

2022年改訂版 末梢動脈疾患ガイドライン

JCS/JSVS 2022 Guideline on the Management of Peripheral Arterial Disease

合同研究班参加学会

日本循環器学会 日本血管外科学会 日本インターベンショナルラジオロジー学会
日本形成外科学会 日本血管内治療学会 日本血栓止血学会 日本心血管インターベンション治療学会
日本心臓血管外科学会 日本心臓病学会 日本透析医学会 日本糖尿病学会 日本動脈硬化学会
日本フットケア・足病医学会 日本脈管学会 日本老年医学会

班長

東 信良
旭川医科大学
外科学講座血管外科学分野

副班長

飯田 修
関西労災病院
循環器内科

曾我 芳光
小倉記念病院
循環器内科

班員

大浦 紀彦
杏林大学医学部形成外科

大木 隆生
東京慈恵会医科大学
血管外科

尾崎 峰
杏林大学医学部形成外科

川本 篤彦
神戸医療産業都市推進機構
医療イノベーション推進センター

河原田 修身
かわらだ
心臓血管クリニック

吉川 公彦
奈良県立医科大学
放射線診断・IVR学講座

後藤 信哉
東海大学医学部
内科学系循環器内科学

小林 修三
湘南鎌倉総合病院
腎臓病総合医療センター

駒井 宏好
関西医科大学
総合医療センター血管外科

古森 公浩
名古屋大学大学院血管外科

重松 邦広
国際医療福祉大学
三田病院血管外科

高原 充佳
大阪大学大学院医学系研究科
糖尿病病態医療学寄附講座

田中 康仁
奈良県立医科大学
整形外科

寺師 浩人
神戸大学形成外科

富山 博史
東京医科大学循環器内科

中村 正人
東邦大学医療センター大橋病院
循環器内科

西尾 善彦
鹿児島大学大学院
糖尿病・内分泌内科学

林 宏光
日本医科大学放射線医学

三井 信介
済生会八幡総合病院血管外科

森下 竜一
大阪大学大学院医学系研究科
臨床遺伝子治療学

横井 宏佳
福岡山王病院
循環器センター

協力員

市橋 成夫 奈良県立医科大学 放射線診断・IVR 学教室	伊東 啓行 済生会福岡総合病院 血管外科	上田 達夫 日本医科大学放射線医学	宇都宮 誠 TOWN 訪問診療所城南院・ 東邦大学医療センター大橋病院循環器内科
大竹 剛靖 湘南鎌倉総合病院 腎臓病総合医療センター	岡崎 仁 小倉記念病院 血管外科	尾原 秀明 慶應義塾大学外科	川崎 大三 森之宮病院 下肢救済センター（循環器内科）
菊地 信介 旭川医科大学 外科学講座血管外科学分野	児玉 章朗 名古屋大学大学院血管外科	宿澤 孝太 東京慈恵会医科大学 外科学講座血管外科	白記 達也 大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学
出口 順夫 埼玉医科大学総合医療センター 血管外科	仲間 達也 東京ベイ・浦安市川医療センター 循環器内科	布川 雅雄 杏林大学医学部心臓血管外科	林 久恵 愛知淑徳大学 健康医療科学部
藤原 昌彦 岸和田徳洲会病院 循環器内科	保坂 晃弘 東京都立多摩総合医療センター 血管外科	保科 克行 東京大学血管外科	細井 温 杏林大学医学部 心臓血管外科
松本 拓也 国立病院機構 福岡東医療センター・血管外科	深山 紀幸 関西医科大学総合医療センター 血管外科	孟 真 横浜南共済病院 心臓血管外科	山岡 輝年 松山赤十字病院血管外科
山田 哲也 春岡通クリニック	渡部 芳子 川崎医科大学生理学 1		

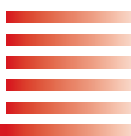
外部評価委員

荻野 均 東京医科大学 心臓血管外科学分野	門脇 孝 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院	木村 剛 京都大学大学院医学研究科 循環器内科学	笹嶋 唯博 江戸川病院血管外科
種本 和雄 川崎医科大学 心臓血管外科学	筒井 裕之 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学	南都 伸介 西宮市立中央病院 循環器内科	宮田 哲郎 国際医療福祉大学 医学部医学教育統括センター
室原 豊明 名古屋大学循環器内科			

（五十音順，構成員の所属は 2022 年 3 月現在）

目次

改訂にあたって	10		
		図 1 本ガイドラインで扱う「末梢動脈疾患」	10
		表 1 推奨クラス分類	11
		表 2 エビデンスレベル	11
第 1 章	末梢動脈疾患の定義・分類		12
1. 定義	12		
2. 分類	12	表 3 発症時期による PAD の分類	12



第 2 章 下肢閉塞性動脈疾患に対する検査 14

1. 機能検査	14	推奨・EL	表 4 下肢閉塞性動脈疾患 (LEAD) の機能検査	14
			図 2 オシロメトリック法を用いた ABI 測定結果を解釈する上での留意点	16
2. 画像検査	17	推奨・EL	表 5 下肢閉塞性動脈疾患 (LEAD) の画像検査	17

第 3 章 急性下肢動脈閉塞 19

1. 疾患概念	19			
2. 病因	19			
3. 臨床症状と診断	21	推奨・EL	表 6 急性下肢虚血 (ALI) の診断	21
			表 7 急性下肢虚血の臨床分類	21
4. 急性下肢動脈閉塞の治療方針	22	推奨・EL	表 8 急性下肢虚血 (ALI) の治療方針	22
			図 3 急性下肢動脈閉塞の診断と治療アルゴリズム	23

第 4 章 慢性下肢動脈閉塞 (下肢閉塞性動脈硬化症) 25

1. 疫学	25			
1.1 有病率	25			
1.2 有病率に影響するリスクファクター・疾患	25			
1.3 患肢の予後	27			
1.4 患者の予後	27			
2. リスクファクター・背景疾患の管理	28			
2.1 高血圧	29	推奨・EL	表 9 LEAD の高血圧の管理	29
2.2 肥満症・メタボリックシンドローム	30	推奨・EL	表 10 LEAD の肥満症・メタボリックシンドロームの管理	30
2.3 脂質異常症	30	推奨・EL	表 11 LEAD の脂質異常症の管理	30
2.4 糖尿病	31	推奨・EL	表 12 LEAD の糖尿病の管理	31
2.5 喫煙	32	推奨・EL	表 13 LEAD の喫煙の管理	32
			表 14 禁煙のアプローチ	33
2.6 腎不全・透析	33	推奨・EL	表 15 LEAD の腎不全・透析患者の管理	33
2.7 抗血栓療法	35	推奨・EL	表 16 LEAD の抗血小板療法	35
		推奨・EL	表 17 LEAD の抗凝固療法	35
3. 合併する他臓器動脈疾患の管理	37			
3.1 頸動脈病変への対応	37	推奨・EL	表 18 LEAD の頸動脈病変の管理	37
3.2 冠動脈病変への対応	37	推奨・EL	表 19 LEAD における冠動脈疾患の管理	38
4. 慢性下肢動脈閉塞に対する診断・治療 症候別アプローチ	39			
4.1 無症候性慢性下肢動脈閉塞	39	推奨・EL	表 20 無症候性 LEAD の管理	39
4.2 間歇性跛行を呈する慢性下肢動脈閉塞	40			
4.2.1 病態生理, 診断	40			
4.2.2 患者・下肢・血管病変評価	41	推奨・EL	表 21 間歇性跛行を呈する LEAD の下肢・血管病変の管理	41
			図 4 LEAD 診断のアルゴリズム	42

		表 22 間歇性跛行の鑑別診断	43
		表 23 間歇性跛行を呈する主な LEAD	44
4.2.3 併存疾患の評価	44	推奨・EL 表 24 間歇性跛行を呈する LEAD の併存疾患の管理	44
4.2.4 治療総論	44	図 5 間歇性跛行を有する LEAD に対する治療アルゴリズム	45
4.2.5 治療各論	45	推奨・EL 表 25 間歇性跛行を呈する LEAD の保存的治療	45
		推奨・EL 表 26 間歇性跛行を呈する LEAD の血行再建術	46
		推奨・EL 表 27 跛行肢における総大腿動脈病変の管理	47
		推奨・EL 表 28 跛行肢における大腿膝窩動脈病変の管理	47
		推奨・EL 表 29 跛行肢における膝下動脈病変の管理	50
4.3 包括的高度慢性下肢虚血 (CLTI)	51		
4.3.1 病態生理, 診断	51	推奨・EL 表 30 包括的高度慢性下肢虚血 (CLTI) の管理	51
		表 31 Wifl 分類における wound grading	52
		表 32 Wifl ischemic grade に対応する SPP 値 (推奨)	53
		図 6 左第 I ~ III 足趾の虚血による壊疽で, 創傷周囲に red ring sign がみられる	54
		表 33 Wifl 分類における ischemic grading	54
		表 34 Wifl 分類における foot infection grading	55
4.3.2 患者・下肢・血管病変評価	55	推奨・EL 表 35 CLTI の下肢血管病変の管理	55
		図 7 PLAN コンセプトに基づく CLTI の治療法決定のアルゴリズム	57
		図 8 予測 1 年後大切断リスクに基づく米国血管外科学会 Wifl 臨床的下肢ステージ	58
		図 9 虚血重症度と Wifl stage からみた血行再建の有用性	58
		図 10 GLASS 分類: FP 領域 (左) と IP 領域 (右)	59
		表 36 FP grade と IP grade の組み合わせによる GLASS stage	60
		図 11 IM 病変の GLASS 分類	60
4.3.3 併存疾患の評価	60	推奨・EL 表 37 CLTI を呈する LEAD の併存疾患の管理	60
4.3.4 治療総論	60	推奨・EL 表 38 CLTI を呈する LEAD の治療方針	61
4.3.5 血行再建	61	推奨・EL 表 39 CLTI を呈する LEAD の血行再建	62
		図 12 バイパスに利用可能な自家静脈材料を有し, 平均的リスクの症例における鼠経靭帯以下末梢病変に対する初回血行再建戦略の決め方	62
		推奨・EL 表 40 CLTI における総大腿動脈病変の管理	62
		推奨・EL 表 41 CLTI における大腿膝窩動脈病変の管理	63
		推奨・EL 表 42 CLTI における下腿足部動脈病変の管理	64
4.3.6 創傷治療	67	推奨・EL 表 43 CLTI における創傷治療	67
		図 13 CLTI 治療アルゴリズム	68
		図 14 CLTI の感染創に対する対応方法	69
		図 15 単純 X 線写真および MRI による骨髓炎画像診断	70
4.3.7 リハビリテーション	71	推奨・EL 表 44 CLTI のリハビリテーション	71
4.3.8 薬物療法・補助療法	72		
4.3.9 再生医療	73	表 45 これまでの CLI に対する遺伝子治療のまとめ	74
		表 46 下肢閉塞性動脈疾患 (LEAD) に対する細胞治療に関する主な無作為化比較試験	75

4.3.10 大切断	75	推奨・EL) 表 47 CLTI における大切断術後の管理	75
		図 16 LEAD への血行再建術後の薬物療法とその投与期間	78
4.4 血行再建術後の薬物療法	77		
4.5 血行再建術後の予後と二次予防	80		

第 5 章 頸動脈・椎骨動脈 83

推奨・EL) 表 48 頸動脈狭窄の診断	83
推奨・EL) 表 49 症候性頸動脈狭窄の治療基準	84
推奨・EL) 表 50 無症候性頸動脈狭窄の治療基準	84
推奨・EL) 表 51 頭蓋外椎骨動脈狭窄の管理	85

第 6 章 血管腫・血管奇形（血管形成異常） 86

第 7 章 血管損傷 88

推奨・EL) 表 52 血管損傷の管理	88
---------------------	----

第 8 章 腹部内臓動脈 91

推奨・EL) 表 53 急性腸間膜動脈閉塞の診断	91
推奨・EL) 表 54 急性腸間膜動脈閉塞の治療	91
推奨・EL) 表 55 非閉塞性腸管虚血症（NOMI）の診断	92
推奨・EL) 表 56 非閉塞性腸管虚血症（NOMI）の治療	92
推奨・EL) 表 57 慢性腸間膜動脈閉塞の診断	92
推奨・EL) 表 58 慢性腸間膜動脈閉塞の治療	93

第 9 章 腎動脈狭窄 94

推奨・EL) 表 59 腎動脈狭窄（RAS）の管理	94
---------------------------	----

第 10 章 高安動脈炎 96

推奨・EL) 表 60 高安動脈炎の管理	96
図 17 血管病変の分布による高安動脈炎の分類と頻度	97

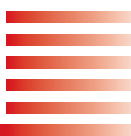
第 11 章 ベーチェット病（Behçet's disease） 101

推奨・EL) 表 61 ベーチェット病の動脈病変に対する管理	101
--------------------------------	-----

第 12 章 バージェャー病（Buerger disease） 102

推奨・EL) 表 62 バージェャー病の管理	102
表 63 バージェャー病の臨床症状	103
表 64 バージェャー病に対する検査方法	103

	図 18 バージャー病の動脈閉塞と側副血行路の様式	104
	表 65 バージャー病の診断	105
第 13 章	その他の血管炎	105
	表 66 小型血管炎と大・中型血管炎の臓器症状	106
第 14 章	糖尿病性足病変	107
	推奨・EL 表 67 糖尿病性足病変の管理	107
	図 19 糖尿病性足潰瘍に至るプロセス	108
	表 68 糖尿病性足病変における末梢神経障害と末梢血管障害における臨床的特徴	108
	図 20 神戸分類の Type の典型例	108
	図 21 糖尿病性足病変の精査と治療のアルゴリズム	109
	図 22 糖尿病性足潰瘍の治療のアルゴリズム	109
第 15 章	動脈の機能性疾患	110
第 16 章	胸郭出口症候群・鎖骨下動脈閉塞症	111
	推奨・EL 表 69 鎖骨下動脈閉塞症の管理	112
第 17 章	膝窩動脈外膜嚢腫	114
	推奨・EL 表 70 膝窩動脈外膜嚢腫の管理	114
	図 23 膝窩動脈外膜嚢腫（術中所見）	114
	図 24 膝窩動脈外膜嚢腫の画像所見	114
第 18 章	膝窩動脈捕捉症候群	116
	推奨・EL 表 71 膝窩動脈捕捉症候群の管理	116
	図 25 膝窩動脈捕捉症候群の分類	116
	図 26 膝窩動脈捕捉症候群（II 型）の造影 CT 検査所見	117
第 19 章	遺残坐骨動脈	118
	図 27 遺残坐骨動脈完全型の造影 CT 検査所見	119
第 20 章	市民・患者への情報提供	121
	表 72 臨床症状による下肢閉塞性動脈硬化症の重症度分類	123
	図 28 血管内治療前後の血管造影像	126
	図 29 外科的血行再建術	127
	図 30 足趾潰瘍 / 壊死をきたした虚血肢の血行再建前後の足の外観	128



付表 班構成員の利益相反（COI）に関する開示…………… 130
文献…………… 135

（無断転載を禁ずる）

推奨・E1 推奨とエビデンスレベル

略語一覧

ABI	ankle-brachial (pressure) index	足関節上腕血圧比
ADL	activities of daily living	日常生活動作
AFS	amputation-free survival	大切断回避生存率
AIOD	aorto-iliac occlusive disease	大動脈－腸骨動脈閉塞病変
ALI	acute limb ischemia	急性肢虚血 / 急性下肢虚血
AP	ankle pressure	足関節血圧
AS	aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄症
ASO	arteriosclerosis obliterans	閉塞性動脈硬化症
AVF	arteriovenous fistula	動静脈瘻
BMI	body mass index	体格指数
BNP	brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
CA	celiac artery	腹腔動脈
CABG	coronary artery bypass grafting	冠動脈バイパス術
CAD	coronary artery disease	冠動脈疾患
CAS	carotid artery stenting	頸動脈ステント留置術
CEA	carotid endarterectomy	頸動脈内膜剥離術
CFA	common femoral artery	総大腿動脈
CIN	contrast-induced nephropathy	造影剤誘発性腎障害
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CLI	critical limb ischemia	重症下肢虚血
CLTI	chronic limb-threatening ischemia	包括的高度慢性下肢虚血
CONUT	controlling nutrition status	—
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTA	CT angiography	コンピュータ断層血管造影
CTO	chronic total occlusion	慢性完全閉塞
CVD	cerebrovascular disease	脳血管疾患
DAPT	dual anti-platelet therapy	抗血小板薬2剤併用療法
DCB	drug-coated balloon	薬剤コーティングバルーン
DES	drug-eluting stent	薬剤溶出性ステント
DFA	deep femoral artery	大腿深動脈
DIC	disseminated intravascular coagulation syndrome	播種性血管内凝固症候群
DSA	digital subtraction angiography	デジタルサブトラクション血管造影
DVA	distal venous arterialization	—

EBR	evidence based revascularization	—
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量(値)
ePTFE / EPTFE	expanded polytetrafluoroethylene	延伸ポリテトラフルオロエチレン
EVT	endovascular therapy / endovascular treatment	血管内治療
FMD	fibromuscular dysplasia	線維筋性異形成
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GLASS	Global Anatomic Staging System	—
GNRI	geriatric nutritional risk index	—
GSV	great saphenous vein	大伏在静脈
GVG	Global Vascular Guideline	—
HBOT	hyperbaric oxygen therapy	高気圧酸素療法
HD	hemodialysis	血液透析
HIT	heparin-induced thrombocytopenia	ヘパリン起因性血小板減少症
IMA	inferior mesenteric artery	下腸間膜動脈
IPC	intermittent pneumatic compression	間歇的空気圧迫療法
IVUS	intravascular ultrasound	血管内超音波
IWGDF	International working group on the diabetic foot	糖尿病足病変に関する国際ワーキンググループ
JCLIMB	JAPAN Critical Limb Ischemia Database	—
LBP	limb based patency	—
LEAD	lower extremity artery disease	下肢（閉塞性）動脈疾患
MACE	major adverse cardiovascular event	主要有害心血管事象
MALE	major adverse limb event	主要有害下肢事故
MDCT	multidetector [row] CT	多列検出器 CT
MNC	mononuclear cell	単核球
MNMS	myonephropathic metabolic syndrome	筋腎代謝症候群
MPR	multiplanar reconstruction / (multiplanar reformation)	多断面再構成像
MRA	magnetic resonance angiography	磁気共鳴血管造影
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像診断(法)
MSC	mesenchymal stem cell	間葉系幹細胞
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial	—

NIRS	near infrared spectroscopy	近赤外分光法
NOMI	non-occlusive mesenteric ischemia	非閉塞性腸管虚血症
NPWT	negative pressure wound therapy	局所陰圧閉鎖療法
NSF	nephrogenic systemic fibrosis	腎性全身性線維症
NSTEMI	non ST-elevation myocardial infarction	非 ST 上昇型心筋梗塞
OMT	optimal medical therapy	至適薬物療法
PAD	peripheral arterial (artery) disease	末梢動脈疾患
PAU	penetrating atherosclerotic ulcer	穿通性動脈硬化性潰瘍
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PLAN	Patients risk estimation, Limb Staging, ANatomic pattern of disease	—
POBA	plain old balloon angioplasty	古典的バルーン血管形成術
PSA	persistent sciatic artery	遺残坐骨動脈
PSV	peak systolic velocity	収縮期最高血流速度
PTA	percutaneous transluminal angioplasty	経皮的血管形成術
PTRA	percutaneous transluminal renal angioplasty	経皮 [経管] 的腎動脈形成術
QOL	quality of life	生活の質
RAA	renin-angiotensin-aldosterone	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン
RAS	renal artery stenosis	腎動脈狭窄
RCT	randomized controlled trial	無作為化比較試験
ROC	receiver operating characteristic	—

SAPT	single anti-platelet therapy	抗血小板薬単剤療法
SCS	spinal cord stimulation	脊髄刺激療法
SG	stent graft	ステントグラフト
SMA	superior mesenteric artery	上腸間膜動脈
SPINACH	Surgical Versus Endovascular Revascularization for Critical Limb Ischemia	重症下肢虚血に対するバイパス術と血管内治療に関する多施設共同観察研究
SPP	skin perfusion pressure	皮膚灌流圧
SSI	surgical site infection	手術部位感染
TAO	thromboangiitis obliterans (Buerger's disease)	閉塞性血栓血管炎 (バージャー病)
TAP	target artery pathway	—
TASC	TransAtlantic Inter-Society Consensus	—
TBI	toe brachial pressure index	足趾上腕血圧比
TCC	total contact cast	—
tcPO ₂	transcutaneous oxygen tension	経皮酸素分圧
TEA	thromboendarterectomy	血栓内膜摘除術
TOS	thoracic outlet syndrome	胸郭出口症候群
TP	toe pressure	足趾血圧
tPA	tissue plasminogen activator	組織プラスミノゲン活性化因子
UEAD	upper extremity artery disease	上肢 (閉塞性) 動脈疾患
US	ultrasonography	超音波検査
VR	vascular rehabilitation	血管リハビリテーション
WBP	wound bed preparation	—
Wifi	wound, ischemia, and foot infection	—

改訂にあたって

「末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン」の初版が2009年に刊行され、2015年に改訂版が発刊され、今回で2回目の改訂を迎えた。この間、末梢動脈疾患(peripheral arterial disease: PAD)の疾病構造の変化とそれに伴う疾患概念の変遷、新たな診断アルゴリズムや分類法の登場、治療デバイスの進歩、患者背景にある生活習慣病管理やその治療薬の進歩など、さまざまな変革があり、この度は大幅な改訂となる。

第3版は、日本循環器学会と日本血管外科学会との合同作成という形をとり、第2版までに参加した日本インターベンショナルラジオロジー学会、日本形成外科学会、日本血管内治療学会、日本血栓止血学会、日本心血管インターベンション治療学会、日本心臓血管外科学会、日本心臓病学会、日本糖尿病学会、日本動脈硬化学会、日本脈管学会、日本老年医学会に加えて、第3版では、日本透析医学会と日本フットケア・足病医学会が新たに加わって、これら参加学会代表者を含めた班員構成を行い、ガイドライン改訂作業が進められた。

本ガイドラインで扱う「末梢動脈疾患」は、初版、第2版と同様、冠動脈以外の末梢動脈である四肢動脈、頸動脈、腹部内臓動脈、腎動脈、および大動脈の閉塞性疾患である(図1)。閉塞性動脈疾患の病態は、動脈硬化や血管炎、外傷、解剖学的走行異常、形成異常など原因がさまざまであり、多くの疾患が本稿に含まれるが、拡張性疾患は対象としていない。なお、血管炎については、日本循環器学会で発行している「血管炎症候群の診療ガイドライン」との重複をできるだけ避けるため、本ガイドラインにおける血管炎の章では、主に末梢動脈に関する部分について記述する方針とした。

「末梢動脈疾患(PAD)」は広義では上記のような定義で用いられ、狭義では上下肢動脈疾患の呼称として一般に用いられている。しかし、広義のPADを扱う本ガイドラインでは、どちらを指しているのか不明確になるため、第3版では、下肢閉塞性動脈疾患についてはlower extremity artery disease(LEAD)と称し、上肢閉塞性動脈疾患についてはupper extremity artery disease(UEAD)と称することとした。LEADを生じる原因疾患・病態はさまざまであ

るが、その中でも大部分を占めるアテローム硬化性の末梢動脈疾患を動脈硬化性LEADと表現することとした。動脈硬化性LEADは、従来からわが国で用いられてきた下肢閉塞性動脈硬化症(下肢arteriosclerosis obliterans: 下肢ASO)と同義である。

第3版における主な改訂点は、第一に、第20章として「市民・患者への情報提供」の章を設けたことである。PADは、冠動脈疾患や脳血管疾患に比べてはるかに国民の認知度が低く、そのため、発症しても血管の病気であると認識できず、診断に時間を要することも多く、認知度の低さゆえ、予防や早期発見が遅れている。そのため、啓発を目的として、この度の改訂でPAD特に生活習慣病に伴うLEADを中心に概説した。

第二に、各章あるいは各節の冒頭で、その章で診療の基本となるエッセンスを「ステートメント」として紹介し、読者にわかりやすいガイドラインを目指している。

第三に、第2版発行時から大きな変化があった分野について、特に、各疾患における血管内治療の役割の拡大、新たに進歩・普及した抗血栓薬や糖尿病治療薬・脂質異常

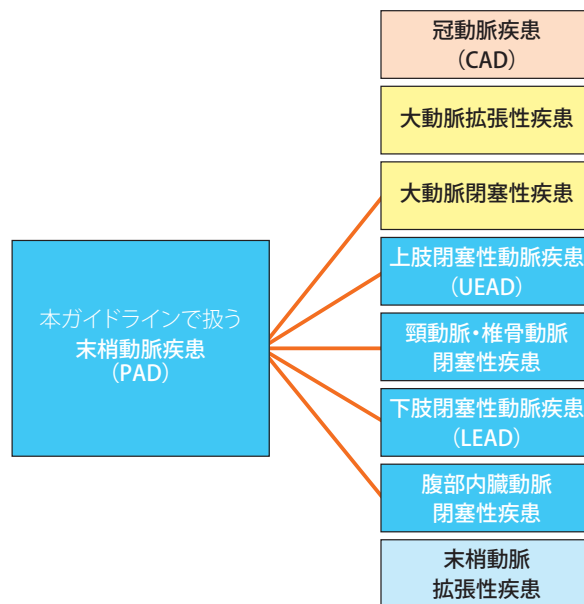


図1 本ガイドラインで扱う「末梢動脈疾患」

治療薬・再生医療やその他の補助療法など、および、患者背景でますます重要度を増している腎機能障害などについて、ページ数を割く、あるいは、項目を新設するなどして、詳述につとめた。

第四として、practical question (PQ)として、12個の臨床的話題をとりあげ、実臨床でいまだ明確な方針が示されていない臨床的課題について解説した。

ガイドラインを作成するうえで問題となったのは、この領域におけるエビデンスレベルの高いデータの少なさである。対象群には緊急治療を要する患者や生命予後が不良の患者が多く含まれており、RCTの対象となりにくいほか、背景となっている生活習慣病の種類や重症度の違い、保有する全身リスクの違いといった患者側の多様性や、専門医の少なさ、治療環境の地域差、病院間格差などが、一様に高い推奨度で治療を推奨できない要因となっている。さらに、PADは前述のように非常に範囲の広い領域であり、共通の文献検索式によるシステムティックレビューが難しい対象であることから、Minds形式は採用しなかった。本ガイドラインでは、日本循環器学会が推奨する表1、2の基準に基づき、班員と協力員が14領域に分かれてグループごとに文献検索を行い、会議を繰り返し、複数回のメール会議と4度の班員・協力員全体会議を経て、全員のコンセンサスを形成した。対象とした文献は、原則2021年3月末

表1 推奨クラス分類

クラス I	手技・治療が有効・有用であるというエビデンスがある。または見解が広く一致している。
クラス IIa	エビデンス・見解から、有効・有用である可能性が高い。
クラス IIb	エビデンス・見解から、有効性・有用性がそれほど確立されていない。
クラス III No benefit	手技・治療が有効・有用でないとのエビデンスがある。あるいは見解が広く一致している。
クラス III Harm	手技・治療が、有害であるとのエビデンスがある。あるいは見解が広く一致している。

表2 エビデンスレベル

レベル A	複数の無作為介入臨床試験またはメタ解析で実証されたもの。
レベル B	単一の無作為介入臨床試験または大規模な無作為介入でない大規模な臨床試験で実証されたもの。
レベル C	無作為介入でない小規模な臨床試験、後ろ向き研究、登録研究などの結果、または専門家間での合意に基づくもの。

日までに発表されたものとしたが、その後に発表された本ガイドラインに不可欠と判断された文献については、班員のコンセンサスを得て採用した。

本ガイドラインは、前述のように多くの関連学会の支援のもと、多くの診療科の医師が一堂に会し、PADの定義、検査、診断、治療方針の決定、保存的治療、侵襲的治療、周術期管理、創傷管理、リハビリテーション、予防、サーベイランスなどを包括したものとして作成した。わが国におけるPAD診療の良きガイドとなることを期待している。一方、上述のように患者の多様性は著しく、本ガイドラインで記述した治療方針では規定できない病状がある場合や、本ガイドラインに記載のない別の治療方法や新しい治療法が各施設の倫理委員会の承認の下に実施されることもありうる。実際の診療は、あくまで施設や医師ごとの判断に委ねられるものとする。

本ガイドラインが、わが国におけるPAD診療の質の向上と患者の啓発に繋がることを、本ガイドライン改訂にあたった関係者を代表して、心から望むものである。

用語について

1) CLIとCLTI

LEADの背景にある生活習慣病、特に糖尿病や腎不全の増加といった疾病構造の変化から、本ガイドラインでは、「重症下肢虚血 (critical limb ischemia: CLI)」という用語よりも近年の実臨床を反映した「包括的高度慢性下肢虚血 (chronic limb-threatening ischemia: CLTI)」という用語を使うことを推奨している。しかし、これまで蓄積されたエビデンスの多くが、CLI患者集団を対象に構築されていることから、当該データが構築された背景によってはCLIという用語を使わざるを得ない場面も少なくない。CLIとCLTIが混在する文章が存在することで、読者には難解になる可能性を承知しつつも、正確な記述のため、CLIという用語をあえて残すこととした。

2) 監督下運動療法

従来、監視下運動療法という用語が一般に使用されてきたが、患者が受ける印象として、「監視」よりも「監督」が適切であると考えられることから、班会議にて、新たに「監督下運動療法」という用語を本ガイドラインから提案することとした。

3) 略語については、p.8～9を参照されたい。

第1章 末梢動脈疾患の定義・分類

1. 定義

末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease: PAD) は本来冠動脈以外の末梢動脈に病変が生じる疾患の総称である¹⁾。その他の総称として peripheral artery disease, peripheral vascular disease や peripheral arterial occlusive disease (PAOD) などが文献上使用されており、ESC/ESVSの2017年ガイドラインでは下肢末梢動脈疾患を lower extremity artery disease (LEAD) と称している²⁾。本ガイドラインでは、冠動脈以外の末梢動脈の狭窄・閉塞性疾患を PAD と定義し、下肢閉塞性動脈疾患を LEAD、上肢閉塞性動脈疾患を upper extremity artery disease (UEAD) と表記する。

2. 分類

2.1 発症時期による分類 (表3)

2.1.1 急性虚血

急性虚血は、側副血行路の発達していない状態で動脈が突然閉塞し、動脈灌流が急速に低下する病態である。血流の改善が認められない場合は臓器不全に至る³⁾。その原因として動脈塞栓症や動脈解離もしくは内膜病変部に生じる動脈血栓症、外傷などが原因となる。発症部位は四肢や腹部内臓動脈を含め多岐にわたる。

慢性虚血症状のある状態で、局所の血栓形成や塞栓により突然増悪して急性虚血症状を呈する場合を「慢性虚血の急性増悪」とし、治療のタイミングや治療方法選択において塞栓症や慢性虚血と異なる場合があることから区別されるべきある^{4,5)}。

表3 発症時期による PAD の分類

病態	急性虚血		慢性虚血
	急性動脈閉塞	慢性虚血の急性増悪	
主な原因	血栓症・塞栓症 外傷・解離など	既存の動脈病変に生じる血栓症・塞栓症	動脈硬化性病変 血栓症・塞栓症
既存の慢性臨床症状	なし	なし または あり	なし または あり
既存の重度動脈病変	なし	あり	あり
側副血行路	乏しい	あり (発達程度はさまざま)	発達している
主な血行再建法	血栓除去*	血栓除去 血管内治療・バイパス	保存的治療 血管内治療・バイパス

動脈閉塞を、発生する時間的要素によって急性動脈閉塞と慢性動脈閉塞に分類し、慢性虚血の急性増悪を急性虚血に分類している。

*病態によっては、血管内治療あるいはバイパス等外科的修復を要する。

2.1.2

慢性虚血

虚血の原因は器質的な動脈病変が原因で生じることが多く、生活習慣病による動脈硬化性病変がその大半を占める。動脈病変の緩徐な進行によって発達する側副血行路の存在が急性虚血との大きな違いである。末梢組織において血流の需要と供給のバランスが崩れた際に症状が出現するが、間歇性跛行のような安静時に血流が保持されるものの運動時に虚血が生じる状態から、安静時にも虚血症状が出現する重症虚血まで症状は多岐にわたる⁶⁻⁸⁾。そのバランスが崩れず無症候性で経過する症例も少なくない⁹⁾。

2.2

動脈病変の成因による分類

2.2.1

器質的病変

a. 動脈硬化性疾患

PADの原因となる動脈硬化病変は、病理学的には粥状硬化(内膜病変)と中膜硬化(Mönkeberg硬化)に大別される。硬化性病変にしばしば存在する石灰化病変は、臨床治療成績を不良とする大きな要因の一つである^{10,11)}。中膜硬化は主として糖尿病によって形成され、下腿動脈に好発するとされている¹²⁾。加えて、近年膝下動脈病変における血栓形成や、足部領域の動脈病変の臨床的意義が着目され始めている^{13,14)}。糖尿病性足潰瘍では、足部動脈病変の併存が創傷治癒不全、小切断率や大切断率の増加に寄与していることが報告されている¹⁵⁾。動脈硬化とも関連のある末梢動脈瘤は瘤内血栓の塞栓をきたすことで、急性もしくは慢性虚血の原因となる(第3章2.1「塞栓性」を参照)。

b. 非動脈硬化性疾患

非動脈硬化性疾患は血管炎や発生異常を含むさまざまな病態を含んでいる。

血管炎では、バージャー病、高安動脈炎、膠原病関連血管炎などがPADの原因として挙げられる。遺残坐骨動脈は、閉塞性病変を生じ下肢虚血の原因となる場合や瘤が形成され下肢への塞栓源となることがある。線維筋性異形成(fibromuscular dysplasia)は腎動脈に生じることが多い。外的圧迫による動脈狭窄では、外膜嚢腫、膝窩動脈捕拮症候群、胸郭出口症候群が挙げられるが、これらの疾患においては、動脈硬化性疾患に比べて若年発症が多く、動脈硬化リスクファクターのない症例が多い^{16,17)}。急性虚血の場合は、心腔内血栓や中枢側動脈病変、動脈瘤から末梢動脈への塞栓症、凝固異常症などが原因として挙げられる。

医原性動脈閉塞も重要な閉塞原因であり、各種カテーテ

ル治療の際に動脈壁の血栓・アテロームが剥がれて塞栓症の原因となる場合や、穿刺部の血栓症を起こす場合がある。あるいは、さまざまな診療科における手術での動脈損傷による虚血などが挙げられる¹⁸⁾。

2.2.2

機能的病変

一般的に末梢動脈は温度などの環境刺激、血流変化、脳からの信号によって、拡張、収縮する。機能的PADはこの収縮や拡張が過度に生じることによって発症し、動脈壁構造に器質的な異常を認めないことが特徴であり、器質的PADに比べてその頻度は低い^{19,20)}。原因として、アクソシアン症、交感神経失調、神経障害、薬剤、肢端紅痛症、Raynaud(レイノー)現象、振動病などがある。

2.3

下肢閉塞性動脈疾患(LEAD)の症候別分類

PADの中で最も多くかつ重要な疾患であるLEADは症状や虚血の程度により治療方針が大きく変化するため、その症候による分類は非常に重要である。

2.3.1

無症候性LEAD

生理機能検査や画像診断からは動脈の狭窄、閉塞所見があるが、自覚症状に乏しいものをいう。一般に下肢の予後は良好であるため血行再建の適応はないが、生命予後は症候性と変わらないため生活習慣の改善や動脈硬化症リスクの管理は必要である²¹⁾。一方で、無症状ではあるが虚血は高度な潜在的重症下肢虚血(subclinical critical limb ischemia)が一部含まれるため注意が必要である²²⁾。

2.3.2

間歇性跛行

歩行により下肢痛が生じ、休息すれば症状が消失する一連の症状をいう。筋肉の虚血を表す下肢血流障害の重要な症状であるが、神経性疾患との鑑別診断が重要である。

2.3.3

包括的高度慢性下肢虚血(chronic limb-threatening ischemia: CLTI)

虚血による安静時痛や下肢潰瘍、壊死が少なくとも2週間以上改善せず持続するものをいう。以前はcritical limb ischemia(CLI)と称されていたが、近年の糖尿病患者の増加等により、虚血に加えて、創の部位や大きさ、感染が下肢予後を大きく左右する要因となり、そうした疾病構造においてより、的確に下肢切断リスクを反映する概念としてCLTIが受け入れられている^{2,23)}。

第2章 下肢閉塞性動脈疾患に対する検査

ステートメント

- 下肢閉塞性動脈疾患 (lower extremity artery disease: LEAD) において、無侵襲診断による機能評価 (血流の量的評価) は、病態の評価、ならびに治療方針の決定や治療効果の判定に有用である。
- 安静時 ABI (ankle-brachial [pressure] index) は異常低値 (0.90以下)、ボーダーライン (0.91~0.99)、正常 (1.00~1.40)、異常高値 (>1.40) に区分する。
- 治療の適応や治療法の選択のために必要と判断された場合に、画像検査を行う。
- 各画像検査の特徴、長所・短所を理解したうえで、最適な検査法を選択する。
- 血管内超音波 (intravascular ultrasound: IVUS) は血管内治療 (endovascular therapy: EVT) の際に有用な情報を与える。

1. 機能検査

表4 下肢閉塞性動脈疾患 (LEAD) の機能検査の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
LEAD のスクリーニングおよび診断のために、安静時 ABI 測定を行う ²⁴⁻²⁹⁾ 。	I	B
LEAD が疑われ ABI が 1.40 よりも高値の患者には、TBI、皮膚血流検査 (tcPO ₂ や SPP)、指尖容積脈波などの追加検査を行う ^{27, 30-34)} 。	I	B
間歇性跛行を呈し、安静時の ABI に異常を認めない場合は、運動後の ABI 測定を行う ³⁵⁻³⁸⁾ 。	I	B

LEAD の患者では、病態評価および治療方針の決定や治療効果の判定のために、ABI、TBI、皮膚血流検査などの無侵襲診断による機能評価を行う ^{35, 39-42)} 。	I	B
間歇性跛行の重症度評価として、歩行距離測定や、トレッドミル運動負荷 ABI を考慮する ^{35, 43, 44)} 。	IIa	B

画像ではとらえきれない血流機能の評価法として2021年時点で保険適用があるのは、四肢血圧測定、皮膚灌流圧 (skin perfusion pressure: SPP) 測定、経皮酸素分圧 (transcutaneous oxygen tension: tcPO₂) 測定と指尖容積脈波検査であるが³⁾、画像検査と機能検査を組み合わせることで、より精度の高い診断が可能となる。

1.1 四肢血圧測定

従来法である超音波ドプラ法と^{35, 45)}、簡便に測定可能なオシロメトリック法があり⁴⁶⁻⁵⁰⁾、臨床にて最も簡便かつ有用である。

1.1.1 足関節血圧 (ankle pressure: AP)

ドプラ法では、足首を 12 cm 幅のマニキュートで駆血し、ドプラ聴診器を用いて足背動脈と後脛骨動脈の収縮期血圧を測定する。オシロメトリック法では、足首に伝わる動脈拍動をカフ内圧の振動としてとらえ、その強さの変化によって収縮期血圧を求める。健常肢は上腕収縮期血圧と同等もしくは若干高い値となる。虚血性安静時疼痛は、一般的に AP 50 mmHg 未満で生じうる^{40, 51, 52)}。潰瘍や壊疽を有する患者においては、AP が 70 mmHg 未満であれば、虚血の関与が示唆される^{51, 53, 54)}。慢性腎不全や糖尿病など、動脈の石灰化が著明な患者ではマニキュートによる駆血が十分にできず異常高値を示し、正確性に欠ける³⁴⁾。

1.1.2 足関節上腕血圧比 (ABI)

ABI は足関節収縮期血圧 (ドプラ法では足背動脈・後脛骨動脈のいずれか高い値) は、左右のうち高い値の上腕収縮期血圧で算出される。0.90 以下では主幹動脈の狭窄や閉

塞, 1.40より高値では動脈の高度石灰化の存在が疑われる^{24, 45, 55, 56}。有意な変化は, 複数の測定精度調査からの2標準偏差(2SD)値に相当する0.15以上の変動, あるいはABI以外のパラメーターと合わせて判断する場合には0.10以上の変動とされている⁵⁷。ACCF/AHAガイドラインでは, 脳心血管イベントの予測指標としての意味が加味され, 標準値は1.00~1.40で, 0.91~0.99はボーダーラインとされた⁵⁶。

日本やアジアで汎用されているオシロメトリック法による4カフ式ABI測定装置では, 同時に容積脈波図(pulse volume recording: PVR)が記録される。閉塞性病変より末梢側では波形が平坦化し, 基線より上の脈波面積を底辺上で均したときの高さを振幅で除した値(% mean artery pressure: %MAP)は高値になる。また, 脈波の立ち上がりからピークに達するまでの時間(upstroke time: UT)が延長する。UTは大動脈弁狭窄症や心拍数などの影響を受ける。血圧やABI値が良好に検出されたかをPVRと振動信号も確認して判読する(図2)(血管機能の非侵襲的評価法に関するガイドライン II章1.3測定の実際, 1.4測定結果の解釈を参照⁵⁷)。オシロメトリック法では低い血圧が正確に測定できないが, スクリーニングに便利である^{46, 47, 50}。間歇性跛行や安静時痛といった病歴, 足部動脈触知不良や難治性潰瘍・壊疽, 血管雑音聴取といった理学所見からLEADが疑われる患者や, 動脈硬化症のリスクを有する患者(第4章「4.2間歇性跛行を呈する慢性下肢動脈閉塞」**図4** LEAD診断のアルゴリズムを参照)に対してスクリーニング目的で行われる。

a. 歩行負荷試験

間歇性跛行の重症度評価には, 歩行距離(無症状歩行距離, 最大歩行距離)の測定とともに^{43, 44}、トレッドミル歩行による運動負荷後のABI回復時間の測定が有用である^{35, 58, 59}。運動負荷ABI測定は, 神経性跛行と血行性跛行の鑑別診断にも有用である。(第4章「4.2.1病態生理, 診断」を参照)

1.1.3

足趾血圧(toe pressure: TP)と足趾上腕血圧比(TBI)

足趾レベルの動脈は足関節レベルに比べ高度石灰化が少ない。そのため腎不全や糖尿病の患者のようにAPが正確に測定できない場合には, 足趾血圧測定が有用である^{39, 56}。ただし寒冷などによって血管が収縮しやすいため, 安静状態で保温した後に測定する。TP 60 mmHg未満は虚血と考えられる^{52, 54}。TBIの虚血肢診断のためのカットオフ値は, 0.6~0.7前後とされる^{39, 53, 57, 60}。

1.2

近赤外分光法 (near infrared spectroscopy: NIRS)

近赤外光のもつ組織透過性を利用して組織内のオキシヘモグロビンやデオキシヘモグロビンの経時変化を測定する。生体の酸素化状態を無侵襲に, 簡便かつ連続的に直接モニターできる。定量化にはまだ解決すべき問題があるが, 虚血の評価や^{61, 62}、間歇性跛行の重症度評価あるいは治療効果の判定に用いられる。トレッドミル歩行を行うと虚血のある筋内ではオキシヘモグロビンは減少し, デオキシヘモグロビンは逆に増加する。歩行終了後に再び両者が交差するまでの時間を回復時間として評価する⁶³。

1.3

皮膚血流

1.3.1

経皮酸素分圧(tcPO₂)

皮膚を加温し, 充血状態における酸素分圧を経皮的に測定する。駆血負荷や酸素負荷, 運動負荷なども用いられる。安静時60 mmHg未満は虚血, 30 mmHg未満は重症虚血と考えられる^{23, 52}。安静時のtcPO₂は年齢とともに低下するとの報告がある⁶⁴。CLTIにおける潰瘍治癒の可能性の評価や肢切断部位の決定のほか, 治療効果の判定にも有用である^{40, 52, 54, 56, 65}。

1.3.2

皮膚灌流圧(SPP)

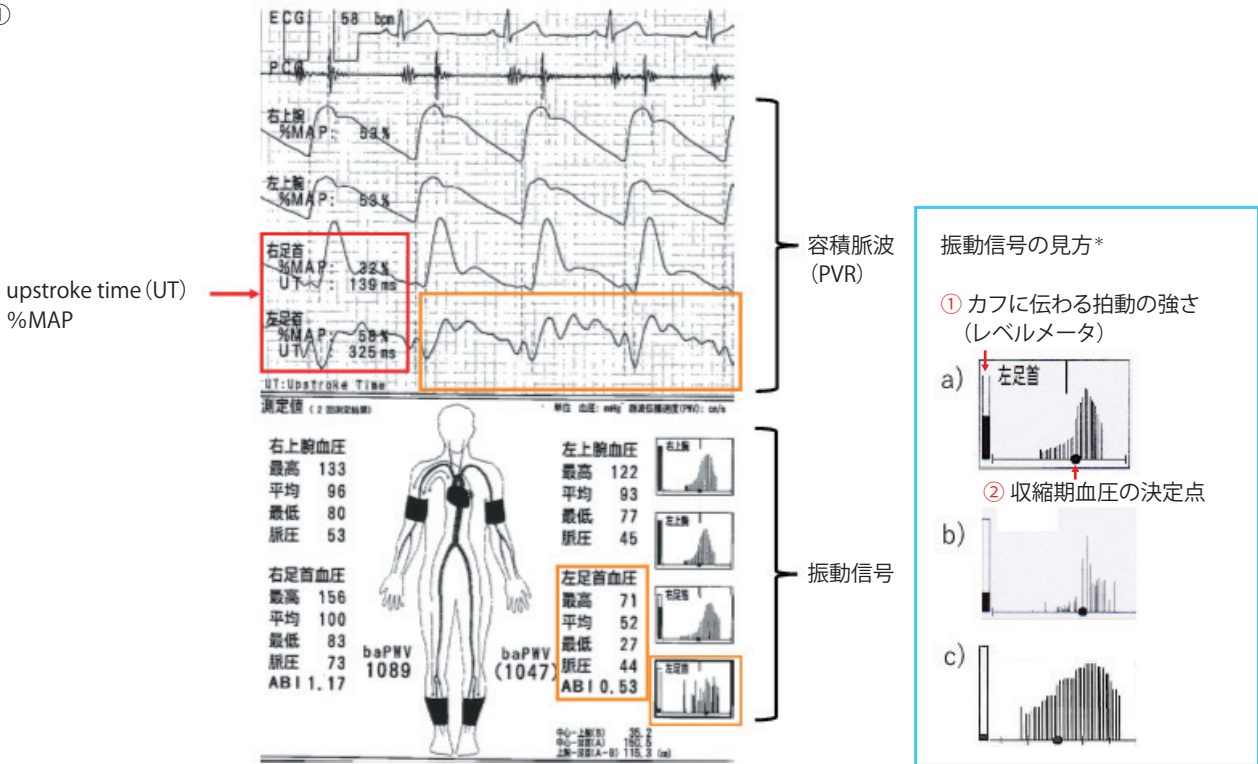
目的部位にレーザードプラセンサーとカフを装着し, 皮膚表面から約1 mmの深さの灌流圧を測定する。虚血の診断⁵⁶とともに, 虚血性潰瘍や切断端における治癒の可能性の評価にも有用である^{66, 67}。一般に, SPPが30~40 mmHg未満では創傷治癒の可能性は低いとされる^{65, 67-70}。測定値の信憑性を測定画面で確認する。

1.4

サーモグラフィー

人体から出る赤外線を受動的に検出し, 体表面を二次元温度分布として画像に表現する。皮膚の温度低下が色調で表示される。両側の虚血であれば診断的価値は低いが, 薬物療法の効果をみる際には短時間の経時変化の観察が可能である。Raynaud現象の診断における冷水負荷試験にも用いられる。

①



*振動信号の見方

a) 良好な測定が行われた例。

まず①カフに伝わる拍動の強さ (レベルメータ) の黒塗り部分が5割以上あること、すなわちカフに十分な強さの拍動が伝わっており、カフ内圧の振動 (オシロメトリック信号) の変化が捉えやすい状態であることを確認する。次に②収縮期血圧の決定点が、信号の強さの変曲点を捉えているかを見る。こうすることで、測定値の信憑性を確認することができる。

b) 振動が微弱で十分に感知されていない例。

c) 動脈の駆血が不完全で、信号強度に明瞭な変曲点がない例。

左足首 (オレンジ色枠) はPVRも振動信号も微弱で、収縮期血圧の検出が不良である。このような場合、血圧値もABI値も正確とはいえない。

②

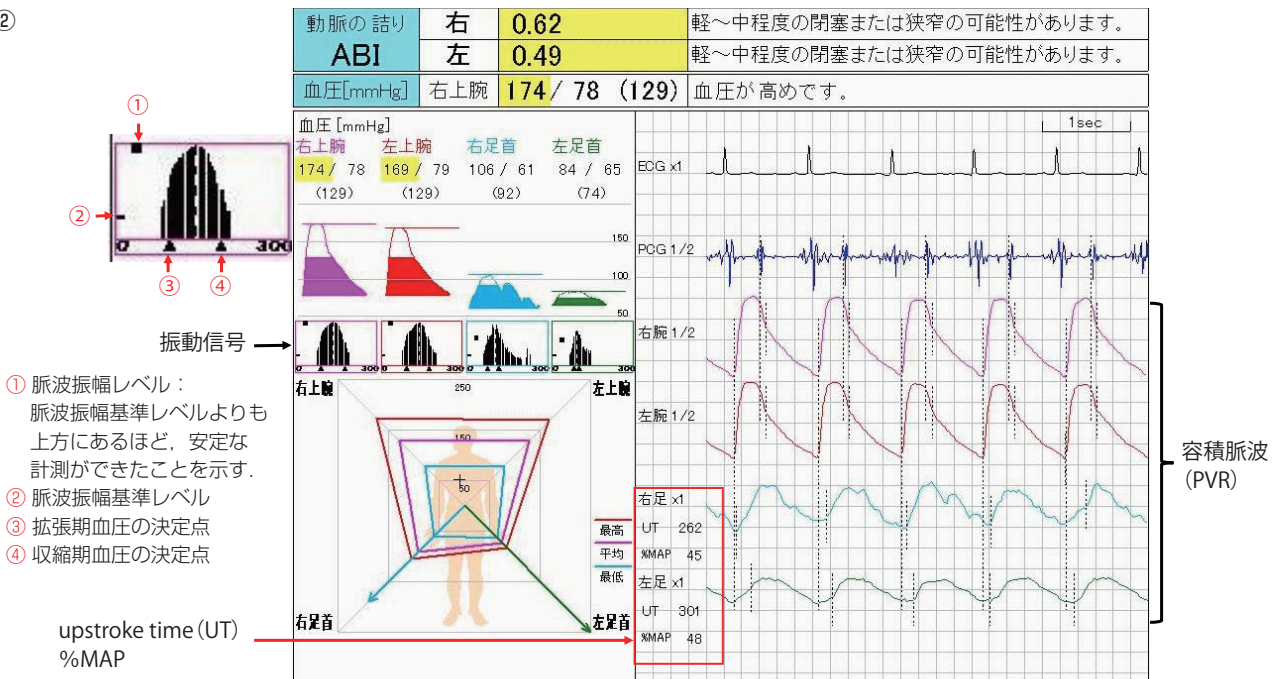


図2 オシロメトリック法を用いたABI測定結果を解釈する上での留意点 (ABI測定レポート例 ①, ②)

1.5

指尖容積脈波

ヘモグロビンが近赤外線をよく吸収することを利用し、指尖に赤外線を照射して透過光や反射光を受光し容積変化を測定する。絶対値は得られず室温などに影響されるため、スクリーニング検査として利用される。手指や足趾の虚血の診断に有用である。

2.

画像検査

表5 下肢閉塞性動脈疾患（LEAD）の画像検査の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
PADの画像診断では、MDCTによるCTAや造影MRAを考慮する ^{2, 52, 71, 73-75, 82, 84} 。	IIa	B
腎機能が低下した患者では、USや非造影MRAを含めた他の検査法で代替することを考慮する ^{86, 87} 。	IIa	B

従来、LEADに対するスクリーニング検査および治療前検査はデジタルサブトラクション血管造影（digital subtraction angiography: DSA）が主体であったが、その侵襲性と合併症リスク、他の低侵襲的画像検査の進歩により、近年は多列検出器CT（multidetector [row] CT: MDCT）を用いたコンピュータ断層（CT）血管造影（CT angiography: CTA）、磁気共鳴血管造影（magnetic resonance angiography: MRA）、超音波検査（ultrasonography: US）が主軸を担っている⁷¹。欧米のガイドラインにおいても、画像検査が必要と判断された場合において、これらの検査を行うことが推奨されている^{2, 52}。一方、血管内超音波（intravascular ultrasound: IVUS）はEVTの際に有用な情報を与える。

LEADの画像診断で得られる情報として、治療前には、①動脈の狭窄形態と狭窄率の判断、②病変前後の血管走行、③石灰化やプラークなどの血管壁の性状の評価、④多発合併病変の診断、⑤側副路の有無と病変部末梢側のrun-offの評価、⑥潰瘍病変、解離、動脈瘤の有無などに関する事項が挙げられる。加えて治療後では、①治療効果の判定、②新たな病変の検索などの経過観察に有用である⁷²。

2.1

DSA

治療を前提としたDSAは血流速度、狭窄部の圧較差の測定、細かな側副血行路の状態、病変部末梢側のrun-offの評価には有用な検査である。加えて、高度の石灰化病変を伴う場合や、足部における動脈病変の診断に有用である。一方、DSAはヨード造影剤および放射線被曝を伴う検査であり、後述する点に留意する必要がある。

2.2

CTA

LEADのCTでは、単純CT、造影早期相の撮像を必須とし、症例に応じて造影後期相を追加する。CTAでの画像評価は体軸断像、任意断面表示である多断面再構成像（multiplanar reconstruction: MPR）、任意曲線に沿った平面再構成像（curved MPR: CPR）、三次元像であるmaximum intensity projection（MIP）およびvolume rendering法を用いて行う。

LEADを有する患者は複数領域動脈病変を合併する頻度が高いため、必要に応じて下肢の検査のみならず広範囲の画像検索も考慮する。

LEADにおけるCTAの診断能を検討したメタアナリシスにおいては、大動脈・腸骨動脈領域で感度96%、特異度98%、大腿膝窩動脈領域は感度97%、特異度94%、下腿動脈領域は感度95%、特異度91%と報告されている⁷³。4列以下のMDCTでは感度92%、特異度93%、16列・64列のMDCTでは感度97%、特異度98%であり、有意に16列・64列が優れていた。64列MDCTによる報告では、大動脈・腸骨動脈領域と大腿・膝窩動脈領域で感度100%、特異度99%、下腿動脈領域で感度97%、特異度99%であり⁷⁴、EVTや手術の治療方針決定にも有用であったとされる⁷⁵。

2.2.1

ヨード造影剤を使用する際の注意事項

a. 造影剤誘発性腎障害

（contrast-induced nephropathy: CIN）

腎機能が低下した患者に対する造影剤の使用にはCINを起こすリスクがあり、その使い方には注意が必要である。CINはヨード造影剤投与後、72時間以内に血清クレアチニン値が前値より0.5 mg/dL以上または25%以上増加した場合と定義されている⁷⁶。CINのリスクファクターとしては検査前腎不全、高齢、糖尿病、腎毒性物質の投与、脱水、大量の造影剤使用、うっ血性心不全があげられる⁷⁷。造影剤の減量はCIN発症のリスクを減少させる可能性があるた

め、特にCINのリスクが高い患者では、診断能を維持できる範囲内で最小限の造影剤使用量とすることが推奨される。造影剤を減量する場合には、低管電圧CT撮影と逐次近似画像再構成の併用が望ましい。また、短期間(24~48時間)内での造影CT検査の反復はCINのリスクを増大させる可能性があるため、十分に留意する必要がある。CINのリスクが高い腎機能不全患者ではCINを予防するため、等張性輸液である0.9%食塩水(生理食塩水)や等張性重曹輸液などを造影検査の前後に点滴静注することが推奨される^{78,79)}。

b. X線を用いた検査における放射線被曝

X線による画像診断で用いる電離放射線は生物学的影響を伴うため、医療における有効利用を目的としても、適切な放射線防護の原則を遵守しなければならない。放射線防護の原則は「正当化」「最適化」「線量限度」の3つである。放射線診療における正当化は、放射線利用から得られる利益が放射線被曝のリスクを上回ることである。最適化は正当化された放射線診療において不要な被曝を回避し、患者に最大の利益を保証する線量を用いることを意味する。X線を用いた造影検査では、正当化され最適化された放射線利用であっても、人体へのリスクに配慮して、一定の線量レベルを超えないように実施していく必要がある⁸⁰⁾。

2.3

MRA

造影剤を使用する造影MRAと、造影剤を使用しない非造影MRAとに大別される。造影MRAはガドリニウム造影剤による血液のT1短縮効果を利用して血管腔を高信号として描出する方法で、通常はgradient echo (GRE)系の3D高速撮像法が使用される。血流の速度や方向、または乱流に影響されにくく、比較的短時間で広範囲の撮像が可能であるという特徴がある⁸¹⁾。非造影MRAにはtime-of-flight法、phase-contrast法、fresh blood imaging法などの撮像法があり、CTAや造影MRAと比較して診断能はやや劣るものの、腎機能低下、ヨードアレルギー患者に対しても施行可能であるという特徴を有する。

造影MRAの診断能を検討したメタアナリシスにおいては、大動脈・腸骨領域で感度93.5%、特異度96.3%、大腿膝窩は感度95.3%、特異度95.6%、下腿領域は感度92.2%、特異度93.3%と報告されている⁸²⁾。一方、非造影MRAの診断能は撮像法によってさまざまではあるが、感度・特異度ともに90%程度とされている⁸³⁾。

2.3.1

CTAとMRAの比較

CLTIと間歇性跛行を伴うLEADにおけるCTAと造影MRAの診断能を検討したメタアナリシスにおいては、CTAでは感度96%、特異度95%、造影MRAでは感度93%、特異度94%であり、両者に有意差はみられなかった⁸⁴⁾。CTAと比較した際のMRAの利点としては、①放射線被曝を伴わない、②重度の腎機能障害例でも非造影検査ならば可能、③高度の石灰化病変においても内腔の評価が可能、などがあげられる。一方、欠点としては、①空間分解能に劣る、②石灰化情報が得られない、③ステント留置後では材質によっては内腔情報が得られない、④検査所要時間が長く救急対応が困難、などがある⁸⁵⁾。頭蓋内器具、脊髄刺激装置、一部を除く心臓ペースメーカ、人工内耳などの患者ではMRIは禁忌となる。個々の体内植込み装置や金属などの安全性については、参考文献、インターネット上の医療機器のMR適合性検索システム(<https://www.medie.jp/solutions/mri>)、ならびに最新の添付文書による確認が必要である。

2.3.2

ガドリニウム造影剤を使用する際の注意事項

a. 腎性全身性線維症

(nephrogenic systemic fibrosis: NSF)

重篤な腎障害のある患者へのガドリニウム造影剤使用に関連したNSFの発症が報告されている。NSFはガドリニウム造影剤投与の数日から数ヶ月後、時に数年後に皮膚の腫脹や硬化、疼痛などにて発症する疾患であり、進行すると四肢関節の拘縮が生じ、死亡例も報告されている。原則として①長期透析が行われている末期腎障害患者、②非透析患者でGFRが30 mL/min/1.73 m²未満の慢性腎不全患者、③急性腎不全などの腎機能低下患者では、非造影MRAを含めた他の検査法で代替すべきである^{86,87)}。

2.4

US

USは簡便で利便性の高い非侵襲的な検査法である。断層法にて血管の走行を同定し、血管径、瘤の有無、石灰化などのプラークの性状を評価する。カラードブラ法、パルスドブラ法にて狭窄・閉塞の評価を行う。欠点としては施行者の技量に依存すること、下腿動脈の詳細な全体像は把握が困難であること、などがあげられる⁸⁸⁾。バイパス術後やEVT後のサーベイランスにも広く使用されている。LEADにおけるduplex USの診断能を検討したメタアナリシスにおいては、感度88%、特異度96%と報告されている⁸⁹⁾。

2.5

IVUS

IVUSはカテーテル先端に小型化された超音波プローブが装着されたもので、先端プローブから20～60 MHzの超音波が放射され、血管壁から反射されたエコーをプローブが受信し、画像化される。血管の内面から血管壁の構造を観察でき、血管性状の評価やガイドワイヤーの走行部位の把握に役立っている。IVUSの適応としては頭蓋内動脈を除く末梢動脈で認可されており、LEADにおいては腸骨動脈、大腿膝窩動脈、膝下動脈での使用が可能である。IVUSを

使用することで適切なバルーンやステント径の選択、さらに病変拡張後の拡張不良部の評価にも役立つ。IVUSで計測された血管径は血管造影で計測された血管径より大きく⁹⁰⁾、IVUS計測に基づいたデバイス選択によりEVT後の開存率が向上したという報告も見られる^{90,91)}。また、近年、浅大腿動脈から膝下動脈領域における光干渉断層診断OFDI (optical frequency domain imaging) システムが承認された。IVUSに比べて約10倍解像度が高く、プラーク性状、解離、血栓や石灰化の程度、ステントの留置状態などを詳細に観察できることが期待される。

第3章 急性下肢動脈閉塞

ステートメント

- 急性動脈閉塞による急性下肢虚血 (acute limb ischemia: ALI) は、迅速な診断と適切な治療を行わなければ、肢のみならず生命予後も不良となる疾患である。
- 患者の原因疾患を念頭に置いた治療戦略と全身管理が求められる。
- デバイスや血栓溶解療法の制限のあるわが国では、基本的には外科的血栓除去術が第一選択となる。
- 高度な動脈硬化が合併している、または、施設・時間的制約から、外科的血栓除去術が困難な場合は、血管内治療 (endovascular therapy: EVT) やハイブリッド治療での血行再建が選択される。

1.

疾患概念

ALIは、その原因に関わらず肢切断に至る可能性のある急激な肢虚血を呈する病態と定義されており⁵³⁾、迅速な診

断と適切な治療を行わなければ、肢のみならず生命予後も不良となる疾患である⁹²⁾。ALIは通常、急性発症から進行性に増悪する2週間以内の虚血肢であるが、心・脳血管疾患等の併存疾患や虚血再灌流障害のため、いまだ15～20%という高い死亡率が報告されており^{53,93)}、局所治療のみならず、患者の高齢化や併存疾患など、さまざまなリスクファクターを念頭に置いた慎重な全身管理を要する疾患である。本稿では特段のことわりがない限りALIを急性下肢虚血として論ずる。

2.

病因

病因は術式、臨床経過、治療成績に大きく影響する。人口1万人あたりのALIの発症率は、1年間で1～2.3人と欧米から報告されている⁹³⁻⁹⁵⁾。病因は外傷性、医原性を除外すると塞栓症と血栓症に分類され、最近、英国から、その頻度は塞栓症が46%、閉塞性動脈硬化病変の血栓症24%、複合的要因20%、ステントまたはグラフト血栓症が10%と報告された⁹³⁾。National Clinical Database (NCD) 登録症例に基づく日本血管外科学会による血管外科手術アニュアルレポート2014年では、塞栓症が45.0%、血栓症が55.0%であっ

た⁹⁶⁾。塞栓症はしばしば再発するため、再発予防には塞栓源の同定と除去が肝要である⁹⁷⁾。

2.1 塞栓症

塞栓子が末梢動脈を突然閉塞し、組織虚血に陥る病態である。塞栓源により心原性塞栓症と非心原性塞栓症に分類される。塞栓閉塞は末梢血管の分岐部に起こりやすく、どの末梢動脈でも起こりうる。塞栓症の発症部位について、血管外科手術アニュアルレポート2014年では上肢21.5%、大動脈腸骨動脈領域15.4%、大腿膝窩動脈領域55.8%、3分岐以下19.5%と報告されている⁹⁶⁾。特に大きな塞栓子は腹部大動脈の分岐部で閉塞を起こし、いわゆる鞍上塞栓(saddle emboli)とよばれ、両下肢の急性動脈閉塞の原因となる。塞栓症は側副血行路の発達がないため、臨床症状は劇的で、経過とともに二次血栓を生じる。

2.1.1 心原性塞栓症

a. 心房細動、弁膜症

塞栓症はそのほとんどが心原性の塞栓子で、その中でも大部分を占めるのが心房細動によって生じる左房内血栓であり⁹⁸⁾、しばしば弁膜症に合併する。心房細動で血栓好発部位の左心耳は造影CTの早期相(動脈層)では造影効果が不十分であり、遅延相の追加撮影が有用である。機械弁による人工弁置換術後には弁に血栓が付着することがあり、術後の塞栓症が問題となる。

b. 左室内血栓

心筋梗塞に起因する左室瘤や拡張型心筋症など心筋症に伴う左室壁に血栓による塞栓症に留意し、無症候性心筋梗塞の存在も念頭におく。わが国でも増加しつつあり、低心機能を伴う患者では生命予後は不良である。

c. 奇異性塞栓

深部静脈血栓症が塞栓原因で、静脈系の血栓が開存卵円孔および心房中隔二次孔欠損[subclinical atrial septal defect (ASD)を含む]を通過して左心系に到達することによって、動脈塞栓症を併発する。奇異性塞栓による急性下肢虚血を検討したシステムティックレビューでは、82%に肺塞栓が併存していたと報告されている⁹⁹⁾。

d. その他の原因

感染性心内膜炎、心臓/大動脈腫瘍(肉腫)¹⁰⁰⁾、左房粘液腫などがある。心臓腫瘍は若年者に比較的多い。不整脈のない原因不明の塞栓症に外科的治療を行った場合は、摘出した塞栓子を病理検体に提出して腫瘍との鑑別を行う¹⁰¹⁾。

2.1.2 非心原性塞栓症

a. アテローム塞栓症

大血管の広範囲な不整粥状硬化病変(shaggy aorta)や穿通性動脈硬化性潰瘍(penetrating atherosclerotic ulcer: PAU)、あるいは大動脈瘤壁からの粥腫や血小板血栓(platelet-rich thrombus)塞栓の頻度も増加しつつある¹⁰²⁾。これらの病態は足趾に突然強い疼痛とともに色調変化をきたす微細塞栓症(blue toe syndrome)の原因にもなる。血中好酸球増多が参考になるほか、血栓や組織の病理診断で、コレステロール結晶の証明によって確定診断される。大動脈瘤に対するステントグラフト治療などのEVTの発展に伴い、デバイス留置やカテーテル操作による医原性塞栓症も増加している¹⁰³⁾。

b. 膝窩動脈瘤

壁に血栓により膝窩動脈以下末梢への遠位塞栓を生じる。

2.2 血栓症(thrombosis)

a. acute on chronic arterial thrombus

閉塞性動脈硬化症などの慢性閉塞性病変が、脱水、心拍出量低下、あるいはプラークの破綻などによって急性閉塞に陥ることをいう。慢性虚血による側副血行路の発達のため、塞栓症の劇的な発症様式とは異なり、比較的緩徐な経過を呈する。既往に間歇性跛行が存在することが多い。狭窄病変に塞栓子が詰まることもまれではなく、塞栓症と血栓症の明確な鑑別はしばしば困難である。慢性虚血肢に対する治療介入後の血栓性閉塞では側副路も退縮していることがあるので注意が必要である。

b. 膝窩動脈瘤

急性下肢虚血症例の3.5%が血栓化した膝窩動脈瘤が原因であったとの報告や¹⁰⁴⁾、膝窩動脈瘤の約半数が急性下肢虚血で発症するとされており¹⁰⁵⁾、急性下肢虚血では常に念頭に置くべき疾患のひとつである。血行再建を行っても8~18%が肢切断となる肢予後不良の疾患であり^{106,107)}、迅速な診断と適切な治療選択が要求される¹⁰¹⁾。

c. 血管炎

バージャー病、ベーチェット病、高安動脈炎、各種膠原病など。障害された動脈に血栓性閉塞をきたす。

2.3 その他の原因

大動脈解離、ステントやバイパスグラフト閉塞、外傷、過凝固状態、担癌状態、ヘパリン起因性血小板減少症(heparin-induced thrombocytopenia: HIT)などがあげられる。

3. 臨床症状と診断

表6 急性下肢虚血 (ALI) の診断の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
ALIが疑われる患者には、末梢動脈のドプラ聴診を行う ⁵³⁾ 。	I	C
ALIが疑われる患者には、画像診断として造影CT検査による全身の動脈検索を行う ⁴⁾ 。	I	C

3.1 身体所見

急性に発症し進行する患肢の疼痛 (pain), 知覚鈍麻 (paresthesia), 蒼白 (pallor/paleness), 脈拍消失 (pulselessness), 運動麻痺 (paralysis/paresis) の“5P”が特徴である。また、これに虚脱 (prostration) を加えて“6P”とする場合もある。さらに、筋肉硬直, 水疱形成, 壊疽の状態を把握する。また、大腿・膝窩動脈の拍動や腫瘤の触診 (動脈瘤の有無の確認), ドプラ法による足背・後脛骨動脈の聴診を行う。初期病変から二次性血栓が進展すると症状はさらに悪化する。虚血に対する耐性は組織によって異なり、一般に発症から4~6時間で神経→筋→皮膚の順で不可逆的变化に陥る。知覚神経障害や、腓骨神経麻痺に起因する drop foot を認める場合は緊急性が高い。

表7 急性下肢虚血の臨床分類

カテゴリー	予後	所見		ドプラ信号*	
		感覚消失	筋力低下	動脈	静脈
I. 救肢可能	即時性なし	なし	なし	聴取可能	聴取可能
II. 危機的					
a. 境界型	ただちに治療すれば救肢可能	軽度 (足趾のみ) またはなし	なし	(しばしば) 聴取不能	聴取可能
b. 即時型	即時の血行再建により救肢可能	足趾以外にも、安静時疼痛を伴う	軽度~中等度	(通常は) 聴取不能	聴取可能
III. 不可逆性	広範囲な組織欠損または恒久的な神経障害が不可避	重度~感覚消失	重度~麻痺 (硬直)	聴取不能	聴取不能

*重症例では罹患した動脈の血流速度が非常に遅いため、ドプラ音を検出できない場合がある。動脈と静脈の血流信号の見分けが肝要である。動脈の血流信号は律動音 (心拍動と同期) であるのに対して、静脈の信号はより一定で、呼吸運動に影響されたり末梢のミルキングで増強したりする (ドプラプローベで血管を圧迫しないように注意が必要)。

(Rutherford RB, et al. 1997¹⁰⁸⁾, TASC II Working Group, 日本脈管学会 編訳, 2007¹⁰⁹⁾より)

Copyright (1997) Society for Vascular Surgery and International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter., with permission from Elsevier.

3.2 病歴と既往の聴取

塞栓症と血栓症の鑑別診断を行うため、間歇性跛行・心疾患・不整脈・脳梗塞の既往, カテーテル検査・外傷・血行再建手術の病歴を聴取する。また、血栓溶解療法を考慮する際には脳出血や消化管出血など出血性疾患の病歴も重要である。

3.3 検査

心電図, 胸部単純X線写真, 血算, 生化学, 凝固系, 尿検査に加え, 血中・尿中ミオグロビン, CK, LDH, 血液ガス分析を行う。画像検査として血管エコー検査, 心エコー図検査, 造影CT検査を施行する。ALIは肢のみならず生命予後も不良な疾患であり, 閉塞部位の範囲, 原疾患や塞栓源の精査および多発塞栓症の鑑別のため, 下肢のみならず頭部から胸腹部・骨盤を含めた造影CT検査を可能な限り施行する⁴⁾。高度腎機能障害やアレルギーのため造影検査がどうしても施行不可能な場合は, 単純CT検査だけでも動脈瘤や動脈壁石灰化などの重要な情報が得られる。

3.4 重症度

重症度分類として Rutherford が提唱し, TASC II で改変された急性下肢虚血の分類 (SVS 分類) が汎用されており^{53, 108, 109)}, 知覚障害, 筋力低下, ドプラ音聴取の可否をもとに4群に分類されている (表7)^{108, 109)}。知覚神経は障害されているが, 運動神経障害が軽度ないし中等度にとど

まっていれば、救済可能（緊急の血行回復が必要）である一方、知覚神経・運動神経ともに高度障害を受け、かつ、足部において動脈・静脈ともにドップラ血流音を聴取しなければすでに不可逆性であることが示されている。

4. 急性下肢動脈閉塞の治療方針（図3）

表 8 急性下肢虚血（ALI）の治療方針の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
ALI と診断された患者には、速やかにヘパリンを投与する ^{4, 110)} 。	I	C
ALI に対しては、血管造影が可能な手術室で手術を行う ¹¹¹⁾ 。	I	C
ALI の手術では、血行再建後に血管造影を行う ^{111, 112)} 。	I	C
動脈硬化性病変の合併により、血栓除去カテーテルの挿入が困難、もしくは困難なことが予想される場合は、EVT、もしくはハイブリッド治療での血行再建を考慮する ^{113, 114)} 。	IIa	B
患者の全身状態や時間的制約などにより、手術による血栓除去が困難な状況においては、EVT での血行再建を考慮してもよい ^{113, 114)} 。	IIb	C
コンパートメント症候群と診断された場合は、早急に筋膜切開等の治療を行う ^{115, 116)} 。	I	C
ALI 患者において、再発防止および塞栓源検索のため、心エコー、24 時間心電図、大動脈の CT 撮影などを行う ⁴⁾ 。	I	B
ALI の治療後、心房細動や心内血栓が指摘されれば、長期間の抗凝固療法を行う ^{4, 117, 118)} 。	I	B
急性動脈閉塞の治療後、塞栓源が指摘されなくても、再発防止のため抗凝固療法を考慮してもよい ^{4, 118)} 。	IIb	C
動静脈血栓が認められた場合は、悪性疾患や血栓性素因の検索を考慮する ^{4, 119, 120)} 。	IIa	C
動脈硬化が原因の急性動脈閉塞患者には、通常の末梢動脈疾患患者と同様に、二次予防目的にて抗血小板薬、スタチンの投与を行う ¹²¹⁾ 。	I	A

4.1 初期治療

診断が確定次第、禁忌でない限り、可及的速やかに未分画ヘパリン5,000単位あるいは70～100単位/kgの静注を行う。ヘパリン投与によって二次血栓の進展を予防するとともに、抗炎症作用が期待される^{4, 110)}。HITと診断されている症例、あるいは疑われる症例では、ヘパリンに替えてアルガトロバンの投与を考慮する⁴⁾。

4.2 血行再建の手段

カテゴリー IIa, IIb の症例は6時間以内、カテゴリー I の症例は24時間以内の血行再建が必要である¹¹⁰⁾。血行再建の手段としては、手術（血栓塞栓除去術またはバイパス手術）と EVT が選択肢になる。欧米からは EVT の良好な成績が報告されているが、その多くでは、わが国で ALI に対して使用できない組織プラスミノゲン活性化因子（tPA）製剤や、わが国の保険上で使用可能な上限を大きく超えた量のウロキナーゼ製剤が使用されている¹²²⁻¹²⁵⁾。手術と EVT を比較したメタアナリシスでは両者の成績に差はないとされているが¹²⁶⁾、わが国では使用可能な薬剤が限られるため、手術による血行再建が第一選択となっている。動脈硬化性疾患が合併し、手術による血栓除去が困難な場合や、患者の全身状態、時間的制約などで手術による血栓除去が困難な場合は、代替療法として EVT が選択される。

4.3 手術

バルーンカテーテルによる血栓塞栓除去を行う。大腿動脈からのアプローチの場合、局所麻酔下での施行も可能であるが、鎮痛、鎮静、再灌流時の不整脈などに備え、可能な限り麻酔科医の管理の下で施行する⁴⁾。オーバーザワイヤー血栓除去カテーテルを用いて、血管造影を行いながら血栓塞栓除去を行う¹¹¹⁾。血栓塞栓除去が困難な症例では、EVT の追加あるいはバイパス手術が必要になる場合もある。血行再建後には血管造影を行い、残存閉塞や追加治療を要する動脈病変の有無などを評価する^{4, 111, 112)}。

4.4 EVT

米国の入院患者のナショナルデータベースから抽出された10,484人の患者（外科手術：5,476件、EVT：5,008件）においては、同等の大切断回避率（4.7% vs. 5.1%, $P = 0.43$ ）が示された¹¹³⁾。また、院内死亡率（2.8% vs. 4.0%,

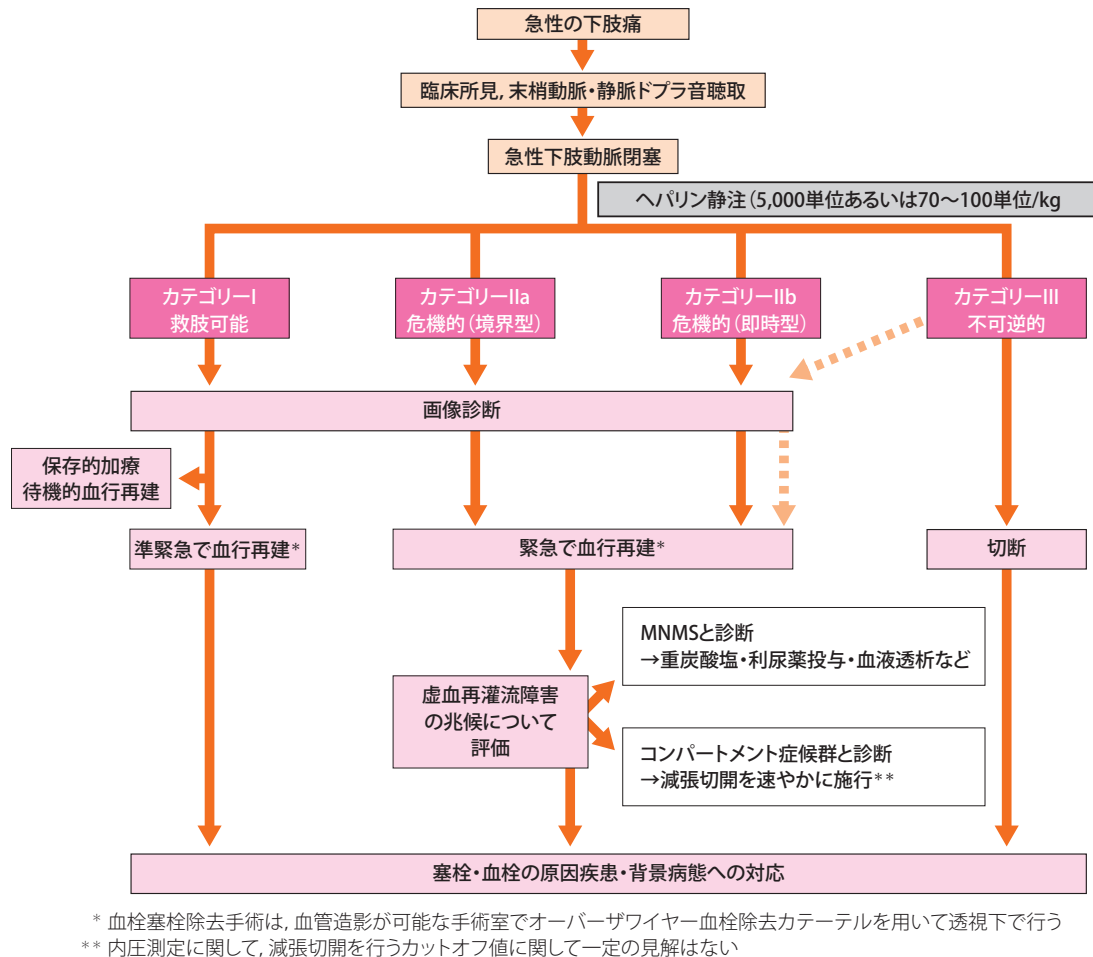


図3 急性下肢動脈閉塞の診断と治療アルゴリズム

$P = 0.002$), 急性腎障害 (10.5% vs. 11.9%, $P = 0.043$) などにおいて, EVT群が外科手術群より良好なアウトカムを示したが, 血管合併症の発生率が高かった (1.4% vs. 0.7%, $P = 0.002$) と報告されている。しかしながら, 前述のように, 高用量のウロキナーゼ製剤, 機械的血栓除去デバイスが承認されていないわが国とは状況が違うことを理解して結果を解釈すべきである。大量の血栓を伴う病変においては, EVTのみで血行再建を完遂する事は困難なことが多く, 基本的に手術治療が第一選択とされるべきである。

わが国における現状として, ①動脈硬化性疾患の重症度が高く, 血栓除去カテーテルの挿入が困難な場合, ②全身状態が手術療法に適さない場合, ③迅速な手術による血栓除去が困難な場合, などにおいて, 代替療法として, EVTでの血行再建が選択されている。

2015~2018年の日本心血管インターベンション治療学会のEVTレジストリー (J-EVT) では, 2,398件の急性動脈閉塞に対するEVTが登録され, そのうち約半数の患者

が車椅子以下, 特に21.7%の患者がベッド上のADL (activities of daily living) であり, 23.9%が膝下動脈の病変であった¹¹⁴⁾。全身状態が悪く, 血栓除去カテーテルの挿入が難しい病変において, EVTが選択されている事を表すデータである。このレジストリーにおいては, 2.3%の院内死亡を含む, 6.1%の合併症率が報告された。同レジストリーにおける, 症候性末梢動脈疾患患者に対するEVTの合併症率は2.0% (院内死亡0.2%) であり, 通常のEVTよりも非常にリスクが高い手技であることを理解しておく必要がある¹¹³⁾。

4.5

ハイブリッド治療

外科的な血栓塞栓除去後に血栓や狭窄性病変が残存する場合には, 引き続きEVT (経カテーテル的血栓溶解療法や血管形成術) を施行することで肢の予後が改善する可能性がある¹²⁷⁾。

4.6

虚血再灌流障害

虚血状態の組織に血流が再開すると、局所で産生された毒性物質により局所性、全身性の重篤な障害が惹起される（虚血再灌流障害）。急性下肢動脈閉塞に対する血行再建後には、以下の2つの病態に注意が必要である。

4.6.1

**筋腎代謝症候群
(myoneuropathic metabolic syndrome:
MNMS)**

虚血時間が長くなると、筋肉など軟部組織の細胞壊死が進行し、乳酸、カリウム、ミオグロビン、クレアチンキナーゼなどが局所に蓄積される。治療により血流が再開すると、これらの代謝物質が全身に放出され、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、致死的な不整脈、急性腎不全、呼吸不全などの重篤な多臓器障害を引き起こす（MNMS）。MNMSの発症予防や治療として確立された方法はなく、予兆があれば重炭酸塩や利尿薬の投与を行い、乏尿やカリウム高値を認めれば血液透析の導入を考慮する。

4.6.2

コンパートメント症候群

虚血によって障害された組織に血流が再開すると、筋肉などの組織の浮腫が生じ、筋膜に囲まれたコンパートメントの内圧が上昇して、組織の灌流圧が低下し虚血が進行する（コンパートメント症候群）。

患肢の疼痛や腫脹から本症候群が疑われた場合には、必要に応じて各コンパートメントの内圧を測定して診断を確定する。筋組織の内圧は通常8 mmHg以下であり、20～30 mmHg以上で本症候群と診断する。本症候群による虚血が6～12時間以上持続すると、筋肉や神経に不可逆的な変化が生じる。したがって、本症候群と診断された場合には発症から6時間以内の可及的早期に筋膜切開を施行する必要がある^{4,115)}。なお、筋膜切開後は感染や切開創治癒遅延などに留意して管理する⁴⁾。

PQ 1

コンパートメント症候群に対する筋膜切開術の適応決定のためにコンパートメント内圧を測定すべきか？

Answer

臨床所見でコンパートメント症候群の診断や筋膜切開術の適応決定が困難な場合には、コンパートメント内圧を測定することが望ましい。

コンパートメント症候群は、臨床所見とコンパートメン

ト内圧測定によって診断される。

症状としては、安静時痛、他動的伸展時の痛み、腫脹、感覚・運動障害が挙げられる。臨床所見による診断は、特異度は高いものの感度が低いとされ、とくに意識レベルが低下した症例では難しい場合もある¹¹⁵⁾。

臨床所見のみで診断が困難な場合には、コンパートメント内圧を測定する。内圧測定の正確性については議論があるが、触診単独に比べ内圧測定を行うことで診断精度が向上するとの報告もあり、診断の一助として測定する意義はある^{116,128,129)}。

一般的には、コンパートメント内圧が30 mmHg以上になると、組織の灌流圧が低下するため筋膜切開術が必要と考えられている。一方で、内圧が30 mmHg台の症例の多くでは筋膜切開をせずに保存的加療で経過観察可能であったとする報告もあり、筋膜切開術の適応として内圧40 mmHg以上、50 mmHg以上、拡張期血圧と内圧の差が30 mmHg未満、などさまざまな基準が提唱されている^{115,116,130)}。

4.7

血行再建後 後療法

急性下肢動脈閉塞の治療後は、再発を防ぐために原因検索が必要である。最も一般的な心房細動や心筋梗塞を背景とした心原性塞栓、そして大動脈の壁在血栓による塞栓に代表されるアテローム塞栓症であり、その検索のために心エコー検査、24時間心電図、胸腹部の造影CT検査などが推奨される。また、患者が比較的若年（60歳以下）の場合は、悪性疾患と血栓性素因の検索を積極的に考慮する^{119,120)}。

心原性塞栓による急性下肢動脈閉塞症患者に対する抗凝固療法の有効性は確立している¹¹⁷⁾。古くからワルファリンが用いられてきたが、昨今では、出血性合併症が低いdirect oral anticoagulants (DOAC)の使用を積極的に考慮する^{4,118)}。心内血栓やその原因が確認されていない患者に対する抗凝固療法は確立した治療ではないが、考慮してもよい^{4,121)}。

動脈硬化（および膝窩動脈瘤）が原因とされる急性下肢動脈閉塞患者においては、通常の二次予防としての抗血小板薬投与やスタチンの投与が推奨される⁴⁵⁾。また、血行再建方法としてEVTが選択された場合、EVTで用いたデバイスに準じた抗血栓療法を行うことを考慮するが、複数の抗血栓薬を使用する場合は、出血リスクを十分に勘案すべきである。

VOYAGER PAD試験において、血行再建（外科的バイパス手術もしくはEVT）後に、アスピリン100 mg/日に少

量のリバーロキサバン（2.5 mg/1日2回）を加えると、大出血を増やさずに、急性下肢虚血を含む複合アウトカムの発生を低下させることが報告された¹³¹⁾。現時点でわが国未承

認だが、低用量のDOACが今後の薬物療法の主軸になる可能性もある。

第4章 慢性下肢動脈閉塞 （下肢閉塞性動脈硬化症）

この章では、慢性下肢動脈閉塞をきたす疾患のうち、従来からわが国では下肢閉塞性動脈硬化症（arteriosclerosis obliterans: ASO）とよばれてきた動脈硬化性の下肢閉塞性動脈疾患（lower extremity artery disease: LEAD）を扱う。動脈硬化性LEADは、日常診療におけるLEADの大部分を占め、一般的にLEADと言えば動脈硬化性LEADを指すことから、本章では動脈硬化性LEADをLEADとして述べる。動脈硬化性以外のLEADについては、第6章以降を参照されたい。

ステートメント

- LEADには無症候性と症候性がある。
- LEADの有病率は保有するリスク因子により異なる。
- LEADの患肢の予後不良には、自立歩行不能、糖尿病、維持透析などが関連する。
- LEADでは脳梗塞、心筋梗塞、突然死などの全身の血管イベントリスクが高い。

1. 疫学

1.1 有病率

LEADの有病率は、動脈硬化のリスクファクター保有の有無で異なる。ゆえに、本稿では有病率を一般住民、リスク保有患者について個々に記載する。LEADの診断では、足関節上腕血圧比（ankle-brachial index: ABI）が最も簡便で有用な方法であり、疫学研究では同診断法をLEAD

有病率評価に使用するのが一般的である³⁵⁾。ABI測定には2種類が臨床応用されており、従来法であり主に欧米で使用されるドプラ法と、簡便に測定可能で、わが国を中心にアジアで使用されているオシロメトリック法がある³⁵⁾。疫学研究では、ABI測定法の差異に注意する必要があるが、両者の相関は良好であり使用機器の差異はLEAD有病率には影響しないと考える⁴⁹⁾。また、ABI 0.90未満/以下とするかは研究により異なり注意が必要である。

1.1.1 一般住民

米国で実施されたメタ解析では、40歳以上でのABI 0.90未満の頻度は5.8%であり、アフリカ系米国人で頻度が高く、アジア系米国人で頻度が少ない¹³²⁾。わが国の5つの一般住民コホートのデータが統合されたメタ解析（平均年齢61歳、喫煙率17%、降圧薬服用率23%、男性比率40%、HbA1c平均5.5%）では、オシロメトリック法測定でABI 0.90以下の合併率は1.1%と低い¹³³⁾。

1.2 有病率に影響するリスクファクター・疾患

末梢動脈疾患（peripheral arterial disease: PAD）に対する国際的システマティックレビューは、年齢、喫煙、高血圧、糖尿病、脂質異常症、脳心血管疾患合併がLEAD発症の主要リスクであることを確認した¹³⁴⁾。わが国の疫学研究では、リスクファクター保有率は喫煙16.2%、高血圧61.5%、糖尿病38.3%、脂質異常症38.8%、心疾患29.7%、脳血管疾患17.1%、慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）14.3%であった¹³⁵⁾。以下、個々のリスクファクターについてわが国の知見を中心にまとめる。

1.2.1**年齢・性**

わが国の一般住民ではABI 0.90（未満/以下）の頻度は60歳以上1～3%、70歳以上2～5%であり、男性は女性に比し2倍前後LEAD有病率が高い¹³⁶⁻¹³⁸。

1.2.2**喫煙**

喫煙本数増加とLEADの重症度は関連し、肢切断や死亡が増加する。わが国の疫学研究では、喫煙のLEAD合併に対するオッズ比は3.8倍であり、20年以上継続禁煙者ではオッズ比が非喫煙者と同等に低下する¹³⁹。

1.2.3**糖尿病**

わが国のLEAD患者、冠動脈疾患（coronary artery disease: CAD）患者のデータベースを用いたメタ解析では、糖尿病はCAD合併よりLEAD合併に強く影響することが確認された¹⁴⁰。平均年齢61歳の糖尿病患者を対象とした検討ではABI 0.90未満の頻度は7.0%であり、さらに65歳以上の患者では12.7%に上昇した¹⁴¹。また、糖尿病でABIが0.90～1.00の患者は将来LEADに移行するリスクが高く、注意深い経過観察が必要である¹⁴²。

1.2.4**高血圧**

2015年に実施されたPADに対する国際的システマティックレビューでは、高血圧は糖尿病と同等のLEADのリスクであり¹³⁴、わが国の高血圧患者におけるABI 0.90未満有病率は4.7%であった¹⁴³。

1.2.5**脂質異常症**

高コレステロール血症、低HDLコレステロール血症や高トリグリセライド血症は、独立したLEADのリスクファクターであり¹³⁴、わが国でもKOPS研究や端野・壮警研究においてこれら脂質異常症は有意なリスクファクターであった^{136,144}。

1.2.6**CKD・透析**

2014年に発刊された日本循環器学会「血管機能の非侵襲的評価法に関するガイドライン」では、わが国で血液透析患者が多いことから、透析患者はABI測定を考慮する対象とされた⁵⁷。わが国の透析患者においてオシロメトリック法で測定されたABI 0.90未満の頻度は10～20%であった^{145,146}。

全世界で実施された21件の疫学研究のメタ解析では、軽・中等症腎機能障害もLEADのリスクファクターであることが示され、また、蛋白尿は下肢切断のリスクであること

も確認された¹⁴⁷。わが国でも糖尿病やLEADを疑う患者において軽・中等症腎機能障害とLEAD合併の有意な関連が確認されている^{148,149}。LEAD患者における腎不全、透析の管理については、「2.6.1 腎不全・透析とLEAD」を参照。

1.2.7**poly-vascular diseaseとLEAD**

LEADは下肢の血管に限局した疾患ではなく、脳心血管イベントの発症に関連する全身病（poly-vascular disease）と捉えることが重要である。LEADではCAD、脳血管疾患、に加え頸動脈、腸管動脈、腎動脈各狭窄の合併頻度が高いことがREACH-registry研究などで示されている¹⁵⁰。逆にわが国の個々の疾患におけるLEAD有病率は、脳血管疾患患者では19%¹⁵¹、CAD患者では16%であった¹⁵²。

上腕血圧左右差の確認は簡便で日常一般診療でも実践可能で、高血圧診療ガイドラインでも初診時評価を推奨している¹⁵³。わが国の一般住民において上腕血圧左右差10 mmHg以上ではLEAD有病率は7.1%であり¹⁵⁴、poly-vascular diseaseの一表現型として捉えLEAD合併の確認が推奨される。

1.2.8**その他**

その他のリスクファクターとしてC反応性蛋白（C-reactive protein: CRP）高値、高ホモシステイン血症、血漿フィブリノーゲン高濃度などが挙げられているが、わが国でもTsurugaya研究においてCRP高値が有意なリスクファクターであることが示された¹⁵⁵。近年、高齢化に伴いフレイルが社会的問題となっている。フレイルを合併したLEAD患者は非合併患者に比べて予後不良であり¹⁵⁶、フレイル自体がLEADのリスクファクターとの報告もある¹⁵⁷。

1.2.9**ABI高値**

ドプラ法で測定されたABI 1.40以上は高度の下肢動脈壁硬化を反映すると考えられ、ABI 0.90未満と同様に全身の血管障害と関連し心血管疾患発症の予測指標である³⁵。オシロメトリック法測定でABIでは1.30以上が脳心血管疾患発症のリスクであり¹³³、全身の血管障害と関連すると考えられる。わが国の一般住民におけるABI 1.30以上の頻度は0.8%であるが¹³³、透析患者では10%であった¹⁴⁶。

1.2.10**日常一般診療**

LEADはpoly-vascular diseaseの一表現型として存在することも多く、日常一般診療では上腕血圧左右差を認めた場合は、LEAD合併の確認も重要である。また、病変が高度狭窄でない患者や側副血行路の発達した患者ではABI

が0.90以上を示すことがあり、高度動脈石灰化を有する患者では逆にABIは1.30（または1.40）以上の高値を示すことがある。

1.3

患肢の予後

本項では主に自然歴について述べる。血行再建術後の予後については、「4.5 血行再建術後の予後と二次予防」を参照のこと。一般に患肢の予後は、虚血の重症度や側副血行路の発達と深く関連する。ABIが低値であるほど5年の観察期間で6分間歩行が不能になるリスクが高かったという報告がある¹⁵⁸。また、喫煙や糖尿病などLEAD発症にかかわる動脈硬化リスク因子の多くがLEADの病状進行にも関連することが知られている^{159,160}。

1.3.1

無症候性LEAD

無症候性LEADの患肢が血行再建術を要する虚血肢にまで進行する確率は一般的に低いとされる。一般住民における無症候性LEAD集団では、間歇性跛行の発生率は15.1（95%信頼区間 [confidential interval: CI] 8.1～22.4）/1000人年、5年累積発生率7%（95%CI 4～11%）であり、血行再建術の施行率は1.74（95%CI 0.36～4.19）/1000人年であった¹⁶¹。ただし、無症候性LEADはさまざまな段階の虚血が混在した病態であり、重度の虚血を呈する症例では小外傷などを契機に急速に包括的高度慢性下肢虚血（chronic limb-threatening ischemia: CLTI）に陥ることがある（「4.1 無症候性慢性下肢動脈閉塞」を参照）。無症候性LEADの中に重度の虚血症例がどれくらい混在しているかによって、その集団の予後は左右される。糖尿病合併無症候性LEAD患者を対象とした介入試験の偽薬群では、6年間で間歇性跛行の出現が15%、CLTIの発症が3%、CLTIによる下肢大切断の施行が2%であった¹⁶²。また無症候でABI<1.0の維持透析患者139名において、平均観察期間3.2±1.2年の間に25名（18%）がCLTIを発症したとの報告がある¹⁶³。Hawaii Study Groupによると、下腿切断術を受けた患者の半数以上がその6ヵ月前まで無症候であった¹⁶³。わが国でも、CLTIを発症した症例の約半数が間歇性跛行の既往がなく、特に自立歩行不能症例、糖尿病症例、維持透析症例でその頻度が高かったことが報告されている¹⁶⁴。

1.3.2

間歇性跛行

間歇性跛行の症状は発症1年以内が最も進行しやすい¹⁶⁰。1年を過ぎると症状悪化率は減少し、また一部では経過中に症状の改善も認める。これは側副血行路の発達、

骨格筋の代謝順応性の改善、患者の歩き方の変化などによると推定されている。メタ解析によると、間歇性跛行患者における症状悪化もしくはCLTI進展の発生率は46.6（95%CI 26.0～67.2）/1000人年で、5年累積発生率は21%（95%CI 12%～29%）と報告されている¹⁶¹。また、間歇性跛行患者が下肢大切断に至るリスクは5年で1～3%とされる¹⁶⁰。間歇性跛行患者の追跡研究では、ABIの低下速度は平均0.014/年で、10年後の潰瘍発生率は23%、安静時痛発生率は30%であった¹⁶⁵。

1.3.3

CLTI

通常、CLTIに対しては血行再建術を含む治療介入が可及的速やかに行われるため、患肢の自然予後を知るのには困難である。また、患肢の予後は創の大きさや深さ、虚血の程度、感染の合併などにも大きく影響されるため²³、調査対象によって予後が大きく異なる可能性がある。TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC)によると、血行再建術が非適応ないし不成功のCLTI患者を対象とした介入試験の偽薬群における6ヵ月切断率は40%であった¹⁶⁶。血行再建術不適応の潰瘍肢に対する別の研究でも、1年切断率は23%であり、とくにABI>0.5の群では15%、ABI<0.5の群では34%であった¹⁶⁷。2015年に発表された系統的レビューによると、観察期間中央値12ヵ月において切断率22%、創傷悪化率35%であり、研究間のバラつきは大きいものの、以前より患肢の自然予後は改善していたと報告されている¹⁶⁸。詳細な理由は不明であるが、薬物治療や併存疾患の治療が進んだことも要因かもしれない、と著者らは述べている¹⁶⁸。わが国では、日常生活動作（activities of daily living: ADL）または認知機能が低下した血行再建非適応症例の1年切断率が14%であったことが報告されている¹⁶⁹。

多くの透析患者を抱えるわが国では、透析合併CLTIも重要な病態である。透析開始後5年のCLTI発症率は15%程度にのぼるとの報告もある¹⁷⁰。透析歴平均6.8年の潰瘍・壊疽症例の後ろ向き調査では、CLTI群は非CLTI群に比べて救肢率が低かったことが報告されている¹⁷¹。

1.4

患者の予後

本項では主に自然歴、もしくは血行再建術症例を含む動脈硬化性LEAD患者全体の疫学について触れる。血行再建術後の予後については、「4.5 血行再建後の予後と二次予防」を参照のこと。

LEAD患者の予後については、REACH registry^{150,172-175}が多くの情報を呈示した。この国際共同研究では、CAD、

脳血管疾患 (cerebrovascular disease: CVD), LEAD (ABI < 0.9の間歇性跛行, または血行再建か肢切断の既往), または動脈硬化リスク因子を3つ以上有する45歳以上の患者67,888例が登録された。LEAD症例は8,273例で, このうち50%以上がCADを, 25%がCVDを併発し, また14%がCADとCVDの両方を併発していた¹⁷²⁾。なお, 日本から登録されたLEAD症例627名では, 30%がCADを, 21%がCVDを, また7%がCADとCVDを両方有していた¹⁵⁰⁾。

本研究におけるLEAD症例の1年予後は, 総死亡率が3.76% (95%CI 3.27~4.25%), 心血管死亡率が2.51% (95%CI 2.10~2.92%), 心血管死亡・脳卒中・心筋梗塞の複合エンドポイントの発現率は5.35% (95%CI 4.77~5.97%)であった¹⁷³⁾。ちなみに同集団の下肢関連イベントとしては, 下肢切断術1.63% (95%CI 1.22~2.04%), バイパス術施行率3.66% (95%CI 3.04~4.28%), 血管内治療 (endovascular therapy: EVT) 施行率5.01% (95%CI 4.30~5.70%)であった¹⁷³⁾。なお, 1年間の脳心血管イベント発症率は, CADやCVDの合併がなくリスク因子の管理が良好な1,373例では2.66% (95%CI 1.45~3.86%)であったのに対し, CADやCVDを有しリスク因子の管理が不十分な2,124例では7.73% (95%CI 6.05~9.38)と高かった¹⁷⁴⁾。LEADを有する者はLEADを有さない者に比べて死亡リスク・心血管イベントリスクが高いことに注意が必要である¹⁷⁵⁾。一方, REACH registryでは, 日本からの登録が4年以内の心血管イベント発生率が低いことと関連していたことも報告されており¹⁷⁶⁾, 日本人は動脈硬化の進行が欧米人より遅いことも示唆される。LEADに関する臨床データの多くは欧米のものであり, 日本人患者と欧米人患者の予後の差異を注意深く検証する必要がある。LEAD患者の生命予後不良にはフレイル, サルコペニア, 低栄養の関連が指摘されている。¹⁷⁷⁻¹⁷⁹⁾

1.4.1 無症候性LEAD

無症候性LEADであっても非LEAD患者集団より死亡リスク・心血管イベントリスクは高く, そのハザード比は1.5~2倍程度と報告されている^{180, 181)}。2016年に発表されたコホート研究のメタ解析によると, 対象コホートの異質性の点で限界はあるものの, 対照集団 (非LEAD) の死亡率は27.6 (95%CI 21.6~31.8) /1000人年, 5年累積死亡率13% (95%CI 10~15%)であったのに対し, 無症候性LEADの死亡率は41.3 (95%CI 37.4~45.1) /1000人年, 5年累積死亡率19% (95%CI 17~20%)であり, ハザード比は1.53 (95%CI 1.18~1.99) 倍であった¹⁶¹⁾。また, 心血管死の発生率は, 対照集団が10.1 (95%CI 7.5~12.8) /1000人年, 5年累積発症率5% (95%CI 4~6%)であったのに対し, 無症候性LEADでは19.8 (95%CI 14.7~24.9) /1000

人年, 5年累積発生率9% (95%CI 7~12%) であり, ハザード比は1.94 (95%CI 1.29~2.91) 倍であった¹⁶¹⁾。こうしたリスクの高さは症候性LEADと大きく変わらないとする報告もある¹⁸²⁾。また, 維持透析症例においても, 無症候性LEADは総死亡リスクが1.963 (95%CI 1.012~3.740) 倍高かったと報告されている¹⁸³⁾。

1.4.2 間歇性跛行

10年間のコホート研究では, 間歇性跛行集団の死亡率は82.7% (71.7~95.5) であり, 対照集団 (非LEAD) の27.6 (26.0~29.3) /1000人年よりも高く, 年齢調整済ハザード比は2.0 (1.7~2.3) 倍であった¹⁸⁰⁾。また, 心血管死の発生率は, 対照集団が8.6 (7.8~9.6) /1000人年であったのに対し, 間歇性跛行集団は38.7 (31.4~47.8) /1000人年であり, 年齢調整済ハザード比は2.6 (2.1~3.4) 倍であった¹⁸⁰⁾。1990~2014年の間に専門施設を受診したABI < 0.9の初発間歇性跛行症例1,107例 (保存的治療36.9%, 血管内治療47.4%, バイパス術15.7%) を登録したわが国の単施設前向き観察研究によると, 5年生存率73.3%, 10年生存率47.8%, 15年生存率28.1%, 20年生存率14.9%であり, 主要心血管事故回避率は5年63.0%, 10年35.6%, 15年18.5%, 20年5.7%であった¹⁸⁴⁾。

1.4.3 CLTI

実臨床においてCLTIは血行再建術が速やかに適用されることが多いため, CLTIの自然歴の報告は極めて少ない。TASCによると, 血行再建術が非適応ないし不成功のCLTI患者を対象とした介入試験の偽薬群における6ヵ月死亡率は高く20%であった¹⁶⁶⁾。また系統的レビューでは観察期間中央値12ヵ月において死亡率は22%であったと報告されている¹⁶⁸⁾。しかし, こうした予後は症例背景に大きく左右される可能性がある。わが国でADLまたは認知機能が低下したCLTIを登録した観察研究では, 血行再建非適応CLTI症例の1年死亡率は49%であり, 死亡原因は感染症が最も多く, 次いで心血管疾患であった¹⁶⁹⁾。また維持透析症例においてもCLTI合併は総死亡リスクの上昇と関連していたとの報告がある¹⁷⁰⁾。

2. リスクファクター・背景疾患の管理

ステートメント

- LEADは心血管イベントのリスクが高く, 動脈硬化

に対するリスク因子管理は診療の基本である。

- 至適薬物療法 (optimal medical therapy: OMT) に加え、禁煙、運動、体重管理など包括的な管理が必須である。

リスク因子の重複によってLEADの発症リスクは1.5倍から10倍に増大し¹⁸⁵⁾、LEADはCAD、CVDなどの動脈硬化疾患の合併が多く、年齢で調整後も心血管イベントの発症リスクが1.5～2倍高い¹⁶¹⁾。このため、包括的なリスク因子の管理がLEADの発症、増悪防止に加え予後改善のために必須である。しかし、実臨床においてLEADは過少評価されており、LEADと診断されても管理は不十分であると報告されている^{172, 186-188)}。薬物治療のみでなく、運動、禁煙等包括的なリスク管理はPAD診療の基盤であると認識すべきである。

2.1 高血圧

表9 LEADの高血圧の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
75歳未満の降圧目標は130/80 mmHg未満、75歳以上では140/90 mmHg未満とする ¹⁴³⁾ 。	I	A
LEADで優先すべき降圧薬はなく、病態、合併疾患などに基づいて薬剤選択を考慮する ^{189, 190)} 。	IIa	A
虚血性心疾患合併例にはβ遮断薬の投与も考慮する ¹⁹¹⁾ 。*	IIa	A

* β遮断薬による下肢症状増悪は比較検討試験で否定されており、投薬禁忌とはならない。

高血圧は動脈硬化の重要なリスクファクターであるが、TASC II⁵³⁾ではLEADに対するオッズ比は1.5～2倍とされており、LEADへの関与度はCVDに対する関与ほど強くはない。中国で行われたLEADのメタ解析¹⁹²⁾では、高血圧のLEADに対するオッズ比は1.94 (95%CI 1.48～2.53)と喫煙(オッズ比2.62)に次いで高く、糖尿病(同1.71)を上回る。わが国で高血圧関連臓器疾患の合併率を検討した研究では、高血圧患者296例(平均年齢61歳)のうち14例(4.7%)にLEAD (ABI<0.90と定義)を認めた¹⁴³⁾。

2.1.1 降圧目標

日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2019 (JSH2019)では、LEADを含めた脳心血管疾患を有する高血圧患者での降圧目標を75歳未満では130/80 mmHg未満に、75歳以上では140/90 mmHg未満に設定している¹⁵³⁾。厳格な降

圧は下肢虚血症状の改善に対して無効な場合が多いが、禁煙をはじめとする危険因子の除去とともに、脳心血管病イベントを予防するうえにおいて重要であることがTASC IIで示されている¹⁾。糖尿病患者950例を対象としたABCD (Appropriate Blood pressure Control in Diabetes study) 研究では、LEADを有する拡張期血圧80～89 mmHgの患者53例において、積極的降圧治療(平均血圧128/75 mmHg)はプラセボ投与(同137/81 mmHg)に比べて有意に心血管疾患の発症を減少させ、積極的降圧を行っても下肢の症状は増悪しないことが確認された¹⁹³⁾。一方、平均年齢67.4歳、男性59.7%、糖尿病合併36.2%、平均血圧146/84 mmHgの33,357名を平均4.3年観察したALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) における検討では、1,489名にPAD発症(4.5%)を認め、収縮期血圧が120～129 mmHgであった群に比し、120 mmHg未満では1.26倍、160 mmHg以上では1.21倍、拡張期血圧60 mmHg未満で1.72倍の発症を認めたほか、脈圧が45～54 mmHgであった群に比し、45 mmHg未満で1.21倍、65～74 mmHgで1.29倍、75 mmHg以上で1.49倍とU字型の相関が示されている¹⁹⁴⁾。

LEAD患者では抗血栓薬(抗血小板薬、抗凝固薬)が投与されることも多いが、頭蓋内出血を予防するためにも、脳、心臓、腎臓などの虚血症状、所見に注意しながら130/80 mmHg未満を目指して降圧することが望ましい⁵³⁾。

2.1.2 降圧薬の選択

下肢冷感・疼痛、間歇性跛行などPADに関連した症状の降圧治療による軽減の効果は明らかではないが、β遮断薬投与が下肢虚血症状を悪化させる懸念については、無作為化比較試験(randomized controlled trial: RCT)で問題ないことが示されている¹⁹⁵⁾。

LEAD患者の降圧薬治療効果に関するメタ解析では、脳心血管疾患の発症予防効果に薬剤間で有意な差がない¹⁸⁹⁾、下肢虚血は悪化させない¹⁹⁰⁾といった報告に留まっていたが、最近になり、71,917名の患者を用いたRCTのメタ解析において、Ca拮抗薬がコントロール群に比し、オッズ比0.70 (95%CI 0.58～0.86)と有意なPAD発症予防効果を示すことが示されている¹⁹⁶⁾。

2.2

肥満症・メタボリックシンドローム

表 10 LEAD の肥満症・メタボリックシンドロームの管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
肥満症やメタボリックシンドロームを有する LEAD 患者では、食事療法・運動療法・行動療法を基本として生活習慣を是正し、体重・内臓脂肪蓄積の減少を図る ¹⁹⁷⁾ 。	I	C

13,988 名を 24 年間追跡した ARIC (Atherosclerosis risk in community) 研究において、体格指数 (body mass index: BMI)、ウエスト周囲長、ウエスト・ヒップ比の増大は、年齢・性別・人種・喫煙・心血管疾患とは独立して、LEAD に関係する入院のリスクと関連していた¹⁹⁷⁾。これらの関連の強さは、媒介因子と考えられる肥満関連代謝指標等で調整すると減衰した¹⁹⁷⁾。肥満症やメタボリックシンドロームが PAD 発症のリスクを上昇させ、その主な機序として、肥満症やメタボリックシンドロームに起因する代謝異常が媒介していることが推測される。

一般に肥満症やメタボリックシンドロームでは、食事療法・運動療法・行動療法を基本として生活習慣を是正し、体重・内臓脂肪蓄積の減少を図ることが重要である¹⁹⁸⁾。LEAD を合併した肥満症やメタボリックシンドロームの症例でも同様と考えられる。ただし LEAD 合併症例に限定した集団で、こうした介入効果が十分に検証されているわけではない。

一方、少なくともわが国において、LEAD 患者集団では、一般の糖尿病・脂質異常症・高血圧患者集団より肥満が少ない可能性がある。血行再建術の適応となった LEAD 患者における BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ の頻度は 2 割前後と報告されており¹⁹⁹⁻²⁰²⁾、むしろ、やせや低栄養が予後不良因子として問題となる場合も多い^{199, 200, 203-208)}。LEAD 患者における体重減少は腓腹筋量の減少と関連していたとする報告もある²⁰⁹⁾。適正な栄養管理と筋肉量維持が重要である。

2.3

脂質異常症

表 11 LEAD の脂質異常症の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
すべての動脈硬化性 LEAD 患者にスタチンを処方する ^{210, 211)} 。	I	B
スタチンで LDL コレステロールの十分なコントロールが得られない場合は、小腸コレステロールトランスポーター阻害剤や PCSK9 阻害薬との併用を考慮する ^{212, 213)} 。	Ila	B

2.3.1

疫学的背景

高 LDL コレステロール血症、高中性脂肪および低 HDL コレステロールは LEAD 発症・増悪のリスクであることが示されている^{134, 214)}。わが国で実施された断面解析でもこれら脂質異常が LEAD 合併に密接に関連することが確認されている^{136, 144)}。

2.3.2

治療アウトカム

LEAD は脳心血管疾患発症のリスクであり LEAD 治療のアウトカムは脳心血管疾患発症予防と虚血肢の症状 (間歇性跛行など)・予後の改善に大別される^{210, 211, 215)}。脂質異常症治療の主目的は前者であるが、わが国も参加した REACH registry を含め両アウトカムにその有用性が示されている^{210, 215, 216)}。

2.3.3

治療の現状

LEAD 患者では、CAD など他の脳心血管疾患患者に比べてスタチンを含む OMT 達成率が低い^{217, 218)}。Teramoto らは、日本人 LEAD 患者でも他の脳心血管疾患患者に比べて LDL コレステロールの良好なコントロール率が低いことを報告している²¹⁹⁾。このようにわが国でも LEAD 患者において、脂質異常症治療を含めた OMT 実施の周知徹底が望まれる。

2.3.4

スタチン

脂質異常症治療の基本は生活習慣の改善であり、高血圧・循環器病予防療養指導士などと協力し、チーム医療として指導することが有用である。そして、同時に薬物治療を検討する。

最近発刊された 3 つの PAD 診療ガイドラインのいずれ

もが、すべてのPAD患者へのスタチン処方を推奨している^{45, 220, 221}。特に、2017ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseasesでは、治療開始前LDLコレステロールが70～135 mg/dLの症例では、70 mg/dL未満または50%以上の低下を推奨している⁴⁵。そして、2019ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemiaでは、これら研究結果も踏まえて、PADはvery high risk症例とし、一次予防・二次予防においてもLDLコレステロール55 mg/dL未満または50%以上の低下を推奨している²²²。

わが国において、動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド2018年版では、PADは高リスクとしLDLコレステロール120 mg/dL未満を治療目標として推奨している²²³。さらに、日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版」では、「二次予防において、PADを含む高リスク病態を合併する糖尿病患者の二次予防ではLDLコレステロール70 mg/dL未満という管理目標値を考慮する」とした²²⁴。具体的な目標値については2022年に発刊される日本動脈硬化学会脂質異常症診療ガイドラインを参考にされたい。

2.3.5 その他の薬剤

エイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid: EPA) 製剤に関しては、わが国で実施されたJELIS試験のサブ解析で、PAD患者においてもスタチンとEPA製剤の併用によりCAD発症が有意に抑えられた²²⁵。最近、PADおよびpoly-vascular disease症例では小腸コレステロールトランスポーター阻害剤やproprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 阻害薬によるLDLコレステロールの積極的低下治療が脳心血管疾患発症予防に有用であることが報告された^{212, 213}。ゆえに、スタチンで十分なコントロールが得られない場合は、小腸コレステロールトランスポーター阻害剤やPCSK9阻害薬との併用を検討する。しかし、これら併用療法とスタチンとEPA製剤の併用との有効性の対比は検討されていない。フィブラートに関しては、LEAD症例における脳心血管疾患発症予防への有効性は確認されていないが²²⁶、フェノフィブラートは下肢切断のリスクを軽減することが報告されている。その機序として脂質代謝改善以外の作用が推察されている²²⁷。LDLアフェレーシスもLEAD症例の下肢虚血症状を軽減するとする報告がある（「4.3.7 薬物療法・補助療法」を参照）²²⁸。

2.4 糖尿病

表 12 LEAD の糖尿病の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
食事、運動、禁煙、肥満の是正などの生活習慣の改善により大血管症に由来するイベントの予防を行う ²²⁹⁻²³² 。	I	C
糖尿病に伴う大血管合併症に由来するイベントや死亡の予防には、血糖のみならず、血圧、脂質を含めた包括的リスク管理を行う ²²⁹⁻²³² 。	I	B
厳格な血糖コントロールは大血管症によるイベントの抑制につながるが、治療強化による重症低血糖や肥満の増大につながる可能性に留意する ²³³⁻²³⁹ 。	I	A
リスク低減効果として、イベント高リスク患者ではSGLT2阻害薬やGLP-1作動薬を考慮する ²⁴⁰⁻²⁴⁷ 。	Ia	B
リスク評価として、糖尿病患者に対して、下肢動脈の閉塞病変に対してはABIの測定を、硬化性病変に対してはPWV/CAVIの測定を考慮する ^{248, 249} 。	Ia	C

2.4.1 スクリーニング

糖尿病患者では末梢神経障害を有する患者も多く、LEADと並存することで足病変が生じやすい²⁵⁰。LEADの評価として閉塞性病変に対してはABIの測定が、動脈血管壁硬化の評価には脈波伝播速度 (pulse wave velocity: PWV) / 心臓足首血管指数 (cardio-ankle vascular index: CAVI) の測定が非侵襲的で有効であり²⁴⁸、糖尿病患者の大血管症予後の評価にも有用である²⁴⁹。また、糖尿病患者では末梢神経障害により虚血症状が自覚しにくいいため、ABIおよびPWV/CAVI測定によるスクリーニングを年1回程度行うことが望ましい。

2.4.2 包括的リスク管理

糖尿病患者における大血管合併症に由来するイベントの抑制には血糖コントロールのみならず、高血圧症、脂質異常症などのリスクファクターを早期から包括的かつ厳格に介入することが重要であることが示されている²²⁹⁻²³²。日本における前向き介入研究であるJ-DOIT3では厳格介入群 (目標HbA1c < 6.2%, 血圧 < 120/75 mmHg, LDLコレステロール < 80 mg/dL) で脳血管イベントが通常治療群に比較して58%低下することが示された²³²。

2.4.3

血糖コントロール

これまでの研究のメタ解析ではHbA1c 1%ポイントの増加が大血管症の発症を1型糖尿病患者で15%、2型糖尿病患者で18%増加させると報告されている²³³⁾。血糖コントロール強化療法に関しては、心筋梗塞、下肢切断の発症リスクを低下させることが示されている^{234, 235)}が、単独のLEADに関しては血糖コントロールによる予防効果を示すエビデンスはない。UKPDSやVADTでは厳格な血糖コントロールの有意な大血管症発症抑制効果は介入期間終了後の追跡期間になってようやく認められ^{236, 237)}、より早期からの治療介入の重要性が示唆される。また、DCCT/EDIC研究で観察されたように、高血糖以外の心血管リスク因子の少ない1型糖尿病でも血糖コントロール強化介入15年後以後に総死亡の減少が見られている²³⁸⁾。一方、厳格な血糖コントロールは糖尿病患者の肥満を助長し²³⁹⁾、低血糖の発症リスクを増加させる²³⁴⁾。特に、SU薬やインスリンを用いた治療においてその傾向が強く注意を要する²³⁹⁾。

血糖降下薬の種類により大血管症予防効果が異なる可能性がある。UKPDSでは肥満を伴う2型糖尿病患者においてメトホルミン単独治療による大血管症抑制効果が示されたが²⁵¹⁾、最近のメタ解析の結果では単独治療での大血管症抑制効果は示されていない²⁵²⁾。DPP-4阻害薬に関してもこれまでに行われたすべての大規模試験においてプラセボに対して非劣性を示すものの大血管症の抑制を示す効果は認めていない²⁵³⁻²⁵⁶⁾。GLP-1 (glucagon-like peptide 1) 受容体作動薬に関しては心血管イベントを抑制する成績²⁴⁰⁻²⁴²⁾が認められる一方、抑制を認めない報告もある^{243, 244)}。SGLT2 (sodium glucose cotransporter 2) 阻害薬に関する大規模試験では一次エンドポイントに設定された複合心血管イベント抑制に関して、二次予防研究のEMPA-REG OUTCOME²⁴⁵⁾や二次予防を7割含むCANVAS試験²⁴⁶⁾では抑制効果を認めたものの一次予防を6割含むDECLAIR-TIME試験²⁴⁷⁾では有意な抑制効果を示さなかった。いずれの試験においてもその抑制効果は心不全による入院の抑制が顕著であり、逆にCANVAS試験のみではあるが下肢切断リスクの増加を認めており²⁴⁶⁾、下肢病変の高リスク症例では注意が必要である。

2.5

喫煙

表 13 LEAD の喫煙の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
PAD 症例に対して受動喫煙防止を含めた禁煙指導を行う ^{139, 257, 258)} 。	I	B

多くの横断的な研究で喫煙と動脈硬化疾患との関連性が示されているが、なかでもLEADとの関連性が特に強く、あらゆるカテゴリーのLEADにおいて喫煙との関係性が示されている¹⁷⁵⁾。ARIC研究では動脈硬化疾患のない45～64歳、13,355例において、26年間の観察期間中にLEADは492例、CADは1798例、脳卒中は1106例発症した。喫煙量、喫煙歴の長さは3疾患発症の独立したリスク因子であり、喫煙による疾患発症リスク上昇、禁煙による発症リスク低下効果はLEADで最も高かったと報告している。加えて、禁煙によりLEAD発症リスクは低下するものの非喫煙者に比し発症リスクが高い状態は禁煙後も30年間持続していた²⁵⁹⁾。また、受動喫煙によっても曝露量依存的にLEADの発症リスクが高まることが報告されている²⁶⁰⁻²⁶³⁾。これら一連の報告は、LEAD発症における喫煙の関連性を強く示唆するものであり、早期禁煙の重要性を再認識させるものである。

LEAD症状に対する禁煙の効果としては、下肢症状・歩行距離の改善¹³⁹⁾、LEADの進行を遅延させCLTIへの移行、下肢切断リスクを減らす効果や²⁶⁴⁾、下肢動脈バイパス術グラフト不全を減らす効果などが報告されている。このように、禁煙はLEAD症例の症状、下肢の予後に大きくかかわっている。加えて、LEAD喫煙者の心血管死は非喫煙者よりも2倍高いと報告されており²⁶⁵⁾、心血管疾患発症防止の観点からも禁煙が必要である^{257, 266)}。

禁煙意欲のある患者であっても、独力での長期禁煙成功率は10%以下に留まる²⁵⁸⁾。その一方で、集中的禁煙治療によって禁煙成功率は30%近くにも達する。このため、医療者の介入は重要である。LEAD患者の多くは禁煙する意思をもっており、医師からの直接のアドバイスは禁煙治療への足がかりとなり、禁煙意欲のない患者であっても禁煙の動機付けとなる。実際、LEAD症例を対象とした試験において通常診療よりも禁煙外来受診の方が禁煙率は有意に高かったとの報告がある²⁶⁷⁾。したがって、可能であれば禁煙外来受診が推奨される。禁煙へのアプローチには薬物による介入と、非薬物による介入があるが、具体的には「5Aアプローチ」という5つのステップが推奨されている(表14)²⁶⁸⁾。禁煙治療

表 14 禁煙のアプローチ

Step 1: Ask	診察のたびに、喫煙状況を問う。
Step 2: Advise	すべての喫煙者に禁煙の必要性を説く。
Step 3: Assess	禁煙への意思を評価する。
Step 4: Assist	禁煙希望がある患者を支援する。禁煙治療薬の導入、カウンセリングを行う。
Step 5: Arrange	経過観察日を決める。

(US Department of Health and Human Services. 2008 Update²⁶⁸ より作表)

としては、ニコチン依存に有効な禁煙補助薬としてのニコチン代替療法剤（ニコチンガムとニコチンパッチ）とバレニクリンによる置換が有効であり、異なった種類の組み合わせはさらに有益であることが5万例以上のメタ解析から示されている²⁶⁹、ただしニコチン代替療法剤と喫煙を併用することは、ニコチンの過剰摂取につながるため原則禁煙となる。また、心筋梗塞や脳卒中の急性期、妊婦にはニコチン代替療法剤の使用は禁忌である。バレニクリンはわが国初の経口禁煙補助薬であり、ニコチン性コリン受容体部分作動薬としてLEAD症例における有効性も示されている²⁷⁰。なお、禁煙補助薬が禁煙に有用であることは明らかであるが、禁煙補助薬と心血管イベントの関連性を検討した臨床試験は少なく、エビデンスに乏しいのが現状である。また、医師による励ましは禁煙に有益であり²⁷¹、職場のみならず家庭内においても継続した禁煙が達成できるように、医師患者関係を構築することが重要である。

2.6

腎不全・透析

ステートメント

- 腎不全・透析はLEAD発症の独立した危険因子である。
- 腎不全・透析患者のLEADは頻度が高く、症状に乏しいまま急速に進行することがあるため注意を要する。
- 早期発見のため、より末梢の循環障害を評価する。血管石灰化のためABIは高値となりやすくABIの評価には注意を要する。
- CLTIを有する透析患者の血行再建後の生命予後、下肢切断率、切断回避生存率はいずれも非透析患者と比較し不良である。

表 15 LEADの腎不全・透析患者の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
透析治療により水分管理のみならず溶質除去も十分に行う ^{272, 273} 。	I	B
早期発見のためのスクリーニング検査を定期的に行うとともに、医療連携による重症化予防策を行う ²⁷² 。	I	C
生命予後改善のため、併存する心血管合併症管理を行う ^{171, 274-282} 。	I	C
血管石灰化進展抑制や微小循環障害改善を目的とした薬物治療を考慮する ²⁸³⁻²⁹⁰ 。	IIa	C
透析治療中は急激な血圧低下に注意し、回避できるような管理を考慮する ²⁹¹ 。	IIa	C

2.6.1

腎不全・透析とLEAD

a. 病態

腎不全はPADの独立危険因子である²⁹²。PAD発症進展には、インドキシル硫酸などの尿毒症物質、酸化ストレス、炎症、インスリン抵抗性、カルシウム・リン代謝異常などが関与し、血管内皮細胞障害や血管石灰化が惹起される。血管石灰化は、中膜平滑筋細胞の骨芽細胞への形質転換による能動的石灰化により促進され、リンや尿毒症物質の蓄積がその誘因となる。動脈硬化はCKD保存期からすでに進行している。血管石灰化はCKD保存期、特にG3b（推算糸球体濾過量 [estimated glomerular filtration ratio: eGFR] 45 mL/min/1.73 m²未満）以降に進展し²⁹³、透析患者ではさらに顕著となる。透析患者では下肢動脈石灰化はLEADの臨床的重症度と関連する²⁸³。

b. 有病率

わが国における腎不全患者のLEAD合併頻度は、透析導入期24.3%²⁹⁴、維持期37.2%²⁹⁵と非常に高い。また多くが無症候であり、透析導入期にLEADを有する患者の約70%は無症候であるが²⁹⁴、症状が乏しいまま急速に重症化する場合があるため注意が必要である。わが国における血行再建治療を要するCLTI患者の半数以上は透析患者であり、腎不全の関与が大きい^{164, 296, 297}。

c. 診断についての注意

ABIによる透析患者LEAD検出感度は、カットオフ値ABI<0.9を用いた場合29.9%であり²⁹⁵、スクリーニング検査法として十分な感度を有さない。オシロメトリック法によるABI測定は血管石灰化の影響を受けるため、透析患者での至適カットオフ値は一般人と異なり1.05未満¹⁴⁵あるいは1.06未満²⁸³とされる。より末梢の循環障害を評

価するため足趾上腕血圧比 (toe brachial pressure index: TBI) や皮膚灌流圧 (skin perfusion pressure: SPP) の測定が重要である。TBIはカットオフ値0.6を用いた場合、感度45.2%、特異度100%、SPPはカットオフ値50 mmHgを用いた場合、感度ならびに特異度はそれぞれ84.9%、76.9%である²⁹⁵⁾。

d. 予後 / 治療後予後

透析導入期LEADは死亡の独立危険因子である²⁷⁴⁾。また虚血性足潰瘍を有する透析患者の生存率は1年、5年でそれぞれ65.2%、23.4%、救肢率は1年、5年でそれぞれ68.9%、53.8%であり生存率と救肢率に乖離が認められる¹⁷¹⁾。海外メタ解析では、eGFR 60 mL/min/1.73 m²未満あるいは透析を要する患者では、大切断リスク (オッズ比1.97)、治療後30日以内の早期死亡リスク (オッズ比2.55) とも、eGFR 60 mL/min/1.73 m²以上の患者と比較し不良である²⁷⁵⁾。一方、わが国の検討では、透析は、鼠径靭帯以遠重症下肢虚血 (critical limb ischemia: CLI) に対するEVT施行後3年以内の死亡、大切断の独立危険因子である (ハザード比2.91)²⁷⁶⁾。下腿病変に対する血行再建ではEVT後再狭窄率が高い²⁹⁸⁾。下腿病変治療後1年の大切断回避生存率 (amputation-free survival: AFS) はEVT65.7%²⁷⁷⁾、外科的バイパス術60%²⁷⁸⁾で、治療後1年半以内に約35%の死亡が報告されている²⁷⁹⁾。血行再建治療を受けたCLTI透析患者の生命予後、救肢率、切断回避生存率は、いずれも非透析患者と比較し不良である (海外メタ解析)²⁹⁹⁾。

2.6.2

LEADを有する腎不全 / 透析患者の管理

a. 透析管理

十分な透析量を確保した血液透析 (hemodialysis: HD) が行われ、過剰な水分除去とともに十分な溶質除去が行われる必要がある (Kt/V 1.4以上、血中β₂ミクログロブリン 30 mg/L以下)²⁷²⁾。血圧管理に関しては、特に透析中低血圧は透析患者のCLTI関連イベント (死亡あるいは血行再建治療) の独立危険因子である²⁹¹⁾。このため、透析間体重増加を適正な範囲 (中2日で体重の6%未満) に抑える²⁷³⁾。また、十分な透析時間が必要であり、さらに膜の選択や血流量への配慮も必要である。通常のHDのみならず血液透析濾過 (hemodiafiltration: HDF) など透析 modalityについても検討する。PAN (polyacrylonitrile) 膜は陰性荷電を有しブラジキニンの産生を刺激し血管拡張をもたらすとともに、アルブミン漏出も少なく、血中膠質浸透圧の維持による微小循環維持作用や栄養状態を悪化させない点で有利である。ビタミンE固定化ダイアライザーは、赤血球変形能改善効果や酸化ストレス軽減効果を有する³⁰⁰⁾。

polymethylmetacrylate (PMMA) 膜はサイトカイン除去に優れた特性を有する³⁰¹⁾。

b. 血管石灰化進展抑制

カルシウム・リン代謝異常は血管石灰化と関連し、下肢動脈石灰化は透析患者のPAD重症度と関連するため²⁸³⁾、カルシウムやリンの管理、特にリンのコントロールが大切である²⁸⁴⁾。リン吸着薬は、カルシウム非含有製剤の方がカルシウム含有製剤より血管石灰化の進展ならびに死亡率とも低く、カルシウム非含有製剤が推奨される^{284, 285)}。ワルファリンは透析患者では出血のリスクを上げるだけではなく²⁸⁶⁾、血管石灰化を促進するため²⁸⁷⁾、透析患者ではワルファリン使用は推奨されない。ただしワルファリン投与の有用性が高いと判断される場合にはPT-INR (prothrombin time - international normalized ratio) を1.5~2.0にコントロールし慎重にフォローする²⁷²⁾。

c. 栄養管理

血清アルブミン低値はHD患者における血行再建治療後のAFS²⁷⁷⁾や死亡率³⁰²⁻³⁰⁴⁾と関連する。したがって、十分な食事摂取や栄養改善による血中アルブミン維持が重要である。

d. 薬物治療

シロスタゾールは、CLTI透析患者の主要有害心血管事象 (major adverse cardiovascular event: MACE) を回避し長期予後を改善する²⁸⁸⁾。ただし、心拍数増加作用を有するため虚血性心疾患を有する透析患者ではその使用は慎重に判断する。プロスタグランジン₂アナログや5HT₂拮抗薬は、心拍増加がなくLEAD合併透析患者のSPPをシロスタゾールと同程度に改善する^{289, 290)}。わが国では、透析患者へのリバーロキサパンの投与は禁忌、腎不全患者への投与は慎重投与とされているが、RCTでリバーロキサパンがワルファリンに対して効果と安全性においてともに有用であることが報告された³⁰⁵⁾。

e. LDLアフェレシス

LDLアフェレシスは、LDL除去作用のみでなく、フィブリノーゲン吸着除去、血液流動性改善、血管拡張物質 (ブラジキニンや一酸化窒素) 産生促進、抗炎症作用などを介して血流を改善する³⁰⁶⁾。分離した血漿を灌流する従来型リポソールシステムと、最近一般診療で使用可能となった全血直接灌流型カラム (血中コレステロール値の制約なし) を用いる方法がある。

f. 併発する心血管合併症管理

LEAD合併透析患者ではCLTI、non-CLTIに関わらず心血管合併症頻度が高く、約50%に虚血性心疾患、20~35%に脳血管障害を合併し²⁸³⁾、CLTI患者では心血管合併症による死亡が多いため^{280, 281)}、併存する心血管合併症の管理が必

要である。透析患者では、大動脈弁狭窄症 (aortic valve stenosis: AS) は1.5～8.0%/年の発症率を有し、0.23 cm²/年の早いスピードで狭窄が進行する²⁸²⁾。AS進展スピードにはカルシウム・リン代謝異常やβ₂ミクログロブリンの蓄積が関与するため十分な溶質除去を行う必要がある。重度のASは透析管理を困難とし末梢循環障害を悪化させるため、AS合併の有無や進展に留意し手術や経カテーテル的大動脈弁留置術 (transcatheter aortic valve implantation: TAVI) などの治療適応を適時考慮する。

2.6.3

定期的スクリーニングと病診連携

早期発見のため、定期的なABIやSPPなどによるスクリーニングを行う²⁷²⁾。「透析患者の下肢末梢動脈疾患指導管理加算」が設定されており、透析クリニックと基幹病院間で早い時期から連携することで重症化予防に努めることが重要である。また、普段からのフットケアが重要である。

2.7

抗血栓療法

2.7.1

抗血小板療法

表 16 LEAD の抗血小板療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
症候性 LEAD に対して抗血小板薬を使用する ³⁰⁷⁾ 。	I	C

a. アスピリン

アスピリンは各種動脈硬化疾患の心血管死亡・心筋梗塞・脳梗塞予防について膨大な臨床エビデンスを有する^{308,309)}。しかし、LEADのみを対象とした大規模なRCTは行われていない。LEADにおけるアスピリンの有効性を検証したメタ解析では、18の試験の5,269例にてアスピリンの心血管イベント予防における有効性を確認できなかった³¹⁰⁾。LEADではCAD, CVDの合併症例にて心血管イベント発症リスクが高い¹⁷⁴⁾。CAD, CVDにおけるアスピリンの有効性は証明されている。しかし、LEAD単独ではアスピリンの心血管イベント発症予防効果のエビデンスは十分ではない。

b. クロピドグレル, その他のP2Y₁₂ ADP 受容体阻害薬

クロピドグレルはCAD, CVD, LEADを対象としてアスピリンに勝る有効性を示した³⁰⁷⁾。LEADのみを対象とした試験ではないためサブ解析の域を出ない。2001年にクロピドグレルの薬効標的P2Y₁₂アデノシン二リン酸(adenosine diphosphate: ADP) 受容体がクローニングされ³¹¹⁾、その選択的阻害薬としてチカグレロル, cangrelorが開発され

た。症候性LEADを対象としてチカグレロルとクロピドグレルの有効性, 安全性を比較するEUCLID試験が施行された³¹²⁾。13,885例を対象としたRCTでは心血管イベントの発症に群間差を認めなかった。重症虚血肢の発現率にも差を認めなかった³¹²⁾。

c. そのほかの抗血小板薬

PDE (phosphodiesterase) -3阻害薬であるシロスタゾールには抗血小板効果もあるため日本では抗血小板薬に分類される。シロスタゾールは、末梢血管疾患による間歇性跛行の歩行距離を延ばすエビデンスがある³¹³⁾。脈拍数増加による心不全の増悪などが懸念されたが、長期安全性試験においてシロスタゾール服用群と非服用群の死亡率に差はなかった³¹⁴⁾。

トロンビン受容体阻害薬 vorapaxarはCAD, CVD, LEADにおいて標準治療と有効性, 安全性の検証が行われた³¹⁵⁾。LEADとして登録された約14%における心血管イベントのハザード比は0.94 (95%CI 0.78～1.14) であった。

2.7.2

抗凝固療法

表 17 LEAD の抗凝固療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
心房細動を有し、CHA ₂ DS ₂ -VAS _c スコア>2のLEAD患者には、抗凝固薬（ビタミンK拮抗薬ないしDOAC）を投与する ⁴⁵⁾ 。	I	A
症候性あるいは無症候性LEAD患者の二次予防として、他疾患（心房細動, 機械弁置換後, 静脈血栓症など）のために長期抗凝固療法を要する場合には、抗凝固薬（ビタミンK拮抗薬ないしDOAC）の単独投与を考慮する ⁴⁵⁾ 。	IIa	B

CHA₂DS₂-VAS_cスコア=うっ血性心不全+高血圧+年齢75歳以上(2点)+糖尿病+脳卒中ないし一過性脳虚血発作(2点)+血管疾患(心筋梗塞の既往, PAD, 大動脈プラーク)+年齢65～74歳+女性。

a. ワルファリン

脳動脈血栓疾患の発生をワルファリン高強度群 (PT-INR 2～4.5) と抗血小板薬群で比較したRCTのメタ解析では、ワルファリン高強度群において脳・心血管イベントの抑制効果が大きいものの重篤な出血イベントも多かった³¹⁶⁾。下肢バイパス術後のRCTでも、静脈グラフト使用例ではワルファリン (PT-INR 3～4.5) のほうがグラフト閉塞や動脈血栓のリスクが低かったが、重篤な出血リスクが多かった³¹⁷⁾。PAD (下肢/頸動脈/鎖骨下動脈) において抗血小板薬単剤と抗血小板薬・ワルファリン (PT-INR 2～3) 併用療法を比較したRCTでは、併用群では脳・心血管イベント抑制効果の改善なく出血リスクだけが高まった³¹⁸⁾。ま

た下肢バイパス術後のLEADを対象としたRCTでも、アスピリン単剤と比較し、アスピリン・ワルファリン (PT-INR 1.4~2.8) 併用療法では死亡と出血イベントが多く、バイパス開存の改善効果は細径人工血管の場合に限られた³¹⁹⁾。これらに基づき、2016年AHA/ACC PADガイドラインは、抗凝固薬は二次予防の目的では用いないとした (クラス III Harm, レベル A)⁵⁶⁾。2017年ESC/ESVS PADガイドラインは、症候性あるいは無症候性LEAD患者の二次予防に関して、他疾患 (心房細動、機械弁、静脈血栓症など) のために長期抗凝固療法を要する場合には、抗血小板薬を加えず抗凝固薬 (ビタミン K拮抗薬ないし直接経口抗凝固薬 [direct oral anticoagulant: DOAC]) の単独投与を推奨した (クラス I~IIa)⁴⁵⁾。

日本人などのアジア人は、ワルファリン使用時の頭蓋内出血が欧米人よりも多い³²⁰⁾。心房細動の脳卒中予防では、高齢者ではPT-INR 1.6~2.6を標的とするなど緩やかなPT-INR管理が行われている³²¹⁾。日本人の脳・心血管疾患患者では、ワルファリン単独投与はPT-INR中央値が2程度であっても、抗血小板薬1剤 (大半が低用量アスピリン 100 mg/日) よりも出血合併症が多かった³²²⁾。LEAD患者はさらに出血リスクが高い集団である³²³⁾。現時点ではワルファリンによる二次予防のエビデンスはない。

b. DOAC

LEAD患者は腎機能低下の合併が多い。腎臓から排泄されるDOACは、腎機能が低下した患者では減量投与が必要である。透析患者では、PK/PD試験 (pharmacokinetics/pharmacodynamics study) に基づきアピキサバンが米国で適応を得たほかは禁忌である³²⁴⁾。中和薬としてダビガトラン過剰には抗体³²⁵⁾が、Xa阻害薬にはdecoy³²⁶⁾が開発されたが、高価である。実臨床ではXa阻害薬による頭蓋内出血は、中和薬よりも血漿製剤により治療されている³²⁷⁾。

2018年、Xa阻害薬リバーロキサバンは、欧州では症候性LEADと虚血性イベントのリスクが高いCADに対し、アスピリンと併用する条件で、アテローム血栓イベントの抑制について適応症の承認を得た。米国でも、微量リバーロキサバン (2.5 mgを2回/日) と低用量アスピリン (75~100 mg/日) の併用療法が、慢性CADと動脈硬化性LEADの心血管イベントのリスク抑制に対して承認された。根拠となったのは、2013年から行われたCOMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) 試験である³²⁸⁾。低用量アスピリン (100 mg/日)・微量リバーロキサバン併用療法群、低用量アスピリン単独群、低用量リバーロキサバン (5 mgを2回/日) 単独群のRCTが、安定期のCAD (90.6%) および/あるいは閉塞性動脈硬化症 (頸動脈病変ないし症候性LEAD: 27.3%) の患者 (日本人

5.6%、出血高リスク、重度腎不全、すでに抗血栓療法中の患者などは除外) を対象に行われた。本試験は、試験途中にてアスピリン・微量リバーロキサバン併用群における有効性の優越性に基づいて、早期中止された³²⁹⁾。

アスピリン・微量リバーロキサバンの併用群ではMACE (心血管死亡/脳卒中/心筋梗塞の複合) が有意に抑制された (4.1% vs. 5.4%)。一方で併用群では、低用量リバーロキサバン単独群における結果と同様に、modified ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis: 国際血栓止血学会) による大出血イベント (致死性出血/重要臓器の症候性出血/再手術を要する手術部位への出血/出血による入院) が増加した (2.3% vs. 1.9%)³²⁸⁾。出血の多くは消化管出血 (1.5 vs. 1.0%) で、致死性出血、頭蓋内出血、重要臓器の症候性出血では有意差もなかった。正味の利益 (net clinical benefit: NCB) として、複合リスク (心血管死亡/脳卒中/心筋梗塞/致死性出血/重要臓器の症候性出血) は、アスピリン・微量リバーロキサバンの併用群でアスピリン単独群よりも低かった (4.7% vs. 5.9%)。

サブ解析でPAD患者 (有症候LEAD/ABI<0.9を有するCAD/頸動脈狭窄) においては、併用はアスピリン単独と比較し、出血イベントを増加させたが (3.1% vs. 1.9%)、MACE (5.1% vs. 6.9%) だけでなく主要有害下肢事故 (major adverse limb event: MALE) (大切断/新たな急性ないし慢性下肢虚血) の発症率が低かった (1% vs. 2%)³³⁰⁾。さらに、LEAD患者 (有症候あるいはABI<0.9) ではMALEの発生を43%減少させ (1.5% vs. 2.6%)、観血的治療を含めた下肢イベントを抑制した³³¹⁾。

続いて2015年から行われたVOYAGER PAD (Vascular Outcomes Study of Acetyl Salicylic Acid Along With Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revascularization for Peripheral Artery Disease) 試験は、日本も参加した、下肢血行再建術が成功した術後10日以内の患者を対象としたRCTである¹³¹⁾。低用量アスピリン+微量リバーロキサバンは、アスピリン+プラセボとの比較で、主要複合評価項目 (急性下肢虚血/血管疾患が原因の大切断術/心筋梗塞/虚血性脳卒中/心血管死) の推定発生率を低下させた (17.3% vs. 19.9%)。大出血の推定発生率は、ISTH基準では併用群が高かったが (5.94% vs. 4.06%)、TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) 分類 (大出血/小出血) では有意差がなかった (2.65% vs. 1.87%)。

LEADは全身性の動脈硬化のためそれ自体が出血高リスクとされ³²³⁾、患者にはさらに高齢、フレイル、透析患者、低体重などのリスクが重なる^{322, 332, 333)}。米国では、アスピリンを内服中で虚血性心疾患と肢虚血が共に高リスク (下

肢血行再建術の既往、ABI<0.6など）の患者に限定で、脳・心・下肢虚血の二次予防強化として、微量リパーロキサバンの追加投与を考慮してよいと提案された³³⁴⁾。COMPASS試験のMACE予防に関して、アジア人（ハザード比0.64）においても併用による効果は有意であったが、75歳以上（ハザード比0.89）、低体重（60kg以下；ハザード比0.83）では有意でなかった³²⁸⁾。

日本では現時点ではLEADの二次予防に対するDOACの保険適用はなく、微量製剤も販売されていない。

3. 合併する他臓器動脈疾患の管理

3.1 頸動脈病変への対応

ステートメント

- 大規模レジストリーではLEAD患者の25%に症候性CVDを合併していたと報告されている。
- LEAD患者が頸動脈狭窄を合併した場合の治療方針に関しては、両疾患の重症度に応じて症例ごとに血行再建の優先度を決定すべきであり、一般的には症候性の疾患を優先する。（頸動脈狭窄症の治療に関しては第5章「頸動脈・椎骨動脈」を参照）

表 18 LEADの頸動脈病変の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
LEAD患者に頸動脈USを行うことを考慮する ^{150, 335)}	IIa	C

LEAD患者において頸動脈狭窄の併存頻度は高く、過去のメタ解析ではLEAD患者の14%に70%を越す頸動脈狭窄を認め³³⁶⁾、また、集団研究では、LEAD患者の19%に50%を越す頸動脈狭窄を認めたと報告している³³⁷⁾。また、REACH registryでは、LEAD患者の25%がCVDを有し¹⁷²⁾、わが国から登録されたPAD患者では21%がCVDを合併していたと報告している¹⁵⁰⁾。さらに、レジストリー全体で見ると、CVDの合併は、LEAD患者ではCAD患者のおよそ2倍の頻度であったが、同レジストリーではCVDを一過性脳虚血発作と虚血性脳梗塞と定義しており、実臨床ではより高頻度に無症候性頸動脈狭窄を合併していることが予想される。

2領域以上にわたる動脈疾患を有する多領域併発動脈疾患は、単一の動脈疾患に比べて生命予後が悪いことが知られている。加えて、LEAD患者における頸動脈狭窄の併存は、心血管予後の独立した危険因子であることがREACH registryのサブ解析により示された³³⁵⁾。一方、LEAD患者における頸動脈狭窄の併存は、下肢予後に影響を与えるエビデンスはない。多領域併発動脈疾患の発見を目的としたスクリーニング検査に関しては、現時点では推奨されない。その根拠となるRCTは、CAD患者を対象に全身の動脈疾患のスクリーニング検査を施行するか否かで一次エンドポイントである死亡および虚血イベント発生率を比較したものであるが、2年間の観察期間で一次エンドポイントに有意差は示されなかった³³⁸⁾。したがって、原則として、臨床症状や身体所見によって他領域の動脈疾患が疑われた場合に精査を行えばよい。しかしながら、上述のごとくPAD患者に頸動脈狭窄の合併頻度は高いため、術前に頸動脈超音波検査（ultrasonography: US）を行うことを考慮する³³⁹⁾。

LEAD患者が頸動脈狭窄を合併した場合の両疾患の治療方針に関しては、現時点では明確なエビデンスは存在しない。したがって、血行再建に関しては、両疾患の重症度に応じて症例ごとに優先度を決定すべきであり、一般的には症候性の疾患を優先する。無症候性LEADに治療適応はないことを考えると、無症候性の高度頸動脈狭窄を合併したLEAD治療が臨床問題となるが、全身麻酔リスクの程度、CLTIか否かを加味し治療順序を計画していく必要がある。

3.2 冠動脈病変への対応

ステートメント

- LEAD患者に対する冠動脈バイパス手術（coronary artery bypass grafting: CABG）に際しては、自家静脈を将来下肢動脈に使用する可能性を考慮するべきである。
- CAD患者では、自家静脈を用いたCABGに先立ち、LEADのスクリーニング検査を行うべきである。

表 19 LEAD における冠動脈疾患の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
LEAD 患者に冠動脈造影 (CAG) や経皮的冠動脈インターベンション (PCI) を行う時は撓骨動脈アプローチを第一選択とする ³⁴⁰⁾ .	I	C
リスク層別化を目的として、CAD 患者に対する ABI を用いたスクリーニング検査を考慮してもよい ^{338, 341, 342)} .	IIb	B

3.2.1

CAD 患者における LEAD

CAD 患者は労作時胸痛や呼吸困難のため運動を制限するので、LEAD の自覚症状は検出されにくいですが、13～16% に PAD (ABI < 0.9) が合併することが報告されている^{152, 343)}。左主幹部病変や多枝疾患の存在は LEAD 合併の独立した危険因子である。LEAD を合併した CAD 患者はよりびまん性に動脈硬化が進展しており、石灰化を伴う複雑病変を有することが多い³⁴⁴⁾。

CAD に LEAD が合併すると予後不良となることが報告されている。PEGASUS 研究では LEAD の存在が 2 倍、心血管イベントを増加させた³⁴⁵⁾。19,867 例の経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention: PCI) 患者における RCT のメタ解析において 8% に LEAD を合併していたが、LEAD は 30 日、6 ヶ月、1 年の死亡率の独立した危険因子であった³⁴⁶⁾。わが国からの報告でも PCI 施行患者に LEAD を合併すると 2 年間の心血管イベントは有意に高率であった³⁴⁷⁾。同様の報告が CABG 患者においても報告されている³⁴⁸⁾。

PAD を合併した CAD 患者には厳格なリスク管理が必要であるが、そのイベント抑制効果に明らかなエビデンスはない。CHARISMA 試験のサブ解析³⁴⁹⁾において CAD、LEAD、CVD を合併した患者はアスピリン単剤よりも抗血小板薬 2 剤併用療法 (dual anti-platelet therapy: DAPT) 治療にて有意に非致死的心筋梗塞が低下したが、出血性合併症は DAPT 治療で増加しており、さらなる検討が必要である。

冠血行再建術 (PCI, CABG) が必要な PAD 患者において CLTI 患者を除けば、CAD 治療が優先される。LEAD を合併する CAD 患者の冠血行再建術に PCI と CABG のどちらを選択するかは幾つかの点を考慮する必要がある^{350, 351)}。

PCI を施行する際、大腿動脈アプローチは下肢虚血、塞栓症のリスクを増大させ、穿刺部に止血器具を用いた時を含め穿刺部合併症発生率が高率となるため、撓骨動脈アプローチが推奨される³⁵²⁾。どうしても大腿動脈アプローチ

が必要な時は下肢動脈の術前評価、血管超音波ガイド下穿刺が必要となる。

CABG を施行する際、重症 LEAD 患者 (重度跛行や CLTI 患者) においては、大伏在静脈 (great saphenous vein: GSV) の使用は慎重である必要がある³⁵³⁾。長い浅大腿動脈閉塞病変や膝下動脈病変における下肢バイパス手術の長期開存率は GSV の存在に依存する。また、重症 LEAD 患者の GSV 採取においては創傷治癒の遷延に関係する。したがって、CABG に際し GSV を採取する時は LEAD の存在をスクリーニングすることが求められる。CABG 術後の心臓リハビリにおいても LEAD の存在は術前無症候性であっても阻害因子になる可能性がある³⁵⁴⁾。

以上より、レベルの高いエビデンスは確立されていないが、CAD 患者の予後層別化のために、ABI による LEAD スクリーニングは低侵襲で安価な方法であると思われる。

3.2.2

LEAD 患者における CAD

外科手術が必要になる LEAD 患者は、その 50～60% に CAD の合併を認め^{355, 356)}、30 日以内に心血管合併症 (心臓死・心筋梗塞) が 5% 以上生じる高リスク患者といわれている³⁵⁹⁾。

LEAD の 3 分の 1 の症例に CAD の既往または虚血性心電図変化を認め、3 分の 2 の症例に負荷検査で虚血性変化を認め、70% の症例に冠動脈造影で少なくとも 1 枝に有意狭窄病変を認める^{188, 312)}。CONFIRM registry では 7,590 例の LEAD 患者に冠動脈 CT 検査を施行し 25% に冠動脈に無症候性有意狭窄病変を認めた³⁵⁷⁾。REACH registry においては PAD 患者の 57% に CAD の合併が報告されている³⁵⁸⁾。LEAD の重症度と CAD 合併率に関連があり、CLTI 患者の 90% に CAD を認めている。

LEAD 患者の下肢の予後に CAD の存在が関与しているかは明らかではないが、CONFIRM registry おいて CAD を合併する患者の死亡率は 1.6% と CAD を併発しない患者の 0.7% より高率であった³⁵⁷⁾。

CAD 合併症例においては LEAD の症状、重症度に応じて冠動脈血行再建術の優先度を判断する。CLTI 患者は CAD が安定した患者 (慢性冠症候群: CCS) であれば、LEAD の血行再建術を優先する。血行再建術が EVT では困難なため全身麻酔下に下肢バイパス手術が必要な時や、広範囲な心筋虚血を有する場合には、冠動脈血行再建術を優先する。冠動脈血行再建術は可能であれば PCI が望ましく、できれば撓骨動脈アプローチで施行する。解剖学的に CABG が必要な時は GSV を使用しない動脈グラフトを用いたバイパス手術が望ましい。

LEAD 患者に対する CAD のスクリーニング (機能的虚

血評価または冠動脈CT)は心血管イベントのリスク層別化を考える上で有効であると思われるが、予後を改善するエビデンスは明らかではない。しかし、LEADの重症度の高いCLTI患者には、CAD合併率も高く、最適な血行再建術を含めた包括的管理のために、CADスクリーニングは必要であると思われる。

PQ2 症候性LEADに合併した無症候性重症CADに積極的冠動脈血行再建術を行うべきか？

Answer

解剖学的に重症な冠動脈疾患で長期予後改善が見込まれる症例は積極的に冠血行再建を考慮すべきである。

いわゆる polyvascular disease 症例では症候を有する疾患の治療が優先される。合併疾患の治療においては疾患の不安定性と重症度評価が重要である。病態の不安定性は症状、画像評価、生化学的マーカーなどから総合的に判断され、不安定な病態と判断されれば可及的早期の血行再建が望ましい。冠動脈病変の重症度評価は、病変の解剖学的局在、狭窄度、病変形態を加味した SYNTAX score や核医学検査などでの広範囲にわたる灌流低下、負荷時の一過性左室拡大、左室機能低下、肺野集積増加などの所見が参考となる。運動耐容能が低い症例も重症にあたる。高度跛行例は運動が制限されているために、重症冠動脈疾患であっても日常生活では無症候である場合がある点は留意が必要である。一方、下肢閉塞性動脈硬化症においては CLTI が不安定な病態に該当し、血行動態的な重症度も判断の参考となる。不安定な病態や、解剖学的に重症冠動脈疾患であれば、冠血行再建の恩恵は大きく、無症候であっても血行再建を前提とし戦略を考えることが望ましい。

冠動脈血行再建の臨床的な意義は症候、QOLの改善と長期予後の改善にあるため、無症候性重症冠動脈疾患に対する血行再建は長期予後の改善効果が期待できるか否かにかかっている。すなわち、血行再建に伴う周術期リスクと、予想される生命予後改善を勘案することとなる。CABGに伴う周術期の死亡リスク、合併症発生リスクは STSスコア、EUROスコアII、Japanスコアなどで予測可能である。一方、CABG、PCIによる血行再建で期待される4年生存率は SYNTAX score II から推定可能である（欧米の成績である点に注意）。なお、SYNTAX score II において PAD 合併は慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease: COPD）、クレアチニンクリアランス、年齢、左室機能などの因子に加えて生命予後を規定する一因子として採用されている³⁵¹⁾。これは、冠動脈疾患の治療における PAD 診断の臨床的意義を示唆するものと言

える。

治療の順位としては、下肢動脈の EVT が困難で全身麻酔下の下肢バイパス手術が必要な時には冠動脈血行再建術を優先する。PCIであれば撓骨動脈アプローチで完全血行再建を目指す。解剖学的に CABG が必要な時は GSV を使用しない動脈グラフトを用いた CABG、人工心肺を用いないオフポンプバイパス手術が望ましい。補助循環などが必要な症例は下肢の虚血、再灌流障害などへの影響も考慮する必要がある。

4. 慢性下肢動脈閉塞に対する診断・治療 症候別アプローチ

4.1 無症候性慢性下肢動脈閉塞

ステートメント

- 総じて下肢の予後が良好であるが、一部には下肢虚血が重度な、いわゆる「潜在的重症下肢虚血 (subclinical critical limb ischemia)」も含まれ、その場合、CLTI発症の前段階にある可能性がある。
- 生命予後は症候性と変わらず不良であるため、生活習慣の改善、動脈硬化症リスクの管理を行うべきである。
- 下肢病変の予防的血行再建術は行うべきではない。

表 20 無症候性 LEAD の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
無症候性 LEAD 患者は総じて下肢の予後が良好であるが、一部には高度下肢虚血症例も含まれることを念頭において診療を行う ^{164, 359)} 。	I	C
無症候性 LEAD 患者に、動脈硬化のリスク管理を行う ³⁶⁰⁾ 。	I	C
無症候性 LEAD 患者の下肢動脈病変に対して血行再建術を行うべきではない ^{359, 361 - 364)} 。*	III Harm	C

*ただし血行再建後の患者に対しては個々に対応を考慮する。

LEAD患者の中では無症候の患者の割合が最も高く、症候性の2～5倍と見積もられている^{45, 56)}。

血管病変や虚血が軽微であれば無症候となることは想像に難くない。しかし、無症候だからといって血管病変や

虚血が軽微であるとは限らない。たとえば下肢筋肉のエネルギー効率が良い患者は、歩行による虚血症状、すなわち間歇性跛行が現れにくい。神経障害のため疼痛を感じにくいこともある。また、歩行に支障をきたすほどの下肢虚血が存在しても、日常生活で歩行する機会がなければ、間歇性跛行を訴えることはない。さらに、創傷治癒に支障をきたすほどの重度の下肢虚血を呈していても、受傷さえしなければ無症候にとどまる。このように、無症候性LEADとはさまざまな段階の血管病変や虚血が混在した病態である。無症候性LEAD全体でみれば血管病変や虚血が軽微な症例が大多数を占めるが、そのなかには血管病変や虚血が極めて重症な症例が一部含まれていることに注意が必要である。

とくに、創傷治癒に支障をきたすほどの重度の下肢虚血を呈していながら無症候でいる状態、すなわち「潜在的重症下肢虚血 (subclinical critical limb ischemia)」は、本来、他の無症候性LEADとは区別されなければならない。実際、こうした状態はCLTIの重要な発生母地となっており、わが国でもCLTIを発症した症例の約半数が間歇性跛行の既往を欠いていた¹⁶⁴⁾。とくに、自立歩行不能症例、糖尿病症例、維持透析症例では、間歇性跛行を経ず、突然CLTIを発症することがあり¹⁶⁴⁾、注意深い管理が重要と考えられる。

無症候性LEAD集団の中から下肢症状が悪化する症例は一定の頻度で出現しうる(「1.3 患肢の予後」を参照)が、無症候性LEADに対する「予防的」な血行再建術が将来のCLTI発症、下肢切断、機能障害等のリスクを減少させるかは証明されていない。上述のとおり無症候性LEADは血管病変や虚血が軽微な症例が大多数を占めており、全体としては下肢の予後は良好である³⁵⁹⁾。観血的治療には手技関連合併症などのリスクが一定頻度伴うことを踏まえると³⁶¹⁻³⁶⁴⁾、こうした「予防的」な観血的治療を現時点で積極的に推奨することはできない。今後、無症候性LEADのなかから重症化する可能性のある患者、つまり「潜在的重症下肢虚血」を選別できる方法が開発されるべきである。

無症候性LEAD患者の下肢の予後は良好と言えるが、心血管イベント発症についてはハイリスク群であり(「1.4 患者の予後」を参照)、その管理目標は動脈硬化性疾患の発症予防および進行抑制と位置づけられる。したがって、LEADを有さない一般集団と同様、無症候性LEAD患者においても、禁煙指導を含め、動脈硬化のリスク管理を行うことが推奨される。ただし、無症候性LEAD患者に限定した集団でこうした介入の有効性が実際に証明されているものは少ない。明らかな心血管疾患を有しない無症候性LEAD患者において、スタチン服用がMACEと総死亡の

リスク低下と有意に関連した(ハザード比0.80 vs. 0.81)ことが観察研究で示されており³⁶⁰⁾、無症候性LEAD患者においてもスタチンの投与がMACE・総死亡リスク低下に有効な可能性はある。一方、無症候性LEAD患者に対する抗血小板薬の有用性は、現時点では証明されていない^{162, 365, 366)}。このように無症候性LEADに対する管理戦略と介入効果が十分に立証されていない現状において、無症候性の集団を対象にABI等を用いてスクリーニングすることが予後改善を含めた臨床成績の向上につながるかは証明されていない³⁶⁷⁾。費用対効果の観点からABIによるスクリーニングの対象をハイリスク集団に限定した方が良い可能性も指摘されている³⁶⁸⁾。一方で、ハイリスク患者ではすでに心血管リスクが高いことが明らかであることから、ABIの結果を問わず、しかるべき心血管リスク管理を受けるべきだとする意見もある³⁶⁷⁾。ABI検査はわが国では海外以上に広く普及しており、今後、無症候性LEADの積極的な発見に使用すべきかどうか、議論が必要である。

無症候性例から発症したCLTIの予後については、「4.5 血行再建術後の予後と二次予防」を参照のこと。

4.2

間歇性跛行を呈する慢性下肢動脈閉塞

ステートメント

- 間歇性跛行を訴える患者には、鑑別診断も兼ねた詳細な問診と身体診察を行う。
- 機能検査や画像検査の結果と、問診や身体診察の所見から、総合的に下肢虚血の程度や間歇性跛行の機序を判断する。
- 間歇性跛行に対する血行再建の要否は、日常生活の障害の程度を評価したうえで決定する。

4.2.1

病態生理、診断

間歇性跛行とは、特定の筋肉の怠さや痛みのため歩行継続が不能になり、少し休むと可能になる、再現性のある状態を指す³⁶⁵⁾。神経性と血行性があり鑑別を要する。血行性は、主に動脈硬化を起因とする末梢動脈狭窄・閉塞により、歩行による筋肉酸素需要増大に血流供給が不足するために生じる³⁶⁹⁾。速い歩行や坂道など、通常の歩行よりも酸素需要が大きいと症状が出やすい。しかし、ABI値と自覚症状の相関は必ずしも強くなく³⁷⁰⁾、跛行症状は血流供給能力だけでなく、歩行習慣・ADLにも影響される。実際、運動による閉塞部の周囲の血圧や血流量低下の増強³⁷¹⁾、血管内皮機能低下による末梢血管拡張の減少³⁷²⁾、血管新

生の阻害³⁷³⁾、微小還流量の低下³⁷⁴⁾なども認められ、単に動脈病変の結果としての血流供給不足以外の要因も関係している。さらに、慢性の血流低下により下腿骨格筋の構造や代謝が変化し³⁷⁵⁾、細胞レベルではミトコンドリア機能が低下する³⁷⁶⁾など、筋自体の変化も間歇性跛行の病態生理に関与している。

症候性LEADのうち、70～80%が間歇性跛行を主訴とする。血管狭窄・閉塞部位は腸骨・大腿動脈に好発し、腓腹部に症状が出やすいが、内腸骨動脈では臀部（臀筋跛行）に、下腿動脈より末梢に病変があるバージャー病では足底部に症状が出やすい。しかし、CLTIの患者が全身の動脈硬化症を有しているように、間歇性跛行の患者でも、全身の動脈硬化症の1つの病態を診ているに過ぎない³⁶⁵⁾ということも認識しておく必要がある。したがって、間歇性跛行の患者に対しては、足の症状の治療と同等に脳心血管リスクの低減が治療の骨格となる。

4.2.2

患者・下肢・血管病変評価

表 21 間歇性跛行を呈する LEAD の下肢・血管病変の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
動脈硬化症のリスクを有する患者や、間歇性跛行や下肢機能低下のある患者では、血管疾患を疑って病歴と症状の聴取を行う ^{150, 152, 172, 377, 378)} 。	I	B
動脈硬化症のリスクを有する患者や下肢機能低下のある患者では、末梢動脈の触診や聴診を含めた下肢の診察を行う ^{150, 152, 172, 377, 378)} 。	I	B
病歴または診察所見から LEAD を疑う患者には、ABI 測定を含む客観的検査を行う ^{24 - 29, 377 - 380)} 。	I	B
間歇性跛行を呈し、安静時の ABI に異常を認めない場合は、運動後の ABI 測定を行う ^{35 - 38)} 。	I	B
間歇性跛行を呈する LEAD 患者には、下肢機能の評価を目的に、運動後 ABI の回復時間測定や歩行距離検査を考慮する ^{35, 43, 44, 381)} 。	IIa	B
血行再建術を考慮する症候性患者では、CTA, MRA, 血管造影検査などの画像診断を行う ^{73, 82, 382, 383)} 。	I	C
治療方針の決定にあたり、画像診断による病変形態のデータは、症状や機能検査の結果と併せて分析を行う ^{35, 43 - 45, 53, 381)} 。	I	C
画像検査では、同時に腹部大動脈瘤のスクリーニングを考慮する ^{45, 384 - 386)} 。	IIa	C

a. 病歴聴取と身体診察

LEADのリスクファクター（図4）を有し、間歇性跛行などの下肢症状や下肢機能低下がみられる患者には、鑑別診断（表22, 23）も兼ねた詳細な病歴の聴取と身体診察を行う。神経性の跛行症状を呈する腰部脊柱管狭窄症や、下肢の関節疾患は、いずれも高齢者で頻度が高く、LEADと併存していることも多い^{53, 365, 377-380, 387)}。慢性虚血を示唆する所見には、下肢の動脈拍動の減弱、四肢の皮膚の色調や温度の変化、汗腺の機能障害に基づく乾燥肌、筋萎縮、発毛の遅れ、爪の肥厚や成長遅延などがある。診察でLEADが疑われる場合は、機能検査や画像検査によって診断を確定する。動脈硬化性LEADは全身性動脈硬化の一部分症であるため、頸動脈や上肢の動脈の拍動や血管雑音も確認する。

b. 機能検査

（第2章「1. 機能検査」を参照）

ABI測定は、間歇性跛行症状を呈する他の疾患との鑑別診断にも有用である。安静時ABIの正常値は1.00～1.40で、0.91～0.99はボーダーライン、0.90以下は異常低値、1.40より高値は異常高値である。容積脈波記録（pulse volume recordings: PVR）を用いた装置では、波形と振動信号に減弱がないかもチェックする。可能であればTBIも測定する。ABIが0.91以上でPVR、振動信号、TBIに明らかな異常値がなくても、下肢虚血が疑われる場合は、運動負荷後のABIを測定する³⁵⁻³⁸⁾。虚血肢では、運動負荷によって足関節血圧あるいはABIが低下する。運動負荷にはトレッドミル歩行を用いることが多い。トレッドミルの設定は、TASC IIにおいては、3.5 km/時で傾斜角12%、ESCガイドラインでは3 km/時で傾斜角10%が一般的とされ、ABIが20%以上低下もしくは足関節血圧（ankle pressure: AP）が20 mmHg以上低下した場合を異常としている（図4）^{45, 53, 56)}。わが国におけるトレッドミル設定は、2.4 km/時、傾斜角12%とする場合が多い。歩行時間は最長5分以内で、施設によってさまざまである³⁸⁸⁻³⁹¹⁾。歩行速度は、他者との比較が不要な場合には、患者の歩行能力と安全性に応じて減速してよい。歩行が困難な患者では、他の運動方法（足関節屈伸運動など）を考慮する^{56, 392-394)}。

間歇性跛行の重症度評価には、比較対象間で統一した運動負荷量を用いて行う歩行検査が有用である。運動療法や血行再建術後の治療効果の判定にも、治療前と同一の運動負荷量を用いる。客観的評価には、運動負荷後ABIの回復時間の測定^{35, 381)}や近赤外分光法^{395, 396)}がある。歩行後に低下したABIは時間経過とともに負荷前値に戻るが、その回復時間は虚血に対する代償機能を反映しており遅いほど機能障害が強い³⁹⁷⁾。安静時ABI値が同等の患者

でも歩ける距離に差があるのは、代償機能の差に由来する。主観的評価には歩行距離検査（疼痛出現距離測定や最大歩行距離測定）がある^{43-45, 56}（いずれも保険収載なし）。

ABIやTBI, PVRなどに明らかな異常値がなくても間歇性跛行などの下肢症状があり、運動負荷ABIが行えない場合、あるいはABI測定が不可能で下肢症状がある場合には、画像診断による血管病変の評価を考慮してよい。

c. 画像検査

（第2章「2. 画像検査」を参照）

虚血由来の間歇性跛行と診断されれば、必要に応じて画像検査を行う。大動脈瘤の有無を含めた血管病変や周辺臓器を含めた全体マッピングには、CTやMRIが適する。血行再建術を考慮する患者には、画像検査が必須である。ドプラ超音波検査、コンピュータ断層血管造影（CT angiography: CTA）、磁気共鳴血管造影（magnetic resonance angiography: MRA）、血管造影検査などによっ

て、動脈病変を詳細に把握する。造影剤の使用や被曝を含め、侵襲的な検査はその利害を十分考慮したうえで、必要と判断される場合に施行する^{150, 378}。血行再建術の予定がない患者には、侵襲的な画像検査は必須ではない。治療方針の決定においては、動脈閉塞の程度よりも日常生活の障害の程度を重視する。

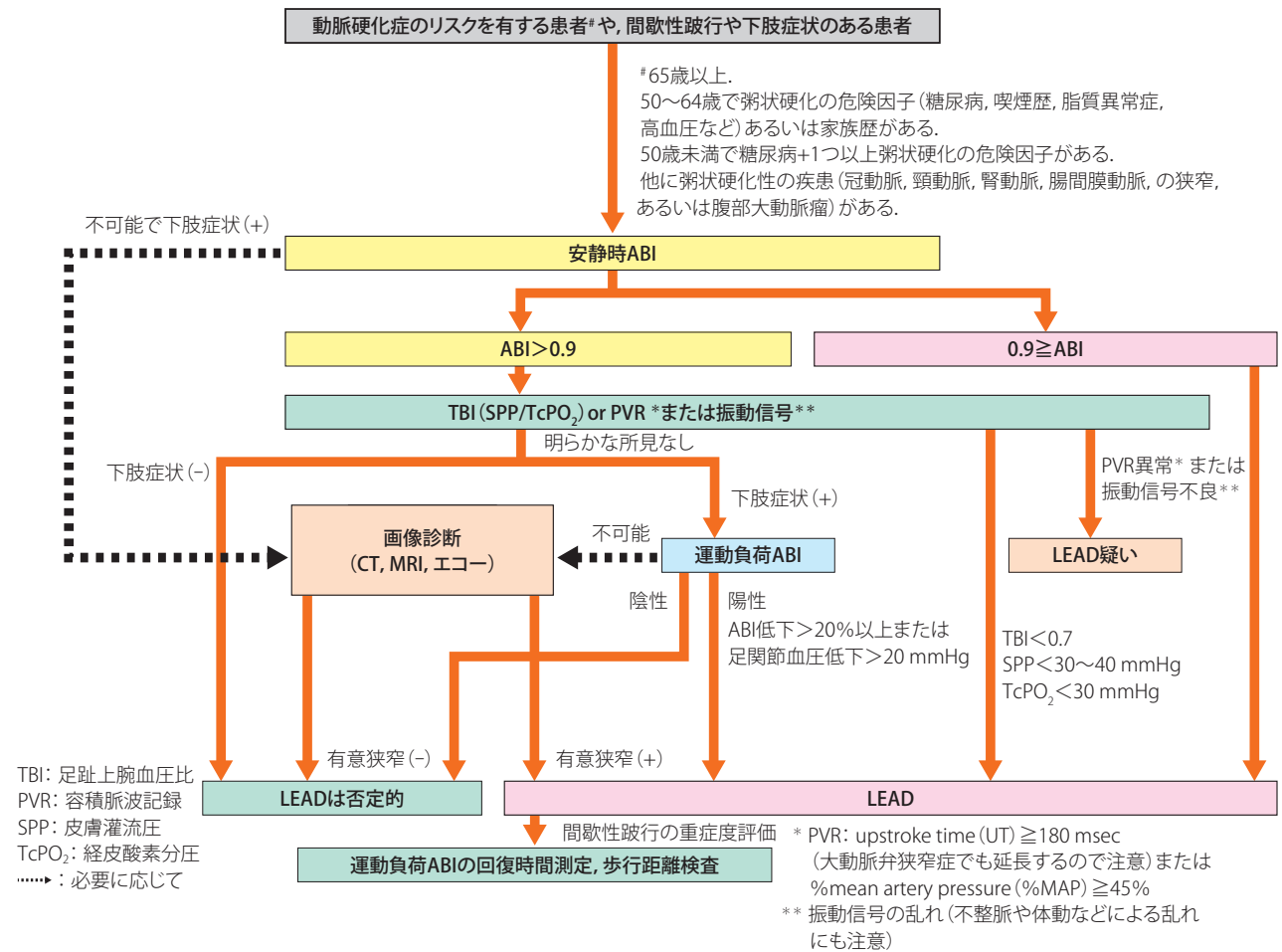


図 4 LEAD 診断のアルゴリズム

表 22 間歇性跛行の鑑別診断

疾患	症状発現部位	好発年齢	歩行による症状	痛みを生じる歩行距離	休憩の効果	体位の影響	その他の特徴
虚血性							
LEAD	患者ごとに特定の部位.	動脈硬化性は中高年以降. 若年者に好発する疾患もある.	疼痛, だるさ, こむらがえり, しびれを伴うことがある.	一定の距離で発現.	数分で軽減	なし	限局性の腸骨動脈病変では足部動脈の触知が正常なことがある. 内腸骨動脈病変では勃起障害を伴うことがある.
神経性							
腰部脊柱管狭窄症(神経根型)	臀部から下肢後面が多い. 片側性が多い.	中高年以降.	疼痛, しびれ, だるさ(単根性).	日によって距離に変動がみられる. 自転車や前屈歩行では症状が出にくい.	数分で軽減. 立っているだけ, 座り続けても痛む.	同上	腰痛, 変形性脊椎症, 変性すべり症の既往.
腰部脊柱管狭窄症(馬尾型)	臀部から下肢後面が多い. 両側性が多い.	中高年以降.	同上および脱力神経根型よりも症状が重く広範囲(多根性).	同上	同上	同上	同上 直腸膀胱障害や会陰部の感覚障害を伴うことがある.
静脈性							
慢性静脈不全症	下肢全体, とくに下腿が多い.	若年では少ない.	疼痛, 圧迫感, 緊満感, だるさ.		ゆっくりと軽減. 立っているだけ, 座り続けても痛む.	下肢挙上で改善.	深部静脈血栓症の既往 静脈うっ滞, 下肢静脈瘤, 浮腫.
運動機能性							
変形性股関節症	股関節, 臀部, 大腿部, 膝関節.	中年以降の女性に多い.	疼痛, だるさ, 鈍痛.	立ち上がるときや歩行開始時にも痛むことがある.	すぐには軽減しない.	体重をかけない姿勢で改善 安静時でも痛むことがある.	先天性股関節症, 大腿骨骨折, 関節リウマチの既往. 関節可動域の制限.
足部・足関節疾患	足関節, 足部, 足底アーチ.	さまざま.	疼痛, だるさ, 鈍痛, しびれ.	立ち上がるときや歩行開始時にも痛むことがある.	すぐには軽減しない.	体重をかけない姿勢でも改善しないことが多い.	しばしば足部の変形を伴う.
慢性コンパートメント症候群	下腿部(とくに前脛骨筋部)が多い. 50~70%が両側性.	若年で筋肉量の多い人(スポーツ選手など).	疼痛, 圧迫感, 緊満感, だるさ.	運動開始後に徐々に発現.	軽減に時間がかかる(10分以上).	なし	しばしば腫脹や圧痛, 感覚・運動麻痺(drop foot)を伴う.

表 23 間歇性跛行を呈する主な LEAD

<ul style="list-style-type: none"> ・ 動脈硬化性LEAD (閉塞性動脈硬化症) ・ バージャー病 ・ 大動脈縮窄症 (先天性および後天性) ・ 高安動脈炎 ・ ベーチェット病 ・ 末梢動脈塞栓症の慢性期 ・ 膝窩動脈瘤 (血栓閉塞, 塞栓症) ・ 膝窩動脈外膜腫 ・ 膝窩動脈捕捉症候群 ・ 過去の外傷, 慢性外傷, 放射線照射障害 ・ 血管形成異常 (線維筋性異形成, 遺残坐骨動脈など) ・ 血管腫瘍 ・ 弾性線維性仮性黄色腫
--

4.2.3 併存疾患の評価

表 24 間歇性跛行を呈する LEAD の併存疾患の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
間歇性跛行の患者では、血行再建術を検討する前に、血流改善によって歩行機能の改善が見込まれるか、血流が改善されても術前と同程度に運動を制限するような合併疾患（狭心症、心不全、慢性呼吸器障害、または筋骨格系の制限や神経障害など）の評価を行う ²⁷⁾ 。	I	C

間歇性跛行に対する血行再建の目的は、歩行機能の回復である。歩行や運動を制限する疾患（狭心症、心不全、慢性呼吸器障害、または筋骨格系の制限や神経障害など）を有する患者では、血行を改善しても歩行機能の回復が望めない場合があり、このような例では一般に血行再建の適応はない。したがって血行再建を前提とした侵襲的検査を行う前には、上記のような併存疾患を評価する必要がある。また血行再建後、跛行が改善して患者の活動性が高まり、心血管イベントを発症することもあるので、合併疾患の評価が大事である。

ABIの低下は、将来の脳心血管イベントの強力な予知因子である。心血管疾患による10年死亡率をABI低値群（≤0.90）と正常群と比較すると、男性（18.7% vs. 4.4%）、女性（12.6% vs. 4.1%）であり、ABI低値群で有意に死亡率が高かった。このため、PAD患者では合併頻度の高いCADやCVDに十分留意する必要がある²⁷⁾。

4.2.4 治療総論

ステートメント

- 運動療法や薬物療法による跛行の改善効果が不十分、もしくは不十分と予測される場合には血行再建術の適応を考慮する
- 間歇性跛行によって、日常生活や患者にとって重要な活動が阻害される場合、血行再建術の適応を考慮する

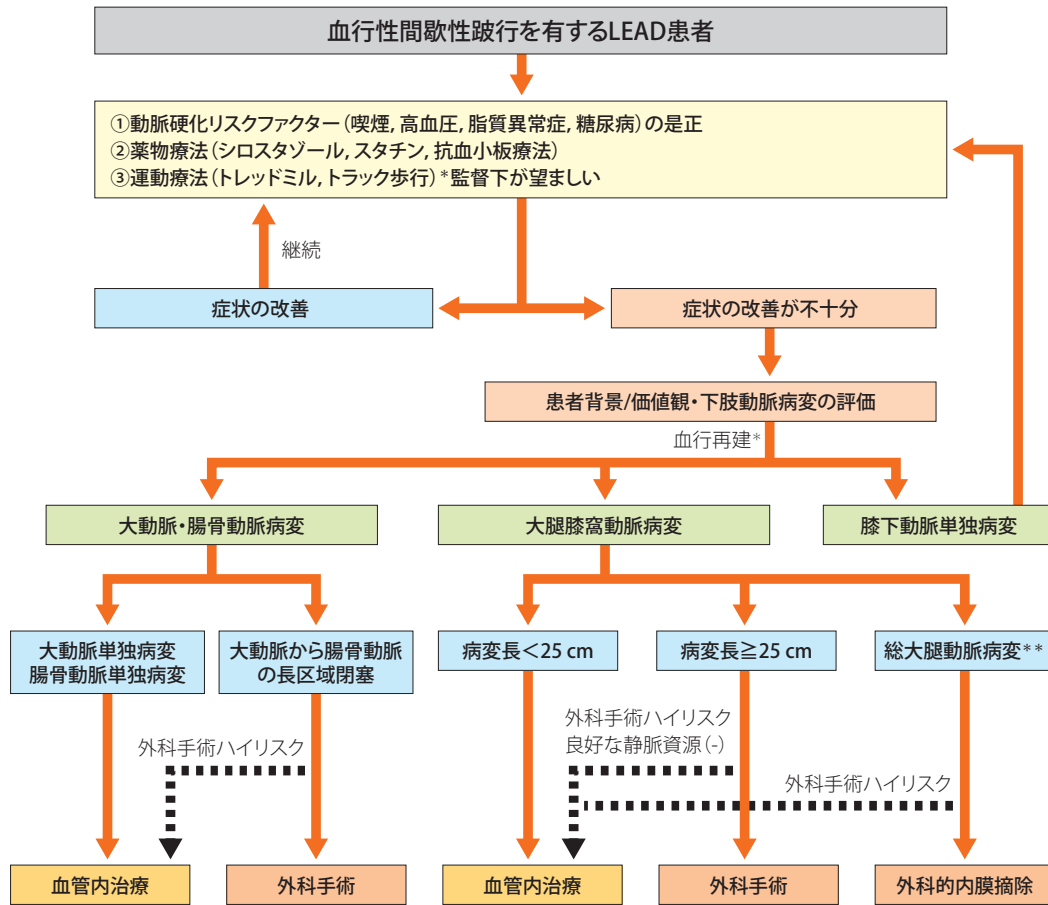
間歇性跛行を有するLEAD患者に対しては、全身の動脈硬化に対するリスクファクターの治療と生活習慣の改善が基本的治療である（「2. リスクファクター・背景疾患の管理」を参照）。

跛行症状に対しても、第一選択として運動療法と薬物療法を行い、十分な効果が得られない場合に血行再建術を考慮する。血行再建術の適応条件として以下の5項目を満たしているか患者とともに検討する必要がある。

- ① 跛行によって、日常生活もしくは患者にとって重要な活動が阻害されていること
- ② 良好な治療効果と予後が予測されること
- ③ 運動を制限するような他の疾患（CADやCOPDなど）を有さないこと
- ④ 運動療法や薬物療法によっても跛行改善効果が不十分であったこと、もしくは不十分と予測されること
- ⑤ 低いリスクで実施でき、長期開存が期待できる解剖学的形態であること

加えて、跛行肢がCLTIに移行することは一般に少ないことを患者に伝えた上で、患者が抱えている歩行障害についてどのような価値観を有しているかを確認し、患者とともに治療方針を決定することが推奨される。

一方で血管内治療の進歩は日進月歩で、その適応は大きく広がっている。薬剤コーティングバルーン（drug-coated balloon: DCB）や薬剤溶出性ステント（drug-eluting stent: DES）の登場で初期成績に関しては、高い開存率が示され、外科的血行再建に匹敵する成績が期待される。しかしながら十分な長期的データの蓄積はないことから、EVTと外科的血行再建の選択においては精通したチームによって十分に検討されるべきである。無症候性患者に予防的治療としての血行再建術の適応はない（図5）。



血行再建後のリスクファクターの是正、運動療法是継続して行う。
 * 大動脈・腸骨動脈病変から大腿膝窩病変にまたがる多分節病変は、近位部病変から治療し症状の改善を確認する。
 ** 総大腿動脈病変を含む腸骨動脈または浅大腿動脈の連続病変の場合はHybrid治療を考慮する。

図5 間歇性跛行を有するLEADに対する治療アルゴリズム

4.2.5 治療各論

a. 保存的治療（薬物療法・運動療法）

ステートメント

- 血行再建の有無に関わらず、薬物療法・運動療法を行う。
- 運動療法是跛行症状やQOLの改善のみならず、リスクファクターを改善する効果も期待される。

表25 間歇性跛行を呈するLEADの保存的治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
間歇性跛行患者に対して、脳心血管イベント予防を目的として、アスピリンもしくはクロピドグレルを投与する ^{307, 309, 310} 。	I	A

すべての動脈硬化性LEAD患者にスタチンを投与する ^{216, 398 - 400} 。	I	A
心不全のない間歇性跛行患者に、シロスタゾールを投与する ^{314, 401, 402} 。	I	A
間歇性跛行患者に、初期治療として監督下運動療法を行う ^{403 - 406} 。	I	A
監督下運動療法を行うのが難しい場合には、非監督下運動療法を行う ^{404, 407} 。	I	B
血行再建術後にも継続して運動療法を行う ^{408 - 410} 。	I	B

i. 薬物療法

動脈硬化性LEAD患者に対する薬物治療の主目的は、脳心血管イベント予防的であり、原則として抗血小板薬ないし抗凝固療法を投与を行う。跛行症状の改善効果が期待できる以下の薬剤を検討する。わが国で使用可能でエビデンスを有する薬物はシロスタゾールである。3~6ヵ月投与によるトレッドミル歩行能とQOLの双方の改善が示され

ている⁴⁰¹⁾。最も大規模なRCTでは、跛行治療におけるシロスタゾールおよびペントキシフィリン（初の跛行治療薬として1984年に米国FDA（Food and Drug Administration）承認を得た薬物）の効用が比較され、シロスタゾール群で有意に最大歩行距離の延長が示された⁴¹¹⁾。心不全がない場合の跛行症状改善の第一選択とされてきた。

一方、わが国ではLEADに対する保険適用はないものの、SVS2015やESC2017のガイドラインにおいて高い推奨度とエビデンスレベルに位置づけられているのがスタチンである^{2,365)}。LEAD患者の全死亡や脳心血管イベントの減少が示されていることがこのような位置づけになった根拠である³⁹⁸⁻⁴⁰⁰⁾。スタチンは跛行改善効果が示された薬剤のなかで、最も歩行距離の延長が期待できるとされているが⁴¹²⁻⁴¹⁴⁾、欧米では用法用量が大きく異なることを留意する必要がある。

ii. 運動療法

運動療法は、跛行症状やQOLを改善し、最大歩行距離を延ばすことが示され、高いエビデンスを有する⁴¹⁵⁾。2012年に報告されたCLEVER試験では、大動脈-腸骨動脈病変を有する跛行患者を薬物療法単独群、薬物療法+監督下運動療法*群、薬物療法+血管内治療群に無作為に割り付け、6カ月の時点で薬物療法+監督下運動療法群で最も歩行時間の延長を認めた⁴¹⁶⁾。運動療法はABIを改善させるものではないが、その効果発現のメカニズムには既存の側副血行路の発達、血管新生、一酸化窒素による微小循環改善、骨格筋の代謝順応性改善などが関与するとされる⁴¹⁷⁾。加えて、運動療法には、リスクファクターを改善する効果も期待される。

運動内容に関しては、歩行（トレッドミルまたはトラック歩行）が他の運動（サイクリング、階段昇降、動的・静的下肢運動など）よりも優れている⁴¹⁸⁾。跛行を生じる強度で歩行し、痛みが中等度になれば休むことを繰り返し、1回30～60分間行い、週3回少なくとも3ヵ月間行うことが推奨されている。運動療法には患者のコンプライアンスが必須であり、監督下運動療法が非監督下よりも跛行改善効果が大きいことが示され^{403,405)}、可能であれば監督下運動療法が推奨される。しかし、わが国では保険で認可された監督下運動療法施設が非常に少ないことが課題である。

現時点では、間歇性跛行を有するLEAD患者に対しては、運動療法+薬物療法が第一選択である。一方、運動療法の障壁となり得る心肺機能障害やADL低下を呈する患者や超高齢者が少なくなく、これら3ヵ月に及ぶ継続的な運動療法の適応となりにくい患者群に対するマネジメントは今後の課題であり、責任病変が近位部であれば血行再建術を第一選択に考慮することもある。いかなる血行再建

術を行った後においても、運動療法継続の有効性が証明されている⁴⁰⁸⁻⁴¹⁰⁾。

*わが国では「supervised exercise therapy」の邦訳として「監視下運動療法」という用語が慣例的に使用されているが、より適切な「監督下運動療法」を本ガイドラインから採用した。

b. 血行再建術（EVT，外科的血行再建）

ステートメント

- 腸骨動脈病変はEVTを第一選択とする。
- 総大腿動脈病変は外科的内膜摘除術を第一選択とする。
- 大腿膝窩動脈病変は、短～中区域病変はEVT，長区域病変は外科的血行再建を第一選択とする。
- 跛行肢に対する膝下動脈病変の血行再建は推奨されない。
- 動脈硬化リスクファクターの是正，薬物療法，運動療法を検討，実施していない跛行患者に血行再建術を行うことは推奨されない。

表 26 間歇性跛行を呈する LEAD の血行再建術の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
5 cm 未満の腸骨動脈閉塞病変は EVT を行う ⁴¹⁹⁾ 。	I	C
重篤な併存疾患を有する長区間または両側性腸骨動脈閉塞病変は EVT を考慮する ^{420,421)} 。	IIa	B
provisional stenting より primary stenting を考慮する ⁴²⁰⁻⁴²²⁾ 。	IIa	B
経験豊富なチームが行い将来起こりうる外科手術の妨げにならなければ大動脈を含む腸骨動脈閉塞病変は EVT を考慮してもよい ^{423,424)} 。	IIb	B
腎動脈直下に及ぶ広範囲大動脈腸骨動脈閉塞で、手術リスクの低い跛行患者に対しては解剖学的な大動脈-両大腿（もしくは腸骨）動脈バイパス術を考慮する ⁴²⁴⁻⁴²⁶⁾ 。	IIa	B
非解剖学的バイパス術は、解剖学的バイパスやEVTが困難な場合に考慮してよい ^{427,428)} 。	IIb	C

i. 大動脈腸骨動脈領域

1) EVT

大動脈腸骨動脈領域は足部への流入動脈でありEVTによる間歇性跛行の改善が期待できる。多分節病変に対してはまず流入動脈から血行再建を行い間歇性跛行の改善が

得られているか確認してから鼠径靱帯以下の病変に対する血行再建の適応を決める。5 cm未満の短い狭窄・閉塞病変においてはEVTの合併症リスクは低く、5年で90%以上の長期開存が示されている⁴¹⁹⁾。大動脈腸骨動脈閉塞病変においては大動脈腸骨動脈分岐部に対するカバードステントを用いたEVTの有効性（1年開存率87.3%、2年開存率82.3%）が報告されている⁴²³⁾。2,147名が登録されたわが国のレジストリーでは手技成功率97.6%、合併症発生率6.4%、30日死亡率0.7%と安全であり、効果は5年1次開存率77.5%、5年2次開存率は98.5%と良好であり開存率は患者重症度、病変重症度に依存しなかった⁴²⁹⁾。またわが国の多施設前向き研究（893名）を対象としたOMOTENASHI試験では、単純病変から複雑病変まで含まれていたにもかかわらず初期成功率99.4%、30日主要有害事象0.9%、1年1次開存率83.8%、3年1次開存率71.4%と良好な成績を示した^{430, 431)}。

大動脈腸骨動脈領域の複雑病変に関しては、予期せぬ血管破裂、末梢塞栓にすぐに対応でき、経験豊富なチームが行い将来起こりうる外科手術の妨げにならないのであればprimary stentによるEVTを第一選択に考慮する^{420-422, 424)}。

総大腿動脈病変を合併した腸骨動脈病変は腸骨動脈のステント留置によるEVTと総大腿動脈内膜摘除術または、バイパス術の併用を考慮する⁴³²⁾。

2) 外科的血行再建

大動脈を中枢吻合部とする解剖学的バイパス術は、その開存性は長期にわたり高く、跛行症例では10年のグラフト開存率は80%以上と極めて良好であるが、手術侵襲は相対的に高く、手術死亡率3~4%、周術期合併症率20%と報告されている^{425, 433, 434)}。本領域における血行再建術(EVTと外科的血行再建)として系統的なRCTないものの、多くの症例においてEVTが第一選択治療と考えられ、外科的バイパス手術の役割は限定的となっている。腎動脈直下に及ぶ大動脈閉塞などの複雑病変におけるEVTの有効性・安全性の報告はあるが^{435, 436)}、高い技術が必要で、経験豊富なチームからの報告であるため、第一選択とは言えない。手術リスクの低い若年者においては、10年以上の長期開存が担保された解剖学的な大動脈-両大腿（腸骨）動脈バイパスを考慮する⁴²⁶⁾。また、非解剖学的バイパス（交叉性大腿-大腿動脈バイパス、腋窩-大腿動脈バイパスなど）は、侵襲性は解剖学的バイパスに比べ低いものの、開存性は劣るため^{427, 428)}、その適応はさらに限定的となる。EVTや解剖学的バイパスが実質困難な場合に考慮しても良い。

ii. 総大腿動脈

表 27 跛行肢における総大腿動脈病変の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
総大腿動脈病変を主因とする跛行患者に対しては血栓内膜摘除を行う ^{437, 438)} 。	I	B
総大腿動脈病変を合併した腸骨動脈病変には、両者とも有意病変であれば、総大腿動脈の内膜摘除と腸骨動脈のEVTを併用するハイブリッド血行再建を行う ⁴³⁹⁾ 。	I	C

1) EVT

以前より孤立性総大腿動脈病変に対するEVTは、ステントフラクチャーやアクセスサイトである場所にステントを入れる事への懸念より避けられてきたが近年、デバイスの進歩もあり外科的内膜摘除に変わる治療法としてステント留置によるEVTに期待が寄せられている⁴⁴⁰⁾。総大腿動脈単独病変に対するEVTと外科的内膜摘除術のRCTにおいて2年まで開存率に両群で差を認めなかった⁴⁴¹⁾。一方でわが国からも孤立性総大腿動脈病変に対するEVT（バルーン治療）の成績が報告⁴⁴²⁾されているが、長期開存率は満足できるものではなく適応は限定的である。

2) 外科的血行再建

内膜摘除は、低い侵襲性で5年1次開存率は90%を超える安定した有効性を認める^{437, 438)}。わが国の多施設研究では、跛行症例における開存率は5年100%で、周術期死亡なく、マイナーな周術期合併症を10%程度に認めるのみであった⁴⁴³⁾。EVTの長期的な結果は得られておらず、総大腿動脈病変を主因とする跛行例において、本術式を第一選択治療として行うべきである。また、腸骨動脈病変合併例においては、ハイブリッド血行再建術の有効性も高い⁴³⁹⁾。

iii. 大腿膝窩動脈領域

表 28 跛行肢における大腿膝窩動脈病変の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
25 cm未満の病変は、EVTを行う ⁴⁴⁴⁾ 。	I	C
経験豊富なチームが行い将来起こりうる外科手術の妨げにならないならば25 cm以上の病変にはEVTを考慮してもよい ⁴⁴⁵⁾ 。	IIb	C
ステント内再狭窄病変に対してDCBを考慮してもよい ^{446, 447)} 。	IIb	B

25 cm以上の病変にはバイパス術を考慮する ⁴⁴⁸⁻⁴⁵¹⁾ 。	IIa	C
膝上、膝下に因らず、大腿膝窩動脈バイパス術における代用血管には伏在静脈グラフトを行う ⁴⁴⁸⁻⁴⁵¹⁾ 。	I	A
大腿膝窩動脈バイパスに先立ち、大伏在静脈の状態を画像診断 (duplex 超音波ないし MDCT) にて評価を考慮する ^{452, 453)} 。	IIa	C
高度な石灰化、末梢側血管径 5 mm 以下、ステント再閉塞例で手術リスクの低い患者に対してはバイパス術を考慮する ^{454, 455)} 。	IIa	C
大腿-膝上膝窩動脈バイパス術において適切な伏在静脈グラフトがない場合には、代用血管として人工血管を考慮する ^{319, 451, 456)} 。	IIa	A

1) EVT

運動療法、薬物療法で跛行症状の改善が望めない症例ではEVTが選択される機会が多い。問題の遠隔期開存率に関しては新規デバイスの登場により改善してきたため、25 cm未満の病変に対してはEVTを第一選択とし⁴⁴⁴⁾、25 cm以上の病変に対しては自家静脈を用いたバイパス術を第一選択とする。バイパス術が困難な患者病変背景がある症例では経験豊富なチームが行い、将来起こりうる外科手術の妨げにならないのであれば25 cm以上の病変に対してEVTを考慮しても良い⁴⁴⁵⁾。しかしながら、2年以上の長期成績に関するエビデンスが不足していることには留意する必要がある。

2) ヘパリン結合ステントグラフト (heparin-bonded stentgraft)

RCTで行われたVIASTAR試験⁴⁴⁴⁾で長区間病変に対するステントグラフト (stent graft: SG) とベアメタルステント (bare metal stent: BMS) の12ヵ月一次開存率を比較し、20 cm以上の長区間病変においてSGの開存率はBMSに比べて有意に良好であり (SG 73.3% vs. BMS 33.3%)、わが国においても長区間病変に対するSGの有効性が報告^{454, 457)}されている。留置に際しては適切な径のサイジング⁴⁵⁸⁾、両ステントエッジの正常部位への着地、側副血行路への影響を考慮する必要がある。再狭窄はステントエッジ付近に生じることが多く再閉塞すると血栓の関与などで治療に難渋するため、再血行再建のタイミングは厳密なUSによるフォローを行いながら慎重に決める必要がある。

3) 薬剤コーテッドステント (polymer free paclitaxel-coated stent: DCS)

RCTで行われたDCS (primary DCS + provisional DCS) と standard care (provisional BMS + optimal経皮的

血管形成術 [percutaneous transluminal angioplasty: PTA]) の比較試験においては平均病変長が約7 cmの病変においては standard careに比べて5年にわたるDCSの一次開存率は有意に高かった (DCS 66.4% vs. standard care 43.4%)⁴⁵⁹⁾。

4) 薬剤溶出性ステント (polymer-coated paclitaxel-eluting stent: DES)

RCTで行われたIMPERIAL試験はDESのDCSに対する非劣性試験であった。平均病変長が約9 cmの病変において24ヵ月一次開存率はDESとDCSは同等であった。(DES 83.0% vs. DCS 77.1%, $P = 0.10$)⁴⁶⁰⁾。IMPERIALのJapan cohortにおいてもDESの12ヵ月一次開存率は90.9%と良好でありDCSとは6.3%の差があった⁴⁶¹⁾。長区間病変に対してのDESの有効性もIMPERIALのサブ試験で12ヵ月一次開存率87%と良好で、現在わが国のDESが19 cmまで使用可能な根拠となっている⁴⁶²⁾。2年後の効果についてもDESの効果は持続すると報告されており、注目されている慢性期ステント周囲の低エコーについても検討されているが、DES周囲への血液の流入サインはなく、有害事象との関連は認めなかった⁴⁶⁰⁾。また、ステント周囲の低エコーサインに関しては、DES以外でも報告されており、結論は得られていない⁴⁶³⁾。

DESの12ヵ月後の血管造影によるlate lumen lossはDCSに比べて有意に低かった⁴⁶⁴⁾。

5) 薬剤コーティングバルーン (drug-coated balloon: DCB)

IN.PACT (パクリタキセル量3.5 μg/mm²) : RCTで行われたIN.PACT SFA試験では従来のバルーン治療 (PTA) とDCBの比較が行われ、約90 mmの病変において12ヵ月一次開存率は有意にDCBで高かった (IN.PACT 82.2% vs. PTA 52.4%)⁴⁶⁵⁾。現在わが国のIN.PACT DCBが20 cmまで使用可能になった根拠となるわが国でのRCTでは、3年後までのIN.PACT DCBの効果が報告されており、20 cm以下の病変においてIN.PACT DCBは有意にPTA群に比べて開存率は高かった (IN.PACT 68.9% vs. PTA 46.9%)⁴⁶⁶⁾。20 cm以上の病変に関してはIN.PACT Global試験で平均病変長が約23 cmで12ヵ月一次開存率は85.3%と良好であったが、provisional stent率が46.8%と高く、わが国でDCB後のprovisional stentが認められていない背景を考慮すると20 cm以上の病変に対するDCBの使用は慎重に考慮されなければならない⁴⁴⁶⁾。また、IN.PACT DCBのステント内再狭窄に対する効果も期待されている^{447, 467)}。

Lutonix (パクリタキセル量2.0 μg/mm²) : 海外で実施されたRCT (LEVANT II試験) においてLutonixの12ヵ月一次開存率はPTA群に比べて有意に高かった (Lutonix

65.2% vs. PTA 52.6%)⁴⁶⁸⁾。

RANGER（パクリタキセル量2.0 μg/mm²）：RCTで行われたRanger II SFA試験ではPTAとDCBの比較が行われ、約8 cmの病変において12ヵ月一次開存率は有意にDCBで高かった（RANGER 82.9% vs. PTA 66.3%）⁴⁷⁰⁾。またCOMPARE試験では、IN.PACTに対するRANGERの12ヵ月の一次開存率における非劣性（IN.PACT 81.5% vs. 対RANGER 83.0%）が報告された⁴⁷¹⁾。

6) 金属製ナイチノールステント (bare-nitinol stent: BNS)

BNSの長期開存に関して満足できるデータがなく、特に女性、慢性腎不全、糖尿病、長区間病変、慢性完全閉塞病変、末梢run-off不良例に対するBNSの使用は慎重に考慮されなければならない⁴⁷²⁻⁴⁷⁴⁾。BNSやバルーン治療後の長期開存率維持にシロスタゾールの効果を検証するためにわが国で行われたSTOP-IC試験の結果が報告されており、3年後の一次開存率はシロスタゾール投与群（69%）で非投与群（54%）に比べて有意に高かった⁴⁷⁵⁾。一方、サルボグレラートによる再狭窄抑制効果は認められず、術後の漫然とした継続投与は避けるべきである⁴⁷⁶⁾。実臨床においては8 mm以上の血管径や血栓成分を多く含む病変である場合にはBNSに一定の効果は期待できる。

7) 編み込み型ナイチノールステント (Interwoven nitinol stent)

高い圧抵抗抗力、柔軟性、耐フレクチャー性能を持ったSuperaステントは、SUPERB試験において平均病変長約80 mm、高度石灰化病変が45%を含んだ病変において12ヵ月一次開存率は78.9%でありフラクチャーは認めなかった⁴⁷⁷⁾。透析患者の多いわが国では高度石灰化病変と耐キンク性に期待が寄せられている。

8) その他

血管内超音波はわが国において大腿膝窩動脈病変に対するEVT時に併用し、正確な血管径、病変形態を把握し適切なデバイス選択を行うことで治療成績が向上する可能性を示唆する報告が散見される^{91, 478)}。

慢性完全閉塞病変に対するintraluminal angioplastyとsubintimal angioplastyアプローチの慢性期開存率に与える一定の見解はなく^{455, 479)}、病変形態によってはintraluminal angioplastyにこだわり過ぎるあまり手技時間の延長、造影剤使用量、デバイス使用量そして患者負担の増加につながるため適切な状況判断がなされるべきである。

PQ3 間歇性跛行症例に対してパクリタキセルデバイスは安全か？

Answer

安全性に関する懸念は完全には払拭されていない。

パクリタキセルコーティングバルーン及びステント（以下PTX機器）使用の際の留意点。

2018年12月に大腿膝窩動脈におけるPTX機器を用いて治療を受けた患者群は対照群に比し5年で約2倍死亡リスクが高いとのメタ解析の結果が報告された⁴⁸⁰⁾。その後さまざまなPTX機器と生命予後の関連性に肯定的、否定的な報告がされたが、2.5年の追跡では生命予後に差が無かったとする質の高い臨床試験の結果がスウェーデンから報告された⁴⁸¹⁾。わが国においては日本人2,581例の匿名化された個人レベルデータを第三者が独自にメタ解析を行った結果、患者背景調整後のPTX機器と非PTX機器使用群の5年の生命予後に有意な差は認めず（ハザード比1.01, 95%CI 0.39～2.58, $P=0.99$ ）、わが国では非PTX機器の使用に比しPTX機器使用による死亡リスクの上昇は認められなかったという結論であり臨床現場においては以下を推奨している⁴⁸²⁾。

* 患者状態に鑑みリスクベネフィットを考慮してPTX機器を使用すること。海外における情報と合わせ、わが国の代表的な成績を用いたインフォームドコンセントを行うこと。

9) 外科的血行再建

長区間閉塞や高度石灰化病変、末梢側血管径が小径、ステント閉塞病変においてEVT成績は満足いくものではなく^{448, 454, 471-473)}、バイパス術の果たす役割は少ない。バイパスにおいて、その代用血管が遠隔期成績に大きく関与しており、大腿-膝上膝窩動脈バイパスにおける大伏在静脈グラフトとポリテトラフルオロエチレン（polytetrafluoroethylene: PTFE）人工血管によるRCTで、5年一次開存率は静脈グラフト75.6%、PTFE 51.9%と、静脈グラフトの優位性は明らかで、将来の再血行再建を憂慮して自家静脈を温存する必要はないと報告された^{449, 450)}。また、RCTを含めたメタ解析においても、5年一次開存率は、静脈グラフトによる膝上膝窩動脈バイパスで77.2%、膝下膝窩動脈バイパスにおいても64.8%と良好で、人工血管による膝上膝窩動脈バイパス57.4%と比べ有意に良好であった⁴⁵¹⁾。さらに、バイパス閉塞時の重篤な虚血進展に関しては人工血管バイパスで多く³¹⁹⁾、この点を踏まえても伏在静脈グラフトが代用血管として第一選択である。また、ヘパリン活性を有するPTFEによる膝上膝窩動脈バイパスの良

好な成績の報告⁴⁵⁶⁾が近年、散見され、わが国⁴⁸³⁾からも多施設前向き研究で、2年一次開存率82.7%と報告されており、大伏在静脈グラフトが利用できない場合、膝上膝窩動脈バイパスでは、人工血管の使用を考慮する。しかしながら、人工血管による膝下膝窩動脈バイパスの遠隔期成績は不良であり⁴⁵²⁾、その適応は慎重になるべきである。また、安易な人工血管バイパスの選択とそれに伴う遠隔期での患者不利益が米国から報告⁴⁵³⁾されており、バイパス術前にエコーないしCT⁴⁸⁴⁾による伏在静脈の評価を行う必要がある。

前述のRCT⁴⁴⁹⁾では大伏在静脈径は中枢部で4 mm以上、末梢部で3 mm以上が対象とされ、また、CLTIが対象で膝窩動脈・下腿動脈・足部動脈バイパスを含めた大規模多施設研究であるPREVENT III研究⁴⁸⁵⁾では、single segmentの大伏在静脈・静脈グラフト径3.5 mm以上でグラフト開存率が良好であり、小伏在静脈や上肢静脈、また、spliced graftでは開存率が低下すると報告されている。以上から良好な静脈グラフトの定義としては、①大伏在静脈、②静脈径3～3.5 mm以上、③single segmentである。

また、下肢静脈瘤を合併し大伏在静脈に病的拡張や炎症による壁硬化を認める場合、縫縮やラッピングなどの付加的処理を加えての使用報告⁴⁸⁶⁾はあるが、一般的には不適當と判断される。

PQ 4 十分な自家グラフトの採取が困難と考えられる大腿膝窩動脈閉塞への治療選択をいかに決定すべきか？

Answer
 総大腿動脈病変の合併や重度石灰化の有無を考慮し、EVTと人工血管での大腿—膝上膝窩動脈バイパス (above-knee femoro-popliteal bypass: AKFP bypass) を選択する。

本ガイドラインにて、大腿膝窩動脈の広範囲閉塞では外科的バイパスを考慮し、かつ、代用血管は、静脈グラフトを強く推奨している。また、静脈グラフト利用不可の場合に人工血管の使用が考慮されるが、一方で、長区間病変におけるEVTの成績向上^{454, 457)}を受けて、EVT選択も条件付きで許容している。これらの点から、実臨床において、静脈資源が十分でない場合、血行再建方法の選択には混乱が生じる。人工血管による膝下膝窩動脈バイパスの成績は不良であり、その役割は臨床、限定的であるため、ここではAKFPとEVTの選択に関して以下に論じる。

人工血管AKFPバイパスとSGないしパクリタキセルス Tent を使用するEVTのRCTが複数あり⁴⁸⁷⁻⁴⁸⁹⁾、いずれ

も短期～中期開存性に差がなく、EVT群での周術期合併症の低さ、入院期間の短さが報告されているが、長期的成績に関しては明らかではない。加えて、これらの研究では、EVTが適さない総大腿動脈病変の合併例や重度石灰化病変は含まれておらず、画一的に人工血管によるAKFPに比べEVTが優れているとは言えない。一方で、ヘパリン結合人工血管によるAKFPの良好な成績が、総大腿動脈病変の合併も含め、多施設前向き研究でわが国から報告されている⁴⁸³⁾。

以上から、総大腿動脈病変の合併がなく、重度石灰化を伴わないのであればEVTを、その逆の条件では、人工血管によるAKFPを考慮し、それに加えて、跛行肢なのかCTLIなのか、患者の外科手術リスクも踏まえて治療法を選択する必要がある。

iv. 膝下動脈領域

表 29 跛行肢における膝下動脈病変の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
間歇性跛行の改善を目的としたEVTは推奨されない ²⁹⁸⁾ 。	III No benefit	C
人工血管による大腿—下腿動脈バイパスは、跛行に対する治療として行うべきではない ^{490, 491)} 。	III Harm	C

1) EVT

間歇性跛行を有する膝下単独病変に対するEVTを支持する十分なエビデンスはない。現状、EVTの手段としてわが国ではバルーン治療しかなく、高い再狭窄率²⁹⁸⁾、繰り返す再治療、CLTIへの増悪懸念を考慮すると症状の改善を目的としたEVTは推奨されない (将来の外科的血行再建への影響については「4.3.4 血行再建」を参照)。

2) 外科的血行再建

下腿動脈分岐を含む広範囲膝窩動脈病変では、しばしば、高度の跛行を呈し、適応は限定的ではあるが、外科的バイパス術では脛骨腓骨幹動脈を含む下腿動脈へのバイパス術が必要となる。下腿動脈以下へのバイパス術は、CLTI症例に対する自家静脈グラフトが原則であるが、跛行症例であっても、以下の条件をみたまつ場合にはバイパス術による長期的な効果^{490, 491)}の可能性があり考慮しても良い。(十分な薬物運動療法を行っても極めて重度な跛行症状の残存、全身状態良好、良好な大伏在静脈グラフトの存在、良好なrun-offを有する吻合可能な下腿動脈の存在)

v. 血行再建後の薬物療法

「4.4 血行再建術後の薬物療法」を参照。

vi. 血行再建後の運動療法

EVT後に監督下運動療法を組み合わせるとEVT単独に比べて有意に歩行距離の延長が見られるため、監視下運動療法の実施が難しい場合でもEVT後の患者には継続した適度な運動を指導すべきである⁴⁰⁸⁾。

大動脈腸骨動脈領域および鼠径靭帯以下領域のバイパス術後に監督下運動療法を加えることで、バイパス術単独よりも最大歩行距離の延長が得られるため^{409,410)}、監督下運動療法が現実的ではないとしても、動脈硬化症のリスクは是正の観点からもバイパス術後の継続した運動を指導すべきである。

vii. 術後のフォローアップ

1) EVT後

EVT施行後30日以内に効果判定、安全性の評価のために外来フォローをすべきである。評価項目は間歇性跛行改善の程度、穿刺部の確認、少なくともABIによる血流評価を行うことが望ましい。大腿膝窩動脈病変に対するBNS (bare-nitinol stent) 留置後の再狭窄のピークは1年程度⁴⁹²⁾に生じる。DESに関しては、再狭窄のピークはBNSよりも延長されるものと考えられる。heparin-bonded covered stentに関しては3ヵ月ごとのエコーによるフォローが推奨されているが明確な根拠はない。一般的には術後30日、6ヵ月、12ヵ月、その後1年ごとにABI、エコー検査による治療部位の判定（収縮期最高血流速度 [peak systolic velocity: PSV]、収縮期最高血流速度比 [peak systolic velocity ratio: PSVR]）と新規病変の評価を行う。ステント留置症例に対してはフラクチャーが再狭窄の原因となることから、X線検査によるフラクチャーの有無を評価する⁴⁹³⁾。

2) 外科的血行再建

バイパス術後のフォローアップは、確実に実施する必要がある。術後1ヵ月以内に創傷合併症の有無、症状改善の有無、ABI、内服状況の確認は必須である。以降は3～6ヵ月おきの外来フォローを継続する。

エコー検査による静脈グラフトサーベイランスに関しては、CLTI症例において多くの報告があり、有意狭窄を検出した場合に追加処置（外科的修復、血管内治療的修復）を行うことで長期開存性が向上するとの報告が大半である⁴⁹⁴⁻⁴⁹⁷⁾。跛行例の限定したエビデンスはないが、静脈グラフト狭窄は術後2年以内にその多くが発生すること、血栓閉塞をきたした場合の追加処置は非常に複雑となるため、跛行例に関しても静脈グラフトのエコー評価は検討すべきと考える。エコー検査の実施スケジュールに関しては十分なエビデンスはないが、一般的に初年度は3ヵ月おき、

2年以降は6ないし12ヵ月おきに評価することが多い³⁶⁵⁾。一方、人工血管バイパスでのエコーフォローによるその効果を示すエビデンスはない。

4.3

包括的高度慢性下肢虚血（CLTI）

4.3.1

病態生理、診断

ステートメント

- CLTIとは、下肢虚血、組織欠損、感染などの肢切断リスクをもち、治療介入が必要な下肢病変を総称する概念である。
- CLTIの診断では、まず虚血の有無および程度を診断する。
- CLTIの治療方針を決定する際には、全身のリスク評価、WIFI分類での局所評価、解剖学的評価を総合し、検討すべきである。

a. 症候、機能検査・画像検査の適応

表 30 包括的高度慢性下肢虚血（CLTI）の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
CLTIの診断にあたっては、症候、画像所見、生理機能検査を総合的に検討する ⁵²⁾ 。	I	C
医師とコメディカルは積極的にCLTIの早期発見を行う ^{498,499)} 。	I	C

i. 定義と診断

包括的高度慢性下肢虚血 (chronic limb-threatening ischemia: CLTI) とは、下肢虚血、組織欠損、神経障害、感染などの肢切断リスクをもち、治療介入が必要な下肢を総称する概念である。これまで用いられた重症下肢虚血 (critical limb ischemia: CLI) は、高度虚血の観点からのみ定義されており、肢の自然予後が必ずしも正確に反映されていなかった。CLTIではWIFI分類 (表31)^{23,52,500)}を用いて、対象肢を、組織欠損、虚血、足部感染の3要素で評価する。客観的にLEADと診断された成人で、以下のいずれかの臨床症候を有していることがCLTIの条件となる²⁾。

- 血行動態検査で確定された (WIFI grade 3の虚血) 安静時疼痛
- 糖尿病性潰瘍または2週間以上継続する下肢潰瘍
- 下腿または足部の壊疽

ただし、静脈性潰瘍、外傷、急性動脈閉塞症 (発症後2週間以内) や非動脈硬化性慢性動脈疾患 (血管炎、パー

表 31 WIfI 分類における wound grading

Grade	Ulcer	Gangrene
0	潰瘍なし	壊死なし
臨床的描写：虚血性安静時痛で創はなし (ischemic grade 3に加えて典型的症状を必要とする)		
1	足または下肢末梢に小さくて浅い潰瘍を認める：骨露出を認めない (末節骨の露出はあってもよい)	壊死はなし、または末節骨に限局するもの
臨床的描写：小組織欠損、足趾 (2本以内) の切断または植皮にて救肢可能な状態		
2	足部 (踵を除く) の骨、関節、あるいは腱が露出した深い潰瘍。または、踵骨を巻き込まない踵の浅い潰瘍	足趾に限局した壊死性変化
臨床的描写：大組織欠損、足趾 (3本以上) の切断または標準的TMA切断±植皮にて救肢可能な状態		
3	前足部や中足部の広範で深い潰瘍。あるいは全層におよぶ踵部潰瘍 (踵骨に達していてもよい)	前足部あるいは中足部におよぶ広範な壊死。あるいは全層におよぶ踵部壊死 (踵骨に達していてもよい)
臨床的描写：広範組織欠損、複雑な足部形成術 (非古典的中足骨切断、ショパールまたはリスフラン切断) や皮弁被覆あるいは複雑な創管理を行うことでのみ救済可能な状態		

もし創の状態が2つの創グループに跨るような場合には、上記「臨床的描写が最終的にどちらのグレードにあてはめるかの決め手となる。

(Conte MS, et al. 2019²², 東信良ほか, 2021⁵⁰⁰より)

Copyright (2019) by the Society for Vascular Surgery and European Society for Vascular Surgery, with permission from Elsevier.

ジャー病など) は除外される⁵²⁾。

CLTIの診断にあたっては、症候、画像所見、生理機能検査を総合的に検討する⁵²⁾。

ii. 症候

自覚症状は、虚血を合併した下肢末端の安静時疼痛と潰瘍・壊疽であり、この症状が2週間以上持続し、改善しない。Fontaine分類ではIII、IV度、Rutherford分類では4、5、6度に相当する。

CLTIは必ずしも間歇性跛行から移行しない。間歇性跛行から5年以内にCLTIに進行するものは2～5%^{167, 184)}、逆に間歇性跛行の既往のないCLTIも37～50%あり、糖尿病、透析症例に多く^{164, 501)}、既往のある症例に比較し予後は不良であるとの報告もある⁵⁰²⁾。

安静時疼痛は典型的には足趾にみられ、挙上により増悪し、下垂によって改善する。これは静水圧による血流増加のためである。患者は足を下垂する姿勢をとりがちで、下肢浮腫が著明になることもある⁵⁰³⁾。夜間や透析時には疼痛が増強することがあり、血圧低下や循環血液量減少による虚血増悪のためと考えられる。神経性疼痛との鑑別診断には血流評価を行う。糖尿病患者では神経障害と虚血の両方を合併している例も多く、客観的指標の慎重な解釈が求め

られる⁵³⁾。潰瘍・壊疽は、通常は足趾先端や踵部から始まり中枢側に進行するが、外傷を原因として、足背、足底、下腿に始まるものもある。糖尿病患者では、靴擦れや深爪などの軽微な外傷から進行することが多い。これは創傷のない組織の生存維持に比べ、組織の修復には多くの血流が必要であるためと考えられる。感染を併発すると局所の酸素消費量が増え、相対的な虚血が生じる。したがって、虚血性潰瘍の治癒には、血行再建が必要となることが多く、限られた症例 (WIfI grade 1) 以外は血行再建が推奨される⁵²⁾。組織欠損が持続すると外部からの感染が問題となる。糖尿病、透析、ステロイド使用、低栄養患者などは免疫力の低下があり、感染がより危惧される。発赤、疼痛、浮腫などの炎症症状が虚血により不顕化されている可能性もある。感染が全身に及ぶと、発熱、脈拍上昇、呼吸数上昇などを伴い、敗血症に至る (WIfI grade 3の感染) こともある。

iii. 血行動態

CLTIの責任動脈病変の分布は、動脈硬化の背景リスクによっても異なるが、糖尿病や透析の患者が多い日本人では、腸骨・大腿動脈病変に加え、下腿動脈病変を合併していることが多い⁵⁰⁴⁾。下腿動脈には主灌流領域 (いわゆるangiosome) があり、1枝が閉塞しても互いの交通によって

他領域から血流が補われるが、多枝が閉塞するとその灌流領域もしくは分水嶺にあたる領域に虚血が生じ、側副血行路の発達が不十分の場合には潰瘍や壊死に陥る可能性が高くなる。治療にあたってはangiosomeを考慮して血行再建を行うことがより効果的との報告がある^{505,506}。一方で、angiosomeに基づく血行再建でなくとも改善が期待できるとの報告もみられ^{507,508}、その臨床的意義にはいまだ議論がある。

腸骨、大腿、下腿動脈の2領域以上に血流障害があるとCLTIに陥ることが多いが⁵²わが国に多い糖尿病や透析を背景に持つ患者では、膝下単独病変でCLTIに至ることも多く、約半数が膝下単独病変であるという報告もある⁵⁰⁹。Japan Critical Limb Ischemia Database (JCLIMB)の集計で、外科的バイパス術の50%以上を下腿動脈バイパスが占めることも、それを反映している³⁶²。また大腿深動脈は浅大腿動脈閉塞時の重要な側副血行路であるため、浅大腿動脈に加えて大腿深動脈が閉塞していると下腿以遠の虚血がより重症となる⁵¹⁰。同様に膝窩部のネットワークも重要で、下腿3枝閉塞においては、膝窩動脈から分岐する腓腹動脈などが唯一の側副血行路となっていることもある⁵¹¹。

iv. 機能検査

（第2章「下肢閉塞性動脈疾患に対する検査」を参照）

CLTIの機能評価には、足関節血圧 (AP) や足趾血圧 (TP)、経皮酸素分圧 (transcutaneous oxygen tension: tcPO₂)、皮膚灌流圧 (SPP) などの無侵襲検査で得られる測定値の絶対値を用いる。tcPO₂やSPPはより皮膚に近い部分の血流を反映し、CLTIの良い指標となるが、測定条件によって影響されることもある。潰瘍や切断端などの創治癒においてはTPとSPPを組み合わせることでより予測しやすくなり⁶⁹、Wifi分類の虚血重症度判定にも、AP、TP、tcPO₂だけでなく、SPPも考慮することにより精度の向上が期待できる⁶⁷ (PQ6参照)。

PQ5 CLTI症例の虚血評価においてABI (ankle-brachial index) 評価で十分であるか？

Answer

ABI評価で不十分な場合（動脈高度石灰化例や足部動脈病変例など）は、TP、TcPO₂、SPPなど、他の血流評価法を用いることを推奨する。

SPPは、足部の血流評価に加え、潰瘍治癒予測指標として有用である。

APは文字通り足首にマニキュアを巻いて測定して求めるものであるため、足関節以下に有意動脈病変を認める

場合にはABIは足部の血流を反映しない。また、マンシユットを巻く部位の主幹動脈に高度石灰化が存在する場合、加圧しても動脈が閉塞できないと血圧測定ができない、もしくは、できたとしてもAPの数値が不正確となる。

足部末梢の血流を直接評価するための方法として、TP、TcPO₂、SPPなどが現在一般の診療で使用可能であり、それらは相互に概ね良好な相関を有している⁶⁹。透析患者で足趾レベルの動脈まで石灰化があるような例があるが、各種測定法の中でSPPが透析患者において最も虚血重症度の診断能が高いと報告されている。²⁹⁵

2014年に提唱されたWifi分類において、3つのコンポーネントのうち、“I grade”は、ABI、AP、TP、TcPO₂によって区分されている (SPP値については定義されていない)²³。Wifi分類はその後複数のガイドラインでもその利用が推奨され、日本でも広く普及されつつある一方、日本で広く普及しているSPP値による区分がなされていないことは日常診療でWifi分類やWifi gradeを決定する際に甚だ不便である。

このような背景から、本ガイドラインがその区分を提唱する役割を担う必要があると考え、これまでSPP測定に関するエビデンスを集積し^{67-69,512}、Wifi分類で提示されているABI、AP、TP、TcPO₂値との比較や創傷治癒可能性との検討を加え、その結果、表32のSPP値を本ガイドラインとして提唱する。

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

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

v. 画像検査

理学的所見から推定される血管病変部位を画像検査で確認する。病変の広がりや単区域か多区域か明らかにし、血流障害の責任病変を推定することができる。非侵襲的検査にはドプラ超音波法、CTA、MRAがある^{84,513}。患者背景、各施設の特徴、各検査法の利点欠点を考慮して選択する。ドプラ超音波法は最も非侵襲的であり血流速度により血行動態の評価を行えるが、使用機器や術者によって精度が異なる。またドプラ超音波は石灰化病変に対しては音響陰影のため十分な評価ができず⁵¹⁴、下腿から足部動脈病変の正確な評価は困難である。CTAやMRAの精度は向上しているが、ヨード系造影剤による造影剤腎症やガドリニウム系造影剤による腎性全身性線維症のリスクがある。

またCTAやMRAも下腿から足部動脈病変の正確な評価は困難である。最終的には血管造影法により確定診断を行う。血管造影法はカテーテルにより選択的撮影を行うことができ、多方向からの撮影や病変部圧較差の評価も可能である。石灰化病変や下腿動脈病変では、デジタルサブトラクション血管造影(DSA)撮影を行うことで狭窄度の評価をより正確に行うことができる。血行再建を考慮する場合には血管造影法が必須と考えられる。

vi. 糖尿病・透析患者の特殊性

わが国ではCLTIの約70～80%が糖尿病患者、約50%が透析患者であり⁵¹⁵⁾、欧米諸国と比較し頻度は高い⁵⁰⁴⁾。糖尿病患者、透析患者の血管病変は多区域性病変や石灰化病変が多く、下腿動脈から足部動脈にかけて高度な病変を有する特徴がある⁵¹⁶⁾。したがって、APやABIは高値を示すことが多く、TPやTBIで評価する必要がある^{52,517)}。その一方、歩行の機会が少ないことや感覚神経障害を有していることから、下肢虚血が進行していても無症状である無症候性重症下肢虚血患者が存在し、先行する跛行症状を認めず突然CLTIを発症することがある¹⁶⁴⁾。また、血管病変に加え、微小循環障害、自律神経障害を合併しやすく、足変形や創部の細菌感染を合併することも多い⁵¹⁸⁾。透析患者においては、透析中のベッド上安静によっても足部に外部から圧迫が加わることでより虚血が増悪し、創部悪化を助長し、急激に症状が進行しやすく敗血症にいたりやすい⁵¹⁸⁾。血行再建後の創傷治癒率は、非糖尿病・非透析患者より低く、治癒に要する時間も2～3倍を要する。また糖尿病・透析患者は、全身に重篤な合併症を有していることが多いことから、生命予後も非糖尿病・非透析患者に比べ、明らかに不良である^{515,516)}。糖尿病・透析患者では、その特殊性をよく理解したうえでCLTIの判定を行うべきである^{35,504)}。

vii. 虚血創の評価

CLTIにおいては血行動態に加えて創傷の評価が重要で

ある。創傷の深達度、範囲のほか感染の評価が欠かせない。虚血創では、通常、創傷周囲に毛細血管拡張が認められ、red ring signという(図6)⁵¹⁹⁾。赤みが血流良好であると判断されるため、肉芽とは異なり注意を要する。積極的にSPPやtcPO₂などによる創傷周囲の血流検査をすべきである。局所感染の診断には、白血球数、CRP値のほか、Probe-to-bone test⁵²⁰⁾(ゾンデ法)で創傷が骨に到達していれば、単純X線写真やMRIにて骨髓炎の有無を判断する⁵²¹⁾。MRIによる骨髓炎の診断は、血行再建後に評価する方が感度は高い⁵²²⁾。また、感染のためCRP値が4 mg/dL以上であれば、末梢血行再建術後の感染の拡大を来しやすく注意を要する⁵²³⁾。壊死部分を少しずつ除去するmaintenance debridementが推奨される⁵²⁴⁾。

CLTIの治療方針の決定には、創傷の状態、虚血、感染の総合的な検討が必要であり、WIFI分類によるStagingが提唱されている(表31, 33, 34)^{23,52,500)}。



図6 左第I～III足趾の虚血による壊疽で、創傷周囲にred ring signがみられる(寺師浩人, 2016⁵¹⁹⁾より)

表33 Wifi分類における ischemic grading

Grade	ABI	Ankle systolic pressure	TP, TcPO ₂
0	≥ 0.80	> 100 mmHg	≥ 60 mmHg
1	0.6～0.79	70～100 mmHg	40～59 mmHg
2	0.4～0.59	50～70 mmHg	30～39 mmHg
3	≤ 0.39	< 50 mmHg	< 30 mmHg

(Conte MS, et al. 2019⁹²⁾, 東信良ほか, 2021⁵⁰⁰⁾より)

SPP値によるIschemic gradingについては、PQ5および表32を参照。

Copyright (2019) by the Society for Vascular Surgery and European Society for Vascular Surgery. with permission from Elsevier.

表 34 Wifi 分類における foot infection grading

Clinical manifestation of infection	SVS	IDSA/PEDIS infection severity
感染兆候なし	0	Uninfected
下記の少なくとも2つの兆候を有する限局性感染 <ul style="list-style-type: none"> ・ 局所の腫脹や硬結 ・ 潰瘍周囲の発赤 > 0.5 ~ ≤ 2 cm ・ 局所の圧痛や痛み ・ 局所の熱感 ・ 膿汁の排泄（濃い濁った白色または血性混じりの浸出液） 	1 Mild	
皮膚または皮下組織に限局した局初感染（より深部の組織を巻き込まない、かつ、下記の全身性兆候を伴わないもの）。 他の原因（外傷、痛風、急性シャルコー神経・関節症、骨折、血栓症、静脈うっ滞）による皮膚の炎症性反応は除外する。		
広範な局所感染（発赤 > 2 cm）あるいは皮膚・皮下より深部の構造物を巻き込む感染（膿瘍、骨髓炎、敗血症性関節炎、筋膜炎）で全身性の炎症兆候（下記を伴わないもの）	2	Moderate
局所感染を伴う全身感染兆候で、下記兆候の2つ以上を保有してSIRSの兆候を有するもの <ul style="list-style-type: none"> ・ 体温 > 38 °C または < 36 °C ・ 心拍数 > 90 回/分 ・ 呼吸数 > 20 回/分 または PaCO₂ < 32 mmHg ・ 白血球数 > 12,000 または < 4,000 cells/mm³ または 10% を超える幼若球の出現 	3	Severe ^a

虚血は感染を複雑にしたり感染を重症化したりすることがある。全身性感染は時に、上記とは異なる兆候、即ち血圧低下、錯乱、嘔吐、あるいはアシドーシスや低血糖、高窒素血症などの代謝異常などとして症状を現わす。

(Conte MS, et al. 2019⁵², 東信良ほか. 2021⁵⁰⁰) より)

Copyright (2019) by the Society for Vascular Surgery and European Society for Vascular Surgery. with permission from Elsevier.

viii. チーム医療の重要性

CLTIの早期診断・早期治療において関連する診療科やコメディカルによるチーム医療が重要である。特に糖尿病患者や慢性腎疾患の患者では、あらゆる医療職種による定期的観察やフットケアが早期発見に繋がる⁴⁹⁸。家庭医は虚血症状を把握して日々の診療を行い、CLTIを疑った時の速やかな専門医へのコンサルトが患者の生命予後改善に繋がるため、常日頃から家庭医と専門医の連携が求められる⁴⁹⁹。

4.3.2

患者・下肢・血管病変評価

表 35 CLTIの下肢血管病変の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
血行再建の適応となる CLTI 患者においては、周術期リスクや生命予後を評価する ^{203, 205, 525 - 532} 。	I	C
救肢の適応となるすべての CLTI 患者の病期を分類するため、Wifi 分類のような包括的な肢重症度分類システムを使用する ^{52, 533 - 538} 。	I	C
血行再建方法を決定するにあたり、GLASS 分類を考慮してもよい ^{539, 540} 。	IIb	C
外科的バイパス術を行う CLTI 患者のすべてにおいて、使用可能な静脈を、超音波を用いて mapping する ^{485, 541, 542} 。	I	C

従来、Fontaine分類、Rutherford分類による重症度評価ならびにTASC、TASC IIによる血管病変の評価が行われてきたが、感染や患者のリスク評価などは医療者個々の経験に委ねられてきた。しかしCLTIにおいてQOLを維持した救肢には、血管病変のみではなく、感染を含めた下肢重症度評価や生命予後を含めた包括的なリスク評価の上で術式を選択することが不可欠である。2014年Wifi分類²³⁾が発表され、さらに2019年Global Vascular Guideline (GVG)⁵²⁾において、症例のリスク、下肢の重症度、血管病変の解剖学的複雑性の評価を行ったうえで治療方針を決めるというPLAN (Patients risk estimation, Limb Staging, ANatomic pattern of disease) が提唱された(図7)^{52, 500)}。

a. 患者リスク評価 (Patients risk estimation)

CLTIの治療目標は、肢切断回避、肢機能維持、疼痛除去と創治癒であり、CLTIが疑われ、緊急の大切断が不要な症例は、血行再建医に紹介するべきである。一方、CLTI症例の多くは高齢者で、多くの併存疾患を合併し、かつフレイルであるため、生命予後が限られた症例・歩行不能な症例・専門家の検討で救肢不能とされた症例には、血行再建ではなく大切断や緩和治療が勧められる。

多くの合併症を有する高齢者が多数を占めるCLTI症例の最適な治療方針を決定するためには、症例のリスク、下肢重症度、血管病変の解剖学的複雑性のすべてを包括的に評価するシステムが必須であり、PLANに則った評価が望ましい⁵²⁾。

血行再建のリスク評価と生命予後がevidence based revascularization (EBR) では重要である。従来の研究では、死亡率、大切断率、大切断回避生存率 (AFS)、周術期合併症をエンドポイントとしてCLTIに対するリスク評価が行われ^{203, 205, 525-532)}、危険因子として、高齢、腎機能低下、冠動脈病変、うっ血性心不全、糖尿病、喫煙、脳血管障害、組織欠損、BMI、認知症、ADLなどが使用されてきた。その結果、周術期死亡5%未満で2年生存率が50%を超えると想定される症例は手術に対する標準的な全身リスクと判定され、バイパス手術/EVTのうち、より望ましい血行再建を行い、周術期死亡5%以上で2年生存率が50%以下と想定される症例の全身リスクは高いと判定され、血行再建が必要な場合EVTを考慮する(図7)^{52, 500)}とGVGで提唱された⁵²⁾。近年では、上記の危険因子に組み込まれていなかったフレイル^{156, 543)}や維持透析^{544, 545)}がCLTIの危険因子の上位に位置すると報告されている。

b. 下肢重症度評価 (Limb staging)

CLTIの下肢の重症度評価には、Wifi分類の使用が推奨される(図8)^{52, 500, 533-538)}。虚血の重症度と血行再建の有効性は大切断のリスクと完全に一致しているわけではない。

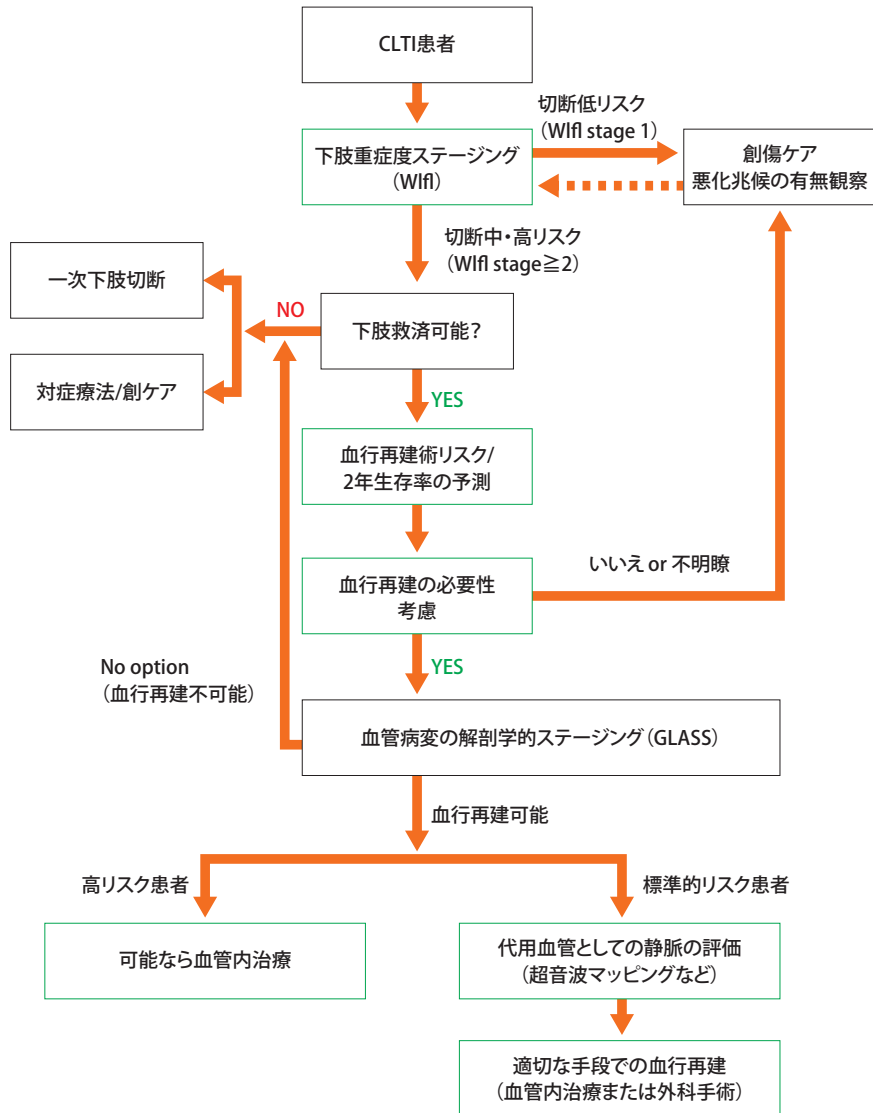
このため血行再建の有効性の有無がWifi stageとischemic gradeで層別化され(図9)^{52, 500)}、これにより血行再建の可否を考慮することが推奨される^{534, 535, 537)}。創治癒が遅延する場合には再評価し、再度治療方針を決める。新出のテクノロジーや治療方法の評価には、対象肢の重症度を正しく評価しておくことが肝要であるが、Wifi分類は対象症例の重症度を揃えることにより異なった血行再建法を比較検討するための有効な分類法である。

PQ 6 Wifi分類は有用か?

Answer

Wifi分類はCLTI患者における患肢の重症度を評価するものであり、治療前の下肢の予後推定に有用であると考えられるが、さらなるエビデンスの蓄積が必要である。

Wifi分類は2014年に米国血管外科学会から発表され、CLTI患者の患肢を創(W; wound)、虚血(I; ischemia)、感染(fi; foot infection)の3項目で点数化し、患肢の重症度をステージングするものである²³⁾。虚血だけではなく神経障害や感染を合併する足病変が近年増加しており、足病変の重症度を客観的に判断できる指標が求められていた。有用性に関するシステマティックレビューは1報あり、外科的血行再建もしくは血管内治療を行った12研究、2,669人のCLTI患者を対象としてメタ解析が行われた⁵⁴⁶⁾。1年後までの大切断率はWifiステージが上がるにつれ上昇し、特にStage 4では38%と高率であった。筆者は、Wifiステージは大切断を予測する項目として重要であるが、2018年までの時点ではエビデンスとしては十分ではなく、今後の蓄積が必要であると述べている。2019年に提唱されたGVGにおいても、Wifi分類の有用性が記載されている⁵²⁾。10研究、2,982肢をまとめた報告が記載され、Wifiステージが上がるほど1年後までの大切断のリスクは上昇し、特にStage 4においては大切断率が29%と高率であった。GVGでは患肢の重症度判定をWifi分類を用いて行うことを推奨しており(推奨グレード1、エビデンスレベルC)、これに加えて解剖学的な血管病変の複雑性を反映したGlobal Anatomic Staging System (GLASS)分類や患者リスクなどを組み合わせて至適治療方針を決定することが提唱されている。つまりWifi分類が治療方針決定にも重要な役割を果たしているといえよう。また、わが国のCLTI患者を対象としたSPINACH研究ではWifi分類におけるW3やfl2または3の場合は、外科的血行再建が血管内治療よりも好成績であったと報告された⁵⁴⁷⁾。加えて、W3は血行再建後の生命予後不良因子であるとも報告されている²⁰⁶⁾。このように、Wifi分類はステージだけでなく、各



*高リスクとは周術期死亡率 $\geq 5\%$ または推定2年生存率 $\leq 50\%$ 。標準的リスク患者でかつ利用可能な静脈材料がある場合の血行再建戦略は図12を参照。

図7 PLAN コンセプトに基づく CLTI の治療法決定のアルゴリズム

(Conte MS, et al. 2019⁵², 東信良ほか, 2021⁵⁰⁰より)

Copyright (2019) by the Society for Vascular Surgery and European Society for Vascular Surgery, with permission from Elsevier.

項目などが大切断率以外の評価項目とも相関する可能性がある。

以上から、Wifl分類におけるWiflステージは大切断の予測に有用であり、さらにWifl分類のさまざまな項目が重症度を評価するツールとして有用である可能性があるが、今後のエビデンスの蓄積が必要であると考えられる。

c. 血管病変の解剖学的複雑性の評価 (Anatomical pattern of disease)

全身リスクや下肢重症度のみならず、動脈病変の解剖学的閉塞状況もEBRでは考慮すべきである。解剖学的閉塞パターンや重症度はGLASS分類(図10, 表36)^{52, 500}に記載されており⁵²、最適な血行再建法の決定に役立つ。EVTの技術的成功やEVT後の肢の予後とGLASS stageには明

	Ischemia-0				Ischemia-1				Ischemia-2				Ischemia-3			
W-0	1	1	2	3	1	2	3	4	2	2	3	4	2	3	3	4
W-1	1	1	2	3	1	2	3	4	2	3	4	4	3	3	4	4
W-2	2	2	3	4	3	3	4	4	3	4	4	4	4	4	4	4
W-3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3

KEY : I = Ischemia W = Wound fl = foot Infection

Clinical stage 1 or Very low risk
Clinical stage 2 or Low risk
Clinical stage 3 or Moderate risk
Clinical stage 4 or High risk

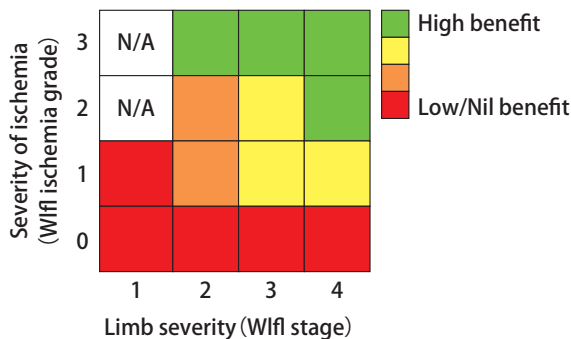
Clinical stage 5 = Unsalvageable limb

根拠：

- a. 創の重症度が増すごとに切断のリスクも高まる (WIFI分類, PEDIS分類, UT分類およびその他の創傷分類システム)
- b. PADと感染は互いに悪化要因となる (Eurodiale研究)：感染創+PADは、創治癒を得るために血行再建を必要とすることが多い。
- c. Infection grade 3 (全身感染/代謝不安定)：ほかの要因がどうであろうと大切断の中～高リスクとなる (IDSA感染症ガイドラインにより評価済)。

図8 予測1年後大切断リスクに基づく米国血管外科学会 Wifi 臨床的下肢ステージ

(東信良ほか, 2021⁵⁰⁰)より



Wifi stage 1の下肢はischemic grade 2, 3を有しないので, N/A (非該当)と表記している。

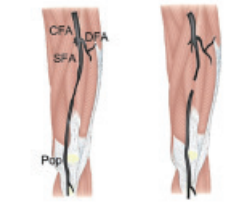
図9 虚血重症度と Wifi stage からみた血行再建の有用性

(Conte MS, et al. 2019⁵², 東信良ほか, 2021⁵⁰⁰)より

Copyright (2019) by the Society for Vascular Surgery and European Society for Vascular Surgery, with permission from Elsevier.

らかに相関がある^{539, 540}。バイパス手術の候補者となる平均的なリスクを有するCLTI症例では、鼠径韌帯以下の血行再建が必要となる場合、使用可能な自家静脈 (特に大伏在静脈) の存在をバイパス手術前に確認しておく必要がある^{485, 541, 542}。

ほとんどのCLTIでは解剖学的には血行再建可能であり、初期技術的成功となる足部への直接的な血流再開が行われる。ただし、安静時痛を呈する症例やWifi stage 2のような組織欠損が限られている症例では、中枢側のinflow病変や大腿膝窩動脈領域のみの血行再建を行い、下腿から足部へ連続する血行再建を行わなくとも症状改善が得られる可能性がある。このため、no-optionとされる症例は、Wifi stage 3, 4で、足関節から足部レベルの足背動脈や足底動脈などが確認できないGLASS P2 modifierに限られる(図11)^{52, 500}。血管造影でこれらの動脈が確認できない場合でも、USで開存を確認して血行再建を行い救肢できる症例もある^{548, 549}。

<p>0 軽度ないし有意でないSFA病変（狭窄度50%未満）</p>		<p>0 軽度あるいは有意でない治療対象動脈経路の病変</p>	
<p>1</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ SFA総病変長が< 1/3 (< 10 cm) ・ SFA起始部を含まない単独のSFA限局性閉塞 (< 5 cm) ・ 軽度あるいは有意でない膝窩動脈病変 		<p>1</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 下腿動脈の限局性狭窄病変< 3 cm 	
<p>2</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ SFA総病変長が 1/3 ~ 2/3 (10 ~ 20 cm) ・ SFA総閉塞長 < 1/3 (10 cm) ただし、SFA起始部閉塞は含まない ・ 下腿3分岐に及ばない限局性膝窩動脈狭窄 (< 2 cm) 		<p>2</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 狭窄病変長が対象動脈全長の1/3以下 ・ 限局性閉塞 (< 3 cm) ・ 脛骨腓骨動脈幹あるいは下腿動脈の起始部を含まない病変 	
<p>3</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ SFA総病変長が > 2/3 (20 cm) ・ SFA 起始部からのSFA閉塞 (< 20 cm) または起始部を含まないSFA閉塞 (10 ~ 20 cm) ・ 下腿3分岐に及ばない短区間の膝窩動脈狭窄病変 (2 ~ 5 cm) 		<p>3</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 病変長が動脈全長の2/3まで ・ 全長の 1/3 に及ぶ閉塞病変（下腿動脈起始部を含んでよいが脛骨腓骨動脈幹は含まない） 	
<p>4</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ SFA総閉塞長が > 20 cm ・ 膝窩動脈病変 > 5 cm または下腿3分岐に及ぶ膝窩動脈狭窄病変 ・ 膝窩動脈閉塞 		<p>4</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ びまん性狭窄病変長が動脈全長の > 2/3 ・ 閉塞病変長が全長の > 1/3（下腿動脈起始部を含むことあり） ・ 脛骨腓骨動脈幹の閉塞（前脛骨動脈が治療対象でない場合） 	

CTO, chronic total occlusion ; SFA, superficial femoral artery ; TP, tibioperoneal

図10 GLASS分類：FP領域（左）とIP領域（右）

(Conte MS, et al. 2019⁵²⁾, 東信良ほか. 2021⁵⁰⁰⁾より)

Copyright (2019) by the Society for Vascular Surgery and European Society for Vascular Surgery, with permission from Elsevier.

表 36 FP grade と IP grade の組み合わせによる GLASS stage

FP grade					
4	III	III	III	III	III
3	II	II	II	III	III
2	I	II	II	II	III
1	I	I	II	II	III
0	NA	I	I	II	III
	0	1	2	3	4
	IP grade				

(Conte MS, et al. 2019⁵²⁾, 東信良ほか. 2021⁵⁰⁰⁾より
 Copyright (2019) by the Society for Vascular Surgery and European Society for Vascular Surgery. with permission from Elsevier.

4.3.3 併存疾患の評価

表 37 CLTI を呈する LEAD の併存疾患の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
CLTI 患者の併存疾患は跛行症例より重篤で、生命および下肢の予後に直結することが多く、個々の症例で綿密な評価を行う ^{206, 550 - 554)} 。	I	B

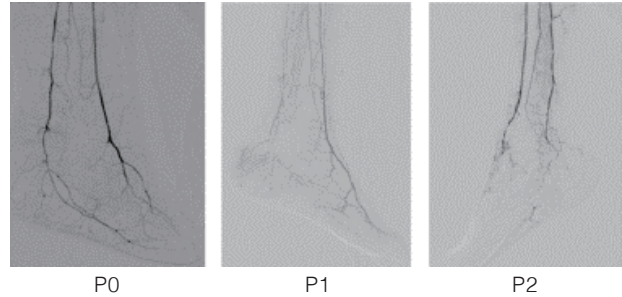
a. 他臓器の血管疾患の評価

CLTIは動脈硬化症の末期状態であることから、冠動脈、頸動脈や脳動脈、腎動脈など他の部位に高度な動脈硬化性病変を合併している可能性が高く、REACH registryでは、LEADの約50%にCAD、約25%にCVDを合併していると報告されている¹⁷³⁾。これら合併する血管疾患は跛行患者よりも重症度が高いことが示唆されている^{550, 551)}。CADがCLTI患者の主要な死因であると報告したコホート研究もある⁵⁵²⁾。一方、合併する動脈硬化性疾患に対して、生命予後改善や血管イベント予防の観点から確立された治療戦略はない。したがって現時点では、主要な他臓器の血管疾患の評価は、その血管疾患の症候性の有無や全身状態など個々の患者の病状に応じて検討することが望ましいと考えられる。評価が必要な場合には、非侵襲的検査や血管造影を行い、血行再建を考慮する。

b. 非血管疾患の評価

組織欠損を有する場合には、糖尿病や創部細菌感染、心不全、慢性腎疾患や透析、アルブミン値などが創傷治癒や大切断と関連が深いとされている^{508, 514, 515, 553)}。従って、患肢予後の推定や改善の観点から耐糖能異常や糖尿病、透析の有無、創部感染の有無やその範囲、心機能や心不

足関節部/足部動脈の病変分類	
P0	完全なpedal archを伴い、標的血管が足部まで開存
P1	pedal archは閉塞あるいは高度狭窄を有するが、標的血管が足部まで開存
P2	足部まで連なる標的血管なし



代表的な血管造影写真:P0病変パターン(左図), P1病変パターン(中央), P2病変パターン(右図)

図 11 IM 病変の GLASS 分類

(Conte MS, et al. 2019⁵²⁾, 東信良ほか. 2021⁵⁰⁰⁾より
 Copyright (2019) by the Society for Vascular Surgery and European Society for Vascular Surgery. with permission from Elsevier.

全の重症度、栄養状態などを評価する必要がある。また凝固線溶系異常や悪性腫瘍、膠原病なども下肢および生命予後に左右する可能性がある。

わが国では、高齢者人口の増加に伴い、フレイルや認知症を合併したCLTI患者も増えており、実臨床においては治療方針の決定に強く影響し、その評価も重要である。

c. スコア化によるリスク層別化

最近では、CAD合併や糖尿病、透析などの併存疾患の有無などによって合併疾患の重症度をスコア化し、周術期合併症、死亡や大切断などのリスクの層別化が行われ、FINNVASC score, modified PREVENT III score, BASIL score, CRAB, VQIなどの有用性が報告されている^{527, 528, 530-532)}。わが国では透析患者の多さ、脂質代謝の違い、脳血管合併症の多さなどが欧米と異なり、リスク解析の方法には独自のものが必要で、各種術前データの入力により、早期および晩期のアウトカム予測値を算出する予測モデルが発表されている^{206, 554)}。

4.3.4 治療総論

ステートメント

- 治療方針の決定と管理は、多診療科・職種により構成された集学的治療チームにより行う。
- 患肢重症度は傷の部位、大きさ、深さと虚血の程度、感染の有無で評価する。

- 患者リスク、患肢重症度、病変の解剖学的重症度を評価したうえでリスクを層別化し、外科的手術、EVTもしくは保存的治療を選択する。

表 38 CLTI を呈する LEAD の治療方針の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
救肢のために可及的速やかに血行再建を行う ^{1, 23, 45, 52, 53)} 。	I	A
患者リスクは、年齢、ADL、フレイルリティ、栄養状態に加え治療抵抗性心血管病、糖尿病、透析、貧血、対側肢の状態から評価することを考慮する ^{206, 547)} 。	IIa	C
使用可能な自家静脈の有無により外科的手術もしくはEVTを選択することを考慮する ²³⁾ 。	IIa	A

CLTI治療の目的は、大切断の回避および生命予後の改善である。疼痛の軽減、組織欠損部位の治療、歩行機能の維持・改善も目標とされる⁵³⁾。第一選択治療は、血行再建術である^{1, 45)}。しかし、わが国の患者は海外と比較しても高齢、やせ、低栄養、高い割合での糖尿病罹患や維持透析患者、膝下以下単独病変など特殊な患者背景・病変背景があり、個々の症例を十分に検討したうえで治療方法の選択をするべきである。高齢患者や寝たきり・進行した認知症患者、極度のやせ、透析患者および心脳血管障害を有する患者の生命予後は2年程度かそれ以下とされ²⁰⁵⁾、血行再建施行そのものが困難な患者や恩恵が少ない患者も実在する⁵⁵⁵⁾。血行再建を行うべきか、血行再建により症状改善が乏しい、もしくは生命予後が短い場合は一次切断を行うべきか、疼痛緩和や感染制御を主体とした緩和的治療を行うべきかを十分に検討すべきである¹⁶⁹⁾。近年、多専門職がいわゆる集学的治療チームを構成し治療介入をすることが治療効果の改善を促すとされる^{556, 557)}。一方で高度虚血を有するも無症状である、いわゆる subclinical critical limb ischemia に対しては原則血行再建術の適応にはならない^{365, 558)}。

CLTI患者において適応があると判断した場合は、外科的手術かEVTもしくはその両方のハイブリッド血行再建を選択する。Global Vascular Guideline⁵²⁾においてはPLANアプローチが提唱され、患者リスク (Patient risk)、患肢重症度 (Limb severity) および解剖学的重症度 (Anatomic stage) において血行再建術のリスクを層別化したうえで外科手術かEVTを選択することが推奨された。患肢重症度は、傷の大きさ (Wound)、虚血の程度 (Ischemia) および感染

の有無 (foot Infection) から診断判断できる Wifi 分類を用いる^{23, 52, 559-561)}。また、解剖学的重症度は原因となる、また治療目標となる target arterial path が重要であるという考えの元、これまでの TASCII 分類に代えて GLASS 分類での評価が提唱され、大腿膝窩動脈領域および下腿動脈領域の層別化を行うべきとされる⁵²⁾。広範囲の傷や重症感染合併例および小切断の既往、治療抵抗性の CLTI、両側 CLTI は外科手術向きであり、血管疾患の治療抵抗性、貧血、糖尿病、透析や対側大切断患者は EVT 向きであるとする SPINACH 研究の結果は日本人の患者リスク層別化として有効である⁵⁴⁷⁾。加えて SPINACH 研究は、データに基づいた日本人 CLTI 患者の生命予後予測モデルを提唱しており、生命予後に関わる年齢、BMI、腎機能、心機能、組織欠損の大きさ、および歩行能などによって患者リスクを評価することを推奨する²⁰⁶⁾。外科的手術を選択するにあたっては自家静脈が使用可能か否かを評価する。初回血行再建が不成功に終わる場合を考慮して、次のオプションを残すことも考慮する^{23, 45, 52, 559)}。

血行再建が成功しても、薬物療法、周術期の適切なデブリードマン、小切断や適切な創傷管理、適切な栄養管理、適切な感染コントロールが治療成功には必須である。創傷治療が不良である場合には、創傷に対する血流を客観的に確認、感染特に深部感染の有無を確認するとともに、創傷治療困難例については各種薬剤、高気圧酸素療法、LDL アフェレーシス、あるいは再生医療などの補助療法の併用を考慮する。

4.3.5 血行再建

ステートメント

- CLTI への血行再建方法は、予想される生命予後、併存疾患、および自家静脈の有無から総合的に判断し、決定されるべきである。
- 足首以下病変の存在は、CLTI の臨床転機に影響を与えるため、血行再建施行前に、足部レベルまでの詳細な血管造影評価が必要である。
- 血行再建術を施行する際の標的病変選択は、虚血性創傷への flow や run-off、血管径、狭窄度、石灰化重症度等で決定される。

表 39 CLTI を呈する LEAD の血行再建の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
平均的な全身リスクの CLTI で、動脈病変の複雑性が高い、あるいは創傷範囲が広い場合には外科的バイパス手術を考慮する ^{547, 562} 。	IIa	B
平均的な全身リスクの CLTI で、動脈病変が複雑でない、あるいは創傷範囲が小さい場合は、EVT を考慮する ^{509, 547, 562, 563} 。	IIa	B
全身リスクが高く、手術が困難な CLTI では EVT を考慮してもよい ^{509, 547, 562, 563} 。	IIb	B

CLTIへの血行再建は、①創部に対する迅速かつ十分な血流量、②低侵襲、③長期開存、が求められる。標準的治療であった外科的バイパス手術に対し、手技の洗練およびデバイス開発から EVT の初期・遠隔期成績の改善が認められ、CLTI に対する EVT が血行再建手法として認められてきた歴史的背景がある。

鼠径靭帯以下の病変を有する severe limb ischemia への外科的手術と EVT を比較した BASIL 試験⁵⁶² の報告以降、鼠径靭帯以下への EVT が積極的に施行されるようになった。わが国における外科的バイパス手術と EVT を前向きに比較した SPINACH 研究では、各治療群間で3年の AFS に差はなかった (52% vs. 52%, $P = 0.26$)⁵⁴⁷。この結果から、鼠径靭帯以下の病変を原因とする CLI において、適切な患者選択にて施行された外科的バイパス手術と EVT において、AFS に差がないことが示された。外科的バイパス手術と EVT の比較に関する結論は、現在欧米で進行中の大規模 RCT である BASIL2⁵⁶⁴ や BEST-CLI⁵⁵⁶ の結果が待たれる。しかし、CLTI に透析患者が多いわが国の特異的な臨床状況を考慮すると^{509, 547, 563}、エビデンスレベルの高い海外データのみにはこだわらず、SPINACH 研究を代表とする、国内のリアルワールドデータを踏まえ、「適切な患者選択」を行い、血行再建を施行することが望ましい。すなわち、各治療の優劣を競うのではなく、それぞれの治療の利点・欠点、得意・不得意な領域を理解し、外科的治療と EVT がそれぞれ補完しあえることが、適切な血行再建選択へ繋がる (図 12)^{52, 500}。

a. 大動脈腸骨動脈病変への血行再建術

大動脈腸骨動脈 (aorto-iliac: AI) 領域単独で CLTI をきたすことはまれだが、inflow 病変として、評価・治療が必要である。AI 領域においては、低侵襲性と安全性・有効性が示された EVT が第一選択の治療となることが多いが^{429, 430}、高位大動脈閉塞や動脈瘤合併病変は外科的手術が第一選択とされる⁴⁵。解剖学的重症度を考慮した推奨は、

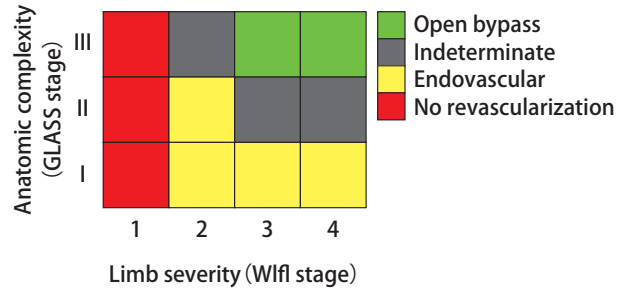


図 12 バイパスに利用可能な自家静脈材料を有し、平均的リスクの症例における鼠径靭帯以下末梢病変に対する初回血行再建戦略の決め方

(Conte MS, et al. 2019⁵²), 東信良ほか. 2021⁵⁰⁰より)

Copyright (2019) by the Society for Vascular Surgery and European Society for Vascular Surgery. with permission from Elsevier.

間歇性跛行患者での選択と同様である。(「4.2.5.b.i 大動脈腸骨動脈領域」を参照)

i. 外科手術

外科的手術の術式として、①大動脈-両側大腿(腸骨)動脈バイパス、②大動脈-大腿(腸骨)動脈バイパス、③交叉性大腿(腸骨)動脈-大腿動脈バイパス [+ 腸骨動脈(流入動脈) EVT]、④腋窩-両側大腿動脈バイパスの4種に大別される。全身状態のよい高位大動脈閉塞病変は手術のよい適応である⁴⁵。基本的には解剖学的バイパスとよばれる①および②が推奨されるが、手術リスクが高い患者においては③、④の非解剖学的バイパスを考慮して良い。

ii. EVT

低侵襲性と安全性・有効性が示された EVT が、多くの病変で第一選択となる^{429, 430}。高位大動脈閉塞に関する十分な安全性と有効性の報告もあり^{565, 566}、経験豊富なチームであれば EVT による治療を考慮してもよい。動脈瘤合併症例に対しても、SG で治療可能な場合もあるが、解剖学的な要因に左右される。適応などは本稿では割愛し、大動脈瘤のガイドラインに譲る。

iii. ハイブリッド血行再建

総大腿動脈 (common femoral artery: CFA) 病変合併時に積極的に検討されるべきである。詳細は次項に譲る。

b. 総大腿動脈病変への血行再建術

表 40 CLTI における総大腿動脈病変の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
孤立性 CFA 病変に対しては、内膜摘除術を行う ^{437, 440, 443} 。	I	A
AI から CFA に連続する病変に対して、ハイブリッド治療を行う ⁴³⁹ 。	I	B

CFA病変は、高度石灰化合併が多く、血栓内膜摘除術（thromboendarterectomy: TEA）が第一選択となる。大腿深動脈（deep femoral artery: DFA）は浅大腿動脈病変の進行時に重要な側副血行路源となるため血流維持は重要である。CFAは再血行再建時の穿刺部位、バイパスが必要になった際の吻合部となるため、ステント留置は原則的には推奨されず non stenting zone と定義される⁴⁴⁰。

i. 外科手術

CFAおよびDFA中枢側に有意病変があれば、TEA（+パッチ形成術）を行う。TEA施行後5年開存率は90%を超え極めて良好である^{437,443}。DFA起始部の連続病変には、大腿深動脈形成術を付加する。

ii. EVT

CFAはTEAが第一選択であるが、実臨床においてはEVTも施行されることがある⁵⁶⁷。欧州で実施された主に間歇性跛行症例に合併したCFA病変へのステント留置とTEAのRCTでは、周術期安全性においてステント留置がTEAに勝り、2年における有効性は同等であった⁴⁴¹。長期予後に限られるCLTIもしくはCFAに対して複数回外科処置を受けているCLTIにおいては、ステントを併用したEVTも代替治療として考慮しても良いが、長期成績が不明なため、ステント留置を施行しうる患者は限定される。

iii. ハイブリッド血行再建

CFAにAI病変を併存する場合、AI領域へのEVTおよびCFAへのTEAを行うことで、低侵襲で良好な開存率を得ることができ、積極的に検討すべきである⁴³⁹。

c. 大腿膝窩動脈病変への血行再建術

表 41 CLTIにおける大腿膝窩動脈病変の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
25 cm 以上の大腿膝窩動脈閉塞に対して、自家静脈を用いたバイパス手術を行う ^{45, 488} 。	I	A
25 cm 以下の大腿膝窩動脈閉塞に対して、EVTを行う ^{45, 568} 。	I	C
25 cm 以上の大腿膝窩動脈閉塞に対して、自家静脈がない、もしくは全身リスクが高い場合、EVTを考慮する ⁴⁵ 。	IIa	B
膝窩動脈へのバイパスは、膝上膝下にかかわらず、使用可能であれば自家静脈グラフトを用いたバイパスを行う ⁵⁶⁹ 。	I	A
膝下膝窩動脈へのバイパスで、使用可能な自家静脈がない場合、人工血管グラフトの使用を考慮してもよい ^{483, 570} 。	IIb	B

CLTIは通常、マルチレベルの閉塞性病変に起因して発

生する。間歇性跛行患者とは異なり、単独大腿膝窩動脈（femoropopliteal: FP）病変のみが原因となることはまれで、多くは膝下動脈（infrapopliteal: IP）病変との複合病変である^{509, 547, 563}。CLTI、特に組織欠損を伴う患者においては、FPとIPを複合病変として、効率的な血行再建方法が選択されるべきである。2018年に発表されたGlobal Vascular Guideline (GVG 2018)において、FPとIPを包括的に考えたtarget artery pathway (TAP) およびlimb based patency (LBP) という概念が提唱された⁵²が、この概念を考慮に入れたFP病変における血行再建方法の選択に関して、まだ一定の見解はない。

昨今のデバイスの進歩によりEVTの適応が拡大している。ESC/ESVS 2017では、病変長25 cm以下を短区域病変と定義し、EVTが第一選択とされた^{45, 568}。GVG 2018では、EVTが不向きな解剖学的特徴として、病変長（20 cm以上）、膝窩動脈の5 cm以上（特に膝下3分岐に達する）の狭窄、そして膝窩動脈の閉塞を挙げている⁵²。CLTIに合併したFP病変に対しては、患者・患肢の状態、病変部位（FPのみならずIPまで含めて）、及び自家静脈の有無を勘案し、治療戦略を決定する必要がある^{45, 52, 488}。CLTIの生命予後は跛行肢とくらべ不良である、重度併存疾患も多いため、EVTへの期待は大きい。

i. 外科手術

遠位吻合部が膝上、膝下であるかによらず、大腿 - 膝窩動脈バイパスの代用血管としては、自家静脈の使用が推奨される⁵⁶⁹。使用できる自家静脈が存在しない場合、膝上膝窩動脈バイパスでは人工血管の使用も許容される。近年登場した、ヘパリンコーティング延伸ポリテトラフルオロエチレン（expanded polytetrafluoroethylene: ePTFE）グラフト（Propaten[®]）は非コーティングePTFEグラフトよりも開存率は良好であり、代用血管としての活躍が期待される⁴⁵⁶。しかし、膝上膝窩動脈へのバイパスでは比較的良好な開存率が報告されているが、膝下以下のバイパスにおける成績は自家静脈より不良である^{483, 570}。また、CLTIへの人工血管使用は、人工血管感染のリスクであるという報告もあり、自家静脈がない場合に、感染のリスクを考慮し、慎重に使用される必要がある⁵⁷¹。

ii. EVT

DCB、DESやSGなど新規デバイスの登場により、長期成績が向上した結果、FPに対するEVTの適応は拡大した。しかし、これらの治療成績の多くは間歇性跛行患者を含むデータであり、CLTIに対するFP病変における各デバイスの使用に関した一定の見解はない。CLTIへのDCB使用に関しては、パクリタキセルとその担体による末梢塞栓（ダウンストリーム効果）による臨床経過の悪化が危惧される

(PQ3参照)。動物実験でのダウンストリーム効果に関する考察は散見されるが⁵⁷²⁾、実臨床における根拠はない。わが国から報告されたRADISH研究では、DCB群において、非DCB群と比較して同等の創傷治癒率が報告され、ダウンストリーム効果が臨床的予後を悪化させない可能性が示された⁵⁷³⁾。

DES、DCBの他に、わが国においてFP領域で使用可能なデバイスとして、ベアナイチノールステント (bare-nitinol stent: BNS)、SG、編み込み型ナイチノールステント (interwoven stent: IWS) が挙げられる。患者・患肢背景を勘案しデバイスが選択されるべきである。

iii. ハイブリッド血行再建

FP病変単独でハイブリッド血行再建が選択されることはないが、CFA病変合併、IP病変合併のFP病変においては、ハイブリッド治療の施行を考慮してよい。(詳細は「4.2.5.b.ii 総大腿動脈」を参照)

d. 下腿足部動脈病変への血行再建術

表 42 CLTI における下腿足部動脈病変の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
下腿動脈へのバイパスには大伏在静脈を使用し、使用できない場合には他の下肢/上肢静脈を用いて行う ^{485, 574, 575)} 。	I	B
2年以上の生命予後が期待され、使用可能な自家静脈がある CLTI には、自家静脈バイパスを行う ⁵⁶²⁾ 。	I	B
2年以上の生命予後が期待できない、もしくは使用可能な自家静脈がない CLTI には、膝下動脈に対する EVT を考慮する ^{509, 562)} 。	IIa	C
外科的バイパス術において、中枢吻合部は体血圧との圧較差が 10 mm 未満である最遠位部動脈で行う ⁵⁷⁷⁾ 。	I	C
外科的バイパス術において、末梢吻合部は、足部動脈までの間に閉塞性病変がない下腿動脈、あるいは足部動脈において行う ⁵⁷⁷⁾ 。	I	B
大切断が迫っている患者で自家静脈が使用できない場合は、人工血管による下腿動脈バイパスに加え、静脈カフあるいは動静脈瘻造設などの補助手段を講じることを考慮してもよい ⁵⁶⁷⁾ 。	IIb	B
臨床的重症度が高く、創傷治癒遅延が予想される CLTI に対しては、アンジオサラムに基づいた EVT を考慮してもよい ⁵⁷⁸⁾ 。	IIb	B

臨床的重症度が高く、特に創傷治癒遅延が予想される、もしくは創傷治癒遅延をきたしている CLTI に対しては、複数の膝下動脈病変への EVT を考慮してもよい ^{579, 580)} 。	IIb	B
創傷治癒遅延をきたしている CLTI の IM 病変に対して、EVT を考慮してもよい ^{563, 581)} 。	IIb	C

CLTIに合併した膝下動脈病変に対する古典的バルーン血管形成術 (plain old balloon angioplasty: POBA) による EVT は広く行われているが、その長期開存は極めて限定的である。個々の CLTI における患者リスク、動脈病変の複雑性、足病変重症度の因子を検討して以下のいずれかを選択する。

i. 外科治療

中枢吻合部はより中枢に有意な病変のない部位が選択される。適切な選択であれば、総大腿動脈でなくても開存率に差はない⁴⁸⁵⁾。グラフトは自家静脈の使用が強く推奨される⁵⁷⁴⁾。大伏在静脈が望ましいが、不足する場合は小伏在静脈や上肢の静脈が使用可能である^{485, 575)}。これら2本以上の静脈を組み合わせた spliced vein での使用も許容される。これらの使用方法として、reversed法と in-situ法を含む non-reversed法があり、吻合部動脈と静脈グラフトの口径差が大きい場合は後者が好んで選択される。RCTのサブ解析によると reverse と non-reversed法、中枢吻合部位において開存率に有意差は認めなかったが、spliced vein/arm vein と single great saphenous vein 使用、グラフト径、グラフト長は開存率に関与することが示された⁴⁸⁵⁾。十分な自家静脈が存在しない場合、ePTFEグラフトを使用し静脈カフや動静脈瘻 (arteriovenous fistula: AVF) を付加して開存率を改善させる報告もあるが、きわめて限定的である⁵⁸²⁾。

外科的バイパス手術の終了時には術中画像評価 (血管撮影もしくは duplex US または両者) を行い、重大な技術的な問題があった場合には可能であれば術中に修復する^{583, 584)}。

ii. EVT

1) 標的血管の選択

足関節以下 (infra-malleolar: IM) 病変は臨床転機に大きな影響を与えるため、詳細な血管造影が必要である^{14, 45, 515)}。IP病変への EVT の標的血管選択の基本は、解剖学的に最も治療難易度の低い血管を1本再疎通させること (in-line flow to the foot) である⁵²⁾。しかし、その1本が臨床的に十分なアウトカムをもたらすか否かは、さまざまな要素が関係し、単純な予想は難しい。現時点で、IP病変の EVT 施行時

の標的血管の選択に関する統一した見解はまだない。患者・患肢背景に加え、①手技成功率、②得られる血流量、③期待される遠隔期開存、④将来の外科的バイパス術に与える影響などを勘案し、選択されるべきである。

2) EVTの実際

複雑なIP病変では、順行性アプローチのみでは十分な手技成功率は得られず、逆行性アプローチが必要となる。逆行性アプローチでの第一選択は、標的血管の遠位真腔を逆行性に穿刺するdistal punctureである⁵⁸⁵。穿刺部の多くは外科的バイパス手術の吻合部と一致するため、穿刺による血管障害を考慮する必要がある。一方、「経側副血行路アプローチ」は、前述の穿刺部合併症のリスクを負うことなく行える⁵⁸⁶が、側副血行路の傷害により、手技不成功時や遠隔期の足部血流を手技前より悪化させる危険性が否定できず、またリスクに関するまとまった報告はない。複雑な側副血行路を経由したガイドワイヤーは操作性に劣る事が多く、第一選択とし難い。遠位部穿刺が困難・不可能な症例に対して考慮してもよい。

技術やデバイスの進歩に伴い、IP領域の手技成功率は向上したが、手技不成功に終わる症例も散見される。わが国から報告されたJ-BTK CTOスコアによると、①遠位真腔が可視できるかどうか、②病変長、③血管径、④近位閉塞端の石灰化の有無、⑤エントリーの形状、から層別化を行ったところ複雑な病変はガイドワイヤーの通過率が低いことが示された⁵⁸⁷。

3) 複数の下腿動脈病変に対する介入

IP病変のうち1本に対してEVTを行うことがCLTIに対する血行再建の基本であり、多枝に及ぶIP病変の治療介入に関しては明確なコンセンサスはない。海外で施行されたRCTでは複数枝への治療が、高い創傷治癒率を示したが、手技時間、造影剤量、放射線被曝量が増加した⁵⁷⁹。わが国からの単施設研究でも同様に高い創傷治癒率が示されたが⁵⁸⁰、欧州からの報告は相反する結果⁵⁸⁸であり、複数枝治療の有効性や介入のタイミングに関する結論は出ていない。

4) 足関節以下病変に対する介入

わが国から報告されたRENDEZVOUS研究では、IM病変へのEVTで大切断回避率、AFSの改善は見られなかったが、創傷治癒率・創傷治癒期間は有意に改善した⁵⁶³。またシステマティックレビューにおいても創傷治癒率を改善させる可能性が示された⁵⁸¹。透析・糖尿病の罹患率の高いわが国のCLTIではIM病変の合併率が高く、これら病変の取り扱いや治療介入の必要性、介入時期に関しては、データの蓄積が待たれる。

iii. ハイブリッド血行再建

EVTと外科的血行再建を組み合わせて行うものである。外科的血行再建単独での治療と比較し、①手術時間の短縮と出血量の減少、②術後創開連合併症リスクの低減、③使用するグラフト長の短縮、により術後合併症頻度や在院期間を短くすることが期待される。またEVT単独での治療と比較し、①EVTの技術的初期成功率の改善、②長期開存性の改善、③創傷治癒率・創傷治癒期間の改善、が可能となりうる。ハイブリッド治療にはこうした役割が期待されるが、EVT、バイパスの特徴、長所・短所を理解することが肝要である。AIへのEVTは、解剖学的複雑性にかかわらず、治療成績が良好であることが知られているため、この領域のEVTにCFAへのTEAや鼠経韌帯以下のバイパスを行うことは推奨される。またFPのEVTを施行した上で膝窩動脈をinflowとするバイパス術を行うことは理にかなっていると考えられるが、EVT後の長期開存が期待できる病変であることが前提である。しかし、どのような病変へのEVTが、バイパスにとって信頼できるinflowとなりうるか、まだ一定の見解はない⁵⁸⁹。

PQ 7 CLTIに対して外科的バイパス術とEVTをいかに選択すべきか？

Answer

CLTIに対する血行再建術選択は、①全身状態と予想される生命予後、②グラフト使用可能な自家静脈の有無、③創傷及び解剖学的重症度、により決定される。

CLTIに対する血行再建術選択は、EVTにて許容可能な治療成績を得られるようになった今日において、外科的バイパス術に適した症例をいかに見極めるかが重要となる。2005年に報告されたBASIL試験結果より、予想される生命予後が2年以上かつ使用可能な自家静脈を有するsevere limb ischemia症例が、外科的バイパス術の恩恵を受ける可能性があることが報告された⁵⁶²。2017年に発表されたESC/ESVSガイドラインでは、長区域の閉塞があり、かつ大伏在静脈が使用可能で、かつ手術に適する（手術の非適応でなく、適切な吻合部位・run-offが存在する）症例が、外科的バイパス術が第一選択治療とされている⁴⁵。ここでは、創傷の重症度は加味されていない。一方で、2019年に発表されたGVGにおいては、PLAN (patient, lower limb and anatomical complexity) approachにて血行再建術手法を選択すべきとされている⁵²。GVGでは、血行再建術の適応があり、推定2年生存率が50%以下または周術期死亡率が5%以上の高リスクCLTI症例はEVTを考慮し、それ以外の標準的リスク患者では、代用血管としての静脈の

評価をしたうえで、適切な血行再建術を選択することが推奨されている。この標準的リスク患者における血行再建術の選択方法としては、WIFI分類とGLASS分類で層別化された創傷及び解剖学的重症度マトリックスで判定することが提唱されており、より重度な症例は外科的バイパス術が、軽度な症例はEVTが望ましいとされている。グラフト使用可能な自家静脈の存在は外科的バイパス術選択の重要な選択基準であると同時に、その存在自体が予後良好であることのサロゲートマーカーとの報告もある⁵⁹⁰⁾。

わが国におけるCLTI症例の血行再建術選択は、わが国で構築されたエビデンスに基づいて判断できることが望ましい。わが国で実施されたSPINACH研究では、より外科的バイパス術が望ましい因子として、①WIFI分類のW-3、②fl-2/3、③同側の小切断歴、④CLTI発症後の血行再建歴、⑤両側CLTIが示唆されている。一方で、同研究ではEVTに比して外科的バイパス術の良さが減弱する背景因子として、⑥糖尿病、⑦腎不全、⑧貧血、⑨過去の心血管リスク治療中断歴、⑩対側の大切断が示唆されており、患肢が重度なほど外科的バイパス術の選択が好ましく、全身状態が不良なほどEVTの選択が望ましい可能性がある⁵⁴⁷⁾。実臨床では、患肢が重症であるが同時に全身状態が不良な症例も少なくなく、血行再建術の選択の判断に迷うことも多い。こうした症例に対しては神経ブロック下での外科的バイパス術も選択肢となりうる⁵⁹¹⁾。わが国の医療体制の特性上、CLTI診療がセンター化されているわけではないため、病院ごとに血行再建術や併存症管理に対する得手不得手があることは事実である。自施設で治療を完結できない可能性が高いと判断された場合には、速やかに適切な医療機関（血行再建術と創傷加療を単一病院もしくは病病連携で可能な病院）への転院を考慮する。

e. 外科手術の低侵襲化

EVTよりも外科手術の侵襲が大きい要因として術創合併症が挙げられる。SPINACH研究では、血行再建後30日以内死亡、心血管、腎、脳血管合併症はEVTとバイパス両群で有意差がなかったものの手術部位感染（surgical site infection: SSI）発生率は4.7%であった⁵⁴⁷⁾。外科医は術創をなるべく小さくし、皮弁壊死に至らないよう留意すべきである。そうしたなか内視鏡を使用することで、静脈を採取する術創を小さくする試みがなされている⁵⁹²⁾。systematic reviewでは内視鏡的静脈採取法はSSI発生頻度を減少させず、さらに開存率も不良であったとしていたが、近年、相反する報告もなされており一定の見解はない^{592, 593)}。

また全身麻酔施行困難のため手術不能と判断される症

例もある。CLTIは抗血小板剤の内服や腎不全の併存等、硬膜外・脊椎麻酔時の出血リスクが高く、全身麻酔下で行われてきた。しかし近年、より麻酔侵襲を少なくする目的で神経ブロック下もしくは併用での下肢バイパスを行う施設もみられる。エビデンスはまだ非常に乏しいが、単施設後ろ向き研究では、US下坐骨・大腿神経ブロック下でのバイパス術は全身麻酔下と比較し、術中補液量、術後心合併症・せん妄発生頻度が有意に少なく良好であったと報告されている⁵⁹¹⁾。今後のさらなる研究が待たれる。

f. Angiosome concept と標的血管の選択

i. 外科治療

バイパスの末梢吻合部は、足部動脈までの間に閉塞性病変がない下腿動脈、あるいは足部動脈におくことが推奨される。実際には虚血性創傷へのflowやrun-off、動脈径や質、石灰化の有無等で末梢吻合部が決定される⁵⁷⁷⁾。その際にangiosome（アンギオサム）をどう取り入れるかについては、まだ議論の余地がある^{508, 594)}。観察研究のみからなるsystematic reviewによると、アンギオサムに基づいたdirect revascularizationはEVT例も含めた検討ではwound healing, limb salvageにおいてindirect revascularizationより良好であった。しかしバイパス例のみで検討するとこの有意性は失われていた⁵⁹⁵⁾。

ii. EVT

前述のように、IPへのEVTの基本はin-line flow to the footであるが、大切断回避、創傷治癒に至るには不十分な場合がしばしばある。創傷部位が属する血流支配域を考慮に入れてEVTを施行するアンギオサムコンセプトに基づいた血行再建で大切断回避や創傷治癒率が高いとの報告もあるが、まだ一定の見解はない^{578, 595)}。臨床的重症度が高く、創傷治癒遅延が予想される症例においては、アンギオサムコンセプトに基づいた血行再建を考慮してもよいが、前述のJ-BTK CTOスコア⁵⁸⁷⁾などを併用し、手技の妥当性を検討すべきである。

g. No option 症例への対応

再生医療の適応となることが多い（「4.3.8 再生医療」を参照）が、足部深部静脈の動脈化（distal venous arterialization: DVA）が行われる場合がある。DVAとは、血行再建が不可能な患者に対して、足部の深部静脈に動脈血を流し、酸素化された血液を組織に逆行性に供給する治療であり、外科的、経皮的どちらも報告がある⁵⁹⁶⁻⁵⁹⁹⁾。今後のエビデンスの蓄積が待たれる。

h. 血行再建後の薬物療法

「4.4 血行再建術後の薬物療法」を参照。

i. 血行再建後のサーベイランスと再介入のタイミング

バイパス術後静脈グラフトの定期的サーベイランスは重

要で、定期的な臨床評価（末梢動脈の拍動の触診、血管雑音の聴取、血行動態指標の測定）を実施することが推奨される。とくに静脈グラフトに関しては、上記の臨床の評価に加えて duplex US (DUS) による定期的サーベイランスが重要である。ABI ≥ 0.15 の減少、症状の再発、脈の状態が変化した場合、また DUS で PSV > 300 cm/s かつ PSV ratio > 3.5 であった静脈グラフト病変あるいは低流速（グラフト中央部 PSV < 45 cm/s）のグラフトに対して再介入を行うことが推奨される^{495,600}。グラフト狭窄の発生時には外科的修復あるいは EVT が行われる。一方、人工血管グラフトにおける DUS サーベイランスの有用性についてはエビデンスが乏しい⁶⁰¹。EVT 後、特に大腿膝窩動脈領域に関しては、静脈グラフトと同様に DUS による定期的サーベイランスが慣習的に行われるが、有用性のエビデンスは乏しい。DUS で検出された有意狭窄 (PSVR > 2.4) に対して、無症候の時点で EVT での再介入に関して有効性が示されなかったという報告がある⁶⁰²。

4.3.6

創傷治療

ステートメント

- CLTI の創傷評価において Wifi (創傷、虚血、足部感染) を用いて行う。
- 創傷治療と血行再建のタイミングは、創傷治療医と血行再建医が病態を総合的に評価し決定する。
- CLTI の大切断を回避するには、多診療科・職種により構成された集学的治療チームによる治療を行う。
- CLTI に合併した骨髓炎診断は、画像診断は補完的に用い、臨床症状を含め総合的に行う。

表 43 CLTI における創傷治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
壊死組織や感染を伴う CLTI の創傷治療においては wound bed preparation を行うことを考慮する ⁶⁰³⁻⁶⁰⁶ 。	IIa	B
比較的大きな創傷では、局所陰圧閉鎖療法 (NPWT) を考慮してもよい ^{522,607-612} 。	IIb	C

a. 治療目標の設定

わが国の CLTI 治療において高齢者、透析合併等のハイリスク患者が対象となることが多い。CLTI の治療では血行再建術が第一選択であるが、治療を開始する前に、積極的に血行再建術を施行して下肢救済を目標とするのか、一次大切断術、あるいは疼痛緩和や感染制御を主体とした緩和的治療を行うかを定める必要がある。血行再建術 (EVT・

バイパス術) 施行症例においては、高齢者、低アルブミン血症、低心機能、非歩行、フレイル、透析などを有する患者は、死亡リスクが高く注意深く患者を選択する必要がある^{205,303}。

b. CLTI 評価法と治療項目

近年、GVG などのいくつかのガイドラインにおいて、Wifi (創傷、虚血、足部感染) 分類を使用して評価することが推奨されている^{21,23,52,610,613}。実際には Wifi の W にあたる創傷の深さや部位や壊死組織などは創傷治療医により適切に評価されることが多いので、血行再建医にとって重要な評価項目は、虚血重症度と足部感染の有無の2つである。

CLTI の創傷管理において、治療アルゴリズムは、虚血と感染を評価する創傷評価から始まる^{614,615} (図 13)。CLTI の悪化は急速に発生するため、これら2つの評価を迅速に実行し、その結果をできるだけ早く治療経路にのせる必要がある。診断・評価の遅延が創傷増悪を引き起こし、遂には大切断リスクを上昇させるので、原則として観察待機は行わない。

CLTI の治療において大切断を回避するために、多診療科・職種により構成されたチームにて集学的治療を行うことは重要である^{52,603,604}。

CLTI では感染または虚血が存在することが多く、外科的治療 (デブリードマンと小切断)、血行再建術が必要である。実際には、CLTI の診断・治療は次の8項目に分けて考える。①創傷の評価 (虚血 / 感染)、② wound bed preparation / デブリードマンと小切断^{605,616,617}、③血行再建術、④創傷治癒を促進する治療、⑤再建軟組織の切断、⑥免荷装具⁶¹⁸、⑦リハビリテーション、および⑧再発の予防 / 予防的フットケア⁶¹⁹。

i. 創傷の評価

CLTI の創傷管理では虚血の有無を適切に評価することが重要である。CLTI に対して積極的治療を施行する場合、創傷治癒過程は、血行再建が成功しなければ開始されないため、デブリードマンなどの局所治療を開始する前あるいは同時に血行再建術を実施する必要がある⁶⁰⁶。血行再建術を行わずに虚血状態で外科的デブリードマンを行うと、虚血性壊死が進行することがある。ABI, SPP, および TcPO₂ は、TBI, TP などが客観的虚血の指標として使用される。透析症例では高度石灰化病変が多く、ABI 値が正常を示す場合が多いため、現在は石灰化があっても虚血の評価が可能な SPP が使用されることが多い。

TcPO₂、足趾血圧、SPP が 40 mmHg 未満の場合、創傷治癒が遅延するため、血行再建術はこれらの評価法で 40 mmHg 以上に改善することを目的として行われる⁶¹⁰。

次に感染に関して、広範囲の高度感染症例では、創傷へ

の早期介入が重要である。血流が比較的保たれている場合、高度感染がしばしば観察され、ガス壊疽または敗血症への進行を防ぐためにデブリードマンまたは大切断が緊急に行われる^{620, 621}。

創傷に対しては、明らかな感染のある組織のみをまず切除し、再建せずに創傷を閉じることのないダメージコントロール手術が施行される。その後、全身状態が安定した後、軟部組織再建手術を行う。外科的デブリードマンに加えて抗菌薬の全身投与も必須である。

創傷評価は、創傷治癒期間が異なるため、創傷の部位と創傷の深さで行うべきである^{23, 52}。特に深い潰瘍や骨露出症例ではprobe-to-bone testを行って、骨髄炎について評価すべきである^{52, 622}。

低アルブミン、低BMIは、CLTIのリスク因子であるとともに、創傷治癒障害の重要な因子である^{276, 508}。栄養状態はPQ9で述べるスコアを用いて評価する^{607, 608, 623}。

ii. wound bed preparation/外科的デブリードマンと小切断術

wound bed preparation (WBP) の概念は、血行再建後の十分な血流が確保されたCLTIなどの、創傷治癒機転が

正常に進行しない慢性創傷に対する管理として世界的に使用されている⁶¹⁷⁻⁶¹⁹。WBPは、壊死組織 (tissue)、炎症/感染 (infection/inflammation)、滲出液の創傷治癒に関連するサイトカインの不均衡 (moisture)、創縁のポケット (edge of wound) などの4つの項目 (TIME) に関して体系的に治療介入し、慢性創傷を通常の治癒経過をたどるような創傷へ転換させる^{618, 619}。CLTIにおけるWBPでは、壊死組織除去と感染管理が特に重要である。最初に、小切断と壊死領域の切除を行い、その後、創傷を洗浄し、外用抗菌薬を使用して局所感染を制御する⁶¹³。創処置ごとに行うメンテナンスデブリードマンは、創傷治癒期間を短縮する⁶⁰⁹。

小切断における切断レベルは、創傷治癒、血流状態および歩行機能の観点から決定される⁶¹⁰。

前足部病変の場合、第1中足骨と第2中足骨の間の外側足底動脈と背側動脈との連絡枝である動脈弓、このネットワークは可能な限り温存する必要がある。足部に至る1本のin-line flowしか血行再建ができない場合でも、このネットワークを介して逆行性に血行再建が可能になるためである。

そこでこの近傍のデブリードマンにおいては、創傷治療

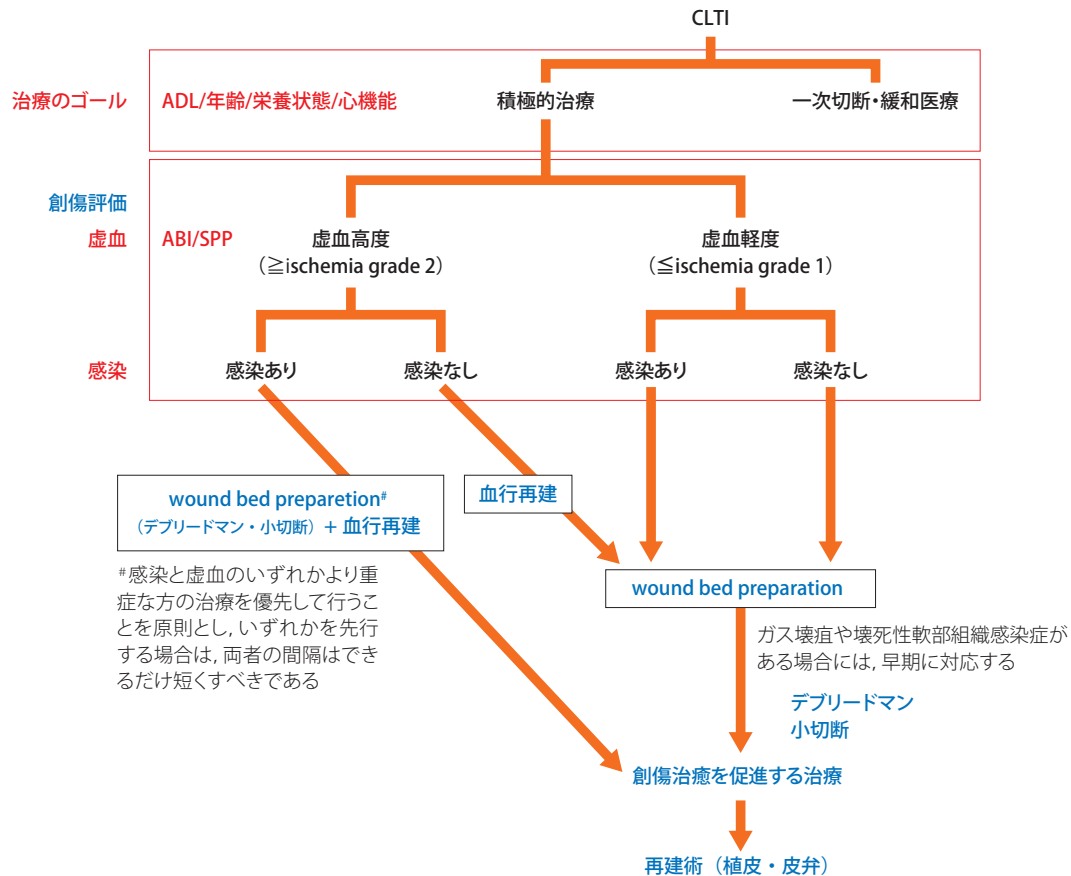


図 13 CLTI 治療アルゴリズム

医と血行再建医の綿密な連携が必要である。

足底組織は体重の負荷に耐えることができる解剖学および生体力学的構造を持っているため、創面切除の場合には、足底組織を可能な限り温存する。しかし足底腱膜の下に膿貯留を認める場合、足底腱膜と筋膜を除去し足底のコンパートメントを切開して膿を排出する（図14）。一般的に骨髓炎の有無は単純X線またはMRIで評価する（図15）⁵²²が、CLTIの骨髓炎においては、画像診断のみでなく、臨床的・総合的に診断する。

骨髓炎が見つかった場合は病変を完全に切除し抗菌薬を投与する。

iii. 血行再建術

「4.3.4 血行再建」を参照。

感染と虚血の両者を認める場合の治療

感染と虚血の両者がある場合、特に高度感染を認める場合、虚血の血行再建術を優先すると、敗血症または虚血再灌流障害のために患者の全身状態が急速に悪化する可能性があることに留意する⁶²¹。

iv. 創傷治癒を促進するための治療

1) 局所陰圧閉鎖療法 (NPWT)

比較的大きな創傷では、壊死組織が除去され感染が制御された後、局所陰圧閉鎖療法 (negative pressure wound therapy: NPWT) などを使用して肉芽形成を促進させる^{611, 612}。NPWTは、線維芽細胞などの創傷治癒に関与する細胞に機械的ストレスをかけ、細胞の分裂と増殖を促進させる機序による、慢性創傷における世界的標準治療法である^{612, 624, 625}。臨床的には、創傷の収縮、肉芽形成の促進、

滲出液の排出、浮腫軽減などの効果を有する⁶²⁴。最近、陰圧閉鎖療法に周期的自動洗浄液注入器を付加したnegative pressure wound therapy with instillation and dwell time (NPWTi-d) が使用可能となった⁶²⁶。さらに近年reticulated open-cell foam dressing with through holes ; ROCF-CC dressing (V.A.C. Veraflo cleanse choice dressing[®]) が使用できるようになった。これは海外のガイドラインでもデブリードマンが可能なNPWTとされ^{627, 628}、従来のNPWTと比較して、WBPの4項目 (TIME) すべてに対して明確な治療効果を示すため、壊死組織が遺残しているWBPの時期からNPWTを使用することが可能になった。

2) 創傷被覆材

閉鎖環境を提供し湿潤環境を維持することを利用する創傷被覆材も標準治療である^{629, 630}。

創傷被覆材は、比較的小さな創傷やNPWT後の治療に適応があり、上皮化を促進させる、すなわち二次治癒させる目的で使用される。しかし、感染しやすい糖尿病を基礎疾患に持つ場合には、創傷を閉鎖環境にするため、創傷被覆材を使用すると感染を起こすことがあるので、注意が必要である。これを回避するには、創傷内の滲出液の量と創傷の形態に応じて創傷被覆材を選択する⁶¹⁶。

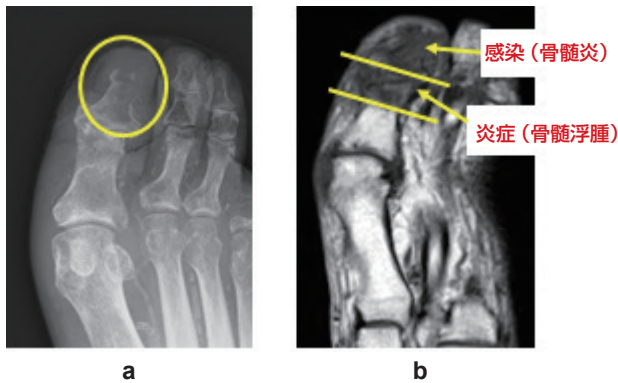
3) 栄養療法

CLTIにおいて栄養療法によって下肢を救済することが可能となるエビデンスはないが、創傷治癒の観点から、栄養サポートチーム (nutrition support team: NST) と協働で適切な栄養管理を実施したうえで、アルギニン、ビタミンC、亜鉛などを強化した栄養補助食品を付加する栄養療法を行う⁶³¹。



- a 第2足趾末節骨部に黒色の乾燥壊死を認めたが、demarcationされるまで待機する方針とした。
 b 待機中に足底に発赤を認めた。
 c 足底の中央隔壁の感染と考えられたため、第2足趾をMTP関節で離断し、中足骨頭を切除し、足底筋膜を切開し屈筋腱に沿って皮膚軟部組織を開放し排膿した。

図14 CLTIの感染創に対する対応方法



a 単純X線写真所見：末節骨に透亮像を認めた。
b EVT後のMRI (T1強調) 所見：末節骨に骨髄炎像と骨髄浮腫像を認めた。

図 15 単純 X 線写真および MRI による骨髄炎画像診断

PQ 8 CLTI に対する栄養状態のゴールをいかに設定すべきか？

Answer

栄養への介入がCLTI予後を改善することにおけるエビデンスは乏しく、具体的な栄養マーカーの数値目標設定は現段階では困難である。栄養士も含めた多職種チームにて定期的に、患者ごとの栄養状態を把握し介入していくことが望まれる。

本ガイドラインでも記載されているようにCLTIにおける低栄養状態と患肢および生命予後悪化との関連については多くの報告がある^{14, 199, 508, 632, 633}。栄養状態評価指標としては、従来、BMI、アルブミン値が使用されており、これら研究でのカットオフとしてBMI 18.5 kg/m²、血清アルブミン値 2.8～3.0 g/dLが使用されてきた。また近年では複合的栄養評価である geriatric nutritional risk index (GNRI: 血清アルブミン値と体重〔対理想体重〕から算出) や controlling nutrition status (CONUT: 血清アルブミン、総コレステロール、リンパ球数から算出) が使用されている^{554, 607, 634, 635}。CONUTにおいては原著636に基づき栄養状態を層別化しているが^{207, 634, 635}、GNRIにおいては、先行文献から群分けしたもの^{554, 635} や研究コホートの中央値⁶⁰⁷ やROC曲線に基づいて⁶²³ 決定したもの等、そのカットオフ値は82～92とさまざまである。これらの研究では、血行再建時の栄養状態をもとに検討している。しかし併存疾患の重症度・罹患歴や、虚血性創傷の程度、罹患期間等がこれらの指標に影響を与える可能性が考えられ、栄養の介入が予後を改善するかは不明であった。

しかし最近、血行再建時GNRIとは独立して血行再建後

のGNRIが死亡リスクと関連したことがわが国多施設前向き研究結果から報告されており、血行再建後においても適切な栄養管理により予後が改善する可能性も示唆されている²⁰⁷。とはいえ、これは観察研究であり現在のところ、CLTI血行再建後の栄養介入が予後を改善するかについての詳細な検討はない。

他の慢性創傷治癒と栄養介入については、いくつか介入試験がある。例えば、糖尿病性足病変患者の潰瘍治癒効果について、ビタミン、ミネラル、微量元素とともに20gのたんぱくを投与した場合、6ヵ月後の創傷治癒効果が良好であったとのRCTがある⁶³⁷。また褥瘡においても栄養介入によって治癒が改善したとのRCTがある⁶³⁸。CLTIにおいても同様の研究が待たれるが、わが国のCLTI患者は透析患者が半数以上を占めるため、たんぱく投与量に関してもこうした他疾患でのプロトコルをそのまま使用するには問題がある。

CLTI治療には多職種チームで治療が有用であることは知られ、栄養士もこのチームに加わることが望ましい⁵²。血行再建後の患者に栄養カンファレンスを行い、併存疾患により腎臓内科、糖尿内科医師とも相談しながら、食事量、栄養指標マーカー等をもとにしばしば適切な補助栄養を付加する。アルギニン含有補助栄養に関しては足部感染の有無も判断し考慮することとなる。このように栄養介入にあっても職種によるチーム医療の実践が必要である。しかし、医療者側の提案どおり、なかなか思うように栄養がとれないケースもしばしばあり、プレアルブミン、トランスフェリン、コレステロール等適宜栄養スコアをモニタリングしながら、定期的に再検討することが重要と考える。

上記のようにCLTIに対する栄養管理についてはエビデンスも少なく不明なことが多い。またCLTIにおいては併存疾患等患者リスク、患肢の状態も多岐にわたるため、患者ごとに必要なエネルギー、脂質、タンパク、微量元素等も異なると考えられる。栄養状態のゴールをいかに設定するか、というのは非常に難しいが、「併存疾患、患肢の状態(創傷の大きさ、感染の有無)、ADL・廃用の程度、患者の嗜好性等をもとに多職種で検討して、目標を決定する。その後も食事量、栄養指標をモニタリングしながら継続していくことで少しでも栄養状態の改善をめざす」が肝要と考える。

4.3.7 リハビリテーション

ステートメント

- CLTIに対するリハビリテーションは、病期に応じて行う。
- 足部潰瘍を有するCLTI患者に対し、歩行・移乗の練習を行う場合は、患部の除圧・免荷を行う。
- CLTIに対するリハビリテーションは、予防から大切断後に至るまで多職種専門家の連携の下に行う。

表 44 CLTI のリハビリテーションの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
CLTI の治療過程において歩行能力の維持・改善にむけたリハビリテーションを考慮する ⁶³⁹⁻⁶⁴¹⁾ 。	IIa	B

a. 集学的治療とリハビリテーション

CLTI に対しては、多職種専門家の連携によるリハビリテーションを含めた集学的治療が推奨される⁵⁶⁾。糖尿病性足病変・虚血性潰瘍による入院患者において早期リハビリテーションが歩行再獲得および自宅退院を予測する因子であることが示されている⁶³⁹⁾。

b. CLTI に対する血行再建術後のリハビリテーション

JCLIMB の報告では、自立歩行頻度は外科的バイパス術後に低下する（術前 56%、術後 1 ヶ月 53%）ことが示されている³⁶²⁾。CLTI に対する外科的バイパス術後、歩行練習・物理療法・日常生活指導を含む包括的な血管リハビリテーション（vascular rehabilitation: VR）により、退院時 70%、観察終了時 90% が自立歩行可能であったが、術後 VR を施行しなかった群の自立歩行獲得率は退院時・観察終了時ともに 30% であった。また術後 VR 実施群では、潰瘍増悪などの有害事象は観察されず、QOL・ADL および脳性ナトリウム利尿ペプチド（brain natriuretic peptide: BNP）値が良好であったことが示されている⁶⁴⁰⁾。一般的にベッド上安静は、廃用を助長し、機能回復を遅延させる懸念があるため⁶⁴²⁾、禁忌を除くすべての CLTI 症例において患部の off loading と併せて血行再建術後早期から歩行能力や ADL 維持を目的としたリハビリテーションが考慮されるべきである。ただし、血行再建術適応症例の 77% は対側に下肢虚血を有し、22% は対側に CLTI を認めるとの報告もあり³⁶²⁾、術後は対側下肢の評価から運動強度を設定する必要がある。

c. 潰瘍治癒過程におけるリハビリテーション

足部潰瘍の治療過程では、off loading が必要である^{56,643)}。虚血のない糖尿病性足潰瘍に対する免荷装具の有用性について糖尿病足病変に関する国際ワーキンググループ（International working group on the diabetic foot: IWGDF）のガイドラインでは、total contact cast (TCC) が第一選択とされている⁶⁴⁴⁾。

神経障害を伴う足底潰瘍治療過程では、TCC の着用により、転帰が改善することが示されているが^{645,646)}、TCC の禁忌として、軟部組織の感染、骨髄炎、重篤な血管疾患、重篤な下肢または足部の浮腫が挙げられており⁶⁴⁷⁾、CLTI を対象に TCC の効果を検証した RCT はない。しかし、AP 80 mmHg 以上、足趾血圧 74 mmHg 以上、ABI・TBI が 0.55 以上であれば TCC を使用できることが報告されている⁶⁴⁸⁾。このため、CLTI において上記の動脈灌流圧が保たれている場合や血行再建術により血行動態の改善が得られた場合は TCC が使用できる可能性があるが、TCC 着用時は下肢の関節が固定され、動作が不安定になる点を考慮し⁶⁴⁹⁾、対象者の年齢や下肢機能を含め適応を判断する。

TCC の適応がない場合の除圧方法として、アウトソールに加工を施した治療用サンダルの着用が挙げられる。治療用サンダル着用により、歩行時の最大圧は前足部・中足部・踵の全領域で軽減することが報告されている⁶⁵⁰⁾。わが国ではこの方法が一般的に行われている。

CLTI の治療過程で、小切断（足趾や足部の切断）が行われた後は、歩容の左右非対称性が顕著となるため、対側下肢の負荷量を評価し off loading を行う^{651,652)}。

治療用サンダルの使用が困難な場合は、歩行補助具を使用する。歩行時に足底にかかる最大負荷（体重比）は、健常者において松葉杖で 50%、ロフトランド杖で 56%、歩行器で 64% に軽減されることが報告されている⁶⁵³⁾。

PQ 9 CLTI に対する血行再建術後早期にリハビリテーションを開始すべきか？

Answer

CLTI に対する血行再建術後に、多職種専門家の連携の下で早期リハビリテーションを開始することで、術後 ADL 改善が期待される。ただし感染創を有する症例においては、関節運動を制限する必要がある。

SPINACH 研究のサブ解析にて、術前歩行障害は術後の生命予後を予測する独立した因子であることが示されている²⁰⁶⁾。また、歩行機能は下肢切断・再手術の予測因子となることも示されており^{544,654)}、CLTI 重症度分類に、術前歩行機能に関する項目を追加する提案がなされている⁶⁵⁵⁾。

CLTIについて知識を有するリハビリテーションスタッフが、専門医との連携の下、術後早期よりリハビリテーションを行うことで有害事象なく歩行能力およびADLの改善が得られたことが報告されている⁶⁴⁰。術後早期のリハビリテーションにより、患肢の浮腫軽減や、廃用予防が可能となるが、装具の着用や生活動作（正座や胡坐、床からの立ち上がり等）で再建後の血流が阻害されないよう注意する⁶⁵⁶。

感染創を有する場合、関節運動は相対的禁忌となる。腱上膜が破壊されると、細菌が腱に侵入し、単一線維に沿って細菌が近位側に拡散することが検証されている（*in-vitro*）⁶⁵⁷。したがって、感染症状がみられる創については、歩行あるいは他動運動により腱が伸張され感染が拡大する可能性があるため、感染が収束するまでは腱の移動を伴う運動を制限する。

d. 大切断後のリハビリテーション

一次切断後は、疼痛の緩和や下肢関節の拘縮予防、歩行再建が可能な場合は、移動能力の維持・歩行獲得を目的にリハビリテーションを行う（予後・歩行獲得率は「4.3.9 大切断」を参照）。大切断が決まった時点で術前から理学療法士（PT）、作業療法士（OT）、義肢装具士（PO）が関わることで移動能力が高く保たれることから⁶⁴¹リハビリテーションスタッフを含むチームにて集学的治療を行うことが推奨されている⁵²。

切断術後に歩行が可能となった場合、在宅での運動や行動変容介入によって、退院後も1日あたりの歩数の増加と座位時間の短縮が得られることが報告されている⁶⁵⁸。

大切断後のリハビリテーションの進行は幻肢痛の有無によって左右される。大切断後の幻肢痛の出現頻度は78.8%に及ぶとの報告もあり⁶⁵⁹、神経障害性疼痛に対する治療⁶⁶⁰が必要となる。幻肢痛に対する鏡療法・仮想現実を用いたフィードバックに関するシステマティックレビューでは下肢切断後の幻肢痛改善効果も示されているため⁶⁶¹、大切断後のCLTI患者に対しても適応可能かもしれない。

4.3.8

薬物療法・補助療法

ステートメント

- CLTIに対して薬物療法や補助療法のみで予後を改善したエビデンスはない。
- CLTIに対する薬物療法や補助療法は、補完的な役割である。

CLTIに対する第一選択治療は血行再建術である。しか

し実臨床では血行再建術に適さない、もしくは血行再建を行っても虚血の改善が十分ではない症例は多く存在し、それらに対しては薬物治療や補助療法が行われている。これらにより症状緩和や潰瘍治癒を目指すことになるが、エビデンスは十分ではない^{662,663}。

a. 薬物療法

i. プロスタグランジン製剤

細胞膜上のアデニル酸シクラーゼを活性化することでサイクリックAMP（cAMP）を増加させることで末梢血管拡張作用および抗血小板作用を発現する⁶⁶⁴。かつては、プラセボを対象としたいくつかの研究のメタ解析において、潰瘍治癒、疼痛緩和、AFSにおいてプロスタグランジン（PG）製剤使用による良好な結果が示されていた^{665,666}。しかし近年発表されたコクランレビューおよびメタ解析にてPG製剤はプラセボと比較し安静時疼痛や潰瘍治癒に有効性を示したが大切断や死亡に対する効果は示すことができなかった。また統計学的に有意な副作用出現が認められた^{664,667,668}。CLTIに対して血行再建が不十分であった場合に残存する疼痛緩和や潰瘍治癒の促進を目的としてPG製剤の使用は考慮されるが、血行再建術が不可能な患者に対するCLTI患者の大切断を減らすためのPG製剤の使用を支持するデータは乏しい。よって、特に血行再建適応が考えられるCLTIに対しては、専門医紹介前にPG製剤継続投与による創傷治癒を期待し適切な治療タイミングを逸することは厳に慎むべきである。

ii. シロスタゾール

シロスタゾールによる跛行改善効果は明らかで、かつ多くの研究が存在するが、CLTIに対する研究は多くはない。しかし、いくつかの比較試験でシロスタゾール非使用群と比較しAFSが改善したとする結果も報告されている⁶⁶⁹⁻⁶⁷¹。潰瘍治癒に有益であったとする報告⁶⁷²⁻⁶⁷⁶やSPPが上昇するとする報告⁶⁷⁰があるが評価方法が一定ではなく、大規模な研究データは十分ではない^{506,671,677}。

b. 補助療法

i. LDLアフェレーシス

LDLアフェレーシスは、血漿を分離した後にリポソームシステムもしくは二次膜を用いたシステムによりLDLコレステロールを分離、除去する治療法である。LDLコレステロールだけでなくVLDLコレステロールやLp(a)、フィブリノーゲンも除去されることで酸化ストレス改善効果⁶⁷⁸⁻⁶⁸⁰や血液粘度・血液流動性の改善⁶⁸¹、抗炎症作用^{678,681}、血管拡張物質の産生^{682,683}、内皮機能改善⁶⁸⁰などの効果が報告されている。LEAD患者に対して跛行症状の改善による歩行距離の延長効果が認められているが、潰瘍を有するCLTI患者に対して単独治療での潰瘍改善効

果は明らかではない⁶⁸⁴。わが国において2021年3月には閉塞性動脈硬化症用吸着式血液浄化用浄化器が保険収載された。血行再建が不適応もしくは不応答な病変を有する潰瘍に対して使用し、従来治療より高い病変治癒率が得られた。従来のLDLアフェレーシスは高LDL血症がなければ使用できなかったが、LDLの値に関係なく使用可能となった⁶⁸⁵。

ii. 脊髄刺激療法 (spinal cord stimulation: SCS)

難治性慢性疼痛の治療に使用されていたSCSであるが、LEADにも使用可能である。

電極を腰部硬膜外腔に挿入し、感覚線維を刺激し鎮痛効果を発揮する⁶⁸⁶。2013年のコクランレビューでは、CLTIでのSCSの効果について分析されている。救肢率はSCS使用群で有意に高い結果であり、疼痛緩和効果も見られたが潰瘍治癒率には有意差は見られなかった⁶⁸⁷。

iii. 高気圧酸素療法 (hyperbaric oxygen therapy: HBOT)

HBOTのメカニズムは赤血球の数とは無関係な血漿での酸素輸送、白血球酸素依存性ペルオキシダーゼシステムの機能改善などである⁶⁸⁸。また細菌感染がある場合、細菌の細胞構造を破壊するフリーラジカルを生成し、抗生物質の酸素依存性輸送を改善する⁶⁸⁹。CLTIを対象としたRCTにおいては、虚血に対する治療を行った上でのHBOTは微小循環の改善および潰瘍治癒、大切断回避において有効性を示した⁶⁹⁰⁻⁶⁹²。しかし大規模研究においてHBOTの有効性を示せない、もしくは大切断の増加と関連すると結論づけられた研究もあり^{693,694}、その評価は一定ではない。議論の余地は残るがHBOTを使用し、従来の創傷ケアに反応しなかった軽度虚血糖尿病性潰瘍の治癒を加速する役割があるかもしれない。ただし、HBOTは単独治療で四肢大切断を防ぐものではなく、CLTI患者の血行再建術の代替として使用するべきではない。

iv. 腰部交感神経節ブロック

腰部交感神経節ブロックは、交感神経の過緊張を低下させることにより、疼痛緩和と側副血行路の血管拡張からの下肢血流増加を目的とする⁶⁹⁵。CLTIを対象とした研究で疼痛緩和の報告はあるが、切断のリスクを軽減する明確エビデンスはない^{696,697}。

v. 間歇的空気圧迫療法 (intermittent pneumatic compression: IPC)

IPCは、下腿あるいは足部の間歇的な圧迫によって動静脈圧較差の増大や血管拡張物質の放出および側副血行路の形成を促進すると考えられている^{698,699}。CLTIを対象とした研究で、疼痛緩和や足趾血圧の上昇⁷⁰⁰、潰瘍治癒率の上昇⁷⁰¹等の報告はあるが、わが国において保険診療下

では施行できない。

4.3.9 再生医療

ステートメント

- CLTIに対する遺伝子/細胞治療では、虚血組織における微小循環の改善が期待される。
- CLTIに対する遺伝子/細胞治療の一部は、わが国で保険診療や先進医療として受けることができる。

LEAD患者に対する血管再生治療として、1990年代より血管増殖因子のタンパク・遺伝子治療、2000年代からは細胞治療が試みられてきた。これらに共通する治療コンセプトは、患肢における新規血管形成による微小循環の改善である。

2017年ESCガイドライン²⁾では、遺伝子治療及び細胞治療の推奨度はクラスIIIとされた。2019年GVG⁵²⁾において、遺伝子治療及び細胞治療の推奨度は、登録された臨床試験における限定使用がグレード1(強い推奨)、エビデンスレベルB(中等度)とされた。

わが国では、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」で再生医療等製品という審査カテゴリー、条件および期限付承認制度が新設され、また「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「先進医療制度」、「先駆け審査指定制度」等の法整備により、再生医療の薬事承認・実用化が推進されている。

わが国での薬事承認事例、先進医療・治験実施事例の臨床試験について、海外でのRCTも加えて紹介するが、いずれの臨床試験もCLTIという概念が導入される以前にCLI患者あるいはLEAD患者を対象に実施されたものであり、本項ではCLIとして表記する。

a. 遺伝子治療

i. 肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor: HGF)

血管新生作用を有するHGFを発現するプラスミドDNAを下肢筋肉細胞内に取り込ませ、細胞内で転写・翻訳されて、HGFの産生・分泌を促す。

わが国でのCLI患者に対する第I/II相試験では、2ヵ月後から2年後に及ぶABI、潰瘍サイズ、下肢疼痛の改善^{702,703}が報告された。米国⁷⁰⁴およびわが国⁷⁰⁵での二重盲検無作為化試験では、下肢切断率に有意な差は認められていないが、安静時疼痛・ABI・潰瘍サイズ等の改善を認めた(表45)⁷⁰⁴⁻⁷⁰⁶。これらの臨床試験では、特記すべき副反応は報告されていない。

2019年にわが国では初のHGF遺伝子治療薬ベベルミノ

ゲンペルプラスミドが「標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な閉塞性動脈硬化症 (ASO) 及びバージャー病における潰瘍の改善」を効能・効果又は性能として、条件および期限付で承認され、公的医療保険の適用対象となった。

ii. 線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor: FGF)

FGFは、線維芽細胞をはじめ、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞などに対し増殖、遊走の促進、保護、分化誘導効果を惹起する。

塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic FGF: FGF-2) 遺伝子を搭載したF遺伝子欠損非伝搬型組換えセンダイウイルスベクターを用い、PAD患者を対象とした第I/IIa相試験⁷⁰⁶で、高い認容性・安全性が確認され、安静時疼痛の消失と歩行機能の改善が見られた(表45)⁷⁰⁴⁻⁷⁰⁶。これを受け、高度間歇性跛行患者30例を対象にプラセボ対照、並行群間用量探索第IIb相試験を実施中である。

b. 細胞治療

多くの臨床試験で、EVTやバイパス手術等の血行再建術の適応外、または血行再建術を試みてもCLIが遷延する症例を対象にしている。自家細胞が用いられることが多く、細胞源は骨髄、末梢血(顆粒球コロニー刺激因子 [granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF] 動員または非動員)、皮下脂肪組織、または胎盤であるが、骨髄が最も多い。細胞採取・処理方法には、①骨髄液の濃縮、②比重勾配遠心分離法または血液成分分離法による単核球 (mononuclear cell: MNC) 分離、③CD34抗原等に特異的な磁気ビーズ付き抗体を用いた磁気細胞分離法による血管内皮前駆細胞 (MNC中に0.1~2%含有) 純化、④骨髄、皮下脂肪組織又は胎盤を細胞源とする間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell: MSC) 培養、および非培養等がある。投与経路として、主に筋肉内または動脈内が用いられる。

i. 自家骨髄MNC、G-CSF動員自家末梢血MNC

1) 自家骨髄MNC

CLI患者に対する二重盲検無作為化試験 (PROVASA試験)⁷⁰⁷では、ABI、救肢率およびAFSは、骨髄MNCおよびプラセボの両群間に差がなかったが、骨髄MNC移植による用量依存性の潰瘍治癒と有意な安静時痛改善が認められた。第II相 (JUVENTAS) 試験⁷⁰⁸では、治療後6ヵ月の大切断率は、骨髄MNCおよびプラセボの両群間に差がなかった(表46)^{708, 711, 714}。

わが国では、TACT試験の成績⁷⁰⁹を基に、2003年にCLIに対する骨髄MNCの下肢筋肉内移植が高度先進医療に承認された。先進医療制度の下で骨髄MNC移植を受けたCLI患者での移植後10年のAFSは、ASOおよび膠原病関連血管炎に比し、TAOで最も高かった⁷¹⁰ため、2018年からTAOに対する先進医療Bに引き継がれている。

2) G-CSF動員自家末梢血MNC

G-CSF動員自家末梢血MNC治療も2005年にわが国で高度先進医療に承認された。その後、LEAD患者に対するIMPACT試験⁷¹¹では、1年後の非増悪生存率は、対照群に比して細胞治療群で改善傾向が認められた(表46)^{708, 711, 714}。

ii. G-CSF動員自家末梢血CD34陽性細胞

わが国でのCLI患者に対する第I/IIa相試験⁷¹²では、細胞治療後1年以内の死亡・下肢大切断は発生せず、潰瘍・壊死サイズ、虚血性疼痛等の改善が認められ、CLIからの離脱率は治療後1年で88%であった。医師主導試験でも、第I/IIa相試験の成績がほぼ再現された⁷¹³。米国でのACT34-CLI試験⁷¹⁴で、細胞移植群ではプラセボ群に比して、下肢切断率が低い傾向を認めた(表46)^{708, 711, 714}。わが国において2017年よりCD34陽性細胞の薬事承認を目指した多施設共同無作為化試験 (NCT02501018) を実施中で、厚生労働省より先駆け審査指定を受けた。

また、維持透析中のCLI患者に対する第II相試験⁷¹⁵で

表 45 これまでの CLI に対する遺伝子治療のまとめ

試験または報告者名	ベクター/プロモーター	投与経路	相	被験者数	主な結果
HGF-STAT ⁷⁰⁴	phHGF/ MIEhCMV	筋肉内	II	104	観察期間6ヵ月。高用量群でTcPO ₂ 、安静時疼痛の改善。 下肢切断率に有意差なし。
TREAT-HGF ⁷⁰⁵	phHGF/ MIEhCMV	筋肉内	III	40	観察期間3ヵ月。安静時疼痛・ABIの改善と皮膚潰瘍縮小。下肢切断率に有意差なし。
米満 ⁷⁰⁶	rSeV/dF-hFGF2	筋肉内	I/IIa	12	観察期間6ヵ月。安静時疼痛の改善、絶対跛行距離の延長。

CLI, critical limb ischemia, ABI, ankle-brachial index; MIEhCMV, major immediate-early enhancer/promoter from human cytomegalovirus; rSeV/dF, recombinant Sendai virus/fusion-gene-deleted; TcPO₂, transcutaneous oxygen pressure.

表 46 下肢閉塞性動脈疾患（LEAD）に対する細胞治療に関する主な無作為化比較試験

試験または報告者名	相	投与細胞種	投与経路	重症度	原因疾患	被験者数	主な結果	
							主要評価項目	その他評価項目
JUVENTUS ^{70B)}	II	自家骨髄単核球	動脈内	Rutherford 3~6	ASO	160	観察期間6カ月 ・ 大切断率：両群間 差なし	観察期間6カ月 ・ QOL, 安静時疼痛, ABI, TcPO ₂ ：両群 間差なし
IMPACT ⁷¹¹⁾	III	G-CSF 動員自家末梢血単核球	筋肉内	Fontaine II~IV	ASO TAO	107	観察期間1年 ・ 非増悪生存率：改 善傾向(P = 0.07 対標準治療)	観察期間1年 ・ Fontaine II~III 度の非増悪生存 率：改善 ・ 細胞治療に関連す る重篤な有害事 象なし
ACT34-CLI ⁷¹⁴⁾	I/IIa	G-CSF 動員自家末梢血CD34陽性細胞	筋肉内	Rutherford 4~5	ASO TAO	28	観察期間6カ月及 び1年 ・ 安全性：治療に関 連する有害事象 なし ・ 大切断発生率の 減少傾向(6カ月： P = 0.125, 1年： P = 0.058 対ブ ラセボ)	

AFS, amputation-free survival; ASO, arteriosclerosis obliterans; CLI, critical limb ischemia; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; PAD, peripheral artery disease; QOL, quality of life; TAO, thromboangitis obliterans; TBI, toe brachial index

は、細胞治療に関連する重大な有害事象はなく、治療後52週のCLI離脱率は83%であった。2017年より維持透析治療中のCLIに対し先進医療Bが実施されている。

iii. MSC

現在、わが国で先進医療や治験段階まで開発が進んでいるものはない。

iv. メタ解析

LEAD患者を対象にしたRCTの代表的なメタ解析が2報^{716, 717)}あり、投与された細胞は、自家骨髄濃縮液、自家骨髄MNC、自家骨髄MSC、G-CSF動員自家CD34陽性細胞、G-CSF動員自家CD133陽性細胞等が混在している。両報告で、大切断率およびAFSについて細胞治療の評価が分かれる結果となり、生存率については細胞治療の効果が示されなかった。一方、ABI、TcPO₂および安静時疼痛については、細胞治療の効果が示唆された。これらのメタ解析の問題点として、各臨床試験における細胞種、投与経路、重症度、評価項目、および観察期間などの不均一性がある。今後、細胞治療の更なるエビデンス構築のため、使用細胞種ごとに適切にデザインされた、より高品質なメタ解析が望まれる。

4.3.10 大切断

ステートメント

- CLTIに対する下肢一次大切断術は、治療選択肢のひとつである。
- CLTIに対する下肢の大切断術は、周術期合併症リスクは高い。
- CLTIに対する大切断決定からリハビリテーション完遂までは、多職種専門家で行う。

表 47 CLTIにおける大切断術後の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
大切断を受けた患者に対して、対側肢の疾患進行および至適薬剤治療が施行されているかの評価を、少なくとも年1回行う ^{718, 719)} 。	I	C

CLTIに対する下肢の大切断（膝下もしくは膝上切断）術は、周術期リスクが高い外科手術の一つである⁷²⁰⁾。また、膝下もしくは膝上切断である大切断もCLTIに対する重要

な治療である⁵²⁾。CLTIに対する大切断の主目的は、虚血性疼痛の緩和と病変組織、感染巣、壊死組織の除去である。繰り返される再治療と長い治療期間からの解放、可能であれば歩行維持を目的とした義肢の作製やリハビリテーションを大切断術により提供されるべきである。

a. 大切断の適応

CLTIに対しては血行再建術が第一選択治療であるが、以下の状況においては大切断（一次大切断 [primary amputation]：血行再建術を施行せず大切断，二次大切断 [secondary amputation]：血行再建術を施行も不成功のため大切断）を検討する。

①再建不可能な血管疾患を有する状態

大切断が選択される主たる理由として、血行再建術の不成功もしくは血行再建困難な場合が一般的である⁷²⁾。CLTIの最大20%に血行再建が困難なoutflow disease (below-the-ankle disease: BTA)を認めるとされている^{72, 73)}。足関節以下run-offが不良であると、EVTおよびバイパス術での成績が低下するため⁷²⁴⁻⁷²⁷⁾、治療戦略を決定する際に血管病変の適切な評価を行うとともに血行再建以外の治療方針についても検討されるべきである。

②非機能肢（神経損傷や脳卒中による麻痺がある状態や関節拘縮により下肢機能が著しく障害された状態）

血行再建術の適応は限定的であり、大切断は有効な治療である。

③足部の主要な運動負荷部位の壊死または制御不能な感染

足の主領域の破壊はCLTIによる広範な壊死に加え創部の感染によって引き起こされることが多い。重症の創部感染は糖尿病に伴う末梢神経障害と関連が大きい^{728, 729)}。中足骨レベルでの切断では治癒が見込めない壊死・感染の拡がりや骨髄炎・深部感染症、腫を含む広範な壊死では大切断が考慮されるべきである。

④重篤な併存疾患や限られた生命予後しかない状態に対し回復まで長い期間を要するハイリスク手術の回避。

重篤な併存疾患を有する患者や長期生存が見込めない患者においては、大切断が適応となる場合がある。これには非歩行患者や認知症の患者が含まれる。日常生活を送るために何らかのサポートを必要とする患者など1年間の生命予後が50%程度しか見込めない患者群においては血行再建による恩恵が得られないとの報告もある^{169, 730)}。治療率が低い治療を複数回行うことは重篤な合併症を引き起こすリスクを高め^{52, 731)}、長期入院は生活の質を低下させる^{732, 733)}。これに対して一次大切断は長期にわたって繰り返される再治療や長期に創傷ケアを必要とする状態を回避することで入院期間を短縮し、生活のレベルを治療前の状

態に早期に戻せる可能性がある。

b. 治療の選択と意思決定

大切断はCLTI治療の一つの選択肢であることは間違いない。一次大切断と二次大切断を比較した研究は複数報告があるが、バイパス術不成功後の死亡率が高いとの報告もある^{552, 734)}。患者の意思決定を支援し適切な治療法を選択することを可能にするためには、各治療法の期待される結果と予想される期間について正しく情報が共有されるべきである。下肢切断を受けた患者に対する調査研究では、意思決定プロセスとQOLに関わる要因として、切断のタイミング、shared decision making、切断後のサポートが重要であったとする報告がある⁷³⁵⁾。また他の下肢切断を受けた患者への調査研究で、臨床経過においてより早い段階での切断を希望していた患者群も存在しているとする研究もあった⁷³⁶⁾。

長期にわたるハイリスクな治療再介入の繰り返しや、創傷ケアの継続、疼痛の持続は患者の目標と必ずしも一致しない場合もあり、予見される治療効果や期間などの情報を共有し、適切な意思決定を支援していくことは極めて重要である。治療の各段階においても大切断や緩和医療を含めたあらゆる選択肢について話し合われるべきである。

PQ 10 すべての非機能肢・血行再建術困難症例に対しては大切断術をすべきか？

Answer

非機能肢・血行再建術困難症例に対して、大切断術（一次・二次）ではなく緩和医療を選択する場合もある。

CLTIの治療では血行再建術が第一選択である。しかし、わが国のCLTI患者は高齢、るい瘦、低栄養、フレイルを伴うことが多く、糖尿病や維持透析患者の割合も多く、膝下以下単独病変など特殊な患者背景・病変背景を有する。高齢患者や寝たきり・進行した認知症患者、極度のるい瘦、透析患者および心脳血管障害を有するCLTI患者の生命予後は2年程度またはそれ以下とされ²⁰⁵⁾、血行再建術施行が困難な患者や血行再建術の恩恵が少ない患者もいるのが現実である⁵⁵⁵⁾。そこで血行再建術により症状改善が困難な場合、あるいは生命予後が短い場合は、一次大切断術を行うか、緩和医療を行うことを検討する必要がある¹⁶⁹⁾。

大切断術30日後死亡率は、諸外国では4～22%、大切断後5年の生命予後は諸外国では30～70%と報告されている^{737, 738)}。わが国では、単施設の報告であるが、二次大切断術30日後死亡率は9%、二次大切断後2年の生命予後は49.6%であった。二次大切断後2年のリスク因子は高齢

(≥ 80 歳)と低アルブミン(< 3.0 g/dL)であった⁷³⁹。さらに二次大切断後2年の歩行率は25%であった。わが国における後ろ向き観察研究による歩行維持率に関する検討では、膝下切断後では33%、膝上切断後では0%との報告がある⁷⁴⁰。わが国のCLTI患者は、高齢で、長期間透析によるアミロイドーシスによって手の巧緻性が失われ、糖尿病網膜症によって視力低下も認められる患者が多いため、義足装着が困難な患者も多く、その結果諸外国の報告に比較して歩行維持率は低い傾向にある。したがって若年者の事故や腫瘍切除後の患者のように、大切断術後に義足をつけて歩行が可能であるとの考え方は、わが国のCLTI患者においては当てはまらない。このように歩行機能が失われる可能性が高くなることや、創離開や周術期合併症があるため、安易に大切断を選択できない。

透析患者において大切断を選択し大切断によって歩行機能が失われると、外来透析クリニックへの通院が困難になり、透析ができる施設へ入所するなど患者の社会的な環境が大きく変化する。大切断によって在宅での生活が失われる可能性も十分考慮する必要がある。したがって患者が在宅での生活を強く希望する場合には、創傷と付き合いながら疼痛管理と感染制御などの緩和医療を在宅で行うということも、わが国においては選択する場合もある。

c. 小/大切断後の創傷治癒率

切断部位により追加のデブリードマンや切断は4~40%に必要とされる⁷⁴¹⁻⁷⁴³。足趾・足部切断後の再入院率は約20%と報告され、その大半は1ヵ月以内とされる⁷⁴¹⁻⁷⁴³。潜在的にリハビリ困難症例に対して、複数回処置を必要とする切断は推奨されない。一方で、膝下切断後の一次治癒率は約60%であり、15%で膝上切断を要する^{741, 744}。膝上切断は最も一次治癒率が高い切断手法であり、歩行機能維持可能性が低い症例においては検討すべきである。近年の米国からの報告では、膝下切断後12.6%、膝上切断後8.1%、英国からの報告では、膝下切断後1/6、膝上切断後1/8に術後30日での治癒不全を認めた^{745, 746}。

d. 大切断術後の生命予後（周術期及び晩期）

大切断術30日後死亡率は4~22%、大切断後5年の生命予後は30~70%と報告されている⁷³⁷⁻⁷³⁹。また膝下切断術後より膝上切断術後で予後は悪く、両側切断後の5年予後は40%未満とされる⁷⁴⁷。これら予後不良の要因は、複数の併存疾患やフレイルに起因する。糖尿病を併発したCLTI症例の大切断後予後は、非糖尿病症例より悪く、切断後生命予後は1, 3, 5, 10年で、78%, 61%, 44%, 19%と報告されている⁷⁴⁸。

2020年に報告されたUK national vascular registryを用

いた大切断後の周術期予後調査では、周術期死亡は9.1%に認めた。また周術期死亡上昇に関与する独立予測因子は、①緊急手術、②両側手術、③年齢、④ASA (American Society of Anesthesiologist's grade) スコア、⑤術前心電図異常、⑥白血球上昇もしくはクレアチニンの上昇、であった。一方、周術期死亡に対して保護的な因子は、①膝下切断 (vs. 膝上切断)、②アルブミン値上昇、③高体重 (vs. 低体重)、④同側肢に対する切断歴、であった⁷⁴⁹。周術期死亡に至らなかった大切断後患者の晩期予後に関しては、1年で30~50%、5年で56~77%の死亡率と報告されている⁷³⁷。晩期予後予測因子は、①年齢、②どこから入院したか (施設 vs. 自宅)、③血管手術歴、④小切断歴、⑤脳血管疾患既往、⑥腎疾患既往、⑦心疾患既往、が報告されている⁷¹⁸。

切断部位が高位になれば、その後の歩行維持率は低下する。諸外国と比較しわが国のCLTIは高齢及び維持透析合併率が高く^{169, 747}、大切断後予後は不良である。後ろ向き観察研究による歩行維持率に関する検討では、CLTIに対する膝下切断後では33%、膝上切断後では0%との報告もあり⁷⁴⁰、諸外国の報告に比較して歩行維持率は低い。また特に低心機能症例は大切断に対する耐術能が低く、周術期死亡リスクは上昇する⁷³⁹。安易な大切断選択により不測の転機を辿る症例も少なくないため、これらすべての点に鑑み大切断の適応を適切に検討すべきである。

e. 大切断術後の対側肢予後

大切断術後の対側肢大切断率に関する報告はさまざまで2.2%から44%と報告されている。また大切断術後の対側肢大切断リスクは、①腎不全、②動脈硬化性疾患 (糖尿病性神経症の合併有/無いずれも)、③初回切断が大切断 (小切断ではない) とされている⁷¹⁸。対側肢大切断の主な理由は、動脈硬化性疾患の進行である。一側大切断後症例において、抗血小板薬やスタチン服薬が約1/3で施行されていない報告がある⁷¹⁹。大切断後症例に対しては、至適薬剤服薬下に少なくとも年1回のフォローは、対側肢大切断予後を防ぐ観点でも重要である。

4.4

血行再建術後の薬物療法 (図16)

症候性LEAD患者に対する血行再建後抗血栓療法のための目的は、心血管・下肢・血管イベント抑制である。上述通り抗血小板薬単剤療法 (single anti-platelet therapy: SAPT) は、二次予防目的で終生投与が推奨される。一般的にアスピリンもしくはクロピドグレルが投与される (アスピリンはわが国において下肢閉塞性動脈硬化症に保険適用がなく、CADを併発している患者に投与されることが多い)。一方

で、治療肢の早期血栓性閉塞防止目的に抗血小板薬2剤併用療法 (DAPT) が投与されることがある。アスピリンとクロピドグレルが一般的に使用されるが、DAPTの種類や投与期間等は、使用されるEVTデバイスや外科手術時のグラフト種類により推奨が異なり、現時点で一定の見解はない。

近年 VOYAGER PAD試験において、血行再建 (外科的バイパス手術もしくはEVT) 後症例に対し、アスピリン単剤に少量のリバーロキサバン (2.5 mg 1日2回) 追加投与にて、大出血を増やさずに急性下肢虚血を含む複合アウトカムの発生を低下させたと報告された¹³¹⁾。現時点でわが国未承認だが、今後の薬物療法の主軸になる可能性がある。

4.4.1 EVT 後抗血栓療法

冠動脈ステント血栓症予防の研究⁷⁵⁰⁾を参考に、EVT後の抗血栓療法として治療後一定期間のDAPTが慣例となっているが、十分なエビデンスはない。①DAPTの必要性、②至適DAPT期間、③経口抗凝固薬内服患者に対する投与、④高出血リスク患者に対する投与、⑤高血栓リスク患者に対する投与、に関しての検討が必要である。一般的にDAPTとはアスピリンにP2Y12受容体拮抗薬 (クロピドグレル) を加えたものを指す。シロスタゾールは含めない。

a. PTAやBNS留置後に関して

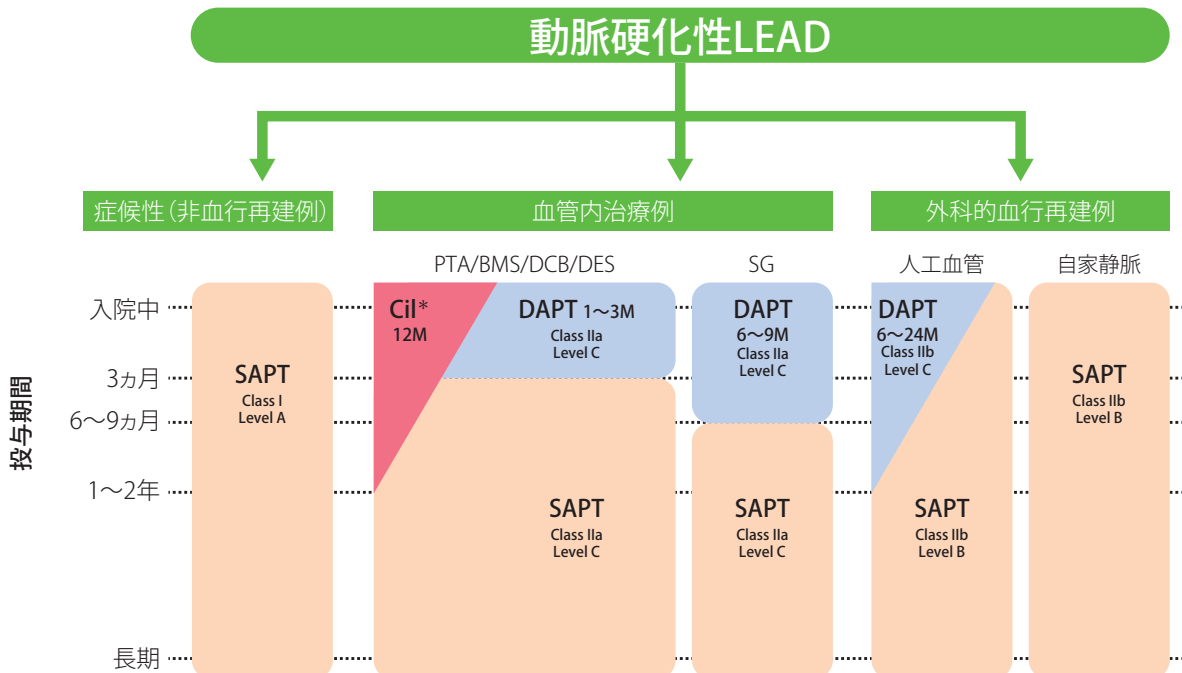
1～3カ月のDAPTが望ましいとされている (各デバイスの臨床試験に基づき [instruction for use: IFU] での規定は異なる)。大腿膝窩動脈病変に対して、6ヵ月DAPT群 (アスピリン+クロピドグレル) がSAPT群 (アスピリン) に比べ有意に1年後のtarget lesion revascularization (TLR) が少ないとの報告がある⁷⁵¹⁾。大腿膝窩動脈病変においてシロスタゾールの再狭窄予防効果が報告されており、PTAやBNS留置後には追加が考慮されるべきである^{475, 752, 753)}。またCLTI患者の大切断回避に寄与する可能性が報告されており、考慮すべきである⁶⁷⁰⁾。

b. DCB使用後に関して

国内試験結果より、少なくとも1ヵ月以上のDAPTが望ましいとされている⁷⁵⁴⁾。DCB failureに対してステント追加留置症例においては少なくとも3カ月のDAPTとしている。

c. DES留置後に関して

国際共同治験結果から2ヵ月 (DCS) もしくは3ヵ月 (DES) のDAPT投与が望ましいとされている^{755, 756)}。DAPT継続群がステント血栓症の発生率が低いとの報告^{757, 758)}もあり、血栓リスクが高い患者群に対しては、より長期のDAPT継続を考慮すべきである。



BMS: bare-metal stent (bare-nitinol stent を含む), Cil: cilostazol, DAPT: dual anti-platelet therapy, DCB: drug-coated balloon, DES: drug-eluting stent, PTA: percutaneous transluminal angioplasty, SAPT: single anti-platelet therapy, SG stent graft

* cilostazolは大腿膝窩動脈病変に対するPTAもしくはbare-nitinol stent留置後に考慮される。

図 16 LEAD への血行再建術後の薬物療法とその投与期間

d. SG留置後に関して

大腿膝窩動脈病変に対するSG治療後は、国内試験結果から少なくとも6ヵ月以上のDAPT継続投与が望ましいとされている⁴⁵⁷⁾。バルーン拡張型ステントグラフト (VBX, Lifestream) に関しては、国内試験の結果から6~9ヵ月程度のDAPTが望ましいと考えられる。

至適DAPT期間に関しては、患者や病変の血栓リスク及び出血リスク等を勘案し決定されるべきである。一方でわが国におけるリスク評価に関する検討は十分とは言えない。また、CAD・頸動脈疾患合併例や同時期の治療例、抗凝固療法内服患者、外科的手術等に伴う抗血栓薬の一時休止に関してもエビデンスの蓄積が必要と考えられ、今後の検討が待たれる。

4.4.2

外科的バイパス術後抗血栓療法

鼠経靭帯以上動脈領域に対する人工血管を用いた外科的バイパス術後グラフト閉塞予防に対する抗血小板剤投与の要否について明確なエビデンスはない。一方で、鼠経靭帯以下動脈人工血管抗血小板剤 (アスピリン) は、鼠経靭帯以下のバイパスグラフトの1年開存率を改善すると報告されているが、その効果は主に人工血管バイパスにおいてのみであった⁷⁵⁹⁾。バイパス術後の開存率改善目的に施行されたアスピリン単独 (SAPT) とアスピリン+クロピドグレル (DAPT) 併用のRCTでは、DAPTの優位性は認められなかった。しかしながら、人工血管バイパスのサブグループ解析にてDAPTによる開存率改善効果が認められており人工血管による鼠経靭帯以下バイパスでは、術後6~24ヵ月でのDAPT投与を考慮しても良い⁷⁶⁰⁾。バイパス後のワルファリンを用いた経口抗凝固療法の開存率改善効果について、複数のRCTが行われたが、人工血管グラフト開存への効果は限定的であった。一方で、出血性イベントは明らかに増加することが報告された^{317, 319, 759, 761)}。よって外科手術後に、アスピリン内服に恒常的な抗凝固薬追加投与は推奨されない^{2, 319)}。

自家静脈グラフトに関しては、人工血管グラフトと比較し抗血栓療法に関するエビデンスが乏しいが、SAPTの長期投与が推奨される⁷⁵⁹⁾。抗凝固薬に関しては、前述のように静脈グラフト開存への効果は認めず推奨されないが、spliced vein graftやpoor runoffといったグラフト閉塞リスクの高い患者では出血リスクが低ければ追加投与を考慮してもよい⁷⁵⁹⁾。

PQ 11

LEADに対するカテーテル治療後に全身麻酔下の非心血管手術を行う際、抗血小板薬は中止可能か？

Answer

手術に伴う出血のリスクと治療部の血栓閉塞のリスクに鑑み症例ごとに決定する。

LEADに対するEVT後抗血小板療法の目的は、①心血管イベント低減、②標的病変部における血栓症予防、である。すなわち、非心血管手術を行う際の抗血小板薬の休薬にて、周術期の心血管イベントと標的病変部の血栓症リスクが上昇する可能性があることを忘れてはならない。抗血小板薬休薬の必要性を決定するポイントは手術の緊急性、出血リスク、心血管イベントリスク評価の3点にある。

1) 心血管イベントリスクについて

症候性LEAD患者に対するEVT後には、心血管イベント抑制のため、アスピリンまたはP2Y₁₂受容体拮抗薬1剤の終生投与 (SAPT) が推奨される。また、PAD患者は、高率にCADを合併する事が知られておりPCIやバイパス手術の既往をもつことも少なくない。このためPADに対する治療後非心臓手術における抗血小板療法は、下記に示すPCI後の症例に対する推奨 (2020年JCSガイドラインフォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法⁷⁶²⁾) に準ずることが妥当である。

心血管疾患を有しアスピリンを服薬している症例に対する非心臓手術は、アスピリン継続による心血管イベント抑制のメリットが出血リスクのデメリットを上回り利益をもたらすため^{763, 764)}、原則としてSAPT継続 (アスピリン投与) 下での手術が基本となる⁷⁶²⁾。この例外としては、出血リスクが著しく高い、もしくは周術期出血が重篤な状況を引き起こす可能性が高い頭蓋内手術や脊椎手術、泌尿器科手術、膝頭十二指腸切除術などが挙げられる。手術7日前からのアスピリン中止を考慮しても良い。逆に、出血リスクの低い処置 (体表手術、内視鏡的検査、歯科処置など) では血栓リスクを考慮したDAPTの継続も許容される。CADの治療歴、心筋梗塞の既往などを有する症例は抗血小板薬中止による心血管イベントリスクが特に高く、周術期のSAPT中止の判断は慎重にすべきである。アスピリンに代わってクロピドグレルが心血管イベント抑制のために継続投与される事も少なくない³⁰⁷⁾が、P2Y₁₂受容体拮抗薬継続下における非心血管手術周術期の出血リスクに関する十分なエビデンスはなく、今後のエビデンスの蓄積が待たれる。

2) 標的病変部における血栓症に関して

EVT後のDAPT期間は、デバイスごとに1ヵ月~半年の

DAPT継続が推奨されている。PCIとは異なり、DAPT期間短縮の安全性に関する十分なエビデンスはないため、EVT術後に緊急性を要さない非心臓血管手術を施行する場合は、少なくともこれらの推奨されるDAPT期間が終了するまで手術を延期することが望ましい。治験症例より複雑な背景を持つリアルワールドの患者群においては、より長い（～12ヵ月等）DAPT期間がしばしば選択されている^{757, 758}。これらの患者において、非心臓血管手術のために抗血小板薬を中止する場合には、各専門領域の医師との合議によって症例ごとに、手術の緊急性を考慮して適切な手術の時期、周術期の抗血小板療法について決定する事が望ましい。一般的に、長区間病変⁷⁵⁷、小血管⁷⁵⁷、石灰化病変、血栓性病変、SGの留置などは抗血小板薬中止による血栓症リスクが高いと考えられるが、十分なエビデンスはない。今後のエビデンスの蓄積が望まれる領域である。

4.5

血行再建術後の予後と二次予防

ステートメント

- 動脈硬化性LEADに対する血行再建術後は、患肢の再発リスクに加え、対側肢の発症リスク、心血管イベント・死亡リスクにも注意が必要である。

本項ではとくに症候性LEADに対する血行再建術後の遠隔期予後について述べる。動脈硬化症LEADの自然予後、血行再建術の周術期リスク、薬物治療、運動療法、創傷管理については、「1.疫学」、「2.リスクファクター・背景疾患の管理」、「4.2.間歇性跛行を呈する慢性下肢動脈閉塞」、「4.3.包括的高度慢性下肢虚血（CLTI）」を参照のこと。

血行再建術後の患肢の予後は血行再建術の開存成績に左右される。また、LEAD患者は心血管イベント・死亡のリスクが高いことに加え、対側肢に新たに症状が発生するリスクも高い。患者本人や家族にもこうしたリスクを十分に説明しておく必要がある。現時点では、血行再建症例に特化して生命予後改善効果が証明された介入はない。一方、生命予後と関連する術前因子はいくつか同定されており、こうした情報をもとに患者の死亡リスクを術前から把握し、血行再建戦略や術後の管理方針を決定することが重要である。

4.5.1

間歇性跛行に対する血行再建後の症状再発リスク

間歇性跛行に対する血行再建術後の症状再発リスクは、治療血管の狭窄・閉塞リスクと密接に関連しうる。大腿膝窩動脈領域の血行再建術を受けた間歇性跛行症例218名（2001～2009年のバイパス術症例113例と2005～2009年のEVT症例105例）の後ろ向き検討では⁷⁶⁵、3年の症状再発率がバイパス術例30%、EVT例64%であり、3年の一次開存喪失（loss of primary patency）率（バイパス術例27%、EVT例58%）と同程度であった。一般に大腿膝窩動脈領域のEVTの一次開存率はバイパス術に劣るものの⁷⁶⁶、近年デバイスの発達に伴い、高い一次開存率が報告されるようになった。開存率向上に伴い、症状再発リスクも低減していくことが期待される。バイパス術例において、喫煙が一次開存喪失・主要有害下肢事故（MALE）のリスク上昇と関連していることが報告されており^{767, 768}、喫煙者に対する禁煙指導が開存率向上、ひいては症状再発リスク軽減につながる可能性がある。

症状の再発は、治療部位の開存喪失のみならず、新規血管病変の出現でも起こりうる。1990～1998年にEVTを受けた間歇性跛行例271名（腸骨動脈領域208病変・大腿膝窩動脈領域123病変）の後ろ向き検討によると、252名の手技成功例において、標的病変に対する再血行再建術の累積実施率は5年で17.9%、10年で21.0%、15年で22.2%であったのに対し、新規病変に対する血行再建術の累積実施率は5年で9.4%、10年で20.3%、15年で32.3%であった⁷⁶⁹。血行再建術は症候性病変に適用されることを踏まえると、遠隔期になるほど、標的病変の再狭窄より新規病変の出現により症状が再発するリスクが高くなることが示唆される。

4.5.2

間歇性跛行に対する血行再建後の対側肢の予後

1990～1995年に間歇性跛行に対して血行再建術を施行された150例の検討では、術後2年で38%に対側肢の虚血症状を認め、このうち95%が間歇性跛行で5%がCLTIであったと報告されている⁷⁷⁰。対側肢に虚血症状が出現するリスクは高く、遠隔期のフォローに際しては患肢のみならず対側肢の観察も重要である。

4.5.3

間歇性跛行に対する血行再建後の心血管イベント・死亡リスク

わが国の多施設後ろ向き検討では、腸骨大腿動脈領域の血管内治療を受けた2,930名の間歇性跛行症例において、MACEの累積発生率は1年で3.3%、3年で11.4%、5年で22.7%であった⁷⁷¹。より長期の報告として、1990～1998

年に EVT を受けた間歇性跛行例 271 名の検討では、MACE の累積発生率は 5 年で 30.2%、10 年で 51.2%、15 年で 66.5% であった⁷⁶⁹⁾。

生命予後については、わが国・海外を問わず、EVT・外科的血管再建術とも、術後 3 年の累積死亡率は 10～15% 程度と報告されている^{765, 771-773)}。また EVT 後 5 年の累積死亡率は 20% 前後と報告されている^{769, 771, 774)}。これらの報告の多くは 2000～2015 年の血管再建症例が対象となっている。より長期の検討では、1990～1998 年に EVT を受けた 271 名の累積死亡率は 5 年で 26.6%、10 年で 42.2%、15 年で 56.8% であった⁷⁶⁹⁾。主な死因は心血管疾患であり、全体の半数から 3 分の 2 程度を占める^{769, 771)}。

死亡リスク上昇と関連する因子としては、高齢、CAD、心不全、糖尿病、腎障害、慢性閉塞性肺疾患、腸骨・大腿両血管病変、膝下動脈病変、術後血腫形成、喫煙などが報告されている^{1, 769, 771, 774, 775)}。心疾患に関しては、左室機能低下の重症度よりも CAD の重症度の方が死亡リスクと関連したという報告もある⁷⁷⁶⁾。喫煙については、死亡リスク上昇と関連するという報告がある一方^{767, 774)}、関連しないという報告もあり^{768, 769, 775)}。一定の見解は得られていない。年齢に関しては、間歇性跛行に対する血管再建症例の中では高齢ほど死亡リスクが高いとされるが、同年代の一般集団（国民平均）と比較すると、むしろ若年の患者ほど死亡の相対リスク比が高いことも指摘されており²⁰¹⁾、若年の患者ほど生命予後改善の余地が残されているとも言える。

4.5.4 CLTI に対する血管再建後の患肢の予後

CLTI に対する血管再建術後の下肢大切断リスクはとくに術後 1 年以内に集中し、それ以降は比較的 low rate にとどまる。術後 1～3 年の大切断の累積発生率は 10～20% 程度と報告されている^{773, 777, 779)}。大切断のリスク因子としては、組織欠損やその重症度、血管病変の重症度や血管再建既往、糖尿病、腎障害、ADL の低下、若年などが報告されている^{540, 778, 780, 781)}。糖尿病合併 CLTI 患者では HbA1c 高値が大切断リスク上昇と関連することも指摘されており⁷⁸⁰⁾、血糖管理が下肢予後の改善につながる可能性もある。血管再建時点の栄養状態と血管再建後の大切断リスクとの関連については、必ずしも一定の見解は得られていないが^{207, 607, 635)}、術後追跡期間中の栄養状態は大切断リスクと負に関連することが報告されており²⁰⁷⁾、栄養状態の改善・維持は下肢大切断リスク軽減につながることを期待される。

組織欠損症例では、救肢に加え、創傷治癒を得ることも重要な治療目標となる。術後 1 年の創傷治癒率は 55～

85% 程度と報告により差がある^{508, 779, 782, 783)}。一般に組織欠損の広がり・大きさや深達度、感染の合併が重症なほど、また、膝下動脈、とくに足関節以下の血管病変が重症なほど創傷治癒率は低くなる^{14, 508, 779, 782-785)}。組織欠損の発生から受療までの期間が長かった症例ほど、組織欠損の広がり・大きさや深達度が重症であり、血管再建術後の予後も不良であったことが、わが国から報告されている⁷⁸⁶⁾。CLTI 患者の受療遅延は決して珍しい問題ではない。同じ研究で、組織欠損を呈する CLTI 症例の 58.2% (53.2～63.1%) は、発症から受療までの期間が 1 ヶ月を超えており、さらに 15.9% (12.4～19.4%) は 3 ヶ月を超えていたことが報告されている⁷⁸⁶⁾。組織欠損が重症化する前に早期に治療介入ができれば予後も改善する可能性があり、CLTI 発症後の受療遅延を防ぐ取り組みが欠かせない。

EVT と外科的血管再建術を比べると、最終的な大切断リスクや総死亡リスクは同等とする報告が多い一方^{547, 778)}、創傷治癒は外科的血管再建術の方が早期かつ高率に達成されやすい^{547, 779)}。これは足部への十分な血行動態確保という点では外科的血管再建術の方が優れているからと考えられる。わが国の前向き観察研究に登録された EVT 271 名・外科的血管再建術 130 名の後ろ向き検討では、SPP で評価した LBP (SPP 上昇 10 mmHg 以上の維持と定義) は術後 3 ヶ月時点で EVT 例が 46.2% (38.5～53.8%) であったのに対し、外科的血管再建術例は 73.8% (63.4～84.2%) と有意に高かった⁷⁸⁷⁾。ABI で評価した 3 ヶ月時点の LBP (ABI 上昇 0.1 以上の維持と定義) も、EVT 例 44.0% (37.3～50.7%) に対し、外科的血管再建術例は 71.5% (61.8～81.2%) と有意に高かった⁷⁸⁷⁾。膝下動脈に対する血管内治療では、アンジオサム概念に基づいた血管再建戦略の方が、創傷治癒率が高いとの報告もある^{14, 788)}。

創傷治癒遅延に関連する全身背景因子としては、自立歩行不能、心不全、糖尿病、腎障害、低アルブミン血症などが報告されている^{14, 508, 779, 784)}。こうした因子はとくに組織欠損が重症の症例で創傷治癒遅延と関連するとの報告もあり⁷⁸³⁾、組織欠損が重症であっても全身状態が低リスクであれば比較的高い創傷治癒率が得られやすい一方、組織欠損が軽症であれば、全身状態に左右されることなく一定の創傷治癒率が得られる可能性もある。

血管再建術後にいったん創傷治癒が得られても CLTI が再発することもある。CLTI 再発率は創傷治癒後 1 年で 2～8%、2 年で 6～13%、3 年で 9～17% であったとの報告がある^{779, 789)}。別の報告では、血管再建術後 3 年時点の大切断回避生存率は 50～55% 程度であったが、このうちの 10

～20%程度（全体の5～10%程度）は組織欠損を有する状態で生存していた^{276,547}。創傷治癒が得られた後もCLTI再発のリスクに注意して観察する必要がある。

4.5.5

CLTIに対する血行再建後の対側肢の予後

片側性にCLTIを呈する患者が、術後の経過中に対側肢にCLTIを発症することは珍しいことではない。1990～1995年に片側CLTIに対して血行再建術が施行された382例において、術後2年の対側CLTIの累積発症率は20%であった⁷⁷⁰。わが国の片側CLTI 96名の検討では、対側肢のCLTI発症率は1年で20.8%、3年で44.8%、5年で54.2%、創傷発生率は1年で8.7%、3年で21.2%、3年で21.2%であり、SPP 40 mmHg未満・透析が創傷発生と関連していた⁷⁹⁰。糖尿病合併CLTI症例533例（95.3%が血行再建術を施行）を対象とした海外の検討では、対側肢のCLTI発生率は、1年で17.9%（14.9%～21.4%）、3年で28.8%（25.0%～33.0%）、5年で42.3%（36.7%～48.3%）であった⁷⁹¹。

PQ 12

片側CLTI患者における無症候対側肢に対してどのように対処すべきか？

Answer

将来CLTIを発症するリスクが高く、慎重な経過観察を要する。ただし無症候肢に予防的な手術治療は原則行うべきではない。

片側CLTI患者では対側肢にも重度の虚血が存在する可能性は高く、近い将来、対側肢にCLTIを発症することはまれではない^{770,790,791}。ただし無症候肢に予防的な手術治療を行うことは原則推奨されていない（「4.1 無症候性慢性下肢動脈閉塞」を参照）。対側肢の慎重な経過観察が求められる。また患肢の保護・免荷に際しては、対側肢に過剰な負荷がかかり受傷の誘因となることのないよう十分な配慮も大切である。

4.5.6

CLTIに対する血行再建後の心血管イベント・生命予後

CLTIに対する血行再建術後の死亡率は、1年で15～20%程度、2年で20～30%程度、3年で30～50%程度と報告されている^{203,204,206,208,276,773,777,778,791}。報告によって差を認めるのは、症例背景の違いによる可能性がある。後述するように、組織欠損や末期腎不全は死亡のリスク因子として知られるが、わが国と海外ではこれらの頻度が異なる。わが国では組織欠損例が80%を超えることも珍しくない

が、海外の報告では80%未満のことも多い。また、末期腎不全の頻度も、わが国では40～50%程度に対し、海外では1～10%程度のことが多い^{203,204,206,208,276,773,777,778,791}。こうした違いが報告される死亡率に差をもたらしている可能性はある。CLTI患者の死因は、心血管関連死（心臓死、脳血管障害、腸管虚血を含む）が約半数、感染（敗血症、肺炎を含む）が約3分の1を占めている^{204,206,208,780}。

CLTIの治療戦略を立てるうえで死亡リスクは重要な判断材料となるため、その予測モデルがいくつか提唱されている^{203,204-206,791}。死亡リスク上昇に関連する因子としては、高齢、組織欠損やその重症度、低栄養状態、ADL低下、腎障害、心不全（または左室機能低下）などが挙げられる^{199,203-206,208,778,780,791,792}。

低栄養状態に関しては、BMI低値^{199,203-206,208}、低アルブミン血症^{199,780,792}、低中性脂肪値¹⁹⁹、低コリンエステラーゼ値²⁰⁶などと死亡リスク上昇との関連が報告されているほか、総合的な栄養指標であるGNRI（血清アルブミン値と体重〔対理想体重〕から算出）やCONUT（血清アルブミン、総コレステロール、リンパ球数から算出）が死亡リスクと関連するとの報告もある^{207,635}。これらの報告はいずれも血行再建時の値と術後遠隔期の死亡リスクとの関連を検討したものであるが、術後追跡期間中のGNRIが血行再建時のGNRIとは独立して死亡リスクと関連したことも報告されており²⁰⁷、適切な栄養介入が生命予後の改善につながる可能性もある。

ADL低下は多くの報告で移動能（自立歩行が可能かどうか）により評価されているが^{203,204,206,208,780,791,792}、移動能に限らないADL全般の指標であるBarthel index⁶³²や、フレイルの側面から評価したClinical Frailty Scale¹⁵⁶を用いて死亡リスクとの関連を示した報告もある。また、大腿筋肉量で評価したサルコペニアが死亡リスク上昇と関連したとも報告されている⁷⁹³。介助を要するCLTI症例の検討では、併存疾患や下肢の重症度よりもフレイルの重症度が死亡リスクと大きく関連していた⁷⁹⁴。

糖尿病は生命予後と関連しないとする報告が多いが^{199,203-206,208,780}、米国のVascular Quality Initiativeに登録された38470名の後ろ向き検討では、糖尿病は死亡リスクのわずかな上昇と関連していた（調整済みハザード比1.07〔95%CI 1.01～1.13〕⁷⁹¹）。喫煙、慢性閉塞性肺疾患、CAD、CVDについては死亡リスク上昇と関連するという報告もある一方、関連しないとする報告もある^{199,203,205,208,780,791}。心疾患に関しては、CADの重症度よりも左室駆出率で評価した心機能の方が死亡リスクと関連したという報告もある⁷⁷⁶。下肢血管病変や血流障害の重症度と生命予後との関連については、関連を示唆する報告がある一方²⁰³、関連がないと

する報告もある^{199, 208, 540}。とくに下肢血管病変の重症度と生命予後との関連性は、その評価方法に依存する可能性もある^{203, 540}。

年齢に関しては、血行再建術を受けたCLTI集団の中では高齢ほど死亡リスクが高いとされるが^{199, 203-206, 208, 780, 791}、同年代の一般集団(国民平均)と比較すると、むしろ若年の患者ほど死亡の相対リスク比が高いことも指摘されており⁷⁹⁵、若年の患者ほど生命予後改善の余地が残されているとも言える。

CLTIに対する血行再建症例を対象に薬剤の死亡リスク軽減効果を示した介入試験はない。服用薬剤と死亡リスクとの関連を検討した観察研究はいくつか報告されているが、一定の見解は得られていない。β遮断薬服用は死亡リスク上昇と、スタチン服用と抗血小板薬服用は死亡リスク低下とそれぞれ関連したとする報告がある一方⁷⁹¹、これらの薬剤と生命予後との関連はなかったとする報告もあ

る^{199, 203, 796}。スタチン服用は、CLTI全集団では死亡リスクと関連がなかったが、自立歩行可能例では死亡リスク低下と関連していたとする報告もある⁷⁹⁷。

4.5.7

無症候性LEADから発症したCLTIの予後

間歇性跛行の既往なくCLTIを発症した症例が、間歇性跛行を経てCLTIを発症した症例と予後が異なるのかについて結論は出ていない。CLTIに対する血行再建症例520名を対象とした検討では、間歇性跛行の既往は3年間の総死亡リスクと再血行再建リスクに有意な関連を示さなかった^{206, 798}。一方、CLTIに対する血行再建例140名を対象とした検討では、平均35±24ヵ月の観察期間中、跛行既往は大切断と有意な関連を認めなかったが、大切断回避生存率と生存率は、跛行既往を有さない群で有意に低く、特に3年目以降で大切断回避生存率の差が開いていた⁵⁰²。

第5章 頸動脈・椎骨動脈

ステートメント

- 頸動脈狭窄の評価に頸動脈カラードプラ超音波検査が有用である。
- 狭窄率50%以上の症候性頸動脈狭窄、狭窄率60%以上の無症候性頸動脈狭窄に対しては、頸動脈内膜剥離術(carotid endarterectomy: CEA)の禁忌がない限り頸動脈ステント留置術(carotid artery stenting: CAS)よりもCEAを選択する。

1.

頸動脈狭窄

1.1

頸動脈狭窄の診断

表 48 頸動脈狭窄の診断の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
頸動脈狭窄の診断ならびに狭窄度評価には頸動脈カラードプラ超音波検査を行う ⁷⁹⁹ 。	I	B
大動脈弓の形態評価、頸動脈分岐部ならびに遠位内頸動脈の評価、頭蓋内 Willis 動脈輪の評価にはCTAやMRAを行う ⁷⁹⁹ 。	I	B

頸動脈狭窄度の表記法はいくつかあるが、ここでは

NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) 狭窄率を基準とする⁸⁰⁰。

頸動脈狭窄率：(1 - 狭窄部の最小内腔径 / 内頸動脈が平行になった部位での内腔径) × 100 (%)

まず行うべき検査は無症候性、症候性とも、頸動脈カラードプラ超音波検査である。超音波検査ではPSV (peak systolic velocity) が狭窄度の指標として有用であり、PSV 230 cm/secでNASCET 70～79%に相当する⁸⁰¹。頸動脈分岐部よりも中枢側、あるいは末梢側の病変評価が必要な場合は、超音波検査に加えてCTA (CT angiography) あるいはMRA (magnetic resonance angiography) を行う。石灰化によって狭窄度が評価困難な場合にはDSA (digital subtraction angiography) を考慮する。症候性頸動脈狭窄とは、6ヵ月以内の脳梗塞、TIA (transient ischemic attack) を伴う頸動脈狭窄を指す。

1.2

症候性頸動脈狭窄に対する治療基準

表 49 症候性頸動脈狭窄の治療基準の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
狭窄率 50% 以上の症候性頸動脈狭窄に対しては、非代償性心疾患や脳神経障害のリスクが高くなる手術既往や外照射により頸部組織が癒着しているなどのCEAの禁忌がない限り、CASよりもCEAを選択する。周術期合併症と死亡が6%以下でなければ、手術の有効性は失われる ^{800, 802} 。	I	A
狭窄率 50% 以上の症候性頸動脈狭窄で永久気管瘻を有する場合、頸部組織が以前の手術や外照射のため癒着し線維化している場合、脳神経障害の既往がある場合、第2頸椎より末梢まで病変が存在する場合は、CEAよりCASを考慮する ⁸⁰³ 。	IIa	B
症候性頸動脈狭窄で手術適応の患者には、症状出現後2週間以内に手術を行う ⁸⁰² 。	I	A
狭窄率 50% 以上の症候性頸動脈狭窄で治療できないCAD、うっ血性心不全、あるいは慢性閉塞性肺疾患を伴っている患者では、CEAよりCASを行うことを考慮してもよい ^{804, 805} 。	IIb	B
狭窄率 50% 未満の患者の手術は行うべきではない ⁸⁰² 。	III Harm	A

1.3

無症候性頸動脈狭窄に対する治療基準

表 50 無症候性頸動脈狭窄の治療基準の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
狭窄率 60% 以上の無症候性頸動脈狭窄に対しては、3～5年の生命予後が期待され、周術期脳梗塞／死亡が3%以下と考えられる場合、CEAを考慮する ⁸⁰⁶ 。	IIa	B
狭窄率 60% 以上の無症候性頸動脈狭窄に対してのCASの有用性を支持するエビデンスは十分ではなく、合併症率が3%以下であることが証明されたハイボリュウムセンターにおいて、慎重に選択された患者に対してのみ考慮してもよい ⁸⁰⁷ 。	IIb	B
無症候性頸動脈閉塞に対する血行再建は行うべきではない ⁸⁰⁸ 。	III Harm	C

欧米では全脳梗塞のうち、狭窄率50～99%の頸動脈狭窄症から脳梗塞が引き起こされる確率は10～15%とされるが⁴⁵、わが国でも、動脈硬化に起因する脳梗塞は増加しており、頸動脈病変を適切に治療することは極めて重要である。頸動脈狭窄症の治療目的は、脳梗塞や一過性脳虚血発作の予防であり、その治療法は内科治療と、外科治療であるCEA、血管内治療 (endovascular therapy: EVT) であるCASとに分類される。内科治療には、抗血小板療法に加え、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙などのリスクファクターに対する治療が含まれる。

CEAの有効性は複数の無作為化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) で証明されている^{800, 806, 809-812}。一方、CASはいくつかのRCTでCEAとの非劣性が示されているが、その効果とエビデンスレベルは限定的である。SAPPHIRE試験により、CEAハイリスク群におけるCASのCEAに対する非劣性が示されたが、CAS群でcomposite endpointの一つであったNSTEMI (non ST-elevation myocardial infarction) の減少が多く見られ、塞栓合併症を比較していないという問題点が指摘されている⁸⁰³。その後、欧州でCEA通常リスク群の症候性病変を対象として実施されたRCTであるEVA-3S試験^{813, 814}、SPACE試験⁸¹⁵、ICSS試験⁸¹⁶では、いずれもCASはCEAに劣る結果であった。これらの試験では、遠位塞栓保護デバイスの使用率の低さとCAS実施医基準が厳格でなかったことが課題としてあがった。これらの問題点を克服したCREST試験が米国で行われた。同試験は狭窄率50%以上の症候

性病変と狭窄率60%以上の無症候性病変を対象としており、一次複合エンドポイント（周術期脳梗塞/心筋梗塞/全死亡またはランダム化4年以内の同側脳梗塞）において、CASのCEAに対する非劣性が示された。周術期成績では脳梗塞はCAS群で有意に多く、NSTEMIを含む心筋梗塞はCEA群で有意に多い結果であった。症候性の有無や性別による差を認めない一方、前述したSAPPHIRE試験でCEAハイリスクとして含まれていた高齢者については、一次複合エンドポイントの発生率が70歳以上ではCEAの方が低いという結果が報告された⁸¹⁷⁾。2016年にEVA-3S・SPACE・ICSS・CRESTの統合解析が報告され、70歳以上の症候性病変ではCEAはCASと比較し有意に成績良好であり、これは70歳以上のCAS群において周術期合併症（脳卒中/死亡）がCEA群と比較して有意に高いことに起因していた⁸¹⁸⁾。

前述したRCTの結果をもとに、狭窄率50%以上の症候性狭窄病変に対して、SVSガイドライン、ESVSガイドラインともにCEAが標準治療で、CASに対して慎重な姿勢をとっており、CASを行う際には塞栓症の予防デバイス使用を考慮すべきと言及している^{2, 808, 819)}。症候性頸動脈狭窄で手術適応の患者には、手術の効果を最大化するために症状出現後2週間以内に手術を行う⁸²⁰⁾。50%狭窄以上の症候性病変のうち、永久気管瘻、同側頸部手術の既往、頸部放射線治療の既往、脳神経損傷の既往、鎖骨より中枢または第2頸椎より末梢に及ぶ病変、重症冠動脈病変、重症心不全、慢性閉塞性肺疾患を有し、治療介入の適応がある場合はCASが考慮される⁸¹⁹⁾。

狭窄率60%以上の無症候性頸動脈狭窄に対して血行再建を行う際には、CEAが第一選択であるが、周術期死亡/脳卒中発生率が3%未満の施設で治療が求められる^{806, 821)}。無症候性頸動脈狭窄に対するCEAとCASを比較したメタアナリシスでは、長期成績に両群で差を認めないものの、周術期でのすべての脳卒中、後遺障害を伴わない脳卒中、死亡ではCASで多い傾向にあったと報告されている⁸⁰⁷⁾。無症候性でCEAがハイリスクと判断される場合には、その自然歴の良さゆえに薬物療法を選択するのが適切と判断されることが多い。

現時点では、すべてのRCTでCASでは周術期脳梗塞の発生率がCEAより高いことが示されており、標準治療としてCEAがCASより優れていることは明らかである。わが国では欧米に比べて頸動脈分岐部が高位である傾向にあることと、CEAハイボリュームセンターが少ない事を考慮し、CASが選択される症例が欧米に比して高い^{822, 823)}。その一方で、近年の内科治療の進歩も目覚ましく、狭窄率50%以上の無症候性頸動脈狭窄への内科治療に伴う同側脳卒中の年間発症率は減少傾向にある⁸²⁴⁾。治療に伴う合併症の発生率が高いと、手術の有用性が失われ、内科治療を選択したほうが安全で治療効果が高いということになる。ガイドラインが定める基準よりもそれぞれの施設での周術期合併症が高い場合は、治療適応の判断、治療方法、治療技術に問題がないかを検討し、合併症率をガイドラインの基準以下に抑えるよう努力する。

2. 頭蓋外椎骨動脈狭窄

表51 頭蓋外椎骨動脈狭窄の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
抗血栓薬、脂質降下薬、その他のリスクファクターの治療薬などによる内科的治療にもかかわらず症状が治まらない症候性頭蓋外椎骨動脈狭窄に対して、EVT、バイパス手術を考慮してもよい ⁸²⁵⁾ 。	IIb	B
狭窄度に関係なく、無症候性椎骨動脈狭窄の血行再建術は行うべきではない ²⁾ 。	III Harm	C

椎骨動脈狭窄に対する治療適応は頸動脈狭窄ほど厳密には規定されていないが、頭蓋内血流の改善や椎骨動脈からの塞栓予防を目的として治療が行われる。頭蓋外椎骨動脈狭窄を認め、内科的治療にもかかわらず椎骨脳底動脈領域の虚血症状が持続する場合や、TIAや脳梗塞を繰り返す患者には、侵襲的治療の適応があると考えられる^{825, 826)}。

第6章 血管腫・血管奇形（血管形成異常）

ステートメント

- 血管腫・血管奇形の診療では、治療の選択に際して専門的な知識を必要とするため、可能な限り血管腫・血管奇形の診療を専門とした医師へのコンサルトを考慮する。

1. 定義と分類

「いわゆる血管腫」とよばれる脈管病変は大きく脈管奇形と脈管性腫瘍に分類される。このことは1982年にMullikenとGlowackiが乳児血管腫と脈管奇形が異なる病態であることを示した報告に端を発している⁸²⁷⁾。その後、International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) が創設され、これまで多岐にわたる病名が存在していた「いわゆる血管腫」の分類用語の統一を目的に、1996年にISSVA分類が提唱された。

1.1 脈管奇形

脈管形成は胎生3～6週頃に始まるとされる⁸²⁸⁾。脈管形成の過程において、遺伝的因子や薬物、感染症、放射線被曝などの外的因子を原因とするさまざまな異常が発生する。人体には脈管成分は豊富に存在し、動脈系、静脈系、毛細血管系、リンパ管系とそれぞれ多様な形態と機能を有している。そのため、これらの脈管を起源とする奇形病変にも多様性があり、このことから診断の困難さ、治療方針の不確定さが生じている。

2018年に改訂されたISSVA分類⁸²⁹⁾では、脈管奇形を構成される脈管に応じて毛細血管奇形、リンパ管奇形、静脈奇形、動静脈奇形と分類している。しかし、それぞれの病変は孤立性に発生するのみでなく、それぞれが複合して発生する場合もある。また、血管外科領域では主要血管の形態異常を伴う病変がその性状により分類されており、起始、

走行、血管径、弁の異常、胎生期血管遺残などが列挙されている。その他、血管以外の種々の先天異常を併発する病変を症候群として分類している。

1.2 脈管性腫瘍

先天的な形態異常とは異なり、脈管細胞の増殖による腫瘍性病変である。腫瘍であるため起源となる細胞の状態により種々の病変が存在する。視覚的には脈管奇形病変と類似した病変もあり、このことが臨床での混乱を招く原因のひとつになっている。しかし、病変の成因が脈管奇形と異なることは治療方針に大きく影響を与えることになる。

また、脈管性腫瘍は良性、悪性、境界型の3つに分類され、良性群に乳児血管腫などが、悪性群として血管肉腫などが含まれている。なお、わが国においてもISSVA分類に基づいた診療ガイドラインが発行されている⁸³⁰⁾。

2. 主な病変と病態

2.1 脈管性腫瘍（狭義の血管腫）

2.1.1 乳児血管腫（いちご状血管腫）

脈管性腫瘍の代表的疾患である。生後1週間頃から発生し、次第に増大する病変であり、罹患率は1%程度と一般的な病変である。生後6ヵ月頃から増大は停止し、退縮期に入り色調も隆起も次第に改善する。そのため、経過観察でよいとされていたが、近年、早期および晩期合併症の回避を目的に色素レーザーを用いた早期レーザー治療がわが国において施行されつつある。なお、咽頭部の巨大病変による気道狭窄例や眼瞼部病変による視性刺激遮断弱視例などはalarming hemangiomaと呼ばれ、早急な治療が必要とされる。

2.1.2

カサバツハメリット現象

生後早期に発覚することが多い播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation syndrome: DIC) を発症する凝固異常症である。房状血管腫 (tufted angioma) やカポジ肉腫様血管内皮腫 (Kaposiform hemangioendothelioma) に伴う特徴的な現象とされる。致死率は高く、専門的な治療を要する。一方、その他の巨大血管性病変に伴う凝固異常症は LIC (localized intravascular coagulopathy) とよばれ、DICとは異なる病態である。LICでは術後出血などで治療に難渋する場合があるので注意を要する。

2.2

非中枢性の脈管奇形

2.2.1

毛細血管奇形

分類上は血管奇形となるが、他の血管奇形病変と異なり比較的一般的な先天性の紅斑である。浅在性の毛細血管の形態異常であるため、主に色素レーザーの照射が治療の中心となる。

2.2.2

リンパ管奇形

病変を構成する嚢胞の大きさによってさらに細かく分類され、嚢胞が大きい macrocystic 型 (嚢胞状) と嚢胞の小さい microcystic 型 (海綿状)、そして両者が混在する mixed cystic 型の3つに分類される。それぞれ治療方針が異なるため、この分類の意義は大きい。macrocystic 型の場合は硬化療法が治療の第一選択となることが多く、microcystic 型の場合は切除術が選択されることが多い。しかし、リンパ管奇形は病変の部位や大きさ、そして構成される形状により種々の病態と症状を呈するため、治療が困難となる症例も多い。

2.2.3

静脈奇形

病変の形態が海綿状であることから海綿状血管腫とよばれていた病変である。全身のいたるところに発生し、多発することもあり、部位と大きさにより無症状のものからさまざまな症状を呈するものまである。主な症状は疼痛と病変の腫大による変形であり、治療法として圧迫療法や切除術、そして硬化療法が選択される。硬化療法の際に用いられる硬化剤として、わが国ではモノエタノールアミンオレイン酸塩、ポリドカノール、無水エタノールなどがあるが、各薬剤の特徴を熟知した専門家による治療が推奨される。

2.2.4

動静脈奇形

動脈から毛細血管網を経由せずに直接静脈に流出する動静脈シャント (nidus) の存在により病変が形成されている。動脈に由来するため高流速型の病変であり、着実に進行し病状の変化を認める。そのため、本病変特有の病期分類が存在し、Stage Iでは紅斑、皮膚温上昇、Stage IIでは隆起、拍動などを認め、Stage IIIでは疼痛、潰瘍、出血を生じるようになる。Stage IIIになると積極的な治療介入が必須となり、場合によっては致死的な結果に至る。なお Stage IV は高拍出性心不全である。その場合は病変への血液流入量を減じる必要が生じる。

2.3

主要血管の血管奇形（血管の形成異常）

2.3.1

膝窩動脈捕捉症候群

膝窩動脈の走行異常や腓腹筋の付着異常などにより膝窩動脈が捕捉されることで、狭窄や閉塞が生じ下肢に血流障害が生じる。若年発症の間歇性跛行が主な症状である (第18章「膝窩動脈捕捉症候群」を参照)。

2.3.2

遺残坐骨動脈

坐骨動脈は胎生期に内腸骨動脈を起始として膝窩動脈以遠の動脈を形成しているが、胎生3ヵ月頃から大腿動脈が発達することで坐骨動脈は消退する。大腿動脈の発達不全や坐骨動脈の消退不良により坐骨動脈が遺残することがある。遺残坐骨動脈はしばしば瘤化し、坐骨神経の圧迫や瘤の血栓塞栓症で急性下肢虚血を認めることがある (第19章「遺残坐骨動脈」を参照)。

2.3.3

ナットクラッカー症候群

左腎静脈捕捉症候群ともよばれる。大動脈と上腸間膜動脈により解剖学的に腎静脈が挟まれ狭窄を生じることにより発生する。血尿を認め、左精索静脈や左卵巣静脈の逆流による骨盤内うっ滞症候群の原因となることがある⁸³⁾。

2.3.4

線維筋性異形成 (fibromuscular dysplasia: FMD)

腎動脈や頸動脈に好発する中・小動脈の非動脈硬化性、非炎症性の動脈疾患であり、動脈壁の線維性肥厚および平滑筋の不規則な増生と変性を特徴とする。このため、動脈狭窄、動脈閉塞、動脈瘤、動脈解離を形成する。女性に多く発症し、部位別発生率は腎動脈60～75%、脳血

管25～30%で、四肢の動脈やその他の部位は比較的まれとされている⁸³²⁾。症候は無症候も多いが発症部位や形態により異なり、2次性高血圧症、脳卒中が多い。四肢では腸骨動脈瘤、膝窩動脈瘤、それら病変の血栓閉塞による下肢虚血が出現する。診断は、動脈硬化リスクの少ない若年者の発症で本症を疑い、超音波検査 (US)、CT (computed tomography)、MRA (magnetic resonance angiography)、血管造影で特徴的な“string of beads”とよばれる動脈の狭窄と拡張が連続した所見を認めることで診断する (第9章「腎動脈狭窄」を参照)。

2.4

脈管奇形を伴う症候群

2.4.1

クリッペル・トレノネー症候群 (Klippel-Trenaunay syndrome)

静脈やリンパ管を主成分とする脈管奇形と患肢肥大、そ

して毛細血管奇形 (紅斑) を3徴とする症候群である。患肢肥大に伴う整容性の障害のほか、皮膚病変 (血性リンパ小嚢胞) による出血、蜂窩織炎、静脈うっ滞症状などを認めるため、治療介入が必要になることが多い。

2.4.2

パークスウェーバー症候群 (Parkes Weber syndrome)

クリッペル・トレノネー症候群の類似疾患であるが、構成する脈管奇形病変が動静脈瘻を伴っている。そのため、病状が進行するに従い動静脈奇形に準じたさまざまな症状が生じる。四肢末梢におけるスチール (盗血) 現象もしばしば発生し、四肢末端の虚血および壊死を認めることもある。難治性疾患であり、外科的治療やEVTを駆使した集学的治療が必要になる。

第7章 血管損傷

ステートメント

- 血管損傷の原因として交通外傷や労働災害、スポーツに伴う鈍的損傷、医原性損傷があり、近年では医原性損傷が過半数を占める。
- 動脈損傷に対しての血管内治療 (endovascular therapy: EVT) の際にステントグラフト (stent graf: SG) が使用可能となった。

表 52 血管損傷の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
深部の血管損傷が疑われる患者には、CTAによる評価を行う ⁸³³⁻⁸³⁶⁾ 。	I	B

わが国では交通事故、労働災害、スポーツによる鈍的外傷が多く^{837, 838)}、近年では外科手術やEVTに伴う医原性損傷が多くを占める⁸³⁷⁻⁸⁴³⁾。頻度は少ないが、鍼治療後

の仮性瘤の報告もある⁸⁴⁴⁾。

1. 発症機序

1.1 急性血管損傷

鋭的損傷で動脈が断裂すると内膜下の基質が露出し、血小板凝集、フィブリンによる血栓の安定化⁸⁴⁵⁾、血管攣縮によって止血される。血管攣縮は完全断裂で起こりやすく、不完全断裂では起こりにくい⁸⁴⁰⁾。鈍的損傷では内膜損傷、内膜弁状剥離、内中膜過伸展断裂、壁内出血、攣縮⁸⁴⁰⁾などが起こり損傷部に血小板が凝集して血栓を形成する。

1.2

慢性血管損傷

動脈損傷部周囲の血腫が線維性被膜に被われ、その内部に動脈から連続した血流を有する腔が形成されると、仮性動脈瘤（仮性瘤）となる⁸⁴⁰。動静脈穿通創では時に動静脈瘻（arteriovenous fistula: AVF）が形成され⁸⁴⁰、受傷後遠隔期に心不全症状、四肢静脈うっ滞症状などで診断される。反復する鈍的損傷では内膜肥厚、瘤状拡張、末梢塞栓が生じることがある^{839, 840, 846}。

1.3

医原性血管損傷

医原性損傷では外科手術やEVTによる血管損傷のほか、動脈誤穿刺による医原性損傷も増加している⁸⁴⁷。EVTによる合併症として、カテーテル、ガイドワイヤー、バルーン拡張による穿孔、解離、内膜損傷、仮性瘤、AVFなどが生じうる^{837, 843}。穿刺手技による仮性瘤やAVFでは、多くは圧迫しにくい深部の動脈や動脈の側壁寄りに穿孔部がある。内頸静脈から中心静脈カテーテルを挿入する際、動脈誤穿刺は6.3～9.5%に発生し、またカテーテル誤挿入は0.17%に起こると報告されている⁸⁴⁸。

2.

病態

出血、血腫、血流低下、ショックなどの多彩な症状を呈し、感染や多発骨折、頭部・胸腹部・骨盤部の多発外傷を伴うことが多い。救命を第一として、診断と治療は優先順位を考慮しながら迅速に行う⁸⁴⁰。多くは急性動脈閉塞の症状（疼痛 [pain]、脈拍消失 [pulselessness]、蒼白 [pallor/paleness]、知覚鈍麻 [paresthesia]、運動麻痺 [paralysis/paresis]、虚脱 [prostration]：“5 [虚脱を除く] or 6 P”）を呈するが、拍動があっても健側より減弱しているときは血管損傷を疑う。上肢では上腕動脈が多く、側副血行路が良好で神経損傷がなければ予後はよい^{840, 849}。下肢では浅大腿動脈が最も多い。膝関節脱臼では膝窩動脈閉塞が起こりやすく⁸⁴⁰、迅速に血行を再建しないと下肢切断リスクが高まる^{837, 840, 841}。

3.

治療方針

下肢穿通性動脈損傷のガイドライン⁸³³と上肢穿通性動脈損傷の管理法の論文⁸⁴⁹はエビデンスレベルBの論文に基づいているが、以下文献を添えた記述の多くはレベルCである。末梢動脈損傷はhard signとsoft signに分類されることがある。hard signは動脈拍動の消失、明らかな末梢虚血症状、活動性の出血、増大する血腫、血管雑音の聴取などを指し、soft signは出血の現病歴、骨折や脱臼部近傍の動脈の存在、脈拍減弱、末梢神経の脱落所見を指す。hard signが認められた場合はEVTを含めた速やかな侵襲的介入が求められる。

3.1

診断法

末梢動脈損傷は、骨折、脱臼、筋挫滅による疼痛や神経損傷による麻痺との鑑別を要することがある。仮性動脈瘤は拍動を伴う腫瘤や血腫として触知される。血流障害の診断では前述の6P所見が有用である。血流障害のスクリーニングにはABI測定も有用である⁸⁵⁰。画像検査としては超音波検査 (US)、CTA (CT angiography)、血管造影などがある。外傷の既往があり健側に比べ拍動が減弱していれば、CTAが第一選択の診断法で、他の合併損傷の評価も可能である⁸³³⁻⁸³⁶。

3.2

手術適応

体幹部血管損傷は救命のため、四肢動脈損傷は救肢のために手術適応となることが多い。多発骨折や多臓器損傷の合併例では、重症度に応じて治療順序を決定する。動脈損傷による血流障害は急性循環不全をきたす。4～6時間が“ゴールデンタイム”⁸⁴⁰とされるので、損傷部と虚血の程度によって迅速に手術適応を決定する。上肢は虚血に強く⁸⁴⁹、下腿は損傷動脈が1本で足部循環が良好なら経過観察できることが多いが、膝窩動脈閉塞は側副血行路が期待できず切断率は高く^{837, 840, 841}、迅速な再建を要する⁸⁴⁰。また、手術時に認めた静脈損傷を修復したほうが機能的予後は改善するとの報告がある⁸⁴⁰。カテーテル穿刺後の拍動性血腫は慎重に観察しながらの適切な圧迫で治癒させようが、圧迫止血が不可能であった場合や、筋膜下血腫による神経麻痺や仮性瘤などがみられる場合などは、EVTによる塞栓術や外科手術適応となる。

4. 治療手技

4.1 止血

救急外来では、出血部での盲目的な鉗子操作はなるべく回避し、出血部位を直接圧迫しつつ手術室へ移送して、損傷部の中枢と末梢を露出させた後に損傷部を修復するのが望ましいとの意見がある⁸⁴⁰。四肢の出血は、中枢を駆血帯⁸³³やバルーンカテーテルでコントロールすることもできる。鋭的損傷や出血を生じたカテーテル穿刺部などは、中枢と末梢を遮断して連続ないし結節縫合により閉鎖できることが多い^{842, 843}。血管壁の挫滅がある場合は、切除と端々吻合ないしグラフト移植を要することが多い⁸⁴⁰。外傷では、致命傷となる他臓器損傷の修復が優先される場合には、止血優先で動脈結紮も考慮される⁸⁵¹。

4.2 血栓除去

損傷血管は内膜損傷や攣縮によって末梢に二次血栓を生じることがあり、その場合は血行再建前にバルーンカテーテルで血栓除去を行う。バルーン圧を調節しつつ愛護的に操作し、内膜損傷に注意する。逆流が得られても血栓が除去しきれたとはいえないため、繰り返し可能な限り血栓を除去し⁸⁴⁰、可能ならば術中血管造影で末梢の血流改善を確認することが望ましい。

4.3 外科的血行再建

四肢の急性動脈閉塞では、迅速な血行再建が必要である。骨折を伴っている場合には、骨折治療を先行させると術野が安定しグラフト長を決めやすいが、虚血時間が延長する。しかし、血行再建を先行させると骨折整復時にグラフトや吻合部に負荷がかかり、新たな損傷を起こすおそれがある。前者の場合、内シャントを挿入して末梢への血流

を確保する方法があるが^{833, 840}、膝窩動脈損傷では腓骨神経麻痺の発生率や下肢の切断率が高くなるといわれ^{837, 840, 841}、血行再建を優先するのがよいとの意見がある⁸³⁷。病変部が2～3 cmと短い損傷あるいは鋭的損傷では、病変部を切除しても端々吻合が可能な場合もあるが⁸⁴⁰。吻合してテンションがかかる場合にはgraft interpositionが推奨される⁸³³。鈍的損傷では、内膜損傷部を残すと閉塞することがしばしばあるので、病変部の切除、十分な血栓除去、バイパス術などで対処する^{839, 840}。開放創では感染のおそれから、自家静脈グラフトの使用を原則とする。また、ePTFE (expanded polytetrafluoroethylene) などの感染に抵抗性の人工血管を使用せざるを得ない場合は特に、血流が豊富な軟部組織で被覆するように努める⁸³³。4～6時間の虚血が疑われる症例、特に膝窩動脈など下肢動脈例では積極的な筋膜切開が推奨される。

4.4 EVT

到達しにくい深部の出血や仮性瘤・AVFに対しては、EVTが選択肢となることも多い^{833, 849, 852, 853}。血管損傷に対するEVTとして、その動脈の血流を温存しなければならない場合はSG留置、温存しなくても良い場合には塞栓術も適応となる。これまで末梢動脈損傷へのEVTの大規模な研究はない。末梢動脈損傷28名にSGを使用したEVTの報告では⁸⁵³、11%が頸動脈、25%が鎖骨下動脈、22%が腋窩動脈、11%が腸骨動脈、32%が浅大腿動脈や膝窩動脈に損傷が見られ、動脈損傷の所見としては、活動性動脈出血が32%、仮性動脈瘤が32%、動脈閉塞が22%、AVF形成が14%だった。全例でSG留置に成功し、良好な動脈血流温存と止血が得られた。4例でSGの血栓閉塞が見られ、二期的にバイパス術が施行された。血管損傷では、感染制御と循環動態の安定化を図りつつ、虚血時間と重症度に応じて血行再建後(外科的、EVT問わず)の筋腎代謝症候群などの再灌流障害やコンパートメント症候群に注意する。乏尿・無尿、高カリウム血症には血液透析を、筋腫脹、強い疼痛、麻痺出現時には筋膜切開を行う^{833, 840}。周術期の抗凝固療法やマンニトール投与が再灌流障害の軽減に有用であるという報告もある^{854, 855}。

第8章 腹部内臓動脈

ステートメント

- 発症時に腹膜刺激症状を伴わない激しい腹痛を呈し急性腸間膜動脈閉塞を疑われる場合には緊急造影CTを行う。
- 非閉塞性腸管虚血症 (non-occlusive mesenteric ischemia: NOMI) は循環不全状態で生じることが多く、診断には積極的にNOMIを疑うことが必要である。
- 腹腔動脈起始部症候群では虚血以外に脾十二指腸アーケードの動脈瘤形成に注意する。

1.

急性腸間膜動脈閉塞

主な原因は心原性塞栓症、カテーテル操作に伴う塞栓症や動脈血栓症、動脈硬化による慢性狭窄病変による血栓症、急性動脈解離である。腹膜刺激症状が発現する前に、まず激しい腹痛を訴える。腹部膨満、筋性防御などは発症後数時間で認められるようになり腸管穿孔などに起因するショック状態などは日単位の後に陥る。

1.1

診断

表 53 急性腸間膜動脈閉塞の診断の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
急性腸間膜動脈閉塞が疑われる症例には緊急CTAを行う ^{856, 857)} 。	I	B
急性腸間膜動脈閉塞が疑われる症例にはD-dimerの測定を考慮する ^{856, 858)} 。	IIa	B

臍周囲の激しい痛みをほとんどの症例で認めるが、はじめは腹膜刺激症状を認めない。急性腸管虚血に特異的な検

査結果やX線検査所見はないが、メタ解析からD-dimerは急性腸間膜動脈閉塞症において特異度は低い(40%)⁸⁵⁶⁾が、感度が高い(96%)とされる⁸⁵⁶⁾。非侵襲的な超音波検査(US)は、腸間膜動脈描出や詳細な評価に高い技術を要する点で汎用性に劣り、必ずしも推奨されない¹⁾。造影CT検査は診断に非常に有用で、メタ解析で感度94%特異度95%を示しており⁸⁵⁷⁾、本疾患が疑われた場合にはthin sliceの造影CT撮像を行う。単純CTにおける腸管虚血所見は腸管血管の動脈硬化所見、動脈内血栓、小腸拡張、腸管壁肥厚、腹水貯留などであり、腸管気腫、門脈ガス像はどちらも発症後期に認められる。

確定診断に引き続いて血管内治療(endovascular therapy: EVT)に移行できるという点から血管撮影が考慮されることもあったが、現在造影CT検査により血管撮影に劣らない画像診断が速やかに得られることに加えて、腸管並びに腹腔内の状況が得られることから血管撮影は診断という点では重要性が低下している⁴⁵⁾。

1.2

治療

表 54 急性腸間膜動脈閉塞の治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
血栓症による急性腸間膜動脈閉塞症例にはEVTを血行再建の第一選択として考慮する ⁸⁵⁹⁻⁸⁶²⁾ 。	IIa	B
塞栓症による急性腸間膜動脈閉塞症例にはEVTと開腹手術のどちらも治療手段として考慮する ⁸⁵⁹⁻⁸⁶²⁾ 。	IIa	B
開腹血行再建後では、腸管虚血の有無を確認するためにsecond look operationを考慮する ⁸⁶⁰⁻⁸⁶³⁾ 。	IIa	C

上腸間膜動脈(superior mesenteric artery: SMA)の急性閉塞を生じた場合、塞栓症症例を主として20~30%で血行再建行わず腸切除のみで生存しうるが、それ以外では速やかな血行再建が必要となる。外科的治療として開腹下の血栓除去やバイパス術、血行再建後の腸管虚血評

価、壊死腸管切除などが含まれる。一方EVTには、血栓吸引、血栓溶解療法、狭窄部に対するステント留置などが含まれる。血行再建前後の腸管の viability の直視下確認や逆行性ステント留置などの観点から両者を組み合わせたハイブリッド治療も有用である。塞栓症に対しては開腹外科的治療とEVTの治療成績はほぼ同等であるが、血栓症の場合にEVTの成績が優ると報告されている⁸⁵⁹⁻⁸⁶²。

腸管壊死の判断が困難な場合もあり、EVT症例においても開腹して腸管の viability の確認が必要となる場合も多い。開腹術後においても腸管虚血の有無を確認するために初回手術後24～48時間後のsecond look operationを考慮する⁸⁶⁰⁻⁸⁶³。

2. NOMI

NOMIは、器質的な血管閉塞は存在せず、主幹動脈の開存にもかかわらず、腸管虚血をきたし腸管壊死にも至る予後不良な疾患である。心不全、ショック、脱水、維持透析、周術期低拍出量症候群などが誘因となる場合が多く⁸⁶⁴⁻⁸⁶⁷、低灌流状態が一定期間持続すると末梢辺縁動脈の交感神経が反応して血管攣縮を引き起こし、腸管虚血が生じる。

2.1 診断

表 55 非閉塞性腸管虚血症 (NOMI) の診断の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
低心拍出量例や心原性ショック例、血管収縮剤が投与されている症例では、臨床症状から診断としてNOMIを考慮する ^{868, 869} 。	IIa	C
NOMIが疑われる症例では最も信頼できる診断検査法としてCTAや血管撮影を考慮する ⁸⁷⁰ 。	IIa	C

NOMIは循環不全状態で発症するが、積極的に疑わないと診断できない^{868, 871}。意識状態が悪い場合には腹痛を訴えず診断が遅れる。基礎疾患を治療しても速やかに改善が見られない患者には、CTA (CT angiography) や血管造影を行う。血管造影では特徴的な血管の攣縮が描出でき⁸⁶⁹、血管拡張薬を動脈内に直接投与することが有用な場合がある⁸⁷⁰。

2.2 治療

表 56 非閉塞性腸管虚血症 (NOMI) の治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
重症なNOMI症例は、血管拡張剤の動注、腸切除などの開腹手術を行うことが可能な環境において治療を行う ⁸⁷⁰ 。	I	C

まず循環不全状態を改善することが重要である。血管造影による確定診断後、留置カテーテルから血管拡張剤を投与して腸間膜動脈血流の改善を図る⁸⁷⁰。①血管閉塞がないため直接修復できない、②早期の腸切除は高率に縫合不全を生じる、③麻酔や手術によって循環不全を助長し増悪させることがある、などから発症早期の手術適応はないことが多い。しかし腹膜刺激症状を認める症例や発症後12時間以上の症例では腸管壊死の可能性が高く、広範囲の腸管切除に至ることが多い。内科的治療を行っても腹部症状が持続する際には速やかに開腹術や腸管切除が推奨される^{869, 870}が、予後は極めて不良である。

3. 慢性腸間膜動脈閉塞

腹腔動脈 (celiac artery: CA) や腸間膜動脈には動脈硬化に伴う狭窄・閉塞病変がしばしば認められるが、CA, SMA, 下腸間膜動脈 (inferior mesenteric artery: IMA) それぞれの間のネットワークによって血流が維持されるために慢性腸管虚血の臨床症状が出現することはまれである。慢性腸管虚血は女性にやや多く、40～60歳に好発し、典型的な症状は食後の腹痛、体重減少、便通異常である。脳心血管系疾患の既往を有し、冠動脈や下肢末梢動脈バイパス手術を既往に有する患者が多い¹⁾。

3.1 診断

表 57 慢性腸間膜動脈閉塞の診断の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
慢性腸間膜動脈閉塞の初期診断にはUSを行う ⁸⁷² 。	I	B

慢性腸間膜動脈閉塞が疑われる場合には閉塞病変の確認や他疾患を鑑別するためにCTAを行う ⁸⁷³⁾ .	I	C
慢性腸間膜動脈閉塞が疑われる場合、腎機能低下症例などでは画像診断としてMRAを考慮してもよい ⁸⁷³⁾ .	IIb	C

診断に特異的に有用な血液検査所見はない。病変は起始部に形成されることが多く、高度狭窄病変では腹部にbruitを聴取する。USによる描出も可能であり、熟練者では70%以上の狭窄または閉塞病変の正診率は約90%とされる⁸⁷²⁾。CTAやMRA (magnetic resonance angiography) も診断目的として行われることが多いが、末梢領域の描出は困難である⁸⁷³⁾。血管造影では確定診断が得られやすいが、画像診断機器の発達に伴い、診断的価値は低下している。Riolan弓の発達は、SMAもしくはIMAいずれかの狭窄や閉塞による血流低下ともう一方が側副血行の供給となっていることを示している。このため1本の病変で有症状になることはまれで、CA、SMA、IMAの3本すべてに高度な狭窄性病変がある場合に自然予後が悪いことが示されている⁸⁷⁴⁾。

3.2 治療

表 58 慢性腸間膜動脈閉塞の治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
症候性の複数動脈の閉塞を呈する慢性腸間膜動脈閉塞症例には、血行再建を行う ⁸⁷⁴⁾ .	I	B
血行再建が必要な症例においては、開腹手術の良好な長期成績とEVTの良好な術早期成績を考慮して治療選択を行う ⁸⁶²⁾ .	I	B

無症状症例への予防的血行再建は適応とはならず、有症状症例においては、栄養状態の改善・腸管壊死予防を目的に速やかな血行再建が推奨される。

画像技術の進歩により診断が多くされるようになるとともに、低侵襲を理由として慢性腸管虚血に対するEVT数が急増している⁸⁶²⁾。術後早期死亡が開腹手術に比べて少ないため、多くの施設で経皮的血管形成術(PTA)やステント留置が第一選択となっており、開腹手術はEVTの不成功症例に行われるようになってきた。しかしEVTの再

狭窄率と再治療率が高いことも示されており、開腹手術の方が良好な遠隔期成績を示している⁸⁶²⁾。従来のステントに加えて、ステントグラフト(SG)も使用可能となり、後者では再狭窄率が低いことも示されてきたが⁸⁷⁵⁾、現時点ではわが国では保険収載されていない。EVT不成功例、広範な閉塞症例、高度な石灰病変を伴う症例や若年の非動脈硬化性病変などはバイパス術を主体とする外科的な血行再建が選択される⁴⁵⁾。

4.

腹腔動脈起始部圧迫症候群

正中弓状靭帯による圧迫でCAに血流障害を生じ、腹痛などの虚血症状をきたす疾患である。解剖学的な腹腔動脈の圧迫変形は全人口の20~70%に存在するとされるが⁸⁷⁶⁾、SMAからの側副血行によって臓器虚血症状を認めない場合が多く、CA圧迫による血行障害と腹腔動脈起始部圧迫症候群が同義ではない。CA系にSMAからの側副血流が増加することにより膵十二指腸アーケード領域の内臓動脈瘤が頻出し、注意深い観察が必要である。

4.1 診断

典型的症状は食後の腹痛で80%以上の症例に認められる。そのほか嘔吐・嘔気(56%)、腹満(40%)、体重減少(50%)を認める^{877, 878)}。CTAでは弓状靭帯による圧迫を反映して、CA起始部の急峻な尾側への走行と狭窄・閉塞が認められる。血管造影でも同様に側面、斜位像でCAの狭窄・閉塞が認められ、特に深呼吸時に狭窄が高度となれば有意な所見である。

4.2 治療

腹部症状の原因として他疾患が否定され、血管造影で明らかな狭窄所見を認める患者では、手術治療も考慮する。CA根部の露出と正中弓状靭帯の切開が第一選択であるが、十分な血流改善が得られない場合にはバイパス術も考慮する。腹腔鏡下正中弓状靭帯の切開も可能である。術後85%の症例で症状改善が認められると報告されるが⁸⁷⁹⁾、術後症状が消失しない患者が少なからず存在する。

第9章 腎動脈狭窄

ステートメント

- 腎動脈狭窄 (renal artery stenosis: RAS) に対しては、禁煙指導、脂質異常症、糖尿病、高血圧、肥満の管理など動脈硬化のリスク管理を行う。
- RASによる降圧治療は、アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme inhibitor: ACE) 阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker: ARB)、カルシウム拮抗薬またはβ遮断薬を組み合わせる。

表 59 腎動脈狭窄 (RAS) の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
両側 RAS の場合、ACE 阻害薬または ARB の使用を考慮してもよい。ただし、腎機能悪化があり得るため監視下で使用する ^{1, 880, 881} 。	IIb	B
動脈硬化性の RAS に対する血行再建は、下記のような特段の理由がない場合には推奨されない ⁸⁸²⁻⁸⁸⁵ 。	III No benefit	A
動脈硬化性の場合、薬物療法でコントロール困難な高血圧、心不全の既往、進行性腎機能障害に対して腎動脈ステント留置を考慮する ⁸⁸²⁻⁸⁸⁵ 。	IIa	B
腎機能低下もしくは高血圧を認める FMD では、バルーン拡張術を考慮する ⁸⁸⁶ 。	IIa	B

1.

疾患の概要

RASは、腎動脈内腔が狭小化（一般的に60%以上）し腎臓への血流障害をきたす疾患である²。その90%以上は動脈硬化性であり、大動脈、冠動脈、など全身の動脈硬化の一環で発現している¹。欧米では65歳以上で6.8%にRASがみられたという報告²があり、わが国では心臓カテーテル検査を受けた患者の7%、欧米では30%に

RASを認めたという報告がある^{880, 887, 888}。また、病変の部位としては、動脈硬化性RASは腎動脈入口部から近位部1cmで、両側性が20～30%である。RASは、線維筋性異形成 (fibromuscular dysplasia: FMD) や、高安動脈炎、腎動脈解離、外傷でも発生する。

FMDは、非動脈硬化性、非炎症性の小・中動脈疾患で、内腔への血管壁の増殖を特徴とし、原因は不明である⁸⁸¹。FMDは腎動脈に多いが、頸動脈などの他の動脈にも発生する。82%は女性で、平均年齢46歳、86%は高血圧を呈する⁸⁸⁹。病変は腎動脈の中央から末梢1/3に起こりやすく“string of beads”の形態が特徴である。病態は、腎動脈狭窄によるrenin-angiotensin-aldosterone (RAA) 系の活性化による治療抵抗性・悪性の高血圧であり、脳心血管合併症や腎機能低下を引き起こす。一方、病変の自然消退も報告されている。

1.1

自然経過

RASの自然経過は進行性とは限らず、特に無症候性の患者ではほとんど病変が進行しないという報告がある。一方、全身の動脈硬化が強い高血圧や腎機能低下などの患者群は進行するという報告がある。

1.2

病態

RASの主病態は進行性の腎血流の低下による腎障害とRAA系の活性である。RAA系の活性で、心臓や全身の血管にremodelingが起こりさらに血圧上昇が増悪する。また、腎血流の低下により腎内での糸球体濾過機能の障害や炎症反応の惹起による細胞障害が腎機能低下を招くとされるが、慢性状態においてどのプロセスが主要な働きをしているかは不明である⁸⁹⁰。

2. 診断

Duplex 体表超音波検査は低侵襲スクリーニング検査として有用である⁹⁾が、患者の体型により診断が困難となる。腎機能正常例にはCTA (CT angiography), MRA (magnetic resonance angiography) 検査は有用である。臨床症状が疑わしい、または非侵襲検査では確定診断に至らない場合は、血管造影検査が有用である。

3. 治療

3.1 治療方針

治療の目的は、腎機能保護と、長期的な心血管合併症の回避である。そのため、動脈硬化性RASの治療は、動脈硬化による脳心血管合併症の軽減が柱となる。狭窄部に対しては、薬物療法のみか血行再建を追加するかが問題となる。経皮[経管]的腎動脈形成術 (percutaneous transluminal renal angioplasty: PTR) に関しては、これまで3つのRCT (CORAL study⁸⁸²⁾, ASTRAL trial⁸⁸³⁾, STAR trial⁸⁸⁴⁾ が行われたが、腎機能保護においても、心血管合併症や予後の改善でも腎動脈ステントに優位性は見られなかったが、軽度のRAS症例の登録など多くの問題が指摘された。しかし、腎血流が低下している症例のみでRADAR⁸⁸⁵⁾ 試験が行われたが、PTRは薬物療法に追加する効果を示せていない。一方、観察研究では腎動脈ステントは有効であり⁸⁹¹⁾、一定の重症患者 (3剤の降圧剤を使用しても降圧効果が得られ

ない、RASの狭窄度が高度で腎機能低下が著しい、レニン活性の増加による心不全や肺水腫をおこした既往がある) など限定条件下ではPTRAが考慮される⁸⁹²⁾。バイパス手術は、その侵襲の大きさと薬物療法の進化のため、現在あまり行われていない。

3.2 薬物治療

ACE阻害薬は片側性RASに伴う高血圧治療に有効である。カルシウム拮抗薬とARBは片側性RASに、 β 遮断薬はRASに伴う高血圧治療に有効である^{1, 893)}。両側性RASに対する明確な有効薬ははっきりしないが、ACE阻害薬、ARBは腎機能低下に注意する必要があるが、降圧という点では有効と考えられている。

3.3 PTR

動脈硬化性RASの治療において、薬物治療のみに比べPTRAが有用であるということは、現時点では証明されていない。無症状の予防的PTRAは自然経過から考えて適応はない。ただ、薬物療法でコントロール困難な高血圧、RASによる心不全の既往、両側RASによる進行性腎機能障害に対してPTRAが考慮される。一方、FMDの治療において、バルーン拡張術の効果は認められている⁸⁸⁶⁾。

3.4 腎動脈バイパス手術

薬物療法の進化により現在ほとんど手術はされない傾向であるが、腎動脈バイパスの開存率は良好であり⁸⁹⁴⁾、手術前の高血圧が著明である症例では腎機能の回復が期待される傾向があるという報告もあり、手術のリスクの少ない患者において適応が残る可能性はある⁸⁹⁵⁾。

第10章 高安動脈炎

ステートメント

- 高安動脈炎の症状の発症・再発予防および外科的治療の予後改善には、炎症のコントロールが重要である。
- 同疾患が疑われる場合には画像評価を中心とした早期の診断と治療が必須であり、また活動期が過ぎても新規・再発病変の有無を追跡しなくてはならない。

表 60 高安動脈炎の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
高安動脈炎が疑われる患者では、CTAやMRAとその断層像で大動脈およびそのすべての分枝と肺動脈の病変の評価を行う ⁸⁹⁶⁻⁸⁹⁸ 。	I	B
活動期には強力な内科的治療を行う。第一選択薬は副腎皮質ステロイドで、難治例には免疫抑制薬、生物学的製剤を用いて疾患をコントロールし、動脈病変の進行を防ぐ ⁸⁹⁹⁻⁹⁰¹ 。	I	B
内科的治療が主軸であるが、臓器障害あるいは動脈瘤の破裂が危惧される患者には、外科的治療を考慮する。外科的治療は原則として炎症の非活動期に行うことを考慮する ^{899, 902, 903} 。	IIa	C
炎症の活動期が過ぎて、長期にわたってきめ細かく患者の追跡を行う ⁹⁰³⁻⁹⁰⁶ 。	I	B

1.

疾患の概要

高安動脈炎とは、大動脈およびその主要分枝、冠動脈、肺動脈に生ずる非特異性炎症による諸症状を総括したものであり、独立した疾患である。若年女性に多くみられる。地域的にはアジアと南米に多いといった特徴があるため、これまでわが国がこの疾患の研究の中心となってきた。以前は大動脈炎症候群 (aortitis syndrome) と呼称されるこ

ともあったが、現在は高安動脈炎という病名で統一されている⁹⁰⁷。

2015年までの特定疾患医療受給者証所持者数からは、わが国では現在約7,000例の患者が存在し、新規発症者は150~200例/年と推定される。男女比は平成10(1998)年頃には1:9であったが、最近の新規登録者では男性患者が増え1:5となっている。新規登録患者の初発年齢は、女性では15~20歳代に大きなピークを認めるものの60歳代まではどの年齢層にも一定の発症者があり、40歳以上の発症が4割を占めている。一方で男性では発症年齢に明らかかなピークはなく、若齢から高齢まで発症が認められた⁸⁹⁹。

2.

病因と病態

2.1

血管障害の機序

免疫学的にはT細胞やマクロファージやNK細胞などが主体となった細胞性免疫にサイトカイン異常が加わり、外膜側から動脈壁が傷害されると推定されているが、詳細は未解明である⁹⁰⁸⁻⁹¹¹。ある種のタンパク質が自己免疫の標的となるとの報告もある⁹¹²。

また免疫学的異常をきたす最初の引き金として、感染などのストレスが原因となっている可能性があるが、誘因となる病原体は同定されていない。

さらに複数の遺伝的要因が複合的に関与していると考えられる。疾患感受性に関連するものとしてHLA-B領域、中でもHLA-B*52やHLA-B*67知られているほか、その近傍にあるMICAや、最近では非HLA領域にあるIL12BやMLXなどの関連が報告されている⁹¹³⁻⁹¹⁷。潰瘍性大腸炎とのあいだに遺伝的類似性(HLA-B*52:01などを認め、合併することが少なくない⁹¹⁸)。

2.2

動脈硬化症との関連

高安動脈炎は動脈硬化症とは病態が異なっているが、動脈壁の炎症、治療薬（副腎皮質ステロイド）の影響、病態として発生する高血圧などによって動脈硬化が促進される可能性が示唆されている⁹¹⁹⁾。

2.3

病理学的特徴

マクロ所見では狭窄性病変が主体であるが、15～30%に拡張性病変や大動脈弁閉鎖不全がみられる^{907, 920)}。病変の中心は肺動脈幹を含む主幹部動脈であり、1997年にはわが国から、血管造影をもとにした分類法が提唱された（図17）^{921, 922)}。病変部の内腔面は粗造で、癒痕期には鉛管状の石灰化を生じる。

初期には vasa vasorum 周囲への単核球浸潤を伴った、外膜への細胞浸潤が見られる。炎症期には肉芽腫性炎症やびまん性増殖炎症を呈し、那須が閉塞性増殖性幹動脈炎と表現したような多核巨細胞を含む像のほか⁹²³⁾、リンパ球や形質細胞も浸潤し多彩な組織像を呈する。癒痕期には内膜が二次的に肥厚して血管内腔の狭窄や閉塞が生じ、石灰化も出現する。中膜では弾性線維が断裂、変性、消失し、巣状の中膜壊死を伴い“虫食い状”を呈する。外膜は著明な増殖肥厚、線維化を示す。

3.

症候と診断

3.1

初期症状

初期の自覚症状は全身の炎症に伴う不定愁訴で、発熱、食欲不振、全身倦怠感、体重減少、関節痛、頭頸部や胸腹部など多彩な部位での疼痛、易疲労感などである⁸⁹⁹⁾。器質的変化が出現し、虚血や高血圧などによる症状を呈してくるのは進行期になってからである⁹²⁴⁻⁹²⁶⁾。

3.2

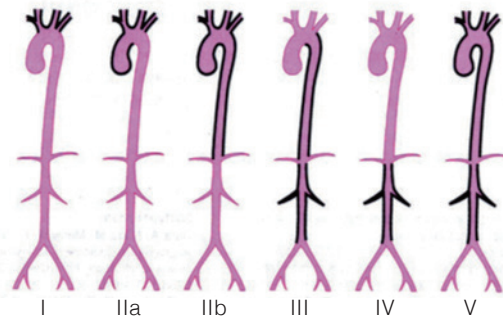
進行期の症状：臓器虚血症状

臨床的には以下の4型に分けることが多い⁹²⁷⁾。加えて、肺動脈病変は8～15%、冠動脈病変は3～10%に認められるとの報告がなされていたが^{907, 927-929)}、最近のCTやMRIを用いた検討では、肺動脈病変は50～86%、冠動脈病変

は40～50%に認められるとも報告されている⁹³⁰⁻⁹³⁴⁾。そのほかに難聴や耳鳴り、結節性紅斑などの皮疹を認めることがある。

I型：弓分枝閉塞型（頭部と上肢の虚血症状）

頭部虚血では視力障害、めまい、失神発作といった脳虚血症状が出現する。血行障害が著しい患者では顔面の萎縮（bird face）や鼻中隔穿孔がみられる。頸動脈洞反射が亢進すると、顔を上に向けたときに視力低下や失神発作が生じる。これは、炎症性変化で被刺激状態にある頸動脈洞神経に頸動脈内圧の低下、脳の低酸素状態が加わって生じるものと推定される。この状態の患者は常にうなだれた姿勢をとっているのが特徴である。上肢動脈の閉塞では、脈の欠損や血圧の左右差が出現する。上肢のしびれ、脱力

病変部位による分類⁹²¹⁾

I型：大動脈弓分枝血管

IIa型：上行大動脈、大動脈弓ならびにその分枝血管

IIb型：IIa病変＋胸部下行大動脈

III型：胸部下行大動脈、腹部大動脈、腎動脈

IV型：腹部大動脈、かつ/または、腎動脈

V型：IIb＋IV型（上行大動脈、大動脈弓ならびにその分枝血管、胸部下行大動脈に加え、腹部大動脈、かつ/または、腎動脈）

分類ごとの頻度

分類	頻度 (%)
Type I	28.0～35.9
Type IIa	9.4～16.3
Type IIb	8.5～16.6
Type III	0.9～7.3
Type IV	1.9～5.9
Type V	25.8～43.4

沼野らによる血管造影所見に基づく分類。上記のローマ数字およびアルファベット小文字 (I, IIa, IIb, III, IV, V) に、冠動脈病変ありの場合はC(+)を、肺動脈病変ありの場合はP(+)を付する。

図17 血管病変の分布による高安動脈炎の分類と頻度

(Hate A, et al. 1996⁹²¹⁾, 日本循環器学会. 2017⁹²²⁾より)

Copyright (1996), with permission from Elsevier.

感、冷感が生じる患者もある。高血圧を合併する患者では、上肢血圧は体血圧を反映しないことに留意する。

II型：胸腹部閉塞型（高血圧を中心とした多彩な症状）

胸腹部大動脈や腎動脈の狭窄病変による高血圧が問題となり（異型大動脈縮窄症，腎血管性高血圧），患者は頭痛や心悸亢進を訴える。異型大動脈縮窄症では，わずかな運動でも200 mmHgを超える高血圧がみられる。高血圧がコントロールされずに長期間続くと心不全につながり，生命予後に影響を及ぼす。大動脈の狭窄病変では下肢虚血に伴う間歇性跛行が，上腸間膜動脈や腹腔動脈の閉塞性病変では腹部アンギーナ症状が出現することがある。

III型：広範囲閉塞型

I型とII型が合併した複雑な病態である。

IV型：動脈瘤型

大動脈瘤の大部分を占める変性による動脈瘤と比較して，高安動脈炎の動脈瘤は胸部大動脈とその分枝に発生することが多い。破裂するまで症状がないことが多い点は，変性による動脈瘤の場合と同様である。また，上行大動脈の拡張による弁輪拡大ないし弁尖自体の変性による大動脈弁閉鎖不全を約3分の1の患者に認める⁹⁰⁷。大動脈弁閉鎖不全は心不全につながり，本疾患の予後に大きな影響を与える。

3.3

診断の指針

初期においては症状が非特異的であるため，診断が困難な場合が多い。進行期においては閉塞された血管によって多彩な臨床症状を示す。本来確定診断は病理組織所見によるが，外科的治療の対象は癒痕期の病変であるうえに，標本を得ることも困難なため，血管画像診断が最も役立つ。厚生労働省の難治性血管炎に関する調査研究班⁸⁹⁶，米国リウマチ学会⁸⁹⁷などから診断基準が示されている。

3.3.1

検査所見

a. 血液検査所見

本症に特異的な血液検査所見はない。非特異的炎症所見である赤沈亢進，白血球増多，軽度の貧血， γ グロブリン上昇，CRP上昇などで高安動脈炎の活動性を評価する。保険適用外ではあるが，血中ペントラキシン（pentraxin: PTX）-3の値が疾患活動性のマーカーとしてより優れているとの報告もある⁸⁹⁸。このほかりウマチ因子陽性，抗核抗体陽性を呈する患者もある。HLA-B*52陽性例では陰性例に比較して病変の程度が強いとの見解もある。

b. 画像診断所見

若年女性に単純X線写真で大動脈の石灰化がみられた場合は，本症の疑いが濃厚である。確定診断となるのは血管画像診断で，CTA（CT angiography），MRA（magnetic resonance angiography），DSA（digital subtraction angiography）で大動脈の内腔不整，大動脈およびその主要分枝の閉塞性病変，動脈の拡張性病変を認める⁹³⁵。多発病変が多いため，大動脈とそのすべての分枝で病変の有無を確認する必要がある^{936,937}。断層像による評価も重要で，造影CT平衡相-後期相や造影MRIでは，狭窄・拡張性病変が生じる前でも動脈の壁肥厚を検出できることがある。造影CTでは同時に肺動脈病変の有無も評価する。病変のある動脈には高度の内膜肥厚が認められ⁹³⁸⁻⁹⁴⁰，超音波検査（US）も有用である。頸動脈エコー検査での所見は「マカロニサイン」とよばれる。

FDG-PETを用いた大動脈の炎症の画像化が診断および病状評価で有用視されている⁹⁴¹。¹⁸F-FDGの集積の程度は，臨床的活動度と相関するともされている⁹⁴²。わが国では2018年の診療報酬改定に伴い，¹⁸F-FDGの大型血管炎への保険適用が加えられた。ただ，すでに診断がついてほかの検査によって病変部位や活動性の判断がつかない場合に適用となること，また大血管炎疑い症例のスクリーニングには使えないことを留意しなくてはならない。

c. 眼底所見

高安動脈炎に特徴的な眼底所見として，宇山の分類がある⁹⁴³。慢性に進行する脳血圧低下によって毛細血管が拡張する。さらに進行すると毛細血管瘤が耳側周辺部眼底から始まり，眼底全体にみられるようになる。重度の虚血では動静脈吻合が形成され，視神経乳頭を取り巻いて馬蹄形または花環状となる。

3.3.2

鑑別診断

鑑別疾患としては，狭窄・閉塞・瘤化を伴う病変として動脈硬化症が真っ先にあげられる。また梅毒，結核といった特異性炎症および感染による血管炎に加えて，巨細胞性動脈炎を念頭におく必要がある。海外では高安動脈炎よりも巨細胞性動脈炎の頻度が高く，大動脈炎としてその違いを示した文献が多い。両者の予後は異なり，高安動脈炎の方が狭窄病変を対象とした再治療が多く，巨細胞性動脈炎は瘤形成しやすいが寛解もしやすいという報告がある⁹⁴⁴。組織学的には高安動脈炎の方が，大動脈壁が厚く肉芽形成が多く内膜の炎症が少ない。外膜のscarringは巨細胞性動脈炎にはないことは鑑別の手がかりになりうる⁹⁴⁵。先天性血管異常は大動脈縮窄を認めるが，壁は平滑であり炎症所見の差異から鑑別が可能である。炎症性腹部大動脈瘤

およびIgG4関連大動周囲炎，血管型ベーチェット病も鑑別に上がる。

4. 治療・予後

患者数が限られており，RCT (randomized controlled trial) がほとんどなされていないためエビデンスレベルは低い，治療に関しては従来の副腎皮質ステロイドの他に，免疫学的製剤や生物学的製剤の治療効果が明らかになってきており，その使用方法について検討されてきている。予後に関してはFrench Takayasu networkによる症例集積など⁹⁰⁵⁾，徐々にではあるが明らかになりつつある。

4.1 内科的治療

高安動脈炎のコホート解析においては，副腎皮質ステロイドが第一選択であり続けてきた。

早期に副腎皮質ステロイド治療を行うことで，臓器障害を生じる前に疾患をコントロールすることが可能になった⁹⁴⁶⁾。ただしステロイドを減量する過程で，寛解状態を維持するために免疫抑制薬を追加使用しなくてはならないことも多かった。昨今はヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体(トシリズマブ)がその安全性と効果の高さで，内科的治療ストラテジーの一角に入ってきた。現在保険適用となっているプレドニゾロン，アザチオプリン，シクロホスファミド，トシリズマブ，抗血小板薬を中心に記載する。

4.1.1 副腎皮質ステロイド

疾患活動性の血管炎の存在を示唆する①全身炎症症状，②ESR亢進，③血管虚血症状，④血管画像所見の4項目のうち2つ以上が新出または増悪した場合(Kerrの基準)⁹⁴⁶⁾にステロイド治療を検討する。この報告ではステロイド単独での有効率は約50%であった⁹⁴⁶⁾。パルス療法は緊急度の高い場合，もしくは難治再発症例を中心に1gもしくは15 mg/kg×3日で行われる。

ステロイドへの反応は良好であるが，減量時に再燃が生じることが問題となる。減量のスピードが再燃と関連するとの報告があり⁹²⁹⁾，減量は注意深くゆっくりと行うのがよいとされる。最低限の維持量は5～10 mgと考えられ，可能であれば離脱を試みる⁹²²⁾。また，HLA-B*52陽性例はステロイド抵抗性を示すとの報告があり^{913, 947)}，ステロイド治療前にHLAタイピングを行うことが望ましいとの

意見もある。

4.1.2 臓器不全に対する治療

高安動脈炎で臓器灌流動脈の閉塞性病変が完成すると，血流不全による臓器障害が問題となる。とくに心不全と脳梗塞は患者の予後の規定因子となっており，その発症予防および発症後の管理が重要となる。虚血性イベントを発症した群と非発症群を比較した観察研究で，抗血小板薬は虚血予防の因子として抽出された報告がある⁹⁴⁷⁾。そのほか高安動脈炎に対する明確な有効性のエビデンスはないが，抗凝固薬としてワルファリンが投与されることもある⁹⁴⁸⁾。

高血圧は異型大動脈縮窄症や腎動脈狭窄が原因となっている場合が4分の3を占め，外科的治療が適応となることが多い⁹⁴⁶⁾。障害血管のコンプライアンス低下や圧受容体の機能障害が原因と考えられる場合は，降圧薬でコントロールせざるをえない。

4.1.3 難治例に対する治療

ステロイドの単独投与では，長期では70%以上で再発をきたすことが知られている⁹⁴⁹⁾。ステロイド抵抗性や減量が困難な患者，ステロイド合併症が生じた患者などにはステロイドと併用して，免疫抑制薬および生物学的製剤の投与を検討する⁹⁵⁰⁾。

a. 免疫抑制剤

ステロイドと併用されてきた免疫抑制薬はメトトレキサートやアザチオプリンであり，メトトレキサートが無効であった場合などにも使用されていた^{929, 949, 951, 952)}。またシクロホスファミドは古くから用いられ重症度の高いものに使用される傾向がある^{952, 953)}。

b. 生物学的製剤

高安動脈炎に対する生物学的製剤の有効性は，近年多くのデータが示されてきている。高安動脈炎では患者血清中のIL-6濃度が活動性と相関しているというデータがあるなか^{954, 955)}，トシリズマブはわが国発のヒト化抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体であり，その効果が期待されてきた^{956, 957)}。

わが国ではRCTが行われている(TAKT study)⁹⁰⁰⁾。ステロイドで症状寛解をえた患者をリクルートし，トシリズマブ群とプラセボ群にランダム割り付けしたもので，プラセボ群に対するハザード比は0.41 (95%CI 0.15～1.10, $P=0.0596$)でぎりぎり有意性は示すことはできなかったが，トシリズマブで死亡や深刻な感染はなく，安全性は担保されているとしている。さらにTAKT studyを完遂した患者にトシリズマブを最大96週まで投与してフォローし

た報告がある⁹⁰¹⁾。46.4%の患者が再発時の半量未満になっており、画像評価およびSF-36の結果も改善していて、難治性症例のステロイド代替療法として第一選択となりつつあることが示された⁹⁰¹⁾。

TNF阻害薬には抗TNF- α 抗体のインフリキシマブなどがあり、ステロイドに併用して多く使用されてきた⁹⁵⁸⁾。しかし長期の有効性が維持できるかどうかは検討課題である。

4.2

治療および手術適応

4.2.1

外科的治療

内科的治療が原則であるが、狭窄や拡張性病変などの動脈病変が完成した患者には、臓器血流障害の改善や動脈瘤の破裂予防を目的とした外科的治療が必要になる。外科的治療は炎症の非活動期に行うことが望ましいが、症状が重いために手術を急ぐ場合には、ステロイド治療で炎症を鎮静化させつつ施行せざるをえないこともある。高安動脈炎患者の生命予後は比較的良好であり、術後30年以上生存することもまれではないため、超長期の予後も考慮して手術術式を決定する必要がある⁹⁵⁹⁾。とくに人工血管移植後長期になると吻合部動脈瘤の発生頻度が高くなるため、定期的な検査を行うことが望ましい⁹⁰⁴⁾。外科的治療の対象となる患者は全体の約20%である。閉塞性病変に対しては一般に内膜摘除術の成績は不良とされ、バイパス術が標準術式となる。分枝血管閉塞に対しては人工血管ではなく、動脈グラフトあるいは静脈グラフトを用いることで遠隔期の吻合部動脈瘤の発生が減ったとの報告もある⁹⁶⁰⁾。

4.2.2

血管内治療 (endovascular therapy: EVT)

分枝病変は完全閉塞、長い病変、壁が硬い病変が多いこともあり、EVTの成績は外科的バイパス術に比較して不良とする報告が多く、とくに若年者に対して治療手段の第一選択とするには注意を要する⁹⁶¹⁻⁹⁶³⁾。ただ昨今のデバイスの発展に伴い、EVTの選択肢は十分に考慮される。高安動脈炎25例に対してステントおよびステントグラフト(stent graf: SG)で治療した報告では、ステント治療ではステント内再狭窄が高率に起こるとしている。高安動脈

炎はpanarteritisであり、SGにより血管壁内層が血流から隔離されることで慢性炎症の消退に繋がるのではないかと考察している⁹⁶⁴⁾。ただ、病変部位によって成績は変わってくる。外科手術とEVTを比較したメタアナリシスでは、再狭窄リスクにおいて外科手術に分があったが、大動脈近位分枝の病変がある場合は外科手術でよりstrokeのリスクが高いことが示された⁹⁶³⁾。

またDES (drug-eluting stent) もしくはDCB (drug-coated balloon) に関しては理論的には局所の炎症を抑制するという意味において有効であることが予想されるが、症例報告レベルでしか報告がない。今後のまとまった症例数の報告を待ちたい。

いずれのEVTにおいても、高安動脈炎を寛解に導くことが治療の成績を上げるために重要であることは、外科手術同様である。血管治療介入を行った症例79例の後方視的解析で、炎症が高い場合には術後5年間の血管関連合併症率が7倍に増えるというデータからもわかる⁹⁰²⁾。

4.3

予後

1955～1995年に施行された106例の手術症例の報告では、10年および20年での累積生存率はそれぞれ83.6%および73.5%であった。ただ吻合部瘤の再発率は10年および20年でそれぞれ8.4%および13.8%と、長期でのフォローアップが欠かせないことが示唆された⁹⁵⁹⁾。

フランスの多施設研究は2014年までに診療した高安動脈炎318症例を後方視的に解析したものであるが、累積生存率は5年で98.1%、10年で96.1%と良好であった。人種(caucasian)、喫煙が有意な死亡関連リスクであり、年齢・性別でマッチングすると、健常人の2.7倍の死亡率であることが報告された⁹⁰³⁾。また無再発生存率は5年および10年でそれぞれ58.6%および47.7%であり、10年のうちに半分の患者が再発することがわかった⁹⁰⁵⁾。

わが国の120例の報告では、進行性の病態、35歳以降での診断、診断と発症に2年以上空いていること、合併症(網膜症、高血圧、大動脈弁不全、大動脈瘤)などが生存率に影響する予後不良因子として挙げ、スコア化して15年生存率での差を示した⁹⁰⁶⁾。これらの因子に対し、近年はより早く正確な診断ができるようになり、治療選択肢も増加しており、将来的にはよりよい予後が期待される。

第11章 ベーチェット病 (Behçet's disease)

ステートメント

- ベーチェット病に合併した動脈閉塞性病変は、保存的加療で経過観察可能なことが多く、血管内治療 (endovascular therapy: EVT) や外科的血行再建術は再閉塞・仮性動脈瘤形成などの術後合併症のリスクが高いため適応を慎重に判断する。

表 61 ベーチェット病の動脈病変に対する管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
ベーチェット病に合併した動脈閉塞性病変に対しては、抗血小板薬やステロイド・免疫抑制剤による保存的加療を考慮する ⁹⁶⁵⁻⁹⁶⁸⁾ 。	IIa	C
ベーチェット病に合併した動脈閉塞性病変に対しては、術後合併症のリスクを踏まえた上で、血行再建術を考慮してもよい ⁹⁶⁹⁻⁹⁷²⁾ 。	IIb	C

1.

疫学

ベーチェット病は、口腔粘膜のアフタ性潰瘍、外陰部潰瘍、眼症状、皮膚症状を主症状とする慢性再発性の炎症性疾患である。本症は主に日本や韓国を中心とした東アジア、およびトルコやサウジアラビアなどの中近東に多く見られる。わが国では特定疾患治療研究事業の対象となっており、北海道、東北地方に多く、本症の2018年度末時点の特定疾患医療受給者は約15,000人である。20～40歳で発症することが多く、30代前半にピークを示す。男女比はほぼ1:1であるが、男性のほうが重症化しやすいとされる。病理学的所見としては、全身の動静脈、毛細血管を侵す血管炎が主体である^{973,974)}。遺伝的な背景に加えて、細菌・ウイルス感染や他の環境因子によって自己免疫が活性化されることが主要な要因と考えられている⁹⁷⁴⁾。

ベーチェット病の動脈病変は、本症患者の1～12%で出現すると報告されており、圧倒的に男性に多い。性差が見られる原因は不明であるが、ホルモンあるいは遺伝的な要因が考えられている。深部静脈血栓症や皮下の血栓性静脈炎などの静脈病変を同時に合併する症例も多い^{965,966,969,975-979)}。ベーチェット病発症から概ね4～10年程度で動脈病変が現れるが、動脈症状がベーチェット病の初発症状であるケースもある^{965,966,969,977-982)}。

2.

動脈病変

動脈病変は、動脈閉塞と動脈瘤に分類される。免疫学的機序による血管内皮細胞障害に加え、凝固線溶系の異常が伴うことによって動脈閉塞性病変が形成されると考えられている⁹⁸³⁾。動脈病変合併患者の予後は、5年生存率90%、20年生存率73%と、動脈病変非合併患者に比べ不良である⁹⁶⁵⁾。

動脈瘤は胸部・腹部大動脈に多く見られ、動脈閉塞は上下肢の動脈、腸間膜動脈、冠動脈など中小動脈に発症することが多い。動脈瘤は破裂予防のため外科的治療が必要になることが多いが、動脈閉塞は保存的治療で経過観察可能な場合が多い。

3.

動脈閉塞性病変に対する治療

ベーチェット病の動脈閉塞性病変に対する治療法については、症例が少ないため大規模な比較試験が困難であり、いまだ確立したものはない。保存的治療としては、ステロイドやシクロフォスファミド、アザチオプリンなどの免疫抑制剤が有効であるとの報告がある⁹⁶⁵⁻⁹⁶⁷⁾。また、ベーチェット病患者では血液中の活性化血小板が健常者に比べ多いため、抗血小板薬の有効性が示唆されている⁹⁶⁸⁾。重度の虚血症状が出現することはまれであるが、その場合は血行再建が必要になる。

動脈閉塞に対するEVTについては、ほとんど報告されていないのが現状である。動脈瘤を含めた動脈病変合併症例でのEVTに関する報告では、再開塞、アクセス部の仮性動脈瘤形成、ステントグラフト感染などの合併症のリスクが高いとされており、適応を慎重に判断する必要がある⁹⁶⁹⁻⁹⁷²。

外科的な血行再建にあたっては、ペーチェット病患者では静脈にも炎症性変化を伴っていることが多いため、感染のリスクが低ければグラフトとしては自家静脈よりも人工血管を選択すべきであるとする報告が多い^{971, 981, 982, 984}。動

脈病変を合併する患者の場合、すでに広範囲にわたって動脈壁が脆弱化していることが多く、術後半年から2年程度の比較的早期に吻合部仮性動脈瘤が形成されることがしばしばある^{971, 980}。また、宿主動脈の内皮細胞障害や凝固線溶系異常に伴い、グラフト閉塞も比較的高頻度に見られる^{965, 969, 981}。術後合併症の予防には、ステロイドや免疫抑制剤の投与が有効である可能性が示唆されている^{969, 971, 981}。術後合併症が致命的となることもあるため、手術適応については慎重な判断が必要である。

第12章 バージェー病 (Buerger disease)

ステートメント

- 若年喫煙者に好発する四肢末端部を主座とした虚血性疾患で、ときに静脈炎を伴う。
- 他の血管炎などの鑑別を含め、適切な診断と治療法の選択が必要であるため、専門医へ受診させる。

表 62 バージェー病の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
喫煙は病状進行に大きく関わるため、積極的に禁煙指導を行う ⁹⁸⁵⁻⁹⁹¹ 。	I	B
薬物療法として、抗血小板薬や血管作動性薬 PGE1 (alprostadil), PGE1 誘導体 (limaprost), PGI2 誘導体 (iloprost) を考慮してもよい ⁹⁹² 。	IIb	B
重度の虚血肢に対しては、可能であれば血行再建術を考慮してもよい ^{987, 988, 993} 。	IIb	C
重度の虚血肢でバイパス術が困難な場合には、血管内治療を考慮してもよい ^{990, 994-998} 。	IIb	C
血行再建術の適応のない場合には、交感神経遮断手術も考慮してもよい ⁹⁹⁹ 。	IIb	C

1. 疾患概要

閉塞性血栓血管炎 (thromboangiitis obliterans: TAO) ともよぶ。四肢末梢の動脈と静脈に、分節的に炎症性の血栓閉塞を生じる。発症は30～40歳代前後の男性に多く、喫煙との関連が深い。虚血によってしばしば四肢末端部に潰瘍や壊疽を生じ、ときに遊走性/逍遙性静脈炎を伴う。生命予後は良好だが、禁煙できなければ症状が進行する。指趾や肢の切断に至ればQOL (quality of life) が著しく低下することも多い。

2. 疫学

わが国での発生頻度は、1970年代後半より急速に減少し、2010年代前半では人口10万人あたり0.1人程度と推定される¹⁰⁰⁰。2014年の指定難病受給者証保持者数は7,043人である。典型的には若年発症で、ヘビースモーカーの男性に好発するが、壮年期の発症と推定される患者や、受動喫煙を含め喫煙歴が明らかでない患者もある¹⁰⁰⁰。女性の割合も

増加傾向がみられ、女性喫煙者の増加との関連が示唆されている¹⁰⁰⁰⁻¹⁰⁰²。患者分布は、タバコが多飲されるアジア、中近東、地中海地域といった亜熱帯、温帯地方に多い。

2.1

発生機序

原因は明らかでない。喫煙は発症と病状進行に強く関与する^{985-990, 1003}。他の要因としては感染、栄養障害、HLA (human leukocyte antigen) に関連した自己免疫、血管内皮細胞の障害や¹⁰⁰⁴⁻¹⁰¹⁰、慢性歯周感染症の関与も指摘されている¹⁰¹¹⁻¹⁰¹³。

2.2

病理組織学的所見

内弾性板は構造が保たれる、炎症性細胞浸潤はおもに内腔の血栓と内膜に認められる、中膜の線維化を欠く外膜の線維化、外弾性板直下の浮腫、vasa vasorumの内皮細胞の肥厚、再疎通血管の内皮細胞の玉ねぎ様重層化などが特徴とされる^{1014, 1015}。

3.

臨床症状 (表63)

動脈病変は通常、下腿以遠や前腕以遠の動脈に始まり、中枢側へと進展する。罹患肢は上肢よりも下肢が多い^{991, 1000, 1016, 1017}。症状の多くは慢性動脈閉塞症と共通だが、本疾患に比較的特徴的なのは、上肢の罹患、足底筋の間

表 63 バージャー病の臨床症状

A. 自覚症状
① 四肢の冷感、しびれ感、色調変化 (発赤、レイノー現象、チアノーゼ、など)
② 間歇性跛行
③ 指趾の安静時疼痛
④ 指趾の潰瘍、壊死
⑤ 遊走性/逍遙性静脈炎 (皮下静脈の発赤、硬結、疼痛など) およびその既往
B. 身体所見
① 視診：四肢末端部の筋萎縮、爪の発育不良、体毛の減少、皮膚の色調変化、色素沈着
② 聴診：血管雑音
③ 触診：四肢末端部の皮膚温低下、末梢動脈拍動の減弱・消失
④ 負荷テスト：アレンテスト陰性 (異常)、四肢の挙上下垂テスト陽性

歇性跛行、指趾の虚血性紅潮 (Buerger's color)、遊走性/逍遙性静脈炎である。上肢の罹患は閉塞性動脈硬化症との鑑別に役立つ一方で、膠原病、および心原性や胸郭出口症候群による塞栓症との鑑別を要する。下腿動脈に閉塞の主座があるために生じる足底筋跛行は、膠原病患者でも出現することがある。上肢の労作時痛も同様に、しばしば手部から生じる。虚血性紅潮は四肢を下垂することなく体幹と水平な状態でもみられ、肢端静脈系の血液うっ滞を示唆する。安静時痛は激しく、睡眠を妨害することも多い。潰瘍・壊死病変は爪周囲に生じやすい。些細な外傷などが誘因で生じ、しばしば急速に進行する。潰瘍は初診時の患者の半数近くに見られる¹⁰⁰⁰。遊走性静脈炎は一部の患者で認められ、疼痛と硬結を伴う線状発赤を呈し、すでに陳旧化し色素沈着となっている場合もある。また、長い罹患期間中に出現しうる^{1000, 1002, 1018}。

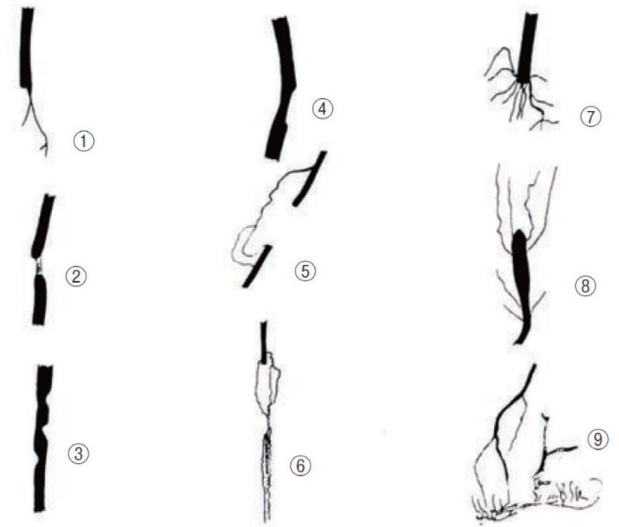
4.

身体診察と検査 (表63, 64)

特異的な診断法はなく、一般的な慢性動脈閉塞症に対する身体診察や検査を行う。ただし、上腕や足関節の血圧では手指や足趾の血流低下を十分に評価できないため、指趾

表 64 バージャー病に対する検査方法

A. 動脈機能検査
アレンテスト、下肢挙上下垂テスト
血流音のドブラ聴診
四肢：血圧、足関節上腕血圧比 (ABI)
指趾：血圧、足趾上腕血圧比 (TBI)、脈波図
皮膚血流：皮膚灌流圧 (SPP)、経皮酸素分圧 (tcPO ₂)
負荷や治療薬への反応性：サーモグラフィー、レーザードブラ血流画像
神経性間歇性跛行との鑑別、治療効果の評価：運動負荷ABI、運動負荷近赤外分光法 (保険適用外)
B. 画像診断
デュプレックス超音波検査 (血流波形、動脈硬化の有無)
血管造影：CT血管造影 (CTA)、磁気共鳴血管造影 (MRA)、デジタルサブトラクション血管造影 (DSA)
* 下肢では膝関節よりも末梢側に、上肢では肘関節よりも末梢側に病変がある。以下の像が特徴的。
・多発的分節的病変
・閉塞は途絶状ないし先細り状
・動脈壁は平滑
・二次血栓の延長による慢性閉塞像
・コルクの栓抜き状・樹根状・橋状の側副血行路の発達
* 動脈硬化性の閉塞 (動脈壁の不整、虫食い像、石灰化など) と鑑別する。



①途絶 (abrupt occlusion), ②限局性狭窄 (localized stenosis), ③虫喰い (moth-eaten), ④不整 (irregularity), ⑤橋状の側副血行路 (bridging collaterals), ⑥コルクの栓抜き状の側副血行路 (cork screw collaterals), ⑦樹根状の側副血行路 (tree root collaterals), ⑧拡張 (dilatation), ⑨早期静脈出現 (early venous filling)

図 18 バージャー病の動脈閉塞と側副血行路の様式 (阪口周吉ほか, 1977¹⁰¹⁹より)

の検査も併用する。複数肢が罹患していることが多いため、訴えがある肢だけでなく、全肢を評価する。血液検査では通常、CRPや赤血球沈降速度は正常範囲内である。

血管画像検査は診断に重要である。下肢では膝関節より末梢、上肢では肘関節より末梢に必ず病変がある。動脈の閉塞様式は途絶 (abrupt occlusion) 型、先細り (tapering) 型が多く、コルクの栓抜き状 (cork screw), 樹根状 (tree root), 橋状 (bridge) となった側副血行路の発達が特徴的である (図18)¹⁰¹⁹。蛇腹様所見 (accordion-like appearance) を呈することもあり、動脈が柔らかく攣縮しやすいことを意味する。閉塞性動脈硬化症との鑑別は比較的容易であるが、膠原病およびその類縁疾患とは画像のみで鑑別するのはしばしば難しく、他の検査所見と併せて判断する。

5. 診断 (表65)

世界的に合意された診断基準はなく、さまざまな基準が提唱されている^{1016, 1017, 1020, 1021}。塩野谷の臨床診断基準¹⁰¹⁷すなわち「(1)50歳未満の発症, (2)喫煙歴を有する, (3)膝窩動脈以下の閉塞がある (4)上肢の動脈閉塞がある, または游走性静脈炎の既往がある, (5)喫煙以外に動脈硬化の危険因子を有さない, の5項目を全て満たす」は臨床像

表 65 バージャー病の診断

<p>診断： 発症時にA.のうち1項目以上+B.検査所見のうち①を含む2項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外できる。</p>
<p>A. 症状</p> <p>① 四肢の冷感、しびれ感、色調変化、チアノーゼ、レイノー現象 ② 間歇性跛行 ③ 指趾の安静時疼痛 ④ 指趾の潰瘍、壊死</p> <p>(※項目には含まないが、游走性静脈炎(皮下静脈の発赤、硬結、疼痛など)およびその既往も主要な症状のひとつである。)</p>
<p>B. 画像診断</p> <p>血管画像診断^a所見：四肢末梢の動脈^bを含む四肢動脈に検出される閉塞性病変。以下の所見がみられる。</p> <p>① 四肢末梢動脈病変に、動脈硬化性の壁不整がない(虫食い像、石灰化沈着など) ② 多発的分節的閉塞 ③ 二次血栓の延長による慢性閉塞の像 ④ 閉塞が途絶状・先細り状 ⑤ コイル状、樹根状、ブリッジ状の側副血行路</p> <p>^a: デジタルサブトラクション血管造影法(DSA), CT angiography, MR angiographyなど ^b: 下肢では膝関節より末梢, 上肢では肘関節より末梢の動脈</p>
<p>C. 鑑別すべき疾患</p> <p>1 .閉塞性動脈硬化症 2 .外傷性動脈血栓症 3 .膝窩動脈捕捉症候群 4 .膝窩動脈外膜嚢腫 5 .膠原病および類縁疾患 6 .血管ベーチェット病 7 .胸郭出口症候群 8 .塞栓症(心原性など)</p> <p>注釈：女性、喫煙歴が明らかでない患者、50歳以上の発症者、動脈硬化の危険因子(糖尿病、高血圧、脂質異常症など)を有する患者では、他疾患との鑑別をより厳密に行う。</p>

としては典型的であるが、病気が進行し症状が出揃った状態とも言える。臨床で全項目を満たす患者は、塩野谷も30%程度としており¹⁰²²、わが国で近年新たに本疾患の難病認定を受けた患者では12%であった¹⁰⁰⁰。本疾患として相違ない症状を呈し、血管画像検査などの所見が本疾患の特徴と合致し、他の疾患と鑑別できれば、バージャー病の診断が可能である。膠原病および類縁疾患など他の血管炎を、各疾患の診断マーカーなどの検査で否定する(『血管炎症候群の診療ガイドライン(2017年改訂版)』⁹²²)を参照)。壮年発症者や喫煙歴が明らかでない患者もあるが、真の発症時期や受動喫煙の有無の厳密な確認は難しい。また近年では高血圧、脂質異常、糖尿病など動脈硬化の危険因子の発現が若齢化している。これらの患者では、他疾患との厳密な鑑別が求められる。

6. 治療

禁煙が必要である。症状は禁煙と四肢の保護によってしばしば改善し、喫煙の継続によって増悪する⁹⁸⁵⁻⁹⁹¹。薬物療法としては、抗血小板薬や血管作動性薬PGE1 (alprostadil), PGE1誘導体 (limaprost), PGI2誘導体 (iloprost) を考慮してよい。PG製剤の非経口投与の有効性は少数の患者に限られる⁹⁹²。

重度の虚血肢に対しては、可能であれば血行再建術を行う。下腿や足部動脈への血行再建術は、禁煙と薬物療法により厳格な患者管理を行えば比較的良好な開存率が得られる^{987,988,993}。ただし吻合先として適切な動脈がない、良質な静脈グラフトが得られない、などの理由から困難な場合も多い¹⁰¹²。バイパス術が困難な場合には血管内治療も考慮してよい。しばしば反復治療を要するが、のちに閉塞しても潰瘍治癒と救肢に有効でありうる^{990,994-998}。間歇性跛行にまで血行再建術の適応を拡大する必要はない。血行再建術の適応のない重度の虚血肢には、内視鏡的交感神経焼灼術などの交感神経遮断手術も考慮してよい⁹⁹⁹。ただし足関節血圧が60 mmHg未満やABIが0.3未満では効果は期待しづらい¹⁰²³。筋血流量は増加しないため間歇

性跛行には適応がない。

標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な場合に対しては、血管新生療法として、肝細胞増殖因子 (HGF) をコードする遺伝子治療薬Bepmerminogene perplasmidが、条件および期限付で承認され、2019年に保険適用となった¹⁰²⁴。研究段階の血管新生治療 (保険適用外) でも^{710,1025-1031}、臨床症状の改善が報告されている。

これらの治療で改善しない潰瘍や疼痛、広範囲な壊死や荷重がかかる部位の壊死、制御できない感染を伴う場合などでは、肢切断もやむをえない。

7. 予後

症状の再発再燃により四肢切断を繰り返す患者は20%程度とされる。60歳を超えれば疾患の再燃による肢切断例はまれである⁹⁸⁹。生命予後への直接的な影響はなく^{1003,1032}、日本人においても一般人の生命予後と差はない^{987,989}。生命予後が著しく不良との米国の報告もあるが、対象に偏りがあるため参考にならない¹⁰³³。長期的には喫煙に関連する動脈硬化性疾患、悪性腫瘍、慢性閉塞性肺疾患などの合併に注意を払う⁹⁸⁹。

第13章 その他の血管炎

ステートメント

- 一見脈絡のない多彩な症状を呈する発熱患者では血管炎を疑い、早期にリウマチ膠原病内科の専門医への紹介を考慮する。
- 動脈閉塞に伴う虚血症状に対しては血管画像検査を積極的に行い、閉塞病変に対する外科的治療も状況により考慮する。

血管炎あるいは膠原病関連疾患の血管病変は比較的小

径の動脈に罹患することが多く、臨床の場では四肢末梢の潰瘍や壊死の形で直面することも多い。罹患範囲が小さい場合はその時顕在化した虚血部位は小さくなるが、全身性の血管炎の初期症状の場合もある。適切な治療を行わないと生命予後の不良な疾患も含まれ、また治療法も日進月歩なので早期の専門医の介入が必要で、リウマチ膠原病内科の専門医との連携が重要である。

大型ないし中型血管炎のうち、高安動脈炎やバージャー病、ベーチェット病は本ガイドラインで別項目として扱われている。巨細胞性動脈炎や結節性多発動脈炎、小径の

血管が罹患する疾患については、血管炎症候群の診療ガイドライン⁹²²⁾を参照いただきたい。

原発性血管炎は、1994年のChapel Hill Consensus Conference (CHCC)で国際的な分類法が提唱され、ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody) 関連血管炎の概念が取り入れられた。2013年には改訂版 (CHCC2012)⁹⁰⁷⁾が発表され、分類・病名の変更、疾患定義の修正が行われた。

CHCC2012以後、わが国でもこれに則ったガイドラインが関連学会から発行されている^{922, 1034)}。診断と治療に関し各疾患で多岐にわたるので、個々の疾患に関して適宜参照する必要がある。

1.

罹患血管のサイズと血管炎分類

近年では、大型血管炎の診断や活動性判定にFDG-PETが導入されるなど画像診断の進歩があり、ANCA測定試薬の精度向上がみられ、リツキシマブなどの生物学的製剤が適用されるなど血管炎の研究・診療の進歩には目覚ましいものがある。

血管炎の症状は、炎症による全身症状と臓器の虚血や出血による局所症状に分けられる。罹患血管サイズと罹患臓器・動脈別の症状を(表66)¹⁰³⁵⁾に示す。すべての疾患において内科的治療が基本である。外科的対応に関しては、小型血管の障害では壊死部の小切断を要することがある。中型～大型血管の障害では、血管内治療 (EVT) や末梢動脈へのバイパス術などが適応となる症例もある。疾患や病態が多彩であるため、手術に関する一定の推奨事項はなく、個々の症例に応じて適応を検討することになる。

2.

抗リン脂質抗体症候群 (anti-phospholipid syndrome: APS)

APSは全身性エリテマトーデス (SLE) 患者に最も多くみられる。SLE患者の約40%で抗リン脂質抗体 (antiphospholipid antibodies: aPL) が陽性で、追跡中に半数程度にAPSを発症するとされる。習慣性流産の原因となるが、静脈血栓のみならず動脈・静脈いずれにも血栓を生じ再発が多いため、動脈血栓症の90%以上が脳血管障害で、動脈硬化の危険因子のない若年性脳血管障害の最大の原因であり、同様に若年者の虚血性心疾患の原因となる。

表 66 小型血管炎と大・中型血管炎の臓器症状

I. 小型血管炎による臓器症状	
皮膚：	網状皮斑，皮下結節，紫斑，皮膚潰瘍，肢端壊死
末梢神経：	多発性単神経炎
筋肉：	筋痛
関節：	関節痛
腎臓：	壊死性 (半月体形成性) 糸球体腎炎
消化管：	消化管潰瘍，消化管出血
心臓：	心筋炎，不整脈
肺：	肺泡出血
漿膜：	心膜炎，胸膜炎
眼：	網膜出血，強膜炎
II. 大・中型血管炎による臓器症状	
総頸動脈：	めまい，頭痛，失神発作
顎動脈：	咬筋跛行
眼動脈：	失明
鎖骨下動脈：	上肢の痺れ，冷感，易疲労性，上肢血圧左右差，脈なし
腎動脈：	高血圧，腎機能障害
腸間膜動脈：	虚血性腸炎
冠動脈：	狭心症，心筋梗塞
肺動脈：	咳，血痰，呼吸困難，肺梗塞

(日本循環器学会，2008¹⁰³⁵⁾より)

2.1

症状

身体のあらゆる部位の動静脈に血栓が生じるが、多くは下肢を中心とした静脈血栓症であり、再発が多い。しばしば肺塞栓症を合併し、血栓塞栓の繰り返しから肺高血圧となる。肝静脈血栓症によるBudd-Chiari症候群、腎静脈血栓症、副腎静脈血栓症による副腎機能低下、網膜中心静脈血栓症による視力障害が生じる。

2.2

治療

動・静脈血栓症の急性期には通常の血栓症の治療に準じて血栓溶解療法、抗凝固療法を行い、慢性期には血栓再発防止のため経口抗凝固療法と少量のアスピリンの投与を行う。

2.3

劇症型APS

きわめて急激な経過をとり致死率の高い激症型抗リン脂質抗体症候群 (catastrophic APS)。重症感染症や外科的侵襲、抗凝固治療の中止などを契機に発症し多発性の微小血栓症により多臓器不全となり約半数が死亡する。播種性血管内凝固症候群 (DIC) や血栓性血小板減少性紫斑病

(TTP)と臨床症状は類似するがaPLの検出で鑑別される。早期診断・治療が重要でステロイドのパルス療法に加え、

ヘパリンによる抗凝固療法、血漿交換療法、免疫グロブリン静注療法の併用が推奨される¹⁰³⁶⁾。

第14章 糖尿病性足病変

表 67 糖尿病性足病変の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
糖尿病性足病変では、虚血の有無を判定する ^{23, 1037, 1038)} 。	I	B
糖尿病を有するCLTI患者では、可能であれば末梢血行再建術を行う ^{23, 1037 - 1039)} 。	I	B
神経障害や血流障害を認めるハイリスク患者には、予防的フットケアを行うことを考慮する ¹⁰³⁸⁾ 。	IIa	C

1.

実態

糖尿病患者の三大合併症(神経障害、網膜症、腎症)のうち、神経障害は最も頻度が高く約半数に認められる¹⁰⁴⁰⁾。欧米では糖尿病患者が障害で足潰瘍を起こす可能性は25%であり、その半数以上が感染し、そのうち20~65%は骨髄炎に進行する¹⁰⁴¹⁾。また、下肢の軟部組織・骨感染を生じる確率は健常人の10倍高いことが知られている¹⁰⁴²⁾。わが国の厚生労働省健康局が行った平成14年度の糖尿病実態調査報告では、足潰瘍は他の合併症(腎症、神経障害、網膜症)より発症年齢は遅いが、70歳以上の患者では約3%に認められている¹⁰⁴³⁾。

2.

糖尿病性末梢神経障害の概要

糖尿病性末梢神経障害は足潰瘍を生じる最も危険な病因であり、両側性対称性である¹⁰⁴⁴⁾。自律神経、知覚神経、

運動神経すべてが障害され、創傷発症と創傷治癒遅延の原因となる。

自律神経障害による発汗減少が足底の乾燥と亀裂の原因となる。また、足の動静脈シャント不全による骨・関節の温度上昇を招き、同組織の脆弱性からCharcot関節症の原因となり、その結果足底圧の分布異常へと繋がる。知覚神経障害では、胼胝や鶏眼の放置から創傷発症の原因となるばかりか、低温熱傷や軽微な外傷を来たしやすくなる。運動神経障害では足部の内在筋萎縮によるclaw/hammer toeを来すことで、靴擦れを起こしやすくなり、足趾運動障害による趾間不衛生から足白癬を助長するため細菌感染の土壌を作る。

3.

糖尿病性足潰瘍の分類

糖尿病性足潰瘍の分類は、Wagner分類¹⁰⁴⁵⁾やTexas大学の創傷分類¹⁰³⁷⁾、包括的高度慢性下肢虚血(CLTI)ではWIFI分類²³⁾、さらに感染の重症度についてはIWGDF/IDSAの分類¹⁰⁴⁶⁾が有名であるが、複雑で治療に直接結び付きにくく、肥満を伴う欧米の糖尿病患者向けである。欧米にある足病医(podiatrist)が存在せず、糖尿病性足潰瘍に対する後進国である日本において、より簡潔で治療へのアルゴリズムがわかり易い分類として提唱されたのが神戸分類¹⁰³⁹⁾である。神戸分類は糖尿病性足潰瘍を生じる三つの病因である、①末梢神経障害(PN)、②末梢血管障害(LEAD)、③感染症に着目して足潰瘍の病態を4つのカテゴリーに分類し、治療の基本方針を掲げている。

Type I : PNにより生じる足趾の変形と、知覚障害による胼胝や靴擦れから生じる潰瘍。

Type II : LEAD (lower extremity artery disease) を主病

因とする潰瘍 (Fontaine IV 度), いわゆる CLTI の潰瘍.

Type III: PN が原因で潰瘍を形成し, 創部からの軟部組織感染症や骨髄炎に陥った潰瘍.

Type IV: 軟部組織感染症を契機に悪化した LEAD による潰瘍.

糖尿病性足潰瘍に至るプロセスを (図19) に示す.

また, PN と LEAD を主体とする足の臨床的特徴を (表68) に示し, それぞれの Type の典型例を (図20) に示す.

治療の基本方針

Type I: フットウェアを優先する.

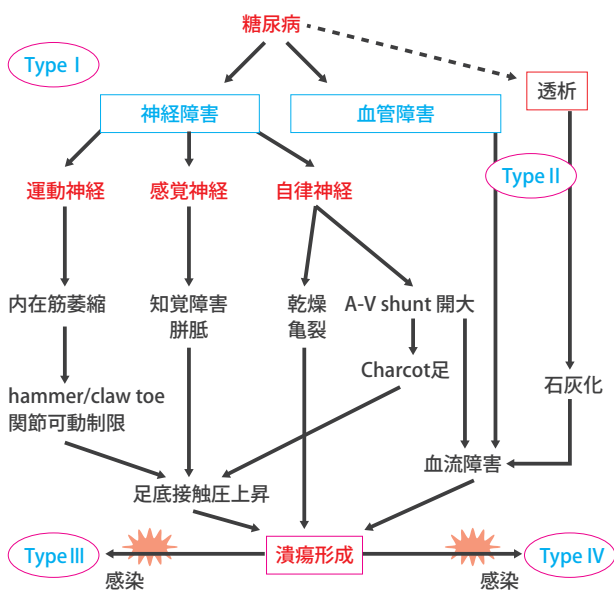


図19 糖尿病性足潰瘍に至るプロセス

Type II: 末梢血行再建術を優先する.

Type III: デブリードマンを優先する.

Type IV: 末梢血行再建術とデブリードマンを同時に施行するか, 症例に応じて検討する.

糖尿病性足病変の精査と治療のアルゴリズムを (図21) に, 足潰瘍の治療のアルゴリズムを (図22) に示す¹⁰³⁸⁾.

Type IV では, 感染のため CRP 値が 4 mg/dL 以上であれば (図22), 末梢血行再建術後の感染の拡大を来たしやすく注意を要する⁵²³⁾. その際は, 壊死部分を少しずつ除去する maintenance debridement が推奨される⁵²⁴⁾.



図20 神戸分類の Type の典型例

表68 糖尿病性足病変における末梢神経障害と末梢血管障害における臨床的特徴

	末梢神経障害	末梢血管障害
触診	なま温かい	冷たい
視診 (足背)	毛がある	毛がない
視診 (表面)	胼胝, 亀裂	平滑, てかっている
視診 (変形)	骨・関節の変形	変形が少ない
創傷部位	足底	足趾, 踵
創傷の性状	湿性	乾燥 (壊死はミイラ化)
感染	急性転化しやすい (壊死性筋膜炎など)	併発で慢性化しやすい
症状	無痛	疼痛 (虚血性)
主たる治療	感染でデブリードマン	末梢血行再建術
禁忌 (注意)	末梢血行再建術	血行再建前のデブリードマン

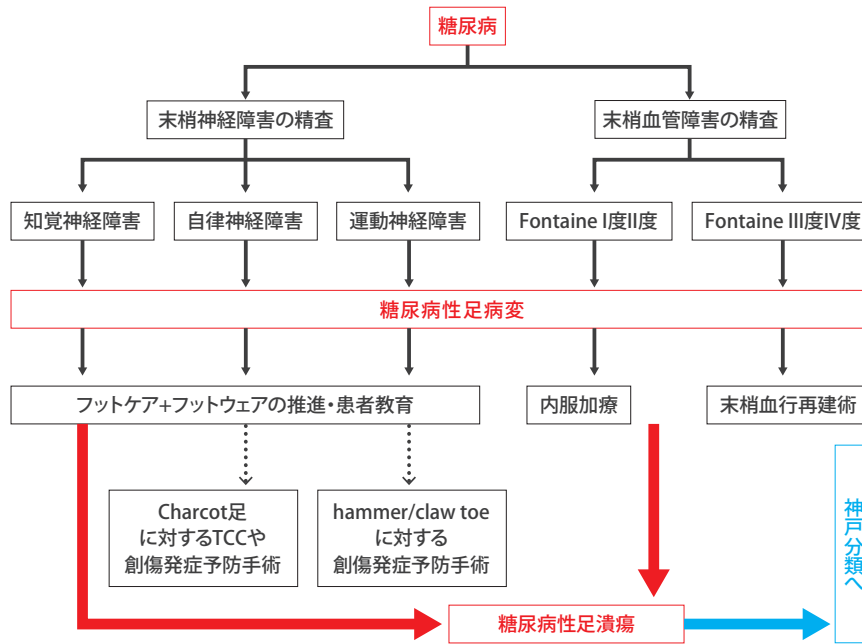


図 21 糖尿病性足病変の精査と治療のアルゴリズム

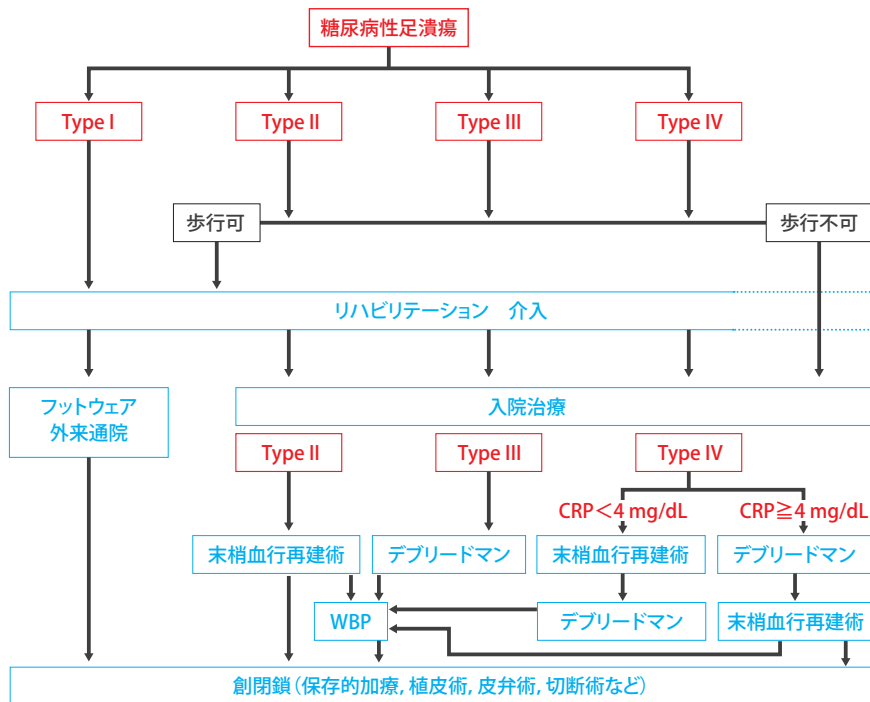


図 22 糖尿病性足潰瘍の治療のアルゴリズム

第15章 動脈の機能性疾患

ステートメント

- 動脈の機能性疾患が疑われる患者は病態の正しい評価・診断と治療を要するため、専門医を受診させる。

動脈の機能性疾患とは、四肢主幹動脈から指趾末梢動脈に器質的な閉塞性病変を認めないが、血管攣縮や拡張のために四肢の末端でさまざまな臨床症状を生じる疾患である。

基本的には血管運動神経系の異常による血管攣縮と血管拡張により、攣縮では皮膚蒼白・チアノーゼ・冷感、拡張では発赤・灼熱感・浮腫・疼痛等が臨床症状として挙げられる。代表的な疾患として血管攣縮に分類されるRaynaud（レイノー）現象と、血管拡張に分類される肢端紅痛症、複合性局所痛症候群が挙げられる。

1.

Raynaud現象

寒冷時に発作として動脈攣縮に起因する指趾蒼白、続いて反応性充血によるチアノーゼを認め、元に復する一連の症状を指す。寒冷曝露の機会の多い上肢に認められることが多い。

病態の本質である細動脈の攣縮の発症機序はいまだ明らかでない。当初は、血管運動中枢による異常興奮とした説と血管の寒冷刺激に対する感受性の亢進とした説が報告されてきた。近年では内皮機能自身の異常やそれに伴う血管拡張障害、血管収縮増強、さらには神経学的な血管拡張障害や血管収縮増強、遺伝的要因や各種ホルモンの関与などがその原因として挙げられ、単一の原因でRaynaud現象の発症機序を説明することはいまだ困難である。

動脈に器質的病変を認めない一次性Raynaud現象（primary Raynaud phenomenon；従来のRaynaud病）と器質的病変を来たす背景疾患を有する二次性Raynaud現象（secondary Raynaud phenomenon；従来のRaynaud症

候群）との鑑別診断が必要となる。後者には膠原病に合併する血管炎や、胸郭出口症候群などが背景疾患として挙げられる。

一次性Raynaud現象は器質的な閉塞性病変を認めないため、指趾に潰瘍・壊死を来たすことは少ない。治療では、まず寒冷刺激を避け、禁煙をすることが重要でこれにより軽快することも多い¹⁰⁴⁷⁾。保存的な治療が有効でない場合には、カルシウム拮抗薬を用いる¹⁰⁴⁸⁾。十分な効果が得られない場合には、アンジオテンシンII受容体拮抗薬¹⁰⁴⁹⁾やアンジオテンシン変換酵素阻害薬¹⁰⁵⁰⁾、選択的セロトニン受容体拮抗薬（わが国では未承認）¹⁰⁵¹⁾、αブロッカー¹⁰⁵²⁾に加えて抗血小板薬、プロスタグランジン製剤投与を中心とする薬物療法を行うが、改善を見ることは少ない¹⁰⁵³⁾。壊死に陥った場合には、内科的治療では疼痛コントロールも困難であることが多く、交感神経節ブロックないし交感神経節切除を行うことになるが長期にわたる効果にはエビデンスはない。

膠原病を背景疾患とする場合には、原疾患が活動性の場合には原疾患に対する治療を行いつつ上記内科的治療が無効な場合には交感神経節切除を考慮する。膠原病のなかで活動性のSLEを合併している症例には、原病である全身性エリテマトーデス（SLE）に対する治療としてアフェレーシスを行うことが保険適用とされており、有効性を見る症例もある。ボセンタンが強皮症関連のRaynaud現象に伴う潰瘍の新規発生を抑制するが、潰瘍治癒には寄与しないとの報告も見られ¹⁰⁵⁴⁾、わが国では認可されていない。

2.

肢端紅痛症（erythromelalgia）

肢端紅痛症は、うっ血を伴った発赤した四肢と灼熱感を特徴とし、未治療の場合疼痛を来たす肢端紫藍症や壊死を生じることもある。

重症症例においても足背動脈、後脛骨動脈、橈骨動脈、尺骨動脈等の主幹動脈の開存は保たれ、良好に拍動触知する。真性多血症症例に認められるとの報告がなされてお

り、血小板数との関係が報告されてきた¹⁰⁵⁵。それとともに1970年代からアスピリンが治療に有効であることは報告されており、それに伴い活性化された血小板のプロスタグランジン代謝により症状を呈すると報告される¹⁰⁵⁶。活性化した血小板により血小板由来増殖因子が産生されたり、血小板凝集が惹起されると、内膜肥厚や指趾動脈等の細動脈の血栓閉塞が引き起こされ、肢端紫藍症に至ったり、指趾壊死を来したりする。治療は、低用量アスピリン内服(100 mg/day)に代表される抗血小板療法が有効であり¹⁰⁵⁷、無効な場合には交感神経節切除やブロック等を考慮する。ナトリウムチャンネルの遺伝的な原因で本疾患を呈する場合にはブロッカーであるリドカインが有用であるとの報告もされるが、現時点では臨床応用されていない。肢端紫藍症に至ってしまった場合には、有効な治療は少なく、まずアスピリンに加え血管拡張作用のある抗血小板薬を使用する。無効な場合には交感神経節切除を考慮するが、その効果に定まった評価はない。

3.

複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome: CRPS)

従来からカウザルギーと称される外傷後疼痛症候群や反射性交感神経性萎縮症を含んだ症候群であり、前者をCRPS type2、後者をCRPS type1と大別する。type2は、神経障害の結果生じるが、その痛みの範囲は必ずしも障害神経の範囲にとどまらない。type1は軽微な外傷後に発生し、単一の末梢神経の分布領域に限局せずに拡がり、明ら

かに刺激となった出来事と不釣り合いな強い症状を示す。その病因として、外傷に対する局所の過大な炎症、交感神経系の異常調節、虚血再灌流障害説、中枢神経の鋭敏化説、神経外傷に由来、自己免疫障害、遺伝的要因や精神的要因などが提唱されているが、いまだ上記のいずれか単独ですべてを解明することはできない。

診断はBudapest criteria¹⁰⁵⁸によってなされるが、画像所見や検査結果ではなく、徴候と症状によってなされ、疼痛の専門医による詳細な診察に基づく診断が必要である。

治療の目的は患肢の除痛と機能維持になるが、本疾患は多面的な症候群であり、治療は患者教育から薬物療法、理学療法から心理的なサポートまで多岐にわたり、絶対的な治療法はない。本疾患の進行は多岐にわたり、治療によって改善するエビデンスはないが、治療が遅れて慢性期にいたらないように治療を進めるべきである。近年メタ解析で、症状発症12ヵ月以内であれば薬物療法としてまずビスホスホネートを用い、次いでステロイドを用いることがよいとされる¹⁰⁵⁹。また12ヵ月以上症状が継続している場合には、カルシトニン、次いでビスホスホネートと血管拡張薬がよいと報告されている¹⁰⁵⁹。薬物療法が有効でない場合には、交感神経ブロックや外科的な交換神経節切除などを考慮する¹⁰⁶⁰。またCRPSは外傷後の経過について不安を感じていることも指摘されており、精神心理学的な治療も必要とされ、理学療法による機能障害への治療、精神心理学的な治療、疼痛に対する治療を並行して行うことが国際的にも推奨されている¹⁰⁶¹が、いまだ十分なエビデンスは得られていない。

第16章 胸郭出口症候群・鎖骨下動脈閉塞症

ステートメント

- 上肢の痛み、しびれや脱力に加えて、後頭部・頸部・肩・腋窩・前胸部などの痛みを伴う場合には胸郭出口症候群(thoracic outlet syndrome: TOS)を念頭に、専門医への受診を勧める。

1.

胸郭出口症候群 (TOS)

胸郭の出口の狭い部分で神経や血管が圧迫されるため

に生じる、一連の症状を指す。

1.1 解剖と病因

上肢の神経（腕神経叢）と動静脈（鎖骨下・腋窩動静脈）は、頸部および胸郭から上肢へと、骨・筋肉・靭帯などによって形成される間隙を走行し、①斜角筋間三角、②肋骨鎖骨間隙、③小胸筋背側の3カ所で圧迫を受けやすい。とくに①や②など、内側部での障害が多いとされている¹⁰⁶²。TOSは、もともと頸肋、第1肋骨形成異常、前および中斜角筋走行異常などの解剖学的変異のある者（これだけでは大部分が無症状）において、交通事故、労働災害、スポーツなどによる外傷をきっかけに発症することが多いといわれている¹⁰⁶³。

1.2 病状

TOSは女性に多くみられる。圧迫による障害の主体によって神経性、静脈性、動脈性の3型に分けられ、共通の症状は上肢の痛みである。神経性は全体の90%以上を占め、手のしびれや脱力、後頭部・頸部・肩・腋窩・前胸部の痛みを伴う。静脈性の頻度は約3%とされ、肋骨鎖骨間隙部での鎖骨下静脈の狭窄または閉塞によるうっ血により、患側上肢の腫脹やチアノーゼが生じる。これにはPaget-Schroetter症候群として診断されているものも含まれる¹⁰⁶⁴。本ガイドラインで最も問題となる動脈性TOSはさらに少なく、TOS中の1%以下であり、多くは頸肋か第1肋骨の形成異常を伴っている。鎖骨下動脈狭窄、末梢への動脈塞栓症により上肢に虚血症状（冷感、しびれ、Raynaud現象、労作時痛、手指の壊疽）が生じる^{1062, 1065}。

1.3 診断

鎖骨上の前斜角筋部の圧痛がほとんどの患者で陽性で、上肢を90°外転外旋させると、上肢の痛みが増強したり、橈骨動脈の拍動が減弱したりする（Wright's test）。単純X線検査で、頸肋の存在や鎖骨・第1肋骨の形成異常¹⁰⁶⁶、横突起の肥大、鎖骨・肋骨の仮骨形成などがなければ確認する。骨格異常の約8割は先天的なものと考えられ、残りは外傷性に骨格異常をきたし、胸郭出口症候群の原因となったと考えられる¹⁰⁶⁷。静脈性胸郭出口症候群では、さらに超音波検査（US）や静脈造影を行うと鎖骨下静脈の閉塞を認めたり、上肢の外転外旋位で鎖骨下静脈の狭窄を証明したりすることができる。動脈性胸郭出口症候群のUSや動脈造影では、斜角筋間三角部での狭窄・閉塞や狭

窄後拡張の所見がみられる。

造影CT検査が本症に対するgold standardと考えられ、動脈瘤、動脈狭窄、動脈内血栓の存在を認めると共に、周囲の筋骨格構造による圧迫所見を確認することができる¹⁰⁶⁵。また頸椎疾患などを除外するためにも、整形外科医との連携が重要である。

1.4 治療

神経性障害が主体の場合には、消炎鎮痛薬や筋緊張緩和薬の内服と、頸部運動療法、姿勢の矯正、呼吸訓練などを試みる。保存的治療で改善がみられない場合には、周囲からの圧迫に強く関与している第1肋骨切除と前および中斜角筋切除が行われることが多い¹⁰⁶⁸。静脈性障害が主体の場合でも、保存的治療で改善がみられない場合に第1肋骨切除や、静脈狭窄部に対して、PTA（percutaneous transluminal angioplasty）やパッチ血管形成術を併施することを推奨する報告もある^{1064, 1069, 1070}。動脈性障害が主体の場合には、しばしば頸肋がみられるので、前方鎖骨上経路でこれを切除し、同時に斜角筋切除を行って、動脈に対する圧迫を解除する。動脈瘤や塞栓源となる病変部動脈があれば、これを切除する。さらに腋窩-上腕動脈バイパスなどによる上肢末梢への血行再建を行うとともに、末梢に塞栓症がみられる場合には、可能な限り塞栓除去を行う^{1065, 1066, 1071-1073}。

2. 鎖骨下動脈閉塞症

ステートメント

- 鎖骨下動脈閉塞症による subclavian steal syndromeは血行再建の適応となるが、subclavian steal phenomenonは無症候性であり、保存的治療の適応である。

表 69 鎖骨下動脈閉塞症の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
上肢の血圧差を呈するのみで、無症候性の症例に対しては保存的治療を考慮する ^{1074, 1075} 。	Ila	C

脳虚血症状を認め、画像検査で盗血現象が証明される場合や、上肢の虚血に伴う自覚症状が強い場合には、上肢の血行再建術を考慮する ^{1074, 1075} 。	IIa	C
血行再建を考慮する場合、病変の状態と患者のリスクに応じて血管内治療、または外科的血行再建を考慮する ^{1074, 1075} 。	IIa	C
無症候性であっても、患側に血液透析に関わる動静脈瘻、患側内胸動脈を用いた冠動脈バイパスが予定、あるいはすでに作成されている場合には血行再建を考慮する ^{1074, 1075} 。	IIa	C
両側鎖骨下動脈病変の場合、正確な血圧測定を行う目的において、血行再建を考慮してもよい ^{1074, 1075} 。	IIb	C

2.1

病態

鎖骨下動脈（多くは左側）の椎骨動脈分岐より近位部に高度狭窄または閉塞があると、逆行性に椎骨動脈から上肢へ血流が流れる subclavian steal phenomenon をきたす。患側上肢の運動に際して、subclavian steal phenomenon による脳底動脈循環不全の症状が生ずる病態を、鎖骨下動脈盗血症候群 (subclavian steal syndrome) という。また同様の機序によって、内胸動脈を用いた冠動脈バイパス術後に、鎖骨下動脈への盗血現象が生じて内胸動脈グラフト血流の低下から心筋虚血をきたす冠動脈-鎖骨下動脈盗血症候群の報告もみられる¹⁰⁷⁴⁻¹⁰⁷⁶。

鎖骨下動脈閉塞の原因はほとんどが動脈硬化であったが¹⁰⁷⁷、近年では胸部大動脈ステントグラフト内挿術 (TEVAR) 施行に際して、左鎖骨下動脈を意図的に閉塞させたことに起因する患者もしばしばみられる¹⁰⁷⁸。

2.2

症状

subclavian steal phenomenon のみでは上肢の血圧左右差が見られるが、基本的には無症候である。subclavian steal syndrome では上肢運動時の脳虚血症状（頭痛、眼前暗黒感、めまい）と上肢虚血症状（運動時の痛み、しびれ、

脱力）が特徴的である。冠動脈からの盗血の場合には胸痛が生ずる。

2.3

治療

上肢血圧の左右差が見られるのみであれば、血行再建の適応はなく、抗血小板薬投与などの保存的治療で経過観察とすべきである。健側での血圧測定を習慣づけるよう指導する。脳虚血症状を認め画像検査で盗血現象が証明される場合や、上肢の虚血が強い場合などの有症状の場合には、患側上肢の血行再建術の適応を考慮する。無症候性鎖骨下動脈病変であっても、患側上肢に血液透析用動静脈瘻や、患側内胸動脈を用いた冠動脈バイパスが予定、あるいはすでに造設されている場合、両側の狭窄・閉塞病変を認め、正確な血圧評価が困難である場合、各種インターベンションのためのアクセス確保が必要な場合には血行再建の適応を検討する^{1074, 1075}。

外科的血行再建には、鎖骨下動脈 transposition、総頸動脈-鎖骨下動脈バイパスや、鎖骨下部切開による腋窩-腋窩動脈バイパス¹⁰⁷⁹か、鎖骨上部切開による鎖骨下-鎖骨下動脈バイパスなどの非解剖学的バイパス術が行われることが多い。最近では、鎖骨下動脈近位部の限局性狭窄または閉塞に対するPTAやステント留置術の報告が増えている^{1077, 1079, 1080}。血管内治療については、椎骨動脈から上肢へ血液が流れている状態であることから、脳循環に対する塞栓症のリスクは小さいとされているが、脳梗塞発症例の報告もみられ注意が必要である¹⁰⁸¹。

今日 TEVAR の 26～40% において、意図的な左鎖骨下動脈閉鎖が行われている¹⁰⁸²。2009年に発表された Society for Vascular Surgery (SVS) のガイドライン¹⁰⁸³においてもすでに左鎖骨下動脈閉鎖時には血行再建の併施が推奨されていたが、2021年に発表された SVS による TEVAR ガイドラインにおいても上肢虚血、脳梗塞、脊椎虚血に対する予防から血行再建併施が強く推奨された¹⁰⁸⁴。このなかでは、上述の血行再建適応に加えて、腹部大動脈手術・腹部大動脈ステントグラフト留置術の既往、下行大動脈への治療長 15 cm 以上、内腸骨動脈閉塞例などが挙げられている¹⁰⁸⁴。

第17章 膝窩動脈外膜囊腫

ステートメント

- 下肢の虚血症状を呈する動脈硬化リスクのない若年～中年の患者では膝窩動脈外膜囊腫を念頭に置く。

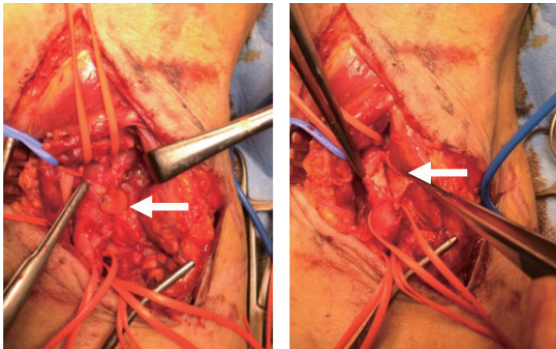
表 70 膝窩動脈外膜囊腫の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
間歇性跛行を呈する若年～中年の患者では、膝窩動脈外膜囊腫を念頭において画像診断を考慮する ¹⁰⁸⁵⁻¹⁰⁸⁷⁾ 。	IIa	C
穿刺吸引療法・EVTは再発率が高いため行うべきではない ¹⁰⁸⁶⁻¹⁰⁹⁰⁾ 。	III Harm	C

1.

病態

外膜囊腫は、動脈外膜と中膜の間にコロイド様物質（囊腫）が貯留（図23）して動脈内腔の狭窄もしくは閉塞をきたし、下肢に虚血症状が生じる病態であり、膝窩動脈に好発する非動脈硬化性の比較的まれな疾患である。囊腫の



左：診断目的に囊腫壁に小切開を加えて囊腫を圧排すると、粘稠度の高いゼリー状の内容物が排出。
右：囊腫壁を切開したところ。

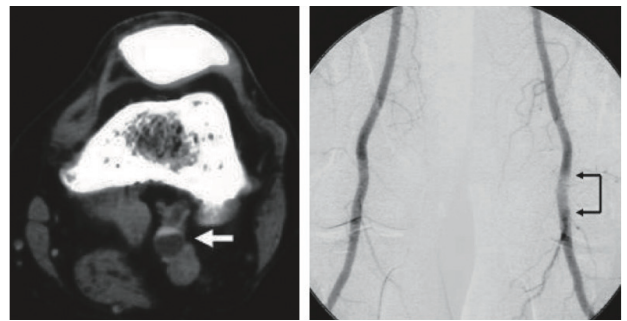
図 23 膝窩動脈外膜囊腫（術中所見）

発生原因に関してはいまだ定説に至っていない。比較的若年の男性に好発し、大部分が間歇性跛行にて発症する。症状が急速に進行することがある一方で、突然自然消失することもあるなど、症状の消長を認めることが特徴である^{1085, 1091)}。

2.

診断

間歇性跛行を主訴として受診した若年～中年の患者では本症を念頭におく。間歇性跛行を呈する膝窩動脈病変には、他に閉塞性動脈硬化症、バージャー病、膝窩動脈捕捉症候群、膝窩動脈瘤の閉塞、塞栓症による膝窩動脈閉塞などがあげられる。身体所見としては、膝関節の屈曲によって病変部の血管圧排が増強し下肢末梢動脈の拍動が消失する“石川のサイン (Ishikawa's sign)”が知られている^{1092, 1093)}。CT (computed tomography) では膝窩動脈またはその近傍に囊腫性病変が認められ、きわめて有用である（図24左）。血管造影では砂時計様狭窄、三日月様の緩やかな狭窄を呈し、動脈硬化性病変は認めないとされているが、狭窄が軽度の場合には明らかな狭窄像を示さず、造影剤が薄くなるだけの所見となる（図24右）。また、膝関節の過屈曲位において膝窩動脈がM字に屈曲するのも特徴



右：血管造影では左膝窩動脈に有意な狭窄像はないものの、造影剤が薄く見える所見を認める。

左：造影CTでは、膝窩動脈に囊腫性病変が認められた。

図 24 膝窩動脈外膜囊腫の画像所見

とされる。MRIでは囊腫内容の性状把握が可能という利点があり¹⁰⁹⁴、膝窩動脈捕捉症候群との鑑別も可能である¹⁰⁹⁵。最近では超音波検査機器と技術の進歩により、膝窩動脈内腔の狭窄と周囲に血流信号を認めない囊胞性腫瘤を描出することで、超音波検査(US)で最初に外膜囊腫を診断することも可能となっている¹⁰⁹⁶。USは簡便で繰り返し施行可能であり、症状が自然軽快した際に、USで囊腫消失の有無を迅速に確認することもできる。

3. 治療方針の選択

狭窄性病変の場合には穿刺吸引、囊腫切除、開放術などが、閉塞性病変の場合には自家静脈による血行再建が考慮されるが、囊腫壁の完全切除あるいは動脈切除+自家静脈置換などの外科的治療が原則である^{1085, 1086, 1097-1100}。CTガイド下穿刺¹¹⁰¹、血管内治療(endovascular therapy: EVT)¹¹⁰²などの低侵襲的治療も報告されるようになってきているが、原則として狭窄例には囊胞壁の完全切除を¹¹⁰⁰、閉塞例には動脈切除+自家静脈置換術を推奨する報告が多い^{1086, 1097-1099, 1103}。過去の報告例からは、全体として予後およびグラフト開存率は良好である^{1085, 1086, 1099}。

4. 治療

4.1 超音波/CTガイド下での穿刺吸引術

超音波ガイド下やCTガイド下での穿刺吸引術の報告が

散見されるが、中期成績は不良である^{1088, 1101}。囊腫は多房性であることも多く内容物も粘稠度が高いことから、穿刺吸引のみでは根治性が低く再発率も高い^{1087, 1089, 1090}。

4.2 EVT

外膜囊腫内腔への粘液貯留によって早期に再狭窄が生じ、満足できる結果は得られていない^{1087, 1102}。また、完全閉塞症例で血栓が新鮮な場合には、血栓溶解療法後にEVTを施行した報告が散見されるが、早期に再狭窄もしくは閉塞をきたしている¹¹⁰⁴。

4.3 囊腫切開/切除術

動脈が血栓閉塞していない場合に適応となる。以前は術前診断が確定しないことが多く、下記の動脈切除+自家静脈置換術が施行される傾向にあったが、本症と確定診断され内腔が血栓閉塞していなければ、囊腫壁を切開し開放する術式も用いられるようになった¹⁰⁸⁹。CTやMRIによって囊腫の範囲、単房性か多房性かを正確に評価した上で、囊腫の遺残がないよう囊腫壁を全周性に完全切除し、必要な場合は血管壁のパッチ形成を行うことで良好な成績が報告されている^{1090, 1098, 1100, 1105, 1106}。本術式を選択した場合は、術中血管撮影検査あるいは術中超音波にて病変部の残存狭窄がないことを確認して手術を終了することが望ましい。

4.4 動脈切除+自家静脈置換術

主に閉塞例で適応となる。閉塞した動脈を囊腫とともに切除し、自家静脈で置換する。遠隔成績は良好である^{1085, 1086, 1097, 1099, 1103, 1106}。

第18章 膝窩動脈捕捉症候群

ステートメント

- 若年者やスポーツ選手に間歇性跛行が生じた場合には膝窩動脈捕捉症候群を念頭に置く。

表 71 膝窩動脈捕捉症候群の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
間歇性跛行を呈する若年患者やスポーツ選手には、膝窩動脈捕捉症候群を念頭において画像診断を考慮する ¹¹⁰⁷⁻¹¹¹⁴ 。	IIa	C
有症状の患者には病型に応じた外科的治療を考慮する ^{1109, 1111, 1112, 1113-1117} 。	IIa	C
EVTは行うべきではない ¹¹¹⁰⁻¹¹¹² 。	III Harm	C

1.

病態

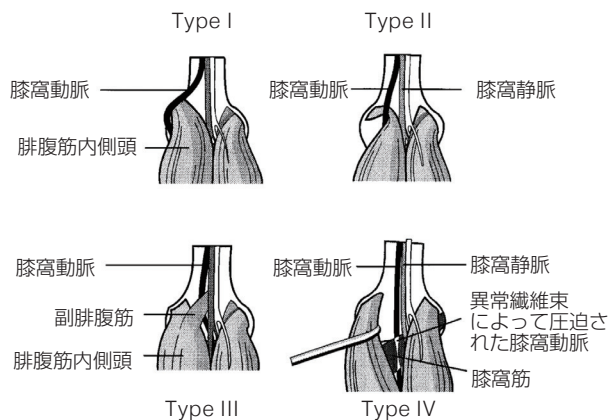
膝窩動脈は膝窩部で腓腹筋間を通過するが、時に腓腹筋の付着異常や異常筋、線維束によって偏位し、これらによって膝窩動脈が捕捉あるいは圧迫される。下肢の運動による膝窩動脈のある程度の圧迫所見は一般人口の30～50%に見られるとの報告もあるが¹¹⁰⁷、膝窩動脈捕捉症候群 (popliteal artery entrapment syndrome: PAES) は、膝窩部の解剖学的異常による捕捉の繰り返しによって、膝窩動脈に内皮傷害が生じ、最終的には閉塞して下肢の虚血性障害を引き起こす疾患である^{1107, 1118}。脛骨神経の圧迫による症状を伴うこともある。膝窩静脈も捕捉される場合があり、異常筋腹か過剰筋によって圧迫され静脈うっ滞から下腿腫脹をきたし、さらに進行すると弁不全や静脈血栓症にいたる^{1119, 1120}。無症候性患者における静脈圧迫の頻度は超音波検査 (US) では25～100%^{1108, 1121}、MRI (magnetic resonance imaging) では37.5%とされている^{1122, 1123}。膝窩動脈単独の捕捉は筋の起始異常や動脈走行によってI～IV型に分類され、膝窩静脈の捕捉を伴うものはV型に分

類される (図25)¹¹¹⁴。文献的にはType IIが多い傾向にあり^{1109, 1110, 1124}、わが国での35肢の報告によると、40%がType IIであった¹¹¹¹。

2.

臨床像

若年男性やスポーツ選手に間歇性跛行が生じた場合には、PAESを疑う。30歳以下で腓腹部痛または足部痛を主訴とする間歇性跛行の40%が本症に起因する。男女比は4:1で、発症は突然である。多くは間歇性跛行で発症するが、安静時痛または潰瘍を10%前後に認める¹¹¹⁰。身体所見としては足関節部の脈拍欠如を60%、低下を10%に認め、15%前後では正常に触知するが、足関節の他動的背



- I型：膝窩動脈は腓腹筋内側頭のさらに内側を走行し、同筋より深部を走行する。
- II型：I型と同様の走行異常であるが、腓腹筋内側頭がやや中央寄りに付着するため、膝窩動脈の走行はI型より中央寄りとなる。
- III型：II型と同様の走行異常であるが、腓腹筋内側頭から分離した副腓腹筋 (いわゆる腓腹筋第3頭) によって圧排される。
- IV型：膝窩動脈は通常よりやや内側を走行し、膝窩筋または異常繊維束同筋によって圧迫される。
- V型：I～IV型に膝窩静脈の捕捉を伴う。

図 25 膝窩動脈捕捉症候群の分類

(Levien LJ, et al. 1999¹¹¹⁴) より引用)

Copyright (1999) Society for Vascular Surgery and International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter, with permission from Elsevier.

屈や能動的底屈によって消失する¹¹²⁵⁾。約1/4の症例が両側性である^{1109, 1111, 1112)}。膝窩静脈の捕捉は肥満者やスポーツ選手での報告も散見され、若年者に生じた下腿浮腫では膝窩静脈の捕捉を疑う。

3. 診断

PAESにおいては、ドプラ音を足背動脈か後脛骨動脈で聴取しつつ、足関節の他動的背屈および能動的底屈を行うと、音が減弱するか消失する。ただし陽性となるのは全例ではなく、また健常者でもみられることがある。USでは、腹臥位で膝窩動脈の偏位や膝窩静脈との間の異常筋腹の有無を評価する。足関節の他動的背屈および能動的底屈で膝窩動脈が圧迫され、ジェット血流が認められる。Duplex法では、同様の負荷によって狭窄した部位で流速波形の収縮期最大流速が有意に上昇するか、逆に有意に低下する¹¹²⁶⁻¹¹²⁸⁾。膝窩動脈の拡張や動脈瘤を認めた場合は、壁在血栓の有無と狭窄度を算出する。造影CTでは、膝窩動脈の内側への偏位(図26)、あるいは動静脈の間に腓腹筋内側頭または異常筋腹がみられる。進行すると動脈拡張や動脈瘤、限局性閉塞が認められ、その近位側に異常筋腹が認められる。筋腹の起始部を確認して病型を決定する(図25)^{1114, 1129, 1130)}。血管造影では、安静肢位で膝窩動脈の内側への偏位がみられ、足関節の他動的背屈および能動的底屈にて血管が圧迫される。限局性閉塞や狭窄後拡張が認められれば本症を疑う。とくにI型、III型の限局性閉塞例では、閉塞の中核側と末梢側の膝窩動脈の中心軸にずれが認められる。長期間に及ぶと閉塞範囲が広範になることもある^{1115, 1127, 1131)}。膝窩動脈領域の疾患として、膠原病、塞栓症、膝窩動脈瘤、外膜囊腫を鑑別する。V型では、CTやMRI



左：右膝窩動脈は、やや中央に付着する腓腹筋内側頭の内側を走行
右：右膝窩動脈は、圧排による狭窄

図 26 膝窩動脈捕捉症候群 (II 型) の造影 CT 検査所見

で膝窩静脈の走行異常や解剖学的異常(腓腹筋の異常など)が認められる。USでは、解剖学異常とともに足関節の他動的背屈による膝窩静脈径の変化を評価できる。

4. 治療方針の選択

日本血管外科学会の血管外科手術アニュアルレポート⁹⁶⁾によると、2014年にわが国で施行されたPAESに対する外科的治療はわずか28例であり、そのうち24例に血行再建術が施行されていた。本症は若年者に多く、長期的には狭窄後拡張からの塞栓症や限局性閉塞による下肢虚血症状をきたすことから、症状があり本症と診断した場合には、積極的に手術を勧めるとの意見が多く¹¹¹³⁻¹¹¹⁷⁾、また良好な手術成績が報告されている^{1109, 1111, 1112)}。発症から間もない、あるいは無症状の段階であれば基本的には筋腹や線維束の切離ないしは可及的切除のみで良好な結果が得られるが、術前画像検査で狭窄がなくとも内膜変性を生じていることがあり、その場合には術後早期に狭窄をきたす可能性がある^{1111, 1112)}。狭窄や限局的閉塞に対して血管内治療(endovascular therapy: EVT)を施行した症例が散見されるが、本症の病因は血管外からの筋腹や線維束による捕捉であるため、きわめて早期に再閉塞をきたすことが多く、原則禁忌である。V型に対しては、不全穿通枝が出現する前に手術することが望ましい¹¹³²⁾。踵の高い靴を履くことによって症状はある程度軽減する。弾性ストッキングを併用する。

5. 治療

本症では術前の術式決定が困難なことも少なくない。最終的な術式決定には、術中所見および術中血管撮影検査やUSによる膝窩動脈内腔の評価が必要である。閉塞はもとより、内膜肥厚による狭窄や血栓付着を認める場合には、適切な血行再建を行う。通常、膝窩部S字切開による後方アプローチで膝窩動脈、および周囲組織の解剖学的異常を確認して捕捉を解除する。

5.1

腓腹筋内側頭あるいは異常筋腹や繊維束の切離・ないしは可及的切除

膝窩動脈が開存しており狭窄や狭窄後拡張をきたしてい

ない場合に適応となる。術中は総腓骨神経麻痺をきたさないように開創器や鉤による不用意な圧迫を避ける。V型では、保存的治療では下肢腫脹が軽快しない場合に適応となる。筋切離ないしは可及的切除後、術中血管撮影検査あるいはUSを行い、他動的背屈で膝窩動・静脈の圧迫の解除を確認する。

5.2

自家静脈置換術

狭窄や狭窄後拡張、動脈瘤形成をきたしている患者では、異常筋腹や線維束による圧迫を解除し瘤状変化をきたした動脈を切除する。再建経路は原則として従来の動脈の

走行と同様とし、病変部を切除し端々吻合するか自家静脈で置換する。

5.3

バイパス術

閉塞がほぼ膝窩動脈全長に及ぶほど広範な場合に選択する。このような病変は、EVTや血栓内膜摘除術後の再発例などでみられる。自家静脈を用いて、閉塞部分の中枢側から末梢側までをバイパスする。閉塞長が長く、筋束切離を行わないバイパス術の場合は内側アプローチが選択される¹¹¹⁾。

第19章 遺残坐骨動脈

ステートメント

- 大腿動脈の拍動が減弱または消失し、膝窩動脈や足部動脈の拍動が触知される場合には、遺残坐骨動脈 (persistent sciatic artery: PSA) を疑い画像診断を行う。
- 完全型では、臀部や大腿部における動脈瘤の形成に注意を払う。
- 瘤形成に伴う血栓閉塞や末梢塞栓により下肢虚血を呈する場合があります。急性動脈閉塞の診断時には、頻度は低いがPSAの可能性も念頭に置く。

1.

病態

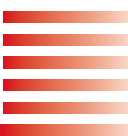
胎生期における下肢動脈の発達過程において、本来退化すべき坐骨動脈が残存したものをPSAとよぶ。体長6 mmの胎生初期には、臍帯動脈の背側 rootから軸動脈 (axial artery) が発生し、体長8.5 mmになると軸動脈は下肢の背側を走行して plantar plexus を形成する。この時期

に軸動脈起始部の中枢側で外腸骨動脈が発生し、体長12 mmになると下腹壁動脈と大腿動脈になる。大腿動脈は伏在神経の内側を走行して外側枝と内側枝を分枝し、体長14 mmになると外側枝が軸動脈と結合する。この結合部の末梢で軸動脈は分岐して下腿の貫通枝 (ramus perforans cruris) を生じる。このようにして軸動脈は3つの部分に分けられ、中枢側は坐骨動脈、中央部は膝窩動脈の一部 (deep popliteal artery)、末梢側は腓骨動脈の一部 (interosseal artery) になる。その後、軸動脈は退化して細くなるが大腿動脈は発達して太くなり、体長22 mmになると、軸動脈と大腿動脈との交通が途切れて下腿への血流は大腿動脈のみになり、坐骨動脈は退化して一部は下臀動脈として残存する¹¹³³⁾。この発生・発達過程で異常が生じると坐骨動脈が遺残する¹¹³⁴⁾。

2.

頻度と分類

PSAはまれで0.025～0.05%程度とされ、約20%で両側性に見られる¹¹³⁵⁾。PSAは内腸骨動脈から内陰部動脈を分枝した後、梨状筋の下で大坐骨孔を通過して大臀筋の下に至



り、大内転筋の後面を走行して膝窩動脈となるが、その遺残状態は患者によって異なる。PSAが膝窩動脈と連続して下腿への主な血行路となっているものを完全型、PSAが膝窩動脈と連続せずに細い分枝として遺残し、浅大腿動脈が膝窩動脈と連続しているものを不完全型とするBowerら¹¹³⁶⁾の分類は、臨床的に簡便な分類として用いられている。いくつかのレビューでは、完全型の発生率は63～79%と報告されている¹¹³⁷⁻¹¹⁴⁰⁾。また最近では、浅大腿動脈の発達程度、PSAと膝窩動脈との連続性、動脈瘤併存の有無の3つの項目に着目した新たな分類も提案されている¹¹⁴¹⁾。

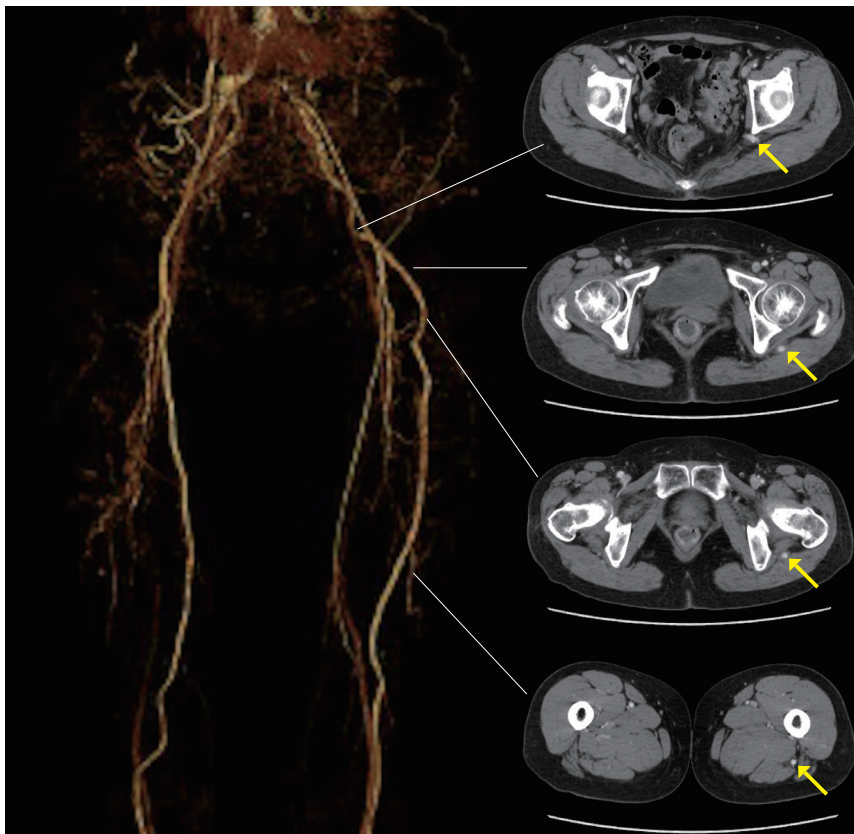
3. 診断

多くは無症状であるが、大腿動脈拍動が減弱または消失しているにもかかわらず、膝窩動脈や足部動脈の拍動を触知する場合にはPSAが疑われる(Cowie's sign)¹¹⁴²⁾。PSA

は、先天的な弾性線維の低形成や座位をとる際に反復する鈍的外力の影響から、中年以降に瘤化する頻度が高いとされる。動脈瘤に伴う臨床症状として、臀部の拍動性腫瘍や圧迫による坐骨神経障害もみられるが、瘤の血栓閉塞や末梢への塞栓による下肢虚血症状の報告が多い。特に急性動脈閉塞の診断時には、頻度は低いがPSAの可能性も念頭に置いておくことが重要である。画像検査で内腸骨動脈から膝窩動脈へ連続して走行する異常な血管像を認めた場合にはPSAと診断される(図27)。CTA(CT angiography)やMRA(magnetic resonance angiography)は、PSAが走行する骨盤内での周囲組織との位置関係のほか、瘤形成の有無や壁血栓の程度なども評価できるため、有用である¹¹⁴³⁾。

4. 治療

治療は、動脈瘤に対する処置と下肢虚血に対する処置と



3D画像で内腸骨動脈から膝窩動脈へ連続する動脈を認め、短軸像でそれが骨盤背面を走行する遺残坐骨動脈であることが示されている。

図27 遺残坐骨動脈完全型の造影CT検査所見

に分けられる。瘤に対する術式として瘤切除や縫縮、空置があげられるが、直達手術では術中の坐骨神経損傷に注意を要する。完全型で浅大腿動脈の発達不良な場合には、瘤の処置に加えて下肢への血行を確保するためにバイパス術が必要である。最近では、コイルやプラグによる塞栓術やステントグラフト内挿術などの血管内治療も行われており^{1144, 1145)}、良好な手技成功率や短期成績が報告されて

いる¹¹⁴⁶⁾が、長期的な耐久性が今後の課題である。

下肢虚血に対する血行再建では、外腸骨-大腿動脈系の発達程度に応じて至適な中枢側吻合部位を決定することが重要である。総大腿動脈が低形成で径が細い場合には、十分な血流を確保できる総腸骨・内腸骨動脈を選択し、同部が正常に発達していれば大腿-膝窩動脈バイパスを行う。

第20章 市民・患者への情報提供

本ガイドラインは、末梢動脈疾患について、上下肢、腹部内臓や頸動脈などを含む広範囲の閉塞性動脈疾患について診療指針を記述しておりますが、末梢動脈疾患の検査や治療を受けられる患者さんやそのご家族にも病気のことをよく知っていただく必要があると考え、今回の改訂版から本章を設けました。末梢動脈疾患のなかで、患者数が多く、近年特に増え続けている動脈硬化性の慢性下肢動脈閉塞について、全部で12問の設問を設けて、診断や治療について情報を提供させていただきます。この章を通じて、末梢動脈疾患が広く国民に認知され、それによって重症例が減少する一助となることを願っております。

Q1 下肢閉塞性動脈硬化症とは、どんな病気ですか？

各臓器が十分に働くためには、酸素や栄養が必要です。動脈はこれらを全身に運ぶ血管です。動脈は、高血圧・脂質異常症・糖尿病・喫煙・加齢などの危険因子により動脈硬化を呈します。動脈硬化の進行は、動脈の柔軟性を失い、内腔の狭小化を生じます。内腔が50%以上狭くなるとその先の各臓器への血流が低下して機能が十分発揮できなくなります。動脈硬化は全身の動脈に生じますが、歩く場合には下肢の筋肉では安静時に比べて10倍以上の血液が必要となるため、歩行を主とする運動時に動脈狭小化の影響を大きく受けます。脚への血液供給する腹部大動脈より足部に至る動脈に動脈硬化による狭窄が生じた場合、歩行時に脚が痛むなどの症状を生じるために、下肢閉塞性動脈硬化症とよばれます（このガイドラインでは第4章で「慢性下肢動脈閉塞（下肢閉塞性動脈硬化症）」として詳しく記載しています）。下肢への血液供給に關与している血管は、腹部大動脈から足先に向かって、腸骨動脈、大腿動脈、膝窩動脈、下腿動脈となります。どの動脈にも閉塞性病変は生じ得ますが、複数の病変を生じると症状は高度になります。しかしこれらの血管が閉塞しても足部への血液供給は、供給量は減るものの側副血行路と称される脇道で行われ、ほとんどの場合閉塞＝壊死という状況には陥りません。高速道路が通行止めになった時に、手前のインターチェンジから一般道へ回避する車の流れが増加することを考えると理解しやすいでしょう。

動脈硬化は全身の血管に等しく生じるため、下肢閉塞性動脈硬化症の患者さんに対しては、動脈硬化が原因となる心筋梗塞・狭心症や脳梗塞などについて心臓や脳血管の検査を考慮することになります。

Q2 下肢閉塞性動脈硬化症は、どんな人がなりやすいですか？

タバコを吸う人、糖尿病がある人、じん臓が悪く透析を受けている人は、下肢閉塞性動脈硬化症になるリスクが高いことが知られています。

下肢閉塞性動脈硬化症は、動脈硬化が原因で、脚（足）の血管が細くなったり詰まったりする病気です（Q1「下肢閉塞性動脈硬化症は、どんな病気ですか？」をご覧ください）。したがっ

て、一般に、動脈硬化を起こしやすい人がこの病気になりやすいと言えます。動脈硬化の原因はいくつか知られていますが、なかでも、タバコ、糖尿病、透析は動脈硬化を強力に進めることが知られています。

ただし、タバコを吸うとすぐに下肢閉塞性動脈硬化症になるわけではありません。タバコを吸い続けているうちにだんだんと血管の動脈硬化が進んでゆき、何年もたってから下肢閉塞性動脈硬化症を発症することになります。何も症状がないからと言って安心してタバコを吸い続けていると、知らず知らずのうちに、下肢閉塞性動脈硬化症になるリスクを高めてしまうことになります。しかも、一度進んだ動脈硬化は元には戻りません。下肢閉塞性動脈硬化症になってからタバコを止めても、脚（足）の動脈硬化が消えたり下肢閉塞性動脈硬化症が完治したりすることはありません。

糖尿病や透析に関しても同様です。糖尿病になったり腎臓が悪くなったりしたとたんに下肢閉塞性動脈硬化症になるわけではありません。糖尿病の状態や腎臓が悪い状態が長く続くと、だんだんと血管の動脈硬化が進んでゆき、何年もたってから下肢閉塞性動脈硬化症を発症することになります。ただし、糖尿病や腎臓病自体は初期には症状がないことが多く、定期的に血液や尿の検査を受けていないと、いつ糖尿病や腎臓病になったのか分からないこともあります。実は何年も前に糖尿病や腎臓病になっていたけれども、それに気づかず放置していたという場合、糖尿病や腎臓病をはじめて指摘されたときには動脈硬化がかなり進んでいて、すでに下肢閉塞性動脈硬化症になっていたということも起こりえます。

一度動脈硬化が進んでしまうとそれを消し去ることは困難であり、注意が必要です。下肢閉塞性動脈硬化症が疑われる場合には、ABI検査を行い、早期発見につなげることが重要です（Q5「下肢閉塞性動脈硬化症は、簡単に診断できますか？」をご覧ください）。

Q3

下肢閉塞性動脈硬化症は、なぜ深刻な病気ですか？

下肢閉塞性動脈硬化症のために病的な動脈硬化が腹部から脚への動脈に生じると、脚への血流が低下することで、歩行時に脚が痛くなり歩けなくなり、少し休むとまた歩けるようになる症状（間歇性跛行）が出現します。

このような患者さん100人を5年間調査すると、足の傷が治らなくなり足の切断が必要になった方は5人でしたが、30人の方が亡くなっていました。亡くなった方の75%は心筋梗塞、脳卒中が原因でした。また、生存しておられる方の25%が心筋梗塞、脳卒中を発病していました。

すなわち、下肢閉塞性動脈硬化症が生じると、脚が壊疽になって、脚を切らないといけないことも深刻ですが、それ以上に心筋梗塞、脳卒中で命を落とす危険が高くなるということが深刻です。

動脈硬化は下肢へ血液を供給する脚への血管のみに生じるわけではなく、全身の血管に等しく生じます。このため、下肢閉塞性動脈硬化症を認めた場合、同じ動脈硬化症が原因となる心臓を栄養する血管である冠動脈に生じる心筋梗塞や、脳を栄養する脳血管に生じる脳梗塞などのリスクを抱えていると考えなければなりません。冠動脈は冠動脈CT検査や冠動脈造影検査、脳血管は頸動脈エコー検査や脳MRI/MRA検査で動脈硬化の有無を調べることができます。

また、脚への血管に病的な動脈硬化が見つかった患者さんは、深刻な病気（心筋梗塞、脳卒中、下肢壊疽）を発病しないように、食事、運動、禁煙といった生活習慣改善や高血圧、脂質異常、糖尿病に対する薬物治療を徹底し、全身の動脈硬化の予防に努めることが重要です。

足の血管に生じる動脈硬化を早くに見つけて、動脈硬化予防の生活習慣改善を行うことで、命に関わる、心筋梗塞、脳卒中の予防が可能になります。

Q4

下肢閉塞性動脈硬化症は、どんな症状を認めますか？

(間歇性跛行、安静時疼痛、潰瘍・壊疽)

下肢閉塞性動脈硬化症は、下肢への血液供給が滞ることによって生じます。初期には自覚症状を認めませんが、進行すると(表72)に示される症状を呈します。4段階のFontaine(フォンテイン)分類が簡便で理解しやすいと思います。Rutherford(ラザフォード)分類はさらに詳しくした分類で、専門家が病状を詳しく分類するために使われます。

初発の自覚症状は、歩くと脚(特にふくらはぎ)が痛くなって歩けなくなるが、しばらく休憩するとまた歩けるようになる間歇性跛行(フォンテインII度)です。閉塞性病変により血液供給が制限され、歩行時の下肢筋肉で需要が急増する酸素が不足するために、ふくらはぎを主とする下肢の筋肉に痛みを生じます。病変が進行すると、一度に歩ける距離(跛行距離)が短くなります。

間歇性跛行からさらに病変が進行すると、酸素をそれほど必要としない安静時においても血液供給が不足し、安静時にも痛みを生じる(フォンテインIII度)状態に至ります。安静時痛を認める場合、臥床時に痛みが増強し、下肢下垂の状況で痛みが改善するため、椅子に座って睡眠をとっていることが多くなります。

さらに進行すると、皮膚の組織を維持したり、傷を治すだけの血液供給が不足する状況に至り、足趾や足部を中心に皮膚が壊死に陥り、外傷時には傷が治らずに難治性の潰瘍を形成します(フォンテインIV度)。安静時痛も継続しており、痛みと壊死・潰瘍の両者の対応が必要になります。

表 72 臨床症状による下肢閉塞性動脈硬化症の重症度分類

Fontaine 分類		Rutherford 分類	
I度	無症状	0群	無症状
II度	間歇性跛行	1群	軽度の間歇性跛行
		2群	中等度の間歇性跛行
		3群	重度の間歇性跛行
III度	虚血性安静時疼痛	4群	虚血性安静時疼痛
IV度	潰瘍または壊疽	5群	小さな組織欠損
		6群	大きな組織欠損

Q5

下肢閉塞性動脈硬化症は、簡単に診断できますか？

体のさまざまな情報をもたらす血圧は人間ドックや健康診断で測定されており、腕で測定するのが定番ですが、足の血圧と腕の血圧を同時に測り、腕の血圧に比べて足の血圧がどの程度かを調べる検査がABI検査です。ABIはankle brachial pressure indexの略語で、足首と腕の血圧の比率(足首収縮期血圧÷上腕収縮期血圧)のことです。正常は0.90以上で手の血圧よりも足の血圧が高いことが普通ですが、足の血管に石灰化というカルシウムの沈着が起こる透析患者さんは、血管が硬くなり正確に評価することができないことがあります。

脚の動脈に病的動脈硬化が生じていても40%の方は無症状で経過し、進行すると歩くと足が痛くて歩けない症状や、足が冷たい、しびれる症状で初めて病気に気づきます。足の病気に気

づく前に、全身の動脈硬化が進行し、心筋梗塞や脳卒中を発病し、命を落とす方もおられます。ABI検査は症状のない早期の足の動脈硬化を発見するのに役立ちます。両腕と両足首の4箇所に腕の血圧計と同じく血圧計の布（カフ）を巻くだけで、所要時間は5分程度で検査は終了します。痛くない、安全で簡単な検査です。

足は全身の血管の中で最も簡単に血管を見ることが出来る窓なのです。心臓や血管の病気にかかるリスクの高い50歳以上で喫煙歴のある男性、糖尿病、腎臓病をお持ちのかた、65歳以上の人には年に1回ABI検査を受けてほしいと思います。

足の血圧を測って、あなたの心筋梗塞、脳卒中のリスクを知りましょう。ABIが異常であれば、医療機関（循環器科、血管外科）を受診し、食事・運動・禁煙の生活習慣改善に努めてください。

Q6

下肢閉塞性動脈硬化症の画像診断を教えてください。

画像検査により、血管病変、例えば動脈の狭窄や閉塞の有無、病変の範囲や程度、血管の状態など、血管の詳しい情報を得ることができます。画像診断により得られた情報を元に、より正確な診断、治療方法の決定、治療効果の判定などを行うことができます。主な画像検査として、超音波、CT (computed tomography)、MRI (magnetic resonance imaging) があり、それぞれ以下のような特徴があります。

超音波検査：人間の耳には聞こえない高い周波数の音波である超音波を利用し、コンピュータ処理で画像化するのが超音波検査です。別名エコー検査ともよばれます。音波を出す探触子（プローブ）とよばれる部分を皮膚に押し当てて検査を行います。超音波を用いて足や腕の動脈を直接観察することで、血管の狭窄や閉塞の有無や程度、血液の流れの状態を詳しく調べることができます。非侵襲かつ放射線被ばくがないため、くり返し安全に行うことができ、スクリーニング検査や経過観察にも適しています。ただし、超音波で観察できる範囲は限られており、全体を一度に評価することは困難であること、施行者の技術に依存する検査であるという欠点もあります。

CT：CTとは、エックス線管球が身体の周りを回転して360°方向から収集された情報を集めて、その情報をコンピュータ解析し、身体のあらゆる部位の輪切りの画像を作り出す診断装置です。CTは短時間で身体の広範囲の部位を撮影することで、かつ診断や治療に必要な詳細な情報を得ることが可能です。造影剤を使用しない単純CTと、造影剤を静脈注射してから行う造影CTに分けられます。造影CTの方が、血管の情報をより詳しく得られるため、閉塞性動脈硬化症の画像診断では造影CTを行う方が望ましいですが、造影剤は腎臓に負担がかかるため、腎臓の機能が悪い人に行う際には慎重な判断が必要です。また、CTは放射線被ばくを伴う検査であるため放射線被ばく量を考慮しながら検査を行う必要があります。

MRI：MRIとは、磁力と電磁波の力によって、人体のあらゆる部分の断面像を撮ることができる画像診断装置です。頭から足先まで全身を検査でき、精度の高い検査を行うことが可能で、病気の形態を描出するだけでなく、その詳細な広がりや性状の判断にも使用されます。造影剤を使用しない非造影MRIと、造影剤を静脈注射してから行う造影MRIに分けられます。造影MRIの方が非造影MRIよりも詳しい情報が得られますが、CTと同様に造影剤は腎機能が悪い人には使用することができません。MRIはX線を使用しないので放射線被ばくの心配はありませんが、CTよりも検査時間は長くかかります。また、筒型の狭い装置の中に入って撮影するため、閉所恐怖症の人には行うことができません。検査室には強い磁場が発生しているため、体内に磁場に反応する金属が埋め込まれている人には行うことができません。

Q7

下肢閉塞性動脈硬化症の進行を抑えることはできますか？

生活習慣の改善、薬物療法によって下肢閉塞性動脈硬化症は発症、進行を抑制することができます。このため、薬物療法と生活習慣を含めた包括的な管理を実践してください。

生活習慣是正の中心は、禁煙、運動、体重管理ですが、特に禁煙、運動が重要です。禁煙によって、下肢症状や歩行距離は改善し、病気の進行を遅延させます。下肢壊疽、下肢切断のリスクも減じます。喫煙量、喫煙歴の長さがリスクに関係するため、下肢閉塞性動脈硬化症の診断を受けたら直ちに禁煙しましょう。また、受動喫煙によっても曝露量依存的にリスクが高まることが報告されていますので、家庭内、職場内での禁煙に対する協力も必要になります。しかし、禁煙成功率は禁煙意欲のある人でも決して高くありません。禁煙の際、禁煙補助薬も有効であることがわかっていますので主治医の先生と相談してみてください。禁煙外来を受診するのもよい方法です。

薬物療法では、糖尿病、脂質異常症、高血圧症、慢性腎臓病などの疾患の管理が必要です。これらの疾患は下肢閉塞性動脈硬化症発症のリスク因子であり、下肢閉塞性動脈硬化症の重症化防止のためには厳格な管理が求められます。これらリスク因子は重複によって下肢閉塞性動脈硬化症のリスクがさらに高くなるため、すべてのリスク因子を包括的に管理することが求められます。これらのリスク因子の中でしばしば勘違いされているのが悪玉コレステロールとよばれるLDLコレステロールの管理です。たとえ、LDLコレステロール値が低い場合であってもスタチンとよばれる脂質異常改善薬の服薬が必要になります。スタチンは下肢の予後を改善するのみならず歩行距離も改善させることが知られているからです。下肢閉塞性動脈硬化症を有する患者におけるリスク管理は冠動脈疾患を有している患者さんに比べ不十分であることも知られています。包括的な管理の意義をよく理解して、服薬を継続ください。

Q8

下肢閉塞性動脈硬化症の治療として血管内治療があると聞きますが、どんな治療でしょうか？

血管内治療とは、いわゆるカテーテル治療のことを指します。カテーテル治療は、従来の外科的治療と比べ、傷口が小さく（低侵襲）、入院期間も短期間で済むことが多いことから、近年、広く行われるようになりました。カテーテルとは、丈夫で細長いストローのような管（くだ）で、鉛筆程度の太さです。脚の付け根や手から挿入し、治療すべき病変までもっていきます。そして、その中に治療道具であるバルーンやステントを通過させて病変部を拡張することで血流を改善し治療します（図28）。カテーテル治療には、主にバルーン治療（風船治療）、ステント治療があります。バルーンとは非常に細いカテーテルの先端にバルーンが付いており、それを狭窄（閉塞）部で膨らませ、その後、バルーンを萎（しぼ）ませて、抜くことで、病変部が拡張される治療のことです。主に脚の付け根（鼠径部）より下の大腿動脈（脚の付け根から膝くらいまでの動脈）や膝下動脈（膝から下の動脈）といった比較的細めの動脈で使用されることが多いです。大腿動脈病変では、1年で40～50%程度の再狭窄（治療した部位がまた狭くなること）があることが大きな問題でした。最近では、再狭窄を抑えるために薬（パクリタキセル）が塗られたバルーン（薬剤溶出性バルーン）が登場し、治療効果が改善し、広く使用されています。

ステント治療は金属の金網であるステントや人工血管であるステントグラフトを用いて病変を拡張する治療です。主に大動脈や腸骨動脈（足の付け根より上の動脈）や大腿動脈といった比較的太い動脈で使用されることが多いです。大腿動脈病変においては、近年、再狭窄を抑え

るために薬（パクリタキセル）が塗られたステント（薬剤溶出性ステント）が登場し、再狭窄の減少が報告されています。

血管内治療は、上記のようにいくつかありますが、治療する病変の場所や性状によって変わりますので、一概にどれがいいというものはありません。また組み合わせて使われることも良くあります。治療が終われば、使用したカテーテルを抜いて、止血をして手技の終了となります。傷口がほとんど残らないことから短期間の入院が可能です。治療後は抗血小板療法といって血をサラサラにする薬を継続的に内服する必要があり、再狭窄予防のため定期的通院が必要になります。

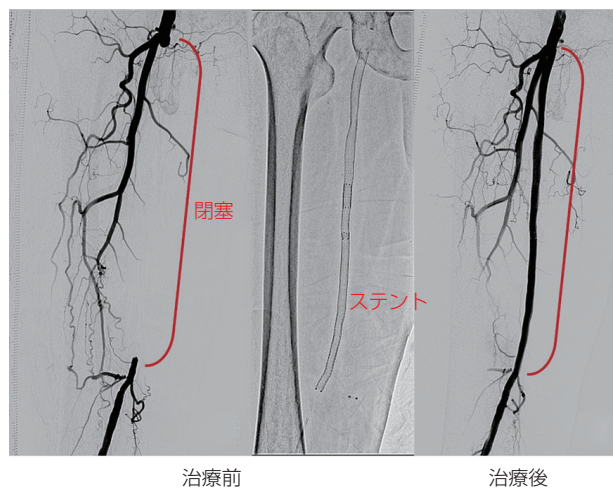


図 28 血管内治療前後の血管造影像

間欠性跛行で来院された患者さんです。太ももの動脈（浅大腿動脈）の閉塞を認め（左）、血管内治療（ステント留置）を行い血流の再開に成功しました（右）。

Q9

下肢閉塞性動脈硬化症の治療としてバイパス術があると聞きますが、どんな治療でしょうか？

下肢閉塞性動脈硬化症に対する血行再建術（虚血部分に直接血流を流す方法）としては、血管内治療（Q8参照）と外科的血行再建術があります。外科的血行再建術には、閉塞した動脈に迂回路を作るバイパス手術（図29A）と閉塞（または高度狭窄）した病変部分を直接取り除く血栓内膜摘除術があります（図29B）。バイパス手術は中枢（流入動脈）と末梢（流出動脈）に吻合できる動脈が存在すれば可能で、血管内治療と異なり、閉塞した動脈の病変の長さや性状（石灰化）は問題にはなりません。バイパス材料としては自家静脈（患者自身の静脈、最もよく用いられるものは大伏在静脈）と人工血管があり、バイパスを作る動脈部位により用いる材料は異なります。鼠径部より上の動脈病変（大動脈・腸骨動脈）に対しては、人工血管が使用されます。鼠径部より下の動脈（大腿・膝窩・下腿動脈）のバイパスでは自家静脈が用いられることが多く、長期成績も自家静脈が人工血管より優れています。ただし、静脈の大きさや性状によっては使用できないこともあります。血栓内膜摘除術とは、閉塞あるいは高度狭窄した動脈を直接切開し、血流障害の原因となった病変部分を取り除く手術（図29 B1, 2）です。その後、残った動脈の壁を直接縫合閉鎖するか部位によっては術後の狭窄を予防するため、自家静脈や人工血管、ウシ心膜でパッチを当てる（図29 B3）処置を追加する（パッチ形成術）こともあり

ます。バイパスと異なり短い病変に対して行われ、特にステント留置（血管内治療）が有効でない鼠径部の病変に対して行われることが多い手術です。手術範囲は小さく、局所麻酔下で治療可能であるため、バイパスに比較し侵襲は小さいです。

一般的に外科的血行再建術は血管内治療に比べ、長期の成績は優れているというメリットはあるものの、侵襲が大きく入院期間が長いというデメリットもあり、いずれの治療法を選択するかは患者の全身状態（手術に耐えられるかどうか、どの程度の生命予後が期待できるか）、動脈閉塞病変の部位や長さ、足病変の重症度（潰瘍・壊死の有無・範囲）などを考慮して決める必要があります。

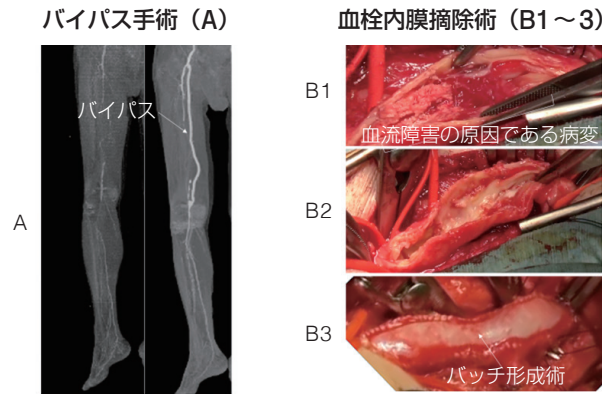


図 29 外科的血管再建術

Q10

どのような症状になれば血管内治療やバイパス手術を受けることになるのでしょうか？

下肢の血流障害が高度で、足部の潰瘍や壊死が発生している状態（フォンテインⅣ度，Q4を参照）に至っている場合には，血管内治療（Q8参照）やバイパス手術（Q9参照）などの血行再建術が必要となります。フォンテインⅣ度には至っていないまでも，足趾・足部の安静時の痛み（フォンテインⅢ度）がある場合にも，血流状態を精査した上で，血行再建術を行う対象になります。

歩行によって筋肉痛が生じる，いわゆる間歇性跛行の状態（フォンテインⅡ度，Q4参照）であれば，まず生活習慣の改善（禁煙や生活習慣病管理の徹底），運動療法や内服薬で一定期間経過をみて，それでも生活に著しく影響する歩行障害が改善しない場合に，血行再建を行うか，それとも，運動療法を継続してゆくかを主治医の先生と相談して決めてゆくことになります。

一方，血流の低下があっても，自覚症状がなければ血行再建の対象とはなりません。

Q11

血管内治療とバイパス術のどちらを受けると良いのでしょうか？

下肢閉塞性動脈硬化症に対する血行再建治療としては，血管内治療（Q8参照）とバイパス術（Q9参照）があります。二つの治療法には，長所・短所があり，一方の治療方法のみに固執することは，良くありません。

血管内治療の最大の長所は，侵襲性（身体的負担）が低く，局所麻酔にて治療が可能な点です。短所としては細い血管・石灰化などで硬すぎる血管・長い閉塞には治療が難しく成功しない場合や，仮に成功しても再発の可能性が高いことが挙げられます。バイパス術の最大の長所は，病変血管がいかにひどい状態でも，病変の前後に正常な動脈が残っていれば治療が可能で，

その後の再発も血管内治療に比べ少ないことです。短所としては、侵襲性が高く、多くの場合で全身麻酔が必要なことが挙げられます。

また、治療すべき動脈が複数部位にある場合では、血管内治療とバイパス術のそれぞれの強みを生かして、併用するハイブリッド血行再建治療もあります。

閉塞性動脈硬化症で血行再建治療を受ける際には、治療する動脈の部位、下肢の症状、全身の状態を踏まえ、担当する医師に血管内治療とバイパス術の長所短所を確認し治療方法を決めていく必要があります。

Q12 足のゆびやかかたが黒く変色し壊死してしまい脚の切断を勧められました。回避する方法はありますか？

足の指やかかたが黒く変色し壊死してしまった場合、脚の切断が必要となる場合があります。しかし、専門病院で適切な治療（カテーテルの治療もしくは外科的なバイパス手術と創傷加療を単一病院もしくは病院間の連携で可能な病院：https://jfcpm.org/link_hospital.html）を受けていただくことで、脚の切断を回避できる可能性があります。

足の壊死は、足の“心筋梗塞”として考えていただくと、理解しやすくなります。心筋梗塞＝命に直結しますが、足の壊死（足の心筋梗塞）＝足の命、つまり、足自体の機能含めた予後に直結します。壊死の小さい状態で専門医を受診して血行を再建できれば、足の大部分を残すことを期待できます（**図30**）。ただし、足の壊死は、感染を併発して急激に進行する場合も少な

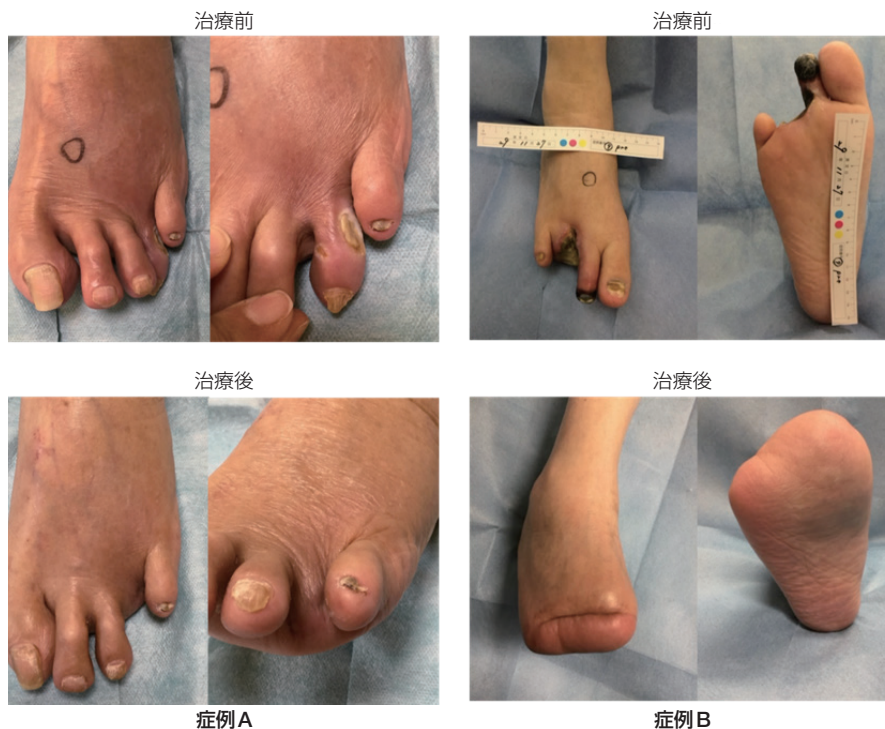


図 30 足趾潰瘍 / 壊死をきたした虚血肢の血行再建前後の足の外観

症例 A. 血行再建前には左第 4 趾に虚血性潰瘍があり。血行再建後、第 4 趾を切断して、断端は完治しています。創が大きくならないうちに血行再建を実施できたために足の大部分が救済されました。

症例 B. 右第 3、4 趾は壊死して、前医ですでに切断されていますが、その断端が血流不全により治らず潰瘍化しており、第 2 趾先端も壊死していました。血行再建後に前足部切断を行い、完治しました。すでに大きな創に至ってから専門医を受診したため、足趾をすべて失いましたが、救済することができ、歩行もできる状態になりました。

くありません。小さな壊死が数日で大きくなることもあります。足の心筋梗塞と考えればうなずけると思います。

足の壊死の主な原因は、“動脈硬化による血流不足”ですが、その原因は、加齢・糖尿病・慢性腎不全（透析）などが挙げられます。このような患者さんが、もし、脚の大切断（膝下もしくは膝上での切断）を受けることになると、その後の日常生活は大きな影響を受けます。また、切断部位によっては、歩行できなくなる可能性が極めて高くなります。このため、あらゆる手段を講じて大切断を避けなければなりません。基本的に足の壊死に対する重症度評価は、①傷の大きさ、②血流の状態、③合併する感染の程度、にて行われます。適切な治療が行われたとしても、①傷みが制御できない、②血流改善治療が不十分、③感染が制御できない場合、に大切断が検討されることとなります。また大切断手術では周術期リスクが高いことが知られています。簡素な言葉で表現すると、切断後30日以内に死亡や重篤な合併症を発症するリスクが高い、ということです。したがって、不測の事態にも備えて、切断手術は単科病院のみで施行するのではなく、総合的に治療を判断できる病院で行うべきです。これらの判断は、極めて専門的な知識が必要であるため、安易に切断を勧められた場合、再考する必要があります。

以上のように、脚の切断を勧められた場合、必ず、適切な専門病院にて評価を行い、必要性を判断してもらいましょう。

（「足」とは、足首から先のことを意味し、「脚」とは下肢全体の意味です）。

付表 2022年改訂版 末梢動脈疾患ガイドライン:班構成員の利益相反(COI)に関する開示(2019年1月1日~2021年12月31日)

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項(参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合)	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
班長: 東 信良						日本医療研究開発機構 アンジェス 東京医科大学	バイエル薬品 北彩都病院 第一三共 北海道厚生農業協同組合連合会							
副班長: 飯田 修				カーディナルヘルスジャパン テルモ ニプロ ボストン・サイエンティフィック ジャパン カネカメディックス 日本ベクトン・ディッキンソン 日本ゴア 日本メドトロニック										
副班長: 曾我 芳光				ボストン・サイエンティフィック ジャパン 日本メドトロニック カネカメディックス テルモ センチュリーメディカル 日本ゴア メディコン										
班員: 大木 隆生	日本ゴア													
班員: 吉川 公彦						ドクターネット 健康支援 三恵 奈良県健康づくり財団 テルモ	ブラッコ・エーザイ							
班員: 後藤 信哉				American Heart Association		プリストル・マイヤーズ スクイブ	サノフィ							
班員: 小林 修三				カネカ バイエル薬品 中外製薬										
班員: 駒井 宏好				第一三共										
班員: 古森 公浩							第一三共 日本ゴア							
班員: 高原 充佳							MSD アストラゼネカ ロッテ 小野薬品工業 大正富山医薬品 田辺三菱製薬 日本ベーリン ガーインゲルハイム							
班員: 田中 康仁							日本ストライカー	栗岡学園						

氏名	参加者自身の申告事項										配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）		
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金		
班員： 富山 博史							帝人ファーマ	オムロン ヘルスケア アサヒカルピスウェルネス								
班員： 中村 正人				バイエル薬品 ボストン・サイエンティフィック ジャパン		ボストン・サイエンティフィック ジャパン テルモ										
班員： 西尾 善彦				アストラゼネカ 小野薬品工業 協和キリン 興和 サノフィ 大日本住友製薬 武田薬品工業 田辺三菱製薬 日本イーライリリー ノボ ノルディスク ファーマ バイエル薬品		興和	MSD 小野薬品工業 大日本住友製薬 ノボ ノルディスク ファーマ									
班員： 森下 竜一	SBI ホールディングス グス アンジェス オハヨー乳業 ノバルティス ファーマ 佐藤学園 アイ・ブレインサイエンス アイメックRD ファンベップ ホープハウスシステム	ファンベップ		日本ベーリンガーインゲルハイム アンジェス 内外情勢調査会		ペリオセラピア ファンベップ ベネレ 日本医療研究開発機構	アンジェス バイエル薬品 第一三共 田辺三菱製薬	アンジェス ロート製薬 塩野義製薬 グレースラボ ファンケル わかさ生活 森下仁丹 日本ベーリンガーインゲルハイム								
班員： 横井 宏佳				アステラス・アムジェン・バイオファーマ アボットメディカルジャパン アムジェン サノフィ テルモ バイエル薬品 フィリップス・ジャパン ボストン・サイエンティフィック ジャパン 大塚製薬 第一三共 日本メドトロニック 武田薬品工業			第一三共									
協力員： 宇都宮 誠				メディコン ボストン・サイエンティフィック ジャパン												

氏名	参加者自身の申告事項											配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金		
協力員： 尾原 秀明				大塚製薬工場			大塚製薬工場							旭化成 ファーマ ヤクルト本社 小野薬品工業 大塚製薬 大鵬薬品工業 中外製薬 武田薬品工業		
協力員： 川崎 大三	メディコン カーディナルヘルスジャパン															
協力員： 白記 達也				カーディナルヘルスジャパン アポット バスキュラー アポットメディカル アムジェン ケーシーアイ トーアエイヨー ボストン・サイエンティフィック 大塚製薬 第一三共 日本メドトロニック								Biosense Webstar プリストル マイヤーズ スクイブ ニプロ ロシュ・ダイアグノスティックス	アポットメディカル ジャパン ジョンソン・エンド・ジョンソン バイオロニック ジャパン ボストン・サイエンティフィック 大塚製薬 日本バイオセンサーズ 日本ベーリンガーインゲルハイム 日本メドトロニック 武田薬品工業			
協力員： 仲間 達也				日本ベクトン・ディッキンソン Cook Japan クックメディカル オーバスネイチ メディカル カネカメディックス カーディナルヘルスジャパン センチュリーメ ディカル テルモ ニプロ ボストン・サイエンティフィック メディコン 日本メドトロニック	オーバスネイチ メ ディカル											

氏名	参加者自身の申告事項											配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金		
協力員： 保科 克行				日本ゴア 日本ライフライン 第一三共		日本ライフライン 大塚メディカル デバイス	第一三共									
協力員： 細井 温				バイエル薬品 ファイザー プリストル・マイヤーズ スクイブ 第一三共 日本コヴィディエン												
協力員： 山岡 輝年				ポストン・サイエンティフィック ジャパン 日本ゴア カネカメディックス 日本ライフライン												
外部評価委員： 荻野 均	ジェイ・シー・ティテルモ															
外部評価委員： 門脇 孝				日本イーライリリー 日本ベーリンガーインゲルハイム ノボ ノルディスク ファーマ アストラゼネカ 大日本住友製薬 MSD 帝人ファーマ 帝人ヘルスケア アボットジャパン 田辺三菱製薬 武田薬品工業 小野薬品工業			サノフィ ノボ ノルディスク ファーマ 小野薬品工業 大日本住友製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業	朝日生命保険								
外部評価委員： 木村 剛				アボット バスキュラー ジャパン アボットメディカルジャパン プリストル・マイヤーズ スクイブ ポストン・サイエンティフィック ジャパン 興和		EP クルーズ エドワーズライフサイエンス バイエル薬品 ファイザー 興和 第一三共	アステラス製薬 バイエル薬品 大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業									
外部評価委員： 種本 和雄							日本ライフライン エドワーズライフサイエンス									

氏名	参加者自身の申告事項										配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金	
外部評価委員： 筒井 裕之				アストラゼネカ ノバルティス ファーマ バイエル薬品 ファイザー 興和 小野薬品工業 大塚製薬 第一三共 帝人ファーマ 田辺三菱製薬 日本ベーリンガー インゲルハイム	日本臨 牀社	IQVIA サ ー ビ シース ジャパン オムロン ヘルス ケア ジョンソン・エン ド・ジョンソン メディカルイノ ベーション九州 メディネット 興和 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガー インゲルハイム 日本電気	聖マリア病 院 第一三共 帝人ファーマ 帝人ヘルス ケア 田辺三菱製 薬 日本ベーリン ガーインゲル ハイム								
外部評価委員： 南部 伸介				MDK メディカル 日本マーケティ ングリサーチ機 構		ボストン・サイ エンティフィック ジャパン									
外部評価委員： 宮田 哲郎				第一三共 バイエル薬品		バイエル薬品									
外部評価委員： 室原 豊明				バイエル薬品 第一三共 日本ベーリンガー インゲルハイム ノボ ノルディス クファーマ アストラゼネカ 興和 MSD 小野薬品工業 ノバルティス ファーマ 武田薬品工業			大塚製薬 バイエル薬 品 アステラス 製薬 第一三共 武田薬品工 業 田辺三菱製 薬 帝人ファーマ								

* 法人表記は略

※以下の構成員については申告事項なし

- 班員：大浦 紀彦
- 班員：尾崎 峰
- 班員：川本 篤彦
- 班員：河原田 修身
- 班員：重松 邦広
- 班員：寺師 浩人
- 班員：林 宏光
- 班員：三井 信介
- 協力員：市橋 成夫
- 協力員：伊東 啓行
- 協力員：上田 達夫
- 協力員：大竹 剛靖
- 協力員：岡崎 仁
- 協力員：菊地 信介
- 協力員：児玉 章朗
- 協力員：宿澤 孝太
- 協力員：出口 順夫
- 協力員：布川 雅雄
- 協力員：林 久恵
- 協力員：藤原 昌彦
- 協力員：保坂 晃弘
- 協力員：松本 拓也
- 協力員：深山 紀幸
- 協力員：孟 真
- 協力員：山田 哲也
- 協力員：渡部 芳子
- 外部評価委員：笹嶋 唯博

文献

- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al. American Association for Vascular Surgery. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): A collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113: e463-e654. PMID: [16549646](#)
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. Editor's Choice - 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 55: 305-368. PMID: [28851596](#)
- Acar RD, Sahin M, Kirma C. One of the most urgent vascular circumstances: Acute limb ischemia. *SAGE Open Med* 2013 Dec 11. doi: 10.1177/2050312113516110. PMID: [26770694](#)
- Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020; 59: 173-218. PMID: [31899099](#)
- de Donato G, Pasqui E, Setacci F, et al. Acute on chronic limb ischemia: From surgical embolectomy and thrombolysis to endovascular options. *Semin Vasc Surg* 2018; 31: 66-75. PMID: [30876643](#)
- Campia U, Gerhard-Herman M, Piazza G, et al. Peripheral Artery Disease: Past, Present, and Future. *Am J Med* 2019; 132: 1133-1141. PMID: [31150643](#)
- Habib A, Petrucci G, Rocca B. Pathophysiology of Thrombosis in Peripheral Artery Disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2020; 18: 204-214. PMID: [30727897](#)
- Morley RL, Sharma A, Horsch AD, et al. Peripheral artery disease. *BMJ* 2018; 360: j5842. PMID: [29419394](#)
- Ramos R, Quesada M, Solanas P, et al. REGICOR Investigators. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38: 305-311. PMID: [19515589](#)
- Haitjema S, van Haelst STW, de Vries JPM, et al. Time-dependent differences in femoral artery plaque characteristics of peripheral arterial disease patients. *Atherosclerosis* 2016; 255: 66-72. PMID: [27821353](#)
- van Koeveerden ID, Scholtes VPW, den Ruijter HM, et al. The Impact of Diabetes and Time on the Atherosclerotic Plaque and Cardiovascular Outcome in Patients Undergoing Iliofemoral Endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019; 57: 832-841. PMID: [30910497](#)
- Soor GS, Vukin I, Leong SW, et al. Peripheral vascular disease: who gets it and why? A histomorphological analysis of 261 arterial segments from 58 cases. *Pathology* 2008; 40: 385-391. PMID: [18446629](#)
- Das SK, Yuan YF, Li MQ. Predictors of delayed wound healing after successful isolated below-the-knee endovascular intervention in patients with ischemic foot ulcers. *J Vasc Surg* 2018; 67: 1181-1190. PMID: [29100807](#)
- Shiraki T, Iida O, Takahara M, et al. Predictors of delayed wound healing after endovascular therapy of isolated infrapopliteal lesions underlying critical limb ischemia in patients with high prevalence of diabetes mellitus and hemodialysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 49: 565-573. PMID: [25747344](#)
- Meloni M, Izzo V, Giurato L, et al. Below-the-ankle arterial disease severely impairs the outcomes of diabetic patients with ischemic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 152: 9-15. PMID: [31078668](#)
- Mintz AJ, Weinberg I. Nonatherosclerotic PAD: Approach to Exertional Pain in the Lower Extremities. *Curr Cardiol Rep* 2015; 17: 66. PMID: [26162862](#)
- Grunebach H, Arnold MW, Lum YW. Thoracic outlet syndrome. *Vasc Med* 2015; 20: 493-495. PMID: [26432375](#)
- Stone PA, Campbell JE, AbuRahma AF. Femoral pseudoaneurysms after percutaneous access. *J Vasc Surg* 2014; 60: 1359-1366. PMID: [25175631](#)
- Wollina U, Koch A, Langner D, et al. Acrocyanosis – A Symptom with Many Facettes. *Open Access Maced J Med Sci* 2018; 6: 208-212. PMID: [29484025](#)
- Heidrich H. Functional vascular diseases: Raynaud's syndrome, acrocyanosis and erythromelalgia. *Vasa* 2010; 39: 33-41. PMID: [20186674](#)
- Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al. GVG Writing Group for the Joint Guidelines of the Society for Vascular Surgery (SVS), European Society for Vascular Surgery (ESVS), and World Federation of Vascular Societies (WFVS). Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019; 58 Suppl: S1-S109. PMID: [31182334](#)
- Azuma N. Impact of Demographic Changes on the Natural Course, Features and Prognosis of Critical Limb Ischemia. *Circ J* 2015; 79: 1453-1455. PMID: [26063082](#)
- Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: Risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg* 2014; 59: 220-234. PMID: [24126108](#)
- Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *Br J Surg* 1969; 56: 676-679. PMID: [5808379](#)
- Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286: 1317-1324. PMID: [11560536](#)
- Dachun Xu, Jue Li, Liling Zou, et al. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. *Vasc Med* 2010; 15: 361-369. PMID: [20926495](#)
- Fowkes FG, Murray GD, et al. Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: A meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 197-208. PMID: [18612117](#)
- Wikström J, Hansen T, Johansson L, et al. Lower extremity artery stenosis distribution in an unselected elderly population and its relation to a reduced ankle-brachial index. *J Vasc Surg* 2009; 50: 330-334. PMID: [19446989](#)
- Wikström J, Hansen T, Johansson L, et al. Ankle brachial index <0.9 underestimates the prevalence of peripheral artery occlusive disease assessed with whole-body magnetic resonance angiography in the elderly. *Acta Radiol* 2008; 49: 143-149. PMID: [18300136](#)
- Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1506-1512. PMID: [20951328](#)
- Sutton-Tyrrell K, Venkitchalam L, Kanaya AM, et al. Relationship of ankle blood pressures to cardiovascular events in older adults. *Stroke* 2008; 39: 863-869. PMID: [18258843](#)
- Aboyans V, Lacroix P, Tran MH, et al. The prognosis of diabetic patients with high ankle-brachial index depends on the coexistence of occlusive peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2011; 53: 984-991. PMID: [21215587](#)
- de Graaff JC, Ubbink DT, Legemate DA, et al. The usefulness of a laser Doppler in the measurement of toe blood pressures. *J Vasc Surg* 2000; 32: 1172-1179. PMID: [11107090](#)
- Leskinen Y, Salenius JP, Lehtimäki T, et al. The prevalence of peripheral arterial disease and medial arterial calcification in patients with chronic renal failure: Requirements for diagnostics. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 472-479. PMID: [12200797](#)
- Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 126: 2890-2909. PMID: [23159553](#)
- Mahe G, Pollak AW, Liedl DA, et al. Discordant Diagnosis of Lower Extremity Peripheral Artery Disease Using American Heart Association Postexercise Guidelines. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1277. PMID: [26252297](#)
- Aday AW, Kinlay S, Gerhard-Herman MD. Comparison of different exercise ankle pressure indices in the diagnosis of peripheral artery disease. *Vasc Med* 2018; 23: 541-548. PMID: [29992854](#)

38. Stivalet O, Paisant A, Belabbas D, et al. Exercise testing criteria to diagnose lower extremity peripheral artery disease assessed by computed-tomography angiography. *PLoS One* 2019; 14: e0219082. PMID: [31247050](#)
39. Tehan PE, Santos D, Chuter VH. A systematic review of the sensitivity and specificity of the toe-brachial index for detecting peripheral artery disease. *Vasc Med* 2016; 21: 382-389. PMID: [27165712](#)
40. Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, et al. Performance of prognostic markers in the prediction of wound healing or amputation among patients with foot ulcers in diabetes: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 Suppl: e3278. PMID: [32176442](#)
41. Salaun P, Desormais I, Lapébie FX, et al. Comparison of Ankle Pressure, Systolic Toe Pressure, and Transcutaneous Oxygen Pressure to Predict Major Amputation After 1 Year in the COPART Cohort. *Angiology* 2019; 70: 229-236. PMID: [30114947](#)
42. Brownrigg JR, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, et al. Performance of prognostic markers in the prediction of wound healing or amputation among patients with foot ulcers in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 Suppl: 128-135. PMID: [26342129](#)
43. McDermott MM, Criqui MH, Greenland P, et al. Leg strength in peripheral arterial disease: Associations with disease severity and lower-extremity performance. *J Vasc Surg* 2004; 39: 523-530. PMID: [14981443](#)
44. Nicolai SP, Viechtbauer W, Kruidenier LM, et al. Reliability of treadmill testing in peripheral arterial disease: A meta-regression analysis. *J Vasc Surg* 2009; 50: 322-329. PMID: [19631868](#)
45. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: Endorsed by the European Stroke Organization (ESO): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018; 39: 763-816. PMID: [28886620](#)
46. Herráiz-Adillo A, Martínez-Vizcaino V, Cavero-Redondo I, et al. Diagnostic Accuracy Study of an Oscillometric Ankle-Brachial Index in Peripheral Arterial Disease: The Influence of Oscillometric Errors and Calcified Legs. *PLoS One* 2016; 11: e0167408. PMID: [27898734](#)
47. Catillon F, Tuffier S, Guilcher A, et al. Proficiency of Medical Students at Obtaining Pressure Measurement Readings Using Automated Ankle and Toe Measuring Devices for Diagnosis of Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *Ann Vasc Surg* 2020; 65: 183-189. PMID: [31705985](#)
48. Hoyer C, Strandberg J, Overvad Jordansen MK, et al. The Ability of the Toe-Brachial Index to Predict the Outcome of Treadmill Exercise Testing in Patients with a Normal Resting Ankle-Brachial Index. *Ann Vasc Surg* 2020; 64: 263-269. PMID: [31639481](#)
49. Koji Y, Tomiyama H, Ichihashi H, et al. Comparison of ankle-brachial pressure index and pulse wave velocity as markers of the presence of coronary artery disease in subjects with a high risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2004; 94: 868-872. PMID: [15464667](#)
50. Ichihashi S, Desormais I, Hashimoto T, et al. Accuracy and Reliability of the Ankle Brachial Index Measurement Using a Multicuff Oscillometric Device Versus the Doppler Method. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020; 60: 462-468. PMID: [32763120](#)
51. Andersen CA. Noninvasive assessment of lower extremity hemodynamics in individuals with diabetes mellitus. *J Vasc Surg* 2010; 52 Suppl: 76S-80S. PMID: [20804937](#)
52. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al. GVG Writing Group. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* 2019; 69 Suppl: 3S-125S. PMID: [31159978](#)
53. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45 Suppl: S5-S67. PMID: [17223489](#)
54. Mills JL Sr. Update and validation of the Society for Vascular Surgery wound, ischemia, and foot infection threatened limb classification system. *Semin Vasc Surg* 2014; 27: 16-22. PMID: [25812755](#)
55. Criqui MH, Denenberg JO, Bird CE, et al. The correlation between symptoms and non-invasive test results in patients referred for peripheral arterial disease testing. *Vasc Med* 1996; 1: 65-71. PMID: [9546918](#)
56. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; 135: e726-e779. PMID: [27840333](#)
57. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2011-2012 年度合同研究班報告): 血管機能の非侵襲的評価法に関するガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2013_yamashina_h.pdf
58. 太田敬, 杉本郁夫, 飛田研二, 他. 客観的評価に基づいた間歇性跛行の治療の重要性. *日血管外会誌* 1998; 7: 455-460.
59. 正木久男, 田淵篤, 柚木靖弘, 他. トレッドミル歩行によるABPI検査を用いた閉塞性動脈硬化症の間歇性跛行の治療戦略. *脈管学* 2006; 46: 543-547.
60. Høyer C, Sandermann J, Petersen LJ. The toe-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2013; 58: 231-238. PMID: [23688630](#)
61. Boezeman RP, Bexx BP, van den Heuvel DA, et al. Monitoring of Foot Oxygenation with Near-infrared Spectroscopy in Patients with Critical Limb Ischemia Undergoing Percutaneous Transluminal Angioplasty: A Pilot Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 52: 650-656. PMID: [27614555](#)
62. Toya T, Fujita T, Fukushima S, et al. Efficacy of regional saturation of oxygen monitor using near-infrared spectroscopy for lower limb ischemia during minimally invasive cardiac surgery. *J Artif Organs* 2018; 21: 420-426. PMID: [29938392](#)
63. 市来正隆, 大内博. 近赤外線分光法を臨床応用した間歇性跛行肢の重症度評価法. *脈管学* 1995; 35: 53-59.
64. 正木久男, 稲田洋, 村上泰治, 他. 経皮的酸素分圧測定法による阻血肢の末梢循環の評価. *脈管学* 1997; 37: 257-264.
65. Suzuki K, Birnbaum Z, Lockhart R. Skin Perfusion Pressure and Wound Closure Time in Lower Extremity Wounds. *J Am Coll Clin Wound Spec* 2017; 9: 14-18. PMID: [30591896](#)
66. Adera HM, James K, Castronuovo JJ Jr, et al. Prediction of amputation wound healing with skin perfusion pressure. *J Vasc Surg* 1995; 21: 823-829. PMID: [7769741](#)
67. Kimura T, Watanabe Y, Tokuoaka S, et al. Utility of skin perfusion pressure values with the Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection classification system. *J Vasc Surg* 2019; 70: 1308-1317. PMID: [31113720](#)
68. Castronuovo JJ Jr, Adera HM, Smiell JM, et al. Skin perfusion pressure measurement is valuable in the diagnosis of critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 1997; 26: 629-637. PMID: [9357464](#)
69. Yamada T, Ohta T, Ishibashi H, et al. Clinical reliability and utility of skin perfusion pressure measurement in ischemic limbs—Comparison with other noninvasive diagnostic methods. *J Vasc Surg* 2008; 47: 318-323. PMID: [18241755](#)
70. Pan X, You C, Chen G, et al. Skin perfusion pressure for the prediction of wound healing in critical limb ischemia: a meta-analysis. *Arch Med Sci* 2018; 14: 481-487. PMID: [29765431](#)
71. Patel MC, Levin DC, Parker L, et al. Have CT and MR Angiography Replaced Catheter Angiography in Diagnosing Peripheral Arterial Disease? *J Am Coll Radiol* 2015; 12: 909-914. PMID: [26160043](#)
72. 林宏光. 血管疾患の診断における画像診断の重要性: マルチスライスCTを中心に. *外科* 2006; 68: 1241-1250.
73. Met R, Bipat S, Legemate DA, et al. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 301: 415-424. PMID: [19176443](#)
74. Shareghi S, Gopal A, Gul K, et al. Diagnostic accuracy of 64 multi-detector computed tomographic angiography in peripheral vascular disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75: 23-31. PMID: [19753637](#)
75. Napoli A, Anzidei M, Zaccagna F, et al. Peripheral arterial occlusive disease: Diagnostic performance and effect on therapeutic management of 64-section CT angiography. *Radiology* 2011; 261: 976-986. PMID: [21969664](#)
76. 日本腎臓学会, 日本医学放射線学会, 日本循環器学会 共同編集. 腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2018. 東京医学社 2018.
77. Toprak O. Conflicting and new risk factors for contrast induced nephropathy. *J Urol* 2007; 178: 2277-2283. PMID: [17936812](#)
78. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: Randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329-336. PMID: [11822926](#)
79. Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R, et al. Systematic review: Sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2009; 151: 631-638. PMID: [19884624](#)
80. 日本医学放射線学会. 画像診断ガイドライン 2016年版. 金原出版 2016.

81. Loewe C, Schoder M, Rand T, et al. Peripheral vascular occlusive disease: Evaluation with contrast-enhanced moving-bed MR angiography versus digital subtraction angiography in 106 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 1013-1021. PMID: [12239057](#)
82. Menke J, Larsen J. Meta-analysis: Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease. *Ann Intern Med* 2010; 153: 325-334. PMID: [20820041](#)
83. Cavallo AU, Koktzoglou I, Edelman RR, et al. Noncontrast Magnetic Resonance Angiography for the Diagnosis of Peripheral Vascular Disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019; 12: e008844. PMID: [31088154](#)
84. Jens S, Koelmay MJ, Reekers JA, et al. Diagnostic performance of computed tomography angiography and contrast-enhanced magnetic resonance angiography in patients with critical limb ischaemia and intermittent claudication: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2013; 23: 3104-3114. PMID: [23801421](#)
85. 日本循環器学会, 日本心臓血管外科学会, 日本胸部外科学会, 日本血管外科学会. 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン 2020年改訂版. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/07/JCS2020_Ogino.pdf
86. Agarwal R, Brunelli SM, Williams K, et al. Gadolinium-based contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 856-863. PMID: [18952698](#)
87. 細谷龍男, 岡田浩一, 堀尾勝, ほか. 腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン (第2版:2009年9月2日改訂). *日腎会誌* 2009; 51: 839-842. PMID: [19928554](#)
88. 平井都始子, 阪口昇二, 東浦渉, ほか. 末梢血管における超音波検査の進歩と現状. *脈管学* 2009; 49: 523-528.
89. Collins R, Burch J, Cranny G, et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *BMJ* 2007; 334: 1257. PMID: [17548364](#)
90. Fujihara M, Yazu Y, Takahara M. Intravascular Ultrasound-Guided Interventions for Below-the-Knee Disease in Patients With Chronic Limb-Threatening Ischemia. *J Endovasc Ther* 2020; 27: 565-574. PMID: [32589120](#)
91. Iida O, Takahara M, Soga Y, et al. Efficacy of intravascular ultrasound in femoropopliteal stenting for peripheral artery disease with TASC II class A to C lesions. *J Endovasc Ther* 2014; 21: 485-492. PMID: [25101575](#)
92. Cronenwett JL, Johnston KW, Rutherford RB. Rutherford's vascular surgery, 7th edn. Saunders Elsevier, 2010.
93. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, et al. Oxford Vascular Study. Population-Based Study of Incidence, Risk Factors, Outcome, and Prognosis of Ischemic Peripheral Arterial Events: Implications for Prevention. *Circulation* 2015; 132: 1805-1815. PMID: [26350058](#)
94. Creager MA, Kaufman JA, Conte MS. Acute limb ischemia. *N Engl J Med* 2012; 366: 2198-2206. PMID: [22670905](#)
95. Korabathina R, Weintraub AR, Price LL, et al. Twenty-year analysis of trends in the incidence and in-hospital mortality for lower-extremity arterial thromboembolism. *Circulation* 2013; 128: 115-121. PMID: [23741056](#)
96. The Japanese Society For Vascular Surgery Database Management Committee Member, Ncd Vascular Surgery Data Analysis Team. Vascular Surgery in Japan: 2014 Annual Report by the Japanese Society for Vascular Surgery. *Ann Vasc Dis* 2020; 13: 474-493. PMID: [33391576](#)
97. 前田英明, 根岸七雄, 塩野元美, ほか. 心房細動を伴う末梢血管疾患領域における経食道超音波心エコー法の有用性. *脈管学* 1999; 39: 243-246.
98. Higashitani M, Anzai H, Mizuno A, et al. Edo registry investigators. One-year limb outcome and mortality in patients undergoing revascularization therapy for acute limb ischemia: short-term results of the Edo registry. *Cardiovasc Interv Ther* 2021; 36: 226-236. PMID: [32212046](#)
99. Greenberg JW, Goff ZD, Mooser AC, et al. Acute Limb Ischemia Secondary to Patent Foramen Ovale-Mediated Paradoxical Embolism: A Case Report and Systematic Review of the Literature. *Ann Vasc Surg* 2020; 66: 668.e5-668.e10. PMID: [31904517](#)
100. Shimogawara T, Ono S, Kobayashi K, et al. Aortic sarcoma mimicking a mycotic aneurysm in the thoracoabdominal aorta. *J Vasc Surg Cases Innov Tech* 2019; 5: 593-596. PMID: [31872164](#)
101. Obara H, Matsubara K, Kitagawa Y. Acute Limb Ischemia. *Ann Vasc Dis* 2018; 11: 443-448. PMID: [30636997](#)
102. Komatsu S, Yutani C, Ohara T, et al. Angioscopic Evaluation of Spontaneously Ruptured Aortic Plaques. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2893-2902. PMID: [29929612](#)
103. Toya N, Baba T, Kanaoka Y, et al. Embolic complications after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Surg Today* 2014; 44: 1893-1899. PMID: [24276152](#)
104. Byrne RM, Taha AG, Avgerinos E, et al. Contemporary outcomes of endovascular interventions for acute limb ischemia. *J Vasc Surg* 2014; 59: 988-995. PMID: [24360240](#)
105. Robinson WP 3rd, Belkin M. Acute limb ischemia due to popliteal artery aneurysm: A continuing surgical challenge. *Semin Vasc Surg* 2009; 22: 17-24. PMID: [19298931](#)
106. Cervin A, Tjärnström J, Ravn H, et al. Treatment of Popliteal Aneurysm by Open and Endovascular Surgery: A Contemporary Study of 592 Procedures in Sweden. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 50: 342-350. PMID: [25911500](#)
107. Ravn H, Björck M. Popliteal artery aneurysm with acute ischemia in 229 patients. Outcome after thrombolytic and surgical therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 690-695. PMID: [17275362](#)
108. 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. PMID: [9308598](#)
109. TASC II Working Group, 日本脈管学会 編訳. 下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針II. *メデイカルトリビューン* 2007.
110. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; 135: e686-e725. PMID: [27840332](#)
111. Lipsitz EC, Veith FJ. Fluoroscopically assisted thromboembolectomy: Should it be routine? *Semin Vasc Surg* 2001; 14: 100-106. PMID: [11400085](#)
112. Zaraca F, Stringari C, Ebner JA, et al. Routine versus selective use of intraoperative angiography during thromboembolectomy for acute lower limb ischemia: Analysis of outcomes. *Ann Vasc Surg* 2010; 24: 621-627. PMID: [20363108](#)
113. Kolte D, Kennedy KF, Shishebor MH, et al. Endovascular Versus Surgical Revascularization for Acute Limb Ischemia: A Propensity-Score Matched Analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2020; 13: e008150. PMID: [31948292](#)
114. Tsujimura T, Takahara M, Iida O, et al. In-Hospital Outcomes after Endovascular Therapy for Acute Limb Ischemia: A Report from a Japanese Nationwide Registry [J-EVT Registry]. *J Atheroscler Thromb* 2021; 28: 1145-1152. PMID: [33229856](#)
115. von Keudell AG, Weaver MJ, Appleton PT, et al. Diagnosis and treatment of acute extremity compartment syndrome. *Lancet* 2015; 386: 1299-1310. PMID: [26460664](#)
116. Guo J, Yin Y, Jin L, et al. Acute compartment syndrome: Cause, diagnosis, and new viewpoint. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e16260. PMID: [31277147](#)
117. Campbell WB, Ridler BM, Szymanska TH. Two-year follow-up after acute thromboembolic limb ischaemia: the importance of anticoagulation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19: 169-173. PMID: [10727366](#)
118. De Haro J, Bleda S, Varela C, et al. Meta-analysis and adjusted indirect comparison of direct oral anticoagulants in prevention of acute limb ischemia in patients with atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 1167-1173. PMID: [26949899](#)
119. Hultcrantz M, Björkholm M, Landgren O, et al. Risk for arterial and venous thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms. *Ann Intern Med* 2018; 169: 268. PMID: [30128518](#)
120. Vig S, Chitolie A, Bevan D, et al. The prevalence of thrombophilia in patients with symptomatic peripheral vascular disease. *Br J Surg* 2006; 93: 577-581. PMID: [16607693](#)
121. Forbes TL, DeRose G, Harris KA. Is long-term anticoagulation after acute thromboembolic limb ischemia always necessary? *Can J Surg* 2002; 45: 337-340. PMID: [12387535](#)
122. The STILE Investigators. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity: The STILE trial. *Ann Surg* 1994; 220: 251-268. PMID: [8092895](#)
123. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. *N Engl J Med* 1998; 338: 1105-1111. PMID: [9545358](#)
124. Kashyap VS, Gilani R, Bena JF, et al. Endovascular therapy for acute limb ischemia. *J Vasc Surg* 2011; 53: 340-346. PMID: [21050699](#)
125. Taha AG, Byrne RM, Avgerinos ED, et al. Comparative effectiveness of endovascular versus surgical revascularization for acute lower extremity ischemia. *J Vasc Surg* 2015; 61: 147-154. PMID: [25080883](#)

126. Darwood R, Berridge DC, Kessel DO, et al. Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; CD002784. PMID: [30095170](#)
127. de Donato G, Setacci F, Sirignano P, et al. The combination of surgical embolectomy and endovascular techniques may improve outcomes of patients with acute lower limb ischemia. *J Vasc Surg* 2014; 59: 729-736. PMID: [24342067](#)
128. Boody AR, Wongworawat MD. Accuracy in the measurement of compartment pressures: A comparison of three commonly used devices. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 2415-2422. PMID: [16264116](#)
129. Wong JC, Vosbikian MM, Dwyer JM, et al. Accuracy of measurement of hand compartment pressures: A cadaveric study. *J Hand Surg Am* 2015; 40: 701-706. PMID: [25648783](#)
130. White TO, Howell GE, Will EM, et al. Elevated intramuscular compartment pressures do not influence outcome after tibial fracture. *J Trauma* 2003; 55: 1133-1138. PMID: [14676660](#)
131. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med* 2020; 382: 1994-2004. PMID: [32222135](#)
132. Allison MA, Ho E, Denenberg JO, et al. Ethnic-specific prevalence of peripheral arterial disease in the United States. *Am J Prev Med* 2007; 32: 328-333. PMID: [17383564](#)
133. Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, et al. collaborative group for the Japan Brachial-Ankle pulse wave VELOCITY individual participant data meta-analysis of prospective studies to examine the significance of the Ankle-Brachial Index (J-BAVEL-ABI). Ankle-brachial index measured by oscillometry is predictive for cardiovascular disease and premature death in the Japanese population: An individual participant data meta-analysis. *Atherosclerosis* 2018; 275: 141-148. PMID: [29902702](#)
134. Song P, Rudan D, Zhu Y, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health* 2019; 7: e1020-e1030. PMID: [31303293](#)
135. Higashi Y, Miyata T, Shigematsu H, et al. SEASON Investigators. Baseline Characterization of Japanese Peripheral Arterial Disease Patients: Analysis of Surveillance of Cardiovascular Events in Antiplatelet-Treated Arteriosclerosis Obliterans Patients in Japan (SEASON). *Circ J* 2016; 80: 712-721. PMID: [26841805](#)
136. Fujiwara T, Saitoh S, Takagi S, et al. Prevalence of asymptomatic arteriosclerosis obliterans and its relationship with risk factors in inhabitants of rural communities in Japan: Tanno-Sobetsu study. *Atherosclerosis* 2004; 177: 83-88. PMID: [15488869](#)
137. Ishida A, Miyagi M, Kinjo K, et al. Age- and sex-related effects on ankle-brachial index in a screened cohort of Japanese: the Okinawa Peripheral Arterial Disease Study (OPADS). *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 712-718. PMID: [23033545](#)
138. Kumakura H, Kanai H, Araki Y, et al. Sex-related differences in Japanese patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 2011; 219: 846-850. PMID: [21920520](#)
139. Cui R, Iso H, Yamagishi K, et al. Relationship of smoking and smoking cessation with ankle-to-arm blood pressure index in elderly Japanese men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 243-248. PMID: [16575279](#)
140. Takahara M, Iida O, Kohsaka S, et al. J-EVT and J-PCI investigators. Diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors in lower-extremity peripheral artery disease versus coronary artery disease: an analysis of 1,121,359 cases from the nationwide databases. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 155. PMID: [31730004](#)
141. Maeda Y, Inoguchi T, Tsubouchi H, et al. High prevalence of peripheral arterial disease diagnosed by low ankle-brachial index in Japanese patients with diabetes: The Kyushu Prevention Study for Atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82: 378-382. PMID: [18930561](#)
142. Natsuaki C, Inoguchi T, Maeda Y, et al. Association of borderline ankle-brachial index with mortality and the incidence of peripheral artery disease in diabetic patients. *Atherosclerosis* 2014; 234: 360-365. PMID: [24732575](#)
143. Ito N, Ohishi M, Takagi T, et al. Clinical usefulness and limitations of brachial-ankle pulse wave velocity in the evaluation of cardiovascular complications in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2006; 29: 989-995. PMID: [17378371](#)
144. Ohnishi H, Sawayama Y, Furusyo N, et al. Risk factors for and the prevalence of peripheral arterial disease and its relationship to carotid atherosclerosis: The Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 751-758. PMID: [20523009](#)
145. Ogata H, Kumata-Maeta C, Shishido K, et al. Detection of peripheral artery disease by duplex ultrasonography among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2199-2206. PMID: [20798256](#)
146. Ono K, Tsuchida A, Kawai H, et al. Ankle-brachial blood pressure index predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1591-1598. PMID: [12761260](#)
147. Matsushita K, Ballew SH, Coresh J, et al. Measures of chronic kidney disease and risk of incident peripheral artery disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 718-728. PMID: [28716631](#)
148. Tsunoda K, Shimajiri Y, Morita S, et al. Chronic kidney disease has a more powerful impact on peripheral arterial disease than metabolic syndrome in Japanese type 2 diabetic patients. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7: 323-326. PMID: [19558271](#)
149. Yamasaki S, Izawa A, Koshikawa M, et al. Association between estimated glomerular filtration rate and peripheral arterial disease. *J Cardiol* 2015; 66: 430-434. PMID: [25881730](#)
150. Yamazaki T, Goto S, Shigematsu H, et al. REACH Registry Investigators. Prevalence, awareness and treatment of cardiovascular risk factors in patients at high risk of atherothrombosis in Japan. *Circ J* 2007; 71: 995-1003. PMID: [17587702](#)
151. Hoshino H, Itoh Y, Yamada S, et al. Prevalence and clinical features of asymptomatic peripheral artery disease in Japanese stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: 255-259. PMID: [22000526](#)
152. Imori Y, Akasaka T, Ochiai T, et al. Co-existence of carotid artery disease, renal artery stenosis, and lower extremity peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2014; 113: 30-35. PMID: [24157190](#)
153. 日本高血圧学会. 高血圧治療ガイドライン 2019. ライフサイエンス出版 2019. https://www.jpnh.jp/data/jsh2019/JSH2019_noprint.pdf
154. Tomiyama H, Ohkuma T, Ninomiya T, et al. collaborative group for J-BAVEL-IAD (Japan Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Individual Participant Data Meta-Analysis of Prospective Studies to Examine the Significance of Inter-Arm Blood Pressure Difference). Simultaneously Measured Interarm Blood Pressure Difference and Stroke: An Individual Participants Data Meta-Analysis. *Hypertension* 2018; 71: 1030-1038. PMID: [29632099](#)
155. Hozawa A, Ohmori K, Kuriyama S, et al. C-reactive protein and peripheral artery disease among Japanese elderly: the Tsurugaya Project. *Hypertens Res* 2004; 27: 955-961. PMID: [15894836](#)
156. Takeji Y, Yamaji K, Tomoi Y, et al. Impact of Frailty on Clinical Outcomes in Patients With Critical Limb Ischemia. *Circ Cardiovasc Interv* 2018; 11: e006778. PMID: [30006333](#)
157. Okuyama M, Takeuchi H, Uchida HA, et al. Peripheral artery disease is associated with frailty in chronic hemodialysis patients. *Vascular* 2018; 26: 425-431. PMID: [29402196](#)
158. McDermott MM, Guralnik JM, Tian L, et al. Associations of borderline and low normal ankle-brachial index values with functional decline at 5-year follow-up: The WALCS (Walking and Leg Circulation Study). *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1056-1062. PMID: [19298919](#)
159. Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, et al. Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. *Circulation* 2006; 113: 2623-2629. PMID: [16735675](#)
160. Dormandy J, Heeck L, Vig S. The natural history of claudication: risk to life and limb. *Semin Vasc Surg* 1999; 12: 123-137. PMID: [10777239](#)
161. Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. The Risk of Disease Progression in Peripheral Arterial Disease is Higher than Expected: A Meta-Analysis of Mortality and Disease Progression in Peripheral Arterial Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 51: 395-403. PMID: [26777541](#)
162. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: a1840. PMID: [18927173](#)
163. Dormandy J, Belcher G, Broos P, et al. Hawaii Study Group. Prospective study of 713 below-knee amputations for ischaemia and the effect of a prostacyclin analogue on healing. *Br J Surg* 1994; 81: 33-37. PMID: [7508804](#)
164. Takahara M, Iida O, Soga Y, et al. SPINACH study investigators. Absence of Preceding Intermittent Claudication and its Associated Clinical Features in Patients with Critical Limb Ischemia. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 718-725. PMID: [25739923](#)
165. Aquino R, Johnnides C, Makaroun M, et al. Natural history of claudication: Long-term serial follow-up study of 1244 claudicants. *J Vasc Surg* 2001; 34: 962-970. PMID: [11743546](#)
166. Dormandy JA, Rutherford RB. TASC Working Group. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society

- Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000; 31 Suppl: S1-S296. PMID: [10666287](#)
167. Marston WA, Davies SW, Armstrong B, et al. Natural history of limbs with arterial insufficiency and chronic ulceration treated without revascularization. *J Vasc Surg* 2006; 44: 108-114. PMID: [16828434](#)
168. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2015; 62: 1642-1651. PMID: [26391460](#)
169. Iida O, Takahara M, Soga Y, et al. PRIORITY Investigators. Prognostic Impact of Revascularization in Poor-Risk Patients With Critical Limb Ischemia: The PRIORITY Registry (Poor-Risk Patients With and Without Revascularization Therapy for Critical Limb Ischemia). *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1147-1157. PMID: [28595883](#)
170. Koch M, Trapp R, Kulas W, et al. Critical limb ischaemia as a main cause of death in patients with end-stage renal disease: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2547-2552. PMID: [15266035](#)
171. Orimoto Y, Ohta T, Ishibashi H, et al. The prognosis of patients on hemodialysis with foot lesions. *J Vasc Surg* 2013; 58: 1291-1299. PMID: [23810259](#)
172. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295: 180-189. PMID: [16403930](#)
173. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297: 1197-1206. PMID: [17374814](#)
174. Cacoub PP, Abola MT, Baumgartner I, et al. REACH Registry Investigators. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Atherosclerosis* 2009; 204: e86-e92. PMID: [19054514](#)
175. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015; 116: 1509-1526. PMID: [25908725](#)
176. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010; 304: 1350-1357. PMID: [20805624](#)
177. Singh S, Bailey KR, Noheria A, et al. Frailty across the spectrum of ankle-brachial index. *Angiology* 2012; 63: 229-236. PMID: [21733950](#)
178. McDermott MM, Liu K, Tian L, et al. Calf muscle characteristics, strength measures, and mortality in peripheral arterial disease: A longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1159-1167. PMID: [22440216](#)
179. Matsuo Y, Kumakura H, Kanai H, et al. The Geriatric Nutritional Risk Index Predicts Long-Term Survival and Cardiovascular or Limb Events in Peripheral Arterial Disease. *J Atheroscler Thromb* 2020; 27: 134-143. PMID: [31217396](#)
180. Sartipy F, Sigvant B, Lundin F, et al. Ten Year Mortality in Different Peripheral Arterial Disease Stages: A Population Based Observational Study on Outcome. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 55: 529-536. PMID: [29478910](#)
181. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, et al. The Cardiovascular Health Study Group. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 538-545. PMID: [10073955](#)
182. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, et al. German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index Study Group. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 2009; 120: 2053-2061. PMID: [19901192](#)
183. Harada M, Matsuzawa R, Aoyama N, et al. Asymptomatic peripheral artery disease and mortality in patients on hemodialysis. *Ren Replace Ther* 2018; 4: 17.
184. Kumakura H, Kanai H, Hojo Y, et al. Long-term survival and fate of the leg in *de novo* intermittent claudication. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2017; 3: 208-215. PMID: [28838085](#)
185. Eraso LH, Fukaya E, Mohler ER 3rd, et al. Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 704-711. PMID: [22739687](#)
186. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, et al. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation* 2011; 124: 17-23. PMID: [21690489](#)
187. Welten GM, Schouten O, Hoeks SE, et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease: A comparison in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1588-1596. PMID: [18420103](#)
188. Gallino A, Aboyans V, Diehm C, et al. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J* 2014; 35: 1112-1119. PMID: [24595865](#)
189. Lane DA, Lip GY. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD003075. PMID: [24307487](#)
190. Thomas Manapurathe D, Krishna SM, Dewdney B, et al. Effect of blood pressure lowering medications on leg ischemia in peripheral artery disease patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One* 2017; 12: e0178713. PMID: [28575088](#)
191. Ahimastos AA, Walker PJ, Askew C, et al. Effect of ramipril on walking times and quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication: A randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 453-460. PMID: [23385271](#)
192. Song P, Rudan D, Wang M, et al. National and subnational estimation of the prevalence of peripheral artery disease (PAD) in China: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2019; 9: 010601. PMID: [30873278](#)
193. Mehler PS, Coll JR, Estacio R, et al. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2003; 107: 753-756. PMID: [12578880](#)
194. Itoga NK, Tawfik DS, Lee CK, et al. Association of blood pressure measurements with peripheral artery disease events: Reanalysis of the ALLHAT data. *Circulation* 2018; 138: 1805-1814. PMID: [29930023](#)
195. Radack K, Deck C. β -adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1769-1776. PMID: [1679624](#)
196. Shetty S, Malik AH, Feringa H, et al. Meta-Analysis Evaluating Calcium Channel Blockers and the Risk of Peripheral Arterial Disease in Patients With Hypertension. *Am J Cardiol* 2020; 125: 907-915. PMID: [31959429](#)
197. Hicks CW, Yang C, Ndumele CE, et al. Associations of Obesity With Incident Hospitalization Related to Peripheral Artery Disease and Critical Limb Ischemia in the ARIC Study. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008644. PMID: [30369315](#)
198. 日本肥満学会. 肥満症診療ガイドライン 2016. ライフサイエンス出版 2016.
199. Murata N, Soga Y, Iida O, et al. Complex relationship of body mass index with mortality in patients with critical limb ischemia undergoing endovascular treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 49: 297-305. PMID: [25524520](#)
200. Senda K, Miura T, Minamisawa M, et al. Predictive Value of Underweight Status for Patients With Peripheral Artery Disease With Claudication. *Angiology* 2018; 69: 513-522. PMID: [29088925](#)
201. Takahara M, Soga Y, Fujihara M, et al. Association of Age with Mortality Rate after Femoropopliteal Endovascular Therapy for Intermittent Claudication. *J Atheroscler Thromb* 2021 Feb 27. doi: 10.5551/jat.62356 PMID: [33642442](#)
202. Takahara M, Iida O, Soga Y, et al. SPINACH study investigators. Current and Past Obesity in Japanese Patients with Critical Limb Ischemia Undergoing Revascularization. *J Atheroscler Thromb* 2021; 28: 44-51. PMID: [32188794](#)
203. 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 Suppl: 52S-68S. PMID: [20435262](#)
204. Shiraki T, Iida O, Takahara M, et al. Predictive scoring model of mortality after surgical or endovascular revascularization in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2014; 60: 383-389. PMID: [24726827](#)
205. Soga Y, Iida O, Takahara M, et al. Two-year life expectancy in patients with critical limb ischemia. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 1444-1449. PMID: [25523536](#)
206. Azuma N, Takahara M, Kodama A, et al. Predictive Model for Mortality Risk Including the Wound, Ischemia, Foot Infection Classification in Patients Undergoing Revascularization for Critical Limb Ischemia. *Circ Cardiovasc Interv* 2019; 12: e008015. PMID: [31771341](#)
207. Shiraki T, Takahara M, Iida O, et al. SPINACH study investigators. Baseline and Updated Information on Nutritional Status in Patients With Chronic Limb Threatening Ischaemia Undergoing Revascularisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021; 61: 467-472. PMID: [33358104](#)
208. Hata Y, Iida O, Asai M, et al. Risk Stratification for 2-Year Mortality in Patients with Chronic Limb-Threatening Ischemia Undergoing Endovascular Therapy. *J Atheroscler Thromb* 2021; 28: 477-482. PMID: [32713933](#)

209. Polonsky TS, Tian L, Zhang D, et al. Associations of Weight Change With Changes in Calf Muscle Characteristics and Functional Decline in Peripheral Artery Disease. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e010890. PMID: [31257970](#)
210. Kokkinidis DG, Arfaras-Melainis A, Giannopoulos S, et al. Statin therapy for reduction of cardiovascular and limb-related events in critical limb ischemia: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med* 2020; 25: 106-117. PMID: [31964311](#)
211. Sofat S, Chen X, Chowdhury MM, et al. Effects of Statin Therapy and Dose on Cardiovascular and Limb Outcomes in Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021; 62: 450-461. PMID: [34389230](#)
212. Bonaca MP, Gutierrez JA, Cannon C, et al. Polyvascular disease, type 2 diabetes, and long-term vascular risk: a secondary analysis of the IMPROVE-IT trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 934-943. PMID: [30396865](#)
213. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018; 137: 338-350. PMID: [29133605](#)
214. Emanuelsson F, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, et al. Impact of LDL Cholesterol on Microvascular Versus Macrovascular Disease: A Mendelian Randomization Study. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1465-1476. PMID: [31514949](#)
215. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, et al. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 682-690. PMID: [24315911](#)
216. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014; 35: 2864-2872. PMID: [24585266](#)
217. Hira RS, Cowart JB, Akeroyd JM, et al. Risk Factor Optimization and Guideline-Directed Medical Therapy in US Veterans With Peripheral Arterial and Ischemic Cerebrovascular Disease Compared to Veterans With Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol* 2016; 118: 1144-1149. PMID: [27553104](#)
218. Colantonio LD, Hubbard D, Monda KL, et al. Atherosclerotic Risk and Statin Use Among Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 251-264. PMID: [32674789](#)
219. Teramoto T, Uno K, Miyoshi I, et al. Low-density lipoprotein cholesterol levels and lipid-modifying therapy prescription patterns in the real world: An analysis of more than 33,000 high cardiovascular risk patients in Japan. *Atherosclerosis* 2016; 251: 248-254. PMID: [27419905](#)
220. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1465-1508. PMID: [27851991](#)
221. Abola MTB, Gollidge J, Miyata T, et al. Asia-Pacific Consensus Statement on the Management of Peripheral Artery Disease: A Report from the Asian Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Disease Asia-Pacific Peripheral Artery Disease Consensus Statement Project Committee. *J Atheroscler Thromb* 2020; 27: 809-907. PMID: [32624554](#)
222. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020; 41: 111-188. PMID: [31504418](#)
223. 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド 2018年版. 2018.
224. 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版. 2017.
225. Ishikawa Y, Yokoyama M, Saito Y, et al. JELIS Investigators. Preventive effects of eicosapentaenoic acid on coronary artery disease in patients with peripheral artery disease: Subanalysis of the JELIS trial. *Circ J* 2010; 74: 1451-1457. PMID: [20484828](#)
226. Meade T, Zuhrie R, Cook C, et al. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 1139. PMID: [12433762](#)
227. Rajamani K, Colman PG, Li LP, et al. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1780-1788. PMID: [19465233](#)
228. Tsuchida H, Shigematsu H, Ishimaru S, et al. Effect of low-density lipoprotein apheresis on patients with peripheral arterial disease. Peripheral Arterial Disease LDL Apheresis Multicenter Study (P-LAS). *Int Angiol* 2006; 25: 287-292. PMID: [16878078](#)
229. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393. PMID: [12556541](#)
230. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-591. PMID: [18256393](#)
231. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011; 378: 156-167. PMID: [21705063](#)
232. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al. J-DOIT3 Study Group. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 951-964. PMID: [29079252](#)
233. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: Glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421-431. PMID: [15381515](#)
234. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343: d4169. PMID: [21791495](#)
235. Hasan R, Firwana B, Elraiyah T, et al. A systematic review and meta-analysis of glycemic control for the prevention of diabetic foot syndrome. *J Vasc Surg* 2016; 63 Suppl: 22S-28S. PMID: [26804364](#)
236. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589. PMID: [18784090](#)
237. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2197-2206. PMID: [26039600](#)
238. Orchard TJ, Nathan DM, et al. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015; 313: 45-53. PMID: [25562265](#)
239. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853. PMID: [9742976](#)
240. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322. PMID: [27295427](#)
241. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844. PMID: [27633186](#)
242. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-130. PMID: [31189511](#)
243. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247-2257. PMID: [26630143](#)
244. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228-1239. PMID: [28910237](#)
245. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128. PMID: [26378978](#)
246. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657. PMID: [28605608](#)
247. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357. PMID: [30415602](#)
248. Cardoso CRL, Melo JV, Santos TRM, et al. Traditional and non-traditional risk factors for peripheral artery disease development/progression in patients with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20: 54. PMID: [33639945](#)
249. Maeda Y, Inoguchi T, Etoh E, et al. Brachial-ankle pulse wave ve-

- locity predicts all-cause mortality and cardiovascular events in patients with diabetes: The Kyushu Prevention Study of Atherosclerosis. *Diabetes Care* 2014; 37: 2383-2390. PMID: [24898302](#)
250. Prompers L, Huijberts M, Apeltqvist J, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2007; 50: 18-25. PMID: [17093942](#)
 251. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865. PMID: [9742977](#)
 252. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012; 9: e1001204. PMID: [22509138](#)
 253. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-1326. PMID: [23992601](#)
 254. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-1335. PMID: [23992602](#)
 255. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242. PMID: [26052984](#)
 256. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 69-79. PMID: [30418475](#)
 257. Morris PB, Ference BA, Jahangir E, et al. Cardiovascular Effects of Exposure to Cigarette Smoke and Electronic Cigarettes: Clinical Perspectives From the Prevention of Cardiovascular Disease Section Leadership Council and Early Career Councils of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1378-1391. PMID: [26383726](#)
 258. Rigotti NA. Treatment of tobacco use and dependence. *N Engl J Med* 2002; 346: 506-512. PMID: [11844853](#)
 259. Ding N, Sang Y, Chen J, et al. Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Long-Term Risk of 3 Major Atherosclerotic Diseases. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 498-507. PMID: [31345423](#)
 260. Agarwal S. The association of active and passive smoking with peripheral arterial disease: results from NHANES 1999-2004. *Angiology* 2009; 60: 335-345. PMID: [19153101](#)
 261. Lu L, Mackay DF, Pell JP. Secondhand smoke exposure and intermittent claudication: a Scotland-wide study of 4231 non-smokers. *Heart* 2013; 99: 1342-1345. PMID: [23872592](#)
 262. Lu L, Mackay DF, Pell JP. Association between level of exposure to secondhand smoke and peripheral arterial disease: Cross-sectional study of 5,686 never smokers. *Atherosclerosis* 2013; 229: 273-276. PMID: [23880175](#)
 263. He Y, Lam TH, Jiang B, et al. Passive smoking and risk of peripheral arterial disease and ischemic stroke in Chinese women who never smoked. *Circulation* 2008; 118: 1535-1540. PMID: [18809795](#)
 264. Young JC, Paul NJ, Karatas TB, et al. Cigarette smoking intensity informs outcomes after open revascularization for peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2019; 70: 1973-1983. PMID: [31176638](#)
 265. Amrock SM, Abraham CZ, Jung E, et al. Risk Factors for Mortality Among Individuals With Peripheral Arterial Disease. *Am J Cardiol* 2017; 120: 862-867. PMID: [28734461](#)
 266. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1158-1165. PMID: [15622370](#)
 267. Hennrikus D, Joseph AM, Lando HA, et al. Effectiveness of a smoking cessation program for peripheral artery disease patients: A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2105-2112. PMID: [21144971](#)
 268. US Department of Health and Human Services. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. 2008.
 269. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD000146. PMID: [23152200](#)
 270. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: A randomized trial. *Circulation* 2010; 121: 221-229. PMID: [20048210](#)
 271. Gorin SS, Heck JE. Meta-analysis of the efficacy of tobacco counseling by health care providers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 2012-2022. PMID: [15598756](#)
 272. Hirakata H, Nitta K, Inaba M, et al. Japanese Society for Dialysis Therapy guidelines for management of cardiovascular diseases in patients on chronic hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 387-435. PMID: [23046367](#)
 273. Watanabe Y, Kawanishi H, Suzuki K, et al. Japanese society for dialysis therapy clinical guideline for "Maintenance hemodialysis: hemodialysis prescriptions". *Ther Apher Dial* 2015; 19 Suppl: 67-92. PMID: [25817933](#)
 274. Morooka H, Tanaka A, Inaguma D, et al. Peripheral artery disease at the time of dialysis initiation and mortality: a prospective observational multicenter study. *BMJ Open* 2020; 10: e042315. PMID: [33384396](#)
 275. Anantha-Narayanan M, Sheikh AB, Nagpal S, et al. Impact of Kidney Disease on Peripheral Arterial Interventions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol* 2020; 51: 527-533. PMID: [32570255](#)
 276. Iida O, Nakamura M, Yamauchi Y, et al. OLIVE Investigators. 3-Year Outcomes of the OLIVE Registry, a Prospective Multicenter Study of Patients With Critical Limb Ischemia: A Prospective, Multi-Center, Three-Year Follow-Up Study on Endovascular Treatment for Intra-Inguinal Vessel in Patients With Critical Limb Ischemia. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1493-1502. PMID: [26404203](#)
 277. Nakano M, Hirano K, Iida O, et al. Clinical efficacy of infrapopliteal endovascular procedures for hemodialysis patients with critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg* 2015; 29: 1225-1234. PMID: [26004963](#)
 278. Kumada Y, Nogaki H, Ishii H, et al. Clinical outcome after infrapopliteal bypass surgery in chronic hemodialysis patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2015; 61: 400-404. PMID: [25441673](#)
 279. Suematsu N, Iida O, Takahara M, et al. Prognostic Factors in Hemodialysis Patients Undergoing Endovascular Treatment for Critical Limb Ischemia due to Isolated Below-the-Knee Disease. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 404-414. PMID: [25346201](#)
 280. Yuo TH, Wallace JR, Fish L, et al. Editor's Choice - Comparison of Outcomes After Open Surgical and Endovascular Lower Extremity Revascularisation Among End Stage Renal Disease Patients on Dialysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019; 57: 248-257. PMID: [30385187](#)
 281. Higashitani M, Uemura Y, Mizuno A, et al. Toma-Code Registry Investigators. Cardiovascular Outcome and Mortality in Patients Undergoing Endovascular Treatment for Symptomatic Peripheral Artery Disease: Short-Term Results of the Toma-Code Registry. *Circ J* 2018; 82: 1917-1925. PMID: [29760308](#)
 282. Ureña P, Malergue MC, Goldfarb B, et al. Evolutionary aortic stenosis in hemodialysis patients: analysis of risk factors. *Nephrologie* 1999; 20: 217-225. PMID: [10480155](#)
 283. Ohtake T, Oka M, Ikee R, et al. Impact of lower limbs' arterial calcification on the prevalence and severity of PAD in patients on hemodialysis. *J Vasc Surg* 2011; 53: 676-683. PMID: [21211928](#)
 284. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, et al. CKD-MBD Guideline Working Group. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Ther Apher Dial* 2013; 17: 247-288. PMID: [23735142](#)
 285. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 1268-1277. PMID: [23870817](#)
 286. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, et al. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2223-2233. PMID: [19713308](#)
 287. Elango K, Javaid A, Khetarpal BK, et al. The Effects of Warfarin and Direct Oral Anticoagulants on Systemic Vascular Calcification: A Review. *Cells* 2021; 10: PMID: [33807457](#)
 288. Ishii H, Aoyama T, Takahashi H, et al. Treatment with cilostazol improves clinical outcome after endovascular therapy in hemodialysis patients with peripheral artery disease. *J Cardiol* 2016; 67: 199-204. PMID: [26074442](#)
 289. Hidaka S, Kobayashi S, Iwagami M, et al. Sarpogrelate hydrochloride, a selective 5-HT_{2A} receptor antagonist, improves skin perfusion pressure of the lower extremities in hemodialysis patients with peripheral arterial disease. *Ren Fail* 2013; 35: 43-48. PMID: [23110683](#)
 290. Ohtake T, Sato M, Nakazawa R, et al. Randomized pilot trial between prostaglandin I₂ analog and anti-platelet drugs on peripheral arterial disease in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2014; 18: 1-8. PMID: [24499078](#)
 291. Matsuura R, Hidaka S, Ohtake T, et al. Intradialytic hypotension is an important risk factor for critical limb ischemia in patients on hemodialysis. *BMC Nephrol* 2019; 20: 473. PMID: [31856757](#)
 292. O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, et al. Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: Results from the

- Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1046-1051. PMID: [15034108](#)
293. Kobayashi S, Oka M, Maesato K, et al. Coronary artery calcification, ADMA, and insulin resistance in CKD patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1289-1295. PMID: [18562597](#)
294. Ishioka K, Ohtake T, Moriya H, et al. High prevalence of peripheral arterial disease (PAD) in incident hemodialysis patients: screening by ankle-brachial index (ABI) and skin perfusion pressure (SPP) measurement. *Ren Replace Ther* 2018; 4: 27.
295. Okamoto K, Oka M, Maesato K, et al. Peripheral arterial occlusive disease is more prevalent in hemodialysis: Comparison with the findings of multidetector-row computed tomography. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 269-276. PMID: [16860193](#)
296. Azuma N, Kikuchi S, Okuda H, et al. Recent Progress of Bypass Surgery to the Dialysis-Dependent Patients with Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Dis* 2017; 10: 178-184. PMID: [29147171](#)
297. Iida O, Nakamura M, Yamauchi Y, et al. 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; 6: 68-76. PMID: [23362307](#)
298. Iida O, Soga Y, Kawasaki D, et al. Angiographic restenosis and its clinical impact after infrapopliteal angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 44: 425-431. PMID: [22938944](#)
299. Dawson DB, Telles-Garcia NA, Atkins JL, et al. End-stage renal disease patients undergoing angioplasty and bypass for critical limb ischemia have worse outcomes compared to non-ESRD patients: Systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021; 98: 297-307. PMID: [33825331](#)
300. Kobayashi S, Moriya H, Aso K, et al. Vitamin E-bonded hemodialyzer improves atherosclerosis associated with a rheological improvement of circulating red blood cells. *Kidney Int* 2003; 63: 1881-1887. PMID: [12675867](#)
301. Moriyama K, Kato Y, Hasegawa D, et al. Involvement of ionic interactions in cytokine adsorption of polyethyleneimine-coated polyacrylonitrile and polymethyl methacrylate membranes in vitro. *J Artif Organs* 2020; 23: 240-246. PMID: [32394409](#)
302. Hokimoto S, Sakamoto K, Akasaka T, et al. High mortality rate in hemodialysis patients who undergo invasive cardiovascular procedures related to peripheral artery disease: Community-based observational study in Kumamoto Prefecture. *Circ J* 2015; 79: 1269-1276. PMID: [25787229](#)
303. Shiraki T, Iida O, Takahara M, et al. Predictors of 2-Year Mortality and Risk Stratification After Surgical or Endovascular Revascularization of Infrainguinal Artery Disease in Hemodialysis Patients With Critical Limb Ischemia. *J Endovasc Ther* 2015; 22: 719-724. PMID: [26276552](#)
304. Ishii H, Aoyama T, Takahashi H, et al. Serum albumin and C-reactive protein levels predict clinical outcome in hemodialysis patients undergoing endovascular therapy for peripheral artery disease. *Atherosclerosis* 2013; 227: 130-134. PMID: [23294924](#)
305. De Vriese AS, Caluwé R, Van Der Meersch H, et al. Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32: 1474-1483. PMID: [33753537](#)
306. Kobayashi S. Applications of LDL-apheresis in nephrology. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 9-15. PMID: [18175056](#)
307. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339. PMID: [8918275](#)
308. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106. PMID: [8298418](#)
309. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86. PMID: [11786451](#)
310. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009; 301: 1909-1919. PMID: [19436018](#)
311. Hoolopeter G, Jantzen HM, Vincent D, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001; 409: 202-207. PMID: [11196645](#)
312. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 32-40. PMID: [27959717](#)
313. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, et al. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: Results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation* 1998; 98: 678-686. PMID: [9715861](#)
314. Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: The CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). *J Vasc Surg* 2008; 47: 330-336. PMID: [18155871](#)
315. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. TRA 2P-TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012; 366: 1404-1413. PMID: [22443427](#)
316. De Schryver EL, Algra A, Kappelle LJ, et al. Vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD001342. PMID: [22972051](#)
317. Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 346-351. PMID: [10665553](#)
318. Anand S, Yusuf S, et al. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 217-227. PMID: [17634457](#)
319. Johnson WC, Williford WO. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: A prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2002; 35: 413-421. PMID: [11877686](#)
320. Shen AY, Yao JF, Brar SS, et al. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 309-315. PMID: [17659197](#)
321. Gómez-Molina M, Valdés M, Marín F. Oral anticoagulation in Japanese patients with atrial fibrillation – insight to the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Circ J* 2015; 79: 292-294. PMID: [25744746](#)
322. Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al. Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: A prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 2008; 39: 1740-1745. PMID: [18388341](#)
323. Ducrocq G, Wallace JS, Baron G, et al. REACH Investigators. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2010; 31: 1257-1265. PMID: [20181681](#)
324. Hylek EM. Apixaban for End-Stage Kidney Disease: More Questions for the Randomized Trials. *Circulation* 2018; 138: 1534-1536. PMID: [30354524](#)
325. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431-441. PMID: [28693366](#)
326. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380: 1326-1335. PMID: [30730782](#)
327. Panos NG, Cook AM, John S, et al. Neurocritical Care Society (NCS) Pharmacy Study Group. Factor Xa Inhibitor-Related Intracranial Hemorrhage: Results From a Multicenter, Observational Cohort Receiving Prothrombin Complex Concentrates. *Circulation* 2020; 141: 1681-1689. PMID: [32264698](#)
328. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319-1330. PMID: [28844192](#)
329. Cairns JA, Eikelboom JW, Shestakovska O, et al. Monitoring Emerging Data From the COMPASS Trial of an Antithrombotic Agent. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2769-2772. PMID: [31146821](#)
330. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 219-229. PMID: [29132880](#)
331. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, et al. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2306-2315. PMID: [29540326](#)
332. Urban P, Mehran R, Collieran R, et al. Defining High Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Consensus Document From the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Circulation* 2019; 140: 240-261. PMID: [31116032](#)

333. Natsuaki M, Morimoto T, Yamaji K, et al. CREDO - Kyoto PCI/CABG Registry Cohort 2, RESET, and NEXT trial investigators. Prediction of Thrombotic and Bleeding Events After Percutaneous Coronary Intervention: CREDO-Kyoto Thrombotic and Bleeding Risk Scores. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008708. PMID: [29789335](#)
334. Hess CN, Hiatt WR. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Disease in 2018. *JAMA* 2018; 319: 2329-2330. PMID: [29860284](#)
335. Sirimarco G, Amarenco P, Labreuche J, et al. REACH Registry Investigators. Carotid atherosclerosis and risk of subsequent coronary event in outpatients with atherothrombosis. *Stroke* 2013; 44: 373-379. PMID: [23306325](#)
336. Ahmed B, Al-Khaffaf H. Prevalence of significant asymptomatic carotid artery disease in patients with peripheral vascular disease: A meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37: 262-271. PMID: [19058982](#)
337. Razzouk L, Rockman CB, Patel MR, et al. Co-existence of vascular disease in different arterial beds: Peripheral artery disease and carotid artery stenosis --Data from Life Line Screening*. *Atherosclerosis* 2015; 241: 687-691. PMID: [26122189](#)
338. Collet JP, Cayla G, Ennezat PV, et al. AMERICA Investigators. Systematic detection of polyvascular disease combined with aggressive secondary prevention in patients presenting with severe coronary artery disease: The randomized AMERICA Study. *Int J Cardiol* 2018; 254: 36-42. PMID: [29407124](#)
339. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 517-573. PMID: [25127426](#)
340. Grenon SM, Vittinghoff E, Owens CD, et al. Peripheral artery disease and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease: Insights from the Heart and Soul Study. *Vasc Med* 2013; 18: 176-184. PMID: [23835937](#)
341. Subherwal S, Bhatt DL, Li S, et al. Polyvascular disease and long-term cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 541-549. PMID: [22715460](#)
342. Nakamura Y, Kunii H, Yoshihisa A, et al. Impact of peripheral artery disease on prognosis in hospitalized heart failure patients. *Circ J* 2015; 79: 785-793. PMID: [25739573](#)
343. Kim EK, Song PS, Yang JH, et al. Peripheral artery disease in korean patients undergoing percutaneous coronary intervention: Prevalence and association with coronary artery disease severity. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 87-92. PMID: [23341717](#)
344. Hussein AA, Uno K, Wolski K, et al. Peripheral arterial disease and progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1220-1225. PMID: [21371639](#)
345. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2719-2728. PMID: [27046162](#)
346. Saw J, Bhatt DL, Moliterno DJ, et al. The influence of peripheral arterial disease on outcomes: A pooled analysis of mortality in eight large randomized percutaneous coronary intervention trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1567-1572. PMID: [17045889](#)
347. Miura T, Soga Y, Doijiri T, et al. Prevalence and clinical outcome of polyvascular atherosclerotic disease in patients undergoing coronary intervention. *Circ J* 2013; 77: 89-95. PMID: [23018634](#)
348. Aboyans V, Lacroix P, Postil A, et al. Subclinical peripheral arterial disease and incompressible ankle arteries are both long-term prognostic factors in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 815-820. PMID: [16139130](#)
349. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, et al. CHARISMA Investigators. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 192-201. PMID: [19136484](#)
350. Hlatky MA, Boothroyd DB, Baker L, et al. Comparative effectiveness of multivessel coronary bypass surgery and multivessel percutaneous coronary intervention: A cohort study. *Ann Intern Med* 2013; 158: 727-734. PMID: [23609014](#)
351. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013; 381: 639-650. PMID: [23439103](#)
352. Dencker D, Pedersen F, Engström T, et al. Major femoral vascular access complications after coronary diagnostic and interventional procedures: A Danish register study. *Int J Cardiol* 2016; 202: 604-608. PMID: [26447671](#)
353. Neufang A, Dorweiler B, Espinola-Klein C, et al. Outcomes of complex femorodistal sequential autologous vein and biologic prosthesis composite bypass grafts. *J Vasc Surg* 2014; 60: 1543-1553. PMID: [25238725](#)
354. Spronk S, White JV, Ryjewski C, et al. Invasive treatment of claudication is indicated for patients unable to adequately ambulate during cardiac rehabilitation. *J Vasc Surg* 2009; 49: 1217-1225. PMID: [19394551](#)
355. Hur DJ, Kizilgul M, Aung WW, et al. Frequency of coronary artery disease in patients undergoing peripheral artery disease surgery. *Am J Cardiol* 2012; 110: 736-740. PMID: [22633203](#)
356. Ishihara T, Iida O, Tosaka A, et al. Severity of coronary artery disease affects prognosis of patients with peripheral artery disease. *Angiology* 2013; 64: 417-422. PMID: [22773383](#)
357. Cho I, Chang HJ, Sung JM, et al. CONFIRM Investigators. Coronary computed tomographic angiography and risk of all-cause mortality and nonfatal myocardial infarction in subjects without chest pain syndrome from the CONFIRM Registry (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: An international multicenter registry). *Circulation* 2012; 126: 304-313. PMID: [22685117](#)
358. Bhatt DL, Peterson ED, Harrington RA, et al. CRUSADE Investigators. Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009; 30: 1195-1202. PMID: [19339264](#)
359. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 1172-1181. PMID: [9027521](#)
360. Ramos R, García-Gil M, Comas-Cufi M, et al. Statins for prevention of cardiovascular events in a low-risk population with low ankle brachial index. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 630-640. PMID: [26868687](#)
361. Sorber R, AlshaiKH HN, Nejm B, et al. Quantifying the risk-adjusted hospital costs of postoperative complications after lower extremity bypass in patients with claudication. *J Vasc Surg* 2021; 73: 1361-1367. PMID: [32931872](#)
362. The Japanese Society For Vascular Surgery Jclimb Committee, Ncd Jclimb Analytical Team. Aggregated Data of JAPAN Critical Limb Ischemia Database (JCLIMB) Annual Reports from 2013 to 2016. *Ann Vasc Dis* 2019; 12: 412-436. PMID: [31636759](#)
363. Iida O, Soga Y, Takahara M, et al. Perioperative complications after aorto-iliac stenting: Associated factors and impact on follow-up cardiovascular prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 47: 131-138. PMID: [24611185](#)
364. Sato K, Iida O, Takahara M, et al. Effect of perioperative complications after endovascular therapy in patients with peripheral artery disease due to femoropopliteal lesions. *J Vasc Surg* 2015; 61: 1272-1277. PMID: [25925540](#)
365. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group. Conte MS, Pomposelli FB, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: Management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg* 2015; 61: 2S-41S. PMID: [25638515](#)
366. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: A randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 841-848. PMID: [20197530](#)
367. Alahdab F, Wang AT, Elraiyah TA, et al. A systematic review for the screening for peripheral arterial disease in asymptomatic patients. *J Vasc Surg* 2015; 61 Suppl: 42S-53S. PMID: [25721066](#)
368. Itoga NK, Minami HR, Chelvakumar M, et al. Cost-effectiveness analysis of asymptomatic peripheral artery disease screening with the ABI test. *Vasc Med* 2018; 23: 97-106. PMID: [29345540](#)
369. McDermott MM. Ankle brachial index as a predictor of outcomes in peripheral arterial disease. *J Lab Clin Med* 1999; 133: 33-40. PMID: [10385479](#)
370. Long J, Modrall JG, Parker BJ, et al. Correlation between ankle-brachial index, symptoms, and health-related quality of life in patients with peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 2004; 39: 723-727. PMID: [15071432](#)
371. Szuba A, Oka RK, Harada R, et al. Limb hemodynamics are not predictive of functional capacity in patients with PAD. *Vasc Med* 2006; 11: 155-163. PMID: [17288121](#)
372. Grenon SM, Chong K, Alley H, et al. Walking disability in patients with peripheral artery disease is associated with arterial endothelial function. *J Vasc Surg* 2014; 59: 1025-1034. PMID: [24423479](#)
373. Cooke JP, Meng S. Vascular Regeneration in Peripheral Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40: 1627-1634. PMID: [32434408](#)
374. Wu WC, Mohler E 3rd, Ratcliffe SJ, et al. Skeletal muscle microvascular flow in progressive peripheral artery disease: Assessment

- with continuous arterial spin-labeling perfusion magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2372-2377. PMID: [19539149](#)
375. Schieber MN, Hasenkamp RM, Pipinos II, et al. Muscle strength and control characteristics are altered by peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2017; 66: 178-186. PMID: [28647034](#)
376. Pipinos II, Sharov VG, Shepard AD, et al. Abnormal mitochondrial respiration in skeletal muscle in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2003; 38: 827-832. PMID: [14560237](#)
377. Uesugi K, Sekiguchi M, Kikuchi S, et al. Lumbar spinal stenosis associated with peripheral arterial disease: a prospective multicenter observational study. *J Orthop Sci* 2012; 17: 673-681. PMID: [23053583](#)
378. Imagama S, Matsuyama Y, Sakai Y, et al. An arterial pulse examination is not sufficient for diagnosis of peripheral arterial disease in lumbar spinal canal stenosis: A prospective multicenter study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011; 36: 1204-1210. PMID: [21217453](#)
379. Han SH, Jeon CH, Lee DH, et al. Clinical and radiological characteristics of concomitant peripheral arterial obstructive disease in patients with lumbar spinal stenosis. *Pain Physician* 2013; 16: 513-520. PMID: [24077197](#)
380. Han MH, Lee DH, Park KS, et al. Risk factors and incidence for peripheral arterial disease in patients with typical lumbar spinal stenosis. *Korean J Spine* 2014; 11: 183-187. PMID: [25346766](#)
381. Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE, et al. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery* 1982; 91: 686-693. PMID: [7079971](#)
382. Ouwendijk R, de Vries M, Stijnen T, et al. Multicenter randomized controlled trial of the costs and effects of noninvasive diagnostic imaging in patients with peripheral arterial disease: The DIPAD trial. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 1349-1357. PMID: [18430854](#)
383. Bui BT, Miller S, Mildnerberger P, et al. Omniscan MRA Investigator Panel. Comparison of contrast-enhanced MR angiography to intraarterial digital subtraction angiography for evaluation of peripheral arterial occlusive disease: Results of a phase III multicenter trial. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31: 1402-1410. PMID: [20512893](#)
384. Barba A, Estallo L, Rodriguez L, et al. Detection of abdominal aortic aneurysm in patients with peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 504-508. PMID: [15963741](#)
385. Giugliano G, Laurenzano E, Rengo C, et al. Abdominal aortic aneurysm in patients affected by intermittent claudication: prevalence and clinical predictors. *BMC Surg* 2012; 12 Suppl: S17. PMID: [23173942](#)
386. Daniel VT, Gupta N, Raffetto JD, et al. Impact of coexisting aneurysms on open revascularization for aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 2016; 63: 944-948. PMID: [26843353](#)
387. Park JW, Lee JH. Prevalence and Risk Factors of Peripheral Arterial Disease in Patients with Lumbar Spinal Stenosis and Intermittent Claudication: CT Angiography Study. *J Korean Med Sci* 2020; 35: e87. PMID: [32242344](#)
388. 杉本郁夫, 太田敬, 石橋宏之, ほか. Vascular Lab の現状とその意義. *日血外会誌* 2011; 20: 761-766.
389. Masaki H, Tanemoto K. Evaluation of conservative therapy for intermittent claudication. *Circ J* 2012; 76: 1327-1328. PMID: [22498571](#)
390. 露木和夫, 河乃建仁, 海老根東雄, ほか. 運動負荷ABI試験における1分間歩行の診断精度. *脈管学* 2012; 52: 175-179.
391. 藤岡顕太郎, 江里健輔, 中島伸之, ほか. 間歇性跛行症例に対する薬効評価法: 日本脈管学会間歇性跛行重症度評価小委員会報告. *脈管学* 2000; 40: 851-857.
392. Tsuyuki K, Kohno K, Ebine K, et al. Exercise-ankle brachial pressure index with one-minute treadmill walking in patients on maintenance hemodialysis. *Ann Vasc Dis* 2013; 6: 52-56. PMID: [23641284](#)
393. 中島里枝子. 負荷ABIの有用性. *検査と技術* 2013; 41: 662-666.
394. 山崎浩史, 田邊康宏, 金剛寺謙, ほか. 負荷装置VSL-100Aを用いた運動負荷ABIの有用性の検討. *日臨生理会誌* 2017; 47: 81-86.
395. 重松邦広, 宮田哲郎. 治療法選択のためのアプローチ: 血管外科医の指標. *Heart View* 2011; 15: 350-356.
396. Komiyama T, Shigematsu H, Yasuhara H, et al. An objective assessment of intermittent claudication by near-infrared spectroscopy. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8: 294-296. PMID: [8013679](#)
397. 市来正隆. 間歇性跛行肢に対する機能的評価法. *脈管学* 2005; 45: 305-310.
398. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, et al. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD000123. PMID: [17943736](#)
399. Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, et al. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: Systematic review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol* 2014; 63: 79-87. PMID: [25446168](#)
400. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007; 45: 645-654. PMID: [17398372](#)
401. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, et al. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD003748. PMID: [25358850](#)
402. Stevens JW, Simpson E, Harnan S, et al. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg* 2012; 99: 1630-1638. PMID: [23034699](#)
403. Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Lauret GJ, et al. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD005263. PMID: [23970372](#)
404. Bäck M, Jivegård L, Johansson A, et al. Home-based supervised exercise versus hospital-based supervised exercise or unsupervised walk advice as treatment for intermittent claudication: A systematic review. *J Rehabil Med* 2015; 47: 801-808. PMID: [26435098](#)
405. Hageman D, Fokkenrood HJ, Gommans LN, et al. Supervised exercise therapy versus home-based exercise therapy versus walking advice for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; CD005263. PMID: [29627967](#)
406. Vemulapalli S, Dolor RJ, Hasselblad V, et al. Supervised vs unsupervised exercise for intermittent claudication: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2015; 169: 924-937. PMID: [26027632](#)
407. Al-Jundi W, Madbak K, Beard JD, et al. Systematic review of home-based exercise programmes for individuals with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013; 46: 690-706. PMID: [24076079](#)
408. Kruidenier LM, Nicolai SP, Rouwet EV, et al. Additional supervised exercise therapy after a percutaneous vascular intervention for peripheral arterial disease: A randomized clinical trial. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 961-968. PMID: [21571547](#)
409. Badger SA, Soong CV, O'Donnell ME, et al. Benefits of a supervised exercise program after lower limb bypass surgery. *Vasc Endovascular Surg*; 41: 27-32. PMID: [17277240](#)
410. Lundgren F, Dahllöf AG, Lundholm K, et al. Intermittent claudication--surgical reconstruction or physical training? A prospective randomized trial of treatment efficiency. *Ann Surg* 1989; 209: 346-355. PMID: [2647051](#)
411. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000; 109: 523-530. PMID: [11063952](#)
412. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, et al. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: A systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38: 463-474. PMID: [19586783](#)
413. Mondillo S, Ballo P, Barbati R, et al. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am J Med* 2003; 114: 359-364. PMID: [12714124](#)
414. Aronow WS. Lipid-lowering therapy in high-risk persons. *Compr Ther* 2006; 32: 68-73. PMID: [16845146](#)
415. Lane R, Harwood A, Watson L, et al. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; CD000990. PMID: [29278423](#)
416. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, et al. CLEVER Study Investigators. Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease: Six-month outcomes from the claudication: exercise versus endoluminal revascularization (CLEVER) study. *Circulation* 2012; 125: 130-139. PMID: [22090168](#)
417. Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, et al. Exercise training for claudication. *N Engl J Med* 2002; 347: 1941-1951. PMID: [12477945](#)
418. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain: A meta-analysis. *JAMA* 1995; 274: 975-980. PMID: [7674529](#)
419. Jongkind V, Akkersdijk GJ, Yeung KK, et al. A systematic review of endovascular treatment of extensive aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 2010; 52: 1376-1383. PMID: [20598474](#)
420. Bosiers M, DeLoose K, Callaert J, et al. BRAVISSIMO: 12-month results from a large scale prospective trial. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2013; 54: 235-253. PMID: [23558659](#)
421. Ye W, Liu CW, Ricco JB, et al. Early and late outcomes of percutaneous treatment of TransAtlantic Inter-Society Consensus class C and D aorto-iliac lesions. *J Vasc Surg* 2011; 53: 1728-1737. PMID: [21609804](#)

422. Goode SD, Cleveland TJ, Gaines PA. STAG trial collaborators. Randomized clinical trial of stents versus angioplasty for the treatment of iliac artery occlusions (STAG trial). *Br J Surg* 2013; 100: 1148-1153. PMID: [23842828](#)
423. Grimme FA, Goverde PC, Verbruggen PJ, et al. Editor's Choice - First Results of the Covered Endovascular Reconstruction of the Aortic Bifurcation (CERAB) Technique for Aortoiliac Occlusive Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 50: 638-647. PMID: [26343310](#)
424. Indes JE, Pfaff MJ, Farrokhyar F, et al. Clinical outcomes of 5358 patients undergoing direct open bypass or endovascular treatment for aortoiliac occlusive disease: A systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther* 2013; 20: 443-455. PMID: [23914850](#)
425. de Vries SO, Hunink MG. Results of aortic bifurcation grafts for aortoiliac occlusive disease: A meta-analysis. *J Vasc Surg* 1997; 26: 558-569. PMID: [9357455](#)
426. Ballotta E, Lorenzetti R, Piatto G, et al. Reconstructive surgery for complex aortoiliac occlusive disease in young adults. *J Vasc Surg* 2012; 56: 1606-1614. PMID: [23092642](#)
427. Ricco JB, Probst H. French University Surgeons Association. Long-term results of a multicenter randomized study on direct versus crossover bypass for unilateral iliac artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 2008; 47: 45-54. PMID: [17997269](#)
428. Mohan CR, Sharp WJ, Hoballah JJ, et al. A comparative evaluation of externally supported polytetrafluoroethylene axillobifemoral and axillofemoral bypass grafts. *J Vasc Surg* 1995; 21: 801-809. PMID: [7769738](#)
429. Soga Y, Iida O, Kawasaki D, et al. REAL-AI investigators. Contemporary outcomes after endovascular treatment for aorto-iliac artery disease. *Circ J* 2012; 76: 2697-2704. PMID: [22864278](#)
430. Yamauchi Y, Takahara M, Shintani Y, et al. OMOTENASHI investigators. One-Year Outcomes of Endovascular Therapy for Aortoiliac Lesions. *Circ Cardiovasc Interv* 2019; 12: e007441. PMID: [30616363](#)
431. Yamauchi Y, Takahara M, Shintani Y, et al. Three-Year Outcomes of Endovascular Therapy for Aortoiliac Lesions. *Circ Cardiovasc Interv* 2020; 13: e009168. PMID: [32755323](#)
432. Piazza M, Ricotta JJ 2nd, Bower TC, et al. Iliac artery stenting combined with open femoral endarterectomy is as effective as open surgical reconstruction for severe iliac and common femoral occlusive disease. *J Vasc Surg* 2011; 54: 402-411. PMID: [21531527](#)
433. Chiu KW, Davies RS, Nightingale PG, et al. Review of direct anatomical open surgical management of atherosclerotic aorto-iliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 39: 460-471. PMID: [20303805](#)
434. Bredahl K, Jensen LP, Schroeder TV, et al. Mortality and complications after aortic bifurcated bypass procedures for chronic aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 2015; 62: 75-82. PMID: [26115920](#)
435. Morisaki K, Yamaoka T, Iwasa K, et al. Outcomes of endovascular therapy for infrarenal aortic occlusion of TASC II D classification. *Ann Vasc Surg* 2017; 43: 203-209. PMID: [28302474](#)
436. Nanto K, Iida O, Fujihara M, et al. Five-year patency and its predictors after endovascular therapy for aortoiliac occlusive disease. *J Atheroscler Thromb* 2019; 26: 989-996. PMID: [30996200](#)
437. Kang JL, Patel VI, Conrad MF, et al. Common femoral artery occlusive disease: Contemporary results following surgical endarterectomy. *J Vasc Surg* 2008; 48: 872-877. PMID: [18639427](#)
438. Ballotta E, Gruppo M, Mazzalai F, et al. Common femoral artery endarterectomy for occlusive disease: An 8-year single-center prospective study. *Surgery* 2010; 147: 268-274. PMID: [19828166](#)
439. Chang RW, Goodney PP, Baek JH, et al. Long-term results of combined common femoral endarterectomy and iliac stenting/stent grafting for occlusive disease. *J Vasc Surg* 2008; 48: 362-367. PMID: [18572359](#)
440. Chandal KH, Syed MA, Dar T, et al. Systematic Review and Proportional Meta-Analysis of Endarterectomy and Endovascular Therapy with Routine or Selective Stenting for Common Femoral Artery Atherosclerotic Disease. *J Interv Cardiol* 2019; 2019: 1593401. PMID: [31772513](#)
441. Gouëffic Y, Della Schiava N, Thaveau F, et al. Stenting or Surgery for De Novo Common Femoral Artery Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1344-1354. PMID: [28683941](#)
442. Soga Y, Tomoi Y, Sato K, et al. Clinical outcome after endovascular treatment for isolated common femoral and popliteal artery disease. *Cardiovasc Interv Ther* 2013; 28: 250-257. PMID: [23361951](#)
443. Kuma S, Tanaka K, Ohmine T, et al. Clinical Outcome of Surgical Endarterectomy for Common Femoral Artery Occlusive Disease. *Circ J* 2016; 80: 964-969. PMID: [26902450](#)
444. Lammer J, Zeller T, Hausegger KA, et al. Heparin-bonded covered stents versus bare-metal stents for complex femoropopliteal artery lesions: The randomized VIABAHN trial (Viabahn endoprosthesis with PROPATEN bioactive surface [VIA] versus bare nitinol stent in the treatment of long lesions in superficial femoral artery occlusive disease). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1320-1327. PMID: [23831445](#)
445. Scheinert D, Werner M, Scheinert S, et al. Treatment of complex atherosclerotic popliteal artery disease with a new self-expanding interwoven nitinol stent: 12-month results of the Leipzig SUPERA popliteal artery stent registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 65-71. PMID: [23347863](#)
446. Tepe G, Micari A, Keirse K, et al. IN.PACT Global Study Investigators. Drug-Coated Balloon Treatment for Femoropopliteal Artery Disease: The Chronic Total Occlusion Cohort in the IN.PACT Global Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12: 484-493. PMID: [30846089](#)
447. Brodmann M, Keirse K, Scheinert D, et al. IN.PACT Global Study Investigators. Drug-Coated Balloon Treatment for Femoropopliteal Artery Disease: The IN.PACT Global Study De Novo In-Stent Restenosis Imaging Cohort. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 2113-2123. PMID: [29050631](#)
448. Tosaka A, Soga Y, Iida O, et al. Classification and clinical impact of restenosis after femoropopliteal stenting. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 16-23. PMID: [22192663](#)
449. Klinkert P, Schepers A, Burger DH, et al. Vein versus polytetrafluoroethylene in above-knee femoropopliteal bypass grafting: Five-year results of a randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 2003; 37: 149-155. PMID: [12514593](#)
450. Klinkert P, Post PN, Breslau PJ, et al. Saphenous vein versus PTFE for above-knee femoropopliteal bypass. A review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 357-362. PMID: [15015183](#)
451. Pereira CE, Albers M, Romiti M, et al. Meta-analysis of femoropopliteal bypass grafts for lower extremity arterial insufficiency. *J Vasc Surg* 2006; 44: 510-517. PMID: [16950427](#)
452. Piffaretti G, Dorigo W, Ottavi P, et al. PROPATEN Italian Registry Group. Results of infrainguinal revascularization with bypass surgery using a heparin-bonded graft for disabling intermittent claudication due to femoropopliteal occlusive disease. *J Vasc Surg* 2019; 70: 166-174. PMID: [31113719](#)
453. Humbarger O, Siracuse JJ, Rybin D, et al. Broad variation in prosthetic conduit use for femoral-popliteal bypass is not justified on the basis of contemporary outcomes favoring autologous great saphenous vein. *J Vasc Surg* 2019; 70: 1514-1523. PMID: [31147137](#)
454. Iida O, Takahara M, Soga Y, et al. One-Year Outcomes of Heparin-Bonded Stent-Graft Therapy for Real-World Femoropopliteal Lesions and the Association of Patency With the Prothrombotic State Based on the Prospective, Observational, Multicenter Viabahn Stent-Graft Placement for Femoropopliteal Diseases Requiring Endovascular Therapy (VANQUISH) Study. *J Endovasc Ther* 2021; 28: 123-131. PMID: [32959718](#)
455. Ishihara T, Takahara M, Iida O, et al. ZEPHYR Investigators. Comparable 2-Year Restenosis Rates Following Subintimal and Intraluminal Drug-Eluting Stent Implantation for Femoropopliteal Chronic Total Occlusion. *J Endovasc Ther* 2016; 23: 889-895. PMID: [27566704](#)
456. Samson RH, Morales R, Showalter DP, et al. Heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene femoropopliteal bypass grafts outperform expanded polytetrafluoroethylene grafts without heparin in a long-term comparison. *J Vasc Surg* 2016; 64: 638-647. PMID: [27139782](#)
457. Ohki T, Kichikawa K, Yokoi H, et al. Outcomes of the Japanese multicenter Viabahn trial of endovascular stent grafting for superficial femoral artery lesions. *J Vasc Surg* 2017; 66: 130-142. PMID: [28400218](#)
458. Saxon RR, Chervu A, Jones PA, et al. Heparin-bonded, expanded polytetrafluoroethylene-lined stent graft in the treatment of femoropopliteal artery disease: 1-year results of the VIPER (Viabahn Endoprosthesis with Heparin Bioactive Surface in the Treatment of Superficial Femoral Artery Obstructive Disease) trial. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 165-173. PMID: [23369553](#)
459. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, et al. Zilver PTX Investigators. Durable Clinical Effectiveness With Paclitaxel-Eluting Stents in the Femoropopliteal Artery: 5-Year Results of the Zilver PTX Randomized Trial. *Circulation* 2016; 133: 1472-83; discussion 1483. PMID: [26969758](#)
460. Müller-Hülsbeck S, Benko A, Soga Y, et al. Two-Year Efficacy and Safety Results from the IMPERIAL Randomized Study of the Eluvia Polymer-Coated Drug-Eluting Stent and the Zilver PTX Polymer-free Drug-Coated Stent. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2021; 44: 368-375. PMID: [33225377](#)
461. Soga Y, Fujihara M, Iida O, et al. Japanese Patients Treated in the

- IMPERIAL Randomized Trial Comparing Eluvia and Zilver PTX Stents. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020; 43: 215-222. PMID: [31690980](#)
462. Golzar J, Soga Y, Babaev A, et al. Effectiveness and Safety of a Paclitaxel-Eluting Stent for Superficial Femoral Artery Lesions up to 190 mm: One-Year Outcomes of the Single-Arm IMPERIAL Long Lesion Substudy of the Eluvia Drug-Eluting Stent. *J Endovasc Ther* 2020; 27: 296-303. PMID: [31989856](#)
463. Soga Y, Ando K. "Low Echoic Area" around stent after bare and drug-coated stenting or stent graft placement for superficial femoral artery disease. *SAGE Open Med Case Rep* 2021 May 12. doi: 10.1177/2050313X211014519 PMID: [34026211](#)
464. Soga Y, Fujihara M, Tomoi Y, et al. One-Year Late Lumen Loss between A Polymer-Coated Paclitaxel-Eluting Stent (Eluvia) and a Polymer-Free Paclitaxel-Coated Stent (Zilver PTX) for Femoropopliteal Disease. *J Atheroscler Thromb* 2020; 27: 164-171. PMID: [31257301](#)
465. Tepe G, Laird J, Schneider P, et al. IN.PACT SFA Trial Investigators. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN.PACT SFA randomized trial. *Circulation* 2015; 131: 495-502. PMID: [25472980](#)
466. Soga Y, Iida O, Urasawa K, et al. Three-Year Results of the IN.PACT SFA Japan Trial Comparing Drug-Coated Balloons With Percutaneous Transluminal Angioplasty. *J Endovasc Ther* 2020; 27: 946-955. PMID: [32865145](#)
467. Horie K, Tanaka A, Suzuki K, et al. Long-term clinical effectiveness of a drug-coated balloon for in-stent restenosis in Femoropopliteal lesions. *CVIR Endovasc* 2021; 4: 13. PMID: [33428019](#)
468. Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, et al. LEVANT 2 Investigators. Trial of a Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 145-153. PMID: [26106946](#)
469. deleted in proof.
470. Sachar R, Soga Y, Ansari MM, et al. RANGER II SFA Investigators. 1-Year Results From the RANGER II SFA Randomized Trial of the Ranger Drug-Coated Balloon. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14: 1123-1133. PMID: [34016410](#)
471. Steiner S, Schmidt A, Zeller T, et al. COMPARE: prospective, randomized, non-inferiority trial of high- vs. low-dose paclitaxel drug-coated balloons for femoropopliteal interventions. *Eur Heart J* 2020; 41: 2541-2552. PMID: [31989155](#)
472. Iida O, Takahara M, Soga Y, et al. Shared and differential factors influencing restenosis following endovascular therapy between TASC (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus) II class A to C and D lesions in the femoropopliteal artery. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 792-798. PMID: [25060024](#)
473. Soga Y, Takahara M, Iida O, et al. Relationship Between Primary Patency and Lesion Length Following Bare Nitinol Stent Placement for Femoropopliteal Disease. *J Endovasc Ther* 2015; 22: 862-867. PMID: [26438352](#)
474. Soga Y, Iida O, Hirano K, et al. Utility of new classification based on clinical and lesional factors after self-expandable nitinol stenting in the superficial femoral artery. *J Vasc Surg* 2011; 54: 1058-1066. PMID: [21880459](#)
475. Soga Y, Hamasaki T, Edahiro R, et al. STOP-IC investigators. Sustained Effectiveness of Cilostazol After Endovascular Treatment of Femoropopliteal Lesions: Midterm Follow-up From the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol (STOP-IC) Study. *J Endovasc Ther* 2018; 25: 306-312. PMID: [29706129](#)
476. Soga Y, Shintani Y, Hamasaki T, et al. ESPALIER Investigators. Effectiveness of sarpogrelate after endovascular treatment for femoropopliteal artery disease: ESPALIER study. *Cardiovasc Interv Ther* 2017; 32: 325-332. PMID: [27456034](#)
477. Garcia L, Jaff MR, Metzger C, et al. SUPERB Trial Investigators. Wire-Interwoven Nitinol Stent Outcome in the Superficial Femoral and Proximal Popliteal Arteries: Twelve-Month Results of the SUPERB Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e000937. PMID: [25969545](#)
478. Iida O, Takahara M, Soga Y, et al. A Novel Angiographic Risk Score for Femoropopliteal Interventions. *J Endovasc Ther* 2020; 27: 967-973. PMID: [32813589](#)
479. Soga Y, Iida O, Suzuki K, et al. Initial and 3-year results after subintimal versus intraluminal approach for long femoropopliteal occlusion treated with a self-expandable nitinol stent. *J Vasc Surg* 2013; 58: 1547-1555. PMID: [23910456](#)
480. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, et al. Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e011245. PMID: [30561254](#)
481. Nordanstig J, James S, Andersson M, et al. Mortality with Paclitaxel-Coated Devices in Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 2538-2546. PMID: [33296560](#)
482. Nakamura M, Takata M, Yokoi H, et al. An Individual-Level Meta-Analysis Using Real-World and Pivotal Studies on Mortality From the Use of Paclitaxel-Containing Devices in Japanese Femoropopliteal Disease Patients. *Circ J* 2021; 85: 2137-2145. PMID: [33952835](#)
483. Shibutani S, Obara H, Matsubara K, et al. JMidterm Results of a Japanese Prospective Multicenter Registry of Heparin-Bonded Expanded Polytetrafluoroethylene Grafts for Above-the-Knee Femoropopliteal Bypass. *Circ J* 2020; 84: 501-508. PMID: [32062636](#)
484. deFreitas DJ, Love TP, Kasirajan K, et al. Computed tomography angiography-based evaluation of great saphenous vein conduit for lower extremity bypass. *J Vasc Surg* 2013; 57: 50-55. PMID: [22963811](#)
485. Schanzer A, Hevelone N, Owens CD, et al. Technical factors affecting autogenous vein graft failure: Observations from a large multicenter trial. *J Vasc Surg* 2007; 46: 1180-1190. PMID: [18154993](#)
486. Neufang A, Espinola-Klein C, Savvidis S, et al. External polytetrafluoroethylene reinforcement of varicose autologous vein grafts in peripheral bypass surgery produces durable bypass function. *J Vasc Surg* 2018; 67: 1778-1787. PMID: [29242066](#)
487. McQuade K, Gable D, Hohman S, et al. Randomized comparison of ePTFE/nitinol self-expanding stent graft vs prosthetic femoral-popliteal bypass in the treatment of superficial femoral artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 2009; 49: 109-116. PMID: [19028055](#)
488. Reijnen MMPJ, van Walraven LA, Fritschy WM, et al. 1-year results of a multicenter randomized controlled trial comparing heparin-bonded endoluminal to femoropopliteal bypass. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 2320-2331. PMID: [29169500](#)
489. Bosiers M, Setacci C, De Donato G, et al. ZILVERPASS study: ZILVER PTX stent vs bypass surgery in femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther* 2020; 27: 287-295. PMID: [31997715](#)
490. Conte MS, Belkin M, Donaldson MC, et al. Femorotibial bypass for claudication: do results justify an aggressive approach? *J Vasc Surg* 1995; 21: 873-881. PMID: [7776466](#)
491. Mii S, Tanaka K, Kyuragi R, et al. Raison d'être of Tibial Artery Bypass for Intermittent Claudication in the Era of Endovascular Therapy. *Circ J* 2016; 80: 1460-1469. PMID: [27194373](#)
492. Iida O, Uematsu M, Soga Y, et al. Timing of the restenosis following nitinol stenting in the superficial femoral artery and the factors associated with early and late restenoses. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 78: 611-617. PMID: [21805562](#)
493. Scheinert D, Scheinert S, Sax J, et al. Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 312-315. PMID: [15653033](#)
494. Lundell A, Lindblad B, Bergqvist D, et al. Femoropopliteal-crural graft patency is improved by an intensive surveillance program: A prospective randomized study. *J Vasc Surg* 1995; 21: 26-34. PMID: [7823359](#)
495. Mills JL Sr, Wixon CL, James DC, et al. The natural history of intermediate and critical vein graft stenosis: Recommendations for continued surveillance or repair. *J Vasc Surg* 2001; 33: 273-280. PMID: [11174778](#)
496. Mofidi R, Flett M, Nagy J, et al. Balloon angioplasty as the primary treatment for failing infra-inguinal vein grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37: 198-205. PMID: [19046905](#)
497. Berceli SA, Hevelone ND, Lipsitz SR, et al. Surgical and endovascular revision of infrainguinal vein bypass grafts: Analysis of midterm outcomes from the PREVENT III trial. *J Vasc Surg* 2007; 46: 1173-1179. PMID: [17950564](#)
498. Korzon-Burakowska A, Dziemidok P. Diabetic foot - the need for comprehensive multidisciplinary approach. *Ann Agric Environ Med* 2011; 18: 314-317. PMID: [22216805](#)
499. Smith L, Fox M, Seriki D. The role of the community clinician in early detection, referral and treatment of critical limb ischaemia. *Br J Community Nurs* 2014; 19: 266-272. PMID: [24902054](#)
500. 東信良, 重松邦広, 尾原秀明, ほか. 包括的高度慢性下肢虚血の診療に関する Global Vascular Guidelines ボケットガイド日本語訳版. *日血外会誌* 2021; 30: 141-162.
501. Mätzke S, Lepántalo M. Claudication does not always precede critical leg ischemia. *Vasc Med* 2001; 6: 77-80. PMID: [11530968](#)
502. Shirasu T, Hoshina K, Yamamoto S, et al. Poor prognosis in critical limb ischemia without pre-onset intermittent claudication. *Circ J* 2015; 79: 1618-1623. PMID: [25925843](#)
503. Khiabani HZ, Anvar MD, Rostad B, et al. The distribution of oedema in the lower limb of patients with chronic critical limb ischaemia: A study with computed tomography. *Vasa* 1999; 28: 265-270. PMID: [10611844](#)

504. 高原充佳. 重症下肢虚血のわが国の特徴とその潜在リスク. 脈管学 2017; 57: 139-144.
505. Neville RF, Attinger CE, Bulan EJ, et al. Revascularization of a specific angiosome for limb salvage: Does the target artery matter? *Ann Vasc Surg* 2009; 23: 367-373. PMID: [19179041](#)
506. Iida O, Soga Y, Hirano K, 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; 55: 363-370. PMID: [22051875](#)
507. Kawarada O, Yasuda S, Nishimura K, et al. Effect of single tibial artery revascularization on microcirculation in the setting of critical limb ischemia. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 684-691. PMID: [25138035](#)
508. Azuma N, Uchida H, Kokubo T, et al. Factors influencing wound healing of critical ischaemic foot after bypass surgery: Is the angiosome important in selecting bypass target artery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 43: 322-328. PMID: [22237509](#)
509. Iida O, Soga Y, Hirano K, et al. Midterm outcomes and risk stratification after endovascular therapy for patients with critical limb ischaemia due to isolated below-the-knee lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 43: 313-321. PMID: [22240338](#)
510. Colborn GL, Mattar SG, Taylor B, et al. The surgical anatomy of the deep femoral artery. *Am Surg* 1995; 61: 336-346. PMID: [7893102](#)
511. Romiti M, Miranda F Jr, Brochado-Neto FC, et al. Importance of the arteriographic anatomy of the descending genicular artery and sural arteries in patients with atherosclerotic occlusion of the popliteal artery. *Vascular* 2006; 14: 201-205. PMID: [17026910](#)
512. Tsai FW, Tulsyan N, Jones DN, et al. Skin perfusion pressure of the foot is a good substitute for toe pressure in the assessment of limb ischemia. *J Vasc Surg* 2000; 32: 32-36. PMID: [10876204](#)
513. Yagyū T, Funabashi S, Yoneda S, et al. Novel Evaluation Method for Lower Extremity Peripheral Artery Disease With Duplex Ultrasound - Usefulness of Acceleration Time. *Circ J* 2020; 84: 1990-1998. PMID: [32938899](#)
514. Kawarada O, Hozawa K, Zen K, et al. Peak systolic velocity ratio derived from quantitative vessel analysis for restenosis after femoropopliteal intervention: a multidisciplinary review from Endovascular Asia. *Cardiovasc Interv Ther* 2020; 35: 52-61. PMID: [31292931](#)
515. Kawarada O, Fujihara M, Higashimori A, et al. Predictors of adverse clinical outcomes after successful infrapopliteal intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 80: 861-871. PMID: [22431493](#)
516. Kawarada O, Yokoi Y, Higashimori A, et al. Impact of end-stage renal disease in patients with critical limb ischaemia undergoing infrapopliteal intervention. *EuroIntervention* 2014; 10: 753-760. PMID: [25330507](#)
517. Farber A. Chronic limb-threatening ischemia. *N Engl J Med* 2018; 379: 171-180. PMID: [29996085](#)
518. Kawarada O, Zen K, Hozawa K, et al. Contemporary critical limb ischemia: Asian multidisciplinary consensus statement on the collaboration between endovascular therapy and wound care. *Cardiovasc Interv Ther* 2018; 33: 297-312. PMID: [29654408](#)
519. 寺師浩人. 糖尿病性足潰瘍の100例. 克誠堂出版 2016.
520. Lam K, van Asten SA, Nguyen T, et al. Diagnostic Accuracy of Probe to Bone to Detect Osteomyelitis in the Diabetic Foot: A Systematic Review. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 944-948. PMID: [27369321](#)
521. Fujii M, Armstrong DG, Armsrong DG, et al. Efficacy of magnetic resonance imaging in diagnosing diabetic foot osteomyelitis in the presence of ischemia. *J Foot Ankle Surg* 2013; 52: 717-723. PMID: [24160720](#)
522. Fujii M, Terashi H, Yokono K. Surgical treatment strategy for diabetic forefoot osteomyelitis. *Wound Repair Regen* 2016; 24: 447-453. PMID: [26844669](#)
523. Fujii M, Terashi H, Yokono K, et al. The Degree of Blood Supply and Infection Control Needed to Treat Diabetic Chronic Limb-Threatening Ischemia with Forefoot Osteomyelitis. *J Am Podiatr Med Assoc* 2021; 111. doi: 10.7547/18-185. PMID: [33872358](#)
524. Falanga V, Brem H, Ennis WJ, et al. Maintenance debridement in the treatment of difficult-to-heal chronic wounds. Recommendations of an expert panel. *Ostomy Wound Manage* 2008; Suppl: 2-13. PMID: [18980069](#)
525. Biancari F, Salenius JP, Heikkinen M, et al. Risk-scoring method for prediction of 30-day postoperative outcome after infringuinal surgical revascularization for critical lower-limb ischemia: a Finnvasc registry study. *World J Surg* 2007; 31: 217-225. PMID: [17171494](#)
526. 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. PMID: [19118735](#)
527. Meltzer AJ, Graham A, Connolly PH, et al. The Comprehensive Risk Assessment for Bypass (CRAB) facilitates efficient perioperative risk assessment for patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2013; 57: 1186-1195. PMID: [23375435](#)
528. Simons JP, Goodney PP, Flahive J, et al. A comparative evaluation of risk-adjustment models for benchmarking amputation-free survival after lower extremity bypass. *J Vasc Surg* 2016; 63: 990-997. PMID: [26603547](#)
529. Taylor SM, Kalbaugh CA, Blackhurst DW, et al. Determinants of functional outcome after revascularization for critical limb ischemia: An analysis of 1000 consecutive vascular interventions. *J Vasc Surg* 2006; 44: 747-756. PMID: [16926083](#)
530. Arvela E, Söderström M, Korhonen M, et al. Finnvasc score and modified Prevent III score predict long-term outcome after infringuinal surgical and endovascular revascularization for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2010; 52: 1218-1225. PMID: [20709482](#)
531. Moxey PW, Brownrigg J, Kumar SS, et al. The BASIL survival prediction model in patients with peripheral arterial disease undergoing revascularization in a university hospital setting and comparison with the FINNVASC and modified PREVENT scores. *J Vasc Surg* 2013; 57: 1-7. PMID: [23040797](#)
532. Simons JP, Schanzer A, Flahive JM, et al. Survival prediction in patients with chronic limb-threatening ischemia who undergo infringuinal revascularization. *J Vasc Surg* 2019; 69 Suppl: 137S-151S. PMID: [30497863](#)
533. Cull DL, Manos G, Hartley MC, et al. An early validation of the Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system. *J Vasc Surg* 2014; 60: 1535-1541. PMID: [25282695](#)
534. Zhan LX, Branco BC, Armstrong DG, et al. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing. *J Vasc Surg* 2015; 61: 939-944. PMID: [25656592](#)
535. Causey MW, Ahmed A, Wu B, et al. Society for Vascular Surgery limb stage and patient risk correlate with outcomes in an amputation prevention program. *J Vasc Surg* 2016; 63: 1563-1573. PMID: [27036309](#)
536. Darling JD, McCallum JC, Soden PA, et al. Predictive ability of the Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system following infrapopliteal endovascular interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2016; 64: 616-622. PMID: [27380993](#)
537. Robinson WP, Loretz L, Hanesian C, et al. Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, foot Infection (WIFI) score correlates with the intensity of multimodal limb treatment and patient-centered outcomes in patients with threatened limbs managed in a limb preservation center. *J Vasc Surg* 2017; 66: 488-498. PMID: [28410924](#)
538. Ramanan B, Ahmed A, Wu B, et al. Determinants of midterm functional outcomes, wound healing, and resources used in a hospital-based limb preservation program. *J Vasc Surg* 2017; 66: 1765-1774. PMID: [28823866](#)
539. Tokuda T, Oba Y, Koshida R, et al. Prediction of the Technical Success of Endovascular Therapy in Patients with Critical Limb Threatening Ischaemia Using the Global Limb Anatomical Staging System. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020; 60: 696-702. PMID: [32595060](#)
540. Kodama A, Meecham L, Popplewell M, et al. Editor's Choice - Relationship Between Global Limb Anatomical Staging System (GLASS) and Clinical Outcomes Following Revascularisation for Chronic Limb Threatening Ischaemia in the Bypass Versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL)-I Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020; 60: 687-695. PMID: [32778491](#)
541. Seeger JM, Schmidt JH, Flynn TC. Preoperative saphenous and cephalic vein mapping as an adjunct to reconstructive arterial surgery. *Ann Surg* 1987; 205: 733-739. PMID: [3296973](#)
542. Wengerter KR, Veith FJ, Gupta SK, et al. Influence of vein size (diameter) on infrapopliteal reversed vein graft patency. *J Vasc Surg* 1990; 11: 525-531. PMID: [2325213](#)
543. Kraiss LW, Beckstrom JL, Brooke BS. Frailty assessment in vascular surgery and its utility in preoperative decision making. *Semin Vasc Surg* 2015; 28: 141-147. PMID: [26655058](#)
544. Kodama A, Sugimoto M, Kuma S, et al. Clinical outcomes after infringuinal bypass grafting for critical limb ischaemia in patients with dialysis-dependent end-stage renal failure. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 48: 695-702. PMID: [25281532](#)
545. Fallon JM, Goodney PP, Stone DH, et al. Outcomes of lower extremity revascularization among the hemodialysis-dependent. *J Vasc Surg* 2015; 62: 1183-1191. PMID: [26254454](#)
546. van Reijen NS, Ponchant K, Ubbink DT, et al. Editor's Choice - The

- Prognostic Value of the WIfI Classification in Patients with Chronic Limb Threatening Ischaemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019; 58: 362-371. PMID: [31230866](#)
547. Iida O, Takahara M, Soga Y, et al. SPINACH Investigators. Three-Year Outcomes of Surgical Versus Endovascular Revascularization for Critical Limb Ischemia: The SPINACH Study (Surgical Reconstruction Versus Peripheral Intervention in Patients With Critical Limb Ischemia). *Circ Cardiovasc Interv* 2017; 10: e005531. PMID: [29246911](#)
548. Pomposelli FB Jr, Jepsen SJ, Gibbons GW, et al. Efficacy of the dorsal pedal bypass for limb salvage in diabetic patients: Short-term observations. *J Vasc Surg* 1990; 11: 745-752. PMID: [2359188](#)
549. Eiberg JP, Hansen MA, Jørgensen LG, et al. In-situ bypass surgery on arteriographically invisible vessels detected by Doppler-ultrasound for limb salvage. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2004; 45: 375-379. PMID: [15365518](#)
550. Sukhija R, Aronow WS, Yalamanchili K, et al. Association of ankle-brachial index with severity of angiographic coronary artery disease in patients with peripheral arterial disease and coronary artery disease. *Cardiology* 2005; 103: 158-160. PMID: [15785021](#)
551. Long TH, Criqui MH, Vasilevskis EE, et al. The correlation between the severity of peripheral arterial disease and carotid occlusive disease. *Vasc Med* 1999; 4: 135-142. PMID: [10512592](#)
552. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, et al. Long-term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia: A population-based cohort study. *Diabetes Care* 2009; 32: 822-827. PMID: [19223609](#)
553. Willenberg T, Baumann F, Eisenberger U, et al. Impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients with critical limb ischemia undergoing endovascular revascularization. *J Vasc Surg* 2011; 53: 1589-1597. PMID: [21531529](#)
554. Miyata T, Mii S, Kumamaru H, et al. Japanese Society for Vascular Surgery JAPAN Critical Limb Ischemia Database (JCLIMB) Committee. Risk prediction model for early outcomes of revascularization for chronic limb-threatening ischaemia. *Br J Surg* 2021; 108: 941-950. PMID: [33693591](#)
555. Zeller T, Baumgartner I, Scheinert D, et al. Drug-eluting balloon versus standard balloon angioplasty for infrapopliteal arterial revascularization in critical limb ischemia: 12-month results from the IN-PACT DEEP randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1568-1576. PMID: [25301459](#)
556. Menard MT, Farber A. The BEST-CLI trial: a multidisciplinary effort to assess whether surgical or endovascular therapy is better for patients with critical limb ischemia. *Semin Vasc Surg* 2014; 27: 82-84. PMID: [25812762](#)
557. Chung J, Modrall JG, Ahn C, et al. Multidisciplinary care improves amputation-free survival in patients with chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2015; 61: 162-169. PMID: [25073577](#)
558. Gray BH, Diaz-Sandoval LJ, Dieter RS, et al. Peripheral Vascular Disease Committee for the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. SCAI expert consensus statement for infrapopliteal arterial intervention appropriate use. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 84: 539-545. PMID: [25045160](#)
559. de Athayde Soares R, Matiello MF, Brochado Neto FC, et al. WIfI Classification Versus Angiosome Concept: A Change in the Infrapopliteal Angioplasties Paradigm. *Ann Vasc Surg* 2021; 71: 338-345. PMID: [32800883](#)
560. Vera-Cruz PN, Palmes PP, Tonogan L, et al. Comparison of WIfI, University of Texas and Wagner Classification Systems as Major Amputation Predictors for Admitted Diabetic Foot Patients: A Prospective Cohort Study. *Malays Orthop J* 2020; 14: 114-123. PMID: [33403071](#)
561. Hicks CW, Canner JK, Mathioudakis N, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification independently predicts wound healing in diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg* 2018; 68: 1096-1103. PMID: [29622357](#)
562. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, et al. BASIL trial participants. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1925-1934. PMID: [16325694](#)
563. Nakama T, Watanabe N, Haraguchi T, et al. Clinical Outcomes of Pedal Artery Angioplasty for Patients With Ischemic Wounds: Results From the Multicenter RENDEZVOUS Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 79-90. PMID: [28057289](#)
564. Popplewell MA, Davies H, Jarrett H, et al. BASIL-2 Trial Investigators. Bypass versus angio plasty in severe ischaemia of the leg - 2 (BASIL-2) trial: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016; 17: 11. PMID: [26739146](#)
565. Dohi T, Iida O, Okamoto S, et al. Mid-term clinical outcome following endovascular therapy in patients with chronic aortic occlusion. *Cardiovasc Interv Ther* 2013; 28: 327-332. PMID: [23539356](#)
566. Iida O, Takahara M, Yamauchi Y, et al. OMOTENASHI investigators. Impact of Hospital Volume on Clinical Outcomes after Aortoiliac Stenting in Patients with Peripheral Artery Disease. *J Atheroscler Thromb* 2020; 27: 516-523. PMID: [31588072](#)
567. Siracuse JJ, Van Orden K, Kalish JA, et al. Endovascular treatment of the common femoral artery in the Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg* 2017; 65: 1039-1046. PMID: [28041804](#)
568. Lammer J, Zeller T, Hausegger KA, et al. Sustained benefit at 2 years for covered stents versus bare-metal stents in long SFA lesions: The VIASTAR trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38: 25-32. PMID: [25472936](#)
569. Ambler GK, Twine CP. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2018: CD001487. PMID: [29429146](#)
570. Dorigo W, Pulli R, Piffaretti G, et al. Results from an Italian multicentric registry comparing heparin-bonded ePTFE graft and autologous saphenous vein in below-knee femoro-popliteal bypasses. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2012; 53: 187-194. PMID: [22456641](#)
571. Piffaretti G, Dorigo W, Ottavi P, et al. PROPATEN Italian Registry Group. Prevalence and risk factors for heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene vascular graft infection after infrainguinal femoropopliteal bypasses. *J Vasc Surg* 2019; 70: 1299-1307. PMID: [31147126](#)
572. Kolodgie FD, Pacheco E, Yahagi K, et al. Comparison of Particulate Embolization after Femoral Artery Treatment with IN.PACT Admiral versus Lutonix 035 Paclitaxel-Coated Balloons in Healthy Swine. *J Vasc Interv Radiol* 2016; 27: 1676-1685. PMID: [27641674](#)
573. Hata Y, Iida O, Ito N, et al. Roles of Angioplasty With Drug-Coated Balloon for Chronic Ischemia in Wound Healing. *J Endovasc Ther* 2021; 28: 778-787. PMID: [34152229](#)
574. Almasri J, Adusumalli J, Asi N, et al. A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* 2018; 68: 624-633. PMID: [29804736](#)
575. Arvela E, Venermo M, Söderström M, et al. Outcome of infrainguinal single-segment great saphenous vein bypass for critical limb ischemia is superior to alternative autologous vein bypass, especially in patients with high operative risk. *Ann Vasc Surg* 2012; 26: 396-403. PMID: [22285375](#)
576. Tweedie JH, Ballantyne KC, Callum KG. Direct arterial pressure measurements during operation to assess adequacy of arterial reconstruction in lower limb ischaemia. *Br J Surg* 1986; 73: 879-881. PMID: [3790911](#)
577. Bergamini TM, George SM Jr, Massey HT, et al. Pedal or peroneal bypass: Which is better when both are patent? *J Vasc Surg* 1994; 20: 347-356. PMID: [8084026](#)
578. Hata Y, Iida O, Mano T. Is Angiosome-Guided Endovascular Therapy Worthwhile? *Ann Vasc Dis* 2019; 12: 315-318. PMID: [31636739](#)
579. Biagioni RB, Biagioni LC, Nasser F, et al. Infrapopliteal Angioplasty of One or More than One Artery for Critical Limb Ischaemia: A Randomised Clinical Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 55: 518-527. PMID: [29402670](#)
580. Kobayashi N, Hirano K, Yamawaki M, et al. Clinical effects of single or double tibial artery revascularization in critical limb ischemia patients with tissue loss. *J Vasc Surg* 2017; 65: 744-753. PMID: [27876517](#)
581. Huizing E, Schreve MA, de Vries JPM, et al. Below-the-Ankle Angioplasty in Patients with Critical Limb Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30: 1361-1368. PMID: [31371138](#)
582. Khalil AA, Boyd A, Griffiths G. Interposition vein cuff for infragenicular prosthetic bypass graft. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD007921. PMID: [22972115](#)
583. Bandyk DF, Mills JL, Gahtan V, et al. Intraoperative duplex scanning of arterial reconstructions: Fate of repaired and unrepaired defects. *J Vasc Surg* 1994; 20: 426-433. PMID: [8084036](#)
584. Mills JL, Fujitani RM, Taylor SM. Contribution of routine intraoperative completion arteriography to early infrainguinal bypass patency. *Am J Surg* 1992; 164: 506-511. PMID: [1443378](#)
585. Schmidt A, Bausback Y, Piorkowski M, et al. Retrograde Tibioperoneal Access for Complex Infringuinal Occlusions: Short- and Long-Term Outcomes of 554 Endovascular Interventions. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12: 1714-1726. PMID: [31488299](#)
586. Fusaro M, Agostoni P, Biondi-Zoccai G. "Trans-collateral" angioplasty for a challenging chronic total occlusion of the tibial vessels: A novel approach to percutaneous revascularization in critical lower limb ischemia. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71: 268-272. PMID: [18327847](#)
587. Tan M, Ueshima D, Urasawa K, et al. Prediction of successful

- guidewire crossing of below-the-knee chronic total occlusions using a Japanese scoring system. *J Vasc Surg* 2021; 74: 506-513. PMID: [33607205](#)
588. Darling JD, McCallum JC, Soden PA, et al. Clinical results of single-vessel versus multiple-vessel infrapopliteal intervention. *J Vasc Surg* 2016; 64: 1675-1681. PMID: [27590533](#)
589. Conte MS. Challenges of distal bypass surgery in patients with diabetes: Patient selection, techniques, and outcomes. *J Vasc Surg* 2010; 52 Suppl: 96S-103S. PMID: [20804940](#)
590. Hata Y, Iida O, Takahara M, et al. Saphenous vein size as a surrogate marker for mortality of patients with chronic limb-threatening ischemia undergoing endovascular therapy. *J Cardiol* 2021; 78: 341-346. PMID: [34039466](#)
591. Kikuchi S, Yamaguchi T, Miyake K, et al. Effectiveness and Safety of Ultrasound Guided Lower Extremity Nerve Blockade in Infragenicular Bypass Grafting for High Risk Patients With Chronic Limb Threatening Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019; 58: 206-213. PMID: [31272780](#)
592. Kronick M, Liem TK, Jung E, et al. Experienced operators achieve superior patency and wound complication rates with endoscopic great saphenous vein harvest compared with open harvest in lower extremity bypasses. *J Vasc Surg* 2019; 70: 1534-1542. PMID: [31153700](#)
593. Jauhari YA, Hughes CO, Black SA, et al. Endoscopic vein harvesting in lower extremity arterial bypass: A systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 47: 621-639. PMID: [24642296](#)
594. Spillerova K, Biancari F, Leppäniemi A, et al. Differential impact of bypass surgery and angioplasty on angiosome-targeted infrapopliteal revascularization. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 49: 412-419. PMID: [25747173](#)
595. Dilaver N, Twine CP, Bosanquet DC. Editor's Choice - Direct vs. Indirect Angiosomal Revascularisation of Infrapopliteal Arteries, an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 56: 834-848. PMID: [30150071](#)
596. Sasajima T, Azuma N, Uchida H, et al. Combined distal venous arterialization and free flap for patients with extensive tissue loss. *Ann Vasc Surg* 2010; 24: 373-381. PMID: [19765948](#)
597. Kum S, Tan YK, Schreve MA, et al. Midterm Outcomes From a Pilot Study of Percutaneous Deep Vein Arterialization for the Treatment of No-Option Critical Limb Ischemia. *J Endovasc Ther* 2017; 24: 619-626. PMID: [28697694](#)
598. Ichihashi S, Shimohara Y, Bolstad F, et al. Simplified Endovascular Deep Venous Arterialization for Non-option CLI Patients by Percutaneous Direct Needle Puncture of Tibial Artery and Vein Under Ultrasound Guidance (AV Spear Technique). *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020; 43: 339-343. PMID: [31797100](#)
599. Nakama T, Obunai K, Kojima S, et al. Angiographic findings of the development of a reverse blood supply after percutaneous deep venous arterialization. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13: 1489-1491. PMID: [32222436](#)
600. Humphries MD, Pevco WC, Laird JR, et al. Early duplex scanning after infrainguinal endovascular therapy. *J Vasc Surg* 2011; 53: 353-358. PMID: [20974524](#)
601. Aune S, Pedersen OM, Trippstad A. Surveillance of above-knee prosthetic femoropopliteal bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 16: 509-512. PMID: [9894491](#)
602. Utsunomiya M, Takahara M, Fujihara M, et al. Effect of Target Lesion Revascularization on Restenosis Lesions of the Superficial Femoral Artery without Recurred Symptoms after Endovascular Therapy. *J Atheroscler Thromb* 2021; 28: 643-655. PMID: [32908114](#)
603. Armstrong DG, Bharara M, White M, et al. The impact and outcomes of establishing an integrated interdisciplinary surgical team to care for the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28: 514-518. PMID: [22431496](#)
604. Fitzgerald RH, Mills JL, Joseph W, et al. The diabetic rapid response acute foot team: 7 essential skills for targeted limb salvage. *Eplasty* 2009; 9: e15. PMID: [19436764](#)
605. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003; 11 Suppl: S1-S28. PMID: [12654015](#)
606. Shannon AH, de Grijps DP, Goudreau BJ, et al. Impact of the Timing of Foot Tissue Resection on Outcomes in Patients Undergoing Revascularization for Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Angiology* 2021; 72: 159-165. PMID: [32945173](#)
607. Shiraki T, Iida O, Takahara M, et al. The Geriatric Nutritional Risk Index is Independently Associated with Prognosis in Patients with Critical Limb Ischemia Following Endovascular Therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 52: 218-224. PMID: [27357968](#)
608. Mizobuchi K, Jujo K, Minami Y, et al. The Baseline Nutritional Status Predicts Long-Term Mortality in Patients Undergoing Endovascular Therapy. *Nutrients* 2019; 11: 1745. PMID: [31362417](#)
609. Wilcox JR, Carter MJ, Covington S. Frequency of debridements and time to heal: A retrospective cohort study of 312744 wounds. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 1050-1058. PMID: [23884238](#)
610. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, et al. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 Suppl: e3276. PMID: [31958217](#)
611. Argenta LC, Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: A new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann Plast Surg* 1997; 38: 563-577. PMID: [9188971](#)
612. Armstrong DG, Lavery LA. Diabetic Foot Study Consortium. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1704-1710. PMID: [16291063](#)
613. Lavery LA, Davis KE, Berriman SJ, et al. WHS guidelines update: Diabetic foot ulcer treatment guidelines. *Wound Repair Regen* 2016; 24: 112-126. PMID: [26663430](#)
614. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIABLE Study. *Diabetologia* 2008; 51: 747-755. PMID: [18297261](#)
615. Edmonds M. Double trouble: Infection and ischemia in the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds* 2009; 8: 62-63. PMID: [19443892](#)
616. Harries RL, Bosanquet DC, Harding KG. Wound bed preparation: TIME for an update. *Int Wound J* 2016; 13 Suppl: 8-14. PMID: [27547958](#)
617. Leaper DJ, Schultz G, Carville K, et al. Extending the TIME concept: what have we learned in the past 10 years? *Int Wound J* 2012; 9 Suppl: 1-19. PMID: [23145905](#)
618. Bus SA, van Deursen RW, Armstrong DG, et al. International Working Group on the Diabetic Foot. Footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 Suppl: 99-118. PMID: [26342178](#)
619. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med* 2017; 376: 2367-2375. PMID: [28614678](#)
620. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 147-159. PMID: [24947530](#)
621. Lepäntalo M, Biancari F, Tukiainen E. Never amputate without consultation of a vascular surgeon. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16 Suppl: S27-S32. PMID: [11054884](#)
622. Marriage-Arcari R, McLaren AM. Critical appraisal of the probe to bone test to diagnose osteomyelitis in diabetic foot ulcers. *Diabetic Foot Canada* 2016; 4: 16-20.
623. Luo H, Yang H, Huang B, et al. Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) Independently Predicts Amputation Inchronic Criticallimb Ischemia (CLI). *PLoS One* 2016; 11: e0152111. PMID: [27010532](#)
624. Orgill DP, Manders EK, Sumpio BE, et al. The mechanisms of action of vacuum assisted closure: More to learn. *Surgery* 2009; 146: 40-51. PMID: [19541009](#)
625. Scherer SS, Pietramaggiore G, Mathews JC, et al. The mechanism of action of the vacuum-assisted closure device. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122: 786-797. PMID: [18766042](#)
626. 松永洋明, 大浦紀彦, 匂坂正信, ほか. 周期的自動洗浄液注入機能付き NPWT の有用性. 日形会誌 2019 ; 39 : 143-150.
627. Kim PJ, Applewhite A, Dardano AN, et al. Use of a Novel Foam Dressing With Negative Pressure Wound Therapy and Instillation: Recommendations and Clinical Experience. *Wounds* 2018; 30 Suppl: S1-S17. PMID: [29723142](#)
628. Kim PJ, Attinger CE, Constantine T, et al. Negative pressure wound therapy with instillation: International consensus guidelines update. *Int Wound J* 2020; 17: 174-186. PMID: [31667978](#)
629. Hinman CD, Maibach H. Effect of Air Exposure and Occlusion on Experimental Human Skin Wounds. *Nature* 1963; 200: 377-378. PMID: [14087904](#)
630. Winter GD, Scales JT. Effect of air drying and dressings on the surface of a wound. *Nature* 1963; 197: 91-92. PMID: [14001241](#)
631. Desneves KJ, Todorovic BE, Cassar A, et al. Treatment with supplementary arginine, vitamin C and zinc in patients with pressure ulcers: A randomised controlled trial. *Clin Nutr* 2005; 24: 979-987. PMID: [16297506](#)
632. Kodama A, Koyama A, Sugimoto M, et al. Association Between Preoperative Frailty and Mortality in Patients With Critical Limb Ischemia Following Infrainguinal Bypass Surgery - Usefulness of

- the Barthel Index. *Circ J* 2017; 82: 267-274. PMID: [28835590](#)
633. Peacock MR, Farber A, Eslami MH, et al. Hypoalbuminemia Predicts Perioperative Morbidity and Mortality after Infringuinal Lower Extremity Bypass for Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg* 2017; 41: 169-175. PMID: [28242402](#)
634. Furuyama T, Yamashita S, Yoshiya K, et al. The Controlling Nutritional Status Score is Significantly Associated with Complete Ulcer Healing in Patients with Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg* 2020; 66: 510-517. PMID: [31917224](#)
635. Mii S, Guntani A, Kawakubo E, et al. Preoperative Nutritional Status is an Independent Predictor of the Long-Term Outcome in Patients Undergoing Open Bypass for Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg* 2020; 64: 202-212. PMID: [31629848](#)
636. Ignacio de Ulbarri J, González-Madroño A, de Villar NG, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp* 2005; 20: 38-45. PMID: [15762418](#)
637. Moore ZE, Corcoran MA, Patton D. Nutritional interventions for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; CD011378. PMID: [32677037](#)
638. Choo TS, Hayter M, Watson R. The effectiveness of nutritional intervention(s) and the treatment of pressure ulcers - A systematic literature review. *Int J Nurs Pract* 2013; 19 Suppl: 19-27. PMID: [23425376](#)
639. Maeshige N, Hayashi H, Terashi H, et al. Effect of early rehabilitation on gait, wound and home discharge in lower extremity chronic wound patients: A Japanese multicenter retrospective study. *Int J Low Extrem Wounds* 2021 Aug 30. doi: 10.1177/15347346211039588. PMID: [34459670](#)
640. 土田博光. 重症虚血肢症例に対する血管リハビリテーション. 日血外会誌 2011; 10: 927-932.
641. Czerniecki JM, Turner AP, Williams RM, et al. The effect of rehabilitation in a comprehensive inpatient rehabilitation unit on mobility outcome after dysvascular lower extremity amputation. *Arch Phys Med Rehabil* 2012; 93: 1384-1391. PMID: [22465582](#)
642. 日本循環器学会 / 日本心臓リハビリテーション学会. 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン 2021年改訂版. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Makita.pdf
643. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg* 2016; 63 Suppl: 3S-21S. PMID: [26804367](#)
644. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, et al. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 Suppl: e3266. PMID: [32176447](#)
645. Lazzarini PA, Jarl G, Gooday C, et al. Effectiveness of offloading interventions to heal foot ulcers in persons with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 Suppl: e3275. PMID: [32176438](#)
646. Bus SA, Armstrong DG, Gooday C, et al. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 Suppl: e3274. PMID: [32176441](#)
647. Lewis J, Lipp A. Pressure-relieving interventions for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD002302. PMID: [23440787](#)
648. Tickner A, Klinghard C, Arnold JF, et al. Total contact cast use in patients with peripheral arterial disease: A case series and systematic review. *Wounds* 2018; 30: 49-56. PMID: [29481330](#)
649. Crews RT, Shen BJ, Campbell L, et al. Role and determinants of adherence to off-loading in diabetic foot ulcer healing: A prospective investigation. *Diabetes Care* 2016; 39: 1371-1377. PMID: [27271185](#)
650. Bus SA, Maas JC, Otterman NM. Lower-extremity dynamics of walking in neuropathic diabetic patients who wear a forefoot-off-loading shoe. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2017; 50: 21-26. PMID: [28985487](#)
651. 清田成晃, 近藤恵理子, 石井達也, ほか. 小切断後に対側足趾の潰瘍形成を認めた症例の歩行時前足部負荷量の評価. 日本フットケア・足病医学会誌 2022; 3: 25-29.
652. 大塚未来子, 古川雅英, 松本健吾, ほか. 小切断患者の歩行特性とリスクについて. 日下肢救済足病会誌 2014; 6: 167-171.
653. Youdas JW, Kotajarvi BJ, Padgett DJ, et al. Partial weight-bearing gait using conventional assistive devices. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 394-398. PMID: [15759217](#)
654. Lu K, Farber A, Schermerhorn ML, et al. The effect of ambulatory status on outcomes of percutaneous vascular interventions and lower extremity bypass for critical limb ischemia in the Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg* 2017; 65: 1706-1712. PMID: [28216361](#)
655. Khan T, Plotkin A, Magee GA, et al. Functional ambulatory status as a potential adjunctive decision-making tool following wound, level of ischemia, and severity of foot infection assessment. *J Vasc Surg* 2020; 72: 738-746. PMID: [32273222](#)
656. 林久恵, 大塚未来子. 包括的高度慢性下肢虚血 (CLTI) の重症化予防における理学療法. 理学療法学 2019; 46: 457-464.
657. Sakakibara S, Tsuji Y, Hashikawa K, et al. Is immobilization of the ankle and metatarsophalangeal joint effective in suppressing the spread of infection in diabetic foot ulcers? *Int J Low Extrem Wounds* 2014; 13: 226-229. PMID: [25106445](#)
658. Christiansen CL, Miller MJ, Murray AM, et al. Behavior-change intervention targeting physical function, walking, and disability after dysvascular amputation: A randomized controlled pilot trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2018; 99: 2160-2167. PMID: [29746823](#)
659. Richardson C, Glenn S, Nurmikko T, et al. Incidence of phantom phenomena including phantom limb pain 6 months after major lower limb amputation in patients with peripheral vascular disease. *Clin J Pain* 2006; 22: 353-358. PMID: [16691088](#)
660. Pacheco-Barrios K, Meng X, Fregni F. Neuromodulation techniques in phantom limb pain: A systematic review and meta-analysis. *Pain Med* 2020; 21: 2310-2322. PMID: [32176286](#)
661. Herrador Colmenero L, Perez Marmol JM, Martí-García C, et al. Effectiveness of mirror therapy, motor imagery, and virtual feedback on phantom limb pain following amputation: A systematic review. *Prosthet Orthot Int* 2018; 42: 288-298. PMID: [29153043](#)
662. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Asi N, et al. Nonrevascularization-based treatments in patients with severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2015; 62: 1330-1339. PMID: [26409842](#)
663. Martini R, Andreozzi GM, Deri A, et al. Amputation rate and mortality in elderly patients with critical limb ischemia not suitable for revascularization. *Aging Clin Exp Res* 2012; 24 Suppl: 24-27. PMID: [23160502](#)
664. Vietto V, Franco JV, Saenz V, et al. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; CD006544. PMID: [29318581](#)
665. Creutzig A, Lehmacher W, Elze M. Meta-analysis of randomised controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV. *Vasa* 2004; 33: 137-144. PMID: [15461065](#)
666. Loosemore TM, Chalmers TC, Dormandy JA. A meta-analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease. *Int Angiol* 1994; 13: 133-142. PMID: [7525794](#)
667. Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD006544. PMID: [20091595](#)
668. Lambert MA, Belch JJ. Medical management of critical limb ischaemia: where do we stand today? *J Intern Med* 2013; 274: 295-307. PMID: [23795817](#)
669. Neel JD, Kruse RL, Dombrovskiy VY, et al. Cilostazol and freedom from amputation after lower extremity revascularization. *J Vasc Surg* 2015; 61: 960-964. PMID: [25595396](#)
670. Soga Y, Iida O, Hirano K, et al. Impact of cilostazol after endovascular treatment for infringuinal disease in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2011; 54: 1659-1667. PMID: [21872419](#)
671. Ishii H, Kumada Y, Toriyama T, et al. Effects of oral cilostazol 100 mg BID on long-term patency after percutaneous transluminal angioplasty in patients with femoropopliteal disease undergoing hemodialysis: A retrospective chart review in Japanese patients. *Clin Ther* 2010; 32: 24-33. PMID: [20171408](#)
672. Sheu JJ, Lin PY, Sung PH, et al. Levels and values of lipoprotein-associated phospholipase A₂, galectin-3, RhoA/ROCK, and endothelial progenitor cells in critical limb ischemia: pharmacotherapeutic role of cilostazol and clopidogrel combination therapy. *J Transl Med* 2014; 12: 101. PMID: [24742198](#)
673. Furuyama T, Onohara T, Yamashita S, et al. Prognostic factors of ulcer healing and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Vascular* 2018; 26: 626-633. PMID: [30003829](#)
674. Resnick KA, Gordon IL. Effects of cilostazol on arterial wound healing: A retrospective analysis. *Ann Vasc Surg* 2014; 28: 1513-1521. PMID: [24561209](#)
675. Mii S, Tanaka K, Kyuragi R, et al. Aggressive wound care by a multidisciplinary team improves wound healing after infringuinal bypass in patients with critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg* 2017; 41: 196-204. PMID: [28242396](#)
676. Mii S, Guntani A, Kawakubo E, et al. Cilostazol improves wound healing in patients undergoing open bypass for ischemic tissue loss: A propensity score matching analysis. *Ann Vasc Surg* 2018; 49: 30-38. PMID: [29455014](#)
677. Soga Y, Takahara M, Iida O, et al. Efficacy of Cilostazol for Below-the-knee artery disease after Balloon Angioplasty in patients with

- severe limb ischemia (CABBAGE Trial). *Ann Vasc Surg* 2017; 45: 22-28. PMID: [28600024](#)
678. Tamura K, Tsurumi-Ikeya Y, Wakui H, et al. Therapeutic potential of low-density lipoprotein apheresis in the management of peripheral artery disease in patients with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial* 2013; 17: 185-192. PMID: [23551675](#)
679. Hara T, Kiyomoto H, Hitomi H, et al. Low-density lipoprotein apheresis for haemodialysis patients with peripheral arterial disease reduces reactive oxygen species production via suppression of NADPH oxidase gene expression in leucocytes. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3818-3825. PMID: [19617260](#)
680. Tsurumi-Ikeya Y, Tamura K, Azuma K, et al. Sustained inhibition of oxidized low-density lipoprotein is involved in the long-term therapeutic effects of apheresis in dialysis patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1058-1065. PMID: [20203302](#)
681. Kobayashi S, Oka M, Moriya H, et al. LDL-apheresis reduces P-Selectin, CRP and fibrinogen - Possible important implications for improving atherosclerosis. *Ther Apher Dial* 2006; 10: 219-223. PMID: [16817784](#)
682. Kizaki Y, Ueki Y, Yoshida K, et al. Does the production of nitric oxide contribute to the early improvement after a single low-density lipoprotein apheresis in patients with peripheral arterial obstructive disease? *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10: 341-349. PMID: [10493215](#)
683. Murashima J, Ueki Y, Matsunaga Y, et al. Removal of low-density lipoprotein from plasma by adsorption increases bradykinin and plasma nitric oxide levels in patients with peripheral atherosclerosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 725-732. PMID: [9890715](#)
684. Kobayashi S, Moriya H, Maesato K, et al. LDL-apheresis improves peripheral arterial occlusive disease with an implication for anti-inflammatory effects. *J Clin Apher* 2005; 20: 239-243. PMID: [15880405](#)
685. 医薬品医療機器総合機構. 医療機器. <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/devices/0019.html>
686. Naoum JJ, Arbid EJ. Spinal cord stimulation for chronic limb ischemia. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2013; 9: 99-102. PMID: [23805343](#)
687. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD004001. PMID: [23450547](#)
688. Stoekenbroek RM, Santema TB, Legemate DA, et al. Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: A systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 47: 647-655. PMID: [24726143](#)
689. Murad MH, Altayar O, Bennett M, et al. Using GRADE for evaluating the quality of evidence in hyperbaric oxygen therapy clarifies evidence limitations. *J Clin Epidemiol* 2014; 67: 65-72. PMID: [24189086](#)
690. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer: A randomized study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1338-1343. PMID: [8941460](#)
691. Abidia A, Laden G, Kuhn G, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 513-518. PMID: [12787692](#)
692. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, et al. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 998-1003. PMID: [20427683](#)
693. Margolis DJ, Gupta J, Hoffstad O, et al. Lack of effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcer and the prevention of amputation: A cohort study. *Diabetes Care* 2013; 36: 1961-1966. PMID: [23423696](#)
694. Santema KTB, Stoekenbroek RM, Koelemay MJW, et al. DAMO-2CLES Study Group. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of ischemic lower- extremity ulcers in patients with diabetes: Results of the DAMO:CLES multicenter randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 112-119. PMID: [29074815](#)
695. Sanni A, Hamid A, Dunning J. Is sympathectomy of benefit in critical leg ischaemia not amenable to revascularisation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005; 4: 478-483. PMID: [17670461](#)
696. Barnes RW, Baker WH, Shanik G, et al. Value of concomitant sympathectomy in aortoiliac reconstruction: Results of a prospective, randomized study. *Arch Surg* 1977; 112: 1325-1330. PMID: [921531](#)
697. Cross FW, Cotton LT. Chemical lumbar sympathectomy for ischemic rest pain: A randomized, prospective controlled clinical trial. *Am J Surg* 1985; 150: 341-345. PMID: [3898891](#)
698. Moran PS, Teljeur C, Harrington P, et al. A systematic review of intermittent pneumatic compression for critical limb ischaemia. *Vasc Med* 2015; 20: 41-50. PMID: [25270409](#)
699. Labropoulos N, Wierks C, Suffoletto B. Intermittent pneumatic compression for the treatment of lower extremity arterial disease: a systematic review. *Vasc Med* 2002; 7: 141-148. PMID: [12402994](#)
700. Sultan S, Hamada N, Soylu E, et al. Sequential compression biomechanical device in patients with critical limb ischemia and nonreconstructible peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 2011; 54: 440-447. PMID: [21571490](#)
701. Kavros SJ, Delis KT, Turner NS, et al. Improving limb salvage in critical ischemia with intermittent pneumatic compression: A controlled study with 18-month follow-up. *J Vasc Surg* 2008; 47: 543-549. PMID: [18295105](#)
702. Morishita R, Makino H, Aoki M, et al. Phase I/IIa clinical trial of therapeutic angiogenesis using hepatocyte growth factor gene transfer to treat critical limb ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 713-720. PMID: [21183732](#)
703. Makino H, Aoki M, Hashiya N, et al. Long-term follow-up evaluation of results from clinical trial using hepatocyte growth factor gene to treat severe peripheral arterial disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2503-2509. PMID: [22904270](#)
704. 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. PMID: [18559703](#)
705. Shigematsu H, Yasuda K, Iwai T, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of hepatocyte growth factor plasmid for critical limb ischemia. *Gene Ther* 2010; 17: 1152-1161. PMID: [20393508](#)
706. Yonemitsu Y, Matsumoto T, Itoh H, et al. DVC1-0101 to treat peripheral arterial disease: A Phase I/IIa open-label dose-escalation clinical trial. *Mol Ther* 2013; 21: 707-714. PMID: [23319060](#)
707. Walter DH, Krankenberg H, Balzer JO, et al. PROVASA Investigators. Intraarterial administration of bone marrow mononuclear cells in patients with critical limb ischemia: A randomized-start, placebo-controlled pilot trial (PROVASA). *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4: 26-37. PMID: [21205939](#)
708. Teraa M, Sprengers RW, Schutgens RE, et al. Effect of repetitive intra-arterial infusion of bone marrow mononuclear cells in patients with no-option limb ischemia: The randomized, double-blind, placebo-controlled Rejuvenating Endothelial Progenitor Cells via Transcutaneous Intra-arterial Supplementation (JUVENTAS) trial. *Circulation* 2015; 131: 851-860. PMID: [25567765](#)
709. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al. Therapeutic Angiogenesis using Cell Transplantation (TACT) Study Investigators. 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: 427-435. PMID: [12241713](#)
710. Kondo K, Yanishi K, Hayashida R, et al. TACT Follow-up Study Investigators. Long-Term Clinical Outcomes Survey of Bone Marrow-Derived Cell Therapy in Critical Limb Ischemia in Japan. *Circ J* 2018; 82: 1168-1178. PMID: [29386474](#)
711. Horie T, Yamazaki S, Hanada S, et al. Outcome From a Randomized Controlled Clinical Trial - Improvement of Peripheral Arterial Disease by Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Mobilized Autologous Peripheral-Blood-Mononuclear Cell Transplantation (IMPACT). *Circ J* 2018; 82: 2165-2174. PMID: [29877199](#)
712. 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: 2857-2864. PMID: [19711453](#)
713. Fujita Y, Kinoshita M, Furukawa Y, et al. Phase II clinical trial of CD34+ cell therapy to explore endpoint selection and timing in patients with critical limb ischemia. *Circ J* 2014; 78: 490-501. PMID: [24257136](#)
714. 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: 821-830. PMID: [23192920](#)
715. Ohtake T, Mochida Y, Ishioka K, et al. Autologous Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Mobilized Peripheral Blood CD34 Positive Cell Transplantation for Hemodialysis Patients with Critical Limb Ischemia: A Prospective Phase II Clinical Trial. *Stem Cells Transl Med* 2018; 7: 774-782. PMID: [30059194](#)
716. Peeters Weem SM, Teraa M, de Borst GJ, et al. Bone Marrow derived Cell Therapy in Critical Limb Ischemia: A Meta-analysis of Randomized Placebo Controlled Trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 50: 775-783. PMID: [26460286](#)
717. Rigato M, Monami M, Fadini GP. Autologous Cell Therapy for Pe-

- ripheral Arterial Disease: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Nonrandomized, and Noncontrolled Studies. *Circ Res* 2017; 120: 1326-1340. PMID: [28096194](#)
718. Glaser JD, Bensley RP, Hurks R, et al. Fate of the contralateral limb after lower extremity amputation. *J Vasc Surg* 2013; 58: 1571-1577. PMID: [23921246](#)
719. Bradley L, Kirker SG. Secondary prevention of arteriosclerosis in lower limb vascular amputees: A missed opportunity. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32: 491-493. PMID: [16934502](#)
720. Waton S, Johal A, Heikkela K, et al. National Vascular Registry: 2016 annual report. Vascular Society of Great Britain and Ireland, 2016.
721. Abou-Zamzam AM Jr, Teruya TH, Killeen JD, et al. Major lower extremity amputation in an academic vascular center. *Ann Vasc Surg* 2003; 17: 86-90. PMID: [12522704](#)
722. Slovut DP, Sullivan TM. Critical limb ischemia: medical and surgical management. *Vasc Med* 2008; 13: 281-291. PMID: [18687766](#)
723. Baghdasaryan PA, Bae JH, Yu W, et al. "The renal foot" - Angiographic pattern of patients with chronic limb threatening ischemia and end-stage renal disease. *Cardiovasc Revasc Med* 2020; 21: 118-121. PMID: [31575468](#)
724. Desai TR, Meyerson SL, Skelly CL, et al. Patency and limb salvage after infrainguinal bypass with severely compromised ("blind") outflow. *Arch Surg* 2001; 136: 635-642. PMID: [11386999](#)
725. Biancari F, Albäck A, Ihlberg L, et al. Angiographic runoff score as a predictor of outcome following femorocrural bypass surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 17: 480-485. PMID: [10375483](#)
726. Higashimori A, Iida O, Yamauchi Y, et al. OLIVE Investigators. Outcomes of One straight-line flow with and without pedal arch in patients with critical limb ischemia. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 87: 129-133. PMID: [26489531](#)
727. Kawarada O, Yasuda S, Huang J, et al. Contemporary infrapopliteal intervention for limb salvage and wound healing - Harmonization of revascularization and wound management. *Circ J* 2014; 78: 1540-1549. PMID: [24964979](#)
728. Uçkay I, Aragón-Sánchez J, Lew D, et al. Diabetic foot infections: what have we learned in the last 30 years? *Int J Infect Dis* 2015; 40: 81-91. PMID: [26460089](#)
729. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005; 293: 217-228. PMID: [15644549](#)
730. Oresanya L, Zhao S, Gan S, et al. Functional outcomes after lower extremity revascularization in nursing home residents: A national cohort study. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 951-957. PMID: [25844523](#)
731. Bertges DJ, Neal D, Schanzer A, et al. The Vascular Quality Initiative Cardiac Risk Index for prediction of myocardial infarction after vascular surgery. *J Vasc Surg* 2016; 64: 1411-1421. PMID: [27449347](#)
732. Suckow BD, Goodney PP, Cambria RA, et al. Vascular Study Group of New England. Predicting functional status following amputation after lower extremity bypass. *Ann Vasc Surg* 2012; 26: 67-78. PMID: [22176876](#)
733. Schanzer A, Goodney PP, Li Y, et al. Vascular Study Group of Northern New England. 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: 769-775. PMID: [19628361](#)
734. Klaphake S, de Leur K, Mulder PG, et al. Mortality after major amputation in elderly patients with critical limb ischemia. *Clin Interv Aging* 2017; 12: 1985-1992. PMID: [29200838](#)
735. Suckow BD, Goodney PP, Nolan BW, et al. Domains that determine quality of life in vascular amputees. *Ann Vasc Surg* 2015; 29: 722-730. PMID: [25725279](#)
736. Columbo JA, Davies L, Kang R, et al. Patient experience of recovery after major leg amputation for arterial disease. *Vasc Endovascular Surg* 2018; 52: 262-268. PMID: [29495957](#)
737. Stern JR, Wong CK, Yerovinkina M, et al. A Meta-analysis of Long-term Mortality and Associated Risk Factors following Lower Extremity Amputation. *Ann Vasc Surg* 2017; 42: 322-327. PMID: [28389295](#)
738. van Netten JJ, Fortington LV, Hinchliffe RJ, et al. Early Post-operative Mortality After Major Lower Limb Amputation: A Systematic Review of Population and Regional Based Studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 51: 248-257. PMID: [26588994](#)
739. Ogaki T, Iida O, Hata Y, et al. The perioperative and long-term fates of patients with chronic limb-threatening ischaemia who underwent secondary major amputations. *Int Wound J* 2022; 19: 36-43. PMID: [33998127](#)
740. 辻依子, 寺師浩人, 田原真也. 重症下肢虚血患者における下肢切断レベルによる歩行機能への影響. 日形会誌 2010; 30: 670-677.
741. Dillingham TR, Pezzin LE, Shore AD. Reamputation, mortality, and health care costs among persons with dysvascular lower-limb amputations. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 480-486. PMID: [15759232](#)
742. Kono Y, Muder RR. Identifying the incidence of and risk factors for reamputation among patients who underwent foot amputation. *Ann Vasc Surg* 2012; 26: 1120-1126. PMID: [22840342](#)
743. Beaulieu RJ, Grimm JC, Lyu H, et al. Rates and predictors of readmission after minor lower extremity amputations. *J Vasc Surg* 2015; 62: 101-105. PMID: [25827965](#)
744. Taylor SM, Kalbaugh CA, Cass AL, et al. "Successful outcome" after below-knee amputation: an objective definition and influence of clinical variables. *Am Surg* 2008; 74: 607-613. PMID: [18646478](#)
745. O'Brien PJ, Cox MW, Shortell CK, et al. Risk factors for early failure of surgical amputations: an analysis of 8,878 isolated lower extremity amputation procedures. *J Am Coll Surg* 2013; 216: 836-842. PMID: [23521969](#)
746. Waton S, Johal A, Heikkela K, et al. National Vascular Registry: 2015 annual report. Vascular Society of Great Britain and Ireland, 2015.
747. Inderbitzi R, Buettiker M, Enzler M. The long-term mobility and mortality of patients with peripheral arterial disease following bilateral amputation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26: 59-64. PMID: [12819649](#)
748. Hoffmann M, Kujath P, Flemming A, et al. Survival of diabetes patients with major amputation is comparable to malignant disease. *Diab Vasc Dis Res* 2015; 12: 265-271. PMID: [25920914](#)
749. Ambler GK, Thomas-Jones E, Edwards AGK, et al. Prognostic Risk Modelling for Patients Undergoing Major Lower Limb Amputation: An Analysis of the UK National Vascular Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020; 59: 606-613. PMID: [31883800](#)
750. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-1671. PMID: [9834303](#)
751. Strobl FF, Brechtel K, Schmehl J, et al. Twelve-month results of a randomized trial comparing mono with dual antiplatelet therapy in endovascularly treated patients with peripheral artery disease. *J Endovasc Ther* 2013; 20: 699-706. PMID: [24093324](#)
752. Iida O, Yokoi H, Soga Y, et al. STOP-IC investigators. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study. *Circulation* 2013; 127: 2307-2315. PMID: [23652861](#)
753. Miura T, Miyashita Y, Soga Y, et al. Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stent Implantation With or Without Cilostazol in the Treatment of the Superficial Femoral Artery: The DEBATE in SFA Study *Circ Cardiovasc Interv* 2018; 11: e006564. PMID: [30354784](#)
754. Iida O, Soga Y, Urasawa K, et al. MDT-2113 SFA Japan Investigators. Drug-Coated Balloon vs Standard Percutaneous Transluminal Angioplasty for the Treatment of Atherosclerotic Lesions in the Superficial Femoral and Proximal Popliteal Arteries: One-Year Results of the MDT-2113 SFA Japan Randomized Trial. *J Endovasc Ther* 2018; 25: 109-117. PMID: [29264999](#)
755. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, et al. Zilver PTX Investigators. 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: 495-504. PMID: [21953370](#)
756. Gray WA, Keirse K, Soga Y, et al. IMPERIAL investigators. A polymer-coated, paclitaxel-eluting stent (Eluvia) versus a polymer-free, paclitaxel-coated stent (Zilver PTX) for endovascular femoropopliteal intervention (IMPERIAL): a randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 392: 1541-1551. PMID: [30262332](#)
757. Iida O, Takahara M, Soga Y, et al. 1-Year Results of the ZEPHYR Registry (Zilver PTX for the Femoral Artery and Proximal Popliteal Artery): Predictors of Restenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1105-1112. PMID: [26117463](#)
758. Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, et al. Zilver PTX Post-Market Surveillance Study of Paclitaxel-Eluting Stents for Treating Femoropopliteal Artery Disease in Japan: 12-Month Results. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 271-277. PMID: [26847118](#)
759. Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, et al. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD000535. PMID: [25695213](#)
760. Belch JJ, Dormandy J, et al. CASPAR Writing Committee. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg* 2010; 52: 825-833. PMID: [20678878](#)
761. Sarac TP, Huber TS, Back MR, et al. Warfarin improves the out-

- come of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. *J Vasc Surg* 1998; 28: 446-457. PMID: [9737454](#)
762. 日本循環器学会. 2020年JCSガイドラインフォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020_Kimura_Nakamura.pdf
763. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257: 399-414. PMID: [15836656](#)
764. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 2667-2674. PMID: [17053008](#)
765. Syracuse JJ, Giles KA, Pomposelli FB, et al. Results for primary bypass versus primary angioplasty/stent for intermittent claudication due to superficial femoral artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 2012; 55: 1001-1007. PMID: [22301210](#)
766. Aihara H, Soga Y, Mii S, et al. RECANALISE Registry Investigators. Comparison of long-term outcome after endovascular therapy versus bypass surgery in claudication patients with Trans-Atlantic Inter-Society Consensus-II C and D femoropopliteal disease. *Circ J* 2014; 78: 457-464. PMID: [24292129](#)
767. Jones DW, Goodney PP, Eldrup-Jorgensen J, et al. Vascular Study Group of New England. Active smoking in claudicants undergoing lower extremity bypass predicts decreased graft patency and worse overall survival. *J Vasc Surg* 2018; 68: 796-806.e1. PMID: [29523437](#)
768. Kalbaugh CA, Gonzalez NJ, Luckett DJ, et al. The impact of current smoking on outcomes after infrainguinal bypass for claudication. *J Vasc Surg* 2018; 68: 495-502. PMID: [29506947](#)
769. Soga Y, Yokoi H, Urakawa T, et al. Long-term clinical outcome after endovascular treatment in patients with intermittent claudication due to iliofemoral artery disease. *Circ J* 2010; 74: 1689-1695. PMID: [20574137](#)
770. de Vries SO, Donaldson MC, Hunink MG. Contralateral symptoms after unilateral intervention for peripheral occlusive disease. *J Vasc Surg* 1998; 27: 414-421. PMID: [9546226](#)
771. Miura T, Soga Y, Miyashita Y, et al. Five-year prognosis after endovascular therapy in claudicant patients with iliofemoral artery disease. *J Endovasc Ther* 2014; 21: 381-388. PMID: [24915585](#)
772. Giannopoulos S, Mustapha J, Gray WA, et al. Three-Year Outcomes From the LIBERTY 360 Study of Endovascular Interventions for Peripheral Artery Disease Stratified by Rutherford Category. *J Endovasc Ther* 2021; 28: 262-274. PMID: [33016805](#)
773. Baubeta Fridh E, Andersson M, Thuresson M, et al. Amputation Rates, Mortality, and Pre-operative Comorbidities in Patients Revascularised for Intermittent Claudication or Critical Limb Ischaemia: A Population Based Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017; 54: 480-486. PMID: [28797662](#)
774. Saraidaridis JT, Ergul EA, Clouse WD, et al. The Natural History and Outcomes of Endovascular Therapy for Claudication. *Ann Vasc Surg* 2017; 44: 34-40. PMID: [28479467](#)
775. Mii S, Guntani A, Kawakubo E, et al. Impact of the Geriatric Nutritional Risk Index on the Long-Term Outcomes of Patients Undergoing Open Bypass for Intermittent Claudication. *Circ J* 2019; 83: 1349-1355. PMID: [31019140](#)
776. Tsujimura T, Iida O, Ishihara T, et al. The impact of coronary artery disease and left ventricular ejection fraction on the prognosis of patients with peripheral artery disease. *Intern Med J* 2017; 47: 1313-1316. PMID: [29105269](#)
777. Soga Y, Mii S, Aihara H, et al. ReCANALISE Investigators. Comparison of clinical outcome after bypass surgery vs. endovascular therapy for infrainguinal artery disease in patients with critical limb ischemia. *Circ J* 2013; 77: 2102-2109. PMID: [23628918](#)
778. Bisdas T, Borowski M, Stavroulakis K, et al. Endovascular Therapy Versus Bypass Surgery as First-Line Treatment Strategies for Critical Limb Ischemia: Results of the Interim Analysis of the CRITISCH Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 2557-2565. PMID: [28007205](#)
779. Okazaki J, Matsuda D, Tanaka K, et al. Analysis of wound healing time and wound-free period as outcomes after surgical and endovascular revascularization for critical lower limb ischemia. *J Vasc Surg* 2018; 67: 817-825. PMID: [29032905](#)
780. Takahara M, Kaneto H, Iida O, et al. The influence of glycemic control on the prognosis of Japanese patients undergoing percutaneous transluminal angioplasty for critical limb ischemia. *Diabetes Care* 2010; 33: 2538-2542. PMID: [20843974](#)
781. Suzuki K, Iida O, Yamauchi Y, et al. Impact of Diabetes Mellitus on Critical Limb Ischemia With Below the Knee Disease: Japan Below-the-Knee Artery Treatment Subanalysis. *Angiology* 2020; 71: 444-451. PMID: [23966570](#)
782. Hata Y, Iida O, Takahara M, et al. Infrapopliteal Anatomic Severity and Delayed Wound Healing in Patients With Chronic Limb-Threatening Ischemia in the Era of the Global Limb Anatomic Staging System. *J Endovasc Ther* 2020; 27: 641-646. PMID: [32571134](#)
783. Hata Y, Iida O, Okamoto S, et al. Additional Risk Stratification Using Local and Systemic Factors for Patients with Critical Limb Ischemia Undergoing Endovascular Therapy in the WIfI Era. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019; 58: 548-555. PMID: [31409542](#)
784. Kobayashi N, Hirano K, Nakano M, et al. Development and validation of a new scoring system to predict wound healing after endovascular therapy in critical limb ischemia with tissue loss. *J Endovasc Ther* 2015; 22: 48-56. PMID: [25775680](#)
785. Utsunomiya M, Takahara M, Iida O, et al. OLIVE Investigators. Wound Blush Obtainment Is the Most Important Angiographic Endpoint for Wound Healing. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 188-194. PMID: [28104214](#)
786. Takahara M, Iida O, Soga Y, et al. Duration from Wound Occurrence to Referral to a Vascular Center in Japanese Patients with Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Dis* 2020; 13: 56-62. PMID: [32273923](#)
787. Utsunomiya M, Takahara M, Iida O, et al. Limb-Based Patency After Surgical vs Endovascular Revascularization in Patients with Chronic Limb-Threatening Ischemia. *J Endovasc Ther* 2020; 27: 584-594. PMID: [32431246](#)
788. Iida O, Takahara M, Soga Y, et al. Impact of angiosome-oriented revascularization on clinical outcomes in critical limb ischemia patients without concurrent wound infection and diabetes. *J Endovasc Ther* 2014; 21: 607-615. PMID: [25290786](#)
789. Kobayashi N, Hirano K, Nakano M, et al. Prognosis of critical limb ischemia patients with tissue loss after achievement of complete wound healing by endovascular therapy. *J Vasc Surg* 2015; 61: 951-959. PMID: [25542618](#)
790. Yamamoto K, Taniguchi R, Hosaka A, et al. Fate of the asymptomatic contralateral limb after initial intervention for ipsilateral critical limb ischemia. *Int Angiol* 2013; 32: 526-531. PMID: [23903313](#)
791. Faglia E, Clerici G, Mantero M, et al. Incidence of critical limb ischemia and amputation outcome in contralateral limb in diabetic patients hospitalized for unilateral critical limb ischemia during 1999-2003 and followed-up until 2005. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 445-450. PMID: [17316866](#)
792. Morisaki K, Matsumoto T, Matsubara Y, et al. Prognostic factor of the two-year mortality after revascularization in patients with critical limb ischemia. *Vascular* 2017; 25: 123-129. PMID: [27206469](#)
793. Morisaki K, Furuyama T, Matsubara Y, et al. High sarcopenia and hypoalbuminemia predict impaired overall survival after infrainguinal revascularization in patients with critical limb ischemia. *Vascular* 2020; 28: 542-547. PMID: [32295496](#)
794. Takahara M, Iida O, Soga Y, et al. Clinical Impact of Measures for Frailty Severity in Poor-Risk Patients Undergoing Revascularization for Chronic Limb-Threatening Ischemia. *J Atheroscler Thromb* 2022; 29: 221-228. PMID: [33518553](#)
795. Takahara M, Iida O, Soga Y, et al. Heterogeneity of Age and Its Associated Features in Patients with Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Dis* 2020; 13: 300-307. PMID: [33384734](#)
796. Soga Y, Iida O, Takahara M, et al. Beta-blocker Treatment Does Not Worsen Critical Limb Ischemia in Patients Receiving Endovascular Therapy. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 481-489. PMID: [25445890](#)
797. Tomoi Y, Soga Y, Iida O, et al. Efficacy of statin treatment after endovascular therapy for isolated below-the-knee disease in patients with critical limb ischemia. *Cardiovasc Interv Ther* 2013; 28: 374-382. PMID: [23756936](#)
798. Iida O, Takahara M, Soga Y, et al. SPINACH investigators. The Association of Preoperative Characteristics with Reintervention Risk in Patients Undergoing Revascularization for Chronic Limb-Threatening Ischemia. *J Atheroscler Thromb* 2021; 28: 52-65. PMID: [32245557](#)
799. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, et al. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006; 10: 1-182. PMID: [16904049](#)
800. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-453. PMID: [1852179](#)
801. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis - Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 2003; 229: 340-346.

- PMID: [14500855](#)
802. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361: 107-116. PMID: [12531577](#)
803. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1493-1501. PMID: [15470212](#)
804. Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, et al. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet* 2015; 385: 529-538. PMID: [25453443](#)
805. Brott TG, Howard G, Roubin GS, et al. CREST Investigators. Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med* 2016; 374: 1021-1031. PMID: [26890472](#)
806. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1491-1502. PMID: [15135594](#)
807. Moresoli P, Habib B, Reynier P, et al. Carotid Stenting Versus Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017; 48: 2150-2157. PMID: [28679848](#)
808. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, et al. Editor's Choice - Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 55: 3-81. PMID: [28851594](#)
809. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1415-1425. PMID: [9811916](#)
810. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235-1243. PMID: [1674060](#)
811. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST) *Lancet* 1998; 351: 1379-1387. PMID: [9593407](#)
812. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995; 273: 1421-1428. PMID: [7723155](#)
813. Mas JL, Chatellier G, Beysses B, et al. EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1660-1671. PMID: [17050890](#)
814. Mas JL, Trinquart L, Leys D, et al. EVA-3S investigators. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 885-892. PMID: [18774745](#)
815. The SPACE Collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368: 1239-1247. PMID: [17027729](#)
816. International Carotid Stenting Study investigators. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 985-997. PMID: [20189239](#)
817. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al. CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 11-23. PMID: [20505173](#)
818. Howard G, Roubin GS, Jansen O, et al. Carotid Stenting Trialists' Collaboration. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. *Lancet* 2016; 387: 1305-1311. PMID: [26880122](#)
819. Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E, et al. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg* 2011; 54: e1-31. PMID: [21889701](#)
820. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004; 363: 915-924. PMID: [15043958](#)
821. Halliday A, Harrison M, Hayter E, et al. Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1074-1084. PMID: [20870099](#)
822. 豊田章宏, 鳥健, 西田正博, ほか. 頸部頸動脈分岐部の放射線学的検討—邦人とハンガリー人の比較. 脳と神経 1997; 49: 633-637. PMID: [9234251](#)
823. Shukuzawa K, Ohki T, Kanaoka Y, et al. Outcomes of mini-incision eversion carotid endarterectomy combined with nontouch isolation technique of the internal carotid artery. *J Vasc Surg* 2018; 67: 490-497. PMID: [28943006](#)
824. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: Results of a systematic review and analysis. *Stroke* 2009; 40: e573-e583. PMID: [19696421](#)
825. Stayman AN, Nogueira RG, Gupta R. A systematic review of stenting and angioplasty of symptomatic extracranial vertebral artery stenosis. *Stroke* 2011; 42: 2212-2216. PMID: [21700936](#)
826. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160-2236. PMID: [24788967](#)
827. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: A classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69: 412-422. PMID: [7063565](#)
828. Sadler TW, 沢野十蔵, 安田峯夫 訳. ラングマン人体発生学—正常と異常 第6版. 医歯薬出版 1995: 189-206.
829. International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA). ISSVA classification for vascular anomalies[®] (Approved at the 20th ISSVA Workshop, Melbourne, April 2014, last revision May 2018). <https://www.issva.org/classification>
830. 平成26-28年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班. 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017. 2017. https://fb64b181-5dde-4de0-a3a2-f61925a989e2.filesusr.com/ugd/2a62b2_9e7d7fcffa394182b278e2afdf782b764.pdf
831. 高井洋次. 下肢静脈領域の稀な疾患に対するアプローチ. 超音波医学 2019; 46: 543-550.
832. 岡崎仁, 三井信介. 大腿膝窩動脈 fibromuscular dysplasia の1例. 日血外会誌 2009; 18: 547-550.
833. Fox N, Rajani RR, Bokhari F, et al. Evaluation and management of penetrating lower extremity arterial trauma: An Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73 Suppl: S315-S320. PMID: [23114487](#)
834. Gakhil MS, Sartip KA. CT angiography signs of lower extremity vascular trauma. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: W49-W57. PMID: [19542383](#)
835. Pieroni S, Foster BR, Anderson SW, et al. Use of 64-row multidetector CT angiography in blunt and penetrating trauma of the upper and lower extremities. *Radiographics* 2009; 29: 863-876. PMID: [19448121](#)
836. Cellina M, Gibelli D, Martinenghi C, et al. CT angiography of lower extremities from anatomy to traumatic and nontraumatic lesions: a pictorial review. *Emerg Radiol* 2020; 27: 441-450. PMID: [32221718](#)
837. 正木久男. 血管外傷. 稲田潔, 松本興治, 正木久男 編. 血管疾患の臨床. 金原出版 2002: :241-248.
838. 古屋隆俊, 登政和, 田中信孝. 外傷. 日本臨牀 1999; 57: 1653-1656. PMID: [10429473](#)
839. Mattox K. Vascular trauma. In: Haimovici C. Haimovici's vascular surgery, 3rd edn. Appleton & Lange, 1989: 370-385.
840. Ledgerwood AL, Lucas CE. Vascular Injuries. In: Wilson RF, Walt AJ, editors. Management of trauma: pitfalls and practice, 2nd edn. Williams & Wilkins, 1996: 711-735.
841. 大城孟. 血管外傷. 図説血管外科. メディカルトリビューン, 日本アクセル・シュプリング出版 1992: 36-43.
842. 日本血管外科学会. 2009年および2010年血管外科手術例数調査(修正最終版). 日血外会誌 2012; 21: 51-90.
843. 矢野浩巳, 小長井直樹, 前田光徳, ほか. カテーテル挿入による末梢血管損傷の検討—大腿部穿刺例を中心に. 日心血外会誌 2002; 31: 33-36.
844. 中西直彦, 松尾あきこ, 松尾清成, ほか. 鍼治療後に膝窩動脈に仮性動脈瘤を形成しステントグラフトによる血管内治療が成功した1例. *J Cardiol* 2007; 50: 213-218. PMID: [17941198](#)
845. Berndt MC, Ward CM, De Luca M, et al. The molecular mechanism of platelet adhesion. *Aust N Z J Med* 1995; 25: 822-830. PMID: [8770359](#)
846. 古屋隆俊, 多田祐輔, 佐藤紀, ほか. 上肢動脈病変を伴った胸

- 郭出口症候群. 日血外会誌 1993; 2: 85-92.
847. 桑内慎太郎, 善甫宣哉, 坂下英樹, ほか. 医原性右鎖骨下動脈損傷に対する VIABAHN ステントグラフト留置術の1例. 日心臓血管外会誌 2020; 49: 86-89.
848. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2003; 348: 1123-1133. PMID: [12646670](#)
849. Van Waes OJ, Navsaria PH, Verschuren RC, et al. Management of penetrating injuries of the upper extremities. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2013; 19: 405-410. PMID: [24214780](#)
850. Lynch K, Johansen K. Can Doppler pressure measurement replace "exclusion" arteriography in the diagnosis of occult extremity arterial trauma? *Ann Surg* 1991; 214: 737-741. PMID: [1741655](#)
851. Teixeira PGR, DuBose J. Surgical Management of Vascular Trauma. *Surg Clin North Am* 2017; 97: 1133-1155. PMID: [28958362](#)
852. Katsanos K, Sabharwal T, Carrell T, et al. Peripheral endografts for the treatment of traumatic arterial injuries. *Emerg Radiol* 2009; 16: 175-184. PMID: [18941810](#)
853. Desai SS, DuBose JJ, Parham CS, et al. Outcomes after endovascular repair of arterial trauma. *J Vasc Surg* 2014; 60: 1309-1314. PMID: [24997806](#)
854. Wright JG, Kerr JC, Valeri CR, et al. Heparin decreases ischemia-reperfusion injury in isolated canine gracilis model. *Arch Surg* 1988; 123: 470-472. PMID: [3348738](#)
855. Oyanagui Y, Sato S. Superoxide dismutases and anti-oxidants protected mice from no-reflow and necrotic damage induced by ischemia. *Free Radic Res Commun* 1993; 18: 147-157. PMID: [8319925](#)
856. Cudnik MT, Darbha S, Jones J, et al. The diagnosis of acute mesenteric ischemia: A systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2013; 20: 1087-1100. PMID: [24238311](#)
857. Lehtimäki TT, Kärkkäinen JM, Saari P, et al. Detecting acute mesenteric ischemia in CT of the acute abdomen is dependent on clinical suspicion: Review of 95 consecutive patients. *Eur J Radiol* 2015; 84: 2444-2453. PMID: [26413771](#)
858. Akyildiz H, Akcan A, Oztürk A, et al. The correlation of the D-dimer test and biphasic computed tomography with mesenteric computed tomography angiography in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Am J Surg* 2009; 197: 429-433. PMID: [19324109](#)
859. Beaulieu RJ, Arnautakis KD, Abularrage CJ, et al. Comparison of open and endovascular treatment of acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2014; 59: 159-164. PMID: [24199769](#)
860. Block TA, Acosta S, Björck M. Endovascular and open surgery for acute occlusion of the superior mesenteric artery. *J Vasc Surg* 2010; 52: 959-966. PMID: [20620006](#)
861. Arthurs ZM, Titus J, Bannazadeh M, et al. A comparison of endovascular revascularization with traditional therapy for the treatment of acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2011; 53: 698-705. PMID: [21236616](#)
862. Schermerhorn ML, Giles KA, Hamdan AD, et al. Mesenteric revascularization: management and outcomes in the United States, 1988-2006. *J Vasc Surg* 2009; 50: 341-348. PMID: [19372025](#)
863. Björck M, Acosta S, Lindberg F, et al. Revascularization of the superior mesenteric artery after acute thromboembolic occlusion. *Br J Surg* 2002; 89: 923-927. PMID: [12081744](#)
864. Ende N. Infarction of the bowel in cardiac failure. *N Engl J Med* 1958; 258: 879-881. PMID: [13541678](#)
865. Björck M, Wanhainen A. Nonocclusive mesenteric hypoperfusion syndromes: Recognition and treatment. *Semin Vasc Surg* 2010; 23: 54-64. PMID: [20298950](#)
866. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1190-1206. PMID: [23673399](#)
867. Kolkman JJ, Mensink PB. Non-occlusive mesenteric ischaemia: a common disorder in gastroenterology and intensive care. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 457-473. PMID: [12763507](#)
868. Groesdonk HV, Klingele M, Schlempp S, et al. Risk factors for non-occlusive mesenteric ischemia after elective cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 1603-1610. PMID: [23219496](#)
869. Trompeter M, Brazda T, Remy CT, et al. Non-occlusive mesenteric ischemia: etiology, diagnosis, and interventional therapy. *Eur Radiol* 2002; 12: 1179-1187. PMID: [11976865](#)
870. Ward D, Vernava AM, Kaminski DL, et al. Improved outcome by identification of high-risk nonocclusive mesenteric ischemia, aggressive reexploration, and delayed anastomosis. *Am J Surg* 1995; 170: 577-581. PMID: [7492004](#)
871. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, et al. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41 Suppl: S1-S58. PMID: [21215940](#)
872. Moneta GL, Lee RW, Yeager RA, et al. Mesenteric duplex scanning: A blinded prospective study. *J Vasc Surg* 1993; 17: 79-86. PMID: [8421345](#)
873. Oliva IB, Davarpanah AH, Rybicki FJ, et al. ACR Appropriateness Criteria® imaging of mesenteric ischemia. *Abdom Imaging* 2013; 38: 714-719. PMID: [23296712](#)
874. Thomas JH, Blake K, Pierce GE, et al. The clinical course of asymptomatic mesenteric arterial stenosis. *J Vasc Surg* 1998; 27: 840-844. PMID: [9620135](#)
875. Oderich GS, Erdoes LS, Lesar C, et al. Comparison of covered stents versus bare metal stents for treatment of chronic atherosclerotic mesenteric arterial disease. *J Vasc Surg* 2013; 58: 1316-1323. PMID: [23827340](#)
876. Szilagyi DE, Rian RL, Elliott JP, et al. The celiac artery compression syndrome: does it exist? *Surgery* 1972; 72: 849-863. PMID: [5087274](#)
877. Desmond CP, Roberts SK. Exercise-related abdominal pain as a manifestation of the median arcuate ligament syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1310-1313. PMID: [15743013](#)
878. Duncan AA. Median arcuate ligament syndrome. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2008; 10: 112-116. PMID: [18325313](#)
879. Jimenez JC, Harlander-Locke M, Dutson EP. Open and laparoscopic treatment of median arcuate ligament syndrome. *J Vasc Surg* 2012; 56: 869-873. PMID: [22743019](#)
880. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 431-442. PMID: [11172181](#)
881. Weber BR, Dieter RS. Renal artery stenosis: epidemiology and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014; 7: 169-181. PMID: [24868169](#)
882. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 13-22. PMID: [24245566](#)
883. The ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1953-1962. PMID: [19907042](#)
884. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 840-848. PMID: [19414832](#)
885. Zeller T, Krankenberg H, Erglis A, et al. RADAR Investigators. A randomized, multi-center, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with hemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis (RADAR) – one-year results of a pre-maturely terminated study. *Trials* 2017; 18: 380. PMID: [28807045](#)
886. Gornik HL, Persu A, Adlam D, et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Vasc Med* 2019; 24: 164-189. PMID: [30648921](#)
887. Conlon PJ, Athirakul K, Kovalik E, et al. Survival in renal vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 252-256. PMID: [9527401](#)
888. Yamashita T, Ito F, Iwakiri N, et al. Prevalence and predictors of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Hypertens Res* 2002; 25: 553-557. PMID: [12358140](#)
889. Pappacogli M, Di Monaco S, Warchoł-Celińska E, et al. The European/International Fibromuscular Dysplasia Registry and Initiative (FEIRI)-clinical phenotypes and their predictors based on a cohort of 1000 patients. *Cardiovasc Res* 2021; 117: 950-959. PMID: [32282921](#)
890. Haller ST, Evans KL, Folt DA, et al. Mechanisms and treatments for renal artery stenosis. *Discov Med* 2013; 16: 255-260. PMID: [24333404](#)
891. Mochida Y, Ohtake T, Miyashita Y, et al. Long-term clinical outcome of patients with severe atherosclerotic renal artery stenosis after percutaneous transluminal renal angioplasty. *Renal Replacement Therapy* 2018; 4: 5.
892. Bailey SR, Beckman JA, Dao TD, et al. ACC/AHA/SCAI/SIR/SVM 2018 Appropriate Use Criteria for Peripheral Artery Intervention: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 214-237. PMID: [30573393](#)
893. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026-2033. PMID: [16338452](#)
894. Marone LK, Clouse WD, Dorer DJ, et al. Preservation of renal function with surgical revascularization in patients with atherosclerotic renovascular disease. *J Vasc Surg* 2004; 39: 322-329. PMID: [14743131](#)

895. Patel VI, Conrad MF, Kwolek CJ, et al. Renal artery revascularization: Outcomes stratified by indication for intervention. *J Vasc Surg* 2009; 49: 1480-1489. PMID: [19497511](#)
896. 難病情報センター. 高安動脈炎 (指定難病40). <https://www.nanbyou.or.jp/entry/141>
897. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1129-1134. PMID: [1975175](#)
898. Wen X, Hou R, Xu K, et al. Pentraxin 3 is more accurate than C-reactive protein for Takayasu arteritis activity assessment: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16: e0245612. PMID: [33529185](#)
899. Watanabe Y, Miyata T, Tanemoto K. Current clinical features of new patients with takayasu arteritis observed from cross-country research in Japan: Age and sex specificity. *Circulation* 2015; 132: 1701-1709. PMID: [26354799](#)
900. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 348-354. PMID: [29191819](#)
901. Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, et al. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59: 2427-2434. PMID: [31951279](#)
902. Saadoun D, Lambert M, Mirault T, et al. Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis: A multicenter experience. *Circulation* 2012; 125: 813-819. PMID: [22230484](#)
903. Mirouse A, Biard L, Comarmond C, et al. Overall survival and mortality risk factors in Takayasu's arteritis: A multicenter study of 318 patients. *J Autoimmun* 2019; 96: 35-39. PMID: [30122419](#)
904. Miyata T, Sato O, Deguchi J, et al. Anastomotic aneurysms after surgical treatment of Takayasu's arteritis: A 40-year experience. *J Vasc Surg* 1998; 27: 438-445. PMID: [9546229](#)
905. Comarmond C, Biard L, Lambert M, et al. French Takayasu Network. Long-term outcomes and prognostic factors of complications in Takayasu arteritis: A multicenter study of 318 patients. *Circulation* 2017; 136: 1114-1122. PMID: [28701469](#)
906. Ishikawa K, Maetani S. Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease: Clinical and statistical analyses of related prognostic factors. *Circulation* 1994; 90: 1855-1860. PMID: [7923672](#)
907. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11. PMID: [23045170](#)
908. Seko Y, Minota S, Kawasaki A, et al. Perforin-secreting killer cell infiltration and expression of a 65-kD heat-shock protein in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *J Clin Invest* 1994; 93: 750-758. PMID: [7906697](#)
909. Seko Y, Sugishita K, Sato O, et al. Expression of costimulatory molecules (4-1BBL and Fas) and major histocompatibility class I chain-related A (MICA) in aortic tissue with Takayasu's arteritis. *J Vasc Res* 2004; 41: 84-90. PMID: [14752253](#)
910. Seko Y, Takahashi N, Tada Y, et al. Restricted usage of T-cell receptor V γ -V δ genes and expression of costimulatory molecules in Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol* 2000; 75 Suppl: S77-S83. PMID: [10980341](#)
911. Arnaud L, Haroche J, Mathian A, et al. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: A 2011 update. *Autoimmun Rev* 2011; 11: 61-67. PMID: [21855656](#)
912. Mutoh T, Shirai T, Ishii T, et al. Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis. *Nat Commun* 2020; 11: 1253. PMID: [32152303](#)
913. Takamura C, Ohhigashi H, Ebana Y, et al. New human leukocyte antigen risk allele in Japanese patients with Takayasu arteritis. *Circ J* 2012; 76: 1697-1702. PMID: [22664757](#)
914. Terao C, Yoshifuji H, Yamano Y, et al. Genotyping of relapsing polycondritis identified novel susceptibility HLA alleles and distinct genetic characteristics from other rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 1686-1692. PMID: [27241705](#)
915. Matsumura T, Amiya E, Tamura N, et al. A novel susceptibility locus for Takayasu arteritis in the *IL12B* region can be a genetic marker of disease severity. *Heart Vessels* 2016; 31: 1016-1019. PMID: [25783557](#)
916. Nakajima T, Yoshifuji H, Shimizu M, et al. A novel susceptibility locus in the *IL12B* region is associated with the pathophysiology of Takayasu arteritis through IL-12p40 and IL-12p70 production. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 197. PMID: [28874185](#)
917. Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Aksu K, et al. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. *Am J Hum Genet* 2013; 93: 298-305. PMID: [23830517](#)
918. Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, et al. Takayasu arteritis and ulcerative colitis: High rate of co-occurrence and genetic overlap. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 2226-2232. PMID: [25931203](#)
919. Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, et al. Atherosclerosis in Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1202-1207. PMID: [16439439](#)
920. Mishima Y. Leriche Memorial Lecture at 24th World Congress 'Takayasu's arteritis in Asia'. *Cardiovasc Surg* 2001; 9: 3-10. PMID: [11281115](#)
921. Hata A, Noda M, Moriwaki R, et al. Angiographic findings of Takayasu arteritis: New classification. *Int J Cardiol* 1996; 54 Suppl: S155-S163. PMID: [9119518](#)
922. 日本循環器学会. 血管炎症候群の診療ガイドライン (2017年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2017_isobe_h.pdf
923. Nasu T. Takayasu's truncoarthritis. Pulseless disease or aortitis syndrome. *Acta Pathol Jpn* 1982; 32 Suppl: 117-131. PMID: [6139930](#)
924. Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J, et al. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 1977; 93: 94-103. PMID: [12655](#)
925. Procter CD, Hollier LH. Takayasu's arteritis and temporal arteritis. *Ann Vasc Surg* 1992; 6: 195-198. PMID: [1350919](#)
926. Shelhamer JH, Volkman DJ, Parrillo JE, et al. Takayasu's arteritis and its therapy. *Ann Intern Med* 1985; 103: 121-126. PMID: [2860834](#)
927. Ueno A, Awane Y, Wakabayashi A, et al. Successfully operated obliterative brachiocephalic arteritis (Takayasu) associated with the elongated coarctation. *Jpn Heart J* 1967; 8: 538-544. PMID: [5299711](#)
928. 小林靖, 沼野藤夫, 中島伸之. 大型血管炎の臨床に関する小委員会報告 高安動脈炎 (大動脈炎症候群). 厚生省特定疾患難治性血管炎調査研究班難治性血管炎分科会 平成10年度研究報告書 1999; 171-184.
929. Ohigashi H, Haraguchi G, Konishi M, et al. Improved prognosis of Takayasu arteritis over the past decade - comprehensive analysis of 106 patients. *Circ J* 2012; 76: 1004-1011. PMID: [22301847](#)
930. Isobe M. Takayasu arteritis revisited: Current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol* 2013; 168: 3-10. PMID: [23415176](#)
931. Kang EJ, Kim SM, Choe YH, et al. Takayasu arteritis: Assessment of coronary arterial abnormalities with 128-section dual-source CT angiography of the coronary arteries and aorta. *Radiology* 2014; 270: 74-81. PMID: [24009351](#)
932. Peachell MB, Müller NL. Pulmonary vasculitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25: 483-489. PMID: [16088494](#)
933. Soto ME, Meléndez-Ramírez G, Kimura-Hayama E, et al. Coronary CT angiography in Takayasu arteritis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 958-966. PMID: [21920333](#)
934. Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, et al. Takayasu arteritis: Diagnosis with breath-hold contrast-enhanced three-dimensional MR angiography. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11: 481-487. PMID: [10813857](#)
935. Kissin EY, Merkel PA. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 31-37. PMID: [14673386](#)
936. Ishikawa K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 964-972. PMID: [2901440](#)
937. Zhu FP, Luo S, Wang ZJ, et al. Takayasu arteritis: imaging spectrum at multidetector CT angiography. *Br J Radiol* 2012; 85: e1282-e1292. PMID: [23175494](#)
938. Cantú C, Pineda C, Barinagarrementeria F, et al. Noninvasive cerebrovascular assessment of Takayasu arteritis. *Stroke* 2000; 31: 2197-2202. PMID: [10978051](#)
939. Schmidt WA, Nerenheim A, Seipelt E, et al. Diagnosis of early Takayasu arteritis with sonography. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 496-502. PMID: [12011371](#)
940. Song JK, Jeong YH, Kang DH, et al. Echocardiographic and clinical characteristics of aortic regurgitation because of systemic vasculitis. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 850-857. PMID: [12878994](#)
941. Tezuka D, Haraguchi G, Ishihara T, et al. Role of FDG PET-CT in Takayasu arteritis: Sensitive detection of recurrences. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 422-429. PMID: [22498333](#)
942. Soussan M, Nicolas P, Schramm C, et al. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: A systematic literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e622. PMID: [25860208](#)
943. Uyama M, Asayama K. Retinal vascular changes in Takayasu's disease (pulseless disease), occurrence and evolution of the lesion. In: De Lacy JJ, editor. International Symposium on Fluorescein Angiography Ghent 28 March-1 April 1976. Springer Netherlands, 1976; 9: 549-554.
944. Vautier M, Dupont A, de Boysson H, et al. Prognosis of large vessel

- involvement in large vessel vasculitis. *J Autoimmun* 2020; 108: 102419. PMID: [32035747](#)
945. Stone JR, Bruneval P, Angelini A, et al. Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association for European Cardiovascular Pathology: I. Inflammatory diseases. *Cardiovasc Pathol* 2015; 24: 267-278. PMID: [26051917](#)
946. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 919-929. PMID: [7909656](#)
947. Moriwaki R, Numano F. Takayasu arteritis: follow-up studies for 20 years. *Heart Vessels Suppl* 1992; 7: 138-145. PMID: [1360960](#)
948. de Souza AW, Machado NP, Pereira VM, et al. Antiplatelet therapy for the prevention of arterial ischemic events in Takayasu arteritis. *Circ J* 2010; 74: 1236-1241. PMID: [20467149](#)
949. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1000-1009. PMID: [17328078](#)
950. Ohigashi H, Tamura N, Ebana Y, et al. Effects of immunosuppressive and biological agents on refractory Takayasu arteritis patients unresponsive to glucocorticoid treatment. *J Cardiol* 2017; 69: 774-778. PMID: [27567177](#)
951. Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, et al. Takayasu's arteritis in Turkey - clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27 Suppl: S59-S64. PMID: [19646348](#)
952. Freitas DS, Camargo CZ, Mariz HA, et al. Takayasu arteritis: assessment of response to medical therapy based on clinical activity criteria and imaging techniques. *Rheumatol Int* 2012; 32: 703-709. PMID: [21152919](#)
953. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, et al. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1793-1798. PMID: [12913937](#)
954. Tamura N, Maejima Y, Tezuka D, et al. Profiles of serum cytokine levels in Takayasu arteritis patients: Potential utility as biomarkers for monitoring disease activity. *J Cardiol* 2017; 70: 278-285. PMID: [27989502](#)
955. Noris M, Daina E, Gamba S, et al. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: A guide for therapeutic decisions? *Circulation* 1999; 100: 55-60. PMID: [10393681](#)
956. Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, et al. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1197-1200. PMID: [18383395](#)
957. Salvarani C, Magnani L, Catanoso M, et al. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 151-156. PMID: [22075063](#)
958. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2296-2304. PMID: [15248230](#)
959. Miyata T, Sato O, Koyama H, et al. Long-term survival after surgical treatment of patients with Takayasu's arteritis. *Circulation* 2003; 108: 1474-1480. PMID: [12952846](#)
960. Tada Y, Kamiya K, Shindo S, et al. Carotid artery reconstruction for Takayasu's arteritis the necessity of all-autogenous-vein graft policy and development of a new operation. *Int Angiol* 2000; 19: 242-249. PMID: [11201593](#)
961. Lee GY, Jeon P, Do YS, et al. Comparison of outcomes between endovascular treatment and bypass surgery in Takayasu arteritis. *Scand J Rheumatol* 2014; 43: 153-161. PMID: [24134435](#)
962. Perera AH, Youngstein T, Gibbs RG, et al. Optimizing the outcome of vascular intervention for Takayasu arteritis. *Br J Surg* 2014; 101: 43-50. PMID: [24375298](#)
963. Jung JH, Lee YH, Song GG, et al. Endovascular Versus Open Surgical Intervention in Patients with Takayasu's Arteritis: A Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 55: 888-899. PMID: [29622513](#)
964. Qureshi MA, Martin Z, Greenberg RK. Endovascular management of patients with Takayasu arteritis: stents versus stent grafts. *Semin Vasc Surg* 2011; 24: 44-52. PMID: [21718932](#)
965. Saadoun D, Asli B, Wechsler B, et al. Long-term outcome of arterial lesions in Behçet disease: A series of 101 patients. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 18-24. PMID: [22198498](#)
966. Fei Y, Li X, Lin S, et al. Major vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective study of 796 patients. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 845-852. PMID: [23443336](#)
967. Saba D, Saricaoglu H, Bayram AS, et al. Arterial lesions in Behçet's disease. *Vasa* 2003; 32: 75-81. PMID: [12945099](#)
968. Akar S, Ozcan MA, Ateş H, et al. Circulated activated platelets and increased platelet reactivity in patients with Behçet's disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12: 451-457. PMID: [17000890](#)
969. Liu Q, Ye W, Liu C, et al. Outcomes of vascular intervention and use of perioperative medications for nonpulmonary aneurysms in Behçet disease. *Surgery* 2016; 159: 1422-1429. PMID: [26765098](#)
970. Yin H, Li S, Wang M, et al. The value of endografts in the surgical management of arterial lesions secondary to Behçet disease. *J Vasc Surg* 2017; 65: 471-477. PMID: [27887853](#)
971. Gaudric J, Jayet J, Saadoun D, et al. Factors influencing the recurrence of arterial involvement after surgical repair in Behçet disease. *J Vasc Surg* 2020; 72: 1761-1769. PMID: [32482544](#)
972. Eleshra A, Abdelgawwad M, Regal S, et al. Short-term outcome of primary stent graft for peripheral artery aneurysm in patients with Behçet disease. *J Vasc Surg* 2021; 73: 279-284. PMID: [32325230](#)
973. Lakhnani S, Tani K, Lie JT, et al. Pathologic features of Behçet's syndrome: A review of Japanese autopsy registry data. *Hum Pathol* 1985; 16: 790-795. PMID: [4018777](#)
974. Greco A, De Virgilio A, Ralli M, et al. Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 567-575. PMID: [29631062](#)
975. Tohmé A, Aoun N, El-Rassi B, et al. Vascular manifestations of Behçet's disease. Eighteen cases among 140 patients. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 384-389. PMID: [14563470](#)
976. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayaball M, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol* 2006; 45: 919-921. PMID: [16911374](#)
977. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, et al. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease in Japan: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 Suppl: S47-S53. PMID: [21968236](#)
978. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, et al. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 2018-2022. PMID: [24907156](#)
979. Chung SW, Bae M, Lee CW, et al. Surgical Experience of Behçet's Disease Involving the Peripheral Artery. *Ann Vasc Surg* 2020; 69: 246-253. PMID: [32512111](#)
980. Hosaka A, Miyata T, Shigematsu H, et al. Long-term outcome after surgical treatment of arterial lesions in Behçet disease. *J Vasc Surg* 2005; 42: 116-121. PMID: [16012460](#)
981. Tuzun H, Seyahi E, Arslan C, et al. Management and prognosis of nonpulmonary large arterial disease in patients with Behçet disease. *J Vasc Surg* 2012; 55: 157-163. PMID: [21944910](#)
982. Hosaka A, Miyata T, Hoshina K, et al. Prognosis of arterial aneurysm after surgery in patients with Behçet's disease. *Int Angiol* 2014; 33: 419-425. PMID: [25294282](#)
983. Kiraz S, Ertenli I, Oztürk MA, et al. Pathological haemostasis and "prothrombotic state" in Behçet's disease. *Thromb Res* 2002; 105: 125-133. PMID: [11958802](#)
984. Iscan ZH, Vural KM, Bayazit M. Compelling nature of arterial manifestations in Behçet disease. *J Vasc Surg* 2005; 41: 53-58. PMID: [15696044](#)
985. Iwai T, Inoue Y, Umeda M, et al. Oral bacteria in the occluded arteries of patients with Buerger disease. *J Vasc Surg* 2005; 42: 107-115. PMID: [16012459](#)
986. Lee T, Seo JW, Sumpio BE, et al. Immunobiologic analysis of arterial tissue in Buerger's disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 451-457. PMID: [12713785](#)
987. Ohta T, Ishioashi H, Hosaka M, et al. Clinical and social consequences of Buerger disease. *J Vasc Surg* 2004; 39: 176-180. PMID: [14718836](#)
988. Sasajima T, Kubo Y, Inaba M, et al. Role of infrainguinal bypass in Buerger's disease: An eighteen-year experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13: 186-192. PMID: [9091153](#)
989. Shigematsu H, Shigematsu K. Factors affecting the long-term outcome of Buerger's disease (thromboangiitis obliterans). *Int Angiol* 1999; 18: 58-64. PMID: [10392482](#)
990. Modagheh MS, Hafezi S. Endovascular Treatment of Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease). *Vasc Endovascular Surg* 2018; 52: 124-130. PMID: [29237360](#)
991. Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med* 2000; 343: 864-869. PMID: [10995867](#)
992. Cacione DG, Macedo CR, do Carmo Novaes F, et al. Pharmacological treatment for Buerger's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; CD011033. PMID: [32364620](#)
993. Kodama A, Takahashi N, Sugimoto M, et al. Three cases of dorsal metatarsal artery bypass in patients with Buerger disease. *J Vasc Surg Cases Innov Tech* 2018; 4: 185-188. PMID: [30148235](#)
994. Kawarada O, Kume T, Ayabe S, et al. Endovascular Therapy Outcomes and Intravascular Ultrasound Findings in Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease). *J Endovasc Ther* 2017; 24: 504-515. PMID: [28743226](#)
995. Ye K, Shi H, Qin J, et al. Outcomes of endovascular recanalization

- versus autogenous venous bypass for thromboangiitis obliterans patients with critical limb ischemia due to tibioperoneal arterial occlusion. *J Vasc Surg* 2017; 66: 1133-1142. PMID: [28697938](#)
996. Lee CY, Choi K, Kwon H, et al. Outcomes of endovascular treatment versus bypass surgery for critical limb ischemia in patients with thromboangiitis obliterans. *PLoS One* 2018; 13: e0205305. PMID: [30300407](#)
997. Firat A, Igus B. Endovascular Recanalization of Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease) in Twenty-Eight Consecutive Patients and Combined Antegrade-Retrograde Intervention in Eight Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019; 42: 820-828. PMID: [30834476](#)
998. Soliman M, Mowafy K, Elsaadany NA, et al. Thromboangiitis obliterans: Aggressive angioplasty provides a potential solution (randomized pilot study). *SAGE Open Med* 2020 Jun 4. doi: 10.1177/2050312120927636. PMID: [32551111](#)
999. Lee AD, Agarwal S, Sadhu D. A 7-year experience with thoracoscopic sympathectomy for critical upper limb ischemia. *World J Surg* 2006; 30: 1644-1647. PMID: [16902742](#)
1000. Watanabe Y, Miyata T, Shigematsu K, et al. Current Trends in Epidemiology and Clinical Features of Thromboangiitis Obliterans in Japan - A Nationwide Survey Using the Medical Support System Database. *Circ J* 2020; 84: 1786-1796. PMID: [32879220](#)
1001. Lie JT. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in women. *Medicine (Baltimore)* 1987; 66: 65-72. PMID: [3492659](#)
1002. Sasaki S, Sakuma M, Yasuda K. Current status of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in Japan. *Int J Cardiol* 2000; 75 Suppl: S175-S181. PMID: [10980360](#)
1003. Le Joncour A, Soudet S, Dupont A, et al. Long-Term Outcome and Prognostic Factors of Complications in Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease): A Multicenter Study of 224 Patients. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e010677. PMID: [30571594](#)
1004. 木村彰方. 難治性動脈炎とHLA. 日本組織適合性学会誌 2010; 17: 185-196.
1005. Kobayashi M, Sugimoto M, Komori K. Endarteritis obliterans in the pathogenesis of Buerger's disease from the pathological and immunohistochemical points of view. *Circ J* 2014; 78: 2819-2826. PMID: [25298073](#)
1006. Wei Z, Jiang W, Wang H, et al. The IL-6/STAT3 pathway regulates adhesion molecules and cytoskeleton of endothelial cells in thromboangiitis obliterans. *Cell Signal* 2018; 44: 118-126. PMID: [29339086](#)
1007. Wu S, Sun X, Wu W, et al. Effect of revascularization on IL-6 and TNF- α in patients with thromboangiitis obliterans. *Exp Ther Med* 2018; 15: 3947-3951. PMID: [29556267](#)
1008. Sun XL, Law BY, de Seabra Rodrigues Dias IR, et al. Pathogenesis of thromboangiitis obliterans: Gene polymorphism and immunoregulation of human vascular endothelial cells. *Atherosclerosis* 2017; 265: 258-265. PMID: [28864202](#)
1009. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadi M, Rahimi HR, et al. The Association of HLA-A, B and DRB1 with Buerger's Disease. *Rep Biochem Mol Biol* 2019; 8: 153-160. PMID: [31832439](#)
1010. Dehghani Firouzabadi F, Salimi J, Amirzargar A, et al. Human leukocyte antigen class I (A, B) and class II (DRB1) allele and haplotype frequencies in Iranian patients with Buerger's disease. *Immun Inflamm Dis* 2020; 8: 434-440. PMID: [32567246](#)
1011. Iwai T, Umeda M, Inoue Y. Are There Any Objections against Our Hypothesis That Buerger Disease Is an Infectious Disease? *Ann Vasc Dis* 2012; 5: 300-309. PMID: [23555529](#)
1012. Igari K, Inoue Y, Iwai T. The Epidemiologic and Clinical Findings of Patients with Buerger Disease. *Ann Vasc Surg* 2016; 30: 263-269. PMID: [26370744](#)
1013. Chen YW, Nagasawa T, Wara-Aswapati N, et al. Association between periodontitis and anti-cardiolipin antibodies in Buerger disease. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 830-835. PMID: [19678860](#)
1014. Kurata A, Franke FE, Machinami R, et al. Thromboangiitis obliterans: classic and new morphological features. *Virchows Arch* 2000; 436: 59-67. PMID: [10664163](#)
1015. Kurata A, Machinami R, Schulz A, et al. Different immunophenotypes in Buerger's disease. *Pathol Int* 2003; 53: 608-615. PMID: [14507318](#)
1016. Mills JL Sr. Buerger's disease in the 21st century: diagnosis, clinical features, and therapy. *Semin Vasc Surg* 2003; 16: 179-189. PMID: [12975757](#)
1017. Shionoya S. Buerger's disease: Diagnosis and management. *Cardiovasc Surg* 1993; 1: 207-214. PMID: [8076031](#)
1018. Shionoya S. Diagnostic criteria of Buerger's disease. *Int J Cardiol* 1998; 66 Suppl: S243-S245. PMID: [9951826](#)
1019. 阪口周吉, 三島好雄. 血管造影所見報告. Buerger病について. 1976年度厚生省特定疾患系統的血管病変に関する調査研究班分科会報告書. 1977: 1-38.
1020. Olin JW, Shih A. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 18-24. PMID: [16344615](#)
1021. Papa MZ, Rabi I, Adar R. A point scoring system for the clinical diagnosis of Buerger's disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 335-339. PMID: [8601245](#)
1022. 塩野谷恵彦. Buerger's Disease: Pathology, Diagnosis and Treatment. 名古屋大学出版会 1990: 57-79.
1023. Agarwal P, Sharma D. Sympathectomy Revisited: Current Status in Management of Critical Limb Ischemia. In: Dieter RS, Dieter RA III, Nanjundappa A, editors. *Critical Limb Ischemia: Acute and Chronic*. Springer, 2016: 459-464.
1024. Shigematsu H, Yasuda K, Sasajima T, et al. Transfection of human HGF plasmid DNA improves limb salvage in Buerger's disease patients with critical limb ischemia. *Int Angiol* 2011; 30: 140-149. PMID: [21427651](#)
1025. 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: 964-975. PMID: [9845647](#)
1026. Mohamad Yusoff F, Kajikawa M, Takaeko Y, et al. Long-Term Clinical Outcomes of Autologous Bone Marrow Mononuclear Cell Implantation in Patients With Severe Thromboangiitis Obliterans. *Circ J* 2020; 84: 650-655. PMID: [32132348](#)
1027. 的場聖明. 末梢動脈閉塞症に対する血管再生医療. 京府医大誌 2016; 125: 759-766.
1028. Baran C, Durdu S, Özçınar E, et al. Long-term follow-up of patients with Buerger's disease after autologous stem cell therapy. *Anatol J Cardiol* 2019; 21: 155-162. PMID: [30821715](#)
1029. Guo J, Guo L, Cui S, et al. Autologous bone marrow-derived mononuclear cell therapy in Chinese patients with critical limb ischemia due to thromboangiitis obliterans: 10-year results. *Stem Cell Res Ther* 2018; 9: 43. PMID: [29471870](#)
1030. Fang G, Jiang X, Fang Y, et al. Autologous peripheral blood-derived stem cells transplantation for treatment of no-option angiitis-induced critical limb ischemia: 10-year management experience. *Stem Cell Res Ther* 2020; 11: 458. PMID: [33115517](#)
1031. Minamino T, Toko H, Tateno K, et al. Peripheral-blood or bone-marrow mononuclear cells for therapeutic angiogenesis? *Lancet* 2002; 360: 2083-2084. PMID: [12504446](#)
1032. Börner C, Heidrich H. Long-term follow-up of thromboangiitis obliterans. *Vasa* 1998; 27: 80-86. PMID: [9612110](#)
1033. Cooper LT, Tse TS, Mikhail MA, et al. Long-term survival and amputation risk in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2410-2411. PMID: [15607407](#)
1034. 日本皮膚科学会血管炎・血管障害診療ガイドライン改訂版作成委員会. 血管炎・血管障害診療ガイドライン 2016年改訂版. 日皮会誌 2017; 127: 299-415.
1035. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2006-2007年度合同研究班報告): 血管炎症候群の診療ガイドライン. *Circ J* 2008; 72 Suppl IV: 1253-1318. PMID: [21263196](#)
1036. 木村万希子, 立石睦人. 抗リン脂質抗体症候群. 東京女子医科大学病院膠原病リウマチ痛風センター編. 膠原病・リウマチ診療. メジカルビュー社 2020: 401-413.
1037. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998; 21: 855-859. PMID: [9589255](#)
1038. 寺師浩人. 糖尿病足病変の治療方針—われわれはこうしている (1). 形成外科 2020; 63: 425-430.
1039. Terashi H, Kitano I, Tsuji Y. Total management of diabetic foot ulcers - Kobe classification as a new classification of diabetic foot wounds. *Keio J Med* 2011; 60: 17-21. PMID: [21460599](#)
1040. 細川和広. 糖尿病合併症の疫学研究の現状と課題—神経障害と足病変を中心に. 糖尿病合併症 2006; 19: 35-36.
1041. Donovan A, Schweitzer ME. Current concepts in imaging diabetic pedal osteomyelitis. *Radiol Clin North Am* 2008; 46: 1105-1124. PMID: [19038616](#)
1042. Gnanasegaran G, Chicklore S, Vijayanathan S, et al. Diabetes and bone: advantages and limitations of radiological, radionuclide and hybrid techniques in the assessment of diabetic foot. *Minerva Endocrinol* 2009; 34: 237-254. PMID: [19859046](#)
1043. 厚生労働省健康局. 平成14年度糖尿病実態調査報告 (平成16年6月). <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/03/s0318-15.html>
1044. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: A report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care* 2008; 31: 1679-1685. PMID: [18663232](#)
1045. Wagner FW. Supplement: algorithms of foot care. In: Levin ME,

- O'Neal LW, editors. *The Diabetic Foot*, 3rd edn. Mosby, 1983; 291-302.
1046. Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, et al. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 Suppl: e3280. PMID: [32176444](#)
1047. Landry GJ. Current medical and surgical management of Raynaud's syndrome. *J Vasc Surg* 2013; 57: 1710-1716. PMID: [23618525](#)
1048. Raynaud's Treatment Study Investigators. Comparison of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud phenomenon: Results from a randomized clinical trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1101-1108. PMID: [10789602](#)
1049. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: Clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2646-2655. PMID: [10616013](#)
1050. Rustin MH, Almond NE, Beacham JA, et al. The effect of captopril on cutaneous blood flow in patients with primary Raynaud's phenomenon. *Br J Dermatol* 1987; 117: 751-758. PMID: [3322358](#)
1051. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 1820-1828. PMID: [29781586](#)
1052. Wollersheim H, Thien T, Fennis J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of prazosin in Raynaud's phenomenon. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 219-225. PMID: [3731684](#)
1053. Wigley FM, Korn JH, Csuka ME, et al. Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 670-677. PMID: [9550476](#)
1054. Maticucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAP-IDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 32-38. PMID: [20805294](#)
1055. Michiels JJ, Abels J, Steketee J, et al. Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1985; 102: 466-471. PMID: [3977194](#)
1056. Michiels JJ. Erythromelalgia and thrombocytopenia: A disease of platelet prostaglandin metabolism - Thesis, Rotterdam, 1981. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 335-338. PMID: [9263349](#)
1057. Landolfi R, Marchioli R. European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP): A randomized trial. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 473-478. PMID: [9387206](#)
1058. Harden RN, Bruhl S, Stanton-Hicks M, et al. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2007; 8: 326-331. PMID: [17610454](#)
1059. Wertli MM, Kessels AG, Perez RS, et al. Rational pain management in complex regional pain syndrome I (CRPS I) - A network meta-analysis. *Pain Med* 2014; 15: 1575-1589. PMID: [25234478](#)
1060. van Eijs F, Stanton-Hicks M, Van Zundert J, et al. Evidence-based interventional pain medicine according to clinical diagnoses. 16. Complex regional pain syndrome. *Pain Pract* 2011; 11: 70-87. PMID: [20807353](#)
1061. Stanton-Hicks MD, Burton AW, Bruhl SP, et al. An updated interdisciplinary clinical pathway for CRPS: Report of an expert panel. *Pain Pract* 2002; 2: 1-16. PMID: [17134466](#)
1062. Jones MR, Prabhakar A, Viswanath O, et al. Thoracic outlet syndrome: A comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pain Ther* 2019; 8: 5-18. PMID: [31037504](#)
1063. Wehbé MA, Leinbergy CF. Current trends in treatment of thoracic outlet syndrome. *Hand Clin* 2004; 20: 119-121. PMID: [15005394](#)
1064. Farrar TA, Rankin G, Chatfield M. Venous thoracic outlet syndrome: Approach to diagnosis and treatment with focus on affected athletes. *Curr Sports Med Rep* 2014; 13: 81-85. PMID: [24614420](#)
1065. Hussain MA, Aljabri B, Al-Omran M. Vascular thoracic outlet syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 28: 151-157. PMID: [27568153](#)
1066. 笹田伸介, 鬼塚誠二, 安森 弘太郎, ほか. 急性動脈閉塞症状で発見された胸郭出口症候群の1例. 日血外会誌 2006; 15: 409-412.
1067. Weber AE, Criado E. Relevance of bone anomalies in patients with thoracic outlet syndrome. *Ann Vasc Surg* 2014; 28: 924-932. PMID: [24316293](#)
1068. Rochlin DH, Gilson MM, Likes KC, et al. Quality-of-life scores in neurogenic thoracic outlet syndrome patients undergoing first rib resection and scalenectomy. *J Vasc Surg* 2013; 57: 436-443. PMID: [23182158](#)
1069. Divi V, Proctor MC, Axelrod DA, et al. Thoracic outlet decompression for subclavian vein thrombosis: Experience in 71 patients. *Arch Surg* 2005; 140: 54-57. PMID: [15655206](#)
1070. Coletta JM, Murray JD, Reeves TR, et al. Vascular thoracic outlet syndrome: successful outcomes with multimodal therapy. *Cardiovasc Surg* 2001; 9: 11-15. PMID: [11137802](#)
1071. Davidovic LB, Kostic DM, Jakovljevic NS, et al. Vascular thoracic outlet syndrome. *World J Surg* 2003; 27: 545-550. PMID: [12715220](#)
1072. Patton GM. Arterial thoracic outlet syndrome. *Hand Clin* 2004; 20: 107-111. PMID: [15005392](#)
1073. Brooke BS, Freischlag JA. Contemporary management of thoracic outlet syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2010; 25: 535-540. PMID: [20838336](#)
1074. Osiro S, Zurada A, Gielecki J, et al. A review of subclavian steal syndrome with clinical correlation. *Med Sci Monit* 2012; 18: RA57-RA63. PMID: [22534720](#)
1075. Cua B, Mamdani N, Halpin D, et al. Review of coronary subclavian steal syndrome. *J Cardiol* 2017; 70: 432-437. PMID: [28416323](#)
1076. 新谷恒弘, 三岡博, 吉田佳嗣, ほか. 左鎖骨下動脈血管拡張術により順行性血流が回復したLITA-LADグラフトの1例. 日血外会誌 2007; 16: 641-644.
1077. Broutzos EN, Malagari K, Kelekis DA. Endovascular treatment of occlusive lesions of the subclavian and innominate arteries. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29: 503-510. PMID: [16729226](#)
1078. Klocker J, Koell A, Erlmeier M, et al. Ischemia and functional status of the left arm and quality of life after left subclavian artery coverage during stent grafting of thoracic aortic diseases. *J Vasc Surg* 2014; 60: 64-69. PMID: [24657299](#)
1079. 南一司, 種本和雄, 金岡祐司, ほか. Subclavian steal syndrome に対する Axillo-axillary bypass 及び PTA stent の経験. 脈管学 2001; 41: 883-886.
1080. Peeters P, Verbist J, Deloose K, et al. Endovascular treatment strategies for supra-aortic arterial occlusive disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2005; 46: 193-200. PMID: [15956917](#)
1081. Henry M, Amor M, Henry I, et al. Percutaneous transluminal angioplasty of the subclavian arteries. *J Endovasc Surg* 1999; 6: 33-41. PMID: [10088888](#)
1082. Feezor RJ, Lee WA. Management of the left subclavian artery during TEVAR. *Semin Vasc Surg* 2009; 22: 159-164. PMID: [19765526](#)
1083. Matsumura JS, Lee WA, Mitchell RS, et al. The Society for Vascular Surgery Practice Guidelines: Management of the left subclavian artery with thoracic endovascular aortic repair. *J Vasc Surg* 2009; 50: 1155-1158. PMID: [19878791](#)
1084. Upchurch GR Jr, Escobar GA, Azizzadeh A, et al. Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines of thoracic endovascular aortic repair for descending thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2021; 73 Suppl: 55S-83S. PMID: [32628988](#)
1085. 野田寛, 藤岡顕太郎, 善甫宣哉, ほか. 膝窩動脈外膜嚢胞の1治験例: 本邦報告例の検討. 日臨外医会誌 1992; 53: 203-208.
1086. Motaganahalli RL, Smeds MR, Harlander-Locke MP, et al. A multi-institutional experience in adventitial cystic disease. *J Vasc Surg* 2017; 65: 157-161. PMID: [27751735](#)
1087. Desy NM, Spinner RJ. The etiology and management of cystic adventitial disease. *J Vasc Surg* 2014; 60: 235-245. PMID: [24970659](#)
1088. Sieunarine K, Lawrence-Brown MM, Kelsey P. Adventitial cystic disease of the popliteal artery: early recurrence after CT guided percutaneous aspiration. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1991; 32: 702-704. PMID: [1939336](#)
1089. Flanigan DP, Burnham SJ, Goodreau JJ, et al. Summary of cases of adventitial cystic disease of the popliteal artery. *Ann Surg* 1979; 189: 165-175. PMID: [426549](#)
1090. Wright LB, Matchett WJ, Cruz CP, et al. Popliteal artery disease: diagnosis and treatment. *Radiographics* 2004; 24: 467-479. PMID: [15026594](#)
1091. Owen ER, Speechly-Dick EM, Kour NW, et al. Cystic adventitial disease of the popliteal artery - A case of spontaneous resolution. *Eur J Vasc Surg* 1990; 4: 319-321. PMID: [2354729](#)
1092. 石川浩一, 三島好雄, 小林茂. 膝窩動脈外膜嚢腫. 日外会誌 1960; 61: 264.
1093. Ishikawa K, Mishima Y, Kobayashi S. Cystic adventitial disease of the popliteal artery: Report of a case. *Angiology* 1961; 12: 357-366. PMID: [13718004](#)
1094. 杉井重雄, 池田浩之, 高木良三, ほか. 膝窩動脈外膜嚢腫の1例 - 2例目の治験報告と画像診断について. 日臨外医会誌 1990; 51: 1584-1589.
1095. 伊藤勝陽, 福岡治仁, 内藤晃, ほか. 膝窩動脈外膜嚢胞の1例. 臨床放射線 1988; 33: 1159-1161. PMID: [3210341](#)
1096. 田端強志, 中神美奈, 稲岡努, ほか. 超音波検査が有用であった膝窩動脈外膜嚢腫の2症例. 超音波医学 2015; 42: 541-549.
1097. Inoue Y, Iwai T, Ohashi K, et al. A case of popliteal cystic degeneration with pathological considerations. *Ann Vasc Surg* 1992; 6: 525-

529. PMID: [1463666](#)
1098. 前田孝一, 康雅博, 川崎富夫, ほか. 膝窩動脈外膜囊腫の1例. 日血外会誌 2007; 16: 571-574.
1099. 池田浩之. 膝窩動脈外膜囊腫の1例. 外科 1987; 49: 1064-1068.
1100. Kikuchi S, Sasajima T, Kokubo T, et al. Clinical results of cystic excision for popliteal artery cystic adventitial disease: Long-term benefits of preserving the intact intima. *Ann Vasc Surg* 2014; 28: 1567.e5-1567.e8. PMID: [24530570](#)
1101. 中村俊一郎, 益川邦彦, 米山克也, ほか. CTガイド下穿刺吸引療法による膝窩動脈外膜囊腫の1治験例. 臨床外科 1993; 48: 547-550.
1102. Fox RL, Kahn M, Adler J, et al. Adventitial cystic disease of the popliteal artery: Failure of percutaneous transluminal angioplasty as a therapeutic modality. *J Vasc Surg* 1985; 2: 464-467. PMID: [3158751](#)
1103. Jeong S, Kwon TW, Han Y, et al. Effectiveness of Surgical Treatment with Complete Cyst Excision for Cystic Adventitial Disease of the Popliteal Artery. *Ann Vasc Surg* 2021; 72: 261-269. PMID: [32946995](#)
1104. Samson RH, Willis PD. Popliteal artery occlusion caused by cystic adventitial disease: Successful treatment by urokinase followed by nonresectional cystotomy. *J Vasc Surg* 1990; 12: 591-593. PMID: [2231973](#)
1105. Stierli P, Mauch J, Koella C, et al. Circumferential removal of the adventitia for cystic degeneration of the popliteal artery. *Br J Surg* 2005; 92: 56-57. PMID: [15584061](#)
1106. Mellièrè D, Ecollan P, Kassab M, et al. Adventitial cystic disease of the popliteal artery: Treatment by cyst removal. *J Vasc Surg* 1988; 8: 638-642. PMID: [3184317](#)
1107. Pillai J. A current interpretation of popliteal vascular entrapment. *J Vasc Surg* 2008; 48 Suppl: 61S-65S. PMID: [19084742](#)
1108. Erdoes LS, Devine JJ, Bernhard VM, et al. Popliteal vascular compression in a normal population. *J Vasc Surg* 1994; 20: 978-986. PMID: [7990194](#)
1109. Igari K, Sugano N, Kudo T, et al. Surgical treatment for popliteal artery entrapment syndrome. *Ann Vasc Dis* 2014; 7: 28-33. PMID: [24719659](#)
1110. Sinha S, Houghton J, Holt PJ, et al. Popliteal entrapment syndrome. *J Vasc Surg* 2012; 55: 252-262. PMID: [22116047](#)
1111. Fujimura N, Hosokawa K, Obara H, et al. Incidence, diagnosis and treatment of popliteal artery entrapment syndrome in current vascular practice in Japan. *Cardiovasc Interv Ther* 2021; 36: 506-513. PMID: [32989708](#)
1112. Yamamoto S, Hoshina K, Hosaka A, et al. Long-term outcomes of surgical treatment in patients with popliteal artery entrapment syndrome. *Vascular* 2015; 23: 449-454. PMID: [25403571](#)
1113. Lambert AW, Wilkins DC. Popliteal artery entrapment syndrome. *Br J Surg* 1999; 86: 1365-1370. PMID: [10583279](#)
1114. Levien LJ, Veller MG. Popliteal artery entrapment syndrome: More common than previously recognized. *J Vasc Surg* 1999; 30: 587-598. PMID: [10514198](#)
1115. Rich NM, Collins GJ Jr, McDonald PT, et al. Popliteal vascular entrapment: Its increasing interest. *Arch Surg* 1979; 114: 1377-1384. PMID: [534457](#)
1116. Persky JM, Kempczinski RF, Fowl RJ. Entrapment of the popliteal artery. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173: 84-90. PMID: [1866679](#)
1117. 菅野範英, 井上芳徳, 広川雅之, ほか. 後方アプローチによる解剖学的捕捉解除および膝窩動脈血行再建術. 手術 2006; 60: 1617-1622.
1118. Forbes TL. Nonatheromatous popliteal artery disease. In: Cronenwett JL, Johnston KW, Rutherford RB, editors. *Rutherford's vascular surgery*, 7th edn. Saunders Elsevier, 2010: 1721-1727.
1119. Raju S, Neglen P. Popliteal vein entrapment: A benign venographic feature or a pathologic entity? *J Vasc Surg* 2000; 31: 631-641. PMID: [10753270](#)
1120. Hirokawa M, Iwai T, Inoue Y, et al. Surgical treatment of popliteal vein entrapment causing symptoms. *Phlebology* 2002; 17: 103-107.
1121. Leon M, Volteas N, Labropoulos N, et al. Popliteal vein entrapment in the normal population. *Eur J Vasc Surg* 1992; 6: 623-627. PMID: [1451818](#)
1122. Di Cesare E, Marsili L, Marino G, et al. Stress MR imaging for evaluation of popliteal artery entrapment. *J Magn Reson Imaging* 1994; 4: 617-622. PMID: [7949691](#)
1123. Forster BB, Houston JG, Machan LS, et al. Comparison of two-dimensional time-of-flight dynamic magnetic resonance angiography with digital subtraction angiography in popliteal artery entrapment syndrome. *Can Assoc Radiol J* 1997; 48: 11-18. PMID: [9030062](#)
1124. Sirico F, Palermi S, Gambardella F, et al. Ankle Brachial Index in Different Types of Popliteal Artery Entrapment Syndrome: A Systematic Review of Case Reports. *J Clin Med* 2019; 8: PMID: [31779142](#)
1125. Iwai T, Konno S, Soga K, et al. Diagnostic and pathological considerations in the popliteal artery entrapment syndrome. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1983; 24: 243-249. PMID: [6863382](#)
1126. Allen MJ, Barnes MR, Bell PR, et al. Popliteal entrapment syndrome: Misdiagnosed as a compartment syndrome. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7: 342-345. PMID: [8513918](#)
1127. di Marzo L, Cavallaro A, Sciacca V, et al. Surgical treatment of popliteal artery entrapment syndrome: A ten-year experience. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5: 59-64. PMID: [2009987](#)
1128. MacSweeney ST, Cuming R, Greenhalgh RM. Colour Doppler ultrasonographic imaging in the diagnosis of popliteal artery entrapment syndrome. *Br J Surg* 1994; 81: 822-823. PMID: [8044592](#)
1129. Williams LR, Flinn WR, McCarthy WJ, et al. Popliteal artery entrapment: Diagnosis by computed tomography. *J Vasc Surg* 1986; 3: 360-363. PMID: [3944939](#)
1130. 飯田泰功, 杉本努, 三島健人, ほか. 膝窩動脈捕捉症候群: 64列マルチスライス CTの有用性. 日心臓血管外会誌 2007; 36: 52-54.
1131. Collins PS, McDonald PT, Lim RC. Popliteal artery entrapment: An evolving syndrome. *J Vasc Surg* 1989; 10: 484-490. PMID: [2810535](#)
1132. Di Marzo L, Cisternino S, Sapienza P, et al. Entrapment syndrome of the popliteal vein: results of the surgical treatment. [in Italian] *Ann Ital Chir* 1996; 67: 515-519. PMID: [9005769](#)
1133. Senior HD. The development of the arteries of the human lower extremity. *Am J Anat* 1919; 25: 55-95.
1134. Endean ED. Embryology and developmental anatomy. In: Sidawy AN and Perler BA, editors. *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy*, 9th edn. ELSEVIER, 2019: 20-22.
1135. O'Connor DJ, Gargiulo NJ, Veith FJ. Complications and treatment of persistent sciatic arteries. In: Stanley JC, Veith FJ, Wakefield TW, editors. *Current Therapy in Vascular and Endovascular Surgery*, 5th edn. ELSEVIER, 2014: 594-596.
1136. Bower EB, Smullens SN, Parke WW. Clinical aspects of persistent sciatic artery: Report of two cases and review of the literature. *Surgery* 1977; 81: 588-595. PMID: [850875](#)
1137. Williams LR, Flanagan DP, O'Connor RJ, et al. Persistent sciatic artery: Clinical aspects and operative management. *Am J Surg* 1983; 145: 687-693. PMID: [6846710](#)
1138. Martin KW, Hyde GL, McCready RA, et al. Sciatic artery aneurysms: Report of three cases and review of the literature. *J Vasc Surg* 1986; 4: 365-371. PMID: [3761480](#)
1139. Ikezawa T, Naiki K, Moriura S, et al. Aneurysm of bilateral persistent sciatic arteries with ischemic complications: Case report and review of the world literature. *J Vasc Surg* 1994; 20: 96-103. PMID: [8028095](#)
1140. van Hooft IM, Zeebregts CJ, van Sterkenburg SM, et al. The persistent sciatic artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37: 585-591. PMID: [19231248](#)
1141. Ahn S, Min SK, Min SI, et al. Treatment strategy for persistent sciatic artery and novel classification reflecting anatomic status. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 52: 360-369. PMID: [27369291](#)
1142. Cowie TN, McKellar NJ, McLean N, et al. Unilateral congenital absence of the external iliac and femoral arteries. *Br J Radiol* 1960; 33: 520-522. PMID: [13812495](#)
1143. Jung AY, Lee W, Chung JW, et al. Role of computed tomographic angiography in the detection and comprehensive evaluation of persistent sciatic artery. *J Vasc Surg* 2005; 42: 678-683. PMID: [16242554](#)
1144. Fearing NM, Ammar AD, Hutchinson SA, et al. Endovascular stent graft repair of a persistent sciatic artery aneurysm. *Ann Vasc Surg* 2005; 19: 438-441. PMID: [15864474](#)
1145. Mousa A, Rapp Parker A, Emmett MK, et al. Endovascular treatment of symptomatic persistent sciatic artery aneurysm: A case report and review of literature. *Vasc Endovascular Surg* 2010; 44: 312-314. PMID: [20403954](#)
1146. Charisis N, Giannopoulos S, Tzavellas G, et al. Endovascular treatment of persistent sciatic artery aneurysms with primary stenting: A systematic review of the literature. *Vasc Endovascular Surg* 2020; 54: 264-271. PMID: [31928171](#)