

学位論文抄録

Increased thrombogenicity is associated with revascularization outcomes in patients with
chronic limb-threatening ischemia

(包括的高度慢性下肢虚血患者において亢進した血栓形成能は再血行再建イベントと関連する)

九 山 直 人

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻循環器内科学

指導教員

辻田 賢一 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻循環器内科学

Abstract of the Thesis

Background and Purpose: Clinically driven target lesion revascularization (CD-TLR) frequently occurs after endovascular therapy (EVT) in patients with chronic limb-threatening ischemia (CLTI). The total thrombus-formation analysis system (T-TAS) can quantitatively evaluate thrombogenicity. Therefore, we aimed to elucidate the association of T-TAS parameters with CD-TLR.

Methods: We analyzed 34 CLTI patients and 62 Non-CLTI patients who underwent EVT. Blood samples collected on the day of EVT were used in T-TAS to compute the thrombus formation area under the curve (PL₂₄-AUC₁₀ in the platelet chip and AR₁₀-AUC₃₀ in the atheroma chip). After the EVT procedure, clinical follow-up was performed, and the presence of CD-TLR was assessed.

Results: During the follow-up period (median 574 days), 10 patients (29%) in the CLTI group and 11 patients (18%) in the Non-CLTI group showed CD-TLR. In the CLTI group, patients who showed CD-TLR had a higher AR₁₀-AUC₃₀ than those who did not (1694 [1657, 1799] vs. 1561 [1412, 1697], $p=0.01$). In contrast, the PL₂₄-AUC₁₀ showed no significant differences depending on CD-TLR in both groups. For the CLTI patients, multivariable Cox regression analysis using propensity scores revealed that the AR₁₀-AUC₃₀ was an independent predictor of CD-TLR even after adjusting for baseline demographics, lesion characteristics, and anticoagulant use (HR=2.04, 95%CI=1.18-3.88, $p=0.01$; per 100 increase). In contrast, in Non-CLTI patients, neither the AR₁₀-AUC₃₀ and nor the PL₂₄-AUC₁₀ was significantly associated with CD-TLR. Receiver operating characteristics curve analysis identified an AR₁₀-AUC₃₀ level of 1646 as an optimal cutoff value to predict CD-TLR (AUC = 0.85, sensitivity = 0.93, specificity = 0.56).

Conclusions: In CLTI patients, but not in Non-CLTI patients, the AR₁₀-AUC₃₀ showed a potential to predict CD-TLR. This finding suggests that hypercoagulability may play a predominant role in the progression of CLTI and anticoagulants may be useful in preventing revascularization.

学位論文抄録

[目的] 包括的高度慢性下肢虚血(Chronic limb-threatening ischemia: CLTI)は高度な末梢血行障害により高い下肢切断リスクと関連する予後不良な病態である。下肢切断回避や疼痛・QOL 改善を目的とした治療の主軸は血管内治療(Endovascular therapy: EVT)による血行再建術であるが、近年の手技やデバイスの発達にもかかわらず CLTI 患者に対する EVT 後の標的病変再血行再建(Target lesion revascularization: TLR)発生率は未だに高率であり、解決すべき問題である。病理学的にこれまで動脈閉塞の原因は動脈硬化と考えられていたが、近年の報告において CLTI 患者の特に膝下動脈病変の多くは血栓により閉塞していることが明らかとなり、我々は CLTI 患者における血栓形成能亢進が病態進展に寄与しているのではないかと仮説を立てた。そこで今回、血栓形成能解析システム(Total thrombus-formation analysis system: T-TAS)を用いて EVT 施行患者の血栓形成能を評価し、血栓形成能と EVT 後の TLR 発生の関連性について調査した。

[方法] 2018-2021 年に熊本大学病院循環器内科にて EVT を施行した末梢動脈疾患患者 95 症例(150 病変)において、EVT 施行当日に採血を行い T-TAS を評価した。その後、フォローアップ期間において TLR の発生を追跡した。対象患者を CLTI 患者(33 症例、57 病変)と非 CLTI 患者(62 症例、94 病変)に分類し、TLR 発生群・非発生群における血栓形成能や患者背景を比較し、多変量解析を用いて血栓形成能が TLR 発生に関与するかを調査した。T-TAS については $AR_{10}-AUC_{30}$ (血小板及び凝固因子が関連する血栓形成過程を評価)と $PL_{24}-AUC_{10}$ (血小板が関連する血栓形成過程を評価)をそれぞれ評価した。

[結果] フォローアップ期間中(中央値 492 日)、CLTI 患者では 14 病変(25%)、非 CLTI 患者では 18 病変(19%)に TLR が発生した。CLTI 患者では、TLR 発生群は非 TLR 発生群と比較して $AR_{10}-AUC_{30}$ が高値(1,769 [1,665, 1,862] vs. 1,587 [1,469, 1,716], $p=0.002$)である一方、 $PL_{24}-AUC_{10}$ については TLR 発生群と非 TLR 発生群で差を認めなかった。Propensity score 調整モデルを用いた多変量解析では、CLTI 患者において $AR_{10}-AUC_{30}$ 高値は患者背景や病変特性とは独立して有意に TLR 発生を予測する因子であったが(ハザード比=2.07、95%信頼区間=1.31-3.47、 $p=0.002$)、CLTI 患者における $PL_{24}-AUC_{10}$ や非 CLTI 患者における $AR_{10}-AUC_{30}$ 、 $PL_{24}-AUC_{10}$ はいずれも TLR 発生とは関連しなかった。CLTI 患者における ROC 解析では、 $AR_{10}-AUC_{30}$ は TLR 発生を予測する優れた指標であり($AUC=0.78$ 、95%信頼区間=0.64-0.91)、 $AR_{10}-AUC_{30} \geq 1,646$ は TLR 発生を感度 93%、特異度 56%で予測した。

[考察] 本研究によって CLTI 患者における $AR_{10}-AUC_{30}$ と TLR 発生の関連性が示されたことで、CLTI 患者においては血栓形成能亢進、特に凝固カスケードの活性化が病態進展に寄与している可能性が示唆された。 $AR_{10}-AUC_{30}$ は抗凝固療法にて低下することが報告されており、CLTI 患者の病態進展や TLR 発生抑制に抗凝固療法が有用である可能性が示唆された。

[結論] EVT 後の CLTI 患者において凝固カスケード活性化に伴う血栓形成能亢進($AR_{10}-AUC_{30}$ 高値)は EVT 後の TLR 発生と関連する。よって、抗凝固療法が CLTI 患者の TLR 発生予防に有用である可能性がある。