【5】

氏　　名	橋本涼太（はしもとりょうた）
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第801号
学位授与の日付	令和３年10月22日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項 （内科学（心臓・血管／循環器））
学位論文題目	**Prevalence of the Academic Research Consortium high bleeding risk criteria in patients undergoing endovascular therapy for peripheral artery disease in lower extremities** **（下肢末梢動脈疾患に対し血管内治療を施行した患者における学術研究コンソーシアム高出血リスクの罹患割合とその臨床的意義について）**
論文審査委員	（主査）教授　田口　功 （副査）教授　福田宏嗣 教授　安　隆則

論文内容の要旨

【背　景】

経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention：PCI）後の出血性合併症は死亡や心筋虚血と強い関連があり、Academic Research Consortium（ARC）から高出血リスク（high bleeding risk：HBR）が定義された。これまでの先行研究から日本のPCIにおいては40-50％程度の患者が高齢、貧血、腎機能障害をはじめとしたHBR基準に該当し、治療後の合併症発生率も高いことが知られていた。一方で、同じカテーテル治療であっても下肢末梢動脈に対する血管内治療（endovascular therapy：EVT）施行患者におけるHBR基準該当割合やその臨床的意義について調べた研究はこれまでほとんど存在しなかった。今回我々は、下肢末梢動脈に対する初回EVTを施行した277症例を対象に、ARC-HBRの該当割合とその臨床転帰について検討した。

【目　的】

下肢末梢動脈疾患にEVTを施行した症例に対し、ARC-HBR基準がリスクの高い患者グループを層別化できるかを評価するため、その該当割合と臨床的意義について検討した。

【対象と方法】

本研究は日本赤十字社足利赤十字病院の倫理委員会によって承認され、ヘルシンキ宣言、厚生労働省の人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を全面順守し、個人情報保護に配慮した。本研究は単一施設の後向きコホート研究であり、書面でのインフォームド・コンセントは適用とならなかった。

2011年７月から2019年９月にかけて間欠性跛行または重症下肢虚血のため初回EVTを施行した277症例を対象とした。症例はARC-HBR基準を用いてHBR群と非HBR群に割り付けした。本研究の主要評価項目はEVT施行12か月以内の全死亡、出血性合併症、および下肢切断の複合評価項目とした。出血性合併症についてはBleeding Academic Research Consortium（BARC）３または５に該当する出血イベントと定義した。HBR群と非HBR群の統計学的な比較はStudent's t-test、Chi-squared testおよびFisher's exact testを用いた。さらに主要複合評価項目、全死亡、出血性合併症、および下肢切断に関するカプランマイヤー曲線を作成し、各イベントに対するHBR群と非HBR群の統計学的な有意差に関してlog-rank検定を行った。主要複合評価項目について、単変量および多変量コックス比例ハザード回帰モデルにて独立した寄与因子を割り出した。統計学的な有意差に関しては、$P<0.05$を有意とした。

【結　　果】

277症例中、193症例（69.7％）がARC-HBR基準に該当した。HBR症例は非HBR症例と比較して、EVT施行後12か月での複合主要評価項目（19.2％ vs 3.6％、$p<0.001$）および全死亡（7.8％ vs ０％、$p=0.007$）が有意に高かった。また、カプランマイヤー曲線では、HBR症例で主要複合評価項目（$p=0.001$）、全死亡（$p=0.009$）、および下肢切断（$p=0.045$）の発生率が有意に高いことが示された。

主要複合評価項目の単変量および多変量コックス比例ハザード回帰分析の結果、多変量解析では、ARC-HBR基準該当症例（HR 4.15、95％CI 1.25–13.80、$p=0.020$）、body mass index（HR 1.13、95％CI 1.01–1.27、$p=0.042$）、糖尿病（HR 2.70、95％CI 1.28–5.69、$p=0.009$）、脂質異常症（HR 0.41、95％CI 0.21–0.80、$p=0.009$）、および膝下病変（HR 3.51、95％CI 1.63-7.56、$p=0.001$）が主要複合評価項目に対する独立した寄与因子であった。

【考　　察】

本研究は下肢末梢動脈疾患に対してEVTを受けた患者におけるARC-HBR基準の該当割合とその臨床転帰について調査した最初の研究である。本研究にて、EVTを受けている患者の約70％がARC-HBRの定義を満たし、HBRに該当する患者は、EVT後の死亡、出血性合併症、下肢切断などの有害事象が多いことが示された。これまでの先行研究でPCIを受けている患者の約40-50％がARC-HBR基準に該当することが示されていたが、EVTを受けている患者はPCIを受けている患者と比較してよりHBR症例であることが明らかとなった。また、HBR患者は、出血性合併症だけでなく、全死亡や下肢切断を含む他の有害な臨床イベントのリスクも増加しており、HBR患者が出血イベントに限らず高リスクであることを示唆している。

多変量解析では、ARC-HBR基準の該当に加えて、BMI、糖尿病、高脂血症、膝下病変が独立して関連していた。このような研究結果を参考に各症例についてリスクの層別化を行い、アセスメントに基づいた適切な治療方針を選択することで、EVTに伴う合併症発生率の軽減につながることが期待される。

【結　　論】

本研究は、EVTを受けている患者の約70％がHBRに分類され、その存在は有害な臨床転帰と強く

関連していることを明らかにした。またARC-HBR基準によって、下肢末梢動脈疾患に対しEVTを施行する患者の高リスクグループを層別化することができる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention：PCI）後の出血性合併症は死亡や心筋虚血と強い関連があり、Academic Research Consortium（ARC）から高出血リスク（high bleeding risk：HBR）が定義されている。PCIにおいては40-50％程度の患者がHBR基準に該当し、治療後の合併症発生率も高いことが知られているが、同じカテーテル治療であっても下肢末梢動脈に対する血管内治療（endovascular therapy：EVT）施行患者におけるHBR基準該当割合やその臨床的意義について調べた研究はこれまでに無い。

申請論文では、下肢末梢動脈に対する初回EVTを施行した277症例を対象に、ARC-HBRの該当割合とその臨床転帰について検討している。結果は、EVTを受けている患者の約70％がARC-HBRの定義を満たし、HBRに該当する患者は、EVT施行後の死亡、出血性合併症、下肢切断などの有害事象が多いことを示している。多変量解析でも、ARC-HBR基準の該当が術後の予後不良を示す独立した因子であることを明らかにした。今後、このような研究結果を参考に各症例についてリスクの層別化を行い、アセスメントに基づいた適切な治療方針を選択することで、EVTに伴う合併症発生率の軽減につながることが示唆される。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、下肢末梢動脈疾患に対してEVTを受けた患者におけるARC-HBR基準の該当割合とその臨床転帰について比較検討した研究である。単一施設の後ろ向きコホート研究で、適格な臨床データの収集と客観的な統計解析を行なっており、本研究は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

申請論文では、下肢末梢動脈疾患に対してEVTを受けた患者におけるARC-HBR基準の該当割合とその臨床転帰について調査した最初の研究である。下肢末梢動脈疾患に対しEVTを施行する患者の高リスクグループを層別化し得る新奇性・独創性優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、277症例ではあるが、適切な対象群の設定の下、確立された統計解析を用いて、HBR該当割合とその臨床的転帰の関係を位置付けている。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、ARC-HBR基準の該当割合がその臨床転帰に関わることを示唆した。これは今後のEVT治療に伴う合併症発生率の軽減につながる大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、臨床循環器学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適

切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の専門誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判断した。

（主論文公表誌）

Heart and Vessels

（36：11350-1358, 2021）