

静脈グラフト内膜肥厚の臨床像—スタチン投与は有効か？

東 信良 内田 恒 古屋 敦宏 小久保 拓 稲葉 雅史 笹嶋 唯博

要 旨：自家静脈グラフトの内膜肥厚(IH)は、分子生物学が進歩した現代においても未だ解決できない臨床上の重要課題である。本稿では、なぜ、長年にわたって IH が解決できないのかその病態の複雑さを考察するとともに、近年、抗炎症作用や内皮細胞機能改善作用などの多面的作用で注目されているスタチンの IH に対する効果の可能性について、われわれの施設の成績を含めて概説する。

(J Jpn Coll Angiol, 2011, 51: 427-431)

Key words: intimal hyperplasia, vein graft, distal bypass, statin, HMG-CoA reductase inhibitor

はじめに

静脈グラフトにおける内膜肥厚(IH)は、長年にわたる莫大な研究がなされてきたにもかかわらず、未解決の問題である。糖尿病や末期腎不全患者の増加が食い止められない現代において、血管病は社会問題となっており、肢や生命を脅かされたり、たとえバイパスや血管内治療などの血行再建で血行を回復しても、またいつ虚血症状を再発するか不安を抱きながら生活している患者も少なくない。IH 解決は、静脈グラフトの長期にわたるさらなる高い信頼性の確立に繋がるのみにとどまらず、血管内治療後の再狭窄対策にも発展する喫緊の課題である。本稿では、これまでの IH 研究の歴史を簡単に紹介し、なぜ長年にわたって解決できないのかその背景を考察するとともに、最近報告が増加しているスタチンの IH 予防効果について検討した。

静脈グラフト不全の主因は内膜肥厚である

静脈は動脈系に移植されると、shear stress や cyclic strain などの血行力学的変化に適応するために内膜を肥厚させる arterialization が起こるが、その変化によって血行力学的に至適なサイズに収まり、かつ、内皮細胞が再生してその機能を回復すれば内膜の肥厚はある時点で止まると考えられている^{1,2)}。しかし、一部の症例のグラフトの一部分において、その内膜の肥厚がストップせずに

やがてグラフトを狭窄に至らしめるまで内膜の肥厚が進行性に続くものが本稿で問題としている病的な進行性 IH である。

静脈グラフト移植後に IH が起こることが 100 年以上前に報告されて以降、臨床における静脈グラフトの閉塞原因について多くの報告がなされ、IH が静脈グラフト狭窄ないし閉塞の主因であることが、40 年以上前から知られていた^{3,4)}。教室でも、30 年ほど前から臨床例での IH について検討を続けているが、562 本のソケイ靱帯以下末梢へのバイパスグラフトの追跡調査の結果、バイパス術後 2 年までの間に約 30% の一次開存率の低下があり、その閉塞原因の約 80% が IH による進行性のグラフト狭窄であった (Fig. 1)^{5,6)}。すなわち、もし、この IH が解決されれば、グラフトの一次開存率のカーブは全体に約 20% 持ち上がることになり、いかにこの IH の解決が重要であるかがうかがえる。Reversed vein graft の閉塞原因を臨床的に検討した米国での前向き観察研究では、閉塞原因不明のものを含め 15% の IH によると思われるグラフト閉塞を認めており、また、静脈グラフトの最新の大規模前向き研究である米国での臨床試験 PREVENT III でも、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のをみても、静脈グラフト移植後の IH によるグラフト不全は 15~25% に発生すると考えて良いようである^{4,7,8)}。一方、IH を発生しなかった静脈グラフトは、術後 10~20

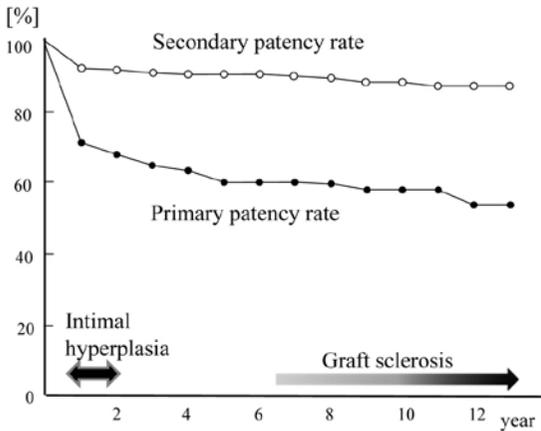


Figure 1 Cumulative patency rate of 562 vein grafts implanted in patients with arteriosclerosis obliterance in our institution from 1990 to 2007 (From Azuma N, et al. Jpn Coll Angiol,⁶⁾ with permission).

年で発生する静脈グラフトにおける粥状動脈硬化ともいえる graft sclerosis を発生するまで、長期間非常に安定して経過することから、術後早期のグラフト治癒過程で進行性の IH をきたすかどうかグラフトの運命を決定づけると考えられる⁶⁾。

病的に問題となる静脈グラフト IH がどのような症例で発生するのか、なぜ一人の患者の同じグラフトにおいても IH を発生する部分と全く問題ない部分があるのかについては、IH の病態が完全には把握できていないので推測の域を出ないが、IH 発生に重要な因子として移植前の静脈の質的不良が知られている。口径の細い静脈では IH によるグラフト狭窄が多いことや、術前からすでに静脈壁における IH が存在しているという報告、あるいは、術前高 CRP 群で移植前の静脈内皮細胞の機能低下が認められるという報告などがあり、このような術前の静脈の質的不良が移植後の静脈グラフトの治癒過程に異常をきたす原因となっているのではないかと推測されている⁷⁻¹¹⁾。

静脈グラフト IH が解決できない背景は？

静脈グラフトの IH に対して、これまで長年にわたって、種々の抗血小板剤をはじめ多くの薬剤や分子が動物実験で有効であるとされてきた^{1, 12-14)}。それにもかかわらず、臨床で静脈グラフト IH の発生や進行を有意に抑制できた治療は存在しない。薬剤での効果が期待できない

状況を打破できるのではないかと、細胞周期に関わる転写因子 E2F の decoy oligonucleotide の術中導入によって血管平滑筋細胞の増殖を抑制しようという遺伝子治療が米国で行われ、第 2 相までは positive な結果が出て大変期待された。しかし、最終的な大規模臨床試験では、E2F decoy 導入の有効性を証明できず失敗に終わった⁷⁾。

なぜ、このように長年にわたる莫大な研究にても IH が未だ解決できないかについては、それが解決されるまで推測の域を出ないが、以下の 3 点が挙げられると考えている。1) 臨床でみられるような限局性の進行性 IH を動物実験ではなかなか再現できない(通常これまで行われてきた実験系は、静脈全体のび慢性の IH をみており、これは動脈環境への適応としての arterialization に過ぎないものが多い)。研究者は、この adaptive arterialization と病的な IH とを区別して考える必要がある、2) 血管壁に存在する細胞だけが IH の player ではなく、マクロファージなどの流血中の細胞や骨髄細胞も IH に深く関わることが報告されており、そうした方面からのアプローチが実験系では不十分であるか、あるいは困難である、3) 静脈グラフト移植前の遺伝子導入など、術中の ex-vivo でのグラフト修飾は非常に魅力的な方法論であるが、遺伝子導入などの操作そのものが血管壁に対して何らかの作用を及ぼし結果 IH 抑制効果を相殺している可能性も考えられる。Owens は、臨床で起こっている IH の病態の理解が不十分である可能性、IH の複雑性を過小評価している可能性、あるいは、静脈移植後のリモデリングの過程でまだ見落とされている重要な分子機構がある可能性などを指摘している²⁾。

静脈グラフト内膜肥厚予防策としてのスタチンの可能性

HMG 還元酵素阻害剤であるスタチンは、高脂血症治療薬であると同時に、心臓血管系における脂質以外の作用として抗炎症作用や内皮細胞機能改善効果を有していることが知られている。そのような多面的作用は、血管内治療時の冠動脈イベント抑制効果など心臓血管領域にも多くのエビデンスを蓄積しつつある¹⁵⁾。基礎的検討においても、動物実験モデルでの静脈グラフト IH に対して、スタチンが有意に IH を抑制したとする報告も散見され、スタチンが細胞遊走に関与する Rho や MMP-9 を抑えている可能性が示唆されている¹⁶⁻¹⁸⁾。

静脈グラフトの臨床においても、retrospective study

Table 1 Demographic and clinical characteristics

Variable	Non-statin group	Statin group*	p value
	n = 112	n = 50	
Age (Mean±SD)	71.7±7.8	67.8±9.4	0.0663
Female gender	22 (19.6%)	12 (24.0%)	0.5292
Diabetes	65 (58.0%)	38 (76.0%)	0.0282
Critical limb ischemia	88 (78.6%)	37 (74.0%)	0.5220
Poor quality vein†	21 (18.8%)	5 (10.0%)	0.1611
Spliced vein graft	22 (19.6%)	5 (10.0%)	0.1282
Distal anastomosis paramalleolar	56 (50.0%)	23 (46.0%)	0.6380

* Statin were administrated preoperatively, and continued postoperatively.

† Vein quality was judged by surgeon intraoperatively, according to the diameter and distesibility.⁵⁾ Dialysis-dependent patients were excluded from this analysis.

ではあるが、スタチン投与が静脈グラフト開存率の向上に寄与したという報告が、すでに米国から成されている¹⁹⁾。彼らの検討では、スタチン非投与群の2年2次グラフト累積開存率が83%であったのに対し、スタチン投与群ではそれが94%で有意に良好であったとしている。

われわれの施設でのスタチンの効果に関する retrospective な解析を **Table 1** および **Fig. 2** に示す。2004年1月から2008年12月末までの5年間に下肢閉塞性動脈硬化症の治療に用いた静脈グラフト連続270本のうち、術前から術後にかけて長期間スタチンを内服した50症例50本の静脈グラフトを、スタチンを全く使用しなかった112症例112本のグラフトと比較した(**Table 1**)。投与されたスタチンの内訳は、atorvastatin 25例、pravastatin 13例、fluvastatin 4例、pitavastatin 4例、sinvastatin 3例、および rosuvastatin 1例であった。術後のみあるいは術前のみスタチンを投与された症例は今回の検討から除外した。また、生命予後不良ゆえグラフト IH の発生を十分な期間観察できない可能性のある維持透析例を検討から除外した。スタチン投与群と非スタチン群の両群の患者背景は、スタチン投与群で糖尿病の罹患率が高かった以外に両群に差を認めなかった(**Table 1**)。その2群において、静脈グラフト閉塞率(failing graft または failed graft の発生率)を比較したところ、術後1カ月以内の technical error による閉塞を除いた累積グラフト閉塞率は **Fig. 2** のごとくとなり、スタチン投与群で有意に良好な結果となった($p<0.05$)。先に述べたように、生活習慣病による

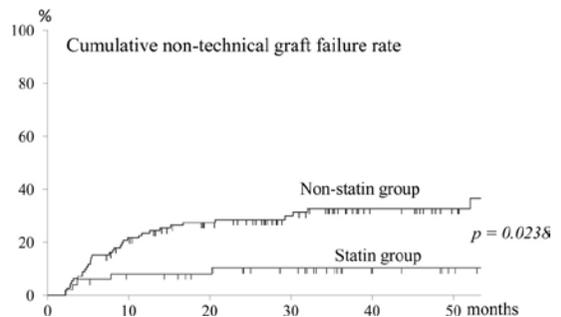


Figure 2 Cumulative rate of vein graft failure other than technical error after bypass surgery, comparing a non-statin group (n=112) versus a statin group (n=50). Graft failure rate is significantly lower in statin group ($p<0.05$ by logrank test).

血管傷害の影響を受けてすでに移植前の静脈にも病的変化が起きているのであれば、スタチンの投与により、そうした静脈の内皮細胞機能改善や抗炎症作用が、移植後の静脈グラフトの治癒過程を改善してくれるといった効果とともに、流血中の炎症性細胞等の血管外の細胞に対する効果も併せて期待されるところである。

臨床における静脈グラフトに対するスタチンの有効性については、これまでのデータはすべて retrospective study によるものであり、prospective な比較試験が必要であることは明らかである。2011年春から、スタチンの投与がグラフト狭窄の原因となる進行性 IH に有効であるのかどうかを明らかにする目的で、多施設での前向き臨床試験が開始される予定となっており、その結果が待たれる。

今後の展開への期待

今後のIH解決への展開に向けて、これまで述べてきたように、やはり臨床で起こっている進行性IHの病態をもう一度掘り下げて再検討する必要があると考えられる。動物実験モデルでは解決できない何か臨床特有の要因がある可能性があり、臨床標本における遺伝子解析結果が待たれる。

教室では、炎症関連の転写因子としてNFκBに着目し、移植前静脈に対するNFκB decoy 導入を動物実験で行ってきたが、上述の臨床標本における遺伝子解析結果をex-vivoでの遺伝子導入治療につなげていくうえで有用な一手段と考えている²⁰⁾。

近年のBASIL trialの結果が示しているように、下肢末梢領域にも血管内治療が急速に普及して、臨床成績も短期間においては静脈グラフトによる末梢バイパスに迫る勢いで進歩している²¹⁾。しかし、IHによる静脈グラフト閉塞が解決されれば、末梢血管病変に対する治療戦略は大きく外科治療に傾くものと考えられ、10年以上の長期開存を保証する血行再建術として、血管病患者に安心して長期にわたる良好な血行をエンジョイしていただくことができる日がくるであろう。

なお、本稿の論旨は、第51回日本脈管学会総会(2010年10月、旭川)のシンポジウムで報告したものである。

文 献

- Davies MG: Intimal hyperplasia. In: Rutherford RB ed. Rutherford's Vascular Surgery, 7th Ed, Elsevier Saunders, Pennsylvania, 2010, 80–84
- Owens CD: Adaptive changes in autogenous vein grafts for arterial reconstruction: clinical implications. *J Vasc Surg* 2010; **51**: 736–746
- Carrel A, Guthrie CG: Uniterminal and biterminal venous transplantations. *Surg Gynecol Obstet* 1906; **2**: 266–286
- 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
- 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
- 東 信良, 稲葉雅史, 赤坂伸之, 他: 末梢血行再建における静脈グラフトの運命. *脈管学* 2011; **51**: 53–58
- Mills JL, Fujitani RM, Taylor SM: The characteristics and anatomic distribution of lesions that cause reversed vein graft failure: a five-year prospective study. *J Vasc Surg* 1993; **17**: 195–206
- 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
- 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
- Beattie DK, Sian M, Greenhalgh RM, et al: Influence of systemic factors on pre-existing intimal hyperplasia and their effect on the outcome of infrainguinal arterial reconstruction with vein. *Br J Surg* 1999; **86**: 1441–1447
- Owens CD, Rybicki FJ, Wake N, et al: Early remodeling of lower extremity vein grafts: inflammation influences biomechanical adaptation. *J Vasc Surg* 2008; **47**: 1235–1242
- Kent KC, Liu B: Intimal hyperplasia — still here after all these years! *Ann Vasc Surg* 2004; **18**: 135–137
- Wallitt EJ, Jevon M, Hornick PI: Therapeutics of vein graft intimal hyperplasia: 100 year on. *Ann Vasc Surg* 2007; **84**: 317–323
- Muto A, Model L, Ziegler K, et al: Mechanisms of vein graft adaptation to the arterial circulation: insights into the neointimal algorithm and management strategies. *Circ J* 2010; **74**: 1501–1512
- Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al: Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 1272–1278
- Yamanouchi D, Banno H, Nakayama M, et al: Hydrophilic statin suppresses vein graft intimal hyperplasia via endothelial cell-tropic Rho-kinase inhibition. *J Vasc Surg* 2005; **42**: 757–764
- Turner NA, O'Regan DJ, Ball SG, et al: Simvastatin inhibits MMP-9 secretion from human saphenous vein smooth muscle cells by inhibiting the RhoA/ROCK pathway and reducing MMP-9 mRNA levels. *FASEB J* 2005; **19**: 804–806
- Fujita H, Banno H, Yamanouchi D, et al: Pitavastatin inhibits intimal hyperplasia in rabbit vein graft. *J Surg Res* 2008;

148: 238–243

- 19) 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
- 20) Shimizu N, Azuma N, Nishikawa T, et al: Effect on vein graft intimal hyperplasia of nuclear factor- κ B decoy trans-

fection using the second generation of HVJ vector. *J Cardiovasc Surg* 2007; **48**: 463–470

- 21) 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

Vein Graft Stenosis due to Intimal Hyperplasia: Are Statins Effective?

Nobuyoshi Azuma, Hisashi Uchida, Atsuhiko Koya, Taku Kokubo, Masashi Inaba, and Tadahiro Sasajima

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

Key words: intimal hyperplasia, vein graft, distal bypass, statin, HMG-CoA reductase inhibitor

Intimal hyperplasia (IH) of vein graft is still an unsolved clinical problem, despite considerable advances in vascular biology and genetics. Many new agents as well as new therapies such as gene therapy have been developed, but none of them have been successful in clinical setting as of yet. Statins are known to have pleiotropic effects including anti-inflammatory and endothelial cell function improvement. Much experimental and clinical evidence regarding the effectiveness of statins on IH after endovascular treatment, as well as bypass surgery have been reported in the last decade. Our retrospective study also showed that cumulative graft failure rate in patients who started statins preoperatively was significantly lower than that in patients who never used statins. Prospective clinical studies are obviously needed to prove the effectiveness of statins, which in turn will allow our understanding about IH will be advanced.

(*J Jpn Coll Angiol*, 2011, **51**: 427–431)