

静脈グラフトに対する積極的脂質低下療法の効果～内視鏡所見による検討～

秦 光賢, 田中 正史

Mitsumasa Hata and Masashi Tanaka: **Angioscopic assessment for post coronary bypass saphenous vein diseases.** J Jpn Coron Assoc 2017; 23: 204-206

I. はじめに

日本冠動脈外科学会の全国統計によると、わが国の冠動脈バイパス手術 (coronary artery bypass grafting: 以下 CABG) における大伏在静脈 (saphenous vein grafts: 以下 SVG) の使用頻度は年々増加傾向にある¹⁾。この背景には、手術適応患者の高齢化はもとより、最近では、左内胸動脈以外の動脈グラフトと比較して、SVG の長期開存率が同等か、むしろよいとするいくつかの研究報告によると考えられる^{2,3)}。このような背景から、多枝病変に対する完全血行再建術が要求されるわれわれ心臓外科医においては、その遠隔成績のさらなる改善のためには、SVG の遠隔開存率を改善させることが必要不可欠である。

われわれは、CABG 直後から積極的脂質低下療法 (aggressive lipid control therapy: 以下 ALCT) を行うことにより、SVG 内膜に生じる動脈硬化性プラークの予防が可能であることを術後 1~2 年の血管内視鏡所見により報告してきた⁴⁾。今回、SVG 内膜病変に対する ALCT の予防効果について、CABG 後遠隔期の血管内視鏡所見より評価した。

II. 対象と方法

対象例は 70 例、手術時の年齢は 44~85 歳で平均 67.1 歳、男性 53 例、女性 17 例で、86 本の SVG について観察した。吻合血管は左前下行枝 13 本、対角枝 3 本、回旋枝領域 37 本、右冠動脈領域 33 本で、平均観察期間は術後 114 ヶ月であった。対象例を、術直後から strong statin を用いて LDL/HDL 比を 2.0 未満に維持し高感度 CRP を低く保った I 群 (n=27, SVG37 本、観察期間 101.5 ヶ月) と、statin free ないし従来型 statin を投与した II 群 (n=43, SVG48 本、観察期間 123.7 ヶ月) に分類し、Grade II 以上の黄色プラークの有無 (Fig. 1)⁵⁾、75% 以上のグラフト狭窄の有無、白色血栓、脂質レベル、遠隔期の心血管イベントについて比較検討した。

統計学的処理は Student's *t* 検定および χ^2 検定法を用い、

$P < 0.05$ をもって統計学的有意と判定した。

III. 結果

2 群間で年齢、性別、冠危険因子に差はなかった (Table 1)。平均観察期間は I 群 101.5 \pm 27.7 ヶ月、II 群の 123.7 \pm 15.6 ヶ月で有意差はなく、HDL は I 群 55.4 \pm 14.3 に対し II 群 43.4 \pm 11.3 mg/dl と I 群で有意に高く、LDL (I 群: 78.3 \pm 23.0 mg/dl, II 群: 113.2 \pm 51.6 mg/dl)、LDL/HDL (I 群: 1.43 \pm 0.09, II 群: 2.73 \pm 1.30)、高感度 CRP (I 群: 0.041 \pm 0.100 mg/dl, II 群: 0.126 \pm 0.021 mg/dl) とも I 群で有意に低値であった (Table 2)。全例アスピリンを内服していたがチクロピジン併用率は I 群 86.5% に対し II 群 28.2% と有意に低く、ワーファリン併用率に差はなかった。黄色プラーク (Fig. 2)、白色血栓合併率は II 群 66.7%、58.3% に対し I 群は 5.4%、8.1% と有意に低値で、I 群では 95% 以上の SVG 内膜に病変はみられなかった (Fig. 2)。II 群に 10 本 (20.8%) のグラフト狭窄を認めたが、I 群は 2 本 (5.4%) と低値であった。II 群で 2 例に遠隔期 SVG 狭窄に対しカテーテルインターベンション (percutaneous coronary intervention: 以下 PCI) を要し、1 例突然死を認めたが、I 群では心血管イベントは皆無であった (Table 3)。

IV. 考察

近年における著しい人口の高齢化、食生活の欧米化、運動不足など、日本の社会環境は動脈硬化の進展を促進してきた。日本人の 3 大死因は、第 1 位が癌、第 2 位心疾患、第 3 位肺炎、第 4 位脳血管疾患であるが、年間死亡数 110 万 6,000 人に対し、心疾患 17 万 3,000 人と脳血管疾患 12 万 7,000 人の動脈硬化性疾患を合計すると 30 万人 (27.1%) に及び、この数値は WHO が発表した米国における 2 大死因である虚血性心疾患・脳血管疾患死亡の合計 23.1% を凌駕している。このような背景の下に、わが国における動脈硬化性疾患の治療は著しい進歩を遂げている。特に年々増加傾向にある虚血性心疾患に対する PCI や CABG の治療成績は世界のトップレベルにある。

わが国における CABG は、心拍動下 CABG や積極的動脈グラフトの使用など、欧米における技術の進歩に引けをとら

Plaque variation o² angioscopic evaluation

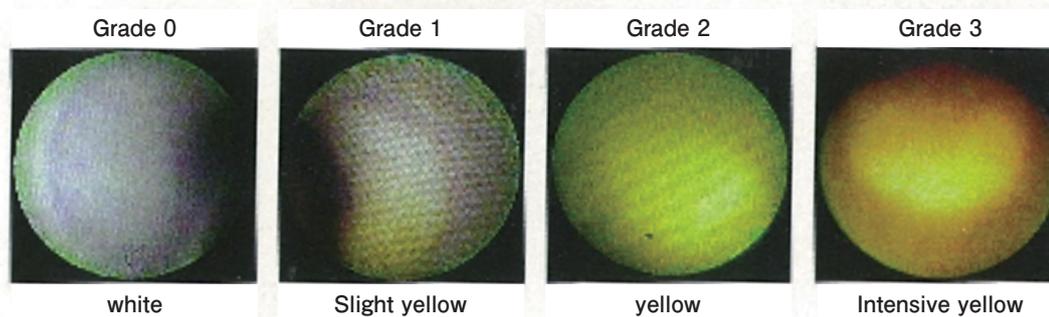


Fig. 1 血管内視鏡アトラス⁵⁾より.

Table 1

	Group I	Group II	
年齢	68.7 ± 11.2	67.1 ± 9.2	NS
性別	M20, F7	M33, F10	NS
脂質異常症	92.90%	90.00%	NS
高血圧	85.70%	85.00%	NS
糖尿病	71.40%	70.00%	NS
喫煙	71.40%	67.50%	NS

M: 男性, F: 女性, NS: 有意差なし

Table 2

	Group I	Group II	P value
観察期間 (月)	101.5 ± 27.7	123.7 ± 15.6	NS
LDL	78.3 ± 23.0	113.2 ± 51.6	0.0002
HDL	55.4 ± 14.3	43.4 ± 11.3	<0.0001
LDL/HDL	1.43 ± 0.09	2.73 ± 1.30	<0.0001
TG	115.1 ± 61.7	146.5 ± 103.7	NS
HbA1c	6.31 ± 1.22	6.54 ± 1.21	NS
hsCRP	0.041 ± 0.100	0.126 ± 0.021	0.0101

TG: 中性脂肪, hsCRP: 高感度 CRP

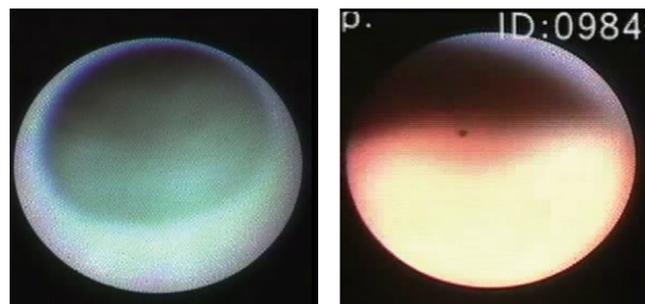


Fig. 2 内膜病変なし(左), 黄色プラーク(右).

Table 3

	Group I	Group II	P value
Ticlopidine	86.50%	28.20%	<0.0001
Warfarin	16.00%	18.00%	0.5643
黄色 Plaque	5.40%	66.70%	<0.0001
白色血栓	8.10%	58.30%	<0.0001
75% 以上狭窄	2 (5.4%)	10 (20.8%)	0.0002
追加 PCI	0	2 cases	NS
突然死	0	1 case	NS

PCI: カテーテルインターベンション

ず対応してきた。両側内胸動脈や橈骨動脈, 胃大網動脈の使用なども CABG の成績改善に貢献しているとされる^{2,6)}。一方, CABG における最も歴史あるグラフト材料である SVG は, 術後1年で約25%が閉塞し, 10年以内にその50%が閉塞するとされてきた^{7,8)}。しかし, 緊急 CABG や多枝病変例を中心に, SVG は現在でも多くの施設で使用されており, CABG には必要不可欠なグラフトである。

SVG の閉塞機転に関しては, 血管内超音波 (IVUS) や血管内視鏡を用いた検討から, 脆弱な黄色プラークとその破綻によって生じる血栓の形成であり, それらの SVG 病変には, 術後の不十分な脂質管理が大きく関与していると報告されている^{9,10)}。さらに 1997 年に New England Journal of Medicine

に発表された大規模臨床研究の結果には, 積極的 LDL コレステロール低下療法が SVG 病変の予防に効果的であることが示されている¹¹⁾。また, 動脈硬化の進行, すなわち血管内プラーク増加の予防と治療には, LDL コレステロールを十分低下させたうえで, さらに HDL コレステロールを増加させることが重要であることも知られてきた¹²⁾。SVG の動脈硬化病変は, 高 LDL コレステロール, 組織因子, 慢性的な血流の不均衡などにより, プラークの表面に血栓を形成しやすく, さらにその不安定プラークの破裂により急速に血小板の凝集が生じ血栓閉塞へと導かれるためとされる¹³⁾。したがって抗凝固療法はもとより, 積極的に LDL コレステロールを低下させることは, 理論的にも SVG 病変の予防にはき

わめて効果的であると考えられる。本研究でI群のチクロピジン併用率が有意に高率であるが、これは黄色プラーク表面に生じる sluggish flow による血小板の凝集を抑制する効果を期待するもので、従来のわれわれの研究結果を裏付けるものである¹⁰⁾。

本研究では、I群のLDLコレステロール値は70 mg/dl 台以下に管理されていた。米国糖尿病学会 (ADA) と米国心臓病学会 (ACC) が共同発表したステートメント 2008 では、冠動脈疾患患者はLDLを70 mg/dl 未満に下げようとして推奨されており、2次予防については70 mg/dl 未満に下げようというのが国際的なコンセンサスになりつつある。さらに本研究では、LDL/HDL比にも注目した。横井は、LDLが100 mg/dl 未満で発症した急性冠症候群患者の80%以上はHDLが低く、LDL/HDL比が1.5以上であったと報告している¹⁴⁾。LDL/HDL比は動脈硬化指数とも呼ばれ、IVUSによるプラーク退縮効果を検討した海外の4つの大規模臨床試験の結果、LDL/HDL比は冠動脈内プラークの体積と相関し、LDL/HDL比>2.0でプラークは増加して進展し、2.0ないし1.5未満であればプラークの進展は抑制され、また退縮もすることが報告されている¹⁵⁾。SVG病変が良好に予防されていたI群におけるLDL/HDL比の平均値は1.43ときわめて低く維持されているのに対し、SVGに高率に黄色プラークを認めたII群におけるLDL/HDL比の平均値は2.73と有意に高く、JAMAに報告されたメタ解析の結果¹⁵⁾をよく反映している。われわれは、本研究結果から、SVG病変の予防と遠隔開存率改善のために、LDLを徹底的に下げ、HDLを高く維持するという基本戦略のもとに、LDL70 mg/dl 台以下にしたうえで、LDL/HDL比1.5未満に維持するALCT療法を提案し、今後とも実行していく考えである。

V. 結 語

黄色プラークとその表面の白色血栓が、術後SVG病変の本体であることが血管内視鏡により示された。ALCT療法は、SVG病変の予防に極めて効果的であり、CABG後SVGの遠隔開存率の改善につながる可能性が示唆された。

本論文に関して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 日本冠動脈外科学会全国統計. 年次報告 2015. www.jacas.org/enquete/slide-2015.pdf 冠動脈外科全国アンケート調査結果 2015年 http://www.jacas.org/data/pdf/slide_2015.pdf
- 2) Hayward PA, Buxton BF: The Radial Artery Patency and Clinical Outcomes trial: design, intermediate term results and future direction. *Heart Lung Circ* 2011; **20**: 187-192
- 3) Hata M, Yoshitake I, Wakui S, et al: Long-term patency rate for radial artery vs. saphenous vein grafts using same-patient materials. *Circ J* 2011; **75**: 1373-1377
- 4) Hata M, Takayama T, Sezai A, et al: Efficacy of aggressive lipid controlling therapy for preventing saphenous vein graft disease. *Ann Thorac Surg* 2009; **88**: 1440-1444
- 5) 児玉和久, 平山篤志, 上田恭敬: 血管内視鏡アトラス 2004; メディカルビュー社, 東京, 2004, 32
- 6) Lytle BW, Blackstone EH, Sabik JF, et al: The effect of bilateral internal thoracic artery grafting on survival during 20 postoperative years. *Ann Thorac Surg* 2004; **78**: 2005-2012; discussion: 2012-2014
- 7) Bulkley BH, Hutchins GM: Accelerated "atherosclerosis". A morphologic study of 97 saphenous vein coronary artery bypass grafts. *Circulation* 1977; **55**: 163-169
- 8) Kalan JM, Roberts WC: Morphologic findings in saphenous veins used as coronary arterial bypass conduits for longer than 1 year: necropsy analysis of 53 patients, 123 saphenous veins, and 1865 five-milimeter segments of veins. *Am Heart J* 1990; **119**: 1164-1184
- 9) Murphy GJ, Angelini GD: Insights into the pathogenesis of vein graft disease: lessons from intravascular ultrasound. *Cardiovasc Ultrasound* 2004; **2**: 8
- 10) Hata M, Sezai A, Niino T, et al: What is the optimal management for preventing saphenous vein graft diseases? - Early results of intravascular angioscopic assessment -. *Circ J* 2007; **71**: 286-287
- 11) Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators: The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; **336**: 153-162
- 12) Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al; ASTEROID Investigators: Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; **295**: 1556-1565
- 13) Safian RD: Accelerated atherosclerosis in saphenous vein bypass grafts: a spectrum of diffuse plaque instability. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; **44**: 437-448
- 14) 横井宏佳: 急性冠症候群 (ACS) を未然に防ぐための脂質管理 - 量から質への転換: LDL-C/HDL-C比が意味するもの. *Pharma Med* 2008; **26**: 173-177
- 15) Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al: Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007; **297**: 499-508