

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

平成25年3月

審査WG座長 中村 正人
東邦大学医療センター 大橋病院
内科学講座 循環器内科

I 目次

I 目次	1
II 委員構成	3
III 議事概要	5
IV 評価指標（案）	9
V 委員報告	
V－1 総括（中村座長）	15
V－2 重症下肢虚血の治療の現状と本邦と欧米の差異について	
V－2－1 総括（池田委員）	19
V－2－2 外科分野（東委員）	23
V－2－3 内科分野（横井委員）	29
V－2－4 血管新生分野（川本委員）	35
V－3 昨年度までの検討状況について（池田委員）	43
V－4 患者背景評価（東委員）	47
V－5 虚血性潰瘍の創傷評価について（寺師委員）	57
V－6 血管の評価について（中村座長）	61
V－7 チーム医療（大浦委員）	69

Ⅱ 委員構成

委員（○：座長）

東 信良	旭川医科大学 血管外科学講座 教授
池田 浩治	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
大浦 紀彦	杏林大学 医学部 形成外科・美容外科 准教授
川本 篤彦	先端医療センター病院 再生治療ユニット 血管再生科 部長
小林 修三	湘南鎌倉総合病院 副院長・腎臓病総合医療センター長
寺師 浩人	神戸大学 医学部 形成外科 教授
○ 中村 正人	東邦大学医療センター 大橋病院 内科学講座 循環器内科 教授
横井 宏佳	小倉記念病院 循環器内科 部長

厚生労働省

浅沼 一成	医薬食品局審査管理課 医療機器審査管理室長
東 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
藤田 倫寛	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
津田 亮	医薬食品局審査管理課 医療機器審査管理室 主査

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

方 眞美	医療機器審査第一部 審査役
小出 彰宏	医療機器審査第一部 審査役代理
岡崎 譲	医療機器審査第一部 審査役代理
相澤 浩一	医療機器審査第一部 審査専門員
大槻 孝平	医療機器審査第一部 審査専門員
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 穰	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

事務局

松岡 厚子	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部長
中岡 竜介	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 室長
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
長谷川 千恵	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

Ⅲ 議事概要

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）

議事概要

配布資料の確認に引き続き、厚生労働省より挨拶があり、当事業での成果は順次通知という形になり実際の審査で活用されていることなどが紹介された。

座長挨拶および各委員の自己紹介があり、循環器内科、血管外科、形成外科、再生治療のいずれの分野においても重症下肢虚血（CLI）に対する評価指標の必要性が高いことが紹介された。

また、HBD（Harmonization By Doing）の場でも議論がされているが、米国においても同様の課題があり、国際的にも必要性が高いことが紹介された。

座長より、本WGでは臨床試験のプロトコルの作成を目指すのではなく、評価項目を作成するのが目標であること、患者背景が様々であるところが課題となる可能性がある、との説明があった。

次に、昨年度まで Japan Endovascular Treatment Conference（JET）などで行われてきた、CLIの臨床評価項目案についての議論の紹介があった。末梢動脈疾患は本邦でも増加している一方で治療用の機器の申請、承認が進んでいない。日米で医療環境や疾患背景に大きな違いがあることから、米国で行われた臨床試験の結果のみで判断することは難しく、有効性及び安全性は日本国内での臨床試験から確認する必要がある。また、主要評価項目についても、非切断生存率（amputation-free survival、AFS）などの既存の指標には限界があるため、より適切な指標が求められている。

これを受けて、以下の6項目について議論を行った。

（1）創傷の評価

創傷の評価法として Rutherford の分類があるが、これだけでは不十分であるとの意見で一致した。特に創傷が複数ある場合は分類が困難である。評価すべき項目として、感染の有無、創傷の大きさ、深さ、部位などが挙げられた。次に虚血の程度の評価法として、皮膚灌流圧（skin perfusion pressure、SPP）が挙げられた。世界的にはまだ認知度が低いものの、評価法として有用であるとの意見があった。感染（骨髄炎）の有無は血行再建後の磁気共鳴画像法（MRI）による評価が重要であるとの意見があった。

（2）患者背景

患者背景の評価項目としては、透析の有無、糖尿病、低アルブミン血症、感染、日常生活動作

(ADL)、ボディマス指数 (BMI)、心不全の既往などが挙げられた。また、腹膜透析を行っている患者では予後が悪いとの報告があることから、血液透析と腹膜透析では区別すべきとの意見があった。

(3) 血管の評価

Rutherford 分類が異なると、評価方法も変える必要がある。重症例では複数の血管を治療することが少なくない。また、病変の部位と、創傷の部位の関係が単純でない症例も少なくなく、治療血管の評価が創傷治癒と直接関係しているかどうか評価が困難であることが指摘された。浅大腿動脈病変を合併する膝下の血管病変の場合は、TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) -A、B 型で膝下病変の治療前に浅大腿動脈の治療済みであれば評価に問題はないとする意見があった。

(4) 創傷に対する有効性評価

創傷の完全治癒、完全治癒までの期間、ある期間（例えば 3 ヶ月）における創傷の面積の縮小率（計画された切断も含む）、などが創傷に対する有効性評価の項目として挙げられた。評価は第三者が行うべきとの意見があった。また、創傷完全治癒とは上皮化であると定義すべきとの意見があった。

(5) 患者に対する有効性評価

AFS は、他の要因で死亡しても低下し、創傷が治癒していなくても生存していれば上昇するなど、対象とする治療以外の因子の影響を受けるため最適ではないが、歴史的にもよく使われてきた指標であり、安全性の指標としては重要であるとの意見があった。

(6) 血管に対する有効性評価

開存性の評価が必要である。CT、MRI、エコー、血管造影などの方法が考えられるが、いずれも一長一短あり、全例に適用できない。SPP は開存性との関連性が証明できれば有用な指標になる可能性がある。

また、Rutherford 5 であれば、術前の創傷評価と血行再建後の潰瘍治癒に関わる評価項目が必須となり、Rutherford 4 であれば術前の疼痛が虚血によるものかどうかの判定や術後の安静時疼痛の改善が評価項目に加えられるべきである、との議論があった。その他の意見として、CLI の治療は診療科をまたぐチームがないとできない場合もあることから、実施施設の要件や認定医制度が必要ではないかとの意見があった。

次回会議の前までに評価指標案のたたき台を作成、回付し、次回会議において議論することになった。たたき台の作成は創傷の評価（大浦委員、寺師委員）、血管の評価（中村委員、横井委員）、患者背景の評価（東委員、川本委員）、本邦と欧米の差異については（池田委員）で分担することになった。

次回会議の日程を 2 月 6 日（水）の 16 時から 18 時と確認して、会議を終了した。

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）

議事概要

配布資料の確認に引き続き、第1回会議の議事概要について確認を行い、修正なしで了承された。

事前に提出された評価指標案のたたき台に従い、患者背景の評価、血管の評価、創傷治癒の評価についてそれぞれ議論を行った。

患者背景の評価については、血行再建の良し悪しに関わらず生命予後が不良な患者群は除外すべきとの議論があり、例えば、重症心不全の患者、重症感染合併の患者、Rutherford 分類6の患者などが挙げられた。ただし、それらの定義についてはまだ議論の余地があるものもあった。透析患者については、欧米では除外されているが、本邦では重症下肢虚血患者の半数程度を占めており、除外すると臨床の実態とかけ離れてしまう。従って、除外することはできないが、透析の有無で予後は影響を受けるため重要な因子であることが指摘された。その他、生命予後に関わるものが報告されている因子が紹介された。

血管の評価については、複数の血管を処置した場合の取り扱いについて治療対象血管の選択、治療の実際について議論があった。また、血管造影は臨床評価を行ったのち術後6ヶ月の時点で行うことが望ましいとの議論があった。

創傷の評価については、創傷の部位、大きさ、深さ、感染の有無などにより評価することが提案された。有効性の評価法として、治癒（完全上皮化）に加え、肉芽形成を **Endpoint** として加えることや、創傷の面積収縮率が提案された。また、創傷が複数ある場合は、治療対象となった血管から血流を得ているものを評価対象とすることになった。

以上の議論の結果をふまえた評価指標案の原稿を座長と事務局で作成し、メールで回付して確認を得ることになった。また、報告書の構成と分担を決定した。

最後に、米国FDAで開催された末梢動脈疾患に関する会議について情報提供があった。米国でも本邦と同様の課題があり似たような議論を行っているが、本会議の方が先行している部分も多く、よい評価指標ができれば、国内のみならず国際的にも貢献できるのではないか、との意見があった。

IV 評価指標（案）

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（案）

1. はじめに

下肢閉塞性動脈硬化症における下肢の予後は総じて良好であるが、一旦重症虚血肢に陥ると予後は不良であり高率に下肢切断に至る。この重症虚血肢は高齢化、透析患者の増加、糖尿病の増加に伴って経年的に増加してきており、臨床における重要性は急速に高まっている。下肢切断は生活の質に影響するのみでなく、その後の予後も不良であるため救肢は国民医療、国民の生活の質向上に大きく貢献すると考えられる。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うが、自家静脈を用いた外科バイパス術が **gold standard** の血行再建術である。しかし、カテーテル治療により良好な成績が得られることが相次いで報告され、血行再建術として血管内カテーテル治療は外科バイパス手術の代替の治療法になりえると考えられるようになった。しかし、本治療では血管の長期開存性が低率であり、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遷延化する可能性がある。このため血管開存性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。現在、これら開存性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。このような医療機器により高い有効性が得られれば、患者のみならず医療経済上においても有益と考えられる。

本疾患の治療に用いる医療機器の有効性評価においては、本疾患が生命、下肢ともに予後が不良であること、血管病変は多枝、多部位血管病変を特徴としていること、重症虚血肢に伴う下肢潰瘍は均一でなく、血行再建後も創傷治癒は一律でないことが問題点として挙げられる。このため、治療用医療機器の有効性評価は複雑であり、正確な評価は困難を極める。

本評価指標においては、臨床的必要性が高い重症虚血肢の血行再建用医療機器について、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定めた。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、下肢閉塞性動脈硬化症による重症虚血肢に対する血行再建治療のための医療機器を対象とする。従って、重症虚血肢に対する薬物治療、創傷治癒促進のための医療機器は対象としない。血管新生療法の際に用いられる医療機器は広義には含まれるが、下肢動脈血管に直接介入する医療機器ではないため対象には該当しない。しかし、対象の選択、創傷治癒評価の観点において本評価指標は参考になりえると考ええる。開発する医療機器が本評価指標の対象に該当するか判断が難しい場合には、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。

3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、現時点で重要と考えられる事項を示したものである。今後の技術革新や知見の集積などを踏まえて改訂されるべきものであり、申請内容に対して拘束力を持つものではない。本評価指標が対象とする医療機器の評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性を背景にして、柔軟に対応する必要がある。

4. 重症虚血肢の評価

本疾患の患者背景、病変背景は多様であり、治療に用いる医療機器の評価において治療対象の決定には本疾患の予後、治療成績を規定する要因が勘案されるべきである。これら要因は患者背景因子、血管因子、創傷因子の3つに大別される。

(1) 患者背景の評価

血行再建の成否にかかわらず予後が不良である下記の患者群は治験の対象として相応しくない。

- 1) 重症心不全：心機能の低下は左室駆出率、BNP または NT pro-BNP 測定値、心不全による入院歴、NYHA class などにより評価される。なお、重症心不全の定義及び評価方法については考慮が必要である。
- 2) 重症虚血性心疾患合併：虚血性心疾患を高率に合併し、予後を規定する要因であるため既知の心疾患がない場合も術前に重症虚血性心疾患合併の有無を評価することが望ましい。
- 3) 重症感染症：全身感染徴候高度例、創部の炎症高度例はともに予後不良の徴候である。感染の評価に関しては CRP カットオフ値など考慮を要する。
- 4) Rutherford クラス 6：広範囲組織欠損は創傷治癒に時間を要し、集学的に可能な治療を全て試みる可能性が高いため治療用医療機器の評価に適さない。
- 5) 踵部潰瘍例：創傷治癒が他の部位に比し遅く、同一の評価が困難である。
- 6) 多発性潰瘍形成例：多発性潰瘍形成例では個々の創傷の大きさの上限を決めることが望ましい。創部が大きいと創傷治癒に時間を要するため創傷治癒評価による有効性評価には適さない。
- 7) ステロイド内服例：創傷治癒の遷延化および易感染性に関係するため適さない。
- 8) 低 albumin (3.0g/dl 未満)：創傷治癒が遷延する要因であり、患者背景が不良であることを示唆する因子である。
- 9) 低 BMI (18 未満)：長期間の低栄養が示唆され、予後不良を示唆する指標である。
- 10) ADL の低い症例：生命予後が不良であり、治療効果も予測困難である。
- 11) なんらかの客観的血流評価機器により下肢血流が十分と評価され、下肢虚血が原因とは考え難い症例。
- 12) 血管炎など動脈硬化症以外の原疾患：原疾患が異なるため、治療用医療機器の有効性評価に適さない。

その他、患者背景について、以下の点も考慮すること。

- 1) 年齢：予後を規定する要因である。
- 2) Rutherford クラス 4 の症例においては血行力学的評価により虚血が証明されていることが必須となる。
- 3) 透析症例（血液透析及び腹膜透析）は生命、下肢ともに予後を規定する要因と報告されているが、本邦において重症虚血肢に対する血管内治療症例のおよそ半数が透析例であること、本邦における透析例の予後は諸外国よりも良好であることを考慮すると、透析という事象のみで対象から削除することは望ましくないと判断する。むしろ上記のリスクを有さない透析例を加えて検討することが望ましい。

（2）対象血管の決定

重症虚血肢は多血管領域、多病変を特徴とするため責任病変の同定をいかに行うかが重要である。とくに、膝下の血管病変に対する介入試験では、治療血管と創傷との関係が明白と考えられる症例の選択が重要であり、以下の症例は評価対象として妥当と考えられる。

- 1) 大腿動脈、腸骨動脈との複合病変の場合は in flow に相当する病変の治療が先行して実施されていること。
- 2) 直接、間接を問わず angiosome のコンセプトに基づいた血管内治療が実施された症例。
- 3) 治療後創部への血流（blush 獲得）が確認された症例。
- 4) 創傷のない Rutherford クラス 4 の症例においては治療と症状の関係を明白にするため単一血管病変拡張例に限定する。

かかる症例の治療用医療機器の使用について

- 1) 上記の基準を満たしていることを確認した上で、治療用医療機器を使用する対象血管を決定する
- 2) Rutherford クラス 5 の症例では複数血管の治療を可能とするが、治療用医療機器は最も救肢に重要と考えられる血管病変に限定する。あわせて患肢としての評価も行う
- 3) 同一血管内の複数病変は同一医療機器での治療が望ましい。

（3）創傷の評価方法について

創傷の評価では、大きさ、深さ、感染、壊死組織、肉芽組織の 5 点の評価が重要である。

- 1) 大きさの評価
 - ・デジタルカメラによる写真撮影をおこない最大径×その直角をなす角度の長さで評価する。
 - ・ビジトラック等を使用したトレースによる面積評価も考慮されるべき方法である。
- 2) 深さの評価
 - ・真皮に至る、皮下に至る、筋肉・腱に至る、骨・関節露出、不明に分類される。
- 3) 感染の評価
 - ・デジタルカメラによる写真撮影により発赤や腫脹の観察を行う。併せて、末梢血検査（CRP、白血球数）、単純 X 線写真による骨破壊像、MRI による骨髓炎の存在を確認

する。なお、MRI 撮像は血行再建術後に実施し、骨髓炎の存在を評価する。

5. 治療用医療機器の有効性の評価

治療用医療機器の有効性評価は、臨床的評価、血管病変に対する評価、創傷治癒の評価からなる。

血管病変に対する評価はいずれの Rutherford クラスにおいても可能であるが、創傷評価は Rutherford クラス 4 では不可能である。このため Rutherford クラス 4, 5 に対する有効性を同一の評価基準で判定することは困難である。下肢切断回避率や下肢切断回避生存率といった旧来の評価指標では、血流改善が不十分で創傷治癒は得ていないが評価の時点で切断を回避した場合や、下肢切断に至る前に死亡した場合などは下肢切断回避と判断される。従って、血流改善を目的とした治療用医療機器の評価においては、その直接的効果を判定する血管の開存性、創傷治癒の評価が評価項目として妥当であると考えられることから、これらの点も考慮して臨床評価を実施すべきであろう。

(1) 臨床評価

臨床的成功 : Rutherford クラス 3 以下に改善し、症候が設定された評価日まで維持されていることを臨床的成功と定義する。Rutherford クラス 4 では疼痛の評価を要するが、現在客観性を有する評価方法はない。このため、血流改善の維持を伴った疼痛改善を評価することが妥当であろう。なお、これらの臨床評価は 1 ヶ月、3 ヶ月、6 か月に実施する。

(2) 血管病変の評価

1) 初期治療効果の評価

- ・血管造影における残存狭窄度、造影遅延の有無、及び血管合併症の有無（血管穿孔、末梢塞栓、血流遅延を伴う動脈解離）
- ・30 日以内の院内合併症（全死亡、心筋梗塞、脳卒中、計画外の下肢切断、出血性合併症など）

2) 遠隔期有効性の評価

- ・血行再建治療前に計画されていない下肢切断の有無
- ・下記の基準に基づく臨床的必要性に基づいた再血行再建の実施の有無
 - ① 客観的血流評価機器で血流低下が認められる創傷治癒遅延に対する血行再建
 - ② 創傷治癒遅延を伴い、定量的血管像造影で 70%以上の高度狭窄、閉塞の存在
- ・創傷治癒期間（創傷治癒の項目参照）
- ・開存性評価としては血管造影が最適である。このためサブスタディとして血管造影による追跡評価を推奨する。なお、血管造影による評価は 6 か月の臨床的評価を実施した後に実施されるべきである。
- ・現状エビデンスとしては十分といえないが客観的血流評価機器による評価は開存性評価の代替となりえる可能性を有する。客観的血流評価機器は経過中連続して評価することが望ましい。

（３）創傷治癒有効性評価

創傷治癒は独立した第三者が行うことを基本とし、下記 2 つの主要評価指標の達成期間を評価する。なお、創傷評価のための写真撮影は 2 週毎に行う。

１）評価開始時点の設定について

下記の 2 点を創傷治癒評価の起点とする。

- ① 局所処置を要さない場合は、血行再建施行日
- ② 局所創傷手術が可能とされた症例においては、デブリードマン、計画された小切断施行後。

２）主要評価指標

- ① 上皮化：完全上皮化を示す。即ち実際に手術を施行し、抜糸され滲出液がなく、皮膚欠損もなくなった状態とする。
- ② 肉芽形成：植皮術または縫縮術、断端形成術、皮弁術で創が閉鎖可能と評価した時期を評価する。壊死組織がなく肉芽形成が 80%以上、感染が制御された状態とする。

３）その他、創傷治癒評価方法

血管内治療後 1、3、6 か月に実施し、下記指標を評価する。

- ① 創傷の面積縮小率
- ② 計画された切断レベルでの最終治癒率

6．安全性の評価について

安全性評価は有害事象評価によって行われる。なお、周術期有害事象は、治療用医療機器に起因するものと手技に関連するものに大別される。

設定された評価期間における有害事象

- １）死亡率
- ２）下肢切断率
- ３）主要心血管事故（死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症、心不全）
- ４）主要下肢事故（予定されていない下肢切断または外科バイパス術への移行）

手技に関連するもの（術後 30 日間における評価項目の発生）

- １）周術期死亡
- ２）周術期主要下肢事故：予定されていない下肢切断または外科バイパス術への移行
- ３）周術期心血管事故（死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症、心不全）
- ４）血管合併症（穿孔、末梢塞栓、血流の悪化を伴う解離、急性血管閉塞など）
- ５）穿刺部合併症（輸血を要する血腫、仮性動脈瘤、動静脈瘻など）

治療用医療機器に起因するもの

- １）治療用医療機器固有の合併症
- ２）その他

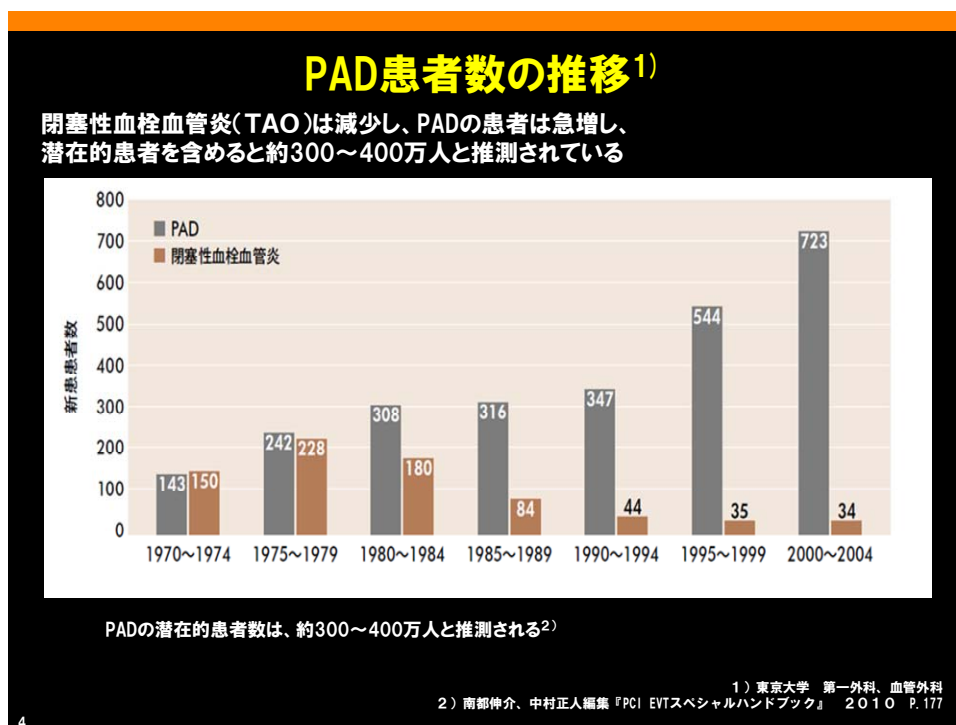
V 委員報告

V-1 総括

東邦大学医療センター大橋病院 循環器内科
中村 正人

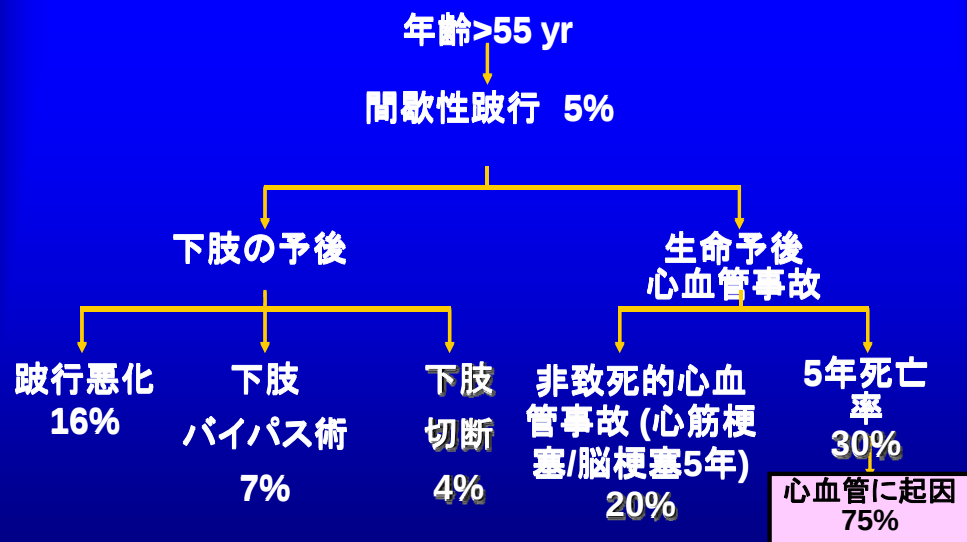
序文

ライフスタイル、食生活の欧米化や高齢化に伴い、下肢動脈閉塞性疾患の疾病構造は大きく変化し、主体をなす疾患はビュルガー病から動脈硬化性疾患へと変わった。また、末梢動脈閉塞性動脈硬化症（PAD）は年々ますます増加してきている（図 1）¹⁾。



全体的にみると下肢の予後は決して悪くはなく、下肢切断を要する症例は数%に限られる。しかし、一旦重症下肢虚血に陥ると下肢、生命予後ともに予後は不良であり、1年以内に約50%の症例が下肢切断または死亡に至る（図 2）²⁾。

図2: 間歇性跛行例の予後



Adapted from Weitz JI et al. *Circulation*. 1996;94:3026-3049.

重症虚血肢となる症例は糖尿病、透析症例の増加、高齢化時代の到来によって急速に増加しており今後さらに増加していくものと推測されている。このため、本病態に対する治療方法の確立、治療成績の向上は重要な臨床課題になっている。

重症虚血肢の概念

TASC II において、「重症虚血肢」は動脈閉塞性疾患に起因する慢性虚血性安静時疼痛、潰瘍あるいは壊疽を有すると証明されたすべての患者に対して用いられるべきであると定義されている³⁾。重症虚血肢という用語は、慢性疾患であるという意味を含んでおり、急性下肢虚血とは区別されなければならないからである。なお、ここにおける慢性とは症状が 2 週間以上持続する場合と定義されている。

臨床的には Fontaine 分類、Rutherford 分類が用いられ、Fontaine 分類 III、IV、Rutherford の 4, 5, 6 が重症虚血肢に該当する (表 1)。

Fontaine		Rutherford		
Stage	Clinical	Grade	Category	Clinical
I	Asymptomatic	0	0	Asymptomatic
II a	Mild claudication	I	1	Mild claudication
II b	Moderate to severe claudication	I	2	Moderate claudication
		I	3	Severe claudication
III	Ischemic rest pain	II	4	Ischemic rest pain
IV	Ulceration or gangrene	III	5	Minor tissue loss
		III	6	Major tissue loss

表 1 : Fontaine/Rutherford 分類

基本的には臨床診断で重症虚血肢の診断は行われるわけであるが、血行動態を示す客観的指標によって裏付けられるべきであるとされている。しかしながら、客観的指標については完全な合意が得られていないと認識すべきであるとも記載されている。

血行動態指標

- ① 足関節圧；虚血性潰瘍患者における足関節血圧は 50-70 mmHg、虚血性安静時疼痛患者において 30-50 mmHg
- ② 足趾収縮期血圧；糖尿病患者においては足趾血圧も含めるべきである（臨界水準 50 mmHg 未満）
- ③ 経皮的酸素分圧測定（臨界水準＜30 mmHg）
- ④ Skin perfusion pressure（SPP）＜35 mmHg

本病態の頻度などに関する疫学的調査は不完全であり実態は明らかでない。これは、跛行から重症虚血肢への移行は数%程度とされるが、段階的に重症化するのではなく、重症虚血肢の患者の多くは無症候性からの発症であるためである。

臨床における血管治療デバイスのニーズについて

下肢切断は生活の質の低下につながるのみでなく、ひきこもり、うつ状態など精神的な問題につながることも少なくなく、社会生活が困難となることによる家族への負担増加も懸念される。下肢切断に至ると生命予後も不良である。このため救肢は国民医療、国民の生活の質向上に大きく貢献すると考えられる。このように、国民の医療、社会的問題に直結すると想定される本病態に対する治療方法の確立、治療成績の向上は重要な臨床課題である。

下肢切断の回避(救肢)のためには血行再建、創傷管理が重要な役割を担い、チーム医療、集学的治療が必須である。このため、様々な分野における治療手技、薬剤が成績向上に寄与する可能性を有し大きな関心を集めている。血行再建は本疾患の初期治療として最も重要な役割を担うが、

自家静脈を用いた外科バイパス術がgold standardの血行再建術である。しかし、手技、デバイスの進歩により本疾患に対してもカテーテル治療は可能となり、良好な成績が相次いで報告された^{4,5,6)}。血行再建術として血管内カテーテル治療は外科的バイパス手術の代替の治療法になりえると考えられるようになった。ことに全身状態が不良で全身麻酔が不可能な症例、自家静脈不良例、適切な吻合部がない症例などは他の血行再建術を選択せざるをえない。

しかし、カテーテル治療は拡張血管の長期開存性が低率であり、このため創傷治癒に至るまで複数回の治療手技を必要とする^{4,5,6)}。結果として創傷治癒までの期間、入院期間が延長される。長期臥床は合併症発症リスクを高くし、筋肉の廃用性萎縮を冗長させる。結果、その後のリハビリテーション期間も長期となる。このように創傷の遅延、治療の繰り返しは医療経済的にも望ましいことではない。従って、血管開存性向上を目指す治療器具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、開存性を高める可能性を有する治療器具の臨床応用は高いニーズを有する。多くの研究開発が進められている本器具により高い有効性が得られれば、患者のみならず医療経済上においても有益と考えられる。

文献

1. PCI EVT スペシャルハンドブック。南都伸介、中村正人編、南光堂、東京、2010 年
2. Weitz JI et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Arterial Insufficiency of the Lower Extremities: A Critical Review *Circulation*. 1996;94:3026-3049.
3. 下肢閉塞性動脈硬化症の診断、治療指針Ⅱ、日本脈管学会編、株式会社メデイカルトリビューン、東京、2007 年
4. BASIL participants. Bypass versus angioplasty in severe ischemia of the leg (BASIL): Multicentre, randomized controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1925–34.
5. Iida O, Soga Y, Kawasaki D, Hirano K, Yamaoka T, Suzuki K, Miyashita Y, Yokoi H, Takahara M, Uematsu M. Angiographic Restenosis and Its Clinical Impact after Infrapopliteal Angioplasty et al. *Eur J of Vascular and Endovascular Surgery* 2012;44:425-431
6. 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, Hamazaki T, Nanto S, on behalf of the 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. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;Jan 29. Epub ahead of print.

V-2 重症下肢虚血の治療の現状と本邦と欧米の差異について

V-2-1 総括

東北大学病院
池田 浩治

重症下肢虚血の治療の現状については、各論の記載に委ねるとして、本項においては、当該領域における医療機器の臨床評価に際し検討すべき人種差について概説する。医療機器の評価の場合、医薬品と異なり、必ずしも人種差の影響を想定しなくてもよいケースが存在するが、重症下肢虚血については、対象患者の患者背景、さらには、生活習慣の違い、体格の違い等を検討することが必要である。重症下肢虚血の治療に用いる医療機器の臨床試験を今後設計する際、臨床上的有効性及び安全性を評価する際に少なくとも考慮すべき点について所感を述べる。

1. 患者背景の違い

(1) 合併症を有する患者に対する治療方針の違い

日本と海外で治療方針が大きく異なる医療の一つに透析医療がある。日本では長期間透析医療を受ける腎不全患者は多く存在するが、海外では腎移植が行われるのが多い。そのため、日本の重症下肢虚血患者には透析患者の割合が非常に高いのが特徴的である。透析治療を受けている患者が重症下肢虚血を併発した場合、米国では大切断に至るケースが多いが、日本では血管内治療を含む様々な治療が施される。したがって、重症下肢虚血患者において血管内治療の患者背景を調査した場合、米国では透析患者の割合が低くなる一方、日本では高い数値を示すことが予想されることから、透析患者の取り扱いについて配慮をすべきである。

(2) 血管内治療に至る患者背景の違い

海外の場合、重症下肢虚血患者が合併する疾患により、血管内治療が選択できる状況であっても、患肢の切断を選択するケースがあるため、重症化した患者に血管内治療が行われないケースが想定される。このことは、米国での臨床試験において潰瘍を持つ患者が少ないのに対し、Olive registry¹⁾において示されているように日本においては潰瘍を持つ患者の割合が高く表れたことからわかる。

潰瘍を持たない患者に対し、潰瘍を有する患者の方が血流再開の期間が長く必要となる可能性が想定されることから、ある期間における血管開存の有無がもたらす臨床的な利益は潰瘍の有無により異なる可能性が考えられ、臨床試験の評価においても注意すべき点と考える。

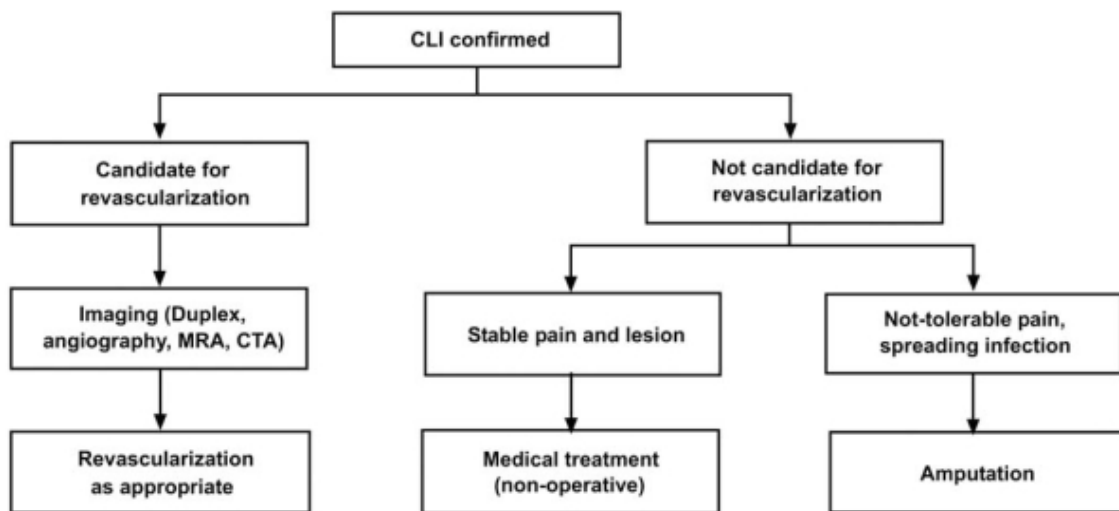


図 1 Algorithm for treatment of the patient with critical limb ischemia.

Christos Kasapis et al. Current Cardiology Reviews, 2009, 5,296-311

（３）潰瘍の治療体制の違い

米国においては足病医（Podiatrist）という医師とは異なる職種により、足趾から脛骨骨粗面までにおこる疾患を管理しているが、日本では主に形成外科医により足趾にできた潰瘍の治療が行われている。当然、専門に扱う部分が異なっており、潰瘍に対する治療の方法論等においても違いが表れることは容易に想定される。

臨床試験において潰瘍の治療について評価を行うに当たり、治療体制の違いが及ぼす影響について、考察することが必要と思われる。

２．生活習慣の違い

欧米との文化の違いともいえるが、我が国では畳の上、板の間の上に限らず床に座る傾向にある一方、海外では通常は椅子に座る。この傾向は年齢が進むにつれて顕著になることを考慮する必要があるかもしれない。ステントなど、留置後にうける外力が予後に影響することが懸念する医療機器であれば、なおさらであるが、少なくとも足の血管が屈曲する状況になりやすいことは念頭においておく必要がある。

その他、特に米国においては車移動が発達している一方、我が国では鉄道による移動が普及し、歩くことが多いことから、足の筋肉による影響を考察する必要がある反面、歩行距離が延びることによる QOL への影響は大きいかもしれない。

３．体格の違い

血管内治療に使用する医療機器の場合、病変の大きさに違いがなければ、通常は体格の違いの影響を受けにくいと考えられる。大動脈ステントグラフトなどでは、海外臨床試験よりも国内臨床試験で使用されたサイズが小さい傾向を示す場合もあるが、当該領域につ

いては、影響は小さいと想定される。一方、当該領域においては、既に報告されている BMI による影響については考察が必要と思われる。

1) Iida O, Nakamura M, Yamauchi Y, et al. Endovascular treatment for infrainguinal vessels in patients with critical limb ischemia: OLIVE registry, a prospective multicenter study in japan with 12-month follow-up. Circ Cardiovasc Interv. 2013 Feb 1;6(1):68-76.

1. 外科分野における治療の現状

静脈グラフトを用いた動脈バイパス術にはおよそ 100 年の歴史があるが、先進国で糖尿病が急速に増加した 1990 年代から糖尿病性動脈硬化症に対する下腿・足部動脈バイパスが急速に普及し、2000 年代に paramalleolar bypass（内果近傍レベルへのバイパス）あるいはさらに末梢の inframalleolar bypass が相次いで報告された（表 1）。これらの臨床経験とともに、後述する臨床研究の成果も相まって、重症下肢虚血に対する血行再建の gold standard と位置づけられ、現在に至っている。

（1）静脈グラフトを用いたバイパス手術の臨床試験

静脈グラフトを用いた臨床試験は、古くは静脈の使い方に関する RCT^{1,2)}や静脈グラフトと人工血管の RCT なども行われたが³⁾、最大規模の臨床試験は、静脈グラフト内膜肥厚発生に関する米国での PREVENT III study である⁴⁾。PREVENT III study は、バイパス術において静脈の口径が術後成績に大きく影響することを大規模な prospective study で証明したことでも知られているが⁵⁾、さらに、今回の臨床指標とも関係の深い患者背景因子について PIII score を算出する元データとなっており、その後の CLI 治療指針に大いに影響力をもたらしているといえる⁶⁾。

なお、PREVENT III study では静脈グラフト内膜肥厚に対する遺伝子治療の効果が試験されたが、プラセボ群との間で統計学的差を認めず、使用した核酸医薬の効能を証明できなかった。現在、静脈グラフトの内膜肥厚を抑制する可能性のある薬剤として、スタチンが期待されており、現在本邦で JURGAR study というスタチンを用いた多施設前向き介入試験が進行中である。

（2）静脈グラフトを用いたバイパス術の長所と短所

BASIL trial の Bradbury は、ソケイ靱帯以下末梢への血行再建においてバイパス術と血管内治療を比較し、その長所と短所を述べ、長期開存性こそ静脈グラフトを用いたバイパス術の重要な長所であると、総説論文で述べている⁷⁾。静脈が良質で十分な口径があれば長期開存が達成できる一方、不良静脈を使用した場合の術後成績が不良であるというように術前質的評価の難しい静脈の質に成績が左右されることが静脈グラフトを用いたバイパス術の短所とも言える。

適用範囲が広く、応用も効くことが静脈グラフトの第 2 の長所である。米国では血行再建後の潰瘍治癒に関してあまり論述されていないが、欧州や本邦からは、潰瘍治癒の観点から、EVT に比べて血液供給量の多いバイパス術において、潰瘍治癒がより確実で、かつ、Rutherford 分類 6 に相当する大きな組織欠損にも対応可能であることが報告されている^{8,9)}。さらに、大きな組織欠損や荷重部分の組織欠損部に行われるようになってきた遊離筋皮弁移植片の inflow としても静脈グラフトが有用であると考えられており、ヨーロッパと本邦の一部でバイパス術と遊離筋皮弁移植の合併手術が行われている^{10~12)}。

(3) 本邦のバイパス術の現状

我が国では、心臓血管領域の手術件数が学会主導によって詳細に集計されており、虚血肢に対するバイパス手術に関しては、2010年までは日本血管外科学会によって集計され、ホームページにその詳細なデータが開示されている（2012年以降は、National Clinical Database(NCD)で手術例数が集計されている）。2010年までの静脈グラフトを用いた下腿・足部動脈バイパス術年間症例数の年次推移を図1に示した。

血管外科独自の専門医制度を有する欧米諸国と異なり、我が国では血管外科医は心臓血管外科専門医として心臓外科医と同じくくりの専門医制度にいたり、昨今の外科医数減少問題などによって大きな影響を受け、我が国の血管外科医数が極めて少ないことが問題となっている。重症虚血肢は増加しているものの、血管外科医数特に下腿・足部動脈へのバイパス術を施行可能な血管外科医数が不足しているために、図1の如く、バイパス数の伸びは鈍化しているのが現状である。これに対して、日本血管外科学会が若手医師への修練に関する改革を進めているところであるが、成果が出るまでには外科手技の複雑さ故、数年ないしそれ以上の年月を要するものと推測される。

2. 本邦と欧米の差異

(1) 適応となる患者像の違いについて

表1に、静脈グラフトを用いたバイパス術成績を示したが、糖尿病合併頻度は米国と我が国では大差ないが、透析依存腎不全症例の割合に著しい差を認める。本邦は諸般の事情により、世界の透析先進国となっており、透析患者の重症虚血肢に対して欧米のように「ごく限られた症例しかバイパス治療の適応としない」¹³⁾という訳にはいかないほど我が国の透析患者が増加していることを反映している。

もう一つの特徴として、本邦のデータでは欧米と比較してspliced vein graftが多いことが挙げられる。Spliced vein graftとは、静脈不良などの理由で、患肢の大伏在静脈が一部または全部使用できないために、小伏在静脈、対側の伏在静脈、あるいは上肢静脈などを採取して、静脈を連結して使用する方法を意味している。PREVENT III studyでは静脈径が3mm未満であると開存率が有意に不良になるとしているが⁹⁾、日本人の重症虚血肢で伏在静脈径が全長にわたって3mm以上ある症例はそれほど多くなく、特に日本人女性においてはむしろ3mm以上の症例はほとんどいないのが現状であり、静脈の太さに欧米人との体格差が影響している。

(2) 手術成績について

上記のように、ハイリスクで動脈も静脈も性状が不良な対象を適応としている施設が多い我が国ではあるものの、バイパス手術の開存成績や救肢率において、欧米と遜色ない成績が示されている。これは、本邦において、透析例のように困難な症例に対する手術手技や患者管理体制についてのノウハウが蓄積されていることも示唆した結果であると考えられる。

(3) 術後の潰瘍治癒について

ヨーロッパや本邦から、血行再建後の潰瘍治癒についての報告があるが、米国からはほとんど見られず、米国では血行再建後の潰瘍治癒にこれまであまり焦点が当たっていなかったと推察される。

本邦では、血管外科医が血行再建後の潰瘍治癒を評価してきた経緯があり⁹⁾、また、近年、形成外科が血行再建後の創管理に参入してチーム医療が全国各地で発足し活動して、血行再建後の潰瘍治癒に関する知見を集積している。血行再建後の潰瘍治癒は、重症虚血によって潰瘍壊死におちいった患者には最重要のエンドポイントのひとつであるべきであり、今回の評価においてもこの潰瘍治癒を的確に評価して、この分野で日本が重要な役割を担うことが求められていると考えられる。

3. まとめ

重症下肢虚血治療において今後もバイパス手術は大きな役割を担い続けることは必至であるものの、糖尿病、透析例の増加が止まらない現状において、重症虚血肢数はバイパス手術例数の限界を超えて増加しているのが現状であり、血管内治療の重要性が増してきている。どのような患者にバイパスの選択が行われるべきか、あるいは血管内治療が選択されるべきかが問われており、今後いかにバイパスと血管内治療を役割分担するかを示すエビデンスが求められている。現状では、下腿領域における血管内治療の開存性に問題があるが、デバイスの進歩によって血管内治療の開存性が向上することで、バイパス術との役割分担も変化し、益々血管内治療のニーズが増加して行くものと期待される。

なお、重症下肢虚血に対する血行再建効果の指標として、これまで欧米であまり重要視されてこなかった潰瘍治癒について、本邦がその評価体制・環境を確立しつつあることから、重要な治療指標となり得ることを世界に発信してゆく役割を日本が担うべきであることを強調したい。

参考文献

1. Watelet J, Soury P, Menard JE, et al. Femoropopliteal bypass: in situ or reversed vein grafts? Ten-year results of a randomized prospective study. *Ann Vasc Surg* 1997; 11: 510-9.
2. Veterans Administration Cooperative Study Group. Comparative evaluation of prosthetic, reversed, and in situ vein bypass graft in distal popliteal and tibial-peroneal revascularization. Veterans Administration Cooperative Study Group 141. *Arch Surg* 1988; 123: 434-8.
3. Klinkert P, Schepers A, Burger DHC, et al. Vein versus polytetrafluoroethylene in above-knee femoropopliteal bypass grafting: Five-year results of a randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 2003; 37: 149-55.
4. Conte MS, Bandyk DF, Clowes AW, et al. Results of PREVENT III: A multicenter, randomized trial of edifoligide for the prevention of vein graft failure in lower extremity bypass surgery. *J Vasc Surg* 2006; 43: 742-51.
5. Schanzer A, Hevelons N, Oens CD, et al. Technical factors affecting autogenous vein graft

- failure: observation from a large multicenter trial. *J Vasc Surg* 2007; 46: 1180-90.
6. Schanzer A, Goodney PP, Li Y, et al. Validation of the PIII CLI risk score for the prediction of amputation-free survival in patients undergoing infrainguinal autogenous vein bypass for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2009; 50: 769-75.
 7. Bradbury AW. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg(BASIL) trial: what are its implications? *Semin Vasc Surg* 2009; 22: 267-74.
 8. Söderström M, Arvela E, Albäck A, Aho PS, Lepäntalo M. Healing of ischemic tissue lesions after infrainguinal bypass surgery for critical leg ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36: 90-5.
 9. Azuma N, Uchida H, Kokubo T, et al. Factors influencing wound healing of critical ischemic foot after bypass surgery. Is the angiosome important in selecting bypass target artery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 43: 313-21.
 10. Tukiainen E, Kallio M, Lepäntalo M. Advanced leg salvage of the critically ischemic leg with major tissue loss by vascular and plastic surgeon teamwork: Long-term outcome. *Ann Surg* 2006; 244: 949-57.
 11. 東 信良, 稲葉雅史、他. Bypass と遊離筋皮弁による Foot Salvage. *日本血管外科学会雑誌* 14, 151-8, 2005
 12. Sasajima T, Azuma N, Uchida H, et al. Combined distal venous arterialization and free flap for patients with extensive tissue loss. *Ann Vasc Surg* 24, 373-381, 2010
 13. Lepäntalo M, Fiengo L, Biancari F. Peripheral arterial disease in diabetic patients with renal insufficiency: a review. *Diabetes Metab Res Rev*

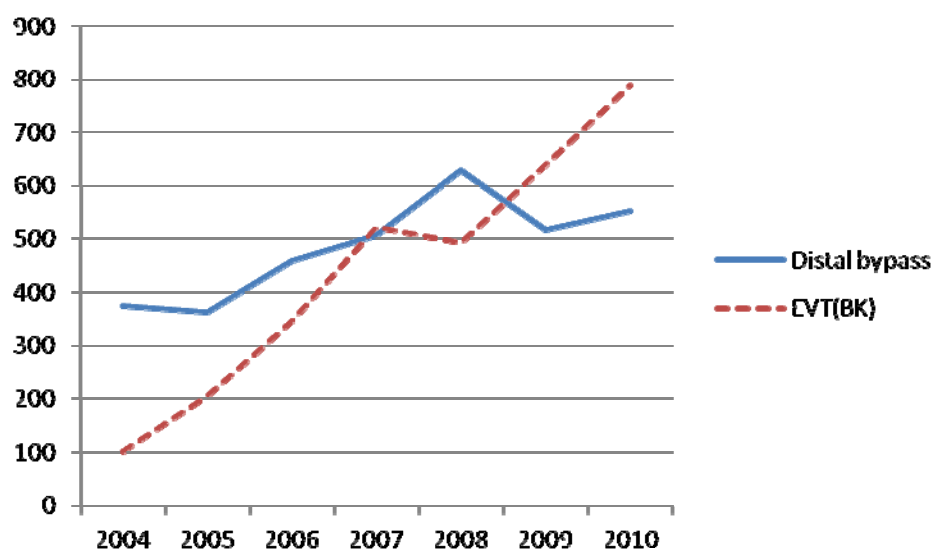


図 1 本邦における下腿足部動脈バイパス術（静脈グラフト使用）と膝下への血管内治療（血管外科医施行例のみ）の年間治療件数年次推移。（日本血管外科学会ホームページより例数参照）

表1 膝下動脈領域へのバイパス手術成績

	No.	Tissue loss	DM (%)	ESRD (%)	Spliced vein (%)	Operative death (%)	Primary		Secondary		Limb salvage		Primary		Secondary		Limb salvage	
							patency	patency	patency	patency	patency	patency	patency	patency	patency	patency	patency	patency
							(Cumulative rate at 1 years)	(Cumulative rate at 1 years)	(Cumulative rate at 1 years)	(Cumulative rate at 1 years)	(Cumulative rate at 2 years)	(Cumulative rate at 2 years)	(Cumulative rate at 2 years)	(Cumulative rate at 2 years)	(Cumulative rate at 2 years)	(Cumulative rate at 2 years)	(Cumulative rate at 5 years)	(Cumulative rate at 5 years)
Kalra M, et al. (U.S.A., 2001)	256	90	74.6	7.4	16.1	1.6	66	78	-	-	-	-	58	71	-	-	78	-
Maharaj D, et al. (U.S.A., 2002)	208	87	100.0	NM	11.0	6.3	80	89	74	87	97	61	76	95				
Pomposelli FB, et al. (U.S.A., 2003)	865	75	92.0	11.2	2.4	0.9	79	83	72	79	89	57	63	78				
Hughes K et al. (U.S.A., 2004)	90	95	84.0	4.0	10.0	1.0	67	70	61	68	72	41	50	69				
Conte MS, et al.4) (U.S.A., 2006)	697	76	63.0	12.0	16.0	2.6	60	78	-	-	-	-	-	-				
Azuma N, et al.9) (Japan, 2012)	228	100	80.5	49.0	35.0	0.9	-	-	61	87	93	-	-	-				

Coronary Intervention 2012: 8: 104-9より改変引用. NM: not mentioned, *Placebo arm of PREVENT III trial

V-2-3 重症下肢虚血に対する血管内治療の現状

小倉記念病院 循環器内科
横井 宏佳

1. 重症下肢虚血に対する血行再建術

重症下肢虚血（CLI: Critical Limb Ischemia）は客観的に証明された動脈閉塞性疾患に起因する慢性虚血性安静時疼痛、潰瘍、壊疽を有し、治療されなければ下肢切断にいたる病態とされる。CLI の病因としては一般的に動脈硬化が主要なものであり、狭窄または閉塞の部位が複数の区域や、複数の血管に及ぶことが多い。CLI 患者の予後は多くの全身疾患を合併しており不良であり、死亡率は 10%/年、下肢切断率は 25-45%/年といわれている。

臨床的徴候より CLI が疑われ、ABI、SPP、TCPO2 などの客観的検査で下肢血流低下が証明されれば、血管エコー、CT、MRI などの非侵襲的検査で病変の局在診断を行い、腸骨動脈、浅大腿動脈、膝下動脈のどの部位に、どの程度の狭窄度、病変長が存在するかを評価する。ただ、CLI 患者は石灰化を伴う事が多いことや、中枢側に病変があると末梢の評価が困難となる事が多く、最終的には血管造影検査が必要となる事が少なくない。

CLI に対する治療は薬物療法や運動療法は無効であり、まず血行再建による下肢血流の改善を考えなければならない。CLI 症例では inflow である腸骨動脈や浅大腿動脈領域よりも、膝下動脈に病変を有する事が多い。安静時疼痛のみで、組織欠損のない症例では inflow の血行再建のみで症状は改善するが、組織欠損がある症例では下腿動脈も含めた完全血行再建が必要となる。血行再建の適応がなければ、血管新生療法、保存的加療、下肢切断を考えることになる。

血行再建の方法として外科的バイパス手術と血管内治療が挙げられるが、全身麻酔のリスク因子（年齢、心疾患、肺疾患、脳疾患）、感染症の程度や腎機能などの患者背景因子や、病変区域、閉塞の有無、病変長、石灰化の程度、末梢 run-off、良質な静脈の有無などを考慮し、それぞれの治療法の Risk/Benefit バランス考慮して患者に最も有効かつ安全な血行再建術を選択する。組織欠損の広範囲な症例では多量の血流を壊死組織は必要としており、外科的バイパス手術がより効果的である。また、血管内治療は再狭窄が高率で、遠隔期の予後が不良であることも指摘されている。したがって、血管内治療と外科的バイパス手術のそれぞれの治療法の長所と短所を熟知することが CLI に対する最適な治療を考える上で最も重要である。

2. CLI に対する血管内治療

（1）腸骨動脈

CLI患者では腸骨動脈単独で病変が存在する事は少なく、浅大腿動脈、膝下動脈病変を合併していることが多い。安静時疼痛のみであればinflowの改善のみで症状が改善することもあり、腸骨動脈病変のみを治療対象とすることもあるが、組織壊死のある症例は完全血行再建を目指してoutflowの治療も共に行う。この領域は、近年ステント治療の高い手技成功率と、良好な遠隔期開存率が報告され、外科的血行再建を凌駕する成績となり、完全閉塞も含めTASC II¹⁾のすべての病変において血管内治療が適応となっている。このような良好な成績を背景に、腸骨動脈はステン

ト治療、outflowは外科的バイパス手術を行うHybrid治療も効果的である。TASC-IIガイドラインでは限局性病変は血管内治療、長い閉塞性病変はバイパス手術が第一選択と記載されているが、完全閉塞専用ガイドワイヤーの開発やIVUSの活用、技術の進歩により、総大腿動脈に及ぶ長い閉塞性病変や腎動脈下に動脈瘤を合併する症例以外の症例が血管内治療で治療可能である。

（２）浅大腿動脈

CLI患者では約半数に浅大腿動脈（SFA）領域に狭窄または閉塞性病変が存在する事が報告されている。大腿動脈は解剖学的に骨盤の外に位置し、総大腿動脈（CFA）から、浅大腿動脈（SFA）と深部大腿動脈に分岐し膝動脈、膝下動脈へと移行してく部位に位置する。そのため、血管外からねじれ、圧迫、進展、屈曲など様々な外力が加わりやすい部位である。そのため、血管内治療の成績は骨盤内に位置する腸骨動脈領域と比較して不良である事が知られている。しかし、近年の断裂の生じにくいナイチノール性ステントの開発や、手技の向上による成功率の改善により、2007年TASC IIでは15 cm未満の狭窄または閉塞性病変（TASC-A/B病変）は血管内治療が優先され、15 cm以上の病変（TASC-C/D病変）ではバイパス手術が優先されるが、症例によっては血管内治療が考慮される事があるとされた。

完全閉塞性病変に対する完全閉塞専用ガイドワイヤーの開発や血管内超音波検査の導入、技術の進歩により初期成績はTASC-C/D病変でも高率となったが、残された血管内治療の問題が長期成績に影響を及ぼす再狭窄である。我が国で後ろ向きに検討されたREAL-FP試験²⁾では520例のPAD患者にSFAステントが植え込まれ、一次開存率は1年:85%、3年:65%、二次開存率は1年:90%、3年:85%で、日本人の生活環境においても臨床的には許容範囲であった。多変量解析では再狭窄に関与する因子として女性、TASC-D病変、重症下肢虚血、ステント断列、シロスタゾール未投与が挙げられた。

再狭窄を予防する治療機器として冠動脈同様に薬剤溶出性ステント（DES）に大きな期待が寄せられている。本邦においては米国に先駆けて2012年1月よりSFA専用でパクリタクセルが塗布された薬剤溶出性ステントZilver-PTXの臨床使用が承認され、7月より市販後調査に登録した100施設で10月までに900例以上の症例に使用が開始されている。承認の根拠になった国際共同試験³⁾は米国、日本、ドイツの50施設で478例のSFAに14 cm未満の病変長を有する間歇性跛行患者に対してPTA（Provisional Stent）とDESの比較試験が行われ、有意にDES群で再狭窄率、再治療率が低率であった。抗血小板剤はアスピリンとチエノピリジン系薬剤がステント植え込み後少なくとも2ヶ月間が推奨されている。今後、CLI患者、透析患者、TASC-Dなどの複雑病変に対する成績が期待される。

（３）膝下動脈

CLI患者ではほぼ全例に浅大腿動脈（SFA）領域に狭窄または閉塞性病変が存在する事が報告されている。膝下動脈への血行再建術はCLIのPAD患者にのみ適応となり、外科的下腿バイパス手術が主として行われてきた。バイパス血管としては人工血管の長期開存率は不良であり、自家静脈が使用される事が多い。しかし、全身状態の劣悪な患者も少なくなく、感染症や心筋梗塞の

発生など周術期合併症の発生率は高率であった。一方で、膝下動脈への血管内治療は 1964 年 DotterやJudkinsらにより報告されているが、初期および遠隔期成績が不良であり、間歇性跛行の患者では内科治療と予後に差違はなく適応は限定されたものであった。しかし症例の選択と冠動脈デバイスの応用により、熟練した術者であれば90%の成功率(狭窄病変: 99%、閉塞病変: 65%)と1%未満の合併症発生率が得られる事が報告され、CLI患者に対する治療として、下腿バイパス手術に変わる治療として血管内治療が行われるようになった。バルーンによる再狭窄は高率であり、長期の有効性が危惧されていたが、2-5年後の救肢率が85~91%と報告されている⁴⁾。TASC-IIガイドラインでは血管内治療に適した病変としては病変長10cm以下で閉塞部末梢が十分造影されるものとされているが、閉塞性病変、高度石灰化病変など複雑病変を伴う事が多い。血行再建を行う対象血管の選択にはアンギオサム概念が導入されている⁵⁾。指に創傷がある時には前脛骨動脈、踵に創傷がある時は後脛骨動脈と創傷部位と還流範囲が一致する部位の標的血管を血行再建する。創部への血流の到達(Wound Blush)が創傷治癒に重要であることも報告されている⁶⁾。傷の範囲が大きいRutherford分類6は小切断も合わせて外科的に下腿バイパス手術を行う事が多く、傷の範囲が小さいRutherford分類5、傷はなく安静時疼痛のみを有するRutherford分類4は血管内治療が行われる事が多い。また、血管径が2~3mmと小血管が多く、残存狭窄50%以下を目指して控えめ拡張で下腿末梢への血流を確保する事を目標とする。ステントは一般的には推奨されておらず、血流が低下する解離が生じた時に限定してBail-outで冠動脈ステントを使用する。

我が国で後ろ向きに検討されたJ-BEAT-I試験⁷⁾では406例465肢のCLI患者の膝下単独病変に対する血管内治療の3年の追跡結果が報告された。患者背景として平均年齢71歳、平均BMI22、糖尿病69%、血液透析60%、冠動脈疾患合併52%、脳血管障害合併29%で、患者背景は欧米に比較して劣悪であった。1年生存率76%、3年生存率57%で、多変量解析で死亡に関与する因子としてBMI18未満、歩行不能状態、低左心機能が有意であった。2年の切断回避率は80%で、多変量解析で下肢切断に関与する因子としてはRutherford分類6、糖尿病、CRP5.0以上、60歳未満であった。2年の再血行再建術回避率は66%で、多変量解析で再血行再建術に関与する因子としては年齢と足関節以下の血管開存性であった。

我が国で後ろ向きに検討されたJ-BEAT-II試験⁸⁾では884例1057肢のCLI患者の膝下単独病変に対する血管内治療の2年の追跡結果が報告された。患者背景として平均年齢71歳、平均BMI22、糖尿病71%、血液透析62%、冠動脈疾患合併51%、脳血管障害合併24%で、患者背景は欧米に比較して劣悪であった。病変形態も89%がTASC-D病変で、石灰化は65%に認め、平均血管径2.5mm、平均病変長は190mmと劣悪であった。2年の下肢血管事故(下腿大切断、外科的バイパス手術、再血管内治療)回避率は47%で、多変量解析で下肢血管事故に関与する病変形態としては血管径3.0mm未満、病変長300mm以上、石灰化病変、足関節以下の血管開存性であった。

我が国で前向きに検討されたJ-BEAT-Angio試験⁹⁾では63例68肢CLI患者の膝下単独病変に対する血管内治療後3ヶ月後、12ヶ月後に追跡血管造影が施行され再狭窄率が検討された。再狭窄率は3ヶ月後73%(再閉塞33%)、12ヶ月後82%で、再血行再建率は12ヶ月で48%に施行された。組織欠損を伴う患者において創傷治癒期間は再狭窄群127日、非再狭窄群66日と有意に再狭窄群で延長していた。再狭窄予防としては欧米では冠動脈用薬剤溶出性ステント、薬剤溶出性

バルーンの膝下動脈への臨床使用が開始され、我が国でも早期の導入が期待される。

3. CLIにおける血管内治療とバイパス手術

CLI の治療の最終目標は下腿への血流の改善による、症状の改善、下肢切断の回避である。広範組織欠損（Rutherford 分類 6）がある症例では十分な血流が必要となるため、まず考慮される血行再建術は外科的バイパス手術であるが、末梢吻合動脈がない症例、吻合予定動脈に感染が拡大している症例、全身麻酔困難症例、痴呆症例で血管内治療を選択する。限局組織欠損（Rutherford 分類 5）の症例は、解剖学的所見が適しており（浅大腿動脈の 15 cm 未満病変、膝下動脈の限局性病変）、高齢者、心疾患、肺疾患、脳疾患、腎疾患、糖尿病、感染症を有するなどの手術リスクが高い患者は、血管内治療を第一選択に考える。組織壊死のない、安静時疼痛の患者（Rutherford 分類 4）では、in-flow の改善のみを目的に腸骨動脈のすべての病変、浅大腿動脈では 15 cm 未満の病変に対して in-flow の改善のみを目的に血管内治療を行うことは妥当である。しかし、浅大腿動脈の 15 cm 以上のびまん性病変では全身状態が良好であれば、外科的バイパス手術、内科的保存治療との効果を考慮して検討する。膝下動脈に限定して病変が存在する時は限局性病変であれば血管内治療を考慮するが、びまん性病変では全身状態が良好であれば、外科的バイパス手術、内科的保存治療との効果を考慮して検討する。

CLIに対して血管内治療と外科手術を無作為比較した試験としてBASIL試験¹⁰が報告されている。そけい部以下の下肢動脈が原因で安静時疼痛または組織欠損を生じた 452 例を 2 群に割り付けて比較検討し、主要評価項目である下肢切断に至らない生存率は 1 年後、3 年後とも両群間で有意差は認めなかった（血管内治療: 1 年 71%、3 年 52%、外科手術: 68%、57%）。術後 30 日以内の死亡率は同等であったが、術後の合併症は外科手術で高い傾向で、集中治療室の入室期間は長く、入院中の費用も高額であった。初期成功率は血管内治療で低率で、12 ヶ月以内の再治療は高率であったが、次の血管内治療、外科手術を阻害する事はなかった。Post-Hoc解析では組織欠損がなければ 2 年以内における下肢切断、死亡の発生率は外科治療で低率であった。以上より、BASIL試験からは血管内治療は外科治療と比較してCLIに対する初期治療として同等に効果的であるが、予後が 2 年以内と予測される全身状態不良患者では血管内治療が第一選択とされるべきであると結論している。しかし、本試験は幾つかの点が、本邦の現状と解離していると思われる。透析患者が含まれておらず、膝下単独病変が少なく、ほとんどが浅大腿動脈領域への血行再建である。また、病変形態の情報がなく、血管内治療の 20%が手技不成功であり、患者登録が 10 年以上前に行われており、現在の臨床現場で行われている血管内治療の成績と大きく異なる。

我が国におけるCLI患者に対する血管内治療の成績を前向きに明らかにする為にOLIVE試験¹¹が施行された。鼠蹊靱帯以下の病変に対して血管内治療が施行された 312 例のCLI患者に対して 12 ヶ月の予後が検討された。患者背景として平均年齢 73 歳、平均BMI22、糖尿病 71%、血液透析 52%、冠動脈疾患合併 46%、脳血管障害合併 21%で、患者背景は欧米に比較して劣悪であった。Rutherford分類 4: 12%、Rutherford分類 5: 73%、Rutherford分類 6: 15%で組織欠損を 88%に認めた。膝下動脈病変を 83%に認め 41%が浅大腿動脈病変を併発していた。血管内治療成功率は 93%であった。12 ヶ月の下肢切断回避生存率は 74%で、多変量解析で下肢切断死亡に関与する因子と

してBMI18.5未満、心不全、感染が有意であった。12ヶ月の下肢血管事故（下腿大切断、外科的バイパス手術）回避率は88%で、多変量解析で下肢血管事故に関与する因子として透析、心不全、Rutherford分類6が有意であった。創傷治癒は独立した機関で評価され、創傷治癒に要した時間は中間値97日で、多変量解析で創傷治癒阻害因子としてBMI18.5未満、感染が有意であった。再血行再建術は12ヶ月で34%に施行された。米国血管外科学会が推奨する血管内治療の臨床評価指標¹²⁾である12ヶ月後下肢切断回避生存率71%、下肢血管事故回避率71%、切断回避率84%、生存率80%に対して、OLIVE試験では12ヶ月後下肢切断回避生存率74%、下肢血管事故回避率88%、切断回避率84%、生存率80%といずれも許容範囲の結果であった。

引用文献

- 1) Norgren L et al: TASC II, Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Artery Disease (TASC II). J vasc Surg 45 (Supple S): S5-S67,2007
- 2) O.Iida, et al. Long-term outcomes and risk stratification of patency following nitinol stenting in the femoropopliteal segment: retrospective multicenter analysis. J Endovasc Ther. 2011; 18(6): 753-61.
- 3) Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, et al.: Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. Circ Cardiovasc Interv. 2011; 4(5): 495-504.
- 4) Dorros G, et al: Tibioperoneal (outflow lesion) angioplasty can be used as primary treatment in 235 patients with critical limb ischemia: five-year follow-up. Circulation 2001; 104: 2057-2062
- 5) O. Iida, et al: Long-term results of direct and indirect endovascular revascularization based on the angiosome concept in patients with critical limb ischemia presenting with isolated below-the-knee lesions. J Vasc Surg. 2012 Feb; 55(2): 363-370.e5. doi: 10.1016/j.jvs.2011.08.014. Epub 2011 Nov 1.
- 6) Utsunomiya M, et al: Impact of wound blush as an angiographic end point of endovascular therapy for patients with critical limb ischemia. J Vasc Surg. 2012 Jan; 55(1): 113-21.
- 7) O. Iida, et al. Midterm outcome and risk stratification after endovascular therapy for patients with critical limb ischemia due to isolated below-the knee lesions. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery 2012; 43: 313-321
- 8) O. Iida, et al. Anatomical predictors of major adverse limb events after infrapopliteal angioplasty for patients with critical limb ischemia due to pure isolated infrapopliteal lesions. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery 2012; 44: 318-324
- 9) O. Iida, et al. Angiographic restenosis and its clinical impact after infrapopliteal angioplasty. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery 2012; 44: 577-581
- 10) Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, et al. BASIL Trial Participants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: A survival prediction model to

facilitate clinical decision making. *J Vasc Surg.* 2010; 51: 52S-68S

- 11) O. Iida, et al. Endovascular Treatment for Infrainguinal Vessels in Patients With Critical Limb Ischemia: OLIVE Registry, a Prospective, Multicenter Study in Japan With 12-Month Follow-up. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013 Feb 1; 6(1): 68-76
- 12) Conte MS, et al. Suggested objective performance goals and clinical trial design for evaluating catheter-based treatment of critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2009; 50: 1462–73, e1.

V-2-4 下肢血管再生治療分野

先端医療センター病院 再生治療ユニット長 / 血管再生科部長

川本 篤彦

1. 下肢血管再生治療の歴史と現況

1990年代までに血管内皮成長因子 vascular endothelial growth factor (VEGF)、酸性線維芽細胞成長因子 acidic fibroblast growth factor (aFGF)、塩基性線維芽細胞成長因子 basic fibroblast growth factor (bFGF)、肝細胞成長因子 hepatocyte growth factor (HGF)、胎盤成長因子 placental growth factor (PlGF) など、血管新生現象を in vitro および in vivo で促進する成長因子が相次いで同定された。これらの血管新生因子の遺伝子やタンパクの投与により、組織虚血を軽減しようとする治療的血管新生が臨床的に試みられてきた。

1997年にAsaharaら¹⁾は、成人末梢血中のCD34陽性細胞が血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell: EPC) であることを発見した。以後、骨髄または末梢血由来のEPCおよび単核球 (EPCを含む雑多な細胞集団) や間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell: MSC)などを移植して、虚血下肢筋肉内における新規血管形成治療が試みられるようになった。

血管新生因子を投与すると、既存の血管内皮細胞の増殖・遊走による血管新生に加えて、骨髄からのEPCの動員を介した血管発生も促進される。逆に幹細胞／前駆細胞移植では移植細胞による血管発生のみならず、移植細胞から分泌される血管新生因子による血管新生も惹起される。したがって、両治療法の作用機序に厳密な違いはないため、最近では血管再生治療と総称されることが多い。

(1) 血管新生成長因子の遺伝子治療・タンパク治療

循環器疾患に対する世界初の遺伝子治療として、1994年にIsnerら²⁾は重症閉塞性動脈硬化症患者の下肢筋肉内へVEGFプラスミドの注入治療を行い、同遺伝子治療後における自他覚所見の劇的な改善を確認した。

その後、慢性重症下肢虚血患者に対するHGFプラスミド治療の二重盲検プラセボ対照試験³⁾や徐放性bFGFタンパク治療の第I/II相試験⁴⁾でも、下肢虚血筋肉内への血管新生因子の投与が行われ、虚血性疼痛の軽減、組織酸素分圧の上昇などの良好な成績が報告された。

また、125例の慢性重症下肢虚血患者を対象にしたaFGFプラスミド治療の第II相試験⁵⁾では、プラセボ群に比してaFGF治療群で全切断率および大切断率が有意に低く、死亡率も低下傾向を示すという画期的な成績が報告された。しかし、これに引き続く第III相試験⁶⁾では525例を対象にしたが、大切断率や死亡率は両群間に有意差が認められなかった。

（２）血管内皮前駆細胞動員治療

血液学領域では、以前から GCSF、顆粒球マクロファージ刺激因子（GM-CSF）、stem cell factor（SCF）等のサイトカインが骨髄から末梢血へ造血幹細胞を動員する効果を有することが知られている。最近、これらのサイトカインは、EPC に対しても同様の効果があることが判明したため、虚血性疾患に対しても適用を試みられるようになった。

重症慢性下肢虚血患者に対する臨床試験では、GCSFの皮下投与が骨髄単核球移植と同等に自覚症状、他覚所見（足関節／上腕血圧比（ABI）、経皮的酸素分圧等）を改善させたとする本邦での報告⁷⁾があるが、それに続く報告が乏しい。

（３）幹細胞移植治療

一般に難治性循環器疾患に対する幹細胞移植治療では、移植細胞が EPC、血管平滑筋細胞または心筋細胞へ分化・増殖するとともに、複数の血管新生因子や心筋保護因子を発現することにより、多面的な心血管再生効果を示すことが期待されている。

1) 骨髄・末梢血単核球

骨髄あるいは末梢血中の単核球の大半は分化した造血細胞であるが、少数の EPC および MSC も含んでいる。また、少数の幹細胞のみならず多数の造血細胞も血管新生成長因子を発現し、血管再生に貢献し得る。

慢性重症下肢虚血に対する単核球移植は、本邦で積極的に臨床適用されている。

Tateishi-Yuyama⁸⁾は、TACT試験で両下肢虚血患者の各下肢に骨髄単核球または末梢血単核球を移植し、ABI、組織酸素分圧が末梢血単核球移植肢に比して骨髄単核球移植肢で有意に改善することを報告した。Tateno⁹⁾は末梢血単核球を、Horie¹⁰⁾はG-CSF動員末梢血単核球を虚血下肢筋肉内に移植し、いずれも単群試験ではあるが、血管再生治療後の臨床所見の改善を報告している。海外では、Walter¹¹⁾が骨髄単核球の動脈内投与の効果をプラセボ対照二重盲検試験

（PROVASA試験）で検討し、ABI、非切断生存率は両群間で差がなかったが、潰瘍面積および安静時痛スケールはプラセボ群に比して単核球群で有意に改善したという。

2) 血管内皮前駆細胞

前節で骨髄または末梢血の単核球移植について述べたが、単核球からEPC分画のみを純化・分離して、治療に用いようとする試みもある。EPC分画の分離には時間と費用を要するが、これまでの基礎研究の結果、安全性・有効性の面から単核球移植よりEPC移植の方が望ましい病態が存在することが知られている。例えば、ラット急性心筋梗塞モデルを用いた検討では、総骨髄細胞の心筋内移植後、高頻度に心筋石灰化が出現する¹²⁾。また、末梢血単核球の心筋内移植では、細

胞用量が高くなると移植後に炎症細胞浸潤・心筋内出血が重篤化し、血管再生・心機能改善効果が低下する。一方、純化CD34 陽性細胞移植ではこれらの副反応は認められない¹³⁾。

Burtら¹⁴⁾は、9例の慢性重症下肢虚血（閉塞性動脈硬化症7例、バージャー病1例、血栓塞栓症1例）を対象に、GCSF動員自家CD133 陽性細胞の下肢筋肉内注射を施行した。1年間の経過観察で7例の救肢に成功し、トレッドミル検査での跛行出現距離も延長傾向を示したという。

筆者らは、2003年から慢性重症下肢虚血（閉塞性動脈硬化症5例、バージャー病12例）患者を対象に、GCSF動員自家CD34 陽性細胞を虚血下肢筋肉内に移植した。全例で細胞の採取・移植に関連した重篤な有害事象は発生せず、下肢虚血性疼痛、足趾血圧、経皮的酸素分圧、最大歩行距離、潰瘍サイズ等の有意の改善が認められた（図1）。特筆すべき成果は、全例で下肢大切断を回避し、歩行機能を温存し得た点と、慢性重症下肢虚血状態から高頻度に（治療4週後で47%、1年後で88%）離脱し得た点である¹⁵⁾。さらに治療4年後までの成績を検討したが、重症下肢虚血からの高頻度の離脱、下肢虚血所見の有意な改善等の良好な状態が長期間維持されていた¹⁶⁾。

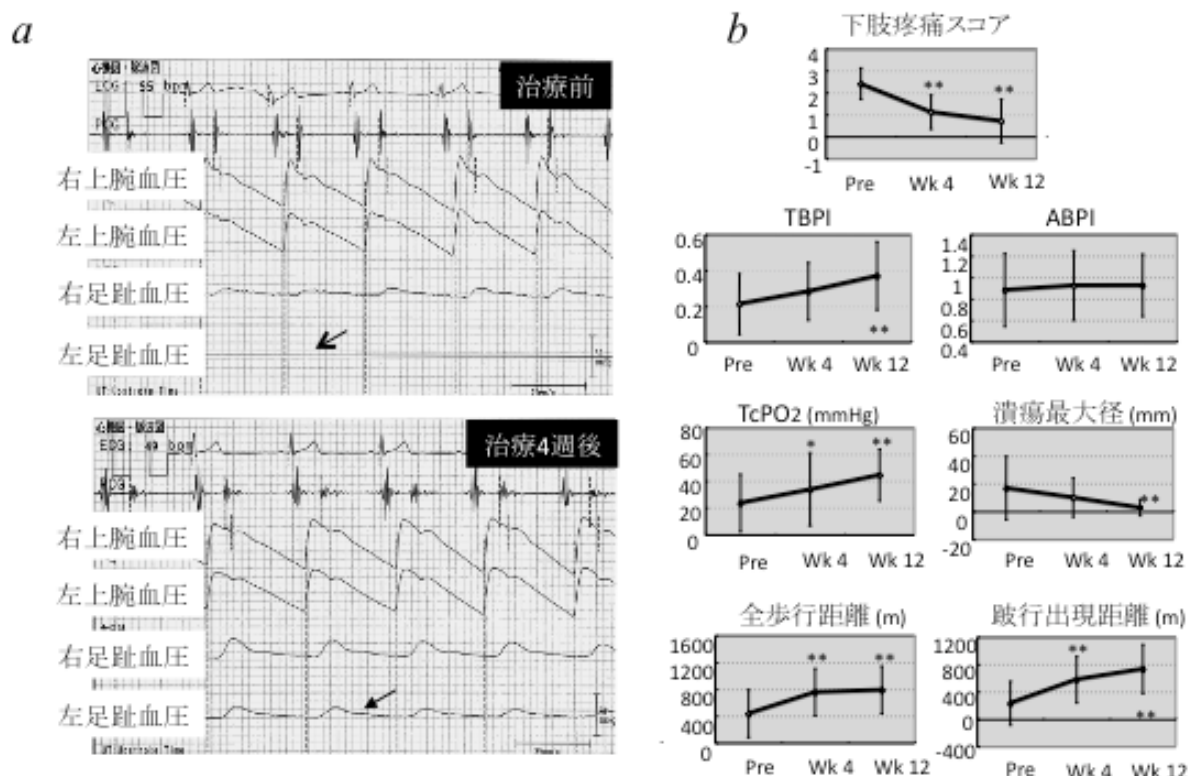


図1：慢性重症下肢虚血患者に対するCD34 陽性細胞移植治療の効果。

a, 左足趾血圧の拍動回復例。b, 各種有効性指標の治療前後での改善。TBPI, toe brachial pressure index; ABPI, ankle brachial pressure index; TcPO₂, transcutaneous partial oxygen pressure; *, P<0.05; **, P<0.01。

以上の良好な成績を受け、筆者らは 2008 年から CD34 陽性細胞磁気分離装置の薬事承認を目指して、慢性重症下肢虚血患者 11 例を対象に医師主導治験を開始した。これは、医療機器治験あるいは再生医療治験を医師主導で実施する本邦初の試みであったが、上記の初期臨床試験の良好な成績がほぼ再現された。最近、米国からも慢性重症下肢虚血患者に対する GCSF 動員 CD34 陽性細胞移植の第 I/II 相プラセボ対照試験 (ACT34-CLI 試験) が報告¹⁷⁾され、非切断生存率がプラセボ群に比して CD34 陽性細胞群で有意に高値を示した。また、糖尿病性潰瘍患者に対しても GCSF 動員 CD34 陽性細胞移植が試みられ、潰瘍の治癒、皮膚灌流圧の改善などが認められた¹⁸⁾。筆者らの研究グループでは、GCSF 動員自家 CD34 陽性細胞移植の薬事承認を目指して、開発企業とともに第 III 相治験の準備を進めている。

3) 間葉系幹細胞

Kim らは、バージャー病による慢性重症下肢虚血患者 4 例を対象に、臍帯血単核球の培養で得られた間葉系幹細胞 (MSC) を虚血四肢の皮下または筋肉内へ移植した。移植後早期から虚血性安静時疼痛が劇的に改善し、この効果は血管造影上の毛細血管新生より先行して認められたという。また、移植後 4 週以内に皮膚壊死病変が治癒したという¹⁹⁾。

4) ALDH(Br)細胞

最近、骨髄中の幹細胞／前駆細胞成分として、aldehyde dehydrogenase-bright (ALDH(Br)) 分画が同定された。この分画はフローサイトメトリーにより分離されるが、造血系・血管系・間葉系・神経系の前駆細胞を含むとされている。Perin らは、閉塞性動脈硬化症患者 11 例を対象に ALDH(Br)細胞を筋肉内移植し、Rutherford 分類、ABI の有意な改善を認めた²⁰⁾。

2. 下肢血管再生治療の薬事的側面

再生医療製品は、現行の薬事法下では医薬品または医療機器として分類される。上述の血管新生因子や幹細胞／前駆細胞が審査の対象となる場合、医薬品として扱われる可能性が高い。一方、磁気ビーズの結合した幹細胞特異的抗体を用いて EPC や MSC を分離することが可能であり、これを磁気細胞分離法と称するが、磁気細胞分離装置は医療機器として分類されると考えられる。また、遠心分離を主たる作動原理とする細胞分離器も医療機器として分類されている (図 2)。自動培養装置なども、将来医療機器としての審査対象になるかもしれない。その他、医療機器として分類される再生医療製品として、コラーゲン等の細胞培養用の足場や細胞シートが挙げられるが、現状までにこれらを血管再生治療に適用しようとする試みは、筆者の検索した範囲内では見当たらなかった。

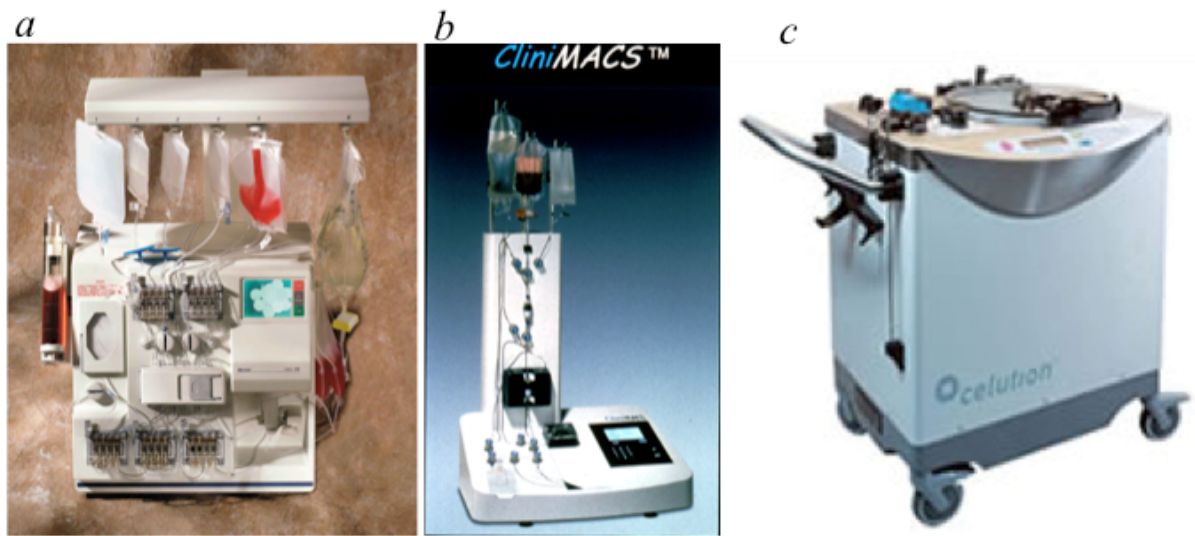


図 2：臨床適用されている再生治療関連医療機器（国内薬事未承認機器も含む）。

a, 磁気細胞分離装置 Isolex 300i; b, 磁気細胞分離装置 CliniMACS ; c, 脂肪幹細胞分離装置 Celution.

3. 他の治療モダリティと比較した場合の血管再生治療の特殊性

本ワーキンググループで評価の対象として想定されている医療機器は、血行再建のための治療デバイス（ステント等の血管内治療機器、人工血管等）である。これらの治療モダリティと比較して、血管再生治療の場合は以下のような特殊性に留意する必要がある。

（1）患者選択基準の設定に際して

血行再建のための治療デバイスと同様に、治療の成否に関わらず救肢・救命が困難と考えられる患者群（Rutherford 分類 6 群、重症心不全合併例、感染性潰瘍保有例、透析患者など）は、原則として治験の対象から除外する方が望ましいと考えられる。一方、再生医療で特異的に考慮すべき点として、以下のような事項が挙げられる。

1) 幹細胞採取に用いる薬剤・機器に関連する有害事象のハイリスク患者の除外

例：顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤を用いる場合：間質性肺炎、脾腫、血液増殖性疾患などの合併例を除外

2) 血管再生に関連する有害事象のハイリスク患者の除外

例：糖尿病性増殖性網膜症、悪性腫瘍などの合併例を除外

（2）有効性評価に際して

一般に血行再建デバイスによる治療に成功すると、直後から著明な血流改善が得られる。一方、

血管再生治療では、毛細血管・細動脈レベルで新規血管が徐々に形成されるため、血流は緩徐に改善する。したがって、血管再生治療後の血流改善の主たる評価時期として、治療後急性期は適しておらず、3カ月～1年後の慢性期に評価すべきである。

難治性潰瘍を有する患者においてMRIで骨髄炎の有無・進展を評価する際、血流が回復していない時点では画像評価が困難であるため、血行再建デバイスの場合、治療後早期（血流改善後）のMRIでベースライン評価することが望ましいとされている。しかし、血管再生治療では治療後も急激な血流増加が期待できないため、ベースラインMRIの至適実施時期が未だ明らかでない（治療前に評価すべきか？）。

また、他の血行再建デバイスでは、その主たる作用機序は機械的な血管拡張やバイパス血流路の新規確立であるのに対し、血管再生治療（特に細胞移植治療）の場合、その効果発現機序は以下のように多彩で生物学的であると考えられている。

- 1) 幹細胞自身の血管細胞への分化・増殖・遊走による新規血管形成（血管発生）
- 2) 幹細胞が発現・分泌する血管新生因子による新規血管形成（血管新生）
- 3) 幹細胞が発現・分泌するサイトカインによる血管拡張・抗炎症効果
- 4) 幹細胞が発現・分泌するサイトカインによる虚血組織内の細胞（下肢骨格筋細胞など）からの血管新生因子の発現増強

血管再生治療は、以上のような多彩な機序を有するため、虚血組織における十分な血流改善が確認される前から安静時痛の改善効果や潰瘍治癒効果を発揮する可能性がある。実際、筆者らが実施した細胞治療の医師主導治験では、軽度の血流改善に関わらず、多くの症例で虚血性疼痛が治療後早期から著明に改善した。一方、血管再生治療ではステント等の血管内治療に特有の再狭窄という現象を考慮する必要がないが、細胞移植後急性期の血管拡張効果等が慢性期に減弱する可能性は否定できない。

また、他の血行再建術の場合、下肢切断やデブリドマンは、術後血流が改善してから実施することが推奨されているが、血管再生治療では細胞移植と同時に創傷処置を行い、軽度の血流改善にも関わらず創傷治癒に成功したケースも多く経験されている。その理由は明らかでないが、細胞治療の有する多彩な生物学的機序が予定小切断やデブリドマン後の新鮮な創傷の治癒に貢献するからかもしれない。今後、血管再生治療における創傷処置の至適時期について、さらなる検討が必要と考えられる。

4. おわりに

下肢血管再生治療のこれまでの歴史と現況、薬事的側面、他の血行再建デバイスとの相違点について概説した。上述したように、大規模ランダム化臨床試験で有効性・安全性が証明された下肢血管再生治療は未だないのが現状であり、今後の開発競争が注目される。本邦における下肢血

管再生治療の薬事開発に本稿が少しでもお役に立てれば幸いである。

文献

- 1) Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997; 275: 964-7.
- 2) Isner JM, Pieczek A, Schainfeld R, et al.: Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165 in patients with ischemic limb. *Lancet*. 1996;348:370-4.
- 3) Powell RJ, Simons M, Mendelsohn FO, et al.: Results of a double-blind, placebo-controlled study to assess the safety of intramuscular injection of hepatocyte growth factor plasmid to improve limb perfusion in patients with critical limb ischemia. *Circulation*. 2008; 118: 58-65.
- 4) Marui A, Tabata Y, Kojima S, et al.: A novel approach to therapeutic angiogenesis for patients with critical limb ischemia by sustained release of basic fibroblast growth factor using biodegradable gelatin hydrogel: an initial report of the phase I-IIa study. *Circ J*. 2007;71:1181-6.
- 5) Nikol S, Baumgartner I, Van Belle E, et al.: Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Mol Ther*. 2008; 16: 972-8.
- 6) Belch J, Hiatt WR, Baumgartner I, et al.: Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia. *Lancet*. 2011; 377:1929-37.
- 7) Arai M, Misao Y, Nagai H, et al.: Granulocyte colony-stimulating factor: a noninvasive regeneration therapy for treating atherosclerotic peripheral artery disease. *Circ J*. 2006;70: 1093-8.
- 8) Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al.: Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:427-35.
- 9) Tateno K, Minamino T, Toko H, et al.: Critical roles of muscle-secreted angiogenic factors in therapeutic neovascularization. *Circ Res*. 2006;98:1194-202.
- 10) Horie T, Onodera R, Akamatsu M, et al.: Long-term clinical outcomes for patients with lower limb ischemia implanted with G-CSF-mobilized autologous peripheral blood mononuclear cells. *Atherosclerosis*. 2010; 208:461-6.
- 11) Walter DH, Krankenberg H, Balzer JO, et al: Intraarterial administration of bone marrow

- mononuclear cells in critical limb ischemia. A randomized-start, placebo-controlled, pilot trial (PROVASA). *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4: 26-37.
- 12) Yoon YS, Park JS, Tkebuchava T, et al.: Unexpected severe calcification after transplantation of bone marrow cells in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:3154-7.
 - 13) Kawamoto A, Iwasaki H, Kusano K, et al.: CD34-positive cells exhibit increased potency and safety for therapeutic neovascularization post myocardial infarction compared with total mononuclear cells. *Circulation*. 2006;114:2163-9.
 - 14) Burt RK, Testori A, Oyama Y, et al.: Autologous peripheral blood CD133+ cell implantation for limb salvage in patients with critical limb ischemia. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:111-6.
 - 15) Kawamoto A, Katayama M, Handa N, et al.: Intramuscular transplantation of G-CSF-mobilized CD34+ cells in patients with critical limb ischemia: A phase I/IIa, multicenter, single-blinded, dose-escalation clinical trial. *Stem Cells*. 2009; 27: 2857-64.
 - 16) Kinoshita M, Fujita Y, Katayama M, et al.: Long-term clinical outcome after intramuscular transplantation of granulocyte colony stimulating factor-mobilized CD34 positive cells in patients with critical limb ischemia. *Atherosclerosis* 2012;224:440-5.
 - 17) Losordo DW, Kibbe MR, Mendelsohn, F, et al.: A randomized, controlled pilot study of autologous CD34+ cell therapy for critical limb ischemia. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:821-30.
 - 18) Tanaka R, Masuda H, Kato S, et al.: Autologous G-CSF mobilized peripheral blood CD34(+) cell therapy for diabetic patients with chronic non-healing ulcers. *Cell Transplant* 2012 Oct 25 (Epub ahead of print).
 - 19) Kim, S.W., Han, H., Chae, G.T. et al.: Successful stem cell therapy using umbilical cord blood-derived multipotent stem cells for Buerger's disease and ischemic limb disease animal model. *Stem Cells* 2006, 24(6): 1620-6.
 - 20) Perin, E.C., Silva, G., Gahremanpour, A. et al.: A randomized, controlled study of autologous therapy with bone marrow-derived aldehyde dehydrogenase bright cells in patients with critical limb ischemia. *Catheter and Cardiovasc Interv* 2011, 78(7): 1060-7.

V-3 昨年度までの検討状況について

東北大学病院
池田 浩治

1. 昨年度までの検討状況について

重症下肢虚血を有する患者の予後は悪く、特に切断に至った症例については、その予後が極めて悪いことが報告されている。重症下肢虚血に対する治療としてはバイパス治療があるが、合併する疾患によっては手術が困難な症例も多く、血管内治療により治療される症例も少なくない。数年前、当該領域を取り扱った会合において、今後当該領域においては血管内治療の必要性が増すことが想定されるため、わが国に必要な医療機器を導入するために何が必要かを議論した。その結果、重症下肢虚血における血管内治療の治療成績を調査し示すこと、および海外とわが国の差異を明確にし、日本における臨床評価に必要な指標を整備することが必要であることを確認し、当該領域の治療の専門家が集う **Japan Endovascular Treatment Conference (JET)** において研究班を組織し、検討を開始することが合意された。

当時、当該領域の血管内治療においてまとまった国内成績が得られていないことから、国内での血管内治療成績の発表を待つとともに、海外報告の精査を行った。当該領域における血管内治療およびバイパス治療において、主要評価項目に選択されていた指標は主に **Amputation free survival (AFS)** であり、血管の開存を評価するよりも、被験者の予後を評価することに主眼がおかれた指標であった。そのため、血管内治療が成功しなくても切断にいたらなければ治療は成功と判定されたり、血管内治療が奏功し、潰瘍が治癒していたとしても心臓疾患等でなくなった場合には治療が不成功と判定されるなど、治療に用いる医療機器の評価に使用するには適切ではないとする意見が多く、医療機器の評価に際し適切な主要評価項目を設定することが必要であった。

評価指標の検討を進め、わが国の治療成績に関する情報が開示されるに伴い、前述した日米の医療環境差、患者背景の違いが大きく、特に透析をめぐる環境の違いは大きく、患者背景、治療成績に大きな差を引き起こすことも懸念され、慎重に取り扱うことが必要と思われた。海外では切断に至っている症例についてもわが国では患肢を温存し治療が行われているように、血管内治療の対象は日本の方が広いにもかかわらず、治療件数については米国の方が遥かに多い現状は、米国の血管内治療の対象患者の重症度が低い可能性を示唆していると考えられたが、実際 **Olive** 試験の成績を見ても、わが国の患者は **Rutherford 分類 5** の重症度を示す患者の割合が高い可能性が示唆された。

このような差異を踏まえ、JET において組織した研究班において議論し、JET 2012 で開催した「本邦における CLI に対する血行再建術の臨床治療指標作成を目指して」において、血管内治療に用いる医療機器の主要評価項目に関する一案を発表した。

主要評価項目案

血流が確保できていること、かつ以下の条件を満たしていること。

- ・計画的な切断以外の切断がないこと（切断の程度は要検討）

- ・創傷の治癒が得られていること（判断基準は要検討）
- ・安静時疼痛が解消されていること（判断基準は要検討）

しかしながら、本案においても創傷の治癒を目指す Rutherford 5 と安静時疼痛の緩解を目指す Rutherford 4 を同列に並べることの妥当性、創傷の治癒に関する評価指標、疼痛緩和の評価指標の妥当性等、課題が残存していたことから、本研究班においては、それぞれの評価指標の評価の妥当性について、より詳細に作りこまれることとなった。なお、本研究班においては、主要評価項目については、それぞれの医療機器の目的に応じて設定されるものであることから、主要評価項目を提示するのではなく、それぞれの評価指標を示すことが重要と考え、評価指標の設定とその評価の妥当性に主眼を当てて、取りまとめられている。

2. 国際展開について

JET において組織した研究班においては、早期の段階から国際的に協調できる臨床試験の実施につなげることが重要と考え、医療機器の臨床試験の調和を推進している Harmonization by Doing (HBD) への参加を検討した。現時点において、日米の環境の差異が存在し、シングルプロトコルによる国際共同治験のみではわが国での承認申請の資料として不十分であるとしても、将来的に国際調和を図り、デバイスギャップを防止することが重要であると考えた。そのため、重症下肢虚血の評価指標作成に関する調和を HBD の WG1 に提案し、その結果 WG1 の正式なテーマとして採択され、すでに議論が始まっているところである。

日米で共通の評価指標を作成し、同一の基準で評価を行うことが可能であれば、得られた成績の相互乗り入れも容易になることから、極めて重要であると思われる。この点については、米国では Peripheral Academic Research Consortium (PARC) という枠組みで議論が始まっていることから、HBD 活動を介して、PARC で話し合われた内容を共有し、日米の共通見解の作成に向けて議論を進めているところである。これらの活動を推進させることにより、国際共同治験の実施が促進し、医療機器開発の時間差が短縮することが期待される。

3. 海外で行われた臨床データの受け入れに関する考察

CLI に対する介入治療に用いる医療機器の評価を考えるに際し、昨今の状況を鑑みると、我が国で最初に開発される医療機器を想定するのみならず、海外で開発が先行している製品の国内導入を想定しておくことが必要である。一般的に海外データの受け入れに関しては、平成 18 年 3 月 31 日薬食機発 0331006 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「医療機器に関する臨床試験の試験成績のうち外国で実施したものの取り扱いについて」に海外で実施された臨床試験の受け入れ要件が定められている。その中で記載されている受け入れ要件を満たしていたとしても、それは当該臨床データが承認申請時に添付資料として使用できることを示しているに過ぎず、当該臨床データで対象となる製品の臨床上の有効性及び安全性を担保しているか否かについては、当該臨床データの添付の目的、位置づけ等を考慮の上、判断することが必要ということに留意すべきである。

海外データを外挿し、日本人における有効性及び安全性を評価するためには、患者背景（既往歴、Characterization、体格等）の違い、患者環境（生活習慣、併用薬等）の違いを明らかにし、それらの違いを考慮しても海外データによる、日本人の有効性及び安全性の評価が可能であること、すなわち外挿の妥当性を説明することが少なくとも必要である。海外データのみで国内臨床試験を省略できるか否かについては、品目ごとに状況が異なることから、PMDAが行う対面助言等であらかじめ相談しておくことが望ましいと考える。

V-4 患者背景評価

旭川医科大学 血管外科学講座
東 信良

1. はじめに

重症虚血肢（CLI）を有する患者は、さまざまな背景因子を有しており、その背景因子によっては、CLI の治療評価途上の短期間で死亡してしまったり、適切な治療を行っても創傷治癒障害などの背景因子によって治療効果が表れにくい症例も少なくない。

したがって、デバイスの治療効果の的確な判定には、患者背景を把握し、適切な患者選択を行うことが極めて肝要である。

しかしながら、対象症例をあまりに厳格に規定しすぎることは、実臨床にそぐわない患者群での治療効果判定ということになり、これもまた望ましくない。

本項では、上述のような複雑な患者背景のうち、どのような項目に着目して患者選択すべきかを中心に述べる。

2. 患者背景評価の意義

患者背景評価を重要視する意義としては、以下の3項目に関わる因子を明らかにして、CLI に対する治療効果を適確に判定できる患者選択を行うことにある。言い換えると、治療が適切に行われたとしても、その効果が判定できないような患者群を除外する基準を作ることが求められている。

- 1) 生命予後予測の判定
- 2) 耐術可能であるかどうかの判定
- 3) 生命予後以外の治療効果に影響する因子の判定（創治癒障害因子、血管新生阻害因子、ADL など）

3. 生命予後予測に関わる因子

予定観察期間内に高い確率で死亡に至るような患者群は除外されるべきである。

BASIL trial によって示された「予測生命予後が血行再建術式選択における重要な判定材料である」という考えに基づき、CLI 患者の生命予後規定因子の研究が進みつつあることから、本項では、これまでに得られているエビデンスに基づき、生命予後を有意に短縮する因子を列挙し、それぞれについて、根拠となる臨床研究に基づきつつ、その因子の重要性を論ずる。

（1）参照した大規模臨床研究とその結果提示された生命予後規定因子

- | | |
|----------------|---|
| 1) PREVENT III | [透析、年齢 (>75)、冠動脈疾患、tissue loss] ¹⁾ |
| 2) BASIL trial | [クレアチニン、BMI、冠動脈疾患、tissue loss] ²⁾ |
| 3) FINNVASC | [DM、冠動脈疾患、緊急手術、足壊死] ³⁾ |
| 4) J-Beat | [低BMI (<18)、低心機能 (EF<45%)、non-ambulatory] ⁴⁾ |

5) OLIVE Registry [低BMI (<18)、心不全 (BNP>20)、創感染]* 5)

*all-cause mortality ではなく amputation-free survival (AFS) の predictor

(2) 生命予後規定因子各論

1) 腎不全、透析

透析例の生命予後が不良であることは多くの研究で示されている。上に提示したCLIに関する大規模臨床試験においても、透析や高クレアチニン血症が予後不良因子として報告されている。透析例のCLIの生命予後が非常に不良であることから、欧米では、バイパス手術に適さないとして、透析例に対してかなり厳しく適応を制限している施設が多い（「血行再建手術の現状と欧米と本邦の差異」；外科治療の項参照）⁶⁾。

しかし、我が国では、血行再建術施行例の約半数が透析例であることから⁵⁾、透析例を適応からはずした臨床試験は実臨床と解離した患者像をみていることになることが懸念される。

本邦においては、透析例に対する周術期管理も進歩しており、透析例でも、以下に述べる因子を合併していなければ非透析例に匹敵する治療効果も期待できることを示している報告もあることを考慮し⁵⁾、透析例に関しては合併するリスクの内容によって臨床試験への参加を考慮することが推奨される。

なお、腹膜透析例 (PD) は血液透析例 (HD) に比べて生命予後が不良であるという報告と、ほぼ同等であるという報告が混在しており、PD であるからといって臨床試験から除外するのは早計であろう。ただし、予後に関与している可能性は十分に考えられるので、HD、PD のどちらの方法で透析しているのかを付帯情報として登録しておくべきである。

2) 糖尿病

先に紹介したフィンランドの血管患者データベースFINVASCでも示されているように、生命予後にも潰瘍治癒にもネガティブにはたらきうる関連因子であるが、すでに本邦のCLIの70~80%が糖尿病を合併していることを考慮すると^{4, 5)}、糖尿病の存在のみで臨床試験の対象から除外することは不可能であろう。

ただし、糖尿病の罹病期間や血糖コントロールの状態 (HbA1c などの指標) は、記録されることが望ましいと考えられる。

3) 冠動脈疾患

冠動脈疾患は、先に紹介した欧米の複数の大規模臨床試験で生命予後予測因子の代表として提唱されている。確かに、本邦でも CLI 患者の死因の筆頭が冠動脈疾患に由来する MACE である。しかしながら、本邦の臨床研究の結果からは、冠動脈疾患ではなく、次項の心不全が生命予後不良因子として報告されている。本邦の実臨床現場で遭遇する CLI 患者の多くがすでに冠動脈治療済みであり、また、冠動脈の治療の有無に関わらず、CLI の治療前に冠動脈病変を評価して問題があれば冠動脈を治療してから CLI の治療に入る医師が多いことなど、本邦の冠動脈に対する綿密な治療体制が、本邦の臨床研究で冠動脈病変が死亡予測因子にあがってこない背景にあるのではと推察される。

上記のような背景から、「これ以上治療不能の終末期冠動脈疾患」と「未治療の重症冠動脈疾患」が本邦での生命予後規定因子となりうる。

4) 心不全

本邦で施行された CLI に対する 2 つの大規模臨床試験では、いずれの試験からも、心不全が生命予後規定因子として検出されている。

J-beat では左室駆出率 (EF) <45%を、OLIVE Registry では、BNP>200 を、それぞれ心不全あるいは低心機能と定義している。

BNP測定に関しては、BNPが適しているのか、あるいは、NT-proBNPが適しているのか、また、腎機能に影響されるこの指標をどのように扱ってゆくべきか議論の余地があると考えられる⁷⁾。

EF に関しては、カットオフ値を 40%とするのか、あるいは J-beat study で採用された 45%とするのかを選択する必要がある。また、透析例が多い CLI 集団においては、透析の直前と直後では大いに EF 計測値が異なることから、どの時点でエコー検査を行うのかを試験ごとに統一しておく必要があると考えられる。

5) BMI

Body mass index は、これまで CLI に対して行われた多くの大規模臨床試験で、生命予後不良因子としてあげられている。

高BMIでも低BMIでも、どちらに傾いても著しければ生命予後に関係することが知られているが、特に著しい低BMIで非常に高い死亡率となる⁸⁾。これは、慢性の疼痛や炎症に起因する、消耗性のcachexiaの状態であると考え、次項とも密接に関連している。

6) 低アルブミン血症

血清アルブミン濃度は、特に透析患者において重要であり、密接にその生命予後と関連することが、以前からよく知られている (図 1)。800 例の透析例に対する血行再建成績に関する海外からの報告においても、低アルブミン血症は最も高いハザード比をもって死亡の予測因子であったと報告されている⁹⁾。

さらに、低アルブミン濃度の患者では、生命予後が著しく不良であることに加えて、血行再建後の創治癒をも遷延させ、大切断率を上昇させる因子としても報告されている (図 2)¹⁰⁾。

アルブミン濃度低下は、栄養摂取の問題ではなく、上記のBMIと同様、慢性的に持続する痛みや炎症による消耗性のものであると考えられており¹¹⁾、BMIと同様の因子ではあるものの、炎症による消耗をBMIよりも早く反映する指標となりうると考えられる。

7) Non-ambulatory

本邦で行われたJ-beatでは、non-ambulatoryが生命予後を不良にする因子として報告されている。また、バイパス術後の評価においても、non-ambulatoryが開存性を脅かす因子として報告されており、歩行できないことにより下肢の血流量が慢性的に低下していることが開存性低下の原因であることが示唆されている¹²⁾。

寝たきりあるいは車椅子生活といった ADL の障害を術前から有する症例のエンロールメントについては、生命予後の観点からも開存性の観点からも臨床試験の対象とするのは難し

いと考えられるので、術前の ADL を評価しておくことは重要である。

ADL 評価のツールとしては、World Health Organization Performance Status などが使用されている。

なお、CLI 発症前は歩行できた症例については、血行再建によって歩行能力を回復できる可能性もあり、CLI 発症前の ADL がどうであったかも記録しておくべきと考える。

8) 内服薬

生命予後や潰瘍治癒あるいは開存性に影響を及ぼすとされる薬剤は多数報告されている。

スタチンは、開存性に有利に働く可能性が報告されており、また、生命予後を改善する可能性も報告されている。

ステロイド内服は、潰瘍治癒を遷延させたり、易感染性が危惧されるだけでなく、ステロイドを内服する必要性がある膠原病等の何らかの重篤な疾患を合併していることを示唆しており、予後に対する影響が大きい可能性があるため、臨床試験からは除外すべきと考えられる。

4. 耐術に関わる因子

目的とする治療を行った後、短期間で重大な合併症を発生したり、周術期死亡に至る可能性の高い患者群は除外されなくてはならない。有効性のみでなく、安全性評価においても重要な因子となる。

この項目に該当する背景因子としては、上述の生命予後決定因子と重複することになるが、その中でも特に 1) 低心機能、2) 未解決の重篤な冠動脈疾患には留意しなければならない。

したがって、術前に心機能と冠血流を何らかのモダリティで評価しておくことを推奨する。

5. 生命予後以外の予後規定因子

治療効果判定には生命予後以外に臨床症状の改善（安静時疼痛の消失、虚血性潰瘍治癒）、および再建血管の開存（または再狭窄や閉塞）、再建した肢の予後（大切断回避）などが重要な評価項目である。本項では、そうした生命予後以外の予後を規定する因子について検討する。

1) 安静時疼痛に関わる患者背景因子

安静時疼痛を評価する上で、虚血性の疼痛なのか否かを判定しておくことは極めて重要であり、症状に見合う血行動態指標を治療前に判定して、虚血の存在を証明しておかなければならない。虚血性の疼痛と紛らわしい脊柱管狭窄症や神経痛などを合併している患者は、血行再建後の疼痛評価の妨げになる可能性があり、そうした虚血以外によると思われる疼痛の混在例は除外対象とすべきである。

2) 潰瘍治癒に関わる患者背景因子

虚血性潰瘍治癒は、組織欠損を有する CLI の評価において、最も重要な評価項目のひとつである。しかし、組織治癒機転が著しく障害されている場合には、十分な血行が再建されても、潰瘍治癒しないか、あるいは、治癒が遷延することも稀ではない。さらに、潰瘍治癒が遷延するうちに感染を併発して大切断に至る症例も存在する。したがって、潰瘍治癒をエン

ドポイントとする臨床試験はもちろん、大切断（あるいは MALE や AFS）をエンドポイントとする臨床試験においては、著しく創傷治癒を阻害する因子を保有する患者を除外する必要がある。

これまでに報告された血行再建後の潰瘍治癒に関する臨床データが非常に少ないものの、以下にあげる因子が創傷治癒を阻害する因子として報告されている（図 3）^{10, 13)}。

- ① 透析依存腎不全
- ② 糖尿病
- ③ 低アルブミン血症
- ④ ステロイド内服

糖尿病は除外不可能であるが、その他の 3 要因①③④のうち、複数の因子を保有する症例は潰瘍治癒をエンドポイントする試験からは除外すべきと考えられる。

3) 再建血管の開存性に関わる患者背景因子

再建血管の再狭窄あるいは閉塞をきたしやすい因子については、diffuse long lesion、poor run-off、女性、ADL 障害（寝たきり）などが報告されている。また、再狭窄をきたしにくくする因子としては、ある種の薬剤（スタチン、シロスタゾール）が報告されている。しかし、これらの因子に関する大規模臨床試験でのエビデンスはまだ十分ではないため、上述のような背景因子を調査し、詳細に記述しておいて、将来の研究に役立てることが望ましい。

4) 血管新生や側副路の発達に関わる患者背景因子

直接血行を再建するバイパスや血管内治療において、血管新生や側副路発達がどの程度影響するか疑問であるが、再建した血行が再狭窄や閉塞に陥った際には血管新生などによって予後が影響を受ける可能性も秘めている。さらに、血行再建後の潰瘍治癒において、血管新生は創傷治癒機転に必須の生体反応である。換言すれば、血管新生を阻害するような背景因子を保有する患者は、血管新生の臨床試験のみならず、CLI 試験全般に関わる可能性が考えられる。血管新生を阻害する因子については、透析、糖尿病、喫煙、高齢などの因子が知られており、血管新生を促進する可能性としてスタチンが期待されており、これらの因子は患者登録時にデータとして登録しておくことが望ましい。

5) 重症感染

感染の増悪は、血行再建の良否に関わらず、時に大切断を余儀なくさせる。

易感染性を呈するステロイド内服、免疫抑制剤内服例は除外されるべきであり、また、糖尿病例、透析例も易感染性を有することから重大な感染を合併した症例を除外する基準を設けるべきである（例；血行再建前 CRP> 5 mg/dL）。

足病変局所についても、Rutherford 6 は骨髓炎など重篤な深部感染を容易に併発しやすいだけでなく、完全に治癒させるためにおおくの補助療法や複数回の手術を要する場合がほとんどであり、デバイスの試験対象としては不適切であろう。

6. 臨床試験から除外すべき患者背景因子のまとめ

以上述べてきた項目について、これまでの知見をもとに考察し、かつ、本邦の特殊性である透

析例が非常に多く血行再建の適用を受けていることなどを勘案すると、以下のような因子について、除外基準もしくは厳密な予後調査を必要とする因子と考えられる。

1) 臨床治験から除外されるべき症例の背景因子

- ① 心不全 (EF<40%*、または、BNP あるいは NT-proBNP 高値、または心不全での入院歴)
(*透析例の場合、EF 測定をどの時点で行うべきか治験プロトコールに明記すべき)
- ② 未治療の重症冠動脈病変
- ③ ステロイド使用例
- ④ 低アルブミン血症 (血清アルブミン 3g/dL 未満) もしくは低 BMI (<18) を有する維持透析例
- ⑤ Rutherford 6 または局所の重症感染が明らかな症例
- ⑥ 透析に至っていない CKD (血管造影を要件とする治験には登録不能)

2) 治験登録時に調査されるべき背景因子

- ① 透析 (HD か PD かの別)
- ② HbA1c
- ③ 冠動脈病変の有無
- ④ BMI、アルブミン濃度
- ⑤ 血清クレアチニン
- ⑥ BNP または NT-proBNP
- ⑦ 治療前後の内服薬
- ⑧ 術前 ADL

参考文献

1. Schanzer A, Mega J, Meadows J, et al. Risk stratification in critical limb ischemia: derivation and validation of a model to predict amputation-free survival using multicenter surgical outcomes data. *J Vasc Surg* 2008;48: 1464-1471.
2. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, et al.; BASIL trial participants. Bypass versus angioplasty in severe ischemic of the leg (BASIL): multicenter, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1925-1934.
3. Biancari F, Salenius JP, Heikkinen M, et al. Risk-scoring method for prediction of 30-day postoperative outcome after infrainguinal surgical revascularization for critical lower-limb ischemia: a Finnvasc registry study. *World J Surg* 2007; 31: 217-25.
4. Iida O, Soga Y, Hirano K, et al. Midterm outcomes and risk stratification after endovascular therapy for patients with critical limb ischemia due to isolated below-the-knee lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 43: 313-321.
5. Iida O, Nakamura M, Yamauchi Y, et al. Endovascular treatment for infrainguinal vessels in patients with critical limb ischemia: OLIVE registry, a prospective multicenter study in japan with 12-month follow-up. *Circ Cardiovasc Interv* 2013, Epub ahead.
6. Lepäntalo M, Fiengo L, Biancari F. Peripheral arterial disease in diabetic patients with renal insufficiency: a review. *Diabetes Metab Res Rev*
7. *Circulation Journal*. 脳血管障害、腎機能障害、末梢血管障害を合併した心疾患の管理に関するガイドライン.2008; 72:1494.
8. Davenport DL. et al. The influence of body mass index obesity status on vascular surgery 30-day morbidity and mortality. *J Vasc Surg* 2009; 49:140-7
9. Jaar BG, Astor BC, Berns JS, et al. Prediction of amputation and survival following lower extremity revascularization in hemodialysis patients. *Kidney International* 2004; 613-620.
10. Azuma N, Uchida H, Kokubo T, et al. Factors influencing wound healing of critical ischemic foot after bypass surgery. Is the angiosome important in selecting bypass target artery? *Eur J Vasc Endovasc Surg*2012; 43: 313-21.
11. Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The Urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Eng J Med* 329:1001-1006, 1993
12. Goodney PP, Likosky DS, Cronenwett JL, et al. Predicting ambulation status one year after lower extremity bypass. *J Vasc Surg* 2009; 49: 1431-9.
13. Söderström M, Arvela E, Albäck A, Aho PS, Lepäntalo M. Healing of ischemic tissue lesions after infrainguinal bypass surgery for critical leg ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36: 90-5.

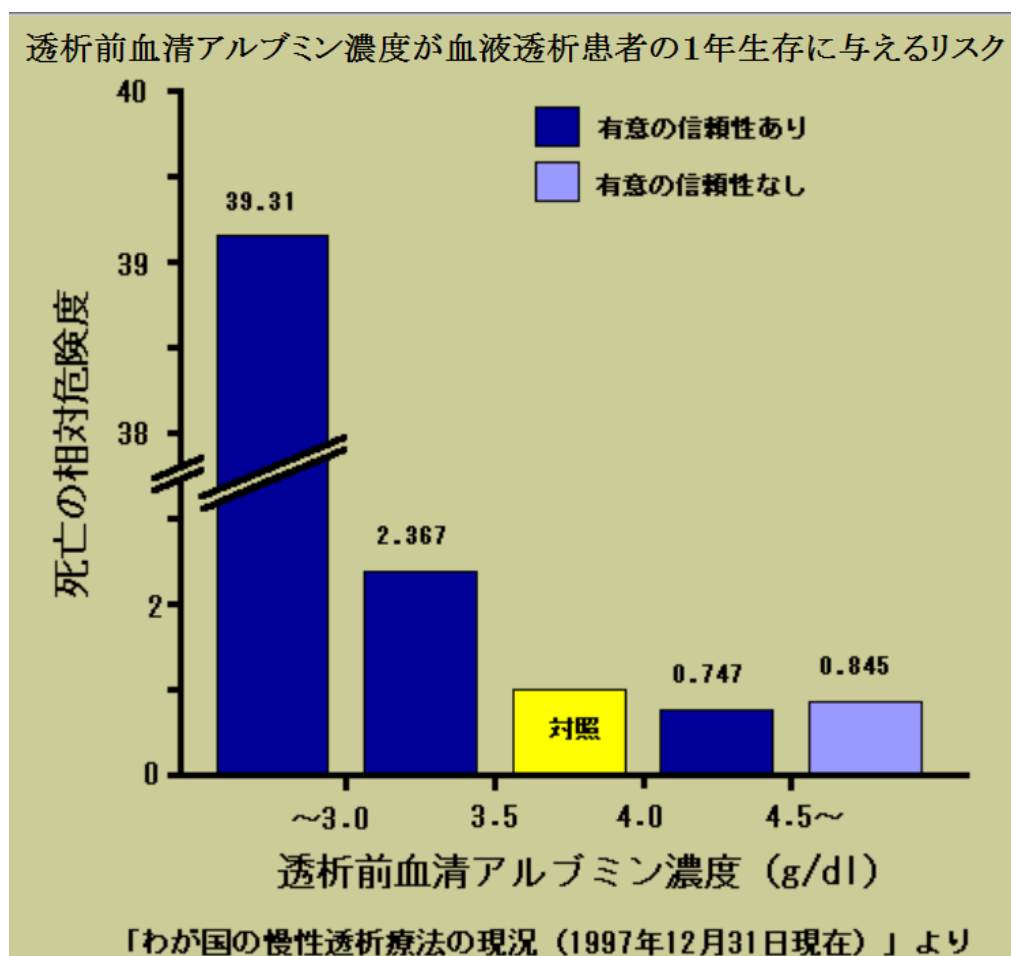
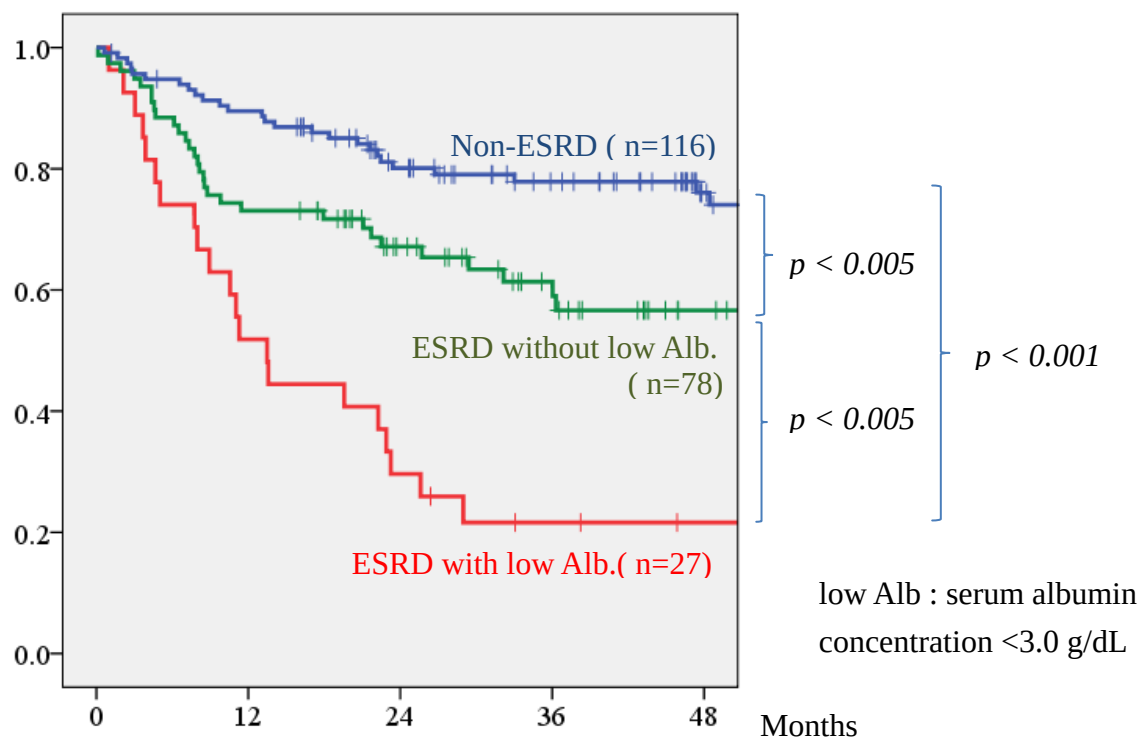
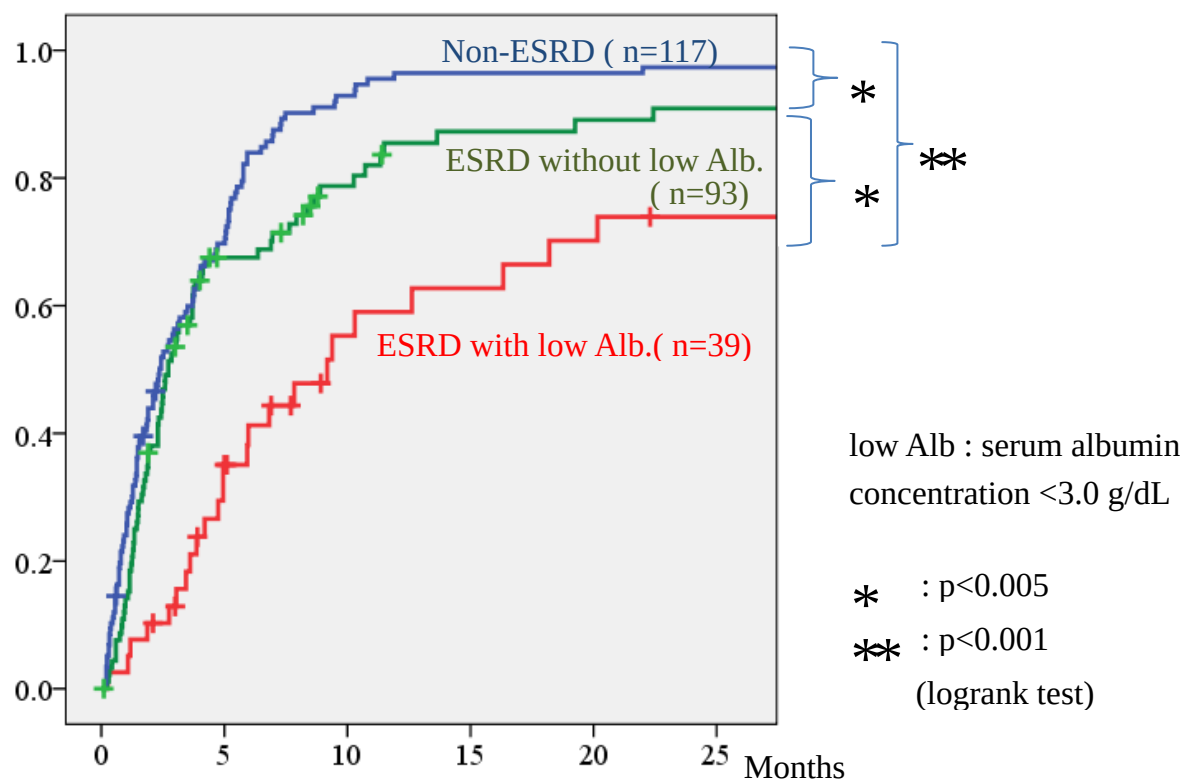


図1 透析前血清アルブミン濃度が血液透析患者の1年生存に与えるリスク



文献#10より改変引用

図2 バイパス術後の Amputatio-free survival rate における患者背景因子の影響



文献#10より改変引用

図3 バイパス後の累積潰瘍治癒率における患者背景因子の影響

V-5 虚血性潰瘍の創傷評価について

神戸大学形成外科
寺師 浩人

1. はじめに

虚血性潰瘍の創傷評価を述べる前に、虚血を呈した足の臨床的特徴を足全体の視診、触診による違いを中心に、混同しやすい糖尿病性足潰瘍（狭義の神経原性潰瘍）と対比する（表 1）。神経原性潰瘍（血流があれば）では、自律神経障害で動静脈シャント不全を生じた場合でも皮膚は生温かく、エクリン汗腺からの発汗障害が起こり乾燥して踵などに亀裂が生じるが、同障害がなければ通常は湿潤している。同様に自律神経障害のため骨の血流増加が骨温度の上昇を招き骨折や足根骨の関節変形で Charcot 関節症を起こしやすくなる。また、運動神経障害のため Hammer toe/Claw toe 変形や外反母趾・内反小趾を来す。一方、虚血性潰瘍では、皮膚は冷たく乾燥する。また血流障害による脱毛を起こし、そのため皮膚は薄く平滑である。骨格変形では Charcot 変形を起こすことはない。それぞれが原因で生じた創傷においては、神経原性潰瘍は、知覚神経障害による擦れから足底前荷重部の踏み返す部位の胼胝形成からの創形成が最も多く見られる。外反母趾・内反小趾によるパニオン（第 1 趾、第 5 趾の MTP 関節の滑液包の炎症）からの潰瘍形成も多い病態の一つである。また、主に第 4 足趾外側に生じる Heloma molle（軟性鶏眼）も特徴的である。これは内反小趾による第 5 足趾による応力が原因である。一方、虚血性潰瘍は、心臓から最も遠位にある足趾や踵に乾燥性壊死（壊疽）やミイラ化が特徴的である。血流不足のため滲出液が少なく栄養成分に乏しく感染を伴うことは少ないが、神経障害を合併していても虚血性の痛みが強くゆっくりと進行する傾向にある。さらに、創傷の病態からみると、神経原性では肉芽形成があるが、虚血性では創周囲毛細血管拡張による特徴的な創傷周囲の赤み（red ring sign）があり、末梢血行再建術が施行されない限り肉芽形成はみられない。

2. 虚血性潰瘍の創傷における質的評価

虚血性潰瘍の診断を含む評価は、血管触知や ABI のほか、CTA や MR、血管エコー、動脈造影などの画像検査があるが、これらは創傷の評価基準ではない。創傷の評価基準は、創傷の写真撮影や大きさ測定・深度判定による創傷そのものの評価のほか、創傷の治癒経過観察、肉芽形成過程、最終治癒期間などが挙げられる。しかし、これらは質的評価としては困難なため以下の二つの検査が実際上有用である。

（1）皮膚灌流圧（Skin Perfusion Pressure、以下 SPP）

本邦において最も注目されている末梢血行障害に対する無侵襲性検査法である。その測定機器は PAD3000®（väsamed 社、米国）である。安全なレベルでの壊疽肢切断の部位決定や壊死組織デブリードマンの最適時期決定に最も有用な検査法と考えてよい。測定値が 30 mmHg 以下になると測定部位の創傷治癒機転が働かない可能性がある。動脈造影検査の補助的検査法として、末梢血行再建術施行前後に測定することは有用である。切断レベルの位置決定、壊死組織デブリー

ドマンの是非、最終的な創閉鎖の予測などに利用できる。同レベルの足背側と足底側を測定することも切断時の創閉鎖には重要な指標となる。動脈造影所見にて末梢血行再建術の適応外と判断された症例に対しても、皮膚灌流圧を創傷治癒機転が働くレベルまで上げることにより、末梢血行再建術を施行し大切断を回避することも可能となる。しかし、マンシエットでの加圧による疼痛や足の安静を守ることが困難な患者では測定不能である。

（２）経皮酸素分圧（Transcutaneous Oxygen、以下 TcPO₂）

測定機器は TCM400（Radiometer 社）である。SPP 同様、動脈硬化症例にも問題なく使用できる無侵襲性検査法である。微小白金電極にヒーターを組み込み皮膚を加温し充血させた時の組織の酸素分圧を測定する。血管の石灰化の影響を受けず動脈音が聴取できない場合も測定可能で、組織の低酸素状態を直接的に 6 ヶ所同時に評価可能な検査法である。しかし、検査時間が長く、温度設定やキャリブレーションが必要なことに加え、酸素吸入や肢位の変化に左右されることなどから再現性に乏しいとも報告されている。下肢の正常値は仰臥位で 40 mmHg 以上で、20 mmHg 以下では重症下肢虚血と判断され潰瘍病変の治癒機転が働くことが困難となる。本邦では保険適応が未だない。

3. 感染症の評価

虚血性潰瘍においては、虚血のみの評価では創傷治癒が得られないことがあるため感染症の評価が同時に必要となる。特に末梢血行再建術後に潜んでいた感染が悪化する傾向にあり、感染症に対する配慮は常に怠ることはできない。発赤・腫脹・熱感・疼痛などの感染症の特徴的臨床的所見が時に目立たないことが虚血性潰瘍の特徴である。それは血流が不足していれば炎症所見が乏しくなるからである。臨床経過の中で感染していた現病歴がある場合や、CRP が高かった時期があれば細菌が潜んでいる critical colonization であることを疑う必要がある。白血球数や CRP の推移、単純 X 線撮影は必須項目である。足趾のソーセージ様腫脹、ゾンデ法による骨や骨膜への到達は積極的に骨髓炎を疑う。単純 X 線写真で、皮質骨の欠損、骨密度の低下、腐骨等の所見を認められれば骨髓炎の診断が容易であるが、早期の段階では異常所見が現れず、また同様の所見は骨折やシャルコー関節症等の他の疾患でも認められるため、感度 60%、特異度 66-80% と共に高くはない。一方、感度と特異度が共に高く、早期から診断可能な検査として MRI 検査が有用である。米国のガイドラインでは、骨髓炎が疑われた時には単純 X 線撮影を施行し、異常所見がなかった場合は、2 週間の軟部組織感染症に対する治療を行った後にそれでもまだ骨髓炎が疑われた場合に MRI 撮影を勧めている。MRI 画像による骨髓炎の診断は末梢血行再建術後に施行し、骨髓内の信号が正常骨髓と比較して T1 強調像で低信号かつ脂肪抑制 T2 強調像又は STIR 像（short-tau inversion recovery image）で高信号を呈し、造影剤の使用（造影後脂肪抑制 T1 強調像）で濃染された場合に確定となるが、造影剤は腎機能障害患者では使用困難である。さらに、骨髓内の異常信号が細網様の部分は反応性骨髓浮腫と診断される。MRI 画像診断に基づき、骨髓炎を完全に除去し最小限度足趾を残すために反応性骨髓浮腫レベルで足趾切断することが推奨される。

4. おわりに

虚血性潰瘍の創傷評価は、臨床的所見に基づき SPP や TcPO₂ を施行し、潜んでいる感染症を見逃さないために末梢血行再建術後に MRI 撮影を施行することが望ましい。

参考文献

- 1) 寺師浩人、北野育郎：SPP（Skin Perfusion Pressure＝皮膚灌流圧）－血行障害が原因の創傷に対する治癒予測．医学のあゆみ、222：287－288、2007.
- 2) 寺師浩人、辻依子：Ⅳ 重症虚血肢の治療，6．形成外科医の立場から．重症虚血肢診療の実践～集学的治療によるアプローチ（南都伸介編集）、pp136-143、南江堂，東京，2008.
- 3) 寺師浩人、辻依子、田原真也：第Ⅱ章 創傷外科各論 2．慢性創傷 2）下腿潰瘍 （1）血管性下腿潰瘍 b）動脈性 ①虚血性下腿潰瘍の分類と診断、形成外科、5 1（増刊号）：S124-S130、2008.
- 4) 寺師浩人：第3章 糖尿病性足病変 （1）糖尿病性足病変の病態、足の創傷をいかに治すか（市岡滋、寺師浩人編集）、克誠堂出版、pp 58-71、東京、2009.
- 5) 藤井美樹、寺師浩人、佐藤友保：特集：下肢救済のための検査．3．感染症（骨髄炎を含む）検査．日本下肢救済・足病学会誌、3: 37-42、2011.
- 6) 寺師浩人：Ⅱ．慢性創傷 5．虚血性潰瘍 3）創傷に対する治療、創傷のすべて（市岡滋監修、安部正敏、寺師浩人、溝上祐子編集）、克誠堂出版、pp128-129、東京、2012.
- 7) Fujii M, Terashi H, Tahara S：Efficacy of Magnetic Resonance Imaging in Diagnosing Osteomyelitis in Diabetic Foot Ulcers. J. Am. Podiatr. Med. Assoc., in press, 2013.

表1 虚血性潰瘍と神経原性潰瘍の臨床的特徴の対比

	虚血性潰瘍	神経原性潰瘍
皮膚の温度	冷たい	生温かい
皮膚の状態	乾燥	時に湿潤
毛髪	無毛	有毛
骨格の変形	変形少ない	変形あり
皮膚の性状	平滑、光沢	胼胝、亀裂
潰瘍好発部位	足趾、踵	足底、足背
創傷の状態	乾燥、ミイラ化	湿潤
肉芽の有無	無	有
感染	軽度	伴いやすい
病態	慢性	時に急性
疼痛	あり	なし

V-6 血管の評価について

東邦大学医療センター大橋病院 循環器内科
中村 正人

1. 血行再建術としてのカテーテル治療

重症虚血肢に対する血行再建術のgold standardは自家静脈を用いた外科バイパス術であるが、近年カテーテル治療の進歩などによって血管内治療は本疾患に対し代替の血行再建術になりえる可能性が示唆されている。重症虚血肢に対する外科的バイパス術と血管内治療の唯一の多施設比較検討試験であるBASIL試験では短期的には生命予後において血行再建の手法による差はないが、長期予後が良好と考えられる症例では外科的バイパス術の方が下肢切断回避生存率は良好であったと報告している（図1）¹⁾。

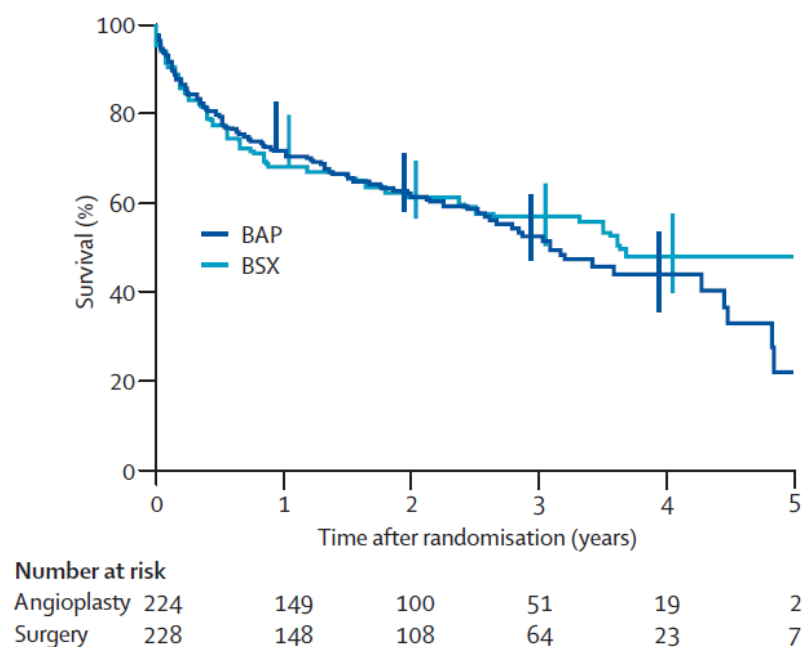


図1：BASIL試験における下肢切断回避生存率：外科的バイパス術と血管内カテーテル治療の比較。

BASIL trial participants. Lancet. 2005; 366: 1925–34.

このように治療手段として異なった選択肢があると各々の優劣が問題視されやすいが、それぞれの血行再建術が有するメリット、デメリットを考慮すると、おのずと適応となる症例は異なってくると今日は考えられている。

血行再建治療として外科的バイパス術とカテーテル治療の最大の違いは長期血管開存性と侵襲度にある。血管内カテーテル治療は低侵襲での血行再建が可能であり全身状態の不良例などに有利であるが、長期的な血管開存性を担保することは困難であり、血管開存の予測も困難である。しかし、重症虚血肢に対する治療後の血管の長期開存性の臨床的意味合いは他の血管領域と大き

く異なっている。このことは最近報告されたメタ解析の結果が明瞭に示している。2 つの異なった血行再建術は治療血管の長期開存率に大きな差を認めるが、下肢救肢率に大きな差異はないという成績である（図 2, 3）^{2,3)}。

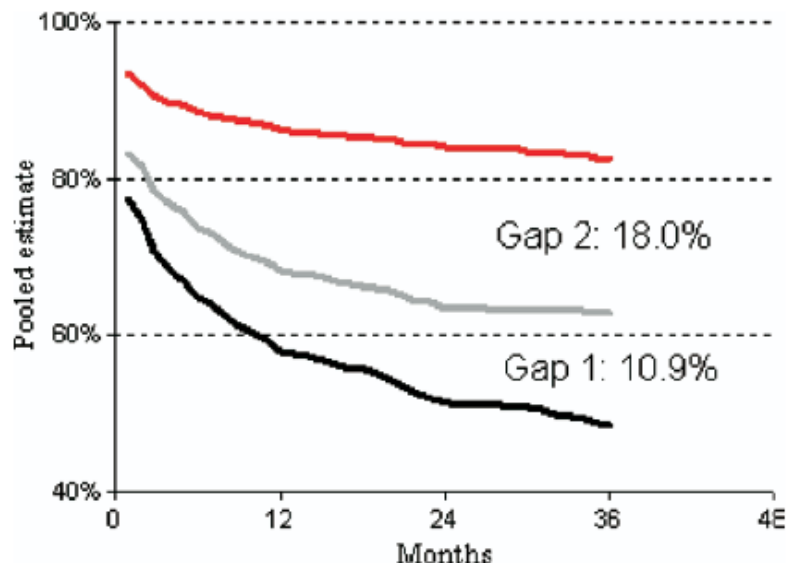


図 2：メタ解析による血管内治療後の 1 次開存、2 次開存と下肢救肢の関係。

赤；救肢率、灰色；2 次開存、黒；1 次開存

Romiti M, et al. J Vasc Surg 2008;47:975-81

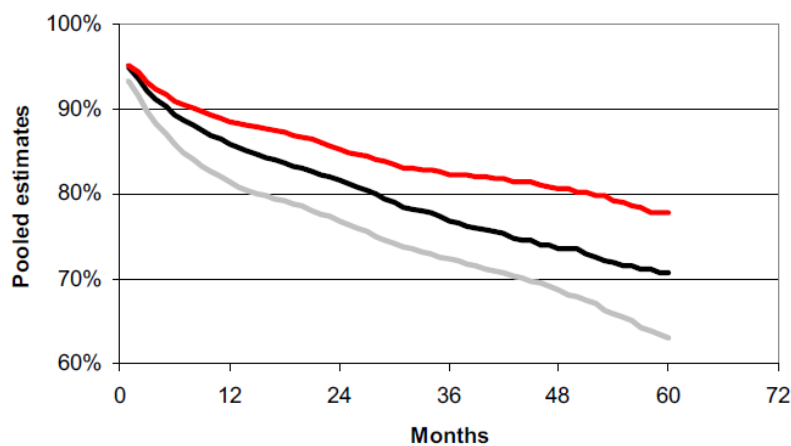


図 3：メタ解析における Distal bypass の 1 次開存、2 次開存と下肢救肢の関係。

赤；救肢率、灰色；2 次開存、黒；1 次開存

Albers M, et al. J Vasc Surg 2006;43:498-503

実際、本邦で実施されたJ-BEAT試験においても膝下の血管病変に対する血管内カテーテル治療の血管開存率は3カ月の時点で27%に過ぎなかった（図4）⁴⁾。

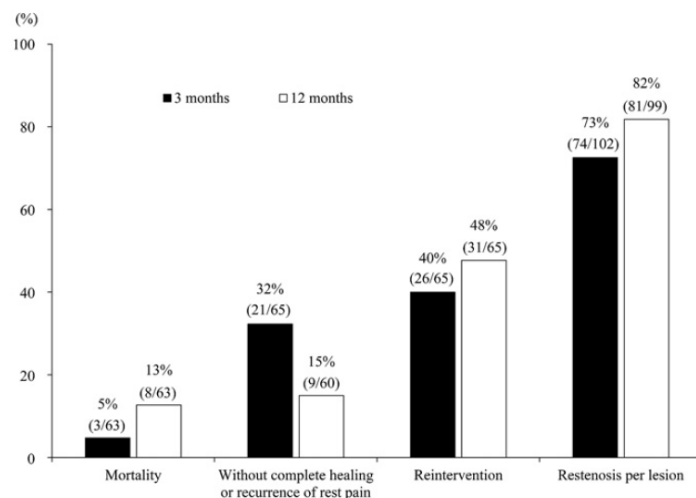


図4：カテーテル治療後の血管開存性と成績

Iida O, et al. Eur J of Vascular and Endovascular Surgery 2012;44:425-431

この結果は、長期開存性が臨床評価として妥当と考えられる冠動脈、腸骨動脈領域、大腿動脈領域など他の血管領域とは大きく異なっている。

2. 長期開存性の重症虚血肢における臨床的意義

上記メタ解析の結果はどのように解釈されるのであろうか？様々な考え方があるが、一つの有力な考え方として重症虚血肢の創傷治癒において、創傷治癒が得られるまでの血流確保が重要であり、永続的な血管の開存性は重要でないとするものである。

しかし、この解釈は血管の長期開存性向上が無用であることを意味しているわけではない。BASIL試験に示されたごとく、下肢の長期予後改善には血管の長期開存性が問われる可能性がある。短期的には一旦下肢潰瘍が治癒しても、外傷などを契機にして再発する症例は決して少なくなく、最終的には下肢切断に至ることも想定されるからである。メタ解析に示されたごとく長期の血管開存性と下肢救肢率との直接的な関係は小さいかもしれないが、血管開存性を高めることで潰瘍治癒期間の短縮につながることが推測される。入院期間、治療期間の短縮は患者の生活の質のみでなく医療経済上においても有益と考えられる。血管開存性の向上は、再血行再建施行率の低下も想定される。この点も医療経済的に大きなインパクトを有すると考えられる。実際、創傷治癒に至るまでに複数回の治療を要している。本邦で実施された重症虚血肢を対象とした血管内カテーテル治療の前向き多施設研究Olive試験の下肢切断回避生存率は74%であり⁵⁾Conteらが提唱したperformance goalを十分に満たす結果であったが⁶⁾、34%の症例で再治療を要し再治療を要する症例の創傷治癒期間は遅延していた⁵⁾。このため、血管の長期開存性を向上させる治療デバイスの開発、臨床応用は高いニーズを有する。また、本治療器具の有効性評価においてはこれら

臨床的メリットに焦点を当てることが妥当であると考えられる。

3. 治療血管の特徴

責任病変の局在に関する代表的研究であるGrazianiらの 417 例 2893 病変の解析結果によると膝下の単一血管変による重症虚血肢は 1%のみに限定された（表 1）⁷⁾。このように本病態の血管病変は複数の血管、同一血管内に複数病変、閉塞病変を特徴とする。

表 1：病変の局在に関する検討結果

(Graziani L, et al. Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;33:453-460)

Class	Angiographic Finding	Patients, n (%)
1	Isolated, one vessel tibial or peroneal artery obstruction	3 (1%)
2a	Isolated femoral/popliteal artery or two below knee arteries obstructed but with patency of one of the two tibial arteries	12 (3%)
2b	Isolated femoral/popliteal artery or two below knee tibial arteries obstructed but with patency of the peroneal artery	23 (5%)
3	Isolated, one artery occluded and multiple stenosis of tibial/peroneal and/or femoral/popliteal arteries	58 (14%)
4	Two arteries occluded and multiple stenosis of tibial/peroneal and/or femoral/popliteal vessels	151 (36%)
5	Occlusion of all tibial and peroneal arteries (below knee cross-sectional occlusion)	47 (11%)
6	Three arteries occluded and multiple stenosis of tibial/peroneal and/or femoral/popliteal arteries	114 (27%)
7	Multiple femoro-popliteal obstructions with no visible below the knee arterial segments	3 (1%)

従って、治療血管と創傷との関係が明白である症例選択が治療器具の有効性判定には重要であるが、実際には責任病変を明確に同定することは容易でない。最近、カテーテル治療による重症虚血肢創傷治癒と血管病変の関係に関して本邦から重要な概念が相次いで報告された。一つは Angiosome の概念であり (図 5)⁸⁾、もう一つは、Blush 血流獲得による下肢切断回避の関係である (図 6)⁹⁾。いずれの概念も、下肢切断回避には創傷部位に直接関係する局所血流の確保が重要であることを示すものである。

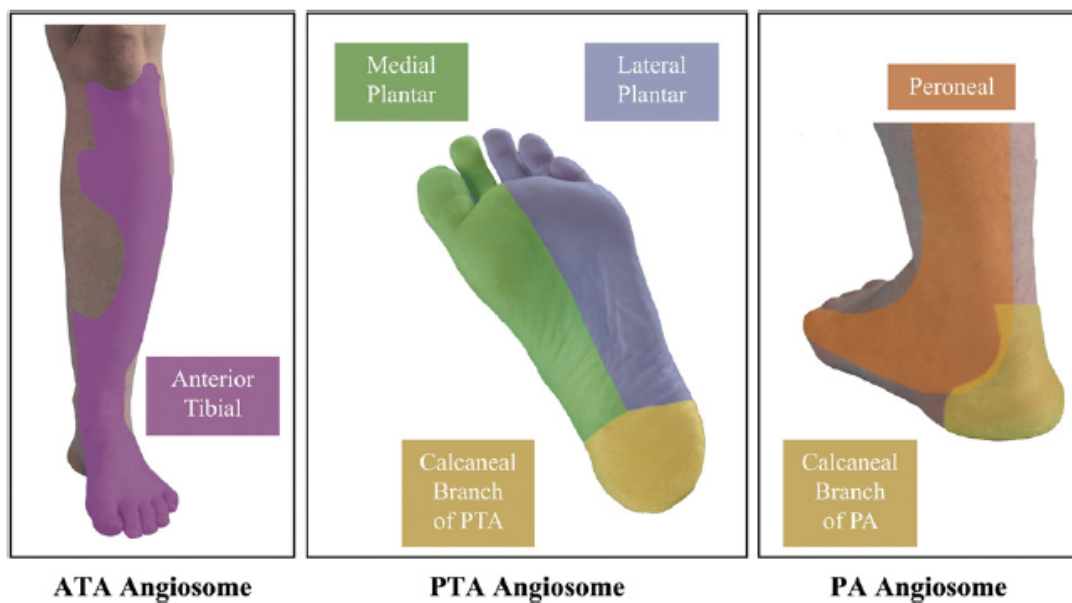
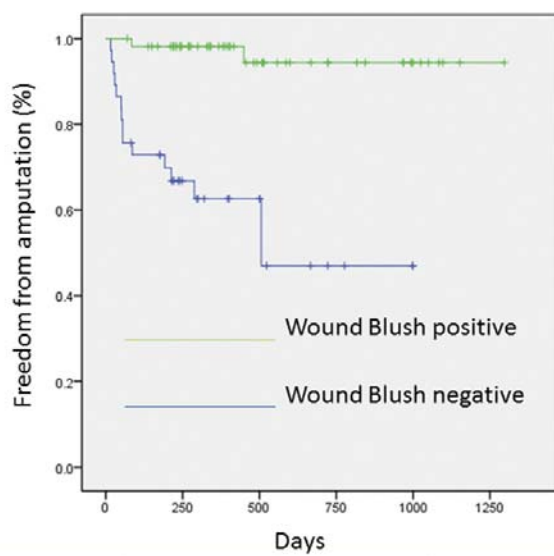


図 5 : Angiosome の概念

Iida O, et al. J Vasc Surg 2012;55:363-370.



Months	0	12	24	36
positive	56	35	16	6
negative	37	19	10	5
% positive	100	98.2	96.4	96.4
% negative	100	64.9	59.5	56.8
P value		0.001	0.001	0.001

図 6 : Wound blush と創傷治癒の関係

Utsunomiya M, et al. J Vasc Surg. 2012;55:113-121.

この 2 つの概念は症例選択、治療器具の適応血管の同定に極めて重要である。すなわち、治療器具評価のためには **angiosome** のコンセプトに基づいた血管内治療が実施され、結果として治療後創部への血流 (**blush** 獲得) が確認された症例が臨床試験の適応とされるべきであり、治療器具は最も創傷治癒に最も重要と判断される血管に限定して実施されるべきであるとするのが望ましいと考えられる。複数血管に治療器具を使用した場合、創傷治癒と治療器具との関係を 1:1 で判定することが困難となる。しかし、対象症例の転帰に不利益が生じないことが大切であり、通常の血管内治療は単一血管に限定せず、複数血管の治療を可能とすることが妥当である。従って、多量の絶対的血流量が必要で多枝の血行再建が必須となる **Rutherford** クラス 6 の症例や感染高度例は治験の対象から除外されるべきであろう。一方、**Rutherford** クラス 4 の症例においては、評価項目が創傷を有する症例とはおのずと異なってくることで、血流改善度が創傷を有する症例とは異なることを考慮すると血管内カテーテル治療自体も単一血管病変に限定するべきであろう。なお、大腿動脈や腸骨動脈との複合病変の場合は **in flow** に相当する病変の治療が先行して実施されていることが条件で対象に加えることは妥当と判断される。

4. 有効性の評価について

有効性評価は、初期の治療効果と遠隔期評価に大別される。

1) 初期治療効果の評価

手技の成功、患者成功に相当し、項目としては血管合併症なく良好な血管の拡張、血流が得られた否か、院内合併症の有無が該当する。従って、血管造影における残存狭窄度、造影遅延の有無、血管穿孔、末梢塞栓、血流遅延を伴う動脈解離が評価されることになろう。院内合併症には、いわゆる心血管合併症に加え計画外の下肢切断、外科バイパス術への移行、治療器具が用いられた血管に対する再治療施行が加えられる。

2) 遠隔期有効性の評価

遠隔期に血管の開存性を如何に評価するか、どのタイミングでの評価が妥当であるかが鍵となる。

開存性評価項目

血流の維持を評価する方法として確立された方法はないが、下記の指標はおおむね妥当または可能性を有すると判断する。

- 血管造影：開存性を評価する方法としては最適であり、血管の開存性評価の点で超音波検査、CT 検査、MRI 検査で代替することは現状では困難である。しかし、動脈造影を必須とすることは現実的ではない。このためサブスタディとして血管造影による追跡評価を推奨する。
- 血行再建治療前に計画されていない下肢切断の有無
- 臨床的必要性に基づいた再血行再建の実施の有無：創傷の治癒を得るために **J-Beat** 試験では 3 カ月に 40% の再血行再建が施行され⁴⁾、**Olive** 試験では 34% に再血行再建が実施されている⁵⁾。このため、開存性向上は再血行再建施行率の低下につながると推測できる。なお、再血行再建の施行は血流悪化を前提とされ実施されるべきである。冠動脈におけるカテーテル治療と同様 **occulo-stenotic reflex** を回避することが重要と考えるからである。**SPP** 低下など客観的

評価で局所血流の悪化が認められ創傷治癒遅延のために実施された血行再建であること、定量的血管像造影で 70%以上の高度狭窄または閉塞のために実施された血行再建であることが本項目に該当する。

- 創傷治癒期間：J-Beat試験において再狭窄を呈した群と再狭窄のない群で創傷治癒期間は 127 日対 66 日（ $p=0.02$ ）と有意に異なり⁴⁾、Olive試験でも再血行再建を要した群の創傷治癒期間は遅延していた⁵⁾。従って、創傷評価に基づいた 1 次、2 次創傷治癒期間、ならびに一定期間における創傷縮小率の評価は血管開存の代替指標となりえると考えられる
- SPP、TcPO2 値の推移：現状エビデンスとしては十分といえないが客観的評価による局所血流の維持は開存性評価の代替となりえる可能性を有すると推測される。このため、経過中連続して評価することが望ましく、造影における開存性との相関関係など今後エビデンスが確立されることを期待する。

評価のタイミング

治療器具が使用された血管評価にあわせて患肢としての評価も行われるべきである。創傷の治癒に関してolive試験では図 7 に示すごとく中央値で 97 日、75%創傷治癒が 195 日であった⁵⁾。

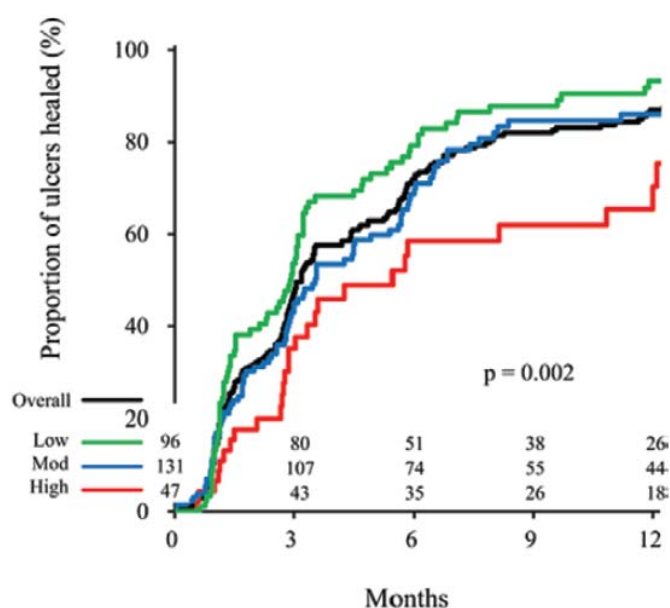


図 7：重症虚血肢に対する血管内カテーテル治療後の創傷治癒期間

Iida O, et al. Circ Cardiovasc Interv. 2013;Jan 29. Epub ahead of print.

J-BEAT 試験で再狭窄群の創傷治癒 127 日であったことを考えると、J-BEAT 試験に示されたごとく造影による再狭窄は 3 カ月で高率に生じていると考えられても、3 カ月の時点での臨床評価は早すぎると考えられる。このため、血管造影による評価は 6 か月の臨床的評価を実施した後に実施されるのがおおむね妥当であると考えられる。これは occlusio-stenotic reflex を回避する意味からでもある。

参考文献

1. BASIL participants. Bypass versus angioplasty in severe ischemia of the leg (BASIL): Multicentre, randomized controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1925–34.
2. Romiti M, Albers M, Brochado-Neto FC, Durazzo AE, Pereira CA, De Luccia N. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2008;47:975–981.
3. Albers M, Romiti M, Brochado-Neto FC, De Luccia N, Pereira CA. Metaanalysis of popliteal-to-distal vein bypass grafts for critical ischemia. *J Vasc Surg*. 2006;43:498–503.
4. Iida O, Soga Y, Kawasaki D, Hirano K, Yamaoka T, Suzuki K, Miyashita Y, Yokoi H, Takahara M, Uematsu M. Angiographic Restenosis and Its Clinical Impact after Infrapopliteal Angioplasty et al. *Eur J of Vascular and Endovascular Surgery* 2012;44:425-431
5. 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, Hamazaki T, Nanto S, on behalf of the 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. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;Jan 29. Epub ahead of print.
6. Conte MS, Geraghty PJ, Bradbury AW, Hevelone ND, Lipsitz SR, Moneta GL, Nehler MR, Powell RJ, Sidawy AN. Suggested objective performance goals and clinical trial design for evaluating catheter-based treatment of critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2009;50:1462–73, e1.
7. Graziani L, Silvestro A, Bertone V, Manara E, Andreini R, Sigala A, Mingardi R, De Giglio R. Vascular Involvement in Diabetic Subjects with Ischemic Foot Ulcer: A New Morphologic Categorization of Disease Severity. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:453-460
8. Iida O, Nanto S, Uematsu M, Ikeoka K, Okamoto S, Dohi T, Fujita M, Terashi H, Nagata S. Importance of the angiosome concept for endovascular therapy in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2012;55:363-370.
9. Utsunomiya M, Nakamura M, Nakanishi M, Takagi T, Hara H, Onishi K, Yamada T, Sugi K. Impact of wound blush as an angiographic end point of endovascular therapy for patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2012;55:113–121.

1. CLI と集学的医療

近年、診断機器や血管内治療のデバイスの進歩に伴って、重症下肢虚血（CLI）を的確に評価、診断し、血行再建と創傷治療をうまく組み合わせて治療することによって、下肢を温存することが可能となってきた。以前は、下肢温存が不可能と考えられていた疾患である。現在、下肢を救済するためには、単一診療科や既存の病院のシステムでは困難であり、創傷を治療する診療科と血行再建を行う診療科との新しい診療科間の連携、チームアプローチが必須となっている¹⁾。重症下肢虚血の治療においては、組織への血流を担う閉塞または狭窄した動脈の血流を確保する血行再建と、軟部組織再建を行う創傷治療による集学的な治療が不可欠である¹⁻³⁾。

創傷と血流の2つの領域の連携の重要性を「Toe & Flow」という概念で、Armstrongらのグループが報告している³⁾。

2. 連携の意義と効果

当院では、連携前、連携後で治療成績が向上した（図）。連携の意義のひとつとして当院での成果を示す。

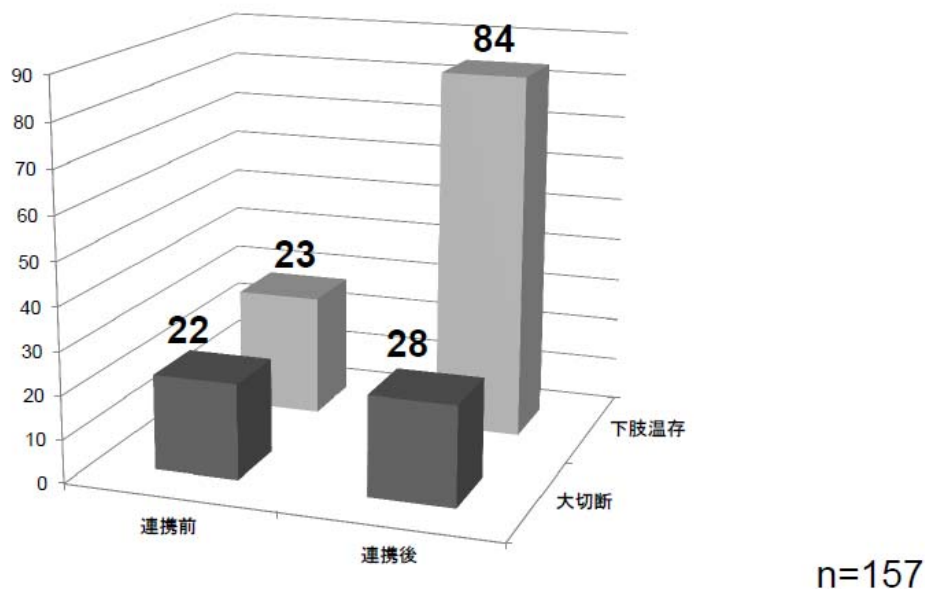


図. CLIに対する連携前と連携後の治療成績
 連携前:2007年8月－2008年7月
 連携後:2008年8月－2011年3月

3. 多職種との連携

治療における診療科の連携の他に、多職種による連携も重要である。平成 20 年度の診療報酬改定において、糖尿病合併症管理料が新設され、糖尿病の足病のハイリスク要因を持つ患者に対して看護師が、医師の指導下で 170 点を算定できるようになった。この改定以後、さまざまな医療施設でフットケアが積極的に行われるようになった。看護師のこの領域への関心が高まっている。この効果もあって、今まで知られていなかった重症下肢虚血も注目されつつあり、早期の段階で循環器内科、血管外科、形成外科に紹介されるケースも増えている。今後、通常の糖尿病患者よりも CLI の重症度が高い、維持透析患者に対するスクリーニング、予防、フットケアにも着目して行く必要がある。

創傷治癒が見込まれる状態になると、歩行のための装具作成とリハビリテーションが必要となる。装具は特に重要で、適切な装具を装着すれば早期からリハビリテーションが可能となり、入院日数の減少につながる。リハビリテーションも現在は、脳卒中、廃用などに重点が置かれているが、この領域におけるリハビリテーションの重要性について、もっと検討がなされる必要がある。特に、この領域の患者は、歩行不可能となると医療費以外の社会資源を消費する可能性があり、多角的な視点からの方向性を見いだす必要がある。

4. ゲートキーパーの重要性

集学的治療を適切に行うためには、治療全体を見極めて、ゴールを設定し、ゴールに向かってあらゆることをマネジメントするゲートキーパーが必要である。米国では、足病医 (podiatrist) がゲートキーパーとして足病変患者を診察し、下肢の創傷治癒および Limb Salvage に貢献している。わが国では、足を専門に扱う診療科、医師は存在せず、さまざまな診療科がそれぞれの分野の中の足領域の専門知識と治療技術を持ち寄って一人の患者を治療に当たらなければならない。どの診療科のどの技術が、患者の足病変のどの時期に必要なのかを見極めて、それぞれの診療科にコンサルテーションを行い、治療に優先順位をつけながら適切に診療を行うことをマネジメントするゲートキーパーを、だれかが担う必要がある。現在、このゲートキーパーは、形成外科、循環器内科、血管外科、整形外科など、様々な領域の足のエキスパートが行っている。今後この分野の医療をスムーズに行い、活性化させるためには、このゲートキーパーを増加させ、関連学会による教育体制の強化（下肢救済足病学会では、認定師の教育セミナーを 2012 年から実施している。）と行政によるゲートキーパーの認証が必要になるかもしれない。

- 1) 下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ (TASCⅡ) TASCⅡ Working Group/日本脈管学会 訳, メディカルトリビューン東京 pp59-63 2007
- 2) 大浦紀彦、木下幹雄、平野敬典ほか：地域連携によって救済することができた重症下肢虚血の 1 症例－地域連携から見た下肢救済の検討－. 創傷 1: 95-101 2010
- 3) Rogers LC, Andros G, Caporusso J, Harkless LB, Mills JL Sr, Armstrong DG. Toe and flow: essential components and structure of the amputation prevention team. J Vasc Surg. 52 (3 Suppl):23S-27S. 2010