉塞のうち12肢75%がrevision手術によってグラフトの再開通が得られた．

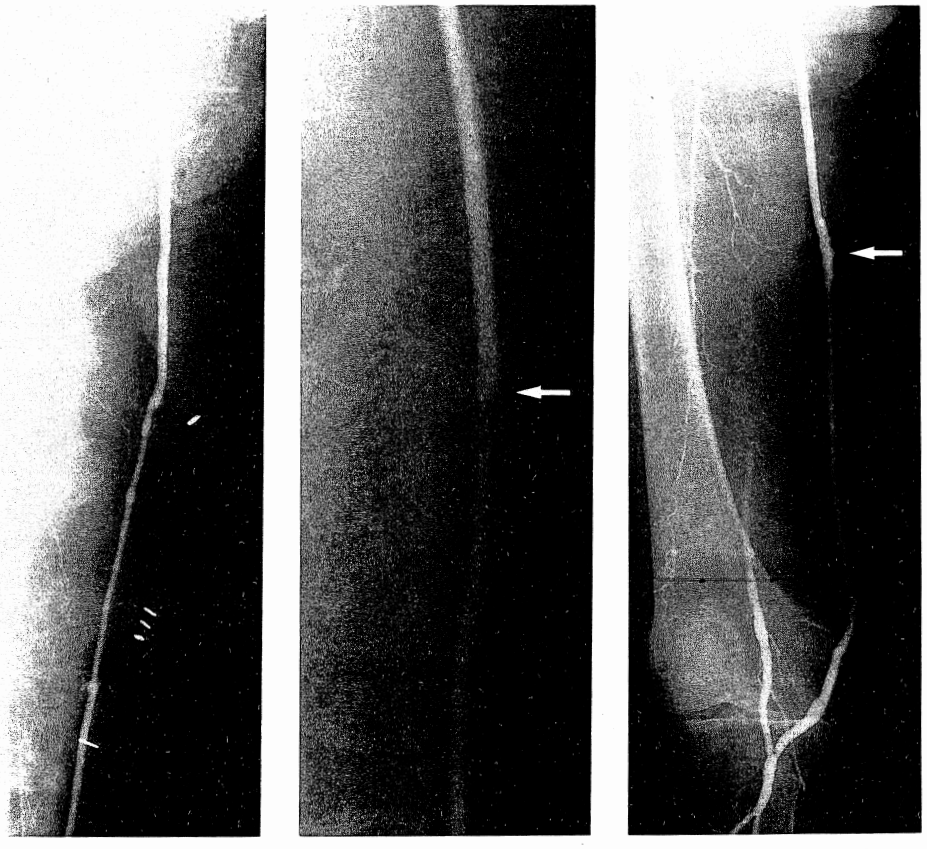
2) 晩期閉塞と graft salvage

術後1カ月以降にみられる晩期グラフト閉塞はRVG, ISVGを合わせほぼ22.5%にみられている．その主要な原因はグラフト内膜肥厚(12.7%)と宿主血管病変，すなわち動脈硬化症の進行(4.7%)の二つで，いずれも静脈グラフトの利用法による差はみられない(**表4**)．これらの発症時期は前者で術後2年以内，後者で術後2年以後と対

表 4. 晩期閉塞原因

	RVG	ISVG
○内膜肥厚によるグラフト閉塞	18	25
○宿主血管の病変進行	8	8
グラフト瘤形成		
吻合部	3	0
グラフト部	1	0
グラフト血栓	0	1
グラフト硬化	1	1
その他	4	6
計	35(20.6%)	41(24.4%)
Revision 成功	22	31

RVG：reversed vein graft, ISVG：*in-situ* vein graft



初回手術　　術後5カ月に現われた限局性グラフト狭窄*(矢印)　　Revision手術後

図 1. Valvular intimal hyperplasia

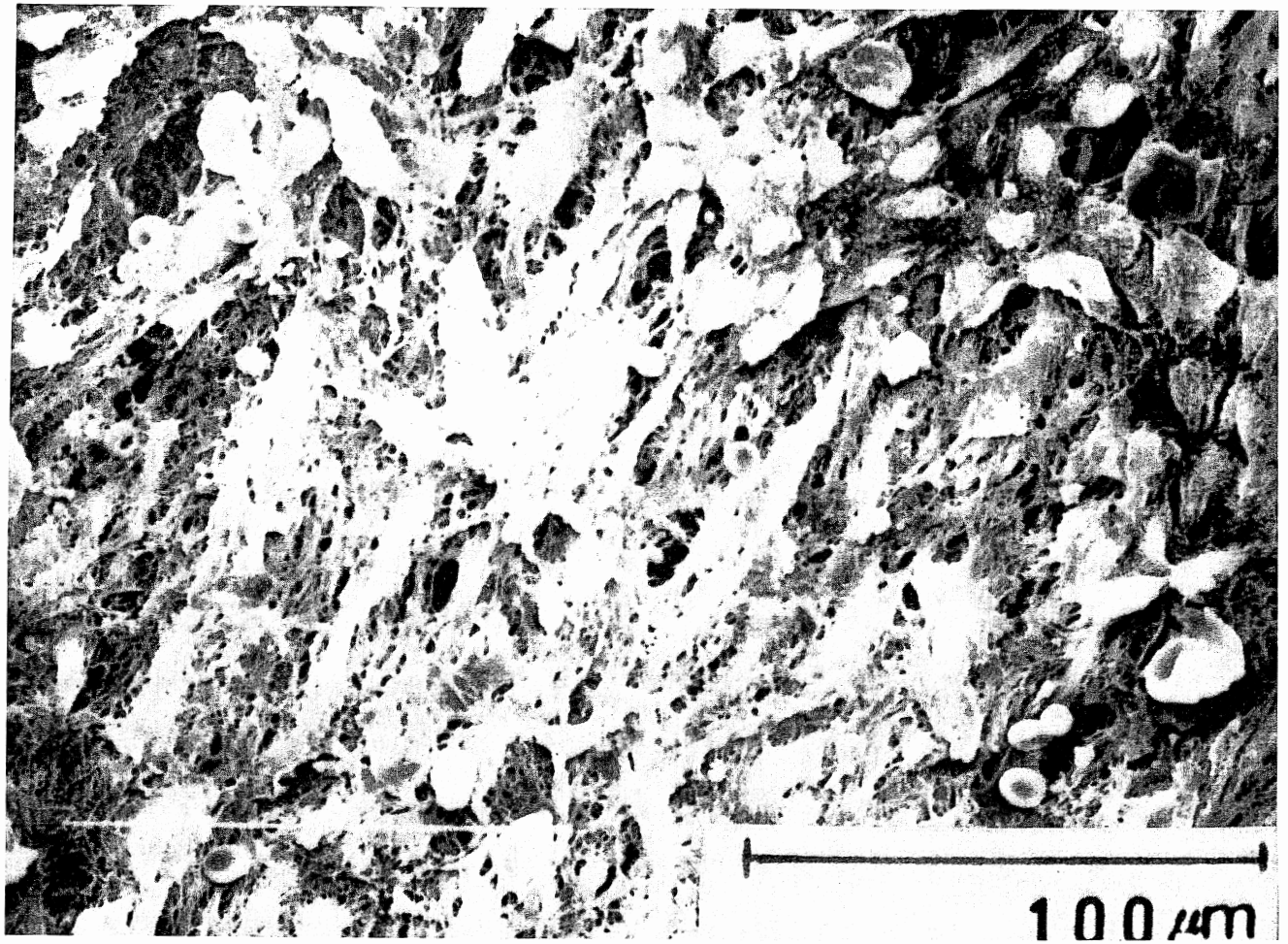


図 2. 内膜肥厚部の走査電顕像

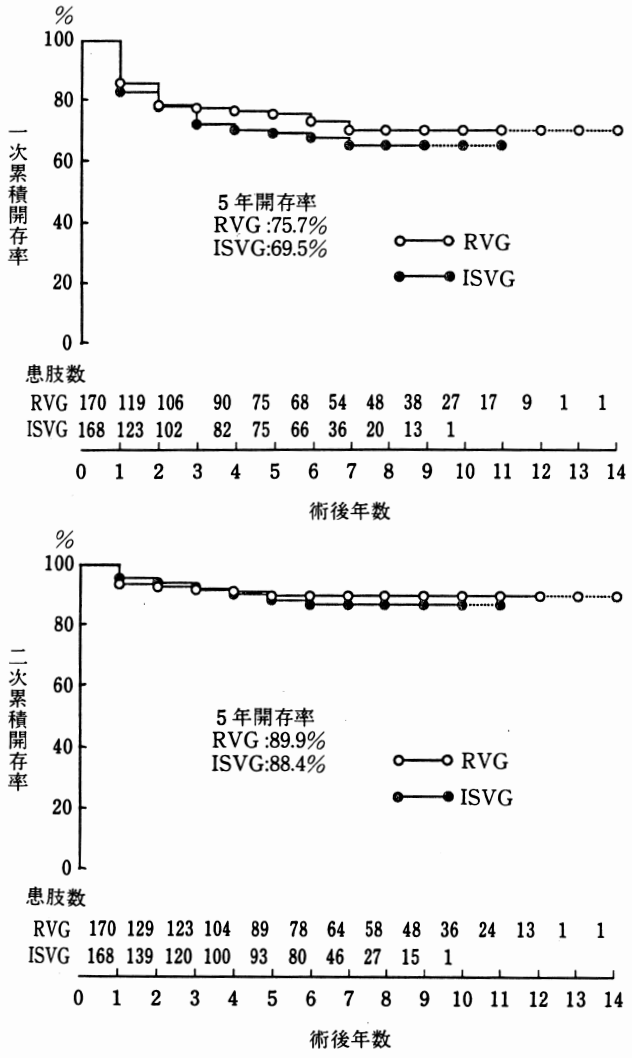


図 3. 一次および二次累積開存率

照的である．さらに内膜肥厚の発生部位もきわめて特徴的で，大部分中枢・末梢吻合部，静脈弁部，グラフト連結部など手術操作で損傷を受ける部位に相当し，限局性病変である．**図 1** は術後 5 カ月，静脈弁部に生じた典型的狭窄を示す．このような病変の多くは形態学的に平滑筋様細胞と基質に富む結合織で多くの場合満足な内皮細胞の被覆を備えていない(**図 2**)．これらの内膜肥厚は進行性で放置すると結局閉塞にいたる．その閉塞の前に発見できれば小範囲の revision 手術によってグラフトの大部分はそのまま開存し続けることになり(graft salvage)，二次開存率が高められる．これまで 76 肢 69.7%の revision 手術に成功し graft の salvage が可能であった．

2. 自家静脈グラフトの開存成績

図 3 は，利用法別自家静脈グラフトの一次ならびに二次累積開存成績を示す．RVG では 5 年の一次累積開存率 75.7%，二次 89.9%であり，ISVG でも一次累積開存率 69.5%，二次 88.4%となっており，利用法あるいは末梢吻合部位による差はみられない．いずれも revision 手術により高い二次開存率が維持されている．

3. 術後 PGE_1 療法の効果

術後併用薬物療法のうち，術中ないし術直後よ

表 5. 術後 PGE_1 療法の内膜肥厚抑制効果(下腿動脈バイパス)

	内膜肥厚(+)	内膜肥厚(−)	計
PGE_1 (+)	3(4.5%)*	64	67
PGE_1 (−)	6(23.1%)*	20	26
計	9(9.7%)	84	93

*$p<0.05$

表 6. 静脈グラフトの質的良否と内膜肥厚発生率

	Good	Fair	Poor
PGE_1 (+)	2/62(3.2%)	7/67(10.4%)	6/38(15.8%)
PGE_1 (−)	3/26(11.5%)	3/25(12.0%)	5/17(29.4%)
計	5/88(5.7%)*	10/92(10.9%)	11/55(20.0%)*

*$p<0.05$

り 1〜2 週間の PGE_1 投与が行われた症例と何らかの理由で行われていなかった症例について後ろ向き調査を行った．その結果末梢吻合部位が下腿3分岐以下の下腿動脈バイパスグラフトで PGE_1 投与による内膜肥厚抑制効果が認められた(表5)．

なお，静脈グラフトの質的良否により内膜肥厚発生率に有意差が認められたが，この場合 PGE_1 投与の効果は統計学的に確認できなかった(表6)．

III. 考　　察

近年，診断を含めた患者管理や手術手技の進歩，あるいは使用機器の工夫・改良などにより，下肢血行再建術の手術成績に確かな向上がみられる[1]．とくに，自家静脈グラフト(AVG)を用いるBKP以下のバイパス手術では，教室の成績が示すように再建動脈遠位部は足関節を越え，全体としてほぼ70%以上の5年累積一次開存率および90%以上の患肢が切断を免れる救肢率(二次開存率)が期待できるまでになった．この場合AVGの利用法あるいは末梢側吻合部位によって成績に有意な差はみられていない[2]．これらの成績は，欧米でRVGおよびISVGに関してそれぞれ先進的であるTaylorら[3]およびLeatherら[4]のそれと十分比肩できるものである．

このようにAVGは下肢血行再建術において優れた成績をもたらす小口径代用血管であるといえる．問題はこの材料が生体内で長期間必ずしも安定した経過をとりえないことで，時間の経過とともに機能喪失に繋がる二つの重大な変化が招来される．その主要な一つがAVGの内膜肥厚(IH)であり，多くは限局性にみられる．

下肢血行再建術に用いられたAVGにみられるIHのほとんどが術後6カ月から2年の間にグラフト数のほぼ10%の頻度で現れることはすでに報告されているとおりである[5,6]．同様これらのIHが中枢・末梢あるいは静脈-静脈などの吻合部，静脈弁部，遮断鉗子装着部などに好発することも指摘されている．ただし，教室の成績ではグラフト利用法によるIH発生頻度の差はみられていない．

このようなIH(あるいは線維性細胞性内膜増殖)は，形態学的に平滑筋細胞と基質成分に富む結合織からなっており，進行性にグラフト内腔を狭窄し，血流低下から結局血栓閉塞にいたらしめる．下肢血行再建術後のほか，欧米で症例の多いAVGを用いる冠血行再建術後の長期グラフト開存成績の低下[7]，さらに最近広く行われてい冠動脈形成術後の再狭窄の多発[8]の要因としてIHが注目されるようになった．この異常な内膜肥厚は一種の血管損傷に対する修復反応として捕らえられ，結果的にもたらされる血管平滑筋細胞の増殖・遊走の機序の解明に向け基礎的・臨床的研究

が進められている．その出発点となっている考え方は，よく知られている「受傷部血管内面にみられる血栓形成と血小板から損傷血管壁内への平滑筋細胞増殖因子放出が結局内膜肥厚をもたらす」という reaction-to-injury hypothesis[9] である．

いずれにしても下肢血行再建術後 AVG にみられる IH が何らかの方法で効果的に抑止ないし修飾されると 10%以上の遠隔成績の向上が期待できることになる．その目的のためこれまで大別して外科的治療と薬物療法が行われてきた．外科的治療は術後患者管理を厳重に行い，グラフト閉塞にいたる前に IH による狭窄を発見し，revision 手術で再建するよう努めるものである．実際，教室ではこれにより高い二次開存率を維持することができていることはすでに示したとおりである．この成績は他の報告と同様[10,11]，血栓閉塞を来した後では良い長期成績は期待できず，グラフトが血栓閉塞する前にこの病変部を見付けて修復することが肝要で，またそれがある程度まで実行可能であることを示している．

薬物療法は血小板や凝固因子の集積が早期あるいは晩期閉塞に係わり，内膜肥厚の発生に一役演じているとの想定に基づいている．抗血小板薬としてアスピリンとジピリダモールの組み合わせがよく知られているが，近年ぞくぞくと新たな抗血小板薬が開発され，臨床的に試みられている．残念ながら下肢血行再建術後のグラフト閉塞に対する薬物療法の効果は判然としていない[12,13]．教室の検討でも後ろ向きの，しかも無作為でない試験であるが，抗凝固薬(ワルファリン)と数種の抗血小板薬の組み合わせの使用効果は明らかでなかった[14]．薬物療法による IH の制御は下肢血行再建術ばかりでなく，血行再建術が行われる領域全体で強く望まれており，広く多数の研究が行われている．しかし，基礎的研究の知見が臨床成績に結び付かないことがほとんどの現状である．これは IH の細胞および分子生物学的解明がまだまだ不十分なためで，実験的に確かめられた機作を十分科学的に理解した上で新しい臨床治験の行われることが切望されている[15]．

最後に，術中ないし術直後より 1～2 週間 PGE_1 が投与された下腿動脈バイパスグラフトで PGE_1 投与による IH 抑制効果が認められた教室の成績は興味深い．下肢血行再建術後 PGE_1 のもつさまざまな薬理学的効果のうち，とくに末梢血流改善[16] および細胞保護効果[17,18](血中内皮細胞数の減少，血小板粘着抑制，寿命の延長など)に期待し PGE_1 が投与される．

一般に血小板由来の成長因子が IH 発生に中心的役割を演ずると考えられているが，この場合損傷血管内膜に最初に粘着する血小板が特別な意味を持つようで，血管内面に認められる血小板顆粒内容は最初に粘着した血小板層からに限られ，この血小板層に続発して粘着した血小板に由来するものではないといわれる[19]．他方，頚動脈損傷動物に短時日ヘパリン治療を行うと内膜肥厚が抑制されるが，この場合ヘパリン投与を 3 日で中止しても平滑筋増殖の再発はみないという[20]．これらの知見は急性の内膜損傷を受けてから，かなり早期に細胞増殖が限局性に触発されてしまうこと，合理的な治療が行われれば十分その効果を期待しうることを示唆する．

ここでみられた PGE_1 の効果は術中ないし術後早期の投与によるもので，何らかの機作を通じて細胞増殖刺激を緩和することにより，血流条件が悪くなりがちな下腿動脈バイパスでグラフトの IH の発生を減少させる効果を現したと推察される．この結果を確かめるべく，現在教室で前向き無作為試験を行っているところである．

おわりに

下肢血行再建術，なかでも自家静脈を用いる膝関節以下のバイパス成績は着実な向上をみている．しかし，術後観察期間の延長に伴い，自家静脈グラフトの内膜肥厚と基礎疾患（動脈硬化症）の進展という二つの問題に当面した．とりわけ内膜肥厚は広く血行再建術に共通する問題で，その機作の詳細はなお不明のままである．平滑筋細胞

増殖と内膜過形成の生物学の解明が進み，新しい治療戦略の開発が待たれている．

教室で行っている術後抗凝血療法のうち，術後早期の PGE_1 投与が血流条件の良くない下腿動脈バイパスグラフトの内膜肥厚の発生を有意に抑制する結果が得られた．その効果を確認すべく前向きの無作為試験を実施している．

文　献

1) Kubo, Y., Sasajima, T., Goh, K., Inaba, M., Izumi, Y., Azuma, N.：Arterial recons truction of the lower extremities. Modern Vascular Surgery, **6**：3-23, 1994.
2) Sasajima, T., Kubo, Y, Kokubo, M., Izumi, I., Inaba, M.：Compareson of reversed and *in situ* saphenous vein graft for infragenicular bypass：experience of two surgeons. Cardiovascular Surgrry, **1**：38-43, 1993.
3) Taylor, J.M., Jr., Edwards, J.M., Porter, J.M.：Present status of reversed vein bypassgrafting：Five year results of a modern series. J. Vasc. Surg., **11**：193-206, 1990.
4) Leather, P.R., Shah, D.M., Chang, B.B., Kaufman, J.H.：Resurrection of the *in situ* saphenous vein bypass. Ann. Surg., **208**：435-442, 1988.
5) Szilagi, D.E., Elliott, J.P., Hageman, J.H., Smith, R.F., Dallolmo, C.A.：Biologic fate of autogenous vein implants as arteral substitutes. Ann. Surg., **178**：232-246, 1973.
6) Sladen, J.G., Gilmour, J.L.：Vein graft stenosis. Characteristics and effect of treatment. Amer. J. Surg., **141**：549-553, 1981.
7) Grondin, C.M., Campeau, L., Lesperance, J., Enlalbert, M., Bourassa, M.G.：Comparison of late changes in internal mammary artery and saphenous vein graft in two consecutive series of patients 10 years after operation. Circulation, **70**：I-208-212, 1984.
8) Fanelli, C., Aronoff, R.：Restenosis following coronary angioplasty. Amer. Heart J., **119**：357-368, 1990.
9) Ross, R.：Pathogenesis of atherosclerosis—an update. N. Engl. J. Med., **314**：488-500, 1986.
10) Whittemore, A.D., Clowes, A.W., Couch, N.P., Mannick, J.A.：Secondary femorop opliteal reconstruction. Ann. Surg., **193**：35-42, 1981.
11) Bandyk, D.F., Bergamini, T.M., Towne, J.B., Schmitt, D.D., Seabrook, G.R.：Durability of vein graft revision：the outcome of secondary procedures. J. Vasc. Surg., **13**：200-210, 1991.
12) Clowes, A.W.：The role of aspirin in enhancing arterial graft patency. J. Vasc. Surg., **3**：381-385, 1986.
13) Clagett, G.P., Genton, E., Salzman, E.W.：Antithrombotic therapy in peripheral vascular disease. Chest, **95**：128s-139s, 1989.
14) Sasajima, T., Azuma, N., Inaba, M., Izumi, Y., Kubo, Y.：Anticoagulant and antiplatelet therapy in infrainguinal vein bypass：Efficacy for vein graft failures due to intimal hyperplasia. J. Jpn. Coll. Angiol., **34**：295-302, 1994.
15) Schwartz, R.S., Holmes, D.R., Topol, E.T.：The restenosis paradigm revisited：An alternative proposal for cellular machanisms. JACC, **20**：1284-1293, 1992.
16) Scheffler, P., Hamette, D., Leipnitz, G.：Therapeutic efficacy of intravenously applied prostaglandin E_1. VASA(Suppl.), **28**：19-25, 1989.
17) Sinzinger, H., O, Grady, J., Fischa, P., Raucha, F., Kaliman, J.：Comparable effect of prostaglandin E_1 in decreasing *in vivo* platelet deposition on human lesion sites after intravenous and intraarterial application. Thrombosis Research, **50**：749-755, 1988.
18) Sinzinger, H., Virgolini, I., Fitscha, P., Rauscha, F., Kaliman, J.：Stabilization of endothelial lining and decrease in circulating endothelial celis-one mechanism underlying the clinical action of PGE_1? Br. J. Clin. Pharmac., **25**：775-776, 1988.
19) Serruys, P.W., Luijten, H.E., Beutt, K.J., Geuskens, R., de Feyter, P.J., van den Brand, M., Reiber, J.H.C., ten Katen, H.J., van Es, G.A., Hugenholtz, P.G.：Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty：A time-related phenomenon/A quantitative angiographic follow up study in 342 patients at 1, 2, 3 and 4 months. Circulation, **77**：361-371, 1988.
20) Clowes, A.W., Clowes, M.M.：Kinetics of cellular proliferation after arterial injury. IV. Heparin inhibits rat smooth muscle mitogenesis and migration. Circ. Res., **58**：839-845, 1986.