［臨床と研究］

透析合併末梢動脈疾患患者の予後とその治療戦略

石井秀樹＊1　熊田佳孝＊2
＊1 名古屋大学医学部循環器内科　＊2 名古屋共立病院循環器センター

key words：透析療法，末梢動脈疾患，血管内インターベンション，薬物療法，予後

要　旨

透析患者では，動脈硬化が主な原因となり，心血管病の合併率が非常に高いことが広く知られている．末梢動脈疾患（peripheral arterial disease；PAD）もそのうちの大きな比重を占めており，生活の質のみでなく，予後の悪化因子にもなりえる．よって，早期のスクリーニング，早期の治療が重要となってくる．最近の血管内インターベンション（endovascular therapy；EVT）の手技，デバイスの向上は治療法にも大きな変化をもたらした．また，薬物による介入も非常に重要な戦略となり，予後改善効果にも期待されるものがある．

はじめに

わが国の透析患者は，約3割が心原性の死亡であることが知られている‡1)．その原因は動脈硬化がメインであり，当然のことながら透析患者はPADの合併率が高率である．一般に，PADの初期症状は間欠性跛行が出現するが，透析患者の特徴として症状が出にくいことがあり，重症下肢虚血（critical limb ischemia；CLI）となって見つかり，すでにEVTの適応とならず，amputationを行わなければならない症例にも遭遇する．よって，スクリーニングによる早期の病状把握が非常に重要となってくる．また，比較的早期に発見できたとしても，透析患者に特有の石灰化病変や，び慢性の狭窄により，治療に難渋し，EVTあるいは手術後の成績も必ずしも良好とはいえない．

本稿では，透析を行っている末梢動脈疾患患者の予後と，予後をみすえた治療戦略につき概説する．

1　透析合併末梢動脈疾患患者の特徴

透析患者に限らず，慢性腎臓病の患者は高血圧，糖尿病，脂質代謝異常といった生活習慣病を多く持っている．これらは，心血管イベントのリスクであることは広く知られている．原因として，レニン・アンジオテンシン系の活性化や，インスリン抵抗性による高インスリン血症，また全身血管の内皮機能障害などがあげられる．また，サイトカインの活性化，酸化ストレスの増加などの要因，透析患者においては短時間での循環血液量の変化，カルシウム・リン代謝異常などにより，動脈硬化が促進され，冠動脈や脳血管，末梢動脈の狭窄などの原因となり，心血管イベントが生じ，予後悪化の因子になると考えられる．

文献的に，米国では透析患者がPADを合併する頻度としては約2割程度で，下肢切断率は，非透析患者の約10倍とされている[1)]．動脈硬化性疾患を論ずる上で，特に問題となる点は，透析導入の原因疾患として，糖尿病が最も多くを占めるということである．一般的に，糖尿病合併のPAD患者では，壊疽や潰瘍になりやすいことが知られており[2)]，その予後に対する影響もきわめて大きい．糖尿病を合併する透析患者では，

Prognosis and current therapy in hemodialysis patients with peripheral artery disease
Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine
Hideki Ishii
Cardiovascular Center, Nagoya Kyoritsu Hospital
Yoshitaka Kumada

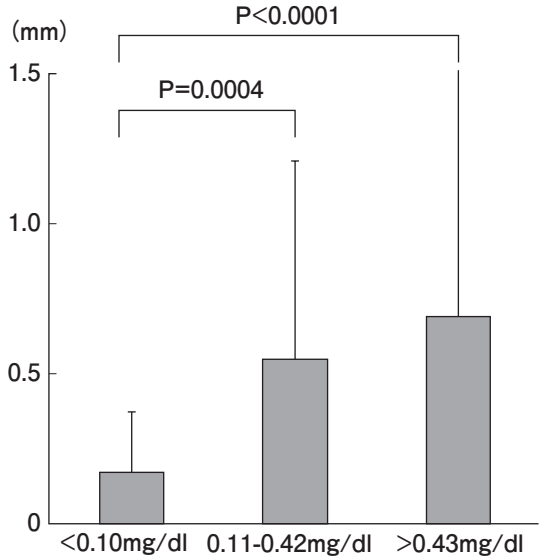

図1　CRP 値によって層別される冠動脈内薬剤溶出性ステント留置後の late loss（内膜増殖による遠隔期損出）

すでに透析導入時点において，動脈硬化が強く進行していることも特徴であり，予後や治療を考える上できわめて重要なポイントとなる．

最近，透析患者に関し MIA 症候群，すなわち malnutrition，inflammation，atherosclerosis の合併が予後に対してきわめて重要な要素となることが知られるようになった[3]．この中でも，inflammation すなわち炎症に関しては，動脈硬化との関連に関して多くの報告がある．また，炎症反応が高いと予後の悪化因子になることは知られているが，それは透析患者においてもその傾向が強い．筆者らの研究では，薬剤溶出性ステントを留置した虚血性心疾患患者において，手技前の C-reactive protein（CRP）の値により，予後や，再狭窄率に対するリスクを層別化できることを示した（**図 1**）[4]．

reach registry で示されるように，PAD のある患者は，約半数において冠動脈疾患を合併することが知られている．すなわち PAD は ‘a window of systemic atherosclerosis’ と言っても過言ではない．当然のことながら，虚血性心疾患が予後に与える影響も大きいと考えられる．透析患者においては，薬剤溶出性ステントの効果が見られにくく，再狭窄率がきわめて高い[5]．また，微小循環レベルでの障害も問題となり，左室拡張末期圧の上昇などを引き起こすため，心不全を悪化させる原因となる．これらの要因も，末梢動脈疾患をもつ透析患者では考慮しなければならない因子であるといえる．

一般的に，透析患者の PAD の特徴として，び慢性病変，石灰化病変が多く，治療に難渋すると考えられる TASC 分類[6]における C や D 病変も多いとされている．われわれの検討[7]において，透析患者では非透析患者と比較し，大腿−膝下動脈病変が多く（68.3% vs. 45.5%，P＝0.0001），病変数も多い（1.7±0.9 vs. 1.3±0.9，P＝0.010）という特徴があることもわかった．

2　予　後

わが国の透析患者の平均 5 年生存率は 59.7% である[‡1]が，とりわけ動脈硬化と深い関連のある PAD を合併すると予後に大きな影響を与えることは想像に難くない．さらに透析患者の問題点として，自覚症状に乏しく，間欠性跛行や安静時疼痛もなく，潰瘍，壊疽といった CLI で発見されるケースも多い．そのような場合，下肢切断になるケースも多いが，それは，生活の質を落とすのみでなく，生命予後にも悪い影響が及ぶことが知られている．CLI を有する PAD 患者においては，透析導入に至っていない末期腎不全例（eGFR＜30ml/min/1.73 m^2）でさえ 1 年死亡率は 44% ときわめて高く，腎機能正常者に比べ，その死亡リスクは 2.97 倍と報告されている[8]．

手術や EVT を行うことができても，透析患者においての長期成績は，非透析患者に比べ劣るといわれている．われわれが検討した研究[7]では，EVT を行った PAD 患者において，5 年間の生存率は透析患者で 61.5% であったのに対し，非透析患者では 84.2% であり，有意に透析患者で悪かった（ハザード比：3.58，95% CI：1.87〜6.89，P＝0.0001）．しかしながら，EVT を施行しえた PAD 透析患者の 5 年生存率は，わが国の平均透析患者のそれと遜色なく，もし早期血行再建が可能であるならば，たとえ非透析患者に比べて劣るにせよ，予後を改善させる効果が得られることが示唆される．

また，PAD に対して EVT を行っても，開存率も非透析患者と比較し悪いことが知られている．われわれの研究[7]では，5 年間の一次開存率は，透析患者 51.7%，非透析患者 69.0%（ハザード比：1.50，95% CI：1.08〜2.10，P＝0.015），同じく救肢率は，透析患者 85.0%，非透析患者 97.0%（ハザード比：5.02，95% CI：1.43〜17.9，P＝0.0074）であった．

詳細な検討を加えると，EVT に成功した透析患者

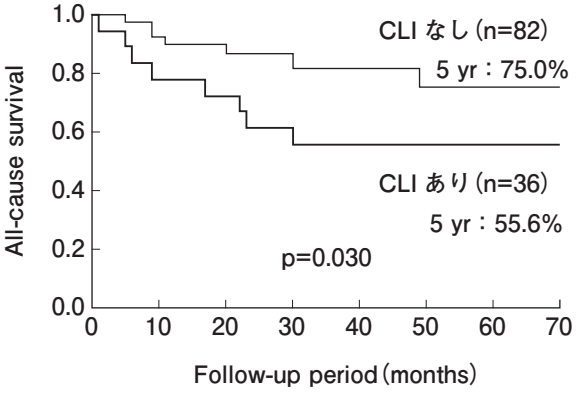

図 2　CLI の有無による EVT 後の生命予後
（文献 7 より）

でも，治療のさいに潰瘍/壊疽をすでに有する CLI 患者では予後不良である（**図 2**）．潰瘍/壊疽の存在は，他の危険因子を調整しても，死亡（ハザード比：4.32，95% CI：138～13.51，P＝0.011）のみならず，再狭窄（ハザード比：2.01，95% CI：1.07～3.77，P＝0.029），下肢切断（ハザード比：17.24，95% CI：5.89～51.36，P ＝ 0.0084）に対しても独立した危険因子であった．これらの結果より，潰瘍/壊疽の発生に至る前に疾病を早期発見することが，予後や生活の質改善の上できわめて重要なことであると考えられる．特に糖尿病患者においては，この重要性はさらに増す．

3　治療戦略

早期発見がきわめて重要であることは言うまでもない．頻回な問診や，下肢の診察においても靴下を脱がせた上で，視診・触診することが最も重要であるが，年 1 回 の ABPI（ankle brachial pressure index）の 測定，血管エコーの施行により，CLI に至るリスクを下げる可能性があることが指摘されている[9]．透析患者など動脈硬化が強く進行している場合，ABPI が偽正常値を示すこともあるため，エコーなど他の方法も併用することで信頼度が増す．近年，PAD の増加に伴い，これらの非侵襲的血管診断を行う vascular lab を有する施設が増えているが，一般の外来透析クリニックにおける疾病の早期発見のためにも，vascular lab を持つ専門施設との連携が不可欠と思われる．

実際の治療では，生活習慣の改善，リスクに対しての治療が最も重要な戦略であるが，適切な薬物療法，EVT に代表される血行再建術を組み合わせて行う．

以下，最近の話題に触れながら，予後をも見据えた治療薬物療法と，血行再建術，炭酸泉とフットケアについて考えてみる．

1）　薬物治療

①　HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）

ACC/AHA のガイドライン[10]において，すべての PAD 患者において，ターゲットレベルとなる LDL 100 mg/dl に低下させるのに，スタチンを使用することが class 1 にあげられている．非透析患者に対しての研究であるが，アトルバスタチン投与により，PAD 患者で無痛性の歩行距離が延長することが知られている．

スタチンは，非透析の虚血性心疾患患者での予後改善に関して，多くのエビデンスが報告されている．また，JUPITOR 試験[11]では，脂質レベルがそれほど高くなくても，CRP 高値の症例において，心血管イベントの抑制効果が示されている．しかしながら，これまでのところ，透析患者においてスタチンの有効性を示す結果はほとんど報告されていない．アトルバスタチン，ロスバスタチンを用いた大規模研究[12, 13]では，一般患者では認められるようなスタチンの予後改善に対する有効性が認められなかった．これは，冒頭に述べた MIA 症候群に見られる低栄養状態が認められるような患者では，コレステロールレベルがすでに低いため，スタチンの主作用であるコレステロールを低下させる効果が出にくいことや，炎症の程度が高すぎる場合，また血管の石灰化の程度が強い場合など，スタチンの抗動脈硬化作用がすでに出にくい状態になっているのではないかとの仮説がある．

②　シロスタゾール

ACC/AHA のガイドライン[10]において，シロスタゾールは下肢末梢動脈疾患および間歇性跛行患者の症状改善と歩行距離改善に対して有効な治療であり，跛行によって生活が制限されているすべての患者にシロスタゾールの薬物療法を考慮すべきであるとされる．これについては，class 1，エビデンスレベルでも A であり，シロスタゾールの投与が大変重要な治療であることがわかる．しかしながら，透析患者を対象としての報告は少ない．また原則心不全患者には投与できないという制約もあり，心血管病を多く持つ透析患者の効果に関しては不明な点が多かった．

そのような背景の中，筆者らの研究[14]により，EVT

表 1　シロスタゾール服用による EVT 後の効果（EVT 5 年後の転帰）

	シロスタゾール群（%）	コントロール群（%）	P 値	HR（95% CI）
再血管形成術	34.3	55.3	0.013	0.45（0.23～0.87）
下肢切断	3.7	20.7	0.014	0.10（0.01～0.91）
死亡率	23.7	37.5	0.014	0.39（0.17～0.85）

Cox 多変量解析
（文献 14 より）

を施行した透析合併 PAD 患者において，シロスタゾール 200 mg/1 日の服用は，EVT 後の開存率のみでなく，有害な心血管イベントを抑制することが確認された．特に 5 年間のフォロー期間中の下肢切断率は，シロスタゾール服用群で 3.7%，非服用群 20.7%（ハザード比：0.10，95% CI：0.01～0.91，P＝0.014）である．また死亡率は，シロスタゾール服用群で 23.7%，非服用群は 37.5%（ハザード比：0.39，95% CI：0.17～0.85，P＝0.014）と，シロスタゾール服用により，生活の質や，予後改善効果があることが示された（**表 1**）．

このほか，PAD 患者を対象とした研究ではないが，虚血性心疾患を合併する透析患者に対して，ニコランジルの予後改善効果を示す報告[15,16]がある．

2）　血行再建術

全身の動脈硬化，慢性炎症，低栄養，貧血などの状態が認められる透析患者では，一般的には侵襲の少ない治療が選択されるべきであり，その観点からも血行再建術に関して，EVT が選択されることが多くなった．デバイスの進歩と，2007 年に改定された TASC 分類[6]により，EVT の対象となる病変が増えたことも後押しをしている．

透析患者でも，腸骨動脈領域では非透析患者同様再狭窄率が低く，良好な開存率であることが知られている．しかし，浅大腿動脈-膝下動脈病変に対しては，治療成績が満足いくものではない．この領域は可動性が大きい領域であり，今や EVT の主流であるステントでも fracture を生じやすい．さらに，透析患者に特有の石灰化，び慢性の病変などが成績を悪化させる要因となる．最近，下肢領域の EVT として，nitinol stent の有効性が示されているが，筆者らは透析患者においても nitinol stent が stainless steel stent と比較し，慢性期の開存率に対して有効であることを報告した[17]．

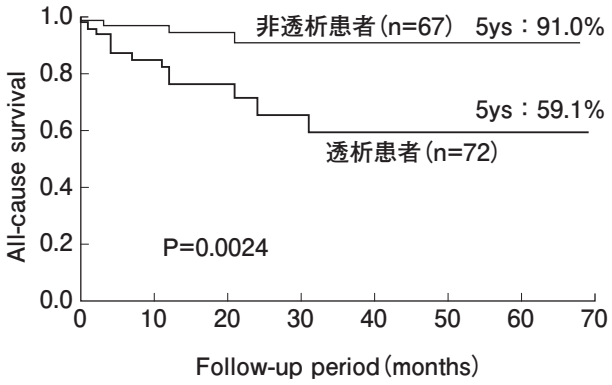

図 3　透析患者，非透析患者の下肢バイパス術後の生命予後
（文献 19 より）

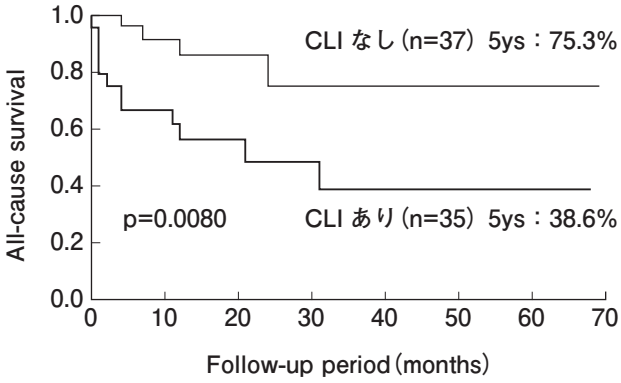

図 4　CLI の有無による下肢バイパス術後の生命予後
（文献 7 より）

膝下動脈に対しての EVT に関しては，再狭窄率がきわめて高いなど成績がよくない．一時的に血流を改善させることも CLI のような場合は重要であるとされる[18]が，一般的にはそのような場合を除き，EVT は行わない施設がほとんどである．

総じて，透析患者に対する EVT は，シロスタゾールや nitinol stent の登場と共にその成績を徐々に向上させているのが現状と思われる．しかし，前述したように，潰瘍/壊疽の存在は常に独立した予後不良因子であるので，早期発見・早期血行再建によりさらなる成績向上が期待できると思われる．

一方，外科的血行再建術も，TASC 分類 D 型病変や難治性の再狭窄例に対して，一般患者と同様，透析患者においても広く行われている．その成績は，やはり一般患者に比べ劣ると報告されているが，筆者らの研究でも，透析患者のバイパス手術後の 5 年生存率は，一般患者に比べ有意に低かった（59.1% vs. 91.0%，p＝0.0024）（**図 3**）[19]．しかしながら，EVT の成績と同様に，わが国の平均透析患者の 5 年生存率と遜色ないことから，このような処置はきわめて重要なことと考

えている．さらに，潰瘍/壊疽の有無による検討では，その存在は，他の危険因子を調整しても独立した危険因子であり（ハザード比：3.63，95% CI：2.24～5.87，P＝0.0073），潰瘍/壊疽にない症例の5年生存率は75.3%と良好であった（**図4**）．外科的血行再建術においても，早期発見・早期治療が行えれば，さらに成績の向上をもたらすものと思われる．

3）炭酸泉とフットケア

近年，わが国でもPAD治療の一つとして炭酸泉療法が普及しつつある．治療用には，CO_2濃度1,000 ppm以上の高濃度炭酸水が必要と言われているが，欧米ではnatural springを利用した治療が古くから行われており，間歇性跛行に対する効果が報告されている[20]．

わが国では，半透膜原理を用いた人工高濃度炭酸泉装置が普及しているが，筆者らは皮膚下末梢血管拡張による末梢循環改善効果を確認しており[21]，また，Matsubaraらは，動物モデルにより血管内皮機能の改善による血管新生の促進効果を報告している[22]．さらに最近，筆者らは，潰瘍/壊疽を有するCLI患者のバイパス手術後の補助療法として高濃度炭酸泉足浴を行い，明らかな創傷治癒促進効果を認めている[23]．炭酸泉治療はベッドサイドでも行える簡便な治療なので，術後補助療法のみならず，保存的治療，フットケアの観点からも広く普及することが望まれる．

最後に，日常的なフットケアの重要性にも言及しておきたい．早期発見・早期治療の重要性を縷々述べてきたが，臨床の場では，せっかく血行再建が成功しても，ほんの些細な傷や熱傷から悪化を来たし，結局下肢切断せざるをえなくなるケースにしばしば遭遇する．透析患者，特に糖尿病透析患者は易感染性や知覚異常がベースにあるので，微小な傷（陥入爪，白癬によるびらん，靴擦れ，深爪，熱傷等）からの悪化を招きやすく，ここにフットケアの必要性が存在する．フットケアは，これらに対する予防，処置，保温，保清，適正な靴の処方，患者教育等きわめて多岐にわたるが，適切なフットケアの介入により下肢切断の80%強は防ぎうると言われており，欧米ではpodiatrist（足病変士，資格としてはassistant physician）なる専門職種を中心に，日常的なフットケアが盛んに取り組まれている．本邦でも日本フットケア学会が設立され研鑽が積まれて来ているが，PADのハイリスク集団である透析患者を管理していくうえで，炭酸泉治療も含むフットケアもまた重要な治療戦略の一つとして位置づけるべきであると考える．

文　献

1）United States Renal Data System : Annual Data Report; National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Division of Kidney, Urologic and Hematologic Disease, Bethesda, MD, pp. 339-348, 2000.

2）Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, et al. : Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients : a comparison of severity and outcome. Diabetes Care, 24; 1433-1437, 2001.

3）Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, et al. : Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis（MIA syndrome）. Nephrol Dial Transplant, 15; 953-960, 2000.

4）Ishii H, Toriyama T, Aoyama T, et al. : Prognostic values of C-reactive protein levels on clinical outcome after implantation of sirolimus-eluting stents in hemodialysis patients. Circ Cardiovasc Intervent, 2; 513-518, 2009.

5）Aoyama T, Ishii H, Toriyama T, et al. : Sirolimus-eluting stents versus bare metal stents for coronary intervention in Japanese patients with renal failure on hemodialysis. Circ J, 72; 56-60, 2008.

6）Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. : Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease（TASC II）. J Vasc Surg, 45; S5-S67, 2007.

7）Kumada Y, Aoyama T, Ishii H, et al. : Long-Term Outcome of Percutaneous Transluminal Angioplasty in Chronic Haemodialysis Patients with Peripheral Arterial Disease. Nephrol Dial Transplan, 23; 3996-4001, 2008.

8）O'Hare AM, Bertenthal D, Shlipak MG, et al. : Impact of renal insufficiency on mortality in advanced lower extremity peripheral arterial disease. J Am Soc Nephrol, 16; 514-519, 2005.

9）熊田佳孝，鳥山高伸：Vascular Labの管理と経営．Vascular Lab, 1; 29-32, 2004.

10）Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer 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, 113; e463-e465, 2006.

11) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. : Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med, 359; 2195-2207, 2008.

12) Wanner C, Krane V, März W, et al. : Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med, 353; 238-248, 2005.

13) Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. : Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med, 360; 1395-1407, 2009.

14) Ishii H, Kumada Y, Toriyama T, et al. : Cilostazol Improves Long-term Patency after Percutaneous Transluminal Angioplasty in Hemodialysis Patients with Peripheral Artery Disease. Clin J Am Soc Nephrol, 3; 1034-1040, 2008.

15) Ishii H, Toriyama T, Aoyama T, et al. : Efficacy of Oral Nicorandil in End-Stage Renal Failure Patients : A Retrospective Chart Review After Coronary Angioplasty in Japanese Patients Recieving Hemodialysis. Clin Ther, 29; 110-122, 2007.

16) Nishimura M, Tokoro T, Nishida M, et al. : Oral nicorandil to reduce cardiac death after coronary revascularization in hemodialysis patients : a randomized trial. Am J Kidney Dis, 54; 307-317, 2009.

17) Kawamura Y, Ishii H, Aoyama T, et al. : Nitinol stenting improves primary patency of superficial femoral artery after percutaneous transluminal angioplasty in hemodialysis patients — a propensity matched analysis—. J Vasc Surg, 50; 1057-1062, 2009.

18) Söder HK, Manninen HI, Jaakkola P, et al. : Prospective trial of infrapopliteal artery balloon angioplasty for critical limb ischemia : angiographic and clinical results. J Vasc Interv Radiol, 11; 1021-1031, 2000.

19) 熊田佳孝，古橋究一，杉本昌之，他：維持透析患者に対する下肢バイパス術の遠隔期成績．脈管学，46；681-687，2006.

20) Hartmann BR, Bassenge E, Hartmann M : Effects of serial percutaneous application of carbon dioxide in intermittent claudication : results of a controlled trial. Angiology, 48; 957-963, 1997.

21) Toriyama T, Kumada Y, Matsubara T, et al. : Effect of artificial carbon dioxide foot bathing on critical limb ischemia（Fontaine IV）in peripheral arterial disease patients. Int Angiol, 21; 367-373, 2002.

22) Irie H, Tatsumi T, Takamiya M, et al. : Carbon dioxide-rich water bathing enhances collateral blood flow in ischemic hindlimb via mobilization of endothelial progenitor cells and activation of NO-cGMP system. Circulation, 111; 1523-1529, 2005.

23) Hayasihi H, Kumada Y, Furuhashi K, et al. : Immersing Feet in CO_2-rich Water-Bath Improves Ulcer Healing on Ischemic Limb after Infrainguinal Bypass Surgery. Circulation, 118; S1053, 2008.

参考 URL

‡1) 日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況」http://docs.jsdt.or.jp/overview/index2008.html