重症虚血肢に対する治療成績の検討

宮原 拓也¹ 須原 正光¹ 根元 洋光¹ 白須 拓郎¹ 芳賀 真¹ 望月 康晃¹
 松倉 満¹ 赤井 隆文¹ 谷口 良輔¹ 根本 卓¹ 山本 諭¹ 西山 綾子¹
 保坂 晃弘¹ 保科 克行¹ 岡本 宏之¹ 重松 邦広¹ 宮田 哲郎² 渡邊 聡明³

要 旨：過去 12 年間に当科に入院した重症虚血肢 408 例 497 肢のうち血行再建を施行したものは 306 肢 (62%) で、非血行再建の主な理由としては全身状態不良やハイリスク、広範壊死や感染、技術的不可などであった。血行再建例においては、原疾患として血管炎、また透析の有無が救肢率などの予後に関与していた。重症虚血肢の救肢のためには、適応を十分に考慮したうえで積極的に血行再建をすることが望ましい。(J Jpn Coll Angiol 2014; 54: 5-11)

Key words: arteriosclerosis obliterans, peripheral arterial disease, critical limb ischemia, arterial reconstruction

序 言

安静時痛や潰瘍・壊死を伴う重症虚血肢 (CLI) に対して劇的に症状を改善しうる方法は血行再建のみである。従来、バイパス術を中心とする外科的血行再建が広く行われてきたが、近年では浅大腿動脈専用のナイチノールステントが使用可能となったことで、CLI に対する血管内治療 (EVT) の治療適応が拡大されている。その一方で、大腿動脈や下腿動脈領域にまで EVT の適応が広がったことによって、EVT 後のステント閉塞により側副血行路が閉塞し、さらに末梢まで病変が伸展することがあり、EVT 後に急速に虚血が進行するケースが救済を求めて血管外科に紹介されることも事実である。

末梢動脈疾患 (peripheral artery disease; PAD) の大部分を占める閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans; ASO) は近年増加傾向にあるが、これは全身的な動脈硬化症の一部分症である。とくに最近では糖尿病や維持透析症例などを含めハイリスク症例が増加傾向にあり、生命予後やリスクの程度に応じて治療の侵襲度を検討し、バイパス術と EVT を使い分けたり両者を併用したりすることが治

療戦略の重要なポイントとなってきた。われわれは CLI に対して積極的にバイパス術を行い救肢に努めてきた。とくに non-dissection method¹⁾ 導入後は、膝窩動脈以下の血管吻合を確実かつ安全に行えるようになった。症例によっては血行再建の適応がなく、最終的に大切断になってしまう場合もあり、また血行再建が行えたにもかかわらず感染の遷延や拡大により救肢が得られないケースもある。本稿では、CLI に対する血行再建の適否と治療成績を明らかにすることにより、CLI に対する治療の対策と限界について検討した。

対象と方法

2000 年 1 月から 2012 年 12 月までの 12 年間に当科に入院した Fontaine 分類 III 度または IV 度の CLI と診断された症例を対象とし、血行再建を施行した群と施行しなかった群とに分けて、血行再建術の可否、患者背景や予後の比較、血行再建群の手術成績、遠隔期成績などに関して検討した。症例は 408 例 497 肢で、男性 285 例、女性 123 例、平均年齢 68.8 歳 (22~99 歳) で、そのうち Fontaine III 度 82 肢、IV 度 415 肢であった。

腎機能障害を含め、全身状態が不良である場合や、感染や壊死病変が広範囲であるために緊急に切断を必要とする場合以外は、血行再建の可否を決めるために術前に血管造影を行った。ASO の増悪による急性動脈閉塞症の

¹ 東京大学血管外科

² 山王メディカルセンター血管病センター、国際医療福祉大学

³ 東京大学腫瘍外科

第 54 回日本脈管学会総会 (2013 年 10 月、東京) パネルディスカッション 1「CLI に対する治療の対策と限界」にて発表
doi: 10.7133/jca.13-00044

Table 1 Characteristics of patients

	Vascularization (260 cases, 306 limbs)	Non-vascularization (170 cases, 191 limbs)	P value
Ages (years)	68.8	68.9	0.95
Male : Female	183 : 77	117 : 53	0.73
Etiology (collagen disease)	8%	14%	0.07
Fontaine IV	82%	87%	0.11
Rutherford 6	15%	26%	<0.01
Smoking	60%	56%	0.41
Hypertension	81%	75%	0.16
Dyslipidemia	30%	26%	0.26
Diabetes mellitus	65%	66%	0.68
IHD	56%	62%	0.11
CVD	27%	26%	0.82
ESRD	40%	42%	0.58
RD	44%	53%	0.07
Malignancy	16%	22%	0.09

IHD, ischemic heart disease; CVD, cerebrovascular disease; ESRD, end-stage renal disease; RD, respiratory dysfunction

症例は除外した。再建に用いたグラフトは原則として、末梢吻合部が膝関節以上の場合は人工血管で、それ以下では自家静脈を用いた。また、EVTの対象病変は原則として腸骨・大腿動脈領域とした。術前併存疾患の診断に関しては、Rutherfordらの基準²⁾に従った。治療結果に関しては、術後30日以内を早期とし、それ以降を遠隔期とした。血行再建群と非再建群の比較はStudent's t-test, χ^2 検定を用い、遠隔期成績に関してはKaplan-Meier法で累積率を計算し、群間の比較はlog-rank testで行った。また、主要有害下肢イベント+周術期死亡(major adverse limb event + perioperative death; MALE+POD)回避率と非切断生存率(amputation free survival; AFS)をエンドポイントとし、それらに影響を与える危険因子に関してCox比例ハザード解析を行った。

結 果

CLI 408例497肢のうち、血行再建を施行したものは260例306肢(62%)、施行しなかったものは170例191肢(38%)であった。血行再建群と非再建群の患者背景をTable 1に示す。血行再建群は、平均年齢68.8歳、男女比183:77、Rutherford 6群45肢(15%)で、原疾患の内訳はASO 265肢、Buerger病(thromboangiitis obliterans; TAO)15肢、血管炎(膠原病)26肢であった。非血行再建群は、平均年齢68.9歳、男女比117:53、Rutherford 6群49肢(26%)で、原疾患の内訳はASO 151肢、TAO 14肢、血管炎(膠原病)26肢であった。両群間で男女比や年

齢に差はなかったが、非血行再建群ではRutherford 6群の症例が有意に多かった($P<0.01$)。併存症については両群間で有意差はみられなかったが、虚血性心疾患($P=0.11$)、呼吸機能障害($P=0.07$)、および悪性腫瘍($P=0.09$)に関しては非血行再建群に多い傾向があった。

血行再建を施行しなかった理由の内訳は、低心機能(EF 20%以下、不安定狭心症、心筋梗塞直後、重症弁膜症など)が50肢(26%)と最も多く、それを含めた呼吸機能障害(1秒量0.5 L以下など)、寝たきり、認知症、担癌状態などハイリスクや全身状態不良によるものが69肢(36%)、広範囲壊死や感染によるものが39肢(20%)、吻合に適した動脈がない、またはグラフト用の自家静脈がないなど技術的問題によるものが29肢(15%)、入院後軽快傾向のため手術を見送ったものが32肢(17%)、患者希望が12肢(6%)であった。非血行再建例に対しては保存的治療のみが122肢(64%)、大切断が46肢(24%) (膝上切断30肢、膝下切断16肢)、小切断が14肢(7%)、腰部交感神経節切除が9肢(5%)であった。

血行再建を行った306肢のうち、鼠径部より中枢のみの再建が44肢、近位膝窩動脈までの再建が57肢、遠位膝窩動脈までの再建が23肢、下腿動脈以下の再建が182肢であった。鼠径部より中枢のみを再建した症例では、大動脈・腸骨動脈領域の血行再建は38例(うちバイパス術単独が23肢、EVT単独が12肢、バイパス術+EVTが3肢)に施行され、また大腿動脈血栓内膜摘除術(thromboendarterectomy; TEA)あるいは大腿深動脈形成術

Figure 1 Early results of critical limb ischemia after revascularization. NOMI, non-occlusive mesenteric ischemia; PE, pulmonary embolism

Figure 2 Long-term results of critical limb ischemia after revascularization.

(profundaplasty)は11肢に施行された。膝窩動脈にバイパスした80肢では、中枢側の同時血行再建として大動脈・腸骨動脈領域の血行再建は30肢(うちバイパス術単独14肢, EVT単独13肢, バイパス術+EVT3肢)に施行され、大腿動脈TEA/profundaplastyは16肢に施行された。下腿動脈以下にバイパスした182肢では、同時再建として大動脈・腸骨動脈領域の血行再建は20肢(うちバイパス術単独2肢, EVT単独15肢, バイパス術+EVT3肢)に施行され、大腿動脈TEAは5肢、大腿膝窩動脈バイパスは8肢に施行された。

血行再建を施行した260例306肢において、術後30日以内(早期)に死亡した症例は2例(急性肝不全1例, 非閉塞性腸管壊死1例)、在院死亡は1例(肝不全・肺梗塞)で、いずれも透析症例であった。その他、術後合併症として心疾患4例, 不整脈3例, 肺炎2例, 脳梗塞1例などが生じた。術後早期にグラフト閉塞した6例6肢と、グラフト開存にもかかわらず感染の制御が困難であった4例4肢が、術後早期に大切断となった(**Fig. 1**)。血行再建後に救肢しえた245例291肢のうち28例28肢において遠隔期にグラフト閉塞(術後開存期間21カ月; 2~79カ月)を確認し、そのうちの13例13肢が大切断となった。そのうち5肢は膠原病の症例であったが、これは膠原病による血管炎に対して手術を行った全症例の19%に相当した。グラフト開存症例のうち、虚血の進行または感染の制御困難のために13例13肢が大切断となった(術後救肢期間7カ月; 1~22カ月)(**Fig. 2**)。血行再建群と非再建群との比較では、救肢率(5年: 83.5% vs 55.8%, $P<0.0001$)、生存率(5年: 64.4% vs 56.3%, $P=0.001$)、およびAFS(5年: 57.7% vs 36.0%, $P<0.0001$)に有意差を認めた。

Figure 3 Cumulative limb salvage rate in critical limb ischemia due to ASO after arterial reconstruction ($P<0.041$, log-rank test, ASO vs Collagen). Dotted lines represent limb salvage estimates when standard error exceeds 10%.

ASO, arteriosclerosis obliterans; TAO, thromboangiitis obliterans

血行再建群において原疾患別の開存率を distal bypass 症例に絞ってみると、3年1次開存率はASO 80.5%、血管炎 38.9% ($P<0.0001$)、3年2次開存率はASO 87.5%、血管炎 61.5% ($P<0.001$)と血管炎で有意に開存率が不良であった。また、CLI全症例でみると生存率やAFSに有意差はないものの、3年救肢率はASO 90.0%、血管炎 67.2% ($P=0.041$) (**Fig. 3**)、3年MALE+POD回避率はASO 78.0%、血管炎 40.8% ($P<0.0001$)と救肢率やMALE+POD回避率に関しては血管炎で予後不良であった。

ASO症例に絞って透析例(平均年齢64.6歳)と非透析例

Figure 4 Cumulative limb salvage rate in critical limb ischemia due to ASO after arterial reconstruction ($P<0.0001$, log-rank test). Dotted lines represent limb salvage estimates when standard error exceeds 10%.

ESRD, end-stage renal disease; ASO, arteriosclerosis obliterans

Figure 5 Cumulative primary patency rate in critical limb ischemia due to ASO after distal bypass ($P=0.379$, log-rank test). Dotted lines represent primary patency estimates when standard error exceeds 10%.

ESRD, end-stage renal disease; ASO, arteriosclerosis obliterans

(平均年齢 71.7 歳)で比較検討してみると、5 年生存率は透析例 60.1%, 非透析例 62.6% ($P=0.506$)と有意差はないが、5 年救肢率は透析例 73.6%, 非透析例 94.4% ($P<0.0001$)と透析例が有意に不良であった(**Fig. 4**)。また、5 年 AFS は透析例 54.3%, 非透析例 61.4% ($P=0.049$)、5 年 MALE+POD 回避率は透析例 57.1%, 非透析例 82.9% ($P<0.001$)と透析例で有意に予後不良であった。一方、ASO の distal bypass 症例に絞って開存率を比較してみると、5 年 1 次開存率は透析例 66.8%, 非透析例 78.5% ($P=0.379$)、5 年 2 次開存率は透析例 72.1%, 非透析例 90.2% ($P=0.091$)と透析例で開存率が不良ではあるものの有意差は認めなかった(**Fig. 5, 6**)。

MALE+POD や AFS などに関わる独立危険因子として、年齢、性別、病因、Rutherford 分類、透析、喫煙、高血圧、糖尿病、虚血性心疾患、脳血管障害、貧血、および血清アルブミン値の各項目を用いて比例ハザード解析を行った。MALE+POD に関わる独立危険因子は、病因(血管炎)(ハザード比(HR)5.10, 95% 信頼区間(CI) 2.31–11.26, $P<0.001$)、透析(HR 2.00, 95% CI 1.07–3.74, $P=0.031$)、虚血性心疾患(HR 2.00, 95% CI 1.10–3.66, $P=0.024$)であった。また AFS に関わる独立危険因子は、年齢(80 歳以上)(HR 2.38, 95% CI 1.17–4.86, $P=0.017$)、病因(血管炎)(HR 4.62, 95% CI 1.95–10.95, $P<0.001$)、Rutherford 分類 6 群(HR 2.42, 95% CI 1.12–5.20, $P=0.024$)、

Figure 6 Cumulative secondary patency rate in critical limb ischemia due to ASO after distal bypass ($P=0.091$, log-rank test). ESRD, end-stage renal disease; ASO, arteriosclerosis obliterans

透析(HR 2.98, 95% CI 1.52–5.85, $P=0.002$)、脳血管障害(HR 1.66, 95% CI 1.14–2.44, $P=0.009$)であった。

考 察

CLI は肢のみならず生命予後の不良な状態であり、跛行症状などとは治療方針が異なる³⁾。これまで CLI に対

しては可能な限り血行再建を行う方針で治療に当たってきたが、実際には CLI 全体の 38% では血行再建が行われなかった。跛行症例などと比べると、CLI の症例では高齢、ADL の低下、心血管系・呼吸器系・腎機能の障害などを合併している例が多く、全身状態やリスクの観点から血行再建が行えないことも多い。また、全身状態と関係なく、広範囲の壊死や感染がある場合、あるいはバイパス可能な動脈がない場合や静脈グラフトがない場合など、局所や技術的問題により一次切断または保存的加療のいずれしか選択できない場合も多い。実際、血行再建群と非再建群の背景因子を比較してみても、非血行再建群では Rutherford 6 群が有意に多くみられることから、感染や壊死の拡大がない段階での治療が重要である。非血行再建の理由で最も多いのは低心機能であり、非血行再建群では血行再建群と比べて虚血性心疾患、呼吸機能障害、および悪性腫瘍の合併が多い傾向にあった。最近では、ブロック麻酔を用いてバイパス術を行うなど、より低侵襲に治療を行う工夫もとられてはいるが、それでも血行再建が困難な症例は一定数あるのが現状で、血行再建の適応は全身状態や生命予後などを考慮して慎重に判断する必要がある。非血行再建群は再建群に比べて有意に虚血重症例が多く、救肢率、生存率ともに有意に低かったが、これは大切断が余命の短縮に関与するという報告⁴⁾からも予想される結果であった。

CLI の病因としては ASO 以外に Buerger 病や血管炎などがあるが、原疾患別にみるととくに膠原病による血管炎では ASO と比較すると開存率が不良であり、救肢率、MALE+POD 回避率なども予後不良であった。当科の症例では、ASO での血行再建率は 64% であったのに対して、膠原病による血管炎では 50% と低かった。血管炎ではバイパスのターゲットとなる末梢血管がないことも多く、また血行再建を行ったとしても長期成績は不良であり⁵⁾、皮膚や皮下の小動脈閉塞の関与などもその一因と考えられる。Buerger 病や血管炎では血管再生治療による治療⁶⁻¹⁰⁾も行われつつあり、中枢病変には血行再建術を行い末梢病変には血管再生治療を行うなど、新たなハイブリッド治療も今後期待される。

ASO 症例の血行再建群の治療成績を透析例と非透析例で比較検討してみると、救肢率、MALE+POD 回避率、AFS に関しては透析例が非透析例に比較して有意に予後不良であったが、開存率では有意差はみられなかった。当科の検討では ASO 透析症例の 5 年救肢率は 73.6%、5 年生存率は 60.1% であった。過去の報告では、末期腎不全症例では血行再建における周術期合併症が多く¹¹⁾、血

行再建後の 5 年救肢率は 66.6%¹²⁾、また壊疽がない場合の 1 年救肢率は 74% で壊疽があると 51% に下がる¹³⁾などとされている。また、CLI の末期腎不全症例の 5 年生存率は 23.0% と報告¹²⁾があるように、一般的に透析例は非透析例に比べて生命予後は不良とされているが、当科の検討においては両群間で生存率に有意差はみられなかった。当科の症例では、透析例が非透析例よりも平均年齢が 7 歳程度若年であったことも有意差がみられなかった要因のひとつと考えられる。CLI は糖尿病合併透析症例に多く発症するが、糖尿病合併は感染が遷延することで重篤化し、組織の壊死拡大を助長するため、感染が拡大する前に血行再建を行うことが肝要である^{12, 13)}。当科の症例でもグラフト開存例の 6% で大切断があり、その原因は感染の遷延や拡大によるものであった。血行再建前後の十分なデブリードマンと、術後のフットケアにより留意して救肢に努める必要がある。透析症例でみられる石灰化病変はバイパス術・EVT いずれにおいても対処に難渋するが、当科の検討ではバイパス術が施行できれば透析例であっても非透析例と遜色のない開存率が得られているため、術後の局所感染のコントロールに留意しつつ積極的に血行再建は行うべきであると考えられる。

近年、PAD 治療の国際的ガイドラインである TASC-II (TransAtlantic Inter-Society Consensus II)³⁾でも、大動脈・腸骨動脈および大腿・膝窩動脈領域において EVT を第一選択として推奨する病変形状の範囲が拡大している。バイパス術と EVT を比較検討した BASIL trial^{14, 15)}では、術後 3 年までは両者に差はないが、それ以降になると AFS などのエンドポイントにおいて EVT 群の成績が低下してくることが示されている。そのため、2 年以上の余命が期待される症例にはバイパス術が推奨されると述べている。リスクや病変を十分に検討したうえで、両者をうまく使い分けたり併用することが CLI の治療戦略としては重要である。今後、DEB (drug-eluting balloon) などの適応が進み、下肢領域において DES (drug-eluting stent) 以上にその有用性が確認されるようになれば、CLI の血行再建における EVT の適応もさらに拡大し、CLI に対する治療の選択肢がより増えることが期待される。血管外科だけでなく、他科とも連携をとりながらフットケアも含めた集学的治療を行う体制作りが今後より重要になると思われる。

結 論

CLI では広範壊死や感染拡大に至る前の治療が肝要である。ASO による CLI においては血行再建の術後成績が

良好であることから、適応を十分に考慮したうえで積極的にバイパス術を中心とした血行再建を行うべきであると考え。今後、より低侵襲な EVT の適応が拡大することが予想され、また複数科や他の医療従事者との連携による集学的な CLI に対する治療体制が望まれる。

利益相反

著者および共著者全員が利益相反はない。

文 献

- 1) Takayama Y, Takagi A, Sato O, et al: Use of a nondissection method in lower extremity revascularization: a report on our 12-year experience of autogenous vein bypass surgery. *Surg Today* 1996; **26**: 910–914
- 2) Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al: Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997; **26**: 517–538
- 3) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; **45** (Suppl S): S5–S67
- 4) Kalra M, Gloviczki P, Bower TC, et al: Limb salvage after successful pedal bypass grafting is associated with improved long-term survival. *J Vasc Surg* 2001; **33**: 6–16
- 5) Deguchi J, Shigematsu K, Ota S, et al: Surgical result of critical limb ischemia due to tibial arterial occlusion in patients with systemic scleroderma. *J Vasc Surg* 2009; **49**: 918–923
- 6) Isner JM, Baumgartner I, Rauh G, et al. Treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) by intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor: preliminary clinical results. *J Vasc Surg* 1998; **28**: 964–973; discussion 973–975
- 7) Miyamoto K, Nishigami K, Nagaya N, et al: Unblinded pilot study of autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells in patients with thromboangiitis obliterans. *Circulation* 2006; **114**: 2679–2684
- 8) Moriya J, Minamino T, Tateno K, et al: Long-term outcome of therapeutic neovascularization using peripheral blood mononuclear cells for limb ischemia. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; **2**: 245–254
- 9) 高橋将文, 石ヶ坪良明, 藤本和輝, 他: 自己単核球細胞移植による難治性血管炎に対する血管新生療法. *脈管学* 2008; **48**: 421–424
- 10) Kawanaka H, Takagi G, Miyamoto M, et al: Therapeutic angiogenesis by controlled-release fibroblast growth factor in a patient with Churg-Strauss syndrome complicated by an intractable ischemic leg ulcer. *Am J Med Sci* 2009; **338**: 341–342
- 11) Kimura H, Miyata T, Sato O, et al: Infrainguinal arterial reconstruction for limb salvage in patients with end-stage renal disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; **25**: 29–34
- 12) Albers M, Romiti M, De Luccia N, et al: An updated meta-analysis of infrainguinal arterial reconstruction in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Surg* 2007; **45**: 536–542
- 13) Johnson BL, Glickman MH, Bandyk DF, et al: Failure of foot salvage in patients with end-stage renal disease after surgical revascularization. *J Vasc Surg* 1995; **22**: 280–285; discussion 285–286
- 14) Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, et al: Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; **366**: 1925–1934
- 15) Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, et al: Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: Analysis of amputation free and overall survival by treatment received. *J Vasc Surg* 2010; **51** (5 Suppl): 18S–31S

Long-term Results of Treatment for Critical Limb Ischemia

Takuya Miyahara,¹ Masamitsu Suhara,¹ Yoko Nemoto,¹ Takuro Shirasu,¹ Makoto Haga,¹ Yasuaki Mochizuki,¹
Mitsuru Matsukura,¹ Takafumi Akai,¹ Ryosuke Taniguchi,¹ Masaru Nemoto,¹ Satoshi Yamamoto,¹
Ayako Nishiyama,¹ Akihiro Hosaka,¹ Katsuyuki Hoshina,¹ Hiroyuki Okamoto,¹
Kunihiro Shigematsu,¹ Tetsuro Miyata,² and Toshiaki Watanabe³

¹Division of Vascular Surgery, Department of Surgery, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

²Vascular Center, Sanno Medical Center, International University of Health and Welfare, Tokyo, Japan

³Surgical Oncology, Department of Surgery, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

Key words: arteriosclerosis obliterans, peripheral arterial disease, critical limb ischemia, arterial reconstruction

From 2001 to 2012, arterial reconstruction was performed in 306 out of 497 limbs (62%) with critical limb ischemia. The reasons for non-vascularization include high operative risk (36%), extended necrosis or infection (20%), and technical issues (15%). Cumulative patency and limb salvage in collagen disease were significantly worse compared to arteriosclerosis obliterans. Cumulative limb salvage, amputation free survival (AFS), and major adverse limb event and perioperative death (MALE+POD) in patients with end-stage renal disease (ESRD) were significantly worse compared to patients without ESRD, but not significant with regards to graft patency. Our finding suggests that aggressive arterial reconstruction provides satisfactory long-term results in critical limb ischemia so long as case selection for revascularization is properly made.

(J Jpn Coll Angiol 2014; **54**: 5–11)