

# EBM に基づく下肢末梢動脈疾患の治療戦略

駒井宏好 重松 宏

東京医科大学外科学第二講座・血管外科

key words：閉塞性動脈硬化症，動脈バイパス術，保存療法，ガイドライン，血管内治療

## 要 旨

EBM を基に，下肢末梢動脈疾患（閉塞性動脈硬化症）の治療戦略を解説する。間欠性跛行の患者に対してはまず運動，薬物療法を施行し，それでも患者が不満に感じる場合にはバイパス術を考慮する。同時に動脈硬化危険因子の管理が不可欠である。重症虚血肢をもつ患者は，可及的早期にバイパス術による血行再建を行うことを考慮しなければならない。血管内治療や血管新生療法も将来性のある治療だが，現状では下肢救済のための第一選択はバイパス術である。

## 緒 言

近年下肢末梢動脈疾患のほとんどを占める閉塞性動脈硬化症は，他の動脈硬化性血管病（冠動脈疾患，脳血管疾患）同様増加傾向にあるが，いまだに一般市民，臨床医の中での認知度が後者に比べ低く，すべての患者が適切な治療を受けているとは言い難い面がある。その原因の一つとして，これらの疾患を診断，治療する脈管専門医がわが国では未だに不足していることがあげられる。この現状を補うには，閉塞性動脈硬化症ハイリスク症例を扱う透析医や，糖尿病専門医などの関連臨床医の注意深い診療による早期診断，適切な治療方針による早期の治療開始が重要となってくる。

最近，閉塞性動脈硬化症の診断，治療に関する世界的なガイドラインともいえる「Trans-Atlantic Inter-

Society Consensus」の第2版（TASC II）が発行され<sup>1)</sup>，わが国でもこのガイドラインに則った治療が行われるようになった。本稿ではこの TASC II に準じた下肢閉塞性動脈硬化症の治療戦略を，最近の新しい治療法も含めて解説する。

## 1 閉塞性動脈硬化症の疫学

閉塞性動脈硬化症は，以前からわが国では arterio-sclerosis obliterans (ASO) と称されてきたが，近年国際的な名称に準拠して peripheral arterial disease (PAD) と呼ばれることが多くなってきた。PAD の有病率は全人口の 3~10% とも言われるが，特に高齢者，糖尿病患者，喫煙患者，慢性腎不全患者に多いとされている<sup>2~4)</sup>。PAD 患者のうち安静時疼痛や虚血性潰瘍，壊死を伴ういわゆる慢性重症下肢虚血 (critical limb ischemia; CLI) は下肢大切断や死亡にいたる可能性が高く，早期の適切な治療を必要とする。

わが国では正確な疫学的調査はなされていないのが現状であるが，PAD 患者は推定 700 万人存在するとされている<sup>5)</sup>。この中で下肢切断を要する患者は，ある地域での調査でおよそ 3.7 肢/人口 10 万人と報告されており<sup>6)</sup>，全国では推定 4,400 人もの患者が毎年大切断にいたっている計算になる。これに対し，日本血管外科学会による全国の血管外科施設における閉塞性動脈硬化症に対する外科的治療は，2006 年の報告でも総計約 4,000 例であり，まだまだ外科的介入を要す

る患者が多く存在する可能性が示唆されている。

## 2 閉塞性動脈硬化症の診断

初期のPADの診断には日々下肢の診察が非常に重要となってくる。専門医による下肢の症状の問診、視診、触診にておよそその動脈疾患の存在の診断がつくが、確定診断には客観的指標が必要である。

上肢下肢血圧比で表される ankle-brachial pressure index (ABI) が最も簡便で的確な指標であり、0.9 以下では測定部位より中枢側の動脈に閉塞や狭窄の存在が疑われる<sup>7)</sup>。しかし動脈石灰化の強い透析患者などでは、マンシェットによる加圧が困難で、ABI の値も信頼性に乏しいことがある。このような場合は、足趾血圧の測定 (toe-brachial pressure index; TBI) や経皮酸素分圧測定、足趾容積脈波、皮膚灌流圧などを参考にするのがよい。画像診断には MDCT による CT angiography が近年非常に高解像度となっているが、造影 MR angiography や duplex scan なども有用である。石灰化の高度な症例では CT, duplex scan の解像度が低下することもあるので注意が必要である。ゴールドスタンダードとしてはやはり以前からの血管造影検査で、部位診断にはこの方法によらざるをえない場合があり、その侵襲性と有用性をよく吟味したうえで行う。

## 3 間欠性跛行患者の治療戦略

ある一定の距離を歩行すると下肢にだるさ、はり、痛みを生じ、安静にしていると回復するが、また同じ距離の歩行で同様の症状が出現するという間欠性跛行は、初期の閉塞性動脈硬化症の症状であることがあり、診断に非常に重要である。TASC では間欠性跛行の PAD 患者に対しては、まず運動、薬物療法を選択するよう提唱している。

### 1) 運動療法

運動療法は欧米では確立された治療法として認知され、入院し、医師の監視下での運動を繰り返す運動療法プログラムも一般的に存在する。約3カ月の運動療法のみでも運動能力、歩行距離の増大、運動時の疼痛緩和が得られる。これは側副血行路の発達による血流増加とともに下肢筋の代謝効率の改善などによると言われている<sup>8)</sup>。わが国では、運動療法は各主治医の指

示で患者が独自に行うことが多く、効果はそれほど大きくないが、糖尿病や他の動脈疾患の予防、治療ともなるため基本的な療法として重要である。

### 2) 薬物療法

運動療法とともに薬物療法も推奨されている。間欠性跛行の症状軽減のために用いられている薬の中で最もエビデンスのあるものがシロスタゾールである。これはわが国で開発された薬品であるが、欧米でもその有用性が認められ<sup>9)</sup>、今回の TASC II にも「跛行の治療効果に関して (中略) 最高のエビデンスを有している」と記載されている。

そのほかには脂質低下薬であるスタチンが跛行の運動パフォーマンスを改善する可能性が示唆されており<sup>10)</sup>、心血管系のリスク軽減にも寄与するため広く用いられるようになってきている。これらに比して跛行に対するエビデンスレベルとしては劣っているが、抗血小板薬であるアスピリンやクロピドグレルは、PAD 患者の心血管イベントを低下させることで生命予後の改善効果があるとされている。そのほかサルボグレラートやベラプロスト (PGI<sub>2</sub> 製剤)、チクロピジンも跛行患者に対する効果を示した報告がある<sup>11)</sup>。

### 3) バイパス術

これらの保存的な治療を続けても満足な効果の得られない患者に対しては、血行再建術を考慮する。バイパス術は以前から確立された手術手技で、遠隔期開存率、救肢率なども明確になっているものも多く、これらのデータを患者に示したうえで患者のリスクや要望も考慮して手術適応を決定する。一般的にバイパス手術による周術期死亡率は 0.5~2% とされているが、個々の患者の全身状態、合併基礎疾患などにより左右される。特に心血管、脳血管疾患合併患者や維持透析患者はリスクがより高いと考えられている。糖尿病患者における感染も、特に人工血管を使用する場合は深刻な状況に陥ることもあり、慎重な適応を考慮する。一般には ABI が 0.5 以下で間欠性跛行距離が 100~200 m 以下、画像診断で長区域、多分節の動脈狭窄、閉塞が認められた患者にはきちんとした informed consent の上でバイパス術を考慮する。

#### 4) 血管内治療

近年血管内治療の発達が目覚ましく、特に腸骨動脈領域に対する血管拡張療法、およびステント留置術はほぼ外科的バイパス術に匹敵する遠隔予後が明らかにされてきており、その低侵襲性から適応患者の拡大が見込まれている。TASC IIでも、腸骨動脈領域の狭窄、閉塞に対してはいたずらに薬物、運動療法で時間を費やすことなく血行再建術を施行することが提唱されている。ただしその適応症例をしっかりと吟味することが重要で、TASC IIにおけるA, B病変、つまり単純な短区域の狭窄、閉塞には血管内治療が第一選択となりうる。しかし高度石灰化症例、内腸骨動脈にかかる病変などでは、血管損傷や腸管虚血といった重篤な合併症をきたすことがあり、またソケイ靭帯に近い病変では、将来の総大腿動脈の外科的治療に支障をきたすこともあり適応に熟考が必要である。そのような場合には、バイパス術、特に大腿（または腸骨）-大腿動脈交差バイパス術を選択すれば長期開存性も間欠性跛行患者では良好であり、低侵襲で行えるので有用である。

大腿膝窩動脈領域でも、短区域の病変に対しては、血管内治療が良好な成績を上げているが、長区域の狭窄、完全閉塞病変に対しては、大腿-膝窩動脈バイパス術のようなバイパス術のほうが開存性は良好である<sup>12)</sup>。わが国では保険適応上でも問題があり、大腿動脈領域以下では未だにステントの保険償還は認められていない。膝窩動脈以下に関しては、一般的には間欠性跛行患者に対する血行再建の適応はない。侵襲に比べいまだにその遠隔予後が不良であるためである。

#### 5) 動脈硬化症危険因子の管理

間欠性跛行患者の下肢の予後は比較的良好で、5年後に悪化するものは15~30%であるといわれている。それに比べ全身の合併症の発症や死亡率はきわめて高く、5年間で死亡が10~15%、心血管イベントの発生が20%に起こるとされている<sup>13)</sup>。ABIが0.9以下であることが総死亡率と強い相関があるというメタアナリシスの結果も存在する<sup>14)</sup>。したがって、間欠性跛行患者では、下肢の治療はともかく全身の合併症の予防をしっかりと行わなければならない。糖尿病、脂質代謝異常、高血圧のコントロール、禁煙、運動の指導、冠動脈、脳血管疾患のスクリーニングなどが重要となる。

#### 4 重症下肢虚血肢 (CLI) 患者の治療戦略

間欠性跛行患者と異なり CLI 患者は下肢切断の危機が迫っているため、早期の血行再建が第一選択となる。中には感染、足趾潰瘍や壊疽が数日のうちに急速に進行し、造影検査やバイパス手術の機会を逸してしまうこともある。特に糖尿病患者においては神経障害性潰瘍（いわゆる糖尿病性壊疽）の合併した症例が少なくなく、歩行障害や痛覚障害のため間欠性跛行や安静時疼痛の既往のないまま潰瘍、壊死が発症する場合があります。無症状のうちの早期の下肢虚血の診断がより重要になる。

##### 1) 重症虚血肢の診断

下肢安静時痛の患者では、まずその疼痛が虚血によるものかどうかの判断が必要となる。ABI、経皮酸素分圧などで診断するが、足関節部血圧が50 mmHg未満、または足趾血圧が30 mmHg未満の場合には CLI と考えることができる。糖尿病患者では痛覚低下で虚血のわりに症状が軽度の場合もあるが、逆に神経性の疼痛を訴えることもあり慎重な判断が必要である。ただ混合性の場合や疼痛の原因の確定診断のつかない場合には、虚血という因子だけでも取り除くと疼痛が軽減することもあり、実際の臨床では積極的な血行再建を支持する声が多い。

虚血性下肢痛は通常の鎮痛薬では改善することは少なく、麻薬系鎮痛薬が必要となることが多い。患者の苦痛の持続という面からも早期の血行再建が望まれる。また虚血性疼痛では下肢を下垂しているほうが症状は軽快し、透析中には増強することも多い。

潰瘍、壊死を伴う症例も、成因が神経障害性のものと虚血性のものとがあり、バイパス術の適応を決める上では区別を要する。組織欠損のある患者では、その治療のためにより多くの血流を要するため、足関節部血圧で70 mmHg、足趾血圧で50 mmHg未満の症例は治療の可能性が低く、なんらかの血行再建が必要とされている。また Laser Doppler 血流計による皮膚還流圧測定が組織治療の可能性を見るうえで有用である<sup>15)</sup>。潰瘍近傍で30 mmHg以上の皮膚還流圧がないと一次治療の可能性は低く、デブリドメントなどは逆に組織障害を助長する恐れがあり注意が必要である。

## 2) バイパス術

CLI 患者では前述したように早期の血行再建が必須である。いたずらに保存的治療を行うことなく脈管専門医にコンサルトすることは TASC II でも推奨されている。

血行再建のためのインターベンションとして古くから確立されている方法はバイパス術である。間欠性跛行に比べ CLI 症例ではその狭窄、閉塞が長区域、多分節におよぶことが特徴である。確実に虚血による症

状を取り除くには、すべての病変部を飛び越して血流を末梢におくることができる完全血行再建をめざすべきであろう。CLI では膝窩動脈以下の病変が多く存在する。特に糖尿病患者、維持透析患者ではその傾向が著明である。したがってバイパス術は当然膝下膝窩動脈へのバイパス (below knee popliteal bypass) や、脛骨動脈領域に末梢側吻合部をとる下腿動脈バイパス (distal bypass) が多くなる (図 1)。筆者自身の経験からは、PAD に対するバイパス術全症例中の dis-

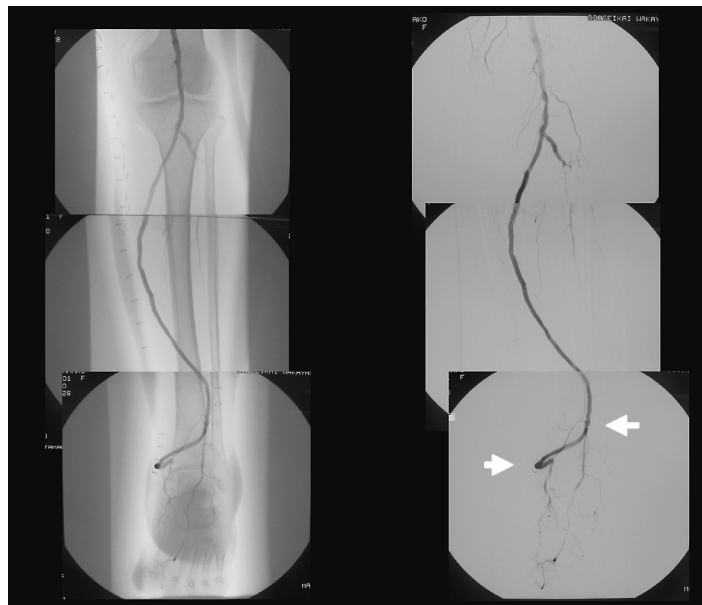


図 1 下腿動脈バイパス術 (distal bypass)

大伏在静脈を用いた膝下膝窩-前脛骨-後脛骨動脈バイパス術 (sequential bypass). 矢印は末梢吻合部.



図 2 重症虚血肢患者の下肢病変

左：術前，右：バイパス術後.

tal bypass の割合は 30% であるが、これを重症虚血肢患者に限定すると、全バイパス術のうちの 52% にもおよぶ。

重症虚血肢患者はまた動脈硬化関連のリスクを多数有した症例が多く、手術を安全に行うためには全身状態の的確な把握が必要である。また透析例などでは動脈石灰化の問題があり、吻合技術にも熟練を要する場合がある。しかしこのような重症例であっても各種の工夫により安全、確実なバイパス術は提供可能である<sup>16)</sup>。

バイパス術は早期から血流改善が著しく、安静時痛は軽減し、創傷ケアによって潰瘍も完治に至ることが多い (図 2)。しかしその長期開存性、および下肢の予後が問題となる。以前からの報告では、重症虚血肢に対するバイパスの 1 年開存率は 80~90%、3~5 年開存率は 60~80% 程度とされている。最近はしかしながらバイパス技術の進歩や術後サーベイランスの改良などにより、distal bypass でも 3 年開存率が 80% にまでいたっている。重要なことは、バイパス開存率に比べ下肢切断を回避した救肢率はより高いとの報告が多く<sup>17, 18)</sup>、バイパスが閉塞しても慢性期には切断にまでは至らない症例も少なくないということである。重症下肢虚血の患者の生存率は 5 年で約 40% とされていることから、distal bypass は患者の QOL を向上させる意味で妥当であろうと考えられる<sup>19)</sup>。

### 3) 下肢切断術

潰瘍、壊死部に感染が生じると、全身状態の悪い患者などでは急速に進行し敗血症から死亡することもまれではない。血行再建 (時には厳密な血流評価すら) なしにでも一次下肢切断を余儀なくされることも少なくない。潰瘍が生じるといつ何時このような重篤な状態に陥るか予測がつかないため、できる限り早期に皮膚欠損をなくすよう治療しなければならない。

重症感染例、組織欠損が足関節上に及ぶ例、高度認知症や元来歩行不能である例などは時期を逸せず下肢大切断を選択すべき場合がある。ただ大切断が行われたとしても、下腿切断であれば、義足の装着によってリハビリテーションののちに歩行可能となる症例もあるので、できるだけ遠位での切断を可能とするために、時間的余裕があれば血行再建を先行させる場合もある。しかし生命予後は切断例では悪く、下腿切断を要した

患者の 1 年生存率は 50% 近くに低下するので、可能であればやはり完全血行再建による救肢をめざすべきであろう。

### 4) 血管内治療

下腿病変に対する血管内治療は、全身状態の不良な重症虚血肢患者には低侵襲治療となるが、その成績に関してはバイパス術に劣っており<sup>20)</sup>、適応についてはいまだに議論の多い領域である。他の血管内治療と同様再狭窄率は高く、再閉塞にいたった時の下肢の状態が術前より悪くなる可能性があり、さらなる血行再建の方策がとれるだけの時間的余裕があるかどうか不明である。また将来の distal bypass の吻合部として重要な膝窩動脈、足関節部動脈を障害することがあってはならない。しかし、全身状態が不良でバイパス術の適応から外れたような症例でも血行再建が可能な例があることも事実で、今後のデバイスの改良なども相まって、将来的には下腿病変の治療にとって重要な手段となる可能性はあると考えられる。

### 5) 血管新生療法

血管新生療法には自己単核球移植によるもの、血管増殖因子を直接下肢筋に投与するもの、血管増殖因子を遺伝子的に発現させることを目指すもの、などがある。わが国では自己骨髄単核球、末梢血単核球を取り出し虚血肢に注入する方法が世界で初めて臨床に取り入れられ、重症虚血で他に治療法のない患者にも有効であるとの報告がなされ<sup>21)</sup>、現在も各地で研究が行われている。ただ未だに多施設での二重盲検試験を行うことができず、“no option” の重症虚血肢に本当に効果があるのかどうか不明である。

遺伝子治療としては、血管増殖因子の一つである HGF のプラスミドは多施設二重盲検試験が終了し、ある一定の効果が得られたとのことで現在医薬品としての申請を行う段階まできている。また bFGF の臨床試験も全世界規模で始まっている。TASC II でも血管新生療法は現段階ではどの程度の効果があるのか不明だが、将来的には特に重症虚血肢に対する新しい治療戦略として有望であると述べられている。

### まとめ

間欠性跛行の PAD 患者に対しては、まず運動、薬

物療法を施行し、それでも日常生活に支障のある、または患者の要求を満たさない場合にはバイパス術を考慮する。それと同時に動脈硬化のリスクファクターをコントロールし、全身の動脈硬化性疾患発症を予防する方策を採らねばならない。重症虚血肢をもつPAD患者は、可及的早期にバイパス術による血行再建を行うことを考慮しなければならない。血管内治療や血管新生療法も将来性のある治療だが、現状では下肢救済のための第一選択はdistal bypassも含めたバイパス術といえるだろう。確実に足関節部までのバイパスが可能な血管外科医の増加が望まれる。

#### 文 献

- 1) 日本脈管学会編：下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II；メディカルトリビューン，東京，2007.
- 2) Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, et al.: The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation*, 71; 510-515, 1985.
- 3) Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF: Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation*, 91; 1472-1479, 1995.
- 4) Selvin E, Erlinger TP: Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*, 110; 738-743, 2004.
- 5) 千葉 寛, 吉田弘之, 伊藤伊一: Ankle Pressure Index からみた下肢閉塞性動脈硬化症 (ASO) の疫学的調査. *日血外会誌*, 5; 549-555, 1996.
- 6) 佐々木達哉, 中島隆之, 吉田弘之, 他: 岩手県における末梢動脈疾患に対しての下肢切断実態調査. *日血外会誌*, 15; 421-426, 2006.
- 7) Hyatt WR: Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Eng J Med*, 344; 1608-1621, 2001.
- 8) Stewart K, Hiatt W, Regensteiner J, et al.: Exercise training for claudication. *N Eng J Med*, 347; 1941-1951, 2002.
- 9) Regensteiner J, Ware JJ, McCarthy W, et al.: Effect of cilostazol on treadmill. *J Am Geriatr Soc*, 50; 1939-1946, 2002.
- 10) McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P, et al.: Statin use and leg functioning in patients with and without lower-extremity peripheral arterial disease. *Circulation*, 107; 757-761, 2003.
- 11) 西部俊哉, 近藤ゆか, 安藤太三, 他: わが国における ASO に対する抗血小板療法のエビデンスと現状. *脈管学*, 48; 67-73, 2008.
- 12) Ihnat DM, Duong ST, Taylor ZC, et al.: Contemporary outcomes after superficial femoral artery angioplasty and stenting: the influence of TASC classification and runoff score. *J Vasc Surg*, 47; 967-974, 2008.
- 13) Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al.: ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary 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; Trans Atlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol*, 47; 1239-1312, 2006.
- 14) Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al.: Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*, 300; 197-208, 2008.
- 15) Adera HM, James K, Castronuovo JJ Jr, et al.: Prediction of amputation wound healing with skin perfusion pressure. *J Vasc Surg*, 21; 823-828, 1995.
- 16) 笹嶋唯博: ハイリスクの閉塞性動脈硬化症に対する外科治療. *脈管学*, 43; 81-85, 2003.
- 17) 木村秀夫, 小野塚温子, 橋本拓弥, 他: 重症虚血肢に対する治療戦略 バイパス術の適応とその成績. *脈管学*, 47; 351-356, 2007.
- 18) 東 信良, 内田 恒, 浅田秀典, 他: 重症虚血肢に対するバイパス手術の最先端 困難例に対する挑戦. *脈管学*, 47; 357-362, 2007.
- 19) Nguyen LL, Moneta GL, Conte MS, et al.: Prospective multicenter study of quality of life before and after lower extremity vein bypass in 1404 patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*, 44; 977-983, 2006.
- 20) Giles KA, Pomposelli FB, Hamdan AD, et al.: Infrapopliteal angioplasty for critical limb ischemia: relation of Trans Atlantic Inter Society Consensus class to outcome in 176 limbs. *J Vasc Surg*, 48; 128-136, 2008.
- 21) Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et

al.: Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-

marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet*, 360 (9331); 427-435, 2002.