

大動脈・腸骨動脈領域の閉塞性動脈硬化症に対する治療戦略

小野原俊博 高野 壮史 高井 真紀 古山 正
井口 博之 胡 海地 前原 喜彦

要 旨：大動脈・腸骨動脈領域の閉塞性動脈硬化症症例に対する過去のわれわれの検討を概説し、その治療戦略について考察した。血管内治療は限局性病変に対する第一選択の治療であるが、血管壁には傷害的であるので、拡張時の確実な血行動態の改善が必要である。手術においては、長期成績の安定している解剖学的バイパスが第一選択であるが、全身的风险と浅大腿動脈の開存性を考慮すれば、非解剖学的バイパスでも望ましい長期予後が期待できる。

(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 559-564)

Key words: aorto-iliac occlusive disease, reconstructive surgical procedure, endovascular surgery, endothelium, platelet

はじめに

従来、大動脈・腸骨動脈領域の病変に対する標準的な外科治療は、解剖学的血行再建術、特に、大動脈 - 両大腿動脈 (aortobifemoral: ABF) バイパスであったが^{1,2)}、近年では、ステントをはじめとするデバイスの改良により、血管内治療の症例が増加している¹⁾。血管内治療を含めた外科的治療の術式選択にあたっては、安全性 (直接成績) と良好な長期成績の両者が期待できる術式を選択すべきである。血管内治療の発達により治療の低侵襲性が達成されつつあるが、一方で、従来の外科手術も術前評価および術後管理の向上により安全に施行できるようになっている。そこで、過去のわれわれの検討をもとに、特に、長期成績の面から大動脈・腸骨動脈領域の病変に対する治療戦略について概説する。

大動脈 - 両大腿動脈バイパスと 腋窩 - 両大腿動脈バイパスとの比較

標準術式であるABFバイパス術では、良好な長期成績が得られるが、開腹し腹部大動脈を遮断するため手術侵襲が大きい。重篤な併存疾患を有し開腹手術を行

ううえでハイリスクな症例や、過去の開腹手術などにより開腹手術が困難な症例では、非解剖学的血行再建術である腋窩 - 両大腿動脈 (axillobifemoral: AxBF) バイパスも選択肢の一つである。一方、AxBFバイパスはABFバイパスと比較し長期開存率が劣るので、術式の選択にあたっては、手術のリスクと長期予後を考慮する必要がある。

われわれは、1980年から1996年までの間に大動脈・腸骨動脈領域の血行再建術を施行した症例で、ABFバイパスを施行した38例 (ABF群) とAxBFバイパスを施行した25例 (AxBF群) の合計63例について、その長期成績を比較し、長期成績に影響を与える因子について検討を行った³⁾。全63例の内訳は、平均年齢62.2歳であり、男性が57例 (90%) を占めていた。84%の症例で喫煙歴があり、併存疾患の合併率は、高血圧57%、虚血性心疾患29%、糖尿病29%、高脂血症14%、脳血管障害11%であった。ABF群とAxBF群との両群間で比較すると、年齢、性別、喫煙歴、併存疾患の合併率では差は認めなかったが、救肢目的の手術適応がABF群では3%であったのに対し、AxBF群では21%を占めており、AxBF群で有意に救肢目的の手術が多かった。また、術前、および、術後の足関節圧比 (ankle brachial pressure index:

ABPI)は、ABF群(0.53, 0.95)に対しAxBF群(0.40, 0.76)が、有意に低値であった。さらに、浅大腿動脈閉塞および大腿-膝窩動脈(femoropopliteal: FP)バイパス併施については、有意差はなかったが、ABF群(23%, 7%)に対しAxBF群(36%, 20%)が高頻度であった。以上のことから、AxBFバイパスはABF群と比較すると、より虚血が高度な症例に施行されていたといえる。両群ともに術死の症例はなく、グラフトの一次開存率は、全症例で5年80%であり、ABF群(89%)と比較し、AxBF群(68%)は有意に不良であった。単変量解析で一次開存率に影響を与えていた因子は、バイパス術式以外では、大腿動脈以下の開存状態やFPバイパスの併施が予後に影響を与えていた。多変量解析を行ったところ、バイパス術式は有意な予後不良因子ではなく、浅大腿動脈閉塞例で一次開存率は有意に不良であった。

ABFバイパスと比較し、AxBFバイパスの長期開存率は不良である。しかしながら、AxBFバイパスは、全身的なハイリスク症例や、虚血が高度で、浅大腿動脈閉塞を伴うrun-off不良な症例に施行される傾向があり、これらの因子が長期成績に影響を与えていることを考慮しなければならない。腋窩-大腿動脈(axillofemoral: AxF)バイパスの長期成績を報告したわれわれの過去の検討でも、浅大腿動脈開存例やグラフト血流波形が正常(0または1型)例では、解剖学的バイパス術と遜色のない長期間開存率(5年80%以上)であった⁴⁾。

片側性腸骨動脈病変に対する術式の検討

動脈硬化症は多発性・両側性であることが多いことから、ABFバイパスが大動脈・腸骨動脈領域の血行再建術の標準術式とされてきた^{1,2)}。しかしながら、片側性の腸骨動脈病変の治療において、ABFバイパスは血行動態の改善の必要のない対側肢にも手術操作を及ぼし、侵襲が過大である。一方、片側性腸骨動脈病変のみに限定した血行再建術は、中枢側動脈の選択や、対側腸骨動脈病変の存在を考慮する必要がある⁵⁻⁷⁾。

1985年から2003年までの片側性腸骨動脈病変に対する血行再建術症例191例(男性169例,女性22例,平均67歳)の長期予後について、同側大腿動脈と対側動脈病変の既往および予後も考慮し検討を行った⁸⁾。術式は、大動脈(腸骨)-大腿動脈(aortofemoral: AF)バイパス群132例(AF群),大腿動脈-大腿動脈交叉(femorofemoral: FF)バイパス群37例(FF群),AxFバイパス群22例(AxF

群)であった。手術適応は、跛行165例,救肢26例であり、病変の形態はTASC分類B型6例,C型17例,D型168例であった。AF群では、56例の浅大腿動脈閉塞があり、FPバイパスなどの浅大腿動脈血行再建術37例を同時施行した。術死を1例,グラフト早期閉塞を1例認めしたが、いずれの症例もAF群においてであり(全症例中の0.5%,AF群の0.8%),FF群やAxF群においては術死や早期閉塞を来した症例は認めなかった。全症例の一次開存率は、5年90%,10年77%であった。経過観察中、患肢の浅大腿動脈閉塞に対しFPバイパス術を7例に追加、仮性動脈瘤手術2例が行われた。また、対側肢の血行再建術11例,肢切断1例が行われた。AF群の一次開存率は、5年92%,10年77%であり、FF群(5年97%)と同等で、AxF群(5年65%)より有意に良好であった。救肢目的で予後不良であったが、同側・対側の血行再建の既往やFP同時施行は開存率に影響しなかった。同側の浅大腿動脈および対側動脈病変に対する同時または将来の治療を考慮して、FPバイパスの同時施行も含め総合的に術式を選択する必要があると思われた。

血管内治療の長期成績

1986年から2004年までに43肢の限局性腸骨動脈病変に対して血管内治療を行った(論文未発表)。バルーン拡張のみ(バルーン単独群)2肢とステント留置を行ったもの(ステント群)21肢であり、男性38例(88%),平均年齢69.2歳であった。病変の形態は、全例TASC分類A型またはB型であった。全症例の一次開存率は、1年90%,4年82%であった。ステント群(100%,92%)と比較し、バルーン単独群(80%,72%)の長期成績は不良であった。バルーン単独群で1年以内に再狭窄を来した症例は3例あったが、すべて拡張直後もしくは術後早期の再狭窄例であった。これらはステント治療が保険適用となる前の症例であり、全例に二期的にバイパス術が施行されている。バルーン単独群に比べ、ステント群の初期成功率が改善していることが、ステント治療を行った症例の長期成績向上に寄与していたことが示唆された。オランダでは、一期的に腸骨動脈ステント留置を行う群と、バルーン拡張を行い、拡張後の圧較差が10mmHgより大きかった場合のみ選択的にステント留置を追加する群とのランダム化比較試験が行われているが、両群の残存圧較差や初期成功率は同等であり、また、その長期開存率もほぼ同等であった

ことが示されている^{9,10}。われわれの血管内治療症例、特にステント治療群の長期成績は、ABFバイパスやAFバイパスなど従来の標準的な手術術式と同等である。欧米におけるステント治療の長期成績についてみると、その一次開存率はバイパス術式にやや劣るようである^{1,10}。われわれの症例よりも動脈硬化が高度または進行しており、長期開存率に影響を及ぼす病変形態、大腿動脈以下のrun-offの状態、適応などが異なっている可能性がある。しかしながら、血管内治療は繰り返しの治療も可能であり、二次開存率についてはバイパス術式と遜色のない成績も報告されている¹⁰。また、TASC分類C型またはD型の一部の症例については、ステント治療も有効な治療手段と認識されるようになってきている¹¹。

血管内治療時における 内皮・血小板機能の検討

血管内治療後の再狭窄の原因の一つは、バルーンなどのデバイスによる内皮傷害部位に形成される内膜肥厚である。バイパス術においても、吻合部や自家静脈グラフトにおける内膜肥厚はグラフト閉塞の主な原因の一つである。内膜肥厚の本態は、内膜における血管平滑筋細胞の増殖性変化であり、内皮傷害部位における血小板凝集や炎症(白血球の接着)が関与している。一方、内皮細胞および血小板の機能は、血流(ずり応力)の影響を受けており、血管内治療による血行動態の変化が内皮機能および血小板凝集能に影響を及ぼしている可能性がある。そこで、腸骨動脈病変に対する血管内治療症例で、病変の拡張前後に患側大腿動脈から採血し、内皮・血小板機能を測定した。

(1) プロスタサイクリン(PGI₂)

血管内皮細胞から産生されるPGI₂の産生量は血流(ずり応力)の影響を受けている。生体の動脈血流波形を再現した還流装置でイヌの大腿動脈を還流し、ずり応力の変化量が大きい正常動脈波形(0またはI型)で還流した場合、ずり応力の変化量の小さい異常血流波形(II型)と比較し、PGI₂産生量が大きいことをわれわれは報告している¹²。バルーン血管形成術前後の血流波形は、典型例では、拡張前はII型波形であり、病変の拡張により0またはI型波形へと変化することを確認し、動脈拡張前後の下肢血管の血中PGI₂濃度をRIA法で測定

した¹³。血中PGI₂濃度は、大腿動脈血で25.6pg/ml、大腿静脈血32.8pg/mlであり、ともに動脈拡張前(大腿動脈:21.6、大腿静脈:25.4)より有意に上昇した。PGI₂は、血小板凝集抑制作用や血管平滑筋弛緩作用などを有しており、動脈拡張後のPGI₂濃度の上昇は、血管の開存にとって有利に働いているものと考えられた。

(2) 血小板凝集能

虚血性心疾患や脳血管障害などの動脈硬化性疾患において、血小板活性化あるいは血小板凝集能の亢進が知られているが、これは、動脈狭窄部位局所における異常に速い流れ(異常な高ずり応力)や乱流によって血小板機能が活性化されているためと考えられている。しかしながら、狭窄部位局所での血小板機能亢進を示した臨床例の報告はなく、われわれは、バルーン血管形成術前後の患側大腿動脈血の血小板凝集能を透光度法で測定し、血小板機能を評価した¹⁴。凝集惹起物質であるADP、エピネフリン、および、アラキドン酸添加後の最大凝集率は、動脈拡張前には、53.1%、64.8%、および、60.5%であったものが、動脈拡張後には、それぞれ、36.7%、58.3%、および、40.1%と、血小板凝集能が有意に抑制されていた。このことは、狭窄部位局所で血小板が活性化されていることを示唆しており、動脈拡張後の局所の血流の正常化で血小板機能の活性化が抑制されたものと考えられた。

(3) セロトニン

血管内治療における血管内皮傷害部位には、血小板が粘着・凝集し、凝集した血小板からは、セロトニン、ADP、トロンボキサンなどが放出され、これらの物質が血小板凝集に対して促進的に作用し、さらなる血小板凝集を助長する。また、セロトニンは、血管平滑筋を収縮させるので、血管の攣縮を来す可能性もある。さらに、セロトニンは血小板由来増殖因子(platelet-derived growth factor: PDGF)と同様に、血管平滑筋の遊走・増殖を来し、内膜肥厚の形成にも関与していると考えられている。18肢の血管内治療(バルーン単独治療群:8肢、および、ステント留置群:10肢)の前後で、大腿動脈から採血した乏血小板血漿中のセロトニン濃度をHPLC-ECD法で測定した¹⁵。全症例の動脈拡張前の濃度は1.2ng/mlであったのに対し、拡張後は1.7ng/mlであった($p = 0.0750$)。バルーン単独群では、拡張前

(1.2ng/ml)と拡張後(1.2ng/ml)で変化はなかったが、ステント留置群では、術前値(1.2ng/ml)に比較し、有意ではなかったが、術後にセロトニン濃度(2.1ng/ml)が上昇していた($p = 0.0529$)。冠動脈血管形成術における局所セロトニン濃度測定では、拡張前の10倍程度の濃度上昇が報告されているが¹⁶⁾、われわれの検討では、腸骨動脈における血管内治療後の局所セロトニン濃度の上昇はわずかであり、冠動脈血管形成術と比較すると、内皮傷害部位への血小板凝集の程度は軽度であると考えられた。また、血管内治療の手技で比較すると、バルーン単独治療群においてはセロトニン濃度の変化がなかったのに対して、ステント治療群では有意ではないがセロトニン濃度の上昇を認めた。このことは、ステント治療の方が血管壁に対してより傷害的であることを示唆している。冠動脈血管形成術においても、ステント治療群の方が、バルーンによる拡張に比較すると、セロトニン濃度の上昇が大きいことが報告されている¹⁷⁾。

(4)P-セレクチン

血管内皮傷害部位における内膜肥厚の形成には、血小板凝集のみならず炎症も関与していると考えられる。これには、白血球が血管壁に接着することが重要であるが、セレクチンやインテグリンなどのさまざまな接着分子が関与している。セレクチンファミリーの一つであるP-セレクチンは、活性化された内皮細胞や血小板の細胞膜上に発現し、白血球と接着する。実験的にも、内膜肥厚形成におけるP-セレクチンの関与が報告されている¹⁸⁾。そこで、われわれは、腸骨動脈に対するステント挿入術を行った6肢において、血管拡張前後の大動脈血中の可溶性P-セレクチン濃度をEIA法で測定した¹⁵⁾。ステント挿入前の血中濃度が26.0ng/mlであったのに対し、ステント挿入後に33.9ng/mlへと有意な上昇を認めた。

腸骨動脈に狭窄性病変が存在する場合、狭窄部位局所では異常に速い流れや乱流が存在し、その末梢動脈における血行動態は低ずり応力の状態である。われわれの一連の検討からは、狭窄部位の異常に速い流れ(異常な高ずり応力)やその末梢の乱流で活性化されていた血小板機能が、狭窄部位の拡張に伴う血流の正常化により血小板凝集能が抑制され、また、下肢動脈の血行動態は正常な高ずり応力の状態となりPGI₂濃度が上昇

することが確認された。このことは、血管内治療後の動脈開存にとって有利に、そして、動脈硬化の進展にとっては抑制的に働いているものと考えられた。一方、血管内治療は血管壁に対しては傷害的であり、血管内皮傷害部位には血小板凝集や白血球接着が起こり、晩期閉塞の原因となる内膜肥厚形成に関与しているものと考えられる。これらは、びまん性病変やrun-off不良な腸骨動脈に対する血管内治療の予後が不良であることを説明している。また、術後の再狭窄を予防するための治療戦略としては、従来行われてきた抗血小板療法以外に、炎症に対する治療も必要でないかと示唆された。

大動脈・腸骨動脈病変に対する われわれの治療方針

大動脈・腸骨動脈病変に対する各手術術式の長期成績についてのわれわれの過去の検討から、その治療方針は、現在、次の如くである。すなわち、大動脈・腸骨動脈病変が限局性病変であれば両側性病変であっても血管内治療を第一選択としている。ステント治療により初期成績および長期予後が改善しているが、バイパス術式より嚴重な経過観察が必要であり、再狭窄を来した場合は、再度の血管内治療または血行再建術を考慮しなければならない。一方、びまん性病変で、血管内治療が困難、もしくは、血管内治療では十分な長期開存性を期待できない症例では、積極的に血行再建術を行うこととしている。血行再建術式の選択にあたっては、解剖学的バイパスを標準術式としており、両側性のびまん性病変ならABFバイパスを選択するし、片側性病変であればAFバイパスを選択する。AFバイパスの中枢側動脈を決定するにあたっては、総腸骨動脈が開存しており、狭窄性病変や高度石灰化がなく、中枢側動脈として適当と判断されれば、腸骨-大腿動脈バイパス術を施行し、総腸骨動脈が中枢側動脈として適当でなければ、大動脈-大腿動脈バイパス術を施行する。術前に腹部大動脈が石灰化高度で中枢側吻合部に適さないと考えられる場合や、全身状態の面でハイリスクと考えられる場合は、非解剖学的バイパスを考慮する。対側の腸骨動脈に狭窄性病変がなければFFバイパスを、それ以外の場合ではAxFバイパスまたはAxBFバイパスを施行する。非解剖学的バイパスでは代用血管が体表面近くを走行するため、圧迫による

代用血管の閉塞を避ける目的で、リング付き人工血管の使用を原則としている。浅大腿動脈の開存している非解剖学的バイパス、特に、AxFバイパスまたはAxBFバイパス症例では、望ましい長期成績が期待できるが、浅大腿動脈閉塞症例では長期成績は良好ではなく、嚴重な経過観察が必要である。

おわりに

大動脈・腸骨動脈領域における閉塞性動脈硬化症に対する血行再建術の長期成績は安定しているが、血管内治療もステントなどのデバイスの改良により長期成績が向上している。さらに、病変の形態においては、TASC分類C型またはD型の症例でも治療可能となっており、今後ますます、血管内治療が大動脈・腸骨動脈領域の治療に大きく関与してくると思われる。この際、留意しなければならないことは、血管内治療といえども血管壁に対しては侵襲的であること、すなわち、デバイスによる血管内皮傷害が血小板・白血球との相互作用による晩期閉塞の原因となる内膜肥厚を来す恐れがあることである。このことを考慮すれば、現時点では、びまん性病変や末梢run-off不良例に対しては従来の血行再建術も有用と考える。将来、デバイスの改良や新規の薬物療法の登場などがあれば、治療の選択肢について再度検討する必要があるものと思われる。

文 献

- 1) Dormandy JA, Rutherford RB: Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg*, 2000, **31**: S1-S296.
- 2) Dimick JB, Cowan JA Jr, Henke PK et al: Hospital volume-related differences in aorto-bifemoral bypass operative mortality in the United States. *J Vasc Surg*, 2003, **37**: 970-975.
- 3) Onohara T, Komori K, Kume M et al: Multivariate analysis of long-term results after an axillobifemoral and aortobifemoral bypass in patients with aortoiliac occlusive disease. *J Cardiovasc Surg*, 2000, **41**: 905-910.
- 4) Komori K, Okadome K, Funahashi S et al: Correlation of long-term results of extra-anatomic bypass and flow waveform analysis. *Eur J Vasc Surg*, 1993, **7**: 479-482.
- 5) Piotrowski JJ, Pearce WH, Jones DH et al: Aortobifemoral bypass: the operation of choice for unilateral iliac occlusion? *J Vasc Surg*, 1988, **8**: 211-218.
- 6) Cham C, Myers KA, Scott DF et al: Extraperitoneal unilateral iliac artery bypass for chronic lower limb ischemia. *Aust N Z J Surg*, 1988, **58**: 859-863.
- 7) Kalman PG, Hosang M, Johnston KW et al: Unilateral iliac disease: the role of ilio femoral bypass. *J Vasc Surg*, 1987, **6**: 139-143.
- 8) 小野原俊博, 郡谷篤史, 高野壮史 他: 片側性腸骨動脈病変に対する血行再建術の長期予後についての検討. *日血外会誌*, 2006, **15**: 487-493.
- 9) Tetteroo E, Haaring C, van der Graaf Y et al: Intraarterial pressure gradients after randomized angioplasty and stenting of iliac artery lesions. Dutch Iliac Stent Trial Group. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 1996, **19**: 411-417.
- 10) Klein WM, van der Graaf Y, Seegers J et al: Dutch iliac stent trial: long-term results in patients randomized for primary or selective stent placement. *Radiology*, 2006, **238**: 734-744.
- 11) Balzer JO, Gastinger V, Ritter R et al: Percutaneous interventional reconstruction of the iliac arteries: primary and long-term success rate in selected TASC C and D lesions. *Eur Radiol*, 2006, **16**: 124-131.
- 12) Onohara T, Okadome K, Yamamura S et al: Simulated blood flow and the effects on prostacyclin production in the dog femoral artery. *Circ Res*, 1991, **68**: 1095-1099.
- 13) Onohara T, Fujinaga Y, Komori K et al: Increased prostacyclin production after percutaneous transluminal angioplasty of the iliac artery for atherosclerosis obliterans. *Panminerva Med*, 1999, **41**: 1-4.
- 14) Onohara T, Komori K, Yamamura S et al: Modulation of platelet aggregation after percutaneous transluminal angioplasty of the iliac artery for atherosclerosis obliterans. *Surgery*, 2000, **127**: 87-91.
- 15) Onohara T, Komori K, Inoguchi H et al: Local blood serotonin and soluble P-selectin levels during percutaneous transluminal balloon angioplasty and primary stenting of the iliac artery. *Surgery*, 2002, **131**(Suppl 1): S256-S260.
- 16) Golino P, Piscione F, Benedict CR et al: Local effect of serotonin released during coronary angioplasty. *N Engl J Med*, 1994, **330**: 523-528.
- 17) Leosco D, Fineschi M, Pierli C et al: Intracoronary serotonin release after high-pressure coronary stenting. *Am J Cardiol*, 1999, **84**: 1317-1322.
- 18) Kumar A, Hoover JL, Simmons CA et al: Remodeling and neointimal formation in the carotid artery of normal and P-selectin-deficient mice. *Circulation*, 1997, **96**: 4333-4342.

Surgical Strategies for the Treatment of Aorto-iliac Occlusive Disease

Toshihiro Onohara, Takeshi Takano, Maki Takai, Tadashi Furuyama, Hiroyuki Inoguchi, Haidi Hu, and Yoshihiko Maehara

Department of Surgery and Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Key words: aorto-iliac occlusive disease, reconstructive surgical procedure, endovascular surgery, endothelium, platelet

Surgical strategies for the treatment of aorto-iliac occlusive disease are discussed based on our previous studies. Endovascular surgery is the first choice of treatment for localized lesions. While post-procedural hemodynamic improvement stimulates the endothelial prostacyclin production and inhibits platelet activation, endothelial damage due to the use of endovascular devices leads platelet aggregation and inflammation on the intima, which may result in intimal hyperplasia. Therefore, both the merits and demerits of endovascular surgery should be kept in mind when using such procedures, especially when treating diffuse lesions or limbs with a poor run-off. Reconstructive surgical procedures remain useful for treating lesions that are unsuitable for endovascular surgery, because they yield an acceptable mortality and a proven long-term durability. An anatomic bypass, such as an aorto-bifemoral bypass or a direct unilateral reconstruction, is the primary reconstructive modality, and the primary patency rate for anatomic bypass is almost 90% at five years. An extra-anatomic bypass such as an axillo-femoral bypass is an alternative modality for the treatment of selected cases, such as patients with a high operative risk. Even though the long-term patency of an axillo-femoral bypass is inferior to that of an anatomic bypass, a favorable long-term patency can be expected in cases with a patent superficial femoral artery.

(J Jpn Coll Angiol, 2006, **46**: 559–564)