

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	三 浦 崇
論文審査担当者	主 査 今村 浩 副 査 駒津 光久 ・ 岡田 健次
論文題目	Five-year prognosis after endovascular therapy in claudicant patients with iliofemoral artery disease (腸骨大腿動脈病変を有する跛行患者に対する EVT の 5 年予後検討)
(論文の内容の要旨)	<p>【背景】社会の高齢化や生活習慣の変化により動脈硬化性疾患は世界的に増加の一途を示し、中でも閉塞性動脈硬化症患者の増加は著しい。重症下肢虚血患者の自然予後は1年死亡率25%、間欠性跛行患者の5年死亡率は15%であるため、間欠性跛行患者は比較的予後良好と思われがちだが、非閉塞性動脈硬化症患者の2.5倍の死亡率を有し、心血管イベントは3~6倍である。そうした患者に対して Trans Atlantic Inter-Society Consensus II (TASC II) のガイドラインは経皮的末梢血管形成術(Endovascular Therapy: EVT)やバイパス手術を推奨しているが、EVT 治療後の跛行患者の長期予後は明らかではない。本研究は EVT 治療後の跛行患者の長期の生命予後と下肢予後を検討した。</p> <p>【方法】本研究は多施設、後ろ向き、観察研究で、2005年1月から2009年12月に全国18施設で腸骨動脈領域、大腿膝窩動脈領域に EVT を施行された連続7177患者のうち、EVT または下肢バイパス術の既往、重症下肢虚血、再狭窄病変、急性動脈閉塞、Rutherford class I などの患者を除外した3132 EVT(2930患者)を登録した。主要エンドポイントは生存率、2次エンドポイントは主要心血管イベント[major adverse cardiac events: MACE (総死亡、心筋梗塞、脳梗塞)]からの回避と主要心血管下肢イベント[major adverse cardiac and limb events: MACLE (MACE、患肢の再血行再建、患肢の大切断)]からの回避と定義した。</p> <p>【結果】1、3、5年生存率は97.2%、90.8%、83.4%、MACE 回避率は96.7%、88.6%、77.3%、MACLE 回避率は84.5%、68.1%、58.7%であった。腸骨動脈病変を有する患者と浅大腿動脈病変を有する患者の5年生存率、5年 MACE 回避率に有意差は認めなかったが、5年 MACLE 回避率は浅大腿動脈領域群で有意に低値であった(62.8% vs. 50.4%, $P<0.0001$)。Rutherford 2群と3群でも5年生存率、MACE 回避率に有意差はなかったが、MACLE 回避率は前者で有意に高値であった(61.0% vs. 53.9%, $P<0.0001$)。また、TASC II A/B 群と TASC II C/D 群では5年生存率に有意差は認めなかった。経過中、243人の死亡が確認され、心臓死73人(30%)、血管死31人(12.8%)で心血管死は計104人(42.8%)であった。多変量コックス回帰分析では高齢者(70歳以上)、透析、低心機能(EF 40%以下)、インスリン治療中糖尿病、致命的な血腫、冠動脈疾患、腸骨動脈病変と浅大腿動脈病変の合併は総死亡に対する独立規定因子であった。この7つの因子を用いて、EVT 後の総死亡に対するリスク層別化を行った。それぞれのハザード比より前5つの因子を2点、後ろ2つの因子を1点として合計0-2点を低リスク群1410人(48.1%)、3-5点を中リスク群1406人(48.0%)、6点以上を高リスク群114人(3.9%)と3群に層別化した。5年生存率、5年 MACE 回避率、5年 MACLE 回避率はそれぞれ有意に高リスク群で低値であった。(90.1% vs. 78.6% vs. 53.5%, $P<0.0001$、87.0% vs. 72.3% vs. 52.4%, $P<0.0001$、65.5% vs. 50.7% vs. 32.3%, $P<0.0001$)なお、ACEI/ARBs、Ca拮抗薬の内服は総死亡を抑制する側の独立規定因子であった。総死亡の独立規定因子になった EVT の合併症は入院の延長を必要とした血腫のみであり42人に認め、8人が死亡した。これらの患者のうち4人が60日以内に死亡し、全員が血腫関連死であった。</p>

【考察】本研究の臨床的意義は EVT 治療後の跛行患者の 5 年生存率は過去に報告されている跛行患者の自然予後と近い結果であったことである。これは QOL の改善を目的とした EVT が生命予後を悪化するものではないことを示唆している。過去の報告では ABI は低値であればあるほど、予後は悪いことが知られている。本研究では跛行症状の重篤度や病変の重症度では総死亡に差はなかったが、低、中、高リスク群のリスク層別化を行うことにより、虚血性イベントハイリスク群が存在することが明らかとなった。このリスク層別化因子は介入不能な患者背景因子であるが、入院を延長するような血腫は唯一、介入が可能な因子である。血腫はほぼ穿刺部出血が原因であり、総大腿動脈穿刺に多かった。高度動脈硬化を有する症例では穿刺部出血が多いが、術中の穿刺部の頻回な確認と穿刺部位の入念な選択が必要である。本研究では死因の 42.8% が心血管死と高値であったが、過去の報告では閉塞性動脈硬化症患者の 60% に冠動脈疾患か脳血管疾患を合併するとされている。そのため、EVT を受ける患者においては全身動脈硬化性疾患のスクリーニングを行うことが必要と思われる。また、跛行患者への EVT の目的は QOL の改善であり、歩行距離を増やすことであるが、過去の報告では最大歩行距離の延長や QOL の改善は虚血イベントの抑制と関連があるとされる。また、本研究では ACEI/ARBs、Ca 拮抗薬の内服は虚血性イベントを抑制する独立規定因子であった。これらの薬剤は冠動脈疾患の 2 次予防として認識されているが、閉塞性動脈硬化症患者においても有用な薬剤と思われる。間欠性跛行患者の EVT 後の予後改善のポイントは、① 合併症からの回避（穿刺部血腫）、② 閉塞性動脈硬化症の診断の際に全身動脈硬化スクリーニングを行う、③ EVT 後の運動療法、④ 高血圧や脂質異常症への ACEI/ARBs、Ca 拮抗薬、スタチンを用いた積極的介入の 4 つと思われた。

【結語】EVT を施行された患者の予後は比較的良好であるが、その中には虚血性イベントを高率に起こす高リスク群が存在する。