

# 糖尿病透析患者における末梢動脈疾患（PAD）の病態と治療

日高寿美 小林修三

湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター

key words : 動脈石灰化, 多血管病, リン管理, 透析低血圧, LDL アフェレシス

## 要 旨

糖尿病の有無にかかわらず、慢性腎臓病じたいが独立した末梢動脈疾患（peripheral arterial disease; PAD）の危険因子である。透析導入時には20%の患者が既にPADを有し、平均透析期間が7年になると40%以上に増加する。透析患者の下肢切断有病率は約4%であり、1年間に新規に下肢切断を受けた透析患者の罹患率は、0.91/100人年と非常に多い。透析患者で下肢切断を受けると、1年生存率が51%と生命予後が著しく不良であり、PADの予防・早期発見とその対策が重要である。

糖尿病透析患者の足病変では、末梢神経障害、虚血、易感染性が原因となる。PADの病変部位は下腿や足部など末梢領域の動脈が狭窄・閉塞しやすく、長区域にわたり、血行再建術が難しい。PADを有する場合、脳心血管障害も起こしやすく、多血管病であることを意識し、抗血小板薬を忘れずに処方する。動脈石灰化抑制のためには血清リン値の管理が非常に重要であり、カルシウム非含有リン吸着薬を使用し、厳格な管理が望まれる。しかし、基本的な栄養摂取はフレイル予防のためにも必要であり、リン吸着薬を使用しながら適正なエネルギー・蛋白質を摂取する。また、透析低血圧は血管内治療が必要な重症下肢虚血（critical limb ischemia; CLI）累積発生率と関連があり、透析中の血圧低下を極力減らすよう努める。

近年では、重症下肢虚血に対する再生医療や全血吸着型の新しいLDLアフェレシスによる治療も行える

ようになり、従来難治性であった透析患者のPAD治療に対して希望の光がみえてきている。

## はじめに

「足の潰瘍・壊疽といえば糖尿病の合併症」と多くの医療者が考えてきたが、実際には糖尿病の有無にかかわらず、慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）じたいが独立した危険因子である<sup>1)</sup>。とりわけ、透析患者であれば血管石灰化の影響が大きく、より末梢側の動脈狭窄・閉塞がおこりやすく、治療に難渋し、同時に心血管疾患や脳血管疾患の合併も多く、その予後は厳しい。

わが国では足に潰瘍や壊疽ができた場合、どの診療科を受診するべきか、患者にはわかりにくい。その点、欧米では「足病医（podiatrist）」という、足を専門的に診る医師がおり、相談しやすい環境が100年以上前からつくられている。足病医のいないわが国で、足の病気を早期に発見し、ケアを行い、患者にセルフケア支援をするには、フットケアをチーム医療として取り入れ、患者のQOLと医療の質の向上・効率化を目指す必要があった。そのため、2003年に日本フットケア学会が創設され、2019年7月には日本下肢救済・足病学会と合併し、日本フットケア・足病医学会が誕生した。同学会はフットケアに関する専門知識と技術を身につけた医療者、福祉職者を「フットケア指導士」や「学会認定師」として認定し、彼らは全国の臨床現場で活躍している。

透析患者においては、早期に末梢動脈疾患（periph-

eral arterial disease; PAD) を発見し、継続して介入し足を守ること、重症化を予防することこそが、患者の生命予後改善・QOL維持に重要である。

## 1 透析患者の PAD・下肢切断の疫学

腎機能障害じたいが PAD の独立した危険因子と言われており<sup>1)</sup>、透析患者は高齢化し、高血圧症や糖尿病の合併も多く、危険因子を複数保有している。そのため透析患者に PAD の合併は多い。当院の検討では、皮膚灌流圧 (skin perfusion pressure; SPP) が 50 mmHg 未満を PAD と定義して調べた際の、導入期透析患者の PAD 合併頻度は 21.1% であった<sup>2)</sup>。しかし、年齢や糖尿病の有無は透析導入時にみられた PAD の有無とは関連がなかった。一方、透析期間が平均 6.8 年の維持透析患者になると、PAD の合併頻度は 41.4% と増加していた<sup>3)</sup>。

透析患者の下肢切断の有病率は 2019 年末の日本透析医学会データでは 3.8% であり<sup>4)</sup>、2018 年末の 4.0% に比べ、初めて減少傾向を示した。切断を受けた患者 9,869 名中、原疾患が糖尿病性腎症である患者数は 7,419 名 (75%) であり、下肢切断まで至ってしまう患者ではやはり糖尿病患者が多いといえる。1 年間に新規に切断を受けた透析患者の罹患率 (発生率) は、0.91/100 人年であり<sup>5)</sup>、北九州市の一般住民での下肢切断は、その原因が PAD 77.6%、外傷 9.7% であるが、罹患率は 0.0058/100 人年であった<sup>6)</sup>。このことから、透析患者に下肢切断リスクが非常に高いことがよくわかる。透析患者ではひとたび下肢切断まで至ると、1 年生存率が 51%、5 年生存率が 14% と生命予後が著しく不良であり<sup>7)</sup>、PAD の早期発見とその対応が重要である。

## 2 下肢切断レベルと歩行機能

2017 年の東京都における下肢切断既往の有病率は 424/13,020 人 (3.3%)、切断部位は大腿 (above knee; AK) 切断 10.6%、下腿 (below knee; BK) 切断 34.7% と、踵より近位側の切断である大切断が 45.3% と約半数を占めていた<sup>5)</sup>。透析患者に限らず、切断前後の歩行維持率は、足趾切断であれば 98%、横断的中足骨切断では 86% であったが、BK 切断になると 33%、AK 切断では歩行維持率は 0% であった<sup>8)</sup>。透析患者は高齢でフレイルの状態であることが多いため、

より切断術後の歩行能力維持は困難であることが推測される。生命予後だけでなく、QOL の維持のためにも、たとえ切断が必要になった場合には踵を温存できる末梢の小切断で済むように、早期発見に努めたい。

## 3 糖尿病透析患者にみられる PAD の特徴とその機序

糖尿病患者の合併症は、末梢神経障害・網膜症・腎症という細小血管障害 (microangiopathy) と、心筋梗塞・脳梗塞・PAD など動脈硬化性の大血管障害 (macroangiopathy) の両者がある。糖尿病透析患者の足病変では、microangiopathy に由来する末梢神経障害が原因となる場合が多いが、同時に macroangiopathy による下肢動脈の狭窄や閉塞により PAD をきたす場合も多い。また、易感染性もみられる。糖尿病透析患者にみられる PAD の特徴を述べる。

### 3-1 病変部位

PAD は総腸骨動脈から浅大腿動脈領域で狭窄・閉塞をおこす inflow 型と、下腿から足部にかけての動脈が狭窄・閉塞をおこす outflow 型に大きく分けられる。inflow 型は間歇性跛行で発症することが多いが、outflow 型は間歇性跛行があらわれず壊疽で発症することが多い。

図 1 に示すように、糖尿病では outflow 型が多く<sup>9)</sup>、末期腎不全患者でも下腿・足部の outflow 型が多い<sup>10)</sup>。さらに、足部では前脛骨動脈からの足背動脈と後脛骨動脈からの足底動脈とが吻合して足背-足底動脈弓を形成し、血行を維持しているが、腎不全患者ではこの動脈弓の閉塞がしばしば認められる。足背-足底動脈弓の閉塞には糖尿病ではなく、進行した腎不全が独立した危険因子である<sup>11)</sup>。

糖尿病ないし透析患者は潰瘍・壊疽を生じるまで自覚症状が乏しく、PAD が遅れて発見されることが多い。また、病変部位が末梢で血管が細く、長区域にわたることが多いため、血管内治療 (endovascular treatment; EVT) やバイパス手術が難渋する。下腿動脈以下の病変に EVT を行っても、3 カ月で 70% が、1 年で 80% が再狭窄するといわれている<sup>12)</sup>。

### 3-2 動脈石灰化

腎不全では動脈内膜の粥状硬化による狭窄・閉塞のほかに、中膜のメンケベルク型石灰化も顕著であり、

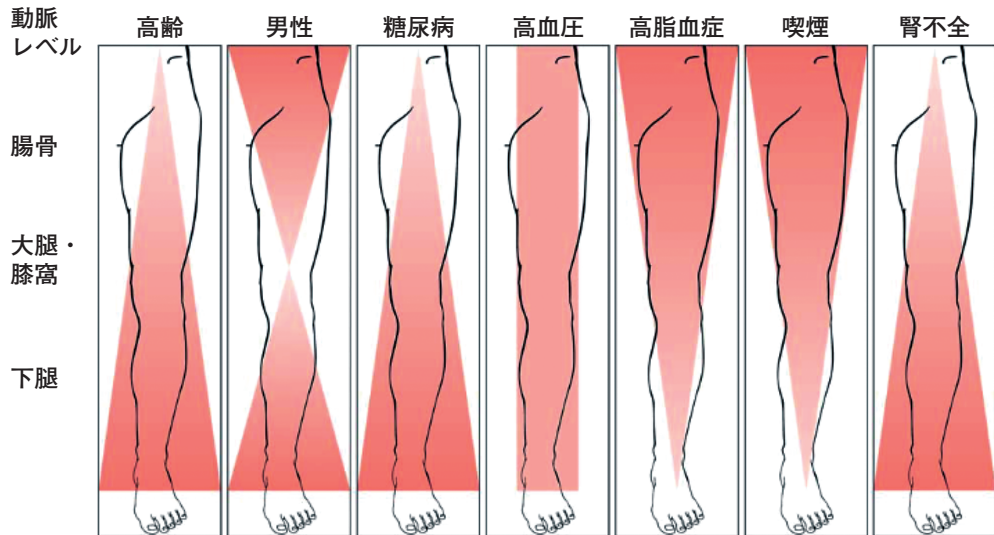


図1 各種病態におけるPAD好発部位  
赤色の部分が好発部位。(文献9より引用・改編)

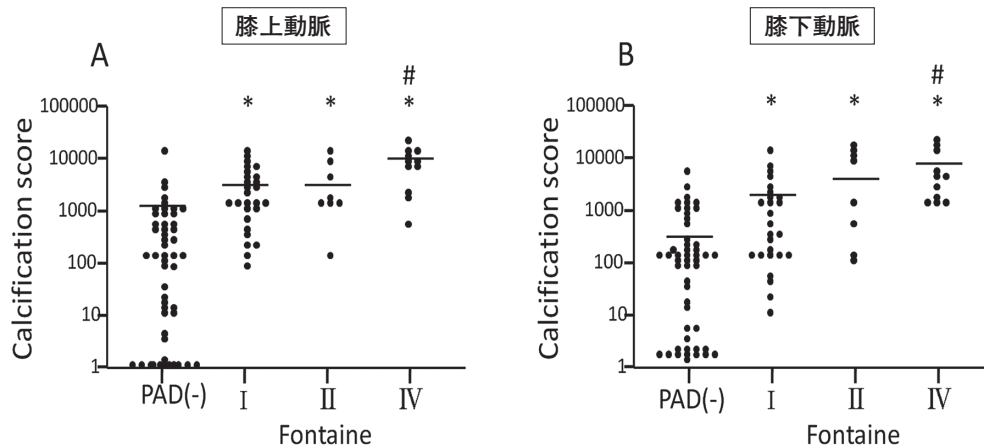


図2 PAD重症度を示すFontaine分類と下肢動脈石灰化スコアとの関連

\*  $p < 0.001$  vs. PAD (-), #  $p < 0.001$  vs. Fontaine I

ほとんど無症状のFontaine I度であってもPADを有すると、PADのない症例に比較し有意に石灰化スコアが高い。(文献14より)

動脈の弾性を失わせ脈圧が増大し、それにより心の後負荷が増大し、微小循環障害を招く<sup>13)</sup>。下肢の動脈系は体内で最も走行距離が長く、それに支配される下肢筋肉群は体内で最大の筋肉量（約50%）を有するため、下肢動脈の石灰化や内皮障害による血流障害は容易にPADを引き起こす。

図2に示すように、血液透析患者の下肢動脈石灰化の程度はPADの有病率および重症度とよく相関し<sup>14)</sup>、さらに重症下肢虚血（critical limb ischemia; CLI）を呈する透析患者のEVTやバイパス手術を困難とする主たる原因となっている。足趾上腕血圧比（toe-brachial pressure index; TBI）低値はPADおよびCLIの独立した危険因子であり、TBIと独立して関連するの

は膝下の動脈石灰化スコアとCRPであらわされる炎症所見であった。したがって、石灰化の進展の抑制と慢性炎症を抑えることが重要といえる。

### 3-3 末梢神経障害

糖尿病に罹患し約10年で、半数の人に遠位多発神経障害が認められる。末梢神経障害は、①自律神経障害、②運動神経障害、③知覚神経障害に分けられる<sup>15)</sup>。

自律神経が足趾と足底皮下にある小動脈から小静脈へ流れる動静脈シャントの血流を調整し、体温調整を担っている。自律神経障害により動静脈シャントが常に開いた状態であると、皮膚への血流が障害され、深部の皮下から骨への血流過剰を招き、骨破壊をきたし

シャルコー足変形をもたらす。また、自律神経障害による発汗減少で、乾燥から亀裂を生じやすくなり、創傷ができた場合にも治癒が遅延する原因となる。

運動神経障害で中足骨間の虫様筋と骨間筋が萎縮すると、ハンマートウ変形やクロウトウ変形をきたす。足の変形が起こると、足底や足趾部に外力が負荷されて胼胝を生じ、胼胝下に潰瘍を形成することも多い。

知覚神経障害があると低温熱傷など受傷の機会が増え、疼痛がないため受療行動も遅れがちになり、治療開始が遅れてしまう。

3-4 感染

糖尿病患者が生涯で足潰瘍を生じる割合は25%であり<sup>16)</sup>、その半分以上が感染を合併するといわれている。感染は敗血症などをきたし生命にかかわると同時に、局所では直接組織を破壊し、浸出液による浮腫・腫脹も加わり、組織の圧を高め動脈を圧迫し血流遮断する可能性がある。

さらに、透析患者では感染防御機能が低下していることも影響する。様々な尿毒症性物質が好中球遊走能を低下させ、透析患者に易感染性をもたらすことが報告されている<sup>17)</sup>。そのため、創がある場合には必ず感

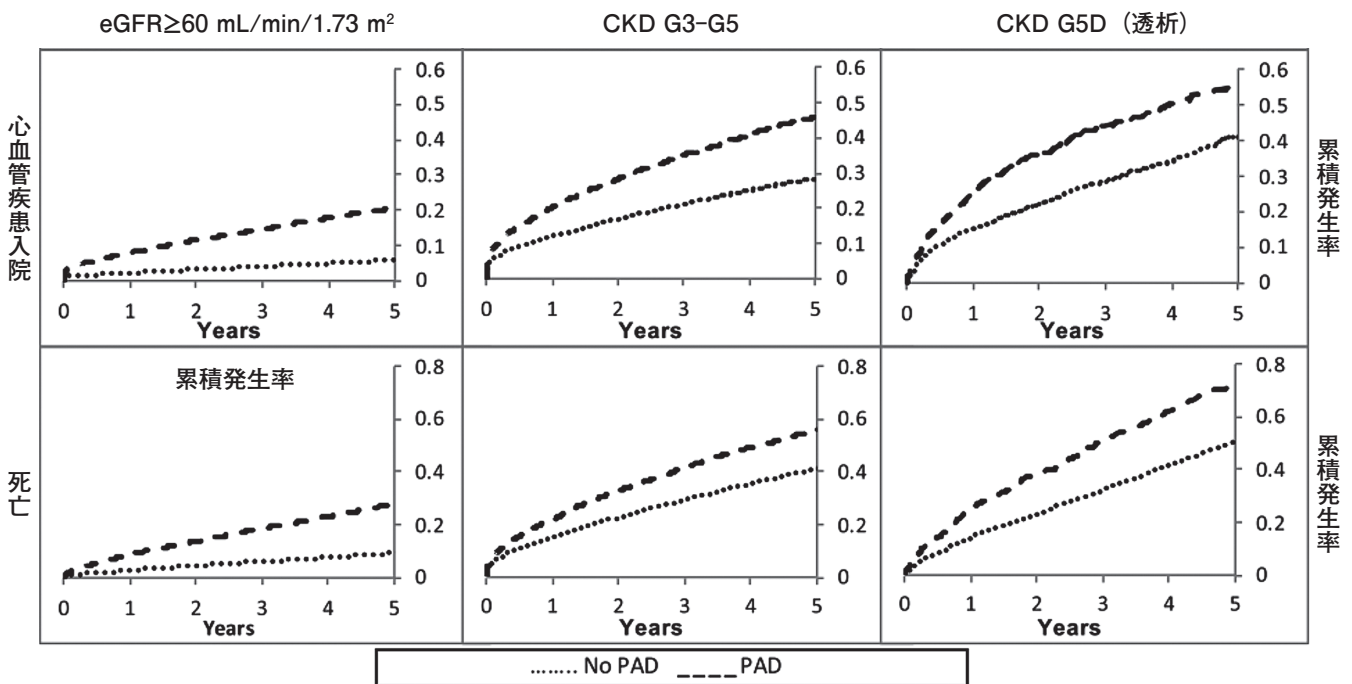


図3 腎機能別でPADの有無による心血管疾患入院及び死亡の累積発生率  
細かい破線：PADなし、太い破線：PADあり。(文献18より引用)

表1 糖尿病透析患者の足病変の特徴

- 糖尿病患者では末梢神経障害、虚血、易感染性など複合的要素により足潰瘍・壊疽をきたすことが多い
- 末梢神経障害により足・足趾の変形がよくみられる
- 胼胝下に潰瘍形成がみられることが多い
- 膝関節以下の末梢動脈に下肢末梢動脈疾患 (PAD) が起こることが多い
- 血管の石灰化が著明である
- 血管内治療やバイパス術が困難であり、治療で改善しても、すぐ再閉塞・狭窄しやすい
- 心血管障害・脳血管障害を合併していることが多い
- 関節症などのため歩行距離が短く間歇跛行の症状がでにくい
- 低栄養・免疫不全のため、創傷治癒が遅れる
- 体液過剰で浮腫を生じやすく、創傷治癒が遅れる
- 血液透析で除水するたびに末梢循環が悪化する可能性がある
- 尿毒症性物質の蓄積により痒痒感が強く皮膚の障害がおきやすい
- 足底の角化が著明で皮膚の亀裂を生じやすい
- 重症下肢虚血 (CLI) の透析患者では、救肢できても生存率は不良である
- CLIの透析患者の死因は、感染症と心血管障害によるものが多い

染の可能性も考慮し、治療にあたる必要がある。

### 3-5 多血管病

PADを有する透析患者での心血管障害合併頻度は約50%、脳血管障害は約20~30%と高頻度にみられ<sup>14)</sup>、多血管病（polyvascular disease）であることがわかる。さらにその頻度はまだCLIに至っていない患者でも同様であり、PADと診断された初期のうちから他の動脈硬化性血管障害合併の有無も評価する必要がある。

カナダ・マニトバでの後方視的検討では、成人453,573人のうち20,600人（4.5%）がPADで入院し、医療請求がなされた<sup>18)</sup>。腎機能正常者（eGFR $\geq$ 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）、CKD（G3~G5）、透析患者の3群に分け、PADの有無で、心血管イベント（心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症、うっ血性心不全）、入院、および死亡頻度を調べた。図3に示すように、腎機能にかかわらず、PAD群で心血管イベント入院率や死亡率が高く、透析患者は特に心血管イベント累積発生率が高かった。

透析患者は動脈硬化が加速度的に進行しやすく、下腿あるいは足部動脈の狭窄・閉塞が多く認められる。そして併存する低心機能が虚血を促進する。以上より、PADを有する透析患者では下肢動脈だけでなく脳・心血管障害に注意する必要がある。糖尿病透析患者の下肢PADの特徴を表1に示す。

## 4 PAD 進展の予防と基本的な対策

### 4-1 PADの早期診断

透析患者のPADは重症化してからみつかることが多く、CLIになると予後が不良であるために、早期発見・治療が非常に重要である。足関節上腕血圧比（ankle-brachial pressure index; ABI）検査がスクリーニングとして広く普及しているが、ここで注意したいことは、腎機能正常者の場合のようにABIが0.9未満をPADと定義すると、透析患者の場合、特異度は100%と高いが感度が29%と低いため、見落とされてしまうことが考えられる<sup>3)</sup>。透析患者では動脈石灰化が強いため、実際より高めに評価され偽陰性が多い。透析患者のABI診断のカットオフ値は一般人より高く1.06であった<sup>14)</sup>。

TBI検査は足関節以下の末梢の足部の虚血を評価でき、早期診断に役立つ<sup>19)</sup>。SPPや経皮酸素分圧（trans-

cutaneous PO<sub>2</sub>; tcPO<sub>2</sub>）検査は血管石灰化の影響を受けにくいと、微小循環の評価に適している<sup>3)</sup>。透析導入期の検討でも、ABIが正常であってSPPが50 mmHg未満の微小循環障害を認める患者が13.5%に認められた<sup>2)</sup>。このことから、PADのスクリーニングにはABIだけでなくSPPやTBIのような、より末梢の微小循環を評価する検査も必要である。

### 4-2 血管石灰化抑制

糖尿病透析患者のPAD・CLIに至る背景として、血管石灰化の影響は大きい。透析患者に特徴的な動脈の中膜石灰化には血清リン濃度上昇が大きく関係する<sup>20)</sup>。リン吸着薬を使用する際には炭酸カルシウムのようなカルシウム含有のものより、カルシウム非含有の炭酸ランタンを使用するほうが血管の石灰化を抑制できた<sup>21)</sup>。ワルファリン使用でも血管石灰化が顕著となるため、透析患者ではできるだけ使用を避けるのがよい<sup>13)</sup>。

近年、血清リン濃度を3.5~4.5 mg/dLを目標とした厳格な管理が、5.0~6.0 mg/dLを目標としたリン管理の場合よりも冠動脈石灰化スコアの進展を抑制した、ということが報告された<sup>22)</sup>。しっかりと適正な栄養を摂取し、積極的に血清リン濃度をカルシウム非含有リン吸着薬で管理することが望まれる。そして、十分な透析を行い、尿毒症環境を少しでも改善するような透析の工夫も重要である。

### 4-3 抗血小板薬

PADがある場合には心血管や脳血管障害を合併しやすいと、アスピリンやクロピドグレルを投与する（レベルC）<sup>23)</sup>。しかし、無症候のPAD患者に対するアスピリン投与は、心血管障害による死亡、非致死性心筋梗塞/脳卒中、またこれらの複合イベントに関してプラセボと比較して有効性を認めなかった、という報告がある<sup>24)</sup>。クロピドグレルは致死性/非致死性心筋梗塞、あるいは他の血管障害による死亡をアスピリンに比較して有意に減少させた<sup>25)</sup>。

間歇性跛行症状やステント再狭窄予防にはシロスタゾールのエビデンスが多く報告されている<sup>23)</sup>。しかし、シロスタゾールは心不全患者には禁忌となっており、心拍数増加作用もあり、心仕事量増大をもたらす可能性があるため、透析患者に使用する場合には注意が必

要である。セロトニン受容体拮抗薬であるサルボグレラート<sup>26)</sup>やプロスタグランディン I<sub>2</sub> アナログ<sup>27)</sup>は副作用が少なく、透析患者で SPP を約 15 mmHg 上昇させることがわかっており、冷感の強い症例や潰瘍のある症例にも使いやすく、安全である。

#### 4-4 血圧管理

透析患者は体液量の変動が大きいいため、透析時のみでなく非透析日を含めた家庭での血圧測定が重要である<sup>28)</sup>。週あたりの平均血圧 (weekly averaged blood pressure; WAB) はワンポイントの血圧に比較し、左室肥大や心血管障害発生の重要な予測因子となる<sup>29)</sup>。医療者は患者の透析室での血圧しか知らないことが多く、家ではさらに下がっている可能性がある。

PAD がある場合、上肢の血圧測定で低いということは、下肢の血圧はさらに下がっていることを意味する<sup>30)</sup>。われわれは PAD 合併透析患者で、下肢の足背・足底の SPP を、週 3 回の透析前後および非透析日に測定した<sup>31)</sup>。その結果、透析後には毎回どの測定部位も透析前に比較し約 20 mmHg 低下しており、SPP 値が 30~50 mmHg と非常に低下していることがわかった。

そこで、透析中におこる透析低血圧は新規の CLI 発症の危険因子となるかどうか検討した。透析低血圧の

定義は 30 分前の血圧に比較して 20 mmHg 以上血圧が低下し、かつ収縮期血圧が 90 mmHg 未満となることと定義した<sup>32)</sup>。2 年半の観察で 147 人中 14 人が新規に EVT を必要とする CLI を発症した。図 4 に示すように、透析低血圧がある患者では、透析低血圧を生じない患者に比較して CLI 累積発生率が有意に高く、多変量で調整後も有意な危険因子として残った。したがって、透析低血圧をできるだけ避けた透析治療を行うことが好ましいが、難しい課題である。心不全や高血圧に注意しながら、ドライウエイトを適切に調整することが望ましい。また、血圧の変動を少なくするような透析モダリティの検討も必要であろう。

#### 4-5 血糖管理

糖尿病は、血液透析療法開始後に PAD を発症する強力なリスク因子であった<sup>33)</sup>。さらに、HbA1c レベルが高いと、PAD 発症頻度が増加し、そのような患者集団では下肢切断を必要とするリスクが増加していた。したがって、血糖管理は必要である。

#### 4-6 フットケア

透析患者の足病変としては、皮膚白癬・鶏眼 (うおのめ)・胼胝 (たこ)・角化症・巻き爪・爪白癬・足の変形・潰瘍があげられる。このような足病変を有する

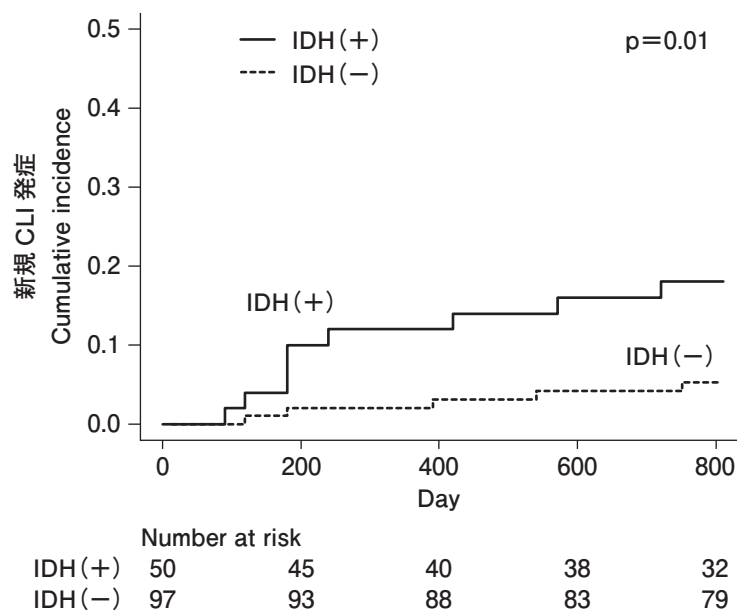


図 4 透析中の低血圧症と新規発症 CLI 頻度の関連

透析中に低血圧を示す群では新規 CLI 発症が多く観察された。

IDH (intradialytic hypotension) : 透析低血圧

(文献 32 より引用)

患者群は有さない患者群より ABI, TBI が有意に低値であった<sup>34)</sup>。したがって, PAD や足病変の有無でリスクを層別化し, 足を観察する頻度と内容に重みづけを行うケアプログラムを作成し, その有用性をみたところ, ケアプログラム導入前に比較し, 導入後では新規潰瘍発生件数は減少し, 切断発生件数も減少傾向を示した<sup>34)</sup>。以上より, 透析現場でのフットケア介入は有用であることが証明された。

また, 禁煙をはじめとするセルフケア指導も必須である。糖尿病透析患者は PAD があっても無症状なことが多いため, 患者自身が自分の足に関心を持ち, 異常があると感じれば, すぐに透析スタッフに申し出てもらうようにする。

足のサイズに合った靴を履き, 足がきちんと靴の中で固定されるように紐などをしっかり締める。靴下はふだんから常に履き, 足を守るようにする。靴下の色は白など薄い色のものを選択し, 傷などができて出血した場合にすぐわかるようにする。

## 5 PAD に対する特殊治療

PAD の治療については, EVT やバイパス手術の血行再建術, 末梢血幹細胞移植や脂肪組織由来間葉系再生医療, 遺伝子治療などの再生医療, 局所療法など様々な治療があり, 組み合わせる必要がある。そのうちの 3 種類の治療について述べる。

### 5-1 自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による

#### 下肢血管再生療法

CD (cluster of differentiation) 34 細胞表面抗原は, 多くの造血系前駆細胞に共通する細胞表面マーカーとして同定された。1997 年に Asahara らが, 末梢血単核球分画に CD34 陽性血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell; EPC) が存在し, EPC が強い脈管形成 (vasculogenesis) 作用を有しており, 下肢虚血を改善することが明らかとなった<sup>35)</sup>。さらに最近では抗炎症作用を有することも明らかとなった<sup>36)</sup>。

末梢血中 EPC 数は正常状態では少ないが, 虚血などの刺激により誘導される。EPC は加齢, 喫煙, 糖尿病, 脂質異常などと関連し, EPC の数や機能はそれらの影響を受ける。腎不全患者では健常者に比較し, 末梢血 CD34 陽性細胞数は著しく少ないことがわかった<sup>37)</sup>。

我々は, 従来の保存的治療・EVT・バイパス術に抵抗性の CLI 患者を対象に, 自家末梢血 CD34 陽性細胞を, CLI を呈している下腿および足底, 足趾間の筋肉に全身麻酔下で注射した。EVT の 1 年の切断回避生存率 (amputation-free survival rate; AFS rate) は 65%, バイパス術では 60% と不良である。しかし, 自家末梢血 CD34 陽性細胞移植の 1 年の AFS rate は 100% と非常に有効であり, 足趾の痛みを苦しんでいた患者の症状が大きく改善した<sup>37)</sup>。

### 5-2 LDL アフェレシス療法

LDL アフェレシス (LDL-A) 療法は, 血液中の LDL コレステロールや VLDL コレステロールを選択的に吸着し体外へ除去する治療法であり, 保険適用は家族性高脂血症, 高コレステロール血症を伴う難治性ネフローゼ症候群と PAD である。

LDL-A の効果発現機序としては, 単に LDL コレステロールを除去するだけでなく, フィブリノーゲンなどの凝固因子も吸着され血液粘度を低下させ, 赤血球変形能を改善することで末梢循環を改善する。また, ブラジキニンや一酸化窒素, プロスタグランジン I<sub>2</sub> の産生による血管拡張作用が示唆されている。さらに高感度 CRP や P セレクチンの減少などの抗炎症作用も認められている<sup>38)</sup>。

臨床的な効果としては, LDL-A の開始直後から下肢の冷感やしびれが改善し, また, 間歇性跛行の改善による歩行距離の延長がみられる。末梢循環改善による潰瘍病変の改善も認められるため, 血液透析治療と組み合わせる LDL-A を施行することは有用である。しかし, 血漿分離をまず行ってからデキストラン硫酸が固定化されたビーズからなる二次カラムに血液を通すため, 大がかりな装置が必要である。

近年, 全血吸着型血液浄化器「レオカーナ<sup>®</sup>」が上市された。これはデキストラン硫酸と L トリプトファンを固定化したセルロースビーズの詰まったカラムであり, 血漿分離を必要とせず, 血液を直接カラムに流すことにより LDL コレステロールとフィブリノーゲンを取り除き, 血液粘度を低下させ, 潰瘍治療につながる機器である。血行再建術不応の潰瘍を有する PAD 患者に対して, LDL コレステロール値にかかわらず使用できる。透析患者を 82%, 糖尿病患者を 79% 含む計 61 症例の治療では, 主要評価項目である 24

週以内の潰瘍治癒率が45.9% (95%信頼区間 33.4~55.8%)であり、目標潰瘍治癒率42.6%を有意にうまわった<sup>31)</sup>。きめ細かい栄養管理と毎日の創部のデブリドマンを含む治療が必須であるが、透析患者のCLIによる潰瘍は非常に難治性であるため、今後の発展が期待できる。

### 5-3 マゴット療法

医療用無菌ウジを使用したマゴット療法 (maggot debridement therapy; MDT) は現在保険診療でないため、なかなか施行しにくい治療法である。しかし、その有効性、安全性、利便性を考えると、透析患者を含めた“通常の治療抵抗性の難治性足壊疽・潰瘍”に対して救肢のための治療法の一つとなる。

MDTではマゴットがデブリドマンをするだけでなく、マゴットの分泌液による肉芽形成促進作用や殺菌作用がある。その詳細な機序として、マゴットが分泌する蛋白分解酵素 (プロテアーゼ) により、局所での肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor; HGF) の産生/分泌が亢進することにより、健全な肉芽組織の形成が促進されることが明らかとなった<sup>39)</sup>。以上より、血行再建によって十分な血流を得られない no option の患者であっても、MDTは創傷改善に有効であり、血流不十分な CLI 透析患者では試みるべき治療法と考えられる。

### おわりに

糖尿病透析患者では複合的要因で PAD/CLI を含む糖尿病性足潰瘍・壊疽をおこしやすく、早期発見がなにより重要である。透析患者の足を守るためには、栄養評価や運動の励行、セルフケア支援を含めたフットケアは、PADの有無に限らず透析患者にとって重要であり、多職種でかかわる必要がある。とくに血管石灰化は、透析患者の生命予後にかかわる重要な因子であり、石灰化の抑制のためには適切なリン管理や十分な透析による慢性炎症の管理が必要である。「透析」と一言で言っても様々な透析治療があるため、十分な透析治療ができていないかを検証し、全身の管理および局所治療を組み合わせ、集学的に対応しないと行けない。

### 利益相反自己申告

日高寿美：申告すべきものなし

小林修三：(株)カネカ、中外製薬(株)、バイエル薬品(株)、協和キリン(株)、田辺三菱製薬(株)、ニプロ(株)、小野薬品工業(株) (講演料)

### 文 献

- 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* 2004; 15(4) : 1046-1051.
- Ishioka K, Ohtake T, Moriya H, et al. : High prevalence of peripheral arterial disease (PAD) in incident hemodialysis patients: screening by ankle-brachial index (ABI) and skin perfusion pressure (SPP) measurement. *Renal Replacement Therapy* 2018; 4 : 27.
- Okamoto K, 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*. 2006; 48(2) : 269-276.
- 新田孝作, 政金生人, 花房規男, 他 : わが国の慢性透析療法の現況 (2019年12月31日現在). *透析会誌* 2020; 53(12) : 579-632.
- 菊地 勤 : 透析患者における末梢動脈疾患の管理および下肢血流評価に関するアンケート. *日本フットケア学会雑誌* 2017; 15(4) : 167-172.
- Ohmine S, Kimura Y, Saeki S, et al. : Community-based survey of amputation derived from the physically disabled person's certification in Kitakyushu City, Japan. *Prosthet Orthot Int* 2012; 36(2) : 196-202.
- Aulivola B HC, Hamdan A, Shehan MG, et al. : Major lower extremity amputation. *Arch Surg* 2004; 139 : 395-399.
- 辻 依子, 寺師浩人 : 歩行機能温存のための足趾・足部切断の工夫. *J Jpn Soc Limb Salvage Podiatr Med* 2012; 4 : 31-36.
- Diehm N, Shang A, Silvestro A, et al. : Association of cardiovascular risk factors with pattern of lower limb atherosclerosis in 2659 patients undergoing angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006; 31(1) : 59-63.
- Wasmuth S, Baumgartner I, Do DD, et al. : Renal insufficiency is independently associated with a distal distribution pattern of symptomatic lower-limb atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 39(5) : 591-596.
- Haine A, Haynes AG, Limacher A, et al. : Patency of the arterial pedal-plantar arch in patients with chronic kidney disease or diabetes mellitus. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2018; 12(5) : 145-153.
- Iida O, Soga Y, Kawasaki D, et al. : Angiographic restenosis and its clinical impact after infrapopliteal angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 44(4) : 425-431.
- Kobayashi S : Cardiovascular events in chronic kidney disease (CKD)—an importance of vascular calcification and mi-



- crocirculatory impairment. *Renal Replacement Therapy* 2016; 2(1).
- 14) Ohtake T, Oka M, Ikee R, et al. : Impact of lower limbs' arterial calcification on the prevalence and severity of PAD in patients on hemodialysis. *J Vasc Surg* 2011; 53(3) : 676-683.
- 15) 辻 依子, 寺師浩人 : 糖尿病性足潰瘍の病態別分類—神戸分類の提唱. *医学のあゆみ* 2012; 240(11) : 881-887.
- 16) Barwell ND, Devers MC, Kennon B, et al. : Diabetic foot infection : Antibiotic therapy and good practice recommendations. *Int J Clin Pract* 2017; 71(10).
- 17) Cohen G, Horl WH : Immune dysfunction in uremia—An update. *Toxins (Basel)* 2012; 4(11) : 962-990.
- 18) Bourrier M, Ferguson TW, Embil JM, et al. : Peripheral artery disease : Its adverse consequences with and without CKD. *Am J Kidney Dis* 2020; 75(5) : 705-712.
- 19) Matsuzawa R, Aoyama N, Yoshida A : Clinical characteristics of patients on hemodialysis with peripheral arterial disease. *Angiology* 2015; 66(10) : 911-917.
- 20) Ohtake T, Kobayashi S : Impact of vascular calcification on cardiovascular mortality in hemodialysis patients : clinical significance, mechanisms and possible strategies for treatment. *Renal Replacement Therapy* 2017; 3(1).
- 21) Ohtake T, Oka M, Furuya R, et al. : Lanthanum carbonate delays the progression of coronary artery calcification compared with calcium-based phosphate binders in patients on hemodialysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2013; 18 : 439-446.
- 22) Isaka Y, Hamano T, Fujii H, et al. : Optimal phosphate control related to coronary artery calcification in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32(3) : 723-735.
- 23) 日本循環器学会, 他 : 末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン (2015年改訂版).
- 24) Schmit K, Dolor RJ, Jones WS, et al. : Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(6) : e001330.
- 25) CAPRIE Steering Committee : A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet (London, England)* 1996; 348(9038) : 1329-1339.
- 26) 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* 2013; 35(1) : 43-48.
- 27) Ohtake T, Sato M, Nakazawa R, et al. : Randomized pilot trial between prostaglandin I<sub>2</sub> analog and anti-platelet drugs on peripheral arterial disease in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2014; 18(1) : 1-8.
- 28) 日本透析医学会 : 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. *透析会誌* 2011; 44(5) : 337-425.
- 29) Moriya H, Oka M, Maesato K, et al. : Weekly averaged blood pressure is more important than a single-point blood pressure measurement in the risk stratification of dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(2) : 416-422.
- 30) London GM : Cardiovascular calcifications in uremic patients : Clinical impact on cardiovascular function. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003; 14(90004) : 305S-9.
- 31) 石岡邦啓, 堤 大夢, 持田泰寛, 他 : 血液透析がSPP (skin perfusion pressure) に及ぼす影響について—透析前後の下肢末梢循環動態の変化についての検討—. *J Jpn Soc Limb Salvage Podiatr Med* 2012; 4.
- 32) Matsuura R, Hidaka S, Ohtake T, et al. : Intradialytic hypotension is an important risk factor for critical limb ischemia in patients on hemodialysis. *BMC Nephrol* 2019; 20(1) : 473.
- 33) Ishii H, Kumada Y, Takahashi H, et al. : Impact of diabetes and glycaemic control on peripheral artery disease in Japanese patients with end-stage renal disease : long-term follow-up study from the beginning of haemodialysis. *Diabetologia* 2012; 55(5) : 1304-1309.
- 34) 愛甲美穂, 日高寿美, 石岡邦啓, 他 : 透析患者における末梢動脈疾患—リスク分類 (鎌倉分類) を用いたフットケア介入による重症下肢虚血進展防止に対する有用性—. *透析会誌* 2016; 49(3) : 219-224.
- 35) Asahara TMT, Sullivan A, Silver M, et al. : Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275 : 964-967.
- 36) Ohtake T, Kobayashi S, Slavin S, et al. : Human peripheral blood mononuclear cells incubated in vasculogenic conditioning medium dramatically improve ischemia/reperfusion acute kidney injury in Mice. *Cell Transplant* 2018; 27(3) : 520-530.
- 37) Ohtake T, Mochida Y, Ishioka K, et al. : Autologous granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood CD34 positive cell transplantation for hemodialysis patients with critical limb ischemia : A prospective phase II clinical trial. *Stem Cells Transl Med* 2018; 7 : 1-9.
- 38) Kobayashi S : Applications of LDL-apheresis in nephrology. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12(1) : 9-15.
- 39) Honda K, Okamoto K, Mochida Y, et al. : A novel mechanism in maggot debridement therapy : protease in excretion/secretion promotes hepatocyte growth factor production. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011; 301(6) : C1423-1430.

#### 参考 URL

- ‡1) 「機械器具 7 内臓機能代用器 高度管理医療機器 吸着型血液浄化器 34422000 レオカーナ 医療機器承認番号 : 30200BZX00250000」 [https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/md/PDF/200095/200095\\_30200BZX00250000\\_A\\_01\\_01.pdf](https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/md/PDF/200095/200095_30200BZX00250000_A_01_01.pdf) (2021/9/30)