

間歇性跛行病例的藥效評估法

--日本脈管學會間歇性跛行重症度評鑑小組委員會報告--

An Objective Assessment for Claudicants on Drug Using Treadmill Test and Near-infrared Spectroscopy

藤岡顯太郎^{*1} 江里 健輔^{*1} 中島 伸之^{*2} Pearce洋子^{*2} 隈崎 達夫^{*3}
高橋 修司^{*3} 石丸 新^{*4} 土田 博光^{*4} 大內 博^{*5} 市來 正隆^{*5}
松尾 汎^{*6} 重松 宏^{*7} 大城 秀已^{*7} 笹嶋 唯博^{*8} 內田 恒^{*8}

關鍵字：履帶式運動心電圖檢查(Treadmill test)、間歇性跛行(Intermittent claudication)、近紅外線分光法(NIRS)、西洛他唑(Cilostazol)、dl- α -維生素 E 菸鹼酸(dl- α -tocopheryl nicotinate)

[摘要] Cilostazol 或維生素 E 菸鹼酸(Tocopherol nicotinate) 讓間歇性跛行症患者服用 6 個月後，做履帶式運動心電圖檢查(Treadmill Test) (速度 2.4km/hr、傾斜度 12%)，利用近紅外線分光法評估藥效。Cilostazol 群組在跛行出現距離、絕對跛行距離上，延長時間長短於治療後具有統計意義，經治療 6 個月後，恢復時間、恢復總運動時間比，降低比例具有統計意義。證明本次主張的 Treadmill Test 條件為適當。

前言

對間歇性跛行患者就閉塞性動脈硬化症(以下簡稱 ASO)，進行藥效評鑑時，到目前為止係以 treadmill test(TM)為主。然而，歐美各國主張建立統一的 TM 負荷條件，到目前還未見落實。(日本)國內也未有學會提出 TM 的適當條件，我們根據日本脈管學會三島好雄會長推薦，向日本脈管學會間歇性跛行小組委員會，提出檢討間歇性跛行患者的藥效評估法申請，決定暫時採用至 1997 年 7 月 17 日止最佳的評鑑條件，證明間歇性跛行患者服用 Cilostazo 在 TM 的有效性，並使用迄今尚未經證明的服用 Tocopherol nicotinate 在 TM 之效果做為對照，

探討以本 TM 條件評估間歇性跛行的藥效，是否妥當。

方法

1. 對象

- 以罹患 ASO 的患者為對象，根據下述標準選擇。
- 1)前來求診或住院患者均可。
 - 2)ASO 罹病期間達 6 個月以上。
 - 3)年齡以 80 歲以下為原則。
 - 4)Fontaine 分類 II 度、TM 絕對跛行距離(Absolute claudication distance ACD)達 50m 以上、300m 以內。但以前觀察期間(3 週)進行 2 次 TM，其測定值變動率在 25%以內者為對象。
 - 5)踝肱指數(Ankle-Brachial Pressure Index ABPI)在 0.9 以下。
 - 6)栓塞部位不拘，但必須能經由影像診斷確定位置。同時訂定以下排除標準。
 - 1)證實已罹患血管瘤患者。
 - 2)過去 6 個月內曾進行血流重建術、交感神經切除術、下肢截肢術患者。
 - 3)下肢部位有嚴重神經障礙患者。

^{*1}山口大學醫學部第一外科教室

^{*2}千葉大學醫學部第一外科教室

^{*3}日本醫學大學放射線醫學教室

^{*4}東京醫學大學第二外科教室

^{*5}JR仙台醫院外科

^{*6}國立循環器官疾病中心心臟血管內科

^{*7}東京大學醫學部血管外科教室

^{*8}旭川醫學大學第一外科教室

2000 年 7 月 28 日申請

2000 年 9 月 22 日受理

- 4)長期罹病，重症的糖尿病患者。
- 5)有心肺等雙重嚴重併發症患者。
- 6)嚴重高血壓。
- 7)起立性低血壓。
- 8)心肌梗塞發作未滿 6 個月患者。
- 9)明顯心臟肥大患者。
- 10)其他重大疾病患者，例如血液疾病、妊娠 3 年以內患者等。
- 11)因腦血管障礙導致步行障礙患者

2. 試驗藥劑與服用方式

試驗藥劑使用 Cilostazo 及 Tocopherol nicotinate。負責試驗的醫師在判斷本試驗有需要時，得由負責試驗的醫師決定任意試驗藥劑，服用份量為 Cilostazol 次 100mg、每日 3 次採口服方式 (Cilostazol 群組)，而 Tocopherol nicotinate 1 次 200mg、每日 3 次採口服方式 (Tocopherol nicotinate 群組) 投予，服用期間為 6 個月。然而，在不得已的情況下，需要變更改用法、用量時，須將理由同時記錄於問卷上。會影響四肢動脈的藥物，於試驗期間不要使用。不會影響四肢動脈血流的降壓劑藥物，必須於試驗期間內變更的情況，可以使用。

3. 檢查項目及方法

使用傾斜 12% 的 TM，在速度 2.4km/hr 的負荷條件下進行。運動負荷以 8 分鐘為一個段落，未滿 8 分鐘即無法步行則以該時點進行評估。測量最初跛行距離 (Initial Claudication Distance (ICD))、ACD。將近紅外線分光光度計 (NIRS) 送受光探針，固定於患肢下腿後面內側肚腹肌肉部位正上方，以繃帶固定，在運動結束後開始，測量 oxy-Hb、deoxy-Hb 交叉恢復時間，及恢復·總運動時間比 (恢復時間/總運動時間)。但 oxy-Hb 及 deoxy-Hb 未交叉的情況，以兩條曲線呈平行的時點為恢復時間。於運動負荷前測定 ABPI。為實施 TM 須訂定下述規定。

- 1) 臨床試驗開始前，希望先以 2.4km/hr、12% 的條件做步行練習。
- 2) 步行時手不得扶把手。但若有危險之虞，可以單手扶持，不影響實驗條件。
- 3) 室內溫度維持在 22~26°C。
- 4) 試驗中運動療法，過程中不改變抽煙等生活型態。

臨床試驗開始前、開始 3 個月、6 個月後，進行血液檢查。

以臨床試驗開始前、開始 3 個月、6 個月後為判定效果期。

臨床試驗結束時，負責試驗醫師就有效性 (顯著有效、有效、略為有效、不變、惡化、無法判斷)、安全性 (安全、安全性略有問題、有安全疑慮、無法判斷)、有用性 (極有用、有用、略微有用、無用、有害、無法判斷) 進行評估。

4. 分析方法

各群組內在服用前後的測定值，以 Wilcoxon 符號順位和進行檢定，2 個群組間的檢定，以 Wald-Wolfowitz 連檢定進行。2 個群組間的有效性、安全性、有用性檢定，以 Fisher 直接法進行。2 群組間的患者背景以 χ^2 檢定進行。統計上有意義水準為兩邊都是 5%。任一資料都以平均±標準差表示。

結果

1. 患者背景

入選的患者服用 Cilostazol 群組 30 人、Tocopherol nicotinate 群組 13 人，合計 43 人。患者背景內容包括 Cilostazol 群組為男性 26 人、女性 4 人，平均年齡 68.0±1.3 歲。Tocopherol nicotinate 群組為男性 13 人，平均年齡 65.5±2.6 歲。平均罹病期間，Cilostazol 群組為 32.6±4.7 個月，Tocopherol nicotinate 群組為 37.1±12.0 個月。併發疾病及人數，Cilostazol 群組為高血壓 18 人、高血脂症、糖尿病各有 6 人、缺血性心臟疾病患者 3 人、腦血管障礙 1 人，Tocopherol nicotinate 群組則分別有 7 人、2 人、3 人、2 人及 1 人。

血管栓塞部位及其人數，Cilostazo 群組為大動脈·腸骨動脈領域 8 人、大腿·末稍動脈領域 13 人、大動脈·大腿·末稍動脈領域 9 人。Tocopherol nicotinate 群組則分別有 4 人、3 人及 6 人。治療前 ABPI，Cilostazol 群組為 0.64±0.03，Tocopherol nicotinate 群組為 0.65±0.05，不管是那一群組，在統計上的差異都無意義。

2. ICD、ACD

ICD，Cilostazo 群組在治療前為 86.3±12.6m、治療 3 個月後 121.8±20.0m ($p<0.01$)、治療 6 個月後 145.4±29.5m ($p<0.05$)，和治療前的情況比較，治療後 3 個月、6 個月，延長程度有統計差異。Tocopherol nicotinate 群組則分別為 84.4±13.6m、108.0±18.8m、102.9±19.5m，顯示治療前後有統計差異 (圖 1)。

ACD，Cilostazol 群組在治療前為 167.2±22.2m，

爲

圖 1 最初跛行距離的變化
() : 患者人數

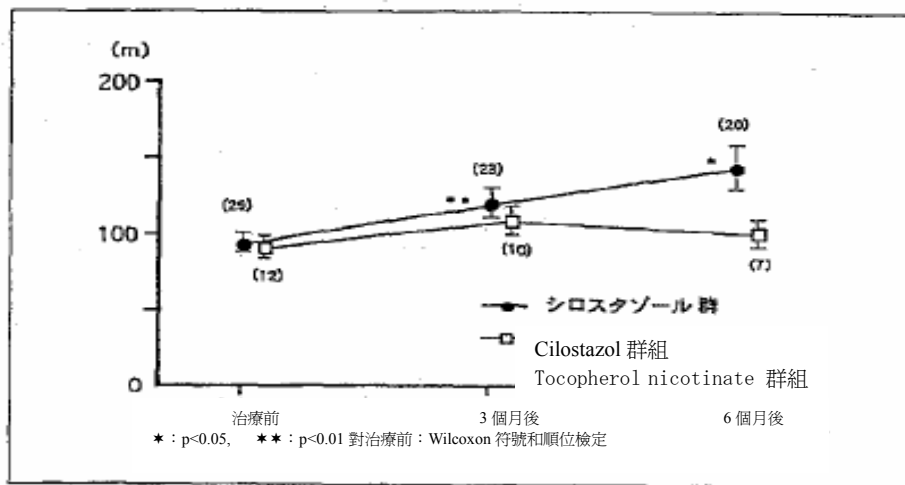
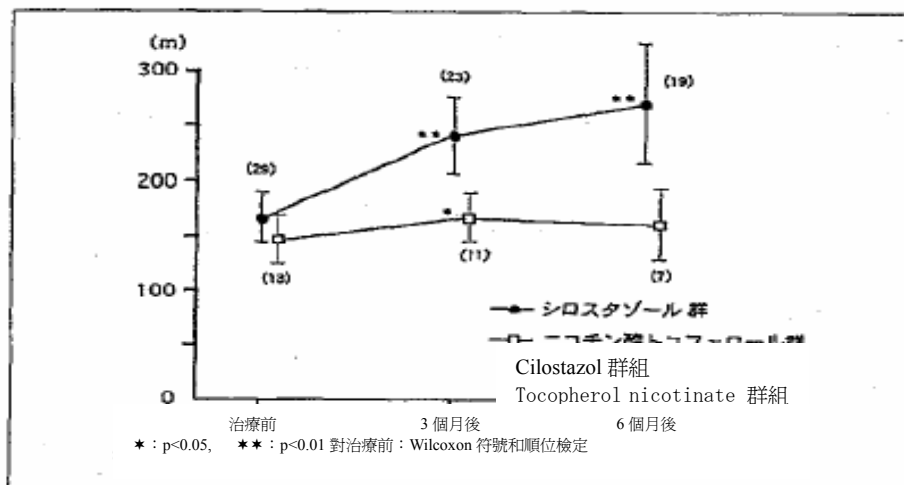


圖 2 絕對跛行距離的變化
() : 患者人數



治療 3 個月後 239.4±36.1m(p<0.01)、治療 6 個月後 270.3±55.4m(p<0.01)，和治療前的情況比較，治療後 3 個月、6 個月，延長程度有統計差異。Tocopherol nicotinate 群組則分別為 148.2±22.9m、167.6±23.0m(p<0.05)、162.4±33.6m，顯示和治療前的情況比較，治療後 3 個月，延長程度有統計差異(圖 2)。治療後 TM 負荷達 8 分鐘一個段落的患者，發現 Cilostazol 群組有 3 人。

3. 恢復時間、恢復・總運動時間比

恢復時間，Cilostazol 群組在治療前為 7.2±1.0 分、治療 3 個月後 6.5±1.1 分、治療 6 個月後 6.7±1.2 分(p<0.05)，和治療前的情況比較，治療後 6 個月，縮短時間有統計差異。Tocopherol nicotinate 群組則分別為 5.5±1.3 分、5.2±1.0 分、6.3±1.0 分，無法說明治療前後具有統計上的差異(圖 3)。

恢復・總運動時間比，Cilostazol 群組在治療前

2.8±0.6、治療 3 個月後 1.8±0.5、治療 6 個月後 1.9±0.4(p<0.01)，顯示和治療前的情況比較，治療後 6 個月，縮短時間有統計差異。Tocopherol nicotinate 群組則分別為 1.5±0.4、1.7±0.5、1.4±0.3，無法說明治療前後具有統計上的差異(圖 4)。

4. 運動負荷前 ABPI

運動負荷前 ABPI，Cilostazol 群組在治療前為 0.64±0.03、治療 3 個月後 0.71±0.03 (p<0.01)、治療 6 個月後 0.71±0.05(p<0.05)，顯示和治療前的情況比較，治療後 3 個月和 6 個月，上升程度有統計差異。Tocopherol nicotinate 群組則分別為 0.65±0.05、0.69±0.06、0.66±0.07，無法說明治療前後具有統計上的差異(圖 5)。