

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

岡本 好司 岡 真知子 真栄里恭子 真野 勉 池江 亮太
守矢 秀和 大竹 剛靖 小林 修三

要 旨：透析患者において，末梢動脈閉塞症 (PAOD) は生命予後・QOLを考えるうえで重要な問題である。PAODに対するスクリーニング検査として足関節 / 上腕血圧比 (ABPI) が広く使われているが，血管の石灰化などによりスクリーニング感度が低い。そこでわれわれは36人の透析患者に対し multidetector-row computed tomography (MDCT) を施行し，皮膚灌流圧 (SPP) と ABPI の検出精度を検討した。ABPI の感度は29.9% と非常に低値であったが，SPP の感度・特異度はそれぞれ84.9%・76.9% であった。SPP は透析患者においても末梢動脈閉塞性病変のスクリーニング検査として非常に有用であった。(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 829-835)

Key words: peripheral arterial occlusive disease, hemodialysis patients, ankle brachial pressure index, skin perfusion pressure

序 論

透析患者において末梢動脈閉塞症 (peripheral arterial occlusive disease: PAOD) は生命予後・quality of life (QOL) の規定因子として重要な課題である¹⁾。これまでスクリーニング検査としては上腕・足関節血圧比 (ankle brachial pressure index: ABPI) が一般的であった。また非透析患者での報告では ABPI は症状・血管造影所見の重症度とも良好な相関が認められるという報告があり，PAOD の検出に広く使われてきた²⁻⁵⁾。しかし，中膜の石灰化を生じるメンケベルグ型動脈硬化などにより血管のコンプライアンスが低下している症例においては，血圧以上のカフ圧によっても血流が遮断されず，見かけ上 ABPI の値が高値となる可能性がある。また，より末梢の動脈が傷害されている症例でも ABPI による狭窄病変の検出には限界がある^{4,5)}。糖尿病患者においては，17~24% に偽陰性を認めるといわれており，透析患者や高齢者においても同様の報告がある⁵⁻⁷⁾。

現在まで PAOD に対するさまざまな無侵襲的スクリーニング方法が検討されており^{5,8,9)}，ABPI 以外の方法として toe-brachial pressure index (TBI)・経皮酸素分圧

(tc-PO₂)・皮膚灌流圧 (skin perfusion pressure: SPP) などが報告されている^{10,11)}。特に SPP は非透析患者における PAOD の診断において80%近い検出率が報告されている¹⁰⁾。しかし透析患者において，これらの方法を比較検討した報告は少ない。そこでわれわれは，multidetector-row computed tomography (MDCT) を施行して，下肢動脈 (外腸骨動脈以下の末梢動脈) を描出し，透析患者における病変レベルごとの ABPI・SPP の検出精度を検討した。

対 象

対象は当院維持透析患者のうち下肢切断術を施行されていない1140例280肢 (男性94例，女性46例，年齢67.2 ± 10.2歳) とし，ABPI と SPP を測定した。その中で同意の得られた36例72肢 (男性25，女性11例，年齢61.9 ± 12.7歳) に対し MDCT を施行した。

方 法

(1) 動脈狭窄病変の検出

同意の得られた36例に対し，MDCT (GE Medical System社製 Light Speed Ultra) を施行した。全量100 ml

の造影剤 (Iopamiron 370) をインジェクターにて3ml/秒の速度で注入し、腎動脈起始部の大動脈における最大造影剤濃度のタイミングより3秒後から撮像を行った。その後、三次元再構成にて血管描出を行った。外腸骨動脈起始部 - 膝関節の区域の動脈に関しては面積法で75%以上の狭窄を有意狭窄とし、それより末梢の動脈は、造影剤の途絶をもって有意狭窄とした。

(2) 無侵襲的検査による血流評価

全透析患者に対し、透析終了後15分間経過後に臥位でABPI・SPPを測定した。

ABPIの値はブラッドアクセスのない上肢で測定した上腕血圧と足関節血圧をもって測定した (Colin社製ABI-form)。SPPの値はセンサーが足背中央部の血管のない部分にあたるようにカフを巻き測定した (Kaneka社製 Laser Dopp PV2000)。なおSPPについては、非高血圧非喫煙健康人20名を対象として正常変動範囲を計測した。また、検査ごとの測定誤差・技師ごとの測定誤差を判定するため健康人1人あたり2人の熟練した技師がそれぞれ24時間の間において2回、あわせて4回測定を行った。

(3) 解析

結果は平均値±標準偏差で示し、群間比較はunpaired-t検定で行った。CT施行例36例72肢におけるCT所見・ABPI・SPP値より、動脈狭窄所見を認めた症例・膝上の動脈狭窄病変を伴った症例との2階層に分け、receiver operating characteristics (ROC) 解析を行い、感度・特異度を導き出した (S.P.S.S.社製SPSSII)。動脈狭窄病変を伴わない透析患者におけるABPI・SPPの変動範囲を調べるため、CT施行例36例のうちCTにおいて、狭窄を認めなかった症例のABPI・SPP値より、正規分布に近似させ95%有意水準の範囲を求めた。また、全透析患者のSPP値とABPI値の相関関係を求めた。病変を膝上・膝下・足関節下の3カ所に分類し、狭窄所見を認める部位の箇所数で0~3の半定量で定義し、糖尿病合併透析患者・非糖尿病透析患者に分けて予測因子の検定を行った (stepwise logistic regression analysis)。

結 果

MDCT施行36例の検討で、症状・徴候では間欠性跛行と下肢倦怠感に、合併症では冠動脈疾患の既往に、

狭窄のある・なし、狭窄の部位の違いにおいて有意差を認めた (Table 1)。

CT施行例の内訳は、36例72肢中12肢に膝上と膝下の双方に狭窄を認め、34肢に膝下の狭窄を認めた。膝上の狭窄を認めた症例では全例で末梢の狭窄病変を伴っていた (Table 2)。

ABPIのROC解析によると、ABPI 0.9未満における感度は29.9%であり、特異度は100%であった (Fig. 1)。膝上病変を伴う症例における感度・特異度はそれぞれ75.0%と94.2%であった (Fig. 2)。

一般健康人のSPPの正常範囲は 79 ± 14 mmHg, intra-observer varianceは4.81%, inter-observer varianceは2.79%であった。SPPのROC解析を行ったところ、SPP 50 mmHg未満における感度は84.9%であり、特異度は76.9%であった。カットオフを45 mmHgとした場合、感度・特異度はそれぞれ、78.6%と91.6%であった (Fig. 1)。膝上病変を伴う症例における感度・特異度はそれぞれ84.8%と59.5%であった (Fig. 2)。

動脈狭窄病変を伴わない透析患者における、ABPIとSPPの変動範囲を調べるため、CTにて狭窄病変を伴わなかった肢のABPIとSPP値を正規分布に近似し、ABPIはtwo tail, SPPはone tailとして、有意水準95%の範囲を求めたところ、ABPIは1.02~1.42, SPPは39 mmHg以上であった (Fig. 3)。

全透析患者140例280肢のABPIを測定したところ、28肢 (10.0%) が0.9未満であった。SPPは280肢のうち14肢は付随運動や圧変動のため測定不能であったが、測定可能であった266肢のうち110肢 (41.4%) がSPP 50 mmHg未満であった (data not shown)。

ABPI・SPP双方測定可能であった266肢について、ABPI値とSPP値とは有意な相関関係にあったが、 R^2 が0.0681と非常に弱い相関関係であった (Fig. 4)。

病変の領域についての独立危険因子の検定を多変量解析により行った。非糖尿病患者においては高血圧罹患期間が採択された。糖尿病合併症例では、性別・年齢・腎障害罹患期間が採択された (Table 3)。

考 察

PAODは近年注目されてきており、透析患者における非外傷性の下肢切断率は非透析患者の10倍といわれている¹²⁾。1991~1994年のデータでは、透析患者全体における下肢切断率は4.3/100人・年、糖尿病合併透析

Table 1 Inspection modality, symptom and previous history as a predictor of arterial stenosis in multidetector-row computed tomography (MDCT) in the serial portion of the leg (72 limbs of 36 cases)

		No stenosis	Stenosis above knee	Stenosis only below knee
Background	Limbs	26	12	34
	Age	59.0 ± 10.7	69.0 ± 9.9	63.5 ± 13.5
	Duration of hemodialysis	4.9 ± 3.7	6.0 ± 3.8	7.8 ± 7.8
	Duration of renal insufficiency	12.8 ± 9.9	14.3 ± 3.9	13.2 ± 7.5
ABPI		1.22 ± 0.10	0.77 ± 0.23*	1.08 ± 0.28**
SPP		74.8 ± 28.5	25.0 ± 14.3*	37.6 ± 22.9**
Symptom (%)	Claudication (< 300 m)	0.0	75.0*	11.8**
	Coldness	46.1	66.7	52.9
	Fatigue of low limbs	23.1	91.7*	32.4**
	Ulcer	0.0	0.0	0.0
	Pain	0.0	8.3	11.8
Complication (%)	Diabetes mellitus	30.8	66.7	44.1
	Hypertension	53.8	50.0	67.6
	History of coronary artery disease	7.7	66.7*	20.6**
	History of cerebrovascular disease	7.7	16.7	2.9

No stenosis: no arterial stenosis in MDCT, ABPI: ankle-brachial blood pressure index, SPP: skin perfusion pressure, History of coronary artery disease, previous history of angina pectoris or myocardial infarction, History of cerebrovascular disease, previous history of clinical cerebral infarction or hemorrhage, Values are mean ± 1SD (age, duration, ABPI and SPP), *: p value < 0.05 (vs stenosis only below knee), **: p value < 0.05 (vs no stenosis)

Table 2 Distribution of arterial stenosis in the portion of limbs

	Lesion		Limbs n = 72
	Above knee	Below knee	
Stenosis above knee and below knee	+	+	12
Stenosis only above knee	+	-	0
Stenosis only below knee	-	+	34
No stenosis	-	-	26

患者におけるそれは13.8 / 100人・年であり，近年さらに増加傾向にある¹²⁾。

Dossaらの報告では，PAODによる下肢切断後の非透析患者の2年生存率は79%であるのに対し，下肢切断後の透析患者におけるそれは27%であった¹³⁾。ABPIは広く使われている診断ツールの一つではあるが，早期病変を含めたPAODに対する十分な検出力は期待できない^{14, 15)}。今回の検討で示したとおり，特に透析患者ではその傾向が顕著であった。K/DOQI clinical practice guidelinesでは，ABPIやTBIは偽陰性が多いと言及しているが，現実的には低侵襲であることと検査方法の簡便さによりこの2法をスクリーニング法として推奨し

ている¹⁶⁾。

しかし実際には透析患者では，血管の高度石灰化や高頻度の末梢病変の存在のために，ABPIやTBIがスクリーニング検査として適切ではないことが指摘されてきた。今回のわれわれの検討ではABPI 0.9未満をカットオフとした場合，70%以上の偽陰性を認めた。膝下の動脈狭窄病変のみを伴う症例のABPI値は1.08 ± 0.28で跛行を認めたものは11.8%のみであった。これはABPIが足背動脈と後脛骨動脈のいずれか高い方を採用しているためでもあり，膝下3分枝のうち1本でも開存していた場合は，病変の有無についてのスクリーニング精度は当然のことながら画像化したMDCTに及ばな

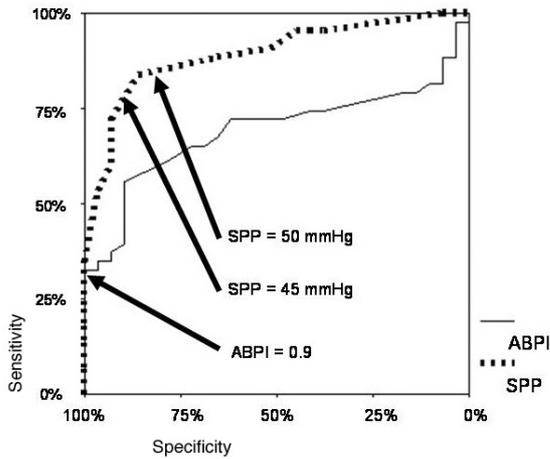


Figure 1 ROC analysis of modality as a predictor of stenosis below knee in MDCT.
ABPI: ankle-brachial blood pressure index, SPP: skin perfusion pressure

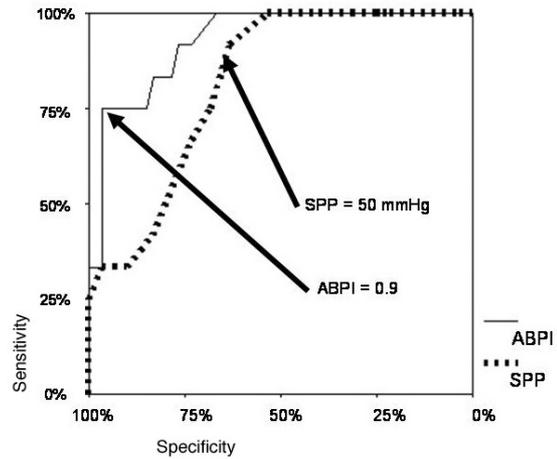


Figure 2 ROC analysis of modality as a predictor of stenosis above knee in MDCT.
ABPI: ankle-brachial blood pressure index, SPP: skin perfusion pressure

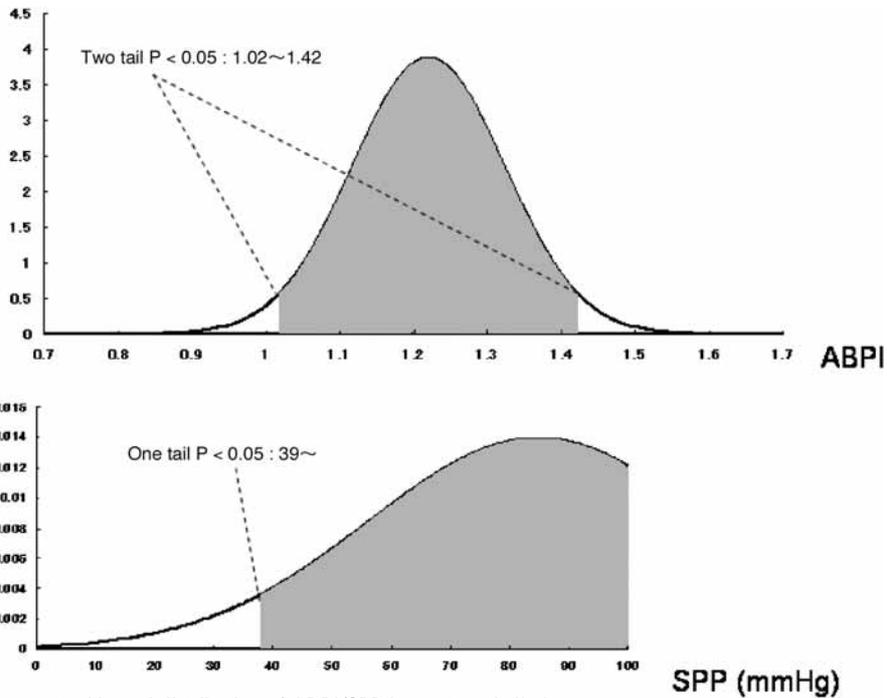


Figure 3 Normal distribution of ABPI/SPP in no stenosis limbs.
ABPI: ankle-brachial blood pressure index, SPP: skin perfusion pressure

い。

今回の検討でSPPがより精度の高い方法であることを示したが、これはレーザー Doppler法により皮膚の毛細血管循環という血流の最終律速段階を評価している

ためであると考えられる。この測定方法は、最初に Castronuovoらにより報告されている^{11,17,18)}。彼らは、SPPを約80%の検出感度を誇る無侵襲性のスクリーニング法と位置付けている。それに加えSPP 30mmHg

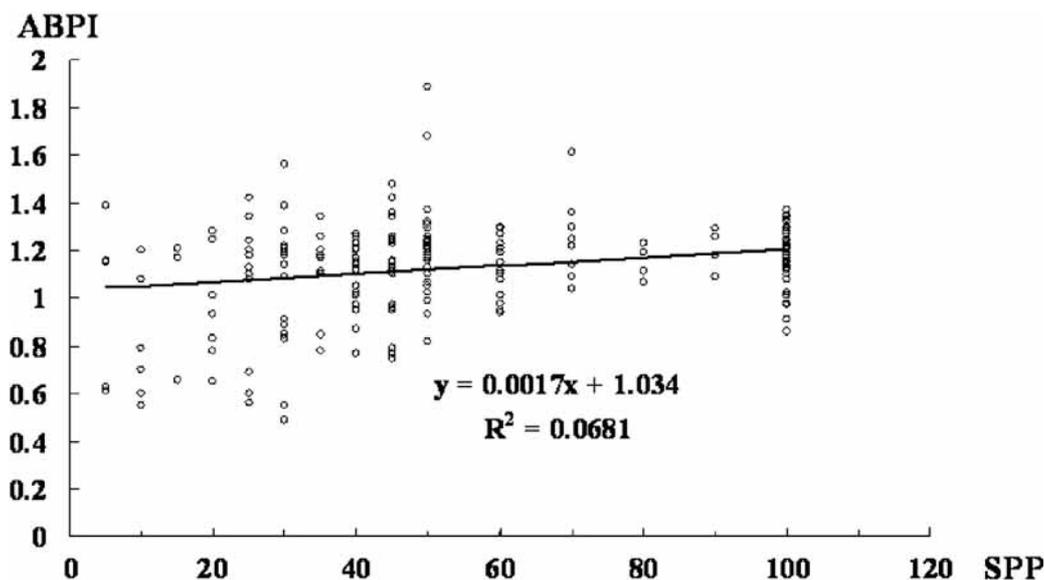


Figure 4 Correlation between ankle-brachial blood pressure index (ABPI) and skin perfusion pressure (SPP). There is significant correlation between ABPI and SPP ($R^2 = 0.0681$). Twenty eight of 280 limbs showed ABPI less than 0.9. One hundred and ten of 266 limbs (41.4%) showed SPP less than 50 mmHg.

Table 3 Stepwise logistic regression analysis of factors that affect artery stenosis progression in non diabetes mellitus or diabetes mellitus patients

Factors	Non DM	DM
Sex	0.003	0.289*
Age	0.287	0.276*
History of coronary artery disease	0.189	0.301
Duration of diabetes mellitus		0.228
Duration of hypertension	0.277*	-0.075
Duration of renal insufficiency	-0.685	0.556*
Duration of hemodialysis	0.662	0.091
R ²	0.279	0.708

Dependent factor is semi-quantity of length of stenosis lesion, only stenosis below ankle equals 1, stenosis below knee and ankle equals 2, stenosis of all lesions, above knee, below knee and below ankle, equals 3. Sex and the existence of coronary disease are qualitative factors.

DM: diabetes mellitus, Coronary artery disease: previous history of angina pectoris or myocardial infarction. Standard regression coefficients (β value), *: p value < 0.01

が局所のデブリードメント・切断後の切断面治癒の予測因子であるという報告があるように、SPPは治療効果判定法としても有用である¹⁹⁾。今回の検討では透析患者でも同様に診断ツールとして非常に有用であった。また透析患者におけるスクリーニングカットオフ値で最も検出精度が高いのは50mmHg(感度/特異度 =

84.9% / 76.9%)であることを示した。

SPPのカットオフ値を50mmHgとした場合、当施設における透析患者のPAOD罹患頻度は41.4%であった。これは、今までの13.5%という報告²⁰⁾より非常に高値である。これらの患者のうち、50.0%(55 / 110肢)は、無症状か冷感や痺れ程度の症状のみを認めるFontaine I度

相当であった。

今回MDCTと血管造影の所見とを比較検討していないが、MDCTは血管造影と同等の検出能を持つとされている²¹⁾。しかし、石灰化の強い病変に関しては再構成された石灰化部と血管内造影剤との完全な分離は困難であり、単軸像でCT値の中央値・window幅を調節し評価を行わざるをえなかった。今回の検討では、造影剤の途絶により閉塞病変の有無を定義したが、より軽度の病変の頻度はさらに高いことが予想される。足関節下のさらに末梢の病変を撮像するには、撮影タイミングをさらに遅らせる必要がある症例を認めた。

今回の検討では、太い近位の血管に狭窄がある症例では、全例末梢の動脈も同様に狭窄・閉塞を合併していた。太い血管から細い血管まで同様に障害され径が細いがゆえに末梢の動脈のほうが狭窄として先に認められるのか、それとも細い血管のほうがより障害が起こっており年月を経て太い血管まで病変が及ぶかどうかは今後検討が必要である。

MDCT上狭窄病変を認めなかった症例の検査値の正規分布を示したが、有意水準95%では、ABPIは1.02~1.42となり、これまでのカットオフ値である0.9~1.3という報告²²⁾より0.1程度高値であった。これは、血圧の修飾によることも否定できないが、透析患者自体の血管コンプライアンスの低下による可能性がある。SPPも同様に導き出すと39mmHgまでが正常変動範囲といえるが、スクリーニング検査として感度を優先すると50mmHgとしたほうが良いと考えられる。

糖尿病合併透析患者では、男性・冠動脈疾患の既往・腎不全罹患期間が病変の進展の危険因子であった。非糖尿病透析患者では、高血圧罹患期間が危険因子であった。これらのことから、糖尿病患者では、腎不全の進行を抑制する治療戦略が、非糖尿病では血圧の厳格な管理が早期から必要であることが示唆された。また、今回の検討では、糖尿病の有無では閉塞病変の頻度において有意差を認めず、非糖尿病透析患者であっても、慎重な観察が必要であることが示唆された。また糖尿病患者における切断の比率が非糖尿病患者と比べ3倍以上の開き¹²⁾があるということは、虚血の重症度のみではなく、虚血肢の神経障害・治癒遷延・易感染性などの因子が下肢の予後を規定していることを表しており、日々の管理が重要である。

結 論

今回、透析患者に対する下肢動脈閉塞性病変のスクリーニング方法として、ABPI・SPPの2法の検討を行った。その結果、SPPの感度・特異度は高く、有用であった。また、末梢病変を含めると透析患者の下肢閉塞性動脈硬化症の罹患率はかなり高頻度である可能性が示唆された。

文 献

- 1) Jaar BG, Astor BC, Berns JS et al: Predictors of amputation and survival following lower extremity revascularization in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2004, **65**: 613-620.
- 2) Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT: Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *Br J Surg*, 1969, **56**: 676-679.
- 3) Carter SA, Lezack JD: Digital systolic pressures in the lower limb in arterial disease. *Circulation*, 1971, **43**: 905-914.
- 4) Carter SA: Clinical measurement of systolic pressures in limbs with arterial occlusive disease. *JAMA*, 1969, **207**: 1869-1874.
- 5) Carter SA: Role of pressure measurements in vascular disease. In: Bernstein EF, ed. *Vascular Diagnosis*. Mosby, St Louis, 1993, 486-512.
- 6) Larsson J, Apelqvist J, Castenfors J et al: Distal blood pressure as a predictor for the level of amputation in diabetic patients with foot ulcer. *Foot Ankle*, 1993, **14**: 247-253.
- 7) Carter SA: Ankle and toe systolic pressures comparison of value and limitations in arterial occlusive disease. *Int Angiol*, 1992, **11**: 289-297.
- 8) Sumner DS: Noninvasive assessment of peripheral arterial disease. In: Rutherford RB, ed. *Vascular Surgery 3rd Edition*. Saunders, Philadelphia, 1989, 61-111.
- 9) Prineas RJ, Harland WR, Janzon L et al: Recommendations for use of non-invasive methods to detect atherosclerotic peripheral arterial disease - in population studies. American Heart Association Council on Epidemiology. *Circulation*, 1982, **65**: 1561A-1566A.
- 10) 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*, 1997, **26**: 629-637.
- 11) Holstein P: Ischaemic wound complications in above-knee amputations in relation to the skin perfusion pressure. *Prosthet Orthot Int*, 1980, **4**: 81-86.
- 12) O'Hare A, Johansen K: Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J*

- Am Soc Nephrol, 2001, **12**: 2838–2847.
- 13 Dossa CD, Shepard AD, Amos AM et al: Results of lower extremity amputations in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Surg*, 1994, **20**: 14–19.
- 14 McLafferty RB, Moneta GL, Taylor LM Jr et al: Ability of ankle-brachial index to detect lower-extremity atherosclerotic disease progression. *Arch Surg*, 1997, **132**: 836–841.
- 15 Leskinen Y, Salenius JP, Lehtimäki T et al: The prevalence of peripheral arterial disease and medial arterial calcification in patients with chronic renal failure: requirements for diagnostics. *Am J Kidney Dis*, 2002, **40**: 472–479.
- 16 K/DOQI Workgroup: K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2005, **45** (4 Suppl 3): S1–S153.
- 17 Faris I, Duncan H: Skin perfusion pressure in the prediction of healing in diabetic patients with ulcers or gangrene of the foot. *J Vasc Surg*, 1985, **2**: 536–540.
- 18 Castronuovo JJ Jr, Pabst TS, Flanigan DP et al: Noninvasive determination of skin perfusion pressure using a laser Doppler. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 1987, **28**: 253–257.
- 19 杉本郁夫, 山田哲也, 川西 順他: 慢性動脈閉塞症に対する症候別の無侵襲診断法. *脈管学*, 2003, **43**: 297–301.
- 20 Nakamura S, Sasaki O, Nakahama H et al: Clinical characteristics and survival in end-stage renal disease patients with arteriosclerosis obliterans. *Am J Nephrol*, 2002, **22**: 422–428.
- 21 Schertler T, Wildermuth S, Alkadhi H et al: Sixteen-detector row CT angiography for lower-leg arterial occlusive disease: analysis of section width. *Radiology*, 2005, **237**: 649–656.
- 22 Dormandy JA, Rutherford RB: Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg*, 2000, **31** (1 Pt 2): S1–S296.

Non-invasive Diagnostic Modality for Peripheral Arterial Occlusive Disease in Hemodialysis Patients

Koji Okamoto, Machiko Oka, Kyoko Maesato, Tsutomu Mano, Ryota Ikee, Hidekazu Moriya Takayasu Ohtake, and Shuzo Kobayashi

Department of Nephrology and Kidney and Dialysis Center, Shonan Kamakura General Hospital, Kanagawa, Japan

Key words: peripheral arterial occlusive disease, hemodialysis patients, ankle brachial pressure index, skin perfusion pressure

Peripheral arterial occlusive disease (PAOD) has impacts on mortality and quality of life of hemodialysis (HD) patients. Although ankle-brachial pressure index (ABPI) is widely used to detect PAOD as screening measurement, it yields false negative results due to calcified lesions of vascular walls. Multidetector-row computed tomography (MDCT) was performed in 36 HD patients. Then, we compared these two non-invasive methods: ABPI or skin perfusion pressure (SPP) and MDCT by calculating the sensitivity and specificity to detect PAOD. The sensitivity of ABPI was only 29.9%, while SPP was more accurate with the sensitivity of 84.9% and the specificity of 76.9%. Our findings suggest that SPP is a useful tool to detect PAOD even in HD patients. (J Jpn Coll Angiol, 2006, **46**: 829–835)