

透析患者の下肢閉塞性動脈硬化症の特異性

阿岸鉄三

板橋中央総合病院血液浄化療法センター

key words : 石灰化動脈, スチール症候群, 血液学的変化

要 旨

1) 疫学の問題

わが国においては、維持透析が慢性腎不全に対する事実上の終末治療になっている。結果的に、透析歴が長い・高齢者が多い・高血圧患者が多い・糖尿病性腎症由来患者が多いことなどが特徴となっている。これらは、性別（男性>女性）・高脂血症・喫煙・飲酒などとともに閉塞性動脈硬化症（ASO）の危険因子でもある。

透析患者の ASO の発生頻度は、6.3% 程度である。維持透析患者においては特に発生率 5.5% の心筋梗塞、9.7% の脳梗塞などの直接生命を脅かす可能性のある疾患との関連において注意をはらうべきである。

2) 病態の特異性

① スチール症候群との関連

スチール症候群が発生した場合には、ASO の存在を疑って診察すべきである。スチール症候群は、単に動静脈瘻が存在するだけでは発生しない。吻合部から末梢における血流に対する抵抗が増大していることを示唆している可能性がある。

② 特異的異脂血症

透析患者に、透析関連異脂血症（dialysis-associated dyslipidemia）として表現される脂質代謝異常が存在する可能性がある。特徴は、高血中総コレステロール値・低血中 HDL 値・高血中 LDL 値などで、LDL アフェレシスによって改善できる。

3) 診断時の注意

① A(B)PI (ankle-(brachial)) pressure index

透析患者においては、動脈硬化が高度になり、さらに腎性副甲状腺機能亢進症により高度の石灰化が指趾骨動脈にまで及んで硬くなり、通常のマンシェットの加圧によっては動脈が圧迫・閉塞されずに、結果的に高い API 値を示すものがある。API が高値であっても ASO を否定する根拠にはならない。

② 血液学的変化

血液の凝固能亢進、血小板凝集能・粘着能亢進などによる血液粘度の上昇、すなわち血液性状の変化が病態を悪化させている可能性がある。

4) 補完・代替医療による QOL の向上

補完・代替医療（complementary and alternative medicine, CAM）は、ときに ASO 患者の QOL を劇的に向上させる。

5) 転帰・予後

全透析患者の 2.0% に肢切断が行われている。趾肢切断は、透析患者の日常的 QOL を阻害するばかりでなく、生への意欲を喪失させる。あらゆる医療的努力を払って救肢趾を試みるべきである。

6) 診断・治療は二重構造的に

ASO の診断・治療は、血液透析単科施設と総合医療施設における機能を分担した二重構造で考えるのが現実的である。

1 疫学的問題

わが国においては慢性腎不全に対する治療として年間1万人以上の維持透析患者が増加するのに対して、腎移植は年間500~600症例が行われる程度であり、維持透析が事実上慢性腎不全に対する終末治療となっている。結果的に、透析歴が長い、高齢者が多い、高血圧患者が多い、糖尿病性腎症由来患者が多いことなどが特徴となっている。これらは、性別(男性>女性)・高脂血症・喫煙・飲酒などとともに閉塞性動脈硬化症(ASO)の危険因子でもある。

一般人口についても、高齢化と生活の欧米化などによるとされるASO患者の増加がいわれているが、発生頻度についての大集団での統計はない。透析患者のASOの発生頻度については、われわれの22,893名におけるブラッドアクセストラブルについての統計調査では6.3%程度である¹⁾。

ASOは一般的に、下肢動脈の循環障害としてとらえられる傾向があるが、動脈硬化に伴う全身性虚血性障害の1分症として把握すべきである。維持透析患者においては特に、発生率5.5%の心筋梗塞、9.7%の脳梗塞などの直接生命を脅かす可能性のある疾患との関連において注意を払うべきである²⁾。末梢循環障害を示す維持透析患者は、示さない患者に比べて生存率が低いとする報告がある³⁾(図1)。

2 病態の特異性

1) スチール症候群との関連

すべての維持血液透析患者は、なんらかのブラッドアクセスを持っているが(表1)、動静脈瘻を採用している場合にはときにスチール症候群の起こることがある。スチール症候群が発生した場合には、ASOの存在を疑って患者を診察すべきである。その根拠は、透析患者の96.6%が動静脈瘻を持つのに¹⁾、スチール症候群はわずか0.5%にしか発生せず(表2)、糖尿病患者などの、末梢抵抗が高いとみなされる患者に発生しやすい傾向があるからである。

言い換えると、スチール症候群は、単に動静脈瘻が存在するだけでは発生しない。透析患者におけるスチール症候群の症状の重症度は、ASOにおけるFontaineの重症度分類に対比することができる⁴⁾(表3)。

2) 特異的異脂血症

維持透析患者における特異的な高脂血症の存在については論議のあるところであり、現在では一般的には否定的であると考えられる。しかし、われわれは透析患者に、高脂血症としてではなく透析関連異脂血症(dialysis-associated dyslipidemia)として表現される脂質代謝異常の存在を指摘している⁵⁾。その特徴として、高血中総コレステロール値・低血中HDL値・高血中LDL値などである(表4、図2)。

一般に見逃されやすいのは以下の理由による。異脂

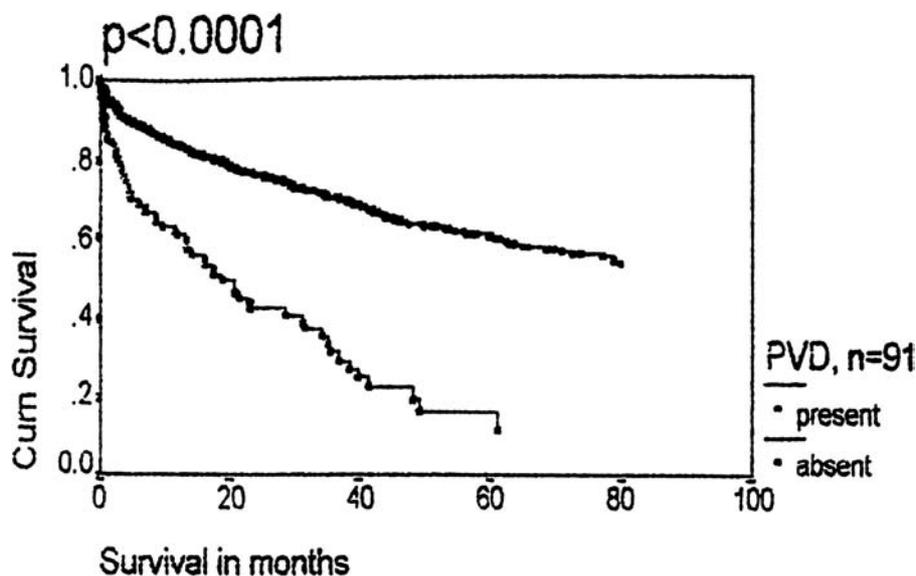


図1 末梢循環障害のある透析患者の生存率

表1 使われているブラッドアクセスの型

types of blood access		
AV fistula in upper extremity	21,128	(92.5%)
graft	927	(4.1%)
superficialized artery	587	(2.6%)
A-A bypass	3	(0.0%)
direct puncture of artery	79	(0.3%)
indwelling catheter	44	(0.2%)
others	71	(0.3%)
	22,839	(100.0%)
unspecified	1,229	

表2 使われているブラッドアクセスのトラブル

	no.	%for all troubles% (N=2,715)	for all blood accesses (N=22,834)
stenosis	1,692	(62.3%)	(7.4%)
obstruction	144	(5.3%)	(0.6%)
venous hypertension	232	(8.5%)	(1.0%)
steal syndrome	116	(4.3%)	(0.5%)
aneurysmal dilatation	586	(21.6%)	(2.6%)
seroma	38	(1.4%)	(0.2%)
infection	34	(1.3%)	(0.1%)
others	101	(3.7%)	(0.4%)

表3 維持透析患者における虚血性末梢循環障害の重症度分類

1. ASO Fontaine 分類 (主に、下肢・足趾における症状) I 度:変色・冷感 II 度:間歇性跛行 III 度:安静時疼痛 IV 度:潰瘍・壊死
2. スチール症候群 スチール症候群重症度分類 (案) (主に、動静脈瘤のある前腕・拇指側における症状) I 度:変色・冷感 II 度:透析中除水により現われる疼痛 III 度:安静時疼痛 IV 度:潰瘍・壊死

表4 透析関連異脂血症 (仮説)

high total cholesterol level
low HDL cholesterol level
high LDL cholesterol level
female more affected than male
progressing with HD period
correctable by LDL apheresis

血症は透析歴が長くなるにつれて明らかになる視点に立たなければならず、透析患者全体の集団で観察すると平均されて異脂血症が見分けにくくなる。加えて透

析歴が長くなると、異脂血症に関連して、循環器疾患を合併して死亡脱落などで統計における症例として拾いあげられにくくなることなどが関係すると考えられる。

さらに、この異脂血症は LDL 吸着によって是正することができる。きわめてエキサイティングなことには、LDL 吸着を繰り返すことによって異脂血症に関連すると考えられる狭心症発作の頻度が減り、さらに消失する症例を経験したことである (図 3)。

3 診断時の注意

1) A(B)PI (ankle-(brachial)) pressure index
閉塞性動脈硬化症の臨床診断においては、ankle-(brachial) pressure index (A(B)PI) が信頼性の高いものとして重要視されている。たとえば、糖尿病大血管障害研究会は、診断基準の major criteria のひとつとして $API \leq 0.8$ をあげている (表 5)。しかし、われわれの 103 名の検索では、 $API > 1.20$ でありながら臨床的に ASO と診断された患者が 11 名存在した。これらの患者はすべて、血中 PTH 高値から腎性副甲状腺機能亢進症があり、4 名は糖尿病性腎症由来であり、全員で X 線上動脈の石灰化が確認された (表 6)。

透析患者においては、動脈硬化が高度になり、さらに腎性副甲状腺機能亢進症により高度の石灰化が指趾

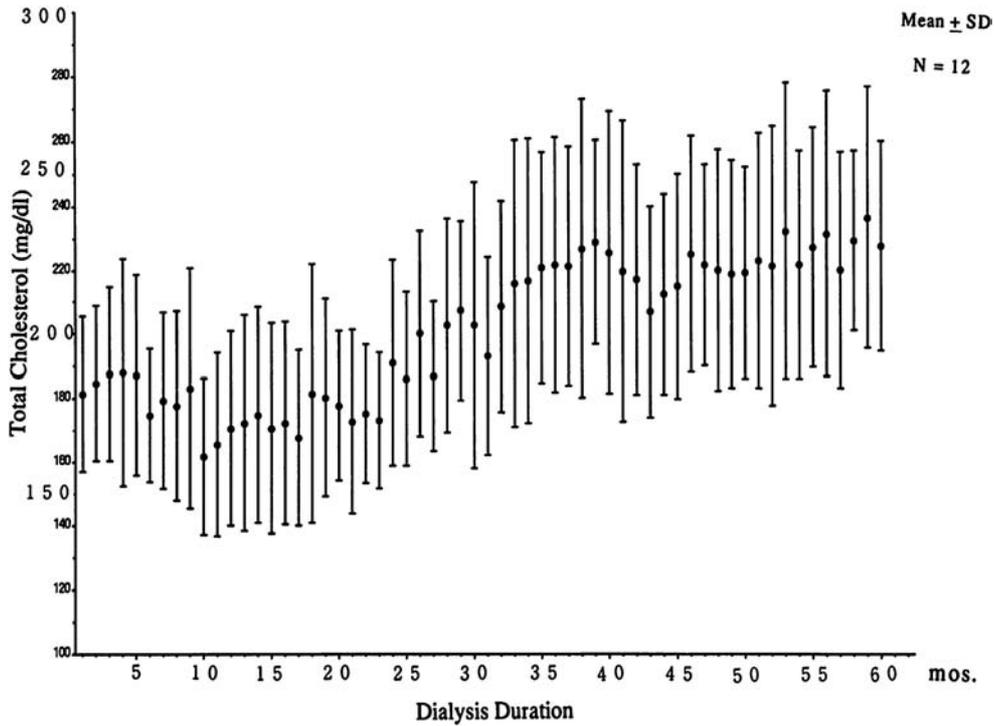


図2 血液透析5年経過患者の総コレステロール値

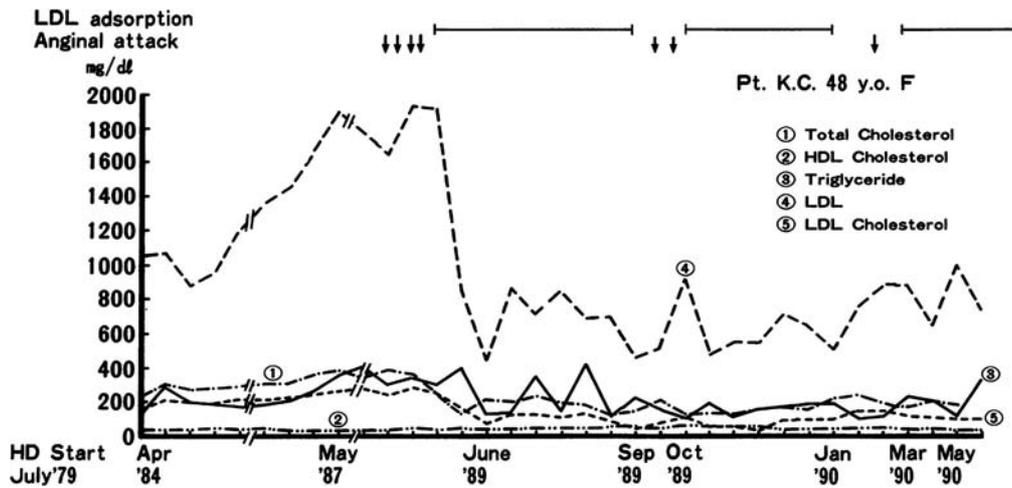


図3 LDL吸着による異脂血症の改善と狭心症発作の消失

表5 閉塞性動脈硬化症診断基準

- ①または②
 - ③+minor criteria 1つ以上
 - minor criteria では2つ以上(疑診)
- <major criteria>
- ①血管造影で証明
 - ②API 0.8以下(API: ankle pressure index)
 - ③虚血による間欠性跛行または安静時痛
- <minor criteria>
- ④動脈拍動の減弱または欠損
 - ⑤壊疽・潰瘍の存在または既往
 - ⑥四肢動脈の著しい石灰化

糖尿病大血管障害研究会による。

骨動脈にまで及んで硬くなり(図4)、通常のマンシエットの加圧によっては動脈が圧迫・閉塞されずに、結果的に高いAPI値を示すものと考えられている。維持透析患者においては、APIが高値であってもASOを否定する根拠にはならない(表7)。

2) 血液学的変化

ASOの症状は、その病名にしたがって動脈壁の硬化性病変、すなわち血管の形態学的変化によって発現すると考えられがちである。しかし、血液の凝固能亢進、血小板凝集能・粘着能亢進などによる血液粘度の

表6 API>1.20 (どちらかの下肢) 患者11名のプロフィール

患者	c-PTH <1.3 ng/ml	HS-PTH 180~560 pg/ml	int-PTH 10~65 pg/ml	PTX	DM	動脈 石灰化
HI	6.4	45,091	228	(-)	(-)	(+)
TM	1.2	5,194	92	(-)	(+)	(+)
MF	0.3	311	27	(-)	(+)	(+)
TM	1.8	10,631	76	(-)	(+)	(+)
MN	21.3	110,165	761	(-)	(-)	(+)
KO	15.2	81,154	405	(-)	(-)	(+)
MK	2.8	11,962	110	(-)	(-)	(+)
SY	7.9	57,004	796	(-)	(-)	(+)
YT	8.9	70,363	561	(-)	(-)	(+)
IT	17.0	120,275	1,321	(-)	(+)	(+)
KT	1.8	9,037	44	(-)	(-)	(+)
	7.7±7.2	47,636±43,400	402±417		4	11

年齢平均 53歳7月±16歳8月 透析歴平均 12年6月±7年6月

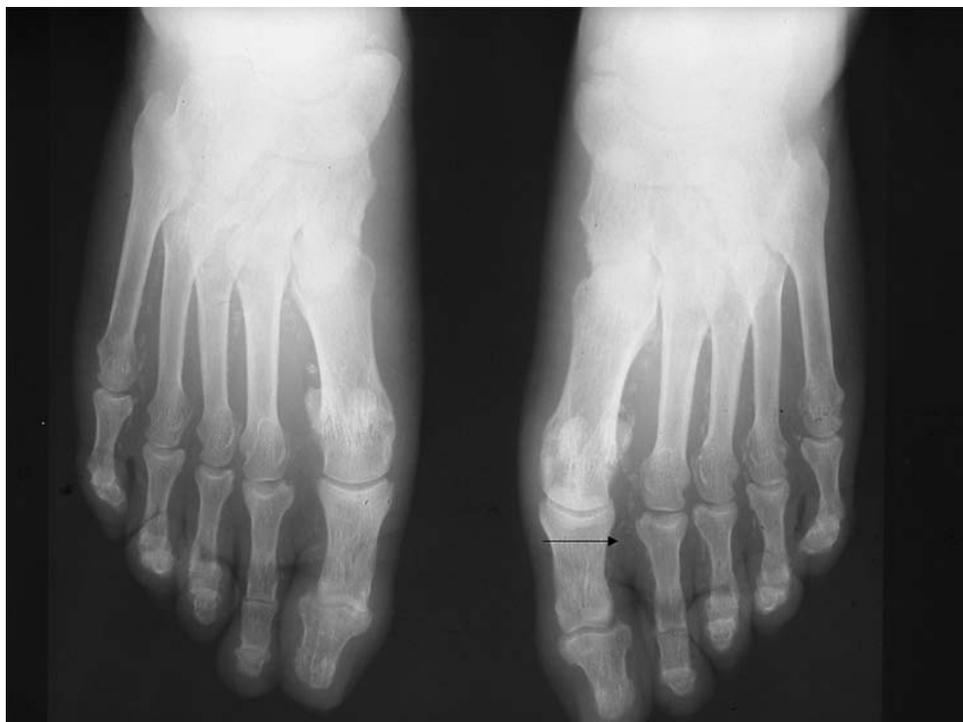


図4 趾骨動脈の石灰化

表7 維持透析患者の閉塞性動脈硬化症診断基準

〈major criteria〉

- ①虚血による間欠性跛行, または安静時疼痛
- ②ankle pressure index ≤0.8
>1.1でも否定できない
- ③血管造影で証明

〈minor criteria〉

- ④動脈拍動の減弱, または欠損
- ⑤壊疽・潰瘍の存在, または既往
- ⑥四肢動脈の著しい石灰化

(提案: 1996年)

上昇, すなわち血液性状の変化が病態を悪化させている可能性がある。

われわれの検索では, 123名の患者のうちTAT異常高値を示したのが84名(68.3%)であった。透析歴別・年齢別に有意差はなかった(表8)。PF-4異常高値を示したのは31例中29例(93.5%)であり, 透析歴別・年齢別に有意差はなかった(表9)。β-TG異常高値を示したのは23例中23例(100.0%)であり, 男性は女性に比して高値(p=0.025)であった。PIC異常高値を示したのは121例中64例(53.3%)であり, 透析歴5年以下の患者より透析歴5年以上の患者

表 8 維持透析患者の TAT 値

(n)	平均	異常/全体
全例 (123)	4.2±10.8	84/123 (68.3%)
男性 (64)	4.7±8.2	44/64 (68.7%)
女性 (59)	3.7±13.2	40/59 (67.8%)

正常値<4.0 ng/dl (ELISA)
透析歴・年齢別に有意差なし

表 9 維持透析患者の PF-4 値

(n)	平均	異常/全体
全例 (31)	78.0±26.2	29/31 (93.5%)
男性 (17)	81.8±24.6	16/17 (94.1%)
女性 (14)	73.4±28.3	13/14 (92.9%)

正常値<20.0 ng/ml (EIA)
透析歴・年齢別に有意差なし

において明らかに高値を示した (p<0.05)。凝固能亢進に対する反応として線溶能亢進が起こったものと考えられた。

4 補完・代替医療による QOL の向上

補完・代替医療 (complementary and alternative medicine; CAM) は、ときに ASO 患者の QOL を劇的に向上させる。外気功は、患者の自覚症状を改善し一般的に末梢体温を上昇させるが、サーモグラフィー上足趾の外表面温度を 3.4℃ 上昇させることもある⁶⁾ (図 5)。容積趾尖脈波における改善、末梢血流の増加も得られる。鍼灸は下肢のしびれ・疼痛改善に有効である。人工炭酸泉浴は、下肢組織内 PO₂ を上昇させ、

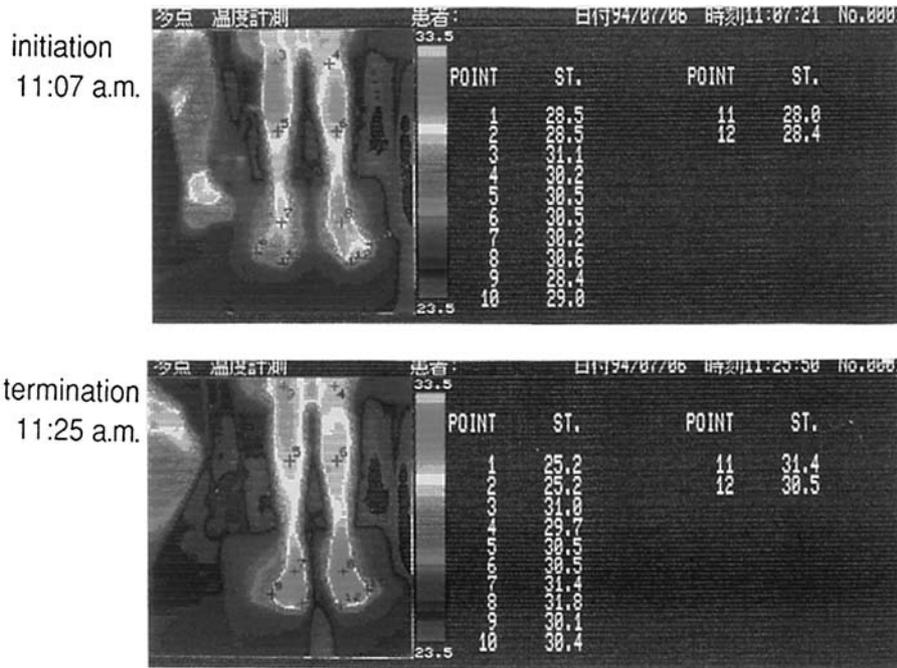


図 5 外気功による足趾温度の上昇
ポイント 11 において、外表面温度が 3.4℃ 上昇している。

表 10 補完・代替医療の維持透析患者に及ぼす効果

	人工炭酸泉浴		
	施療前	施療中	
		全体	前半 後半
下肢筋痙攣頻度	15.8% (6 回/38 HDF)	6.0% (5/84) [5/42→0/42]	
つらい・しんどい・止めたい頻度	31.6% (12 回/38 HDF)	6.0% (5/84) [5/42→0/42]	
HDF 中の除水 (平均)	2.4 kg	2.2 kg	
BP<100 mmHg でも無症状となった リンゴ酸 Ca が減量された			

患者：77 歳，女性 透析歴：15 年 (CAPD 2 年，現在週 3 回HDF)
ASO に対して lipo PGE₁・argatroban 2 回/週
外気功・指圧・留置鍼：ほぼ 1 回/週
2003 年 1 月からほぼ HDF 毎 (前) の人工炭酸泉浴 (約 15 分間)

時には、壊死部分を縮小させ消失させる。さらに、おそらくは全身的な循環動態の改善から、患者は血液透析中の不穏状態から抜け出す場合もある(表10)。

5 転帰・予後

全透析患者の2.0%に肢切断が行われている²⁾。趾肢切断は、透析患者の日常的QOLを阻害するばかりでなく、生への意欲を喪失させる。あらゆる医療的努力を払って救肢趾を試みるべきである。

6 診断・治療は二重構造的に

日本透析医学会の統計によると、血液透析の単科的専門とみられる比較的小規模施設における患者数が全体の76.3%を占めている²⁾。ASOの診断・治療は、血液透析単科施設と総合医療施設における機能を分担した二重構造で考えるのが現実的であろう(表11)。血液透析単科施設においては、医療スタッフが週3回患者に接しているはずであり、趾肢切断に至らぬようASOの早期発見に努力すべきである。

文 献

- 1) 阿岸鉄三・春口洋昭:わが国の維持透析患者におけるブラ

表11 閉塞性動脈硬化症の診断・治療の分業化

二重構造的に考える

1. 血液透析の単科的専門施設(全透析患者の76.3%を治療)
 - 臨床症状を適確に把握
 - FontaineⅢ度以上では、総合医療施設へ紹介
 - 薬剤療法を中心、補完・代替医療も積極的に
2. 血液透析を行う総合医療施設
 - 画像診断・機能診断など
 - 治療法の選択
 - 侵襲的治療

ッドアクセスの現状. 透析会誌, 33(6); 1059, 2000.

- 2) 日本透析学会統計調査委員会:わが国の慢性透析療法の現況:2002年12月31日現在, 日本透析医学会, 2003.
- 3) Khan IH: Comorbidity: the major challenge for survival and quality of life in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 13(Suppl 1); 77, 1998.
- 4) 阿岸鉄三, 春口洋昭, 北島久視子, 他:維持透析患者の虚血性末梢循環障害についての臨床的検討. 透析会誌, 26(10); 1579, 1993.
- 5) 阿岸鉄三, 長沼信治, 佐藤雅則, 他:維持透析患者における異脂血症の進展. 透析会誌, 24(8); 1155, 1991.
- 6) 阿岸鉄三:相補・代替・伝統医療の透析患者への応用. 日透医誌, 16(2); 150, 2001.