

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	曾我 芳光
論文題目	Efficacy of Cilostazol after Endovascular Therapy for Femoropopliteal Artery Disease in Patients with Intermittent Claudication (大腿膝窩動脈病変による間歇性跛行患者における血管内治療後のシロスタゾールの効果)		
(論文内容の要旨)			
大腿膝窩動脈領域は腸骨動脈領域と比べ、バルーンやステントを用いた血管内治療の成績が良好とは言えない。理由として大腿膝窩動脈領域は、屈曲、伸展、ねじれ、外力といったストレスが血管に加わることが多いためと考えられ、この領域の限界であった。一方で経皮的冠動脈形成術施行された患者においてシロスタゾールは再狭窄を抑制することが報告されている。さらに間歇性跛行患者は薬物療法としてシロスタゾールが投与されていることが多い。血管内治療後の標準的薬物療法としてアスピリンが経験的に投与されているが、至適薬物療法に関する検討は皆無である。以上から、大腿膝窩動脈病変による間歇性跛行患者を対象に、血管内治療後のシロスタゾールの効果を評価するために、多施設前向き無作為割り付け試験を行った。割り付けは中央封筒法を用いて、本試験と独立したコーディネーターが行った。主要評価項目として標的血管再血行再建からの回避率、二次評価項目として再狭窄率、標的病変再血行再建からの回避率、主要心血管事故（死亡、心筋梗塞、脳梗塞、再血行再建）からの回避率、上肢下肢血圧比とした。対象は80例、登録期間は2004年10月から2005年10月で、観察期間は24か月で行い、術前、術後、6か月後、12か月後、24か月後でプロトコールに基づいて評価を行った。 結果、対象の80例の内、2例は基準を満たさず除外した。登録した78例を無作為に割り付け、コントロール群39例、シロスタゾール群39例とした。患者背景、病変背景において両群間に差を認めなかった。シロスタゾールを投与された39例の内、副作用のため2例（5.1%）が内服を中止した。2例で自己中断や減量を認めた。シロスタゾールを投与された39例の内、2例（5.1%）で手技不成功を認めた。手技不成功の2例は主要心血管事故を除く評価項目から除外した。ステント留置は36例（コントロール20例、シロスタゾール群16例）で施行され、両群で使用率に差を認めなかった（$p=0.36$）。コントロール群と比べシロスタゾール群は、有意に再血行再建からの回避率が高かった（84.6%対62.2%、$p=0.04$）。また、再狭窄率はシロスタゾール群で有意に低く（43.6%対70.3%、$p=0.02$）、標的血管再血行再建からの回避率（87.2%対67.6%、$p<0.05$）と主要心血管事故からの回避率（76.8%対45.6%、$p=0.006$）においても有意にシロスタゾール投与群が高かった。また、シロスタゾール追加による出血性事故の増加は認めなかった。2年後の上肢下肢血圧比もシロスタゾール群が有意に改善していた（0.81対0.72、$p<0.05$）。本試験はいくつかの限界がある。まず、多施設前向き無作為割り付け試験であるが、2重盲検試験ではなく、症例数が少なかったことが挙げられる。また、再血行再建は臨床的判断に基づいて行われたため少なからずバイアスが存在すると思われる。そのため再血行再建には虚血評価を行い、必要と認めたもののみに行った。シロスタゾールの効果が高い患者群や至適投与期間において今後検討が必要である。 結論として、大腿膝窩動脈病変による間歇性跛行患者における血管内治療後のシロスタゾール投与は、再狭窄を低減し再血行再建を回避できると考えられた。血管内治療後の大腿膝窩動脈病変患者の至適薬物療法を考慮するうえで重要な知見と思われる。			

（論文審査の結果の要旨）			
本試験は大腿膝窩動脈病変による間歇性跛行患者における血管内治療後のシロスタゾールの効果を評価するために施行された。登録された80例の内、78例をコントロール群（アスピリン単独投与群）とシロスタゾール群（シロスタゾール＋アスピリン投与群）の2群に無作為に割り付け、2年間前向きに観察を行った（ステント留置群はチクロピジンを1か月間追加投与とした）。主要評価項目は再血行再建からの回避率とした。患者背景と病変背景において両群間に差を認めなかった。2年後、シロスタゾール投与群はコントロール群と比べて、有意に再狭窄率が低く、再血行再建からの回避率が高かった。標的病変再血行再建からの回避率と主要心血管事故（死亡、心筋梗塞、脳梗塞、下肢切断、下肢再血行再建）からの回避率においても有意にシロスタゾール投与群が高かった。また、シロスタゾール追加による出血性事故の増加は認めなかった。結論として、大腿膝窩動脈病変による間歇性跛行患者における血管内治療後のシロスタゾール投与は、再狭窄を低減し再血行再建を回避できる可能性があると考えられた。血管内治療後の大腿膝窩動脈病変患者の至適薬物療法を考慮するうえで重要な知見と思われたので報告する。 以上の研究は、大腿膝窩動脈病変による間歇性跛行患者の血管内治療後の至適薬物療法の解明に貢献し、再狭窄や再血行再建の抑制に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成24年4月2日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日以降			