

血管内視鏡による『静脈バイパスグラフト』における 血栓とプラークの検討

松岡 宏 川上 秀生 中村 真胤 小松 次郎

要 旨：数年経過した大伏在静脈バイパスグラフト(saphenous vein graft: SVG) 18枝(16例, 男/女 = 14/2, 平均年齢 70.8 ± 7.3 歳, 術後平均年数 9.7 ± 3.8 年)に対して, 血管内視鏡を施行し, SVG内における血栓やプラークの量および冠危険因子との関係について検討した。ほとんどのSVG(16/18枝)に, 造影上有意狭窄を認めなくても, 血管内視鏡で観察すると至る所に多彩な血栓や脆弱なプラークが存在し, この血栓とプラーク量は冠危険因子の中で特に糖尿病との関係が示唆された。そして, SVG狭窄に対するインターベンションの際には, 狭窄部位からだけでなく, 正常部位からの末梢血栓にも注意しなければならないと思われた。(J Jpn Coll Angiol, 2007, 47: 77-83)

Key words: saphenous vein graft, vein graft disease, angioscopy, thrombus, plaque

序 言

冠動脈バイパスグラフトの一つである大伏在静脈グラフト(saphenous vein graft: SVG)は, 数年経過するとvein graft diseaseと呼ばれるグラフトの劣化が生じ, 術後10年以内に約半数が閉塞あるいは高度狭窄を来すといわれている^{1,2)}。

術後のSVGの病理学的変化は, 早期(1年未満)と晚期(1年以上)の変化に分けられる。早期変化としての術後SVGの新生内膜形成(肥厚)は, SVG内膜における平滑筋細胞の再分化および内皮細胞の再生が完成することにより終結する。つまり, SVGは術後約1年でいわゆる“静脈の動脈化”が完成すると考えられている。その後, この新生内膜肥厚を基盤として晚期変化である“動脈硬化性”病変が生じる。経年的に進行するSVGのこの“動脈硬化性”病変は, 時に高度狭窄や閉塞を引き起こし, vein graft diseaseの主因となる。この“動脈硬化性”病変には, 著明なアテローム性プラークの形成と多量の血栓が存在し, その内膜にはマクロファージやTリンパ球などの炎症性細胞の著明な浸潤が存在するといわれている³⁾。

血管内視鏡は, 生体の血管内腔を肉眼的に観察でき

る唯一の検査法であり, 術後SVGの内腔に生じている変化を肉眼的に観察できる。数年経過した(いわゆるold) SVGのvein graft diseaseといわれている病理学的“動脈硬化性”病変について, 血管内視鏡で観察し, 血栓や炎症性プラークを定量評価するとともに, その成因, 関与する因子やインターベンション時の注意点について考察する。

対象と方法

対象は, old SVG 18枝(16例, 男/女 = 14/2, 平均年齢 70.8 ± 7.3 歳)で, 術後平均年数 9.7 ± 3.8 年であった(Table 1)。高脂血症, 高血圧, 糖尿病の罹患率は, それぞれ, 81.2%, 75.0%, 75.0%と高く, 禁煙指導の徹底だと思われるが, 自己申告での喫煙率は低かった(6.3%)。BMIの平均は, 23.9 ± 3.2 (19.9~31.2)と正常であった。心筋虚血が疑われ精査目的で入院した冠動脈バイパス術後患者に対して, 冠動脈造影時に患者および家族の同意を得たうえで, 造影上有意狭窄を認めないSVGに対して内腔評価のために血管内視鏡を施行した。血管内視鏡は, Inter-Tec Medicals社製の血流維持型のCoronary Angioscopy Systemを使用し^{4,5)}, 末梢のnative coronary吻合部から, 近位の大動脈吻合部まで

Table 1 Patient and saphenous vein graft information

Pt No.	Age (yr)/Gender	Graft age (yr)	CA grafted	HT	HL	DM (HbA1c)	Smoking	BMI	P&T grade
1	77/M	7.7	LCX	+	0	+ (8.1%)	+	21.9	3
		7.7	RCA						2
2	74/M	11.7	LCX	+	+	+ (8.9%)	0	23.6	3
3	70/M	8.1	LCX	+	+	+ (6.1%)	0	25.8	1
4	61/M	15.2	LAD	+	0	0	0	31.2	1
5	74/M	14.2	RCA	0	+	0	0	19.9	2
6	85/M	7.9	RCA	0	+	0	0	24.3	1
7	72/M	17	LCX	+	0	+ (6.3%)	0	24.8	2
		9.5	LAD						2
8	65/M	7.0	LCX	+	+	+ (8.5%)	0	24.5	3
9	78/M	6.0	LAD	+	+	+ (6.0%)	0	22.2	2
10	62/F	5.7	RCA	+	+	+ (7.9%)	0	27.5	3
11	66/M	14.1	LAD	0	+	+ (9.1%)	0	20.3	2
12	58/M	11.9	LCX	0	+	+ (10.1%)	0	26.5	2
13	74/M	4.3	RCA	+	+	0	0	27.3	0
14	66/F	13.7	LAD	+	+	+ (5.1%)	0	19.9	1
15	79/M	6.5	LAD	0	+	0	0	20.5	0
16	64/M	6.9	RCA	+	+	+ (8.6%)	0	21.6	3
Totals	70.8 ± 7.3	9.7 ± 3.8		12 (75.0%)	13 (81.2%)	12 (75.0%)	1 (6.3%)	23.9 ± 3.2	

Pt: patient, M: male, F: female, CA: coronary arteries, HT: hypertension, HL: hyperlipidemia, DM: diabetes mellitus, BMI: body mass index, T&P: thrombi and plaque, LAD: left anterior descending coronary artery, LCX: left circumflex coronary artery, RCA: right coronary artery

SVG全長を観察した。血管内視鏡でSVGに観察される血栓や黄色プラークをFig. 1のように定量評価し分類した。すなわち、SVGに血栓や黄色プラークが全く存在しない(Grade 0)、SVG全長の1/4未満に存在する(少量, Grade 1)、SVG全長の1/4以上1/2未満に存在する(多量, Grade 2)、SVG全長の1/2以上に存在する(大量, Grade 3)に分類した。この血管内視鏡で観察される黄色プラークや血栓量と冠危険因子との関連性を検討した。各群間の比較はt-testを用い、 $p < 0.05$ をもって有意とし、統計処理にはStatViewソフトウェア(SAS Institute社製)を用いた。

症例呈示

74歳、男性。冠危険因子として、高血圧、高脂血症および糖尿病が存在した。回旋枝へのSVGバイパス術後11.7年経った冠動脈造影、血管内視鏡を呈示する(Fig. 2)。造影ではSVGは有意狭窄を認めなかったが、

血管内視鏡では至るところに、黄色調を呈し自然に崩壊する“脆弱な”プラークと白色、赤色、黄色などの多種多様な血栓が存在していた。定量評価では、SVGのほぼすべての場所に血栓や黄色プラークが存在していたため、Grade 3と診断した。

結 果

血管内視鏡で観察するとold SVGには、血栓や黄色プラークが多量に存在し、その血栓やプラークは多彩な色彩や形態を呈し、自然に崩壊するのがあちらこちらで観察されるほど、非常に脆弱であった。すなわち、血栓は、赤色、白色、黄色、混合等の多彩な色彩や塊状、吹き流し状、膜状、綿飴状などの多種多様な形態⁶⁾を呈しており、血栓やプラークの一部は、自然に崩壊し、血流に乗って末梢に飛散していった。また、プラーク内血腫の存在は認められなかったが、この所見は通常の冠動脈硬化病変とは異なり、急性冠症候群の

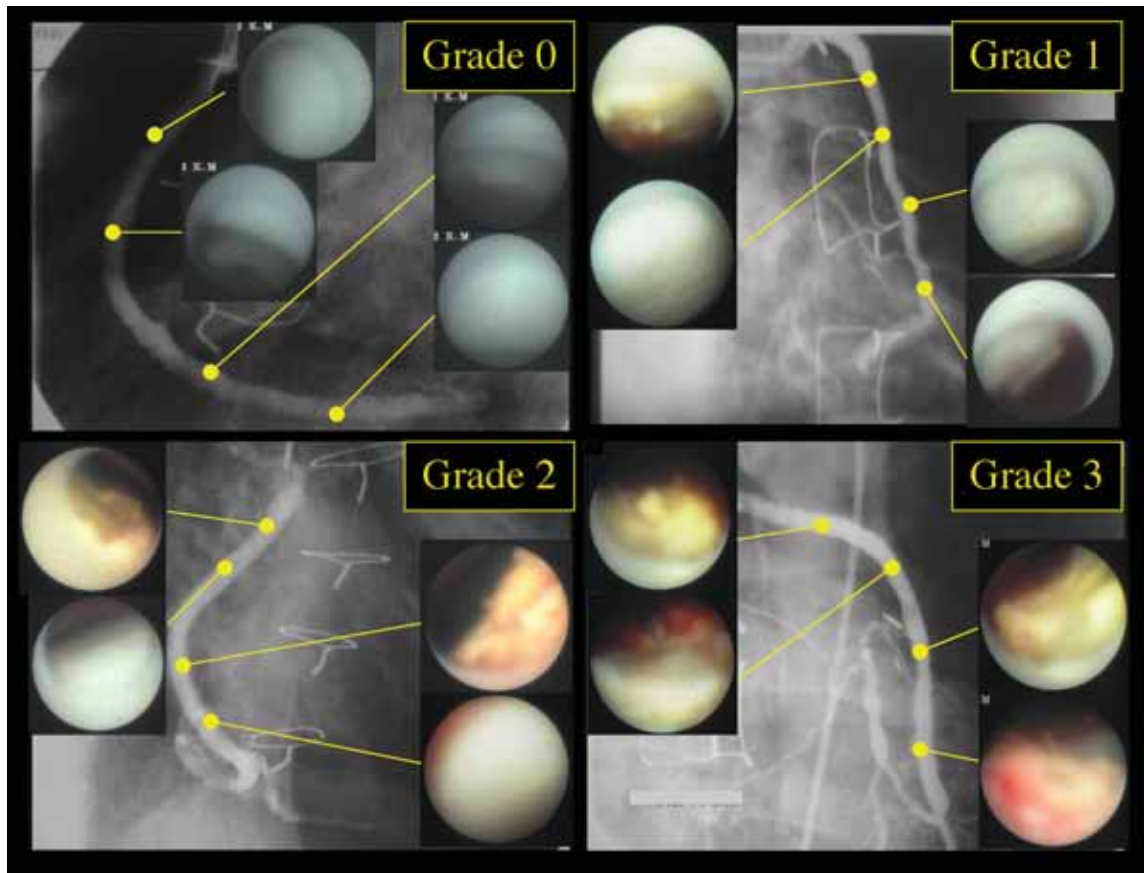


Figure 1 The quantitative evaluation of thrombi and plaque (T&P Grade) in SVG.

We classified the thrombi and plaque into 4 grades by quantity.

Grade 0: No T&P anywhere in the SVG.

Grade 1: A little T&P (under a quarter of SVG).

Grade 2: A lot of T&P (a quarter or more and under a half of SVG).

Grade 3: A large quantity of T&P (a half or more of SVG).

T&P: thrombi and plaque, SVG: saphenous vein graft

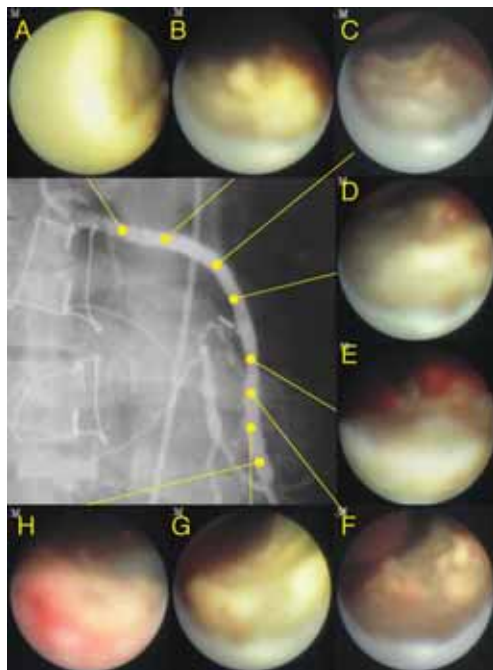


Figure 2 Angioscopic all overview in a case of old SVG.

A 74 year-old male (Pt No. 2). His Old SVG with no angiographic stenosis reveals various findings by angioscopy. A, B and G show glittering yellow and fragile plaques. Some of them were broken asunder to fly away into the distance. The others reveal yellow plaque and thrombi (red, white and mixed thrombi and various shapes of thrombi). Especially, E and H show markedly red thrombus.

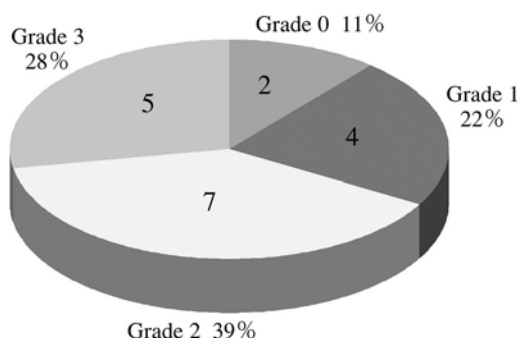


Figure 3 The results of angioscopic findings. The graph shows the number and proportion of each T&P (thrombi and plaque) grade.

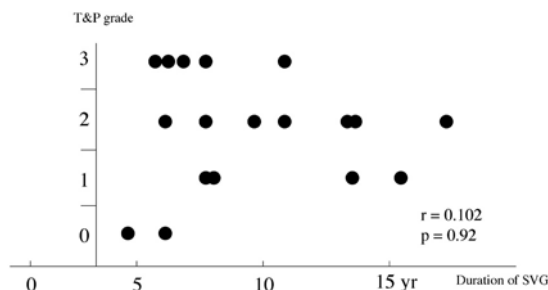


Figure 4 Relationship between T&P grade with age of SVG. Graft age did not correlate with the amount of thrombi and plaque. T&P: thrombi and plaque, SVG: saphenous vein graft

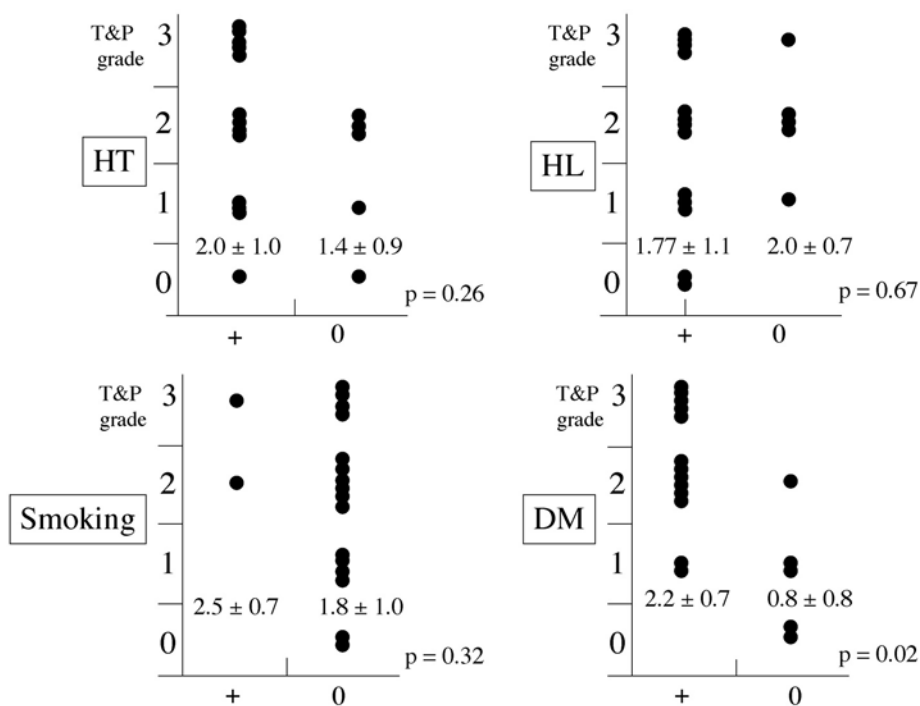


Figure 5 Relationship between T&P grade with HT, HL, smoking and DM. Only DM was significantly associated with the volume of T&P. T&P: thrombi and plaque, HT: hypertension, HL: hyperlipidemia, DM: diabetes mellitus

血管内視鏡所見に類似していた。

SVG18枝の定量評価の結果は、Grade 0; 2 枝, Grade 1; 4 枝, Grade 2; 7 枝, Grade 3; 5 枝であり (Fig. 3), ほとんどのold SVGに血栓や黄色プラークは存在した。術後約4年以上経過した本検討のSVGでは、術後年数と血栓および黄色プラーク量との関係は認められ

なかった (Fig. 4)。冠危険因子では、高血圧や喫煙の危険因子を持っている群は、血栓や黄色プラーク量の多い傾向はあったが統計学的有意差は認められなかった (Fig. 5)。ただ、糖尿病のみが、この血栓および黄色プラーク量と有意に関係しており、HbA_{1c}が高くなるほど多くなる結果であった (Fig. 6)。また、冠危険因子数

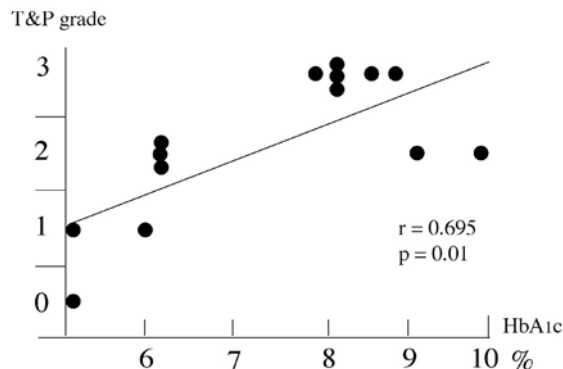


Figure 6 Relationship between HbA_{1c} and T&P grade.
T&P: thrombi and plaque

が多くなれば，血栓や黄色プラークが多く存在した (Fig. 7)。

考 察

バイパス術後早期 (術後1年未満) のSVGに起こる病理学的変化は，早期血栓閉塞と新生内膜肥厚に分類される。早期血栓性閉塞は，手術手技に問題がある場合や吻合部末梢のrun offが不良だった場合などに，術後1カ月以内に起きる。そして，この早期血栓性閉塞を免れたSVGには経時的に平滑筋細胞を中心とする新生内膜が生じる。この新生内膜形成 (肥厚) 過程は，平滑筋細胞の再分化と内皮細胞の完全な再生がもたらされ，術後1年以内に終結する⁷⁾。

晩期 (術後1年以上) の動脈硬化性病変は，術後早期に生じた新生内膜肥厚を基盤に生じると考えられており，術後数年経つとSVGには次第に動脈硬化性病変が認められるようになる。このSVGの動脈硬化性病変は，冠動脈における通常の動脈硬化とは違い，“動脈硬化性”内膜にマクロファージとTリンパ球を中心とする炎症性細胞の著明な浸潤を認め，Ratliffら⁸⁾は，immune-mediated diseaseとしている。また，剖検例のold SVGの病理的所見としては，atherosclerosis, fibrointimal proliferation, fibrosis with total occlusionが重要であるという報告がある⁹⁾。さらにvein graft diseaseの成因には，血栓の重要性が指摘されているが，Hoffら¹⁰⁾は高Lp(a)血症の患者はSVGの閉塞を来しやすいことを指摘しており，凝固を更新する作用のあるLp(a)のSVG内膜への沈着は，血栓形成を介してのvein

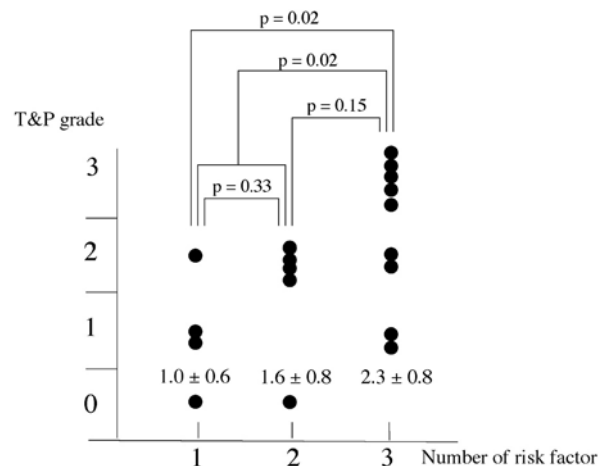


Figure 7 Relationship between numbers of risk factor and T&P grade.
T&P: thrombi and plaque

graft diseaseの成因に関与している可能性がある。

血流遮断型の血管内視鏡^{4, 5)}を用いた観察で，old SVGの狭窄部に，血栓や脆弱な“プラーク”がみられたという報告がある¹¹⁾が，われわれの観察では造影上有意狭窄がなくても，ほとんどのold SVGには黄色プラークや多種多様の血栓が至るところに存在していた。今回われわれが使用した血流維持型の血管内視鏡は，血流を遮断することなくSVG全体を観察できるという利点を有しており，血流遮断型血管内視鏡では病変部以外の観察ができなかった可能性がある。血管内視鏡で観察されるプラークは黄色調が強く，観察している間にも，自然に破砕・崩壊し，末梢に飛散していく様子が観察された。このような内視鏡所見から，非常に脆弱な“プラーク”であると思われた。これらの血管内視鏡所見は，病理学的に晩期変化の動脈硬化性病変と考えられている炎症細胞浸潤を伴ったプラークおよび血栓と考えられた。また，この血管内視鏡で観察される“脆弱な”プラーク様所見は，American Heart Associationの冠動脈プラーク進展の形態的分類¹²⁾からみると，プラーク形成期の早期における脂肪沈着，すなわち脂肪線状 (fatty streak) の可能性も考えられる。

この脆弱な“プラーク”様所見とともに血管内視鏡所見として血栓の存在も重要である。血栓は，赤色，白色，黄色，混合等の多彩な色彩や塊状，吹き流し状，膜状，綿飴状などの多種多様の形態⁶⁾を呈していた。

old SVGでは、“脆弱な”プラークが日常茶飯事に破綻し、それに次々と血栓が生産されこのような多彩な状況を呈すると考えられる。血管内視鏡所見から観察されるこのような多量の“脆弱な”プラークと血栓がvein graft diseaseの主因として考えられる。

old SVGに認められる非常に“脆弱な”プラークや多種多様の血栓は、術後年数には関係せず、冠危険因子では糖尿病と密接に関係していた。そして、糖尿病のコントロールが悪い(HbA1cの値が高い)ほど血栓やプラークが多い傾向であった。SVG剖検例の病理所見での検討ではatherosclerosisは高脂血症との、また、fibrointimal proliferationは高血圧との関係が指摘されている⁹⁾が、今回のわれわれの血管内視鏡での検討では、対象数が少ないためか、糖尿病以外の冠危険因子である、高血圧、喫煙、高脂血症との関係は認められなかった。今後、さらに症例を積み重ねて検討する必要があると思われる。

old SVGには、インターベンションの標的病変部位以外にも至るところに血栓や“脆弱な”プラークが多量に存在している可能性が高く、old SVGのインターベンションに際しては病変部以外の造影上正常部位も末梢塞栓の原因になりうる可能性があり注意を払う必要がある。また、特に病変部は、脆弱なプラークや血栓が多量に存在している可能性が高く、不用意に通常のバルーンやステントで拡張すると血栓や“脆弱な”プラークが末梢に飛散し、no-flowやslow-flowの原因である末梢塞栓を惹起する可能性が高い。また、塞栓予防のために施行する末梢保護システムのバルーンでも、拡張予定部位にプラークや血栓が存在するかもしれない、保護システムでかえって末梢塞栓を惹起する可能性があり、末梢保護システムを用いるなら“バスケット”型がよいと思われる。われわれは、現在では製造中止になったが、自己拡張型のRADIUS™ stentが、末梢塞栓等の合併症を発生させず、SVGの狭窄に対するインターベンションには非常に有用であると報告した¹³⁾。自己拡張型のステントが使用できない現在では、SVGのインターベンションの際には可能な限り、血管内視鏡で、SVG全体における血栓やプラークの状態を把握し、戦略を立ててインターベンションを施行するべきである。IVUSでは、SVGに存在する血栓や“脆弱な”プラークを診断することは非常に困難であり¹⁴⁾、SVGインターベンション術前の検査には血管内視鏡が有用であると思われる。

結 論

いわゆるold SVGには、造影上正常と思われても血管内視鏡で観察すると、非常に“脆弱な”プラークや多種多様の血栓が存在している可能性が高く、これらがvein graft diseaseの成因に深く関わっていると思われる。また、この“脆弱な”プラークや血栓は、糖尿病との関係が示唆され、インターベンション時には、標的病変部位だけでなく、造影上正常部位からの末梢塞栓についても注意を払う必要があると思われる。

文 献

- 1) Bulkley BH, Hutchins GM: Accelerated “atherosclerosis”. A morphologic study of 97 saphenous vein coronary artery bypass grafts. *Circulation*, 1977, 55: 163–169.
- 2) Kalan JM, Roberts WC: Morphologic findings in saphenous veins used as coronary arterial bypass conduits for longer than 1 year: necropsy analysis of 53 patients, 123 saphenous veins, and 1865 five-millimeter segments of veins. *Am Heart J*, 1990, 119: 1164–1184.
- 3) 上田真喜子編：II バイパスグラフトの病理．心血管になにが起こったか - PTCA, グラフト, ステントの病理, 三輪書店, 東京, 1999, 100–111.
- 4) 児玉和久, 平山篤志, 上田恭敬: 血管内視鏡のシステム．血管内視鏡アトラス, メジカルセンス, 東京, 2004, 16–22.
- 5) 松岡 宏, 川上秀生, 青野 潤 他: 血管内視鏡による静脈バイパスグラフトの観察．*Ischemic Heart Disease (IHD) Frontier*, 2004, 5: 95–100.
- 6) 日本心臓血管内視鏡学会 編: 心臓血管内視鏡ガイドライン．2004, 5–10.
- 7) 佐々木康之, 上田真喜子, 末広茂文 他: 静脈グラフト - 冠状動脈吻合部にみられる病理学的変化, 新生組織の免疫細胞化学的研究．*日胸外会誌*, 1993, 41: 1307–1315.
- 8) Ratliff NB, Myles JL: Rapidly progressive atherosclerosis in aortocoronary saphenous vein graft. Possible immune-mediated disease. *Arch Pathol Lab Med*, 1989, 113: 772–776.
- 9) Atkinson JB, Forman MB, Vaughn WK et al: Morphologic changes in long-term saphenous vein bypass grafts. *Chest*, 1985, 88: 341–348.
- 10) Hoff HF, Beck GJ, Skibinski CI et al: Serum Lp(a) level as a predictor of vein graft stenosis after coronary artery bypass surgery in patients. *Circulation*, 1988, 77: 1238–1244.
- 11) White CJ, Ramee SR, Collins TJ et al: Percutaneous

- angiography of saphenous vein coronary bypass grafts. J Am Coll Cardiol, 1993, 21: 1181–1185.
- 12 Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation, 1995, 92: 1355–1374.
- 13 清野 潤, 松岡 宏, 小松次郎 他: 静脈バイパスグラフト狭窄に対するRADIUS™ stentの有用性について. 日本血管内治療学会誌, 2006, 7: 30–34.
- 14 松岡 宏, 川上秀生, 中村真胤 他: 血管内視鏡で診る - CABG後のvein graft disease. Heart View, 2006, 10: 315–323.

Evaluation of Thrombi and Plaque in Saphenous Vein Graft by Angioscopy

Hiroshi Matsuoka, Hideo Kawakami, Michitsugu Nakamura, and Jiro Komatsu

Department of Cardiology, Ehime Prefectural Imabari Hospital, Ehime, Japan

Key words: saphenous vein graft, vein graft disease, angioscopy, thrombus, plaque

About half of saphenous vein grafts (SVG) are afflicted by severe stenosis or obstruction in several years after operation. We studied the thrombi and plaque in SVG by angioscopy and compared these angioscopic findings with coronary risk factors. Eighteen SVGs in sixteen patients (mean age; 70.8 ± 7.3 ys, M/F; 14/2, graft age; 9.7 ± 3.8 ys) who had undergone aortocoronary SVG bypass surgery were examined using by coronary angioscopy. Although coronary angiography showed that SVG had no stenosis, our angioscopic study revealed a lot of thrombi and plaque existing in almost all SVGs. These thrombi appeared in various shapes and colors, and the plaque in glittering yellow and very fragile. These thrombi and plaque in SVG may underlie vein graft disease and seems to be related to diabetes. The patients with diabetes should be carefully observed because of the easy degeneration of their SVGs. The intervention for SVG stenosis should be performed careful of distal embolization from not only the target lesion but also angiographic normal regions. (J Jpn Coll Angiol, 2007, 47: 77–83)