

閉塞性動脈硬化症バイパス術後のグラフト閉塞に関する 新しい危険因子の解析

駒井 宏好 重里 政信 柴田 正幸 中村 恭子

要 旨：閉塞性動脈硬化症ソケイ靱帯以下のバイパス症例117例において、術後グラフト閉塞の危険因子を比例ハザードモデルを用いて解析した。説明変数として従来からの動脈硬化危険因子や手術関連因子に加えリウマチ性疾患合併、プロテインCまたはプロテインS活性低下、アンチトロンビン活性低下、プラスミノーゲン活性低下、術後経過中の新たな悪性腫瘍発症を設定した。開存率の有意な説明変数としてプラスミノーゲン活性低下 ($p < 0.05$)、悪性腫瘍発症 ($p < 0.05$) が解析され、グラフト閉塞に関連する因子は従来の動脈硬化危険因子とは別に存在する可能性が示唆された。(J Jpn Coll Angiol, 2007, 47: 439-444)

Key words: peripheral arterial disease, graft failure, risk factor, plasminogen, malignant tumor

序 言

閉塞性動脈硬化症(peripheral arterial disease: PAD)に対するバイパス術後にグラフト閉塞が起こることがあるが、その原因としてさまざまな因子が報告されている。古くからVirchowのtriadが示すように、血栓形成の素因のある患者は閉塞が早期に起こりやすいとされている。また通常run-offの悪いとされている重症下肢虚血患者や下腿動脈へのバイパスは、それ以外と比べ遠隔期の開存性が悪いと言われている。またそのようなバイパスでは自家静脈が人工血管に比べ成績が良いとの報告も多々存在する。糖尿病患者や透析患者、高脂血症患者もその動脈硬化性病変の進行が早いとされており、生命予後も合併症を持たない患者に比べ悪いとも言われている。しかし、われわれはこれらのほかにリウマチ性疾患(膠原病)合併患者、内因性凝固阻止因子欠損患者のバイパス術後成績が悪いことを個々に示し報告してきた。また最近、バイパス術後に悪性腫瘍が出現した際には非常にバイパス閉塞の率が高いことも経験した。バイパス術後の閉塞がいずれの因子によって左右されるのかは、しかし、いまだに明らかにされていないのが現状であり、以前より言われてきた

古典的な動脈硬化の危険因子や手術関連因子とともにわれわれの提唱する新しいバイパス閉塞の危険因子を多変量解析することによってどの因子がより影響を与えるかを検討してみた。

対象と方法

対象症例は2002年4月以降2005年12月までに同一術者により施行されたPADに対するソケイ靱帯以下のバイパス術全症例で計117例である。ただし大腿-大腿交差バイパス術症例は除外した。年齢は42~90(平均70)歳、男性90例、女性27例で重症度はFontaine分類でII度が43例、III度が16例、IV度が58例であった。合併症は糖尿病65例(56%)、高血圧96例(82%)、高脂血症33例(28%)、治療の既往または冠動脈造影検査上有意狭窄の存在する虚血性心疾患70例(60%)、有症状の脳血管障害25例(21%)、維持透析を必要とする慢性腎不全29例(25%)であった(Table 1)。バイパス手術は原則的に完全血行再建をめざす術式をとっており、膝関節以下に吻合する場合は自家静脈を使用している。膝上でのバイパスではリング付きダクロンまたはePTFE人工血管を使用している。術式は大腿-膝窩動脈バイパス術が73例、大腿または膝窩-下腿動脈バイパス術が44

済生会和歌山病院心臓血管外科

2007年4月2日受付 2007年8月15日受理

Table 1 Patients' profile

Age	42–90 (average 70) years	
Male/Female	90/27	
Fontaine classification	II:	43
	III:	16
	IV:	58
Comorbidity	Diabetes mellitus	65 (56%)
	Hypertension	96 (82%)
	Hyperlipidemia	33 (28%)
	Ischemic heart disease	70 (60%)
	Cerebrovascular disease	25 (21%)
	End stage renal failure	29 (25%)

例で、結果として自家静脈のみでの再建症例は82例、人工血管使用例は35例となった。術後は原則的には抗凝固療法はしておらず、原則的にアスピリン製剤を中心とする抗血小板剤を1または2剤使用して経過観察しているが、心房細動合併例ではそれに加えてワーファリンを使用している。

これらの症例でのバイパスグラフトの累積開存率を比例ハザードモデルを用いて解析した。説明変数としては従来からの動脈硬化危険因子として糖尿病合併、高血圧合併、高脂血症合併(いずれも患者問診による既往歴から判断)、透析例、喫煙(患者からの問診で初診時に有)、年齢を、病態、手術に関する因子としてPAD重症度(重症虚血例)、術式(下腿バイパス)、使用代用血管(自家静脈グラフト使用)を挙げた。それに加え、われわれの解明してきた新しい危険因子としてリウマチ性疾患合併(既往歴から判断)、プロテインCまたはプロテインS活性低下の合併、アンチトロンビン活性低下の合併、プラスミノーゲン活性低下の合併、そして術後経過中の新たな悪性腫瘍発症(外来または電話インタビューの際の患者からの問診で有)を設定した。内因性血液凝固阻止因子の測定は患者から約9 mlの静脈血を採取しプロテインC、プロテインS、アンチトロンビン、プラスミノーゲン活性を以下の方法(測定キット)で測定した。

プロテインC活性：APTT凝固時間法(STS protein C clotting; Diagnostica Stago, 正常値：64–146%)

プロテインS活性：APTT凝固時間法(STS protein S clotting; Diagnostica Stago, 正常値：60–150%)

アンチトロンビン活性：発色性合成基質法(テスト

チームS AT III; 第一化学薬品, 正常値：79–121%)

プラスミノーゲン活性：発色性合成基質法(テストチームS PLG; 第一化学薬品, 正常値：75–125%)

採血は初診時の血液検査の際にinformed consentを得て行った。またワーファリン服用患者やヘパリン持続投与患者ではそれらを中止し最低5日間経過した後に採血を行った。各因子が正常値以下の症例を活性低下症例とした。術後は基本的には1–3カ月ごとに外来にて診察をするようにしているが、今回の研究のためのグラフト閉塞、生存の有無は外来診察時の所見や検査および電話連絡によるインタビューによって確認した。

結 果

対象患者中リウマチ性疾患合併例は10例で慢性関節リウマチ6例、強皮症3例、混合性結合組織病1例であった。血液凝固阻止因子活性低下例はプロテインCまたはプロテインS活性低下が16例、アンチトロンビン活性低下が15例、プラスミノーゲン活性低下が16例存在した。また新たな悪性腫瘍合併例は観察期間中に4例に認められ、内訳は肺癌2例、肝細胞癌1例、大腸癌1例であった。術後平均観察期間約20.4カ月の間にグラフト一次開存が得られなかった症例は30例、二次開存が得られなかった症例は21例であった。グラフト閉塞の原因としては15例が血栓形成によるもの、15例が吻合部内膜肥厚や末梢病変の進行と推察された。新たな悪性腫瘍合併4例中3例でその後グラフト閉塞が認められ、うち2例で緊急血栓除去術を行ったが二次開存を得られなかった。

グラフト一次開存に影響する因子としては従来から

Table 2 Cox proportional Hazards regression model for primary graft patency

Factor	Hazards ratio	95% confidence interval	p
Diabetes mellitus	0.3	0.03–2.8	0.29
Hypertension	3.9	0.1–167	0.48
Hyperlipidemia	6.6	0.3–128	0.21
End stage renal disease	1.1	0.09–14	0.94
Smoking	1.3	0.1–12	0.84
Age	1.1	0.9–1.3	0.23
Critical limb ischemia	1.7	0.1–5.1	0.65
Tibial bypass	2.2	0.04–5.0	0.53
Autologous vein graft	3.3	0.2–46	0.37
Rheumatic disease	14.7	0.7–306	0.08
Reduced protein C/S activity	0.1	0.003–6.8	0.32
Reduced antithrombin activity	0.2	0.01–5.0	0.35
Reduced plasminogen activity	119	2.5–5657	0.02
Newly developed malignant tumor	217	3.1–15042	0.01

の古典的な因子はいずれも有意な説明因子とはならず、新しい因子のなかでプラスミノーゲン活性低下の合併と新たな悪性腫瘍発生の2因子が閉塞に寄与する有意な因子と出た (Table 2)。同様に二次開存に影響を与える因子としても同じ2因子のみが有意に出た (Table 3)。今回の対象患者における累積二次開存率を Fig. 1に示す。プラスミノーゲン活性低下例は正常例と比べて開存率は有意差はなかったが低下傾向にあり、悪性腫瘍発症例は正常例と比べ開存率が有意に低下 ($p < 0.01$) していた。

考 察

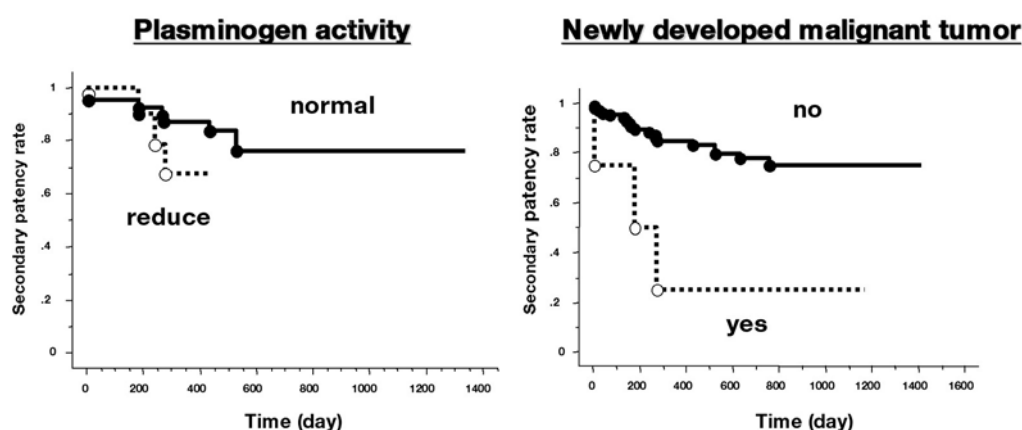
PADに対するバイパスグラフトの閉塞の要因は大きく3つに分かれると考えられる。1つは比較的早期にも生じる血栓による閉塞である。2番目には吻合部狭窄などの内膜増殖による閉塞である。そして3番目にはグラフトより末梢の動脈硬化進行によるいわゆるrun-off不足による閉塞である。血栓症は代用血管の抗血栓性や患者自身の凝固系亢進によって生じることがあり、各種代用血管の材質による遠隔開存の違い¹⁾や抗凝固²⁾、抗血小板剤³⁾の使用に関係してくることも報告されている。吻合部狭窄や末梢病変の進行はその患者個人の体質的な要素が強く、糖尿病⁴⁾、高脂血症^{5,6)}の合併の有無、透析患者⁷⁾であることなどが予後を左右すると報告されている。またより細い血管に末梢吻

合部を求めざるを得ない下腿バイパス術などはrun-offの少ないことが予想され、やはりより中枢側へのバイパス術に比べると開存率が劣る。これらの要因は比較的古くから報告されており、血管外科医もこれらを念頭に入れそれぞれの患者の手術戦略を立てているであろう。われわれは多くの血管手術後の予後調査をするなかでこれら古典的なグラフト閉塞要因以外にも開存性を低下させる因子があるのではないかと推察し、いくつかの報告を行ってきた。

まずリウマチ性疾患(膠原病)合併例での早期のグラフト閉塞、まれな合併症の発症、生命予後不良などを明らかとした⁸⁾。その後プロテインC、プロテインS、プラスミノーゲン、アンチトロンビンなどのいわゆる内因性抗凝固阻止因子をPAD患者で調べてみると10~20%の症例でこのいずれかの因子の活性化が低下していることがわかった。なおかつそれら低下症例のバイパスグラフト閉塞も含めた動脈イベント発生率は、プロテインCまたはプロテインSの低下例、プラスミノーゲン低下例でそれぞれの正常例に比べ有意に高率であった。一般に凝固線溶異常による静脈血栓症は報告が多いが動脈疾患でもその病変進行に大いに寄与していることが示唆された⁹⁾。また最近では何の問題もなく経過観察していたバイパス術後の症例が閉塞して受診され、精査してみると悪性腫瘍の、しかも進行した状態であることが判明した症例が複数例存在したため

Table 3 Cox proportional Hazards regression model for secondary graft patency

Factor	Hazards ratio	95% confidence interval	p
Diabetes mellitus	1.0	0.1–11	0.99
Hypertension	2.7	0.02–514	0.71
Hyperlipidemia	2.5	0.8–80	0.60
End stage renal disease	0.3	0.01–15	0.94
Smoking	0.7	0.03–18	0.81
Age	1.1	0.9–1.4	0.20
Critical limb ischemia	2.2	0.02–12	0.64
Tibial bypass	2.5	0.03–5.9	0.51
Autologous vein graft	1.2	0.05–28	0.92
Rheumatic disease	1.2	0.04–38	0.90
Reduced protein C/S activity	0.5	0.002–118	0.82
Reduced antithrombin activity	0.2	0.003–12	0.43
Reduced plasminogen activity	66	1.2–3542	0.04
Newly developed malignant tumor	640	3.9–103817	0.01

**Figure 1** Secondary patency rate of patients with and without reduced plasminogen activity or newly developed malignant tumor.

新たに出現した悪性腫瘍とグラフトの予後も関与の可能性があると考えた。今回はこれらの因子をすべて多変量解析してグラフトの閉塞に寄与している因子を検討してみると、術前の患者背景や合併症、手術における因子などは予想外に有意な因子とは出ず、われわれの提唱した新しい危険因子のうちのプラスミノゲン活性低下例と新たな悪性腫瘍発症例で有意に予後が悪いことが判明した。プラスミノゲン活性低下例はグラフトに起こる微小な血栓形成を閉塞にいたるほど拡大する前に溶解してしまう機能が低下しているためと考えられる¹⁰⁾。Nagayamaら¹¹⁾はプラスミノゲン活性

低下は若年脳血管障害の危険因子となりうると報告している。Vigら¹²⁾はその総説で種々の因子によるhypercoagulabilityの存在する下肢閉塞性動脈硬化症症例ではグラフト不全が多いとの報告が多数を占めることを示している。肺癌患者では組織因子などを介して凝固亢進状態にあるとされている¹³⁾が、新たな悪性腫瘍発症例は腫瘍から出る凝固促進因子が存在しグラフト閉塞にまでいたるものがあるのではないかと推察され、今後詳しい検討が必要と考えられる。いずれにしても外科医はともすればグラフト閉塞が技術的な因子や術前の患者背景によると考えがちであるが、今回判明したような凝固

線溶系異常の詳細な検討や術後の違った視点からのフォローアップによって閉塞を未然に防ぐことのできる可能性が示唆されたものとする。グラフト術後患者のサーベイランス方法の更なる改善が必要であろう。

結 語

閉塞性動脈硬化症に対するバイパス術後のグラフト閉塞に寄与する因子を検討した。従来からの動脈硬化危険因子や手術関連因子は有意な説明変数となりえず、プラスミノーゲン活性低下、術後経過中の新たな悪性腫瘍の発生が有意な危険因子と解析され、これら因子を含めグラフト閉塞に関与する因子は従来の動脈硬化危険因子とは別に存在する可能性が示唆された。

文 献

- 1) Hunink MG, Wong JB, Donaldson MC et al: Patency results of percutaneous and surgical revascularization for femoropopliteal arterial disease. *Med Decis Making*, 1994, **14**: 71–81.
- 2) Sarac TP, Huber TS, Back MR et al: Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. *J Vasc Surg*, 1998, **28**: 446–457.
- 3) Visser K, Idu MM, Buth J et al: Duplex scan surveillance during the first year after infrainguinal autologous vein bypass grafting surgery: costs and clinical outcomes compared with other surveillance programs. *J Vasc Surg*, 2001, **33**: 123–130.
- 4) Muntner P, Wildman RP, Reynolds K et al: Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease. *Diabetes Care*, 2005, **28**: 1981–1987.
- 5) Henke PK, Blackburn S, Proctor MC et al: Patients undergoing infrainguinal bypass to treat atherosclerotic vascular disease are underprescribed cardioprotective medications: effect on graft patency, limb salvage, and mortality. *J Vasc Surg*, 2004, **39**: 357–365.
- 6) Abbruzzese TA, Havens J, Belkin M et al: Statin therapy is associated with improved patency of autogenous infrainguinal bypass grafts. *J Vasc Surg*, 2004, **39**: 1178–1185.
- 7) 熊田佳孝, 古橋究一, 杉本昌之 他: 維持透析患者に対する下肢バイパス術の遠隔期成績. *脈管学*, 2006, **46**: 681–687.
- 8) 駒井宏好, 本田賢太郎, 重里政信 他: 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. *脈管学*, 2005, **45**: 533–539.
- 9) 駒井宏好, 川後光正, 重里政信: 閉塞性動脈硬化症における内因性血液凝固線溶異常の臨床的意義. *脈管学*, 2006, **46**: 405–410.
- 10) Kullo IJ, Gau GT, Tajik AJ: Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc*, 2000, **75**: 369–380.
- 11) Nagayama T, Shinohara Y, Nagayama M et al: Congenitally abnormal plasminogen in juvenile ischemic cerebrovascular disease. *Stroke*, 1993, **24**: 2104–2107.
- 12) Vig S, Chitolie A, Sleight S et al: Prevalence and risk of thrombophilia defects in vascular patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2004, **28**: 124–131.
- 13) 山田 尚, 鈴木英明, 荒川泰弘 他: 悪性腫瘍と血栓症. *成人病と生活習慣病*, 2006, **36**: 159–163.

Novel Risk Factors for Graft Occlusion after Infrainguinal Bypass Operation for Peripheral Arterial Disease

Hiroyoshi Komai, Masanobu Juri, Masayuki Shibata, and Takako Nakamura

Department of Cardiovascular Surgery, Saiseikai Wakayama Hospital, Wakayama, Japan

Key words: peripheral arterial disease, graft failure, risk factor, plasminogen, malignant tumor

Graft failure after bypass operation for peripheral arterial disease is thought to eventually occur in conjunction with conventional atherosclerosis risks and/or operation-related factors. We recently came to the conclusion that graft failures tend to occur in patients with rheumatic disease, anticoagulant protein deficiencies, and newly developed malignant tumors after operation. We retrospectively analyzed 117 patients who underwent a bypass operation for an infrainguinal lesion to determine which factor, among conventional and novel risk factors, affect graft occlusion most using Cox proportional-Hazards regression model. Our study revealed that reduced plasminogen activity and a newly developed malignant tumor were the only significant determinant factors for primary and secondary patency rates during a mean follow-up period of 1.7 years ($p < 0.05$ for all). To prevent graft failure during follow-up periods, surgeons need to be aware of other factors in addition to conventional atherosclerosis and operation-related risks.

(J Jpn Coll Angiol, 2007, **47**: 439–444)