

下肢閉塞性動脈硬化症の 診断・治療指針

Management of Peripheral Arterial Disease (PAD)

TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC)

TASC

Developed by the TASC Working Group

SUPPLEMENT TO
JOURNAL OF
VASCULAR
SURGERY

Vol. 31 No. 1 Part 2

日本語版

日本脈管学会 編

監訳

日本脈管学会会長
東京医科歯科大学 名誉教授
三島好雄

編集

山口大学医学部第一外科 教授
江里健輔

東京大学医学部血管外科 助教授
重松 宏

山梨医科大学第二外科 教授
多田祐輔

千葉大学医学部第一外科 教授
中島伸之

北海道大学医学部循環器外科 教授
安田慶秀

BIOMEDIS

び抗血小板特性をも有している。対照試験によりこの薬物が跛行の治療に無効であることが明らかにされている²²⁾。

Verapamil

間歇性跛行患者の治療においてカルシウム拮抗薬 verapamil が臨床上有効である可能性に着目して1件の試験が実施されている。ほんの2週間の投与であり、批判のあるところではあるが、プラセボ群よりも実薬投与群のほうでACDが統計学的に有意に大きかった²³⁾。

等容血液希釈

多血症を併発していない場合であっても、ICの治療には等容血液希釈が推奨されてきた。血液希釈によって全血の粘性が低下することに疑いはないが、血流量の増加が血液の酸素運搬能力の低下を補うことができるかどうかは依然として不確かである。Dextranの血液希釈に関する二重盲検プラセボ対照試験が1件実施され、特定の患者での効果が判明している²⁴⁾。

Aminophylline

Aminophyllineはアデノシン受容体を阻害し、これにより運動中の血管拡張反応を低下させると考えられる。理論的にはこの作用によって虚血性骨格筋からの盗血が制限されることとなる。Aminophyllineの静脈内投与による跛行患者のトレッドミル運動能力の上昇を示す試験が1件ある²⁵⁾。

ビタミンE

1953年以降、ビタミンEの使用と跛行治療に関する5件の無作為対照試験が公表されている。結果には励みになるものもあるが、IC患者に日常的なビタミンE使用を勧めるには証拠が不十分である²⁶⁾。

通常のASO→

推奨事項30 間歇性跛行症状の薬物療法

Pentoxifylline, naftidrofuryl, buflomedil, さらに最近ではcilostazolを使用した対照試験がいくつか実施され、統計学的に有意な歩行距離の改善が明らかにされているが、平均的に得られた利益はわずかであった。少数の患者でより大きな利益が得られており、このことから、十分な利益が得られるものであるならば、そのような薬物を継続使用する短期間療法によりこの大きな利益が約束できると考えられる。最近実施された試験では、歩行距離とQOLにおけるcilostazolの大きな効果が明らかにされている。このことは、より広範な使用の正当な根拠となりうるものである。しかしながら、現状では跛行患者すべてでの日常的な薬物療法の実施を推奨するにはデータ不足である。

Defibrotide

Defibrotideは抗血栓特性と血液レオロジー特性を持つ polydeoxyribonucleotide 薬である。II期のPAD患者における defibrotide についての10件のプラセボ対照試験 (defibrotide投与406名, プラセボ投与337名) を対象として、1994年にメタ分析が実施された。本薬400~800 mgを毎日投与し、投与期間は60~180日に及んだ。完全歩行距離の正味の増加はプラセボの73 mを超えた (95%信頼区間は35~111 mの範囲内)²⁷⁾。

他の血管作動薬

他の血管拡張薬として、cinnarizine^{28~30)}, cyclandelate, ニコチン酸誘導体³¹⁾, ginkgo biloba,

isosuprineなどの使用が奨励されてきた。しかしながらこれらのいずれに関しても有効性を示す一貫した科学的証拠は得られていない。

B.4.2.4 跛行の改善に有益であると考えられるが試験が完了していない薬物

Carnitine

PAD患者では動脈の血流が制限されているだけでなく、骨格筋の代謝に異常がみられる。その一例としてcarnitine代謝の変化が挙げられ、PAD患者の骨格筋へのacylcarnitine（酸化的代謝の中間生成物）の蓄積が判明している³⁷⁾。acylcarnitineのこの異常な蓄積は、運動能力障害と直接的に相関している。したがって、患者へcarnitineを補給することで虚血性筋肉代謝を改善できるという仮説が立てられてきた。小規模な第II相試験において、carnitineおよびそのacyl体（propionyl-L-carnitine）が運動能力を高め、跛行症状を軽減させる薬物であることが明らかにされている^{38, 39)}。より大規模な第II相試験も実施され、最適用量2 g/dを投与した場合のpropionyl-L-carnitineの有益性が明らかにされている（表16を参照）^{32, 33)}。3件の多施設第III相試験により、跛行治療におけるpropionyl-L-carnitineの有効性と安全性の評価が進行中である⁴⁰⁾。

Prostaglandin

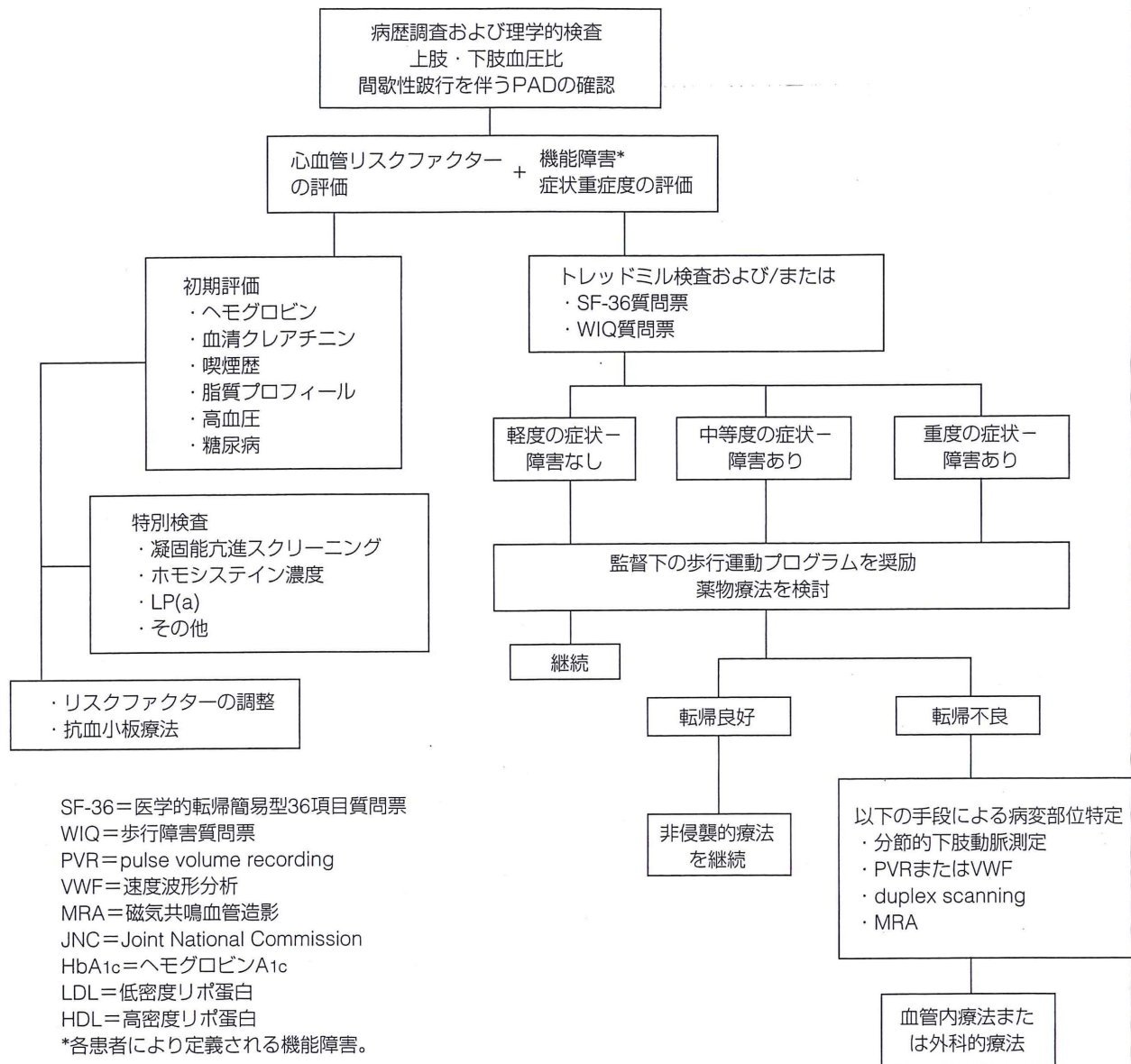
CLI患者を対象とした2, 3の試験でprostaglandinが使用され、多少の成果が得られている。跛行に関する一般臨床試験では、被験者44名を、注入を行わない投与群（対照群）、pentoxifylline静脈内投与群、prostaglandin E₁（PGE₁）静脈内投与群のいずれかに割り付けて4週間投与を行った⁴¹⁾。全被験者には運動リハビリテーションプログラムも実施した。最大歩行距離に関しては、運動プログラムのみでは99%の増加、pentoxifyllineでは119%の増加、PGE₁では371%の増加が得られた。この試験は盲検でもプラセボ対照試験でもなく、被験者に運動訓練と薬物を併用していることから、追加試験を行ってその結果を確認する必要がある。

IC患者80名を対象とするprospectiveな無作為対照試験においてPGE₁のプロドラッグ（AS-013）の試験を行い、週に5日8週間にわたり3種類の用量で本薬物を投与し対照と比較した。プラセボ群（-14%）と比べて複合的実薬投与群（53%）では最大歩行距離が有意に（ $p < 0.01$ ）大きく延長された。また、QOLについてのアンケートへの記入にも投与関連の改善がみられた³⁶⁾。最近、他にも213名の跛行患者を対象とした試験が実施され、週に5日4週間、次いで週に2回4週間PGE₁を静脈内投与し対照と比較した。8週間目の投与終了時に、プラセボ群では無痛歩行距離に60%の増加がみられ、一方、実薬投与群では101%の増加がみられた（ $p < 0.05$ ）。投与を行わないで3ヵ月間追跡調査をしたが、これらの改善はほとんど変わりなく持続していた³⁵⁾。

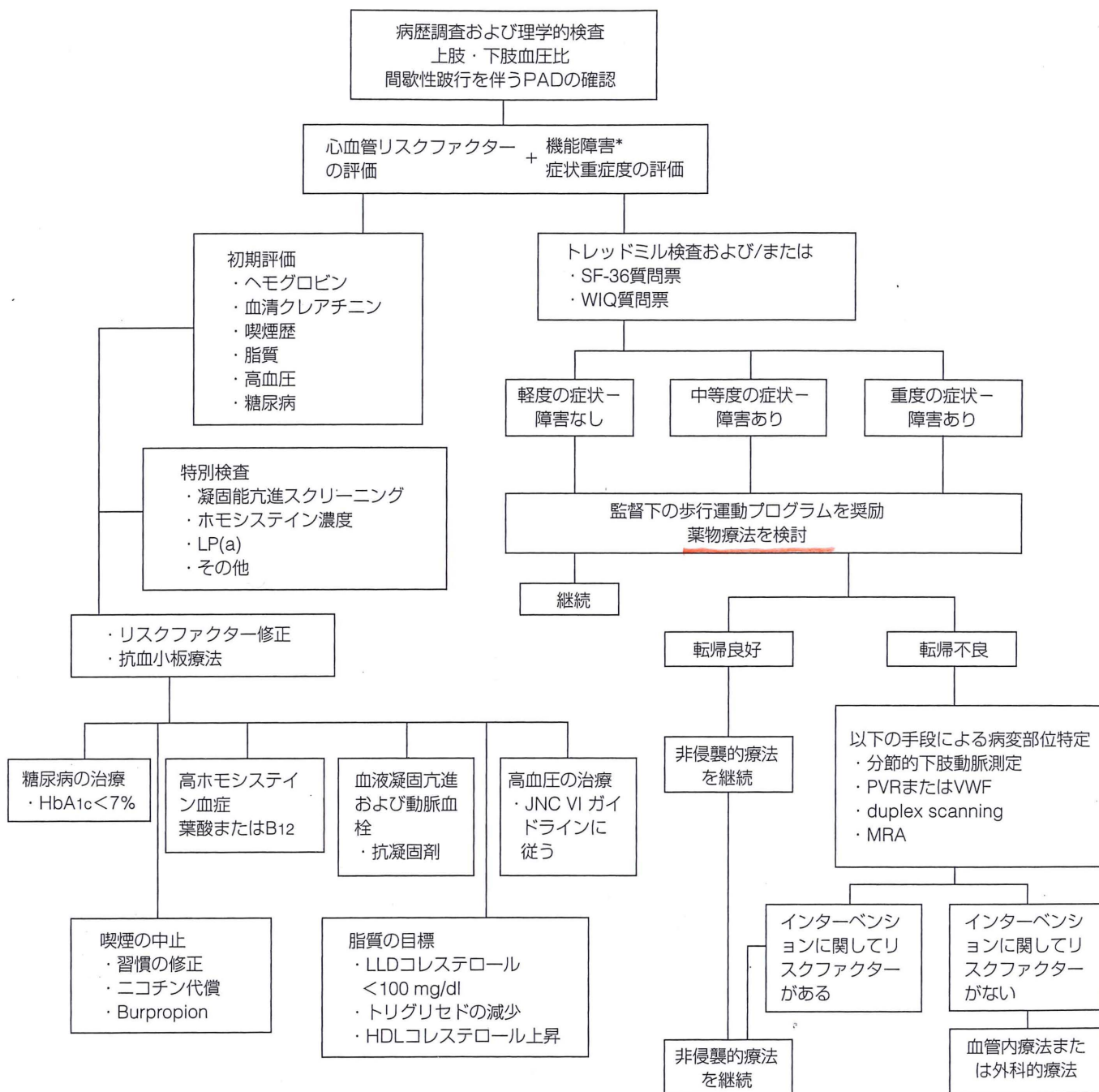
静脈内投与が最も実用的な方法であるとは考えられない。IC患者にとっては最近開発された経口製剤のほうが適しているかもしれない。経口で有効なprostaglandinを跛行治療に使用した経験は限られており、その評価に関する報告は2件が公表されているのみである。Beraprostは経口で有効なPGE₂類似体である。患者164名をプラセボか3種類の用量に無作為に割り付けた第II相単回投与用量設定試験が公表されている⁴⁰⁾。この試験での、プラセボと比較しての完全歩行距離の増加は次のようであった。すなわち60 μ g/d投与で48%の増加、120 μ g/dで51%の増加、180 μ g/dで31%の増加であった（表16）。これらの変化のうちで有意なものはなかった。懸念すべきことは、最高用量投与患者の62%が頭痛、潮熱、消化器系障害を報告していることであった。2, 3の第III相試験により、これらの薬物の有効性に関する評価が進行中であり、これらの試験によってこのクラスの有益性が明らかにされることが待たれる。

B4.6 間歇性跛行の治療アルゴリズム

B4.6.1 間歇性跛行の基本戦略アルゴリズム



B4.6.2 間歇性跛行の詳細な治療アルゴリズム



SF-36＝医学的転帰簡易型36項目質問票

WIIQ＝歩行障害質問票

PVR＝pulse volume recording

VWF＝速度波形分析

MRA＝磁気共鳴血管造影

JNC＝Joint National Commission

HbA1c＝ヘモグロビンA1c

LDL＝低密度リポ蛋白

HDL＝高密度リポ蛋白

*各患者により定義される機能障害。

での使用については評価が現在実施中である。

推奨事項 85 重症下肢虚血における prostanoid の使用

壊死していない下肢を有する患者で、血行再建が不可能か、成功の可能性が低い場合や以前に失敗したことがある場合、およびとくに薬物以外の療法が切断である場合には、prostanoid 投与を行ってもよい。

懸案事項 29 重症下肢虚血の早期での prostanoid の使用

Prostanoid の動脈内投与あるいは静脈内投与による無作為一般臨床試験あるいは二重盲検試験のほとんどが末期の重症下肢虚血患者で実施されているために、早期の重症下肢虚血患者およびインターベンションの成功率が比較的低いと予測される患者で、prostanoid の試験が必要である。

D4.3.3 Prostanoid 以外の薬物療法

抗血小板薬

Aspirin と ticlopidine の長期間投与が大腿のアテローム硬化症の進行を遅らせることが明らかにされている²⁸⁾。これらの抗血小板薬が大腿膝窩動脈移植合成血管における血栓を予防できるかどうかは不明である (D4.13.2 「抗血小板療法」, 259 頁も参照)。最近の試験で、伏在静脈バイパス移植後の患者における 24 ヶ月にわたる ticlopidine の有効性が実証されている²⁹⁾。

Aspirin, ticlopidine, clopidogrel などを使用した長期間抗血小板療法による全 PAD 患者の治療のための有力な試験がある (推奨事項 29, 89 頁参照)。Final Report of the Second Cycle of the Antiplatelet Trialists' Collaboration のメタアナリシスは明確な証拠を示している。これによると、これらの抗血小板薬はその他の血管性のイベント (脳卒中, 心筋梗塞, 血管死) を 25% 減少させ、また末梢動脈と移植血管の開存性も改善する³⁰⁾。しかしながら、安静時痛と虚血性潰瘍を有する PAD 患者においてはこれらの試験も最近の CAPRIE 試験も実施されていない³¹⁾。

抗凝固薬

重症下肢虚血への非分画 heparin の使用に関する臨床試験で、公表されたものはない。しかしながら、低分子 heparin を使用した最近の一般臨床試験では、安静時痛の軽減と以前には治療が奏効しなかった潰瘍の治癒を内容とする好ましい結果を明らかにした³²⁾。主にこのような患者を対象にした抗凝固薬について公表されているものはない。経口抗凝固薬の使用により、鼠径下バイパスグラフトの長期間開存性が改善されたが、これは 1 件のみの試験においてであり確認が必要である³³⁾ (D4.13 「血行再建後の補助療法」, 258 頁も参照)。

血液希釈

慢性 CLI 患者での血液希釈の利点は適切に評価されていない。しかしながら、喫煙の中止と再補液を行っても患者のヘマトクリットが 50% である場合、血液希釈を考慮することもある。

懸案事項 30 下肢温存の点からみた長期間の経口抗血栓療法の採用

下肢温存の点で長期間の経口抗血栓療法が有効であるかどうか判定する必要がある。

脱線維素原 (defibrinogenating) 薬

脱線維素原薬を使用した場合に、投与を受けた患者の 50～80% で期待できる結果が得られるこ

とを、多くの一般臨床試験が報告した^{34~36)}。しかしながら、ancrodを使用した最近の2件のプラセボ対照二重盲検試験では、虚血性潰瘍の治癒またはその後の切断術実施率の点で、いかなる有効性も明らかにすることができなかった^{37,38)}。

他の血管作動薬物

数種の血管作動薬は、皮下毛細血管の血流を増加させて血管痙攣性疾患に有益な効果を示すこともあるが、重症下肢虚血患者でその使用を裏付ける実質的な証拠はない^{39~44)}。ほとんどの血管作動薬は血液レオロジーを変えようとする主張がある一方で、血管拡張作用があると言われており、虚血状態で組織酸素化の潜在能力を高めるか、あるいはserotonergic作用を介して側副血流を増大させることにより作用する。これらの薬物には間歇性跛行に有効であることが判明しているものもあるが(B4.2「間歇性跛行の薬物療法」, 92頁)、重篤な慢性下肢虚血患者を対象とした大規模で適切に管理された検討において臨床的に有益な作用が明らかにされた薬物はない。

L-arginineは、強力な血管拡張剤である内因性一酸化窒素(NO)の前駆物質であり、これは細胞内のセカンドメッセンジャーであるサイクリックグアノシンリン酸(cGMP)を介して作用する。健常人では、L-arginineは末梢血管の拡張を誘発し血小板凝集を抑制する^{45, 46)}。これはNO産生が促進されるためである。CLI治療面で、本薬の臨床的有効性はまだ確立されていない。

2件のプラセボ対照二重盲検多施設試験が実施され、重症下肢虚血患者を対象とした非経口的pentoxifyllineの調査が行われてきた。この2件の試験では、pentoxifylline 600 mgが21日間まで日に2回静脈投与された。欧州の試験グループでは、pentoxifylline群のほうで安静時痛の程度が一貫して有意に低かったが、残念ながら鎮痛薬は管理されることなく使用された(包括分析)⁴⁷⁾。糖尿病の存在も手術に対する適性も、投与による効果に影響を与えなかった。続いてノルウェーで実施された二重盲検試験は同じprotocolに従ったが、被験者数は少なかった。この試験は安静時痛の回復傾向を確認したが、2つの投与群間の統計的有意性は得られなかった⁴⁸⁾。

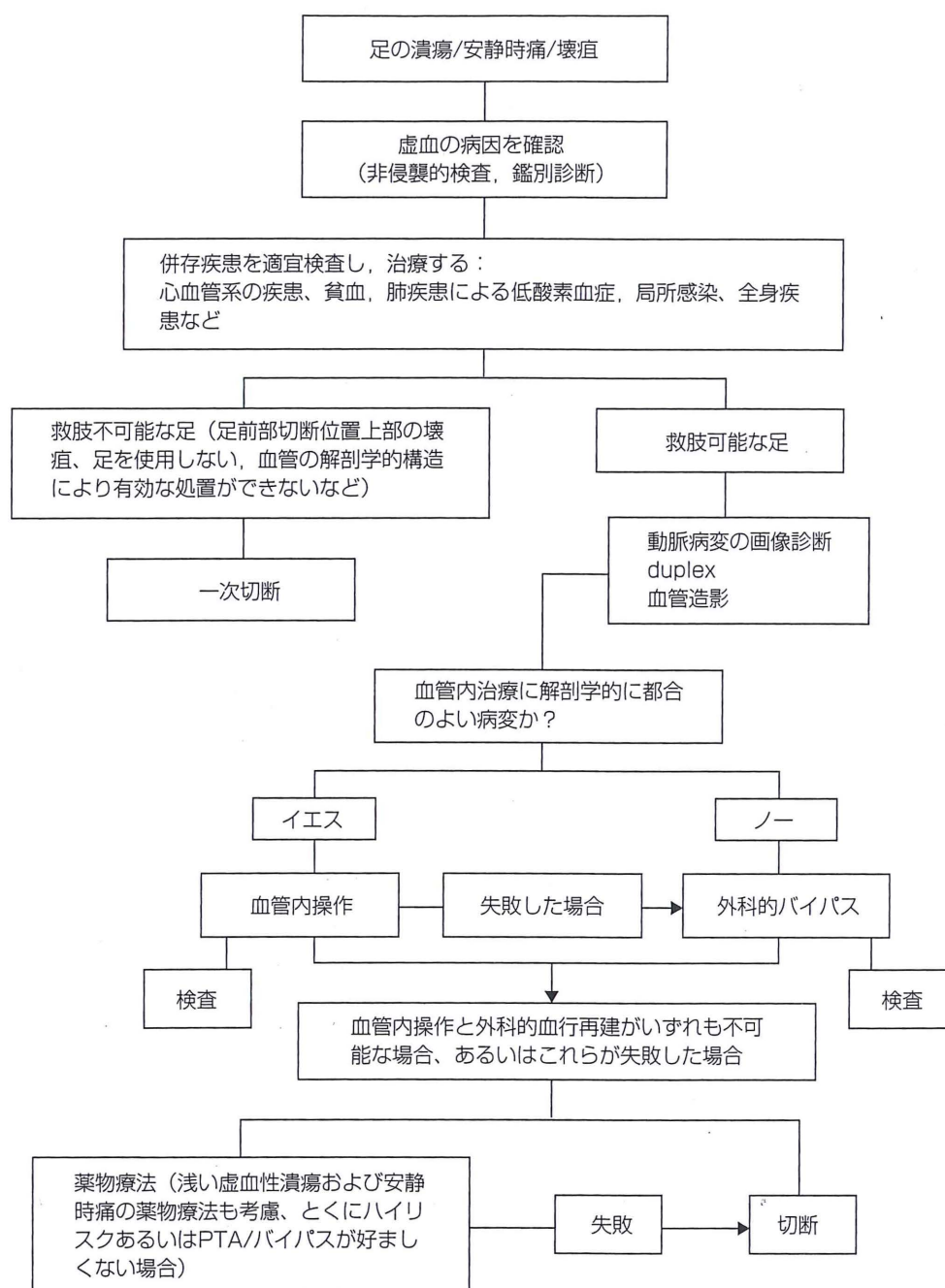
推奨事項 86 重症下肢虚血の治療における血管作動薬

重症下肢虚血患者における血管作動薬はほとんど適切に検討されていない。結果が確信できるものでないものか否定的なものであるために、現行の薬物は慢性重症下肢虚血患者では推奨できない。

D4.3.4 遺伝子誘発性治療的血管新生

最近の下肢虚血の動物モデルを使用した研究で、側副血行路の発達を促進させたり拡大させたりする血管内皮細胞増殖因子(VEGF)の組換え型製剤を使用できることが立証されている。血行不全を治療するこの最新の療法は「治療的血管新生」と呼ばれてきた⁴⁹⁾。ヒトCLIの試験に使用できる血管由来サイトカインの組換え型蛋白製剤は未だ存在しない。遺伝子移入は治療的血管新生を遂行するための代替療法の1つである。血管内皮細胞増殖因子(VEGF)の場合、VEGF遺伝子が健康な細胞からの蛋白質の自然な分泌を可能にするシグナル配列をコード化するという一方で、とくに注目されている療法である⁵⁰⁾。したがって、遺伝子生成物の影響は、形質移入細胞に限定されないで、新生血管形成を担う内皮細胞に対する遺伝子生成物(VEGF蛋白質)のパラクリン作用により血管に増幅される。血管の血行を生かすための遺伝子治療は、当初CLI患者においてVEGFノノヘミドDNA(phVEGF₁₆₅)の動脈内遺伝子移入により実施された⁵¹⁾。治療は用量増加法を用いて行い、初期用量は100μg phVEGF₁₆₅であった。安静時痛(壊疽のない)患者3名が1,000μgで治療された後は、実施された1年目の追跡調査により、虚血肢への血流が改善され、安静時痛の回復が維持さ

D4.18 CLI患者の管理アルゴリズム



D5 重症下肢虚血の経済面

重症下肢虚血の患者の診断, 治療的管理は, 多数の状況下で広範に検討されている。あいにく, 和文は必ずしも比較可能な方法で報告されていない。

D5.1.1 診断手技のコスト

英国における1995年の重症下肢虚血患者の診断検査の総コストを, HartとGuest¹⁾が, 有用な統