

末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン (2015 年改訂版)

Guidelines for the management of peripheral arterial occlusive diseases (JCS 2015)

合同研究班参加学会

日本循環器学会 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

班長

宮田 哲郎
 山王病院・山王メディカルセンター
 血管病センター

班員

赤澤 宏平 新潟大学医歯学総合病院 医療情報部	秋下 雅弘 東京大学医学部附属病院 老年病科	東 信良 旭川医科大学外科学講座 血管外科学分野	吉川 公彦 奈良県立医科大学放射線科・ IVR センター	後藤 信哉 東海大学医学部内科学系 循環器内科学
古森 公浩 名古屋大学大学院医学系研究科 血管外科分野	佐藤 紀 埼玉医科大学総合医療センター 血管外科	寺師 浩人 神戸大学大学院医学研究科 形成外科	中村 正人 東邦大学医療センター大橋病院 循環器内科	林 宏光 日本医科大学放射線医学
枇榔 貞利 Tsukasa Health Care Hospital 内科	村上 厚文 国際医療福祉大学病院 循環器センター血管外科	山内 敏正 東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科	山科 章 東京医科大学循環器内科	横井 宏佳 福岡山王病院循環器センター 循環器内科

協力員

新本 春夫 榊原記念病院外科 (末梢血管外科)	飯田 修 関西労災病院循環器内科	石井 伸弥 東京大学医学部附属病院 老年病科	石田 厚 東京慈恵会医科大学外科学講座 血管外科	市来 正隆 JR 仙台病院血管診療センター
伊東 啓行 福岡県済生会福岡総合病院 外科 / 血管外科	井上 芳徳 東京医科歯科大学 消化器・一般外科 (末梢血管外科)	鬼塚 誠二 久留米大学医学部外科学講座	尾原 秀明 慶應義塾大学医学部外科	河原田 修身 国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門
北川 剛 東京警察病院外科	工藤 敏文 東京医科歯科大学血管外科	小島 太郎 東京大学医学部附属病院 老年病科	児玉 章朗 名古屋大学大学院医学系研究科 血管外科分野	駒井 宏好 関西医科大学外科学講座 末梢血管外科
重松 邦広 東京大学医学部附属病院 血管外科	杉本 郁夫 愛知医科大学血管外科	出口 順夫 埼玉医科大学総合医療センター 血管外科	富田 愛子 東海大学医学部内科学系 循環器内科学	富山 博史 東京医科大学循環器内科
布川 雅雄 杏林大学医学部附属病院 心臓血管外科	羽田 裕亮 東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科	古屋 隆俊 総合病院国保旭中央病院外科	保坂 晃弘 東京都立多摩総合医療センター 外科	細井 温 杏林大学医学部附属病院 心臓血管外科
前田 英明 日本大学医学部外科学系 心臓血管外科	正木 久男 川崎医科大学心臓血管外科	三井 信介 製鉄記念八幡病院血管外科	宮下 裕介 信州大学医学部附属病院 閉塞性動脈硬化症 先端治療学講座	村上 隆介 日本医科大学放射線医学
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	渡部 芳子 川崎医科大学生理学 1		

外部評価委員

大内 尉義
虎の門病院

太田 敬
大雄会第一病院

門脇 孝
東京大学大学院医学系研究科
糖尿病・代謝内科

重松 宏
国際医療福祉大学
臨床医学研究センター

種本 和雄
川崎医科大学心臓血管外科

筒井 裕之
北海道大学大学院医学研究科
内科系内科学講座
循環病態内科学分野

室原 豊明
名古屋大学大学院医学系研究科
循環器内科学

(五十音順、構成員の所属は 2015 年 3 月現在)

目次

改訂にあたって	3	薬物療法など	28
I. 末梢閉塞性動脈疾患 (PAD) の分類・症状・徴候	5	3.2.5 治療各論：血行再建の適応	30
II. 下肢動脈閉塞に対する検査	8	3.3 重症下肢虚血 (CLI) を有する患者	31
1. 機能検査	8	3.3.1 病態生理, 診断 (症候, 機能検査・ 画像検査の適応)	31
2. 画像検査	9	3.3.2 併存疾患の評価	34
III. 急性下肢動脈閉塞	11	3.3.3 治療総論	34
IV. 下肢閉塞性動脈硬化症 (ASO)	15	3.3.4 治療各論：血行再建の適応	35
1. ASO の疫学	15	3.3.5 治療各論：薬物療法, 補助療法, 大切断, 小切断, 断端創処置など	35
1.1 有病率	15	4. ASO に対する血行再建手技	36
1.2 リスクファクターと有病率に影響する 疾患	15	4.1 血管内治療 (EVT)	36
1.3 患肢の予後	17	4.2 外科的治療	39
1.4 患者の予後	18	4.3 国際的ガイドラインの比較	43
2. 全身疾患としての ASO への治療アプローチ	20	4.4 血行再建後の補助療法	43
2.1 リスクファクターの治療	20	V. 頸動脈・椎骨動脈	43
2.1.1 高血圧	20	VI. 血管腫・血管奇形	46
2.1.2 脂質異常症	20	VII. 血管損傷	48
2.1.3 糖尿病・肥満・ メタボリックシンドローム	21	VIII. 腹部内臓動脈	50
2.1.4 喫煙	21	IX. 腎動脈	53
2.2 抗血小板薬の役割と脳心血管疾患への 対応	22	X. 高安動脈炎	56
2.2.1 抗血小板薬	22	XI. Behçet 病	62
2.2.2 脳血管疾患 (CVD), 頸動脈病変への対応	23	XII. Buerger 病 [閉塞性血栓性血管炎 (TAO)]	63
2.2.3 冠動脈疾患 (CAD) への対応	24	XIII. その他の血管炎 (含 膠原病)	65
3. 下肢症状別 ASO への診断・治療アプローチ	24	XIV. 糖尿病性足病変	69
3.1 無症候性 ASO 患者	24	XV. 動脈の機能性疾患	72
3.2 間歇性跛行を有する患者	25	XVI. 胸郭出口症候群・鎖骨下動脈盗血症候群	74
3.2.1 病態生理, 診断 (症候, 機能検査・ 画像検査の適応)	25	XVII. 膝窩動脈外膜囊腫	76
3.2.2 併存疾患の評価	27	XVIII. 膝窩動脈捕捉症候群	77
3.2.3 治療総論	28	XIX. 遺残坐骨動脈	79
3.2.4 治療各論：保存的治療 (運動療法, 付表	81	文献	83

(無断転載を禁ずる)

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2009年の初版刊行から5年経ち¹⁾、血管内治療がさらに普及した結果、治療適応の変遷もみられるようになったため部分改訂を実施した。日本循環器学会の規則では、部分改訂作業は原則として前版のメンバーで行うことになっている。しかし、初版の班長をはじめ多くの班員が65歳以上となり、日本循環器学会の規則で作業メンバーから外れることになった。そこで、新班長が、年齢条件を満たす初版メンバーに、新たに各分野の専門家を加えてガイドライン改訂班を組織し、学術委員会の承認を得て改訂作業を行った。

今回の作業期間は2014年4月からの1年間と規定されていたため、患者数が著しく増加し、治療手段の変遷もみられる下肢閉塞性動脈硬化症（ASO）を重点的改訂疾患とした。全身疾患として管理し、脳心血管イベントを予防することの重要性を強調するため、「全身疾患としてのASOへの治療アプローチ」の項を新設し、リスクファクターの治療、抗血小板薬の役割、脳心血管疾患への対応に関して詳述した。また、最近発刊された複数のASO治療ガイドラインを参照しつつ、可能な限り日本人に特有のエビデンスをまとめるように努めた。それ以外の疾患は、初版の項目のままで最新のデータに基づいて内容を更新した。ASOの診断基準としてのABI値については明確なものがなく、これまでの大規模研究でもABI 0.90未満と定義する研究とABI 0.90以下と定義する研究が混在している。本ガイドラインではAHAおよびTASC IIに準拠して0.90以下とした。ASO診療には多くの診療科が従事するようになってきており、改訂にあたって参加した学会は、初版からの日本循環器学会、日本血管内治療学会、日本血管外科学会、日本糖尿病学会、日本血栓止血学会、日本心臓病学会、日本脈管学会、日本心臓血管外科学会、日本老年医学会に加え、新た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、日本心血管インターベンション治療学会、日本動脈硬化学会、日本形成外科学会の13学会である。

本ガイドラインで扱う「末梢閉塞性動脈疾患」とは、初版同様、冠動脈以外の末梢動脈である大動脈、四肢動脈、頸動脈、腹部内臓動脈、腎動脈の閉塞性疾患である。閉塞性疾患の病態は、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るため多彩であり、閉塞様式も急性か慢性かの時間軸を有しているため、多くの疾患が本稿に含まれる。また、本改訂版でも、初版同様「末梢動脈疾患（peripheral arterial disease; PAD）」を「末梢閉塞性動脈疾患」の同義語として用いた。PADは本来冠動脈以外の末梢動脈のさまざまな疾患を指す用語であるが、ガイドラインにより含まれるPADの種類が異なっているため、「PAD」が意味する疾患も少しずつ異なることに留意を要する。2005年のACC/AHAガイドライン²⁾および2011年のACCF/AHAガイドライン改訂版³⁾では、腹部大動脈、腹部内臓動脈、腎動脈、下肢動脈の動脈硬化性疾患、動脈瘤、血栓塞栓症を扱っており、PADはこれらの疾患すべてを指す用語として使用されている。2011年のESCガイドライン⁴⁾では、PADは同ガイドラインが対象とした頸動脈、椎骨動脈、四肢動脈、腹部内臓動脈、腎動脈の動脈硬化性疾患を指しており、大動脈疾患、動脈瘤、血栓塞栓症（急性動脈閉塞症）は含まれていない。2000年のTASC⁵⁾および、2007年のTASC II⁶⁾は、下肢閉塞性動脈硬化症（ASO）と急性下肢動脈閉塞を扱っており、PADはASOの同義語として用いられている。TASCの影響を受けてわが国ではPADはASOの同義語として使用されることが多いが、本ガイドラインではPADとASOを区別して使用した。

本ガイドライン作成にあたっては、推奨事項をまとめることができる場合には、読者が把握しやすいように各項目の冒頭にエビデンス分類を付記したサマリーを記載したが、十分なエビデンスが蓄積されていない項目もあり、エビデンス分類の付記は必須とはしなかった。推奨事項の記載基準としては、以下に示すACC/AHAガイドライン²⁾に準拠したクラス分類およびエビデンスレベルを用いた。

クラス IIbは「考慮してもよい」、クラス IIIは「適応はない」あるいは「推奨しない」と表記した。

クラス分類

クラス I: その検査法・手技や処置が有効・有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している。

クラス II： その検査法・手技や処置の有効性・有用性に関するデータまたは見解が一致していない場合がある。

クラス IIa： データ・見解から有用・有効である可能性が高い。

クラス IIb： データ・見解から有用性・有効性がそれほど確立されていない。

クラス III： その検査法・手技や処置が有用でなく、時に有害であるという可能性が証明されている、あるいは有害との見解が広く一致している。

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はない臨床試験で実証されたもの。

レベル C： 専門家および/または小規模臨床試験（後ろ向き試験および登録を含む）で意見が一致したもの。

動脈硬化性疾患に関する欧米での臨床研究データは多いが、日本でのデータが限られていることは今後の課題である。さらに日本でのデータが蓄積され、本ガイドラインが今後も継続的に改訂されていくことを期待したい。初版同様この改訂版が多くの医療従事者の診療の一助になれば、ガイドライン改訂にあたった関係者一同にとって望外の喜びである。

本ガイドラインで使用した略語

ABI	ankle brachial (pressure) index	足関節上腕血圧比
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
ACCF	American College of Cardiology Foundation	米国心臓病学会財団
ACE	angiotensin-converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
AECA	anti-endothelial cell antibody	抗内皮細胞抗体
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
ANCA	anti-neutrophil cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質抗体
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシンII受容体拮抗薬
ASO	arteriosclerosis obliterans	(下肢) 閉塞性動脈硬化症
CAD	coronary artery disease	冠動脈疾患
CAS	carotid artery stenting	頸動脈ステント留置術
CDT	catheter-directed thrombolysis	経カテーテル血栓溶解療法
CEA	carotid endarterectomy	頸動脈内膜切除
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatinine kinase	クレアチンキナーゼ
CLI	critical limb ischemia	重症下肢虚血
CRP	C reactive protein	C反応性蛋白
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTA	computed tomography angiography	CT血管造影(法)
CVD	cerebrovascular disease	脳血管疾患
DSA	digital subtraction angiography	デジタルサブトラクション血管造影/デジタル減算血管撮影法

EPA	eicosapentaenoic acid	エイコサペンタエン酸
ePTFE	expanded polytetrafluoroethylene	延伸ポリテトラフルオロエチレン
ESC	European Society of Cardiology	ヨーロッパ心臓病学会
EVT	endovascular treatment/therapy	血管内治療
FDG-PET	fluorodeoxyglucose-positron emission tomography	フルオロデオキシグルコース-陽電子(放出型)断層撮影(法)
FGF	fibroblast growth factor	線維芽細胞増殖因子
FMD	fibromuscular dysplasia	線維筋性異形成
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビンA1c
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HGF	hepatocyte growth factor	肝細胞増殖因子
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A
IL	interleukin	インターロイキン
LDH	lactic dehydrogenation enzyme	乳酸脱水素酵素
LDL-C	low density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
MDCT	multidetector row computed tomography	多列検出器型CT
MICA	major histocompatibility complex class I chain-related gene A	主要組織適合遺伝子複合体クラスI関連鎖A
MMP	matrix metalloproteinase	細胞外基質分解酵素
MNMS	myonephropathic-metabolic syndrome	筋腎代謝症候群
MRA	magnetic resonance angiography	(核)磁気共鳴血管造影(法)/(核)磁気共鳴血管造影(法)

MRI	magnetic resonance imaging	(核)磁気共鳴画像(法)
NOMI	nonocclusive mesenteric ischemia	非閉塞性腸管虚血症
PAD	peripheral arterial/artery disease	末梢動脈疾患(本ガイドラインでは末梢閉塞性動脈疾患)
PG	prostaglandin	プロスタグランジン
PTA	percutaneous transluminal angioplasty	経皮(経管)的血管形成(術)※バルーン治療(ステント留置を伴わない)
QOL	quality of life	生活の質
RA系	renin-angiotensin (-aldosterone) system	レニン・アンジオテンシン(アルドステロン)系
RAS	renal artery stenosis	腎動脈狭窄
RCT	randomized controlled trial	無作為化比較試験
REACH registry	Reduction of Atherothrombosis for Continued Health registry	REACH レジストリ
SD	standard deviation	標準偏差

SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SPP	skin perfusion pressure	皮膚灌流圧
SVS	Society for Vascular Surgery	米国血管外科学会
TAO	thromboangiitis obliterans	閉塞性血栓性血管炎
TASC II	Trans Atlantic Inter-Society Consensus II	
TBI	toe brachial (pressure) index	足趾上腕血圧比
tcPO ₂	transcutaneous oxygen tension	経皮(的)酸素分圧
TIA	transient ischemic attack	一過性脳虚血発作
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
Wifi	Wound, Ischemia, and foot Infection	
3D	three-dimensional	三次元
脳心血管イベント	cardiovascular events	脳心血管死亡/心筋梗塞/脳卒中

I. 末梢閉塞性動脈疾患(PAD)の分類・症状・徴候

PADを診療する際には、罹患部位や範囲、時間経過、閉塞原因などを考慮して診断したうえで治療方針を立てる必要がある。

1 急性閉塞性疾患

1.1 原因

急性動脈閉塞の原因としては、他の部位に生じた血栓などが遊離して末梢の動脈閉塞を起こす動脈血栓症や、血管内膜病変部に急速に形成される動脈血栓症、さらには急性

動脈解離や外傷などがある。

1.2 症状・徴候

1.2.1 四肢動脈

急性動脈閉塞の症状としては“5P”，すなわち疼痛(pain)，脈拍消失(pulselessness)，蒼白(pallor/paleness)，知覚鈍麻(paresthesia)，運動麻痺(paralysis/paresis)または、これらに虚脱(prostration)を加えた“6P”がよく知られている⁶⁾。原因にかかわらず肢切断に至る可能性があるが、側副血行路の発達していない塞栓症や外傷によるものでは急性経過をたどり、血栓症で発達した側副血行路が温存されている場合には比較的遅い経過をたどる。下肢においては

動脈拍動の有無、動・静脈のドブラシグナルの有無とともに知覚消失や安静時疼痛の存在、筋力低下の有無が肢虚血の可逆性を判別するのに有用な徴候となる⁷⁾。

1.2.2

腹部内臓動脈

急激な腹痛や下痢・下血で発症し、その後腹膜炎を併発すると腹膜刺激症状が出現する。临床上重要となるのは、大動脈からの分岐角が小さく血流量の豊富な、上腸間膜動脈の急性塞栓症である⁸⁾。一方、上腸間膜動脈血栓症の特徴は、発症前に慢性腸管虚血による腹痛が自覚されることや他の動脈硬化性疾患の既往を有することである。鑑別診断として、動脈閉塞疾患以外では非閉塞性腸管虚血症や上腸間膜静脈血栓症があげられる。

1.2.3

腎動脈

閉塞原因にかかわらず、腎機能の低下、腎梗塞、腎不全の経過をたどる。塞栓症では側腹部痛や血尿などが急に出現する。血栓症は狭窄性病変が急性閉塞前からあると症状に乏しく、対側腎に代償され腎機能への影響も少ないことがある。動脈解離は腎動脈硬化症やFMDを伴う患者での発症が多い⁹⁾。

1.2.4

頸動脈、椎骨動脈

閉塞原因および側副路の形成状況によって症状は著しく異なり、無症候性から一過性脳虚血発作(TIA)、脳梗塞までさまざまである¹⁰⁾。アテローム血栓性閉塞は高齢男性に好発し、狭窄病変による症状が先行していることが多い。塞栓症の原因としては心原性疾患、とくに心房細動の頻度が高いが、僧帽弁や大動脈弁疾患、急性心筋梗塞、人工弁などでも起こりうる。また奇異性脳塞栓症として、右心系からの血栓が卵円孔開存や心房中隔欠損症などのシャント性心疾患を介して塞栓源となりうることも知られている¹¹⁾。その他の原因としては動脈解離や凝固異常症もあげられる。

2.

慢性閉塞性疾患

2.1

下肢動脈

ASOが大部分を占め、ほかにはBuerger病、膠原病、膝窩動脈捕捉症候群や外膜囊腫、遺残坐骨動脈や動脈瘤の血栓性閉塞、FMDなどがあるがまれである。古くは特発

性脱疽と呼ばれていたBuerger病は、わが国において1970年頃までは慢性動脈閉塞症の半数以上を占めていた。しかし、近年では著明に減少しており¹²⁾、現在ではASOが95%近くを占めるようになっている¹³⁾。慢性下肢虚血の臨床症状の重症度分類としては、Fontaine分類が知られている。I度は無症状、II度は間歇性跛行、III度は安静時疼痛、IV度は潰瘍や壊死で、側副血行路の発達に応じた虚血の重症度を表現するものとして以前から広く用いられている。

2.1.1

ASO

50歳以上の高齢男性に好発し、喫煙、糖尿病、高血圧、脂質異常症など動脈硬化のリスクファクターを有している例が多い。腹部大動脈を含め四肢への主幹動脈、とくに腸骨・大腿動脈が侵されやすいが、糖尿病患者や透析患者では下腿病変を合併しやすい。ASOの外來患者で主訴の約7割を占める間歇性跛行の診断に際しては¹⁴⁾、患者背景がオーバーラップする脊柱管狭窄症や腰椎疾患などによる神経性跛行との鑑別が重要である⁶⁾。潰瘍や壊死を呈している場合には静脈うっ滞性潰瘍や糖尿病性潰瘍との鑑別が必要であるが⁶⁾、性状や部位、随伴症状から診断は可能である。理学的所見としては、罹患肢の皮膚温の低下や「やせ」が認められ、皮膚の色調は虚血が進むに従って蒼白からチアノーゼを呈する。男性の場合、大動脈終末部や腸骨動脈領域の虚血によって勃起不全をきたすことがある。下肢の末梢動脈拍動は閉塞部位より末梢では消失し、狭窄病変がある場合には中枢あるいは健側に比し減弱する。拍動触知部位の近傍に狭窄病変があるとthrillが触知され、さらに血管雑音も聴取される。

2.1.2

Buerger病【バージャー(氏)病、ビュルガー(氏)病、閉塞性血栓性血管炎(TAO)]¹⁵⁾

原因は不明で、50歳以下の喫煙歴のある男性に好発する。病態は閉塞性の全層性血管炎で、四肢の小動脈および小静脈、皮下静脈にも血栓性閉塞を生じる。四肢主幹動脈に多発性の分節的閉塞がみられ、臨床症状の多くは慢性動脈閉塞に共通のものであるが、ASOよりも末梢の動脈が閉塞するため、足趾末端の潰瘍の発生率が高い。上肢の症状、足底の跛行、遊走性静脈炎なども特徴的である。

2.1.3

その他

膝窩動脈捕捉症候群は若年者、とくに運動選手に多くみられ、腓腹筋内側頭に対する膝窩動脈の走行異常や膝窩部の筋肉異常などが原因となる¹⁶⁾。膝伸展・足関節背屈位での末梢動脈拍動の消失が特徴的である¹⁷⁾。膝窩動脈外膜囊

腫は若年から中年の男性に多くみられ¹⁸⁾、外膜と中膜とのあいだに発生する嚢腫によって動脈内腔が圧迫されるために末梢血行障害をきたす。膝関節伸展時には認められる膝窩動脈以遠の動脈拍動が、膝関節を強く屈曲すると消失することが、本症を強く疑う所見となる^{19,20)}。胎生期に退化すべき坐骨動脈が残存した先天異常である遺残坐骨動脈では、閉塞性病変が生じ下肢虚血をきたしたり、瘤が形成され下肢への塞栓源となったりすることがある。大腿動脈の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ときには、本疾患が疑われる²¹⁾。膠原病関連の血管病変では、比較的小口径の動脈が侵されることが多いため、臨床的には四肢末梢のRaynaud現象や潰瘍、壊死が初発症状となることが多い²²⁾。疾患としては全身性強皮症、結節性多発動脈炎、全身性エリテマトーデス、関節リウマチなどが多く、これらの疾患の有無を検索する必要がある。Raynaud現象がみられる患者には、膠原病の既往がなくても数年後に膠原病との診断がなされることもあり、経過を追うあいだも注意が必要である。

2.2 上肢動脈

上肢の慢性動脈閉塞症では、背景疾患の存在や生活歴、職業歴などがリスクファクターの評価を含め診断上重要となる。Raynaud現象を伴う場合は、膠原病、胸郭出口症候群、振動病、Buerger病などがおもな原因と考えられる。胸郭出口症候群は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、神経性が最も多く、動脈性は少ない²³⁾。先天的に頸肋がある場合や過外転肢位をとることが多い職種、たとえば投球動作をとるスポーツ選手などによくみられる。振動病は電動鋸、削岩機などの振動工具を使用する職業や、オートバイに乗ることが多い職業の従事者にみられ、症状発生との直接的な因果関係の証明は困難なこともあるが、ハイリスクグループとして診断の見当はつけやすい²⁴⁾。また上腕動脈や橈骨動脈の拍動が減弱し血圧に左右差がみられる場合には、高安動脈炎や動脈硬化による鎖骨下動脈閉塞、Buerger病、膠原病などを考える必要がある。鎖骨下動脈起始部が閉塞した場合には、鎖骨下動脈盗血症候群と呼ばれる病態を引き起こすことがある。多くは左側に起こり、患側上肢の運動に際して逆行性に椎骨動脈から上肢へ血流が流れるために脳底動脈循環不全が生じ、運動時の脳虚血症状（頭痛、眼前暗黒感、めまい）と上肢の虚血症状（運動時の脱力、しびれ、疼痛）が特徴的である²⁵⁾。

2.3 大動脈

大動脈の慢性閉塞としては、腎動脈分岐部以下から大動脈終末部に生じることが多いアテローム性動脈硬化によるものと、高安動脈炎があげられる。高安動脈炎（大動脈炎症候群、高安病、脈なし病）は大動脈およびその主要分枝の非特異的、多発的炎症と炎症治癒後の瘢痕性収縮を特徴とする原因不明の疾患である。10～20歳代の女性に好発し、厚生労働省指定難病臨床調査個人票の集計によると、男女比は平成10（1998）年頃には1：9であったが、最近の新規登録者は男性が増え1：5となっている²⁶⁾。初期における自覚症状は炎症による非特異的な全身症状（発熱、易疲労感、全身倦怠感）であり、診断が困難な場合が多い。進行期においては病変部位によって特徴的な症状を呈し、さまざまな部位が侵されるため多彩な臨床症状を示す^{26,27)}。すなわちI型（弓分枝閉塞型）では脳および上肢の血行不全による視力障害や脈なし症状、上肢血圧の左右差を呈する。II型（胸腹部閉塞型）では異型大動脈縮窄や腎血管性高血圧をきたし、高血圧を主体とした多彩な症状となる。III型（広範囲閉塞型）ではI型とII型の混合症状が出現し、IV型（動脈瘤型）では動脈瘤の形成に大動脈弁閉鎖不全が伴うこともある。病変部位では血管雑音が聴取される。最も高頻度に罹患するのは鎖骨下動脈、次いで総頸動脈、腹部大動脈、腕頭動脈、腎動脈の順である²⁷⁾。

2.4 腹部内臓動脈

上腸間膜動脈や下腸間膜動脈、腹腔動脈は互いに豊富な側副血行路によって連結されているが、2本以上の動脈に閉塞性病変があると、空腹時には無症状であっても食後に腸管の相対的な虚血により腹痛が現れることがあり、これを腹部アンギーナと呼んでいる。体重減少、消化機能障害（下痢、便秘）を伴うことが多く、腹部に血管雑音を聴取する場合には本病態を疑う。閉塞性病変の原因としては動脈硬化が最も頻度が高いが、そのほかにFMD、血管炎、壁外性圧迫でも起こる²⁸⁾。腹腔動脈起始部圧迫症候群では腹腔動脈起始部が横隔膜正中弓状靭帯によって圧迫され、血流障害をきたすことが知られている²⁹⁾。

2.5 腎動脈

閉塞性病変は腎血管性高血圧を招く。30歳以前発症の高血圧、あるいは55歳以降発症の重症高血圧で、悪性・

難治性であり、レニン・アンジオテンシン（RA）系遮断薬によって腎機能が低下した場合に本病態を疑う²⁾。原因は高齢者ではアテローム性動脈硬化が多く、若年者ではFMDが多い。高安動脈炎や大動脈解離でも腎動脈に狭窄が生じる³⁰⁾。

2.6

頸動脈，椎骨動脈

慢性閉塞の原因としてはアテローム性動脈硬化と高安動

脈炎の頻度が高いが、近年前者の増加が著しい。大動脈主要分枝の起始部に好発する高安動脈炎に対して、アテローム性動脈硬化の好発部位は頸動脈分岐部、椎骨動脈起始部である。TIA（病変対側の四肢麻痺、構語障害や黒内障）で発症することが多いが³¹⁾、めまいや意識消失発作の場合もあり注意が必要である。診断に際してはこれらの症状の既往を注意深く医療面接で確認することが重要で、理学的所見として頸部で血管雑音が聴取されることが多い。

II. 下肢動脈閉塞に対する検査

1.

機能検査

慢性動脈閉塞では閉塞の部位や範囲のほか、側副血行路の発達程度によって臨床症状が異なる。このような病態において、無侵襲診断による機能評価は治療方針の決定や治療効果の判定に重要である。2015年時点で保険適用があるのは四肢血圧測定、SPP測定、指尖容積脈波検査にとどまっている（tcPO₂測定：2016年4月より保険収載）が、これらの検査法を組み合わせることで、総合的に評価することで、より精度の高い診断が可能となる。

1.1

四肢血圧測定

超音波ドブラ法とオシロメトリック法があり、臨床の場において最も簡便かつ有用な方法といえる。

1.1.1

足関節血圧（ankle pressure）

足首を12 cm幅のマンシェットで駆血し、ドブ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（ドブラ法）。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、一般的に足関節血圧50 mmHg未満で生じうる。潰瘍や壊疽を有する患者にお

いて、足関節血圧が70 mmHg未満であれば、CLIが示唆される⁶⁾。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ンシェッ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。

1.1.2

ABI

ABIは足関節収縮期血圧（ドブラ法では足背動脈・後脛骨動脈のうち高いほう）/左右のうち高いほう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³⁾。有意な変化は、複数の測定精度調査からの2標準偏差（2 SD）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³²⁾。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、0.91～0.99はボーダーラインとされた³⁾。

オシロメトリック法による測定器では同時に容積脈波図が記録される。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。

● 歩行負荷試験

間歇性跛行の重症度評価としては、歩行距離（無症状歩

行距離、最大歩行距離）測定とともに、トレッドミル歩行による運動負荷 ABI および回復時間の測定が有用である^{33,34}。運動負荷 ABI 測定は、神経性跛行と血管性跛行の鑑別診断にも有用である。[IV-3.2 間歇性跛行を有する患者の「3.2.1 病態生理、診断」(25頁)を参照]

1.1.3

足趾血圧 (toe pressure) と 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³⁵。そのため腎不全や糖尿病の患者のように足関節血圧が正確に測定できない患者には、足趾血圧測定が有用である。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ことが大切である。TBI の虚血肢診断のためのカットオフ値は、0.6～0.7 前後とされている^{6,32,36}。

1.2

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

NIRS は、近赤外光のもつ優れた組織透過性を利用して組織内のオキシヘモグロビンとデオキシヘモグロビンの経時的変化を測定する方法で、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することができる。定量化にはまだ解決すべき問題があるが、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ている。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³⁷。

1.3

皮膚血流

1.3.1

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ものである。負荷方法としては駆血負荷や酸素負荷、運動負荷などが用いられている。本法はとくに CLI の重症度評価に有用である。安静時の tcPO₂ は年齢とともに低下すると報告されている³⁸。CLI 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³⁸⁻⁴⁰。

1.3.2

SPP

目的とする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。CLI の重症度評価⁴¹⁻⁴³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有用である⁴⁴。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^{35,44}。

1.4

サーモグラフィー

人体から出てい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、薬物療法の効果を見る際には短時間の経時的変化の観察が重要である。Raynaud 現象の診断における冷水負荷試験にも用いられる。

1.5

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て、指尖に赤外線を照射してその透過光や反射光を受光し容積変化を測定する方法である。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。手指および足趾の虚血の診断に有用である。

2.

画像検査

<推奨事項>

クラス IIa

- PAD の画像診断には、MDCT による CTA および造影 MRA を行う。 **レベル B**
- 腎機能が低下した患者では、非造影 MRA を含めた他の検査法で代替する。 **レベル B**

従来、PAD に対するスクリーニング検査および治療前検査は、血管造影が主体であったが、近年は MDCT を用いた CTA や MRA などの低侵襲的画像検査が主軸を担っている。TASC II においても、血管造影や超音波検査とならんで CTA と MRA が推奨されている^{6,45}。

PAD 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あげられる。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⁴⁶。

2.1

血管造影

ASOでは、おもに腸骨動脈や大腿動脈の閉塞や狭窄を認め、虫食い像などを呈する⁴⁷⁾。Buerger病ではおもに下腿動脈に多発性の分節的閉塞や途絶、先細り状閉塞を認める。

現在では、血管造影の診断的役割は小さくなってきている。しかしながら、治療を前提とした血管造影は狭窄部の圧較差の測定、細かな側副血行路の状態や病変部末梢側のrun-offの評価には有用な検査である。

2.2

CTA

PAD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の撮像を追加する。CTAでの画像評価は体軸断像、多断面再構成像（任意断面表示）（multiplanar reformation; MPR）、三次元像であるmaximum intensity projection (MIP)、volume rendering (VR)法、血管走行の湾曲面に沿ったcurved MPR (CPR)を用いて行う。

PAD、とくに下肢閉塞性動脈疾患に対する16列以上のMDCTによるCTAの診断能は感度95～99%、特異度94～98%であり、血管内治療や手術の治療方針の決定、血行再建術後の評価にも有用である⁴⁸⁻⁵⁰⁾。CTは石灰化の検出に優れており、血管壁の性状評価に有用である。一方で、高度の石灰化を伴う狭窄病変やステント留置例では、血管内腔が描出不良となり、正確な内腔評価が困難となる場合があるので注意が必要である。

● ヨード造影剤を使用する際の注意事項

造影剤腎症（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⁵¹⁾。CINのリスクファクターとしては検査前腎不全、糖尿病、高齢、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⁵²⁾。造影剤の投与量が増加するとCINの発症リスクが高くなるため、造影検査ではすべての患者において造影剤の投与は必要最小限とすべきである。また、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）や重曹輸液などを造影検査の前後に静注することが推奨される^{53,54)}。

● X線を用いた造影検査における医療被曝

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いても、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⁵⁵⁾。

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長がある⁵⁵⁾。造影MRAの診断能は感度97%、特異度96%と高く、CTAとほぼ同等である⁵⁶⁾。非造影MRAには造影剤を使用しないtime-of-flight法、phase-contrast法、fresh blood imaging法がある。

CTと比較した際の利点としては、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⁵⁷⁾。

頭蓋内器具、脊髄刺激装置、一部を除く心臓ペースメーカー、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（www.mrisafety.com）、ならびに最新の添付文書による確認が必要である。

● ガドリニウム造影剤を使用する際の注意事項

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か月後、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^{58,59}。

2.4

超音波検査

超音波検査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。カラードプラ法、パルスドプラ法にて狭窄・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⁶⁰。

III. 急性下肢動脈閉塞

1.

疾患概念

急性動脈閉塞は、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⁶¹。1963年にバルーンカテーテルを用いた塞栓血栓除去術が成功したことによって、塞栓血栓除去術が外科手技として進歩し確立された^{62,63}。しかし、いまだ10～28%の死亡率が報告され、患者の高齢化や、併存する心疾患、腎機能障害、脳虚血性疾患など、さまざまなリスクファクターが合併症を引き起こしやすいことが原因になっていると推察される⁶⁴。また、死亡原因の3分の1は塞栓血栓症に合併するMNMSによるとの警告もあり、現在までその病態解明のためのさまざまな実験的・臨床的研究成果が報告されている⁶⁴。

2.

病因

外傷性、医原性を除外すると塞栓症と血栓症に分類される。頻度は塞栓症70～80%、血栓症20～30%で、塞栓症の頻度が高い。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重要である⁶⁵。発症初期における鑑別診断は術式、臨床経過、治療成績に影響する。

2.1

塞栓症 (embolism)

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、320例の検討では上肢16.0%、大動脈9.1%、腸骨動脈領域16.6%、大腿動脈34%、浅大腿動脈4.5%、膝窩動脈14.2%、3分岐以下5.6%で、救肢率は68%と報告されている⁶⁴。とく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) と呼ばれ、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、経過とともに末梢にplum-colored clotと呼ばれる二次血栓を生じる。

2.1.1

心原性塞栓症

● 心房細動、弁膜症

左房左心耳に血栓が生じやすい。心房細動性は最も頻度が高い塞栓原因で、しばしば弁膜症に合併する。弁膜症性の基礎疾患ではリウマチ性僧帽弁膜症は減少している。機械弁による人工弁置換術後には弁に血栓が付着しやすく、術後の塞栓症が問題となる。

● 心筋梗塞に伴う血栓

海外では、心筋梗塞に起因する左室瘤や左室壁血栓による塞栓症は1953年以前の38%から66%に増加し、平均年齢も70歳と高齢化の傾向にある⁶⁶⁻⁷⁰。塞栓症は心筋梗塞発症後平均14日で起こる。無症候性心筋梗塞(silent myocardial infarction)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。

● 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。

● その他の原因

細菌性心内膜炎、心臓腫瘍、左房粘液腫、血管肉腫などがある。心臓腫瘍は若年者に比較的多い。摘出した塞栓子を病理検査に提出するとよい。

2.1.2

非心原性塞栓症

● 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)や潰瘍性病変(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。急性動脈閉塞の10%に血栓を伴った膝窩動脈瘤が存在するといわれる。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。

2.2

血栓症(Thrombosis)

● Acute on chronic arterial thrombus

ASO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。

● 血管炎

Buerger病、Behçet病、高安動脈炎など。障害された動脈に血栓性閉塞をきたす。

● 大動脈解離

偽腔による真腔の圧排狭窄が原因で、内臓動脈の血流低下や下肢虚血が生じる。

● その他の原因

バイパス血管閉塞、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

<推奨事項>

クラスI

1. 急性下肢動脈閉塞が疑われる患者には、末梢動脈のドブラ聴診を行う。 **レベル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)、ドブラ法による足背・後脛骨動脈の聴診を行う。初期の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、皮膚の順で非可逆的变化に陥り、24時間後には20%が肢切断に至る。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。

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、患側大腿静脈血カリウム値の測定、血液ガス分析を行う。急性動脈閉塞の診断が得られれば、速やかに手術室へ搬送し

血管造影で病変を確認してもよい。比較的緩徐な経過で末梢動脈のドプラ音が聴取可能な場合は、あらかじめMDCTや血管造影で責任病変の同定と術式の検討を行う。

3.4 重症度

TASC IIは重症度の分類を表1のように提唱している⁴⁵⁾。クラスIbでは救肢に時間的余裕がなく、早急な血行再建が必要である⁶⁾。ただしこの分類については前向き試験は行われておらず、今後の検討が待たれる。全身血カリウム値に対する患肢血カリウム値の高値（1.5 mEq/L以上）、血中・尿中ミオグロビン/CK/LDHの異常高値、代謝性アシドーシス、血尿（ミオグロビン尿）が認められた場合は、広範な平滑筋の崩壊とMNMSの可能性を考える。

4. 治療方針（図1）

<推奨事項>

クラスI

- 急性下肢動脈閉塞と診断された患者には、速やかにヘパリンを投与し、治療法を決定する。 **レベルC**

診断が確定し次第、患者の全身状態や年齢を考慮し、まず、可及的速やかに未分画ヘパリン3,000～5,000単位の静注を行い、二次血栓の進展を予防する。なお、血栓溶解薬の全身投与は推奨されていない。次に、組織が非可逆的变化に陥るまでのゴールデンタイムは6時間であるため、迅速に塞栓症か血栓症かの鑑別診断と重症度判定を行い、

塞栓血栓除去を行う。バルーンカテーテルを用いた塞栓血栓除去法に加え、1990年頃から経カテーテル血栓溶解療法（CDT）が行われるようになり、その後の血管内手術機器の進歩はめざましい。さらに、血管造影装置を備えた手術室での外科手術とカテーテル治療の併用治療、いわゆるハイブリッド治療が多くの施設で可能となり、2007年のオーバーザワイヤー血栓除去カテーテルの保険償還も相まって、治療の選択肢は広がっている。

4.1 手術

バルーンカテーテルによる塞栓血栓除去を行う⁷⁾。血管造影装置を備えた手術室では、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下腿三分枝の選択的な血栓除去を行うことが可能である。TASC II推奨事項32では術中血管造影を推奨している⁶⁾。

4.2 CDT

多孔式カテーテルを血栓内に留置し、最初の4時間でウロキナーゼ（urokinase）24万単位の動注を行い、造影所見によって適宜追加する（保険適用は1日24万単位まで）。CDTは手術に比し時間を要するため、TASC II重症度クラスI、IIaで救肢に時間的に余裕がある場合に考慮する。

4.3 経皮的血栓吸引療法 (percutaneous aspiration thrombectomy; PAT)

血栓溶解療法だけでは時間がかかるため血栓を吸引し残存血栓を溶解する方法で、虚血時間の短縮が期待できる。

表1 救肢の可能性と危機との判別

重症度クラス	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	即時には危機なし	なし	なし	聴取可能	聴取可能
II. 危機的	a. 境界型	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	即時の血行再建術により救肢可能	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
III. 不可逆的	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

[†] 足関節血圧の測定は非常に大切である。しかし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（トランスデューサーで血管を圧迫しないように注意が必要）。TASC II Working Group（日本脈管学会）. 下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針II（第1版）. メディカルトリビューン, 2007; 11-109⁴⁵⁾より許可を得て一部改変のうえ転載。

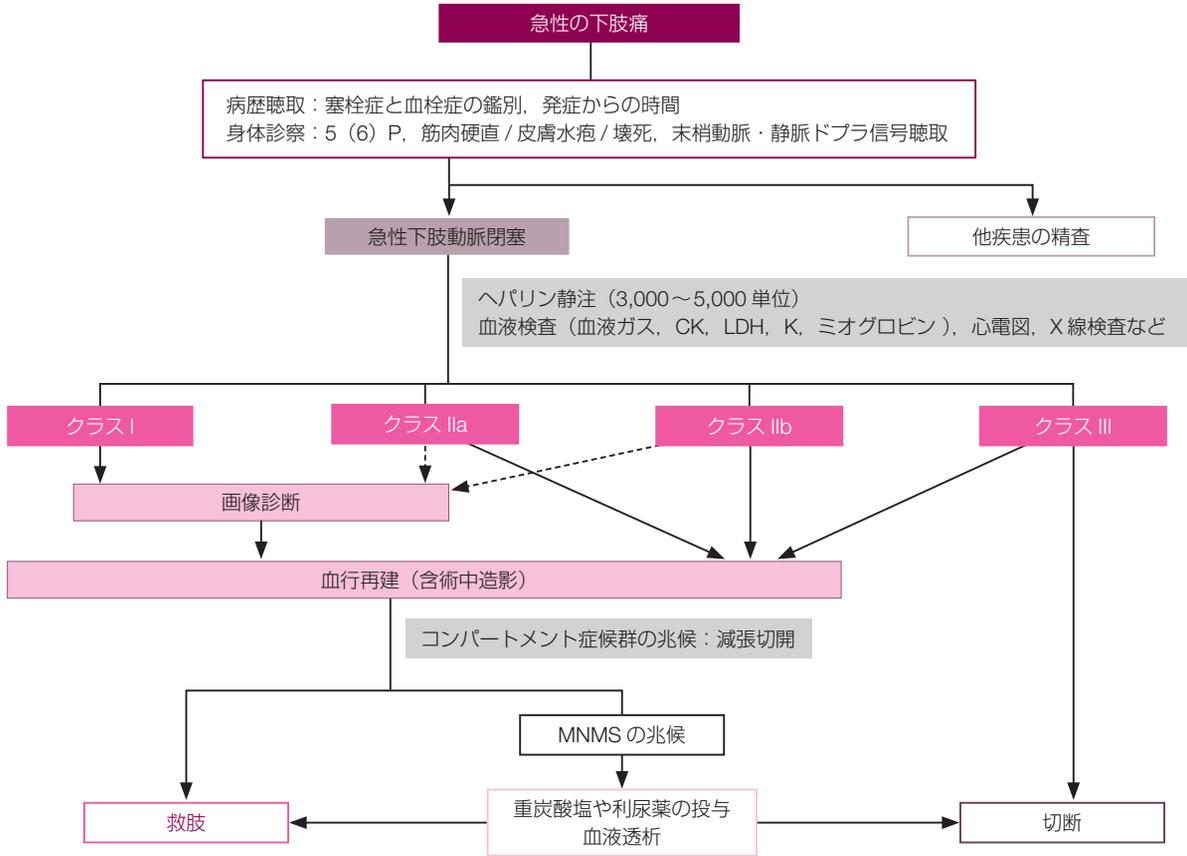


図1 急性下肢動脈閉塞の診断と治療

4.4

手術 / カテーテル治療の選択

手術か CDT かに関して救肢と生存率をエンドポイントとした3つの前向き試験があるが、いずれについても明確な優位性は証明されていない⁷²⁻⁷⁴⁾。最近の研究でも、手術、血管内治療、ハイブリッド治療の臨床成績を比較した結果に差は認めない報告が多いが、CDTは手術あるいはハイブリッド治療と比べ、のちに再血行再建を要する率が高く、経済的に高額になるとの報告もある⁷⁵⁻⁷⁷⁾。とくに塞栓症は白色(基質化)血栓を伴うため、溶解・吸引のみでは治療の長時間化と二次血栓が予想される。バルーンカテーテルで血栓塞栓を除去したうえで残存血栓の溶解・吸引と最終造影を行うハイブリッド治療で、虚血時間の短縮を図るのもよい⁷⁸⁾。

4.5

術後管理・再灌流障害の病態と対策

4.5.1

筋腎代謝症候群 (MNMS)

発症6時間以内すなわちゴールデンタイム内の血栓除去

成功例であっても、重症度クラス IIb 以上の血栓除去例では再灌流症候群すなわち MNMS を生じうる。血液ガス分析、血中 CK、ミオグロビン、カリウム、クレアチニンを経時的に測定し、尿量やミオグロビン尿を注意深く観察する。CK 値の上昇、血尿や代謝性アシドーシスの出現はミオグロビンによる腎尿細管の障害を示唆する。MNMS に陥ると生命の危険が生じるため、予兆があれば重炭酸塩や利尿薬の投与を行い、乏尿やカリウムの高値を認めれば早急に血液透析の導入を考慮する。また、術前からすでに救肢不能と致命的 MNMS が予測される場合は、救命のため血行再建の断念と肢切断もやむをえない。

4.5.2

コンパートメント症候群

血行再建後再灌流に伴い、障害組織では不対電子をもった不安定な分子であるフリーラジカルが過剰に産生され、スカベンジャーによるフリーラジカルの消去が追いつかなくなり、細胞膜を構成するリン脂質が傷害される⁷⁹⁾。その結果、細胞膜の透過性が破綻し、平滑筋細胞は膨化をきたし、急激な腫脹が起こる。さらに、毛細管の攣縮や白血球塞栓による閉塞、血管内皮細胞の傷害が起こり、組織の虚血が進行する。これが impaired reflow phenomenon あるいは

は no reflow phenomenon といわれる現象で、臨床的には急速に下腿緊満、腓骨神経麻痺が起こり、コンパートメント症候群を呈する⁸⁰⁾。

下腿筋には筋膜に囲まれた4区画が存在し、毛細管の透過性の亢進や筋肉浮腫が出現して各区画内圧が30 mmHg以上になると、神経や筋肉が非可逆的变化に陥るとされる。

前脛骨筋、ヒラメ筋、腓腹筋の緊満がみられた場合は局所麻酔下に筋膜を切開し、減圧を行う（減張切開）。

参考：上肢の急性動脈閉塞

血栓症はまれで、ほとんどが塞栓症である。急性動脈閉塞の診断が得られ、症状があれば、ただちに塞栓除去手術を行う。

IV. 下肢閉塞性動脈硬化症（ASO）

1. ASOの疫学

1.1 有病率

疫学研究におけるASOの検出には、侵襲的治療の既往、臨床症状・身体所見、CTAやMRAなどの画像所見、ABI測定などが用いられる⁸¹⁾。とくに有病率を検討する研究では、ABI 0.90未満（または以下）をもってASOとみなす研究が多い⁸¹⁻⁸³⁾。ABIは2000年以前ではドブラ法による測定がほとんどであったが⁸³⁾、2000年以降、わが国で四肢にオシロメトリック血圧測定カフを装着するだけで測定できる簡便な機器が開発され⁸⁴⁾、日本、韓国、中国など東アジアで使用されている。しかし、2012年に発表されたAHAのscientific statementから見て取れるように⁸³⁾、現在も欧州、米国、オセアニアではドブラ法によるABI測定が標準である。

わが国でのASOの有病率は久山町研究で1.47%⁸⁵⁾、Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS) 研究で1.71%⁸⁶⁾、端野・壮警研究では2.7%であった⁸⁷⁾。これらの研究のようにオシロメトリック法で測定されたABI 0.90未満をASOと定義した場合、わが国での中高年一般住民におけるASOの有病率はおおむね1~3%と推察される。

一般住民のASO有病率を検討する目的で行われた34試験のメタ解析〔総計：112,027名、有病例数（率）：9,347

例（8.3%）〕によると、有病率には大きな地域差が認められ、日本や韓国など東アジアの高収入国では低く、東南アジアや欧州ではそれより4~5倍高かった⁸²⁾。ASOの年次発症率についての検討は少ないが、0.3~0.5%と報告されている^{88,89)}。

1.2 リスクファクターと有病率に影響する疾患

Framingham研究をはじめとする多くの疫学研究⁸²⁾により、是正できないリスクファクターとして年齢と性別が、是正できるリスクファクターとして高血圧、脂質異常症（高LDL-C血症、低HDL-C血症）、糖尿病、喫煙などが同定された。34試験のメタ解析では年齢、喫煙、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症がASO発症のリスクであることが示された⁸²⁾。しかし、これらの研究のほとんどは欧米で行われたものであり、わが国のエビデンスは乏しいのが実情である。

1.2.1 年齢・性別

加齢に伴いASOは有意に増加し、とくに60歳以上では罹患率が急上昇する。わが国での60歳以上におけるABI 0.90未満（または以下）の頻度は1~3%^{87,90)}、70歳以上では2~5%とされる^{90,91)}。また、男性は女性に比し1~2倍リスクが高いことが報告されている。

1.2.2 喫煙

2007年に改訂された欧米のガイドラインTASC IIにお

いて、喫煙は糖尿病と並んでオッズ比が3~4倍と高い重要なリスクファクターとされている⁶⁾。喫煙は、単に発症のリスクファクターというだけでなく、喫煙本数の増加と重症度が関連し、肢切断や死亡の増加も認められることなどが報告された。また、禁煙によって発症頻度が低下することも明らかにされた⁹²⁾。わが国の2つの地域の高齢男性住民1,219名を対象とした疫学研究にて、喫煙者では3.8倍のオッズ比があること⁹³⁾、20年以上の禁煙者では発症リスクが非喫煙者と同等であったことなどが示された⁹⁴⁾。

1.2.3 糖尿病

糖尿病は、喫煙と同様にオッズ比が3~4倍と高い重要なリスクファクターとされている⁶⁾。また、糖尿病発症前の耐糖能異常もASOの有意なリスクファクターである。糖尿病は、CLI、肢切断、CADなどによる死亡率の上昇にも関連している。糖尿病外来受診者1,311例(平均年齢61歳)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ASOの有病率は12.7%に上昇した⁹⁵⁾。このように、糖尿病と年齢は相乗的にASOの発症に関与すると考えられる。九州と沖縄の一般住民2,402例を対象にした疫学研究(KOPS)にて、耐糖能異常を含む糖尿病患者ではオッズ比が2.5倍であった⁸⁶⁾。

また、最近の報告では、境界域ABI ($0.91 \leq \text{ABI} \leq 0.99$)は糖尿病患者においても脳心血管疾患発症のリスクであることが示された⁹⁶⁾。

1.2.4 高血圧

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 IIではASOに対するオッズ比は1.5~2倍とされており、ASOへの関与度はCVDに対する関与ほど強くはない。高血圧患者におけるASOの有病率を検討した研究はわが国では少ない。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ABI 0.90未満を認めた⁹⁷⁾。

1.2.5 脂質異常症

高コレステロール血症患者におけるASOの有病率を検討した報告はない。しかし、これまでのASOへのリスクの寄与度を検討した研究では、高コレステロール血症の寄与度は高血圧や糖尿病より小さいことが示されている^{82,88)}。高LDL-C血症以外に低HDL-C血症や高トリグリセライド血症、さらに高リポ蛋白(a)血症も独立したリスクファクターと報告されており、わが国でもKOPS研究や北海道の住民1,398名を対象にした端野・壮瞥研究において脂質異常症は有意なリスクファクターであることが示さ

れた^{86,87)}。

1.2.6 CAD

わが国で冠動脈に有意な狭窄が確認された患者におけるABI 0.90未満の頻度は、13~19%であった^{98,99)}。

1.2.7 CVD

わが国の報告では、101例の脳卒中患者において19例(18.8%)にABI 0.90未満を認めた¹⁰⁰⁾。

1.2.8 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の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³²⁾。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、15~24%と報告されている¹⁰¹⁻¹⁰³⁾。

従来、透析患者には、動脈の高度石灰化のためカフ加圧による動脈閉塞が困難でABIが1.30ないし1.40以上の異常高値を示す患者が存在することが知られている。上述の日本循環器学会ガイドラインでは1.40以上をABI異常高値と定義しており、透析患者では10%前後にABI 1.30以上を認めた¹⁰³⁾。

1.2.9 その他のリスクファクター

TASC IIでは上記以外のリスクファクターとして、慢性腎臓病、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あげられている⁶⁾。わが国でも、40歳以上の3,061名の住民を対象にした久山町研究においてアルブミン尿が有意なASOのリスクファクターであること⁸⁵⁾、また、70歳以上の946例の住民を対象にした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⁹¹⁾。

1.2.10 まとめ

ABI 0.90未満をASOと定義した場合、わが国でのASOの有病率は、一般住民で1~3%、65歳以上の高齢者で3~6%、糖尿病患者で5~10%(高血圧患者ではこれよりやや低いと考えられる)、CAD/CVD患者で10~20%、血液透析患者で10~20%と推定される。CAD/CVD患者と透析患者の有病率には、年齢や糖尿病の有無が影響する。

ABI 0.90未満をもってASOと診断することには限界もある。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。わが国では407名（平均年齢68歳）の地域住民の検討で、ABI 1.30以上を示す頻度は6.6%との報告がある（本研究ではASOの有病率は検討されていない）¹⁰⁴。

1.3

患肢の予後

ASOの患肢の予後は、虚血の重症度すなわち側副血行路の発達と深く関連する。症候の有無にかかわらず、ABIが低値であるほどその後の病状進行も速い¹⁰⁵。また、6分間歩行能を5年間追跡した研究によると、歩行機能の予後もABI値が低値であるほど不良であった¹⁰⁶。患肢の予後は、動脈硬化に関するリスクファクターの管理や患部の局所管理によっても左右される。ASOの発症にかかわるリスクファクターのほとんどが虚血の悪化にも関与しており、とくに喫煙の継続、糖尿病、末期腎不全は強く影響する^{107,108}。また、60歳未満で血行再建術を要した患者では、患肢の予後も生命予後も著しく不良である¹⁰⁹。経過が安定していても、粥腫の破綻や血栓子の捕捉が起これば虚血は急性増悪する。

1.3.1

無症候性虚血肢

閉塞性動脈硬化病変があるにもかかわらず無症候の肢を指し、ASO罹患肢では最も多い。一般的に、無症候の患肢がインターベンションを要する虚血肢にまで進行する確率は低い。Edinburgh Artery Studyにおける5年追跡調査では、無症候性患者のうち間歇性跛行を発症したのは約10%、血行再建術を受けたのは約1%であった¹¹⁰。ただし、症候の出現は側副血行路の発達程度もさることながら患者の活動性の程度とも関連し、歩行量が少なく活動性が低いために無症候である患肢の予後についてはこの限りでない。歩行しない理由は、筋力・意欲の低下や、麻痺など他疾患による障害もあれば、疼痛を嫌がって歩行しない例もある。このような患者では、些細な外傷などを契機に、無症候状態から急速にCLIに陥ることがある。Hawaii Study Groupの報告によると、下腿切断術を受けた患者の半数以上がその6か月前まで無症候であった¹¹¹。

無症候性虚血肢を有する糖尿病患者でアスピリン（aspirin）のイベント抑制効果を6年追跡した調査では、16%が間歇性跛行を、3%がCLIを発症し、2.8%が血行再建術を受け、1.6%が切断術を受けた¹¹²。

1.3.2

間歇性跛行肢

症候性ASO患者の70～80%が主訴とし、多くは予後良好であることが知られている。症状は発症から1年のあ

いだが最も進行しやすい¹¹³。1年を過ぎると症状は安定し、保存的治療のみで著明な改善を得られることは少ないが、急速に悪化することも少ない。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。5年後の症状は、不変が70～80%、跛行悪化が約4分の1であり、CLIに陥るのは10%以下で¹¹⁴、心臓や脳血管のイベント発症率よりもむしろ低いことが知られている^{2,6}。スウェーデンからの報告では、間歇性跛行患者で1年以内に切断を要したのは約2%であった^{115,116}。間歇性跛行患者1,244例の追跡研究では、ABIの低下速度は平均0.014/年で、10年後に潰瘍を生じる危険率は23%、安静時痛を生じる危険率は30%であった¹¹⁷。将来CLIに陥る3大リスクファクターは、喫煙の継続、糖尿病、ABIないし足関節血圧の低値である¹¹⁷。

1.3.3

重症下肢虚血（CLI）

CLIとは、慢性虚血による安静時疼痛または潰瘍・壊死を伴い、血行再建なしでは組織の維持や疼痛の除去が行えないような肢の病態を指す。必然的に血行再建術を含む可及的治療が行われるため、患肢の自然予後を知るのは困難であり、治療介入後の予後もきわめて不良である。TASCがまとめたデータでは、血行再建術が非適応ないし不成功であったため薬物療法のRCTに参加した患者のプラセボ群における1年予後は、切断が30%、死亡が25%であった⁵。近年のドイツの単施設における報告では、初期治療として65%に血行再建術が、9%に一次切断が行われた結果、1年後の救肢率、生存率、救肢生存率はそれぞれ81%、65%、56%であった。また3年後ではそれぞれ73%、41%、31%であった¹¹⁸。

一方で、TASC IIにおけるCLI患者の定義は、「客観的に証明された動脈閉塞性疾患に起因する慢性虚血性安静時疼痛や潰瘍や壊疽を有するすべての患者」であり、足関節血圧や足趾血圧などの血行動態指標の臨界値について完全な合意はない。したがって、実際にはさまざまな程度の虚血肢が含まれている可能性がある。血行再建術が非適応ないし不成功であった潰瘍肢に対してプロスタノイド（prostanoid）の効果を検討したメタ解析（平均追跡期間約5か月、一部はTASCの解析⁵にも含まれる）によると、投薬群・プラセボ群全体で切断率が25%であった一方、疼痛緩和が32%に、潰瘍治癒が39%に認められ、プラセボ群でも約60%が改善傾向であった¹¹⁹。同様に血行再建術不適応の潰瘍肢に対する別の研究でも、1年後の切断率は全体では23%であったが、ABI > 0.5の群では15%、ABI < 0.5の群では34%であった¹²⁰。さらに血行再建術不適応の潰瘍肢を有する糖尿病患者の平均30週間の追跡では、大切

断と死亡をあわせて50%で、残りの50%は改善傾向であった¹²¹⁾。このように、どのような患肢が大切断に至るのかを潰瘍の有無だけで一様に予測するのは難しく、創の大きさ、深さ、虚血の程度、基礎疾患、感染なども患肢の予後に影響する。SVSは肢切断のリスクファクターとして、創(Wound)、虚血(Ischemia)、足部感染(foot Infection)をあげた分類を提案した(SVSによるWIFI分類)¹²²⁾〔IV-3.3 CLIを有する患者〕の表5(33頁)を参照]。

腎不全患者、とくに透析患者ではCLIに陥る例が多い¹²³⁾。そして血行再建術ないし肢切断を要するASOを合併した透析患者では、生命予後も著しく不良である^{124, 125)}。多くの透析患者を抱えるわが国(約37%が糖尿病性腎症)においては、平均透析歴6.8年の潰瘍・壊疽肢を有する患者群(84%が糖尿病)の後ろ向き調査で、追跡期間約2年のあいだに患者の73%が死亡し、観察肢の77%がCLIで、28%が血行再建術を受け、37%が大切断に至り、1, 3, 5年の救肢率はそれぞれ68.9%、57.2%、53.8%であったとの報告がある¹²⁵⁾。この1年救肢率は、ACC/AHAガイドラインとTASCにみられる透析歴を問わない患者群の予後と比較して、同等ないし良好にみえる。ただし、TASCにみるCLIの初期治療は、血行再建術が50%(9~97%)、一次切断術が25%(4~44%)である。日本では国民皆保険制度を背景に可及的な救肢努力がなされており、血行再建術が行われる比率は高く、一次切断率は低いと推計される。

1.3.4 肢切断

大切断を要する確率は、間歇性跛行から安静時疼痛、潰瘍へと段階的に進行した肢よりも、急速にCLIに陥った肢で高いとされる¹²⁶⁾。ひとたび下肢切断術を受けた患者は、繰り返し切断術を受けるリスクが高くなる。膝下切断が一次治療した患者における2年予後は、大腿切断が15%、対側切断が15%、死亡が30%であった¹²⁶⁾。REACH registryによると、大小を問わず切断の既往がある患者では3年以内に再切断を要したものが12.4%認められ、これは既往がない場合の5倍であった¹²⁷⁾。

1.4 患者の予後

<サマリー>

1. 外来通院中の安定している患者であっても、1年間の死亡率は4%に近い。
2. 1年以内に下肢の局所治療(血行再建術、切断術)を受けるリスクと、脳心血管イベント(脳心血管死

亡/心筋梗塞/脳卒中)を起こすリスクは、ほぼ同等である。

3. ASO単独の患者の予後に比較して、他臓器にも血管疾患を有する患者、心房細動を有する患者の予後は不良である。
4. リスクファクターのコントロールを受けている患者の予後は、コントロールを十分に受けていない患者よりも良好である。

ASO患者の予後については、45歳以上で外来通院中のアテローム血栓症患者に関する観察研究であるREACH registryが多くの情報を呈示した。この研究では世界44か国から、CAD、CVD、または末梢血管疾患すなわちASO(ABI<0.9を呈する間歇性跛行、または血行再建術ないし肢切断の既往)、または無症候でも動脈硬化/血栓性疾患のリスクファクターを3つ以上有する患者67,888例が登録された。ASOとして登録された患者は8,273例(12.2%)であった¹²⁸⁾。全患者のうち95%(64,977例)は1年間の追跡が完了し、死亡率は2.58%(95%CI:2.37~2.79)であった。ASO患者に限定すると全死亡率は3.76%(95%CI:3.27~4.25)で、全体よりも高かった。脳心血管死亡率も全体での1.65%(95%CI:1.48~1.82)に対し、ASO患者では2.51%(95%CI:2.10~2.92)と高かった¹²⁹⁾。また、脳心血管イベントの複合エンドポイントの発現率も5.35%(95%CI:4.77~5.97)であり、全体における4.24%(95%CI:3.97~4.51)よりも高かった。本研究によると、ASO患者が1年間に下肢切断術を受けるリスクは1.63%(95%CI:1.22~2.04)、下肢動脈のバイパス手術を受けるリスクは3.66%(95%CI:3.04~4.28)、EVTを受けるリスクは5.01%(95%CI:4.30~5.70)で、脳心血管イベント発症リスクとほぼ同等であった¹²⁹⁾。観察期間を3年に延長しても、ASO患者で脳心血管イベントリスクが高い傾向は不変であった¹³⁰⁾。したがって、ASOは下肢の血管に局限した疾患ではなく、脳心血管イベントの発症に関連する全身病(polyvascular disease)と捉え、一見安定している外来患者であっても1年以内のイベント発症率が高いことに留意が必要である。REACH registry全体では、ASO患者のうち50%以上がCADを、25%がCVDを有し、また14%が3つすべてを有した¹²⁸⁾。日本からの登録患者5,193例をみると、ASO患者は627例(12.1%)で全体における比率と等しく、その30%がCADを、21%がCVDを、また7%が3つすべてを有した。すなわち他の血管疾患も有した患者が44%で、CAD患者における22%、CVD患者における23%に比べ高かった(図2)¹³¹⁾。

他の血管疾患も有するASO患者と、ASO単独の患者の

予後は同一ではなく、他臓器に病変が及ぶほど予後が悪い。REACH registry への日本からの登録患者については、ASO は患者数が十分でなかったため、他臓器にも血管疾患を有した患者と ASO 単独の患者との比較はされなかった。しかし CVD 単独の患者と他の血管疾患も有した患者との比較研究をみると、ASO 患者 603 例における 1 年以内の脳心血管イベントの発症率 3.08% は、全 5,021 例における発症率 3.47% とは大差がなかったが、CVD と ASO との合併群では 7.23% と高かった¹³²⁾。REACH registry 全体では、1 年間の脳心血管イベント発症率は、ASO 単独でリスクファクターのコントロールが良好な 1,373 例では 2.66% (95%CI: 1.45~3.86) であり、脳や心臓にも血管病変を有しリスクファクターのコントロールが不十分な 2,124 例における 7.73% (95%CI: 6.05~9.38) よりも低かった¹³³⁾。一方で下肢については、切断術、バイパス術、EVT を受けるリスクは、他臓器の血管病変を有していても ASO 単独の患者と同等であった。

心房細動を有する ASO 患者では、脳卒中のみならず心筋梗塞、脳心血管死亡のリスクも高い。Framingham 研究は長期間の観察において、脳卒中の発症には心房細動の有無が大きく寄与することを示した¹³⁴⁾。しかし最近の新規経口抗凝固薬開発試験では、数年間の観察で、ワルファリン (warfarin)、抗トロンビン薬、第 Xa 因子阻害薬服用中の患者において、脳卒中の発症率よりも死亡率が高いことが明らかにされた¹³⁵⁻¹³⁷⁾。欧州における 2 年間の観察研究では、心房細動を有する ASO 患者 392 例の脳心血管死亡率 5.6%、非致死性心筋梗塞の発症率 4.6%、脳心血管イベントの複合エンドポイントの発現率 12.5% はそれぞれ、心房細動を有さない ASO 患者 3,263 例の 1.6%、1.8%、6.0%

よりも高かった¹³⁸⁾。

ASO に関する臨床研究データの多くは欧米のものであるため、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。日本人では動脈硬化の進行が欧米人より遅いともいわれる。REACH registry における 4 年以内の脳心血管イベントの発症については、スタチン (statin) ないしアスピリンの服用以上に、日本からの患者が登録されたこと自体がイベント低減に寄与する独立因子であった¹³⁹⁾。

近年 ASO 患者が多く登録された臨床試験としては、2012 年に発表されたトロンビン受容体阻害薬ボラパクスール (vorapaxar: 本邦未承認) の有効性と安全性を脳心血管病の二次予防を中心に検討した Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events (TRA2°P)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 50 (TRA2°P-TIMI 50) trial がある¹⁴⁰⁾。REACH registry が観察研究であるのに対して、TRA2°P はボラパクスールの認可承認を目指した仮説検証試験である。ASO の定義が、間歇性跛行患者に関して REACH registry では ABI < 0.9 であったのに対して、TRA2°P では ABI < 0.85 と若干異なる。また RCT には一般に、併存症の少ない患者が登録される傾向 (バイアス) がある。それでも TRA2°P に登録された ASO 患者 3,787 例における 3 年間の脳心血管イベントの発症率は、「標準治療」にプラセボを加えた 1,895 例で 11.9%、「標準治療」にボラパクスールを加えた 1,892 例でも 11.3% であった¹⁴¹⁾。すなわち、脳心血管イベントの発症頻度は REACH registry の時代から大きく変化してはいない¹³⁹⁾。一方、3 年間に下肢血行再建術を受けた患者はプラセボ群では 22.2%、ボラパクスール群で

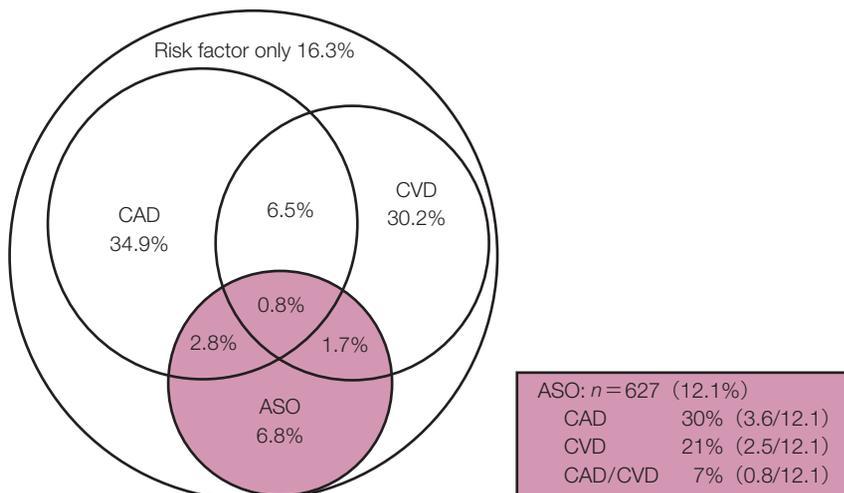


図 2 REACH registry に日本から登録された患者の内訳 (n = 5,193)

Yamazaki T, et al. *Circ J* 2007; 71: 995-1003¹³¹⁾ より許可を得て改変のうえ転載。

は18.4%で、下肢の血行再建は近年増加した可能性がある。

2

全身疾患としてのASOへの治療アプローチ

ASOは下肢の機能障害を生じる疾患としてだけでなく、全身の動脈硬化性疾患としてとらえる必要がある。したがって、ASOの治療目的は、脳心血管疾患の発症や増悪を予防して生命予後を改善することと、下肢症状を改善してQOLを向上させることである。この項では、全身疾患としてのASOへの、生命予後を改善するための治療アプローチを解説する。

2.1

リスクファクターの治療

2.1.1

高血圧

<推奨事項>

クラスI

1. 降圧目標は140/90 mmHg未満とし、ASO以外の脳心血管疾患がない患者では可能な限り130/80 mmHgを目指す。 **レベルA**
2. β 遮断薬の使用は可能である。 **レベルA**

クラスIIa

1. 脳心血管疾患の発症予防においては、降圧薬の種類よりも確実な血圧コントロールを優先する。 **レベルA**

a. 降圧目標

2014年版日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン（JSH 2014）では、ASO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140/90 mmHg未満とし、拡張期血圧低下に伴う冠動脈灌流障害に注意しながら、さらに低いレベル（130/80 mmHg）を目指すとしている¹⁴²⁾。2003年に報告された、糖尿病患者950例を対象としたABCD研究（Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes study）では、ASO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、イベント発症13.6%）はプラセボ投与（平均血圧137/81 mmHg、イベント発症38.7%）に比べて有意に心血管疾患の発症を減少させた¹⁴³⁾。また、本検討では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¹⁴³⁾。本検討でのASOを有する患者の数は53例で十分な症例数とはいえないが、ASO患者の降圧目標は140/90 mmHg未満とし、

ASO以外の脳心血管疾患のない患者では可能な限り130/80 mmHgを目指すことが推奨される。

b. 降圧薬の選択

下肢冷感・疼痛、間歇性跛行などASO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。しかし最近の研究で、ACE阻害薬ラミプリル（ramipril）が間歇性跛行の改善に有用と報告された¹⁴⁴⁾。ラミプリルはわが国では販売されていないが、他の治療で間歇性跛行の改善が十分でない患者ではACE阻害薬（ARBではないことに注意）の選択も検討する。また、 β 遮断薬では α 交感神経優位となって末梢動脈循環不全が生じ、間歇性跛行など下肢の症状の増悪が懸念されるため、上述のJSH 2014でも慎重使用と記載されている¹⁴²⁾。一方では、症状を増悪させないとする報告もあり¹⁴⁵⁾、TASC IIではASO患者への β 遮断薬使用は可としている。

ASO患者における降圧薬による脳心血管疾患の発症予防効果を検討したメタ解析では、薬剤間で有意な差を確認できていない¹⁴⁶⁾。ゆえに、ASO患者の脳心血管疾患の発症予防においては、降圧薬の種類よりも確実な血圧コントロールが優先される。

2.1.2

脂質異常症

<推奨事項>

クラスI

1. 高LDL-C血症（120 mg/dL以上）を有する患者には、原疾患の改善および進行予防とともに脳心血管イベントの発症予防を目的に、生活習慣の改善の指導とあわせてスタチンを投与する。管理目標値は120 mg/dL未満である。 **レベルA**

クラスIIa

1. 低HDL-C血症（40 mg/dL未満）と高トリグリセライド血症（150 mg/dL以上）を有する患者には、生活習慣の改善を指導し、管理目標値に達しない場合はフィbrate系薬やEPA製剤の投与を考慮する。 **レベルB**

他の生活習慣病と同様に、脂質異常症に対する治療の基本は生活習慣の是正である。高LDL-C血症に対する薬物療法の第一選択薬はスタチン（HMG-CoA還元酵素阻害薬）で、LDL-Cの管理目標値は120 mg/dL未満とされている。HDL-Cを選択的に増加させる薬剤は現時点ではわが国では認可されておらず、低HDL-C血症と高トリグリセライド血症を有するASO患者においては、フィbrate系薬やEPA製剤［イコサペント酸エチル（ethyl icosapentate）］が適用となる。HDL-Cの管理目標値は40 mg/dL以上、ト

リグリセライドは 150 mg/dL 未満である¹⁴⁷⁾。ASO 患者の高 LDL-C 血症に対するスタチン治療には、疾患そのものの症状改善のみならず脳心血管イベント抑制や長期予後の改善も認められている¹⁴⁸⁻¹⁵¹⁾。

わが国では、ASO 患者を対象にした RCT や脂質異常症に対する薬剤を用いた前向き研究はないのが実情である。18,645 例の高コレステロール血症患者（総コレステロール値 > 250 mg/dL）に対しスタチンに EPA 製剤を上乗せして心血管イベントが抑制されるかどうかを検討した JELIS 研究（Japan EPA Lipid Intervention Study）のなかで、223 例の ASO 患者を対象にしたサブ解析において、スタチンに EPA 製剤を併用した群では有意に主要冠イベントの発症が抑制された¹⁵²⁾。

2.1.3

糖尿病・肥満・メタボリックシンドローム

<推奨事項>

クラス I

1. 糖尿病に伴う大血管症（動脈硬化が原因となる大動脈の閉塞性疾患：CVD、CAD、ASO）に由来するイベント（脳卒中、心筋梗塞、ASO に対する血行再建あるいは切断などを含む脳心血管イベント：以下イベント）や死亡の予防には、糖尿病をはじめ、高血圧、肥満、喫煙などのリスクファクターを包括的に、かつ早期から厳格にコントロールする。 **レベル A**
2. 食事療法、運動、禁煙などの生活習慣の改善は、大血管症に由来するイベントや死亡を予防するための基本である。肥満があれば是正する。 **レベル A**
3. 厳格な血糖コントロールは、大血管症に由来するイベントや死亡のリスクを軽減する。ただしハイリスク患者では、急激な血糖正常化や重症低血糖、過度の降圧は、かえってイベント発症や死亡を増加させる可能性があることに留意する。 **レベル A**

クラス IIa

1. 糖尿病患者に対しては、ASO のスクリーニング検査（ABI 測定）を年 1 回行う。 **レベル B**

a. スクリーニング

糖尿病性神経障害を有する患者では虚血による痛みを感じにくく、ASO の症状が出現しづらい。したがって、糖尿病患者では ABI 測定による ASO のスクリーニングを年 1 回行うことが望ましい。

b. 生活習慣の改善

食事療法や運動、禁煙など、生活習慣の改善は糖尿病治療における基本である¹⁵³⁻¹⁵⁸⁾。肥満を伴う 2 型糖尿病患者では、食事療法や運動による減量を行うことで、大血管症

のリスクファクター（血圧、LDL-C 値、HbA1c 値）の改善が得られる¹⁵⁵⁾。肥満やメタボリックシンドロームを伴う ASO 患者でも、まず食事療法や運動による減量を図る。それでも糖・脂質代謝や血圧などリスクファクターの改善が十分に得られない場合は、これらに対する薬物療法を考慮する。疫学的には運動習慣と脳心血管イベントの発症とは負の相関を示す¹⁵⁶⁾。糖尿病を伴う ASO 患者については、歩行や有酸素運動によって歩行速度と QOL、ABI が改善したとの報告がみられる^{159,160)}。糖尿病を伴う女性の ASO 患者についての研究によれば、歩行だけでは十分に改善が得られず、他の運動も要する可能性がある¹⁶¹⁾。運動に際しては、CAD など運動が危険な病態に留意する。

c. 血糖

HbA1c 値が上昇すると死亡のリスクが上昇¹⁶²⁻¹⁶⁴⁾、この関係は HbA1c 値が 5% 台でも認められる¹⁶⁴⁾。強化療法による介入試験では脳心血管イベントの抑制が認められ、また心筋梗塞の抑制効果は、介入試験が終了して強化療法群と通常療法群の血糖コントロールに差が認められなくなった後も持続していた¹⁶⁵⁻¹⁶⁹⁾。ただしハイリスク患者では、急激な血糖正常化や重症低血糖、過度の降圧は、かえってイベント発症や死亡を増加させる可能性があることに留意する¹⁷⁰⁻¹⁷³⁾。

大血管症に由来するイベントや死亡の予防効果は、使用する薬剤によって異なる可能性がある。肥満を伴う 2 型糖尿病患者では、インスリン分泌促進薬（スルホニル尿素薬）もしくはインスリンを中心に血糖をコントロールするよりも、インスリン抵抗性改善薬であるメトホルミンを使用したほうが、脳卒中が減少したと報告された¹⁷⁴⁾。ASO のない糖尿病患者では、糖尿病治療においてインスリン分泌促進薬よりインスリン抵抗性改善薬を用いたほうが ASO の発症リスクが低くなるという報告もある¹⁷⁵⁾。

本項は、「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013」¹⁷⁶⁾ http://www.jds.or.jp/modules/publication/index.php?content_id=4 に準じて作成した。

2.1.4

喫煙

<推奨事項>

クラス I

1. 喫煙患者に対しては、診察のたびに喫煙状況や禁煙意思などの評価を行う。 **レベル A**
2. 喫煙患者に対しては禁煙の意欲や喫煙状態に基づいた適切なカウンセリングを提供し、薬物療法、行動療法を含めた禁煙治療を行う。 **レベル A**

3. 禁忌でない限り、薬物療法としてニコチン代替療法剤、あるいはニコチン受容体部分作動薬であるバレニクリン (varenicline) の使用を考慮する。 **レベルA**

喫煙は ASO の強力なリスクファクターである。55 の研究を対象としたメタ解析において、喫煙者は非喫煙者と比べて 2.71 倍の ASO 発症リスクを有していた¹⁷⁷⁾。元喫煙者であっても、禁煙を続けることで ASO の発症リスクは徐々に低下することが示されている⁹²⁾。また、非喫煙者であっても、受動喫煙によって曝露量依存的に ASO の発症リスクが高まることが報告されている¹⁷⁸⁻¹⁸¹⁾。

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^{182, 183)}。その一方で、集中的禁煙治療によって禁煙成功率は 30% 近くにも達するため¹⁸³⁾、医療者の介入は重要である。ASO 患者の多くは禁煙する意思をもっている¹⁸⁴⁾、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。医師が 3 分間以内の短い禁煙アドバイスを行うだけでも、禁煙率は有意に高まる¹⁸³⁾。禁煙の意欲や喫煙状態に基づいて適切なカウンセリングを提供し、禁煙に向けての計画を立てるのを手助けする「5A アプローチ」も広く用いられている¹⁸³⁾。

非薬物療法としては、喫煙と結びつく行動を避ける、喫煙の代わりとなる行動をとるなどの行動療法が用いられる。薬物療法と行動療法を組み合わせることによって禁煙成功率が有意に高まることがメタ解析によって報告されており¹⁸⁵⁾、禁忌でない限り行動療法に加えて薬物療法の使用を考慮する。

ニコチン代替療法剤としてはニコチンガムとニコチンパッチが使用され、メタ解析ではこれらを用いることによって禁煙率が有意に高まることが示されている¹⁸⁶⁾。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のを避けるべきである。ニコチン代替療法剤の使用中は原則的には禁煙とし、生じる喫煙欲求には行動療法またはニコチン代替療法剤の増量によって対処する。心筋梗塞や CVD (脳梗塞、脳出血) はニコチンによってリスクが高まるため、それらの疾患の急性期にはニコチン代替療法剤は禁忌である。また、妊婦に対しても用いることはできない。

バレニクリンはわが国初の経口禁煙補助薬であり、メタ解析によって禁煙率をプラセボと比較して 2.27 倍に高めることが示された¹⁸⁷⁾。バレニクリンは禁煙を開始する 1 週間前に服用を開始し、用量を漸増して 12 週間継続する。バレニクリンは、うつやそれに伴う自殺リスクを悪化させる懸念が指摘されている¹⁸⁸⁾。しかし、10 件の比較対照研

究のメタ解析では、バレニクリンと精神神経症状との関連は見出されなかった¹⁸⁹⁾。ただし、一部の患者では精神神経症状を悪化させる可能性が考えられ、うつや統合失調症などの精神疾患のある患者には慎重に投与する必要がある。

2.2

抗血小板薬の役割と脳心血管疾患への対応

2.2.1

抗血小板薬

<推奨事項>

クラス IIa

1. 症候性 ASO 患者に対して、脳心血管イベント予防のためにアスピリンを投与する。 **レベルC**
2. 症候性 ASO 患者に対して、脳心血管イベント予防のためにクロピドグレル (clopidogrel) を投与する。 **レベルC**
3. 症候性 ASO 患者に対して、脳卒中の二次予防のためにシロスタゾール (cilostazol) を投与する。 **レベルC**

a. アスピリン

アスピリンには、心筋梗塞の再発予防を中心に膨大な臨床的エビデンスが存在する¹⁹⁰⁻¹⁹²⁾。しかし、ASO 患者のみを対象とした大規模な RCT は行われていない。2009 年に、ASO 患者を対象としてアスピリンによる脳心血管イベントの予防効果を検証した過去の RCT のメタ解析の結果が発表された¹⁹³⁾。18 件の試験に登録された 5,269 例を解析したところ、アスピリン服用群ではイベント発症リスクが非服用群の 0.88 倍となったが統計的有意差は示されなかった (95%CI : 0.76 ~ 1.04)。一方で、アスピリン投与による重篤な出血イベントは非服用群と差がなかった (オッズ比 0.99, 95%CI : 0.66 ~ 1.50)。多様な試験結果のメタ解析であるため結論を導くには慎重でなければならないが、ASO 患者に対し、アスピリンは重篤な出血を増やすことなく脳心血管イベントを減らす傾向にあるとも解釈できる。推奨の根拠は決して強くないが、心筋梗塞後の病態における強い推奨に準じて ASO 患者にアスピリンを使用する根拠にはなりうる。

b. クロピドグレル (チエノピリジン系抗血小板薬)

1996 年に発表された CAPRIE (clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events) 試験では、75 mg のクロピドグレルと 325 mg のアスピリンの有効性と安全性が、CAD, CVD, 末梢血管疾患 (ASO) のうちいずれかひと

つ以上を有する患者を対象として検討された¹⁹⁴⁾。クロピドグレル群における脳心血管イベントの発症率(5.32%)は、アスピリン群におけるイベント発症率(5.83%)よりも低かった($p = 0.043$)。ASOのみを対象とした試験ではないが、ASO患者も含まれる患者群においてクロピドグレルのアスピリンに勝る有効性が示されたので、ASOにクロピドグレルを推奨する弱い根拠にはなる。

SVSガイドライン*では、間歇性跛行を伴うASOには75~325 mgのアスピリン(グレード1/レベルA)以外に、75 mgのクロピドグレルがアスピリンの代替として推奨されている(グレード1/レベルB)¹⁹⁵⁾。SVSの推奨の主要な根拠となったCAPRIE試験にわが国は参加していないので、本ガイドラインでは推奨クラスを慎重に解釈した。

c. シロスタゾール

ASOによる間歇性跛行に対して歩行距離の改善が認められ¹⁹⁶⁾、SVSガイドライン*では、心不全を有さないASO患者に対する間歇性跛行の症状改善にはシロスタゾールが提案されている(グレード2/レベルA)¹⁹⁵⁾、[[IV-3.2 間歇性跛行を有する患者](25^分)を参照]。また、シロスタゾール服用群と非服用群の死亡率に差異はなく、長期安全性も示された¹⁹⁷⁾。さらに日本において、アスピリンとの比較における脳卒中の再発予防効果の優越性も証明された¹⁹⁸⁾。このため、CVDの有病率が高い日本人のASO患者に対して、脳卒中の二次予防として推奨できる。シロスタゾールは服薬時には心拍数が上昇し、頭痛などの血管拡張に基づく副作用が起こることがある。わが国ではうっ血性心不全の患者に対しては禁忌とされている。

*: SVSガイドラインの推奨グレードとエビデンスの質

グレード1: 強い根拠をもつ

グレード2: 根拠が弱い、または条件付き

レベルA: エビデンスの質が高い

レベルB: エビデンスの質が中程度

レベルC: エビデンスの質が低い

d. その他の抗血小板薬

[[IV-3.2 間歇性跛行を有する患者](25^分)も参照]

セロトニンの5-hydroxytryptamin (5-HT)_{2A}の選択的阻害薬であるサルポグレラート(sarpogrelate)は薬効から抗血小板薬とされるが、PADにおける臨床的エビデンスは乏しい。わが国では医師が有効性や安全性を実感して使用していることが、REACH registryに日本から登録されたASO患者627例の62.0%がアスピリン以外の抗血小板薬を服用している事実から間接的に推論される¹³¹⁾。プロスタグランジン(PG)_{I₂}誘導体であるベラプロスト(beraprost)にも欧米の定義したエビデンスは少ないが、間歇性跛行の改善とともに脳心血管イベントを減少させたとの報告があり¹⁹⁹⁾、わが国ではASO患者に使用されてい

る¹³¹⁾。EPAであるイコサペント酸エチルもわが国に特徴的な抗血小板薬であり、冠イベント抑制効果が報告されている[[IV-2.1.2 脂質異常症](20^分)を参照]。二重盲検RCTによるいわゆる「臨床的エビデンス」を作り難い「まろやかな」日本的抗血小板薬は安全性が高い。薬剤選択において安全性の確保を第一に、有効性を第二に考えるわが国の文化は、科学的に確立された有効性を何よりも重視する欧米とは異なる部分もある。

2.2.2

脳血管疾患(CVD)、頸動脈病変への対応

<推奨事項>

クラスIIa

1. 症候性ASO患者に対して、脳卒中予防のために抗血小板薬を投与する。レベルC
[[IV-2.2.1 抗血小板薬](22^分)を参照]

ASO患者は脳卒中を発症すると一段と予後が悪くなる²⁰⁰⁾。ASO患者は脳卒中をはじめとする脳心血管疾患のハイリスク群であるが、患者教育は軽視されがちであり²⁰¹⁾、脳卒中や心筋梗塞と同様に血管疾患予防を目的とした生活習慣指導が必要である。

ASO患者(無症候性を含む)に対するアスピリンの内服治療(ジピリダモールの併用を含む)を評価したメタ解析では、アスピリン服用群の脳卒中発症率は1.8%と非服用群の3.1%より低かった[relative risk reduction (RRR) 0.66, 95%CI: 0.47~0.94]。しかし、一次エンドポイント(心筋梗塞/脳卒中/脳心血管死)の発現率は8.9%と11.0%で、アスピリン服用群と非服用群に差異を認めなかった(RRR 0.88, 95%CI: 0.76~1.04)¹⁹³⁾。間歇性跛行を有するASOを含む動脈硬化性疾患患者に対しシロスタゾールとプラセボを投与したRCTのメタ解析では、脳心血管イベント/出血の発現率はプラセボ群に比較して、シロスタゾール群で有意に低かった(RRR 0.86, 95%CI: 0.74~0.99)。とくに脳梗塞発症率の差異が顕著であった(RRR 0.58, 95%CI: 0.43~0.78)。以上より、ASO患者全体では脳心血管イベントの発症予防に抗血小板薬が役立つ傾向が認められ、シロスタゾールでは脳卒中予防効果が示唆された²⁰²⁾。[[IV-2.2.1 抗血小板薬](22^分)を参照]

2005年の米国(ACC/AHA)のガイドライン²⁾によると、ASO患者は下肢症候の有無にかかわらず同等のリスクファクターを有し^{203,204)}、脳卒中や頸動脈狭窄の頻度もやはり高く²⁰³⁻²⁰⁵⁾、症状の有無にかかわらずリスクファクターに対して適切な管理を受けるべきとされる。一方で2015年に発表されたSVSによるガイドラインは、無症候性ASO患者に対する抗血小板薬の脳心血管イベント予防

に関する有用性は不明としている。さらにスタチンについても、無症候性 ASO 患者のみに対するイベント予防効果は検討されておらず、有用性は不明としている¹⁹⁵⁾。

2.2.3

冠動脈疾患 (CAD) への対応

<推奨事項>

クラス I

1. CAD を有する ASO 患者に対して、optimal medical therapy (OMT: 生活習慣改善指導、血圧・血糖・脂質の適切なコントロール、抗血小板薬、β遮断薬、RA 系阻害薬およびスタチンの処方、基礎心疾患への適切な治療) を行う。 **レベル A**

クラス IIa

1. 心不全ないしその既往を有する ASO 患者や、心筋梗塞発症 3 か月以内の ASO 患者に、β遮断薬を投与する。 **レベル C**

a. CAD の治療

CAD に対しては OMT が推奨されている²⁰⁶⁾。しかし ASO 患者では、ASO 自体の自覚症状が乏しいことや医師の認識の低さなどが影響し、米国国民健康栄養調査 (National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES) でも、ASO 患者に推奨されているスタチンや RA 系降圧薬、抗血小板薬の服用率は、CVD や CAD の患者に比べて明らかに低く²⁰⁷⁾、OMT が十分に実施されていないことが懸念されている。

無症候性心筋虚血患者の予後は有痛性心筋虚血患者と同等であり²⁰⁸⁾、CAD を有する ASO 患者では、CAD が無症候であっても抗血小板薬投与を含めたリスクファクターの管理が重要である [「IV-2.2.1 抗血小板薬」(22頁)を参照]。REACH registry のサブ研究では、CAD を有する ASO 患者への積極的治療が 1 年以内のイベントを減少させた¹³³⁾。また、冠動脈血行再建術の適応病変であれば、その実施を検討する²⁰⁹⁾。

b. 下肢血行再建術の周術期における対応

ASO 患者はハイリスクであり、下肢の血行再建時においても周術期合併症の予防が重要である。周術期合併症の予防薬としては、β遮断薬の有用性が注目されている。

Danish National Registerie データベースを用いた CAD 患者 28,263 例に対する非心臓手術周術期の β遮断薬の有用性を検討した研究では、心不全または最近の心筋梗塞の既往を有する患者のみで効果が確認された²¹⁰⁾。Danish National Registerie データベースの結果を鑑みると、ASO でも心不全やその既往を有する患者、心筋梗塞発症 3 か月以内の患者に対しては、β遮断薬の使用を考慮してもよい

と考えられる。

CARP (Coronary Artery Revascularization Prophylaxis) 試験では、狭心症患者のほかに、70 歳以上、糖尿病、心電図 ST-T 異常、腹部大動脈瘤手術歴を有する、といった患者でも下肢血行再建術周術期の心筋梗塞発症率が高いことが示されており²¹¹⁾、こうした患者では周術期の冠動脈合併症に注意が必要である。

3.

下肢症状別 ASO への診断・治療アプローチ

本項では、下肢症状を改善して QOL を向上させるための、下肢症状別の診断・治療アプローチを解説する。

3.1

無症候性 ASO 患者

<推奨事項>

クラス I

1. 無症候性 ASO の早期発見のために ABI 測定を行う。 **レベル A**
2. 無症候性 ASO 患者に、動脈硬化のリスク管理と生活習慣の改善を行う。 **レベル B**

クラス III

1. 無症候性 ASO 患者には下肢病変に対する血行再建の適応はない。 **レベル B**

無症候性 ASO とは、客観的指標からは ASO と診断できるが自覚症状のないものをいう。具体的には、ABI < 0.90 あるいは画像所見で下肢動脈の閉塞性病変を呈しながら、間歇性跛行症状や重症虚血症状のない患者である。これらの患者は 2 つのタイプに大別される。ひとつは下肢筋肉のエネルギー効率がよい、などの機序によって歩行による虚血症状が現れにくく、実際に歩行しても間歇性跛行を感じないタイプである。もうひとつは歩くと症状は生じるが、積極的に歩行しないために自覚症状として認識されないタイプである。臨床上これらは分けて検討されなければならないが、現実的には難しい。

無症候性 ASO の有病率は、一般には症候性の約 2~5 倍といわれる²⁾。わが国では、高齢者の無作為な ABI 測定によって無症候で異常値を示す患者が発見される頻度は約 10% とされる²¹²⁾。 [「IV-1. ASO の疫学」(15頁)を参照]

一般に、無症候性 ASO 患者の下肢の予後は良好と報告されている。無症候性 ASO 患者 (ABI 0.90 以下ないし反応性充血がみられた患者) を対象に 5 年間の前向き追跡調

査を行ったところ、5年後の潰瘍発症率は0%、下肢切断率も0%であった¹¹⁰⁾。間歇性跛行患者においても、5年間で下肢症状が悪化する患者は25%、重症虚血化する患者は数%といわれる²⁾。観血的治療はそれ自体にリスクがあるため、薬物・運動療法を行っても日常生活の妨げとなる症状が解消しない患者に対して考慮され、十分なインフォームドコンセントが求められる¹⁹⁵⁾〔「IV-1.4 患者の予後」(18頁)、「IV-3.2.5 治療各論：血行再建の適応」(30頁)を参照〕。また、“予防的”な観血的治療の正当性は現時点では証明されていない。

一方、無症候性ASO患者の5年後の生命予後は健常者と比べ有意に不良である。無症候性ASO患者の動脈硬化性リスクは症候性のそれとほぼ同等であり、実際に無症候性ASO患者の5年無イベント生存率は症候性のそれと同等で、健常群よりも有意に劣る^{204,213)}。糖尿病を有するASO患者の予後をABI値で層別解析すると、1年後の脳心血管イベント発症のオッズ比は症状の有無にかかわらずABI値の低下に従って上昇したと報告され、この群の患者に対しても生命予後への注意喚起がなされている²¹⁴⁾。すなわち無症候性ASO患者は、下肢の予後以上に生命予後を考慮して治療を行わなければならない、動脈硬化性疾患の“ハイリスク”群である。

無症候性ASO患者に対する治療は、生活習慣の改善を含めた動脈硬化性疾患の発症予防と進行抑制、生命予後の改善、脳心血管イベントの回避である。無症候性ASO患者の発見にはABI測定が有用である^{215,216)}。ABIは症候性、無症候性を問わずASOの重症度の指標であるのみならず、患者の生命予後を予測するバイオマーカーである^{82,217)}。ABIが0.91～1.00の患者であっても、比較対照とされた1.11～1.20の患者に比して生命予後は明らかに悪く²¹⁸⁾、ABI軽度低下の患者であっても、polyvascular disease/アテローム血栓症と捉えて動脈硬化に対する積極的な包括的介入を行うことが必要である。薬物療法はABIが0.90以下の患者に対しては費用対効果の観点からも推奨する報告がある²¹⁹⁾。しかし0.90～1.0の患者に対する有効性については今後の臨床的・医療経済的検討が待たれる。また、その一方で、ABI測定によって幅広い集団をスクリーニングするメリットは証明されていないため、スクリーニングはメリットを得られる集団に特定するのがよいとの意見もある¹⁹⁵⁾。

3.2

間歇性跛行を有する患者

3.2.1

病態生理、診断（症候、機能検査・画像検査の適応）

<推奨事項>

クラスI

1. ASO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を聴取する。 **レベルB**
2. ASO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。 **レベルB**
3. 病歴または診察所見からASOを疑う患者には、ABI測定を含む客観的検査を行う。 **レベルB**
4. 間歇性跛行患者で安静時のABIに異常を認めない場合は、運動後のABI測定を行う。 **レベルA**
5. 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検査を行う。 **レベルB**

クラスIII

1. 血行再建術を考慮しない患者には、動脈の画像検査は推奨しない。 **レベルC**

a. 病態生理

間歇性跛行とは、しばらく歩くと下肢のだるさや痛みなどのために歩けなくなり、少しのあいだ休むと再び歩けるようになる症状である。動脈の閉塞や狭窄により、歩行運動による筋肉酸素需要の増大に供給が追いつかないために生じる²²⁰⁾、いわば「脚の狭心症」である。速足や階段・坂道の歩行では平地歩行よりも酸素需要が大きいため、症状が出やすくなる。症候性ASO患者では約70～80%が間歇性跛行症状を主訴とする。病変は腸骨・大腿動脈に好発するため腓腹部に症状が現れやすいが、内腸骨動脈への血流障害では臀部に症状が出ることがある（臀筋跛行）。Buerger病も代表的なPADであるが、病変部位がさらに末梢であるため跛行症状は下腿末梢や足底部に出やすいことが、ASOとの違いである。

b. 診断

i. 臨床所見

喫煙、糖尿病、高齢、腎不全、脂質異常症、高血圧などがASOのリスクファクターであり、これらの動脈硬化性リスクファクターを有し、労作時の下肢症状や下肢機能低下がみられる患者では、詳細な病歴の聴取と身体診察が重要である。また、ASOは全身疾患の一部分症であるため、循環器系全体を評価することが推奨される^{2,33,154,195,221-223)}。

大腿動脈、膝窩動脈、足背動脈、および後脛骨動脈の拍動を触診し、頸動脈や上肢の動脈も確認する。頸動脈、大動脈、腸骨動脈、および大腿動脈の血管性雑音は乱流に起因し、高度の動脈狭窄性病変を意味する。さらに、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も有用な所見である。これらの臨床所見で ASO 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。

ii. 機能検査

[II. 下肢動脈閉塞に対する検査の「1. 機能検査」(8頁)]

を参照]

ABI 測定は簡便な機能検査であり、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。ただし、神経性の跛行症状を呈する腰部脊柱管狭窄症は頻度が高く、ASO と併存していることも多いため注意が必要である^{33,195)}。間歇性跛行の鑑別診断を表2に示す。また、跛行の原因となるおま PAD を表3に示す。

安静時 ABI が正常あるいは軽度低値でも下肢虚血が疑われる場合は、歩行後の ABI を測定する^{33,195)}。虚血肢では運動負荷によって ABI が低下する。歩行後に低下した

表2 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
PAD	患者ごとに特定の部位	ASO 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
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（押し車）歩行では症状が出にくい	数分で軽減 立っているだけ、座り続けでも痛む	前屈姿勢や座位で休むと改善しやすい 腰を反らせると悪化	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
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
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、座り続けでも痛む	下肢挙上で改善	深部静脈血栓症の既往 静脈うっ滞、浮腫
変形性股関節症	股関節、臀部、大腿部、膝関節	中高年以降の女性に多い	疼痛、だるさ、鈍痛	立ち上がる時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	先天性股関節脱臼、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	立ち上がる時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

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、回復時間が長いほど機能障害が強い²²⁴⁾。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。間歇性跛行の重症度評価や治療効果の判定には、客観的機能検査では運動負荷ABI測定や近赤外分光法²²⁵⁾が、主観的機能検査ではトレッドミルを用いた疼痛出現距離測定や最大歩行距離測定が有用である（いずれも保険収載なし）。TASC IIにおいては、3.5 km/時、傾斜角12%のトレッドミル歩行の後、ABIが20%以上低下、もしくは足関節血圧が20 mmHg以上低下した場合を異常としている（図3）⁴⁵⁾。

表3 間歇性跛行を呈するおもなPAD

- ASO
- TAO
- 大動脈縮窄症（先天性および後天性）
- 高安動脈炎
- Behçet病
- 末梢動脈塞栓症の慢性期
- 膝窩動脈瘤（血栓閉塞、塞栓症）
- 膝窩動脈外膜嚢腫
- 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（FMD、遺残坐骨動脈など）
- 血管腫瘍
- 弾性線維性仮性黄色腫

が国におけるトレッドミル歩行条件設定は2.4 km/時、傾斜角12%とする場合が多い²²⁶⁾。

iii. 画像検査

【II. 下肢動脈閉塞に対する検査の「2. 画像検査」(9頁)を参照】

臨床所見と機能検査で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。血行再建術を予定している患者には画像検査が必須である。ドプラ超音波検査、CTA、MRA、血管造影検査などの画像検査を行うことで動脈病変をより詳細に把握でき、時に複数の検査法を用いる。侵襲的な検査は、その利害を十分考慮したうえで、必要と判断される患者に施行する³³⁾。血行再建術の予定がない患者に対しては、動脈の画像検査は必須ではない。治療方針の決定においては、病変の程度よりも日常生活の障害の程度を重視する。

3.2.2 併存疾患の評価

<推奨事項>

- クラスI
1. 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、跛行が改善されても術前と同程度に運動を制限する

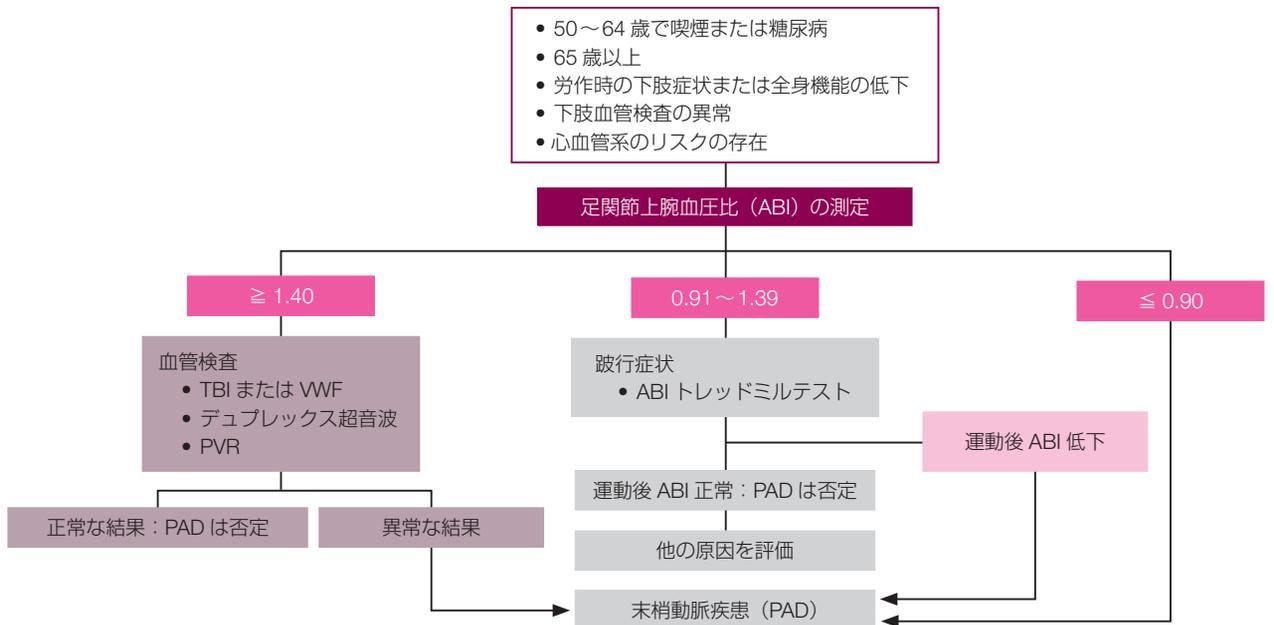


図3 ASO診断のアルゴリズム

TASC II Working Group（日本脈管学会）. 下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針II（第1版）. メディカルトリビューン, 2007: 1-109⁴⁵⁾より許可を得て一部改変のうえ転載.

TBI：足趾上腕血圧比、VWF：速度波形、PVR：容積脈波記録

ような他の疾患（狭心症、心不全、慢性呼吸障害、または整形外科的疾患など）がないかに留意する。

レベル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、慢性呼吸障害、または整形外科的疾患など）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る。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。歩行制限の原因となる他疾患を有する場合は、一般に血行再建の適応はない。

ASOによる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。このため、ASO患者では合併頻度の高いCADやCVDに留意する。[[IV-1.4 患者の予後] (18頁)を参照]

3.2.3

治療総論

<推奨事項>

- 間歇性跛行を有する患者に対しては、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。[[IV-2.1 リスクファクターの治療] (20頁)を参照]

クラスI

1. 間歇性跛行患者に、初期治療として監視下運動療法を行う。レベルA
2. 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。レベルA
3. 運動療法や薬物療法による跛行の改善効果が不十分な場合、もしくは不十分と予測される場合には血行再建の適応がある。レベルB
4. 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、また、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の場合には血行再建の適応がある。レベルB

クラスIII

1. 狭窄の前後で有意な圧較差がない場合には血行再建の適応はない。レベルC
2. 無症候性患者に予防的治療としての血行再建の適応はない。レベルB

間歇性跛行を有する患者に対しては、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。[[IV-2.1 リスクファクターの治療] (20頁)を参照]。これらは跛行症状に対しても、虚血部位への血流維持と増加を図るために重要な前提である。

間歇性跛行患者に対する治療戦略は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 (図4)。

3.2.4

治療各論：保存的治療（運動療法、薬物療法など）

<推奨事項>

- 脳心血管イベント予防を目的として、アスピリンまたはクロピドグレルを投与する。[[IV-2.2.1 抗血小板薬] (22頁)を参照]

クラスI

1. 間歇性跛行患者に、初期治療として監視下運動療法を行う。レベルA
2. 最も効果的な運動療法は、トレッドミルまたはトラック歩行である。跛行を生じるに十分な強度で歩行し、痛みが中等度になれば休むことを繰り返し、1回30～60分間行う。基本的に週3回を、少なくとも3か月間行う。レベルA
3. 監視下運動療法を行うのが難しい場合に、内服薬併用在宅運動療法を行う。レベルB
4. 運動療法は血行再建術後にも継続する。レベルB
5. 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。レベルA

クラスIIa

1. シロスタゾール投与が不可能な患者に、跛行症状（歩行距離）改善のため、他の薬剤を投与する。レベルC

a. 運動療法

運動療法に関しては、監視下運動療法は非監視下よりも間歇性跛行の改善効果が大きいというエビデンスがあり、ACC/AHAガイドライン、TASC II、SVSガイドラインのいずれにおいても初期治療として推奨されている^{2, 45, 195, 227-232}。効果のメカニズムとしては、歩行効率、内皮機能および骨格筋での代謝順応性の改善などがあげられている²²⁸。運動には、下肢のみならずQOLやリスクファクターを改善する効果も期待される。

● 運動処方（TASC IIの推奨⁴⁵をもとに）

運動は週3回を基本とし、トレッドミルを跛行症状が3～5分以内に生じる程度の速度と傾斜に設定する。歩行による痛みが中等度になれば歩行を中断する（跛行出現直後に中断すると、最適なトレーニング効果は現れない）。痛みが治まるまで休憩し、また同様に中等度の痛みになるまで歩行する。この繰り返しを初回は少なくとも30分間行い、患者が慣れるに従い、60分間まで延長する。過度の疲労や下肢痛を避けるように注意する。中等度の痛みを生じることなく10分間以上歩けるようになれば、トレッ

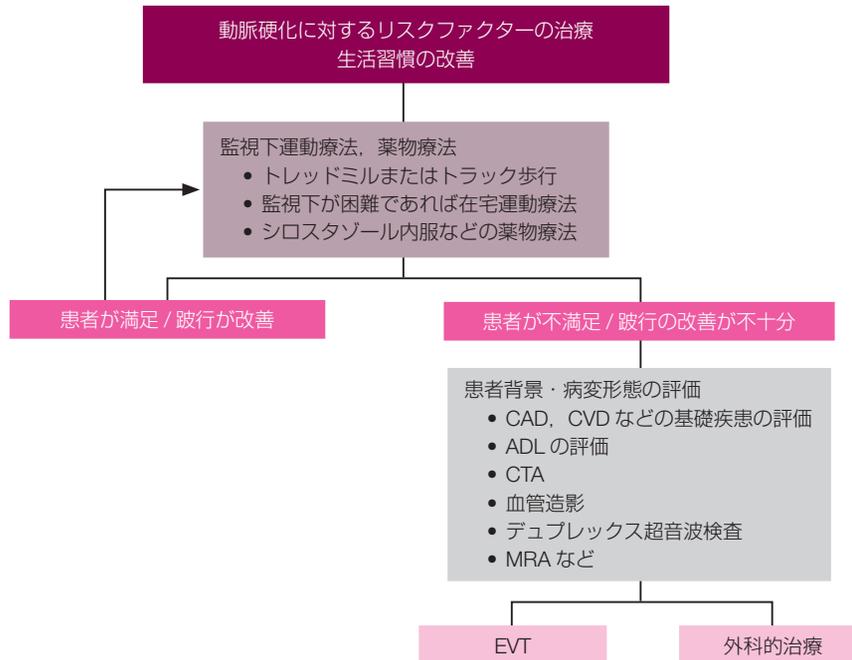


図4 間歇性跛行を有するASO患者に対する治療

ドミルの傾斜や速度を増す。患者のはじめの歩行速度は、1.5～2.0 mph（約2.4～3.2 km/時）が平均的である。すでに2.0 mph（3.2 km/時）で歩行できる場合は、傾斜を大きくする。さらに、速度を3.0 mph（4.8 km/時：健常者の歩行速度に相当）まで速めてもよい。

患者の①脳心血管リスクファクターの評価、②ASOおよびその他の筋骨格系の制限や神経学的障害などによる歩行障害の評価、③ASOの重症度評価を行い、可能と判断されれば監視下運動療法に参加させる。運動の強度が上がることでCADなどの症候が出現しないか注意する。糖尿病性神経障害を有する患者においては、適切な履物を使用し、足部病変を生じないように観察する。効果の継続には運動の継続が必要である¹⁹⁵⁾。

現在の大きな問題点は、わが国では保険で認可された監視下運動療法施設が非常に少ないことで、治療の第一選択とすることは非現実的である。監視下運動療法を行うのが難しい場合には、効果は劣るものの在宅運動療法も有効であり^{195, 231)}、よく指導・管理されていればよい効果が期待できる²³³⁾。

b. 薬物療法

間歇性跛行患者に対する薬物療法の主目的は、脳心血管イベントの予防である。基本的に「IV-2.2.1抗血小板薬」(22頁を参照)であげられている抗血小板薬を第一選択としたうえで、跛行症状（歩行距離）をはじめとした下肢症状および虚血の改善効果が期待できる薬剤を選択し、症状に応じて併用する。間歇性跛行症状に対する薬効評価試験

は結果にばらつきが生じやすく、わが国で使用可能で高いエビデンスを有する薬物はシロスタゾールのみであるが²³⁴⁻²³⁶⁾、未市販の5-HT₂受容体拮抗薬ナフトドロフリル(naftidrofuryl)もまたエビデンスを有する²³⁷⁾。ここでは5-HT₂受容体拮抗薬サルボグレラートをはじめ、改善効果が期待される他の薬剤も紹介する。ただし、薬物療法には運動療法ほどの跛行改善効果は認められていない²³⁸⁾。なお、シロスタゾールを含め、サルボグレラート、PG製剤、チクロピジン(ticlopidine)も、わが国で保険収載されている適応症は「慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛、および冷感等の改善」である。

● わが国で使用可能な薬剤

i. シロスタゾール

3～6か月投与によるトレッドミル歩行能とQOL双方の改善が認められており^{234, 236)}、心不全がない場合、跛行症状改善のための第一選択薬とされる²²⁶⁾。ただし心拍数増加作用があり、心疾患を有する患者では発作を誘発しうるため注意する。心不全がない患者を対象とした長期予後試験CASTLE(Cilostazol: A Study in Long-term Effects) studyを含むメタ解析において、死亡率はプラセボ群と差がなく安全性が示されたが^{197, 235)}、わが国ではうっ血性心不全の患者には禁忌とされている。

ii. サルボグレラート

間歇性跛行の改善効果が期待でき²³⁹⁾、わが国の試験ではwalking impairment questionnaire(WIQ)を指標として日常生活における歩行障害を改善することが示唆された²⁴⁰⁾。

iii. その他（慢性動脈閉塞症に対する保険適用あり）

PGE₁ 製剤について、静注投与は間歇性跛行を改善したとのメタ解析がある²⁴¹⁾。脂肪乳化剤リポ PGE₁ では、QOL が有意に改善した報告がある²⁴²⁾。ただし、PGE₁ 経口薬の保険適応症は Buerger 病と脊柱管狭窄症のみである。間歇性跛行に対する PGI₂ 誘導体経口薬の臨床試験には、肯定的な結果¹⁹⁹⁾ も否定的な結果²⁴³⁾ もある。チクロピジンにおいても間歇性跛行の改善効果が報告されている²⁴⁴⁾ が、クロピドグレルには今のところ歩行距離の改善効果を示した報告はない²⁴⁵⁾。

iv. その他（慢性動脈閉塞症に対する保険適用なし）

脂質降下薬スタチンの一部には間歇性跛行の改善が認められており^{244, 246)}、アトルバスタチンやシンバスタチンでは疼痛出現距離の延長効果が報告された^{247, 248)}。ACE 阻害薬のラミプリル（わが国では未市販）¹⁴⁴⁾、L-カルニチン（L-carnitine）およびプロピオニル-L-カルニチン（propionyl-L-carnitine）にも間歇性跛行の改善効果が認められている^{249, 250)}。

ビタミン（vitamin）E²⁵¹⁾ ならびにアスピリン²⁴⁵⁾ には、間歇性跛行の改善効果は認められていない。また、ホモシステイン降下療法、オメガ-3 脂肪酸摂取²⁵²⁾ は、効果が立証されていない。

3.2.5

治療各論：血行再建の適応

〔手技については「IV-4. ASO に対する血行再建手技」(36頁)を参照〕。

間歇性跛行患者に対し、EVT もしくは外科的血行再建術を検討する場合には、患者が表 4 の条件⁵⁾ を満たすかどうかを検討する。

a. 患者背景

跛行症状に対する血行再建は、その治療によって得られる症状の改善が、患者にとって有意義な社会生活を提供しようと判断される場合に選択する。生命予後が限定されて

表 4 間歇性跛行患者に対する血行再建適応の条件

【患者背景】
• 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
• 良好な治療効果と予後が予測されること
• 運動を制限するような他の疾患（狭心症や慢性閉塞性肺疾患など）を有さないこと
【他治療の結果と治療の選択】
• 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
【病変形態】
• 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

いても、患者にとって必要な QOL が跛行によって阻害されていれば、血行再建を検討する。逆に、血流の改善が予測されても他の障害（整形外科的疾患や CVD などによる四肢の運動機能障害を含む）があり、下肢症状に起因する QOL が満たされない場合は、血行再建は必ずしも有効ではない。

跛行症状が虚血性か否か、および血行再建によって改善するか否かの判定については、安静時 ABI とあわせて、トレッドミルなどの運動負荷 ABI 測定を行う⁶⁾。

b. 他治療の結果と治療の選択

間歇性跛行に対し、運動療法および薬物療法の開始 3～6 か月後においても、① 症状の改善が十分ではない場合、② 薬物療法を併用しても運動療法が遂行できない場合、③ もしくはそうした事態が予測される場合には、血行再建を検討する^{2, 4, 6)}。

従来のガイドラインでは、病変が近位部（大動脈腸骨動脈領域）であれば血行再建術を第一選択に考慮してもよいとされている。しかしステント治療と運動療法を比較した近年の報告では、歩行距離の改善度は運動療法の方が優れており²³⁸⁾、腸骨動脈病変を有する間歇性跛行であっても血行再建術の前に運動療法と薬物療法を施行する姿勢が望まれる。

c. 病変の形態と血行再建法の決定

患者の病変形態の診断には、血管超音波検査、CTA、MRA、カテーテルによる血管造影検査などの画像検査を用いる。血行再建の適否の検討に有用な解剖学的形態分類は現在のところ TASC II ガイドラインの分類のみであり、本ガイドラインもこの分類に従う。跛行症状に対する血行再建において、EVT と外科的治療のどちらを選択するかについては各論で後述する。浅大動脈における 15 cm を超える病変に対しては、EVT および人工血管を用いた外科的血行再建のいずれも、慢性期の成績は現状では満足できるものではない^{2, 4, 6)}。したがって鼠径靭帯の両側（中枢側と末梢側）に病変を有する症例の跛行症状に対しては、近位部から治療を行い、症状の改善が得られたかどうかを判定する。

ASO 患者の半数以上が CAD や CVD を有し¹³⁹⁾、ASO を有する CAD 患者では冠虚血イベントの発生率が高いことから⁹⁹⁾、治療法を検討する際には、解剖学的形態の評価と同時に、CAD や CVD の有無についても評価する。すなわち血行再建法の適応については、個々の患者の症状、全身状態、併存疾患、病変の解剖学的形態によって検討する。EVT の急速な発展を踏まえ、最新のガイドラインでは「外科的血行再建は EVT が不向きな病変に対して考慮する」と改訂されたものもある⁴⁾。

3.3

重症下肢虚血 (CLI) を有する患者

3.3.1

病態生理, 診断 (症候, 機能検査・画像検査の適応)

<推奨事項>

クラス I

1. CLI の診断にあたっては、症候、血行動態（画像所見）、生理機能検査所見を総合的に検討する。

レベル B

2. 糖尿病・透析患者では、その特殊性をよく理解したうえで CLI の判定を行う。
3. CLI の治療方針を決定する際には虚血、創の状態（部位・深さ）、感染合併の程度を総合的に検討する。

レベル B

クラス IIa

1. CLI 患者では積極的に全身の動脈硬化性疾患を診断し治療する。
2. 医師とコメディカルは協力して CLI の早期発見を行う。

CLI は下肢の疼痛や組織欠損を引き起こし、日常生活に多大な制限が生じるのみならず、感染の進行や全身性炎症反応を惹起するなど、短期間のうちに生命を脅かす可能性がある。可及的速やかに病態生理を理解し正確に評価したうえで、適切な治療を施行する。

a. CLI の定義と診断

CLI とは慢性動脈閉塞による下肢の重症虚血である。安静時疼痛または潰瘍・壊死を伴い、血行再建なしでは下肢の組織の維持や疼痛の解除が行えない病態をさす。神経性疼痛、急性動脈閉塞、大血管症を伴わない糖尿病性足病変、静脈うっ滞性潰瘍などとは鑑別を要する。客観的所見は完全には合意が得られていないと断ったうえで、TASC II では以下の診断基準を示している⁶⁾。すなわち、安静時疼痛を有する肢では足関節血圧 50 mmHg 未満または足趾血圧 30 mmHg 未満、潰瘍・壊死を有する肢では足関節血圧 70 mmHg 未満または足趾血圧 50 mmHg 未満であれば CLI の可能性が高い²⁵⁴⁻²⁵⁶⁾。加えて tcPO₂ が足背や足底で 30 mmHg 以下ならば虚血と考えられる³⁵⁾。わが国では tcPO₂ よりも SPP による評価が広く行われている。その理由のひとつとして tcPO₂ の保険収載がなかったことがある (2016年4月より収載)。SPP においても tcPO₂ においても、虚血性潰瘍の治療率との関連性が示されている^{35,122)}。tcPO₂ 30 mmHg は SPP 40 mmHg に相当するとされ⁴⁴⁾、SPP にて足部以遠で 30 ないし 40 mmHg 以下の値をとる

場合は、虚血が症状の発現に大きく影響していると考えられる^{257,258)}。

CLI の診断にあたっては常に症候、血行動態（画像所見）、生理機能検査所見を総合的に検討する。つまり、安静時疼痛や潰瘍があるだけ、画像上高度の動脈閉塞があるだけ、または生理機能検査の値のみでは CLI の診断には不十分である。実際に検査上で CLI に該当しても保存的治療のみで下腿壊死や下肢切断を回避しようとする患者群も存在する^{120,259)}。[[IV-1.3 患肢の予後] (17頁)を参照]

b. 症候

自覚および他覚的症候は重度の虚血による下肢末端の安静時疼痛、潰瘍・壊死であり、このような症状が少なくとも 2 週間持続し、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²⁾。CLI は必ずしも間歇性跛行から移行するものではない。間歇性跛行患者のうち 5 年以内に CLI に進行するのは 3~5% とされる¹²⁰⁾。逆に、糖尿病の有無にかかわらず CLI の定義に合致する患者の約 37% には、間歇性跛行の既往がないとの報告もある²⁶⁰⁾。足趾レベルのみに重度の虚血を呈する病態もありうる。動脈塞栓症、膠原病、糖尿病性を含む神経障害性潰瘍などがそれにあたる。いずれも動脈硬化性病変も有している可能性があり、CLI の原因病態の診断は慎重に行う。

安静時疼痛は下肢下垂によって改善される。これは静水圧による血流の増加のためである。患者は足を下垂する姿勢をとりがちで、下腿浮腫が著明になることもある²⁶¹⁾。虚血による血管内皮細胞増殖因子の分泌が浮腫を助長するともいわれている。また、夜間や透析時には疼痛が強まることがあり、血圧低下や循環血液量の減少による循環不全や、各種メディエーターが引き起こす末梢動脈収縮による虚血の増悪のためとされている^{261a,262)}。神経性疼痛との鑑別診断には後述の血流評価を行う。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⁶⁾。

潰瘍・壊死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、動脈の閉塞部位によってはまれに足背、足底、下腿に始まるものもある。とくに糖尿病患者では、靴擦れや深爪などの軽微な外傷から進行することも多いとされる²⁶³⁾。これは創傷のない組織の生存維持に比べ、組織の修復にはかなり多くの血流量が必要であるためと考えられる。また、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。よって虚血性潰瘍は一般的な皮膚創傷の治療だけでは改善せず、治癒には血行再建が必要となる²⁶¹⁾。虚血による潰瘍・壊死の疼痛は通常鎮痛薬では抑えることが困難で、多くはオピオイドが必要となる。

組織欠損が持続すると外部からの感染が問題となる。糖尿病患者、透析患者、ステロイド使用患者などは免疫力の低下があり、感染がより危惧される。局所発赤、疼痛、浮腫などが元来の虚血によってマスクされる可能性にも注意が必要である。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、敗血症にいたることもある²⁶⁴⁾。

c. 血行動態

CLIの責任動脈病変の分布は動脈硬化症を起こす背景リスクによって異なるが、糖尿病患者が多い日本人のCLIでは、腸骨・大腿動脈病変に加え下腿動脈病変が多い。それぞれの下腿動脈には主灌流領域（いわゆる angiosome）があるが、1本が閉塞しても互いの交通によってある程度は他領域の血流を補うことができる。しかし2本以上の下腿動脈が閉塞すると場合によってはその灌流領域、もしくはそれらの分水嶺にあたる領域の虚血が生じることがある。3本とも狭窄・閉塞をきたした場合は、側副血行路の発達によってはかなり広範囲の虚血が生じることがある。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^{265, 266)}。一方で angiosome に基づく血行再建でなくとも^{267, 268)}、とくに大量の血流を供給できるバイパス術では虚血の改善が期待できるとの報告もみられ²⁶⁹⁾、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場合、CLIをきたすことが多い²⁷⁰⁾。また、浅大腿動脈に加えて大腿深動脈が閉塞しているときには、下腿の虚血がより重症となる²⁷¹⁾。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。同様に膝窩部のネットワークも重要で、膝窩動脈の閉塞においては、膝周囲から下行する腓腹動脈などが下腿を灌流する唯一の血管となっていることもある²⁷²⁾。

d. 機能検査、画像検査

[[II. 下肢動脈閉塞に対する検査] (8頁) を参照]

i. 生理機能検査

ABI, TBI, ならびに足部動脈圧の絶対値を指標とする。容積脈波検査では、波形によって虚血の重症度が推測できる。tcPO₂ や SPP はより皮膚に近い部分の血流を反映し、CLI のよい指標となりうる。しかし測定条件によって値が左右される欠点もある。

ii. 画像検査

CTA は外来で容易に施行でき、画像処理法の進歩に伴い診断の精度が向上し、血管病変の画像診断に汎用されている⁵⁰⁾。血行再建術を前提とした治療戦略の構築には、動脈を直接穿刺して行う侵襲的血管造影検査が必要となることが多い。下腿動脈病変のより正確な診断には DSA を用

いる。ガドリニウム造影剤を使用した MRA が用いられることもあるが、CT と同様に下腿の血管の評価は難しい。また、腎機能低下患者ではガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発症が危惧される²⁷³⁾。MRI は潰瘍部などでの感染の深達度（骨髄炎の有無）の評価に有用である²⁷⁴⁾。

e. 糖尿病・透析患者の特殊性

CLI 患者の多くは糖尿病を有しており、また慢性維持透析患者も非常に多い。このような病態ではより末梢の動脈から狭窄や閉塞が進行することが指摘されており、下腿病変や多区域病変が多い^{47, 275)}。動脈の石灰化も高度で、ABI の評価や画像診断に注意を要し、観血的治療の際には治療成績をも左右する。症状は、下肢動脈圧や tcPO₂, SPP が CLI の指標値より高値でも保存的治療のみでは改善しない場合があり、創の範囲、感染の有無による相対的虚血や、糖尿病による微小循環障害、自律神経障害などにも影響される。一方で神経障害を有する糖尿病患者では、虚血があっても疼痛を自覚しにくい。組織欠損を呈していない患者を含め、無症候性患者では CLI の発見が遅れる可能性がある。CLI を発症した患者のなかには、発症前に重度の虚血を有しながら症候の明らかでない、いわば潜在的重症下肢虚血 subclinical CLI (TASC II では chronic subclinical limb ischemia と定義されている) が存在することが知られている^{261a, 275, 276)}。糖尿病・透析患者では、この subclinical CLI の状態から潰瘍や壊死を突然発症することが少なくない²⁷⁷⁾。糖尿病・透析患者ではこのような特殊性を加味して治療戦略を立てる必要がある²⁷⁸⁾。

f. 虚血創の評価

CLI に限らず潰瘍・壊死などの組織欠損のある患者では、血行動態だけではなく創の評価も行う。とくに糖尿病患者では、組織欠損の原因が虚血性か神経性かを十分吟味する。虚血と感染の治療順序の決定にあたっては、創の範囲や感染の有無なども考慮する。同程度の虚血であっても、創の深達度や範囲が広範な場合や感染が顕著な場合は、十分な血流の確保がより重要になる。虚血が CLI の診断基準に満たない場合でも、状況や経過によっては先に血行再建が必要な場合がある。局所感染の診断には、単純 X 線検査や MRI による骨髄炎の判定を行う。重度の感染を伴う患者では血行再建による感染の拡大や敗血症への進行も危惧されるため、感染創に対する治療を同時に考慮することもある。CLI の治療方針を決定するには創の状態、虚血、感染を総合的に検討しなければならないことから、WifI 分類によるステージングが提唱された (表 5)¹²²⁾。

g. チーム医療の重要性

ASO の治療には関連する診療科やコメディカルによる

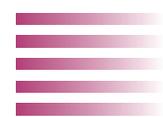


表5 SVSによるWifl分類とWiflスコア

Wound

W	Rutherford 分類	潰瘍		壊死
		深さ（テキサス大学分類：重症度）*	部位	
0	Class 4	—	—	—
1	Class 5, 6	I（表層のみ）	どの部位でも	—
		II, III（深層まで）	趾	
2	Class 5, 6	I（表層のみ）	踵	—
		II, III（深層まで）	踵を除く（部位は問わないが、趾切断あるいは通常の中足骨切断±植皮で救肢可能）	
3	Class 5, 6	II, III（深層まで）	どの部位でも（救肢のためにはChopart や Lisfranc といった非定型的切断や複雑な創被覆処置が必要）	趾以外に及び

*：表層のみとは、腱、関節包ないし骨に達しないもの。深層までとは、腱、関節包ないし骨に達しているもの。

Ischemia

I	ABI	足関節血圧（mmHg）	足趾血圧，tcPO ₂ （mmHg）
0	≥ 0.80	> 100	≥ 60
1	0.60～0.79	70～100	40～59
2	0.40～0.59	50～70	30～39
3	≤ 0.39	< 50	< 30

foot Infection

fl	局所感染*	全身感染（SIRS**）
0	—	—
1	皮膚，皮下組織（限局：潰瘍周囲の発赤 0.5～2.0 cm）	—
2	皮膚，皮下組織（広範囲：潰瘍周囲の発赤 > 2.0 cm），深部（膿瘍，骨髓炎，筋膜炎）	—
3	+	+

*局所感染：以下の2つ以上が該当するもの。①腫脹・硬結，②潰瘍周囲の発赤（0.5～2.0 cm），③圧痛・疼痛，④熱感，⑤膿汁分泌。

** SIRS（systemic inflammatory response syndrome：全身性炎症反応症候群）：以下の2つ以上が該当するもの。①体温 > 38°C あるいは < 36°C，②心拍数 > 90/分，③呼吸数 > 20/分あるいは PaCO₂ < 32 mmHg，④白血球数 > 12,000/μL あるいは < 4,000/μL，あるいは未熟顆粒球 > 10%。

Stage	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4
下肢切断リスク	非常に低い	低い	中等度	高い
Wifl スコア	W0 I0 fl0,1 W0 I1 fl0 W1 I0 fl0,1 W1 I1 fl0	W0 I0 fl2 W0 I1 fl1 W0 I2 fl0,1 W0 I3 fl0 W1 I0 fl2 W1 I1 fl1 W1 I2 fl0 W2 I0 fl0,1	W0 I0 fl3 W0 I2 fl1,2 W0 I3 fl1,2 W1 I0 fl3 W1 I1 fl2 W1 I2 fl1 W1 I3 fl0,1 W2 I0 fl2 W2 I1 fl0,1 W2 I2 fl0 W3 I0 fl0,1	W0 I1,2,3 fl3 W1 I1 fl3 W1 I2,3 fl2,3 W2 I0 fl3 W2 I1 fl2,3 W2 I2 fl1,2,3 W2 I3 fl0,1,2,3 W3 I0 fl2,3 W3 I1,2,3 fl0,1,2,3

Mills JL Sr, et al. *J Vasc Surg* 2014; 59: 220–234. e1–e2¹²²⁾ より許可を得て改変のうえ転載。

集学的治療を要し、CLIの早期診断においてもチーム医療が望まれる。とくに糖尿病患者や慢性腎疾患の患者では、コメディカルを含めた医療者による下肢の定期的観察、検査、フットケアが早期発見につながる²⁷⁹⁾。また、一般家庭医がASOによる虚血症状を認識しながら日々の診療を行い、CLIを疑う所見を発見したら速やかに末梢血管専門医にコンサルトし評価を求めることが、患者の下肢と生命の予後改善につながる²⁸⁰⁾。家庭医と専門医との日頃からの連携の充実が求められる。

3.3.2

併存疾患の評価

<推奨事項>

クラスI

1. CLI患者に併存する疾患は跛行患者よりも重篤で、生命および下肢の予後に直結することが多く、個々の患者で評価する。 **レベルB**

a. 他臓器の血管疾患の評価

ASOは全身の動脈硬化症の一部分であるという polyvascular disease の考え方が今日では浸透している。とくにCLIはアテローム性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が存在している可能性が高い。CLI患者が有する他臓器の血管疾患は、跛行患者のそれよりも重症度が高いことが示唆されている^{281, 282)}。欧米のコホート研究では、CADがCLI患者の主要な死因であると報告された²⁸³⁾。生命予後の改善や血管イベント予防の観点から、CLI患者においても生活習慣病の管理強化および抗血小板薬の投与などが推奨されているが、CLI患者の遠隔期生命予後は依然として不良である。したがって現時点では、CADなど他臓器の血管疾患に対する超音波検査、CT、MRI、血管造影による確定診断の必要性や侵襲的治療の適応は、個々の患者の病状に応じて検討するのが適切と考えられる。保存的治療を選択した場合および下肢血行再建後や下肢大切断後も、polyvascular disease を念頭におきASOの治療やフォローアップと並行して併存症に介入することが求められる。〔IV-2.2 抗血小板薬の役割と脳心血管疾患への対応〕(22頁)を参照]

b. 非血管疾患の評価

最近の報告によると、とくに組織欠損を有する患者では、糖尿病、心不全、慢性腎疾患や透析の有無、アルブミン値などが創傷治癒率や大切断率と関連が深いとされ^{269, 284-286)}、患肢の改善にこれらの制御が有用となりうる。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を左右しうる。

c. スコア化によるリスクの層別化

最近では、CADや糖尿病、透析などの併存疾患によって患者の全身の重症度がスコア化され、周術期合併症、死亡や大切断などのリスクの層別化に用いられている。FINNVASC score, modified PREVENT III score, BASIL score, Goodney scoreなどが報告されている²⁸⁷⁻²⁸⁹⁾。ただし、わが国では透析患者の多さなど患者背景が欧米と異なるため、リスク解析には独自の方法が必要と考えられる。

3.3.3

治療総論

<推奨事項>

クラスI

1. 救肢のために、技術的に可能であれば血行再建を行う。 **レベルA**
2. 歩行可能であっても、体重負荷のかかる足部の深刻な壊死、治療不能な関節拘縮、下肢の不全麻痺、血行再建不能な難治性安静時疼痛、敗血症を呈している患者、ならびに併存症のため余命が短いと推定される患者は、下肢の一次切断術も考慮する。

レベルC

クラスII

1. 血行再建が不可能な場合は、プロスタノイド治療を考慮する。 **レベルB**

クラスIII

1. 下肢の重度の虚血が示唆されても (ABI < 0.4)、症状がない患者には血行再建の適応はない。 **レベルC**

ASO患者は重症度が上がるにつれ、生命予後が不良となる⁶⁾。CLI治療の目的は、疼痛の軽減、組織欠損部位の治癒、そして生命予後の改善、すなわちQOLの改善である。CLIに対して、保存的加療のみでは1年後の死亡率は25%、大切断率は25%^{*}とされ予後不良であるため、治療の第一選択は血行再建術である²⁾。血行再建が不可能か失敗した症例については、薬物による治療のみでは6か月以内に40%が下肢切断に至り、20%近くが死亡するという解析がある^{5, 6)}。

* : TASC IIでは30%とされているが、2006年のHirschの論文では25%と記載されている。

3.3.4

治療各論：血行再建の適応

[手技については「IV-4. ASO に対する血行再建手技」(36頁)を参照]

<推奨事項>

クラス I

1. 流入 (inflow) および流出 (outflow) 動脈に有意な病変を有する多発閉塞性病変では、まず inflow 病変を治療する。 **レベル C**
2. 多発閉塞性病変において、inflow 病変に対する血行再建で重症虚血症状や感染が改善しない場合は、outflow 病変にも血行再建を加える。 **レベル B**
3. inflow 狭窄病変の血行力学的有意性が明らかでない場合は、血管拡張薬投与下に圧較差を測定する。 **レベル C**

クラス IIa

1. 鼠径靭帯以下の病変で、使用可能な自家静脈がなく、2年以上の生命予後が期待できない患者に対して初期治療として、EVT を行う。 **レベル B**
2. 鼠径靭帯以下の病変で、自家静脈が利用でき、2年以上の生命予後が期待できる患者に対して初期治療として、バイパス術を行う。 **レベル B**

血行再建術には、外科的バイパス手術と EVT があり、従来は外科的バイパス手術が標準的であったが、近年 EVT の比重が増している。とくに腸骨動脈領域の限局性の狭窄に対しては、EVT が標準治療となったといえよう。また、近年はデバイスの進歩もあり、ESC のガイドラインでは EVT が大腿膝窩動脈領域で初めて推奨事項に含められた⁴⁾ [「IV-4. ASO に対する血行再建手技」(36頁)を参照]。鼠径靭帯以下の病変による CLI 患者に対する外科的バイパス手術と EVT とを比較した試験としては、2005年に発表された BASIL trial²⁹⁰⁾ があり、現在でもこの両者を比較した唯一の前向き RCT である。これによると、2年までは全体の生存率、amputation-free survival (AFS) において両者に差はなかったが、2年以降の成績に関しては自家静脈をグラフトとして用いたバイパス手術が EVT よりも優れていた。よって、2年以上の生命予後が見込まれる患者ではバイパス手術を第一選択として検討することが望ましく、2年以上の生命予後が見込めない患者に対してはまず EVT を考慮するのが妥当とされた。これを受けて、2007年に発表された TASC II⁶⁾ では EVT の適応が大幅に拡大され、生命予後が2年未満と考えられる患者に対しては、鼠径靭帯以下の動脈病変に対しても積極的に EVT が施行されるようになってきた。一方 BASIL trial では、バイ

パス群では25%に人工血管が用いられたこと、下腿病変例が少なかったことなどが指摘されている²⁹¹⁾。また、BASIL trial における長期成績の解析において、最初に EVT を受けた患者の多くは結局その後バイパス手術を受けており、最初に EVT を受けた群に対するバイパス手術の成績が最初からバイパス手術を受けた群の成績よりも不良であったことも、治療法を選択する際は考慮する²⁹²⁾。

なお、TASC II においては下腿病変の分類はなされていなかったが、2015年のアップデートでは、下腿病変に対しても TASC A～D の分類が提唱された²⁹³⁾。このアップデートによると、下腿に対する EVT はバイパス手術と比較して、開存率は不良であるが救肢率には差がないと述べられている^{294,295)}。

3.3.5

治療各論：薬物療法、補助療法、大切断、小切断、断端創処置など

a. 薬物療法

<推奨事項>

クラス IIb

1. 虚血性疼痛の軽減と潰瘍治癒の促進のために、PG 製剤の投与を考慮してもよい。 **レベル A**

抗血小板薬は ASO において全身血管のイベントリスクを軽減させるため、すべての患者に推奨される¹⁹⁰⁾ [「IV-2.2.1 抗血小板薬」(22頁)を参照]。しかしながら、抗血小板薬が CLI の予後を改善したとのエビデンスはない。

CLI に対して単独で有効性を示す薬物はないが、血行再建後に創傷治癒が遅延する症例に対する補助療法として投与を検討する。わが国で多用される PG 製剤については、サロゲートマーカーである潰瘍に対する縮小改善効果が報告されているが、重大な臨床エンドポイント (AFS) に対する改善効果はない^{296,297)} ため、TASC II では弱い推奨にとどめられている。一般に血管拡張薬は虚血部より近位の動脈シャントを開き、虚血部の血流を増加させず、かえって虚血を悪化させる現象がみられることから使用適応となる患者は少ない。

b. 補助療法

CLI に対する第一選択の治療法は血行再建術である。しかしながら、血行再建術のみでは創傷治癒のため、および下肢大切断を回避するための血流が十分に得られない場合、補助療法を組み合わせる集学的な治療が必要である。また、局所創処置については保存的療法と手術的療法がある。

i. LDL アフェレシス

脂質異常症患者と血行再建術が困難な ASO 患者に対し

て保険が適用となる治療である。血流改善の機序として、血中 LDL-C やフィブリノゲンの除去による微小循環障害の改善のほかに、ブラジキニンの産生、一酸化窒素の産生や血管内皮機能の改善²⁹⁹⁾と増加など、さまざまな報告がある。CLI についての報告は十分ではないが、血行再建術が困難な場合のほか、血行再建後に創傷治癒が遅延する症例に対する微小循環障害の改善目的で検討してよい治療法である。

ii. 高気圧酸素療法

本治療の有効性の報告は糖尿病性足病変を対象としたものがほとんどであり³⁰⁰⁾、CLI に対する治療としての有効性は示されていないが、合併する重症感染症や骨髄炎に対して効果が期待できる治療法である。

iii. 血管新生療法（保険適用外）

わが国では先進医療として、末梢血幹細胞移植がいくつかの登録施設で行われている。末梢血単核球移植、自己骨髄単核球細胞移植、HGF や VEGF、FGF の遺伝子治療は未承認である。いずれも治療法として確立されていない。

iv. 脊髄電気刺激法

難治性疼痛に対して保険適用がある。血行再建術の選択肢がない CLI 患者において、保存的治療における下肢温存を改善したと報告されている³⁰¹⁾。しかし、潰瘍治癒に対する効果は示されていない。

v. 和温療法（保険適用外）

遠赤外線乾式サウナ浴を利用した治療で、ASO 患者において、血管内皮前駆細胞である CD34 陽性細胞が末梢血中に誘導されることが示されている³⁰²⁾。

vi. 局所処置

足趾壊疽や潰瘍に対する保存的療法は、外用薬治療と創傷被覆材治療（局所陰圧閉鎖療法を含む）に分けられる。外用薬治療では、基本的には湿潤環境が推奨される。その際に十分な血流を確保できていなければ、むしろ乾燥させて感染を予防することも治療選択肢としてあげられる。創傷被覆材としては、湿潤を維持し疼痛を緩和させる製品が各種開発されている。また近年では、銀含有創傷被覆材も使用されている。

手術的療法としては、壊死組織や感染組織に対する的確なデブリードマンが推奨される。切断術においては、血流を維持しながら小切断手術や大切断手術を行うことが重要である。感染組織を十分に切り切れたことを確認した後に、局所陰圧閉鎖療法などで TIME (tissue, infection/inflammation, moisture imbalance and edge of wound) 理論に基づく wound bed preparation³⁰³⁾を達成すれば、植皮術や皮弁術による創閉鎖が可能となる。

c. 大切断治療

<推奨事項>

クラス I

1. 歩行可能であっても、体重負荷のかかる足部の深刻な壊死、治療不能な関節拘縮、下肢の不全麻痺、血行再建不能な難治性安静時疼痛、敗血症を呈している患者、ならびに併存症のため余命が短いと推定される患者は、下肢の一次切断術も考慮する。 **レベル C**

切断の目的は、救命ないしは苦痛からの解放である。切断後の歩行に必要なエネルギー量は、切断レベルが腓腹部から大腿部へ上昇するに従って増加する。膝関節と有効な長さの脛骨の温存は、軽量の義足使用を可能とし歩行エネルギー量を最小限に抑え、高齢者・虚弱患者の自立歩行を可能にする。よって切断は創の一次治癒もしくは二次治癒が望める、可能な限り遠位のレベルで行う。切断レベルの決定は SPP や tcPO₂ を参考にする^{44,304)}。

4.

ASO に対する血行再建手技

4.1

血管内治療 (EVT)

4.1.1

大動脈腸骨動脈領域

<推奨事項>

クラス I

1. 症候性 ASO 患者における TASC A～C 型病変は、EVT を第一選択とする。 **レベル C**

クラス IIb

1. 経験豊富なチームが行うのであれば、重篤な併存疾患を有する症候性 ASO 患者における TASC D 型病変は、EVT を第一選択に考慮してもよい。 **レベル C**
2. Provisional stenting ではなく primary stenting を考慮してもよい。 **レベル C**

間歇性跛行の治療戦略は運動療法と薬物療法を基本とし、十分な効果が得られない場合に血行再建術を考慮する。TASC II のガイドラインでは、病変が近位部（大動脈腸骨動脈領域）である場合には、最初から血行再建術を考慮してもよいとされていた。その根拠についての記述は乏しいが、①近位部病変の場合、末梢病変と比較して虚血にさらされる筋量が多いため血行再建術により得られる血流

改善効果が大きいこと、②血行再建術の短期および長期成績が良好であることなどが考えられる。しかし、ステント治療と運動療法を比較検討した近年の報告（CLEVER study）²³⁸⁾では、歩行距離の改善においては運動療法のほうが優れており、腸骨動脈病変を有する間歇性跛行に対しても、初期治療は薬物療法+運動療法が推奨される。

腸骨動脈領域における EVT の戦略は、以前は PTA とステント治療の比較試験において、比較的容易な病変であれば急性期の安全性と慢性期の開存率のいずれも PTA の成績のほうがよかったため、ステント留置は選択的に行う戦略がよいとされていた（Dutch iliac stent trial）³⁰⁵⁾。しかしその後、より広範囲で難易度の高い病変（閉塞病変・病変長 8 cm 未満）を対象とした研究（STAG trial）³⁰⁶⁾で、PTA 群での合併症の頻度が高く研究が目標症例数を確保する前に中断されたことから、近年では初期成功率（病変の開通と安全性）と遠隔期開存率をともに向上させるために、primary stenting が推奨されている。

大動脈腸骨動脈領域における外科的バイパス術と EVT とを比較した報告において、3年後の一次開存率では外科的バイパス術が優れたが、二次開存率は同等であったため、EVT は広範囲の大動脈腸骨動脈閉塞に対しても低侵襲で有用な治療法とされた。同研究では同時に、患者全体において併存疾患および下肢虚血の重症度の高さに伴う生存率の低下が認められた³⁰⁷⁾。また、併存する大動脈病変に対する治療の必要性について言及された。

近年ではデバイスが進歩し、大動脈腸骨動脈領域に対し、EVT は高い初期成功率と低い合併症率（高い安全性）にて施行されている。遠隔期開存率に関しては、わが国の報告では5年で約 80% であり、TASC 分類の各群間で開存率に差を認めなかった³⁰⁸⁾。2007年の TASC II では A/B 型病変へは EVT、C/D 型病変へは外科的バイパス術が推奨されたが⁶⁾、2011年の ESC ガイドラインでは A～C 型病変まで EVT が推奨された⁴⁾。わが国での実臨床に準じた研究でもすべての大動脈腸骨動脈病変で5年開存率は良好であったため、経験豊富なチームが行うのであれば、TASC D 型病変への EVT も考慮してよい。ここでの「経験豊富なチーム」とは、EVT 実施チームの適応判断や手技の熟練および術中トラブルに対する対応能力に加えて、血管外科医によるバックアップが確保されていることを意味する。本領域の EVT での重大な合併症として①血管破裂、②遠位塞栓があげられ、これらは EVT 手技のみでは救済できないこともあるためである。

4.1.2

総大腿動脈領域

<推奨事項>

クラス I

1. 総大腿動脈病変に起因した症候性患者は、内膜摘除術などの外科的血行再建を第一選択とする。 **レベル B**
2. 総大腿動脈病変を合併した腸骨動脈病変は、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選択する。 **レベル B**

4.1.3

浅大腿膝窩動脈領域

<推奨事項>

クラス I

1. 症候性 ASO 患者における浅大腿動脈の TASC A～C 型病変は、EVT を第一選択とする。 **レベル C**

クラス IIa

1. 症候性 ASO 患者における浅大腿動脈の TASC B 型病変には、primary stenting を行う。 **レベル A**

クラス IIb

1. 経験豊富な術者が行うのであれば、重篤な併存疾患を有する症候性 ASO 患者では、浅大腿膝窩動脈領域の TASC D 型病変に対して EVT を第一選択に考慮してもよい。 **レベル C**

浅大腿膝窩動脈領域における EVT は初期成功率が高く、狭窄症例では 95% 以上である。また、近年では親水性ガイドワイヤーの開発や内膜下再疎通法（subintimal angioplasty）によって、再疎通率は閉塞病変においても 85% 以上と高く、実臨床では EVT が広く施行されている。問題は遠隔期における開存率である。標準的治療である PTA では1年以内の再狭窄率が 40～60% と高く、浅大腿動脈では金属自己拡張型ステントを併用することが多い。

浅大腿動脈における PTA と自己拡張型ナイチノールステント治療の優劣については、2006年以降に報告された2つの試験（Absolute 試験³⁰⁹⁾、FAST 試験³¹⁰⁾）によると、ステント治療は PTA と比較して、病変長が短い症例に対しては非優位性が示され、病変長が長い症例に対しては優位性が示された。

わが国において浅大腿動脈病変を対象に自己拡張型ナイチノールステントを用いた報告では、1年および3年後の一次開存率は 80%、67% とされ、海外の報告よりも良好であった³⁰⁸⁾。その理由のひとつとして薬物療法、とくにシロスタゾールの併用による再狭窄の抑制が示唆された。

シロスタゾールの効果については、STOP-IC (Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol) 試験 (前向き・多施設・オープンラベル, researcher blind) としてわが国から報告された³¹¹⁾。この試験は、浅大腿動脈病変による症候性 ASO で EVT (PTA + provisional stenting) を受けた患者を対象に、シロスタゾール群 (平均病変長: 13.2 cm) と非シロスタゾール群 (平均病変長: 12.5 cm) に割り付け、12 か月後の再狭窄を評価したもので、再狭窄率はシロスタゾール群が 20%、非シロスタゾール群が 49% であった。この結果から、シロスタゾールは高い再狭窄率が報告されている浅大腿動脈領域における EVT 後の再狭窄を抑制する可能性がある。

薬剤溶出性ステント (drug eluting stent; DES) についても、非薬物溶出性ステント (bare metal stent; BMS) との比較試験が報告された³¹²⁾。この試験は、症候性の浅大腿動脈病変を有する患者を対象に、PTA のみ、BMS 追加治療、DES 追加治療の 3 群に割り付けた、前向き・多施設・RCT である。平均病変長は 6.5 cm であった。PTA 群と比較して、DES 群は 12 か月後の event free survival (EFS; 90.4% v.s. 82.6%) および一次開存率 (83.1% v.s. 32.8%) において優れ、DES 群と BMS 群の比較でも、一次開存率は DES 群が有意に優れた (89.9% v.s. 73.0%)。この結果から、浅大腿動脈領域における paclitaxel-coated ナイチノールステント留置は、PTA および BMS 留置と比較して、12 か月後における成績が優れることが示唆された。

浅大腿膝窩動脈領域における EVT については、腸骨動脈領域と同等の高い初期成功率と低い合併症率が報告されているが、遠隔期開存率は腸骨動脈領域のそれには匹敵せず、いまだ満足できるものではない。現状では TASC A～C 型病変までに対して EVT が推奨されるが、病変形態 (高度石灰化・血管径が細い) ごとに開存率は均一ではない。そのため現時点では、症候性 ASO 患者の TASC A～C 型病変には EVT を第一選択とし、TASC D 型病変ではバイパス術が困難な全身状態の患者には検討、との位置付けが妥当と考えられる。

大腿膝窩動脈領域における EVT は、ステント (新しい世代のナイチノールステント, DES) が登場しても、遠隔期成績は自家静脈を用いた外科的バイパス術の域に到達していない。よって治療手技においては、常に将来ステント内狭窄・閉塞をきたし外科的バイパス手術を要することになる可能性を念頭におくべきである。後に外科的バイパス術の妨げになるようなステント留置 (総大腿動脈・膝窩動脈) は原則禁忌である。また、大腿深動脈の分岐直後から浅大腿動脈が閉塞している場合、ステントを大腿深動脈の分岐口にかぶせて留置すると、大腿深動脈の血流を減少さ

せ、ステント閉塞をきたした際に患肢を重症化させるおそれがある。このため、大腿深動脈の分岐口を覆う形でのステント留置も原則禁忌である。

4.1.4

膝下動脈領域

<推奨事項>

クラス IIb

1. 経験豊富な術者が行うのであれば、重篤な併存疾患を有する患者に対しては EVT を考慮してもよい。

レベル B

クラス III

1. 間歇性跛行の改善を目的とした EVT は推奨しない。

レベル C

膝下動脈領域に対する EVT の適応は、CLI に限定される。鼠径靭帯以下の動脈病変を有する CLI 患者に対する外科的バイパス手術と EVT とを比較した RCT である BASIL trial²⁹⁰⁾ の報告以降、ガイドラインでは EVT の適応が拡大され、CLI に対して鼠径靭帯以下の動脈病変へも積極的に EVT が施行される傾向にある。ESC のガイドラインにおいては、EVT が膝窩動脈以下ではじめて推奨された⁴⁾。しかし、膝下動脈領域の病変に対する EVT において、PTA の再狭窄率は 3 か月後で約 70% と報告されており、現状では自家静脈による外科的バイパス術が困難で生命予後が 2 年以下と予測される患者に限り妥当であると考えられる。

本領域は広範囲な閉塞病変が多く、時に初期成功を得るため足関節領域の動脈 (足背・後脛骨動脈) を穿刺し、逆向性アプローチを用いた EVT が施行される例がある。しかしながら外科的バイパス手術の余地がある患者では、足背動脈や後脛骨動脈の穿刺はその後の外科的バイパス手術の吻合部を傷害することになりうる。血行再建方法については術前の集学的討議が求められる。

4.1.5

CLI に対する血行再建の客観的指標と到達目標

CLI に対する EVT においては、新たな治療デバイスの進歩が目覚ましく、ガイドラインの策定・改訂がデバイスの進歩のスピードに追いついていない。そこで、新しい治療法やデバイスを用いることで達成すべき治療水準の提示が必要であるという考えのもと、最もエビデンスが豊富な静脈グラフトによる末梢バイパス手術に関する RCT データに基づいて、表 6 に示す objective performance goals (OPG) が提唱された³¹³⁾。この指標は新規デバイスを用いた治療の達成目標として策定されたものであるが、日常診療においても達成すべき水準を表すものとして、本ガイド

表6 CLIに対する血行再建の客観的指標と達成目標

安全性指標（30日）		有効性指標（1年）	
評価指標	OPG	評価指標	OPG
MACE	8%以下	MALE + POD 回避率	71%以上
MALE	8%以下	AFS	71%以上
大切断	3%以下	RAS 回避率	39%以上
		RAO 回避率	55%以上
		救肢率	84%以上
		生存率	80%以上

OPG; objective performance goals (信頼度の高い過去のデータから算出された治療達成目標), MACE; major adverse cardiovascular event (全死亡, 心筋梗塞, 脳血管イベント), MALE; major adverse limb event (大切断もしくは再建血管に対する血栓溶解や血栓摘除, 新たなバイパス追加), POD; postoperative death (術後30日以内の死亡), AFS; amputation-free survival (切断回避生存率), RAS; reintervention/amputation/stenosis (再血行再建, 大切断または再狭窄), RAO; reintervention/amputation (再血行再建または大切断).

Conte MS, et al. *J Vasc Surg* 2009; 50: 1462–1473. e1–e3³¹³⁾ より本ガイドライン改訂班作成.

ラインに掲載する.

ただし, この OPG 算出に際して透析患者は除外されており, 組織欠損を有する透析患者が多いわが国においては透析患者に対する OPG 策定が必要と考えられる.

4.2

外科的治療

4.2.1

大動脈腸骨動脈領域

<推奨事項>

クラス I

1. CLI 患者における広範囲な大動脈腸骨動脈病変には, 大動脈一両側大腿動脈バイパスを行う。 **レベル A**
2. 大動脈腸骨動脈病変によって日常生活が制限されている間歇性跛行患者で, 薬物・運動療法や EVT では十分な効果が得られない場合は, 大動脈一両側大腿動脈バイパスを行う。 **レベル B**
3. CLI・間歇性跛行肢のいずれにおいても, 片側の腸骨動脈病変に対して内膜摘除術, パッチ形成術, 大動脈一片側腸骨動脈バイパス, 腸骨一大腿動脈バイパスなどを選択する。これらに加えて大腿一大腿動脈交叉バイパスを選択する場合もある。 **レベル B**
4. 広範囲な大動脈腸骨動脈病変を伴う CLI 患者で, 他の治療法が適さない場合に, 腋窩一両側大腿動脈バイパスを行う。 **レベル B**

クラス IIb

1. 腋窩一両側大腿動脈バイパスは, 間歇性跛行患者においては, きわめて重度の跛行症状を呈する大動脈閉塞などで大動脈一両側大腿動脈バイパスが適さない場合に限定して考慮してもよい。 **レベル B**

大動脈腸骨動脈領域に対する血行再建においては, 侵襲の低さから EVT が選択される機会が増加しているが, TASC II および AHA ガイドラインでは, TASC D 型病変に対しては外科的血行再建が第一選択療法であるとされ, TASC C 型病変に対してはリスクの高くない患者には外科的血行再建が望ましいとされている⁶⁾。近年の ESC や SVS からのガイドラインでは, 広範囲な病変にも EVT の考慮が拡大された。しかし, TASC 分類のみで EVT か外科的血行再建術かの選択がなされるわけではない。いわゆるノンステントゾーンである総大腿動脈に対しては, 外科的治療が SVS のガイドラインで推奨された (表 7)。

大動脈腸骨動脈領域の外科的血行再建は, その閉塞様式や石灰化病変の程度によって多様性に富むが, ①大動脈一両側大腿(腸骨)動脈バイパス, ②大動脈一大腿(腸骨)動脈バイパス, ③大腿(腸骨)動脈一大腿動脈交叉バイパス [+腸骨動脈(流入動脈)EVT], ④腋窩一両側大腿動脈バイパスの4種に大別される。

大動脈を中枢吻合とするバイパス術後の遠隔期成績は良好で, 大動脈一両側大腿動脈バイパスはこの領域の外科的血行再建術として最も有効である。5年/10年後におけるグラフト開存率は, メタ解析の結果, 肢数ベースでは 87.5%/80.4%, 跛行肢では 91%/86.8%, CLI では 87.5%/81.8%と良好な成績が示された³¹⁴⁾。術後リスクに関しては, 1975年以前にスタートした研究では術後合併症率 13.1%, 手術死亡率 4.6%と高かったが, 近年の解析では術後合併症率 8.3%, 手術死亡率 3.3%と改善した。別のメタ解析でも, 5年グラフト開存率 86.3% (跛行肢 89.8%, CLI 79.8%), 手術死亡率 4.1%であった³¹⁵⁾。大動脈(腸骨動脈)一片側大腿動脈バイパスの成績については, 手術死亡率 1.6%, 術後合併症率 13.6%, 遠隔期 5年一次開存率 87.9%, 10年 83%との報告や³¹⁶⁾、手術死亡率

表7 間歇性跛行に対する血行再建法選択に関するガイドラインの比較

大動脈—腸骨動脈病変		
ESC (2011) ⁴⁾	AHA (2013) ^{313a)}	SVS (2015) ¹⁹⁵⁾
		侵襲的治療は少なくとも2年間、再閉塞・再狭窄なく臨床効果の継続が期待できる方法を選択(1C)
TASC A～C型病変にはEVTが第一選択(IA)	TASC A型病変にはEVTが第一選択(1B)	限局性病変にはEVTが第一選択(1B)
経験豊富なチームが行うのであれば、重篤な併存疾患を有する患者のTASC D型病変にEVTを考慮(II B)	広範病変で、薬物・運動療法やEVTで十分な効果が得られず、かつ耐術可能なら大動脈—両側大腿動脈バイパス術(1B)	びまん性病変にはEVT、直達外科手術(大動脈—大腿動脈バイパスなど)のどちらも可(2B)
	大動脈—両側大腿動脈バイパスが適さない場合は、片側の大動脈—大腿動脈バイパスに大腿—大腿交叉バイパスを考慮(1B)	EVT複数回不成功例・EVT不適例、瘤合併例に対しては耐術可能なら直達外科手術(1B)
	腋窩—大腿動脈バイパスを考慮する場合があるが、跛行肢への適応はきわめて限定的(II B)	CFA病変への第一選択はTEA(1B)
		CFAを含む腸骨動脈病変にはハイブリッド治療(1B)
大腿膝窩動脈病変		
ESC (2011) ⁴⁾	AHA (2013) ^{313a)}	SVS (2015) ¹⁹⁵⁾
		侵襲的治療は少なくとも2年間、再閉塞・再狭窄なく臨床効果の継続が期待できる方法を選択(1C)
TASC A～C型病変にはEVTが第一選択(IC)	TASC A型病変にはEVTが第一選択(1B)	SFAの起始部を含まない限局性病変にはEVTが第一選択(1C)
経験豊富な術者が行うのであれば、重篤な併存疾患を有する患者のTASC D型病変にEVTを考慮(IC)	膝上膝窩動脈へのバイパスには自家静脈グラフトが第一選択(IA)	びまん性、小口径(<5mm)、高度石灰化病変は、手術が低リスクで良好なrun-offがあればバイパスが第一選択(1B)
直達手術を考慮する場合は自家伏在静脈グラフトを選択(IA)	膝下膝窩動脈へのバイパスにも自家静脈グラフトが第一選択(1B)	鼠径靭帯以下のバイパスには自家静脈グラフトが第一選択(1A)
	膝下膝窩動脈バイパスへの人工血管使用は、自家静脈グラフトが得られない場合に限られる(II A)	自家静脈が十分でないときは、膝上膝窩動脈へ吻合でき、かつ、run-off良好であれば人工血管が使用可能(2C)
		膝窩動脈孤立病変へのEVTは有害(1C)

EVT：血管内治療、CFA：総大腿動脈、SFA：浅大腿動脈、TEA：血栓内膜摘除術。()内は推奨クラス(ESC, AHA)/グレード(SVS)とエビデンスレベル。

1.4%、術後合併症率7.1%、遠隔期4年一次開存率89.8%との報告がある³¹⁷⁾。

非解剖学的バイパスに位置づけられる大腿(腸骨)動脈—大腿動脈交叉バイパスは、開存率は解剖学的バイパス術にやや劣るものの、侵襲度が低く、総じて良好な成績を示している。近年では流入動脈のEVTと組み合わせで行われることも多い。手術死亡率0%、術後合併症率2.6%、遠隔期4年一次開存率52%、二次開存率93.6%との報告や³¹⁷⁾、手術死亡率5%、遠隔期5年一次開存率70～86%、二次開存率80～87%との報告がある³¹⁸⁾。

腋窩—両側大腿動脈バイパスは、心血管リスクが高い患者や高度な石灰化病変を有する患者など、EVTや他の血

行再建術が適さない場合に考慮する。成績については、グラフト開存率は1年87%、5年74%と、やはり解剖学的バイパス術には劣るものの比較的良好であったが、ハイリスク患者が多かったために、手術死亡率は12%、生存率は1年68%、5年34%と、解剖学的再建に有意に劣ったとの報告がある³¹⁹⁾。同様に別の報告でも、手術死亡率は8.6%であったものの、グラフト開存率は3年一次80%、二次89%であった³²⁰⁾。

以上より、外科的血行再建の適応患者に対する術式は、遠隔成績からみると大動脈—大腿動脈バイパスが最良である。ただし手術侵襲は各術式で大きく異なるため、全身状態ならびに宿主動脈の状態を考慮して選択する。

4.2.2

鼠径靭帯以下領域

●間歇性跛行肢

<推奨事項>

クラスI

1. 膝上膝窩動脈へのバイパスは、使用可能であれば自家静脈グラフトを用いる。 **レベルA**
2. 膝下膝窩動脈へのバイパスは、使用可能であれば自家静脈グラフトを用いる。 **レベルB**
3. 総大腿動脈病変に起因した症候性患者は、内膜摘除術などの外科的血行再建を第一選択とする。 **レベルB**
4. 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選択する。 **レベルB**

クラスIIa

1. 膝下膝窩動脈へのバイパスにおける人工血管の使用は、対側下肢や上肢も含めて自家静脈が使用できない場合に限る。 **レベルA**

クラスIIb

1. きわめて限定した跛行患者に自家静脈による大腿一下腿動脈バイパスを考慮してもよい。 **レベルB**
2. 膝上膝窩動脈へのバイパスに人工血管を使用することを考慮してもよい。 **レベルB**

クラスIII

1. 人工血管による大腿一下腿動脈バイパスは、跛行に対する治療として推奨しない。 **レベルC**

●CLI

<推奨事項>

クラスI

1. 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る。 **レベルA**
2. 中枢吻合部は、その流入動脈に20%以上の狭窄を有さない最遠位部におく。 **レベルB**
3. 末梢吻合部は、足部動脈までのあいだに閉塞性病変がない下腿動脈、あるいは足部動脈におく。 **レベルB**
4. 大腿一下腿動脈バイパスには同側大伏在静脈を使用し、使用できない場合には他の下肢/上肢静脈を用いる。 **レベルB**

クラスIIa

1. 膝下膝窩動脈へのバイパスに際し、自家静脈が使用できない場合は人工血管を用いる。 **レベルB**

2. 鼠径靭帯以下へのバイパスを、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場合に第一選択として行う。 **レベルB**

クラスIIb

1. 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、人工血管による大腿一下腿動脈バイパスに加え、静脈カフあるいは動静脈瘻増設などの補助手段を講じることを考慮してもよい。 **レベルB**

a. 大腿膝窩動脈領域（主として浅大腿動脈領域）

間歇性跛行肢において、責任病変が大腿膝窩動脈領域にある場合にはこれを解除すればよいが、CLIでは最末梢の責任病変が下腿動脈以遠まで進展している場合があり、大腿膝窩動脈領域への治療が目的にかなうかどうか検討する必要がある。

TASC IIならびにACC/AHAガイドラインでは、TASC A/B型病変にはEVTを考慮し、TASC C/D型病変にはバイパスを考慮することが推奨されてきた^{2,6)}。2011年のACCF/AHAガイドラインの改訂においても、この立場は変わっていない³⁾。

大腿一膝上膝窩動脈バイパスの代用血管には、自家静脈の使用が推奨される。自家静脈が使用不能な場合には、人工血管も使用可能である。海外からは、代用血管として自家静脈とePTFE人工血管を用いた際の開存率を検討したRCTの結果、自家静脈とePTFE人工血管の2年/5年後の補助一次開存率はそれぞれ81%/73%、69%/39%であったと報告された³²¹⁾。別のRCTでも同様に、5年一次/二次開存率は自家静脈で75.6%/79.7%、ePTFE人工血管で51.9%/57.2%と有意に自家静脈が良好であり、将来の再血行再建を憂慮して自家静脈を温存しておくべきではないとされた³²²⁾。Dacron人工血管とePTFE人工血管とを比較した多施設RCTでは、5年一次/補助一次/二次開存率はそれぞれ52%/66%/70%、36%/46%/51%であり、自家静脈が使用できない場合にはDacron人工血管を用いるのがよいとされた³²³⁾。一方でわが国からは、人工血管（ePTFE）を用いて欧米の自家静脈の成績を上回る5年一次開存率（85%）を得たとの報告がある³²⁴⁾。したがって、膝下へのバイパスを必要としない場合や、足部の感染などによる人工血管感染のリスクが小さい場合には、人工血管を使用してもよいと考えられる。ただし、人工血管感染を生じると制御に難渋するため、広範な感染を伴う患者に対しては、できる限り人工血管の使用を控えるのが望ましい。

大腿一膝下膝窩動脈バイパスの代用血管にも、自家静脈の使用が推奨される。人工血管の使用を考慮するのは、対

側下肢や上肢も含めて代用血管として使用可能な自家静脈がない場合に限られる。海外からは、自家静脈グラフトの3年/5年一次開存率は84%/80%であり、同研究におけるePTFE人工血管を用いた大腿—膝上膝窩動脈バイパスの54%/34%よりも良好であったと報告された³²⁵⁾。1990年代の報告に基づいたメタ解析からは、膝下膝窩動脈バイパスにおける自家静脈について、跛行肢での一次開存率は3年73.8%/5年64.8%、二次開存率は3年84.2%/5年79.7%、CLIでの一次開存率は3年76.2%/5年68.9%、二次開存率は3年81.8%/5年77.8%で、いずれも人工血管を用いた大腿—膝上膝窩動脈バイパスより良好であるとされた³²⁶⁾。

大腿深動脈は、末梢側への血流維持のために重要な血管である。大腿深動脈形成術について、欧米からは、3年開存率は49%で、下腿動脈が良好に開存していた患者において最良であったとの報告がある³²⁷⁾。また、膝上膝窩動脈バイパスと比較し3年一次開存率は同等(60%)であり、間歇性跛行や安静時疼痛に対しても同等の症状改善効果をもたらしたとの報告もある³²⁸⁾。

b. 下腿足部動脈領域

この領域における外科的血管再建の間歇性跛行への適用は限定的で、主としてCLIに対して行われる。

この領域では自家静脈の使用が推奨される。米国からの報告では、下腿動脈以遠へのバイパス術(distal bypass)症例(93%がCLI)において大伏在静脈グラフト、複数の静脈を連結したspliced veinグラフト、ePTFE人工血管が代用血管として用いられた結果、全体の4年一次、補助一次、二次開存率は31%、46%、55%であったが、ePTFE人工血管を用いた場合の補助一次開存率は11%で、大伏在静脈の57%、ならびにspliced veinの45%とのあいだに有意差が認められた³²⁹⁾。二次開存率についても静脈グラフトが優れており、大伏在静脈とspliced veinの成績は同等であった。なお、ヘパリン結合人工血管の開発によって、人工血管による下腿動脈バイパスの成績は向上しつつあり³³⁰⁻³³²⁾、大切断が迫っている患者で自家静脈によるバイパスが困難で、かつ足部へのrun-offが確認できる場合には、静脈カフ付き人工血管による下腿動脈バイパスを推奨する報告が増えつつある³³³⁾。エビデンスレベルの高い臨床研究が待たれる。

CLI患者に対する鼠径靭帯以下の血管再建術(膝上バイパスを含む)において、自家静脈のedifoligide処置がグラフト開存率向上に有効かどうかを検討した多施設RCTのPREVENT III(結果は処置による有意差はなかった)では、全体において手術死亡率2.7%、早期グラフト閉塞5.2%、1年生存率84%、一次開存率61%、補助一次開存

率77%、二次開存率81%であった³³⁴⁾。そのサブ解析で、静脈グラフトが不良(グラフト径3mm未満、連結なしの大伏在静脈グラフト以外)だと早期および遠隔期のグラフト開存率が低いこと、また、末梢吻合部位の違い(膝窩動脈・下腿動脈・足部動脈)があっても術後1年までの成績に有意差は認められないことが報告された³³⁵⁾。

末梢吻合部は足部動脈までのあいだ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。CLI患者への自家静脈を用いた足背動脈バイパスにおいて、術後6年で一次開存率68%、二次開存率81.9%、救肢率87.1%との報告がある³³⁶⁾。また、大腿から足関節レベルにいたる自家静脈を用いたlong bypassの成績について、5年一次開存率は61%、二次開存率は73%で、末梢吻合部位の違いによる差は認めなかったとの報告もある³³⁷⁾。腓骨動脈の末梢をターゲットとした報告においても、5年一次開存率は73%、二次開存率は75.8%、救肢率は91.9%と良好であり、足関節周囲へのバイパス群とのあいだに有意差を認めなかった³³⁸⁾。

BASIL trial²⁹⁰⁾は、CLIに対する鼠径靭帯以下の外科的血管再建とEVTの成績を比較した唯一のRCTである(膝上動脈への治療を含む)。その結果、2年以上の生命予後が望める患者には外科的血管再建を行い、2年未満の場合にはEVTを行うことが推奨された。ただし、EVTが不成功ないし閉塞した後のバイパス術の成績ははじめからバイパス術を施行した成績よりも不良で、EVTでは術後早期の再治療率が高かった²⁹²⁾。したがって、下腿足部動脈領域に対する血管再建術式の選択は、EVT医のみではなく、経験豊富な血管外科医を含めて行うことが望ましい。〔IV-3.3.4 治療各論：血管再建の適応〕(35頁)を参照

c. 静脈グラフトの使用法

鼠径靭帯以下の血管再建では自家静脈グラフトの使用が推奨されている。自家静脈グラフトの材料としては、大伏在静脈が望ましいが、不足する場合には小伏在静脈や上肢の静脈が使用可能である。静脈の使用法として、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とのあいだに大きな口径差がある場合には後者が好んで選択される。Non-reversed法のうち、in-situ法は、吻合する動静脈が近接している場合に用いると、皮膚切開と手術時間を節減できる長所を有する。自家静脈がグラフトとして使用可能か否かは、虚血肢に対する血管再建の戦略を決定するうえで大切な要素である。鼠径靭帯以下の血管再建を検討する際には、EVTを選択する場合であっても、後のバイパス術の可否に配慮して、術前には超音波検査で自家静脈の評価を行うことが望ましい。

4.3

国際的ガイドラインの比較（表7）

EVTの適応や手技に関する推奨事項は、国際的に十分なコンセンサスが得られているとはいえないのが現状であり、その主因はEVTと外科的血行再建を直接比較したエビデンスが非常に少ないことにある。本ガイドラインでも、EVTで記載されている内容と外科的血行再建で記載されている内容にいくつか齟齬があるのは、血行再建にたずさわる血管外科医、循環器内科医、放射線科医のあいだで理解が必ずしも一致していないことによる。米国と英国で開始された2つのRCTおよびわが国で行われている多施設前向き観察研究は、この問題を解決する重要なエビデンスを提供するであろうと期待されている。

4.4

血行再建後の補助療法

4.4.1

血行再建後の薬物療法

EVTまたは外科的血行再建術を受けたすべての患者には、最適な内科的治療（抗血小板薬、スタチン、降圧薬投与、血糖コントロール、および禁煙継続）を提供することが推奨されている¹⁹⁵⁾ [[IV-2. 全身疾患としてのASOへの

治療アプローチ] (20⁹⁾を参照]。

この場合の抗血小板薬の投与は、心血管イベントの抑制と再建血管の開存性向上の2つを目的としている。後者に関しては、血小板凝集抑制が期待されるアスピリンやクロピドグレルが推奨されている¹⁹⁵⁾が、加えてシロスタゾールによるステント留置後の再狭窄予防効果がSTOP-IC試験で示されている³¹⁾ [[IV-4.1 血管内治療（EVT）] (36⁹⁾を参照]。

4.4.2

再建血管のサーベイランス

血行再建後の定期的サーベイランスも重要であり、EVT後でもバイパス後でも定期的な臨床評価（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（**クラスII** / **レベルC**）¹⁹⁵⁾。

とくに静脈グラフトに関しては、上記の臨床的評価に加えてデュプレックス超音波検査による定期的サーベイランスの重要性が認識されており、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。しかし、EVT後のサーベイランスについては、どの程度積極的に検査すべきか、そのタイミングや検査方法、あるいは再狭窄発生に対する介入方針に関してまだコンセンサスが得られておらず、データの蓄積を必要としている。

V. 頸動脈・椎骨動脈

1.

頸動脈狭窄

● 頸動脈狭窄の診断

< 推奨事項 >

クラスI

1. 頸動脈デュプレックス超音波検査によって、有症候性で50～99%、無症候性で70～99%の狭窄が診

断されれば治療方針の決定には十分である。 **レベルA**

2. 無症候性で50～69%の狭窄が疑われた場合は、治療方針の決定にはMRA、CTAあるいはDSAが必要である。 **レベルB**

3. より広範囲の評価にはCTAかMRAを行う。DSAは診断がはっきりしない場合にのみ行う。 **レベルB**

頸動脈の狭窄度の表し方はいくつかあるが、ここではNASCET（North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial）³¹⁾で用いられた狭窄率を基準とする。

頸動脈の狭窄率：

$(1 - \text{狭窄部の最小内腔径} / \text{内頸動脈が平行になった部位での内腔径}) \times 100 (\%)$

まず行われる検査は無症候性、有症候性とも、頸動脈デュプレックス超音波検査である。頸動脈分岐部よりも心臓側、あるいは末梢側の病変の評価が必要な場合は、頸動脈デュプレックス超音波検査に加えてCTAあるいはMRAを行う。診断がはっきりしない場合にはDSAを考慮する。

有症候性頸動脈狭窄と診断される症候としては、6か月以内のModified Rankin Scaleでscore 2以下の脳梗塞、TIA、一過性単眼性黒内障などがあげられる。

●有症候性頸動脈狭窄に対する治療基準

<推奨事項>

クラスI

1. CASのハイリスク群として、70歳以上、15mm以上の長い病変、ほぼ閉塞に近い狭窄（preocclusive：狭窄率95～99%）あるいは脂質に富んだ（lipid-rich）プラークを伴う病変などがあげられ、これらの患者において初回手術であり放射線治療の既往もなく、安全に完全にプラークを除去できる場合には、CASよりCEAを行う。 **レベルA**
2. 狭窄率50%以上の有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癒痕化などのCEAの禁忌がない限り、CASよりもCEAを行う。狭窄率が高くなるほど治療が必要である。なお、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。 **レベルB**

クラスIIa

1. 狭窄率50%以上の有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痕化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を行う。 **レベルB**
2. 有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。 **レベルB**

クラスIIb

1. 狭窄率50%以上の有症候性頸動脈狭窄で制御できない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が、このハイリスク群においては症状と治療リスクの判断が難しく、積極的な薬物療法が有用となる可能性がある。 **レベルC**

クラスIII

1. 狭窄率50%未満の患者は手術適応がない。 **レベルA**

2. 慢性閉塞の病変やModified Rankin Scaleでscore 3以上の重度の障害を有する患者は手術適応がない。

レベルC

●無症候性頸動脈狭窄に対する治療基準

<推奨事項>

クラスI

1. 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を検討する。

レベルA

クラスIIb

1. 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十分に選択された患者に対してのみ考慮してもよい。 **レベルB**

わが国でも、頸動脈病変をはじめとしたアテローム硬化による大血管病変に起因するCVDが増加している。

頸動脈狭窄に対するCEAの有効性が複数のRCTで証明された^{31,339-343}。虚血性CADの予防と治療において、頸動脈病変を適切に治療することはきわめて重要である。治療にあたっては、脂質異常症、高血圧、糖尿病、喫煙などを含むそのほかのリスクファクターの評価と治療が同時になされることが重要である。また、CASについてもいくつかのRCTで有効性と限界が示され、その役割が次第に明らかになってきている。

頸動脈狭窄に対するCEAとCASの治療成績を比較したRCTの結果がいくつか発表された。欧州で行われたEVA-3S（Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis）試験では、狭窄率50%以上の有症候性頸動脈狭窄に対する治療で、術後30日以内と4年以内の脳梗塞および死亡はCEAよりもCASで有意に多かった³⁴⁴⁻³⁴⁶。同じく欧州で行われたICSS（International Carotid Stenting Study）では、狭窄率50%以上の有症候性頸動脈狭窄に対する治療で、術後120日以内の脳梗塞/心筋梗塞/死亡がCASで有意に多かった³⁴⁷。米国で行われたCREST（Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial）では、狭窄率50%以上の有症候性狭窄と60%以上の無症候性高度狭窄に対する治療で、術後4年以内の脳梗塞/心筋梗塞/死亡はCEAとCASに有意差を認めなかったが、脳梗塞と死亡に限るとCEAよりもCASのほうが多かった。1年後のQOLの解析では、周術期に脳梗塞を発症した患者では有意に低下

していたが、心筋梗塞を発症した患者では影響は小さかった³⁴⁸⁾。

これらのRCTをもとに欧米では4つのガイドラインが発表されたが、CEAを安全に行う患者に対してCASを行うことを認めるかどうかにおいてやや異なっている。AHA³⁴⁹⁾とESC⁴⁾はCRESTの結果から、狭窄率50%以上の有症候性頸動脈狭窄に対して、周術期合併症率が4~6%の施設で、CASがハイリスクでない患者の場合には、CASがCEAに変わりうるとしている。SVS³⁵⁰⁾、オーストララシア内科協会³⁵¹⁾のガイドラインでは、いずれの試験でも周術期の脳梗塞や死亡の発生率がCASで有意に高かったことから、心臓、肺などの併存疾患や病変の解剖学的理由からCEAがハイリスクと考えられる場合のみCASを認めている。有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³⁵²⁾。

無症候性頸動脈狭窄に対しては、CEAが第一選択と考えられるが、CASの適応の扱いについてはガイドラインによって異なっている。AHAは、CASは合併症発生率が3%以下であることを実証している施設において適応となりうるとしている。CRESTではしっかりした基準のトレーニング歴、CASの経験、成績をあわせもつ医師のみがCASへの参加を許されたが、狭窄率60%以上の無症候性頸動脈狭窄に対するCASにおける手術関連の脳梗塞/死亡率が4.5%と、治療の適応とされる3%を超えており、CRESTに参加した施設のなかでも上位の施設においてしか無症候性頸動脈狭窄に対するCASは適応にならないと考えられる。英国の国立医療技術評価機構（National Institute for Health and Care Excellence; NICE）のガイドラインでは、無症候性頸動脈狭窄に対するCASは臨床研究以外には認めていない³⁵³⁾。無症候性でCEAがハイリスクと判断される場合には、薬物療法を選択するのが適切と判断されることも多い。無症候性頸動脈狭窄に対するCASの適応は、合併症発生率が3%以下であることを実証している施設においてCEAがハイリスクでかつCASがハイリスクでない患者に限るなど、慎重な判断が必要と考えられる。

本ガイドラインは、現時点でのエビデンスをもとに、安全に脳梗塞を予防することが最重要であると考えて作成した。

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。安全に脳梗塞を予防することが最も重要であることから、治療方法は慎重に選択する。

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、薬物療法を選択したほうが安全ということになる。

それぞれの施設で治療に伴う合併症の発生率を常に把握し、発生率がガイドラインが定める数値よりも高い場合は、治療方法、治療適応の判断、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数値以下に抑えるよう努力する。

2.

頭蓋外椎骨動脈狭窄

<推奨事項>

クラス IIb

1. 抗血栓薬、脂質降下薬、そのほか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有症候性頭蓋外椎骨動脈狭窄に対して、血管内治療、バイパス手術を考慮してもよい。

レベル 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検討されていないが、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TIAや脳梗塞を繰り返す患者には、治療の適応があると考えられる³⁵⁴⁾。

VI. 血管腫・血管奇形

<推奨事項>

- 血管腫・血管奇形の診療には病態を正しく評価する能力と経験が要求され、病態に応じた治療の選択が大切であるため、専門医を受診させる。

1. 定義と分類

血管の形成は胎生3週に始まるとされる。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（vascular anomaly）が生ずる³⁵⁵。Vascular anomaly の分類として1988年に制定されたHamburg分類³⁵⁶では、異常を起こす優位血管系から動脈系の形成異常、静脈系の形成異常、動脈と静脈の異常短絡を主とする異常、およびこれらの複合型の4つに分類され、その後リンパ系の異常も加えられた³⁵⁷。また、形態学的・解剖学的側面から、無形成・低形成、狭窄・閉塞、拡張、屈曲・蛇行、遺残、動静脈瘻、異形成などとした分類³⁵⁸は、日常診療に応用しやすい³⁵⁹。

Vascular anomalyには血管腫、血管奇形、母斑など多くの名称があり、診断・治療上の混乱をきたしている。これらの混乱を收拾するため、1996年にISSVA（The International Society for the Study of Vascular Anomalies）は分類用語の統一を行い、さらに2014年には改訂を行った^{360,361}。ISSVA分類では、vascular anomalyを血管腫（vascular tumor）と血管奇形（vascular malformation）に分類した。わが国でも相応したガイドラインが刊行されている³⁶²。血管腫は細胞（おもに内皮）の過形成によって発育する。多くは乳児性血管腫で、小児期に自然消退する。このため末梢血管に異常をきたすことは通常はない。これに対して血管奇形は細胞増殖に乏しい内皮をもち、形態形成の局所的な異常によって引き起こされたと考えられる³⁶²。血管奇形に自然消退はなく、血流障害由来の疼痛、潰瘍、患肢の成長異常、機能障害、整容上の問題が生じうる。血管奇形は罹患部位によって毛細血管奇形

（capillary malformation; CM）、静脈奇形（venous malformation; VM）、リンパ管奇形（lymphatic malformation; LM）、動静脈奇形（arteriovenous malformation; AVM）、これらが複合した混合型血管奇形に分類される。動脈単独病変はまれである。また、異常の種類としては起始、走行、数、長さ、径（無形成・低形成、狭窄・閉塞、拡張・瘤化）、弁の異常、および胎生期血管遺残、異常交通（動静脈瘻）で分類する³⁶¹。

このなかで、末梢動脈系の血行障害を引き起こす血管奇形としては、動脈系の無形成・低形成、狭窄・閉塞、拡張・瘤化、起始・走行・分岐・数の異常、胎生期血管遺残、異常交通（動静脈奇形）が主たるものである。

2. おもな形態・解剖学的異常と病変

2.1 無形成・低形成

腹部大動脈などの動脈系の無形成・低形成（aplasia, hypoplasia）は、時に下肢に血行障害をもたらす。その程度は、側副血行路の発達の程度にかかっている。

2.2 狭窄・閉塞

狭窄をきたす血管奇形としては大動脈縮窄症がよく知られているが、FMD、走行異常、分岐異常も狭窄を生じることがある。

2.3 拡張・瘤化

先天性の動脈瘤もあるが、拡張病変のみでは血行障害は生じない。しかし瘤化に伴う血栓症、塞栓症では有症候となる。

2.4

起始・走行・分岐・数の異常

起始・走行・分岐・数の異常は、血管造影や超音波検査、手術の際に偶然発見されることが多く、臨床的意義は小さい。臨床症状が生じる走行異常としては、膝窩動脈捕捉症候群、ナットクラッカー症候群（renal nutcracker syndrome）がある。

2.4.1

膝窩動脈捕捉症候群

膝窩動脈の走行異常や周囲筋束の走行異常によって膝窩動脈が圧迫され、下肢に血行障害が生じる症候群である³⁶³。動脈ばかりではなく、静脈も圧迫されることがある。膝窩動脈外膜嚢腫（嚢胞性外膜疾患）とともに、間歇性跛行の鑑別診断時にあげられる疾患である。〔XVIII. 膝窩動脈捕捉症候群〕（77頁）を参照

2.4.2

ナットクラッカー症候群

左腎静脈が上腸間膜動脈と大動脈とのあいだで圧迫され、血尿・腰痛などをきたす症候群である³⁶⁴。左腎静脈捕捉症候群とも呼ばれる。

2.5

胎生期血管遺残

遺残坐骨動脈（persistent sciatic artery）：内腸骨動脈から膝窩動脈へと連結する坐骨動脈は、胎生期の主要な下肢への血液供給動脈である。胎生3か月頃には外腸骨動脈、大腿動脈の発育とともに消退するが、生後も退化せずに遺残することがある。遺残坐骨動脈は、しばしば血栓症や塞栓症の原因となり、瘤を形成し臀部の拍動性腫瘍として触知されることもある。下肢の虚血症状の程度に応じて治療法が選択されるが、動脈瘤は手術的に治療される。詳細は別項に記載する〔XIX. 遺残坐骨動脈〕（79頁）を参照。

2.6

異常交通：動静脈奇形

動静脈奇形は、胎生期における脈管形成の異常によって動脈と静脈のあいだに生じた、非生理学的な短絡である。病変内に動静脈シャントを単一から複数有し、拡張・蛇行した異常血管の増生を伴う高流速性病変である。外傷などによる後天性動静脈瘻も、同様の症状をきたす。臨床症状による病期の判定にはSchöbinger病期分類³⁶⁵が使用され、静止期（I期）には紅斑と皮膚温上昇のみであるが、拡張期（II期）には血管雑音や病変の増大を伴い、破壊期（III期）になると盗血現象によるチアノーゼ、疼痛、潰瘍、出

血、感染をきたす。代償不全期（IV期）に至るものは多くはないが、巨大な動静脈奇形によるシャント血流増大が続くと心不全をきたす。

診断は超音波検査による高速血流の確認で可能であるが、MRI、CT、MRA、CTAでは詳細な解剖学的情報が得られる。動脈造影は、塞栓術・硬化療法などの侵襲的治療を前提とした場合に行われる。

治療は、限局性病変では外科的切除術で根治できる場合もあるが、広範なびまん性病変では保存療法のみで経過を観察せざるをえない患者も少なくない。保存療法としては弾性ストッキング・スリーブによる血管の拡張防止、シャント血流の増加防止が行われる。エタノールや静脈瘤硬化剤による硬化療法は、流量の少ない病変には適応があるが、高流量の病変には無効である。塞栓療法は動静脈シャントを直接閉塞させることができ、たとえすべて閉塞できなくとも症状の改善には有効である。しかし流入動脈のみの塞栓術や結紮術は単独療法としては有効ではなく、根治手術前に術中出血量を減少させる目的で行う以外では禁忌である。動静脈奇形の診療には病態を正しく評価する能力と経験が要求され、また病態に応じた治療法の選択が大切であるため、専門とする放射線科医、形成外科医、血管外科医による診療が推奨される。

2.7

異形成：FMD

血管壁の筋組織や線維組織の異常によって血管壁が拡張や狭窄を起こし、血管壁に凹凸が生じる疾患である。腎動脈に好発し、腎血管性高血圧症の原因になるほか、頸動脈や四肢の動脈にもみられる³⁶⁶。しばしば左右対称的に生ずる。狭窄による虚血症状が起り、また血栓による塞栓症や解離の原因にもなる。血管造影では、特異的な数珠様陰影がみられる。治療は、腎動脈狭窄に対しては初期成功率がバイパスと遜色なく低侵襲であることから、EVTが多く行われる³⁶⁷。〔IX. 腎動脈〕（53頁）を参照

VII. 血管損傷

<推奨事項>

クラス IIa

1. 血管損傷が疑われる患者には、CTA による評価を行う。
レベル B

二つの世界大戦までは、血管損傷のおもな治療は出血制御と肢切断であったが、朝鮮・ベトナム両戦争を通じて血行再建による救肢例が増加し、血管外科が発達した³⁶⁸⁻³⁷⁰。わが国では銃創など鋭的外傷は少ないが、交通事故、労働災害、スポーツによる鈍的外傷が多く^{371,372}、近年では血管内治療 (EVT) に伴う医原性損傷も増加している^{368,369,372-375}。日本血管外科学会アンケート報告によると、血管損傷中の医原性損傷は2009年50.8% (245/482)、2010年62.9% (300/477) であった³⁷⁴。

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³⁷⁶、血管攣縮によって止血される。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³⁶⁹。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³⁶⁹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³⁶⁹。動静脈穿通創では時に動静脈

瘻 (arteriovenous fistula; AVF) が形成され³⁶⁹、受傷後遠隔期に心不全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^{368,369} (胸郭出口症候群^{368,377} や膝窩動脈捕捉症候群^{368,378})。

1.3

医原性血管損傷

動脈造影や EVT の進歩によって高齢者や小児、抗血小板療法中の患者に対しても EVT を行う機会が増加した^{369,375}。EVT による合併症として、カテーテル、ガイドワイヤー、ステントグラフト、バルーン拡張による穿孔、解離、内膜損傷、粥腫塞栓、仮性瘤、AVF などが生じうる^{372,375}。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。したがって手技の際には、体表に近い動脈の中央部を穿刺し、適切な圧で圧迫して血管損傷を予防する³⁷⁵。

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³⁶⁹。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”]³⁶⁸⁻³⁷⁰ 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^{369,379}。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³⁶⁹、迅速に血行を再建しないと切断リスクが高まる^{369,372,373}。

3. 治療方針

血管損傷についての報告では、厳密な RCT は少ない。下肢穿通性動脈損傷のガイドライン³⁸⁰⁾と上肢穿通性動脈損傷の管理法の論文³⁷⁹⁾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。

3.1 診断法

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が、動脈拍動の減弱・消失、出血、血腫、チアノーゼなどで診断は容易である。確定診断は超音波検査、デュプレックス超音波検査、ABI 測定、CTA、血管造影などで行う。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^{369, 373, 380)}。

3.2 手術適応

体幹部血管損傷は救命のため、四肢血管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。血管損傷患者は急性循環不全をきたす。4～6時間が“ゴールデンタイム”³⁶⁹⁾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³⁷⁹⁾、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33～100%とされ^{369, 372, 373)}、迅速な再建を要する³⁶⁹⁾。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³⁶⁹⁾。カテーテル穿刺後の拍動性血腫は慎重な観察下に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、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、指か圧迫包帯で押さえ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³⁶⁹⁾。四肢の出血は、中枢を駆血帯³⁸⁰⁾、末梢を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しない結節縫合により閉鎖できることが多い^{374, 375)}。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³⁶⁹⁾。

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³⁶⁹⁾、可能な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 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^{369, 380)}が、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^{369, 372, 373)}、血行再建を優先するのがよいとの意見がある³⁷¹⁾。

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がある³⁶⁹⁾。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、血管移植などで対処する^{368, 369)}。開放創では感染のおそれから、自

自家静脈グラフトの使用を原則とする。また、自家静脈が得られず ePTFE などの人工血管を使用せざるをえない場合はとくに、血流が豊富な軟部組織で被覆するように努める³⁸⁰⁾。

4.4 EVT

到達しにくい部位の出血や仮性瘤・AVF に対しては、塞栓術^{380,381)} やステントグラフト治療も選択肢となる³⁷⁹⁻³⁸¹⁾。下肢穿通性動脈損傷に対するステントグラフト治療に関する

大規模な症例集積研究はまだなく、その役割は今後の研究課題であるため、処置を行うか否かは個々の患者ごとに考慮する³⁸⁰⁾。

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の再灌流障害 (MNMS)³⁸²⁾ やコンパートメント症候群に注意する^{368,369,371,382)}。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^{45,369,380)}。〔Ⅲ. 急性下肢動脈閉塞〕(115)を参照

VIII. 腹部内臓動脈

1. 急性腸間膜動脈閉塞

おもな原因は塞栓症や動脈血栓症、動脈硬化による慢性狭窄病変、易血栓形成状態や急性動脈解離などである。原因にかかわらず、理学所見が発現する前に、まず激しい腹痛を訴える。腹部膨満、硬直、筋性防御や全身症状は数日後に発現する。これは、腹膜の炎症が遅れて起こるためである²⁾。

1.1 診断

<推奨事項>

クラス I

1. 腹部の理学所見がなくても、脳心血管疾患の既往のある患者の急性腹痛には急性腸管虚血の可能性がある。 **レベル B**
2. 内臓血管周囲や中枢血管の血管内治療 (EVT) を行った患者、心房細動などの不整脈や心筋梗塞直後の患者での急性腹痛には、急性腸管虚血の可能性がある。 **レベル C**

クラス III

1. 急性腸管虚血では腹部超音波検査による診断は推奨しない。 **レベル C**

高齢の女性に多く、多くの患者には脳心血管疾患の既往がある。腹痛はほとんどで認め、一般には臍周囲の激しい痛みである。はじめは腹膜刺激所見がないため、「理学所見のない腹痛」といわれている²⁾。

検査所見では、病状の進行とともにさまざまな異常がみられるが、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。超音波検査は、腸間膜動脈の描出と詳細な評価に高い技術を要する点で利便性に劣る。腸管虚血を示す CT 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、などである。腸管虚血を示唆するその他の所見としては、腸管気腫、門脈ガス像があり、どちらも発症後期にみられる。疑診例では造影 CT が有用なことが多い。

超急性発症で、動脈閉塞の可能性が非常に高く腸管梗塞が疑われる場合には、迅速な腸管血流の再開を可能とする外科的治療が適応となる。急性発症で血管造影が迅速に行える場合には、確定診断が可能であり、また引き続き EVT を行える点でも血管造影が有用である。ただし、血管造影は急性腸管虚血の最も有用な検査であるが、緊急時に行うには時間を要する点が議論となっている。

発症が緩やかで、非閉塞性腸管虚血症（NOMI）が疑われる場合には、はじめに血管造影を行う適応があり、時間を要する検査ではあるが得られる情報によるメリットのほうが大きい。

1.2

外科的治療

<推奨事項>

クラスI

- 急性腸管虚血の外科的治療としては血行再建術、壊死腸管切除術、必要なら血行再建術後24～48時間後でのsecond look operationを行う。 **レベルB**

外科的治療には、開腹術、血栓除去やバイパス術による血行再建術、血行再建後の腸管虚血の評価、壊死腸管の切除、などが含まれる。腸管の虚血は明らかに壊死が疑われる場合や明らかに軽度の場合もあるが、判断が困難な場合もある。

腸管虚血の評価は、いかなる術中検査よりも経験のある外科医による判断のほうが正確であるともいわれる³⁸³。温存可能な腸管と切除が必要な腸管を見定めるためには、予定手術として、初回手術後24～48時間後にsecond look operationを行うことも有用である。

1.3

EVT

<推奨事項>

クラスIIb

- EVT（血栓溶解療法、PTA、ステント留置術）は患者を選択して行うことを考慮してもよい。施行後にも開腹術が必要となる可能性は残る。 **レベルC**

早期に診断が確定した場合、ウロキナーゼ（urokinase）動注による血栓溶解療法などの内科的治療が効果的であるとの報告もある³⁸⁴⁻³⁸⁶が、腸間膜動脈の急性閉塞に対する薬物療法は無効なことも多く、おもに外科的治療が行われる。急性腸管虚血患者には症状が発現した時点である程度進行した腸管虚血があり、EVTにより血流再開に成功しても、開腹による腸管の状態の確認が必要なことがある。

2.

慢性腸間膜動脈閉塞

腹腔動脈や腸間膜動脈には動脈硬化性病変がしばしば認められるが、慢性腸管虚血により臨床症状が出現することはまれである。これは腹部内臓動脈である腹腔動脈、上下腸間膜動脈はそれぞれに交通をもち、狭窄・閉塞病変があってもネットワークによって血流が維持されることによる。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、食事で誘発される腹痛、体重減少、便通異常である。脳心血管系疾患の既往を有し、冠動脈や下肢末梢血管の手術歴のある患者が多い。

2.1

診断

<推奨事項>

クラスI

- 原因不明の腹痛や体重減少がみられ、とくに脳心血管系疾患を有する患者には、慢性腸管虚血の可能性がある。 **レベルB**
- ただちに行う検査としては超音波、CTA、MRA検査が有用である。 **レベルB**
- 確定診断には血管造影での側面像または3D-CTAが有用である。 **レベルB**

診断に有用となる特異的な血液検査所見はない。病変は大動脈からの起始部に形成されることが多く、超音波検査による描出も可能であり、熟練者によって行われれば、70%以上の狭窄または閉塞病変の正診率は高いといわれる。CTAやMRAも腸管虚血の診断を目的として行われることが多いが、より末梢領域の描出は困難であるため慎重に評価する。血管造影では確実な確定診断が得られやすく、その側面像では腸間膜動脈の起始部の描出も可能である。正面像でarc of Riolanが発達している所見は、中枢腸間膜動脈の狭窄や閉塞を示唆している。選択的腸間膜動脈の撮影は、カテーテルが動脈起始部を越えてしまうため病変を見逃す可能性がある。

2.2

EVT

<推奨事項>

クラスI

1. 慢性腸間膜動脈閉塞性疾患に EVT を行う。 **レベルB**

慢性腸間虚血に対する EVT の多くは狭窄病変に対するものであり、閉塞病変での報告はごくわずかである。術後の再狭窄はバイパス術に比べ高率であるといわれているが、再度の EVT によって修復可能なことが多く³⁸⁷⁾、狭窄病変に対しては第一選択とすることが可能となってきた³⁸⁸⁻³⁹³⁾。

2.3

外科的治療

<推奨事項>

クラスI

1. 慢性腸管虚血に手術治療を行う。 **レベルB**

クラスIIb

1. 大動脈や腎動脈の動脈硬化性疾患の治療歴がある場合には、無症候性腸間膜動脈閉塞性病変に対して血行再建を考慮してもよい。 **レベルB**

クラスIII

1. 大動脈や腎動脈の動脈硬化性疾患の治療歴がない無症候性患者に、血行再建の適応はない。 **レベルB**

外科的治療としては血栓内膜摘除術やバイパス術があるが、おもにバイパス術が選択されている³⁹⁴⁻⁴⁰²⁾。画像上に、腸間膜動脈の閉塞性病変が認められる無症候性患者では、大動脈や腎動脈の動脈硬化性疾患の治療歴がある場合には血行再建術を考慮してもよいが、そうでない患者は血行再建術の適応とはならない。

3.

腹腔動脈起始部圧迫症候群

腹腔動脈が横隔膜正中弓状靭帯によって圧迫されることで血流障害が生じ、腹痛などの内臓虚血症状を引き起こす疾患である。軽度のものを含めれば、解剖学的な腹腔動脈の圧迫変形は全人口の40%に存在するともいわれているが、実際には上腸間膜動脈からの側副血行路の発達によって臓器虚血症状を認めない場合が多い。したがって、腹腔動脈の圧迫による血行障害と腹腔動脈起始部圧迫症候群は

同義ではない。

3.1

診断

典型的症状は体位によって変化する食後の腹痛であるが、頻度は37%にすぎない。嘔気、嘔吐、下痢が65%に認められ、体重減少は61%に認められる。

画像診断では側面、斜位での血管造影で腹腔動脈が圧迫され、とくに深呼吸時に狭窄が高度となれば有意な所見である。しかしながら腹腔動脈の狭窄自体は特異的な所見ではないため、注意が必要である。

3.2

治療

腹部症状の原因として他疾患の関与が否定され、血管造影で明らかな狭窄所見を認める患者では、手術治療も選択肢として考慮する。通常は腹腔動脈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。腹腔鏡下での正中弓状靭帯の切開も可能である。しかしながら手術治療を行っても症状が消失しない患者が少なからず存在し、このことが、本疾患が基本的に除外診断であり侵襲的治療に慎重にならざるをえない所以である。

4.

非閉塞性腸管虚血症 (NOMI)

非閉塞性腸管虚血症は、器質的な血管閉塞は存在せず、主幹動脈が開存しているにもかかわらず、腸管の虚血をきたし腸管壊死にもいたる予後不良な疾患である。心不全、ショック、脱水、維持透析、周術期の低拍出量症候群などが誘因となる場合が多く、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⁴⁰³⁻⁴⁰⁵⁾。

4.1

診断

<推奨事項>

クラスI

1. 心拍出量減少例や心原性ショック患者の腹痛時には NOMI を疑う。 **レベルB**
2. 基礎疾患を治療しても速やかに改善がみられない NOMI 疑い患者に、血管造影を行う。 **レベルB**



NOMIは循環不全状態での腹痛時に疑われ、意識状態が悪い場合には診断が遅れることもある。特異的な理学所見や検査所見はない。基礎疾患を治療しても速やかに改善がみられないNOMI疑い患者には、血管造影の適応がある。血管造影では特徴的な血管の攣縮が描出でき、血管拡張薬を動脈内に直接投与することも可能である⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸。

4.2 治療

<推奨事項>

クラスI

1. ショック状態から離脱させる治療が最優先である。

レベルC

2. 治療抵抗性のNOMIに、開腹術と壊死腸管の切除を行う。

レベルB

クラスIIa

1. 全身的治療が無効な場合、またはコカイン (cocaine)

や麦角中毒による腸管虚血の患者に対して、経カテーテル的血管拡張薬を使用する。

レベルB

初期治療としては、原因となっている循環不全状態を改善することが重要である。血管造影によって確定診断を得た後は、留置カテーテルから血管拡張薬を投与し腸間膜動脈血流の改善を図る。発症早期の手術適応は低く、その理由として①血管閉塞がないため直接修復できない、②早期の腸切除では縫合不全を生じることが多い、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⁴⁰⁹、などがあげられる。しかしながら腹膜刺激症状がみられる患者や発症後12時間以上経過した患者では腸管壊死の可能性が高く、実際に広範囲の腸管切除にいたることも多いため、内科的治療を行っても腹部症状が持続するときは、速やかに開腹術や腸管切除を考慮する^{410,411}。

IX. 腎動脈

<推奨事項>

クラスIIa

1. 腎血管性高血圧に対しては、まず薬物療法を行う。片側性腎動脈狭窄 (RAS) に対する第一選択薬としてはACE阻害薬またはARBを用い、必要に応じて利尿薬、β遮断薬、カルシウム拮抗薬などを追加する。
2. 薬物療法では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、経皮的腎動脈形成術 (percutaneous transluminal renal angioplasty; PTR) または外科的血管再建術を行う。

レベルB

レベルB

クラスIII

1. 両側性RASに対するACE阻害薬またはARBの使用は原則禁忌である。

レベルB

2. 無症候性RASは血行再建の適応はない。
3. 動脈硬化性RASに、予後改善のために薬物療法に血行再建を追加することは推奨しない。

レベルB

レベルB

● RAS

RASは、腎動脈内腔の狭小化によって腎臓への血流が障害される疾患で、腎血管性高血圧の原因となる。その80～90%は動脈硬化性であり、一般的には大動脈、冠動脈、脳動脈、下肢動脈など全身の動脈硬化の一環として発現していることが多い⁴¹²。頻度としては、心臓カテーテル検査を受けた患者において、わが国では7%、欧米では30%にRASがみられたという報告がある^{413,414}。また、欧米では65歳以上の6.8%にRASがみられたという報告もある⁴¹²。病変の部位としては、動脈硬化性RASは大動脈に連続して、または不連続に腎動脈起始部から近位部1cmにみられ、両側性が20～30%である。次いでFMD

が多い。そのほかの RAS の原因としては、高動脈炎、腎動脈解離、外傷などがある (表 8)。

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する。原因は不明である⁴¹⁵⁾。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。15～50 歳のとくに女性に好発し人口の 0.4% にみられるとされるが、詳細は不明である。病変は腎動脈の中央部から遠位部に好発し、“string of beads” の形態が特徴である。病態は、RAS によるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RA) 系の活性化に由来する治療抵抗性・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。一方では病変の自然消退も報告されている。

1. 自然経過

RAS の自然経過をみると、狭窄は必ずしもすべてが進行性とはいえず、無症候性の患者では病変がほとんど進行しないという報告がある。一方で、全身の動脈硬化が強い、進行性の高血圧や腎機能低下を呈するなどの患者群では、腎動脈の狭窄が進行することを示した報告もある。動脈硬化性 RAS の患者では、大動脈、冠動脈、頸動脈など他の動脈にも動脈硬化性病変を有する場合があります。注意が必要である。

2. 病態

RAS の病態として重要なのは進行性の腎血流の低下とそれによる RA 系の活性化である。RA 系の活性化によって、心臓や全身の血管にリモデリングが生じ、さらに高血圧が増強されると考えられている。同時に腎血流の低下によって糸球体濾過機能が障害され、炎症反応が惹起されて細胞傷害が生じ、腎機能低下を招くとされている。しかし、慢性的な血流低下においてどのプロセスが主要な働きをしているのかは、まだよくわかっていない⁴¹⁶⁾。

3. 診断

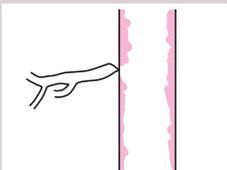
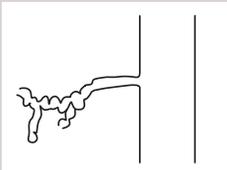
診断は腎動脈の内腔を描出することによって行われる。デュプレックス超音波検査 (収縮期最高血流速度など) は低侵襲スクリーニング検査として有用である⁴¹⁷⁾ が、患者の体型などによっては診断が困難なことが少なくない。デュプレックス超音波検査では評価が困難で腎機能が正常な患者には、CTA や MRA 検査も有用である。また最近、非造影 MRA の診断精度も向上している。臨床症状で RAS がきわめて疑わしく、かつ、非侵襲的検査では確定診断にいたらない場合は、血管造影検査を考慮する。

4. 治療方針 (表 8)

治療の目的は、腎機能の保護と、長期的な脳心血管合併症の回避である。したがって、90% 以上を占める動脈硬化性 RAS の治療の柱は動脈硬化リスクの軽減である。さらに薬物療法のみを行うか血行再建術を追加するかを選択する。開腹によるバイパス手術は、急速に高血圧をきたした患者における腎不全回避と血圧コントロールに有効であったという報告もあるが、その侵襲の大きさと薬物療法の進歩により現在ではあまり行われていない。したがって血行再建術の主流は PTRA であり、そのなかで腎動脈ステント治療が腎機能の保護と脳心血管合併症の回避に寄与するかどうか議論されている。2014 年に発表された CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) study によると、腎機能の保護においても、脳心血管合併症の回避や予後の改善においても、腎動脈ステントは有効性を発揮できなかった⁴¹⁸⁾。この研究は、過去に患者選択の不備や治療不成功が多いなどの問題を指摘された RCT である ASTRAL (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions) 試験⁴¹⁹⁾、STAR (STent placement and blood pressure and lipid-lowering for the prevention of progression of renal dysfunction caused by Atherosclerotic ostial stenosis of the Renal artery) 試験⁴²⁰⁾ と奇しくも同じ結果となった。しかし、対象を限定すればステント治療の有効性が証明されるとの意見もある。たとえば、① 3 種の降圧薬を使用しても降圧効果が得られない患者、② RAS の狭窄度が高度で腎機能低下が著しい患者、③ おそらくレニン活性の上昇による心不全や肺水腫の既往がある患者、④ RAS によって狭窄前後



表8 RASの原因による病態と治療法

RASの原因	頻度	好発年齢	好発部位と血管造影所見	治療
動脈硬化	80～90%	50歳以上 男性に多い	腎動脈起始部  大動脈の動脈硬化像	動脈硬化リスクの軽減 降圧薬 PTRA* 外科的血行再建術*
FMD	10～15%	15～50歳 女性に多い	腎動脈の中央部から遠位部  String of beads	降圧薬 PTRA 外科的血行再建術

* 薬物療法に併用することによる追加効果は証明されていない。

に著明な動脈圧較差が生じている患者、などである。CORAL studyのサブ解析では、上記の患者群でも状態が安定していればステント治療に有効性はないとしているが^{420a)}、現在RADAR (randomised, multi-centre, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with haemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis)⁴²¹⁾やNITER (Nephropathy Ischemic Therapy)⁴²²⁾も進行中であり、その結果によってさらなる方向性が示されるであろう。

5. 治療

5.1 薬物療法

ACE阻害薬およびARBは片側性RASに伴う高血圧の治療に有効で、第一選択薬として用いる^{2, 142, 423)}。ただし、治療開始後に腎機能の悪化を認める症例もあり、注意が必要である。両側RASに対するACE阻害薬やARBの使用は原則禁忌であり^{423a)}、カルシウム拮抗薬、利尿薬、 β 遮断薬などにより多剤併用療法を行う。ACE阻害薬やARBを使用する場合は少量より開始し、過剰な降圧、高カリウム血症、腎機能の悪化に注意する必要がある。

5.2 PTRA

最近わが国で実施された多施設共同研究では、動脈硬化性RASに対するPTRAは血圧および腎機能の有意な改善作用をもたらしたと報告された^{423b)}。しかし、動脈硬化性RASの治療において、薬物療法のみ比べPTRAの追加が予後の改善に有用であるという根拠は、現時点では臨床的に証明されていない。無症候性患者に対する予防的PTRAは自然経過から考えて適応はない。一方で、FMDの治療においてはPTRAの効果は広く認められている³⁶⁷⁾。

5.3 腎動脈バイパス手術

薬物療法の進歩によって現在ほとんど行われない傾向にあるが、施行例での腎動脈バイパスの開存率は良好である⁴²⁴⁾。手術前の高血圧が著明な患者では腎機能の回復が期待される傾向がみられたという報告もあり、手術のリスクが低い患者においては適応が残る可能性がある⁴²⁵⁾。

X. 高安動脈炎

<推奨事項>

1. 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を評価する。
2. 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を用いて疾患をコントロールし、動脈病変の進行を防ぐ。
3. 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。
4. 炎症の活動期が過ぎても、長期にわたってきめ細かく患者を追跡する。

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。

本疾患の記述は 1856 年の英国外科医 Savory による 22 歳女性剖検例の報告が最も古いものとされる⁴²⁶⁾が、1908 年に金沢大学眼科教授の高安右人によって「奇異ナル網膜中心血管ノ変化ノ一例」として、乳頭周囲の花環状動脈吻合を呈する 21 歳女性の報告がなされた⁴²⁷⁾ことにちなんで高安動脈炎と呼ばれ、国際的にもこの呼び名が広まった。1948 年に清水と佐野がこの病変を詳細に分析し、「脈が触れない、特異な眼症状、頸動脈洞反射の亢進」症例を独立した疾患の脈なし病として報告した⁴²⁸⁾。1961 年には稲田によって、異型大動脈縮窄症が脈なし病と同じ後天性の血管炎であるとの考えが出された^{429, 430)}。そして 1963 年には上田が、さまざまな症状を呈するこの血管炎を大動脈炎症候群としてまとめた^{431, 432)}。現在では高安動脈炎とい

う呼称に統一されている。

1973 年以降厚生省（現厚生労働省）の特定疾患調査研究事業に取り上げられ、今も研究が続いている。臨床調査個人票の集計によると、わが国では現在約 6,000 例の患者が登録されており、新規登録患者はここ数年は 150～200 例/年で大きな変動はみられない。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なピークはなく、若齢から高齢まで発症が認められた²⁶⁾。

2. 病因と病態

2.1 血管障害の機序

高安動脈炎の病因は依然として不明のままである。しかし、感染などのストレスがきっかけとなり、自己免疫的な炎症機序で T 細胞を中心とした血管組織の破壊が生じると推定されており、さらに背景として遺伝的素因の存在も示されている。

2.1.1 免疫

高安動脈炎の血管障害には従来、細胞性免疫の関与が指摘されてきた。炎症の進展に伴い、 $\gamma\delta$ T 細胞を主とした T 細胞が主体となった組織破壊のメカニズムで動脈壁が傷害されることが推定されている⁴³³⁻⁴³⁶⁾。

2.1.2 感染

主として血管壁中膜の平滑筋細胞にストレスで誘導されやすいといわれる MICA 抗原が発現し、この MICA が $\gamma\delta$ T 細胞を誘導することで病態形成が始まる可能性があ

る。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、かつて指摘された結核罹患との関連については、現在では否定的なデータもある。

2.1.3 遺伝

高安動脈炎の遺伝的素因としては、HLA-B領域が最も強く疾患感受性に関連する。HLA-B*52:01が古くから知られているほか、最近ではHLA-B*67:01やIL12Bとの関連が報告されている⁴³⁷⁻⁴⁴⁰。また、HLA-B遺伝子の近傍にあるMICA遺伝子との関連を示唆する報告もある⁴⁴⁰。潰瘍性大腸炎とのあいだに遺伝的類似性（HLA-B*52:01など）を認めるとの報告もある⁴⁴¹。

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⁴⁴²。

2.3 病理学的特徴

2.3.1 マクロ所見

罹患部位によって解剖学的に以下の4型に分けられる。①大動脈弓部と弓分枝動脈が侵されるもの、②下行・腹部大動脈が侵されるもの、③大動脈全体が侵されるもの、④肺動脈が侵されるもの。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^{26,443}。病変の中心は肺動脈幹を含む主幹部動脈であり、閉塞性増殖性幹動脈炎ともいわれている⁴⁴⁴。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（表9）⁴⁴⁵。

2.3.2 組織学的所見

栄養血管をもつ弾性動脈に生ずる激しい炎症性変化と、それに続く増殖性変化が主体である。炎症は中膜外膜境界部分あるいは中膜外層に初発する。炎症期には肉芽腫性炎症やびまん性増殖性炎症を呈しまれに巨細胞が出現するが、巨細胞性動脈炎のような典型的な肉芽腫性炎症は認めない。治癒期には内膜が二次的な肥厚を呈することによって血管内腔の狭窄や閉塞が生じ、また石灰化も出現する。中膜は弾性線維の断裂、変性、消失と動脈壁全層の瘢痕線維化を、外膜は著明な増殖肥厚、線維化を示す。時に虚血性

表9 高安動脈炎の血管造影分類

タイプI	大動脈弓分枝血管に病変を有するもの
タイプIIa	上行大動脈、大動脈弓ならびにその分枝血管に病変を有するもの
タイプIIb	上行大動脈、大動脈弓ならびにその分枝血管、胸部下行大動脈に病変を有するもの
タイプIII	胸部下行大動脈、腹部大動脈、腎動脈に病変を有するもの
タイプIV	腹部大動脈および/または腎動脈に病変を有するもの
タイプV	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、腹部大動脈および/または腎動脈に病変を有するもの

さらに冠動脈に病変を有するもの（C+）ならびに肺動脈に病変を有するもの（P+）。

Numano F. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 12-15⁴⁴⁵ より。

変化として巣状の中膜壊死を伴うことがあり、不規則に分布し“虫食い状”を呈するのが特徴である。中膜や外膜の破壊が著しい例では動脈瘤、大動脈弁閉鎖不全、時に大動脈解離の発症につながる。そのほか、栄養血管の増生や周囲の著明な細胞浸潤を認めることがある。外科手術は動脈の線維瘢痕化の時期に行われることが多いので、得られた標本で中膜に炎症細胞浸潤がみられることはまれである。

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²⁶。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⁴⁴⁶⁻⁴⁴⁸。

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⁴⁴⁹。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^{26,27,446,450}、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⁴⁵¹⁻⁴⁵⁵。そのほか難聴や耳鳴り、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²⁶⁾。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

3.3.1

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^{455a)}、米国リウマチ学会⁴⁵⁶⁾ などから診断基準が示されている（表 10）。

3.3.2

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⁴⁵⁷⁾。このほかリウマチ因子陽性、抗核抗体陽性を呈する患者もある。HLA-B52 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、MRA、DSA 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⁴⁵⁸⁾。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⁴⁵⁹⁻⁴⁶¹⁾。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⁴⁶²⁻⁴⁶⁴⁾、超音波検査も有用である。頸動脈エコー検査での所見は「マカロニサイン」と呼ばれる。上行大動脈の拡張と大動脈弁閉鎖不全は心エコー検査で確認できる。保険適用外ではあるが、近年 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⁴⁶⁵⁾。

c. 眼底所見

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。末期には乳頭や虹彩に新生血管がみられ、毛様体の機能低下、低眼圧、白内障などが生じ視力が低下する。低血圧による網膜中心動脈の閉塞や網膜剥離で失明する。脳虚血の指標であるこの一連の眼底変化をまとめたのが宇山の分類である^{465a)}。I 度は血管の拡張、II 度は小動脈瘤形成、III 度は動静脈吻合の形成、IV 度は進行した複合病変である。

3.3.3

鑑別診断

鑑別疾患としては、今日では少なくなった梅毒、結核といった特異性炎症による血管炎に加えて、非特異性炎症で大動脈炎を生じる疾患である巨細胞性動脈炎を念頭におく

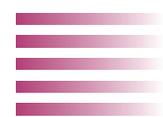


表 10 高安動脈炎の診断基準（厚生労働省）

1 疾患概念と特徴	大動脈とその主要分枝および肺動脈に炎症性壁肥厚をきたし、またその結果として狭窄、閉塞または拡張病変をきたす原因不明の非特異性炎症性疾患。狭窄ないし閉塞をきたした動脈の支配臓器に特有の虚血障害、あるいは逆に拡張病変による動脈瘤がその臨床病態の中心をなす。病変の生じた血管領域によって臨床症状が異なるため多彩な臨床症状を呈する。全身の諸臓器に多彩な病変が合併する。若い女性に好発する。
2 症状	<ul style="list-style-type: none"> (1) 頭部虚血症状：めまい、頭痛、失神発作、片麻痺など (2) 上肢虚血症状：脈拍欠損、上肢易疲労感、手指のしびれ感、冷感、上肢痛 (3) 心症状：息切れ、動悸、胸部圧迫感、狭心症症状、不整脈 (4) 呼吸器症状：呼吸困難、血痰、咳嗽 (5) 高血圧 (6) 眼症状：一過性または持続性の視力障害、失明 (7) 耳症状：一過性または持続性の難聴、耳鳴 (8) 下肢症状：間歇性跛行、脱力、下肢易疲労感 (9) 疼痛：下顎痛、歯痛、頸部痛、背部痛、胸痛、腰痛 (10) 全身症状：発熱、全身倦怠感、易疲労感、リンパ節腫脹（頸部） (11) 皮膚症状：結節性紅斑
3 診断上重要な身体所見	<ul style="list-style-type: none"> (1) 上肢の脈拍ならびに血圧の異常（橈骨動脈の脈拍減弱、消失、著明な血圧左右差） (2) 下肢の脈拍ならびに血圧の異常（大動脈の拍動亢進あるいは減弱、血圧低下、上下肢血圧差） (3) 頸部、胸部、背部、腹部での血管雑音 (4) 心雑音（大動脈弁閉鎖不全症が主） (5) 若年者の高血圧 (6) 眼底変化（低血圧眼底、高血圧眼底、視力低下） (7) 難聴 (8) 炎症所見：発熱、頸部圧痛、全身倦怠感
4 診断上参考となる検査所見	<ul style="list-style-type: none"> (1) 炎症反応：赤沈亢進、CRP 高値、白血球増加、γグロブリン増加 (2) 貧血 (3) 免疫異常：免疫グロブリン増加（IgG、IgA）、補体増加（C3、C4）、IL-6 増加（MMP-3 高値は本症の炎症の程度を反映しない） (4) HLA：HLA-B52、HLA-B67
5 画像診断による特徴	<ul style="list-style-type: none"> (1) FDG-PET* での大動脈およびその分枝への集積増加 (2) 大動脈石灰化像：胸部単純 X 線写真、CT (3) 大動脈壁肥厚：CT、MRA (4) 動脈閉塞、狭窄病変：CT、MRA、DSA 限局性狭窄からびまん性狭窄、閉塞までさまざまである。 (5) 拡張病変：超音波検査、CT、MRA、DSA 上行大動脈拡張は大動脈弁閉鎖不全と合併することが多い。 びまん性拡張から限局拡張、数珠状に狭窄と混在するなど、さまざまな病変が認められる。 (6) 肺動脈病変：肺シンチ、DSA、CT、MRA (7) 冠動脈病変：冠動脈造影、冠動脈 CT (8) 頸動脈病変：CT、MRA、頸動脈エコー（マカロニサイン） (9) 心エコー：大動脈弁閉鎖不全、上行大動脈拡張、心嚢水貯留、左室肥大、びまん性心収縮低下
6 診断	<ul style="list-style-type: none"> (1) 確定診断は画像診断（CT、MRA、FDG-PET*、DSA、血管エコー）によって行う。 (2) 若年者で大動脈とその第一次分枝に壁肥厚、閉塞性あるいは拡張性病変を多発性に認めた場合は、炎症反応が陰性でも高安動脈炎を第一に疑う。 (3) これに炎症反応が陽性ならば、高安動脈炎と診断する。ただし、活動性があっても CRP は上昇しない症例がある。 (4) 上記の自覚症状、検査所見を有し、下記の鑑別疾患を否定できるもの。
7 鑑別疾患	<ul style="list-style-type: none"> 1. 動脈硬化症 2. 炎症性腹部大動脈瘤 3. 血管 Behçet 病 4. 梅毒性中膜炎 5. 巨細胞性動脈炎 6. 先天性血管異常 7. 細菌性動脈瘤

* FDG-PET は 2015 年時点では保険適用外。
難病情報センター。「高安動脈炎」^{455a)} より。

必要がある。巨細胞性動脈炎は高齢者に多く、浅側頭動脈が侵されるために側頭動脈炎とも呼ばれ、リウマチ性多発性筋痛症を高率に合併する。その他の動脈炎として Behçet 病も鑑別する。

4. 治療・予後

患者数が限られており、RCT がほとんどなされていないため、エビデンスレベルは低くならざるをえない。多くの専門家の経験をもとに治療指針がまとめられている。

4.1 内科的治療

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⁴⁶⁶。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ければならぬ患者を 46～84% も認めるとの報告がなされている。

4.1.1 副腎皮質ステロイド治療

活動性の血管炎の存在を示唆する発熱、全身倦怠感といった自覚症状、赤沈亢進や CRP 上昇といった炎症所見がみられた場合は、ステロイド治療を検討する。プレドニゾロンを年齢、重症度、検査値をみながら増減して投与する。欧米では初期治療として大量のプレドニゾロン (0.8～1.0 mg/kg) 投与が標準療法となっている。多くの場合初期の大量投与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、減量は注意深くゆっくりと行うことが重要とする意見がある⁴⁵⁰。10 mg/日以下への減量後 6 か月で 71% が再燃したとの報告もある⁴⁶⁷。また、HLA-B52 陽性例はステロイド抵抗性を示すとの報告があり⁴⁶⁸、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

高安静脈炎で臓器灌流動脈の閉塞性病変が完成すると、動脈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。虚血性心疾患と脳梗塞の予防にはアスピリンが投与される。そのほか、アスピリンと同様に高安静脈炎に対する明確な有効性のエビデンスはないが、抗血小板薬として塩酸チクロピジン、クロ

ピドグレル、シロスタゾール、抗凝固薬としてワルファリンが投与されることもある。

大動脈弁閉鎖不全に対しては、他の原因による場合と同様の内科的治療がなされる。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⁴⁶⁶。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

わが国では患者の約半数がステロイド抵抗性であるといわれ、これらの患者とステロイドで副作用が生じる患者では、免疫抑制薬の投与を検討する。シクロフォスファミド⁴⁴⁸、アザチオプリン⁴⁶⁹ は保険適用薬であるが、それ以外にもメトトレキサート⁴⁷⁰、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムスなどがあり、感染などの副作用に注意しながら投与する⁴⁷¹。免疫抑制薬にも抵抗性の患者に対しては、最近では生物学的製剤が試みられている。抗 TNF- α 抗体のインフリキシマブが最も多く使用されており、投与初期の有効性が示されているが、中止後にはほとんどの症例が再燃する。抗 TNF 療法を高安静脈炎の初期に行うことで長期の有効性が維持できるかどうかは検討課題である。いまだ少数例ではあるが、抗 TNF 療法が無効の場合には IL-6 受容体に対するモノクローナル抗体のトシリズマブが有効と報告されている。ステロイド、免疫抑制薬、抗 TNF 療法が無効な難治例の 40% で、トシリズマブ投与によりステロイド離脱が可能であった⁴⁷²。

4.2 外科的治療・手術適応

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。高安静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⁴⁷³。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⁴⁷⁴。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⁴⁷⁵⁾。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、血管内治療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⁴⁷⁶⁻⁴⁷⁸⁾。

以下に、心・動脈の罹患部位による病態分類ごとに外科的治療を解説する⁴⁷⁹⁾。

4.2.1

心・肺動脈病変に対する治療

大動脈弁閉鎖不全症は放置すると心不全につながるため、最近では積極的に手術が行われている。逆流が Sellers 3/4 度以上の場合に弁置換術の適応となる。通常は機械弁を用いるが、高齢者や妊娠を希望する若年の女性患者などには生体弁を用いる。大動脈基部の拡大で閉鎖不全が生じている場合は、Bentall 型手術が一般的である。高安動脈炎では大動脈弁の変性がみられる例があり、その場合には自己弁温存術は施行しないとの意見が多い。成績向上のためには炎症のコントロールが大切であり、炎症がコントロールされていない場合は遠隔期の弁周囲の縫合不全が生じるリスクが高くなる。長期にわたって炎症がコントロールできていない患者では、基部拡大がなくとも Bentall 型手術を考慮する⁴⁸⁰⁾。

冠動脈狭窄を生じることがあり、臨床症状を伴う患者では、高安動脈炎固有の問題点に注意しながら冠血行再建を考慮する。弓分枝動脈に閉塞や狭窄がある場合は、内胸動脈はグラフトとして適していない。大伏在静脈や橈骨動脈を用いる場合は、大動脈壁の石灰化や内膜肥厚といった病変部位を回避するなど、中枢吻合部位の選択に配慮する。冠動脈病変は起始部に認められることが多く、冠動脈起始部の内膜摘除やパッチ形成術が有効な症例もある。

肺動脈の狭窄性病変によって肺高血圧症を呈している患者への手術は、心膜を用いた狭窄部の形成術あるいは人工血管置換術が一般的である。

4.2.2

I 型に対する治療

大動脈弓分枝の閉塞の程度は臨床症状と必ずしも相関しないため、画像診断のみでは手術適応の決定は難しい。めまいや失神発作のみの患者では、社会生活に著しく支障をきたす場合を除いては経過観察とするが、視力障害が出現している患者では、保存的治療ではその回復が望めないため早期に血行再建術を行うことが多い。重度の虚血例では、両側の頸動脈再建を行うと、急激な血管内圧の上昇が脳内出血などの重篤な合併症を引き起こす可能性があるため、頸動脈再建は片側のみにとどめる、末梢吻合部を外頸

動脈に作製するといった工夫を行うほか、術後頭蓋内圧を下げる補助手段も考慮する。脳血行再建は、宇山の分類^{465a)}で II 度から III 度の早期が最もよい適応と考えられる。上肢の症状は保存的経過観察が可能なことが多い。血行再建は上行大動脈、下行大動脈または鎖骨下動脈から頸動脈へバイパスを行うことが多いが、腸骨動脈や大腿動脈から逆行性バイパスを行った報告もある。

4.2.3

II 型に対する治療

異型大動脈縮窄症には上腹部大動脈に病変を有する患者が多く、腹腔動脈、上腸間膜動脈、左右腎動脈に閉塞性病変を合併している場合がある。ことに腎動脈狭窄の合併は手術成績や長期予後に影響を与える。高血圧を放置すると心不全や脳出血の原因となるため、降圧薬の効果が期待できなければ狭窄部の血行再建術を行う。このほかに大動脈間バイパス、非解剖学的バイパスなどが行われ、腹部アンギーナなどの症状を伴う患者では上腸間膜動脈や脾動脈などへのバイパスを考慮する。腎動脈狭窄には、大動脈—腎動脈バイパスを、静脈グラフトあるいは内腸骨動脈を動脈グラフトに用いて行うことが多い。そのほかに肝動脈—腎動脈吻合や脾動脈—腎動脈吻合なども行われる。

4.2.4

III 型に対する治療

脳血行障害と高血圧が合併しているタイプである。低圧に順応していた脳血管が血行再建により急激に高圧にさらされることによって、脳出血などの重篤な合併症が生じることがある。また、高血圧の治療を先行させると脳血行障害が増悪するおそれがある。脳血行障害が重症の場合は高血圧治療との同時手術を行うなど、脳が直接高圧にさらされないように対処する。一般に脳血行障害が軽度の場合はまず高血圧を治療し、脳の血行は経過を観察する。脳血行障害が出現すれば二次的に血行再建を行う。

4.2.5

IV 型に対する治療

高安動脈炎に対する手術の約 5 分の 1 を占める。形態は囊状や紡錘型の真性瘤であることが多いが、まれに解離がある。紡錘型の動脈瘤は動脈瘤壁の石灰化を伴っていることがあり、必ずしも破裂しやすいとはいえないが、囊状瘤の場合は破裂のリスクが高いとされているため手術を考慮する。手術適応を明らかにしたデータはないが、変性性動脈瘤に準じて外科的治療を行うことが多い。多発性動脈瘤や閉塞性病変を合併している場合もあり、手術治療戦略に工夫を要することが多い。

5.

結語

高安動脈炎は厚生労働省の特定疾患調査研究事業に取り上げられ、わが国が中心となって研究が進められてきた

疾患である。疾患の特性や治療の方向は明らかになっているが、病因は不明のままであり今後の研究を待たねばならない。高安動脈炎は罹患年齢が若く再燃を繰り返すことがあるが、生命予後は以前考えられていたよりも比較的良好である。長期にわたってきめ細かく患者を追跡することが望ましい。

XI. Behçet 病

<推奨事項>

1. Behçet 病の動脈閉塞性病変に対しては、抗血小板薬やステロイドによる保存的治療を第一選択とする。
2. 外科的血管再建は、術後合併症のリスクを考慮し、適応を慎重に検討する。

1.

疫学

Behçet 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。障害は全身の多臓器にわたり、関節症状、心血管症状、消化管症状、呼吸器症状、神経症状など、多彩な病態を呈する。本症はおも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みられる。わが国では厚生労働省の特定疾患調査研究事業の対象となっており、北海道と東北地方に多く、現在の特定疾患医療受給者は約 18,000 名である。20～40 歳で発症することが多く、30 歳代前半にピークを示す。男女比はほぼ 1:1 である。病理学的所見としては、全身の動静脈や毛細血管を侵す血管炎が主体である⁴⁸¹⁾。病因については不明な点が多いが、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誘因のひとつになっていると考えられている^{482, 483)}。

Behçet 病における動脈病変の出現率は 1～18% と報告

されており、圧倒的に男性に多い。性差がみ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合併する患者も多い⁴⁸⁴⁻⁴⁸⁹⁾。Behçet 病の発症から平均 5～9 年程度で現れる^{484, 488, 490-495)}。

2.

動脈病変

動脈病変は、動脈閉塞と動脈瘤に分類される。組織学的には、好中球、リンパ球、形質細胞を中心とした炎症性細胞が血管壁に浸潤し、その結果中膜が破壊され、内膜、外膜が反応性に肥厚することが、動脈病変の発症機序と考えられている。血管壁の脆弱化によって動脈が局所的に拡張すると真性動脈瘤が、また動脈壁が一部破綻すると仮性動脈瘤や動脈解離が生じる⁴⁹⁶⁾。一方で Behçet 病患者では、血管の炎症に伴って血液中の von Willebrand factor や plasminogen activator inhibitor の濃度が上昇することが知られており、前者が血小板凝集を促進し、後者が線溶活性を低下させることが、血栓性素因の要因のひとつになっていると推測されている⁴⁹⁷⁾。また、抗カルジオリピン抗体やプロテイン S に対する自己抗体が誘導され、血栓傾向の原因となっている可能性があるとする報告もある⁴⁹⁸⁻⁵⁰⁰⁾。上述の内膜肥厚にこのような血栓性素因が加わり、閉塞性病変が形成されると考えられている。動脈瘤と動脈閉塞の両者がみられる患者も多い。動脈病変を合併した患者の予後は、

5年生存率83%、15年生存率66%と、非合併患者に比べ不良である⁴⁹⁰。

動脈病変は全身のあらゆる動脈に発症しうるが、動脈瘤は胸部・腹部大動脈に多くみられ、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生じることが多い。動脈瘤には破裂予防のための外科的治療が必要になることが多い。動脈閉塞は、閉塞した動脈の支配領域に虚血症状を引き起こすが、保存的治療で経過観察が可能な場合が多い。

3. 閉塞性動脈病変に対する治療

Behçet 病の閉塞性動脈病変に対する治療法は、症例が少なく大規模な比較試験が困難であるため、いまだ確立していない。保存的治療としては、ステロイドが有効であるとの報告がある⁵⁰¹。また、Behçet 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⁵⁰²。前述のように、深部静脈血栓症などの静脈病変が合併している患者では、抗凝固療法が併用される。動脈閉塞に対する血管内治療については、ほとんど報告されていないのが現状である。

重度の虚血症状が出現することはまれであるが、出現した場合は外科的な血行再建術が必要となる。静脈に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とする報告が多い^{492, 494, 495}。動脈病変を合併している患者の場合、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～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⁴⁹³。また、宿主動脈の内膜肥厚や前述の血栓傾向に伴うグラフト閉塞も、比較的高頻度に見られる。術後合併症の予防には、ステロイドや免疫抑制薬の投与が有効である可能性が示唆されている^{490, 491, 494}。術後合併症が致命的となる可能性があるため、手術適応については慎重な判断が必要である。

XII. Buerger 病 [閉塞性血栓血管炎 (TAO)]

<推奨事項>

1. Buerger 病には的確な診断と治療法の選択が必要であるため、専門医を受診させる。
2. 経過は喫煙とのかかわりが大きいいため、積極的に禁煙指導を行う。

1. 病因

本疾患の病因は今なお不明である。タバコに対するアレルギー、慢性の反復外傷、抗リン脂質抗体⁵⁰³や血清セロトニン⁵⁰⁴、プロテインS欠乏⁵⁰⁵などの血液凝固系の異常、血管の攣縮、ホルモン異常などが指摘されてきた。また、明らかな地域性があることから真菌、細菌、リケッチ

ア、ウイルスなどの感染症の関与も疑われてきた。近年、血管炎を起こす刺激要因として、抗好中球細胞質抗体 (ANCA)⁵⁰⁶、抗内皮細胞抗体 (AECA)⁵⁰⁷といった自己抗体の関与のほか、内皮細胞上の細胞接着因子やT細胞が関与する免疫応答による血管炎ではないかという指摘もなされるようになってきた^{508, 509}。さらに最近では、歯周病菌 (*Treponema denticola*) の関与も指摘されてきている⁵¹⁰が、何が誘因となっているかはいまだにわかっていない。

2. 疫学

正確な Buerger 病の患者数を算出することは困難であるが、わが国における初発患者数は減少傾向にある¹²。2009年の Buerger 病による難病指定患者のうち、臨床診断基準

をすべて満たす患者は4,000例程度と推定される⁵¹¹⁾。30～40歳代で発症する患者が約70%を占め、男性が圧倒的に多く、ほぼすべてが喫煙者である。また本疾患はアジア、中近東、地中海地域といった亜熱帯や温帯地方に多く、明らかな地域性がある。

3. 臨床症状

臨床症状(表11)²²⁾の多くは慢性動脈閉塞に共通のものであるが、上肢の罹患、足底の跛行、虚血性紅潮、遊走性静脈炎などは本疾患の診断に役立つ症状と考えてよい。上肢罹患の有無は閉塞性動脈硬化症との鑑別に重要な所見であるが、さらに膠原病や胸郭出口症候群との鑑別を要する。足底の跛行(instep claudication)は、下腿動脈に閉塞の主座がある患者でみられるが、透析患者や膠原病患者でもみられることがあり特異的な症状ではない。虚血性紅潮はBuerger's colorと呼ばれ、肢端静脈系の血液うっ滞を意味し、本疾患の静脈系への関与を示唆するものである。これは、本疾患が“血栓動脈炎(thromboarteritis)”ではなく“血栓血管炎(thromboangiitis)”と呼ばれる所以である。潰瘍・壊死病変は上肢、下肢ともに約50%の患者にみられる。

4. 検査所見

動脈拍動の触診、四肢血圧の測定が重要で、病変の存在や虚血の重症度を明らかにできる。本疾患に特異的な血液生化学的検査所見はない。

血管造影所見は重要で、①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、②その中枢側の動脈壁に不整はなく平滑である、③動脈閉塞様式は途絶型と先細り型が多く、コルクの栓抜き状、樹根状、橋状となった側副血行路の発達が特徴的である。蛇腹様所見は、本症に特有な所見である(図5)^{512,513)}。

5. 診断

塩野谷の臨床診断基準⁵¹⁴⁾を以下に示す。

表11 Buerger 病の臨床症状

1 自覚症状	① 四肢の冷感、しびれ感、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(特発性脱疽) ⑤ 遊走性静脈炎(皮下静脈の発赤、硬結、疼痛など)
2 理学所見	① 四肢、指趾の皮膚温の低下(サーモグラフィーによる皮膚温測定) ② 末梢動脈拍動の減弱、消失 ③ 足関節圧の低下(ドブラ血流計にて測定) ④ 足趾血圧の低下(脈波法) ⑤ 指尖容積脈波の平坦化 ⑥ 皮膚血流の低下(皮膚灌流圧測定)
3 血液生化学検査所見	ピュルガー病に特徴的な検査所見はない。
4 画像所見(血管造影)(図5)	① 四肢末梢主幹動脈の多発性分節的閉塞 ② 二次血栓の延長により慢性閉塞の像を示す ③ 虫喰い像、石灰沈着などの動脈硬化性変化は認めない ④ 閉塞は途絶状、先細り状閉塞となる ⑤ 側副血行路として、ブリッジ状あるいはコイル状側副血行路がみられる
5 鑑別診断	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 SLEの閉塞性血管病変 ⑥ 強皮症の閉塞性血管病変 ⑦ 血管ベーチェット

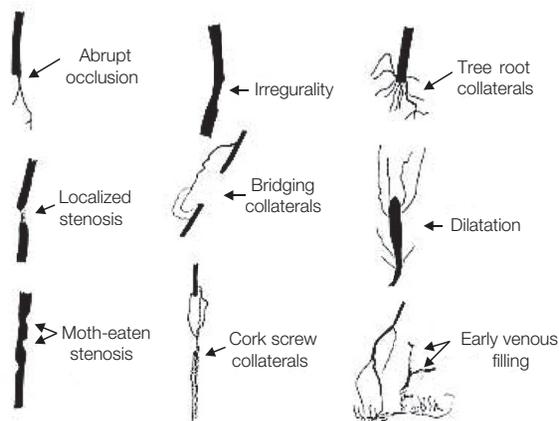


図5 Buerger 病の動脈閉塞様式

Buerger 病の動脈閉塞様式は途絶(abrupt occlusion)型、先細り(tapering)型が多く、蛇腹様所見(accordion-like appearance)は本症に特有な所見である。側副血行路はコルクの栓抜き状(cork screw)、樹根状(tree root)、橋状(bridging)に発達する。

1. 50歳未満の若年発症
 2. 喫煙者
 3. 下腿動脈閉塞
 4. 上肢動脈閉塞，または遊走性静脈炎の存在または既往
 5. 喫煙以外の閉塞性動脈硬化症のリスクファクターがない
- この5項目はいずれも“and”が条件であり，“or”でない。この5項目を満たし，さらに鑑別すべき疾患が否定されれば診断が確定する。しかしながら，1～3を満たしても，4はないことがあり，上記5項目をすべて満たすものは30%程度である。

6. 治療

病変の進展や虚血徴候の増悪は喫煙の継続によるため^{509, 510, 515-518}，禁煙指導は治療の根幹をなす。血行再建術は虚血徴候の改善をもたらすが，末梢病変という解剖学的理由から適応となる患者は少ない。下腿や足部動脈への再建術は高度な手術手技を要するが，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²⁷⁰。グラフトが閉塞しても大切断にいたることは少ないが⁵¹⁷，間歇性跛行にまで適応を拡大する必要はない。血行再建術の解剖学的適応がない患者には交感神経節切除術を考慮するが，足関節血圧が60 mmHg未満では効果は小さく，筋血流量増加はみられないため間歇性跛行には適応とならない²。最近では内視鏡的交感神経焼灼術が普

及している。

プロスタグランジン（PG）E₁のアルプロスタジル，PGE₁誘導体のリマプロスト，PGI₂誘導体のイロプロストといった血管作動性薬の非経口投与はCLIの虚血性疼痛改善や潰瘍治癒に役立つが，適応は少数の患者に限られる⁵¹⁹。

研究的治療（保険適用外）として末梢血幹細胞移植（先進医療に指定），末梢血単核球移植⁵²⁰，自己骨髄単核球細胞移植⁵²¹，VEGF⁵²²やHGF⁵²³などの遺伝子治療，などによる血管新生療法が報告されている。しかし，臨床症状の改善は認められるものの明確な血管新生の証明はなされておらず，今後の研究結果が待たれる。〔IV. 下肢閉塞性動脈硬化症の「3.3.5 治療各論」（35頁）を参照〕

7. 予後

症状の再発・再燃によって四肢切断を繰り返す症例は20%程度である。しかし，60歳を超えれば潰瘍・壊死の発生による四肢切断例はまれである⁵¹⁷。また，生命予後は良好で，一般の日本人の生命予後と差はない^{516, 517}。生命予後が著しく悪いという欧米の報告⁵²⁴もあるが，わが国の診断基準にあてはまらない患者が多く含まれているため参考とはならない。

XIII. その他の血管炎（含 膠原病）

<推奨事項>

1. 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う。
2. 大型～中型血管炎では血管画像検査を行う。
3. 小型血管炎では免疫複合体およびANCAの検索を行う。

4. 生検が可能な臓器が罹患した場合は病理学的診断を行う。

● 血管炎と膠原病に関連するPAD

本章では，高安動脈炎，Behçet病，Buerger病を除く中型・小型血管炎と膠原病に関連するPADを扱う。

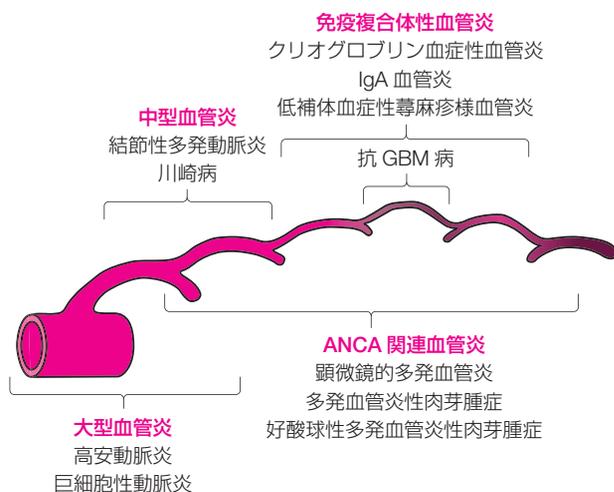
1994年に，アレルギー膠原病関連疾患の専門家によっ

て、原発性血管炎に関する系統的命名と定義がまとめられた [チャペルヒル会議 (Chapel Hill Consensus Conference; CHCC) 1994]. その後の新たな知見や経験をもとに、2012年に原発性ではない血管炎も含めた新しい名称・定義がまとめられた (CHCC 2012)⁵²⁵⁾.

CHCC 1994 では3カテゴリー10疾患であったが、CHCC 2012 では7カテゴリー26疾患と新たな疾患群が加えられた。大型血管炎と中型血管炎には変更はなかったが、小型血管炎は ANCA 関連血管炎と免疫複合体性血管炎のサブカテゴリーに分けられた (図 6)。新たなカテゴリーとしては、多彩な血管を侵す血管炎、単一臓器の血管炎、全身疾患に関連する血管炎、病因が判明している血管炎の4つが加えられた。

名称変更もいくつかあり、Wegener 肉芽腫症は多発血管炎性肉芽腫症に、アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群) は好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に、Henoch-Schönlein 紫斑病は IgA 血管炎に、本態性クリオグロブリン血症はクリオグロブリン血症性血管炎にそれぞれ変更された。

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大別される⁵²⁶⁾。罹患血管サイズと罹患臓器・動脈別の症状を表 12 に示す。小型血管の障害では、触知可能な紫斑 (palpable purpura) が特徴的であり、難治性皮膚潰瘍、多発性単神経炎、肺胞出血や腎の小血



主要な4カテゴリーの血管炎の罹患血管の分布を示す。カテゴリー間で分布がオーバーラップする点と他のサイズの血管にも影響を及ぼしうる点に注意。Behçet 病など多彩な血管を侵す血管炎は記載していない。図の左から、大動脈、動脈、細動脈、毛細管、細静脈、静脈を示す。

図 6 血管炎の分類

Jennette JC, et al. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11⁵²⁵⁾ より許可を得て転載。

管障害による血尿、蛋白尿、円柱尿を呈する。中型から大型の血管の障害に関しては、動脈硬化のリスクファクターのない心筋梗塞では血管炎を疑う。腎では小葉内動脈以上の動脈が該当し、急速に進行する高血圧と腎機能障害を呈する。腸間膜動脈の血管炎が関与する急性腹痛や下血を生じる場合もある。

診断に際しては、一見脈絡のない多彩な症状を呈する発熱患者では、まず血管炎を疑うことが重要である^{526, 527)}。罹患血管のサイズによってアプローチが異なり、大型～中型血管炎では血管画像検査が有力であり、小型血管炎では免疫複合体の有無で大別し、さらには ANCA のタイプに注意する。生検可能な臓器が罹患した場合は病理学的診断を行う。

本項で述べる疾患についての詳しいガイドラインは、日本循環器学会や日本皮膚科学会から発行されている⁵²⁸⁻⁵³⁰⁾。

膠原病に関連する血管病変は比較的小径の動脈が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 (図 7)。罹患範囲が小さい場合は顕在化している虚血部位も小さいが、指趾の虚血がこうした全身性血管炎の初期症状である場合もあり、適切な治療を行わないと生命予後が不良となる疾患も含まれる。早期診断・早期治療のためには専門的なアプローチを要することが多いため、専門医への紹介のタイミングも重要である。

表 12 虚血や出血による臓器の局所症状

I. 小型血管の障害による症状
皮膚：網状皮斑，皮下結節，紫斑，潰瘍，指端壊死
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：潰瘍，出血
心臓：心筋炎，不整脈
肺：肺胞出血
漿膜：心膜炎，胸膜炎
眼：網膜出血，強膜炎
II. 中型～大型の血管の障害による症状
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：上肢のしびれ，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

岡寛，他。診断と治療 2004; 92: 283-293⁵²⁷⁾ より一部改変。



図7 原因不明の血管炎
右環指末節の壊死。指動脈末梢に限局した動脈閉塞がみられる。

1.

結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa; PAN)

より細小な血管が罹患しミエロペルオキシダーゼ (myeloperoxidase; MPO) に対する抗体 (MPO-ANCA) 陽性率の高い顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangitis; MPA) は、PAN から分離独立した (PAN と MPA の比率は 1 : 20)。病因は不明である。

1.1

症状・検査所見

組織学的に I～IV 期 (変性期, 急性炎症期, 肉芽期, 瘢痕期) の病期に分けられる。II 期から III 期に中動脈の線維性の腫脹, 内膜浮腫, 細胞浸潤から内外弾性板の断裂, 内腔の狭小化あるいは瘤形成がみられる。四肢の数珠状の皮下結節は浅在動脈の小動脈瘤である。四肢では皮膚潰瘍や壊死を生じ, 冠動脈炎や心筋梗塞, 脳梗塞や脳出血, 腹部臓器では消化管, 脾, 肝, 胆嚢などの臓器梗塞による吐下血や急性腹症を生じる。多発性単神経炎は最も高頻度にみられる臓器症状である。

腎動脈や腹部動脈の血管造影は診断に有用で, 小動脈瘤 (径 2～12 mm), 血管壁の不整や内腔の狭窄・閉塞がみられる。

1.2

経過・治療・予後

発症 3 か月以内の治療の内容によって予後が左右されるので, 生検による血管炎病期の把握を行う。急性期に治療管理がなされれば II 期から III 期での死亡を抑えられ, そ

の後の経過は比較的良好である。死亡例の多くは発症 6 か月以内で, 1 年目以降の死亡例は著減する。ステロイドと免疫抑制薬の併用による 5 年生存率は 80% との報告もある。主要な死因は呼吸不全, 心不全, 腎不全, 消化管出血, 臓器梗塞による合併症である。

III (肉芽) 期・IV (瘢痕) 期では動脈閉塞症状に対する治療が主体となり, 血栓溶解療法や抗凝固療法, さらには血管拡張薬や抗血小板薬の投与が行われる。

2.

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; EGPA)

旧称: Churg-Strauss 症候群。アレルギー性疾患, とくに気管支喘息が先行症状として数年間続き, 好酸球の増多と気管支喘息発作とともに血管炎症状を呈する。壊死性血管炎と肉芽腫を認めるが, 両者は必ずしも関連しない。臨床症状は血管炎と肉芽腫による。

2.1

症状・検査所見

気管支喘息, 紫斑, 多発性単神経炎, 消化管出血, 心筋梗塞, 脳梗塞, 皮膚潰瘍などを呈する患者で MPO-ANCA が認められる場合は本疾患を疑う。

2.2

経過・治療・予後

ステロイドによく反応し予後は比較的良好であるが, 再燃をきたしやすい。難治例や急速進行例では, ステロイドパルス療法や免疫抑制療法, 血漿交換療法も考慮する。治療抵抗性の多発性単神経炎には, 免疫グロブリン大量静注療法を行う。診断が遅れると心筋梗塞や心タンポナーデ, 脳出血, 脳梗塞, 消化管出血で死亡することもある。

3.

多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis; GPA)

旧称: Wegener 肉芽腫症。上気道 (副鼻腔など) と下気道 (肺) の壊死性肉芽腫, 壊死性半月体形成性腎炎, 全身性の壊死性肉芽腫性血管炎をみる原因不明の疾患である。プロテイナーゼ 3 (proteinase 3; PR3) に対する抗体 (PR3-ANCA) が認められる。

3.1

症状

上気道の症状には、壊疽性鼻汁（膿性鼻汁）、副鼻腔炎、中耳炎、眼症状などがある。肉芽腫が鼻腔などを破壊すると、鼻中隔穿孔や鞍鼻がみられる。副鼻腔からの病変の伸展や脳内・髄膜の肉芽腫病変があれば、中枢神経症状もみられる。肺症状には膿性・血性痰、結節性陰影、空洞形成などがある。腎症状としては壊死性血管炎から糸球体係蹄の破綻をきたし、壊死性半月体形成性腎炎となり、血尿・蛋白尿、高血圧、腎機能低下をきたす。壊死性血管炎による紫斑、皮膚潰瘍、多発性単神経炎、関節痛、脳梗塞などもみられる。症状は上気道に始まり、肺、腎へと進行する。

3.2

経過・治療・予後

免疫抑制薬とステロイドの併用療法を行い、重症患者ではステロイドパルス療法や血漿交換療法も考慮する。上気道や肺に二次感染を起こしやすいので、細菌感染対策を十分に行う。早期に診断治療を行った患者では寛解にいたる例もあるが、早期の治療中止は再発の頻度が高いため長期間の観察が必要である。敗血症や肺感染症による死亡が多い。最近では早期に治療を開始する例が増えているのに従い、予後も著しく改善してきている。難治例では抗 CD20 抗体のリツキシマブが用いられる。

4.

全身性エリテマトーデス (SLE)

全身性エリテマトーデスは、免疫機構の異常を基盤とする代表的な全身性自己免疫疾患であり、ほぼすべての臓器が障害され、きわめて多彩な炎症性の臨床像を呈する。

四肢の血管炎に起因する症状として、爪周囲や指尖の梗塞、網状青色皮斑 (livedo reticularis)、Raynaud 現象がみられる。脳出血や脳梗塞は、SLE 自体の精神神経症状との鑑別が重要となる場合がある。消化器症状としては、腸間膜動脈血栓症から虚血性腸炎をきたし穿孔にいたる場合がある。僧帽弁や大動脈弁に疣贅を形成する Libman-Sacks 型心内膜炎や心筋梗塞、肺血栓症は、抗リン脂質抗体が陽性の患者に多くみられる。

*** 抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome; APS)**

APS は SLE 患者に最も多くみられ、自己免疫疾患に伴う二次性のものと、明らかな誘因のない原発性のものがある。動・静脈血栓症、血小板減少症、習慣性流産、若年発

症の心筋梗塞・脳梗塞に一定の頻度で見られる。抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラントが陽性で、対応抗原として β_2 グリコプロテイン I がみられる。

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再発が多い。きわめて急激な経過をとり致死率の高い劇症型 (catastrophic) APS が注目されている。その特徴は、腎障害を含む 3 つ以上の臓器障害があり、高血圧の頻度が高く中枢神経症状が主症状で、複数の大小血管の閉塞がみられることである。

治療：動・静脈血栓症の急性期には通常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ワルファリンによる経口抗凝固薬療法と少量のアスピリンの投与を行う。

5.

関節リウマチ、とくに悪性関節リウマチ

関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) のなかで血管炎症状の強い一群が悪性関節リウマチ (malignant rheumatoid arthritis; MRA) と呼ばれている (RA の約 0.6%)。CHCC 2012 のリウマトイド血管炎とは必ずしも同一の病態ではないわが国独自の疾患概念で、血管炎も伴い多臓器にわたる関節外症状を呈する。MRA の血管炎は、全身性動脈炎型 (Bevans 型) と四肢末梢や皮膚などに限局した末梢動脈炎型 (Bywaters 型) に大別される。免疫異常も MRA では RA より強く、リウマトイド因子が高値である。

5.1

症状

血管炎による症状を呈するのは、RA の罹患期間が長く関節症状の進んだ stage III, IV の患者が多い。全身性動脈炎型では全身症状に加え皮下結節、紫斑、筋痛、筋力低下、胸膜炎、心膜炎、多発性神経炎、消化管出血、上強膜炎などの症状が急速に出現する。末梢動脈炎型は皮膚潰瘍、指趾の壊死などを主症状とする。

5.2

治療・予後

抗リウマチ薬を中心とした RA の治療を継続する。MRA の治療は臨床病態によって異なるが、ステロイド、免疫抑制薬、抗凝固薬、さらには血漿交換療法も組み合わせて行われる。生命予後は全身性動脈炎型では不良である。

6.

全身性強皮症

[全身性硬化症 (systemic sclerosis; SSc)]

別称：強皮症 (scleroderma)。以前は進行性全身性硬化症 (progressive systemic sclerosis; PSS) の名称が用いられていたが、進行性の患者だけではないため現在では上記の名称が用いられている。皮膚や内臓の線維化と血管障害がみられ、膠原病のなかでも皮膚潰瘍や壊疽を高頻度に生じる疾患である。

30～60歳代の女性に多い。皮膚硬化の進行が肘・膝以上に進展し、内臓症状も伴いやすく、発症後数年で症状がピークとなるびまん性皮膚硬化型と、皮膚硬化の進行が遅く範囲も狭く、内臓症状も一般に軽い限局性皮膚硬化型がある。

一般的には生命予後は悪くはないが、重い内臓症状は発症後2年以内に出現しやすく予後不良の原因となるので、早期発見・早期治療で進行を遅らせ重症化のピークを乗り切らせることが重要である。

6.1

症状

指趾末梢から中枢に向かう皮膚の硬化が特徴的である。Raynaud現象や爪上皮出血点、指趾のソーセイジ様浮腫が先行し、皮膚の硬化や可動域の制限、萎縮が加わり、血行障害により指尖部に潰瘍や壊死が生じる。食道障害がみられ、肺・腎障害も伴うことがある。

6.2

治療・予後

発症初期の皮膚硬化進行例にはステロイドが有用で、シクロフォスファミドの有効性を示す報告もある。しかし、治療の基本は寒冷曝露を避け安静を保つことや禁煙の励行などの保存的対応と、罹患部位・症状に応じた対症療法である。RAやSLEと異なりステロイドの効果は限定的である。

生命予後に深く関与するのは肺線維症と肺高血圧症、腎クリーゼである。肺線維症に対してはシクロフォスファミドが用いられる。肺高血圧症には血管拡張薬を対症療法的に用い、腎クリーゼではACE阻害薬やARB、カルシウム拮抗薬を用いて血圧の管理を行う。

指趾の潰瘍・壊死に関しては、局所の過剰なデブリドマンなどでは潰瘍を拡大させる場合があり、乾燥・自然脱落を待つほうがよい場合も多い。

XIV. 糖尿病性足病変

＜推奨事項＞

クラスI

1. 糖尿病性足病変では、虚血の関与を判定する。 **レベルB**
2. 糖尿病を有するCLI患者では、可能であれば血行再建を行う。 **レベルB**

クラスIIa

1. 下肢の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。 **レベルC**

1.

分類

糖尿病患者における足壊死は一般的に他の糖尿病合併症（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⁵³⁾。糖尿病患者にみられる潰瘍、壊死などの足病変は神経障害性、虚血

性、および両者の混在する神経虚血性の3つに大別される。最も多いのは神経障害性のものであり、ASOを伴う虚血性のもので神経虚血性のものがほぼ同数である⁶⁾。典型例では、神経障害によるものでは足部は温かく、潰瘍は感染を伴っており、足部の固有筋の萎縮による変形(hammertoe, claw footなど)をみることが多い。これに対し、虚血によるものは足趾の先端や踵にみられ、感染を伴わない場合にはミイラ化しており、足部は冷たい(図8)。しかしながら、神経障害による aut sympathectomy によって足部が温かいこともあるため、潰瘍に対しては後に述べる検査で血流障害の有無を診断する。

2. 疫学

糖尿病患者においてはASOのリスクは3~4倍となり、HbA1cの1%の増加ごとにPADのリスクは26%増加するとのデータがある⁶⁾。ASOの平均発症年齢は非糖尿病患者に比べ約10歳若く、肢切断に陥る可能性も高くなる⁶⁾。

一般のASOは腸骨動脈から大腿動脈に好発するが、糖尿病患者のASOは下腿の動脈を侵す頻度が高い(diabetic atherosclerosis)。しかしながら、90%の患者ではさらに末梢の足部の動脈は閉塞を免れている⁵³²⁾。動脈には石灰化がみられることが多く、これは糖尿病にしばしば合併する腎症による末期腎不全患者ではとくに著しいことが多い(Mönckeberg型石灰化)⁵³³⁾。

3. 診断

足背動脈および後脛骨動脈の拍動を良好に触知し、またドプラ聴診器でこれらの動脈に3相性の動脈音を聴取できる場合は、これより上流に有意狭窄がある可能性は低い。定量的検査として頻用されるのはABI測定であり、正常値は1.00~1.40とされる^{313a)}。虚血による安静時疼痛患者では一般に足関節血圧は30~50 mmHgであるが、組織欠損のある患者では足関節血圧が50~70 mmHgでも治療困難なことが多い⁶⁾。下腿動脈に石灰化がある場合には足趾血圧の測定が望ましい。足部に潰瘍が存在する場合、これが虚血によるものであるかどうかを判定するためにはtcPO₂(2016年4月より保険収載)やSPPの測定が有用とされる。tcPO₂が30 mmHg以下、SPPが30~40 mmHg以下では組織治療は困難と考えられている。また、虚血が



図8 神経障害性および虚血性足病変の比較

左：神経障害性足部潰瘍。足趾の変形と中足骨頭にあたる部位の潰瘍がみられる。感染を伴い足部は温かい。
右：虚血による壊死。足部は冷たく、足趾のミイラ化を認める。

これらのレベルほどではない患者についても、血流低下が診断された場合には、その改善を図るのが望ましい。〔II. 下肢動脈閉塞に対する検査〕(8頁)、IV-3.3 CLIを有する患者の「3.3.1 病態生理、診断」(31頁)を参照]

4. 治療

4.1 糖尿病に対する治療

基礎疾患である糖尿病に対する治療に関しては、日本糖尿病学会が示した「糖尿病治療ガイド」に準ずる⁵³⁵⁾。

4.2 足病変に対する治療

IV-3.3 CLIを有する患者の「3.3.3 治療総論」(34頁)、〔3.3.4 治療各論：血行再建の適応〕(35頁)を参照。糖尿病患者には自身で毎日足部を観察し、傷や白癬、感染がないことを確認するよう指導する。糖尿病性網膜症のために視力が低下している場合には、家族などの介助者がこれを行うことが必要となる。もし足部に異常が発見されたら、自己治療や自分で切開したりするhome surgeryは行わないこと、専門病院を受診することを推奨する。知覚が低下している足の熱傷を避けるため、カイロ、電気毛布、こたつなど温熱機器の温度には十分注意を払い、入浴の際は手で湯の温度を調べるのがよい。神経障害のある患者はきつい靴を選ぶ傾向にあるので、靴のサイズは介助者に確認して

もらうとよい。足の形にあった靴や足底板の使用も勧められる。また、靴を履く際にはひっくり返して、中に異物がないことを確認するようにする⁵³⁶⁾。

4.2.1

薬物療法

プロスタノイドにはある程度の潰瘍縮小効果がみられるという研究⁶⁾があったが、明確な有効性を示唆するデータはない。他の薬剤で有効性が明らかになったものはない^{6, 297)}。バイパス術後には抗血小板薬の使用が開存性の向上につながる^{6, 537)}。

4.2.2

血管内治療 (EVT)

2000年に発表されたTASCではEVTが第一選択とされるのは腸骨動脈の3 cm以下の狭窄に限られ、完全閉塞、長い狭窄については判断できないとされていたが⁵⁾、2007年のTASC IIでは10 cm以下の狭窄性病変や、片側総腸骨動脈の閉塞例に対してもEVTが望ましいとされた⁶⁾。また、糖尿病患者に多い末梢病変についても、大腿動脈領域の狭窄病変に対するEVTの適応は3 cm以下から15 cm以下にまで広げられた。2005年に発表されたBASIL (Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg) trialでは、CLIに対する外科的血管再建とEVTでは術後2年までは救肢生存率と全生存率に差がみられず、2年以降は手術治療による成績のほうが良好とされた²⁹⁰⁾。しかし、この結果については、自家静脈と人工血管では開存率が大きく異なるのに³²⁶⁾手術群の25%が人工血管バイパスであること、治療群間のクロスオーバーが多いこと、下腿病変が少ないことなどの点についての批判もある²⁹¹⁾。その後発表されたBASIL trialの追加解析では、手術を受けた患者では人工血管群と自家静脈群で成績の差が大きいこと、EVTを受けた後に手術を受けた患者では成績が不良であることなどが示された^{292, 538)}。また、膝窩動脈以下のEVTでは、EVT後3か月における再狭窄率は73%、再インターベンション率は40%と報告された⁵³⁹⁾。

4.2.3

外科的血管再建術

外科的な血管再建術は、現在のところ可能であれば最も確実な治療法である。バイパスへの流入血管は、その上流に20%以上の狭窄がない限りどこでもよい。もし上流に狭窄や閉塞がある場合には、通常は流入血管の治療を先行させる。糖尿病患者の場合ほとんどが膝下の動脈にまでバイパスを行う必要があり、脛骨腓骨動脈以下へのバイパスを要することも多い。バイパス材料としては自家静脈、とくに大伏在静脈が最適で、下腿への自家静脈バイパスの一次開存率は60%であるのに対し、人工血管では35%以下

と、きわめて成績不良である⁶⁾。自家静脈が得られる限り、末梢吻合部は足部動脈に連続する病変の少ない部位を選択するのがよい。自家静脈は周囲組織から遊離させない *in situ* で用いても、遊離し反転させて用いても、成績は同じとされている^{6, 540)}。あるメタ解析によると、膝下動脈への自家静脈バイパスの5年一次開存率は間歇性跛行患者で64.8%、CLI患者で68.9%、二次開存率は間歇性跛行患者で79.7%、CLI患者で77.8%であり、重症度による差はなかったと報告されている³²⁶⁾。

4.2.4

切断術

足病変が虚血性で血行再建が不可能な患者、足部の大部分がすでに壊死に陥っている患者、感染により生命が危険にさらされている患者などでは、切断術が行われる（一次切断術）。血行再建を先行させたが、肉芽化が進まず創治癒が不良であった部分に対し行われる切断術が二次切断術である。虚血肢の切断においては、外傷による切断以上に断端の愛護的な取り扱いが必要である。

4.2.5

再生医療（保険適用外）

末梢血幹細胞移植（先進医療）、末梢血単核球移植、自己骨髄単核球細胞移植、VEGF、FGFやHGF遺伝子の導入などが試みられているが、現時点では研究的医療である。

4.2.6

集学的創傷管理

潰瘍や壊死などの組織欠損を伴う症例の治療は、血行再建のみでは終了しない。糖尿病患者では、小切断を行っても、一次的に創を閉鎖すると高率に感染が起こる。感染が起こると局所の炎症によって残存している動脈が閉塞し、最初のバイパスが開存していても壊死範囲が拡大し大切断にいたることがある⁵⁴¹⁾。このため切断端を開放したままにとどめ、創傷処置を行う必要があることが多い。このような開放創に対する局所陰圧閉鎖療法 (negative pressure wound therapy; NPWT) は最近広く取り入れられるようになった治療法であり、有効性が確立してきている^{542, 543)}。さらに植皮や遊離皮弁移植などの方策を活用して組織治癒に努め、このような創傷処置に精通したチームと協力して治療を行うのが望ましい。

5. 予防

糖尿病性足病変は患者の QOL に大きく影響を及ぼす。発症すると患者は下肢大切断のリスクにさらされ、大切断

に至らずとも足趾を失うことがある。そのため、発症の予防に努めることがきわめて重要である。糖尿病患者には、フットケアの重要性を認識させるための患者教育を行う。とくに下肢の神経障害や血流障害を認めるハイリスク患者には、医療者が注意を払い予防的フットケアを行うのが望ましい。

XV. 動脈の機能性疾患

<推奨事項>

- 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までに器質的な閉塞性病変は認めないが、血管の攣縮や拡張のために四肢の末端にさまざまな臨床症状が生じる疾患である。

その原因は不明なことが多いが、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る。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・疼痛などが臨床症状としてあげられる。代表的な疾患としては血管攣縮に分類される Raynaud 現象、灼熱感・皮膚温上昇を伴うことから血管拡張に分類される肢端紅痛症、および複合性局所疼痛症候群があげられる。

1. Raynaud 現象

寒冷時に発作として指趾に蒼白、続いてチアノーゼの色調変化を認め、やがて元どおりとなる一連の症状を指す。寒冷にさらされやすい上肢に認められることが多い。皮膚の蒼白は動脈攣縮に、チアノーゼは反応性充血によるものと考えられる。

Raynaud 現象の病態の本質である細動脈の攣縮の発症機序は、いまだ明らかにされていない。当初は、血管運動中

枢による異常興奮とする説と血管の寒冷刺激に対する感受性の亢進とする説が報告されていた。近年では内皮機能自体の異常やそれに伴う血管拡張障害あるいは血管収縮増強、さらには神経学的な血管拡張障害や血管収縮増強、加えて各種ホルモンの関与などがその原因としてあげられ、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。

Raynaud 現象を呈する患者では、動脈に器質的病変を認めない一次性 Raynaud 現象 (primary Raynaud phenomenon: 従来 of Raynaud 病) と、器質的病変をきたす背景疾患を有する二次性 Raynaud 現象 (secondary Raynaud phenomenon: 従来 of Raynaud 症候群) との鑑別診断が必要となる。後者の背景疾患としては、膠原病に合併する血管炎や胸郭出口症候群などがあげられる。

一次性 Raynaud 現象 (Raynaud 病) では器質的閉塞性病変を認めないため、指趾に潰瘍・壊死をきたすことは少ない。治療についてはまず寒冷刺激を避け、さらに禁煙すれば軽快することが多い⁵⁴⁴⁾。これらの保存的な治療が有効でない場合には、まずカルシウム拮抗薬を用いる⁵⁴⁵⁾。十分な効果が得られない場合には、ARB⁵⁴⁶⁾ や ACE 阻害薬⁵⁴⁷⁾、 α 遮断薬⁵⁴⁸⁾に加えて抗血小板薬、PG 製剤の投与を中心とする薬物療法を行うことも多いが、改善をみることは少ない⁵⁴⁹⁾。いったん壊死に陥った場合には、内科的な治療では疼痛コントロールもしばしば困難で、交感神経節ブロックないし交感神経遮断術も考慮されるが、長期にわたる効果のエビデンスはない。

膠原病を背景疾患とする患者には、原疾患が活動性であ

れば原疾患に対する治療を行いつつ、上記の内科的治療が無効な場合には交感神経遮断術を考慮する。活動性のSLEを伴っている患者では、SLEに対する治療としてアブレーションが保険適用とされており、効果がみられる患者もある。

2.

肢端紅痛症 (erythromelalgia)

肢端紅痛症は、うっ血を伴う発赤した四肢と灼熱感を特徴とする。未治療の場合には、疼痛を伴う肢端紫藍症（皮膚温低下を伴う紫藍色を持続的に呈し、多汗症、凍瘡、網状皮斑をしばしば伴う）や壊死をきたすこともある疾患である。

重症化した状態においても足背動脈、後脛骨動脈、橈骨動脈、尺骨動脈などの主幹動脈の開存は保たれ、末梢動脈拍動は良好に触知される。真性多血症をはじめとする骨髄増殖性疾患の患者に認められることも多く、血小板数との関係が報告されてきた⁵⁵⁰⁾。それとともに1970年代から抗凝固薬ではなくアスピリンが治療に有効と報告され、また、活性化した血小板のPG代謝によって症状が生じると報告されている⁵⁵¹⁾。活性化した血小板によって血小板由来増殖因子 (platelet-derived growth factor; PDGF) の産生や血小板凝集が惹起されると、内膜肥厚や指趾動脈などの細動脈の血栓閉塞が生じ、肢端紫藍症や指趾壊死をきたすこともある。

肢端紅痛症に対する治療は、本症が血小板増多症に併発することから行われてきた低用量アスピリン内服（100 mg/日）に代表される抗血小板療法が有効とされ⁵⁵²⁾、無効な場合には交感神経遮断術や交感神経節ブロックなどを考慮する。肢端紫藍症にいたった場合には有効な治療法は少ないが、まず内服薬治療としてアスピリンに血管拡張作用のある抗血小板薬を加える。無効な場合には交感神経遮断術を考慮するが、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)

従来カウザルギーと称されている外傷後疼痛症候群 (post-traumatic pain syndrome) や反射性交感神経性萎縮症 (reflex sympathetic dystrophy) を含む症候群であり、前者をCRPS type 2、後者をCRPS type 1と大別する。CRPS type 2は神経障害の結果として生じるが、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。後者は軽微な外傷などの後に発症し、単一の末梢神経の分布領域に限局せず拡大し、刺激となった事象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、交感神経系の調節異常、虚血再灌流障害説、中枢神経の鋭敏化説、神経外傷由来説、自己免疫障害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説明することはできない。

カウザルギーの臨床分類⁵⁵³⁾を引き継いで、CRPSの臨床状態を3段階（第1期：acute、第2期：dystrophic、第3期：atrophic）とした分類がある。急性期である第1期の臨床症状の特徴は、患肢の温かさ、灼熱感、浮腫、多汗症などである。この時期には交感神経節ブロックが有用であり、症状は可逆的なことも自然寛解することもある。ブロックが奏効しない場合にはステロイド投与を考慮する。また、十分な理学療法も有用である⁵⁵⁴⁾。第2期の臨床症状としては、冷感、チアノーゼ、持続痛、骨粗鬆症などがあげられる。第2期までは交感神経節ブロックが有用と報告されているが、急性期と異なり自然寛解することはまれで、各種理学療法に加えステロイド投与を行う。内科的治療が奏効しない場合には交感神経遮断術を考慮する。第3期には疼痛が受傷範囲を越えて持続し、皮膚萎縮、骨の脱灰、関節硬直などが臨床的な特徴となる。交感神経節ブロックが有効であった患者には、外科的な交感神経遮断術を考慮することもあるが、基本的には第2期までの患者が交感神経遮断術のよい対象であり、第3期では内科的な治療に反応しない例に限られる。近年では、疼痛に対しては薬物療法と理学療法が治療の主体であり、十分な効果が得られない場合に交感神経節ブロックを行い、最終的には脊髄神経刺激を考慮するとの意見もある⁵⁵⁵⁾。また、CRPS患者は外傷後の経過について不安を感じていることが指摘されており、精神心理学的な治療も必要である。理学療法による機能障害治療、精神心理学的治療、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が⁵⁵⁶⁾、いまだ十分なエビデンスは得られていない。

XVI. 胸郭出口症候群・鎖骨下動脈盗血症候群

1.

胸郭出口症候群

<推奨事項>

- 胸郭出口症候群の診断は整形外科医とも連携して行う。

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か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⁵⁵⁷⁾。胸郭出口症候群は、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⁵⁵⁸⁾。

1.2

症状

胸郭出口症候群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97%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2%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⁵⁵⁹⁾。動脈性はさらに少なく、多くは頸肋か第1肋骨の形成異常を伴っており、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⁵⁵⁷⁾。

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、鎖骨・肋骨の仮骨形成などがいないかを確認する。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⁵⁶⁰⁾。静脈性胸郭出口症候群では、さらに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。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⁵⁶¹⁾。静脈性障害が主体の場合には、急性期には経カテーテル的血栓溶解療法または外科的血栓摘除と第1肋骨切除を行い、静脈に狭窄部が残存する場合には、PTAやパッチ血管形成術を併施することを推奨する報告があるが^{559,562,563)}、腫脹が軽度であれば、抗凝固療法などの保存的療法のみが選択されることもある⁵⁶⁴⁾。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病変部動脈を切除し、グラフト置換術を行うことが多い。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⁵⁶⁴⁻⁵⁶⁶⁾。

2.

鎖骨下動脈盗血症候群 (subclavian steal syndrome)

<推奨事項>

- 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には、上肢の血行再建術を考慮する。

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り、患側上肢の運動に際して、逆行性に椎骨動脈から上肢へ血流が流れるために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という。最近では、内胸動脈を用いた冠状動脈バイパス術後に、鎖骨下動脈への盗血現象が生じて心筋虚血をきたす冠状動脈—鎖骨下動脈盗血症候群の報告もみられる(図9)⁵⁶⁷⁾。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⁵⁶⁸⁾、近年では胸部大動脈ステントグラフト留置に際して、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⁵⁶⁹⁾。

2.2

症状

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。冠状動脈からの盗血の場合には胸痛が生ずる。

2.3

治療

上肢血圧の左右差と軽度の上肢虚血症状のみであれば、

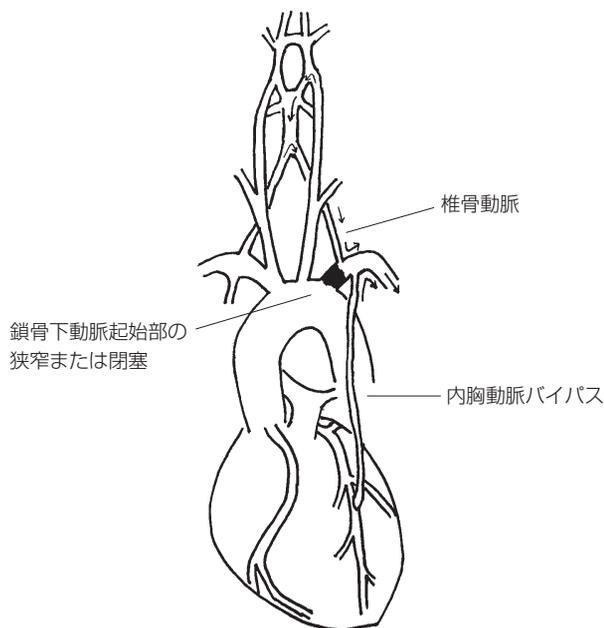


図9 冠状動脈—鎖骨下動脈盗血症候群の血行動態
新谷恒弘，他．日血外会誌 2007；16：641-644⁵⁶⁷⁾より引用。

抗血小板薬投与などの保存的治療で経過観察できるが、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には、患側上肢の血行再建術を考慮する。外科的には、鎖骨下部切開による腋窩—腋窩動脈バイパスか⁵⁷⁰⁾、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^{568, 570, 571)}。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おり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⁵⁷²⁾。

XVII. 膝窩動脈外膜囊腫

<推奨事項>

- 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行う。

1. 病態

外膜囊腫は、動脈外膜の粘液変性によって外膜と中膜とのあいだにコロイド様物質が貯留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比較的まれな疾患である。本症は1956年に初めて報告されて以来⁵⁷³⁾、膝窩動脈以外の部位を含めて1998年に323例を集計した報告がある⁵⁷⁴⁾。わが国でも膝窩動脈における発症例について、53例などのまとまった報告がなされている^{20,575)}。

間歇性跛行を主訴とする以外に特異的な症状はなく、症状の消長を認めることが唯一の特徴である^{576,577)}。

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ASO、Buerger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”が知られている²⁰⁾。CT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10:左)。動脈が完全に閉塞し血栓形成を伴う患者では、超音波検査にて多房性の低エコー像がみられ、同部に血流を認めないことで診断できる⁵⁷⁸⁾。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を

示さず、造影剤が薄くなるだけの所見となる(図10: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とされる。以上のCT、超音波検査、血管造影が標準的な診断方法とされている。MRIには囊腫内容の性状把握が可能という利点があり⁵⁷⁹⁾、膝窩動脈捕捉症候群との鑑別も可能である⁵⁷⁸⁾。

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でのバイパス術が適応となる。

治療は囊胞壁切除、動脈切除+自家静脈置換、囊胞壁切開などの外科的治療が主流である^{576,580-583)}。CTガイド下穿刺⁵⁸⁴⁾、PTA⁵⁸⁵⁾などの低侵襲的治療も行わ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切除を、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⁵⁸⁰⁻⁵⁸³⁾。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^{576,582)}。



図10 膝窩動脈外膜囊腫

右：血管造影では左膝窩動脈に有意な狭窄像はなく、造影剤が薄くなるだけの所見であった。

左：造影CTでは、膝窩動脈に囊腫性病変が認められた。

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^{584,586}。

4.2 PTA

外膜嚢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⁵⁸⁵。また、完全閉塞症例で血栓が新鮮な場合には、血栓溶解療法の後にPTA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⁵⁸⁷。

4.3 嚢腫開放術

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、嚢腫壁を切開し開放する術式も用いられるようになった^{18,583}。CTやMRI、超音波検査によって嚢腫の範囲、単房性か多房性かを正確に評価し、嚢腫壁を全周性に切開し完全に開放すれば再発を回避できるとの報告がいくつかある^{581,588,589}。

4.4 動脈切除+自家静脈置換術

完全閉塞例で適応となる。閉塞した動脈を切除し、自家静脈で置換する。遠隔成績は良好である^{576,580,582,590}。

XVIII. 膝窩動脈捕捉症候群

<推奨事項>

1. 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行う。
2. 有症状の患者には外科的治療を行う。

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。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^{591,592}。時に脛骨神経の圧

迫による症状を伴うことがある。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^{593,594}。無症候性患者における静脈圧迫の頻度は超音波検査では25~100%^{595,596}、MRIでは37.5%とされている^{597,598}。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11）。

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

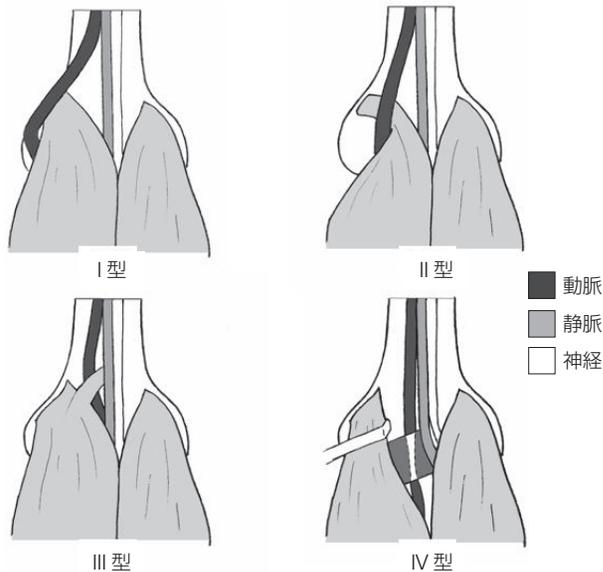


図 11 膝窩動脈捕捉症候群の分類

- I型：膝窩動脈は腓腹筋内側頭のさらに内側を走行し、同筋より深部を通過する。
 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）によって圧迫される。
 IV型：膝窩動脈は通常よりやや内側を走行し、膝窩筋または異常線維束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。

るが、安静時痛または潰瘍を10%前後に認める³⁶⁾。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、足関節の他動的背屈や能動的底屈によって消失する¹⁷⁾。38%が両側性とされる。

若年者に生じた下腿浮腫では膝窩静脈の捕捉を疑う。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、27%が両側性とされる。

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。超音波検査では、腹臥位で膝窩動脈の偏位や膝窩静脈とのあいだ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。デュプレックス法では、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⁵⁹⁹⁻⁶⁰¹⁾。膝窩動脈の拡張や動脈瘤を認めた場合は、壁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がみられ、また、動静脈のあいだ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11)^{602,603)}。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、閉塞の中枢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^{600,604,605)}。膝窩動脈領域の疾患として、膠原病、塞栓症、膝窩動脈瘤、外膜嚢腫を鑑別する。

V型では、CTやMRI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。超音波検査では、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

症状がありPAES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い⁶⁰⁵⁻⁶⁰⁹⁾。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がその理由である。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。

狭窄や限局的閉塞に対してPTA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⁶¹⁰⁾。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

5.1 腓腹筋内側頭あるいは異常筋腹や線維束の切離，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に術中静脈造影を施行し、他動的背屈で膝窩静脈の圧迫の解除を確認する。

5.2 動脈瘤切除，自家静脈置換術

狭窄後拡張や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。狭窄例や閉塞例では自家静脈による置換術を施行する。

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、血管内治療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。

XIX. 遺残坐骨動脈

<推奨事項>

- 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、本症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。

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なんらかの原因で異常が生じて残存したものを、遺残坐骨動脈（persistent sciatic artery; PSA）と呼ぶ。下肢動脈は体長6mm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8.5mmになると軸動脈は下肢の背側を走行して plantar plexus を形成するとともに、臍（帯）動脈の腹側 root は退

化し消失する。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12mmになると下腹壁動脈と大腿動脈になり、大腿動脈は伏在神経の内側を走行して外側枝と内側枝に分枝し、体長14mmになると、この外側枝は軸動脈と結合する。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（interosseous 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22mmになると、軸動脈と大腿動脈との交通は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⁶¹⁾。このような発生・発達過程で異常が生じると坐骨動脈が遺残する⁶²⁾。

2.

頻度と分類

PSA の頻度は 0.025～0.05% 程度とまれであり、約 20% で両側にみられる⁶¹³⁾。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おも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全型とする分類は、臨床的に簡便な分類として用いられている²¹⁾。いくつかのレビュー論文では、完全型の頻度は 63～79% と報告されている⁶¹⁴⁻⁶¹⁷⁾。

3.

診断

多くは無症状であるが、大腿動脈の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が触知される場合には PSA が疑われる (Cowie's sign)⁶¹⁸⁾。動脈瘤が形成されて臀部に拍動性腫瘍が触知されたり坐骨神経痛の原因になったりし、また、PSA の閉塞性病変のために下肢虚血が生じることで発見される例が多い。画像検査で内腸骨動脈から膝窩動脈に連続して走行する異常な血管像を認めた場合にも PSA が疑われる。CTA や MRA 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、瘤形成の有無や壁在血栓の程度なども評価できるため、有用である⁶¹⁹⁾。

4.

治療

完全型では PSA が拡張蛇行して臀部や大腿部に瘤を形成することが多く、下肢への塞栓源となったり、血栓性閉塞をきたしたりし、破裂することも少なくない。坐位をとった時に反復する PSA の鈍的外傷が原因のひとつと考えられている。瘤の存在部位や拡張範囲によって術式は異なるが、PSA を再建した場合には術後遠隔期の瘤形成に注意が必要である。PSA を切除・空置した場合には、下肢への血行を確保するために大腿―膝窩動脈バイパスが必要となる。この場合、術中の坐骨神経損傷に注意が必要である。最近では、コイル塞栓術やステントグラフト内挿術などの EVT も行われている^{620, 621)}。

PSA の閉塞性病変の場合には、病変の部位や範囲、側副路の発達様式によって選択術式は異なるが、一般には大腿―膝窩動脈バイパスを行うことが多い。

付表 末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015年改訂版）：班構成員の利益相反（COI）に関する開示

著者	雇用または指導的地位 (民間企業)	株主	特許権 使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学(奨励)寄附金/ 寄附講座	その他の報酬	配偶者・一親等内の親族、または取入・財産を共有する者についての申告
班長： 宮田 哲郎				サノフィ バイエル薬品			第一三共		
班員： 秋下 雅弘				持田製薬 日本イーライリリー 興和創薬 第一三共 武田薬品工業			アストラゼネカ 中外製薬 ファイザー		
班員： 東 信良				サノフィ		日本シグマックス	サノフィ		
班員： 吉川 公彦				第一三共 Cook Japan		オムロンヘルスケア コヴィディエン ジャパン	第一三共		
班員： 後藤 信哉				バイエル薬品 アストラゼネカ			サノフィ ファイザー		
班員： 古森 公浩				第一三共 大塚製薬 サノフィ			サノフィ 第一三共 大塚製薬 エーザイ		
班員： 寺師 浩人	ケーシーアイ			ケーシーアイ					
班員： 山内 敏正				武田薬品工業 MSD			田辺三菱製薬 第一三共 武田薬品工業		
班員： 山科 章				日本ベーリンガーインゲルハイム トーアエイヨー 田辺三菱製薬 第一三共		オムロンヘルスケア	オムロンヘルスケア 富士フィルムRIファーマ アストラゼネカ アステラス製薬 日本メジフィジックス バイエル薬品 ファイザー 大日本住友製薬 MSD 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業 持田製薬 田辺三菱製薬 協和発酵キリン 日本メドトロニック		
班員： 横井 宏佳				第一三共 武田薬品工業 MSD アストラゼネカ Cook Japan テルモ ボストン・サイエンティフィック フィックジャパン カーディナルヘルス			武田薬品工業 第一三共		
協力員： 飯田 修						ジョンソン・エンド・ジョンソン			
協力員： 駒井 宏好							ファイザー		
協力員： 富山 博史				オムロンヘルスケア					

著者	雇用または指導的地位	株主	特許権使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学（奨励）寄附金 / 寄附講座	その他の報酬	配偶者・一親等内の親族、または収入・財産を共有する者についての申告
協力員： 前田 英明				バイエル薬品					
協力員： 宮下 裕介							ジョンソン・エンド・ジョンソン 東レ オムロンヘルスケア カネカメディックス		
協力員： 孟 真				第一三共		ファイザー			
協力員： 山岡 輝年						アストラゼネカ 第一三共			

法人表記は省略。上記以外の班員・協力員については特に申告なし。

申告なし

班員：赤澤 宏平	なし	協力員：工藤 敏文	なし
班員：佐藤 紀	なし	協力員：小島 太郎	なし
班員：中村 正人	なし	協力員：児玉 章朗	なし
班員：林 宏光	なし	協力員：重松 邦広	なし
班員：枇榔 貞利	なし	協力員：杉本 郁夫	なし
班員：村上 厚文	なし	協力員：出口 順夫	なし
協力員：新本 春夫	なし	協力員：富田 愛子	なし
協力員：石井 伸弥	なし	協力員：布川 雅雄	なし
協力員：石田 厚	なし	協力員：羽田 裕亮	なし
協力員：市来 正隆	なし	協力員：古屋 隆俊	なし
協力員：伊東 啓行	なし	協力員：保坂 晃弘	なし
協力員：井上 芳徳	なし	協力員：細井 温	なし
協力員：鬼塚 誠二	なし	協力員：正木 久男	なし
協力員：尾原 秀明	なし	協力員：三井 信介	なし
協力員：河原田 修身	なし	協力員：村上 隆介	なし
協力員：北川 剛	なし	協力員：渡部 芳子	なし

文献

1. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2005–2008 年度合同研究班報告). 末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン. *Circ J* 2009; 73 (Suppl III): 1507–1569.
2. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. 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.
3. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124: 2020–2045.
4. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2851–2906.
5. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000; 31(1 Pt 2): S1–S296.
6. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45(Suppl S): S5–S67.
7. 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.
8. Mishima Y. Acute mesenteric ischemia. *Jpn J Surg* 1988; 18: 615–619.
9. 松前大. 急性腎動脈閉塞症. 腹部大動脈分枝の外科 (高場利博監修, 堀豪一・岩井武尚・太田敬, 他編). 医歯薬出版 1995: 141–143.
10. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990; 21: 637–676.
11. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurology* 2003; 2: 177–188.
12. Matsushita M, Nishikimi N, Sakurai T, et al. Decrease in prevalence of Buerger's disease in Japan. *Surgery* 1998; 124: 498–502.
13. 重松邦広. 【peripheral arterial disease (PAD) に対する新しい戦略】 PAD 原疾患の変遷とその理由. *Heart View* 2014; 18: 590–595.
14. 重松宏, 安田慶秀, 田辺達三. 重症虚血肢をめぐる諸問題 日本の現状と診断基準. *Ther Res* 1992; 13: 4099–4109.
15. 草場昭. バージャー病診断基準, 治療指針検討小委員会報告 1989 年度研究報告書 (厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班編集). 1989: 14–16.
16. Delaney TA, Gonzalez LL. Occlusion of popliteal artery due to muscular entrapment. *Surgery* 1971; 69: 97–101.
17. 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.
18. 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.
19. Ishikawa K, Mishima Y, Kobayashi S. Cystic adventitial disease of the popliteal artery. *Angiology* 1961; 12: 357–366.
20. 石川浩一, 三島好雄, 小林茂, 他. 膝窩動脈外膜囊腫について. *日外会誌* 1960; 61: 264–273.
21. 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.
22. 厚生省厚生科学特定疾患対策研究事業難治性血管炎に関する調査研究班. 橋本博史. 難治性血管炎の診療マニュアル. 2002.
23. 上山武史. 胸郭出口症候群. 臨床脈管学 (第 1 版) (三島好雄, 稲垣義明編). 文光堂 1992: 257–265.
24. 稲田潔, 廣瀬光男. 振動病. 末梢血管の疾患 (第 1 版). 金原出版 1987: 384–397.
25. Gosselin C, Walker PM. Subclavian steal syndrome: existence, clinical features, diagnosis and management. *Semin Vasc Surg* 1996; 9: 93–97.
26. Watanabe Y, Miyata T, Tanemoto K. Current clinical features of new patients with Takayasu arteritis observed from a cross-country research in Japan: age and sex specificity. *Circulation* 2015; 132: 1701–1709.
27. 小林靖, 沼野藤夫, 中島伸之, 他. 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) 全国病態調査. 難治性血管炎分科会研究報告書. 平成 10 年度厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班難治性血管炎分科会 1999: 171–184.
28. 多田裕輔, 高木淳彦, 佐藤紀, 他. 小腸虚血性障害—特に慢性腹部内臓動脈閉塞症、腹部アングーナについて. *外科診療* 1987; 29: 1711–1721.
29. 宮澤幸久. 腹腔動脈起始部圧迫症候群に関する臨床的ならびに実験的検討. *日外会誌* 1981; 82: 1504–1515.
30. 三島好雄, 小出桂三. 腎血管性高血圧症に関する全国調査の集計. 厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班 研究報告書. 1990.
31. 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.
32. 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. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2013. 2014: 3–112.
33. 太田敬, 杉本郁夫, 飛田研二. 客観的評価に基づいた間歇性跛行の治療の重要性. *日血外会誌* 1998; 7: 455–460.
34. 正木久男, 田淵篤, 柚木靖弘, 他. エビデンスに基づく閉塞性動脈硬化症の治療戦略 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.
35. 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.
36. Hoyer C, Sandermann J, Petersen LJ. The toe-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2013; 58: 231–238.
37. 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.
38. 正木久男, 稲田洋, 村上泰治. 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.
39. 岩井武尚. Limb salvage の現況. *手術* 1994; 48: 543–550.
40. Harward TR, Volny J, Golbranson F, et al. Oxygen inhalation-induced transcutaneous PO2 changes as a predictor of amputation level. *J Vasc Surg* 1985; 2: 220–227.
41. Adera HM, James K, Castronuovo JJ Jr., et al. Prediction of amputation wound healing with skin perfusion pressure. *J Vasc Surg* 1995; 21: 823–828; discussion 828–829.
42. Masaki H, Ishida A, Tabuchi A, et al. Evaluation of critical limb ischemia by transcutaneous oxygen pressure and skin perfusion pressure measurement. *Jpn J Vasc Surg* 2005; 14: 577–582.
43. Ubbink DT, Spincemille GH, Reneman RS, et al. Prediction of imminent amputation in patients with non-reconstructible leg ischemia by means of microcirculatory investigations. *J Vasc Surg* 1999; 30: 114–121.
44. 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.
45. TASC II Working Group (日本脈管学会). 下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II (第 1 版). *メディカルトリビューン* 2007.
46. 林宏光. 【最新血管疾患の診断・治療】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.
47. Dorweiler B, Neufang A, Schmiedt W, et al. Pedal arterial bypass for limb salvage in patients with diabetes mellitus. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 309–313.

48. Jakobs TF, Wintersperger BJ, Becker CR. MDCT-imaging of peripheral arterial disease. *Semin Ultrasound CT MR* 2004; 25: 145-155.
49. Ota H, Takase K, Igarashi K, et al. MDCT compared with digital subtraction angiography for assessment of lower extremity arterial occlusive disease: importance of reviewing cross-sectional images. *Am J Roentgenol* 2004; 182: 201-209.
50. 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.
51. 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 2012. 東京医学社 2012.
52. Toprak O. Conflicting and new risk factors for contrast induced nephropathy. *J Urol* 2007; 178: 2277-2283.
53. 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.
54. 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.
55. 日本医学放射線学会, 日本放射線科専門医会・医会編集. 画像診断ガイドライン 2013 年版. 金原出版 2013.
56. 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.
57. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010 年度合同研究班報告). 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン (2011 年改訂版). Available from: http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_takamoto_h.pdf
58. 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.
59. 細谷龍男, 岡田浩一, 堀尾勝, 他. 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.
60. 平井都始子, 阪口昇二, 東浦渉, 他. 【脈管疾患診断における非侵襲的画像診断進歩と現状】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.
61. Cronenwett JL, Johnston KW, Rutherford RB, editors. *Rutherford's vascular surgery*, 7th edn. Saunders Elsevier, 2010.
62. Perry MO. Acute limb ischemia. In: Rutherford RB, editor. *Vascular surgery*, 4th edn. W.B. Saunders, 1995: 641-647.
63. Fogarty TJ, Daily PO, Shumway NE, et al. Experience with balloon catheter technique for arterial embolectomy. *Am J Surg* 1971; 122: 231-237.
64. Ascher E, Haimovici H. *Haimovici's vascular surgery*, 5th edn. Blackwell, 2004.
65. 前田英明, 根岸七雄, 塩野元美, 他. 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.
66. Elliott JP Jr., Hageman JH, Szilagyi E, et al. Arterial embolization: problems of source, multiplicity, recurrence, and delayed treatment. *Surgery* 1980; 88: 833-845.
67. Abbott WM, Maloney RD, McCabe CC, et al. Arterial embolism: a 44 year perspective. *Am J Surg* 1982; 143: 460-464.
68. Connett MC, Murray DH Jr., Wencker WW. Peripheral arterial emboli. *Am J Surg* 1984; 148: 14-19.
69. Panetta T, Thompson JE, Talkington CM, et al. Arterial embolectomy: a 34-year experience with 400 cases. *Surg Clin North Am* 1986; 66: 339-353.
70. Aziz F, Doddi S, Kallu S, et al. Myocardial infarction (MI) presenting as acute limb: an extremely rare presentation of MI. *J Thorac Dis* 2010; 2: 57-59.
71. 龍野勝彦, 重松宏, 幕内晴朗, 他. 心臓血管外科テキスト (改訂 2 版). 中外医学社 2011.
72. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial. *Ann Surg* 1994; 220: 251-266; discussion 266-268.
73. Ouriel K, Shortell CK, DeWeese JA, et al. A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg* 1994; 19: 1021-1030.
74. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA, et al. 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.
75. Byrne RM, Taha AG, Avgerinos E, et al. Contemporary outcomes of endovascular interventions for acute limb ischemia. *J Vasc Surg* 2014; 59: 988-995.
76. 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.
77. Lurie F, Vaidya V, Comerota AJ. Clinical outcomes and cost-effectiveness of initial treatment strategies for nonembolic acute limb ischemia in real-life clinical settings. *J Vasc Surg* 2015; 61: 138-146.
78. 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.
79. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159-163.
80. Ames A 3rd, Wright RL, Kowada M, et al. Cerebral ischemia. II. The no-reflow phenomenon. *Am J Pathol* 1968; 52: 437-453.
81. Ferket BS, Spronk S, Colkesen EB, et al. Systematic review of guidelines on peripheral artery disease screening. *Am J Med* 2012; 125: 198-208 e3.
82. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 382: 1329-1340.
83. 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.
84. 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.
85. Usui T, Ninomiya T, Nagata M, et al. Albuminuria as a risk factor for peripheral arterial disease in a general population: the Hisayama study. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18: 705-712.
86. 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.
87. 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.
88. Joosten MM, Pai JK, Bertolio ML, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA* 2012; 308: 1660-1667.
89. van Wijk DF, Boekholdt SM, Wareham NJ, et al. C-reactive protein, fatal and nonfatal coronary artery disease, stroke, and peripheral artery disease in the prospective EPIC-Norfolk cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 2888-2894.
90. 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* 2012; 21: 712-718.
91. 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.
92. Conen D, Everett BM, Kurth T, et al. Smoking, smoking cessation, [corrected] and risk for symptomatic peripheral artery disease in women: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 154: 719-726.
93. Cui R, Iso H, Yamagishi K, et al. Ankle-arm blood pressure index and cardiovascular risk factors in elderly Japanese men. *Hypertens Res* 2003; 26: 377-382.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.

98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. Kitahara T, Ono K, Tsuchida A, et al. Impact of brachial-ankle pulse wave velocity and ankle-brachial blood pressure index on mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 688–696.
102. 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.
103. 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.
104. Tabara Y, Igase M, Kido T, et al. Composition of lower extremity in relation to a high ankle-brachial index. *J Hypertens* 2009; 27: 167–173.
105. Nicoloff AD, Taylor LM Jr., Sexton GJ, et al. Relationship between site of initial symptoms and subsequent progression of disease in a prospective study of atherosclerosis progression in patients receiving long-term treatment for symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2002; 35: 38–46; discussion 46–47.
106. 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. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1056–1062.
107. 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.
108. Most RS, Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. *Diabetes Care* 1983; 6: 87–91.
109. Harris LM, Peer R, Curl GR, et al. Long-term follow-up of patients with early atherosclerosis. *J Vasc Surg* 1996; 23: 576–580; discussion 581.
110. 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.
111. Dormandy J, Belcher G, Broos P, et al. Prospective study of 713 below-knee amputations for ischaemia and the effect of a prostacyclin analogue on healing. Hawaii Study Group. *Br J Surg* 1994; 81: 33–37.
112. 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.
113. Dormandy J, Heeck L, Vig S. The natural history of claudication: risk to life and limb. *Semin Vasc Surg* 1999; 12: 123–137.
114. Watson L, Ellis B, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD000990.
115. Bergqvist D, Almgren B, Dickinson JP. Reduction of requirement for leg vascular surgery during long-term treatment of claudicant patients with ticlopidine: results from the Swedish Ticlopidine Multicentre Study (STIMS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10: 69–76.
116. Gelin J, Jivegard L, Taft C, et al. Treatment efficacy of intermittent claudication by surgical intervention, supervised physical exercise training compared to no treatment in unselected randomised patients I: one year results of functional and physiological improvements. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22: 107–113.
117. 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.
118. Engelhardt M, Boos J, Buijnen H, et al. Critical limb ischaemia: initial treatment and predictors of amputation-free survival. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 43: 55–61.
119. Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD006544.
120. 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.
121. Elgzyri T, Larsson J, Thorne J, et al. Outcome of ischemic foot ulcer in diabetic patients who had no invasive vascular intervention. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013; 46: 110–117.
122. 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. e1–e2.
123. Rajagopalan S, DelleGrottaglie S, Furniss AL, et al. Peripheral arterial disease in patients with end-stage renal disease: observations from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Circulation* 2006; 114: 1914–1922.
124. Aulivola B, Hile CN, Hamdan AD, et al. Major lower extremity amputation: outcome of a modern series. *Arch Surg* 2004; 139: 395–399; discussion 399.
125. Orimoto Y, Ohta T, Ishibashi H, et al. The prognosis of patients on hemodialysis with foot lesions. *J Vasc Surg* 2013; 58: 1291–1299.
126. Dormandy J, Heeck L, Vig S. Major amputations: clinical patterns and predictors. *Semin Vasc Surg* 1999; 12: 154–161.
127. Abola MT, Bhatt DL, Duval S, et al. Fate of individuals with ischemic amputations in the REACH registry: three-year cardiovascular and limb-related outcomes. *Atherosclerosis* 2012; 221: 527–535.
128. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295: 180–189.
129. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297: 1197–1206.
130. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, et al. Three-year follow-up and event rates in the international REDuction of Atherothrombosis for Continued Health registry. *Eur Heart J* 2009; 30: 2318–2326.
131. Yamazaki T, Goto S, Shigematsu H, et al. Prevalence, awareness and treatment of cardiovascular risk factors in patients at high risk of atherothrombosis in Japan. *Circ J* 2007; 71: 995–1003.
132. Uchiyama S, Goto S, Matsumoto M, et al. Cardiovascular event rates in patients with cerebrovascular disease and atherothrombosis at other vascular locations: results from 1-year outcomes in the Japanese REACH registry. *J Neurol Sci* 2009; 287: 45–51.
133. Cacoub PP, Abola MT, Baumgartner I, et al. 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.
134. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–988.
135. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
136. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–2104.
137. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
138. Winkel TA, Hoeks SE, Schouten O, et al. Prognosis of atrial fibrillation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: data from the REDuction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 40: 9–16.
139. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010; 304: 1350–1357.
140. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012; 366: 1404–1413.
141. Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2^P-TIMI 50. *Circulation* 2013; 127: 1522–1529. 1529e1–e6.
142. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン 2014. ライフサイエンス出版 2014.
143. 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.
144. Ahimastos AA, Walker PJ, Askev 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.
145. Hiatt WR, Stoll S, Nies AS. Effect of beta-adrenergic blockers on the peripheral circulation in patients with peripheral vascular disease. *Circulation* 1985; 72: 1226–1231.
146. Lane DA, Lip GY. Treatment of hypertension in peripheral arterial

- disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD003075.
147. 日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版. 日本動脈硬化学会 2012.
 148. 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; discussion 653-654.
 149. Aronow WS, Ahn C. Frequency of new coronary events in older persons with peripheral arterial disease and serum low-density lipoprotein cholesterol \geq 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug. *Am J Cardiol* 2002; 90: 789-791.
 150. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Statin therapy improves cardiovascular outcome of patients with peripheral artery disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 742-748.
 151. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. 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.
 152. Ishikawa Y, Yokoyama M, Saito Y, et al. Preventive effects of eicosapentaenoic acid on coronary artery disease in patients with peripheral artery disease. *Circ J* 2010; 74: 1451-1457.
 153. Iso H, Date C, Yamamoto A, et al. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 170-179.
 154. Al-Delaimy WK, Manson JE, Solomon CG, et al. Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2002; 162: 273-279.
 155. Metz JA, Stern JS, Kris-Etherton P, et al. A randomized trial of improved weight loss with a prepared meal plan in overweight and obese patients: impact on cardiovascular risk reduction. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2150-2158.
 156. Hu FB, Stamper MJ, Solomon C, et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* 2001; 134: 96-105.
 157. Okada S, Hiuge A, Makino H, et al. Effect of exercise intervention on endothelial function and incidence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 828-833.
 158. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 1998; 280: 2001-2007.
 159. Collins TC, Lunos S, Carlson T, et al. Effects of a home-based walking intervention on mobility and quality of life in people with diabetes and peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2174-2179.
 160. Barone Gibbs B, Dobrosielski DA, Althouse AD, et al. The effect of exercise training on ankle-brachial index in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2013; 230: 125-130.
 161. Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS, et al. Diabetic women are poor responders to exercise rehabilitation in the treatment of claudication. *J Vasc Surg* 2014; 59: 1036-1043.
 162. 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.
 163. Nakanishi S, Yamada M, Hattori N, et al. Relationship between HbA(1c) and mortality in a Japanese population. *Diabetologia* 2005; 48: 230-234.
 164. Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322: 15-18.
 165. Stettler C, Allemann S, Juni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006; 152: 27-38.
 166. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765-1772.
 167. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288-2298.
 168. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-2653.
 169. 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.
 170. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
 171. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340: b4909.
 172. Anderson RJ, Bahn GD, Moritz TE, et al. Blood pressure and cardiovascular disease risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 34-38.
 173. Redon J, Mancia G, Sleight P, et al. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 74-83.
 174. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854-865.
 175. Althouse AD, Abbott JD, Sutton-Tyrrell K, et al. Favorable effects of insulin sensitizers pertinent to peripheral arterial disease in type 2 diabetes: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 3269-3275.
 176. 日本糖尿病学会編. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013. 南江堂 2013.
 177. Lu L, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and peripheral arterial disease. *Heart* 2014; 100: 414-423.
 178. Agarwal S. The association of active and passive smoking with peripheral arterial disease: results from NHANES 1999-2004. *Angiology* 2009; 60: 335-345.
 179. 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.
 180. 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.
 181. 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.
 182. Rigotti NA. Clinical practice. Treatment of tobacco use and dependence. *N Engl J Med* 2002; 346: 506-512.
 183. U.S. Department of Health and Human Services. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Clinical practice guideline. Rockville, MD; 2008.
 184. Henrikus 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.
 185. Stead LF, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD008286.
 186. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD000146.
 187. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD006103.
 188. Moore TJ, Furberg CD, Glenmullen J, et al. Suicidal behavior and depression in smoking cessation treatments. *PLoS One* 2011; 6: e27016.
 189. Tonstad S, Davies S, Flammer M, et al. Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: a pooled analysis. *Drug Saf* 2010; 33: 289-301.
 190. 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.
 191. 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. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
 192. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-1860.
 193. 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.
 194. Gent M, Beaumont D, Blanchard J, et al. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic

- events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
195. Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, 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(3 Suppl): 2S–41S.
 196. 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.
 197. 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.
 198. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurology* 2010; 9: 959–968.
 199. Lievre M, Morand S, Besse B, et al. Oral Beraprost sodium, a prostaglandin I (2) analogue, for intermittent claudication: a double-blind, randomized, multicenter controlled trial. Beraprost et Claudication Intermittente (BERCI) Research Group. *Circulation* 2000; 102: 426–431.
 200. Tonelli C, Finzi G, Catamo A, et al. Prevalence and prognostic value of peripheral arterial disease in stroke patients. *Int Angiol* 1993; 12: 342–343.
 201. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286: 1317–1324.
 202. Uchiyama S, Demaerschalk BM, Goto S, et al. Stroke prevention by cilostazol in patients with atherothrombosis: meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009; 18: 482–490.
 203. Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, et al. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 666–672.
 204. Hooi JD, Stoffers HE, Kester AD, et al. Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial occlusive disease. The Limburg PAOD Study. *Peripheral Arterial Occlusive Disease. Scand J Prim Health Care* 1998; 16: 177–182.
 205. Simons PC, Algra A, Eikelboom BC, et al. Carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial disease: the SMART study. SMART study group. *J Vasc Surg* 1999; 30: 519–525.
 206. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 476–490.
 207. 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.
 208. Conti CR, Bavy AA, Petersen JW. Silent ischemia: clinical relevance. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 435–441.
 209. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010年度合同研究班報告). 安定冠動脈疾患における待機的PCIのガイドライン (2011年改訂版). Available from: http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_fujiwara_h.pdf
 210. Andersson C, Merie C, Jorgensen M, et al. Association of beta-blocker therapy with risks of adverse cardiovascular events and deaths in patients with ischemic heart disease undergoing noncardiac surgery: a Danish nationwide cohort study. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 336–344.
 211. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Predictors and outcomes of a perioperative myocardial infarction following elective vascular surgery in patients with documented coronary artery disease: results of the CARP trial. *Eur Heart J* 2008; 29: 394–401.
 212. 重松宏. 【動脈硬化のすべて】わが国の末梢動脈閉塞症の疫学. *医学のあゆみ* 2013; 245: 1129–1134.
 213. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, et al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 2009; 120: 2053–2061.
 214. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 2011; 54: e32–e58.
 215. Mourad JJ, Cacoub P, Collet JP, et al. Screening of unrecognized peripheral arterial disease (PAD) using ankle-brachial index in high cardiovascular risk patients free from symptomatic PAD. *J Vasc Surg* 2009; 50: 572–580.
 216. Ramos R, Quesada M, Solanas P, et al. 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.
 217. Bendermacher BL, Tejjink JA, Willigendael EM, et al. Applicability of the ankle-brachial-index measurement as screening device for high cardiovascular risk: an observational study. *BMC Cardiovasc Disord* 2012; 12: 59.
 218. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 197–208.
 219. Vaidya A, Joore MA, Ten Cate-Hoek AJ, et al. Screen or not to screen for peripheral arterial disease: guidance from a decision model. *BMC Public Health* 2014; 14: 89.
 220. 三島好雄. 四肢循環. 循環: 病態生理と診断・治療 (竹内正, 東健彦, 稲垣義明編). 文光堂 1980: 518–528.
 221. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al. Intermittent claudication. A risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 44–49.
 222. Zelis R, Mason DT, Braunwald E, et al. Effects of hyperlipoproteinemias and their treatment on the peripheral circulation. *J Clin Invest* 1970; 49: 1007–1015.
 223. 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.
 224. 市来正隆. 【脈管の機能的診断進歩と現況】間歇性跛行肢に対する機能的評価法. *脈管学* 2005; 45: 305–310.
 225. 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.
 226. 藤岡顕太郎, 江里健輔, 中島伸之, 他. 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.
 227. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 274: 975–980.
 228. Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, et al. Exercise training for claudication. *N Engl J Med* 2002; 347: 1941–1951.
 229. Lane R, Ellis B, Watson L, et al. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7: CD000990.
 230. Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Lauret GJ, et al. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD005263.
 231. Wind J, Koelemay MJW. Exercise therapy and the additional effect of supervision on exercise therapy in patients with intermittent claudication. Systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34: 1–9.
 232. 土田博光, 市橋弘章, 高江久仁, 他. 遠隔成績から見た間歇性跛行の治療. 間歇性跛行に対する保存療法の評価. *脈管学* 2001; 41: 327–332.
 233. Patterson RB, Pinto B, Marcus B, et al. Value of a supervised exercise program for the therapy of arterial claudication. *J Vasc Surg* 1997; 25: 312–318.
 234. Regensteiner JG, Ware JE, McCarthy WJ, et al. Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1939–1946.
 235. Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, et al. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 2010; 15: 181–188.
 236. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, et al. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD003748.
 237. De Backer T, Vander Stichele R, Leheret P, et al. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. *BMJ* 2009; 338: b603.
 238. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, et al. 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.
 239. Norgren L, Jawien A, Matyas L, et al. Sarpogrelate, a 5-HT_{2A} receptor antagonist in intermittent claudication. A phase II European study. *Vasc Med* 2006; 11: 75–83.

240. Matsuo H, Shigematsu H. Effects of the 5-HT_{2A} antagonist sarpogrelate on walking ability in patients with intermittent claudication as measured using the Walking Impairment Questionnaire. *Ann Vasc Dis* 2008; 1: 102–110.
241. Reiter M, Bucek RA, Stumpflen A, et al. Prostanoids in the treatment of intermittent claudication—a meta-analysis. *Vasa* 2002; 31: 219–224.
242. Fukuhara S, Esato K. The effect of Lipler (R) on physical and emotional quality of life in the treatment of arteriosclerosis obliterans. *Int Angiol* 2004; 23: 238–245.
243. Mohler ER, Hiatt WR, Olin JW, et al. Treatment of intermittent claudication with beraprost sodium, an orally active prostaglandin I₂ analogue: a double-blinded, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1679–1686.
244. Castano G, Mas R, Gamez R, et al. Effects of policosanol and ticlopidine in patients with intermittent claudication: a double-blinded pilot comparative study. *Angiology* 2004; 55: 361–371.
245. Singer E, Imfeld S, Staub D, et al. Effect of aspirin versus clopidogrel on walking exercise performance in intermittent claudication—a double-blind randomized multicenter trial. *J Am Heart Assoc* 2012; 1: 51–56.
246. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, et al. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD000123.
247. Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2003; 108: 1481–1486.
248. 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.
249. Brass EP, Koster D, Hiatt WR, et al. A systematic review and meta-analysis of propionyl-L-carnitine effects on exercise performance in patients with claudication. *Vasc Med* 2013; 18: 3–12.
250. Delaney CL, Spark JI, Thomas J, et al. A systematic review to evaluate the effectiveness of carnitine supplementation in improving walking performance among individuals with intermittent claudication. *Atherosclerosis* 2013; 229: 1–9.
251. Kleijnen J, Mackerras D. Vitamin E for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000987.
252. Campbell A, Price J, Hiatt WR. Omega-3 fatty acids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD003833.
253. Deleted in proof.
254. Lepantalo M, Kangas T, Pietila J, et al. Non-invasive characterisation of angiopathy in the diabetic foot. *Eur J Vasc Surg* 1988; 2: 41–45.
255. Fagrell B, Lundberg G. A simplified evaluation of vital capillary microscopy for predicting skin viability in patients with severe arterial insufficiency. *Clin Physiol* 1984; 4: 403–411.
256. Apelqvist J, Castenfors J, Larsson J, et al. Prognostic value of systolic ankle and toe blood pressure levels in outcome of diabetic foot ulcer. *Diabetes Care* 1989; 12: 373–378.
257. Urabe G, Yamamoto K, Onozuka A, et al. Skin perfusion pressure is a useful tool for evaluating outcome of ischemic foot ulcers with conservative therapy. *Annals of Vascular Diseases* 2009; 2: 21–26.
258. Watanabe Y, Onozuka A, Obitsu Y, et al. Skin perfusion pressure measurement to assess improvement in peripheral circulation after arterial reconstruction for critical limb ischemia. *Ann Vasc Dis* 2011; 4: 235–240.
259. Belch J, Hiatt WR, Baumgartner I, et al. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia. *Lancet* 2011; 377: 1929–1937.
260. Matzke S, Lepantalo M. Claudication does not always precede critical leg ischemia. *Vasc Med* 2001; 6: 77–80.
261. Eickhoff JH. Forefoot vasoconstrictor response to increased venous pressure in normal subjects and in arteriosclerotic patients. *Acta Chir Scand Suppl* 1980; 502: 7–14.
- 261a. Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia. *Circulation* 1991; 84(4 Suppl): IV1–IV26.
262. Coats P, Wadsworth R. Marriage of resistance and conduit arteries breeds critical limb ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H1044–H1050.
263. Edmonds ME. The diabetic foot: pathophysiology and treatment. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 889–916.
264. Sumpio BE, Lee T, Blume PA. Vascular evaluation and arterial reconstruction of the diabetic foot. *Clin Podiatr Med Surg* 2003; 20: 689–708.
265. 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.
266. 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 e5.
267. 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.
268. Utsunomiya M, Nakamura M, Nakanishi M, et al. Impact of wound blush as an angiographic end point of endovascular therapy for patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2012; 55: 113–121.
269. 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.
270. Strandness DE, Sumner DS. Hemodynamics for Surgeons. Grune & Stratton, 1975.
271. Colborn GL, Mattar SG, Taylor B, et al. The surgical anatomy of the deep femoral artery. *Am Surg* 1995; 61: 336–346.
272. 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.
273. Chewning RH, Murphy KJ. Gadolinium-based contrast media and the development of nephrogenic systemic fibrosis in patients with renal insufficiency. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 331–333.
274. Fujii M, Armsrong DG, Terashi H. Efficacy of magnetic resonance imaging in diagnosing diabetic foot osteomyelitis in the presence of ischemia. *J Foot Ankle Surg* 2013; 52: 717–723.
275. Seabrook G, Towne J. Management of foot lesions in the diabetic patients. In: Rutherford RB, editor. *Vasc Surg*, 5th edn. Saunders, 2000: 1093–1101.
276. Wolfe JH, Wyatt MG. Critical and subcritical ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13: 578–582.
277. Takahara M, Iida O, Soga Y, et al. Absence of preceding intermittent claudication and its associated clinical features in patients with critical limb ischemia. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 718–725.
278. Picus D, Staple TW, Gileta LA, et al. Radiographic imaging and treatment of vascular disease in the diabetic patient. In: Levine ME, O'Neal LW, editors. *The diabetic foot*, 4th edn. Mosby, 1988: 182–202.
279. Korzon-Burakowska A, Dziemidok P. Diabetic foot - the need for comprehensive multidisciplinary approach. *Ann Agric Environ Med* 2011; 18: 314–317.
280. 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.
281. 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.
282. 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.
283. 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.
284. Kawarada O, Fujihara M, Higashimori A, et al. Predictors of adverse clinical outcomes after successful infrapopliteal intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 80: 861–871.
285. 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.
286. 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.
287. Arvela E, Soderstrom 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.
288. Goodney PP, Nolan BW, Schanzer A, et al. Factors associated with death 1 year after lower extremity bypass in Northern New England. *J Vasc Surg* 2010; 51: 71–78.
289. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, et al. 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(5 Suppl): S2S–68S.
290. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, et al. Bypass versus angioplasty

- in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1925–1934.
291. Conte MS. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) and the (hoped for) dawn of evidence-based treatment for advanced limb ischemia. *J Vasc Surg* 2010; 51(5 Suppl): 69S–75S.
 292. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, et al; BASIL trial Participants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: an intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *J Vasc Surg* 2010; 51(5 Suppl): 5S–17S.
 293. TASC Steering Committee, Jaff MR, White CJ, et al. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: a supplement to the inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Endovasc Ther* 2015; 22: 663–677.
 294. Albers M, Romiti M, Pereira CA, et al. Meta-analysis of allograft bypass grafting to infrapopliteal arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28: 462–472.
 295. Romiti M, Albers M, Brochado-Neto FC, et al. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2008; 47: 975–981.
 296. Loosemore TM, Chalmers R, 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.
 297. Brass EP, Anthony R, Dormandy J, et al. Parenteral therapy with lipo-ecraprost, a lipid-based formulation of a PGE1 analog, does not alter six-month outcomes in patients with critical leg ischemia. *J Vasc Surg* 2006; 43: 752–759.
 298. Deleted in proof.
 299. 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.
 300. Kranke P, Bennett M, Roedel-Wiedmann I, et al. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD004123.
 301. Ubink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD004001.
 302. Shinsato T, Miyata M, Kubozono T, et al. Waon therapy mobilizes CD34+ cells and improves peripheral arterial disease. *J Cardiol* 2010; 56: 361–366.
 303. 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 2): 1–19.
 304. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, et al. Predictive values of transcutaneous oxygen tension for above-the-ankle amputation in diabetic patients with critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 731–736.
 305. Klein WM, van der Graaf Y, Seegers J, et al. Dutch iliac stent trial: long-term results in patients randomized for primary or selective stent placement. *Radiology* 2006; 238: 734–744.
 306. Goode SD, Cleveland TJ, Gaines PA. Randomized clinical trial of stents versus angioplasty for the treatment of iliac artery occlusions (STAG trial). *Br J Surg* 2013; 100: 1148–1153.
 307. Kashyap VS, Pavkov ML, Bena JF, et al. The management of severe aortoiliac occlusive disease: endovascular therapy rivals open reconstruction. *J Vasc Surg* 2008; 48: 1451–1457. e1–e3.
 308. Soga Y, Iida O, Hirano K, et al. Mid-term clinical outcome and predictors of vessel patency after femoropopliteal stenting with self-expandable nitinol stent. *J Vasc Surg* 2010; 52: 608–615.
 309. Schillinger M, Sabeti S, Dick P, et al. Sustained benefit at 2 years of primary femoropopliteal stenting compared with balloon angioplasty with optional stenting. *Circulation* 2007; 115: 2745–2749.
 310. Krankenberg H, Schluter M, Steinkamp HJ, et al. Nitinol stent implantation versus percutaneous transluminal angioplasty in superficial femoral artery lesions up to 10 cm in length: the femoral artery stenting trial (FAST). *Circulation* 2007; 116: 285–292.
 311. Iida O, Yokoi H, Soga Y, et al. 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.
 312. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, et al. 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.
 313. Conte MS, Geraghty PJ, Bradbury AW, et al. Suggested objective performance goals and clinical trial design for evaluating catheter-based treatment of critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2009; 50: 1462–1473. e1–e3.
 - 313a. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127: 1425–1443.
 314. deVries SO, Hunink MGM. Results of aortic bifurcation grafts for aortoiliac occlusive disease: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 1997; 26: 558–569.
 315. 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.
 316. van der Vliet JA, Scharn DM, de Waard JW, et al. Unilateral vascular reconstruction for iliac obstructive disease. *J Vasc Surg* 1994; 19: 610–614.
 317. Ricco JB. Unilateral iliac artery occlusive disease: a randomized multicenter trial examining direct revascularization versus crossover bypass. Association Universitaire de Recherche en Chirurgie. *Ann Vasc Surg* 1992; 6: 209–219.
 318. Mingoli A, Sapienza P, Feldhaus RJ, et al. Comparison of femoro-femoral and aortofemoral bypass for aortoiliac occlusive disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2001; 42: 381–387.
 319. Hertzner NR, Bena JF, Karafa MT. A personal experience with direct reconstruction and extra-anatomic bypass for aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 2007; 45: 527–535; discussion 535.
 320. Mohan CR, Sharp WJ, Hoballah JJ, et al. A comparative evaluation of externally supported polytetrafluoroethylene axillofemoral and axillofemoral bypass grafts. *J Vasc Surg* 1995; 21: 801–808; discussion 808–809.
 321. Johnson WC, Lee KK. A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoral-popliteal above-knee revascularization: a prospective randomized Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Vasc Surg* 2000; 32: 268–277.
 322. 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.
 323. van Det RJ, Vriens BH, van der Palen J, et al. Dacron or ePTFE for femoro-popliteal above-knee bypass grafting: short- and long-term results of a multicentre randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37: 457–463.
 324. Inoue Y, Sugano N, Jibiki M, et al. Cuffed anastomosis for above-knee femoropopliteal bypass with a stretch expanded polytetrafluoroethylene graft. *Surg Today* 2008; 38: 679–684.
 325. Archie JP Jr. Femoropopliteal bypass with either adequate ipsilateral reversed saphenous vein or obligatory polytetrafluoroethylene. *Ann Vasc Surg* 1994; 8: 475–484.
 326. 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.
 327. Kalman PG, Johnston KW, Walker PM. The current role of isolated profundaplasty. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1990; 31: 107–111.
 328. Koscielnny A, Putz U, Willinek W, et al. Case-control comparison of profundaplasty and femoropopliteal suprainguinal bypass for peripheral arterial disease. *Br J Surg* 2010; 97: 344–348.
 329. Curi MA, Skelly CL, Woo DH, et al. Long-term results of infrageniculate bypass grafting using all-autogenous composite vein. *Ann Vasc Surg* 2002; 16: 618–623.
 330. Bellosta R, Natalini G, Luzzani L, et al. Comparison of precuffed expanded polytetrafluoroethylene and heparin-bonded polytetrafluoroethylene graft in crural bypass. *Ann Vasc Surg* 2013; 27: 218–224.
 331. Daenens K, Schepers S, Fourneau I, et al. Heparin-bonded ePTFE grafts compared with vein grafts in femoropopliteal and femorocrural bypasses: 1- and 2-year results. *J Vasc Surg* 2009; 49: 1210–1216.
 332. Gessaroli M, Tarantini S, Leone M, et al. A comparison of femorocrural bypasses performed with modified heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene grafts and those with great saphenous vein grafts to treat critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg* 2015; 29: 1255–1264.
 333. Khalil AA, Boyd A, Griffiths G. Interposition vein cuff for infrageniculate prosthetic bypass graft. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007921.
 334. Conte MS, Bandyk DF, Clowes AW, et al. Results of PREVENT III: a multicenter, randomized trial of edifoligide for the prevention of

- vein graft failure in lower extremity bypass surgery. *J Vasc Surg* 2006; 43: 742-751; discussion 751.
335. 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; discussion 1190.
 336. Pomposelli FB Jr, Marcaccio EJ, Gibbons GW, et al. Dorsalis pedis arterial bypass: durable limb salvage for foot ischemia in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg* 1995; 21: 375-384.
 337. Shah DM, Darling RC 3rd, Chang BB, et al. Is long vein bypass from groin to ankle a durable procedure? An analysis of a ten-year experience. *J Vasc Surg* 1992; 15: 402-407; discussion 407-408.
 338. Ballotta E, Da Giau G, Gruppo M, et al. Infrapopliteal arterial revascularization for critical limb ischemia: is the peroneal artery at the distal third a suitable outflow vessel? *J Vasc Surg* 2008; 47: 952-959.
 339. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991; 337: 1235-1243.
 340. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA* 1991; 266: 3289-3294.
 341. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995; 273: 1421-1428.
 342. Barnett HJM, Taylor W, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 1415-1425.
 343. Farrell B, Fraser A, Sandercock P, et al. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European carotid surgery trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379-1387.
 344. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1660-1671.
 345. Mas JL, Arquizan C, Calvet D, et al. Long-term follow-up study of endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis trial. *Stroke* 2014; 45: 2750-2756.
 346. Mas JL, Trinquart L, Leys D, et al. 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.
 347. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, et al. 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.
 348. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 11-23.
 349. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 2011; 124: e54-e130.
 350. 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-e31.
 351. Carotid Stenting Guidelines Committee: an Inter-collegiate Committee of the RACP (ANZAN, CSANZ), RACS (ANZSVS) and RANZCR. Guidelines for patient selection and performance of carotid artery stenting. *Intern Med J* 2011; 41: 344-347.
 352. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004; 363: 915-924.
 353. UK National Institute for Health and Clinical Excellence carotid artery stent placement for asymptomatic carotid artery stenosis. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg388/evidence/carotid-artery-stent-placement-for-asymptomatic-extracranial-carotid-stenosis-overview2>
 354. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke - Co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention - The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 577-617.
 355. 矢野孝. 静脈腫瘍・奇形. 静脈およびリンパ管疾患と外科 (前田肇監修). 日本アクセル・シュプリング 1997: 223-227.
 356. Belov S. Classification of congenital vascular defects. *Int Angiol* 1990; 9: 141-146.
 357. Lee BB. Critical issues in management of congenital vascular malformation. *Ann Vasc Surg* 2004; 18: 380-392.
 358. Diehm C, Allenberg JR, Nimura-Eckert K. Farbatlas der Gefäßkrankheiten. Springer, 1999. (in German)
 359. 平井正文. 血管形成異常. 心臓血管外科テキスト (龍野勝彦編). 中外医学社 2007: 411-414.
 360. Enjolras O. Classification and management of the various superficial vascular anomalies: hemangiomas and vascular malformations. *J Dermatol* 1997; 24: 701-710.
 361. ISSVA classification for vascular anomalies (approved at the 20th ISSVA Workshop, Melbourne, April 2014). Available from: <http://issva.clubexpress.com/docs.aspx?id=178348>
 362. 血管腫・血管奇形診療ガイドライン作成委員会. 血管腫・血管奇形ガイドライン 2013 (第1版). Available from: http://www.jsir.or.jp/docs/vascular/vascular_2013.pdf
 363. Sinha S, Houghton J, Holt PJ, et al. Popliteal entrapment syndrome. *J Vasc Surg* 2012; 55: 252-262. e30.
 364. Barnes RW, Fleisher HL 3rd, Redman JF, et al. Meso-aortic compression of the left renal vein (the so-called nutcracker syndrome): repair by a new stenting procedure. *J Vasc Surg* 1988; 8: 415-421.
 365. Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, et al. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 643-654.
 366. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, et al. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: 1048-1078.
 367. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, et al. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2010; 56: 525-532.
 368. Mattox K. Vascular trauma. In: Haimovici H, editor. Haimovici's vascular surgery, 3rd edn. Appleton & Lange, 1989: 370-385.
 369. Ledgerwood AM, Lucas CE. Vascular injuries. In: Wilson RF, Walt AJ, editors. Management of trauma: pitfalls and practice. Williams & Wilkins, 1996: 711-735.
 370. Rich NM. Recent advances in the management of vascular trauma. *Current Critical Problems in Vascular Surgery* 1993; 384-387.
 371. 古屋隆俊, 登政和, 田中信孝. 【血栓性動静脈疾患】血栓性動静脈疾患の病態 外傷. 日本臨床 1999; 57: 1653-1656.
 372. 正木久男. 血管外傷. 血管疾患の臨床 (第1版) (稲田潔, 松本興治, 正木久男編著). 金原出版 2002: 241-248.
 373. 大城孟. 血管外傷. 図説血管外科 (大城孟, メディカルトリビューン日本支社編著). 日本アクセル・シュプリング 1992: 36-43.
 374. 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.
 375. 矢野浩巳, 小長井直樹, 前田光徳, 他. 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.
 376. Berndt MC, Ward CM, De Luca M, et al. The molecular mechanism of platelet adhesion. *Aust N Z J Med* 1995; 25: 822-830.
 377. 古屋隆俊, 多田祐輔, 佐藤紀, 他. 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.
 378. Collins G. Popliteal artery entrapment syndrome. In: Haimovici H, Callow AD, Depalma RG, et al., editors. Haimovici's vascular surgery, 3rd edn, Appleton and Lange, 1989: 558-563.
 379. Van Waes OJ, Navsaria PH, Verschuere RC, et al. Management of penetrating injuries of the upper extremities. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2013; 19: 405-410.
 380. 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(5 Suppl 4): S315-S320.
 381. Katsanos K, Sabharwal T, Carrell T, et al. Peripheral endografts for the treatment of traumatic arterial injuries. *Emerg Radiol* 2009; 16: 175-184.
 382. Haimovici H. Muscular, renal, and metabolic complications of arterial occlusions: myonephropathic-metabolic syndrome. *Surgery* 1979;

- 85: 461–468.
383. Bulkley GB, Zuidema GD, Hamilton SR, et al. Intraoperative determination of small intestinal viability following ischemic injury: a prospective, controlled trial of two adjuvant methods (Doppler and fluorescein) compared with standard clinical judgment. *Ann Surg* 1981; 193: 628–637.
 384. Gallego AM, Ramirez P, Rodriguez JM, et al. Role of urokinase in the superior mesenteric artery embolism. *Surgery* 1996; 120: 111–113.
 385. McBride KD, Gaines PA. Thrombolysis of a partially occluding superior mesenteric artery thromboembolus by infusion of streptokinase. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994; 17: 164–166.
 386. Schoenbaum SW, Pena C, Koenigsberg P, et al. Superior mesenteric artery embolism: treatment with intraarterial urokinase. *J Vasc Interv Radiol* 1992; 3: 485–490.
 387. Rose SC, Quigley TM, Raker EJ. Revascularization for chronic mesenteric ischemia: comparison of operative arterial bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty. *J Vasc Interv Radiol* 1995; 6: 339–349.
 388. Golden DA, Ring EJ, McLean GK, et al. Percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of abdominal angina. *AJR Am J Roentgenol* 1982; 139: 247–249.
 389. Odurny A, Sniderman KW, Colapinto RF. Intestinal angina: percutaneous transluminal angioplasty of the celiac and superior mesenteric arteries. *Radiology* 1988; 167: 59–62.
 390. Roberts L Jr, Wertman DA Jr, Mills SR, et al. Transluminal angioplasty of the superior mesenteric artery: an alternative to surgical revascularization. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 141: 1039–1042.
 391. Levy PJ, Haskell L, Gordon RL. Percutaneous transluminal angioplasty of splanchnic arteries: an alternative method to elective revascularisation in chronic visceral ischaemia. *Eur J Radiol* 1987; 7: 239–242.
 392. McShane MD, Proctor A, Spencer P, et al. Mesenteric angioplasty for chronic intestinal ischaemia. *Eur J Vasc Surg* 1992; 6: 333–336.
 393. Allen RC, Martin GH, Rees CR, et al. Mesenteric angioplasty in the treatment of chronic intestinal ischemia. *J Vasc Surg* 1996; 24: 415–421.
 394. Park WM, Cherry KJ, Chua HK, et al. Current results of open revascularization for chronic mesenteric ischemia: a standard for comparison. *J Vasc Surg* 2002; 35: 853–858.
 395. Cunningham CG, Reilly LM, Rapp JH, et al. Chronic visceral ischemia. Three decades of progress. *Ann Surg* 1991; 214: 276–287; discussion 287–288.
 396. Kiery R, Batellier J, Kretz JG. Aortic reimplantation of the superior mesenteric artery for atherosclerotic lesions of the visceral arteries: sixty cases. *Ann Vasc Surg* 1990; 4: 122–125.
 397. Foley MI, Moneta GL, Abou-Zamzam AM, et al. Revascularization of the superior mesenteric artery alone for treatment of intestinal ischemia. *J Vasc Surg* 2000; 32: 37–44.
 398. Beebe HG, MacFarlane S, Raker EJ. Supraceliac aortomesenteric bypass for intestinal ischemia. *J Vasc Surg* 1987; 5: 749–754.
 399. Rapp JH, Reilly LM, Qvarfordt PG, et al. Durability of endarterectomy and antegrade grafts in the treatment of chronic visceral ischemia. *J Vasc Surg* 1986; 3: 799–806.
 400. Moawad J, McKinsey JF, Wyble CW, et al., editors. Current results of surgical therapy for chronic mesenteric ischemia. *Arch Surg* 1997; 613–638.
 401. Jimenez JG, Huber TS, Ozaki CK, et al. Durability of antegrade synthetic aortomesenteric bypass for chronic mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2002; 36: 1078–1083.
 402. Johnston KW, Lindsay TF, Walker PM, et al. Mesenteric arterial bypass grafts: early and late results and suggested surgical approach for chronic and acute mesenteric ischemia. *Surgery* 1995; 118: 1–7.
 403. Hildebrand HD, Zierler RE. Mesenteric vascular disease. *Am J Surg* 1980; 139: 188–192.
 404. Bergan JJ, McCarthy WJ 3rd, Flinn WR, et al. Nontraumatic mesenteric vascular emergencies. *J Vasc Surg* 1987; 5: 903–909.
 405. Sachs SM, Morton JH, Schwartz SI. Acute mesenteric ischemia. *Surgery* 1982; 92: 646–653.
 406. Siegelman SS, Sprayregen S, Boley SJ. Angiographic diagnosis of mesenteric arterial vasoconstriction. *Radiology* 1974; 112: 533–542.
 407. Heer FE, Silen W, French SW. Intestinal gangrene without apparent vascular occlusion. *Am J Surg* 1965; 110: 231–238.
 408. Fogarty JT, Fletcher SW. Genesis of nonocclusive mesenteric ischemia. *Am J Surg* 1966; 111: 130–137.
 409. 稲田潔, 松本興治, 正木久男編集. 血管疾患の臨床. 金原出版 2002.
 410. Boley SJ, Sprayregen S, Siegelman SS, et al. Initial results from an aggressive roentgenological and surgical approach to acute mesenteric ischemia. *Surgery* 1977; 82: 848–855.
 411. 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: 577–580; discussion 580–581.
 412. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg* 2002; 36: 443–450.
 413. Conlon PJ, Athirakul K, Kovalik E, et al. Survival in renal vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 252–256.
 414. 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.
 415. Weber BR, Dieter RS. Renal artery stenosis: epidemiology and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014; 7: 169–181.
 416. Haller ST, Evans KL, Folt DA, et al. Mechanisms and treatments for renal artery stenosis. *Discov Med* 2013; 16: 255–260.
 417. Olin JW. Renal artery disease: diagnosis and management. *Mt Sinai J Med* 2004; 71: 73–85.
 418. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 13–22.
 419. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1953–1962.
 420. 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, W150–W151.
 - 420a. Correspondence. Stenting for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1852–1854.
 421. Schwarzwald U, Hauk M, Zeller T. RADAR—A randomised, multi-centre, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with haemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis. *Trials* 2009; 10: 60.
 422. Scarpioni R, Michieletti E, Cristinelli L, et al. Atherosclerotic renovascular disease: medical therapy versus medical therapy plus renal artery stenting in preventing renal failure progression: the rationale and study design of a prospective, multicenter and randomized trial (NITER). *J Nephrol* 2005; 18: 423–428.
 423. 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.
 - 423a. van de Ven PJ, Beutler JJ, Kaatee R, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction in atherosclerotic renovascular disease. *Kidney Int* 1998; 53: 986–993.
 - 423b. Fujihara M, Yokoi Y, Abe T, et al; J-RAS Study Investigators. Clinical outcome of renal artery stenting for hypertension and chronic kidney disease up to 12 months in the J-RAS Study – prospective, single-arm, multicenter clinical study. *Circ J* 2015; 79: 351–359.
 424. 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.
 425. Patel VI, Conrad MF, Kwolek CJ, et al. Renal artery revascularization: outcomes stratified by indication for intervention. *J Vasc Surg* 2009; 49: 1480–1489.
 426. Savory W. Royal Medical and Chirurgical Society on a case of young woman in whom the main arteries of both upper extremities and of the left side of the neck were throughout completely obliterated. *Lancet* 1856; 5: 373.
 427. 高安右人. 奇異ナル網膜中心血管ノ変化ノ一例. 日眼会誌 1908; 12: 554–555.
 428. Shimizu K, Sano K. Pulseless disease. *J Neuropathol Clin Neurol* 1951; 1: 37–47.
 429. Inada K. Atypical coarctation of the aorta with a special reference to its genesis. *Angiology* 1965; 16: 608–615.
 430. Inada K, Yokoyama T, Nakaya R. Atypical coarctation of the aorta. *Angiology* 1963; 14: 506–517.
 431. Ueda H, Ito I, Okada R, et al. Aortic arch syndrome with special reference to pulseless disease and its variants. *Jpn Heart J* 1963; 4: 224–232.
 432. Ueda H, Morooka S, Ito I, et al. Clinical observation of 52 cases of aortitis syndrome. *Jpn Heart J* 1969; 10: 277–288.
 433. 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.

434. 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.
435. Seko Y, Takahashi N, Tada Y, et al. Restricted usage of T-cell receptor Vgamma-Vdelta genes and expression of costimulatory molecules in Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol* 2000; 75: S77–S83; discussion S5–S7.
436. Arnaud L, Haroche J, Mathian A, et al. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update. *Autoimmun Rev* 2011; 11: 61–67.
437. 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.
438. Terao C, Yoshifuji H, Mimori T, et al. Susceptibility HLA alleles and amino acids to Takayasu arteritis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2014; 37: 166–170. (in Japanese)
439. 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* 2015 Mar 18. [Epub ahead of print]
440. 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.
441. Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, et al. Brief Report: Takayasu arteritis and ulcerative colitis: high rate of co-occurrence and genetic overlap. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 2226–2232.
442. Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, et al. Atherosclerosis in Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1202–1207.
443. Mishima Y. Leriche Memorial Lecture at 24th World Congress 'Takayasu's arteritis in Asia'. *Cardiovasc Surg* 2001; 9: 3–10.
444. Nasu T. Takayasu's truncoarteritis. Pulseless disease or aortitis syndrome. *Acta Pathol Jpn* 1982; 32 (Suppl 1): 117–131.
445. Numano F. Differences in clinical presentation and outcome in different countries for Takayasu's arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 12–15.
446. Lupi-Herrera E, Sanchez-Torres G, Marcushamer J, et al. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 1977; 93: 94–103.
447. Procter CD, Hollier LH. Takayasu's arteritis and temporal arteritis. *Ann Vasc Surg* 1992; 6: 195–198.
448. Shelhamer JH, Volkman DJ, Parrillo JE, et al. Takayasu's arteritis and its therapy. *Ann Intern Med* 1985; 103: 121–126.
449. 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.
450. 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.
451. Isobe M. Takayasu arteritis revisited: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol* 2013; 168: 3–10.
452. 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.
453. Peachell MB, Muller NL. Pulmonary vasculitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25: 483–489.
454. Soto ME, Meléndez-Ramírez G, Kimura-Hayama E, et al. Coronary CT angiography in Takayasu arteritis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 958–966.
455. 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.
- 455a. 難病情報センター. 「高安静脈炎」 <http://www.nanbyou.or.jp/entry/3682>
456. 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.
457. Dagna L, Salvo F, Tiraboschi M, et al. Pentraxin-3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 2011; 155: 425–433.
458. Kissin EY, Merkel PA. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 31–37.
459. Ishikawa K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 964–972.
460. Lande A, Gross A. Total aortography in the diagnosis of Takayasu's arteritis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1972; 116: 165–178.
461. Lande A, Rossi P. The value of total aortography in the diagnosis of Takayasu's arteritis. *Radiology* 1975; 114: 287–297.
462. Cantu C, Pineda C, Barinagarrementeria F, et al. Noninvasive cerebrovascular assessment of Takayasu arteritis. *Stroke* 2000; 31: 2197–2202.
463. Schmidt WA, Nerenheim A, Seipelt E, et al. Diagnosis of early Takayasu arteritis with sonography. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 496–502.
464. 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.
465. 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.
- 465a. Uyama M, Asayama K. Retinal vascular changes in Takayasu's disease (pulseless disease), occurrence and evolution of the lesion. *Doc Ophthalmol Proc Series* 1976; 9: 549–554.
466. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 919–929.
467. 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.
468. Moriwaiki R, Numano F. Takayasu arteritis: follow-up studies for 20 years. *Heart Vessels Suppl* 1992; 7: 138–145.
469. 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.
470. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, et al. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 578–582.
471. Keser G, Direskeneli H, Aksu K. Management of Takayasu arteritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 793–801.
472. Clifford A, Hoffman GS. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: an update on use of biologic therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 7–15.
473. 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.
474. 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.
475. 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.
476. Tyagi S, Verma PK, Gambhir DS, et al. Early and long-term results of subclavian angioplasty in aortoarteritis (Takayasu disease): comparison with atherosclerosis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998; 21: 219–224.
477. 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.
478. Perera AH, Youngstein T, Gibbs RGJ, et al. Optimizing the outcome of vascular intervention for Takayasu arteritis. *Br J Surg* 2014; 101: 43–50.
479. Tada Y, Sato O, Ohshima A, et al. Surgical treatment of Takayasu arteritis. *Heart Vessels Suppl* 1992; 7: 159–167.
480. Matsuura K, Ogino H, Kobayashi J, et al. Surgical treatment of aortic regurgitation due to Takayasu arteritis: long-term morbidity and mortality. *Circulation* 2005; 112: 3707–3712.
481. Lakhampal 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.
482. Powell RJ, Dunstan S. Immunopathology of Behçet's disease. *Postgrad Med J* 1991; 67: 503–505.
483. Hasan A, Fortune F, Wilson A, et al. Role of gamma delta T cells in pathogenesis and diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1996; 347: 789–794.
484. Hamza M. Large artery involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1987; 14: 554–559.
485. Koc Y, Gullu I, Akpek G, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 402–410.
486. Kuzu MA, Ozaslan C, Koksoy C, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: 8-year audit. *World J Surg* 1994; 18: 948–953; discussion 953–954.
487. Tohme 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.
488. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)*

- 2003; 82: 60–76.
489. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabali M, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol* 2006; 45: 919–921.
490. Le Thi Huong D, Wechsler B, Papo T, et al. Arterial lesions in Behçet's disease. A study in 25 patients. *J Rheumatol* 1995; 22: 2103–2113.
491. Tuzun H, Besirli K, Sayin A, et al. Management of aneurysms in Behçet's syndrome: an analysis of 24 patients. *Surgery* 1997; 121: 150–156.
492. Iscan ZH, Vural KM, Bayazit M. Compelling nature of arterial manifestations in Behçet disease. *J Vasc Surg* 2005; 41: 53–58.
493. 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.
494. 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.
495. 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.
496. Kobayashi M, Ito M, Nakagawa A, et al. Neutrophil and endothelial cell activation in the vasa vasorum in vasculo-Behçet disease. *Histopathology* 2000; 36: 362–371.
497. Ozoran K, Dugun N, Gurler A, et al. Plasma von Willebrand factor, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor, and antithrombin III levels in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 376–382.
498. Pereira RM, Goncalves CR, Bueno C, et al. Anticardiolipin antibodies in Behçet's syndrome: a predictor of a more severe disease. *Clin Rheumatol* 1989; 8: 289–291.
499. Bergman R, Lorber M, Lerner M, et al. Anticardiolipin antibodies in Behçet's disease. *J Dermatol* 1990; 17: 164–167.
500. Guermazi S, Hamza M, Dellagi K. Protein S deficiency and antibodies to protein S in patients with Behçet's disease. *Thromb Res* 1997; 86: 197–204.
501. Saba D, Saricaoglu H, Bayram AS, et al. Arterial lesions in Behçet's disease. *Vasa* 2003; 32: 75–81.
502. Akar S, Ozcan MA, Ates H, et al. Circulated activated platelets and increased platelet reactivity in patients with Behçet's disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12: 451–457.
503. Maslowski L, McBane R, Alexewicz P, et al. Antiphospholipid antibodies in thromboangiitis obliterans. *Vasc Med* 2002; 7: 259–264.
504. Pietraszek MH, Choudhury NA, Baba S, et al. Serotonin as a factor involved in pathophysiology of thromboangiitis obliterans. *Int Angiol* 1993; 12: 9–12.
505. Athanassiou P, McHale J, Dikeou S, et al. Buerger's disease and protein S deficiency: successful treatment with prostacyclin. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 371–375.
506. Eichhorn J, Sima D, Lindschau C, et al. Antiendothelial cell antibodies in thromboangiitis obliterans. *Am J Med Sci* 1998; 315: 17–23.
507. Halacheva KS, Manolova IM, Petkov DP, et al. Study of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Scand J Immunol* 1998; 48: 544–550.
508. Kobayashi M, Ito M, Nakagawa A, et al. Immunohistochemical analysis of arterial wall cellular infiltration in Buerger's disease (endarteritis obliterans). *J Vasc Surg* 1999; 29: 451–458.
509. 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.
510. 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.
511. Hida N, Ohta T. Current status of patients with Buerger disease in Japan. *Ann Vasc Dis* 2013; 6: 617–623.
512. 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.
513. Shionoya S. Buerger's disease. Pathology, diagnosis and treatment. The University of Nagoya Press, 1990.
514. Shionoya S. Buerger's disease: diagnosis and management. *Cardiovasc Surg* 1993; 1: 207–214.
515. Ohta T, Shionoya S. Fate of the ischaemic limb in Buerger's disease. *Br J Surg* 1988; 75: 259–262.
516. Ohta T, Ishioashi H, Hosaka M, et al. Clinical and social consequences of Buerger disease. *J Vasc Surg* 2004; 39: 176–180.
517. Shigematsu H, Shigematsu K. Factors affecting the long-term outcome of Buerger's disease (thromboangiitis obliterans). *Int Angiol* 1999; 18: 58–64.
518. 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.
519. Fiessinger JN, Schafer M. Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans. The TAO Study. *Lancet* 1990; 335: 555–557.
520. Minamino T, Toko H, Tateno K, et al. Peripheral-blood or bone-marrow mononuclear cells for therapeutic angiogenesis? *Lancet* 2002; 360: 2083–2084.
521. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al. 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.
522. 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: 964–973; discussion 973–975.
523. Morishita R, Aoki M, Hashiya N, et al. Safety evaluation of clinical gene therapy using hepatocyte growth factor to treat peripheral arterial disease. *Hypertension* 2004; 44: 203–209.
524. 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.
525. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11.
526. 尾崎承一. 【膠原病診断と治療の進歩】 診断と治療の実際. 4. 血管炎. 日内会誌 2007; 96: 2177–2188.
527. 岡寛, 尾崎承一. 【日常診療での膠原病の診かた】 診断のガイドライン 血管炎症候群. 診断と治療 2004; 92: 289–293.
528. 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): 1253–1346.
529. 佐藤伸一, 藤本学, 桑名正隆, 他. 日本皮膚科学会ガイドライン 全身性強皮症診療ガイドライン. 日皮会誌 2012; 122: 1293–1345.
530. 藤本学, 浅野善英, 石井貴之, 他. 日本皮膚科学会ガイドライン 創傷・熱傷ガイドライン委員会報告 膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドライン. 日皮会誌 2011; 121: 2187–2223.
531. 厚生労働省健康局平成14年度糖尿病実態調査報告. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/03/s0318-15.html>
532. Andros G, L. Diabetic foot ulcers. In: Cronenwett JL, Johnston KW, Rutherford RB, editors. Rutherford's vascular surgery, 7th edn. Saunders Elsevier, 2010: 1735–1746.
533. Micheletti RG, Fishbein GA, Currier JS, et al. Mönckeberg sclerosis revisited: a clarification of the histologic definition of Mönckeberg sclerosis. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 43–47.
534. Deleted in proof.
535. 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド2014–2015. 文光堂 2014.
536. Argoff CE, Cole BE, Fishbain DA, et al. Diabetic peripheral neuropathic pain: clinical and quality-of-life issues. *Mayo Clin Proc* 2006; 81 (4 Suppl): S3–S11.
537. Girolami B, Bernardi E, Prins MH, et al. Antiplatelet therapy and other interventions after revascularisation procedures in patients with peripheral arterial disease: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19: 370–380.
538. Forbes JF, Adam DJ, Bell J, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: health-related quality of life outcomes, resource utilization, and cost-effectiveness analysis. *J Vasc Surg* 2010; 51 (5 Suppl): 43S–51S.
539. 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.
540. Sasajima T, Kubo Y, Kokubo M, et al. Comparison of reversed and in situ saphenous vein grafts for infragenicular bypass: experience of two surgeons. *Cardiovasc Surg* 1993; 1: 38–43.
541. Albers M, Romiti M, De Luccia N, et al. An updated meta-analysis of infrainguinal arterial reconstruction in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Surg* 2007; 45: 536–542.
542. Eginton MT, Brown KR, Seabrook GR, et al. A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds. *Ann Vasc Surg* 2003; 17: 645–649.
543. Armstrong DG, Lavery LA. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1704–1710.
544. Landry GJ. Current medical and surgical management of Raynaud's syndrome. *J Vasc Surg* 2013; 57: 1710–1716.

545. 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.
546. 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.
547. 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.
548. 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.
549. 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.
550. Michiels JJ, Abels J, Steketeer J, et al. Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1985; 102: 466-471.
551. Michiels JJ. Erythromelalgia and thrombocytopenia: a disease of platelet prostaglandin metabolism-thesis, Rotterdam, 1981. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 335-338.
552. Landolfi R, Marchioli R. European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP): a randomized trial. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 473-478.
553. Drucker WR, Hubay CA, Holden WD, et al. Pathogenesis of post-traumatic sympathetic dystrophy. *Am J Surg* 1959; 97: 454-465.
554. Bryant PR, Kim CT, Millan R. The rehabilitation of causalgia (complex regional pain syndrome-type II). *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2002; 13: 137-157.
555. van Eijls 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.
556. Stanton-Hicks MD, Burton AW, Bruehl SP, et al. An updated interdisciplinary clinical pathway for CRPS: report of an expert panel. *Pain Pract* 2002; 2: 1-16.
557. Sanders RJ, Cooper MA. Neurogenic thoracic outlet syndrome. *Vasc Surg* 2003; 924-939.
558. Wehbe MA, Leinberry CF. Current trends in treatment of thoracic outlet syndrome. *Hand Clin* 2004; 20: 119-121.
559. Farrar TA, Rankin G, Chatfield M. Venous thoracic outlet syndrome: approach to diagnosis and treatment with focus on affected athletes. *Curr Sports Med Pep* 2014; 13: 81-85.
560. Weber AE, Criado E. Relevance of bone anomalies in patients with thoracic outlet syndrome. *Ann Vasc Surg* 2014; 28: 924-932.
561. 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.
562. 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.
563. Coletta JM, Murray JD, Reeves TR, et al. Vascular thoracic outlet syndrome: successful outcomes with multimodal therapy. *Cardio-vasc Surg* 2001; 9: 11-15.
564. Davidovic LB, Kostic DM, Jakovjevic NS, et al. Vascular thoracic outlet syndrome. *World J Surg* 2003; 27: 545-550.
565. Patton GM. Arterial thoracic outlet syndrome. *Hand Clin* 2004; 20: 107-111, viii.
566. Brooke BS, Freischlag JA. Contemporary management of thoracic outlet syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2010; 25: 535-540.
567. 新谷恒弘, 三岡博, 吉田佳嗣, 他. 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.
568. Brountzos EN, Malagari K, Kelekis DA. Endovascular treatment of occlusive lesions of the subclavian and innominate arteries. *Cardio-vasc Intervent Radiol* 2006; 29: 503-510.
569. 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.
570. 南一司, 種本和雄, 金岡祐司, 他. Subclavian steal syndrome に対するAxillo-axillary bypass及びPTA stentの経験. *脈管学* 2001; 41: 883-886.
571. 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.
572. Henry M, Amor M, Henry I, et al. Percutaneous transluminal angioplasty of the subclavian arteries. *J Endovasc Surg* 1999; 6: 33-41.
573. Lotina SI, Davidovic LB, Cvetkovic SD, et al. Cystic degeneration of the tunica adventitia of the popliteal artery. *Srp Arh Celok Lek* 1998; 126: 228-233. (in Serbian)
574. Levien LJ, Benn CA. Adventitial cystic disease: a unifying hypothesis. *J Vasc Surg* 1998; 28: 193-205.
575. 前田英明, 根岸七雄, 石井良幸. 膝窩動脈外膜囊腫の2治験例本邦53例の検討. *日心血外会誌* 1997; 26: 108-111.
576. 野田寛, 藤岡顕太郎, 善甫宣哉, 他. 膝窩動脈外膜囊腫の1治験例本邦報告例の検討. *日臨外医会誌* 1992; 53: 203-208.
577. 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.
578. 伊藤勝陽, 福岡治仁, 内藤晃. 膝窩動脈外膜囊腫の1例. *臨放* 1988; 33: 1159-1161.
579. 杉井重雄, 池田浩之, 高木良三. 膝窩動脈外膜囊腫の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.
580. Inoue Y, Iwai T, Ohashi K, et al. A case of popliteal cystic degeneration with pathological considerations. *Ann Vasc Surg* 1992; 6: 525-529.
581. 前田孝一, 康雅博, 川崎富夫, 他. 膝窩動脈外膜囊腫の1例. *日血外会誌* 2007; 16: 571-574.
582. 池田浩之. 膝窩動脈外膜囊腫の1例. *外科* 1987; 49: 1064-1068.
583. 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-e8.
584. 中村俊一郎, 益川邦彦, 米山克也. 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.
585. 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.
586. 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.
587. Samsom 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.
588. 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.
589. Wright LB, Matchett WJ, Cruz CP, et al. Popliteal artery disease: diagnosis and treatment. *Radiographics* 2004; 24: 467-479.
590. Melliore 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.
591. Pillai J. A current interpretation of popliteal vascular entrapment. *J Vasc Surg* 2008; 48(6 Suppl): 61S-65S; discussion 65S.
592. Forbes TL. Nonatheromatous popliteal artery disease. In: Cronen-wett JL, Johnston KW, Rutherford RB, editors. *Rutherford's vascular surgery*, 7th edn. Saunders Elsevier, 2010: 1721-1727.
593. Raju S, Neglen P. Popliteal vein entrapment: a benign venographic feature or a pathologic entity? *J Vasc Surg* 2000; 31: 631-641.
594. Hirokawa M, Iwai T, Inoue Y, et al. Surgical treatment of popliteal vein entrapment causing symptoms. *Phlebology* 2002; 17: 103-107.
595. Leon M, Voltes N, Labropoulos N, et al. Popliteal vein entrapment in the normal population. *Eur J Vasc Surg* 1992; 6: 623-627.
596. Erdoes LS, Devine JJ, Bernhard VM, et al. Popliteal vascular compression in a normal population. *J Vasc Surg* 1994; 20: 978-986.
597. 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.
598. 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.
599. Allen MJ, Barnes MR, Bell PR, et al. Popliteal entrapment syndrome: misdiagnosed as a compartment syndrome. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7: 342-345.
600. 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.
601. MacSweeney ST, Cuming R, Greenhalgh RM. Colour Doppler ultrasonographic imaging in the diagnosis of popliteal artery en-

- trapping syndrome. *Br J Surg* 1994; 81: 822–823.
602. Williams LR, Flinn WR, McCarthy WJ, et al. Popliteal artery entrapment: diagnosis by computed tomography. *J Vasc Surg* 1986; 3: 360–363.
603. 飯田泰功, 杉本努, 三島健人, 他. 膝窩動脈捕捉症候群 64 列マルチスライス CT の有用性. *日心血外会誌* 2007; 36: 52–54.
604. Collins PS, McDonald PT, Lim RC. Popliteal artery entrapment: an evolving syndrome. *J Vasc Surg* 1989; 10: 484–489; discussion 489–490.
605. Rich NM, Collins GJ Jr., McDonald PT, et al. Popliteal vascular entrapment. Its increasing interest. *Arch Surg* 1979; 114: 1377–1384.
606. Persky JM, Kempczinski RF, Fowl RJ. Entrapment of the popliteal artery. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173: 84–90.
607. 菅野範英, 井上芳徳, 広川雅之, 他. 膝窩動脈捕捉症候群に対する手術 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.
608. Lambert AW, Wilkins DC. Popliteal artery entrapment syndrome. *Br J Surg* 1999; 86: 1365–1370.
609. Levien LJ, Veller MG. Popliteal artery entrapment syndrome: more common than previously recognized. *J Vasc Surg* 1999; 30: 587–598.
610. di Marzo L, Cisternino S, Sapienza P, et al. Entrapment syndrome of the popliteal vein: results of the surgical treatment. *Ann Ital Chir* 1996; 67: 515–520. (in Italian)
611. Senior HD. The development of the arteries of the human lower extremity. *Am J Anat* 1919; 25: 55–95.
612. Guttmann GD. Embryology. In: Cronenwett JL, Johnston KW, Rutherford RB, editors. *Rutherford's vascular surgery*, 7th edn. Saunders Elsevier, 2010: 24–25.
613. O'Connor DJ, Gargiulo NJ, Veith FJ. Complications and treatment of persistent sciatic arteries. In: Stanley JC, Veith F, Wakefield TW, editors. *Current therapy in vascular and endovascular surgery*, 5th edn. Saunders Elsevier, 2014: 594–596.
614. Williams LR, Flanigan DP, O'Connor RJ, et al. Persistent sciatic artery. Clinical aspects and operative management. *Am J Surg* 1983; 145: 687–693.
615. 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.
616. 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.
617. van Hooft IM, Zeebregts CJ, van Sterkenburg SM, et al. The persistent sciatic artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37: 585–591.
618. Cowie TN, Mc KN, Mc LN, et al. Unilateral congenital absence of the external iliac and femoral arteries. *Br J Radiol* 1960; 33: 520–522.
619. 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.
620. 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.
621. 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.