

S-2-6 家族性高コレステロール血症の冠血行再建術の遠隔成績

金沢大学 第1外科

川 筋 道 雄 手取屋 岳 夫 榊 原 直 樹 上 山 圭 史
高 橋 政 夫 渡 辺 洋 宇

家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia, FH) は黄色腫, 高コレステロール血症, 冠動脈硬化症を三大特徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。LDL レセプターの異常によって高コレステロール血症を呈する¹⁾。FH 患者は本邦において約 500 人に 1 人という頻度の高い疾患であり, 虚血性心疾患合併率は一般人の 10 倍以上で, しかも若年より発症する²⁾。高コレステロールは独立した冠危険因子である³⁾。虚血性心疾患の典型ともいえる FH 患者の, 冠動脈バイパス術 (CABG) の遠隔成績を検討することは, 全 CABG 患者の予後を考える上で意義が大きい。当科で CABG を行った患者を FH 患者と非 FH 患者に分け, 手術成績ならびに遠隔成績を比較検討した。

対象と方法

1992年3月までに当科で行った FH の CABG 症例は 54 例 (FH 群) であった。年齢は 35 歳から 70 歳で, 男性が 41 例, 女性が 13 例であった。FH の診断は血清脂質値, リポ蛋白電気泳動パターン, 腱黄色腫, 家族歴によってなされた。全例へテロ接合体性 FH であった。FH 診断時の血清総コレステロール値は平均 320 ± 60 mg/dl, LDL-コレステロール値は 225 ± 73 mg/dl, HDL-コレステロール値は 37 ± 15 mg/dl, 中性脂肪値は 169 ± 90 mg/dl であった。54 例の FH に対して合計 58 回の CABG を行った。

手術は上行大動脈送血, 右房下大静脈脱血による軽度低体温体外循環で心筋冷却保護液による心停止下に行った。術式として 1 枝バイパス術が 4 例, 2 枝バイパス術が 31 例, 3 枝バイパスが 19 例で, 2 枝バイパスと左室瘤切除が 2 例, 1 枝バイパスと腹部大動脈瘤人工血管置換術が 1 例であった。他の 2 例では CABG に続いて 2 期的に腹部大動脈瘤人工血管置換術を施行した。CABG 再手術は 4 例あった。平均バイパス本数は 2.5 本であっ

た。内胸動脈は 31 例に, 胃大網動脈は 5 例に使用した。動脈グラフト導入後の動脈グラフト使用率は 82% であった。術後は全例に抗コレステロール剤を投与し, 血清総コレステロール値が 200 mg/dl 以下になるように努めた。薬物療法でコレステロール低下が不十分な 4 例に対して LDL-apheresis を継続した。一方, 同時期の 1991 年 10 月までに当科で単独 CABG を行い, 軽快退院した FH 以外の患者は 526 例であり, これを非 FH 群とした。

FH 群と非 FH 群について平均年齢, 性比率, 高血圧および糖尿病の合併率, 脳血管障害の既往, 大動脈瘤および末梢血管障害の合併率, 心筋梗塞の既往, 冠動脈病変の重症度, 左室駆出率, グラフト本数, 動脈グラフト使用率, 術後合併症発生率, 術後早期のグラフト開存率, 手術成績を比較した。また遠隔成績として狭心症再発率, PTCA または再手術率, angina free ratio, 累積生存率について比較検討した。両群間の比較には *t* 検定, カイ 2 乗検定, また累積生存率には Kaplan-Meier 法を用い, $p < 0.05$ をもって有意とした。

結 果

平均年齢は FH 群では 54.9 歳, 非 FH 群では 59.8 歳であり, FH 群が若年であった ($p < 0.01$), 女性の比率は FH 群で高い傾向にあったが有意差はなかった。高血圧の合併率, 糖尿病の合併率は両群間で差はなかった。心筋梗塞の既往は差はなかった。脳血管障害の合併率に差はなかった。FH 群では腹部大動脈瘤を 3 例に, 腸骨動脈瘤を 1 例に, 下肢動脈閉塞症を 8 例に合併し, 3 例は大動脈弁上狭窄を認めた。動脈瘤および末梢血管障害の合併率は FH 群で 22.2% であり, 非 FH 群に比し高値であった ($p < 0.01$) (表 1)。

冠動脈病変について, 1 枝病変は FH 群で 1.9% で, 非 FH 群で 9.6% で FH 群で低い傾向にあったが有意差はなかった。2 枝および 3 枝病変については差はなかったが, 左主幹部病変は FH 群で高値であった ($p < 0.05$)。

本稿は第 22 回日本心臓血管外科学会学術総会「シンポジウム S-2 冠血行再建術の遠隔成績」(1992 年 4 月, 仙台) において発表した。

表 1 術前の臨床的特徴と冠動脈病変

	FH (n=54)	non-FH (n=526)	p value
Mean age (yr)	54.9	59.8	<0.01
Female (%)	24.0	18.6	NS
Hypertension (%)	29.6	26.8	NS
Diabetes mellitus (%)	31.5	32.6	NS
Previous MI (%)	55.6	65.0	NS
Cerebrovascular disease (%)	3.7	7.0	NS
Aortic or peripheral vascular disease (%)	22.2	7.0	<0.01
No. of vessels diseased			
One (%)	1.9	9.6	NS
Two (%)	20.3	23.0	NS
Three (%)	50.0	51.2	NS
Left main (%)	27.8	16.2	<0.05
LV ejection fraction	0.58	0.52	<0.01
	(0.21-0.84)	(0.21-0.83)	
LVEF ≤ 0.35 (%)	9.3	9.6	NS

平均左室駆出率は FH 群で 0.58 ± 0.14 で、非 FH 群の 0.52 ± 0.15 より高値であったが ($p < 0.01$)、左室駆出率が 0.35 以下の低左心機能症例は両群間に差はなかった。

手術成績を以下に示す。平均グラフト本数は FH 群で 2.5 本、非 FH 群で 2.3 本で差はなかった。動脈グラフト使用率は FH 群で 59.3%、非 FH 群で 58.6% で差がなかった。大動脈遮断時間は FH 群 51 ± 14 分、非 FH 群 50 ± 15 分で差はなかった。術後 1 か月でのグラフト開存率は FH 群で 94.5%、非 FH 群で 92.8% で差はなかった。術中心筋梗塞の発生率、IABP の使用率は差がなかった。術後脳合併症の発生は FH 群にはなく、非 FH 群で 3 例 (0.6%) であったが差はなかった。胸骨感染は FH 群には認めず、非 FH 群において 1 例 (0.2%) 発生したが保存的に治癒した。手術死亡を含めた病院内死亡率は FH 群で 1.9% で、同時期の非 FH 群で 1.1% であり、差はなかった。

CABG 後 6 か月以上経過した FH 群 49 例、非 FH 群 526 例の遠隔成績を表 2 に示す。

FH 群は最長 11 年、非 FH 群は最長 14 年経過を観察した。FH 群では 32 例に狭心症が再発した。狭心症の再発率は FH 群で 14.3% であり、非 FH 群の 4.8% より高値であった ($p < 0.01$)。狭心症再発の原因として、両群とも静脈グラフトの病変が多かった。Angina free ratio は 5 年で FH 群 87.1%、非 FH 群 94.7% であり、10 年で FH 群は 0% となり、非 FH 群は 87.1% であったが FH の症例数が少なく有意差はなかった (図 1)。

表 2 遠隔成績

	FH (n=49)	non-FH (n=526)	p value
Recurrence of angina (%)	14.3	4.8	<0.01
Progressive lesion (%)	4.1	1.2	
Graft failure (%)	8.2	3.4	
Combination (%)	2.0	0.2	
Postoperative PTCA (%)	2.0	1.5	NS
Re-CABG (%)	8.2	0.6	<0.01
Late death (%)	6.1	1.9	<0.05
Cardiac death (%)	0	0.8	NS
Noncardiac death (%)	6.1	1.1	<0.01

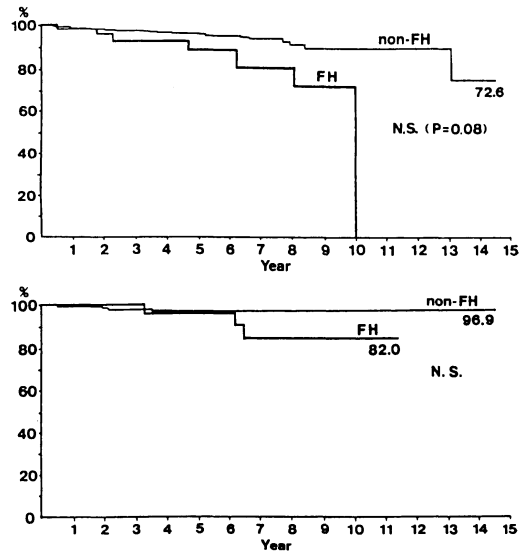


図 1 Angina free ratio (上) と actuarial survival curve (下)

術後 PTCA を行った症例は FH 群で 1 例 (2.0%)、非 FH 群で 8 例 (1.5%) で差はなかった。再手術例は FH 群に 4 例 (8.2%)、非 FH 群に 3 例 (0.6%) あった ($p < 0.01$)。遠隔死亡は FH 群に 3 例 (6.1%)、非 FH 群で 9 例 (1.1%) あった ($p < 0.05$)。FH 群の遠隔死はすべて癌死で、心臓死では両群間に差はなかった。累積生存率は 10 年で FH 群が 82.0%、非 FH 群が 96.9% であったが統計学的に有意差はなかった (図 1)。

考 案

FH は血清 LDL コレステロールが高値を示す常染色体優性遺伝性疾患である。ヘテロ接合体性 FH は LDL-レセプターの不足、ホモ接合体性 FH は LDL-レセプターの欠損が本態である¹⁾。いずれも冠動脈硬化症を高頻度に併発する。ホモ接合体性 FH は 100 万人に 1 人の頻度とされ、冠動脈硬化症が 10 歳代からみられ、平

均 26 歳で心筋梗塞で死亡する²⁾。CABG の適応となることは希で、LDL-apheresis、肝臓移植、門脈-下大静脈シャントが行われる。最近、遺伝子治療の可能性が注目されている。

一方、ヘテロ接合体性 FH は 500 人に 1 人の頻度とされ、男性では 30 歳代より冠動脈硬化症が急増し、平均 54 歳で死亡し、女性では 50 歳代より増加し平均 69 歳で死亡する³⁾。FH 患者では糖尿病、高血圧症、喫煙といった脂質以外の冠危険因子は冠動脈硬化指数に影響しない³⁾。薬剤による抗コレステロール治療や LDL-apheresis に加え、CABG の役割が大きい⁴⁾。

FH の冠動脈疾患は左主幹部病変が多く、冠動脈分枝末梢まで動脈硬化が進展し、しばしば冠動脈拡張症を認めることを特徴とする⁵⁾。冠動脈硬化の重症度を冠動脈硬化指数で比較すると、FH 群が非 FH 群より有意に高値であった⁴⁾。しかし冠動脈切開部は良好で、手技的には末梢吻合は、非 FH 群と同様に行うことができる。FH 群では初回手術 5 例、再手術 4 例で上行大動脈のアテローム硬化が強かった。これらの症例では弓部大動脈送血を行い、single aortic clamp 法により大動脈遮断のままで中核側吻合を行った。手術時の工夫によって術後脳合併症は発生しなかった。FH は腹部大動脈瘤の頻度が高いことが報告されている⁶⁾。

われわれの症例では 3 例に腹部大動脈瘤が合併し、CABG と同時または二期的に人工血管置換術を施行した。FH 群では病院内死亡は GVHD による 1 例のみであった。手術合併症は非 FH 群と差がなく、FH 患者でも非 FH 患者と同様に安全に CABG を施行できると考えている。

FH 群の手術成績は良好で、術後早期のグラフト開存率も非 FH 群と差はなかったが、遠隔成績をみると、FH 群で有意に狭心症再発率が高かった。狭心症再発の原因として、静脈グラフト病変によるものが多かった。FH 患者では狭心症が再発すると PTCA では対処しきれず再手術を要する率が高かった。

1986 年より長期のグラフト開存性を期待して動脈グラフトを導入し、最近の 3 年間は、FH に対して 96% に動脈グラフトを使用している。動脈グラフトの使用法としては、左内胸動脈を左前下行枝に、右内胸動脈を遊離グラフトとして回旋枝に吻合している。左冠動脈系に動脈グラフトが吻合してあれば再手術率は低く、仮に再手術となっても内胸動脈を損傷する危険性が少ないと考えている。胃大網動脈は右冠動脈にのみ使用している。FH は全身性かつ進行性動脈硬化症を有するため、動脈

グラフトの組織変化が懸念されたが、われわれが行った病理組織学的検査では内胸動脈、胃大網動脈とも粥状硬化性病変を認めず、非 FH 群と同様の形態を有した⁷⁾。FH 患者の動脈グラフトの長期予後については今後の検討を要する。

Lipid research clinics coronary primary prevention trial は、高コレステロール血症患者で、血清コレステロール値を低下させることによって心筋梗塞発生率が下がることを示した⁸⁾。Cashin-Hemphill ら⁹⁾ は cholesterol lowering atherosclerosis study (CLAS-II) で、CABG 患者を cholestipol hydrochloride と niacin の併用投与群と、プラセボ群に分け、4 年後の冠動脈造影を検討し、薬剤投与群で冠動脈病変およびグラフト病変の発生が抑制されたと報告している。

多枝バイパス症例では大伏在静脈が必須のグラフトであり、また疾患の特徴から抗コレステロール治療が重要である。最近抗コレステロール剤として HMG-CoA 還元酵素阻害剤が注目されており、この薬剤の冠動脈およびグラフト病変進行の抑制効果が期待される。薬剤抵抗性 FH に対しては LDL-apheresis の効果が検討されている。

結 語

CABG を施行した FH 群と非 FH 群について手術成績、遠隔成績を比較検討した。FH 群では冠動脈病変が高度であったが、手術合併症、死亡率、グラフト開存率に差はなかった。遠隔期に FH 群では狭心症再発率、再手術率が高かった。しかし、10 年の累積生存率に差はなかった。動脈グラフトの使用に加え、薬剤や LDL-apheresis による抗コレステロール治療が重要と考えられた。

文 献

- 1) Goldstein, J.L. and Brown, M.S.: Familial hypercholesterolemia. In the Metabolic Basis of Inherited Disease, ed. 5, Stanbury, J.B., et al. eds., p.672, McGraw-Hill Book Co., New York, 1983.
- 2) 馬淵 宏, 宮元 進, 小泉順二ほか: 家族性高コレステロール血症の頻度. 動脈硬化 **11**: 687-691, 1983.
- 3) Mabuchi, H., Koizumi, J., Shimizu, M. et al.: Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Circulation **79**: 225-232, 1989.
- 4) 川筋道雄, 川尻文雄, 渡辺 剛ほか: 家族性高コレステロール血症の A-C バイパス術. 胸部外科 **41**: 537-544, 1988.
- 5) Genda, A., Nakayama, A., Shimizu, M. et al.: Coronary angiographic characteristics in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis **66**: 29-36, 1987.

- 6) 北 義人, 清水賢巳, 杉原範彦ほか: 家族性高コレステロール血症と腹部大動脈瘤. 脈管学 **31**: 307-312, 1991.
- 7) 手取屋岳夫, 川筋道雄, 榊原直樹ほか: 家族性高コレステロールに対する冠動脈バイパス術の検討. 日胸外会誌 (印刷中).
- 8) Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results:
 - II. The relation of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA **251**: 365, 1984.
- 9) Cashin-Hemphill, L., Nack, W. J., Pogoda, J. M. et al.: Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. JAMA **264**: 3013-3017, 1990.