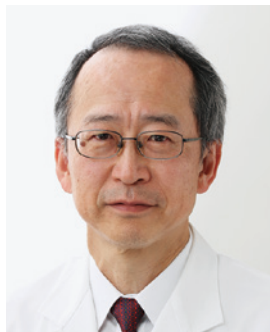


最 終 講 義



血液循環のインフラ整備

—— 血管外科 ——

Infrastructure of blood circulation ;

Essence of Vascular Surgery

進 藤 俊 哉

Shunya SHINDO

東京医科大学八王子医療センター心臓血管外科

Department of Cardiovascular Surgery, Tokyo Medical University, Hachioji Medical Center

【要旨】 血管は解剖学的には動脈・静脈・リンパ管に分類され、機能も分布も大きく異なる。しかし、基本的には一層の内皮細胞で構成される内膜、血管の口径を調節する平滑筋細胞中心の中膜、線維芽細胞を中心に構成される外膜によって構成され、各層の境界には血管の力学的性質を決める弾性線維で構成される内外の弾性板が存在する。血管は、血流の導管と一見シンプルに見えるが、血流量や血液凝固能を調節し臓器灌流を維持するという重要な役目を担っている。

ここでは、まず外科で扱う血管疾患の概要を述べ、長年研究されながらもいまだに生体血管に匹敵するものが作成できない「代用血管（人工血管）」についてと、血管外科で扱う代表的疾患である「閉塞性動脈硬化症（Peripheral Arterial Disease, PAD）」について述べる。そして最後に当科での経験症例についての概観を示すことによって心臓血管外科の変遷の実臨床への反映を明らかにする。

はじめに

血管は全身に分布し各臓器に血流を配分しその機能を維持するための導管と考えられる。解剖学的に血管は、動脈、静脈、リンパ管に分類されそれぞれ血管外科で扱う領域となっているが肉眼的には大きく異なるこの3脈管も基本的構造は類似である。すなわち、一層の内皮細胞で構成される内膜、血管の口径を調節し血流量の調整を担う平滑筋細胞とコラーゲン線維で形成された中膜、そして血管壁の外

側2/3の栄養血管であるVasa Vasorumが分布し線維芽細胞を中心に形成される外膜によって構成される。また各層の境界には、血管の弾性力学的性質を決める弾性線維で構成される内外の弾性板が存在する。血管の働きは、一見シンプルな血流の導管に見えるが、血流量の調節や血液凝固能の維持によって被灌流臓器の機能を維持するという役目を担っており、様々なホルモンあるいは自律神経による支配を受ける。

3種類の脈管すべてを血管外科で扱うが、ここで

*本論文は令和3年3月12日に行われた最終講義の要旨である。

キーワード：血管外科、人工血管、閉塞性動脈硬化症
(連絡先：〒193-0998 東京都八王子市館町1163番地)

TEL：042-665-5611 FAX：042-665-1796

は最も診療することの多い「動脈」に的を絞って疾患の概要と臨床的問題について述べる。すなわち前半は典型的動脈疾患について概説し、後半では特に治療ツールである人工血管の進歩と代表的疾患の閉塞性動脈硬化症の病態理解の進歩と変遷、そして問題点について論じる。

動脈疾患

動脈疾患による典型的な病態は、「虚血」と「出血」に大きく分かれる。

I. 虚血

1) 病因

「虚血」は動脈の狭窄あるいは閉塞によりその被循環臓器に血流が充分いきわたらず、その臓器の機能障害をきたす病態と定義される。かつては Buerger 病のような非特異的な炎症疾患が頻繁にみられたが、最近多くみられるのは動脈硬化症による閉塞・狭窄で、典型的には「閉塞性動脈硬化症」として知られている疾患が最多である。この疾患は糖尿病や高血圧、高脂血症のような生活習慣病や喫煙を Risk Factor として発症するが、いまだに特異的な病因は不明である。内膜の脂肪沈着から病変は伸展・拡大し、求心性の壁肥厚と、それによる狭窄部に発生する血栓により動脈は閉塞に至る。最近の知見では、この機序に血小板の活性化と炎症が大きく関与していることが知られている。

次いでみられる病因は血栓等が血流によって移動し動脈閉塞をきたす「塞栓症」があげられる。その塞栓源として最も多いのが、心筋梗塞や不整脈により心臓内に形成された心内血栓である。通常血栓塞栓症は、大腿動脈や膝窩動脈のような血管分岐部を閉塞させることが多いが、まれに塞栓源として粥腫に含まれるコレステリン結晶が主体となる場合がある。前者を「血栓塞栓症 (Thromboembolism)」、後者を「粥種塞栓症 (Atheroembolism)」と呼ぶ。血栓塞栓症ではその初期には抗凝固療法が有用である。一方、粥種塞栓症は直径 200 μ 以下の細動脈を広範に閉塞させることが多く、薬物療法にも有効なものがなく、腹部臓器にまで塞栓が及ぶと高い確率で致命的となることがあり注意が必要である。いわゆる両側下肢の大理石紋様が特徴的な身体所見とされるが、特異的ではない。透析患者や循環器疾患で抗凝固療法を受けている患者の発症リスクが高いとされる。

その他の閉塞原因としては先述した非特異的な炎症をきたす Buerger 病や自己免疫疾患の膠原病、などがあげられる。

2) 病態

その閉塞に至る時間的経過の差として動脈閉塞は「急性閉塞」と「慢性閉塞」に分けられる。急性閉塞とは血栓や塞栓などが突然動脈を閉塞させる病態、慢性閉塞とは月の単位で徐々に虚血が強くなり最終的に動脈閉塞をきたす状態を指す。病因として多いのが、前者では血栓塞栓症や狭窄部に形成される血栓症が多く、後者では閉塞性動脈硬化症や血管炎が典型的な疾患として挙げられる。注意が必要なのは、この両者では病因が違っただけでなく病態も異なり、そのため治療方針が全く違う点である。たとえば、慢性動脈閉塞では血行再建としてバイパス手術または血管内治療が適応となるが、急性閉塞では末梢血管が Spasm によりびまん性に細くなっているため、バイパス手術は適応とならず、血管内治療（血栓摘除を含む）や抗凝固療法が適応となる。治療法を誤った場合、かえって病状を悪化させ、虚血・壊死から切断に至ることもあるため注意が必要である。

慢性動脈閉塞を来す疾患として現在最も一般的なのが動脈硬化症である。病理学的には動脈硬化症は、① 粥状硬化症、② 細動脈硬化症、③ メンケベルグ型中膜石灰化、に分類されるが、外科で扱う疾患としては以前から①が多かった。しかし最近では糖尿病患者の増加を背景として③を合併している例が多いことが臨床上の問題点としてクローズアップされてきた。下肢で顕在化した動脈硬化症は心臓・脳血管にも病変を伴う Polyvascular disease を呈することが多く、患者はいわゆる Compromised Host であり、重症虚血肢患者の全身状態は不良で治療に難渋することがしばしばである。すなわち、レジストリー研究によれば、下肢の閉塞性動脈硬化症をきたす患者の半数以上が心血管疾患または脳血管疾患を合併していることが示されている (Fig. 1)。この傾向は特に糖尿病や腎不全で維持透析を行っている患者に顕著とされる。このような患者は、治療も濃厚となるだけでなく治療期間も長引くため、医療経済的にも今後大きな問題となると想定される。

3) 治療

血管外科で行う治療法として主なものは、代用血管を使用した「バイパス手術」と、カテーテルを使用する「血管内治療」がある。一般的に、心臓疾患

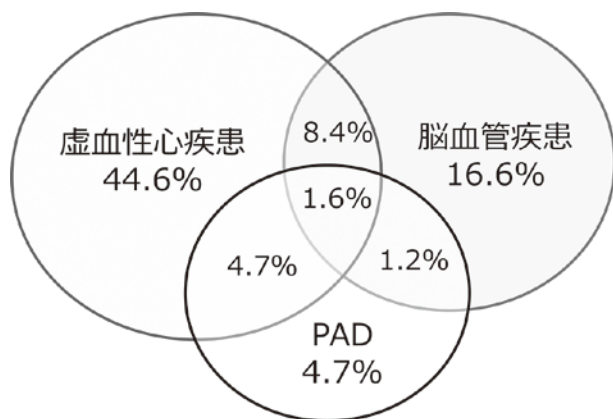


Fig. 1 発表された REACH 研究によれば、下肢動脈閉塞症の患者の 50% が心臓血管障害を、20% が脳血管障害を有し、3 臓器に疾患を持つ患者も 10% 存在する。

のカテーテル治療に関して、冠状動脈を治療する PCI (Percutaneous Catheter Intervention) は循環器内科が行うが、血管疾患の血管内治療 (Endovascular therapy, EVT) は血管外科、循環器内科、放射線科とそれぞれの施設で得意な診療科で行っていることが多い。代用血管についての詳細は後述するが、この両治療の根本的な差は、バイパス手術は病変血管を避け、できるだけ病変の軽い部分を連絡することにより末梢への血流改善を図るのに対して、血管内治療は閉塞・狭窄した病変血管を拡張することにより血流の再開を目指す点にある。すなわちこの二者は、手技が異なるだけでなく発想が異なるため、その適応も予後も違いが出てくる。最近では各種デバイスと手技の大幅な改善により、血管内治療がその適応範囲も症例数も増加しているのは臨床現場での実感であり、これは手術の低侵襲化、合併症の軽減という社会のニーズにも合致している。しかし、周術期の侵襲は大きくても長期予後の良いバイパス手術と、周術期の侵襲は少なくとも遠隔期に再治療の必要性が増加する血管内治療、という長所・短所があることはすでに各学会で報告されており、実臨床で血行再建を適応とする際には、年齢、生命予後、全身状態、フレイルなどを考慮すべき点として個別に判断する必要がある。

II. 出血

1) 病因

外傷性の血管損傷を別とすると、血管外科で扱う疾患で問題となる出血は動脈瘤の破裂が最多である。その中で最も多いのは腹部大動脈瘤で、明確な理由は不明であるがその 80% は腎動脈下に発症す

る。以前は動脈硬化症が病因と考えられていたが、現在では動脈壁の変性が原因であるとされ、動脈硬化症は合併していると判断されている。実際にはほぼ 100% の確率で内腔に粥状硬化症が見られるため、炎症が Key Factor として推測されているがいまだ原因解明には至っていない。

2) 病態

腹部大動脈瘤が破裂するとその死亡率は全体として約 80% とされており、原則として破裂前に予防的処置として手術を行うことが勧められる。以前は、腹部大動脈瘤の短径 ≥ 50 mm、胸部大動脈瘤の短径 ≥ 60 mm、が手術適応とされていたが、昨年改訂された循環器学会のガイドラインでは、胸部、腹部ともに直径 ≥ 55 mm (ただし男性)、嚢状瘤、急速拡大例 (≥ 5 mm/6 か月) と改められた¹⁾。この背景は、疾患自体の病態変化が原因ではなく、外科手術手技の改善と血管内治療の進歩により、手術による Mortality、Morbidity の低下がもたらされたことが要因である。最近では、CT や超音波検査の普及によって、他疾患の検索中や検診などによって無症状のうちに偶然発見されることが多い。一般的に、動脈瘤は徐々に拡大するためその定期的な検査が必要となるが、サイズが小さい場合は 1 回/年、手術適応のサイズに近くなった際には 1 回/3 か月が推奨されている。血管外科学会の統計によれば、破裂後に緊急手術を行う患者は近年減少傾向にあり、これは画像診断における Modality の進歩・普及によって偶発的発見例が多く、それらの患者が経過観察される中で待機的手術を行える例が増えているからと考えられている。

特殊な動脈瘤として内臓動脈瘤があり、こちらの病因は中膜の変性 (Segmental Arterial Mediopathy, SAM) とされており、以前は開腹手術、血行再建が第 1 選択であったが、現在では血管内治療がまず選択される傾向にある。

3) 治療

動脈瘤の成因が動脈壁の変性にあることから考えて、数十年前に一時期行われた動脈形成や縫縮術は適切な治療ではなく、人工血管で再建する「人工血管置換術」が基本である。現在最も多く行われているのは、いわゆる Open Surgery の開胸・開腹による人工血管置換術と、カテーテルを用いて行うステントグラフト内挿術 (Endovascular Aortic Reconstruction, EVAR) の 2 種類が主なものである。前記の動

脈閉塞に対する治療と同様、血管内治療（EVAR）の適応症例が増加しており、当科でも最近では 2/3 の症例がステントグラフト内挿術で治療されている。そして EVT と同様に、術後早期の合併症は人工血管置換術の方が多いものの、遠隔期では逆にステントグラフト内挿術の方が合併症は多く再治療が必要となる割合も高くなっている。したがってステントグラフト内挿術は、低侵襲ではあるものの遠隔期に問題が起きてくることから、高齢者や合併症を持ち開胸・開腹手術のリスクが高い患者に施行されるのが一般的である。ただし、カテーテルによる動脈閉塞症に対する血管拡張とは異なり両治療とも原則全身麻酔で行う。今後の展望としては、各メーカーとも分枝再建を可能とするデバイスの開発にしのぎを削っており、それによる適応拡大からステントグラフト内挿術の適応率は上がるものと推測される。

III. 解離

1) 病因

I とも II とも異なる病態に「大動脈解離」がある。内膜亀裂を契機として中膜が解離し、血流が流れ込むことによって偽腔を形成する病態である。内膜と中膜の間出血が内腔側に穿破して生じる（Intramural Hematoma）ことが病因と考えられた時期もあったが、現在では原因不明とされている。特異な病因として、Marfan 症候群や Ehlers-Danlos 症候群の様に、中膜結合組織の変性が大動脈壁の脆弱化を招き大動脈の解離をきたす場合がある。このような患者は比較的若年で発症するにもかかわらず、広範囲で手術時には吻合部の漸弱な動脈壁からの出血が問題となり、遠隔期には吻合部仮性動脈瘤をきたしやすく、急性期・慢性期ともに治療に難渋する。

2) 病態

大動脈壁の解離が進展する過程で外膜側に血流が漏れる「破裂（出血）」、偽腔が拡大し真腔を圧迫することによって生じる「閉塞」、と全く逆の病態を示し得る点に注意が必要である。心臓血管外科で緊急手術が必要となる代表的疾患であり、その重症度から術前の状態が予後を決めてしまう重篤な疾患の一つとされる。上行大動脈に解離があるかどうかで Stanford A 型と Stanford B 型に分類されるが、通常 Stanford A 型は緊急手術の対象となる。ただし、上行大動脈の偽腔が血栓閉塞するような例では、上行大動脈の拡大がなく大動脈弁閉鎖不全もきたしていないという条件で保存的治療が選択される。Stan-

ford B 型では、循環動態が不安定、あるいは臓器虚血がある例を除いて降圧を中心とした保存療法が選択される。両者とも、解離の伸展による臓器虚血、例えば心筋梗塞、脳梗塞、腸管虚血等をきたした例は極めて重篤となり救命率も下がる¹⁾。

一方、内膜亀裂の位置による分類が DeBakey 分類である。すなわち、上行大動脈に内膜亀裂があり大動脈全長に解離が及ぶ例が DeBakey I 型、上行大動脈に解離がとどまるのを II 型、上行大動脈に内膜亀裂がないものを III 型と分類した。かつてよく使用されたこの分類も、術前の画像診断で内膜亀裂の位置が確定しづらい例があることや、Stanford 分類の様に病型が治療に直接結びつかないため、現在ではほとんど用いられることはなくなった。病態として注意が必要なのは、前述した上行大動脈の偽腔が血栓閉塞しているような症例は DeBakey III 型の逆行解離であることが多いとされる点で、治療上留意することが必要である。

3) 治療

前述したように上行大動脈の偽腔が血栓閉塞した患者を除いて Stanford A 型では緊急手術が原則である。偽腔の拡大・進展により真腔の血流が途絶することによる脳梗塞や心筋梗塞を発症している場合、破裂により心タンポナーデを発症している例では予後は極めて不良であり、搬送されてきても手術適応外となることも多々経験される。解離大動脈全長の修復は無理なため、原則として内膜亀裂部位を修復することが最低限必要であるが、その位置により大動脈基部置換、上行置換、弓部置換等が行われる。この際の手術で重要な点は、臓器保護、特に心筋保護と脳保護を確実に行うことである。本邦での成績は欧米に比べて遜色がないというよりむしろ優っているが、これは冷却と順行性脳灌流を標準術式にまで進歩させた努力の結果というべきである。内膜亀裂部位を含めて修復した Stanford A 型でも、遠隔期に II 期手術として残存した下行大動脈以下の治療が必要になることが多い。いわゆる Re-entry が術後 Entry に変わるためである。そこで下行大動脈以下の偽腔に血流が残存し遠隔期に II 期的手術が必要になると予測される患者に対しては、弓部置換の遠位部人工血管を吹き流し状に下行大動脈の真腔に留置する方法がとられ、これを象の鼻にたとえて Elephant Trunk 法という。最近では、II 期目の手術を血管内治療（Thoracic EVAR, TEVAR）で行う方

法が広まってきており、そのためにI期目の手術の際にあらかじめ弓部置換グラフトの遠位端に連続して末梢にステントグラフトを内挿しておき、後日下行大動脈拡大に対して手術が必要になった際には、すでに中枢側に留置されているステントグラフトに内挿・重複するように胸部大動脈ステントグラフトを大腿動脈から内挿することも行われている (TEVAR)。この方法を前方法にならって Frozen Elephant Trunk 法と呼ぶ。

一方、Stanford B 型に対しては従来急性期を含めて降圧療法が主体であった。しかし、下行大動脈以下の内膜亀裂が残存しそこから血流が偽腔に継続して流入したり、内膜亀裂部位があたかも潰瘍のように残存する (Ulcer-like Projection, ULP) の場合は、遠隔期に下行大動脈以下が拡大するため、胸部大動脈瘤の手術適応に準じて人工血管置換術が慢性期に行われることが多かった。この慢性期の治療も血管内治療の進歩によって変化しつつあり、急性期に循環動態が不安定な症例や腹部内臓動脈の虚血をきたしているような症例に対しては、血管内治療 (TEVAR) を行って下行大動脈にある内膜亀裂を閉鎖することが推奨されている。また、前述したような偽腔の血流が残存するために将来下行大動脈の拡張に対する手術が必要になると予測されるような症例に対しても、亜急性期から慢性早期 (発症3か月から1年以内) に TEVAR を行って内膜亀裂を閉鎖することが推奨されてきており、解離の分野でもステントグラフトを中心とする血管内治療の進歩は大動脈解離に対する治療方針をも変えつつある¹⁾。

人工血管

一見、シンプルな血液循環のためのチューブに見えるが、その機能は血流の調節、血液凝固の調節と繊細を極める。

現在では多くの臓器機能を人工的に代替する「人工臓器」が開発され、体外、体内を問わず使用されている。人工腎臓、人工心臓、人工関節などがその代表であるが、生体臓器にその機能を近づけようとする努力が人工臓器の進歩を生んでいるのは周知のとおりである。一方、きわめて単純な構造に見える「人工血管」は100年以上前から金属をはじめとし種々の材料が試用されているのも関わらず、血液と常時接しているために血栓形成と構造の劣化の問題を解決できず、いまだ満足いくものは作成されてい

ない。特に最近増加している動脈硬化症の治療に対して、必要性和満足できる素材の乖離は著明で、いまだに膝下以下の血管、上肢の動脈の再建は、自己の血管、特に静脈の移植が主流のままである。

I. 代用血管とは

歴史的にみると、自己の血管が使用不能になる最大の要因は外傷による損傷、すなわち戦争であったのは外科の歴史と同様である。動脈、静脈の血管の認識が外科医の必要性を生み、それが現在の理容室のシンボルとなったという説はよく知られている歴史である。血管外科も外傷による出血を止血し救命することが最大の目標とされ、止血のために手足を切断していた時代から、逆に血流を維持することで手足の切断を免れることが知られてきた時代へと変遷してきた。血管が血流を維持し、その働きを途絶えさせないことが四肢の温存には必要であるとの理解が進んだことから、仮に血管、特に動脈が破綻し血流が途絶えた時に動脈の代用となる血管 (代用血管) の必要性が認識されるに至ったと思われる。現在のように血液の凝固・線溶系の作用、動脈との Compliance mismatch の概念がなく、血管はただ単に血液を流す管と考えられていた時代であったため、象牙、鉄やマグネシウムのような金属、ガラス等が1900年前後から相次いで試されたが、結局は血栓閉塞し使用に耐えずに放棄された。その後、ウシやヒツジの動物の血管、事故等で死亡したヒトの血管も用いられた時期もあったが、免疫反応やタンパク質分解の炎症反応により管状構造物が破綻しこれも代用血管としては満足いくものではなかった。その後、石油化学を基にした様々な合成繊維の開発、人工血管の Porosity の理解を経て現在では、抗血栓性と耐久性、生体適合性などの点から Polyester、Polytetrafluoroethylene (ePTFE)、Urethane、が合成型人工血管として商品化され使用されている。

II. 代用血管に求められる条件

上記のような人体実験ともいえる歴史に始まり、多くの動物実験を通じて以下のような条件が人工血管には必要であることがわかってきた。それは、① 抗血栓性、② 生体に近い compliance、③ 生体適合性、④ 安全性 (非毒性)、⑤ 耐久性、⑤ 非感染性 (無菌)、などである。このうち現在でもいまだ不十分でありすべての動脈の代用となる人工血管の開発を妨げているのが①の抗血栓性である。それを含め人工血管開発の方向性として目指すべきは、生体

血管（動脈）に近い構造と機能といえる。現在臨床で用いられてはいる上記の合成型人工血管素材の欠点を克服するため、様々な表面構造の改善や Coating、Porosity の変更など素材となる材料への機能付加により改善を試みているが、現在に至るまで 50 年以上 Polyester、ePTFE、Urethane を超える素材は開発されていない。

そこで全く違う Approach として、合成型でなく生体材料を用いた生物学的材料で作成された人工血管開発の試みが行われてきている。すでに、治験が開始された iPS 細胞を用いた心筋シートも同様の流れといえるが、人工血管におけるその研究の一端を紹介する。

III. 生物学的人工血管

1) 内皮細胞 Seeding

合成型人工血管でまず最初にして最大の克服すべき問題になるのが前述した血栓性である。そこでこれを阻止するために血液との接触面、すなわち内膜を生体内皮細胞で作成しようとするものである。動物実験の段階であるがその概要を述べる²⁾。まず、手術でイヌの頸静脈を無菌のまま採取しクリーンベンチで処理を開始する。内腔内に Trypsin を封入し Incubator 内で一定時間作用させ、取り出した溶液から Trypsin を除去した後、イヌ静脈由来の内皮細胞を得る。この内皮細胞をフラスコ内で培養すると一層のまま底面で増殖し、フラスコ面が覆いつくされるとそこで増殖は止まる。この状態を「Confluent」と呼び、この時点で回収し、コラーゲンで内腔を Coating された人工血管内に誘導する。これを培養液内で回転させ内皮細胞を人工血管内腔の播種 (Seeding) を図る (Fig. 2)。72 時間経過後に同じイ

ヌの頸動脈に移植しその開存を見るものである。対側頸動脈には Seeding されていない人工血管を対照として移植した。その結果、Seeding された人工血管では対照に比べ有意に開存率が向上することが確認できた³⁾。同様の Seeding 型人工血管はヒト静脈由来の内皮細胞でも作成可能であることが実験的に確かめられた。

3) 生体類似血管の作成

そこで将来的な展望として、すべての構造を生体由来の材料にすることを試みた。内皮細胞と同様に Trypsin を使用方法で、イヌ静脈の内皮細胞採取に引き続き平滑筋細胞を採取する。これを内皮細胞と同様にフラスコ内で培養する。内皮細胞は一層の増殖しかせず Confluent になれば増殖は停止するが、平滑筋細胞は部分的に重なるように増殖し、典型的には「Hill and Valley」と呼ばれる状態を呈する。この平滑筋細胞を回収し、ウシ皮膚より抽出されたコラーゲンの溶液と培養すると平滑筋細胞はコラーゲンの線維間に侵入しそこで増殖を始める。しかも不思議なことに平滑筋細胞を培養する基質のコラーゲンは時間の経過とともに収縮し、透明だったコラーゲン水溶液は不透明で白色のコラーゲンとなりその容積を小さくする。通常のフラスコ内では円盤状の形態をとるが、試験管内に芯棒となるガラス管を封入してコラーゲン溶液と平滑筋細胞を培養すると、ガラスの芯棒を中心に管状の構造物が出来上がる。この内腔に前述したような方法で内皮細胞を Seeding し強度を与えるべく周囲に Polyester のメッシュを巻き付け生体血管により近い代用血管を作成した (Fig. 3)。これをイヌの頸動脈に移植したところ、移植時はその構造が維持できたが、2 日以内に

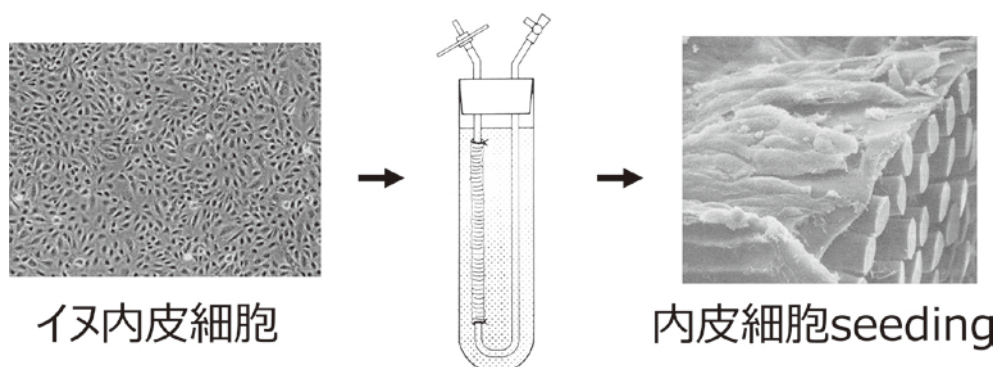


Fig. 2 内皮細胞 Seeding (播種) の模式図を示す。まず、イヌ静脈由来の内皮細胞を Confluent になるまでフラスコ内で培養する。それを回収後、図にあるような試験管内に取り付けたコラーゲンによって内腔を Coating された Polyester 人工血管の内腔に誘導する。この装置全体を培養器内で連続的に回転させ、内皮細胞をコラーゲン皮膜状に Seeding する。

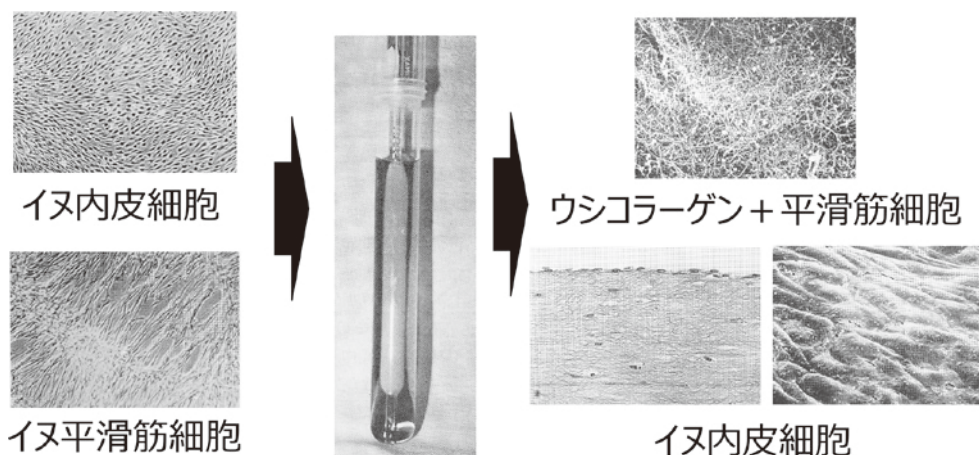


Fig. 3 前述した方法に準じて、内皮細胞に引き続き平滑筋細胞をイヌ頸静脈から採取する。それぞれをフラスコ内で培養すると、内皮細胞は一層の敷石状となって **Confluent** となる。一方平滑筋細胞は部分的に重層となり、**Hill and Valley** といわれる外見を示す。この状態から回収し、ウシコラーゲン水溶液内で培養すると、中央に留置されたガラス棒の周囲に収縮して集まり管状構造を形成する。この内腔に図 2 の方法で内皮細胞を **Seeding** し、内膜、中膜類似の構造を作成した。

コラーゲンの壁が破綻し周囲に血種を形成した⁴⁾。

4) 生体材料のみによる人工血管の問題点

30 年以上前に用いられていた人工血管に、ヒト臍帯静脈をアルデヒドで処理した人工血管があり「**Biograft**」という商品名で市販されていた。いわゆる皮革をなめす際に用いるのがアルデヒドであるが、この処理により臍帯静脈のコラーゲンの強度は増すものの、構造をより強固にしようとアルデヒドの濃度をあげると、アルデヒド自体の有する細胞毒性が増すというジレンマがあった。そのためある一定強度しか得られず、不十分な耐圧強度を補うため外周にメッシュを巻くという処理を行っていた。臨床で使用すると開存率は高いものの遠隔期のコラーゲン破綻による仮性動脈瘤が問題となり、現在では用いられなくなっている。

前述した動物実験とこの臨床的経験から推測すると、生体材料を用いた人工血管の開存率は合成型人工血管より期待できると思われるが、移植後の生体内での加水分解や異物反応による劣化が問題となると推測される。したがって今後の開発の方向としては、① 弾性線維網のような長期間維持できる強度補強、② 分化した後の細胞移植でなく **iPS** 細胞や幹細胞のように局所で増殖・分化する可能性のある細胞の使用、という可能性が考えられる。前述したように、心不全改善の材料として治験が行われている心筋細胞シートはこの方向への開発といえる。

慢性動脈閉塞疾患

血管外科の中で最も変化・進歩が大きいのが慢性動脈疾患である。現在では閉塞性動脈硬化症とほぼ同義で使用されるこの言葉も、時代とともに病態の理解が深まりその治療体系（ガイドライン）も大きく変化してきた。

1. TASC の時代

古典的には 1960 年代から下肢虚血の評価・分類として **Fontaine** の分類が用いられてきたのは良く知られた事実である (Fig. 4)。これは虚血の程度を「血流」という視点から無症状から潰瘍・壊死までの 4 段階に分類した。そののち、この分類を基に「創部」の所見を小範囲と広範囲の組織欠損に分けたより客

度	臨床症状
I	無症状
II a	軽度間欠性跛行
II b	中等度間欠性跛行
III	虚血性安静時痛
IV	潰瘍 または 壊死

Fig. 4 **Fontaine** の分類を示す。血流の多寡で分類され、臨床では極めて使い易いものであるため長年使用されてきたが、難点として症状と所見が混在している点があげられる。斜線で示した III 度以上がいわゆる「重症虚血肢」である。

観的な Rutherford 分類が発表された (Fig. 5)。その分類による多くの研究のメタ解析から 2000 年に TASC (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus)⁵⁾ がガイドラインとして発表され、その後 2007 年に改訂版 (TASCII)⁶⁾ とつながってきた。このガイドラインの重要な点は、① 重症下肢虚血の定義、② 重症下肢虚血の予後、③ 動脈閉塞病変の画像分類、④ 動脈硬化症を病因とした Polyvascular Disease の概念の提唱 (Fig. 1)、にある。

TASC によれば、安静時痛以上の症状を呈する虚血を「重症下肢虚血 (Critical Limb Ischemia, CLI)」と定義し、それより軽症の患者に比べて下肢の切断率も生命予後も極めて不良であることを示した。すなわち CLI に陥った患者の 25% に切断が行われそのような患者の周術期死亡率は 10%、2 年後の死亡率は 20% に達する。全体として CLI 患者の 5 年後の生命予後は 50% 以下であり、これはいくつかの悪性疾患より不良となっている。では、なぜそうなるのか。CLI に至る Risk Factor として最大のものは糖尿病 (×4)、喫煙 (×3) とあるように、このような患者の半数以上は心臓血管疾患か脳血管疾患を有しており、いわゆる Polycascular Disease の病態がこの不良な生命予後に関与していると考えられた。つまり、下肢が重症虚血の患者は他の臓器に動脈硬化症による疾患を有していることが多く、全身状態が不良であることを意味する。一般的に「がん」と宣告された患者はある程度死への意識を持つと思われるが、足趾の壊死の患者が死を意識することはまずなく、この指針によって多くの血管外科医が社会に対する警鐘の役割を担うこととなった。糖尿病患者の増加、高齢者人口の増加が継続する以上、医療費

の拡大を背景としながらこの傾向はこれからも続くと考えべきである。

II. GVG

その後しばらくは TASCII による指針が継承されていたが、血行再建治療の手法として、従来より行われてきたバイパス手術に加え、カテーテルを用いた血管内治療が冠状動脈への治療経験を踏まえて下肢にも適応されはじめ、デバイスの改良を背景に一気にその症例数を増やしてきた。特に、前述したように重症下肢虚血の患者は全身状態も不良になることが多く、全身麻酔下による Open Surgery の侵襲を避けるために、局所麻酔で行える血管治療は社会の追い風を受けて適応を拡大してきた。これには疾患構造の変化が大きく関与している。すなわち、成人の 4 人に 1 人が罹患するといわれている糖尿病では、足趾の創の感染が拡大し敗血症を来すことから「感染」に注目し、虚血や創部に加えて感染の評価を加えた WIfI 分類 (Wound, Ischemia, Foot Infection) が 2014 年に提唱された (Fig. 6)。つまり感染が下肢の予後に与える大きいとの判断から、以前からの CLI という言葉ではなく CLTI (Chronic Limb-Threatening Ischemia) という概念への変化である。その後、下肢動脈の画像診断の形態分類として GLASS 分類が 2018 年に発表され、大腿動脈と下腿動脈の閉塞程度をスコア化することにより血管内治療の適応を決める基礎データとなる基準を示した (Fig. 7)。WIfI 分類と GLASS 分類を受けて、2019 年に GVG (Global Vascular Guideline) が発表された⁷⁾。これにより血管内治療とバイパス手術の成績の比較が可能となったが、このガイドライン自体は現在臨床現場で直面するバイパス手術かカテーテル治療かの問題に決着をつけたわけではなく、各分類から引き継いだ現行の治療方針を追認する形にとどまっており、特に問題となる下腿の重症病変に対する治療法の選択、患者の歩行可能性、フレイルによる治療の限界等に指針を示したのではない。

III. 今後の血管外科の課題

前述したように、重症下肢虚血を示す患者は全身状態も不良である。特に日本では、糖尿病、透析患者は増加傾向にある一方、繊細ともいえる透析担当医師・技師の管理技術の向上によってその生命予後も改善している。その結果、下肢症状を示す患者は透析歴が長く高齢で複数の基礎疾患も有することが

度	群	臨床症状
0	0	無症状
I	1	軽度間欠性跛行
	2	中等度間欠性跛行
	3	高度間欠性跛行
II	4	虚血性安静時痛
III	5	小範囲組織欠損
	6	広範囲組織欠損

Fig. 5 Rutherford 分類を示す。この分類の特徴は前期の Fontaine 分類に創部の大小を加えたことである。斜線に示した部分に当たるが、血流の低下と同時に局所所見の重要性を示したものと見える。

Component	SCORE	Description
W (Wound)	0	潰瘍なし（虚血による安静時痛）
	1	足に壊疽を伴わない小さくて浅い潰瘍を認める
	2	足趾に限局した壊疽を伴う/伴わない骨、関節の壊死
	3	広範な深い潰瘍やかかとの潰瘍±踵骨への進展±広範な壊疽
I (Ischemia)	0	≥0.80
	1	0.60-0.79
	2	0.40-0.59
	3	<0.40
fI (Foot infection)	0	感染兆候なし
	1	皮膚および皮下組織に限局した感染
	2	皮膚/皮下組織より深層だが限局した感染
	3	全身性炎症性症候群

Fig. 6 WIfi 分類を示す。Rutherford 分類との差は、感染の重要性を示したことである（斜線部分）。局所感染は拡大することで生命予後に大きく影響し、それが治療方針を左右する。

大腿動脈		下腿動脈	
FP Grade 0	軽度狭窄	IP Grade 0	軽度狭窄
FP Grade 1	浅大腿動脈 <1/3、…	IP Grade 1	下腿動脈 <3cm
FP Grade 2	浅大腿動脈 ≥1/3、…	IP Grade 2	下腿動脈 <1/3
FP Grade 3	浅大腿動脈 ≥2/3、…	IP Grade 3	下腿動脈 <2/3
FP Grade 4	浅大腿動脈 ≥20cm、…	IP Grade 4	下腿動脈 ≥2/3

Fig. 7 GLASS 分類を示す。この分類の特徴は、TASC による画像分類の弱点であった鼠径韧带以下の動脈病変を、大腿部と下腿部に分類しスコア化したことである。その背景は、病変を分類することで血管内治療とバイパス治療の選択の基準を作成しようとする意図にある。

多い。特に CLI や CLTI を示す患者では、下腿・足部まで及ぶ広範な動脈病変を有し、糖尿病や慢性腎不全を合併、局所の創には感染が広がるというケースが多々経験される。この傾向が世界的に共通の問題であるからこそ、TASC で示された「予後不良の重症下肢虚血」「下肢が重症の患者は全身状態も不良である」「Polyvascular disease」という概念からさらに一歩進んで、GVG の「創感染を合併した下肢は切断率が高く生命予後も不良である」「血管内治療が血行再建の手技として有用である」という、概念の変遷を生んだといえる。ただし、前述したように GVG が CLTI に対して有用な指針としてもその決定的なルールとはなっていない。以下にその問題点を挙げる。

1) ハイブリッド手術

実際医臨床現場では、バイパス手術または血管内治療の二者択一ではなく、両者を組み合わせ施行することも多い。具体的には、成績の安定している腸骨動脈領域は血管内治療を行い、そけい韧带以下はバイパス手術を行うケースはすでに多くの施設で実際に通常行われる治療法となっている。これをハイブリッド手術と呼んでいる。同様に大腿動脈病変に血管内治療、下腿動脈へはバイパス手術という合わせ技も選択されることがある。この際、大腿動脈への血行再建を血管内治療で行うかバイパス手術で行うかを決める要因は、GLASS 分類のような動脈閉塞形態だけで決められるほど単純ではない。いわゆる「No-stenting area」と言われる股関節や膝関節に近い部位の病変の有無、浅大腿動脈起始部の性状、

バイパス手術でターゲットとなる動脈の性状など、いまだスコア化・数値化されていない情報も術式決定には重要な要素である。特に血管内治療ではカテーテル操作という技術的側面が大きな意味を持つ。臨床ではすでに専門医が患者ごとに主に自分の経験に基づいて判断している状況にもかかわらず、GVG ではこの問題への言及はない。言い換えれば、GVG が現実の臨床より遅れていることを意味しており、残念ながら指針としては不十分といえる。

2) 動脈石灰化

前述したように、高齢者、糖尿患者、透析患者では動脈壁の石灰化を広範に示すことが多い。病理学的には、動脈硬化症は① 粥状硬化症（アテローム型硬化症）② 細動脈硬化症 ③ メンケベルグ型中膜石灰化、に分類されるのは前述したとおりである。冠状動脈などはアテローム型硬化症による石灰化が著明で、これはアテロームによる新生内膜にハイドロキシアパタイトが形成されて発生する。したがって石灰化の首座は内膜にある。

一方、メンケベルグ型の中膜石灰化は中小筋動脈に発生し、加齢と関係があるとされる。石灰化は変性し断片化した弾性線維への Ca の沈着が初期病変として発症するといわれ、糖尿病や透析患者で多いとされる。したがって、GLASS 分類による下肢動脈の閉塞状況だけではこの石灰化の判断は困難である。容易に想像がつくが、この石灰化の強度、範囲、部位により血行再建手術は大きく左右される。バイパス手術における吻合部の選択は言うまでもないが、病変血管を機械的な圧力によって内腔から拡張する血管内治療ではその適応の可否を決める重要な要素である。実際、GLASS 分類では血管内治療が適応と分類されても実施不能であったり不能と術前に判断されたりする場合がしばしばある。特に CLTI では前述したように高齢者、糖尿病患者、透析患者が多く問題はより顕在化する。GVG ではこの問題に解は与えていない。

3) フレイル、歩行可能性

血行再建の本当の意味での目標は救肢にあるのではなく、歩行可能となるかどうか、つまり機能の回復にある。術後歩行可能である患者は生命予後が良くバイパスの開存率も良好である。同時に下肢虚血に至る前まで歩行可能であったかどうか術後の歩行可能性を決める重要な情報となる。したがって問題は下肢のみではなく全身の Frailty にも依存して

いる。特に最近のように高齢者人口が増加し、それに比例して高齢の患者が増加している状況では Frailty の状態の評価がバイパス手術か血管内治療かの適応にも関与してくる。極論すれば、歩けない患者に危険を冒して血行再建手術を行う理由はほとんどない。したがって、手術適応を正確に検討するには Frailty と歩行可能性の評価基準が必要であるが、現時点でコンセンサスの得られた評価法はない。今後歩行可能性を含めた Frailty の評価の必要性・重要性は増すと推測される。

4) 認知症

上記と同様高齢者特有の問題として認知症がある。治療を受ける側の理解がどこまで得られ、どこまで理解しているかの評価は簡単ようで難しい。特に、本邦のように医療が患者個人と医療機関の契約のみではなく、家族あるいは Key person も含めた上での共同作業となると、法律的な問題も絡んで時に複雑となる。たとえば、患者本人の了解は得られても家族が「本人は理解していない」と主張する場合、あるいはその逆の場合である。時に下肢の虚血性の疼痛は不穏から理解能力の低下、徘徊等を招き、あたかも認知症の進行に見えることがある。特に高齢者は、疼痛の表現が不穏であったり食欲・意欲の低下であることがあり、血行再建により除痛が得られれば劇的に症状が改善することがある。残念ながら、現時点でこれに関する明瞭な基準はなく患者ごとに家族から日常生活の状況を聞きつつ医師の個人的な感覚で適応の可否を決めているのが現状である。

八王子医療センター心臓血管外科

最後に当科で扱う疾患の推移について述べる。

I. 症例の変遷

Fig. 8 に示すように、2009 年の 4 月に東京医科大学八王子医療センターに赴任して以来、症例数は全体で約 3 倍に増加した。循環器内科をはじめとした各診療科の先生方、手術室・病室・外来看護師や技師・クラークの方の協力のたまものであることは言うまでもないが、心臓血管外科医師の数が赴任時の 3 人から 7 人に倍増したことが大きいと考えている。どの病院、どの診療科も同様の状況と考えられるが、症例数を増やし診療科の質を上げる最大の要因は「ヒト」にあると改めて思い知った次第である。

一方、経験症例の内容を検討してみると Fig. 9 の

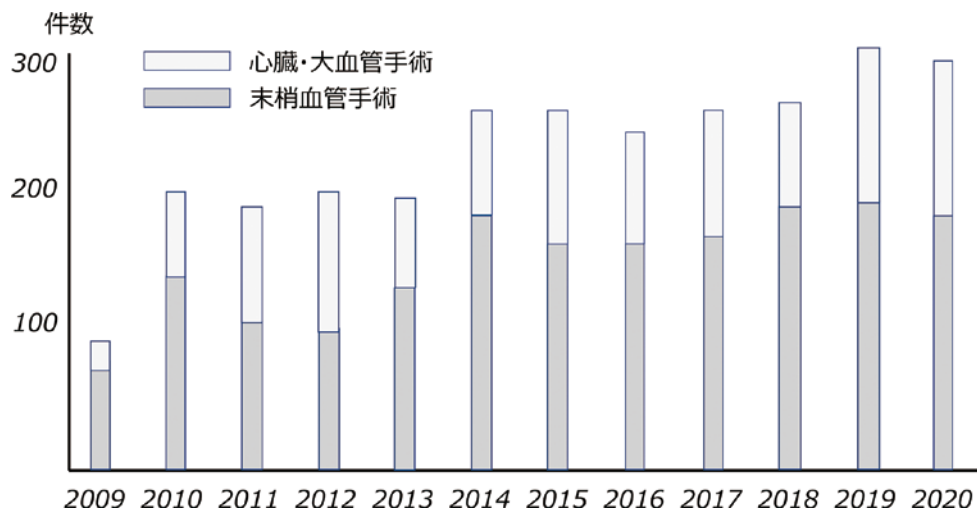


Fig. 8 当科の2009年からの症例数の推移を示す。教室員の努力のおかげで全体として約3倍に増加した。

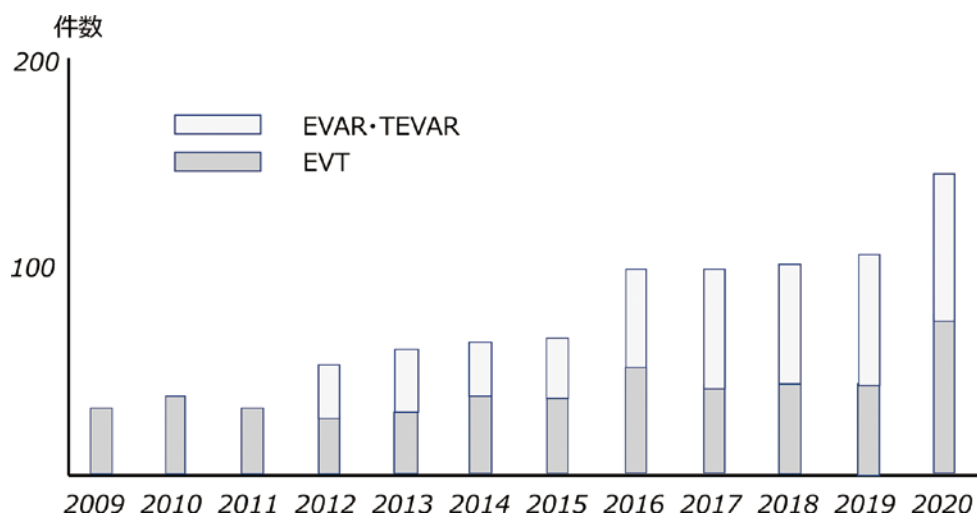


Fig. 9 各領域の血管内治療の推移を示す。心臓・大血管領域の血管内治療はEVAR、TEVARの増加が主な原因であり、末梢血管外科はEVTの増加が顕著である。

ようにOpen Surgeryより血管内治療の伸びが大きいことがわかる。前述したように血管内治療は手技の進歩を超えるデバイスの進歩・改良と、手術の低侵襲化・安全化の社会的趨勢を追い風に症例数を増やしてきた。その全国的傾向が当科でも著明に表れたといえる。呼吸器外科、消化器外科でも開胸・開腹手術より、胸腔鏡・腹腔鏡使用下の手術が増加しているように、血管外科でも今後この傾向は継続すると想定されることから、心臓血管外科医はOpen surgeryにこだわることなく、カテーテル操作からロボット手術までさらなる技術の研鑽が必要になっていると推測している。

II. 今後の展望に向けて

心臓血管外科と標榜している診療科は全国に多々あるが、主に人工心肺を使用する心臓・大血管手術

と、下肢末梢動脈、足部動脈までのバイパス手術で行う末梢血管外科を双方行っている診療科は意外に少ない。当科の特徴は、その扱う臓器が心臓から胸部・腹部大血管、下腿足部の末梢血管と広範囲であるだけでなく、治療手段も開心術やバイパス手術のようなOpen surgeryからカテーテルを使用するステントグラフト内挿術やEVTまですべて各分野に臨床経験豊富な医師が行えることにある。これは、同一疾患に対してOpen surgeryとEVTの選択が、外科医個人の得意・不得意や嗜好ではなく客観的判断に基づいて行えることを意味する。複数の治療法を比較する場合、Quantity Control、すなわち少数例ではなく多数の症例で検討する必要性は言うまでもないが、Quality Control、つまりどの手技でも最良の質で行っていなければ比較にならないことは意外

と忘れられた自明の理である。当科ではこの条件を満たすべく各医局員が自らの得意分野を持ちつつ協力して診療にあたっていると自負している。この点においても今後の後進の活躍を期待したい。

おわりに

最終講義として、血管外科で扱う疾患の概念を述べた。多くの病変を扱っていることは言うまでもないが、「虚血」の代表として閉塞性動脈硬化症を、「出血」の代表として大動脈瘤を、そして注目すべき疾患の代表としての「解離」に焦点を絞らせてもらった。次いで、基礎研究への期待として「人工血管」、最近の臨床での大きな進展として「閉塞性動脈硬化症の治療ガイドライン」を取り上げた。そして最後に、当科での経験症例でもその変遷が如実に反映されていることを示した。

このような機会を与えていただいた東京医科大学に感謝するとともに、今まで文字通り苦楽を共にしてくれた八王子医療センター心臓血管外科の仲間への感謝と親愛の情をもって謝辞とさせていただきます (Fig. 10)。

文 献

- 1) 2020 年改訂版 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン (日本循環器学会/日本心臓血管外科学会/日本胸部外科学会/日本血管外科学会合同ガイドライン)、2020 年
- 2) 進藤俊哉: イヌ自家静脈内皮細胞による prelined graft の移植実験に関する研究。日外会誌 **90**: 933-940, 1989
- 3) Shindo S, Takagi A, Whittemore AD: Improved patency of collagen-impregnated grafts after in vitro autogenous endothelial cell seeding. J Vasc Surg **6**: 325-332, 1987
- 4) 進藤俊哉、高木淳彦、多田祐輔、他: 組織培養によるイヌ血管モデルの作成。人工臓器 **17**: 1529-1533, 1988
- 5) Dormandy JA, Rutherford RB: Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). J Vasc Surg **31**: S1-S296, 2000
- 6) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASCII). J Vasc Surg **45**: S5-S67, 2007
- 7) Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al: Global Vascular Guidelines on the management of chronic limb-threatening Ischemia. Eur J Vasc and Endovasc Surg **58**: S1-S99, 2019

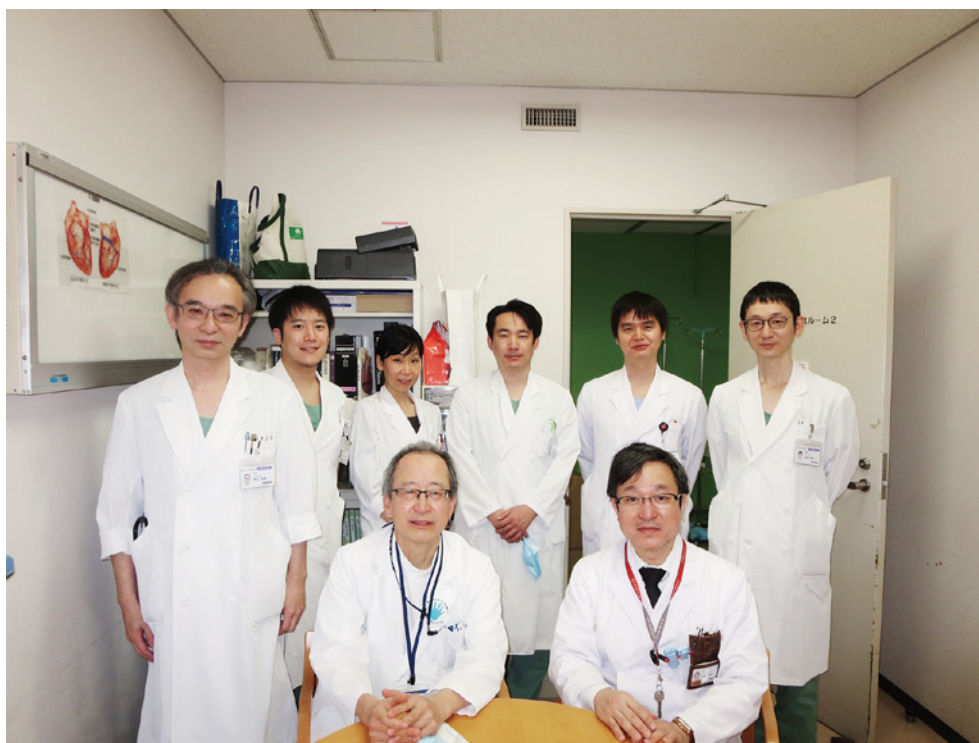


Fig. 10 2021 年 2 月の時点で当科の医員と実習学生の写真である。

Infrastructure of blood circulation ; Essence of Vascular Surgery

Shunya SHINDO

Department of Cardiovascular Surgery, Tokyo Medical University, Hachioji Medical Center

Summary

Vascular surgery mainly manages the arterial disease, although the vessels are categorized in an artery, vein and lymphatics. They are basically the same structures ; intima with endothelial cells, media with smooth muscle cells, and adventitia with fibroblasts. The troubles of artery are bleeding, occlusion or dissection. The recent development of interventional therapy using catheter devices increases the number of the cases treated by the catheters in comparison with standard bypass surgery. The topic of this manuscript focused on artificial vessels made by chemical synthesis or biological culture technique. Next topic was recent change of guidelines for the management of peripheral arterial disease. Lastly, the experiences of the surgical cases in the department of cardiovascular surgery, Hachioji Medical Center.

〈Key words〉 : Vascular Surgery, Artificial Vascular Prosthesis, Arteriosclerosis Obliterans
