

◎総説

末梢動脈の慢性閉塞性疾患の治療
— 変りつつある適応 —古元 嘉昭, 中尾 俊彦, 砂川 満
矢木 信子, 萬 秀憲¹⁾

岡山大学医学部附属環境病態研究施設

リハビリテーション外科学分野

¹⁾花王株式会社, 栃木研究所

要旨：末梢動脈の慢性閉塞性疾患に対する直達血行再建術の長期の予後は必ずしも満足できるものではない。

合成代用血管は、長期の植え込みにより内被の肥厚、退行性変性、および材質の変性の様な合併症により、特に小口径の合成代用血管の適応は極めて限られたものになっている。

一方、医用質量分析装置を用いた虚血肢の実験的研究によると、自由に運動させた犬の虚血肢では、急性期に比較すると3カ月以後その組織循環は有意に増加することが明らかとなった。また、家兎を用いた実験的研究によると、炭酸泉浴に高濃度のラドン吸入を合併すると皮下組織の組織循環が約30%増加して、同時に皮下の酸素分圧が上昇することを確かめた。従って、切迫壊死の症例をのぞいて、末梢動脈の慢性閉塞性疾患々肢、特に間欠性跛行に対しては、自然予後を考慮して歩行負荷、および炭酸泉、ラドン泉の温泉療法を用いた保存的療法が長期の予後上効果的である。

索引用語：虚血肢，末梢血行再建術，組織循環，歩行運動，温泉療法

Key words : Ischemic limb, Peripheral arterial reconstruction, Tissue perfusion, Walking exercise, Balneotherapy.

はじめに

末梢動脈の慢性閉塞性疾患は、虚血の程度により間欠性跛行から難治性潰瘍、壊死に至るまで症状は多岐にわたる。治療の原則は末梢循環の改善にある。

虚血症状に対して直達血行再建術、薬物療法、および理学療法が行なわれているが、自然予後を考慮した上での適応に基づいた治療法については一定の見解に達していないのが現状である¹⁾。われわれは、長年の実験的・臨床的研究に基づいて長期の予後を見通した適応を明らかにしつつあるので、その過程を述べる。

◎直達血行再建術

血管外科が普及した今日では直達血行再建術はその適応が長期の予後上最も重要である。

末梢動脈の慢性閉塞性病変部は、20 cm 以上におよぶのが常である。したがって、直達血行再建術には代用血管を用いた閉塞部置換術、あるいはバイパス手術が行なわれる。

血行回復が治療の原則であるので、直達血行再建術は治療効果の最右翼に位置する。代用血管としては、自家静脈が第一選択であることは論を待たない。しかしながら、自家静脈を用いる至適条件下においても、5 - 10年後の開通率が50%を超

えるのは難しい^{2,3)}。また、自家静脈の供給には限りがある。

合成代替血管は、口径 6 mm 以上の直達血行再建術によく用いられており、その適応は確立されたものとなっている。当然の事ながら、合成代替血管を用いて末梢の直達血行再建にまで適応を拡大しようとする実験的、臨床的な試みがある。臨床的には、すでに述べたように、慢性の末梢動脈狭窄、あるいは閉塞は数 10 cm におよび、実際のバイパス手術では、筋肉、腱、筋膜、骨、その他の近接組織による外部ストレスを容易に受けるために内被の肥厚が避けられず、小口径代替血管の予後に致命的な内腔狭窄を来すようになる。

合成編織代替血管では、有孔性が代替血管の理想的な生体内生着の条件になっているが、年余にわたる植え込みでは癒着性収縮につれて本来の有孔性は減少して低有孔性となり、内膜の肥厚を助長して退行性変化を招来するようになる (Fig. 1)。

癒着性収縮による低有孔性化を防ぎ、薄層内被化をめざしたバイパス概念⁴⁾に基づく内径 4 mm の組紐代替血管⁵⁾を用いて、イヌの鎖骨下動脈から腹腔動脈までの胸腔内バイパス植え込み実験で、1 年後に回収した標本では、内被は全長にわたっ

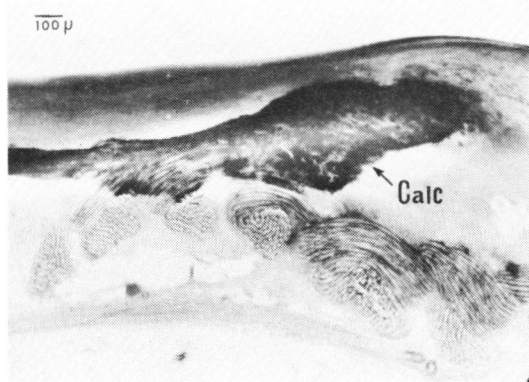


Fig. 1, Photomicrograph of high porous graft (Millinit) at 4.6 years of thoracoabdominal implantation in dog, showing inner capsule with calcified (Calc.) degenerated basal layer. H & E stain.

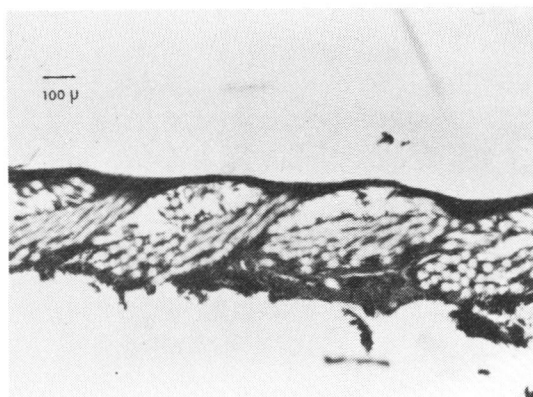


Fig. 2, Photomicrograph of braided graft after bias conception at 1 year of bypassing from left subclavian artery to coeliac trunk in the chest cavity of dog, showing ideal inner capsule at the area free from stress of adjoining organ (aorta). H & E stain.

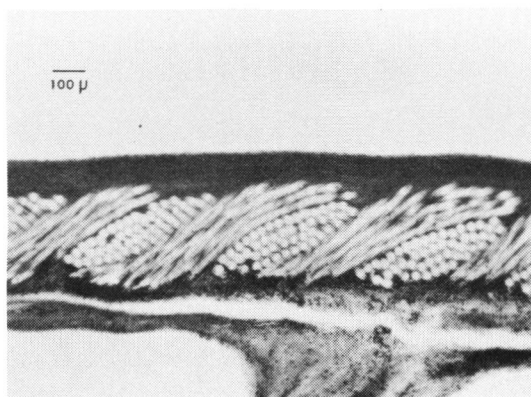


Fig. 3, Photomicrograph of braided graft after bias conception at 1 year of bypassing from left subclavian artery to coeliac trunk in the chest cavity of dog, showing thickened inner capsule with immature fibrous layer strained by aortic pulsation. H & E stain.

て数ミクロンの厚さでよく治癒しているが、胸大動脈に接していた部分では、線維細胞層の乱れを伴った内被の肥厚がみられて、治癒後の二次的变化像が認められる。これは胸大動脈の拍動ストレスに対応する現象で、臨床上の距離の長いバイパス手術における長期の結果を示唆し閉塞の原因となるものである (Figs. 2,3)。

また、合成代用血管植え込み後の内被形成は血栓組織によるもので、内被の薄層化には代用血管の抗血栓性が寄与するが⁶⁾、抗血栓性物質の永久作用は考えられず、かつ、手術後の失血は重大で代用血管の予後、および臨床上の問題は大きい。

合成代用血管の植え込みで考えておかななくてはならないことは、生体血管との力学上の問題である。抗血栓性に富む Expanded polytetrafluoroethylene Graft (GOATEX[®]) は、臨床上よく用いられているが、吻合部の内被肥厚が特異的である (Fig. 4)。これは、生体血管と合成代用物との間のコンプライアンス不釣り合いによるストレスが原因となっているものと考えられ、内被の肥厚は内腔狭窄につながるもので不利な点である。尚、この種の代用血管の内被は、きわめて薄く有利ではあるが、代用血管への生着が弱く微小栓塞

を多発することが考えられる。

次に考慮にいれておかななくてはならないものに、合成代用血管の変性がある。生体内での高分子物質の分解は僅かとされているが、植え込み後3-5年と適当な温度のもとで体液に接することにより低分子複合物が流出して強度の低下を招き、合成繊維の断裂に起因する代用血管動脈瘤形成を見るようになる⁷⁻⁹⁾。抗血栓性に優れているという Expanded polytetrafluoroethylene 代用血管は、植え込み後約1年で石灰化がみられる¹⁰⁾ (Fig. 5)。また、生体親和性を長所とした、Biograft (臍帯静脈代用血管) では、代用血管の拡張、内膜下解離、および石灰化が観察されている¹¹⁾。

以上のような、長期植え込みによる編織合成代用血管の低有孔性化、外部からのストレスによる内被の肥厚、吻合部の内被肥厚、および合成物の劣化などの合併症はすべて内腔の狭窄につながるもので、長期の予後を考慮にいれた場合、小口径合成代用血管の末梢動脈血行再建術への適応は、きわめて限定されたものとなる。

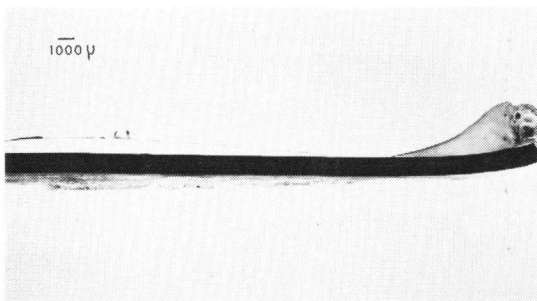


Fig. 4, Photomicrograph of expanded polytetrafluoroethylene graft at 1 year implanted into the inferior vena cava of dog, showing thickened inner capsule at the end of the graft which is unfavorable to maintain the initial lumen. H & E satin.

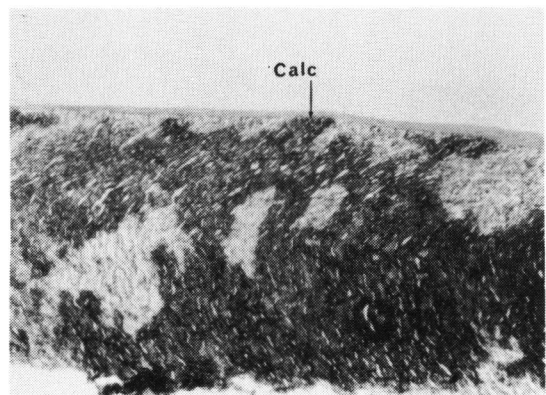


Fig. 5, Photomicrograph of expanded polytetrafluoroethylene graft at 434 days, implanted into the superior vena cava of dog showing calcification in the graft. H & E stain, X100.

◎保存的療法

保存的療法への指針

末梢動脈の慢性閉塞性疾患の個々の症例で、同じ様な動脈造影所見にもかかわらず虚血症状に差のあることがしばしばある。動脈造影では主幹動脈の途絶と100μまでの大きさの側副血行路を見ているわけで組織レベルでの血液、リンパ、組織液を含めた体液の循環(組織循環)^{12, 13)}の良否はみられないからである。組織循環は、酸素と炭酸ガスとの交換を含む体液の流れであって虚血肢の生育能力を左右するものである。虚血肢の機能的評価のために、われわれは非観血的に医用質量分析装置を用い組織ガス分圧を指標として生体にあるがままの組織循環を定量している¹⁴⁾。すなわち、足関節の屈伸運動後の前脛骨筋の炭酸ガス分圧の脱飽和の速さによって組織循環の良否を判断するのである¹⁵⁾。末梢の組織循環の良否によって保存的療法を主にするか、従にするかの適応が決まる。

間欠性跛行

末梢動脈の慢性閉塞性疾患の初期症状である間欠性跛行は、比較的良好な自然経過を辿るものである。

虚血肢の末梢循環動態を経時的に定量した実験的研究によると、虚血肢作成後3, 6, 12カ月の組織循環量は虚血肢作成直後にくらべて有意に増加しており、虚血肢作成後12カ月の組織循環量は正常犬に近いことが明らかになった¹⁶⁾(Fig. 6)。この定量的評価は、末梢動脈の慢性閉塞性疾患において、直ちに外科的処置を必要とする切迫壊死症状は別として、間欠性跛行症状に対しては血行再建術の適応をきめるまでは少なくとも1年は待つべきであるという諸家の報告例に一致するものである¹⁷⁻²¹⁾。

虚血肢の経時的な組織循環の増加は、潜在的な副交通路の発達によるものであり、組織循環は歩行運動負荷により増強されるので、特に間欠性跛行に対しては自然予後を考慮に入れると保存的療法が効果的であるといえる。

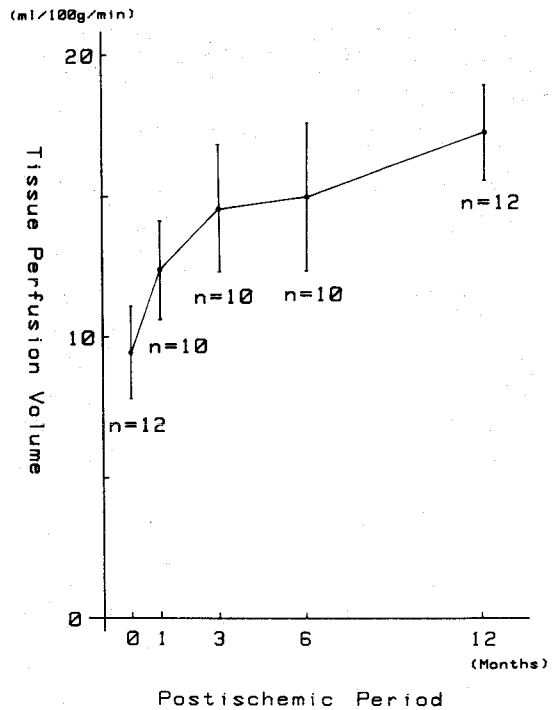


Fig. 6, Local tissue perfusion at 3, 6 and 12 months after ischemia was induced show a significant increase ($p < 0.001$) compared with value at the acute stage.

Tissue persuion obtained 12 months after the preparation of ischemic limb was comparable to that of normal limb.

難治性潰瘍

虚血の病態がさらに進むと、安静時疼痛を訴えるようになり、一旦潰瘍を生じると難治な経過を辿るようになる。しかしながら、同じように難治性潰瘍を形成しても、禁煙、および感染対策で良好な治癒傾向を呈する症例があるのに反して、一方では治療に抵抗して悪化の道を辿り、組織の壊死を来して肢切断となる症例がある。難治性潰瘍に対して、保存的には末梢循環改善剤が効果があるが、薬剤の投与によっても病態の改善には差がある。虚血肢の病態からして、組織の酸素分圧



Fig. 7, Well demarkated left toe of 63-year-old female suffering from arteriosclerosis obliterans. No further development of trophic changes was seen at 5 mmHg of pO_2 in the ischemic limb.

(PtO_2) の低下, および組織循環量の減少が特異的であるが, PtO_2 の低下のみでは組織の壊死は生じない(Fig. 7)。運動後の組織炭酸ガス分圧 ($PtCO_2$) の脱飽和の速さは循環量の多少を示すもので, PtO_2 の上昇, 及び組織循環の増加を示す治療手段が保存療法の原則である。

温泉療法

炭酸泉は, 循環改善, 保温作用に優れており温泉地療養の先進国であるヨーロッパ各地では古くから賞用されている。われわれは, 家兎を用いた実験的研究により, CO_2 の経皮進入による皮下組織の $PtCO_2$ の上昇に伴い PtO_2 の上昇を認め,

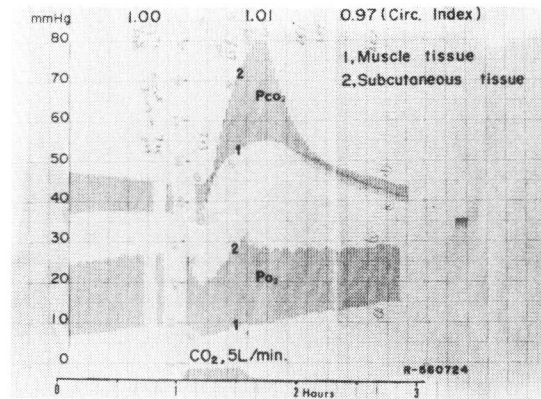


Fig. 8, Changes in the partial pressures of tissue gases with CO_2 -vapour bath using rabbit by means of medical mass spectrometry. Note that the elevation of PtO_2 is followed by the elevation of $PtCO_2$.

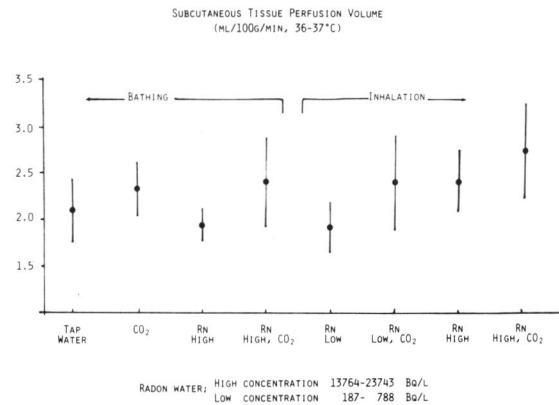


Fig. 9, Changes in tissue perfusion by bathing and inhalation. Note that the most effective bathing is by CO_2 bathing in combination with Radon inhalation of high concentration.

さらに組織循環量の増加を明らかにした²²⁾(Figs. 8, 9)。O₂放出の機序としては、酸化ヘモグロビン解離曲線の関与がある。酸化ヘモグロビン解離曲線は、温度、pH、pCO₂、イオン濃度、2,3-DPG濃度によって左右に移動するもので、曲線の右方移動によりHbとO₂の親和性が低下してO₂の放出となる。組織循環量の増加は、毛細血管の拡張、および血管運動が関与している。血管の収縮・弛緩に関しては、血管平滑筋における細胞内Ca²⁺情報伝達系と、その選択的阻害因子としてのpHの関与が新しい知見として研究の展開が期待されている²³⁾。

組織酸素分圧の上昇と組織循環の改善は、虚血肢の活性化に最も重要なもので組織循環の良好な症例には治癒促進的に、また組織循環の不良例(切断適応症例)にも治癒傾向をもたらすものである²⁴⁾。

皮膚の栄養障害を来した症例は、入院治療の絶対適応である。嚴重な生活管理(禁煙)、薬物療法、および人工炭酸泉浴併用による創傷処置により良好な予後が期待できる²⁵⁾。

ラドン泉も経皮吸収が認められているが、生体内吸収の最も効果的な経路は吸入による肺からのものである。家兎を用いた実験的研究によると、5000 Bq/l以上の高濃度ラドンの吸入によってのみ組織循環量の増加という薬効的效果を認めた²⁶⁾。吸入を除外したラドン泉浴では、組織循環の増加は、われわれの実験方法では認められないので、炭酸泉の併用が効果的である²⁷⁾。当三朝地区の温泉は、45℃と言う世界でも有数の高温ラドン泉であるので、効果的な利用法を検討している。

尚、無機塩類浴においても、組織循環量の増加を認めるものも実験的に明らかにされつつあり、虚血肢の治療、およびリハビリテーションへの新しい適応が明らかにされるであろう。

まとめ

末梢動脈の慢性閉塞性疾患において、末梢動脈血行再建術後の閉塞例においても末梢の皮膚栄養障害を来すことのないことがしばしばある。われわれは、経験的に大腿動脈が鼠経部で開存してお

れば、間欠性跛行は訴えるが組織循環には重篤な影響はないと考えるに至っている。

末梢血行再建術の予後は代用血管の長期植え込み後の合併症により一定せず、その適応は諸般の事情を考慮して慎重に決定されなければならず極めて限定されたものとなろう。もちろん保存的療法が最善とは言えないが、自然予後を考慮にいれて薬物療法、および禁煙、歩行負荷、炭酸泉、その他の療養泉の併用によるホメオスターシス維持を目指した保存的療法は見直されるべき効果的な療法と言うべきであろう。

(本論文の要旨は、第86回岡山医学会総会特別講演で発表した。)

文 献

1. 上野 明：総括発言，シンポジウム 2,閉塞性末梢動脈硬化症の診断・治療と長期予後，脈管学，25:41-42, 1985.
2. Deweese, J. A., Rob, C. G.: Autogenous venous grafts ten years later. Surgery, 83:775-784, 1977.
3. Szilagyi, D. E., Hageman, J. H., Smith, R. F., et al.: Autogenous vein grafting in femoropopliteal atherosclerosis: The limits of its effectiveness. Surgery, 86:836-851, 1979.
4. Komoto, Y., Nakashima, T., Kubotsu, A.: Bias-cut artificial Blood Vessel. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, XXIV: 588-592, 1978.
5. 古元嘉昭，河本知二：小口径人工血管の開発に関する実験的研究—組紐人工血管の試作—，人工臓器，12:211-214, 1983.
6. 古元嘉昭：親水性高分子材料を用いた人工血管の改良開発，文部省特定研究，医用高分子材料に関する基礎的研究，昭和52-54年成果報告書，146-150, 1981.
7. Knox, W. G.: Aneurysm occurring in a femoral artery Dacron prosthesis five and one-half years after insertion, Ann. Surg., 156:827-830, 1962.

8. Hayward, R. H., White, R. R. : Aneurysm in a woven Teflon graft. *Angiology*, 22:188-190, 1971.
9. Komoto, Y., Kawakami, S., and Uchida, H. : Prosthetic aneurysm in an axillofemoral Dacron bypass graft. *Vasc. Surg.* 12:274-279, 1978.
10. 間野正之 : Expanded polytetrafluoroethylene 人工血管による静脈再建に関する実験的研究, *岡山医学会雑誌*, 96:835-864, 1984.
11. Komoto, Y., Kohmoto, T. and Kobayashi, S. : Some pathophysiological aspects of modified human umbilical cord vein used as an arterial conduit, *Vasc. Surg.*, 18:347-353, 1984.
12. Nishimaru, Y. : Concept of body fluid circulation and mechanism of peripheral circulation. *Hiroshima J. Med. Sci.* 22:309-329, 1973.
13. 土屋雅春 : 微小循環, 東 健彦, 土屋雅春, 三島好雄編, 第1刷, 中山書店, 東京, 3-20, 1979.
14. 古元嘉昭 : 組織ガス分圧, 末梢血管疾患無侵襲診断法, 塩野野恵彦, 大原 到, 坂口周吉編, 永井書店, 大阪, 112-122, 1983.
15. 河本知二 : 炭酸ガス分圧を指標とした局所組織流量計算, *脈管学*, 24:1331-1337, 1984.
16. Sunakawa, M., Kohmoto, T., and Komoto, Y. : Experimental study on tissue perfusion of ischemic legs, *Acta Medica Okayama*, 1988. (投稿中)
17. Boyd, A. M. : The natural course of arteriosclerosis of the lower extremities. *Angiology*, 11:10-14, 1960.
18. Broome, A., Cederlund, J., and Eklof, B. : Spontaneous recovery in intermittent claudication. *Scand. J. Clin. Lab. Invest., Suppl.* 93:157-159, 1967.
19. Larsen, O. A., and Lassen, N. A. : Medical treatment of occlusive arterial disease of the legs. *Angiologica*, 6:288-301, 1968.
20. Bollinger, A., Simon, H. J. and Mahler, F. : The natural course of peripheral arteriosclerosis obliterans evaluated by flow measurements. *Angiology*, 20:414-421, 1969.
21. Imparato, A. M., Kim, G. E. K., Davidson T., et al. : Intermittent claudication : Its natural course. *Surgery*, 78:795-799, 1975.
22. Komoto, Y., Kohmoto, T., Sumakawa, M. et al. : Dermal and subcutaneous tissue perfusion with a CO₂-bathing. *Z. Physiother.*, 38:103-112, 1986.
23. 古元嘉昭 : 人工炭酸泉, シンポジウム「人工温泉浴剤および特殊温泉の効果と作用機序」, 日本温泉気候物理医学会総会, 1988.
24. 古元嘉昭, 河本知二, 砂川 満 : 虚血肢に対する人工炭酸泉浴の効果について, *慢性疼痛*, 4:8-11, 1985.
25. 萬 秀憲, 久保祐一郎, 江口泰輝, 他 : 人工炭酸泉浴に関する研究 (第一報) 炭酸泉の有効炭酸濃度について, *日温気医誌*, 47:123-129, 1984.
26. Komnto, Y. : Tissue perfusion with Radon baths. *Abhandlungen der Sachs. Akademie d. Wissenschaften zu Leipzig*. 1987. (投稿中)
27. Komoto, Y., Kohmoto, T., M. Sunakawa. et al. : Tissue perfusion with a Radon bath in combination with CO₂. *Zeitschrift für Physikalische Medizin, Balneologie, Med. Klimatologie*, 17:72-78, 1988.

Changing conception of indication for peripheral arterial reconstruction surgery.

Yoshiaki Komoto, Toshihiko Nakao,
Mitsuru Sunakawa, Nobuko Yagi,
Hidenori Yorozu¹⁾.

Division of Rehabilitation Surgery,
Institute for Environmental Medicine,
Okayama University Medical School and
¹⁾Tochigi Research Laboratories, Kao Co.,
Ltd. Inc.

Peripheral arterial reconstruction surgery for chronic occlusive diseases has not always produced satisfactory results according to long-term (5-10 years) follow-up studies. Furthermore, application of synthetic vascular prostheses of small caliber for peripheral reconstruction is quite restricted to certain circumstances, because of the complications derived from long-term implantation such as thickening and degenera-

tion of the inner capsule and deterioration of the grafts used.

On the other hand, experimental studies on ischemic limbs revealed a significant increase of tissue perfusion in 3, 6 and 12 months following ischemia was induced ($p < 0.001$) compared with the acute ischemic stage in freely moving dogs by means of medical mass spectrometry. In addition, subcutaneous tissue perfusion was found increased by about 30% with CO₂ bathings in combination with Radon inhalation of high concentration (over 5000 Bq/l), which was accompanied by an elevation of subcutaneous pO₂.

Therefore, medical treatments such as walking exercise and bathings with CO₂ and Radon based on the natural history of chronic peripheral arterial occlusive diseases, particularly intermittent claudication, appear feasible.