

透析患者における末梢動脈疾患

——早期発見と治療戦略——

小林修三

湘南鎌倉総合病院腎免疫血管内科

key words : 末梢動脈疾患, フットケア, 足関節上腕血圧比, 皮膚灌流圧, LDL 吸着

要 旨

下肢閉塞性動脈硬化症 (ASO) は最も多い末梢動脈疾患 (PAD) である。糖尿病は言うまでもないが、慢性腎臓病 (CKD) も糖尿病の有無にかかわらず PAD の独立した危険因子であることをまず強調したい。また高度の石灰化を特徴とすることから、その発見が遅れ治療に難渋する。頻度も増加しており、一端下肢切断に至れば1年生存率50%と著しく悪い。早期発見には足関節上腕血圧比 (ankle-brachial pressure index; ABI) は最低必要で重要な検査であるが、石灰化を伴う末梢循環障害を捉えるためには皮膚灌流圧 (skin perfusion pressure; SPP) を可能な限り用いたい。

治療は日ごろのフットケアが必要不可欠であり、積極的に虚血の評価を行い、抗血小板薬をベースとして血行再建・LDL 吸着などを組み合わせて行う。局所のデブリ・ドレッシングは重要であり十分な栄養対策とともに行う。

はじめに

下肢閉塞性動脈硬化症 (ASO) は最も多い末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease; PAD) である。糖尿病は言うまでもないが、慢性腎臓病 (CKD) も糖尿病の有無にかかわらず PAD の独立した危険因子であることをまず強調したい。CKD における PAD の特徴はその病変が下肢のより末梢にあり、また高度の石灰化を特徴とすることからその発見が遅れ治療に難渋する

点にある。

本稿では、早期発見と総合的な治療戦略について透析導入以前から導入以後の両者について解説したい。一般慢性腎臓病の病態に触れ、もっとも治療に難渋する糖尿病透析患者の ASO について解説し、保存期 (腎代替療法導入以前) の ASO 患者について説明を行いたい。

1 慢性腎臓病における動脈硬化と PAD

慢性腎臓病 (CKD) における心血管障害 (CVD) は、おおむね糸球体濾過値 (GFR) が $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ を下回ると、動脈硬化の重要な病態として考えられる内皮機能障害をもたらすインスリン抵抗性や酸化ストレスの出現などによって加速されることが知られている¹⁻³⁾。したがって、透析導入以前に CVD により死亡する患者数が透析導入される患者数よりも多いとも報告されている⁴⁾。とくに、石灰化の病態は CKD に特徴的であり、冠動脈についてのわれわれの知見は多くの示唆を与えてくれた³⁾。GFR $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 、とくに $50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ を下回ると急速に冠動脈の石灰化が出現してくることがわかる。ここに、従来のカルシウム・リンという石灰化の受動的な要因のみならず、血管内皮機能マーカー ADMA (asymmetric dimethyl arginine) とインスリン抵抗性が関与していることを明らかにした。さらに、糖尿病と非糖尿病に分けて考えた場合、糖尿病では炎症 (hsCRP) が冠動脈石灰化に関与することが判明している。

このようなCKDにおいて、当初は冠動脈疾患のみが注目され多くの報告がなされた。事実、われわれの報告でも⁵⁾、透析導入時には仮に無症状であっても、すでに約半数(53.3%)のCKD患者が有意な冠動脈狭窄を持っていることを示した。糖尿病患者に限ると実に83.3%のCKD患者が冠動脈疾患を持つことを示し、世界の注目を浴びた。これらに反し、PADはこれまで注目されることはなく、糖尿病合併症としての位置づけのみで語られてきた。Leskinenらが、保存期CKD患者でも一般住民に比しPADの有病率が有意に多いと報告し⁶⁾、O'Hareは、CKDがPADの独立した危険因子であることを報告している⁷⁾。また、われわれの報告の中でも⁵⁾、冠動脈の狭窄のある例はない例に比しABIが有意に低値であったことを示している。

なにより、PADがCKD患者で注目を浴びた理由は透析患者において治療に難渋するという事実であり、一般非透析患者では見られないFontaine分類のII度、

III度を飛び越えたIV度での急な発症形態である。

2 透析患者の末梢動脈疾患

透析患者のPADを理解することの重要な理由は、その高い発症率と下肢切断を介し生命予後をも脅かす可能性が高いことにある。

透析患者の下肢切断率は年々増加傾向にある。下肢切断率は、わが国では2000年末には透析患者全体の1.6%であったが、2005年末には2.6%と増加し(24万人中4,755人)、その70%は糖尿病透析患者である(図1)⁸⁾。

世界を見渡すと、透析患者の心血管障害の状況には特色がある。DOPPS(Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study)では、前向き観察研究で、1996年から2001年に7カ国(フランス、ドイツ、イタリア、日本、スペイン、英国、米国)、308施設が参加、さらに2002年から12カ国(オーストラリア、カナダ、ベル

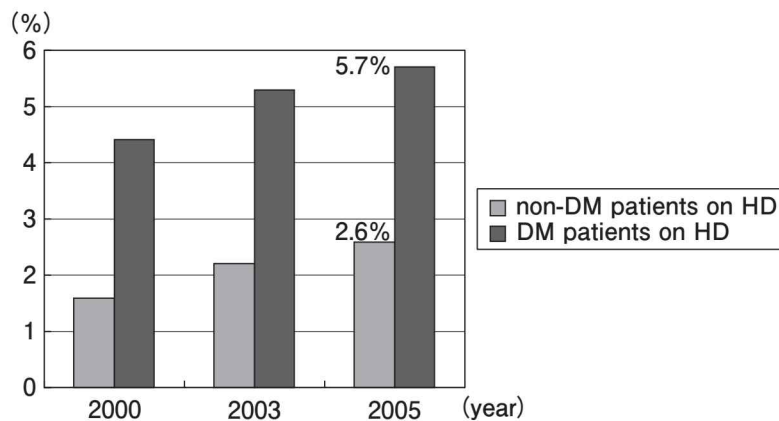


図1 日本の透析患者の下肢切断率
当院では200人の患者のうち4人(2%)。(文献8より)

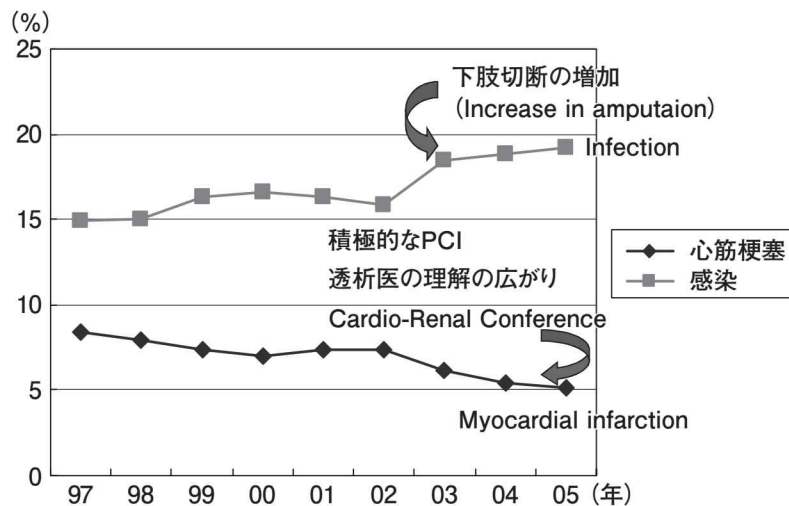


図2 透析患者死亡原因 (文献8より改変)

ギーなど)に拡大し、治療予後や診療状況を各国と比較した⁹⁾。たとえば、PADの有病率はヨーロッパで22.5%、日本で11.5%、米国で26.1%と報告されている。冠動脈疾患はそれぞれの地域で、29.4%、19.2%、49.8%となっていて、わが国では透析患者の心血管障害は多いとはいえ米国に比べれば低い。死亡率では、北米21.7%、ヨーロッパ15.6%に対してわが国は6.6%ときわめて低い数字となっていることなども判明した。しかしながら、先に述べたごとく近年の四肢切断率の増加は明らかである。

また、透析患者の死亡原因は、第1位心不全(25.8%)、第2位感染症(19.2%)、そして第3位脳血管障害(9.8%)であるが、PAD患者の死亡は、併存する心脳血管障害や低栄養、潰瘍壊死部からの感染症によるものが多く、上記第1位から第3位のいずれかに登録されている可能性が高い。死亡の原疾患としてのPADは見逃されやすいが、透析患者の下肢切断術後の生命予後を検討すると、心筋梗塞に劣らずその予後が著しく不良である事が理解できる^{10~12)}。

図2のごとく透析患者の死亡原因の年次推移を見ると、心筋梗塞による死亡は年々減少しているが、一方、感染症による死亡は増加してきている。この感染症による死亡原因に、足の壊疽からの感染・敗血症が大きな役割を果たしている可能性が考えられる。

前述のごとく、透析患者では下肢切断後の生命予後が著しく不良となるため、少しでも早期に疾患を診断し適切な治療を行う事が重要である。

3 保存期慢性腎臓病・糖尿病患者のPAD有病率

腎疾患患者において、どの程度のPAD有病率があるかについての大規模調査はきわめて少ない。その理由は、第一に冠動脈疾患や脳血管障害など他の血管障害の危険因子として腎機能障害が注目されてきたのに対して、PADの危険因子として腎機能障害が充分認識されていなかった点が先ずあげられる。第二に、PADの早期病変は症状に乏しく、かなり進行して重症虚血肢(critical limb ischemia; CLI)となるまで医療者側に認識されにくい、あるいは医療者側が注目しない点にあると考えられる。

数少ない腎疾患患者のPAD有病率に関する報告を調べてみると、2004年にO'Hareらが閉経後女性での新規PAD発症をベースラインの腎機能で評価した報

告がある⁷⁾。彼らは2,763人の冠動脈疾患を有する閉経後女性を8年間にわたり前向き追跡調査し、新規PAD発症率(新規の下肢切断、下肢動脈形成術、下肢動脈バイパス術をアウトカムとした場合)を検討した。その結果、

- ① クレアチニンクリアランス(Ccr) 30 ml/min/1.73 m²未満の腎障害患者での年間新規PAD発症率は2.73%で、Ccr 60 ml/min/1.73 m²以上の患者の0.55%と比較し有意に多い
- ② CCr 60 ml/min/1.73 m²以上の患者群と対比した場合のPAD発症ハザード比が3.24である
- ③ 腎機能障害がその後の新規PAD発症の独立危険因子である

ことを報告した。さらに、O'Hareらは¹³⁾、40歳以上の住民でeGFR>60 ml/min/1.73 m²ではABI<0.9を呈する人の割合は3.7%であったのに対して、60 ml/min/1.73 m²未満では24%とすでにPADと考えられる患者が多く存在すると思われることを報告した。また、GFR低下はABI<0.9に対して、糖尿病・高血圧・年齢・冠動脈疾患の有無とは無関係に独立した危険因子であった。

さらに、他の研究者も¹⁴⁾、クレアチニンクリアランスで平均35±12(6~59) ml/minの102人を対象にABI<0.9の頻度を調べると32%であり、このうち30%にしか間歇性跛行は存在しなかったと報告している。このうち糖尿病は26%に存在していたが、糖尿病でなくともPADのリスクを持つことを示している。

これらの研究は症状の有無にかかわらず、またDMの有無にかかわらず、少なくとも下肢末梢循環での障害が存在することを示したと考えられる。事実、図3のごとく、DM・喫煙などとともに腎機能障害がPADの危険因子であることがAHAガイドラインに記述されている。当院の調べでも、透析導入期に比し維持期(透析歴平均7年)のほうがABI<0.9の頻度が増加していることがわかるが(表1)、導入期にも10%は少

表1 透析患者のABI分布

ABI	<0.9	0.9~1.3	>1.3
導入期(n=160)	11.7%	68.7%	19.6%
HD患者(n=133)	16.7%	43.3%	40.0% ^{†1}
PD患者(n=39)	21.5%	67.7%	10.8%

†1 p<0.01 vs. 導入期患者, p<0.01 vs. PD患者
HD歴: 7.1±4.7年, PD歴: 4.0±2.1年

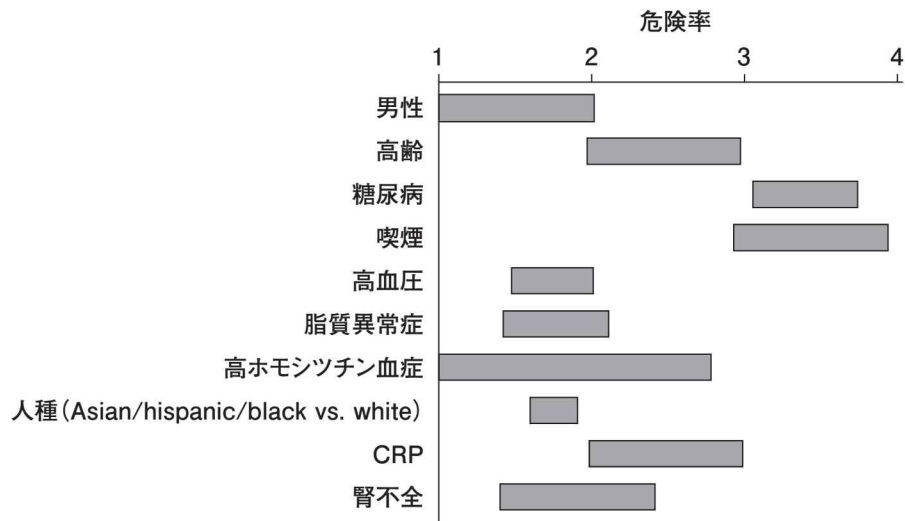


図3 PADの危険因子
(文献7より)

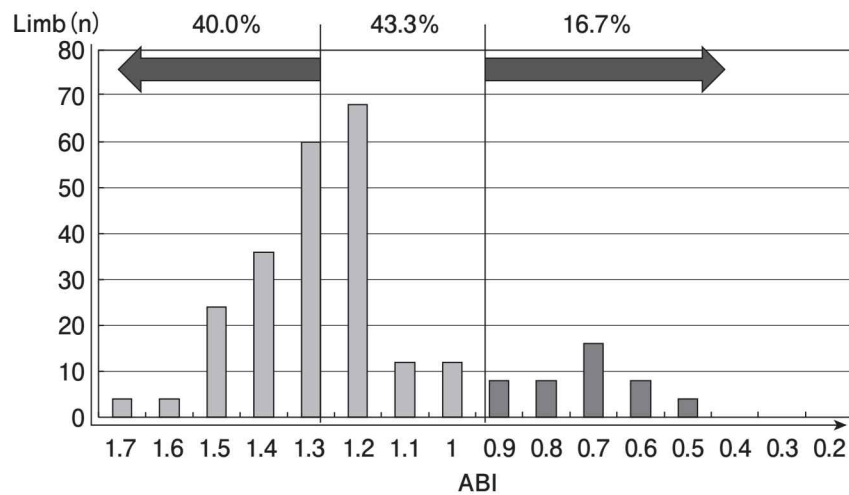


図4 血液透析患者のABI分布
(133症例 切断3肢 透析歴7.1±4.7年)

なくとも確実に存在し、保存期から多くの問題を抱えていることがわかる。

血液透析患者を対象とし、血液透析導入期におけるPAD有病率ならびに透析導入後の新規PAD発症率を検討したKochらの検討によると¹⁴⁾、6年間で新規に血液透析に導入された322人中、血管造影検査で有意狭窄を少なくとも1カ所以上認め下腿壊死を有するCLIは、血液透析導入期に34人(10.5%)に認められた。さらに、血液透析導入後5年間の追跡調査で、新規CLI発症が約8%の患者で認められたと報告している。

維持血液透析患者133人(年齢67.4±10.2歳、透析期間7.1±4.7年)を対象に、ABIならびにSPPを横断的に検討した我々の施設での結果^{15,16)}では、ABI<0.9

が16.7%、SPP 50 mmHg未満が41.4%の下肢に認められた(図4)。SPPの診断感度・特異度から血液透析患者の37.2%にPADを有することが示された。注目すべき事実は、このうち約半数が無症状という点である。

血液透析患者におけるPAD有病率をABI 0.9未満として検討した過去の報告^{15~20)}では、その有病率が高い(16.6~38.3%)ことがわかる。

4 糖尿病透析患者のPADスクリーニングのための非侵襲検査法

PAD診断のための非侵襲検査法としては、ABI、TBI(toe-brachial pressure index)、経皮酸素分圧(transcutaneous oxygen pressure; TcPO₂)などがあげられる

表2 感度と特異度 (ROC analysis)

	Cut-off point	Sensitivity (%)	Specificity (%)
ABI	0.9	29.9	100.0
TBI	0.6	45.2	100.0
tcPo ₂	50	61.1	70.0
SPP	50	84.9	76.6
SPP	45	78.6	91.6

(文献15より)

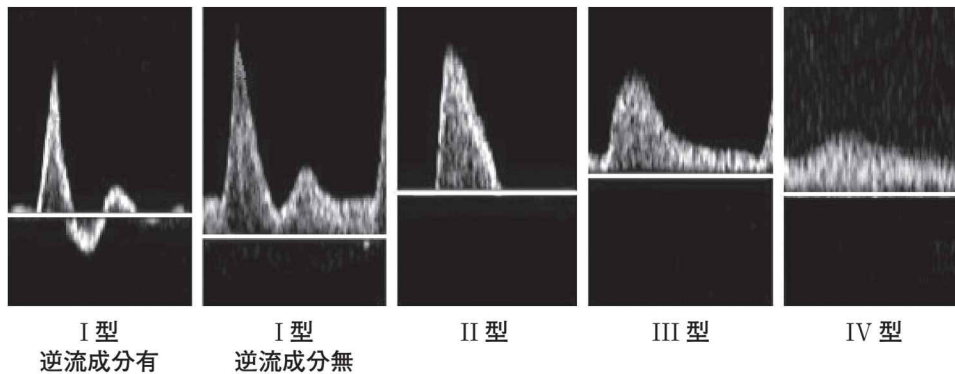


図5 パルスドプラ波形

が、現在まで最も広く行われているのはABIである。1997年にはCastronuovoら²¹⁾が新たにPAD診断におけるSPPの有用性を検討し、非透析患者では80%近いPAD検出率を報告している。しかし、透析患者におけるこれら非侵襲的検査法の有用性を比較検討した報告は今までないため、我々の施設で検討を行った^{15, 16)}。

維持血液透析患者(36人, 72肢)を対象とし、64列 multidetector-row CTを用いて下肢動脈3DCTを施行した。これにより有意狭窄の有無を評価し、同時にABI/TBI, SPP, tcPo₂を測定し、CT所見とこれら非侵襲検査法の結果を比較した。その結果を表2に示す。透析患者でABI 0.9をカットオフとした場合、ABI 0.9未満ではPAD検出特異度は100%であるが、感度は30.0%しかなく、ABIをスクリーニングとして用いる場合、0.9のカットオフ値では、透析患者では偽陰性が多いことが問題である。各種検査法の比較からはSPPが感度・特異度とも優れ、最も有用であった。SPP 50 mmHgをカットオフ値とした場合、感度84.9%、特異度76.6%であり、しかも治療効果判定にも応用できるため、可能であればSPPをスクリーニングとして第一に測定すべきと考えられた。しかしながら、一般透析施設においてはSPP測定装置の普及率はいまだ低く、現在でも一般的にはABIがスクリー

ニングとして用いられている。ABIすら計られていない事実を考慮すると、まずはABIを定期的に測定することが重要であると言えよう。注目すべき重要な事実は、石灰化の程度や頻度が多いため、ABIの透析患者の正常値が1.02~1.42と、一般非透析患者の0.9~1.3に比し右にシフトしているという点である¹⁵⁾。

先に述べたSPPについても欠点がある。測定に手間がかかり、測定そのものに一定の慣れが必要であるとともに、疼痛を訴えるCLIの患者ではマンシェットを巻くことが困難であるという点である。この点、tcPo₂はマンシェットを巻く必要がなく、かつ同時に4カ所それぞれの皮ふ直下の微小循環が把握できる。TASC IIのガイドラインにはSPPは掲載されていないが、tcPo₂は掲載されている。tcPo₂ 50 mmHgでカットオフすると感度61%、特異度70%であり、かなり優れている。TBI<0.6は特異度100%であり、感度は45%とABIに比して感度も上がるがやはり特異度は落ちる。

K/DOQI clinical practice guidelinesでは、ABIやTBIは偽陰性が多いと言及しているが、低侵襲性や検査の簡便性からこれらをスクリーニング法として推奨している²²⁾。このほか、スクリーニングには下肢血流エコーが用いられる。図5のように、下肢末梢動脈で少なくともIII型・IV型となると狭窄病変が存在する

ことを示唆することになる。

5 糖尿病透析患者 PAD の足治療

各種検査法により PAD と診断された場合、PAD の段階に応じて表 3 に示したような治療が単独あるいは複数併用で行われる。運動療法や薬物療法は最も基本的な治療で全例に行われる。安静時疼痛や潰瘍壊死を合併し CLI に至った透析患者では、放置すれば感染、下肢切断、そして最終的には死亡に至る重篤な病態であるため、救肢 (limb salvage) や生命予後を考慮し、創傷ケア以外に、バイパス手術や血管内治療、LDL 吸着療法^{23~26)}、骨髄²⁷⁾あるいは末梢血²⁸⁾幹細胞移植などが行われている。

治療の総括を表 4 に示した。この中で特に虚血の評価が重要となる。

LDL 吸着の効果発現のメカニズムは、単に LDL を除去しているためではなく、レオロジーの改善、VEGF の増加、抗炎症が重要であると報告されている^{23~26)}。特に、透析糖尿病患者の ASO では、必要となるブラッドアクセスもすでに存在するので利用しやすい。Fontaine IV 度でのみ利用するのでなく早めの治療が

表 3 治療

- ケア 生活習慣・禁煙
- 運動療法
- 局所創部デブリ・ドレッシング
- 薬物
- 血管内治療
- バイパス治療
- アフェレーシス
- 高気圧酸素
- その他
 - マゴット
 - 幹細胞移植
 - 遺伝子治療

表 4 治療総括

- いずれの治療もそれぞれで完結できるものではなく集学的治療が重要である。
- 禁煙なくして治療継続は不可能である。
- 足の状態 (フィジカルアセスメント) の観察・評価が常に継続されるべきである。
- 虚血の評価が行われなければならない。
- 感染の有無を評価しなければならない。
- 創傷にたいする病態の理解と適切なデブリドマン、ドレッシング技術が重要である。
- 切断の時期を逃してはならない。
- 切断部位の軽減と慎重な検討。

有効例を得やすい。

LDL 吸着療法や幹細胞移植が側副血行路の発達や血管新生作用により徐々に血流増加を図るのに対し、血管内治療やバイパス手術は、狭窄あるいは閉塞血管を直接拡張または迂回することで、末梢側に十分な血流を急速に供給することを行うことができる。このため、急速に進行悪化する CLI 病変に対しては、血管内治療やバイパス術が選択される。

しかしながら、もっとも重要なことは、常に継続されるマッサージや炭酸泉浴を含めたフットケアと禁煙であり、切断後のリハビリと装具が予後を改善する。

6 CLI に対するインターベンションの適応と問題点

1995 年以降報告された透析患者 CLI に対する血管内治療とバイパス手術の治療成績を検討すると^{10, 29, 30)}、バイパス術あるいは血管内治療を要した理由は安静時疼痛あるいは潰瘍/壊死を認める CLI である。透析患者においては、膝下末梢動脈の狭窄や閉塞を伴うマルチレベルの病変の頻度が高いため、報告の中には distal bypass surgery や below-the-knee angioplasty (BTK-A) を対象としたものも含まれている。

各報告により患肢の重症度やバイパス部位、血管内治療部位には variation が認められるため慎重に判断すべきである。バイパス術と血管内治療各々で治療後の救肢率、生存率を平均して比較すると、1 年救肢率はバイパス術、血管内治療でそれぞれ 72.0%、76.3%、生存率はバイパス術および血管内治療でそれぞれバイパス手術 (1 年 65.8%、2 年 43.6%)、血管内治療 (1 年 77.7%、2 年 54.8%) であった。治療後 30 日以内の死亡率は、バイパス術と血管内治療でそれぞれ 10.9%、7.0% であり、バイパス術施行例のほうが 30 日以内の死亡率が多かった。バイパス術での周術期死亡が多い事が 1 年後、2 年後の各治療での生存率の差に関与している可能性が考えられる。バイパス術施行症例では、オペ後の安静臥床期間やリハビリ期間が血管内治療より長いこと、および術後感染症や長期入院に伴う低栄養が周術期死亡に関与するものと考えられた。また、CLI を有する透析患者は、冠動脈疾患や脳血管障害などの重症合併症を有する頻度が高いことも術後生存率に影響していることが考えられる。

現在まで、透析患者 CLI を対象とした外科的バイパス術と血管内治療の治療成績比較に関する control

study はないが、一般人を対象とした多施設前向きランダム化研究では、バイパス手術とカテーテル治療の2年の下肢切断に至らない生存率は同等であったと報告されている (BASIL study)³⁰⁾。また、Veterans Affairs Cooperative Study では、患者の年間死亡率はバイパス術で13.1%、血管内治療で8.4%と、外科的バイパス術での死亡が多く認められたと報告している。

特に透析患者では、膝下末梢動脈3分枝（前脛骨動脈、後脛骨動脈、腓骨動脈）の高度な多発病変を伴ったCLIが多く見られる。この場合、腸骨動脈や浅大腿動脈の治療のみでは救肢は困難で、これら末梢動脈領域の血行再建があわせて必要となる。下腿動脈治療は、下腿3本の血管のうち、少なくとも1本のone-straight-line flowを確保することによって救肢することを目的に行われる。従来これら細径血管の治療は困難であったが、最近では冠動脈形成術 (PCI) 用デバイスを用いた積極的血管内治療が増加している。この

治療は、侵襲度が低い、合併症が少ない、繰り返し行いうるなどの点で今後さらに増加すると考えられる。しかし、再狭窄率の高さ (50% 以上) やさらに末梢領域である pedal arch や plantar arch の高度病変への対応には現時点で限界があるなどまだまだ今後の課題の多い部分である。

CLIを有する透析患者では、救肢のためバイパスや血管内治療など積極的治療を行った場合においても、現状では2年生存率は約50%と低い。ただし、下肢大切断に至った透析患者の1年生存率が約50%である¹¹⁾ことを考えると、これら救肢を目的としたCLIに対する積極的治療介入が、透析患者の生命予後改善に寄与していることがわかる。

7 早期発見・早期介入の重要性～当科での検討

透析患者は非常に高率にPADを合併し、CLIとなった場合、外科的バイパス術や血管内治療、LDL吸

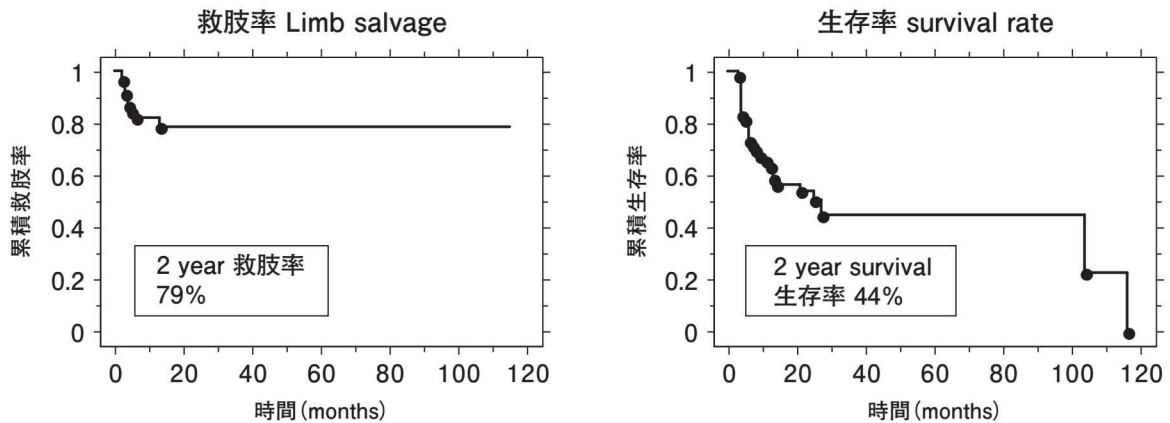


図6-1 CLIを有する透析患者の集学的治療下における救肢率と生命予後 (39人, 59患肢)

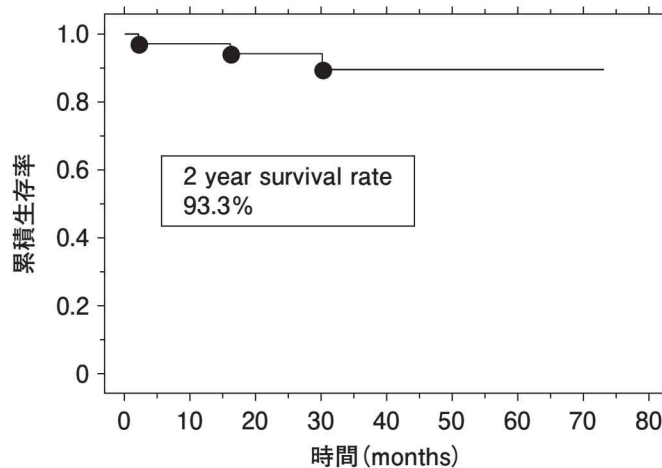


図6-2 Fontaine II度のPADを有する透析患者の生存率
全HD患者の2年生存率は79%。死亡3名：感染症2，消化管出血1。



循環器科, 形成外科
 血管外科, 心臓血管外科、
 糖尿病内分泌内科, 腎臓内科
 WocNs, CDE, 外来Ns, 検査科, リハビリテーション科

図7 フットカンファレンス

問題

1. 次のうち正しいのはどれか。

- (1) 糖尿病は末梢動脈疾患の危険因子である。
- (2) 腎機能の低下は末梢動脈疾患の危険因子である。
- (3) 間歇性跛行の段階では薬物治療は不要である。
- (4) 潰瘍などの傷が生じていればまずデブリドマンなどの傷の手当に専念すべきである。
- (5) 軽度な末梢動脈疾患では禁煙は重要では無い。

1. (1) (2), 2. (2) (3), 3. (3) (4), 4. (1) (3) (4), 5. (1) (5)

正解 1

腎機能低下は糖尿病の有無に関わらず PAD の独立した危険因子である。早期発見にて禁煙や血小板凝集抑制薬などで早期から治療おこなうべきである。潰瘍が生じている場合にもまず虚血の有無を確認すべく、ABI・血管エコー・MDCT・アンギオなどを行う必要がある。

2. 次のうち正しいのはどれか。

- (1) 透析患者では PAD は比較的少ない。
- (2) 透析患者では ABI (ankle-brachial pressure index) は役に立たない。
- (3) 透析患者の PAD の特徴は石灰化が強く治療に難渋する。
- (4) 透析患者の下肢切断後の予後は極めて悪い。
- (5) 石灰化が強い病変では特に ABI が低値を示す。

1. (1) (2), 2. (2) (3), 3. (3) (4), 4. (1) (3) (4), 5. (1) (5)

正解 3

透析患者の PAD の有病率は 15%~20% 程度と言われる。このうち半数が無症状である。ABI は必須の検査である。しかし、ABI のみではより末梢に病変が多いため偽陰性が生じる可能性が高く、TBI, SPP, tcPO₂ などの検査が必要となる。病変は石灰化が強く ABI はかえって高く出る。足が大切断された場合 1 年で 50% 近い方が命を落とす。

図8 試験問題：理解を確認する問題

- failure : requirements for diagnosis. *Am J Kidney Dis*, 40; 472-479, 2002.
- 7) O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, et al. : Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease : Results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *J Am Soc Nephrol*, 15; 1046-1051, 2004.
 - 8) 日本透析医学会統計調査委員会 : 図説わが国の慢性透析療法の実況 2005年12月31日現在. 日本透析医学会, 2006.
 - 9) Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, et al. : Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europa, Japan, and the United States : The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol*, 14(12); 3270-3277, 2003.
 - 10) Jaar BG, Astor BC, Berns JS, et al. : Predictors of amputation and survival following lower extremity revascularization in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 65; 613-620, 2004.
 - 11) 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-centre study. *Nephrol Dial Transplant*, 19; 2547-2552, 2004.
 - 12) Aulivola B, Hile CN, Hamdan AD, et al. : Major lower extremity amputation. *Arch Surg*, 139; 395-399, 2004.
 - 13) O'Hare A, Glidden DV, Fox CS, et al. : High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency. Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation*, 109; 320-323, 2004.
 - 14) Garcia DE, Vinuesa S, Ortega M, et al. : Subclinical peripheral arterial disease in patients with chronic kidney disease : Prevalence and related risk factors. *Kidney Int*, 67(Suppl 93); S 44-S 47, 2005.
 - 15) Okamoto T, Oka M, Maesato K, et al. : Peripheral arterial occlusive disease is more prevalent in patients with hemodialysis : Comparison with the findings of multidetector-row computed tomography. *Am J Kidney Dis*, 48; 269-276, 2006.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) Al Zahrani HA, Al Bar HMS, Bahnassi A, et al. : The distribution of peripheral artery disease in a defined population of elderly high-risk Saudi Patients. *Int Angiol*, 16; 123-128, 1997.
 - 19) Ono K, Yano S, Nojima Y : Ankle-arm blood pressure index as a marker of atherosclerosis in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 11; A1535, 2000.
 - 20) Testa A, Ottavioli JN : Ankle-arm blood pressure index (AABPI) in hemodialysis patients. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 91; 963-965, 1998.
 - 21) 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.
 - 22) K/DOQI Workgroup : K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 45(4 suppl 3); S 1-S 153, 2005.
 - 23) Agishi T, Nakasato S, Ota K : Prognosis of patients with arteriosclerosis obliterans treated with LDL-apheresis. *Vasc Surg*, 28; 513-517, 1994.
 - 24) Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, et al. : LDL-apheresis up-regulates VEGF and IGF-1 in patients with ischemic limb. *J Clin Apheresis*, 18; 115-119, 2003.
 - 25) Kobayashi S, Moriya S, Maesato K, et al. : LDL-apheresis improves peripheral artery occlusive disease with an implication for anti-inflammatory effects. *J Clin Apheresis*, 20; 239-243, 2005.
 - 26) Kobayashi S : Application of LDL-apheresis in Nephrology. *Clin Exp Nephrol*, 12; 9-15, 2008.
 - 27) Miyamoto M, Yasutake M, Takano H, et al. : Therapeutic angiogenesis by autologous bone marrow cell implantation for refractory chronic peripheral artery disease using assessment of neovascularization by ^{99m}Tc-tetrofosmin (TF) perfusion scintigraphy. *Cell Transplant*, 13; 429-437, 2004.
 - 28) Kawamura A, Horie T, Tsuda I, et al. : Prevention of limb amputation in patients with limb ulcers by autologous peripheral blood mononuclear cell implantation. *Ther Apher Dial*, 9; 59-63, 2005.
 - 29) Baele HR, Piotrowski JJ, Yuhus J, et al. : Infrainguinal bypass in patients with end-stage renal disease. *Surgery*, 117; 319-324, 1995.
 - 30) Adam DJ, Beard JD, Clevent T, et al. : Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL) : multicenter, randomized controlled trial. *Lancet*, 366; 1925-1934, 2005.