

九山 直人氏の学位論文審査の要旨

論文題目

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)

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。主な治療法は血管内治療 (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 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る。動脈閉塞の原因は病理学的に動脈硬化の進行と考えられていたが、近年 CLTI 患者の多くは血栓により閉塞していることが明らかとなってきた。本研究は、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することを目的として行われた。

2018-2021 年に熊本大学病院にて 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 AR10-AUC30 (血小板及び凝固因子が関連する血栓形成過程を評価) と PL24-AUC10 (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。

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 患者において TLR 発生群は非 TLR 発生群と比較して AR10-AUC30 が高値 (1,769 [1,665, 1,862] vs. 1,587 [1,469, 1,716], $p=0.002$) であったが、PL24-AUC10 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 AR10-AUC30 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 (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 ROC 解析では、AR10-AUC30 は TLR 発生予測に有効な指標 ($AUC=0.78$ 、95%信頼区間=0.64-0.91) であり、カットオフ値 1,646 で感度 93%、特異度 56%であった。

審査では、1) CLTI の TLR 症例に女性が多く CRP が低値の理由、2) T-TAS と他血液検査項目との比較、3) カットオフ値で特異度が低いことの考察、4) 膝下血管で血栓が発生する機序、5) 採血部位での違い、6) 遠隔期イベントの内容、7) 今後抗凝固薬単独投与の有効性、8) 膝下病変と心血管リスクとの相関性、9) CLTI 自体の病態に血栓関与の有無、10) 今後の臨床的展望などについて質疑応答がなされ、申請者からおおむね適切な回答が得られた。

本研究により、CLTI 患者における AR10-AUC30 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された。これにより 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、学位授与に値すると判断された。

審査委員長 心臓血管外科学担当教授

福井 寿啓