

令和 5 年度
次世代医療機器・再生医療等製品
評価指標作成事業

包括の高度慢性下肢虚血用医療機器
審査WG 報告書

令和 6 年 3 月

審査WG 座長 中村 正人

東邦大学 医学部

目 次

I	はしがき.....	1
II	WG 委員等名簿.....	3
III	委員報告	
III-1	改定背景.....	7
III-2	SPINACH 研究を踏まえた血行再建評価の変化.....	17
III-3	標準治療と施設間格差.....	23
III-4	足病の定義と歩行について.....	33
III-5	臨床評価における透析患者の取り扱い.....	37
III-6	近年の臨床試験から得られた知見.....	45
III-7	CLTI に対する最新の RCT 試験は日本人に外挿可能か.....	55
IV	参考資料	
IV-1	合同検討会報告資料.....	65
IV-2	話題提供講演資料：Innovation in CLI treatment.....	67
IV-3	話題提供講演資料：Wifi Classification for decision making process of CLTI treatment.....	73
IV-4	話題提供講演資料：標準治療と施設間格差.....	77
IV-5	話題提供講演資料：足病の定義と歩行について.....	87
IV-6	話題提供講演資料：海外で実施された最近の承認試験.....	93
V	令和 5 年度 WG 会議議事概要.....	99

I はしがき

はしがき

生活習慣の変化、急激な高齢化に伴い下肢閉塞性動脈硬化症は経年的に増加してきており、今後20年間でさらに30%から50%の増加が見込まれると報告されている（図1）¹⁾。

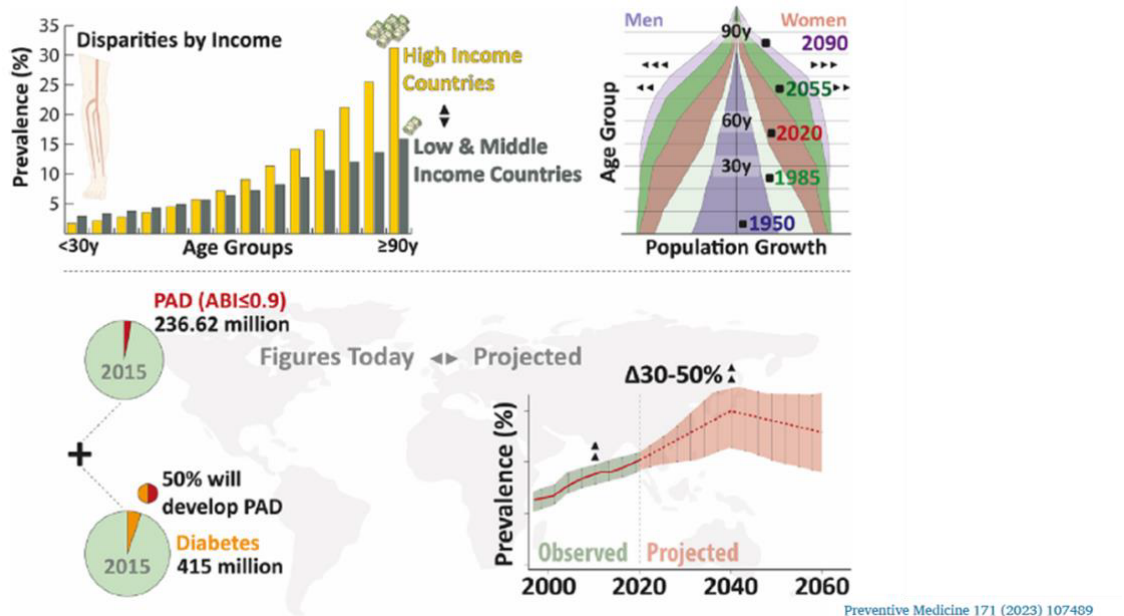


図1：下肢閉塞性動脈疾患の今後の症例数の推定；
高齢化、糖尿病の増加で今後も増加の一途と推定されている

虚血性心疾患が欧米では減少傾向を示しているといった報告²⁾とはきわめて対照的である。この下肢閉塞性動脈硬化症の下肢の予後は総じて良好であるが、重症下肢虚血肢に陥ると下肢のみならず生命予後も極めて不良である。下肢の切断は生活の質に影響するのみならず、介護を含めた家族の負担増加にもつながる。今後も疾病構造の変化は持続すると考えられているため、国民医療、国民の生活の質向上の観点からも救肢は重要な課題といえる。

本疾患において救肢のためには血行再建が重要な役割を担い、自家静脈を用いた外科バイパス術ならびにカテーテル治療は確立された治療戦略となっている。しかし、カテーテル治療の血管開存性は満足できるものではないため、血管開存性向上を目指す医療機器の開発は下肢救肢率の向上、潰瘍治癒期間の短縮につながると考えられている。このため医療ニーズは高く、有効な医療機器が開発されれば患者のみならず患者家族、医療経済上においても有益と考えられる。血行再建の目的は創傷治癒であり創傷治癒には血行再建は重要であるが、血管の開存性と創傷治癒は同義ではない。このため、治療用医療機器の有効性評価は複雑であり困難を極める。そこで、平成25年5月に次世代医療機器評価指標として「重症下肢虚血疾患医療機器の臨床評価に関する評価指標」が策定され、臨床試験において留意すべき事項が定められた。

しかし、この評価指標が定められてから10年以上が経過し、この間に多くの臨床研究が実施され、新たな概念、分類が報告された。重症下肢虚血は下肢切断のリスクを有する症例を包含した包括的高度慢性下肢虚血と称されることとなり、WIFI分類による患肢の重症度評価も提唱された。

このため、医療機器の評価においても新たな考え方を導入する必要性に迫られている。実際、この10年間で多くの臨床研究が行われてきたが、主要評価項目は試験によって異なっており一貫した成績も得られていない。そこで、近年の考え方を整理し、臨床的必要性が高い血行再建医療機器の有効性、安全性評価に関する必要事項及び臨床試験に際して留意すべき事項を再策定することとした。

審査WG座長（東邦大学医学部循環器疾患低侵襲治療学 教授）
中村 正人

文献

1. Nordanstig J, et al. Peripheral arterial disease (PAD) - A challenging manifestation of atherosclerosis. Prev Med. 2023 Jun;171:107489.
2. Yeh RW, et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. N Engl J Med, 2010 Jun 10;362(23):2155-6

II WG 委員等名簿

包括の高度慢性下肢虚血用医療機器審査 WG 委員等名簿（敬称略）

座長

中村 正人 東邦大学 医学部 循環器疾患低侵襲治療学講座 教授
(日本循環器学会推薦)

委員（五十音順）

東 信良 旭川医科大学 外科学講座 血管・呼吸・腫瘍病態外科学分野 教授
(日本血管外科学会推薦)

飯田 修 大阪警察病院 循環器内科 部長
(日本心血管インターベンション治療学会推薦)

大浦 紀彦 杏林大学 医学部 形成外科・美容外科 教授
(日本形成外科学会推薦)

小林 修三 医療法人徳洲会 湘南鎌倉総合病院 院長・湘南先端医学研究所センター長
(日本透析医学会推薦)

寺師 浩人 神戸大学大学院 医学研究科 形成外科学 教授
(日本フットケア・足病医学会推薦)

横井 宏佳 福岡山王病院 病院長・循環器センター長
(日本心血管インターベンション治療学会推薦)

厚生労働省

中山 智紀 医薬局 医療機器審査管理課 課長

井上 大輔 医薬局 医療機器審査管理課 課長補佐（再生医療等製品審査管理室長）

安藤 麻里子 医薬局 医療機器審査管理課 先進医療機器審査調整官

高橋 彩来 医薬局 医療機器審査管理課 革新的製品審査調整官

西川 玄希 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 医療機器審査調整官

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

矢花 直幸 医療機器審査第二部 部長

白土 治己 医療機器審査第二部 審査役

森川 華子 医療機器審査第二部 主任審査員

野呂 英理香 医療機器審査第二部 審査専門員

小川 将仁 医療機器調査・基準部 部長

郭 宜 医療機器調査・基準部 医療機器基準課長

岡本 はる奈 医療機器調査・基準部 医療機器基準課 基準専門員

国立医薬品食品衛生研究所（事務局）

山本	栄一	医療機器部	部長
中岡	竜介	医療機器部	室長
植松	美幸	医療機器部	主任研究官
迫田	秀行	医療機器部	主任研究官

経済産業省（オブザーバー）

松本 麻子	商務・サービス G	ヘルスケア産業課	医療・福祉機器産業室	室長補佐
十河 友	商務・サービス G	ヘルスケア産業課	医療・福祉機器産業室	室長補佐
雪田 嘉穂	商務・サービス G	ヘルスケア産業課	医療・福祉機器産業室	室長補佐
山根 史帆里	商務・サービス G	ヘルスケア産業課	医療・福祉機器産業室	係長
泉水 優佑	商務・サービス G	ヘルスケア産業課	医療・福祉機器産業室	係長
浦 綾夏	商務・サービス G	ヘルスケア産業課	医療・福祉機器産業室	係員
幸寺 玲奈	商務・サービス G	生物化学産業課	課長補佐	
梅根 輝来人	商務・サービス G	生物化学産業課	係員	

産業技術総合研究所（オブザーバー）

西田 正浩	健康医工学研究部門	総括研究主幹
-------	-----------	--------

日本医療研究開発機構（オブザーバー）

堀切 陽介	創薬事業部	規制科学推進課	主幹
桜井 智也	医療機器・ヘルスケア事業部	医療機器研究開発課	主幹
森内 将貴	医療機器・ヘルスケア事業部	医療機器研究開発課	主査

Ⅲ- 1

委員報告

改定背景

改定背景

中村 正人

この 10 年間で多くの研究成果が報告され、定義が改定、新たな定義が策定された。結果、多くのガイドラインが改定され、CLTI に関して多くのページが割かれている（図 1）。

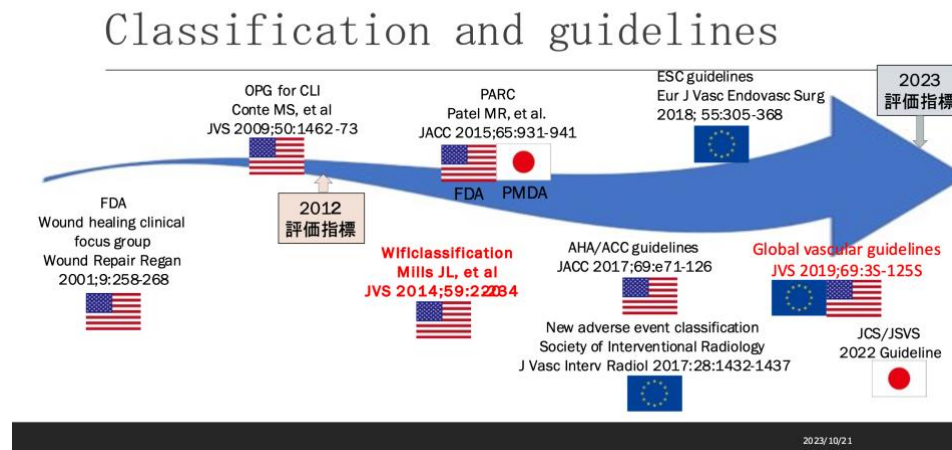


図 1：発表されたガイドライン、新たな指標

疾患概念、治療戦略、評価基準などにおける主な変更点を表 1 に示す。

表 1：用語・概念の変化

□ CLI	◆ CLTI: 疾病構造の変化 (DM, CKD)
□ TASC II 分類	◆ GLASS 分類
□ Fontaine/Rutherford	◆ WIFI 分類
	◆ PLAN (WIFI stage と WIFI ischemia stage から血行再建の有用性を判断)

1. 定義、評価方法、考え方の変化

(1) 疾患概念の変化

下肢の潰瘍、壊疽は下肢の虚血に伴うものが主体であったためこの病態は重症下肢虚血 (CLI: critical limb ischemia) と称されたが、糖尿病性壊疽を含め下肢切断のリスクの高い症例が包含された包括的高度慢性下肢虚血 (CLTI: chronic limb threatening ischemia) と称されるようになった。経年的に糖尿病、慢性腎臓病が増加、高齢化が進行し、虚血を主体としない病態が多くなったことが背景となっており、疾病構造の変化が反映された結果であ

る。虚血に伴う CLTI の下肢血管病変の主座は大腿動脈を中心とした血管病変から下腿の血管病変へとシフトしている。特に、透析例、糖尿病例が主体をなす本邦においてはその傾向が顕著である。さらには踝以下の血管病変が創傷の治癒に大きく関与する重要な因子であると認識されるようになり、no option という新たなカテゴリーも提案されることとなった。

(2) CLTI 重症度評価方法の変化

下肢の重症度分類は Rutherford, Fontaine 分類で表現され、CLI は Rutherford4, 5, 6, Fontaine3, 4 が該当する。これらの分類は今日でも汎用されるが、患肢を創 (W ; wound) , 虚血 (I ; ischemia) , 感染 (fi ; foot infection) の 3 項目で点数化し、CLTI 患者患肢の重症度を包括的に評価しステージングする Wifi 分類が提唱された。Wifi 分類は患肢の重症度や治療戦略の決定のみでなく、予後の推定にも有益であることが示されており最新のガイドラインでも推奨されている評価法である。また、ガイドラインでは下肢の状態 (Wifi 分類) と血管の状態 (GLASS 分類) に加えて、患者リスクを評価したうえで方針を決める、PLAN (Patients risk estimation, Limb Staging, ANatomic pattern of disease) コンセプトが提唱されている。

(3) 血管病変の重症度分類の変化

血管病変は、解剖学的な病変の複雑性による TASK II 分類が用いられてきたが、膝下の血管病変が主座をなすようになり、Global Anatomic Staging System (GLASS 分類) が新たに提唱されている。血行再建における複雑性を浅大腿動脈 SFA 領域 (FP 領域) と膝下動脈 BK 領域 (IP 領域) でそれぞれ血管解剖からグレードを決め、FP grade と IP grade の組み合わせによる GLASS stage を決定するものである。カテーテル治療により下肢末梢までの血流確保成功の可能性推定に利用される。さらに、pedal arch の重要性が認識されるようになり、踝以下の血管の状況を評価する分類が提唱された。

2. 血管再建主義の変遷

この 10 年間で治療手技としてのカテーテルを用いた血行再建においても大きな進歩があった。One straight line の確保が EVT の古典的な血行再建成功の定義であるが、加えて創傷部位に基づく Angiosome の概念を応用した標的血管の決定や¹⁾、エンドポイント評価法として造影所見による blush 法²⁾の有益性が本邦から報告された。加えて、踝以遠の血管に対するカテーテル治療の有益性も示されている³⁾。

カテーテル治療デバイスの進歩としては SFA 病変に対する薬剤溶出性ステント、薬剤コーテッドバルーン、アテレクトミーの登場があり再狭窄の低減に寄与しているが、膝下病変においてはバルーンによる拡張術が依然として標準である。バルーンに対する優位性を示したデバイスはない。血行再建の手法としてのカテーテル治療とバイパス術の優劣に関しては、英国、米国を中心として行われた比較検討試験 BASIL2 試験と BEST-CLI 試験の成績が最近報告されている^{4,5)}。対象の病変部位、評価指標が異なり、結果も相反するものであった。非常に重要な試験であるが、解釈においては本邦における外挿性が問題となる。一方、本邦ではそれぞれの治療方法が向いている症例を明らかにするための SPINACH 試験が行われ、予後を規定する因子、創傷治癒を規定する因子が報告されている⁶⁾。このような中で、踝以下にバイパスやカテーテル治療の選択肢がない症例、いわゆる no option 症例に対する「Trans-catheter Arterialization of Deep Veins」の有効性が報告された。足関節上で動静脈シャントを形

成し踝以下の足静脈に動脈血を還流させる手技であり、静脈の動脈化というあらたな概念の治療手技である⁷⁾。

血行再建のみでは創傷の治癒に至らない症例の補助療法として血液浄化療法としてのレオカーナが承認された。加えて、創傷治癒に関してはbFGF製剤と局所陰圧閉鎖療法(negative pressure wound therapy: NPWT)などのエビデンスも蓄積されてきている。このように、多職種連携が創傷の治癒には必須であり、診療の鍵となっている。

3. 評価項目の変化

Amputation free survival (AFS) がこれまで最も汎用されてきた主要評価項目であるが、どの臨床研究をみても創傷の治癒が得られることなく生存する症例が 20-30%存在する。このため、AFS は治療成績評価として十分とはいえない。血管の開存は創傷治癒には重要であるが、血管の開存と創傷治癒は必ずしも直結するものではない。このため、血行再建の比較検討試験で創傷治癒を主要評価項目とした研究はほとんどない。近年の研究は、主要下肢合併症(MALE; 大切断, 死亡, 臨床的標的病変再血行再建)や血管の開存性を主要評価項目としている。多くの研究で治療血管の開存性はduplex echoで評価されているが、SFAとは異なり膝下の病変評価における妥当性は十分には検討されていない。また、最終的な治療目標は単に下肢救済にとどまらないことも指摘されている。多様化している患者の考え方を考慮し、patient reported outcome、well beingの評価も評価指標として重要性が増している。

4. さいごに

用語の変遷を中心として、変更点を概説した。10年前に比し疾病構造が変化し病態は複雑化している。一方、より詳細な重症度評価が可能となった。血行再建により創傷の治癒を目指すわけであるが、創傷治癒は多くの要因による複合的な結果であり単純ではないため依然として定まった評価指標はない。

文献

1. Iida O, et al. Impact of angiosome-oriented revascularization on clinical outcomes in critical limb ischemia patients without concurrent wound infection and diabetes. J Endovasc Ther. 2014 Oct;21(5):607-15
2. Utsunomiya M, et al. Wound Blush Obtainment Is the Most Important Angiographic Endpoint for Wound Healing. JACC Cardiovasc Interv. 2017; 10:188-194
3. Nakama T, et al. Clinical Outcomes of Pedal Artery Angioplasty for Patients With Ischemic Wounds: Results From the Multicenter RENDEZVOUS Registry. JACC Cardiovasc Interv. 2017 Jan 9;10(1):79-90
4. Farber A, et al. Surgery or Endovascular Therapy for Chronic Limb-Threatening Ischemia. N Engl J Med. 2022; 387:2305-2316
5. Bradbury AW, et al. Surgery or Endovascular Therapy for Chronic Limb-Threatening Ischemia. Lancet. 2023; S0140-6736(23)00462-2
6. Iida O, et al. Three-Year Outcomes of Surgical Versus Endovascular Revascularization for Critical Limb Ischemia: The SPINACH Study (Surgical Reconstruction Versus Peripheral Intervention in Patients With Critical Limb Ischemia) Circ Cardiovasc Interv. 2017 Dec;10(12):e005531
7. Shishehbor MH, et al. Transcatheter Arterialization of Deep Veins in Chronic Limb-Threatening Ischemia. N Engl J Med. 2023; 388:1171-1180



次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業

包括的高度慢性下肢虚血用医療機器審査WG

第1回会議

東邦大学医療センター大橋病院
中村 正人

2023年7月11日

初回の指針作成から10年が経過

背景と目的（前回の指針）

血管内治療は血管の長期開通率が低率であり、創傷治癒に至る過程で複数回の治療を要することが少なくない。また、本治療では創傷治癒が遅延化する可能性がある。

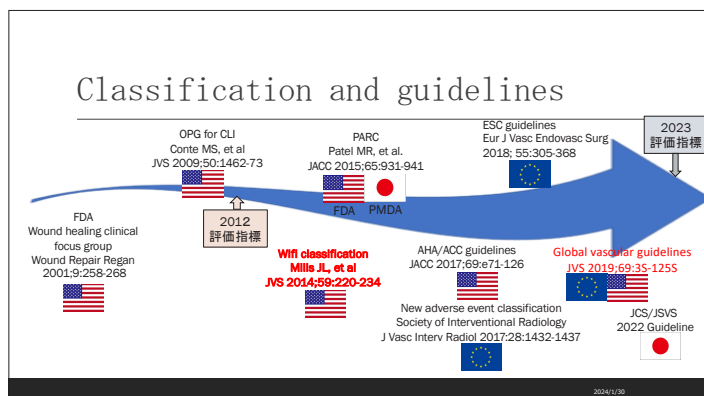
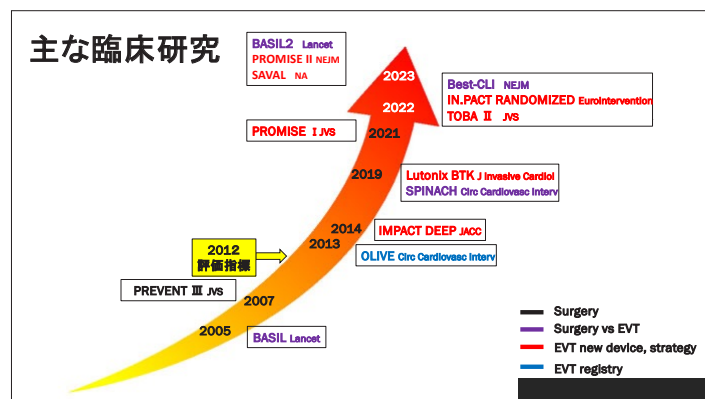
このため、血管開通率向上を目指す医療機器は下肢救肢率の向上、潰瘍治癒期間の短縮につながると考えられる。

これら、開通率向上につながる可能性を有する医療機器の臨床応用には高いニーズがあり、多くの研究開発が進められている。

これら新しい治療が有効であれば、患者のみならず医療経済的にも有益性が高いと考えられる

血行再建用医療機器において、安全性、有効性を評価する際の必要事項、安全性評価に関する必要事項及び臨床試験に際し留意すべき事項を定めた。

2024/1/30



用語・概念の変化

- CLI ; Rutherford/Fontaine
- TASC分類
- Wagner/University of Texas

- ◆ CLTI: 疾病構造の変化 (DM, CKD)
- ◆ GLASS分類
- ◆ WIFI分類
- ◆ PLAN (Wifi stageとWifi ischemia stageから血行再建の有用性を判断)

2024/1/30

初回の指標作成から10年が経過 2012年⇒2023年

平成24年度 次世代医療機器評価指標作成事業

重症下肢虚血分野 審査WG報告書

2024/1/30

委員構成

委員 (〇: 座長)		厚生労働省	
堀 信良	旭川医科大学 血管外科学講座 教授	浅沼 一成	医薬食品局審査管理課 医療機器審査管理室長
池田 信治	東北大学病院 臨床試験推進センター 開発推進部門 特任教授	堀 健太郎	医薬食品局審査管理課 医療機器審査管理室 新医療材料専門官
大浦 紀彦	杏林大学 医学部 形成外科・美容外科 准教授	森田 俊寛	医薬食品局審査管理課 医療機器審査管理室 先進医療機器審査調整官
川本 雅彦	先端医療センター病院 再生医療ユニット 准教授	津田 亮	医薬食品局審査管理課 医療機器審査管理室 主査
小林 修三	徳島大学 医学部 形成外科 教授		
中野 崇人	徳島大学 医学部 形成外科 教授		
〇 中村 正人	京都大学 医学部 形成外科 教授	独立行政法人	医薬品医療機器総合機構
横井 克佳	小倉記念病院 循環器内科 部長	方 渡美	医療機器審査第一部 審査官
事務局		小出 彰宏	医療機器審査第一部 審査官(代理)
都岡 厚子	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 部長	岡崎 謙	医療機器審査第一部 審査官(代理)
中岡 竜介	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 室長	船澤 浩一	医療機器審査第一部 審査専門員
迫田 秀行	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 主任研究官	大槻 孝平	医療機器審査第一部 審査専門員
長谷川 千恵	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部	大内 貴司	医療機器審査第一部 審査専門員
		川原 正行	医療機器審査第一部 審査専門員
		富岡 様	医療機器審査第一部 審査専門員
		横山 敬正	医療機器審査第一部 審査専門員
		川村 智一	規格基準部 医療機器基準課 課長(代理)

2024/1/30

平成24年度 次世代医療機器評価指標作成事業 重症下肢虚血分野
審査ワーキンググループ 第1回会議 議事概要

開催日時: 平成24年12月21日(金) 10:00-12:00
開催場所: TKP品川カンファレンスセンター カンファレンスルーム7
(港区高輪3-13-1 TAKANAWA COURT 3階)

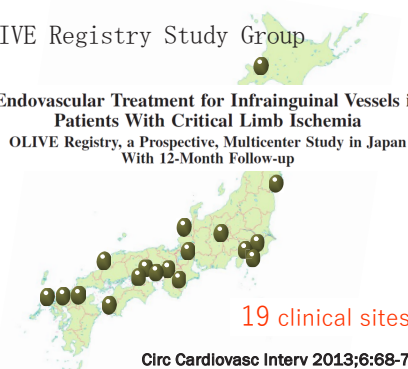
平成24年度 次世代医療機器評価指標作成事業 重症下肢虚血分野
審査ワーキンググループ 第2回会議 議事概要

開催日時: 平成25年2月6日(水) 16:00-18:00
開催場所: TKP品川カンファレンスセンター カンファレンスルーム7
(港区高輪3-13-1 TAKANAWA COURT 3階)

2024/1/30

OLIVE Registry Study Group

Endovascular Treatment for Infrainguinal Vessels in Patients With Critical Limb Ischemia OLIVE Registry, a Prospective, Multicenter Study in Japan With 12-Month Follow-up



Baseline Characteristics -1

Patient Characteristics (n=314)	mean ±SD(n)	n (%)
Age - years	73.1±9.8(312)	
Age ≥80 years		82(6%)
Male gender		203(65%)
Body mass index	22.1±3.5 (304)	
Body mass index <18.5		38(13%)
Serum albumin	3.7±0.5(292)	
Serum albumin <3.0 g/dL		19(7%)
Risk factors		
Hypertension		248(79%)
Number of depressors ≥3		64(21%)
Diabetes mellitus		223(71%)
insulin therapy		111(36%)
HbA1c	6.2±1.2(291)	
HbA1c ≥8.4 %		23(8%)
Dyslipidemia		127(41%)
On statin treatment		81(26%)
History of smoking Past/Current		123(39%)/37(12%)
Renal failure (≥s-Cr 1.5mg/dL)		189(61%)
Hemodialysis		163(52%)

Baseline Characteristics -2

Patient Characteristics	mean ±SD(n)	n (%)
Risk factors (continued)		
Anemia*		212(68%)
Hemoglobin <8.0g/dL		4 (1.3%)
C-reactive protein(CRP)	0.7† (0.2-2.5)	(294)
CRP >3.0mg/dL		59(20%)
Cardiovascular disease		
- Prior coronary disease		143(46%)
- Prior myocardial infarction		60(19%)
- Prior cerebrovascular disease		66(21%)
- Heart failure		80(26%)
Brain natriuretic peptide (BNP)	161† (59-428)	(159)
BNP >200		67(42%)
Anti-platelet/anti-coagulation therapy		
- Aspirin		274(88%)
- Clopidogrel		124(40%)
- Cilostazol		160(51%)

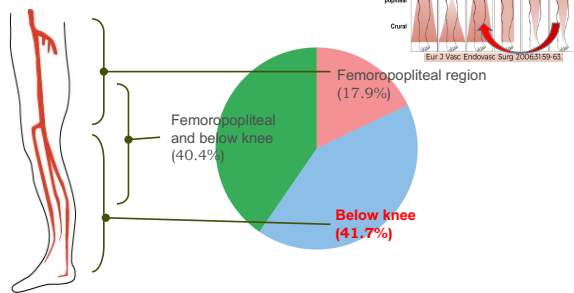
Baseline characteristics -3

Lower limb characteristics	mean ±SD(n)	n (%)
Prior history of intermittent claudication		150(48%)
Rutherford classification		
R4/R5/R6		38(12%)/228(73%)/46(15%)
Tissue loss		274(88%)
Location of wound		
Digit		177(57%)
Dorsal surface		30(10%)
Plantar surface		86(28%)
Calcaneal		39(13%)
Multiple ischemic wounds		62 (20%)
Wound infection		48(15%)
Ankle brachial index(ABI)	0.70±0.22(263)	
ABI >=0.9 / ABI <0.4		51(19%)/ 16(6%)
Skin perfusion pressure (SPP)		
Dorsal surface	26±12(285)	
Plantar surface	30±16(282)	
Activities of Daily Living (ADL) before revascularization		
Ambulatory/Wheel chair/Bedridden		37(12%)/188(63%)/74(25%)

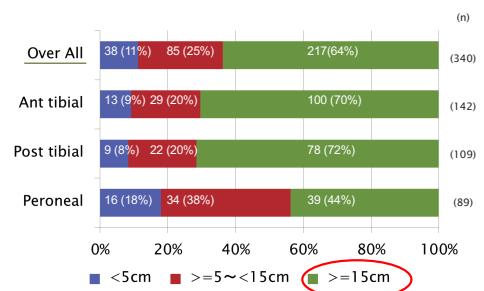
Summary 1

- Patient's demographics
 - DM 70% (around half of them was treated by insulin)
 - Hemodialysis 50%
 - Rutherford 5 is majority of CLI patients (73%)
 - Comorbidity is high prevalence

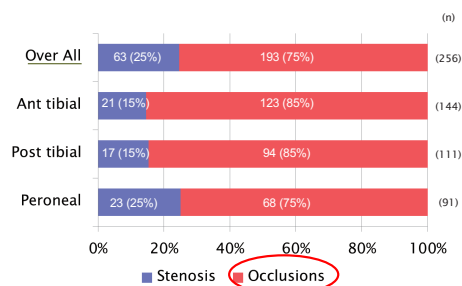
EVT Region



BK lesion: Lesion length



BK lesion: stenosis/occlusion



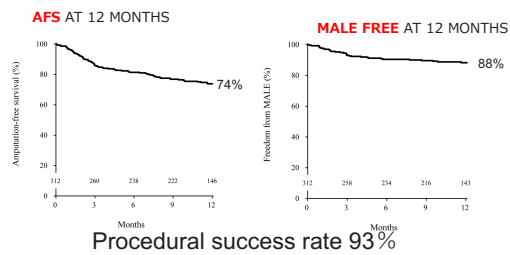
Summary 2

Anatomical characteristics

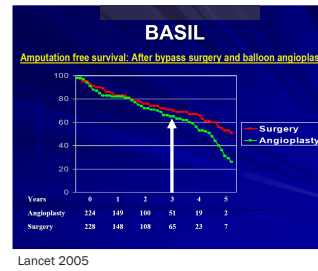
Below the knee vessel disease alone is around half of patients

Long, diffuse, total is typical lesion characteristics

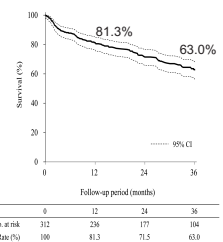
Primary and secondary end point



BASIL trial



Olive registry



Optimal performance goal

JVS 2009;50:1462-73

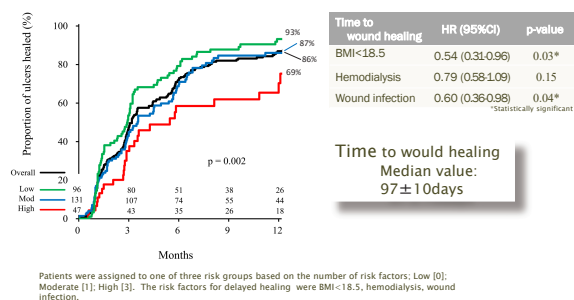
Outcomes	Point Estimate, % (95% CI)	Efficacy OPG (%)	Olive 試験
MALE+POD	76.9 (74.0-79.9)	71	88%
AFS	76.5 (73.7-79.5)	71	74%
RAS	46.5 (42.3-51.2)	39	
RAO	61.3 (58.0-64.9)	55	58%
Amputation	88.9 (86.7-91.1)	84	92%
Death	85.7 (83.3-88.1)	80	81%

Bypass の成績から算出されたOPG (Conte et al) とその色がない

Wound core laboratory



Wound healing



Multivariate Analysis

	HR (95%CI)	p-value
AFS	HR (95%CI)	p-value
BMI<18.5	2.22 (1.23-4.01)	0.008*
Statin administration	0.59 (0.30-1.13)	0.11
Anemia	1.80 (0.97-3.32)	0.06
Heart failure	1.73 (1.02-2.91)	0.04*
Wound condition	1.89 (1.07-3.32)	0.02*
MALE		
Hemodialysis	1.98 (1.23-3.20)	0.005*
Heart failure	1.69 (1.08-2.66)	0.02*
Wound severity	2.25 (1.36-3.74)	0.002*
Procedural factor	0.55 (0.23-1.28)	0.16
Time to wound healing		
BMI<18.5	0.54 (0.31-0.96)	0.03*
Hemodialysis	0.79 (0.58-1.09)	0.15
Wound condition	0.60 (0.36-0.98)	0.04*

*Statistically significant

議論から得られた事項

OLIVE試験を中心として：規定する因子

評価指標における重症虚血肢の評価

□患者背景

(1) 患者背景の評価

□手技の成否：病変の複雑性

(2) 対象血管の決定

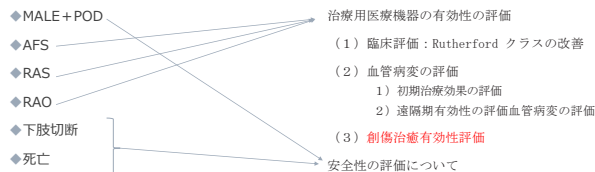
□創傷の重症度

(3) 創傷の評価方法について

2024/1/30

OPGによる評価 (2009年, JVS;50:1462)

評価指標



MALE: major adverse limb event (above ankle amputation or major re-intervention), AFS: Amputation free survival, RAS: any reintervention, above ankle amputation of the index limb, or stenosis, RAO: a any reintervention, above ankle amputation of the index limb

2024/1/30

Objective Outcome Measures for Trials in Patients With Chronic Limb-Threatening Ischemia Across 2 Decades

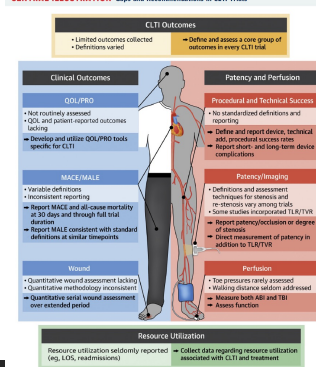
Analysis and Recommendations

The database search yielded 7,216 papers in PubMed and 387 studies in ClinicalTrials.gov. We identified 49 relevant studies (n = 11,667) that fulfilled the inclusion criteria (Figure 1). Of these, 38 studies (8,188 patients) have been published, while 11 studies (3,479 patients) have not been published at the time of collating the data. Among the 49 trials, 29 were randomized controlled trials and 20 were non-randomized. A full list of the studies meeting inclusion criteria is shown in Supplemental Table 2.

J Am Coll Cardiol Intv 2021;14:2584-2597

Primary Outcome	Proportion of All Studies	Comments
Efficacy and safety outcomes		
Death (any assessment)	34/49 (69.4)	
Primary endpoint	5/49 (10.2)	
Part of composite endpoint (either as primary or secondary endpoint)	24/49 (49.0)	18 studies assessed death as either primary or secondary plus composite endpoint.
MALE (any assessment)	43/49 (87.8)	
Primary endpoint	12/49 (24.5)	
Part of composite endpoint (either as primary or secondary endpoint)	30/49 (61.2)	11 studies assessed MALE as either primary or secondary plus composite endpoint.
TLR (any assessment)	41/49 (83.7)	
Primary endpoint	5/49 (10.2)	
Part of composite endpoint (either as primary or secondary endpoint)	22/49 (45.0)	12 studies assessed TLR as either primary or secondary plus composite endpoint.
Functional and wound endpoints		
Change in Rutherford class	3/49 (6.1)	
Wound healing	3/49 (6.1)	
Unspecified	4/49 (8.2)	No details regarding the metric to assess clinical improvement
Patency		
By angiography	12/49 (24.5)	
By arterial duplex	11/49 (22.5)	
TVAL%	2/49 (4.1)	Currently used by Mercurator Medsystems
Procedural and technical success	16/49 (32.7)	

CENTRAL ILLUSTRATION Gaps and Recommendations in CLTI Trials



Lalor, V. et al. J Am Coll Cardiol Intv. 2021;14(23):2584-2597.

2024/1/30

課題：評価項目が同一でない

1. 患者が均一でない
2. 生命予後が不良（心血管死）で下肢の評価に至らないことが少なくない
3. AFSは創傷の評価含まれない
4. 創傷治癒には血流以外の因子関与が大きい
5. Stagingの評価がされていない
6. GLASS分類はpedal以下血管の状態が組み込まれていない
7. 特定の臨床的有効性≠全般的有効性

2024/1/30

Gaps	Recommendations
Outcomes Some studies assessed limited outcomes. Definitions for many endpoints (eg, MALE, patency) were variable.	A core group of outcomes should be assessed in every CLTI trial (Table 2). Well-accepted definitions are available for many endpoints and should be adopted (7,17,18).
Hemodynamic and functional testing Toe pressures are rarely assessed. Walking distance is seldom assessed (15,18,43).	We recommend measuring ABI and TBI over multiple time points. We recommend assessment of walking distance with a validated tool (eg, 6-min walk test).
Patency assessment Definitions and assessment techniques for stenosis and restenosis vary across trials.	Trials can choose between two approaches: 1) reporting patency/occlusion of the treated segment; and 2) reporting the degree of stenosis within the treated segment.
Some studies incorporated TLR/TVR into the definitions of patency.	Direct measurement of patency is recommended, as relying on TLR/TVR may introduce bias.
Wound assessment Wound assessment occurred in 49% of trials wound assessment strategies and reporting varied.	Wound assessment should be reported in patients with Rutherford class 5 and 6 disease. We recommend a comprehensive strategy for serial wound assessment over extended periods of time. Such a strategy must include rigorous and adjudicated quantitative measurements (ie, exact wound surface area and wound clinical characteristics (eg, granulation tissue and infection)).
QOL and PROs QOL was not routinely assessed. PROs are rarely reported.	We recommend collecting data pertaining to QOL. In studies assessing the utility of procedures for the treatment of CLTI, we recommend including pain scores and functional outcomes (eg, ambulatory and independent status) (43).
Validated CLTI-specific QOL tools and PROs do not exist.	QOL tools and PROs specific to CLTI should be developed and validated. Once available, these should be implemented.
Study duration Studies reported outcomes across a wide range (1-60 mo).	Trial duration should allow assessment of mortality, limb-related adverse events, major adverse clinical events, and long-term device efficacy. Although this duration may vary depending on trial-specific characteristics, most trials will require follow-up of several years.

J Am Coll Cardiol Intv 2021;14:2584-2597

BASIL-2, BEST-CLIのエンドポイント

End points	BASIL-2 and BASIL-3	BEST-CLI
Primary	AFS	MALE-free survival
Secondary	Freedom from all-cause mortality In-hospital and 30-day morbidity and mortality	Freedom from all-cause mortality RAFS Freedom from MALE and POD AFS Freedom from myocardial infarction Freedom from stroke Freedom from reinterventions (major and minor) in index leg No. of reinterventions (major and minor) per limb salvaged Freedom from hemodynamic failure Freedom from clinical failure Freedom from CLTI HRQL (VasculQoL and EQ-5D) Health economic analysis

ABI: Ankle-brachial index; AFS: amputation-free survival; APs: ankle pressures; CLTI: chronic limb-threatening ischemia; EQ-5D: EuroQol-5 Dimension questionnaire; HRQL: health-related quality of life; MACE: major adverse cardiac event; MALE: major adverse limb event; POD: perioperative death; RAFS: reintervention and amputation-free survival; TBI: toe-brachial index; TP: toe pressures; VasculQoL: Vascular Quality of Life questionnaire

JVS 2019;69:35-1255

2024/1/30

Thank you for your attention

Ⅲ-2

委員報告

SPINACH 研究を踏まえた血行再建評価の変化

SPINACH 研究を踏まえた血行再建評価の変化

東 信良

1. SPINACH study の概略

SPINACH study は、外科的血行再建術（OSR）と血管内治療（EVT）を比較し、どのような症例でどちらの治療選択肢がより適しているのかを明らかにする目的で実施された前向き多施設共同観察研究である。Primary outcome を血行再建後 3 年での amputation-free survival とし、全国 23 施設の参加により、548 例（OSR 197 例、EVT 351 例）の CLI 患者が登録された。研究スタイルとして下記のような特徴を有する。¹⁾

特記すべき特徴として、以下が挙げられる

- 1) 異なる診療科（血管外科と循環器内科）が同じプロトコルで共同した研究であること
- 2) 血行再建前の重症度指標として Wifi 分類を用いたこと（多施設臨床研究として世界初）
- 3) 虚血重症度指標として ankle pressure に加えて Skin perfusion pressure(SPP)を採用したこと
- 4) Initial technical success を評価したこと、およびその指標として、anatomical success と hemodynamic success を定義して用いたこと。^{1,2)}

2. 結果

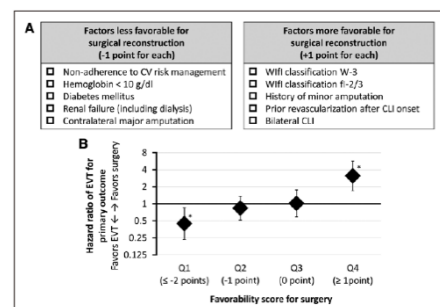
SPINACH study で得られた成果の中で、特に血行再建前後の評価方法に重要と考えられる結果は下記の通りである。

(1) 血行再建前の重症度評価について

研究に登録された OSR 群の術前足部重症度を EVT 群と比較した結果、Rutherford 分類を用いた場合には両群に有意差はなかったが、Wifi 分類を用いた場合は、Wifi W grade、I grade、fI grade のいずれにおいても OSR 群が EVT 群より有意に重症であることが判明した。²⁾そのため、アウトカム評価において、両群を比較する場合には、Wifi 分離を propensity score matching の Covariates に加えることとなった。

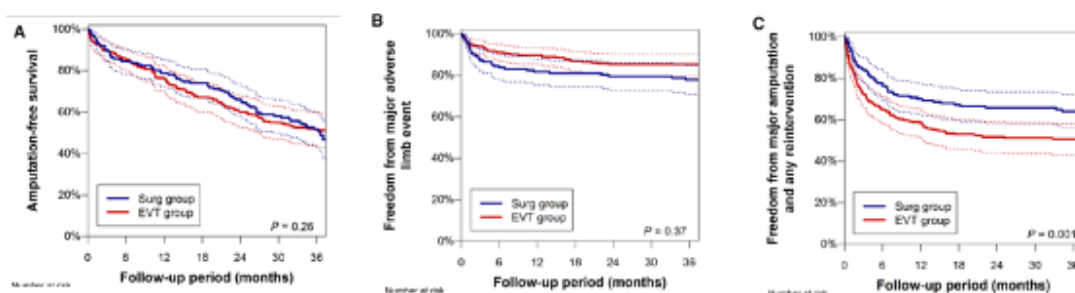
(2) 血行再建方法選択について

Primary outcome である 3 年 AFS においては OSR 群と EVT 群に全く差がなかったが、interaction analysis を用いて解析したところ、OSR に向いている（OSR を選択した方が AFS が良好である）因子が判明した（右図）。



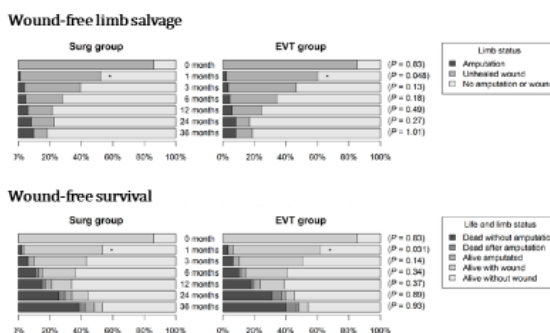
その因子には Wifl W grade と fl grade が含まれていたことから、評価方法としての Wifl の重要性が明らかとなった。²⁾

加えて、secondary endpoint の一つとして Major amputation and/or any reintervention を評価した（下図 C）。何を”reintervention”として扱うかは別にして、この指標は Best CLI で最重要のアウトカムとしている重要なものである。



(3) 血行再建後の潰瘍治癒について

潰瘍治癒を評価する場合、潰瘍治癒途上で大切断となったり、途上で死亡したりする患肢をどう評価するか難しいところである。しかし、CLTI 患者のアウトカム評価において、大切断や死亡は単なる観察中止ではなく、大切断も死亡も重要なアウトカムであることから、SPINACH では、”wound-free limb salvage”という指標と、”wound-free survival”という指標を提案した。²⁾



(4) 血行再建後の ADL

術後の ADL 評価、特に歩行機能の維持/回復は下肢血行再建にとって重要なアウトカム指標と考え、SPINACH study investigators では術後 ADL を「歩行可能」「介助下歩行可能」「車いす」「介助下車いす」「寝たきり」「死亡」で評価した。多変量解析によると、術後 ADL に影響を与えた因子として、血行再建前歩行困難、CLTI 発症前から歩行困難、透析依存腎不全、high Wifl stage が挙げられ、ここでも Wifl stage が重要な指標として挙がっている。³⁾

(5) 血行再建後の QOL

血行再建前後の QOL は SF36 と VascQOL にて評価された。術前歩行困難、高齢、

腎不全が QOL 改善に対して **negative** に働く有意な因子として、また、OSR が QOL 改善に対して **positive** に働く有意な因子として明らかとなった。⁴⁾

(6) 血行再建後の生命予後

生命予後不良例が多く存在することから、生命予後は血行再建の重要なアウトカムであり、かつ、生命予後を事前に予測することは血行再建の適応の有無や、OSR か EVT かを適切に選択するために希求されるべきと考えられる。生命予後に影響した因子は、高齢、低 BMI、術前歩行困難、腎不全、心不全、**high Wifl wound grade** で、このアウトカムにおいても **Wifl** があがっている。また、SPINACH data に基づいた生命予後予測モデルを提示した。⁵⁾

(7) 初期成功について

OSR か EVT かを適切に選択したとしても、その血行再建の質が悪い症例が多く含まれると血行再建方法やデバイスの評価が難しくなる。血行再建の対象とした動脈病変そのものに対する血行再建の手技や戦略の質に加え、対象動脈病変の中枢側に有意病変を見逃したり、対象動脈病変の末梢側に有意病変を残したり、残さざるを得なかったりした場合には、血行再建後の各種のアウトカムに大いに影響することになる。そこで、SPINACH study ではあらかじめ初期成功を定義した。¹⁾ 初期成功の指標として、下記の形態学的成功と血行動態的成功をそれぞれ評価した。

- ① 形態学的成功：血管造影上、足部までのストレイトラインの形成を認めるもの
- ② 血行動態的成功：血行再建後の ABI が 0.1 を超えるか、SPP が 10mmHg を超えて上昇したものの。

その結果、初期成功は右表のとおりであった。²⁾

Table 2. Perioperative Outcomes in Matched Population

	Surg Group	EVT Group	P Value
Initial technical success, %			
Anatomic	97 (94–99)	91 (87–94)	0.006
Hemodynamic	88 (84–93)	81 (77–86)	0.032
Perioperative adverse event, %			
Death	2.7 (1.0–4.4)	3.3 (1.2–5.2)	0.71
Myocardial infarction	0.7 (0.0–1.1)	0.1 (0.0–0.4)	0.54
Cerebrovascular disease	1.3 (0.0–2.2)	1.2 (0.0–2.4)	0.93
Acute renal failure	1.3 (0.0–2.2)	2.0 (0.3–3.6)	0.54
Major amputation	2.7 (1.0–4.4)	3.1 (1.1–5.1)	0.71
Major adverse limb event	4.7 (2.1–7.3)	5.7 (2.8–8.4)	0.62
Surgical site infection	4.7 (2.1–7.2)	0.0 (0.0–0.0)	0.001

Data are presented with 95% confidence intervals. EVT indicates endovascular therapy; and Surg, surgical reconstruction.

(8) 血行動態指標を用いた limb based patency (LBP) rate

初期成功で使用した ABI 上昇 0.1 以上、あるいは SPP 上昇 10 mmHg 以上を LBP にも応用して、新たな評価方法を確立した。その結果、LBP は OSR が EVT に比べて有意に高い結果が得られた。⁶⁾

3. まとめ

- (1) Wifl による足部評価は、血行再建後の様々な重要なアウトカム、すなわち血行再建後の潰瘍治癒率や ADL, QOL, 生命予後に重大なインパクトをもたらすことが

SPINACH study の多くの論文によって明らかにされた。このことは、血行再建に関わる治験を実施するうえで、適応基準の策定やアウトカムの解析において Wifi 分類をもちいた血行再建前評価が望ましいことを示している。

なお、欧米では Wifi stage での評価が標準とされているが、アウトカムによっては Wifi wound grade であったり ischemia grade が重要であるといった結果を得ているので、Wifi 分類を構成する 3 つの grade と stage をそれぞれ記録しておくことが SPINACH study の結果から推奨される。

- (2) SPINACH study で示された血行再建実施後 1 か月時点における hemodynamic initial success 評価は、実施された血行再建の質を示す指標の一つとして重要であると考えられる。血行再建直後における測定で末梢組織の動脈灌流が不十分であれば、デバイスの性能以外の因子、例えば、技術的な不十分さや、デバイス挿入部以外の動脈病変の影響が大きいことを示している。
- (3) SPP は、血行再建前あるいは再建後の虚血重症度指標として未だ国際標準にはなっていないが、SPINACH では SPP をその指標としてはじめて採用し、術前の虚血重症度評価や術後の血行動態改善の指標、そして、上述の hemodynamic success や LBP を評価するための検査方法として使用できることを示した。特に、動脈石灰化が強い我が国の LEAD 症例において、今後も評価方法の一つとして採用できるものとする。

4. 結論

以上より、SPINACH study を通して血行再建評価に用いるべき重要なアイテムとして、Wifi W grade, I grade, fl grade との Wifi stage, 虚血評価としての SPP, 実施した個々の血行再建の質評価として initial hemodynamic success および limb-based patency および ADL, QOL そして any reintervention rate を推奨する。

参考文献

1. Surgical reconstruction versus peripheral intervention in patients with critical limb ischemia - a prospective multicenter registry in Japan: the SPINACH study design and rationale. Azuma N, Iida O, Takahara M, Soga Y, Kodama A. Vascular. 2014;22(6):411-20. doi: 10.1177/1708538113518204. PMID: 24476584.
2. Three-Year Outcomes of Surgical Versus Endovascular Revascularization for Critical Limb Ischemia: The SPINACH Study (Surgical Reconstruction Versus Peripheral Intervention in Patients With Critical Limb Ischemia). Iida O, Takahara M, Soga Y, Kodama A, Terashi H, Azuma N; SPINACH Investigators. Circ

- Cardiovasc Interv. 2017;10(12):e005531. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005531. PMID: 29246911
3. Ambulatory Status Over Time after Revascularization in Patients with Chronic Limb-Threatening Ischemia. Kodama A, Takahara M, Iida O, Soga Y, Terashi H, Kawasaki D, Izumi Y, Mii S, Komori K, Azuma N. *J Atheroscler Thromb.* 2022;29(6):866-880. doi: 10.5551/jat.62892. PMID: 34039832
 4. Health Related Quality of Life Over Time After Revascularisation in Patients With Chronic Limb Threatening Ischaemia. Kodama A, Takahara M, Iida O, Soga Y, Mii S, Kitano I, Deguchi J, Fukui D, Komori K, Azuma N; SPINACH investigators. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;62(5):777-785. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.06.037. PMID: 34531117
 5. Predictive Model for Mortality Risk Including the Wound, Ischemia, Foot Infection Classification in Patients Undergoing Revascularization for Critical Limb Ischemia. Azuma N, Takahara M, Kodama A, Soga Y, Terashi H, Tazaki J, Yamaoka T, Koya A, Iida O. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019 ;12(12):e008015. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008015. PMID: 31771341
 6. Limb-Based Patency After Surgical vs Endovascular Revascularization in Patients with Chronic Limb-Threatening Ischemia. Utsunomiya M, Takahara M, Iida O, Soga Y, Hata Y, Shiraki T, Nagae A, Kato T, Kobayashi N, Suematsu N, Tasaki J, Horie K, Uchida D, Kodama A, Azuma N, Nakamura M. *J Endovasc Ther.* 2020 Aug;27:584-594. doi: 10.1177/1526602820923388. PMID: 32431246

Ⅲ-3

委員報告

標準治療と施設間格差

1. はじめに

近年 CLTI 治療における血行再建に関連するデバイス进行评估する際の endpoint として Amputation Free Survival (AFS) が使用されることが多い。しかしこの endpoint は実際の CLTI 治療のゴールと一致しているわけではない（後述）。そこで 2013 年に平成 24 年度次世代医療機器評価指標作成事業の「重症下肢虚血に対する臨床評価指標作成 WG」によって、いくつかの endpoint が提唱された。その中のひとつに創傷治癒があった。この 10 年間にデバイス、血管内治療 (EVT) テクニックの進歩と治療概念の大きく変化した¹⁾。またこれらの期間に足関節より末梢に病変を持つなどの CLTI 治療抵抗性の患者の増加があった。その中で 2013 年以降「創傷治癒」を CLTI 治療機器の endpoint として組み込んでいくつかの臨床試験が行われた。しかし、これらの創傷治癒を endpoint にした臨床試験ではデバイスの優劣进行评估することは困難であった。このことを踏まえて創傷治癒を endpoint にすることの意義と困難さについて考察した。さらに現在の CLTI 治療機器进行评估するための創傷における標準治療、医療施設間格差について述べる。

2. AFS が絶対的な endpoint にならない理由と MALE について

従来 AFS が重症下肢虚血治療、デバイスの評価における endpoint とされてきた。しかし、2013 年の WG での検討以来、創傷治癒を考慮してデバイス进行评估するようになった結果、AFS が達成されても、創傷治癒との乖離が認められることが明らかになった。AFS が達成された症例でも 18-27% 治癒せず大切断もされず生存している症例が存在することが分かった(図 1)²⁾。AFS とともに MALE (major adverse limb event) も endpoint として使用されている。これは、足関節より中枢での下肢大切断、新規もしくは再度の外科的 bypass 術、外科的血栓除去術、血栓溶解療法の複合と定義されることが多い³⁾。海外では MALE に EVT による re-intervention は入れていない。これは MALE の概念が distal bypass が EVT より優位性あった時期にできたもので、現在もそれを踏襲していると考えられる。さらに海外では EVT は minor な介入と評価されている点で、MALE には入れていないのであろう。しかし創傷の観点から考えると再狭窄が原因で臨床的不成功になるものも EVT、血管内治療をしたもの re-intervention したものも、創傷治癒遅延し場合によっては増悪か感染を起こす可能性が高くなるので MALE に含めるべきだと考える。日本と海外で異なる概念になることは避ける必要があるが、医療機器の評価に重要と思われるのでここに記載した。

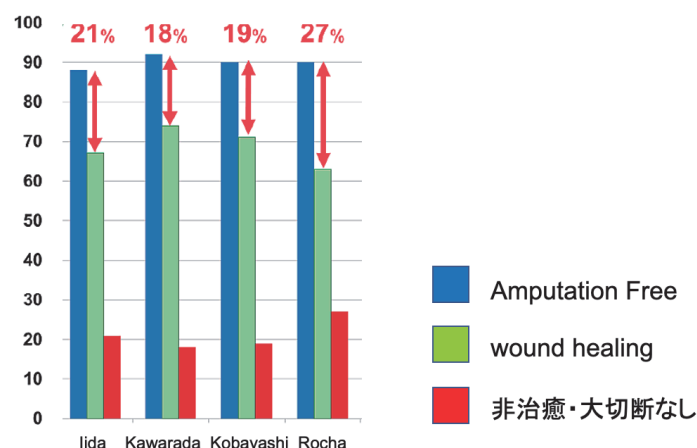


図1：積極的な治療を行っても治癒が得られない患者（文献2より引用改変） /

3. 下肢・足切断による歩行能力の変化

CLTI における創傷治癒は血行再建の成功の上に成り立つ。これは揺るぎがない事実である。血行再建されていない虚血肢が治癒することはない（図2）。しかし明らかにされていない事実として、血行再建の成功と創傷治癒は1対1対応ではないことである。創傷治癒が得られない場合の血行再建の不成功には、①解剖学的に創傷への血流が得られない場合、②高度石灰化によってワイヤーは通過しても拡張が困難、③血行再建は限界まで行っていて成功しているが、創傷は灌流されず治癒が得られない＝臨床的不成功がある（図3）。実臨床では血行再建が成功していても創傷治癒が得られないことがある（図4）。これが創傷治療を行う医療者を混乱させる。CLTI に慣れていない創傷治療の医療

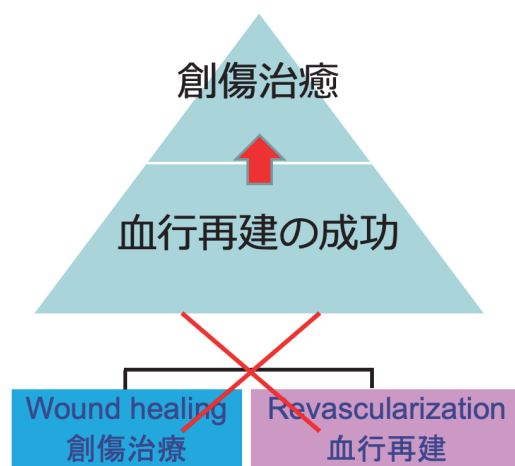


図2：創傷治癒は血行再建の成功の上に成り立つ（血行再建と創傷治癒は同列にない）

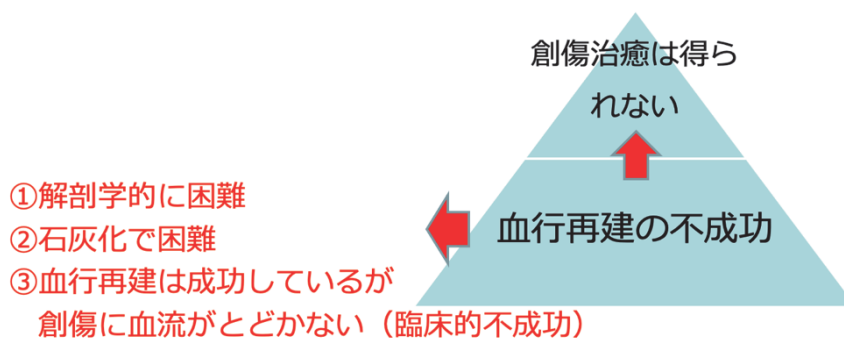
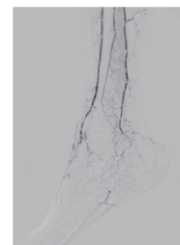


図3：創傷治癒が得られない場合、血行再建の不成功にはどんなものがあるか

者は血行再建がうまくいったという報告を受けたのになぜ、創傷治癒が得られないのか戸惑う。血行再建は成功しかし創傷治癒は得られないケースには医学的には4つ考えられる。①One straight line strategy はできたが血流は創傷治癒には十分ではない、②Indirect EVT しかできなかった、③poor vascular bed である、④そもそも実際に血行再建が



1. One straight line strategy はできたが、血流は、創傷治癒には十分ではない
2. Indirect EVT しかできなかった
3. poor vascular bedである



P2

図4：血行再建は成功しても血流と組織灌流が不十分で創傷治癒面からは不成功なケース（写真は GVG より引用）

成功していない場合（血行再建の術者がうまくいったと考えているが、次に日に閉塞しているなど、すぐに再閉塞した場合）などである。ここでの混乱の原因には血管内治療の成功の定義があいまいであることがある。創傷治癒は直視でき、だれでも評価可能である。しかし本来、血管内治療の成功は時間的、空間的な評価で行うべきであり超音波や血管造影の評価、ABI や SPP などの血流の客観的な評価法で行うことしかできず、創傷治癒評価のように毎日評価することは困難である。さらに臨床においては様々な血行再建医が存在し、血行再建が成功したといっても血行再建する医師が BTK 領域に手をつけていない場合もある。

先に述べたように創傷治癒を endpoint にした臨床試験では血行再建のデバイスの優位性を評価することは困難であった。その理由は、2つある。

(1) 血管内治療デバイスに感染制御する効能はないこと＝創傷標準治療の重要性

血行再建を行う医療機器（血管内治療デバイス）は、血管を拡張しそれを維持するためのデバイスでありそれによって確かに創傷治癒を促進するが、軟部組織感染を制御する mode of action は持ち合わせていない。血行再建によって血流の上昇、開存性、その維持などの優位性が示されたとしても創傷評価では治癒が得られないことが認められた。具体的には、血流が上昇し創部への灌流が増加しても創部感染が起これば、血管内治療デバイスではどうすることもできず、創傷を管理する医療者の裁量に委ねられる。そこで問題になるのが創傷の標準治療である。感染に対する創傷は施設間による格差、ばらつきが認められ、創傷治癒に影響している。現在創傷治療において感染に対する創傷の標準治療の確立が急務である。この影には同時に血管内治療デバイスによる血行再建の結果が創傷治癒のために十分な組織灌流がえられていないという問題（先述）も大きく影響している（図4）。この状態を現在、客観的に評価できないことも問題である。

(2) 現在の EVT 医療機器の限界

もう一つは、2013 年の WG では創傷治癒の観点から血行再建の限界についての考察

がなされていなかったことがあげられる。つまり血行再建が成功した血管から創傷までの間の組織灌流が得られない状況がしばしば認められた。これは日本だけの問題ではなく、欧米のガイドラインである Global Vascular Guidelines (GVG)においても初めて足関節より末梢の病態について記載がなされた⁴⁾。この足関節より末梢の分類で P2 の分類では足関節より中枢付近までしか血行再建創傷に直接灌流が得られない場合があり、創傷への還流が得られなかった場合、現在の EVT 医療機器では創傷治癒を得ることはできないことを示している。現在、創傷へ直接還流を増加させる EVT 医療機器がない。この病態においては LDL アフェレーシスや HBO などの微小循環を改善、血液の粘性を低下させるあるいは血漿への融解酸素分圧を上昇させる代替療法でしか創傷治癒を促進することができない。最近承認された LDL アフェレーシス機器であるレオカーナ®では、臨床試験における選択基準として EVT 後の臨床的不成功患者が登録されたことから理解できる⁵⁾。

このように EVT の限界についての考察と理解が従来の指標では不十分であった。

さらに、少し違った事実もある。現在条件がゆるせば、EVT による血行再建において pedal arch までは拡張が可能であるとされている⁶⁾。現状で限界まで血行再建術が成功しているのにも関わらず、創傷治癒が得られない場合がある。図4の③poor vascular bedに該当するともいえるが、足趾動脈レベルの細い血管を再建するデバイス、技術は確立されていない。その結果、創傷が足趾先端にある場合、Arch から創部までの足趾動脈の閉塞があっても EVT で血行再建ができないため、LDL アフェレーシスや HBO など代替療法を使用するしかない⁷⁾。

/

4. 創傷の標準治療指針を作成することは可能か

CLTI 治療においては GVG にて Wifi 分類にて評価を行って治療を行うことが推奨された⁴⁾。CLTI は従来の CLI の概念よりも包括的な概念で感染の創傷も含む。Wifi 分類に基づく創傷治療は血行再建と同様に重要であるとされた (GVG)。そこで創傷治療においては感染と虚血を重点的に評価することが求められるようになった。

標準治療を行うためには創傷に関する適切な評価がなされる必要がある。現在、創傷の評価には現在 Wifi 分類が使用されている。しかしこれでは不十分であり、これによって創傷治療の方針を決定することは困難である。

理由は2つある。

- (1) 創傷への還流を評価する方法が確立していない。Wound Blush⁸⁾、Tissue oxygen saturation⁹⁾はそれに準ずる評価法であるが、今後のコンセンサスが得られるのを待つ必要がある。
- (2) 感染に関連する評価方法が十分とは言えない。Wifi 分類における fi (足部感染) の項目であるが⁴⁾、これは IWGDF の軟部組織ガイドラインを参考にしたものであり、

わずか4項目しかない。創傷の辺縁から2cmを区切りにして2cm以下の発赤あり、なし、高度の感染、全身性の感染 SIRS を認めるかどうかである。この4つの評価だけで創傷治療の flow chart, pathway を作成することは困難である。もっと細かい評価とそれに関連する治療を個々に検討する必要がある。

例えば足趾に壊死を伴った創があり、足底に圧痛を認める場合、足趾離断するタイミング、また足底を切開する必要があるか否かなどの判断は、MRI や CT ではほとんど変化としてとらえることができないために感染があるか評価できない。実際には足趾を MTP 関節で離断後に足底を圧迫して屈筋腱にそって排膿があるかどうかを確認してから足底切開を追加する。この場合どこまでデブリードマンを行うか。などは議論の余地があり、医療者の判断による。このように客観的評価ができないものは、標準治療法とすることができない。

しかし足底に発赤がある場合の評価は比較的簡単で、足底切開を追加することは、医療者なら異存がないであろう。しかし、ここで問題になるのが施設間格差である。施設間格差が浮き彫りにされる。ある施設ではすぐに切開、デブリードマンを行うが、ある施設では抗生剤で経過観察する。介入すべきであるということに関して、すべての医療者が同意するであろうが、何を行うかについてのエビデンスはない（このような病態は多様であり、どのような介入が良いかという研究を行うことも困難であるためである）。

しかし IWGDF のガイドラインには、異なる観点からの practical な pathway も記載されておりこれに基づく方法をわが国に合うように修正して外挿することは可能と思われる（図5）¹¹⁾。

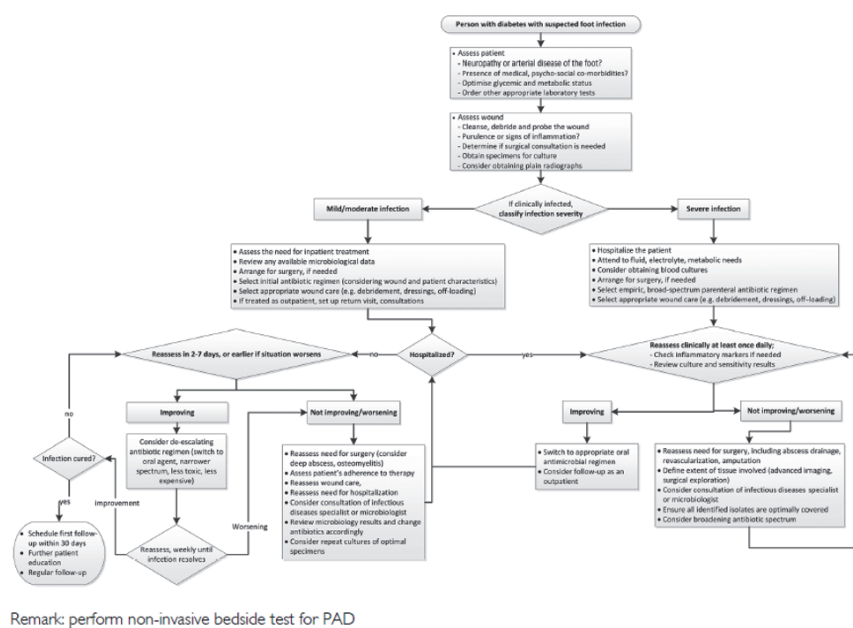


図5：軟部組織感染の Pathway (IMDRF ガイドラインより引用)

5. 創傷の標準治療について

現在 CLTI を含む難治性・慢性創傷に対する治療の世界標準は wound bed preparation である。壊死組織、感染、バイオフィームなど創傷治癒を遅延させる要因を排除するコンセプトである、TIME¹¹⁾、TIMERS¹²⁾、MOIST¹³⁾、Wound Hygiene¹⁴⁾などがある（図6）。いずれも壊死組織、感染、バイオフィームなど創傷治癒を排除して創傷治癒に最適な環境を提供するという点では差がない。壊死組織、感染制御がある程度できた状態で、創傷治癒を加速する（肉芽形成・上皮化を促進）する治療を行う。創傷治癒を加速する

（肉芽形成・上皮化を促進）する治療を wound bed preparation に含めている概念もある。標準治療として重要なのは、壊死組織、感染、バイオフィームに対す治療をどのようなタイミングで、どのように行うかである。

創傷治癒を加速する治療には、具体的には局所陰圧閉鎖療法（Negative Pressure Wound Therapy; NPWT）、周期的洗浄装置付き陰圧閉鎖療法（Negative Pressure Wound Therapy Instillation and Dwell time; NPWTi-d）、人工真皮、ブタ小腸粘膜下組織（OASIS®）、創傷被覆材、ヒト羊膜使用組織治癒促進用材料（EpiFix®）などがある。創傷治癒を加速する治療法は、施設や医療者によって違いを生じても大切断まで至るような event にはなりにくい。ただし、創傷治癒を加速する治療法は、使用する薬剤、医療機器によって創傷治癒期間が変化するので臨床試験では統一する必要がある。創傷治療のための医療機器に関しては①創傷治癒を得るもの、②創傷の質を改善して早期手術を行える状態にするものに分類できる。最終的に植皮術などの手術あるいは二次治癒をめざす（図7）¹⁵⁾。



図6：創傷治癒を遅延させる要因を排除するコンセプト



図7：CLTIの一般的な創傷の経過

- a. b. Wound bed preparation（デブリードマン、外用抗菌薬、銀含有被覆材）
c. 肉芽形成促進（NPWT、成長因子製剤、PDGF、bFGF、生体材料、EpiFix OASIS）
d. 組織再建（植皮、皮弁、2次治癒）

wound bed preparation の中で標準治療となりうるエビデンスは少ないが、メインテナンスデブリードマンに関しては、デブリードマンの頻度が多ければ多いほど創傷治癒期間は短縮する（図 8）¹⁶⁾。標準治療ではないが糖尿病性足病変では創傷の部位によって創傷治癒期間は異なる。後足部（踵）＞中足部＞前足部（足趾）の順番で治癒期間が短くなる（図 9）¹⁷⁾。

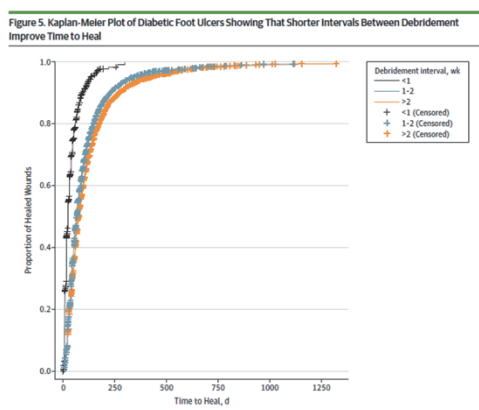


図 8：メインテナンスデブリードマンの回数に応じた創傷治癒期間の変化（文献 16 より引用）

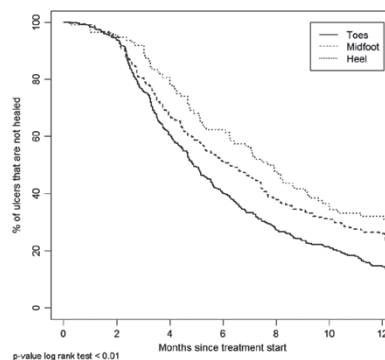


Figure 1. Kaplan-Meier curves for ulcer healing according to ulcer location

図 9：創傷部位に応じた治癒期間の違い（文献 17 より引用）

Transmetatarsal Amputation (TMA) について（図 10）は、開放創にすべきか縫合すべきかはまだ議論の余地がある¹⁸⁾。虚血が著しい場合には縫合するよりも open で管理する方が縫合不全からの感染・壊死のリスクが少ないので臨床試験では open の方を選択すべきである。

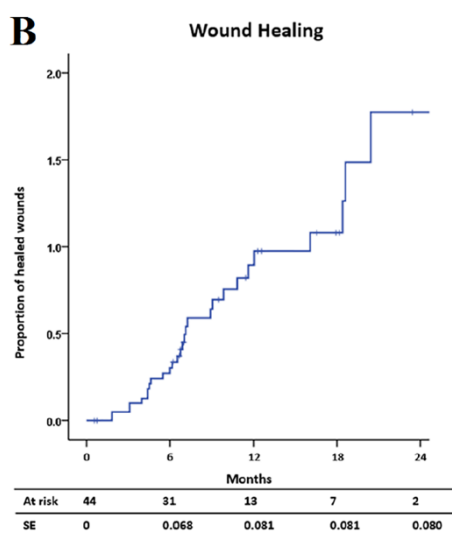


図 10：CLTI に対する openTMA の創傷治癒期間（文献 18 より引用）

6. 施設間格差について

創傷治癒を endpoint にした場合施設間格差があることは明らかである。Olive registry でもミイラ化させたままで 6 か月以上デブリードマンしないケースも存在していた¹⁹⁾。臨床試験では未治癒であり、もし外科的に切除すれば創傷治癒がもう少し早期に得られた可能性があった。CLTI では多職種連携が推奨されている（図 11）⁴⁾。形成外科との連携が確立できるかどうか重要といわれるが、現在、循環器内科でも外科的デブリードマンが行われている。臨床試験においては形成外科との連携の有無にかかわらず、感染のリスクを少なくするために、週に一度のメインテナンスデブリードマ

ンができるような施設を選択すべきであろう。

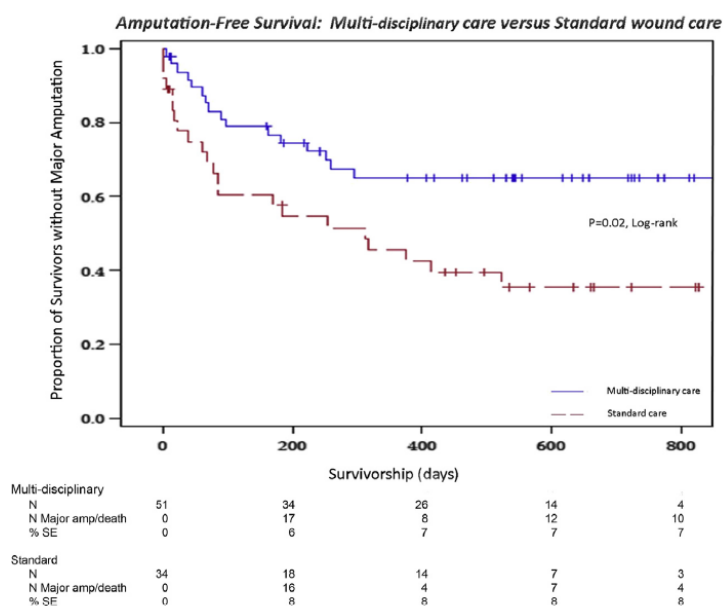


図 1 1 : CLTI における他職種連携は AFS を改善する (文献 4 より引用)

7. まとめ

創傷治療の観点からの現在の臨床試験指標の問題点と標準治療と施設間格差について述べた。感染に関することに関しては IWGDF の pathway が役立つ可能性があり検討の余地がある。

文献

- 1) 横井良明. 重症虚血肢の血管内治療: 最近のトピックス 重症虚血肢の血管内治療をめぐる最近のトピックス. 心臓 Vol. 49 No. 3 (2017)
- 2) 仲間 達也、柴田 剛徳、緒方 健二ほか. 血管内治療での挑戦 ―足首以下の治療は、重症下肢虚血患者の未来を変えるか?― 日本下肢救済・足病学会誌 10 (3), 160-167, 2018
- 3) Farber A, Menard MT, Conte MS, et al: Surgery or Endovascular Therapy for Chronic Limb-Threatening Ischemia. N Engl J Med, 387 (25) : 2305-2316, 2022.
- 4) Conte MS, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. J Vasc Surg 2019; 69: 3S-125S e140.
- 5) Shuzo Kobayashi, Masahide Furukawa, Shigeru Ichioka, Katsumi Horiuchi, Ikuro Kitano, Miki Fujii, Shinobu Ayabe, Rica Tanaka, Norihiko Ohura, Takehiko Ohura. A novel low-density lipoprotein/fibrinogen apheresis method for chronic limb-threatening ischemia in patients with poor options for revascularization: A multicenter, single-arm clinical trial.

- Ther Apher Dial. 2023 Apr;27(2):361-369.
- 6) Osami Kawarada, Masahiko Fujihara, Akihiro Higashimori, Yoshiaki Yokoi, Yasuhiro Honda, Peter J Fitzgerald. Predictors of adverse clinical outcomes after successful infrapopliteal intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012 Nov 1;80(5):861-71.
 - 7) 東 信良. 編 重症化予防のための足病診療ガイドライン 日本フットケア・足病学会 南江堂 2022
 - 8) Utsunomiya M, Takahara M, Iida O, Yamauchi Y, Kawasaki D, Yokoi Y, Soga Y, Ohura N, Nakamura M; OLIVE Investigators. Wound Blush Obtainment Is the Most Important Angiographic Endpoint for Wound Healing. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017 Jan 23;10(2):188-194.
 - 9) Kagaya Y, Ohura N, Suga H, Eto H, Takushima A, Harii K. 'Real angiosome' assessment from peripheral tissue perfusion using tissue oxygen saturation foot-mapping in patients with critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014 Apr;47(4):433-41.
 - 10) Benjamin A. Lipsky, Éric Senneville, Zulfiqarali G. Abbas, Javier Aragón-Sánchez, Mathew Diggle, John M. Embil, Shigeo Kono, Lawrence A. Lavery, Matthew Malone, Suzanne A. van Asten, Vilma Urbančič-Rovan, Edgar J.G. Peters, on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) ... See fewer authors. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Mar;36 Suppl 1
 - 11) Gregory S Schultz 1, R Gary Sibbald, Vincent Falanga, Elizabeth A Ayello, Caroline Dowsett, Keith Harding, Marco Romanelli, Michael C Stacey, Luc Teot, Wolfgang Vanscheidt. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen.* 2003 Mar;11 Suppl 1:S1-28.
 - 12) Atkin L, Bučko Z, Conde Montero E, Cutting K, Moffatt C, Probst A, Romanelli M, Schultz GS, Tettelbach W. Implementing TIMERS: the race against hard-to-heal wounds. *J Wound Care.* 2019 Mar 1;23(Sup3a):S1-S50.
 - 13) Dissemond J, Assenheimer B, Engels P, Gerber V, Kröger K, Kurz P, Lächli S, Probst S, Protz K, Traber J, Uttenweiler S, Strohal R. M.O.I.S.T. - a concept for the topical treatment of chronic wounds. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017 Apr;15(4):443-445.
 - 14) Murphy C, Atkin L, Swanson T, Tachi M, Tan YK, de Ceniga MV, Weir D, Wolcott R, Černohorská J, Ciprandi G, Dissemond J, James GA, Hurlow J, Lázaro Martínez JL, Mroziakiewicz-Rakowska B, Wilson P. Defying hard-to-heal wounds with an early antibiofilm intervention strategy: wound hygiene. *J Wound Care.* 2020 Mar 1;29(Sup3b):S1-S26.
 - 15) 令和元年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 難治性創傷治療機器 審査 WG 令和 2 年 3 月

- 16) Wilcox JR, Carter MJ, Covington S. Frequency of debridements and time to heal: a retrospective cohort study of 312 744 wounds. *JAMA Dermatol.* 2013 Sep;149(9):1050-8.
- 17) Kristy M Pickwell, Volkert D Siersma, Marleen Kars, Per E Holstein, Nicolaas C Schaper; Eurodiale consortium. Diabetic foot disease: impact of ulcer location on ulcer healing. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013 Jul;29(5):377-83.
- 18) Brian D Lepow, Alejandro Zulbaran-Rojas, Catherine Park, Saakshi Chowdhary, Bijan Najafi, Jayer Chung, Jeffrey A Ross, Joseph L Mills, Miguel Montero-Baker. Guillotine Transmetatarsal Amputations With Staged Closure Promote Early Ambulation and Limb Salvage in Patients With Advanced Chronic Limb-Threatening Ischemia. *J Endovasc Ther.* 2022 Dec 24;15266028221144587. doi: 10.1177/15266028221144587. Online ahead of print.
- 19) Iida O, Nakamura M, Yamauchi Y, Kawasaki D, Yokoi Y, Yokoi H, Soga Y, Zen K, Hirano K, Suematsu N, Inoue N, Suzuki K, Shintani Y, Miyashita Y, Urasawa K, Kitano I, Yamaoka T, Murakami T, Uesugi M, Tsuchiya T, Shinke T, Oba Y, Ohura N, Hamasaki T, Nanto S; OLIVE Investigators. Endovascular treatment for infrainguinal vessels in patients with critical limb ischemia: OLIVE registry, a prospective, multicenter study in Japan with 12-month follow-up. *Cardiovasc Interv.* 2013 Feb;6(1):68-76.

Ⅲ-4

委員報告

足病の定義と歩行について

足病の定義と歩行について

寺師 浩人

1. 背景

2015 年の日本政府の社会保障制度改革推進本部の専門調査会の報告では、2025 年までの 10 年で入院病床を 10%削減することが決められ、2015 年の時点での 135 万床の入院ベッド数を 115 万床に減少されることになった。特に地方では 30%削減との数字が出ている。これは、足に創傷を持つ患者さんが入院できなくなることを意味する。ところが、本邦では超高齢化社会を迎え、この間に 75 歳以上の後期高齢者は 500 万人増加することがわかっており、糖尿病や動脈硬化症を持ち、下肢に疾患を抱えたいわゆる「足病」患者は増加の一途であることが想定される。足に創傷を持つ患者が通常の外来通院では悪化することが容易に予想されることから、足の創傷を含めた「足病」の国民的認識が必要である。

西洋では、医学部や歯学部の他に足病学部が独立しており、「足病医」が「足病」患者の入り口の役目を担い、かつ家庭医としても機能しているが、東洋においては足病学部がなく、足病医不在なため、「足病」を抱えた患者はどの診療科にかかればよいかわからず、当該診療科でも必要とされる診療が行えていない現状がある。従って、まず「足病」とは何かを定義する必要があるため、2022 年に日本フットケア・足病医学会では、「重症化予防のための足病診療ガイドライン」を発行した際、その中に「足病」を定義づけた¹⁾。

2. 足病の定義

当ガイドラインでは、その第 1 章において「足病」を以下のように定義した¹⁾。「足病」とは、「起立・歩行に影響する下肢・足の形態的、機能的障害（循環障害、神経障害など）や感染とそれに付随する病態に加え、日常生活を脅かす非健康的で管理されていない下肢・足を足病と定義する。従って、それに影響を与える骨盤・股関節以遠の病因を探り足病が陥っている病態を把握する必要がある。」

そして、具体的には、以下のような主とする疾患を扱うことが多い。

- 1) 糖尿病性足病変
- 2) 末梢動脈疾患（PAD）
- 3) 慢性静脈不全症（CVI）
- 4) 慢性腎不全に伴う足病変
- 5) 下肢リンパ浮腫
- 6) 膠原病による足病変
- 7) 神経性疾患による足病変

そして、それぞれが創傷を持つと

- 1) 糖尿病性足潰瘍
- 2) 重症下肢虚血 (CLI) or CLTI
- 3) 静脈うっ滞性潰瘍
- 4) 透析足の足潰瘍
- 5) リンパ浮腫による潰瘍
- 6) 膠原病による足潰瘍
- 7) 神経性疾患による足潰瘍

となる。これらの「足病」の重症化予防のために、多診療科と多職種で対応していく必要がある。具体的には、診療科では、形成外科、循環器内科、血管外科、整形外科、皮膚科、糖尿病内科、腎臓内科、透析科、放射線科等が連携して診療し、これを看護師、介護士、理学療法士、作業療法士、義肢装具士、様々な医工学領域や検査技師等の職種が支える形である。このような all Japan での戦略が「足病」患者の重症化を防ぐ。では、「足病」が重症化すると歩行がどのように変化するかを次に示す。

3. 下肢・足切断による歩行能力の変化

各種足切断による歩行 (ADL) の変化を、

- 1) 切断レベル別
- 2) 年齢別
- 3) 神戸分類別

で検討した。

- 1) 切断レベル別

杖歩行や自立方向など他人の力を借りずに歩行できることを自力歩行と定義し、治療前と治療後に自力歩行を維持できたかを歩行維持率とした。切断レベルが足趾から次第に頭側に上がっていくにつれて、歩行維持率は極端に低下した (図1)²⁾。

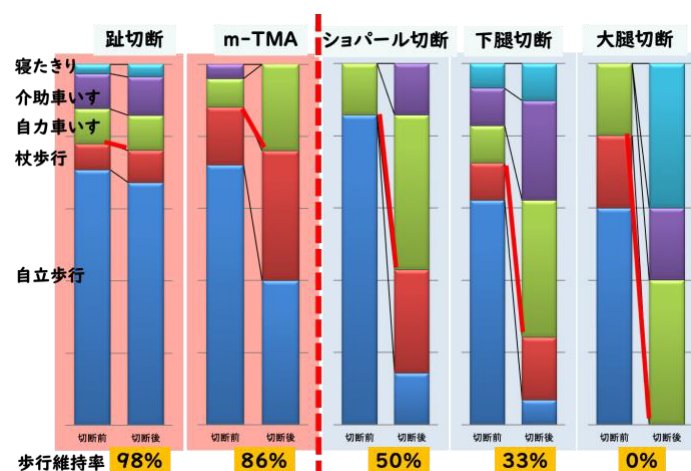


図1：切断による ADL の変化 (切断レベル別)

2) 年齢別

高齢者かどうかを 65 歳で分けて検討すると、踵が残らない大切断（下腿切断＋大腿切断）では、歩行維持率が 12.5%（65 歳未満では 55.6%）と、高齢者では、大切断後の歩行機能が著明に低下することが判明した（図 2）³⁾。踵が残る部分切断では、年齢を問わず歩行維持率は 90%を超えた。つまり、高齢者であっても踵を残せば歩行機能は維持可能である（図 3）³⁾。

高齢者における 大切断 後の歩行機能			
大切断 (約70歳) 34名	切断前 歩行可能	切断後 歩行可能	歩行 維持率 (%)
<65歳 9名	9名	5名	55.6
≥65歳 25名	16名	2名	12.5

図 2：大切断による ADL の変化（年齢別）

高齢者における 小切断 後の歩行機能			
小切断 (約68歳) 145名	切断前 歩行可能	切断後 歩行可能	歩行 維持率 (%)
<65歳 48名	47名	45名	95.7
≥65歳 97名	69名	63名	91.3

図 3：部分切断による ADL の変化（年齢別）

3) 神戸分類別

神戸分類は、糖尿病性足潰瘍の病態分類である ⁴⁾。

【病因】創傷の原因は以下の三つである。

1. 末梢神経障害 Peripheral Neuropathy (PN)
2. 末梢血管障害 Peripheral Arterial Disease (PAD)
3. 感染症

【病態】創傷の病態は以下の四つである。

Type I（1 主体）：潰瘍の病態は主として末梢神経障害

Type II（2 主体）：潰瘍の病態は主として末梢血管障害（重症下肢虚血）

Type III（3 主体）：潰瘍の病態は主として軟部組織感染症（進行すれば骨髓炎）

Type IV（2 + 3）：重症下肢虚血＋感染症

【治療の根幹】最初に検討すべき治療内容を示す。

Type I（1 主体）：足の形態や歩行癖に合わせたフットウェア

Type II（2 主体）：末梢血行再建術

Type III（3 主体）：積極的デブリードマン

Type IV（2 + 3）：末梢血行再建術とデブリードマンを施行するがその時期設定が重要

上記を踏まえて、中断症例を除いた 553 症例の糖尿病性足潰瘍の治癒率を図 4 に示す。全体の平均年齢は 69.1 歳、平均治癒日数は 45.3 日、大切断率は 13.4%で、周術期死亡率は 9.9%である中で、切断による ADL の変化は、Type に関わらず大切断を回

避できれば 95%を超える歩行維持率であるのに対して、大切断となれば、末梢血管障害のある Type II と IV で低いことが判明した (図 5)。また、表の中で、歩行不可とあるのは、初診時にすでに歩行できていない数を示している。総括すれば、PAD (動脈硬化症) はしだいに歩行を奪っていく病態であることと、糖尿病が PAD を合併していなければ創傷治癒後歩行可能であることである。従って、PAD≡サルコペニア (プレフレイル)、CLI≡フレイルであり、大切断になれば一気に歩行を失うことを意味している (図 6)。

Type	平均年齢	大切断回避治療率	平均治癒日数	大切断率	治癒前死亡率	Type 神戸分類	大切断回避治療			大切断		
							歩行維持	歩行喪失	歩行不可	歩行維持	歩行喪失	歩行不可
I (PN) 104肢	61.3	98.1%	39.7	0	1.9%	I (PN)	100% (99/99例)	0	3	—	—	—
II (PAD) 252肢	73.5	75%	55.5	8.3%	16.7%	II (PAD)	95.5% (148/155例)	7	31	35.7% (5/14例)	9	7
III (感染) 71肢	63	87.3%	114.9	11.3%	1.4%	III (感染)	100% (60/60例)	0	2	100% (5/5例)	0	3
IV (PAD+感染) 126肢	69.7	56.3%	127.4	35.7%	7.9%	IV (PAD+感染)	98.4% (62/63例)	1	8	48.3% (14/29例)	15	16
全体	69.1	76.7%	45.3	13.4%	9.9%							

図 4：糖尿病性足潰瘍 553 症例の治癒率 (神戸分類)

図 5：切断による ADL の変化 (神戸分類)

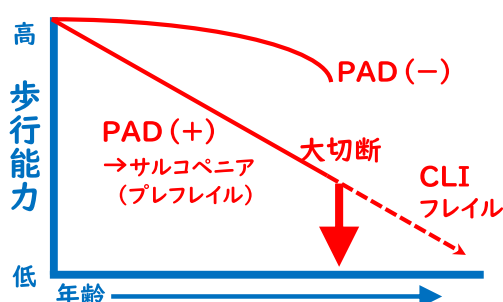


図 6：PAD/CLI と歩行能力の推移

4. 終わりに

足病患者の重症化予防は国の喫緊の課題であり、多診療科と多職種でこれに対峙していかなければ、歩行を失った超高齢化社会を迎えることになりかねない。

引用文献

- 1) 寺師浩人：第 1 章 足病の疫学・病態. 重症化予防のための足病診療ガイドライン. 日本フットケア・足病医学会編. 1-8, 南江堂, 東京, 2022.
- 2) 辻依子, 寺師浩人ほか：重症下肢虚血患者における下肢切断レベルによる歩行機能への影響. 日形会誌, 30: 670-677, 2010
- 3) 辻依子, 寺師浩人：歩行機能温存のための足趾・足部切断の工夫. 日本下肢救済・足病学会誌, 4: 31-36, 2012.
- 4) 寺師浩人, 辻依子：1. 糖尿病性足潰瘍の病態別分類 (神戸分類の提唱)、糖尿病フットケア (Update)、医学のあゆみ, 240: 881-887, 2011.

Ⅲ-5

委員報告

臨床評価における透析患者の取り扱い

臨床評価における透析患者の取り扱い

小林 修三

1. はじめに

透析患者における CLTI の予後は極めて悪い。下肢切断率は一般人口に比べて透析患者は 82.6 倍、またその透析患者が糖尿病を有する場合には 481.4 倍のリスクであることが報告されている (Renal Fail 1995;17:437)。

ただし、最近ではそのリスクの高さに注意を向けられた結果、様々な集学的治療が行われ、また早期発見の重要性の認識からこのリスクは多少なりとも改善されていると期待される。

以下に今後この透析患者 CLTI 治療につながる装置や治療法の開発において注意すべき点を述べる。

2. 注意すべき点

透析患者は透析治療を受けている「尿毒症患者」である。尿毒症の病態は全身の慢性炎症である。患者の以下に述べる様々な状態、そして「透析」治療におけるその治療の違いによって、この尿毒症の管理状態は異なる。

よって、尿毒症患者に対する、CLTI 治療の効果に差が生じる可能性が出てくるのは当然である。

(1) 透析患者の状態による差

① 基礎疾患

糖尿病性腎症

全身性炎症疾患 (全身性エリテマトーデス・抗好中球細胞質抗体関連血管炎など)

② 透析歴

長い場合には一般に残腎機能が少なく尿毒症状態は悪いことが想定される。

③ 合併症

弁膜症・虚血性心疾患 (経皮的冠動脈インターベンションや冠動脈バイパス手術の既往)・重症不整脈 (アブレーション既往など)

血管石灰化の程度

脳卒中の既往

悪性腫瘍

④ 栄養状態

血清アルブミン値

⑤ 尿毒症疾患の管理程度 (CRP 値)

⑥ 認知症（軽度認知障害）

これによる歩行程度やリハビリの差は大きい。

(2) 透析治療の方法による差

- ① 週あたりの透析治療時間
- ② 血流量 (Q_b ml/min)
- ③ 血清 $\beta 2$ ミクログロブリン濃度(尿毒素として想定される中分子量物質の除去)
- ④ 尿素除去率 (K_t/V_{urea} 値、尿素窒素の除去)
- ⑤ 通常の血液透析か？
- ⑥ 血液濾過透析か？
 1. 間歇補液療法 (iHDF)
 2. オンライン血液濾過透析 (1 回治療何リッター置換か)
- ⑦ ダイアライザーの種類
 1. セルロース膜あるいはセルローストリアセテート (CTA) 膜
 2. ポリアクリロニトリル共重合体 (PAN) 膜
 3. ポリスルホン (PS) 膜
 4. ビタミン E 固定化 (VPS) 膜
 5. ポリメチルメタクリレート (PMMA) 膜

注：③と④の値により、他の①から⑦までに挙げられた項目の違いによる治療効果の差異はある程度は分かるが、できれば上記①～⑦の項目が記載されることが望まれる。即ち、尿毒症という全身の慢性炎症状態がどの程度管理されているかが重要である。

3. まとめ

透析患者は透析治療を受けている尿症患者である。この尿毒症がどの程度「透析」によって治療されているかが合併する心血管障害の重篤度に関係する。CLTI はこの心血管障害の一つである故、尿毒症の病状（重篤度あるいは管理度）がどうであるかによって予後に影響を与えることは容易に理解できる。CLTI 用に関連された治療方法の効果はこうした元の尿毒症状態によって異なる可能性があるということを認識することが重要である。

透析患者と下肢末梢動脈疾患

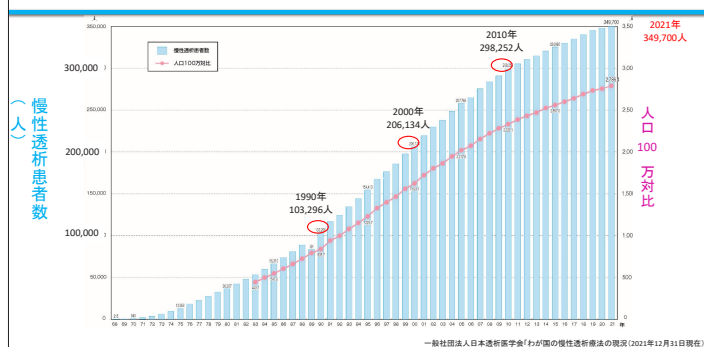


湘南鎌倉総合病院

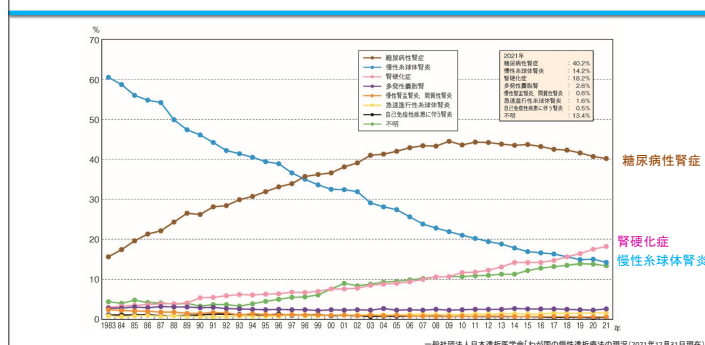
小林修三



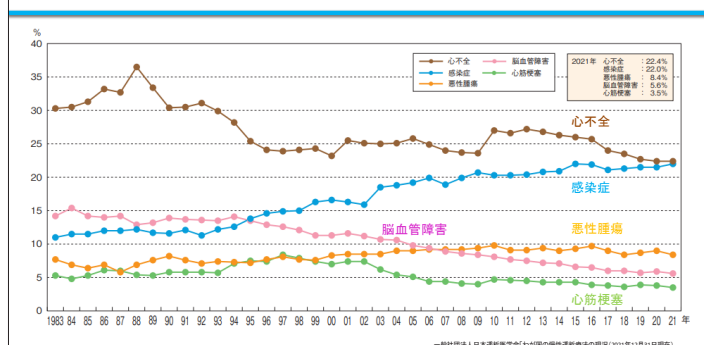
わが国の維持透析患者数と有病率の推移



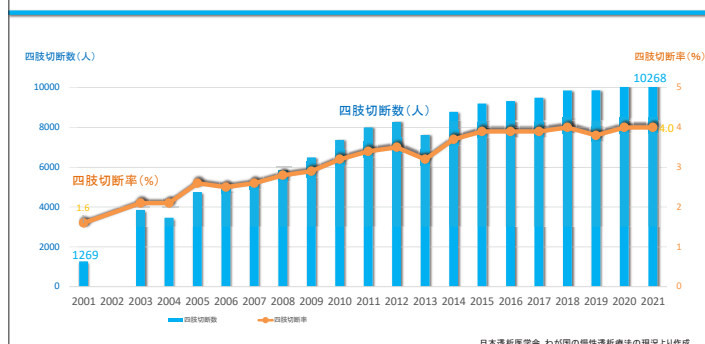
わが国の透析導入患者の原疾患の割合の推移



わが国の透析患者の死亡原因の推移



透析患者の四肢切断既往の推移



四肢切断率 amputation rate

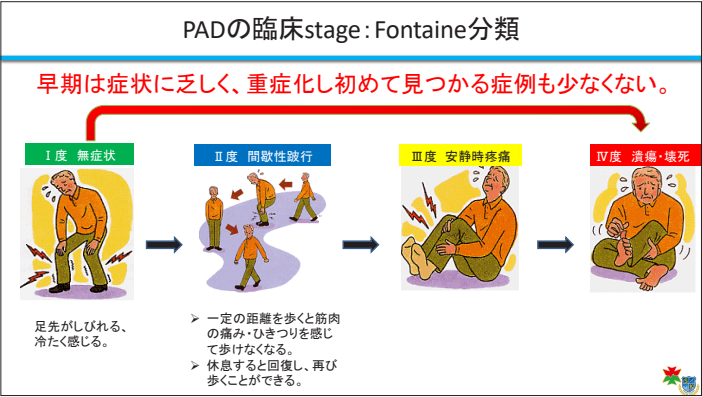
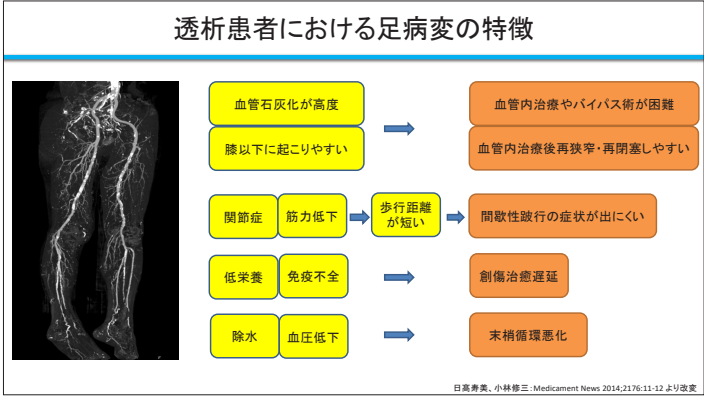
	一般人口	DM	non-DM	DM
			HD	HD
発生率 (/千人・年)	0.086	0.14	7.1	41.4
危険率	1.0	1.63	82.6	481.4
			Renal Fail 1995;17:437	
			0.91人/100人年 (2014年)	
			Japan 0.62人/100人年 (2000年透析調査)	
			U.S.A 4.3人/100人年 (Eggers PW, et al.KI 1999;56:1524)	

医療経済

透析+血行再建+切断(DPC CODE)

入院期間	医療費(円)
107	6,985,520
99	6,734,290
80	6,506,840
115	5,846,800
70	4,814,810
44	4,216,150
60	4,188,480
29	3,949,040
41	3,889,610
43	3,503,930
44	3,456,770
30	2,312,130
3 DEATH	938,990
89	5,063,460

透析患者が
血管内治療をやり
足を切断されると
在院日数60日
費用500万円



血液透析患者のPAD罹患率 2010～2015年

2010～2015年 HD患者のPAD罹患率 18.0～41.0%

Study	Country	Design	Sample size	Mean age (years)	Men (%)	Follow up time (months)	Duration of dialysis (years)	Diabetes mellitus (%)	PAD (%)	Diagnosis of PAD	Events for analysis
Fishbane et al. 1996 [8]	USA	PC	132	61.5	59	12	NA	25.0	35.0	ABI	AC/CV mortality
Ono et al. 2003 [9]	Japan	PC	1010	60.6	63.5	24	6.5	33.8	16.5	ABI	AC/CV mortality
Rajagopalan et al. 2006 [10]	Multi-nation	RC	29873	61.4	57.7	64.8	NA	37.7	25.3	Clinical assessment, history	AC/CV mortality
Vega et al. 2008 [17]	Spain	RC	220	62	56	47	5.8	21.4	40.5	Clinical assessment, doolover	AC mortality
Cohen et al. 2010 [11]	USA	PC	512	61	55.9	6	19.8	NA	3.3	NA	AC mortality
Ahagaci et al. 2012 [12]	Portugal	PC	219	65	40	36	6.8	20.0	41.0	AB, vascular calcification	AC/CV mortality
Ohtsubo et al. 2012 [13]	Japan	RC	86	59.8	69.8	105.6	15.1	19.8	22.1	ABI	AC mortality
Thani et al. 2013 [14]	Qatar	PC	252	57	50.3	36	7.3	59.2	38.5	AB, Clinical assessment	AC mortality
Tsai et al. 2015 [15]	Taiwan, China	RC	444	61.6	46.4	79.2	7.7	32.7	24.8	ABI	AC/CV mortality
Zhou et al. 2015 [16]	China	PC	116	56.4	53.4	72	7.1	9.5	18.0	AB, Clinical assessment, history	AC/CV mortality

Abbreviations: PAD peripheral arterial disease; USA United States of America; PC prospective; RC retrospective; NA: not applicable; ABI ankle brachial blood pressure index; AC: all cause; CV cardiovascular. Multination*: United States/Europe/Japan/Canada/Australia/New Zealand

Yang Y. et al. BMC Nephrol. 2016 17(1):195

感度と特異度

	Cut-off point	感度(%)	特異度(%)
ABI	0.9	29.9	100.0
TBI	0.6	45.2	100.0
tcPO ₂	50	61.1	70.0
SPP	50	84.9	76.6
SPP	45	78.6	91.6

Okamoto K, Kobayashi S, et al. AJKD 48 269, 2006

透析患者におけるPADの危険因子

PADを従属変数とした重回帰分析 (stepwise)			
Variable	OR	95% CI	P Value
Age (per 10-yr increase)	1.15	1.10 to 1.20	<0.001
White race (versus non-white race)	1.27	1.14 to 1.42	<0.001
Male gender	1.26	1.13 to 1.41	<0.001
Diabetes mellitus	4.18	3.75 to 4.67	<0.001
Coronary artery disease	2.85	2.55 to 3.19	<0.001
Cerebrovascular disease	1.81	1.58 to 2.06	<0.001
Smoking (ever versus never)	1.27	1.13 to 1.42	<0.001
Diastolic BP (per 10-mmHg increase)	0.91	0.87 to 0.96	<0.001
LVH by EKG	1.14	1.01 to 1.29	0.037
Malnourished	1.47	1.23 to 1.74	<0.001
Albumin level (per 1-g/dl increase)	0.67	0.58 to 0.77	<0.001
PTH level (per doubling of serum level)	0.96	0.93 to 0.99	0.016
Vintage (per doubling of vintage)	1.13	1.10 to 1.17	<0.001
Kt/V	0.75	0.57 to 0.99	0.034

透析患者におけるPADの危険因子

高齢

男性

糖尿病

喫煙

冠動脈疾患

心血管疾患

拡張期血圧低下

低栄養・低アルブミン血症

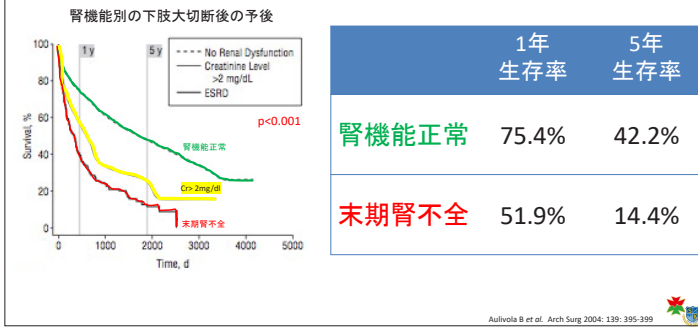
PTH低下

透析期間

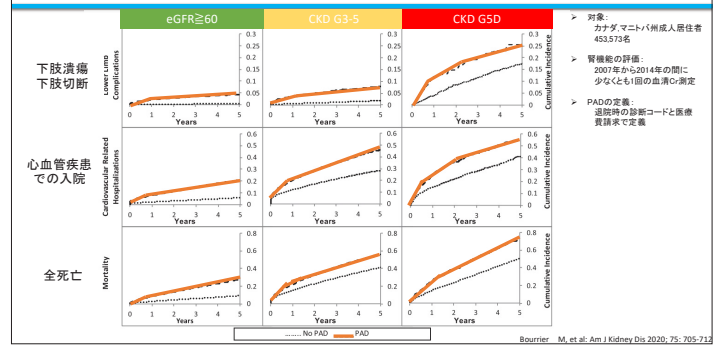
透析効率低下

Ann M O'Hare, et al. J Am Soc Nephrol. 2002;13:497-503.

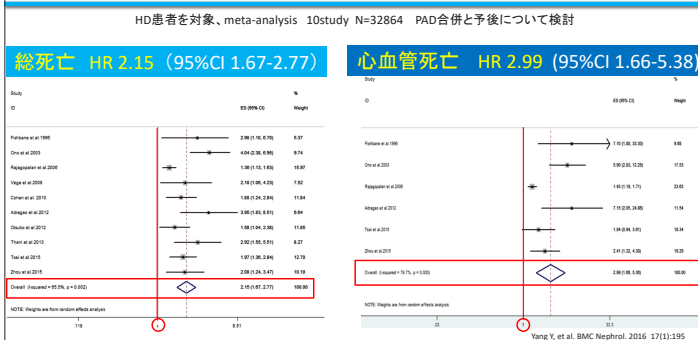
腎機能別下肢大切断後の予後



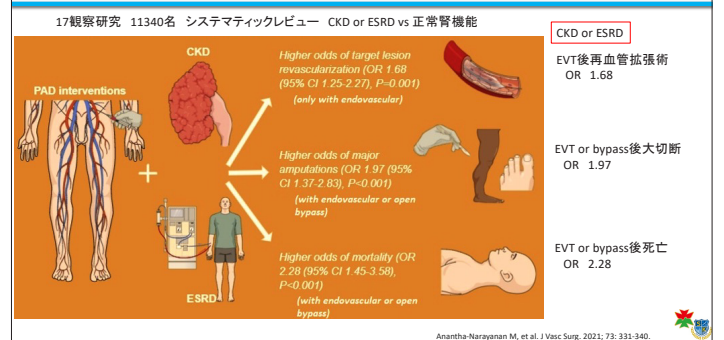
PADの有無による下肢合併症・心血管疾患関連入院・死亡の腎機能別累積発生率



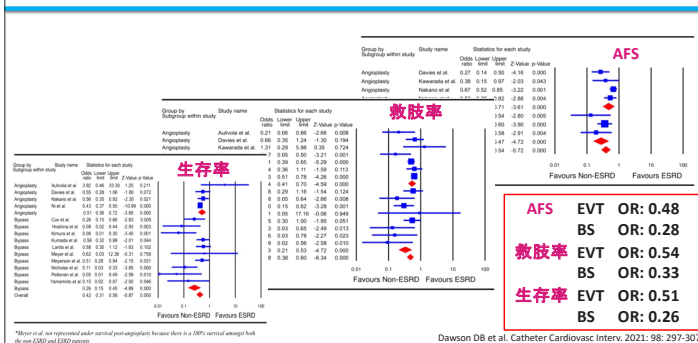
PAD合併HD患者の予後



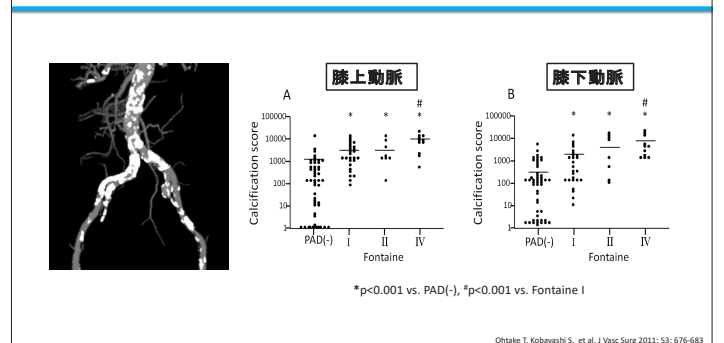
PAD治療介入後の予後～CKD/ESRD vs 正常腎機能

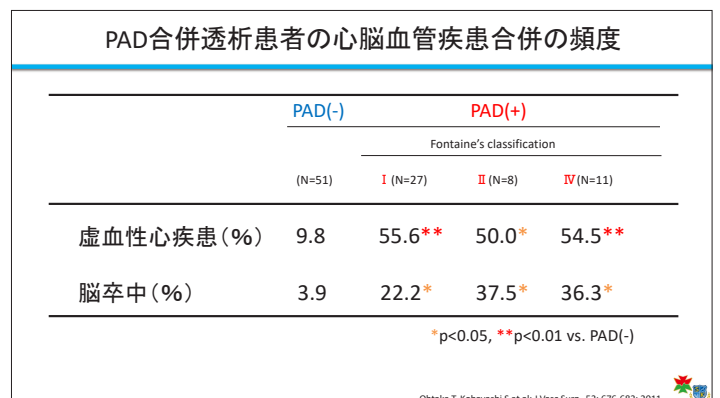
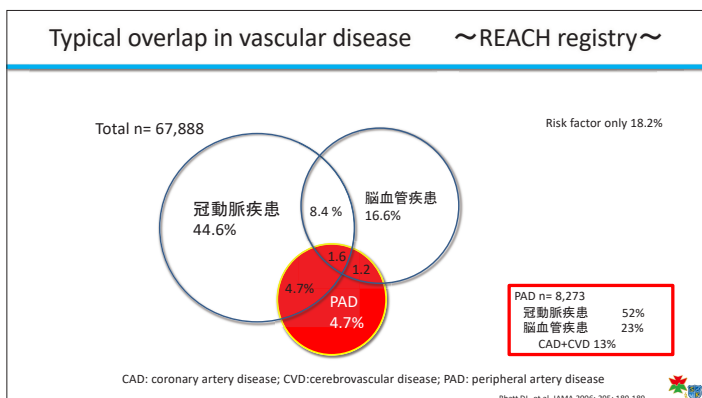
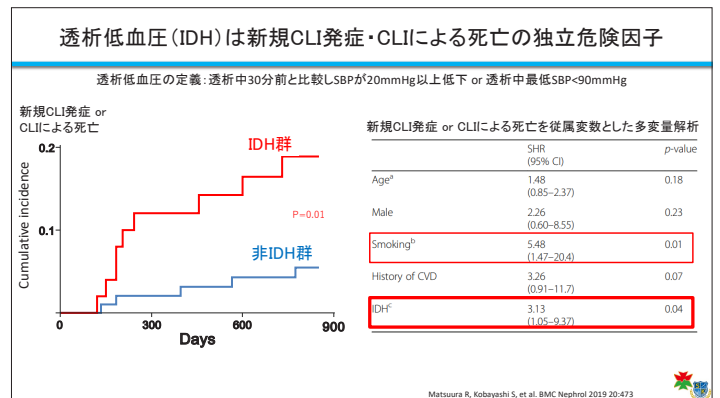
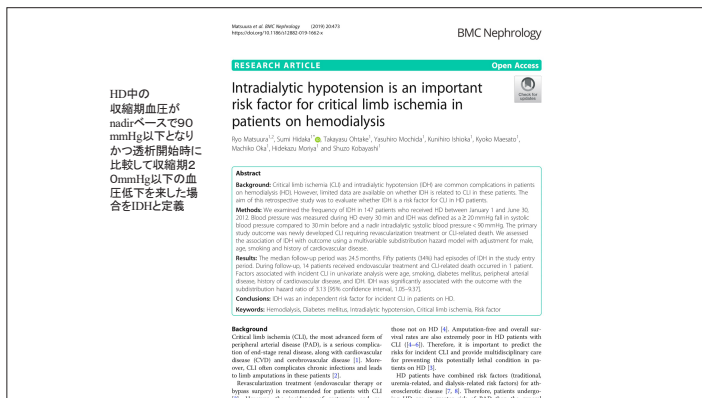
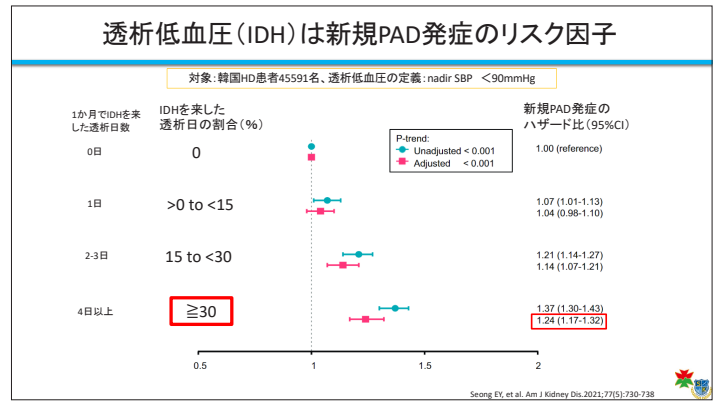
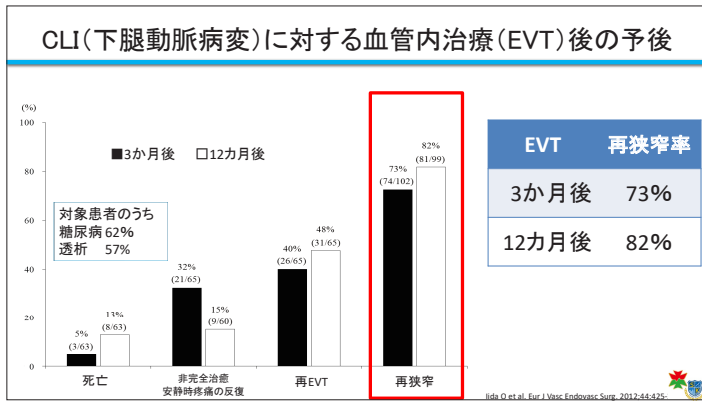


ESRD合併CLTI患者の転帰



下肢動脈石灰化スコアとPAD重症度の関連





フットケアプログラム 鎌倉分類

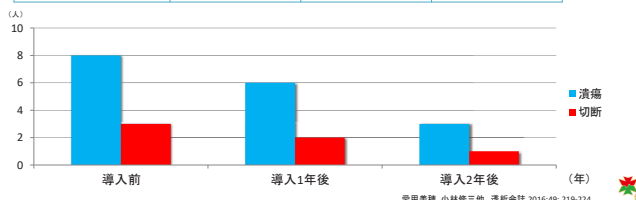
カテゴリー	ケアの間隔	ケアの実際
0a	PADなし 足病変なし 49.2%	1/6M フットチェック・セルフケア指導
0b	PADなし 足病変あり 29.1%	1/3M フットチェック・セルフケア指導、爪きり・鶏眼・胼胝・角化症・白癬ケア
1	PADあり 足病変なし 11.8%	1/2M フットチェック・セルフケア指導
2	PADあり 足病変あり 12.7%	1/1M フットチェック・セルフケア指導、爪きり・鶏眼・胼胝・角化症・白癬ケア
3	PADあり CL(潰瘍) 1.8%	HD毎 フットチェック・セルフケア指導、爪きり・鶏眼・胼�・角化症・白癬ケア 病変ケア・ナラティブアプローチ
4	切断既往、予定 1.8%	HD毎～1/W 病変ケア・ナラティブアプローチ

足病変：皮膚白癬・鶏眼・胼�・角化症・巻き爪・爪白癬・変形・潰瘍

愛甲典雄, 小林修三他. 透析食誌 2016-49: 219-224

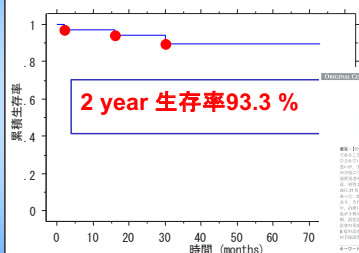
鎌倉分類導入後の潰瘍・切断発症件数

	導入前	導入1年後	導入2年後
潰瘍(件/100人・年)	4.9	3.1	1.5
切断(件/100人・年)	1.6	1.0	0.5
N(人)	185	196	196



無症候性PADなら予後は極めて良い

全HD患者の2年生存率は79%



岡友知子 他. 下肢血管・足病変学誌 2:66-69, 2010

- 早期発見 虚血の評価
- 重症虚血肢(CLI)に至らせない治療戦略
- 早期からのフットケア

社団法人 日本透析医学会

「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」

Clinical Guidelines for the Evaluation and the Treatment of Cardiovascular Complications in Hemodialysis Patients

第1回 平成19年8月8日

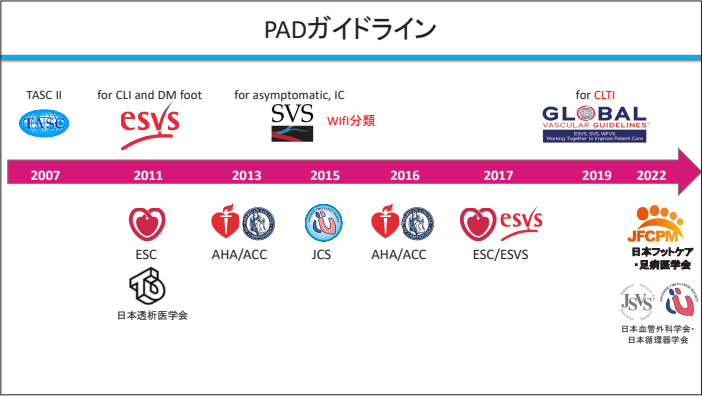
第9回 平成22年5月26日

346

日本透析医学会雑誌 44巻5号(2011)

目次

1. 序	339
2. ガイドライン作成ワーキンググループ委員名簿	341
3. 委員会開催記録・学術総合コンセンサスカンファレンス開催記録	342
4. 略語表	343
5. 本論	
第1章 脂質異常症・動脈硬化	347
第2章 血圧異常	358
第3章 心不全	369
第4章 虚血性心疾患	375
第5章 不整脈・心臓弁膜症	383
第6章 外科的治療	392
第7章 脳血管障害	400
第8章 末梢動脈疾患	412
第9章 透析患者における循環器系薬剤の使用	419



Ⅲ-6

委員報告

近年の臨床試験から得られた知見

近年の臨床試験から得られた知見

横井 宏佳

1. はじめに

2013 年の平成 24 年度次世代医療機器評価指標作成事業において重症下肢虚血 (CLI) 領域用に作成された臨床評価指標は、新デバイスの開発の促進、企業における開発の足掛かりとなり、開発の促進と効率化に期待された。また、必要な評価項目、妥当な評価期間の決定、Objective performance goal (OPG) 作成など収集データの治験間整合が可能となることも期待された。しかし、作成から 10 年が経過したが、本領域における新デバイス導入は遅々としており、日欧米のガイドラインも改定され、疾患概念も CLI から包括的高度慢性下肢虚血 (CLTI) へと代わり、臨床評価指標の見直しが求められている。そのような中で 2023 年欧米より本領域における重要な臨床試験 (BASIL-2 試験、BEST-CLI 試験) が報告された。本稿においてはこれらの試験より新たな臨床評価指標作成に参考となる知見を検討した。

2. BASIL-2 試験 (Andrew W Bradbury et. al.; Lancet; 2023 May 27;401(10390):1798-1809)

2014 年から 2020 年に欧州 (UK, Sweden, Denmark) 41 施設で登録された 345 例の CLTI の患者を膝下動脈病変に対して自家静脈を用いたバイパス手術 (Bypass: 172 例) と血管内治療 (EVT: 173 例) に無作為に割り付け、下肢大切断 (足首上) と全死因死亡発生率を主要評価項目として比較検討した。登録患者の平均年齢は 72 歳、脳卒中既往 15-20%、心筋梗塞既往 13-24% で、85-90% の患者に創傷を認めた。Bypass 群は 84% に Bypass 手術が施行され、6% に EVT、10% は血行再建が施行されなかった。EVT 群は 95% に EVT が施行され、3% に Bypass 手術、2% は血行再建が施行されなかった。主要評価項目である 2 年の下肢大切断 (足首上) と全死因死亡発生率は Bypass 群 63%、EVT 群 53% と有意に EVT 群で低率であった。全死亡は有意に Bypass 群で高く (Bypass 53% vs EVT 45%)、下肢切断 (Bypass 20% vs EVT 18%)、MALE (Bypass 41% vs EVT 45%)、MACE (Bypass 40% vs EVT 42%) は同等であった。再血行再建は有意に EVT 群で高率であった (Bypass 5% vs EVT 19%)。以上の結果より鼠径部以下のより近位部への血行再建の有無にかかわらず、患肢の血流回復のために膝下血行再建術を必要とする多くの CLTI 患者には、最初の血行再建術として至適 EVT を考慮すべきことが示唆された。

3. BEST-CLI 試験 (A. Farbar et.al.; NEJM, 2022, 377 (25): 2305-2316)

2014 年から 2019 年に欧米 (USA, Canada, Finland, Italy, New Zealand) 150 施設で登録された 1847 例の CLTI の患者を Bypass 手術に使用可能な自家静脈を有する 1434 例 (コホート 1) と代替のバイパス導管を有する 396 例 (コホート 2) に分類し、各

コホート群で Bypass 手術と EVT に無作為に割り付け、MALE（新規バイパス、外科的挿入移植、血栓溶解および外科的血栓除去術）または全死亡の発生率を主要評価項目として比較検討した。登録患者の平均年齢は 68 歳、脳卒中既往 13-19%、冠動脈疾患既往 40-50%、透析患者 10-15%で、70-80%の患者に創傷を認めた。Bypass 群は 98%、EVT 群は 85%に手技成功が得られた。主要評価項目である MALE または全死因死亡の発生率は、コホート 1 においては追跡期間中央値 2.7 年で Bypass 群 43%、EVT 群 57%と有意に Bypass 群で低率であった。コホート 2 においては追跡期間中央値 1.6 年で Bypass 群 43%、EVT 群 48%と両群間で有意差は認めなかった。両群の有害事象発生率は両群のコホートで同等で合った。以上の結果より CLTI 患者に対する初期治療として、自家静脈を有していれば、最初の血行再建術として Bypass 手術を考慮すべきことが示唆された。

4. 考察

ほぼ同時期に CLTI 患者に対して EVT と Bypass のどちらが最初に行う血行再建術として適しているかを検討した二つの大規模な RCT で結論が全く異なる結果となった。この背景にはいくつかの理由があると思われる。

ひとつの理由は、登録対象患者が異なることが挙げられる。BASIL-2 試験は外科手術と血管内手術の両方に適格で余命 6 ヶ月を超える膝下動脈疾患の患者を対象としたが、BEST-CLI 試験では手術の過度のリスクがなく、外科手術と血管内手術の両方に適格な鼠径下動脈疾患の患者を対象とした。この結果、登録した患者の平均年齢は BASIL-2 試験:72 歳、BEST-CLI 試験:68 歳で BASIL-2 試験がより実臨床に近いリスクの高い CLTI 患者が含まれている事が予測できる。また、安静時疼痛患者よりも創傷患者が BASIL-2 試験でより多く登録されている。BEST-CLI 試験では膝下動脈への Bypass 手術が必須とはなっていないので、病変は多分節にまたがらず解剖学的により単純な病変を多く含んでいることが予測される。したがって、両試験の結果の違いにおいて、登録患者の重症度の違いが結果に反映されたと思われる。

もうひとつの理由は主要評価項目の違いである。BASIL-2 試験は全死因死亡または足首より上での切断を主要評価項目としたが、BEST-CLI 試験では全死因死亡または足首より上での切断に加えて、最初の主要な再介入（MALE:新規バイパス、外科的挿入移植、血栓溶解および外科的血栓除去術）が含まれた。EVT 群ではこの再血行再建率が有意に多く、最終結果に影響を及ぼしたと思われる。また、BEST-CLI 試験では EVT の初期成功率が 86%と低く、EVT は循環器医施行が 15%にしかすぎず、再狭窄抑制のための薬剤溶出性デバイスの使用頻度も少なく、EVT 手技の質的問題が結果に反映されたと思われる。

本邦における CLTI 患者は透析患者も多く、患者背景、病変背景は劣悪であり、両試験の結果をそのまま実臨床に反映することは困難であるが、BASIL-2 試験がより本邦の

実臨床に近い患者を登録していると思われる。BEST-CLI 試験の結果より、良い自家静脈を有する過度な手術リスクのない CLTI 患者では Bypass 手術が再治療率も低く、EVT よりも優れていることに異論はない。本邦では CLTI 患者に対する、Bypass、EVT 治療の前向きレジストリー研究である SPINACH 試験が行われており、創傷の範囲が大きく、感染を合併している CLTI 患者には Bypass が有利であることが明らかとなっており、大量の血流が必要な創傷、創傷治癒までに時間が必要な創傷には EVT が不利となる。一方でリスクの高い全身状態不良の患者には EVT が有利であることが報告されている。これは BASIL-1 試験で 2 年以上の生存が期待できる患者は EVT よりも Bypass が良好な成績であった知見と合致している。

改訂する臨床評価指標には CLTI 患者に対する新規デバイスの開発促進と効率化、収集データの治験間整合性が期待されている。両試験の主要評価項目は全死因死亡、足首より上での切断が含まれており、BEST-CLI 試験では最初の主要な再介入（MALE:新規バイパス、外科的挿入移植、血栓溶解および外科的血栓除去術）が追加されていた。異なる血行再建術の比較を行うためには MALE を含む評価項目が必要であったと思われるが、新規デバイスの臨床評価指標としては安全性の観点からは全死因死亡、足首より上での切断、有効性の観点からは再血行再建を含めた MALE が妥当と思われる。

両試験とも CLTI 患者評価には WIFI 分類に基づく臨床評価が行われており、患者背景、創傷状態を反映する本指標は改訂する臨床評価指標には含まれるべきであると思われる。良好な自家静脈の存在を評価することも予後に影響を及ぼす重要な因子であり、日本人の良好な自家静脈の定義には議論が必要であるが評価するべき項目であると思われる。また、両試験とも血管病変の解剖学的所見に詳細な分析は行われておらず、治療部位の追跡血管エコーや追跡血管造影検査は行われていない。CLTI 患者の膝下動脈の客観的評価の解剖学的困難さ、劣悪な全身状態による定期的検査の困難さを反映していると思われる。

本邦において 10 年前に作成した CLTI 患者に対する臨床評価指標では、新規デバイスが既存治療と比較して、膝下動脈病変を安全に拡張して、長期開存率を高め、創傷治癒または安静時疼痛の改善が得られることを評価するために作成された。しかし、比較試験に登録する CLTI 患者は定期的追跡検査が可能である全身状態良好な患者となるため、患者登録に時間がかかることになった。また、登録した CLTI 患者は創傷のない安静時疼痛患者または小さな創傷患者を選択することになり、新規デバイスの再狭窄抑制効果を実臨床で期待される創傷の大きい、全身状態不良な高リスク患者への効果を評価されにくくなっていた。

新しい臨床評価指標作成においては、まずは膝下動脈病変の安全な拡張と、長期開存性の改善の評価を、評価に適した病変を有する症例を少数例抽出し、従来治療との RCT を行い、追跡血管造影または血管エコーで有効性と安全性を評価する。その後、創傷治癒または安静時疼痛改善の評価は、今回検討した BASIL-2 試験、BSET-CLI 試験、本邦

で行われた SPINACH 試験より OPG を作成して、透析患者を含む本邦における CLTI 患者の Real-World Data (RWD) を用いたレジストリー研究で有効性と安全性を評価する。このような RCT と RWD を組み合わせた臨床評価指標の作成が CLTI 患者の新規デバイス評価には必要ではないかと考える。

BASIL-2 and BEST-CLI

History of Clinical evaluation index for CLI

臨床評価指標のベネフィット

これまでの動き

- 開発の促進と効率化
 - ✓ 新デバイス開発の促進
 - ✓ 企業における開発への足掛かり
- 収集データの治験間整合
 - ✓ 必要な測定項目・妥当な評価期間
 - ✓ 将来的なデータ活用につながる
 - OPG作成等

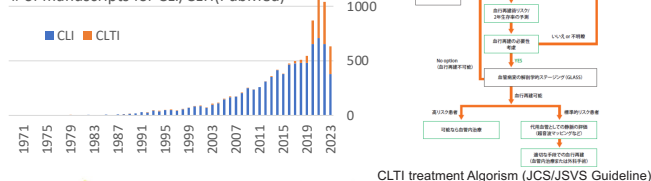
- Town hall meetingでの議論
 - ✓ JET
 - ✓ CVIT
 - ✓ others
- 厚労省の次世代医療機器評価指標作成事業(H24)

平成24年度
医療機器評価指標作成事業
重症下肢虚血分野
審査WG報告書
平成25年3月
審査WG座長 中村
東京大学医学センター 大塚
内科看護課 渡邊

chronic limb-threatening ischemia

- New global vascular guideline has been published in 2019
- JCS/JSVS Guideline on the Management of Peripheral Arterial Disease in 2022

of manuscripts for CLI/CLTI(PubMed)



New guidance for CLTI

- 新たな試験結果が収集されてきている
●現在の評価ガイダンスは、新しい証拠に基づいて更新する必要がある

BASIL-2 study

- **Purpose:** To compared the effectiveness of a **vein bypass first** with a **best endovascular treatment first revascularisation strategy** in terms of preventing major amputation and death in patients with chronic limb threatening ischaemia who required an infrapopliteal, with or without an additional more proximal infra-inguinal, revascularisation procedure to restore limb perfusion.

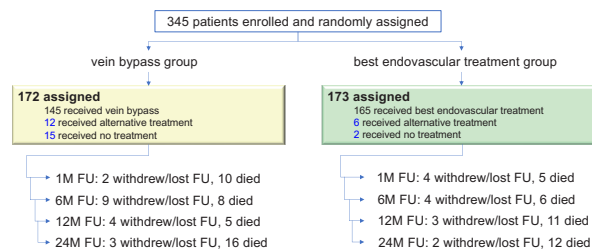
■ July 2014 ~ Nov 2020

■41 vascular surgery施設:UK (39), Sweden (1), Denmark (1)

■症例数:345

Andrew W Bradbury et. al.: Lancet: 2023 May 27;401(10390):1798-1809

BASIL-2: randomization



Andrew W Bradbury et. al.: Lancet: 2023 May 27;401(10390):1798-1806

BASIL-2: Background

		Vein bypass group (n=172)	Best endovascular treatment group (n=173)
Sex*	Female	33 (19%)	32 (18%)
	Male	139 (81%)	141 (82%)
Median age, years		72.4 (64.3-78.7)	72.5 (62.7-79.7)
Age groups (years)	≤60	38 (22%)	36 (21%)
	61-70	42 (24%)	44 (25%)
	71-80	61 (35%)	58 (34%)
	≥80	31 (18%)	35 (20%)
Race	White	157 (91%)	158 (91%)
	Black	8 (5%)	9 (5%)
	Asian	5 (3%)	5 (3%)
	Other†	1 (1%)	0
	Declined to provide or missing	1 (1%)	1 (1%)
Medical history	Previous stroke	25 (15%)	34 (20%)
	Previous myocardial infarction	41 (24%)	51 (30%)
	Previous angina	22 (13%)	21 (12%)
	Previous CABG	22 (13%)	15 (9%)
	Previous PCI	23 (13%)	17 (10%)
	Previous dialysis	10 (6%)	5 (3%)
	Any previous vascular intervention to the trial leg	54 (31%)	67 (39%)
	Any previous vascular intervention to the non-trial leg	39 (23%)	58 (34%)
	Any antiplatelet use	131 (76%)	138 (80%)
	Treatment for hypercholesterolaemia	129 (75%)	138 (80%)
	Treatment for hypertension	128 (74%)	129 (75%)
	Any anticoagulant use‡	46 (27%)	50 (29%)
	Used opiates	89 (52%)	81 (47%)

BASIL-2: Background (cont')

		Vein bypass group (n=172)	Best endovascular treatment group (n=173)
Diabetes	Patients with diabetes	117 (68%)	122 (69%)
	Patients with insulin dependent diabetes	62/117 (53%)	61/120 (51%)
	No data	0	1/120 (1%)
BMI (kg/m²)		27.1 (4.9)	26.8 (5.5)
Patients with chronic kidney disease		58 (34%)	60 (35%)
Estimate glomerular filtration rate (mL/min per 1.73 m²)		66.5 (23.2)	67.8 (24.3)
Severely of clinical disease on the trial leg	Rest or night pain only	22 (13%)	19 (11%)
	Tissue loss only	39 (23%)	32 (18%)
	Both	111 (64%)	122 (71%)
	Previous (permissible) intervention to the trial leg	20 (12%)	22 (13%)
Trial leg interventions	Unknown	77 (45%)	76 (44%)
	Hybrid procedure planned	4 (2%)	4 (2%)
	Unknown	77 (45%)	76 (44%)
Imaging method	Duplex ultrasound	39 (23%)	37 (21%)
	MRA	34 (20%)	43 (25%)
	CT angiography	44 (26%)	45 (26%)
	DSA	50 (29%)	44 (25%)
	Missing	5 (3%)	4 (2%)

BASIL-2: treatment arm details

Table 1: First revascularisation details by treatment arm

	VB (N=172)	BET (N=173)
First revascularisation intervention received-N (%)		
Best endovascular treatment	10 (6)	165 (95)
Surgical bypass	145 (84)	5 (3)
Non-bypass surgery*	2 (1)	1 (1)
No revascularisation intervention received	15 (9)	2 (1)
Reason no revascularisation intervention received-N		
Deterioration of condition	5	1
Improvement in condition	2	0
Participant declined intervention	3	0
No reason provided	5	1
Time from randomisation to first revascularisation intervention† (weeks)-N (%)		
<2	125/157 (80)	140/171 (82)
2-4	24/157 (15)	20/171 (12)
≥4	9/157 (5)	11/171 (6)
Median (IQR, N)	0.9 [0.3-1.7, 157]	0.6 [0.3-1.6, 171]

Abbreviations: BET=Best Endovascular Treatment; IQR=Interquartile Range; VB=Vein Bypass.

*In participants who received a first revascularisation intervention.

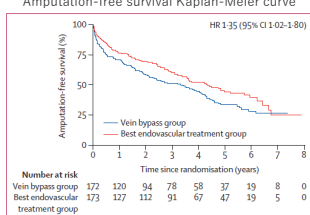
†Thrombectomy, thrombolysis, endarterectomy, fasciotomy or other revision of anastomosis.

BASIL-2: Results

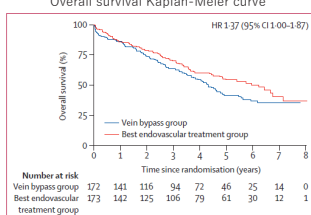
		Vein bypass group (n=172)	Best endovascular treatment group (n=173)	Estimate (95% CI)	p-value
Primary outcomes	No amputation-free survival	108 (63%)	92 (53%)	HR 1.37 (1.02 to 1.83)	p=0.037
	Death from any cause	91 (53%)	77 (45%)	HR 1.37 (1.02 to 1.83)	
	Major amputation	35 (20%)	32 (18%)	HR 1.29 (0.75 to 2.20)	
	30-day mortality	71 (41%)	72 (42%)	HR 1.17 (0.88 to 1.56)	
	30-day mortality	39 (23%)	5 (3%)	HR 2.45 (1.04 to 5.76)	
	30-day mortality	71 (41%)	72 (42%)	HR 1.00 (0.88 to 1.13)	
	30-day mortality	68 (40%)	73 (42%)	HR 1.00 (0.78 to 1.25)	
	30-day mortality	58 (34%)	59 (34%)	HR 1.01 (0.51 to 2.01)	
	30-day mortality	32 (19%)	31 (18%)	HR 1.14 (0.51 to 2.53)	
	30-day mortality	21 (12%)	32 (19%)	HR 0.57 (0.20 to 1.62)	
	30-day mortality	50 (29%)	56 (32%)	HR 0.87 (0.68 to 1.10)	
	30-day mortality	9 (5%)	33 (19%)	HR 0.27 (0.13 to 0.55)	
	30-day mortality	46 (27%)	58 (34%)	HR 0.87 (0.68 to 1.10)	
	30-day mortality	6.1 (3.6 to 9.9 patients)	7.1 (4.6 to 9.9 patients)	HR 0.86 (0.57 to 1.30)	
	30-day mortality	5.7 (3.2 to 9.9 patients)	5.8 (3.2 to 9.9 patients)	HR 0.99 (0.57 to 1.71)	
	30-day mortality	6.9 (3.7 to 12 patients)	6.1 (3.1 to 12 patients)	HR 1.14 (0.68 to 1.90)	
	30-day mortality	17 (10%)	20 (12%)	HR 0.87 (0.48 to 1.57)	
	30-day mortality	17 (10%)	20 (12%)	HR 0.87 (0.48 to 1.57)	
	30-day mortality	1.0 (0.3 to 3.0 patients)	0.9 (0.3 to 3.0 patients)	HR 1.14 (0.48 to 2.70)	
	30-day mortality	0.9 (0.3 to 2.6 patients)	0.8 (0.3 to 2.6 patients)	HR 1.14 (0.48 to 2.70)	
	30-day mortality	1.0 (0.3 to 2.6 patients)	0.9 (0.3 to 2.6 patients)	HR 1.14 (0.48 to 2.70)	
	30-day mortality	0.4 (0.1 to 1.2 patients)	0.4 (0.1 to 1.2 patients)	HR 1.01 (0.38 to 2.60)	
	30-day mortality	0.3 (0.1 to 1.0 patients)	0.3 (0.1 to 1.0 patients)	HR 1.01 (0.38 to 2.60)	

BASIL-2: K-M analysis

Amputation-free survival Kaplan-Meier curve



Overall survival Kaplan-Meier curve



Andrew W Bradbury et al.; Lancet; 2023 May 27;401(10390):1798-1809

BASIL-2: summary

- 2014年7月から2020年11月に、イギリス、スウェーデン、デンマークの41施設より登録した、動脈硬化性疾患によるCLTIで血管外科を要し、患肢の血流回復のために膝下血行再建術が必要とされた患者345人(最軽度以下のより近位部へ血行再建を追加した患者、していない患者を含む)を、最初の血行再建戦略として静脈バイパス術を施行する群(172人)、又は至適なEVTを施行する群(173人)に無作為に割り付け、2年の追跡が実施された。
- 患者の年齢中央値は72.5歳、女性が19%であった。静脈バイパス術の大部分は、大伏在静脈が使用され、総大腿動脈、浅大腿動脈を起点とした。EVTの大部分は、バルーン形成術が施行され、選択的にペーパースtent、又は薬剤が使用されたステントが留置された。
- 大切断/死亡は、静脈バイパス群では108人(63%)、至適EVT群では92人(53%)に認められた(補正HR 1.35 [95%CI 1.02-1.80] p=0.037)。静脈バイパス群では91人(53%)、至適EVT群では77人(45%)が死亡した(補正HR 1.37 [95%CI 1.00-1.87])。
- 両群とも、最初の血行再建術から30日以内に発生したものを除き、罹患、及び死亡の原因の多くは、心血管イベント(静脈バイパス群9人、至適EVT群4人)、及び呼吸器イベント(それぞれ25人、23人)であった(心血管、及び呼吸器に起因する死亡数は相互に排除されていない)。
- ディスカッションとして、
 - 至適EVTによる最初の血行再建術は、静脈バイパス術と比較して切断回生生存率が高く、これは主に死亡が少ないことに起因していた。
 - これらのデータから、最軽度以下のより近位部への血行再建の有無にかかわらず、患肢の血流回復のために膝下血行再建術を必要とする多くのCLTI患者は、最初の血行再建戦略として至適EVTを考慮すべきことが示唆された。

Andrew W Bradbury et al.; Lancet; 2023 May 27;401(10390):1798-1809

BEST-CLI study

■Purpose: 慢性下肢虚血 (CLTI) に対する初期治療において、血管内治療と外科的血行再建術のどちらが優れているかを比較するために行われた2つのパラレルコホート試験

■Enrollment: Aug 2014 ~ Oct 2019

●FU: Cohort1: ~Oct 2021, Cohort2: ~Dec 2019

■150施設: USA, Canada, Finland, Italy, New Zealand

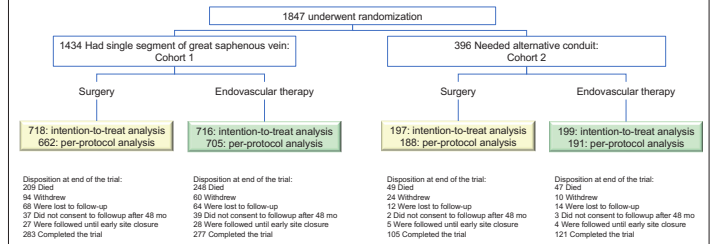
■症例数: 1847

●Cohort1:手術使用可能な大伏在静脈が1セグメントあるか

●Cohort2:代替バイパス導管が必要か

A. Farber et al.; NEJM, 2022, 377 (25): 2305-2316

BEST-CLI: randomization



A. Farber et al.; NEJM, 2022, 377 (25): 2305-2316

BEST-CLI: Background

Cohort		Cohort 1			Cohort 2		
		Overall (N = 1434)	Surgery (N = 718)	Endovascular Therapy (N = 716)	Overall (N = 396)	Surgery (N = 197)	Endovascular Therapy (N = 199)
Age — yr		66.9 ± 9.9	66.9 ± 9.8	67.0 ± 10.0	68.6 ± 9.2	68.4 ± 8.8	68.8 ± 9.6
Female sex — no./total no. (%)		408/1434 (28.5)	207/718 (28.0)	207/716 (28.9)	111/396 (28.0)	56/197 (28.4)	55/199 (27.6)
Race or ethnic group — no./total no. (%)	White	1028/1423 (72.2)	500/711 (70.3)	528/712 (74.2)	275/390 (70.5)	143/194 (73.7)	132/196 (67.3)
	Black	275/1423 (19.3)	136/711 (19.1)	139/712 (19.5)	80/390 (20.6)	40/194 (20.6)	40/196 (20.4)
	Asian	20/1423 (1.4)	13/711 (1.8)	7/712 (1.0)	2/390 (0.5)	2/194 (1.0)	0/196 (0.0)
	Other	100/1423 (7.0)	42/711 (5.9)	58/712 (8.1)	17/390 (4.4)	9/194 (4.6)	8/196 (4.1)
Medical history	Hispanic	187/1433 (13.0)	82/717 (11.4)	105/716 (14.7)	53/396 (13.4)	28/197 (14.2)	25/199 (12.6)
	Body-mass index	28.2 ± 6.0	28.2 ± 6.3	28.3 ± 5.8	26.9 ± 5.7	26.8 ± 5.1	27.0 ± 6.2
	Hypertension	1238/1424 (86.9)	620/712 (87.1)	618/712 (86.8)	350/395 (88.6)	171/196 (87.2)	179/199 (89.9)
	Hyperlipidemia	1041/1423 (73.2)	527/712 (74.1)	527/712 (73.2)	299/395 (75.7)	147/196 (75.0)	152/199 (76.4)
	Diabetes	1023/1424 (71.8)	613/712 (86.1)	510/712 (71.6)	238/395 (60.3)	122/196 (62.2)	116/199 (58.3)
	Current smoking	509/1424 (35.7)	264/712 (37.1)	245/712 (34.4)	140/395 (35.4)	68/196 (34.7)	71/199 (35.7)
	Coronary artery disease	617/1424 (43.3)	301/712 (42.3)	316/712 (44.4)	204/395 (51.6)	97/196 (49.5)	107/199 (53.8)
	Congestive heart failure	79/1422 (5.6)	38/711 (5.3)	41/711 (5.8)	27/395 (6.8)	12/196 (6.1)	15/199 (7.5)
	Stroke	190/1424 (13.3)	91/712 (12.8)	99/712 (13.9)	62/395 (15.7)	38/196 (19.4)	24/199 (12.1)
	Chronic obstructive pulmonary disease	208/1424 (14.6)	100/712 (14.0)	108/712 (15.2)	69/395 (17.5)	34/196 (17.3)	35/199 (17.6)
	End-stage kidney disease	15/1423 (1.0)	6/712 (0.8)	9/711 (1.3)	45/395 (11.4)	25/196 (12.8)	20/199 (10.1)

BEST-CLI: Background (cont')

Cohort		Cohort 1			Cohort 2		
		Overall (N = 1434)	Surgery (N = 718)	Endovascular Therapy (N = 716)	Overall (N = 396)	Surgery (N = 197)	Endovascular Therapy (N = 199)
Medication	Statins — no./total no. (%)	1001/1424 (70.3)	503/713 (70.5)	498/711 (70.0)	307/394 (77.9)	153/195 (78.5)	154/199 (77.4)
	Aspirin — no./total no. (%)	953/1424 (66.9)	476/713 (66.8)	477/711 (67.1)	280/394 (71.1)	139/195 (71.3)	141/199 (70.9)
	Dual antiplatelet — no./total no. (%)	312/1424 (21.9)	137/713 (19.2)	175/711 (24.6)	97/394 (24.6)	55/195 (28.2)	42/199 (21.1)
	Prasugrel — no./total no. (%)	5/1424 (0.4)	2/713 (0.3)	3/711 (0.4)	1/394 (0.3)	0/195 (0.0)	1/199 (0.5)
	Ticagrelor — no./total no. (%)	10/1424 (0.7)	4/713 (0.6)	6/711 (0.8)	4/394 (1.0)	0/195 (0.0)	4/199 (2.0)
	Direct-acting oral anticoagulant — no./total no. (%)	55/1424 (3.9)	27/713 (3.8)	28/711 (3.9)	22/394 (5.6)	9/195 (4.6)	13/199 (6.5)
	Warfarin — no./total no. (%)	93/1424 (6.5)	46/713 (6.5)	47/711 (6.6)	31/394 (7.9)	12/195 (6.2)	19/199 (9.5)
Previous intervention	Tobacco cessation — no./total no. (%)	97/1424 (6.8)	49/712 (6.9)	48/712 (6.7)	26/395 (6.6)	11/196 (5.6)	15/199 (7.5)
	Infrapopliteal revascularization of index limb — no./total no. (%)	77/1423 (5.4)	40/711 (5.6)	37/712 (5.2)	40/393 (10.2)	20/194 (10.3)	20/199 (10.1)
Limb status	Ankle-brachial index in index limb	0.58 ± 0.32	0.58 ± 0.31	0.59 ± 0.34	0.54 ± 0.30	0.53 ± 0.27	0.54 ± 0.32
	Ankle pressure — mm Hg	84.9 ± 47.7	85.2 ± 46.2	84.5 ± 49.2	81.3 ± 49.6	80.4 ± 47.3	82.2 ± 51.8
	Toe pressure — mm Hg	36.3 ± 25.7	36.5 ± 27.7	36.1 ± 23.5	31.0 ± 21.7	37.0 ± 23.5	25.5 ± 18.4

BEST-CLI: baseline WifI grade

Cohort		Cohort 1			Cohort 2		
		Overall (N=1434)	Surgery (N=718)	Endovascular (N=716)	Overall (N=396)	Surgery (N=197)	Endovascular (N=199)
Wound Grade	0	261/1378 (18.9)	130/684 (19.0)	131/694 (18.9)	110/382 (28.8)	52/191 (27.2)	58/191 (30.4)
	1	594/1378 (43.1)	284/684 (41.5)	310/694 (44.7)	150/382 (39.3)	60/191 (31.4)	90/191 (46.6)
	2	438/1378 (31.9)	225/684 (32.9)	213/694 (30.7)	90/382 (23.6)	47/191 (24.6)	43/191 (22.5)
	3	85/1378 (6.2)	45/684 (6.6)	40/694 (5.8)	23/382 (6.0)	12/191 (6.3)	11/191 (5.8)
Foot Infection	0	775/1380 (56.2)	374/689 (54.3)	405/701 (57.8)	248/387 (64.1)	119/192 (62.0)	129/195 (66.2)
	1	286/1380 (20.8)	159/689 (23.1)	127/701 (18.1)	65/387 (16.8)	36/192 (18.8)	29/195 (14.9)
	2	269/1380 (19.5)	130/689 (18.9)	139/701 (19.8)	72/387 (18.6)	36/192 (18.8)	36/195 (18.5)
	3	35/1380 (2.6)	24/689 (3.5)	11/701 (1.6)	2/387 (0.5)	1/192 (0.5)	1/195 (0.5)
Ischemia	0	195/1339 (14.6)	109/666 (16.4)	86/673 (12.8)	45/374 (12.0)	26/186 (14.0)	19/188 (10.1)
	1	383/1339 (28.6)	181/666 (27.2)	202/673 (30.0)	85/374 (22.7)	45/186 (24.2)	40/188 (21.3)
	2	647/1339 (48.4)	320/666 (48.2)	327/673 (48.6)	220/374 (58.8)	102/186 (54.8)	118/188 (62.8)
	3	114/1339 (8.5)	56/666 (8.4)	58/673 (8.6)	24/374 (6.4)	13/186 (7.0)	11/188 (5.9)

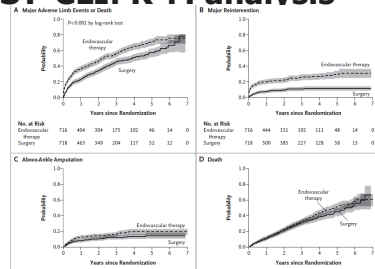
BEST-CLI: procedure background

Cohort		Cohort 1			Cohort 2		
		Overall (N=1385)	Surgery (N=687)	Endovascular (N=708)	Overall (N=385)	Surgery (N=190)	Endovascular (N=195)
Popliteal Artery, no. (%)	Atherectomy	54 (3.9)	1 (0.1)	53 (7.5)	14 (3.6)	0 (0.0)	14 (7.2)
	Angioplasty alone	112 (8.0)	1 (0.1)	111 (15.7)	31 (8.1)	2 (1.1)	29 (14.9)
	Drug-coated balloon angioplasty	128 (9.2)	2 (0.3)	126 (17.8)	35 (9.1)	0 (0.0)	35 (17.9)
	Bare metal Stents	116 (8.3)	2 (0.3)	114 (16.1)	41 (10.6)	1 (0.5)	40 (20.5)
	Drug-eluting stents	48 (3.4)	0 (0.0)	48 (6.8)	11 (2.9)	0 (0.0)	11 (5.6)
Tibial/Pedal Arteries, no. (%)	Stent-grafts	24 (1.7)	2 (0.3)	22 (3.1)	10 (2.6)	0 (0.0)	10 (5.1)
	Atherectomy	47 (3.4)	4 (0.6)	43 (6.1)	11 (2.9)	0 (0.0)	11 (5.6)
	Angioplasty alone	294 (21.1)	13 (1.9)	281 (39.7)	70 (18.2)	2 (1.1)	68 (34.9)
	Drug-coated balloon angioplasty	35 (2.5)	0 (0.0)	35 (4.9)	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.5)
Interventionalist Details, no. (%)	Bare metal Stents	14 (1.0)	0 (0.0)	14 (2.0)	5 (1.3)	0 (0.0)	5 (2.6)
	Drug-eluting stents	66 (4.7)	3 (0.4)	63 (8.9)	14 (3.6)	0 (0.0)	14 (7.2)
	Stent-grafts	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Interventionalist Details, no. (%)	1197 (86.6)	677 (98.5)	520 (73.4)	344 (89.4)	190 (100.0)	154 (79.0)
Vascular Medicine Specialists	Interventional Cardiologists	110 (7.9)	7 (1.0)	103 (14.5)	17 (4.4)	0 (0.0)	17 (8.7)
	Interventional Radiologists	98 (7.0)	3 (0.4)	95 (13.4)	25 (6.5)	0 (0.0)	25 (12.8)
	Vascular Medicine Specialists	4 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.4)	6 (1.6)	0 (0.0)	6 (3.1)
	Other**	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

BEST-CLI: Results for Cohort 1

Outcome		Surgery	Endovascular Therapy	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Efficacy	Primary outcome: major adverse limb event or death from any cause	302/709 (42.6)	408/711 (57.4)	0.68 (0.59-0.79)	<0.001
	Death from any cause	234/709 (33.0)	267/711 (37.6)	0.98 (0.82-1.17)	
	Above-ankle amputation of the index limb	74/709 (10.4)	106/711 (14.9)	0.73 (0.54-0.98)	
	Intervention in index limb	45/709 (6.3)	167/711 (23.5)	0.35 (0.27-0.47)	
	Perioperative death	205/718 (28.6)	237/716 (33.1)	0.85 (0.70-1.02)	
	Major adverse limb event or perioperative death	12/687 (1.7)	9/708 (1.3)	1.54 (0.84-2.88)	
	Myocardial infarction	138/687 (20.2)	246/708 (34.7)	0.53 (0.43-0.65)	
Safety	Stroke	75/718 (10.4)	85/716 (11.9)	0.97 (0.71-1.33)	
	Event ≤30 days after procedure	39/718 (5.4)	44/716 (6.1)	0.93 (0.60-1.43)	
	Event during follow-up	269/718 (37.5)	309/716 (43.2)	0.94 (0.80-1.11)	0.48
	Event occurred ≤30 days after index procedure — no. of patients with ≥1 event/total no. of patients (%)	244/718 (34.0)	226/716 (31.6)		0.34
	No. of events ≤30 days after index procedure	427	379		0.1
	No. of patients with ≥1 event/total no. of patients (%)	590/718 (82.2)	614/716 (85.8)		0.07
	No. of events during follow-up	614	668		<0.001
	Technical success of index procedure — no./total no. (%)	651/662 (98.3)	596/704 (84.7)		
	Length of hospital stay after index procedure	7.5 ± 6.2	5.9 ± 7.3		
	Median no. of days (IQR)	6 (4-9)	3 (1-8)		

BEST-CLI: K-M analysis



A. Farbar et al., NEJM, 2022, 377 (25): 2305-2316

BEST-CLI: summary

- CLTI (慢性下肢虚血) に対する血管内治療と外科的バイパス術の無作為化比較試験で、2014年8月から2019年10月までに、米国、カナダ、フィンランド、イタリア、ニュージーランドの150施設で実施された。
- 安静時疼痛もしくは潰瘍・壊疽を呈し、EVTか外科手術のいずれでも治療可能と判断されたCLTI患者1847症例が登録され、さらに、手術に使用可能な大伏在静脈グラフトがある患者1434例をコホート1、代替のバイパス導管を要する患者396例をコホート2に割り付けられた。
- その結果、コホート1の追跡期間中央値2.7年での主要評価項目発生率は、手術群が42.6%、血管内治療群が57.4% (ハザード比0.68、95%CI 0.59-0.79、 $P < 0.001$)、コホート2では追跡期間中央値1.6年で42.8%、47.7%だった (同0.79、0.58-1.06、 $P = 0.12$)。両群の有害事象発生率は、いずれのコホートでも同等だった。

A. Farbar et al., NEJM, 2022, 377 (25): 2305-2316

BASIL-2 and BEST-CLI

●試験プロトコルの違い

	BASIL-2	BEST-CLI
対象症例	外科手術と血管内手術の両方に適格で余命6ヶ月を超える膝窩下動脈疾患の患者	手術の過度のリスクがなく、外科手術と血管内手術の両方に適格な最下動脈疾患の患者
主要評価項目	全死因死亡または足首より上の切断	足首より上の切断及び最初の主要な再介入 (新規バイパス、外科的挿入移植、血栓溶解および外科的血栓除去術) を含むすべての原因による死亡または重大な四肢有害事象 (MALE)

Cruz Silva J, Port J Card Thorac Vasc Surg. 2023 Jul 7;30(2):11-12

追加的な考慮ポイント

- そのものの検査方法として適切な方法は何か
- 術前の超音波検査で適切な大伏在静脈はどのように考えるべきか
- 解剖学的複雑さは、インターベンション治療の技術的成功とMALEにどの程度影響するか
 - 適切な大伏在静脈があって手術リスクが低いと考えられる場合はバイパス手術が有利であるかもしれないが、適切な自己導管を持たない場合はインターベンションが有効であることが示唆されている
- 費用対効果

Cruz Silva J, Port J Card Thorac Vasc Surg. 2023 Jul 7;30(2):11-12

2試験の考察

- 二つの試験ともRCTに登録できる患者であり、本邦の実臨床とは異なるが、患者背景はBASIL-2の方がリアルワールドに近い。
- 再血行再建を一次エンドポイントに入れるか否かの違いも結果に影響を及ぼしている。
- 良い自家静脈があり、手術リスクがなければ、外科手術が再治療が少なく、EVTより優れていることに異論はない。
- しかし、EVTで使用されているDCB, DESデバイスの使用頻度が低い (試験にバクテリア問題の影響あり)。
- BEST-CLIでEVT群の成功率が低く、BEST-EVTといえるかどうか疑問 (循環器医施行は15%)。

Discussion

- この二つの試験結果は異なるが、本邦の臨床評価指標にどのように取り込むか？
 - CLTI試験の主要評価項目を何にするか？
 - 死亡、足首より上の切断、MALE？
 - BTKにおけるDETデバイス評価は病変の再狭窄抑制効果を見ることが現実的か。
 - 対象患者をどう考えるか
 - リアルワールドの状況からも考察
- CLTI試験の患者登録には時間がかかる、RCT試験の困難さがあるが、PGは現実的か。
- 2試験でBest EVTであったとは判断しにくい
 - BTKに対するDET治療はやはり必要性か

Ⅲ- 7

委員報告

CLTI に対する最新の RCT 試験は
日本人に外挿可能か

CLTI に対する最新の RCT 試験は日本人に外装可能か

飯田 修

1. はじめに

包括的高度慢性下肢虚血 (CLTI: chronic limb threatening ischemia) に対して臨床戦略を大きく変える trial は現在まで複数報告された。その中でも最も実臨床への影響が大きい二つの研究は、2022 年に報告された BEST-CLI 研究¹⁾ (Farber A, et al. N Engl J Med. 2022; 387:2305-2316) と 2023 年に報告された BASIL-2 研究²⁾ (Bradbury AW, et al. Lancet. 2023;401:1798-1809) である。以下に研究概要を解説し、研究結果が日本人へ外装可能かについて述べる。

2. BEST-CLI 研究 (Title: Surgery or Endovascular Therapy for Chronic Limb-Threatening Ischemia)

(1) 研究目的

両血行再建治療 (外科的バイパス術 [BSX: bypass surgery]・血管内治療 [EVT: endovascular therapy]) に適した患者と評価された、鼠径靱帯以下動脈病変に起因する CLTI 症例に対して EVT が外科的バイパス術より優れているか否かを評価した。

(2) 方法

- ① 研究デザイン: 多施設 (150 施設)・前向き・国際解析・割付試験 (アメリカ、カナダ、フィンランド、イタリア、ニュージーランド)
- ② 研究期間: 2014 年 8 月-2019 年 10 月
- ③ 研究アーム: cohort 1 良好な自家静脈あり (3mm 以上) , cohort 2 良好な自家静脈なし (3mm 未満)
- ④ 対象患者
参加基準: 1) 18 歳以上、2) 動脈病変・安静時下肢痛/潰瘍壊疽・血行動態による適応 (安静時痛: AP<50, TP>30, 潰瘍: AP<70, TP<50, TcPO₂<30mmHg)、3) バイパス術吻合部ターゲット血管有
除外基準: 1) 予後 2 年未満が予測される (PAD 以外の理由)、2) 外科治療リスクが高い、3) 大切断予定、4) 非動脈硬化性疾患、5) 鼠径靱帯以下治療歴あり
- ⑤ 割付: 良好な自家静脈の有無で cohort 1 or 2, その後 1) 臨床症状、2) 解剖学的重症度 (IP 病変の有無) 30 日以内に手技施行
- ⑥ 評価項目: 1) primary outcome (PO): MALE (膝下/膝上切断 or new bypass, interposition graft revision, thrombectomy, or thrombolysis) or 死亡 *全ての first major reintervention: 適応は onsite, 独立した臨床事象判定委員会 (CEC)

が評価した, technical failure: ワイヤークロス不可・残存狭窄>50%・足先までの血流無し 2) secondary outcome (SO): MALE, 術後 30 日以内死亡、minor intervention, MACE

- ⑦ 統計解析: 当初 2100 例 (cohort 1: 1620 例、BSX 53% vs. 61% EVT [BSX favor], cohort 2: 480 例、surg 53% vs. endo 45% [EVT favor]) にて規定されたが、研究継続に対するグラントが不十分であったため 1830 例で登録が終了

(3) 結果

- ① **Cohort 1:** 1434 例 (BSX 718 例 vs. EVT 716 例、median FU 2.7 年) 年齢 67 歳 BMI 28, CAD (冠動脈疾患) 43%, CHF (慢性心不全) 5.6%, ESRD (末期腎不全) 11%, DM 72%, non-ambulatory 13%, スタチン 70%, IP (膝下動脈) なし 1/3, ABI 0.58
- ② BSX (手術まで平均 4 日): FP (単独大腿膝窩動脈) bypass 307, F-T or pedal 276, Pop- T or pedal 115 *85% single segment of GSV (大伏在静脈), %pt で見た場合 40% FP bypass, 6% 人工血管
- ③ EVT (治療までの期間 1 日): SFA 475 (67%), Pop 376 (53%), tibial 364 (51%) * SFA BMS (ベアメタルステント) 29%, DCB (薬剤コーティングバルーン) 19%, Pop DCB 18%, BMS 16%, Tibial angioplasty 40% Endovascular procedure 血管外科医: 73%, 循環器内科医: 15%, 放射線医: 13%
- ④ Technical success: BSX 98% vs. EVT 85% (108), endo failure: 66/108 (30 日以内に bypass)
- ⑤ PO: BSX 42.6% vs. EVT 57.4% (HR (ハザード比): 0.68, P<0.001) [TS7 Death: 33% vs. 37.6%, HR 0.98, Major amputation: 10.4% vs. 14.9%, **HR 0.73, Major reintervention: 9.2% vs. 23.5%, HR: 0.35**] その他の AE 差がなし *Perioperative death or MALE: 20.2% vs. **34.7%** HR 0.53
- ⑥ Subgroup: ほぼ外科治療 favor←→ 黒人・80 歳以上: WIFI grade 3 wound・腎不全・同側足に治療歴あり。症例は BSX と EVT で治療成績に差がなし、入院期間: BSX 6 日 vs. EVT 3 日
- ⑦ **Cohort 2:** 396 例 (BSX197 例 vs. EVT 199 例, median FU 1.6 年)
- ⑧ Technical success: BSX 100% vs. EVT 80.6%, endo failure: 26/37 (30 日以内に bypass)
- ⑨ PO: BSX 42.8% vs. EVT 47.7% (HR: 0.79, P=0.12) [TS7 Death: 25.9% vs. 24.1%, NS, Major amputation: 15.2% vs. 14.1%, NS, **Major reintervention: 14.2% vs. 25.6%, HR: 0.47**] その他の AE 差がなし POD (術後死) 2.6% vs. 0.5%, MALE or POD 25.3% vs. 33.8%

(4) 結語

- ① 自家静脈を有する CLTI で BSX・EVT の両方の適応である症例において BSX-

first が低率の MALE or death に関連した。

- ② 自家静脈がない CLTI では、EVT は BSX と差を認めなかった。

3. **BASIL-2 研究** (Title: A vein bypass first versus a best endovascular treatment first revascularisation strategy for patients with chronic limb threatening ischaemia who required an infra-popliteal, with or without an additional more proximal infra-inguinal revascularisation procedure to restore limb perfusion (BASIL-2): an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial, Bradbury AW, et al. Lancet. 2023; 401:1798-1809.)

(1) 研究目的

疾患構造の変化（高齢者、糖尿病、腎不全）症例の増加に伴い、CLTI の責任病変として重度石灰化かつ膝下動脈病変 を有する症例が増加している背景を踏まえて、この特別な疾患母集団に対するエビデンスが必要とし、BASIL2 では 膝下動脈病変に対して血行再建術が必要とする CLTI に対して自家静脈を用いた BSX vs. Best EVT の治療成績を比較した。

(2) 方法

- ① 研究デザイン：多施設・オープンラベル・phase 3 41 の血管外科施設

- ② 研究期間：2014 年 7 月-2020 年 11 月

- ③ 対象患者

参加基準：1) 予想される生命予後>6 か月、2) EVT も BSX も両方に適した症例、3) 12 か月以内に標的 IP 病変に対して EVT 歴なし、4) QOL/経済的質問票可（英語、スウェーデン語、デンマーク語）

除外基準：1) 安静時痛症例、2) 非動脈硬化性疾患由来の創傷症例

- ④ RCT 割付因子：年齢、精査、糖尿病、腎不全、臨床症状、治療歴、国

- ⑤ 治療手技：バイパス 自家静脈が原則（SVG（大伏在静脈グラフト）不可と外科医が判断した場合は人工血管使用可）EVT DCB, BMS, DES, でもアテレクトミー使用されなかった、FU: 1, 6, 12, 24 か月 HRQOL/events COVID-19 によるデータは最終 FU 時に取得した

- ⑥ 評価項目：PO 大切断回避下生存（AFS: amputation-free survival）、SO 死亡、大切断、MALE、MACE (chronic limb-threatening ischemia or major amputation affecting the non-trial leg, myocardial infarction, transient ischemic attack, or stroke) 再治療、他の治療への移行率、創傷治癒（WIFI, PEDIS）安静時傷（鎮痛剤使用） QOL 評価（EQ-5D-5L, SF-12, ICECAP-O, VascQOL）血行力学評価（ABPI, SPP）安全性評価 30 日以内重度合併症

- ⑦ 統計：BASIL-1 を参考に 1 年 AFS 72% 600 名想定。到達できず 3 年延長 COVID-19 の為 最低 2 年 FU 結果として FU 伸びたが 345 名

(3) 結果

- ① 345 名 (19%女性、81%男性、平均年齢 72.5 歳) BSX 172 名 vs. EVT 173 名
FU 中央値 40 か月 200 events、割り付けられた治療の遵守率 BSX 84%,
EVT 94% 94%が4週間以内に治療 EVT は84%が放射線科医により施行
- ② PO 死亡 or 切断: BSX 63% vs. EVT 53% HR 1.35* (1.02 to 1.80); p=0.037
BSX 3.3 年, EVT 4.4 年 交互作用はサブ解析でなし SO 死亡 BSX 53%
vs. EVT 45% HR 1.37 (1.00 to 1.87) 大切断 BSX 20% vs. EVT 18% HR 1.23
[95% CI 0.75–2.01], 再治療率 BSX 5% vs. EVT 19% HR 0.27 (0.13 to
0.55), crossover intervention BSX 27% vs. EVT 19% HR 1.43 (0.94 to 2.18)
- ③ 30 日以内死亡 (BSX 6% vs. EVT 3% HR 2.45 (0.84 to 7.20), 合併症, MACE,
MALE, pain free, HRQOL2 群間に差なし 心血管死 BSX 61 名 vs. EVT 49
名, 呼吸器疾患死 BSX 25 名 vs. EVT 23 名
- (4) 結語
 - ① IP に対して血行再建術を有する CLTI に対して EVT に比べ BSX は大切断もし
くは死亡の 35%リスク上昇に関連した。この違いは主に EVT 群の低率な死亡
率に寄与する 大切断率は同等

4. 各種 Trial の課題と日本人への外挿性

BEST-CLI 試験はと BASIL-2 試験に関して解説した。いずれの試験も RCT でありエビデンスレベルが高いが、海外で施行されたものであり結果をそのまま本邦に外挿することは不可である。また本邦の CLTI に特徴的な併存疾患である慢性腎不全に関しては、BEST-CLI 試験では全体 10.6%, BASIL-2 試験ではバイパス群で 6% EVT 群で 3%と低い。

では実際に BEST-CLI の主な選択基準である、1) 標準的な外科的バイパスリスク、2) バイパス末梢吻合部血管あり、3) 自家静脈 3 mm 以上を満たす本邦の患者母集団に関してどの程度該当するかを検討することは臨床上重要である。畑等が施行した単施設後ろ向き研究では、1)/2)/3)に該当する症例は、それぞれ検討した結果では、87.5%/76.1%/46.3%であった³⁾。

CLTI patients underwent endo approach between January 2017 and December 2020 with preprocedural assessment for great saphenous vein (n = 352)

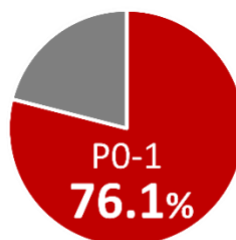
Patients characteristics: age 72 years old, mean BMI 21.7 kg/m², diabetes: 63%, hemodialysis: 56%, non-ambulatory status: 47%.

1) Surgical periprocedural and 2-year mortality



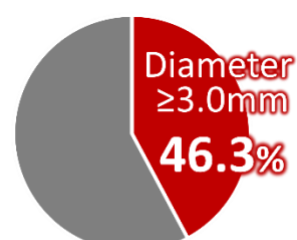
Standard surgical risk was defined as estimated < 5% perioperative and < 50% 2-year mortality, and these were calculated by the SPINACH score

2) Bypass target (GLASS IM grade)



Arterial lesion characteristics were classified by GLASS inframalleolar modifier, and P O-1 was defined as an adequate target tibial artery for a distal anastomosis of a surgical bypass

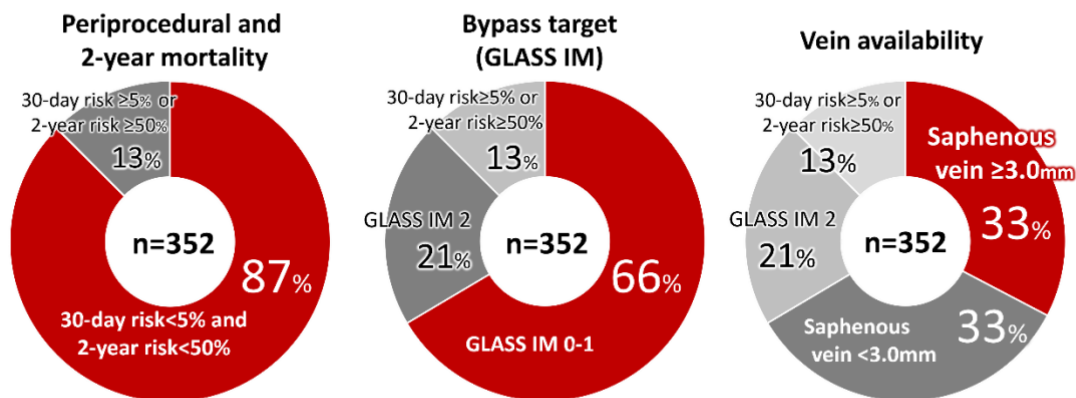
3) Great saphenous vein availability



Diameter ≥3.0 mm of great saphenous vein was adequate

また、1)-3)をすべて満たす症例は全体の 33%であった。実際に本邦の CLTI 症例において BEST-CLI の選択基準を満たす症例はおおよそ 1/3 であり、これらの結果をもってしても海外研究が日本の臨床にそのまま外装困難なことが理解できる。

CLTI with R5-6 assessed 1) perioperative risk, 2) SVG diameter, and 3) inframalleolar angiography (N=352)



In Japanese CLTI practice, only **33% (115/352) CLTI fits for the BEST-CLI Cohort 1**

5. まとめ

CLTI は動脈硬化性疾患であり、危険因子集積の違いにより責任病変分布が異なる。昨今の高齢・糖尿病・腎不全患者の増加は鼠径靱帯以下動脈疾患の合併頻度を増加させている。BASIL-1 が 2005 年 Lancet で報告されて以降直ちに RCT が追従されなかった理由には、1) 疾患変遷, 2) 治療戦略変遷, 3) 使用デバイス変遷が考えられる。この 20 年間において BSX の治療手技が大きく変化はないが、EVT は複数の治療デバイスが登場を長期成績改善の報告がされている。しかしながら EVT 成績の改善が認められていたとしても、BEST-CLI 試験では EVT の有用性は認められなかった。一方でより日本の患

者背景に近いと考えられる BASIL-2 (高齢、膝下動脈合併頻度多い)試験では、EVT の有用性が認められた。以上よりエビデンスレベルの高い2つの RCT 試験で相反する結果が報告され、今 CLTI 治療は混沌としている。また今回紹介した後ろ向き試験では、本邦における CLTI において BEST-CLI に該当する症例が 1/3 しか満たない事実の重要である。以上の結果から、EVT 新規デバイス評価も重要であるが、本邦特有の CLTI に対する現在の臨床に合致した形での治療戦略決定に関する更なる検討は必要であろう。

参考文献

1. Farber A, et al. N Engl J Med. 2022;387:2305-2316.
2. Bradbury AW, et al. Lancet. 2023; 401:1798-1809.
3. Hata Y, et al. Japanese real-world population with chronic limb-threatening ischemia who meet the criteria of the BEST-CLI trial. Vasc Med. 2023 Oct 31:1358863X231205229

How can we adapt result of the BEST CLI trial into the Asia CLTI practice?

Osamu Iida, MD, PhD, FACC
Osaka Police Hospital Cardiovascular Center
Osaka, Japan

COI Disclosure

Speaker name :

Osamu Iida, MD

I have the following potential conflicts of interest to report:

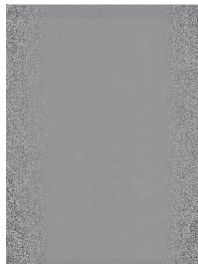
- Consulting: Boston Scientific, Canon, NIPRO, Terumo
- Employment in industry
- Stockholder of a healthcare company
- Owner of a healthcare company
- Other(s) Honoraria : Medtronic, Boston Scientific, Gore, Terumo, NIPRO, Canon
- I do not have any potential conflict of interest

In Japanese CLTI practice, unfit CLTI for the BEST-CLI is very common

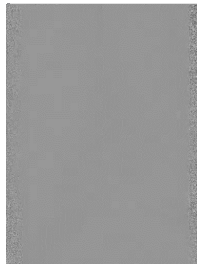
80 years old male, BMI 18.5
DM, hemodialysis, CAD, CHF (EF 50%)



WIFI stage 4 (W-2, I-3, FI-2)

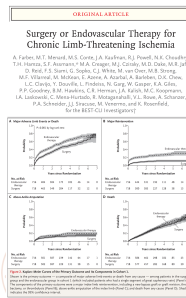


GLASS IP4 anatomical condition

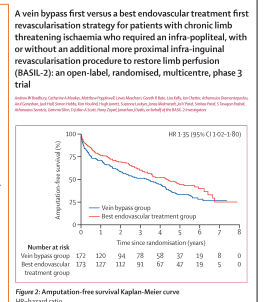


IM-2 anatomical condition

BASIL-2 conflicts with BEST-CLI



- Differences between two trials**
- Average age**
 - A) BEST-CLI: 67yrs
 - B) BASIL-2: 72yrs
 - Endpoint**
 - A) BEST-CLI: MALE-free survival
 - B) BASIL-2: AFS
 - Who did EVT**
 - A) BEST-CLI: 75% VS
 - B) BASIL-2: 84% IR
 - Conclusion**
 - A) BEST-CLI: bypass-first strategy favor
 - B) BASIL-2: EVT-first strategy favor
 - Outcome mainly driven by**
 - A) BEST-CLI: fewer major amputation and reintervention in the bypass-first group
 - B) BASIL-2: fewer death in the best EVT first group



My CLTI practice is not changing before and after BEST-CLI and BASIL-2 presentations

Before revascularization, we routinely conduct 1) calculation of 2-year mortality risk, 2) SVG evaluation, 3) Wound stratified by WIFI classification, 4) Anatomical severity classified by GLASS stage in my practice



In our everyday practice, many patients do not have a suitable SVG for vein bypass, so they are deemed only suitable for EVT, and even patients who are deemed suitable for vein bypass and have a good vein might choose the less invasive endovascular option.

Azuma N, Iida O, et al. Circ Cardiovasc Interv. 2019;12:e008015.

Hata Y, Iida O, et al. J Cardiol. 2021;78:341-346

Clinical question (1): How prevalent the BEST-CLI cohort 1 candidate is in real-world Japanese CLTI practice?

CLTI patients underwent endo approach between January 2017 and December 2020 with preprocedural assessment for great saphenous vein (n = 352)

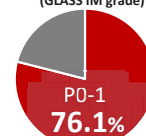
Patients characteristics: age 72 years old, mean BMI 21.7 kg/m², diabetes: 63%, hemodialysis: 56%, non-ambulatory status: 47%.

1) Surgical preprocedural and 2-year mortality



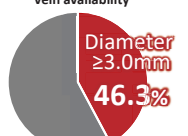
Standard surgical risk was defined as estimated < 5% perioperative and < 50% 2-year mortality, and these were calculated by the SPINACH score

2) Bypass target (GLASS IM grade)

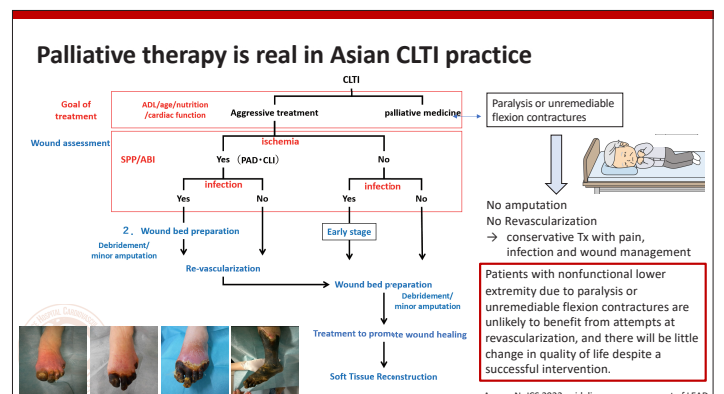
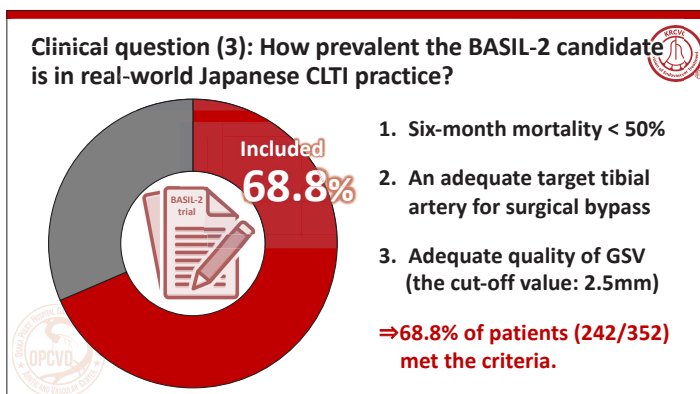
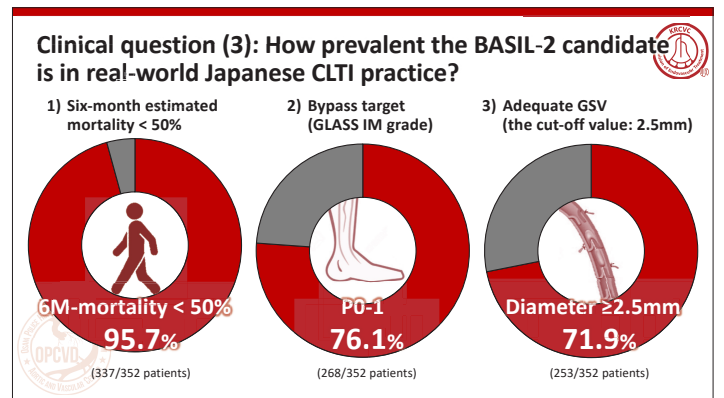
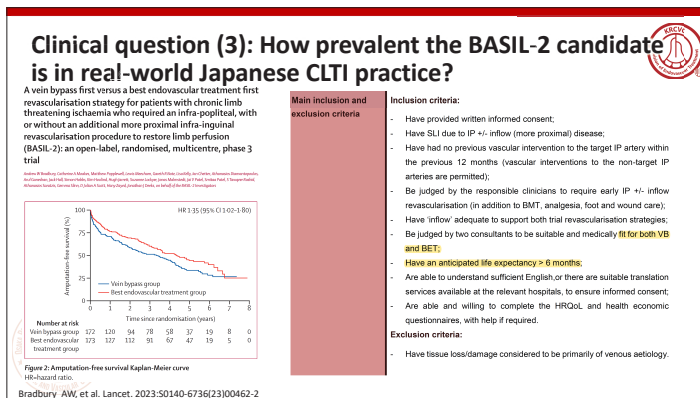
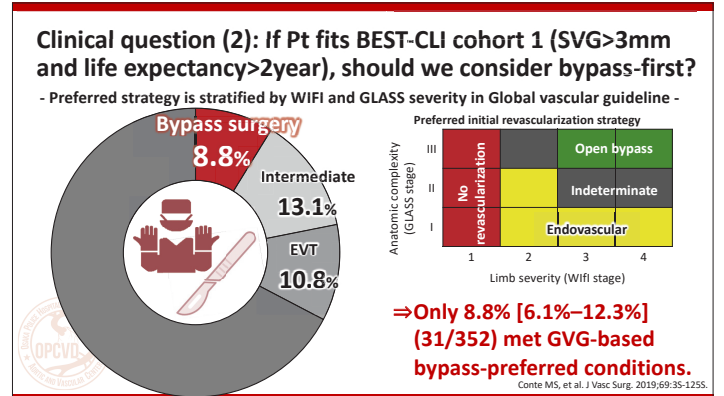
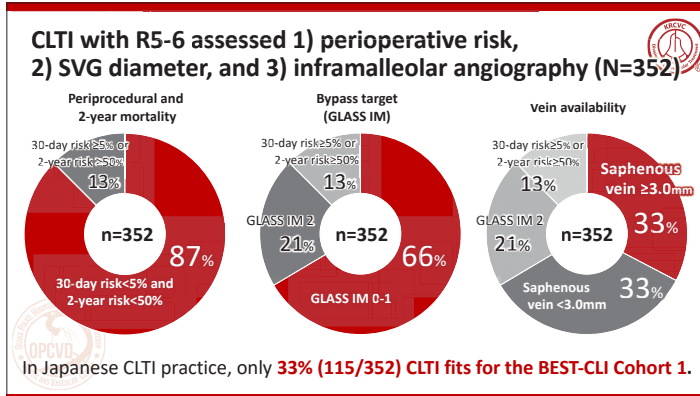


Arterial lesion characteristics were classified by GLASS inframalleolar modifier, and P0-1 was defined as an adequate target tibial artery for a distal anastomosis of a surgical bypass

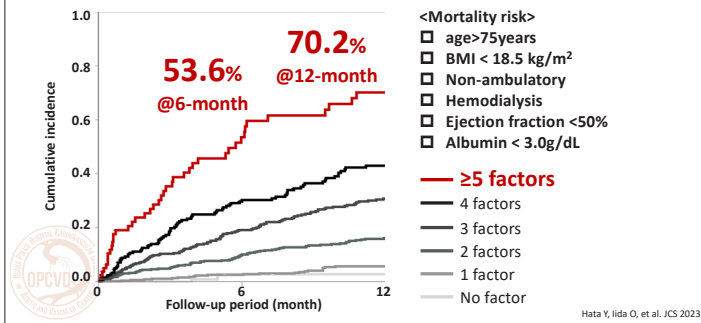
3) Great saphenous vein availability



Diameter ≥3.0 mm of great saphenous vein was adequate



Which CLTI may be considered for palliative therapy?



Take home message

- ✓ In Japanese everyday practice, 33% of CLTI had 1) standard surgical risk, 2) IM modifier 0-1, and 3) SVG>3mm, which were fit for BEST-CLI trial.
- Of these stratified by additional data of WIFI and GLASS, 8.8% of CLTI would be primarily considered for bypass-first strategy.
- ✓ If criteria of bypass surgery was widen by life expectancy>6 month and SVG>2.5mm, 68.8% of CLTI would be fit for BASIL-2 trial.



BEST-CLI



BASIL-2



IV-1

参考資料

合同検討会報告資料

委員構成(敬称略)

座 長 中村 正人(東邦大学)

日本循環器学会推薦

委 員(五十音順)

東 信良 (旭川医科大学)	日本血管外科学会推薦
飯田 修 (大阪警察病院)	日本心血管インターベンション治療学会推薦
大浦 紀彦 (杏林大学)	日本形成外科学会推薦
小林 修三 (湘南鎌倉総合病院)	日本透析医学会推薦
寺師 浩人 (神戸大学大学院)	日本フットケア・足病医学会推薦
横井 宏佳 (福岡山王病院)	日本心血管インターベンション治療学会推薦

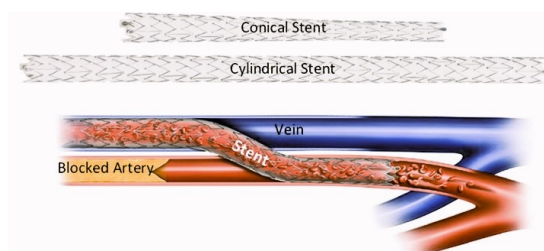
事務局(国立衛研)

山本栄一, 中岡竜介, 植松美幸,
迫田秀行

(独)医薬品医療機器総合機構

医療機器審査第二部
医療機器調査・基準部

対象となる機器の例



静脈と動脈を血管内治療(カバードステント)にてバイパスするデバイス

FDA HPより(<https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/limflowtm-system-p220025>)

本審査WGの概要

<目標>

平成25年5月29日付け厚生労働省医療機器審査管理室長通知として発出された「重症下肢虚血疾患治療用医療機器の臨床評価」の現状に即した改訂

<背景>

- 発出後、10年が経過し、当該疾患に係る用語や概念が変化。
- 対象範囲が拡大し、対象となる疾患が包括的高度慢性下肢虚血(CLTI)と定義変更。
- 肢の予後を的確に反映するため、疾患の新たな分類であるWIFIやGLASSを考慮する必要性。
- 本邦において当該疾患を発生する多くの糖尿病患者への適応も考慮する必要性。
- 現行指標の作成に携わった委員複数が改訂の必要性を認識。
- 必要な関連学会からも協力を得られることが期待。

上記背景を踏まえ、本WGを再度立ち上げ、**当該医療機器**の有効性と安全性を臨床評価する際の留意点を、現状に即した内容に改訂することとなった。

活動内容

令和5年度活動

評価指標改訂に向けた調査と報告書作成

- これまでに行われた臨床研究の内容
- 本邦における当該疾患患者の現状と実施されている治療内容
- 課題と解決策の方針に関する討議

関連学会との連携
(委員推薦等)

令和6年度活動

令和5年度の討議
内容を基にした評価
指標改訂案の作成

関連学会による確認、
報告書作成
(WG作業完了)

令和7年度(予定)

評価指標改訂案に関する
パブコメ募集

厚生労働省医薬・生活衛生局
医療機器審査管理課長通知
として評価指標を発出

会議:3回開催

令和5年度第1回会議

- 今回の改訂に至る背景等の説明
- 話題提供講演:「SPINACH研究の概要」
- 治療方針決定におけるWIFI分類使用例の紹介(追加講演)
- 今後の作業、進め方を確認

(メールによる意見収集)

令和5年度第2回会議

- 話題提供講演:「標準治療と施設間格差」
「足病の定義と歩行について」
「透析患者と下肢末梢動脈疾患」
- 講演内容を踏まえた改訂項目や要件等に関する討議

(メールによる意見収集、作業依頼)

令和5年度第3回会議

- 話題提供講演:「BASIL-2 and BEST-CLI」
「海外で実施された最近の承認試験」
「How we can adapt result of the BEST-CLI trial into the ASIA CLTI practice?」
- 追加、修正事項の抽出・整理に係る討議と今後の進め方

(事務局による報告書案編集作業)

(委員及び関係者による報告書案最終確認)

(必要に応じて連携学会による報告書案確認)

令和5年度報告書完成(2月末・3月中に厚労省に提出)

令和5年度の主な討議概要

既存評価指標は、発出から10年が経過し用語・定義の変更や新たな分類(WIFI, GLASS)を考慮した見直しの必要性が生じた。そこで、関連学会の協力を得て本WGを再結成し、治療用医療機器を対象にした改訂案作成を目的に討議を進めることとした。

- 虚血だけでなく、創傷、感染等のリスクを有し、治療介入が必要な下肢疾患を包括的高度慢性下肢虚血(CLTI)という概念が導入され、新しい疾患状態分類にを利用して治療方針が決定するようになってきたことから、その状況に合わせた改訂を行うことが確認された。
- 改訂案には下肢重症度評価(WIFI分類)、血管病変の解剖学的複雑性の評価(GLASS分類)と具体的な利用方法を追記することとなった。
- 現行指標作成時に参照したOLIVE研究の最終結果に加え、その後実施された国内外の臨床研究の精査や比較検討に関する討議を行い、改訂内容を継続して検討することになった。
 - 各研究におけるエンドポイントの違いをどう解釈するか(妥当なエンドポイントは何か: 予後、血行動態、創傷、感染、QOL等)
 - 組み入れ患者群が本邦実臨床と乖離している点をどう解決するか(透析患者の扱い)
 - 医師の手技の差に関する調整の可否やその方法 等

令和5年度の成果概要

その他の討議概要

- 透析患者を含むことが本邦臨床試験のみの特徴であれば、患者状態を考慮した後ろ向き比較試験を実施してはどうか。→実施は可能だと思われるし有益である。海外臨床試験の外挿性検討にも有用である。
- 来年度は客観的パフォーマンス目標(OPG)の作成、除外項目の定義、超音波法による評価の妥当性も検討する。

来年度活動予定

- ・ 評価指標(案)作成に向けて、今年度の討議内容及び調査報告から追加・改訂項目を抽出し、評価指標改定版のたたき台を作成して討議を進める
- ・ 現時点での臨床治療状況を踏まえて改訂した評価指標(案)を完成させる

<報告書(案)>

- I はしがき(座長)
- II 審査WG委員等名簿
- III 委員報告
 - III-1 改定背景
 - III-2 SPINACH研究を踏まえた血行再建評価の変化
 - III-3 標準治療と施設間格差
 - III-4 足病の定義と歩行について
 - III-5 臨床評価における透析患者の取り扱い
 - III-6 近年の臨床試験から得られた知見
 - III-7 CLTIに対する最新のRCT試験は日本人に外挿可能か
- IV 参考資料
(合同検討会報告資料、その他講演資料)
- V 会議議事概要

IV-2

参考資料

Innovation in CLI treatment

Innovation in CLI Treatment

Osamu Iida, MD, FACC

Osaka Police Hospital, Cardiovascular Division
Osaka, Japan

COI Disclosure

Speaker name :

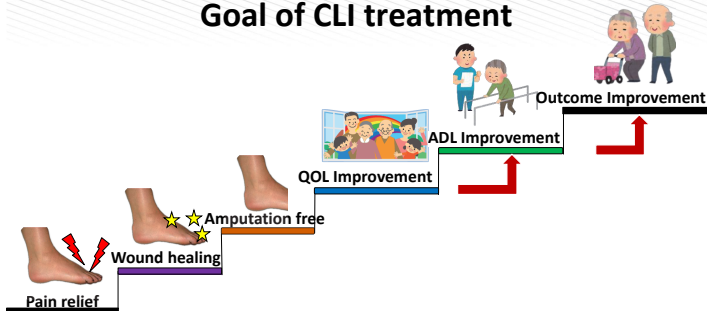
Osamu Iida, MD

I have the following potential conflicts of interest to report:

- ☐ Consulting
- ☐ Employment in industry
- ☐ Stockholder of a healthcare company
- ☐ Owner of a healthcare company
- ☐ Other(s)
- ☒ I do not have any potential conflict of interest



Goal of CLI treatment



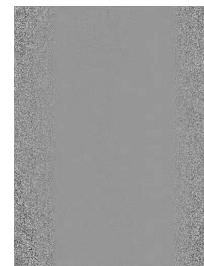
Absolute goal for CLI patient is to improve Pt's mortality with well-being.

In Japanese CLTI practice, unfit CLTI for the RCT study is very common

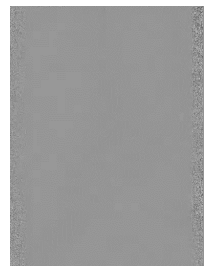
80 years old male, BMI 18.5
DM, hemodialysis, CAD, CHF (EF 50%)



WIFI stage 4 (W-2, I-3, FI-2)



GLASS IP4 anatomical condition



IM-2 anatomical condition

Many innovations of CLI treatment in current decade

Evidence (1): BASIL Trial, CRITISCH Registry

Evaluation: SPP (skin perfusion pressure)

Wound grading: WIfI classification

Technique: tibial puncture, trans-collateral approach

Strategy: Angiosome concept, wound brush

Technology: DES, DCB, atherectomy

Wound care: NPWT (negative pressure wound therapy)

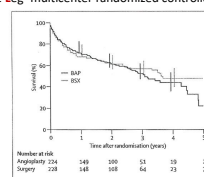
Evidence (2): Priority study, SPINACH study



Innovation of Evidence in CLI treatment

BASIL trial

Bypass versus Angioplasty in Severe Ischemia of the Leg - multicenter randomized controlled trial

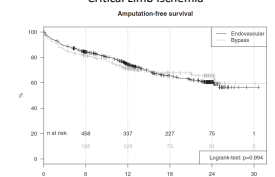


Conclusion: surgical bypass and endovascular therapy have similar outcomes in terms of amputation and survival rate in a long term follow up of 5.5 years

Lancet. 2005;36:1925-34.

CRITISCH registry

Registry of First-Line Treatments in Patients with Critical Limb Ischemia



Conclusion: The interim analysis confirmed that when physicians are free to individualize therapy to CLI patients the endovascular-first approach achieved a non-inferior AFS rate compared with bypass surgery.

JACC Cardiol Interv. 2016;9:2557-65.

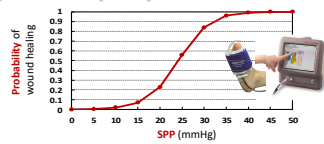
Innovation of Evaluation in CLI treatment

Skin perfusion pressure (SPP)

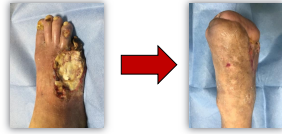
TABLE 2 Hemodynamic Definitions for CLI

Patients With Tissue Loss	Patients With Ischemic Rest Pain
Ankle pressure <70 mm Hg	Ankle pressure <50 mm Hg
Toe pressure <50 mm Hg	Toe pressure <30 mm Hg
TcPO ₂ <40 mm Hg	TcPO ₂ <20 mm Hg
Skin perfusion pressure <40 mm Hg	Skin perfusion pressure <30 mm Hg (23)

Patel MR, et al. J Am Coll Cardiol. 2015;65:931-941.



Castronuovo J, et al. J Vasc Surg. 1997;26:629-37.



Innovation of Wound grading in CLI treatment

Wifi Classification

Component	Score	Description
W (Wound)	0	No ulcer (ischemic rest pain)
	1	Small shallow ulcer on distal leg or foot without gangrene
	2	Ulcer with exposed tendons, joint or tendon, progressive changes limited to toes
I (Ischemia)	0	ABI ≥0.90
	1	0.60-0.79
	2	0.40-0.59
fi (Foot Infection)	0	No signs/symptoms of infection
	1	Local infection involving only skin and subcutaneous tissue
	2	Local infection involving deeper than subcutaneous tissue

Wifi score
I. Wound
II. Ischemia
III. foot Infection

0 (none)
1 (mild)
2 (moderate)
3 (severe)

Estimate risk of amputation at 1 year for each combination																
	Ischaemia - 0				Ischaemia - 1				Ischaemia - 2				Ischaemia - 3			
W-0	VL	VL	L	M	VL	L	M	H	L	L	M	M	L	M	M	H
W-1	VL	VL	L	M	VL	L	M	H	L	L	M	M	L	M	M	H
W-2	L	L	M	H	M	M	H	H	M	M	H	H	H	H	H	H
W-3	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
	fi-0	fi-1	fi-2	fi-3	fi-0	fi-1	fi-2	fi-3	fi-0	fi-1	fi-2	fi-3	fi-0	fi-1	fi-2	fi-3



W 3
I 3
fi 2
High risk for major amputation

Recommendation: The management of patients with CLI should consider the three components of this classification system. Revascularization should always be discussed, as its suitability is increased with more severe stages.

ESC/ESVS 2017 guideline

Innovation of Evaluation in CLI treatment

Skin perfusion pressure (SPP)

2022 年改訂版
末梢動脈疾患ガイドライン
ESC/ESVS 2022 Guideline on the Management of Peripheral Arterial Disease

Ischaemia grade	Wound healing rate (%)
W-0	95.0
W-1	85.0
W-2	75.0
W-3	65.0

Estimate risk of amputation at 1 year for each combination																
	Ischaemia - 0				Ischaemia - 1				Ischaemia - 2				Ischaemia - 3			
W-0	VL	VL	L	M	VL	L	M	H	L	L	M	M	L	M	M	H
W-1	VL	VL	L	M	VL	L	M	H	L	L	M	M	L	M	M	H
W-2	L	L	M	H	M	M	H	H	M	H	H	H	H	H	H	H
W-3	M	M	H	H	M	M	H	H	M	H	H	H	H	H	H	H
	fi-0	fi-1	fi-2	fi-3	fi-0	fi-1	fi-2	fi-3	fi-0	fi-1	fi-2	fi-3	fi-0	fi-1	fi-2	fi-3

表 32 Wifi ischemic grade に対応する SPP 値 (推奨)

Wifi ischemic grade	SPP value
I-0	≥ 50 mmHg
I-1	40~49 mmHg
I-2	30~39 mmHg
I-3	< 30 mmHg

Innovation of Technique in CLI treatment

Expert technique for the BTK-CTO with bi-directional approach

- ✓ Retrograde approach (tibial puncture)
- ✓ Trans-collateral approach
- ✓ Trans-pedal approach



Tibial puncture



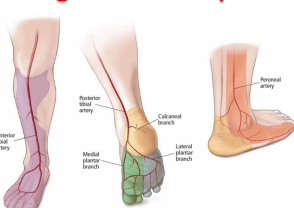
Trans collateral approach



Trans pedal arch approach

Innovation of Strategy in CLI treatment

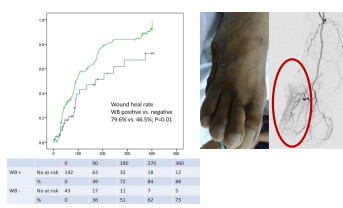
Angiosome concept



Angiosome is an anatomical concept, defined as the blood supply from a main, secondary or distributing artery to a specific tissue area.

Circ Cardiovasc Interv. 2014;7:642-644.

Wound brush

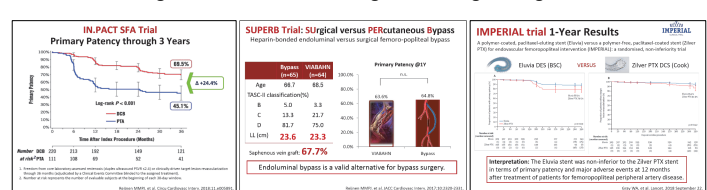


Conclusion: The presence of wound brush after EVT is significantly associated with wound healing. Wound brush as an angiographic endpoint for EVT may serve as a novel predictor of wound healing in patients with CLI.

JACC Cardiovasc Interv. 2017;10:188-194.

Innovation of Technology in CLI treatment (SFA)

Drug-coated balloon vs. Stentgraft vs. Drug-eluting stent



DCB

Stentgraft

DES

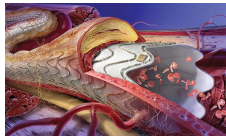
Leave nothing behind strategy
(DCB-based treatment)

Leave scaffold behind strategy
(Stent-based treatment)

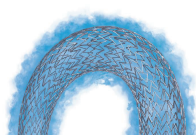
12-months primary patency in latest devices



IN.PACT Admiral DCB
(Medtronic): **89.2%**
(LL: 9 ± 6 cm, CTO: 16%)
Iida O, et al. JEVT 2017

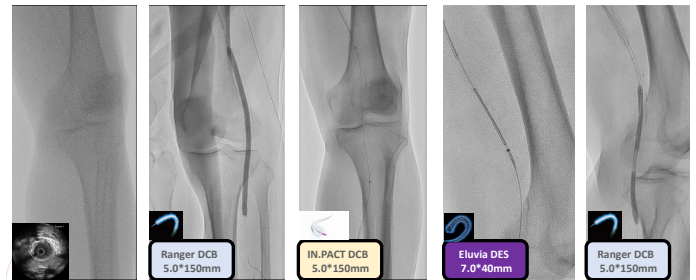


Viabahn stent graft
(Gore): **88.1%**
(LL: 22 ± 6 cm, CTO: 66%)
Ohki T, et al. JVS 2017



Eluvia™ DES (Boston
scientific): **88.5%**
(LL: 9 ± 4 cm, CTO: 40%)
Gray WA, et al. Lancet 2018

Repetitive PTX therapy in a short period



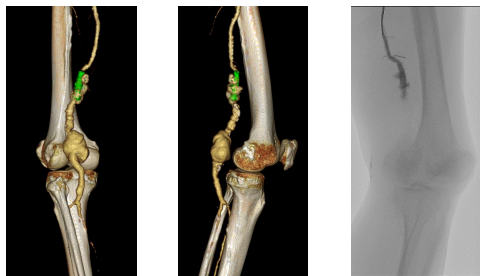
1st session (Day 0)

2nd session (4 month)

3rd session (5 month)

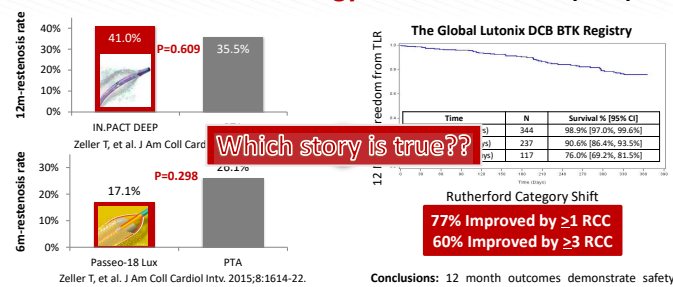
Courtesy of Dr. Takimura

What I have learnt from this case is;



1) Aneurysmal degeneration is not specific issue in FP-DES, 2) Exposure to a certain amount and duration of PTX might cause vascular damage leading to aneurysmal degeneration.

Innovation of Technology in CLI treatment (BTK)

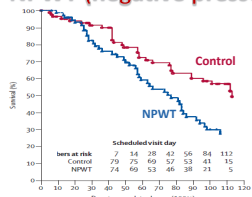


Conclusions: 12 month outcomes demonstrate safety and efficacy of the Lutonix 014 DCB for the treatment of BTK arteries.

Scheinert D@LINC 2018

Innovation of Wound Therapy in CLI treatment

NPWT (negative pressure wound therapy)



Conclusion: NPWT delivered by the VAC Therapy System seems to be a safe and effective treatment for complex diabetic foot wounds, and could lead to a higher proportion of healed wounds, faster healing rates, and potentially fewer re-amputations than standard care.

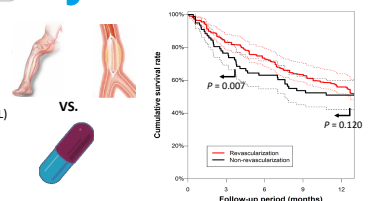
Lancet 2005; 366: 1704-10.



Innovation of Evidence in CLI treatment

Priority

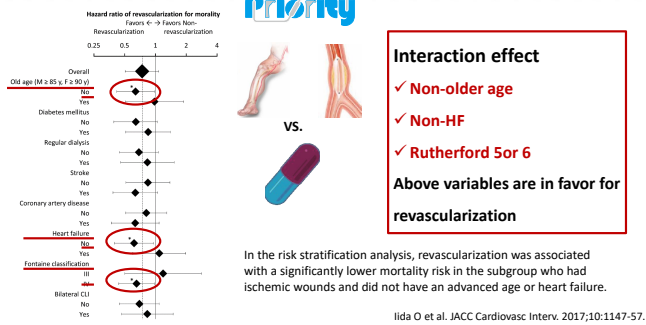
Study design:
a prospective multicenter observational study
Study site:
37 participating centers all over Japan
Study participants:
CLI patients requiring assistance for their daily lives because of their **disability of activities of daily living (ADL)** and/or **impairment of cognitive function**
Primary endpoint:
one-year survival compared between the revascularization and non-revascularization groups
Results
A total of 662 CLI patients were registered.
(n = 562 in the revascularization group, and n = 100 in the non-revascularization group)
94.4% of patients (625/662) completed the one-year follow-up.
Death was observed in **33.7%** of patients (223/662).



After the propensity score matching, **there was no significant difference** in one-year survival between the two groups, although the revascularization group had a significantly higher survival rate at three months.

Iida O et al. JACC Cardiovasc Interv. 2017;10:1147-57.

Impact of revascularization on mortality in subgroups



Innovation of Latest evidence in CLI treatment

SPINACH

Objective:

To investigate 3-year outcome compared between EVT and BSX for patients with critical limb ischemia in a real-world settings

Endpoint

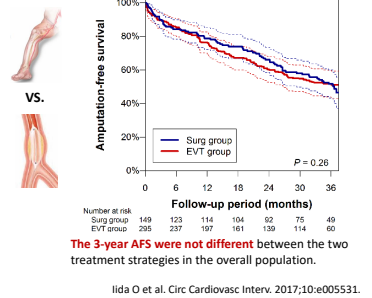
Primary endpoint: **3-year amputation-free survival (AFS)**

Secondary endpoints: 3-year 1) freedom from major adverse limb event (MALE), 2) freedom from major amputation and/or any re-intervention

Results:

548 CLI patients (n = 351 in the EVT group and n = 191 in the Surg group.) were followed, and **80%** of patients (n=437) completed the **3-year follow-up**.

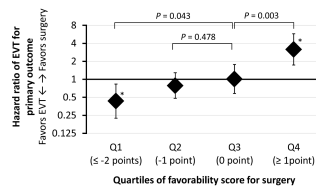
During the follow-up period, **47** patients underwent major amputation and **237** patients died.



EVT or BSX? (Risk stratification)

SPINACH

Factors less favorable for surgical reconstruction (-1 point for each)
✓ Non-adherence to CV risk management
✓ Hemoglobin < 10 g/dL
✓ Diabetes mellitus
✓ Renal failure (including Dialysis)
✓ Contralateral major amputation
Factors more favorable for surgical reconstruction (+1 for each)
✓ Wifi Classification W-3
✓ Wifi Classification f12/3
✓ History of minor amputation
✓ Prior revascularization after CLI onset
✓ Bilateral CLI



My CLTI (chronic limb-threatening ischemia) practice in real-world practice

Before revascularization, we routinely conduct 1) calculation of 2-year mortality risk, 2) SVG evaluation, 3) Wound stratified by WIFI classification, 4) Anatomical severity classified by GLASS stage in my practice



In our everyday practice, many patients do not have a suitable SVG for vein bypass, so they are deemed only suitable for EVT; and even patients who are deemed suitable for vein bypass and have a good vein might choose the less invasive endovascular option

Azuma N, Iida O, et al. Circ Cardiovasc Interv. 2019;12:e008015.

Hata Y, Iida O, et al. J Cardiol. 2021;78:341-346

Case 55 yrs, Male, W3I2f12

History

ESRD on hemodialysis, Hypertension, AP (undergo bypass surgery), AF, Nondrinking, Nonsmoking,

ADL: ambulatory

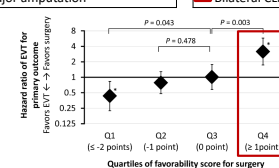
Medication

Aspirin 100mg, Clopidogrel 75mg, Warfarin 2mg, Rabepazole 10mg, Bisoprolol fumarate 3mg, Cinacalcet hydrochloride 25mg, Telmisartan 20mg

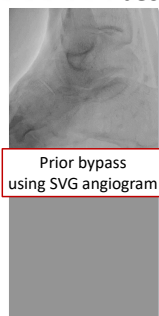


Classification by favorability score for surgical revascularization

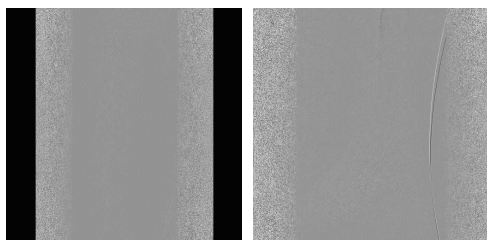
Factors less favorable for surgical reconstruction (-1 point for each)	Factors more favorable for surgical reconstruction (+1 for each)
✓ Non-adherence to CV risk management	✓ Wifi Classification W-3
✓ Hemoglobin < 10 g/dL	✓ Wifi Classification f12/3
✓ Diabetes mellitus	✓ History of minor amputation
✓ Renal failure (including Dialysis)	✓ Prior revascularization after CLI onset
✓ Contralateral major amputation	✓ Bilateral CLI



Extremely poor BTA run-off → surgical approach is the best for achieving wound healing



Prior bypass using SVG angiogram



Post bypass using SVG angiogram

Time course of ischemic wound after bypass surgery



Case 68 yrs, Male, W2I3f12

History

Hypertension, Diabetes mellitus
CI (cerebral infarction)
Complete AV block (post pacemaker)
ADL: ambulatory

Medication

Aspirin 100mg, Clopidogrel 75mg,
Amlodipine 5mg, lansoprazole 15mg
Sitagliptin 50mg, Glimepiride 1mg,



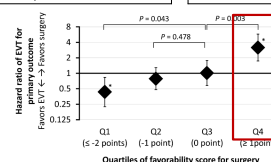
Classification by favorability score for surgical revascularization

Factors **less favorable** for surgical reconstruction (-1 point for each)

- ✓ Non-adherence to CV risk management
- ✓ Hemoglobin < 10 g/dL
- ✓ Diabetes mellitus
- ✓ Renal failure (including Dialysis)
- ✓ Contralateral major amputation

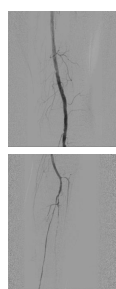
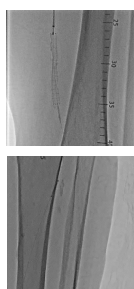
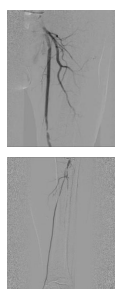
Factors **more favorable** for surgical reconstruction (+1 for each)

- ✓ Wifl Classification W-3
- ✓ Wifl Classification f12/3
- ✓ History of minor amputation
- ✓ Prior revascularization after CLI onset
- ✓ Bilateral CLI



Iida et al. Circ Cardiovasc Interv. 2017;10. pii: e005531.

Anatomical features are easily treated by endovascular approach → Endo is the best for achieving wound healing



Post EVT angiogram

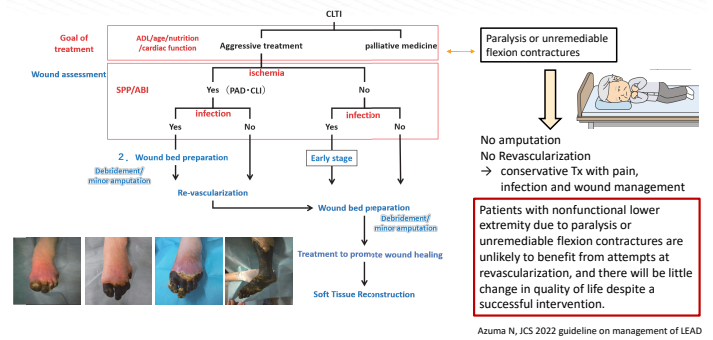
Time course of ischemic wound after EVT



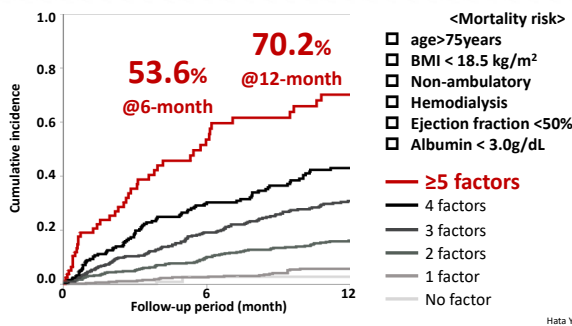
Many innovations of CLI treatment in current decade

- Evidence (1):** BASIL trial, CRITISCH Registry 
- Evaluation:** SPP (skin perfusion pressure) 
- Wound grading:** WIfi classification 
- Technique:** tibial puncture, trans-collateral approach
- Strategy:** Angiosome concept, wound brush
- Technology:** DES, DCB, atherectomy
- Wound care:** NPWT (negative pressure wound therapy)
- Evidence (2):** Priority study, SPINACH study 

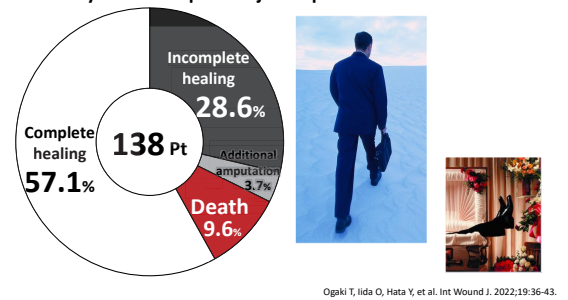
Palliative therapy is real in Asian CLTI practice



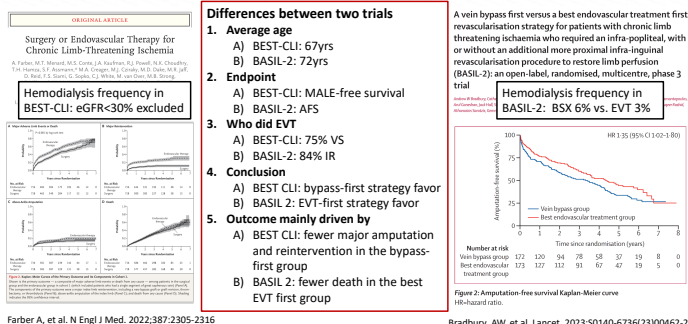
Which CLTI may be considered for palliative therapy?



Major amputation is at the highest risk for mortality among all surgical treatments -30 days outcome post major amputation-

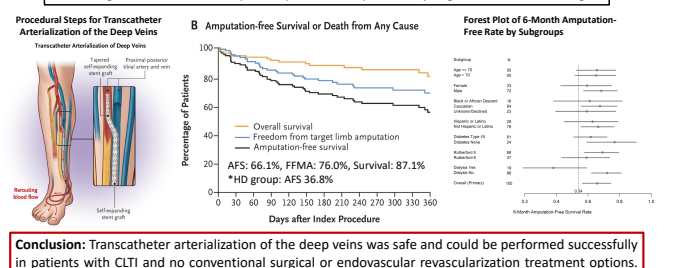


BASIL-2 conflicts with BEST-CLI



Trans-catheter Arterialization of Deep Veins in CLTI

Study subjects: no-option 105 CLTI (DM: 77%, HD: 18%, RS: 65%, previous intervention: 74%) defined as either the **absence of a pedal artery target** for EVT or BSX or the **absence of a viable single segment of an autogenous vein conduit** despite the presence of a pedal artery target that could receive a graft.



IV- 3

參考資料

**WIFI Classification for decision making process of
CLTI treatment**

Wifl classification for decision making process of CLTI treatment strategy

Nobuyoshi Azuma M.D., Ph.D.
Professor and Chairman, Department of Vascular Surgery,
Asahikawa Medical University

Diabetes

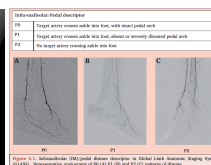
Chronic kidney disease

Aging

Increasing complexity of arterial
lesion / Resistant to EVT



Calcification and below-the-ankle arterial disease



Impact on
Ulcer Healing

Effects of Infra-malleolar Status According to Global Limb Anatomic Staging System on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Limb-Threatening Ischemia

Angiology
2022; Vol. 83(1):4
© The Author(s) 2022
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/00036819221091447
sagepub.com/journalsPermissions.nav

- ✓ Single centered retrospective study
- ✓ 509 limbs with tissue loss due to isolated infrapopliteal arterial lesions
- ✓ All patients underwent EVT

Delayed Wound Healing

	Unadjusted Univariate Model		Adjusted Multivariate Model	
	HR [95%CI]	P	HR [95%CI]	P
Male	1.02 [1.78–1.32]	.900		
Age >75 years	.81 [1.63–1.04]	.107		
Body mass index <18.5 kg/m ²	1.25 [1.88–1.79]	.210		
Non-ambulatory status	1.72 [1.30–2.27]	<.001	1.49 [1.11–2.00]	.008
Diabetes mellitus	1.12 [1.86–1.47]	.383		
Hemodialysis	1.32 [1.03–1.69]	.029	1.37 [1.05–1.79]	.020
Coronary artery disease	1.16 [1.91–1.49]	.234		
Congestive heart failure	1.20 [1.74–1.96]	.454		
Cerebrovascular disease	1.01 [1.70–1.45]	.951		
Left ventricular ejection fraction <50%	1.75 [1.22–2.50]	.002	1.72 [1.20–2.50]	.030
Serum albumin <3.0 g/dL	1.59 [1.16–2.17]	.003	1.30 [1.93–1.82]	.114
Wifl classification 4	1.45 [1.12–1.89]	.004	1.33 [1.02–1.75]	.032
No below-the-ankle runoff vessel	1.20 [1.80–1.82]	.360		
GLASS infra-malleolar grading class 2	1.49 [1.09–2.04]	.013	1.41 [1.01–1.96]	.044
Below-the-ankle runoff vessels	.99 [1.85–1.16]	.952		
GLASS infrapopliteal grading class	.99 [1.89–1.10]	.906		

Toyoshima T, Iida O, Hata Y, et al. Angiology 2022; in press

Effects of Infra-malleolar Status According to Global Limb Anatomic Staging System on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Limb-Threatening Ischemia

Angiology
2022; Vol. 83(1):4
© The Author(s) 2022
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/00036819221091447
sagepub.com/journalsPermissions.nav

- ✓ Single centered retrospective study
- ✓ 509 limbs with tissue loss due to isolated infrapopliteal arterial lesions
- ✓ All patients underwent EVT

Delayed Wound Healing

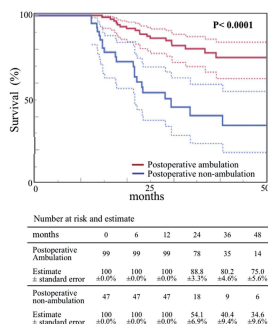
	Unadjusted Univariate Model		Adjusted Multivariate Model	
	HR [95%CI]	P	HR [95%CI]	P
Male	1.02 [1.78–1.32]	.900		
Age >75 years	.81 [1.63–1.04]	.107		
Body mass index <18.5 kg/m ²	1.25 [1.88–1.79]	.210		
Non-ambulatory status	1.72 [1.30–2.27]	<.001	1.49 [1.11–2.00]	.008
Diabetes mellitus	1.12 [1.86–1.47]	.383		
Hemodialysis	1.32 [1.03–1.69]	.029	1.37 [1.05–1.79]	.020
Coronary artery disease	1.16 [1.91–1.49]	.234		
Congestive heart failure	1.20 [1.74–1.96]	.454		
Cerebrovascular disease	1.01 [1.70–1.45]	.951		
Left ventricular ejection fraction <50%	1.75 [1.22–2.50]	.002	1.72 [1.20–2.50]	.030
Serum albumin <3.0 g/dL	1.59 [1.16–2.17]	.003	1.30 [1.93–1.82]	.114
Wifl classification 4	1.45 [1.12–1.89]	.004	1.33 [1.02–1.75]	.032
No below-the-ankle runoff vessel	1.20 [1.80–1.82]	.360		
GLASS infra-malleolar grading class 2	1.49 [1.09–2.04]	.013	1.41 [1.01–1.96]	.044
Below-the-ankle runoff vessels	.99 [1.85–1.16]	.952		
GLASS infrapopliteal grading class	.99 [1.89–1.10]	.906		

Toyoshima T, Iida O, Hata Y, et al. Angiology 2022; in press

Predictive Model for Postoperative Ambulatory Function after Lower Extremity Bypass in Chronic Limb-Threatening Ischemia

Table III. Predictors of postoperative nonambulatory status

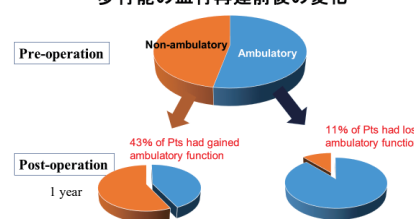
Predictors	Multivariate model
Preoperative nonambulation	6.10 [1.96–19.0] (P = 0.001)
Functional nonindependence	6.01 [1.68–21.4] (P = 0.006)
Age, per year	1.10 [1.04–1.17] (P = 0.0003)
Wifl-W3	5.45 [1.46–20.3] (P = 0.01)
Wifl-II/3	N/I
Hemodialysis	4.10 [1.35–12.4] (P = 0.01)
COPD	4.65 [1.23–17.6] (P = 0.024)
Diabetes mellitus	N/I
Preoperative GNRI	N/I
LVEF, per %	N/I
Operation time, per minute	N/I



Miyake K, Azuma N, et al. Ann Vasc Surg 2021; 71: 321-330

Predictive Model for Postoperative Ambulatory Function after Lower Extremity Bypass in Chronic Limb-Threatening Ischemia

歩行能の血行再建前後の変化



Miyake K, Azuma N, et al. Ann Vasc Surg 2021; 71: 321-330

Ambulatory Status Over Time after Revascularization in Patients with Chronic Limb-Threatening IschemiaAkio Kodama¹, Mitsuyoshi Takahara², Osamu Iida³, Yoshimitsu Soga⁴, Hiroto Terashi⁵, Daizo Kawasaki⁶, Yuichi Izumi⁷, Shinsuke Mii⁸, Kimihiro Komori¹ and Nobuyoshi Azuma⁹ on behalf of the SPINACH investigators.

Table 2. Associations of baseline characteristics with ambulation loss

	Adjusted odds ratio
WIfI clinical stage 4 (vs. WIfI clinical stage 2/3)	
At 3 months	2.1 [1.2 to 3.7] (<i>P</i> =.010)*
At 12 months	2.9 [1.6 to 5.0] (<i>P</i> <.001)*
At 24 months	1.6 [0.9 to 2.8] (<i>P</i> =.085)
At 36 months	1.2 [0.7 to 1.9] (<i>P</i> =.54)
Surgical reconstruction (vs. EVT alone)	
At 3 months	0.9 [0.5 to 1.5] (<i>P</i> =.59)
At 12 months	0.6 [0.3 to 1.0] (<i>P</i> =.038)*
At 24 months	0.5 [0.3 to 0.8] (<i>P</i> =.006)*
At 36 months	0.8 [0.5 to 1.4] (<i>P</i> =.46)

QOL after revascularization**Health Related Quality of Life Over Time After Revascularisation in Patients With Chronic Limb Threatening Ischaemia**Akio Kodama¹, Mitsuyoshi Takahara², Osamu Iida³, Yoshimitsu Soga⁴, Shinsuke Mii⁸, Ikuro Kitano⁵, Juno Deguchi⁶, Daisuke Fukui⁷, Kimihiro Komori¹, Nobuyoshi Azuma⁹ on behalf of the SPINACH investigators.

Table 2. Adjusted association of baseline characteristics of 415 patients with chronic limb threatening ischaemia with improved quality of life (QOL) in the vascular QOL (VascuQOL) questionnaire after revascularisation

	3 months	1 year	2 years	3 years
Age per 1 SD	0.79 (0.59–1.05)	0.68 (0.47–0.99)*	0.77 (0.56–1.05)	0.71 (0.54–0.94)*
Male sex	1.14 (0.68–1.91)	1.24 (0.61–2.52)	1.30 (0.48–3.52)	0.85 (0.32–2.25)
Non-ambulatory status	0.49 (0.26–0.90)*	0.68 (0.33–1.37)	0.50 (0.28–0.88)*	0.65 (0.33–1.26)
Current smoking	0.95 (0.44–2.04)	0.69 (0.22–2.14)	0.90 (0.35–2.32)	1.03 (0.42–2.52)
Body mass index per 1 SD	1.17 (0.87–1.57)	1.05 (0.82–1.34)	1.23 (0.93–1.63)	1.29 (0.88–1.88)
Diabetes mellitus	1.03 (0.48–2.21)	1.12 (0.46–2.75)	1.36 (0.69–2.66)	1.28 (0.60–2.73)
Renal failure	0.73 (0.42–1.27)	0.50 (0.29–0.86)*	0.33 (0.18–0.61)*	0.31 (0.18–0.55)*
Heart failure	0.68 (0.36–1.30)	0.87 (0.35–2.12)	0.85 (0.36–1.98)	0.84 (0.24–3.01)
WIfI stage	0.61 (0.42–0.89)*	0.70 (0.50–0.98)*	0.81 (0.42–1.54)	0.93 (0.58–1.48)
Surgical reconstruction	1.81 (1.06–3.07)*	1.12 (0.54–2.32)	1.49 (0.90–2.45)	1.09 (0.53–2.25)

Data are presented as adjusted odds ratios (95% confidence interval) for improved QOL, derived from the multivariable logistic regression model in which all of the variables in the tables and baseline HR-QoL values were entered as explanatory variables. SD = standard deviation; WIfI = Wound, Ischaemia, and foot infection.

* *p* < .050

Eur J Vasc Endovasc Surg (2021) 62, 777–785

ORIGINAL ARTICLE

Predictive Model for Mortality Risk Including the Wound, Ischemia, Foot Infection Classification in Patients Undergoing Revascularization for Critical Limb Ischemia

Nobuyoshi Azuma, MD, PhD; Mitsuyoshi Takahara, MD, PhD; Akio Kodama, MD, PhD; Yoshimitsu Soga, MD, PhD; Hiroto Terashi, MD, PhD; Junichi Tazaki, MD, PhD; Teruaki Yamashita, MD, PhD; Atsuhiko Koga, MD; Osamu Iida, MD; on behalf of the SPINACH investigators.

This calculator provides survival estimates for patients undergoing revascularization for critical limb ischemia. Please fill in white boxes.	
Risk factor	Value
Predictability scores for surgery	
Calculated from the following factors:	
Non-adherence to CV risk management	0: No, 1: Yes
Hemoglobin < 10 g/dl	0: No, 1: Yes
Diabetes mellitus	0: No, 1: Yes
Renal failure	0: No, 1: eGFR < 30, 2: On dialysis
WIfI classification: Wound (W)	From 0 to 3
WIfI classification: Foot infection (FI)	From 0 to 3
Prior revascularization after CLI onset	0: No, 1: Yes
History of minor amputation	0: No, 1: Yes
Contralateral limb	0: non-CLI, 1: CLI, 2: Major amputation
Age	(years)
Impaired mobility	0: No, 1: Requiring equipment, 2: personal aid
Body mass index	(kg/m ²)
Heart failure	0: No, 1: Yes
More detailed information	(if)
Cholesterol level	(mg/dL or mmol/L)
eGFR (Cystatin C equation)	(mL/min/1.73 m ²)
LVEF (ventricular ejection fraction)	(%)
Estimated survival rate (95% confidence interval)	
1) Estimation using basic information at baseline	
	30-day survival rate
	1-year survival rate
	2-year survival rate
	3-year survival rate
2) Estimation using detailed information at baseline	
	30-day survival rate
	1-year survival rate
	2-year survival rate
	3-year survival rate
*The values are out of range in the SPINACH population.	

Azuma N. et al. Circ Cardiovasc Interv. 2019;12:e008015.

Survival Prediction by SPINACH population data**On-line survival calculator**

Risk factor	Value	Definition
Favorability score for surgery	1	Calculated from the following factors
Non-adherence to CV risk management	0	0: No, 1: Yes
Hemoglobin < 10 g/dl	0	0: No, 1: Yes
Diabetes mellitus	1	0: No, 1: Yes
Renal failure	0	0: No, 1: eGFR < 30, 2: On dialysis
WIfI classification: Wound (W)	3	from 0 to 3
WIfI classification: Foot infection (FI)	2	from 0 to 3
Prior revascularization after CLI onset	0	0: No, 1: Yes
History of minor amputation	0	0: No, 1: Yes
Contralateral limb	0	0: non-CLI, 1: CLI, 2: Major amputation
Age	76	(years)
Impaired mobility	0	0: No, 1: Requiring equipment, 2: personal aid
Body mass index	20	(kg/m ²)
Heart failure	0	0: No, 1: Yes

Azuma N. et al. Circ Cardiovasc Interv. 2019;12:e008015.

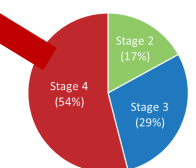
CLTI patient with High WIfI stage

- Malnutrition and exhaustion due to inflammation
- Needing Long term to heal ulcer
- Delayed rehabilitation after revascularization

Strong negative predictor for

- Ulcer healing after revascularization (especially EVT)
- ADL & QOL
- Survival

WIfI stage (SPINACH study population)



Iida O, Azuma N, et al. Circulation Cardiovasc Interv. 2017; e005531

Outcome measures

- > **Ulcer Healing***
- > **Perfusion#** 含む再狭窄
- > **Perioperative complication
(within 30 days)**
- > **ADL & QOL**

* Perfusion, infection, malnutrition, pressure unloading

Tissue perfusion, not anatomical results

IV-4

参考資料

標準治療と施設間格差

標準治療と施設間格差

Olive研究での経験を踏まえた創傷の処置と施設間の差異について

大浦 紀彦

杏林大学医学部 形成外科

オフィス東京L2会議室

Guidelines JVS CLTIに対する管理2019

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE DOCUMENT

Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia

Check for updates

Michael S. Conte, MD (Co-Editor)¹, Andrew W. Bradbury, MD (Co-Editor)², Philippe Kolh, MD (Co-Editor)³, John V. White, MD (Steering Committee)⁴, Florian Dick, MD (Steering Committee)⁵, Robert Fitzridge, MBBS (Steering Committee)⁶, Joseph L. Mills, MD (Steering Committee)⁷, Jean-Baptiste Ricco, MD (Steering Committee)⁸, Kalkunte R. Suresh, MD (Steering Committee)⁹, M. Hassan Murad, MD, MPH¹, and the GVG Writing Group¹⁰, San Francisco, Calif; Birmingham, United Kingdom; Wallonia, Belgium; Niles, Ill; St. Gallen, Switzerland; Adelaide, South Australia; Houston, Tex; Poitiers, France; Bangalore, India; and Rochester, Minn

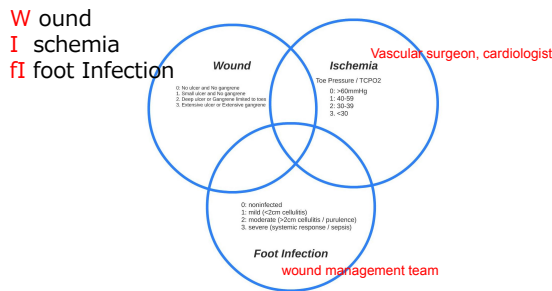
Joint guidelines of the Society for Vascular Surgery, European Society for Vascular Surgery, and World Federation of Vascular Societies

Endorsed by the American Podiatric Medical Association, British Cardiovascular Society, British Society for Endovascular Therapy, British Society of Interventional Radiology, Circulation Foundation, College of Podiatry, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Nursing, the Society for Vascular Technology of Great Britain and Ireland, and the Vascular Society of Great Britain and Ireland

ABSTRACT

Chronic limb-threatening ischemia (CLTI) is associated with mortality, amputation, and impaired quality of life. These Global Vascular Guidelines (GVG) are focused on definition, evaluation, and management of CLTI with the goals of improving evidence-based care and highlighting critical research needs. The term CLTI is preferred over critical limb ischemia, as the latter implies threshold values of impaired perfusion rather than a continuum. CLTI is a clinical syndrome defined by the presence of peripheral artery disease (PAD) in combination with rest pain, anorexia or a lower limb ulceration >2 weeks duration. Venous, traumatic, embolic, and nonatherosclerotic

CLTIの概念はWIFI に基づいている
創傷治癒を促進するために、血行再建だけでなく
血行再建後の感染制御も重要である



Elevating risk of stairway to amputation 大切断へのリスクの階段

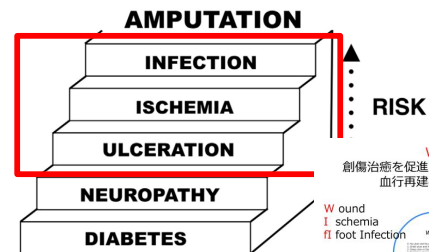


Fig 12.1. The elevating risk of the "stairway" or the natural history of diabetes complications. (Adapted from Rogers LC, Armstrong SK, et al. In: Cronenwett JL, Johnston KW, eds. Vascular surgery. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 1747-60.)

施設間格差 = 標準治療ができない
Standard of care (SOC)

施設間格差 = 標準治療ができない背景は何か？

- ・形成外科医がいない
- ・形成外科医がいても非協力的

CLTIにおける標準治療Standard of care (SOC)とは？

- ・デブリードマン
- ・感染制御
- ・NPWT (肉芽形成促進)
- ・再建 植皮・皮弁
- ・リハ (装具)

創傷 標準治療SOC



1 デブリードマン

感染制御

可及的デブリードマン
外用抗菌薬
銀含有被覆材

2 肉芽形成促進

NPWT
成長因子製剤, PDGF, bFGF,
生体材料, EpiFix OASIS,

3 組織再建

植皮、皮弁、2次治癒

創傷標準治療SOC

コンセプト/概念

臨床での治療

1 wound bed preparation

壊死組織デブリードマン

感染制御

外用抗菌薬
銀含有被覆材

TIME
TIMERS
MOIST
wound hygiene

2 肉芽形成促進・創傷治癒促進

NPWT NPWTd
成長因子製剤 bFGF
細胞治療
PRP
生体材料, EpiFix OASIS
人工真皮
創傷被覆材

Free flap
Tissue expansion
Distant flap
Local flap
Dermal matrix
Skin graft
NPWT
Secondary intention
Primary closure

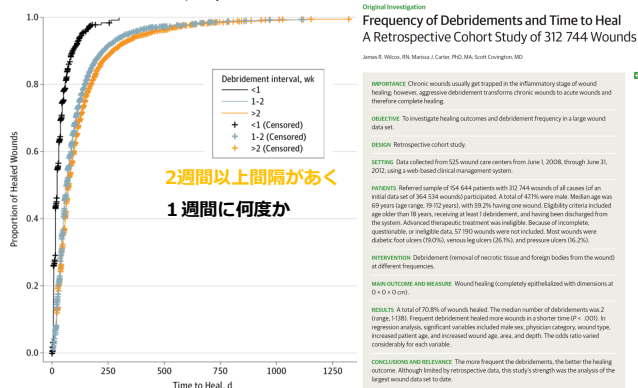
3 組織再建 Reconstructive ladder

植皮
遊離皮弁
2次治癒
直接縫合

- ・創傷治癒とデブリードマン
- ・創傷治癒期間と創傷の部位
- ・創傷治癒期間と形成外科の有無
- ・創傷治癒期間と医療連携

頻回のデブリードマンは、創傷治癒を早める

James RW et.al. Frequency of Debridements and Time to Heal. JAMA



創傷治癒期間と創傷の部位

DIABETES/METABOLISM RESEARCH AND REVIEWS
Diabetes Metab Res Rev 2013; 29: 377–383.
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/dmrr.2400

RESEARCH ARTICLE

Diabetic foot disease: impact of ulcer location on ulcer healing

Kristy M. Pickwell¹*,
Volkert D. Siersma²
Marleen Kars¹
Per E. Holstein³
Nicolaas C. Schaper¹
on behalf of the Eurodiale
consortium

¹Department of Internal Medicine,
Subdivision of Endocrinology,
Maastricht University Medical Centre,
Maastricht, the Netherlands

Abstract

Background Healing of heel ulcers in patients with diabetes is considered to be poor, but there is relatively little information on the influence of ulcer location on ulcer healing.

Methods The influence of ulcer location on time to healing of diabetic foot ulcers was analysed by multivariate Cox regression analysis for 1000 patients included in the Eurodiale study, a prospective cohort study of patients with diabetic foot disease.

Results Median time to healing was 147 days for toe ulcers [95% confidence interval (CI) 135–159 days], 188 days for midfoot ulcers [95%

創傷治癒期間と創傷の部位 部位によって1か月ずつ異なる

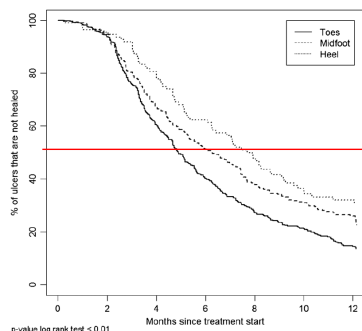


Figure 1. Kaplan-Meier curves for ulcer healing according to ulcer location

施設間格差 = 標準治療ができない
Standard of care (SOC)

CLTIにおける標準治療Standard of care (SOC)とは？

- ・デブリードマン TMA open
- ・感染制御
- ・NPWT (肉芽形成促進)
- ・再建 植皮・皮弁
- ・リハ (装具)

Open TMA

Clinical Investigation

Guillotine Transmetatarsal Amputations With Staged Closure Promote Early Ambulation and Limb Salvage in Patients With Advanced Chronic Limb-Threatening Ischemia

Brian D. Lepow, DPM¹*, Alejandro Zulbaran-Rojas, MD¹*, Catherine Park, PhD^{1,2,3}, Saakshi Chowdhary, DPM¹, Bijan Najafi, PhD¹*, Jayer Chung, MD¹, Jeffrey A. Ross, DPM, MD¹, Joseph L. Mills, MD¹, and Miguel Montero-Baker, MD⁴

Abstract

Purpose: Transmetatarsal amputation (TMA) with primary closure has long been an option for limb salvage in patients with advanced chronic limb-threatening ischemia (CLTI) with extensive tissue loss of the forefoot. However, TMA healing and closure techniques are challenging, specifically in high-risk patients. Guillotine transmetatarsal amputations (gTMA) with staged closure may provide an alternative treatment in this population. We report long-term outcomes of such technique. **Materials and Methods:** A single-center retrospective cohort study of CLTI patients undergoing gTMA between 2017 and 2020 was performed. Limb salvage, wound healing, and survival rates were quantified using Kaplan-Meier (KM) analysis. Multivariate regression was used to identify the effect of patient characteristics on the outcomes. **Results:** Forty-four gTMA procedures were reviewed. Median follow-up was 381 (interquartile range [IQR], 212–539.75) days. After gTMA, 87.8% (n=36) of the patients were able to ambulate after a median interval of 2 (IQR, 1–3) days. Eventual coverage was achieved in a personalized and staged approach by using a combination of skin substitutes (88.6%, n=39) ± split thickness skin grafts

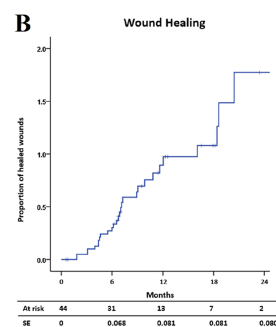
JOURNAL OF
ENDOVASCULAR
THERAPY

Journal of Endovascular Therapy
1-10
© The Author(s) 2022
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1526482221144587
www.jetm.com
SAGE

Open TMA

Table 3. Wound Healing Outcomes.

Variable	n=28
Days to heal	200.5 (133.0–316.8)
Healed wounds with skin substitute placement ^a	26 (92.9)
Days to heal from skin substitute placement	193.5 (137.3–305.3)
Healed wounds with STSG placement ^a	23 (82.1)
Days to heal from STSG placement	130.0 (60.0–237.0)
Healed wounds with prev. EVT ^a	20 (71.4)
Healed wounds with prev. Bypass	3 (6.8)
Healed wounds with prev. arterialization	5 (17.9)



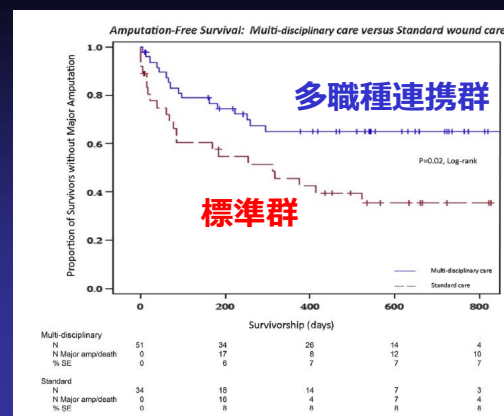
チーム医療・連携に関するエビデンス : CLIのAFSのリスクの検討 Multidisciplinary careの重要性 J.V.S 2014

From the Society for Clinical Vascular Surgery

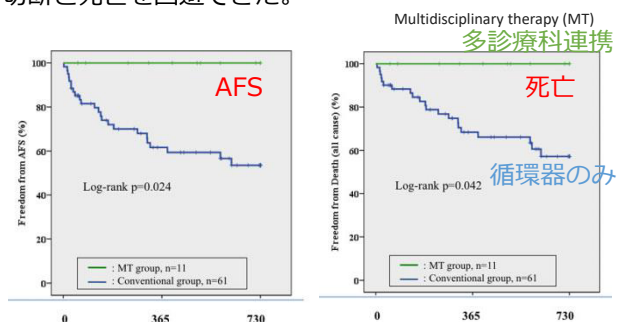
Multidisciplinary care improves amputation-free survival in patients with chronic critical limb ischemia

Jayer Chung, MD, J. Gregory Modrall, MD, Chul Ahn, PhD, Lawrence A. Lavery, DPM, and R. James Valentine, MD, Dallas, Tex

チーム医療・連携に関するエビデンス : AFS



多診療科連携群（循環器内科＋形成外科）は有意に
切断と死亡を回避できた。



Hioki H, Miyashita Y, Miura T, Ebisawa S, Motoki H, Izawa A, Tomita T, Koyama J, Ikeda U.
Prognostic improvement by multidisciplinary therapy in patients with critical limb ischemia.
Angiology. 2015 Feb;66(2):187-94.

- ・創傷治癒とデブリードマン
- ・創傷治癒期間と創傷の部位
- ・創傷治癒期間と形成外科の有無
- ・創傷治癒期間と医療連携



臨床研究をする上で必要なSOC

循環器だけでなく、形成外科がいる 連携
少なくとも1週間に1度はデブリードマンができる
創傷の部位は、ある程度 一致させた方がよい
創傷は縫合しない方がいい

Debridement

創傷治療におけるデブリードマンの重要性

Olive registryの症例より 6M後でも治癒していない

before EVT

6 M passed after EVT



自然脱落 によって右のような状態になっている。循環器しかない施設 外科的に切除しなければ 創傷治癒期間は長くなる

創傷治療

デブリードマンはwound bed preparationの基本である



慢性創傷の治療指針

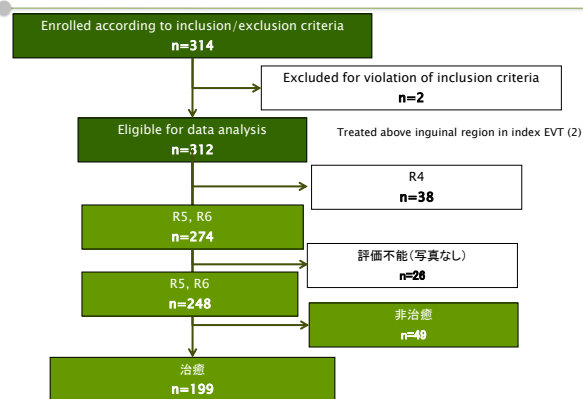
Wound bed preparation: a systematic approach to wound management

GREGORY S. SCHWARTZ, PhD¹; G. GARY SIBBALD, MD²; VINCENT TALANGA, MD³; ELIZABETH A. AYELLO, PhD⁴; CAROLINE DOWNEY⁵; KEITH HARDING, MB, ChB⁶; MARCO ROMANELLO, MD, PhD⁷; MICHAEL C. STACEY, DPM⁸; JUDY TUCK, MD, PhD⁹; WOLFGANG WANDERSCHNEIDER, MD¹⁰

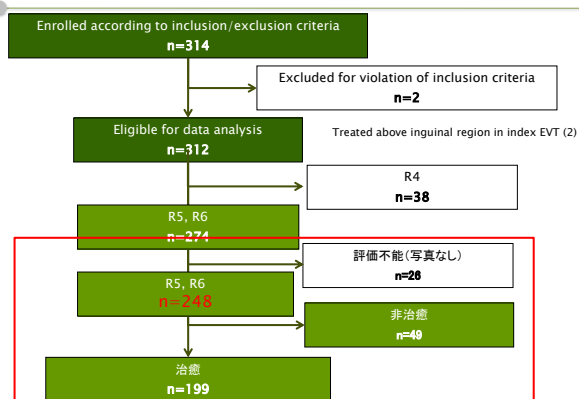
The healing process in acute wounds has been extensively studied and the knowledge derived from these studies has often been extrapolated to the care of chronic wounds, on the assumption that nonhealing chronic wounds were either variations of the normal healing process. However, the distinction is that the distinction, as the chronic wound healing process differs in many important respects from that seen in acute wounds. In chronic wounds, the cellular and molecular events seen in acute wounds become dysregulated or "stuck" at one or more of the different stages of wound healing. For the reparative process to resume, the barrier to healing must be identified and removed through application of the correct techniques. Furthermore, to understand the molecular events that are involved in the wound healing process in order to select the most appropriate intervention. Wound bed preparation is the management of a wound in order to accelerate endogenous healing or to facilitate the effectiveness of other therapeutic measures. Experts in wound management consider that wound bed preparation is an important concept with significant potential as an intervention to aid wound management.

The article was developed after a meeting of wound healing experts in June 2012, and is intended to provide an overview of the current status, site, and key elements of wound bed preparation. Readers will be able to examine the following table: • The current status of wound bed preparation • An overview of the acute and chronic wound environments • How wound healing can take place in these environments • The role of wound bed preparation in the clinic • The clinical and cellular components of the wound bed preparation concept • A detailed analysis of the components of wound bed preparation. (WOUND REP RES 2013;11:5-26)

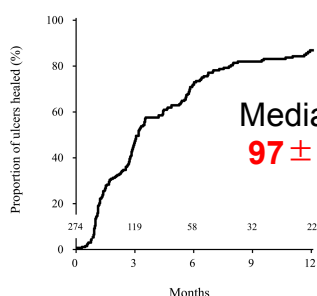
R5,6 Pt flow chart (wound heal) OLIVE



R5,6 Pt flow chart (wound heal) OLIVE



Time to wound healing



The proportion of not-healed patients was 54 ± 3 %, 29 ± 3 %, 18 ± 3 % and 14 ± 3 % at 3, 6, 9 and 12 months, respectively. Median value was **97 ± 10 days.**

When we talk about CLI management, revascularization and wound healing are often said to be the **two wheels**.

CLIについて語るとき、
血行再建と創傷治療は両輪である

CLI の治療

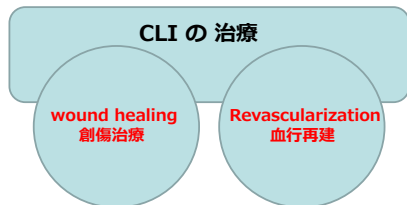
wound healing
創傷治療

Revascularization
血行再建



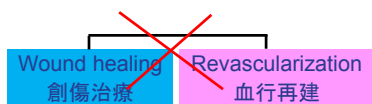
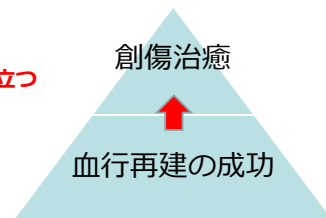


However, Revascularization and wound healing are not the same line. Not Equality.
しかし実際は、血行再建と創傷治療は同列にない



However, Revascularization and wound healing are not the same line. Not Equality.
しかし実際は、血行再建と創傷治療は同列にない

創傷治癒は、
血行再建の成功の上に成り立つ



However, Revascularization and wound healing are not the same line. Not Equality.
しかし実際は、血行再建と創傷治療は同列にない

創傷治癒は、
血行再建の成功の上に成り立つ

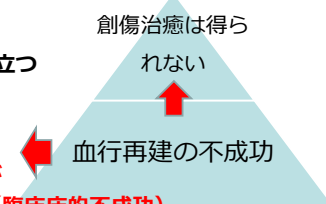
形成外科、整形外科、皮膚科
がCLIをやりたがらない
理由のひとつ



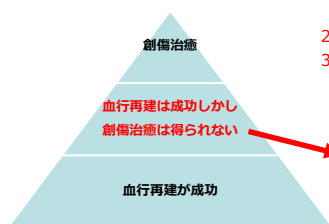
However, Revascularization and wound healing are not the same line. Not Equality.
しかし実際は、血行再建と創傷治療は同列にない

創傷治癒は、
血行再建の成功の上に成り立つ

- ①解剖学的に困難
- ②石灰化で困難
- ③血行再建は成功しているが
創傷に血流がとどかない臨（臨床的不成功）



血行再建は成功、
しかし血流と組織灌流が創傷治癒には十分ではない場合がある
= 創傷治療側からすれば血行再建は成功していない



1. One straight line strategy はできたが、
血流は、創傷治癒には十分ではない
2. Indirect EVT しかできなかった
3. poor vascular bedである

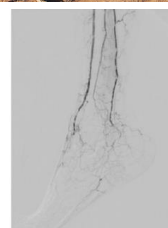
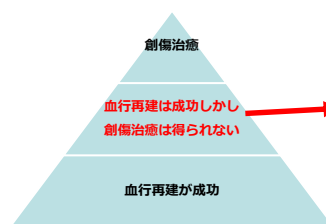
この部分の客観的評価ができない
循環器内科医は、治療が終わっている
と思っている

形成外科医は、治らない！
どうしたらいいか？
途方に暮れる

このどうすることもできない群に属する患者が増加している
そもそも、この群の患者が日本には多い

Desert Foot

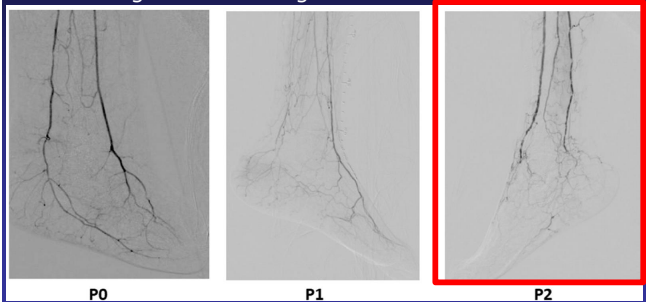
高度石灰化
末梢血管床がない



P2

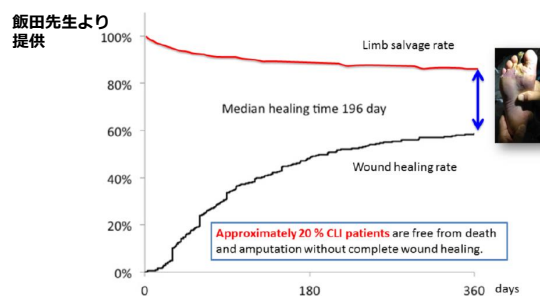
血行再建をしても創傷に血流が届かない
微小循環障害のあるタイプ=P2
のCLIが増えていること
・ 治癒まで時間がかかるか、治癒しないか

global vascular guideline 足関節以下の分類



下肢温存=切断されていないの中には 20%
の創傷治癒していない症例が含まれている

Discrepancy between limb salvage (LS)
and wound healing (WH) rate



Amputation free survival 大切断回避生存
にかくされた、創傷治癒しない症例

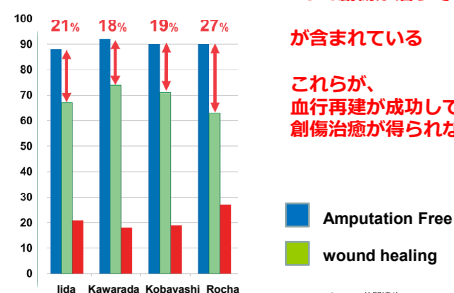


AFSと創傷治癒の乖離

切断を回避できた群の中には、
20%創傷が治っていない症例

が含まれている

これらが、
血行再建が成功していて
創傷治癒が得られない患者群



Nakama, 仲間達也
血管内治療での挑戦-足首以下の治療は、重症下肢虚
血患者の未来を変えるか?- 日本下肢血管学会誌

症例 1 (先ほど提示した症例)



壊死組織が6ヶ月間 付着したままの症例
6週間 6ヶ月



EVT



前脛骨動脈(ATA)

近位血管径 stage1_AT A_prox size	遠位血管径 stage1_AT A_distal size	病変性状 stage1_AT A_lesion type	石灰化 stage1_AT A_lesion calc	病変長 stage1_AT A_lesion length	閉塞域長 stage1_ATA_oc clusion length	TASC
2	2	diffuse	FALSE	>=15cm	>=15cm	Type D

EVTが
かなり厳しい症例だった。

EVT

区分

1=膝以上のみ

2=膝下のみ

3=膝以上と膝下両方



治療領域 区分(*)	手技時間合計	最終終了時ストレートライン
EVT area category	total procedure time	final_one straight line
3	60	得られず

2時間が手技時間の平均
のところ60分で終了

ストレートライン 得られず

SPP



	術前	術後	1mo	3mo	6mo	12mo
足背	27	22	19	20	21	29
足底	20	11	10	10	17	31

Auto-amputationには、
TcPO2で、20mmHgは必要

SPP 変化せず

外科的切断には、不十分な血流であった。

背景



年齢	性別	BMI	糖尿病	高脂血症	高血圧	透析方法	R 分類
age	gender	bmi	diabetes	dyslipidemia	hypertension	type of dialysis treatment	R classificati on combined
51	F	18.1	N	N	Y	HD	5

糖尿病 - HD あり

BMIが低値で 高血圧 +

ASに対して 弁置換術が施行されている

BNP:1917

R5であるが、**全身的にもかなり厳しい症例だった。**

Oliveではどう評価したか。

Not heal

406日間治癒していない

1年後 生存 非切断

AFS が得られた症例



EVTも非成功 非治癒であるにもかかわらず
AFSの成績を上昇させるのに寄与した症例
最近よく遭遇する 治療困難な症例

やってほしかった デブリードマン
EVT後



やってほしかった デブリードマン EVT後

EVTしました。

①足趾で感染がなかったので待機的に
デブリードマンを行う方針

②比較的小さな創傷だったので
歩行 リハビリテーションを頑張らせました。

足趾から中足部 → 足底へ感染が波及
デブリードマンの範囲が広がってしまう。
足底から排膿している = ここは切開しないといけない
足底に発赤 足底屈筋腱に沿って感染あり
屈筋腱は足底腱膜の下、奥にある



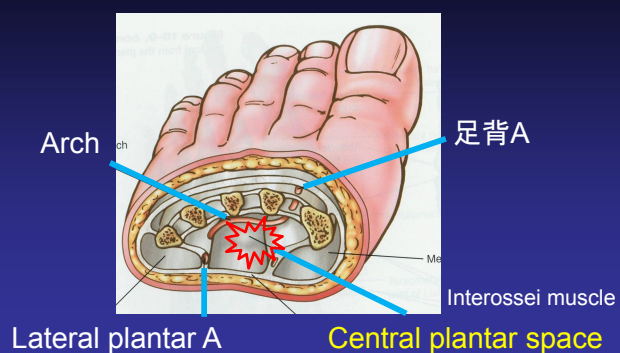
足底の感染の波及しやすい部位

Central plantar space

Lateral
plantar A



足底腱膜の下層の筋肉が壊死に陥ると重篤な感染 となる
屈筋腱に沿って感染が拡大する



中足骨頭はすでに、骨髓炎になっており
温存できなかった

①感染制御のための可及的デブリードマン

感染制御の時期 = 安静

リハビリテーション禁止

洗浄、外用抗菌薬、ヨードホルムガーゼ



1, 2週間

②再建のための治療

必要であれば、創傷治癒のためのデブリ

メインテナンスデブリードマン

肉芽形成がある程度得られたら

在宅、外来でfollow可能



ミイラ化させて、待機する のはリスクでもある

ミイラ化して、感染がなければ
リスクがあるが、そのままでもよい。
血流が温存されていて、
切断のチャンスがあればミイラ化していても
切断した方がいい

① Demarcationされるのを待ってから
デブリードマンを行う
EVT後1週間ごとの経過
デブリのタイミングが遅いのがわかる感染を起こしてしまった



創傷外科医の役割
再狭窄を発見すること restenosis.



デブリードマンする前に血流の評価
血行再建をもう一度

A medical staff performing a wound management must be able to detect restenosis by the assessment of the state of the wound.



Restenosis suddenly increases necrotic tissue and the infection is worse.

IV-5

参考資料

足病の定義と歩行について

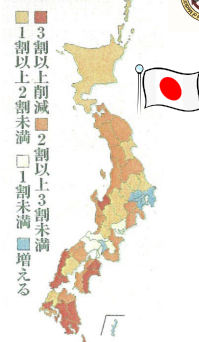
足病の定義と歩行について

神戸大学大学院医学研究科 形成外科学
寺師浩人
(日本フットケア・足病医学会 理事長)

背景 1 日本政府の方針 (2015年6月16日メディア発表)



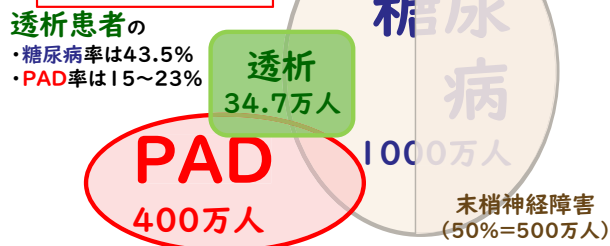
都道府県別の病床削減割合



背景 2 本邦の実態

- ・本邦の糖尿病(が強く疑われる)人は約1000万人
(その内、末梢神経障害は約50%)
- ・本邦の透析人口は約34.7万人(2020年末)
- ・本邦の末梢動脈性疾患(PAD)患者数は約400万人
(その内、症候性が約100万人)
- ・糖尿病はPADを合併しやすく、透析へ移行しやすい
- ・これらの疾患はすべて増加中

背景 2 本邦の実態



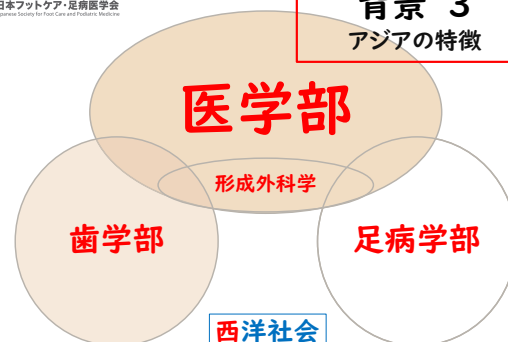
背景 2 本邦の実態

足の創傷=入院

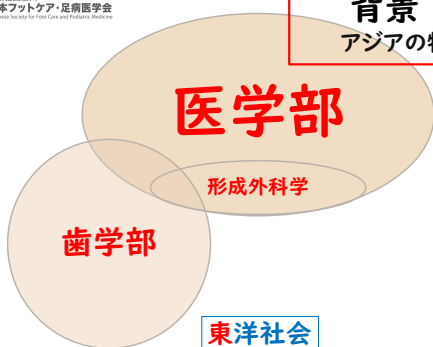
足の創傷

+適切なフットウェアと歩行・生活指導=外来
(糖尿病性足潰瘍553症例の平均治癒日数 45.3日)

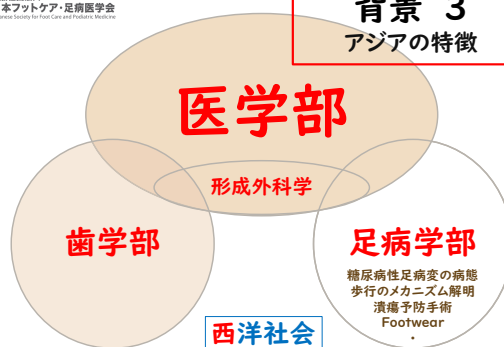
背景 3 アジアの特徴



背景 3 アジアの特徴



背景 3 アジアの特徴



背景 4 糖尿病性足潰瘍患者数

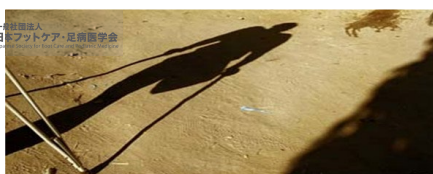
統計上DMの2%に足潰瘍あり: **20万人以上**
(1億2500万人中20万人以上の**糖尿病性足潰瘍**)

背景 5 ADLの変化

切断によるADLの変化

I: 切断レベル
II: 年齢
III: 神戸分類

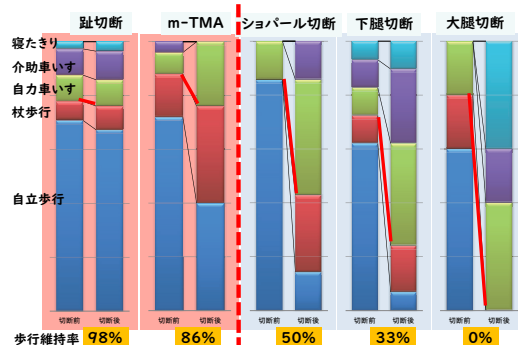
辻依子、寺師浩人ほか: 重症下肢虚血患者における下肢切断レベルによる歩行機能への影響, 日形会誌, 30: 670-677, 2010



杖歩行
+ 自立歩行
= 自力歩行



切断によるADLの変化 (I: 切断レベル)



切断によるADLの変化(Ⅱ:年齢)

高齢者における**大切断**後の歩行機能

大切断 (約70歳) 34名	切断前 歩行可能	切断後 歩行可能	歩行 維持率 (%)
<65歳 9名	9名	5名	55.6
≥65歳 25名	16名	2名	12.5

高齢者では、大切断後歩行機能が著明に低下する

辻依子、寺師浩人：歩行機能温存のための足趾・足部切断の工夫。
日本下肢救済・足病学会誌、4:31-36、2012。

切断によるADLの変化(Ⅱ:年齢)

高齢者における**小切断**後の歩行機能

小切断 (約68歳) 145名	切断前 歩行可能	切断後 歩行可能	歩行 維持率 (%)
<65歳 48名	47名	45名	95.7
≥65歳 97名	69名	63名	91.3

高齢者でも、小切断後歩行機能は維持可能である

辻依子、寺師浩人：歩行機能温存のための足趾・足部切断の工夫。
日本下肢救済・足病学会誌、4:31-36、2012。

糖尿病性足潰瘍の病因

1. Peripheral Neuropathy (PN) 末梢神経障害

自律神経
運動神経
知覚神経

2. Peripheral Arterial Disease (PAD) 末梢血管障害 ＝末梢動脈性疾患

CLI の 7割が糖尿病
そのうち 5割が透析

3. Infection 感染症

SPINACH

Peripheral Vascular Disease

Three-Year Outcomes of Surgical Versus Endovascular
Revascularization for Critical Limb Ischemia
The SPINACH Study (Surgical Reconstruction Versus Peripheral
Intervention in Patients With Critical Limb Ischemia)

Osamu Iida, MD; Mitsuyoshi Takahara, MD, PhD; Yoshimitsu Soga, MD, PhD;
Akio Kodama, MD, PhD; Hiroto Terashi, MD, PhD; Nobuyoshi Azuma, MD, PhD;
on behalf of the SPINACH Investigators

CLI の 7割が糖尿病
そのうち 5割が透析

Circ Cardiovasc Interv. 2017 Dec;10(12). pii: e005531. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005531.

神戸分類

- 病因**
1. Peripheral Neuropathy (PN) 末梢神経障害
 2. Peripheral Arterial Disease (PAD) 末梢血管障害
 3. Infection 感染症

病態

Type I (1主体)：潰瘍の病態は主として末梢神経障害
Type II (2主体)：潰瘍の病態は主として末梢血管障害(重症下肢虚血)
Type III (3主体)：潰瘍の病態は主として軟部組織感染症(→骨髓炎)
Type IV ((1+)2+3)：重症下肢虚血+感染症

治療

I：足の形態や歩行癖に合わせたフットウェア
II：末梢血行再建術
III：積極的デブリッドマン
IV：末梢血行再建術とデブリッドマンを施行するがその時期設定が重要

寺師浩人、辻依子：I. 糖尿病性足潰瘍の病態別分類(神戸分類の提唱)、
糖尿病フットケア(Update)、医学のあゆみ、240: 881-887、2011。

中断症例を除いた治癒率(553例)

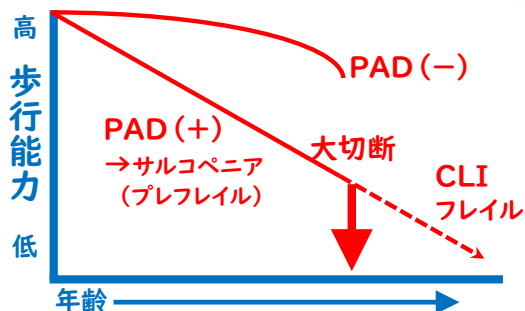
Type	平均 年齢	大切断回避 治癒率	平均治癒 日数	大切断率	治癒前 死亡率
I (PN)104肢	61.3	98.1%	39.7	0	1.9%
II (PAD)252肢	73.5	75%	55.5	8.3%	16.7%
III (感染)71肢	63	87.3%	114.9	11.3%	1.4%
IV (PAD+感染) 126肢	69.7	56.3%	127.4	35.7%	7.9%
全体	69.1	76.7%	45.3	13.4%	9.9%

切断によるADLの変化 (Ⅲ:神戸分類別)

Type 神戸分類	大切断回避治療			大切断		
	歩行維持	歩行喪失	歩行不可	歩行維持	歩行喪失	歩行不可
I (PN)	100% (99/99例)	0	3	—	—	—
II (PAD)	95.5% (148/155例)	7	31	35.7% (5/14例)	9	7
III (感染)	100% (60/60例)	0	2	100% (5/5例)	0	3
IV (PAD+感染)	98.4% (62/63例)	1	8	48.3% (14/29例)	15	16

背景 5 ADLの変化

- # PADさえなければ創傷治癒後、歩行可能である
- # PADはしだいに歩行を奪っていく病態であると言える
(初診時、すでに1/4は歩行不可)



歩行

> 創傷治癒 血流改善

日本フットケア学会 (会員3879人)

と

日本下肢救済・足病学会 (会員1971人)

は、合併し、

令和元年7月1日に、

日本フットケア・足病医学会

へと新たに生まれ変わりました。

所信表明 (Inaugural address)

PODIATRY Project, 3rd version

(<https://jfcpm.org/outline.html>)

P: Podiatric Medicine
O: Orthotist and Orthopedic shoes
D: Diabetic Foot and Dialysis Foot
I: Insurance Coverage
A: Ambulation without Amputation
T: Translational Research
R: Rehabilitation for Gait and Life
Y: Yield Foot Care and Footwear Awareness among Asian Population

(一般社団法人) 日本フットケア・足病医学会 理事長
寺師浩人
(神戸大学大学院医学研究科 形成外科学)

所信表明 (Inaugural address)

PODIATRY Project, 3rd version

P: Podiatric Medicine (足病医学) : 日本版足病医学を学会主導で確立する

O: Orthotist and Orthopedic shoes
D: Diabetic Foot and Dialysis Foot
I: Insurance Coverage
A: Ambulation without Amputation
T: Translational Research
R: Rehabilitation for Gait and Life
Y: Yield Foot Care and Footwear Awareness among Asian Population

所信表明 (Inaugural address)

PODIATRY Project, 3rd version

P: Podiatric Medicine (足病医学) : 日本版足病医学を学会主導で確立する

足病の定義
(「重症化予防のための足病診療ガイドライン」から)

起立・歩行に影響する下肢・足の形態的、機能的障害(循環障害、神経障害など)や感染とそれに付随する病態に加え、日常生活を脅かす非健康的で管理されていない下肢・足を足病と定義する。
従って、それに影響を与える骨盤・股関節以遠の病因を探り足病が陥っている病態を把握する必要がある。

所信表明 (Inaugural address)

PODIATRY Project, 3rd version

P: Podiatric Medicine (足病医学) : 日本版足病医学を学会主導で確立する

具体的には以下に主とする疾患を扱うことが多い。

- | | |
|------------------|-------------------------|
| 1. 糖尿病性足病変 | 1. 糖尿病性足潰瘍 |
| 2. 末梢動脈疾患 (PAD) | 2. 重症下肢虚血 (CLI) or CLTI |
| 3. 慢性静脈不全症 (CVI) | 3. 静脈うっ滞性潰瘍 |
| 4. 慢性腎不全に伴う足病変 | 4. 透析足の足潰瘍 |
| 5. 下肢リンパ浮腫 | 5. リンパ浮腫による潰瘍 |
| 6. 膠原病による足病変 | 6. 膠原病による足潰瘍 |
| 7. 神経性疾患による足病変 | 7. 神経性疾患による足潰瘍 |

所信表明 (Inaugural address)

PODIATRY Project, 3rd version

P: Podiatric Medicine (足病医学) : 日本版足病医学を学会主導で確立する

巻頭言、発刊に寄せて
前文
主要略語一覧表

- 第1章 足病の疫学・病態
第2章 足病発症から完治まで
第3章 静脈不全による足病
第4章 透析室における足病重症化予防
第5章 高齢者の足病重症化予防
第6章 足病と歩行
第7章 足病発生予防
第8章 フットケアにおける足病重症化予防
第9章 足病重症化予防における多職種連携
第10章 足病重症化予防と地域連携



2022年9月10日 発行
¥2700

日本が100人の村だったら…

男性 49人 女性 51人 LGBT 8人

高齢者 28人 子供 13人 妊婦 1人

左利き 10人 障害者 6人 外国人 2人

糖尿病8人 PAD3人

IV-6

参考資料

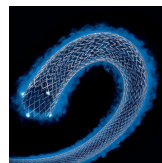
海外で実施された最近の承認試験

海外で実施された 最近の承認試験 (DES, BRS)

東邦大学医療センター大橋病院

中村 正人

The SAVAL trial (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03551496)



- 前向き、多施設比較検討試験
- CLTI症例 (Rutherford category 4-5)
- 膝下動脈病変：病変長 $\leq$ 140 mm, 狭窄度 $\geq$ 70%,
- 2:1 で割り付け SAVAL (DES) vs 通常のバルーン形成術(PTA).

Vascular Medicine in press

Inclusion criteria

Pre-procedure Inclusion Criteria

1. Subject is **18 years or older and has signed and dated the trial informed consent form** (ICF). Note: For subjects in Japan who are less than 20 years of age, the subject's legal representative must provide written informed consent in addition to the subject.
2. Subject is willing and able to comply with the trial testing, procedures and follow-up schedule
3. Subject has chronic, symptomatic lower limb ischemia, determined by **Rutherford categories 4 or 5** in the target limb, with wound(s) confined to **toes/forefoot**.
4. Subject is a **male or non-pregnant female**. If female of child-bearing potential, and if sexually active must be using, or agree to use, a medically-acceptable method of birth control as confirmed by the investigator.

Vascular Medicine in press

Intra-procedure Inclusion Criteria

1. Stenotic, restenotic or occlusive target lesion(s) located in the tibioperoneal trunk, anterior tibial, posterior tibial and/or peroneal artery(ies).
 - Target lesion(s) must be at least 4cm above the ankle joint
 - A single target lesion per vessel, in up to 2 vessels, in a single limb
 - Degree of stenosis $\geq$ 70% by visual angiographic assessment
 - Reference vessel diameter (RVD) is between 2.5 – 3.25mm
 - Total target lesion length (or series of lesion segments) to be treated is $\leq$ 70mm prior to DMC approval for stent overlap (Note: Lesion segment(s) must be fully covered with one DES BTK stent, if randomized to stent)
 - Total target lesion length (or series of lesion segments) to be treated is $\leq$ 140mm after DMC approval for stent overlap (Note: Lesion segment(s) must be fully covered with up to two DES BTK stents, if randomized to stent)
2. Target vessel(s) reconstitute(s) at or above the stenting limit zone (4cm above the ankle joint)
3. Target lesion(s) is located in an area that may be stented without blocking access to patent main branches
4. **Treatment of all above the knee inflow lesion(s) is successful prior to treatment of the target lesion**
5. **Guidewire has successfully crossed the target lesion(s)**

Vascular Medicine in press

Exclusion criteria

Pre-procedure Exclusion Criteria

1. Life expectancy $\leq$ 1 year
2. Stroke $\leq$ 90 days prior to the procedure date
3. Prior or planned major amputation in the target limb
4. Previous surgery in the target vessel(s) (including prior ipsilateral crural bypass)
5. Previously implanted stent in the target vessel(s)
6. Failed PTA of target lesion/vessel $\leq$ 60 days prior to the procedure date
7. Renal failure as measured by a GFR $\leq$ 30ml/min per 1.73m², measured $\leq$ 30 days prior to the procedure date
8. Subject has a platelet count $\leq$ 50 or $\geq$ 600 X 10³/ μ L $\leq$ 30 days prior to the procedure date
9. NYHA class IV heart failure
10. Subject has symptomatic coronary artery disease (ie, unstable angina)

11. History of myocardial infarction or thrombolysis $\leq$ 90 days prior to the procedure date

12. Non-atherosclerotic disease resulting in occlusion (eg, embolism, Buerger's disease, vasculitis)

13. Subject is currently taking Canagliflozin

14. Body Mass Index (BMI) $<$ 18

15. Active septicemia or bacteremia

16. Coagulation disorder, including hypercoagulability

17. Contraindication to anticoagulation or antiplatelet therapy

18. Known allergies to stent or stent components

19. Known allergy to contrast media that cannot be adequately pre-medicated prior to the interventional procedure

20. Known hypersensitivity to heparin

21. Subject is on a high dose of steroids or is on immunosuppressive therapy

22. Subject is currently participating, or plans to participate in, another investigational trial that may confound the results of this trial (unless written approval is received from the Boston Scientific study team)

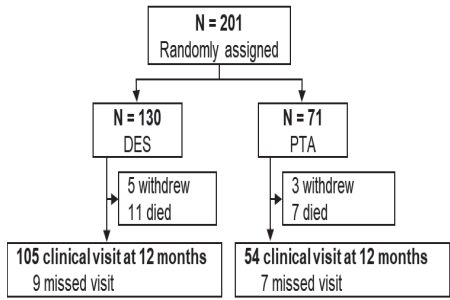
Vascular Medicine in press

Intra-procedure Exclusion Criteria

1. Angiographic evidence of intra-arterial acute/subacute thrombus or presence of atheroembolism
2. **Treatment required in $>$ 2 target vessels** (Note: a target lesion originating in one vessel and extending into another vessel is considered 1 target vessel)
3. Treatment requires the use of **alternate therapy** in the target vessel(s)/lesion(s), (eg, **atherectomy, cutting balloon, re-entry devices, laser, radiation therapy**)
4. Aneurysm is present in the target vessel(s)
5. **Extremely calcified lesions**

Vascular Medicine in press

Flow chart



Vascular Medicine in press

	DES (N=130)	PTA (N=71)	P
Age (Year)	73.27 ± 9.61	72.58 ± 10.14	0.6328
Male	73.1% (95/130)	77.5% (55/71)	0.4944
Race/Ethnicity ^a			
Caucasian	53.1% (69/130)	49.3% (35/71)	0.6081
Asian	25.4% (33/130)	25.4% (18/71)	0.9960
Japanese	100.0% (33/33)	94.4% (17/18)	0.3529
Korean	0.0% (0/33)	5.6% (1/18)	0.3529
Black, of African heritage	11.5% (15/130)	14.1% (10/71)	0.6011
Hispanic or Latino	5.4% (7/130)	5.6% (4/71)	1.0000
American Indian or Alaska Native	0.8% (1/130)	1.4% (1/71)	1.0000
Other	1.5% (2/130)	1.4% (1/71)	1.0000
Not Disclosed	2.3% (3/130)	2.8% (2/71)	1.0000
Smoking history			
Current	20.8% (27/130)	25.4% (18/71)	0.4563
Previous	50.8% (66/130)	49.3% (35/71)	0.8417
Medically-Treated Diabetes	63.8% (83/130)	62.0% (44/71)	0.7923
History of Hyperlipidemia ^b	77.7% (101/130)	73.2% (52/71)	0.4791
History of Hypertension ^b	88.5% (115/130)	83.1% (59/71)	0.2865
Renal Insufficiency	17.7% (23/130)	15.5% (11/71)	0.6910

Vascular Medicine in press

Rutherford Class			
4	50.8% (66/130)	58.6% (41/70)	0.2914
5	49.2% (64/130)	41.4% (29/70)	
Prior lower limb amputation	21.5% (28/130)	22.5% (16/71)	0.8702
Target Limb	35.7% (10/28)	25.0% (4/16)	0.4629
Non-Target Limb	57.1% (16/28)	56.3% (9/16)	0.9541
Both	7.1% (2/28)	18.8% (3/16)	0.3364
Minor	82.1% (23/28)	81.3% (13/16)	1.0000
Major	21.4% (6/28)	25.0% (4/16)	1.0000
Ankle-brachial index	0.9 ± 0.3 (n=115)	0.9 ± 0.3 (n=65)	0.9180
Toe-brachial index	0.4 ± 0.2 (n=89)	0.5 ± 0.2 (n=49)	0.0787

Vascular Medicine in press

	DES (N=142 Lesions)	PTA (N=76 Lesions)	p
Treated Limb: Right	54.2% (77/142)	50.0% (38/76)	0.5515
Lesion Location ^a			
Anterior Tibial	33.8% (48/142)	36.8% (28/76)	0.6536
Posterior Tibial	30.3% (43/142)	30.3% (23/76)	0.9977
Peroneal	29.6% (42/142)	28.9% (22/76)	0.9224
Fiberoxonal Trunk	22.2% (32/142)	23.7% (18/76)	0.8475
Lesion Length (mm)	68.1 ± 35.2 (141) (10.8, 164.4)	68.7 ± 49.2 (76) (9.0, 231.5)	0.9158
Reference vessel diameter (mm)			
Proximal	3.1 ± 0.7 (142) (1.8, 5.5)	3.0 ± 0.6 (76) (1.8, 4.6)	0.4398
Distal	2.4 ± 0.5 (142) (1.7, 3.7)	2.5 ± 0.5 (76) (1.4, 3.8)	0.0566
Calcification			
None/Mild	41.5% (59/142)	55.3% (42/76)	0.0530
Moderate	25.4% (36/142)	15.8% (12/76)	0.1044
Severe	31.7% (45/142)	25.0% (19/76)	0.3013
NA	1.4% (2/142)	3.9% (3/76)	0.3452
% Diameter Stenosis	78.6 ± 17.5 (142) (32.4, 100.0)	76.6 ± 16.7 (76) (41.0, 100.0)	0.4178
100% stenosis (Occlusion)	31.0% (44/142)	27.0% (21/76)	0.6059
Run-Off Vessel Patency			
Anterior Tibial	7.0% (10/142)	14.0% (11/76)	0.0764
Posterior Tibial	13.4% (19/142)	18.4% (14/76)	0.3224
Peroneal	24.6% (35/142)	38.2% (29/76)	0.0369
>1 good artery	83.1% (118/142)	72.4% (55/76)	0.0621

Vascular Medicine in press

血管の開存性評価

- The primary effectiveness endpoint, 12-month primary vessel patency, was defined as a binary endpoint based on core lab-adjudicated duplex ultrasound (DUS) flow in the absence of clinically-driven target lesion revascularization (CD-TLR) or surgical bypass of the target lesion.
- if DUS was not performed or was non-diagnostic, computed tomography angiography or digital subtraction angiography were substituted if available.

Vascular Medicine in press

Clinical driven TLR

- A TLR was considered “clinically-driven” if the clinical events committee determined that it occurred for diameter stenosis ≥50% by quantitative angiography within 5 mm proximal or distal to the original treatment segment and the patient had recurrent symptoms, defined as an increase in Rutherford Classification by at least 1 category, or associated with an ankle-brachial index (ABI) decrease of at least 0.15 or 20% compared with the baseline ABI in the treated segment. Toe-brachial index was allowed in cases of incompressible vessels.

Vascular Medicine in press

A 40% patency rate for PTA based on the results of a meta-analysis and a 25% treatment effect for DES was assumed.

	DES (N=130)	PTA (N=71)	Difference (95% CI)	One-sided lower 97.5% CI	p
Primary patency	68.0% (70/103)	76.0% (38/50)	-8.0% (-22.9%, 6.8%)	-22.92%	0.8552 ^a
MAE-free	91.6% (109/119)	95.3% (61/64)	-3.7% (-10.9%, 3.5%)	-10.90%	0.0433 ^b

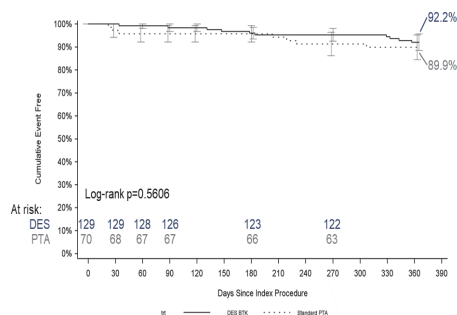
a one-sided significance level (alpha) of 2.5% with at least 80% power and 2:1 allocation ratio, 201 patients were recruited

Vascular Medicine in press

	DES	PTA	P
Composite MAE rate	8.4% (10/119)	4.7% (3/64)	0.5475
Above ankle amputation	2.5% (3/119)	1.6% (1/64)	1.0000
Major re-intervention	5.9% (7/119)	0% (0/64)	0.0981
30-day mortality	0.0% (0/119)	3.1% (2/64)	0.1211

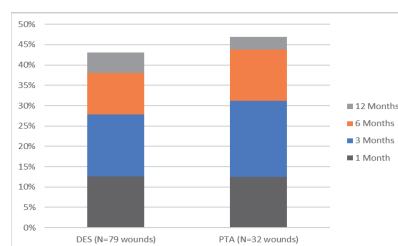
Vascular Medicine in press

生存曲線



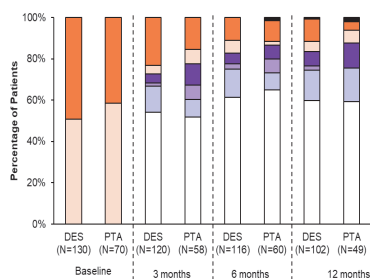
Vascular Medicine in press

創傷を有する症例における創傷治癒(各国のコアラボ評価)



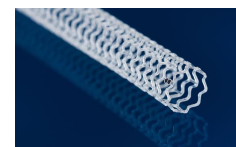
Vascular Medicine in press

Rutherford category



Vascular Medicine in press

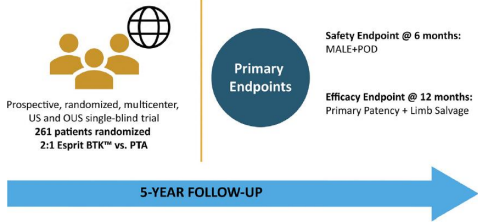
臨床試験 NCT04227899 LIFE-BTK 無作為対照試験 (LIFE-BTK)



- 前向き、単盲検、無作為対照臨床試験
- 狭窄した膝窩下病変の計画的治療
- エベロリムス溶出エスプリ BTK システムの安全性と有効性を評価
- 261 人が 2:1 の比率で無作為化
- 米国、アジア、オーストラリア、ニュージーランドの約 65 の臨床施設
- 仮説: 主要エンドポイント 75% vs 55%, 20% の優越性を検証

Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions 2 (2023) 100964

PIVOTAL INVESTIGATION OF SAFETY AND EFFICACY OF DRS FOR BTK TREATMENT



Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions 2 (2023) 100964

Inclusion criteria

General inclusion criteria

- 1) Subject must provide written informed consent prior to any clinical investigation-related procedure.
- 2) Subject has symptomatic critical limb-threatening ischemia, Rutherford-Becker clinical category 4 or 5.
- 3) Subject requires primary treatment of up to 2 de novo or restenotic (treated with prior PTA) infrapopliteal lesions.
- 4) Subject must be at least 18 y of age.
- 5) Female subjects of childbearing potential should not be pregnant and must be on birth control.

- IC取得
- CLTI (R4,5)
- 2病変まで治療可能
- 18歳以上
- 非妊婦

Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions 2 (2023) 100964

Anatomic inclusion criteria

- 1) Up to 2 native infrapopliteal lesions, each lesion located in a separate infrapopliteal vessel in the same limb. Restenotic (from prior PTA) lesions are allowed.
 - a) Lesion must be located in the proximal 2/3 of native infrapopliteal vessels, with vessel diameter of ≥ 2.5 mm and ≤ 4.0 mm by investigator visual assessment.
 - b) Total scaffold length to completely cover/treat a target lesion must not exceed 170 mm (total everolimus drug dose of 1790 μ g).
 - c) The total scaffold length among all target lesions must not exceed 170 mm.
 - d) The target vessel cannot have any other angiographic significant lesions ($\geq 50\%$).
 - e) Tandem lesions are allowed if they are < 3 cm apart, and the total scaffold length used to cover the entire diseased segment is ≤ 170 mm. Each tandem lesion is considered 1 lesion.
- 2) Target lesion(s) must have $\geq 70\%$ stenosis per visual assessment at the time of the procedure. If needed, quantitative imaging (angiography, intravascular ultrasound, and/or optical coherence tomography) can be used to aid the accurate sizing of the vessels.
- 3) The distal margin of the target lesion must be located ≥ 10 cm proximal to the proximal margin of the ankle mortise. The vessel segment distal to the target lesion must be patent all the way to the ankle, with no significant lesion ($\geq 50\%$ stenosis).
- 4) Significant lesions ($\geq 50\%$ stenosis) in the inflow arteries must be treated successfully (as per the physician's assessment of the angiography) through the standard of care prior to the treatment of the target lesion. Treatment can be done within the same trial procedure.
- 5) Nontarget lesion(s) (if applicable) must be located in separate infrapopliteal vessel(s) from the target lesion and suitable to be treated per the institution's standard of care.
- 6) Guidewire must cross the target lesion successfully. Crossing in an antegrade fashion is preferred, but retrograde crossing may be used. However, the treatment must be delivered antegrade.

- 血管径2.5 – 4mm. 近位2/3
- 50%以上の狭窄、病変長は170mm以下
- Lesion mismatchがない
- 踵から10cm以上上部
- 病変以下の血管が正常
- In flowは術前に治療
- GWクロスに成功例

Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions 2 (2023) 100964

Exclusion criteria

General exclusion criteria

- 1) Subject is currently participating in another clinical investigation that has not yet completed its primary end point.
- 2) Pregnant or nursing subjects and those who plan pregnancy during the clinical investigation follow-up period.
- 3) Presence of other anatomic or comorbid conditions or other medical, social, or psychological conditions that, in the investigator's opinion, could limit the subject's ability to participate in the clinical investigation or to comply with follow-up requirements.
- 4) Incapacitated individuals, defined as persons who are mentally ill, mentally handicapped, or individuals without legal authority, are excluded from the study population.
- 5) Subject has had a major amputation to the ipsilateral extremity other than the toe or forefoot, or the subject has had a major amputation to the contralateral extremity < 1 y prior to the index procedure and is not independently ambulating.
- 6) Subject has known hypersensitivity or contraindication to device material and its degradants (everolimus, poly (L-lactide), poly (D,L-lactide), lactide, lactic acid and cobalt), chromium, nickel, platinum, tungsten, acrylic, and fluorine polymers that cannot be adequately premedicated.
- 7) Subject has known allergic reaction, hypersensitivity, or contraindication to aspirin, or to adenosine-diphosphate antagonists, such as dipyridol, prasugrel, or ticagrelor; or to anticoagulants such as heparin or bivalirudin, and therefore cannot be adequately treated with study medications. Subject with planned surgery or procedure necessitating discontinuation of antiplatelet medications within 12 mo after the index procedure. Planned amputation that will necessitate discontinuation of antiplatelet medications is allowed.
- 8) Subject has a life expectancy of < 1 y.
- 9) Subject has had a stroke within the previous 3 mo with a residual Rankin score of ≥ 2 .

- 10) Subject has renal insufficiency as defined as an estimated glomerular filtration rate < 30 mL/min/1.73 m².
- 11) Subject is currently on dialysis.
- 12) Subject has platelet count $< 100,000$ cells/mm³ or $> 700,000$ cells/mm³, a white blood cell (WBC) < 3000 cells/mm³, or hemoglobin < 9.0 g/dL.
- 13) Subject has known serious immunosuppressive disease (eg, human immunodeficiency virus), or has a severe autoimmune disease that requires chronic immunosuppressive therapy (eg, systemic lupus erythematosus, etc), or the subject is receiving immunosuppression therapy for other conditions. Subjects treated for HIV and who have an undetectable viral load, such that their immune system is not considered compromised, are eligible.
- 14) Subject has a body mass index of < 18 kg/m².
- 15) Subject is receiving or scheduled to receive anticancer therapy for malignancy within 6 mo prior to the index procedure or within 1 y after the procedure. Patients taking medications classified as chemotherapy but who have been in remission for at least 6 mo are eligible.
- 16) Subject has a coagulation disorder that increases the risk of arterial thrombosis. Subjects with deep vein thrombosis and disorders that increase the risk of deep vein thrombosis can be included in the study.
- 17) Subject who requires thrombolysis as a primary treatment modality or requires other treatment for acute limb ischemia of the target limb.
- 18) Subject has previously had or requires surgical revascularization involving any vessel of the ipsilateral extremity. Prior femoropopliteal or aortobifemoral bypass is allowed. Any bypass to the distal arteries is not allowed.
- 19) Subject has signs or symptoms of advanced limb infection or sepsis (fever $> 38.5^\circ\text{C}$, WBC $> 15,000$ cells/mm³, hypotension) at the time of assessment. Osteomyelitis of the phalanges or metatarsal heads (as described in exclusion criteria #21a) or cellulitis of the foot amenable to treatment with IV antibiotics at the time of revascularization is acceptable.
- 20) Subject is bedridden or unable to walk (with assistance is acceptable). Subjects in a wheelchair who are able to mobilize on their own can be enrolled.

感染の定義が定められている
歩行ができない症例

Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions 2 (2023) 100964

Anatomic exclusion criteria

- 1) Lesions with severe calcification, in which there is a high likelihood that successful predilatation cannot be achieved.
- 2) Lesion that has prior metallic stent implant.
- 3) Significant ($\geq 50\%$ stenosis) lesion in a distal outflow artery that would be perfused by the target vessel and that requires treatment at the time of the index procedure.
- 4) Subject has had or will require treatment in any vessel with an everolimus drug-coated or drug-eluting device < 30 d prestudy procedure, or during the index procedure, such that the cumulative (Esprit BTK plus everolimus-eluting device) everolimus drug dose exceeds 1790 μ g.
- 5) Target or (if applicable) nontarget vessel contains visible thrombus as indicated in the angiographic images.
- 6) Subject has angiographic evidence of thromboembolism or atheroembolism in the ipsilateral extremity. (Pre- and post-angiographic imaging must confirm the absence of emboli in the distal anatomy.)
- 7) Unsuccessfully treated proximal inflow-limiting arterial stenosis or inflow-limiting arterial lesions left untreated.
- 8) No angiographic evidence of a patent pedal artery.
- 9) Target or (if applicable) nontarget lesion location requiring a bifurcation treatment method that requires scaffolding of both branches (without the intention of scaffolding both branches, provisional treatment is acceptable).
- 10) Aneurysm in the iliac, common femoral, superficial femoral, popliteal, or target artery of the ipsilateral extremity.
- 11) Visual assessment of the target lesion suggests that the investigator is unable to predilate the lesion according to the vessel diameter.
- 12) Target lesion has a high probability that atherectomy will be required at the time of index procedure for the treatment of the target vessel.

- 高度石灰化
- 以前にステントが留置
- 病変より末梢の治療が必要
- 過去30日以内にEESで治療歴
- 血栓が示唆される病変
- 末梢塞栓が示唆
- In flowの治療不成功
- Pedal arteryの非開存
- 分枝部病変の治療が必要
- 瘤形成病変
- 小血管
- アテレクトミーが必要

Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions 2 (2023) 100964

下肢救済の可能性が低い症例

- 中足骨に及ぶ骨髄炎
- 壊疽が足背皮膚、踵に及ぶ
- 大きな潰瘍
- 踵の潰瘍
- 複雑な創傷処置が必要な症例
- 骨、腱が露出

- 21) Subject with extensive tissue loss is salvageable only with complex foot reconstruction or nontraditional transtarsal amputations. This includes subjects with:
 - a) Osteomyelitis that extends proximally to the metatarsal heads. Osteomyelitis limited to the phalanges or metatarsal heads is acceptable for enrollment.
 - b) Gangrene involves the plantar skin of the forefoot, midfoot, or heel.
 - c) Deep ulcer or large shallow ulcer (> 3 cm) involving the plantar skin of the forefoot, midfoot, or heel.
 - d) Full-thickness heel ulcer with/without calcaneal involvement.
 - e) Any wound with calcaneal bone involvement.
 - f) Wounds that are deemed to be neuropathic or nonischemic in nature.
 - g) Wounds that would require flap coverage or complex wound management for large soft tissue defects.
 - h) Full-thickness wounds on the dorsum of the foot with exposed tendon or bone.
- 22) Subject is unable or unwilling to provide written consent prior to enrollment.
- 23) Subject has active symptoms and/or a positive test result of COVID-19 or other rapidly spreading novel infectious agent within the prior 2 mo.

Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions 2 (2023) 100964

Primary Outcome Measures : Primary Efficacy Endpoint: Composite of Limb Salvage and Primary Patency [Time Frame: At 1 year]. Composite of Limb Salvage and Primary Patency includes freedom from: above ankle amputation in index limb, 100% total occlusion of target vessel, binary restenosis of target lesion and clinically-driven target lesion revascularization (CD-TLR) peak systolic velocity ratio (PSVR) ≥ 2.0 by DUS, Primary Safety Endpoint: Freedom from MALE+POD (Major Adverse Limb Event + Peri-Operative Death) [Time Frame: At 30 days (for POD) and 6 months (for MALE)] MALE includes above ankle amputation in index limb, major re-intervention on index limb at 6 months and POD includes perioperative (30-day) mortality Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions 2 (2023) 107064	<table> <tr> <th>Follow-up</th><th>Assessments</th></tr> <tr> <td>14 d (± 3 d)</td><td>Index wound assessment</td></tr> <tr> <td>30 d (± 7 d)</td><td>Medications review, adverse events review, ABI/TBI measurement, Rutherford-Becker class, index wound assessment, new wound assessment, WIQ, PAQ, EQ-5D-5L</td></tr> <tr> <td>30 d (± 14 d)</td><td>DUS</td></tr> <tr> <td>42 d (± 7 d)</td><td>Index wound assessment</td></tr> <tr> <td>90 d (± 14 d)</td><td>Medications review, adverse events review, ABI/TBI measurement, Rutherford-Becker class, index wound assessment, new wound assessment, WIQ, PAQ, EQ-5D-5L</td></tr> <tr> <td>180 d (± 28 d)</td><td>DUS, medications review, adverse events review, ABI/TBI measurement, Rutherford-Becker class, index wound assessment, new wound assessment, WIQ, PAQ, EQ-5D-5L</td></tr> <tr> <td>1 y (± 28 d)</td><td>DUS, medications review, adverse events review, ABI/TBI measurement, Rutherford-Becker class, index wound assessment, new wound assessment, WIQ, PAQ, EQ-5D-5L</td></tr> <tr> <td>2 y (± 28 d)</td><td>DUS, medications review, adverse events review, ABI/TBI measurement, Rutherford-Becker class, new wound assessment</td></tr> <tr> <td>3 y (± 28 d)</td><td>DUS, medications review, adverse events review, ABI/TBI measurement, Rutherford-Becker class, new wound assessment</td></tr> <tr> <td>4 y (± 28 d)</td><td>Medications review, adverse events review, ABI/TBI measurement, Rutherford-Becker class, new wound assessment</td></tr> <tr> <td>5 y (± 28 d)</td><td>Medications review, adverse events review, ABI/TBI measurement, Rutherford-Becker class, new wound assessment</td></tr> </table>	Follow-up	Assessments	14 d (± 3 d)	Index wound assessment	30 d (± 7 d)	Medications review, adverse events review, ABI/TBI measurement, Rutherford-Becker class, index wound assessment, new wound assessment, WIQ, PAQ, EQ-5D-5L	30 d (± 14 d)	DUS	42 d (± 7 d)	Index wound assessment	90 d (± 14 d)	Medications review, adverse events review, ABI/TBI measurement, Rutherford-Becker class, index wound assessment, new wound assessment, WIQ, PAQ, EQ-5D-5L	180 d (± 28 d)	DUS, medications review, adverse events review, ABI/TBI measurement, Rutherford-Becker class, index wound assessment, new wound assessment, WIQ, PAQ, EQ-5D-5L	1 y (± 28 d)	DUS, medications review, adverse events review, ABI/TBI measurement, Rutherford-Becker class, index wound assessment, new wound assessment, WIQ, PAQ, EQ-5D-5L	2 y (± 28 d)	DUS, medications review, adverse events review, ABI/TBI measurement, Rutherford-Becker class, new wound assessment	3 y (± 28 d)	DUS, medications review, adverse events review, ABI/TBI measurement, Rutherford-Becker class, new wound assessment	4 y (± 28 d)	Medications review, adverse events review, ABI/TBI measurement, Rutherford-Becker class, new wound assessment	5 y (± 28 d)	Medications review, adverse events review, ABI/TBI measurement, Rutherford-Becker class, new wound assessment
Follow-up	Assessments																								
14 d (± 3 d)	Index wound assessment																								
30 d (± 7 d)	Medications review, adverse events review, ABI/TBI measurement, Rutherford-Becker class, index wound assessment, new wound assessment, WIQ, PAQ, EQ-5D-5L																								
30 d (± 14 d)	DUS																								
42 d (± 7 d)	Index wound assessment																								
90 d (± 14 d)	Medications review, adverse events review, ABI/TBI measurement, Rutherford-Becker class, index wound assessment, new wound assessment, WIQ, PAQ, EQ-5D-5L																								
180 d (± 28 d)	DUS, medications review, adverse events review, ABI/TBI measurement, Rutherford-Becker class, index wound assessment, new wound assessment, WIQ, PAQ, EQ-5D-5L																								
1 y (± 28 d)	DUS, medications review, adverse events review, ABI/TBI measurement, Rutherford-Becker class, index wound assessment, new wound assessment, WIQ, PAQ, EQ-5D-5L																								
2 y (± 28 d)	DUS, medications review, adverse events review, ABI/TBI measurement, Rutherford-Becker class, new wound assessment																								
3 y (± 28 d)	DUS, medications review, adverse events review, ABI/TBI measurement, Rutherford-Becker class, new wound assessment																								
4 y (± 28 d)	Medications review, adverse events review, ABI/TBI measurement, Rutherford-Becker class, new wound assessment																								
5 y (± 28 d)	Medications review, adverse events review, ABI/TBI measurement, Rutherford-Becker class, new wound assessment																								

まとめ

- 対象R4,5で4が多い
- 主要エンドポイントはDuplexによる開存で評価（CD TLR、切断を含めた）
- 治療域は踵から4－10cm上
- 除外
 - 感染
 - 潰瘍部位
 - 創傷管理に複雑な手技が不要
 - 治療域以下の血管は正常
 - 歩行
 - 透析
- 他の併用治療は除外
- 対象は40－50％の開存を推定、20－25％の差異を仮説検証

wound

Anatomy

全身状態

V 令和5年度WG会議議事概要

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
包括的高度慢性下肢虚血用医療機器 審査ワーキンググループ (WG)
令和 5 年度第 1 回会議議事概要

審査 WG 事務局 (国立医薬品食品衛生研究所)

作成年月日：令和 5 年 8 月 30 日

1. 開催日時 2023 年 7 月 11 日 (火曜) 17:00～19:00

2. 開催場所 オフィス東京 L2 会議室 (Web 併催)
東京都中央区京橋 1-6-8

3. 出席者 (敬称略)

審査 WG 座 長：中村正人 (東邦大学)

委 員：東 信良 (旭川医科大学：Web)，飯田 修 (大阪警察病院：Web)

大浦紀彦 (杏林大学)，小林修三 (湘南鎌倉総合病院：Web)

寺師浩人 (神戸大学大学院)，横井宏佳 (福岡山王病院：Web)

厚生労働省：中山智紀，井上大輔，安藤 麻里子 (Web)，高橋彩来，西川玄希

総合機構：白土治己 (Web)，森川華子 (Web)，野呂英理香 (Web)，岡本はる奈 (Web)

オブザーバ (経済産業省)：松本麻子 (Web)，十河 友，仲條麻実 (Web)，山根史帆里

幸寺玲奈 (Web)，梅根輝来人 (Web)

オブザーバ (日本医療研究開発機構)：堀切陽介 (Web)，森内将貴 (Web)

審査 WG 事務局：山本栄一，中岡竜介，植松美幸，迫田秀行

4. 配付資料

資料 1：座席表

資料 2：委員名簿

資料 3：次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業概要

資料 4：「指標改訂にあたって」講演資料

資料 5：「Innovation in CLI Treatment」講演資料

資料 6：「次世代医療機器評価指標の公表について」(平成 25 年 5 月 29 日付け薬食機発 0529
第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知) 別添 3「重症下
肢虚血疾患治療用医療機器の臨床評価に関する評価指標」

5. 議事内容

5-1. 開会及び事業概要説明

事務局，厚生労働省及び座長による挨拶後，事務局より委員及びオブザーバが紹介された。配布資料の確認後，事務局より次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業の目的，現在までの成果，並びに本 WG の活動計画及び第 1 回会議のポイントが紹介された。概要は以下のとおりである。

➤ 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業は，近年中に実用化が見込まれる新規性

の高い医療機器等の開発促進及び承認審査の迅速化に資する評価指標案の作成を目的として、厚生労働省と経済産業省との連携の下に、平成 17 年度から開始された。本 WG は、平成 25 年 5 月 29 日付け薬食機発 0529 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知/別添 3「重症下肢虚血疾患治療用医療機器の臨床評価に関する評価指標」（以下、既存評価指標）の改訂を目的として、2 年間を目処に活動する。

- 既存評価指標は、発出から 10 年が経過し、用語・定義の変更や、新たな分類（Wifi, GLASS）を考慮した見直しの必要性が生じた。そのため、本 WG の上位組織である合同検討会において、令和 5 年度新規テーマの一つとして既存評価指標の改訂が採択された。今回は、日本循環器学会、日本血管外科学会、日本心血管インターベンション治療学会、日本形成外科学学会、日本透析医学会、日本フットケア・足病医学会の協力を得て、本 WG での討議を進める。

5-2. 講演(1)「指標改訂にあたって」

中村座長より、既存評価指標が作成された際の背景や当時の議論、改訂の必要性について解説された。概要は以下のとおりである。

(1) 背景

下肢末梢動脈疾患（lower extremity arterial disease: LEAD）の症例数は今後、30～50%以上増加すると言われている。この要因は、高齢化及び糖尿病の増加であり、これらがリスク因子と考えられている。高齢化に伴い、包括的高度慢性下肢虚血（chronic limb-threatening ischemia: CLTI, LEAD に加えて感染等の下肢切断リスクを有する疾患）の患者も増加すると考えられる。バルーン血管形成術は、創傷治癒を得るために複数回血行再建を行う必要があり、血管開存性の向上を目指すデバイスの開発が進んだ。当該デバイスは患者にメリットがあるだけでなく、医療経済的にも有益性が高いと考えられた。そこで、当該審査 WG では、対象となる疾患やデバイスの安全性、有効性評価について検討した。

(2) レジストリと分類

既存評価指標の作成時は大規模臨床研究が少なく、国外では BASIL（鼠径靱帯以下病変の重症下肢虚血に対する外科的バイパス術と血管内治療で唯一のランダム化比較試験（randomized controlled trial: RCT））、PREVENT III が、国内では OLIVE 試験（重症虚血肢患者の前向き多施設研究）が実施されており、後者においては論文を作成中であった。そこで、国内レジストリデータとなった OLIVE 試験の結果や、その他の研究データを参考に既存評価指標を作成した。その後の 10 年間で、SPINACH, Lutonix, SAVAL, BASIL-2, Best CLI 等の結果を取りまとめたレジストリデータ、比較検討試験データが構築され、新たなガイドラインやクラス分類も出てきたことから、内容を整理する必要が生じている。第一に疾病構造が変わり、主に糖尿病によって足の切断を余儀なくされる症例、幅広く下肢の切断リスクが高い症例を包含しようという考え方によって、重症下肢虚血（critical limb ischemia: CLI）から CLTI へ用語が変更されたことが挙げられる。体系的な CLTI 治療の意思決定として PLAN (Patient risk estimation, Limb Staging, ANatomic pattern of disease) の概念が出ている。これは、患者リスク評価と、下肢重症度評価 (Wifi 分類)、血管病変の解剖学的複雑性の評価 (GLASS 分類) により治療方針を決定するものである。

(3) OLIVE 試験

OLIVE 試験は、糖尿病の患者が 7 割、透析の患者が 5 割含まれる点で、海外と最も異なる。日本における承認条件を考える上では、これらの患者の適切な組み入れと評価方法を検討する必要がある。糖尿病患者は、冠動脈疾患、心筋梗塞、脳卒中、心不全を合併していることが多い、Rutherford 分類 5 が 73% で圧倒的に多い、指先の傷が多い、車椅子やベッドに寝たきりが 8 割といった特徴がある。また、国内患者では、膝下の血管病変、閉塞病変、長区間の病変が多く、解剖学的に困難な症例も多い。そのため、バルーンの治療成績が悪く、これに代わる新しいデバイスの開発が広く望まれている。

このように、本試験はより劣悪な患者背景でありながら、先行して行われた海外臨床研究の成績と遜色ない結果であった。また、外科的バイパス術の成績から算出された到達目標とほぼ遜色ない成績が得られ、日本における末梢血管治療 (endovascular treatment: EVT) の成績を参考にした評価指標作成の妥当性が示された。

OLIVE 試験では、形成外科の大浦先生による創傷評価により、創傷治癒に要する期間と関連したリスク因子を算出した。一方で、主要なエンドポイントについては今も議論の余地がある。多変量解析により非常に重要であると示された 3 つの因子は (1) 患者背景、(2) 手術の成否 (病変の複雑性)、(3) 創傷の重症度であった。これより、患者背景、対象血管の決定、創傷の評価法に項目を落とし込み、評価指標を作成した。

(4) 20 年間の臨床試験に関するレビュー

20 年間の臨床研究を対象にした調査研究によると、臨床研究毎にエンドポイントや評価指標が異なるためコンセンサスを得ることが困難であること、また、生命予後が非常に不良で死亡率が高いため、下肢の評価に至らない症例が多く、結果として足の創傷評価は全く含まれないこと、血行再建、血流以外の因子の影響が非常に大きく、血行再建が成功しても創傷治療に至らないことが多いこと、実際に創傷治癒を評価している研究はあまりないこと、以前は患者の重症度の評価、足背、足底の弓部以下の血流は着目されていなかったため、必ずしも臨床的な有効性と全般的な有効性が一致しないことなどが示されている。さらに、近年報告された BASIL-2、BEST-CLI でもエンドポイントは異なっている。このような課題について、今回の WG ででの討議を考えており、大変な仕事になると思われる。

講演終了後、委員らよりコメントがなされた。主な内容は以下のとおりである。

- 国によっても、施設によっても、創傷評価を形成外科医が行う場合とそうでない場合があり、結果にばらつきがでる。
- 既存評価指標の作成時は、創傷が完全に治癒したかなど、内皮化状態を評価することが重要であるということになったかと思う。
- 血行再建すれば治癒確率は高くなるが、血行再建の成否と創傷の治癒がイコールでないことが評価を複雑にする。血行再建しても、感染すると治癒しない。
- 感染は重要な要素になると考える。血流を改善するカテーテルやデバイスは感染に対して効果があるわけではないので、創傷が感染を起こすと違った評価になる。前回の評価指標作成時には考慮されていなかったの、今回の改訂では評価項目に入れるとよいのではないかと。
- 海外では、血流の測定が評価項目に入っていない。アメリカの血管外科学会で皮膚灌流圧測定 (skin perfusion pressure: SPP) について発表したところ、米国の研究者からは、なぜ足趾血圧 (toe pressure) による評価が不適なのか問われた。国際糖尿病性足病変のガイドラインにも参加したが、

血流の問題が議論され、その測定が重要という結論に至った。日本では SPP を測定することができるので、その評価が必要だと考える。

- 足が残っていればいいというわけではなく、歩ける足、暮らしができる足となることが大事である。SDGs の中のひとつに Good Health & well being がある。QOL の指標もあり重要であるが、評価項目として取り入れるのは難しい。
- 足が治ったということではなく、生活にどれくらい寄与したのかということが非常に重要である。OLIVE 試験では、歩けるか、車椅子か、寝たきりかという項目があったが、患者がそれまでの生活をどれだけ維持できたかというところが最終的に一番重要なことだと思われる。
- 臨床医の手技の差をどこまで調整し成績に反映できるのか、あるいはデバイス評価の一環として許容できるのかなど、その適切な考え方を示すことも大事である。
- 同意する。その点も含めて検討を進める。

5-3. 講演(2)「Innovation in CLI Treatment」

飯田委員より、OLIVE 試験以降に明らかになった内容について解説された。概要は以下のとおりである。

日本の CLTI の患者背景は世界の中でも劣悪な条件(高齢、低栄養、透析、糖尿病、心不全等)であることが、RCT を困難にしている。

初期に行われた BASIL 試験では、バルーン血管形成術と外科的バイパス術が比較された。また、CRITISCH レジストリを用いた研究では、カテーテル治療と外科的バイパス術が比較された。これらの研究は、いずれも非切断生存率(Amputation-free survival, AFS)をエンドポイントとして行われ、バイパス術に対する同等性が示された。

日本では糖尿病、透析、高齢の患者が多く、石灰化による影響で血圧や超音波検査での評価が難しいため、評価項目として SPP が標準的に使用される。創傷については、Rutherford 分類でなく、WIFI 分類を用いて、創傷の大きさと虚血の重症度、感染の 3 つのグレードを層別化して重症度を評価するようになっている。日本循環器学会のガイドラインで、WIFI 分類と SPP の対応表を作成し、WIFI 分類の ischemia と SPP を照合できるようにしたことが、SPP の標準化につながった。

血管内治療における進歩の一つとして、主要血管の支配する領域(angiosome)の概念の導入が挙げられる。また、創傷周囲に血流が到達しているか確認することも重要である。

BASIL 試験の時代以降、浅大腿動脈(superficial femoral artery: SFA)領域では、薬剤コーティングバルーンカテーテル、薬剤溶出ステント、ステントグラフトが実用化され、成績も良好である。一方、膝窩動脈以下の領域では、有用な機器が実用化されていない。糖尿病、透析、高齢の患者はしばしば膝下に病変を合併するため、新しいデバイスが必要である。

創傷部位の管理法としては、陰圧閉鎖療法(negative pressure wound therapy: NPWT)が臨床で広く使用されている。

国内の臨床試験としては、PRIORITY 試験がある。低 ADL もしくは認知症の患者に対し、血行再建術と薬剤治療で予後を比較したが差はなかった。予後の改善も重要だが、患者の QOL の改善を目標とするのがいいと思われた。一方、心不全がない人、もしくは創傷が大きい人は血行再建術の方が血管内治療よりもよいことがわかった。

もう一つ国内で行われた SPINACH 試験では、カテーテル治療と外科的バイパス術を比較し、どちらの治療がどのような症例に向いているか調査したが 2 群間で AFS に差はなかった。外科的バイパス術のメ

リットは血管内治療に比べて血流量が非常に多く、長期開存が期待されることである。外科的バイパス術は創傷が大きい人に適しているが、生命予後に関わる全身因子が不良な症例には適さない。

CLTI 患者に対しては、予後の層別化、自家静脈の評価、創傷の評価、血管造影による血流の評価、血管状態の評価を行った上で、血行再建術の是非を決定することが重要と考えている。創傷が大きい症例は血行再建術を選択するが、創傷が小さい症例で血管の解剖学的重症度が高くない場合は、カテーテル治療を選択する場合もある。

寝たきり、関節拘縮、認知機能が低下した患者では、緩和医療も選択肢になる。透析、低栄養で痩せ型、高齢者といったリスクのポイントが 5 個以上の患者では、半年の死亡率が 5 割を超えるため、カテーテルや外科的バイパス術の適応になりにくい。一方、大切断は周術期に 10%が死亡し、周術期リスクが高い。いずれの選択肢でもリスクが高い場合、何が最適なのか判断が難しい。

近年、BEST-CLI 試験と BASIL-2 試験が報告されたが、どちらも透析患者がほとんど含まれていないことから、日本の患者への外挿は困難である。

講演終了後、さらに東委員より追加の情報提供がなされた。主な内容は以下のとおりである。

- EVT における創傷治癒遅延 (delayed wound healing) の原因解析で、歩けない人、透析の患者、WIFI 分類のステージが高い患者は、治癒しづらいことが明らかになった。また、GLASS 分類の下腿動脈病変はあまり影響がないが、踝以下の動脈病変は治癒遅延に非常に大きな影響があることがわかった。
- 血行再建術後の生命予後は、術後の歩行機能に大きく左右され、術後の歩行機能は、術前の歩行機能や WIFI 分類と関連している。また、術前の歩行機能は術後の QOL にも影響する。WIFI 分類のステージは潰瘍治癒、ADL、QOL、生命予後にも大きく影響するため、非常に重要である。日本循環器学会のガイドライン作成において、SPP を WIFI 分類と照合し、標準化できたことは非常に重要だったと思う。

5-4. 総合討論

東委員からの追加情報提供の終了後、総合討論がなされた。主な内容は以下のとおりである。

- CLTI の治療に用いる医療機器に対象を置き、既存評価指標の改訂を行う。再生医療等製品は対象に含まない。10 年間で新たに加えられた項目をふまえて構成等を検討して頂きたい。
- 既存評価指標では、1) 患者背景、2) 対象血管の決定、3) 創傷の評価となっている。
- 1) 患者の ADL 等が生命予後に影響するため、患者背景には、ADL 等を追記する。また、well-being についても追記したい。
- 2) 対象血管は、GLASS 分類、no option の症例、踝以下の病変等に関する記載を追加する。
- 3) 創傷の評価を足病変の評価に変更し、4) として WIFI 分類を追加する。
- 3) 足病変の評価には、全身の感染も含める。
- 透析の項目を評価に加える。透析の有無だけでなく、透析の時間やダイアライザーの種類等も重要な項目であることを追記する。
- 前回の評価指標作成時、創傷が完全に治癒したか、状態を評価することが重要であるということになったかと思う。
- 血行動態の指標としては、SPP が適当と思われるが、海外向けに足趾血圧を含めるか、検討する。

- 安全性・有効性評価には、QOL、血行動態の評価を含める。また、Wifi 分類の推移を評価する必要があるのではないか。
 - ・ 治療により治癒に向かっている、Wifi 分類上の数字が大きくなる場合がある。これをうまく評価できるとよい。
 - ・ 米国からも血行再建後の Wifi が予後に影響すると報告されている。
- RCT では、Rutherford 分類 4 や 5 の軽症例しか対象にない。血管病変の再狭窄抑制は超音波等で評価できるかもしれないが、再狭窄抑制による創傷の治癒効果が高いと思われる、Rutherford 分類 5 の中でも創傷の大きい患者や 6 の患者は RCT の対象とならない。RCT に入る Rutherford 分類 4 や 5 の患者と、RCT に入れず、Real World でしかデータが取れない Rutherford 分類 5 や 6 を分けて、臨床評価指標や有効性・安全性の評価を行ったほうがいいのではないか。現在は、real-world data の活用が話題になっているが、米国では RCT のデータが出てくるのに対し、日本からは real-world data を発表している。
 - ・ RCT、特に治験では、合併症が生じにくい患者を組み入れやすいので、実臨床を反映しない。real-world data の蓄積は必要である。市販前・市販後のリバランスで評価すること等を追記するとよいのではないか。

5-3. その他(次回の会議日程)

事務局より、座長及び委員に、評価指標案の改訂作業に必要な提言等、調査報告書作成の依頼があった。討議の結果、役割分担は以下のとおりとなった。

- 「はじめに」、患者背景の特徴の変移、Wifi の経時的推移評価等: 中村座長、横井委員
- 「重症虚血肢の評価」の「患者背景の評価」・「対象血管の決定」: 東委員、飯田委員
- 「透析患者」: 小林委員
- 「足病変の評価」・「Wifi 分類」: 大浦委員、寺師委員

今後の進め方については以下のとおりとなった。

第 2 回、第 3 回では、話題提供講演と総合討論を行う。講演の担当及び内容は以下のとおりとする。

第 2 回: 大浦委員 (創傷の処置と施設間の差異)、寺師委員 (Wifi 分類)、小林委員 (日本特有の患者背景となる透析患者の扱い)

第 3 回: 横井委員 (BASIL-2 試験と BEST-CLI 試験)、中村座長あるいはボストンサイエンティフィックの方 (最新の治験の結果。論文が受理されれば発表可能となる予定)

第 4 回は討議の進捗の度合いに応じて座長に相談の上、開催の可否を決定する。調査報告書に掲載する各委員の原稿は年末を目処に事務局へ送付頂くことになった。

今後の予定

- ・第 2 回会議(9/7) 17-19 時、第 3 回会議(10/6) 17-19 時、第 4 回会議(11/29) 17-19 時
- 場所: オフィス東京 L2 会議室

以上

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
包括的高度慢性下肢虚血用医療機器 審査ワーキンググループ (WG)
令和 5 年度第 2 回会議議事概要

審査 WG 事務局 (国立医薬品食品衛生研究所)

作成年月日：令和 5 年 9 月 28 日

1. 開催日時 2023 年 9 月 7 日 (木曜) 17:00～19:00

2. 開催場所 オフィス東京 L2 会議室 (Web 併催)
東京都中央区京橋 1-6-8

3. 出席者 (敬称略)

審査 WG 座 長：中村正人 (東邦大学)

委 員：東 信良 (旭川医科大学：Web)，飯田 修 (大阪警察病院：Web)

大浦紀彦 (杏林大学)，小林修三 (湘南鎌倉総合病院)

寺師浩人 (神戸大学大学院：Web)，横井宏佳 (福岡山王病院：Web)

厚生労働省：高橋彩来 (Web)

総合機構：白土治己 (Web)，森川華子 (Web)，野呂英理香 (Web)，岡本はる奈 (Web)

オプザーバ (経済産業省)：松本麻子 (Web)，十河 友 (Web)

オプザーバ (日本医療研究開発機構)：堀切陽介 (Web)，森内将貴 (Web)

審査 WG 事務局：山本栄一 (Web)，中岡竜介，植松美幸，迫田秀行

4. 配付資料

資料 1：座席表

資料 2：委員名簿

資料 3：令和 5 年度第 1 回審査 WG 会議議事概要案

資料 4：「標準治療と施設間格差」講演資料

資料 5：「足病の定義と歩行について」講演資料

資料 6：「透析患者と下肢末梢動脈疾患」講演資料

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

座長挨拶後，配布資料を確認した。第 2 回会議議事概要 (案) は，第 3 回会議終了後 1 週間をもって確定することとした。

5-2. 話題提供講演：「標準治療と施設間格差」

大浦委員より，標準治療と施設間格差について報告があった。概要は以下のとおりである。

- ・ 2019 年に Journal of Vascular Surgery に報告された包括的高度慢性下肢虚血 (CLTI) に対する管理ガイドラインが世界的に採用され，WIFI (創傷，虚血，足部感染) に基づく管理が推奨されている。

- ・施設間格差は、標準治療ができないため生じている。形成外科医がいないことや、形成外科医がいたとしても非協力的であることが背景にある。
- ・標準治療は、デブリードマン、感染制御、肉芽形成促進、組織再建からなるが、施設によって実施できる手技は異なる。
- ・血流がある場合、頻回のデブリードマンは創傷治癒を促進する。
- ・創傷の部位によって創傷治癒期間は異なる。
- ・中足骨で切断し、縫合せずに開放創として治療する **Open TMA** も選択肢の一つである。
- ・一つの診療科で治療するより、多診療科・職種によって構成された集学的治療チームによる治療の方が臨床成績がよい。

【コメント等】

- ・治験においては、標準的な手技で治療できる症例を対象とするのが重要と思われる。また、多職種連携も重要である。（中村座長）
- ・創傷の治癒には栄養状態も重要である。食事を経口摂取できない患者の場合は、経腸、静脈栄養法等が考えられる（小林委員）
- ・多職種連携の中で、栄養状態について考慮することは重要と思われる。低栄養の患者を治験の対象とするかについては、議論が必要と思われる。（中村座長）

続いて、Olive 試験の症例報告があった。概要は以下のとおりである。

- ・通常は3か月程度で治癒するが、適切にデブリードマンが行われなかったために、治癒が遅れたと考えられる症例があった。
- ・血行再建ができないと、創傷は治癒しない。解剖学的要因や石灰化のため血行再建が困難な症例や、血行再建が成功しても創傷に血流が届かない症例がある。
- ・非切断生存率（Amputation-free survival, AFS）には、創傷が治癒しないまま生存している症例が含まれるため、創傷治癒をエンドポイントにした場合と、20-30%の乖離がある。

【コメント等】

- ・AFS には創傷が治癒していない症例が含まれてしまう一方、創傷治癒をエンドポイントとすると達成目標が高くなりすぎる可能性がある。（中村座長）
- ・AFS は大切断より死亡の影響を大きく受けるため、エンドポイントとして適切ではないとの指摘があり、アメリカの臨床試験（Best CLI）では、Major adverse limb event（MALE）や Major intervention を主要エンドポイントとしている。（東委員）
- ・血流再建の難しさの程度に応じて MALE の頻度が異なるため、治療達成目標（objective performance goals: OPG）の設定に必要なデータが十分にあるのか懸念される。（中村座長）
- ・創傷の治癒、歩行、生存のいずれも重要であり、CLTI の目標設定は難しい。（横井委員）
- ・患者報告アウトカムや well being を評価するのも新たな方向性ではないか。（小林委員）

5-3. 話題提供講演：「足病の定義と歩行について」

寺師委員より、足病の定義と歩行について報告があった。概要は以下のとおりである。

- ・ 本邦では、糖尿病、透析患者が増加し、高齢化が進行しているため、足の創傷で入院を要する症例は増加が見込まれる。一方、政府の病床数削減方針により長期入院が不可能になり、患者の外来管理が必要になっている。
- ・ 西洋には足病学部があるが、日本にはないため、多職種で治療しなければならない。
- ・ 高齢者の場合、大切断を行った症例のほとんどで歩行維持が困難であるが、中足骨以下の小切断であれば 90%以上で歩行が維持できる。
- ・ SPINACH 試験の結果によると、慢性下肢虚血患者の 7 割が糖尿病で、そのうち 5 割で透析を実施している。
- ・ 糖尿病性足潰瘍の病因は、末梢神経障害 (Peripheral Neuropathy: PN), 末梢血管障害 (Peripheral Arterial Disease (PAD)), 感染症である。PN 単独症例では大切断に至らず歩行が維持でき、感染を合併して大切断に至る場合であっても歩行が維持できる。これに対し、PAD やこれに感染を合併した症例では、大切断に至ると歩行を喪失する可能性が高いが、大切断を回避できれば歩行維持できる可能性が高い。
- ・ PAD はプレフレイルとも言え、初診時に歩行できない患者が 1/4 を占める。このような患者では、血流を再建し、創傷を治癒しても、歩行は戻らないと思われる。
- ・ CLTI の治療において、歩行の維持は、血流再建や創傷治癒よりも上位の目的であると考えられる。
- ・ 日本フットケア・足病学会では、足病を定義し本邦における足病医学の確立を目指しており、1 年前に重症化予防のための足病診療ガイドラインを作成した。今後、高齢者、糖尿病、PAD の増加が見込まれるため、大切断により歩行不可に至ることを防ぐことが重要である。

【コメント・質疑応答等】

- ・ PAD に感染を合併している症例では大切断率が高い。臨床成績に影響する因子のうち、感染の影響が最も大きくなる可能性があるため、議論が必要である。(大浦委員)
- ・ PAD の症例のうち、約 1/3 が感染症例である。(中村座長、寺師委員)
- ・ 感染の定義は、どのようになるか。(小林委員)
 - 細菌が存在するだけでなく、正常組織を冒した状態である。(寺師委員)
 - 感染の指標は世界で一つしかなく、WIFI 分類でも引用されている。(大浦委員)
 - 感染は外部観察だけではわからない部分もあるため、血行再建後や、壊死部の切除を WIFI 分類で評価することも重要である。(中村座長、東委員、寺師委員)
- ・ 歩行維持をどのように評価すべきか。客観的評価か、主観的な満足度で評価すべきか。(横井委員)
 - 患者の well-being の点から、少なくとも自分の足でトイレに行くことができることが重要と考えている。(寺師委員)
 - well-being は非常に重要である。歩行をどう定義するかは、今後の課題と思われる。(中村座長)

5-4. 講演(3)「透析患者と下肢末梢動脈疾患」

小林委員より、透析について解説された。概要は以下のとおりである。

- ・ 透析患者数は 2021 年 349,700 人に達している。

- ・ 成因としては糖尿病性腎症が主要であるが、この数年は若干減少傾向である。一方で、腎硬化症が増加している。
- ・ 主要な死因、心不全と感染症であり、感染死は増加傾向にある。CLTI 症例は感染死に含まれる。
- ・ 透析患者の四肢切断既往例は、4%であり、増加傾向にある。四肢切断の危険率は、一般人口に対して、非糖尿病の透析症例で 82.6 倍、糖尿病の透析症例では 481 倍に上る。
- ・ 透析患者の足病変は、血管石灰化が高度であることや、膝下の末梢で起こりやすいことなどのため、治療が困難である。また、元々歩行距離が短いため、症状が見逃される場合が多く、重症化する特徴がある。
- ・ 透析患者の PAD 罹患率は、ABI (Ankle – Brachial Index) 0.9 をカットオフとした検討で、18.0 - 41.0%である。ただし、ABI を基にした指標は感度が低いため、実際の罹患率はもっと高いと考えられる。
- ・ 透析患者における PAD の危険因子は、高齢、男性、糖尿病、喫煙、冠動脈疾患、心血管疾患、拡張期血圧低下、低栄養・低アルブミン血症、PTH 低下、透析期間、透析効率低下である。
- ・ 透析患者を対象にしたメタ解析で、PAD を合併した症例では、総死亡と心血管死亡全体のハザード比が、それぞれ 2.15 倍、2.99 倍になる。また、慢性腎臓病や末期腎不全症例の PAD 治療介入後の予後は、正常腎機能例に比べ不良である。CLTI 症例では、AFS、救肢、生存のいずれもオッズ比が 0.5 以下で、大切断に至ると 1 年生存率は約 50%となる。
- ・ 臨床成績には、透析実施の有無だけでなく、透析の質や、予防管理も関係していると考えられる。例えば、透析低血圧 (intradialytic hypotension: IDH) は、新規 PAD 発症のリスク因子である。
- ・ PAD、足病変、潰瘍などの有無により症例を分類し、それぞれの症例に応じたフットケアプログラムを作成したところ、潰瘍や切断などの件数が減少したことから、普段のフットケアが重要であると考えられる。
- ・ 透析学会のガイドライン (2011 年) の第 8 章「末梢動脈疾患」も参考になると思われる。
- ・ 現在、透析の 1/3 は相当な圧力を加えた血液濾過透析である。透析の有無に加えて、その方法や時間、膜の種類、透析効率などについても考慮が必要と考えられる。

【コメント・質疑応答等】

- ・ IDH を発症する患者を選別することは可能か。(大浦委員)
 - 大動脈弁狭窄症が危険因子になる。他に、体重増加が大きい人の場合に、最大限界除水量を超え、IDH を発症することがある。(小林委員)
- ・ 透析学会のデータの四肢切断率は大切断だけを含んでいるのか。(寺師委員)
 - 念のため確認する。(小林委員)

5-3. その他(次回の会議日程)

- ・ 今回は、欧米で行われた 2 つの臨床試験について横井委員よりご紹介頂き、海外の動向について確認・討議する。また、中村座長、あるいはボストンサイエンティフィックの方から最新の治験結果についてのご紹介をお願いする予定である。
- ・ Webex の招待状は messenger@webex.com から届くため、検索の際はご留意いただきたい。

- ・ 第 4 回は討議の進捗の度合いに応じて座長に相談の上，開催の可否を決定する．引き続きその日程は確保をお願いする．

今後の予定

- ・第 3 回会議(10/6) 17-19 時, 第 4 回会議(11/29) 17-19 時

場所: オフィス東京 L2 会議室

以上

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
包括的高度慢性下肢虚血用医療機器 審査ワーキンググループ (WG)
令和 5 年度第 3 回会議議事概要

審査 WG 事務局 (国立医薬品食品衛生研究所)

作成年月日：令和 6 年 1 月 12 日

1. 開催日時 2023 年 10 月 6 日 (金曜) 17:00～19:00

2. 開催場所 オフィス東京 L2 会議室 (Web 併催)
東京都中央区京橋 1-6-8

3. 出席者 (敬称略)

審査 WG 座 長：中村正人 (東邦大学)

委 員：東 信良 (旭川医科大学：Web)，飯田 修 (大阪警察病院：Web)

大浦紀彦 (杏林大学)，小林修三 (湘南鎌倉総合病院：Web)

寺師浩人 (神戸大学大学院)，横井宏佳 (福岡山王病院：Web)

厚生労働省：高橋彩来

総合機構：白土治己，森川華子 (Web)，野呂英理香 (Web)，岡本はる奈 (Web)

オプザーバ (経済産業省)：十河 友，雪田嘉穂 (Web)，山根史帆里

オプザーバ (日本医療研究開発機構)：堀切陽介 (Web)，森内将貴 (Web)

審査 WG 事務局：山本栄一，中岡竜介，植松美幸，迫田秀行

4. 配付資料

資料 1：座席表

資料 2：委員名簿

資料 3：令和 5 年度第 2 回審査 WG 会議議事概要案

資料 4：「BASIL-2 and BEST-CLI」講演資料

資料 5：「海外で実施された最近の承認試験 (DES, BRS)」講演資料

資料 6：「How we can adapt result of the BEST CLI trial into the Asia CLTI practice?」講演資料

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

座長挨拶後，配布資料を確認した。第 2 回会議議事概要 (案) は，第 3 回会議終了後 1 週間をもって確定することとした。

5-2. 話題提供講演：「BASIL-2 and BEST-CLI」

横井委員より，欧州中心に行われた BASIL-2 と，米国中心に行われた BEST-CLI の 2 つの包括的高度慢性下肢虚血 (CLTI) を対象とした海外の大規模臨床試験に関する話題提供があった。主な内容は以下の通りである。

- ・ これらの臨床研究は，いずれもバイパス術と血管内治療 (EVT) の比較を目的としたランダム

ム化比較試験（RCT）である。

- ・ BASIL 2 は、英国の施設を中心として 2014 年から 2020 年に実施され、膝下病変による 345 名の CLTI 患者を対象としている。エンドポイントは下肢切断回避生存率（AFS）で、血管内治療が有意に良好という結果であったが、その主な要因は死亡率の差と考えられた。
- ・ BEST-CLI は、米国の施設を中心として 2014 年から 2019 年に実施され、鼠経以下の血管病変による 1,847 名の CLTI 患者を対象としている。良好な静脈グラフトがある群（コホート 1）と、ない群（コホート 2）に分けている。エンドポイントは主要下肢有害事象（MALE）か死亡で、コホート 1 ではバイパス術が有意に良好、コホート 2 では両群間に差なし、という結果であった。その主な要因は再インターベンション率の差と考えられたが、drug-coated balloon（DCB）や drug eluting stent（DES）の使用頻度が少なく、血管内治療で使用された機器が影響した可能性や、EVT の多くが血管外科によって行われており、手技が影響した可能性も考えられる。

<試験の比較と日本での考え方>

- ・ 2 つの試験で示されていないため、今後、日本で評価を行う場合に考慮すべき項目としては、CLTI 患者の適切な検査方法、静脈グラフトの基準（BEST-CLI では径が 3 mm 以上）が日本人に適用可能か、EVT の技術的成功と MALE に対する浅大腿動脈や膝下動脈領域の解剖学的所見の影響、費用対効果等が挙げられる。
- ・ 日本の CLTI の患者の多くは透析や糖尿病の既往歴があり、2 つの試験における患者背景とは大きく異なる。また、2 つの試験ともどちらの治療法でも可能な患者を対象としており、日本の患者の実臨床とは異なる。
- ・ 再血行再建を主要評価項目に入れるか否かの違いも結果に影響を及ぼしている。
- ・ 今回の EVT では、DBC や DES の使用頻度が低く、再治療の頻度が高くなったことも影響したと考えられるため、再狭窄抑制効果も評価する必要があると思われる。
- ・ 複数の客観的パフォーマンス目標（objective performance goal: OPG）を設定し、様々な角度から最適な EVT を検討・議論することが現実的と思われる。

【質疑】

- ・ BEST-CLI における EVT 初期成功率は、SPINACH に比べ大幅に低い訳ではない。血行再建評価という点では BEST-CLI の方が好ましいプロトコルになっていると思われる。BASIL-2 は外科手術があまり行われない英国で実施されており、外科医の技量についても考慮する必要がある。RCT ではいずれの術式にも適用できる CLTI 患者のみが対象となっているため、2 つの試験ともリアルワールドデータ（RWD）とは乖離している。大腿静脈の評価が必要ということとは推奨できる。
 - ご指摘のとおり、RCT にはどちらでも治療可能な症例が登録されるため、実臨床症例の 2～3 割しか反映されない。主要評価項目も異なるため、2 つの試験で結果が分かれてしまい、いずれの処置が適切か判断は難しい。
- ・ 2 つの試験とも患者背景が本邦の実臨床とかけ離れているが参考になりうるか。
 - BEST-CLI で適切な自家静脈径は 3 mm となっているが、体格の小ささから日本では 2.5 mm としても良いと思われる。ただし、血管径は臥位と立位で異なる。
 - 2 つの試験は新しいデバイスの評価ではなく、血行再建手法が論点となっている。非常

に重要な研究のため、今後参考にして臨床研究を考える必要がある。

5-3. 話題提供講演：「海外で実施された最近の承認試験（DES，BRS）」

中村座長より、米国で実施された最新の臨床試験について報告があった。概要は以下のとおりである。

<SAVAL 試験>

- SAVAL 試験は DES とバルーン形成術（PTA）を比較する RCT で、Rutherford 分類 4，5，膝下動脈の病変長が 14 cm 以下，狭窄度が目視で 70 以上の患者を対象とし，病変部位は踝から 4～10 cm 上で，治療する血管は 1 本のみである。
- 除外項目が多く，日本で適用となる患者の多くが除外される。一方，創部感染は除外基準に書かれていない。
- 平均年齢は 73 歳，男性は 7 割以上，日本人は 33 例，糖尿病の割合は約 7 割，腎機能障害は 17%であった。Rutherford 分類 4 で安静時疼痛を有する患者が治療中心であり，創部を有する患者が PTA は 41%，DES が 49%であった。下肢切断の既往患者も約 2 割入っていた。
- 主要評価項目を血管開存とし，超音波検査，または clinically-driven target vessel revascularization（TLR）（標的病変再血行再建）の有無から評価を行った。
- 血管の開存率は DES が 68%であったのに対し，PTA は 76%と予想以上に良好であった。理由は不明だが，下肢切断，再血行再建のいずれも PTA が良好な結果を示し，創傷治癒の割合等に差が見られなかったため，試験としては失敗となった。

<LIFE-BTK 試験>

- エベロリムス溶出生体吸収性スキャフォールド(BRS)による治療と PTA を比較した RCT で，米国の他，アジア，オーストラリア，ニュージーランドで行われた。日本は参加していない。
- 有効性の主要評価項目は血管の開存率で，安全性の評価項目は，SAVAL 試験同様，MALE と術後 30 日以内の死亡が用いられた。
- 本試験では踵から 10 cm 以上の病変部位を 2 箇所まで治療可能とした。
- 感染の定義が，白血球数，発熱，創傷の程度等まで具体的に示されている。
- 下肢救済の可能性が低い症例やステントによる処置が困難な症例は除外されている。

【質疑】

- これらの試験と，現行の評価指標の試験デザインの違いは何か？
 - 現行の評価指標では，臨床的アウトカムを悪化させる要因を除外項目として示したが，これらの試験でも網羅されていると思われる。異なる点としては，軽傷の例が含まれることと，血管開存のみで有効性を評価しており，創傷が評価されていないことが挙げられる。
- 血管開存評価を超音波で行っているが，膝下の評価に適切なのか。血管造影の方がよいのではないか。
 - 血管造影の方が正確だが，侵襲度を考えて超音波を使用したと考えられる。
- 日本と海外とでは患者の母集団が大きく異なるため，日本の評価指標作成に参考になるのか疑問である。日本は Rutherford 分類 3 の患者や透析患者が多く，広範な組織損失を有する患

者も非常に多い。

- 同意する。日本の CLTI 患者は透析を受けていることが多く、石灰化病変があり超音波では見えないため除外症例になる。冠動脈疾患も多く、3 枝病変等があればバイパス血管が既に使われている。
- SAVAL 試験は、対象患者の rest pain が非常に多く、足関節上腕血圧比 (ABI) も高い。Rest pain を対象とするのであれば、血行動態指標を厳しくしないと、PTA、経皮的バルーン形成術 (Plain Old Balloon Angioplasty: POBA) に適した軽傷病変の患者が多くなり、その成績が良くなり過ぎる可能性がある。また、CLTI になってから血行動態指標が甘くなっているが、ABI を 0.9 と設定するのは不適切である。創傷がない場合でも、Wifi 分類の I3 以上、あるいは最高レベルの ischemia grade の患者を組み入れないと試験の意味がない。Rest pain の患者を組み入れる場合、虚血指標を定める方がよいと考える。
 - ABI が高くなる症例は除外されているのに、0.9 となっていることは、血行動態的には重篤な症例ではないと考えられ、より軽傷の患者が含まれている可能性がある。
- 超音波による開存評価は、デバイスの機能を評価できると思われるので反対しない。腓骨動脈は難しいが、足背や後脛骨ならば、側部の波形、血流のドップラーで評価できることが期待されるので、治療部位の開存率に加えて、下流動脈の血行動態評価も項目として考えた方がよいのではないか。
 - 項目としての可否判断には予備検討が必要だと思われる。
- 2 試験とも透析患者が組み入れられていない。日本の評価指標改訂において参考になるのか。透析患者の組み入れ率についての議論が必要ではないか。
 - 日本と海外では背景や考え方が異なるため単純な比較は難しい。ただ、結果的に 3 割以上透析患者が入っている。
 - 日本での試験では、創傷治癒も確認することから、導入初期 (3 ヶ月) で状態が安定し、血清アルブミンが 3 以上の条件を満たす透析患者を組み入れた。
 - 透析でも容態が安定していることが重要であり、良い組み入れだったと思われる。血清アルブミン値には議論があると思うが、週 3 回、12 時間以上、1 年間は続けている等、細かい規定を設ければ一定数の患者が組み入れられた成績もあげられ、意味のある患者救済に繋がると思われる。

5-4. 講演 (3) 「How we can adapt result of the BEST CLI trial into the Asia CLTI practice?」

飯田委員より、CLTI 臨床試験に対する日本の現状が解説された。概要は以下のとおりである。

- 日本と海外の CLTI は同じ用語でも患者背景が大きく異なるため違う疾患と考えて良い。
- 日本の CLTI 治療は SPINACH 研究を基本に考え、創傷が大きければ外科手術、全身状態が悪い場合は EVT を選択している。SPINACH 研究には解剖学的な重症度の評価が足りておらず、石灰化、特に足関節以下の解剖学的評価の必要がある。
- 海外の治験データが出てきても、全身状態、静脈グラフトの径、創傷状態及び血管状態、特に下腿三分枝と足関節以下の状態を評価するという国内治療の実態は全く変わっていない。
- BASIL-2 や BEST-CLI はエビデンスレベルが高いが、日本の実臨床との合致率は低い。BEST-CLI のプロトコルである、3 mm 以上の静脈グラフトを有する症例は 33%であった。また、BASIL-2 のプロトコルである、6 か月以上の余命が予測され、2.5mm 以上の静脈グラフトを

有する症例は 68.8%であり、除外条件や適用条件の少しの違いが合致率に影響することが判明した。

- ・ 日本では終末期医療を考慮すべき患者が多いため、高齢、BMI が 18.5 未満、歩行困難、透析、駆出率が 50%未満、低アルブミン血症の 6 つのリスクファクターのうち 5 つ以上に該当する場合には慎重に対応している。

【質疑】

- ・ 海外の臨床試験では、除外項目に透析があるため、日本の CLTI 患者の 50%が透析と仮定すると、背景の合致率は BEST-CLI 試験で 15%、BASIL-2 で 3~4 割となる。その点は議論の余地があるが、他の臨床試験で RCT が実臨床の 2~3 割を示すことが報告されていたことから、これらの試験は妥当だと思われる。
 - RCT は EVT、外科手術のどちらでもよい人が選ばれており、試験としての科学的価値は高い。EVT・外科手術のどちらでもよい中間的な患者に対する RCT 試験、EVT 治療患者、外科治療患者、終末期治療を必要とする患者に対する観察研究の 4 パターンに加えて、患者の状態と治療方法を考慮した RCT 試験結果の解析を行うと実臨床の全体像が見えるのではないか。
 - 実臨床を考える上ではその通りだが、デバイスの有効性評価試験では考え方が異なる。デバイスの有効性評価のためには、どのサブセットを持ってくればよいのか。
 - 従来の RCT で有効性を示すのは難しい。Single-arm でデバイスの有効性を示した後、次のステップとして RWD 評価を行うのはどうか。
- ・ デバイスの評価を行うためには、開存性の評価だけではなく、解剖学的な観点からの評価や血管造影等による詳細な解析をした方がよいと考える。SAVAL 試験ではどのような評価がされたのか。
 - 日本は 33 例実施されており、詳細は公開されれば判明する。
- ・ GLASS 分類で血管病変の層別化は可能か。
 - CLTI で求められるのは足関節以下の血管病変の評価で、GLASS 分類における膝下動脈領域、大腿膝窩動脈領域の重要性は低いと思われる。今まで日本で蓄積してきたデータを用いて適切に OPG を設定しないと RCT で性能を結論づけるのは難しいと思われる。
 - Single arm で試験するとしても、実臨床に近い除外項目の設定が鍵になると思われる。
- ・ 現行の評価指標作成時は、病変局所を拡大して、再狭窄の減少、創傷治癒、疼痛消失、AFS 改善等を一括してデバイスが評価されると考えていたが、上記項目は別々に評価・考察する必要があると思われる。項目毎に RCT, RWD いずれで評価するか切り分けた方が良い。
 - 同意する。開存状態には血管径や石灰化が因子として寄与し、創傷治癒には感染やその他の因子が寄与するため、両者を関係づけて評価することは難しい。
 - 終末期治療の選択もあることを周知した上で、血行再建術の適応有無を判断し、適切な対象患者のバランスで試験を組むことが重要。創傷治癒と血行再建を分けた評価が必要ではないか。
 - RCT は日本の実臨床からは偏っているため、明らかに EVT 適応となる患者に対して OPG を設定し、開存状態と創傷治癒とを個別に single arm で評価するのはどうか。
 - 難治性創傷治療機器の臨床評価に関する評価指標では single arm での評価を実施することとし、それに基づいた治験を実施したデバイスがいくつか承認された。しかし、OPG

がないため保険点数がつかなかったという事態が生じていることには留意すべきである。

- SPINACH 試験, OLIVE 試験ともにアウトカムはほとんど同じであるため, 実臨床におけるアウトカムの OPG は設定できると思われる。
- ・ 透析患者を含むことが日本での特徴であれば, これまでのデータベースを利用して SPINACH 試験や OLIVE 試験から透析患者だけの pool analysis を行い, BMI が高く, アルブミン値も 3.0 以上ある良い条件の透析患者と悪い条件の透析患者との後ろ向き比較試験を実施しても良いのではないかと。
- 可能だと思われる。デバイスの正しい使用のための全身状態を規定する必要がある。
- 両試験とも研究期間を終えているため, データを再利用するための手続きが必要になる。
- MALE, MACE に影響する透析患者の要因が明らかになれば, 今後非常に使い道がある。
- ・ 来年度に向けた宿題は, OPG の作成, 除外すべき集団の明確化, 超音波法による評価の妥当性だと思われる。OLIVE 試験と SPINACH 試験はリスク項目が類似しており, 除外項目が定義できると思われる。
- ・ 創傷評価で留意すべき事項はあるか。
 - 創傷治癒には感染が関与するがその指標がなく, 除外基準でどう示すかが課題である。
 - Japan Endovascular Treatment Conference が主導で行っている CLTI のデータベース WARRIORS には, 外科手術と EVT を合わせて 440 例が保存されており, 血管造影, 創傷治癒に関するデータもあることから, 可能な場合は, ポストホック解析を実施し, その結果を来年度第 1 回会議で報告すると共に, 評価指標案改定作業に利用する。

5-3. その他

- ・ 今年度の対面式会議は今回で終了し, 今後必要な議論はメールベースで実施する。対面での討議が必要な場合には, 別途日程調整して Web 会議を開催する。
- ・ 各委員にはこれまでの話題提供講演に関する総括を執筆いただき, 講演資料とともに報告書に掲載する。執筆いただいた総括は今年末を目処に事務局にメールで提出いただく。

以上

