



奈良県医師会透析部会誌
(第23巻 第1号 2018) に

臨床工学科 野口 幸 技士長の
論文が掲載されました



[原 著]

皮膚還流圧 (SPP) 測定による 慢性維持透析患者の下肢動脈疾患 (PAD) 発症に関連する危険因子

医療法人 康仁会 西の京病院 臨床工学科¹⁾ 透析センター²⁾

野口 幸¹⁾, 大宮 優¹⁾, 松田澄人¹⁾, 明石清忠¹⁾, 二神徳明¹⁾,
山岡みゆき²⁾, 渡邊美智子²⁾, 林 知行²⁾, 吉岡伸夫²⁾, 高比康臣²⁾

RISK FACTOR ASSOCIATED WITH PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE IN HEMODIALYSIS
PATIENTS: SKIN PERFUSION PRESSURE STUDY

MIYUKI NOGUCHI¹⁾, YU OOMIYA¹⁾, SUMITO MATSUDA¹⁾,
KIYOTADA AKASHI¹⁾, NORIAKI FUTAKAMI¹⁾, MIYUKI YAMAOKA²⁾,
MICHIKO WATANABE²⁾, TOMOYUKI HAYASHI²⁾, NOBUO YOSHIOKA²⁾,
YASUOMI TAKAHI²⁾

1) *Department of Clinical Engineering, Nishinokyo Hospital*

2) *Dialysis Center, Nishinokyo Hospital*

Key words : skin perfusion pressure (SPP), Peripheral Arterial Disease (PAD), 透析, 危険因子

緒言

末梢動脈疾患 (Peripheral Arterial Disease : PAD) は, 動脈硬化による閉塞疾患で, 年々増加の一途を辿っている. また, PAD を発症した患者の, 約1~2%で重症下肢虚血 (Critical Limb Ischemia : CLI) を発症すると言われてている¹⁾.

透析患者は糖尿病, 高血圧症, 脂質異常症, さらに慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常 (CKD-mineral and bone disorder : CKD-MBD) により, 非透析患者に比べて PAD の発症率も高くなり, CLI に至るケースもある²⁾. このように PAD の発症率が高い透析患者には, 早期発見のためのスクリーニング検査と適切な治療が重要である³⁾.

透析患者の下肢動脈血流検査は, 足関節上腕血圧比 (Ankle Brachial Pressure Index ; ABI) が主流であったが, 最近, 皮膚灌流圧 (Skin Perfusion Pressure ; SPP) で血流を評価する施設が増えてきた.

SPP は透過深度が皮膚表面から1~2mm 程度となるレーザー光を使用し, レーザードプラセンサーによって下肢の微小循環レベルでの血流評価が行える. SPP は50mmHg をカットオフ値とすると透析患者で感度84.9%, 特異度76.6%との報告があり⁴⁾, ABI, TBI, TCPO₂に比べて感度, 特異度が高いことから PAD の診断に有効である (表1). さらに, 透析患者は全身の動脈硬化が著しく, メンケベルグ型動脈硬化症を呈するため, ABI で測定すると正常値に比べて高値を示すことがあるという報告があり, 血管石灰化の影響がない SPP が透析患者の下肢血流評価に有用であると言われている^{5) 6) 7)}. また, 糖尿病透析患者は末梢神経障害を有し, 無症候性に PAD を発症している患者も少なくないので, スクリーニング検査による早期発見が重要となる.

当院透析センターでは約360名の患者が透析療法を受けており, PAD の早期発見に SPP を使用し, プロトコールに従ったスクリーニング検査を行い救肢に努めている.

今回, そのスクリーニング目的に実施した

SPP 値と各種パラメーターを分析し、透析患者の PAD 発症に関連する危険因子を抽出したで報告する。

表 1. 下肢動脈検査の特徴

検査	カットオフ値	感度	特異度
ABI	0.9	29.9	100
TBI	0.6	45.2	100
t_cPO_2	50	61.1	70.0
SPP	50	78.6	91.6

(Koji Okamoto, et al : Non-invasive Diagnostic Modality for Arterial Occlusive Disease in Hemodialysis Patients. J Jpn coll Angiol. 2006 ; 46 : 829-835 より)

対象と方法

患者背景は表 2 に示す。対象は 2011 年 1 月～2014 年 12 月まで、当院透析センターに通院している外来維持透析患者 280 名 560 肢で男性 177 名、女性 103 名である。平均年齢は、 69.9 ± 11.7 歳、平均透析年数は、 5.5 ± 6.3 年であった。

SPP はベットサイドで透析前に測定した。測

定部位は右下肢足背・足底、左下肢足背・足底の 4 箇所とし、下肢不随意運動のある患者、下肢切断のある患者は除外した。測定機器には KANEKA MEDICAL 社製皮膚灌流圧測定装置 PAD4000 を使用した。

測定結果で $SPP \geq 50$ mmHg を non PAD 群とし、 $SPP < 50$ mmHg を PAD 群とした。

検討項目は年齢、性別、透析年数、冠動脈形成術 (PCI) 歴と、高血圧症、糖尿病の有無、トリグリセライド (T-G)、LDL コルステロール (LDL-C)、HDL コルステロール (HDL-C)、non HDL コルステロール (non HDL-C) で、さらに、アルブミン (ALB)、C 反応性蛋白 (CRP)、カルシウム (Ca)、リン (P)、intact PTH、 β_2 ミクログロブリン (β_2 -MG) である。

統計学的検討には、IBM 社製 SPSS O R Statistics Ver.20 を使用し、2 群間の比較は two sample t test 検定、カテゴリカル変数は χ^2 検定、多変量解析はロジスティック回帰分析で危険率 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

表 2. 患者背景

Parameter	n=280
年齢 (Y/o)	69.9 ± 11.7
性別 (male/female)	177/103
透析年数 (y)	5.5 ± 6.3
HT	181
DM	147
PCI 歴	75
T-G (mg/dl)	106.6 ± 64.8
LDL-C (mg/dl)	84.2 ± 27.1
HDL-C (mg/dl)	50.2 ± 16.9
non HDL-C (mg/dl)	105.7 ± 31.3
CRP (mg/dl)	0.55 ± 1.42
Alb (mg/dl)	5.6 ± 2.5
Ca (mg/dl)	8.65 ± 0.68
P (mg/dl)	5.32 ± 1.31
intact PTH (pg/ml)	194.3 ± 142.6
β_2 -MG (mg/dl)	285.5 ± 7.5

結果

SPP \geq 50mmHgを non PAD群, SPP<50mmHgを PAD 群に分け2群間で比較した(表3). non PAD 群が214名で PAD 群が66名であった.

non PAD 群 が68.5 \pm 11.9歳, PAD 群 が74.5 \pm 9.5歳で PAD 群の年齢が高かった (P<0.0001).

さらに, PAD 発症のリスクが増加する60歳以上と60歳未満で検討すると, 60歳以上が non PAD 群で214名のうち203名 (94%), PAD 群は, 66名のうち62名 (93%) で両群に有意な差を認めなかった.

透析年数は non PAD, PAD, 2群間で有意な差は認めなかった. さらに, 透析年数を5年以上と5年未満の患者比較したが有意な差を認めなかった.

高血圧症を合併する患者は, 2群間に有意な差は認めなかったが, 糖尿病合を合併する患者は,

PAD 群で66名のうち44名 (66%) で有意に多かった (P=0.01).

PCI 歴は PAD 群で66名のうち26 (40%) と有意に多かった (P=0.01).

ALB は本来栄養状態のマーカーであるが, 炎症を反映されるとされ non PAD 群で3.5 \pm 1.8mg/dl, PAD 群は3.3 \pm 0.2mg/dl と有意に PAD 群が低かった (P=0.05).

炎症マーカーである CRP は, non PAD 群で0.39 \pm 1.06mg/dl, PAD 群 は1.10 \pm 2.17mg/dl と PAD 群で有意に高値を認めた (P<0.0001).

動脈石灰化の指標である intact PTH は, non PAD 群で183.5 \pm 146.0pg/ml, PAD 群は231.7 \pm 124.1pg/ml と PAD 群で高値を認めた (P=0.01).

また, T-G, HDL-C, LDL-C, non HDL-C, Ca, P, β 2-MG は2群間で有意な差は認めなかった. これらの結果から, PAD 発症の危険因子を抽出するため多変量解析を行った.

表3. non PAD 群と PAD 群の比較

Parameter	SPP \geq 50 (n=214)	SPP<50 (n=66)	P-value
年齢 (y/o)	68.5 \pm 11.9	74.5 \pm 9.5	<0.0001
年齢 (over60y.o)	203 (94%)	62 (93%)	0.13
性別 (male)	110 (51%)	65 (92%)	0.01
透析年数 (y)	5.7 \pm 6.3	5.3 \pm 5.7	0.64
透析年数 (over5.0y)	87 (40%)	21 (31%)	0.13
HT	132 (61%)	49 (74%)	0.06
DM	103 (48%)	44 (66%)	0.01
PCI 歴	48 (22%)	26 (40%)	0.01
T-G (mg/dl)	103.0 \pm 61.5	119.5 \pm 74.4	0.12
LDL-C (mg/dl)	84.6 \pm 27.6	82.9 \pm 25.1	0.67
HDL-C (mg/dl)	51.1 \pm 17.5	47.1 \pm 14.4	0.63
non HDL-C (mg/dl)	105.2 \pm 31.0	107.5 \pm 32.6	0.63
CRP (mg/dl)	0.39 \pm 1.06	1.10 \pm 2.17	<0.0001
Alb (mg/dl)	3.5 \pm 1.8	3.3 \pm 0.2	0.05
Ca (mg/dl)	8.6 \pm 0.6	8.6 \pm 0.7	0.62
P (mg/dl)	5.3 \pm 1.3	5.2 \pm 1.0	0.51
intact PTH (pg/ml)	183.5 \pm 146.0	231.7 \pm 124.1	0.01
β 2-MG (mg/dl)	25.2 \pm 7.6	26.6 \pm 6.9	0.23

多変量解析の結果、糖尿病でオッズ比が2.69、信頼区間1.24-5.83、 $P=0.01$ 、CRPがオッズ比2.18、信頼区間1.039-4.60、 $P=0.03$ であった。よって、糖尿病、CRP高値の患者がPAD発症の危険因子であると考えられた（表4）。

考察

透析患者は糖尿病、高血圧症、脂質異常症、CKD-MBDなど様々な合併症を有している。これらの合併症は、PADの危険因子となり発症率を増加させる⁸⁾。

本研究ではSPPのスクリーニング検査から、PAD発症の危険因子を解析することを目的とした。その結果、PAD群はPCI歴のある患者が多く、intact PTHは高く、ALBが低い値を示した。さらに多変量解析の結果、糖尿病を合併している患者のCRP0.3mg/dl以上の患者がPAD発

症のリスクが高い可能性が示唆された。

高血糖はAGEによる酸化ストレスを誘発、サイトカインを分泌し一酸化窒素（NO）を不活性化させ血管内皮細胞が障害され、動脈硬化が惹起される^{9) 10)}。これらの要因により、末梢動脈の循環が阻害されPADが発症する。

糖尿病透析患者はPADの発生率も高いという報告もなされているため¹¹⁾、日々のスクリーニングが重要であると考えられる。

当院透析センターにおいてもPAD群で66名のうち43名（65%）が糖尿病を有しており、PADの早期発見のため日々の視診、聴診、触診、さらにフットケアを含めた日常の観察が重要であると考えられる。また、PADの発症や下肢切断のリスクとして、血糖値のコントロールが大きな影響を与えるといわれている¹²⁾。実際、血糖値が高い患者は、末梢血管カテーテル治療後の血管再狭窄率と

表4. PAD発症の危険因子

Parameter	Odds ratio	95% CI	P-value
年齢 (over60y.o)	2.07	0.65-6.54	0.21
性別 (male)	0.79	0.36-1.72	0.55
透析歴 (over5.0y)	0.72	0.42-1.81	0.72
HT	1.48	0.70-3.12	0.30
DM	2.69	1.24-5.83	0.01
PCI	1.58	0.74-3.40	0.23
T-G (mg/dl)	1.40	0.48-4.08	0.53
LDL-C (mg/dl)	4.45	0.64-31.05	0.13
HDL-C (mg/dl)	0.89	0.40-1.95	0.77
non HDL-C (mg/dl)	0.27	0.04-1.53	0.14
CRP (mg/dl)	2.188	1.039-4.60	0.03
Alb (mg/dl)	1.31	0.60-2.85	0.49
Ca (mg/dl)	0.81	0.38-1.76	0.60
P (mg/dl)	0.64	0.27-1.54	0.32
intact PTH (pg/ml)	1.3	0.67-2.74	0.38
β_2 -MG (mg/dl)	0.91	0.38-2.15	0.83

下肢切断の発生率がともに高く、重篤な感染症が発症し敗血症に至る症例を経験することも少なくない。

本研究では糖尿病群と非糖尿病群の2群での比較であり、血糖値、HbA1C、グルコアルブミン (GA) による検討は行っていない。よって、これらのパラメーターを追加し解析することで、さらに精度の高いスクリーニング検査が実施できると考える。

CRPは全身の炎症反応を反映するマーカーである。持続する炎症により、NOの生物学的活性低下とNO不活化の亢進でNOと活性酸素のバランスが崩れ活性酸素が過多となることで血管内皮を障害し動脈硬化に進展する^{12) 13)}。したがってCRP値が持続的に上昇して患者は潜在的に動脈硬化が進み血管内皮の炎症が進展している無症候性下肢動脈疾患を発症している可能性も考えられる。

透析療法は血液がダイアライザーや血液回路に接するため、酸化ストレスの亢進がNOを不活化させ、動脈硬化を助長する可能性がある。よって、臨床的に自覚症状が認められない患者でも、CRP値が高い透析患者は十分な観察を要する。また、持続する炎症マーカーの異常は、ダイアライザーに対する生体不適合の可能性が示唆されるので異なる素材のダイアライザーに変更する処置も必要となる。最近、抗炎症作用があり生体適合性に優れているダイアライザーも開発されているので¹⁴⁾、患者にあった透析膜を選択することがPAD発症のリスクを低減できる可能性がある。

無症候性下肢動脈疾患は、間歇性跛行、下肢痛が出現しない患者で、高齢者で糖尿病を有する患者に見られると言われている¹⁵⁾。

本研究においてもPAD群は、non PAD群に比べて年齢が有意に高く、糖尿病を合併している患者が多かった。ALB値は本来栄養状態のマーカーであるが、CRPと同様に炎症のマーカーとして重要である。PAD群では多くの蛋白質が消費され、ALBが異化作用により分解されると考

えられるが、今回の検討ではCRPとALBの関係についての評価は不十分なため、今後、更なる検討が必要である。

CKD-MBDは骨代謝の異常だけではなく、全身の血管系疾患に大きな影響を与え生命予後に関与する¹⁶⁾。日本透析医学会が提示している「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」では、intact PTHを60pg/ml以上240pg/ml以下の範囲に管理することが望ましいとされている。今回の結果ではPAD群のintact PTHは 231.7 ± 124.1 pg/mlとガイドラインのほぼ上限である。intact PTH値は現行のガイドラインの範囲でしっかりコントロールすることでPAD発症のリスクを低減することが可能であると思われる。

intact PTHが高くなると、心血管系の石灰化による冠動脈疾患が増加する。透析患者における心血管病変の発症率は健常人に比べ20倍以上で、死亡率は非透析患者よりも極めて高率であり、PADを発症している患者は、冠動脈疾患、脳動脈疾患を合併していることが多いとの報告がある^{17) 18)}。

今回、PCI歴のある患者においてPAD群で60%と高い割合で冠動脈疾患を有していることが判明した。PADの生命予後の因子として心血管イベントによる死亡率も注目されていることから、PADを有する透析患者は、心血管病変のスクリーニング検査も並行して行うのが望ましいと考える。

また、血清PTHが高値になるほど、リンの管理目標達成が困難になることが示されており、リン吸着剤の服用、さらに、食事指導を含めた集学的な管理がPADの予防に重要であると考えられる。

透析年数が長くなるほどPADのリスクが増加すると言われているが、両群で有意な差を認めなかった。透析患者は高血圧や高血糖のほか、炎症や酸化ストレスなどにおいて、すでに保存期CKDに動脈硬化が進展しており、その多様性において透析年数だけでは有意差が出なかったものと思われる。よってPADの予防と早期発見のた

めにはCKD早期からスクリーニング検査を開始する必要があると考える。

本研究により透析患者のPAD発症の危険因子を見出すことができたが、透析患者は様々な合併症を有しておりPADの発症率も高いので継続した臨床研究が必要である。

結語

今回、透析患者のSPP値と各種パラメーターとの関連を解析した。

PAD発症危険因子は、糖尿病の合併とCRP値が 0.3mg/dl 以上であった。

文献

- 1) Adam DJ, Beard JD, Cleveland T: BASIL Trial Participants. Bypass angioplasty in severe ischemia of the leg. multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005 ; 366 : 1925-1934
- 2) O, Hare, A. and Johansen, K : Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011 ; 12 : 2838-2847
- 3) 小林修三：透析患者における末梢動脈疾患. *日本透析医学会雑誌*2011 ; 26 : 209-218
- 4) Okamoto K, Oka M, Maesato K : 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 : 269-276
- 5) 鋤柄佑三江, 鍋田磨美, 松下みき：皮膚灌流圧（SPP）による透析患者の下肢虚血の評価. *静岡県立総合病院医学雑誌*2011 ; 23 (1) 75-79
- 6) 滝沢真美, 木村美津子, 宮川尚之：皮膚灌流圧（SPP）による透析患者の下肢血流の評価について. *臨床透析*2008 ; 24 (10) : 109-111
- 7) Utsunomiya M, Nakamura M, Nagashima Y : Predictive Value of Skin Perfusion Pressure After Endovascular therapy for Wound Healing in Critical Limb Ischemia. *J Endovasc ther* 2014 ; 21 : 662-670
- 8) Ghimire M, Pahari B, Das G, Sharma SK, Das GC : Prevalence of Peripheral Arterial Disease (PAD) in End Stage Renal Disease (ESRD) Patients on Hemodialysis : a study from central Nepal. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2014 ; Jul-Sep ; 2 (47) : 81-184.
- 9) 山岸昌一：糖尿病大血管症の分子構造. *SHINZO* 2010 ; 42 (6) : 702-705
- 10) Yamagishi S, Imaizumi T : Dabetic vascular complication : pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. *Curr Pharm Des* 2005 ; 11 : 2279-2299
- 11) Ishii H, Kumada Y, Takahashi H, Toriyama T, Aoyama T, Tanaka M, Yoshikawa D, Hayashi M, Kasuga H, Yasuda Y, Maruyama S, Matsubara T, Matsuo S, Murohara T : 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 ; May ; 55 (5) : 1304-1309.
- 12) 東幸仁：血管内皮機能を診療に生かす (overview). *SHINZO.* 2014 ; 46 (10) : 1318-1323
- 13) Cai H, Harrison DG : Endothelial dysfunction in cardiovascular disease : the role of oxidant stress. *Circ Res.* 2001 ; 87 : 840-844
- 14) 森本嘉純, 田辺由紀, 細川将太, 園部富裕, 錦織恒太, 菊池武, 安岡大資：長期使用における新型PMMA膜NFの抗炎症作用と臨床

- 評価. 別冊ハイパフォーマンスメンブレン’
14. 2014 ; 77 : 199-202
- 15) Amer MS, Omar OH, Reda RA, Rahman
TT, Rasheedy D : Abdominal Aortic
Diameter and the Risk for Asymptomatic
Peripheral Arterial Disease in Patients with
Type 2 Diabetes. Int J Angiol. 2015 ;
Jun;24 (2) : 113-120
- 16) 藤井秀毅 : PTH の役割. 腎と透析 '9.
2015 ; 9 (79) : 405-409
- 17) 倉橋雅彦 : 透析患者における心疾患の成因と
病態. SHINZO 2013 ; 45 (5) : 494-501
- 18) 榊原俊介, 寺師浩人 : PAD/CLI の病態と診
断. SHIZO 2013 ; 45 (1) : 6-15