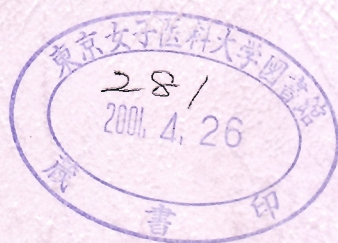


人工臓器植え込み後の非生理的石灰化の機序の解明：
OPN とマクロファージの関与

(課題番号 11680849)

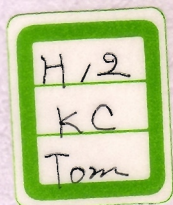
平成11、12年度科学研究費補助金（基盤研究C）
研究成果報告書



平成13年3月

研究代表者 富澤 康子

(東京女子医科大学循環器外科学講座助手)



人工臓器植え込み後の非生理的石灰化の機序の解明：
OPNとマクロファージの関与

(課題番号 11680849)

平成11、12年度科学研究費補助金（基盤研究C）
研究成果報告書

平成13年3月

研究代表者 富澤康子

(東京女子医科大学循環器外科学講座助手)

目次

はしがき	1
1. 研究課題名・研究組織・研究経費・研究発表	3
2. 研究成果	
1. この度の研究計画及び成果の概要	7
2. 動脈グラフトの動脈硬化と石灰化	11
3. 各種動脈グラフトの組織学的特性	25
4. 動脈グラフトの病理組織像とグラフト材としての限界、 グラフト材としてどこまで利用できるのか	29
5. Use of arterial grafts for coronary revascularization; Experience of 2987 anastomoses	35
6. 先天性心疾患の姑息的シャント術に使用された人工血管の変化	41
7. Evaluation of small caliber vascular prostheses implanted in small children: activated angiogenesis and accelerated calcification	47
8. Blalock-Taussig短絡に用いたEPTFE人工血管壁に石灰化が 認められた1症例	53
3. 参考論文	
1. 人工血管；現況と将来	57
2. Autologous tissue-fragmented extracardiac conduit with rapid, stable endothelialization due to angiogenesis	81
3. Rabbit ear chamberの簡易撮影方法	99
4. 医療用具の使用状況：IABPバルーンの使用における ヒューマンエラーと不具合	105
5. 血管造影剤と血圧低下、ショック	111

循環器外科領域では非生理的石灰化現象を日常的に目にする。心臓では、心臓弁膜症患者の僧帽弁、先天性大動脈二尖弁患者の狭窄を伴った弁、血管では虚血性心疾患患者の冠動脈、腹部大動脈瘤の瘤壁、また腎臓透析患者の全身の血管も石灰化は著しい。もちろん老化により組織は石灰化する。人工臓器では僧帽弁位に用いて 10 年経過した生体弁に石灰化が多発し、再弁置換の原因になっている。先天性心疾患患者に用いた生体材料が植え込み後、数年で石灰化し、機能不全を起こし再手術になることも多い。

異種生体弁での非生理的石灰化は『拒絶反応』によるとか、硬い生体弁が開閉するための『疲労』であるとか、人工血管のパンヌスの石灰化は『代謝不全』ではないかと言われてきた。私はアメリカのアリゾナ州にある国立公園の 1 つ、『化石の森国立公園 (Petrified forest national park)』にある樹木が年輪の模様を保ったまま化石になっているのを目にしたとき、石灰化は毛細管現象で木の繊維にカルシウムが沈着してもおこると考えた。その時まで完成してしまった、石のように硬くなり、細胞も毛細血管も何も残存していない石灰化病巣しか見たことが無かったからである。その後、小児の再手術にて摘出した ePTFE 人工血管の標本を手に入れたが、壁内に不均一に石灰化が起こっていた。また、石灰化を起こしていない部位では線維芽細胞は存在しないものの、マクロファージを免疫染色で観察した。生体血管の動脈硬化による石灰化は代謝不全による微小な壊死とマクロファージによる処理が原因の 1 つであると考えていた私は、生体血管と人工臓器での石灰化は同じではなく、人工臓器の石灰化は生理的石灰化の機序に近く、マクロファージとオステオポンチン、石灰化が関係している可能性があることに気が付いた。

摘出生体弁の石灰化に興味を持って 20 年、化石の森で『石灰化の毛細管現象原因説』をとらえてから 10 年経過した。これからも生体親和性に考慮し、宿主との関係を考慮しつつ、石灰化しない人工臓器の開発に努めていきたい。

1. 研究課題名：研究組織・研究経費・研究発表

【研究課題名】

人工臓器植え込み後の非生理的石灰化の機序の解明：

OPN とマクロファージの関与

研究課題番号 11680849

【研究組織】

研究代表者 富澤康子（東京女子医科大学循環器外科助手）

【研究経費】

平成 11 年度 2,500 千円

平成 12 年度 1,300 千円

計 3,800 千円

【研究発表】

学会誌

1. 鈴木豊、美山晃、富澤康子：Rabbit ear chamber の簡易撮影方法、呼と循、48:93-96, 2000
2. 富澤康子、西田博、遠藤真弘、小柳仁：人工臓器とトラッキング；医用材料植え込み患者追跡の実際、人工臓器、29:496-499, 2000
3. 富澤康子、小柳仁：組織工学を用いた人工血管、血管の病気と治療、現況と将来展望、Cardiovascular Med-Surg, 2:77-83, 2000
4. 遠藤真弘、栗原寿夫、木原信一郎、上部一彦、富澤康子、青見茂之、西田博、橋本明政、小柳仁：冠外科と弁外科の合併手術の早期及び遠隔成績、胸部外科、53:672-677, 2000
5. 石田徹、西田博、富澤康子、野地智、上部一彦、富岡秀行、森下篤、遠藤真弘、小柳仁：20 年以上の透析例を持つ慢性透析患者に対する開心術 3 例の経験、胸部外科、53:477-481, 2000
6. 石田徹、西田博、富澤康子、野地智、上部一彦、富岡秀行、森下篤、遠藤真弘、小柳仁：再々冠状動脈バイパス術 4 例の経験、胸部外科、53:563-566, 2000
7. 栗原寿夫、富澤康子、西田博、島袋高志、遠藤真弘、小柳仁：ステロイド療法を要する患者に対する冠動脈バイパス術の検討、冠疾患誌、6:89-91, 2000
8. 遠藤真弘、富澤康子、川合明彦、西田博、小柳仁：心不全に対してかなり有効と期待される手術的治療法、-虚血性心筋症に対する conventional な手術-、クリニカ、27:51-56, 2000
9. 遠藤真弘、西田博、富澤康子、小柳仁：虚血性心筋症（EF ≤ 0.2）に対する単独 CABG あるいは左室リモデリング（DOR 法、瘤切除）、心臓、32:663-665, 2000
10. Ando M, Tomizawa Y, Noishiki Y, Terada M, Imai Y: Autologous tissue-fragmented extracardiac conduit with rapid, stable endothelialization due

to angiogenesis, Jpn J Thorac Cardiovasc Surg, 48:153-160, 2000

11. 富澤康子：人工血管、-現況と将来-、人工臓器、第16回日本人工臓器学会卒業教育セミナー、編集川田志明、日本人工臓器学会、平成12年7月発行
12. 富澤康子、遠藤真弘、小柳仁：血管造影剤と血圧低下、ショック、この薬のこの副作用、第二版、医歯薬出版株式会社、松田重三編集、2000年、東京、128-131
13. 富澤康子、遠藤真弘、西田博、今井康晴、石塚勉、林哲男、小柳仁：心嚢液中のサイトカインからみた心臓における生体反応の検討、Coronary, 16:288-292,1999
14. 遠藤真弘、西田博、富澤康子、小柳仁、鶴見由起夫、笠貫宏：カテーテル治療の合併症×不成功例に対する外科治療、Coronary, 16:241-249, 1999
15. 西田博、富澤康子、遠藤真弘、小柳仁：緊急冠動脈バイパス術における動脈グラフトのみによる多枝バイパス手術、胸部外科、52:688-692, 1999
16. 西田博、富澤康子、遠藤真弘、小柳仁：初回待機的冠動脈バイパス手術の障害枝数別早期および遠隔成績、Coronary, 16:221-228, 1999
17. 西田博、上杉英之、富岡秀行、富澤康子、遠藤真弘、小柳仁：IABPを必要とするacute coronary syndrome; 緊急CABGの早期および遠隔期からみたステント時代における治療戦略、ICUとCCU、23:927-931, 1999
18. 富澤康子、鈴木進、遠山憲康、岡本美樹、平山芽衣、菊池千鶴男、田中佐登司、西田博、遠藤真弘、小柳仁：医療用具の使用状況：IABPバルーンの使用におけるヒューマンエラーと不具合、人工臓器、28:566-569, 1999
19. 野一色泰晴、山根義久、大越隆文、富澤康子、殿倉英次：超極細繊維交絡型人工血管の滑脱テストおよび物性テスト、人工臓器、28:547-550,1999
20. 野一色泰晴、山根義久、大越隆文、富澤康子、殿倉英次：超極細繊維交絡型人工血管の開発、人工臓器、28:278-283,1999
21. 西中知博、西田博、遠藤真弘、富澤康子、椎川彰、佐藤志樹、佐藤渉、小柳仁：冠動脈バイパス手術後に上部消化管出血を合併した症例の検討、冠疾患誌、5:46-49,1999
22. 古川博史、遠藤真弘、西田博、富澤康子、八田光弘、小柳仁：虚血性僧帽弁閉鎖不全症の外科的治療の検討、当院における20年間、45例および低心機能例を中心とした検討、冠疾患誌、5:50-54,1999
23. 富岡秀行、西田博、迫村泰成り、富澤康子、北村昌也、遠藤真弘、小柳仁：動脈グラフトの病理組織像とグラフト材としての限界、グラフト材としてどこまで利用できるのか、冠疾患誌、5:110-115, 1999
24. 西田博、田中佐登司、富岡秀行、広田潤、田鎖治、野々山真樹、新浪博、平田欽也、富澤康子、川合明彦、青見茂之、八田光弘、遠藤真弘、小柳仁：慢性透析患者に対するCABG周術期の循環管理、77例の経験から、循環制御、20:30-33,1999
25. 西田博、富澤康子、遠藤真弘、小柳仁：LaserによるTransmyocardial revascularization、呼と循、47:455-463、1999

26. 西田博、菊池千鶴男、小澤英樹、田中佐登司、新浪博、廣田潤、平田欽也、富澤康子、川合明彦、遠藤真弘、小柳仁：多枝病変への動脈グラフトのみによる多枝 CABG の早期および遠隔成績；多枝 PTCA や MIDCAB + PTCA 併用療法の Golden Standard として、脈管学、39:367-371, 1999
27. 西田博、赤澤年正、島村吉衛、西中知博、上部一彦、富澤康子、遠藤真弘、小柳仁、押山広明、城戸隆行、野尻千里：人工心肺回路における開放式回路と閉鎖式回路の生体適合性の比較、医工学治療、11:274-278, 1999
28. 西田博、赤澤年正、近沢元太、西中知博、上部一彦、富澤康子、遠藤真弘、小柳仁、桑名克之、菊池賢、大平善之、青木正人：シリコンコーティング中空糸の高度生体適合性非コーティング中空糸との比較、医工学治療、11:428-429, 1999
29. 日比野成俊、遠藤真弘、西田博、富澤康子、平田欽也、新浪博、田中佐登司、小澤英樹、菊池千鶴男、福本淳、小柳仁：TMLR 後に左室冠状動脈瘻を認めた 1 例、胸部外科、52:488-491,1999
30. 上杉英之、青見茂之、国井佳之、斎藤典彦、富澤康子、橋本明政、小柳仁、石塚尚子：多発性硬化症を合併した僧帽弁狭窄症に対し人工弁置換術を施行した 1 例、胸部外科、52:569-571、1999
31. 石田徹、西田博、富澤康子、上部一彦、前田朋大、丁毅文、滝口信、鮎澤慶一、遠藤真弘、小柳仁：家族性高コレステロール血症を基礎疾患に持つ兄弟再 CABG 例 2 組の検討、Coronary、16:163-166、1999
32. 村田明、遠藤真弘、西田博、富澤康子、廣田潤、上杉英之、富岡秀行、依田真隆、斎藤聡、篠田尚克、鶴見由起夫、小柳仁：脊柱管狭窄症を合併した虚血性心疾患患者に対する冠動脈バイパス手術、冠疾患学会雑誌、5:149-151, 1999
33. 島袋高志、西田博、富澤康子、依田真隆、村田明、廣田潤、遠藤真弘、小柳仁：急性心筋梗塞に対する冠動脈形成術-22 時間後に心タンポナーデ症状を呈した冠動脈穿孔の一救命例-冠疾患学会雑誌、5:145-148,1999
34. 遠藤真弘、西田博、富澤康子、木原信一郎、小柳仁：心自由壁破裂に対する治療、救急医学、23:1980-1984、1999
35. Tomizawa Y, Endo M, Nishida H, Niinami H, Tanaka S, Tomioka H, Ozawa H, Kikuchi C, Koyanagi H: Use of arterial grafts for coronary revascularization; Experience of 2987 anastomoses, Jpn J Thorac Cardiovasc Surg, 47:325-329, 1999
36. Nishida H, Aomi S, Tomizawa Y, Endo M, Koyanagi H, Nojiri C, Oshiyama H, Kido T, Yokoyama K: Comparative study of biocompatibility between the open circuit and closed circuit in cardiopulmonary bypass, Artificial Organs, 23(6):547-551, 1999
37. Endo M, Nishida H, Tomizawa Y, Kihara S, Ishida T, Koyanagi H: Two new drainage tubes for minimally invasive cardiac Surgery, Heart Surgery Forum, 2:341-344, 1999

この度の研究計画及び成果の概要

東京女子医科大学循環器外科 富澤康子

はじめに

ここでは本研究の全貌の大まかな理解のために、研究計画および成果のエッセンスを簡単に説明する。同時にこの研究を始めるにあたっての背景、社会的意義や位置づけについても明らかにしておきたい。そうすることによって、この研究の意義および成果の意味を浮き彫りにすることができ、また、この研究により導かれた論文、さらに我々の参考論文を読むに際して、一層深い理解が得られると思われる。

研究の背景

近年、植え込み後の宿主における生体適合性あるいは組織親和性を良好に維持するような人工臓器および生体材料の開発、改善にはめざましいものがある。『石灰化は生体の持っている防御反応の1つの形式』であり、医療用具を植え込むと遠隔期に病的な石灰化がしばしば観察される。特に小児においての石灰化による弊害は著しい。骨基質タンパクとしてオステオポンチン(osteopontin; OPN)が重要であるが、そのアミノ酸配列に RGD を持つことからヒドロキシアパタイトの接着に関与することが示唆されている。動脈硬化病変部の石灰沈着部に出現する細胞は OPN 遺伝子発現細胞として、上皮細胞化したマクロファージが同定されている。OPNmRNA の発現は Ca 沈着と一致し、OPN 発現細胞の分布が CD68 陽性細胞の分布と一致していた。その結果マクロファージの OPN の産生が動脈硬化の粥腫内石灰沈着に重要な役割を果たし

ている可能性が示唆されている(Hirota S, 1993)。また、尿路結石も病的石灰化組織であるが、結石中に OPN が同定され、さらにマクロファージ由来であることが証明されている。すなわち、原因が全く異なると考えられていた動脈硬化と尿路結石が似た機序で発症することが解明された。人工臓器の植え込みにより多少なりともマクロファージの遊走を促し、かつマクロファージの OPN 産生を誘導し、さらにその組織が OPN を沈着させ、沈着した OPN に Ca と燐酸が吸着して、燐酸 Ca の結晶を形成していく可能性を示唆している。最近の分析技術の進歩に伴い、目的としているものが評価できれば、今後の開発、機種選択、などを新しい方向に向かわせることができると思われる。

研究の目的

本研究の目的は植え込み型医療用具(異種生体弁、人工血管)、医療材料(代用心膜、コラーゲン製材料)等の、臨床からの摘出人工臓器の弁葉内、人工血管のパンヌスおよび壁内、代用心膜周囲に形成される非生理的石灰化の形成過程を組織学的、免疫組織学的、さらには分子生物学的評価を行い、その機序を解明する。また、動物実験で植え込み期間を短期から中期に設定した試料を作成し同様に評価する。その結果を新しい医療用具、および材料の設計に役立てたい。基本的な研究方針としては植え込まれた人工臓器、生体材料の機能と発現部位、処理法と組織反応、マクロファージの関係する骨基質タンパクに注目し

たい。この研究は将来の ” 宿主に優しい人工臓器・生体材料 ” を目指しており、人工臓器置換治療の進歩に大いに貢献するものと考えた。科学研究費の交付を希望する期間内には人工臓器および生体材料における石灰化の機序を解明し、石灰化の少ない処理法を考案するところまで成し遂げたいと考えた。

学術的な特色・独創的な点

①人工臓器・生体材料領域では臨床からの完全に石灰化した医療用具の摘出物の症例報告は多数あるが、その発生機序および石灰化する過程は全く研究されていない。②非生理的石灰化過程に関する他分野での報告はあったが、我々が世界で初めて小児での ePTFE 人工血管壁内の石灰化を報告し (人工臓器、1996)、人工臓器の石灰への CD68 陽性マクロファージの関与を報告した (ASAIO 1998)、③再手術時に、臨床からの人工弁、人工血管、代用心膜などの多種の新鮮標本が、小児から高齢者まで、種々の年齢、種々の植え込み期間で得られる。この機序の解明が行われれば、新しい人工臓器開発に役に立つと考える。

社会的意義と社会的貢献度および研究成果の実用化への見通し

臨床においてこの研究結果への要求度は高く、機序の解明は重要かつ緊急を有することは明白な事実である。機序の解明に、オーソドックスな組織学的および免疫組織学的評価ばかりでなく、OPNmRNA の発現様式を現代科学の強力な武器である *in situ* ハイブリダイゼーションによる評価を加えることによりさらにその精度は向上する。機序の解明に過去からの知識や技術を利用しつつ、発想を転換し、独創的な手法を用いることにより、研究は完成すると考えている。人工臓器の開発、植え込み後の

治癒を研究してきた我々の経験から、この課題を克服することは、これまでの研究成果から考えて困難ではないと考えた。

国内外の関連する研究の中での当該研究の位置づけ

石灰化の機序は、過去において燐酸の局所における押しあげというアルカリフォスファターゼ説 (Robinson R, 1932)、細胞外有機基質の熱力学的なものによるエピタキシー説 (Neuman WF, 1958) があったが、すべての石灰化の機序を説明はできなかった。米国 (Anderson HC, 1967) およびイタリア (Bonucci E, 1967) から同時に発表された基質小胞説は、コラーゲン細線維が結晶配列に重要な高分子構造であるとし、基質小胞 (matrix vesicles) が非生理的石灰化の生体における開始機構に重要であることが認識された。基質小胞が Ca、P を含み、細胞内で形成され、細胞外に放出されてから石灰化の核になることが TEM で証明された (Ozawa, 1994)。しかし、その移行機構はいまだ解明されていない。

最近、デコリンなどのバイグリカンがコラーゲンに結合していると石灰化が抑制され、それが除去されることによりコラーゲンの石灰化が進行性する事が認められており、デコリンの除去に TGF- β が関係している可能性が示唆されている (Takeuchi Y, 1993)。現在、非生理的異所性石灰化は多分野で研究されているが、人工臓器分野では大変遅れをとっている。人工臓器の改良には基礎データが必要であるが、本研究は試験管内だけでなく、動物実験を含み、しかも臨床に直結しており、興味ある知見が得られるものと考えた。

本研究の着想に至った経緯・準備状況等について

今まで、人工血管、生体材料などの開発に力を注いできたが、動物実験で観察するのは異なり、臨床においては長期植え込み型の医療用具の石灰化、劣化、退縮などを多数、経験してきた。また外科手術標本（冠動脈バイパス術の動脈グラフト、冠動脈など）の石灰化病変を多数観察する機会を得、マクロファージの免疫組織染色を多種類経験することができた。特に、石灰化の程度および部位、粥腫による狭窄病変と CD68 陽性マクロファージの関係に興味を持った。チアノーゼ性心疾患の新生児の BT シャントに植え込まれた ePTFE 人工血管を組織学的に検討していたとき、石灰化病変に気づき、CD68 陽性細胞が証明できた(ASAIO, 1998)。現在、OPN を分子生物学的手法を用いて証明するための準備を行っている。

研究計画

平成 11 年度には基礎研究を、平成 12 年度には臨床研究を予定した。

実験

- ①実験動物：実際に人工臓器を機能している状態で観察するには実験動物はある程度大きい(10kg 以上)ものが必要であるが、石灰化を植え込み後短期間に観察するには成長期にある子犬が適切である。犬は人工血管の治癒過程を観察するにはヒトに近く好ましい。しかし、植え込み後の治癒経過は犬で十分観察可能であるが、分子生物学的検討には雑種であり好ましくないため、OPNmRNA を検討する部分では試薬のそろっているマウスを用いる。
- ②検討する人工臓器：機能している人工臓器の方が石灰化が少ないという説もあり、またパンス、周囲組織内に石灰化の報告もあり、人工血管を選択する。人工血管は布製および ePTFE

製、動物血管を処理した代用血管を用いる。

- ③検討する生体材料：グルタルアルデヒド(GA)処理ウマあるいはブタ心膜を選択する。また GA の濃度は 3 種類とする。GA 処理生体弁を摘出したイヌ大動脈弁で作成する。
 - ③実験方法：人工血管は腹部大動脈、代用血管は頸動脈を置換する。期間は子犬は体重が 2 倍になるまであるいは 3, 6 ヶ月とする。生体材料はマウスの皮下に清潔に植え込む。期間は 1 ~ 3 ヶ月(様子を見て、あるいは 1 年)で、透視下に石灰化が評価できるか検討した後、摘出し評価する。
 - ④初期試料検討項目：実験動物と人工臓器の組み合わせで石灰化が、植え込んだ組織内、周囲に出現する時期を割り出し(材料、処理方法、植え込み部位、実験動物の種類および年齢で異なることが十分予想される)、至適摘出時期および濃度、部位を組織標本および免疫組織標本で決定する。
 - ⑤中期試料検討項目：④で決定した条件で統計的に差がでる実験動物数を割り出し、植え込み実験を行う。
 - ⑥組織学的および免疫組織学的検討：摘出試料を組織学的には H & E, Masson's, Trichrome, Elastin, Von Kossa 染色、また免疫組織学的には CD68 の抗体を用いて染色する。部位および石灰化との関係。完全に石灰化したものではマクロファージでさえ観察されないかもしれない。
 - ⑦電子顕微鏡的観察：基質小胞を石灰化の過程において検討する。
 - ⑧分子生物学的検討：マウスの摘出標本を in situ ハイブリダイゼーションにより OPNmRNA を評価する。
- ## 臨床
- ⑨当院における再手術症例の外科標本の採取：先天性心疾患の BT シャント

の人工血管、心外導管の導管自体および内腔に形成されたパンヌス、パッチ材として用いられた GA 処理代用心膜のかけら（周囲組織を含めて）、再弁置換となった症例の生体弁の弁尖（評価する前に軟線 X 線で撮影する）。

⑩ CD68 の positive control となる標本の採取：動脈硬化の粥腫の部分で大動脈瘤、冠動脈バイパス術時の動脈グラフトの病変部

⑩検査する項目：組織染色、免疫組織染色、in situ ハイブリダイゼーション、電子顕微鏡的検討

研究成果と参考論文

この報告書の研究成果としてまとめた『動脈グラフトの動脈硬化と石灰化』は臨床経験で得た冠動脈バイパス術に用いるグラフトに関する所見を述べた。

『各種動脈グラフトの組織学的特性』では日常多用するグラフトの組織所見を内胸動脈、右胃大網動脈、橈骨動脈を中心として評価した。病的グラフトに関して文献的考察を加え、『動脈グラフトの病理組織像とグラフト材としての限界、グラフト材としてどこまで利用できるのか』を述べた。虚血性心疾患の外科治療に関して当院での成績を

『Use of arterial grafts for coronary revascularization; Experience of 2987 anastomoses』と言う形でまとめた。人工臓器における植え込み後の変化としては得られる標本が少なく、評価がなされることが希であるが、『先天性心疾患の姑息的シャント術に使用された人工血管の変化』とし、また小児での人工血管植え込み後の治癒に関して、

『Evaluation of small caliber vascular prostheses implanted in small children: activated angiogenesis and accelerated calcification』に記載したが、石灰化も著明だが、血管新生も著しいことが明

らかになった。さらに小児における石灰化を明らかにした最初の報告を『Blalock-Taussig 短絡に用いた EPTFE 人工血管壁に石灰化が認められた 1 症例』としてまとめた。

参考論文としては臨床家として、研究者としての考えを示せるものを引用するよう務め、現在臨床で何が問題であるか、また、今後の方針を示した。

さらに我々が日常的に遭遇する心臓外科領域、高度医療を必要とする人工臓器領域の症例の治療法について考察した。

まとめ

この度は『人工臓器植え込み後の非生理的石灰化の機序の解明：OPN とマクロファージの関与』の研究を行ったが未だ解明されていない分野であり、さらに研究を進めていきたい。

【研究成果 2】

冠動脈バイパス術に用いる動脈グラフト

東京女子医科大学循環器外科 富澤康子

【目的】ヒトの動脈には本来、動脈硬化が生じやすい部位と生じ難い部位があり、動脈グラフトも同様である。有茎あるいは遊離して動脈グラフトを CABG 術に使用する場合、その動脈の特徴がグラフトとしての予後の一部を決定すると言っても過言ではない。

【対象及び方法】1998年3月末までに施行した動脈グラフトを用いた CABG 1618例、CABG+合併手術 64例、計 1682例を検討した。グラフトは左内胸動脈(LITA) 1844枝、右内胸動脈(RITA) 551枝、胃大網動脈(GEA) 547枝、橈骨動脈(RA) 48枝、下腹壁動脈(IEA)2本の4種、計 2992枝の動脈グラフトに加え、大伏在静脈(SVG) 1232枝、合計 4224枝を用いた。平均 2.51枝/患者。合併手術は自由壁破裂 1例、弁膜症 41例、心室瘤切除 7例、大血管 7例、先天性根治術 6例、腫瘍摘出 1例、不整脈 1例である。また手術中に異常のため採取した動脈グラフト病変部、および術中に採取した末梢断端を組織学的に検討した。さらにグラフト造影評価として手術施行症例 1600例の ITA 造影、および予定患者 190例の連続 ITA 200本および連続 GEA 102本の所見を検討した。【結果】①臨床成績:全院内死亡は 38例 (2.3%)であり、4224枝の内造影検索を行った 3883枝 (92%)のグラフト別開存率は下表の如くであった。

ITA の開存率は GEA ($p<0.0001$)、RA ($p=0.0005$)および SVG ($p<0.0001$)に比べて優れていた。GEA・RA 間では差はなかったものの GEA の開存率は SVG に比べ劣っていた($p=0.04$)。②組織学的検討:ITA の断端標本では、植え込み前からの動脈硬化性病変は少なかった(図 2)が、GEA は内膜肥厚を認め動脈硬化病変部に CD68 陽性細胞の浸潤が観察された(図 4)。術中に異常に気づき採取した ITA 標本では硬化性病変、弾性線維性仮性黄色腫による中膜肥厚(図 1 1)、動静脈が中膜を共有する解剖学的奇形(図 1 2)が各 1例あったが、GEA 標本では全て動脈硬化性病変であった。③造影所見:手術症例の術前造影では左鎖骨下動脈閉塞 12例、LITA 狭窄 3例、GEA 狭窄 5例を認めた。連続造影では ITA 使用不可 1例あったが、GEA では多発性狭窄 1例(図 3)、部分的 75%狭窄 1例、腹腔動脈の起始部 90%狭窄 2例、ほか使用不可 6例あった。【考察】CABG の動脈グラフト選択の第一を LITA とすると第二は組織学的検討および造影所見より RITA となる。第三には標的冠動脈の部位と狭窄度により、またグラフトの特徴を活かして有茎あるいは遊離して使うことにより GEA または RA を選択することになる。

グラフト別	LITA	RITA	GEA	RA	IEA	SVG
バイパス数	1844	551	547	48	2	1232
検索グラフト	1705	512	511	44	2	1114
開存グラフト	1656	503	478	39	2	1008
開存率 (%)	97.1	98.2	93.5	88.6	100	94.8

T.M. 48m 286374
cor16223 LIMA

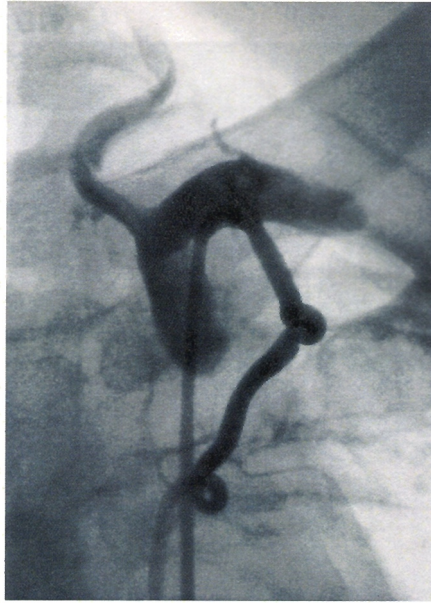


図1 左内胸動脈の動脈硬化によるelongation
内胸動脈は動脈硬化が起こるとelongationが多く、狭窄病変を伴うことは少ない。しかし、このように2回転するほどの症例は少ない。

M.I. 72m 289846 proximal RIMA

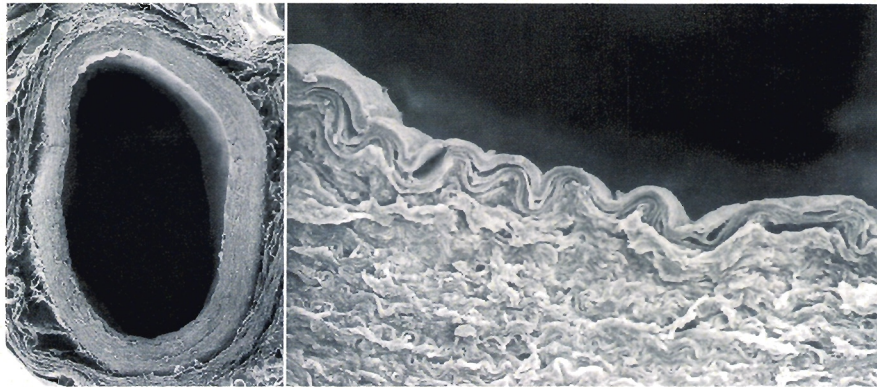


図2 走査電顕による内胸動脈断面（左）および拡大像（右）
内胸動脈の内弾性板は強靱であり、この症例は72歳であるが内膜に動脈硬化がわずかである。

K.Y. 59m 286320 cor16278 GEA

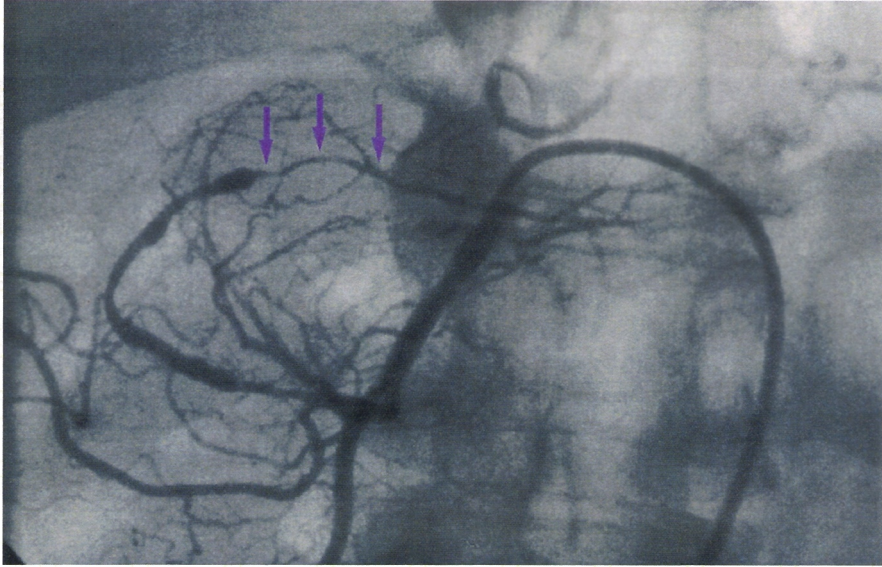
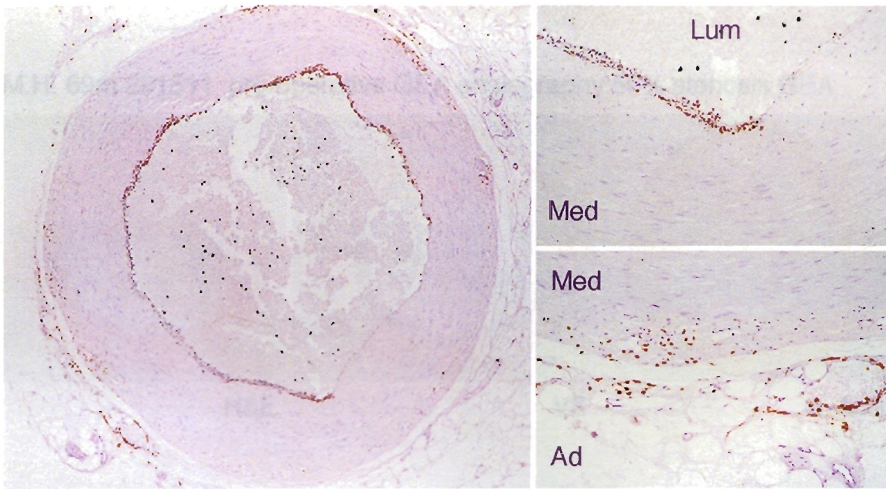


図3 術前の胃大網動脈造影
症例は59歳男性。動脈硬化が強く、胃大網動脈の壁が不
整で、途中から狭窄している（↓）。

GEA



CD68

図4 胃大網動脈のCD68免疫組織染色
血管内面および中膜の外側、外膜にCD68陽性細胞が観察
される。マクローファージが存在していることがわかる。



図5 術中に胃大網動脈にパーソネットプローベを通したところ、狭窄があることがわかり切除した標本の肉眼的所見。術前造影を行わない場合にはfree flowが十分であるか、狭窄がないか吻合前に観察する。

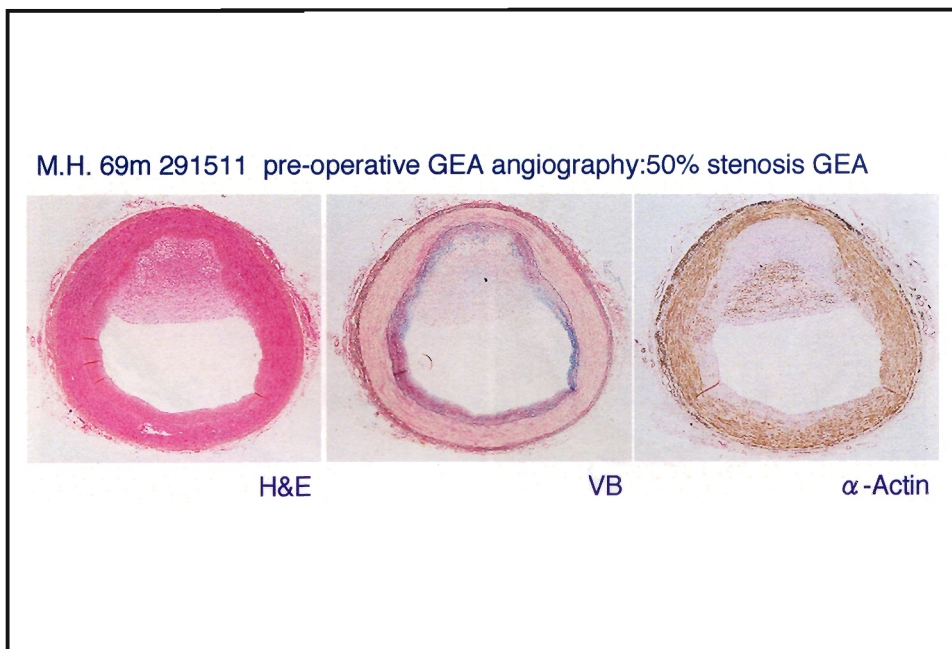


図6 69歳男性の胃大網動脈の組織学的所見
この症例は術前造影にて50%狭窄が指摘されていた。術中にグラフトに硬いところを触知した。内腔は部分的に内膜肥厚し、動脈硬化の著しいところは中膜が薄い。



図7 胃大網動脈の術中所見（左上）、摘出標本（左下、右）
 グラフトは石のように硬くなっている部分があり、そこ
 では外膜が簡単に剥離する（右）。

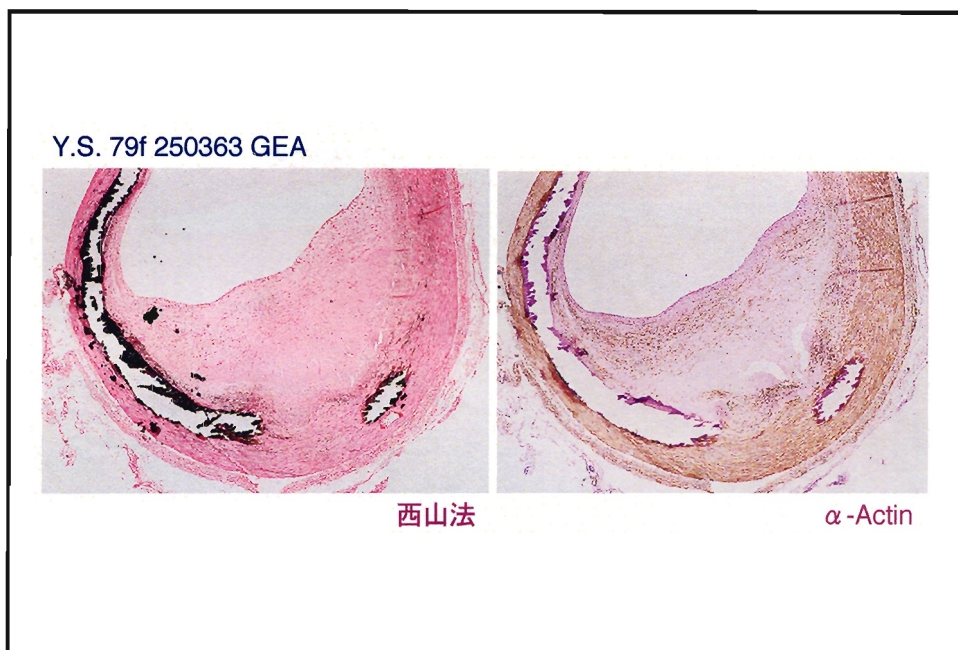


図8 胃大網動脈の組織学的所見（図7の一部）
 西山法を用いた石灰化部の観察では中膜が層状に病変を
 有し（左）、 α actinの免疫染色では石灰化に接した中膜
 には平滑筋が残存しているのが観察される。

S.K. 71m 290029 RA

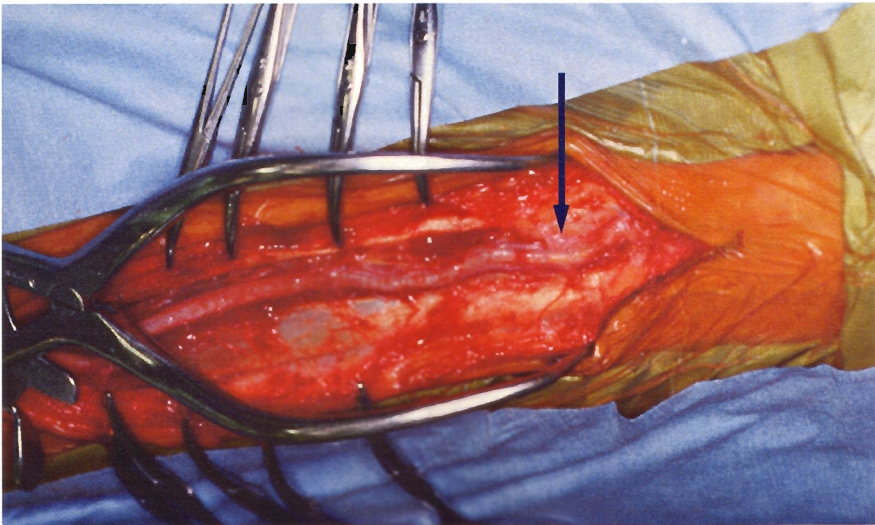


図9 橈骨動脈採取時術中所見
血管の一部に黄色の病変があった(↓)。

S.K. 71m 290029 RA

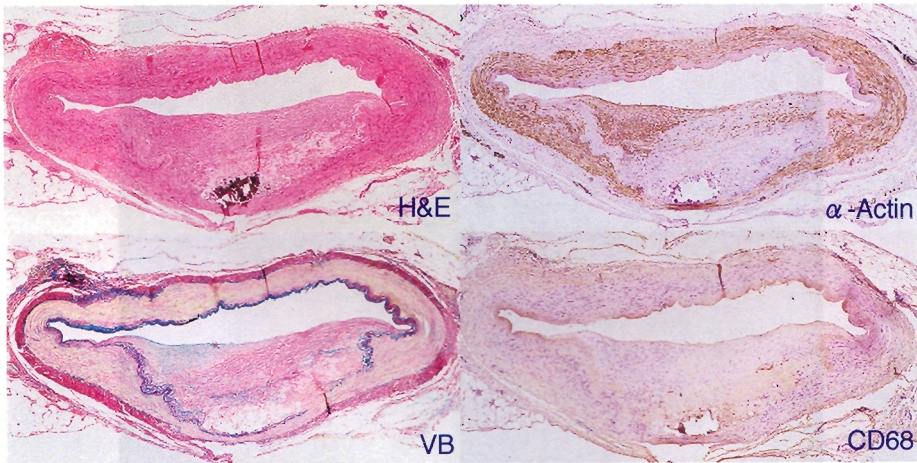


図10 橈骨動脈組織所見 (図9と同じ症例)
内膜は肥厚し(左上)、内弾性板は一部断裂し、弾性線
維が動脈硬化病変にも観察され(左下)、CD68陽性細胞
が観察された(右下)。

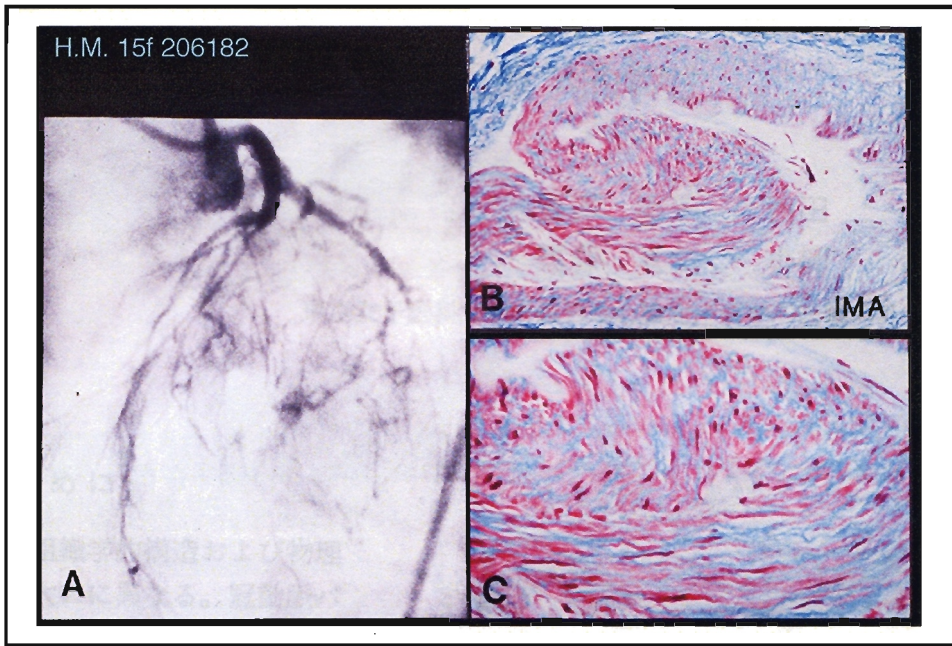


図11 弾性線維性仮性黄色腫症例の冠動脈造影および組織所見
 15歳女性だが冠動脈狭窄が造影にて観察され、組織所見
 では中膜の肥厚が著明である。

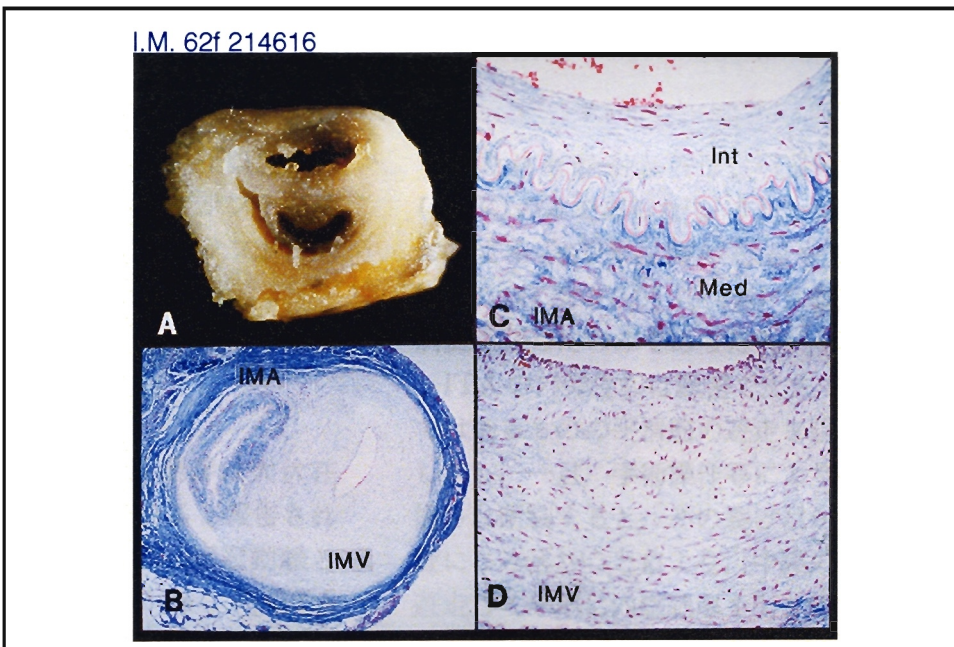


図12 動静脈が中膜を共有する解剖学的奇形症例
 切除標本の肉眼的（左上）、および組織所見。大変珍しい奇形である。