

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 1 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462096

研究課題名(和文) 糖尿病，慢性透析が移植前静脈グラフトに与える影響の解析

研究課題名(英文) Influence of DM and HD on vein graft quality

研究代表者

内田 恒 (UCHIDA, Hisashi)

旭川医科大学・医学部・客員准教授

研究者番号：60301991

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ASO血行再建術患者の過半数が糖尿病合併慢性透析症例となっている。自家静脈グラフト(VG)の内膜肥厚発生に糖尿病，慢性透析がどのような影響をあたえるかは明らかではない。糖尿病および慢性透析が術前VGにどのような影響をあたえるか検討した。下肢末梢動脈バイパス術を施行した症例124例を非糖尿病非透析患者，非糖尿病透析患者，糖尿病非透析患者，糖尿病透析患者の4群に分け検討した。VGの術中評価および開存率に各群で有意差は認められなかった。さらに病理組織学的所見でも有意差はなかった。これまで糖尿病や維持透析は静脈グラフトのリスク因子と考えられていたが今回の検討では必ずしもそのような結果ではなかった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to investigate the relation between the vein graft (VG) quality and pathological findings of pre-grafting vein, on diabetes mellitus(DM) and/or Maintenance dialysis(HD). In this retrospective study, 124 patients were enrolled. VG was classified into good(G), fair(F), and poor(P) VG by surgeon at operation, according to the diagnostic criteria. Non-DM-Non-HD group(n=8) consisted of 4 G-VG (50.0%), 3 F-VG (37.5%), and 1P-VG (12.5%). Non-DM- HD group(n=4) consisted of 4G-VG (100%). DM-Non-HD group(n=40) consisted of 23G-VG (57.5%), 14 F-VG (35.0%), 3 P-VG (7.5%). DM- HD group(n=70) consisted of 36 G-VG (51.4%), 27 F-VG (38.6%), 7 P-VG (10.0%). There was no significant difference. Also, on pathological studies, there was no difference between any groups significantly. In this study, DM and HD were not influenced on pre-grafting VG quality.

研究分野：末梢血管外科

キーワード：末梢血管外科 下肢閉塞性動脈硬化症 静脈グラフト内膜肥厚 術前静脈グラフト評価 静脈グラフトの質 糖尿病 人工透析

1. 研究開始当初の背景

動脈硬化性重症虚血肢に対する下肢末梢動脈へのバイパス術は、その劇的な虚血改善効果、即効性、耐久性とそれらによる高い救済率から第一選択の治療法としての評価は定着している。このバイパス手術では代用血管として静脈グラフト(vein graft: VG)の使用が必須であり、大伏在静脈が第一選択代用血管であることに異論はない。手術手技や機器の発展により技術的な原因でバイパスグラフトが閉塞することは稀になった。しかしながらVGの質的不良による閉塞は依然として改善がなく、術後5年以内に約30%のVGが閉塞する。その主な原因は進行性内膜肥厚(intimal hyperplasia: IH)によるVG狭窄で、80%以上が術後2年以内に発生する[1][2]。VG移植後のIH発生は、静脈硬化や炎症など移植前VGの病理学的変化と関係することが経験的に推測され、それらの変化は移植時のVGの肉眼的観察所見から推察できる。その評価は移植後の開存性とおおよそ矛盾しないことが知られているが[3][4]、より客観的な移植前VG病理組織学的所見との関係については詳細な報告がほとんど見当たらない[5]。

糖尿病患者の急増により糖尿病性腎症の患者も増加し、当教室のASO血行再建術患者の過半数が糖尿病合併慢性透析症例となっている。自家静脈グラフト(VG)移植後の内膜肥厚発生は静脈硬化や炎症など移植前VGの病理変性と関係することが知られているが、これに糖尿病、慢性透析がどのような影響をあたえるかは明らかではない。

2. 研究の目的

糖尿病(DM)および慢性透析(HD)が術前VGにどのような影響をあたえるか検討する。本年度は血行再建術を施行された患者を非糖尿病非透析患者(NDM-NHD)、非糖尿病透析患者(NDM-HD)、糖尿病非透析患者(DM-NHD)、糖尿病透析患者(DM-HD)の4群に分け、移植前VGの病理組織学的変化を後ろ向き研究で検討する。

3. 研究の方法

(1) 研究対象

2002年1月から2011年12月までに下肢閉塞性動脈硬化症の診断でVGを用いた下肢末梢動脈バイパス術を施行した患者518例を対象とした。その内、単一大伏在静脈をバイパスグラフトとして使用し、余剰片を採取し得た124例について病理組織学的に解析した。静脈瘤様変化を伴うVG(varicose VG: vVG)や連結VG(spliced vein graft: sVG)は今回の検討から除外した。対象例の術前患者背景因子として、年齢、性別、危険因子、虚血重症度、内服薬、血液検査値をカルテ調査した。これらVGの術中質的良否の判定は、VGの最小内径および内腔を加圧した時の拡張性の良否などによる独自の評価基準に従って(表1) Good(以下G-VG)、Fair(以下F-VG)、Poor(以

表1 静脈グラフトの質の評価

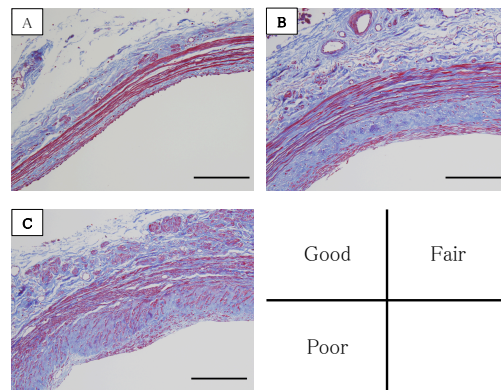
最小内径 (mm)	拡張性	
	良好	不良
≥ 6	Poor *	NA
5.9 - 4.0	Good	Poor
3.9 - 3.0	Fair	NA
2.9 - 2.5	Poor	NA
< 2.4	NA	NA

下P-VG)の3段階に分類した [4]。

(2) 採取標本の処理

124例の採取標本はVGの中枢または末梢端余剰片である。その内40標本はVG片が管状のまま採取されホルマリンで内腔加圧固定された。すべての標本はパラフィン包埋して輪切切片を作成し、Hematoxylin-Eosin, Masson-Trichrome(MT), Elastica van Gieson染色を行った(図1)。

図1



染色標本は基本的に1標本あたり任意に撮影した1視野(およそVGの1/8周)を解析した。ただし観察上同一標本中にIHの不均一がある例は平均的な視野を選択し、IHが1視野に偏在する例はその視野を採用した。

各層の計測基準として、内膜と中膜の境界は輪状筋層と内膜結合組織層間として、輪状筋層のみを中膜とし、内膜は内皮細胞層血流面から内部に疎な縦走・斜走筋層を含む結合組織外側縁までとした。

撮影した光学顕微鏡画像について、コンピュータ画像解析法(ImageJ 1.47q, アメリカ国立衛生研究所)を用いて以下の項目を算出した。1) 内膜厚比(内膜厚/(内膜厚+中膜厚)); IHの指標(図1D)。2) 内膜内筋線維成分密度(内膜内筋線維成分の面積/内膜の面積); IHの指標(図1D, E, F)。3) 中膜平滑筋面積率(中膜内筋成分の面積/中膜の面積); 静脈硬化による中膜輪状筋層の線維化度の指標(図1D, G, H)。4) 外膜線維密度(外膜内線維成分の面積/外膜の面積); 外膜および血管周囲の

炎症の有無の指標(図 1I, J, K).

(3) 統計解析

統計解析は IBM SPSS Statistics 21(IBM Corp. North Castle Drive, Armonk NY 10504-1785, USA)で行った. 連続変数は平均値±標準偏差(SD)または中央値±四分位範囲(Median±Interquartile range: Me±IQR), および名義変数は%で表し, 開存群と閉塞群およびG-VG群とF+P-VG群の2群間で比較した. 術前患者背景因子および血液検査異常値は臨床正常値あるいは receiver-operating characteristic (ROC) 曲線から cut-off 値を設定し, 両群間で t 検定, Mann-Whitney U 検定, または χ^2 検定で比較した. 次いで $p \leq 0.10$ を示した因子については, Logistic regression 解析により有意な関連因子を特定し, 関連性の強さは Odds 比(信頼区間 95%)で表した. 累積2年開存率は Kaplan-Meier 法で算出し, log-rank 検定で有意差を求めた. いずれの結果も危険率 $p < 0.05$ を有意とした.

4. 研究成果

(1) 患者背景

次に患者背景をまとめる(表 4A, B). 各群で大きな偏りはなかった.

表4A 患者背景1

		G-VG群 n=33	F+P-VG群 n=35	P value
年齢	平均±SD	65±12	66±11	0.795
	≥65	19 (58%)	22 (63%)	0.368
性別	男	28 (85%)	33 (94%)	0.234
	女	5 (15%)	2 (6%)	-
危険因子	喫煙	22 (67%)	26 (74%)	0.188
	高血圧	28 (85%)	25 (71%)	0.673
	脂質異常	18 (55%)	15 (43%)	0.622
	糖尿病	29 (88%)	30 (86%)	1.000
	維持透析 (慢性腎不全)	16 (48%)	11 (31%)	0.279
	冠動脈疾患	20 (61%)	20 (57%)	0.758
	脳血管疾患	5 (15%)	4 (11%)	0.461
虚血重症度	間歇性跛行	7 (21%)	6 (17%)	0.855
	重症虚血肢	28 (85%)	27 (77%)	-
内服薬	抗糖尿病薬*	17 (52%)	13 (37%)	0.446
	抗血小板薬	30 (91%)	31 (89%)	0.239
	ワーファリン	11 (33%)	3 (9%)	0.022
	降圧薬	25 (76%)	23 (66%)	0.569
	スタチン	8 (24%)	6 (17%)	0.634

(2) 糖尿病および透析がグラフト開存率に与える影響

各群の累積2年一次開存率を Kaplan-Meier 法で算出した. NDM-NHD 群は 8 例で G-VG 例 4 例 (50.0%), F-VG 例 3 例 (37.5%), P-VG 例 1 例 (12.5%), NDM-HD 群は 4 例で G-VG 例 4 例 (100%), F-VG 例 0 例 (0%), P-VG 例 0 例 (0%), DM-NHD 群は 40 例で G-VG 例 23 例 (57.5%), F-VG 例 14 例 (35.0%), P-VG 例 3 例 (7.5%), DM-HD 群は 70 例で G-VG 例 36 例 (51.4%), F-VG 例 27 例 (38.6%), P-VG 例 7 例 (10.0%) であった. 症例数に偏りはあるものの, これより VG の術中評価においては糖

表4B 患者背景2

基準値	G-VG群 n=33	F+P-VG群 n=35	P value
WBC	>7.9×10 ³ /mm ³ *	4 (12%)	0.097
CRP	>2.1 mg/dl*	12 (36%)	0.054
RBC	男<4.0, 女<3.4×10 ⁶ /mm ³	25 (76%)	0.313
Hb	男<13.5, 女<11.5 g/dl	29 (88%)	0.062
Htc	男<40 %, 女<35 %	28 (85%)	0.033
Plt	<289×10 ³ /mm ³ *	8 (24%)	0.674
PT	>13 sec.	10 (30%)	0.484
PTINR	>1.2	14 (42%)	0.268
TP	<6.0 g/dl	6 (18%)	0.242
Alb	<3.8 g/dl	22 (67%)	0.040
T-Cho	>240 mg/dl	0 (0%)	-
TG	>150 mg/dl	7 (21%)	0.838
ChE	<206 IU/l	9 (27%)	0.102
BUN	>30 mg/dl	20 (61%)	0.179
Cre	>1.3 mg/dl	20 (61%)	0.283
BS	>109 mg/dl	13 (39%)	0.486
HbA1c	>7.5 %	15 (45%)	0.013

尿病および人工透析の影響はほとんど認められなかった.

(3) 病理組織学的検討

内膜厚は NDM-NHD 群は 0.104, NDM-HD 群は 0.251, DM-NHD 群は 0.116, DM-HD 群は 0.155 で, 統計学的な有意差はなかった. また免疫染色にて AGE3, AGEs, Pentosidine, SMA, RAGE を評価したがいずれも有意な変化は認めなかった.

(4) 網羅的解析によるリスク要因の同定

本研究を設定するにあたって, DM や HD は静脈グラフトの質を低下させる要因であると仮説を立て, 各群の静脈サンプルを網羅的に遺伝子解析することによって, そのリスク因子を同定する予定であった. しかしこれまでに述べたように, DM や HD と静脈グラフトの質の低下に相関を見出すことはできなかった. 従って本研究の実施は不要と考えた.

これまで糖尿病や維持透析は静脈グラフトのリスク因子と考えられていたが今回の検討では必ずしもそのような結果ではなかった. さらに検討を重ね適切な評価方法を決定したい.

<引用文献>

- Szilagyi DE, Elliott JP, Hageman JH, Smith RF, Dall'olmo CA. Biologic fate of autogenous vein implants as arterial substitutes: Clinical, angiographic and histopathologic observations in femoro-popliteal operations for atherosclerosis. *Ann Surg* 1973; **178**: 232-246.
- Sladen JG, Gilmour JL. Vein graft stenosis. *Am J Surg* 1981; **141**: 549-553.
- Szilagyi DE, Hageman JH, Smith RF, Elliott JP, Brown F, Dietz P. Autogenous vein grafting in femoropopliteal atherosclerosis: The limits of its effectiveness. *Surgery* 1979; **86**: 836-851.
- Sasajima T, Kubo Y, Kokubo M,

- Izumi Y, Inaba M. Comparison of reversed and in-situ saphenous vein grafts for infragenicular bypass: experience of two surgeons. Cardiovasc Surg 1993; 1: 38-43.
- 5 Marin ML, Cordon RE, Veith FJ, Panetta TF, Sales CM, Wengerter KR. Human greater saphenous vein: histologic and ultrastructural variation. Cardiovasc Surg 1994; 2: 56-62.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計0件)

[学会発表] (計0件)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

内田 恒 (UCHIDA, Hisashi)

旭川医科大学・医学部・客員准教授

研究者番号: 60301991

(2) 研究分担者

齊藤 幸裕 (SAITO, Yukihiro)

旭川医科大学・医学部・講師

研究者番号: 80540583