

透析患者の下肢閉塞性動脈硬化症に対する薬物療法とフットケア

新城孝道

東京女子医科大学糖尿病センター

key words : end-stage renal disease, hemodialysis, arteriosclerosis obliterans, peripheral arterial disease, foot care

要 旨

透析患者は脳血管障害、虚血性心疾患および下肢閉塞性動脈硬化症の3大閉塞性動脈硬化症を高頻度で合併している。なかでも下肢閉塞性動脈硬化症は日常生活でのQOLを著しく低下させるのみならず足壊疽の背景因子となり問題となっている。治療は種々あるが薬物療法が基本である。軽症より重症例まで薬物療法が適応となるが、長期使用が必要である。薬物療法は種々の薬理学的作用を考慮し単独使用のみならず種々の併用療法が必要である。透析例での薬物療法には限界があり、他の治療法との併用が必要である。下肢の軽微な外傷、熱傷、感染症その他の誘因が関与し足壊疽に陥ることが少なくないため、日々のフットケアが重要である。

はじめに

末期腎不全で透析（血液透析ないし腹膜透析）や腎移植をうける患者が年々増加傾向にある。透析技術や移植に関する技術の進歩で長期の生存が可能となってきた。末期腎不全患者は加齢以外に種々の全身性動脈硬化症の要素をいくつか有する。また腎不全に起因する高リン血症は動脈硬化症の促進因子となる。末期腎不全患者は虚血性心疾患、脳血管障害や下肢閉塞性動脈硬化症（以下ASO）が高率に合併する¹⁻³⁾。ASOは直接生命予後には関係ないが、壊疽に陥ると（図1）足切断に移行する例が多く、著しくQOLの低下を引



図1 虚血性壊疽

65歳男性、糖尿病歴25年、網膜症、腎不全。末期糖尿病性腎症を背景とするASOは高度になると足趾の虚血がみられる。外傷が特になくても乾性壊疽が生じる。

表1 透析患者に合併したASOの治療

●禁煙
●運動療法
●治療
高血圧：降圧薬-ACE阻害薬, angiotensin II受容体拮抗薬
高脂血症：スタチン系物質
糖尿病
高尿酸血症
高ホモチステイン血症
高リン血症
炎症：CRP陽性, クラミジア肺炎菌感染症, ウイルス感染症
その他
●薬物療法
血管内皮機能改善：NO産生
凝固能亢進
抗血小板療法
その他

き起こす。そのため早期よりの治療と予防が必要である。ASO の治療は保存療法と外科的治療に大別される。前者には日常生活での注意、運動療法と薬物療法が含まれる (表 1)。

1 日常生活での注意

1) 保温

下肢の冷えを訴える例が多く、靴下、ストッキング、下着そのほかの衣服での保温を心掛ける。室内や屋外での長時間の寒冷暴露時間をさける。

2) 禁煙

喫煙は ASO や虚血性心疾患の悪化以外に肺疾患や発癌にも関与するため禁煙が基本となる。本数が減ってもその悪影響は避けられない。受動喫煙も影響するため、家庭内での配慮が必要である。ニコチンパットやニコチンガムを用いた禁煙プロトコルの利用は有用である。喫煙者の静脈血血液ガス検査や尿中ニコチンの測定で客観的な評価ができる。喫煙前後のサーモを用いた指導も有用と思われる。屋外の寒冷下での喫煙は最も下肢循環障害をもたらすため、特に冬場は注意が必要である。

3) 運動療法

下肢骨格筋の運動による人為的な適度の虚血が側副血行を促すため運動を励行する^{4, 5)}。しかし透析患者は高齢化、下肢骨格系の老化や骨・関節障害、視力障害、貧血、栄養障害そのほかがあり運動による下肢血行の顕著な改善は望めない。運動に関しては心肺機能以外に、下肢の関節の状態や足の medical check を行い、その内容に関する指導が必要である。

下肢虚血があると歩行をしなくなり、社会生活での制限や精神的な意欲の低下をもたらす。また立位・歩行の際にすり足歩行や平衡障害より転倒する危険性がある。バリアフリーの環境、杖の使用、そのほかの転倒予防対策も講じる必要がある。高齢者の歩行減少は痴呆の誘因ともなり、積極的なリハビリの導入も必要である。

2 動脈硬化症促進に関する病態の治療

最近の動脈硬化症、高血圧、高脂血症、糖尿病、高尿酸血症等に関する各種のガイドラインが設定され、

その順守が必要である。しかし末期腎不全患者の動脈硬化症は粥状硬化症以外にメンケベルグ型の動脈硬化症 (中膜の石灰化) が加わり、治療および予防効果に乏しい例が多くみられる。

3 ASO に対する薬物療法

透析導入時にはすでに動脈硬化症があり、ASO 合併例は脳血管障害ないし虚血性心疾患の合併が高頻度である。そのため動脈硬化症に対する治療は必要である。

1) 動脈硬化症の治療

高血圧、高脂血症、高尿酸血症、高ホモチステイン血症⁶⁾、そのほかの治療が基本的に必要である。降圧薬のなかでも ACE 阻害薬や angiotensin II 受容体拮抗薬は動脈硬化抑制効果を有するものがあり、その選択が重要である。スタチン系の高脂血症改善薬が間歇性跛行に有用との報告がある⁷⁾。

2) 本邦での治療薬剤 (表 2-1, 2-2)

① cilostazol を用いた間歇性跛行の治療 (図 2)

FDA で認可された唯一の薬物で、それ以前に使用されていた pentoxifylline は製造中止にいたった。抗血小板凝集抑制作用、血管拡張作用、脂質改善作用と種々の薬理作用を有し、臨床での治療報告がある⁸⁻¹²⁾。

② beraprost sodium を用いた間歇性跛行の治療¹³⁻¹⁵⁾ (図 3)

間歇性跛行そのほかに関する臨床的に有用な報告がある。

③ PGE₁ 製剤

間歇性跛行を含む重症な例に対し、PGE₁ 静注療法が有効であったとの報告^{16, 17)}が多い。血管炎が少ないことと簡便な使用が可能で CD-PGE₁ 製剤より lipo-PGE₁ が広く使用されている。

④ その他

血管内皮機能を改善するとの臨床報告がある¹⁸⁾。新薬の開発が望まれる。抗凝固療法での臨床的な試みがなされ、有用との報告がある。大規模な試験が必要である¹⁹⁾。

3) Fontaine 分類での薬物療法 (案) (表 3)

本邦で使用されている薬物を使用した末期腎不全患

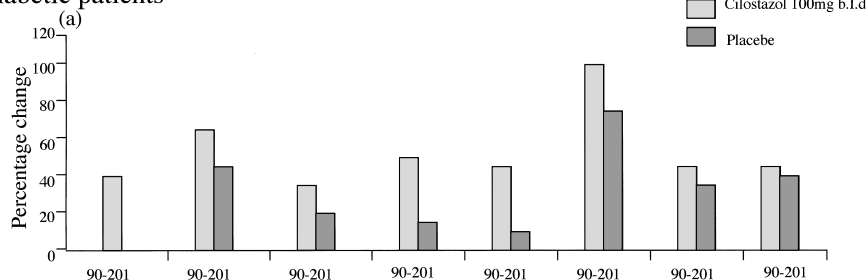
表 2-1 閉塞性動脈硬化症に対する治療薬剤（経口剤）

成分名	商品名	規格	用法・用量
イコサペント酸エチル	エパデール 300	300 mg	1,800 mg 3分服
イコサペント酸エチル	エパデール S300	300 mg	1,800 mg 3分服
イコサペント酸エチル	エパデール S600	600 mg	1,800 mg 3分服
イコサペント酸エチル	エパデール S900	900 mg	1,800 mg 2分服
シロスタゾール	プレタール	50 mg 100 mg	200 mg 2分服
リマプロストアルファデクス	オパルモン	5 μ g	30 μ g 3分服
	プロレナール	5 μ g	30 μ g 3分服
ベラプロストナトリウム	ドルナー	20 μ g	120 μ g 3分服
	プロサイリン	20 μ g	120 μ g 3分服
塩酸サルボグレラート	アンブラーグ	50 mg	300 mg 3分服
		100 mg	
塩酸チクロピジン	パナルジン錠	100 mg	300~600 mg 2~3分服
	パナルジン細粒	10% 1g	

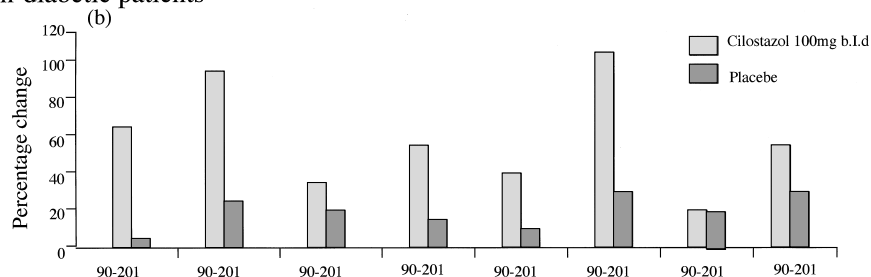
表 2-2 閉塞性動脈硬化症に対する治療薬剤（静注剤）

成分名	商品名	規格	用法・用量
アルプロスタジル	パルクス	5 μ g (1 ml),	5~10 μ g 1日1回
	リプル	10 μ g (2 ml)	
アルプロスタジル	プロスタンディン	20 μ g (5 ml)	動注 10~15, 静注 40~60 μ g 1日1~2回
アルファデックス		500 μ g (5 ml)	
アルガトロバン	スロンノン ノバスタン	10 mg (20 ml)	1回 10 mg を輸液で希釈, 2~3 時間かけて点滴静注 1日2回

Diabetic patients



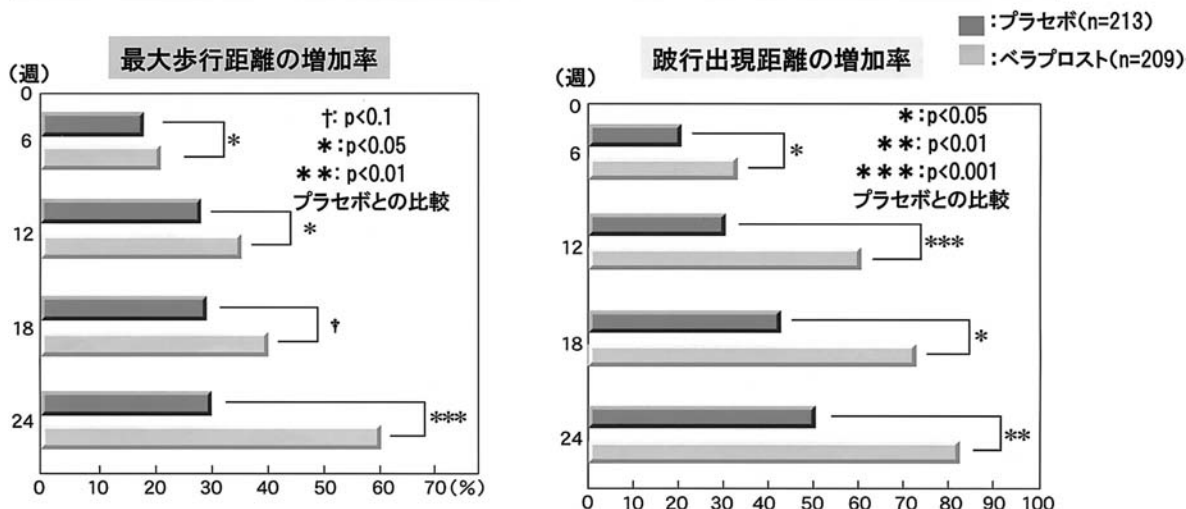
Non-diabetic patients



Percentage change in ACD(ITT-LOCF) in intermittent claudication patients
(cilostazol versus placebo) with (a) and without (b) diabetes

Cilostazol treatment of claudication in diabetic 479,479-487.2002

対 象: 下肢虚血を起因とする間歇性跛行患者, Fontaine分類 II 度
方 法: プラセボ4週間投与の導入期間を設け, その後ベラプロストナトリウム120 μ g(6錠)/日・分3, または
 プラセボを24週連続投与し, 跛行出現距離および最大歩行距離をトレッドミルを用い評価した。



ベラプロストナトリウムは下肢虚血による間歇性跛行を改善する

*BERCI-2: 欧州の間歇性跛行治療ガイドラインに基づき本剤の有効性を検討した多施設二重盲検比較試験)

図3 間歇性跛行に対する効果 (BERCI-2*)

(Lièvre M, et al.: Circulation, 102(4): 426, 2000, より)

表3 薬物療法 (案)

Fontaine I 度	<ul style="list-style-type: none"> ● 経口薬 シロスタゾールその他単剤
Fontaine II 度	<ul style="list-style-type: none"> ● 経口薬 シロスタゾールその他単剤 2剤併用: シロスタゾールその他 ● 静脈注射 lipo-PGE₁ 5~10 μg ● 経口薬+静脈注射
Fontaine III 度	<ul style="list-style-type: none"> ● 経口薬 1-2 剤併用+静脈注射 lipo-PGE₁ 10 μg ● 経口薬 1-2 剤併用+静脈注射アルガトロバン 10 mg ● 経口薬 1-2 剤併用+静脈注射 lipo-PGE₁ 10 μg+静脈注射アルガトロバン 10 mg
Fontaine IV 度	<ul style="list-style-type: none"> ● 経口薬 1-2 剤併用+静脈注射 lipo-PGE₁ 10 μg+静脈注射アルガトロバン 10 mg

者の ASO に対しての私案を作製した。

4) 欧米でのガイドライン^{20~23)} (図 4, 5)

これらのガイドラインには本邦での未使用の薬物が選択されている。ASO に対しては TransAtlantic Inter-Society Consensus でのガイド²⁴⁾が参考となる。本邦では種々の薬剤が ASO の治療として認可され使用されている。しかし末期腎不全患者に特定してのガ

イドラインはない。そのため腎疾患を有しない ASO と末期腎不全での ASO との薬効比較が乏しい。この点は欧米でも同様である。

ASO は長期の経口的な薬物療法が主となり、患者のコンプライアンスが重要である。薬物効果の判定が末期腎不全患者では困難なことが多い。透析患者の薬物療法の改善の目安は自覚症状の改善と他覚的所見となる。冬場の寒冷時は自覚的症狀の改善率が低下する。他覚的所見として ankle brachial index (ABI) があるが、透析患者では動脈の中膜に石灰化があり目安になりにくい。Fontaine II 度では歩行距離が参考となる。treadmill での歩行が困難な例が多く、廊下での患者の歩行ペースが臨床上実用的と思われる。Fontaine II b 度, III 度は経口的薬物療法以外にアルガトロバン製剤や PGE₁ 製剤の静脈注射を併用する。これらの薬物療法で改善が得られない例はほかの治療法を選択する。効果のない漫然とした薬物療法は注意が必要である。

4 フットケア²⁵⁾

ASO 合併透析患者は足病変が起りやすい。また最初は軽微な症状が改善せず、悪化進行し壊疽に到る例も少なくない。ASO 例は血流改善が得られない場

Review

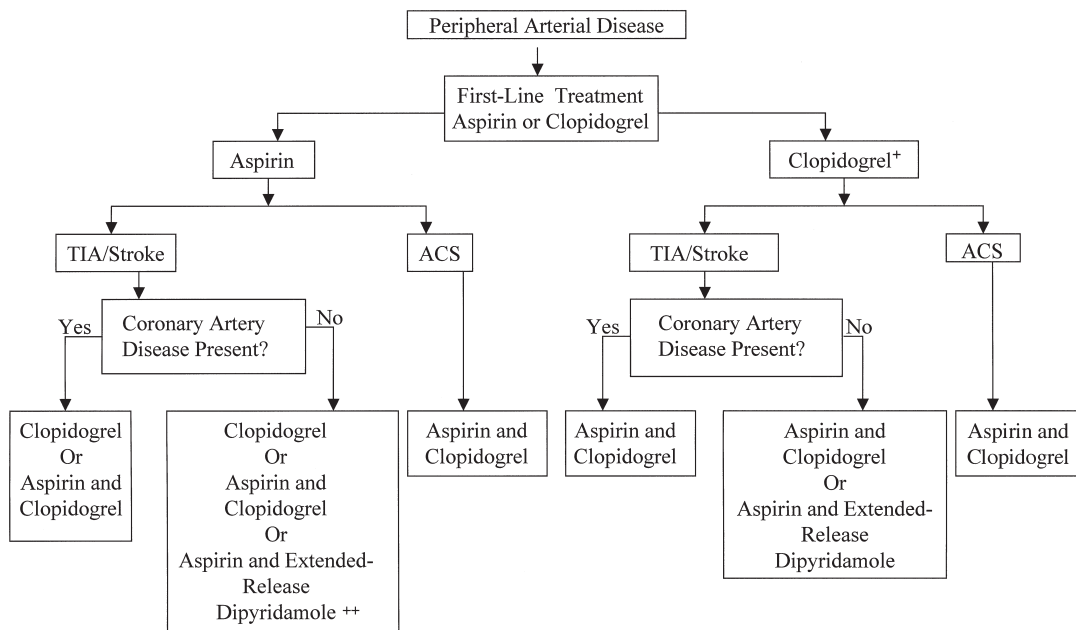
**Antiplatelet therapy in peripheral artery disease.
Consensus Statement**

(Eur J Vasc Endvasc Surgen26, 1-16, 2003)

Peripheral Arterial Disease Antiplatelet Consensus Group

- Antiplatelet agents in patients with intermittent claudication
 - All patients with intermittent claudication or who have had previous vascular intervention should be considered for long-term anti-platelet therapy. (A)
 - The agents used should be either Aspirin75-325mg daily(A) or Clopidogrel 75mg per day. (A)
- Antiplatelet agents in patients with critical limb ischaemia.
 - All patients with critical limb ischaemia. or who have had previous vascular intervention should be considered for long-term anti-platelet therapy. (A)
 - The agents used should be either Aspirin75-325mg daily(A) or Clopidogrel 75mg per day. (A)
- Antiplatelet agents in patients with recurrent vascular events.
 - In patients with recurrent vascular events despite antiplatelet therapy, the following may be considered:
 - Add in another antiplatelet agents (B)
 - Change antiplatelet drug (eg: aspirin to clopidogrel) (C)
 - Change to anticagulant (C)

図 4



Abbreviations: ACS indicates acute coronary;TIA,transient ischemic attack.
*Per the Anithrombotic Trialists' Collaboration.
+Per the Caprie Steering Committee.
++ Per Diener et al and De Schryver et al.

図 5

(- Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary arterial disease. JAMA, 292(15); 1867, 2004 より)

合切断に到ることが少なくない。糖尿病を合併していると易感染性のために壊疽になりやすく、敗血症より死に到ることが少なくない。そのため日々の足の点検とフットケアが必要である。

1) スキンケア

皮膚の乾燥・亀裂が生じやすくさらに悪化すると出血が伴う (図 6)。出血があると感染症が生じるため絶えず保湿性軟膏の塗布を毎日行う。皮膚の痒痒感を



図6 足の乾燥

末期腎症例は足の乾燥が高頻度に見られる。乾燥が進行すると、亀裂が生じ、さらには出血を伴うようになる。この出血部位に感染症が併発し、足壊疽へと進展することが少なくない。日々のスキンケアが重要である。



図7 爪による足趾虚血の悪化

ASOを合併した透析患者は爪による指先の損傷が壊疽へと進展する主たる誘因となる。ことに履物での圧迫による爪周囲の出血や感染症に注意が必要。毎日の足の観察とネイルケアが必要。

訴える例が透析例では多く、擦過傷の予防もかね抗掻痒剤含軟膏の使用や経口剤の併用を行う。ASO合併例は絶えず靴下や足袋を使用していることが多く、足白癬症の罹患が多い。足趾間の湿潤例には5本指の靴下の使用や乾燥させるよう指導する。

2) ネイルケア

爪白癬症合併例は爪の白濁、肥厚、変形が起こる。市販の爪切りでのトリミングが困難な例は専用のネイルニッパーかグラインダーを使用し処置する。あるいは皮膚科を受診し処置してもらう。爪の陥入での爪周囲炎は足壊疽の誘因となるため、爪のケア、感染症治療や履物での圧迫を避ける(図7)。

3) 熱傷予防

外出時、透析中・後、就眠時、そのほかで足の冷え



図8 熱傷

末期腎症でASOを合併している例は“足の冷え”を訴える例が多い。家庭用暖房器具の使用での熱傷に注意が必要である。ことに糖尿病を背景とする例は糖尿病神経障害を合併し、温覚障害で容易に熱傷に罹患する。

る例が多い。このような場合は靴下を厚手にし、携帯用懐炉を靴の中や靴下の中に入れて使用しない。家庭用暖房器具では足との接触のある電気毛布やカーペットでの長時間の使用には注意が必要である。ことに糖尿病神経障害合併例は痛覚障害があり、熱傷に気がつかないことが多く、使用に際しては注意が必要である(図8)。

4) 靴ずれ予防

足の容積の増大や減少が起こるため、やや大きめの靴を選択し、厚手の靴下や中敷での調節を行う。夏場購入した靴を冬場使用し、寒い場合厚手の靴下を重ね履きすることで靴ずれが多い。足の高度の変形例は靴の選択に際して注意が必要で、市販の靴が不適な場合靴の作製が必要なため、専門家の受診が必要である。

文 献

- 1) Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al.: Atherosclerotic cardiovascular disease in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 58; 353, 2000.
- 2) O'Hare AM, Johansen K: Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 12; 2838, 2001.

- 3) O'Hare AM, Hsu C-Y, Bacchetti P, et al.: Peripheral vascular disease risk factors among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 13; 497, 2002.
- 4) Stewart KS, William R, Regensteiner JG, et al.: Exercise training for claudication. *N Engl J Med*, 347(24); 1941, 2002.
- 5) Armen J, Smith BW: Exercise considerations in coronary artery disease, peripheral vascular disease and diabetes mellitus. *Clinics in sports medicine*, 22(1); 123, 2003.
- 6) Manns BJ, Burgess ED, Hyndman ME, et al.: Hyperhomocyst(e)inemia and the prevalence of atherosclerotic vascular disease in patients with end-stage renal disease. *American journal of kidney diseases*, 34(4); 669, 1999.
- 7) Arnow WS, Nayak D, Woodworth S, et al.: Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at six months and at one year after treatment. *American Journal of Cardiology*, 92(6); 711, 2003.
- 8) Rendell M, Cariski AT, Hitte N, et al.: Cilostazol treatment of claudication in diabetic patients. *Current medical research and opinion*, 18(8); 479, 2002.
- 9) Hashiguchi M, Ohno K, Saito R: Studies on the effectiveness and safety of cilostazol, beraprost sodium, prostaglandin E₁ for the treatment of intermittent claudication. *Yakugaku Zasshi-Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 124(6); 321, 2004.
- 10) Tompson PD, Zimet R, Forbes WP, et al.: Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *American Journal of Cardiology*, 90(12); 1314, 2002.
- 11) Strandness DE Jr, Dalman RL, Panian S, et al.: Effect of cilostazol in patients with intermittent claudication: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Vascular & Endovascular Surgery*, 36(2); 83, 2002.
- 12) Regensteiner JG, Ware JE Jr, 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. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(12); 1939, 2002. Dec.
- 13) Lievre M, Morand S, Besse B, et al.: Oral beraprost sodium, a prostaglandin I₂ analogue, for intermittent claudication. A double-blind, randomized, multicenter controlled trial. *Circulation*, 102; 426, 2000.
- 14) Noda K, Umeda F, Nawata H: Effect of beraprost sodium on response to tests of autonomic control of heart rate in patients with diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 31; 119, 1996.
- 15) 坂口周吉, 田辺達三, 三島好雄, 他: 慢性動脈閉塞症に対する beraprost sodium (PGI₂ 誘導体) の薬効評価. *臨床と研究*, 67(2); 237, 1980.
- 16) Cesarone MR, Belcaro G, Nicolides AN, et al.: Treatment of severe intermittent claudication: ORACLE-PGE₁ short term study. A randomized 40-week study. Evaluation of efficacy and costs. *Minerva Cardioangiologica*, 50(6); 683, 2002.
- 17) Makita S, Nakamura M, Ohhira A, et al.: Effects of prostaglandin E₁ infusion on limb hemodynamics and vasodilatory response in patients with arteriosclerosis obliterans. *Cardiovascular Drugs & Therapy*, 11(3); 441, 1997.
- 18) Arosio E, De Marchi S, Zannoni M, et al.: Effect of glutathione infusion on leg arterial circulation, cutaneous microcirculation, and pain-free walking distance in patients with peripheral obstructive arterial disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clinic Proceedings*, 77(8); 754, 2002.
- 19) Messa GL, Gelso E: Heparan sulfate in the treatment of intermittent claudication: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Drugs Under Experimentation & Clinical Research*, 28(1); 37, 2002.
- 20) William R, Hiatt: Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med*, 344(21); 1608, 2001.
- 21) William R, Hiatt: Review articles, pharmacologic therapy for peripheral arterial disease and claudication. *Journal of Vascular Surgery*, 36; 1283, 2002.
- 22) Peripheral arterial diseases antiplatelet consensus group: Antiplatelet therapy in peripheral arterial disease. consensus statement. *Eur j vasc endovasc surg*, 26; 1, 2003.
- 23) Tran H, Anand S: Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. *JAMA*, 292(15); 1867, 2004.
- 24) 日本脈管学会編訳: 下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 Trans Atlantic Inter-Society Consensus (TASC), パイオメデイスインターナショナル, p. 80, 2000.
- 25) 新城孝道: 糖尿病フットケアガイドー診断, 治療, ケアの指針; 医歯薬出版, p. 31, 2004.