

慢性腎臓病（CKD）・透析患者における末梢動脈疾患 および重症下肢虚血

腎臓内科

佐々木洋彰, 伊藤 政典, 石田 貴之, 城下 弘一

要 旨

慢性腎臓病患者、透析患者は末梢動脈疾患（peripheral arterial disease: PAD）を高率に合併する。重症虚血肢（critical limb ischemia: CLI）となった場合には外科的治療や血管内治療による積極的加療を行っても生命予後は不良であることが多い。従って、日常的に足の状態の観察・評価を継続して行い早期発見に努めることが重要である。

キーワード：慢性腎臓病、透析、PAD

はじめに

わが国の慢性維持透析患者数は年々増加傾向にあり、2011年にはついに30万人を突破し、国民400人に1人が透析患者という時代になった。また、導入時平均年齢も年々上昇し、2013年12月末時点では68.7歳と高齢化が着実に進行している。さらに、導入原疾患別にも糖尿病性腎症が最多で45%近くを占める一方、近年では腎硬化症の比率が10%を超えて着実に増加傾向にある。死因では感染症死が増加しているが、約半数が心血管死であることに大きな変化はない¹⁾。

こうした背景のなか、透析患者の合併症管理において心血管障害への対策が最重要課題であり続けている。本稿では慢性腎臓病（CKD）患者、透析患者における末梢動脈疾患（peripheral arterial disease: PAD）、重症虚血肢（critical limb ischemia: CLI）について概説する。PADとしては、慢性に経過する下肢の閉塞性動脈硬化症（arteriosclerosis obliterans: ASO）の頻度が高いことから、本項でも左記を対象として述べる。

透析患者のPADの特徴としては、①発症率が

高い、②膝関節以下の末梢で高度の石灰化病変を伴う頻度が高い、③下肢切断を介した死亡率が高いことの3点が挙げられる。

下肢切断を受けている透析患者の比率は、2012年末時点で2.6%（310,007人中8,274人）に上り、その約75%は糖尿病透析患者である¹⁾。

透析患者の下肢切断後の生命予後は非常に不良であり、在院死亡率が高い。Dossaらによると、下肢切断術後の在院死亡率は、非透析患者7%に対し透析患者では24%で、特に膝上での下肢大切断術後では約40%に上ること、術後2年生存率は非透析患者79%に対し透析患者では27%と著明に不良であることを報告している²⁾。また、Aulivolaらの下肢切断術後1年および5年生存率の検討では、非透析患者の75.4%、42.2%に対し、透析患者では51.9%、14.4%と報告しており³⁾、透析患者におけるPADでの下肢切断後（特に大切断後）の生命予後は極めて不良である。

PADの有病率

1. 発症頻度

CKD患者におけるPADの有病率についての大規模調査は少ない。2004年O'Hareらによる非透析のCKD患者でのPAD有病率の調査⁴⁾では、

表1 透析患者のPAD有病率

著者	患者数 (人)	対象	PAD頻度 (%)
USRDS (2000) ⁹⁾	35,438	透析導入患者	15.0
Webb, et al (1993) ¹⁰⁾	325	維持透析患者	19.0
Hemo Study (2000) ¹¹⁾	936	維持透析患者	23.0

PADの診断：PADの既往（切断/血行再建）、歩行時疼痛、安静時疼痛、潰瘍／壊疽

表2 ABIでみた場合の血液透析患者のPAD罹患率

著者	患者数 (人)	対象	ABI<0.9の患者 (%)
Fishbane, et al (1996) ¹²⁾	132	米国	35.0
Al Zahrani, et al (1997) ¹³⁾	60	サウジアラビア	38.3
Testa A, et al (1998) ¹⁴⁾	226	フランス	33.0
Ono, et al (2000) ¹⁵⁾	774	日本	16.6
Okamoto, et al (2006) ⁶⁾	140	日本	16.7

冠動脈疾患を有する閉経後女性2,763人を8年間にわたって前向きに追跡調査した結果、新規PAD発症率（下肢切断、下肢動脈形成術、下肢動脈バイパス術）が、クレアチニンクリアランス（Ccr）30mL/分/1.73m²未満では2.73%で、Ccr 60mL/分/1.73m²以上の0.55%と比較し有意に高く、Ccr 60mL/分/1.73m²以上の患者群と対比した場合のPAD発症ハザード比は3.24であったことを示し、腎機能障害が新規PAD発症の独立した危険因子であることを報告した。

また、単一施設で新規に血液透析（HD）に導入した患者322名を対象とするKochらの検討⁵⁾では、CLI患者は、導入期に34人（10.5%）に認められ、更にその後5年間の追跡調査で、導入期に病変がなかった288名中25名（8.9%）でCLIを新たに発症したことを報告している。

日本人を対象とした成績では、維持HD患者140名（年齢67.4±10.2(SD)歳、透析期間7.1±4.7年）を対象に、ABI（ankle-brachial pressure index 足関節-上腕収縮期血圧比）および皮膚灌流圧（skin perfusion pressure: SPP）を横断的に検討した結果^{6), 7)}、ABI 0.9未満を16.7%、SPP 50mmHg未満を41.4%の下肢に認め、SPPの診断感度・特異度からHD患者の37.2%でPADを有し、その約半数が無症候であったと報告している。

以上のように、透析患者のPAD罹患率は一般人口と比較して高い⁸⁾。臨床症状によるPAD頻度は15～23%でみられ^{9)～11)}（表1）、ABI 0.9未満を基準としたPADの罹患率は、欧米で33.0～38.3%^{12)～14)}、わが国では16.6～16.7%であった^{6), 15)}（表2）。

2. 透析患者における危険因子

高齢、男性、糖尿病、喫煙など非透析患者と同様の古典的危険因子とともに、O'Hareらの報告によると、透析患者においてPAD発症は、冠動脈疾患の存在で2.85倍高く、糖尿病の存在で4.18倍高まる。また、透析期間、低栄養と発症率との間に正の相関がみられ、透析前拡張期血圧、PTHレベルと発症率との間には負の相関がみられたと報告している¹⁶⁾。

PADの診断

1. 足の観察（視診・触診）

視診・触診による評価は最も基本的な診断手技だが、足背動脈や後脛骨動脈の拍動が触知できてもPADは否定できない。

2. ABI

診断のための無侵襲性検査法として現在まで最

も広く行われているのはABIであり、透析患者では症状の有無に関わらず年1回のABI測定が推奨される。しかし、透析患者では血管石灰化が高度で末梢病変が多く、非透析例の基準をそのまま当てはめることは見落としにつながる可能性がある。すなわち、透析患者においてマルチスライスCT (multidetector-row CT: MDCT) 所見と対比させた検討では、ABI 0.9未満では特異度100%ながら感度は29%と報告されており^{6), 7)}、透析患者ではABIの正常範囲が1.02~1.42と右に偏移している可能性が指摘されている^{6), 7)}。ABI 0.9未満ではPADの存在は確実と考えられる。

その他の検査法としては、1997年にCastronuovoら¹⁷⁾が報告したSPPは、レーザーを用いて毛細血管レベルでの赤血球の流入を測定する評価法で、健常人では79±14(SD)mmHgであり、非透析患者では80%近いPAD検出率を報告している。

形態学的な診断法としては、血管エコーを用いた血流波形の描出、MDCTやMRIも有用であるが、局在診断には血管造影が重要となる。

3. 重症度分類

重症度はFontaine分類によって判定するが、透析患者では骨関節障害などの合併により歩行困難な例が少なくないため、間欠性跛行の評価が困難な例も多い。Fontaine分類Ⅲ/Ⅳ度をCLIという。

PADの治療

1. 一般的な治療

全ての基本となるのは、爪・皮膚のケア、足浴、禁煙、運動療法などの一般的な治療法である。特に禁煙の指導は重要である^{18), 19)}。透析患者ではFontaine I度からいきなりⅣ度に至り発見されることもまれではないため、早期発見が重要である。足の状態の観察・評価を継続して行い、虚血と感染の有無を評価することが重要となる。創傷に対しては適切なデブリドマンやドレッシング技術で対処し救肢を目指すことは大切だが、一方で切断時期を逸しかえって生命予後を悪化させることがないよう留意する。しかし、透析患者では特に下肢の大切断後の生命予後が極めて不良である

ことから、切断部位軽減の可能性など慎重に検討しなければならない。

2. 薬物療法

わが国で潰瘍・冷感・疼痛など虚血諸症状の改善に抗血小板薬として保険適応となっているのは、シロスタゾール、サルボグレラート、ベラプロスト、チクロピジン、エイコサペンタエン酸(EPA)、ユベラニコチネート、クロピドグレルである。いずれも非透析患者で得られた成績をもとに認可された。

シロスタゾール100mg 1日2回の経口投与は、症状および歩行距離の改善、間欠性跛行に有効であると報告されている^{20)~22)}。しかし、うっ血性心不全には禁忌であり、容易に溢水傾向を呈する透析患者には注意を要する。ベラプロストやサルボグレラートはこの点安全であり、透析患者にも一定の効果があることが示されている^{22, 23)}。

また、透析患者についてはないが、プロスタグランディンE1の血管内投与は、潰瘍治療と疼痛緩和に有効であったとするメタ解析の報告がある²⁴⁾。HD中のプロスタグランディン投与は透析中あるいは終了後に血圧低下をきたす可能性があるため注意を要する。

3. 透析医と専門医との連携

治療は、救肢、生命予後および生活の質を総合的に考慮して進めることとなるが、創傷治療を行う形成外科、皮膚科、血管外科、循環器内科などと連携を図り進めていく必要がある。

治療効果の判定にはTASC (TransAtlantic InterSociety Consensus) によるガイドラインが用いられるが²⁵⁾、トレッドミルによる判定基準は骨関節障害などの合併症を有する透析患者では達成困難で実際的でない面があり、透析患者を対象とする判定基準が求められる。

CLIではできるだけ早期の血行再建術が必要であるが、その適応や、外科的治療か血管内治療かの選択に際しては、心血管系合併症、病変部位・長さ・分布、狭窄か閉塞かなどにより総合的な判断を要するため、主として専門医に委ねられる。

4. その他の治療法

外科的治療や血管内治療にて効果不十分と判断

された場合、補助的治療法としてLDLアフェレーシス、高圧酸素療法などが適応となる。

LDLアフェレーシスは脂質代謝異常例で適応があり、作用機序としては血管拡張作用、レオロジー的改善、抗炎症作用などが報告されている。比較的早期の例でLDLアフェレーシスの有効例が多いとされる²⁶⁾。

高圧酸素療法 (hyperbaric oxygen therapy: HBO) は、難治性潰瘍を有するPAD患者に適用され、糖尿病例で有効性が報告されているが^{27, 28)}、透析患者での報告は乏しい。機序としては、組織への酸素供給増加、抗菌作用 (白血球殺菌能改善)、血管新生作用などを介する虚血改善による効果が考えられている。

また、炭酸泉浴が有効との報告もあり、一定以上 (1,200ppm) のCO₂濃度の温浴は血流改善に役立つとされる²⁹⁾。

おわりに

慢性腎臓病患者、透析患者は高率にPADを合併する。CLIとなった場合には外科的治療や血管内治療を中心に様々な治療介入がなされるが、現時点ではこれらの積極的加療を行ったとしても生命予後は不良であることが多い。従って、日常的に足の状態の観察・評価を継続して行い、可能であれば無症状の段階で早期に発見することが極めて重要である。

参考文献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会. 透析会誌47: 1-56, 2014
- 2) Dossa CD, Shepard AD, Amos AM, et al: Results of lower extremity in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Surg* 20: 14-19, 1994
- 3) Aulivola B, Hile CN, Hamdan AD, et al: Major lower extremity amputation. *Arch Surg* 139: 395-399, 2004
- 4) O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, et al: Results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *J Am Soc Nephrol* 15: 1046-1051, 2004
- 5) Koch M, Trapp R, Kulas W, et al: Critical limb ischemia as a main cause of death in patients with end-stage renal disease: a single-center study. *Nephrol Dial Transplant* 19: 2547-2552, 2004
- 6) Okamoto K, Oka M, Maesato K, et al: Peripheral arterial occlusive disease is more prevalent in patients with hemodialysis: Comparison with the findings of multi-detector-row computed tomography. *Am J kidney Dis* 48: 269-276, 2006
- 7) 岡本好司, 岡真知子, 真栄里恭子, 他: 透析患者における下肢閉塞性動脈硬化症～無侵襲診断法について. *脈管学*46: 829-835, 2006
- 8) O'Hare AM, Johansen K: Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 12: 2838-2847, 2001
- 9) United States Renal Data System: Annual Data Report. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Division of Kidney, Urologic, and Hematologic Diseases, 339-348, 2000
- 10) Webb AT, Franks PJ, Reaveley DA, et al: Prevalance of intermittent claudication and risk factors for its development in patients on renal replacement therapy. *Eur J Vasc Surg* 7: 523-527, 1993
- 11) Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al: Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 58: 353-362, 2000
- 12) Fishbane S, Youn S, Flaster E, et al: Ankle-arm blood pressure index as a predictor of mortality in hemodialysis patients. *Am J kidney Dis* 27: 668-672, 1996
- 13) Al Zahrani HA, Al Bar HM, Bahnassi A, et al: The distribution of peripheral arterial disease in a defined population of elderly high-risk Saudi patients. *Int Angiol* 16: 123-128, 1997
- 14) Testa A, Ottavio JN: Ankle-arm blood

- pressure index (AABPI) in hemodialysis patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 91: 963-965, 1998
- 15) Ono K, Yano S, Nojima Y: Ankle-arm blood pressure index as a marker of atherosclerosis in hemodialysis patients [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 11: A1535, 2000
 - 16) O'Hare AM, Hsu CY, Bacchetti P, et al: Peripheral vascular disease risk factors among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 13: 497-503, 2002
 - 17) 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* 26: 629-637, 1997
 - 18) Law M, Tang JL: An analysis of the effectiveness of interventions intended to help people stop smoking. *Arch Intern Med* 155: 1933-1941, 1995
 - 19) Olin JW: Thromboangitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med* 343: 864-869, 2000
 - 20) Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, et al: Ciolostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation* 98: 678-686, 1998
 - 21) Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, et al: Effect of ciostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 27: 267-274, 1998
 - 22) Ohtake T, Sato M, Nakazawa R, et al: Randomized pilot trial between prostaglandin I₂ analogue and anti-platelet drug on peripheral arterial disease in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 18(1): 1-8, 2014
 - 23) Hidaka S, Kobayashi S, Iwagami M, et al: Sarpogrelate hydrochloride, a selective 5-HT (2A) receptor antagonist, improves skin perfusion pressure of the lower extremities in hemodialysis patients with peripheral arterial disease. *Ren Fail* 35(1): 43-48, 2013
 - 24) Creutzig A, Lehmacher W, Elze M: Meta-analysis of randomized controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stage III and IV. *Vasa* 33: 137-144, 2004
 - 25) Norgren L, Hiatt WR, Dormondy JA, et al: TASC II working Group.: Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol* 26: 81-157, 2007
 - 26) Kobayashi S: Application of LDL-apheresis in Nephrology. *Clin Exp Nephrol* 12: 9-15, 2008
 - 27) Faglia E, Favales F, Aldeghi A, et al: Adjunctive systemic prevalently ischemic diabetic foot ulcer. *Diabetes Care* 19: 1338-1343, 1996
 - 28) Abidia A, Laden G, Kuhan G, et al: The role of hyperbaric oxygen therapy in ischemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomized-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 25: 513-518, 2003
 - 29) 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

Peripheral arterial disease and critical limb ischemia in chronic kidney disease and dialysis patients

Hiroaki Sasaki, Masanori Ito, Takashi Ishida, Kouichi Shiroshta

Department of Nephrology, Sapporo City General Hospital

Summary

The chronic kidney disease and dialysis patients amalgamate peripheral arterial disease (PAD) at a high rate. The vital prognosis is defective even if positively treating it by surgery or through endovascular treatment when reaching the state of critical limb ischemia (CLI). Therefore, it is important during early detection to continue the observation and evaluation of the state of the foot.