Online publication April 1, 2011

末梢血行再建における静脈グラフトの運命

東　　信良　　稲葉　雅史　　赤坂　伸之　　内田　　恒
古屋　敦宏　　小久保　拓　　笹嶋　唯博

要　旨：静脈グラフトは，膝下以下末梢へのバイパス術に際して唯一信頼できる代用血管であり，その使用に際しては，その生物学的運命を理解することが求められる。静脈グラフトは，その治癒過程において，動脈血流環境へ適応しつつリモデリングを起こし，やがて 10 年ないし 20 年の寿命を迎えると考えられている。移植後を早期・中間期・および晩期の 3 つのステージに分けて，主要な閉塞原因を理解する必要がある。まず早期には 5％程度の頻度で，テクニカルエラーによる閉塞が起こりうる。続く中間期には，進行性の内膜肥厚によるグラフト狭窄が 20％程度発生し，晩期にはグラフト硬化が発生する。発生してくるグラフト異常，とくに内膜肥厚に的確に対処して，重要な自家資源である自家静脈を大切に長く有効利用することが肝要である。

（J Jpn Coll Angiol, 2011, **51**: 53–58）

Key words: vein graft, intimal hyperplasia, graft sclerosis, graft stenosis, infrainguinal bypass

はじめに

静脈グラフトは，小口径代用血管として，動脈グラフトに次いで信頼できる代用血管であり，下肢血行再建においては，主に膝下以下末梢の血行再建の第一選択の代用血管として使用されている。増加の止まらない糖尿病の下肢血管病変は，下腿動脈に好発することから，とくに足部へのバイパス手術を要する症例が増加しており，改めて静脈グラフトの重要性が再認識されている[1]。静脈グラフトを取り扱う外科医として，静脈グラフトが動脈環境への移植後どのようにリモデリングされ，どのような運命をたどるのかを知っておく必要がある。本稿では，静脈グラフトがたどる経過を早期（術後 1 カ月未満），中間期（術後 1 カ月から 2 年まで），および晩期（術後 2 年以降）の 3 つのステージに分けて，諸家の報告や教室の経験例をもとに，その運命について論説する。

移植後早期のイベント

静脈グラフトを動脈環境に移植する際，静脈は種々のストレスを受ける。そのストレスには，一般に以下のようなものがあると考えられている。すなわち，1）静脈採取時の物理的障害，2）採取から血流再開までの静脈壁細胞の虚血および再灌流障害，3）弁カッターによる内膜損傷，4）吻合やクランプによる障害，5）血流再開後の内皮細胞脱落，6）動脈血流環境（高静水圧，高 shear stress，高酸素濃度）などが，グラフト採取から移植直後までに起こると考えられている[2]。それら複数の要因が複雑に影響しあって，その後に起こる静脈グラフトのリモデリングが決定づけられると考えられる。この過程は後に述べる中間期の内膜肥厚の発生に深く関与すると考えられている。

移植後早期のグラフト閉塞原因

グラフトの扱いが適切で inflow と outflow に問題がなければ，移植直後から 1 カ月以内に静脈グラフトが閉塞することはほとんどなく，この時期のグラフト閉塞の原因の多くは手技上のエラーによるもので，頻度は 5〜10％程度に抑えられるべきものである。具体的なエラーの内訳は，グラフトの走行の誤り（捻れ，屈曲，圧迫）や，弁関連のエラー（弁の遺残あるいは弁部血栓），吻合におけ

旭川医科大学外科学講座循環・呼吸・腫瘍病態外科学分野

2010 年 11 月 1 日受理

るエラー(吻合そのものの狭窄，病変血管への吻合，内膜の脱落・外膜組織や糸などの巻き込みによる血栓症など)，グラフト内膜損傷，グラフト攣縮，グラフト感染，稀に中枢からの塞栓や凝固線溶異常などが挙げられる[3, 4]。なお，不良な静脈を使用してしまった場合には，血栓症を起こして数日から1週間程度でグラフト閉塞に陥るが，これも不良グラフトを選択したという手技上のエラーの一つとして考えることができる。

中間期のイベント

静脈グラフトは，前述のような移植前後の急激な数々のストレスを受けた後，障害部位の修復や環境変化に対するadaptationをしながら，リモデリングを続けてゆく。その過程では，内皮細胞の多くが脱落し，血管内面には血小板が付着し，各種の血小板由来因子が放出されたり，血液成分が血管壁に染み込んだり，各種の接着因子が発現して流血中の炎症系細胞(主にマクロファージ)が血管壁に侵入したりする。それらの結果，平滑筋細胞が脱分化し，内膜側へ遊走し，内膜において細胞外マトリックスを分泌し，内膜の肥厚を起こすとされている[2]。これらの過程は，内皮細胞が再生するいわゆるre-endothelializationによって血管内面が内皮細胞で被覆されることで，抑制され，内膜の進行性の肥厚はストップすると考えられている。教室の検討では，イヌの静脈グラフトでグラフト内面の内皮細胞被覆率を計測したところ，移植直後に16%にまで低下(すなわち80%以上が脱落)したのち，徐々にre-endothelializationが起こり，約3週間かけて90%以上にまで回復することが明らかとなった[5, 6]。しかし，この内皮細胞の再生が遅れたり，再生が不完全であったり，あるいは再生した内皮細胞に機能異常があったりすると，内膜肥厚がさらに進行して，やがて内腔を狭小化して，グラフトを閉塞することになる。また，すでに移植前の静脈片に内膜肥厚が起こっており，そうしたグラフトに狭窄が好発することを示す報告も存在する。血管壁に存在する内皮細胞と血管平滑筋細胞以外にも侵入してくるマクロファージ，骨髄由来細胞なども内膜肥厚発生の重要な鍵を握っているとする報告も少なくない。この内膜肥厚に対する臨床で有効性が証明された予防策がない現状では，こうしたこれまでの古典的な内膜肥厚の発生機序以外にまだ十分に理解されていない発生機序が存在する可能性も考えられる。重要なことは，静脈グラフトにはadaptationによって起こる内膜肥厚(いわゆるarterialization)と，それとは異なり臨床上問題となる進行性内膜肥厚とが存在することであり，この後者の進行性内膜肥厚が，中間期におけるグラフト閉塞の主因である[3, 7]。古くはSzilagyらがグラフト狭窄を詳細に分類しているが，彼らの報告を振りかえって，この進行性内膜肥厚に相当する病変の発生を推測すると，彼らのシリーズでは25%程度が進行性内膜肥厚を発生していたと推測される[8]。内膜肥厚防止を目指したPREVENT IIIという米国の多施設のprospective studyで，遺伝子治療を行わなかったコントロール群の成績をみると，テクニカルエラーによらない1年以内の静脈グラフト閉塞が25.2%であったと報告されている[9]。教室の成績をみても，進行性内膜肥厚の発生によるグラフト狭窄は約20%であり，諸家の報告と一致している。5年の一次累積開存率についてみてみると，米国の主な血管外科センターでは，Shahらが61%，Pomposelliらが57%と報告しており[10, 11]，当科の成績とよく一致している(**Fig. 1**)。開存率が最初の2年間でおよそ30%程度下落し，その原因が移植直後のテクニカルエラーとその後中間期に起こる進行性内膜肥厚であって，後者が約20%程度を占めることを諸家の成績が物語っている。したがって，もし，この進行性内膜肥厚を解決できれば，一次開存率は少なくとも20%は改善することとなり，いかに進行性内膜肥厚への取り組みが重要であるかを示唆している。

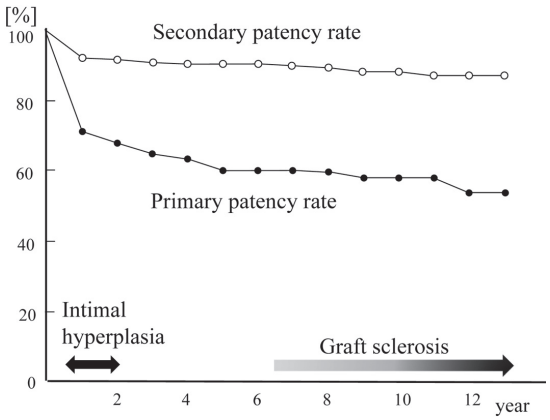

Figure 1 Cumulative patency rate of 562 vein grafts implanted in patients with arteriosclerosis obliterance in our institution from 1990 to 2007.

しかしながら，内膜肥厚に関して膨大な研究成果が多くの研究者によって報告されているにもかかわらず，実

Table 1　List of grafts failed due to vein graft sclerosis in our institution

Etiology	No. of failed grafts	Time of VGS onset (months)	Age at VGS onset
		mean (range)	mean
ASO	3	110 (36–220)	76.8
TAO	6	218 (147–241)	59.8
Vascular trauma	1	118	57
Collagen disease	1	82	52

VGS, vein graft sclerosis; ASO, arteriosclerosis obliterance; TAO, thromboangitis obliterans

臨床で静脈グラフトの進行性内膜肥厚を予防する手段は皆無であると言える。細胞周期に関わり細胞増殖に重要な E2F という転写因子を抑制するために E2F decoy オリゴヌクレオチドを移植前のグラフトに導入する多施設臨床試験 PREVENT III が米国で実施され，その効果が期待されたが，結局，その有効性は明らかにならず，完全な失敗に終わった[9]。このことは，単に血管平滑筋細胞の増殖を抑制しようという従来の内膜肥厚治療戦略からの方向転換を迫るものとも解釈することができる。

進行性内膜肥厚によるグラフト狭窄の発生を予防することが困難な現状では，発生した狭窄病変に対して，open surgery による修復術か，もしくはカテーテルによる血管形成術によって修復を行うことで対処してゆくしかない。血栓閉塞してから血栓を除去して修復を行うと，血栓閉塞する前に修復するよりも，その後のグラフト開存成績は有意に不良であることから[12]，一般に血栓閉塞する前にグラフトの異常を発見することが重要であると考えられており，TASC では，それを反映して，定期的なグラフトサーベイランスを推奨している[13]。

晩期のイベント

動脈環境への adaptation に成功した静脈グラフトは，その後安定して経過し，移植後 2 年以降に問題を起こすグラフトは極めて少なくなる。しかし，5 年ないし 10 年を過ぎてくると，グラフトの変性や動脈硬化による問題が起こってくる。この時期のグラフト閉塞の主因は，1）グラフト硬化（graft sclerosis，graft atherosclerosis），2）グラフト瘤，3）宿主の動脈硬化病変の進行（グラフトに問題はないものの宿主動脈の動脈硬化進行の影響を受けて閉塞するもの）の 3 つに大別される。グラフト移植後年数が経つにつれて，動脈硬化性疾患に対して静脈グラフトを移植した患者の多くは死亡したり，移転したりして，追跡が困難となること，それによって極少数例の観察となるために，これらの晩期イベントの病態を明らかにするのは難しい。Szilagy らによると，グラフト硬化によるグラフト不全が 7.7%，瘤様拡張が 3.8%にみられ，その発現時期はそれぞれ平均 45.2 カ月および 28.0 カ月であったと報告されている。また，DePalma らは，大腿膝窩動脈バイパスグラフトの 15%にグラフト硬化が発生したと報告している。しかし，これらの古い報告の中には発生時期が比較的早いものも含まれていることから，中間期に発生する進行性の内膜肥厚と晩期に発生するグラフト硬化が混同されている可能性も考えられ，実際の発生頻度を推測するのは困難である[8, 14]。

教室では，Buerger 氏病に対して，積極的にバイパス手術を行ってきたことから，10 年を越えて，なお，経過観察している患者が少なくないため，グラフト硬化症をしばしば経験している（**Table 1**）。グラフト硬化症とは，静脈グラフトに起こる粥状動脈硬化である。エコーや造影所見では中間期に起こる進行性内膜肥厚と酷似しているが，血管内面の肉眼所見は黄色を呈し，病理所見はコレステリン結晶を伴う粥状動脈硬化の所見であり，中間期の進行性内膜肥厚のそれとは全く異なる。通常の動脈に起こる粥状動脈硬化が，40〜50 年かけて臨床的な問題を起こしてくるのに対し，静脈グラフトではそうした動脈硬化病変が加速して進行するとされている。

最近，興味深いグラフト硬化症の症例を経験した[15]。外傷にて動脈断裂を起こし，静脈グラフトで上肢の血行再建を行った症例が，15 年後に，グラフト拍動減弱を自覚して来院し，グラフトの中間部分の限局性狭窄が発見され，グラフト狭窄部の切除および置換術を施行された。摘出標本では，内膜のコレステリン結晶を伴うプラークを認め，そのプラーク内に出血をきたして，プラークが破綻し，グラフト狭窄を起こしており，まさに，

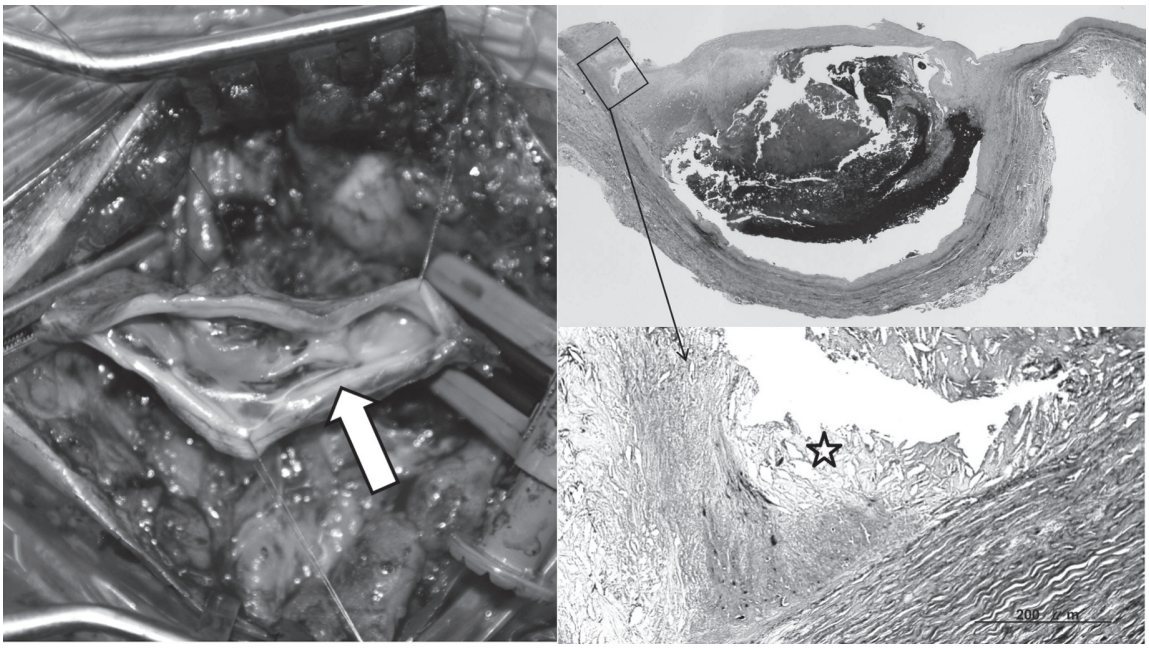

Figure 2 Intraoperative and microscopic findings of a failing vein graft with vein graft sclerosis in a 57-year-old man, who underwent left subclavian artery-brachial arterial bypass surgery using vein graft due to trauma 15 years ago.
A: Gross appearance of inner surface of failing vein graft. Focal stenosis is noticed (white arrow).
B: Microscopic finding reveals plaque rupture with intramural hematoma in the stenotic lesion. Elastica-Masson staining, ×10.
C: Note the cholesterol crystals (☆) in intima. Elastica-Masson staining, ×200 (From Sako S, et al. Hokkaido Journal of Surgery,[15] with permission).

粥状動脈硬化の縮図をみているような病理所見を呈していた(**Fig. 2**)。教室の経験では，このグラフト硬化症によって超晩期にグラフト狭窄を起こしてくる症例は，Buerger 氏病や外傷に対するバイパス症例であるが(**Table 1**)，動脈硬化関連疾患でなくても，10 年目以降はグラフト硬化が忍び寄っている可能性があることを念頭において，血清脂質をはじめ生活習慣に留意した管理や follow が必要と考えられる。

このような超遠隔期の静脈グラフトの経過をみていると，静脈グラフトの寿命は 10 年から 20 年という単位であると推察される。

静脈の質とグラフトの運命

教室では，静脈グラフト移植前にその質を術中に評価し，そのグラフトの予後を追跡してきた[3]。その結果，質が“good”と診断されたグラフトは 4 年一次開存率が 86.5%であったのに対し，質が“fair”，“poor”のグラフトのそれはそれぞれ 60.4%，42.6%であり，good のグラフトの開存率は有意に良好で，ほとんど event free で経過していた[16]。また，英国で行われた BASIL trial では，ソケイ靭帯以下末梢の血行再建方法について prospective randomized trial を行った結果，静脈グラフトによる血行再建が血管内治療より勝っていることが明らかとなり，「質の良い静脈を有する患者には静脈グラフトによるバイパスを第一選択とすべき」と結論されている[1]。この結果は，血行再建方法を判断する材料として，静脈の質も判断材料とすべきという革新的な変化をもたらしつつあり，静脈の重要性が今後さらに再認識されてくるものと推測される。

結　論

静脈グラフトの運命は，そのほとんどが移植後 1 年以内のグラフト治癒過程にかかっていると言える。良質のグラフトはその後ほとんどイベントを起こすことなく非常

に安定して経過することから，良質の静脈を有する症例ではまず第一に静脈を利用した血行再建が推奨されてしかるべきである。質の悪い静脈しか利用できない場合には，BASIL trialで示されたように血管内治療を先行させるか，あるいは静脈グラフトによるバイパスを行う場合には，あらかじめ進行性内膜肥厚が高率に起こることを予測した綿密なグラフトサーベイランスを行い，適切に内膜肥厚に対処することで，グラフト寿命を延長することができる。

静脈は，そのたどる運命を理解したうえで，上手に管理すれば，動脈グラフトに次ぐ優秀な代用血管であるので，大切に利用し(無駄使いをしない，計画的に採取するなど)，使用した後も，長くその恩恵を享受できるよう注意深く管理することが肝要である。

文　献

1) Bradbury AW, Adam DJ, Bell J et al: Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL) trial: analysis of amputation free and overall survival by treatment received. J Vasc Surg, 2010, **51**: 18S–31S.

2) Davies MG: Intimal hyperplasia: basic response to arterial and vein graft injury and reconstruction. In: Rutherford RB ed. Vascular Surgery, 6th Ed, Elsevier Saunders, Pennsylvania, 2005, 149–172.

3) Sasajima T, Kubo Y, Kokubo M et al: Comparison of reversed and in situ saphenous vein grafts for infragenicular bypass: experience of two surgeons. Cardiovasc Surg, 1993, **1**: 38–43.

4) Whittemore AD, Donaldson MC, Mannick JA: Early and late infrainguinal autogenous vein graft thrombosis. In: Bernhard VM, Towne JB. eds. Complications in Vascular Surgery, Quality Medical Publishing, ST. Louis, 1991, 273–280.

5) Ishikawa M, Sasajima T, Kubo Y: Re-endothelialisation in autogenous vein grafts. Eur J Vasc Endovasc Surg, 1996, **11**: 105–111.

6) Akasaka N, Yamazaki K, Ishikawa M et al: Lipo-prostaglandin E1 is absorbed by vascular smooth muscle cells and may enhance re-endothelialization of vein grafts. J Cardiovasc Surg, 2002, **43**: 869–875.

7) 東　信良，笹嶋唯博，稲葉雅史 他：自家静脈グラフトによる下肢末梢動脈バイパス成績―内膜肥厚によるグラフト狭窄発生に関わる諸因子―．日血外会誌，1996，**5**：235–241.

8) Szilagyi DE, Elliott JP, Hageman JH et al: Biologic fate of autogenous vein implants as arterial substitutes: clinical, angiographic and histopathologic observations in femoropopliteal operations for atherosclerosis. Ann Surg, 1973, **178**: 232–246.

9) Conte MS, Bandyk DF, Clowes AW et al: Results of PREVENT III: A multicenter, randomized trial of edifoligide for the prevention of vein graft failure in lower extremity bypass surgery. J Vasc Surg, 2006, **43**: 742–751.

10) Maharaj D, Ozvath KJ, Shah DM et al: Durability of the dorsalis pedis artery reconstruction in diabetics and nondiabetics: is there a difference? Ann Vasc Surg, 2002, **16**: 102–107.

11) Pomposelli FB, Kansal N, Hamdan AD et al: A decade of experience with dorsalis pedis artery bypass: analysis of outcome in more than 1000 cases. J Vasc Surg, 2003, **37**: 307–315.

12) Bergamini TM, Towne JB, Bandyk DF et al: Experience with in situ saphenous vein bypasses from 1981-1989: determinant factors of long-term patency. J Vasc Surg, 1991, **13**: 137–147.

13) TASC working group: Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. J Vasc Surg, 2000, **31**: S253–S260.

14) DePalma RG: Atherosclerosis in vascular grafts. Atherosclerosis Rev, 1979, **6**: 147–177.

15) 佐古澄子，稲葉雅史，古屋敦宏 他：移植15年目のplaque内出血による静脈グラフト不全の1例．北海道外科雑誌 2008，**53**：61–64.

16) 東　信良，稲葉雅史，内田　恒 他：下腿動脈閉塞型重症虚血肢に対する血行再建はいかにあるべきか― Bypass first strategyの治療成績．脈管学 2010，**50**：279–285.

Fate of Vein Graft as Conduit for Distal Arterial Bypass

Nobuyoshi Azuma, Masashi Inaba, Nobuyuki Akasaka, Hisashi Uchida, Atsuhiro Koya, Taku Kokubo, and Tadahiro Sasajima

Division Cardiovascular Surgery, Department of Surgery, Asahikawa Medical University, Asahikawa, Japan

Key words: vein graft, intimal hyperplasia, graft sclerosis, graft stenosis, infrainguinal bypass

Autogenous vein graft is known to be the only reliable conduit for distal bypass to the infrapopliteal artery. Surgeons must understand the biological fate of vein grafts before using them. Vein material is thought to adapt to arterial circumstances in its healing process. During the complex process, some vein grafts failed to continue functioning. Main causes of graft failure are technical errors in the early phase (within one month after bypass surgery), graft stenosis due to progressive intimal hyperplasia in the mid-term phase (1 month to 2 years after surgery), and graft atherosclerosis in the late phase (more than 2 years after surgery). Vein graft, which is an important autologous resource, should be used as long as possible through adequate follow-up based on a deep understanding of the nature of the vein graft.

(J Jpn Coll Angiol, 2011, **51**: 53–58)