リウマチ性疾患を合併した閉塞性動脈硬化症の術後成績：血管内皮機能を含めた検討

駒井　宏好[1]　　本田賢太郎[1]　　重里　政信[1]　　樋上やよい[2]　　田中　久晴[2]

要　旨：過去3年間の下肢閉塞性動脈硬化症に対する動脈バイパス術症例のうち，リウマチ性疾患を合併した患者は，関節リウマチ2例，強皮症2例，混合性結合組織病1例の5例で，同時期の全バイパス術症例の約4%であった。全例，Fontaine IIIまたはIV度の重症虚血肢症例であったが，足趾潰瘍形成の3例においては術後潰瘍が治癒した。しかし平均追跡期間1.5年での予後は，死亡1例，グラフト閉塞3例，再手術2例3回と非常に不良であった。リウマチ性疾患合併閉塞性動脈硬化症のバイパス術後成績は非常に悪く，治療にあたり注意が必要である。
（J Jpn Coll Angiol, 2005, **45**: 533–539）

Key words: peripheral arterial disease (PAD), rheumatic disease, ulcer, collagen disease, endothelial function

序　　言

リウマチ性疾患は膠原病ともいわれ，全身の血管や皮膚，筋肉，関節などに原因不明の炎症を惹起する病気である。特に，血管炎はいずれのリウマチ性疾患にも程度の差はあるものの起こり得るものであり，血管炎が強く生じると末梢細動脈の閉塞を来し，循環障害から皮膚壊死を来すこともある[1)]。また，血管炎が動脈内皮細胞に及ぶとその機能が低下し，ひいては動脈硬化を促進させるともいわれている[2~4)]。したがって，閉塞性動脈硬化症（ASO）とリウマチ性疾患の合併した症例では周術期の経過，術後の予後などが通常のASO症例とは異なることが予想されるが，リウマチ性疾患合併例でのバイパス術後成績のまとまった報告は少ない。われわれはリウマチ性疾患を合併するASOのバイパス術周術期，術後経過を詳細に検討し，この疾患群の治療指針を得ようと考えた。

対象と方法

当施設で2001年4月から2004年3月までにバイパス術を施行したASO症例は131例であるが，このうちリウマチ性疾患を合併した症例は5例（4%）であった。5例の術前プロフィールを**Table 1** に示す。年齢は52～74歳，性別は全例女性であった。合併するリウマチ性疾患は，2例が慢性関節リウマチ，2例が強皮症，1例が混合性結合組織病であった。全例リウマチ性疾患は手術時には内科専門医により確定診断されていた。リウマチ性疾患の病歴は16～25年であった。ASOは当院での血管造影検査で確定診断がなされた。ほかに合併する動脈硬化性疾患は**Table 1** のとおりであった。各症例の術前の病状を**Table 2** に示す。安静時痛が2例，潰瘍形成例が3例といずれも重症虚血とみなされたが，ankle brachial pressure index（ABI）は1例以外は測定可能であった。術前より慢性維持透析の患者が1例，軽度の腎機能低下例が2例あった。術前よりリウマチ性疾患に対してステロイド剤を使用していた例は3例あった。免疫学的検査では，慢性関節リウマチの2例と混合性結合組織病の症例でリウマチ因子陽性，また混合性結合組織病の症例では抗核抗体陽性，抗RNP抗体陽性，抗Scl-70陰性であった。症例3の強皮症の症例では抗核抗体陽性，抗Scl-70陰性であった。抗カルジオリピン抗体は3例で測定しており，いずれも陰性であった。これら5例の周術期の詳細をカルテを中心

[1]済生会和歌山病院心臓血管外科
[2]済生会和歌山病院臨床検査部

2005年3月15日受付　　2005年6月27日受理

Table 1 Patients' preoperative profile

Case	Age (year)	Gender	Rheumatic disease	History (year)	Other dis.
1	52	F	Rheumatoid arthritis	17	HT, stroke
2	71	F	Rheumatoid arthritis	20	HT
3	70	F	Systemic sclerosis	25	HT, DM
4	74	F	Systemic sclerosis	18	HT, DM, HL
5	68	F	MCTD	16	Stroke

history: history of rheumatic disease, other dis.: associated other atherosclerotic disease, F: female, HT: hypertension, DM: diabetes melitus, HL: hyperlipidemia, MCTD: mixed connective tissue disease

Table 2 Patients' preoperative confidition

Case	Fontaine class.	Preop. ABI	Preop. Cr	Prednisolone	Anticardiolipin antibody
1	IV	0.48	0.5	(–)	(–)
2	III	0.55	1.3	5 mg	—
3	IV	0.37	0.7	5 mg	(–)
4	III	—	3.8 (HD)	(–)	—
5	IV	0.34	1.3	2.5 mg	(–)

Fontaine class.: Fontaine classification, ABI: ankle brachial pressure index, Cr: creatinin, HD: hemodialysis

Table 3 Operation

Case	Operation	Graft	Improvement of ABI
1	F-AKP	6 mm ePTFE	0.48→0.97
2	F-BKP	Autologous vein	0.55→1.02
3	F-AKP	Autologous vein	0.37→0.75
4	BKP-ATA	Autologous vein	—
5	F-BKP	Autologous vein	0.34→0.93

F-AKP: femoro-above knee popliteal artery bypass, F-BKP: femoro-below knee popliteal artery bypass, BKP-ATA: below knee popliteal-anterior tibial artery bypass, ABI: ankle brachial pressure index

に後向き調査法にて検討した。

結　果

(1)術前状態，経過

全例初診時には炎症反応は陰性であった。症例 4 では術前血管造影検査ののち心嚢液が貯留，それに引き続き原因不明の発熱が出現し，約 3 カ月の内科的治療ののちに心嚢液が治まり手術となった。症例 5 でも術前血管造影検査ののち発熱が続き，それが治まったものの直腸潰瘍からの出血が出現し，約 4 カ月の内科的治療ののちに手術となった。

(2)手術

当科では血管造影検査を参考にして完全血行再建を目指した術式を採用するようにしている。**Table 3** に手術手技とその早期改善度をABIで示す。いずれも一側性の病変であり，重症虚血例ばかりである割には，大腿－膝窩動脈バイパス術のみで血行再建が完了する例が 5 例中 4 例あった。1 例を除き，ほかは自家静脈を用いてバイパスを行ったが，術後早期のABIの改善度はいずれも良好であった。なお，症例 4 では術前後のABI測定を行っていなかったが，安静時痛はなくなり客観的にも血流は良好となっていた。

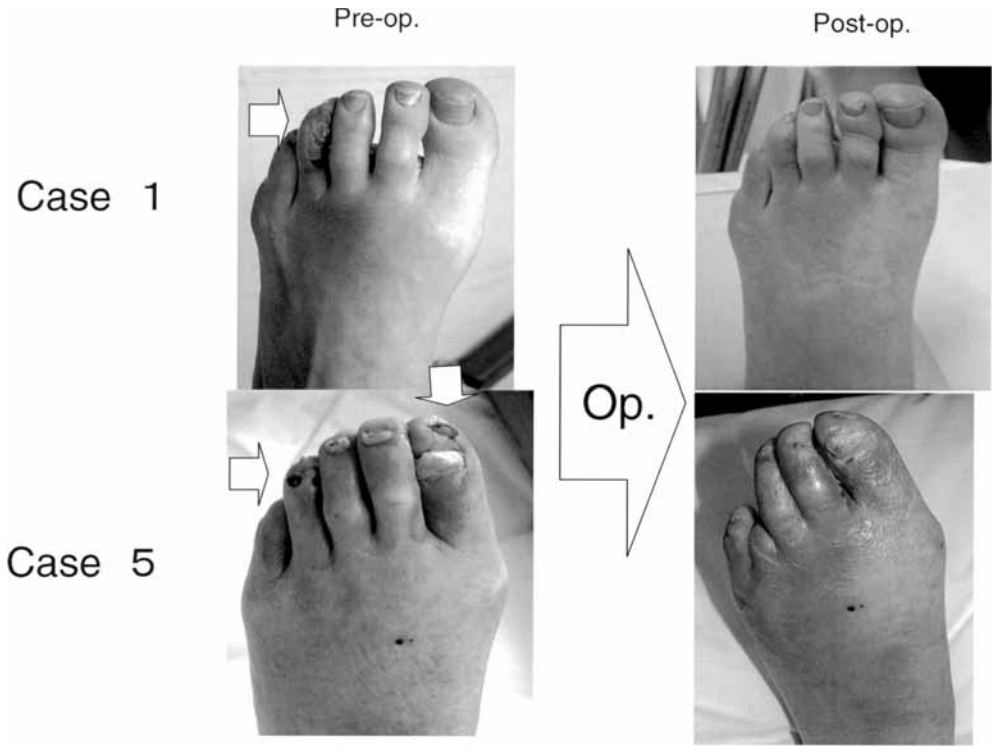

Figure 1　Improvement of leg ulcer after the operation. White arrows indicate preoperative ulcerations.

(3)初期転帰，合併症

手術死亡，在院死亡はなく，全例退院，または安定した状態で紹介病院へ転院した。全例，術前に存在した下肢疼痛は消失した。術後入院中の合併症として，後述する原因不明のグラフト自然破裂による出血が 1 例と創部からのリンパ漏が 4 例あった。

(4)足趾潰瘍の予後

3 例の潰瘍合併例ではいずれも術後 1〜3 カ月後に潰瘍が完全に治癒した(**Fig. 1**)。ただし術後遠隔期にグラフト閉塞によって再発した例が 2 例あった(他の 1 例は遠隔期死亡例)。

(5)中期遠隔期成績(Table 4)

術後0.6〜2.4(平均1.5)年の短いフォローアップ期間だったが，死亡例が 1 例あった。症例 4 は術後に腹部大動脈瘤を指摘され，バイパス術後22日目に人工血管置換術を施行した。術後経過は良好で紹介病院へ転院したが，バイパス術後 7 カ月で死亡した。死因の詳細および死亡までのグラフト開存の有無は不明であった。フォローアップ期間中に 3 例でグラフト閉塞が生じた(症例 1：5 カ月目，症例 3 ：1 年 2 カ月目，症例 5：9 カ月目)。これらに対し 2 例に血栓除去術を，2 例に計 3 回のバイパス術追加を行った。しかし 2 例は最終的に血流再建不成功に終わり，うち 1 例(症例 1)が大切断となった。また，経過中，対側のバイパス術を施行した症例が 1 例あり，のちにこのバイパスが閉塞し，血栓除去術を施行し 2 次開存を得ている。狭窄，閉塞例では血管造影検査を行いその詳細を検討しているが，症例 1，5 は末梢動脈の病変進行，症例 3 は末梢側吻合部の狭窄とグラフト拡張によるグラフト内血栓症であった。

(6)特異な合併症を呈した 1 例

症例 3 は 3 度にわたる大伏在静脈グラフトの自然破裂，出血という特異な合併症を呈した。強皮症合併の症例で膝上膝窩動脈の狭窄に対し経皮的血管形成術(percutaneous transluminal angioplasty: PTA)を試みた

Table 4 Post-operative prognosis

Case	Postop. anticoagulation	Postop. prognosis
1	Ticlopidine hydrochloride	Occlusion (5m) →thrombectomy (occlusion) →re-grafting (occlusion) →major amputation
2	Warfarin, PGI2, EPA	(contralateral leg bypass op.)
3	Warfarin, PGI2 Stenosis (4m)	Idiopathic vein graft rupture × 2 →re-grafting (vein graft rupture) →re-re-grafting →occlusion (1y2m) →thrombectomy
4	—	Died (7m)
5	Warfarin, cilostazol	Occlusion (9m)

postop.: post-operative, EPA: ethyl icosapentate, PGI2: beraprost sodium, m: month, y: year

が，逆に閉塞を来したため当科に手術を依頼された。自家大伏在静脈で*in situ*大腿－膝上膝窩動脈バイパス術を問題なく終了し閉創した直後に，静脈分枝結紮の創より突然出血を来した。開創すると結紮部ではなくその近辺の静脈に縦方向に入った亀裂があり，これを縫合閉鎖してことなきを得た。しかし術後5日目，突然膝窩部の創から大量に動脈性の出血を来し緊急手術を行うと，やはり大腿部を通る静脈グラフトの無処置の部分に亀裂を来していた。これも縫合閉鎖してバイパスは開存を得て退院した。術後4カ月で末梢吻合部狭窄が生じたため，グラフトから膝下膝窩動脈へ対側大伏在静脈を用いて追加バイパス（reversed vein graft）を行った。だが同様に術後5日目に膝下膝窩部創から出血があり，緊急手術で静脈グラフトに複数の亀裂を認め，膝上部から膝下膝窩動脈との吻合部直前までの静脈バイパスを6mm径expanded polytetra fluoroethylene（ePTFE）人工血管で置換して止血した。再手術10カ月後にグラフト閉塞を来し血栓除去術で再開通したが，造影検査で人工血管と膝窩の静脈グラフトの吻合部付近で静脈グラフトが紡錘状に拡大し，このなかに壁在血栓が内腔側に突出して見えたのでPTAの手法でこの血栓を壁に圧着して修復した。その後現在に至るまで外来で経過観察しているが，グラフトは開存しており症状もなく経過している。**Fig. 2**に2度目の破裂時の術中所見と摘出した静脈グラフトを示す。静脈は組織学的検査においても特に脆弱性を示す所見はなかった。

（7）血管内皮機能検査

当科では閉塞性動脈硬化症症例のほぼ全例に，上腕動脈の拡張性をエコーにて測定する非観血的な血管内皮機能検査を行っている[5]。われわれの方法では，上腕の駆血による反応性充血に際しての動脈径の拡大率で表される血管内皮依存性拡張（FMD）は正常人で12.6±2.1%，速効性硝酸薬を経口噴霧することによる動脈径の拡大率で表される血管内皮非依存性拡張（NID）は9.9±1.5%であったが，重症虚血肢を持った閉塞性動脈硬化症患者ではこれらがそれぞれ3.6±1.3%，3.5±1.1%と有意に低値をとることを明らかにしている（いずれも平均±標準誤差）。今回の5例中4例で血管内皮機能検査を施行できているが，FMDはそれぞれ–3.1，6.7，–1.7，3.7%と他のASO症例同様の低下を示しているのに対し，NIDはそれぞれ12.9，16.9，9.1，5.6%といずれもASO症例の平均値を大きく上回っており血管内皮機能優位の低下を示していた。

考　察

リウマチ性疾患を伴うASO症例は全手術症例中4%と頻度としては低かったが，末梢循環障害による虚血性皮膚潰瘍や早期に進行するといわれるASOの診断，

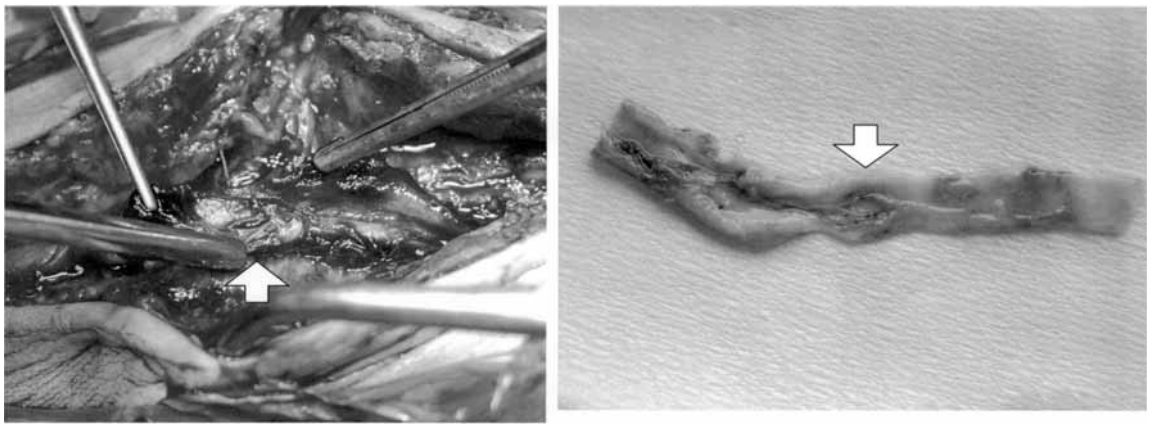

Figure 2　Idiopathic vein graft rupture of case 3. Arrows show rupture sites.

治療目的で血管外科に紹介されることがある。今回の検討では症例数が少ないため断定的なことはいえないが，他のASO単独症例ではあまり見られない特徴的な点が多々認められた。

まず術前であるが，初診時血液検査での炎症反応が正常であったにもかかわらず，血管造影検査をきっかけとして発熱などの炎症反応が強く生じ，手術を数カ月単位で延期せざるを得ない症例があった。症例 4 は術前prednisoloneを服用していなかったが，症例 5 は使用しているにもかかわらずこのような事態に陥った。幸いなことに，この 2 例では保存的治療の間に下肢虚血が極端に進行はしなかったが，なかにはバイパス術を断念せざるを得ない下肢の状態に至ることもあるだろう。リウマチ性疾患による炎症のさなかにバイパス手術を行うこともリスクが高く，内科医と協力のうえで炎症を短期間に抑える努力が必要であろう。

今回の 5 例では血管造影上は大腿部のみの病変が多く，ABIでも通常重症虚血肢によく見られる「検知不能」例が少なかった。にもかかわらず全例，安静時痛や潰瘍などの重症症状を呈していた。これはASOによる血流障害のみではなく，リウマチ性疾患に特有の末梢動脈炎による循環不全が加味されているからであろう[6, 7]。強皮症や強皮症の臨床的特徴を認める混合性結合組織病では皮膚潰瘍に至る末梢循環障害が存在することが指摘されており[8]，また，慢性関節リウマチのなかで血管炎を伴う悪性関節リウマチのうち，末梢型のものには四肢先端の潰瘍形成を伴うといわれている。ある報告によると，慢性関節リウマチ患者の 9% に下肢潰瘍が認められるともいわれている[9]。リウマチ性血管炎による虚血とASOによる虚血の関与の程度が不明でASOに対する手術適応をどのように考えるかは非常に難しい。しかし，結果的に全例でバイパス術による血流増加によって潰瘍は軽快したことから，手術の選択は妥当であったと考えられる。ただしグラフト閉塞によって再発することも必発のようであり，いかに長期開存を得るかがポイントとなる。

平均1.5年という比較的短期のフォローアップ期間であるが，この間にすでに 1 例死亡，3 例でグラフト閉塞という非常に予後の悪い結果が出た。われわれの施設では重症虚血肢に対しても積極的にバイパス手術を施行しており，今回の検討と同時期に行ったASOに対する足関節部までのいわゆるdistal bypassの 2 年開存率は88%であり，単に手術手技，動脈硬化進行，または術後薬物療法の有無などが開存度の悪さの原因ではないと考える。リウマチ性疾患による血管炎では，まず血管内皮機能が傷害されることが予想される。すると障害内膜の修復や中膜平滑筋細胞の内膜への進展，および抗血栓性の低下などによってより早く動脈硬化性病変が進行すると考えられる。実際，狭窄，閉塞症例では単なる血栓塞栓症ではなく動脈硬化性病変の進行がその原因であることが多かった。われわれは以前よりASO症例での血管内皮機能障害に関心があり，エコーによる血管内皮機能測定を行っている。測定したところ，5 例中 4 例で内皮非依存性，つまり血管平滑筋自体による拡張障害は軽度であるものの，内皮由来の拡張は著しく障害されていることが判明した。これ

は他の重症虚血肢を持つ動脈硬化症のみの例では平滑筋による拡張も著明に低下していることから，当疾患群では動脈硬化性とは違った形での血管内皮優位の機能障害を示しているものと推察された。早期のグラフト閉塞もこの血管内皮機能のみの低下が大きく関与している可能性がある。

症例3は非常に特異な術後経過を呈した。静脈グラフトの自然破裂は，われわれの調べ得た限りでは報告がない。本症例では1度ならず3度も同様の破裂を生じているが，摘出した静脈グラフト，およびグラフトに使用しなかった正常と思われる摘出静脈断端の組織学的検索にても脆弱性は判明しなかった。1度目の手術では*in situ*で静脈を用いたため弁カッターによる損傷の可能性もなくはないが，2度目のバイパス時には対側の静脈を弁カッターを用いないreverseでの使用としているにもかかわらず生じている。本症例独自の先天的異常なのか，prednisolone服用の影響や強皮症による影響なのか，詳細は全く不明である。

リウマチ性疾患を伴うASO症例はこのように特異な経過をとることがあり，遠隔期予後も非常に悪いといえる。近年，重症虚血肢に対する治療法の一つとして血管新生療法[10]がクローズアップされてきた。われわれの施設でも細胞移植による血管新生療法を開始しているが，本疾患群もこのような術後成績の悪さを考えると，むしろ血管新生療法を第一選択にする方が救肢の可能性が高くなるのではないかとの意見も当然出てくると思われる。しかし，血管新生療法は細胞移植による方法，遺伝子治療による方法，いずれにしてもHGFやVEGFなど，サイトカインがその効果に大きく寄与していることは間違いない。かたやサイトカインを抑制することに治療の主眼を置いているリウマチ性疾患で血管新生療法のような治療法は成り立つのであろうか，はなはだ疑問である。LDL吸着療法[11]で足趾潰瘍が改善するという報告もあるが完治までに時間を要し，また，体外循環を使用するため炎症反応を惹起する可能性もあるため，やはり現実的ではない。むしろ短期間ではあるが完全に潰瘍を治癒せしめたバイパス術の方が，現時点ではより安全，確実であると考える。ただその際，この疾患群に対する手術成績の悪さを外科医はよく理解し，患者やその家族に十分説明してから手術に臨むべきであろう。

結　論

リウマチ性疾患を合併した閉塞性動脈硬化症に対する下肢動脈バイパス術を5例に施行した。術前の重症虚血症状は改善し潰瘍も治癒したが，比較的早期にバイパス閉塞を生じた症例が多く，また稀な合併症で難渋した症例もあり，手術に際してはこれらの疾患群の予後の悪さを十分考慮したうえで臨まねばならないと考える。

文　献

1) Belch JJ, Zoma AA, Richards IM et al: Vascular damage and factor-VIII-related antigen in the rheumatic diseases. Rheumatol Int, 1987, **7**: 107–111.
2) Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM et al: Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. Autoimmun Rev, 2002, **1**: 338–347.
3) Raza K, Thambyrajah J, Townend JN et al: Suppression of inflammation in primary systemic vasculitis restores vascular endothelial function: lessons for atherosclerotic disease? Circulation, 2000, **102**: 1470–1472.
4) Youssef P, Englert H, Bertouch J: Large vessel occlusive disease associated with CREST syndrome and scleroderma. Ann Rheum Dis, 1993, **52**: 464–466.
5) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al: Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. J Am Coll Cardiol, 2002, **39**: 257–265.
6) 長谷川稔，竹原和彦：膠原病に伴う末梢循環不全と皮膚壊死―分類，鑑別および治療の実際．Medical Practice，2003，**20**：613–615.
7) Pun YL, Barraclough DR, Muirden KD: Leg ulcers in rheumatoid arthritis. Med J Aust, 1990, **153**: 585–587.
8) 菊池かな子：強皮症にみられる難治性潰瘍の保存療法と手術療法．日皮会誌，1999，**109**：1845–1847.
9) Thurtle OA, Cawley MI: The frequency of leg ulceration in rheumatoid arthritis: a survey. J Rheumatol, 1983, **10**: 507–509.
10) Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T et al: Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. Lancet, 2002, **360**: 427–435.
11) Agishi T, Naganuma S, Nakasato S et al: Treatment of arteriosclerotic obstruction by LDL adsorption. Angiology, 1993, **44**: 222–227.

Bypass Operation for Peripheral Arterial Disease Associated with Rheumatic Disease

Hiroyoshi Komai,[1] Kentaro Honda,[1] Masanobu Juri,[1] Yayoi Higami,[2] and Hisaharu Tanaka[2]

[1]Department of Cardiovascular Surgery and [2]Department of Clinical Laboratory,
Saiseikai Wakayama Hospital, Wakayama, Japan

Key words: peripheral arterial disease (PAD), rheumatic disease, ulcer, collagen disease, endothelial function

Clinical results of peripheral arterial disease (PAD) associated with rheumatic disease have yet to be established. Among 131 patients who underwent a bypass operation for PAD at our institute over the past three years, 5 (4%) had associated rheumatic disease. Patients were all female with an average age of 68 years. Diagnoses of rheumatic disease were rheumatoid arthritis in 2, systemic sclerosis in 2 and mixed connective tissue disease in 1. Two patients had rest pain and 3 had ulceration or necrosis on feet. Ulcerations and necrosis are characterized by the similar signs of a rheumatic microangiopathic lesion, whereas all cases marked ankle brachial pressure index (ABI) of below 0.6 and angiography revealed an atherosclerotic lesion. ABI after the operation increased to a normal range, ulceration was diminished and rest pain disappeared. During the mean follow-up period of 1.5 years one patient died of an unknown cause, three patients experienced graft occlusion and two patients underwent re-do bypass operations. Vascular responsibility of the brachial artery was measured in 4 patients and endothelial predominant dysfunction was revealed in all. Our results demonstrated that the post-bypass operative course of PAD with rheumatic disease is favorable in the early stage. However, it worsens significantly over the long term compared with PAD without a complicating rheumatic disease. Endothelial dysfunction might be linked to this poor outcome. (J Jpn Coll Angiol, 2005, **45**: 533–539)